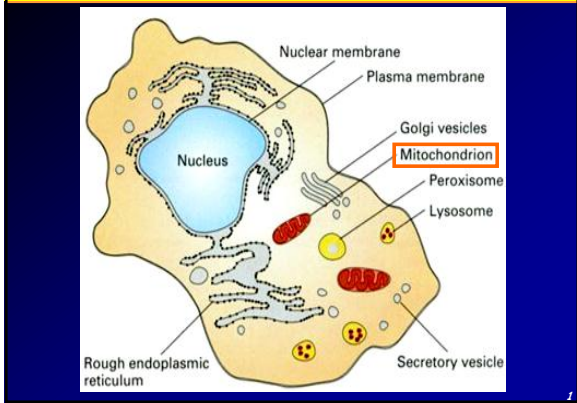
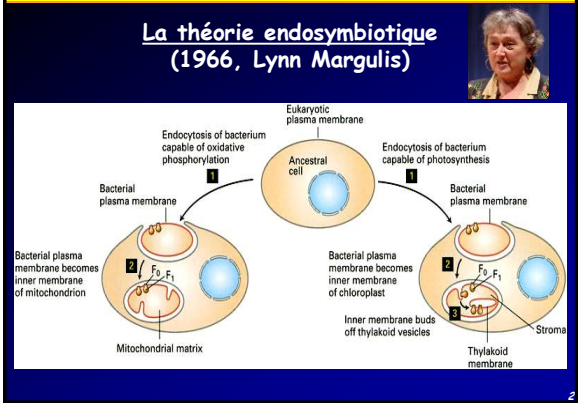


- I- Mitochondrie : généralités/rappel
- II- Mitochondrie et AMPK : signalisation rétrograde ATP
- III- Mitochondrie et ROS
 - 1- production mitochondriale
 - 2- régulation de la production
 - 3- ROS et signalisation cellulaire
 - 4- ROS et « aging »
 - 5- découplage mitochondrial et longévité
- IV- Mitochondrie et apoptose
 - 1- rappel des mécanismes
 - 2- l'apoptose mitochondriale
 - 3- apoptose et cancer
 - 4- mitochondrie cible thérapeutique : mitocans
- V- Mitochondrie et homéostasie calcique
 - 1- transport mitochondrial de calcium
 - 2- calcium et signalisation
 - 3- calcium : communication avec le RE
- VI- CCI : Mitochondrie et signalisation rétrograde

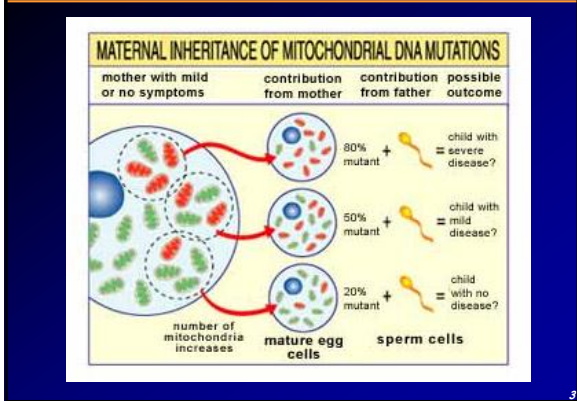
I- généralités : Organisation d'une cellule eucaryote



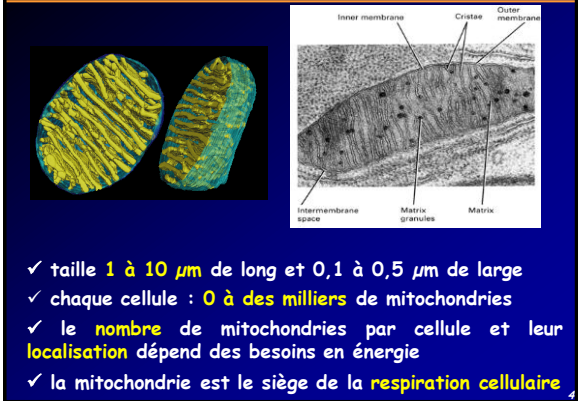
I- généralités : Origine des mitochondries



I- généralités : Transmission maternelle



I- généralités : Organisation des mitochondries



I- généralités : Organites malléables

✓ Réorganisation permanente :

- structurale et fonctionnelle
- fission/fusion ; mitogénèse...

Chen DC. N Engl J Med 2007;356(17):1707-9
Copyright 2007 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Molecular Biology of the Cell, 3rd edn

I- généralités : Organisation des mitochondries

- ADN mitochondrial humain (16569 pb)
- circulaire, double brin
- 2 à 10 copies par mitochondries
- ARNr
- ARNt
- Protéines de la chaîne respiratoire

I- généralités : Organisation des mitochondries

	Complex I	Complex III	Complex II	Complex IV	Complex V
mtDNA	7	1	0	3	2
nDNA	39	10	4	10	14

I- généralités : Organisation des mitochondries

✓ Biogénèse mitochondriale : coopération/synchronisation entre les génomes mitochondrial et nucléaire

Ventura-Clapier R et al. Cardiovasc Res 2008;79:208-217

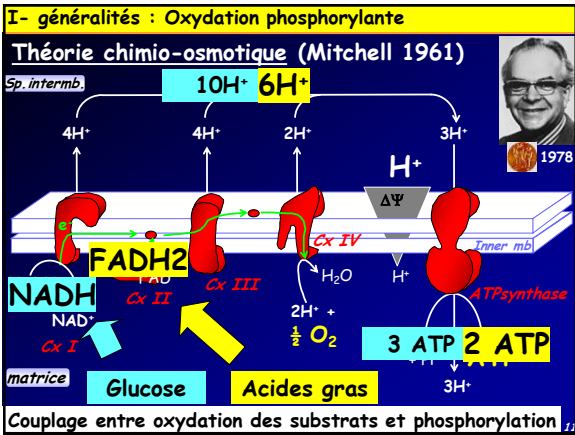
I- généralités : Organisation des mitochondries

