



# Regard

sur la

# Biochimie

## Edito

### LA SFBBM COMPTE SUR VOUS !

L'impulsion donnée à la SFBBM par ses membres ne faiblit pas, tant est si bien porté son message d'excellence en matière de Biochimie et Biologie Moléculaire dans les actions et manifestations qu'elle organise ou dont elle est partenaire, et dans ses réalisations. En 2016, de jeunes chercheurs particulièrement brillants ont été distingués par des prix de la Société, tels Martin Picard, Abdelrahim Zoued, et David Lalaoua. Ils sont tous trois l'exemple même de la diversité thématique et de l'excellence des réalisations de notre Société. 2016 a enfin été riche en manifestations particulièrement réussies, portées par ses Groupes Thématiques, telle que la 10ème rencontre SifrARN 2016, organisée à Toulouse du 8 au 10 mars 2016, et les deux réunions en mai et décembre 2016 du Groupe Thématique "Enseignement de la Biochimie". On ne peut malheureusement pas évoquer 2016 sans rappeler la disparition de Jacques-Henry Weil qui a été, et restera, un exemple qui inspire toutes celles et tous ceux qui participent activement à la vie de la Société. J'en profite ici pour les remercier pour leur investissement. Mes remerciements vont plus particulièrement aux membres du Conseil d'Administration, actuels, anciens et sortants, et aux nouveaux(elles) conseiller(ère)s auquel(le)s j'adresse la bienvenue et toutes mes félicitations pour leur élection.

2017 voit de nouvelles actions et de nouveaux défis visant à conforter et dynamiser notre Société, et surtout à renforcer son attractivité pour les chercheurs et jeunes chercheurs. La SFBBM s'attache ainsi à poursuivre ses missions d'animation scientifique, plus particulièrement au travers de deux manifestations d'envergure nationale et internationale : le congrès du GT Enzymes qui aura lieu du 9 au 12 mai au Croisic, et le point d'orgue de cette année : le premier Congrès conjoint des Sociétés de Biochimie et Biologie Moléculaire espagnole (SEBBM), française (SFBBM) et portugaise (SPB), soutenu par la FEBS, à Barcelone du 23 au 26 octobre. Enfin, en lien avec la démarche de rénovation de la SFBBM engagée ces dernières années, et dont la modification de ses statuts entreprise cette année en est le reflet, de nouveaux moyens d'action seront mis en œuvre sous la forme d'Appels à Projets pour un soutien financier aux manifestations scientifiques dans le domaine de la recherche et de la formation.

La SFBBM compte sur vous, comme vous pouvez compter sur elle. J'en appelle à vous toutes et tous pour porter haut et fort ses couleurs, soutenir ses actions par votre adhésion, et promouvoir celle de vos collègues.

Dominique Legrand  
Président de la SFBBM

<b>Vie de la société</b>	<b>2</b>
Résultats des élections	
<b>In memoriam</b>	<b>3</b>
Jacques Henry Weil	
<b>Actualités scientifiques</b>	<b>6</b>
Titration des miARN par les ARNm : la controverse n'est pas éteinte	6
Les Archées et l'origine du sexe : la piste des topoisomérases	8
<b>Dates à retenir</b>	<b>10</b>

# Vie de la

# Société

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

Les membres de la SFBBM ont voté par voie électronique entre les 23 janvier et 10 février 2017 inclus.

### EST ÉLU POUR 5 ANS

#### TRÉSORIER



**PHILIPPE FOSSÉ** - DR2 CNRS

Laboratoire de Biologie et Pharmacologie Appliquée  
Ecole Normale Supérieure Paris-Saclay  
fosse@ens-paris-saclay.fr

### SONT ÉLUS POUR 4 ANS MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION



**BÉATRICE CLOUET D'ORVAL**  
- CR1 CNRS

Laboratoire de Microbiologie et Génétique Moléculaires  
Université Paul Sabatier  
Toulouse  
Beatrice.Clouet-Dorval@ibcg.biotoul.fr



**FRANCK MARTIN** - CR1 CNRS

Architecture et Réactivité de l'ARN - IBMC  
CNRS – Université de Strasbourg  
Strasbourg  
f.martin@ibmc-cnrs.unistra.fr



**MARTIN PICARD** - CR1 CNRS

Institut de Biologie Physico-Chimique  
Paris  
martin.picard@ibpc.fr



**RICHARD DANIELLOU** - Professeur

Professeur  
Institut de Chimie Organique et Analytique  
Université d'Orléans  
Orléans  
richard.daniellou@univ-orleans.fr

### L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE

L'assemblée générale de la SFBBM aura lieu le mercredi 22 mars 2017 à partir de 16h

► Centre Universitaire des Saints-Pères,  
45 Rue des Saints-Pères,  
Paris 6

IN MEMORIAM

Jacques Henry

Weil

(1934-2016)

---

Par Guy Dirheimer  
Professeur honoraire à l'Université de Strasbourg  
Ancien président de la SFBBM  
Ancien président et secrétaire général de la FEBS

---

Jacques Henry Weil nous a quittés le 6 octobre 2016. Il était né en 1934 à Strasbourg. Comme pour beaucoup de jeunes de sa génération, il eut à souffrir de la guerre. En 1939 toute la population de Strasbourg fut évacuée, à cause de la proximité de la frontière allemande. Sa famille se réfugia à Bergerac (Dordogne) où son père trouva un poste de directeur d'orphelinat car, étant juif, il n'avait plus le droit d'exercer sa profession d'avocat. En 1943 ses parents réussirent à faire passer Jacques illégalement chez son oncle en Suisse, où il vécut jusqu'à la libération du Sud-Ouest.

