HAL
open science

Les sirtuines mitochondriales

Chantal Wrutniak Cabello, Béatrice Chabi, Waed Abdel Khalek

To cite this version:

Chantal Wrutniak Cabello, Béatrice Chabi, Waed Abdel Khalek. Les sirtuines mitochondriales. 7. Colloque du réseau MeetOchondrie, May 2014, Evian les Bains, France. 16 p. hal-01837639

HAL Id: hal-01837639

https://hal.science/hal-01837639

Submitted on 5 Jun 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 SIRTUINES MITOCHONDRIALES

7ème colloque Meet*O*chondrie
Evian-les-Bains , 4 - 7 mai 2014

Chantal Wrutniak-Cabello, Béatrice Chabi, Waed Abdel-Khalek
UMR 866-Dynamique Musculaire et Métabolisme, Montpellier

Historique

1984-1986: Clonage et caractérisation de 4 gènes sir (silent information regulator) chez la levure S. *Cerevisiae* ***(Shore et al, EMBO J; Ivy et al, MCB)***

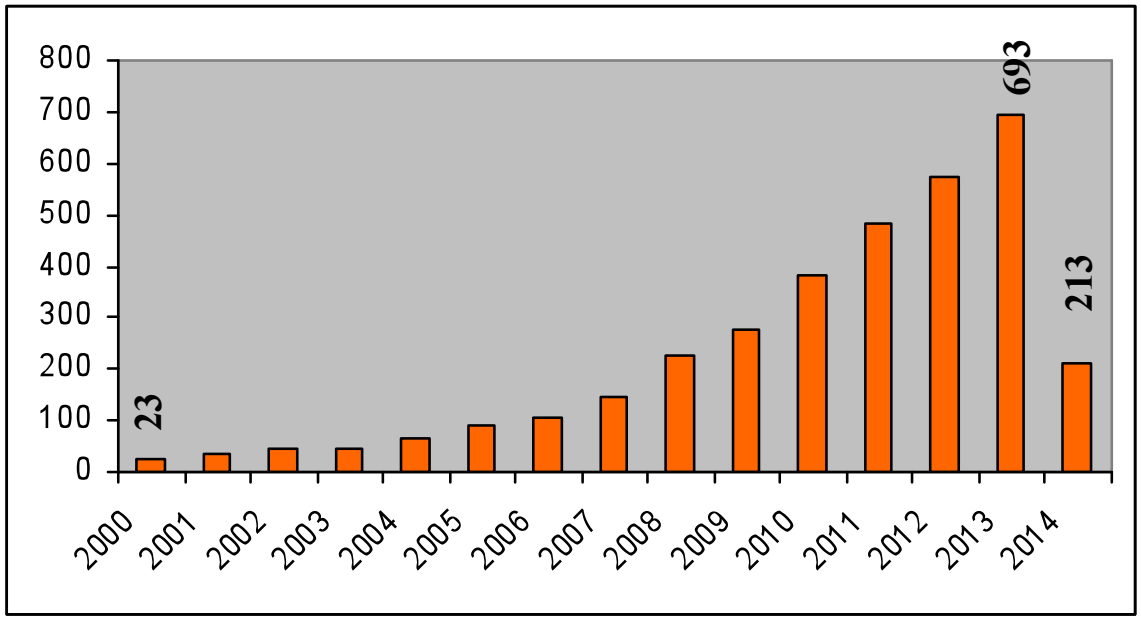
1995: identification des homologues de SIR2 chez plusieurs espèces (de la bactérie à l'homme) suggérant une fonction importante hautement conservée ***(Brachmann et al, Genes Dev)***

2000: La protéine SIR2 et ses homologues ont une activité histone déacetylase NAD+-dépendante ***(Imai et al, Nature; Landry et al, PNAS; Smith et al,PNAS; Tanner et al, PNAS)***

