

**I. MOYENS D'ÉTUDE
II. FISSION- FUSION
III. MITOCHONDROPATHIES**

La mitochondrie est un organite cellulaire ubiquitaire. Elle a une longueur variable entre 0,5 et 50 μm et ne peut être visualisée qu'en MET en ce qui concerne l'ultrastructure interne et externe.

C'est un organite isolé qui n'appartient pas au système réticulaire endoplasmique. Cette mitochondrie provient dans l'évolution et l'organisation du vivant d'une symbiose qui s'est déroulée entre une cellule anaérobie et une cellule aérobie il y a environ 4 à 6 millions d'années. Cet organite est particulier dans le sens où il contient de l'ADN propre (mitochondriale) et ceci en plusieurs copies. Ce fait définit l'hétéroplasmie, à savoir le fait d'exprimer de façon composite des protéines et donc de partager des phénotypes d'organites différents aboutissant à un phénotype composite mitochondrial qui a un impact important dans l'expressivité et la pénétrance de mitochondropathies. Cet organite est transmis dans l'ovocyte secondaire bloqué en métaphase 2 et au cours de l'ovogénèse, le cytoplasme de l'ovocyte subit une croissance phénoménale (de 30 à 10 μm) et il accumule des transcrits, des substrats métaboliques, et son contingent en mitochondries, son chondriome, va beaucoup évoluer. Il subit d'abord une restriction puis une amplification du nombre de mitochondries du chondriome, mettant en évidence chez les ovogonies peu d'ADN mitochondrial (une dizaine de copies) alors que les ovocytes purs vont en contenir plusieurs dizaines de milliers. L'expansion est clonale et se fait à partir d'une sélection de l'ADN mitochondrial.

Ceci permet d'éliminer les rares formes mutées ou tronquée de l'ADN mitochondrial. Il existe cependant des altérations possibles générant de mitochondropathies.

Enfin, la mitochondrie est le lieu majeur de la production d'ATP (molécule énergétique utilisable par la cellule). Elle intervient aussi dans la signalisation et l'apoptose.

Cette symbiose de la mitochondrie avec ce fameux organisme anaérobie primitif a engendré un transfert de matériel génétique de la mitochondrie vers l'organisme anaérobie. Il existe des stigmates de ce transfert qui prouvent et qui montre qu'il existe une forte coopération entre les deux matériels génétique.

I. Les moyens d'étude

1) Colorants

Le chondriome peut être visualisé en microscopie optique. Le chondriome est l'ensemble des mitochondries d'une cellule ou d'un tissu. Ce chondriome, qui a globalement les propriétés de son unité (la mitochondrie) peut être mis en évidence dans les cellules et les tissus qui contiennent beaucoup de mitochondries. Les cellules qui ont besoin d'énergie ou qui en produisent beaucoup sont les cellules nerveuses, musculaires, adipeuses brunes, et les cellules qui permettent des mécanismes de réabsorption active de soluté ou de substance d'un milieu à un autre. Par exemple, du l'urine primitive au milieu plasmatique du sang.

Le chondriome se met en évidence avec certains colorants qui ont de l'affinité avec soit la chaîne de phosphorylation oxydative (vert Janus) qui permet de mettre en évidence le chondriome en bleu et qui montre la richesse en mitochondries du pôle basal des cellules du tube proximal du néphron (dans le rein). Cette abondance de mitochondrie prouve que dans ce tissu, il existe un travail très actif de résorption qui existe moins ou peu dans le tube distal (différence entre le tube contourné proximaux et distaux).

LA MITOCHONDRIE

Ce peuvent aussi être des colorants à affinité avec l'ADN, comme l'hématoxyline et plus particulièrement l'hématoxyline ferrique qui colore les noyaux, mais aussi le matériel génétique mitochondrial qui montre le chondriome de manière beaucoup plus ponctuelle, toujours au pôle basal de ce tube collecteur et qui, dans le cytoplasme édite tout au long des jonctions controlatérales cellulaires des points bleus foncés. Cette coloration est aussi dite coloration de REGAUD.

On peut aussi utiliser des fluorochromes qui ont affinité avec certains lipides ou la chaîne de phosphorylation oxydative (mitotraqueurs, ROS) ou encore des anticorps dirigés contre des protéines spécifiques de la chaîne de phosphorylation oxydative, mettant en évidence l'abondance relative des mitochondries au sein de différents tissus.

2) MET

Le chondriome peut être facilement visualisé et ce qui doit être compris, c'est que la seule technique qui permet de bien visualiser l'ultrastructure, c'est la MET. Elle permet de montrer que cette mitochondrie est composée d'une double membrane, externe et interne (c'est le cas de peu d'organites : enveloppe nucléaire (spécialisation du réticulum endoplasmique) et mitochondrie. Cette membrane interne va éditer des replis qui vont être spécialisés et qui sont appelés crêtes.

a. La membrane externe

La membrane externe est perméable à toutes les molécules de 5 kDa et moins grâce à la présence de porines. Cette membrane externe contient aussi des translocases spécialisées dans le transport de protéines et qui sont impliquées dans l'import des protéines qui doivent avoir une localisation dans la mitochondrie (intermembranaire ou matricielle). Ces translocases sont très nombreuses et font partie de la famille TOM.

b. Les crêtes

Les crêtes, quant à elles, se présentent sous différentes formes : elle peuvent avoir une forme tubulaire, sacculaire, laminaire et encore triangulaire et ces formes peuvent coexister dans une même mitochondrie et évoluer avec les types cellulaires.

