

INSTITUT LADY DAVIS DE RECHERCHES MÉDICALES | LADY DAVIS INSTITUTE FOR MEDICAL RESEARCH
PUBLICATION DU MOIS • MAI 2026



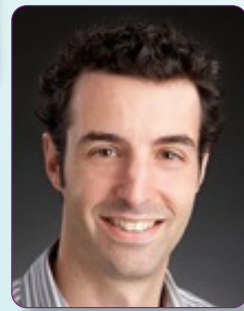
Zijun Luo, MSc

Doctorant en biochimie, Université McGill



Zahra Aryanpour, MSc

Gestionnaire de laboratoire et assistante de recherche, laboratoire Fabian, Institut Lady Davis de recherches médicales



Marc Fabian, PhD

Chercheur principal, Institut Lady Davis de recherches médicales
Professeur agrégé, départements d'oncologie et de biochimie,
Université McGill



La cartographie haute résolution des éléments de recrutement de CCR4-NOT révèle les facteurs responsables de la dégradation de l'ARNm à l'échelle du transcriptome

Zijun Luo, Aldo Hernandez-Corchado, William R. Brothers, Zahra Aryanpour, Zia Z. Zhao, Justin Zhao, Lindsay Clarke, Connor CampbellSmith, Gene W. Yeo, Hamed S. Najafabadi et Marc R. Fabian.

Les cellules contrôlent étroitement l'expression génique non seulement en produisant de l'ARNm, mais aussi en régulant la manière dont les ARNm sont traduits et la rapidité avec laquelle ils sont détruits. Une grande partie de ce contrôle s'opère dans la région 3' UTR, une zone de l'ARNm qui contient de courtes séquences reconnues par des microARN et des protéines de liaison à l'ARN (RBP) telles que Pumilio, TTP et Roquin. Ces facteurs déclenchent souvent la dégradation de l'ARNm en recrutant un important mécanisme de dégradation appelé complexe CCR4 NOT.

Le complexe CCR4-NOT est un régulateur central de l'expression génique, qui coordonne le renouvellement de l'ARNm par le biais d'interactions avec des protéines de liaison à l'ARN (RBP) et le complexe de silençage induit par les microARN (miARN). Cependant, il reste difficile d'identifier quels éléments d'ARN associés aux RBP et aux miARN recrutent le complexe CCR4-NOT, en partie en raison des multiples mécanismes par lesquels ce dernier peut être recruté.

Pour y remédier, nous avons développé TRACER (association ciblée d'ARN avec CCR4-NOT et récupération d'éléments), une méthode à haut débit permettant d'identifier, à l'échelle du transcriptome, les éléments d'ARN qui recrutent CCR4-NOT pour cibler des ARN. L'analyse TRACER réalisée sur des cellules épithéliales humaines met en évidence des milliers d'éléments associés à CCR4-NOT, dont beaucoup correspondent à des sites cibles connus et/ou prédits de protéines de liaison à l'ARN (RBP) et de microARN.

TRACER agit comme une version multiplexée et haute résolution de CLIP-seq : il capture simultanément les interactions de toutes les protéines de liaison à l'ARN (RBP) associées au CCR4 NOT ; il utilise une réticulation réversible, ce qui simplifie la préparation des bibliothèques ; il met en évidence les éléments fonctionnels régissant la dégradation, et pas seulement les événements de liaison. Cette méthode peut aider à identifier les éléments régulateurs impliqués dans les maladies, à orienter les stratégies thérapeutiques (par exemple, les oligonucléotides antisens qui stabilisent les ARNm) et à cartographier les programmes de dégradation dans différents types de cellules ou conditions.

En conclusion, nous démontrons que les éléments identifiés par TRACER induisent la répression et la dégradation de l'ARNm, et que la désactivation de ces éléments par édition génétique ou par des oligonucléotides antisens permet de lever cette répression, stimulant ainsi l'expression des gènes cibles. Cela fait de TRACER une puissante plateforme de découverte permettant d'identifier des éléments d'ARN régulateurs pouvant être ciblés pour contrôler l'expression génique.