



La galectine-3, invitée inattendue à la table des négociations entre réticulum endoplasmique et mitochondrie

Audrey Vincent¹, Delphine Delacour², Pascal Pigny¹

¹Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, UMR 9020-U1277 - CANTHER - *Cancer heterogeneity plasticity and resistance to therapies*, Place de Verdun, 59000 Lille, France.

²Équipe Adhérence cellulaire et mécanique, Institut Jacques Monod - CNRS UMR7592 - Université Paris Diderot, 15 rue Hélène-Brion, 75013 Paris, France.
audrey.vincent@inserm.fr

La galectine-3 : une galectine singulière

Les galectines sont des lectines très conservées dans l'évolution, ayant une forte affinité pour les sucres comportant des motifs β -galactoside, notamment les résidus N-acétyl-lactosamine présents à la fois sur les N-glycanes et les O-glycanes des protéines glycosylées et des glycolipides, grâce à la présence d'un ou deux domaines de reconnaissance des carbohydrates (*carbohydrate recognition domain*, CRD) [1, 11] (→).

(→) Voir la Synthèse de T. Advedissian et al., *m/s* n° 5 mai 2015, page 499

La classification des galectines proposée en 1993 est fondée sur leur organisation structurale et comporte trois groupes. La galectine-3 est l'unique membre du groupe dit « chimérique ». Son domaine N-terminal, flexible, est composé de 7 à 14 répétitions en tandem d'un motif riche en résidus proline (Pro) et glycine (Gly) (motif consensus Tyr-Pro-Gly- X_3 -Pro-Gly-Ala, où X_3 indique trois acides aminés quelconques) permettant son homodimérisation et présentant une certaine homologie avec des ribonucléoprotéines. Quant à son domaine globulaire C-terminal, il inclut le CRD, qui contient un motif Asn-Trp-Gly-Arg (NWGR) partagé avec les membres de la famille de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) [2].

Cette molécule aux multiples fonctions et localisations subcellulaires a fait l'objet d'un grand nombre de publications durant la dernière décennie. La

galectine-3 est impliquée dans des processus cellulaires divers [3], tels que l'apoptose, l'épissage des pré-ARNm, ou la stabilisation des facteurs de transcription sur leurs sites de fixation à l'ADN. Une fois sécrétée, la galectine-3 exerce des effets autocrines ou paracrines pour moduler l'adhérence et la prolifération cellulaires, ou pour stimuler la réponse immunitaire adaptative et la reconnaissance des microorganismes pathogènes. Dans les tissus conjonctifs, elle est impliquée dans l'inflammation, la réparation tissulaire et la fibrose [3]. La galectine-3 est donc gardienne de l'intégrité tissulaire, notamment en agissant sur le maintien de la forme et de l'organisation des cellules épithéliales [4].

Le rôle clé de la galectine-3 dans l'homéostasie des endomembranes, récemment mis en évidence, vient s'ajouter à son implication, déjà connue, dans le trafic intracellulaire [5]. Ainsi, la galectine-3 orchestre des mécanismes séquentiels concertés permettant à la cellule de répondre aux dommages des lysosomes [6]. Grâce à sa fixation à la membrane des lysosomes altérés, elle synchronise dans un premier temps leur réparation dépendante de la machinerie ESCRT (*endosomal-sorting complex required for transport*, impliquée dans le tri et la formation de corps multivésiculaires), puis leur dégradation par autophagie, et, éventuellement, leur remplacement par biogenèse. En s'associant de manière dynamique avec différents partenaires, comme ALIX ou TRIM16, elle enclenche la réparation

ou l'élimination des lysosomes. Elle participe ainsi à la mise en place d'une autophagie sélective, qui assure le bon fonctionnement et la coordination du réseau d'organelles, incluant les mitochondries.

Nous avons récemment découvert une nouvelle conséquence de la translocation de la galectine-3 vers la mitochondrie. En effet, l'absence de galectine-3 induit une augmentation de la phosphorylation oxydante, via une suractivation des complexes I et IV de la chaîne respiratoire, sans altération de l'expression des composants de ces complexes [7]. La galectine-3, qui interagit avec les sous-unités F_0 et F_1 de l'ATP synthase présentes dans la membrane interne des mitochondries, pourrait ainsi limiter l'assemblage des complexes mitochondriaux (Figure 1).

