

30 octobre 2006

C O M M U N I Q U E D E P R E S S E

L'épigénétique, chef d'orchestre de l'interprétation des gènes

Les informations nécessaires au fonctionnement des cellules, et à plus grande échelle de l'organisme, ne sont pas toutes portées par le matériel génétique. D'autres paramètres, transmis de façon héréditaire bien que non codés dans les gènes d'un individu, pilotent la vie des cellules. Ces facteurs dits épigénétiques sont un étiquetage chimique particulier et une organisation spatiale bien définie de l'ADN. Tout comme le matériel génétique, cette information épigénétique doit être préservée ; son altération peut compromettre le développement d'un organisme ou participer à l'apparition de cancers ainsi qu'au vieillissement cellulaire.

A l'Institut Curie, des chercheurs du CNRS viennent de découvrir comment la cellule assure la conservation de ces paramètres épigénétiques essentiels, lors de la réplication de l'ADN ou lorsque le matériel génétique est endommagé.

Ces résultats sont publiés dans la revue *Molecular Cell* du 20 octobre 2006 et dans la revue *Cell* du 3 novembre 2006.

A priori chacune de nos cellules possède le même capital génétique : hérité de chacun des parents, l'ADN se transmet ensuite au fil des divisions cellulaires à toutes les cellules. Quelle est alors la différence entre un neurone et un globule blanc ?

Si toutes les cellules de notre organisme ont le même matériel génétique, et par conséquent le même nombre de gènes, seul un certain nombre d'entre eux sont activés dans une cellule donnée.

En fonction du type cellulaire, certains gènes sont « verrouillés » afin d'empêcher leur expression.

Essentielle au fonctionnement de la cellule, l'information sur le verrouillage ou le déverrouillage du génome n'est pas portée par les gènes, mais par des facteurs épigénétiques.

Parmi ceux-ci, on peut citer la fixation de groupements chimiques (méthyl, phosphate, acétyl) sur l'ADN et les protéines qui lui sont associées, les histones, ainsi que l'organisation spatiale de l'ADN en chromatine (voir ci-dessous « La chaîne d'assemblage de l'ADN »).

Ces modifications chimiques dans l'ADN ou les histones ainsi que le degré de compaction de l'ADN permettent de réguler l'accessibilité du génome à la machinerie responsable de sa « traduction » en protéines. Les régions de la chromatine fortement condensées restent silencieuses. Ces facteurs épigénétiques gouvernent la « lecture » de l'ADN à l'intérieur de la cellule.

De l'art de verrouiller le génome

Le maintien de l'information épigénétique apparaît critique. Des erreurs dans le verrouillage ou le déverrouillage des gènes peuvent générer une dangereuse cacophonie. Par exemple, une modification chimique erronée dans l'ADN ou dans une histone peut conduire à l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur¹ et en conséquence être à l'origine du développement d'un cancer.

A l'Institut Curie, l'équipe CNRS de Geneviève Almouzni² vient d'apporter de nouvelles informations sur le maintien de l'information épigénétique dans les cellules.

Les chercheurs montrent que certaines marques chimiques existent sur les histones avant la formation du collier de perles avec l'ADN (1). **Ce pré-marquage gouverne l'état final des modifications des histones au sein de la chromatine.**

¹ Gardiens de l'intégrité du génome et du contrôle de la prolifération cellulaire, ces gènes peuvent déclencher la mort d'une cellule trop endommagée et éviter ainsi qu'elle ne se développe de manière anarchique. C'est parce qu'ils sont inactifs dans les cellules cancéreuses qu'elles peuvent proliférer malgré la présence d'erreurs génétiques. Pour que le gène soit hors d'usage, il faut que ses deux copies soient inactivées. Parmi ces garants du bon fonctionnement cellulaire, on trouve les gènes *p53*, *Rb*, *BRCA1*, *BRCA2*, *p21*.

² Equipe « Dynamique de la chromatine » dans l'UMR 218 CNRS/Institut Curie « dynamique nucléaire et plasticité du génome » dirigée par Geneviève Almouzni.

Par ailleurs, le matériel génétique est régulièrement endommagé suite à des stress extérieurs comme les ultraviolets, les produits chimiques, voire spontanément lors de sa réplication. Ces dommages sont le plus souvent éliminés par des systèmes de réparation cellulaires adéquats. Toutefois, pour accéder à ces dommages, il faut désorganiser la chromatine et donc ensuite rétablir son organisation initiale,

