



SFBBM
Société Française de Biochimie et Biologie Moléculaire

news

L'actualité de la Société Française
de Biochimie et Biologie Moléculaire

**Lauréats
Élections
Article**
ribosomes
mitochondriaux
Nécrologie

#3

juin 2021



CONGRÈS ANNUEL

SFBBM

Société Française de Biochimie et Biologie Moléculaire

1 - 2 Juillet 2021

**Faculté de Pharmacie
PARIS**



ÉDITO

Cher(e)s
collègues
et ami(e)s,

Cette triste période, liée à la pandémie de la Covid-19, impactera de manière durable notre façon de travailler et de communiquer. Cependant, s'il est assuré que le télétravail et les téléconférences continueront à faire partie de notre quotidien, renouer un lien social « vrai »

entre nous reste et restera toujours une priorité. Nos métiers dans les domaines de la recherche et de la formation, de nature exploratoire, ne pourront en effet jamais se dispenser des cercles de réflexions précieux que procurent la vie dans un laboratoire et la rencontre des collègues dans le cadre des manifestations scientifiques ou autour d'un verre ou d'un repas. C'est dans cet esprit que la SFBBM a œuvré pour la mise en place dès 2021 de son congrès annuel « nouvelle formule », sous un format où seront de mise la convivialité, le partage de la science et la mise à

l'honneur de nos jeunes chercheurs et jeunes chercheuses. Initialement programmé pour les 27 et 28 mai 2021, le congrès a dû être reporté en raison de la crise sanitaire, et il aura lieu les 1er et 2 juillet 2021 à la Faculté de Pharmacie de Paris. Ce congrès, et ceux des prochaines éditions, intégreront désormais l'Assemblée Générale de notre Société. Cette année, l'AG se tiendra le jeudi 1er juillet à 18h30, en clôture de la première journée du congrès. Votre participation à cette AG, ainsi bien sûr qu'à la première édition du nouveau congrès annuel, est vivement attendue ! Si cela n'est pas

.../...

Édito

suite

déjà fait, n'hésitez à vous inscrire dès à présent sur le site du congrès. **Pour rappel, l'inscription est gratuite pour les membres de la SFBBM à jour de leur cotisation 2021, et possible jusqu'au 15 juin.**

Le numéro précédent de SFBBM-News est paru à la veille de l'élection pour les trois postes d'administrateurs vacants et j'ai le plaisir de vous annoncer qu'Agnès Delmas (Orléans), Julien Dairou (Paris) et Christophe Grangeasse (Lyon) ont été élus pour un mandat de quatre ans. Ils ont été accueillis avec toutes nos félicitations au sein du conseil d'administration lors de sa réunion du 1er avril.

Ce nouveau numéro de SFBBM-News, que je vous laisse maintenant découvrir, fait écho à la richesse et à la qualité des communications que vous pourrez apprécier dans le cadre du congrès annuel, tant dans celles de nos prestigieux orateurs invités que dans celles de nos brillants jeunes

chercheurs et jeunes chercheuses. Vous pourrez en effet y lire un article passionnant de Florent Waltz, double récipiendaire en 2020 du prix de la Fondation Dina Surdin et du prix de l'article de l'année de la SFBBM.

Je vous souhaite à toutes et à tous une excellente lecture de ce numéro, et vous dis à très bientôt !



Dominique Legrand
Président de la SFBBM



L'assemblée générale ordinaire

L'assemblée générale ordinaire de la SFBBM se tiendra **le 1 juillet à 18h30, à la Faculté de Pharmacie de Paris** - Avenue de l'Observatoire, Paris 5 - dans le cadre de la tenue du congrès annuel de la SFBBM. Tout membre de la SFBBM est cordialement invité. **Venez nombreux !**

Les lauréats

des prix 2021



2021 PRIX MAURICE NICLOUX de la SFBBM

Il a été attribué cette année à deux lauréats :

Cyril Bourgeois
de l'ENS Lyon

Nicolas Joly
de l'Institut Jacques Monod à Paris



2021 PRIX DINA SURDIN

Le prix de la Fondation Dina Surdin a couronné le travail de :

Yoann Santin
actuellement en stage post-doctoral à Bruxelles

Informations disponibles sur sfbbm.fr

APPEL À COTISATION



La SFBBM a besoin de vous.

