

Publications

1. **Lemay, J-F***, Marguerat, S*, Larochelle, M*, Liu, X., van Nues, R., Hoque, M., Tian, B., Granneman, S., Bähler, J. & Bachand, F. (2016) The Nrd1-like protein Seb1 coordinates co-transcriptional 3' end processing and polyadenylation site selection. *Genes and Development*. 30(13):1558-72.
2. **Lemay, J-F** & Bachand, F. (2015) Fail-safe transcription termination: Because one is never enough. *RNA Biology*. 12(9):927-32.
3. Bitton, D.A., Atkinson, S.R., Rallis, C., Smith, G.C., Ellis, D.A., Chen, Y.Y., Malecki, M., Codlin, S., **Lemay, J-F.**, Cotobal, C., Bachand, F., Marguerat, S., Mata, J., Bähler, J. (2015) Widespread exons skipping triggers degradation by nuclear RNA surveillance in fission yeast. *Genome Research*. 25(6):884-96.
4. **Lemay, J-F***, Larochelle, M*, Marguerat, S., Atkinson, S., Bähler, J. & Bachand, F. (2014) The RNA exosome promotes transcription termination of backtracked RNA polymerase II. *Nature Structural & Molecular Biology*. 21(10):919-26.
5. Larochelle M, **Lemay J-F**, & Bachand, F. (2012) The THO complex cooperates with the nuclear RNA surveillance machinery to control small nucleolar RNA expression. *Nucleic Acids Research*. 40(20):10240-53.
6. **Lemay, J-F.**, D'Amours, A., Lemieux, C., Lackner, D., St-Sauveur, V., Bähler, J., & Bachand, F. (2010) The nuclear poly(A)-binding protein interacts with the exosome to promotes synthesis of noncoding small nucleolar RNAs. *Molecular Cell*. 37(1): 34-45.
7. **Lemay, J-F***, Lemieux, C*, St-André, O*, & Bachand, F. (2010) Crossing the borders: Poly(A)-binding proteins working on both sides of the fence. *RNA Biology*. 7(3) :291-95

* Contribution similaire à la recherche / au manuscrit

Présentations internationales

1. 18th RNA meeting - The RNA exosome promotes a transcription termination pathway coupled to RNA decay (2013) **Davos, Suisse**
2. 15th RNA meeting – The nuclear poly(A)-binding protein interacts with the exosome to promotes synthesis of noncoding small nucleolar RNAs (2010) **Seattle, USA**
3. International Graduate School in Development Health and Disease – A new and unexpected function for the nuclear poly(A)-binding protein (2010) **Cologne, Allemagne**

Bourses, Prix & Distinctions

2015 : Prix Douglas F. Brown (FMSS)

2013 : Bourse de voyage (RNA Society) / 1^{er} prix présentation orale (Symposium du département de Biochimie)

2011 : Bourse doctorale Alexander-Graham-Bell (CRSNG) / Bourse du Fonds Institutionnel (FMSS) / Mention d'honneur du doyen (FMSS) / Prix d'excellence (Département de Biochimie) / NWR Young Scientist Award (IGSDHD, Allemagne)

2010 : Bourse de formation à la maîtrise (FRSQ) / Prix Jean-de-Margerie (FMSS) / Bourse P.H. Desrosiers (FMSS)

2009 : Bourse de maîtrise Alexander-Graham-Bell (CRSNG)



UNIVERSITÉ DE
SHERBROOKE

Études supérieures
Faculté de médecine et des sciences de la santé

SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT EN BIOCHIMIE

JEAN-FRANÇOIS LEMAY

LUNDI, LE 12 SEPTEMBRE 2016

13H30

LOCAL Z8-1049 – PRAC

**Régulation du transcriptome codant et non-codant chez
Schizosaccharomyces pombe: facteurs et mécanismes impliqués
dans la maturation 3' des ARNs et la terminaison de la transcription**



