

**Offre de thèse
à l'Institut de biologie moléculaire des plantes (IBMP),
Strasbourg, France**

Titre: Etude de l'adressage d'ARNm cytosoliques à la surface des mitochondries

Equipe d'accueil: "Métabolisme et trafic des ARN dans la cellule végétale"

Contact: Prof Anne-Marire Duchêne (anne-marie.duchene@ibmp-cnrs.unistra.fr)

Financement acquis (Labex MitoCross)

Mots clés: traduction, ARNm, mitochondria, mouvements intracellulaires

Début: Automne 2017

Compétences souhaitées: biochimie et biologie moléculaire

Description:

Le trafic intracellulaire d'ARNm et la régulation spatiale de la traduction sont des mécanismes essentiels pour l'expression des gènes. Pendant des années, la synthèse des protéines a été considérée comme étant cytosolique ou réalisée à la surface du réticulum endoplasmique. Cependant des ARNm et des ribosomes ont plus récemment été mis en évidence à la surface des mitochondries, que ce soit chez la levure *S. cerevisiae*, les mammifères ou les plantes. Ainsi une nouvelle vision de la traduction eucaryote émerge, et propose différentes plateformes de traduction, associées à différents compartiments cellulaires comme le cytosol, le réticulum, la mitochondrie, ou le chloroplaste chez les plantes. Ces plateformes sont tout d'abord impliquées dans la traduction des protéines destinées à être importées dans le compartiment associé. Ainsi de nombreuses protéines mitochondriales ou du réticulum sont respectivement traduites à la surface des mitochondries ou du réticulum. Mais, plus intrigant, ces plateformes se trouvent également impliquées dans la traduction de protéines ayant une autre localisation. Des protéines cytosoliques sont ainsi traduites à la surface du réticulum ou des mitochondries.

Il est donc nécessaire de réévaluer l'organisation spatiale de la traduction des ARNm dans la cellule eucaryote. Cette problématique est d'autant plus importante que des perturbations de l'adressage des ARNm ou de la traduction *in situ* ont des conséquences dramatiques pour la cellule. Par exemples les protéines Parkin et PINK1, associées à certaines formes familiales de la maladie de Parkinson, contrôlent la traduction de protéines à la surface des mitochondries. Une dérégulation des mouvements intracellulaires de l'ARNm coxIV, associé aux mitochondries, entraîne des altérations du comportement chez la souris. Enfin, nous avons montré chez les plantes que la modification de la localisation de l'ARNm de VDAC, protéine impliquée dans l'apoptose, affecte la biogenèse mitochondriale.

Nous proposons d'utiliser le modèle végétal pour analyser la machinerie traductionnelle associée aux mitochondries et explorer les fonctions et régulations de l'adressage des ARNm. Nous avons réalisé au laboratoire une analyse à grande échelle par séquençage haut débit (RNA seq), qui nous a permis d'identifier des séquences enrichies dans la population d'ARNm adressés. Le travail du doctorant sera d'étudier ces séquences, et de caractériser leurs rôles et mécanismes d'action.

Intracellular trafficking of mRNAs and localized protein synthesis are fundamental mechanisms to control protein localization. It has been proposed for years that translation was mostly cytosolic or associated with the endoplasmic reticulum (ER). However cytosolic mRNAs and ribosomes were also found associated with the mitochondrial surface in many organisms such as yeast, mammals and plants. A new vision of protein synthesis in eukaryotic cells is thus emerging, with translation platforms localized in different subcellular compartments: at the surface of ER, mitochondria, chloroplasts, or in the cytosol. These platforms appear involved in translation of proteins localized in the same compartment (*i.e.* ER proteins are translated at the surface of ER, and many mitochondrial proteins at the surface of mitochondria). But more striking, mRNAs encoding proteins with other localization are also collected in these platforms. New data show that ER-bound ribosomes function in the synthesis of cytosolic proteins. Our RNA-seq analysis of mRNAs associated with plant

mitochondria also reveals that numerous mRNAs coding for cytosolic proteins are enriched at the mitochondrial surface.

Therefore, it is necessary to re-evaluate our understanding of how mRNA translation is spatially organized and regulated in eukaryotic cells. This is an essential question because perturbations of mRNA targeting and localized translation have dramatic consequences in the cells. For example, dysregulating the axonal trafficking of the mitochondrial-associated *coxIV* mRNA alters mouse behaviour. Parkinson's disease associated proteins PINK1 and Parkin were shown to control translation of cytosolic mRNAs on mitochondria outer membrane. Finally, plant mitochondria biogenesis is influenced by the mitochondrial targeting of mRNA coding for the voltage-dependent anion channel, known to be involved in apoptosis.

Our main objective is to characterize the translation platform associated with mitochondria in plant cells and to explore the functions and regulations of mRNA targeting to organelles. In the lab, deep sequencing was performed to obtain huge databases of targeted mRNAs. These databases have been used to identify potential *cis* elements enriched in targeted mRNA. The objectives of the PhD project is to study these *cis* element, their roles and mechanisms of action.