

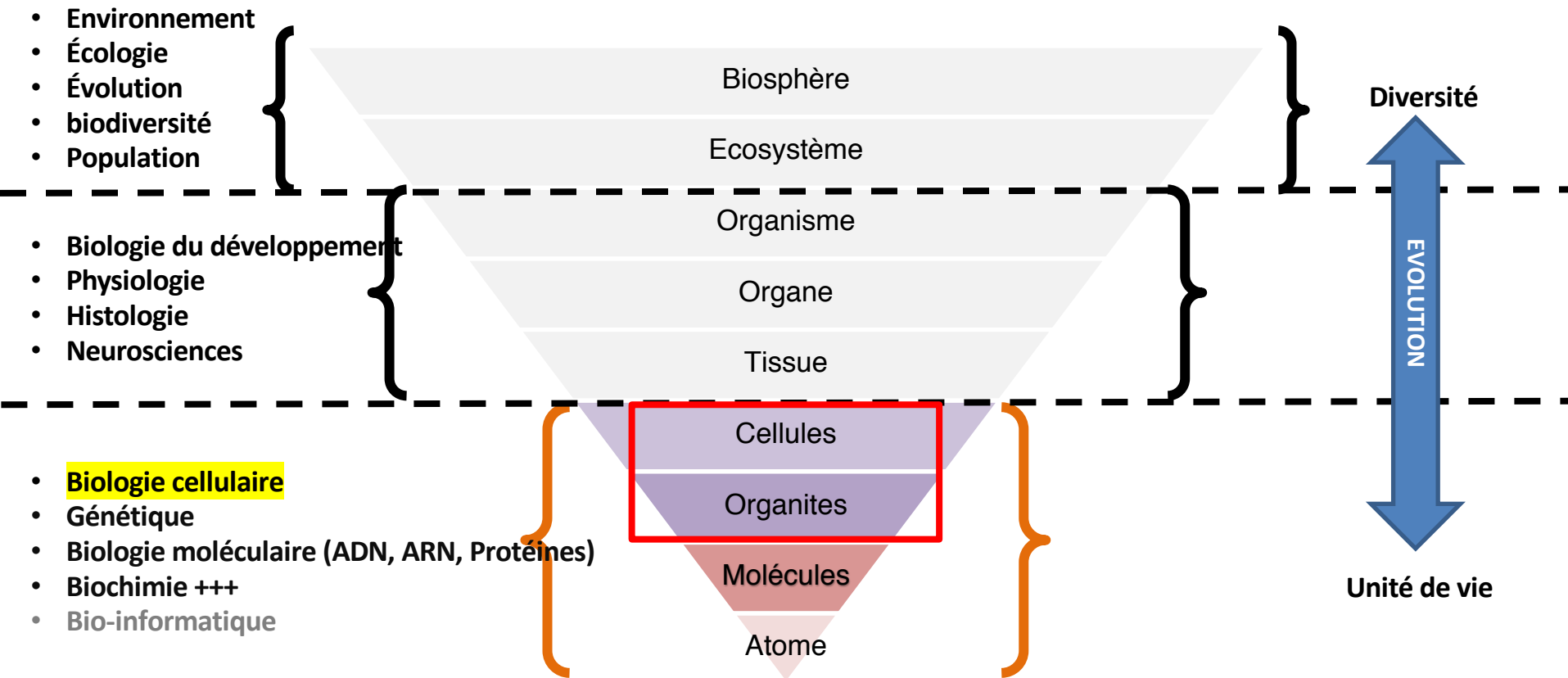
# La cellule: Unité de Vie!

*« Avec la cellule, la biologie a trouvé son atome »*

François Jacob

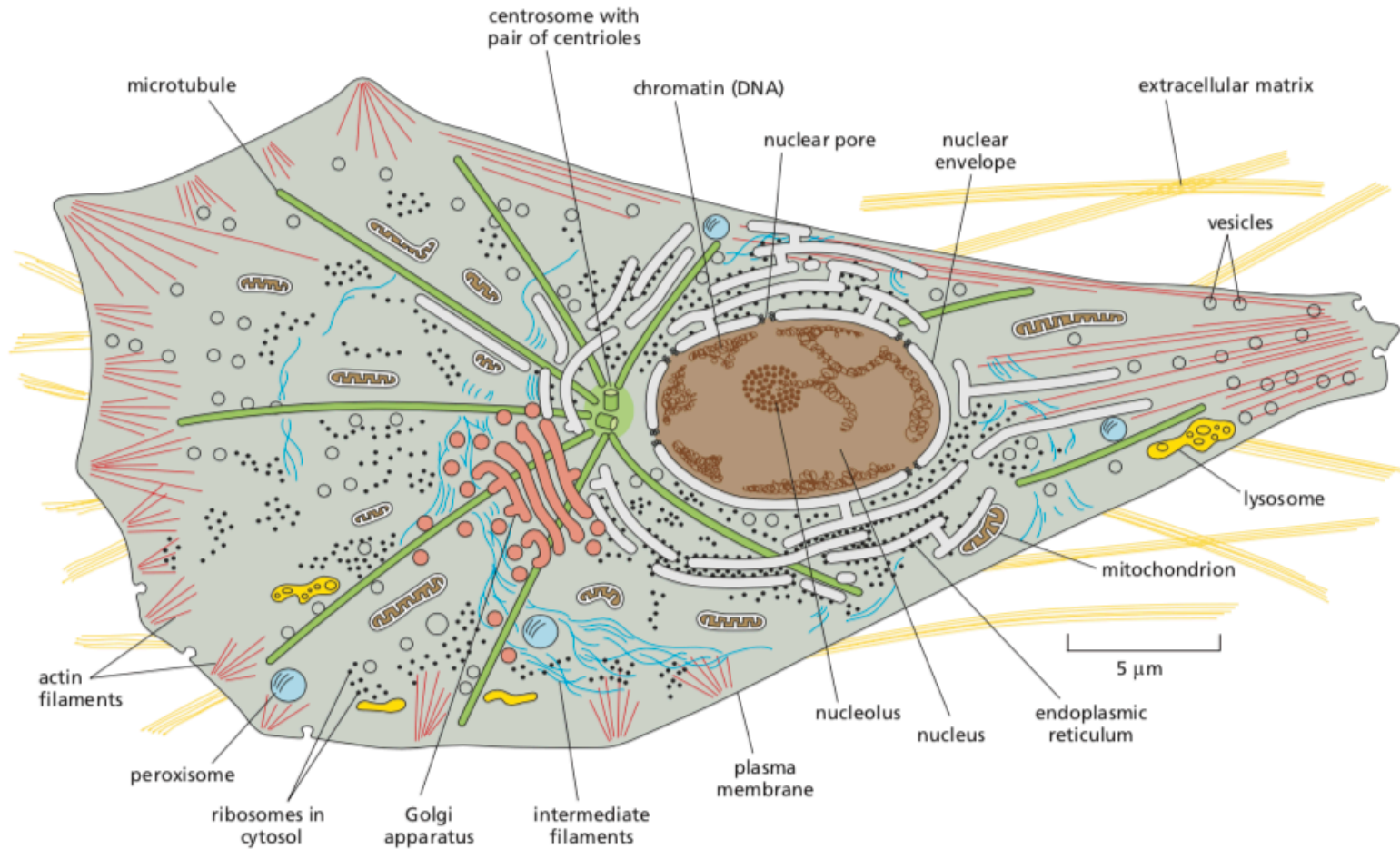
1. Se reproduire
2. S'adapter à son environnement
3. Utiliser de l'énergie

# Niveaux d'organisation du vivant



« ce qui est vrai pour le colibacille est vrai pour l'éléphant »  
Jacques Mono- 1972

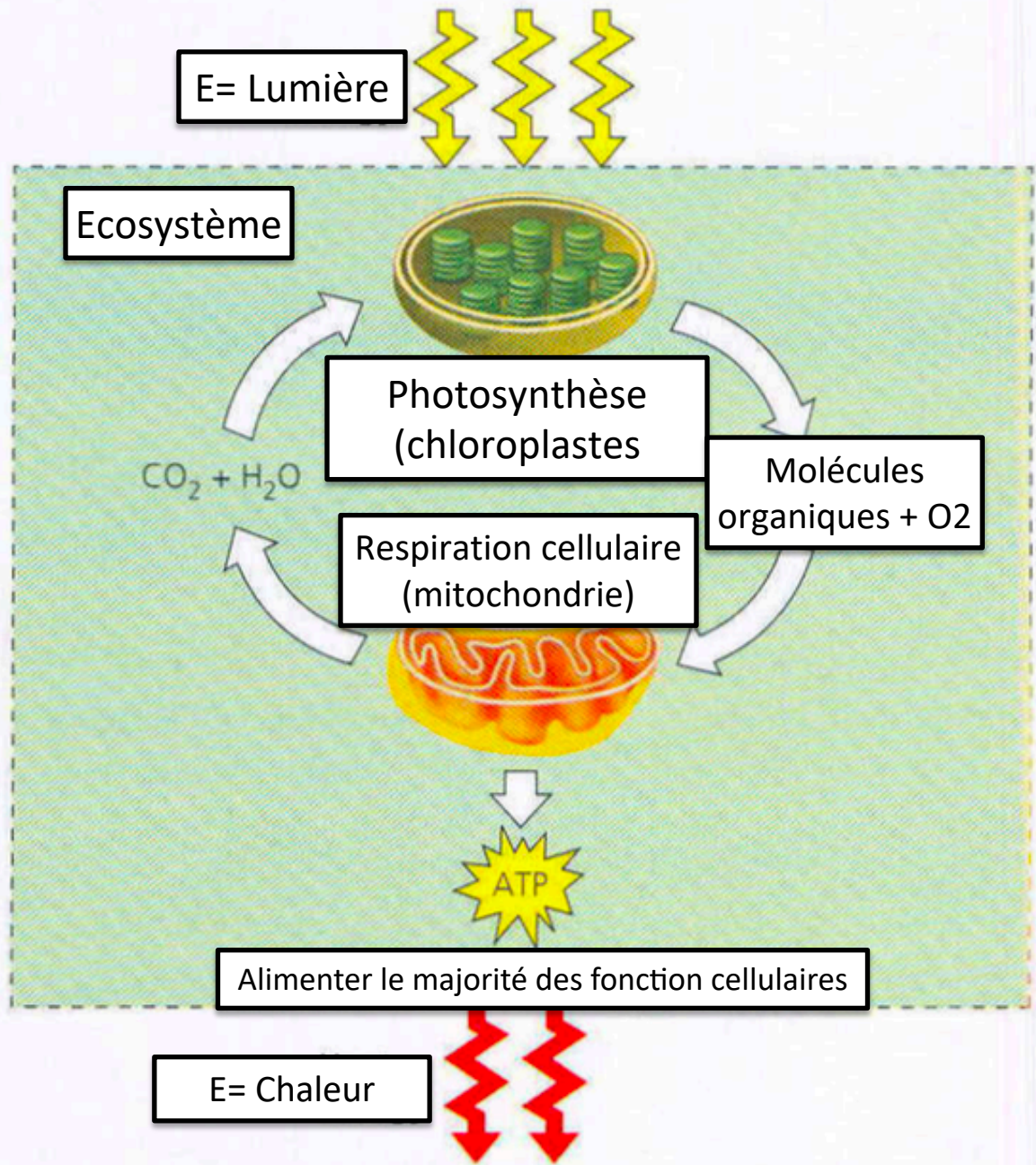
# La cellule: Unité de Vie!



# La mitochondrie



**MITOCHONDRIA**  
THE CELL'S POWER HOUSE





Dans les années 40, le dinitrophénol (DNP) utilisé à faibles doses a été prescrit pour aider des patients à perdre du poids. Ce médicament a été retiré après le décès de quelques patients.

DNP est un agent découplant (dissocier les réaction de synthèse de l'ATP de la chaîne de transport d'électrons) en rendant la bicouche lipidique de la membrane mitochondriale interne perméable au  $H^+$ .

Expliquez comment cela provoque une perte de poids.

# OBJECTIFS

- 1) Connaître la **structure** et la **composition** de la mitochondrie
- 2) Comprendre la **biogenèse** des mitochondries
- 3) Savoir **le rôle physiologique** des mitochondries dans les cellules eucaryotes
- 4) Connaître quelques exemples de **maladies mitochondriales**

# PLAN

I. Introduction

II. Structure

III. Biogenèse

IV. Fonctions

V. Maladies mitochondriales

VI. Conclusions



# I- Introduction

- Du grec "mitos" = filament et "khondros" = grain
- Organite cytoplasmique à double membrane
- Origine: Bactéries? (théorie de l'endosymbiose)
- Semi-autonome
- Catabolisme oxydatif en conditions aérobies (respiration cellulaire)
- Production de l'énergie
- Mort cellulaire et vieillissement
- Pathologies mitochondriales

# Plan

I. Introduction

II. Structure

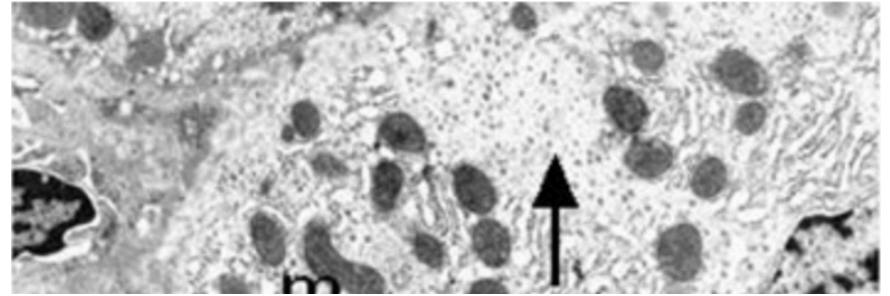
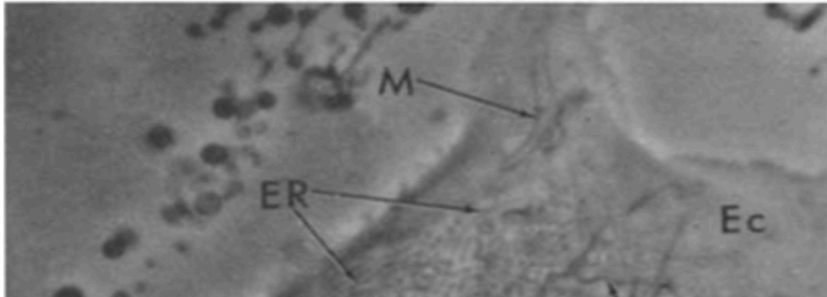
III. Biogenèse

IV. Fonctions

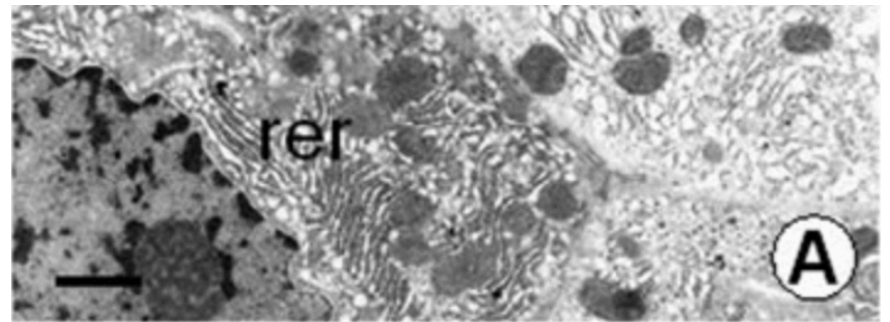
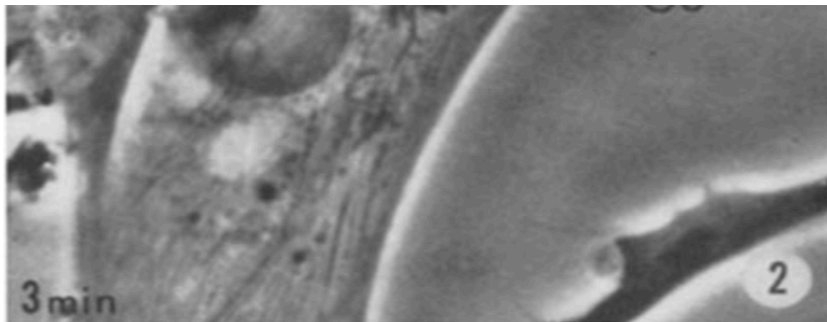
V. Maladies mitochondriales