A la fin de la guerre, en 1945, il revint à Strasbourg où il fit ensuite toutes ses études. Elève brillant, il réussit le bac à 16 ans, puis entreprit des études de pharmacie. C'est là que je fis sa connaissance. Nous avons fait des études ensemble et fûmes diplômés en 1955 (Jacques à 21 ans !). Il partit ensuite aux Etats-Unis pour 2 ans (de là datait sa parfaite maîtrise de l'anglais), comme Teaching assistant à l'Ecole de pharmacie de Madison (Wisconsin), alors que je fus recruté au CNRS par le Professeur Jean-Pierre Ebel. Ce dernier avait un grand projet : monter à la Faculté de pharmacie de Strasbourg, alors localisée Rue Saint-Georges, un grand laboratoire de recherche en biochimie. Au retour de Jacques des USA, J.-P. Ebel le recruta aussi comme stagiaire de recherche au CNRS. Etant « senior » au laboratoire, je fus amené à le familiariser avec les lieux et les techniques en cours. Je mis alors une affiche au labo, rédigée en anglais, et qui disait : Better ask twice than do wrong once.

## IN MEMORIAM

# Jacques Henry

# Weil

(suite)

### SES RECHERCHES

Ses recherches débutèrent avec l'étude des polyphosphates inorganiques dans la levure en relation avec les ARN. Il soutint sa thèse de doctorat ès Sciences en 1964 (à l'époque les thèses d'Etat étaient très longues) et devint chargé de Recherches au CNRS puis, peu de temps après, maître de conférences à la Faculté des Sciences. En effet, en 1962, J.-P. Ebel obtint la chaire de Biochimie à la Faculté des Sciences, mais son laboratoire resta à la Faculté de Pharmacie jusqu'à la fin de la construction de l'Institut de Physiologie et de Chimie Biologique où il emménagea en 1965. Jacques l'y accompagna avec l'équipe qu'il avait commencé à diriger. Nommé en 1962 chargé de cours à la Faculté de Pharmacie, j'y restai avec la petite équipe que j'avais constituée, mais Ebel me demanda aussi de diriger une petite équipe dans ce nouvel Institut. J'y partageais à l'époque le même bureau que Jacques, chacun y dirigeant sa propre équipe. La cohabitation se passa bien, même si Jacques passait beaucoup de temps à téléphoner, mais j'avais été vacciné avec Monsieur Ebel !

En 1966, Jacques se rendit à nouveau pour un an aux USA, dans le laboratoire du professeur Garen (Department of Molecular Biophysics) de l'Université de Yale. Il y étudia le rôle des ARNt dans la suppression des mutations non-sens chez E.coli. A son retour, Jacques commença à étudier les ARNt de chloroplastes et démontra que le formylmethionine-ARNt y était impliqué dans l'initiation de la synthèse protéique, comme cela avait été montré chez E .coli. En 1970 il devint professeur de biochimie à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg. Entre 1977 et 1981, il fut vice-président recherche de l'Université.

### JACQUES HENRY WEIL ET L' IBMC

En 1968, Jean-Pierre Ebel et Léon Hirth surent convaincre le CNRS de construire un Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IBMC) sur un terrain donné par l'Université. Sa construction fut terminée en juillet 1973. Les équipes de J.-P. Ebel, Jacques Weil et moi-même y déménagèrent. Elles formaient les Laboratoires de Biochimie 1 (J.-P. Ebel), 2 (G. Dirheimer) et 3 (J. H. Weil). A l'époque, l'équipe de Jacques comportait 11 chercheurs, assistants et doctorants. Ses recherches portaient sur les ARNt et les aminoacyl-ARNt synthétases. Ces molécules étaient préparées à partir des chloroplastes et mitochondries de plantes ou de l'algue *Euglena gracilis*. Les méthylases des ARNt des différents compartiments cellulaires étaient également étudiées.

Le laboratoire de Jacques resta 14 ans à l'IBMC, jusqu'à la construction en 1987, sous l'impulsion du professeur Léon Hirth, de l'Institut de Biologie Moléculaire des Plantes (IBMP), à quelques pas de l'IBMC, où son équipe s'installa. Elle comportait à l'époque 10 chercheurs CNRS, 5 maîtres de conférences ou assistants, 20 chercheurs non permanents (doctorants français ou étrangers). Sa thématique de recherche s'était élargie à la localisation des gènes sur les ADN mitochondriaux ou chloroplastiques de blé, de maïs ou de haricot. Jacques devint le premier directeur de l'IBMP, qui comprenait environ 200 personnes. Il occupa cette fonction durant trois mandats de direction, et fut donc à la tête de cette unité pendant 12 ans, jusque fin 1999.

