



actualité  
scientifique

## Boucles d'ADN et réparation du génome

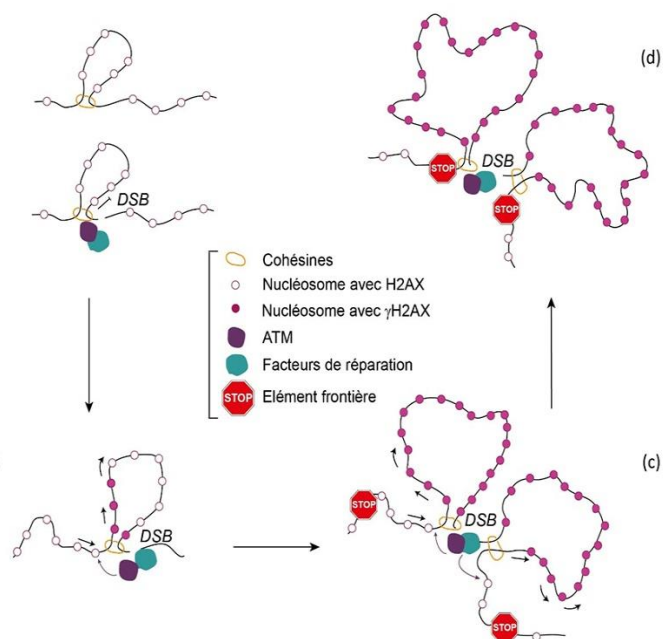
### Relations avec le programme Bcpst : mécanismes de réparation des génomes (1<sup>re</sup> année)

Les cassures double-brin de l'ADN sont des dommages extrêmement toxiques et leur réparation est donc essentielle pour préserver l'intégrité des chromosomes. En réponse à l'apparition d'une telle cassure, la kinase ATM permet en quelques minutes la phosphorylation du variant d'histone H2AX sur un domaine chromatinien de très grande taille, de l'ordre d'une mégabase (un million de paires de bases), qui constituera ainsi un foyer de réparation. Ces domaines, nommés TAD (*Topologically Associating Domains*) sont des domaines du génome enrichis en interactions chromatiniennes. Il a été proposé que les TAD émergent d'un processus d'« extrusion de boucle ». Selon ce modèle, une fois associé à la chromatine, un anneau de cohésines entoure l'ADN pour former une boucle, qui s'élargit progressivement à mesure que les cohésines extrudent activement l'ADN. Ce processus prend fin lorsque les cohésines rencontrent des séquences appelées « éléments frontières forts » qui marquent les limites du TAD.

De telles boucles d'ADN sont omniprésentes sur le génome humain et différentes études ont mis en lumière un rôle fonctionnel de l'organisation de l'ADN en TAD dans des processus tels que la transcription ou la réplication. Pour expliquer le rôle des TAD dans la réparation de l'ADN, les chercheurs ont utilisé des techniques de capture de conformation des chromosomes qui permettent de connaître respectivement les interactions chromatiniennes du génome entier ou d'un locus d'ADN spécifique avec le reste du génome. Ces technologies, combinées à un système cellulaire dans lequel il est possible d'induire un nombre constant de cassures double brin à des positions connues et annotées du génome, ont permis de mettre en évidence un rôle majeur de la conformation de la chromatine par extrusion de boucle dans la réparation des DSB.

**Le processus d'extrusion de boucle de chromatine médié par les cohésines aux DSB assure l'établissement des foyers de réparation.**

(a) Les phénomènes d'extrusion de boucle réalisés par les cohésines se produisent en continu sur le génome. L'apparition d'une cassure double-brin dans l'ADN (DSB) provoque un blocage de ces processus en cours, conduisant à une accumulation des cohésines aux DSB. (b) Les cohésines, bloquées d'un côté par la DSB, assurent un processus d'extrusion de boucle unidirectionnel et ancré à la DSB. La kinase ATM, qui n'est recrutée que localement aux DSB, phosphoryle H2AX pour former gamma-H2AX à mesure que les nucléosomes sont extrudés. (c) Le même processus se produit de chaque côté des DSB, permettant des phénomènes d'extrusion de boucle unidirectionnels et divergents, et donc un établissement bidirectionnel de gamma-H2AX. (d) Ces processus d'extrusion de boucle s'arrêtent lorsque les cohésines rencontrent des éléments frontières forts. Puisque la vitesse d'extrusion de boucle de chromatine mesurée *in vitro* peut atteindre 0,5-2 kb/sec, ce mécanisme pourrait permettre de phosphoryler H2AX sur un TAD entier (~ 1-2 Mb) en 10-30 min, permettant la mise en place rapide des foyers de réparation.



© Arnould et Legube

Les chercheurs ont notamment montré que la phosphorylation de l'histone H2AX sur la longueur d'un TAD entier est permise grâce à un processus d'extrusion de boucle de chromatine dépendant des cohésines et ayant lieu de part et d'autre de chaque DSB. Les auteurs proposent ainsi un nouveau modèle permettant d'expliquer d'une part, comment sont assemblés les foyers de réparation, et d'autre part, la rapidité de cet assemblage, et impliquant les TAD comme unités fonctionnelles de la réponse cellulaire aux dommages à l'ADN.

De tels résultats montrent le rôle majeur de la conformation des chromosomes dans la maintenance de l'intégrité du génome tout en mettant en évidence un exemple de modification de la chromatine grâce au processus d'extrusion de boucle.

### *Pour en savoir plus*

*Loop extrusion as a mechanism for formation of DNA damage repair foci.* Arnould C., Rocher V., Finoux A.L., Clouaire T., Li K., Zhou F., Caron P., Mangeot P.E., Ricci E.P., Mourad R., Haber J.E., Noordermeer D., Legube G. *Nature*. 2021 Feb 17