

Contrôle de la transcription par coupure double brin de l'ADN chez les Mammifères

Les topoisomérases, des enzymes qui contrôlent le surenroulement de l'ADN

La double hélice d'ADN est ouverte dans de nombreux mécanismes comme la réplication et la transcription (rôle des hélicases). L'ouverture entraîne un surenroulement en aval qui nécessite l'intervention d'une topoisomérase : cette enzyme permet de desserrer les tours d'hélice en coupant un brin (topoisomérase I) ou les deux brins (topoisomérase II) de l'ADN, puis en les faisant tourner l'un autour de l'autre jusqu'à revenir à l'enroulement habituel.

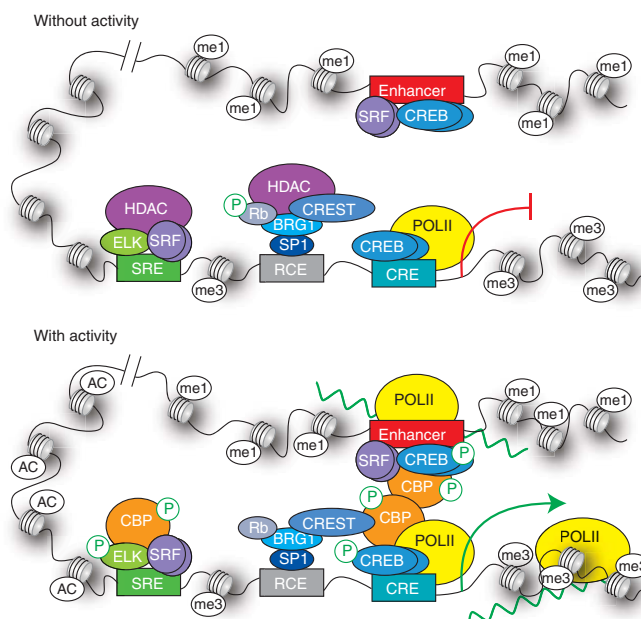
Les topoisomérases II clivent les deux brins de l'ADN : on distingue deux isoformes alpha et bêta. La forme alpha intervient au cours du développement embryonnaire et dans des cellules en cours de division, la forme bêta est active dans des cellules en cours de différenciation ou différenciées comme les neurones.

Rôle de la topoisomérase BII dans l'activité des neurones de mammifères

La réponse d'un neurone à une stimulation nécessite que certains gènes soient transcrits très rapidement suite à une stimulation. Cette transcription permet l'expression de gènes dits précoces qui sont impliqués dans l'activité synaptique, la croissance des dendrites etc...

Les mécanismes permettant une activation de la transcription en quelques minutes sont bien connus : tant que le neurone n'est pas stimulé, les ARN polymérase II et certains facteurs de transcription sont positionnés sur les promoteurs des gènes précoces mais sont inactivés. La stimulation du neurone conduit à une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium qui permet la levée de l'inhibition de la transcription :

- en absence de stimulation : l'ARN polymérase II est fixée au promoteur ainsi qu'un grand nombre de facteurs de transcription. La transcription est réprimée par la triméthylation des histones H3 (me3) et la fixation de l'histone désacétylase (HDAC) sur le promoteur.
- effet de la stimulation synaptique du neurone : l'activité synaptique entraîne la libération de calcium qui active le remplacement de l'histone désacétylase par une histone acétylase. Les histones sont acétylés et la transcription peut démarrer. Un enhancer activerait également la transcription en formant une grande boucle.



HDAC : histone désacétylase
 CBP : histone acétyltransférase
 en vert : les ARNm des gènes précoces
 me3 : triméthylation des histones H3
 AC : acétylation des histones H3

Les mécanismes semblent être compris..... quel rôle alors pour la topoII β dans ce processus?

Il a été montré que des souris de laboratoire placées dans un environnement stimulant (espace plus grand, nouveaux objets, rencontre avec d'autres souris...) accumulaient des cassures double brin au niveau des promoteurs de gènes des neurones de l'hippocampe, alors que celles placées dans un environnement non stimulant ne présentaient pas ces cassures.

