

EMBO | EMBL Symposium The Complex life of mRNA 5-8 octobre 2014, Heidelberg, Allemagne



Organisateurs :

Anne Ephrussi, EMBL Heidelberg, Allemagne

Nahum Sonenberg, McGill University, Canada

Joan Steitz, Yale University, USA

David Tollervey, Wellcome Trust Centre for Cell Biology, Edinburgh, UK

<http://www.embo-embl-symposia.org/symposia/2014/EES14-05/index.html>

Le symposium *The Complex Life of mRNA* a réuni, du 5 au 8 octobre à l'EMBL d'Heidelberg, 438 participants venus du monde entier, afin d'établir un état de l'art des recherches portant sur la transmission de l'information génétique par l'ARN messenger, et ses différents niveaux de régulation. 50 conférences réparties en 7 sessions plénières, et 250 posters présentés en 3 sessions, ont mis en lumière les avancées récentes concernant les multiples aspects de la vie de l'ARNm, chez toutes les formes du vivant, des virus aux organismes multicellulaires : **Transcription, maturation, export, localisation, contrôle qualité, dégradation, traduction, et régulation par les microARN.**

Ce congrès fut un moment d'échange scientifique d'une densité exceptionnelle, regroupant les plus grands noms du domaine, ainsi que de nombreux étudiants, post-doctorants, chercheurs à tous les stades de leur carrière, dans une ambiance propice à partager les nombreux progrès technologiques qui ont marqué le domaine ces dernières années.

Lors de la première conférence inaugurale, **Narry Kim**, professeur à l'Université de Séoul et directrice de l'*Institute for Basic Science*, a insisté sur l'importance quantitative et fonctionnelle des queues ajoutées aux extrémités 3' des microARN ou des ARNm par adénylation ou uridylation. Ces extensions jouent un rôle majeur dans la régulation de la stabilité des transcrits, entre autres lors du développement embryonnaire et de la tumorigénèse. **Thomas Steitz**, professeur à l'Université de Yale et lauréat du prix Nobel de Chimie en 2009 pour ses travaux sur la structure et la fonction des ribosomes, a présenté un panorama global et animé des réarrangements structuraux intervenants aux différentes étapes de la synthèse protéique bactérienne. **Joseph Gall**, membre du Carnegie Institution for Science et John Hopkins University, s'est appuyé sur le modèle de l'oocyte d'amphibien pour étudier la transcription, aussi bien par imagerie que par séquençage haut débit sur cellules uniques. Il a notamment montré l'existence de lariats introniques stables dans le cytoplasme et qui pourraient jouer un rôle dans le contrôle traductionnel lors de l'embryogénèse précoce.

La seconde session plénière était dédiée au rôle des ARN en tant que régulateurs. Parmi les différentes conférences, **Robert H. Singer** a montré, grâce au suivi de molécules uniques par imagerie sur cellules vivantes, le comportement de transcrits individuels aux sites d'activité synaptique dans des neurones. **Olivier Voinnet** a identifié la machinerie moléculaire permettant le transport intercellulaire des siARN chez les plantes, des cellules compagnes du phloème vers l'ensemble des tissus du végétal. **Ramesh Pillai** a détaillé les mécanismes de biogenèse des piRNA. **Joan Steitz** a caractérisé la fonction d'un ARN non codant de l'EBV qui, grâce à une hybridation ARN:ARN, positionne un facteur de transcription de l'hôte, PAX5, sur un site précis du génome ADN viral et régule ainsi la réplication virale en phase lytique.

La troisième session était consacrée aux protéines liant l'ARN. **Matthias Hentze** a présenté les résultats d'une recherche systématique de protéines liant l'ARN chez la levure et l'homme, révélant entre autres des protéines dont la fonction était jusqu'ici inconnue ; il a également insisté sur le rôle bi-fonctionnel d'un grand nombre d'enzymes métaboliques, qui peuvent aussi agir comme régulateurs via des interactions ARN.

Torben Jensen a proposé que la protéine nucléaire liant les queues poly(A), Nab2, ait un rôle protecteur des ARNm contre la dégradation par l'exosome ; il a également montré que l'épissage de transcrits lors de la production de snoARN codés dans des introns est une source majeure de substrats endogènes du NMD.