VI. Conclusions

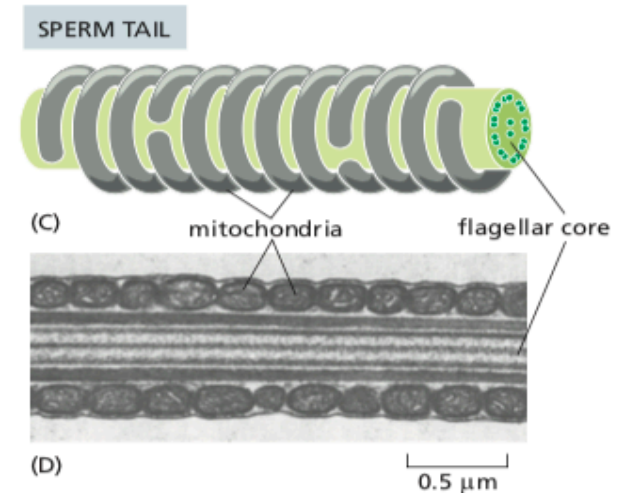
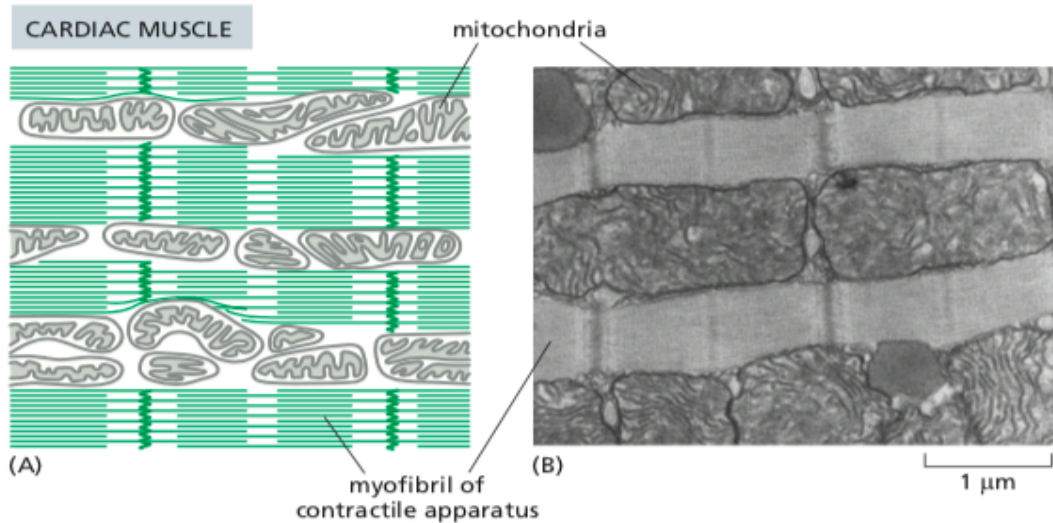
- 0.5-1  $\mu\text{m}$
- 1000-3000 mitochondries selon le type cellulaire



Quel type de cellule humaine contient plus de mitochondries ?



- Toutes les cellules eucaryotes sauf les GR
- Cytoplasme
- Zones de haute consommation d'énergie



Deuxième système membranaires de la cellule

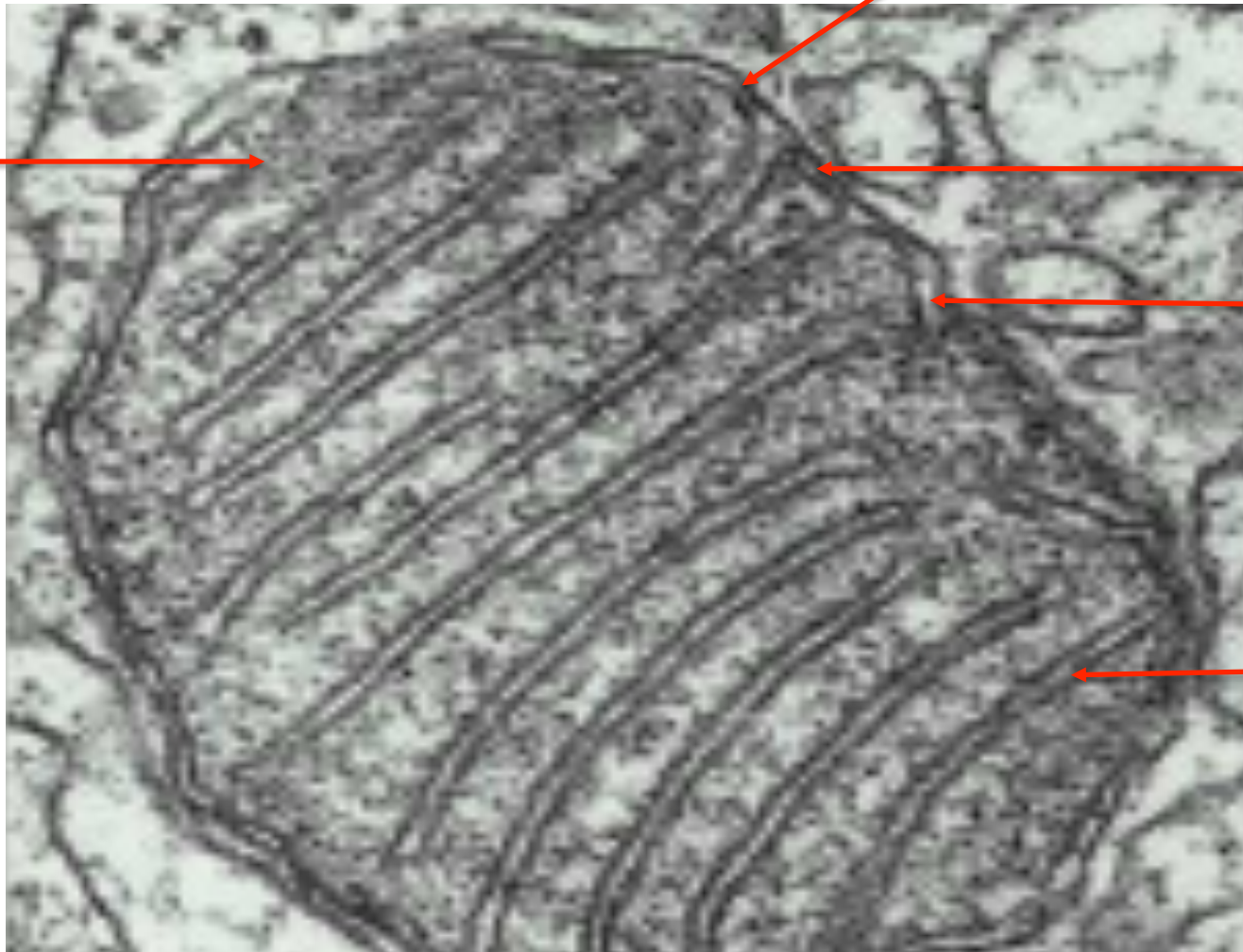
Membrane  
externe

Matrice

Membrane  
interne

EIM

Crête



# 1- Membrane externe

- Bicouche lipidique
- 50 à 60 % de protéines
- 50 à 40 % de lipides
- Porines : pores de 2 à 3 nm de diamètre
- Les porines  $\approx$  de protéines de la membrane de certaines bactéries.
- **Perméable** aux ions et aux petites molécules hydrosolubles < 10 KDa
- **Passage passif**

## 2- Membrane interne

- Bicouche lipidique
- 80 % des protéines
- 20 % des lipides (Cardiolipine)
- Les crêtes mitochondriales (X3)
- Riche en transporteurs et complexes protéiques enzymatique
- Faible fluidité: **passage actif**

Membrane externe	Membrane interne
Bicouche lipidique + protéines	Bicouche lipidique + protéines
50 à 40 % de lipides	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 % des lipides</li> <li>• -cardiolipine-</li> </ul>
50 à 60 % de protéines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 % des protéines</li> </ul>
Porines	Transporteurs et complexes enzymatiques
Perméable	Imperméable
Passage passif	Passage actif



### 3- Espace intermembranaire

- Contient des protons  $H^+$
- Des molécules de cytochrome c
- Des molécules inférieure à 10 KDa

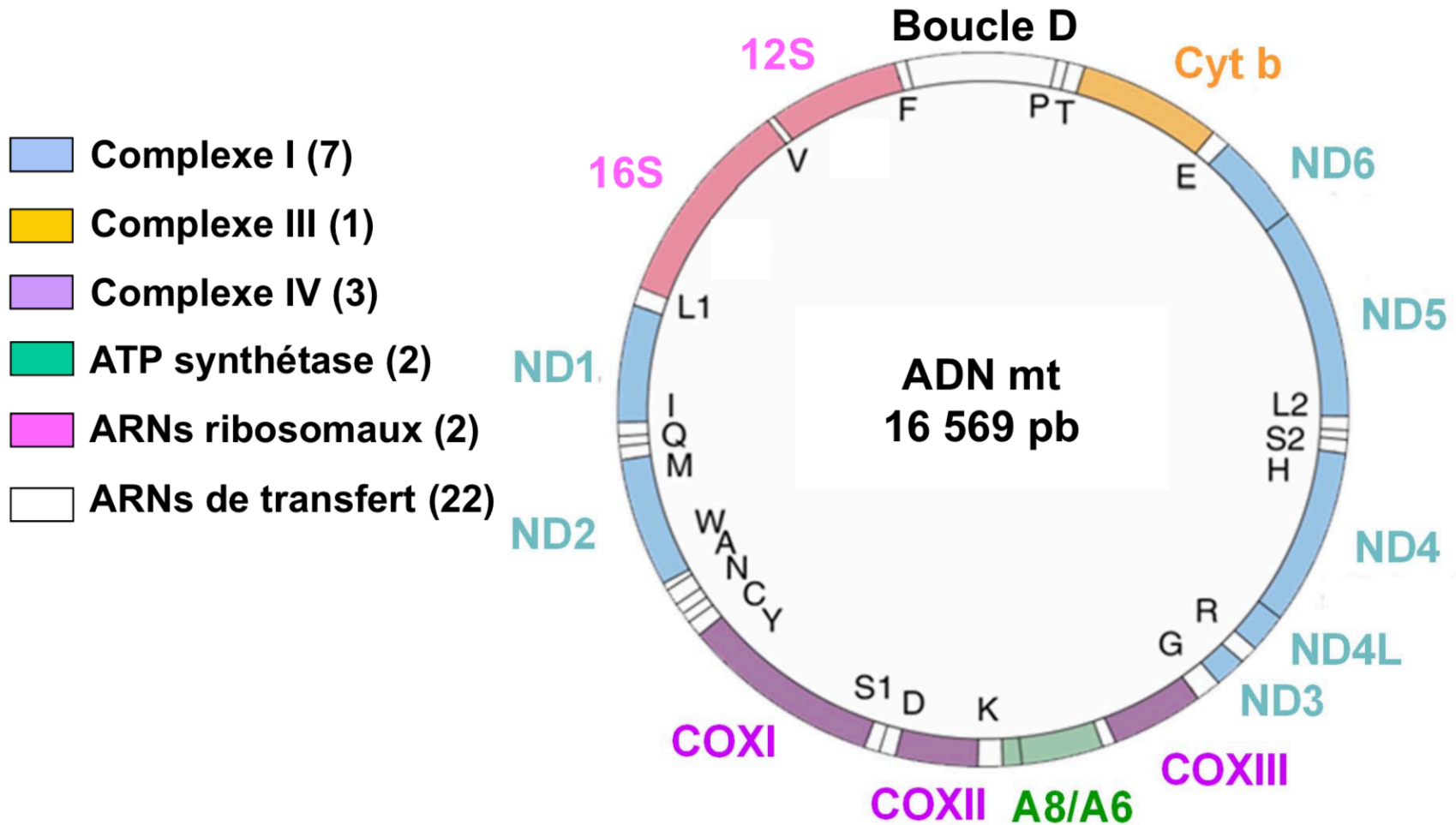
## 4- Matrice mitochondriale

- ADN circulaire
- Mito-ribosomes qui ressemblent aux ribosomes bactériens
- ARN de transfert
- Nombreux systèmes enzymatiques
  - les enzymes établissant une oxydation du pyruvate
  - les enzymes oxydant des acides gras
  - les enzymes appartenant au cycle citrique

# 5- ADN mitochondrial

- ADNmt : Circulaire, bicaténaire
- 16 569 pb
- 5 à 10 copies par mitochondrie
- Pas d'introns
- 1% de l'ADN cellulaire total
- Système de réparation présent mais incomplet
- Possède un code génétique différent
- Contribution inférieure quantitativement à l'ADN nucléaires **mais indispensable**

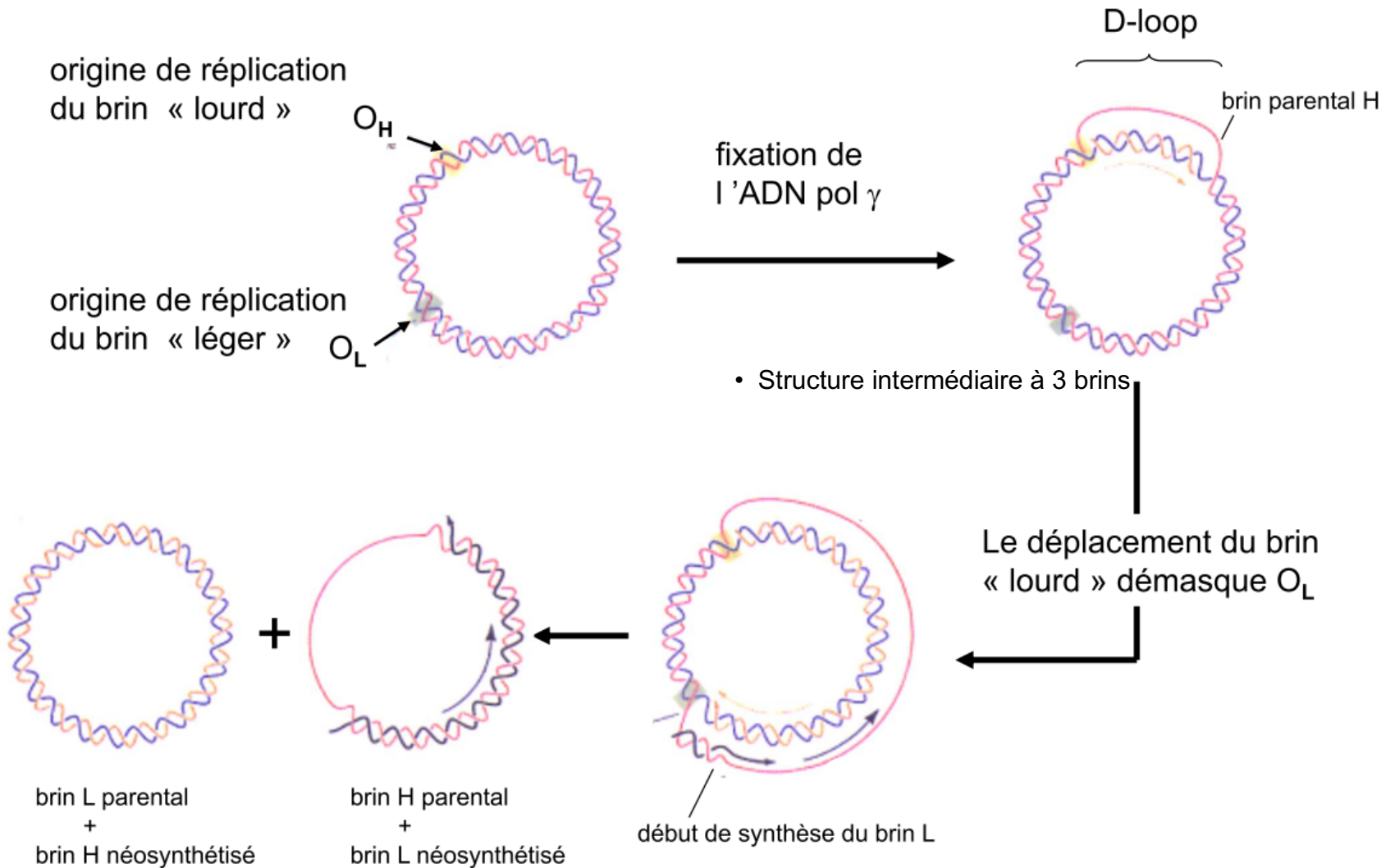
# 5- ADN mitochondrial



# 5- ADNmt: Réplication

- L'ADNmt se réplique pendant l'interphase indépendamment de l'ADN nucléaire
- n'est pas limitée à la phase S du cycle cellulaire
- 2 origines de réplication
- Une ADN polymérase  $\Omega$
- D- loop
- Contrôlée par des gènes nucléaires.