Il a été également montré que la stimulation *in vitro* de neurones conduit à l'apparition de clivages de l'ADN double brin.

Ces observations peuvent être surprenantes dans la mesure où ces cassures peuvent être source de mutations et que ce type de cassures a été identifié chez des personnes atteintes de maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer.

Mais les cassures induites par l'exploration d'un environnement nouveau présentent deux différences majeures par rapport à celles impliquées dans des maladies :

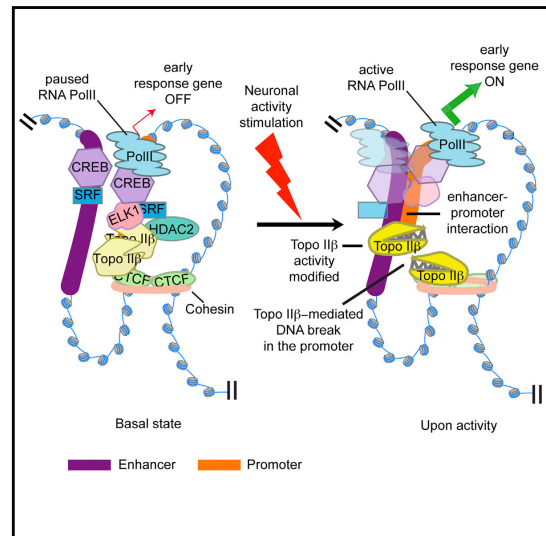
- elles sont présentes dans un nombre très restreint de neurones
- elles sont réparées au bout de 24h *in vivo* et 2h *in vitro*.

Quel est le rôle de ces cassures? quelles sont les enzymes mises en jeu?

Il a été montré que l'induction de cassures ciblées (utilisation de la technique CRISPR-Cas9) au niveau de promoteurs de ces gènes précoces suffit à déclencher la transcription des gènes correspondant, comme si la cellule était prête à transcrire ces gènes et qu'il suffisait de casser l'ADN pour déclencher la transcription. Des chercheurs ont montré également que l'inactivation de la topoII β inhibe la transcription de ces gènes.

Enfin, il a été montré que la topoII β se fixe sur les promoteurs des gènes précoces.

Tous ces résultats suggèrent fortement que la stimulation des neurones active la topoII β qui se fixe sur le promoteur des gènes précoces (au même niveau que l'histone désacétylase) permettant l'ouverture rapide de la chromatine et donc la transcription.



Remarque sur l'importance du sommeil : des études réalisées sur la drosophile et sur la souris ont montré par ailleurs que les réparations des cassures induites par la stimulation des neurones sont favorisées par le sommeil.

BILAN : si nous ramenons l'ensemble des résultats à un étudiant en CPGE :
des neurones normalement sur-stimulés → de nombreuses cassures double-brin
D'où l'importance de préserver un sommeil de bonne qualité!!!

Bibliographie :

- Bellesi M, Bushey D, Chini M, *et coll.* Contribution of sleep to the repair of neuronal DNA double-strand breaks: evidence from flies and mice. *Scientific Reports* 2016, 6:36804, DOI: 10.1038/srep36804, pp 1-13.
- V. Satish Bollimpelli , Pankaj S. Dholaniya, Anand K. Kondapi Topoisomerase II β and its role in different biological contexts. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 633 (2017) 78-84
- Anne E. West and Michael E. Greenberg. Neuronal Activity – Regulated Gene Transcription in Synapse Development and Cognitive Function. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011;3:a005744
- Ram Madabhushi, Fan Gao, Andreas R. Pfenning, ..., Sukhee Cho, Manolis Kellis, Li-Huei Tsai. Activity-Induced DNA Breaks Govern the Expression of Neuronal Early-Response Genes. *Cell*, 2015, 161, 1592–1605
- <https://www.franceinter.fr/emissions/sur-les-epaules-de-darwin/sur-les-epaules-de-darwin-16-decembre-2017>

