

Les mitochondries

biologie et incidences physiopathologiques



Christiane Delbart

E
M
inter

Editions
TEC
& **DOC**

Table des matières

Avant-propos.....	VII
Remerciements	IX
Sigles.....	XVII
Introduction	I

PREMIÈRE PARTIE LES MITOCHONDRIES

Chapitre 1

Les mitochondries	7
1. Ultrastructure.....	7
1.1. Ultrastructure des membranes.....	10
1.2. Ultrastructure des chambres	11
1.3. Concept moderne de l'architecture mitochondriale	11
1.3.1. 1950 : controverse pour un modèle	11
1.3.2. 1994 : vers un choix	13
1.3.3. 2000 : la mitochondrie moderne.....	13
1.4. Dynamique structurale	15
2. Relations remarquables	16
2.1. Avec le cytosol	16
2.1.1. Membrane externe.....	16
2.1.2. Membrane interne	17
2.1.3. Zones de contact.....	18
2.2. Avec le réticulum endoplasmique	21
2.3. Avec le cytosquelette.....	21
Références bibliographiques	23

Chapitre 2

Renouvellement des mitochondries	25
1. Renouvellement des constituants	25
1.1. Synthèse protéique intramitochondriale	25
1.1.1. Organisation du génome mitochondrial	26
1.1.2. Transcription de l'ADN _{mt}	26
1.1.3. Traduction	28
1.2. Importation protéique	29
1.2.1. Préprotéines	29
1.2.2. État compétent	32
1.2.3. Pores de translocation	33
1.2.4. Importation des protéines matricielles	34
1.2.5. Autres mécanismes d'importation	38
1.3. Renouvellement lipidique	43
1.3.1. Composition lipidique mitochondriale	44
1.3.2. Synthèse lipidique endogène	45
1.3.3. Importation lipidique	45
2. Division des mitochondries par partition	46
2.1. Duplication du génome	47
2.1.1. Initiation de la synthèse du brin H	48
2.1.2. Initiation de la synthèse du brin L	48
2.1.3. Élongation et maturation des brins	49
2.2. Mécanisme de partition	49
3. Destruction des mitochondries	50
3.1. Rôle du réticulum endoplasmique et des lysosomes	50
3.2. Ouverture des mégacanaux et autophagie des mitochondries	51
Références bibliographiques	52

Chapitre 3

Phylogénèse des mitochondries	53
1. Conservatisme génétique et diversité de l'ADN _{mt}	53
2. Génomes ancestraux et contemporains	54
2.1. Génome ancestral	55
2.2. ADN _{mt} contemporains	55
3. Une ou plusieurs origines ?	55
3.1. Symbiose et réduction génique	56
3.2. L'Ève mitochondriale	56
Références bibliographiques	57

DEUXIÈME PARTIE

RÔLES DES MITOCHONDRIES

Chapitre 4

Production d'ATP	61
1. Constitution du pool matriciel de coenzymes réduits par dégradation de combustibles	63
1.1. Combustibles	63
1.2. Pénétration des combustibles dans la matrice	65
1.3. Production de NADH et FADH ₂ par dégradation des combustibles	66
1.3.1. Production de substrats pour le cycle de Krebs	67
1.3.2. Dégradation de l'acétyl CoA dans le cycle de Krebs	69
2. Constitution du pool de coenzymes réduits par importation des équivalents réducteurs du NADH cytosolique	70
3. Transfert des électrons des coenzymes réduits vers l'oxygène moléculaire	71
3.1. Apports d'électrons à la chaîne respiratoire par le NADH et FADH ₂	71
3.2. Organisation des couples redox dans la chaîne respiratoire	74
3.3. Transfert des électrons	74
3.3.1. Voie NADH → UQ → cyt c → O ₂	78
3.3.2. Voie FADH ₂ → UQ → cyt c → O ₂	78
3.4. Translocation des protons vers la chambre externe	79
3.5. Installation d'un potentiel de membrane et d'une force motrice protonique	80
4. Synthèse de l'ATP	80
4.1. Structure de l'ATP-synthase	82
4.2. Constitution d'un stock d'ADP et de phosphate	83
4.3. Phosphorylation de l'ADP	84
5. Contrôle de l'activité de la chaîne respiratoire et de F ₀ /F ₁	86
Références bibliographiques	86

Chapitre 5

Autres rôles	87
1. Thermogenèse et contrôle du poids corporel	87
2. Cycle de l'urée	88
3. Synthèse des hormones stéroïdes	91
4. Signal calcium et mitochondries	92
4.1. Perméabilité mitochondriale aux ions calcium	92
4.1.1. Entrée des ions calcium	92
4.1.2. Sortie des ions calcium	93
4.2. Les mitochondries dans le signal calcium	93
Références bibliographiques	93

TROISIÈME PARTIE

PATHOLOGIES HUMAINES ET MITOCHONDRIES

Introduction

1. Anomalies structurales mitochondriales	97
1.1. Gigantisme mitochondrial	97
1.2. Inclusions	98
1.3. Altérations du nombre	98
2. Altérations des fonctions mitochondriales	98
Références bibliographiques	98

