

LES MITOCHONDRIES

RAPPELS INTRODUCTIFS :

- Ubiquitaires
- Visible en MET et en MO
- Longueur 50 micromètres (très variable)
- Largeur 0,5 micromètres
- Isolée du système réticulaire endoplasmique
- Contient son propre ADN (ADNmt) en plusieurs copies dans une seule MCH
 - o ADNmt est circulaire
 - o réplication non conservative stricte. Les enzymes ne sont pas pourvues de corrections d'erreur (proof reading) → les copies peuvent différer → hétéroplasmie = expression composite du matériel ormant la MCH
hétéroplasmie → processus physiopatho engendrés par destructurations (mitochondropathies, transmises par la mère)
 - o au cours de l'ovogénèse le cytoplasme de l'ovocyte : croissance ++++ de 30 à 120 micromètres → Accumulation de nombreuses substances → sont contenu évolue beaucoup Restriction puis amplification
ovocyte mûr contient plusieurs dizaines de milliers de copies d'ADNmt
expansion clonale → transmission au nouvel individu d'une population homoplasmique d'ADNmt
→ élimine les formes mutées de l'ADNmt (goulot génétique)
Si la sélection porte sur un ADNmt muté → accélération dérive génétique et fixation de la mutation → dans la descendance.
- Production intense d'ATP en aérobie
- Signalisation (voies mitochondriodépendantes)
- Programme d'apoptose.
- Observation à l'éosine en MO coloration topographique (vérifier)
Addition de colorants
→ Vert Janus (affinité protéine de phosphorylation mb interne MCH) il apparaît bleu.
Abondance de mitochondries = résorption au niveau rénal et au niveau du tube contourné proximal du néphron.
→ Hématoxyline ferrique de REGAUD localise les MCH ss forme de bâtonnets (de regaud)
→ mitotraqueurs
→ Anticorps associés aux protéines de la Mb interne.

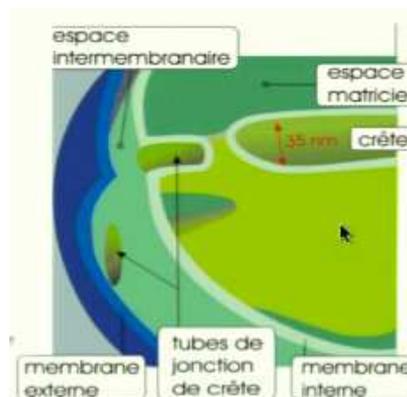
DOUBLE MEMBRANE :

- **Externe** : Perméable à toute molécule de moins de 5 kDa grâce à présence de porines
contient des translocases → transporteurs protéiques (TOM)
- **Interne** : Forme des replis sous la membrane externe
 - Replis en forme de tubes (mitochondrie tubulaire à droite)
 - Dans les cellules qui synthétisent les stéroïdes (testostérone, oestrogènes...)
 - Replis en forme de saccules ou de lames (MCH sacculaires ou laminaires)
 - Replis en forme de triangle (on ne connaît pas bien encore)
 - Coexistent dans une même cellule.
 - Evolution en fonction des besoins énergétiques de la cellule.



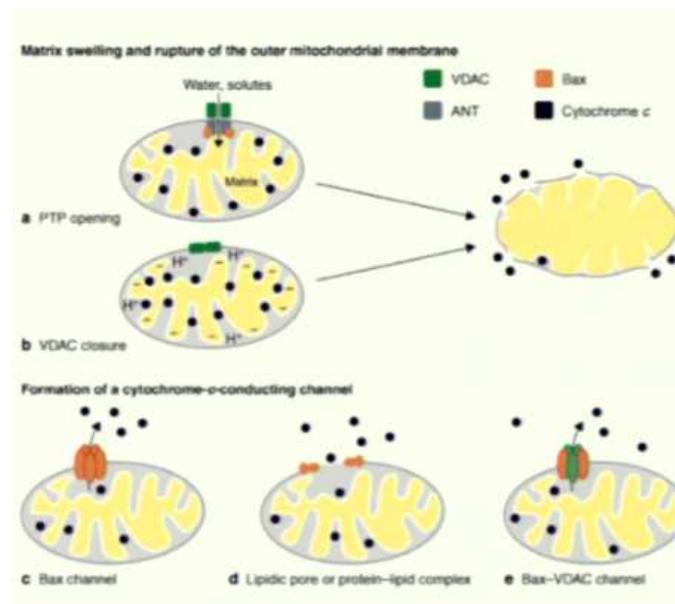
Composition particulière : association de cardiolipides et de phosphatidylcholine. Cette association permet :

- L'imperméabilisation aux ions.
- La localisation et maintien des complexes protéiques qui forment la chaîne respiratoire de transporteurs d'électrons
- L'ATP synthase
- Echange de protéines TIM entre espace interMb et matrice (surtout de l'import)



L'espace inter membranaire : entre membranes interne et externe.

