

Les vésicules dérivées des mitochondries: un système conservé de communication intra (et inter?) cellulaire

Yan Burelle, Ph.D.

University Research Chair in Integrative
Mitochondrial Biology

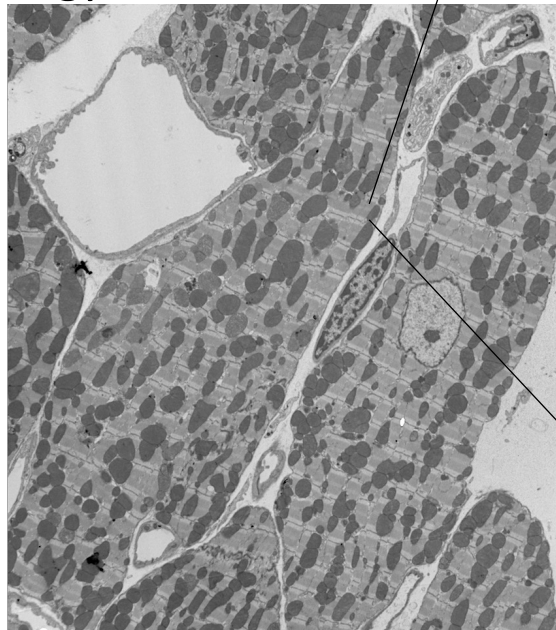
Professor

Interdisciplinary School of Health Sciences,
Faculty of Health Sciences &

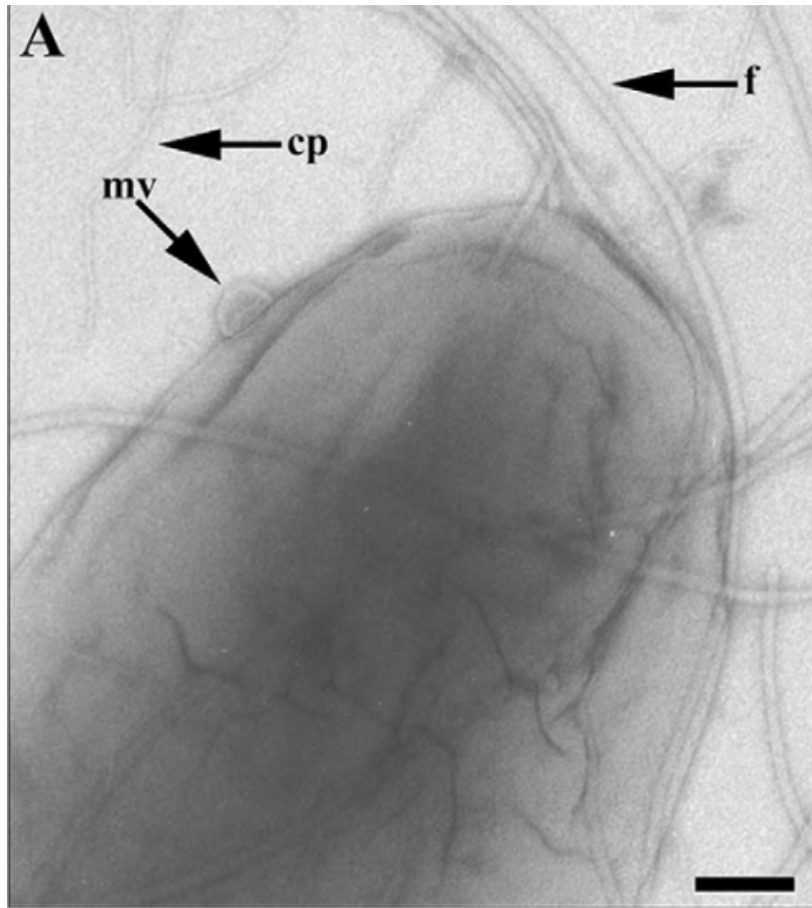
Department of Biochemistry, Microbiology and
Immunology, Faculty of Medicine

University of Ottawa

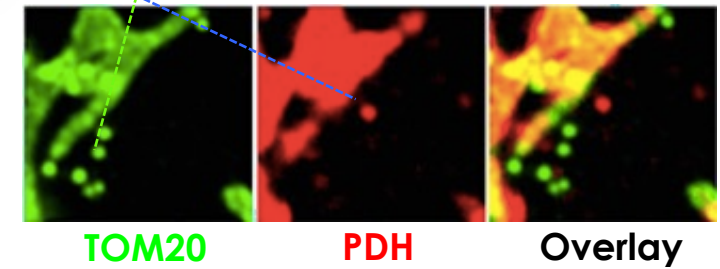
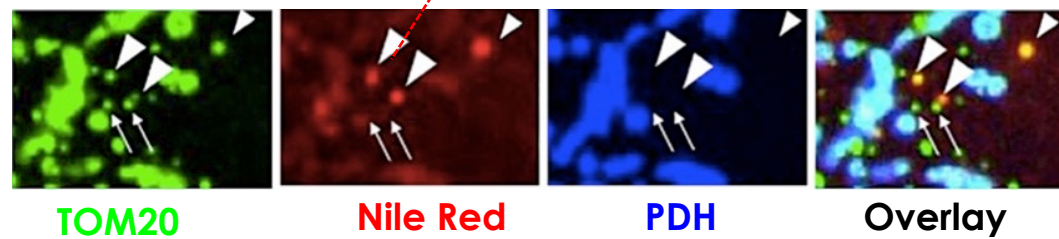
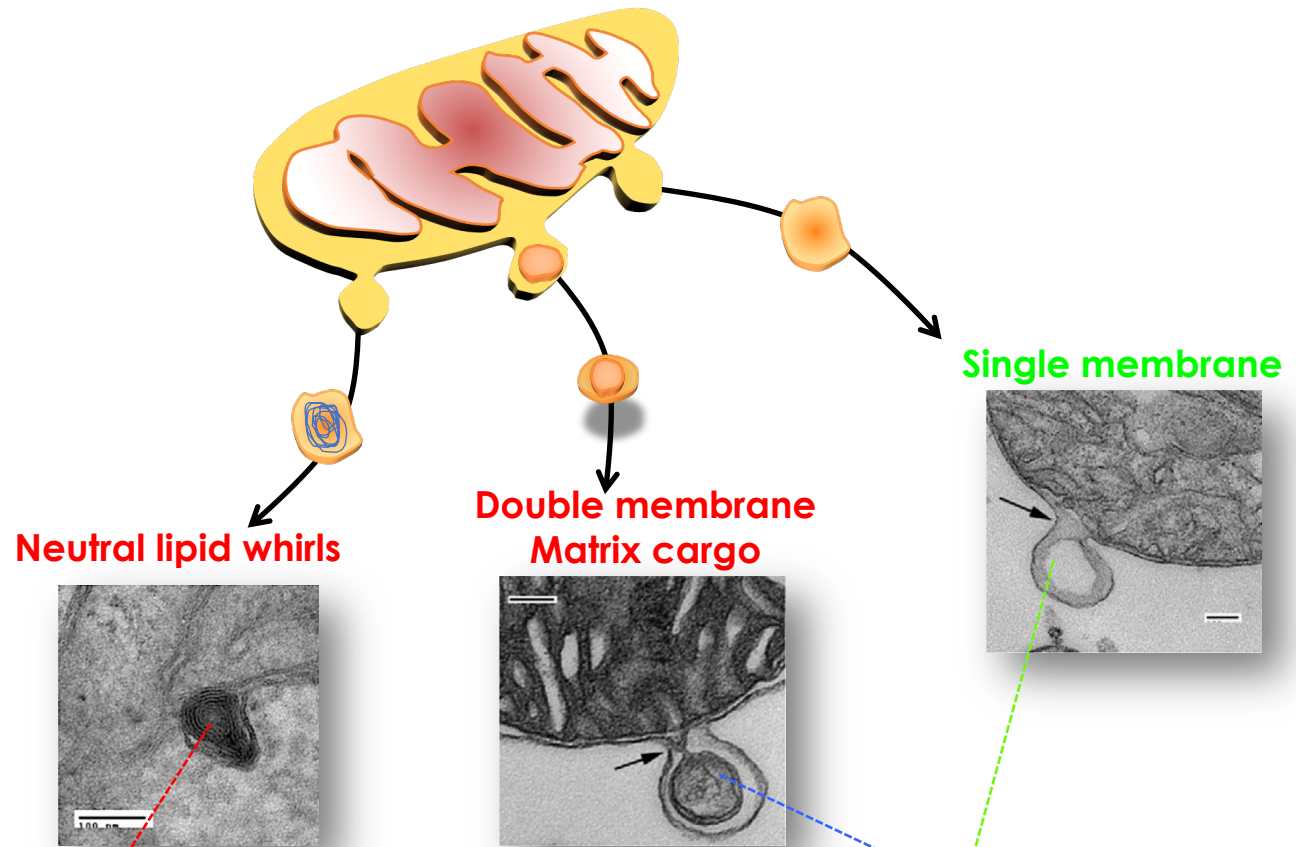
Canada



La production de vésicules mitochondriales: un autre vestige de leur passé bactérien

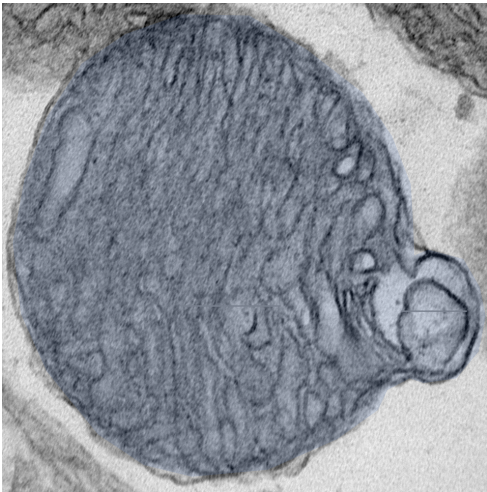


(A) *Burkholderia cepacia* C5424.



