

A microscopic image of several mitochondria, showing their characteristic internal folds (cristae) and outer membrane. The mitochondria are stained, with the cristae appearing in shades of red and orange, and the outer membrane in lighter tones. The background is dark and textured, representing the surrounding cellular environment. Overlaid on this image is large, 3D, yellow-to-orange gradient text.

Mitochondrie et signalisation cellulaire

Brigitte Sibille

U907 Inserm, Dysfonctions Méboliques et Diabètes,
Brigitte.Sibille@unice.fr

I - Mitochondrie : généralités/rappel

II - Mitochondrie et ROS

1- production mitochondriale

2- régulation de la production

3- ROS et signalisation cellulaire

4- ROS et « aging »

5- découplage mitochondrial et longévité

III - Mitochondrie et apoptose

1- rappel des mécanismes

2- l'apoptose mitochondriale

3- apoptose et cancer

4-mitochondrie cible thérapeutique : mitocans

IV Mitochondrie et homéostasie calcique

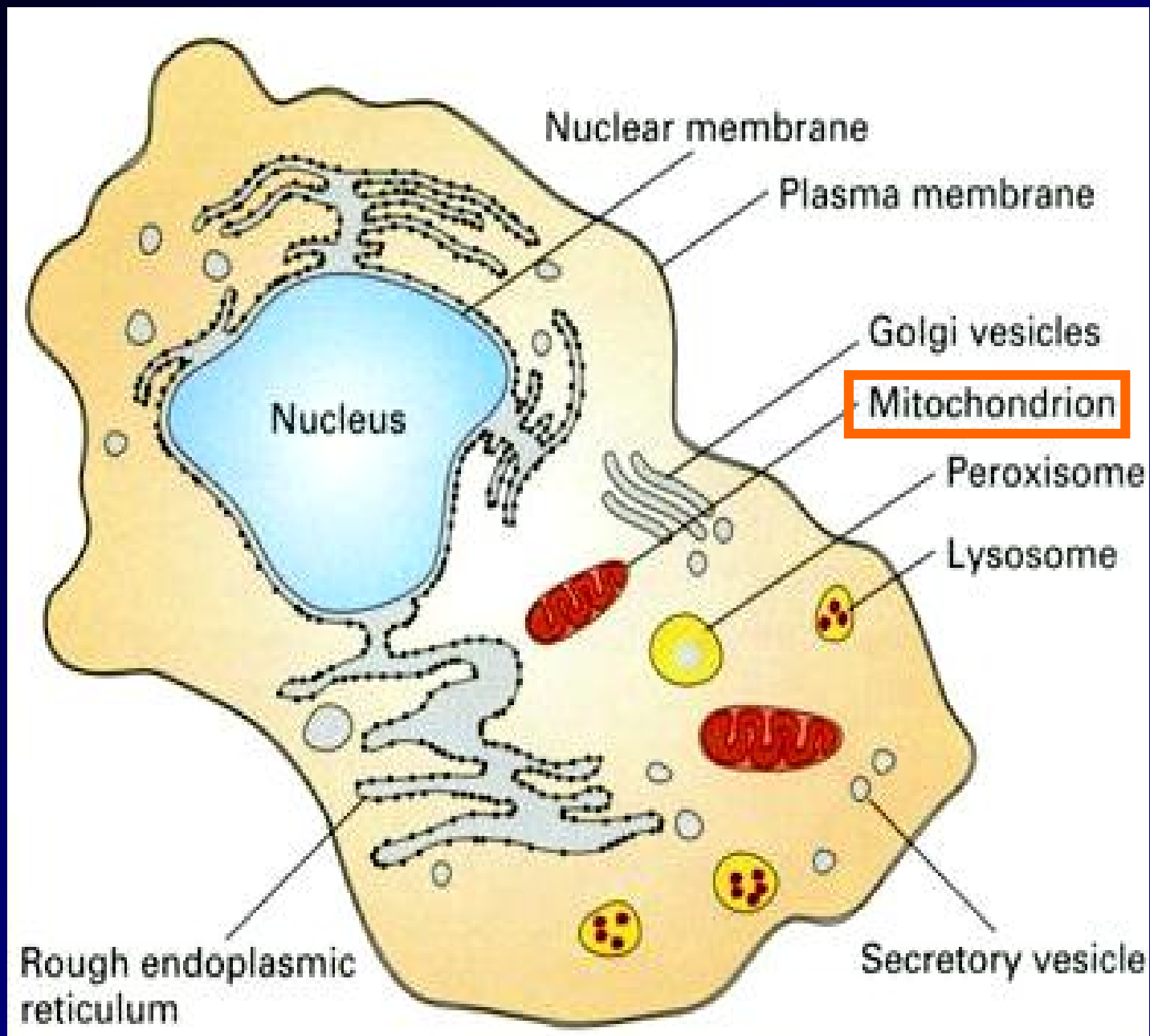
1- transport mitochondrial de calcium

2- calcium et signalisation

3- calcium : communication avec le RE

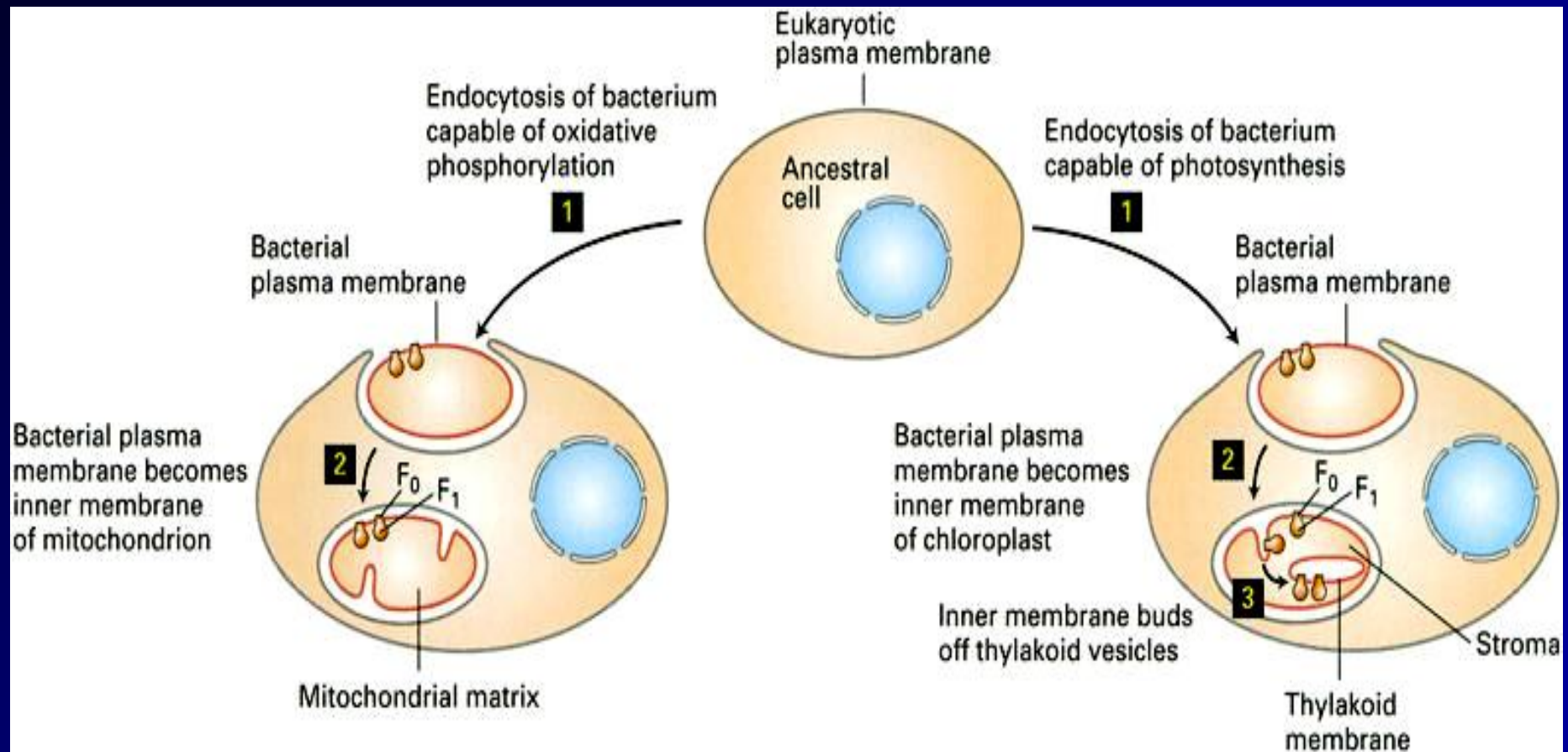
V- Mitochondrie et signalisation rétrograde

I - généralités : Organisation d'une cellule eucaryote

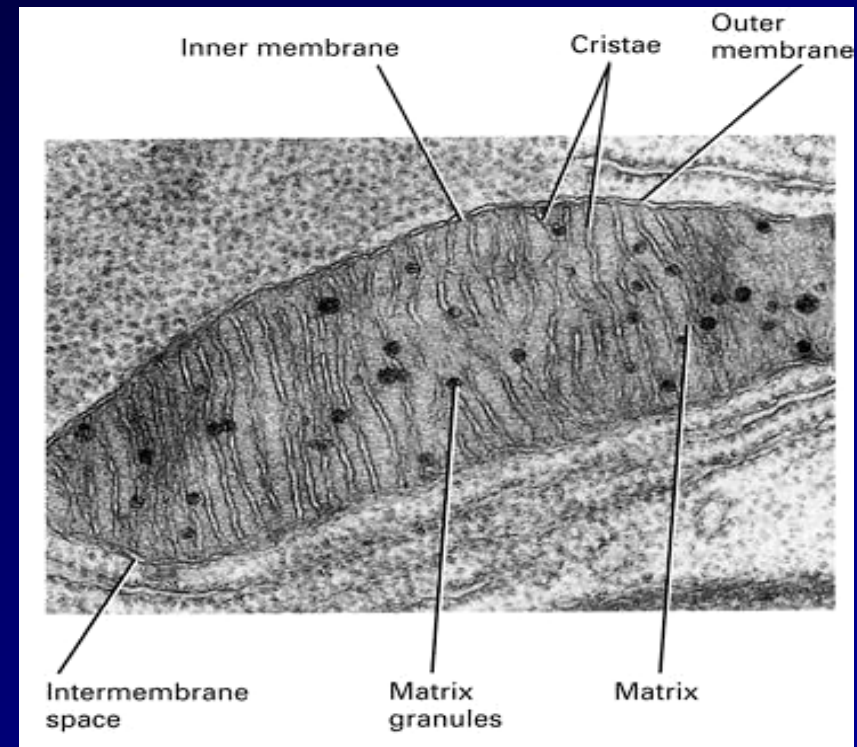
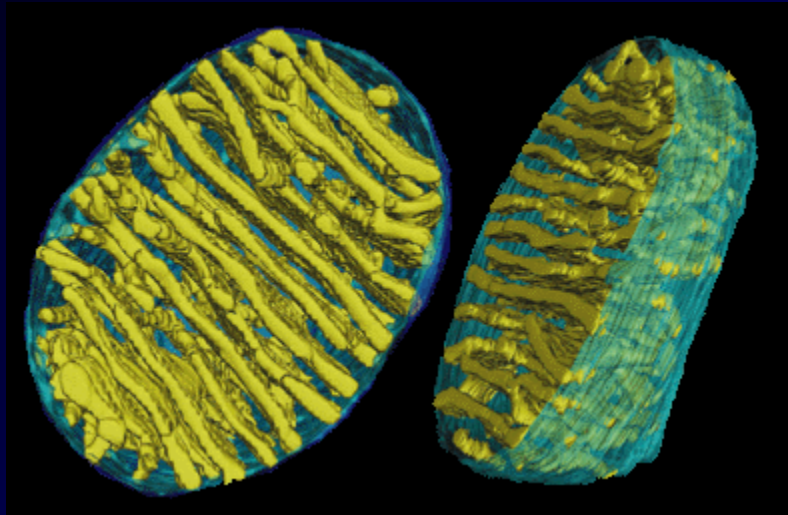


I - généralités : Origine des mitochondries

La théorie endosymbiotique (1966, Lynn Margulis)



I - généralités : Organisation des mitochondries



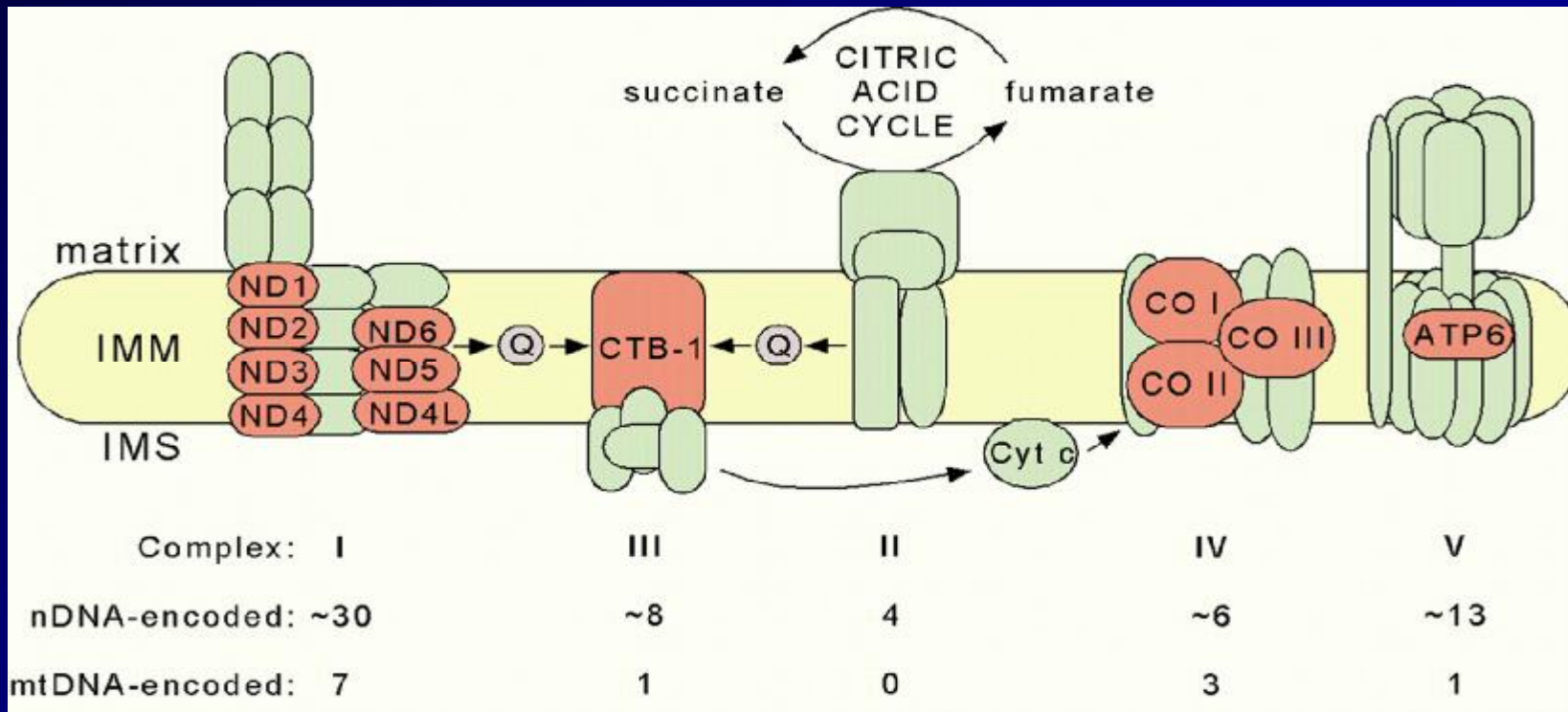
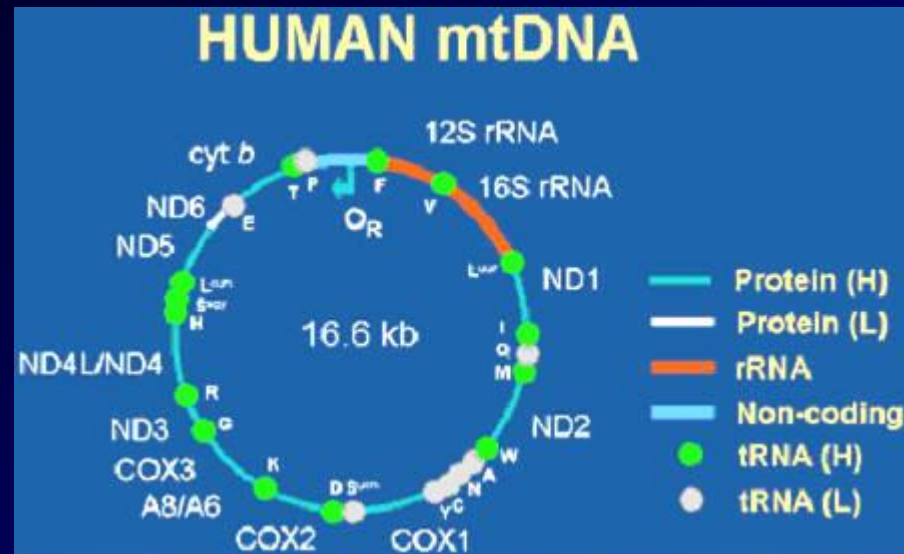
ü taille **1 à 10 μm** de long et **0,1 à 0,5 μm** de large

ü chaque cellule : **10 à des milliers** de mitochondries

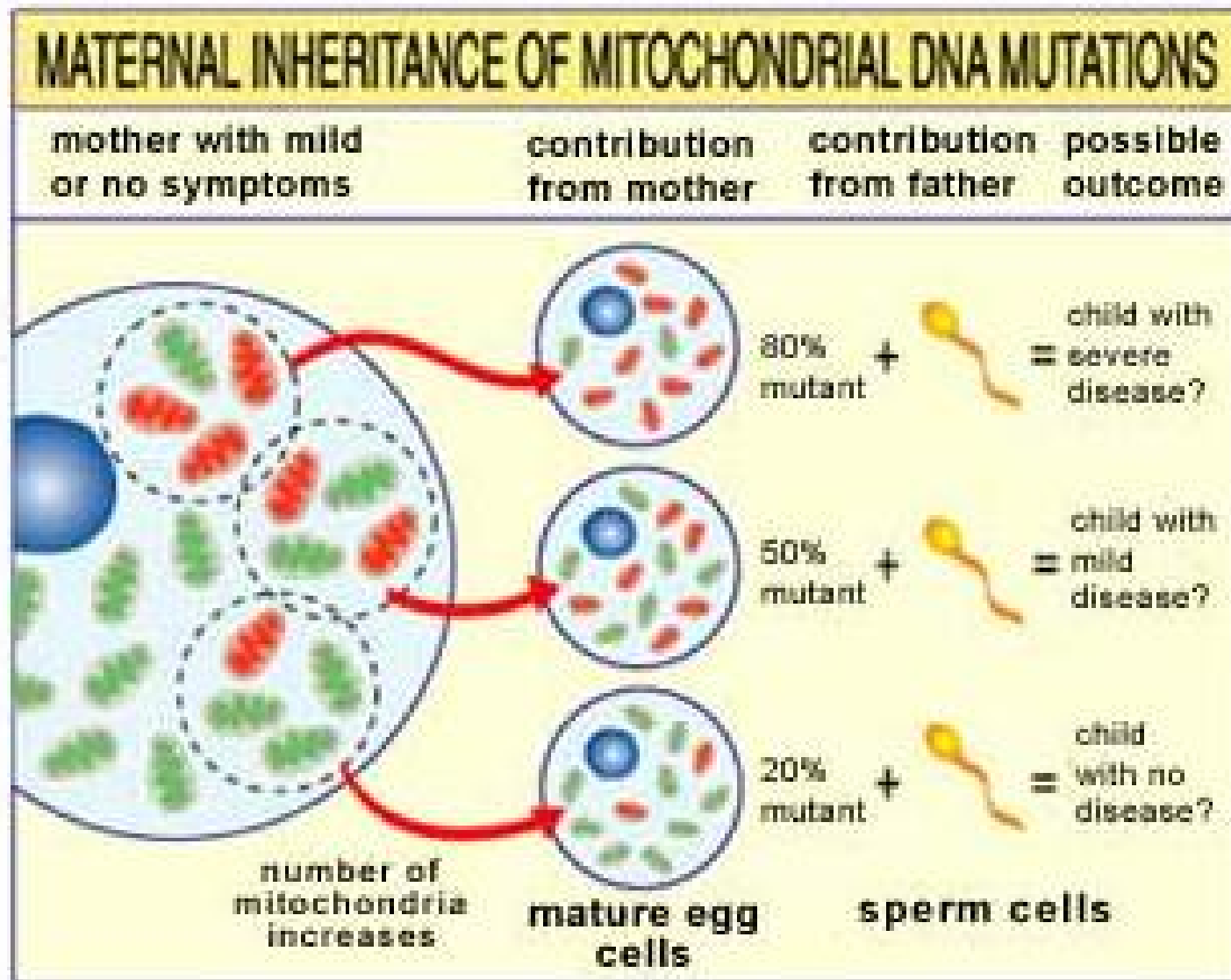
ü le **nombre** de mitochondries par cellule et leur **localisation** dépend des besoins en énergie