Période 2000-2014

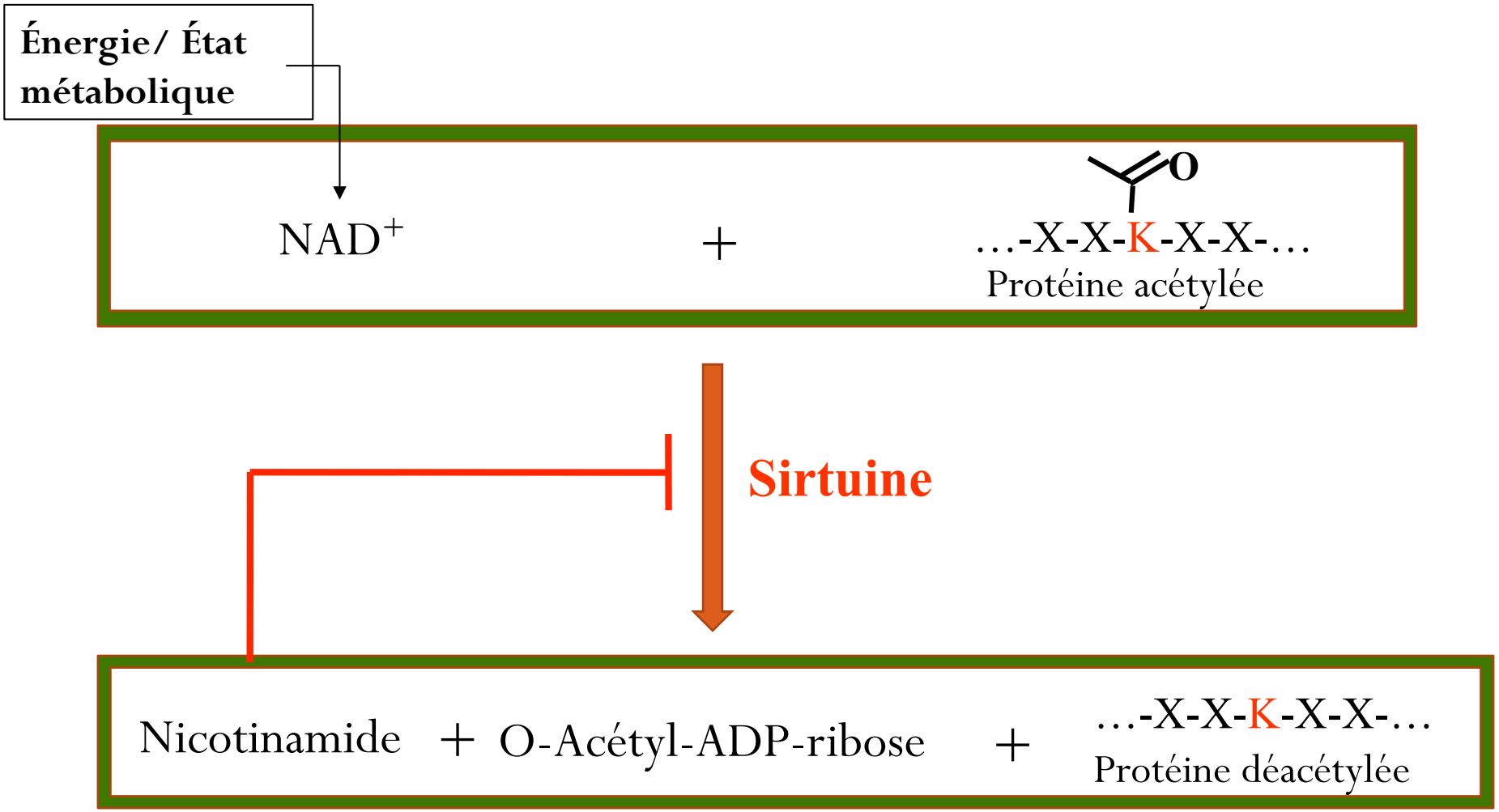
3409 articles dont 2744 sur les sirtuines de mammifères,

576 revues



L'activité déacétylase des sirtuines

Les sirtuines: des senseurs énergétiques de la cellule



Inoue T. *et al*, (2007) *cell cycle*, **6**: 1011-1018.

La famille des sirtuines

Il existe 7 sirtuines chez les mammifères:

	Domaines	Localisation	Activité
	N-terminal domain / Core / C-terminal domain		
SIRT1		**Noyau**	DAC*
SIRT2		**Cytoplasme**	DAC & ART*
SIRT3		**Mitochondrie**	DAC & ART
SIRT4		**Mitochondrie**	ART, DAC
SIRT5		**Mitochondrie**	DAC, DM *& DS*
SIRT6		**Noyau**	ART, DAC
SIRT7		**Nucléole**	DAC ?

*DAC: déacétylase
*ART: ADP-ribosyl-transférase
*DM: Démalonylation
*DS: Désuccinylation

Du, J. *et al*, (2011) *Science*, **334**:806-809.

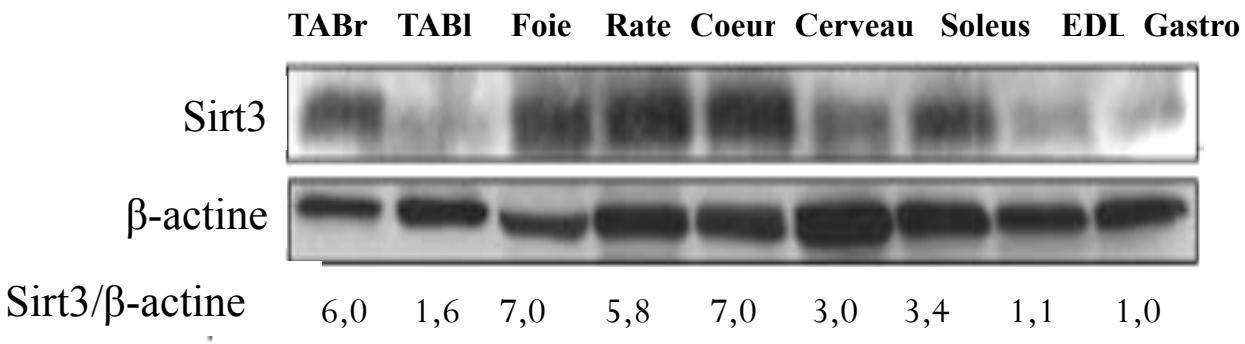
Li X. *et al*, (2011) *Int J Biol Sci*, **7**: 575-587.

