

Mitochondries et peroxysomes

I- Introduction

Les mitochondries et les peroxysomes sont des organites de la catégorie des organites clos, ils jouent un rôle important dans les transformations énergétiques cellulaires. Ils sont entourés de membrane mais ils n'appartiennent pas au système endomembranaire, ils sont à l'écart des voies de trafic moléculaire impliquées dans ces organites (AG, RE, ...)

Les mitochondries et peroxysomes sont des organites endosymbiotiques. On suppose qu'à l'origine, ces organites étaient des procaryotes qui ont été englobés par des cellules plus grosses, avec l'établissement d'une relation mutuelle bénéfique. Autre argument pour les mitochondries, elles ont un ADN et des ribosomes de type procaryote.

Ces deux organites se multiplient indépendamment du cycle de division cellulaire. Ils sont spécialisés dans le métabolisme oxydatif (compartmentation essentielle), mis à profit et protection vis à vis de l'O₂, toxique pour les cellules.

MITOCHONDRIES et PEROXYSONES: Introduction

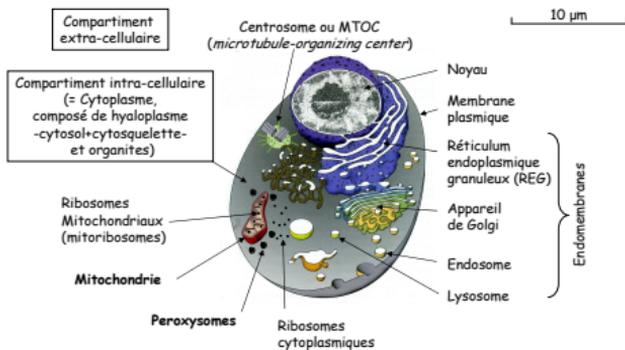


Schéma d'une cellule observée en microscope électronique

II- Mitochondrie

1- Caractéristiques cytologiques

Les mitochondries sont des organites assez petits, qu'on a vu rapidement avec le développement de la microscopie.

Morphologie et variations des mitochondries :

Ce sont de petits organites de forme variable selon les cellules :

- Dans les corticosurrénales, dans les gonades (cellules élaboratrices d'hormones stéroïdes) : on a des mitochondries filamenteuses et à crêtes tubulaires
- Dans les hépatocytes : on a des mitochondries granulaires (d'où le nom: « mitos » = filament et « chondros » = graine en grec)

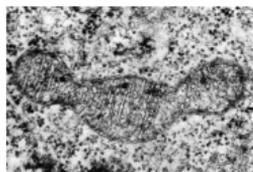
Leur taille est très variable selon l'activité cellulaire, elles peuvent faire 0,5 à 1 micromètre de diamètre, 1 à 5 voir, 10 ou 30 micromètre de longueur. (Retenir les ordres de grandeur). On les a observés dès la fin du XIXe siècle en microscopie optique (MO), et leur

ultrastructure déterminée en microscopie électronique mais l'ultrastructure est déterminée uniquement en ME.

Les mitochondries sont présentes dans toutes les cellules eucaryotes, sauf dans les érythrocytes (= globule rouge matures). L'apport énergétique se fait uniquement par la glycolyse anaérobie.

Elles sont très nombreuses dans les cellules :

- Hépatocytes : 1000 à 1500 / cellule (15 à 20% du volume cytosolique)
- Cellules musculaires (en particulier cardiaque) : encore +
- Ovocytes : 3000 à 5000



Mitochondries filamenteuses



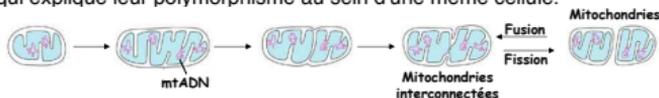
Mitochondrie granulaire



Exemples de morphologie des mitochondries
(microscopie électronique à transmission)

2- Dynamique

Les mitochondries ne sont pas des organites statiques, elles changent de forme et de place dans la cellule en permanence, grâce au cytosquelette (grâce à la tubuline +++) qui permet leur déplacement. Elles se scindent ou, au contraire, fusionnent couramment ce qui explique leur polymorphisme au sein d'une même cellule.

