B

Laboratoire de génét et biologie cellu

"ETUDE DES FONCTIONS DES SIDÉROFLEXINES, UNE NOUVELLE FAMILLE DE PROTÉINES MITOCHONDRIALES" PAR NESRINE TIFOUN AGNETTI

Discipline : Sciences de la vie et de la santé

Laboratoire : Laboratoire de Génétique et Biologie Cellulaire - LGBC

Sujet de thèse : "Etude des fonctions des Sidéroflexines, une nouvelle famille de

protéines mitochondriales"

par Nesrine TIFOUN AGNETTI

29 mars 2021

www.theses.fr/s183953

Résumé

Les sidéroflexines (SFXN) constituent une famille de protéines mitochondriales dont les fonctions sont méconnues. Ces protéines sont conservées au cours de l'évolution et retrouvées de la levure à l'homme. Il existe cinq sidéroflexines chez les vertébrés. Le premier membre de la famille, SFXN1, a été identifié chez la souris flexed-tail qui présente une mutation du gène SFXN1 (1). Depuis 2001, d'autres membres de la famille ont été identifiés mais leur fonction n'a été que très peu documentée. En effet, une recherche Pubmed en utilisant le mot clé « sideroflexin » indique seulement 13 publications référencées. Cependant des publications récentes associent les sidéroflexines à des pathologies dans lesquelles les mitochondries sont impliquées telles que des pathologies neurodégénératives ou des mitochondriopathies (2–4). Ce projet vise donc à comprendre les activités de ces protéines à la mitochondrie et déterminer si leur dérégulation favorise la survenue de pathologies. Les sidéroflexines sont des protéines à 5 domaines transmembranaires putatifs. Elles sont localisées dans la membrane interne des mitochondries. Il a été proposé que les sidéroflexines étaient des transporteurs d'un composant requis pour l'utilisation du fer au niveau de la mitochondrie. L'implication des sidéroflexines dans le métabolisme du fer a été proposée suite à l'identification de la mutation de SFXN1 chez la souris flexed-tail dont les érythrocytes présentent une accumulation mitochondriale du fer (1). Mais aucune preuve expérimentale de cette fonctions n'existe à ce jour et ceci reste controversé suite à l'association du phénotype flexed-tail à une autre mutation touchant le gène Madh5 (5). Une fonction de transporteur d'anion tricarboxylate (6) a été également proposée pour les protéines SFXN1 et SFNX5 de rat (appelées lors de leur découverte respectivement TCC et BBG-TCC). Cependant ces protéines ne présentent pas la structure caractéristique des membres de la superfamille des transporteurs d'anions et cette activité potentielle est peu documentée. Aucune fonction n'a donc pu être formellement attribuée aux sidéroflexines à ce jour. Les mitochondries, bien connues pour leur rôle central dans le métabolisme énergétique, sont également largement impliquées dans diverses pathologies telles que les maladies neurodégénératives, les cancers et les mitochondriopathies. Ainsi des dysfonctionnements des mitochondries comme l'altération de la dynamique mitochondriale et du fonctionnement de la chaîne respiratoire sont observés dans les maladies d'Alzheimer, de Parkinson ou encore de Huntington. De plus, les protéines mutantes impliquées dans ces pathologies s'accumulent à la mitochondrie (7). Récemment, deux études associent SFXN1 et SFXN3 à Alzheimer et Parkinson respectivement (2,3). SFXN4, quant à elle, est associée à une mitochondriopathie et des défauts de la respiration mitochondriale ont été attribués à sa perte de fonction (4). Amorim et al n'ont pas pu mettre en évidence de défauts de la respiration mitochondriale sur des synaptosomes de souris KO SFXN3 (2) mais ceci pourrait s'expliquer par une compensation par d'autres membres de la famille

sidéroflexine. En effet, bien que des spécificités tissulaires existent en ce qui concerne l'expression des SFXN, les sidéroflexines sont toutes présentes dans le cerveau (1,8,9). Les protéines mutantes impliquées dans les maladies neurodégénératives ont tendance à s'agréger ce qui induit un stress du réticulum endoplasmique. Il est intéressant de noter qu'une étude récente vient de montrer une interaction entre SFXN1 et une protéine associée au stress du RE, SCIRR69 (10). En conclusion, au vu du peu de données existant sur les sidéroflexines, plusieurs questions se posent : Quelles sont les activités normales des sidéroflexines à la mitochondrie ? Permettent-elles un fonctionnement normal de la chaîne respiratoire ? Régulent-elles la dynamique mitochondriale (fusion /fission des réseaux mitochondriaux)? Participent-elles à la réponse à un stress ciblant la mitochondrie directement ou indirectement (stress génotoxique, stress du RE)?

