

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	
<i>Chapitre 1</i>	
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