

Together in bioscience for a better future

8-12
JULY



FEBS 2023
THE 47TH FEBS CONGRESS
TOURS, FRANCE



The FEBS
Journal

FEBS
Letters

FEBS
openbio

Molecular
Oncology

SFBBM

ÉDITO

CHERS
COLLÈGUES,
CHERS AMIS,

Vous m'avez donné mandat en mars dernier pour représenter notre société et j'aimerais profiter de cet éditorial de rentrée de SFBBM-News pour vous remercier et pour vous dire toute la fierté, l'enthousiasme et l'honneur que je ressens en reprenant ce flambeau. J'espère être à la hauteur des actions menées par mes prédécesseurs et en particulier

Dominique Legrand avec qui j'ai eu le plaisir de travailler lors du mandat précédent et qui m'a communiqué son énergie à construire une société à la fois dynamique, moderne et proche de ses membres. Vous pouvez compter sur mon investissement et sur ma détermination sans faille.

Édito

suite

Dans une période de grande confusion, la responsabilité de la SFBBM, en tant qu'actrice institutionnelle, est de promouvoir une parole scientifique saine dans un contexte international très sensible et dans la brutalité d'une société de l'immédiateté, de la « gratification instantanée » et du refus du débat rationnel. Dans ce contexte la SFBBM doit être un refuge de sérieux, de confiance et d'entraide. Loin des certitudes, nous devons cultiver l'esprit critique, le goût de la pensée complexe et de la nuance, du temps long et de l'analyse rigoureuse plutôt que de la facilité des raisonnements à l'emporte-pièce et des propos dogmatiques.

Avec les membres du bureau, les chargés de mission, et les membres du conseil d'administration, nous formons une équipe de choc, soudée et dynamique. Nous continuerons à soutenir et promouvoir au travers de bourses, d'aides aux voyages et de prix, vos recherches dans tous les domaines de la Biochimie et de la Biologie Moléculaire. Dans un contexte de bouleversements méthodologiques et techniques majeurs (cryo-microscopie électronique, AlphaFold, vaccins à ARNm, CRISPR-Cas), nous évoluons dans un moment particulièrement exaltant de nos champs de recherche. La SFBBM est le point de rencontre de communautés scientifiques très variées dont nous mettrons en avant les actualités les plus récentes : les actions classiques de communication de la SFBBM perdureront et les réseaux sociaux seront davantage utilisés en adéquation avec Biochimie, journal de la SFBBM.

La SFBBM a œuvré, depuis 2021 à la mise en place d'un congrès annuel pour cultiver le sentiment d'appartenance à une communauté et de fédérer autour d'un événement convivial *en personne* (quelle satisfaction après les épisodes successifs de pandémie qui nous ont trop systématiquement fait basculer dans le tout-numérique !). Désormais ancré dans le temps long, le congrès annuel est le fer de lance d'une communication globale et riche des activités de recherche de la communauté SFBBM qui met en lumière de jeunes chercheurs prometteurs ainsi que de brillants chercheurs plus confirmés, notamment grâce aux prix Dina Surdin et Maurice Nicloux dont les lauréats ont la possibilité de présenter leurs travaux au cours du congrès. L'édition 2022 a été à nouveau une grande réussite et je voudrais féliciter et remercier Magali Bland et Laurence Drouard, respectivement présidentes du comité local d'organisation et du comité scientifique, pour l'énergie et le temps qu'elles ont consacré pour faire de ce rendez-vous un succès.

L'année 2023 ne sera pas en reste puisque la SFBBM sera société partenaire du 47^{ème} congrès 2023 de la FEBS, après l'annulation en mars dernier de son congrès initialement prévu en juillet 2023 à Moscou. La rapidité des circonstances a nécessité d'être très réactifs et, à la demande de Alain Krol, Magali Bland et Hélène Munier-Lehmann, vice-présidentes de la SFBBM se sont instantanément portées volontaires pour faire partie du comité scientifique, avec le soutien du CA. Alain Krol, notre secrétaire général, est membre du comité scientifique et chair du comité d'organisation et travaille d'arrache-pied pour mettre en place en quelques mois un congrès qui s'organise normalement trois à quatre ans à l'avance. Je tiens à exprimer ma plus grande admiration et ma gratitude pour tout le travail qu'il abat. Le congrès se tiendra à Tours, du 8 au 12 juillet 2023. Le congrès annuel de la SFBBM étant traditionnellement organisé à la même période, nous allons l'adosser à celui de la FEBS pour alléger les contraintes organisationnelles.

L'ampleur et le prestige de l'évènement sont des chances uniques pour donner une très grande visibilité à la SFBBM et permettre de la redynamiser plus encore. Il est donc primordial que la communauté des chercheurs français s'y inscrivent très nombreux. Des aides au voyage seront disponibles pour les jeunes chercheurs et jeunes chercheuses. Nous comptons sur votre participation massive et sur la promotion de cet évènement auprès de vos collègues.

Nous avons besoin de la SFBBM et la SFBBM a besoin de vous !

Je vous souhaite une bonne rentrée et une agréable lecture de ce numéro de SFBBM-News,



Marin Picard
Président de la SFBBM

APPEL À COTISATION



La SFBBM a besoin de vous.

