Laboratoire de Biologie moléculaire du gène

Cyril GUEYDAN: Cyril.gueydan@ulb.be

Véronique KRUYS : veronique.kruys@ulb.be

Localisation : IBMM, rue Prof. Jeener et Brachet 12, B-6041 Gosselies tél.  02 650 98 61

Projets de recherche

**Régulation du translatome par l’oxygène chez les métazoaires *(Cyril Gueydan / Véronique Kruys)***

L’oxygène est essentiel à la vie de nombreux organismes car il intervient dans la respiration cellulaire aérobie en tant que dernier accepteur de la chaîne de transport des électrons.

Les cellules des métazoaires sont soumises à des variations de la concentration en oxygène dans leur environnement qui peuvent affecter leur métabolisme et leur survie. Des mécanismes d’adaptation cellulaire aux variations de la concentration en oxygène sont apparus au cours de l’évolution des animaux. Ces adaptations reposent sur une profonde modification du programme génétique cellulaire. Ainsi, l’exposition des cellules à une faible pression d’O2 (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’O2 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’O2, 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’O2. Cette inhibition de la traduction n’est toutefois pas complète et une fraction des ARNms reste traduite dans ces conditions et permet ainsi la synthèse des protéines essentielles à l’adaptation aux conditions hypoxiques. Toutefois, le mécanisme moléculaire de la traduction d’ARNm spécifiques en hypoxie reste mal compris.
Nous avons récemment identifié le facteur de traduction 4E-HP comme un composant de la machinerie traductionnelle nécessaire à la traduction d'ARNm spécifiques en hypoxie. Nous avons également montré que l'inactivation du gène 4E-HP chez *Drosophila melanogaster* entraîne une diminution de la résistance de cet animal à des conditions hypoxiques.

4E-HP est une protéine qui a la capacité de lier la coiffe des ARNm. Toutefois, l’action de 4EHP dans des cellules en hypoxie reste à élucider. Afin d’identifier les facteurs qui pourraient contribuer à la fonction de 4EHP nous avons entrepris l’identification des partenaires d’interaction de ce facteur par une approche de criblage en doubles hybrides.
Dans le cadre d’un projet de mémoire, nous proposons de caractériser les candidats identifiés lors de cette expérience de criblage afin d’évaluer leur participation au mécanisme de traduction d’ARNm spécifiques en conditions d’hypoxie.

Dans un premier temps, l’interaction entre les candidats identifiés et la protéine 4EHP sera vérifiée par une approche de co-immunoprécipitation. Nous testerons également l’association des différents candidats avec la machinerie de traduction lors d’une exposition des cellules à des conditions normales de concentration en oxygène ou lors de conditions hypoxiques. L’inactivation par la technique CRISPR-cas9 des gènes codants pour les candidats identifiés permettra d’évaluer si ces gènes sont essentiels pour la survie cellulaire en conditions hypoxique et s’ils favorisent la traduction en hypoxie. Enfin, en fonction des résultats préalablement obtenus, nous inactiverons les gènes codant pour ces différents candidats chez Drosophila melanogaster et nous évaluerons l’impact de ces mutations sur la capacité d’adaptation de cet organisme à des conditions hypoxiques.

**Publications representatives**

Assabban A, et al.(2021) Tristetrapolin expression by keratinocytes protects against skin carcinogenesis. JCI Insight 6:140669. doi: 10.1172/jci.insight.140669.

La C, et al. The RNA-binding protein tristetraprolin regulates RALDH2 expression by intestinal dendritic cells and controls local Treg homeostasis (2021) Mucosal Immunol. 14:80-91. doi: 10.1038/s41385-020-0302-x.

B. de Toeuf, R. Soin, A. Nazih, M. Dragojevic, D. Jurenas, N. Delacourt, L. Vo Ngoc, A. Garcia-Pino, V. Kruys and C. Gueydan. (2018) ARE-mediated decay controls gene expression and cellular metabolism upon oxygen variations. Scientific Reports 26 :5211