

## **D. La mitochondrie et la chaîne de phosphorylation oxydative**

Une des différences fondamentales entre une cellule eucaryote et une cellule procaryote est la présence dans les cellules eucaryotes d'organites divisant l'espace cellulaire en compartiments spécialisés. La mitochondrie est un de ces organites et elle joue un rôle primordial dans le fonctionnement de la cellule. Elle est notamment le siège de la production de l'ATP, molécule à haut potentiel énergétique qui intervient dans la plupart des voies métaboliques cellulaires. Les mitochondries fournissent 90% de l'énergie utilisée par nos cellules et sont considérées comme « les centrales énergétiques » de la cellule.

### **I. Théorie de l'origine procaryotique des mitochondries**

Les mitochondries ont probablement évoluées à partir de bactéries procaryotes aérobies qui ont été internalisées par des cellules eucaryotes primitives.

Arguments en faveur de la théorie endosymbiotique :

- Pas de noyau mais 2 à 10 molécules d'ADN circulaire
- Homologie de séquence avec l'ADN de certaines bactéries
- Parenté entre mitoribosome et ribosome bactérien : sensibilité à certains antibiotiques (chloramphénicol)
- Composition biochimique de la membrane interne : absence de cholestérol et présence de cardiolipine

### **II. Aspect morphologique des mitochondries en microscopie optique**

Ce sont les organites les plus anciennement connus. Ils ont une grande taille (de 1-2 à 10  $\mu\text{m}$  de long et de 0,5 à 1  $\mu\text{m}$  de large), il est donc possible de les voir en microscopie optique. Sur cellules fixées, on distingue 3 aspects différents (ce polymorphisme structural ne modifie pas leur fonction) :

- sous forme de granules = ce sont les mitochondries
- sous forme de filaments ou bacilles = chondriocontes
- en chapelets de granules = chondriomites.

On appelle chondriome l'ensemble des mitochondries d'une cellule. Les mitochondries sont toujours en très grand nombre, proportionnel à la consommation énergétique de la cellule. Elles sont situées dans la zone la plus active de la cellule. On en trouve en quantité élevée dans les cellules à forte demande énergétique comme les cellules musculaires ou le flagelle d'un spermatozoïde. A l'inverse, on en trouve en nombre restreint dans les cellules végétales.

### III. Structure et constitution

#### III.1. Répartition globale

- H<sub>2</sub>O à 65%
- Protéines à 20%
- Lipides à 10%
- Nucléotides à 1%
- Cations
- Vitamines A et C

#### III.2. Organisation de la mitochondrie

Elle est délimitée par deux membranes : externe (relativement plane et lisse) et interne (fortement plissée). Elles sont formées d'une bicouche lipidique et de protéines. Entre les deux, l'espace intermembranaire (ou chambre externe) de 6 à 8 nm d'épaisseur. L'espace circonscrit par la membrane interne constitue l'espace matriciel (ou chambre interne) renfermant la matrice.

