
LREM ou Le Ribosome En Marche sur l'ARN messenger: Biologie Structurale du Ribosome en Action

Fulbert Agbo'saga^{*1}, Blanche Aguida , Soria Baouz , Houngùè Horrhus , Codjo Hountondji , Véronique Lancelot , Hélène Pelczar , Joël Pothier , and Anne Woisard

¹Université Pierre et Marie Curie – Université Pierre et Marie Curie [UPMC] - Paris VI : EA6 – France

Résumé

Le Centre Peptidyl Transférase (Peptidyl Transferase Center, PTC), c'est l'ensemble des groupements ribonucléoprotéiques du ribosome qui participent à la formation de la liaison peptidique au cours de l'étape d'élongation de la Traduction. Le modèle actuel du PTC est que le ribosome est un ribozyme capable de catalyser la formation de la liaison peptidique avec une base adénine de l'ARN ribosomique (ARNr) 23S des eubactéries (A2451 chez *E. coli* ou A2486 chez l'archaebactérie *Haloarcula marismortui*) ou de l'ARNr 28S des eucaryotes, sans l'assistance d'aucune protéine enzymatique ou non-enzymatique. Mais ce modèle, proposé par des Biologistes Structuralistes parmi lesquels figurent les trois lauréats du Prix Nobel de Chimie 2009, a toujours été très controversé. Par exemple, l'ARNr 23S débarrassé de toutes protéines ribosomales ne présente aucune activité catalytique. En conséquence, le mécanisme moléculaire de formation de la liaison peptidique est toujours inconnu à ce jour. C'est dans ce contexte que, avec la combinaison d'approches biochimiques, chimiques et génétiques, nous avons réussi à identifier les acteurs directement impliqués dans l'activité PTC, dans les modèles des ribosomes du colibacille, de la levure et de l'humain. (i) Grâce à la Spectrométrie de masse (ESI ou MALDI MS), nous avons mis en évidence la présence de la protéine ribosomale eL42 des cellules eucaryotes et des archaebactéries d'une part, et la protéine ribosomale bL12 des eubactéries d'autre part, au coeur catalytique des ribosomes. (ii) Nous avons ensuite modélisé par homologie la protéine eL42 humaine ainsi que son interaction avec le tRNA, en partant de la structure 3-D de la protéine homologue de l'archaebactérie *Haloarcula marismortui* dont la structure à haute résolution de la grande

*Intervenant

sous-unité 50S
avait été déterminée par Radiocristallographie aux Rayons X et publiée en l'an 2000. (iii)
En alignant les
séquences en acides aminés des protéines eL42 et bL12 de différentes origines, nous avons
démonstré que ces
protéines présentent des similitudes significatives de séquences qui pourraient être le reflet
d'une parenté
génétique. (iv) Enfin, nous avons démontré, par la mutagenèse dirigée des gènes de ces deux
protéines,
qu'elles participent directement à la catalyse de la formation de la liaison peptidique au PTC
des ribosomes
dans les trois règnes majeurs du vivant (eucaryotes, eubactéries et archaeobactéries).
Les modèles que nous proposons présentent un mécanisme moléculaire de la synthèse
protéique qui illustre la marche du ribosome sur l'ARN messager et qui prend en compte
l'ensemble des
acteurs de la machinerie de la Traduction, protéines ribosomales, ARN ribosomique, ARNs
de transfert,
facteurs de la Traduction, etc. C'est la première fois que des données expérimentales permet-
tent de proposer
un modèle alternatif crédible, face au modèle du ribozyme répandu dans tous les manuels de
cours de
Biochimie, de Biologie Moléculaire et de Génétique depuis l'An 2000.
Enfin, nous proposons que les protéines eL42 et bL12 sont des acteurs clés de la
carcinogénèse, et que, à ce titre, elles représentent des cibles de choix pour la chimiothérapie
anticancéreuse.
C'est pourquoi, elles nous servent d'ores et déjà de modèles biologiques (de bioguidage) pour
la recherche
de molécules anticancéreuses de synthèse ou issues de plantes médicinales. Les mutations
réalisées sur la
protéine eL42 l'ont été en prenant en compte les meilleurs résultats de la modélisation par
homologie et du
docking (modèle prédictif d'amarrage moléculaire) de certaines molécules anticancéreuses
sur la protéine.