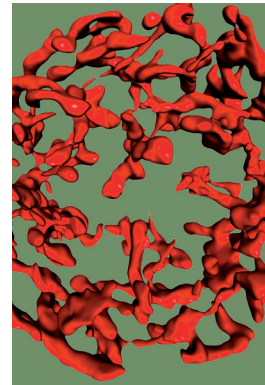


La dynamique mitochondriale au cours de l'apoptose

Céline Castanier, Damien Arnoult

► Les mitochondries se présentent sous la forme d'un réseau dynamique dont la morphologie résulte d'un équilibre entre des événements de fusion et de fission de l'organite. Lors de l'apoptose, il se produit une fragmentation du réseau mitochondrial et un remodelage des crêtes de la membrane interne. L'impact de cette fragmentation des mitochondries sur l'apoptose est l'objet d'un débat. En effet, certains proposent que cette fragmentation des mitochondries est importante pour l'exécution de l'apoptose alors que d'autres suggèrent qu'il ne s'agit que d'une conséquence du processus apoptotique. Dans cette revue, nous discuterons les mécanismes moléculaires qui contrôlent la morphologie mitochondriale au cours de l'apoptose. ◀



Inserm U1014
et Université Paris-Sud,
Hôpital Paul Brousse,
bâtiment Lavoisier,
14, avenue Paul Vaillant Couturier,
94807 Villejuif Cedex, France.
damien.arnoult@inserm.fr

Processus apoptotique et mitochondries

L'apoptose, une forme de mort cellulaire programmée (MCP), est un programme de suicide cellulaire essentiel pour le développement et l'homéostasie tissulaire des organismes métazoaires. La dérégulation de la MCP (inhibition ou exacerbation) est impliquée dans de nombreuses pathologies comme des maladies neuro-dégénératives, certains cancers ou le Sida (syndrome d'immunodéficience acquise).

La majorité des stimulus pro-apoptotiques est associée à une perméabilisation de la membrane mitochondriale externe (PEMME). Ce processus est régulé par les membres pro- et anti-apoptotiques de la famille Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) et conduit à la libération dans le cytosol du cytochrome c qui permet l'activation des caspases (Figure 1), les protéases responsables du phénotype apoptotique [1]. Néanmoins, les mécanismes par lesquels les membres pro-apoptotiques de la famille Bcl-2 que sont Bax (*Bcl2-associated protein X*) et Bak induisent la libération du cytochrome c demeurent controversés [2]. Un modèle suggère que la libération du cytochrome c fait suite à la rupture de la membrane mitochondriale externe en conséquence du

gonflement de la matrice mitochondriale après l'ouverture du pore de perméabilité de transition¹. Un autre modèle, qui semble se confirmer, propose que Bax et Bak induisent un processus sélectif de PEMME à la suite de la formation de canaux ou pores permettant la libération des protéines solubles, comme le cytochrome c, dans l'espace intermembranaire. Enfin, comme il se produit une fragmentation/fission du réseau mitochondrial [7] au cours de l'apoptose [3, 4], ce phénomène a été proposé comme un mécanisme additionnel, alternatif ou complémentaire, dans la voie mitochondriale de l'apoptose [4, 5]. Cette fragmentation du réseau mitochondrial nécessite les effecteurs de la machinerie de fission et fusion mitochondriale [6, 7] et fait suite soit à une augmentation de la fission, soit à une diminution de la fusion, soit aux deux.

La perméabilisation de la membrane mitochondriale externe, libération de cytochrome c et apoptose

Fission mitochondriale : cause ou conséquence ?

Ce n'est que récemment - moins de dix ans - qu'une fragmentation du réseau mitochondrial a été décrite au cours de l'apoptose [3, 4] (Figure 2). Avant de

¹ Le pore de perméabilité de transition est un complexe multiprotéique qui forme un canal au point de contact entre les membranes interne et externe des mitochondries.

