



Heidelberg, le 30 septembre 2009

COMMUNIQUE DE PRESSE

Le code des histones : nouveau mode de lecture

Des chercheurs découvrent une nouvelle façon de lire le code des histones en étudiant l'ADN des spermatozoïdes

Dans leur quête de vitesse et d'hydrodynamisme, les nageurs olympiques se rasent ou se glissent dans des combinaisons de haute technologie. Dans le corps, les spermatozoïdes sont les seules cellules qui nagent. Leur vitesse étant cruciale pour la fertilité, ils ont développé des stratégies pour acquérir un hydrodynamisme exceptionnel. Les scientifiques du Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire (EMBL) à Heidelberg et à Grenoble, ainsi que de l'Institut de Biologie Structurale Jean-Pierre Ebel (IBS ; CEA/CNRS/Université Joseph Fourier) et de l'Institut Albert Bonniot (Inserm/Université Joseph Fourier) à Grenoble ont étudié les secrets de la rapidité des spermatozoïdes. Leurs travaux, publiés aujourd'hui dans *Nature*, montrent comment une protéine uniquement présente dans les spermatozoïdes, Brdt, dirige le reconditionnement de l'ADN du sperme.

L'ADN est une molécule longue et encombrante. Par commodité, il est donc conditionné en une structure complexe appelée chromatine dans laquelle les longs brins d'ADN s'enroulent autour de protéines appelées histones. Dans le sperme, ce conditionnement est encore plus compact, et la tête des spermatozoïdes s'en trouve réduite et profilée.

La nature de la chromatine – son degré d'ouverture ou de compaction – obéit à une régulation complexe. Les histones sont marquées par différentes étiquettes chimiques - souvent plusieurs par histone - lesquelles agissent comme un code dirigeant les changements dans la structure de la chromatine. Ces étiquettes sont reconnues par différentes protéines qui s'y fixent, et dont la combinaison permet de déchiffrer efficacement le code des histones. Jusqu'à maintenant, les scientifiques pensaient que ces protéines se fixaient par l'un ou plusieurs de leurs 'domaines' modulaires, chacun se liant à une seule étiquette.

Cette nouvelle étude met en évidence l'existence d'un niveau supplémentaire de sophistication dans le déchiffrement du code des histones. Les chercheurs ont étudié la fixation sur les histones d'une protéine appelée Brdt, pour découvrir que celle-ci se lie fortement à une histone comportant deux motifs d'une étiquette particulière (dans ce cas, des groupements acétyle), et que cette liaison, contrairement à ce que l'on attendait, n'est assurée que par un seul domaine. « *Nous avons été très surpris* », explique Christoph Müller de l'EMBL. « *En examinant la structure nous avons constaté que le domaine forme une poche se liant à deux étiquettes en même temps* ».

« Juste avant que l'ADN du spermatozoïde ne commence à s'hypercompacter, ces étiquettes sont ajoutées dans toute la chromatine en une énorme vague », explique Saadi Khochbin de l'Institut Albert Bonniot. « Si la protéine Brdt est absente, le compactage supplémentaire n'a pas lieu – les souris mâles privées de Brdt sont infertiles ».

La façon particulière de Brdt de se lier aux étiquettes des histones est-elle importante pour sa capacité d'hypercompacter la chromatine ? « Nous n'en sommes pas sûrs, mais nous pouvons le supposer », déclare Christoph Müller. « Une idée est que les histones acquièrent des étiquettes de façon séquentielle, et qu'elles ne deviennent compactes qu'une fois toutes les étiquettes présentes. Brdt se fixe aux deux dernières étiquettes de cette séquence, ce qui fait de la fixation de Brdt la toute dernière étape du processus, le signal final de lancement de l'hypercompactage ».

« Nous avons réexaminé les structures d'autres protéines qui s'associent à la chromatine, pour découvrir que ce mécanisme de reconnaissance d'étiquettes pourrait se vérifier pour elles aussi, ce qui élargit notre compréhension du mécanisme de lecture du code des histones », ajoute Carlo Petosa de l'IBS.

Les chercheurs estiment que leurs travaux permettront de mieux comprendre certains problèmes rencontrés lors du développement des spermatozoïdes, et cherchent à identifier comment cette protéine est impliquée dans l'infertilité masculine.

Référence : *Cooperative binding of two acetylation marks on a histone tail by a single bromodomain*.
Morinière, J., Rousseaux, S., Steuerwald, U., Soler-López, M., Curtet, S., Vitte, A-L., Govin, J., Gaucher, J., Sadoul, K., Hart, D.J., Krijgsveld, J., Khochbin, S., Müller, C.W. & Petosa, C.
Nature, 1 october 2009

Contact presse :

Damien Larroque – 01 64 50 20 97 – damien.larroque@cea.fr

Contact chercheur :

Carlo Petosa – 04 38 78 40 24 – carlo.petosa@ibs.fr