

Communiqué de presse

La clé de la régulation de la structure de l'ADN décryptée : une avancée majeure dans la recherche biomédicale

La topoisomérase est une enzyme bien connue des scientifiques, jouant un rôle important dans la régulation de l'état d'enroulement de la molécule d'ADN. L'équipe de recherche dirigée par Valérie Lamour à l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC, Unistra/CNRS/Inserm) vient de réaliser une percée majeure dans la compréhension de la mécanique moléculaire des topoisomérases de type II, une famille d'enzymes essentielles à la régulation de la structure de l'ADN. Une découverte qui ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques.

« L'ADN n'est pas tout nu dans les cellules, il est parcouru par différentes molécules lors du cycle de vie cellulaire et cela peut créer des nœuds, ou problèmes topologiques. Le rôle des topoisomérases II consiste à dénouer ces nœuds », explique Valérie Lamour. Son équipe travaille depuis longtemps sur la détermination de l'architecture moléculaire de l'ADN gyrase d'*E. coli*, une topoisomérase bactérienne. Cette enzyme, gigantesque avec ses 400 000 Dalton, est cruciale pour le dénouement des nœuds topologiques dans l'ADN, mais son mécanisme d'action n'avait jusqu'à présent jamais été observé.

Pour cela, les scientifiques ont eu recours à une technologie ingénieuse : la création de minicercles d'ADN surenroulés afin d'imiter le chromosome bactérien, astuce pour laquelle ils ont bénéficié de l'expérience de leurs collaborateurs de l'équipe du Dr Lynn Zechiedrich (Baylor College of Medicine Houston, USA). Par différentes étapes biochimiques, ils ont introduit dans ce minicercle des torsions qui conduisent à des enchevêtrements et croisements de la double hélice d'ADN sur elle-même, similaires à ceux observés dans les processus cellulaires normaux, mais amplifiés pour les besoins de l'expérimentation.

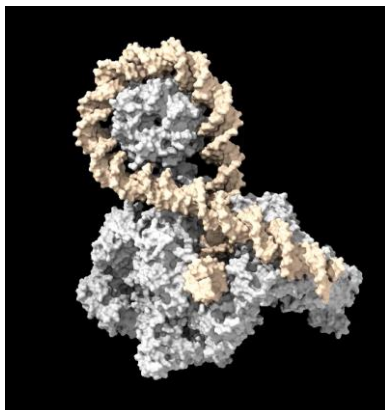
« Avec Marlène Vayssières, chercheuse post-doctorante dans mon équipe, nous avons mimé ce mécanisme *in vitro* et mis cet ADN surenroulé en présence de l'enzyme bactérienne », décrit la chercheuse. « Nous avons ensuite bénéficié de l'expertise de Nils Maréchal, ingénieur CNRS à l'IGBMC, pour accrocher un grand nombre de ces complexes sur les grilles de microscopie, améliorant ainsi considérablement notre capacité à les observer et à analyser leurs interactions avec précision ». L'équipe de Valérie Lamour a ensuite utilisé une technologie de pointe, le Titan Krios, un appareil de microscopie électronique à transmission,

un des premiers installés en France et hébergé au sein de la plateforme de l'infrastructure nationale et européenne FRISBI/Instruct-ERIC à l'IGBMC. Grâce à cette technologie de pointe, les chercheurs ont pu étudier comment la topoisomérase se fixe sur un croisement d'ADN, une étape du mécanisme jamais observée auparavant.

Et ce n'est pas tout. Les observations ont révélé que l'enzyme se fixe préférentiellement sur des croisements d'ADN enroulés positivement. « Il y a deux sens d'enroulement pour l'ADN, positif ou négatif. L'ADN surenroulé chez les bactéries est habituellement surenroulé négativement car cela facilite l'ouverture de la double hélice et permet un accès facilité à l'information génétique par les différentes machineries cellulaires. Le surenroulement positif au contraire limite l'ouverture de la double hélice et bloque les machineries. Nous avons choisi de générer un surenroulement négatif pour nos minicercles d'ADN. Or nous avons observé que l'enzyme a fixé un croisement positif », ajoute Valérie Lamour.

Une découverte confirmée par Marc Nadal, collaborateur de l'équipe de recherche à l'ENS Paris - Université Paris Cité, qui s'est appuyé sur une autre technique, appelée « pinces magnétiques », permettant de mesurer les fluctuations d'un brin d'ADN en réponse à la présence des enzymes. Ils ont pu mesurer qu'il s'agissait bien d'un croisement positif, une hypothèse formulée il y a plus de 40 ans lors de la caractérisation de ces enzymes.

Les topoisomérases bactériennes étant des cibles d'antibiotiques et les topoisomérases humaines, des cibles de chimiothérapie du cancer, cette découverte ouvre de nombreuses perspectives thérapeutiques.



Crédits : IGBMC

Légende de l'illustration : L'ADN gyrase d'*E. coli*, une topoisomérase bactérienne, fixe un croisement positif d'ADN.

Contacts scientifiques :

Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC)

Valérie Lamour, MCU-PH

Directrice d'équipe, IGBMC

valerie.lamour@igbmc.fr

Contacts presse :

Université de Strasbourg : Mathilde Hubert | mathilde.hubert@unistra.fr

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg : Gael Chica | gael.chica@chru-strasbourg.fr