La sirtuine SIRT3

Localisation: matrice mitochondriale
Protéine mature de 28KDa

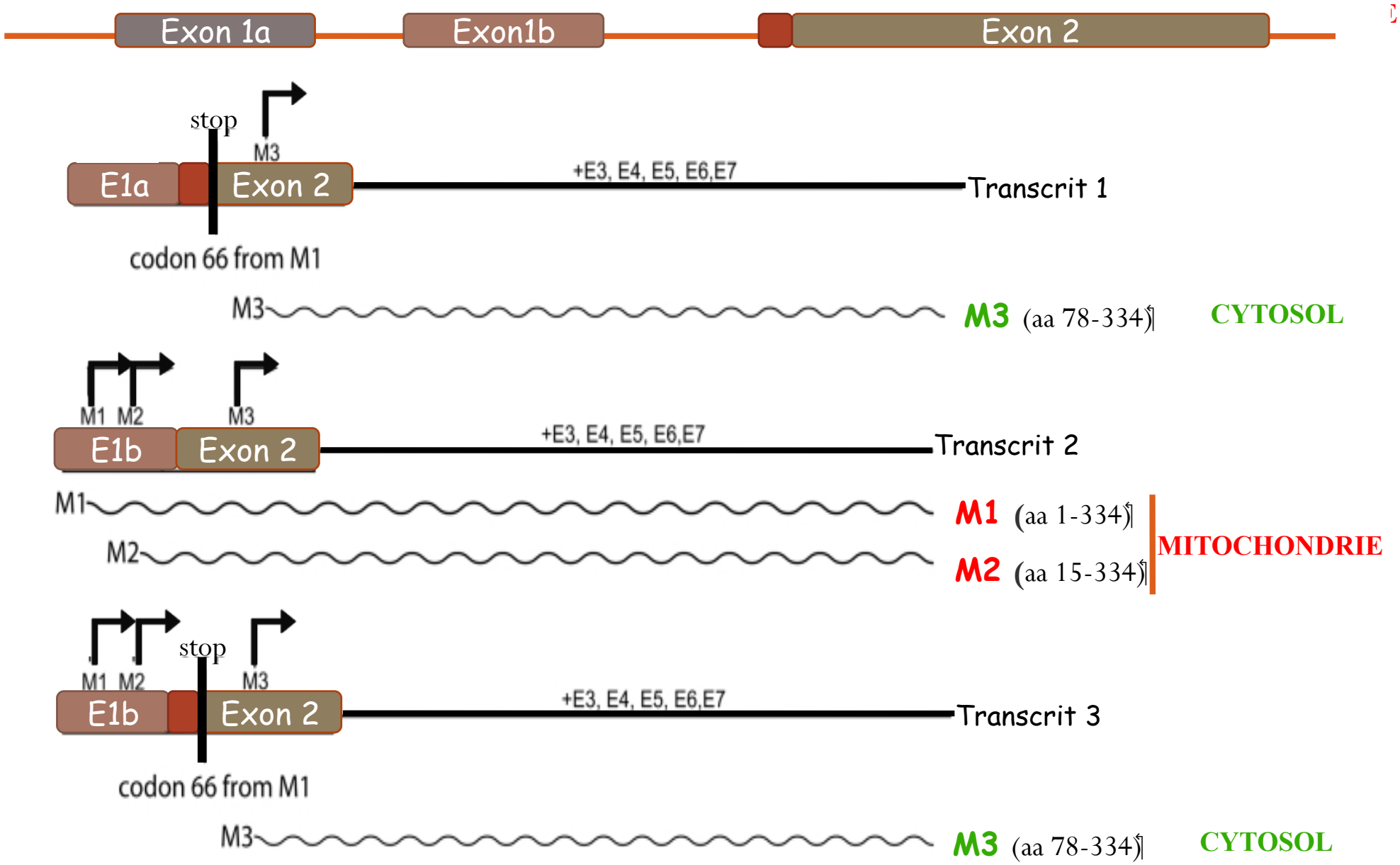
Expression ubiquitaire mais principalement exprimée dans les tissus métaboliquement actifs.

Forte expression dans: rate, cerveau, cœur, foie, muscles , testicules
Faible expression dans: poumons, ovaires, thymus



