



HAL
open science

La mitochondrie : Un nouvel acteur de la régulation par ARN interférence

Simonetta S. Bandiera, Eric Barrey, Michèle M. Ernoult-Lange, Xavier X. Gidrol, Alexandra A. Henrion-Caude, Lue L. Huang, Gaelle G. Saint-Auret, Dominique D. Weil

► To cite this version:

Simonetta S. Bandiera, Eric Barrey, Michèle M. Ernoult-Lange, Xavier X. Gidrol, Alexandra A. Henrion-Caude, et al. La mitochondrie : Un nouvel acteur de la régulation par ARN interférence. Médecine/Sciences, 2012, 28 (1), pp.23-26. 10.1051/medsci/2012281008 . hal-01000559

HAL Id: hal-01000559

<https://hal.science/hal-01000559>

Submitted on 29 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



les hémisphères gauche et droit [10]. Ces nouvelles données pourraient être des paramètres déterminants prédictifs de la récupération fonctionnelle des patients souffrant de problèmes visuospatiaux comme par exemple, l'héminégligence. ♦

Right brain dominance for visuospatial attention analysed with diffusion tractography

CONFLIT D'INTÉRÊTS

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

RÉFÉRENCES

- Sperry RW. *Lateral specialization in the surgically separated hemispheres*. The Neurosciences. 3rd Study Program 1974. New York: Rockefeller University Press, 1974.
- Heilman KM, Van Den Abell T. Right hemisphere dominance for attention: the mechanism underlying hemispheric asymmetries of inattention (neglect). *Neurology* 1980; 30 : 327-30.
- Thiebaut de Schotten M, Urbanski M, Duffau H, et al. Direct evidence for a parietal-frontal pathway subserving spatial awareness in humans. *Science* 2005; 309 : 2226-8.
- Thiebaut de Schotten M, Kinkingnéhun S, Delmaire C, et al. Visualization of disconnection syndromes in humans. *Cortex* 2008; 44 : 1097-103.
- Thiebaut de Schotten M, Ffytche DH, Bazzi A, et al. Atlas location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography. *Neuroimage* 2011; 54 : 49-59.
- Dell'Acqua F, Scifo P, Rizzo G, et al. A modified damped Richardson-Lucy algorithm to reduce isotropic background effects in spherical deconvolution. *Neuroimage* 2010; 49 : 1446-58.
- Dell'Acqua F, Rizzo G, Scifo P, et al. A model-based deconvolution approach to solve fiber crossing in diffusion-weighted MR imaging. *IEEE Transactions Bio-Medical Engineering* 2007; 54 : 462-72.
- Thiebaut de Schotten M, Dell'Acqua F, Valabregue R, Catani M. The monkey to human comparative anatomy of the frontal lobe association tracts. *Cortex* 2012; 48 : 82-96.
- Waxman SG, Bennett MV. Relative conduction velocities of small myelinated and non-myelinated fibres in the central nervous system. *Nat New Biol* 1972; 238 : 217-9.
- Thiebaut de Schotten M, Dell'Acqua F, Forkel SJ, et al. A lateralized brain network for visuospatial attention. *Nat Neurosci* 2011; 14 : 1245-6.
- Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. Virtual *in vivo* interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage* 2002; 17 : 77-94.
- Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, et al. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology* 2004; 230 : 77-87.
- Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994; 66 : 259-67.
- Brown R. A brief account of microscopical observations. On the particles contained in the pollen of plants. *The miscellaneous botanical works of Robert Brown*, volume 1; 1829.
- Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual *in vivo* dissections. *Cortex* 2008; 44 : 1105-32.