# 5- ADNmt: Réplication



# 5- ADN mitochondrial

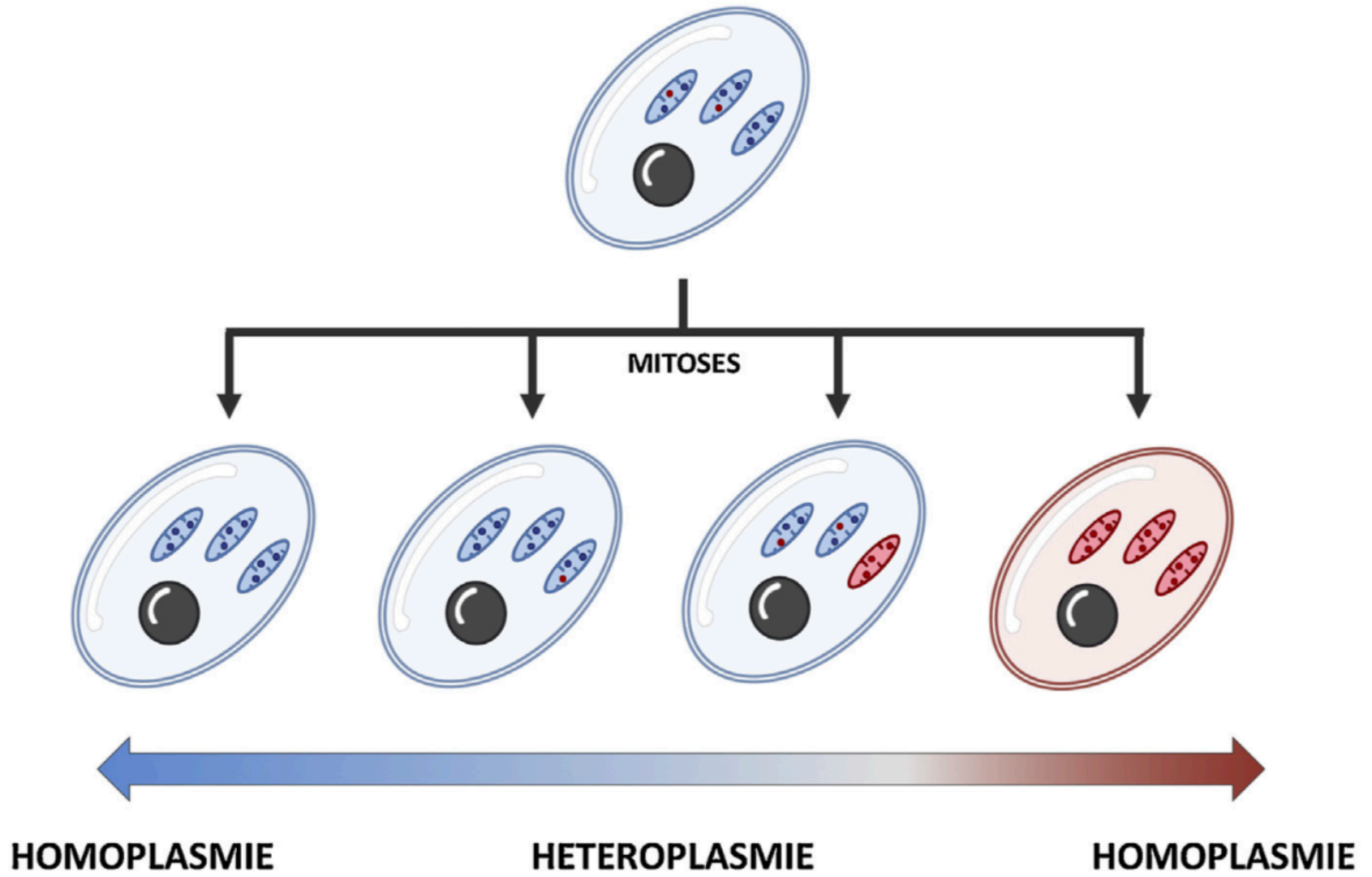
- Transmission de l'ADNmt est maternelle

- **Homoplasmie:**

population mitochondriale transmise possède le même ADN: une cellule-fille peut avoir uniquement des mitochondries avec la mutation ou uniquement sans la mutation

- **Hétéroplasmie:**

la répartition est un mélange aléatoire des deux populations: une cellule-fille peut avoir un mélange de mitochondries avec mutation et sans mutation

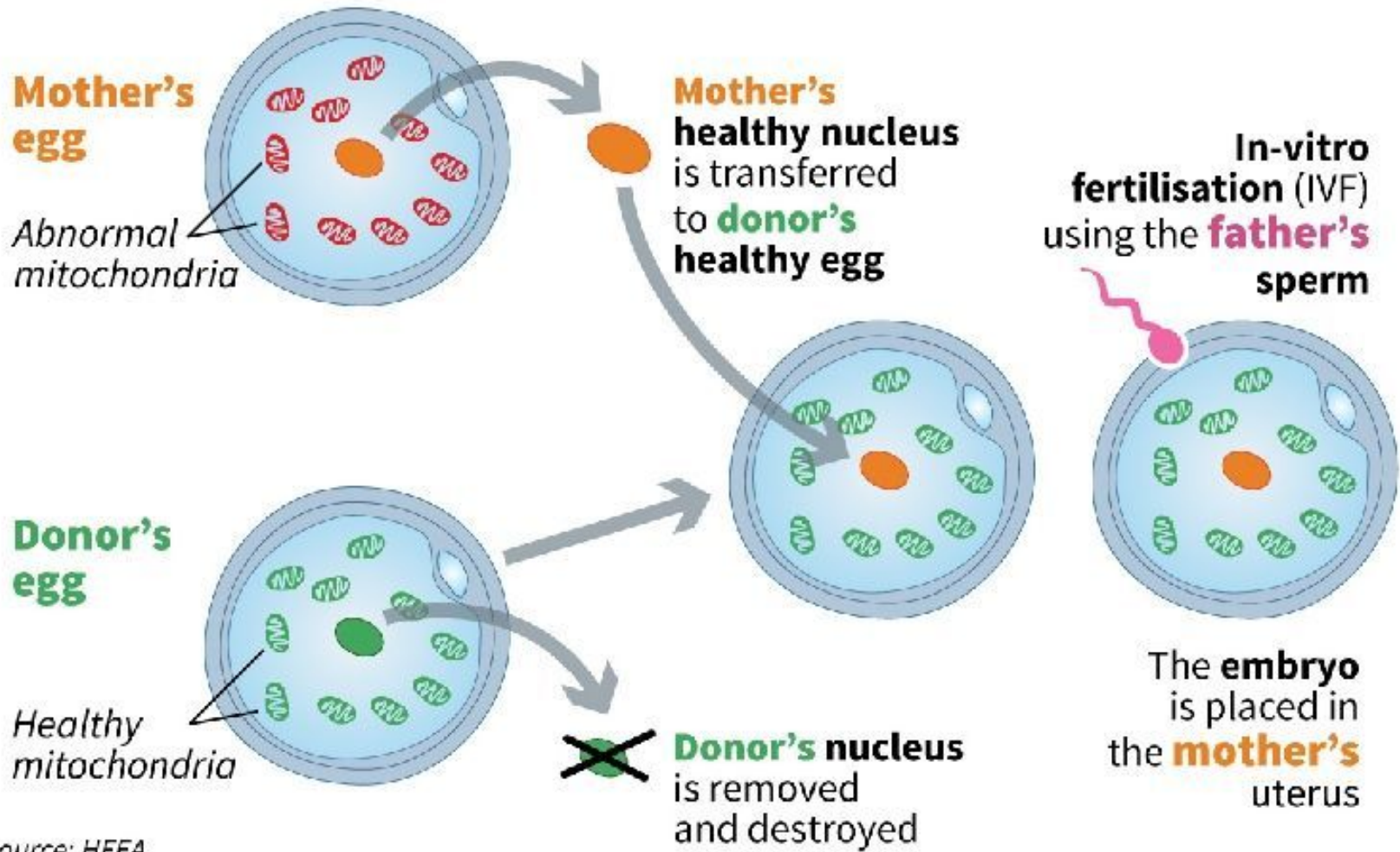




# 5- ADN mitochondrial

- Les mutations dans le génome mitochondrial sont transmises par la mère (1/8000)
- Les manifestations cliniques dépendent du nombre de mitochondries présentant la mutation
- Notion **d'effet seuil** dans la pathologie mitochondriale

# FIV à 3 personnes



# Plan

I. Introduction

II. Structure

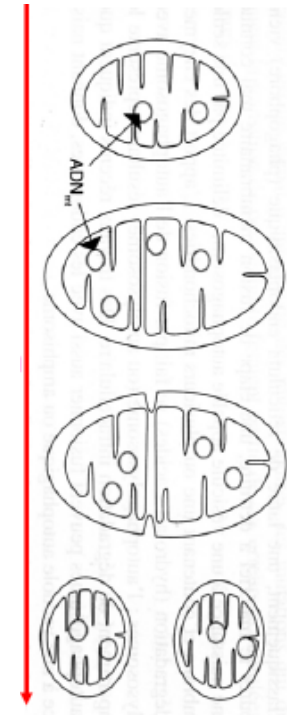
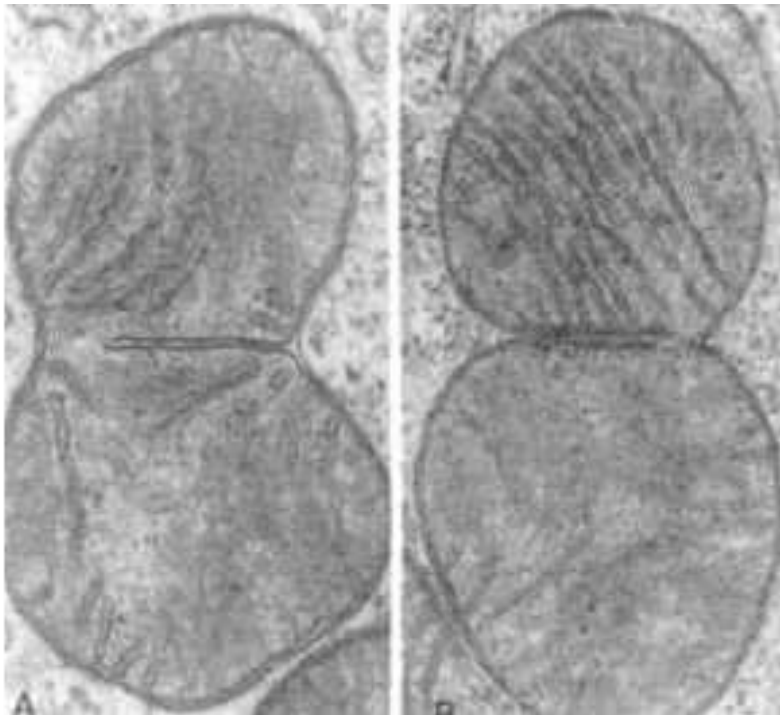
III. Biogenèse

IV. Fonctions

V. Maladies mitochondriales

VI. Conclusions

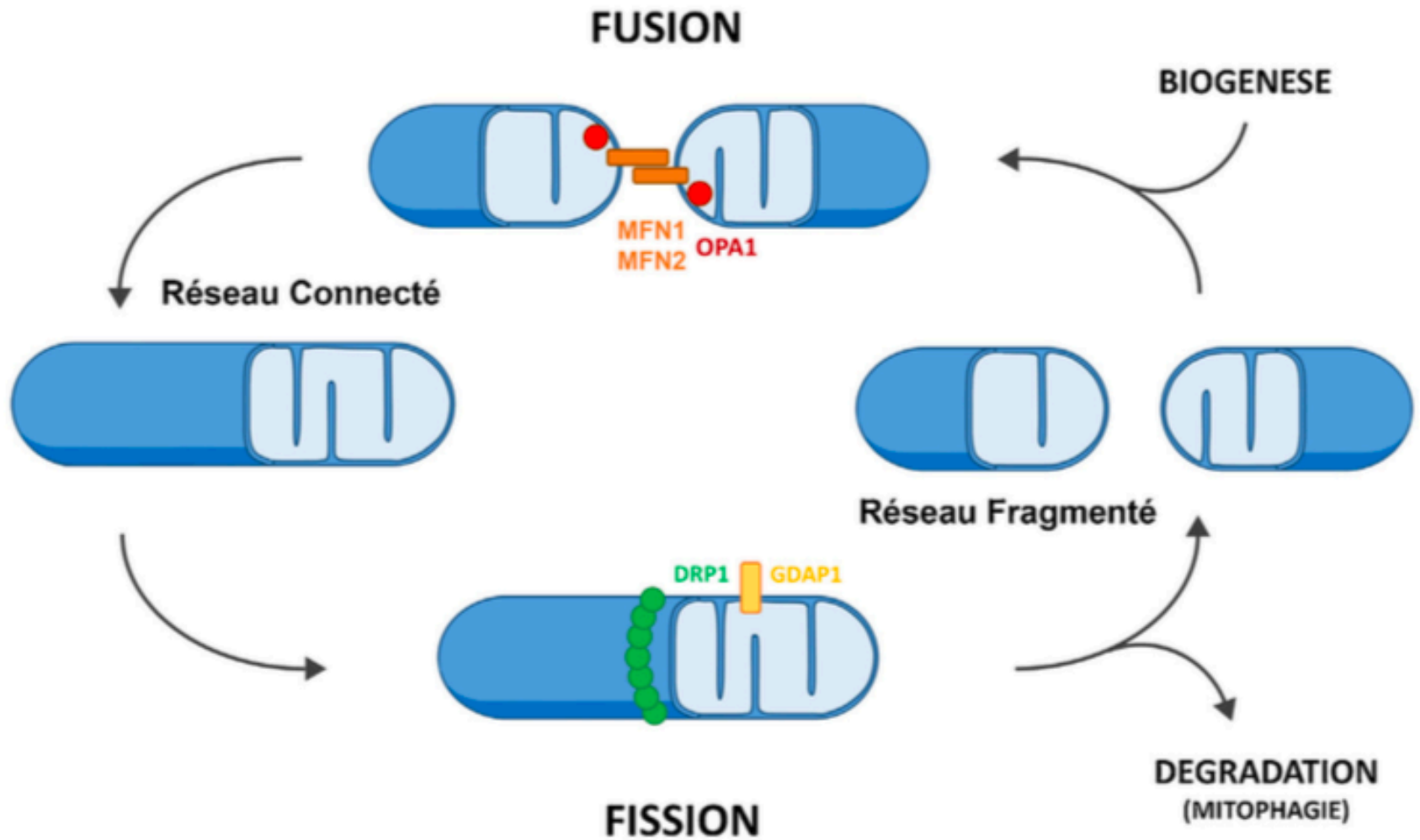
# 1- Fission



# 2- Fusion

- Structures plus grandes et plus ramifiées
- Participe à la restauration et la réparation des mitochondries
- Mécanisme mal connu

# Dynamique mitochondriale



# 3- Importation des protéines

- La majorité des protéines mitochondriales proviennent du cytoplasme
- Il existe un système d'import protéique avec un adressage précis
- L'importation des protéines mitochondriales requiert
  - Une séquence d'adressage: N-terminal (15-30 AA)
  - Des pores de translocation