Jacques était un grand voyageur et ses nombreux contacts internationaux lui permirent d'attirer à l'IBMP de nombreux étudiants en thèse ou post-docs de pays comme la Belgique, l'Italie, le Portugal, l'Iran, le Japon, Madagascar, où il se rendit plusieurs fois pour enseigner et établir un accord entre l'Université de Strasbourg et celle de Tananarive. Il se rendit aussi fréquemment en Inde, car il avait été nommé membre du Centre Franco-Indien pour la Recherche. Il développa également des liens étroits entre l'IBMP et le département de génétique des plantes de l'Institut Weizmann à Rehovot (Israël). Au niveau européen, il fut élu membre de l'EMBO dès 1977, puis président du Conseil du Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire (EMBL) à Heidelberg en 1985. Il fut aussi président de la Conférence de l'EMBO (EMBC) de 1988 à 1994 et conseiller scientifique du Programme scientifique Frontières Humaines (Human Frontier Science Programme), dont le siège est à Strasbourg, de 1989 à 1999.

Il avait également de nombreuses activités rédactionnelles dans des journaux scientifiques, en particulier comme rédacteur en chef de *Plant Science* et rédacteur de *Plant Molecular Biology*, *FEBS Letters* and *IUBMB Life*. Il édita également le très populaire livre "Biochimie générale" dont la 11ème édition parut en 2009. Jacques prit sa retraite en 1999, mais un homme aussi dynamique que lui n'aurait pas pu la passer à jouer au bridge ou à faire des réussites. Il quitta donc son bureau de l'IBMP pour un autre, situé à l'Institut de Botanique de Strasbourg et fut élu secrétaire général de l'IUBMB. Il occupa ce poste important de 2001 à 2009 et joua un grand rôle dans le succès de trois congrès internationaux de cet organisme, à Montréal (2003), Kyoto (2006) et Shanghai (2009) et de cinq conférences de l'IUBMB : Bergen (2002), Boston (2004), Budapest (2005), Salvador de Bahia (2007) et Athènes (2008). Jacques œuvra également à l'adhésion à l'IUBMB de l'Iran, du Maroc, du Nigeria, de l'Ukraine et du Vietnam. Déchargé de ses obligations à l'IUBMB, il participa aux activités de la FEBS, ayant été élu responsable du comité Science et Société en 2011. Il devint à ce titre membre du Comité exécutif jusqu'à son décès.

## JACQUES HENRY WEIL ET LA SFBBM

Jacques était évidemment membre de la SFBBM, dès 1958 depuis le tout début de sa carrière de chercheur. Notre société s'appelait alors Société de Chimie Biologique et je me souviens du Professeur Ebel passant dans tous ses laboratoires, chaque début d'année, pour demander à tous ses chercheurs s'ils avaient bien payé leur cotisation. Exemple à suivre ! Jacques fut membre du conseil d'administration de la SFBBM, chargé de mission et plus récemment secrétaire aux relations internationales de 2010 jusqu'à son décès. Il fut également membre du Comité d'organisation du Congrès FEBS/EMBO à Paris en 2014.

Jacques eut une vie passionnante, pleine de satisfactions dans ses tâches de directeur de laboratoire ou d'institut, toujours à l'écoute des autres, ayant de nombreux amis tout autour du monde et s'investissant beaucoup pour le développement de la biochimie dans des pays émergents. Jacques avait beaucoup d'humour et nous étions toujours friands de la dernière blague qu'il avait dépistée. Il nous a quittés trop tôt, mais c'est un homme qui a beaucoup œuvré pour la biochimie dont nous nous rappellerons longtemps.

Regard

sur la

# Biochimie

BULLETIN DE LIAISON DE LA SOCIÉTÉ  
FRANÇAISE DE BIOCHIMIE ET DE BIOLOGIE  
MOLÉCULAIRE

Reconnue d'utilité publique

(décret du 27/4/1933)

45, rue des Saints Pères

75270 Paris cedex 06

Tél. 01 42 86 33 77

Fax 01 42 86 33 73

**DIRECTEUR DE LA PUBLICATION**  
Dominique Legrand

**RÉDACTEUR EN CHEF**  
Alain Krol

**RÉDACTEURS**  
Maria Foka  
Eric Westhof

**CRÉDIT PHOTO**  
Collections Ecole Polytechnique  
/ J. Barande, Ph. Lavielle

[www.sfbbm.fr](http://www.sfbbm.fr)  
[sfbbm@sfbbm.fr](mailto:sfbbm@sfbbm.fr)

## APPEL À COTISATION

La SFBBM a besoin de vous. N'oubliez pas de régler votre cotisation 2017.

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 2017. Le paiement par carte bancaire est possible.

