



Geneviève Almouzni
Chef d'équipe
genevieve.almouzni@curie.fr
Tél : +33 1 56 24 67 01

L'organisation de la chromatine dans le noyau fournit un répertoire d'informations/signaux qui s'ajoutent à l'information codée par le génome. Comprendre comment cette information est établie et potentiellement héritée au cours des divisions cellulaires est un défi majeur dans le domaine. Une question majeure est de déterminer comment les protéines majeures composant la chromatine, ou histones, sous la forme de variants particuliers présentant des modifications post-traductionnelles, peuvent définir des régions fonctionnelles du génome.

Notre équipe cherche à comprendre comment l'organisation de la chromatine se met en place, se duplique, se maintient ou est modifiée au cours du développement et en réponse à des signaux environnementaux. Des erreurs à ce niveau entraînent des dérégulations des fonctions du génome associées à des pathologies, telles que le cancer.

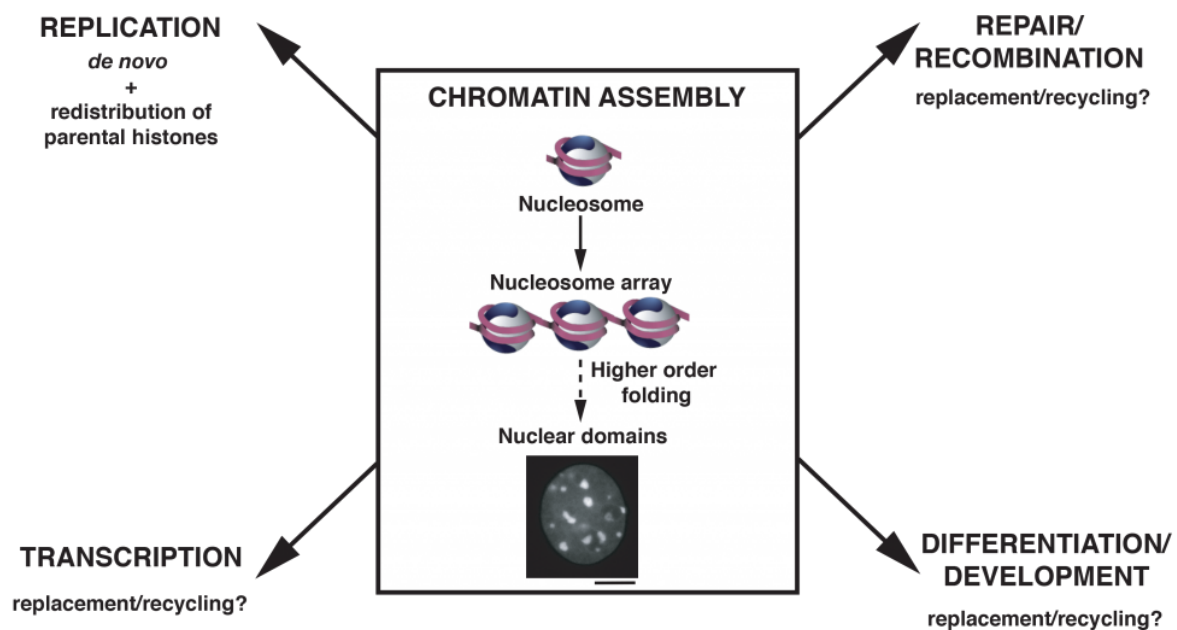


Figure 1 : Assemblage de la chromatine pendant différentes transactions de l'ADN dans des contextes physiologiques. Pour former la brique de base de la chromatine, le nucléosome, l'hélice d'ADN s'enroule

autour d'un complexe central de protéines histones. Cet échafaudage utilise à la fois la mise en place de nouvelles histones et le recyclage d'histones parentales à partir de nucléosomes préexistants.

Notre objectif général a été de décrypter les mécanismes de formation de l'unité structurale de base, le nucléosome, jusqu'aux structures nucléaires d'ordre supérieur. (Fig. 1). Nous avons découvert comment des protéines chaperons interviennent dans la formation des nucléosomes pour gérer l'apport d'histones et les marques associées représentatives de domaines particuliers de la chromatine. Nos découvertes ont permis d'éclairer des questions fondamentales dans la dynamique de l'héritage et du destin des histones, en distinguant recyclage et apport nouveau.