ü la mitochondrie est le siège de la **respiration cellulaire**

I - généralités : Organisation des mitochondries

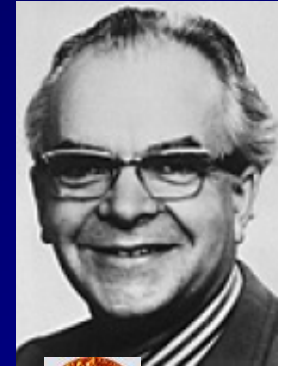


I - généralités : Transmission maternelle

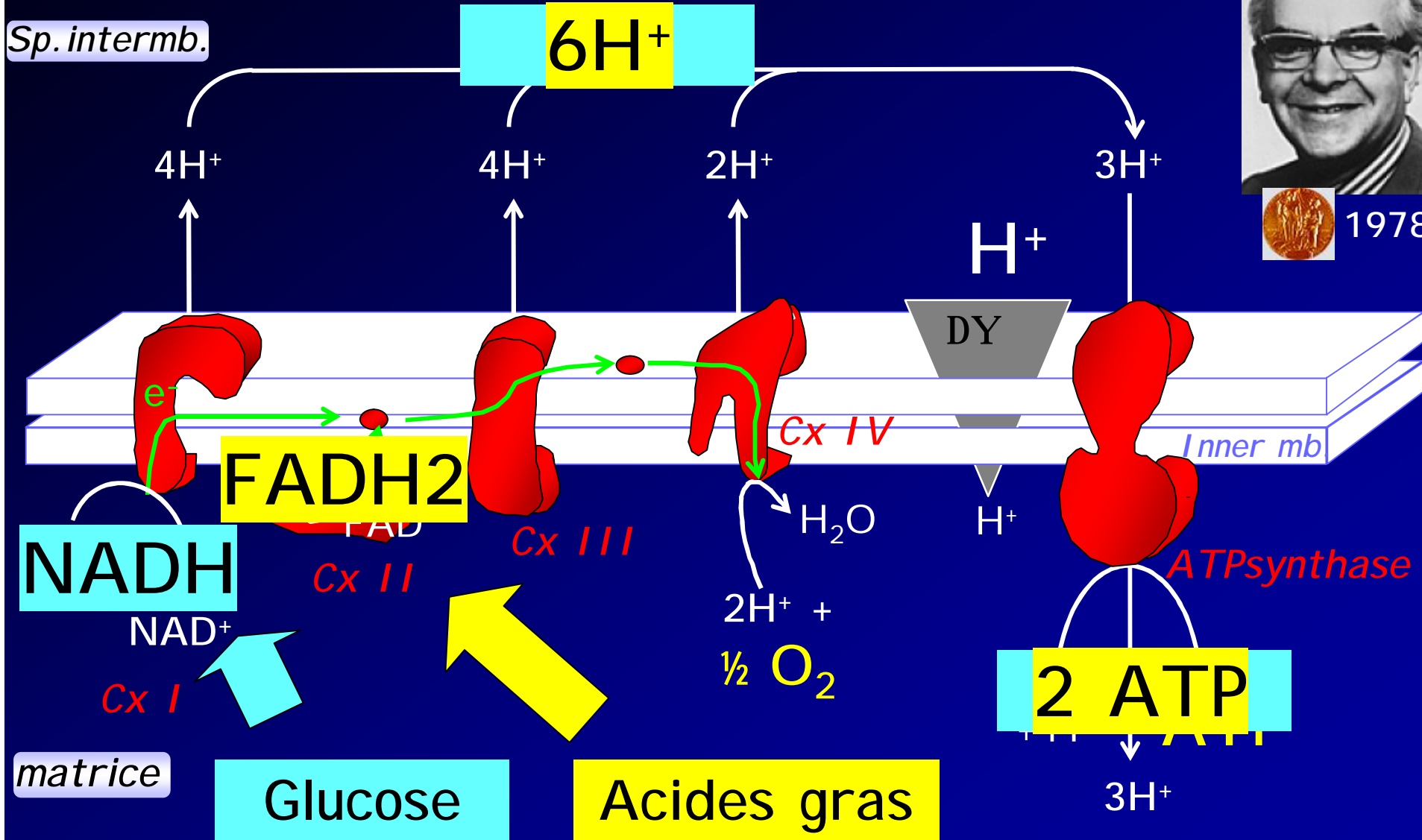


I - généralités : Oxydation phosphorylante

Théorie chimio-osmotique (Mitchell 1961)

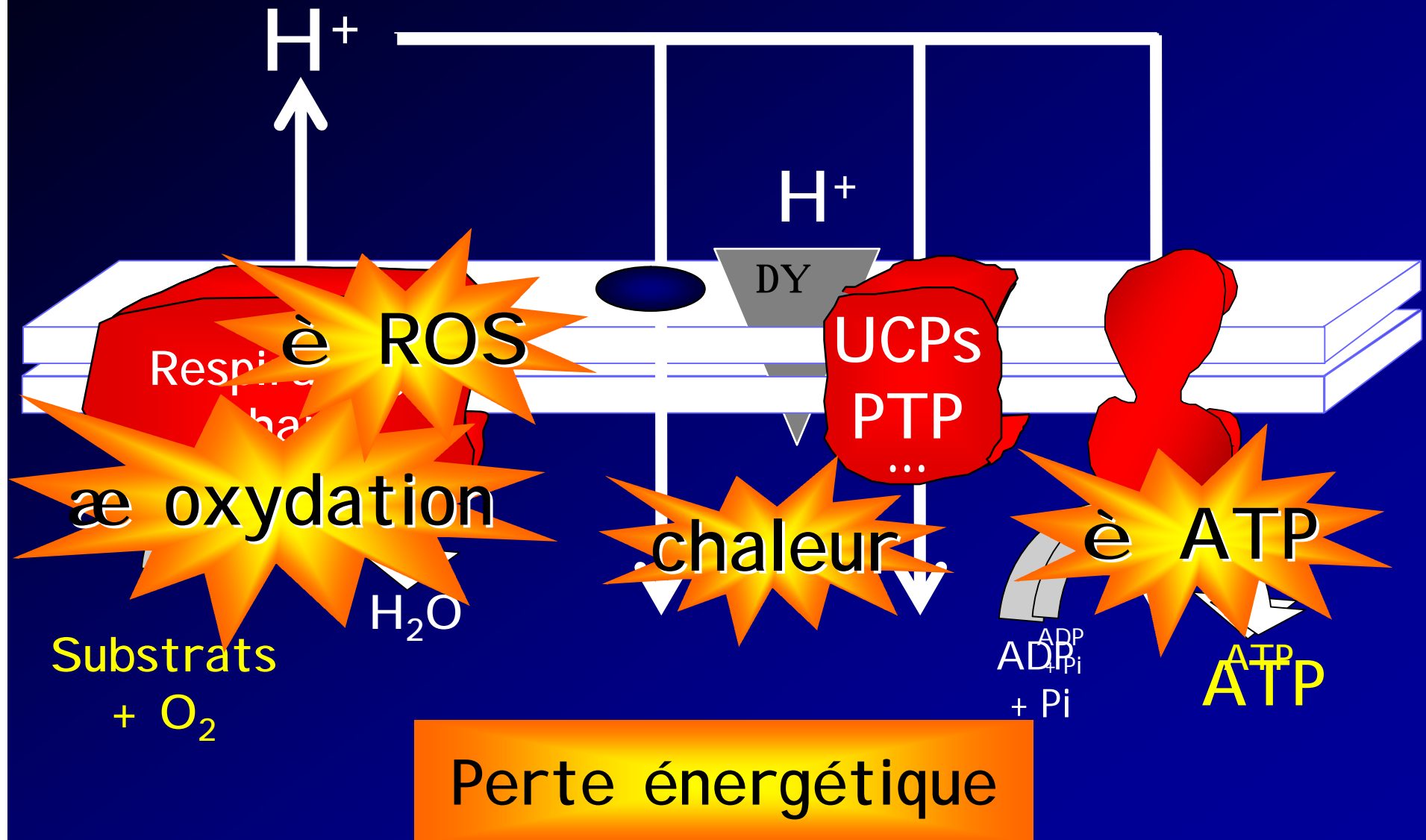


1978

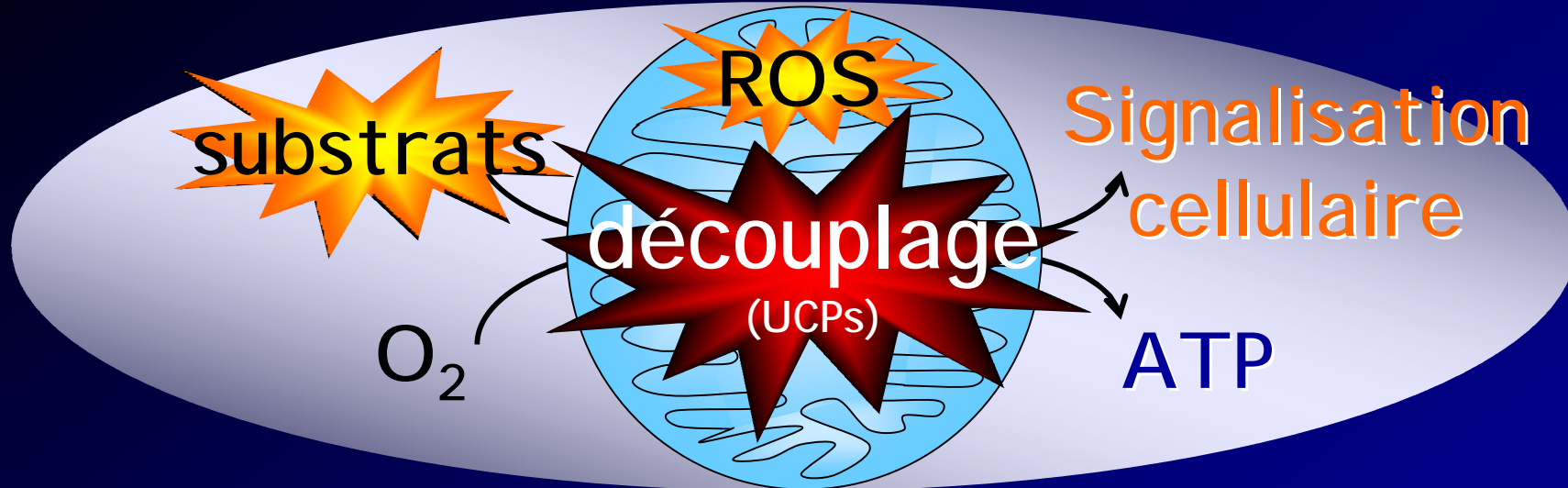


Couplage entre oxydation des substrats et phosphorylation

I - généralités : Découplage de l'OxPhos



I - généralités : Découplage de l'OxPhos : intérêts physio



Production de chaleur



*Thermorégulation
Adaptation au froid*



Oxydation des nutriments



Prévention de l'obésité, insulino-R, diabète type 2



Production de ROS



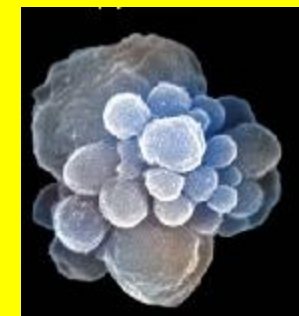
Prévention du stress oxydant, insulino-R,



Transition de perméabilité

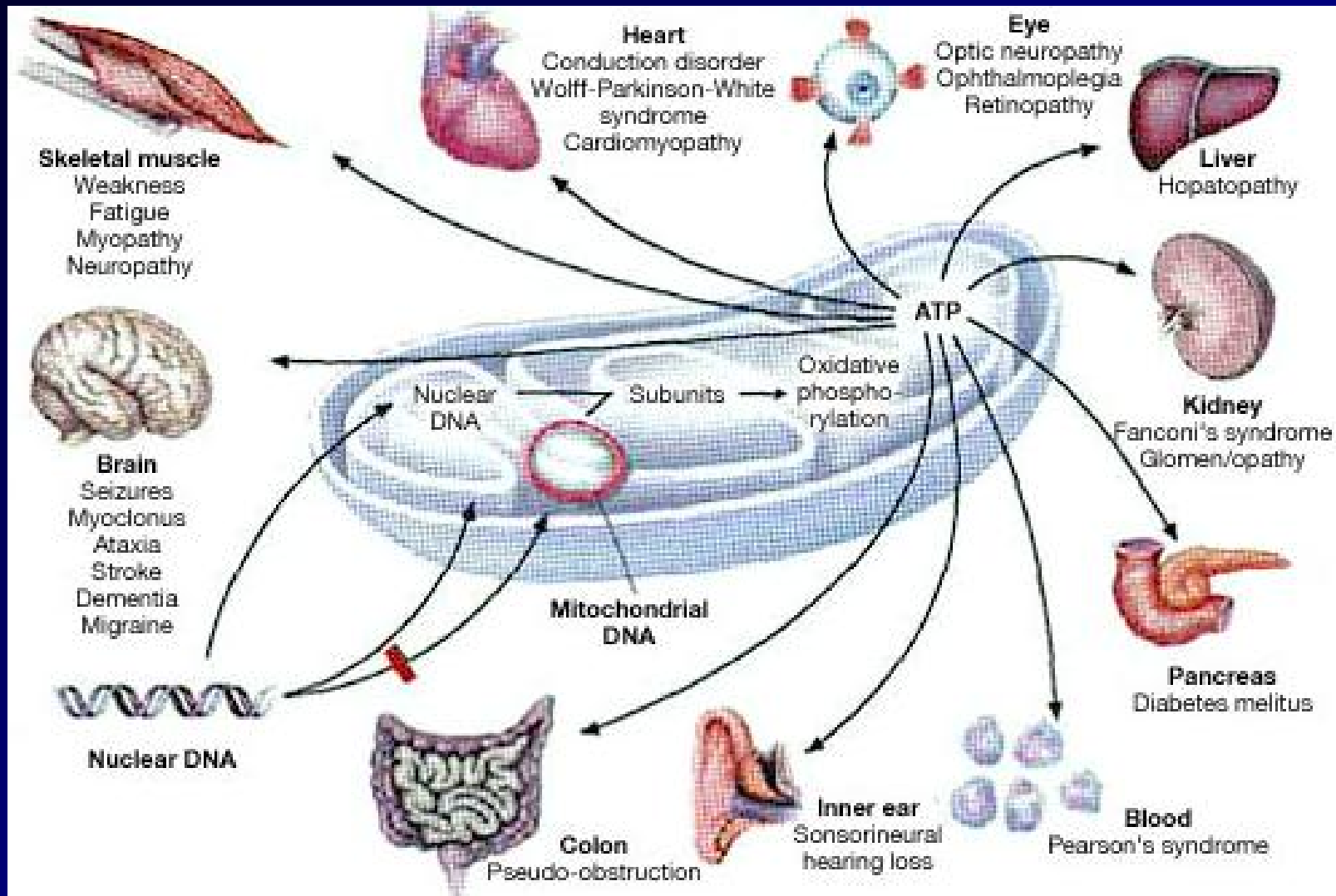


Apoptose, de Ę cancéreuses



I - généralités : Dysfonctions mitochondriales et pathologies

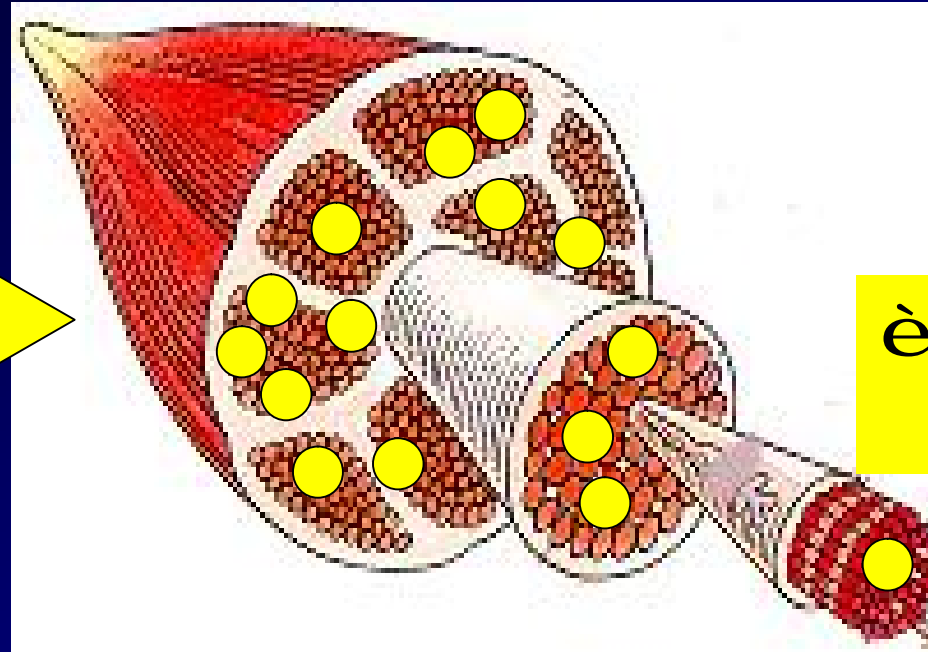
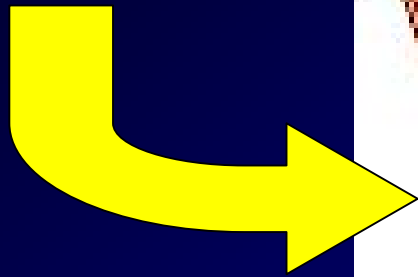
- ü mitochondries = - énergie de la cellule,
- signalisation et adaptation cell.
- ü toute **dysfonction** à **cytopathie** mitochondriale



