

ARTICLE

Signalisation mitochondriale des récepteurs couplés aux protéines G

Olivier Lahuna^{1,2,3} et Ralf Jockers^{1,2,3,*}

¹ Inserm, U1016, Institut Cochin, 22 rue Méchain, 75014 Paris, France

² CNRS UMR 8104, Paris, France

³ Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

Reçu le 17 septembre 2018

Résumé – Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) forment la plus grande famille de récepteurs membranaires avec 800 membres chez l'Homme qui sont exprimés à la surface de la cellule où ils répondent à un large panel de stimuli extracellulaires. Des avancées récentes indiquent que les RCPG sont également exprimés dans des compartiments intracellulaires où ils remplissent des fonctions importantes. Dans cette revue, nous nous intéresserons à la localisation et à la fonction des RCPG exprimés dans les mitochondries.

Mots clés : récepteurs couplés aux protéines G, mitochondries, récepteurs intracellulaires, mélatonine, cannabinoïdes

Abstract – Mitochondrial signaling of G protein-coupled receptors. G protein-coupled receptors (GPCRs) are the largest family of integral membrane receptors with 800 members in humans that are expressed at the cell surface responding to a large panel of extracellular stimuli. Recent advances indicate that GPCRs are also expressed in intracellular compartments where they fulfil important functions. Here, we will report on the mitochondrial localization and function of GPCRs.

Keywords: G protein-coupled receptors, mitochondria, intracellular receptors, melatonin, cannabinoids

Abréviations

AT ₂ R	Récepteur de l'angiotensine de type 2
CB ₁	Récepteur des cannabinoïdes de type 1
IMM	Membrane interne de la mitochondrie (<i>Inner Mitochondrial Membrane</i>)
MAM	Zone de contact entre l'OMM et le RE (<i>Mitochondria-Associated ER-Membrane</i>)
MPTP	Pore de transition de perméabilité mitochondriale
MT ₁	Récepteur de la mélatonine
mtCB ₁	Récepteur mitochondrial des cannabinoïdes de type 1
NO	Oxyde nitrique
NOS	NO Synthase
OMM	Membrane externe de la mitochondrie (<i>Outer Mitochondrial Membrane</i>)
POMC	Pro-opiomélanocortine
RCPG	Récepteurs couplés aux protéines G
RE	Réticulum endoplasmique

Introduction

Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) forment l'une des plus grandes familles de récepteurs membranaires. Ils sont la cible d'environ 30 % des médicaments approuvés par la FDA (Wacker *et al.*, 2017). Les RCPG sont principalement connus pour être exprimés à la surface cellulaire et pour transduire des signaux extracellulaires à l'intérieur des cellules. Cependant, l'identification récente de RCPG dans les membranes intracellulaires des endosomes, du réticulum endoplasmique (RE), du noyau et des membranes mitochondriales indique d'autres fonctions cellulaires impliquant des voies de signalisation originales mais encore méconnues.

La présence de RCPG intracellulaires peut s'expliquer par différentes raisons. Naturellement, la présence de RCPG dans des compartiments de la voie de biosynthèse des protéines membranaires et sécrétées tels que le RE, le Golgi et les vésicules qui y sont associées reflète l'adressage bien caractérisé d'une protéine exportée vers la membrane plasmique. La présence de RCPG dans la voie d'endocytose ainsi que dans les vésicules qui y sont associées est également bien caractérisée depuis longtemps. Cette

* Auteur correspondant : ralf.jockers@inserm.fr

endocytose peut être le résultat d'une internalisation constitutive provenant d'un renouvellement constant de la membrane plasmique, ou d'une internalisation rapide résultant de l'activation du récepteur par un ligand, internalisation jouant pour beaucoup de récepteurs le rôle de mécanisme de désensibilisation de la réponse par diminution du nombre de récepteurs disponibles à la surface cellulaire. Plus récemment, l'endocytose de certains RCPG a été identifiée comme une étape indispensable pour observer une prolongation de la signalisation initiée à la membrane plasmique (Vilardaga *et al.*, 2014) ou un déclenchement d'une deuxième vague de signalisation qui sera, elle, initiée dans les vésicules d'endocytose (Tsvetanova *et al.*, 2015). La présence de RCPG a aussi été observée dans la membrane externe de l'enveloppe du noyau cellulaire mais la continuité de cette membrane externe avec le RE a retardé pendant longtemps la reconnaissance de la spécificité de cette localisation nucléaire (Jong *et al.*, 2017). Très récemment, une localisation mitochondriale a été observée pour quelques RCPG. Cette découverte inattendue est l'objet de cette revue.