Notre hypothèse est que les chaperons d'histones fonctionnent comme une chaîne de montage, avec des spécificités pour des variants d'histones particuliers pour marquer des régions définies du génome. Nous avons découvert que la dérégulation de chaperons d'histones spécifiques est une caractéristique commune de cancers du sein agressifs.

Notre projet est d'analyser le réseau de régulation contrôlant la gestion des chaperons d'histones et les variants dans la chaîne de montage en intégrant les connexions avec les protéines de l'hétérochromatine dans le noyau.

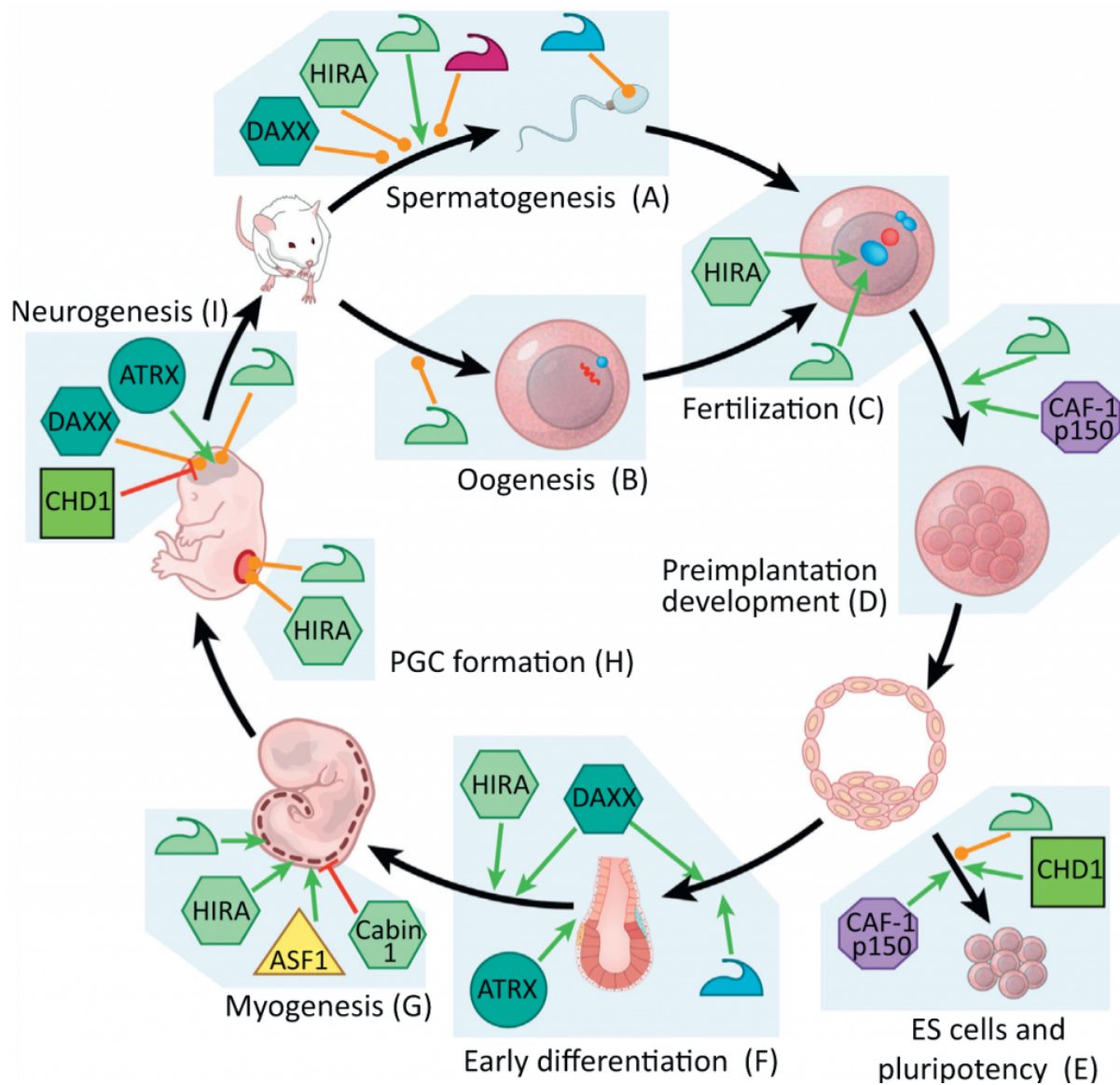


Figure 2. Importance des variants d'H3 et de leurs chaperons pendant le développement de la souris. Les variants d'H3 et leurs chaperons ont des fonctions clés (flèches bleues ou rouges) pendant la gamétogenèse, la fertilisation (pronucleus paternel en bleu, maternel en rouge), le développement préimplantatoire, la différenciation et l'organogenèse chez la souris. Leur présence à certains stades soulève la question de leur contribution à ces étapes de développement (orange). De Filipescu D. et al., 2014.

Notre approche particulière pour comprendre toutes les fonctions *in vivo* des complexes de la chromatine est basée sur des outils et des organismes modèles (e.g. Xénope, souris) qui combinent la biochimie, la biologie cellulaire et du développement (Fig. 2). Nous examinons des domaines nucléaires spécifiques comprenant des régions non-codantes de l'hétérochromatine centromérique, d'une importance majeure pour la ségrégation des chromosomes. Ces

connaissances nous permettent d'aborder la tumorigenèse sous un angle original. En effet, la valeur pronostique du chaperon d'histone HJURP comme biomarqueur dans le cas de cancer du sein de type luminal A, illustre ces applications.

Publications clés

Année de publication : 2018

Aaron Mendez-Bermudez, Liudmyla Lototska, Serge Bauwens, Marie-Josèphe Giraud-Panis, Olivier Croce, Karine Jamet, Agurtzane Irizar, Macarena Mowinckel, Stephane Koundrioukoff, Nicolas Nottet, Genevieve Almouzni, Mare-Paule Teulade-Fichou, Michael Schertzer, Mylène Perderiset, Arturo Londoño-Vallejo, Michelle Debatisse, Eric Gilson, Jing Ye (2018 May 3)

