

Chapitre 8 : MITOCHONDRIE ET PRODUCTION D'ENERGIE

Plan du cours

1. Structure
2. Fonctions
3. Les mitochondries et le vieillissement
4. Les pathologies

Objectifs du cours

- Connaître leur extraordinaire capacité d'adaptation
- Etudier la production d'énergie et son intérêt pour la cellule
- Evaluer l'importance du génome mitochondrial
- Appréhender les nombreuses pathologies

INTRODUCTION

Les mitochondries sont des « transformateurs d'énergie » dont le nombre par cellule révèle les besoins énergétiques liés à l'activité. On en compte 3000 à 5000 dans un ovocyte et 1000 à 1500 dans un hépatocyte. Ces organites transforment l'énergie de liaison des substrats organiques en énergie libre sous forme d'électrons. Cette énergie libre est ensuite utilisée pour la synthèse d'ATP. L'ensemble des mitochondries d'une cellule forme le **chondriome** et représente 15 à 20% du volume cellulaire. Le chondriome est un ensemble dynamique capable de se déformer, de se déplacer, de se diviser ou de fusionner.

Les mitochondries sont associées aux réserves énergétiques de glycogène et de lipides. Leur localisation dans le cytoplasme est liée à l'activité cellulaire. Elles sont en effet proches des lieux de consommation d'ATP comme les flagelles des spermatozoïdes, les myofilaments des cellules musculaires ou le réticulum dans les cellules à forte activité de synthèse protéique ou lipidique. Elles sont également en liaison avec le cytosquelette-notamment les microtubules-ce qui explique leur grand pouvoir de déplacement. Leur demi-vie est de 6 à 10 jours. Elles sont détruites par autophagie et renouvelées par fission binaire en une minute. Leurs constituants sont, eux, renouvelés en permanence.

1. Structure

La mitochondrie est décrite comme un cylindre rigide et allongé, de 0,5 à 1 µm de diamètre. Elle est délimitée par deux membranes hautement spécialisées qui jouent un rôle crucial dans ses activités. Toutes deux définissent deux compartiments mitochondriaux séparés : **l'espace matriciel interne** et **l'espace intermembranaire** plus étroit. Chaque compartiment mitochondrial contient un ensemble unique de protéines.

La membrane externe a une composition voisine de celle de la membrane plasmique et est très perméable aux ions et petites molécules, grâce à des protéines-canaux de *porine*. De telles molécules peuvent pénétrer dans l'espace intermembranaire, mais la plupart d'entre elles ne peuvent franchir la membrane interne imperméable. La membrane externe possède également des récepteurs à certaines protéines cytosoliques. Ainsi, alors que l'espace intermembranaire

est chimiquement équivalent au cytosol vis-à-vis des petites molécules qu'il contient, l'espace matriciel contient un ensemble très sélectionné de petites molécules.

La membrane interne présente de nombreux replis ou crêtes mitochondriales, qui augmentent considérablement sa surface et dont les formes sont diverses selon l'activité cellulaire (les crêtes forment des tubules dans les cellules sécrétrices des hormones stéroïdiennes). Elle contient des lipides particuliers, les **cardiolipines**, qui représentent 20% de la totalité des lipides membranaires et sont responsables de l'imperméabilité aux ions, notamment aux protons. Elle est particulièrement riche en protéines intégrées dont les rôles sont divers :

- Les perméases assurent le transfert de molécules. Ce sont des **antiports ADP/ATP** et des symports métabolites/H⁺ tels que le **symport pyruvate/H⁺ et acide gras/H⁺**.
- Les transporteurs d'électrons et de protons permettent la réalisation de la chaîne respiratoire
- Les complexes protéiques ATPasiques, associés à un canal à protons, également appelées **ATP synthases**, forment les sphères pédonculées et sont le siège de flux passifs d'ions H⁺ et de la synthèse d'ATP.

La membrane interne est librement perméable aux petites molécules non chargées (O₂, CO₂, H₂O). Elle est, en revanche, imperméable aux ions et composés hydrophiles, d'où la création de gradients ioniques.