NOUVELLE

La mitochondrie

Un nouvel acteur de la régulation par ARN interférence

Simonetta Bandiera¹, Eric Barry²⁻⁴, Michèle Ernout-Lange⁵, Xavier Gidrol^{3,6,7}, Alexandra Henrion-Caude¹, Lue Huang⁸, Gaëlle Saint-Auret^{3,6,7}, Dominique Weil⁵

► Les mitochondries assurent deux fonctions vitales de la cellule : la production d'énergie sous forme d'ATP par la voie aérobie et le déclenchement de l'apoptose en cas de dysfonctionnement grave de la cellule. Ces fonctions mitochondriales doivent être modulées avec l'ensemble de la machinerie cellulaire selon un mode de communication concertée. De récentes publications, réalisées indépendamment par trois équipes françaises [1-3], indiquent un rôle probable de la mitochondrie dans la régulation des gènes par ARN interférence. Cette nouvelle fonction mitochondriale découverte dans des cellules humaines semble être un processus général, avec des spécificités liées au tissu et à l'état cellulaire. Elle

met en jeu la protéine Argonaute 2 localisée dans les P-bodies jusque dans la mitochondrie où des microARN (miR) ont aussi été mis en évidence. La découverte de ces miR mitochondriaux présente un intérêt biologique particulier du fait de leurs rôles multiples dans le développement, dans l'entretien des tissus mais aussi dans l'étiologie des pathologies humaines comme les cancers ou les maladies dégénératives du système nerveux. Cette *Nouvelle* expose les dernières connaissances acquises sur la localisation mitochondriale des miR et leur activation au contact des P-bodies dans la cellule humaine.

- UMRS781 Inserm, université Paris Descartes, fondation Imagine, hôpital Necker-Enfants malades, Paris, France ;
 - unité de biologie intégrative des adaptations à l'exercice - Inserm U902, Genopole Évry, France ;
 - laboratoire de biologie à grande échelle, CEA, Grenoble, France ;
 - génétique animale et biologie intégrative, UMR 1313, INRA, Jouy-en-Josas, France ;
 - UPMC université Paris 6, CNRS-FRE 3402, 9, quai Saint-Bernard, Paris, France ;
 - Inserm U1038, Grenoble France ;
 - université Joseph Fourier, Grenoble France ;
 - laboratoire de biologie et pharmacologie appliquée, CNRS, École normale supérieure de Cachan, Cachan, France.
- eric.barry@inserm.fr,
alexandra.caude@inserm.fr,
dominique.weil@upmc.fr

Tous les auteurs ont contribué de manière équivalente à cette Nouvelle et sont cités par ordre alphabétique.

Interaction des mitochondries avec les P-bodies et rôle dans l'ARN interférence

Les P-bodies sont des granules cytoplasmiques qui contiennent des ARNm, les protéines nécessaires à leur dégradation, et certaines protéines régulant le stockage de ces ARNm sous forme non traduite. Ils contiennent aussi les effecteurs de l'ARN interférence que sont les miR et les protéines du complexe RISC (*RNA-induced silencing complex*) associé à ces miR [4]. Cependant, le rôle exact des P-bodies

dans le métabolisme des ARNm reste encore énigmatique. L'équipe de D. Weil a mis en évidence dans les cellules humaines une association préférentielle des *P-bodies* avec les mitochondries (Figure 1) [1]. Cette association est extrêmement dynamique, avec des temps de contact de quelques secondes à quelques minutes, et pourrait permettre aux deux organites d'échanger des molécules : ARNm, miR, protéines ou métabolites produits par la mitochondrie. La question suivante est de savoir à quelle structure sert cette interaction : à la mitochondrie ou aux *P-bodies* ? En fait, les auteurs ont observé que lorsque la perméabilité mitochondriale est altérée, l'interférence par des miR est

fortement réprimée. Les miR déjà fixés sur leurs ARNm cibles continuent à bloquer efficacement la traduction de ces derniers, tandis que les miR nouvellement introduits dans la cellule s'incorporent difficilement dans un complexe RISC actif. Le complexe RISC se trouve alors exclu des *P-bodies*. Les auteurs proposent que le contact entre *P-bodies* et mitochondries favorise le recrutement au niveau des *P-bodies* de facteurs indispensables à l'assemblage du complexe RISC. Les résultats obtenus par les deux autres équipes [2, 3], décrits ci-dessous, suggèrent que ces contacts pourraient aussi permettre l'importation vers les mitochondries de matériel présent dans les *P-bodies*.

