



Article scientifique

Article

2010

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Dynamique mitochondriale : de la géométrie à la fonction des mitochondries

Martinou, Jean-Claude

How to cite

MARTINO, Jean-Claude. Dynamique mitochondriale : de la géométrie à la fonction des mitochondries.
In: MS. Médecine sciences, 2010, vol. 26, n° 10, p. 783–785. doi: 10.1051/medsci/20102610783

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:18370>

Publication DOI: [10.1051/medsci/20102610783](https://doi.org/10.1051/medsci/20102610783)

Éditorial

Dynamique mitochondriale : de la géométrie à la fonction des mitochondries

Jean-Claude Martinou



► Les mitochondries sont des organites indispensables à la vie et à la mort des cellules eucaryotes. Outre leur rôle dans la production d'énergie sous forme d'ATP, elles sont impliquées dans de nombreux processus comme le métabolisme des acides aminés et des lipides, l'homéostasie calcique et l'assemblage des noyaux fer/soufre qui sont des cofacteurs essentiels pour de nombreuses enzymes. Elles jouent également un rôle central dans l'apoptose. Leur forme filamenteuse ou ronde, leur taille (0,5 à 1 micromètre en moyenne), leurs deux membranes externe et interne et le fait qu'elles possèdent leur propre génome constituent un faisceau d'arguments en faveur de l'hypothèse qu'elles tirent leur origine d'un endosymbionte bactérien, probablement une α -protéobactérie.

Les mitochondries sont protéiformes, capables de se déplacer, de se diviser (on dit aussi fissionner) ou, au contraire, de fusionner. Les mécanismes moléculaires responsables de ces processus n'ont été identifiés qu'au cours de ces dix à quinze dernières années [1] (→).

Parallèlement, des chercheurs du monde entier, de plus en plus nombreux, ont observé des mitochondries au microscope, les ont filmées, ont développé des outils informatiques leur permettant de quantifier, le plus objectivement possible, leur aspect fusionné et filamenteux ou fissionné et punctiforme. En bref, on s'intéresse de nos jours à la morphologie des mitochondries comme jamais auparavant. Les causes de cet engouement reposent principalement sur deux faits biologiques majeurs : d'une part, la découverte que des dysfonctionnements des machineries moléculaires de fission et de fusion mitochondriales sont à l'origine de pathologies neuronales graves [2] (→) et, d'autre part, l'observation d'une fission massive des mitochondries au cours de l'apoptose [3] (→).

(→) Voir l'article de Cécile Sauvanet *et al.*, page 823 de ce numéro

(→) Voir l'article de Guy Lenaers *et al.*, page 836 de ce numéro

(→) Voir l'article de Céline Castanier et Damien Arnoult, page 830 de ce numéro

Dynamique mitochondriale et transport d'énergie dans les neurones

Les mitochondries produisent et véhiculent de l'ATP aux endroits de la cellule où la demande en énergie est forte. Leur transport est donc crucial pour le bon fonctionnement des cellules, en

particulier des cellules polarisées comme les neurones. Aussi, dans cet éditorial, ces cellules nous serviront-elles de support pour rendre compte de l'importance de la dynamique mitochondriale dans la physiologie cellulaire. Dans les neurones, les besoins en ATP sont grands, souvent à distance du soma, comme au niveau des synapses. Par exemple, chez l'homme, la synapse neuromusculaire de certains motoneurones est parfois distante de plus d'un mètre du soma. L'ATP produit au niveau du corps cellulaire ne peut y parvenir en quantité suffisante par simple diffusion. Ce problème peut être contourné grâce aux mitochondries qui, en se déplaçant, peuvent délivrer *in situ* l'énergie nécessaire au fonctionnement synaptique. Leur déplacement est lent, 60 nm par jour en moyenne, de sorte que le temps mis pour aller du soma à l'extrémité axonale peut prendre, suivant les neurones, plusieurs jours. Pour véhiculer l'énergie, les mitochondries doivent être capables de se fragmenter, se déplacer, s'arrêter au bon endroit et repartir. Le transport des mitochondries est en fait bidirectionnel : les mitochondries se déplacent le long des microtubules en utilisant comme moteurs soit des kinésines pour aller dans le sens antérograde - du soma vers la périphérie -, soit des dynéines pour se diriger dans le sens rétrograde (en sens inverse). Les dynéines ont un point d'attache aux microtubules et un autre sur les mitochondries, tandis que les kinésines, en particulier la chaîne lourde de la kinésine 1, KIF5, sont accrochées aux mitochondries par l'intermédiaire de la syntabuline ou du complexe Miro-Milton [4]. Chez la drosophile, la délétion du gène codant pour Milton empêche le transport des mitochondries hors du soma. Malgré cette anomalie, la croissance axonale et l'établissement des synapses neuromusculaires se produisent normalement [5]. Ces processus ont donc un coût énergétique faible. En revanche, faute d'ATP, ces synapses demeurent silencieuses [5], car la mobilisation des neurotransmetteurs à la synapse requiert beaucoup d'énergie. L'immobilisation des mitochondries au niveau des synapses ou dans tout autre domaine cellulaire où elles sont requises, par exemple les épines dendritiques, fait intervenir un processus complexe encore mal élucidé qui pourrait impliquer la synthaphiline, une sorte d'amarre retenant les mitochondries au niveau des microtubules [4]. Par ailleurs, un pic de calcium focalisé au niveau d'une petite région de l'axone peut, en modifiant la conformation de Miro, induire le détachement de KIF5 des microtubules et