I - généralités : Dysfonctions mitochondriales et pathologies

ü mitochondrie et diabète de type II

æ entrée AG

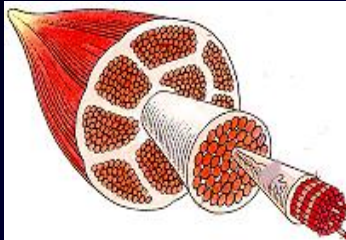


è oxydation
AG

æ lipides intramyocellulaires

I - généralités : Dysfonctions mitochondriales et pathologies

ü mitochondrie et diabète de type II

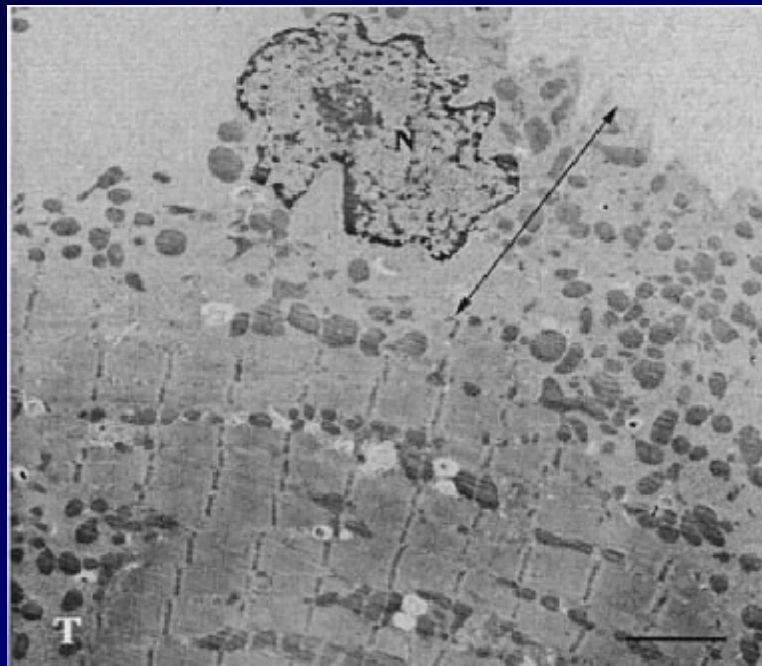


Biopsies musculaires de T2D patients

æ activités glycolytiques

è activités oxydatives

è Nombre et/ou volume des mitochondries par fibre

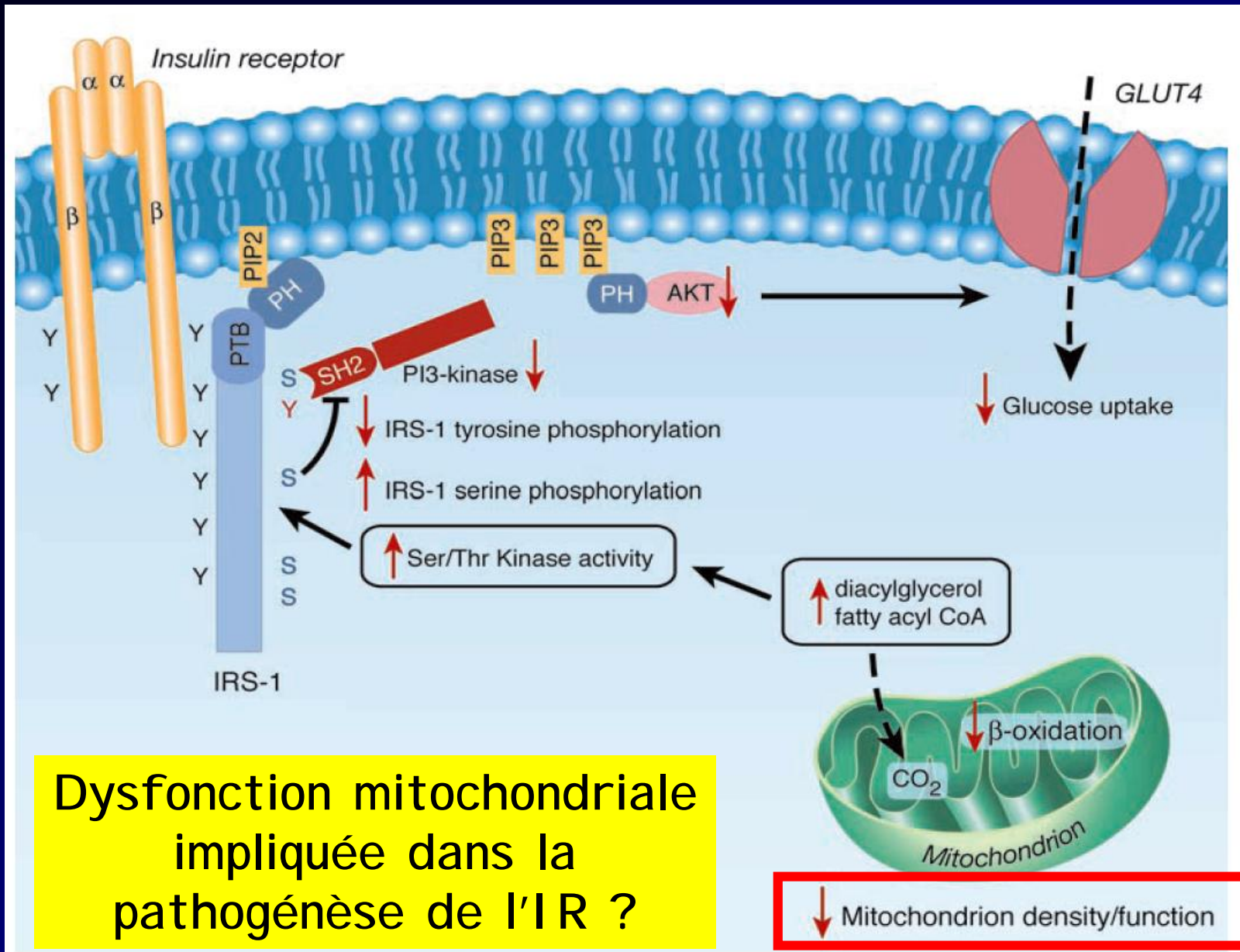


Mitocl
ongitu
114 ±
076 ±
063 ±



DM

I - généralités : Dysfonctions mitochondriales et pathologies



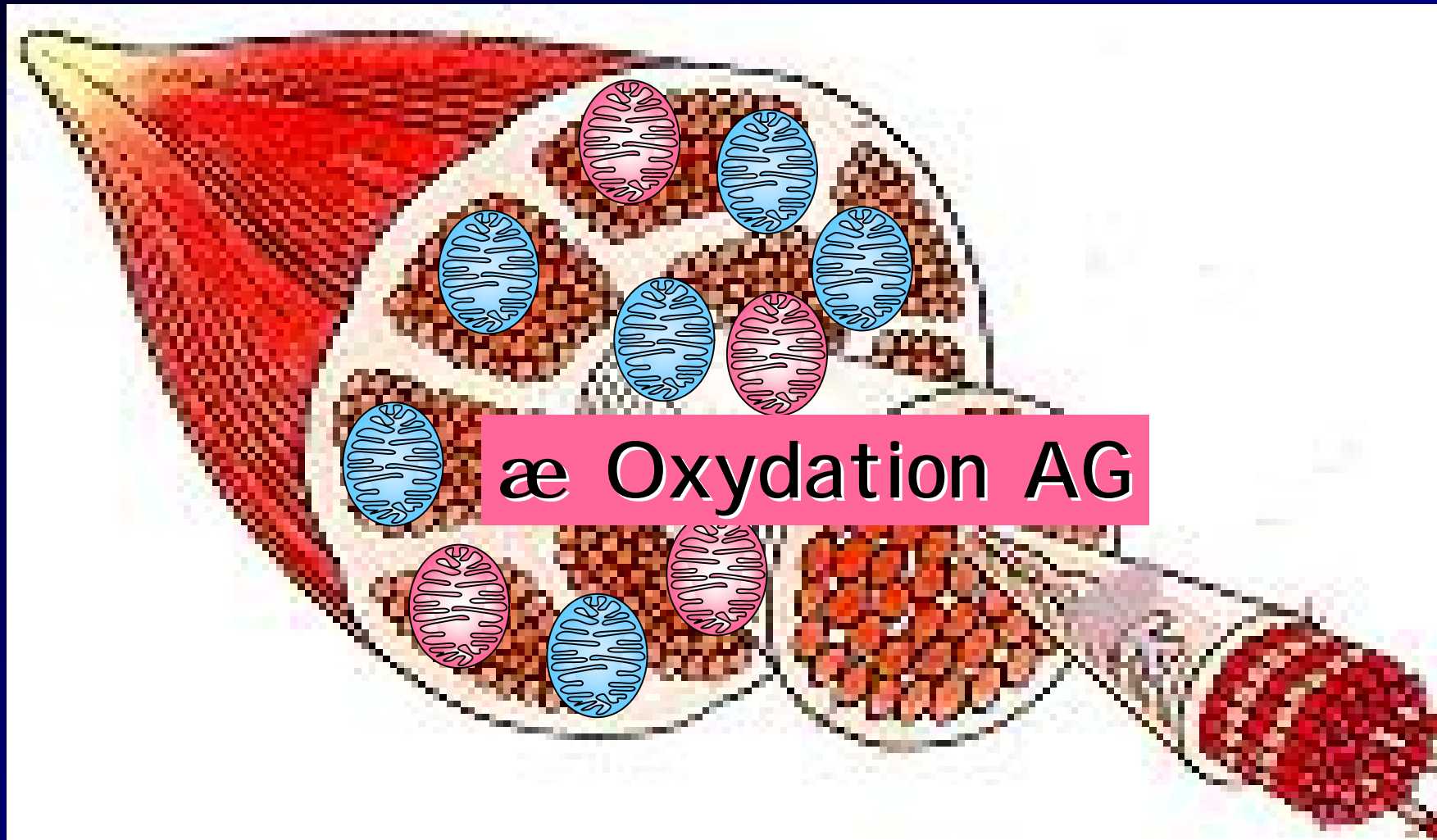
Dysfonction mitochondriale impliquée dans la pathogénèse de l'IR ?

I - généralités : Dysfonctions mitochondriales et pathologies

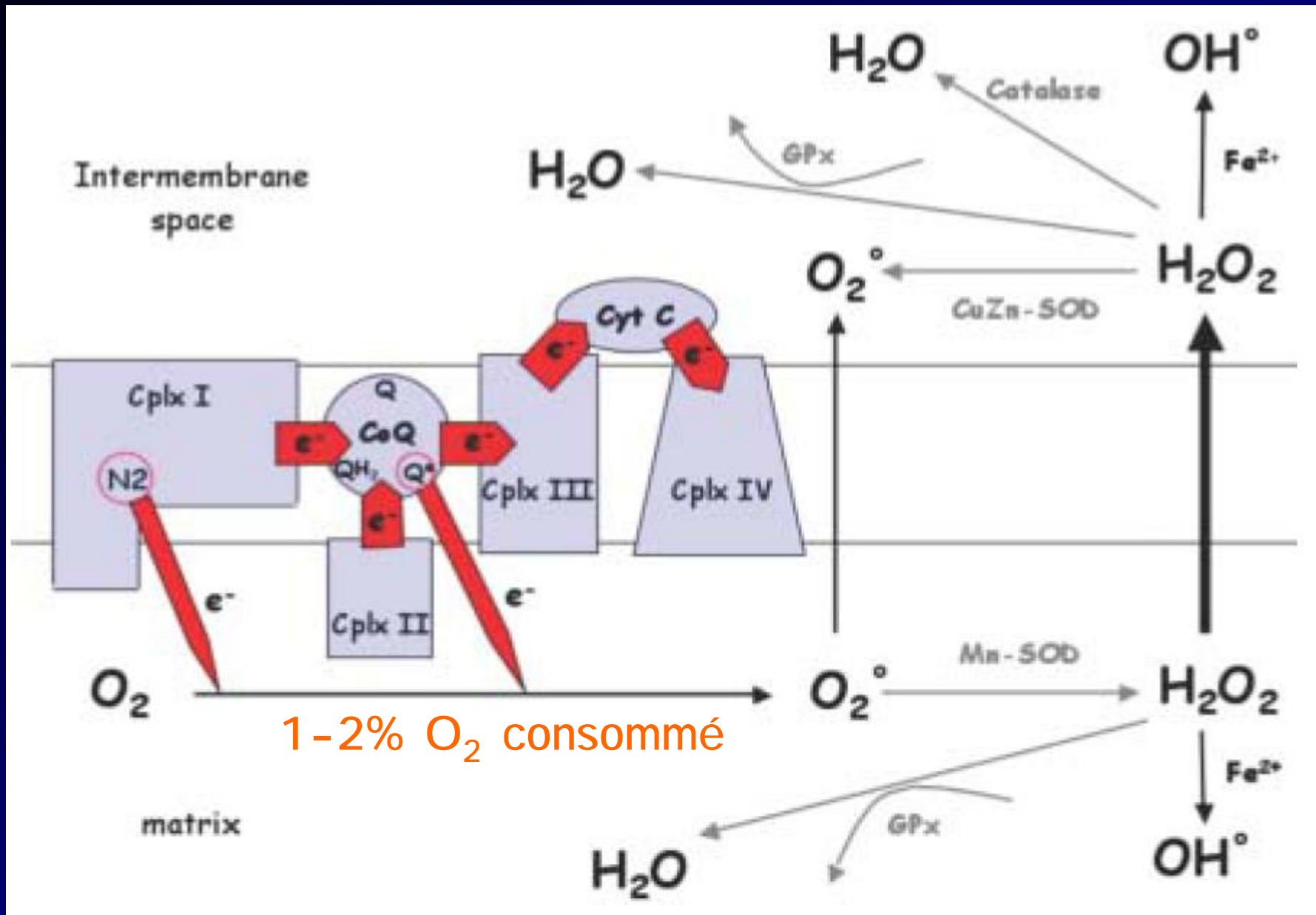
ü application thérapeutique des agonistes de PPAR β

T2D

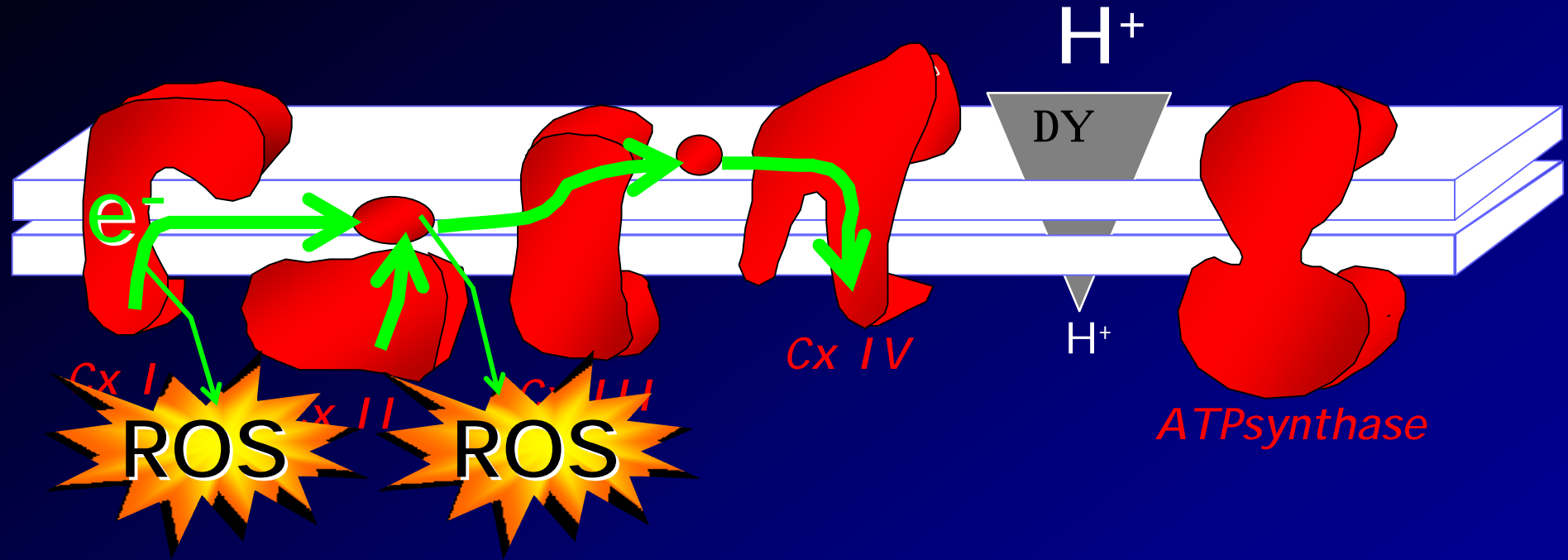
PPAR β



II - ROS : Production mitochondriale : majorité des ROS



II - ROS : Production mitochondriale : régulation



Probabilité que des électrons « s'échappent » de la CRM

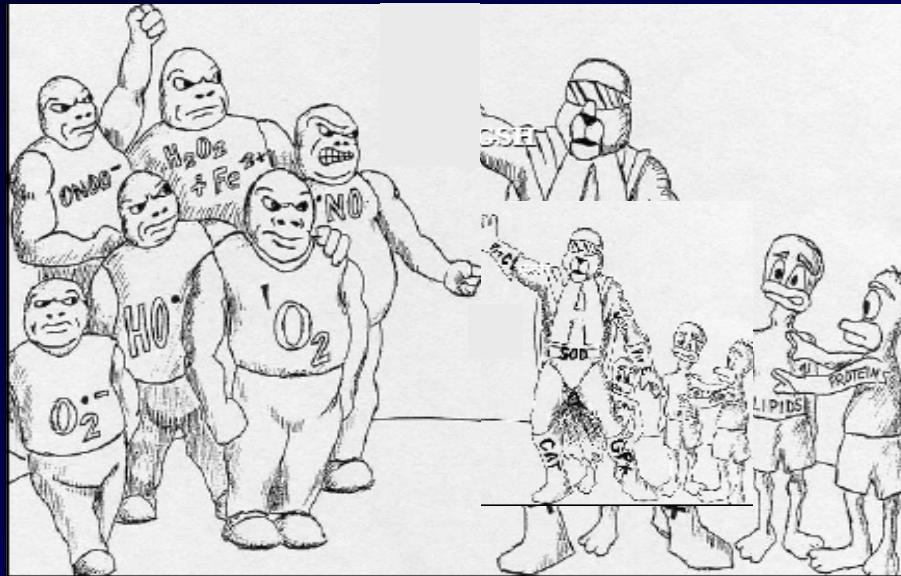
ü potentiel de membrane ($\Delta\psi$)

ü flux d'électrons

ü état de réduction des complexes



II - ROS : Signalisation cellulaire



~~ROS~~
~~ROS~~

antioxydants
~~antioxydants~~

Fonctions séostasiées et détoxifiées

- Défauts de signalisation (croissance, métabolisme)
- Dommages cellulaires (lipides, protéines, ADN)
- Pathologies, sénescence