Consultez [www.sfbbm.fr](http://www.sfbbm.fr)

# Scientifique

## TITRATION DES miARN PAR LES ARNm : LA CONTROVERSE N'EST PAS ÉTEINTE

Hervé Seitz  
Institut de Génétique Humaine  
Montpellier

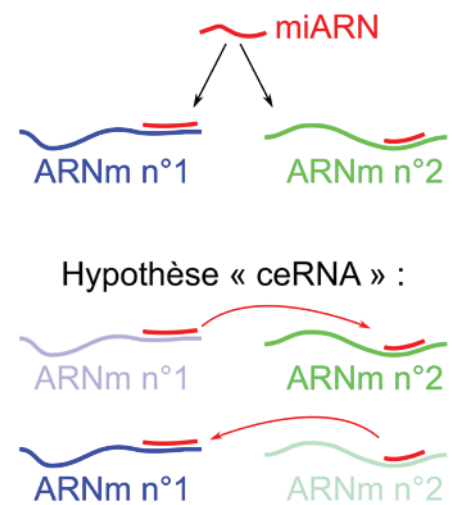
Les microARN (miARN) guident la répression de gènes spécifiques, reconnus par complémentarité de séquence entre le miARN et les ARNm-cibles. Il est possible de prédire bio-informatiquement, avec une confiance raisonnable, les cibles d'un miARN, parce que les règles de reconnaissance des cibles sont bien connues. Il est également possible d'identifier expérimentalement, par des approches à haut débit, les cibles d'un miARN dans un échantillon biologique donné.

Chacune de ces deux méthodes identifie généralement des centaines de cibles pour chaque miARN de mammifère. Mais une complication peut être imaginée : si effectivement de nombreux ARNm partagent les mêmes miARN régulateurs, une variation de l'abondance d'un de ces ARNm pourrait affecter la disponibilité du miARN pour les autres cibles (Figure 1). En poussant ce raisonnement à l'extrême, il a été proposé que chacune des cibles de miARN contrôle indirectement chacune des autres cibles, via la modulation de la disponibilité du miARN : cette hypothèse, baptisée « *ceRNA hypothesis* » (*ceRNA* pour : *competing endogenous RNA*) implique donc que chaque événement de régulation sur une cible de miARN aura des répercussions sur l'expression de toutes les autres (Salmena *et al.*, 2011).

La démonstration expérimentale de l'activité titratrice d'un ceRNA, telle qu'elle est souvent publiée, est discutable. Elle repose en général sur trois principes :

- 1/ Les abondances du ceRNA et des autres ARNm ciblés par un miARN commun devraient corrélérer positivement (plus le ceRNA est abondant, plus il titre le miARN, et déprime les autres ARNm).
- 2/ La sur-expression du ceRNA devrait augmenter l'expression des autres ARNm ciblés, en titrant davantage le miARN.
- 3/ Réciproquement, la sous-expression du ceRNA devrait diminuer l'expression des autres ARNm ciblés.

Le premier type d'analyse a l'inconvénient d'être indirect, et l'expression de gènes peut être corrélée pour des raisons indépendantes de la titration du miARN (typiquement : si chacun est effectivement réprimé par le même miARN, leur expression à tous tendrait à être plus élevée dans les cellules qui expriment le moins fortement le miARN). Le deuxième ne reproduit pas les niveaux d'expression endogènes du candidat ceRNA : certes, la surexpression de cet ARN par un promoteur fort peut titrer le miARN, mais ce résultat ne signifie rien quant aux niveaux d'expression endogènes du candidat ceRNA. Enfin, le troisième est limité par la faible spécificité des techniques de répression (par exemple, des siRNA dirigés contre le ceRNA peuvent cibler fortuitement les autres cibles du miARN ; ce fut le cas pour le premier exemple historique de ceRNA, l'ARNm du pseudogène PTENP1).



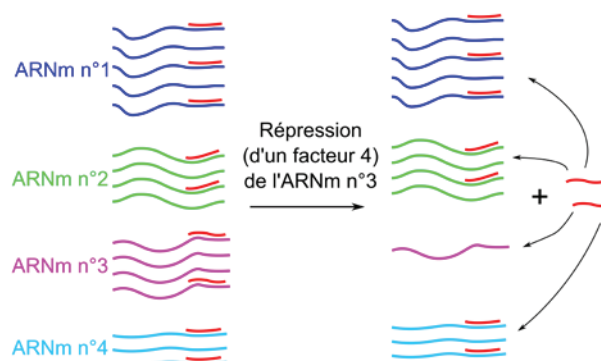
**Figure 1.**

Si un miARN est susceptible de s'apparier avec plusieurs ARNm différents (« ARNm n°1 » et « ARNm n°2 », en haut), alors des variations de l'abondance de chacun de ces deux ARNm pourraient modifier la disponibilité du miARN. Par exemple, une diminution de l'abondance d'un ARNm pourrait libérer une partie du miARN, qui réprimerait donc davantage l'autre ARNm (« Hypothèse ceRNA », en bas).

La communauté a aussi du mal à se convaincre de la réalité de la titration par des ceRNA, pour une simple question d'abondance : la plupart des ARNm sont exprimés à des niveaux très faibles, et il est difficilement concevable que les variations d'expression d'un de ces ARN le rendent abondant au point de séquestrer fortement le miARN (Figure 2). Ainsi, le premier ceRNA proposé, l'ARNm PTEN1, est 100 fois moins abondant, dans les cellules étudiées, que celui du gène PTEN, qu'il est censé contrôler : on imagine mal comment la présence ou l'absence de ce 101<sup>ème</sup> pourcent pourrait affecter la disponibilité des miARN, au point de déréguler l'abondance de l'ARNm PTEN d'un facteur 2 (Ebert et Sharp, 2010).