l'arrêt des mitochondries [6]. Une fois leur fonction accomplie, les mitochondries retournent dans le soma. Ces mitochondries sont en général de petite taille, ont un potentiel de membrane bas et sont considérées comme non fonctionnelles, voire dangereuses, car capables de produire des radicaux libres en excès. Elles sont probablement destinées à la dégradation par autophagie, un processus appelé mitophagie. La mitophagie joue un rôle déterminant dans l'homéostasie cellulaire en permettant d'éradiquer les mitochondries potentiellement nocives [7]. Elle fait intervenir des protéines comme Parkine et Pink1, dont les gènes sont mutés dans certaines formes familiales de la maladie de Parkinson [7]. D'où l'idée selon laquelle une altération du processus de mitophagie pourrait endommager certains types cellulaires, comme les neurones de la substance noire dans la maladie de Parkinson. Hypothèse fascinante qui doit être encore consolidée.

Le transport des mitochondries est intimement lié à leur capacité à fusionner et à se fissionner. Pour pouvoir se mouvoir correctement dans les axones ou les dendrites, les mitochondries doivent pouvoir se fragmenter. Des mitochondries trop filamenteuses sont statiques et s'accumulent dans le soma. À l'inverse, la fission mitochondriale s'accompagne d'une augmentation du nombre de mitochondries circulantes dans les neurites et facilite la formation des épines dendritiques ainsi que leur plasticité, par un mécanisme encore mal élucidé [8].

Dynamique mitochondriale et intégrité de l'ADN mitochondrial

Outre un rôle dans la morphologie des mitochondries et dans leur distribution subcellulaire, les événements de fusion et de fission jouent un rôle essentiel dans l'échange de molécules d'ADN entre mitochondries, ainsi que dans certaines fonctions mitochondriales. Comme nous l'avons déjà indiqué, les mitochondries possèdent leur propre génome. Chez l'homme, l'ADN mitochondrial a une taille de 16,5 kb, il est circulaire, ou linéaire selon certains auteurs, et code pour 13 protéines de la chaîne respiratoire, 22 ARNt et 2 ARNr. Il est présent dans la matrice mitochondriale en 2 à 10 exemplaires regroupés au sein de structures appelées nucléoïdes. Cet ADN, en raison de sa localisation, a un risque élevé de mutations (le nombre de mutations de l'ADN mitochondrial est environ 10 fois supérieur à celui de l'ADN nucléaire) à cause des dérivés réactifs de l'oxygène générés par les complexes de la chaîne respiratoire. Au cours du vieillissement, l'ADN mitochondrial devient donc très hétéroplasmique, ce qui signifie que peuvent coexister dans une même mitochondrie des molécules d'ADN, chacune avec ses propres mutations. En fusionnant, les mitochondries échangent leurs molécules d'ADN, ce qui permet la complémentation d'un gène défectueux porté par une molécule d'ADN par un gène sain présent sur une autre

molécule d'ADN. Ainsi, les mitochondries peuvent fonctionner normalement quand bien même elles contiennent un nombre important de molécules endommagées. Pour une raison encore mal comprise, lorsque le processus de fusion est incorrect, non seulement une complémentation entre gènes mutés et sains n'est plus possible, mais les mitochondries finissent par perdre leur ADN mitochondrial. Elles deviennent alors incapables de fournir de l'ATP, ce qui compromet la survie cellulaire. Récemment, le groupe du Dr Chan [9] a montré que la perte d'expression, dans le muscle, de la mitofusine 2, une protéine nécessaire à la fusion des mitochondries, s'accompagnait d'une augmentation significative du nombre de mutations et de délétions de l'ADN mitochondrial, ainsi que d'une perte de la quantité d'ADN par mitochondrie, avec des conséquences graves pour la fonction musculaire. La fusion mitochondriale est donc requise pour la stabilité de l'ADN mitochondrial.