Les mitochondries représentent des organelles tout à fait originales et essentielles pour la cellule, qui assurent l'essentiel de la production en énergie de la cellule sous forme de molécules d'ATP. L'autre fonction bien connue des mitochondries est son rôle dans l'apoptose. Les mitochondries possèdent deux membranes, une membrane externe (OMM pour *Outer Mitochondrial Membrane*), et une membrane interne (IMM pour *Inner Mitochondrial Membrane*) et un génome composé de 37 gènes. La composition de la membrane externe ressemble beaucoup à celle de la membrane plasmique des cellules eucaryotes en termes de composition en protéines et lipides avec un rapport d'environ 1:1.

Présence des molécules de signalisation dans les mitochondries

Le nombre de protéines retrouvées dans les mitochondries dépasse largement le nombre de protéines codées par les 37 gènes mitochondriaux. En effet, de nombreuses protéines codées par des gènes nucléaires sont importées dans les mitochondries pour y assurer les multiples fonctions de cette organelle. La base de données de protéines mitochondriales «*MitoMiner 4.0*» rassemble environ 1626 protéines dont 1184 connues et 442 protéines suspectées d'être localisées dans les mitochondries (Smith & Robinson, 2016). Les informations sur la présence mitochondriale de protéines typiquement impliquées dans la signalisation cytoplasmique des RCPG sont plutôt rares. On trouve entre autres la sous-unité β 1 des protéines G hétérotrimériques, un certain nombre de kinases (MAPK1, 3, 11, 12, PKC alpha, epsilon, PKA, adénylate kinases, guanylate kinase) ou encore la protéine CREB (*cAMP Response Element Binding protein*). Il est probable que le nombre de protéines de signalisation est largement sous-estimé à cause de leur faible niveau

d'expression. Il est également à noter que le protéome mitochondrial varie d'une mitochondrie à une autre. D'ailleurs, la présence de récepteur des cannabinoïdes se limite uniquement à une sous-population de mitochondries (Benard *et al.*, 2012). Il s'agit ici très probablement d'un trait général pour les RCPG et leur machinerie de signalisation. En conséquence la présence des protéines de signalisation dans les mitochondries est à démontrer au cas par cas.

Présence de récepteurs couplés aux protéines G dans les mitochondries

La démonstration de l'expression de certains RCPG dans les mitochondries est difficile à réaliser, vu les faibles quantités de cette sous-population de récepteurs et les défauts des approches expérimentales pratiquées : risque de marquage non spécifique associé aux anticorps employés, degré d'enrichissement insuffisant des préparations de mitochondries utilisées pour les expériences de localisation et de fonctionnalité, récepteurs porteurs d'étiquette modifiant leur adressage. Néanmoins, pour un certain nombre de RCPG décrits par la suite, un faisceau d'arguments converge vers une localisation mitochondriale en plus de leur expression à la surface cellulaire.

Les récepteurs purinergiques P2Y

Grâce à des expériences réalisées sur des mitochondries purifiées et à des études de microscopie électronique faites sur des coupes de foie de rat, les récepteurs purinergiques P2Y₁ et P2Y₂ ont été les premiers RCPG à avoir été observés dans la mitochondrie (Belous *et al.*, 2004). Les expériences effectuées sur des mitochondries purifiées ont montré un rôle dans le transport de calcium, P2Y₁ stimulant la capture de calcium et P2Y₂ l'inhibant, nécessitant l'uniporteur de calcium mitochondrial et l'activité d'une phospholipase C mitochondriale (Belous *et al.*, 2004, 2006). Par la suite, ces récepteurs ainsi que le récepteur P2Y₁₂ ont été identifiés par des techniques de microscopie confocale dans des mitochondries d'astrocytes de rat (Krzeminski *et al.*, 2007).