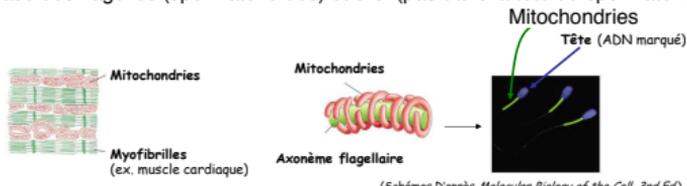


Chondriome = Ensemble des mitochondries d'une cellule.

Leur localisation est liée à l'activité cellulaire, elles se regroupent près des zones où l'énergie (ATP) est consommée dans la cellule :

- Réticulum endoplasmique des cellules à forte activité de synthèse : synthèse protéique ou lipidique.

- Membrane plasmique des cellules chargées de transports, ex : striations basales (tube contourné proximal rénal; canaux des glandes salivaires sous-maxillaires et protides et du pancréas exocrine)
- Myofibrilles des muscles
- Base des flagelles (spermatozoïdes) et cils. (pas dans la tête du spermatozoïde!!)



3- Origine

L'origine des mitochondries est très probablement endosymbiotique, c'est à dire la fusion de 2 bactéries (il y a quelques milliards d'années) :

- archéobactérie anaérobie → hôte
- protobactérie aérobie → symbiote (elle a permis à l'hôte de vivre en milieu aérobie en l'englobant)

L'établissement d'une relation mutuelle entre ces deux bactéries est bénéfique, cette endosymbiose donnerait l'eucaryote primitif duquel tous les eucaryotes actuels dériveraient.

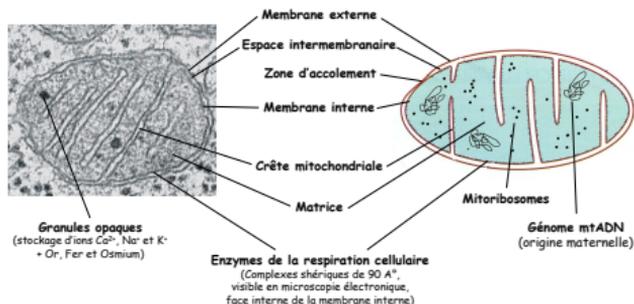
Arguments :

- mise en évidence de l'ADN mitochondrial (1963) : mise en évidence d'ADN dans la mitochondrie des mammifères : mtADN = 16 kb (court), de type procaryotique, différent de l'ADN nucléaire, car il n'a pas d'introns, on a que la partie codante.
- ribosomes (mitoribosomes) : également de type procaryotique

4- Ultra-structure et organisation

Les mitochondries sont des organites clos, elles sont limitées par une enveloppe formée de deux membranes avec une membrane externe et membrane interne (il y a donc 2 bicouches phospholipidiques), c'est donc une enveloppe. La membrane interne et externe sont très différentes dans leur composition et leur fonctions.

La membrane interne : présente des replis (augmentation de la surface d'échange) qui sont des crêtes mitochondriales, qui délimitent l'espace matriciel. La matrice est composée d'acides nucléiques mitochondriaux (mtADN, mtARN, mtARNt, mtARNr), des mitoribosomes et de nombreuses enzymes (pour les fonctions métaboliques des mitochondries).



Organisation générale d'une mitochondrie

Il y a des zones d'accolement parfois entre les deux membranes, ou l'espace intermembranaire est réduit. Ces zones sont des zones d'échange. Les granulations sont les enzymes de la respiration cellulaires qui forment des complexes suffisamment gros pour les voir en ME. (granulations qui contiennent des ions, des métaux lourds, parfois).

La membrane externe : c'est une bicouche phospholipidique correspondant au modèle général des membranes biologiques :

- o ± 50% lipides
 - o ± 50% protéines
- } Proportions en volume; en nombre de molécules il y a 30 à 50 fois plus de molécules lipidiques que protéiques* (*30-50 fois plus volumineuses que lipides)

Elle est très perméable, avec la présence de nombreuses molécules de porines : canaux hydrophiles (pour le passage d'ions et molécules < 5-10 kDa).

La membrane externe possède des transporteurs de la membrane externe TOM, qui sont des protéines impliquées dans la reconnaissance de certains signaux, elles sont au niveau de complexes d'importation (zone d'accolement entre membranes externe et interne). Elles permettent l'import dans la matrice de protéines (pour les macromolécules) de PM > 10kDa (protéines d'origine cytosolique).