# b- Pores de translocation

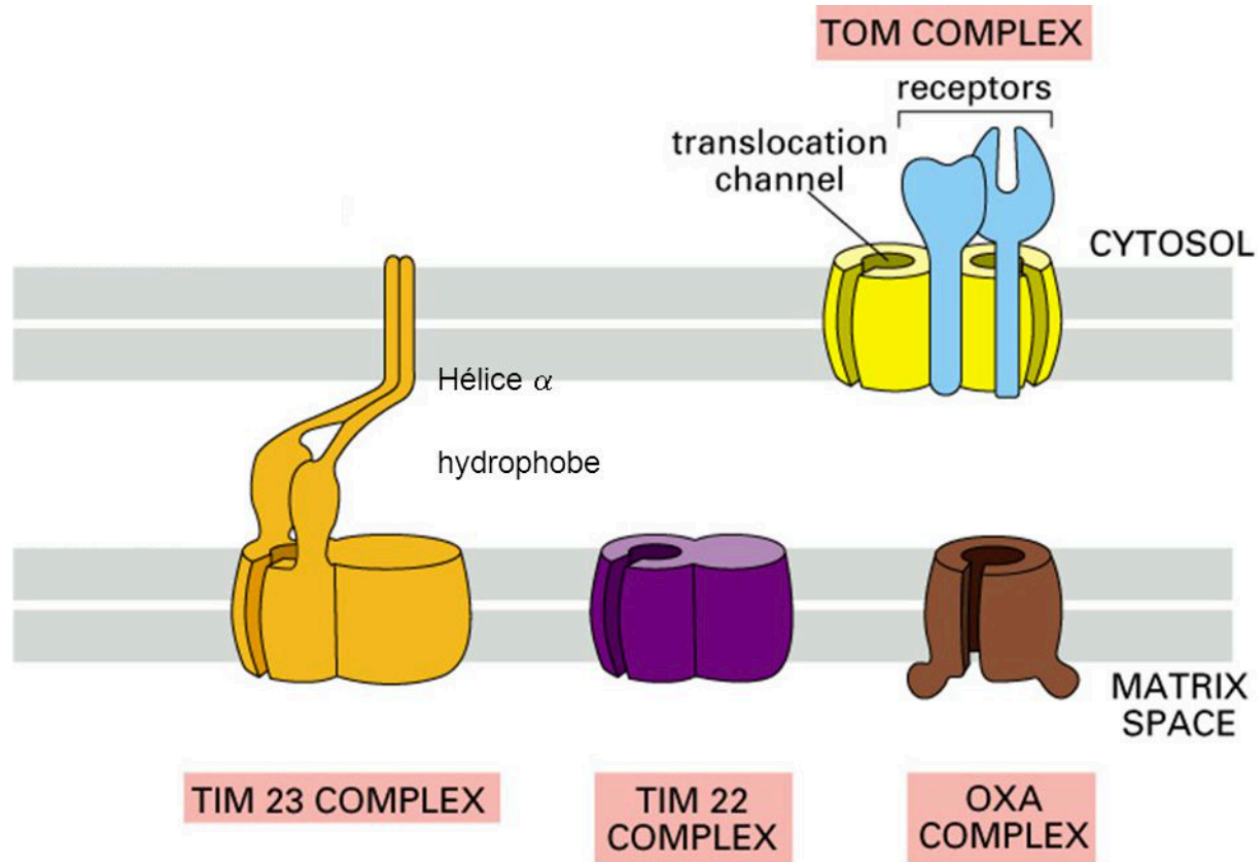
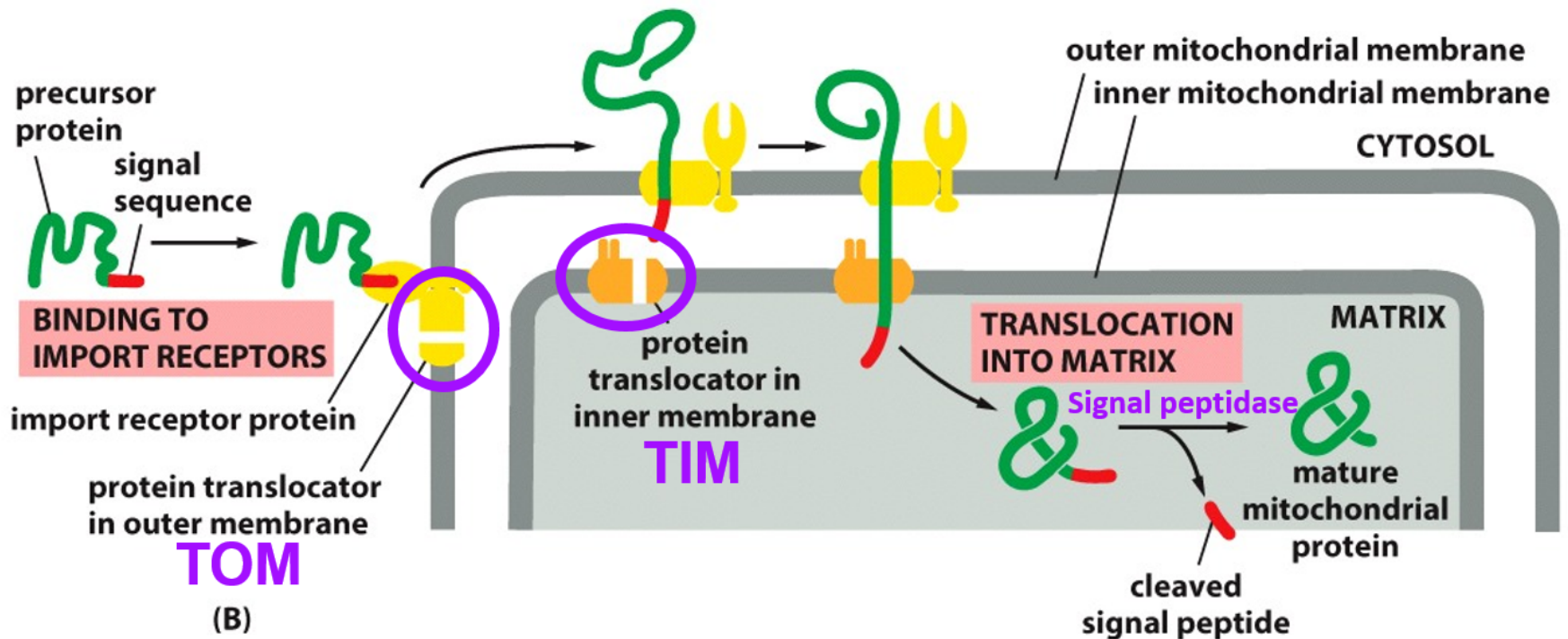


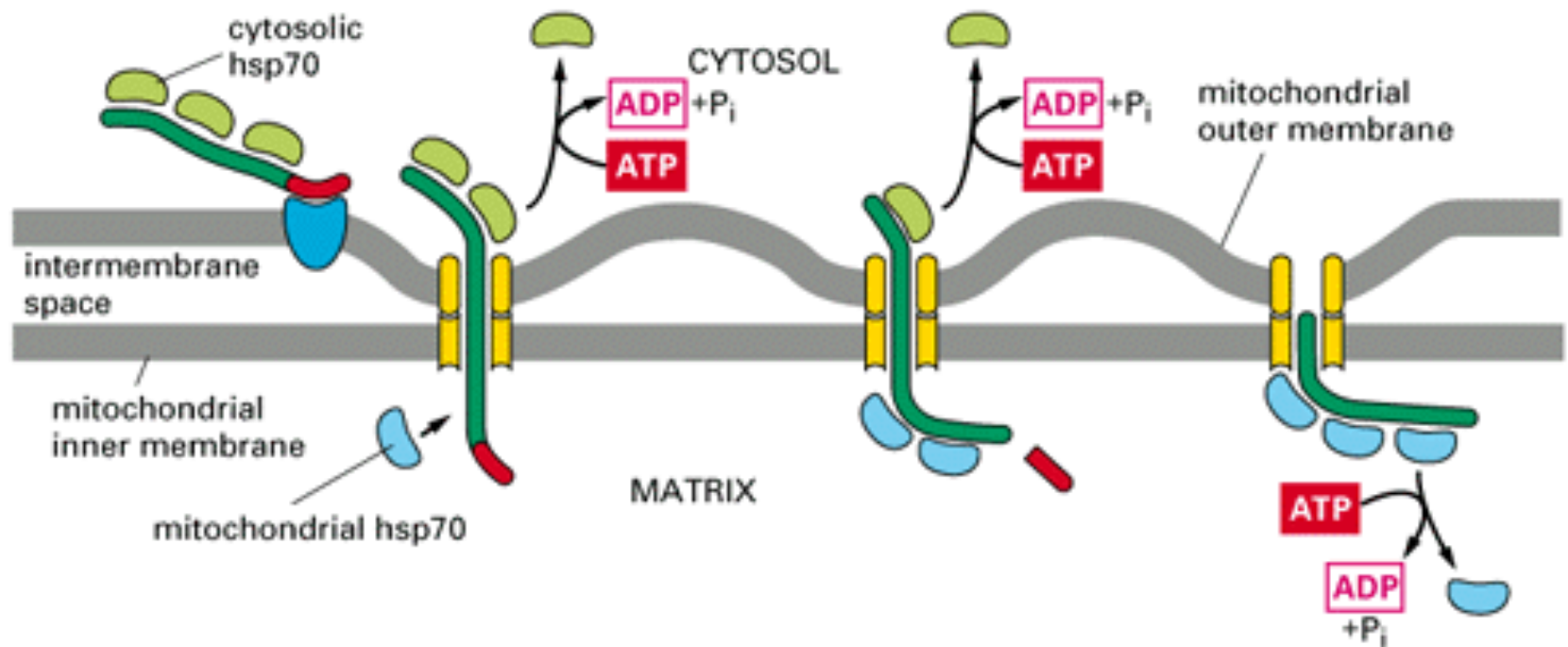
Figure 12-24. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



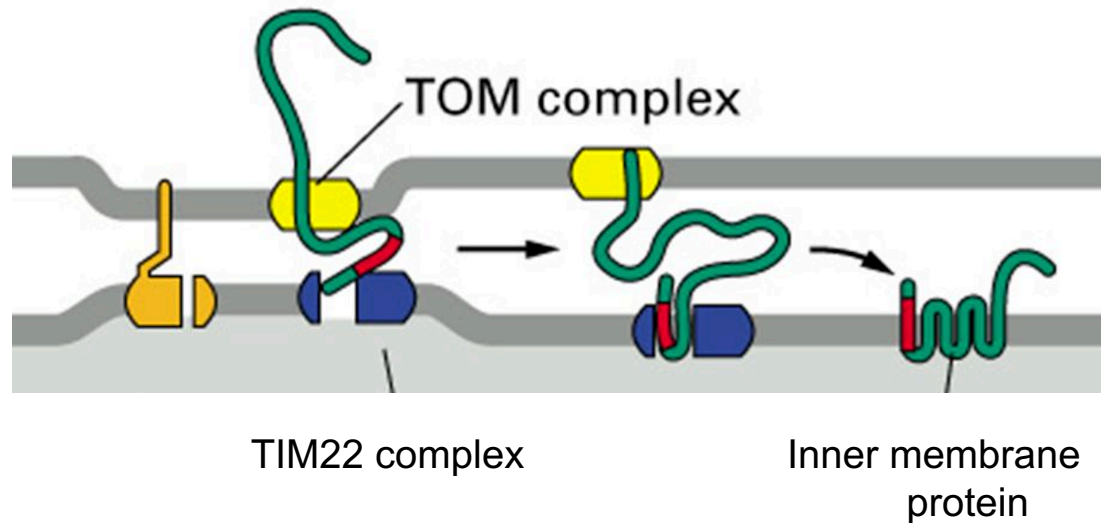
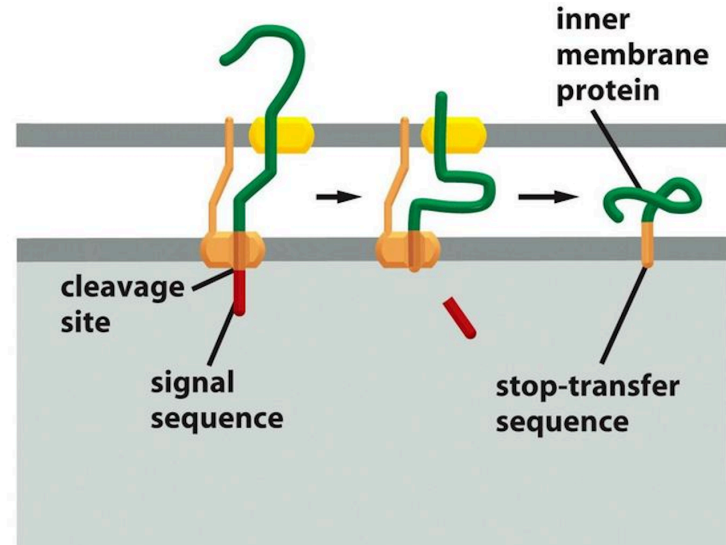
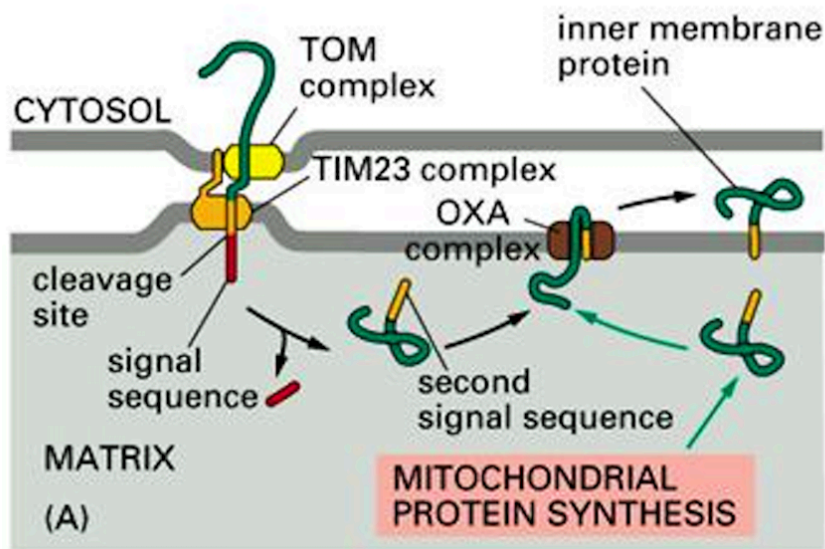
# b.1-Transport vers la matrice