✓ Import des protéines nucléaires: TOM et TIM

I- généralités : Oxydation phosphorylante

✓ mouvement des électrons le long de la CR

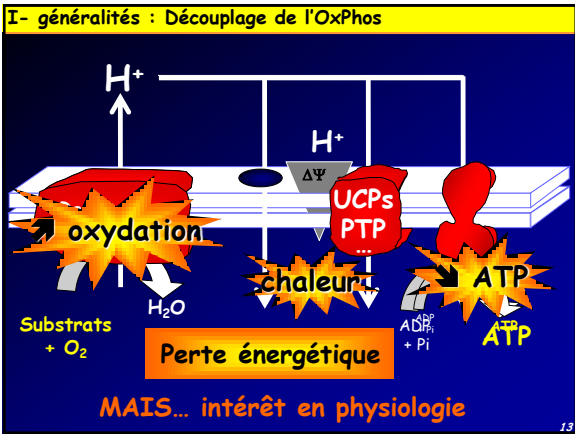
transport d'e- le long de la chaîne respiratoire



I- généralités : Contrôle de l'OxPhos

force «qui pousse»	complexe enzymatique	force «qui freine»
potentiel rédox $\frac{NADH}{NAD}$	chaîne respiratoire NADH + H ⁺ + 1/2O ₂ NAD ⁺ + H ₂ O	force protonmotrice $\Delta\psi$
force protonmotrice $\Delta\psi$	ATP synthase H ⁺ \rightarrow ADP + Pi ATP	potentiel phosphate $\frac{ATP}{ADP \cdot Pi}$

12



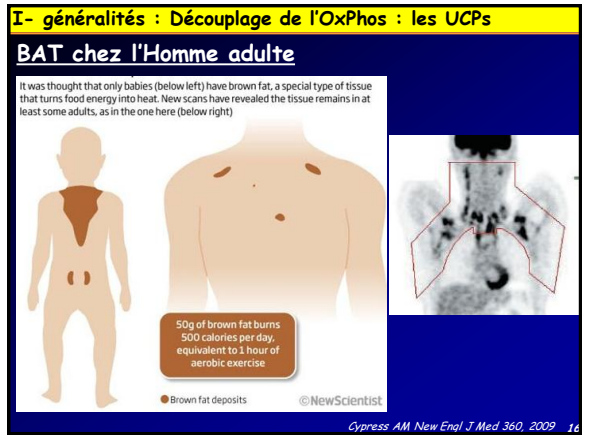
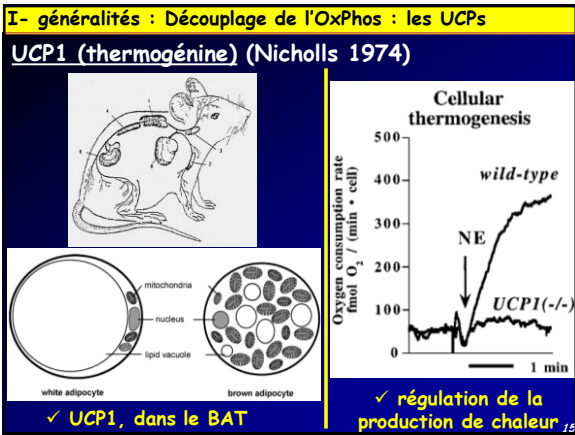
I- généralités : Découplage de l'OxPhos : les UCPs

✓ **UCPs: UnCoupling Proteins** (protéines découplantes)

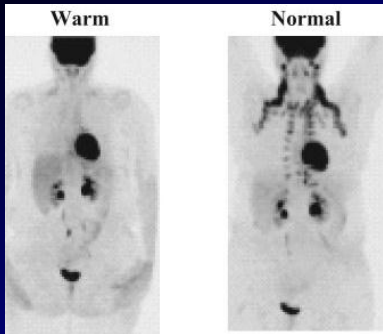
Name	Distribution
UCP1	BAT
UCP2	Ubiquitous
UCP3	Skeletal muscle, BAT
UCP4	Neural tissues
BMCP-1/UCP5	Neural tissues

Arailles JM. BRRG: 293 2002

14



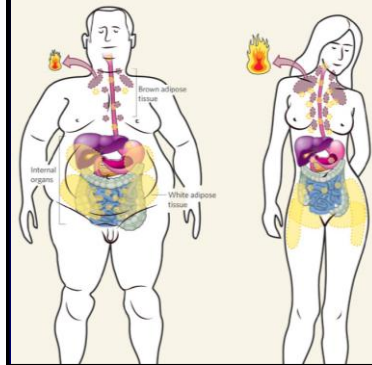
I- généralités : Découplage de l'OxPhos : les UCPs
BAT chez l'Homme adulte



Régulation par la température

Nedergaard J, *AJP* 293, 2007 17

I- généralités : Découplage de l'OxPhos : les UCPs
BAT chez l'Homme adulte



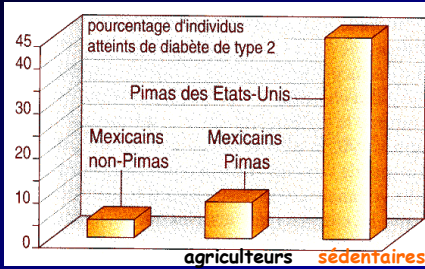
Régulation de la masse corporelle

- Nouvelle voie de recherche dans le traitement de l'obésité et du T2D

Farmer SR, *Nature* 458, 2009 16

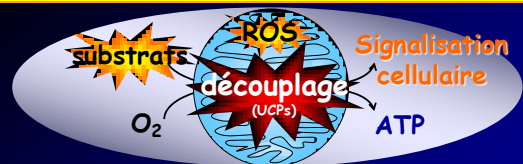
I- généralités : Découplage de l'OxPhos : les UCPs