Les deux membranes entrent en contact au niveau de pores de translocation permettant l'entrée, à l'aide de translocases, de protéines synthétisées dans le cytoplasme et destinées au fonctionnement mitochondrial. La matrice est riche en enzymes qui catalysent la β -oxydation des acides gras, la décarboxylation du pyruvate issu de la glycolyse et les réactions du cycle de Krebs productrices de transporteurs de protons et d'électrons ainsi que de GTP.

La mitochondrie contient des molécules circulaires d'ADN mitochondrial non associées à des histones (5 à 10 copies par mitochondrie), des ribosomes (mitoribosomes) souvent liés à la membrane interne, des ARN de transfert et de l'ARN messager. Elle stocke également des ions calcium et magnésium.

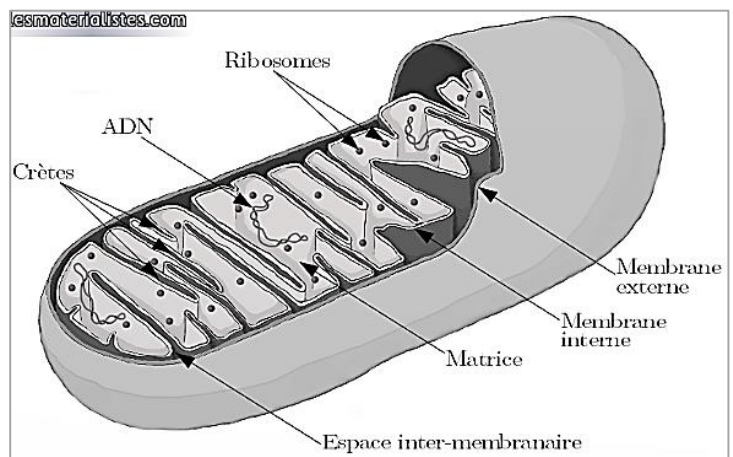


Fig.1 : Ultrastructure de la mitochondrie.

2. Fonctions

2.1. La respiration cellulaire

Elle correspond à l'oxydation totale de composés organiques riches en énergie potentielle. Ces composés sont :

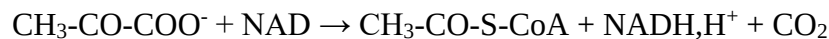
- Le pyruvate issu de l'oxydation partielle du glucose au cours de la glycolyse ou de la désamination de certains acides aminés ;

- Les acides gras ;
- Les acides aminés dont le glutamate qui est issu de la désamination d'autres acides aminés.

L'oxygène que nous inspirons lors du phénomène macroscopique de la respiration pulmonaire n'a pour autre but que de permettre les réactions biochimiques de la respiration cellulaire, c'est-à-dire l'oxydation totale de molécules organiques afin de récupérer l'énergie de liaison de ces molécules. Le gaz carbonique que nous expirons n'est qu'un produit de réaction de ces oxydations cellulaires successives.

2.1.1. L'obtention de l'acétyl coenzyme A

La décarboxylation du pyruvate est catalysée par un complexe multi-enzymatique, la pyruvate déshydrogénase. Elle permet l'obtention de l'acétyl coenzyme A (CoA) en cinq réactions et utilise des coenzymes tels que CoA et NAD^+ . Le bilan global est :



La β -oxydation correspond à des hydrolyses successives des chaînes carbonées des acides gras, générant à chaque réaction des groupements acétate $\text{CH}_3\text{-COO}^-$ qui sont transformés en acétyl-CoA.

La dégradation des acides aminés cétoniques produit directement de l'acétyl-CoA ou de l'acéto-acétate qui est ensuite converti en acétyl-CoA.

2.1.2. Le cycle de Krebs

Il consiste en une succession de huit réactions qui ne se déroulent qu'en conditions de métabolisme aérobie. Le cycle permet à la fois l'oxydation de nombreux substrats et la production de précurseurs nécessaires à des biosynthèses. Il est **amphibiotique**.

- La voie catabolique

Il s'agit d'une suite de décarboxylations et de déshydrogénations. L'énergie libre issue des réactions du cycle sous forme d'électrons est transmise à des transporteurs oxydés (coenzymes) qui sont la nicotinamide adénine dinucléotide ou NAD^+ et la flavine adénine dinucléotide ou FAD qui se trouvent alors réduits sous forme de NADH, H^+ et FADH_2 . Le bilan énergétique d'un cycle est de 3 NADH, H^+ , 1 FADH_2 et 1 GTP. Les transporteurs réduits vont ensuite livrer leurs électrons à la membrane interne mitochondriale. Ils sont ainsi réoxydés et peuvent participer à un nouveau cycle de transfert.

