

La mitochondrie, centrale énergétique de la vie

CHERCHEURS TOUJOURS / ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS Le 17/01/2017 à 15:21.

À l'heure où l'on redécouvre l'importance de notre flore bactérienne rebaptisée microbiote, il n'est pas inutile de faire le point sur la mitochondrie, descendante d'une bactérie ancestrale devenue partie intégrante de nos cellules. Elle est indispensable à la vie et son dysfonctionnement est source de maladies sévères.

Vous croyez respirer avec vos poumons ? Vous avez faux. Vos poumons ne sont qu'un soufflet qui, par l'intermédiaire du sang circulant, alimente vos cellules en oxygène et en évacue le gaz carbonique. C'est dans vos cellules que se produit la respiration proprement dite, processus chimique par lequel l'oxydation de la plupart des aliments produit l'énergie nécessaire aux fonctions vitales. Tout se passe dans des corpuscules mesurant environ un millième de millimètre appelés mitochondries. Ces organites, disséminés dans le cytoplasme cellulaire, sont d'une grande complexité et jouent un rôle capital dans notre métabolisme énergétique.

Les mitochondries : des corpuscules hautement organisés

L'oxydation des aliments ne se fait pas brutalement comme dans un poêle. Les mitochondries contiennent un réseau compliqué de membranes. Associées à ces membranes, des machines moléculaires de quelques millièmes de millimètre captent l'énergie libérée par l'oxydation. Elles la distribuent ou la stockent à volonté grâce à des réactions biochimiques complexes alimentées par une molécule appelée ATP (adénosine triphosphate). Ces "nanomachines" sont des protéines dont la production est contrôlée par des gènes localisés essentiellement dans les chromosomes du noyau cellulaire, mais aussi dans un petit chromosome situé dans la mitochondrie elle-même.

À l'origine de la mitochondrie, une bactérie ancestrale

Ce petit chromosome est une réminiscence d'une époque très lointaine - plus d'un milliard d'années - où des bactéries ont colonisé les premières cellules nucléées. Ces bactéries ancestrales ont progressivement perdu leur autonomie, notamment en déléguant la synthèse de la plupart de leurs protéines aux gènes nucléaires de la cellule. La fabrication des composants des mitochondries est donc sous la dépendance de deux génomes distincts : le génome nucléaire de la cellule, hérité des deux parents, et le génome mitochondrial, provenant de la bactérie et ayant la particularité de n'être transmis que par la mère. L'ovule élimine en effet, lors de la fécondation, les mitochondries provenant du spermatozoïde. Quoique minoritaire, le génome mitochondrial est essentiel à la production de protéines faisant partie de la machinerie mitochondriale. Une cellule ne contient qu'une copie du génome nucléaire alors qu'elle contient un grand nombre de copies du génome mitochondrial. Lorsque ces copies diffèrent entre elles, certaines ayant subi des mutations, on parle d'hétéroplasmie.

Les maladies mitochondriales

Des mutations des gènes nucléaires ou mitochondriaux qui contrôlent la machinerie mitochondriale peuvent perturber son fonctionnement. Elles provoquent alors des maladies génétiques dites mitochondriales. Bien que les plus fréquentes des maladies héréditaires du métabolisme, ces maladies restent rares avec une incidence estimée à 1/6000 naissances. Ce

chiffre sera sans doute revu à la hausse avec l'augmentation des connaissances et l'amélioration du diagnostic. Celui-ci s'appuie sur la mise en évidence d'anomalies histologiques des mitochondries (le plus souvent dans des biopsies de muscle) et d'activités enzymatiques déficitaires. In fine, il repose sur l'identification de la cause génétique, facilitée par les progrès récents du séquençage à haut débit.

L'importance majeure des mitochondries dans l'énergétique et leur présence ubiquitaire implique que leur altération, quand elle n'est pas létale, aura a priori des conséquences extrêmement sévères pour l'organisme. Tous les organes peuvent être affectés, avec une prédilection pour ceux dont la consommation énergétique est très importante : le coeur, le cerveau, les muscles squelettiques. De nombreux patients présentent effectivement ce type d'atteinte. Leur sévérité est cependant très variable, allant de maladies entraînant un décès dès les premières années de la vie à des atteintes progressives dont le caractère invalidant dépend de la gravité de l'atteinte et/ou de sa diffusion tissulaire. Dans le cas de mutations de l'ADN mitochondrial, cette variabilité s'explique parfois par l'hétéroplasmie évoquée plus haut, faisant qu'une fraction des mitochondries peut rester inaltérée. Dans d'autres cas, on invoque des mécanismes de compensation par d'autres gènes ou une expression dépendant du tissu. Mais les causes de ces variabilités restent mystérieuses. Les comprendre ouvrirait sans aucun doute la voie à des stratégies thérapeutiques qui restent pour l'instant extrêmement limitées.

L'élucidation des mécanismes moléculaires qui sous-tendent ces pathologies est indispensable à leur compréhension, mais elle ne suffit pas. Les progrès ne pourront venir que si une coopération accrue entre biochimistes, physiopathologistes et cliniciens s'y ajoute.

Francis HARAUX, Directeur de recherche CNRS
Anne LOMBÈS, Directrice de recherche INSERM

Membres de l'association "Réseau MeetOchondrie"

<http://www.lesechos.fr/idees-debats/cercle/cercle-164978-la-mitochondrie-centrale-energetique-de-la-vie-2057851.php#XzqXFjLXFg3UqDhz.99>