**Figure 2.**

Même si, collectivement, les ARNm-cibles sont en excès par rapport au miARN, chaque ARNm individuel est un mauvais titrateur : son effet est dilué dans celui de tous les autres. Par exemple si l'abondance de l'un des ARNm (ici, le n°3) diminue, la quantité de miARN libérée restera faible devant la quantité totale de miARN, et elle se distribuera entre de nombreux autres ARNm – pour un effet finalement modeste sur chacun d'eux.



Plusieurs laboratoires se sont donc intéressés aux conditions dans lesquelles un ARNm pourrait titrer efficacement un miARN. *In vitro*, en mesurant la constante de dissociation entre les miARN (chargés sur leur complexe effecteur) et leurs cibles, Wee *et al.* (2012) ont pu calculer l'équilibre entre les formes libre et appariée d'un miARN en utilisant des estimations des concentrations des ARN. Ils en ont conclu qu'il était très peu probable qu'un ARNm typique puisse avoir un réel effet sur la disponibilité d'un miARN. Par une approche *in vivo* chez la Souris, Denzler *et al.* (2016) ont mesuré la quantité d'ARN cible artificiel à ajouter pour que les cibles d'un microARN soient déréprimées. Les quantités d'ARN-cible requises sont gigantesques, en raison de la multitude d'autres cibles de ce miARN (pour qu'une cible individuelle affecte la disponibilité du miARN, il faut que son abondance soit du même ordre de grandeur que l'abondance cumulée des nombreux ARNm qui interagissent avec ce miARN). Des simulations mathématiques, basées sur des estimations de la concentration typique d'un ARNm et d'un miARN, semblent confirmer qu'il est peu probable qu'un ARNm individuel atteigne des concentrations qui lui permettent de moduler la disponibilité d'un miARN (Jens et Rajewsky, 2015). Seule, l'étude de Bosson *et al.* (2014), basée sur la mesure directe de l'abondance de miARN et de leurs

cibles dans des cellules ES de souris, conclut que, dans certaines circonstances déterminées par l'abondance relative du miARN et de ses cibles, les cibles les plus abondantes pourraient efficacement titrer le miARN.

Devant cette controverse, nous avons nous-mêmes décidé de mesurer par des méthodes directes les concentrations intracellulaires de deux familles de miARN et de leurs cibles, dans des cellules C2C12 de souris. Grâce à la valeur de la constante de dissociation entre miARN et cibles (Wee *et al.*, 2012), nous avons calculé l'équilibre entre formes libre et appariée de ces miARN. Nous avons ensuite reproduit ces calculs, en omettant volontairement un site de fixation d'un ARNm-cible (et en itérant ce processus pour chaque ARNm-cible) : le déplacement de l'équilibre entre formes libre et appariée du miARN nous a permis de mesurer le pouvoir titrateur de ce site de fixation. Cette méthode est donc basée sur des mesures réelles de l'abondance des ARN, et elle tient compte du phénomène d'atténuation due au reste du transcriptome (en fixant une partie du miARN libéré par la perte du site de fixation, il réduit l'augmentation de la quantité libre de miARN). L'étude a identifié 7 ARNm des cellules C2C12 dont l'abondance est suffisante pour leur permettre de titrer au moins 10 % de la population libre de miARN.

Nous en avons choisi un, l'ARNm de *Tmsb4x*, pour validation expérimentale : en mutant son site d'interaction avec miR-1a/miR-206 par CRISPR/Cas9, puis en mesurant l'activité de cette famille de miARN sur un gène-rapporteur, nous avons confirmé que ce site avait une forte activité titratrice du miARN (Pinzón *et al.*, 2017).

Notre étude confirme donc que les ARNm titrateurs sont rares (et ils ne constituent certainement pas des réseaux de régulation pan-transcriptomiques, où chaque ARNm en régulerait des centaines d'autres via leur compétition pour les miARN), mais qu'ils peuvent néanmoins s'observer expérimentalement. Cette conclusion soulève des questions embarrassantes sur la fonctionnalité biologique des sites de fixation de miARN : on a toujours considéré que la conservation phylogénétique des sites de complémentarité aux miARN est une garantie de leur efficacité dans la répression des gènes-cibles. Si maintenant les sites de fixation de miARN peuvent avoir une autre fonction que la répression de l'ARNm (cette autre fonction serait la titration du miARN), alors on ne pourra plus conclure que les sites conservés sont nécessairement efficaces pour réprimer leurs cibles (Seitz, 2009 ; voir également *Regard sur la Biochimie* de juillet 2010).

## Références :

Bosson AD, Zamudio JR, Sharp PA (2014) Endogenous miRNA and target concentrations determine susceptibility to potential ceRNA competition. *Molecular Cell* 56: 347–359.

Denzler R, McGeary SE, Title AC, Agarwal V, Bartel DP, Stoffel M (2016) Impact of microRNA levels, target-site complementarity, and cooperativity on competing endogenous RNA-regulated gene expression. *Molecular Cell* 64: 565–579.

Ebert MS, Sharp PA (2010) Emerging roles for natural microRNA sponges. *Current Biology* 20: R858–861.

