

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
جامعة 8 ماي 1945 قالمة
Université 8 mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la vie, Sciences de la Vie et la Terre et de l'Univers



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Département : biologie

Spécialité : Biochimie appliquée

Thème

Dysfonctionnement mitochondrial et pathologie

Présenté par :

- AOUAISSIA Djaouida.
- BOUDJEHEM Marwa.
- LABIOD Ghadir.
- MESSAADIA Chahrazad.

Devant le jury composé de :

| | | |
|--------------------------|-------|----------------------|
| Président : OUMEDDOUR.A | M.C.A | Université de Guelma |
| Examineur : TOUATI.H | M.A.A | Université de Guelma |
| Encadrant : BOUSSENANE.H | M.C.B | Université de Guelma |

Année Universitaire : 2021- 2022

Remerciements

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
{وَإِذْ تَأَذَّنَ رَبُّكُمْ لَئِن شَكَرْتُمْ لَأَزِيدَنَّكُمْ وَلَئِن كَفَرْتُمْ إِنَّ عَذَابِي لَشَدِيدٌ}

Nous remercions tout d'abord Allah tout puissant de nous avoir donné le courage et la Volonté de terminer ce travail, nous avoir donné la force, la santé et les moyens afin de Réaliser ce mémoire.

*Nous souhaitons exprimer notre gratitude à monsieur **OUMEDDOUR.A** d'avoir bien accepté De présider ce jury et nous tenons à remercier également monsieur **TOUATI.H** d'avoir exprimé son entière disponibilité à participer à ce jury et examiner notre mémoire.*

*Nous adressons nos plus sincères remerciements à notre encadreur **Dr.BOUSSENANE.H** pour son suivi et pour son énorme soutien, qu'elle n'a cessé de nous Prodiguer tout au long de la période du projet.*

Nous remercions aussi tous les enseignants de la Faculté des Science de la Nature et de la Vie, Science de la Terre et de l'Univers de l'Université 8 Mai 1945 Guelma qui nous ont Enseigné et formé durant les cinq ans d'études.

Dédicace

Allah soit loué, j'ai terminé cette lettre, mais ce moment est le plus cher de ma vie, car mon parcours scolaire est rempli de pressions d'obstacles, de plaisir de recevoir des informations et de joie de réussir. Si chaque jour passe sans abandonner. C'était un défi qui demandait de la patience, car mon travail est l'aboutissement de plusieurs années de travail, mais aussi le fruit d'un grand soutien moral de la part de tous mes proches. J'offre mes remerciements et mon travail à ceux que Allah dit ;

واخفظ لهما جناح الذل من الرحمة وقل ربي ارحمهما كما ربياني غيرا

Et descends sur eux l'aile de l'humiliation avec miséricorde, et dis-leur : Mon Seigneur, aie pitié d'eux comme ils m'ont élevé quand j'étais jeune.

À mes chers parents pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.

Mon père : **AE HADJ ALI** Vous avez élevé la grandeur de votre âme, de votre cœur et de votre âme. Vous avez marché droit et digne dans votre carrière. J'ai trouvé refuge dans votre amour, votre sacrifice et votre dévotion. J'ai été inspiré par votre foi, votre patience et votre persévérance et j'ai trouvé ma lumière et mon chemin dans vos yeux profonds. je te souhaite. Ma réussite à vous. Ma fierté, tu connais l'arbre à ses fruits.

. À ma très tendre mère, **HADDA A** à ma très chère et chère à mon cœur, à la source de ma passion et de mon inspiration, je dédie ce travail, fier du résultat de ses encouragements et de ses sacrifices, grâce auxquels j'ai atteint ce niveau.

À ma chère grand-mère

À mes chères sœurs, **Monia Mofide, Bardisa Maissa**, pour leurs encouragements continus et leur soutien moral,

À mes chers frères **Khair Eddin Jamel Hammouda** pour leur soutien et leurs encouragements

À monsieur **bouguttaya nadir** pour leur soutien et leurs encouragements

À toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

À mes chers amis **Nora Yasmine malek sojoud**

À tous ceux qui m'ont donné un but pour qui je suis

Aouaissia DJAOUIDA

Dédicace

Du fond de mon cœur, je dédie ce travail à tous les personnes chères à mon cœur

A La Mémoire de mon Père Rachid

Ce travail est dédié à mon père, qui est parti trop tôt, et qui m'a toujours soutenue et encouragée durant mon parcours pour toi papa merci.

J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui toujours prié pour le salut de son âme, puisse dieu, le tout puissant l'accepter dans son vaste paradis, J'espère que tu es fier de moi mon papa. Merci papa et je t'aime trop.

A Ma Mère Chérie

*Qui par ses sacrifices consentis et son affection profonde m'a toujours guidée sur la voie du succès, quelle trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance, Puisse t'accorder santé et longue vie pour me voir accomplir d'autres succès
Merci maman.*

À mes adorables frères Omar et Bilal et ma plus belle Sœur Meryem, Merci d'être toujours à mes côtés, par votre présence, par votre amour dévoué et votre tendresse, pour donner du goût et du sens à ma vie. En témoignage de mon amour et de ma grande affection, je vous prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement. Je prie Dieu, le tout puissant, pour qu'il vous donne bonheur et prospérité.

À mon cher Ouadie, merci énormément pour ton soutien plus que précieux, tu m'as toujours encouragé, incité à faire de mon mieux, ton soutien m'a permis de réaliser le rêve tant attendu, puisse dieu vous donne santé et le bonheur et surtout réussite.

À mes très chers amis Bessma, Ikhlil, Karima, Imen, Yousra, Bouchra, feriel Nawel, Meriem, Maran, Rahil, Amira, Merci pour le soutien moral et l'énergie positive que vous m'avez donné dans cette période, Que Dieu vous garde.

À ma famille, mes proches et a ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité

BOUDJEHEM Marwa

Dédicace

*Me voici , mes parents récoltant le fruit de notre épuisement
grâce d'Allah et puis grâce de vous.*

Je profite l'occasion pour dédier se modeste travail :

*À Mes chers parents qui ont été la raison de qui je suis
aujourd'hui.*

À mon cher mari Amine qui m'a toujours soutenu.

À mes frère : Noor El Islam et Amir.

À mes grands-mères : Houria et Zoulikha.

À mes oncles : Moufid, Hafid et Foued.

À mes grands-pères : Saïd et Mabrouk,

À mes amies : Meriem , Rayan et Nada.

À tous ce qui m'ont aidé et encouragé.

LABIOD Ghadir

Dédicace

Merci à Dieu Tout-Puissant qui m'a donné le courage et la volonté d'accomplir c'est humble acte que je dédie :

*A mon cher père, **Arif M.** Je ne pense pas que les mots puissent exprimer l'étendue de ma gratitude et de mon amour pour mon père, qui est mon soutien dans ce monde pour ses sacrifices et son amour inestimable, sa tendresse et ses encouragements tout au long de mes études je vous remercie pour tout ce tu as fait pour moi.*

*A toi spécialement ma très chère mère **Mounia G,** la lumière de mes jours, pour ta tendresse, ta patience et ton encouragement qui me donne toujours la force pour affronter les différents obstacles de la vie.*

*A ma chère grand-mère, mon oncle **Lakhdar,** sa femme, tous ses fils, **Salah, Zineb, Momen** et les autres.*

*Je n'oublierai jamais quelqu'un qui m'a toujours soutenu et encouragé à chaque étape de ma vie et m'a accompagné avec toute la gentillesse et la sincérité. Mes remerciements particuliers vont à **Ismail benrdjem.***

*A ma tante **Saliha,** et mes sincères remerciements à ma tante **Hadda,** qui m'a soutenu tout au long de mes études, son mari et **Mehammed al-Eid** et ma sœur **Nour.***

A toute la famille de ma mère, sans exception, à mes amis et à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin.

Chahrazad

Table des matières

| | |
|--|----|
| Introduction | 1 |
| Synthèse bibliographique | |
| Chapitre 01 : Généralité sur la mitochondrie | |
| I. La mitochondrie | 3 |
| I.1. Définition | 3 |
| I.2. La structure de la mitochondrie | 3 |
| I.2.1. La membrane externe | 3 |
| I.2.2. La membrane interne | 4 |
| I.2.2.1. Les crêtes | 4 |
| I.2.3. La matrice mitochondrial | 4 |
| I.2.4. Le génome mitochondrial | 5 |
| I.3. Fonctions de la mitochondrie | 6 |
| I.3.1. La production d'ATP | 6 |
| I.3.1.1. Cycle de Krebs | 7 |
| I.3.1.2 Phosphorylation oxydative | 8 |
| I.3.1.3. B-oxydation | 11 |
| I.3.2. Autres fonctions mitochondrial | 11 |
| I.3.2.1. La production mitochondriale des Espèces Réactives de l'Oxygène | 11 |
| I.3.2.2. L'apoptose | 12 |
| I.3.2.3. Synthèse des hormones stéroïdiennes | 13 |
| I.3.2.4. Production de précurseurs des acides aminés non essentiels | 13 |
| I.3.2.5. La synthèse de l'hème | 13 |
| I.3.2.6. La biosynthèse des lipides | 14 |
| I.3.2.7. L'homéostasie calcique | 14 |
| Chapitre 02 : Dysfonctionnements mitochondrial | |
| II. Dysfonctionnements mitochondrial | 15 |
| II.1. Mutations de l'ADNmt | 15 |
| II.1.1. Les délétions d'ADNmt | 15 |
| II.1.2. Mutations ponctuelles de l'ADNmt | 16 |
| II.2. Mutations génétiques nucléaires | 16 |
| II.3. Stress oxydant | 17 |
| II.3.1. Définition | 17 |
| II.3.2. Les espèces réactives de l'oxygène (les radicaux libre) | 17 |

| | |
|--|----|
| II.3.2.1. Source des espèces réactive de l'oxygène | 19 |
| II.3.3. La peroxydation lipidique | 19 |
| II.3.4. Système de défense antioxydant | 20 |
| II-3-4-1 Les antis oxydants enzymatiques | 20 |
| II.3.4.1.2. La catalase | 21 |
| II.3.4.1.3. La glutathion peroxydase (GPx) | 22 |
| II.3.4.2. Les antis oxydant non enzymatique | 22 |
| II.3.4.2.1. Glutathion | 22 |
| II.3.4.2.2. La vitamine E | 23 |
| II.3.4.2.3. Le coenzyme Q10 | 23 |
| II.3.4.2.4. La vitamine C (acide ascorbique) | 23 |
| II.3.4.2.5. L'albumine | 24 |
| II.3.4.2.6. Flavonoïdes | 24 |

Chapitre 03 : Les maladies mitochondrial

| | |
|--|-----------|
| III. Les maladies mitochondriales | 25 |
| III.1. Définition des maladies mitochondriales | 25 |
| III.1.1. Mutation de l'ADNmt | 26 |
| III-1-1-1 Délétion d'ADNmt | 26 |
| III.1.1.2. Les mutations ponctuelles | 26 |
| III.2. Maladies liée à des mutations d'ADNmt..... | 27 |
| III.2.1.2. Le syndrome de Pearson..... | 28 |
| III.2.2. Les syndromes liés à mutations ponctuelles..... | 28 |
| III.2.2.1. Le syndrome MERRF..... | 28 |
| III.2.2.2. Le syndrome MELAS..... | 29 |
| III.2.2.3. Syndrome NARP (neuropathy, ataxia, retinis pigmentosa) | 29 |
| III.3. Mécanisme pathogénétique de mutations du génome mitochondrial..... | 29 |
| III.4. Maladies liée à des mutations dans ADNn | 29 |
| III.4.1. Mutations dans des gènes de structure et d'assemblage des complexes de la chaîne respiratoire | 30 |
| III.5. Les maladie liée au dysfonctionnement de chaine respiratoire (stress oxydant)..... | 30 |
| III.5.1. Le vieillissement..... | 31 |
| III.5.2. Obésité..... | 31 |
| III.5.2.1. Stress oxydant accru dans l'obésité, un facteur favorisant l'apparition d'un syndrome métabolique | 32 |
| III.5.3. Les maladies cardiovasculaires | 32 |

| | |
|--|----|
| III.5.4. Cancer | 33 |
| III.5.5. Le diabète de type deux | 34 |
| III.5.6. Les maladies gastriques | 34 |
| III.5.7. Les maladies neurologiques..... | 35 |
| III.5.7.1. Maladie d'Alzheimer | 35 |
| III.5.7.2. La maladie de Parkinson..... | 36 |
| III.5.7.3. La maladie oculaire | 37 |
| Conclusion | 38 |
| Liste bibliographique | 39 |

Résumé

Résumé

Les mitochondries sont considérées comme les principaux contributeurs à la plupart des processus biologiques. Ce sont des organites essentiels à la survie des cellules, en raison du rôle essentiel que joue la chaîne respiratoire dans la synthèse de l'ATP nécessaire à toutes les cellules du corps. Parfois, un dysfonctionnement mitochondrial se produit, souvent causé par l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène dans les mitochondries. En raison du stress oxydatif qui l'affecte et parfois en raison de types de mutations génétiques qui affectent l'ADNmt ou l'ADN nucléaire, qui à leur tour affectent les protéines mitochondriales. Cet effet affecte négativement la santé humaine, entraînant dans des dommages très graves affectant la plupart des organes du corps, y compris les muscles, le cœur, le foie, les intestins... etc. Ce dysfonctionnement mitochondrial est à l'origine de plusieurs pathologies comme les maladies cardiovasculaires, cancer, la maladie de Parkinson, Obésité....etc.

Mots clés: Mitochondrie, Chaîne respiratoire, ATP, Dysfonctionnement, Stress oxydatif, ADNmt, ADN nucléaire, Pathologies

Abstract

Mitochondria are considered the main contributors to most biological processes. They are essential organelles for cell survival, due to the essential role that the respiratory chain plays in the synthesis of ATP needed for all cells of the body. Sometimes, mitochondrial dysfunction occurs, often caused by the accumulation of reactive oxygen species in the mitochondria. As a result of oxidative stress that affects it and sometimes due to types of genetic mutations that affect ADNmt or nuclear ADN, which in turn affects mitochondrial proteins. This effect negatively affects human health, resulting in very severe damage affecting most of the body's organs, including the muscles, the heart, Liver, intestines...etc. This mitochondrial dysfunction is the cause of several pathologies such as heart disease, cancer, Parkinson's and obesity....etc.

Keywords: Mitochondria, Respiratory chain, ATP, Dysfunction, Oxidative stress, DNAm, Nuclear DNA, Pathologies

ملخص

تعتبر الميتوكوندريا المساهم الاساسي في معظم العمليات الحيوية فهي عضيات اساسية لبقاء الخلية، يعود ذلك للدور الاساسي الذي تلعبه السلسلة التنفسية في تركيب الاديونوزين ثلاثي الفوسفات اللازم لكل خلايا الجسم. في بعض الاحيان يحدث خلل وظيفي في الميتوكوندريا غالبا ما يكون سببه تراكم انواع الاكسجين التفاعلية في الميتوكوندريا نتيجة الاجهاد التأكسدي الذي يصيبها و احيانا بسبب انواع من الطفرات الوراثية التي تؤثر على ADNmt او ADN النووي و التي بدورها تؤثر على بروتينات الميتوكوندريا. ينعكس هذا التأثير سلبا على صحة الانسان فينتج عنه اضرار جد وخيمة تؤثر على اغلب اعضاء ، هذا الخلل الوظيفي في الميتوكوندريا هو سبب العديد من الأمراض مثل امراض القلب و السرطان وباركينسون و السمنة.

الكلمات المفتاحية : الميتوكوندريا، سلسلة الجهاز التنفسي، ATP، خلل وظيفي، الإجهاد التأكسدي، mtDNA، الحمض النووي ، الأمراض.