II - ROS : Signalisation cellulaire

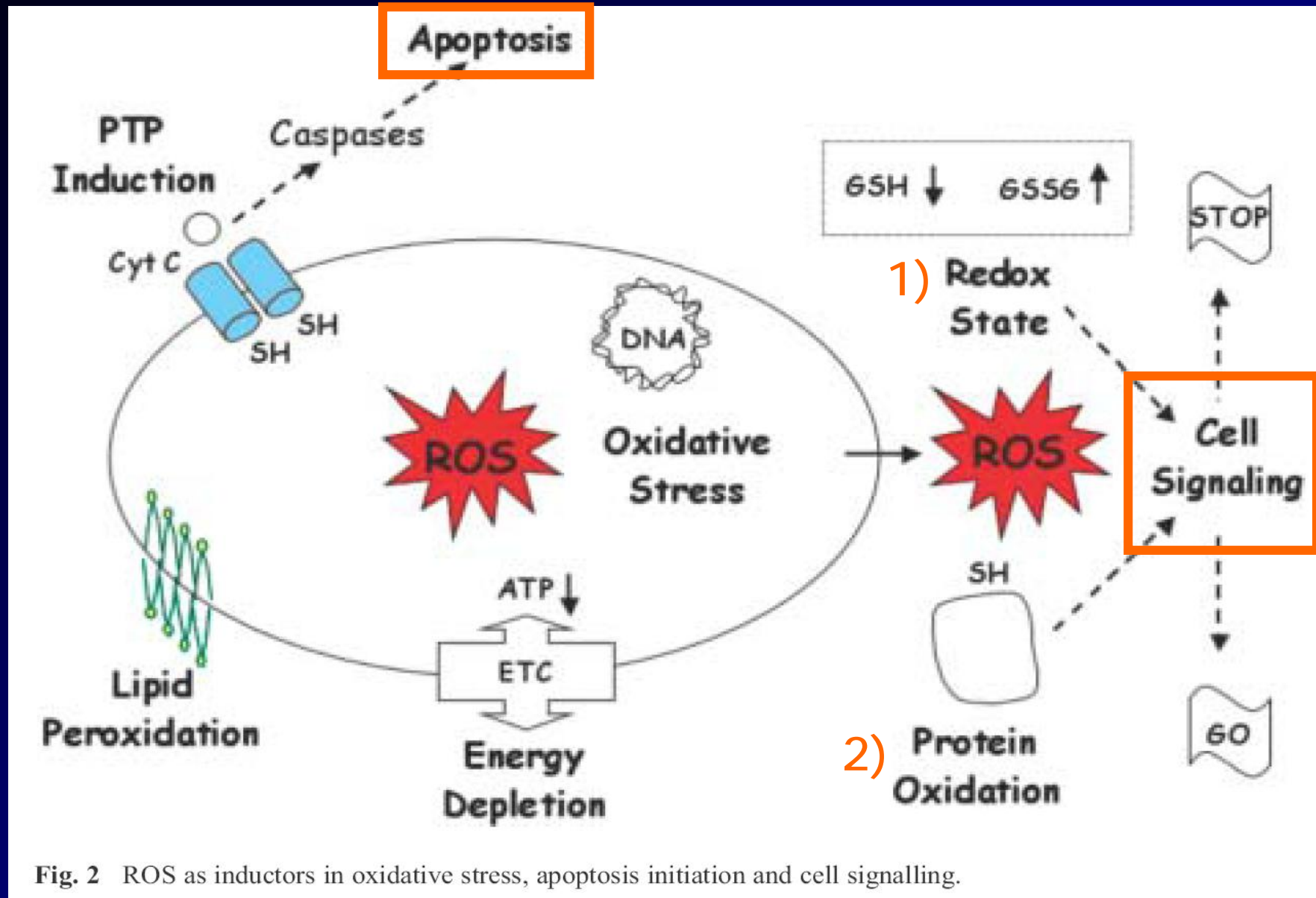
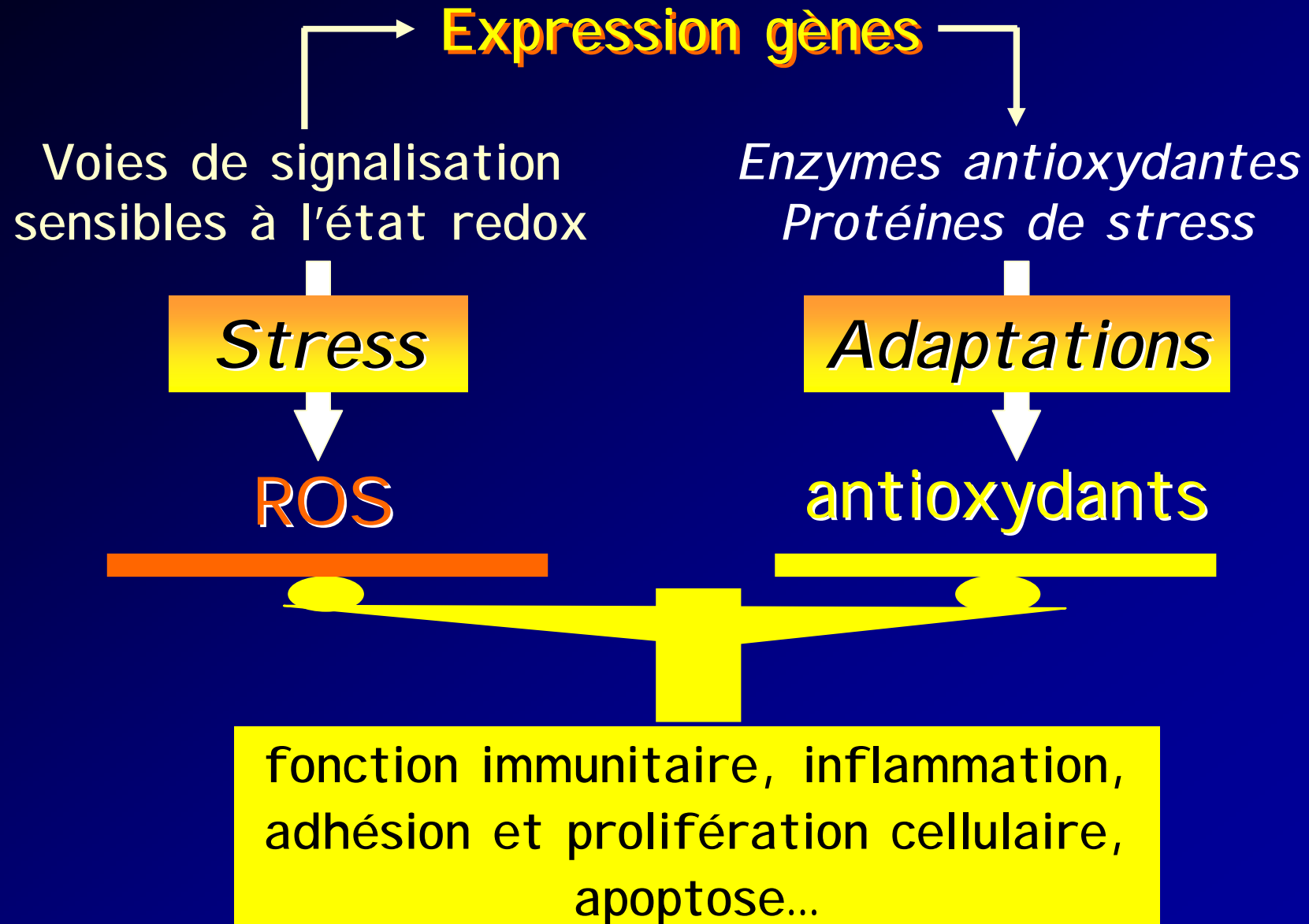


Fig. 2 ROS as inducers in oxidative stress, apoptosis initiation and cell signalling.

Tout est une question de dose!

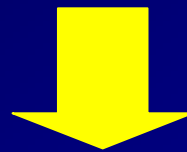
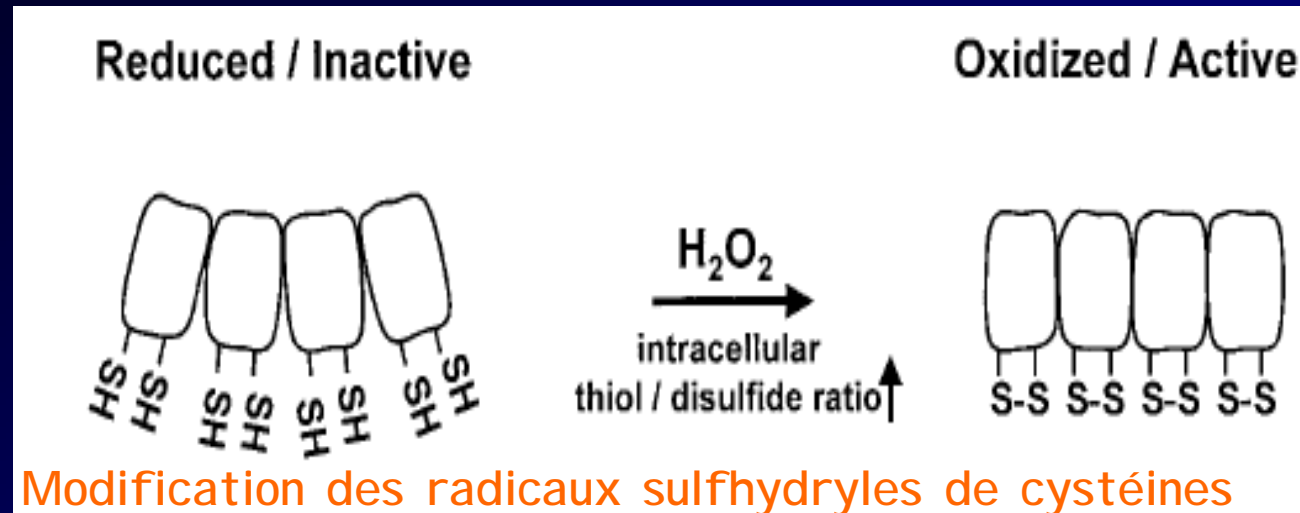
II - ROS : Signalisation cellulaire

homéostasie Redox : signalisation Redox sensible



II - ROS : Signalisation cellulaire

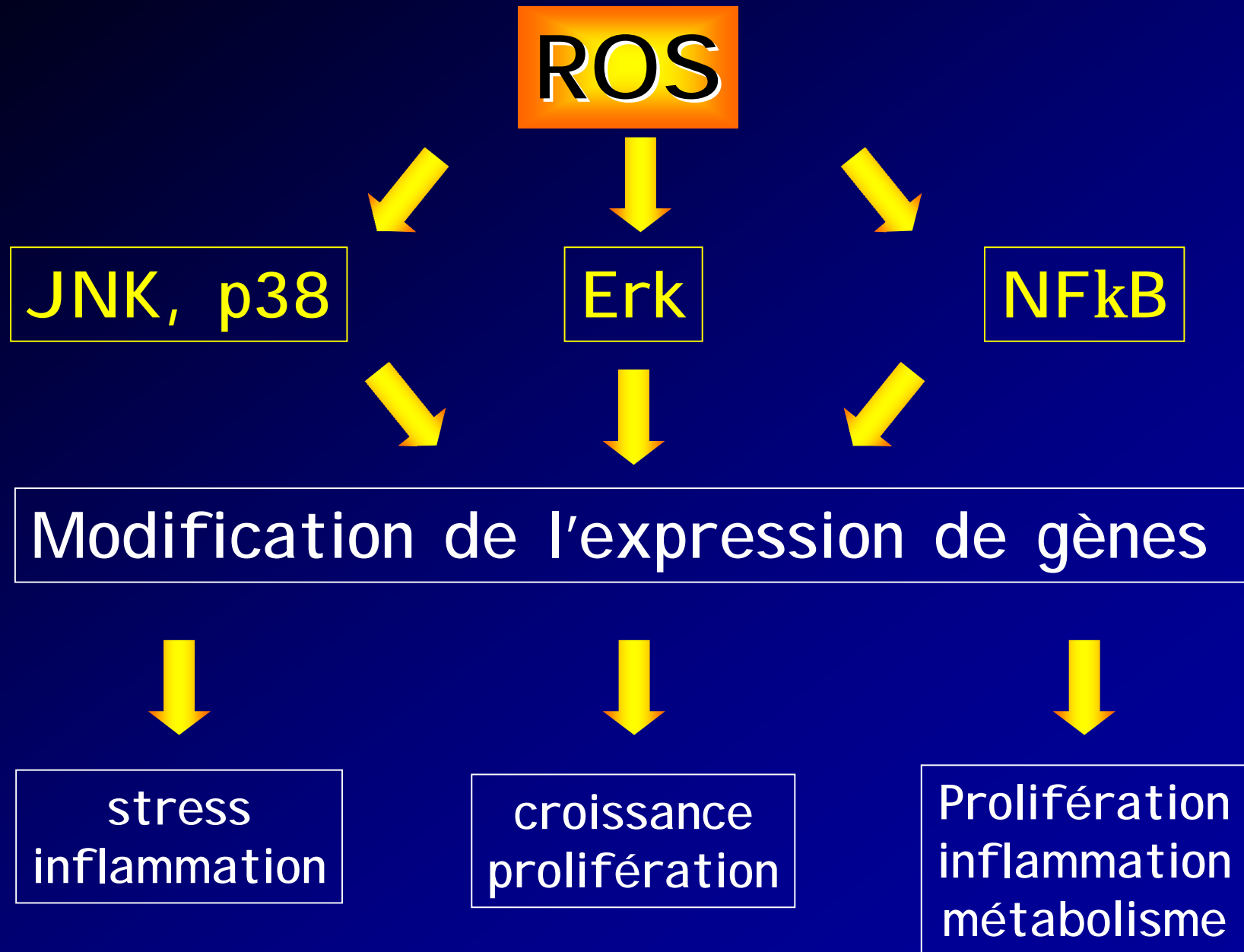
Oxydation de protéines



Modification de structure et de fonction

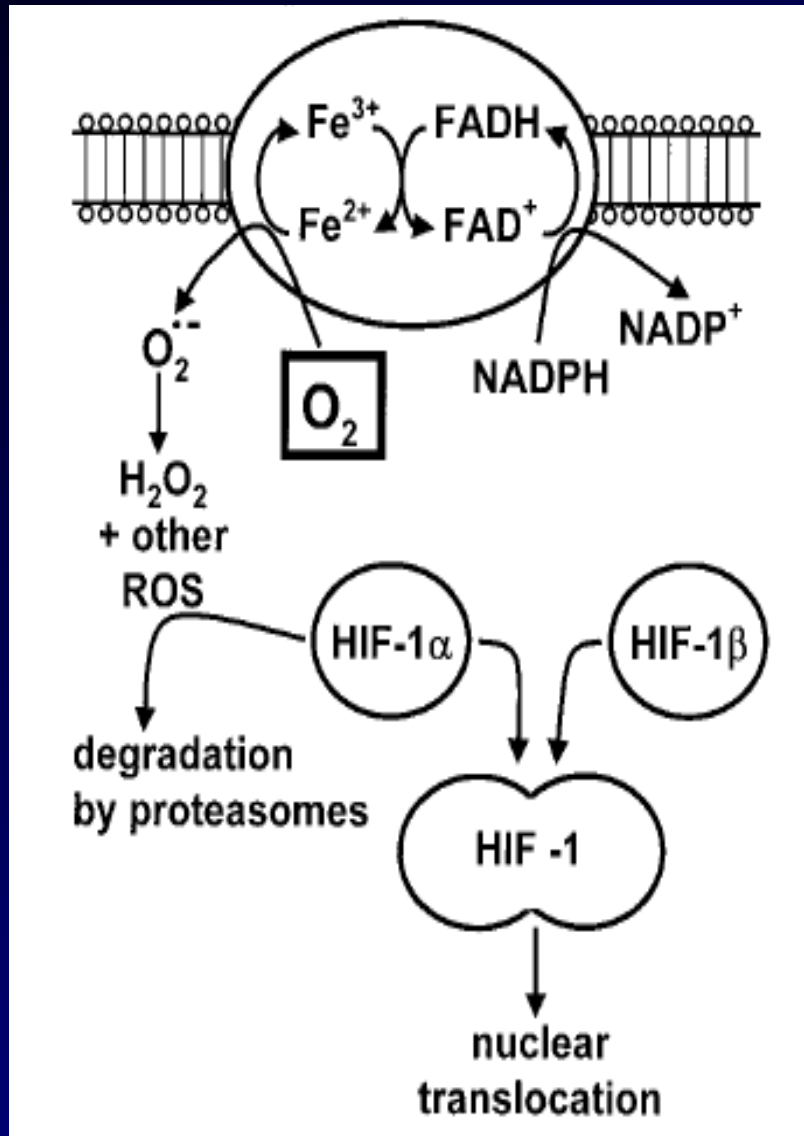
- æ Protéolyse de certaines protéines
- Modification de l'activité de facteurs de transcriptions
- Phosphorylation des résidus tyrosine de récepteurs (facteurs de croissance, cytokines..) ou MAPk

II - ROS : Signalisation cellulaire



II - ROS : Signalisation cellulaire

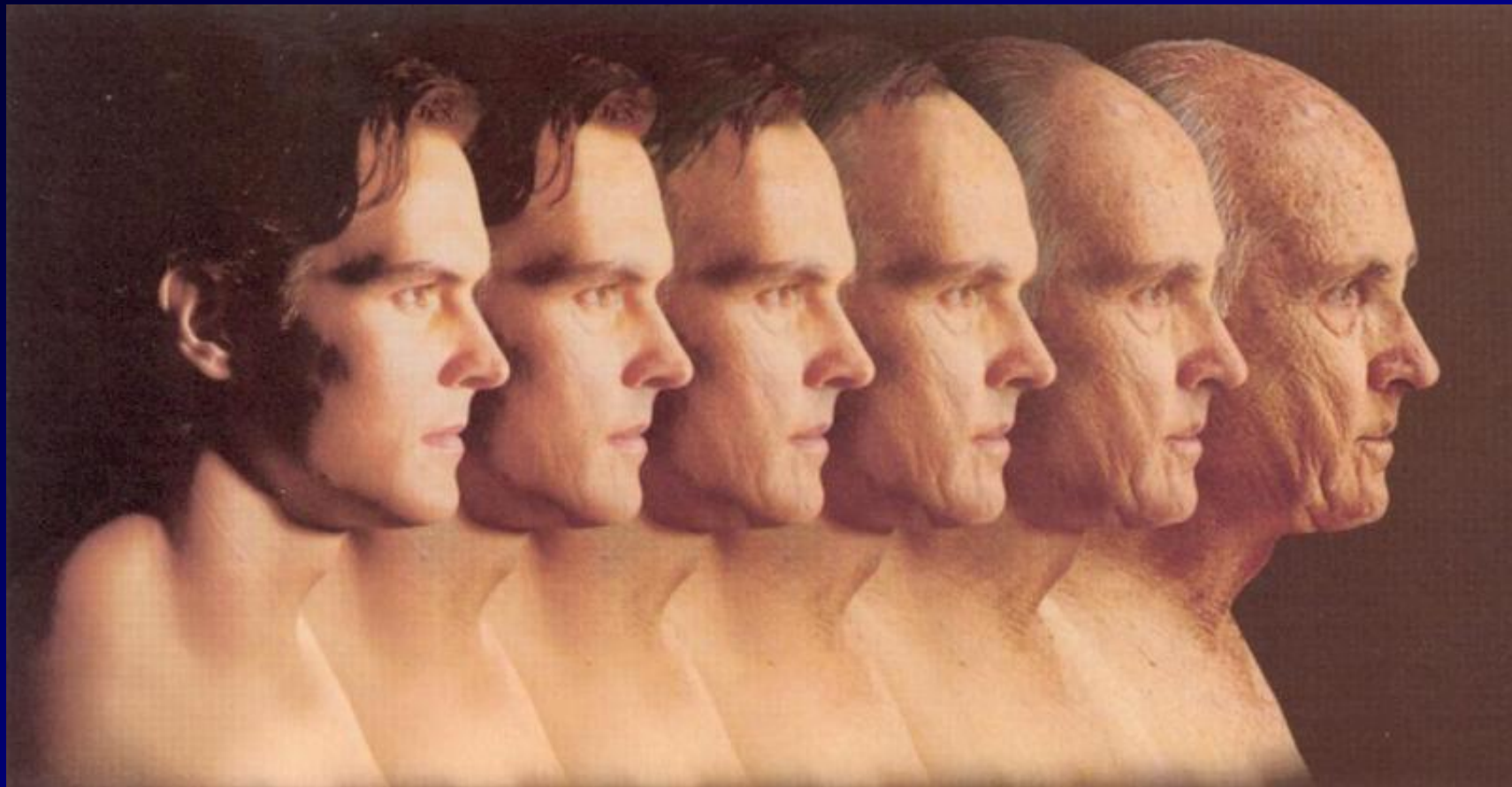
O₂ « sensing » : exemple de HIF



↓
O₂
↓
ROS
↓
dégradation HIF-1α
↓
HIF-1α
↓
Adaptation
(transcription de VEGF et
des gènes du métabolisme
glycolytique)

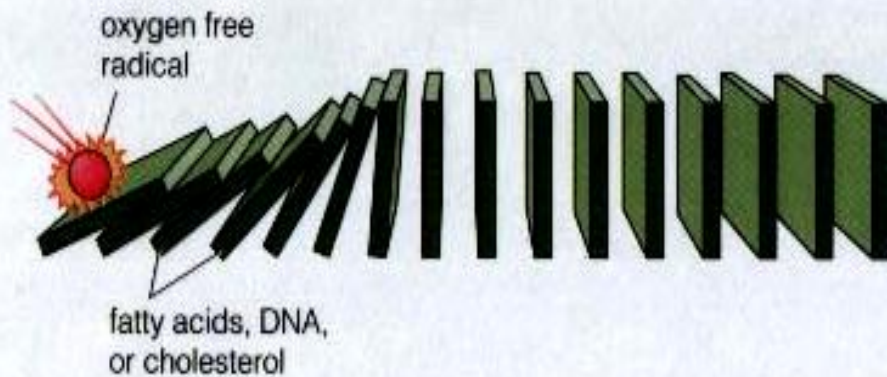
II - Mitochondrie, ROS et « aging »

ü 1956, Harman publie "Free Radical Theory of Aging" et propose que les ROS en causant une accumulation de dommages oxydatifs limitent l'espérance de vie.



II - Mitochondrie, ROS et « aging »

❶ A chemically reactive oxygen free radical attacks fatty acid, DNA, protein, or cholesterol molecules forming other free radicals.