Rôles potentiels des MDVs

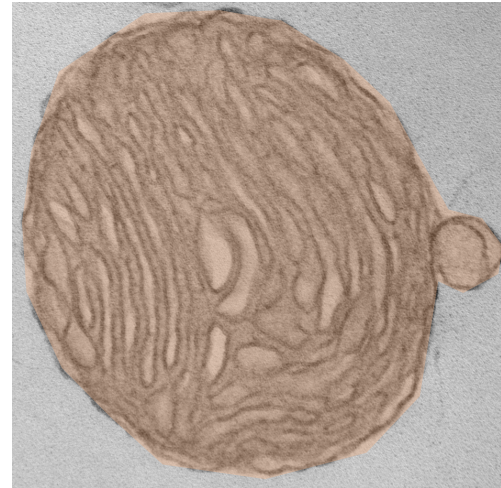
Contrôle qualité
Mitochondrial



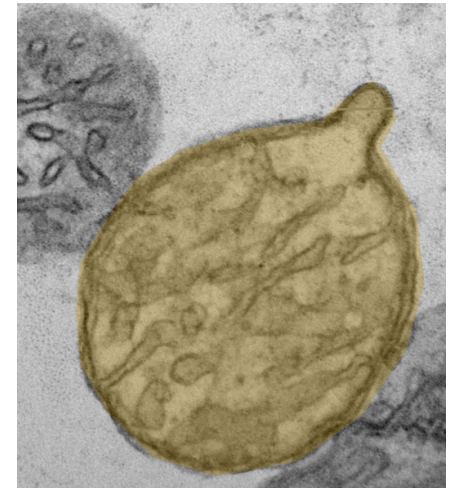
Interactions
peroxysomes



Réponse immunitaire
signalisation intercellulaire

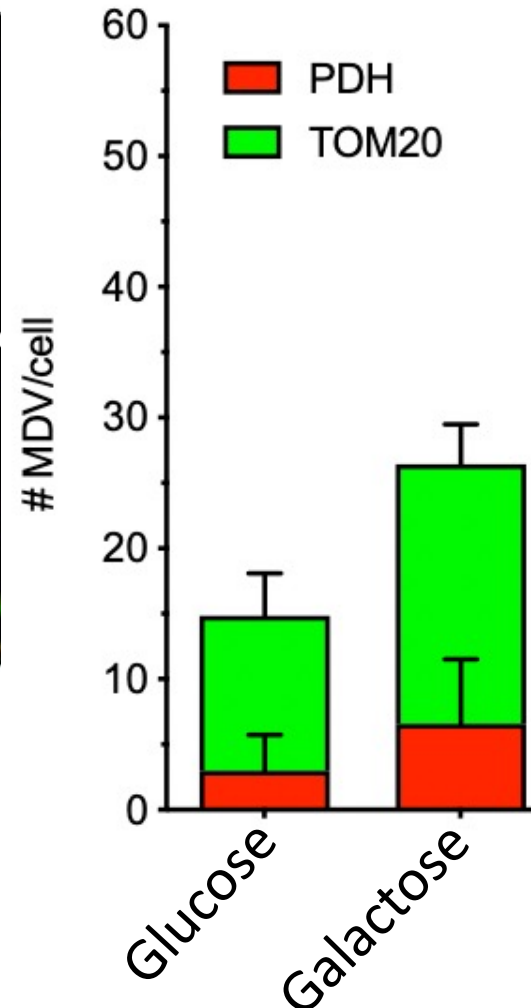
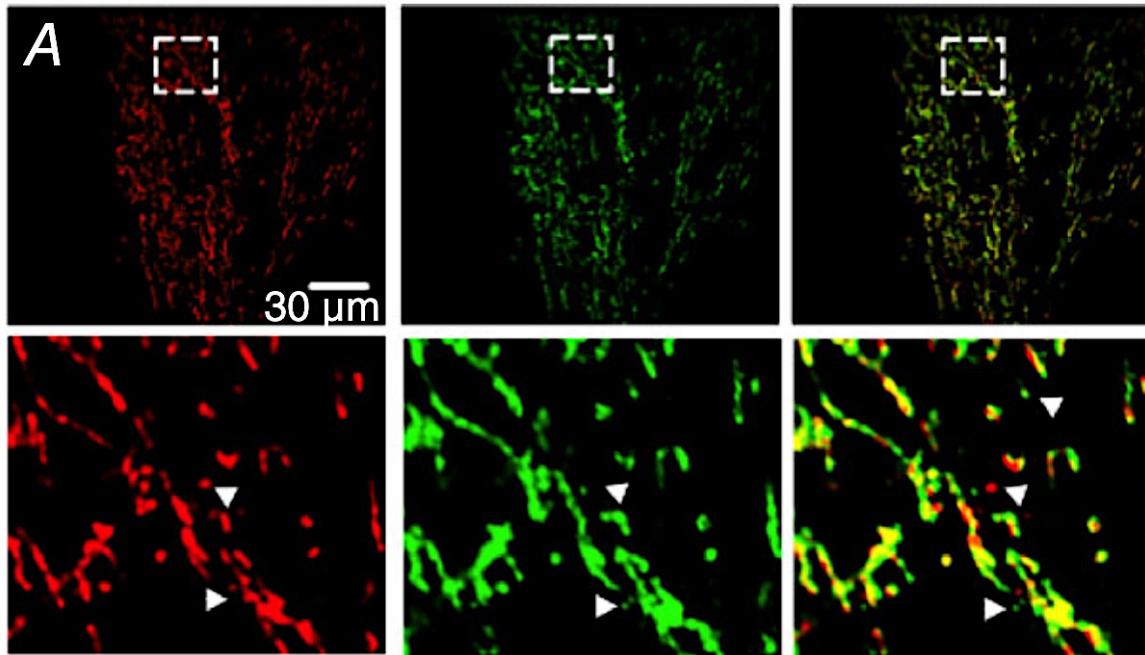


Interactions
mitochondries-noyau



Contrôle QC: Un mécanisme de “housekeeping”.

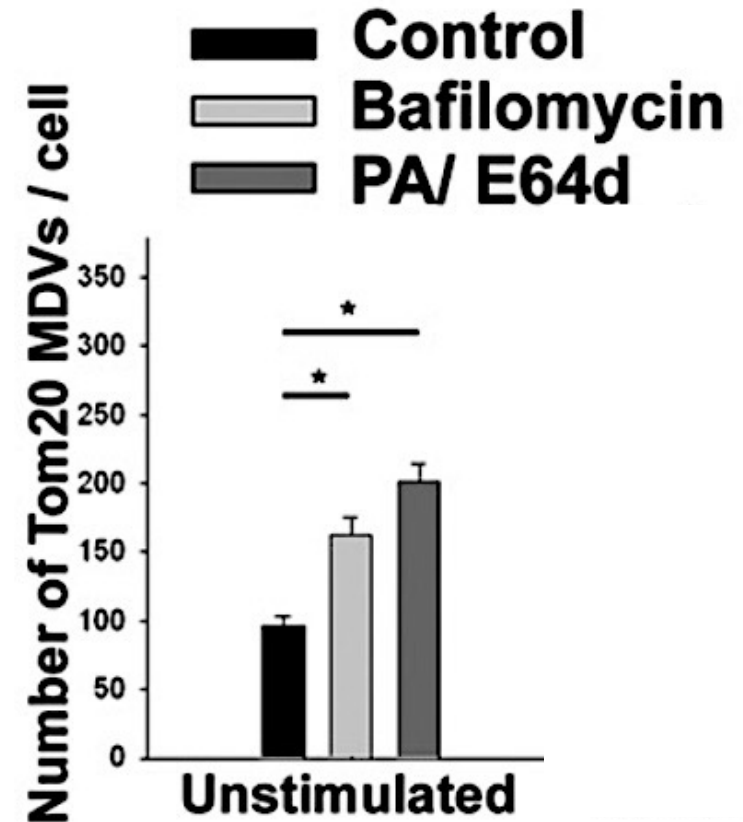
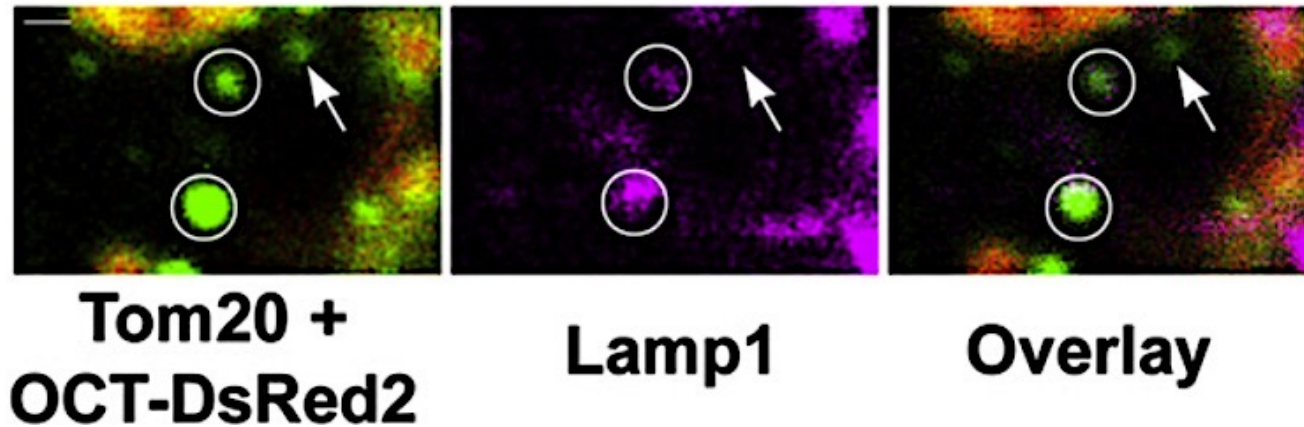
Les MDVs TOM20⁺ et PDH⁺ sont produites de manière constitutive et proportionnelle à la dépendance envers OXPHOS



- Soubannier et al 2012
- Cadete et al. 2016

Contrôle QC: Un mécanisme de “housekeeping”.

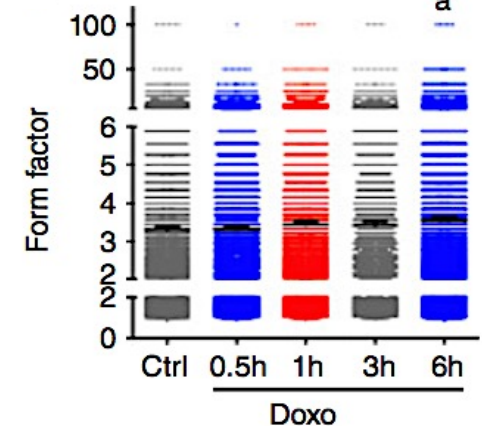
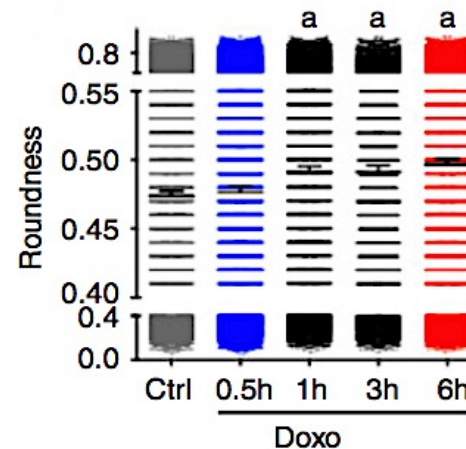
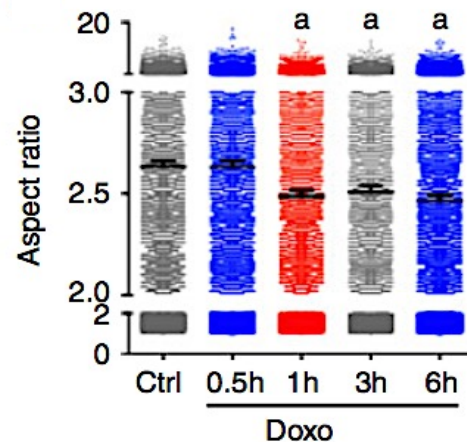
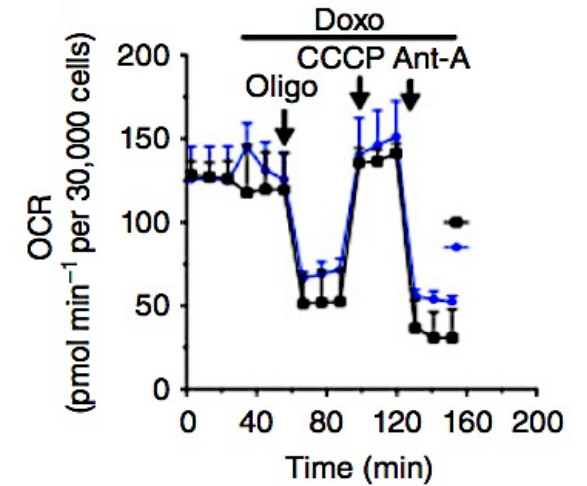
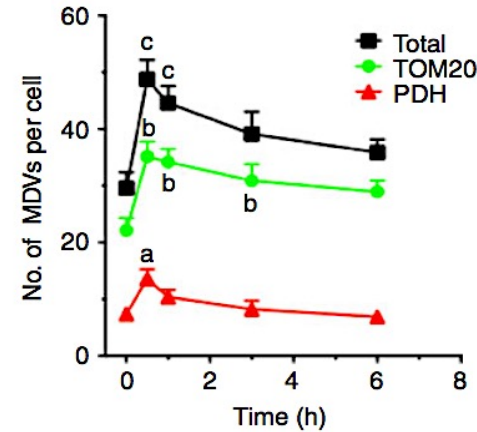
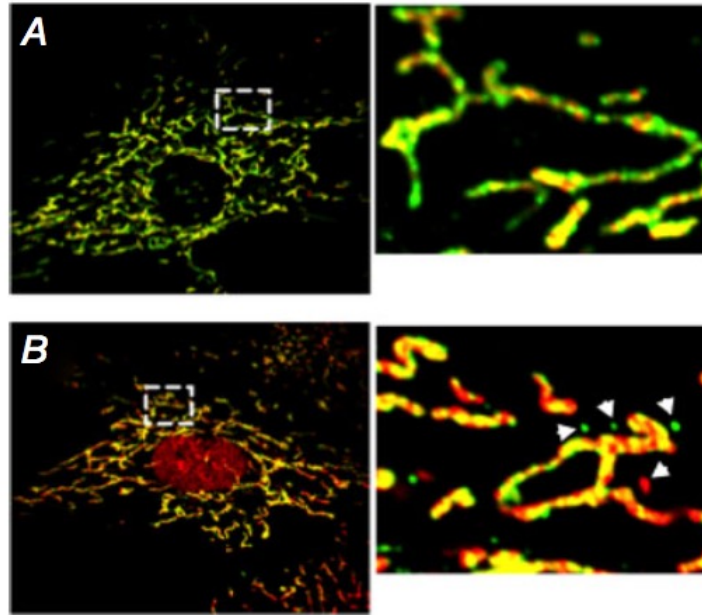
Les MDVs TOM20⁺ et PDH⁺ sont destinées à la dégradation lysosomale



Contrôle QC: Une première ligne de défense contre le stress.