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : structure de la mitochondrie | 5 |
| Figure 2: l'ADN mitochondrial humain | 6 |
| Figure 3: décarboxylation oxydative | 7 |
| Figure 4 : Réactions d'oxydo-réduction du cycle de Krebs | 9 |
| Figure 5 : Représentation schématique de la chaîne respiratoire mitochondriale | 11 |
| Figure 6: Origine des espèces réactives de l'oxygène. Les quatre étapes de la réduction de l'oxygène et la formation des intermédiaires partiellement réduits sont détaillées | 12 |
| Figure 7: déséquilibre de la balance entre oxydant et antioxydant (stress oxydant) | 17 |
| Figure 8: Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie | 18 |
| Figure 9: Pyramide des systèmes de défenses antioxydants | 20 |
| Figure 10: Représentation schématique des principaux signes cliniques associés à des mutations dans les différents gènes de l'ADNmt | 27 |

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1: Liste des ERO les plus connus responsables du stress oxydatif | 18 |
| Tableau 2 : Source des espèces réactive de l'oxygène | 19 |

| Abréviations | Signification |
|---------------------|---|
| Acétyl-CoA | Acétylcoenzyme A |
| ADN | Acide désoxyribonucléique |
| ADNmt | ADN mitochondrial |
| ADNn | ADN nucléaire |
| ADNr | ADN ribosomique |
| ADNt | AND de transfert |
| ADP | Adénosine diphosphate |
| AGE | Augmentation des produits finaux de glycation avancée |
| ALA | Acide 5'aminolévulinique |
| ALAS | Acide aminolévulinique synthase |
| ARNm | Acide ribonucléique message |
| Bak | Bcl-2 homologous antagonist killer. |
| Bax | Bcl-2 associated protein X. |
| Bcl-2 | B-cell lymphoma deux |
| CAT | La catalase |
| COA | Coenzyme A |
| COQ | Coenzyme Q |
| COX | Cytochrome c oxydase |
| Cytb | Cytochrome b |
| D-Loop | Displacement Loop |
| DAT | Auto transporteur de dopamine |
| ECSOD | Extracellulaire superoxyde dismutase. |
| ERO | Espèces réactives de l'oxygène. |
| ETC | Électron complexes de la chaîne de transport |
| FAD | Flavine Adénine Dinucléotide |

| | |
|-----------------------------------|--|
| GDP | Guanosine diphosphate |
| GPx | Glutathion peroxydase |
| GSH | Glutathion réduit |
| GSHPX | Glutathione réduit peroxydase |
| H | <i>Heavy</i> |
| H | Hydrogène |
| H₂O₂ | Peroxyde d'hydrogène. |
| L | <i>Light</i> |
| LDL | faible densité lipoprotéine |
| MCP | Mort cellulaire programmée. |
| MDA | Mialdéhyde malonique |
| MELAS | Mitochondrial encephalomyopathy-lactic acidosis- stroke Like episodes |
| MERRF | Myoclonus epilepsy with ragged red fibers |
| MP | Maladie de parkinson |
| MPP+ | Méthyl 4-phénylpyridinium |
| MPTP | Méthyl 4 – phényl 1'2'3'6 tétrahydropyridine |
| NADH | Nicotinamide adénine dinucléotide réduit |
| NARP | Neuropathy ataxia retinis pigmentosa |
| NO• | Monoxyde d'azote |
| O₂•- | Superoxyde |
| ¹O₂ | Oxygène singulet |
| OH• | Le radicale hydroxyle. |
| ONOO- | Pyroxyde nitrite |
| ONOOH | Nitro peroxyde |
| OPEO | Chronique ophtalmoplégie externe progressive |
| OPA1 | Optical atrophy type 1 |

| | |
|---------------------|---|
| OXPHOS | La chaîne des oxydations phosphorylantes |
| PE | Phosphatidyléthanolamine |
| PEMME | Perméabilisation de la membrane mitochondriale externe. |
| PEO | Ophtalmoplégie externe progressive |
| POLG | ADN polymérase gamma |
| PS | Les phosphatidylsérines |
| RE | Réticulum endoplasmique |
| Rédox | Oxydo-réduction |
| RP | Rétinite pigmentaire |
| Sida | Syndrome d'immunodéficience acquise |
| SOD | Superoxyde dismutase |
| SPG7 | Paraplégie spastique de type 7 |
| Succinyl-CoA | Succinyl-Coenzyme A |
| TCA | Cycle de l'acide tricarboxylique |
| TYMP | Thymidine phosphorylase |
| VDAC | <i>Voltage-Dependent Anion channel</i> |

Introduction

Introduction

Les mitochondries sont simplement connues comme la force de la cellule, elles sont des organites subcellulaires à double membrane, responsables de la production de la majeure partie de l'adénosine triphosphate cellulaire (ATP) par phosphorylation oxydative (OXPHOS) (**khan et al., 2015**).

Le dysfonctionnement mitochondrial est défini comme une diminution de la biogenèse mitochondriale, une altération du potentiel membranaire, une diminution du nombre et une altération des activités protéiques oxydatives en raison de l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) dans les cellules et les tissus. En effet, les mitochondries sont la source la plus importante d'ERO dans la plupart des cellules. Les ERO produites dans les mitochondries au cours du processus OXPHOS ont principalement causé un dysfonctionnement mitochondrial en interagissant avec leurs composants cellulaires tels que l'acide désoxyribonucléique (ADN), les protéines, les lipides et d'autres molécules (**Bhatti et al., 2017**).

Un défaut génétique ou acquis dans une étape du métabolisme respiratoire, de la phosphorylation oxydative, de la biogenèse mitochondriale, des voies de biosynthèse ou des translateurs mitochondriaux peut entraîner un dysfonctionnement métabolique important. De de tout cela il ressort clairement que le dysfonctionnement primaire et secondaire des mitochondries, en premier lieu phosphorylation oxydative de la chaîne respiratoire (**Scatena et al., 2012**).

Les mitochondries dysfonctionnelles sont incapables de générer suffisamment d'énergie pour répondre aux besoins des divers organes du corps, en particulier ceux qui nécessitent une énergie élevée, notamment le système nerveux, les muscles squelettiques, le cœur, le foie et les glandes endocrines, peuvent avoir un impact pathologique profond sur l'humanité (**Aymen et al., 2016**).

Aujourd'hui, les recherches sur la mitochondrie sont légion et des congrès sont organisés pour aborder en détail son sujet. Certaines indiquent qu'une diminution de l'activité mitochondriale est bénéfique alors que d'autres prouvent qu'en l'augmentant il est possible d'augmenter aussi la longévité. C'est le «paradoxe de la mitochondrie».

Dans cette optique, nous avons ciblé la mitochondrie pour préciser le rôle qu'elle joue dans l'apparition de plusieurs pathologies.

Notre travail est organisé dans trois chapitres ; le premier est consacré pour identifier l'organite mitochondrial et connaître les rôles les plus importants que ce dernier joue dans le

corps humain, quant au deuxième chapitre nous avons découvert les différentes causes du dysfonctionnement mitochondrial, car le stress oxydatif et les mutations qui affectent l'ADN mt sont parmi les facteurs les plus importants et les plus dangereux à l'origine du dysfonctionnement mitochondrial. Alors que nous avons discuté des différents mécanismes qui causent tout défaut dans les mitochondries, qui à son tour conduit à l'émergence des certaines maladie.

*Synthèse
bibliographique*

Chapitre 01

Généralité sur la
mitochondrie

I. La mitochondrie

I.1. Définition

Les mitochondries sont des organites présents dans toutes les cellules eucaryotes à l'exception des globules rouges. De forme oblongue, les mitochondries ont une taille qui varie entre 1-2 à 10µm de long et de 0,5 à 1 µm de large et leur nombre varie chez l'homme entre 500 et 2000 mitochondries par cellule et cela en fonction du type cellulaire et des besoins énergétiques (**Hammam, 2012**).

Les mitochondries ont été découvertes il y a environ 150 ans. Leur appellation vient du grec mitos (filament) et chondros (grain) en référence à leur forme. La présence de ces organites dans toutes les cellules ne fut démontrée qu'en 1890 et Krebs décrivit le cycle de l'acide citrique en 1937. La production d'énergie est favorisée par la présence d'une double membrane périphérique : une membrane interne dont les nombreux replis optimalisent l'exposition des composants de la chaîne respiratoire et une membrane externe qui sépare la mitochondrie du cytoplasme cellulaire (**Hugues, 2021**).

I.2. La structure de la mitochondrie

Les mitochondries possèdent une double membrane définissant quatre sections : la membrane externe, l'espace inter membranaire, la membrane interne et la matrice. La structure de la membrane interne est flexible et se transforme généralement en indentations pliées, appelées crêtes (**Anderson et al., 2019**).

Le fonctionnement efficace des mitochondries nécessite l'activité intégrée de tous les compartiments (**Duchen, 2000**). Les mitochondries sont constituées des parties fondamentales et importantes pour leurs fonctions Parmi eux : membrane externe, membrane interne, matrice mitochondrial.

I.2.1. La membrane externe

Les mitochondries sont séparées du cytoplasme par la membrane mitochondriale externe, la membrane externe est poreuse et les ions la traversent librement, Les petites particules non chargées passe par des pores qui sont des protéines membranaires (porines) (**Kuhlbrandt, 2015**).

I.2.2. La membrane interne

Est plus grande que la membrane externe et est le transducteur d'énergie. Elle entoure une matrice dense riche en protéines et présente des caractéristiques on les appelle des crêtes (littéralement, des pics) qui sont longtemps représentés comme de simples replis de cette membrane (**Mannella et carmen, 2006**).

Elle contient la majorité des électrons et des complexes de la chaîne de transport (ETC) dont l'ATP synthase qui génèrent et consomment respectivement la force d'entraînement des protons à travers la membrane pour la production adénosine triphosphate (ATP) (**Kuhlbrandt, 2015**).

I.2.2.1. Les crêtes

Les crêtes peuvent prendre plusieurs formes différentes qui sont régulées en partie par le site de contact mitochondrial et le système d'organisation des crêtes. Ceux sont des structures souvent d'un diamètre de 30 nm ou moins. Ainsi, les mitochondries avec relativement plus de crêtes sont susceptibles d'avoir de plus grandes capacités de conversion d'énergie par rapport à ceux qui ont moins de crêtes (**Glancy et al., 2020**).

I.2.3. La matrice mitochondrial

La matrice mitochondriale, d'aspect concentré et finement granuleux, contient : Des mito-ribosomes, apparaissent sous forme de granules opaques, plus ou moins nombreuses, de 15 nm de diamètre. Ces structures interviennent dans la synthèse protéique mitochondriale et sont formées à partir du matériel génétique local. Des réserves lipoprotéiques sous forme de granules de grande taille sont accumulées par les cellules. Dans certaines conditions physiologiques, des cristaux protéiques, de forme géométrique, avec un réseau très régulier envahissent parfois complètement la matrice. Des cristaux de substances minérales, généralement de phosphate de Ca^{2+} ou de Mg^{2+} sont souvent accumulés dans des conditions pathologiques. Des molécules ADN mitochondrial (ADNmt) organisées en nucléotide (**jalila, 2014**).

La matrice abrite des réactions clés dans plusieurs voies de biosynthèse essentielles impliquant souvent les composants extra mitochondriaux, y compris les nucléotides puriques, les acides aminés, le glucose, l'hème, l'urée, les acides gras et le cholestérol synthèse (**Glancy et al., 2020**).

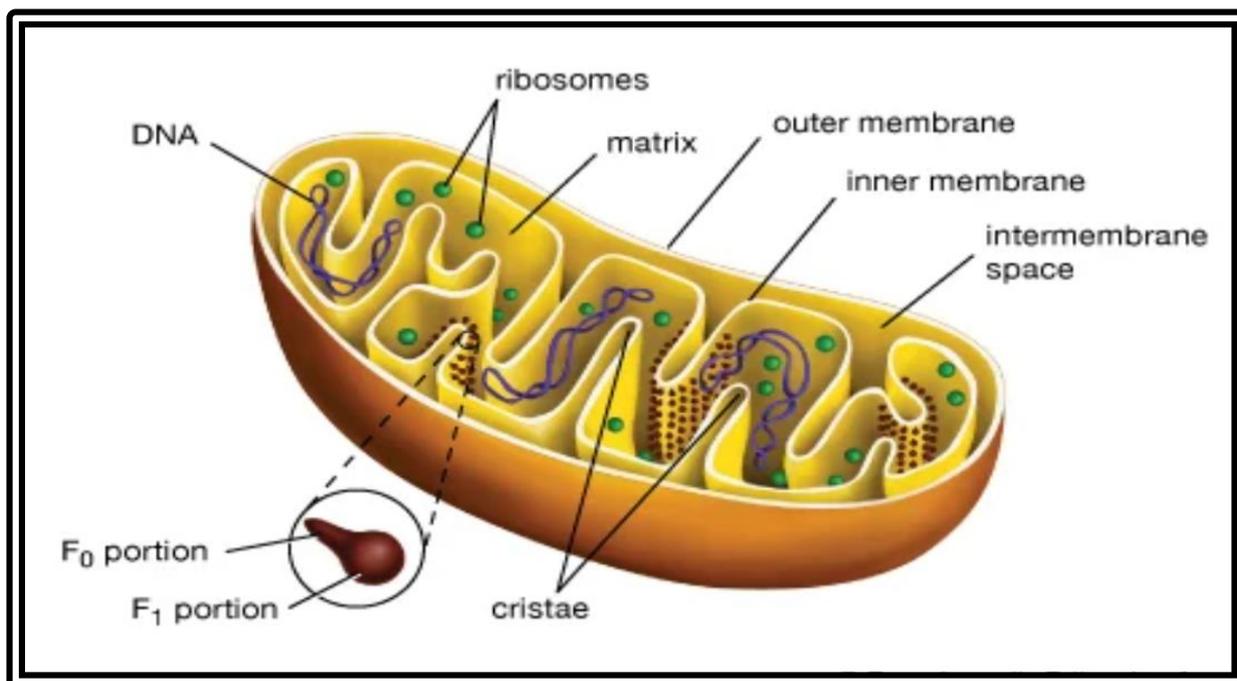


Figure 1 : structure de la mitochondrie (comte et caroline, 2010).

I.2.4. Le génome mitochondrial

Les mitochondries contiennent leur propre génome, l'ADNmt, qui est situé dans la matrice mitochondriale. Dans les cellules de mammifères, chaque organe contient généralement plusieurs copies identiques d'ADNmt. Depuis plus de 20 ans, il est reconnu que, chez les mammifères, l'ADNmt ne se transmet que par la lignée germinale femelle. Dans les spermatozoïdes de mammifères, le nombre de copies d'ADNmt est faible alors que dans les ovocytes de mammifères, le nombre de copies est extrêmement élevé, l'ADNmt est une molécule ADN relativement petite, abondante et facile à isoler (Taanman, 1999).

Le génome mitochondrial est une molécule d'ADN circulaire double brin de 16 569 paires de bases, localisée dans la matrice mitochondriale. Chaque molécule comporte un brin dit lourd (ou H pour Heavy) car riche en résidus guanine, et un brin léger (ou L pour Light). Chaque mitochondrie comporte plusieurs molécules d'ADNmt. Chaque molécule possède 37 gènes codant pour deux ARN ribosomiques (ARNr) (12S et 16S), 22 ARN de transfert (ARNt) et 13 sous-unités protéiques : sept appartiennent au complexe I (ND1-ND6, dont ND4L), un au complexe III (cytb), trois au complexe IV (COXI –COXIII) et deux au complexe V (ATPase six et huit). La D-Loop seule région non codante, comporte notamment l'origine de réplication du brin lourd et les promoteurs des deux brins (Annabelle et al., 2011).

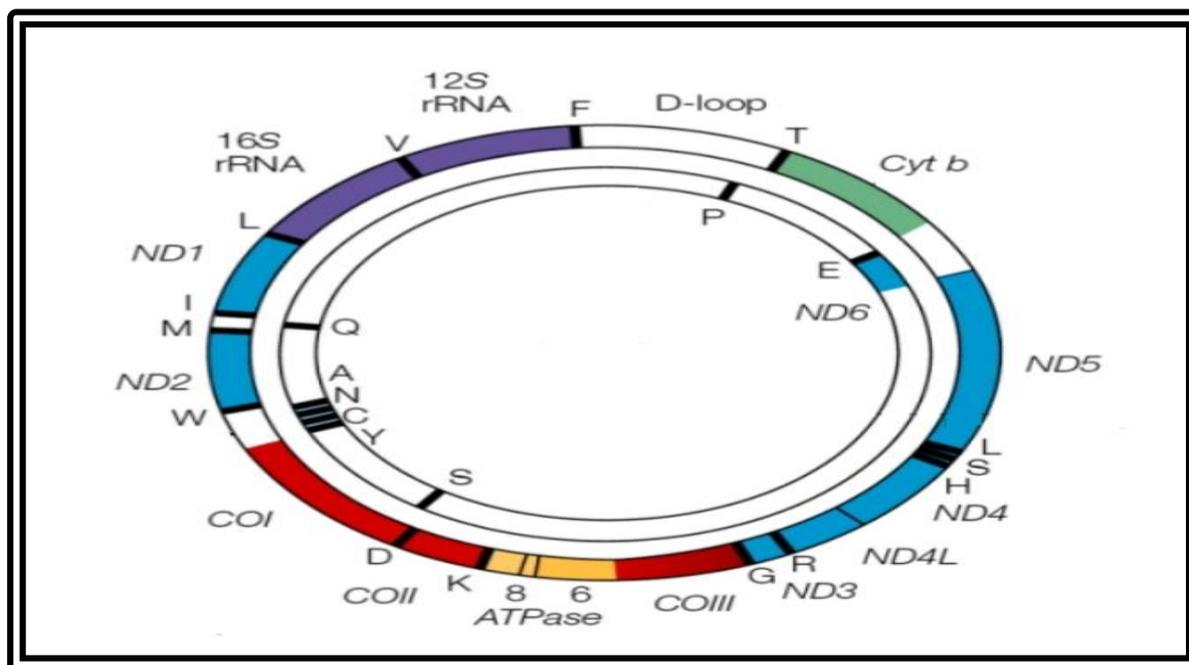


Figure 2: l'ADN mitochondrial humain (Taylor et Turnbull, 2005).

I.3. Fonctions de la mitochondrie

Les mitochondries sont des organites très dynamiques qui assurent de nombreuses fonctions indispensables à la vie des cellules eucaryotes. Une des principales fonctions de la mitochondrie est la production d'ATP. Elle est réalisée grâce au fonctionnement des phosphorylations oxydatives et de la réoxydation du NADH (nicotinamide adénine dinucléotide réduit) qui est nécessaire au maintien du potentiel rédox (oxydo-réduction) de la cellule (Vigié et camougrand, 2017).