Genome-wide Control of Heterochromatin Replication by the Telomere Capping Protein TRF2

Molecular cell : 70 : 449-461.e5 : [DOI : 10.1016/j.molcel.2018.03.036](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.03.036)

Année de publication : 2017

Dan Filipescu, Monica Naughtin, Katrina Podsypanina, Vincent Lejour, Laurence Wilson, Zachary A Gurard-Levin, Guillermo A Orsi, Iva Simeonova, Eleonore Toufektchan, Laura D Attardi, Franck Toledo, Geneviève Almouzni (2017 Mar 31)

Essential role for centromeric factors following p53 loss and oncogenic transformation.

Genes & development : 463-480 : [DOI : 10.1101/gad.290924.116](https://doi.org/10.1101/gad.290924.116)

Année de publication : 2016

Sebastian Müller, Geneviève Almouzni (2016 Dec 1)

Chromatin dynamics during the cell cycle at centromeres.

Nature Reviews Genetics : 192-208 : [DOI : 10.1038/nrg.2016.157](https://doi.org/10.1038/nrg.2016.157)

Christèle Maison, Delphine Bailly, Jean-Pierre Quivy, Geneviève Almouzni (2016 Jul 19)

The methyltransferase Suv39h1 links the SUMO pathway to HP1 α marking at pericentric heterochromatin.

Nature communications : 12224 : [DOI : 10.1038/ncomms12224](https://doi.org/10.1038/ncomms12224)

Lisa Prendergast, Sebastian Müller, Yiwei Liu, Hongda Huang, Florent Dingli, Damarys Loew, Isabelle Vassias, Dinshaw J Patel, Kevin F Sullivan, Geneviève Almouzni (2016 Jun 11)

The CENP-T/-W complex is a binding partner of the histone chaperone FACT.

Genes & development : 1313-26 : [DOI : 10.1101/gad.275073.115](https://doi.org/10.1101/gad.275073.115)



Année de publication : 2015

Hiroaki Tachiwana, Sebastian Müller, Julia Blümer, Kerstin Klare, Andrea Musacchio, Geneviève Almouzni (2015 Apr 1)

HJURP involvement in de novo CenH3(CENP-A) and CENP-C recruitment.

Cell reports : 22-32 : [DOI : 10.1016/j.celrep.2015.03.013](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.03.013)