❷ This initiates a rapid, destructive chain reaction.

❸ The result is injury to tissues and the formation of more free radicals:

damage to cell membrane lipids and proteins, disabling them

precancerous changes in DNA

oxidation of blood cholesterol initiating steps leading to heart disease

❹ And ultimately, diseases and tissue aging:

cancer

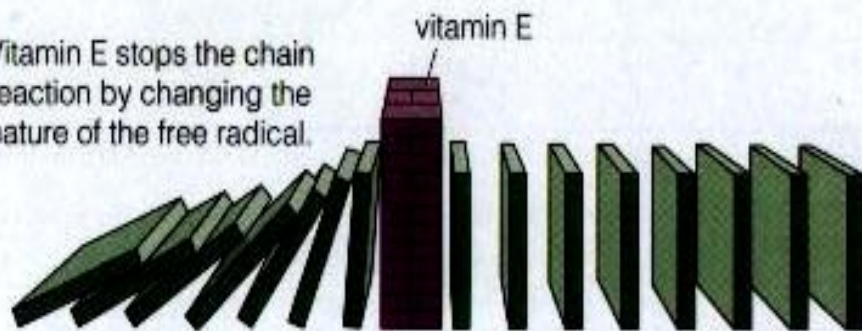
heart disease

macular degeneration

other diseases

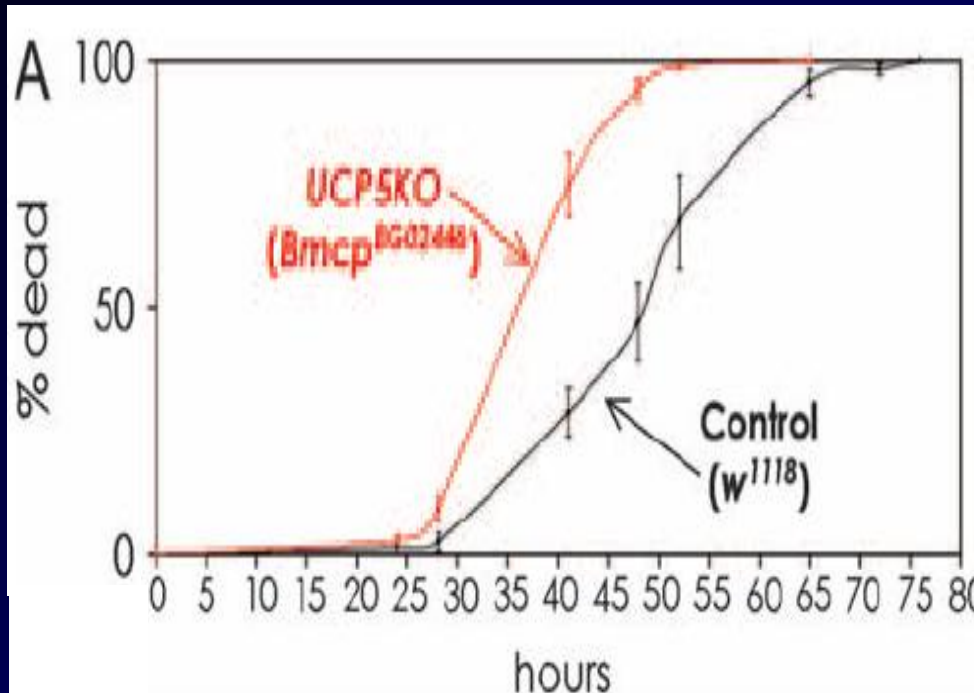
aging

Vitamin E stops the chain reaction by changing the nature of the free radical.



II - Mitochondrie, ROS et « aging »

ü découplage mitochondrial et longévité



Drosophila

UCP → longévité
Ccl : rôle protecteur du découplage

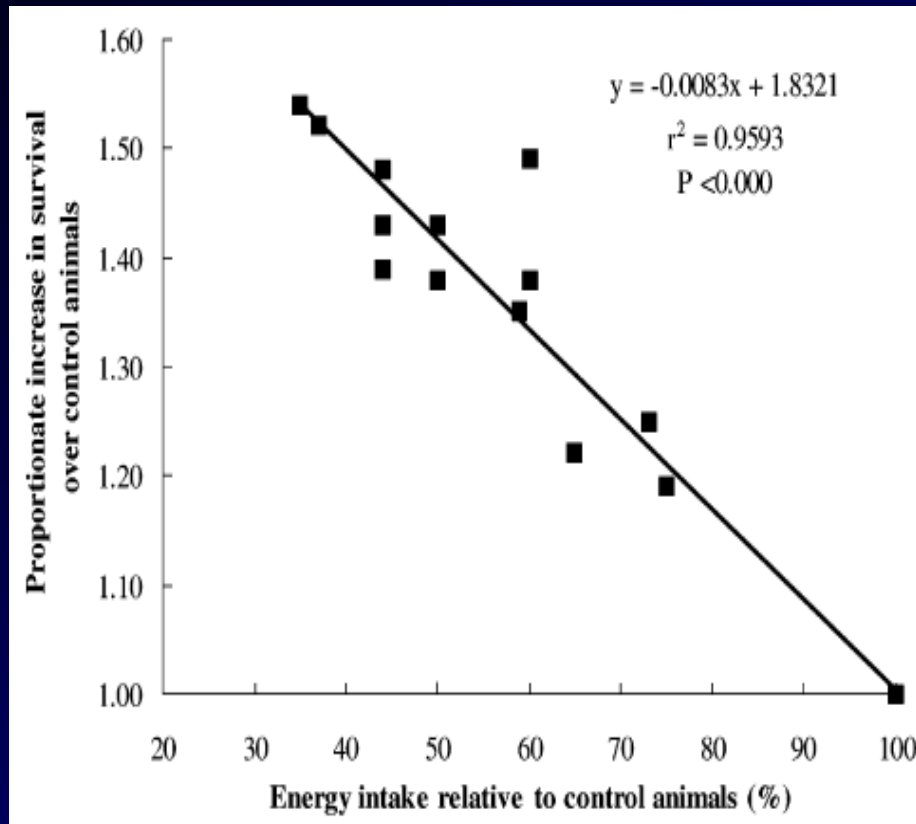


C. elegans

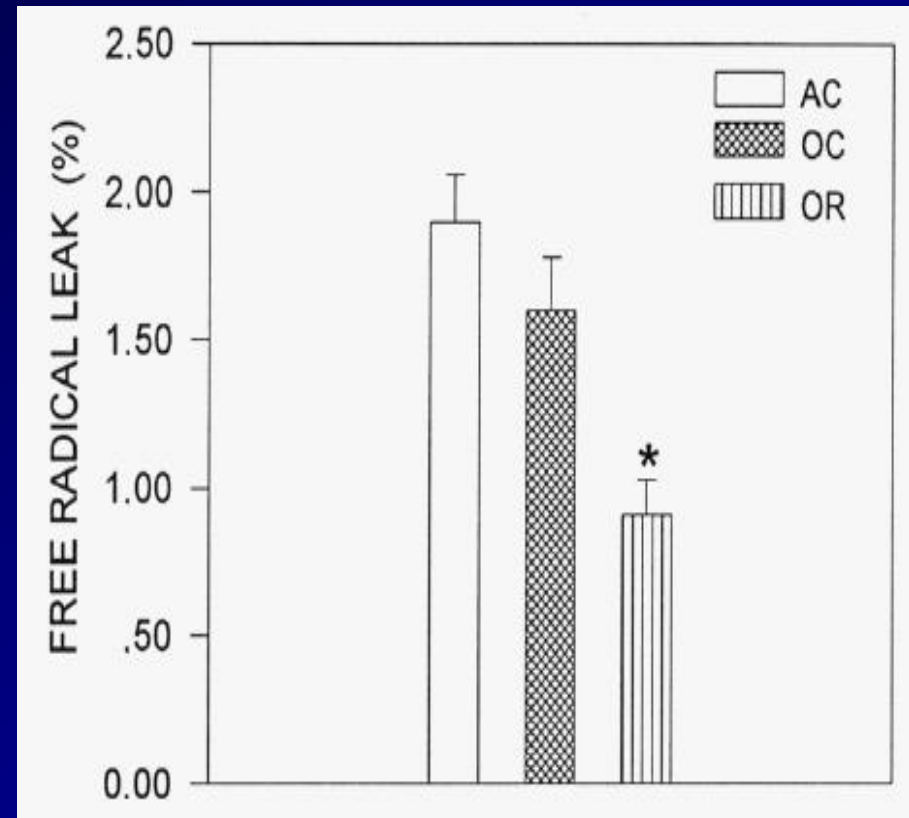
découplant → longévité
Ccl : rôle protecteur du découplage

II - Mitochondrie, ROS et « aging »

ü restriction alimentaire, mitochondrie et longévité

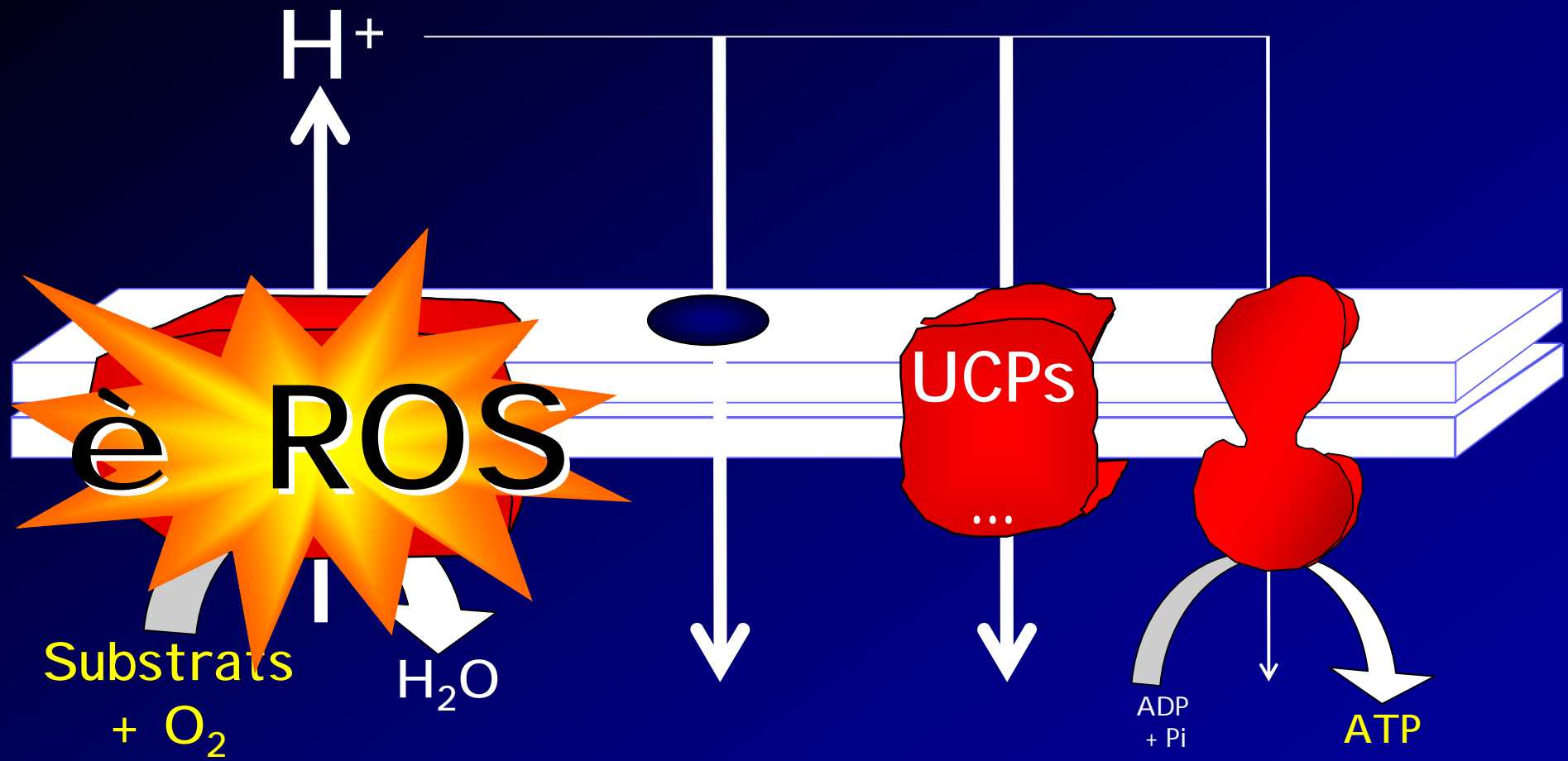


Corrélation négative entre la survie et la prise alimentaire



Restriction alimentaire à ROS mito en corrélation avec un découplage mito.

II - Mitochondrie, ROS et « aging »

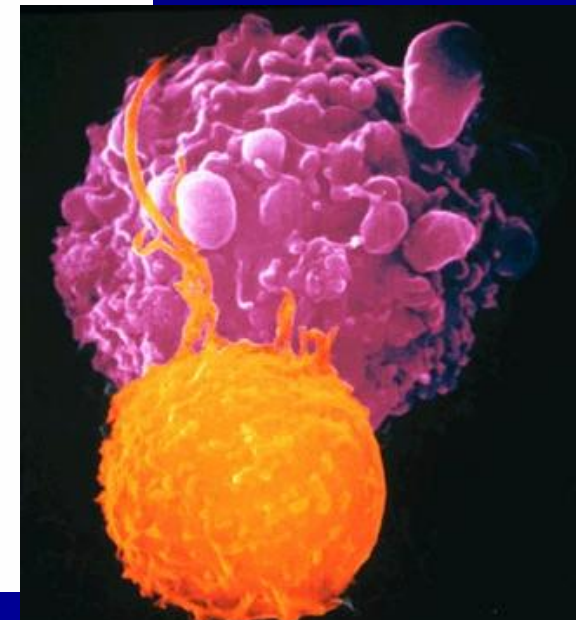
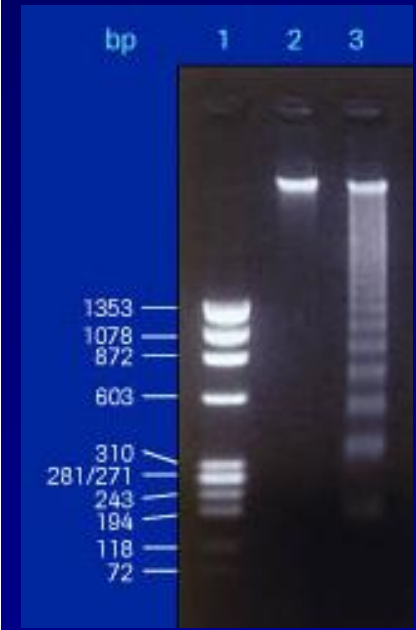
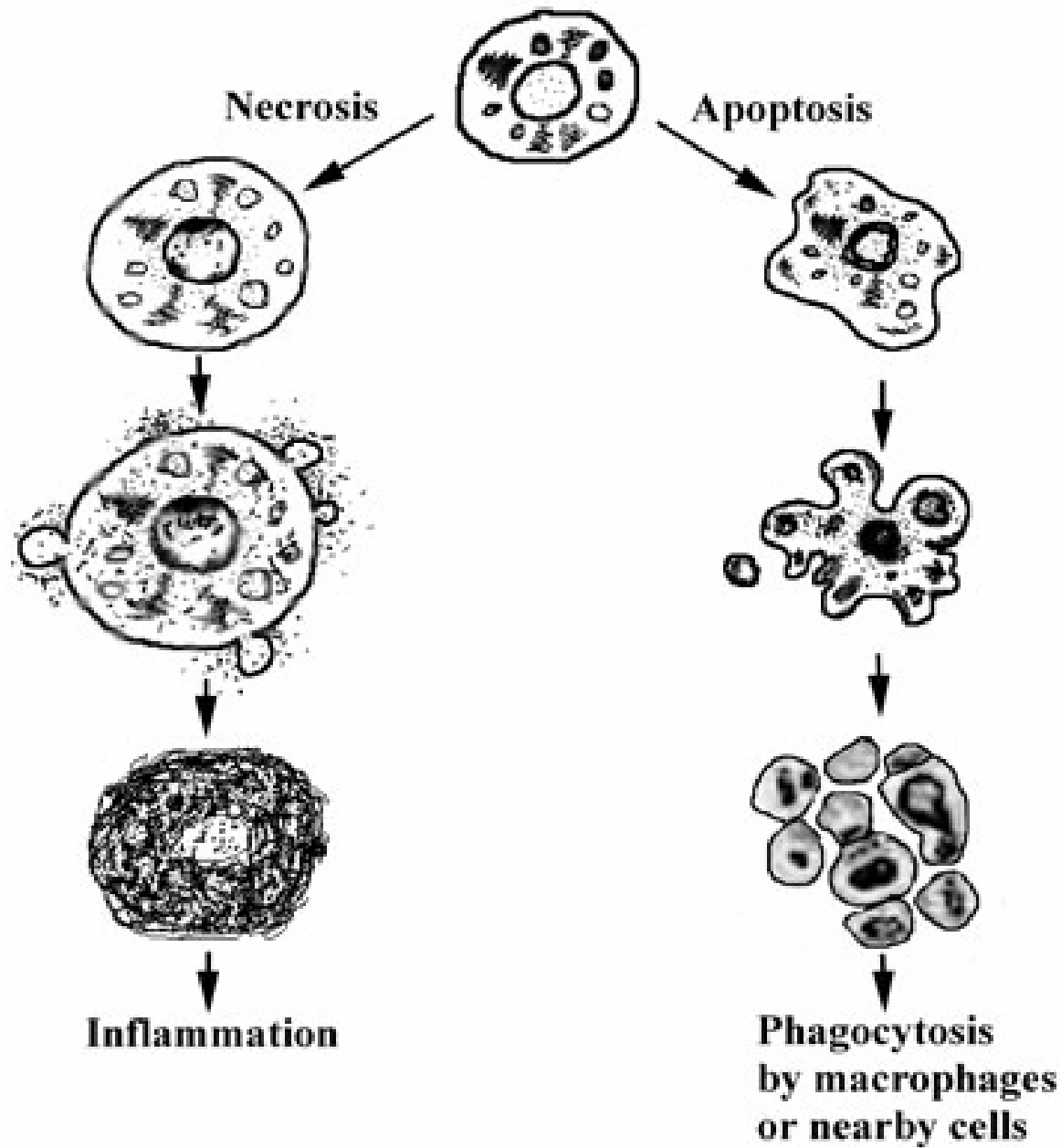


restriction
alimentaire
autres...

découplage
mitochondrial

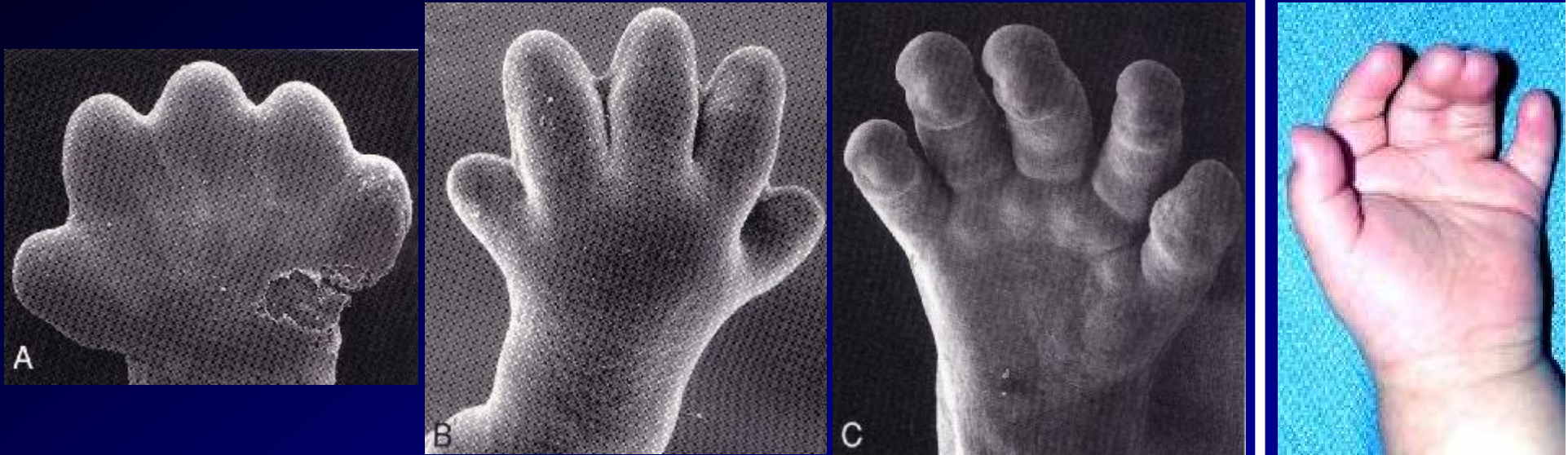
ROS et
dommages
oxydatifs

III - apoptose : rappels



III - apoptose : rappels

ü apoptose physiologique : **développement** à sculpture des formes embryonnaires puis foetales