Indiens Pima d'Arizona (50 % des adultes sont obèses et diabétiques), polymorphisme sur les gènes UCP2 et UCP3



16

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

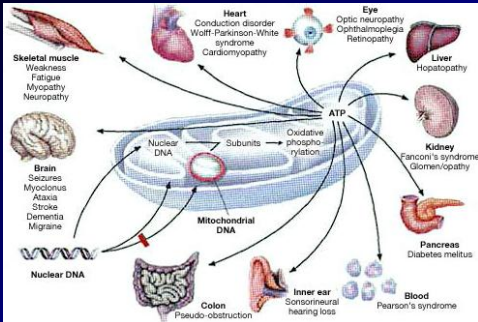


<p>Production de chaleur</p> <p>↑</p> <p>Thermorégulation Adaptation au froid</p>	<p>Oxydation des nutriments</p> <p>↑</p> <p>Prévention de l'obésité, insulino-R, diabète type 2</p>	<p>Production de ROS</p> <p>↓</p> <p>Prévention du stress oxydant, insulino-R,</p>	<p>Transition de perméabilité</p> <p>↑</p> <p>Apoptose, de α cancéreuses</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

20

I- généralités : Dysfonctions mitochondriales et pathologies

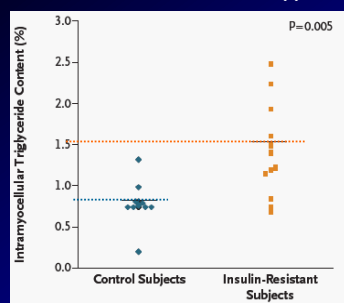
- ✓ mitochondries = - énergie de la cellule, - signalisation et adaptation cell.
- ✓ toute dysfonction → cytopathie mitochondriale



21

I- généralités : Dysfonctions mitochondriales et pathologies

- ✓ mitochondrie et diabète de type II



Relation entre lipides intramyocellulaires et IR

Petersen KF... Shulman GI. *N Engl J Med* 2004;350:664-71

22

I- généralités : Dysfonctions mitochondriales et pathologies

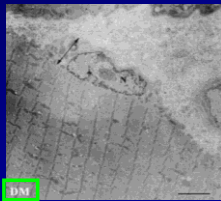
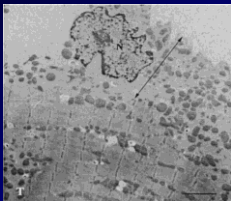
✓ mitochondrie et diabète de type II



Biopsies musculaires de T2D patients

- ↗ activités glycolytiques
- ↘ activités oxydatives

↘ Nombre et/ou volume des mitochondries par fibre



DM

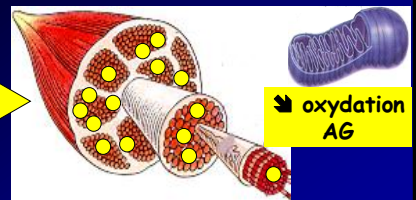
Kelley et al diabetes 2002, Ritov et al diabetes 2005.

23

I- généralités : Dysfonctions mitochondriales et pathologies

✓ mitochondrie et diabète de type II

↗ entrée AG

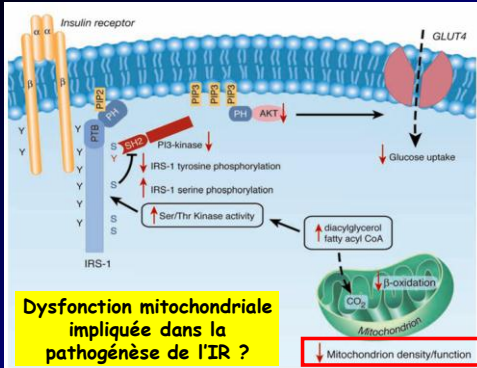


↘ oxydation AG

↗ lipides intramyocellulaires

24

I- généralités : Dysfonctions mitochondriales et pathologies



Dysfonction mitochondriale impliquée dans la pathogénèse de l'IR ?

