

Proposition de mémoire année académique 2019-2020

Laboratoire de Biologie moléculaire du gène.

Cyril Gueydan

Véronique Krusys

Régulation du translatome par l'oxygène chez les eucaryotes supérieurs

Les organismes eucaryotes, qu'ils soient multicellulaires ou unicellulaires, vivent dans un environnement où la pression partielle en O_2 est très variable, que ce soit dans l'atmosphère ou dans l'environnement cellulaire. Pour ces organismes, l'oxygène est essentiel car il intervient dans la respiration cellulaire aérobie en tant que dernier accepteur de la chaîne de transport des électrons.

En réponse aux fortes variations de la concentration d' O_2 , les organismes eucaryotes, en particulier les métazoaires, ont élaboré au cours de l'évolution des systèmes de régulation du métabolisme cellulaire, capables de maintenir l'homéostasie. Ces adaptations reposent sur une profonde modification du programme génétique cellulaire. Ainsi, l'exposition des cellules à une faible pression d' O_2 (hypoxie) induit l'accumulation des facteurs de transcription HIFs (Hypoxia Inducible Factors) qui à leur tour activent la transcription d'un ensemble de gènes impliqués dans la réponse cellulaire à l'hypoxie.

La privation d' O_2 a pour autre conséquence majeure de modifier le programme de traduction des ARNs messagers (ARNms) (translatome). En réponse à un abaissement de la pression d' O_2 , les cellules adaptent leur consommation énergétique à l'abaissement de leur réserve d'ATP suite à l'arrêt de la phosphorylation oxydative. La synthèse protéique étant un processus très énergivore, elle subit un ralentissement majeur lors d'un appauvrissement prolongé d' O_2 . Cette inhibition n'est toutefois pas complète et une fraction des ARNms reste traduite dans ces conditions. Les mécanismes permettant à des ARNms d'être traduits en hypoxie restent à ce jour mal compris et constituent un aspect important de l'adaptation cellulaire aux variations d' O_2 .

Nous proposons d'utiliser une approche globale pour identifier les ARNms dont la traduction est maintenue en hypoxie. Ainsi, nous isolerons les ARNms traduits et non- ou peu traduits de cellules S2 de *Drosophila* cultivées en normoxie (21% O_2) ou en hypoxie (1% O_2) par ultracentrifugation sur gradients de saccharose. Ces ARNms seront identifiés par séquençage à haut débit (RNAseq) et leur efficacité de traduction dans les deux conditions sera évaluée. Ces données nous permettront d'identifier l'ensemble des gènes exprimés en hypoxie et d'étudier leurs rôles dans l'adaptation cellulaire à la privation d' O_2 . De plus, cette liste de gènes nous permettra de rechercher par une approche bioinformatique la présence de séquences communes à l'ensemble de ces ARNms qui seraient importantes pour leur maintien dans le translatome hypoxique.

L'identification de tels motifs nous permettra ensuite de caractériser les mécanismes permettant à ces ARNms de recruter la machinerie de traduction dans des conditions où celle-ci est fortement modifiée et de déterminer si ces mécanismes sont conservés évolutivement. En effet, l'adaptation cellulaire à l'hypoxie est un processus physio-pathologique majeur dans de nombreux contextes et particulièrement dans les cellules cancéreuses à potentiel prolifératif et métastatique élevé.