- contient de petites molécules
- composition proche du cytosole
- **contient le cytochrome C** (hémoprotéine) qui s'associe de manière non continue à la mb interne mitochondriale.
 - o Elle s'associe lors de la conduction électronique
 - o se dissocie quand il n'y a pas de conduction électronique vis-à-vis des complexes de la chaîne de phosphorylation oxydative.
 - o **soluble (le seul de la chaîne)**
 - o **ampholyte redox**
 - o Transfère les électrons entre les **complexes 3 et 4** de la chaîne de phosphorylation
 - o **Induit l'apoptose s'il se trouve dans le cytoplasme.**
c'est le cas quand la mitochondrie est **complètement lysée** ou alors quand la membrane externe devient poreuse.



1^{er} cas (en bas)

→ La mise en place des pores PTP induit la formation d'un canal (mégapore) qui relargue le cytochrome C dans le cytosole.

Les PTP sont activés par les voies de stress pro-apoptotiques.

2^{ème} cas (en haut)

→ Blocage de la totalité des structures voltage-dépendant mitochondriales, augmentation de l'accumulation de calcium à l'intérieur de la mitochondrie. Ces pores bloqués sont les pores VDAC. Blocage également des pores PTP.

Quand le calcium a un très forte concentration, ça génère une cascade de réactions matricielles qui va déstructurer la membrane interne puis externe pour aboutir à l'éclatement (phénomène de swelling) → Activation de l'apoptosome.

Matrice :

- Contient des enzymes (Krebs et Bêta oxydation)
 - Mitoribosomes
 - ADNmt et ARNt
 - Calcium
-

Mitochondrie issue d'une symbiose entre une bactérie aérobie et un eucaryote anaérobie (1 milliard d'années) Cette association → transfert génétique de la MCH vers le matériel nucléaire.

La mitochondrie concentre le calcium, utilisé au niveau de la cellule comme une potentielle réserve.

ADN MITOCHONDRIAL

- Plusieurs copies
- 16659 paires de bases
- 37 gènes
- 13 polypeptides impliqués dans phosphorylation oxydative
- Evaluation qualité ovocytaire pour fécondation in vitro.
- codons stop sont UAA UAG et UGA
- au niveau mito AGA et AGG sont aussi stop
- UGA code pour tryptophane

Ce sont les exemples de dégénérescence liées à l'absence de proof reading par les adn polymérases qui permette la réplication des épisomes au sein de la mitochondrie

Les autres gènes codent des arn de transfert.

Il existe une conversation importante entre P. qui sont codées par le génome nucléaire de la cellule et qui ont une localisation ds mito pr former les complexes au niveau de la chaîne ???

Ces protéines d'origine nucléaire possèdent toutes un signal d'adressage (MTS)

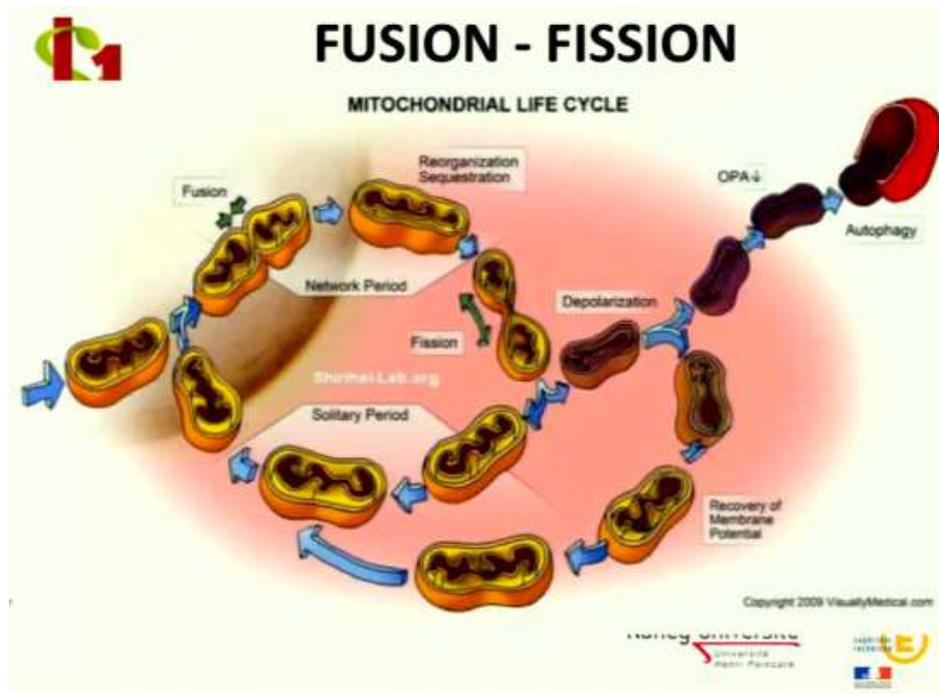
Le génome mitochondrial peut échanger matériel génétique (→ transfert horizontal) avec le génome nucléaire. Il existe des insertions du génome mito dans le génome nucléaire. Cette insertion on la voit ds d'autres organismes ou le génome mitochondrial s'est inscrit dans le génome nucléaire, et dans lesquels il n'y a plus de mitochondries. (Protozoaires et métazoaires).