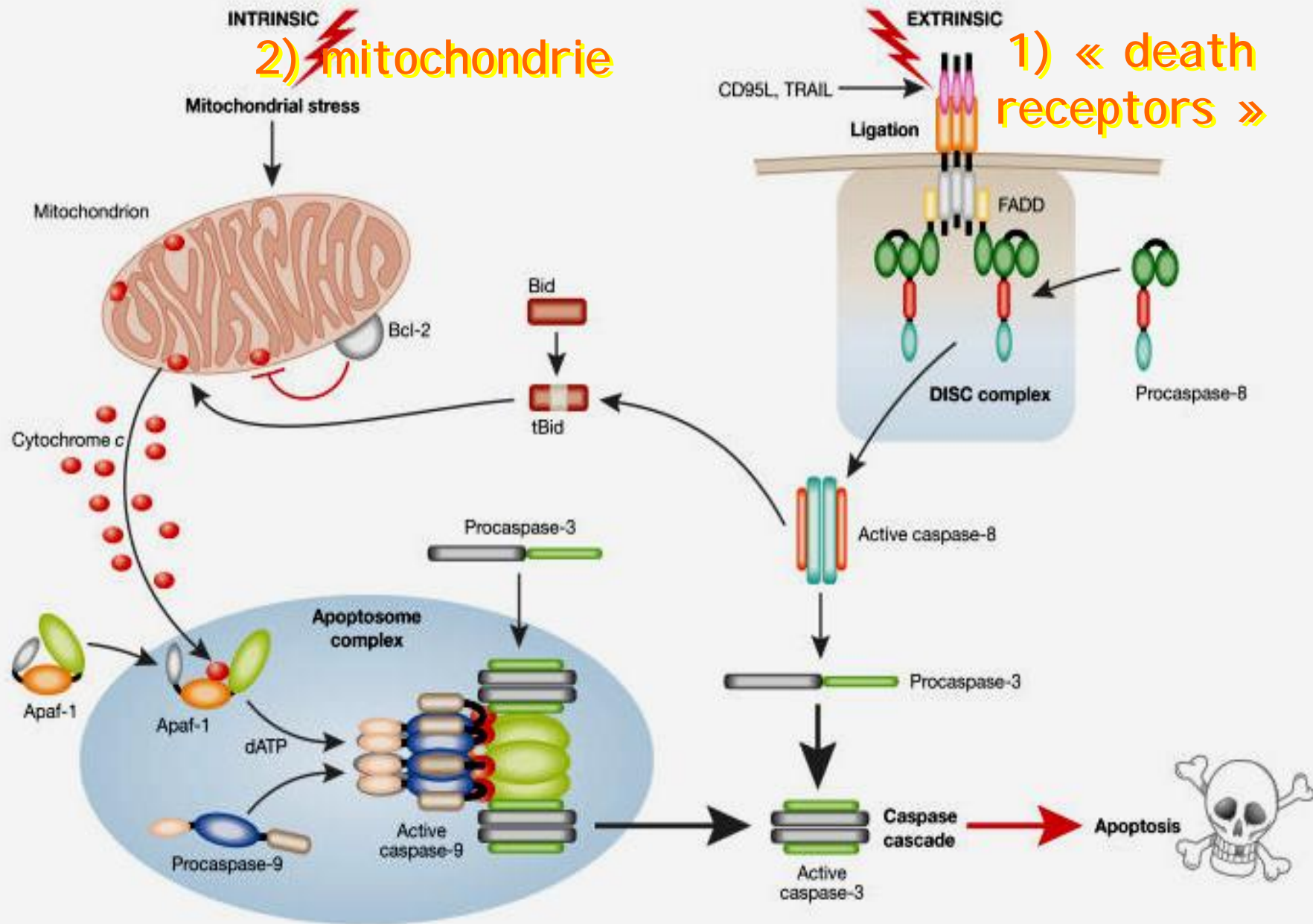


ü dérèglement de l'apoptose : **pathologies**

- **suractivée** : neuro-dégénératives (Alzheimer, Parkinson..), ischémies, désordres immunitaires

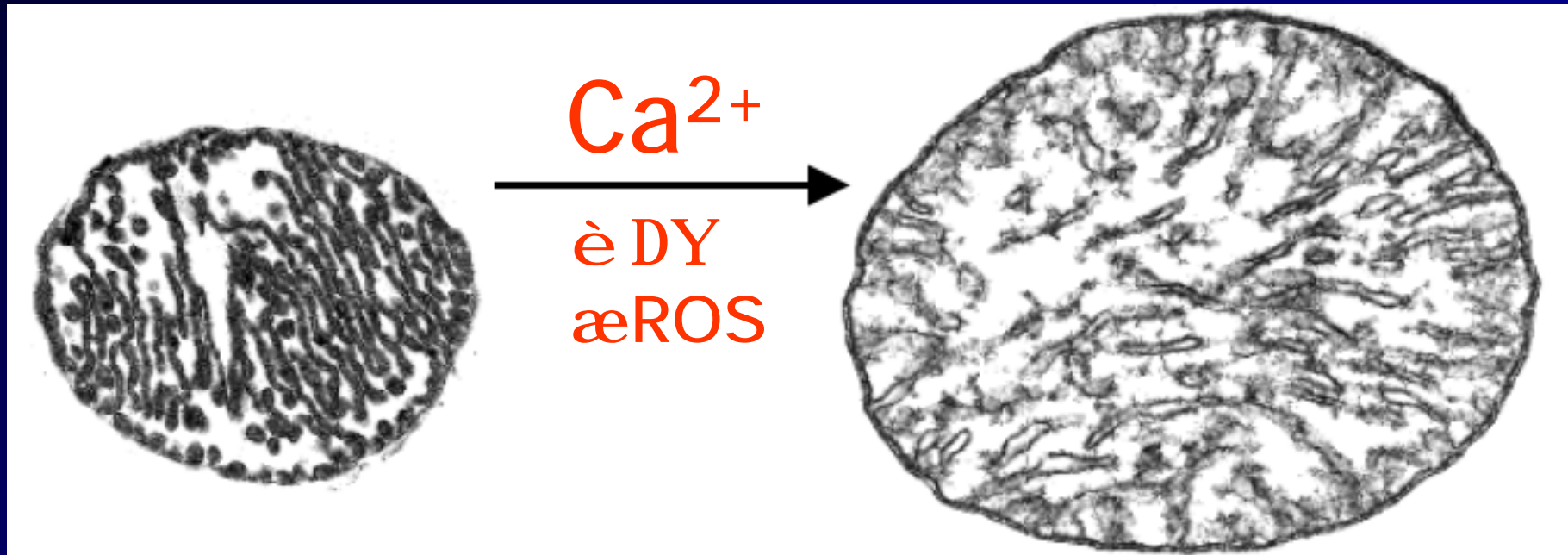
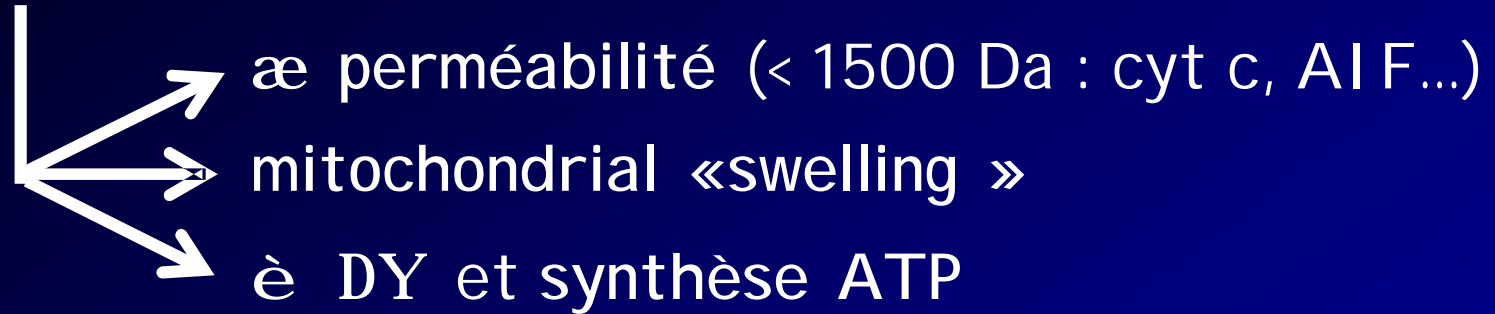
- **inhibée** : cancers

III - apoptose : rappels



III - mitochondrie et apoptose

ü transition de perméabilité :

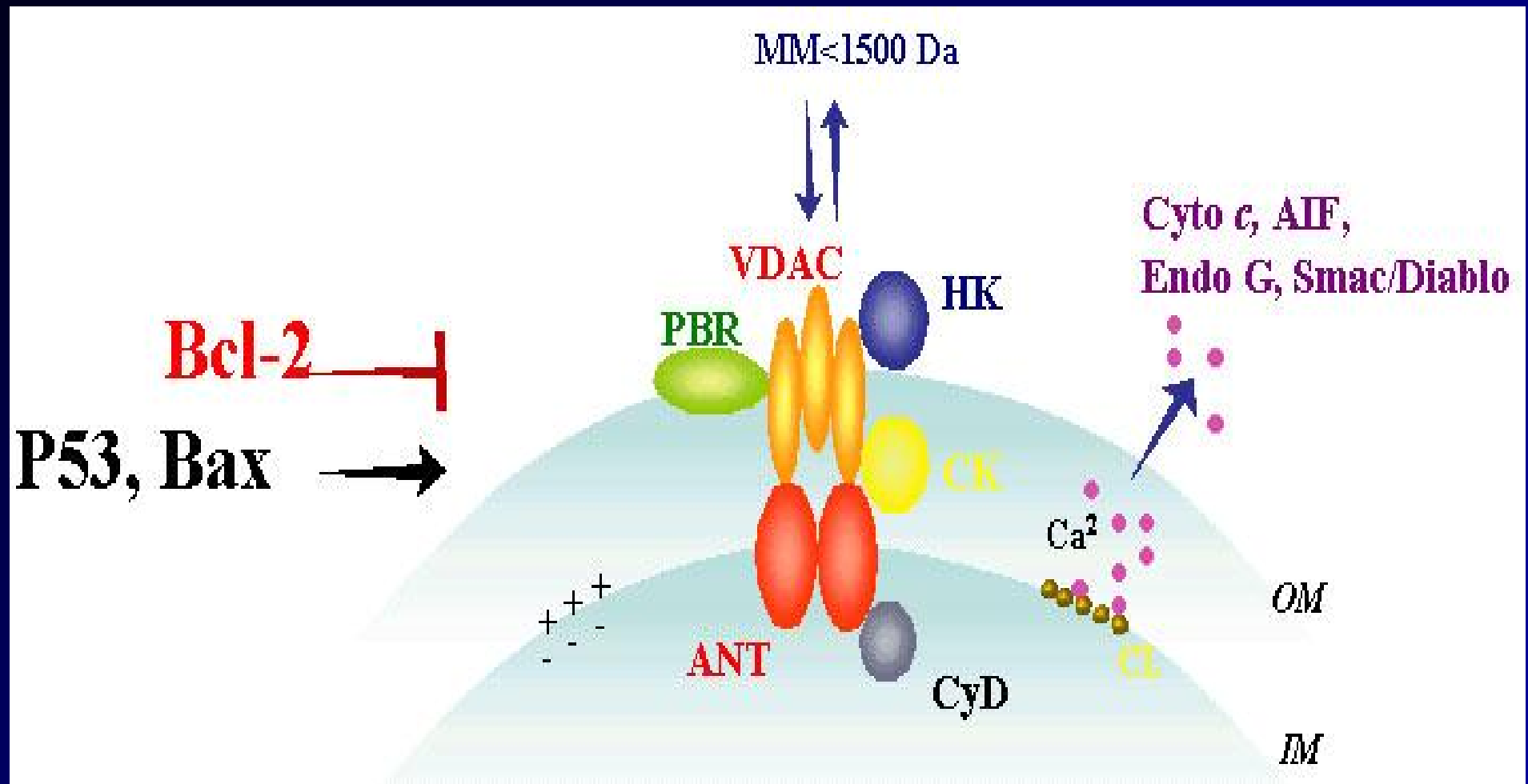


ü Cause : **ouverture du PTP** : pore de transition de perméabilité (membrane interne)

ü conséquence : **initiation de l'apoptose**

III - mitochondrie et apoptose

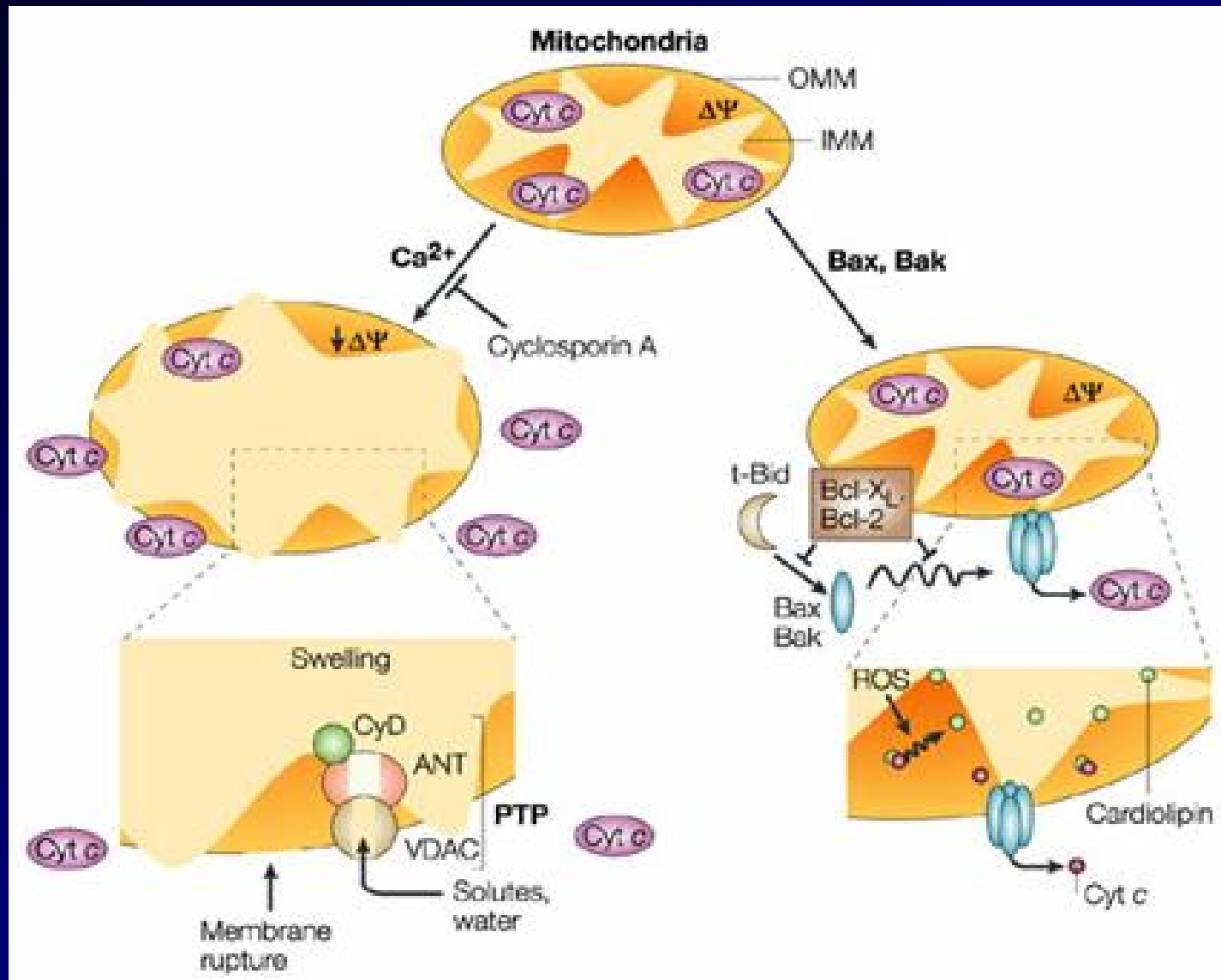
ü pore de transition de perméabilité :



ü composition/structure du pore encore débattue !!

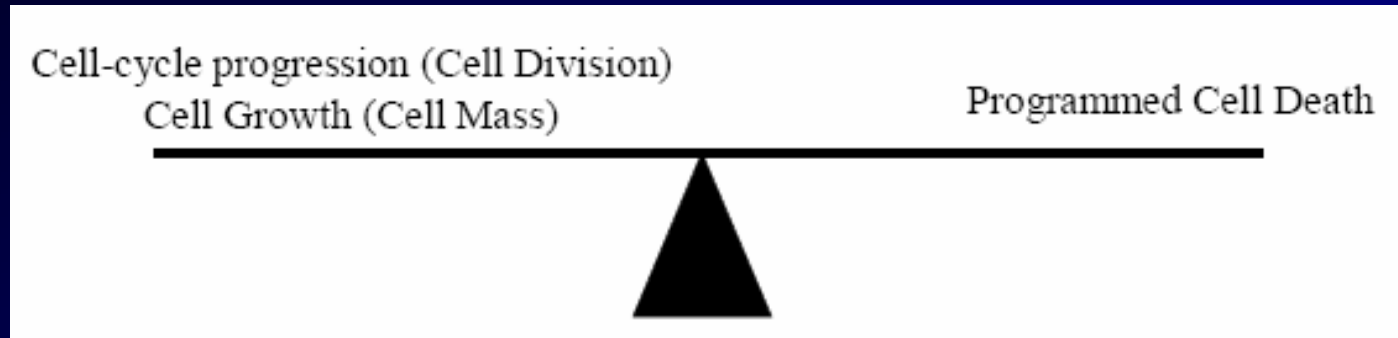
III - mitochondrie et apoptose

ü MOMP (mito outer membrane permeabilization) :



III - mitochondrie, apoptose et cancer

ü cancer :



ü cause : défaut d'apoptose

- mutation p53
 - mutation de Bax
 - sur-expression de Bcl-2
 - altérations métaboliques (effet Warburg) ?
 - ...
- } è facteurs pro-apoptotiques
- } æ fact. anti-apoptotiq.