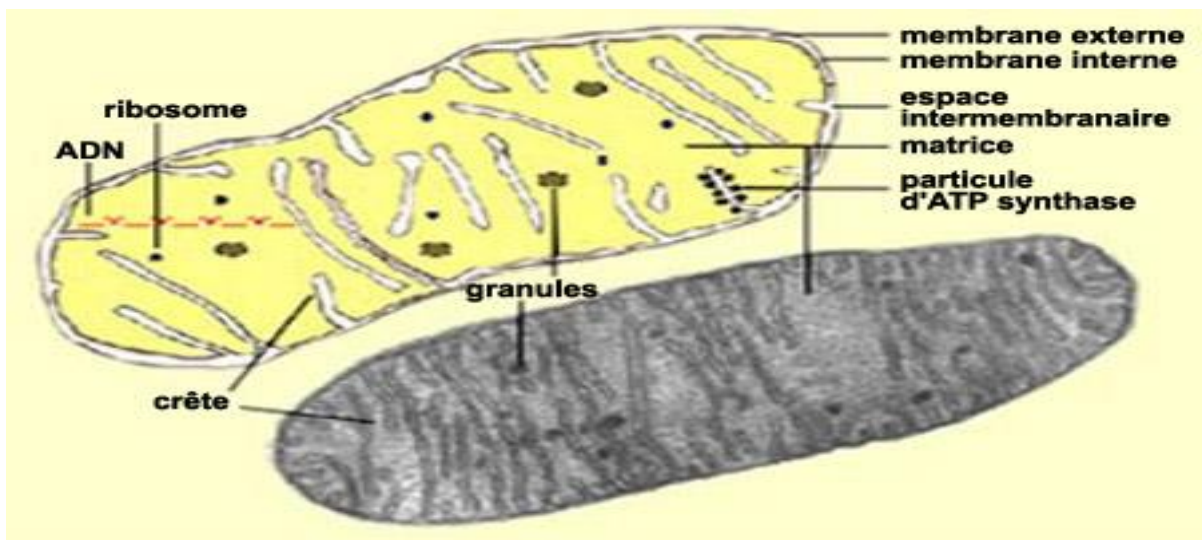


Figure III. Ultrastructure de la mitochondrie [29].

- **La membrane externe** : est perméable à toutes les molécules de 5 kDa ou moins grâce à la présence de porines. Elle contient aussi des translocases, transporteurs protéiques, impliqués dans l'import des protéines
- **La membrane interne** : se replie pour former de nombreuses crêtes (cristae), ce qui a pour conséquence d'augmenter sa surface totale. Les crêtes se présentent selon différentes formes : tubulaire, sacculaire, laminaire et triangulaire, qui peuvent co-exister dans la même mitochondrie et évoluer avec le temps. La composition lipidique de la membrane interne est particulière : elle contient une majorité de phosphatidylcholine et de cardiolipine. Dans

cette membrane on trouve la chaîne respiratoire de transporteurs d'électrons, l'ATP synthase et de nombreux transporteurs qui assurent le passage d'éléments tels que pyruvate, acide gras, ATP, ADP et  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , composés nécessaires à la production d'ATP. La membrane interne contient aussi des translocases, impliquées dans l'import des protéines.

- **La chambre interne** (espace matriciel) : fluide dense contenant des polynucléotides (ADN et ARN) et des nucléotides phosphates (ADP, ATP). On trouve également de petits ribosomes qu'on appelle mitoribosomes. Enfin, on trouve des réserves sous formes de granules (les phosphates calciques). On y met aussi en évidence de très nombreuses protéines (la concentration en protéines est de 500 mg/ml dans la matrice) dont une centaine d'enzymes et coenzymes :
  - Des enzymes d'oxydation ;
  - Des enzymes intervenant dans les phénomènes de répllication, de transcription, et de traduction du matériel génétique ;
  - Le coenzyme A, une petite molécule (dérivée d'une vitamine du groupe B) qui intervient dans le transfert enzymatique des groupements acyle. Enfin, des ions  $\text{Mg}^{++}$  et  $\text{Ca}^{++}$  (20 à 50% du calcium cellulaire est stocké dans les mitochondries).
- **La chambre externe** (espace intermembranaire) : on y met en évidence des enzymes de type kinases, qui catalysent la phosphorylation de diverses molécules. On note en particulier la présence d'adényl-kinases qui catalysent la phosphorylation de l'AMP en ADP suivant la réaction :  $\text{AMP} + \text{ATP} \Rightarrow 2 \text{ADP}$

#### IV. Glycolyse, $\beta$ -oxydation et cycle de l'acide citrique

Dans le cytosol, le glucose entre dans la voie métabolique que l'on appelle glycolyse qui consiste en une série de réactions qui convertissent une molécule de glucose en deux molécules de pyruvate avec production associée de 2 ATP et 2 NADH,  $\text{H}^+$ . Le pyruvate est transporté à l'intérieur de la mitochondrie où il est ensuite transformé en acétyl-CoA par le pyruvate déshydrogénase. Les acides gras sont importés dans la mitochondrie et y sont aussi convertis en acétyl-CoA. L'acétyl-CoA entre ensuite dans une troisième voie métabolique, le cycle de l'acide citrique dans lequel il est déshydrogéné en fournissant du  $\text{FADH}_2$  et NADH,  $\text{H}^+$  et du  $\text{CO}_2$ .