première étape dans la compréhension du rôle d'AGO2 dans la mitochondrie devrait être franchie par l'identification du sous-compartiment mitochondrial dans lequel AGO2 est localisée, une seconde par l'identification de ses partenaires protéiques mitochondriaux. Cette localisation fine d'AGO2 dans la mitochondrie devra en outre être étudiée dans des conditions de déplétion des *P-bodies*, voire d'inactivation mitochondriale.

Découverte de miR pré-matures et matures dans la mitochondrie

Simultanément aux travaux précédents, l'équipe de E. Barrey a réalisé une analyse bio-informatique du génome mitochondrial qui a permis d'identifier des séquences cibles d'ARN interférents mais également des séquences d'ADN mitochondrial codant potentiellement pour des miR [3]. En outre, ces travaux ont démontré par hybridation *in situ* la localisation mitochondriale du miR-365 dans des cellules musculaires primaires humaines en microscopie confocale (Figure 2B) [3]. Les images montrent également la présence de formes pré-matures plus longues de pré-miR-302a et de pré-Let-7b. Une recherche plus systématique de l'expression mitochondriale d'un grand nombre de miR du génome humain (742 candidats) a révélé la présence significative d'au moins 46 d'entre eux dans la mitochondrie de ces cellules musculaires primaires [3]. Des résultats analogues sont également observés par l'équipe de A. Henrion-Caude *via* l'analyse comparative avec des puces de l'expression de miR dans les fractions mitochondriale et cytosolique des cellules HeLa [2]. Ainsi, 13 autres miR sont spécifiquement détectés dans la mitochondrie dont le miR-494 [2], qui avait été préalablement identifié dans une signature de miR mitochondriaux de foie de rat [5]. De plus, trois de ces 13 miR étaient considérés non canoniques

Découverte d'une localisation mitochondriale de la protéine Argonaute 2, composant essentiel du complexe RISC

La protéine Argonaute 2 (AGO2) est une protéine essentielle du complexe RISC qui catalyse l'ARN interférence. Les observations en microscopie confocale de A. Henrion-Caude révèlent la présence d'AGO2 dans les mitochondries de différents types de cellules humaines (Figure 2A). Complétées par la prédiction de localisation subcellulaire d'AGO2, les auteurs précisent que si une isoforme de la protéine était prédite pour être mitochondriale, les autres ne l'étaient pas [2]. Les travaux des trois équipes françaises sont donc complémentaires et mettent en évidence un nouveau rôle de la mitochondrie dans le processus d'ARN interférence [1-3]. Cependant, au-delà de ces travaux se pose la question de savoir comment considérer la mitochondrie : agit-elle comme acteur de la régulation par ARN interférence ou comme organe-cible ? À ce stade, nous nous heurtons à des obstacles techniques comme la difficulté de transfecter les mitochondries ou d'empêcher leur interaction avec les *P-bodies*. Une

