

La petite GTPase ARF1 coordonne le métabolisme des acides gras et l'homéostasie mitochondriale

Ludovic Enkler, Anne Spang

Biozentrum, Université de Bâle, Bâle, Suisse

Ludovic.enkler@unibas.ch

Anne.spang@unibas.ch

► Au cours de millions d'années d'évolution, les cellules eucaryotes ont développé des systèmes de communication complexes entre organites intracellulaires. Si celui entre les organites des voies sécrétoires et d'endocytose par l'intermédiaire de vésicules est bien connu¹, de nombreux travaux de recherche portent actuellement sur les réseaux établis par des contacts directs et transitoires entre organites comme le réticulum endoplasmique, les mitochondries, les gouttelettes lipidiques, ou encore les peroxysomes. L'existence de telles interconnexions permet un échange contrôlé de lipides, d'ions et de métabolites entre ces organites. Compte tenu de la compartimentation des réseaux métaboliques et des cascades de signalisation, les cellules peuvent ainsi évaluer en permanence leur état métabolique et leurs besoins énergétiques. En tant qu'organites essentiels pour la production d'énergie, les mitochondries possèdent un système membranaire élaboré pour créer des interconnexions avec presque tous les autres organites de la cellule [1], notamment avec les peroxysomes [2] et les gouttelettes lipidiques [3]. Chez les eucaryotes, les acides gras, stockés dans les gouttelettes lipidiques sous forme de triacylglycérol et d'esters

de stérol, sont libérés de ces gouttelettes par la lipolyse, et sont ensuite catabolisés par β -oxydation dans les peroxysomes (chez la levure comme chez les mammifères) ou les mitochondries (chez les mammifères) en produisant de l'acétyl-CoA. L'acétyl-CoA est ensuite transféré sous la forme d'acétylcarnitine, par un mécanisme inconnu, des peroxysomes aux mitochondries [2], où il alimente le cycle des acides tricarboxyliques (cycle de Krebs) et les complexes de la chaîne respiratoire pour produire de l'ATP via la phosphorylation oxydante. Afin d'assurer un transfert efficace des acides gras, les gouttelettes lipidiques restent à proximité des peroxysomes et des mitochondries [4, 5].

Bien que de nombreuses études se soient intéressées à l'établissement des sites de contacts entre organites, on connaît mal la manière dont ces contacts s'établissent, ainsi que les détails de la coopération physique et métabolique entre les organites. Dans ce contexte, nous avons récemment montré que la petite GTPase ARF1 est présente aux sites bipartites et tripartites de contact entre les mitochondries, les peroxysomes et les gouttelettes lipidiques, et que cette protéine est impliquée dans le contrôle du catabolisme des acides gras dans les cellules de levure et de mammifère [6]. La protéine ARF1 est connue comme le principal régulateur de la formation des vésicules à manteau de protéines de type I (*coat proteins I*, COPI) dans

l'appareil de Golgi [7], et son activité est modulée par les ArfGAP (*GTPase activating proteins*) et les ArfGEF (*guanine nucleotide exchange factors*), qui stimulent respectivement l'hydrolyse du GTP et le remplacement du GDP par du GTP. Elle est impliquée dans le transport rétrograde de l'appareil de Golgi vers le réticulum endoplasmique, ou le transport des vésicules golgiennes destinées à l'exocytose. Au cours de ces dernières années, d'autres fonctions cellulaires de ARF1 ont été identifiées dans le transport de l'ARNm, le contrôle de l'activité de mTORC1 (*mechanistic target of rapamycin 1*), ainsi que la dynamique et les transports mitochondriaux.