N'oubliez pas de régler votre cotisation 2021. Elle vous donne droit à une déduction fiscale et vous permet d'assister à tarif réduit aux nombreuses manifestations scientifiques organisées par la Société.

Des bourses et des prix sont réservés aux jeunes chercheurs en réglant votre cotisation 2021. Le paiement par carte bancaire est possible.



consultez www.sfbbm.fr



Élection

LES ÉLUS

Elections pour le renouvellement partiel du conseil d'administration de la Société Française de Biochimie et Biologie Moléculaire.

En 2021, **3 postes d'administrateur** ont été renouvelés pour un mandat de quatre ans.

Voici le résultat des élections :



Julien **Dairou**

Maître de Conférences
PARIS



Agnès **Delmas**

Directrice de recherches
ORLÉANS



Christophe **Grangeasse**

Directeur de recherche CNRS
LYON

Lu

POUR VOUS



Les bactéries résidant sur la peau des humains peuvent être **pathogènes pour les tiques**. Certaines d'entre elles ont cependant développé un subtil mécanisme de résistance en acquérant horizontalement une toxine bactérienne - Dae2 - qui élimine les staphylocoques de la peau humaine tout en épargnant la bactérie *Borrelia burgdorferi*, responsable de la **maladie de Lyme**.

Hayes BM et al. 2020. Cell 183, 1562-1571



Alain Krol
Rédacteur en chef

Une grande diversité de structure et de composition chez les ribosomes mitochondriaux

Florent Waltz

Lauréat 2020 du prix de la Fondation Dina Surdin et de l'article de l'année de la SFBBM

*Institut de biologie de moléculaire des plantes - Strasbourg
et Helmholtz Zentrum München - Neuherberg (Allemagne)*

La mitochondrie est un composant essentiel des cellules eucaryotes. Cet organe est à la fois une plateforme métabolique et, en tant que siège de la respiration métabolique, l'acteur principal de la production d'énergie de la cellule. Les mitochondries ont une origine bactérienne, elles ont été acquises par l'endosymbiose d'une alpha-protéobactérie. Cet événement survenu tôt lors de l'évolution des eucaryotes (plus de ~1,5 milliards d'années) a ensuite été suivi par une réduction de la taille du génome mitochondrial (1). Bien qu'elles possèdent toujours leur propre génome, codant pour 1 à 70 protéines en fonction des eucaryotes, les mitochondries sont devenues des organites dépendant de la cellule hôte et la majorité de leurs protéines (~99%) sont codées dans le noyau. Suite à l'endosymbiose, les eucaryotes ont très rapidement divergé pour former les grands groupes que nous connaissons aujourd'hui (animaux, plantes, et autres organismes unicellulaires). L'enchaînement rapide de l'acquisition de la mitochondrie et de la diversification des eucaryotes eut pour conséquence la grande divergence des complexes mitochondriaux entre les eucaryotes (2). Ainsi, ces complexes combinent maintenant des caractéristiques de leur ancêtre bactérien avec des spécificités qui ont évolué au sein des cellules eucaryotes.