Les bouts de génome mitochondrial qui sont dans le génome nucléaire sont appelés NUMTS. Cette intégration peut apporter plusieurs types de phénotypes à l'individu. Ou pas (polymorphisme neutre différent du polymorphique délétère qui engendre une pathologie de type maladie monogénique) chez certains individus, l'insertion d'un NUMTS dans le site d'épilage ??? du facteur 6 et 7 plasmatique engendre hémophilies graves et congénitales.

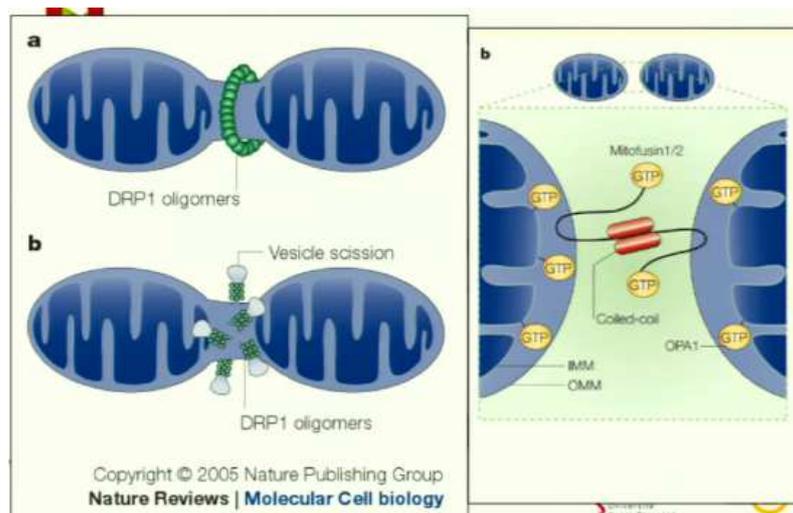
Les insertions de NUMTS dans l'exon II du gène MCOL N1 engendre accumulation de mucus dans les cellules et aboutir à une mucopolysaccharidose de type IV.

FUSION et FISSION

MCH peuvent de **changer de forme**, se **diviser** ou se **rassembler**.



Cycle de vie mitochondrial qui est en relation avec le besoin énergétique de la cellule.
Besoin d'énergie → augmentation du chondriome → le cycle de vie +actif.



DRP1 = dynamine

FISSION :

- Avant toute fission : réplication de toutes les copies d'ADNmt.
- **DRP1** participe à la coupure de la membrane externe des Mch et agit à la manière de l'actine lors de la **cytokinèse**.
- La **dynamine** permet la fission par formation d'un anneau de rétractation.

FUSION :

- **Mitofusines** s'associent → rapprochement des 2 mb ext.
- Protéine OPA 1 assure la fusion à proprement parler.

CES DEUX MECANISMES : consommation GTP ++++++

Toute anomalie de la voie rhô GTP va être liée à des anomalies de régénération du chondriome.

MITOCHONDROPATHIES

- Myopathies mitochondriales (9 syndromes)
- Ataxie de Friedreich.
- Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 2A
- Neuropathies optiques héréditaires de Leber (la rétine fait partie du SNC)

Ces pathologies touchent la fonction énergétique des mitochondries.

- ⇒ Fatigue générale, faiblesse musculaire, squelettique ou cardiaque, insuffisances nerveuses → dégénérescence nerveuse.

Ataxie de FRIEDREICH :

- plus fréquente des ataxies héréditaires génétiques

- ⇒ Se déclare à l'adolescence
- ⇒ 1 personne sur 50 000
- ⇒ Pas de traitement
- ⇒ Traitements qui ralentissent l'évolution mais ne guérissent pas
- ⇒ Insuffisance cardiaque – expansion de nucléotides GAA au niveau du gène et de l'ARNm (protéine frataxine, qui intervient dans le métabolisme du fer mitochondrial)
- ⇒ La MP qui rentre dans la constitution des nerfs est déstructurée → troubles neuro.
- ⇒ Difficultés à coordonner les mouvements
- ⇒ Pertes cognitives progressives
- ⇒ Le gène responsable : **FRDA** localisé sur le locus Q13 du chromosome 9.
il peut être facilement séquencé pour savoir si l'étiologie moléculaire correspond à une accumulation de triplets monogéniques.
l'accumulation peut être au niveau de l'ARNm du gène.
Cette maladie de répétition de triplets a une transmission autosomique dominante
- ⇒ Signes neurologiques, pertes ostéo-articulaires, non fonctionnalités viscérales jusqu'à l'occlusion.