N'oubliez pas de régler votre cotisation 2022. 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 2022. Le paiement par carte bancaire est possible.



consultez
www.sfbbm.fr

J'ai lu

Les goûts moléculaires

Eric Westhof

Professeur émérite à l'université de Strasbourg,
Délégué à l'enseignement et à la formation à l'Académie des
sciences.

L'épigraphe du livre de Jean-Pierre Sauvage, *L'élégance des molécules*¹, donne tout de suite le ton de l'ouvrage où la joie de vivre alterne avec le recul et la sobriété du scientifique qui patiemment décrypte les articles factuels au style codé des revues scientifiques: « *Au laboratoire Sauvage, les gens ne travaillent pas beaucoup, mais ils aiment bien boire du thé ou du café tous ensemble* », écrit une stagiaire japonaise dans son rapport de stage en 2008, huit ans avant que Jean-Pierre Sauvage ne reçoive le Prix Nobel de Chimie avec Ben Feringa et James Fraser Stoddart pour leurs travaux sur les machines moléculaires. Au cours des chapitres, s'entremêlent l'évolution de l'homme et du scientifique qu'est Jean-Pierre Sauvage avec des descriptions claires et simples des idées directrices de la chimie poursuivie. Ces allers-retours entre la vie et la science du scientifique sont, tous deux, illustrés d'anecdotes et d'événements personnels. Ce qui frappe dans le récit de Jean-Pierre Sauvage est l'impact intellectuel que les mathématiques et la biologie auront sur lui tout au long de sa carrière de scientifique. Son tropisme pour les sciences, raconte-t-il, il le doit à son professeur de mathématiques de première. Plus tard, en créant des anneaux moléculaires, il se fascina pour la topologie. Son intérêt pour la biologie lui est venu jeune lors de ses nombreuses randonnées dans les forêts alsaciennes où les merveilles de la photosynthèse l'émerveillaient. La vue, lors d'un congrès international², du très fameux film sur la rotation de l'ATP synthase produit par le japonais M. Yoshida au tournant du siècle, lui procure une joie profonde pleine d'admiration. Une dizaine d'années plus tard, les premiers précurseurs de moteurs moléculaires rotatifs sont synthétisés dans son équipe³.

Certes, les conditions matérielles actuelles d'un jeune étudiant ou chercheur ne sont plus celles décrites dans cet ouvrage. Il n'empêche qu'il décrit de nombreuses situations dans lesquelles un jeune chercheur de 2022 pourrait se retrouver. Et puis, il contient plusieurs conseils pour les encourager un jour où les manip échouent. « ... la quête de la réussite est d'abord une quête d'épanouissement. Le premier ingrédient, c'est la confiance. En soi avant tout. J'ai longtemps manqué de cette confiance en moi et si je n'avais pas guéri, à quoi ma carrière aurait-elle ressemblé?... Le second est de cultiver son imagination. », écrit-il page 169.

D'autres phrases méritent d'être soulignées. Dans les pages 101-102, il décrit très clairement cet échange si fort entre les mains et le cerveau, entre le travail manuel et le travail intellectuel, interactions si propices à l'appropriation du réel scientifique : « ... je prends le temps de dessiner les molécules cibles à la main, j'en ai l'habitude. Je trace mes esquisses sur une feuille de papier, à l'encre de Chine. ... Cet exercice me permet d'appréhender mon assemblage de manière profonde, presque physique, quasi charnelle. » Jadis, les cristallographes dessinaient eux-mêmes les structures cristallographiques en trois dimensions qu'ils avaient résolues.

J'ai lu

Les goûts moléculaires

—
suite

Plus loin, page 115, des phrases que beaucoup d'agences de recherche devraient méditer « ... quand nous nous lançons dans un projet de recherche, la nature des applications qui pourraient en découler ne nous intéresse guère. Ou plutôt, elle n'est pas de notre ressort. » Ces mots sont à rapprocher de ceux récemment prononcés par Hugo Duminil-Copin, médaille Fields 2022⁴ : « L'étude des transitions de phases permet de mieux comprendre les propriétés des matériaux. Je ne suis cependant pas motivé par les applications, mais par l'élégance des idées ou la beauté des problèmes. Je lâche des idées dans l'air, peut-être que quelqu'un les transformera pour développer des applications. Je préfère laisser cette partie à ceux qui savent le faire. » Pour conclure, une phrase page 135 m'interpelle particulièrement en tant qu'afficionado des beautés moléculaires de l'ARN : « La beauté du ribosome tient moins à son architecture fouillis qu'à la noblesse de sa fonction. » Certes, la phrase est modulée par la suivante : « Du reste, j'entends bien que la beauté, moléculaire ou non, est affaire de goûts. » Mais n'est-ce qu'une affaire de goûts ? En gastronomie, en parfumerie, en œnologie, le goût s'apprend et s'éduque. On apprécie mieux un tableau lorsque le peintre nous en parle et nous décrit les émotions qu'il a ressenties. En tant qu'enseignant, je me suis souvent posé la question. Comment aller au-delà des impressions de fouillis moléculaires, certes inévitables dès que la taille des molécules augmente ? Comment faire apprécier, comment révéler au mieux les beautés des repliements et des architectures des molécules d'ARN ? Tout comme, sans avoir étudié le solfège, il est bien ardu de détricoter une sonate de Bach, sans une certaine compréhension des propriétés atomiques et des interactions moléculaires, tout assemblage moléculaire de quelques dizaines d'atomes restera un objet abscons et fouillis. Et cet apprentissage ne se restreint pas seulement à triturer l'équation de Schrödinger et les fonctions d'onde, cet apprentissage vient par la construction manuelle des objets moléculaires et de leurs représentations, comme si bien exposé par Jean-Pierre Sauvage.