Les récepteurs de l'angiotensine de types 1 et 2

Cette observation a été suivie de celle du récepteur de l'angiotensine de type 2 (AT₂R), montrant en microscopie électronique une localisation mitochondriale de l'AT₂R dans des monocytes humains et des cellules épithéliales de néphrons de souris (Abadir *et al.*, 2011). Une localisation de l'AT₂R au niveau de l'IMM a été mise en évidence grâce à une méthode de fractionnement des mitochondries permettant de se débarrasser de l'OMM. À l'heure actuelle, le récepteur AT₂R reste le seul RCPG à avoir été identifié dans l'IMM. Une colocalisation de l'hormone angiotensine avec le récepteur AT₂R a été observée en microscopie électronique

dans des mitochondries d'hépatocytes, de neurones, de cardiomyocytes et de cellules épithéliales de néphrons, mettant en avant la notion de régulation intracrine par un système intracellulaire rénine-angiotensine (RAS) et aussi un phénomène général d'adressage de ce récepteur dans les mitochondries, bien que les quantités trouvées puissent être différentes (Abadir *et al.*, 2011). Sur le plan fonctionnel, l'utilisation de mitochondries isolées montre que l'activation du récepteur AT₂R provoque une augmentation d'oxyde nitrique (NO), probablement par une forme mitochondriale de la NO synthase (NOS), et une diminution de la respiration. Dans une étude ultérieure, la même localisation mitochondriale a été retrouvée pour le récepteur AT₂R ainsi que pour le récepteur AT₁R, bien qu'en plus faible quantité, dans des mitochondries de neurones dopaminergiques (Valenzuela *et al.*, 2016). L'utilisation de mitochondries purifiées à partir de la substance noire et de cerveau montre un rôle opposé de ces deux récepteurs, le récepteur AT₁R augmentant la respiration mitochondriale *via* la production d'anion superoxyde par l'enzyme Nox4 et le récepteur AT₂R diminuant la respiration mitochondriale *via* la NOS mitochondriale.

Le récepteur des cannabinoïdes de type 1

Ce sont les études sur le récepteur des cannabinoïdes de type 1 (CB₁) couplé à la protéine G_{i/o} qui ont permis de démontrer l'importance en physiologie et physiopathologie des récepteurs mitochondriaux, grâce à des expériences réalisées à partir de souris invalidées pour CB₁ (Benard *et al.*, 2012; Hébert-Chatelain *et al.*, 2016). L'étude en microscopie électronique de neurones CA1 d'hippocampe de souris sauvage ou invalidées pour CB₁ a permis d'établir qu'environ 15,5% de la quantité totale de récepteurs CB₁ se trouve dans les mitochondries (mtCB₁) au niveau de l'OMM. Des expériences de digestions enzymatiques ménagées faites en présence de détergent sur mitochondries purifiées montrent que les extrémités NH₂- et COOH-terminales seraient orientées respectivement vers le cytosol et l'espace inter-membranaire (IMS). Seulement 30% des mitochondries analysées présentent un marquage, ce qui pose la question du pourquoi de cette hétérogénéité. Aucune différence de marquage n'a été observée selon que les mitochondries aient été observées dans les corps cellulaires ou dans les axones, excluant une polarisation de l'adressage des récepteurs vers des sous-populations de mitochondries. Une localisation mitochondriale similaire a été retrouvée en microscopie électronique dans les neurones hypothalamiques à pro-opiomélanocortine (POMC) de souris (Koch *et al.*, 2015) et des récepteurs mtCB₁ ont été identifiés en microscopie électronique dans les cellules de muscles striés squelettique et cardiaque (Mendizabal-Zubiaga *et al.*, 2016) et dans les astrocytes (Gutierrez-Rodriguez *et al.*, 2018). Il apparaît que le mécanisme d'adressage des récepteurs CB₁ vers les mitochondries n'est pas spécifique des neurones mais est présent dans de nombreux types cellulaires. La fonction