Palacios et. al, *Aging* (2009) 1: 771-783

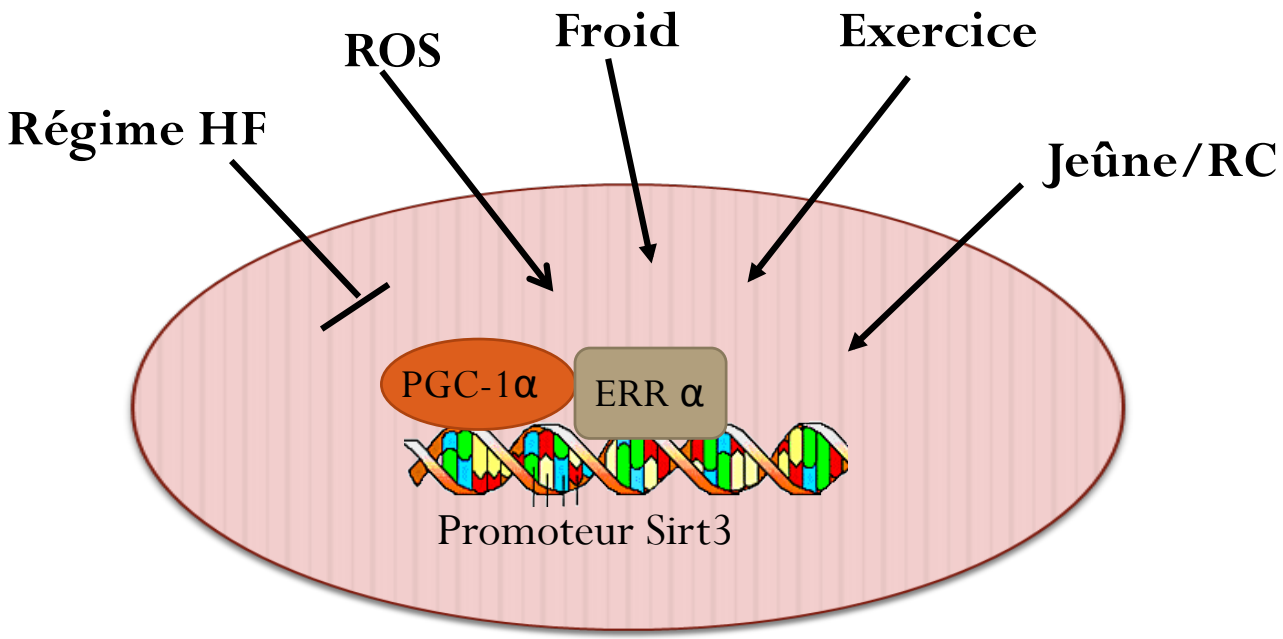
Les 3 isoformes de SIRT3 chez la souris



Cooper H. et al, (2009) PLoS One, 4: e4986; Yang et al, (2010) J Cell Biochem, 111: 1051-58

Régulation de SIRT3

Réponse adaptative au stress

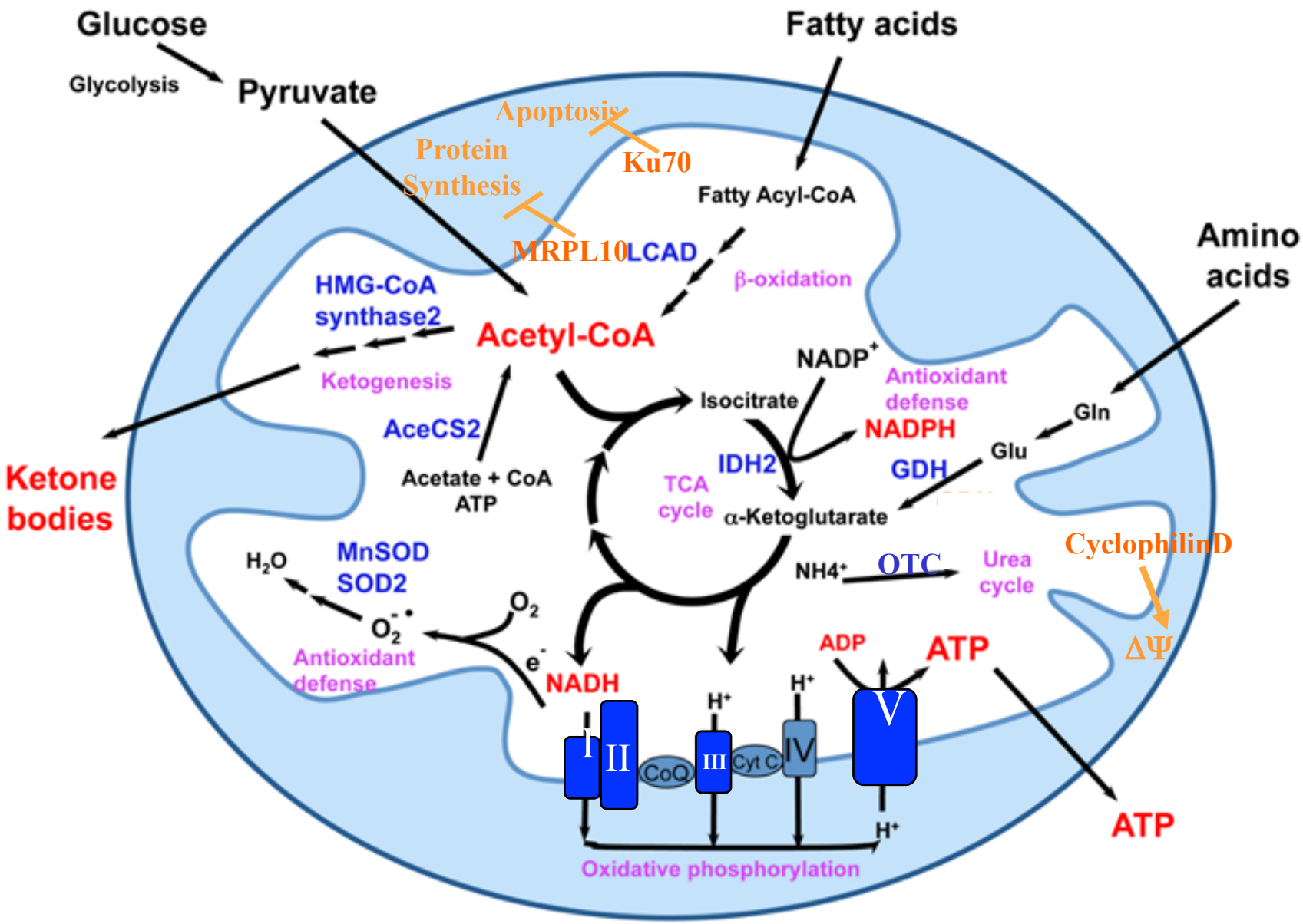


Autres régulateurs endogènes: LXR, PPARα, Jun/Fos

L'activité de SIRT3 dépend du niveau de NAD+, du rapport NAD+/ NADH, du niveau de NAM

Les cibles connues de SIRT3

Régulation de nombreuses voies métaboliques



D'après Li. *et al*, (2011) *Int. J Biol. Sci.*, 7:575-87.