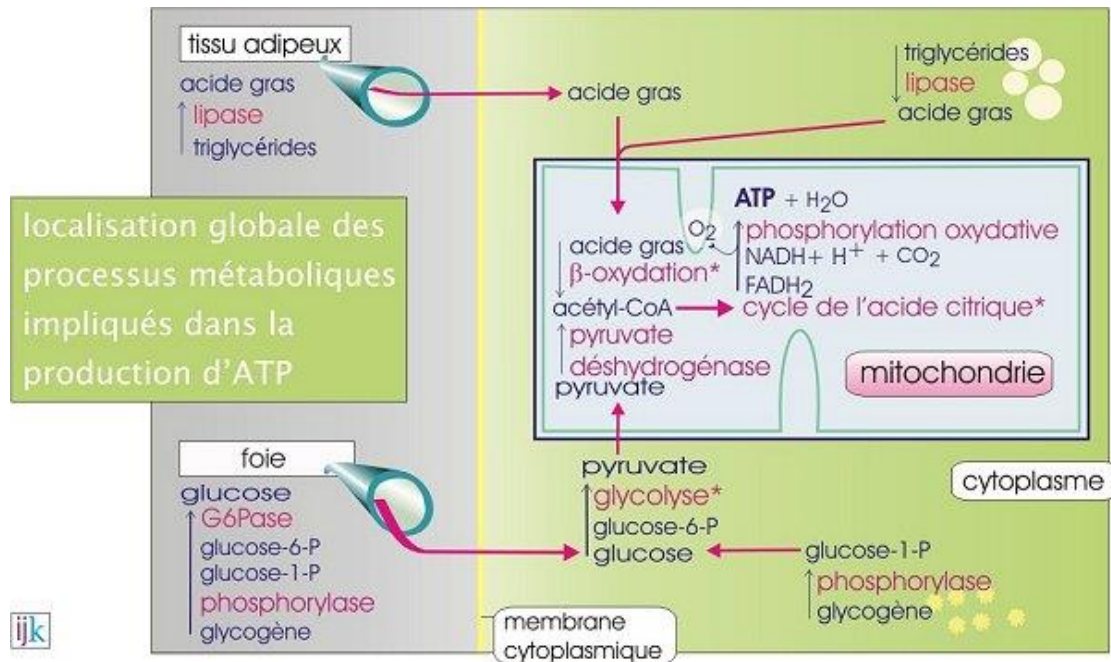


Figure III. Localisation des processus métaboliques [30].

## V. Fonctions de la mitochondrie

### V.1. Phosphorylation oxydative

#### V.1.1. La chaîne respiratoire

La chaîne respiratoire est localisée dans la membrane interne mitochondriale. Cette chaîne de transport d'électrons est constituée de quatre complexes protéiques :

- Complexe I : NADH-coenzyme Q oxydoréductase ;
- Complexe II : succinate-coenzyme Q oxydoréductase ;
- Complexe III : coenzyme Q-cytochrome c oxydoréductase ;
- Complexe IV : cytochrome c oxydase ;
- Le coenzyme Q (ubiquinone) et le cytochrome c sont des transporteurs mobiles de la chaîne respiratoire.

Une grande partie de l'énergie produite dans les voies cataboliques se retrouve contenue dans le NADH et le FADH<sub>2</sub> ; elle sera convertie en ATP dans la mitochondrie : les coenzymes réduits mitochondriaux cèdent leurs deux électrons à un système de transporteurs qui, par une cascade de réactions d'oxydo-réduction, amène ces électrons jusqu'à l'accepteur final, l'oxygène moléculaire. La membrane interne est imperméable aux ions H<sup>+</sup>, cependant, au cours de ce transfert électronique, il y a formation d'un gradient de protons de part et d'autre de cette

membrane, ce qui permet la synthèse d'ATP lors d'une réaction catalysée par l'ATP synthase mitochondriale. La respiration et la phosphorylation de l'ADP sont donc couplées via ce gradient de protons.