Un autre ouvrage récent, *L'étonnante chimie*⁵, illustre agréablement et de manière fort accessible les fascinations que la chimie peut susciter. Bien que de constructions très différentes, les deux livres mentionnés ici ont en commun une volonté affirmée des auteurs de montrer la chimie, ses beautés, et ses applications actuelles, futures, ou rêvées. Au contraire du premier qui est un ouvrage personnel qui se lit d'une traite, le second est un ouvrage collectif qui relève par des exemples bien choisis les étonnants atouts et beautés de la chimie de nos jours. Il peut se déguster à la guise du lecteur et au hasard des pages des petits articles qui s'attachent à un thème bien précis important en ce début du XXI^{ème} siècle.



Eric Westhof
Professeur émérite à l'université de Strasbourg, Délégué à l'enseignement et à la formation à l'Académie des sciences.¹

bibliographie

1. *L'élégance des molécules*, Jean-Pierre Sauvage, avec la collaboration de Thibault Risse.

Editions humenSciences / Humensis, Paris, 2022.

2. Haruki Murakami décrit sobriement l'ambiance de ces endroits : « Des gens passionnés étaient rassemblés dans un espace restreint, où ils échangeaient des informations qu'ils étaient les seuls à comprendre ». *La ballade de l'impossible*, Belfond 10/18 (2007).

3. Voir le récent développement d'une équipe allemande sur un moteur rotatif à cliquet basé sur l'ADN origami.

4. Lu dans *Le Journal du CNRS*, Juillet 2022.

5. *Étonnante chimie, Découvertes et promesses du XXI^{ème} siècle*, sous la direction de Claire-Marie Pradier, coordonné par Francis Teyssandier et Olivier Parisel. CNRS Editions, Paris, 2021.

Dates



à retenir

La réunion du **Groupe Thématique Enseignement**

10 novembre 2022 à Paris

Plus d'information sur <http://www.sfbbm.fr>

—
La réunion du **conseil d'administration de la SFBBM**

24 novembre 2022 à Paris.



Registration and abstract submission opening
NOVEMBER 2022!



2023.febscongress.org

More than 60 invited speakers!

PARALLEL SESSIONS

The Scientific Programme Board has identified the following as the important and stimulating topics for coverage in the FEBS 2023 symposia:

- Autophagy: physiology and pathology
- Biotech solutions to current problems
- Cancer and ageing
- Cell death and inflammation
- Cell metabolism and stress
- Chemical biology
- Climate change: biochemical CO₂ fixation
- Emerging technologies for the future
- Gene expression / Epigenetics
- Host-microbial interactions
- Immunometabolism in cancer development and therapy
- Innate immune pathogen sensing
- Mitochondria in health and disease
- Protein life cycle (I): ribosomes, folding, chaperones
- Protein life cycle (II): localisation, dynamics, functioning
- Protein life cycle (III): degradation
- RNA biology
- Supramolecular assemblies (I): metabolons, multienzyme complexes
- Supramolecular assemblies (II): RNA-protein complexes, molecular machines
- Supramolecular assemblies (III): signal transduction
- The exosome and cancer

2023.febscongress.org



The 47th FEBS Congress

8-12 juillet 2023 à Tours

date limite et informations : <https://2023.febscongress.org/>

Précédé par le **Young Scientists's Forum**
6-8 juillet 2023

informations disponibles : <https://2023.febscongress.org/ysf-welcome>



Le ribosome,

tirailé entre traduction et dégradation des ARNm

Lina SENE

École Universitaire de Recherche IMCBio, Université de Strasbourg

I / Introduction

L'expression des gènes est un processus dynamique nécessitant une régulation fine afin de maintenir les diverses fonctions cellulaires. Le contrôle de l'expression génique est assuré par divers mécanismes : régulation transcriptionnelle au niveau des gènes et de multiples contrôles post-transcriptionnels au niveau des ARN (épissage, traduction, ...). La dégradation des ARN messagers (ARNm) fait aussi partie de ces processus de régulation qui assurent l'ajustement précis du transcriptome aux besoins cellulaires. Elle peut être déclenchée ponctuellement dans le cas d'un contrôle qualité pour éliminer des ARNm aberrants ou endommagés, ou de manière générale pour permettre le renouvellement constant d'ARNm "normaux". Ici, nous nous focalisons sur ce dernier mécanisme chez les eucaryotes.

Chez ces organismes, la dégradation des ARNm débute par le raccourcissement de la queue poly(A) de l'ARNm par des déadénylases, telles que les complexes CCR4-NOT et PAN2-PAN3 (1, 2). Dans de nombreuses espèces, l'ARNm peut alors être modifié au niveau de son extrémité 3' par des uridylyltransférases pour moduler sa dégradation (3). Une fois l'ARNm déadénylé, il peut être pris en charge par deux voies principales de dégradation.

