



► Pour la sixième année, dans le cadre du module d'enseignement « Physiopathologie de la signalisation » proposé par l'université Paris-sud, les étudiants du Master « Biologie Santé » de l'université Paris-Saclay se sont confrontés à l'écriture scientifique. Ils ont sélectionné une quinzaine d'articles scientifiques récents dans le domaine de la signalisation cellulaire présentant des résultats originaux, via des approches expérimentales variées, sur des thèmes allant des relations hôte-pathogène aux innovations thérapeutiques, en passant par la signalisation hépatique et le métabolisme. Après un travail préparatoire réalisé avec l'équipe pédagogique, les étudiants, organisés en binômes, ont ensuite rédigé, guidés par des chercheurs, une Nouvelle soulignant les résultats majeurs et l'originalité de l'article étudié. Ils ont beaucoup apprécié cette initiation à l'écriture d'articles scientifiques et, comme vous pourrez le lire, se sont investis dans ce travail avec enthousiasme ! Trois de ces Nouvelles sont publiées dans ce numéro, les autres le seront dans des prochains numéros. ◀

Partenariat médecine/sciences - Écoles doctorales - Masters (36)

L'actualité scientifique vue par les étudiants du Master Biologie Santé, module physiopathologie de la signalisation, Université Paris-Saclay

	SCHOOL	MASTER
	BIOLOGIE, MÉDECINE, PHARMACIE	Biologie Santé

Équipe pédagogique

Karim Benihoud (professeur, université Paris-Sud)
 Sophie Dupré (maître de conférences, université Paris-Sud)
 Boris Julien (maître de conférences, université Paris-Sud)
 Philippe Robin (maître de conférences, université de Paris-Sud)
 Hervé Le Stunff (professeur, université Paris-Sud)
karim.benihoud@u-psud.fr

Série coordonnée par Sophie Sibénil.

NOUVELLE

La protéine MDM2 favorise la mort cellulaire en affectant la bioénergétique mitochondriale

Baptiste Gaillard^{1*}, Clara Juarez-Krieguer^{1*}, Marie-Pierre Golinelli-Cohen²

¹M1 Biologie Santé, Université Paris-Saclay, 91405 Orsay, France.

²Université Paris-Saclay, CNRS, Institut de chimie des substances naturelles (ICSN), 91198 Gif-sur-Yvette cedex, France.

*Ces deux auteurs ont contribué de façon égale à la rédaction de l'article.

baptistegaillardrcfnat@gmail.com

clara.jkrieguer@outlook.fr

marie-pierre.golinelli@cnsr.fr

► La protéine p53 est un facteur de transcription qui contrôle de multiples fonctions cellulaires essentielles, comme le cycle et le devenir cellulaires. Elle est activée par divers stress cellulaires afin de prévenir ou réparer des dommages qui pourraient conduire au développement de tumeurs. Son activité est étroitement régulée afin d'empêcher

l'arrêt indésirable du cycle cellulaire ou la mort des cellules. La protéine MDM2 (*mouse double minute 2*), très étudiée depuis 30 ans, est un régulateur négatif de p53, qu'elle inactive ou dont elle favorise la dégradation (activité E3 ubiquitine ligase). Cependant, MDM2 possède d'autres fonctions, indépendantes de p53, encore mal connues [1].

En tant que régulateur négatif de p53, MDM2 est un proto-oncogène¹. Cependant, sa surexpression peut mener à une mort apoptotique ou à un arrêt du cycle

¹ Gène impliqué dans le contrôle de la croissance et de la division cellulaires, et qui, à la suite d'une mutation, peut devenir un oncogène. Les mutations peuvent être d'origine héréditaire ou être causées par une exposition à un agent carcinogène dans l'environnement.