Le NADH, formé dans la matrice, cède ses équivalents réducteurs à la NADH déshydrogénase (complexe I), accessible par la face interne de la membrane interne. Ces électrons vont cheminer du complexe I jusqu'à l'oxygène moléculaire, via les coenzymeQ - complexe III – cytochrome c - complexe IV. L'oxygène moléculaire, accepteur final des électrons, sera réduit en H<sub>2</sub>O.

Le FADH<sub>2</sub> produit dans la matrice mitochondriale cède, quant à lui, ses équivalents réducteurs au complexe II. Le cheminement des électrons est ensuite identique à celui suivi par les électrons fournis par le NADH (coenzyme Q - complexe III - cytochrome c - complexe IV).

Au cours de ce transfert, des protons sont expulsés de la matrice vers l'espace intermembranaire (au niveau des complexes I, III et IV) ce qui crée, de part et d'autre de la membrane interne, un gradient électrochimique d'ions H<sup>+</sup> qui contient l'énergie d'oxydation. Il est constitué d'un gradient de pH (la matrice devient plus basique) et d'un gradient de charges (la face matricielle de la membrane interne est chargée négativement).

Le retour des protons dans la matrice ne peut se produire qu'au niveau de passages spécifiques constitués par l'ATP synthase. Le gradient électrochimique de protons fournit ainsi l'énergie nécessaire à la synthèse d'ATP, on dit qu'il est déchargé.

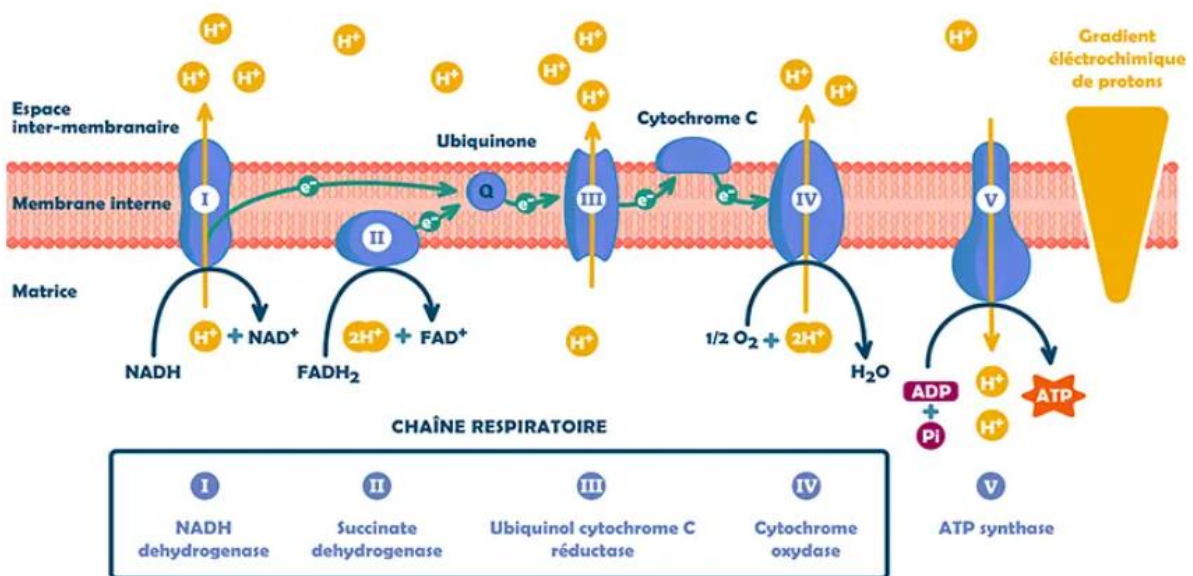
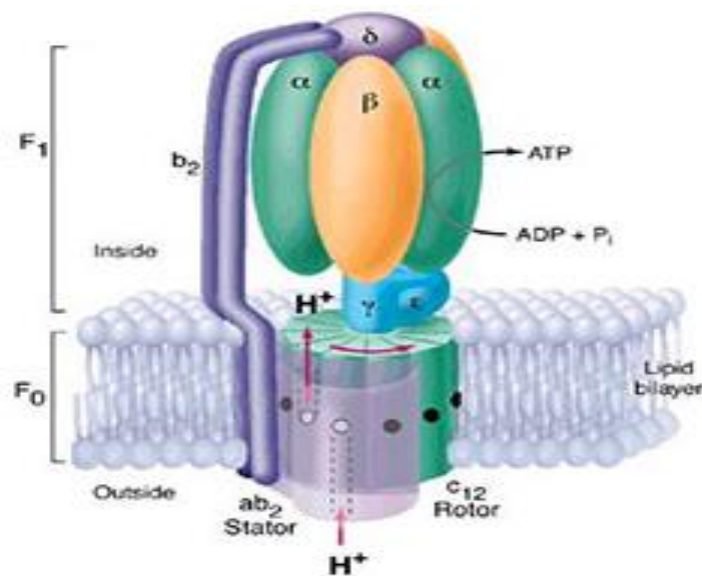