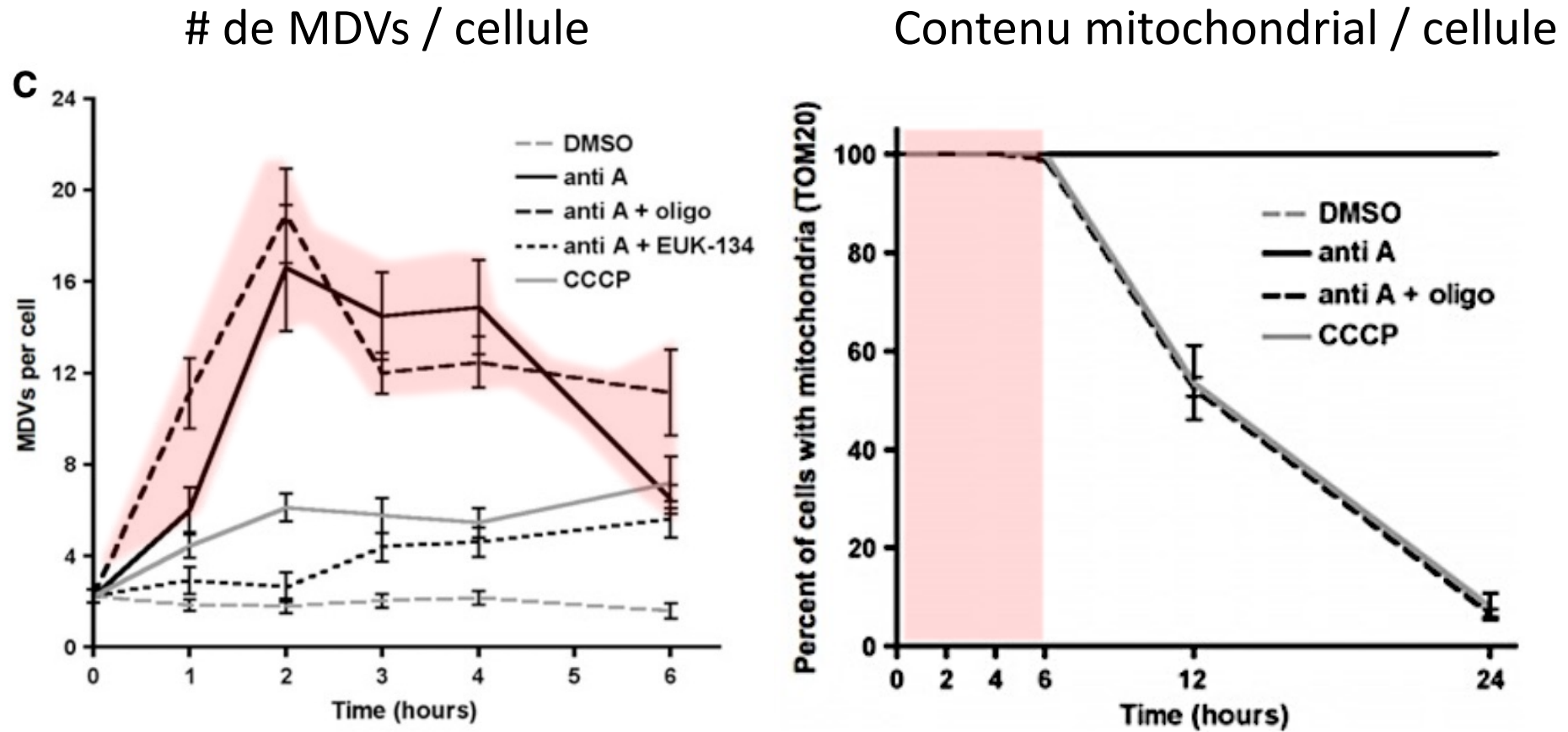
Accroissement rapide de la production de MDVs TOM20⁺ et PDH⁺

- Doxorubicine
- Antimycine-A
- Xanthine/Xanthine oxidase



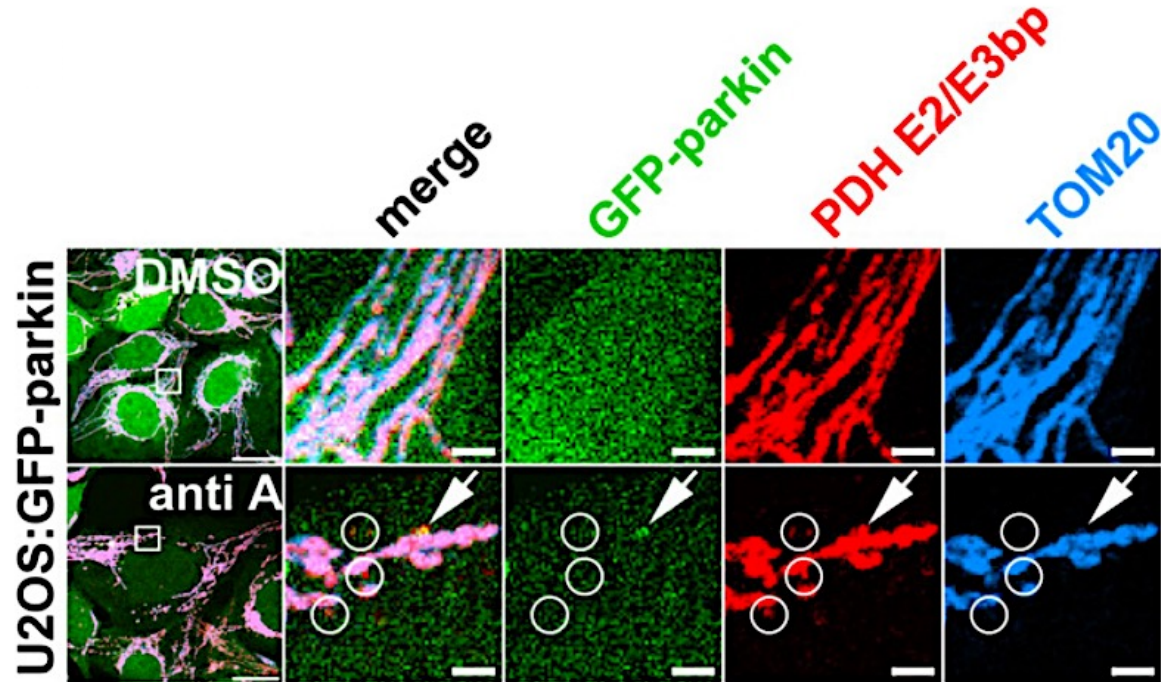
Contrôle QC: Une première ligne de défense contre le stress.

La réponse MDV a une cinétique beaucoup plus rapide que celle de la mitophagie

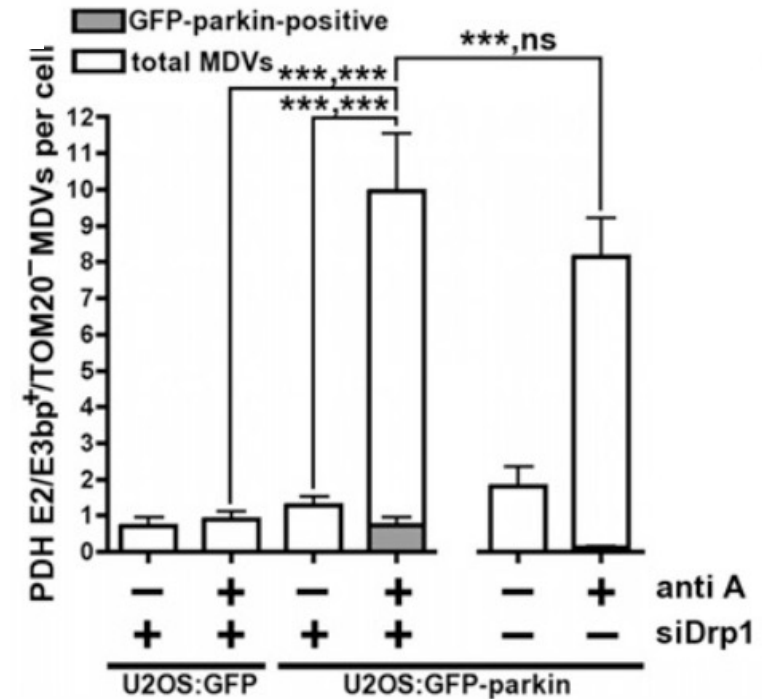


Contrôle QC: Une première ligne de défense contre le stress.

Certaines vésicules sont régulées par Parkin



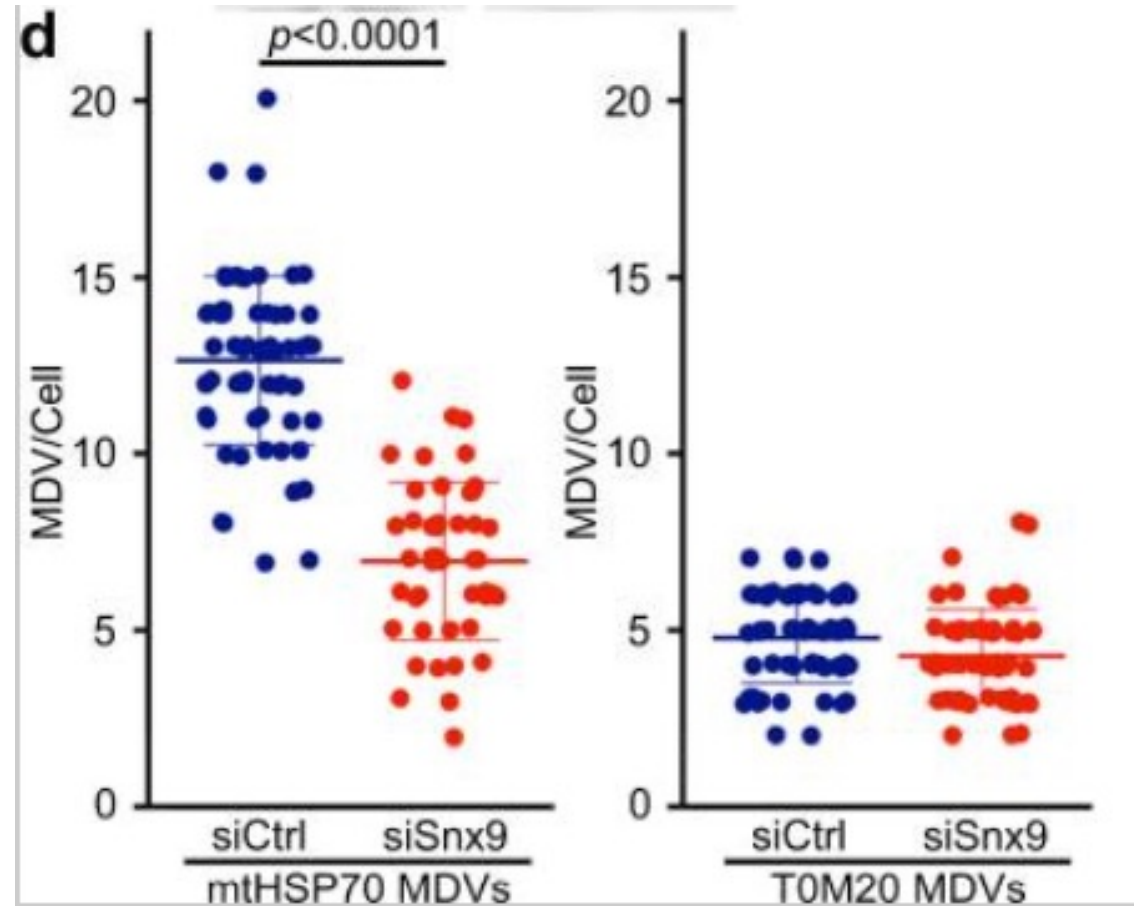
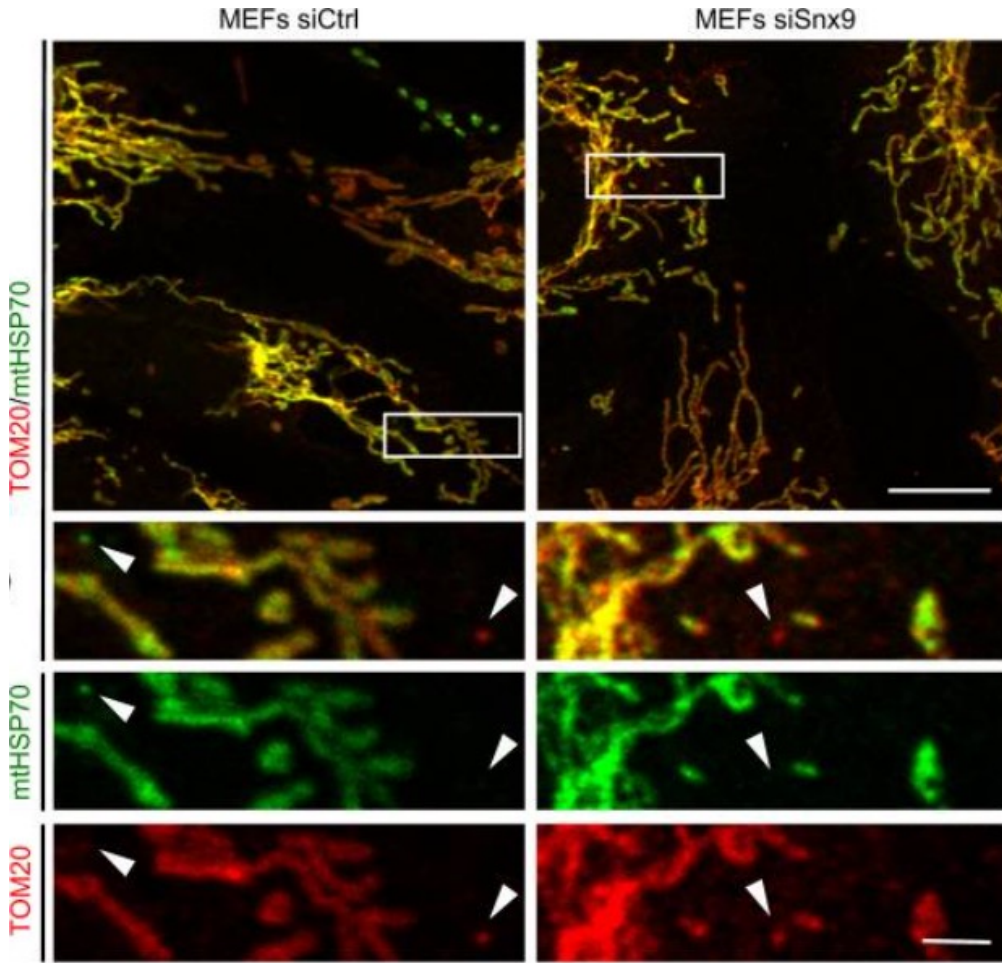
PDH E2/E3bp-positive/TOM20-negative MDVs



