



Instituts
thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Strasbourg le 17 juin 2010

Information presse

Le film de la transcription en 3 dimensions

Des chercheurs de l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et cellulaire (CNRS / Inserm / Université de Strasbourg) sont parvenus à séquencer « image par image » l'initiation de la transcription de l'ADN, c'est-à-dire la copie de l'ADN en ARN. Le voile vient d'être levé sur une partie des mécanismes de cette étape cruciale. Les résultats de ces travaux, réalisés en collaboration avec une équipe de l'Université américaine Vanderbilt (Nashville, Tennessee), sont publiés le 17 juin dans la revue Nature.

L'expression des gènes se déroule en deux étapes : la transcription de l'ADN en ARN par une enzyme, l'ARN polymérase¹, puis la traduction de cet ARN en protéines dont le fonctionnement conditionne les caractéristiques de chaque individu.

La transcription, un mécanisme contrôlé dans le temps et dans l'espace

La transcription met en jeu une cinquantaine de molécules régulatrices qui interagissent entre elles et permettent de débiter la lecture du gène « au bon endroit et au bon moment ». Le moindre dérèglement d'une de ces molécules perturbe la transcription. La connaissance de ses mécanismes d'initiation et de régulation est une étape indispensable pour comprendre l'expression des gènes. Les chercheurs en biologie structurale de l'IGBMC étudient les structures des molécules afin de mieux comprendre leurs fonctions. L'équipe de Patrick Schultz se concentre tout particulièrement sur l'architecture des molécules impliquées dans la transcription et tente de décrypter les mécanismes de leurs interactions.

Une analyse « image par image »

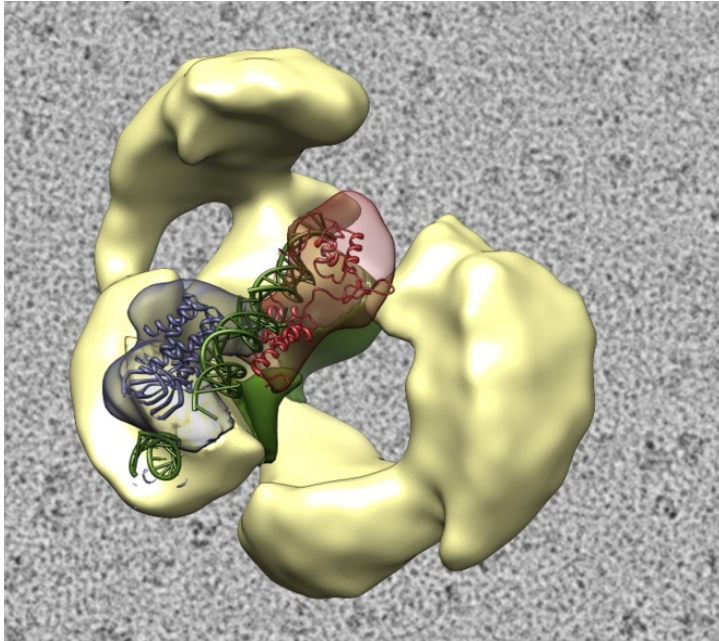
L'analyse des complexes de transcription par cryomicroscopie électronique permet d'observer une molécule dans un état hydraté proche de son état naturel. Dans chaque photographie prise au microscope des milliers d'exemplaires d'une même molécule apparaissent sous divers angles et à des moments différents de leur cycle réactionnel. De l'analyse statistique de ces images, l'équipe de Patrick Schultz a fait ressortir différentes conformations en 3 dimensions, correspondant à différentes étapes de l'initiation de la transcription. « Nous avons séquencé « image par image » et tourné le film des premières étapes de la transcription », précise-t-il.

Consultez la vidéo : <http://www.youtube.com/watch?v=gPUvtneNxIk>

Le facteur TFIID, acteur principal de la transcription

¹ Enzyme capable d'écarter les deux brins de la double hélice d'ADN au début d'un gène puis de procéder à la synthèse du brin d'ARN messager en se déplaçant le long de l'ADN codant.