mitochondriale du récepteur mtCB₁ a été testée sur des mitochondries purifiées et sur des cellules vivantes avec des antagonistes/agonistes hydrophiles ou hydrophobes permettant d'activer soit uniquement les récepteurs à la membrane plasmique, soit la totalité des récepteurs cellulaires (Benard *et al.*, 2012). Ces approches montrent que, dans la cellule, les récepteurs mtCB₁ sont les seuls capables de réguler négativement la respiration mitochondriale et qu'une diminution d'activité du complexe I de la chaîne de transfert d'électrons est observée en parallèle. Il n'y a donc pas de redondance des fonctions entre les récepteurs CB₁ localisés à la membrane plasmique et ceux trouvés dans les mitochondries. L'identification du signal d'adressage mitochondrial dans la partie N-terminale du récepteur CB₁ a permis la construction d'un récepteur fonctionnel du point de vue des voies de signalisation mais qui n'est plus adressé dans les mitochondries. Ce récepteur tronqué de ses 22 premiers acides aminés et localisé à la membrane plasmique a ouvert la porte, grâce à l'établissement de modèles de souris transgéniques, à l'identification de fonctions spécifiques du récepteur mtCB₁ dans l'hippocampe par rapport au récepteur situé à la membrane cellulaire (Hébert-Chatelain *et al.*, 2016). L'activation des récepteurs mtCB₁ provoque une réduction de la mobilité des mitochondries, de la transmission synaptique et des capacités de mémorisation, ce dernier point reproduisant l'amnésie partielle observée chez les consommateurs de cannabis (Hébert-Chatelain *et al.*, 2016). Les mécanismes moléculaires résultant de l'activation des récepteurs mtCB₁ conduisant aux effets observés résultent de l'activation de la protéine G_{i/o}. Cette dernière va inhiber, par un mécanisme qui reste à définir, l'activité de la forme soluble de l'adénylate cyclase (sAC) présente dans la matrice mitochondriale, abaisser la quantité d'AMPc et l'activité PKA, puis réduire l'activité du complexe I *via* une diminution de la phosphorylation dépendante des PKA de la sous-unité NDUF52 (Hébert-Chatelain *et al.*, 2016). Récemment, une implication des récepteurs mtCB₁ dans la protection neuronale a été décrite dans des modèles d'ischémie cérébrale ou sur des modèles de neurones en culture (Ma *et al.*, 2015). Cette protection implique une inhibition de l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale (MPTP) (Ma *et al.*, 2018).

Le récepteur MT₁ de la mélatonine

L'effet protecteur de la mélatonine sur les fonctions mitochondriales a été décrit il y a longtemps (voir pour revue Tan *et al.*, 2016). L'origine de cet effet est débattue et implique plusieurs mécanismes dont certains dépendent des récepteurs de la mélatonine (Cecon *et al.*, 2017). L'observation selon laquelle le récepteur MT₁ de la mélatonine est localisé dans des mitochondries isolées à partir de cerveau de souris a apporté un élément décisif pour l'identification des mécanismes impliqués dans la protection neuronale par la mélatonine. En effet, Suofu *et al.* (2017) ont montré sur des mitochondries purifiées

que la libération de cytochrome c induite par une élévation de la concentration en Ca^{2+} était inhibée par la mélatonine. L'inhibition pharmacologique de cet effet par le luzindole, antagoniste non sélectif des récepteurs MT_1 et MT_2 de la mélatonine, mais non par le 4P-PDOT, antagoniste sélectif du récepteur MT_2 (Jockers *et al.*, 2016), suggère que cet effet résulte de l'activation de récepteurs MT_1 localisés au niveau des mitochondries. Cette conclusion est renforcée par plusieurs autres observations expérimentales. La présence de sites de liaison de haute affinité pour la 2-[^{125}I]iodomélatonine détectée dans des mitochondries purifiées à partir des cerveaux murins, la présence de molécules de signalisation comme la sous-unité alpha de la protéine G_i et de la bêta-arrestine ainsi que la capacité de mitochondries isolées d'inhiber la production d'AMPc après une stimulation par la mélatonine confortent le modèle d'une chaîne de signalisation intacte au sein des mitochondries (Suofu *et al.*, 2017).

Une problématique récurrente et complexe dans l'interprétation des effets résultant de l'activation de récepteurs présents à la fois au niveau de la membrane plasmique et dans des compartiments intracellulaires est l'identification de la sous-population de récepteurs responsable de ces effets. Expérimentalement, cette question peut être résolue soit par la séparation des deux compartiments (voir plus haut) soit par l'utilisation d'outils pharmacologiques ciblant les récepteurs spécifiquement dans l'un ou l'autre compartiment. La mélatonine est une molécule amphiphile pénétrant facilement dans les cellules et pouvant se lier à des cibles à la fois localisées aux membranes plasmiques et intracellulaires. Pour pouvoir activer exclusivement les récepteurs à la membrane plasmique et pour visualiser la localisation subcellulaire de ce ligand, nous avons synthétisé un dérivé de la mélatonine, l'ICOA-13, par introduction d'un groupement fluorophore Cy3 cyanine de façon à rendre la molécule fluorescente et hydrophile (Gbahou *et al.*, 2017). À cause du groupement hydrophile, l'ICOA-13 ne pénètre plus dans la cellule et n'active que les récepteurs localisés à la membrane plasmique. Contrairement à la mélatonine, l'ICOA-13 n'arrive pas à protéger les neurones en culture contre la mort cellulaire, suggérant que cet effet est médié par les récepteurs intracellulaires au niveau des mitochondries (Suofu *et al.*, 2017).