La sirtuine SIRT3

Modèles perte de fonction

Sirt3$^{-/-}$

- Pas de phénotype remarquable
- métabolisme basal normal

malgré l' **hyperacétylation**

Lombard et al, 2007.

↑ROS

Vieillissement précoce:

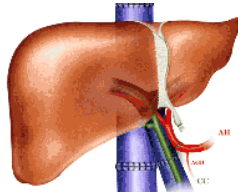
- hypertrophie cardiaque
- cancer
- Surdité
- Insulino-résistance
- stéatose hépatique

Phénotype accentué en présence de facteurs de stress

Kim et al, 2010.

Sirt3$^{skm-/-}$

Sirt3$^{hep-/-}$

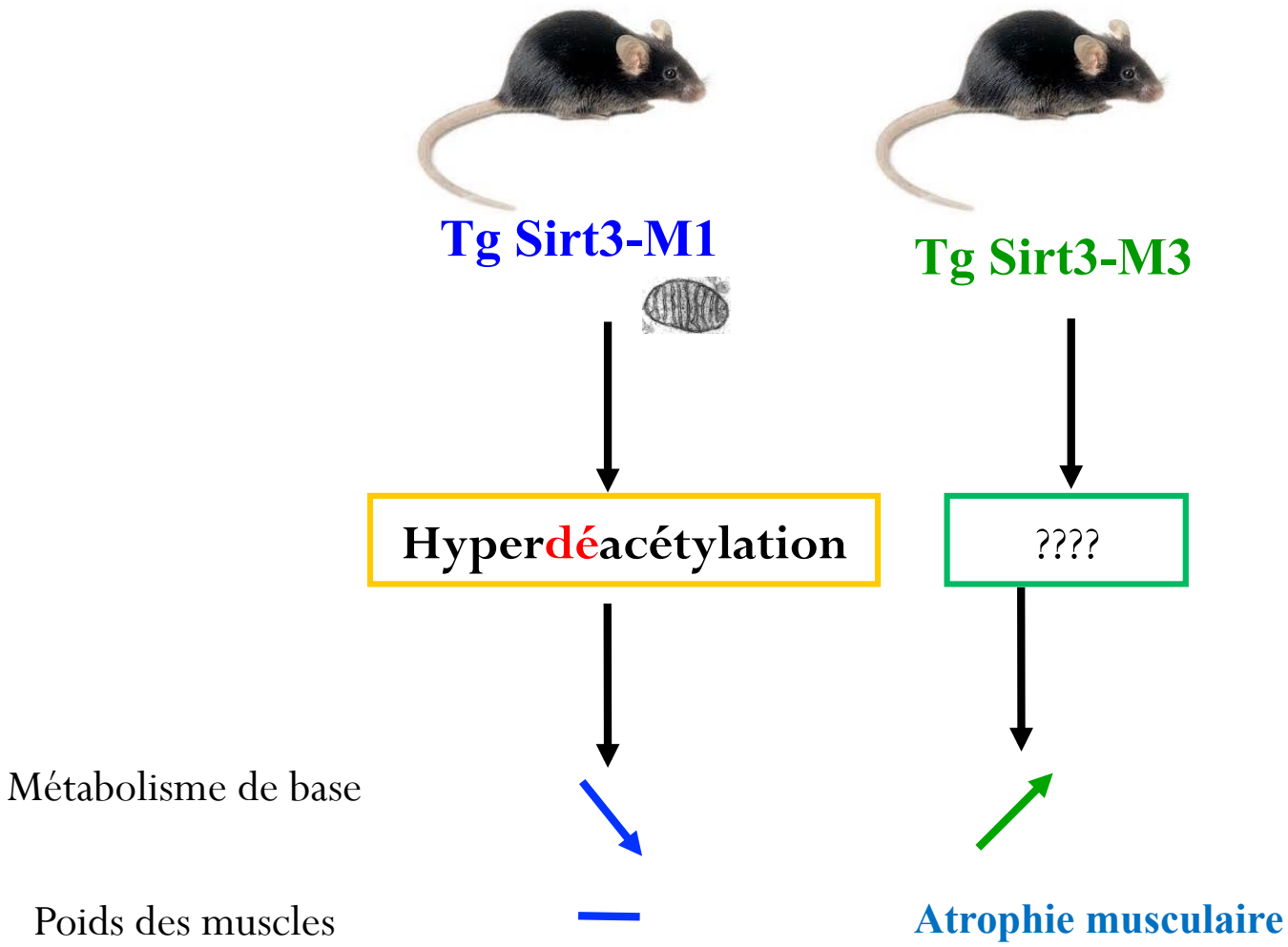


Pas de phénotype remarquable à part l'**hyperacétylation**

Fernandez-Marcos et al., 2012

La sirtuine SIRT3

Modèles gain de fonction dans le muscle squelettique



Collaboration Qiang Tong, Houston