Plusieurs complexes mitochondriaux ont récemment pu être caractérisés dans les moindres détails grâce à la révolution de la cryo-microscopie électronique (cryo-EM) qui a marqué ces 10 dernières années (3). Parmi eux, les ribosomes mitochondriaux (mitoribosomes), composants centraux de l'expression génique mitochondriale, varient considérablement dans leur composition et leur architecture, que ce soit avec leurs homologues bactériens mais aussi, et surtout, entre les différentes espèces d'eucaryotes (2, 4). Cette diversité a été

mise en évidence par les récentes structures résolues pour un large éventail d'organismes - plantes à fleurs (5, 6), mammifères (7, 8), champignons (9, 10), ciliés (11), kinétoplastides (12, 13) - révélant des architectures et des compositions ribosomiques jamais observées auparavant. Au cours de ma thèse (équipe de Philippe Giegé à Strasbourg) et post-doctorat (équipe de Yaser Hashem à Bordeaux), c'est l'étude de ces complexes ainsi que leur diversité évolutive qui m'a particulièrement intéressé.

Une grande diversité de structure et de composition chez les ribosomes mitochondriaux

suite

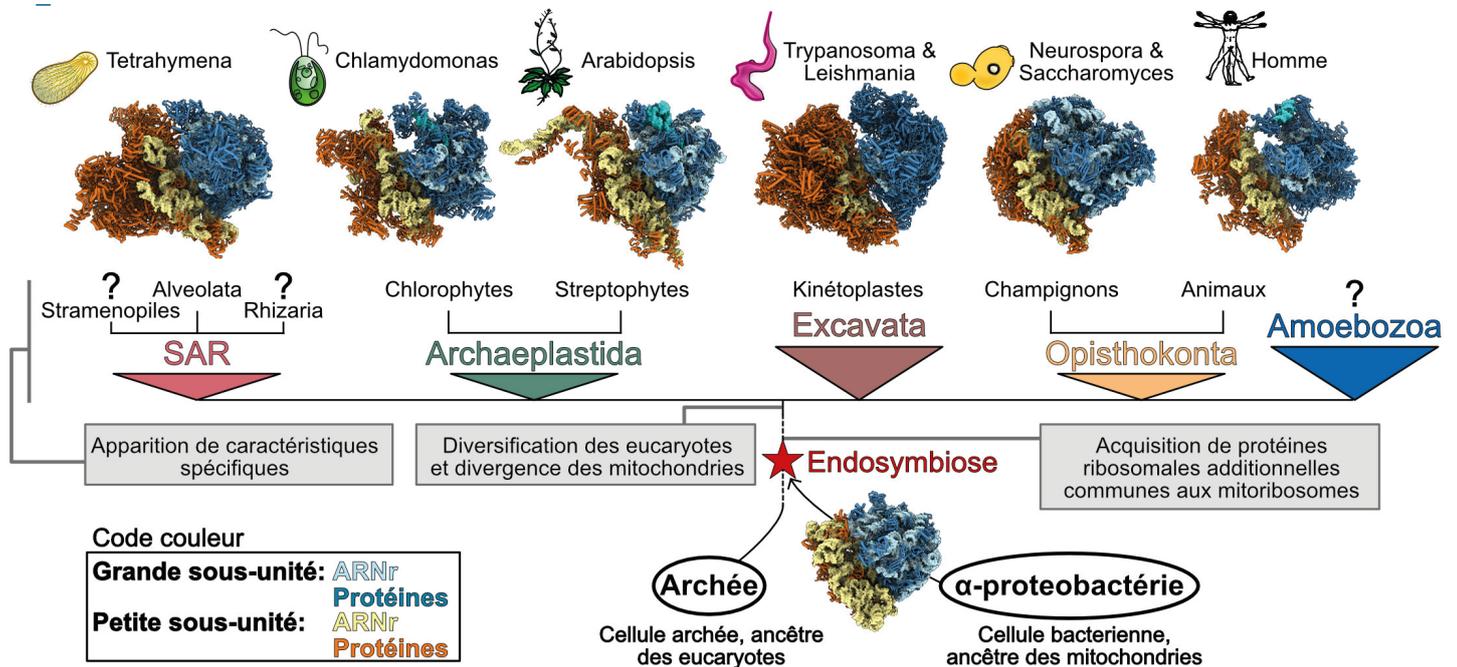


Figure 1
Diversité de structure et composition des mitoribosomes entre les eucaryotes

