



actualité
scientifique

Méthylation de l'ADN et centromères

Article : *DNA methylation influences human centromere positioning and function*. *Nat Genet*. 2025 Sep 4 - <https://www.nature.com/articles/s41588-025-02324-w>

Lors d'une division cellulaire, les cellules doivent non seulement transmettre le matériel génétique de la cellule initiale mais également préserver les informations dites épigénétiques, comme la méthylation de l'ADN, impliquée dans le contrôle du fonctionnement du génome et le maintien d'une stabilité, d'une génération de cellules à l'autre.

Les centromères jouent un rôle clé lors de ce processus. Situés au point de rencontre des bras de chaque chromosome, ils garantissent la répartition du matériel génétique entre les deux nouvelles cellules. Contrairement à d'autres régions chromosomiques, leur identité ne repose pas uniquement sur l'ADN, mais aussi sur une régulation épigénétique. Ils dépendent d'une protéine spécifique (CENTromeric Protein A), qui remplace les protéines classiquement associées à l'ADN dans les autres régions du chromosome. Cette protéine est essentielle à la division cellulaire. Un défaut dans la quantité ou la localisation de CENP-A peut provoquer une répartition anormale des chromosomes, aneuploidie qui est associée au cancer et à d'autres maladies.

En 2022, les séquences complètes des centromères du génome humain obtenues ont révélé que CENP-A se concentre dans de petites régions d'ADN centromérique non méthylé, entourées d'ADN fortement méthylé. Restait à savoir si ce schéma de méthylation avait un rôle direct dans la position de CENP-A ou dans la régulation de la fonction centromérique. Une équipe de l'Institut Curie aborde cet aspect dans l'article de *Nature Genetics*.

Pour cela, les chercheurs ont développé des modèles cellulaires humains permettant de modifier la méthylation de l'ADN spécifiquement au niveau des centromères et d'observer les conséquences.

En collaboration avec une équipe états-unienne, les scientifiques ont utilisé la technologie DiMeLo-seq, permettant de cartographier avec une grande précision les interactions entre protéines et ADN, plus précisément la position de CENP-A sur les brins individuels d'ADN centromérique. Un lien entre ces sites et le statut de méthylation de l'ADN a pu être établi. Leurs résultats montrent que la méthylation de l'ADN est essentielle au maintien du bon positionnement de la protéine CENP-A, qui à son tour assure le bon fonctionnement des centromères. En absence de méthylation, CENP-A se propage dans des zones où elle ne devrait pas se trouver, ce qui entraîne des déséquilibres chromosomiques.

La méthylation contrôle également une autre protéine associée au centromère, appelée CENP-B. Son excès fragilise l'ADN centromérique et le rend plus vulnérable aux ruptures. Cette petite modification chimique a un impact important sur le fonctionnement des centromères.

Enfin, l'étude révèle que la vitesse de la perte de méthylation joue un rôle crucial : lorsqu'elle est progressive, certaines cellules peuvent s'adapter et survivre, alors qu'une perte rapide de méthylation entraîne de graves anomalies. Ce mécanisme imite ce qui se produit souvent au cours de la progression d'un cancer...