La mitochondrie intervient également dans d'autres fonctions comme la synthèse des centres fer-soufre, certaines étapes de la β -oxydation des acides gras, le cycle de Krebs, la biosynthèse de l'hème, le métabolisme de certains acides aminés et lipides. En plus de son rôle vital pour la cellule, la mitochondrie est également impliquée dans la mort cellulaire programmée de type I, ou apoptose. L'ensemble de ces réactions métaboliques est rendu possible grâce à de nombreux transporteurs présents dans les membranes mitochondriales, assurant les échanges entre la mitochondrie et le cytosol (Vigié et camougrand, 2017).

I.3.1. La production d'ATP

La glycolyse permet la dégradation du glucose en pyruvate qui est ensuite importé dans la matrice mitochondriale où il est dégradé en acétyl-coenzyme A (acétyl CoA) (jalila., 2014), par une réaction globale catalysée par le complexe pyruvate déshydrogénase est une

décarboxylation oxydative, un processus d'oxydation irréversible dans lequel le groupe carboxyle est retiré du pyruvate sous forme de molécule de CO_2 et les deux carbones restants deviennent le groupe acétyle d'acétyl-CoA. Le NADH formé dans cette réaction cède un ion hydrogène (H) au système respiratoire, Le transfert d'électrons du NADH à l'oxygène finalement génère 2, 5 molécules d'ATP par paire d'électrons (**David et Michael, 2008**).

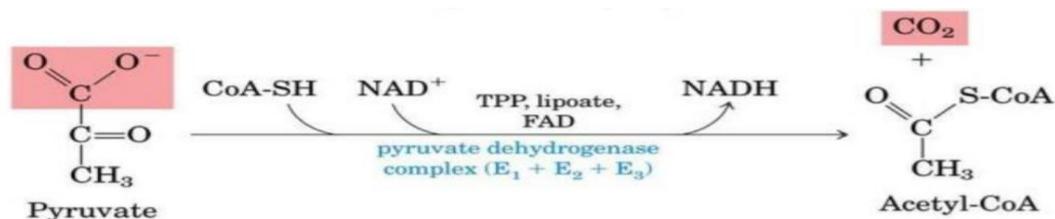


Figure 3: décarboxylation oxydative (**David et Michael, 2008**).

I.3.1.1. Cycle de Krebs

Le cycle de l'acide tricarboxylique (TCA), également connu sous le nom de cycle de Krebs ou cycle de l'acide citrique, est le centre métabolique d'une cellule importante, Il est initié avec la condensation de l'acétyl-CoA avec l'oxaloacétate pour former du citrate et est composé de huit enzymes, qui se trouvent toutes dans la matrice mitochondriale, à l'exception de la succinate déshydrogénase, qui est liée à la chaîne respiratoire sur la membrane mitochondriale interne. Le cycle sert de porte d'entrée au métabolisme aérobie pour les molécules qui peuvent se convertir en groupe acétyle ou en acide dicarboxylique (**Alabduladhem et al., 2021**).

Le citrate est converti en isocitrate via l'ajout d'eau à travers la double liaison du cis aconitate, l'isocitrate est déshydrogéné en oxalosuccinate et l'oxalosuccinate est décarboxylé en α -cétoglutarate (**Clarke, 2013**).

La conversion ultérieure de l' α -cétoglutarate en succinate est médiée par le thioester. Le succinyl-CoA est d'abord formé par décarboxylation et réduction de l' α -cétoglutarate, avec l'amalgamation de CoA, catalysée par le complexe α -cétoglutarate déshydrogénase (**Clarke, 2013**).

La conversion du succinyl-CoA en succinate présente la phosphorylation au niveau du substrat unique dans le cycle TCA lorsque la liaison à haute énergie dans le succinyl-CoA est transférée au guanosine diphosphate (GDP), puis à l'adénosine diphosphate (ADP), pour former de l'ATP avec l'incorporation de phosphate inorganique et la libération de CoA (**Clarke, 2013**).

Le succinate est ensuite réduit en fumarate (ici Flavine Adénine Di nucléotide (FAD), plutôt que NAD⁺ est la molécule principale car l'énergie libérée n'est pas suffisante pour inclure l'étape NAD⁺) (**Clarke, 2013**).

L'hydratation du fumarate à travers la double liaison donne du malate, qui, lors de la déshydrogénation ultérieure, ramène à l'oxaloacétate et à la fermeture du cycle du TCA. La série de réactions consécutives au cours du cycle TCA (**Clarke, 2013**).

Forme des espèces réduites (NADH et FADH₂), produisant trois NADH et un FADH₂ par molécule d'acétyl-CoA. Le NADH et le FADH₂ entrent ensuite dans la chaîne respiratoire où l'oxygène est incorporé en tant qu'accepteur d'électrons final et le phosphate inorganique absorbé par l'ADP pour produire de l'ATP et du H₂O (**Clarke, 2013**).

La régulation du cycle TCA se produit en trois points distincts qui incluent les trois enzymes suivantes : le citrate synthase, l'isocitrate déshydrogénase et l'alpha-cétoglutarat déshydrogénase. Le cycle joue également un rôle dans la reconstitution des précurseurs pour la forme de stockage des carburants tels que les acides aminés et le cholestérol (**Alabduladhem et al., 2021**) (Figure 4).

I.3.1.2 Phosphorylation oxydative

La phosphorylation oxydative est un processus cellulaire qui exploite la réduction de l'oxygène pour générer des liaisons phosphate à haute énergie sous la forme ATP (**Ojas et al., 2021**).

Il s'agit d'une série de réactions d'oxydo-réduction qui impliquent le transfert d'électrons du NADH et du FADH₂ vers l'oxygène à travers plusieurs complexes protéiques, métalliques et lipidiques dans les mitochondries connues sous le nom la chaîne de transport Il s'agit d'une série de réactions d'oxydo-réduction qui impliquent le transfert d'électrons du NADH et du FADH₂ vers l'oxygène à travers plusieurs complexes protéiques, métalliques et lipidiques dans les mitochondries connues sous le nom la chaîne de transport d'électrons (ETC) utilise NADH et FADH₂ générés à partir de plusieurs processus cellulaires cataboliques (**Ojas et al., 2021**).

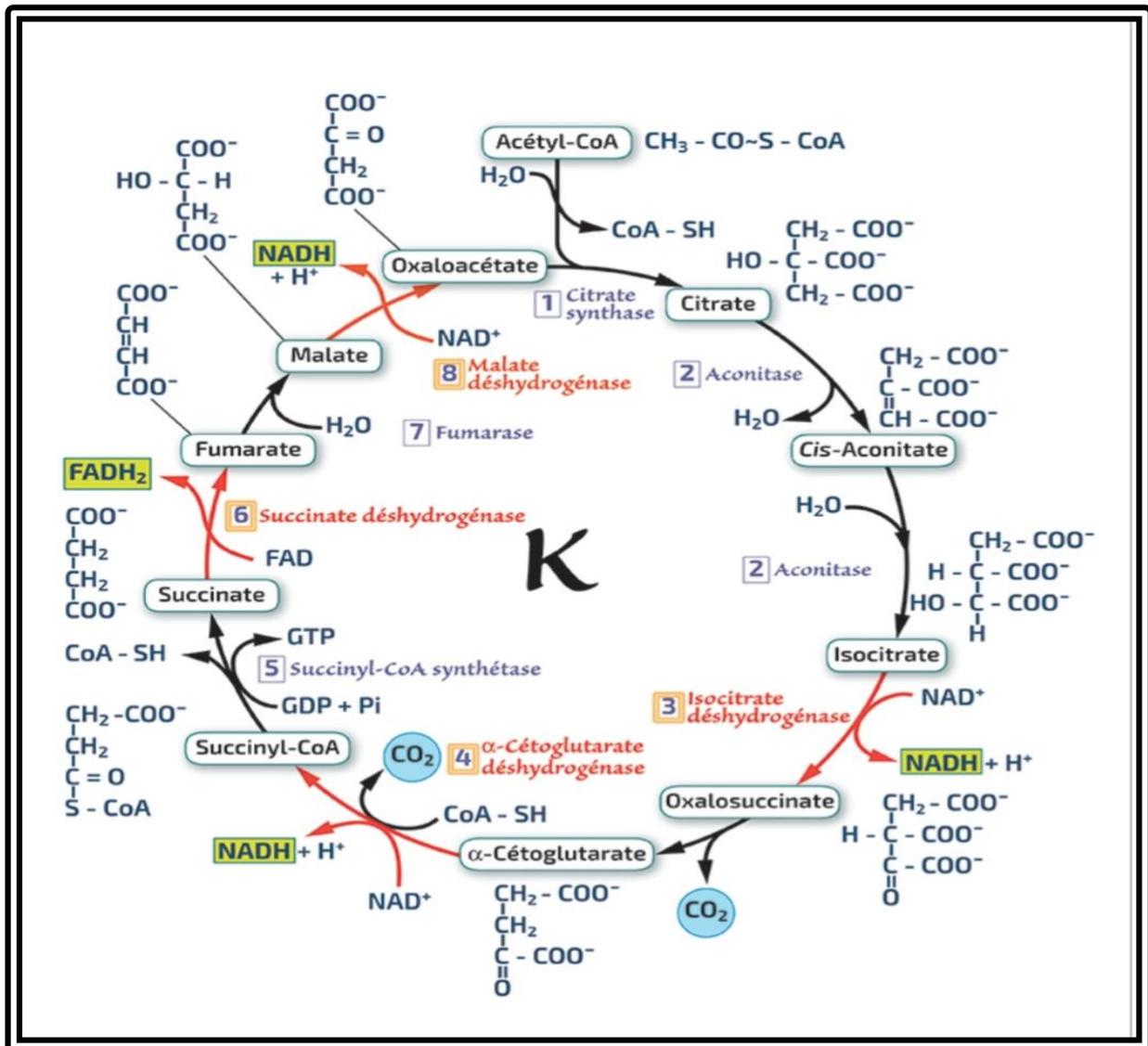


Figure 4 : Réactions d'oxydo-réduction du cycle de Krebs (David et Michael., 2008)

De plus, la phosphorylation oxydative utilise l'oxygène élémentaire comme agent oxydant final (accepteur d'électrons). La fonction mitochondriale et ETC éclairent l'évolution et l'avancement de la vie eucaryote aérobie, en particulier par rapport aux organismes anaérobies. C'est la marque de la respiration aérobie et c'est la raison pour laquelle une pléthore de formes de vie a besoin d'oxygène pour survivre (Ojas et al., 2021).

L'ETC est constituée de cinq complexes fonctionnant principalement comme des transporteurs d'électrons :

1. le **complexe I** (NADH-coenzyme Q réductase) est constitué par plus de 40 sous-unités différentes et transfère les équivalents réduits du NADH au coenzyme Q (CoQ) (Annabelle et al., 2011).

2. le complexe II (succinate-CoQ réductase) comporte quatre sous-unités et transfère les équivalents réduits du FADH₂ vers le CoQ (**Annabelle et al., 2011**).

3. le complexe III (ubiquinol cytochrome réductase) est constitué par 11 sous-unités et transporte les électrons de l'ubiquinone vers le cytochrome (**Annabelle et al., 2011**).

4. le complexe IV (cytochrome c oxydase ou COX) est composé par deux cytochromes (a et a₃), deux atomes de cuivre et 13 sous-unités protéiques. Il catalyse le transfert des équivalents réduits du cytochrome c jusqu'à l'accepteur final qu'est l'oxygène. L'énergie générée par l'oxydation des différents constituants de la ETC entraîne l'expulsion d'ions H⁺ dans l'espace inter membranaire au niveau des complexes I, III et IV, qui génère une différence de potentiel électrochimique (**Annabelle et al., 2011**).

5. le complexe V ou ATPase (14 sous-unités), permet l'entrée des protons dans la matrice mitochondriale et utilise l'énergie libérée par ce flux d'ions H⁺ pour synthétiser de l'ATP à partir de l'ADP et du phosphate inorganique (**Annabelle et al., 2011**).

Les complexes I à IV sont des oxydoréductases qui, à l'exception du complexe II, couplent transport d'électrons avec translocation de protons à travers la paroi interne membrane mitochondriale (**Dudkina et al., 2010**).

La force motrice du proton générée est utilisée par l'ATP synthase (complexe V) pour la synthèse d'ATP à partir d'ADP et phosphate. Le complexe I ou NADH déshydrogénase est le premier et le principal point d'entrée des électrons dans la chaîne respiratoire. Il transfère les électrons des molécules de NADH à une quinone lipophile désignée l'ubiquinone ou coenzyme (Q). Le complexe II ou succinate déshydrogénase transmet électrons du succinate à l'ubiquinone et relie directement le cycle de l'acide citrique à la chaîne respiratoire. De l'ubiquinone réduite les électrons peuvent être transférés au complexe III ou au cytochrome c réductase qui existe dans la membrane sous forme de dimère fonctionnel. La petite protéine le cytochrome c médie le transfert d'électrons du cytochrome c réductase au cytochrome c oxydase (complexe IV). Enfin, les électrons sont transférés à l'oxygène moléculaire qui est réduit en eau. Les idées sur l'organisation globale de ces cinq complexes, qui forment ensemble la phosphorylation oxydative système (**Dudkina et al., 2010**).

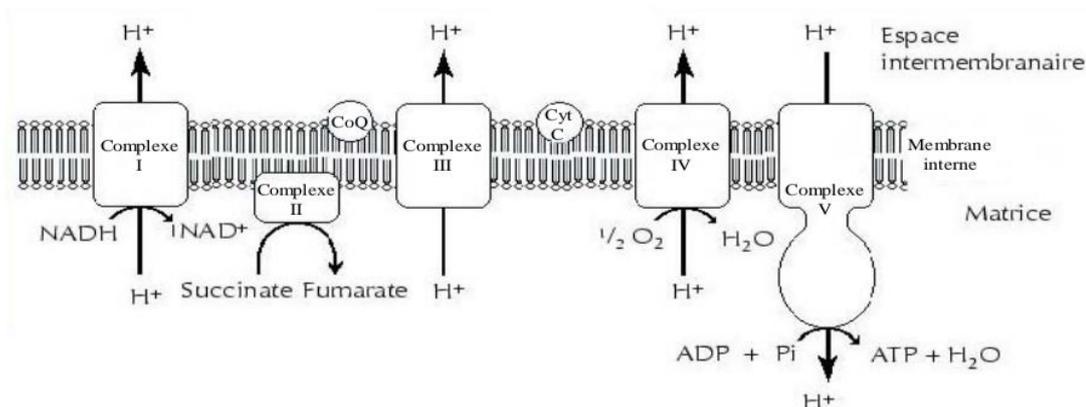


Figure 5 : Représentation schématique de la chaîne respiratoire mitochondriale (Carole, 2008).

I.3.1.3. B-oxydation

Est un processus métabolique par lequel les acides gras naturels sont progressivement raccourci en acétyl-CoA, qui peuvent ensuite se condenser en corps cétonique (principalement acétoacétate et B-hydroxybutyrate) ou peuvent entrer dans le cycle de l'acide tricarboxylique et être oxydé en CO₂ et H₂O (Fromenty et Pessayre, 1995).

La première étape est une oxydation liée au FAD les trois réactions suivantes correspondent à une hydratation, une oxydation liée au NAD et une réaction de thiolysse par le groupe thiol d'une molécule de coenzyme A. Cette dernière, catalysée par la β -cétotliolase, libère une molécule d'acétyl-CoA et un acétyl-CoA amputé de deux atomes de carbone. À chaque cycle, la chaîne est réduite de deux carbones produisant de l'acétyl-CoA qui entre dans le cycle de Krebs ainsi que deux coenzymes réduits NADH et FADH₂ (Kompere et Rizzo, 2008).

I.3.2. Autres fonctions mitochondrial

I.3.2.1. La production mitochondriale des Espèces Réactives de l'Oxygène

Espèces réactives de l'oxygène (ERO) ont longtemps été considérées comme des sous-produits toxiques du métabolisme normal de l'oxygène et impliquées dans de nombreuses pathologies, En effet, lors du métabolisme normal, la réduction tétravalente de l'oxygène en eau se fait en plusieurs étapes successives qui donnent naissance à des intermédiaires potentiellement réduits, appelés radicaux primaires ou espèces réactives de l'oxygène, ces entités radicalaires et moléculaires sont beaucoup plus réactives que l'oxygène qui leur a donné

naissance . Les espèces réactives de l'oxygène ont par définition des espèces chimiques possédant un électron célibataire sur leur couche périphérique, ce qui leur confère un fort degré de réactivité, ils ont été longtemps considérés comme nuisibles, responsables de potentiels dommages à l'ADN, aux protéines et aux lipides (**Migdal et Serres, 2011**).

La plupart des ERO intracellulaires sont dérivés des mitochondries. Les radicaux superoxyde sont produits à deux sites majeurs de la chaîne de transport des électrons, à savoir complexe I (NADH déshydrogénase) et complexe III (ubiquinone cytochrome c réductase). Le transfert d'électrons du complexe I ou II au coenzyme Q ou à l'ubiquinone (Q) entraîne la formation d'une forme réduite de coenzyme Q (QH₂). La forme réduite (QH₂) régénère la coenzyme Q via un anion semi quinone intermédiaire instable ($\bullet Q^-$) dans Cycle Q. Le ($\bullet Q^-$) formé transfère immédiatement des électrons à l'oxygène moléculaire conduisant à la formation de superoxyde radical. La génération de superoxyde est non enzymatique et donc plus le taux métabolique est élevé, plus la production de ERO est importante (**Phaniendra et al., 2015**).