L'espace intermembranaire : il est étroit, sa composition est voisine de celle du cytosol, mais elle contient beaucoup plus d'ions H⁺ (gradient élevé de protons par rapport à la matrice mitochondriale).

La membrane interne : elle se replie ce qui forme de nombreuses crêtes, augmentant la surface totale. Elle a une composition particulière (en volume, car en nb de molécules, il y a plus de molécules de lipides, puisqu'elles sont 30 à 50 fois plus petits) par rapport au modèle général des membranes biologiques :

- 20% de lipides, particuliers (phosphatidylcholine, cardiolipine)
- 80% protéines

Chaîne respiratoire de transporteurs d'électrons

ATP synthase

La membrane interne possède de nombreux transporteurs, permet le passage d'éléments tels que : le pyruvate, les acides gras, ADP et H₂PO₄⁻ (composés nécessaires à la production d'ATP), elle possède aussi des transporteurs TIM (Translocase of the Inner Membrane), qui permet l'import dans la matrice de protéines cytosoliques de (pour les macromolécules) PM > 10KDa

polymorphisme = différence dans la séquence.

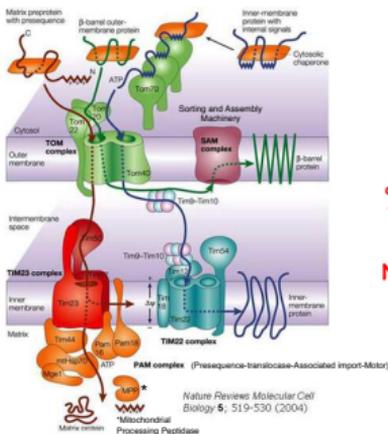


Illustration pour comprendre les mécanismes d'adressage des protéines cytosoliques vers les membranes et la matrice mitochondriale

N'est pas à connaître

Schéma du mécanisme d'import de protéines cytosoliques

La matrice mitochondriale :

Elle est composée :

D'acides nucléiques :

- Génome mitochondrial = mtADN, circulaire 16kb (mammifères), en général plusieurs copies (5 à 10) par mitochondries. Il est de type procaryotique (code génétique différent de celui de l'ADN nucléaire), dépourvu d'introns et non associé à des histones. Il permet la confirmation de l'origine maternelle des mitochondries (lors de la fécondation, les mitochondries sont fournies par l'ovocyte)
- mtARNr (n=2) → mitoribosomes (plus petit que les ribosomes cytoplasmiques)
- mtARNm (n=13) → codent pour des enzymes (environ 500 autres protéines nucléaires importées)
- mtARNt (n=22) → ARN de transfert (traduction)

Attention : les gènes étaient transmis par le père et la mère, les maladies ne sont pas seulement maternelles.

De Protéines :

- Facteurs nécessaires pour transcription et traduction
- Enzymes (fonctions métaboliques) : bêta oxydation des acides gras, décarboxylation du pyruvate (issu de la glycolyse cytoplasmique), cycle de Krebs (cycle de l'acide citrique).

5- Fonction

Les mitochondries (transformateurs énergétiques) sont considérées comme la « centrale énergétique » principale de la cellule, elles sont le siège des dernières étapes du cycle respiratoire :

En présence d'O₂, en aérobie elles convertissent l'énergie des molécules organiques issues du catabolisme en énergie directement utilisable par la cellule (ATP).

Ces 2 dernières phases de la respiration cellulaire :

- cycle de Krebs (dans la matrice mitochondriale), la 1ère étape : glycolyse cytoplasmique

- Chaîne de transport d'électrons (membrane interne) qui crée le gradient électrochimique, qui est mis à profit par l'ATP synthase qui va, synthétiser de l'ATP, directement utilisable par la cellule.

En absence d'O₂, fermentation (anaérobie) dans le cytoplasme elles fournissent l'énergie aux cellules, mais ceci est moins efficace, car il y a une dégradation incomplète du substrat. La production d'acide lactique diminue le pH intracellulaire et donc le fonctionnement des enzymes et les activités cellulaires sont altérés (ex : crampes et fatigue musculaire après activité intense)

L'ATP comme fournisseur d'énergie : rôle capital, requis dans de nombreuses fonctions cellulaires.

- Polymérisation actine, déplacements des protéines motrices (monomères ne polymérisent que si liés à l'ATP)

- Production des autres nucléotides et dans le déroulement de nombreux processus métaboliques.