III - mitochondrie, apoptose et cancer

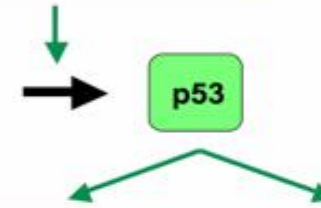
ü mutation de p53 et cancer
(environ 50% des cancers)

- p53 : protéine (facteur de transcription) suppresseur de tumeur

- 1) arrêt de la division
- 2) apoptose (æ Bax)

Lésions de l'ADN,
Anomalie du cycle cellulaire,
Perturbation du métabolisme cellulaire

mdm2 p53



Arrêt de la division cellulaire

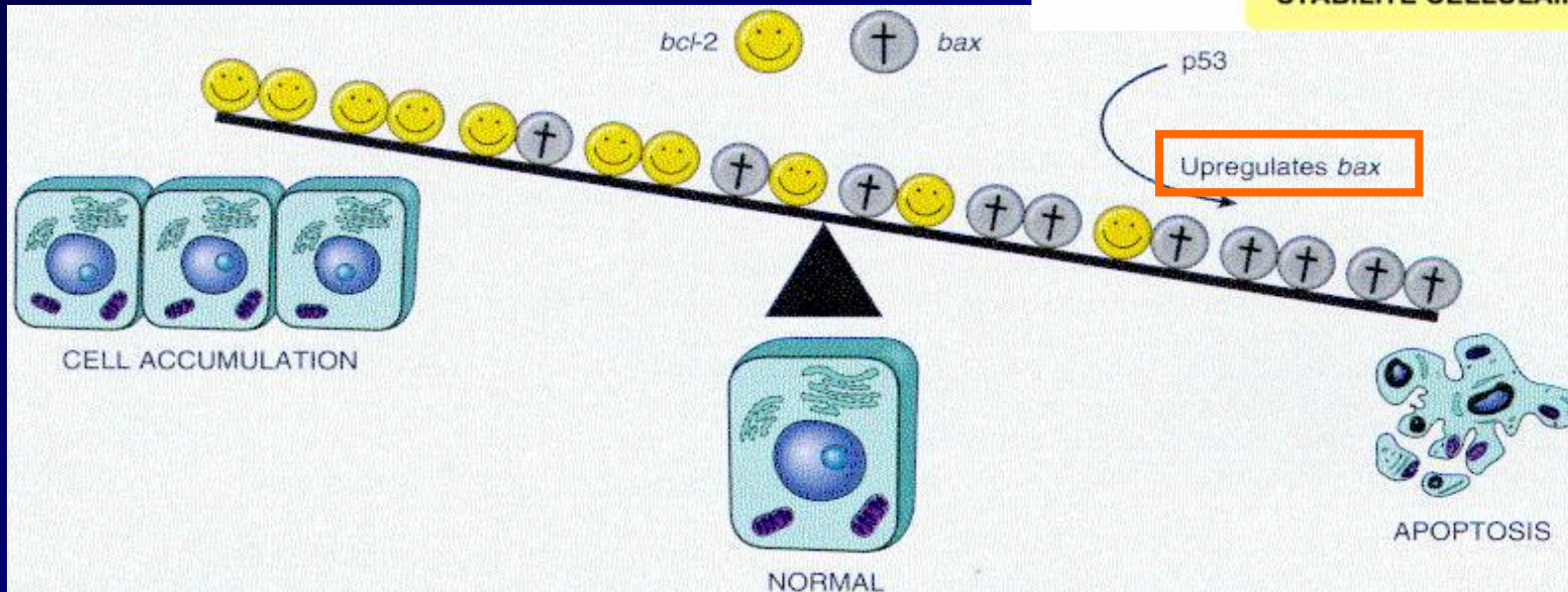
Réparation de l'ADN
Résolution des anomalies

Reprise de la division

Apoptose

Élimination de la cellule
endommagée

STABILITÉ CELLULAIRE ET GÉNÉTIQUE



III - mitochondrie, apoptose et cancer

ü mitochondrie: cible thérapeutique : mitocans

1) chimiothérapies qui induisent l'ouverture du PTP :

- 2-chloro-2'-deoxyadenosine
- etoposide (VP16)
- Paclitaxel (Taxol)

2) **découplage mitochondrial** : peptide (F16 ou FTY720) qui se fixe à des récepteurs exprimés à la surface de certaines tumeurs, puis est dirigé dans la mito

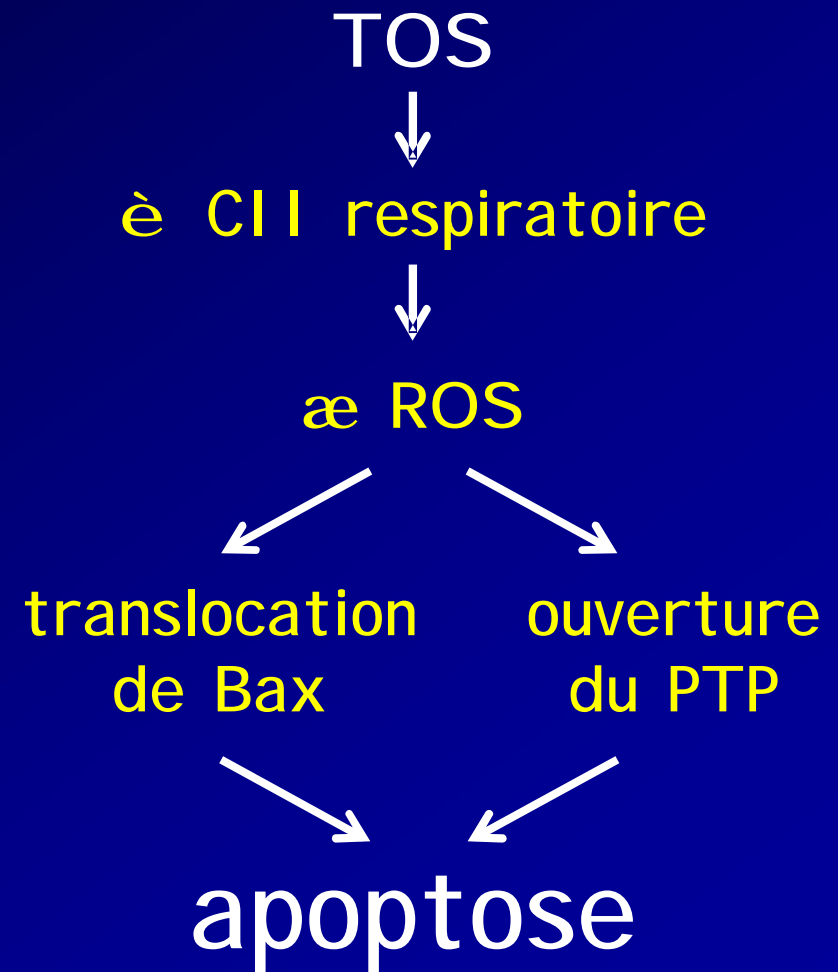
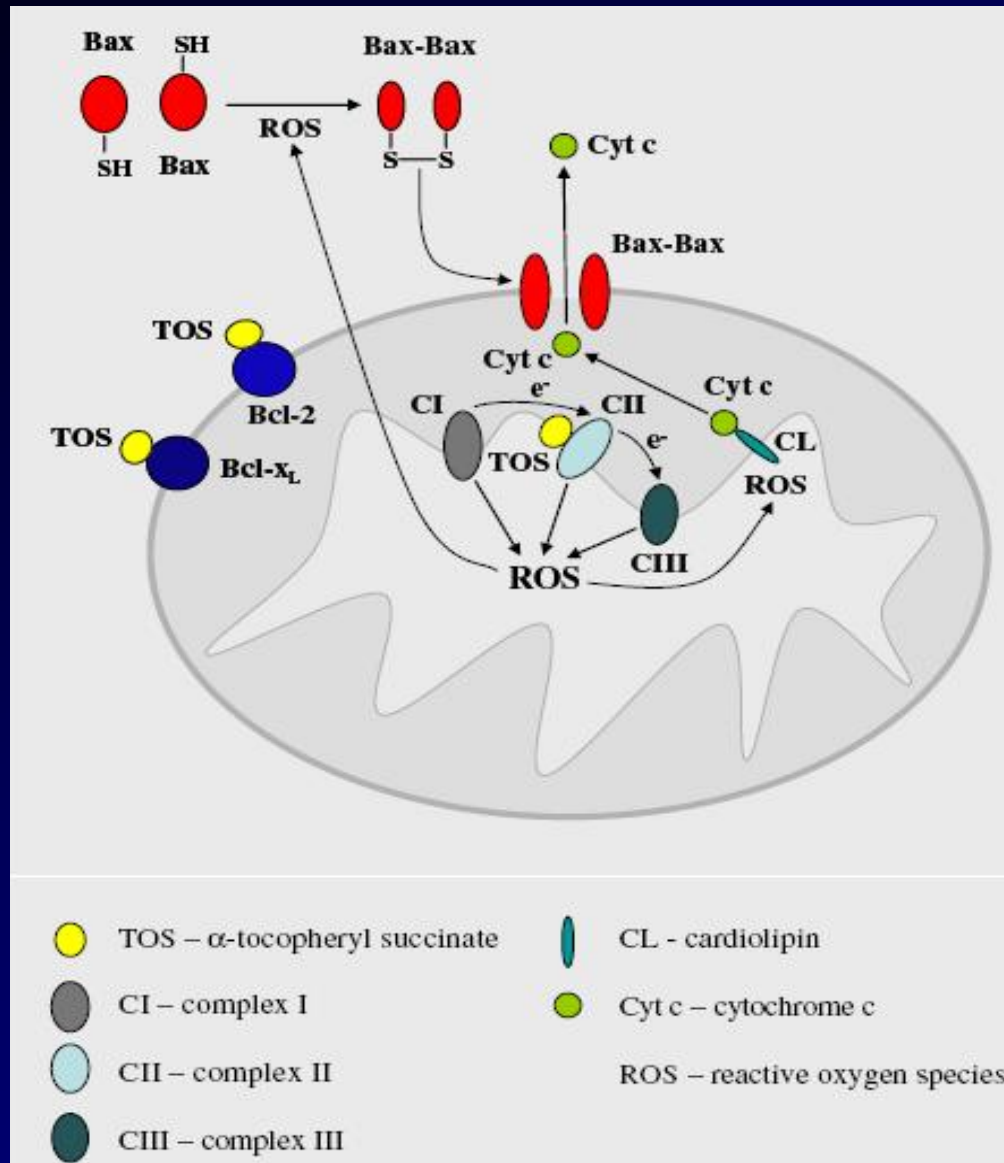
3) **Cibler Bcl2** : essai phase I/II d'un oligo antisens pour diminuer l'expression de Bcl2 (non toxique pour cellules saines)

4) **Production de Ros** : Cellules cancéreuses déficientes en MnSOD

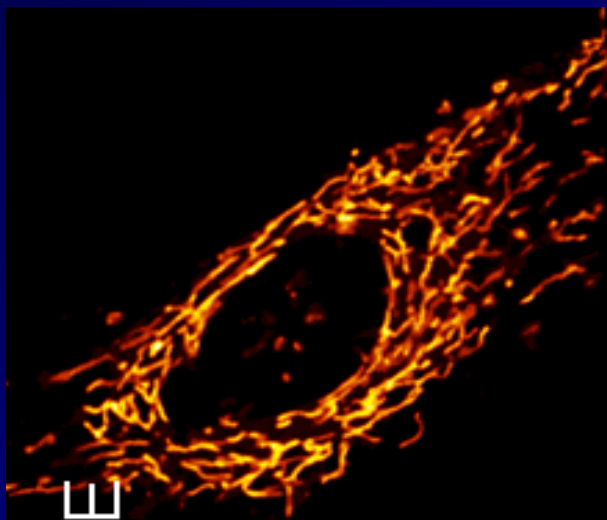
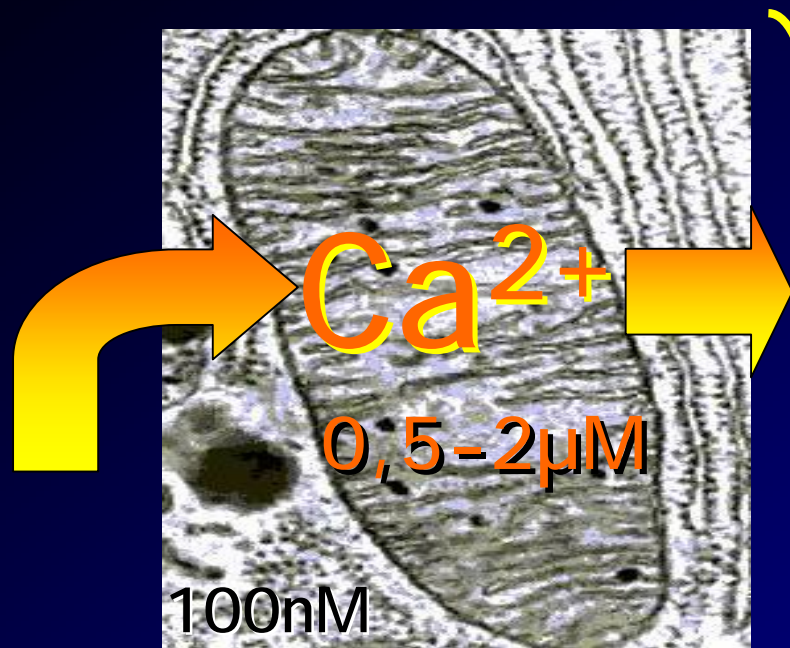
- agents photosensibilisants
- α -tocopheryl succinate (α -TOS)

III - mitochondrie, apoptose et cancer

ü mitochondrie: cible thérapeutique : mitocans



IV- mitochondrie et homéostasie calcique



Régulation de nombreuses fonctions cellulaires vitales

ü D activité mitochondriale

- (+) déshydrogénases du cycle de Krebs à respiration
- (+) PTP à apoptose

ü [Ca²⁺]cytosolique

- D signalisation calcique

ü communication avec d'autres organelles

- réticulum endoplasmique

IV- mitochondrie et homéostasie calcique

ü transporteurs calciques

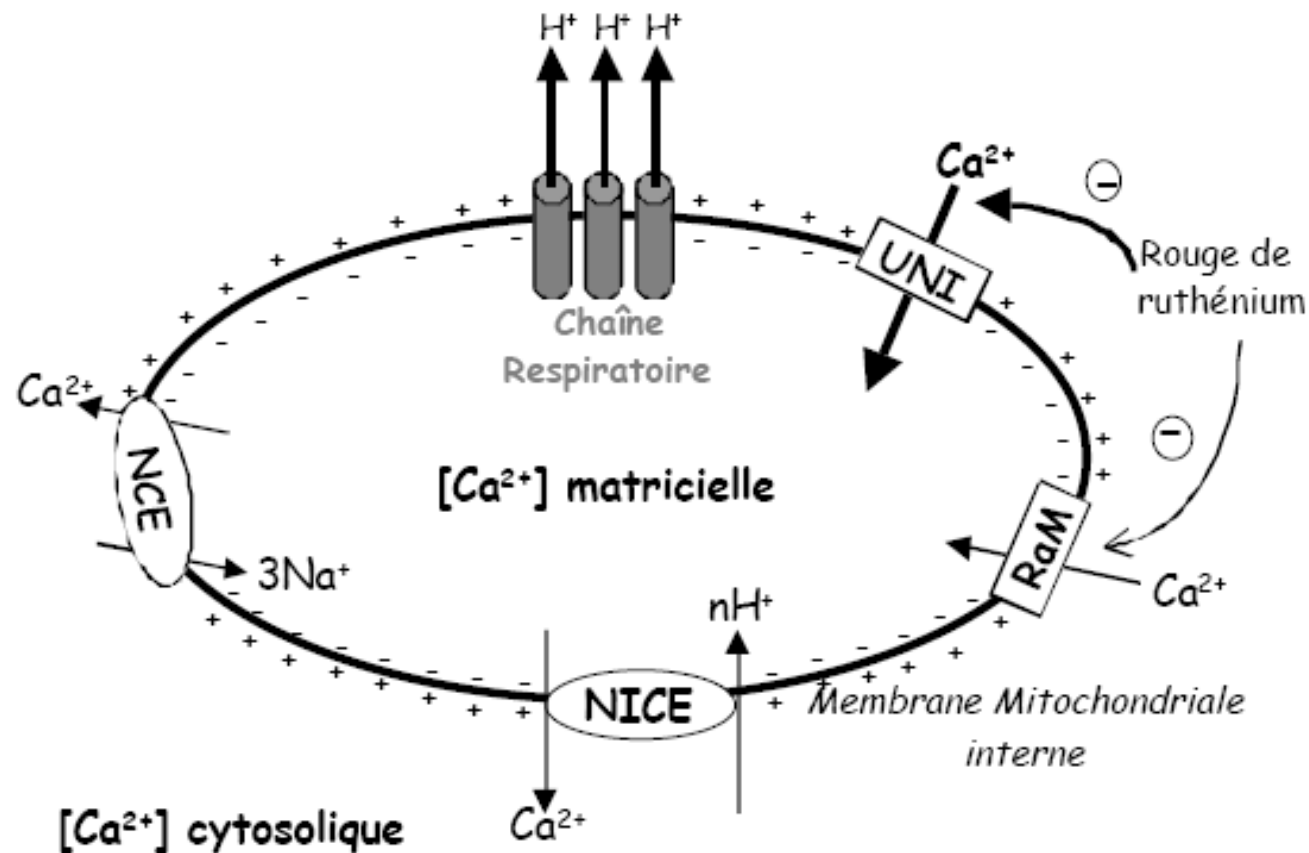
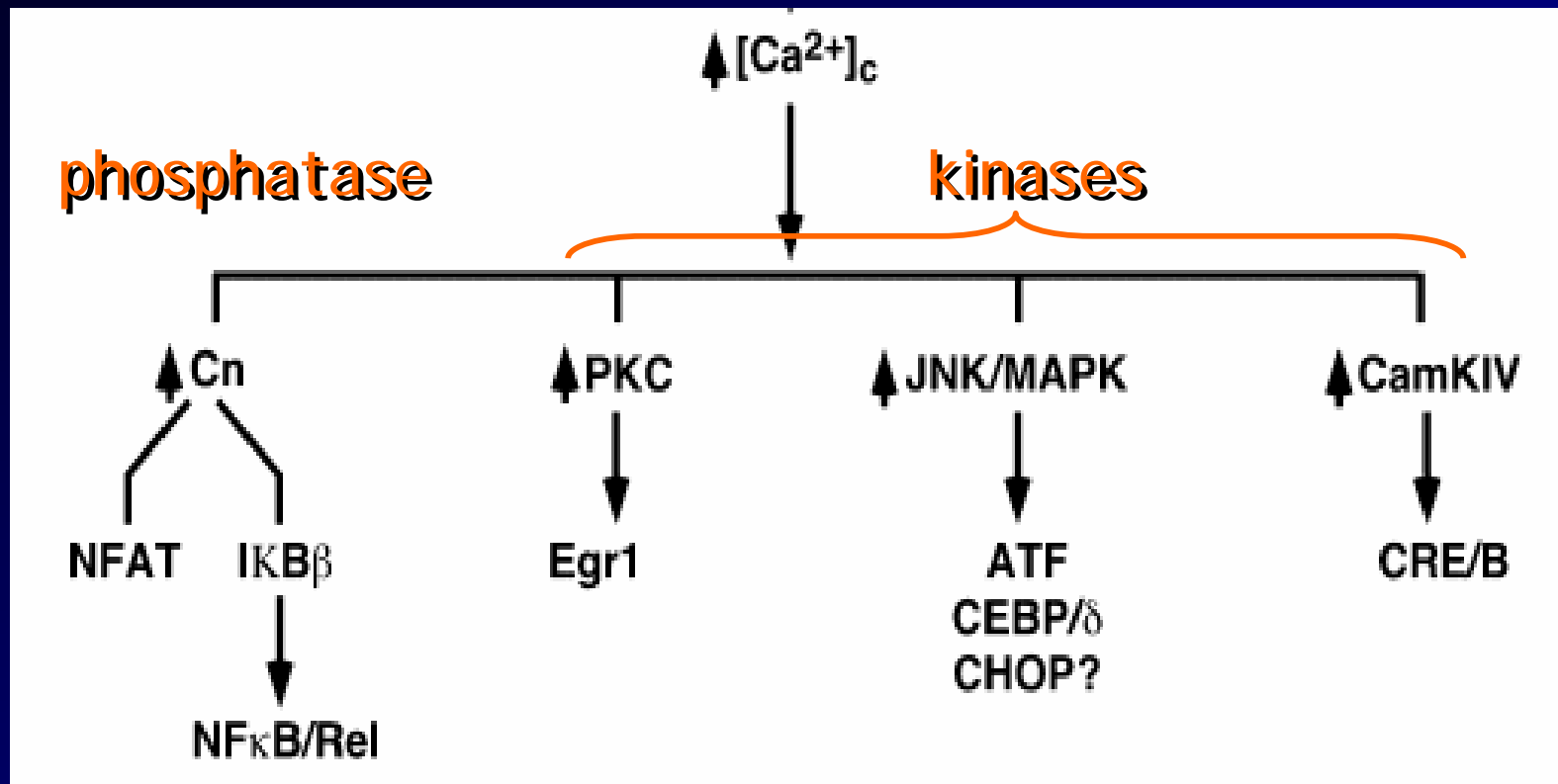


Figure 4 : Les systèmes de transport mitochondriaux pour le calcium

Les voies d'entrées du calcium sont représentées par des rectangles. UNI : uniport à calcium, Ram : transport rapide (rapid uptake mode). Ces voies sont inhibées par le rouge de ruthénium. Les voies de sorties du calcium sont représentées par des ellipses. NICE : Na⁺ Indépendant Calcium Efflux, NCE : Na⁺ dépendant Calcium Efflux.