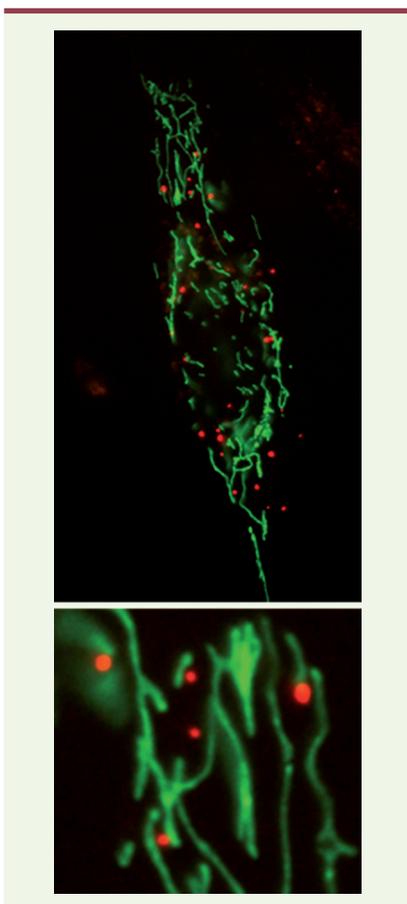


Figure 1. Interaction préférentielle des *P-bodies* (rouge) avec les mitochondries (vert) dans des cellules d'épithélium pigmentaire de rétine humaine (RPE-1). Une région du cytoplasme a été grossie.

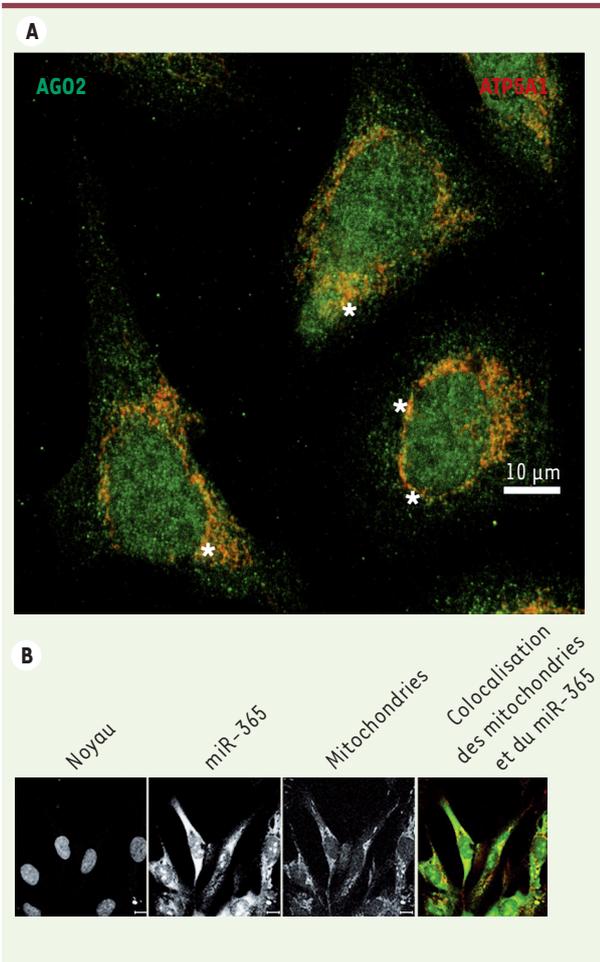


Figure 2. Localisation intramitochondriale d'Argonaute 2 (AGO2) et du miR-365. **A.** La colocalisation d'AGO2 (vert) avec la mitochondrie (rouge) dans une lignée de cellules humaines (U2OS) est indiquée par des étoiles (échelle 10 µm). **B.** Colocalisation par hybridation *in situ* intramitochondriale du miR-365 dans des cellules musculaires primaires humaines observées en microscopie confocale.

et leur séquence pouvait être alignée avec des séquences du génome mitochondrial, suggérant la possibilité d'une production propre de miR par la mitochondrie [2]. L'ensemble de ces travaux suggère que des miR pourraient intervenir dans la régulation d'expression des gènes mitochondriaux (Figure 3). Mais ils pourraient tout aussi bien être importés temporairement dans la mitochondrie pour être à nouveau libérés dans le cytoplasme à des fins de régulation d'expression des gènes nucléaires.