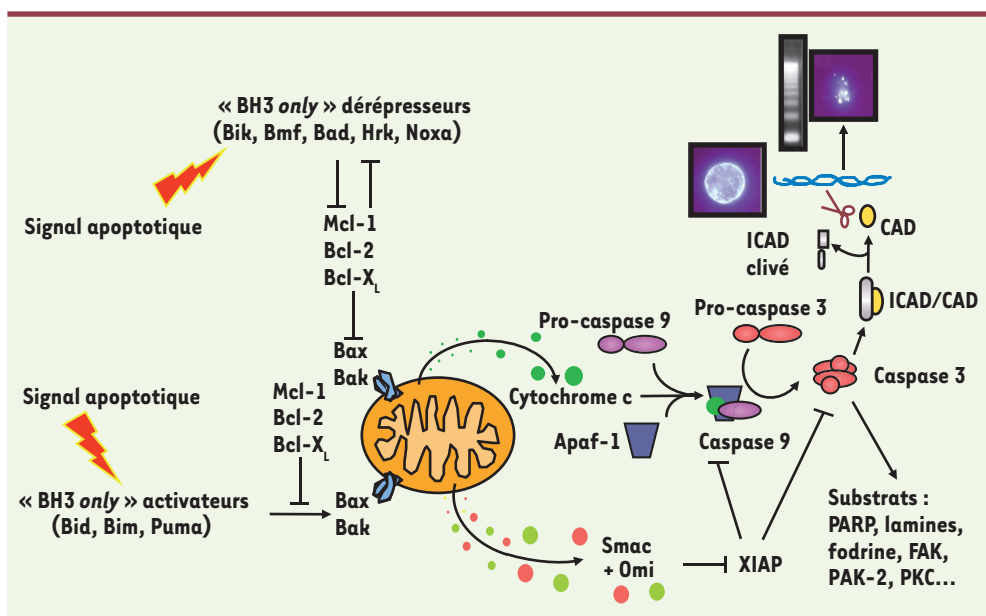


Figure 1. Description schématique de la voie apoptotique.

En réponse à un signal apoptotique, on distingue deux cas de figure. Dans le premier, le signal apoptotique active les « BH3-only (*Bcl-2* homology 3 only) » dérépresseurs (Bik, Bmf, Bad, Hrk et Noxa), un sous-groupe de la famille Bcl-2, qui neutralisent les protéines anti-apoptotiques que sont Bcl-2, Bcl-X_L et Mcl-1 qui maintiennent les protéines pro-apoptotiques Bax et Bak sous une forme inactive. La neutralisation de Bcl-2, Bcl-X_L et Mcl-1 par les « BH3-only » dérépresseurs

conduit à l'activation de Bax et Bak. Dans le second cas, le signal apoptotique active les « BH3-only » activateurs (Bid, Bim et Puma), lesquels conduisent directement à l'activation de Bax et Bak. La fonction des « BH3-only » activateurs est inhibée par les membres anti-apoptotiques de la famille Bcl-2. Une fois activées, Bax et Bak induisent la déstabilisation de la membrane mitochondriale externe, ce qui aboutit à la libération de cytochrome c. Dans le cytosol, le cytochrome c s'associe à l'adaptateur Apaf-1 (*apoptosis protease-activating factor-1*), ce qui permet le recrutement puis l'activation de la caspase 9 au sein de ce complexe ternaire nommé « apoptosome ». La caspase 9 active la caspase 3, la principale caspase effectrice qui va cliver différents substrats pour induire le phénotype apoptotique et notamment ICAD, l'inhibiteur de CAD (*caspase activated DNase*), une nucléase qui induit une dégradation oligonucléosomale de l'ADN. L'activation des caspases 9 et 3 est inhibée par XIAP (*X-linked inhibitor of apoptosis protein*) mais pour neutraliser cette inhibition, les protéines Smac et Omi sont colibérées avec le cytochrome c, favorisant alors l'activation des caspases.

rechercher les causes possibles de cette fragmentation mitochondriale, il faut s'interroger sur sa signification au cours de l'apoptose, et cette question divise la communauté scientifique : ce phénomène est-il simplement une cause de l'apoptose ou bien joue-t-il un rôle plus actif dans ce processus de suicide cellulaire ? Certains chercheurs ont suggéré que la fission mitochondriale permettait la libération de cytochrome c et par conséquent interviendrait dans le contrôle de l'activation des caspases au cours de l'apoptose [4, 5]. Cependant, d'autres résultats font de la fission mitochondriale associée à l'apoptose une conséquence plus qu'une cause de l'apoptose : elle ne ferait que traduire une certaine connexion, jusqu'ici non reconnue, entre les membres de la famille Bcl-2, la PEMME et la machinerie de morphogénèse mitochondriale [8-10].