- Régule les MDV PDH⁺ ou mitoDsRed⁺ (*ie* les doubles membranes)
- Ne régule pas les MDV TOM20⁺ (*ie* les simple membrane)
- Dépendant de PINK1
- Abolie par l'expression de formes mutantes de Parkin

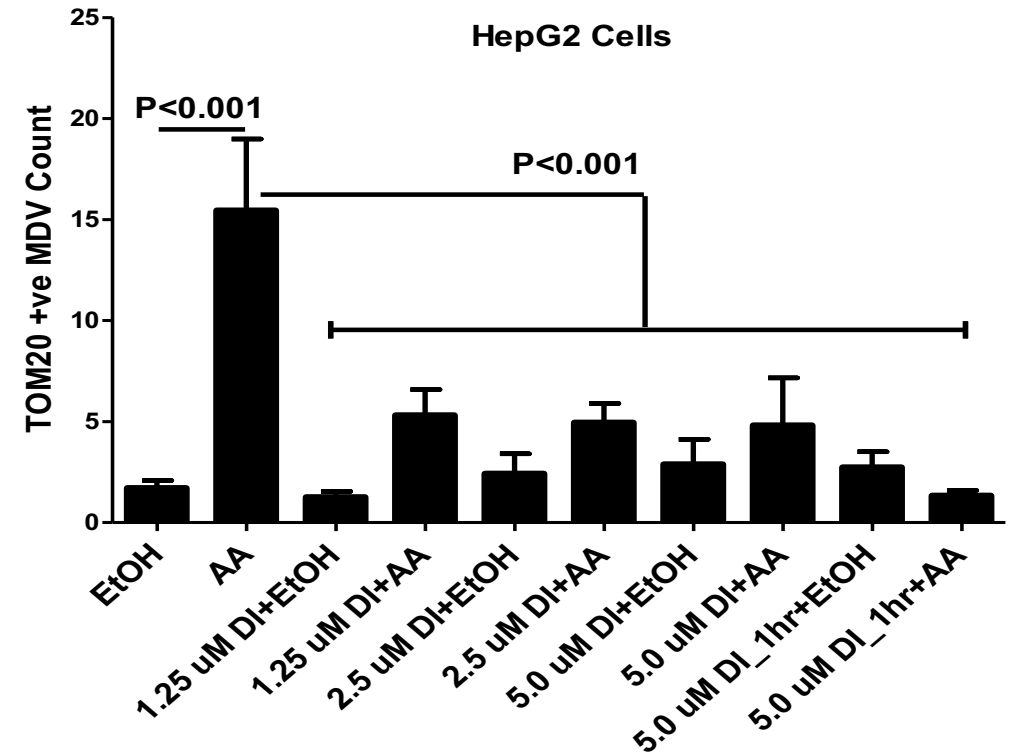
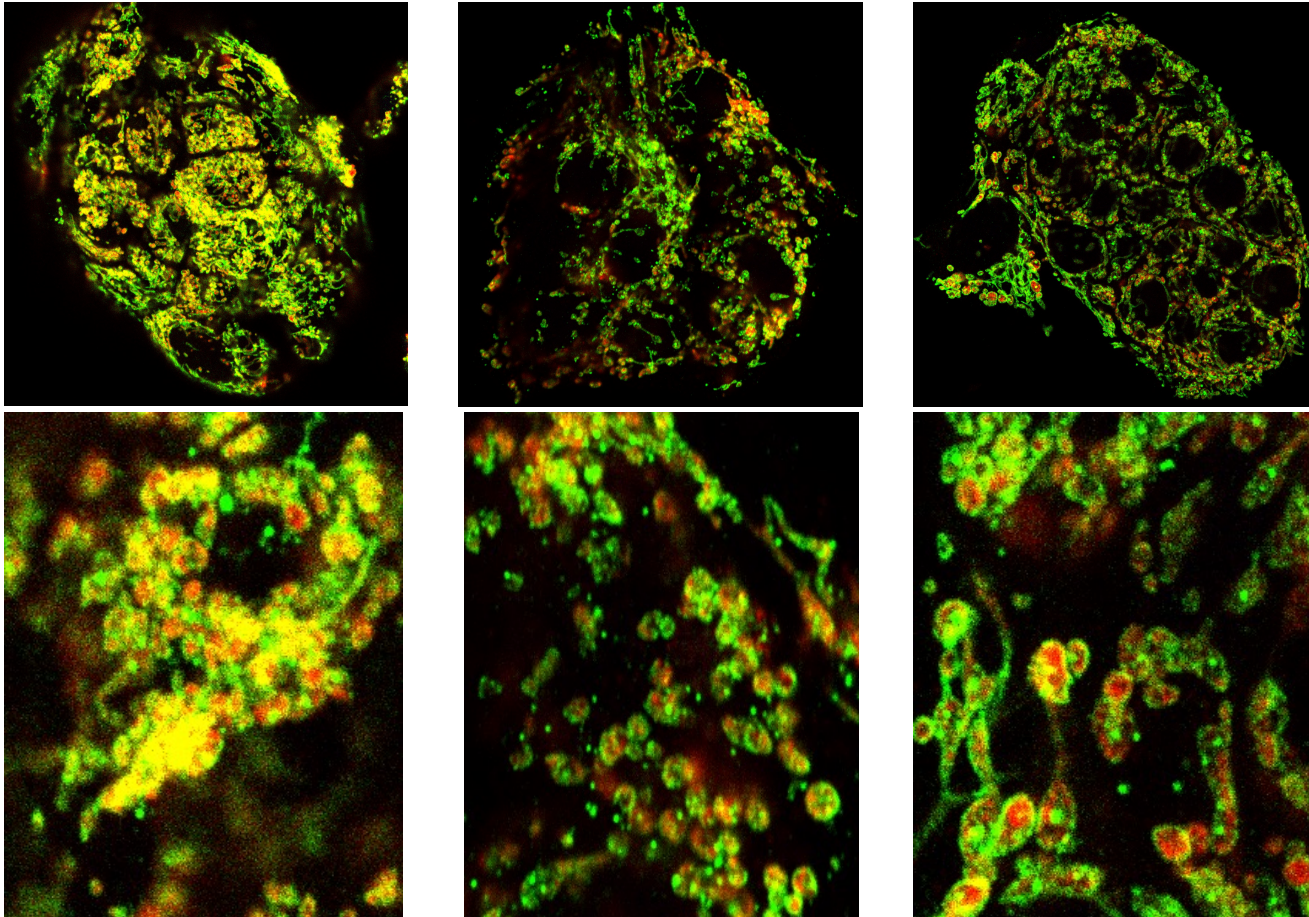
Contrôle QC: Une première ligne de défense contre le stress.

Snx9 joue un rôle dans le bourgeonnement des MDVs double membrane



Contrôle QC: Une première ligne de défense contre le stress.

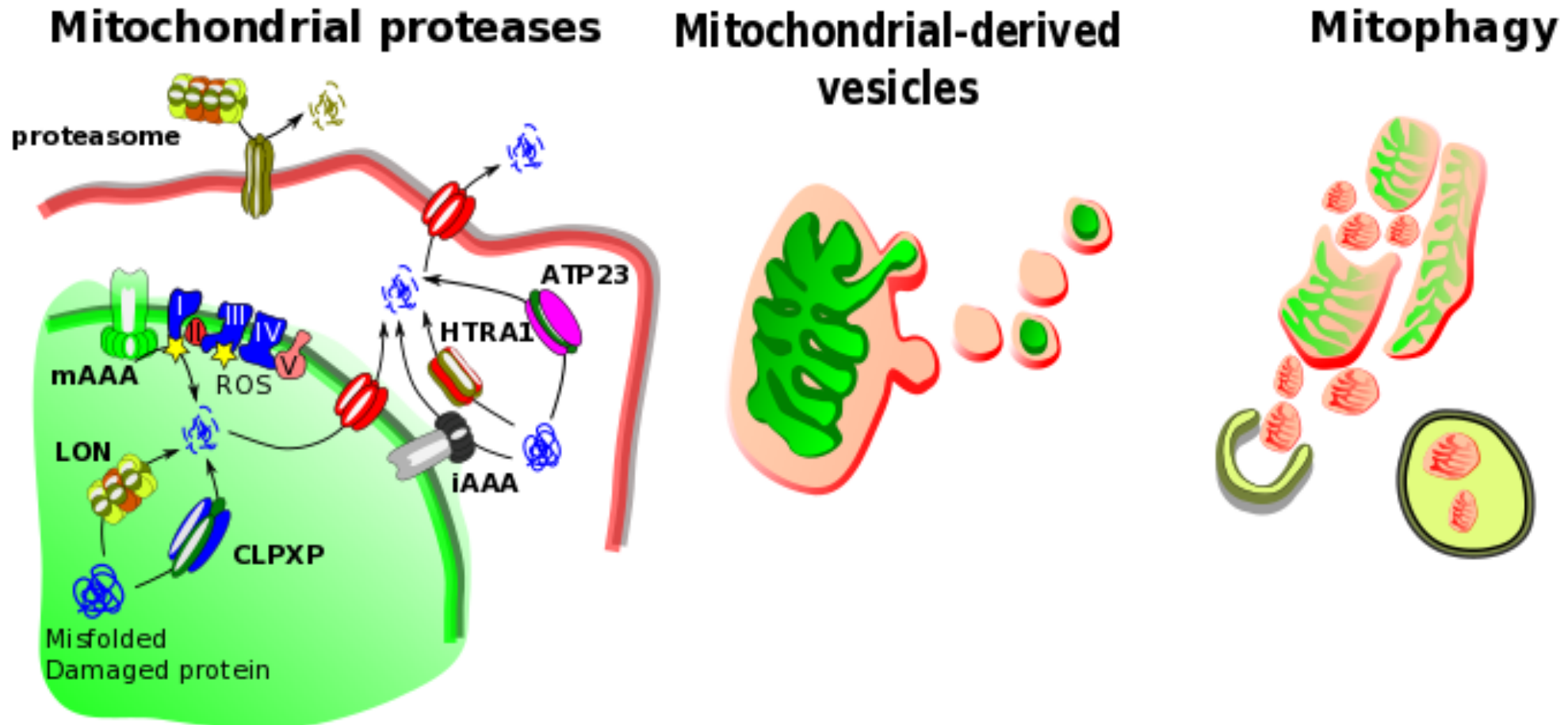
Les dynamines, probablement Drp1, sont également impliquées



Dynamin Inhibitor (DI): Dynole 34-2
IC50: 1.3 uM (Dyn1) & 14.2 uM (Dyn2)
GTPase

Contrôle QC: Une première ligne de défense contre le stress.