Les mitochondries à crêtes tubulaires sont surtout observées dans les cellules assurant la stéroïdogénèse. Les variations des formes sont dépendantes des conditions physicochimiques environnementales comme le stress oxydatif (généralisé par élévation de T) ou l'accumulation de ROS (des espèces moléculaires radicalaires).

c. La membrane interne

La particularité de la membrane interne tient aussi à sa composition lipidique. En effet, la composition de la membrane interne est particulière car elle contient majoritairement des phosphatidylcholines et de la cardiolipine. Ces lipides confèrent une totale imperméabilité aux ions de part et d'autre de cette membrane, c'est-à-dire de la matrice et de l'espace intermembranaire entre la membrane externe et la membrane interne.

Dans la membrane interne, on trouve la chaîne respiratoire qui est constituée de différents types de complexes. Cette chaîne consiste majoritairement à transporter des électrons jusqu'à l'accepteur final (oxygène) en produisant un gradient d'ion H_3O^+ qui servira à faire synthétiser l'ATP par l'ATP synthase, localisée dans ladite membrane interne.

Cette membrane comporte aussi de nombreux transporteurs assurant le passage du pyruvate, des acides gras, l'ATP, et l'ADP. Ces transporteurs sont des translocases spécifiques (grande famille des TIM).

d. L'espace intermembranaire

L'espace intermembranaire contient des petites molécules et a une composition proche de celle du cytosol (au niveau de la contenance ionique). Il contient le cytochrome C, qui est une petite hémoprotéine (liée à l'hème, noyau protomorphique) qui est associée de manière inconstante soluble dans l'espace intermembranaire. A l'inverse des autres cytochromes, c'est un ampholyte redox (subit oxydation et réduction) Son rôle est le transfert des électrons entre les complexes 3 et 4 de la chaîne oxydative. Son deuxième rôle fondamental est l'induction apoptotique, qui peut suivre plusieurs voies. Les premières sont des voies qui vont faire éclater la mitochondrie : le swelling. Le swelling est assez aspécifique et tient principalement en une hyperpolarisation de la membrane interne par fermeture de certains canaux qui sont spécifiques (TOM et TIM, principalement TIM) et de pores qui sont perméables aux ions, qu'ils soient voltage dépendant ou non.

Il se crée une fermeture totale de la mitochondrie qui va augmenter de façon exponentielle la différence de gradient des ions H_3O^+ entre la matrice et l'espace intermembranaire, et cette augmentation va aboutir à la destruction globale de la mitochondrie. Cette destruction totale va relarguer le cytochrome C dans le cytosol.

La deuxième voie est la constitution de canaux qui peuvent être homo ou hétérodimériques et qui vont permettre à la mitochondrie d'être poreuse vis-à-vis de sa membrane externe (formation des mégapores) qui vont relarguer la totalité des molécules de l'espace intermembranaire. Ce relargage massif comprend celui du cytochrome C qui se retrouve dans le cytosol et qui déclenche l'activation de l'apoptose en permettant le clivage des procaspases en caspases et en créant un complexe moléculaire important : l'apoptosome.

e. La matrice

En MET, il faut considérer la matrice. Elle est caractérisée par son contenu en enzymes (principalement solubles) et qui sont codées par le matériel génétique nucléaire. Ces enzymes sont très nombreuses (des centaines) et elles participent aux voies métaboliques qui sont le cycle de Krebs et la β -oxydation des acides gras. Elle contient aussi des mitoribosomes qui sont beaucoup plus petit que les ribosomes cytosoliques (70 au lieu de 80 zberg), ainsi que l'ARN de transfert et l'ARN ribosomique. La matrice contient également du calcium (important pour la régulation de la phosphorylation oxydative) et constitue une réserve. On observe le calcium sous forme granule, et sous sa forme dissoute il agit en synergie avec le monoxyde d'azote pour réguler la phosphorylation oxydative. Le calcium intervient aussi dans l'induction de l'apoptose et dans l'ouverture des canaux ioniques localisés dans la mitochondrie. Au-delà d'une certaine concentration de calcium, il provoque le grossissement et l'éclatement de la mitochondrie calcium dépendant (swelling), et il a un intérêt dans la production de radicaux.