Une autre observation intéressante suggère que la mélatonine peut être synthétisée localement dans les mitochondries et pourrait donc activer les récepteurs de façon « mitocrine » (Suofu *et al.*, 2017). La contribution relative de cette production locale par rapport à la mélatonine provenant de la circulation sanguine reste à préciser.

Questions ouvertes et conclusion

La présence de RCPG dans les compartiments intracellulaires a souvent été observée mais cette localisation était expliquée par des fonctions ne nécessitant pas *a priori* l'activation par le récepteur de voies de signalisation

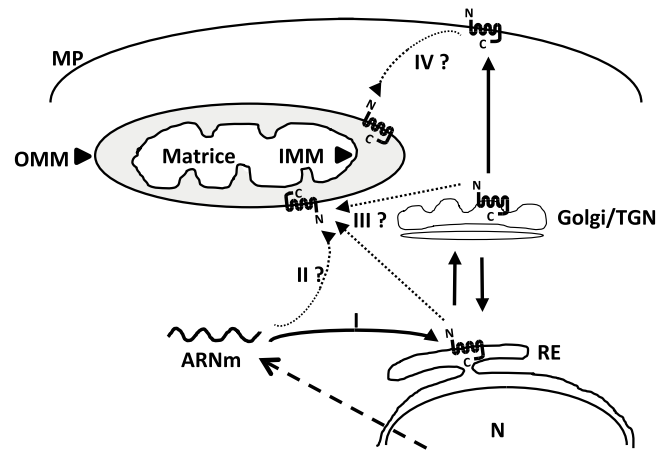


Figure 1. Schéma des voies d'adressage potentielles des récepteurs CB_1 et MT_1 dans les mitochondries. La voie classiquement décrite (I) d'export des récepteurs à la membrane plasmique (PM) nécessite que la chaîne polypeptidique issue de la traduction de l'ARNm subisse une translocation co-traductionnelle dans le réticulum endoplasmique (RE). Les récepteurs vont ensuite transiter de l'appareil de Golgi au trans-Golgi (TGN) puis à la membrane plasmique. Leur trafic dans la mitochondrie n'étant pas connu, il est envisageable que les RCPG mitochondriaux proviennent de chaînes polypeptidiques qui subissent une translocation co-traductionnelle directement dans la mitochondrie (II). D'autres voies d'adressage possibles pourraient impliquer un adressage dans la voie de biosynthèse à partir des compartiments RE ou Golgi/TGN (III) ou dans la voie d'endocytose après internalisation des récepteurs localisés à la membrane plasmique (IV). OMM: Outer Mitochondrial Membrane; IMM: Inner Mitochondrial Membrane; N: noyau.

(récepteurs en attente d'être recrutés vers la membrane plasmique ou présents dans les voies de dégradation ou de recyclage). Récemment, cette localisation intracellulaire a trouvé d'autres explications possibles grâce à la mise en évidence dans les compartiments endosomaux de protéines impliquées dans la signalisation (protéines G hétérotrimériques) et par l'utilisation de nouvelles approches expérimentales sur cellules vivantes, qui ont révélé une signalisation initiée dans ces compartiments (Tsvetanova *et al.*, 2015; Eichel and von Zastrow, 2018). La caractérisation très récente de RCPG fonctionnels dans les mitochondries a rajouté un nouveau compartiment d'expression des RCPG à ceux déjà identifiés. Cette localisation mitochondriale pose la question de la route suivie par les récepteurs, question qui est à l'heure actuelle sans réponse et qui nécessite l'étude de plusieurs récepteurs afin de connaître les voies suivies. Dans le cas du récepteur CB_1 , un signal d'adressage mitochondrial a été identifié dans le domaine extracellulaire. La localisation de ce signal dans le domaine extracellulaire a suggéré l'hypothèse d'une voie d'adressage indépendante du RE qui serait celle suivie par les protéines mitochondriales d'origine nucléaire (Harkany & Horvath, 2017) (Figure 1, voie II). Le fait que seulement 30 % des mitochondries des neurones hypothalamiques examinés soit positives pour mtCB_1 suggère que le signal d'adressage mitochondrial ne serait pas reconnu efficacement par la machinerie d'import