Nous décrivons à présent deux manières dont ARF1 contrôle l'activité mitochondriale : d'une part en modulant la fusion et fission des mitochondries, et d'autre part en couplant la β -oxydation des acides gras à la synthèse de l'ATP (Figure 1). Nous montrons que l'activité de ARF1 régule l'expression des transporteurs d'acides gras à longue chaîne PXA1/PXA2 (*peroxisomal long-chain fatty acid import proteins 1 & 2*), et de la première enzyme impliquée dans la β -oxydation, POX1 (*peroxisomal acyl-CoA oxidase*), chez la levure. De plus, ARF1 module la disponibilité des acides gras dans les gouttelettes lipidiques en favorisant la synthèse et l'hydrolyse des triacylglycérols, ce que confirme la coprécipitation de ARF1 avec DGAI (*diacylglycerol acyl transferase*), une enzyme impliquée dans cette synthèse et dans l'ancrage des

¹ Il a fait l'objet du prix Nobel de physiologie ou médecine attribué en 2013 à James Rothman, Randy Schekman, et Thomas Südhof pour leurs découvertes des acteurs et des mécanismes moléculaires du trafic vésiculaire dans la cellule [11] (M/S voir le Repère de T.Galli et al., m/s n°11, novembre 2023).

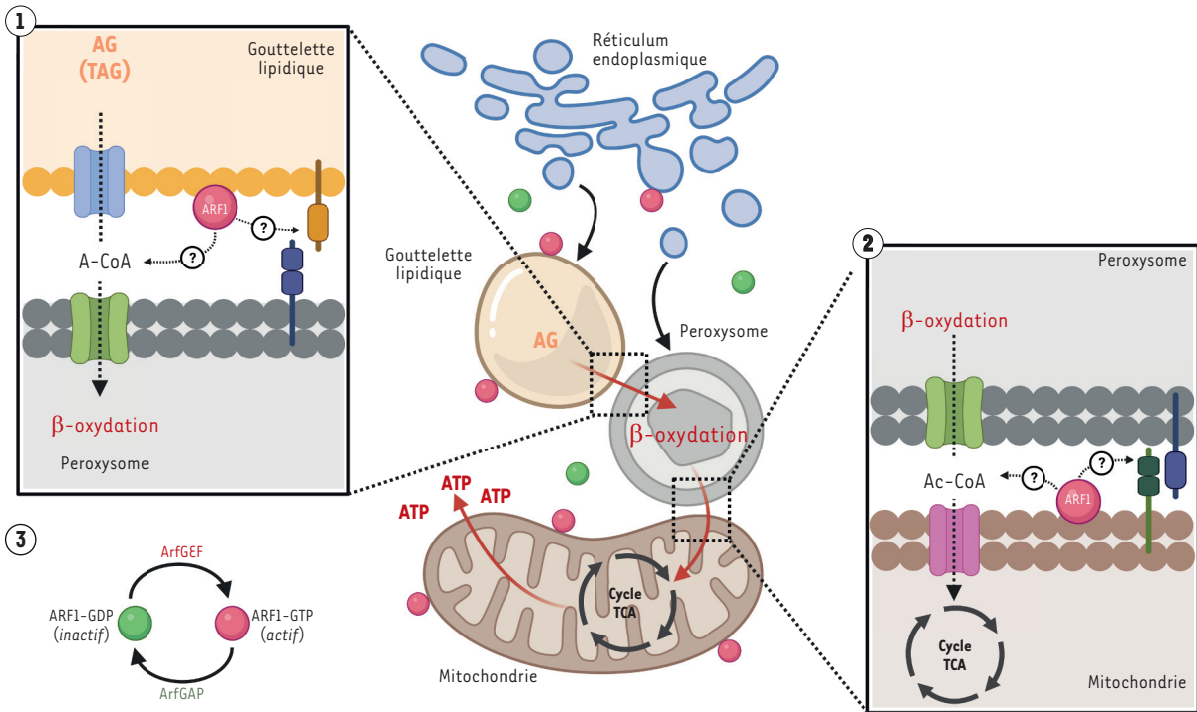


Figure 1. La protéine ARF1 est impliquée dans le transport des acides gras vers les peroxysomes et l'établissement de sites de contacts entre organites. 1 À l'interface entre les gouttelettes lipidiques et les peroxysomes, ARF1 contrôle l'hydrolyse des acides gras en acyl-CoA dans les gouttelettes lipidiques et leur import dans les peroxysomes, où ils sont désaturés et oxydés par un processus de β -oxydation produisant de l'acétyl-CoA. Pour que ce transfert soit optimal et ne soit pas toxique pour les cellules, des contacts physiques entre gouttelettes lipidiques et peroxysomes doivent être maintenus. ARF1 permettrait également d'établir ou de contrôler ces contacts. 2 L'acétyl-CoA ainsi produit dans les peroxysomes est ensuite exporté vers les mitochondries, où il est utilisé dans le cycle de Krebs (cycle des acides tricarboxyliques, TCA) pour produire de l'ATP. ARF1 est impliquée dans le transfert de l'acétyl-CoA des peroxysomes vers les mitochondries, ainsi que dans le contrôle des contacts entre ces deux organites. 3 Schéma du cycle nucléotidique de la petite GTPase ARF1. La protéine ARF1 peut être sous deux formes : inactive lorsqu'elle est liée au GDP, ou active lorsqu'elle est liée au GTP. Ce cycle est contrôlé par des protéines qui activent l'hydrolyse du GTP en GDP (*GTPase activating proteins*, GAP), et par des protéines qui remplacent le GDP par le GTP (*guanine nucleotide exchange factors*, GEF). La liaison au GTP induit un changement conformationnel qui permet à ARF1 de se lier aux membranes. De cette manière, le cycle nucléotidique de Arf1 est couplé à l'association/dissociation de la GTPase aux membranes. AG : acide gras ; TAG : triacylglycérol ; A-CoA : acyl-CoA ; Ac-CoA : acétyl-CoA.