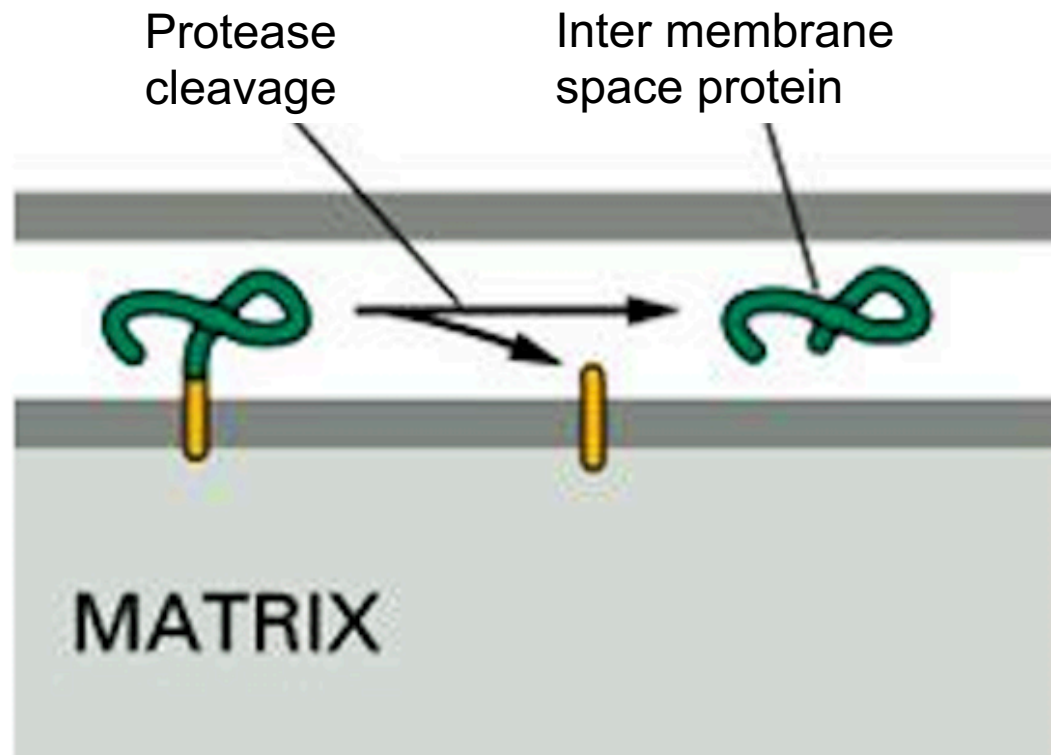
# b.1-Transport vers la matrice



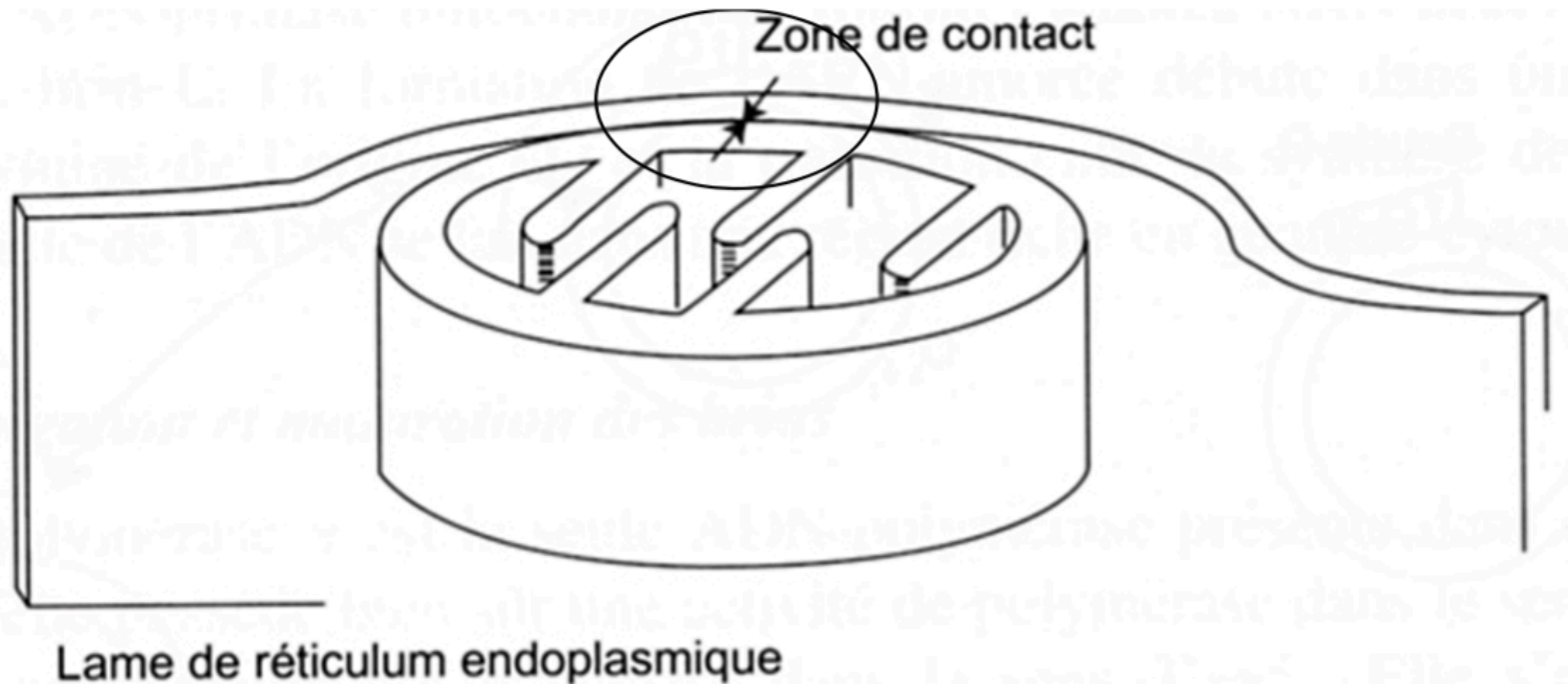
## b.2 - transport vers membrane interne



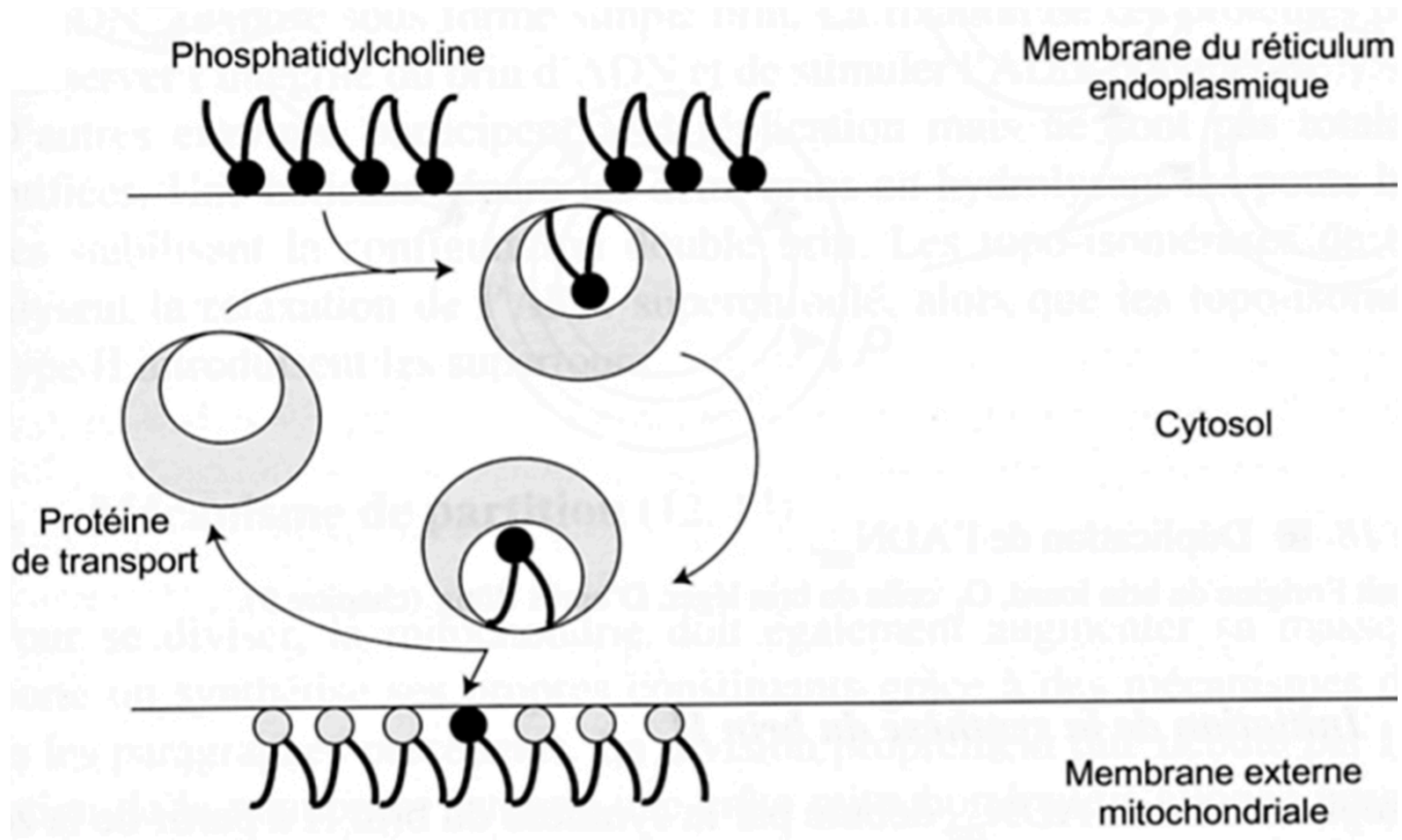
## b.3 - transport vers EIM



# 4- Importation des lipides



# 4- Importation des lipides



# Plan

I. Introduction

II. Structure

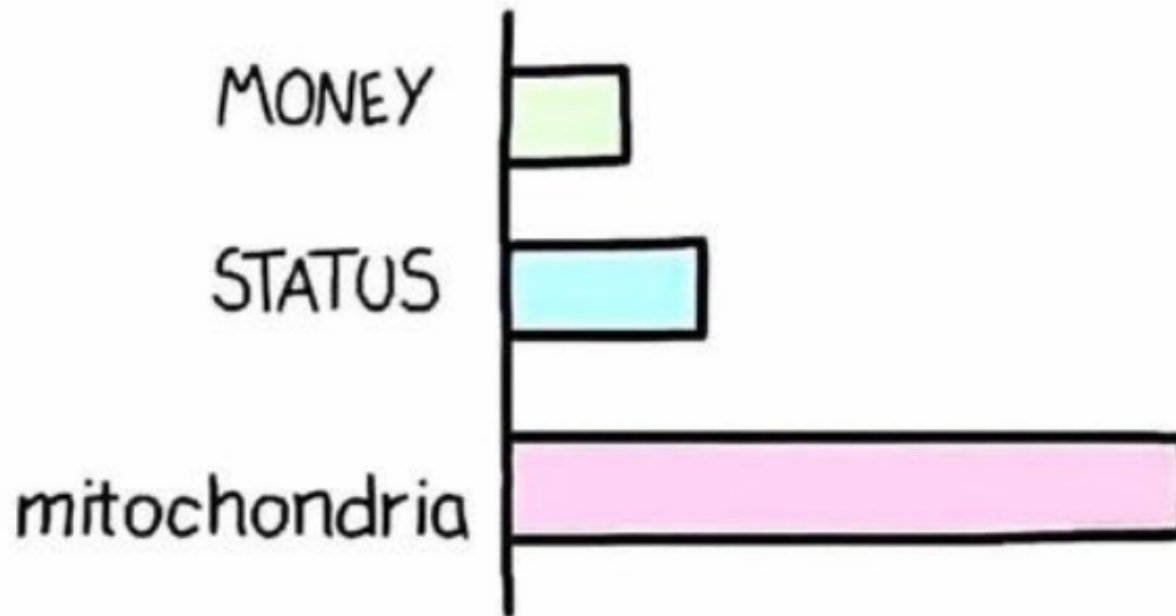
III. Biogenèse

IV. Fonctions

V. Maladies mitochondriales

VI. Conclusions

# WHAT GIVES PEOPLE power





# A- Production de l'énergie

## 1- Production de donneurs d'électrons

- Dans la matrice mitochondriale

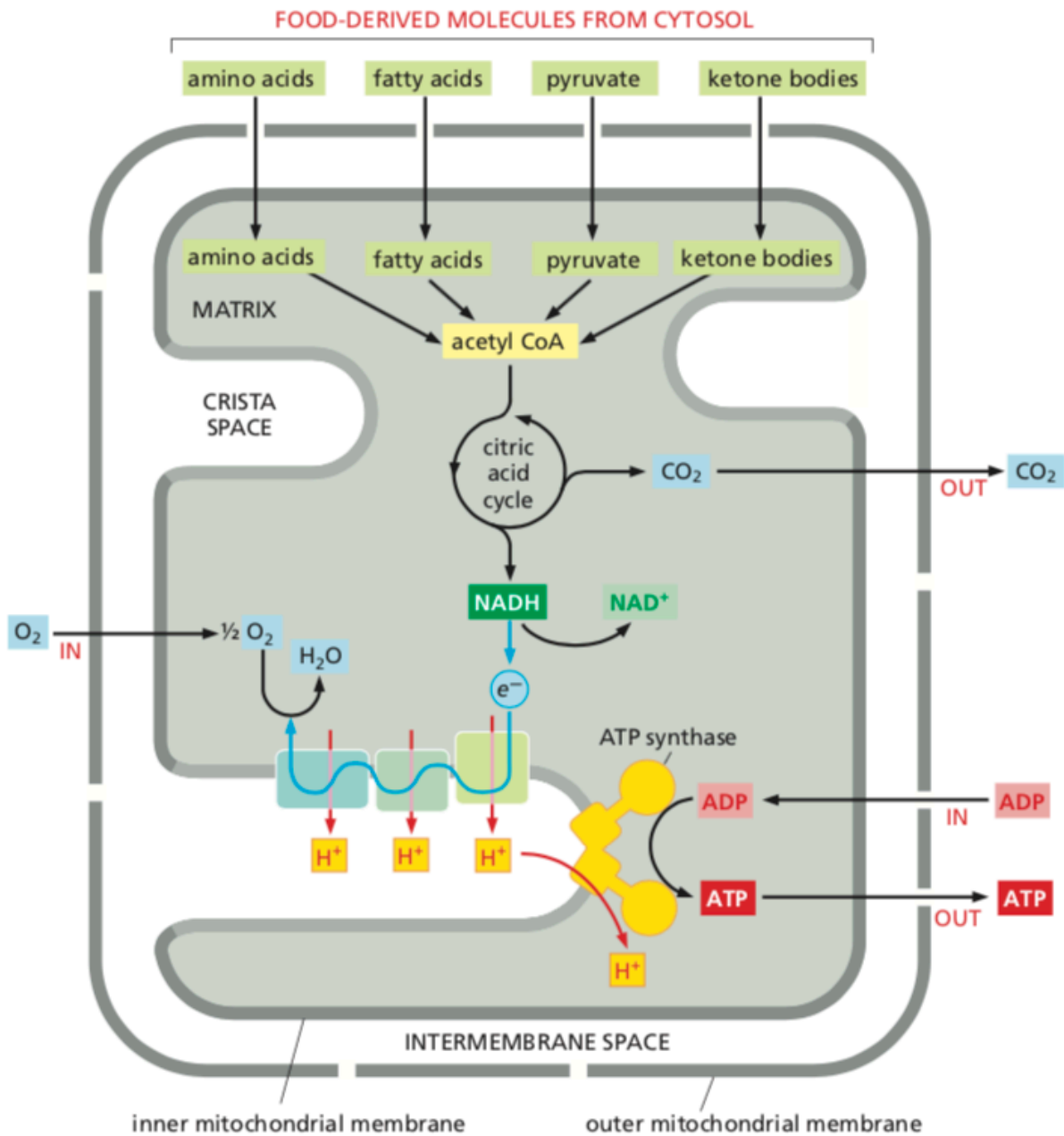
- **Cycle de Krebs:**

3 NADH, H<sup>+</sup>, 1 FADH<sub>2</sub>, et 1 ATP par cycle

- **Oxydation des acides gras:**

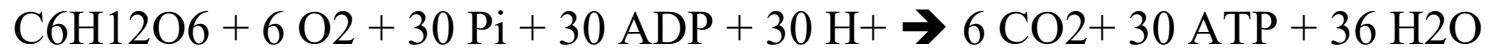
Un AG de 18C conduit à la formation de 8NADH, H<sup>+</sup>, 8 FADH<sub>2</sub> et 9 acétyl-coA

- Chaque acétyl-coA → cycle krebs



# • 1.1 Oxydation du Glucose et des AG

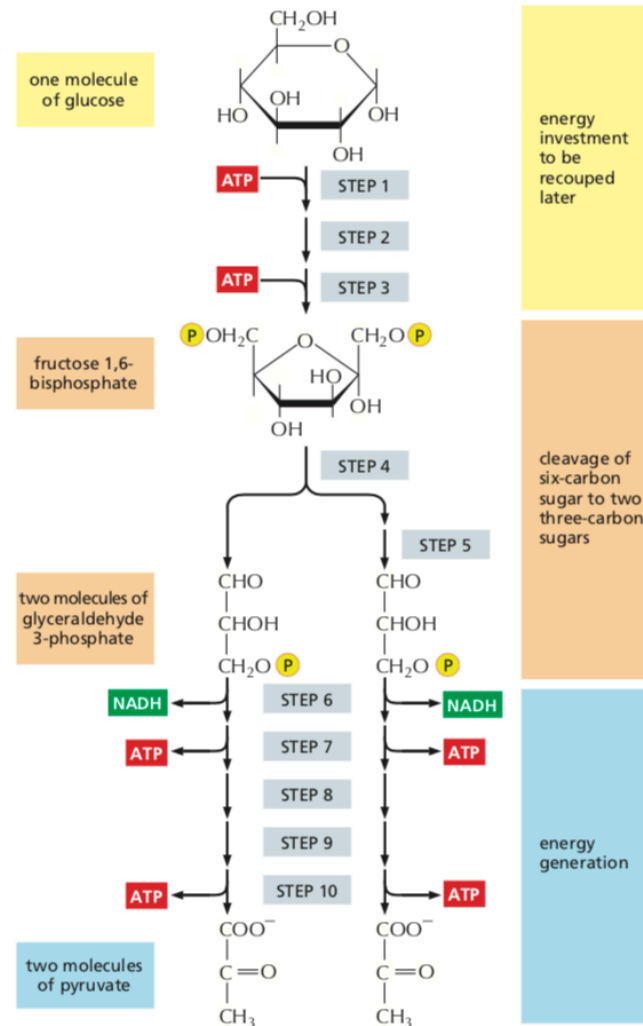
- En aérobie



## a) Glycolyse

- Dans le cytosol
- Indépendante de l'oxygène
- Enzymes cytosoliques
- $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 2\text{NAD}^+ + 2\text{ADP} + 2\text{Pi} \rightarrow 2\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_3 + 2\text{NADH} + 2\text{ATP}$