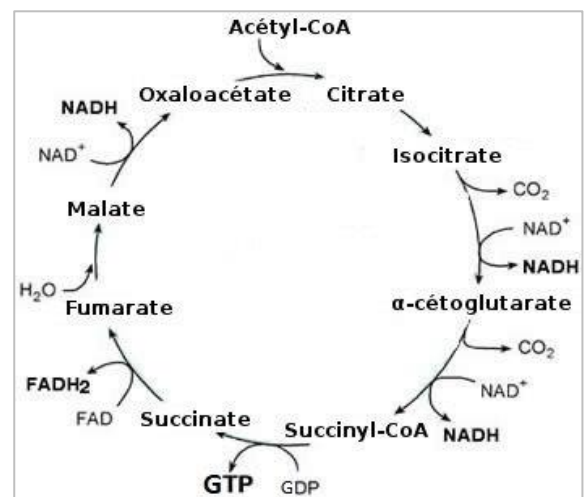


Fig.2 : Cycle de Krebs.

- La voie anabolique

La gluconéogenèse est cytosolique mais nécessite un intermédiaire du cycle de Krebs, le malate. La synthèse des acides gras et du cholestérol utilise l'acétyl-CoA comme précurseur. Ce coenzyme doit donc être régulièrement régénéré par le fonctionnement du cycle.

Remarque : L'acétyl-CoA ne peut être exporté des mitochondries. C'est donc le citrate qui est expulsé puis ensuite converti en acétyl-CoA dans le cytosol.

2.1.3. La chaîne respiratoire et la phosphorylation oxydative

La membrane interne est le siège d'un transfert de protons de la matrice vers l'espace intermembranaire ainsi que d'un transfert d'électrons de transporteur en transporteur jusqu'au dioxygène qui est alors réduit en eau.

- Les transporteurs membranaires

Les transporteurs membranaires sont de gros complexes protéiques intégrés, entre lesquels de petites molécules mobiles assurent le relais. Ils possèdent un groupement prosthétique capable de céder ou de gagner des électrons. Ces transporteurs sont l'ubiquinone, les cytochromes, des centres fer/soufre et des centres cuivre. On les classe en quatre catégories.

- Complexe I : la NADH/ubiquinone déshydrogénase qui oxyde le NADH₂ et prend en charge les électrons issus de cette oxydation :



- Complexe II : la succinate-ubiquinone déshydrogénase qui oxyde le FADH₂
- Complexe III ; l'ubiquinol/cytochrome c réductase dont le relais est assuré par la cytochrome c. Ce complexe est inhibé par l'**antimycine** (antibiotique)
- Complexe IV : la cytochrome c oxydase qui réduit le dioxygène, accepteur final d'électrons, et produit de l'eau. Le complexe IV est inhibé par le **cyanure**.

Tous ces complexes assurent un transfert net de protons de la matrice vers l'espace intermembranaire (10 protons transportés par NADH, H⁺ oxydé et 6 protons par FADH₂) car le flux spontané d'électrons est exergonique. Le résultat est la création d'un **gradient électrochimique** qui constitue une source d'énergie potentielle. Ainsi, la chaîne respiratoire agit comme un convertisseur d'énergie chimique en énergie électrochimique ou force motrice (force motrice de protons).

Le gradient de protons est utilisé pour le fonctionnement des symports pyruvate/H⁺ et acides gras/H⁺ permettant l'importation de métabolites, et pour les transports de groupements phosphate par l'antiport H₂PO₄/OH⁻. Les symports sont activés par la différence de pH entre les deux milieux ; l'antiport ATP/ADP l'est par le gradient électrique.

- La phosphorylation oxydative

Le gradient de protons est utilisé pour la synthèse d'ATP réalisée par les sphères pédonculées. Ces sphères sont des complexes protéiques enzymatiques appelés ATPase à protons ou ATP synthase et couplent un flux transmembranaire de protons à la phosphorylation de l'ADP.