gouttelettes lipidiques au réticulum endoplasmique [8]. ARF1 pourrait également jouer un rôle dans l'attachement des gouttelettes lipidiques aux peroxysomes, et nous avons émis l'hypothèse selon laquelle les protéines nécessaires à la lipolyse et à la production d'acyl-CoA pourraient agir comme des liens fonctionnels permettant cet attachement. La coprécipitation de ARF1 avec la triacylglycérol lipase TGL4 et l'acyl-CoA synthétase FAA1 s'accorde avec cette hypothèse.

Nous avons montré qu'un mutant hyperactif de ARF1 inhibe le transfert des acides gras dans les peroxysomes et les mitochondries, ainsi que la mobilisation des triacylgly-

cérols à partir des gouttelettes lipidiques dans des levures et des cellules humaines. En effet, l'expression de ce mutant provoque une accumulation d'acides gras dans les gouttelettes lipidiques et une réduction de leur transfert vers les mitochondries. En outre, les mitochondries se fragmentent, vraisemblablement en raison d'une diminution marquée de l'activité des complexes de la chaîne respiratoire, entraînant une baisse du potentiel de membrane et donc de la synthèse d'ATP. Une déplétion génétique ou pharmacologique des acides gras a par ailleurs permis de reproduire le phénotype mitochondrial observé avec la protéine ARF1 mutée [6]. Le mécanisme par

lequel ARF1 contrôle le transfert d'acides gras a été conservé au cours de l'évolution des eucaryotes, et est essentiel à l'équilibre dynamique des différentes structures membranaires et à la synthèse d'ATP par les mitochondries.

La corrélation entre la perturbation des sites de contact entre mitochondries et autres organites et le développement de syndromes métaboliques, de maladies hépatiques ou neurodégénératives, ou de cancers [9, 10] souligne le rôle central de ces contacts dans l'homéostasie cellulaire, notamment énergétique. Nos résultats indiquent que la protéine ARF1 intègre le métabolisme et la production d'énergie

en régulant le stockage et l'utilisation des acides gras, et suggèrent qu'elle intervient dans le contrôle local des contacts entre gouttelettes lipidiques, peroxysomes et mitochondries. Il reste cependant à préciser l'organisation et le mode de contrôle des sites de contacts, ainsi qu'à identifier les protéines responsables du transfert d'acides gras entre les organites destinés à soutenir la synthèse d'ATP.

