

LGBC

Laboratoire de génét et biologie cellu

"ETUDE DE LA NATURE ET DU RÔLE DE L'INTERACTION DE LA PROTÉINE SUPPRESSEUR DE TUMEURS P53 AVEC LA MITOCHONDRIE" PAR MARIE BERGEAUD

**Discipline: Biologie cellulaire, Laboratoire: LGBC - EA 4589 - Laboratoire de
Génétique et Biologie Cellulaire**

Résumé :

Le suppresseur de tumeurs p53 est inactivé dans la majorité des cancers humains. Actuellement, de nombreuses données mettent en évidence une régulation du métabolisme via p53, dans les cellules exposées ou non à de faibles stress. Fonction qui pourrait faire partie intégrante de son rôle d'oncosuppresseur.

Nous avons mis en évidence que p53 à un niveau basal est localisée à la mitochondrie dans des cellules primaires et tumorales humaines ou de rongeurs. p53 semble

majoritairement soluble et se localise à la surface des mitochondries mais également dans l'espace inter-membranaire et la matrice dans des cellules humaines. Nous avons trouvé que p53 à la mitochondrie interagit avec OSCP, une sous-unité matricielle du complexe F1F0ATPsynthase. Dans le but de préciser le rôle direct de p53 à la mitochondrie, nous avons établi des lignées exprimant de manière stable une protéine p53 adressée à l'espace inter-membranaire ou à la matrice. Nous avons mis en évidence que les cellules exprimant p53 localisée dans la matrice produisent moins d'espèces activées de l'oxygène que les cellules p53^{-/-}. Il semble que p53 matricielle puisse aussi promouvoir la respiration mitochondriale, la production d'ATP mitochondrial et favoriser la formation des complexes IV et V de la phosphorylation oxydative. p53 dans l'espace inter-membranaire ne semble pas impliquée dans ces différents processus. De manière intéressante, p53 matricielle interagit avec OSCP, tandis que cette interaction ne semble pas avoir lieu lorsque p53 est localisée dans l'espace inter-membranaire. Nos résultats suggèrent que p53 pourrait avoir un rôle dans la physiologie mitochondriale à un niveau basal.

Abstract:

The p53 tumor suppressor protein is found inactivated in most human cancers. Currently, there is increasing evidence for a role of p53 in metabolism regulation notably in proliferative cells exposed or not to low stress. These p53's activities could be of major importance on p53 oncosuppressive function.

We present evidence, that p53 is localized in mitochondria, in primary and tumor human and rodent cells in unstressed condition. More precisely, p53 localizes on the surface of mitochondria but also in the inter-membrane space and matrix. Furthermore this protein is mostly soluble or weakly bound to mitochondria membranes. Interestingly, we found that p53 interacts, either directly or indirectly, with a matrix protein named OSCP a subunit of F1F0-ATP synthase complex.

In order to precise p53 direct role at mitochondria, we have established stably expressing cells with a matrix or inter-membrane space mitochondria-targeted p53 protein and we have investigated the effects of p53 on mitochondrial physiology. We have given rise that cells expressing matrix p53 produced less reactive oxygen species than p53 null cells. It seems that matrix localized p53 could also promote mitochondrial respiration, increase mitochondrial ATP production and favour formation of complex IV and V of OXPHOS. Conversely inter-membrane space localized p53 doesn't seem to be implicated in these different process. Interestingly, matrix p53 interacts with OSCP, this interaction is not found when p53 localized in inter-membrane space.

Taken together, our results indicate that p53 protein could have an important role in regulating mitochondrial physiology in proliferative conditions.

