



actualité
scientifique

La mémoire mitotique au cours du développement

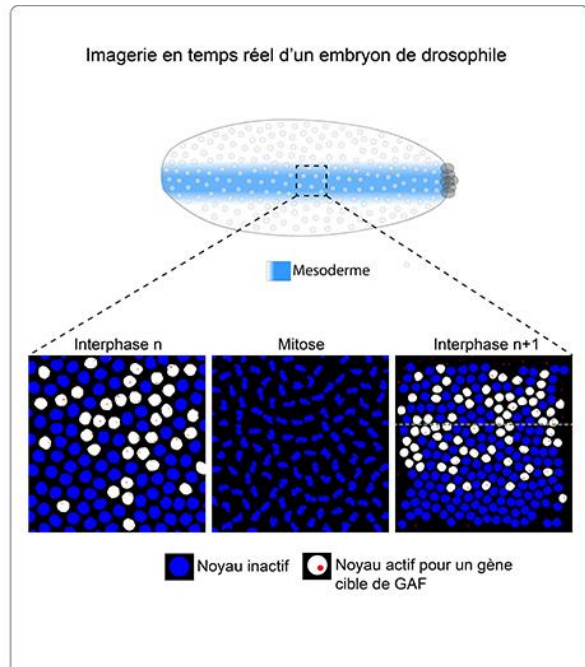
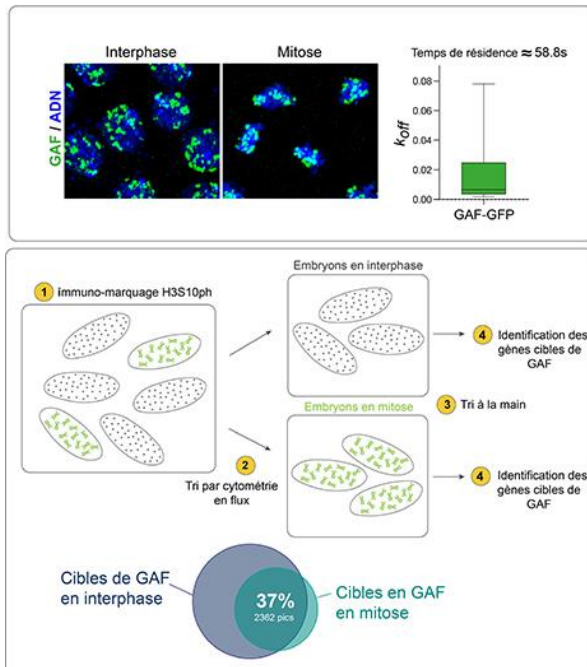
Le passage d'une cellule-œuf en un organisme pluricellulaire complexe est marqué par de multiples divisions cellulaires et de plusieurs voies de différenciation. Ce processus implique un contrôle précis, dans l'espace et dans le temps, de l'expression des gènes du développement. Lorsqu'une lignée cellulaire s'individualise, chaque cellule fille doit conserver la destination définie au niveau des cellules mères. Un mécanisme possible de cet héritage pourrait être la mémoire de la transcription des gènes, qui permettrait aux cellules filles de conserver le statut transcriptionnel des cellules mères à chaque division. Dans ce contexte, certains facteurs ont la capacité de rester associés aux chromosomes mitotiques, représentant des supports potentiels de cette mémoire. Parmi ces facteurs, le facteur de transcription GAF apparaît être un candidat sérieux, dans l'embryon précoce de drosophile, pour jouer ce rôle de « marque-page » mitotique favorisant la mémoire transcriptionnelle.

GAF est un régulateur transcriptionnel aux multiples facettes, impliqué dans l'activation du génome zygotique et l'organisation du génome. Ce facteur de transcription se lie aux motifs GAGAG présents dans le génome.

Dans un premier temps, les scientifiques ont démontré que contrairement à la majorité des facteurs de transcription exprimés lors du développement précoce, GAF s'associe aux chromosomes mitotiques. Ils ont ensuite utilisé des techniques d'imagerie quantitatives, comme le FRAP (Redistribution de Fluorescence Après Photoblanchiment), et ont montré que GAF était capable de rester lié à ses cibles pendant de longues périodes (au moins égales à la minute, alors que la plupart des facteurs de transcription mobilisent leurs cibles de manière transitoire, durant environ une seconde). Dans le but de comprendre si cette capacité de GAF à lier ses cibles pendant de « longues » périodes pouvait lui conférer des propriétés de « marque-page » pendant la mitose, les scientifiques ont cherché à identifier les cibles liées par GAF pendant la mitose, à l'échelle du génome.

Des milliers de régions liées par GAF en interphase ont été repérées, mais pour 37% d'entre elles, une liaison avec GAF persiste durant la séparation des chromosomes. Ces cibles particulières de GAF, telles les pages d'un livre balisées par des marques-pages, correspondent principalement à des séquences cis-régulatrices de gènes clés du développement. Contrairement aux cibles de GAF seulement liées en interphase, ces cibles, qui restent liées tout au long du cycle cellulaire, possèdent plus de sites de fixation de GAF, ce qui suggère un mode d'action particulier.

Afin d'étudier la cinétique d'activation de ces gènes, les scientifiques se sont concentrés sur quelques gènes de développement, pour lesquels des allèles marqués et pouvant être suivis ont été générés. En utilisant l'imagerie par microscopie confocale d'embryons précoces de drosophile, il est possible de détecter l'état transcriptionnel des cellules et de leur descendance. Cette approche a démontré que le gène du développement *scylla*, lié par GAF en interphase et en mitose, montrait une mémoire mitotique transcriptionnelle, où l'état transcriptionnel des noyaux mères avant division influençait celui des noyaux filles. Des manipulations génétiques ont permis de montrer que cette mémoire était GAF-dépendante.



Le facteur de transcription GAF agit comme un marque-page au cours des mitoses et permet une mémoire transcriptionnelle. GAF s'associe aux chromosomes mitotiques d'un embryon de drosophile et engage ses cibles pendant de longues périodes (temps de résidence de l'ordre de la minute). Identification des cibles de GAF en interphase et en mitose par des expériences d'immunoprécipitation de la chromatine (Chip) sur embryons de drosophile. Étude de la dynamique d'activation du gène *scylla* par la technique MS2/MCP et imagerie confocale. Quantification de la mémoire transcriptionnelle : comparaison des temps d'activation post-mitotiques, entre noyaux issus de mères transcriptionnellement actives et de noyaux voisins, issus de mères inactives. © Mounia Lagha and Maelle Bellec

Pour en savoir plus...

[The control of transcriptional memory by stable mitotic bookmarking](https://doi.org/10.1038/s41467-022-28855-y), M. Bellec, M. Lagha & coll., *Nature Communications*, mars 2022. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28855-y>