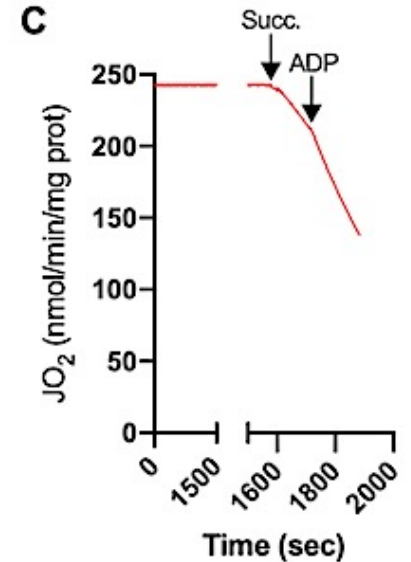
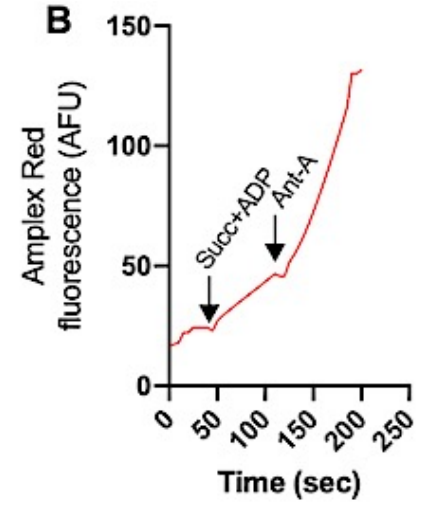
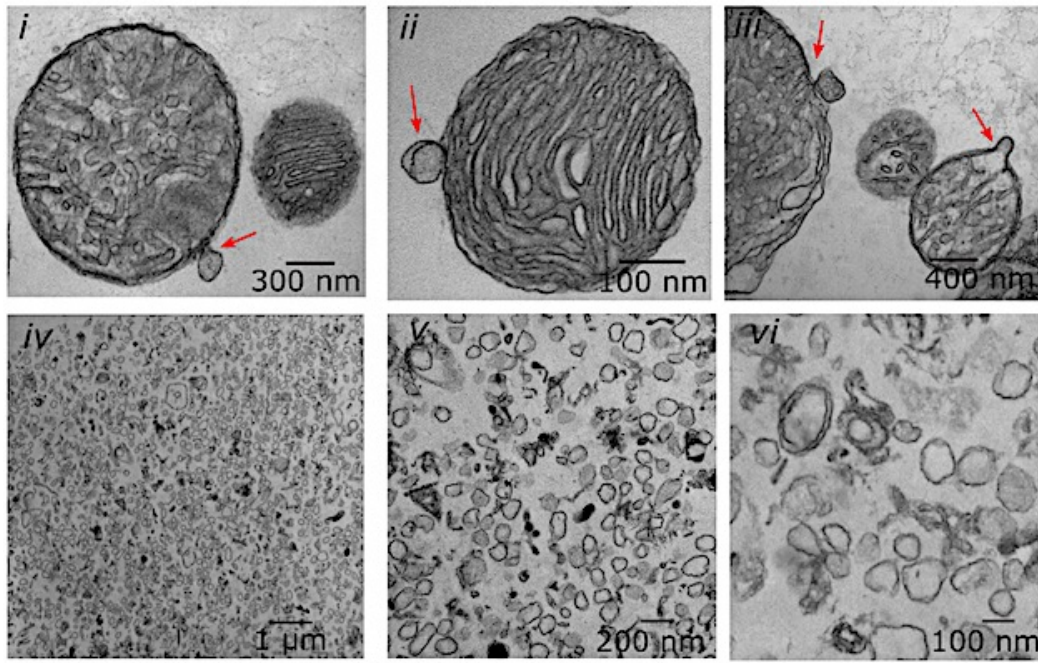
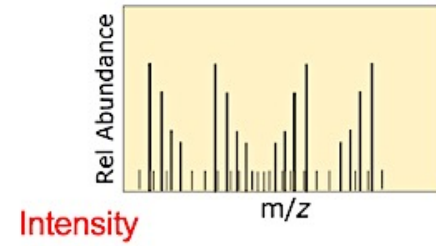
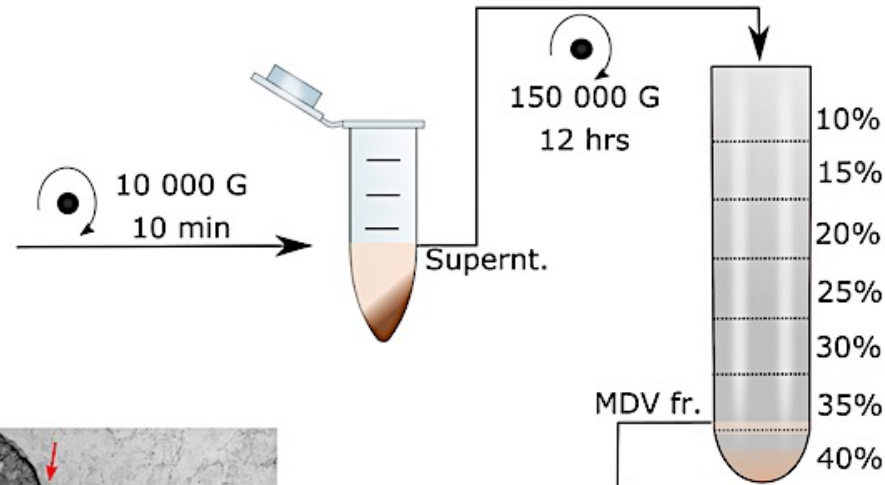
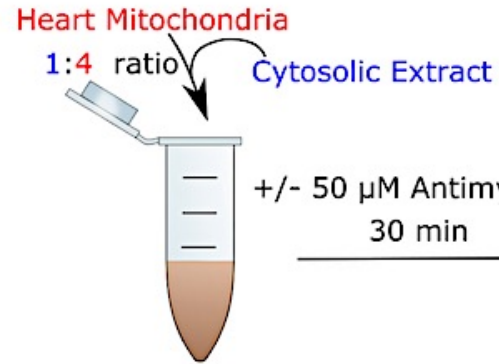
Mitochondrial stress



Contrôle QC: Identité des cargos transportés par les MDVs

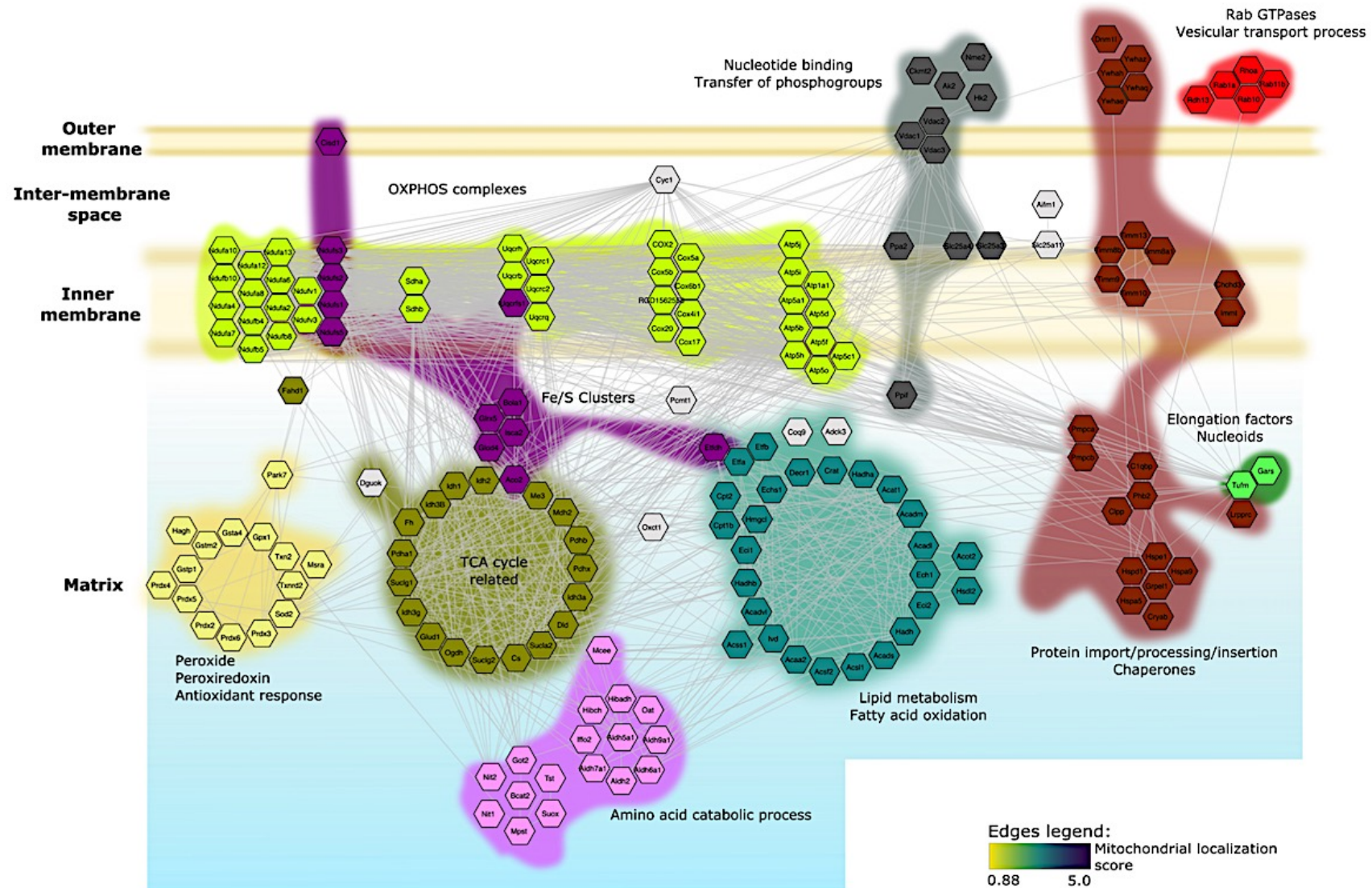
Modèle de reconstitution in vitro sur mitochondries isolées

Stress oxydant croissant induit par l'hyperoxie relative \pm inhibition du complexe III



Contrôle QC: Identité des cargos transportés par les MDVs

250 protéines mitochondriales identifiées dans les MDVs (basal et antimycin-A poolé)

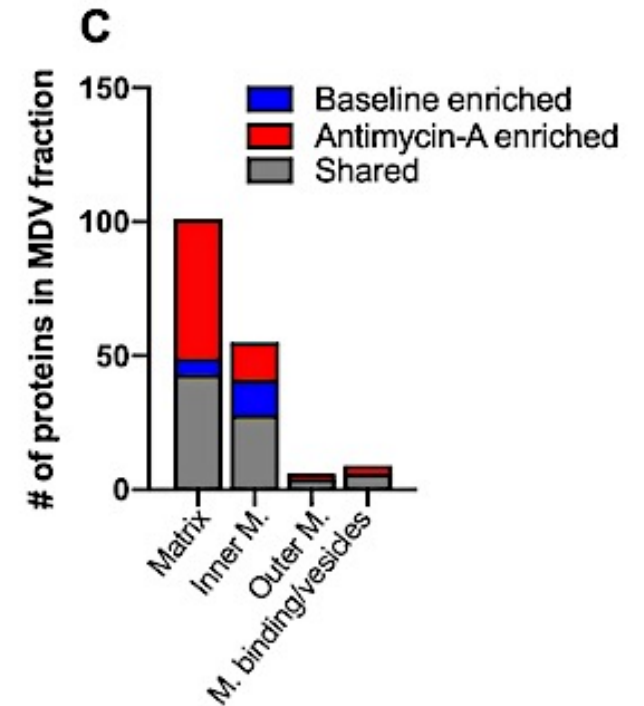
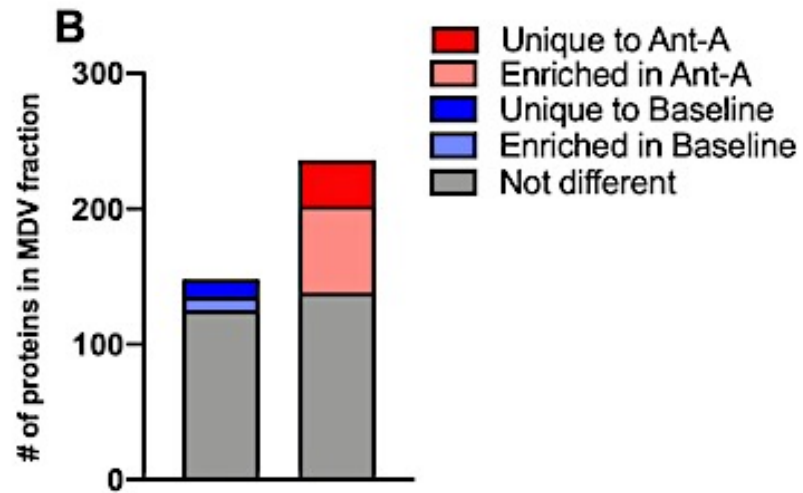
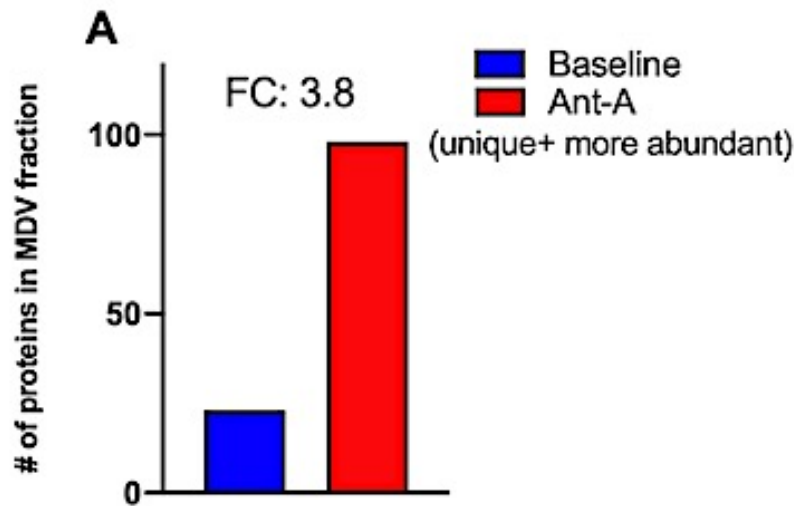