La fragmentation mitochondriale précède la libération du cytochrome c

Indépendamment du rôle fonctionnel de la fission mitochondriale associée à l'apoptose, un consensus existe maintenant pour reconnaître qu'il s'agit d'un phénomène général associé à l'apoptose dans pratiquement tous les types cellulaires et en réponse à la plupart, si ce n'est à tous les stimulus pro-apoptotiques [4, 10-12]. Deux questions importantes demeurent : pourquoi et comment se déroule la fission/

fragmentation des mitochondries lors de l'apoptose ? Dans une série d'études pionnières, Youle et ses collaborateurs ont démontré de manière convaincante que l'activation de Bax et/ou de Bak conduit rapidement à la fragmentation mitochondriale [4, 12, 13]. De plus, cet événement se déroule dans la même fenêtre de temps que la PEMME [11]. Il est également important de noter que la forme activée de Bax est fréquemment localisée aux sites de scission des mitochondries lors de l'apoptose, ce qui implique cette protéine dans le processus de fission mitochondriale [12]. Argument supplémentaire, la fragmentation mitochondriale associée à l'apoptose se déroule en amont de l'activation des caspases puisque l'inhibition de l'activité des caspases en aval de l'activation de Bax/Bak ne permet pas de bloquer la fragmentation. Enfin, l'expression d'un mutant dominant négatif (le mutant Drp1^{K38A}) de Drp1 (*dynamin-related protein 1*) - une protéine de la machinerie de fission mitochondriale -, mutant qui induit une fusion du réseau mitochondrial mais altère également la fission mitochondriale observée au cours de l'apoptose [4], inhibe la libération du cytochrome c et retarde

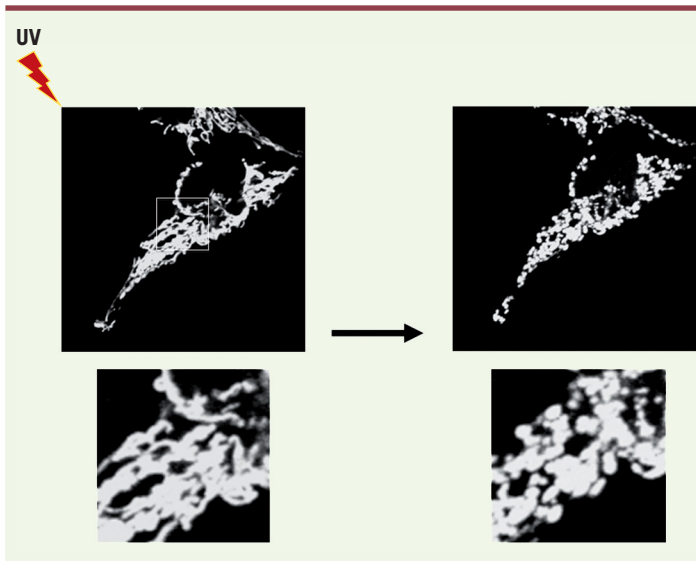


Figure 2. La fragmentation du réseau mitochondrial au cours de l'apoptose. Des cellules HeLa ont été transfectées avec un plasmide permettant l'expression d'une protéine GFP (*green fluorescent protein*) localisée dans la matrice mitochondriale afin de marquer les mitochondries. Dix-huit heures plus tard, les cellules ont été exposées aux rayonnements ultraviolets pour induire l'apoptose et trois heures plus tard, la morphologie des mitochondries a été observée par fluorescence.

la mort cellulaire en réponse à certains agents pro-apoptotiques [4, 5, 14]. L'ensemble de ces données a conduit à l'hypothèse selon laquelle la fragmentation mitochondriale induite par Bax/Bak contribuerait à la PEMME et favoriserait la libération du cytochrome c et d'autres constituants de l'espace mitochondrial intermembranaire que l'on voit au cours de l'apoptose [3, 5] (Figure 3A). Dans certaines conditions, il se produit une libération du Ca^{2+} stocké dans le réticulum endoplasmique, ce qui conduit à une activation de la fission mitochondriale induite par Drp1. Cette fragmentation mitochondriale précède alors l'activation de Bax et la libération du cytochrome c [15, 16] (Figure 3B).