Conclusion

En démontrant un rôle des mitochondries dans l'ARN interférence, ces trois études ouvrent un nouveau champ de recherche tout en suscitant de nombreuses interrogations. Comment expliquer la présence des miR dans la mitochondrie et quelles y sont leurs fonctions ? La présence de certains miR semblerait justifiée par la présence de sites de fixation des miR sur certains des 13 gènes codés dans la mitochondrie notamment le gène ND6 [2, 3]. En tenant compte du nombre important et de la diversité des miR trouvés dans la mitochondrie, il semblerait que la grande majorité d'entre eux soit importée du cytoplasme par un mécanisme qui reste à découvrir. Les *P-bodies* pourraient favoriser cette importation en véhiculant les miR jusqu'à la membrane mitochondriale. Comment expliquer alors la présence de miR pré-matures ? La possibilité de maturation de certains miR dans la mitochondrie, dans laquelle les *P-bodies* seraient ou non impliqués, reste à étudier. Enfin, comme l'indiquait la présence des trois miR non canoniques, la synthèse de miR dans la mitochondrie ne peut être complètement exclue.

Bien que des études soient encore nécessaires pour caractériser l'implication de la mitochondrie dans le processus d'ARN interférence, il est acquis qu'un défaut d'activité mitochondriale

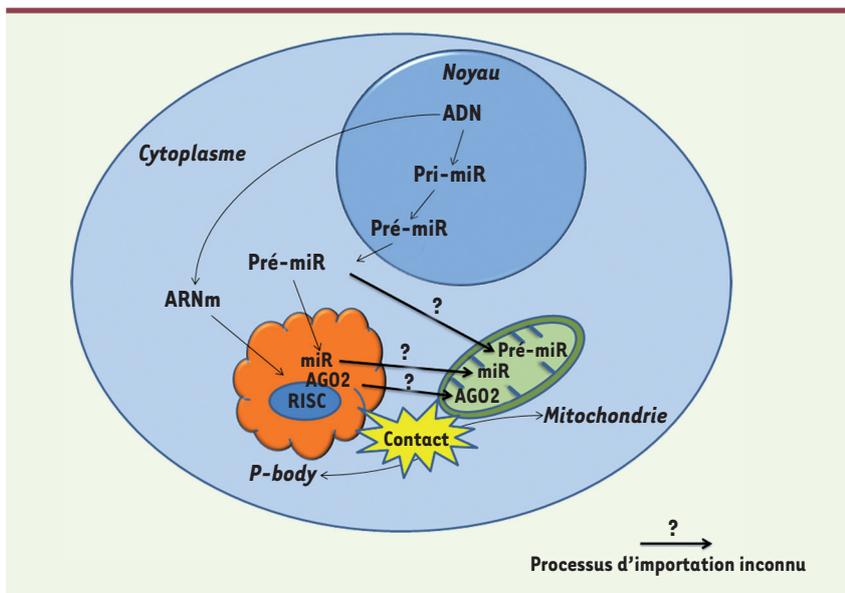


Figure 3. Interaction dynamique des *P-bodies* avec la mitochondrie. Cette interaction joue un rôle dans la régulation d'expression des gènes par ARN interférence du fait de la présence de micro-ARN pré-matures (pre-miR) et matures (miR) ainsi que de la protéine Argonaute 2 (AGO2).

perturbe l'action des miR cellulaires. Quelqu'en soit le mécanisme, ceci pourrait avoir de nombreuses implications dans les maladies impliquant les mitochondries. À terme, ces résultats pourraient avoir une utilité thérapeutique pour traiter les dysfonctionnements mitochondriaux. ♦

Mitochondria, microRNA and RNA interference

CONFLIT D'INTÉRÊTS

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

RÉFÉRENCES

1. Huang L, Mollet S, Souquere S, et al. Mitochondria associate with P-bodies and modulate microRNA-mediated RNA interference. *J Biol Chem* 2011 ; 286 : 24219-30.
2. Bandiera S, Rüberg S, Girard M, et al. Nuclear outsourcing of RNA interference components to human mitochondria. *PLoS One* 2011 ; 6 : e20746.
3. Barrey E, Saint-Auret G, Bonnamy B, et al. Pre-microRNA and mature microRNA in human mitochondria. *PLoS One* 2011 ; 6 : e20220.
4. Finoux AL, Chartrand P. Micro-ARN : oncogènes et suppresseurs de tumeurs. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 1049-54.
5. Kren BT, Wong PY, Sarver A, et al. MicroRNAs identified in highly purified liver-derived mitochondria may play a role in apoptosis. *RNA Biol* 2009 ; 6 : 65-72.