Chapitre 6

Mitochondries et vieillissement 101

1. Mitochondries et radicaux libres	101
1.1. Mitochondries sources des radicaux libres	101
1.2. Mitochondries cibles des radicaux libres	102
1.2.1. Oxydation lipidique	103
1.2.2. Oxydation protéique	103
1.2.3. Oxydation de l'ADN _{mt}	104
2. Mitochondries et vieillissement	105
2.1. Âge et perte des fonctions mitochondriales	105
2.1.1. Âge et propriétés générales des membranes	106
2.1.2. Âge et phosphorylation oxydative	106
2.1.3. Âge et ADN _{mt}	107
2.1.4. Âge et mécanismes compensatoires mitochondriaux	107
2.2. Âge, mitochondries et ROS : un cercle vicieux	107
2.3. Maladies du vieillissement	108
2.3.1. Maladie de Huntington	108
2.3.2. Maladie d'Alzheimer	109
2.3.3. Maladie de Parkinson	109
Références bibliographiques	110

Chapitre 7

Mitochondries et mort cellulaire 113

1. Apoptose ou suicide cellulaire	113
1.1. Ligands de mort et récepteurs	113
1.2. Caspases	116
1.2.1. Nomenclature	116
1.2.2. Destruction des cellules par les caspases	116
1.2.3. Régulation de l'activité des caspases	118
1.3. Protéines Bcl-2 et contrôle de l'apoptose	118
2. Mitochondries et exécution cellulaire	120
2.1. Armes mitochondriales	120
2.1.1. Interruption du transport d'électrons	120
2.1.2. Surproduction de ROS	120
2.1.3. Libération d'agents apoptogènes	121

2.2. Apoptose et membranes mitochondriales	123
2.2.1. Ouverture des mégacanaux et effondrement du potentiel $\Delta\Psi$	123
2.2.2. Hyperpolarisation et rupture de la membrane externe	125
2.2.3. Facteurs apoptogènes et rupture de la membrane externe	126
3. Mitochondries et protection cellulaire	126
3.1. Rôle protecteur des protéines Bcl-2	126
3.1.1. Inhibition de l'activation des caspases par Bcl-2 et Bcl-x _L	126
3.1.2. Phosphorylation des protéines proapoptotiques et survie	127
3.2. Rôle protecteur des Hsp	128
4. Maladies du dérèglement de l'apoptose	129
5. L'apoptose, un mécanisme né de la symbiose	132
Références bibliographiques	133

Chapitre 8

Anomalies de la dégradation des combustibles	135
1. Erreurs du métabolisme des acides gras	135
1.1. Défaut du cycle de la carnitine	136
1.2. Défaut de la β -oxydation	137
2. Erreurs du métabolisme de l'acide pyruvique	138
3. Erreurs du cycle de Krebs	139
4. Erreurs de la dégradation des acides aminés	139
Références bibliographiques	141

Chapitre 9

Désordres de la phosphorylation oxydative	143
1. Maladies de l'ADN _{mt}	145
1.1. Réarrangements du génome mitochondrial	145
1.1.1. Grands remaniements de l'ADN _{mt}	146
1.1.2. Mutations ponctuelles de l'ADN _{mt}	147
1.1.3. Duplications de l'ADN _{mt}	148
1.1.4. Déplétions de l'ADN _{mt}	148
1.2. Héritéité	148
1.2.1. Héritéité maternelle	148
1.2.2. Ségrégation mitotique	149
1.2.3. Homoplasmie et hétéroplasmie	149
2. Maladies de l'ADN nucléaire	150
2.1. Désordres primaires	150
2.2. Désordres secondaires	150
2.2.1. Ataxie de Friedreich	151
2.2.2. Le syndrome HSP	151
2.2.3. Autres syndromes	152
Références bibliographiques	152

Chapitre 10

En guise de conclusion : le défi thérapeutique	153
1. Thérapie génique et mitochondriopathies	153
1.1. Défi diagnostique	153
1.2. Défi thérapeutique	154
1.2.1. Thérapie génique	155
1.2.2. Apport de mitochondries « thérapeutiques »	157
2. Caspases et maladies de l'apoptose	158
2.1. Inhibition des caspases	159
2.2. Activation des caspases	160
Conclusion	160
Références bibliographiques	161
 Indications bibliographiques	 163
Index	165

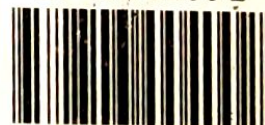
Les mitochondries sont caractéristiques de la cellule eucaryote. Chaque cellule humaine en contient en moyenne 1 500, chargées d'emmagasiner la majeure partie de l'énergie nécessaire au fonctionnement de l'organisme, et jouant un rôle essentiel dans la mort cellulaire programmée par apoptose.

Responsables de la respiration cellulaire et siège de réactions d'oxydoréduction, les mitochondries sont directement confrontées au stress oxydatif, les impliquant dans la dégénérescence cellulaire normale (vieillesse) ou pathologique (maladies d'Alzheimer et de Parkinson...).

Ce manuel fait le point sur l'imagerie, les fonctions et les pathologies mitochondriales, ainsi que sur les espoirs thérapeutiques ouverts par une meilleure connaissance de ces organites. Il s'avérera indispensable aux étudiants et aux enseignants des 2^e et 3^e cycles en sciences de la vie et de la santé (médecine, pharmacie, biologie cellulaire, biochimie, toxicologie...), ainsi qu'aux candidats au CAPES et à l'agrégation des filières biologiques.

Christiane Delbart est professeur de biologie cellulaire à la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.

2-7430-0400-2



9782743004000