La quatrième session portait sur la maturation des ARNm et ses régulations. **Jørgen Kjems** a expliqué les mécanismes conduisant à la formation d'ARN circulaires, décrit leur diversité, et discuté de leurs fonctions possibles, par exemple comme éponges à microARN. **Benjamin Blencowe** a caractérisé l'impressionnante variabilité des motifs obtenus par épissage alternatif, montrant en particulier l'importance fonctionnelle fondamentale des micro-exons de 3 à 15 nucléotides dans la régulation des interactions protéine-protéine impliquées dans la neurogenèse. **Gisela Storz** a présenté plusieurs exemples d'ARN régulateurs multifonctionnels chez les entérobactéries. **Jonathan Weissmann** a introduit un ingénieux mécanisme permettant la libération du ribosome lors d'un blocage traductionnel : Le recrutement spécifique des ARNt Ala et Thr au site A du ribosome permet un allongement du polypeptide naissant, qui induit une réponse cellulaire au stress avant d'être dégradé par la voie ubiquitine-protéasome. **Christine Guthrie** a montré un lien étroit entre l'épissage co-transcriptionnel des ARNm et le remodelage local de la chromatine par le complexe SWI/SNF.

La cinquième session a abordé l'implication des ARN dans des processus développementaux ou pathologiques. **Nahum Sonenberg** a expliqué comment des défauts de régulation de l'initiation de la traduction affectant la fonction d'eIF4E peuvent conduire à des syndromes neurologiques, tels que l'autisme ou le syndrome de l'X fragile, et proposé des perspectives thérapeutiques. **Fatima Gebauer** a documenté les rôles du régulateur traductionnel UNR, chez la drosophile dans la compensation de l'expression des gènes liés à l'X entre mâles et femelles, chez l'homme dans l'oncogenèse. **Mary O'Connell** a illustré le rôle fondamental de l'édition des ARN dans l'immunité innée, en proposant que l'édition des adénosines en inosines soit nécessaire pour la discrimination entre ARN eucaryotes et exogènes par RIG-I.

La sixième session portait sur les mécanismes de terminaison de la transcription et de contrôle qualité des transcrits. Par des analyses structurales poussées, **Elena Conti** a considérablement étendu notre compréhension des différents mécanismes de dégradation des ARN par l'exosome eucaryote, ainsi que du rôle des cofacteurs dans la sélection et l'orientation du substrat. **David Tollervey** a établi l'interactome de l'ARN polymérase II sur les transcrits. **Domenico Libri** a détaillé les différentes voies de terminaison de la transcription, leur rôle dans le contrôle des transcrits non-canoniques, et l'importance fonctionnelle de leur redondance. **Elisa Izauralde** ainsi que **Witold Filipowicz** dans une session précédente ont élucidé, par des études structurales et fonctionnelles, le rôle clé du complexe de déadénylation CCR4-NOT et de l'hélicase DDX6 dans la répression de l'expression des ARNm par les microARN. En corrélant, *in vivo*, la structure des ARNm à leur stabilité et leur traduction, **Jernej Ule** a montré l'importance du repliement des ARNm pour la régulation de l'expression des gènes.

Enfin la dernière session traitait de la localisation des ARN et du contrôle traductionnel. **Anne Ephrussi** a détaillé les mécanismes moléculaires conduisant à la localisation spécifique de l'ARNm *oskar* dans l'embryon, et ainsi à sa régulation fonctionnelle. **Roy Parker** a récapitulé les connaissances actuelles concernant la dynamique des P-bodies et granules de stress. Ces structures, reposant sur des interactions protéines-protéines et protéines-ARN constituant une transition de phase, sont intrinsèquement stables ; leur désassemblage nécessite l'intervention de protéines ATP-dépendantes.

Un point remarquable des travaux présentés, tant lors des conférences que dans les posters, est l'explosion des méthodes d'étude à haut débit, qui révolutionnent notre compréhension des mécanismes moléculaires au nucléotide près. La grande profondeur de séquençage permise par les instruments actuels, des analyses bio-informatiques poussées, et une adaptation pointue des méthodes aux particularités de chaque question biologique, ont conduit à des progrès majeurs dans tous les champs du domaine. Nous avons noté en particulier, l'expansion rapide des approches permettant la cartographie du traductome (*e.g. ribosome profiling ; ribosome affinity capture*). L'analyse précise des événements d'épissage alternatif a également conduit, non seulement à la caractérisation des multiples isoformes possibles d'un transcrit, mais aussi à l'identification de formes d'ARN circulaires dont le rôle semble principalement régulateur. Ces diverses approches laissent présager, d'ici la prochaine édition du symposium, d'un affinement notable de notre compréhension des mécanismes régulateurs de l'expression des gènes, de la synthèse à la dégradation des ARNm.