D'un côté, la dégradation 5'-3' est initiée par le retrait de la coiffe de l'ARNm, étape assurée par un complexe de clivage de la coiffe, notamment DCP2 qui en assure l'activité catalytique. L'ARNm est alors dégradé par l'exoribonucléase XRN1 à partir de l'extrémité 5'-phosphate ainsi générée (4). D'autre part, une voie mineure de dégradation des ARNm de 3' vers 5' est assurée par l'exosome, dont l'activité est régulée par différents co-facteurs comme le complexe SKI (5).

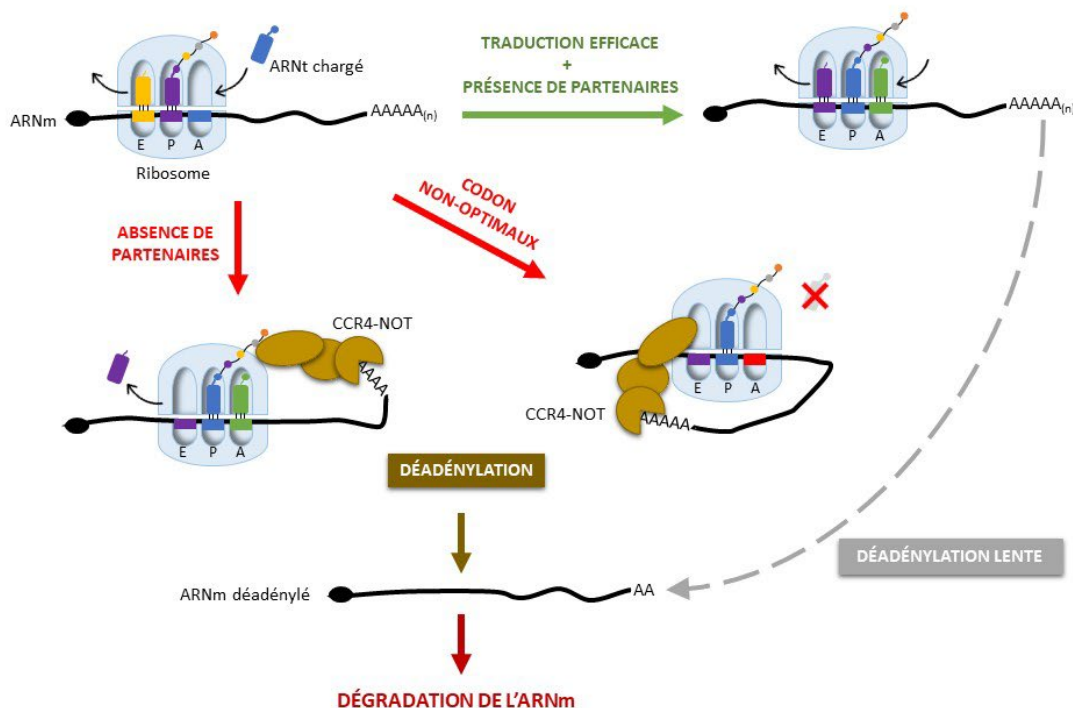
Pendant longtemps, la dégradation des ARNm "normaux" a été considérée comme un événement aval et découplé de la traduction. Récemment des études ont remis en cause ce paradigme en établissant une relation étroite entre dégradation des ARNm et traduction. En effet, ces expériences ont établi des liens physiques et fonctionnels entre la machinerie de la traduction et de la dégradation. Ici, nous proposons de présenter de manière synthétique les résultats parus récemment dans la littérature qui argumentent l'hypothèse du rôle primordial de la dégradation co-traductionnelle des ARNm chez les eucaryotes.

II / Sous-optimalité des codons et ralentissement du ribosome induisent la dégradation de l'ARNm

L'acteur clé de la traduction est le ribosome : schématiquement un gros complexe ribonucléoprotéique qui decode les codons (triplets nucléotidiques) de l'ARNm en acides aminés pour former une protéine. La chaîne peptidique s'allonge au fur et à mesure que le ribosome se déplace le long de l'ARNm de 5' vers 3'. L'élongation de la protéine se fait grâce au recrutement par complémentarité d'un ARN de transfert (ARNt) chargé d'un acide aminé au niveau du codon situé dans le site actif (site A) du ribosome (Fig. 1). Le site catalytique du ribosome assure alors la formation de la liaison peptidique entre l'acide aminé chargé sur l'ARNt du site A et le reste de la chaîne peptidique naissante associée à un ARNt situé dans le site peptidyl-ARNt (site P) du ribosome. La translocation du ribosome de 3 nucléotides permet le passage de l'ARNt initialement présent dans le site P vers le site de sortie (site E), tandis que l'ARNt maintenant associé à la chaîne peptidique se retrouve dans le site P. Le site A est ainsi libre pour accueillir le prochain ARNt chargé et le cycle d'élongation de la chaîne peptidique peut se reproduire.