Comparaison des structures des mitoribosomes actuellement disponibles. Les composants de la petite sous-unité sont représentés en beige et ceux de la grande sous-unité en bleu, le code couleur est indiqué sur la figure. Les structures obtenues par cryo-EM des mitoribosomes du cilié *Tetrahymena*, de l'algue verte *Chlamydomonas*, de la plante à fleur *Arabidopsis*, des kinétoplastes, des champignons et de l'homme sont comparées à la structure du ribosome d'*E. coli*. Cette comparaison met en évidence la divergence des mitoribosomes par rapport aux ribosomes bactériens (ribosome ancestral présent chez l'ancêtre des mitochondries) et leur diversité en terme de taille et de forme chez les eucaryotes. Les différentes structures sont placées sur une représentation simplifiée de l'arbre phylogénétique des eucaryotes ; les cinq super-groupes eucaryotes sont indiqués. Même entre des organismes du même super-groupe (*Chlorophytes* et *Streptophytes* ou champignons et animaux) de grandes différences de structure et composition sont observées. Les points d'interrogation indiquent les groupes d'eucaryotes ou rien n'est encore connu pour les mitoribosomes.

Les mitoribosomes sont des ribosomes très spécialisés. Ils sont accrochés à la membrane interne de la mitochondrie où la traduction des protéines hydrophobes de la chaîne respiratoire et leur insertion dans la membrane se déroulent simultanément. Les mitoribosomes sont caractérisés par l'acquisition systématique de protéines ribosomiques (r-protéines) supplémentaires. Ils sont généralement composés d'environ 80 r-protéines, contre 54 chez les bactéries (2, 4). Ces r-protéines se classent en trois catégories : (a) celles homologues aux r-protéines bactériennes ; (b) celles dites mitoribosomes-spécifiques, communes à tous les mitoribosomes ; et enfin (c) de nombreuses r-protéines additionnelles qui sont spécifiques de certaines espèces et/ou lignées d'organismes. Pour ce qui concerne la taille des ARN ribosomiques (ARNr), il ne semble pas y avoir de tendance claire au sein des eucaryotes. Certains mitoribosomes ont vu la taille de leurs ARNr augmenter, comme chez les plantes à fleurs et les champignons, alors qu'elle est réduite chez les animaux et les kinétoplastides. Dans la plupart des cas, les r-protéines spécifiques semblent être impliquées soit dans la stabilisation d'ARNr supplémentaires ou spécifiques, soit dans la compensation structurale des pertes d'ARNr.

Au cours de ma thèse et d'une partie de mon post-doctorat, j'ai cherché à caractériser la structure et la composition en protéines du mitoribosome de la plante modèle *Arabidopsis thaliana*. En utilisant des approches complémentaires de biochimie, bioinformatique et génétique, nous avons tout d'abord pu mettre en évidence l'acquisition de nombreuses protéines additionnelles par le mitoribosome d'*Arabidopsis*, notamment des protéines PPR et des protéines de liaison à l'ARN, ainsi que de grandes extensions d'ARNr (5). L'analyse par cryo-EM de ce mitoribosome nous a ensuite permis d'obtenir une structure à haute résolution permettant de

comprendre comment ces éléments spécifiques s'organisent au sein de ce complexe (6). Nous avons ainsi pu montrer que l'architecture de ce mitoribosome est caractérisée par ses grandes extensions d'ARNr, notamment au sein de la petite sous-unité, qui remodelent sa structure globale. Les protéines PPR précédemment identifiées interagissent profondément avec ces segments d'expansion d'ARNr spécifiques aux plantes à fleurs pour les stabiliser et les protéger. De plus, certaines de ces protéines jouent très probablement un rôle dans l'association membranaire et le recrutement des ARNm durant l'initiation de la traduction.

