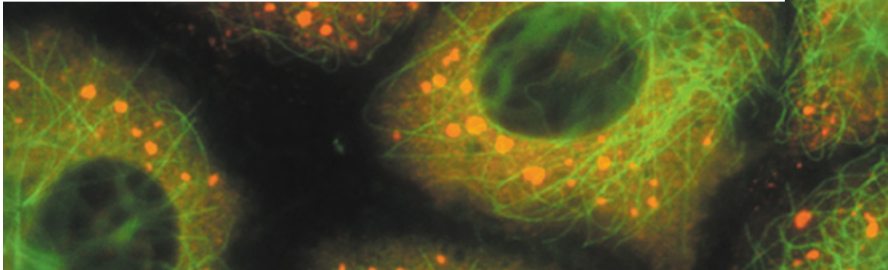


SYNTHÈSE DES PROTÉINES

Comment débobiner l'ARN ?



© Lab SBRNP/Inserm/DMR 1204

Dans les cellules, la fabrication des protéines passe par une multitude d'étapes préalables. La préparation du brin d'ARN, qui sera décodé pour cette fabrication, est l'une d'entre elles. Des chercheurs viennent de découvrir le rôle indispensable que la protéine YB-1 pourrait jouer à ce stade.

Nos cellules fabriquent des protéines en continu, indispensables au fonctionnement de notre corps. L'une des étapes de cette synthèse, la traduction, consiste à décoder l'ARN messager (ARNm) pour associer des acides aminés, éléments de base des protéines. Cette étape n'est possible que si le brin d'ARNm, qui a tendance à s'enrouler et à s'accrocher à lui-même en créant des boucles, est déroulé localement, afin de laisser la place à la machinerie cellulaire qui réalise la traduction. Et YB-1, une protéine abondante et ubiquitaire dans les cellules du corps humain, qui se lie principalement aux ARNm, pourrait bien jouer un rôle déterminant dans ce processus de déroulage. C'est en effet ce que viennent de découvrir des chercheurs de l'Inserm à Évry. Grâce à des techniques d'imagerie et de biologie structurale qui permettent d'obtenir une résolution nanométrique et atomique, ils ont observé que la liaison de la protéine YB-1 à l'ARNm

engendre la formation d'une structure linéaire, un filament, propice à l'étape de traduction de l'ARNm. « *Il existe donc une plasticité structurale de l'ARNm, modulée par YB-1, et qui favorise la traduction dans les cellules des mammifères* », résume David Pastré, du laboratoire Structure et activité des biomolécules normales et pathologiques, qui a dirigé les travaux.

Le mécanisme en jeu dans ce phénomène n'est pas encore bien compris mais un domaine de la protéine YB-1 est essentiel : le *cold shock domain*. Ce dernier a été hérité de protéines éponymes que l'on trouve chez les bactéries. Dans ces microorganismes, les protéines *cold shock* sont fortement exprimées lorsque les

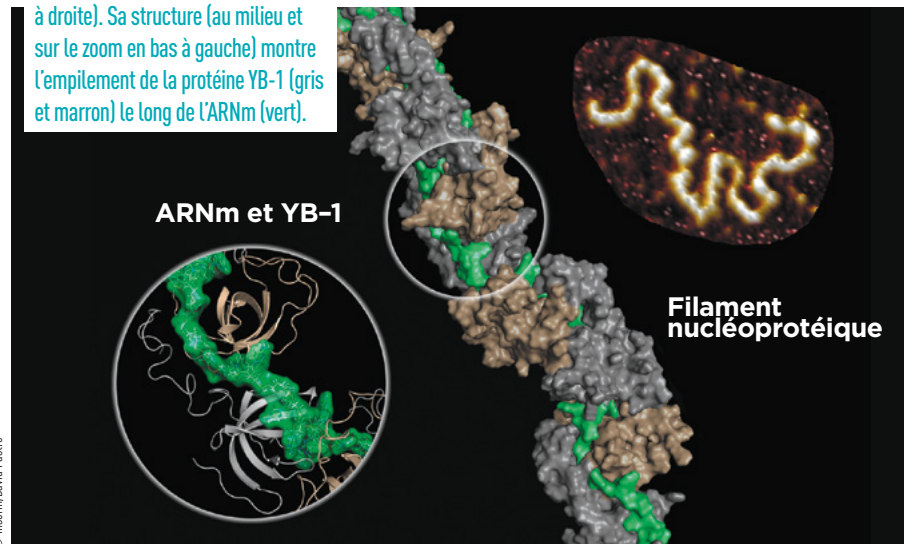
températures diminuent drastiquement (d'où leur nom) pour permettre la traduction de l'ARNm. « *Nos travaux montrent donc que cette fonction qui stimule la traduction aurait été conservée chez l'Homme* », souligne David Pastré. Ici à des températures physiologiques, elle se manifesterait par une préparation structurale du brin d'ARN au processus de traduction. Les chercheurs ont d'ailleurs observé que l'ARN se fixe à la protéine YB-1 au niveau du *cold shock domain*, ce qui corrobore leur hypothèse. Selon eux, il est possible que la cellule puisse contrôler précisément la formation de ce filament d'ARNm par un processus qui reste à déterminer.

Si ces résultats ont une portée fondamentale, en aidant à comprendre les mécanismes de la traduction de l'ARNm, ils ont également une portée clinique : YB-1 est suspectée d'avoir un rôle dans le développement des cancers. On la retrouve en effet en forte quantité dans les cellules cancéreuses. Elle y favorise l'expression de certaines protéines qui contribuent au développement des tumeurs dites « oncogènes ». Ces résultats suggèrent qu'elle pourrait le faire en contribuant à l'étape de traduction. Si c'était le cas, il serait alors possible de cibler cette protéine dans le cadre de chimiothérapies par exemple.

Néanmoins, ces résultats doivent être validés in vivo. « *Rien ne nous assure que ce que nous avons observé sous microscope se produit également dans les cellules* », précise en effet David Pastré.

Bruno Scala

⬇ Filament nucléoprotéique, vu au microscope à force atomique (en haut à droite). Sa structure (au milieu et sur le zoom en bas à gauche) montre l'empilement de la protéine YB-1 (gris et marron) le long de l'ARNm (vert).



ARNm et YB-1

Filament nucléoprotéique

⚡ **ARN messenger.** Image miroir de l'ADN, utilisée lors de l'assemblage des protéines à partir d'acides aminés

David Pastré : unité 1204 Inserm/Université d'Évry-Val-d'Essonne

📄 D. A. Kretov et al. *Nucleic Acids Res.*, janvier 2019 ; doi : 10.1093/nar/gky1303

© Inserm/David Pastré