↓ Mitochondrion density/function

Lowell BB & Shulman GT. Science : 307, 2005

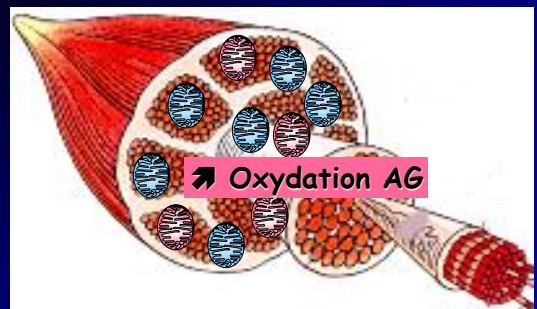
26

I- généralités : Dysfonctions mitochondriales et pathologies

✓ application thérapeutique des agonistes de PPARβ

T2D

PPARβ

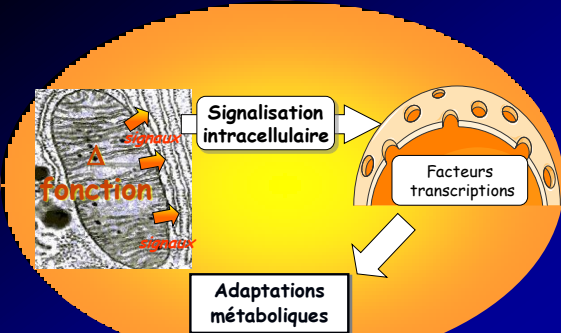


↗ Oxydation AG

24

II- mitochondrie et AMPk : signalisation rétrograde ATP

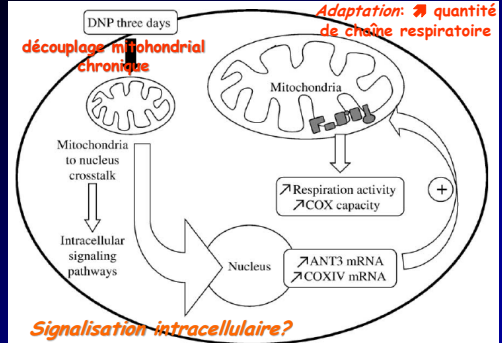
✓ signalisation rétrograde:



27

II- mitochondrie et AMPk : signalisation rétrograde ATP

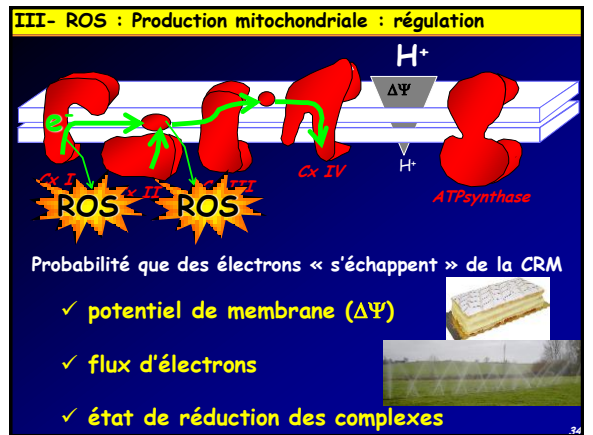
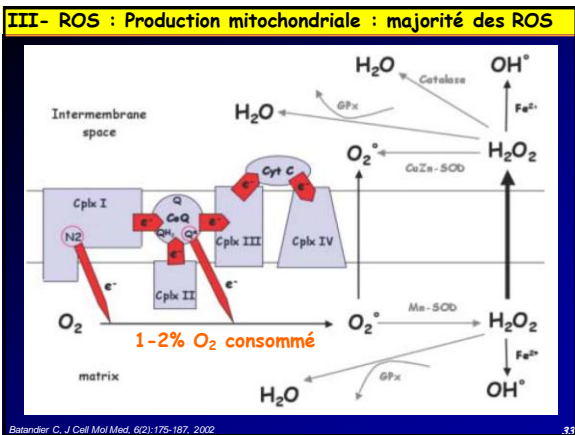
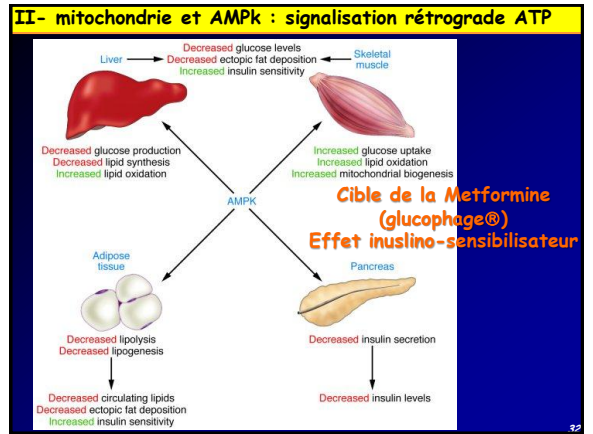
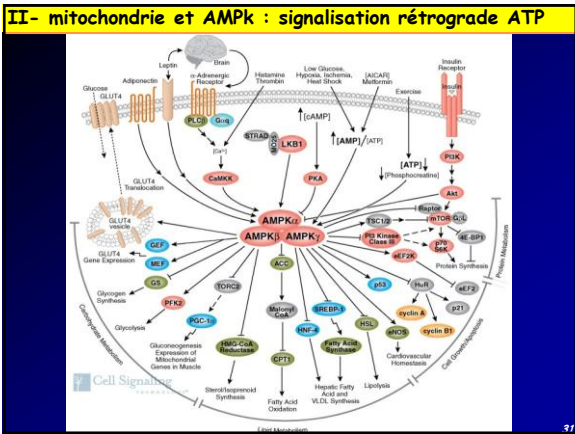
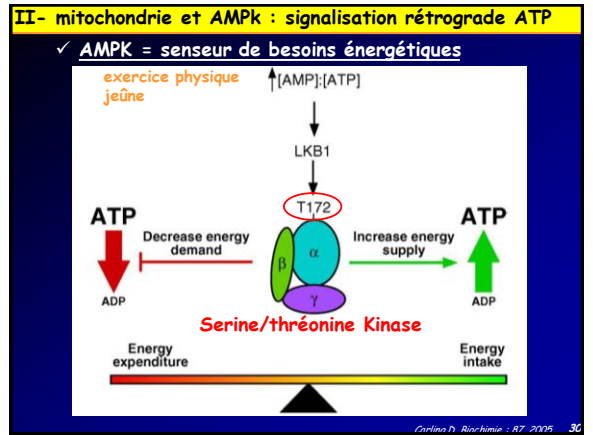
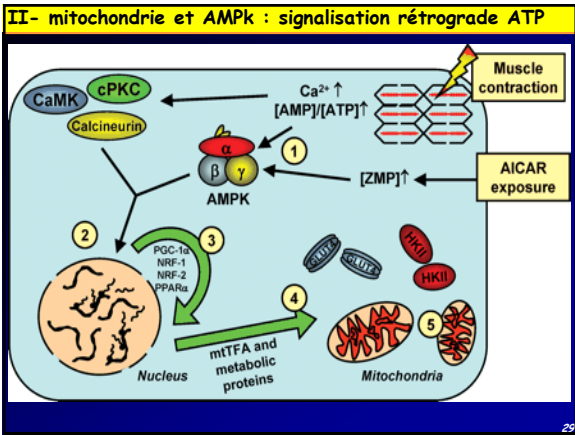
✓ signalisation rétrograde:



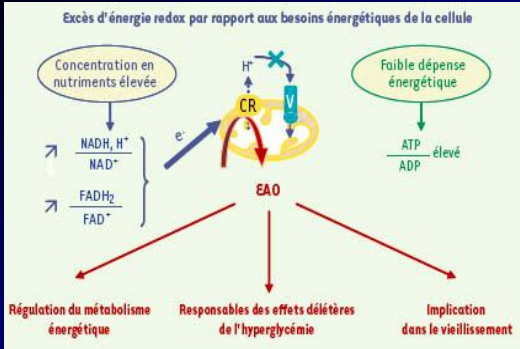
Signalisation intracellulaire?

Desautret et al. BBA-Bioenergetics 2006

26

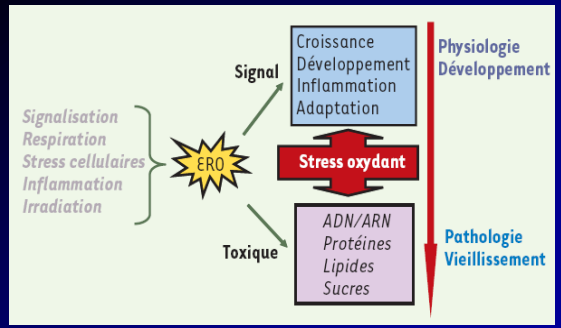


III- ROS : Production mitochondriale : régulation



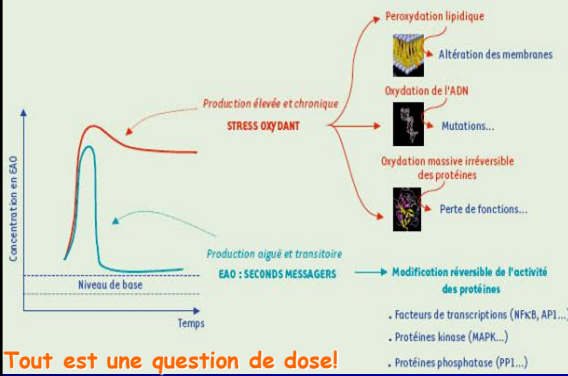
35

III- ROS : Signalisation cellulaire



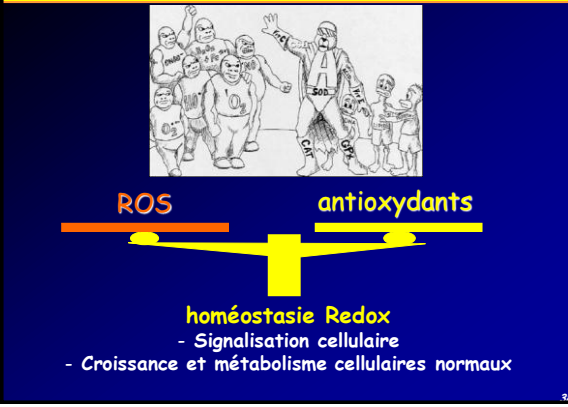
36

III- ROS : Signalisation cellulaire



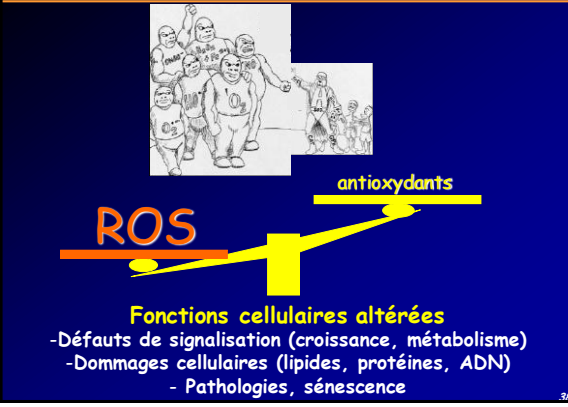
37

III- ROS : Signalisation cellulaire



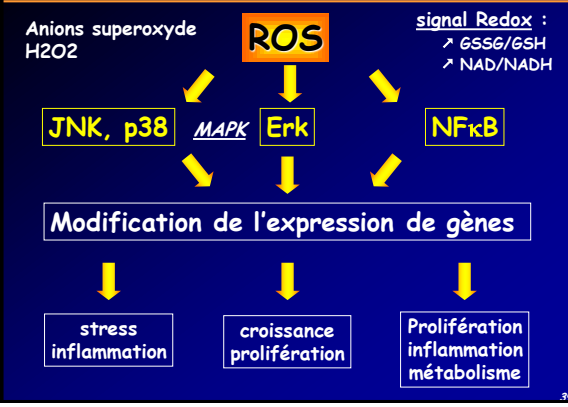
38

III- ROS : Signalisation cellulaire



39

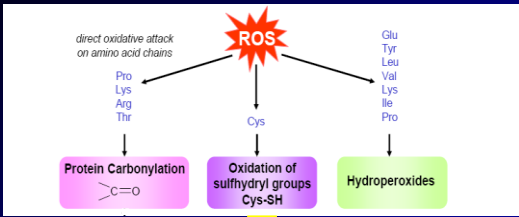
III- ROS : Signalisation cellulaire



36

III- ROS : Signalisation cellulaire

Oxydation de protéines



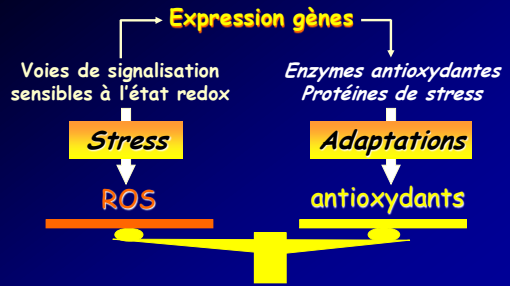
Modification de structure et de fonction

