

Paris, le 8 avril 2010

Information presse

L'ADN et ses complexes

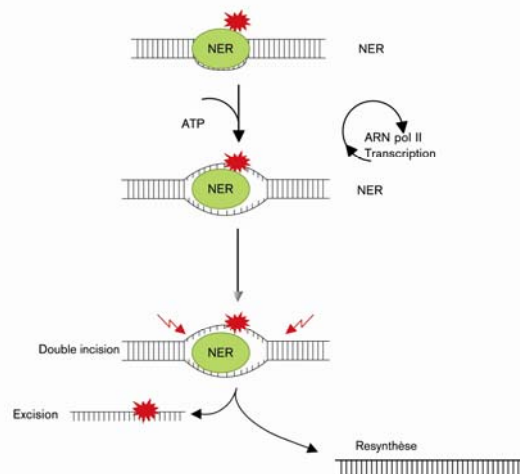
Tout au long de la vie, des mécanismes de réparation de l'ADN sont mis en œuvre lors d'agression (irradiation UV, etc.) pour protéger notre patrimoine génétique. Ce rôle est assuré par le complexe NER. Une équipe de chercheurs dirigée par Jean-Marc Egly, directeur de recherche Inserm au sein de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (CNRS / Inserm / Université de Strasbourg) vient de démontrer que le rôle de NER va bien au-delà de la réparation de l'ADN : il assure la régulation de la transcription, première étape de tous les processus nécessaires à la vie. Ces travaux sont publiés le 9 avril 2010 dans la revue *Molecular Cell*.

Réparer l'ADN endommagé...

Notre organisme développe de nombreuses stratégies pour protéger et maintenir l'intégrité de son patrimoine génétique. L'action délétère d'agents physiques ou chimiques crée des lésions dans l'ADN et perturbe l'expression des gènes. Si ces lésions ne sont pas prises en charge par des systèmes de réparation performants elles seront à l'origine de mutations conduisant à des cancers et au vieillissement de l'individu. Les travaux, menés il y a quelques années par Jean-Marc Egly, avaient permis de découvrir (au travers de l'identification du facteur TFIIH) la relation entre le mécanisme de lecture des gènes et celui de la réparation de l'ADN baptisé NER (*Nucleotide excision repair*) garant du maintien de la stabilité génétique (cf schéma ci-dessous).

Mécanisme d'action de NER (Nucleotide excision repair)

L'ADN endommagé à la suite d'une attaque par des agents chimiques ou physiques (irradiation UV, etc.) acquiert une forme particulière reconnue par le complexe NER. Lorsque ce dernier se met en marche, il permet d'éliminer et de remplacer le fragment endommagé d'ADN par un fragment sain.



Myriem Belkacem©Inserm

Grâce à cette découverte, les maladies pour lesquelles l'altération des mécanismes de réparation de l'ADN avait été mise en évidence sont dorénavant mieux connues. C'est le cas de la « maladie des enfants de la lune » ou *Xeroderma pigmentosum*, maladie génétique

rare, qui entraîne une hypersensibilité au soleil et un risque très élevé de cancer de la peau. Des mutations sur onze des gènes impliqués dans les mécanismes de réparation ont été associées à cette maladie. Cependant, leurs défaillances ne permettent pas à elles seules d'expliquer les symptômes neurologiques et les troubles du développement présents chez plus d'un tiers des personnes atteintes.

D'où l'hypothèse émise par les chercheurs : les différents facteurs impliqués dans la réparation de l'ADN possèderaient d'autres fonctions au-delà du rôle déjà décrit.

...et réguler la transcription

Dans cette nouvelle étude, les chercheurs se sont intéressés au fonctionnement de NER dans des conditions où l'ADN n'est pas soumis à des attaques génotoxiques. Dans ce contexte, les données recueillies par l'équipe de l'IGBMC révèlent que les différents acteurs du complexe NER régulent la transcription des gènes en ARN. Chacun de ces acteurs serait impliqué dans les mécanismes de modification de la chromatine pour rendre le site de départ de la synthèse de l'ARN propice à la transcription. En l'absence de ces facteurs, la transcription sera très peu opérationnelle.

Selon l'endroit précis où se trouve le NER, les fonctions de réparation ou de transcription seront activées. Pour Jean-Marc Egly, directeur de recherche à l'Inserm, « *Cette découverte explique la variété des symptômes observés au niveau du Xeroderma pigmentosum. Elle représente également un grand pas dans la compréhension des mécanismes dits « épigénétiques », qui régulent l'expression des gènes et font en sorte que ces derniers ne s'expriment qu'au bon endroit et au bon moment.* »

Pour en savoir plus:

Source :

NER factors are recruited to the promoters of activated genes and help chromatin modifications for efficient transcription in the absence of exogenous genotoxic attack

Nicolas Le May, David Mota-Fernandes, Renier Vélez-Cruz, Izarn Iltis, Denis Biard* and Jean Marc Egly

1Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, CNRS/INSERM/ULP, BP 163, 67404 Illkirch Cedex, C. U. Strasbourg, France.

2

*INSERM U602/CEA-IRCM, Hôpital Paul Brousse 12-16 Avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif Cedex, France

Molecular Cell, April 2010

Contact chercheur :

Jean-Marc Egly

Directeur de Recherche Inserm

IGBMC

Tel :03 88 65 34 47 / 32 12

Email :egly@igbmc.fr