Résumé

La régulation de l'expression génique dépend de la coordination entre l'évènement transcriptionnel et les divers processus de maturation de l'ARN. Dans le cas d'un ARN messager (ARNm), un évènement important de cette maturation consiste en l'ajout d'une queue poly(A) à son extrémité 3'. Au noyau, la queue poly(A) des ARNm est liée par la protéine PABPN1 (*poly(A)-binding protein nuclear 1*). Celle-ci fut notamment caractérisée, d'après des études *in vitro*, pour stimuler la réaction de polyadénylation en plus de contrôler la taille ultime des queues poly(A). Toutefois, la ou les fonction(s) biologique(s) de PABPN1 est/sont cependant largement méconnue(s). Chez *Schizosaccharomyces pombe* (*S. pombe*), Pab2 est l'orthologue présumé de PABPN1. Cela dit, mes travaux indiquent plutôt que Pab2 est fonctionnellement différente de PABPN1 à l'égard de son rôle sur le processus général de polyadénylation. Ainsi, *in vivo*, l'absence de Pab2 entraîne l'expression et l'accumulation d'un groupe limité d'ARNs hyperadénylés qui comprend notamment de nombreux petits ARNs nucléolaires non-codants (*snoRNAs*) lesquels constituent normalement un groupe abondant d'ARN poly(A)-. Mes résultats supportent donc un mécanisme par lequel des *snoRNAs* immatures poly(A)+, sont convertis en une forme mature poly(A)- par le biais de Pab2 et de l'activité 3'→5' exoribonucléase de l'exosome à ARN. Ces observations sont inédites dans la mesure où elles associent une fonction pour une PABP dans la maturation d'ARNs non-codants, contrairement à la notion que les PABPs travaillent exclusivement au niveau des ARNm, en plus de procurer une nouvelle perspective face au mécanisme de recrutement de l'exosome à ARN à des substrats poly(A)+.

La formation de l'extrémité 3' d'un ARN est un processus étroitement lié à la terminaison de sa transcription. Pour les gènes codants, la terminaison transcriptionnelle est initiée par le clivage endonucléolytique du pré-ARNm. Ce clivage génère une extrémité d'ARN 5' libre laquelle sera ciblée par une exoribonucléase 5'→3' afin de mener à bien l'éviction de l'ARNPII de la matrice d'ADN (terminaison transcriptionnelle de type *torpedo*). Au contraire, chez *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*), la majorité des gènes non-codants, incluant les *snoRNAs*, dépendent plutôt du complexe NNS (Nrd1/Nab3/Sen1) pour la terminaison de leur transcription. Or, il est incertain si le complexe NNS est conservé chez d'autres espèces. À cet égard, mes travaux indiquent que *S. pombe* est dépourvu d'un mécanisme de terminaison de la transcription de type NNS. Seb1, l'orthologue présumé de Nrd1 chez *S. pombe*, s'associe plutôt à la machinerie de clivage et de polyadénylation et influence la sélection de site de polyadénylation à l'échelle du génome. Mes résultats supportent ainsi l'utilisation de la machinerie de maturation 3' des ARNm comme principal vecteur de terminaison transcriptionnelle chez *S. pombe* et identifient Seb1 comme un facteur clé de ce processus.

L'évènement transcriptionnel étant hautement complexe, des erreurs peuvent arriver de manière stochastique menant à l'accumulation d'ARNs aberrants potentiellement néfastes pour la cellule. À cet égard, mes travaux de recherche ont également permis de mettre en lumière un mécanisme de surveillance co-transcriptionnel des ARNs impliquant l'exosome à ARN et lié à la terminaison de la transcription. Pour ce faire, l'exosome à ARN promeut la terminaison transcriptionnelle via la dégradation d'une extrémité 3' libre d'ARN devenue émergente suite au recul de l'ARN polymérase II (ARNPII) le long de la matrice d'ADN (phénomène de *backtracking*). Mes résultats supportent ainsi une terminaison de la transcription de type *torpedo* inversé (3'→5') réévaluant par la même occasion le concept voulant que la terminaison de la transcription s'effectue uniquement selon une orientation 5'→3'.

Somme toute, mes travaux de doctorat auront permis d'identifier et de caractériser plus en détail les facteurs et mécanismes impliqués dans la maturation 3' et la terminaison de la transcription des gènes codants et non-codants chez l'organisme modèle *S. pombe* en plus d'illustrer le lien étroit existant entre ces deux processus.

SOUTENANCE DE THÈSE JEAN-FRANÇOIS LEMAY

Membres du jury

Pr François Bachand, directeur des travaux
Département de biochimie,
PRAC

Pr Simon Labbé, président de jury
Département de biochimie,
PRAC

Pr Sherif Abou Elela, évaluateur externe au programme
Département de microbiologie-infectiologie,
PRAC

Pr Jacques Côté, évaluateur externe à l'Université
Département de biologie moléculaire,
biochimie médicale et pathologie,
Université Laval à Québec

Pr^e Gina Bravo, représentante du Doyen
Département des sciences de la santé communautaire,
Faculté de médecine et des sciences de la santé