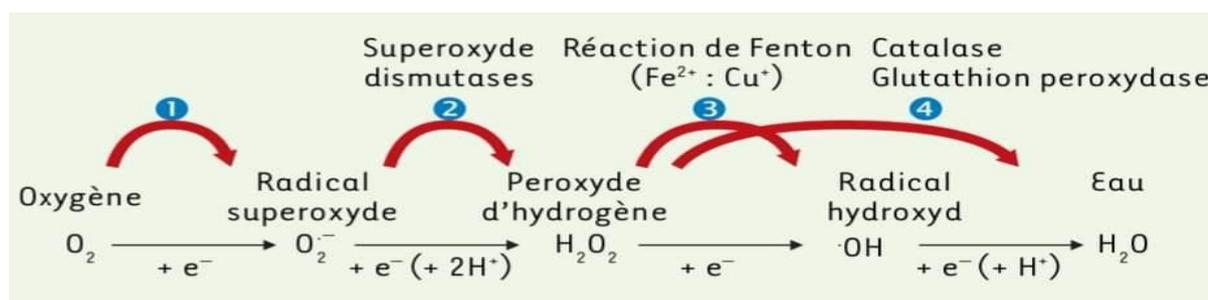


Figure 6: Origine des espèces réactives de l'oxygène. Les quatre étapes de la réduction de l'oxygène et la formation des intermédiaires partiellement réduits sont détaillées (**Migdal et Serres, 2011**).

I.3.2.2. L'apoptose

L'apoptose, une forme de mort cellulaire programmée (MCP), est un programme de suicide cellulaire essentiel pour le développement et l'homéostasie tissulaire des organismes métazoaires. La dérégulation de la MCP (inhibition ou exacerbation) est impliquée dans de nombreuses pathologies comme des maladies neurodégénératives, certains cancers ou le syndrome d'immunodéficience acquise (Sida) (**Castanier et Arnoult, 2010**).

La majorité du stimulus pro-apoptotiques est associée à une perméabilisation de la membrane mitochondriale externe (PEMME). Ce processus est régulé par les membres pro- et anti apoptotiques de la famille Bcl-2 (B-cell lymphoma deux) et conduit à la libération dans le cytosol du cytochrome c qui permet l'activation des campasses, les protéases responsables du

phénotype apoptotique. Les mécanismes par lesquels les membres pré-apoptotiques de la famille Bcl-2 que sont Bcl2-associated protein X (Bax) et Bcl-2 homologous antagonist killer (Bak) induisent la libération du cytochrome c demeurent controversés. La libération du cytochrome c fait suite à la rupture de la membrane mitochondriale externe en conséquence du gonflement de la matrice mitochondriale après l'ouverture du pore de perméabilité de transition. Bax et Bak induisent un processus sélectif de PEMME à la suite de la formation de canaux ou pores permettant la libération des protéines solubles, comme le cytochrome c dans l'espace inter membranaire. Enfin, il se produit une fragmentation/fission du réseau mitochondrial au cours de l'apoptose, ce phénomène a été proposé comme un mécanisme additionnel, alternatif ou complémentaire, dans la voie mitochondriale de l'apoptose (**Castanier et Arnoult, 2010**).

I.3.2.3. Synthèse des hormones stéroïdiennes

La première étape de la synthèse des hormones stéroïdes se produit dans la membrane mitochondriale interne. Le cholestérol se déplace vers la membrane interne, où la première conversion est effectuée par le cytochrome P450. Elle est convertie en pré-génolone par cette enzyme, qui quitte les mitochondries et se dirige vers le réticulum endoplasmique où elle est convertie en hormones stéroïdes. En plus d'être le site de la première étape de la synthèse des hormones stéroïdes, les mitochondries possèdent trois autres enzymes impliquées dans la synthèse de la progestérone du cortisol de la corticostérone et de l'aldostérone (**Stocco, 2001**).

I.3.2.4. Production de précurseurs des acides aminés non essentiels

Les acides aminés non essentiels peuvent être synthétisés dans le corps, alors que les acides aminés essentiels doivent être obtenus par l'alimentation. Les cellules du corps peuvent fournir le squelette carboné des acides aminés non essentiels. Ces squelettes carbonés proviennent d'intermédiaires de la voie glycolytique et d'intermédiaires du cycle de l'acide citrique (cycle de Krebs). Le groupe alpha-amino peut être ajouté par transamination catalysée enzymatiquement d'acides aminés préexistants (**Litwack et al., 2017**).

I.3.2.5. La synthèse de l'hème

La synthèse de l'hème se produit en partie dans les mitochondries et en partie dans le cytosol. La biosynthèse implique une voie enzymatique en huit étapes. La biosynthèse de l'hème commence dans les mitochondries avec la condensation du succinyl CoA du cycle de l'acide citrique et d'un acide aminé glycine. Ils se combinent pour produire un intermédiaire clé de l'hème, l'acide 5'-aminolévulinique (ALA) dans les mitochondries catalysé par l'enzyme

nécessitant du phosphate de pyridoxal (vitamine B6), l'acide aminolévulinique synthase (ALAS). Cette réaction est l'étape limitant la vitesse de la voie (**Aminat et Neena, 2021**).

I.3.2.6. La biosynthèse des lipides

Les mitochondries sont le lieu de biosynthèse de certains lipides qui peuvent être à destination d'autres membranes de la cellule. Les phosphatidylsérines (PS) sont synthétisées dans le réticulum endoplasmique (RE) et sont ensuite transférées aux membranes mitochondriales externes puis internes dans laquelle se trouve la PS décarboxylase qui permet la conversion d'une PS en phosphatidyléthanolamine (PE). Les PE peuvent être ensuite acheminées jusqu'au réticulum endoplasmique, puis exportées vers leurs membranes d'accueil. Les cardiolipines sont des dimères de phospholipide retrouvés majoritairement dans la membrane interne mitochondriale au sein de laquelle ils jouent un rôle dans l'organisation des crêtes. La voie de biosynthèse des cardiolipines est très conservée et les enzymes impliquées dans les quatre réactions permettant la synthèse de ce phospholipide sont localisées sur la face matricielle de la membrane interne (**Laure, 2014**).

I.3.2.7. L'homéostasie calcique

la mitochondrie est un pilier de la gestion des stocks de calcium et de la signalisation calcique, équipée pour collecter et relâcher les ions Ca^{2+} , elle utilise cette ressource pour intervenir dans la régulation de divers processus mitochondriaux et cellulaires tels que le métabolisme énergétique, la croissance, la prolifération, la différenciation et la mort cellulaires, la libération des neurotransmetteurs, la dynamique mitochondriale...(**Bravo et al., 2017 ; Arduino et Perocchi, 2018**).

Chapitre 02

Dysfonctionnements mitochondrial

II. Dysfonctionnements mitochondrial

En raison des fonctions importantes des mitochondries dans l'homéostasie cellulaire, les dysfonctionnements mitochondriaux causent une grande variété de maladies qui peuvent affecter presque tous les tissus et organes du corps (**Suárez et al., 2016**).

Une caractéristique unique des mitochondries est qu'elles possèdent leur propre super-enroulé, matériel génétique circulaire double brin appelé ADNmt qui code les ARNr, les ARNt et les protéines essentielles au transport des électrons et à la phosphorylation oxydative, ainsi que leur propres mécanismes de réparation génétique. Globalement, le dysfonctionnement mitochondrial est causé par des mutations de l'ADNmt, un dysfonctionnement des enzymes du cycle TCA, et une fuite des électrons de la chaîne respiratoire causant le stress oxydatif subséquent (**Luo et al., 2020**).

II.1. Mutations de l'ADNmt

Plusieurs types d'anomalies de l'ADNmt ont été rapportés. Il s'agit de mutations ponctuelles pouvant affecter les gènes codant pour les sous-unités mitochondriales de la chaîne respiratoire, les ARN de transfert ou les ARN ribosomiques. Bien évidemment, les conséquences fonctionnelles ne sont pas identiques dans le cas d'une mutation touchant par exemple le gène (ND1), qui code pour une les 44 protéines constituant le complexe I, ou le gène codant pour l'ARNt de la leucine (UUR) avec sa mutation la plus fréquente : m.3243 A>G (**Allouche et al, 2021**). Le nombre de mutations de l'ADN mitochondrial est environ dix fois supérieur à celui de l'ADN nucléaire (**Martinou, 2010**).

II.1.1. Les délétions d'ADNmt

Suppressions d'ADNmt Les délétions d'ADNmt ont été les premières mutations à être décrites et associées à une maladie humaine ,deux types de mécanismes aboutissent à la formation de la délétion : le premier repose sur une erreur se produisant au cours de la réplication de type non synchronisé avec glissement de brin, le deuxième repose sur une erreur se produisant lors de la réparation des cassures doubles brin , La taille de la délétion peut varier d'une seule base à plusieurs kilo bases et être localisée sur n'importe quelle partie de la molécule. Et couvre la région entre les gènes du cytochrome b et de la sous-unité II du cytochrome oxydase, englobant ainsi les ARNt et les gènes codant pour les protéines (**Schapira, 2006**). Certains patients peuvent avoir des duplications qui ne sont pas pathogènes en elles-mêmes mais qui peuvent évoluer vers des délétions pathogènes (**Krishnan et al., 2008**).

II.1.2. Mutations ponctuelles de l'ADNmt

Les mutations ponctuelles de l'ADNmt sont généralement héritées de la mère. Ils peuvent se produire dans les gènes de protéines d'ARNt ou d'ARNr. Les mutations ponctuelles dans les gènes codant pour les protéines mitochondriales affectent spécifiquement la fonction du complexe ERO auquel appartient la protéine correspondante, tandis que les mutations de l'ARNmt peuvent altérer la traduction mitochondriale globale en réduisant la disponibilité des ARNmt fonctionnels **(Tuppen et al., 2010)**.

Ce dernier est transmis uniquement par la mère et hétérologue, mais il existe aussi des cas de plasma homologue, affectant parfois un seul tissu. Cependant, ces mutations ne sont pas nécessairement pathologiques, et il peut être source de polymorphismes neutres qui voyagent le long de la lignée maternelle **(Crimi et al., 2003)**. Plus de 100 mutations ponctuelles associées à des maladies humaines ont été décrites dans les gènes codant pour les protéines, les ARNt et les ARNr **(Schapira, 2006)**.

II.2. Mutations génétiques nucléaires

Le génome nucléaire participe à plus de 99 % à la production des protéines mitochondriales. Ces protéines peuvent être classées en différentes catégories selon leur implication :

- directe dans la phosphorylation oxydative avec les sous-unités nucléaires de la chaîne respiratoire ainsi que leurs facteurs d'assemblage.
- indirecte dans la phosphorylation oxydative avec un impact sur l'expression des gènes de l'ADNmt. Dans cette catégorie, on y inclut gènes de maintenance de l'ADNmt, ceux impliqués dans la transcription, la maturation des ARN ou encore la traduction mitochondriale.
- dans la structure mitochondriale avec les gènes jouant un rôle dans la dynamique mitochondriale, la composition des membranes ou encore dans la structuration des crêtes mitochondriales.
- dans le métabolisme mitochondrial **(Allouche et al., 2021)**.

Bien que 72 des 85 sous-unités du système ETC sont codés par l'ADN nucléaire, traduits sur les cytoribosomes et transportés vers la mitochondrie, des mutations de ces gènes n'ont été que rarement décrits **(Schapira, 2006)**.

À ce jour, plus de 300 gènes nucléaires ont pu être impliqués dans les maladies mitochondriales, chiffre en partie lié au développement des nouvelles techniques de séquençage. En utilisant des panels ciblés (liste de gènes choisis comme codant pour des protéines à expression

mitochondriale), il a été montré dans une population adulte que certains gènes étaient plus fréquemment mutés, tels que SPG7, Twinkle, PolG, OPA1 ou encore TYMP. Néanmoins, les gènes nucléaires impliqués dans la réplication de l'ADNmt ont été probablement les mieux étudiés. Ils codent pour des protéines participant au réplisome, au métabolisme des nucléotides nécessaires à la réplication et à la dynamique mitochondriale (Allouche, 2021).

II.3. Stress oxydant

II.3.1. Définition

Un déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants, résultant l'augmentation de la production d'oxydants et ou la réduction antioxydants, généré un état de stress dans la cellule, appelée stress oxydant. De toute évidence, le stress oxydant englobe une grande variété de processus physiologiques et physiopathologiques, endogènes et exogènes qui affectent directement ou indirectement l'équilibre oxydant/antioxydant cellulaire (inflammation, irradiation, intoxication). (Siham et al., 2013).

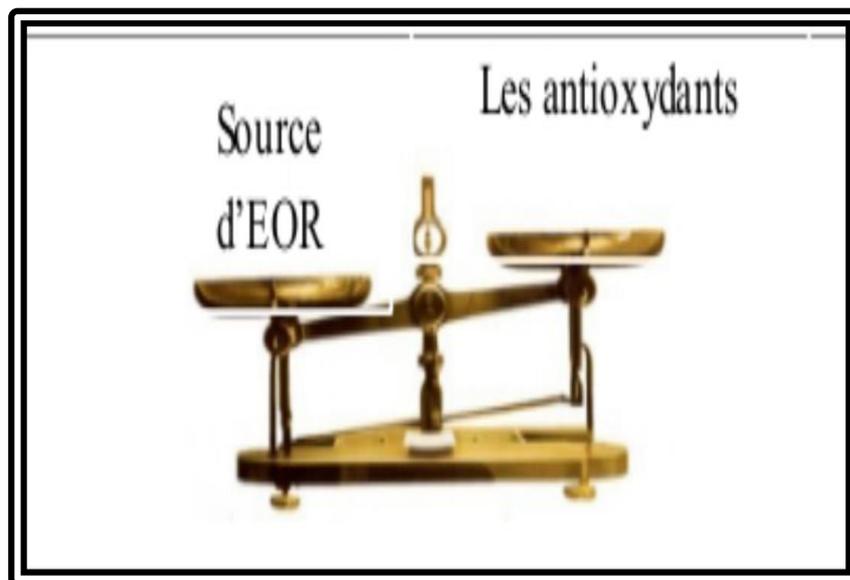


Figure 7: déséquilibre de la balance entre oxydant et antioxydant (stress oxydant) (chaouche, 2013).

II.3.2. Les espèces réactives de l'oxygène (les radicaux libre)

Les radicaux libres sont définis comme des atomes chimiques réactifs qui possèdent un électron libre sur sa couche périphérique. Pour cela, ils deviennent instables. Parmi cette caractéristique, les radicaux libres capables de perdre ou de capter un électron et lui donner à une autre molécule (Thiebault et Sprumont, 1997).

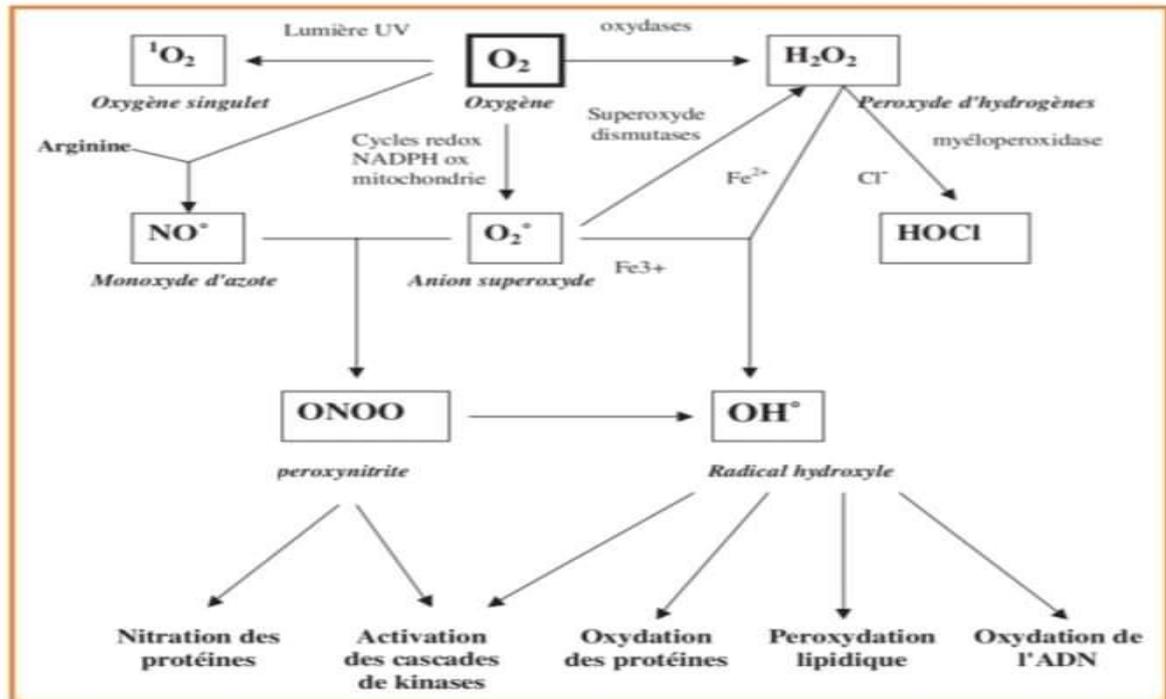


Figure 8: Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie (Favier, 2003).