L'ADN mitochondrial est une molécule très importante contenue dans la matrice, il est notamment caractérisée par son nombre de copie, il est double brin et circulaire (c'est donc un épisome). Il a une taille de 16 569 nt et comporte 37 gènes qui vont encoder 13 polypeptides qui sont tous impliqués dans la chaîne de phosphorylation oxydative. L'ADN mitochondrial est utilisé pour évaluer la capacité ovocytaire avant une FIVET (fécondation in vitro et transfert d'embryon). La quantité d'ADN mitochondrial doit être supérieur à 500 copies pour classer l'ovocyte dans la famille des potentiellement fécondables. L'autre particularité de l'ADN mitochondrial est qu'il support un code génétique différent où AGA et AGG sont aussi des codons stop et UGA code pour le tryptophane. Ceci est dû à la spécificité des mitoribosomes. AUA code pour Ile (au lieu de Met). Le reste des gènes permettent la production des ARN de transfert et les ARNr qui donnent cette spécificité de codage mitochondrial et qui forme les mitoribosomes. Toutes les autres protéines mitochondriales non codées par l'ADN mitochondrial sont codées par l'ADN nucléaires et doivent posséder un signal d'adressage mitochondrial spécifique pour rentrer dans la mitochondrie, soit de la membrane externe, soit le l'espace intermembranaire, de la membrane interne ou de la matrice.

LA MITOCHONDRIE

Les mitochondries ont un matériel génétique circonscrit mitochondrial. Il existe un transfert possible : ils peuvent être visualisés dans le matériel génétique nucléaire, et il existe donc des copies du matériel génétique mitochondrial dans le matériel génétique nucléaire. Ces copies sont appelées NUMTS et elles assurent globalement un polymorphisme neutre au phénotype individuel. Cependant, elles ont été montrées comme étant la source de maladies particulières chez l'homme, et on parle dans ce cas de NUMTS délétère.

Notamment, elles peuvent s'insérer dans des sites d'épissage de certains gènes comme le gène qui code le facteur 7 plasmatique et qui va causer une déficience de coagulation. Elles peuvent s'insérer dans l'exon 14 du gène Gly 13 et aboutir à la formation prématurée d'un codon stop générant des malformations assez importantes squelettiques (polydactylies) et s'insérer dans l'exon 2 du gène MCOLN1 qui va créer la mucopolipidose de type 4. Elles sont responsables du syndrome de Usher de type 13 par insertion dans l'exon 9 du gène.

Elles sont responsables de certaines maladies, mais aussi de l'évolution génomique.

II. Fusion et fission

La taille du chondriome évolue en fonction des besoins énergétiques de la cellule et résulte de la balance entre la fusion et la fission mitochondriale.

La fission correspond à la division de la mitochondrie et se fait de façon indépendante du cycle cellulaire et de la mitose. Elle permet la génération de nouvelles mitochondries à partir de mitochondries existantes. Elles nécessitent une protéine importante : la dynamine, à la surface de la membrane externe mitochondriale.

La fusion correspond à l'assemblage de deux mitochondries en une seule. Elle permet notamment de produire de très long filament mixtes de plus de 20 à 30 µm de longueur et cette fusion nécessite de très larges quantités de GTP et trois protéines essentielles : la mitofusine 1 et 2 et la protéine OPA 1. Mitofusines 1 et 2 sont responsables de la fusion des membranes externes et OPA de la fusion des membranes internes.

Fusion et fission interviennent dans le cycle de la vie de la mitochondrie. La mitochondrie peut, lorsque OPA 1 est sous exprimée, aboutir soit à sa propre destruction qui peut enclencher des mécanismes d'apoptose, soit à la destruction de la mitochondrie par autophagie.

III. Mitochondropathies

Lorsque les mitochondries sont anormales, au niveau de leur matériel propre ou au niveau du matériel génétique nucléaire, on va aboutir à l'expression des mitochondropathies. Elles sont assez nombreuses. Les 4 groupes principaux sont :

- Myopathies mitochondriales (9 syndromes) : ce sont des pathologies touchant essentiellement les muscles (cardiaques et squelettiques) et le SNC. Elles sont souvent d'expression précoce, invalidante et associées à un fort taux de mortalité et de morbidité ;
- L'ataxie de Friedreich
- Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 2A
- Neuropathie optique

L'ataxie de Friedreich touche 1 personne sur 50 000. C'est la plus fréquente des ataxies héréditaires d'origine génétique et touche le gène FRDA qui code pour la frataxine et qui est localisé que sur le locus q13 du chromosome 9. C'est une maladie à répétition de triplets autosomique dominante et elle est associée à une augmentation au fil du temps et des générations de répétition de ces fameux triplets. Elle va de 60 à 100 triplets. La maladie est de plus en plus pénétrante et expressive au fur et à mesure de la répétition des triplets.

LA MITOCHONDRIE

Les signes sont neurologiques, ostéo-articulaire et viscéraux et cette mutation va perturber le métabolisme du fer au niveau mitochondrial (dans le SCN, les muscles et le SNA, relié aux intestins). Il y a des troubles de l'équilibre, des difficultés à coordonner les mouvements, une dysarthrie, et souvent une apparition de cardiomyopathies obstructive 4 à 5 ans après l'apparition de la maladie. La maladie est incurable, mais elle peut être freinée par l'idébénone qui rallonge de 5 à 10 ans l'espérance de vie.