Le ribosome, tirailé entre traduction et dégradation des ARNm

suite



Bien qu'il y ait une conservation globale du code génétique au cours de l'évolution, on observe des variations de fréquence de l'utilisation des codons selon les organismes : certains codons sont plus récurrents que d'autres dans les séquences des ARNm. Ce phénomène est généralement corrélé à des variations d'abondance des ARNt reconnaissant les différents codons, ce qui définit l'optimalité des codons (6). La rareté d'un codon peut engendrer un délai de recrutement

de l'ARNt correspondant au niveau du site A, affectant ainsi la processivité du ribosome (**Fig. 1**). De manière intéressante, au sein d'une espèce, la fréquence d'utilisation des codons varie également d'un ARNm à l'autre : les ARNm codant pour des protéines abondantes contiennent généralement des codons optimaux alors que les codons rares sont plus courants dans les ARNm codant pour des polypeptides faiblement exprimés.

Figure 1
Les paramètres de traduction de certains ARNm influent sur la cinétique de leur dégradation.

La sous-optimalité des codons de l'ARNm ou l'absence de partenaires au niveau de la protéine naissante favorise la dégradation de certains ARNm. La présence d'un codon rare dans le site A du ribosome (rouge) ralentit la synthèse protéique induisant un délai pour le recrutement de l'ARNt chargé correspondant, du fait de la faible concentration de ce dernier. Ce laps de temps permet à l'ARNt du site E de se dissocier du ribosome avant que l'ARNt rare ait pu rejoindre le site A. Une sous-unité du complexe CCR4-NOT (composé d'une dizaine de sous-unités, mais symbolisé ici par 3 ellipsoïdes) reconnaît cette conformation inhabituelle en se liant au site E vide, uniquement lorsque le site A est aussi inoccupé. L'activité déadénylase du complexe CCR4-NOT raccourcit la queue poly(A) de l'ARNm en question pour initier sa dégradation, déstabilisant de ce fait cet ARNm.

Alternativement, l'absence de certains partenaires interagissant avec la protéine naissante induit la reconnaissance par des facteurs qui favorisent la dégradation de l'ARNm considéré. Dans le cas de la levure, il a été montré que cette reconnaissance co-traductionnelle est assurée par une autre sous-unité du complexe CCR4-NOT induisant déadénylation puis dégradation de l'ARNm considéré.

Dans le cas d'une traduction efficace et en présence des partenaires requis, la déadénylation de ces transcrits est aussi initiée, mais plus lentement. Les ARNm sont donc plus stables.

Diverses analyses biochimiques ont révélé que le ralentissement du ribosome en cours de traduction, dû à la présence de codons rares, impacte la stabilité de l'ARNm correspondant en favorisant sa dégradation chez des organismes aussi variés que la levure, l'homme ou le trypanosome (7-10 ; **Fig. 1**). La recherche de facteurs impliqués dans ce mécanisme s'en est suivie. Des études préliminaires ont suggéré que le répresseur de la traduction DDX6 (Dhh1 chez la levure), aussi acteur de la dégradation, est requis pour ce processus et qu'il s'associe préférentiellement avec les ARNm enrichis en codons sous-optimaux (11). Cette observation ne permettait cependant pas d'expliquer comment ces codons étaient reconnus. Des études de cryo-microscopie électronique ont permis d'élucider ce point. En effet, les chercheurs ont observé qu'en absence de d'ARNt dans le site A du ribosome, l'extrémité N-terminale très conservée de la protéine Not5 de la levure, sous-unité du complexe CCR4/NOT, se lie spécifiquement au site E du ribosome (12). La présence de codons rares dans le site A du ribosome, qui favorise le départ de l'ARNt du site E avant qu'un ARNt ait pu être recruté au site A, permet ainsi le recrutement de la déadénylase au niveau de l'ARNm en cours de traduction (**Fig. 1**). Le complexe CCR4-NOT assure ainsi une dégradation plus rapide des queues poly(A) des ARNm contenant des codons sous-optimaux, ce qui induit le recrutement précoce des facteurs de dégradation 5'-3' (ou 3'-5') au niveau de l'ARNm déadénylé (4, 6, 12).

Ces analyses élégantes ont ainsi établi que la déadénylase CCR4-NOT est un partenaire direct du ribosome qui lit le biais de codons pour moduler la vitesse de dégradation de certains ARNm.

Le ribosome, tirailé entre traduction et dégradation des ARNm

—
suite

III /

La protéine néo-synthétisée influence la dégradation de l'ARNm qui la code

Outre la nature des protéines qu'elles synthétisent, les cellules doivent finement contrôler le niveau des polypeptides produits. Ceci est particulièrement important pour les sous-unités de complexes qui doivent être produits de manière stœchiométrique, ou pour des facteurs impliqués dans des processus cellulaires critiques. Ce dernier cas est rencontré, par exemple, pour la tubuline dont les variations de concentrations contribuent à la dynamique des microtubules et pour laquelle un excès peut générer des défauts de répartition de chromosomes lors des mitoses (13). L'étude des mécanismes permettant le contrôle du niveau de la β -tubuline chez l'homme a montré qu'un excès de sa traduction induit la déstabilisation de l'ARNm correspondant. Ce processus d'auto-régulation implique le facteur TTC5 (13, 14). Lorsque la β -tubuline est traduite en excès, TTC5 fixe les premiers résidus de la protéine qui émerge du ribosome et induit, par une voie non élucidée, la dégradation de cet ARNm. Un mécanisme similaire a été observé chez la levure *S. cerevisiae* (15). Dans ce cas, la surproduction de protéines ribosomiques en l'absence de leurs chaperonnes dédiées induit la dégradation de l'ARNm codant les premières. Des études génétiques ont révélé que ce processus requiert le complexe CCR4-NOT (15). Effectivement, une sous-unité de ce complexe et ses partenaires vont s'associer aux protéines naissantes et ainsi induire la déadénylation puis la dégradation de l'ARNm correspondant, sauf si le polypeptide néo-synthétisé est protégé par une chaperonne dédiée (Fig. 1). Ces observations récentes ont donc révélé un second mode de recrutement co-traductionnel du complexe déadénylase sur des ARNm, cette fois de manière inattendue par l'intermédiaire de la protéine naissante.