- Régulation de cascades de signalisation intracellulaire

- L'Hydrolyse (ADP + Pi) est requise dans nombre de fonctions cellulaires :

Transport actif d'ions au travers de la membrane (ATPases)

Déplacement des protéines motrices sur cytosquelette...

- Un adulte utilise (et recycle) quotidiennement une quantité d'ATP équivalente à 75% de son poids corporel :

En condition de repos :

→ les organes les plus consommateurs sont le cœur et le foie,

→ 1/3 du fonctionnement des pompes membranaires (Na⁺ / K⁺ ATPase)

- L'ATP ne peut pas être stocké (pour des raisons osmotiques) par les cellules.

Consommation en quelques secondes : doit être produit en permanence, blocage production = mort rapide.

Les réserves sont les glucides, lipides (et éventuellement protéines) → ils sont mobilisés puis utilisés par l'organisme pour la production d'ATP, qui est utilisé directement par la cellule puisque non stocké.

Les mitochondries produisent de l'ATP en utilisant l'énergie du catabolisme des glucides, protéines et lipides : activités métaboliques à l'origine de la production d'ATP :

- Glycolyse

- Beta-oxydation des acides gras à chaîne courte

- Cycle de l'acide citrique (cycle de Krebs)

Par l'intermédiaire de la chaîne respiratoire et de l'ATP synthase

Anomalies → conséquences graves pour l'organisme

Activités métaboliques mitochondriales à l'origine de la production d'ATP

- beta oxydation des acides gras (hélice de l'ynen)

→ fragmente les acides gras sous forme de 2 carbones liés au coenzyme → acétyl-CoA

- décarboxylation du pyruvate issu de la glycolyse cytosolique

→ par le complexe pyruvate déshydrogénase → CO₂ + acétyl-CoA

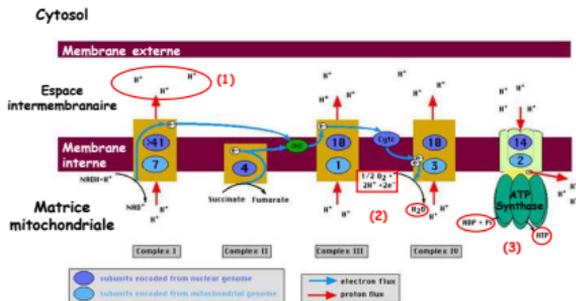
- cycle de l'acide citrique (cycle de Krebs) : oxydation complète du groupement acétyl de l'acétyl CoA

→ $2\text{CO}_2 + \text{GTP} + \text{coenzymes réduits NADH, FADH}_2$

→ Ces coenzymes réduits vont alors interagir avec les composants de la chaîne respiratoire mitochondriale

→ Entrée dans la chaîne de réactions d'oxydo-réduction

→ Aboutit à la phosphorylation oxydative : $ADP + Pi \rightarrow ATP$



Fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale: **Points à retenir**

- (1) Translocations de protons (H⁺) issus de l'oxydation de NADH en NAD⁺ depuis la membrane mitochondriale interne vers l'espace inter-membranaire.
- (2) La réaction libère aussi des électrons (e⁻) dont l'accepteur final est l'O₂ qui va être réduit → H₂O.
- (3) Énergie de ce gradient électrochimique convertie par ATP Synthase: $ADP + Pi \rightarrow ATP$.

Autres fonctions des mitochondries

- Synthèse des hormones stéroïdes, en coopération avec le REL

Précurseurs: cholestérol, entre dans la chaîne de biosynthèse via le cytochrome P450, dans la matrice mitochondriale.

Deuxième étape dans le REL : En fonction de la glande endocrine, production de testostérone (testicules), progestérone et oestradiol (ovaires), glucocorticoïdes (cortisol: lutte contre l'inflammation), minéralocorticoïdes (aldostérone: rôle dans l'équilibre ionique) (corticosurrénale)

- Rôle (avec le REL) dans l'homéostasie du calcium (et du K⁺ et Na⁺)

En conditions de repos, le calcium, qui est un second messager important est stocké dans le REL et la matrice de la mitochondrie, une pompe membranaire assurant le passage vers la matrice (non identifiée).