Géométrie mitochondriale, stress et apoptose

On connaît encore très mal les mécanismes qui régulent la dynamique mitochondriale, que ce soit dans des conditions normales, ou au cours du stress ou de l'apoptose. Des travaux récents ont montré que certaines formes de stress liées à des anomalies de la synthèse protéique pouvaient induire une « hyperfusion » mitochondriale [10]. La formation d'un réseau mitochondrial, à l'instar du réseau formé par le réticulum endoplasmique, permettrait à la cellule de mieux tolérer ces formes de stress en conférant aux mitochondries un meilleur couplage énergétique. Les voies de signalisation qui régulent les machineries de fusion et de fission au cours de stress métaboliques sont encore mal connues. Le rôle de la fission mitochondriale au cours de l'apoptose doit également être élucidé [3].

On sait depuis près de 10 ans que les mitochondries se fragmentent au cours de l'apoptose. Cette fragmentation intervient au moment où Bax, un membre pro-apoptotique de la famille Bcl-2, s'intègre dans la membrane mitochondriale. Cette intégration se produit aux sites de fission mitochondriale, là où intervient la protéine Drp1. Il s'ensuit une fission des mitochondries et une altération concomitante de la membrane mitochondriale externe qui devient perméable et permet une fuite de cytochrome c dans le cytosol. Cet événement est nécessaire à l'activation des caspases dans la voie de signalisation dite « intrinsèque » de l'apoptose. Le blocage de la fission mitochondriale ralentit la cinétique de libération du cytochrome c, mais ne la bloque pas complètement, suggérant que d'autres mécanismes contribuent à perméabiliser la membrane mitochondriale externe [3]. Il reste à démontrer comment la fission mitochondriale peut coopérer avec Bax pour perméabiliser la membrane mitochondriale externe.

Question d'avenir : de la forme à l'activité mitochondriale

En conclusion, à travers ces quelques exemples, nous avons montré que la géométrie des mitochondries influence leur fonction. Les mécanismes qui régulent la dynamique mitochondriale jouent donc un rôle essentiel dans la survie cellulaire. Néanmoins, malgré les progrès considérables de ces dernières années dans ce domaine de recherche, de nombreuses questions restent en suspens. En particulier, on ne sait pas comment un changement de forme peut influencer le niveau d'activité mitochondriale. Cela passe-t-il par un remodelage des crêtes mitochondriales et une réorganisation des complexes de la chaîne respiratoire et de l'ATP synthase, ou par un changement de la fluidité membranaire ? Comment l'activité cellulaire, et/ou le stress, sont-ils capables de moduler la morphologie mitochondriale, et dans quel but ? La morphologie du réseau mitochondrial est-elle un bon indicateur de l'activité mitochondriale ? Comment l'ADN mitochondrial est-il échangé par les mitochondries ? Existe-t-il un processus de sélection visant à ne transmettre que des molécules d'ADN intactes ou peu mutées ? Comment un défaut de la fusion ou de la fission des mitochondries entraîne-t-il une pathologie neuronale ? Vu l'accroissement continu du nombre de laboratoires s'intéressant aux mitochondries et à leur dynamique, il est raisonnable de penser que des réponses seront rapidement apportées à ces questions brûlantes. ♦

Mitochondrial dynamics: from geometry to function

CONFLIT D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Sauvanet C, Arnauné-Pelloquin L, David C, et al. Dynamique et morphologie mitochondriales : acteurs, mécanismes et pertinence fonctionnelle. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 823-9.
2. Lenaers G, Amati-Bonneau P, Delettre C, et al. De la levure aux maladies neurodégénératives : dix ans d'exploration des pathologies de la dynamique mitochondriale. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 836-41.