IV /

Une dégradation des ARNm en phase avec la traduction

Les exemples ci-dessus témoignent d'événements de dégradation d'ARNm associés au ribosome spécifiquement ciblés du fait de leur séquence ou de la protéine qu'ils codent. D'autres données ont mis en lumière une interdépendance plus globale entre la dégradation de l'ARNm et la machinerie de la traduction. Ainsi, il a été très tôt observé que la cycloheximide, un inhibiteur de l'élongation de la traduction, bloque la dégradation des ARNm (16). Si cette observation était difficile à interpréter du fait de la possibilité d'effets indirects, l'observation de l'association de l'enzyme de clivage de la coiffe avec les polysomes (17) a ouvert une brèche dans le dogme d'une dégradation d'ARNm dépourvus de ribosome. Le développement de techniques de séquençage à haut débit ciblant les extrémités 5' des ARN en cours de dégradation (5P-Seq, spécifique pour le 5' phosphate caractéristique de ces ARN) a permis de suivre la dégradation 5'-3' de l'ARNm au nucléotide près (18). L'étude de la distribution des extrémités 5' des intermédiaires de dégradation a révélé une périodicité de 3 nucléotides dans les phases codantes. Ce profil révèle que ce processus est, pour la majorité des ARNm, guidé par le ribosome : la dégradation progressive de l'ARNm de 5' vers 3' est réalisée par XRN1, qui suit le dernier ribosome en cours de traduction (16, 18). La dégradation 5'-3' est donc dans une forte proportion en phase avec la traduction. Ces données fonctionnelles ont été corroborées et renforcées par des études structurales. L'analyse par cryo-microscopie électronique a révélé que, chez la

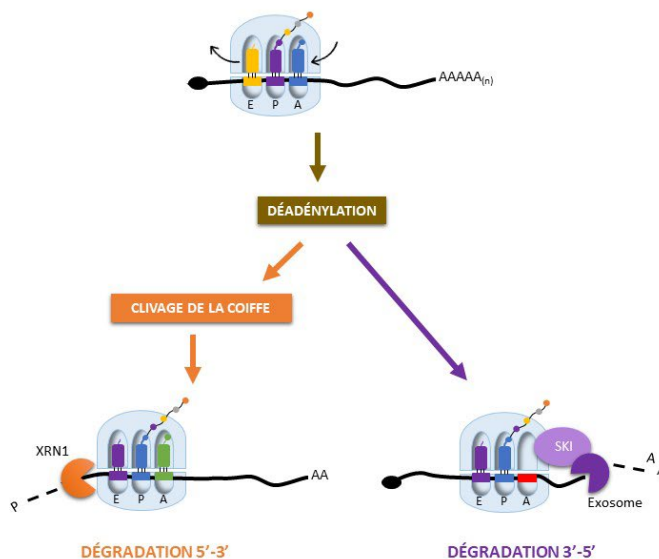


Figure 2

Le ribosome interagit directement avec les facteurs impliqués dans la dégradation exoribonucléolytique 5'-3' et 3'-5' des ARNm pour une dégradation co-traductionnelle.

Diverses données indiquent que l'essentiel de la dégradation des ARNm est co-traductionnelle, au moins dans certaines espèces. Après déadénylation et clivage de la coiffe, l'exoribonucléase XRN1 dégrade l'ARNm à partir de son extrémité 5' et poursuit cette dégradation en aval du dernier ribosome en cours de traduction. Dans la majorité des cas, la dégradation reste donc en phase avec la traduction sans interférer avec celle-ci. De manière importante, les données structurales indiquent que XRN1 interagit spécifiquement avec le ribosome et qu'il est positionné au regard du canal de sortie de l'ARNm. Le cofacteur SKI de l'exosome interagit aussi spécifiquement avec le ribosome permettant, dans des cas minoritaires, le recrutement de l'exosome et la dégradation de l'ARNm à partir de son extrémité 3'. Ce processus interfère avec la traduction.

Le ribosome, tirailé entre traduction et dégradation des ARNm

—
suite
—

levure, XRN1 s'associe spécifiquement au ribosome au travers d'une surface d'interaction étendue (19). Dans cette configuration, le site catalytique de XRN1 est précisément positionné pour dégrader l'ARNm extrudé du ribosome (19 ; **Fig. 2**). Les études de cryo-microscopie électronique ont montré que l'association fonctionnelle du ribosome avec les facteurs de dégradation des ARNm n'était pas limitée à la voie de dégradation 5'-3'. En effet, le complexe hélicase SKI interagit aussi avec le ribosome, permettant dans ce cas le recrutement de l'exosome au niveau de l'extrémité 3' de l'ARNm en cours de traduction (20 ; **Fig. 2**). Cependant, contrairement à la dégradation 5'-3', la dégradation 3'-5' interférera avec la traduction. Cela explique pourquoi ce processus cible généralement des ARNm dont la traduction n'est pas optimale.

