

**Rôle de la mitochondrie dans la mort cellulaire programmée (apoptose)**

Dans certains cas les cellules sont soumises à un processus de mort programmée (apoptose). Cela se manifeste par exemple : lors de dommages irréparables de l'ADN (chimiothérapie, rayons-X, radicaux libres d'oxygène), lors de la perte de contact cellule-matrice (revoir les intégrines et la survie cellulaire) ou cellule-cellule, ou lors de la mise en jeu d'une horloge interne dont le mécanisme moléculaire est encore mal compris (les leucocytes polynucléaires ont une vie moyenne limitée à quelques dizaines d'heures, après quoi ils meurent par apoptose). Dans ce processus, la mitochondrie et le cytochrome c jouent un rôle capital. Suit au « signal de mort », plusieurs protéines Bax s'assemblent et forment un pore de perméabilité dans la membrane externe de l'enveloppe mitochondriale. La composition de ce pore demeure encore énigmatique, il peut y avoir plusieurs types, dont certains impliquent le pore VDAC (voir figure 17, section « transport à travers la membrane interne »). Le pore de perméabilité ainsi créé permet la fuite du cytochrome c (et d'autres composants de l'espace inter-membranaire tels que diablo, AIF et endonucléase G). Dans le cytoplasme, cytochrome c participe à l'assemblage d'un complexe protéique, l'apoptosome, composé de 7 copies d'Apaf et de cytochrome c ainsi que l'ATP. Ce complexe recrute ensuite deux copies de la pro-Caspase-9 (une protéase encore inactive), qui en se dimérisant sur la plateforme se convertissent en Caspase-9 (enzyme active). Cela conduit à l'activation de la Caspase-3 ou -7, les soit disant « Caspases effectrices » car elles font détruire la cellule (environ 300 protéines sont ciblées) (voir figure 21). La cellule morte sera phagocytée par des macrophages ou par des cellules voisines, sans laisser de traces, ce qui évite le déclenchement de la réponse inflammatoire. Ce phénomène se distingue de la nécrose cellulaire, au cours de laquelle le contenu cellulaire est répandu dans l'environnement tissulaire, ce qui provoque une réponse inflammatoire avec tous les symptômes de douleur, enflure (œdème), chaleur et rougeur.

Le terme apoptose vient du grec et est sensé de signifier à la fois l'écartement et la mort de la cellule ; comme une feuille mourante qui se détache d'un arbre en automne.

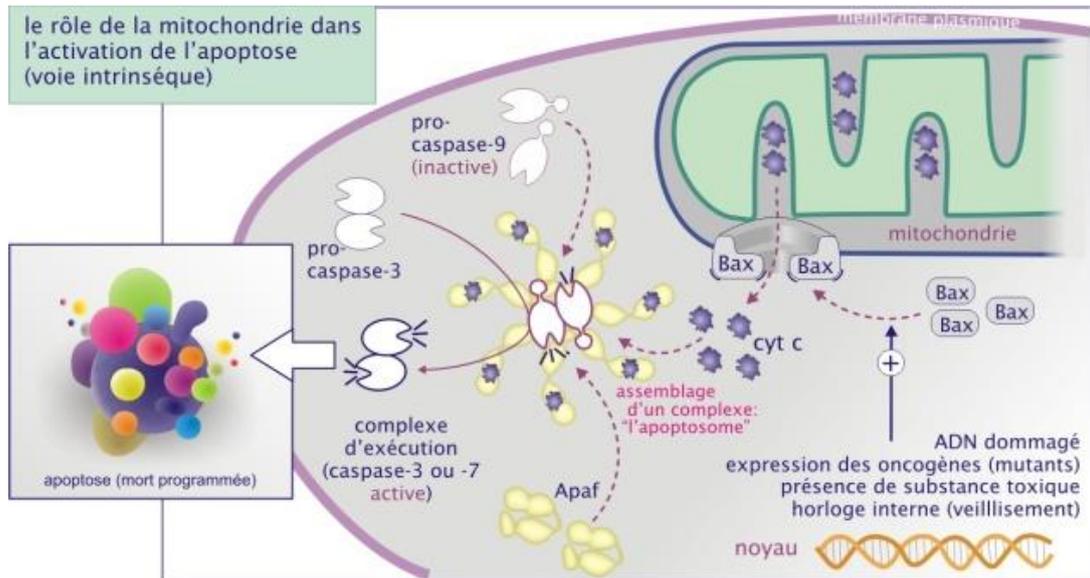


Figure 21. Le rôle de la mitochondrie dans l'initiation de l'apoptose : la fuite de cytochrome c conduit à l'activation de la caspase-9.