Umapped nodes



Contrôle QC: Identité des cargos transportés par les MDVs

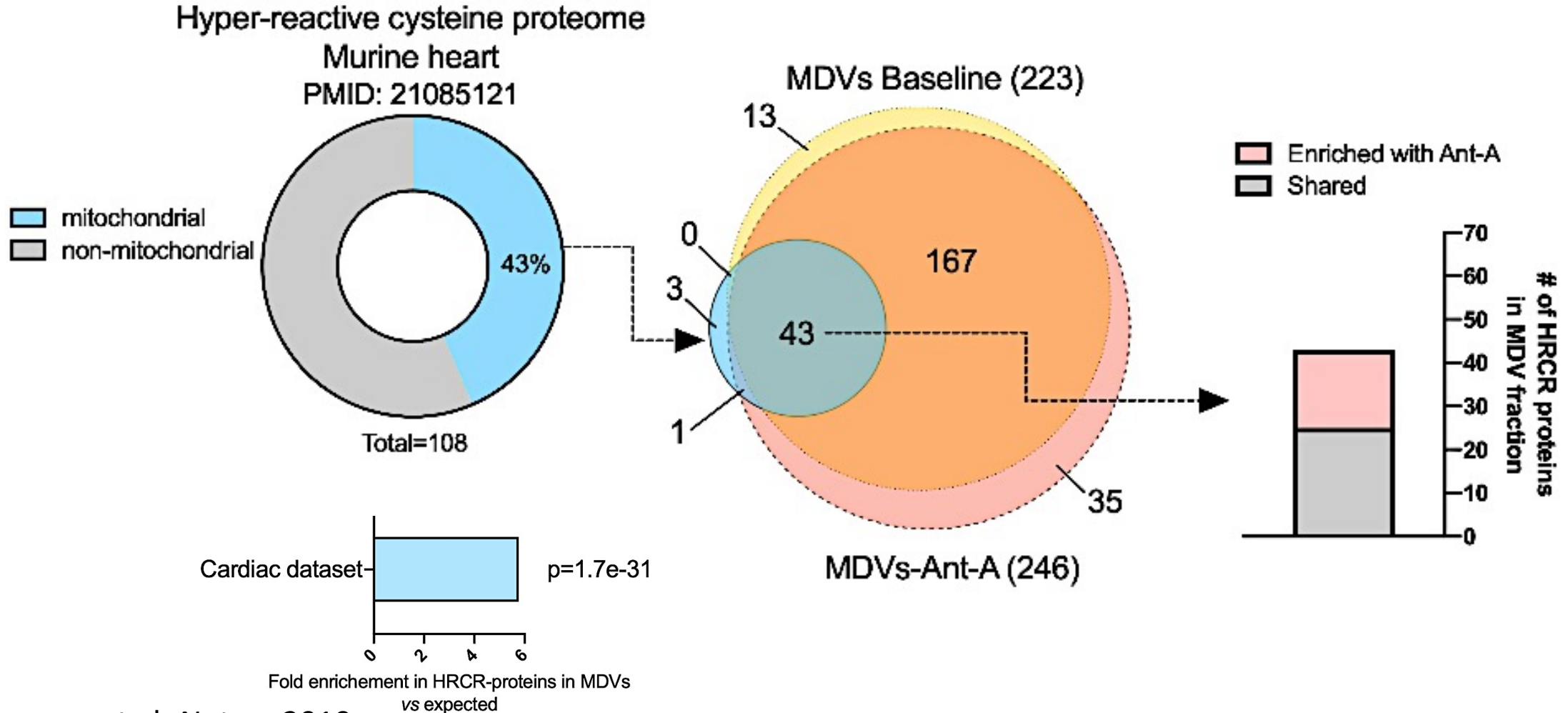
Une centaine de protéines affiche une vulnérabilité particulière au stress oxydant (i.e. sensible à l'antimycine-A)



- Complexes OXPHOS
- Cycle de Krebs
- Métabolisme des AA et des aldéhydes
- Complexes Fe-S
- Métabolisme lipidique
- Réponse antioxydante
- ...

Contrôle QC: Identité des cargos transportés par les MDVs

La plupart des protéines mitochondriales contenant des résidus cystéines hyper-réactifs sont des protéines "vulnérables" incorporées dans les MDVs

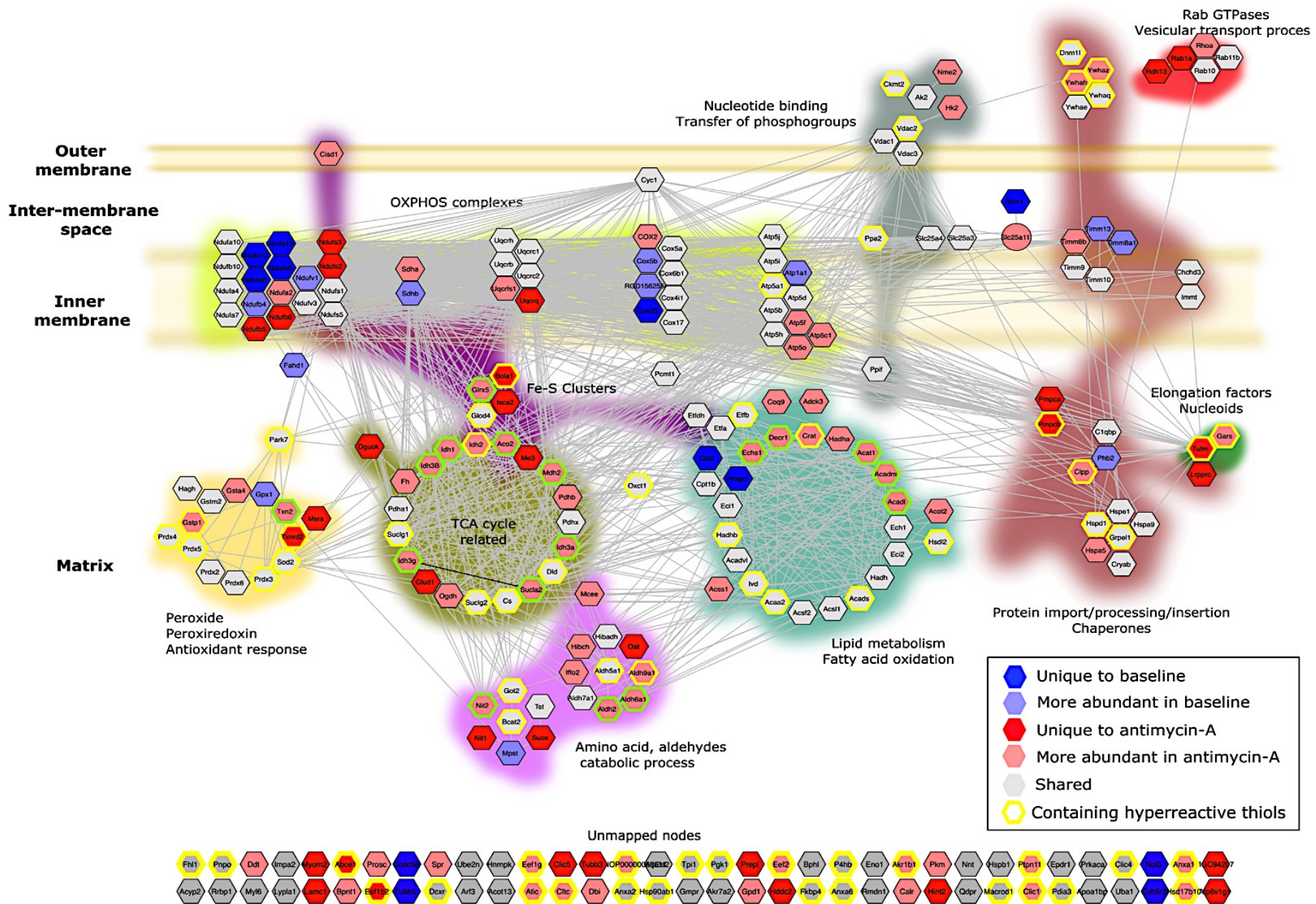


Contrôle QC: Identité des cargos transportés par les MDVs

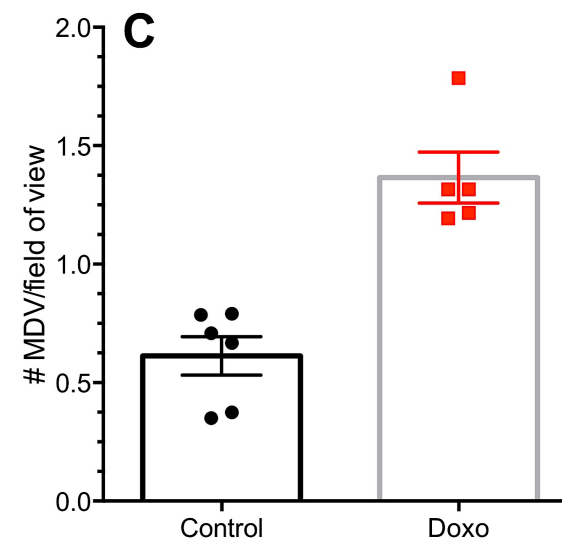
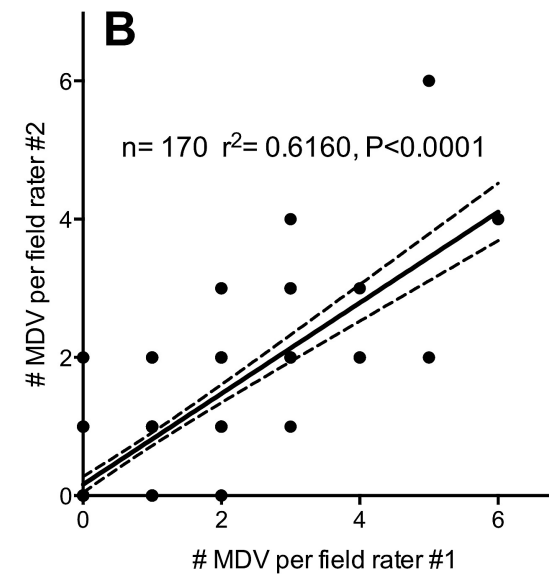
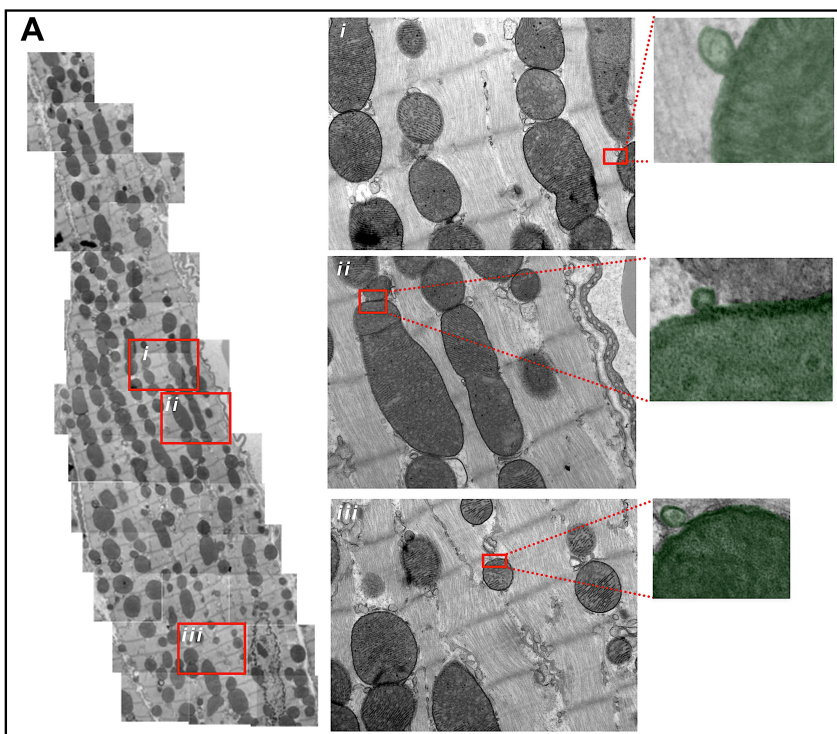
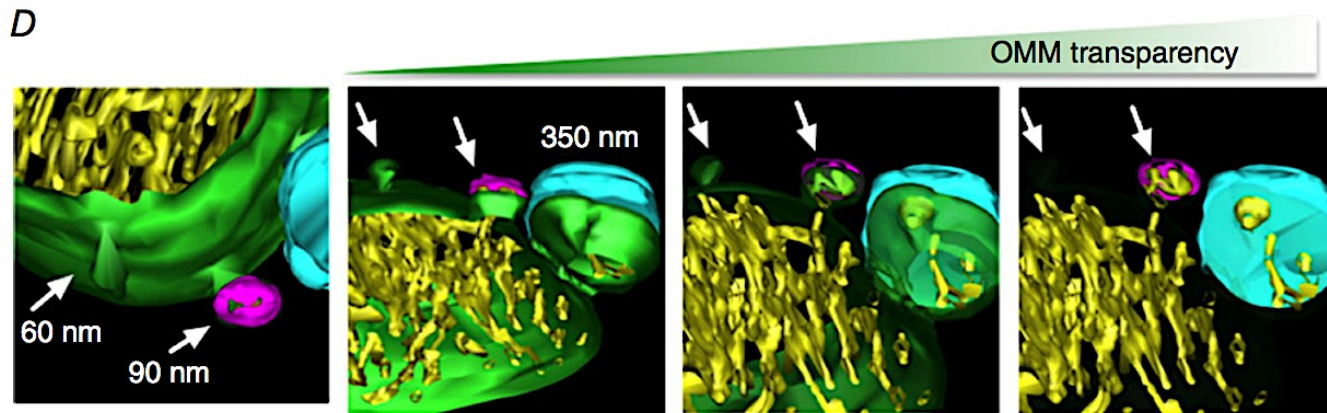
La proximité d'une source de radicaux libres est un facteur qui semble déterminer la probabilité d'incorporation dans les MDVs

