

La protéine huntingtine se saisit d'un marteau : la réparation de l'ADN dans le cadre de la maladie de Huntington.

Selon une étude récente, la huntingtine aide à réparer l'ADN endommagé

Par Leora Fox | 17 mars 2017 | Edité par Dr Jeff Carroll

Traduit par Michelle Delabye & Dominique Czaplinski

Initialement publié le 22 février 2017

Les dommages subis par l'ADN sont un sujet d'actualité dans le cadre de la maladie de Huntington – et une nouvelle étude apporte une explication intéressante. Des chercheurs canadiens ont découvert un rôle éventuel de la protéine huntingtine dans la réparation de l'ADN. Ils émettent une supposition selon laquelle la protéine normale est recrutée vers le noyau afin de fournir un support d'échafaudage à une équipe de construction de protéines de réparation de l'ADN. La protéine huntingtine mutante peut aiguiller le travail mais ne peut l'effectuer.

Fixation de la protéine huntingtine

Une expansion anormale des répétitions CAG est à l'origine de la maladie de Huntington. Le grand mystère est de savoir comment ce simple ajout à un seul gène entraîne la détérioration de certaines régions cérébrales qui contrôlent l'humeur, le mouvement et le raisonnement. La recherche MH met généralement l'accent sur la mutation, modélisant le dysfonctionnement qui en résulte dans les cellules et chez les souris. Cette approche continue à faire progresser notre compréhension de la MH, mais la recherche portant sur la fonction normale de la protéine huntingtine est tout aussi importante. Qu'est-elle supposée faire exactement, et comment cette activité est-elle perturbée dans le cadre de la MH ?



L'ADN peut éclater ou s'user, par intervalles de plusieurs minutes mais incessants, avec des conséquences dangereuses.

La protéine huntingtine est une énorme protéine multifonctionnelle et nous savons qu'elle est essentielle au développement du cerveau. De précédentes études l'ont défini comme étant un intermédiaire du transport et de la communication au sein des cellules nerveuses. Fait important, la protéine huntingtine peut également entrer et sortir du noyau, le centre de contrôle des cellules, où l'ADN est stocké. Nous ne savons pas exactement pourquoi la protéine huntingtine a besoin d'un accès au noyau, mais une étude récente apporte une explication, visant une tâche cruciale : la réparation de l'ADN endommagé.

Supervision de la réparation des dommages à l'ADN

L'ADN est en usage intensif constant afin de construire des blocs cellulaires et modifier la messagerie cellulaire. Il subit fréquemment des dommages qui nécessitent une réparation immédiate – jusqu'à un million de fois par jour – et il existe toute une équipe de protéines impliquées dans l'entretien.

En 2015, nous avons présenté un gène situé dans le noyau, détectant les dommages causés à l'ADN et recrutant des protéines de réparation pour y remédier (article du 16/03/2015). Ce gène enquêteur de dommages est appelé ataxia telangiectasia mutated, ou ATM, et ses taux sont élevés chez les souris MH.

Bien que l'ATM ait dirigé d'autres protéines pour réparer les dommages causés à l'ADN, il recrutait également des protéines qui tueraient la cellule si les dommages étaient trop importants. En d'autres termes, chez les souris MH, l'ATM agissait comme un contremaître de la construction trop zélé, augmentant les effectifs de l'équipe de réparation et faisant appel à l'équipe de démolition. Par conséquent, la réduction de moitié de la quantité d'ATM chez les souris MH a amélioré leur comportement et protégé leurs cellules cérébrales.

Pendant que l'ATM surveillait les sites de rénovation chaotique où l'ADN était endommagé, la protéine huntingtine mutante pénétrait dans le noyau. C'est ce qui a conduit l'investigateur canadien Ray Truant de l'Université McMaster à se demander si l'ATM appelait la protéine huntingtine vers le noyau en tant qu'élément de l'équipe de réparation de l'ADN. Les précédents travaux de laboratoire ont soutenu cette idée : lorsque le stress de l'ADN survenait dans les cellules, la protéine huntingtine acquérait une sorte d'étiquette d'identification temporaire, appelée une modification post-traductionnelle, qui la laisserait pénétrer le noyau. Lorsque les chercheurs ont regardé de plus près, la protéine huntingtine et l'ATM sont apparus dans les mêmes endroits à l'intérieur du noyau. La protéine huntingtine pourrait-elle répondre à la sommation de l'ATM, et pénétrer dans le noyau pour aider à réparer les dommages causés à l'ADN ?

