



*Séance solennelle de remise des prix de l'Académie des sciences - Le 25 novembre 2014*

## **La chromatine, un véhicule d'informations au-delà de la séquence d'ADN : sa dynamique et sa stabilité**

Geneviève Almouzni, membre de l'Académie des sciences

Mesdames, messieurs, chers collègues et amis, merci pour votre présence et votre temps accordé ce jour à nos présentations. Ce jour le domaine de l'épigénétique est mis à l'honneur avec le prix remis à David Allis, et la jeunesse prometteuse du lycée Albert Schweitzer de Mulhouse où j'ai fait mes études également. Je ne peux que m'en réjouir.

Mon exposé vise à vous présenter

(1) comment La chromatine, représente un véhicule d'informations au-delà de la séquence d'ADN:

Et (2) comment sa nature lui confère des propriétés qui permettent sa dynamique et sa stabilité.

La question de fond se résume à comprendre comment notre patrimoine génétique, identique dans chaque type cellulaire, est interprété de manière distincte et précise, et comment ce formatage est fidèlement reproduit dans chaque lignée cellulaire.

Cette question est fondamentale en biologie du développement : son illustration la plus frappante est tout simplement le processus de développement qui permet de produire un organisme entier à partir d'une cellule unique l'œuf. Ce premier concept, l'épigénèse, où comment le complexe émerge de l'informe, avancé par Aristote dès l'antiquité trouve ses prolongements aujourd'hui avec la popularité accrue de l'Épigénétique', L'épigénétique, un terme avec une histoire et une évolution.

Je voudrais rappeler sa première définition, énoncée par Conrad Waddington en 1942, pour donner une nouvelle vision du développement « étudier les relations de cause à effet entre les gènes et leurs produits, faisant apparaître le phénotype ». Le terme épigénétique est donc une combinaison astucieuse qui mêle Génétique et Epigénèse.

Aujourd'hui, ce terme lui-même présente des phénotypes multiples et selon l'individu interpellé, la définition varie. Son entrée – récente- dans le Larousse renvoie juste à l'épigénèse.

Il me faut ajouter, la définition plus récente de Robin Holliday qui propose qu'au-delà de l'information génétique, des informations non contenues dans la séquence d'ADN sont transmises de manière stable sur plusieurs générations cellulaires.

Les réflexions sur ces concepts ont ouvert de nombreuses pistes pour la compréhension de nombreuses maladies développementales comme le diabète, les maladies dégénératives, les déficits immunitaires et plus particulièrement le cancer. L'imbrication entre génétique et épigénétique est forte.



Comment aborder ces questions ?

Pour cela revenons, à l'ADN.

Alors que l'ADN, support de l'information génétique, et les principes de sa duplication sont connus depuis 1953 grâce aux travaux de Jim Watson, Francis Crick et Rosalind Franklin, les bases moléculaires de l'épigénétique restent énigmatiques. Comment une même séquence d'ADN peut être "formatée" pour véhiculer des messages variés selon les cellules et mémoriser ce "formatage" une fois établi ?

Pour aborder ces questions, commençons par considérer la manière dont notre patrimoine génétique est organisé au sein du noyau de la cellule.

En effet, l'ADN dans le noyau des cellules eucaryotes est organisé sous la forme d'un complexe nucléo-protéique : la chromatine.

Cette organisation assure la compaction de l'ADN dans le noyau. : très schématiquement en pelotes. Ainsi les 2m d'ADN au sein du noyau d'une cellule sont confiné dans un compartiment, le noyau, de tout quelque micron.

Ce "conditionnement" de notre génome, s'appuie sur une unité de base : le nucléosome, identifié par Pierre Chambon et Roger Kornberg, dans les années 70.

Dans la mesure où les constituants protéiques du nucléosome ou histones existent sous forme de variants et peuvent être modifiés, le nucléosome représente un module variable, fournissant un répertoire élargi d'informations qui s'ajoutent à celles apportées par le code génétique.

Selon l'hypothèse du "code histone" (ou index) proposée par David Allis dans les années 2000, les modifications des histones constituent des marques spécifiquement reconnues par des protéines qui participent à la définition d'états fonctionnels caractéristiques de la chromatine dits actifs, réprimés ou inertes. L'identification de modificateurs de la structure dans les années 90 marque un moment décisif avec la découverte par Dave Allis de l'acetyltransférase GCN5. Une première étape a ainsi été franchie pour comprendre comment modifier une structure établie.