- Mort cellulaire programmée (apoptose différent de nécrose) : Libération de cytochrome C → activation de caspases (= protéases)

- Thermogenèse (comme toutes les réactions biochimiques, le rendement des réactions d'oxydo-réduction n'est pas de 100% → déperdition sous forme d'énergie calorique).

6- Maladies

Les maladies de la fonction mitochondriales

Les maladies mitochondriales ou mitochondriopathie (ne pas retenir les noms, juste types d'atteintes possibles, cf fonctions de mitochondries et mode de transmission) :

Ensemble disparate en rapport avec un trouble de chaîne respiratoire, secondaires) une mutation de l'ADN nucléaire ou mitochondrial. Pathologies de nature complexe, très grave, souvent létales.

Peuvent concerner tous les organes et survenir à n'importe quel âge : manifestation généralement plus précoce si mutations d'ADN nucléaire en comparaison avec mutation de l'ADN mitochondrial. Affectent surtout dans les organes nécessitant ATP +++ (muscle squelettique et cardiaque, cerveau, foie).

Manifestation clinique variables : neuropathies, myopathies, cardiopathies (isolées ou combinées entre elles : difficulté de poser un diagnostic précis)

Transmission le plus souvent d'origine maternelle (mutation de mtADN) (mitochondries issues de la mère ovocyte gamète male, juste ADN nucléaire) mais cela dis; il peut y avoir des maladies d'origine paternelle.

Exemples :

→ maladie de Leber : (dégénérescence du nerf optique, mutation dans mtADN)

→ ataxie de Friedrich (dégénérescence spino-cérébelleuse autosomique récessif).

III- Peroxysomes

1- Caractéristiques

Morphologie des peroxysomes

Ce sont de petits organites sphériques (beaucoup plus petit que les mitochondries), de taille très variable selon l'espèce (0,1 à 1,5 micro mètre de diamètre, taille maximale dans les hépatocytes et cellules rénales). Ils ont été découverts grâce à la ME (invisibles en MO en observation directe)

Ils sont aussi appelés microperoxysomes ou « microbodies » chez l'homme (0,1 à 0,5 micromètre de diamètre).

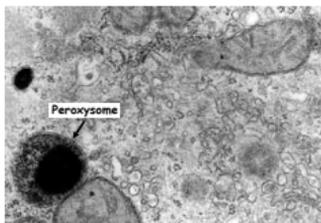
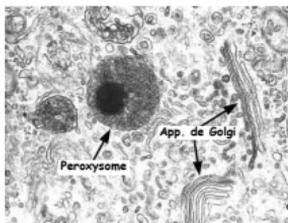
Les peroxysomes sont présents dans toutes les cellules eucaryotes, à l'exception des hématies matures et leurs précurseurs (réticulocytes). Ils sont particulièrement nombreux dans les hépatocytes (plus de 1000 par cellule) ou dans les cellules rénales (1% du volume cellulaire).

Les peroxysomes sont dépourvus de génome (différent des mitochondries), toutes les protéines des peroxysomes sont codées par des gènes nucléaires, et proviennent du cytosol où elles sont synthétisées.

Ils sont délimités par une membrane simple (différent des mitochondries), leur contenu est la matrice. Ils ressemblent aux pré-lysosomes (confusion possible par leur morphologies, mais contenus enzymatiques très différents).

Ils sont caractérisés par leur contenu en enzymes (dont peroxydase) et non pas par leur morphologie

- rôles : production et dégradation du peroxyde d'hydrogène → detoxification de la cellule
- histo/cytoenzymologie est l'unique critère d'identification formelle
- analyse cytochimique → forment un réseau de vésicules reliées par de fins canalicules



Visualisation de peroxysomes dans le cytoplasme de cellules hépatiques

(microscopie électronique à transmission)

Activité peroxydase révélée, par exemple, par 3,3'-Diaminobenzidine (DAB)
(oxydée par peroxyde d'hydrogène → "précipité" sombre)

Illustration d'identification de peroxysomes par histo-/cytozymologie

Retenir le principe: détection d'activité enzymatique
par utilisation d'un substrat dont la transformation est visualisable

Le nom des réactifs n'est pas à connaître

2- Origine, croissance et multiplication

Origine : probablement endosymbiose d'un procaryote par analogie des mitochondries, mais capture plus ancienne. Moins d'arguments, cf dépourvus de génome dans leur matrice. Hypothèse : transfert total de leur génome vers celui de la cellule hôte.