Les phares huntingtine et le contremaître ATM

L'équipe de Truant, dirigée par la chercheuse postdoctorale Tam Maiuri, a employé une méthode innovante pour poursuivre leur hypothèse, en utilisant des molécules appelées "chromobodies". Celles-ci peuvent s'attacher à des cibles protéiques spécifiques et émettre de la lumière fluorescente, illuminant les protéines actives qui peuvent être suivies à l'aide d'un microscope. En l'espèce, c'était comme attacher une minuscule lampe frontale à chaque protéine huntingtine à l'intérieur du noyau. Avec une réserve, cependant, c'est que cette nouvelle technique peut parfois être un peu toxique mais il s'agit d'une toute nouvelle façon de visualiser la protéine huntingtine dans des cellules vivantes.

Les chercheurs ont considéré que si la protéine huntingtine faisait elle-même partie de l'équipe de réparation de l'ADN, la protéine lumineuse pourrait se déplacer vers des sites où l'ADN avait été endommagé, et ce sous la direction de l'ATM. Pour tester cela, ils ont utilisé un faisceau laser extrêmement précis pour irradier chaque noyau, marquant une bande endommagée de l'ADN dans son sillage. Peu de temps après, ils ont observé l'arrivée de protéines huntingtine lumineuses le long de la bande endommagée. Les protéines ATM étaient rassemblées au même endroit. Lorsqu'un médicament a été utilisé pour inactiver l'ATM, les protéines huntingtine ne se sont pas dirigées vers la bande endommagée de l'ADN ; suggérant que l'ATM pourrait indiquer à la protéine huntingtine de se joindre à l'équipe de réparation. L'ATM n'était pas directement responsable de l'apposition de l'étiquette d'identification de la protéine huntingtine pour accéder au noyau, de sorte que l'enrôlement de la protéine huntingtine se fait probablement par un intermédiaire. La chaîne de commandements exacte fait l'objet d'expériences futures.

Réparation spécialisée de la huntingtine

«Les dommages causés à l'ADN étaient plus persistants dans les cellules MH que dans les cellules normales, ce qui suggère que la protéine huntingtine mutante est moins efficace dans son rôle de réparation. »

Les dommages causés à l'ADN sont très diversifiés – imaginez sa double hélice comme un escalier en bois assailli par un groupe d'enfants turbulents. Quelque chose sera renversée, brisée en éclats, ou abîmée par intervalles de plusieurs minutes mais incessants, avec des conséquences potentiellement dangereuses. Dans la cellule, la réparation négligente des cassures de brins d'ADN, des distorsions structurelles ou des ajouts incorrects pourrait, dans des cas extrêmes, conduire au cancer ou même à la mort de la cellule. La protéine huntingtine est arrivée le long d'une bande de lésions graves et multiples de l'ADN tracée au laser – mais quel genre de réparation était-elle supposée effectuer ? La plupart des protéines de l'équipe de réparation de l'ADN ont un point fort et l'équipe de Truant a voulu déterminer la spécialité de la protéine huntingtine.

D'autres découvertes récentes du laboratoire de Truant ont suggéré que la protéine huntingtine pourrait pénétrer dans le noyau en réponse à des facteurs de stress qui peuvent causer des lésions à une seule base de l'ADN. Ces lésions affectent seulement une "lettre" d'une seule paire dans le code génétique, ce qui peut paraître minime, mais imaginez maintenant un clou pointu

dépassant sur une marche de l'escalier en bois. La seule base endommagée est réparée à des emplacements spécifiques selon un mécanisme appelé réparation par excision de base, ou BER. Pour montrer que la protéine huntingtine pouvait jouer un rôle dans ce mécanisme, les chercheurs ont exposé les cellules à un produit chimique qui cause des lésions à une seule base. Non seulement la protéine huntingtine s'est déplacée vers les sites où la réparation par excision de base avait lieu, mais elle s'est assemblée avec une équipe de protéines de réparation connues de l'ADN. Seules les protéines de l'équipe de rénovation BER se sont fixées biochimiquement à la protéine huntingtine. Ce qui suggère que la protéine huntingtine peut agir comme un échafaudage, fournissant un cadre pour d'autres protéines BER afin d'atteindre les sites ADN qui doivent fonctionner. Encore une fois, la protéine huntingtine n'est arrivée sur les sites de réparation que lorsque l'ATM était actif, ce qui impliquait que celle-ci avait été recrutée par l'ATM.

