



Rechercher une séquence homologue dans le génome..., pour réparer une cassure double-brin

Les réparer les cassures double brin de l'ADN, il est nécessaire, à partir de l'extrémité de ces cassures, de retrouver une séquence homologue dans l'immensité du génome. Un article de *Molecular Cell* indique un modèle permettant cette pêche à la séquence homologue.

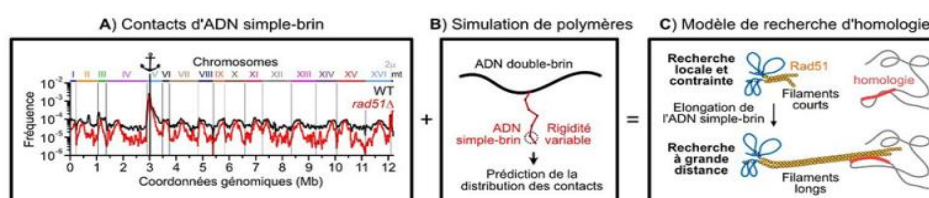
Pour réparer les cassures, différents mécanismes extrêmement conservés chez toutes les espèces réalisent une réparation fidèle.

Parmi ces mécanismes, la recombinaison homologue est une voie de réparation à haute-fidélité qui utilise comme matrice une molécule d'ADN intacte et de séquence identique. Cette séquence peut provenir de la chromatide sœur, du chromosome homologue plus distant, ou d'autres séquences répétées dans le génome. Cette copie homologue intacte doit donc être identifiée dans l'immensité du génome et de l'espace nucléaire.

Pour repérer une telle séquence, des scientifiques ont développé chez la levure *Saccharomyces cerevisiae* une technique de génomique à haut-débit (ssHi-C). Cette technique leur a permis de cartographier à l'échelle du génome les contacts faits par la cassure.

Ces données ont permis de révéler que la recherche d'homologie procédait en deux grandes phases :

- une première phase au sein de laquelle la structuration du génome par les cohésines contraint la recherche localement (les cohésines assurent la cohésion des chromatides sœurs en piégeant l'ADN en leur sein) ;
- une seconde phase au cours de laquelle la recherche s'émancipe de ces contraintes et interroge des sites génomiques distants. Cette recherche à longue portée est permise par la production de longs ADN simple-brins de part et d'autre de la cassure, et de leur rigidification par la formation d'un filament de la recombinase Rad51. Cette dernière, qui catalyse les événements de recombinaison, agit dans ce cas telle une canne à pêche et projette sa ligne constituée de longs ADN simple-brins loin dans le noyau. Les deux extrémités de la cassure cherchent de manière coordonnée... et si une séquence homologue est trouvée par une extrémité de la cassure, alors l'autre extrémité cherche de manière accrue dans son voisinage. De manière surprenante, certaines régions du génome engagent la cassure plus fréquemment que d'autres, tel le chromosome III. Le génome n'est donc pas homogènement interrogé lors de la recherche d'homologie, ce qui suggère l'existence de mécanismes de ciblage qui feront l'objet d'études ultérieures.



(A) La technique du ssHi-C permet de déterminer la fréquence de contact entre l'ADN simple-brin généré au niveau d'une cassure (représenté par l'ancre) et le reste du génome dans un contexte sauvage ou mutant. (B) Ces données expérimentales sont comparées aux prédictions de simulations de polymères, (C) ce qui conduit à un modèle d'expansion de la recherche d'homologie basée sur la formation de long filaments rigides formés par la protéine Rad51 de part et d'autre de la cassure.

Pour en savoir plus...

[Mechanism of homology search expansion during recombinational DNA break repair in *Saccharomyces cerevisiae*](#), A. Dumont et al., *Molecular Cell*, 2024