Croissance et multiplication :

- comme la mitochondrie, les peroxysomes possèdent une capacité d'auto-reproduction,
- indépendamment du cycle cellulaire (mais leur nombre varie selon activité)
- stimulée par ligands/récepteurs
- par bourgeonnement et fission des peroxysomes préexistants (incorporation de protéines et de lipides tout au long de l'interphase)
- indépendance vis à vis des trafics de membrane RE/Golgi (tant pour les lipides que les protéines qui viennent du cytosol).
- existence d'un précurseur : pré-peroxysome (origine ?) : correction défaut génique dans des cellules déficientes en péroxysomes → formation de peroxysomes « de novo »



Absence de peroxysome
(répartition uniforme du peptide PTS1)
Fibroblaste de patient
avec mutation Δ PEX16



Biogenèse de novo de peroxysomes
(adressage ciblé du peptide PTS1)
Fibroblaste avec mutation Δ PEX16
complétée par PEX16

**Restoration de la biogenèse des peroxysomes
après correction génétique dans des cellules déficientes.**

Visualisée par analyse de la localisation subcellulaire du Peptide PTS1 fluorescent
(*Peroxisome Targeting Signal type 1*)

Photographies en microscopie à fluorescence

Dr Stanley R. Tenckley et Dr Paul A. Walton

Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan, USA

Illustration démontrant l'existence de pré-peroxysome: N'est pas à connaître

3- Biogenèse

Biogenèse des membranes peroxysomales :

- A priori pas à partir de bourgeonnement du reticulum endoplasmique (nature des protéines et lipides fort différente).

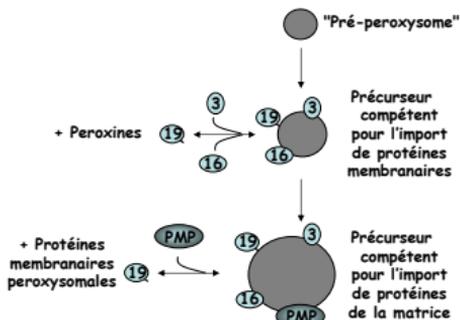
- Par bourgeonnement et fission des peroxysomes préexistants (incorporation de protéines et de lipides tout au long de l'interphase)

- A partir de précurseurs : pré-peroxysomes ?

Rôle des peroxines (PEXP) (25 connues actuellement) : chacune peut compléter les cellules de certains malades. Ils agissent à des points particuliers de la formation des peroxysomes. Les étapes précoces de la biogenèse, à partir des précurseurs => formation des vésicules qui deviendront peroxysomes.

Précurseur compétant pour l'import des protéines membranaires

ensuite, une fois les protéines membranaires présentes, cela va rendre le précurseur compétant pour l'import de protéines dans la matrice



Retenir ici l'existence de peroxines (Pex) et protéines membranaires peroxysomales (PMP) agissant à différents niveaux:

- 1) Transformation des pré-peroxysomes en précurseurs compétants pour l'assemblage des PMP
- 2) Import des protéines de la matrice depuis le cytoplasme

Les noms des différentes peroxines ne sont pas à connaître

Maturation progressive à partir d'un "pré-peroxysome", sous l'action combinée des peroxines Pex3p, Pex16p et Pex19p, conduisant à l'assemblage des protéines membranaires peroxysomales (PMP), puis à l'import des protéines de la matrice.

Mécanismes moléculaires d'import des protéines peroxysomales

Médiée par une séquence peptidique = signal de ciblage (PTS) reconnu par des récepteurs particuliers qui vont permettre un bon adressage des protéines vers les peroxysomes.

Enzymes destinées à la matrice des peroxysomes :

- PTS (Peroxisome Targeting Signal) carboxy-terminal

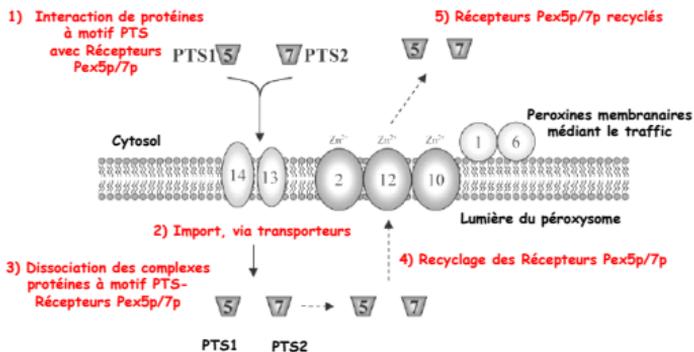
- Reconnaissance post-traductionnelle par des récepteurs cyclants :