La protéine huntingtine mutante vient travailler et gâche le travail

Chez les souris MH, la diminution des taux de l'ATM était bénéfique, peut-être parce que celle-ci atténuait les réparations mal dirigées de l'ADN et les démolitions zélées de l'ATM. Mais si la protéine huntingtine elle-même aide à réparer l'ADN endommagé, peut-être existe-t-il une différence dans la façon dont la protéine huntingtine normale ou mutante se déplace vers le noyau, ou participe au travail de réparation. Maiuri a considéré que la protéine huntingtine mutante pourrait être moins mobile, ou moins efficace. Pour tester cela, elle a travaillé avec des cellules cutanées normales et mutantes données par des patients MH et leurs conjoints.

Il s'est avéré que la mobilité n'était pas le problème – la protéine huntingtine mutante s'est déplacée vers les sites d'ADN endommagés comme la protéine huntingtine normale. Cependant, les dommages causés à l'ADN étaient plus graves et plus persistants dans les cellules MH que dans les cellules normales, ce qui suggère que la protéine huntingtine mutante est moins efficace dans son rôle de réparation que la protéine huntingtine normale. Nous ne savons pas exactement comment, mais il est possible que la protéine huntingtine mutante crée un échafaudage fragile, lequel pourrait empêcher la réparation efficace de l'ADN abîmé. En outre, la protéine huntingtine mutante, volumineuse, pourrait s'immiscer dans d'autres activités importantes ayant lieu dans le noyau. Comme dans le cadre d'un retard prolongé dans une construction, nous avons maintenant une structure qui n'est plus valide et un trafic supplémentaire. Que la protéine huntingtine mutante soit mauvaise dans son travail de réparation de l'ADN, ou qu'elle cause des drames autour du chantier, il est trop risqué pour l'ATM de lui demander de pénétrer le noyau. Ceci pourrait expliquer pourquoi la diminution des taux ATM chez les souris MH était bénéfique.

Aller de l'avant : étudier les dommages causés à l'ADN dans le cadre de la MH

Dans l'ensemble, les données soulignent un rôle potentiel de la protéine huntingtine normale dans la réparation de l'ADN, et les auteurs ont pu spéculer sur la façon dont la mutation MH pourrait interférer avec cette fonction. Davantage de travaux seront nécessaires pour approfondir le lien entre l'ATM et la protéine huntingtine, et pour comprendre comment ils pourraient communiquer sur la réparation de l'ADN en période de stress. Bien que la technique du chromobody soit un moyen nouveau et utile pour observer les mouvements de la protéine huntingtine, la superposition de deux protéines lumineuses ne nous informe pas pleinement sur la raison et sur la façon dont elles pourraient interagir. La protéine huntingtine a de nombreuses fonctions, et il est possible que sa présence dans le noyau, aux côtés des gènes ATM et de réparation de l'ADN est fortuite, ou influencée par la technique du chromobody.

Néanmoins, un lien direct entre la protéine huntingtine et les protéines endommagées d'ADN comme l'ATM est intrigant. Mieux nous comprendrons comment fonctionne la protéine huntingtine normale et avec quels partenaires cellulaires, plus vite nous pourrions concevoir des médicaments qui bloquent ou redirigent la forme mutante. De plus, ces résultats sont particulièrement opportuns : des preuves de plus en plus évidentes dans le domaine de la génétique humaine suggèrent que les dommages causés à l'ADN pourraient jouer un rôle dans l'apparition plus précoce de la MH. En bref, la réparation de l'ADN est sujet d'actualité dans le cadre de la MH avec un potentiel thérapeutique très intéressant, et des expériences mécaniques plus détaillées sont sûrement à venir.

Les Drs Tamara Maiuri et Ray Truant participent à HDBuzz. Le Dr Maiuri est un rédacteur en chef, tandis que le Dr Truant est un conseiller scientifique externe. Ni l'un ni l'autre n'a été impliqué dans la décision d'écrire cet article, dans sa rédaction ou dans son édition. Pour plus d'informations sur notre politique d'information voir notre FAQ...

GLOSSAIRE

Protéine huntingtine La protéine produite par le gène MH.

thérapeutique traitements

Noyau Une partie de la cellule qui contient les gènes (ADN)

© HDBuzz 2011-2018. Le contenu de HDBuzz est libre d'être partagé, sous la licence Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz n'est pas une source de conseils médicaux. Pour plus d'informations, visitez le site web [site_address hdbuzz.net](http://site_address_hdbuzz.net)

Cré le 21 juillet 2018 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/233>

Certains textes sur cette page n'ont pas encore été traduits. Ils sont affichés ci-dessous dans leurs langues originales. Nous travaillons pour traduire tout le contenu dès que possible.