- Complexe I: Flavines et cluster Fe-S du module N (NDUFV1-3, NDUFS1-8)
- Complexe III: ETFQOR (UQCRFS1, UQCRC1, UQCRC3)
- Complexe II: Flavines (SDHA, SDHB)
- G3PDH mitochondriale,
- ETFs
- Dyhydrolipoamide deshydrogénase (DLD) de PDH, OGDH, BKDH

Contrôle QC: Cartographie des protéines mitochondriales vulnérables



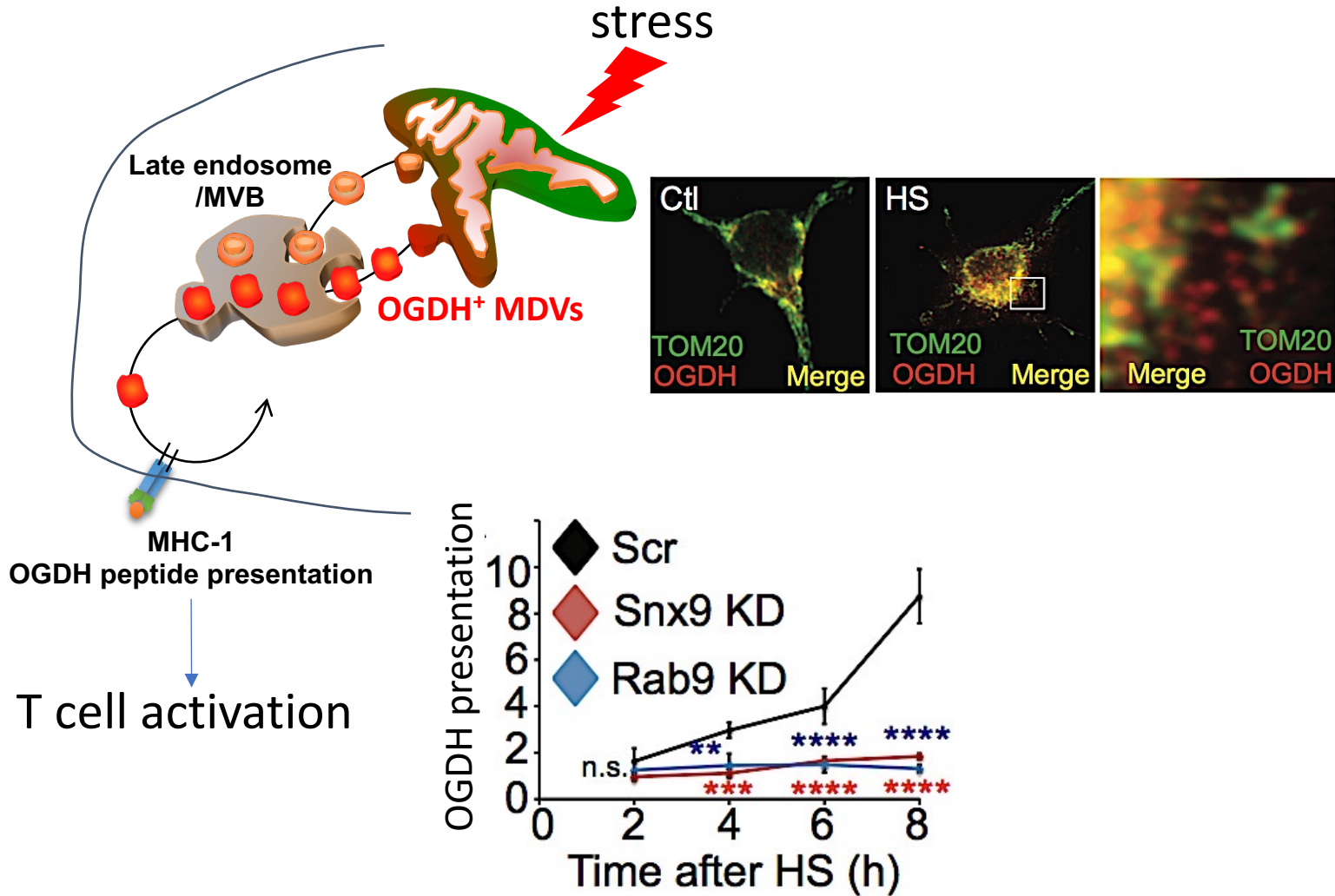
Les MDVs ne sont pas des curiosités uniques à la boîte de Petri



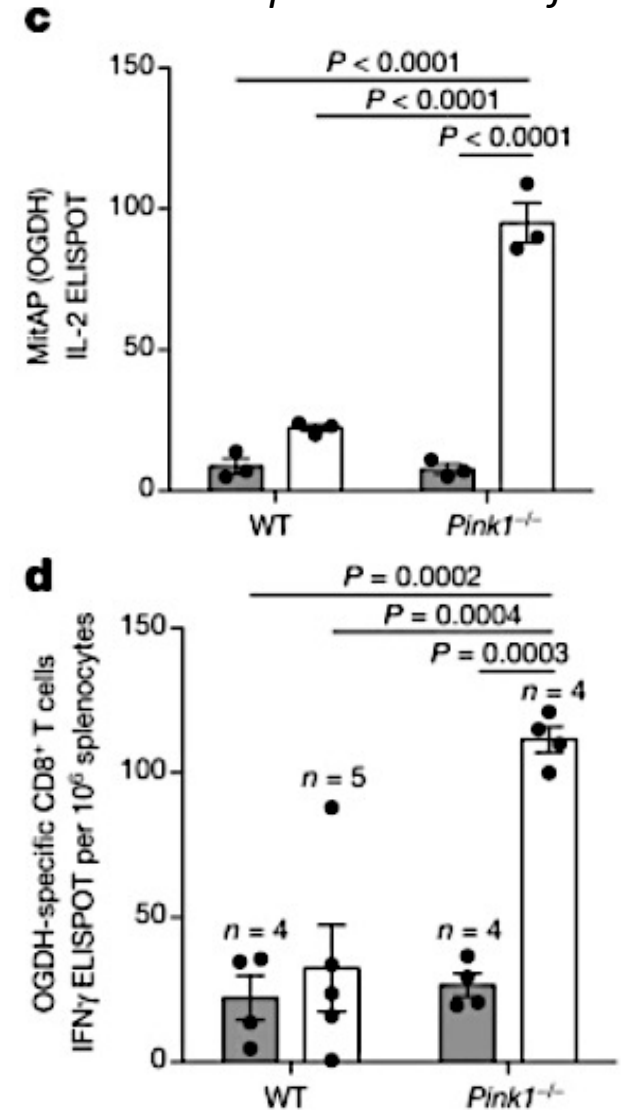
Réponse immunitaire

Les MDVs qui s'échappent du compartiment endosomal mènent à la présentation d'auto-antigènes mitochondriaux (MiTAP)

MiTAP est accru chez les souris *PINK1-KO* et induit des symptômes parkinsoniens en réponse à une infection



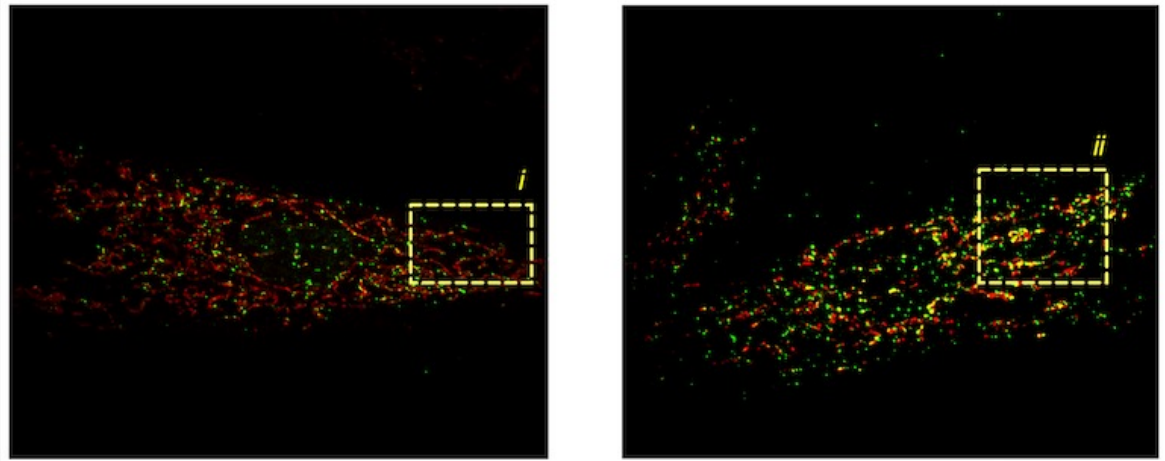
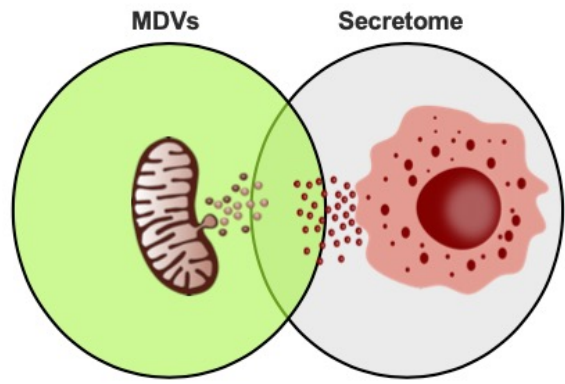
Matheoud, D. *et al.* *Cell* (2016).



Matheoud, D. *et al.* *Nature* (2019).

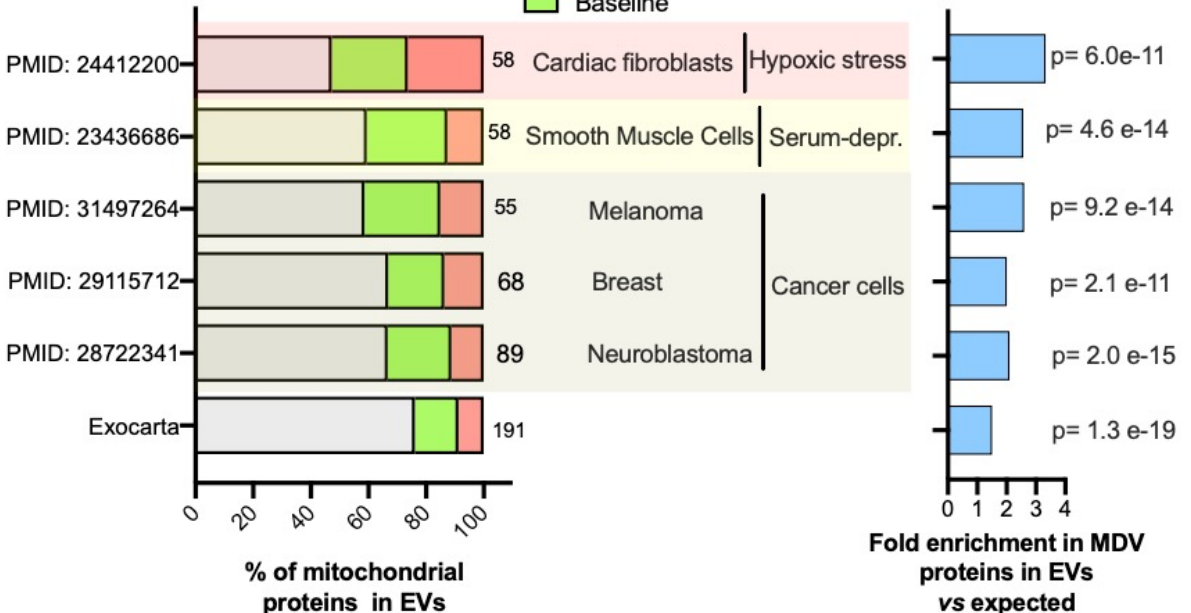
Communication intercellulaire via les vésicules extracellulaires (EVs)

Un grand nombre de protéines présentes dans les MDVs est retrouvé dans les EVs

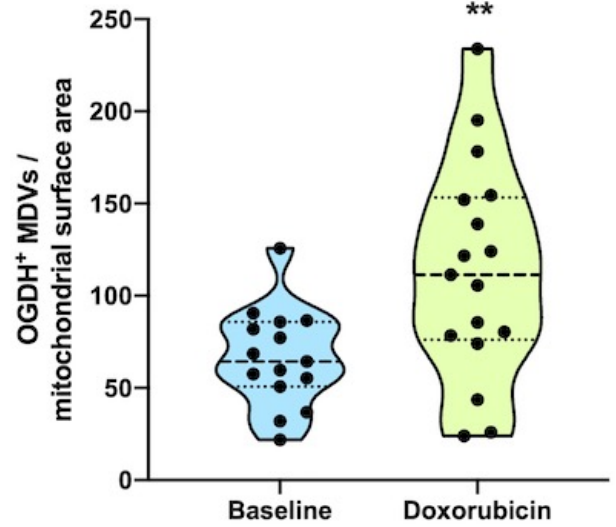


Shared with MDVs:

- Ant-A-sensitive
- Baseline

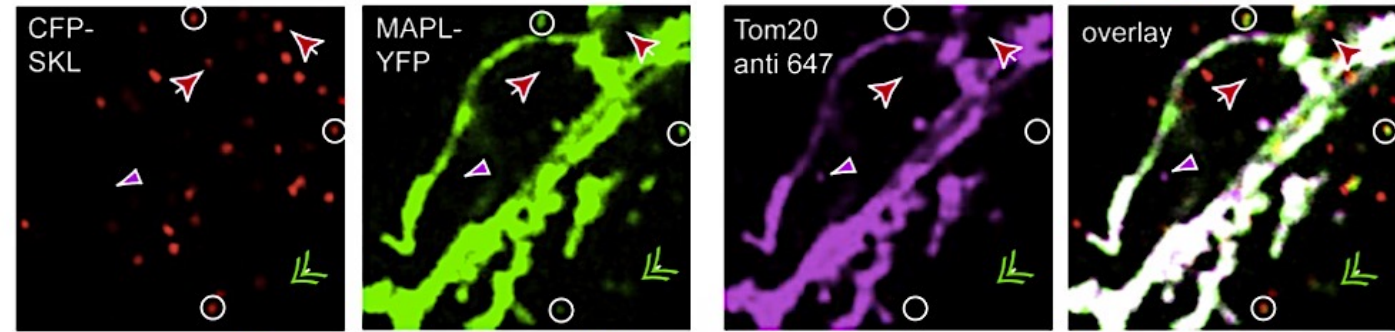


C

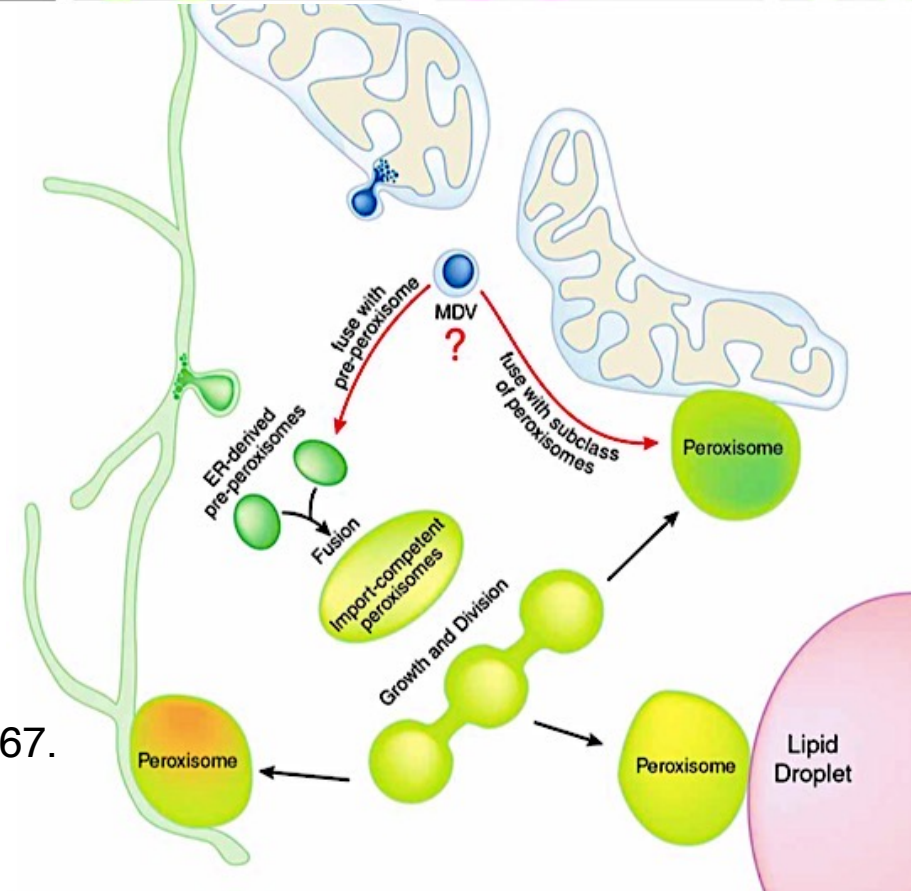


Interactions avec les peroxysomes

Une sous population de MDVs (MAPL⁺/TOM20⁻) transite vers les peroxysomes



- Biogenèse des peroxysomes?
- Transport de métabolites (oxydation des LSFA, synthèse des plasmalogènes *etc...*)
- Transport des protéines qui ne peuvent pas être importées autrement (catalase?)



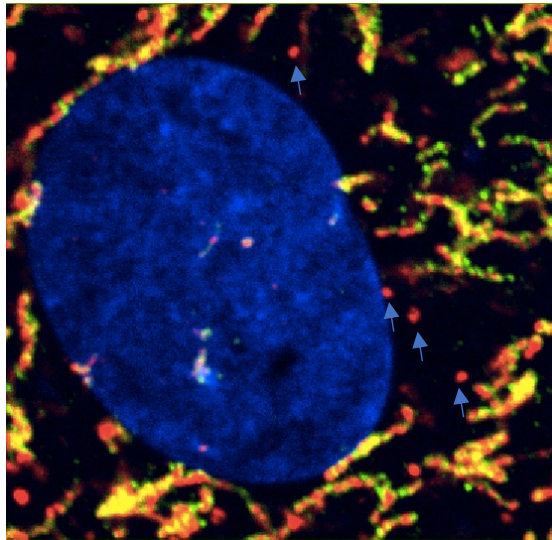
Andrade-Navarro, (2009). *Current Opinion in Cell Biology*, 21(4), 560–567.

Mcbride, H. M., & Mohanty, A. (2013). *Frontiers in Physiology*, 4, 1–12.

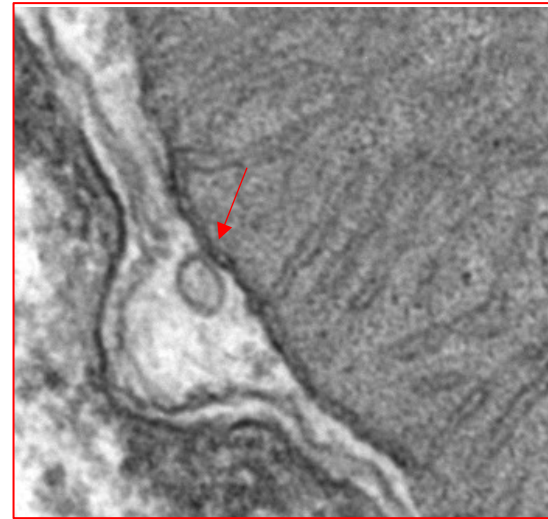
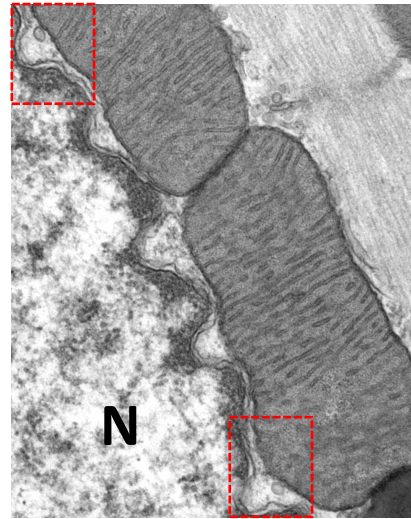
Neuspiel et al. (2008). *Current Biology*, 18(2), 102–108.

Communication mitochondries-noyau

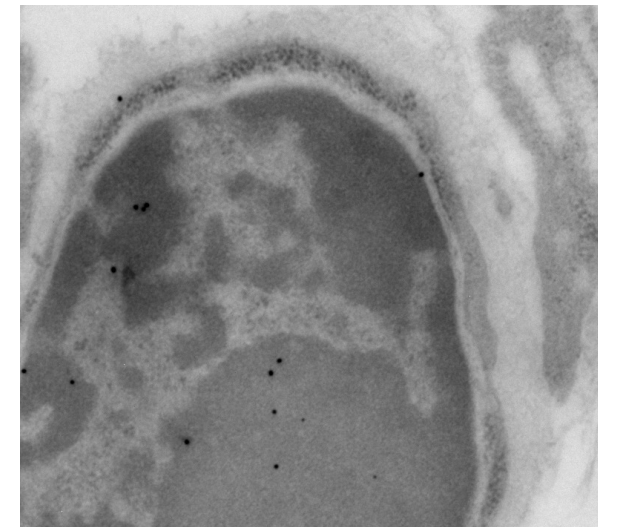
Perinuclear PDH⁺ MDV



MDV release nearby nuclear pores



PDH positive gold particles in the nucleus



Communication mitochondries-noyau

Cell

Cell

Volume 168, Issues 1–2, 12 January 2017, Pages 210–223.e11

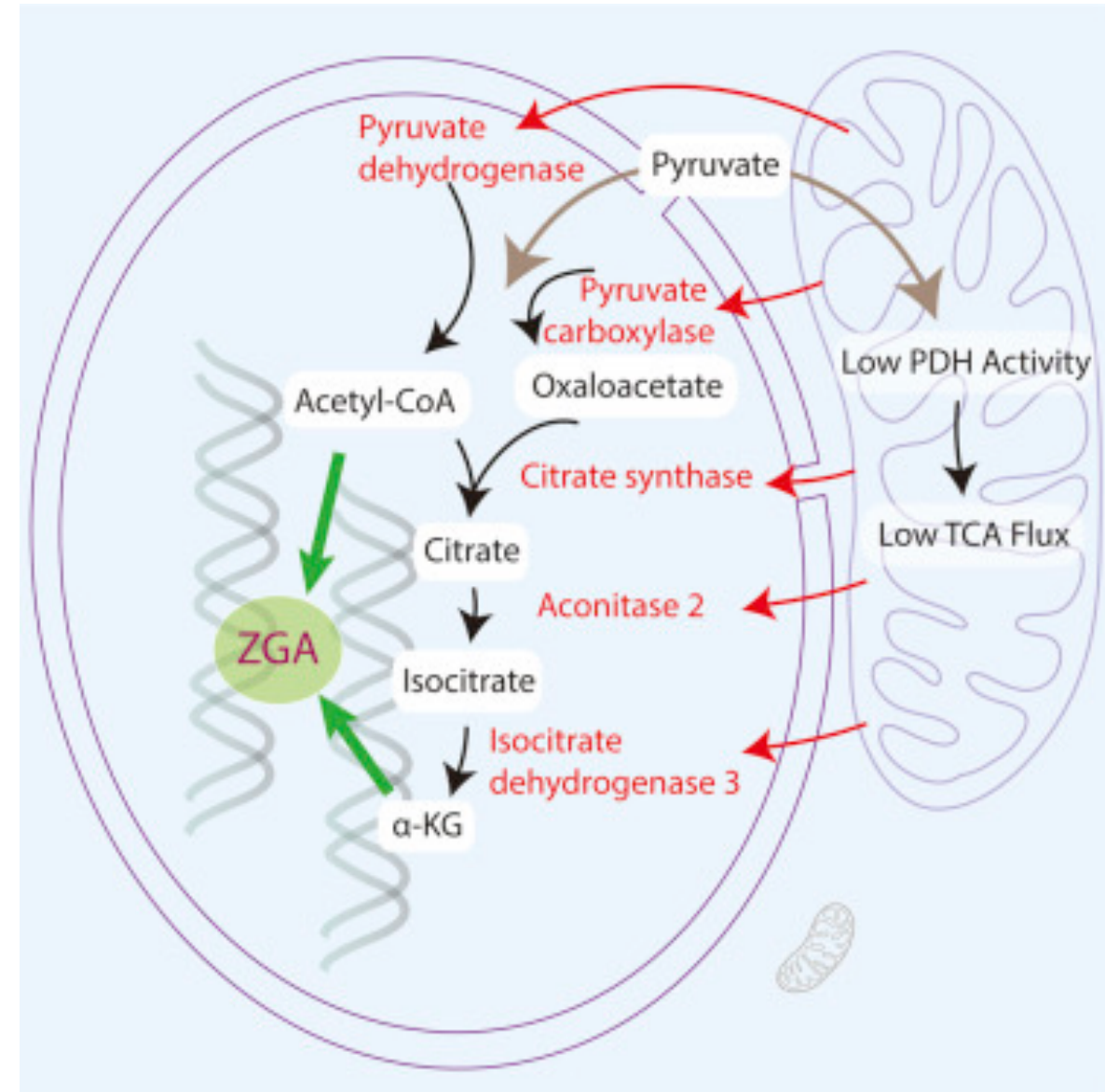
Article

Nuclear Localization of Mitochondrial TCA Cycle Enzymes as a Critical Step in Mammalian Zygotic Genome Activation

Raghavendra Nagaraj^{1, 6}, Mark S. Sharpley^{1, 6}, Fangtao Chi¹, Daniel Braas⁵, Yonggang Zhou¹, Rachel Kim¹, Amander T. Clark^{1, 2, 4}, Utpal Banerjee^{1, 2, 3, 4, 7} ✉

- PDH: 80 subunits, 236 kDa, un très gros complexe!
- PDH n'est pas la seule enzyme du TCA présente dans le noyau à certaines phases de l'embryogenèse

CellPress



Thank you!

Virgilio Cadete

Goutham Vasam

François Brisebois

Alexanne Cuillerier

Sonia Deschênes



Collaborators

Heidi McBride

Ayumu Sugiura

Mathieu Lavallée -Adam

Keir Menzies