La fragmentation mitochondriale contribue à la PEMME, mais n'est pas déterminante

Il est important de noter que le retard de la libération du cytochrome c qu'entraîne l'expression du mutant de Drp1 est relativement modeste et il n'a pas été prouvé que cela permet une survie de la cellule à long terme. De plus, les souris *Drp1*^{-/-} présentent un taux élevé d'apoptose, ce qui suggère que Drp1 n'est pas indispensable à la PEMME [17]. Le retard dans la cinétique de libération du cytochrome c qui est observé lorsque l'expression de Drp1 est éliminée (dans des cellules issues de souris *Drp1*^{-/-} ou en présence d'un ARN interférant dans des cellules en culture), ou fonctionnellement altérée (expression du mutant *Drp1*^{K38A}), pourrait traduire une modification de l'ultrastructure mitochondriale dans de telles cellules. En effet, dans les mêmes conditions, les cinétiques de libération d'autres protéines de l'espace intermembranaire comme Smac (*second mitochondrial activator of caspases*), Omi (une sérine protéase mitochondriale pro-apoptotique), AK2 (*adenylate kinase 2*) et DDP/TIMM8a² ne sont pas modifiées [17-19]. Comme les protéines cytochrome c, Smac, Omi, AK2 et DDP/TIMM8a sont libérées simultanément et par un processus qui dépend de Bax/Bak [18], le retard dans la cinétique de libération du cytochrome c dans les cellules défectueuses en Drp1 pourrait être

artificiel. Il est possible que dans ces cellules, le remodelage des crêtes - dont on pense qu'il est nécessaire à la libération complète du cytochrome c [20] - soit altéré. Toutefois, comme la cinétique de libération de Smac, Omi, AK2 et DDP/TIMM8a est manifestement normale, ceci suggère que la PEMME n'est pas affectée par la perte de Drp1.

Enfin, il a été montré que l'expression de Mfn1 (*mitofusin 1*) ou de Mfn2, qui induit une forte fusion des mitochondries, retarde la libération du cytochrome c dans certaines conditions [5]. D'autres auteurs ont trouvé que l'apoptose n'était que faiblement inhibée en réponse à l'expression de Mfn1, Mfn2 mais également de *Drp1*^{K38A} [10]. Ces observations conduisent à faire l'hypothèse que la fission mitochondriale ne serait probablement pas nécessaire à la PEMME et à l'apoptose, mais qu'elle pourrait agir comme un facteur contribuant à la libération de facteurs mitochondriaux plutôt qu'être un acteur principal dans ce processus.

Le rôle du remodelage des crêtes dans la libération du cytochrome c

Les mécanismes par lesquels la fission mitochondriale pourrait participer à la libération du cytochrome c au cours de l'apoptose n'ont pas été élucidés et demeurent pour le moment spéculatifs. Comme nous l'avons mentionné précédemment, l'altération de la libération du cytochrome c qui est observée dans les cellules où la fission mitochondriale induite par Drp1 est inhibée pourrait être due à des perturbations dans l'ultrastructure mitochondriale, notamment des crêtes mitochondriales. Ces dernières sont des invaginations de la membrane mitochondriale interne où se situent les dif-

² DDP/TIMM8a : *Mohr-Tranebjaerg-Jensen deafness-dystonia-optic atrophy protein*.