Abstract

Sideroflexins (SFXN) form a new family of mitochondrial proteins. Their functions are currently unknown. These proteins are evolutionary conserved and found from yeast to humans. Five SFXN exist in vertebrates. SFXN1, the first member of the family, was described in flexed-tail mouse that harbors a mutation in the SFXN1 gene. Other members of the sideroflexin family have been described later. Nevertheless since the discovery of SFXN1 few data on the putative functions of the sideroflexins exist. When the key word "sideroflexin" is typed in Pubmed database only thirteen articles are found. Interestingly most recent articles suggest the involvement of sideroflexins in neurodegenerative disorders and mitochondriopathies. We are thus interested in understanding the normal and pathologic functions of sideroflexins at the mitochondrial level. Sideroflexins present five putative transmembrane domains in their structure. These proteins are localized at the inner mitochondrial membrane. A putative function of transporter has been proposed for SFXNs. Fleming and colleagues suggest that SFXN1 was involved in the iron metabolism since flexed-tail mouse displays sideroblastic anemia that is characterized by iron deposition at the mitochondria in erythrocytes. This has not been experimentally proved and another mutation (affecting Madh5 gene) has been later associated with flexed-tail phenotype. SFXN have also been proposed as tricarboxylate transporters. However, their predicted structure is different from that of the other members belonging to the superfamily of anion transporters. Thus the functions of sideroflexins remain largely unknown. Mitochondria occupy a central place in the energetics metabolism and are also involved in various pathologies such as neurodegenerative disorders, cancers and mitochondriopathies. In neurodegenerative diseases such as Parkinson disease (PD), Alzheimer disease (AD) or Huntington disease (HD), defects in mitochondrial dynamics and mitochondrial respiration are observed. Moreover mutant proteins involved in these pathologies accumulate at the mitochondria.

Recently involvement of SFXN1 and SFXN3 in AD and PD respectively has been proposed. Furthermore mutations in SFXN4 are thought to be causative of a mitochondriopathy. Defects in mitochondrial respiration are observed consecutive to a loss of function of SFXN4. In the study of Amorim et al, defects in mitochondrial respiration are not seen with synaptomes originating from sfxn3 KO mice. Nevertheless this could be explained by functional redundancy since all members of the sideroflexins are found in brain. Mutant proteins involved in neurodegenerative disorders tend to form aggregates inducing a stress of the endoplasmic reticulum (ER). Interestingly it has been recently shown that SFXN1 interacts with SCIRR69. SCIRR69 is a protein found at the ER and induced upon ER stress. Thus, considering that few data exist concerning SFXNs and that these proteins are associated with diseases where mitochondria are largely involved, we expect to give answers to some questions: What are the basal activities of SFXNs at the mitochondria? Are they important for mitochondrial respiration or do they regulate mitochondrial dynamics? Are they involved in response to diverse stress that converge to mitochondria (genotoxic or ER stress for example)?

Membres du jury

M. David MACHEREL Professeur à Université d'Angers, INRA / Université d'Angers, président du jury

Mme Magalie LECOURTOIS Chargée de Recherche au CNRS, Inserm /Université de Normandie/UNIROUEN, Rapportrice

M. Stephen MANON Directeur de Recherche au CNRS, CNRS/Université de Bordeaux, Rapporteur

Mme Ioana FERECATU Maitre de conférences à l'Université de Paris, INSERM /Université de Paris, Examinatrice

Mme Géraldine LIOT Maitre de conférences à l'Université Paris-Saclay, CEA/CNRS /Université Paris-Saclay, Examinatrice

Mme Nathalie LE FLOCH-LELEU Maitre de conférences à l'UVSQ/IUT de Vélizy, UVSQ/Université Paris-Saclay, Directrice de thèse

M. Bernard MIGNOTTE Professeur à l'UVSQ, UVSQ/Université Paris-Saclay, Co-Directeur de thèse