Parmi toutes les espèces radicalaires susceptibles de se former dans les cellules, il convient de distinguer un ensemble restreint de composés radicalaires qui jouent un rôle particulier en physiologie et que nous appellerons radicaux primaires. Les autres radicaux libres, dits radicaux secondaires, se forment par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule. Ces radicaux primaires dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron tels l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) et le radical hydroxyle (OH^{\bullet}), ou de l'azote tel le monoxyde d'azote (NO^{\bullet}).

Tableau 1: Liste des ERO les plus connus responsables du stress oxydatif (Phaniendra et al., 2015).

| ERO | Symbolique |
|------------------|------------------|
| Superoxyde | $O_2^{\bullet-}$ |
| Hydroxyle | OH^{\bullet} |
| Radical alcoyle | RO^{\bullet} |
| Radical peroxyde | ROO^{\bullet} |

D'autres espèces dérivées de l'oxygène dites espèces actives de l'oxygène, comme l'oxygène singulet (1O_2), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou le nitroperoxyde ($ONOOH$), ne sont

pas des radicaux libres, mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux. L'ensemble des radicaux libres et de leurs précurseurs est souvent appelé espèces réactives de l'oxygène (Favier, 2003).

II.3.2.1. Source des espèces réactive de l'oxygène

Les ERO peuvent être produits à partir de produit endogène ou source exogènes. Les sources endogènes de ERO comprennent différents organes cellulaires tels que les mitochondries, les peroxysomes et le réticulum endoplasmique, où l'oxygène la consommation est élevé (Phaniendra et al., 2015).

Tableau 2 : Source des espèces réactive de l'oxygène (Zibouch et Grimes, 2016 ; Phaniendra et al., 2015).

| Endogènes | Exogènes |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • NADPH oxydase • Chaîne respiratoire mitochondrial • Peroxysomes • Cytochrome P 450 • Xanthine oxydases • Cyclo-oxygénases • Réticulum endoplasmique | <ul style="list-style-type: none"> • Toxiques environnementaux • Radiation ionisantes et UV • Champs électriques • Xénobiotique pro oxydant • Cytokine • Acide ribonucléique • Lipide |

II.3.3. La peroxydation lipidique

La peroxydation lipidique est un phénomène général qui se produit dès la présence de l'oxygène. La peroxydation lipidique est un phénomène également très important. Les membranes des cellules sont particulièrement riches en acides gras polyinsaturés (30 à 50 %) présents dans les phospholipides, les sphingolipides, les cardiolipines. La lipoperoxydation des membranes va altérer leur fonctionnalité (modification de leur perméabilité, de leur fluidité, perte d'activité d'enzymes, de récepteurs...), l'oxydation des cardiolipines de la mitochondrie est un facteur déterminant dans le déclenchement de l'apoptose des cellules les lipoprotéines telles que les faible densité lipoprotéine (LDL), riches en cholestérol et en phospholipides sont également des cibles privilégiées de la peroxydation lipidique. Les LDL oxydées sont fortement incriminées dans l'athérogènes (Cillard et Pierre, 2006).

II.3.4. Système de défense antioxydant

Autour de cette ambiguïté entre danger et nécessité de l'oxygène et des radicaux libres, la nature a développé de puissants systèmes de défenses antioxydants permettant de contrôler et de maîtriser le plus précisément possible ce métabolisme (**Leverve, 2009**).

Pour se protéger des effets délétères des ERO l'organisme dispose d'un ensemble complexe de défenses antioxydants. On distingue deux sources d'antioxydants : l'une est apportée par l'alimentation sous forme de fruits et légumes riches en vitamines C, E, caroténoïdes, ubiquinone, flavonoïdes, glutathion ou acide lipidique ; l'autre est endogène et se compose d'enzymes (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, catalase), de protéines (ferritine, Transferrine, cérulé plasmine, albumine) et de systèmes de réparation des dommages oxydatifs comme les endonucléases. A cela s'ajoutent quelques oligoéléments comme le sélénium, le cuivre et le zinc qui sont des cofacteurs d'enzymes antioxydants (**Haleng et al., 2007**).

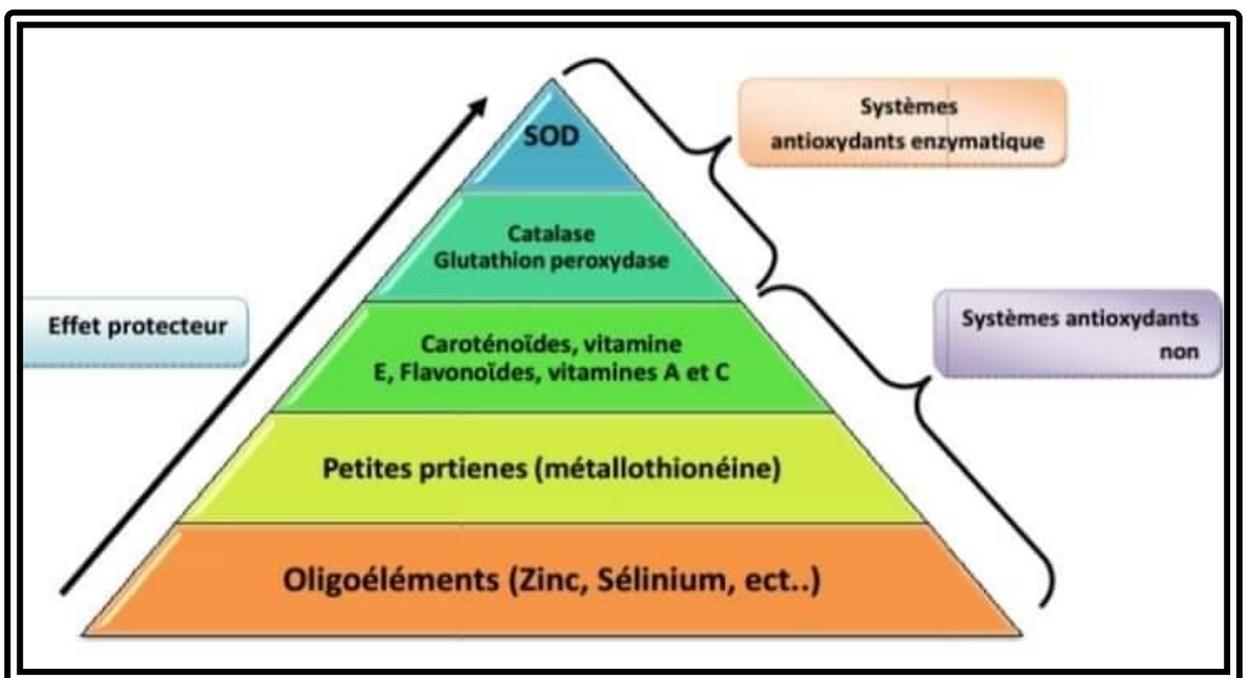


Figure 9: Pyramide des systèmes de défenses antioxydants (**Tounsi et al., 2019**).

II-3-4-1 Les antis oxydants enzymatiques

Ce sont des antioxydants primaires provenant de notre corps, ils peuvent agir comme des agents spécifiques tels que le superoxyde dismutase, glutathion peroxydase et réductase, la catalase...etc. (**Causse, 2004**).

II.3.4.1.1. superoxyde dismutases (SOD)

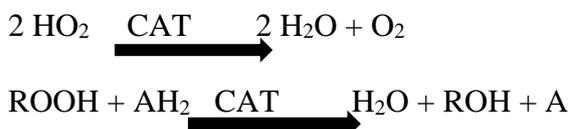
Ces métalloprotéines, qui représentent une des premières lignes de défense contre le stress oxydant, assurent l'élimination de l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) par une réaction de dismutation, en le transformant en peroxyde d'hydrogène et en oxygène (**Haleng et al., 2007**). La SOD catalyse la dismutation de l' ($O_2^{\bullet-}$) en dioxygène et (H_2O_2) selon la formule :



Le H_2O_2 est métabolisé par la glutathion peroxydase (GPx) ou la catalase. La GPx agit également sur les hydroperoxydes qui proviennent de la peroxydation des acides gras polyinsaturés (acide linoléique, linoléique, arachidonique). Une modification de ces activités enzymatiques antioxydants pourrait être à l'origine d'un stress oxydant. Chez l'homme, trois isoformes compartimentées de l'enzyme SOD ont été caractérisées de façon biochimique et moléculaire. La Cu/Zn-SOD ou SOD1 cytosolique, et la ECSOD ou SOD3 extracellulaire, utilisent le cuivre et le zinc comme cofacteurs nécessaires à l'activité enzymatique, alors que la SOD2, mitochondriale, utilise le manganèse. De nombreuses études sur la fonction physiologique des trois SOD et leurs rôles dans la protection contre l' ($O_2^{\bullet-}$) sont récapitulées dans plusieurs excellentes revues (**Afonso et al., 2007**).

II.3.4.1.2. La catalase

La catalase est une enzyme tétramérique composé de quatre identiques disposés en tétraèdre sous-unités de 60 kDa contenant un seul ferripro-groupe toporphyrine par sous-unité, et a une masse d'environ 240 kDa (59). Catalase (CAT) réagit très efficacement avec H_2O_2 pour former de l'eau et des molécules oxygène : et avec des donneurs d'H (méthanol, éthanol, formic, ou phénols) à activité peroxydase :



Chez les animaux, le peroxyde d'hydrogène est détoxifié par CAT et par la (GPx). La catalase protège les cellules de peroxyde d'hydrogène généré en leur sein. Même bien que CAT ne soit pas essentiel pour certains types de cellules dans des conditions normales, il joue un rôle important dans l'acquisition de la tolérance au stress oxydatif chez la réponse adaptative des cellules (**Matés et al., 1999**).

Elles réduisent le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 en libérant de l'oxygène et de l'eau. Elles sont localisées surtout dans les peroxysomes. Elles n'éliminent pas la totalité du peroxyde

d'hydrogène, mais leur rôle est très important surtout en présence d'ions ferreux en permettant d'éliminer l'excès de peroxyde d'hydrogène afin que la réaction de fenton ne puisse pas s'amplifier. Elles sont quantitativement moins efficaces que le système suivant : les glutathion peroxydases (**Goudable et al., 1997**).

II.3.4.1.3. La glutathion peroxydase (GPx)

C'est une superfamille protéique répandue que l'on trouve dans de nombreux organismes. Elle lutte en participation avec le glutathion pour prévenir le dommage du peroxyde d'hydrogène, et de réduire les radicaux peroxyde en alcool (**Ponci, 2008**).

La GPx est une sélénoprotéine (cinq isoformes) qui réduit les peroxydes aux dépens de son substrat spécifique, le glutathion réduit (GSH). Son rôle principal consiste en l'élimination des peroxydes lipidiques résultant de l'action du stress oxydant sur les acides gras polyinsaturés. La GPx est effondrée en cas de déficit majeur en sélénium, elle est donc un bon reflet de cette carence. Toutefois, pour un apport adéquat en sélénium, les teneurs en GPx atteignent un plateau. Le dosage en GPx ne peut donc être utilisé comme marqueur d'une intoxication en sélénium. Cependant, sa synthèse étant rénale et hépatique, d'autres facteurs tels que l'insuffisance rénale ou la cytolyse hépatique peuvent modifier sa concentration (**Haleng et al., 2007**).

II.3.4.2. Les antis oxydant non enzymatique

Les antioxydants non enzymatiques interceptent et mettre fin aux réactions en chaîne des radicaux libres. Des exemples d'antioxydants naturels non enzymatiques sont la vitamine E, A, C, les flavonoïdes, les caroténoïdes, le glutathion, les polyphénols végétaux, l'acide urique, la Théa flavine, les sulfures d'allyle, la curcumine, la mélatonine, la bilirubine et les polyamines. Certains de ces antioxydants sont solubles dans l'eau et se trouvent principalement dans le cytosol ou la matrice cytoplasmique, tandis que d'autres sont liposolubles et sont présents dans les membranes cellulaires (**Moussa et al., 2019**).

II.3.4.2.1. Glutathion

Le glutathion est un tripeptide (acide glutamique-cystéine-glycine). Il est le thiol (-SH) majoritaire au niveau intracellulaire (l'albumine- étant son équivalent plasmatique) où il est présent sous forme essentiellement réduite (GSH) Dans des conditions physiologiques, sa forme oxydée est en concentration très faible (**Haleng, 2007**), son rôle protecteur et détoxifiant résulte principalement de sa fonction de coenzyme des Glutathione réduit peroxydase (GSHPX). Il fait aussi l'objet d'interactions synergiques avec d'autres composants du système de protection antioxydant tels que la vitamine C ou la vitamine E (**Goudable et al., 1997**).

Glutathion a des propriétés antioxydants car le groupe thiol dans sa fraction cystéine est un agent réducteur et peut être oxydé et réduit de manière réversible. Dans les cellules, le glutathion est maintenu sous forme réduite par l'enzyme glutathion réductase et réduit à son tour d'autres les métabolites et les systèmes enzymatiques ainsi que la réaction directe avec les oxydants. En raison de sa concentration élevée et de son rôle central dans le maintien de l'état redox de la cellule, le glutathion est l'un des antioxydants cellulaires les plus importants. Chez certains organismes **(Lobo et al., 2010)**.

II.3.4.2.2. La vitamine E

C'est l'antioxydant membranaire le plus puissant utilisé par les cellules pour piéger les espèces réactives d'azote et d'oxygène, avec pour conséquence une perturbation des dommages oxydatifs sur les phospholipides de la membrane cellulaire lors de la peroxydation lipidique cellulaire des acides gras polyinsaturés et des acides gras à faible densité lipoprotéine LDL. L'antioxydant est liposoluble et localisé dans les membranes cellulaires. La vitamine E fonctionne en réduisant les radicaux peroxyde lipidiques (LOO.) en transférant l'atome d'hydrogène phénolique du cycle chromane **(Moussa et al., 2019)**.

II.3.4.2.3. Le coenzyme Q10

Appelé ubiquinone en raison de son ubiquité dans les cellules, est un dérivé benzoquinolique avec une longue chaîne latérale isoprénique et est un puissant inhibiteur de peroxydation lipidique, en synergie avec la vitamine E **(Haleng, 2007)**.

II.3.4.2.4. La vitamine C (acide ascorbique)

L'acide ascorbique ou "vitamine C" est un antioxydant mono saccharidique trouvé aussi bien chez les animaux que chez les plantes. Comme il ne peut pas être synthétisé chez l'homme et doit être obtenue à partir de l'alimentation, c'est une vitamine. La plupart des autres les animaux sont capables de produire ce composé dans leur corps et de faire n'en ont pas besoin dans leur alimentation. Dans les cellules, il est maintenu dans sa forme réduite forme par réaction avec le glutathion, qui peut être catalysé par protéine disulfure isomérase et glutaredoxines. L'acide ascorbique est un agent réducteur et peut réduire et ainsi neutraliser les ERO comme le peroxyde d'hydrogène. En plus de son antioxydant direct effets, l'acide ascorbique est également un substrat pour l'enzyme antioxydant l'ascorbate peroxydase, une fonction particulièrement importante dans résistance au stress chez les plantes **(Lobo et al., 2010)**.

II.3.4.2.5. L'albumine

Protéine produit par le foie possède une chaîne polypeptidique d'acides aminés ayant des fonctions différentes. Elle est responsable de la pression osmotique du plasma humain elle joue le rôle important de s'associer à plusieurs ligands dans lesquelles elle participe à transporter divers substances de l'organisme tels que les hormones stéroïdes, les acides gras libres, les ions (calcium.), les enzymes...etc. **(Botham et al., 2017)**.

II.3.4.2.6. Flavonoïdes

Flavonoïdes sont les composés poly phénoliques les plus abondants contenus dans les végétaux. Leur structure comprend un squelette composé de deux cycles aromatiques (A et B) porteurs de plusieurs fonctions phénol et réunis par une chaîne de trois atomes de carbone, ces derniers étant le plus souvent engagés dans un hétérocycle avec un atome d'oxygène présence de plusieurs fonctions phénol confère à ces composés des propriétés antioxydants.

Les activités antioxydants des flavonoïdes sont attribuées à la chélation des métaux redox actifs prévenant ainsi la formation des radicaux peroxydes et la peroxydation lipidique, la neutralisation des radicaux hydroxyles, superoxydes et l'oxygène singulet **(Siham et al., 2013)**.

Chapitre 03

Les maladies mitochondrial

III. Les maladies mitochondriales

Les dysfonctionnements mitochondriaux provoquent une grande variété de maladies qui peuvent affecter presque tous les tissus et organes du corps (**Suárez et al., 2016**).

Ces maladies peuvent être dues à des anomalies localisées dans des gènes portés par l'ADNmt ou dans des gènes nucléaires. Ces altérations sont responsables d'une perturbation de la production d'énergie au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale (**Sarzi et al., 2010**).

Les maladies mitochondriales sont le plus souvent définies comme les maladies dues à un dysfonctionnement de la chaîne des oxydations phosphorylantes à l'exclusion des déficits des autres voies métaboliques de la mitochondrie (bêta-oxydation, cycle de l'urée ou cycle de Krebs). Elles constituent un large groupe de maladies qui peuvent affecter des sujets de tout âge ; avec une prévalence d'environ 1 sur 5000 naissances (**Jardel et Rucheton, 2018**).

