

L'inhibition de la synthèse protéique à la loupe

La biosynthèse des protéines, indispensable aux fonctions vitales de base, se déroule dans les cellules au niveau des ribosomes. Comprendre la structure particulièrement complexe de ces derniers et de leur blocage par des inhibiteurs est un challenge que tentent de relever depuis plusieurs années les équipes de Marat Yusupov et Gulnara Yusupova à l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire. Dans une publication dans la revue *Nature*, ils dévoilent les structures à très haute résolution du ribosome eucaryote en complexe avec pas moins de 16 inhibiteurs, apportant ainsi de nouvelles données cruciales pour le développement de nouveaux médicaments.

Piliers de la traduction des protéines et donc de l'expression des gènes, les ribosomes sont vitaux pour les cellules. Maîtriser ces complexes pour mieux les inhiber est un secret que souhaitent percer un grand nombre de chercheurs, tant son potentiel thérapeutique est grand. Aujourd'hui par exemple, la moitié des antibiotiques ciblent le ribosome bactérien. Maîtriser l'inhibition des ribosomes en général ouvrirait un nouveau champ d'applications non négligeable, allant des infections au cancer en passant par certaines maladies génétiques.

Les équipes de Marat Yusupov et Gulnara Yusupova se sont intéressées au ribosome eucaryote, très différent de son homologue bactérien, et plus précisément celui de la levure. Après avoir déterminé sa structure avec de plus en plus de précision en 2010 et 2011, les chercheurs sont aujourd'hui parvenus à cristalliser ce dernier en complexe avec différents inhibiteurs et à déterminer ainsi avec une précision étonnante les spécificités structurales de chaque domaine de liaison. Leur étude offre ainsi un catalogue structural de 16 inhibiteurs en complexe avec le ribosome, mettant ainsi à disposition des données précises cruciales pour le développement de médicaments spécifiques.

En localisant avec une précision extrême les domaines de liaison de chaque inhibiteur sur le ribosome, les chercheurs ont pu replacer leur action dans le temps au cours du cycle de traduction qui mobilise différentes parties du ribosome. Des études cinétiques leur ont également permis d'observer que, de manière étonnante, deux inhibiteurs de la même famille n'agissaient pas exactement au même moment de la traduction, une différence qui s'expliquerait par leur différence de taille. En effet, alors que le plus petit inhibiteur peut accéder rapidement au ribosome, celui dont l'encombrement est plus important peine à atteindre la machinerie très complexe du ribosome et se lie à celui-ci uniquement lors des premières étapes de la traduction. Si elle est confirmée avec d'autres inhibiteurs, cette hypothèse apporte une nouvelle donnée importante à intégrer pour le développement futur de médicaments. Les mécanismes de résistances aux antibiotiques résultent de la sélection naturelle qui permet aux bactéries de s'adapter. Alors que le ribosome est constitué d'ARN ribosomique et de protéines, les mutations au niveau du ribosome bactérien touchent à la fois les ARNr et les protéines, offrant ainsi un

Contact presse

Service de la communication

Gaëlle Talbot
Tél. : +33 (0)3 68 85 14 36
Fax : +33 (0)3 68 85 11 38
gaelle.talbot@unistra.fr
www.unistra.fr

21 octobre 2014



21 octobre 2014

large éventail de résistances possibles. En revanche, dans le cas du ribosome eucaryote, les ARNr étant codés par plusieurs centaines de gènes, les mutations sont rares à ce niveau et touchent essentiellement les protéines. Ces nouvelles données laissent entendre que le ribosome eucaryote serait moins sensible au phénomène de résistance et que cibler les inhibiteurs dont les domaines de liaison sont constitués essentiellement d'ARNr limiterait les possibilités de voir apparaître des résistances. Le premier auteur de cette étude, Nicolas Garreau de Loubresse, aux côtés de Marat Yusupov, Gulnara Yusupova et Jean-Paul Renaud, est porteur du projet Ribostruct pour le développement d'une start-up qui propose une approche de développement rationnel et optimisé de médicaments inhibiteurs du ribosome. Nicolas Garreau de Loubresse a récemment remporté le concours national d'aide à la création d'entreprises innovantes en catégorie émergence et bénéficié d'un fonds de maturation de projets innovants par SATT Conectus Alsace.

Cette étude lève le voile sur les modes d'actions précis de plusieurs molécules inhibitrices du ribosome eucaryote, et laisse présager le développement futur de médicaments ciblant ces mécanismes pour le traitement sur mesure de certaines maladies infectieuses, cancers ou maladies génétiques.

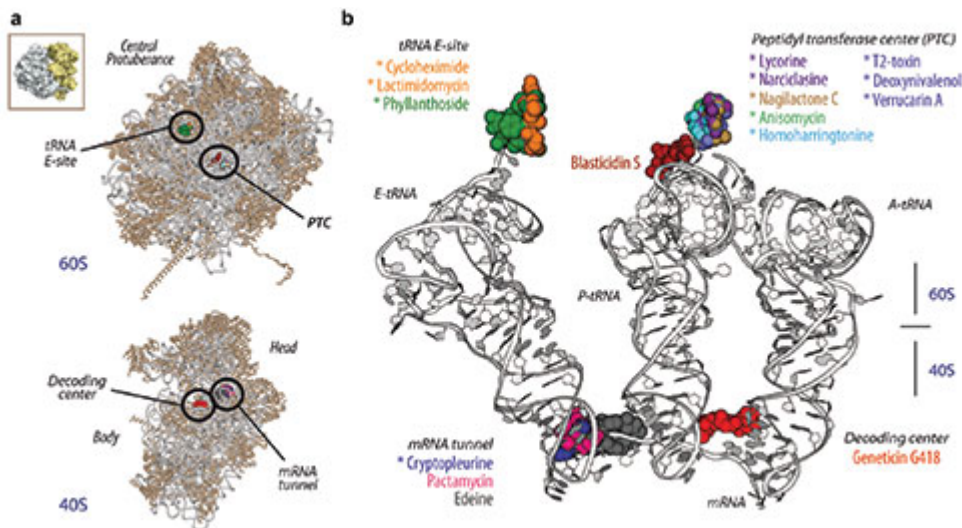


Figure : Visualisation des sites de liaison des inhibiteurs sur des deux sous-unités 40S et 50S du ribosome eucaryote. On distingue 4 zones de fixations privilégiées: la zone de fixation de l'ARN messager (mRNA tunnel), le centre de décodage, la zone de fixation de l'ARN de transfert du site E et la zone de peptidyl transférase (PTC).

© M.Yusupov

21 octobre 2014

En savoir plus

- Structural basis for the inhibition of the eukaryotic ribosome.
Garreau de Loubresse N, Prokhorova I, Holtkamp W, Rodnina MV,
Yusupova G, Yusupov M.
Nature. 2014 Sep 25;513(7519):517-22. doi: 10.1038/nature13737.

Contact chercheurs

- Gulnara Yusupova
Marat Yusupov
Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire
UMR7104
Université de Strasbourg
1 Rue Laurent Fries
BP 10142
67404 ILLKIRCH CEDEX.
Tel: 03 88 65 32 00