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

40

III- ROS : Signalisation cellulaire

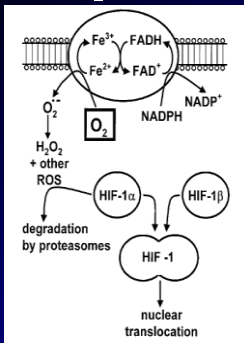
homéostasie Redox : signalisation Redox sensible



41

III- ROS : Signalisation cellulaire

O₂ « sensing » : exemple de HIF

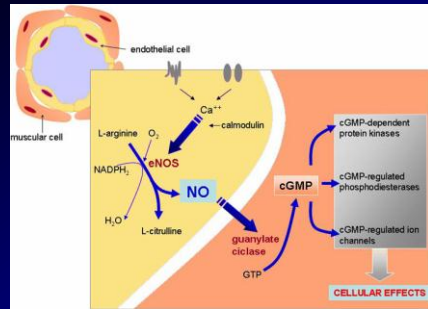


O₂
 ↓
 ROS
 ↓
 dégradation HIF-1α
 ↓
 HIF-1α
 ↓
Adaptation
 (transcription de VEGF et des gènes du métabolisme glycolytique)

42

III- ROS : Signalisation cellulaire

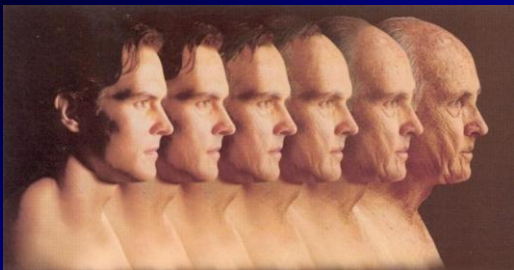
Ex : Signalisation NO



43

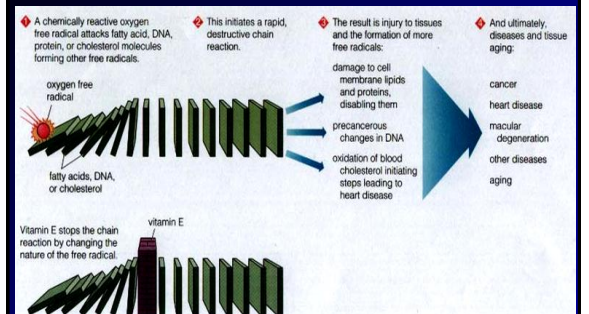
III- Mitochondrie, ROS et « aging »

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



44

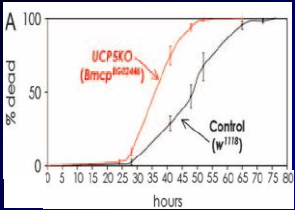
III- Mitochondrie, ROS et « aging »



45

III- Mitochondrie, ROS et « aging »

✓ découplage mitochondrial et longévité



Drosophile

C. elegans

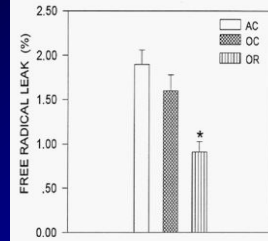
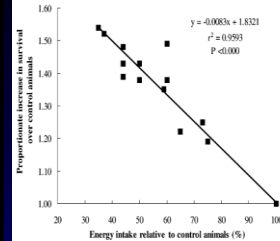
UCP → longévité
Ccl : rôle protecteur du découplage

découplant → longévité
Ccl : rôle protecteur du découplage

Sanchez-Blanco A et al Genetics 172, 2006 et Walter L et al non publié 46

III- Mitochondrie, ROS et « aging »

✓ restriction alimentaire, mitochondrie et longévité

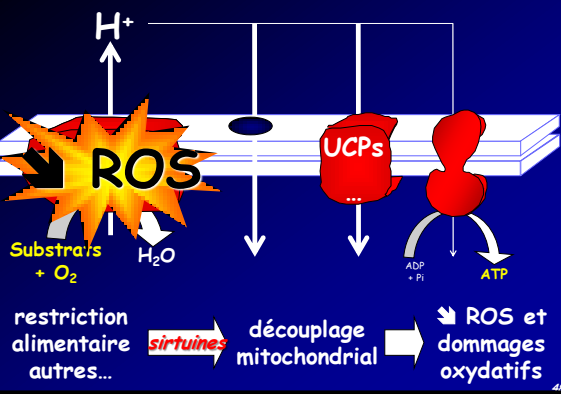


Corrélation négative entre la survie et la prise alimentaire

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

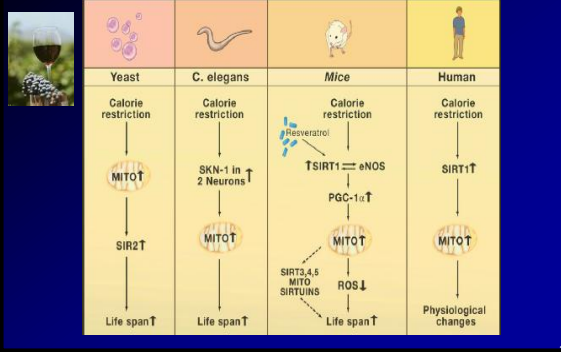
Merry BJ, Int J Biochem Cell Biol 34(11), 2002 47