Ces complexes enzymatiques sont organisés en deux domaines, un domaine membranaire constituant le canal à protons et un domaine extrinsèque du côté matriciel à rôle enzymatique. Le gradient de protons créé par les complexes membranaires de I à IV diffuse passivement à travers les canaux des sphères pédonculées. L'énergie issue de ce flux provoque un réarrangement moléculaire du complexe ATPasique qui est activé et catalyse la synthèse d'ATP à partir d'ADP et de phosphate inorganique. L'ATP synthase transforme l'énergie électrochimique (force protonique) en énergie mécanique (réarrangement spatial par rotation) puis en énergie chimique sous forme d'ATP.

Le **bilan énergétique** est de 2,5 ATP par molécule de NADH, H^+ oxydé et de 1,5 ATP par molécule de FADH_2 . L'antiport ATP/ADP permet ensuite l'expulsion de l'ATP dans le cytosol.

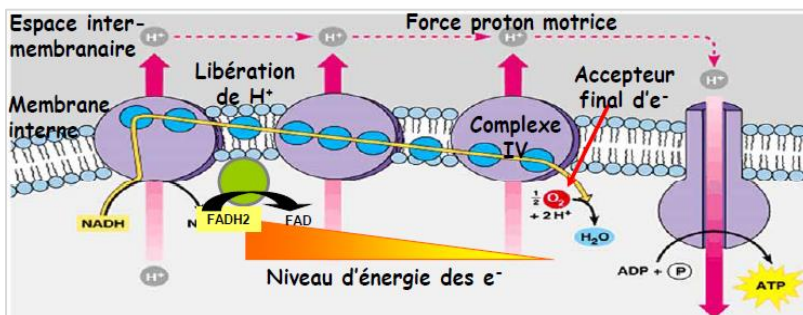


Fig.3 : Fonctionnement de la chaîne respiratoire.

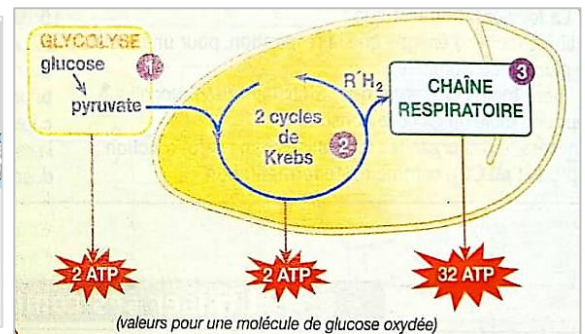


Fig.4 : Bilan de la respiration

NB : La phosphorylation oxydative et la chaîne respiratoire seront étudiées en détails aux cours de Biochimie.

2.2. Fonction de synthèse

- Synthèse des hormones stéroïdiennes

Dans les cellules gonadiques et placentaires, les mitochondries participent avec le REL à la biosynthèse des hormones stéroïdiennes à partir du cholestérol. La première étape se déroule dans les mitochondries : le cholestérol est converti en prégénolone. La prégénolone est ensuite transformée par le REL en hormones sexuelles (androgènes, œstrogènes et progestagènes).

- Synthèse de protéines à partir de l'expression du génome mitochondrial

L'ADN mitochondrial représente 1% de l'ADN cellulaire. Les molécules ne sont pas liées à des histones, toutes les séquences sont codantes et il n'y a pas d'introns. L'ADNmt contient 37 gènes codant 2 ARN ribosomiaux, 22 ARN de transfert et 13 protéines de la membrane interne. Il est dépourvu de mécanismes de réparation, ce qui génère un taux relativement élevé de mutations et des pathologies associées au dysfonctionnement de la membrane interne.

2.3. Le stockage du calcium

Les mitochondries sont avec le REL, le principal réservoir du calcium, elles sont en effet capables de capturer le calcium, de le stocker dans la matrice, ensuite de le libérer dans le cytosol à partir des canaux ioniques de la membrane interne et des échangeurs Na/ca.

2.4. Thermogenèse et thermorégulation

Comme pour toutes les réactions biochimiques, le rendement énergétique des réactions d'oxydo-réduction n'est pas de 100%, et une déperdition se réalise sous forme d'énergie calorifique. Ainsi, la température corporelle reste constante tant que la production et la déperdition de chaleur sont équilibrées. Dans un organisme au repos, la plus grande partie de la chaleur provient des cellules actives métaboliquement, telles que les cellules hépatiques, cardiaques, endocriniennes et les neurones. Ces cellules assurent les dépenses incompressibles indispensables à la survie.