Jens M, Rajewsky N (2015) Competition between target sites of regulators shapes post-transcriptional gene regulation. *Nature Review Genetics* 16: 113–126.

Pinzón N, Li B, Martinez L, Sergeeva A, Presumey J, Apparailly F, Seitz H (2017) miRNA target prediction programs predict many false positives. *Genome Research* 27: 234–245.

Salmena L, Poliseno L, Tay Y, Kats L, Pandolfi PP (2011) A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? *Cell* 146: 353–358.

Seitz H (2009) Redefining microRNA targets. *Current Biology* 19: 870–873.

Wee LM, Flores-Jasso CF, Salomon WE, Zamore PD (2012) Argonaute divides its RNA guide into domains with distinct functions and RNA-binding properties. *Cell* 151: 1055–1067.

# Scientifique

## LES ARCHÉES ET L'ORIGINE DU SEXE : LA PISTE DES TOPOISOMÉRASES

Patrick Forterre  
Institut Pasteur  
Paris

En 1997 - vingt ans déjà – l'équipe de recherche dont j'étais responsable à l'époque à Orsay (Institut de Génétique et Microbiologie) publiait dans *Nature* la découverte d'une nouvelle famille d'ADN topoisomérase de type II (Topo II) chez les Archées. Grâce à cette découverte, nous venions d'identifier, de façon complètement imprévisible, la protéine qui initie la recombinaison génétique au cours de la méiose chez les eucaryotes. Cette protéine, appelée SPO11, introduit les cassures double-brins qui initient la recombinaison méiotique entre chromosomes homologues. En fait, nous n'avions résolu qu'une partie du puzzle. Vingt ans après, deux équipes françaises viennent de publier dans *Science* deux articles, *back to back*, dans lesquels ils montrent que SPO11 fonctionne en association avec une autre protéine, laquelle nous ramène à nouveau aux archées. Comment l'étude des Archées a-t-elle permis de découvrir un mécanisme qui avait échappé pendant des décennies aux spécialistes de la méiose travaillant sur les eucaryotes modèles, tels que la levure, la drosophile ou la souris ?

Les Topo II sont toutes capables de couper les deux brins de la molécule d'ADN et de se fixer de façon transitoire au niveau de ces cassures par une liaison covalente à l'ADN. Or, en 1995, trois équipes, dont celle d'Alain Nicolas à l'Institut Curie, avaient montré que la recombinaison méiotique était également initiée par l'introduction de cassures double-brins avec une protéine également fixée de façon covalente à l'extrémité de ces cassures. Or, la seule Topo II connue à l'époque chez les eucaryotes, aujourd'hui appelée Topo IIA, ne semblait pas être impliquée dans la méiose. On pensait donc plutôt qu'une endonucléase méiose spécifique, encore inconnue, était responsable des cassures observées au cours de la méiose. C'est à ce moment que nous avons découvert une nouvelle famille de Topo II chez les archées, par une approche biochimique tout à fait classique (purification à partir d'un test d'activité, clonage du gène en utilisant une sonde produite à partir d'un fragment peptidique). A notre grande surprise, si la nouvelle Topo II des Archées présentait la même structure que les Topo II bactériennes (un hétérotétramère composé de deux sous-unités A et B), elle était très différente de toutes les autres Topo II (les Topo IIA) au niveau de sa séquence. Nous avons donc décidé de considérer cette enzyme comme le prototype d'une nouvelle famille, les Topo IIB, et nous lui

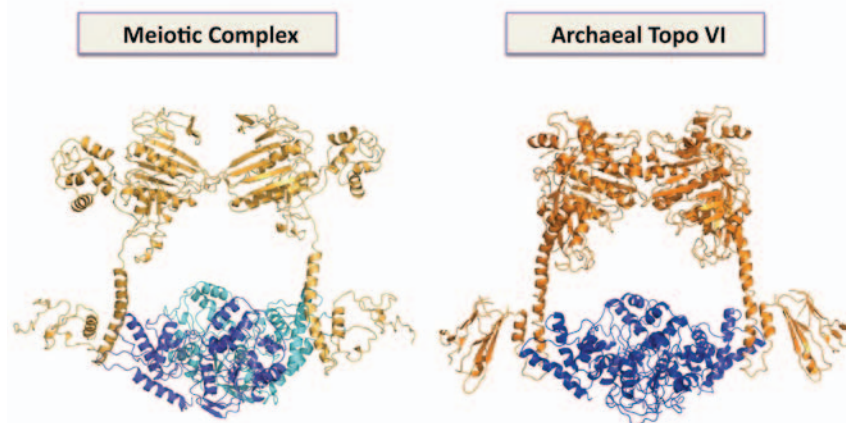
avons donné le nom d'ADN topoisomérase VI en suivant la nomenclature reconnue des ADN topoisomérases, qui renvoie à l'historique de leur isolement (les Topo II étant de plus gratifiées d'un nombre pair).

