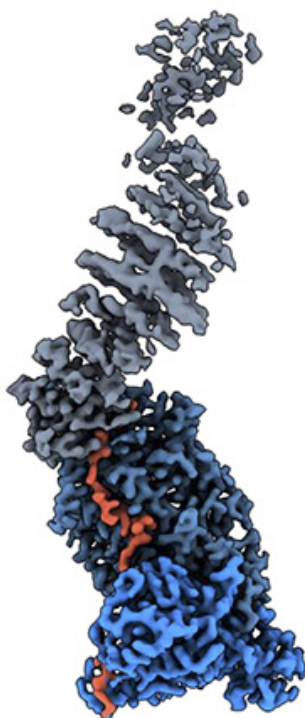




ATTENTION: sous embargo jusqu'au 21 juillet 2021, 17h heure locale

La séparation des chromosomes sous la loupe

Une équipe de l'UNIGE a identifié d'importants mécanismes de régulation de la protéine responsable de la séparation des chromosomes lors de la division cellulaire.



© UNIGE

Le complexe humain séparase (en gris et bleu) - sécurine (en orange). La sécurine est une protéine qui se lie à la séparase pour la rendre inactive jusqu'à ce que son activité de ciseau moléculaire soit nécessaire.

Illustrations haute définition

Au cours de la division cellulaire, les chromosomes sont dupliqués et séparés de manière à ce qu'une copie de chaque chromosome soit héritée par chacune des deux cellules filles émergentes. La bonne répartition des chromosomes exige une grande précision et les défauts de ce processus peuvent provoquer une distribution aberrante des chromosomes et faciliter le développement de cancer. En analysant la structure de la protéine responsable de la séparation des chromosomes, une équipe internationale, dirigée par des scientifiques de l'Université de Genève (UNIGE), a mis en lumière les mécanismes contrôlant cet acteur essentiel de la division cellulaire. Ce travail est publié dans la revue *Nature*.

Avant de se diviser, la cellule duplique son ADN et passe de chromosomes simples à un bras à des chromosomes doubles à deux bras identiques reliés entre eux par un complexe protéique en forme d'anneau: la cohésine. Les deux bras sont ensuite séparés par l'action d'un ciseau moléculaire – la séparase – qui coupe une sous-unité du complexe cohésine pour ouvrir l'anneau. Une fois les chromosomes séparés, la cellule se divise et donne naissance à deux cellules filles identiques. Le clivage de la cohésine par la séparase est hautement régulé et ne doit se produire qu'à un moment très précis du cycle cellulaire. Pour ce faire, plusieurs protéines inhibitrices bloquent indépendamment l'activité de la séparase jusqu'au moment où les chromosomes doivent être séparés. Cependant, et jusqu'à présent, les mécanismes moléculaires par lesquels les inhibiteurs contrôlent l'activité de la séparase sont restés insaisissables.

La microscopie électronique à haute résolution utilisée pour révéler les mécanismes de régulation

Dans cette étude menée par l'équipe d'Andreas Boland, professeur au Département de biologie moléculaire de la Faculté des sciences de l'UNIGE, les scientifiques ont utilisé la microscopie électronique cryogénique (cryoEM). «Cette technique nous permet d'observer des échantillons biologiques à très haute résolution, tout en les maintenant dans leur état naturel», explique Jun Yu, chercheur au Département de biologie moléculaire et premier auteur de cette étude.

Grâce à cette méthode, ils ont pu déterminer plusieurs structures de la séparase humaine en complexe avec un de ses inhibiteurs, ce qui a révélé de nouveaux mécanismes de régulation de l'enzyme. «Il s'avère que ces inhibiteurs occupent des sites qui reconnaissent également le substrat cohésine, bloquant l'action de clivage des ciseaux moléculaires», explique Andreas Boland.

Inhiber une protéine en changeant sa conformation

Si l'un des inhibiteurs, la sécurine, se lie directement au ciseau moléculaire pour bloquer son site actif, un autre inhibiteur – le complexe CCC – agit par un mécanisme plus sophistiqué. En se liant à la périphérie de la séparase, le complexe CCC induit un changement de conformation de la séparase elle-même. En conséquence, les boucles de la séparase – habituellement flexibles et désordonnées – sont réorganisées dans une position fixe, conduisant à une auto-inhibition de l'enzyme.

«Notre travail contribue de manière significative à la compréhension des mécanismes qui régulent l'activation de la séparase et pourrait aider à concevoir de nouvelles thérapies anticancéreuses», conclut Andreas Boland.

contact

Andreas Boland

Professeur assistant au Département de biologie moléculaire

Faculté des sciences, UNIGE

+41 22 379 61 27

Andreas.Boland@unige.ch

DOI: [10.1038/s41586-021-03764-0](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03764-0)

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. +41 22 379 77 17

media@unige.ch

www.unige.ch