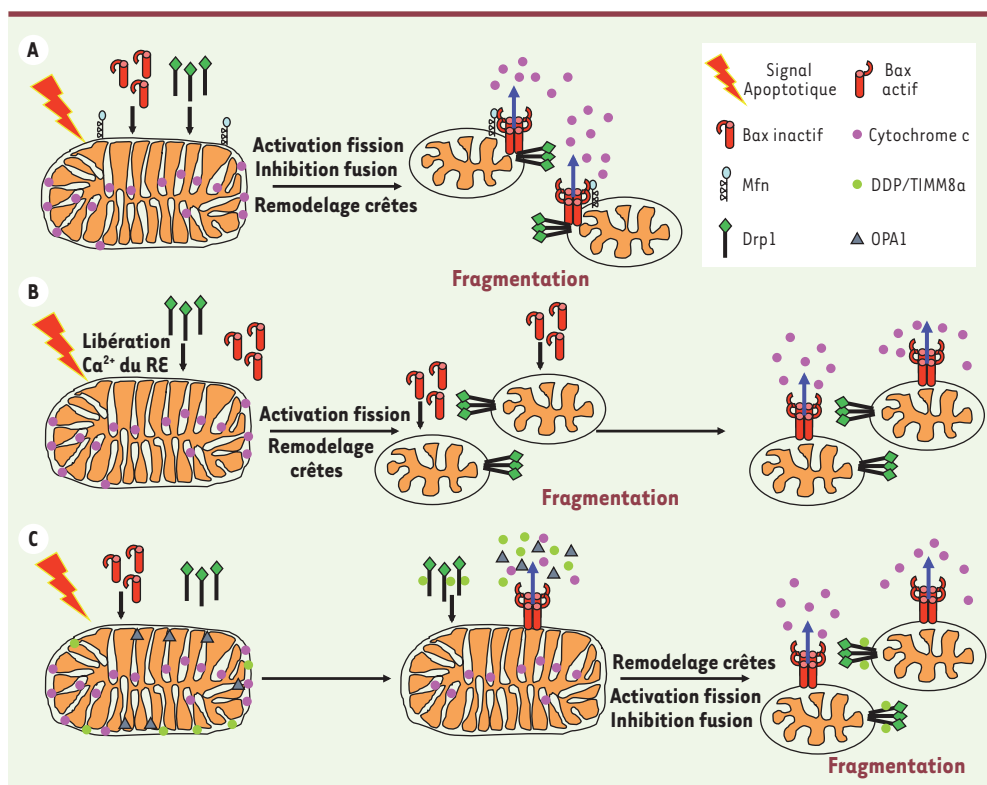


Figure 3. Modèles proposés pour l'induction de la fragmentation et sa relation avec la PEMME, le remodelage des crêtes et la libération du cytochrome c au cours de l'apoptose. **A.** Le signal apoptotique déclenche la translocation de Bax et de Drp1 aux mitochondries. Ensuite, Bax activée participe à l'activation de la fission induite par Drp1 et pourrait également inhiber la fusion en interagissant avec Mfn2. Le remodelage des crêtes se produit selon un mécanisme inconnu probablement lié à l'activation de la fission et/ou à l'inhibition de la fusion. Bax activée forme des canaux à travers la membrane mitochondriale externe, induisant la PEMME et la libération du cytochrome c. **B.** Un signal apoptotique induit la libération du calcium stocké dans le réticulum endoplasmique (RE),

induisant la translocation de Drp1 aux mitochondries et l'induction de la fragmentation. Drp1 déclenche alors, via un mécanisme indéterminé, le remodelage des crêtes. Ensuite, se produisent la translocation de Bax, la formation de canaux permettant la PEMME et la libération du cytochrome c. **C.** Le signal apoptotique déclenche la translocation de Bax. Bax activée forme des canaux qui induisent la PEMME et la libération de protéines solubles localisées dans l'espace intermembranaire comme le cytochrome c, une partie d'OPA1 et DDP/TIMM8a. La libération d'OPA1 déclenche le remodelage des crêtes ce qui permet la libération du cytochrome c restant dans les crêtes ; ce processus est associé à une inhibition de la fusion mitochondriale. En parallèle, une fois dans le cytosol, DDP/TIMM8a se fixe à Drp1, induisant sa translocation aux mitochondries et l'activation de la fission induite par Drp1. Au final, l'inhibition de la fusion mitochondriale et l'activation de la fission induisent de façon synergique une importante fragmentation mitochondriale.

férents complexes respiratoires. Le cytochrome c sert de navette à électrons entre les complexes III et IV, si bien que plus de 80 % du cytochrome c est localisé au niveau des crêtes. Ainsi, des études ont montré qu'un remodelage des crêtes semble nécessaire à une libération rapide et complète du cytochrome c au cours de l'apoptose [11, 20-22]. Ce remodelage des crêtes impliquerait la protéine mitochondriale OPA1 (*optic atrophy 1*), protéine de la machinerie de fusion mitochondriale qui régule également la morphologie des crêtes [6, 7]. OPA1 se présente sous forme d'hétéro-oligomères, une forme soluble courte d'OPA1 s'associant avec une forme longue d'OPA1. Les caractéristiques des isoformes d'OPA1 sont détaillées par G. Lenaers *et al.*, et C. Sauvanet *et al.*, dans les deux revues qui accompagnent ce manuscrit [6, 7]. Il a été montré que les hétéro-oligomères d'OPA1 régulent l'ouverture de la jonction des crêtes et, rapidement après la PEMME, se dissocient. Cela entraîne l'ouverture de la jonction des crêtes et la libération