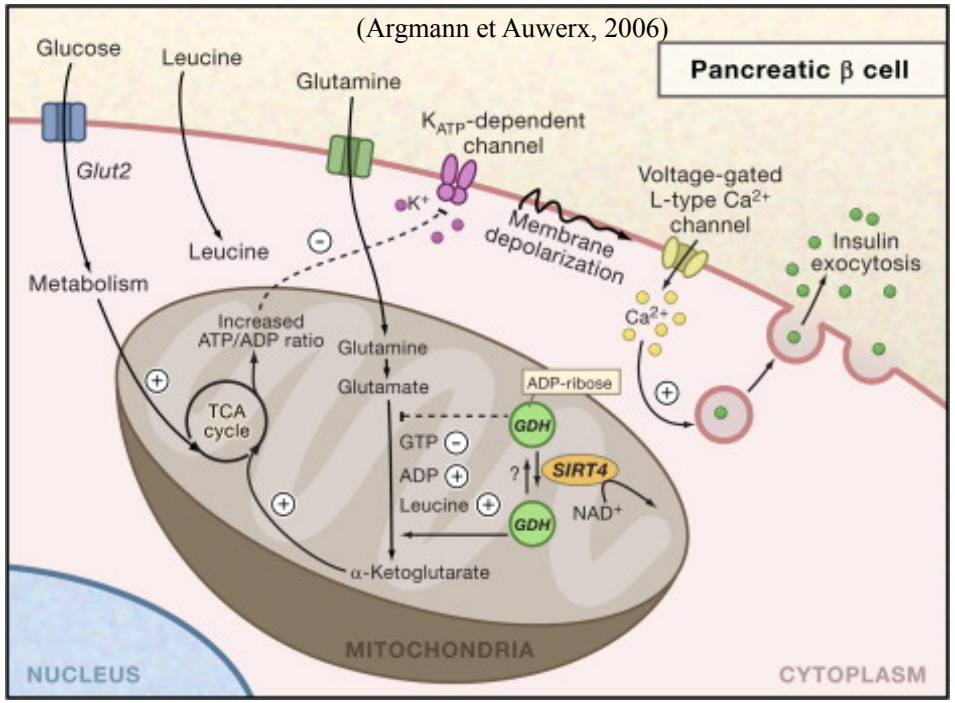
La sirtuine SIRT4

Localisée dans la matrice mitochondriale

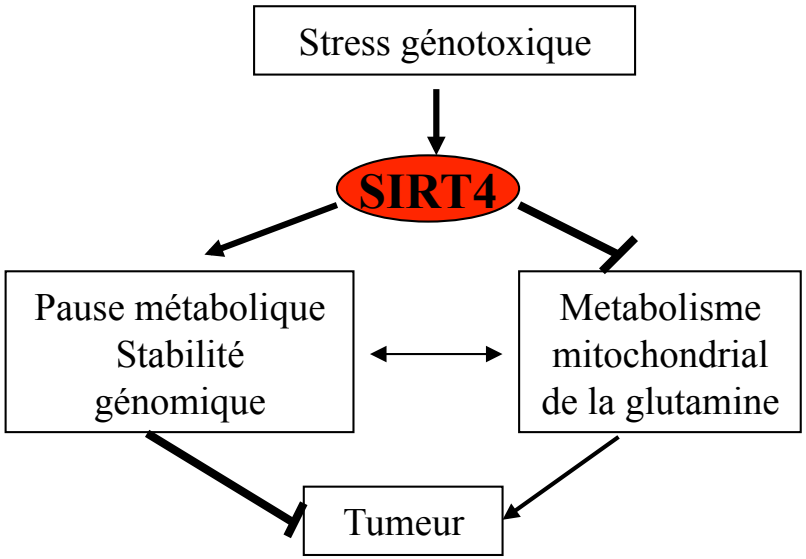
Fortement exprimée dans les cellules ß pancréatiques, le cerveau, le foie, le rein, le cœur. Modérément exprimée dans le muscle squelettique.

Identifiée initialement comme une ADP-ribosyl-transférase NAD+-dépendante: **Inhibition de la Glutamate déshydrogénase** (Haigis et al, Cell 2006)

Régulation de la sécrétion d'insuline dans les cellules β du pancréas



Activité suppresseur de tumeur



Développement spontané de plusieurs types de tumeurs chez souris KO, diminution expression de SIRT4 dans les cellules tumorales *(Jeong et al, Cancer Cell 2013)*

