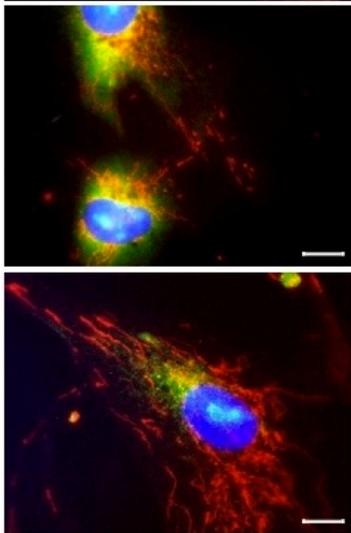




Découverte de microARN dans la mitochondrie humaine

Evry, le 6 juillet 2011.



Plusieurs microARN ont été découverts dans la mitochondrie humaine par des chercheurs de l'Unité de Biologie Intégrative des Adaptations à l'Exercice (UBIAE), laboratoire Inserm/UEVE du bioparc Genopole® et par l'équipe Biopuces et Génomique Fonctionnelle (Biomics) du laboratoire de Biologie à Grande Echelle (BGE) du CEA.

Ces mystérieux petits ARN non codants, plus communément appelés microARN (ou miRNA), ont un rôle important dans la régulation fine de l'expression d'une grande partie de nos gènes par un mécanisme d'« ARN interférence » entre eux et les ARN messagers. Ils furent découverts en 1993 chez le ver nématode *Caenorhabditis elegans*, avant d'être identifiés chez les plantes, puis chez les mammifères. Ils ont des rôles multiples dans le développement et l'entretien des tissus mais interviennent également dans des pathologies comme certains cancers chez l'homme. La découverte de plusieurs microARN dans la mitochondrie humaine par des équipes de deux laboratoires, respectivement de l'Inserm (UBIAE, U902, Genopole®, Evry) et du CEA (Biomics, U1038, IRTSV, Grenoble), a fait l'objet d'une publication remarquée dans la revue électronique *Plos One* de mai dernier.

Les auteurs (Eric Barrey, Gaele Saint-Auret et Xavier Gidrol) ont lancé ce travail en 2008 par une analyse bio-informatique du génome mitochondrial, qui consistait à rechercher la présence potentielle de séquences codant pour des microARN, par comparaison avec la séquence de référence du génome mitochondrial. Cette étude théorique *in silico* révéla l'existence, dans le génome mitochondrial humain, non seulement de séquences candidates de microARN, mais aussi de sites pouvant constituer la cible de ces microARN.

Afin de vérifier la présence effective de microARN *in situ*, les auteurs ont isolé des mitochondries à partir de cellules musculaires humaines. L'observation en microscopie confocale, après hybridation avec des séquences spécifiques de deux des microARN candidats, a clairement démontré leur présence à l'intérieur des mitochondries (miR-365 principalement et traces de let-7b). L'expérience a révélé aussi l'existence d'une forme pré-mature plus longue de micro-ARN (pre-miR-302a et pre-let-7b), qui indiquerait soit la possibilité de maturation de pré-microARN en microARN mature dans la mitochondrie, soit leur importation. En complément de cette étude, une recherche plus systématique, dans un extrait mitochondrial hautement purifié, de 742 microARN répertoriés chez l'homme a conduit à la détection à un niveau significatif de 46 microARN.

Comment expliquer la présence des microARN et quelles sont leurs fonctions dans cet organe cellulaire qui est non seulement la centrale énergétique de la cellule, mais notamment aussi un acteur central de l'autodestruction cellulaire programmée (apoptose) et un régulateur du calcium intracellulaire ? En tenant compte du nombre important et de la diversité des microARN trouvés dans la mitochondrie, il est très probable que bon nombre d'entre eux soient importés du cytoplasme par un mécanisme qui reste à découvrir. En revanche, la détection de pré-microARN défend l'hypothèse d'une synthèse endogène de certains microARN, qui seraient soit immédiatement actifs dans la mitochondrie, soit exportés dans le cytoplasme. L'étude *in silico* ayant révélé des sites potentiels de fixation de microARN, une partie des microARN identifiés

pourraient être directement impliqués dans la régulation de l'expression de certains des 13 gènes codés dans le génome mitochondrial. La fonction régulatrice de ces microARN mitochondriaux pourrait contribuer à la communication entre la mitochondrie et le noyau nécessaire pour synchroniser des fonctions aussi importantes que la production d'énergie et l'apoptose.

Référence :

Barrey E, Saint-Auret G, Bonnamy B, Damas D, Boyer O, Gidrol X. (2011) Pre-microRNA and Mature microRNA in Human Mitochondria. *PLoS ONE* 6(5): e20220.
doi:10.1371/journal.pone.0020220

A propos de UBIAE

L'Unité de biologie intégrative des adaptations à l'exercice U902 est une unité Inserm dirigée par Véronique Billat, relevant de la tutelle de l'Université d'Evry-Val-d'Essonne et de Genopole®. Depuis sa création en 2004, cette unité mono-équipe étudie les adaptations physiologiques, cellulaires et génomiques à l'exercice. L'un des effets majeurs de l'activité physique chronique (effet de l'entraînement) est de stimuler des adaptations hormonales, métaboliques et structurales des muscles squelettiques. La biogenèse mitochondriale est l'une des réponses à l'entraînement qui favorise l'amélioration de la capacité aérobie de l'athlète.

A propos de Biomics

L'équipe **Biomics, Biopuces et Génomique fonctionnelle**, fait partie de l'unité du CEA Biologie à Grande Echelle (BGE) dépendant de l'Institut de Recherches en Technologies et Sciences pour le Vivant. Les fonctions cellulaires sont influencées par le programme génétique de la cellule mais aussi par les stimuli de l'environnement : cellules voisines, matrice extracellulaire, signaux solubles du stroma, contraintes physiques du microenvironnement, etc. Pour distinguer la part respective des déterminants génétiques et microenvironnementaux sur le devenir cellulaire, leur synergie potentielle ou leur antagonisme éventuel, il est nécessaire de les contrôler à l'échelle de la cellule unique (10 µm). Les microtechnologies nous ouvrent ce champ d'exploration. Notre domaine d'application privilégié est la cancérogenèse, plus particulièrement le cancer de la prostate et le glioblastome, en collaboration avec des équipes de cancérologues. Nous sommes notamment intéressés par le rôle que peuvent jouer l'équilibre prolifération/différenciation ou la mort cellulaire dans l'initiation et la promotion tumorales.



A propos de Genopole®

Premier bioparc français dédié à la recherche en génétique et aux biotechnologies appliquées à la santé et à l'environnement, **Genopole®** rassemble 20 laboratoires de recherche, 66 entreprises de biotechnologies ainsi que des formations universitaires (université d'Evry-Val-d'Essonne). Son objectif : favoriser le développement de la recherche en génomique, post-génomique et sciences associées et le transfert de technologies vers le secteur industriel, développer des enseignements de haut niveau dans ces domaines, créer et soutenir des entreprises de biotechnologies. www.genopole.fr

Contact UBIAE

Eric Barrey, Eric Barrey (UBIAE, U902 - Inserm)
eric.barrey@inserm.fr
Tél : 01 60 78 90 85

Contact Biomics

Xavier Gidrol (Biomics, U1038, IRTSV, CEA/Inserm)
xavier.gidrol@cea.fr
Tél : 04 38 78 22 36

Contact Presse - Genopole Communication

Véronique Le Boulc'h, veronique.leboulch@genopole.fr
Tél : 01 60 87 44 98