Étonnamment, la protéine ARF1, historiquement impliquée dans le transport des vésicules, semble en fait contrôler un grand nombre de processus distincts dans la cellule. En effet, ARF1 est également présente au réticulum endoplasmique, à la surface des peroxysomes, des gouttelettes lipidiques et des mitochondries [6]. Son activité de GTPase, associée à ces localisations diverses, lui permet de modifier localement les propriétés des membranes, et de recruter une grande variété de protéines effectrices. Tandis que la plupart des petites GTPases recrutent des molécules effectrices en nombre limité, ARF1 pourrait avoir des partenaires de liaison beaucoup plus nombreux, puisque certains des processus dans lesquels elle est impliquée ne

nécessitent pas le recrutement des protéines COPI, de la clathrine et de ses adaptateurs. En particulier, les rôles de ARF1 dans la dynamique des mitochondries et l'efflux d'acides gras des gouttelettes lipidiques semblent indépendants du complexe protéique COPI². Ainsi, ARF1 pourrait être impliquée dans la forme et le fonctionnement des mitochondries de manière dépendante et indépendante de COPI. D'autres travaux de recherche sont assurément nécessaires pour déterminer le répertoire complet des rôles de ARF1 dans la cellule. ♦

ARF1 coordines fatty acid metabolism and mitochondrial homeostasis

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Zung N, Schuldiner M. New horizons in mitochondrial contact site research. *Biol Chem* 2020 ; 401 : 793-809.

² Le complexe COPI est impliqué dans le fonctionnement mitochondrial et la taille des gouttelettes lipidiques par un processus qui n'est apparemment pas lié à la synthèse des triacylglycérols, mais plutôt à une rétroaction de la production d'espèces réactives de l'oxygène.

2. Cohen Y, Klug YA, Dimitrov L, et al. Peroxisomes are juxtaposed to strategic sites on mitochondria. *Mol Biosyst* 2014 ; 10 : 1742-8.
3. Schuldiner M, Bohnert M. A different kind of love - lipid droplet contact sites. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2017 ; 1862 : 1188-96.
4. Rambold AS, Cohen S, Lippincott-Schwartz J. Fatty acid trafficking in starved cells : regulation by lipid droplet lipolysis, autophagy, and mitochondrial fusion dynamics. *Dev Cell* 2015 ; 32 : 678-92.
5. Binns D, Januszewski T, Chen Y, et al. An intimate collaboration between peroxisomes and lipid bodies. *J Cell Biol* 2006 ; 173 : 719-31.
6. Enkler L, Szentgyorgyi V, Pennauer M, et al. Arf1 coordinates fatty acid metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Cell Biol* 2023 ; 25 : 1157-72.
7. Spang A. ARF1 regulatory factors and COPI vesicle formation. *Curr Opin Cell Biol* 2002 ; 14 : 423-7.
8. Xu Y, Huang J, Xin W, et al. Lipid accumulation is ahead of epithelial-to-mesenchymal transition and therapeutic intervention by acetyl-CoA carboxylase 2 silencing in diabetic nephropathy. *Metabolism* 2014 ; 63 : 716-26.
9. Yang M, Luo S, Yang J, et al. Lipid droplet - mitochondria coupling : A novel lipid metabolism regulatory hub in diabetic nephropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022 ; 13 : 1017387.
10. Vrijzen S, Vranx C, Del Vecchio M, et al. Inter-organellar Communication in Parkinson's and Alzheimer's Disease : Looking Beyond Endoplasmic Reticulum-Mitochondria Contact Sites. *Front Neurosci* 2022 ; 16 : 900338.
11. Galli T, Kuster A, Tareste D. Une récompense pour la découverte des acteurs et des mécanismes moléculaires fondamentaux du trafic vésiculaire intracellulaire - Prix Nobel de Médecine 2013 James Rothman, Randy Schekman et Thomas Südhof. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 1055-8.

Avec m/s, vivez en direct les progrès et débats de la biologie et de la médecine

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur www.medecinesciences.org

