

LGB

Laboratoire de génét et biologie cellu

AXE 'MITOCHONDRIES ET RÉOLUTION D'UN STRESS DU RE'

L'homéostasie cellulaire et tissulaire repose sur la capacité des cellules à répondre à des stress d'origines diverses (oxydatif, thermique, accumulation de protéines mal conformées, infection...). Au niveau moléculaire, la réponse cellulaire permet d'éliminer le stress, par exemple via, l'action de chaperonnes favorisant le repliement correct des protéines, l'inactivation de la synthèse protéique, l'augmentation de la dégradation protéique et des changements métaboliques... Au niveau cellulaire, des structures subcellulaires sont éliminées par autophagie et remplacées. Lorsque ces réponses s'avèrent insuffisantes, les cellules endommagées peuvent être éliminées et remplacées par les cellules environnantes.

Une réponse exacerbée au stress est observée dans de très nombreuses pathologies, incluant des maladies neurodégénératives et des viroses. Diverses réponses aux stress telles que la réponse aux protéines mal conformées (Unfolded Protein Response, UPR) ou la réponse intégrée aux stress (Integrated Stress Response, ISR) peuvent être

activées chez les mammifères. L'UPR du réticulum endoplasmique (UPRRE) et de la mitochondrie (UPRmt), comme l'ISR aboutissent notamment à l'activation de deux acteurs clefs dans l'homéostasie cellulaire et tissulaire : les facteurs de transcription à domaine bZIP ATF4 et ATF5, codés par des gènes paralogues. La réponse induite par ATF4 a été étudiée en réponse à différents stress de la mitochondrie ou du RE, au contraire d'ATF5 dont les partenaires et les cibles sont très peu caractérisés. Notre travail a permis de décrire les effets de l'agrégation de deux protéines responsables d'ataxies spinocérébelleuses, SCA3 et SCA7, des maladies neurodégénératives grâce à des modèles établis chez la drosophile. Nos données suggèrent que les formes pathologiques de SCA3 et SCA7 s'agrègent jusqu'à un niveau cellulaire seuil qui provoque la mort cellulaire (Vinatier et al., 2015). Plusieurs collaborations internationales nous ont également permis de participer à la démonstration que Ref(2)P, l'homologue drosophile de la protéine p62/Séquestosome 1, est nécessaire à la formation d'agrégats protéiques dans des conditions normales au cours du vieillissement et dans des conditions pathologiques et peut être utilisée comme marqueur de l'agrégation protéique cytosolique (Nezis et al., 2008). Les domaines PB1 et UBA (ubiquitin associated domain) de Ref(2)P s'avèrent nécessaires à la formation d'agrégats in vivo dans le cerveau adulte. Ces résultats ont été validés lors d'une étude montrant que l'élimination des agrégats protéiques par autophagie requiert le régulateur Vps15 de la PI3 kinase Vps34/Beclin (Lindmo et al., 2008) et que Ref(2)P protège de la forme pathologique de la protéine SCA3 en promouvant sa dégradation par autophagie (Saitoh et al., 2015).

Après avoir étudié l'agrégation protéique cytosolique, notre groupe s'est intéressé aux réponses induites par un stress chronique du RE au cours du développement. Diverses sources de stress du RE engendrent la production de protéines mal conformées. Trois inducteurs ont été utilisés dans le disque imaginal d'aile, un tissu épithéliale larvaire précurseur de l'aile : (1) une surexpression d'un transgène codant la préséniline (une protéine à multiples domaines transmembranaires retrouvée dans les points de contact entre RE et mitochondrie (MERCs, Mitochondria-ER contact sites) et pouvant réguler les flux calciques), (2) une surexpression d'un transgène codant une Rhodopsine-1 mutante qui a une forte propension à s'agréger et (3) une déplétion de la pompe calcique SERCA qui est également trouvée dans les MERCs. Ces trois sources de stress induisent la voie PERK-ATF4 en réponse à un stress chronique du RE (stress calcique ou stress protéostatique) dans différents tissus larvaires. Son activation à la frontière dorso-ventrale du disque imaginal d'aile aboutit à l'activation de deux voies de signalisation. La première provoque une mort cellulaire par apoptose indépendante de la voie JNK, quand la seconde est une voie JNK qui contrôle la sécrétion d'une hormone de type insulinique

(Dilp8) qui entraîne un retard de développement. Ce retard permet la compensation de la mort cellulaire par un accroissement de la période de prolifération du tissu (Demay et al., 2014).

La voie PERK/ATF4 active d'autres membres de la voie JNK pour induire l'apoptose dans le domaine dorso-ventral du disque imaginal d'aile, et n'induit pas d'apoptose dans le disque imaginal d'œil (Perochon et al., 2019). Nos données indiquent donc qu'un même stress entraîne des réponses à l'activation de PERK qui diffèrent en fonction du tissu mais également en fonction de la zone du tissu qui est affectée, ce qui suggère que d'autres facteurs contrôlent le choix des cibles de la voie PERK/ATF4.

Les liens entre les réponses aux stress du RE et de la mitochondrie semblent nombreux mais leur compréhension reste très parcellaire. Nos résultats préliminaires suggèrent que la mitochondrie pourrait jouer un rôle dans les réponses au stress du RE chez la drosophile. En effet, la protéine Drp-1 qui contrôle la fission mitochondriale et la protéine Hid qui se localise à la mitochondrie lors de l'apoptose participent à l'induction de la mort cellulaire par le stress du RE dans nos systèmes. Ces données sont appuyées par la littérature qui indique que ces deux organites collaborent notamment au niveau des MERCs dans la gestion du stress du RE (Mori et al., 2013; Muñoz et al., 2013). ATF5 est un régulateur clef de l'UPR mitochondriale (Fiorese et al., 2016) qui permet néanmoins de protéger d'un stress du RE (Juliana et al., 2017; Torres-Peraza et al., 2013).

Nos travaux actuels visent à caractériser le rôle de la mitochondrie dans la réponse au stress du RE à partir d'un crible génétique et de l'étude des partenaires, régulateurs et cibles d'ATF5, notamment en contexte viral, grâce à une collaboration avec l'équipe du Pr. Jérôme Estaquier de l'Université Laval de Québec et avec Loïc Paulevé du LaBRI de Bordeaux.