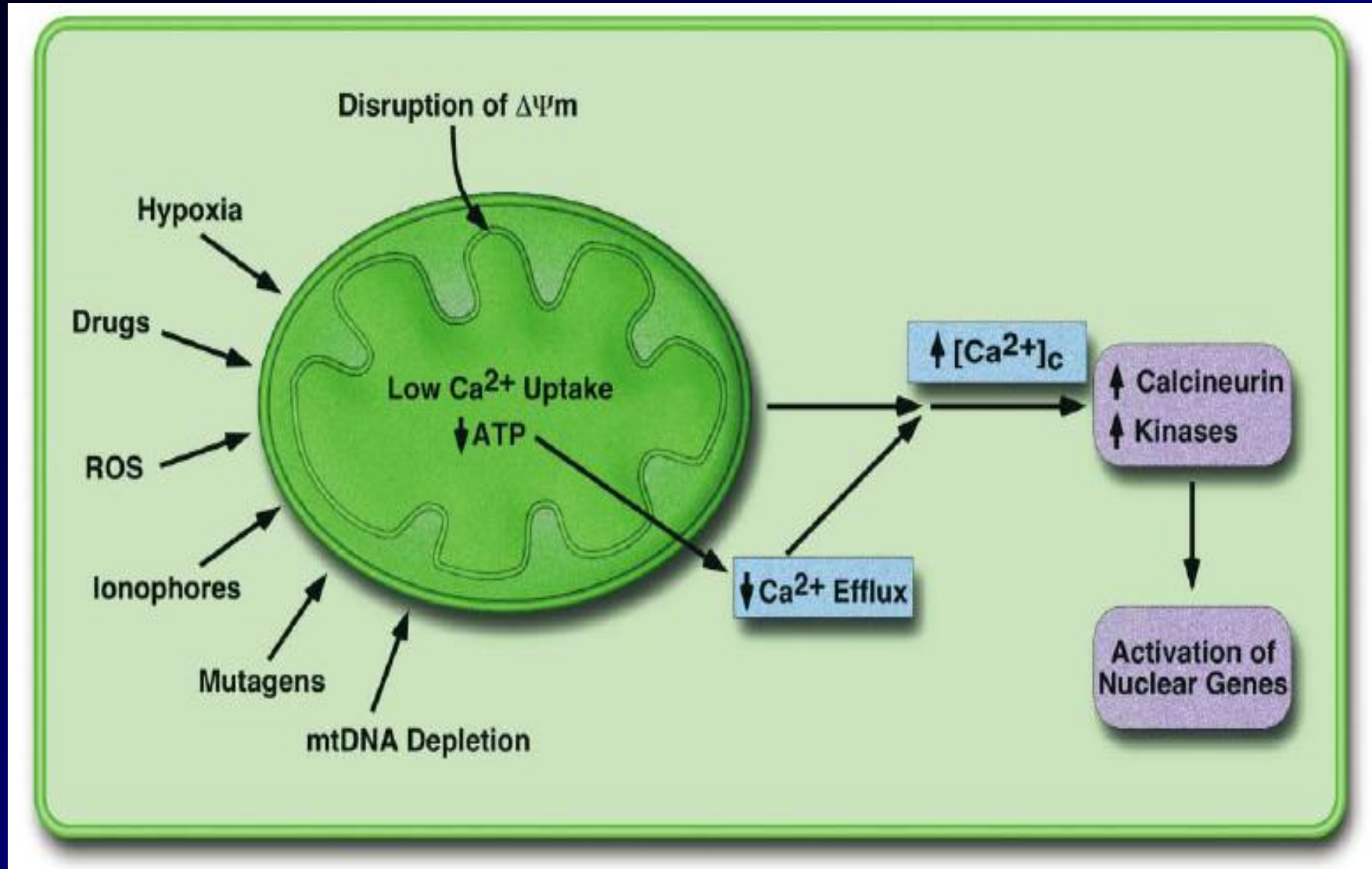
IV- mitochondrie et homéostasie calcique

ü signalisation cellulaire



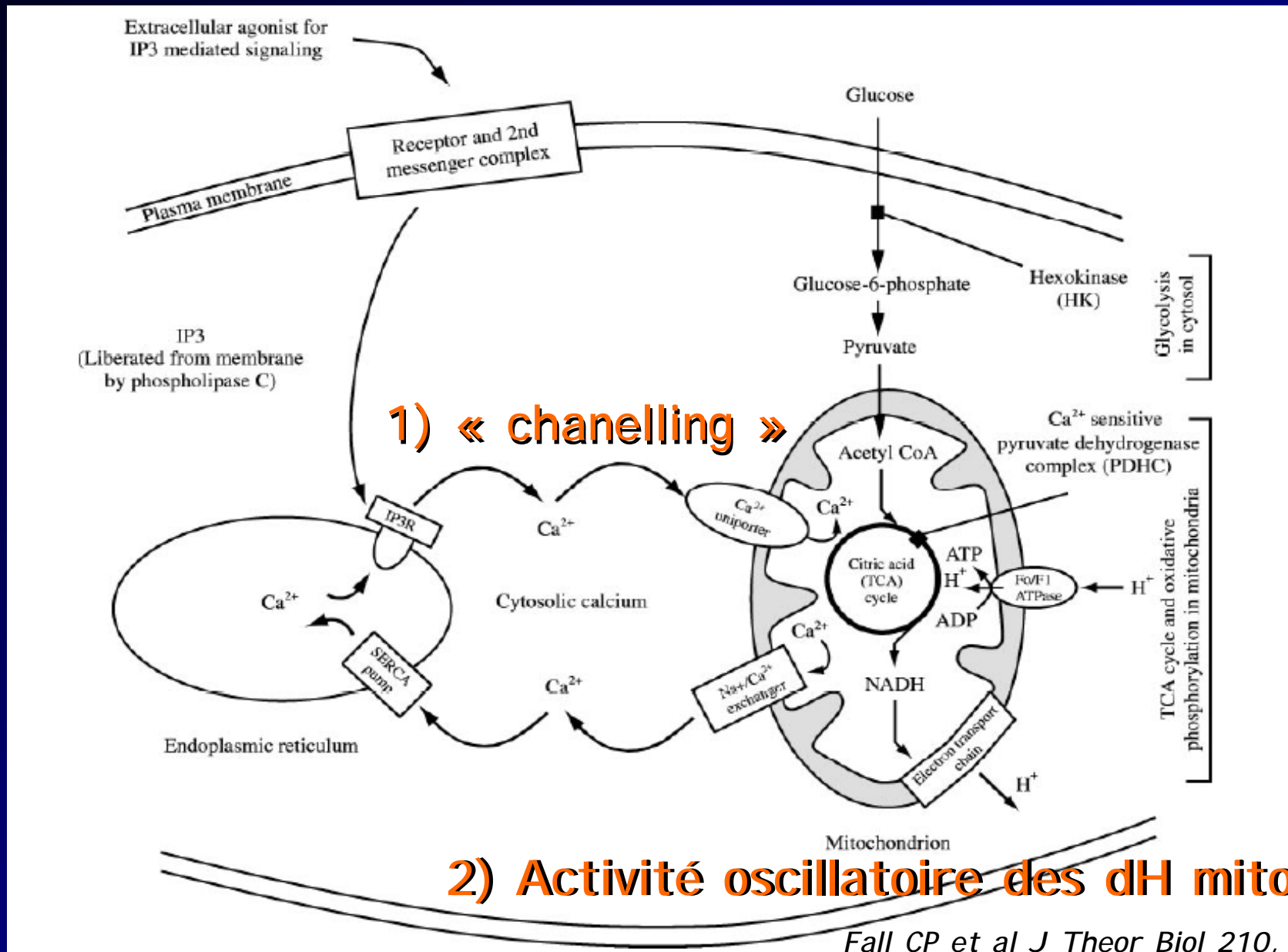
IV- mitochondrie et homéostasie calcique

ü signalisation cellulaire : exemple de la calcineurine



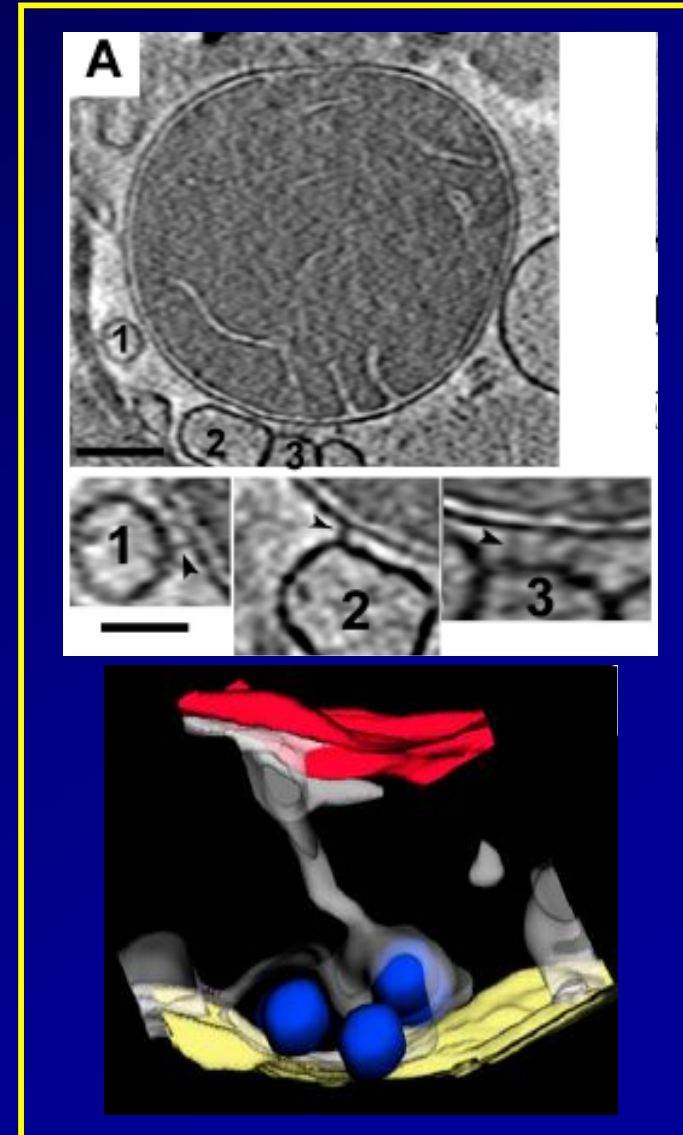
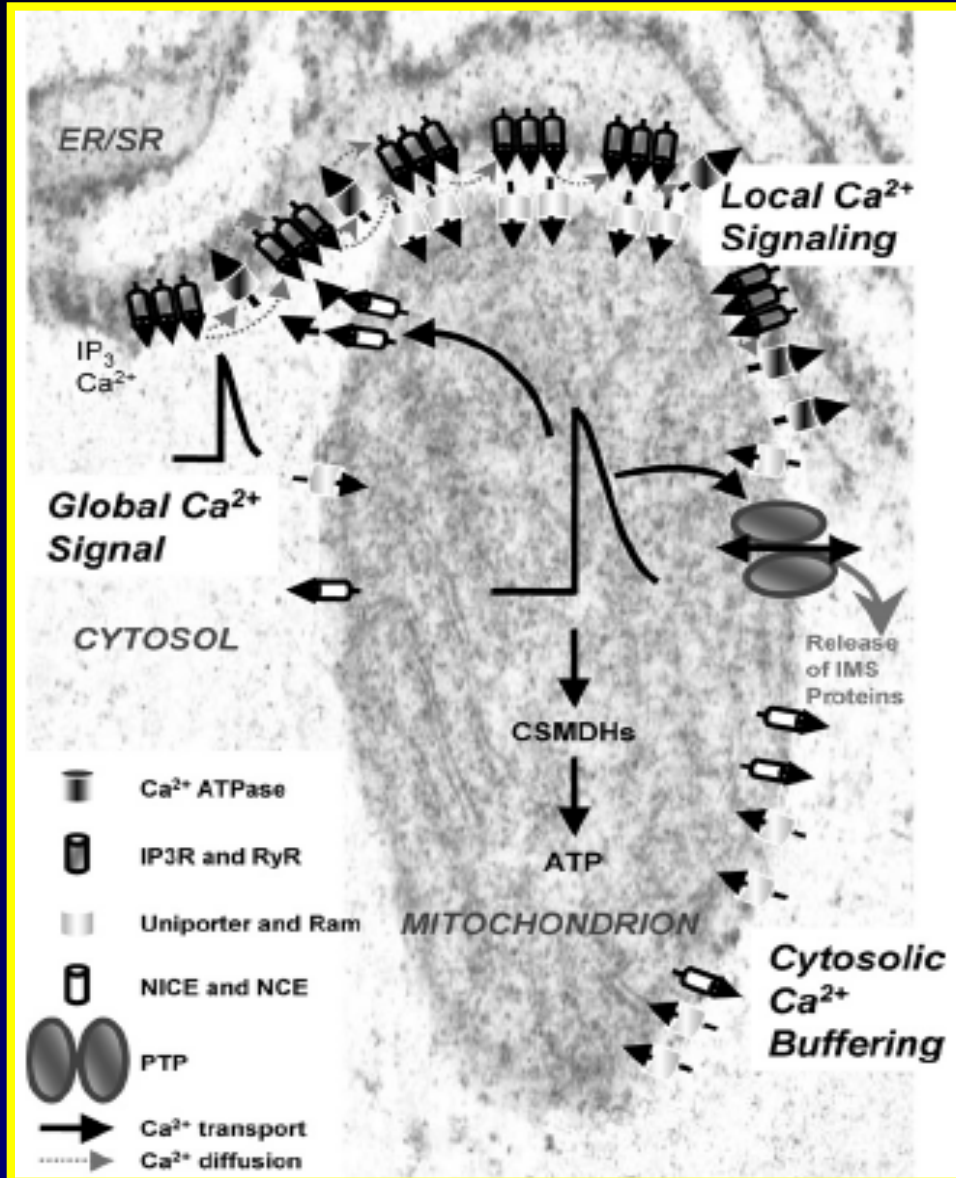
IV- mitochondrie et homéostasie calcique

ü collaboration avec le réticulum endoplasmique



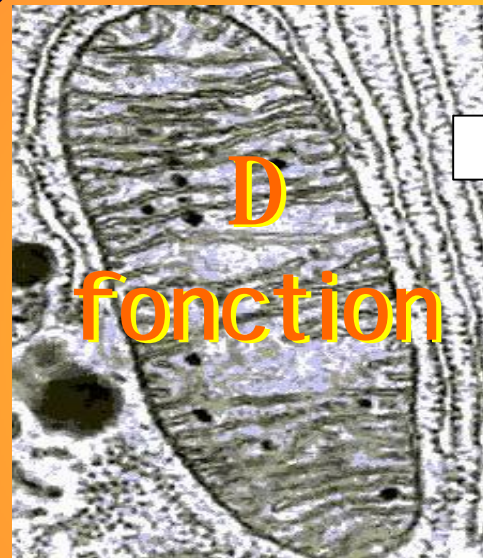
IV- mitochondrie et homéostasie calcique

ü interaction physique entre mito et RE



IV- mitochondrie et signalisation rétrograde

ü signalisation mitochondriale de stress



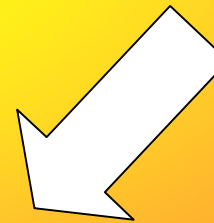
AMP/ATP
[Ca²⁺] cyto

Signalisation
intracellulaire

DY
ROS

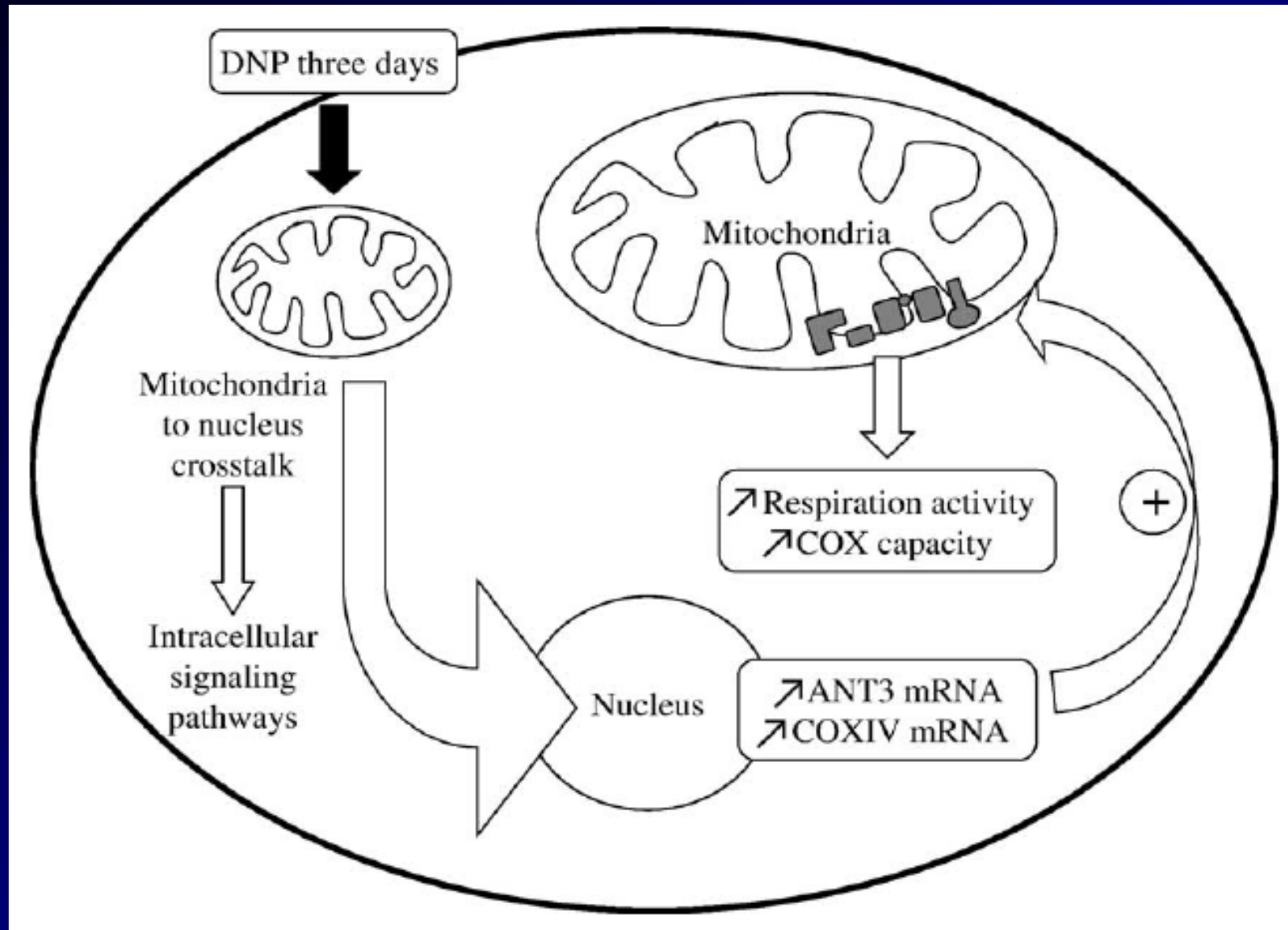
Facteurs
transcriptions

Adaptations
métaboliques



IV- mitochondrie et signalisation rétrograde

ü signalisation mitochondriale de stress



« la mitochondrie : vie et mort de la cellule »



The end