III- Mitochondrie, ROS et « aging »

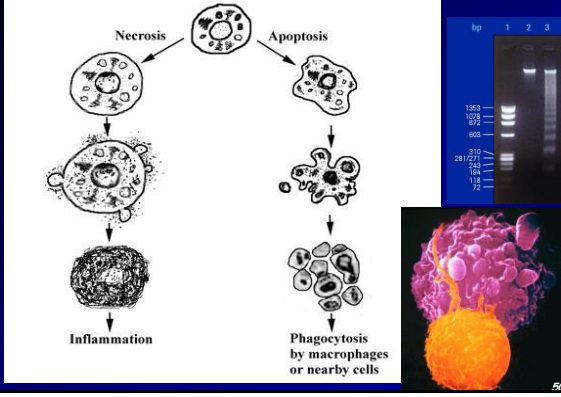


III- Mitochondrie, ROS et « aging »

✓ sirtuines : désacétylases NAD-dépendantes



IV- apoptose : rappels



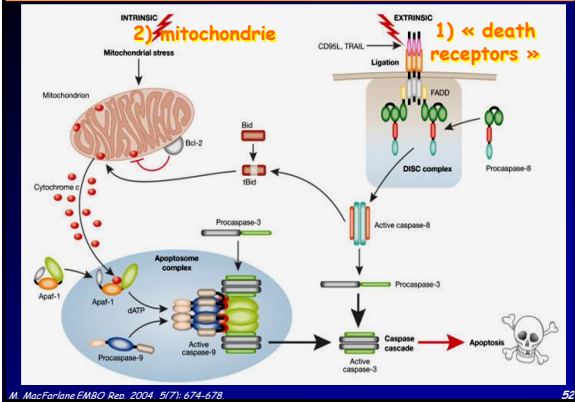
IV- apoptose : rappels

✓ apoptose physiologique : développement → sculpture des formes embryonnaires puis foetales

✓ dérèglement de l'apoptose : pathologies

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

IV- apoptose : rappels



IV- mitochondrie et apoptose

✓ **transition de perméabilité :**

- perméabilité (< 1500 Da : cyt c, AIF...)
- mitochondrial «swelling »
- $\Delta\Psi$ et synthèse ATP

Ca²⁺
ΔΨ
ROS

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

✓ conséquence : initiation de l'apoptose

53

IV- mitochondrie et apoptose

✓ **pore de transition de perméabilité :**

MM<1500 Da

Bcl-2, P53, Bax → [Inhibition]

VDAC, PBR, ANT, CyD

HK, CK, CL

Cyto c, AIF, Endo G, Smac/Diablo

OM, IM

✓ composition/structure du pore encore débattue !!

54

IV- mitochondrie et apoptose

✓ **MOMP (mito outer membrane permeabilization) :**

Ca²⁺ → Swelling → Membrane rupture → Cytochrome c

Bax, Bak → PTP

Bcl-2, Bcl-XL → [Inhibition]

Sten Orrenius et al, Nature Reviews Molecular Cell Biology 4, 552-565 (July 2003)

55

IV- mitochondrie, apoptose et cancer

✓ **cancer :**

Cell-cycle progression (Cell Division)
Cell Growth (Cell Mass) Programmed Cell Death

✓ **cause : défaut d'apoptose**

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

54

IV- mitochondrie, apoptose et cancer

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

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

1) arrêt de la division
2) apoptose (↗ Bax)

Lésions de l'ADN, Anomalie du cycle cellulaire, Perturbation du métabolisme cellulaire → p53

Arrest de la division cellulaire → Réparation de l'ADN → Résolution des anomalies → Reprise de la division

Apoptose → Elimination de la cellule endommagée

STABILITÉ CELLULAIRE ET GÉNÉTIQUE

Bcl-2 → CELL ACCUMULATION

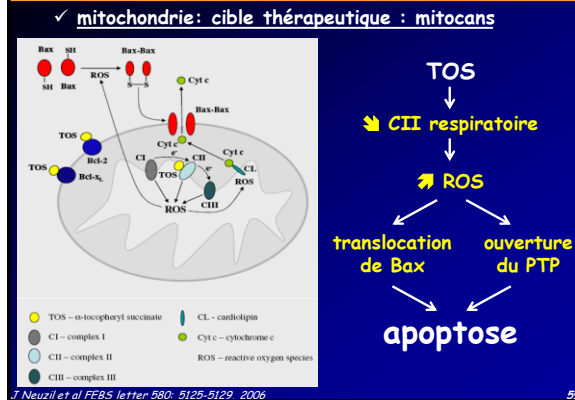
Bax → APOPTOSE

57

IV- mitochondrie, apoptose et cancer

- ✓ 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)