Une grande diversité de structure et de composition chez les ribosomes mitochondriaux

suite et fin

Alors que le mitoribosome d'*Arabidopsis* possède les plus grands ARNr actuellement décrits, chez les protozoaires parasites *Trypanosoma cruzi* et *Leishmania tarentolae*, responsables de la maladie de Chagas et de la leishmaniose, les mitoribosomes ont, au contraire, des ARNr très réduits et ont acquis un nombre surprenant de protéines additionnelles (plus de 120 protéines ribosomiques au total). Nous avons pu résoudre la structure des mitoribosomes de ces deux organismes (13). Nous avons également obtenu la structure d'un intermédiaire d'assemblage de la grande sous-unité ribosomique en présence de 16 facteurs de maturation, permettant d'élucider leurs structures et fonctions. Une partie des facteurs sont spécifiques de ces parasites, agissant sur des zones ayant évolué spécifiquement dans ces organismes, mais certains de ces facteurs de maturation sont aussi trouvés chez les bactéries, permettant ainsi de mieux comprendre leurs rôles dans les ribosomes bactériens.

Plus récemment, nous avons également caractérisé le mitoribosome de l'algue verte modèle *Chlamydomonas reinhardtii*. Bien qu'évolutivement proche des plantes supérieures, son mitoribosome est complètement différent (14). Il constitue un cas de divergence extrême au sein des ribosomes puisque ses ARNr sont réduits et fragmentés en 13 parties, 9 et 4 respectivement dans la grande et la petite sous-unité du ribosome. Ces ARNr sont stabilisés par de nombreuses r-protéines spécifiques de *Chlamydomonas*, notamment en enlaçant les extrémités simple brin des fragments d'ARNr. De plus, grâce à la cryo-tomographie électronique, une technique de pointe permettant la visualisation des complexes moléculaires *in situ*, nous avons pu montrer comment ces mitoribosomes sont accrochés à la membrane interne de la mitochondrie où ils effectuent la synthèse et l'insertion des protéines mitochondriales.

Ces différentes études nous montrent qu'il y a encore beaucoup à apprendre des mitoribosomes. Assemblage, initiation de la traduction, association à la membrane, ... tous ces événements semblent impliquer des facteurs et des processus spécifiques à chaque groupe d'eucaryotes. Par ailleurs, du fait de leur grande diversité, les mitoribosomes constituent des outils exceptionnels pour étudier les mécanismes d'évolution au niveau moléculaire. Ces études permettront aussi de dresser le portrait du mitoribosome primitif de l'ancêtre commun à tous les eucaryotes et peut-être nous éclairer sur nos origines.



Florent Waltz
Lauréat 2020 du prix de la
Fondation Dina Surdin et de
l'article de l'année