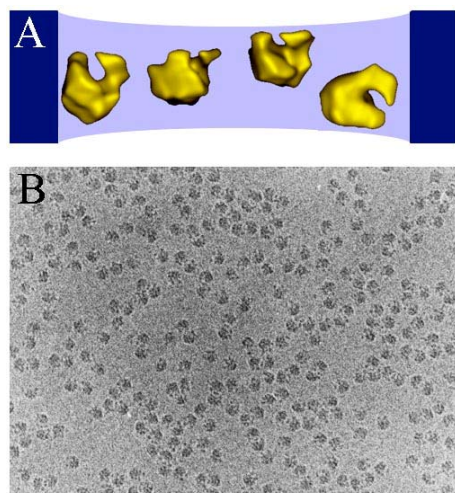
L'équipe de Patrick Schultz s'intéresse à une protéine complexe, plateforme d'assemblage dans la phase d'initiation de la transcription: le facteur TFIID. En effet, sous l'impulsion de l'activateur Rap1 fixé en amont du gène à transcrire, il est attiré et se lie à l'ADN. Combiné à un autre facteur, TFIIA, il change de conformation et permet à l'ARN polymérase d'initier la transcription. L'originalité de ce mécanisme repose sur la formation d'une boucle d'ADN qui permet de positionner l'ARN polymérase à l'endroit exact où débute la séquence du gène à transcrire.



La structure du facteur de transcription TFIID obtenue après analyse d'image est représentée en jaune sur un fond d'image de cryomicroscopie électronique montrant les molécules hydratées congelées en gris sombre. L'activateur de transcription Rap1 (rouge) interagit avec le facteur TFIIA (bleu) et contribue à former une boucle d'ADN (vert).

Qu'est ce que la cryomicroscopie électronique ?

Dans les organismes vivants, les molécules biologiques se trouvent dans un environnement aqueux qu'il faut conserver lors de leur observation. Mais pour « voir » des molécules, celles-ci doivent être placées dans un microscope électronique qui fonctionne sous vide et déshydrate l'échantillon. La solution, mise au point dans les années 1980, consiste à conserver l'hydratation du spécimen par le froid et à l'observer par cryo microscopie électronique. Pour être transparent aux électrons, un film très mince d'environ 100 nm (soit un dix millième de millimètre d'épaisseur) de la suspension contenant l'échantillon à analyser doit être formé (bleu clair en figure A). Ce film est refroidi très rapidement (de l'ordre de 10.000°C par seconde) en le plongeant dans de l'éthane liquide refroidi à -170°C. Cette vitesse de congélation empêche la formation de cristaux de glace et l'échantillon (jaune en figure A) est emprisonné dans une couche d'eau vitreuse. La chaîne du froid doit être maintenue durant toute la durée de l'observation grâce à une platine froide. Les molécules (gris sombre en figure B) sont hydratées et observées sans agent de contraste.



Pour en savoir plus :

✓ **Source :**

TFIIA and the transactivator Rap1 cooperate to commit TFIID for transcription initiation
Gabor Papai^{1,2,3,4}, Manish K. Tripathi⁵, Christine Ruhlmann^{1,2,3,4}, Justin H. Layer⁵, P. Anthony Weil⁵ & Patrick Schultz^{1,2,3,4}

¹IGBMC (Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire) department of Structural Biology and Genomics, 1 rue Laurent Fries, BP10142, 67404 Illkirch, France. ²Inserm, U964, Illkirch, F-67400 France, ³CNRS, UMR7104, Illkirch, F-67400 France, ⁴Université de Strasbourg, Strasbourg, F-67000, France, ⁵Department of Molecular Physiology and Biophysics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee 37232, USA.

Nature, 17 juin 2010, <http://dx.doi.org/10.1038/nature09080>

✓ **Contact chercheur :**

Patrick Schultz

IGBMC

Email : Patrick.schultz@igbmc.fr

Tel : 03 88 65 57 50