Curieusement, la sous-unité A de la Topo VI, responsable de la coupure des brins d'ADN, était très similaire à une protéine présente chez presque tous les eucaryotes, et dont la fonction était encore inconnue, la protéine SPO11. La génétique avait toutefois révélé que SPO11 intervenait dans la recombinaison méiotique chez la levure, expliquant pourquoi des mutants de cette protéine ne pouvaient pas sporuler. Cette protéine devenait donc la candidate idéale au titre d'endonucléase méiose spécifique. Nous avons pu rapidement tester, et confirmer, cette hypothèse, en collaborant avec l'équipe d'Alain Nicolas à l'Institut Curie. Toutes les Topo II utilisent une tyrosine pour introduire des cassures dans l'ADN. Bernard de Massy, dans l'équipe d'Alain Nicolas, a pu montrer que le remplacement chez SPO11 de levure de la seule tyrosine conservée avec la protéine d'archée était bien suffisant pour bloquer la formation des cassures double-brins au cours de la méiose *in vivo* chez la levure.



Aucun homologue de la sous-unité B de la Topo VI d'archée ne pouvait être détecté à l'époque chez les animaux et les champignons. Cette observation suggérait que, contrairement à la sous-unité A de la Topo VI, SPO11 n'avait pas besoin de partenaire pour couper les chromosomes. L'année dernière, cette idée s'est finalement révélée fautive lorsque deux équipes françaises ont montré que SPO11 avait bien un partenaire, et que ce dernier était essentiel pour l'introduction de coupures en méiose. C'est grâce à une approche génétique de longue haleine réalisée chez *Arabidopsis Thaliana* que Mathilde Grelon et ses collaborateurs à l'INRA de Versailles ont tout d'abord identifié ce partenaire. En criblant des mutants affectés dans la fertilité, ils ont pu détecter plusieurs nouvelles protéines impliquées dans la recombinaison méiotique chez les plantes. En utilisant le programme de prédiction de structure HHpred, qui n'existait pas lorsque nous avons découvert la Topo VI, ils ont pu montrer que l'une de ces protéines était un homologue structural de la sous-unité B des Archées, qu'ils ont appelé MTOPOVIB. Bernard de Massy et ses collaborateurs de l'Institut de Génétique Humaine du CNRS à Montpellier ont alors réussi à identifier un homologue très divergent de cette protéine chez les animaux, qu'ils ont appelé TOPOVIBL. Ces deux équipes ont pu montrer que cette protéine était indispensable à la formation des cassures double-brins en méiose chez *Arabidopsis* et chez la souris, et qu'elle interagissait physiquement avec SPO11 pour former un complexe très proche sur le plan structural de la Topo VI des archées (Figure 1).

Cette découverte majeure soulève plusieurs questions. Quel est le rôle de cette sous-unité B atypique dans la formation des cassures double-brins ? Pourquoi a-t-elle tant divergé entre les archées et les eucaryotes (contrairement à la sous-unité A) ? Il est possible que cette protéine intervienne dans le cadre d'un réseau de régulation au cours de la méiose qui serait très variable au sein des eucaryotes, expliquant pourquoi elle est même très divergente entre les plantes et les animaux. De ce fait, elle aurait évolué beaucoup plus rapidement que la sous-unité A, cantonnée à son rôle catalytique. Une partie des réponses à ces interrogations pourra être levée lorsque le complexe formé par l'association de SPO11 et de cette sous-unité B atypique aura été purifié, ce qui n'est pas encore le cas. Cette découverte met surtout en évidence un lien évolutif inattendu entre les archées et l'origine de la reproduction sexuée chez les eucaryotes. Reconstituer ce lien pose aujourd'hui un gigantesque défi aux biologistes du XXI<sup>ème</sup> siècle !



**Figure 1.**

A gauche, le complexe méiotique d'*Arabidopsis thaliana*. Ce complexe est formé par l'association de deux sous-unités Topo VIBL (en jaune) et de deux protéines SPO11 distinctes (en bleu) correspondant à deux paralogues de SPO11 présent chez les plantes. A droite, la Topo VI de l'archée *Methanosarcina mazei* avec ses deux sous-unités A en bleu et ses deux sous-unités B en jaune. Le complexe méiotique a été modélisé par Claudine Mayer (Institut Pasteur) à partir de la structure des Topo VI résolues par les équipes de James Berger aux USA et d'Herman van Tilbeurgh à Orsay.

## MICROBES FROM HELL

Patrick Forterre

Translated by Teresa Lavender Fagan



At the close of the 1970s, the two-domain classification scheme long used by most biologists—prokaryotes versus eukaryotes—was upended by the discovery of an entirely new group of organisms: archaea. In *Microbes from Hell*, one of the world's leading experts on archaea and hyperthermophiles offers a colorful, engaging account of this taxonomic upheaval. Blending tales of his own search for thermophiles with discussions of both the physiological challenges thermophiles face and the unique adaptations they have evolved to live in high-temperature environments, Forterre illuminates our developing understanding of the relationship between archaea and the rest of Earth's organisms. From biotech applications to the latest discoveries in thermophile research, from microbiomes to the communities of organisms that dwell on deep-sea vents, Forterre's exploration of life-forms that seem to thrive at the mouth of hell provides a glimpse into the early days of Earth, offering deep insight into what life may have looked like in the extreme environments of our planet's dawn.