vers la mitochondrie ou bien que le signal d'adressage vers le RE serait dominant sur le signal mitochondrial, ce qui ferait qu'une plus grande quantité de récepteurs emprunte la voie du RE. Il est possible aussi d'imaginer d'autres routes à partir du RE ou de l'appareil de Golgi/trans-Golgi (Figure 1, voie III). Les mitochondries présentent des zones de contact structurellement définies entre la membrane externe (OMM) et le RE ou la membrane plasmique, qui pourraient peut-être constituer un point d'entrée des récepteurs vers la mitochondrie (Szymanski *et al.*, 2017). La zone de contact entre l'OMM et le RE appelée MAM (*Mitochondria-Associated ER-Membrane*) joue un rôle important dans certaines voies de signalisation intracellulaire du calcium et intervient dans le transfert de lipides entre le RE et les mitochondries. La voie d'internalisation pourrait aussi être impliquée dans la localisation mitochondriale comme l'exemple du récepteur de l'EGF le suggère (Wang *et al.*, 2017). De très nombreux ligands endogènes, dont les endocannabinoïdes et la mélatonine, sont des molécules lipophiles qui traversent passivement les membranes et peuvent donc activer des récepteurs intracellulaires. Les expériences menées sur les récepteurs mitochondriaux identifiés ont montré qu'ils peuvent activer des voies de signalisation dans la mitochondrie. Ces résultats ont été principalement obtenus avec des mitochondries purifiées et des cellules en culture, sauf pour le récepteur mtCB₁ dont la fonctionnalité a pu être démontrée *in vivo* grâce au récepteur ayant son adressage mitochondrial. La poursuite de l'identification des fonctions mitochondriales de ces récepteurs nécessite de connaître leurs partenaires protéiques mitochondriaux et leur organisation au sein d'un signalosome, si c'est le cas. L'utilisation de souris invalidées pour ces récepteurs fournira des modèles clés afin de bien contrôler l'origine purement mitochondriale des observations et d'avoir une démonstration de leurs rôles physiologiques. Une question importante qui se pose sera de savoir comment les récepteurs mitochondriaux une fois activés reviennent à l'activité basale sans l'internalisation effectuée au niveau de la membrane plasmique. La présence et le rôle fonctionnel des bêta-arrestines sera un élément important à élucider pour comprendre si les RCPG mitochondriaux utilisent les mêmes mécanismes de désensibilisation que les récepteurs de la surface cellulaire.

Remerciements. Nous tenons à remercier l'Agence Nationale de la Recherche (ANR-2011-BSV1-012-01 « MLT2D », ANR-2011-META « MELA-BETES », ANR-12-RPIB-0016, ANR-16-CE18-0013 et ANR-15-CE14-0025-02), la Fondation pour la Recherche Médicale (Équipe FRM DEQ20130326503), France Alzheimer, la Fondation Philippe Chatrier, Institut de Recherches Servier, l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) et Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) pour leurs soutiens financiers.

