

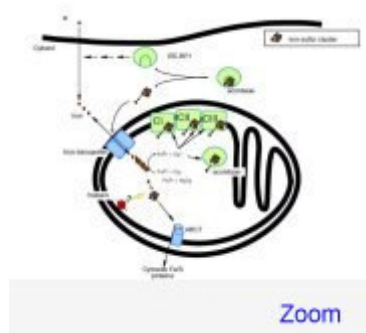
Qu'est-ce que la fonction de la frataxine ?

La protéine de la frataxine est située dans les mitochondries de toutes les cellules de l'organisme à un taux plus ou moins élevé selon les tissus. Les mitochondries sont les usines énergétiques des cellules, elles permettent de fabriquer de l'ATP par le biais de la chaîne respiratoire.

Cette chaîne respiratoire est composée de 5 complexes protéiques (groupes de plusieurs protéines organisées) et est située dans la membrane interne de la mitochondrie. En effet la mitochondrie a 2 membranes: une membrane externe en contact avec le cytosol (intérieur de la cellule) et une membrane interne (en contact avec l'intérieur de la mitochondrie), entre les 2 membranes il y a l'espace inter-membranaire. Il y a les complexes I, II, III, IV et le complexe final pour la production de l'ATP, la molécule qui sera utilisée pour produire de l'énergie.

La chaîne respiratoire fonctionne grâce à l'oxygène qui rentre au niveau du complexe I pour aboutir en fin de chaîne, après de nombreuses réactions chimiques et des électrons qui passent de molécules à d'autres, à de l'eau et de l'ATP.

Et la frataxine se trouve elle aussi, au niveau de la membrane interne des mitochondries.



Mais c'est aussi au niveau de cette chaîne respiratoire que vont aussi être produites de nombreuses molécules toxiques car très réactives. En effet on imagine bien que des molécules à qui il manque des électrons, ou des électrons s'échappant, vont avoir tendance à réagir avec tout ce qu'il y a autour (les lipides = les graisses qui composent les membranes de la cellule ou de chaque sous-unité de la cellule, les protéines ou l'ADN) pour combler ce manque d'électrons, et se retrouver dans des états stables. Mais bien sûr de cette façon des molécules dangereuses ou qui perdent leur fonction, car modifiées, vont être générées.

Dans la cellule, comme les choses sont bien faites, il y a des enzymes chargées de surveiller tout ça et de piéger toutes les molécules potentiellement toxiques pour les transformer en eau ou en molécule inoffensive : ce sont les enzymes de détoxification. On appelle ces molécules dangereuses des radicaux libres, on parle aussi de stress oxydant.

Il faut aussi savoir que certains métaux comme le fer peuvent réagir avec l'oxygène pour former ces radicaux libres par des réactions chimiques complexes.

Différentes observations ont été faites chez l'homme, chez la levure et chez la souris et permettent de proposer des rôles pour la frataxine.

- Chez la levure (organisme dit modèle car très simple mais avec beaucoup de gènes identiques à d'autres êtres vivants), on a vu que l'absence de frataxine donne lieu à une accumulation de fer dans les mitochondries et à un niveau élevé de radicaux toxiques.

La frataxine a peut-être un rôle dans l'importation ou l'exportation de fer dans la mitochondrie. Et si il y a trop de fer cela peut créer des radicaux libres.

- Chez l'homme, on a vu des dépôts de fer dans le cœur et dans certaines zones du cerveau. On a aussi détecté des molécules toxiques modifiées dans les urines (signe de stress oxydant), ainsi qu'une activité réduite des protéines de la chaîne respiratoire, mais uniquement les complexes I, II et III. Ceci est très important car ces complexes ont un point commun, ils contiennent tous des noyaux spéciaux, appelés les noyaux fer-soufre. Tout simplement parce qu'ils contiennent des atomes de fer et de soufre. Ces noyaux sont essentiels à la fonction des complexes car ils interviennent dans le transfert des électrons. En effet pour passer de l'oxygène à l'ATP, beaucoup de molécules interviennent, sont transformées, avec une circulation importante d'électrons. Et où ces fameux noyaux sont-ils fabriqués ???? et bien dans la mitochondrie.

Donc nouvelle hypothèse concernant la fonction de la frataxine : elle intervient peut-être dans la fabrication de ces noyaux.

Il faut aussi préciser que ces noyaux sont fragiles et peuvent être détruits pas les radicaux toxiques.

Donc on se rend compte que tout est lié, si il y a moins de frataxine et :

- si le rôle de la frataxine est le transport du fer : plus de fer dans la mitochondries, donc plus de radicaux toxiques, qui peuvent toucher les noyaux fer-soufre de la mitchondrie et entraîner une inactivation des complexes I, II et III de la chaîne respiratoire. Et si les noyaux fer-soufre sont libérés, ça fait encore plus de fer qui peut créer encore plus de radicaux toxiques.

- si le rôle de la frataxine est d'intervenir dans la fabrication des noyaux fer-soufre : moins de fabrication de ces noyaux, donc les complexes I,II et III fonctionnent moins bien et la chaîne respiratoire fonctionne aussi, des électrons peuvent s'échapper, former des radicaux toxiques, et dernier point, le fer normalement utilisé pour faire ces noyaux n'est plus utilisé, il y a donc plus de fer dans la mitochondrie, et donc on a encore plus de radicaux toxiques.

- si le rôle de la frataxine est de contrôler, comme d'autres enzymes, le stress oxydant : plus de radicaux toxiques, qui peuvent attaquer les noyaux fer-soufre des complexes de la chaîne respiratoire, libérer du fer et donc générer encore plus de radicaux toxiques.

Donc dans tous les cas c'est un cercle vicieux et on aura : des radicaux toxiques, du fer, une inactivation des complexes I, II et III.

Mais quoi d'abord ?

Et bien là il y a plusieurs écoles, chacun a son idée sur la question. Grâce aux modèles souris (sans frataxine dans le cœur) on a vu que l'inactivation des complexes I, II et III de la chaîne respiratoire arrive avant les dépôts de fer. Donc le fer serait secondaire.

Pierre Rustin a observé que dans des cellules de patients, le système normalement chargé de capter les radicaux toxiques ne se met pas en place comme il faudrait quand il y a moins de frataxine.

Et l'idébenone dans tout ça ?

C'est un anti-oxydant, qui agit donc contre le stress oxydatif en captant les radicaux toxiques. En fait il existe des tas d'anti-oxydant, l'idébenone marche car elle peut certainement se placer au bon endroit de la mitochondrie (plus précisément dans la membrane de la mitochondrie), ce qui n'est pas forcément évident. En effet beaucoup de molécules vont avoir tendance à rester dans le cytoplasme (ou cytosol) des cellules.

Delphine Simon
Chercheuse au laboratoire de Michel Koëinig à Strasbourg

www.ataxie.com