

RÉPLICATION DE L'ADN

Un désordre organisé

La réplication de l'ADN est primordiale à la vie d'un organisme : à chaque fois qu'une cellule se divise, une copie de l'ADN doit être réalisée auparavant. Pourtant, ce processus recèle encore des secrets. Une équipe encadrée par Stephen Kowalczykowski, de l'université de Californie à Davis, vient de lever le voile sur l'un d'entre eux, aussi spectaculaire que surprenant : la réplication de l'ADN est bien moins organisée que nous le croyions. Après qu'une enzyme - l'hélicase - a commencé à séparer les deux brins d'ADN, chacun

est pris en charge par une autre enzyme qui permet d'en réaliser une copie, les polymérase. L'une suit le sens de l'hélicase (synthèse continue), tandis que l'autre travaille à contresens en synthétisant de petits fragments ensuite recousus (synthèse discontinue). Jusque-là, nous pensions que les polymérase étaient coordonnées. Or, les chercheurs ont montré qu'elles travaillent indépendamment et de façon aléatoire : l'une peut accélérer son activité, ou la ralentir, voire faire des pauses, et l'autre comblera ainsi son retard. Cependant,

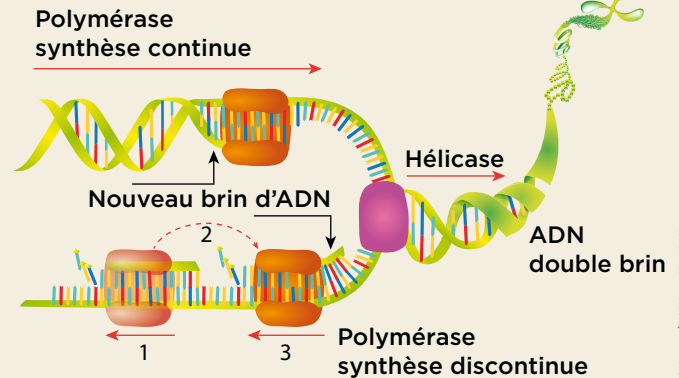
quand la synthèse continue prend du retard sur l'hélicase, celle-ci ralentit son activité. Grâce à ces

mécanismes, la réplication est réalisée sans erreur.

J. E. Graham *et al. Cell*, 15 juin 2017 ;
doi : 10.1016/j.cell.2017.05.041



RÉPLICATION DE L'ADN



© Inserm/Frédérique Koutikoff



LE POINT AVEC



Olivier Hyrien

directeur de l'équipe Réplication des chromosomes eucaryotes à l'Institut de biologie de l'École normale supérieure

Science&Santé : En quoi est-ce important de savoir que la réplication de l'ADN est un processus aléatoire ?

Olivier Hyrien : La question de savoir si un processus est stochastique (soumis aux lois du hasard) ou déterministe (organisé) se pose souvent en biologie. Si nous considérons le résultat final, la réplication de l'ADN

apparaît totalement déterministe. Ils s'agit donc de comprendre comment ce processus apparemment déterministe émerge du comportement aléatoire des réactions biochimiques qui le composent. Le résultat important démontré ici est que l'apparente coordination de la synthèse des deux brins d'ADN ne fait appel à aucune relation de couplage des deux polymérase et ne repose effectivement que sur leur comportement aléatoire et individuel. Le hasard fait bien les choses.

S&S : Et pourquoi est-ce important de connaître la coordination de ce processus ?

O. H. : La réplication de l'ADN est à la base du fonctionnement des êtres vivants. Tout dérèglement peut affecter la survie des cellules ou perturber la stabilité du génome. Ces dernières années, nous avons compris que les erreurs de réplication étaient un des mécanismes les plus fréquents de formation de lésions précancéreuses et cancéreuses. Par ailleurs, nombre de médicaments antiviraux, antibactériens ou anticancéreux agissent en perturbant le processus répliatif.

S&S : Vos travaux portent d'ailleurs aussi sur la coordination de la réplication...

O. H. : Nous l'étudions à l'échelle du chromosome. La réplication de ces structures

composées d'ADN démarre en de très nombreux points, appelés origines, à partir desquels elle se propage dans les deux directions. Nous essayons là aussi de discerner à quel point ce processus est organisé ou stochastique, en déterminant son comportement moyen (position et moment d'allumage des origines, vitesse de progression...) et l'écart du comportement de chromosomes individuels à cette moyenne.

S&S : Comment se fait-il que la réplication fasse si peu d'erreur, malgré cette « désorganisation » ?

O. H. : Il existe de très nombreux mécanismes de surveillance qui minimisent l'apparition d'erreurs ou qui les corrigent quand elles se produisent. Ces travaux en illustrent un : quand la synthèse continue ralentit par hasard, l'hélicase ne tarde pas à ralentir aussi. Il y a donc un mécanisme qui rend cette dernière dépendante du comportement aléatoire des polymérase, ce qui contraste avec leur indépendance réciproque.

Propos recueillis par Bruno Scala

Olivier Hyrien : unité 1024 Inserm/CNRS/ENS, Institut de biologie de l'École normale supérieure (IBENS)