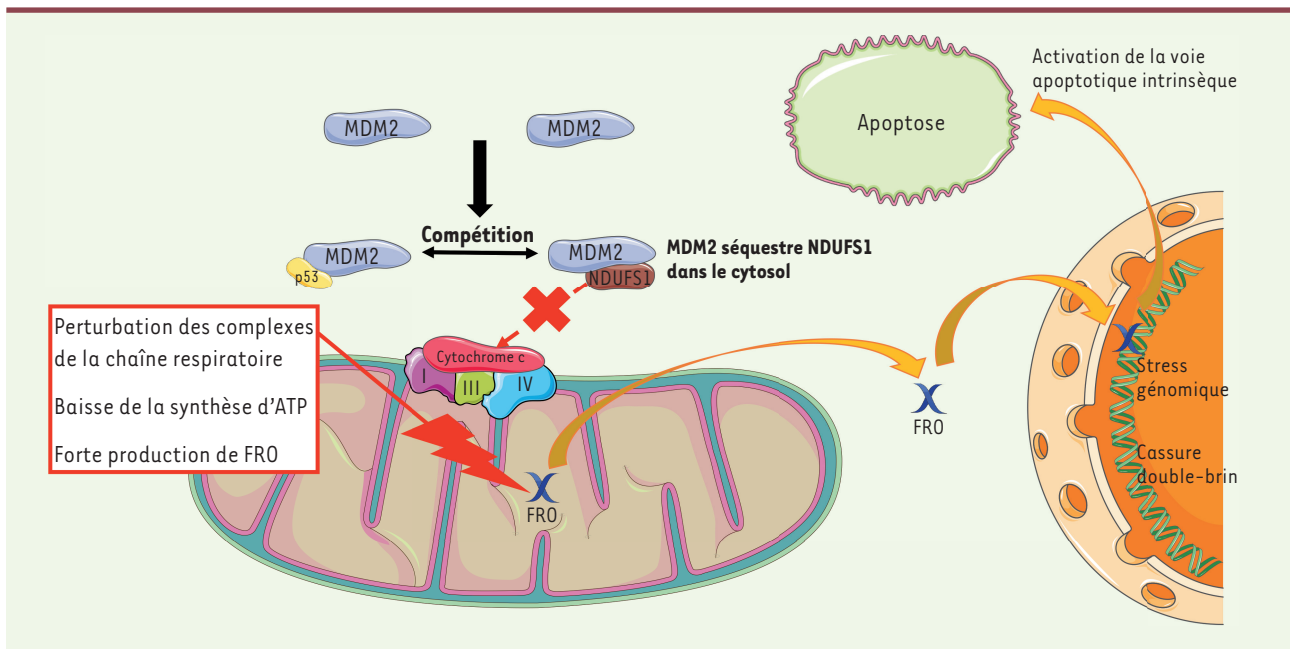


Figure 1. MDM2 favorise la mort cellulaire en affectant la bioénergétique mitochondriale. La surexpression de MDM2 provoque la séquestration de NDUFS1 dans le cytosol, un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale, une production excessive de formes réactives de l'oxygène (FRO), qui vont induire des cassures de l'ADN et enclencher la voie apoptotique intrinsèque. Les formations des complexes MDM2-p53 et MDM2-NDUFS1 sont en compétition l'une par rapport à l'autre.

cellulaire, lui conférant aussi des propriétés de gène suppresseur de tumeur [2]. Ainsi, une étude récente menée par Elkholi *et al.* [3] a impliqué MDM2 dans une dérégulation de la bioénergétique mitochondriale conduisant à la mort des cellules par apoptose.

MDM2 induit la mort cellulaire indépendamment de ses fonctions canoniques

En cherchant à identifier de nouvelles fonctions de MDM2 indépendantes de p53, les auteurs ont exprimé MDM2 dans des cellules cancéreuses pulmonaires déficientes en p53, et ont observé une mort cellulaire dépendante du niveau d'expression de MDM2. En se focalisant sur les mécanismes de mort cellulaire induits, ils ont observé des noyaux cellulaires pycnotiques², traduisant une

² La pycnose désigne le phénomène de rétraction du noyau cellulaire dû à la désagrégation de la chromatine codante (euchromatine). La chromatine condensée s'agregge le long de l'enveloppe nucléaire, formant un ou plusieurs agrégats. La pycnose, qui rend le noyau non fonctionnel, indique un état de quasi-mort cellulaire.

mort cellulaire par apoptose. Astucieusement, ils ont alors utilisé la mouche *Drosophila melanogaster* comme modèle *in vivo*, plutôt que la souris qui est couramment utilisée. En effet, les voies de signalisation impliquées dans la réponse au stress et dans la mort cellulaire sont conservées entre les mammifères et la drosophile [4]. De plus, la protéine p53 de drosophile n'est pas sensible à l'action de la protéine MDM2 de mammifère [5]. Ainsi, la surexpression de MDM2 dans divers tissus de la drosophile génère un stress oxydant et induit la mort cellulaire par apoptose.

MDM2 empêche l'intégration de NDUFS1 dans la chaîne respiratoire mitochondriale

Les auteurs ont alors cherché à identifier les domaines de MDM2 essentiels pour cette nouvelle activité, en faisant exprimer des protéines MDM2 tronquées par la cellule. Ainsi, le domaine N-terminal de MDM2, impliqué dans la liaison avec p53, est nécessaire à l'induction de la mort cellulaire. Par immunocyto-

fluorescence, ils ont alors montré que ce fragment, tout comme la protéine entière, se localise dans le noyau et le cytosol. Or MDM2 contient des motifs NES (*nuclear export sequence*) et NLS (*nuclear localization sequence*), qui lui permettent d'effectuer des allers-retours entre le noyau et le cytosol. L'expression, par la cellule, de formes de MDM2 privées de ces motifs montre que la mort cellulaire est induite uniquement par la forme cytoplasmique, qui produit des cassures double brin de l'ADN et une accumulation de formes réactives de l'oxygène dans la mitochondrie.

Les formes réactives de l'oxygène mitochondriales sont typiquement liées à un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire produisant l'énergie (sous la forme d'ATP) pour la cellule. Cette chaîne est composée de plusieurs complexes enzymatiques ancrés dans la membrane interne de la mitochondrie. Les auteurs ont constaté que la surexpression de MDM2 ou d'une forme tronquée cytosolique induit une réduction de la respiration mitochondriale qui n'est