"This excellent, brief book from one of the key players in the fields of microbiology and the evolution of hyperthermophiles discusses not only the microbes but also the major scientists who discovered and study them. Forterre does this in a most interesting and humorous, but also tactful, manner, without losing the focus on the science. Exceptionally well-planned and written in a vivid, most engaging style, the entire presentation has a thrilling sense of immediacy and excitement. In large part, this is because the study of hyperthermophiles is by no account limited to the laboratory bench. An integral aspect of this work includes expeditions to areas of hydrothermal activity, both high up in the mountains and deep down on the ocean floor. Apart from these exotic aspects, Forterre does an excellent job in conveying the excitement of research itself, in particular by providing a simple but accurate exposition of the logic of comparative genomic analysis. Highly educational, accessible, and well balanced."

—Eugene V. Koonin, National Center for Biotechnology Information, USA

Patrick Forterre, former head of the Microbiology Department at the Institut Pasteur, is presently professor at the Institut Pasteur and professor emeritus at the Université Paris-Saclay, France. Teresa Lavender Fagan is a freelance translator living in Chicago; she has translated numerous books for the University of Chicago Press and other publishers.

288 pages | 45 halftones | 6 x 9 | ISBN-13: 978-0-226-26582-7 | © 2016  
Cloth Price: \$50.00/\$40.00 | Preorder Discount Code: PR20HELL

To order online, please visit [www.press.uchicago.edu/directmail](http://www.press.uchicago.edu/directmail) and use keycode PR20HELL to apply the 20% discount code. Valid until November 30, 2016



THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS

# DATES

## À retenir !



COLLOQUE

ENZYMES ET BIOCATALYSE

9-12 mai 2017 au Croisic (France)

► Renseignements sur :

<https://sfbbm-enzybio.sciencesconf.org>



42nd FEBS CONGRESS

FROM MOLECULES TO CELLS AND BACK

10-14 septembre 2017, Jérusalem (Israël)

► Toutes les dates limites (Young Scientists Forum, Bursaries, Early bird etc..) sur :

[www.febscongress.org](http://www.febscongress.org)



FEBS3+

1ST JOINT MEETING OF THE FRENCH-PORTUGUESE-SPANISH  
BIOCHEMICAL AND MOLECULAR BIOLOGY SOCIETIES

23-26 October 2017, Barcelona (Espagne)

► Renseignements sur :

<http://febs3.barcelona2017.org>



# Cotisation 2017

MADAME / MONSIEUR

NOM .....

PRÉNOM .....

ADRESSE PROFESSIONNELLE

*Complète*

ADRESSE PERSONNELLE

*Complète*

TÉLÉPHONE PROFESSIONNEL .....

COURRIEL .....

TÉLÉPHONE PERSONNEL .....

COURRIEL PERSONNEL .....

*(indispensable pour la diffusion d'informations actualisées et la réception de Regard sur la Biochimie)*

	personne physique *	personne morale**
<b>TARIF de base</b>	80 €	100 €
<b>TARIFS réduits</b> <i>uniquement sur présentation d'un justificatif</i>		
<b>Jeune chercheur (- 35 ans)</b>	40 €	60 €
<b>Étudiant (- 30 ans) en master, doctorat</b>	25 €	50 €
<b>Retraité</b>	50 €	

\* Entourez le montant correspondant à votre cotisation.

\*\* La cotisation personne morale s'applique au **membre qui fait acquitter sa cotisation par un organisme public ou privé par bon de commande, chèque ou virement.**La cotisation étant nominative, il est **important de mentionner le nom et prénom de la personne qui cotise.**

## Règlement

- **Chèque bancaire à l'ordre de la S.F.B.B.M.**
- **Bon de commande. N°SIRET : 784 281 818 00038**
- **Virement à la BANQUE POSTALE**  
**IBAN : FR25 2004 1000 0101 7482 6J02 025**  
**BIC : PSSTFRPPPAR**

**Merci d'envoyer au secrétariat de la SFBBM votre fiche de cotisation remplie, accompagnée de votre chèque règlement.**

SFBBM - Centre Universitaire des Saints-Pères,  
45 rue des Saints-Pères - 75270 Paris cedex 06  
Tél. : +33 (0)1 42 86 33 77 - Fax : +33 (0)1 42 86 33 73  
courriel: [sfbbm@sfbbm.fr](mailto:sfbbm@sfbbm.fr) - site web : [www.sfbbm.fr](http://www.sfbbm.fr)



# 42<sup>ND</sup> FEBS CONGRESS

FROM MOLECULES TO CELLS AND BACK

10-14 September, 2017 | Jerusalem, Israel

**SAVE THE DATE**  
[www.febscongress.org](http://www.febscongress.org)



The biggest biochemical and molecular biology gathering in Europe | Over 120 lectures by leading scientists from Europe and elsewhere | Two talks in each parallel session selected from abstracts | Poster sessions | Early bird sessions | Educational and social activities

## Key Dates:

- ▶ Abstract Submission Opening  
January 3, 2017
- ▶ Abstract Submission Closing  
May 8, 2017
- ▶ Early Registration Closing  
June 1, 2017



For More Information, Visit The FEBS 2017 Website: [www.febscongress.org](http://www.febscongress.org)