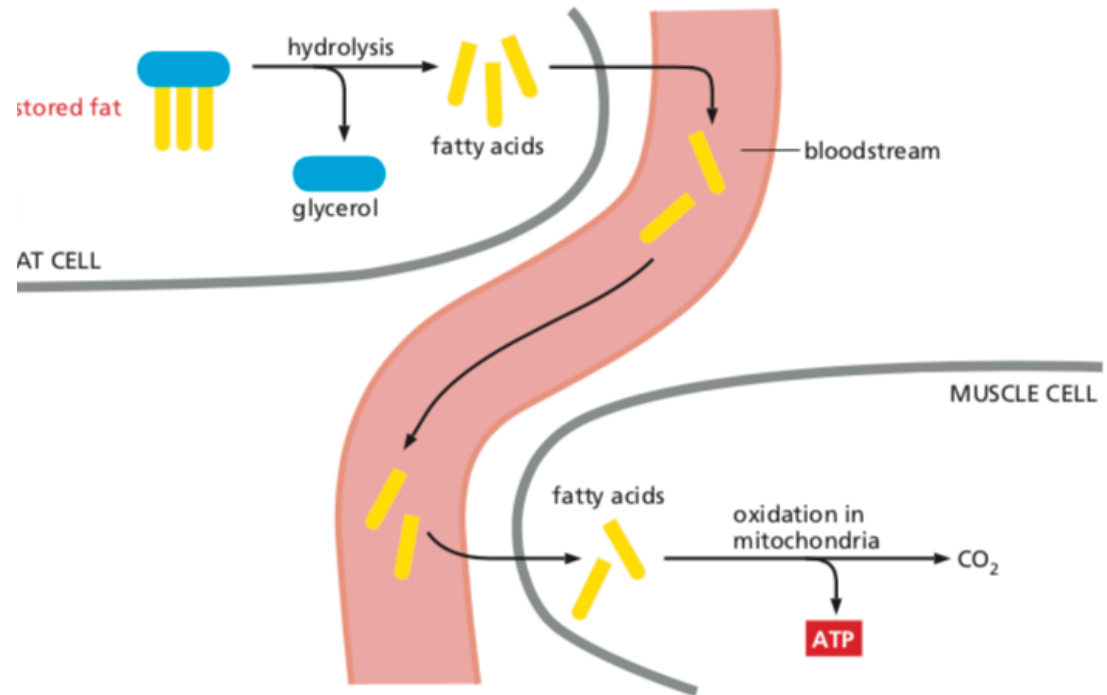
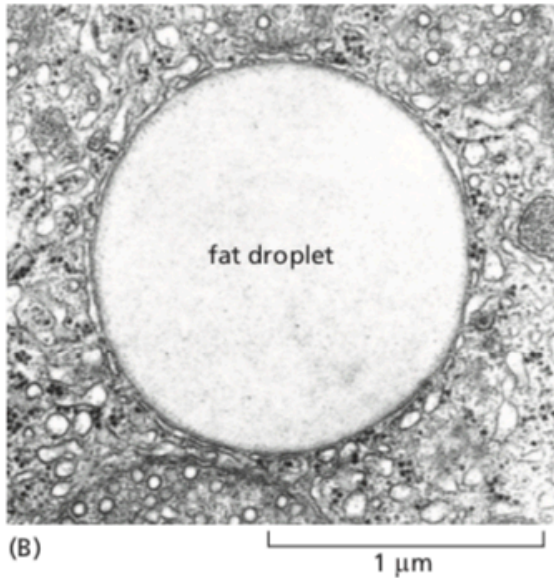
- La glycolyse



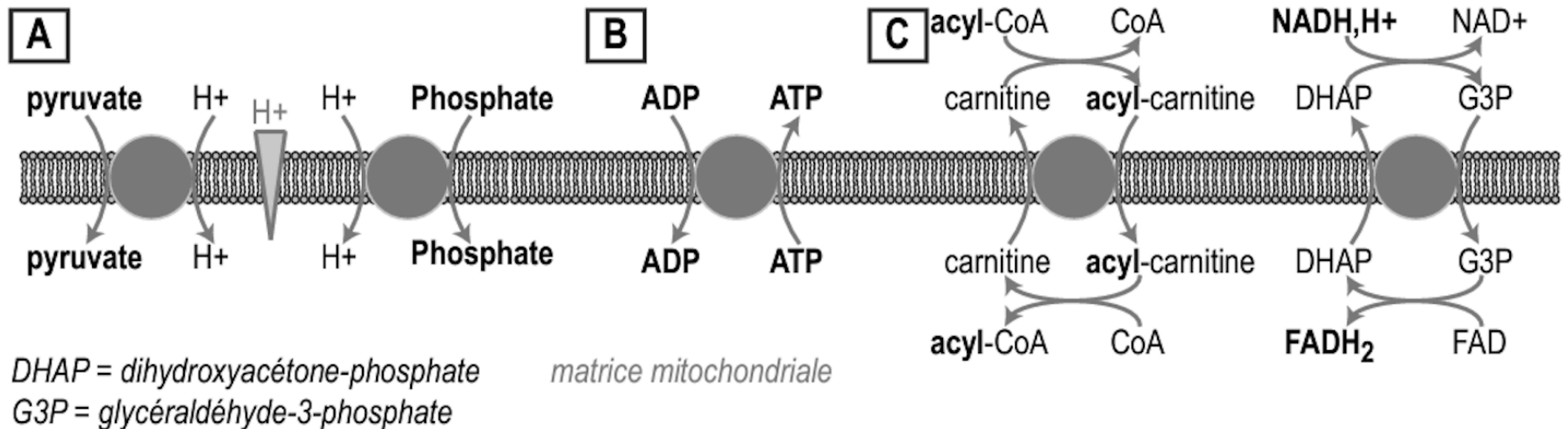
# • 1.1 Oxydation du Glucose et des AG

## • b) Oxydation des AG

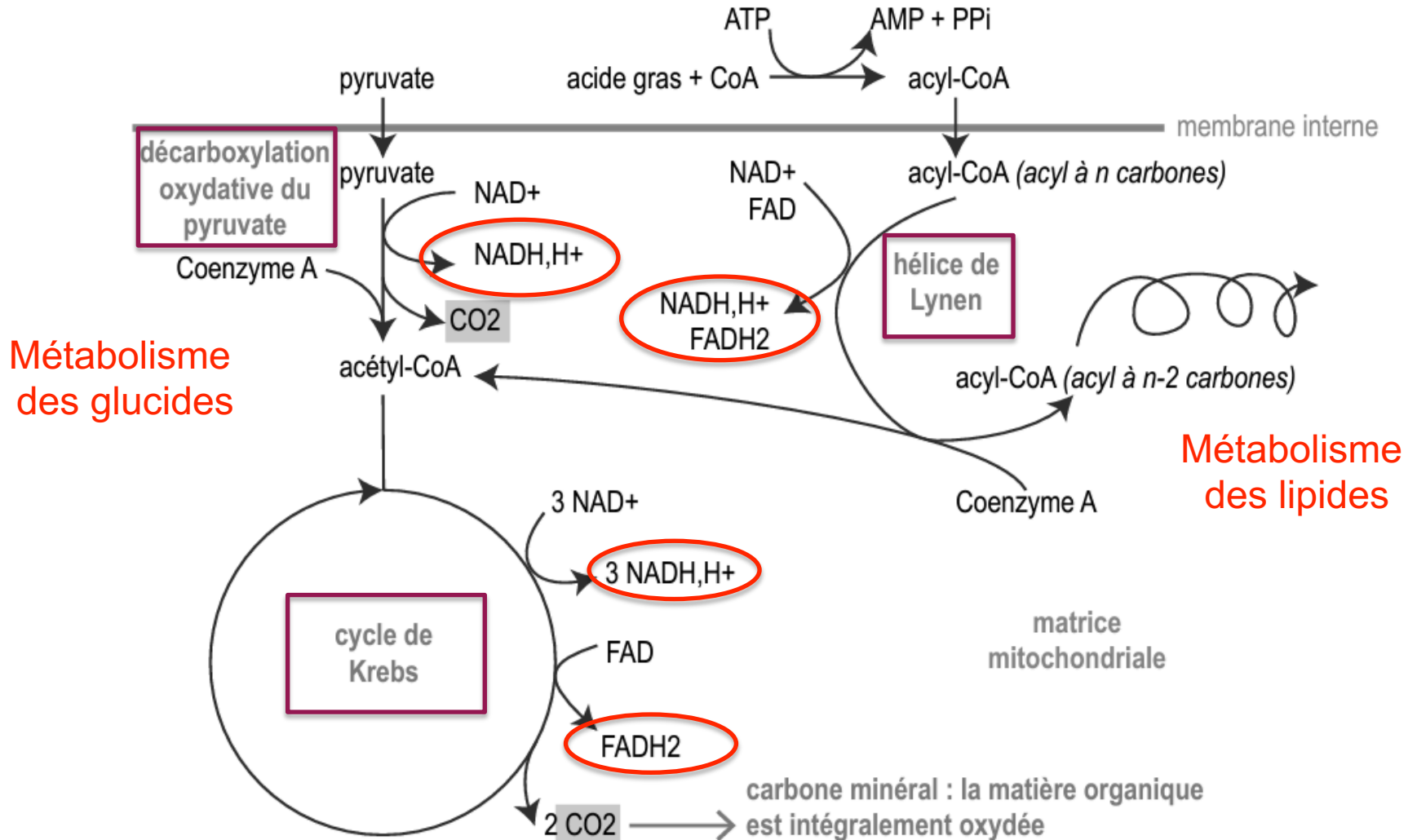
- Quantitativement plus importante.



# • Transports membranaires



# 1- Production de donneurs d'électrons



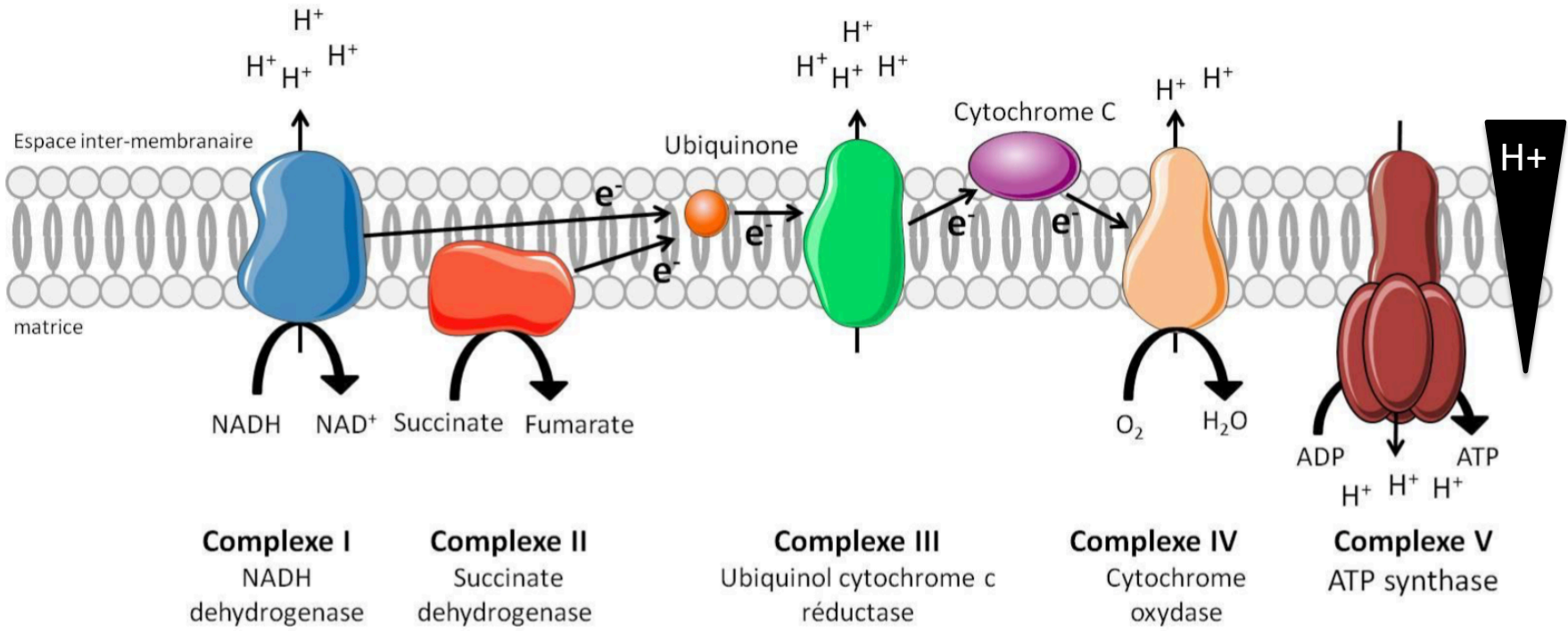
- 1.3 la regulation de l'oxidation du glucose et des AG

- Besoins en ATP.
- Enzymes.

