

## Les déficits de la chaîne respiratoire : démarche diagnostique des cytopathies mitochondriales

Pauline Gaignard\*, Pierre-Hadrien Becker, Elise Lebigot, Patrice Théron, Abdelhamid Slama

Service de Biochimie, CHU Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris-Sud, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France.

\*Auteur correspondant : pauline.gaignard@aphp.fr (P. Gaignard).

### RÉSUMÉ

La mitochondrie, « centrale énergétique » de la cellule, est au carrefour du métabolisme glucidique, lipidique et protéique dont la finalité essentielle est la synthèse d'ATP. Cette synthèse est couplée à la consommation d'oxygène par le processus de phosphorylation oxydative réalisée par la chaîne respiratoire (CR). Les défauts héréditaires de la CR en elle-même ou de tous les mécanismes nécessaires à son fonctionnement sont regroupés sous le terme de « cytopathies mitochondriales ». Ces pathologies sont de transmission maternelle (mutation de l'ADN mitochondrial) ou de transmission mendélienne (mutation sur un des nombreux gènes nucléaires impliqués dans le fonctionnement énergétique mitochondrial). La présentation clinique de ces maladies est très variée et de nombreux diagnostics différentiels sont à évoquer. La démarche diagnostique consiste donc en la recherche d'arguments biochimiques pour guider ou étayer les analyses moléculaires. Un bilan d'orientation global recherchera d'abord des signes de blocage du métabolisme énergétique (hyper-lactacidémie, cétonémie paradoxale...). Les analyses fonctionnelles spécifiques de la CR telles que l'étude des activités enzymatiques et de la consommation d'oxygène ainsi que l'analyse de l'intégrité de l'ADN mitochondrial dans différents tissus apporteront ensuite des preuves plus directes. Le diagnostic formel de cytopathie mitochondriale ne pourra cependant être posé qu'après identification par biologie moléculaire d'un variant prouvé comme délétère.

### ABSTRACT

#### Respiratory chain dysfunctions: diagnostic strategy of mitochondrial disorder

Mitochondria, the “powerhouse” of the cell, are at the crossroads of carbohydrate, lipid and protein metabolisms. The respiratory chain (RC) plays a central role by performing oxidative phosphorylation that is oxygen consumption coupled with ATP synthesis. The inherited defects of RC itself or of all the processes involved in its functioning are called “mitochondrial disorders”. These diseases can be inherited maternally (mitochondrial DNA mutation) or by mendelian patterns (mutation on one of the many nuclear genes involved in mitochondrial bioenergetics). The clinical presentation of the mitochondrial disorders is highly various and numerous differential diagnoses must be considered. The diagnostic approach therefore looks for biochemical arguments to direct or support molecular analysis. Signs of blockage of energetic metabolism (hyper-lactacidemia, paradoxical ketonemia...) will be first sought by global screening tests. Specific functional studies of RC (enzymatic activities and oxygen consumption in particular) and analysis of the integrity and the quantity of mitochondrial DNA in different tissues will then provide more direct evidence. The diagnosis of mitochondrial disorder, however, can only be confirmed by the identification of a proven deleterious variant.

#### MOTS CLÉS

- activités enzymatiques
- ADN mitochondrial
- chaîne respiratoire
- consommation d'oxygène
- cytopathie mitochondriale

#### KEY WORDS

- enzymatic activities
- mitochondrial disorders
- mitochondrial DNA
- oxygen consumption
- respiratory chain