Les multiples sites d'action de la galectine-3 (noyau, réticulum endoplasmique, appareil de Golgi, lysosomes, mitochondries, membrane plasmique) et sa capacité à réguler positivement ou négativement des processus cellulaires variés (métabolisme et cycle cellulaires, transcription et traduction des gènes, trafic des organelles, dialogue entre membranes) lui permettent de coordonner une réponse adaptée au stress cellulaire et de contribuer ainsi à sa résolution, quitte à induire l'autophagie, voire l'apoptose, pour rétablir l'homéostasie du tissu.

Les perturbations de l'expression ou de la localisation subcellulaire de la galectine-3, impliquée dans de nombreuses maladies (e.g., insuffisance cardiaque,

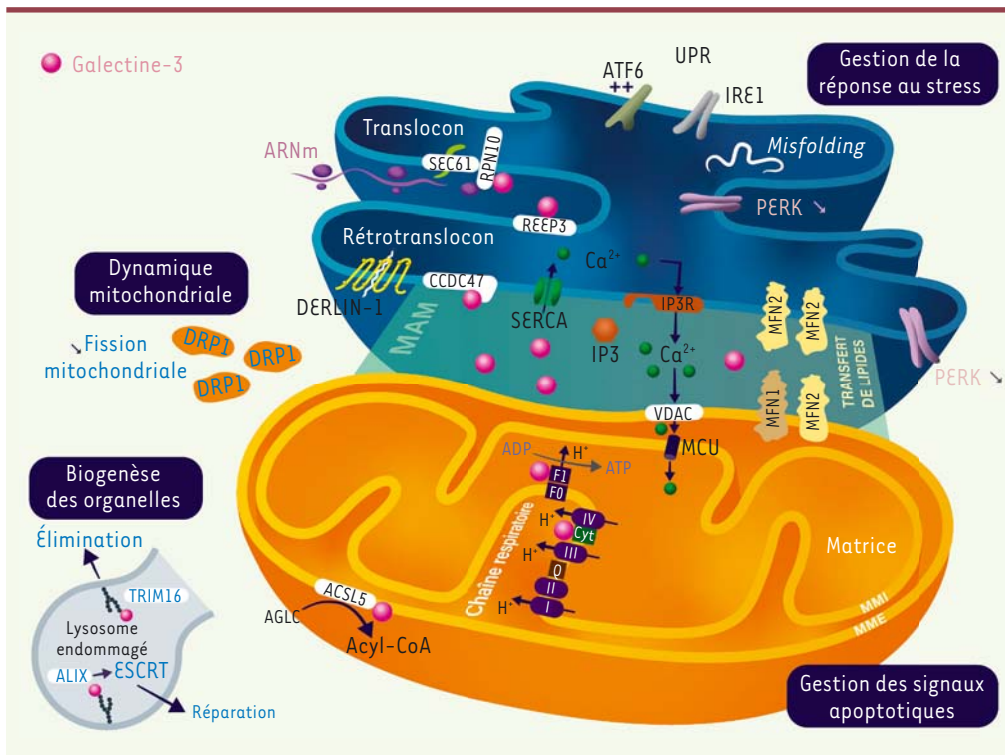


Figure 1. Rôles multiples de la galectine-3 dans la réponse au stress, la signalisation apoptotique, la dynamique mitochondriale et la biogenèse des organelles. Le réticulum endoplasmique (RE) est représenté en bleu et la mitochondrie, avec sa membrane interne (MMI) et sa membrane externe (MME), en orange. La galectine-3 (en rouge) est présente à l'interface entre le réticulum endoplasmique et la mitochondrie, au sein des « membranes associées aux mitochondries » (MAM), qui sont impliquées dans les échanges entre ces deux organelles. Les échanges de calcium (en vert) ont lieu notamment via la sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase (SERCA), le récepteur de l'inositol trisphosphate (IP3R), le canal ionique VDAC (voltage-dependent anion-selective channel) ou le transporteur MCU (mitochondrial calcium uniporter). Le transfert de lipides s'effectue via les mitofusines (MFN1 et MFN2). UPR : unfolded protein response ; IRE1 : inositol-requiring enzyme 1 ; ATF6 : activating transcription factor 6 ; PERK : protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase ; SEC61 : Sec61 translocon complex ; RPN10 : regulatory particle non-ATPase ; REEP3 : receptor expression-enhancing protein 3 ; CCDC47 : coiled-coil domain-containing protein 47 ; IP3 : inositol triphosphate ; DRP1 : dynamin-related protein 1 ; TRIM16 : tripartite motif-containing 16 ; ESCRT : endosomal-sorting complex required for transport ; ADP : adénosine diphosphate ; ATP : adénosine triphosphate ; Cyt : cytochrome C ; Q : coenzyme Q ; ACSL5 : Acyl-CoA synthetase long chain family member 5 ; AGLC : acide gras à longue chaîne.