Le premier cas de maladie mitochondriale a été décrit par Luft en 1962 chez une patiente souffrant d'une dérégulation sévère du métabolisme et possédant des mitochondries à l'aspect anormal (**Luft et al., 1962**).

III.1. Définition des maladies mitochondriales

Terme « maladies mitochondriales » ou cytopathies mitochondriales, termes utilisés pour parler de ces maladies. Il s'agit de maladies métaboliques caractérisées par un dysfonctionnement de la phosphorylation oxydative et donc par conséquent d'une réduction de synthèse d'ATP, qui est la principale forme chimique d'énergie cellulaire (**Allouche et al., 2021**).

Les déficits qui en résultent dans la production d'ATP ont des effets délétères sur un certain nombre de systèmes d'organe provoquant les troubles indiqués (**Johns, 1995**).

Il est possible de distinguer les maladies mitochondriales primaires et secondaires : Les maladies mitochondriales primaires sont dues à des mutations touchant soit des gènes mitochondriaux soit des gènes nucléaires impliqués dans la phosphorylation oxydative. Les maladies mitochondriales secondaires sont soit héréditaires soit acquises, et vont affecter des protéines mitochondriales qui ne sont pas directement impliquées dans la phosphorylation oxydative et dont le dysfonctionnement peut produire par exemple un stress oxydatif majeur. Pouvant altérer secondairement la production d'ATP (**Niyazov et al., 2016 ; Allouche, 2021**).

III.1.1. Mutation de l'ADNmt

La mutation ADNmt cause environ 20% des maladies mitochondriales. La première, correspondant à une délétion, a été décrite en 1988 chez un patient atteint d'une myopathie (**Holt et al., 1988**). Les anomalies génétiques Les plus courantes sont observées chez les personnes atteintes de maladie d'ADNmt. Les maladies sont des délétions ou des mutations ponctuelles. Délétions d'ADNmt, molécules qui ont perdu de grandes sections du génome de l'ADNmt, ont été montrés un rôle important en pathologie humaine dans trois scénarios cliniques (**Krishnan et al., 2008**). Dans la plupart des cas, les mutations de l'ADNmt sont hétéro plasmiques, ce qui correspond à la coexistence de molécules d'ADNmt normales et mutées. Dans ces cellules, le phénotype est le reflet de la proportion de molécules d'ADNmt mutées et de la manière dont les molécules normales sont capables de compenser le déficit engendré par la mutation (appelé effet seuil). De manière générale, il existe une corrélation entre le pourcentage d'ADNmt et la dysfonction mitochondriale, et donc le phénotype observé chez le patient. À mesure que le pourcentage d'ADNmt muté augmente, on observe une diminution de la production énergétique qui, au-delà d'un certain seuil, est responsable de dysfonctions cellulaires et de l'apparition des symptômes. (**Bris et al., 2018**).

III-1-1-1 Délétion d'ADNmt

La plupart des suppressions d'ADNmt partagent des caractéristiques similaires. La plupart sont situés sur l'arc majeur entre deux origines de réplication proposées (O_H O_L). La plus fréquente est une délétion située entre les gènes du cytochrome b et de la sous-unité COX (Cytochrome OXydase) II deux types de mécanismes aboutissent à la formation de la délétion : le premier repose sur une erreur se produisant au cours de la réplication de type non synchronisé avec glissement de brin, le deuxième repose sur une erreur se produisant lors de la réparation des cassures doubles brin (**Krishnan et al., 2008**). Grande échelle macro délétions telles que celle-ci ont généralement été associés à des phénotypes particuliers, y compris chronique ophtalmoplégie externe progressive (OPEO), Kearns-Syndrome de Sayre et moelle-pancréas de Pearson syndrome. (**Schapira, 2006**).

III.1.1.2. Les mutations ponctuelles

Les mutations ponctuelles de l'ADNmt sont parfois associées à des syndromes caractéristiques dont les atteintes dépendent du taux d'hétéroplasmie dans un tissu donné. Le phénotype clinique s'exprime généralement à partir de 80% de molécules mutantes. Certaines de ces mutations sont récurrentes et correspondent à des tableaux cliniques spécifiques. Elles

constituent de véritables « hot spots » mutationnels et sont souvent recherchées en première intention quand on suspecte une pathologie mitochondriale. Par exemple, les syndromes MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis and Stroke-like episodes) et MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers) sont respectivement dus à des mutations qui touchent les ARNt leu (m.3243A>G) et ARNt lys (m.8344A>G) mitochondriaux. L'atrophie optique de Leber est due à des mutations homoplastiques dans des gènes codant pour des sous-unités du complexe I de la chaîne respiratoire (m.11778G>A, m.3460G>A ou m.14484T>C) (Laetitia, 2016).

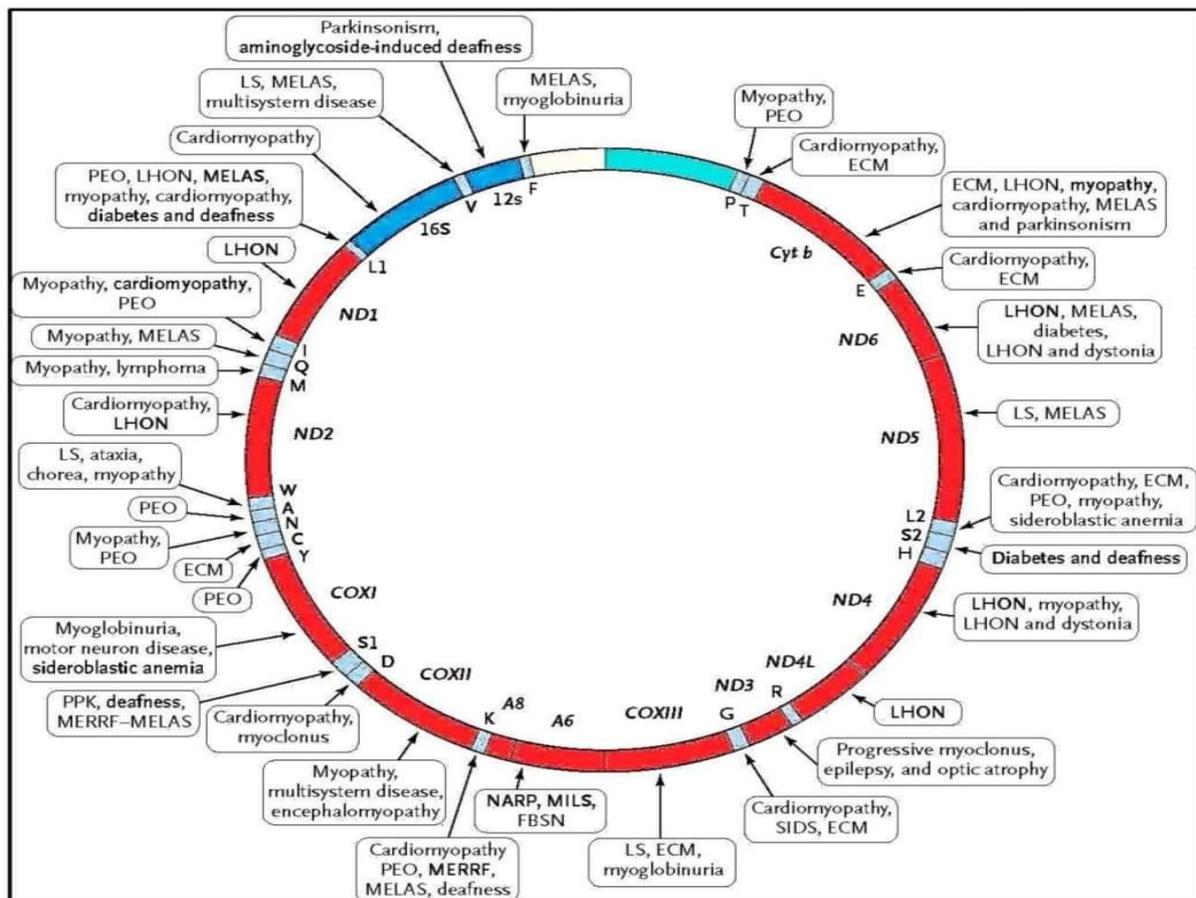


Figure 10: Représentation schématique des principaux signes cliniques associés à des mutations dans les différents gènes de l'ADNmt (Dimauro et Schon, 2003).

III.2. Maladies liée à des mutations d'ADNmt

Décrit pour la première fois par Kearns et Sayre en 1958, est une maladie rare. Il s'agit de maladies mitochondriales caractérisées par une ophtalmoplégie externe progressive chronique, une rétinopathie pigmentaire (apparence semblable à du poivre salé), un défaut de conduction cardiaque, une élévation des protéines du liquide céphalo-rachidien et un

dysfonctionnement cérébelleux .Sérum et céphalo-rachidien. Les taux de lactate et de pyruvate dans le liquide sont généralement augmentés et la biopsie musculaire montre des fibres rouges irrégulières (Seong et al., 2004). Le syndrome de Kearns-Sayre est dû à délétion hétéroplastique d'ADNmt sporadique de grande taille de 4997 Pb entre le gène ATP8 et ND5 (Comte, 2010). Ce syndrome associe une faiblesse des muscles des yeux avec ophtalmoplégie externe progressive (PEO) (Jalilla, 2014). Une anomalie de fonctionnement de la chaîne respiratoire est actuellement établie dans ce syndrome. Elle peut être suspectée par des examens biologiques simples : hyperlactacidémie et surtout hyperlactacidorachie, augmentation des rapports redox ,8 hydroxybutyrate et acétoacétate et lactate et pyruvate, par l'augmentation des acétyl-carnitines urinaires. Les méthodes enzymologiques et oxygraphiques ont mis en évidence des déficits partiels et multiples des complexes de la chaîne respiratoire touchant principalement les complexes I et IV (Nelson et al., 1989).

III.2.1.2. Le syndrome de Pearson

Le syndrome de Pearson se produit quand un réarrangement de l'ADNmt est présent dans les cellules souches du sang , Caractérisé par une anémie sidéroblastique réfractaire (Causes rares d'anémie qui ont pour origine l'altération de la production d'un des composants de l'hémoglobine, appelé «hème» suite à une incapacité d'utiliser le fer), Une vacuolisation des précurseurs de la moelle , Une insuffisance pancréatique externe par fibrose avec malabsorption et diarrhée, un déficit de la phosphorylation oxydative avec augmentation du rapport lactate/pyruvate (Jalila, 2014).

III.2.2. Les syndromes liés à mutations ponctuelles

III.2.2.1. Le syndrome MERRF

Le MERRF est une maladie neurodégénérative chronique qui se manifeste chez les enfants comme chez les adultes. Ce syndrome s'accompagne par myoclonies, convulsions et ataxie cérébelleuse. MERRF les symptômes comprennent également la démence, la cardiomyopathie, arythmie, neuropathies, insuffisance pyramidale, optiqueatrophie et perte auditive neurosensorielle. Les symptômes de ces cytopathies sont associés à des mutations dans des complexes de NADH-CoQ réductase et cytochrome C-oxydase (COX), certaines chaînes polypeptidiques sont codées par des mitochondries génome sec. Il a été constaté que les mutations du gène MT-TK sont la cause du MERRF ; dans 80% des cas, mutation m.8344A.G se produit : les mutations m.8356T.C et m.8363G.A sont détectées moins fréquemment (Ryzhkova et al., 2018).

III.2.2.2. Le syndrome MELAS

Dans le syndrome MELAS, les convulsions et les accidents vasculaires cérébraux événements provoquant un dysfonctionnement cérébral subaigu, une structure cérébrale changements réels, et plusieurs autres changements cliniques et de laboratoire anomalies. La maladie est maternelle, mais cela peut ne pas être évident chez les parents qui n'ont pas tous les symptômes manifestés. Dans 80 pour cent des cas, il y a une mutation ponctuelle à la position du nucléotide 3243 dans le gène ARNt Leu (UUR). D'autres mutations ont également été trouvées dans ce gène, qui semble être un Common cible pour les mutations pathogéniques. La mutation à la position nucléotidique 3243 apparemment plusieurs phénoeffets typiques, car il est également associé à des effets notion ophtalmoplégie externe progressive chronique, myopathie, surdité, diabète et dystonie (Johns, 1995).

III.2.2.3. Syndrome NARP (neuropathy, ataxia, retinis pigmentosa)

Il se caractérise par une neuropathie axonale périphérique, une ataxie cérébelleuse et proprioceptive et une rétinite pigmentaire, avec initialement un retard du développement possible. La ponction lombaire retrouve une hyperlactatorachie et la chromatographie des acides aminés plasmatiques rapporte parfois une hypocitrullin mie. La mutation de l'ADNmt retrouvée est la m.8993T>G/C (Thomas, 2021).

III.3. Mécanisme pathogénétique de mutations du génome mitochondrial

Les mutations de l'ADNmt associées aux cytopathies mitochondriales conduisent à dommages dans les sous-unités protéiques des voies respiratoires mitochondriales les enzymes de la chaîne ou les défauts de l'ARN de transport, la synthèse d'ATP diminue en raison de dysfonctionnement des complexes de la chaîne respiratoire. Cela conduit à un déficit énergétique dans les mitochondries et les cellules du corps. En particulier, le mécanisme pathogène des mitochondries mutation du génome, conduisant à une myopathie mitochondriale, un dysfonctionnement de l'ARNt se produit, entraînant une réduction de la quantité de sous-unités protéiques des enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cela conduit également à une diminution du niveau d'énergie des cellules et tissus (Ryzhkov et al., 2018).

III.4. Maladies liée à des mutations dans ADNn

Dernières années, l'intérêt s'est déplacé vers la génétique mendélienne dans les maladies mitochondriales. Ce changement est compréhensible, non seulement parce que la plupart des plus de 75 protéines de la chaîne respiratoire sont codées par l'ADNn, mais aussi parce que

l'assemblage et le fonctionnement corrects des complexes de la chaîne respiratoire nécessitent environ 60 protéines supplémentaires (auxiliaires) codées par le noyau. Des mutations dans ces gènes peuvent également provoquer une maladie mitochondriale (**Dimauro et Schon, 2003**).

Il a maintenant été démontré que plusieurs maladies sont dues à mutations dans les gènes nucléaires codant pour les mitochondries protéines. Il s'agit notamment des troubles causés par des mutations de protéines impliquées dans le cycle de l'acide citrique de Krebs, β -oxydation, et le cycle de l'urée. Mutations des gènes nucléaires impliqués dans la réplication ou le maintien de l'ADNmt ou des voies respiratoires les protéines de la chaîne peuvent donner des phénotypes identiques à ceux associée à des mutations primaires de l'ADNmt. D'autres causent présentations cliniques distinctes pouvant inclure maladies neurodégénératives progressives (**Schapira, 2006**).

III.4.1. Mutations dans des gènes de structure et d'assemblage des complexes de la chaîne respiratoire

Tous les gènes nucléaires codant pour les sous-unités de la chaîne respiratoire ont été identifiés. Les sous-unités des complexes I, III, IV et V sont codées par des gènes nucléaires et mitochondriaux. Seul le complexe II est entièrement constitué de sous-unités d'origine nucléaire. La plupart des mutations identifiées sont rencontrées dans des gènes codant pour le complexe I tandis que très peu de mutations ont été trouvées dans des gènes codant pour les autres. Les facteurs d'assemblage des cinq complexes peuvent également être impliqués dans les cytopathies mitochondriales. Leurs défauts ont été décrits en premier lieu pour les complexes I, III, IV puis V et plus récemment pour le complexe II avec le gène SDHAF1. Les mutations ont été initialement rapportées dans des présentations neurologiques isolées puis dans des atteintes multi systémiques (cardiaques, hépatiques et rénales) (**McFarland, 2004**).

III.5. Les maladie liée au dysfonctionnement de chaîne respiratoire (stress oxydant)

Le rôle du stress oxydatif a été postulé dans de nombreuses conditions, y compris l'athérosclérose, les affections inflammatoires, certains cancers, et le processus de vieillissement. le stress oxydatif apporte une contribution significative à toutes les maladies inflammatoires (arthrite, vascularite, glomérulonéphrite, lupus érythémateux, syndrome des maladies respiratoires de l'adulte), maladies ischémiques maladies, accident vasculaire cérébral, ischémie intestinal), hémochromatose, syndrome d'immunodéficience, emphysème, transplantation d'organes, ulcères gastriques, hypertension et pré éclampsie, troubles neurologiques (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, dystrophie musculaire),

l'alcoolisme, les maladies liées au tabagisme et bien d'autres. Un l'excès de stress oxydatif peut entraîner l'oxydation des lipides et protéines, qui sont associée à des changements dans leur structure et les fonctions (**Lobo et al., 2010**).

III.5.1. Le vieillissement

Le vieillissement est un processus qui continue à fasciner les biologistes de tous horizons, qu'ils s'intéressent à l'évolution, à la génétique, à la signalisation ou à la toxicité de l'environnement. L'hypothèse « radicalaire » du vieillissement met au premier plan l'accumulation d'agressions oxydantes provoquées par les radicaux libres provenant principalement du métabolisme de l'oxygène et de l'azote (**Robert, 2005**).