Pex5p pour PTS1 (Sérine, Lysine, Leucine) et PTS1s (Lysine, Alanine, Leucine, par ex pour catalase)

Pex7p pour PTS2 (Sérine, Histidine, Leucine)

Ces récepteurs solubles médient l'import

Retenir ici, l'existence de signaux de localisation peroxysomale (PTS). Leurs séquences peptidiques et les noms des peroxines récepteurs ne sont pas à connaître.



**Dernières étapes de la biogenèse des peroxysomes:
Import des protéines de matrice médiée par les peroxines.**

D'après Stanley R. Terlecky et Paul A. Walton, Wayne State University, Detroit, Michigan, USA

Retenir les étapes, pas les noms des peroxines récepteurs/transporteurs

4- Fonctions

La matrice des peroxysomes contient de nombreuses enzymes, métabolisme oxydatif (finalisation de la consommation d'O₂).

Ces enzymes portent le nom générique d'oxydases :

- Elles enlèvent des atomes d'hydrogène libres (réactions d'oxydation) à des substrats organiques spécifiques potentiellement toxiques.
- L'oxydation de ces molécules les détoxifie



- des réactions → radicaux oxygénés toxiques (dont H₂O₂) (en même temps que ça détoxifie, on crée un autre déchet qui est lui aussi toxique)

Les catalases sont la 2^e classe d'enzyme caractéristiques des peroxysomes) :

Réaction de sauvegarde, élimine H₂O₂ dont l'excès est nocif

Utilisent l'H₂O₂ pour oxyder d'autres substrats toxiques : +++ dans foie et reins.

(détoxification de certaines toxines passant dans le sang)



Fonctions des peroxysomes

Ce sont des sites essentiels pour l'utilisation du dioxygène (comme mitochondries), ils utilisent O₂ et H₂O₂ lors de réactions d'oxydations et permettent la neutralisation des radicaux libres (O₂⁻) très toxiques.

Ils permettent aux cellules eucaryotes de supporter l'environnement aérobie. Ils sont particulièrement nombreux dans les hépatocytes et les cellules rénales, ils participent à la détoxification (catabolisme oxydatif), par exemple oxydent la majorité de l'alcool éthylique ingéré (foie).

Les peroxysomes interviennent dans d'autres fonctions métaboliques telles que :

- Beta-oxydation des acides gras à longue chaîne (AG courts rétrocédés aux mitochondries)
- Oxydation des acides aminés, dégradation des purines
- Formation des sels biliaires par les hépatocytes (oxydation du cholestérol)

- Biosynthèse du cholestérol
 - Biosynthèse de dérivés phospholipidiques spécifiques (plasmalogènes, dont myéline) en particulier dans les cellules cardiaques et neurones encéphaliques
- ATTENTION : différent des mitochondries : Dépourvus de chaînes de transferts d'électrons, pas de synthèse d'ATP, toute l'énergie issue du catabolisme est dissipée sous forme de chaleur.

5- Maladies

Les maladies de la fonction peroxysomale (ne pas retenir les noms, juste types d'atteintes possibles, cf fonctions des peroxysomes, et mode de transmission). Maladies d'origine autant maternelles que paternelles, puisque les peroxysomes proviennent des deux origines.

Syndrome de Zellweger (dit peroxysomes vides)

- mutation du PEX2
- déficit d'adressage (enzymes restent dans le cytosol → détruites)
- graves désordres neurologiques, rénaux, et hépatiques
- pathologies très graves, même létale

Adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD)

- mutation de ABCD1 localisé sur le chromosome X
- déficit de la bêta oxydation dans les peroxysomes
- accumulation d'acides gras à très longue chaîne dans tous tissus
- forme cérébrale infantile (entre 4 et 8 ans) très sévère :
 - démyélinisation progressive système nerveux central, insuffisance surrénalienne
 - déficit progressifs (audition, vision, fonctions cognitives et motrices)
 - évolution fatale en moins de 3 ans
- 20 % des femmes porteuses : adrénomyélonéuropathie, pas avant 35 ans, moins grave que chez les hommes.