Globalement, les études fonctionnelles et structurales récentes ont révélé que pour la plupart des ARNm, leur dégradation s'effectue alors qu'ils sont traduits et que la machinerie de dégradation interagit spécifiquement avec le ribosome. A l'opposé des modèles initiaux, ces observations suggèrent que seule une petite fraction des ARNm est dégradée sans l'intervention de la machinerie de traduction.

V / Conclusions

Les études récentes ont remis en question le dogme d'une dégradation des ARNm postérieure à leur dernier cycle de traduction chez les eucaryotes. Si les observations sont actuellement encore limitées, ce phénomène ne semble pas singulier : divers arguments soutiennent son importance dans diverses espèces. La dégradation co-traductionnelle des ARNm permet sans doute une meilleure coordination de différentes fonctions cellulaires et identifie le ribosome non seulement comme le facteur central de la traduction, mais aussi comme un acteur central de la dégradation des ARNm eucaryotes.



Lina SENE
École Universitaire de
Recherche IMCBio,
Université de Strasbourg

références

- Passmore, L.A., and Collier, J. (2022). Roles of mRNA poly(A) tails in regulation of eukaryotic gene expression. *Nat Rev Mol Cell Biol* 23, 93-106.
- Wahle, E., and Winkler, G.S. (2013). RNA decay machines: Deadenylation by the Ccr4-Not and Pan2-Pan3 complexes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms* 1829, 561-570.
- Scheer, H., Zuber, H., De Almeida, C., and Gagliardi, D. (2016). Uridylation Earmarks mRNAs for Degradation... and More. *Trends in Genetics* 32, 607-619.
- Mugridge, J.S., Collier, J., and Gross, J.D. (2018). Structural and molecular mechanisms for the control of eukaryotic 5'-3' mRNA decay. *Nat Struct Mol Biol* 25, 1077-1085.
- Schmidt, C., Kowalinski, E., Shanmuganathan, V., Defenouillère, Q., Braunger, K., Heuer, A., Pech, M., Namane, A., Berninghausen, O., Fromont-Racine, M., et al. (2016). The cryo-EM structure of a ribosome-Ski2-Ski3-Ski8 helicase complex. *Science* 354, 1431-1433.
- Bae, H., and Collier, J. (2022). Codon optimality-mediated mRNA degradation: Linking translational elongation to mRNA stability. *Molecular Cell* 82, 1467-1476.
- Presnyak V, Alhusaini N, Chen YH, Martin S, Morris N, Kline N, Olson S, Weinberg D, Baker KE, Graveley BR, Collier J. (2015). Codon optimality is a major determinant of mRNA stability. *Cell* 160, 1111-1124.
- Narula A, Ellis J, Taliaferro JM, Rissland OS. (2019) Coding regions affect mRNA stability in human cells. *RNA* 25, 1751-1764.
- Wu Q, Medina SG, Kushawah G, DeVore ML, Castellano LA, Hand JM, Wright M, Bazzini AA. (2019) Translation affects mRNA stability in a codon-dependent manner in human cells. *Elife* 8, e45396.
- de Freitas Nascimento J, Kelly S, Sunter J, Carrington M. (2018) Codon choice directs constitutive mRNA levels in trypanosomes. *Elife* 7, e32467.
- Radhakrishnan, A., Chen, Y.-H., Martin, S., Alhusaini, N., Green, R., and Collier, J. (2016). The DEAD-Box Protein Dhh1p Couples mRNA Decay and Translation by Monitoring Codon Optimality. *Cell* 167, 122-132.e9.
- Buschauer, R., Matsuo, Y., Sugiyama, T., Chen, Y.-H., Alhusaini, N., Sweet, T., Ikeuchi, K., Cheng, J., Matsuki, Y., Nobuta, R., et al. (2020). The Ccr4-Not complex monitors the translating ribosome for codon optimality. *Science* 368, eaay6912.
- Lin, Z., Gasic, I., Chandrasekaran, V., Peters, N., Shao, S., Mitchison, T.J., and Hegde, R.S. (2020). TTC5 mediates autoregulation of tubulin via mRNA degradation. *Science* 367,
- Veltri, A.J., D'Orazio, K.N., and Green, R. (2020). Make or break: the ribosome as a regulator of mRNA decay. *Cell Res* 30, 195-196.
- Pillet, B., Méndez-Godoy, A., Murat, G., Favre, S., Stumpe, M., Falquet, L., and Kressler, D. (2022). Dedicated chaperones coordinate co-translational regulation of ribosomal protein production with ribosome assembly to preserve proteostasis. *ELife* 11, e74255.
- Pelechano, V., Wei, W., and Steinmetz, L.M. (2015). Widespread Co-translational RNA Decay Reveals Ribosome Dynamics. *Cell* 161, 1400-1412.
- Hu, W., Sweet, T.J., Chamnongpol, S., Baker, K.E., and Collier, J. (2009). Co-translational mRNA decay in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nature* 461, 225-229.
- Zhang, Y., and Pelechano, V. (2021). High-throughput 5' P sequencing enables the study of degradation-associated ribosome stalls. *Cell Reports Methods* 1, 100001.
- Tesina, P., Heckel, E., Cheng, J., Fromont-Racine, M., Buschauer, R., Kater, L., Beatrix, B., Berninghausen, O., Jacquier, A., Becker, T., et al. (2019). Structure of the 80S ribosome-Xrn1 nuclease complex. *Nat Struct Mol Biol* 26, 275-280.
- Schmidt, C., Kowalinski, E., Shanmuganathan, V., Defenouillère, Q., Braunger, K., Heuer, A., Pech, M., Namane, A., Berninghausen, O., Fromont-Racine, M., et al. (2016). The cryo-EM structure of a ribosome-Ski2-Ski3-Ski8 helicase complex. *Science* 354, 1431-1433.