maladie de Huntington), ont donc des conséquences négatives sur l'homéostasie cellulaire [3]. Le profil d'expression de la galectine-3 est également altéré dans de nombreux cancers, dont cette molécule pourrait d'ailleurs constituer un biomarqueur. Ces modifications ont des conséquences directes sur la résistance à la chimiothérapie et à l'immunothérapie, sur le maintien des cellules tumorales à l'état de cellules souches, et ainsi sur l'agressivité des tumeurs.

Nouveaux rôles de la galectine-3
 Nous avons montré que la galectine-3 est une protéine de liaison à l'ARN de type « non conventionnel » (absence de domaine canonique de liaison) [8], capable notamment de stabiliser les ARN messagers (ARNm) du gène codant

la mucine transmembranaire MUC4 dans les cellules tumorales pancréatiques [9]. La galectine-3 agit comme un régulateur post-transcriptionnel sélectif qui coordonne l'expression de groupes de transcrits ayant des rôles biologiques communs, appelés *RNA regulons* [10]. Nous avons ainsi identifié des répertoires d'ARNm liés aux rôles déjà connus de la galectine-3 (apoptose, trafic intracellulaire), mais également d'autres régulons suggérant des rôles nouveaux de cette protéine [7]. Dans certaines situations physiologiques ou pathologiques, l'accumulation de protéines anormalement conformées dans le réticulum endoplasmique crée une surcharge protéique et induit un stress de cette organelle, ce qui active la réponse UPR (unfolded pro-

tein response) (Figure 1). Les voies de signalisation de la réponse UPR agissent de concert pour réduire la synthèse protéique globale et activer sélectivement l'expression de protéines chaperones, qui facilitent le repliement correct des protéines nouvellement synthétisées ou de protéines impliquées dans la machinerie de dégradation des protéines associée au réticulum endoplasmique (endoplasmic reticulum-associated degradation, ERAD). Or, l'un des régulons coordonné par la galectine-3 est constitué d'un groupe de transcrits codant des protéines intervenant dans la réponse UPR. Bien qu'aucune modification significative de l'activité des trois « branches » de la réponse UPR n'ait été montrée, à l'état basal, en l'absence de galectine-3, l'induction



d'un stress expérimental du réticulum endoplasmique a révélé que cette protéine retarde l'activation de la branche $EIF_{2\alpha}K3$ (*eukaryotic translation initiation factor 2 α kinase 3*) ou PERK (*protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase*) au profit des deux autres branches, IRE1 (*inositol requiring enzyme 1*) et ATF6 (*activating transcription factor 6*), permettant ainsi une réponse plus adaptée à un stress aigu [7]. Au contraire, lors d'un stress chronique, qui met en échec la réponse UPR, la galectine-3 est capable d'induire la mort cellulaire par apoptose.

Parmi les autres régulateurs stabilisés ou déstabilisés par la galectine-3, ont été identifiés des groupes de transcrits dont l'expression est liée au métabolisme des acides gras, à l'homéostasie du cholestérol, au complexe mTORC1 (*mammalian target of rapamycin complex 1*).

La galectine-3 à l'interface entre réticulum endoplasmique et mitochondrie

Le réticulum endoplasmique établit des contacts étroits avec la membrane externe des mitochondries. Ces « membranes du réticulum endoplasmique associées aux mitochondries » (MAM) coordonnent le fonctionnement des deux organelles. Elles permettent une régulation concertée d'importants processus cellulaires tels que la biogenèse des mitochondries ou certaines voies du métabolisme. Elles servent notamment de plateformes pour le partage d'enzymes impliquées dans une même chaîne métabolique, telle que celle de la biosynthèse des lipides, et permettent notamment à des phospholipides plus ou moins complexes de transiter d'une organelle à l'autre. D'autres échanges bidirectionnels ont lieu à l'interface réticulum endoplasmique-mitochondrie. Ainsi, les échanges d'ions Ca^{2+} aux points de contact entre ces deux organelles sont essentiels pour la signalisation calcique participant à la fonction mitochondriale ainsi qu'au contrôle de l'apoptose (Figure 1). Remarquable-

ment, les MAM sont maintenues au cours des processus de fission ou fusion mitochondriale.