La sirtuine SIRT 4

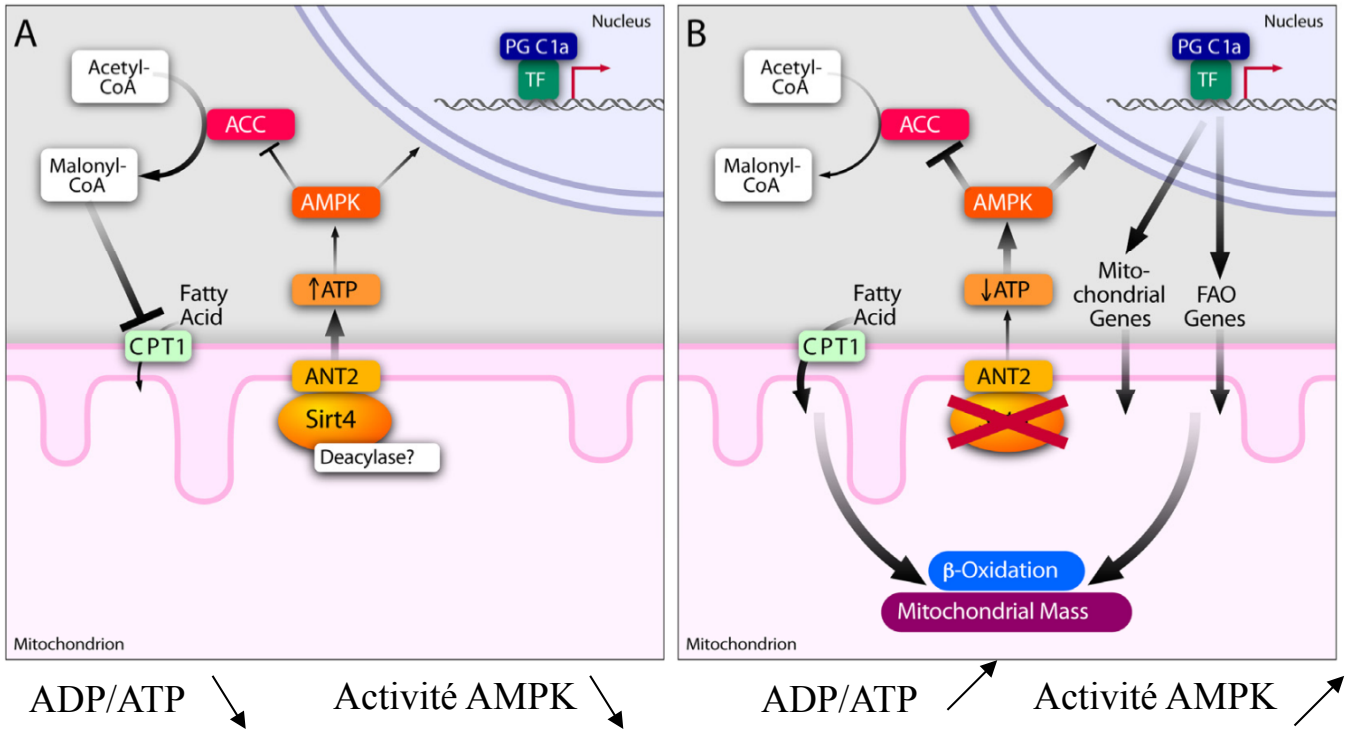
Un régulateur de l'homéostasie énergétique

↗ **Expression Sirt4** → ↗ **[ATP]**

↙ **Expression endogène Sirt4** → ↙ **[ATP]**

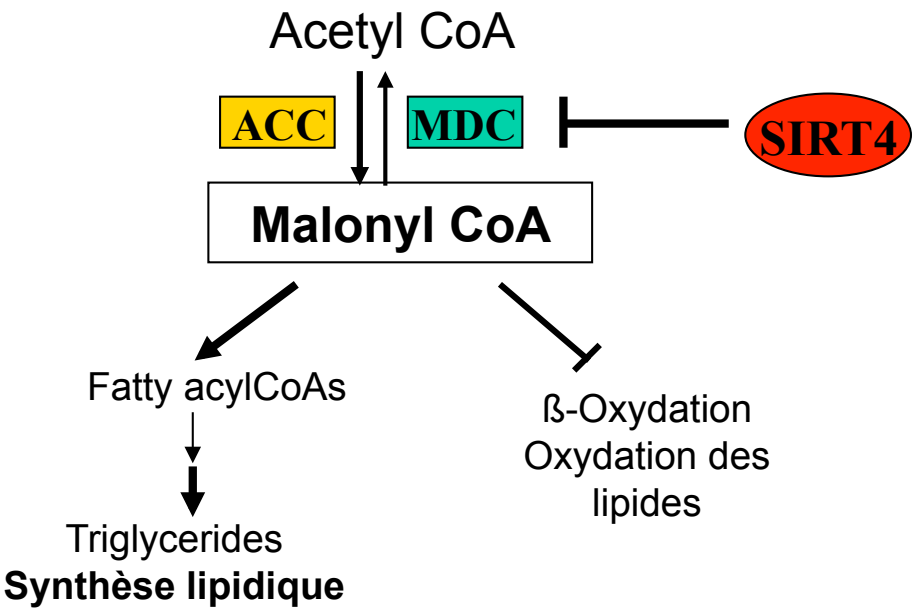
Rôle dans la signalisation rétrograde mitochondrie-noyau en régulant les taux d'ATP via son interaction avec l'ANT2

(Ho et al, Aging 2013)



La sirtuine SIRT4

Un régulateur de l'homéostasie lipidique



Sirt4 réprime l'oxydation des AG et stimule la lipogenèse

- Brulent plus de graisses
- Résistance à l'obésité induite par un régime HF
- Capacité à l'excercice augmentée