NOUVELLE

Levée de rideau sur la spinophiline, un suppresseur de tumeurs

Denis Sarrouilhe, Véronique Ladeveze

Institut de physiologie et biologie cellulaires, pôle biologie santé, université de Poitiers, CNRS UMR 6187, 40, avenue du recteur Pineau, Poitiers, 86022, France
Denis.Sarrouilhe@univ-poitiers.fr

La spinophiline, expression tissulaire et partenaires

La spinophiline (SPN ou neurabine2) est une protéine modulaire qui a été caractérisée à la fin des années 1990 dans des homogénats de cerveaux de rats et humains sur la base de ses propriétés de protéine régulatrice de la sous-unité catalytique de la protéine phosphatase 1 (PP1c) et de protéine se liant à la F-actine [1, 2]. La SPN est une protéine de 817 acides aminés constituée par un domaine qui lie la F-actine, un domaine qui interagit avec plusieurs récepteurs couplés aux protéines G (GPCR), un domaine de liaison à la PP1c renfermant le motif peptidique R/K-R/K-V/I-X-F, un domaine PDZ (PSD95/DLG/zo-1) et trois domaines *coiled-coil* permettant une multimérisation [3]. L'« interactome » de la SPN comprend une trentaine de protéines parmi lesquelles des éléments du cytosquelette, des enzymes, des récepteurs membranaires (GPCR et récepteurs-canaux), des canaux ioniques, des facteurs d'échange de nucléotides guaniliques (GEF), des régulateurs de la

signalisation des protéines G (RGS) et d'autres protéines comme le suppresseur de tumeur ARF (*alternative reading frame*, produit du locus *INK4a/ARF*). Il est ainsi progressivement apparu que la SPN n'était pas une simple protéine de régulation de certaines isoenzymes de la PP1 (comme l'alpha, PP1 α) mais une véritable protéine d'échafaudage dont les différents domaines permettent de former une plateforme de signalisation localisant la PP1c à proximité de ses substrats et lui conférant une spécificité vis-à-vis de ceux-ci [4]. Bien que l'expression de la SPN soit ubiquitaire, les études se sont à ce jour surtout focalisées sur le rôle de la SPN dans les mécanismes de plasticité synaptique au niveau de l'hippocampe et du striatum [5]. Parmi les études s'intéressant à la SPN présente au niveau des tissus périphériques, celle de l'équipe de La Mantia de l'université de Naples, montrait que la protéine d'échafaudage interagissait dans des cellules de mammifères avec une protéine nucléolaire, le suppresseur de tumeur ARF, et proposait un rôle de la SPN dans la croissance cellulaire [6].

Le locus du gène codant pour la spinophiline est localisé sur le chromosome 17 en position 17q21.33, une région qui est fréquemment associée à une instabilité des microsatellites et une perte d'hétérozygotie observée dans différents cancers humains. Cette région renferme une forte densité de gènes suppresseurs de tumeurs dont certains sont bien connus (*BRCA1*, *breast cancer 1*), d'autres supposés et enfin des candidats non encore identifiés et localisés distalement par rapport au locus de *BRCA1*. Ainsi, des études menées dans les cancers du sein et les cancers ovariens ont suggéré la présence d'un gène suppresseur de tumeur inconnu dans cette zone incluant le locus du gène codant pour la SPN. Toutefois, en dépit de ces corrélations génétiques, aucune étude approfondie n'avait prouvé qu'une fonction suppresseur de tumeur pourrait être attribuée à la SPN.

Preuves expérimentales du rôle de la spinophiline dans la régulation du cycle cellulaire et la tumorigenèse

L'équipe de Amancio Carnero de l'institut de biomédecine de Séville a publié