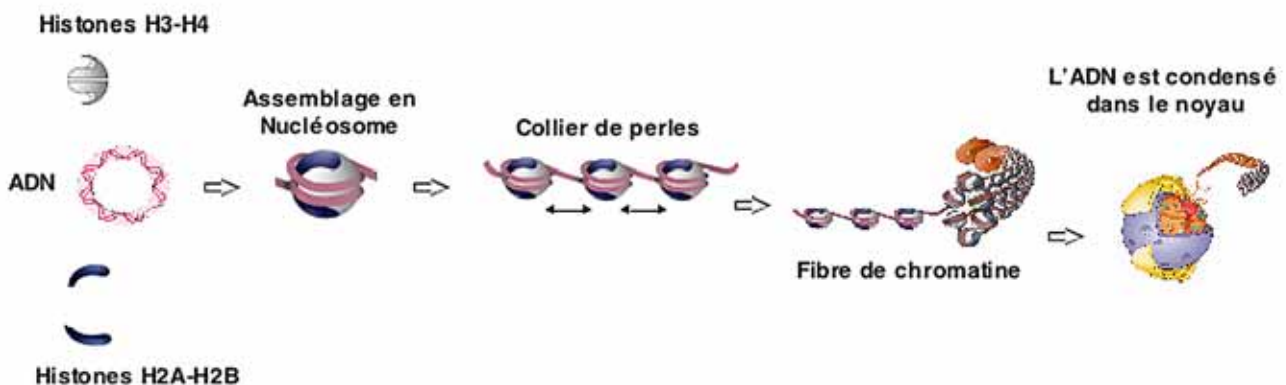
Les chercheurs de l'Institut Curie montrent qu'après élimination de dommages induits par les ultraviolets, l'ADN se (ré)enroule autour de nouvelles histones (2). Cette étude met aussi en évidence le rôle indispensable du facteur d'assemblage de la chromatine, CAF-1³, dans ce processus. **Ces résultats permettent de mieux comprendre comment l'information épigénétique véhiculée par la chromatine est préservée au cours de la réponse aux dommages de l'ADN.** L'insertion de nouvelles histones à la place des anciennes au niveau du site endommagé permet de maintenir l'intégrité de la chromatine tout en gardant potentiellement une mémoire de la lésion.

Compte tenu de l'impact biologique majeur des modifications épigénétiques, comprendre le fonctionnement du génome ne peut plus uniquement se concevoir par l'approche génétique. Les paramètres épigénétiques doivent être pris en compte. Si l'on compare l'ADN à une partition musicale, l'épigénétique tel un chef d'orchestre en gouverne l'interprétation. Une meilleure connaissance **des maladies liées à des altérations génétiques et tout particulièrement les cancers** nécessite donc l'étude des facteurs épigénétiques et de leurs dérèglements. Ces connaissances pourront être mises à profit pour envisager de nouvelles approches thérapeutiques anticancéreuses.



Dans ces noyaux (en bleu) de cellules humaines, les nouvelles histones marquées en rouge sont incorporées aux sites de dommages induits par les UV. Barre d'échelle = 10 microns. © S.Polo/Institut Curie

La chaîne d'assemblage de l'ADN



From *Journal of Cell Science* (2000) 113, pp. 2647-2658

A l'intérieur du noyau, l'ADN est assemblé en une structure hautement organisée, la **chromatine** :

- La double hélice d'ADN (d'un diamètre de 2 nanomètres) s'enroule dans un premier temps autour de protéines qui facilitent sa compaction, les **histones**, pour former des nucléosomes qui s'enchaînent comme dans un collier de perles.
- Ce collier de perles se replie ensuite sur lui-même pour former une fibre.
- Cette fibre chromatinienne peut encore se replier. La forme de compaction ultime est observée dans les chromosomes lors de la division cellulaire.

Très conservées au cours de l'évolution, les **histones**, sont les protéines les plus abondantes dans le noyau cellulaire. Au total chaque cellule dispose de 60 millions d'histones, ce qui représente une masse voisine de celle du matériel génétique. Véritables partenaires de l'ADN, les histones apportent une information supplémentaire au code génétique. Un langage qui a été baptisé "**code histone**".

Références

(1) « Modifications on histone H3 variants before chromatin assembly potentiate their final epigenetic state »

A. Loyola¹, T. Bonaldi², D. Roche¹, A. Imhof², G. Almouzni¹ *Molecular Cell*, 20 octobre 2006, vol. 24, p. 309-316.

¹UMR218 CNRS/Institut Curie, ²Histone Modifications Group and ZfP, Adolf-Butenandt Institut, University of Munich, Allemagne

(2) « Evidence for new histone incorporation marking sites of UV-repair in human cells »

S. Polo¹, D. Roche¹, G. Almouzni¹ *Cell*, 3 novembre 2006 ¹UMR 218 CNRS/Institut Curie

Contacts presse

Institut Curie Catherine Goupillon/Céline Giustranti Tél. 01 44 32 40 63/64 Fax 01 44 32 41 67 service.presse@curie.fr
CNRS Martine Hasler Tél. 01 44 96 46 35 martine.hasler@cns-dir.fr

³ Le complexe CAF-1 (Chromatin Assembly Factor-1), composé de trois protéines, participe à l'assemblage de l'ADN en chromatine au cours de la réplication et de la réparation. Il a également été identifié comme marqueur de la prolifération dans le cancer du sein par l'équipe de Geneviève Almouzni.