Le vieillissement s'accompagne d'une altération globale d'un ensemble de fonctions physiologiques ainsi que d'une susceptibilité plus élevée face à différentes maladies. La théorie radicalaire explique ces altérations par l'accumulation de molécules oxydées et par les conséquences de cette oxydation comme l'apparition de mutations, la carbonylation des protéines, leur dénaturation et leur agrégation, l'oxydation des lipides et l'augmentation des produits finaux de glycation avancée (AGE). Plusieurs arguments militent en faveur de l'implication des radicaux libres dans les mécanismes du vieillissement. Une élévation des marqueurs biologiques du stress oxydant comme la 8-oxo-guanine, le dialdéhyde malonique (MDA) et les isoprostanes ont été observée au cours du vieillissement de nombreuses espèces, ont révélé l'induction de plusieurs gènes codant des enzymes anti-oxydantes et la répression de gènes de la chaîne respiratoire, révélatrices d'une adaptation au long cours à un état cellulaire pro oxydant (**Robert, 2005**).

III.5.2. Obésité

Chez les sujets obèses, un état de stress oxydant a été mis en évidence. Il est caractérisé par un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et le niveau des systèmes de défense antioxydants de la cellule, en faveur des ERO. (**Bonnefont, 2014**). Donc les mitochondries sont la principale source d'espèces réactives de l'oxygène dans la cellule (**Rigoulet, 2011**). Ainsi, les radicaux superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) sont-ils produits au niveau des complexes I et III de la chaîne respiratoire mitochondriale, Toutefois, lorsqu'un état de stress oxydant s'établit dans la cellule, les ERO en excès sont susceptibles d'attaquer les cibles cellulaires, ce qui a pour conséquence des dommages oxydatifs au niveau des lipides, des protéines, des acides nucléiques, peuvent servir de bio marqueurs pour mettre en évidence un état de stress oxydant (**Bonnefont, 2013**).

III.5.2.1. Stress oxydant accru dans l'obésité, un facteur favorisant l'apparition d'un syndrome métabolique

L'obésité joue un rôle dans l'apparition du syndrome métabolique, notamment par la production d'adipokines. Il peut être produit ERO de tissu adipeux par une activation de la NADPH oxydase, une enzyme qui stimule la production de l'ultra-radical de dioxygène, qui interfère dans la signalisation d'oxydation est impliqué dans l'hypertension artérielle et le durcissement des artères, pour l'activation de l'endothélium, les cellules endothéliales vasculaires. Adipokines ce qui conduit à un état de syndrome métabolique. Selon ce travail, la graisse est la principale source d'ERO, qui a conduit à un stress oxydatif dans le plasma. Ce stress oxydatif peut entraîner une résistance à l'insuline dans le muscle squelettique et le tissu adipeux, réduit la sécrétion d'insuline par la cellule bêta du pancréas et impliqué dans l'apparition de l'athérosclérose et l'hypertension artérielle. NADPH oxydase sont présentes dans les cellules adipeuses (isoformes de NOX4) est responsable de l'augmentation de la production de peroxyde d'hydrogène, et après avoir activé les hautes concentrations d'enzymes et d'acides gras libres. Au contraire, les niveaux élevés de ERO dans la surexpression de tissu adipeux de NADPH oxydase ARNm, créant ainsi un cercle vicieux maintenir l'état du stress oxydatif dans les tissus adipeux et le sang circulant. Une glycémie élevée en faveur de la formation des produits finaux glycation avancée (AGE), causée par la réaction de non-enzymatique entre les sucres réducteurs et les acides des résidus terminaux, associés à des processus d'oxydation **(Bonfont, 2013)**.

III.5.3. Les maladies cardiovasculaires

Les principaux facteurs de risque cardiovasculaire, tels que l'hypertension et l'hypercholestérolémie, contribuent à augmenter la génération d'ERO, entraînant un stress oxydatif. Dans l'ischémie myocardique, le transport des électrons mitochondriaux est déséquilibré, entraînant une déplétion en ATP, une acidose, une dépolarisation mitochondriale, une surcharge intracellulaire en Ca^{2+} et, ensuite, une apoptose. De plus, le stress oxydatif produit dans les mitochondries induit des dommages à l'ADN mitochondrial ADNmt et conduit à des maladies cardiovasculaires. Dans l'ischémie myocardique, l'hypoxie et le ré oxygénation déclenchent une augmentation de la production de radicaux libres dans le tissu cardiaque oxydatifs directs aux composants cellulaires et entraînent des dommages indirects par l'activation d'une inflammation localisée. L'augmentation de la production d'ERO est une conséquence du stress prolongé du réticulum endoplasmique et du stress oxydatif dérivé des mitochondries dans les troubles cardio-métaboliques. La fonction de ces organites est corrélée

à la libération et à l'absorption de Ca^{2+} et, en raison du stress oxydatif, une manipulation anormale du Ca^{2+} peut provoquer des arythmies. De plus, certaines perturbations dans ces organites activent des voies de signalisation qui altèrent la fonction ou l'expression des canaux ioniques cardiaques, impliqués dans la génération d'un potentiel d'action qui favorise l'arythmogénèse (**sharifi et al., 2020**).

III.5.4. Cancer

C'est l'une des principales causes de décès chez l'Homme. Les radicaux libres provoquent différents types de changements chimiques dans l'ADN, ils pourraient donc être mutagènes et impliqués dans l'étiologie de cancer. Les cellules cancéreuses en particulier, par rapport aux cellules normales, ont des niveaux plus élevés d'ERO et sont plus sensibles au dysfonctionnement mitochondrial en raison de leur taux métabolique plus élevé. Les cellules cancéreuses affichent une élévation niveaux de stress oxydatif dus à l'activation d'oncogènes et la perte de suppresseurs de tumeurs. ERO en modifiant le les signaux de croissance et l'expression des gènes provoquent une prolifération des cellules cancéreuses .Les ERO peuvent endommager l'ADN en induisant des modifications de bases, des délétions, des cassures de brins, réarrangements chromosomiques hyper- et hypo-méthylation de l'ADN. (**Phaniendra et al., 2015**).

L'initiation et la promotion du cancer sont associées à des défauts chromosomiques et à l'activation d'oncogènes par les radicaux libres. Une forme courante de blessure est la formation de bases d'ADN hydroxylées. Les lésions oxydatives produisent également de nombreux changements dans la structure de l'ADN. L'implication des ERO à un stade différent de la cancérogenèse a été démontrée dans divers systèmes modèles. Les ERO contribuent à la migration des cellules cancéreuses par divers mécanismes : dégradation de la matrice, contact cellule-cellule, remodelage du cytosquelette, régulation de l'expression des gènes .Les ERO dérivés des mitochondries ont un impact sur le contact initial avec la matrice extracellulaire. La prolifération accrue des cellules cancéreuses nécessite des niveaux élevés d'ATP qui conduisent à l'accumulation d'ERO, en particulier aux stades initiaux de la genèse du cancer. Dans les cellules cancéreuses, il existe un état de stress oxydatif constant induit par un dysfonctionnement mitochondrial et des changements métaboliques. En fait, dans des circonstances normales, l'augmentation des niveaux d'ERO stimule la mort cellulaire, mais les cellules cancéreuses surmontent cela en activant de nombreux oncogènes (**Sharifi et al., 2020**).

III.5.5. Le diabète de type deux

Un état dans lequel l'oxydation est un important lien pathogénique est le diabète de type deux. Dans cette maladie, l'insuline résistance est le composant de base, à laquelle une compensation hypersécrétion d'insuline est liée. Les espèces réactives de l'oxygène peuvent induire l'inactivation des mécanismes de signalisation entre l'insuline, les récepteurs et le système de transport de glucose, ce qui conduit à l'insuline résistance. D'autre part, le diabète lui-même est un générateur d'oxydation souligné, avec des conséquences athérogénique. Hyperglycémie induit la production d'ions superoxyde dans les cellules endothéliales au niveau de la mitochondrie. Dans le diabète, le transfert d'électrons et la phosphorylation oxydative sont découplés, ce qui entraîne la production d'anions superoxyde et inefficace synthèse d'ATP. Par conséquent, prévenir les dommages causés par l'oxydation est stratégie thérapeutique dans le diabète. (Sharifi et al., 2020).

Des niveaux accrus de gras libres acides avec accumulation consécutive des lipides intramyocellulaires étaient considérés comme la cause de la résistance à l'insuline et bêta-pancréatique la mort cellulaire du pancréas. Des études ont montré que le glucose et les acides gras libres peut initier la formation de radicaux libres par l'intermédiaire mitochondriale mécanismes et NADPH oxydase dans les muscles, les adipocytes, cellules bêta et d'autres types de cellules. Les acides gras libres pénètrent cellulaire organes, y compris les mitochondries, où des niveaux élevés d'espèces réactifs d'oxygène peut provoquer des peroxydations et des dommages. Des études montrent que le diabète de type II et résistance à l'insuline sont associée à une diminution de la fonction oxydative mitochondriale dans le muscle squelettique. De plus, dans ce type de diabète, les mitochondries sont plus petites, plus rond et plus susceptibles de causer superoxyde. Les troubles de la chaîne de transport mitochondrial, génération excessive d'espèces réactives et lipoperoxydes, ainsi comme diminution des mécanismes antioxydants ont également été observés (Sharifi et al., 2020).

III.5.6. Les maladies gastriques

Réponses physiologiques à des facteurs de stress comprennent une augmentation de l'activité de l'axe hypothalamus-hypophyso-surrénalien ainsi que les changements dans le tissu gastro-intestinal. Selon la formulation de Selye du syndrome général d'adaptation, une augmentation de l'activité surrénalienne est liée à une augmentation de l'incidence des ulcères gastriques. Le principal candidat pour la cause des ulcères de stress est le stress oxydatif. L'infection de la muqueuse de l'estomac est liée au stress oxydatif induite par l'éthanol, ce qui

perturbe le métabolisme énergétique des mitochondries et joue un rôle important dans l'apparition de lésions à la muqueuse gastrique provoquée par l'éthanol. Ischémie / dommages de reperfusion la muqueuse gastrique en induisant le stress oxydatif. Plus précisément ERO, tels que le superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) et du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) induisent des réponses inflammatoires et des lésions tissulaires par fragmentation de l'ADN cellulaire. NADPH oxydase trouve dans les cellules phagocytaires, les cellules musculaires lisses vasculaires, les cellules endothéliales, les fibroblastes et les adipocytes convertissent l'oxygène en anions superoxyde. L'activité de la NADPH oxydase est élevée dans l'ischémie et l'ischémie / reperfusion et est impliqué dans les dommages résultant de la muqueuse gastrique (**Suzuki et al., 2011**).

III.5.7. Les maladies neurologiques

Le stress oxydatif a été impliqué dans la progression de la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson (MP) et autres maladies neurodégénératives. Stress oxydatif conduisant aux radicaux libres l'attaque sur les cellules neurales contribue calamiteuse rôle dans la neurodégénérescence. Toxicité des ERO contribue au mauvais repliement des protéines, cellule gliale activation, dysfonctionnement mitochondrial et apoptose cellulaire ultérieure (**Chen et al., 2012**).

L'énergie cellulaire est principalement produite via la phosphorylation oxydative qui se déroule au sein des mitochondries, qui sont des organites cruciaux pour de nombreux processus cellulaires, tels que métabolisme énergétique, homéostasie du calcium, biosynthèse des lipides, et l'apoptose. L'oxydation du glucose est la plus pertinente source d'énergie dans le cerveau, en raison de son taux élevé de génération d'ATP nécessaire pour maintenir l'énergie neuronale demandes. Ainsi, les neurones dépendent presque exclusivement de la mitochondrie, qui produit l'énergie nécessaire à la plupart des processus cellulaires, y compris la plasticité synaptique et synthèse des neurotransmetteurs. De plus, compte tenu du rôle central des mitochondries dans le métabolisme énergétique et dans la régulation de l'homéostasie redox, l'étude des troubles mitochondriaux liés à l'âge devient de nos jours d'actualité (**Cenini et al., 2019**).

III.5.7.1. Maladie d'Alzheimer

La prévalence de la démence sénile est estimée à environ 1 % en Europe entre 60 et 65 ans. Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été proposées, qui font intervenir les radicaux libres ou certains composés réactifs. Les principaux sont le radical hydroxyle (OH^{\bullet}),

le composé réactif peroxynitrite (ONOO•-) ainsi que ses précurseurs le monoxyde d'azote et l'anion superoxyde, et le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Le stress oxydant est mis en évidence par une élévation des produits terminaux ou de certains intermédiaires réactifs : l'élévation intracérébrale du malondialdéhyde signe la lipoperoxydation, l'élévation de la 8-OH-2-déoxyguanosine et de l'hème-oxydase signe les lésions oxydatives de l'ADN. Plusieurs mécanismes de lutte contre les radicaux libres sont perturbés : les activités sériques de la Cu, Zn-SOD et de la catalase sont augmentées chez les patients, et des concentrations intracérébrales élevées en glutathion, glucose-6-phosphate déshydrogénase, catalase et SOD sont rapportées, par rapport à des sujets témoins. Ces anomalies sont interprétées comme une exacerbation des mécanismes de défense lors de la maladie. L'une des hypothèses principales met en jeu la protéine B amyloïde, que l'on retrouve dans les plaques séniles caractéristiques de la maladie. Elle a un effet toxique direct sur les cultures cellulaires neuronales, mais une altération de la glycolyse neuronale, des troubles du cytosquelette et des facteurs neurotrophiques ont également été notés, avec dans chaque cas intervention du stress oxydant (Desport et Couratier, 2002).

III.5.7.2. La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie fréquente et invalidante résultant en partie de la dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques de la substantia nigra pars compacta. Il a été décrit pour la première fois en 1817 par James Parkinson. Il a plus tard découvert que la maladie avait été causée par un empoisonnement au 1-méthyl 4-phényl 1, 2, 3,6 tétrahydropyridine (MPTP), une impureté dans le processus de purification de l'héroïne de synthèse utilisée par ce groupe de toxicomanes. MPTP et ses métabolite 1-méthyl 4-phénylpyridinium (MPP⁺), ont été plus tard se sont révélés être des inhibiteurs du complexe I de la mitochondrie chaîne respiratoire. Ils ont aussi la capacité à provoquer un syndrome parkinsonien chez les rongeurs et primates, offrant les premiers modèles animaux fiables de MP. Le lien entre dysfonctionnements mitochondriaux et maladie de Parkinson a été proposé pour la première fois. Il est apparu plus tard que MPP⁺ est un excellent substrat pour l'auto transporteur de dopamine (DAT), de sorte qu'il a tendance à s'accumuler dans les neurones dopaminergiques, ce qui explique leur vulnérabilité spécifique à la mort cellulaire.

L'observation que des extraits post-mortem de substantia nigra de patients parkinsoniens ont montré une activité réduite du complexe I de la chaîne de transport d'électrons mitochondriale. Ce défaut est corrélé à une augmentation des dommages oxydatifs dans le

l'ADNmt, qui code pour 13 sous-unités du complexes du système de transport d'électrons mitochondrial (**Gautieret al., 2014**).

III.5.7.3. La maladie oculaire

Dans le domaine de l'ophtalmologie, oxydative le stress est impliqué dans la pathogenèse de plusieurs maladies oculaires, comme la cataracte sénile, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, uvéite, rétinopathie prématurée, kératite et inflammation oculaire .Il a été considéré que les taux de protéines oxydées sont augmentés en fonction de l'augmentation de l'inflammation activité au cours de ces maladies (**Lizette et al., 2020**).

Ces dernières années, la recherche fournir une accumulation de preuves pour un éventuel rôle du stress oxydatif dans la pathogénie de Sjögren ou non Sjögren syndrome lié maladie des yeux sec (**Murat et al., 2017**).

Stress oxydative a également été identifié à jouer un rôle également dans la rétinite pigmentaire (RP), un groupe varié de troubles oculaires héréditaires, caractérisé par apoptose progressive des photorécepteurs de tige avec la mort graduelle consécutive de cellules de cône, conduisant à blindes (**Lizette et al., 2020**).

Les radicaux libres tels que l'anion superoxyde, un ion hydroxyle, hydroperoxyde, peroxyde lipidique, de l'oxygène singulet, le peroxyde d'hydrogène sont générés à partir de différentes sources. Les sources endogènes d'ERO comprennent des activités métaboliques cellulaires, l'inflammation, explosion respiratoire (NADPH oxydase). Les sources exogènes de ERO comprennent ultraviolet ionisant, un rayonnement gamma et des rayons X. Ces rayonnements sont capables d'interagir avec le tissu oculaire et de générer des espèces réactives de l'oxygène. Le dioxyde d'azote et les nitrates sont générés par macrophage (**Ganvir, 2021**).

Conclusion

Conclusion

On sait depuis longtemps que les mitochondries sont le poumon de nos cellules, grâce à leur fonction génératrice d'ATP qui les place au cœur du métabolisme cellulaire. En contrepartie, on ne fait que commencer à apprécier comment les dysfonctions mitochondriales peuvent être à l'origine d'un vaste répertoire de pathologies affectant à peu près tous les systèmes physiologiques de notre organisme. En fait, on réalise que la contribution de ces organelles est omniprésente en physiopathologie! Les avancées récentes en biologie mitochondriale nous démontrent que l'explication va bien au-delà de ce que nous imaginions, il y a encore quelques années.