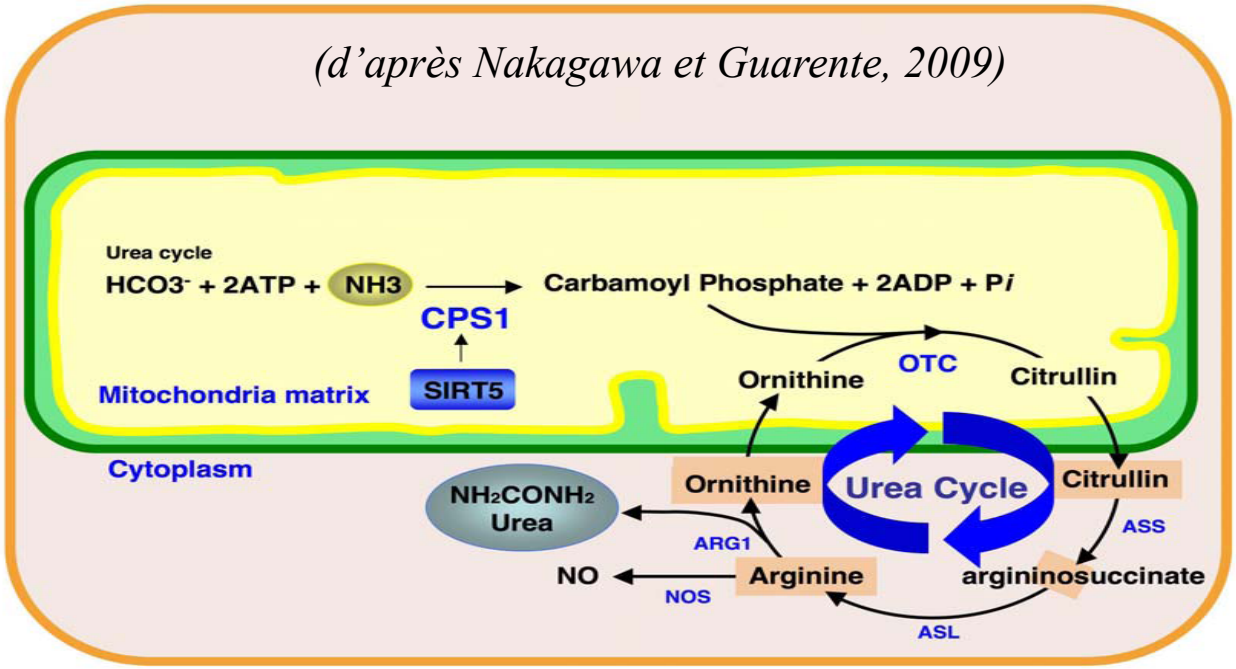
(Laurent et al, Cell 2013)

La sirtuine SIRT5

Localisée dans la matrice mitochondriale mais après surexpression peut se localiser dans l'espace intermembranaire

Fortement exprimée dans le cœur, le muscle, le cerveau, le foie, le rein la rate, les testicules.

Déacétylation et augmentation de l'activité CPS1



Rôle dans la voie de détoxification de l'ammoniaque et le cycle de l'urée

Autres substrats potentiels de déacétylation:

Cytochrome C, AIF . Cela suppose une activité déacetylase dans espace intermembranaire. Artefact lié à la surexpression?

La sirtuine SIRT5

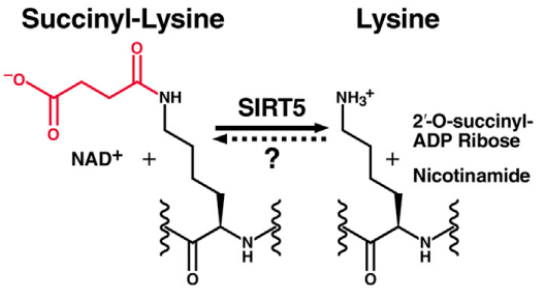
Pas de modification du niveau d'acétylation des protéines
Hypermalonylation et Hypersuccinylation des protéines

Acivité CPS1 diminuée, hyperammonémie sévère après jeûne prolongé

Défaut de la β-oxydation et accumulation d'acylcarnitine

2011: Découverte des activités de démalonylation et désuccinylation

(Du et al, science) **Hypersuccinylation de CPS1 chez souris KO**



Succinylome: 140 proteines cibles

Substrats de désuccinylation validés in vitro et in vivo:

- **SOD 1: activation** *(Lin et al, BBRC 2013)*
- **HMGCS2** (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 2) **,** enzyme limitante de la cétogenèse , **activation** *(Rardin et al, Cell Metab2013)*
- **PDH et SDH: suppression de leur activité et diminution de la respiration** *(Park et al, Molecular Cell 2013)*

2014: Une nouvelle activité, la déglutarylation *(Tan et al, Cell Metab 2014)*

Validation pour CPS1 (hyperglutarylation de CPS1 chez souris KO associée à une réduction de son activité)

Conclusions

Les sirtuines mitochondriales

- Activité dépendante de l'état nutritionnel et de l'état rédox de la cellule

- Elles régulent la fonction mitochondriale à travers des activités ADP ribosyl transférases ou des activités déacylases distinctes (déacetylation, démalonylation ou désuccinylation)

- Elles coordonnent donc différentes modifications post-traductionnelles dans la mitochondrie impliquées dans la régulation métabolique des nutriments.

- A travers les différences dans leurs activités et leurs cibles, elles contrôlent le métabolisme énergétique, l'apoptose, les voies de signalisation intra-cellulaires.