Nous avons montré que la galectine-3 est présente à l'interface entre le réticulum endoplasmique et la membrane externe des mitochondries des cellules épithéliales normales et cancéreuses digestives, au sein des MAM. Cela pourrait expliquer l'impact de cette protéine sur l'activité mitochondriale. En effet, la galectine-3 pourrait contrôler les échanges de Ca^{2+} entre le réticulum endoplasmique et la mitochondrie, essentiels à l'activité bioénergétique des mitochondries, comme le suggère son interaction avec la protéine CCDC47 (*coiled-coil domain-containing protein 47*). En outre, l'utilisation de la thapsigargine, un inhibiteur de l'ATPase Ca^{2+} -dépendante du réticulum endoplasmique (*sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase*, SERCA) connu pour induire la fragmentation mitochondriale en augmentant la concentration de Ca^{2+} dans la mitochondrie, mime les effets de l'absence de la galectine-3 sur les caractéristiques du réseau mitochondrial (diminution de l'aspect filamentueux et interconnecté). Par ailleurs, l'absence de galectine-3 induit une augmentation de la phosphorylation de Drp1 (*dynamamin-related protein 1*) sur le résidu Ser616, impliquée dans la fission mitochondriale, et pourrait ainsi entraîner un enroulement plus important du réticulum endoplasmique autour des mitochondries. Cela expliquerait les anomalies de la dynamique mitochondriale observées en l'absence de galectine-3, et qui accompagnent une modification du réseau mitochondrial, en accord avec une augmentation de la fission (structures mitochondriales punctiformes isolées). Enfin, la modulation de l'activité du complexe-I de la chaîne respiratoire mitochondriale et de la concentration en espèces réactives de l'oxygène pourrait constituer un autre levier actionné par la galectine-3 pour moduler le fonctionnement des mitochondries.

Nos travaux ont donc permis de dévoiler de nouvelles fonctions de la galectine-3, en rapport avec la localisation de cette lectine singulière à l'interface entre le réticulum endoplasmique et la mitochondrie (Figure 1). Dans le réticulum endoplasmique, elle favorise une activation plus précoce des deux branches de l'UPR permettant de palier les défauts de conformation des protéines, alors que l'échéance d'une mort cellulaire programmée est repoussée par un retard d'activation de PERK/elf2 α et ATF4. En parallèle, elle préserve la structure et la dynamique mitochondriales de façon indépendante de l'UPR. Ainsi, la galectine-3 joue un rôle coordinateur, protecteur contre le stress, dans la cellule épithéliale. \diamond

Galectin-3, an unexpected mediator at the ER-mitochondria negotiating table

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- Johannes L, Jacob R, Leffler H. Galectins at a glance. *J Cell Sci* 2018 ; 131 : jcs208884.
- Dumic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta* 2006 ; 1760 : 616-35.
- Sciaccitano S, Lavra L, Morgante A, et al. Galectin-3: one molecule for an alphabet of diseases, from A to Z. *Int J Mol Sci* 2018 ; 19 : 379.
- Delacour D, Koch A, Ackermann W, et al. Loss of galectin-3 impairs membrane polarisation of mouse enterocytes *in vivo*. *J Cell Sci* 2008 ; 121 : 458-65.
- Delacour D, Greb C, Koch A, et al. Apical sorting by galectin-3-dependent glycoprotein clustering. *Traffic* 2007 ; 8 : 379-88.
- Jia J, Claude-Taupin A, Gu Y, et al. Galectin-3 coordinates a cellular system for lysosomal repair and removal. *Dev Cell* 2020 ; 52 : 69-87.
- Coppin L, Jannin A, Ait-Yahya E, et al. Galectin-3 modulates epithelial cell adaptation to stress at the ER-mitochondria interface. *Cell Death Dis* 2020 ; 11 : 360.
- Coppin L, Leclerc J, Vincent A, et al. Messenger RNA life-cycle in cancer cells: emerging role of conventional and non-conventional RNA-binding proteins? *Int J Mol Sci* 2018 ; 19 : 650.
- Coppin L, Vincent A, Frénois F, et al. Galectin-3 is a non-classic RNA binding protein that stabilizes the mucin MUC4 mRNA in the cytoplasm of cancer cells. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 43927.
- Keene JD. RNA regulons: coordination of post-transcriptional events. *Nat Rev Genet* 2007 ; 8 : 533-43.
- Advedissian T, Deshayes F, Poirier F et al. Les galectines : des lectines pas comme les autres. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 499-505.