bibliographie

1. L. Eme, A. Spang, J. Lombard, C. W. Stairs, T. J. G. Ettema, Archaea and the origin of eukaryotes. *Nat. Rev. Microbiol.* 15, 711-723 (2017).
2. F. Waltz, P. Giegé, Striking Diversity of Mitochondria-Specific Translation Processes across Eukaryotes. *Trends Biochem. Sci.* 45, 149-162 (2020).
3. W. Kühlbrandt, The Resolution Revolution. *Science.* 343, 1443-1444 (2014).
4. E. Kummer, N. Ban, Mechanisms and regulation of protein synthesis in mitochondria. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 1-19 (2021).
5. F. Waltz, T. Nguyen, M. Arrivé, A. Bochler, J. Chicher, P. Hammann, L. Kuhn, M. Quadrado, H. Mireau, Y. Hashem, P. Giegé, Small is big in *Arabidopsis* mitochondrial ribosome. *Nat. Plants.* 5, 106-117 (2019).
6. F. Waltz, H. Soufari, A. Bochler, P. Giegé, Y. Hashem, Cryo-EM structure of the RNA-rich plant mitochondrial ribosome. *Nat. Plants.* 6, 377-383 (2020).
7. A. Amunts, A. Brown, J. Toots, S. H. W. Scheres, V. Ramakrishnan, The structure of the human mitochondrial ribosome. *Science.* 348, 95-98 (2015).
8. B. J. Greber, P. Bieri, M. Leibundgut, A. Leitner, R. Aebersold, D. Boehringer, N. Ban, The complete structure of the 55S mammalian mitochondrial ribosome. *Science.* 348, 303-308 (2015).
9. N. Desai, A. Brown, A. Amunts, V. Ramakrishnan, The structure of the yeast mitochondrial ribosome. *Science.* 355, 528-531 (2017).
10. Y. Itoh, A. Naschberger, N. Mortezaei, J. M. Herrmann, A. Amunts, Analysis of translating mitoribosome reveals functional characteristics of translation in mitochondria of fungi. *Nat. Commun.* 11, 5187 (2020).
11. V. Tobiasson, A. Amunts, Ciliate mitoribosome illuminates evolutionary steps of mitochondrial translation. *Elife.* 9 (2020), doi:10.7554/eLife.59264.
12. D. J. F. Ramrath, M. Niemann, M. Leibundgut, P. Bieri, C. Prange, E. K. Horn, A. Leitner, D. Boehringer, A. Schneider, N. Ban, Evolutionary shift toward protein-based architecture in trypanosomal mitochondrial ribosomes. *Science.* 362, eaau7735 (2018).
13. H. Soufari, F. Waltz, C. Parrot, S. Durrieu-Gaillard, A. Bochler, L. Kuhn, M. Sissler, Y. Hashem, Structure of the mature kinetoplastid mitoribosome and insights into its large subunit biogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 117, 29851-29861 (2020).
14. F. Waltz, T. Salinas-Giegé, R. Englmeier, H. Meichel, H. Soufari, L. Kuhn, S. Pfeiffer, F. Förster, B. D. Engel, P. Giegé, L. Drouard, Y. Hashem, The *Chlamydomonas* mitochondrial ribosome: how to build a ribosome from RNA fragments. *BioRxiv.* (2021).

Nécrologie

Brice Felden

Par Richard Giégé, Eric Westhof, Reynald Gillet

Le 5 mars 2021, nous avons appris la bouleversante disparition de Brice Felden, Professeur de biochimie et biologie moléculaire à la faculté de pharmacie de l'université de Rennes-1, et directeur de l'unité INSERM U1230 *ARN régulateurs bactériens et médecine*.

Brice est arrivé en 1991 à l'IBMC à Strasbourg dans l'unité (UPR 9002 CNRS) alors dirigée par Bernard Ehresmann, après avoir réussi brillamment ses études de pharmacie à Nancy (thèse en 1992). Il avait le désir de développer un projet relié au décodage de l'information génétique, avec une perspective à long terme de trouver de nouvelles stratégies à visée thérapeutique. Cette idée de combiner recherche fondamentale, appliquée et clinique l'a accompagné tout au long de sa carrière. Il a rejoint Eric Westhof pour son stage de DEA lors lequel il s'est familiarisé avec les règles de repliement et de modélisation de l'ARN. Il a poursuivi sa thèse de doctorat (soutenue en 1994 et couronnée par le prix de meilleure thèse de l'université de Strasbourg) en collaboration avec Richard Giegé, Catherine Florentz et Eric Westhof. Durant ses travaux de thèse, il a exploré le mimétisme structural avec les ARNt des extrémités 3' de divers génomes d'ARN de virus de plantes. Dès cette époque, Brice a été continuellement un pourvoyeur d'hypothèses et de conjectures qu'il a toujours soumises à expérimentation. Un exemple emblématique fut la prédiction puis la démonstration de l'activité d'un système d'aminacylation basé sur un ARN circulaire en interaction avec un oligonucléotide accepteur d'histidine (remarqué par un commentaire élogieux de Paul Schimmel dans PNAS).

