

Les altérations mitochondriales sont à la source du vieillissement et des maladies neurodégénératives

Les phosphorylations oxydatives mitochondriales sont la source principale d'énergie dans la cellule. Des troubles dans le métabolisme énergétique de la mitochondrie conduisent à une réduction d'ATP, une altération de l'homéostasie calcique et une production d'espèces réactives de l'oxygène. L'augmentation de cette production joue un rôle important lors du vieillissement et dans les maladies neurodégénératives. Elle est exaltée dans les mitochondries altérées et dans les cellules dont la fonction mitochondriale est compromise. Ainsi, l'exposition aiguë à des taux élevés d'oxydants, particulièrement en présence de calcium, favorise la perméabilisation de la mitochondrie, le découplage des phosphorylations oxydatives avec des conséquences drastiques sur la production d'énergie, et contribue à la mort cellulaire par les voies de la nécrose et/ou de l'apoptose.

La perméabilisation joue un rôle central dans la mort cellulaire. Elle est induite par l'ouverture de pores dans la membrane mitochondriale interne permettant la libre diffusion des substances inférieures à 1500 Da à partir et vers la matrice mitochondriale. Cette perméabilisation est due à la présence de canaux à cations, voltage-dépendants, dont l'ouverture est favorisée par différents facteurs comme la dépolarisation, le calcium dans la matrice, les agents oxydants. Leur fermeture est, elle, favorisée par les protons

(un pH bas dans la matrice) et les nucléotides adéniniques. Ainsi, l'oxydation des nucléotides pyridiniques favorise l'ouverture des canaux tandis que leur réduction favorise leur fermeture.

L'activité mitochondriale est contrôlée par deux génomes, l'un d'origine nucléaire, l'autre intra-mitochondrial. Les mitochondries humaines contiennent en effet plusieurs copies d'un ADN circulaire de 16,5 kb. Cet ADN mitochondrial (ADNmt) code pour 13 polypeptides, tous composants de la chaîne respiratoire, et pour les ARNr et ARNt complémentaires nécessaires à la synthèse des protéines dans l'organite. Bien que la majeure partie des protéines mitochondriales soient codées par l'ADN nucléaire, des altérations dans l'ADNmt peuvent entraîner de nombreuses pathologies associées à la dégénérescence neuronale. Les maladies neurodégénératives peuvent donc être le résultat de mutations dans l'ADN nucléaire ou mitochondrial qui entraînent des troubles dans la synthèse de protéines avec pour conséquence un dysfonctionnement du métabolisme énergétique.

L'analyse de la littérature montre que le dysfonctionnement de la mitochondrie est bien lié à plusieurs pathologies neurodégénératives ainsi qu'au vieillissement cellulaire:

Ph. van den Bosch de Aguilar
Université Catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve

Vieillessement	Des défauts de répllication de l'ADNmt induisent une augmentation des mutations dans l'ADNmt et une accélération du vieillissement. A l'inverse, l'augmentation de l'activité de la catalase augmente l'espérance de vie.
Maladie d'Alzheimer	Augmentation des mutations dans l'ADNmt. La présence d'amyloïde entraîne la production d'espèces réactives de l'oxygène.
Maladie de Parkinson	Les inhibiteurs du complexe mitochondrial I fournissent des modèles animaux de la maladie. Les souris knock-out pour la parkine ont des mitochondries altérées. PINK-1 est une kinase de la matrice mitochondriale codée dans le noyau dont la mutation induit la maladie par transmission autosomique récessive.
Sclérose amyotrophique latérale	L'agrégation de superoxyde dismutase suite à une mutation entraîne des altérations mitochondriales.
Maladie de Huntington	Suite à une mutation, la huntingtine se lie à la membrane mitochondriale externe et réduit l'entrée de calcium. Sa liaison à la p53 réduit sa production et conduit à la dépolarisation de la membrane mitochondriale.
Paraplégie spastique	Résulte de mutations de l'ADN nucléaire qui entraînent des modifications dans la paraplégine, liée à la membrane mitochondriale interne, et la HSP60, dans la matrice.
Ataxie de Friedreich	La réduction de l'expression de la frataxine, dans la matrice, conduit à une accumulation du fer et à la production d'espèces réactives de l'oxygène.
Accumulation du fer	Mutations dans la pantothénate kinase 2
Neuropathie optique	Mutations dans la dynamine.