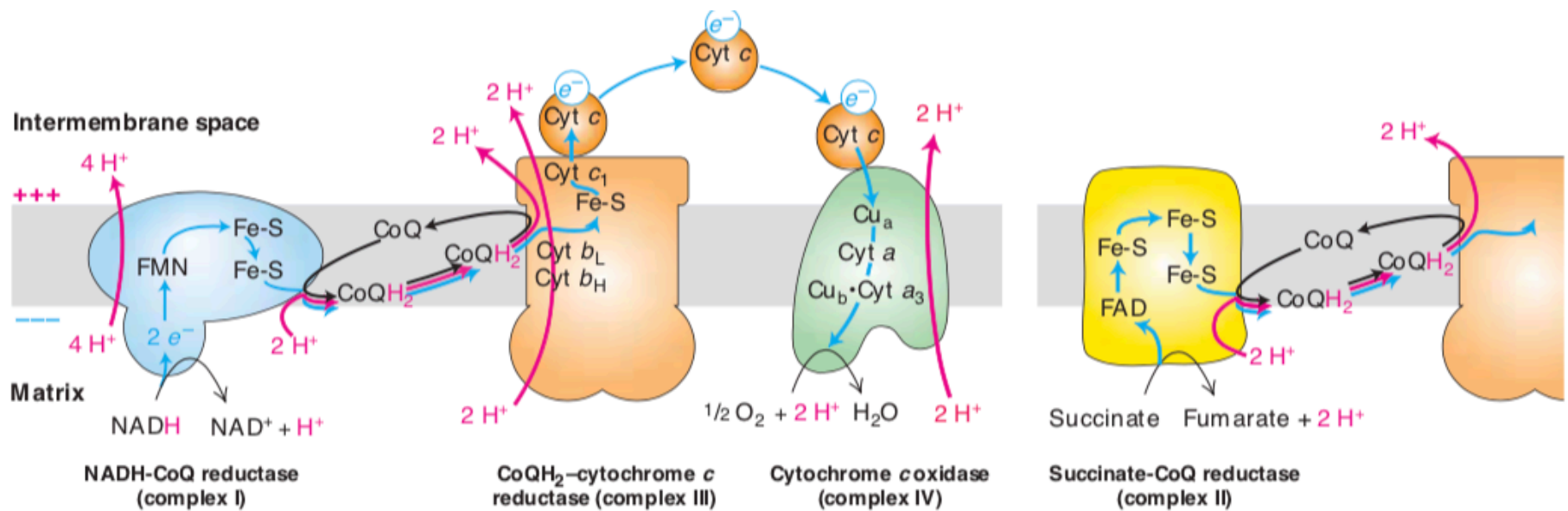


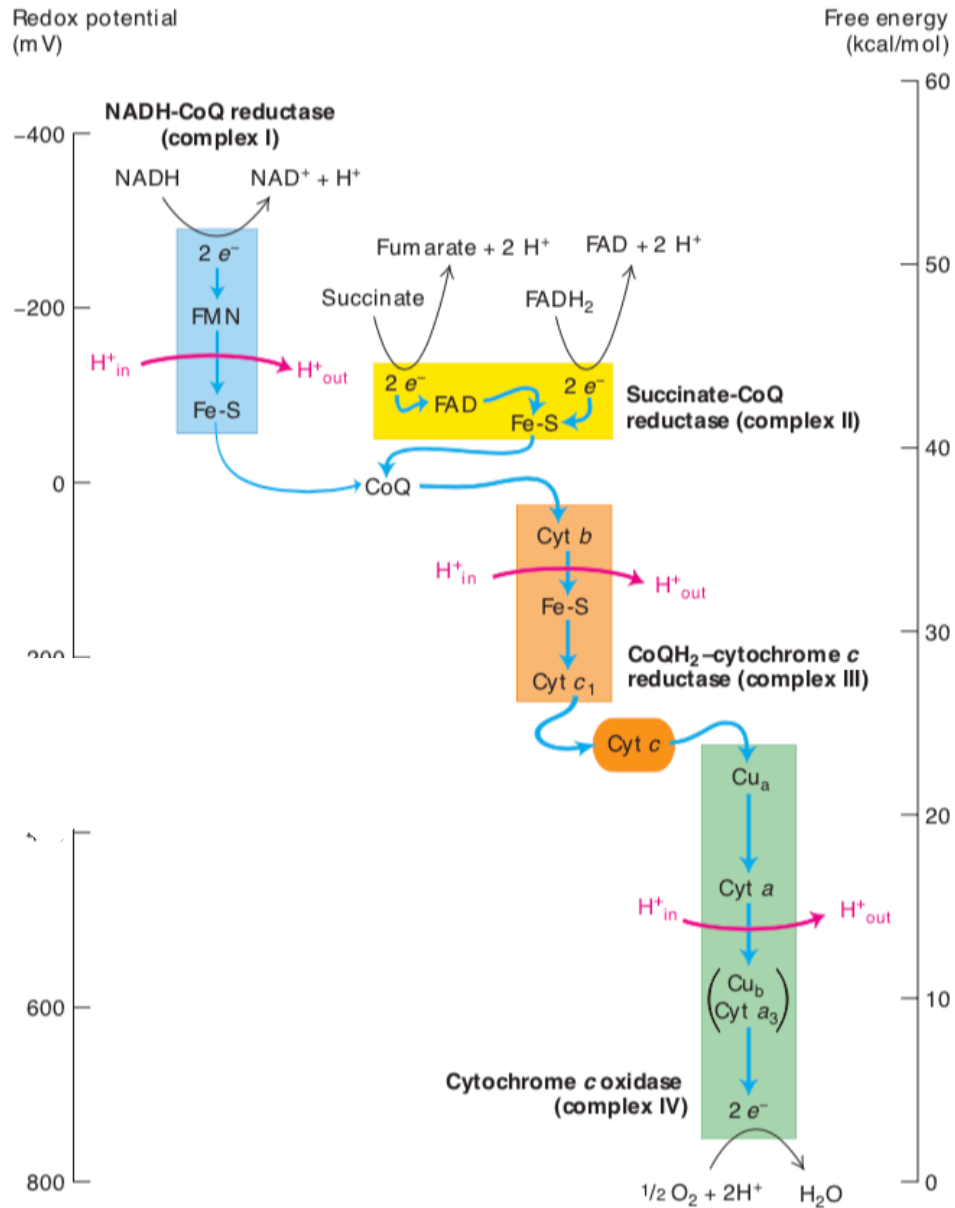
# 2- La chaîne respiratoire

= Système oxydatif

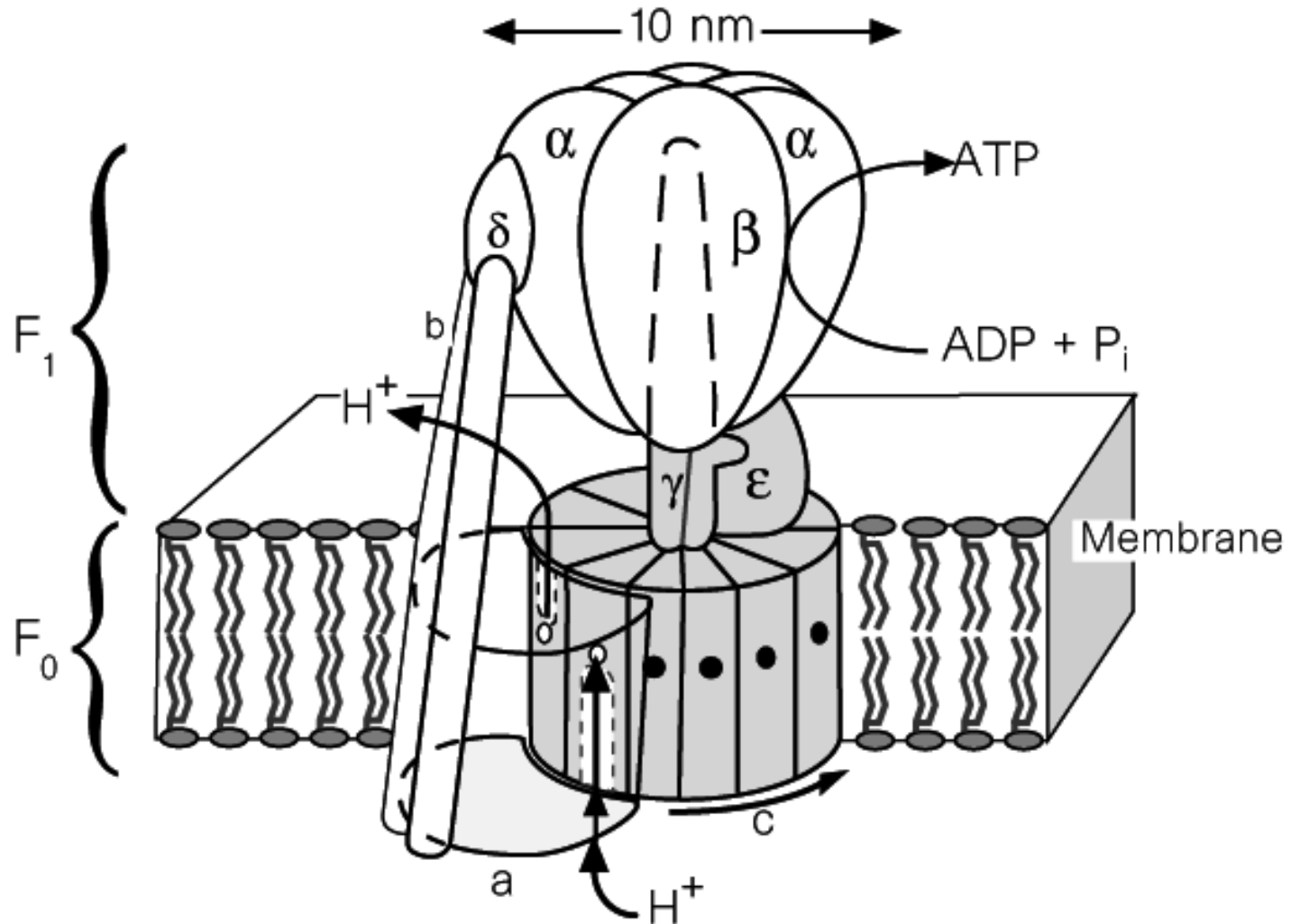


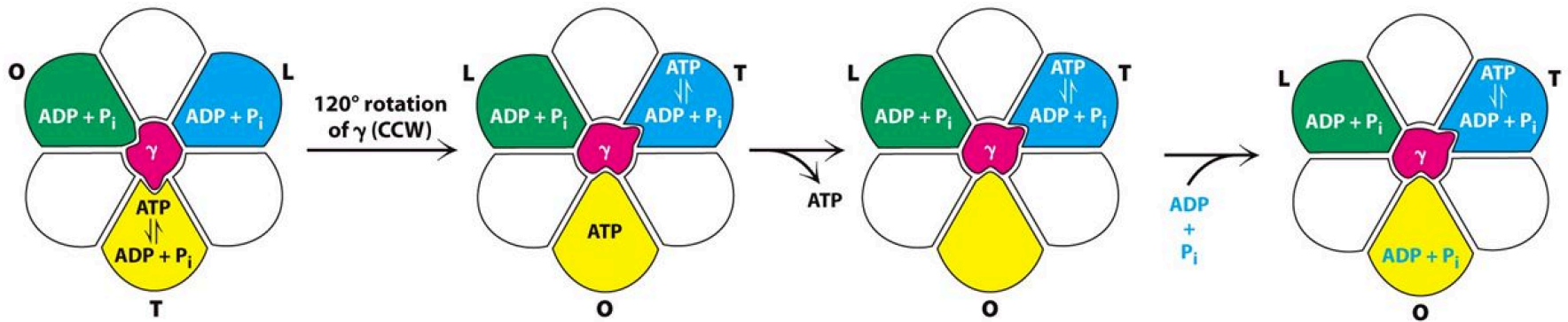
- Glycolyse
- Décarboxylation oxydative du pyruvate
- Cycle de Krebs
- Hélice de l'ynen





### 3- ATP synthase et synthèse de l'ATP





### 3- ATP synthase et synthèse de l'ATP

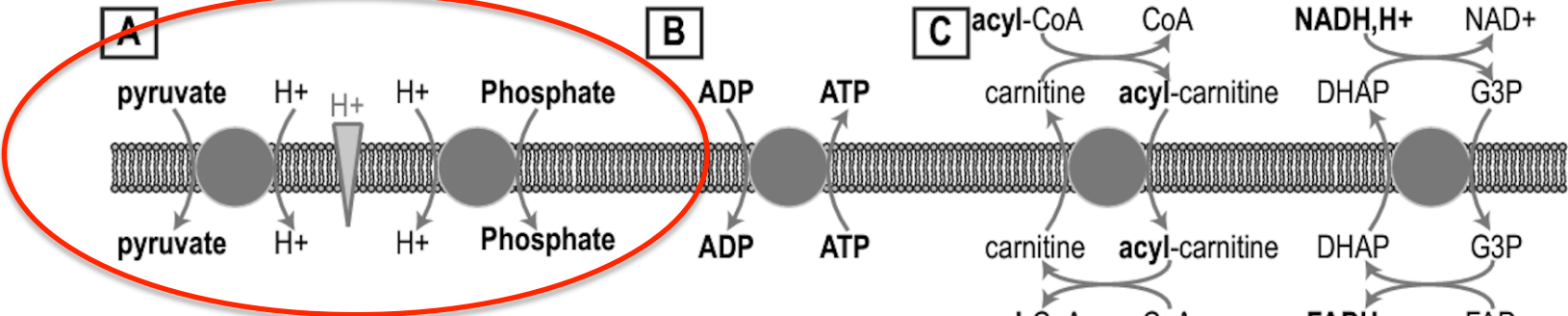
= Système phosphorylant

- ATP synthase fonctionne comme un moteur rotatif
- Synthétise de l'ATP à partir de l'ADP et  $P_i$  dans la matrice mitochondriale
- Composée de deux portions F<sub>0</sub>/F<sub>1</sub>



# 4- Gradient de proton et transport actif

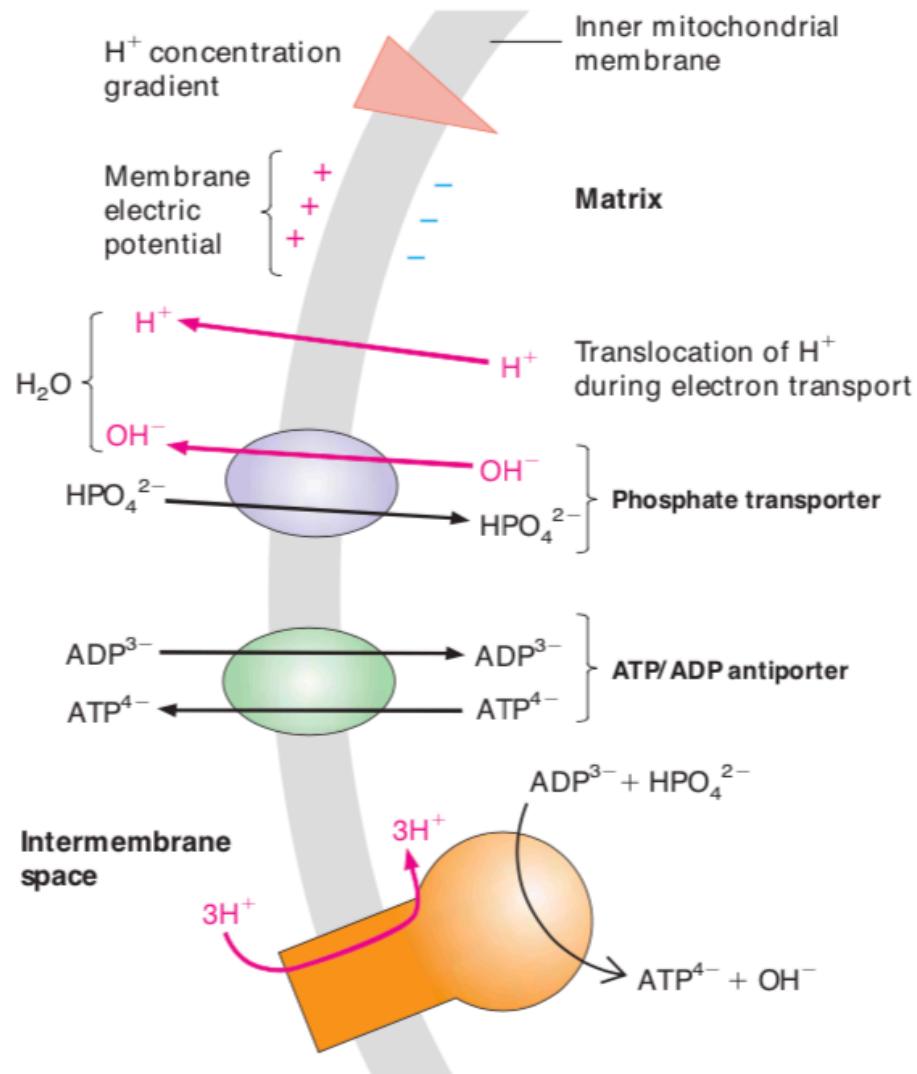
- Co-transporteurs (A)
- L'énergie est utilisée pour transporter une autre molécule contre son gradient de concentration
- le pyruvate et les ions phosphates.



