



COMMUNIQUÉ DE PRESSE REGIONAL | STRASBOURG | 17 juillet 2020

Décrypter les signaux inscrits sur l'ARN du SARS-CoV-2

De nombreux laboratoires du CNRS sont toujours mobilisés par des recherches sur le coronavirus SARS-CoV-2. A Strasbourg, le laboratoire « Architecture et réactivité de l'ARN (ARN) », unité propre de recherche du CNRS, développe des projets centrés sur la biologie des acides ribonucléiques, ARN, impliqués dans les machineries de réplication génétique et de traduction. Le coronavirus SARS-CoV-2 étant constitué d'une macromolécule d'ARN, c'est en toute logique que le laboratoire utilise son savoir-faire pour conduire trois nouveaux projets de recherche fondamentale. Les chercheurs ont pour but d'identifier et de comprendre le fonctionnement de « signaux » présents sur l'ARN impliqués dans de multiples étapes de la réplication du virus, maillon de connaissance utile aux applications médicales.

L'ARN du coronavirus Sars-CoV-2

Après avoir pénétré dans une cellule de l'individu infecté (l'hôte), le virus libère son ARN et doit détourner à son profit, ou « recruter » la machine à fabriquer des protéines de l'hôte, appelée ribosome. Après réplication et transcription de l'ARN viral, celui-ci sera encapsidé de manière spécifique pour former de nouvelles particules virales qui infecteront d'autres cellules cibles de l'organisme hôte.

Identifier les signaux portés par l'ARN viral pour contrôler les diverses étapes de l'infection virale et les interactions hôte-coronavirus est ainsi fondamental d'une part pour faciliter la mise en place de stratégies thérapeutiques ciblées sur des étapes clés du cycle viral en contrecarrant les mécanismes utilisés par ce virus, et d'autre part pour élaborer des stratégies préventives (vaccin).

Projet coronalRES

Les données scientifiques actuelles suggèrent que le ribosome est recruté par un mécanisme inhabituel qui nécessite une structure particulière de l'ARN viral à son extrémité 5' appelée site d'entrée interne ou IRES, comme le fait par exemple le virus de l'Hépatite C (HCV). Ce mécanisme étant différent de celui utilisé par la cellule, il pourrait être utilisé pour inhiber le virus sans altérer la production de protéines cellulaire.

Le projet coronalRES initié par le laboratoire ARN a pour but de comprendre ce mécanisme fondamental de recrutement du ribosome par l'ARN viral pendant l'infection, de résoudre la structure atomique du complexe



d'initiation de la synthèse des protéines du virus et de développer un test fonctionnel pour cribler des inhibiteurs spécifiques du virus.

Ce projet a été sélectionné lors de l'appel à projets Flash COVID-19 lancé par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) en partenariat avec le Fondation pour la Recherche Médicale (FRM). Dans ce cadre, la FRM a choisi de financer spécifiquement et intégralement 20 projets dont le projet coronaIRES. Initié avant le confinement, le projet est financé pour une durée de 18 mois.

Cordonné par Franck Martin, spécialiste de la biochimie et de la biologie moléculaire des interactions protéines et ARN, le projet est mené par l'équipe dirigée par Gilbert Eriani en collaboration avec Zhichao Miao (Université de Newcastle), bioinformaticien et spécialiste de la modélisation 3D des structures ARN. En première étape, les scientifiques ont pour but de définir à l'aide de techniques innovantes de spectrométrie de masse et de cryo-microscopie électronique, la structure 3D de l'IRES, structure qui détermine ses fonctions. L'étape suivante est d'identifier les facteurs recrutés par ces signaux intégrés dans l'ARN viral.

Deux autres nouveaux projets de recherche

Deux autres équipes, l'une dirigée par Eric Ennifar (consortium européen) et l'autre par Roland Marquet et Jean-Christophe Paillart en collaboration avec T. Rizvi (Université d'Al Ain, Emirats Arabes Unis), s'intéressent à d'autres régions de l'ARN viral, qui seraient respectivement requises pour la réplication virale ou pour son encapsidation spécifique. Là aussi, l'objectif ultime est l'identification de cibles pour contrecarrer la réplication virale par le criblage de petites molécules.

L'expertise du laboratoire ARN dans l'écosystème de recherche IBMC

L'unité de recherche « Architecture et réactivité de l'ARN » est localisée à l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire (IBMC), fédération de recherche installée sur le campus de l'Esplanade à Strasbourg. L'IBMC comprend trois unités de recherche du CNRS qui partagent des activités complémentaires centrées sur la compréhension des pathologies causées par divers pathogènes de l'homme (bactérie, champignon, parasite et virus) allant du moléculaire (unité de recherche « Architecture et réactivité de l'ARN », ARN) aux réponses immunitaires de l'homme (unité de recherche « Immunologie, immunopathologie et chimie thérapeutique », I2CT) en passant par l'étude de modèles insectes et des moustiques vecteurs de maladies (unité de recherche « Modèles insectes de l'immunité innée », M3i).

L'unité de recherche « Architecture et réactivité de l'ARN » comprend dix équipes qui étudient la fonction des acides ribonucléiques (ARN) lors de l'infection causée par divers pathogènes chez l'homme (rétrovirus, virus de type Herpes, virus de la grippe et divers virus émergents, bactéries pathogènes, parasite) et au cours des mécanismes impliqués dans les interactions hôte-pathogène.



Liens

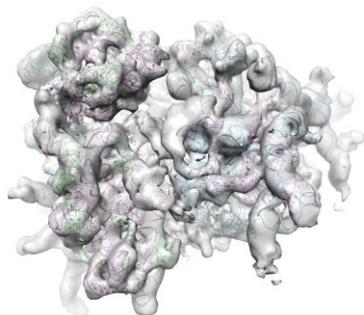
ARN : <http://www-ibmc.u-strasbg.fr/spip-arn/?page=sommaire>

IBMC : <http://www-ibmc.u-strasbg.fr/>

Délégation du CNRS en Alsace : <http://www.alsace.cnrs.fr/webdel/actus.del>

Fil d'informations Twitter : @CNRS_Alsace

Informations scientifiques du CNRS : <http://www.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/coronavirus-sur-le-front-scientifique>



© CNRS, ARN, Franck Martin

Le ribosome est une machine moléculaire complexe qui synthétise les protéines dans la cellule. Lors de l'infection par le coronavirus, le ribosome sera ciblé prioritairement par le virus puis véritablement piraté de manière à le détourner vers la fabrication des protéines codées par le génome du virus. L'objectif du projet de recherche coronalRES est de décortiquer les mécanismes moléculaires mis en œuvre par le virus pour contrôler le ribosome de la cellule lors de cette étape précoce de l'infection par le coronavirus.

Contacts

Chercheurs CNRS :

Pascale Romby, directrice de l'unité de recherche ARN | p.romby@ibmc-cnrs.unistra.fr

Franck Martin | 03 88 41 70 44 | f.martin@ibmc-cnrs.unistra.fr

Gilbert Eriani | 03 88 41 70 42 | g.eriani@ibmc-cnrs.unistra.fr

Communication :

CNRS Alsace | Magali Sarazin | 03 88 10 61 02 | magali.sarazin@alsace.cnrs.fr