Au cours d'une activité physique, les muscles peuvent produire une quantité de chaleur 30 à 40 fois supérieure à ce que fournit le reste de l'organisme (au repos, ils ne fournissent que 20 à 30% de la totalité).

Même lorsque les variations environnementales sont extrêmes, la température d'un individu en bonne santé ne varie que de 1 à 1,2 °C.

3. Les mitochondries et le vieillissement

Le vieillissement est caractérisé par un amenuisement des fonctions physiologiques consécutif à la perte de fonctions cellulaires due à un processus d'oxydation. Les molécules réagissant avec l'oxygène (espèces réactives de l'oxygène ou ROS) sont notamment les **radicaux libres** qui présentent des électrons célibataires. Ces électrons rendent la molécule instable car elle a alors tendance à les céder ou à en capter d'autres. Parmi les radicaux libres, on peut noter le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , le radical hydroxyle OH ou le monoxyde d'azote NO.

La chaîne respiratoire est une source importante de ROS car 2 à 4% du dioxygène est incomplètement réduit. Les mitochondries sont ainsi susceptibles d'être endommagées par le **stress oxydatif**.

Les conséquences cellulaires de ce stress oxydatif concernent les macromolécules :

- Les lipides membranaires contenant des acides gras polyinsaturés sont peroxydés et se rigidifient ;
- Les protéines des complexes respiratoires de la membrane interne sont inhibées, ce qui se traduit par une diminution de la production énergétique ;
- L'ADN mitochondrial, dépourvu d'histones et d'introns, est très sensible au stress oxydatif. Les capacités de réparation étant inexistantes, les mutations provoquent des dysfonctionnements. La synthèse des complexes protéiques membranaires est perturbée, et par conséquent la phosphorylation oxydative, ce qui entraîne une production accrue de ROS.

NB : Toutes ces perturbations mitochondriales qui se produisent avec l'âge sont particulièrement importantes au niveau du cerveau, du cœur, du foie et des lymphocytes.

4. Les pathologies

Les pathologies correspondent à des mutations du génomes mitochondriale et sont transmises de la mère à l'enfant. En effet, lors de la fécondation, le gamète mâle ne fournit que son matériel

chromosomique et une toute petite partie du cytoplasme et les organites de la cellule œuf proviennent de l'ovocyte.

Les mutations perturbent en général peu l'activité des mitochondries, mais leur accumulation au cours des divisions successives somatiques réduit lentement la production d'énergie. Les maladies sont donc souvent longues à se déclarer.

La diminution de la production d'énergie n'est pas la seule conséquence. Il peut aussi y avoir production accrue de radicaux libres qui détériorent les protéines de la chaîne respiratoire et l'ADN mitochondrial.



Maladie de Leber

Elle apparaît au début de l'âge adulte et se caractérise par la détérioration de la région centrale du nerf optique. Elle est la conséquence de trois mutations de l'ADNmt qui entraîne une perturbation de la chaîne respiratoire.

Maladie de Parkinson

C'est une maladie génétique à mode de transmission autosomal dominant mais qui est également liée à un défaut de l'ADNmt. Les signes cliniques sont une bradykinésie, une rigidité et des tremblements résultant de la dégénérescence de neurones du locus niger du tronc cérébral sécréteurs de dopamine. Le taux d'antioxydants mitochondrial est fortement diminué et la chaîne respiratoire est inhibée. La synthèse d'ATP est perturbée et les neurones dégénèrent.

Maladie d'Alzheimer

Une mutation d'un nucléotide à adénine par un nucléotide à guanine a été mise en évidence dans le gène mitochondrial codant l'ARN de transfert de la glutamine, de même qu'une perte d'activité de certains cytochromes de la chaîne respiratoire associée à l'attaque par des radicaux libres de l'ADN mitochondrial. La dégénérescence de neurones sécréteurs d'Acétylcholine de la base du cerveau et de l'hippocampe conduit à des déficits cognitifs, la perte de mémoire, la désorientation et la perte du langage dans les derniers stades de la maladie.