complète du cytochrome c et des formes solubles d'OPA1 [11, 21, 22]. De façon intéressante, OPA1 contrôle le remodelage des crêtes au cours de l'apoptose indépendamment de sa fonction dans la fusion mitochondriale [21]. Ceci suggère que pour le processus de libération du cytochrome c, les changements de la morphologie des crêtes sont plus importants que les changements dans l'équilibre fission-fusion mitochondrial [8]. Enfin, il a été montré que l'inhibition de la fission régulée par Drp1 modifie la configuration des isoformes d'OPA1 [18], si bien que l'altération de la libération du cytochrome c observée au cours de l'apoptose dans ces conditions ne serait pas liée à la prévention de la fragmentation mitochondriale mais plutôt, indirectement, à l'empêchement du réarrangement des crêtes nécessaire à la libération complète du cytochrome c.

Implication de Bax/Bak dans la fission mitochondriale au cours de l'apoptose

Bax est normalement localisée dans le cytosol alors que Bak est majoritairement associée à la membrane mitochondriale externe. Lors des étapes précoces de l'apoptose, Bax se relocalise au niveau de la

mitochondrie ; Bax et Bak forment alors des agrégats à la surface de la membrane mitochondriale externe [1, 2] où ils colocalisent avec Drp1 et Mfn2 [12]. Il y aurait donc un lien entre les membres pro-apoptotiques de la famille Bcl-2 et la machinerie de fusion-fission des mitochondries. Depuis, les résultats de différents travaux suggèrent que Bax et Bak, mais également Bcl-2 et Bcl-X_L (*B-cell lymphoma-extra large*), régulent la morphologie mitochondriale en favorisant la fusion [9, 10, 23, 24]. On a ainsi montré que Bak interagit avec Mfn1 et Mfn2 [14], Bcl-X_L et Bcl-2 avec Mfn2 [25] et Bcl-X_L avec Drp1 [23].

Parallèlement à cette possible régulation de la morphologie des mitochondries par les membres de la famille Bcl-2, Bax et Bak sont aussi capables d'activer la fission induite par Drp1, et ce de façon indirecte. En effet, la PEMME déclenchée par Bax/Bak permet aussi la libération de DDP/TIMM8a dans le cytosol ; DDP/TIMM8a s'y fixe à Drp1 et lui permet de s'associer aux mitochondries pour activer la fission [26] (Figure 3C). Un blocage de la fusion mitochondriale se produit également très rapidement après la PEMME [13], qui permet d'expliquer la fragmentation mitochondriale au cours de l'apoptose. Comme la PEMME conduit à la dissociation des hétéro-oligomères d'OPA1 et à la libération de la forme courte et soluble d'OPA1 dans le cytosol [11], cette perte d'OPA1 pourrait alors être responsable de la fragmentation mitochondriale car une diminution de l'expression d'OPA1 conduit à une fragmentation des mitochondries [11].

Pourquoi une fragmentation des mitochondries se produit-elle invariablement au cours de la mort cellulaire ?

On sait que les mitochondries peuvent être sélectivement éliminées lors de la mort cellulaire programmée (MCP), même en l'absence d'activation de caspases [27]. Cette élimination sélective des mitochondries (nommée mitoptose, ou plus couramment mitophagie) est augmentée dans les cellules où la fission induite par Drp1 est accrue, alors qu'au contraire, elle est empêchée dans les cellules où la fission induite par Drp1 est inhibée [26, 28]. Ceci suggère que la fission/fragmentation est une étape nécessaire à la mitophagie. De nombreux rapports ont décrit une mort cellulaire autophagique comme une forme alternative de MCP [29]. Comme la mitophagie débute après la PEMME induite par Bax/Bak, la mort cellulaire autophagique pourrait être également une conséquence de la PEMME [8]. Comme la mitophagie participe à cette forme de mort cellulaire alternative, des cellules dans lesquelles la mitophagie est augmentée sont plus sensibles à la mort cellulaire indépendante des caspases alors qu'au contraire, une diminution de la mitophagie rend les cellules plus résistantes à ce processus autophagique [26, 28].