DHAP = dihydroxyacétone-phosphate  
 G3P = glycéraldéhyde-3-phosphate  
 matrice mitochondriale



# • ATP/ADP antiport



- **Oxydation of NADH and FADH<sub>2</sub> depend [ADP]**

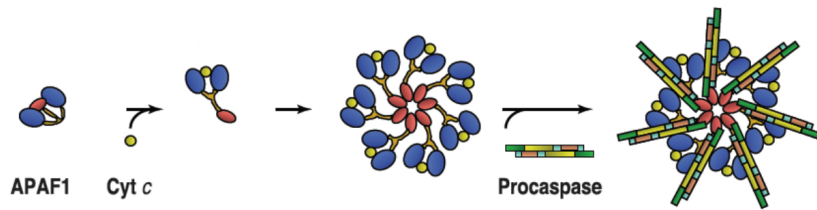
- L'oxydation de NADH, ou du FADH<sub>2</sub> est obligatoirement couple au transport de H<sup>+</sup>
- Ce phénomène appelé control respiratoire , est un mécanisme important pour la phosphorylation oxydative

## 4- Gradient de proton et thermogénèse

- Les protons peuvent transiter vers la matrice grâce à des protéines découplantes
- L'énergie est dissipée sous forme de chaleur
- le tissu adipeux brun (nouveau-né) et le tissu musculaire

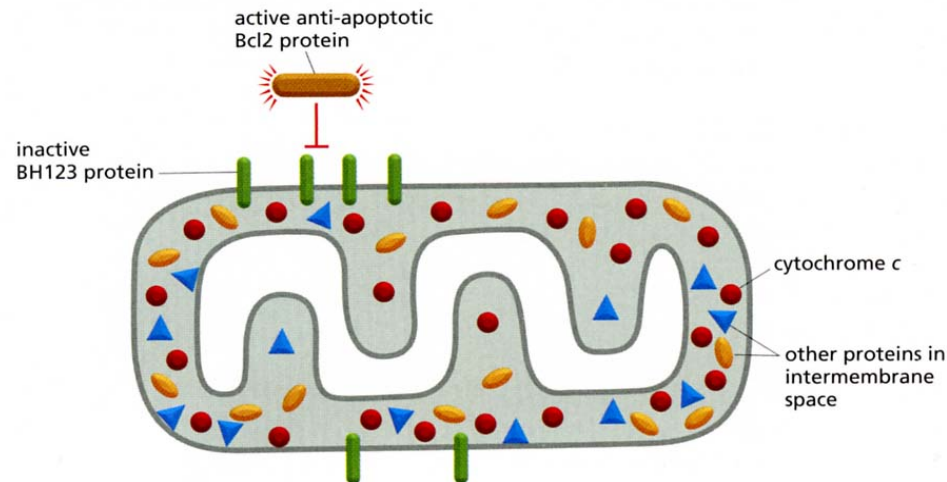
# D- Apoptose

- Les mitochondries renferment le cytochrome c qui déclenche le processus d'apoptose
- La libération de ces protéines est contrôlée par des protéine de la famille Bcl2



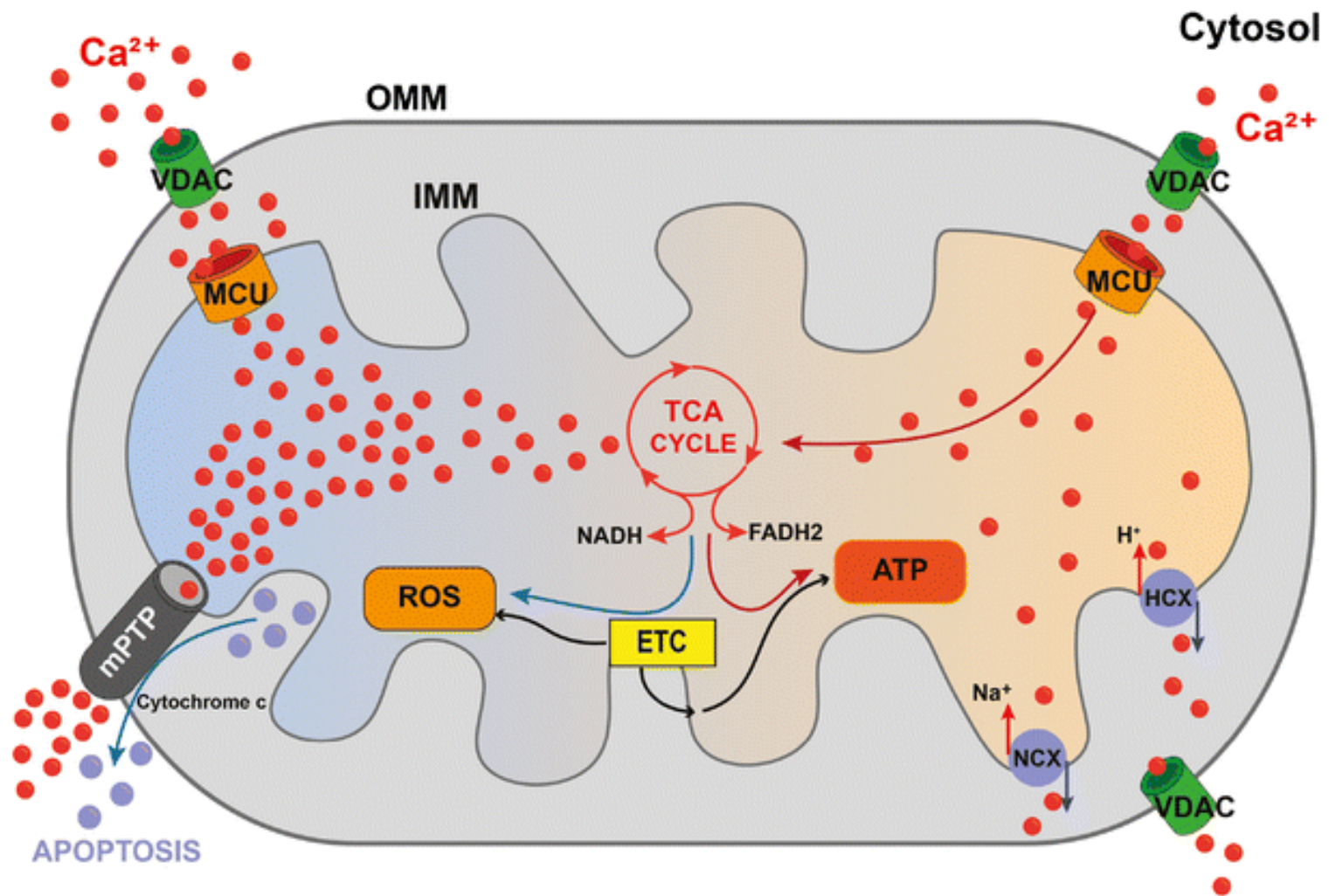
Apoptosome  
Activation des capsases

## (A) INACTIVE INTRINSIC PATHWAY



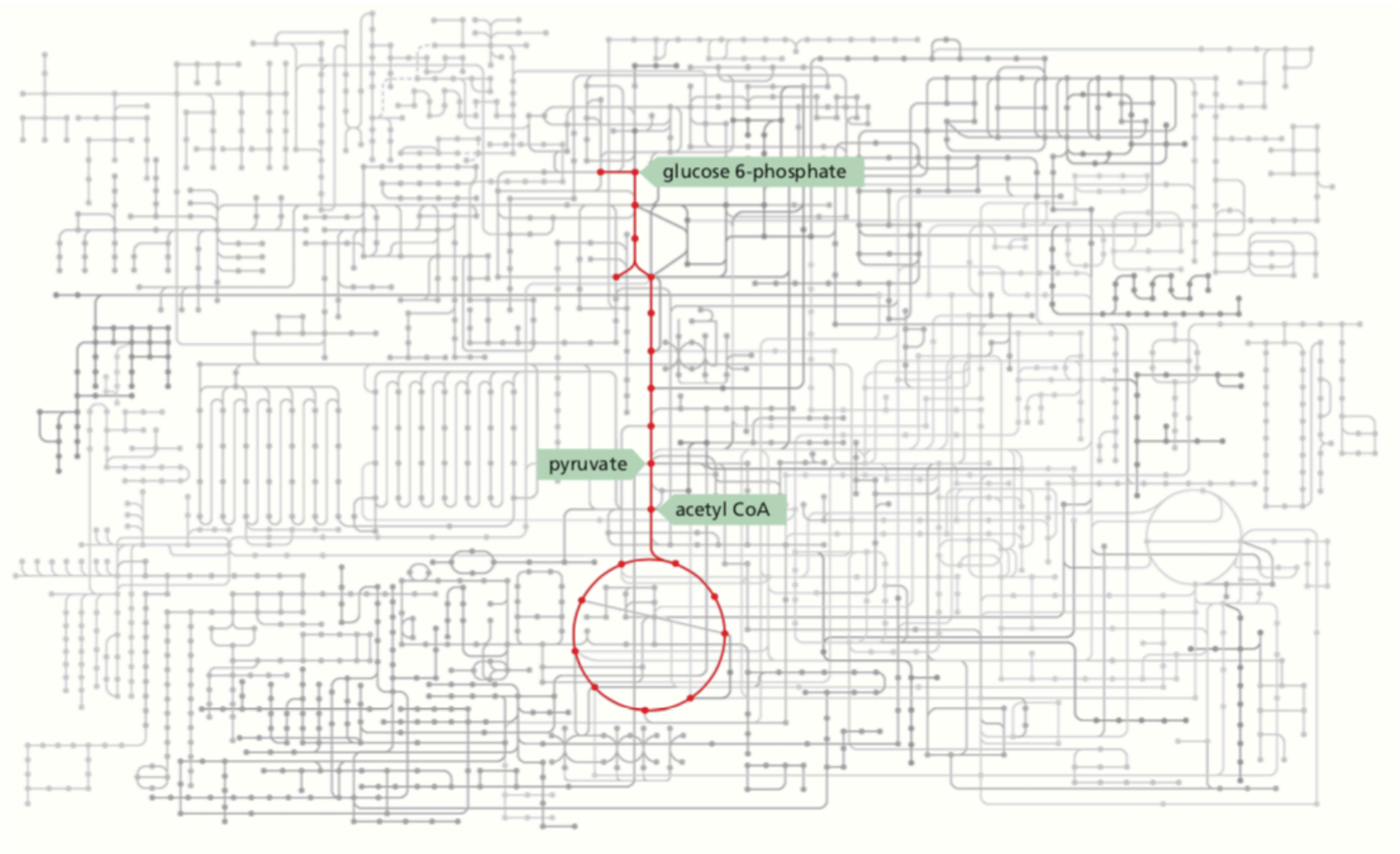
## C- Homéostasie calcique

- Les mitochondries avec le RE sont le principal réservoir de calcium
- Régulation de la concentration intracellulaire de calcium
- Mécanismes mal connus
- Transport à travers des canaux ioniques (MCU= mitochondrial channel uniporter/échangeurs  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ )



## B- Participation au métabolisme

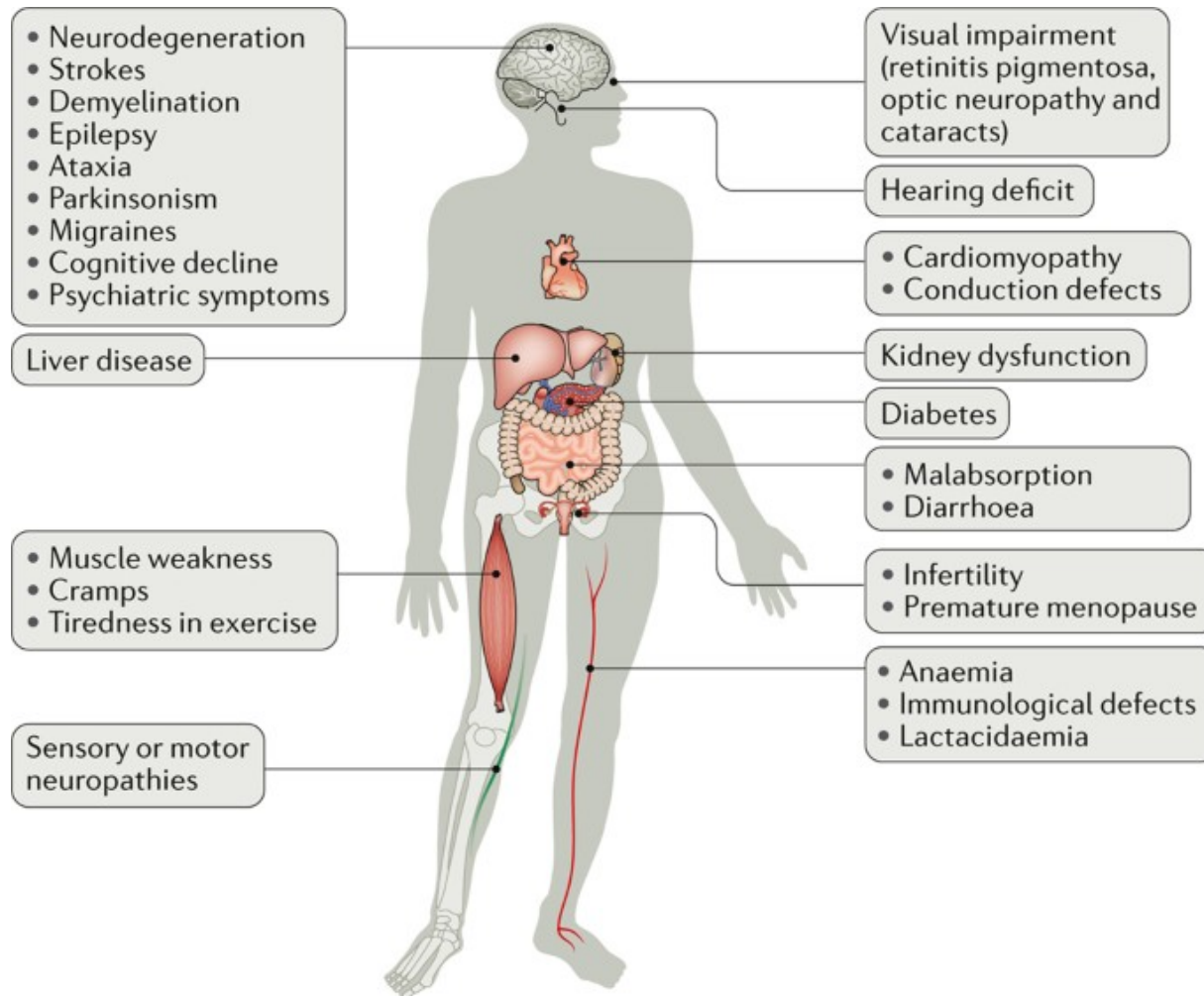
- Certaines voies métaboliques présentent des étapes qui se déroulent dans la matrice mitochondriale
  - la synthèse des porphyrines, comme l'hème de l'hémoglobine
  - la synthèse des cytochromes
  - la synthèse de l'urée dans les hépatocytes
  - la synthèse des hormones stéroïdes





# V- maladies mitochondriales

- Pathologies rares
- Étiologie variable (ADNmt, dysfonctionnement)
- Tous les tissus et les organes peuvent être atteints
- Cerveau, rétine, muscle squelettique, coeur et rein
- Exemple : **syndrome de leigh** (encéphalopathie, acidose lactique, convulsions, cardiomyopathie et des troubles respiratoires)



- Leigh's syndrome

- Encéphalopathie necrosante subaigue
- 1 / 40,000 nce,
- mtDNA (25%) ou nDNA (75%).
- > 35 gènes sont identifiés
- chaine respiratoire
- 1an (foetal -30 ans),
- Survie à 2-3 ans
- Hypotonie, deficit psychomoteur

- **Kearns–Sayre syndrome**
- ophtalmoplégie
- < 20 ans.
- Svt associé a des endocrinopathies
- Pas de traitement
- deletions au niveau de la mtDNA (1.3-8Kb)  
dans 30% des cas



# Kearns-Sayre syndrome

1998



1999



2000



2002



2003



2004



Erin O'Malley, MD  
U of Iowa 2004

- **Plan**

I. Introduction

II. Structure

III. Biogenèse

IV. Fonctions

V. Maladies mitochondriales

VI. Conclusions

# VI- Conclusions

- Organite semi-autonome
- Lieu du catabolisme oxydatif en conditions aérobies (en coopération avec la glycolyse et la dégradation des AGLC dans le peroxysome)
- Dysfonctionnement est grave



# QUIZZ



**MITOCHONDRIA**  
THE CELL'S POWER HOUSE

[theAwkwardYeti.com](http://theAwkwardYeti.com)

- **La membrane interne de la mitochondrie**
  - a. Contient des cytochromes d
  - b. Est replié en crête
  - c. Contient des porines
  - d. Contient de l'acyl-carnitine transférase
  - e. Est replié grâce à un cytosquelette d'actine

- **La membrane interne de la mitochondrie**
  - a. Contient des cytochromes d
  - b. Est replié en crête
  - c. Contient des porines
  - d. Contient de l'acyl-carnitine transférase
  - e. Est replié grâce à un cytosquelette d'actine

- **Les protéines mitochondriales**
  - a. Sont toutes synthétisées dans la mitochondrie
  - b. Sont synthétisé dans le peroxysome
  - c. Sont synthétisé en majorité dans le noyau
  - d. Sont toujours solubles
  - e. Sont localisées dans différents compartiments de la mitochondrie

- **Les protéines mitochondriales**
  - a. Sont toutes synthétisées dans la mitochondrie
  - b. Sont synthétisé dans le peroxysome
  - c. Sont synthétisé en majorité dans le noyau
  - d. Sont toujours solubles
  - e. Sont localisées dans différents compartiments de la mitochondrie

- **Choisir qui diminuerait la synthèse de l'ATP mitochondriale**
- a. L'augmentation de la perméabilité de la membrane interne
- b. L'absence de co-transport ATP/ADP dans la membrane interne
- c. L'augmentation de la perméabilité de la membrane externe
- d. La présence de lipides en quantités importantes dans la cellules
- e. La présence de glucose en quantités importantes dans la cellules

- **Choisir qui diminuerait la synthèse de l'ATP mitochondriale**
  - a. L'augmentation de la perméabilité de la membrane interne
  - b. L'absence de co-transport ATP/ADP dans la membrane interne
  - c. L'augmentation de la perméabilité de la membrane externe
  - d. La présence de lipides en quantités importantes dans la cellules
  - e. La présence de glucose en quantités importantes dans la cellules