3. Castanier C., Arnoult D. La dynamique mitochondriale au cours de l'apoptose. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 830-5.
4. Cai Q, Sheng ZH. Mitochondrial transport and docking in axons. *Exp Neurol* 2009 ; 218 : 257-67.
5. Stowers RS, Megeath LJ, Gorska-Andrzejak J, et al. Axonal transport of mitochondria to synapses depends on Milton, a novel Drosophila protein. *Neuron* 2002 ; 19 : 1063-77.
6. Wang X, Schwarz TL. The mechanism of Ca²⁺-dependent regulation of kinesin-mediated mitochondrial motility. *Cell* 2009 ; 136 : 163-74.
7. Chen H, Chan D. Mitochondrial dynamics: fusion, fission, movement, and mitophagy in neurodegenerative diseases. *Hum Mol Genet* 2009 ; 15 : R169-76.
8. Li Z, Hayashi Y, Sheng M. The importance of dendritic mitochondria in the morphogenesis and plasticity of spines. *Cell* 2004 ; 119 : 873-87.
9. Chen H, Vermulst M, Wang YE, et al. Mitochondrial fusion is required for mtDNA stability in skeletal muscle and tolerance of mtDNA mutations. *Cell* 2010 ; 141 : 280-9.
10. Tondera D, Grandemange S, Jourdain A, et al. SLP-2 is required for stress-induced mitochondrial hyperfusion. *EMBO J* 2009 ; 28 : 1589-600.



J.C. Martinou
 Université de Genève, Sciences III
 Département de biologie cellulaire
 30, quai Ernest Ansermet
 1211 Genève 4, Suisse.
jean-claude.martinou@unige.ch

TIRÉS À PART

J.C. Martinou

Bon de commande

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex
 Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Hépatite B** : 54 € + 3 € de port = **57 € TTC** offre exceptionnelle réservée aux abonnés à m/s jusqu'au 31 décembre 2010

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

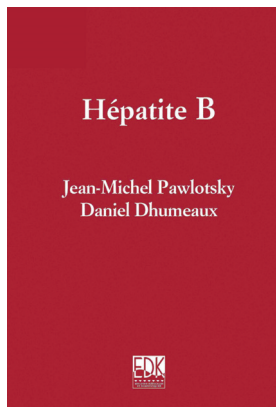
Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | | | |

Signature :



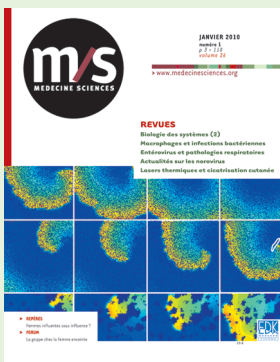
ISBN : 978-2-8425-4131-6 576 pages



> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Chaque mois, avec les articles de référence de M/S

Chaque jour, sur www.medecinesciences.org



Médecine/Sciences

est indexé dans
PubMed/Medline

Current Contents, série Life Sciences
EMBASE/Excerpta Medica
PASCAL
CABS
BIOSIS

- > Des articles rédigés par des médecins et des chercheurs reconnus sur la scène internationale qui posent avec rigueur les bases des débats scientifiques.
- > Des synthèses, éditoriaux, dossiers techniques et analyses toujours replacés dans leur contexte pour que l'information soit la plus exacte, intelligible et objective.
- > La dimension humaine privilégiée, avec l'analyse des retombées diagnostiques, thérapeutiques, la prévention et l'éthique liées aux nouvelles avancées.

> Un panorama clair et concis de l'actualité scientifique : des nouvelles, des brèves, des données chiffrées, des repères et perspectives pour qu'aucun fait significatif ne vous échappe.



Tarifs d'abonnement M/S - 2010
Mensuel - 10 numéros/an

Abonnez-vous à Médecine/Sciences

Mon règlement :

Par mail edk@edk.fr

Uniquement pour les paiements par carte bancaire

Par fax en envoyant ce bulletin au 01 55 64 13 94

Uniquement pour les paiements par carte bancaire

N°

Date d'expiration Signature :

N° de contrôle au dos de la carte

Par chèque à l'ordre de Médecine/Sciences, en envoyant ce bulletin à :

Éditions EDK

2, rue Troyon

92316 Sèvres Cedex, France

Pour recevoir une facture, cochez cette case

Je souhaite m'abonner à M/S :

Nom : Prénom :

Adresse :

Code postal Ville :

Pays :

E-mail-obligatoire :

Je choisis l'abonnement :

	Particuliers		Institutions		Étudiants*		Enseignants*	
	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier + Électronique	Électronique seul
France	<input type="checkbox"/> 185 €	<input type="checkbox"/> 125 €	<input type="checkbox"/> 415 €	<input type="checkbox"/> Sur devis	<input type="checkbox"/> 95 €	<input type="checkbox"/> 75 €	<input type="checkbox"/> 120 €	<input type="checkbox"/> 100 €
UE + autres	<input type="checkbox"/> 245 €	<input type="checkbox"/> 125 €	<input type="checkbox"/> 505 €	<input type="checkbox"/> Sur devis	<input type="checkbox"/> 135 €	<input type="checkbox"/> 75 €	<input type="checkbox"/> 205 €	<input type="checkbox"/> 100 €

* Joindre un justificatif