Ainsi, en réponse à la PEMME induite par Bax/Bak, deux voies de mort cellulaire semblent être engagées. D'une part, le cytochrome c est libéré dans le cytoplasme, conduisant à l'activation des caspases et à l'apoptose [1]. D'autre part, d'autres protéines comme DDP/TIMM8a et OPA1 sont libérées avec le cytochrome c, ce qui déclenche respecti-

vement l'activation de la fission [26] et un blocage de la fusion mitochondriales [11]. L'ensemble de ces événements aboutit à une fragmentation mitochondriale et finalement à une élimination sélective des mitochondries [26]. Dans des conditions normales, l'activation des caspases induit l'apoptose et la mort cellulaire en quelques heures. Cependant, quand l'activation des caspases est inhibée ou bien n'a pas lieu, la mitophagie se déroule et de fait participe à une voie alternative de mort cellulaire [8].

Conclusion et perspectives

Il se produit invariablement une fragmentation du réseau mitochondrial au cours de l'apoptose, mais les mécanismes et la signification de ce processus ne sont pas encore clairement définis. En effet, il semble que des membres de la famille Bcl-2 interagissent avec des protéines de la machinerie de fusion et de fission des mitochondries. Cependant, de nouvelles études sont nécessaires pour explorer l'étendue de ces interactions et pour clarifier leur impact fonctionnel. De plus, la fragmentation n'est apparemment pas un déterminant majeur dans l'exécution de l'apoptose. Des études complémentaires doivent néanmoins permettre de déterminer avec précision l'impact de la fission mitochondriale dans la PEMME et la libération des facteurs apoptogènes comme le cytochrome c qui en résulte. L'implication du changement de morphologie des crêtes mitochondriales dans la libération complète du cytochrome c demeure un champ d'investigation très intéressant. Enfin, le rôle de la fragmentation mitochondriale dans la mitophagie et la mort cellulaire autophagique doit encore être exploré avec précision. ♦

SUMMARY

Mitochondrial dynamics during apoptosis

Mitochondria exist as dynamic networks that often change shape and subcellular distribution. The morphology of mitochondria within a cell is controlled by precisely regulated rates of organelle fusion and fission. Several reports have described dramatic alterations in mitochondrial morphology during the early stages of apoptosis: a fragmentation of the network and the cristae remodeling. However, whether this mitochondrial fragmentation is a required step for apoptosis is highly debated. In this review the recent progress in understanding the mechanisms governing mitochondrial morphology during apoptosis and the latest advances connecting the regulation of mitochondrial morphology with apoptosis are discussed. ♦



REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier les associations qui nous financent : la Ligue contre le cancer (équipe labellisée), la Fondation pour la recherche médicale (FRM) et l'ANRS.