En conclusion, l'idée que les mitochondries qui nous permettent de vivre finissent un jour par nous tuer ne date pas d'hier. Aujourd'hui, nous commençons cependant à saisir un peu plus les mécanismes sous-jacents, qui sont loin de se limiter à la défaillance énergétique et au stress oxydant. Donc ces mitochondries qui nous font vivre peuvent nous tuer.

Liste bibliographique

Liste bibliographique

- ✂ Afonso, V., Champy, R., Mitrovic, D., Collin, P., & Lomri, A. (2007). Reactive oxygen species and superoxide dismutases: role in joint diseases. *Joint bone spine*, vol.74(4), P:324-329.
- ✂ Allouche, S., Schaeffer, S., & Chapon, F. (2021). Les maladies mitochondriales de l'adulte: mise au point. *La Revue de Médecine Interne*, vol. 42, P:541-557.
- ✂ Aminat, O.S., Joy, N. V., & Valentine, M. (2021). *Biochemistry, Heme Synthesis.*; 2020. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- ✂ Anderson, A. J., Jackson, T. D., Stroud, D. A., & Stojanovski, D. (2019). Mitochondria—hubs for regulating cellular biochemistry: emerging concepts and networks. *Open biology*, vol. 9(8), P :190126. <http://dx.doi.org/10.1098/rsob.190126> .
- ✂ Annabelle, C., Seddon, M., & Neubert, E. (2011). European red list of non-marine molluscs (p. 97). Luxembourg: Publications Office of the European Union .
- ✂ Arduino, D. M., and F. Perocchi. 2018. 'Pharmacological modulation of mitochondrial calcium homeostasis', *J Physiol in Importance de la protéase mitochondriale Lon dans le maintien de l'homéostasie protéique et de la fonction mitochondriale Par Marie-Paule HAMON* p:18 .
- ✂ Ayman, W., El-Hattab, Fernando , Scaglia , Mitochondrial cytopathies,(2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceca.2016.03.003>.
- ✂ Barouki, R. (2006). Stress oxydant et vieillissement. *Médecine/sciences*, vol. 22(3), P':266-272
- ✂ Bonnefont-Rousselot, D. (2014). Obésité et stress oxydant. *Obésité*, vol. 9(1),P: 8-13.
- ✂ Botham, K. M., Weil, A., Rodwell, V. W., Kennelly, P. J., & Bender, D. A. (2017). *Biochimie de harper*. De Boeck Supérieur.
- ✂ Bravo-Sagua, R., V. Parra, C. Lopez-Crisosto, P. Diaz, A. F. Quest, and S. Lavandero. 2017. Calcium Transport and Signaling in Mitochondria', *Compr Physiol*, 7: 623-34 in *Importance de la protéase mitochondriale Lon dans le maintien de l'homéostasie protéique et de la fonction mitochondriale Par Marie-Paule HAMON* 2018 p:18.
- ✂ Bris, C., Desquret-Dumas, V., Gueguen, N., Amati-Bonneau, P., Reynier, P., & Proccaccio, V. (2018). Pathologies liées à des mutations de l'ADN mitochondrial. *Revue Francophone des Laboratoires*, vol.(505),P: 71-80.
- ✂ Carole, B. (2008). Etude électrochimique de molécules antioxydantes et de leur association en milieux homogène et biphasique: application aux produits dermocosmétiques (Doctoral dissertation, Toulouse 3).p:7
- ✂ Castanier, C., & Arnoult, D. (2010). La dynamique mitochondriale au cours de l'apoptose.

- ✗ Causse, C. (2004) Les secrets de santé des antioxydants: plus jeune, plus longtemps avec les antioxydants. *Alpen Editions s.a.m.médecine/sciences*, vol. 26(10)P: 830-835.
- ✗ CENINI, G., LLORET, A., & CASCELLA, R. (2019) Le stress oxydatif dans les maladies neurodégénératives : du point de vue mitochondrial. *Médecine oxydative et longévité cellulaire* .
- ✗ Chaouche, T. M. (2013). Contribution à l'étude des activités antioxydantes et antimicrobiennes des extraits de quelques plantes médicinales · *Biochimie* , p 20 .
- ✗ Chen, X., Guo, C. et Kong, J. (2012). Le stress oxydatif dans les maladies neurodégénératives. *Recherche sur la régénération neuronale* , vol. 7 (5), P:376.
- ✗ Cillard, J. Cillard, P. (2006). Mécanismes de la peroxydation lipidique et des anti-oxydations. *Oleagineux, corps gras, lipides*, vol.13(1), P:24-29.
- ✗ Clarke kim Gail ,(2013). *Bioprocess engineering: An introductory engineering and life science approach*. Elsevier. 1st edition.
- ✗ COMTE, C .(2010). Caractérisation d'ARN artificiels importables dans les mitochondries humaines à des fins thérapeutiques, UNIVERSITE DE STRASBOURG, P 5-13,17 26,29-33.
- ✗ Crimi, M., Bo, R. D., Galbiati, S., Sciacco, M., Bordoni, A., Bresolin, N., Comi, G. P. (2003). Mitochondrial A12308G polymorphism affects clinical features in patients with single mtDNA macrodeletion. *European journal of human genetics*.
- ✗ David, L. N., Michael, M., Lehninger, A. (2008). *Lehninger Principles Of Biochemistry & EBook Author: Albert Lehninge. Cox, Publisher: WH": 1263*.
- ✗ DESPORT, Jean-Claude & COURATIER, Philippe. (2002). Stress oxydant et maladies neurodégénératives *Oxydative stress in neurodegenerative diseases*. *Nutrition clinique et métabolisme*, vol. 16, P: 253-259.
- ✗ Dimauro, S., et Schon, E. A. (2003). Mitochondrial respiratory-chain diseases. *New England Journal of Medicine*, vol 348(26), P:2656-2668.
- ✗ Duchen, M. R. (2000). Mitochondria and calcium: from cell signalling to cell death. *The Journal of physiology*, vol .529(1), P:57-68 .
- ✗ Dudkina, N. V., Kouřil, R., Peters, K., Braun, H. P., & Boekema, E. J. (2010). Structure and function of mitochondrial supercomplexes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, vol.1797(6-7),P: 664-670.
- ✗ Favier, A. (2003). Le stress oxydant. *L'actualité chimique*, vol.108(10),P: 863-832.
- ✗ FROMENTY, B., & PESSAYRE, D .(1995) Inhibition de la bêta-oxydation mitochondriale en tant que mécanisme d'hépatotoxicité. *Pharmacologie & thérapeutique* , vol. 67, n° 1, P: 101-154.
- ✗ Ganvir, A., Kim, L. A., & Patel, N. Dernière mise à jour (2021). *Role of oxidative stress in Ophthalmology*.

- ✗ GAUTIER, C.A., CORTI, O., & BRICE, A.(2014). Dysfonctionnements mitochondriaux dans la maladie de Parkinson. *Revue neurologique* , vol. 170, n° 5, p. 339-343.
- ✗ Glancy, B., Kim, Y., Katti, P., & Willingham, T. B. (2020). The functional impact of mitochondrial structure across subcellular scales. *Frontiers in physiology*, 1462, p: 1462. <https://doi.org/10.33i9/fphys.2020.541040> .
- ✗ Goudable, J.,& Alain, F.(1997).Radicaux libres oxygénés et antioxydants." *Nutrition clinique et métabolisme* .vol ,11.2, P: 115-120.
- ✗ Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J. O., Charlier, C., & Chapelle, J. P. (2007). Le stress oxydant. *Revue médicale de Liège*,vol , 62(10), P:628-38. <https://doi.org/10.33i9/fphys.2020.541040>
- ✗ Hammam ,E. H .(2012) .altération mitochondriales et processus inflammatoire dans la déficience en acyl-coenzyme A oxydase 1 peroxysomale,p:84.
- ✗ Holt, I. J., Harding, A. E., & Morgan-Hughes, J. A. (1988). Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *nature*,vol. 331(6158), P: 717-719.
- ✗ Hugues, J. N. (2021). Pathologies mitochondriales & reproduction. Considérations cliniques, législatives, éthiques, anthropologiques. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*,vol. 205(3),P: 246-258.
- ✗ Jalila,T.(2014) . les maladie mitochondrial.P:8-70 .
- ✗ JARDEL, C., & Rucheton, B.(2018).. Diagnostic des maladies mitochondriales. *Revue Francophone des Laboratoires*, vol. 2018, no 501, P: 36-48.
- ✗ Johns, D .R.(1995). Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Mitochondrial DNA and disease. *The New England Journal of Medicine* ,vol .333(10) , P: 638-44
- ✗ Khan, NA, Govindaraj, P., Meena, AK et Thangaraj, K. (2015). Troubles mitochondriaux : défis du diagnostic et du traitement. *Le journal indien de la recherche médicale* , 141 (1), 13
- ✗ KOMPARE,M., & RIZZO, W .,B. (2008). Mitochondrial fatty-acid oxidation disorders. *Seminars in Pediatric Neurology*, vol .15(3),P : 140-9, in.Génétique mitochondriale des infertilités masculines
- ✗ Krishnan, K. J., Reeve, A. K., Samuels, D. C., Chinnery, P. F., Blackwood, J. K., Taylor, R. W., ... & Turnbull, D. M. (2008). What causes mitochondrial DNA deletions in human cells?. *Nature genetics*,vol. 40(3),P: 275-279.
- ✗ Kuhlbrandt, W. (2015) Structure et fonction des complexes de protéines membranaires mitochondriales. *Biologie BMC* ,vol.13.1 (2015),P : 1-11.
- ✗ Laetitia BERG , A. (2016). Déficiets de la chaîne respiratoire mitochondriale avec instabilité de l'ADN mitochondrial: identification de nouveaux gènes et mécanismes (Doctoral dissertation, Université Côte d'Azur (ComUE),P:54

- ✕ Lane, C.M., & Collin, J.R. (1987). Traitement du ptosis dans l'ophtalmoplégie externe progressive chronique. *Journal britannique d'ophtalmologie*, vol.71 (4),P:290-294.
- ✕ Laure, J. (2014). Localisation de l'ATP synthase mitochondriale et remaniement du réseau mitochondrial en quiescence (Doctoral dissertation, Université de Bordeaux), p 13.
- ✕ Leverage, X. (2009). Stress oxydant et antioxydants?. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*,vol.44(5),P: 219-224.
- ✕ Litwack, G. (2017). *Human biochemistry*. Academic Press.
- ✕ Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*,vol. 4(8), P:118.<https://doi.org/10.4103/0973-7847.70902> .
- ✕ Luft, R., Ikkos, D., Palmieri, G., Ernster, L., & Afzelius, B. (1962). A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study. *The Journal of clinical investigation*, vol 41(9),P: 1776-1804.
- ✕ Luo, Y., Ma, J. et Lu, W. (2020). L'importance du dysfonctionnement mitochondrial dans le cancer. *Revue internationale des sciences moléculaires*, vol. 21 (16),P: 5598
- ✕ Mannella, C., A.(2006).Structure et dynamique des crêtes de la membrane interne mitochondriale. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*,vol.1763.5-6 ·P: 542-548.
- ✕ Martinou, J. C.(2010).Dynamique mitochondriale : de la géométrie à la fonction des mitochondries.*médecine/Sciences*, vol.26(10),P:783-786
- ✕ Matés,J.M.,Cristina,Pérez-Gómez & Ignacio, N.(1999) De Castro. "Enzymes antioxydantes et maladies humaines. *Biochimie clinique*, vol .32.8,P:595-603.
- ✕ McFarland, R., Elson, J.L., Taylor, R.W., Howell, N., and Turnbull, D.M. (2004). Assigning pathogenicity to mitochondrial tRNA mutations: when “definitely maybe” is not good enough. *Trends Genet. TIG* 20, 591–596.in *Déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale avec instabilité de l'ADN mitochondrial·Identification de nouveaux gènes et mécanismes*
- ✕ Migdal, C., & Serres, M. (2011). Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *médecine/sciences*,vol. 27(4), p:405-412.
- ✕ Moussa, Z., Judeh, Z. M., & Ahmed, S. A. (2019). Nonenzymatic exogenous and endogenous antioxidants. *Free Radical Medicine and Biology*.
- ✕ Murat,D., Kojima, T., Simsek, C., & Tsubota, K. (2018). Potential role of oxidative stress in ocular surface inflammation and dry eye disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 59(14), DES163-DES168.
- ✕ NELSON, I., Françoise ,D., Cécile, M., Gérard ,P., Patrick ,L. (1989)*médecine/scitmc*- Des délétions de l'ADN mitochondrial dans le syndrome de Kearns- Sayre

- et autres myopathies avec ophtalmoplégie externe progressive, n 7, vol. 5, USA, p.472-79
- ✗ Niyazov, D.M., Kahler, S.G., Frye, R.E. (2016). Primary mitochondrial disease and secondary mitochondrial dysfunction: importance of distinction for diagnosis and treatment. *Mol Syndromol*, vol.7(3), P:122–37.
 - ✗ Noblet, M. C., del Valle, L. G., & Martínez-Sanchez, G. (2020). Crosstalk between oxidative stress and ocular diseases. *Journal of Clinical Research and Ophthalmology*, 7(1), 037-04
 - ✗ Ojas, A. D., Shamim, S., & Mohiuddin. (2021) *Biochemistry, Oxidative Phosphorylation*. in StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Affiliations expand PMID: 31985985 Bookshelf ID: NBK553192
 - ✗ Park, S. B., Ma, K. T., Kook, K. H., & Lee, S. Y. (2004). Kearns-Sayre Syndrome: -3 Case Reports and Review of Clinical Feature. *Yonsei medical journal*, vol. 45(4), P:727-735. www.eymj.org/Synapse/Data/.../ymj-45-727.pdf. 2004 in les maladies mitochondriales 2014.
 - ✗ Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian journal of clinical biochemistry*, vol.30(1), P:11-26.
 - ✗ Ponci, J. D. (2008). *La biologie du vieillissement: une fenêtre sur la science et sur la société*. Editions L'Harmattan
 - ✗ Rigoulet, M., Yoboue, E. D., & Devin, A. (2011). Mitochondrial ROS generation and its regulation: mechanisms involved in H₂O₂ signaling. *Antioxidants & redox signaling*, vol.14(3), P:459-468.
 - ✗ RYZHKOVA, A. I., SAZONOVA, M. A., SINYOV, Vasily. V. (2018) .Maladies mitochondriales causées par des mutations de l'ADNmt : une mini-revue. *Gestion des risques thérapeutiques et cliniques*, vol. 14, P:1933.
 - ✗ Sarzi, E., & Agnès, R. (2010) . Instabilité du génome mitochondrial et pathologies associées. *médecine/sciences*, vol. 26.2, P: 171-176 .
 - ✗ Scatena, Roberto., Patrizia, Bottoni., and Bruno Giardina, eds(2012). *Advances in mitochondrial medicine*. Vol. 942. Springer Science & Business Media
 - ✗ Schapira, A.H. (2006). Maladie mitochondriale. *The Lancet*, vol.368 (9529),P: 70
 - ✗ Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, N. V., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E., ... Sharifi-Rad, J. (2020). Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Frontiers in physiology*, vol. 11.P:694.
 - ✗ Siham, A. M. (2013). *Biologie des espèces réactives, stress oxydatif et diabète de type 2*
 - ✗ Stocco, D.M. 2001. StAR protein and the regulation of steroid hormone biosynthesis. *Annu Rev Physiol*, vol. 63, P:193-213.

-
- ✕ Suárez-Rivero, J. M., Villanueva-Paz, M., de la Cruz-Ojeda, P., De la Mata, M., Cotán, D., Oropesa-Ávila, M., ... & Sánchez-Alcázar, J. A. (2016). Mitochondrial dynamics in mitochondrial diseases. *Diseases*, vol.5(1) .
 - ✕ Taanman, J. W. (1999). The mitochondrial genome: structure, transcription, translation and replication. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, vol.1410(2),P: 103-123.
 - ✕ Taylor, R. W., & Turnbull, D. M. (2005). Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Nature Reviews. Genetics*, vol.6(5), P:389-402.
 - ✕ Thiebauld, C. M., & Sprumont, P. (1997). *L'enfant et le sport: introduction à un traité de médecine du sport chez l'enfant*. De Boeck Supérieur.
 - ✕ Thomas, L. N. (2021). cytopathies mitochondriales Phénotype psychiatrique, neuropsychologique et neurologique•Mitochondrial diseases: Psychiatric, cognitive and neurologic phenotype,P:19
 - ✕ Tounsi ,S., Boulahia, H., Rouabhia , F.(2019)Approche bibliographique de l'effet du stress hydrique sur la réaction oxydative chez les céréales, l'Orge , P:27.
 - ✕ Tuppen, H. A., Blakely, E. L., Turnbull, D. M., Taylor, R. W. (2010). Mitochondrial DNA mutations and human disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1797(2), 113-128.
 - ✕ Vigié, P., & Camougrand, N. (2017). Role of mitophagy in the mitochondrial quality control. *Medecine Sciences: M/S*,vol.33(3), P:231-237.
 - ✕ Zibouche, M., & Grimes, C. (2016). Contribution à l'étude des flavonoïdes et de l'activité antioxydant de l'orge: *Hordeum vulgare*.P:25