Retour sur...

5^{ème} édition du congrès des boursiers FEBS Long Term Fellowships Vimeiro Portugal, 6-9 juillet 2022

Pierre Santucci

Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Macromoléculaires (LISM)
Marseille

Le congrès des boursiers *FEBS Long-Term Fellowship 2022* : Retour sur cette 5^{ème} édition rassemblant quelques-uns de nos jeunes espoirs européens de la recherche en sciences biologiques moléculaires. Créée il y a 10 ans, la réunion des boursiers FEBS vise à rassembler les lauréats actuels et passés des bourses *FEBS Long-Term Fellowship* pour présenter leurs travaux, rencontrer et interagir avec les autres boursiers, partager leurs expériences postdoctorales respectives et discuter de différentes opportunités de carrière.

Après quatre éditions fantastiques organisées en Espagne (2012), en France (2014), en Israël (2017) et en Pologne (2019), la 5^{ème} réunion des boursiers postdoctoraux FEBS s'est tenue conjointement avec l'IUBMB-FEBS-PABMB Young Scientists' Forum à Vimeiro au Portugal du 6 au 9 juillet 2022.

Cette édition du congrès a été organisée par le Président du comité des bourses FEBS, le Pr Alain Krol (Strasbourg, France), et la Vice-Présidente du comité des bourses FEBS, le Pr Jolanta Jura (Cracovie, Pologne), avec l'aide de l'assistante du bureau des bourses FEBS, le Dr Yifei Liu (Strasbourg, France).

En ce qui concerne le programme, les cérémonies d'ouverture et de clôture ont été prononcées respectivement par les professeurs Alain Krol et Jolanta Jura. Les présentations scientifiques du congrès ont été

divisés en 6 sessions distinctes intitulées : *Interactions hôte-pathogène ; Prolifération et différenciation cellulaire ; Expression et empreinte génétique ; Homéostasie des protéines, Changements métaboliques et signalisation ; Interactions ARN-protéine en santé et médecine ; et enfin, Outils pour l'avenir.*

Tout au long de ces trois jours, les quatorze lauréats se sont joints pour présenter leurs travaux et mettre en lumière les principales conclusions issues de leurs investigations. L'enthousiasme et la météo étaient à la hauteur de la qualité scientifique des interventions, qui ensemble ont créé une atmosphère unique et conviviale. Cette aventure s'est poursuivie pendant cinq jours supplémentaires puisque la plupart des boursiers sont restés à Lisbonne pour assister au congrès IUBMB-FEBS-PABMB 2022 et présenter leurs travaux à une large audience internationale présente lors de ce sommet mondial sur la biochimie.

Quelle merveilleuse expérience pour nos jeunes chercheur(e)s, le réseau FEBS et sa branche française la SFBBM, qui appelle à de nombreuses autres éditions dans les années à venir !

Pour obtenir plus d'informations sur les différentes opportunités de financement et récompenses disponibles auprès du réseau FEBS ou de la SFBBM, rendez-vous sur les pages internet dédiées www.febs.org ou www.sfbbm.fr

**5^{ème} édition du congrès des boursiers
FEBS Long-Term Fellowship à Vimeiro au
Portugal**

Rang du fond, de gauche à droite :
Dr Pierre Santucci (Londres, Royaume-Uni);
Dr Veronica Miguel (Aix-la-Chapelle,
Allemagne); Dr Yan Ma (Lausanne, Suisse);
Prof Jolanta Jura (Cracovie, Pologne);
Dr Jailson Brito Querido (Cambridge,
Royaume-Uni); Dr Valentina Sica (Barcelone,
Espagne); Dr Geula Hanin, (Cambridge,
Royaume-Uni); Dr Irma Querques (Zurich,
Suisse); Dr Guido van Mierlo (Lausanne,
Suisse); Dr Vera Wiersma (Zurich, Suisse);
Prof Alain Krol (Strasbourg, France);
Dr Faidon Zacharias Brotzakis (Cambridge,
Royaume-Uni).

Premier rang, de gauche à droite :
Dr Yifei Liu (Strasbourg, France);
Dr Ana Queiros (Lisbonne, Portugal);
Dr Lorea Valcarcel-Jimenez (Cologne,
Allemagne); Dr Mariia Efremova (Eindhoven,
Pays-Bas); Dr Miguel Palomino-Segura
(Madrid, Espagne).