Références

- Abadir, P.M., Foster, D.B., Crow, M., Cooke, C.A., Rucker, J.J., Jain, A., Smith, B.J., Burks, T.N., Cohn, R.D., Fedarko, N.S., Carey, R.M., O'Rourke, B., Walston, J.D. (2011). Identification and characterization of a functional mitochondrial angiotensin system. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108, 14849-14854.
- Belous, A., Wakata, A., Knox, C.D., Nicoud, I.B., Pierce, J., Anderson, C.D., Pinson, C.W., Chari, R.S. (2004). Mitochondrial P2Y-Like receptors link cytosolic adenosine nucleotides to mitochondrial calcium uptake. *J Cell Biochem*, 92, 1062-1073.
- Belous, A.E., Jones, C.M., Wakata, A., Knox, C.D., Nicoud, I.B., Pierce, J., Chari, R.S. (2006). Mitochondrial calcium transport is regulated by P2Y1- and P2Y2-like mitochondrial receptors. *J Cell Biochem*, 99, 1165-1174.
- Benard, G., Massa, F., Puente, N., Lourenco, J., Bellocchio, L., Soria-Gomez, E., Matias, I., Delamarre, A., Metna-Laurent, M., Cannich, A., Hébert-Chatelain, E., Mulle, C., Ortega-Gutierrez, S., Martin-Fontecha, M., Klugmann, M., Guggenhuber, S., Lutz, B., Gertsch, J., Chaouloff, F., Lopez-Rodriguez, M.L., Grandes, P., Rossignol, R., Marsicano, G. (2012) Mitochondrial CB(1) receptors regulate neuronal energy metabolism. *Nat Neurosci*, 15, 558-564.
- Cecon, E., Oishi, A., Jockers, R. (2017). Melatonin receptors: molecular pharmacology and signalling in the context of system bias. *Br J Pharmacol*, 175, 3263-3280.
- Eichel, K., von Zastrow, M. (2018). Subcellular organization of GPCR signaling. *Trends Pharmacol Sci*, 39, 200-208.
- Gbahou, F., Cecon, E., Viault, G., Gerbier, R., Jean-Alphonse, F., Karamitri, A., Guillaumet, G., Delagrangé, P., Friedlander, R.M., Vilardaga, J.P., Suzenet, F., Jockers, R. (2017). Design and validation of the first cell-impermeant melatonin receptor agonist. *Br J Pharmacol*, 174, 2409-2421.
- Gutierrez-Rodriguez A., Bonilla-Del Rio I., Puente N., Gomez-Urquijo S.M., Fontaine C.J., Egana-Huguet J., Elezgarai I., Ruehle S., Lutz B., Robin L.M., Soria-Gomez E., Bellocchio L., Padwal J.D., van der Stelt M., Mendizabal-Zubiaga J., Reguero L., Ramos A., Gerrikagoitia I., Marsicano G., Grandes P. (2018). Localization of the cannabinoid type-1 receptor in subcellular astrocyte compartments of mutant mouse hippocampus. *Glia*, 66, 1417-1431.
- Harkany, T., Horvath, T.L. (2017). (S)pot on mitochondria: Cannabinoids disrupt cellular respiration to limit neuronal activity. *Cell Metab*, 25, 8-10.
- Hébert-Chatelain, E., Desprez, T., Serrat, R., Bellocchio, L., Soria-Gomez, E., Busquets-Garcia, A., Pagano Zottola, A.C., Delamarre, A., Cannich, A., Vincent, P., Varilh, M., Robin, L.M., Terral, G., Garcia-Fernandez, M.D., Colavita, M., Mazier, W., Drago, F., Puente, N., Reguero, L., Elezgarai, I., Dupuy, J.W., Cota, D., Lopez-Rodriguez, M.L., Barreda-Gomez, G., Massa, F., Grandes, P., Benard, G., Marsicano, G. (2016). A cannabinoid link between mitochondria and memory. *Nature*, 539, 555-559.
- Jockers, R., Delagrangé, P., Dubocovich, M.L., Markus, R.P., Renault, N., Tosini, G., Cecon, E., Zlotos, D.P. (2016). Update on melatonin receptors. *IUPHAR Review. Br J Pharmacol*, 173, 2702-2725.
- Jong, Y.I., Harmon, S.K., O'Malley, K.L. (2017). GPCR signalling from within the cell. *Br J Pharmacol*, DOI: 10.1111/bph.14023.
- Koch, M., Varela, L., Kim, J.G., Kim, J.D., Hernandez-Nuno, F., Simonds, S.E., Castorena, C.M., Vianna, C.R., Elmquist, J. K., Morozov, Y.M., Rakic, P., Bechmann, I., Cowley, M.A., Szigeti-Buck, K., Dietrich, M.O., Gao, X.B., Diano, S., Horvath, T.L. (2015). Hypothalamic POMC neurons promote cannabinoid-induced feeding. *Nature*, 519, 45-50.
- Krzeminski, P., Misiewicz, I., Pomorski, P., Kasprzycka-Guttman, T., Baranska, J. (2007). Mitochondrial localization of P2Y1, P2Y2 and P2Y12 receptors in rat astrocytes and glioma C6 cells. *Brain Res Bull*, 71, 587-592.