Mes travaux se sont attachés à comprendre comment mettre en place l'organisation, comment la reproduire à chaque division cellulaire et comment elle peut évoluer au cours du développement et en fonction de changements environnementaux (stress génotoxiques).

Il s'agissait de trouver ce que j'appellerai des « architectes » de la chromatine.

Tout d'abord, avec Marcel Méchali, mes travaux sur un organisme modèle, l'amphibien *Xenopus laevis* ont permis de développer des systèmes biochimiques puissants pour suivre l'assemblage de l'ADN en chromatine in vitro. Nous mettions en lumière la possibilité de faire les choses de différentes façons, au moins deux manières d'assembler de la chromatine. La manière de faire pouvait impacter sur le fonctionnement, comme nous l'avons vu ensuite avec Alan Wolffe lors de mes travaux en postdoctorat sur la transcription. Les bases étaient lancées pour mes travaux. Par la suite, à l'institut Curie où Daniel Louvard m'accueille, je



poursuis avec ma propre équipe avec des collaborateurs comme Jean-Pierre Quivy et Christèle Maison.

En combinant les approches biochimiques et cellulaires, ces systèmes nous ont permis de comprendre que différents architectes intervenaient dans la construction selon le contexte. Le premier CAF-1, initialement identifié par Bruce Stillman intervient de façon couplée non seulement à la réplication mais aussi à la réparation de l'ADN : Collaboration avec Ethel Moustacchi.

Avec Dominique Ray-Gallet, nous identifions ensuite le rôle de HIRA associé à la transcription, puis d'autres encore comme HJURP, dont nous découvrons avec Elaine Dunleavy le rôle comme chaperon déterminant pour le ciblage de variant spécifique au centromere, une région clef pour la ségrégation des chromosomes.

De fil en aiguille nous commençons à comprendre que ces architectes fonctionnent en réseau pour assurer le maintien (stabilité de l'organisation) mais aussi sa dynamique en réponse aux changements (cycle cellulaires, différenciation, dommages dans l'ADN).

Dans ce contexte nous relevons des aspects nouveaux tels que les réponses aux dommages dans l'ADN au sein de la chromatine, mettant en avant le concept de l'importance du maintien de l'intégrité de la chromatine.

En étendant nos travaux aux mammifères, ces découvertes sur l'assemblage en chromatine ont pu intégrer différents niveaux de complexité dans l'organisation de la chromatine.

J'ai eu la chance de pouvoir m'appuyer sur des collaborations efficaces autant en France qu'à l'étranger pour développer largement mes recherches. Les réseaux internationaux tels que le réseau d'excellence Epigénome et plus récemment le réseau EpiGeneSys que je coordonne avec le CNRS ouvrent les interfaces et mélangent les disciplines en faisant émerger les jeunes talents.

Enfin, la préoccupation de retombées possibles à des fins médicales dans le domaine du cancer, en collaboration avec l'ensemble hospitalier de l'institut Curie nous a amené à valider l'intérêt de CAF-1 comme premier chaperon d'histones à valeur comme marqueur de prolifération pour le cancer du sein. Son rôle est exploré aujourd'hui dans le contexte de la différenciation lymphocytaire en collaboration avec Sebastian Amigorena.

En conclusion, Nos travaux ont ainsi permis d'avancer la compréhension des mécanismes d'assemblage de la chromatine depuis la formation du nucléosome- brique de base- jusqu'à celle de domaines nucléaires, tels que l'hétérochromatine et les centromères – échafaudage fonctionnel permettant de ségréger les chromosomes lors de la division cellulaire. Ces principes qui gouvernent l'organisation fonctionnelle du noyau dans la cellule, avec ses architectes en équipe, permettent d'évaluer les paramètres clefs dans le maintien de l'identité d'un lignage cellulaire donné et sa reprogrammation possible.

La prise en compte de situations pathologiques de dédifférenciation et prolifération aberrante dans des cancers ouvre des perspectives d'application médicale.

Geneviève Almouzni