## ► La synthèse énergétique par la mitochondrie

### Place de la chaîne respiratoire mitochondriale dans le métabolisme énergétique

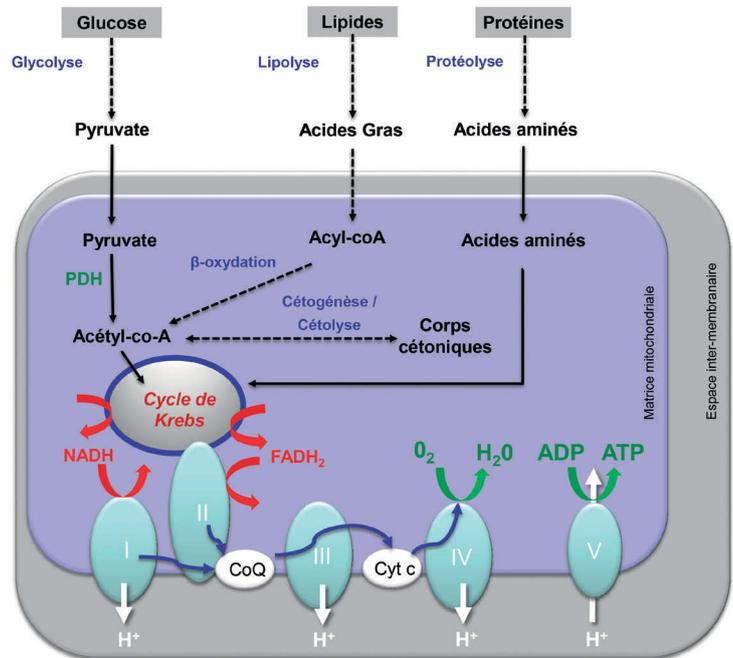
La synthèse d'ATP par la chaîne respiratoire (CR) mitochondriale se situe au carrefour du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. La glycolyse cytoplasmique aboutit à la formation de pyruvate qui pénètre dans la mitochondrie où il est décarboxylé en acétyl-coA (un substrat du cycle de Krebs) par le complexe de la pyruvate-déshydrogénase (PDH). Les acides gras libérés lors de la lipolyse sont métabolisés par le  $\beta$ -oxydation mitochondriale pour fournir également de l'acétyl-coA. Cet acétyl-coA peut être « stocké » sous forme de corps cétoniques lors de la cétogenèse hépatique pour être de nouveau libéré par cétolyse dans les tissus périphériques ne réalisant pas le  $\beta$ -oxydation. Enfin, le catabolisme des acides aminés produit de nombreux substrats pour le cycle de Krebs. Par la suite, les réactions d'oxydoréduction du cycle de Krebs fournissent des coenzymes réduites (NADH et  $FADH_2$ ) qui sont utilisées par les complexes de la CR pour la synthèse d'ATP en condition aérobie grâce au système de phosphorylation oxydative (**figure 1**) [1].

### La phosphorylation oxydative

La phosphorylation oxydative est le processus associant la phosphorylation de l'ADP à l'oxydation du NADH et du  $FADH_2$ . Elle aboutit à la réduction de l' $O_2$  en  $H_2O$  (« respiration ») et constitue la source principale d'ATP dans les organismes aérobies.

Le transfert d'électrons des molécules de faible potentiel d'oxydo-réduction NAD/NADH et  $FAD/FADH_2$  vers l' $O_2$ , molécule de haut potentiel, est assuré par quatre complexes et deux transporteurs solubles. Le complexe I (ou NADH-ubiquinone-réductase) catalyse le transfert d'électrons du NADH sur l'ubiquinone et permet le passage de protons de la matrice mitochondriale vers l'espace inter-membranaire. Le complexe II (ou succinate-déshydrogénase) ne participe pas à l'élaboration du gradient de protons mais permet, comme le complexe I, la réduction de l'ubiquinone en ubiquinol par transfert des électrons du  $FADH_2$ . Le complexe III (ou ubiquinol-cytochrome c-réductase) catalyse l'oxydation de l'ubiquinol et la réduction du cytochrome c et participe également à l'élaboration du gradient de protons. Enfin, le complexe IV (ou cytochrome c oxydase) réalise l'oxydation du cytochrome c réduit et la réduction de l' $O_2$  en deux molécules d' $H_2O$ . La diffé-

Figure 1. Le métabolisme énergétique mitochondrial.



Le métabolisme des glucides, lipides et protéines aboutit à des substrats du cycle de Krebs. Le NADH et le  $FADH_2$  produits par le cycle de Krebs sont oxydés par les complexes de la chaîne respiratoire et la force motrice générée permet la synthèse d'ATP.

CoQ : ubiquinone ; Cyt c : cytochrome c ; PDH : pyruvate-déshydrogénase.

rence de concentration de protons générée entre la matrice et l'espace transmembranaire est à l'origine de la force motrice qui fournit l'énergie nécessaire à la phosphorylation de l'ADP par le complexe V (ou ATP synthase) (**figure 1**) [1].

### La double origine génétique des composants de la chaîne respiratoire

Les mitochondries sont les seuls organites cellulaires qui possèdent leur propre ADN, différent de l'ADN génomique (ADNg). L'ADN mitochondrial (ADNmt) est polyploïde, le nombre moyen de copies par cellule varie de 1000 à 5000 selon les tissus. L'ADNmt représente 0,5 à 1 % de l'ADN total d'une cellule. C'est une molécule double-brin, circulaire, de 16 569 paires de bases avec une D-loop triple-brin qui contient des éléments de régulation. L'ADNmt porte 37 gènes, 13 codent des protéines de la CR, 22 des ARN de transfert (ARNt) et 2 des ARN ribosomiques (ARNr). Les 37 gènes mitochondriaux sont contigus, sans introns, certains même se superposent. La séquence complète du génome mitochondrial humain a été publiée en 1981 [2].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7645007>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7645007>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)