Figure III. Fonctionnement des complexes de la phosphorylation oxydative [31].

### V.1.2. L'ATP synthase

C'est la respiration cellulaire qui fournit l'énergie nécessaire pour la fabrication de l'ATP. En effet la respiration cellulaire permet de créer un gradient de protons ( $H^+$ ) qui sont ainsi accumulés d'un côté de la membrane. En présence de ce gradient de protons (force proton-motrice), les protons passent de l'autre côté de la membrane, à travers le complexe protéique ATP synthase et libèrent l'énergie qui est réutilisée pour la synthèse de l'ATP (fixation du groupement phosphate sur l'ADP pour former l'ATP). Elle est constituée d'une sous-unité  $F_0$  intra-membranaire qui joue de rôle de canal protonique, d'une sous-unité  $F_1$  baignant dans la matrice mitochondriale et qui possède une activité ATP-synthétase, et d'une partie statique stabilisant la structure.

De cette manière le gradient de proton formé de part et d'autre la membrane interne de la mitochondrie permet la synthèse d'ATP qui sera libéré dans la matrice mitochondriale. Les 10 protons du NADH permettront une synthèse théorique de 3 ATP et les 6 protons du  $FADH_2$  de 2 ATP.



**Figure III.** Structure schématique de l'ATP synthase [32].

### V.2. Rôle de la mitochondrie dans la synthèse des hormones stéroïdes

Les mitochondries sont impliquées dans la biosynthèse des hormones stéroïdes dont le cholestérol est le précurseur. Ce sont les cytochromes P450<sub>scc</sub> et P450<sub>aldo</sub>, dans la matrice mitochondriale, qui font entrer le cholestérol dans la chaîne de biosynthèse des stéroïdes. En

fonction de la glande endocrine dans laquelle elle se produit, cette biosynthèse peut aboutir à la formation de :

- de testostérone, dans le testicule,
- de progestérone et d'œstradiol, dans l'ovaire,
- de glucocorticoïdes comme le cortisol
- minéralocorticoïdes comme l'aldostérone (rôle dans l'équilibre ionique), dans la glande surrénale.

### **V.3. Rôle des mitochondries dans l'homéostasie du $\text{Ca}^{2+}$**

La mitochondrie participe (avec le réticulum endoplasmique) également à la régulation de la concentration intracellulaire de calcium. Cependant, la pompe membranaire qui assure le passage de  $\text{Ca}^{2+}$  vers la matrice n'a pas encore été identifiée.

### **V.4. Rôle de la mitochondrie dans la mort cellulaire programmée (apoptose)**

Dans ce processus, la fuite de cytochrome c par un pore nouvellement créé dans la membrane mitochondriale externe, PTPC (permeability-transition pore complex) qui comprend parmi d'autres protéines le canal anionique VDAC (évoqué plus haut), joue un rôle capital. Le cytochrome c ainsi relargué dans le cytoplasme participe à l'assemblage d'un complexe protéique (apoptosome), responsable de l'activation de protéases, enzymes protéolytiques appelées caspases. Les caspases détruisent d'importants composants moléculaires du noyau et du cytoplasme, ce qui conduit à la mort de la cellule. Cette cellule sera phagocytée par des macrophages ou par des cellules voisines, sans laisser de traces, ce qui évite le déclenchement de la réponse inflammatoire.