

Les mitochondries

biologie et incidences physiopathologiques



Christiane Delbart



2-570-247-1

E
M
inter

Editions
TEC
& **DOC**

Table des matières

| | |
|---------------------|------|
| Avant-propos..... | VII |
| Remerciements | IX |
| Sigles..... | XVII |
| Introduction..... | 1 |

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

Chapitre 5

| | |
|--|----|
| Autres rôles | 87 |
| 1. Thermogénèse et contrôle du poids corporel..... | 87 |
| 2. Cycle de l'urée..... | 88 |
| 3. Synthèse des hormones stéroïdes..... | 89 |
| 4. Signal calcium et mitochondries..... | 91 |
| 4.1. Perméabilité mitochondriale aux ions calcium..... | 92 |
| 4.1.1. Entrée des ions calcium..... | 92 |
| 4.1.2. Sortie des ions calcium..... | 92 |
| 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 |

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 |