



Chunlong Chen
Chef d'équipe
chunlong.chen@curie.fr
Tél : +33 1 56 24 62 05

Le programme de réplication doit s'adapter aux changements d'organisation de la chromatine associés à la différenciation cellulaire et au développement. Ses dérèglements peuvent nuire à la stabilité du génome et conduire à des mutations, des cancers ainsi qu'à de nombreuses autres maladies génétiques. Cependant, les règles qui régissent l'emplacement, l'efficacité et la période d'activation des origines de réplication chez l'homme sont encore très mal connues. Notre équipe utilise des approches génomiques pour étudier le programme spatio-temporel de réplication du génome humain et son impact sur la stabilité du génome.

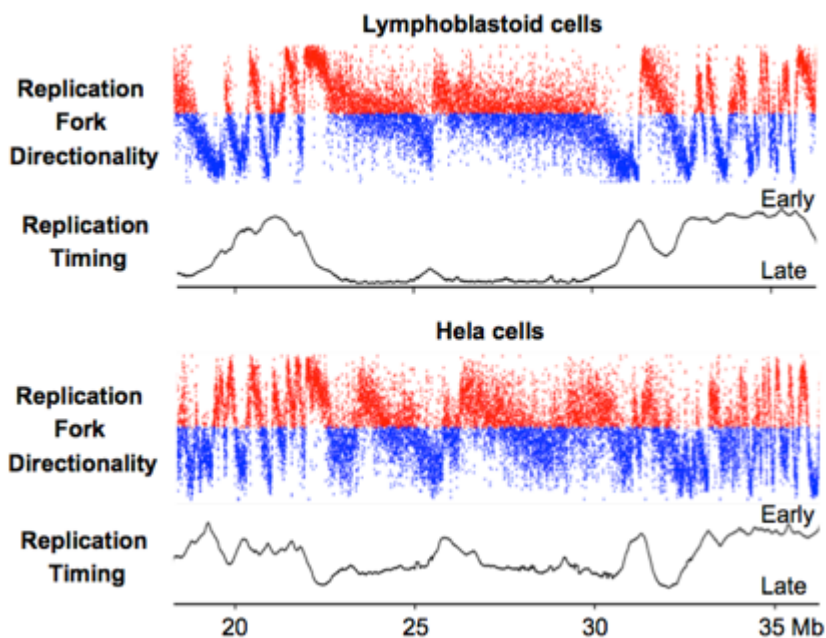


Figure 1: Le programme Spatio-temporel de réplication du génome humain révélé par Ok-Seq (la directionnalité des fourches de réplication, RFD) et Repli-Seq (le « Timing » de réplication). Les segments ascendants et descendants sur les profils RFD indiquent les emplacements des zones d'initiation et terminaison de réplication, respectivement.

En collaboration avec des biologistes expérimentaux, nous avons développé une méthode (Repli-Seq) qui nous a permis de **générer un des premiers profils de « timing » de réplication à haute résolution du génome humain** (Fig. 1). L'étude des profils de timing de différents types cellulaires humains a montré que le génome est organisé en domaines de réplication associés à des unités structurales de la chromatine. Par des analyses des patrons de substitution nucléotidique, nous avons établi que le programme de réplication est un processus important de conduite le paysage mutationnel du génome dans les cellules normales et cancéreuses. Nous appliquons à présent la technique Repli-Seq en vue d'analyser de manière globale l'effet de stress répliatifs sur la dynamique de réplication afin de comprendre **comment les dérèglements du programme de réplication affectent la stabilité du génome**, et en particulier, l'activité des sites fragiles communs.

Plus récemment, nous avons développé une nouvelle méthode basée sur **le séquençage des fragments d'Okazaki (OK-Seq)** pour déterminer la directionnalité des fourches de réplication (Replication fork directionality, RFD) à l'échelle génomique. Nous avons ainsi déterminé les propositions de fourches de réplication se déplaçant vers la droite (R) ou vers la gauche (L) à

chaque locus du génome, et d'établir des profils de directionnalité des fourches (RFD=R-L). La transition de la direction des fourches de réplication de la gauche vers la droite se produit aux positions des origines de réplication, ce qui engendre un saut positif dans le profil de RFD (Fig. 1). La qualité et la nouveauté de ces données, permettent d'avoir une meilleure compréhension sur le programme de réplication du génome humain et de démêler les liens entre la réplication, l'expression des gènes, les modifications épigénétiques et de l'organisation tridimensionnelle de la chromatine.

Notre étude du programme de réplication servira de base pour la compréhension de sa dynamique au cours du développement et du vieillissement, et permettra de mieux comprendre comment sa dérégulation contribue à de nombreuses pathologies.

Publications clés

Année de publication : 2016

Nataliya Petryk, Malik Kahli, Yves d'Aubenton-Carafa, Yan Jaszczyszyn, Yimin Shen, Maud Silvain, Claude Thermes, Chun-Long Chen, Olivier Hyrien (2016 Jan 12)

Replication landscape of the human genome.

Nature communications : 10208 : [DOI : 10.1038/ncomms10208](https://doi.org/10.1038/ncomms10208)

Année de publication : 2011

Marion Dubarry, Isabelle Loïodice, Chunlong L Chen, Claude Thermes, Angela Taddei (2011 Jul 5)

Tight protein-DNA interactions favor gene silencing.

Genes & development : 1365-70 : [DOI : 10.1101/gad.611011](https://doi.org/10.1101/gad.611011)

Chun-Long Chen, Lauranne Duquenne, Benjamin Audit, Guillaume Guilbaud, Aurélien Rappailles, Antoine Baker, Maxime Huvet, Yves d'Aubenton-Carafa, Olivier Hyrien, Alain Arneodo, Claude Thermes (2011 Mar 4)

Replication-associated mutational asymmetry in the human genome.

Molecular biology and evolution : 2327-37 : [DOI : 10.1093/molbev/msr056](https://doi.org/10.1093/molbev/msr056)

Année de publication : 2010

E L van Dijk, C L Chen, Y d'Aubenton-Carafa, S Gourvennec, M Kwapisz, V Roche, C Bertrand, M Silvain, P Legoix-Né, S Loeillet, A Nicolas, C Thermes, A Morillon (2010 Dec 31)

XUTs are a class of Xrn1-sensitive antisense regulatory non-coding RNA in yeast.

Nature : 114-7 : [DOI : 10.1038/nature10118](https://doi.org/10.1038/nature10118)



Programme de réplication et instabilité du génome
UMR3244 - Dynamique de l'information génétique

Chun-Long Chen, Aurélien Rappailles, Lauranne Duquenne, Maxime Huvet, Guillaume Guilbaud, Laurent Farinelli, Benjamin Audit, Yves d'Aubenton-Carafa, Alain Arneodo, Olivier Hyrien, Claude Thermes (2010 Jan 28)

Impact of replication timing on non-CpG and CpG substitution rates in mammalian genomes.

Genome research : 447-57 : [DOI : 10.1101/gr.098947.109](https://doi.org/10.1101/gr.098947.109)