- Ma, L., Jia, J., Niu, W., Jiang, T., Zhai, Q., Yang, L., Bai, F., Wang, Q., Xiong, L. (2015). Mitochondrial CB1 receptor is involved in ACEA-induced protective effects on neurons and mitochondrial functions. *Sci Rep*, 5, 12440.
- Ma, L., Niu, W., Yang, S., Tian, J., Luan, H., Cao, M., Xi, W., Tu, W., Jia, J., Lv, J. (2018). Inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening contributes to cannabinoid type 1 receptor agonist ACEA-induced neuroprotection. *Neuropharmacology*, 135, 211-222.
- Mendizabal-Zubiaga, J., Melser, S., Benard, G., Ramos, A., Reguero, L., Arrabal, S., Elezgarai, I., Gerrikagoitia, I., Suarez, J., Rodriguez De Fonseca, F., Puente, N., Marsicano, G., Grandes, P. (2016). Cannabinoid CB1 receptors are localized in striated muscle mitochondria and regulate mitochondrial respiration. *Front Physiol*, 7, 476.
- Smith, A.C., Robinson, A.J. (2016). MitoMiner v3.1, an update on the mitochondrial proteomics database. *Nucleic Acids Res*, 44, D1258-1261.
- Suofu, Y., Li, W., Jean-Alphonse, F.G., Jia, J., Khattar, N.K., Li, J., Baranov, S.V., Leromni, D., Mihalik, A.C., He, Y., Cecon, E., Wehbi, V.L., Kim, J., Heath, B.E., Baranova, O.V., Wang, X., Gable, M.J., Kretz, E.S., Di cenedetto, G., Lezon, T.R., Ferrando, L.M., Larkin, T.M., Sullivan, M., Yablonska, S., Wang, J., Minnigh, M.B., Guillaumet, G., Suzenet, F., Richardson, R.M., Poloyac, S.M., Stolz, D.B., Jockers, R., Witt-Enderby, P.A., Carlisle, D.L., Vilardaga, J.P., Friedlander, R.M. (2017). Dual role of mitochondria in producing melatonin and driving GPCR signaling to block cytochrome c release. *Proc Natl Acad Sci USA*, 114, E7997-E8006.
- Szymanski J., Janikiewicz J., Michalska B., Patalas-Krawczyk P., Perrone M., Ziolkowski W., Duszynski J., Pinton P., Dobrzyn A., Wieckowski M.R. (2017). Interaction of mitochondria with the endoplasmic reticulum and plasma membrane in calcium homeostasis, lipid trafficking and mitochondrial structure. *Int J Mol Sci*, 18, pii: E1576.
- Tan, D.X., Manchester, L.C., Qin, L., Reiter, R.J. (2016). Melatonin: A mitochondrial targeting molecule involving mitochondrial protection and dynamics. *Int J Mol Sci*, 17, pii: E2124.
- Tsvetanova, N.G., Irannejad, R., Von Zastrow, M. (2015). G protein-coupled receptor (GPCR) signaling via heterotrimeric G proteins from endosomes. *J Biol Chem*, 290, 6689-6696.
- Valenzuela, R., Costa-Besada, M.A., Iglesias-Gonzalez, J., Perez-Costas, E., Villar-Cheda, B., Garrido-Gil, P., Melendez-Ferro, M., Soto-Otero, R., Lanciego, J.L., Henrion, D., Franco, R., Labandeira-Garcia, J.L. (2016). Mitochondrial angiotensin receptors in dopaminergic neurons. Role in cell protection and aging-related vulnerability to neurodegeneration. *Cell Death Dis*, 7, e2427.
- Vilardaga, J.P., Jean-Alphonse, F.G., Gardella, T.J. (2014). Endosomal generation of cAMP in GPCR signaling. *Nat Chem Biol*, 10, 700-706.
- Wacker, D., Stevens, R.C., Roth, B.L. (2017). How ligands illuminate GPCR molecular pharmacology. *Cell*, 170, 414-427.
- Wang, T.H., Lin, Y.H., Yang, S.C., Chang, P.C., Wang, T.C., Chen, C.Y. (2017). Tid1-S regulates the mitochondrial localization of EGFR in non-small cell lung carcinoma. *Oncogenesis*, 6, e361.
- Wieckowski, M.R. (2017). Interaction of mitochondria with the endoplasmic reticulum and plasma membrane in calcium homeostasis, lipid trafficking and mitochondrial structure. *Int J Mol Sci*, 18, pii: E1576.

Citation de l'article : Lahuna, O. et Jockers, R. (2018). Signalisation mitochondriale des récepteurs couplés aux protéines G. *Biologie Aujourd'hui*, 212, 21-26