IV- mitochondrie, apoptose et cancer

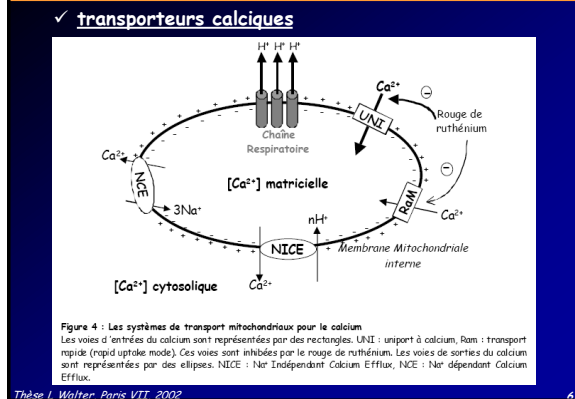


V- mitochondrie et homéostasie calcique

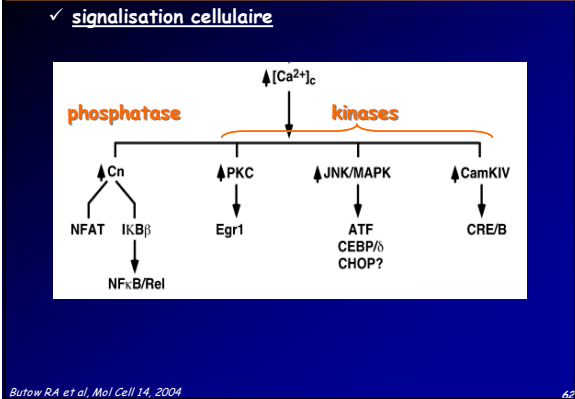
Régulation de nombreuses fonctions cellulaires vitales

- ✓ Δ activité mitochondriale
 - (+) déshydrogénases du cycle de Krebs \rightarrow respiration
 - (+) PTP \rightarrow apoptose
- ✓ $[Ca^{2+}]_{cytosolique}$
 - Δ signalisation calcique
- ✓ communication avec d'autres organelles
 - réticulum endoplasmique

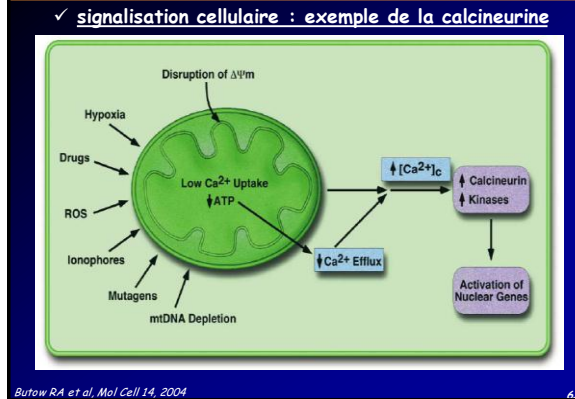
V- mitochondrie et homéostasie calcique



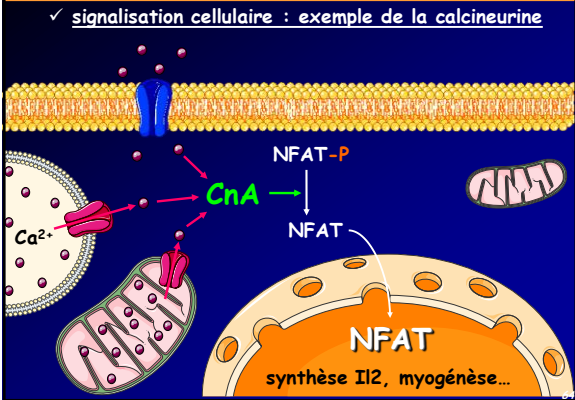
V- mitochondrie et homéostasie calcique



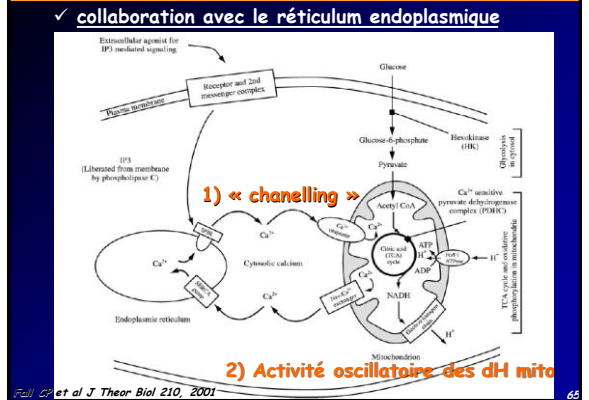
V- mitochondrie et homéostasie calcique



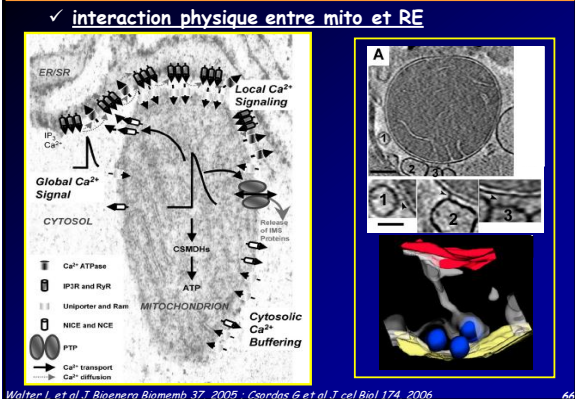
V- mitochondrie et homéostasie calcique



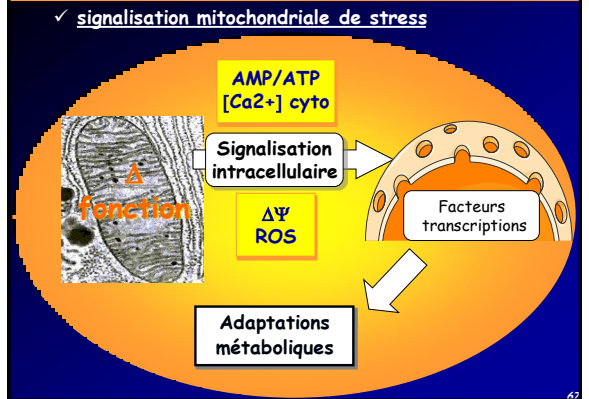
V- mitochondrie et homéostasie calcique



V- mitochondrie et homéostasie calcique



VI- ccl : mitochondrie et signalisation rétrograde



« la mitochondrie : vie et mort de la cellule »