Fort d'une reconnaissance internationale naissante et d'une expertise multidisciplinaire, il a rejoint en 1996 le laboratoire de John Atkins et de Ray Gesteland aux Etats-Unis (université d'Utah) où il a décidé d'étudier l'ARNtm, un ARN multi-fonctionnel dont la fonction dans le contrôle de qualité des protéines chez les bactéries venait d'être élucidée. Par une analyse phylogénétique, il a résolu le repliement de l'ARNtm, ce qui reste une étude précurseur dans ce domaine. Revenu en France après six années, il obtient un poste de professeur à l'âge de 32 ans à l'université de Rennes et monte son équipe sur la trans-translation bactérienne. En collaboration avec Reynald Gillet et Venki Ramakrishnan, il a apporté des contributions marquantes quant à la reconnaissance de l'ARNtm par le ribosome. Brice voulait cependant se tourner vers les bactéries pathogènes avec la conviction qu'en étudiant la fonction et le mécanisme d'action de nouveaux ARN non codants, il arriverait à trouver des stratégies innovantes pour concevoir de nouveaux antibiotiques. Ce projet reçut un soutien fort de l'INSERM en 2004. Il sut fédérer autour de lui un ensemble de chercheurs aux compétences multidisciplinaires pour parvenir à résoudre la fonction de plusieurs ARN non codants dans diverses bactéries pathogènes dont *Staphylococcus aureus*, à identifier de nouvelles toxines régulées par des ARN antisens, et à mimer celles-ci avec des activités anti-microbiennes si prometteuses.



Crédit photo pour Brice Felden :
Nicolas Grandi / Rennes Ville et Métropole

L'un d'entre nous (Reynald) souhaite partager une anecdote qui en dit long sur la passion contagieuse de Brice pour la science. « Il y a quelques années, je me rendais avec Brice au traditionnel "Ribosome meeting", qui se tenait cette année-là à Cape Cod près de Boston. A la descente de l'avion nous nous perdons de vue, séparés par l'afflux des voyageurs qui se bousculent dans les couloirs vers la police des frontières de l'aéroport. Au bout d'un long moment je me retrouve seul face à un douanier américain, un vrai cliché : immense, lunettes miroir, grosse moustache. C'était en période post-attentats et il fallait vraiment faire attention à ce que l'on racontait, au risque d'être refoulé. Il me demande ce que je fais sur le territoire américain ; je lui réponds avec méfiance que je me rends juste à un colloque scientifique. Intrigué, il me demande des précisions, le nom du colloque, de quoi il traite. Je lui parle du "Ribosome meeting". Évidemment il me questionne : c'est quoi ça un ribosome ? Est-ce dangereux ? Moi, je lui réponds encore le minimum : c'est-à-dire que c'est compliqué. Et pourtant il me rétorque « Non, c'est pourtant simple : le ribosome c'est la machine qui permet de fabriquer les protéines, à partir des ARN de transfert et des acides aminés, via des liaisons peptidiques ! » Inutile de dire que je suis sidéré par son savoir. J'en viens à me demander s'ils recrutent des biologistes dans les douanes américaines ! Après un grand moment de silence, le douanier éclate de rire et m'explique que mon copain Brice est passé juste avant et que, confronté aux mêmes questions, il lui a donné un cours de Biochimie ! C'était bien du Brice tout craché ; là où j'avais pris ce douanier espiègle de haut, Brice s'était empressé de lui donner des explications passionnées et même de l'intéresser à ce que l'on faisait ! C'était ça Brice, il adorait transmettre son immense savoir, même dans un aéroport américain, face à un douanier américain moustachu. »

Nous garderons de Brice le souvenir d'un chercheur chaleureux, imaginaire et débordant d'idées, curieux, passionné et grand producteur de connaissance.