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Daniel NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points. *Cell* 2004 ; 116 : 205-19.
- Green DR, Kroemer G. The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Science* 2004 ; 305 : 626-9.
- Desagher S, Martinou JC. Mitochondria as the central control point of apoptosis. *Trends Cell Biol* 2000 ; 10 : 369-77.
- Frank S, Gaume B, Bergmann-Leitner ES, et al. The role of dynamin-related protein 1, a mediator of mitochondrial fission, in apoptosis. *Dev Cell* 2001 ; 1 : 515-25.
- Youle RJ, Karbowski M. Mitochondrial fission in apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005 ; 6 : 657-63.
- Lenaers G, Amati-Bonneau P, Delettre C, et al. De la levure aux maladies neurodégénératives : 10 ans d'exploration des pathologies de la dynamique mitochondriale. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 836-41.
- 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.
- Arnoult D. Mitochondrial fragmentation in apoptosis. *Trends Cell Biol* 2007 ; 17 : 6-12.
- Autret A, Martin SJ. Emerging role for members of the Bcl-2 family in mitochondrial morphogenesis. *Mol Cell* 2009 ; 36 : 355-63.
- Sheridan C, Delivani P, Cullen SP, Martin SJ. Bax- or Bak-induced mitochondrial fission can be uncoupled from cytochrome c release. *Mol Cell* 2008 ; 31 : 570-85.
- Arnoult D, Grodet A, Lee YJ, et al. Release of OPA1 during apoptosis participates in the rapid and complete release of cytochrome c and subsequent mitochondrial fragmentation. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 35742-50.
- Karbowski M, Lee YJ, Gaume B, et al. Spatial and temporal association of Bax with mitochondrial fission sites, Drp1, and Mfn2 during apoptosis. *J Cell Biol* 2002 ; 159 : 931-8.
- Karbowski M, Arnoult D, Chen H, et al. Quantitation of mitochondrial dynamics by photolabeling of individual organelles shows that mitochondrial fusion is blocked during the Bax activation phase of apoptosis. *J Cell Biol* 2004 ; 164 : 493-9.
- Brooks C, Wei Q, Feng L, et al. Bak regulates mitochondrial morphology and pathology during apoptosis by interacting with mitofusins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 11649-54.
- Breckenridge DG, Stojanovic M, Marcellus RC, Shore GC. Caspase cleavage product of BAP31 induces mitochondrial fission through endoplasmic reticulum calcium signals, enhancing cytochrome c release to the cytosol. *J Cell Biol* 2003 ; 160 : 1115-27.
- Germain M, Mathai JP, McBride HM, Shore GC. Endoplasmic reticulum BIK initiates DRP1-regulated remodelling of mitochondrial cristae during apoptosis. *EMBO J* 2005 ; 24 : 1546-56.
- Ishihara N, Nomura M, Jofuku A, et al. Mitochondrial fission factor Drp1 is essential for embryonic development and synapse formation in mice. *Nat Cell Biol* 2009 ; 11 : 958-66.
- Estaquier J, Arnoult D. Inhibiting Drp1-mediated mitochondrial fission selectively prevents the release of cytochrome c during apoptosis. *Cell Death Differ* 2007 ; 14 : 1086-94.
- Parone PA, James DI, Da Cruz S, et al. Inhibiting the mitochondrial fission machinery does not prevent Bax/Bak-dependent apoptosis. *Mol Cell Biol* 2006 ; 26 : 7397-408.
- Scorrano L, Ashiya M, Buttle K, et al. A distinct pathway remodels mitochondrial cristae and mobilizes cytochrome c during apoptosis. *Dev Cell* 2002 ; 2 : 55-67.
- Frezza C, Cipolat S, Martins de Brito O, et al. OPA1 controls apoptotic cristae remodeling independently from mitochondrial fusion. *Cell* 2006 ; 126 : 177-89.
- Yamaguchi R, Lartigue L, Perkins G, et al. Opa1-mediated cristae opening is Bax/Bak and BH3 dependent, required for apoptosis, and independent of Bak oligomerization. *Mol Cell* 2008 ; 31 : 557-69.
- Berman SB, Chen YB, Qi B, et al. Bcl-xL increases mitochondrial fission, fusion, and biomass in neurons. *J Cell Biol* 2009 ; 184 : 707-19.
- Karbowski M, Norris KL, Cleland MM, et al. Role of Bax and Bak in mitochondrial morphogenesis. *Nature* 2006 ; 443 : 658-62.
- Delivani P, Adrain C, Taylor RC, et al. Role for CED-9 and Egl-1 as regulators of mitochondrial fission and fusion dynamics. *Mol Cell* 2006 ; 21 : 761-73.
- Arnoult D, Rismanchi N, Grodet A, et al. Bax/Bak-dependent release of DDP/TIMM8a promotes Drp1-mediated mitochondrial fission and mitoptosis during programmed cell death. *Curr Biol* 2005 ; 15 : 2112-8.
- Xue L, Fletcher GC, Tolkovsky AM. Mitochondria are selectively eliminated from eukaryotic cells after blockade of caspases during apoptosis. *Curr Biol* 2001 ; 11 : 361-5.
- Barsoum MJ, Yuan H, Gerencser AA, et al. Nitric oxide-induced mitochondrial fission is regulated by dynamin-related GTPases in neurons. *EMBO J* 2006 ; 25 : 3900-11.
- Kroemer G, Levine B. Autophagic cell death: the story of a misnomer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008 ; 9 : 1004-10.

TIRÉS À PART

D. Arnoult

Hépatite C

Jean-Michel Pawlotsky
Daniel Dhumeaux



ISBN : 2-84254-096-4 512 pages

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 C** : 65 € + 3 € de port = **68 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

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

Signature :

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

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