



Angela Taddei

Chef d'équipe

angela.taddei@curie.fr

Tél : +33 1 56 24 67 04

**Le génome eucaryote est compacté en une structure appelée chromatine, formant de larges structures qui occupent des domaines distincts dans le noyau. Cette organisation est intimement liée à son fonctionnement puisque celle-ci varie au cours du cycle cellulaire, à différents stades du développement, et dans différents états métaboliques. En outre, des défauts dans les éléments architecturaux du noyau sont la cause de certaines maladies humaines. Cependant, la relation causale entre organisation spatiale et fonctionnement du génome reste encore à élucider.**

Pour aborder cette question, nous utilisons la levure à bourgeon, comme organisme modèle nous permettant de combiner efficacement des approches de génétique, de microscopie avancée (super-résolution et microscopie sur cellules vivantes) et des approches à haut débit. Au cours des deux dernières décennies, un travail intensif chez cet organisme a permis de démontrer l'importance fonctionnelle de l'organisation du noyau pour la régulation des gènes et le maintien de l'intégrité du génome (Taddei & Gasser 2012). Nous cherchons à répondre à deux questions majeures :

- **Qu'est-ce qui détermine le comportement spatial et temporel de la chromatine ?**

## • Comment l'organisation du noyau affecte-t-elle les fonctions du génome ?

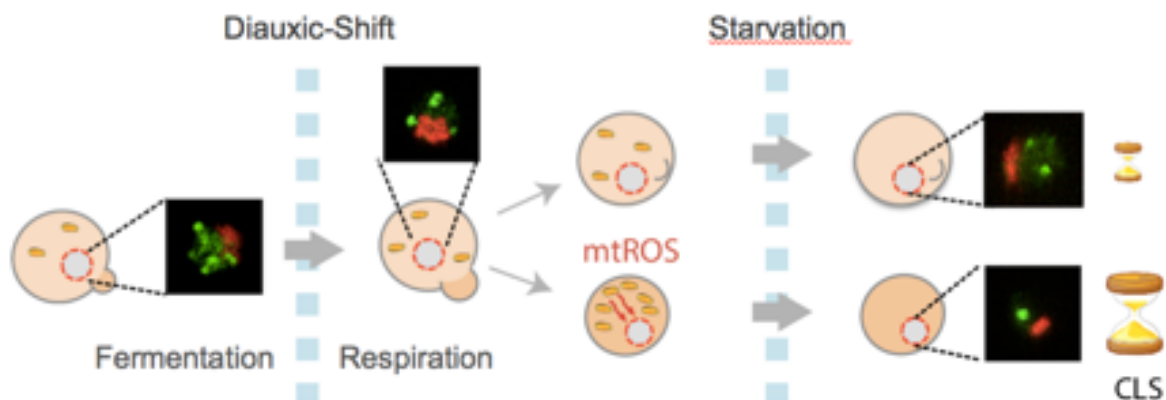
Pour répondre à la première question, nous nous intéressons principalement au regroupement physique de séquences répétées qui permet de séquestrer des répresseurs généraux de la transcription, un phénomène qui est conservé entre la levure et l'homme (Meister & Taddei, 2013). Comprendre comment de tels microenvironnements sont formés malgré l'absence de barrières physiques pour les délimiter et ce qui régule leur dynamique par rapport aux changements de l'activité du génome sont des étapes clés pour élucider le lien entre l'organisation tridimensionnelle du génome et son fonctionnement. Chez la levure, les séquences répétées se situent essentiellement aux télomères, qui se regroupent en foyers à la périphérie du noyau. Nous avons montré que le facteur de mise en silence des gènes, Sir3 est un facteur limitant pour le regroupement des télomères et que Sir3 peut promouvoir le regroupement des télomères indépendamment de la formation d'hétérochromatine (Ruault et al., 2011). Afin de mieux comprendre les mécanismes qui régissent la dynamique de la chromatine silencieuse, nous intégrons nos données expérimentales dans des modèles physiques nous permettant de générer des hypothèses que nous testons ensuite expérimentalement (Hoze *et al.*, 2013).

Nous avons récemment montré que le génome adopte une configuration spatiale spécifique dans les cellules quiescentes capables de survivre à long-terme en absence de nutriment.

Cette réorganisation du génome est induite par le regroupement des télomères au centre du noyau, une configuration qui semble contribuer à la longévité des cellules (Guidi et al, 2015). Nous cherchons maintenant à élucider les mécanismes qui conduisent à cette réorganisation et comment elle pourrait favoriser la longévité.

Nous étudions l'interaction entre l'organisation 3D du génome, l'expression des ARNs (codants et non codants) et le maintien de la stabilité du génome lors de transitions métaboliques majeures et pendant la quiescence prolongée.

Nous étudions la dynamique et la structure de la chromatine télomérique par des approches de super résolution et le suivi de molécules uniques afin de déchiffrer les paramètres physiques sous-jacents au regroupement des télomères dans différents contextes. Nous développons également des cribles génétiques et protéomiques systématiques pour identifier les facteurs moléculaires qui régulent la formation de chromatine silencieuse et le regroupement des télomères lors de transitions métaboliques ou de stress génotoxiques.



**Réorganisation des télomères dans les cellules quiescentes associée à la longévité** : les 32 télomères des levures en division rapide (fermentation) sont groupés en plusieurs foyers à la périphérie du noyau. Après la transition diauxique, l'activité mitochondriale des cellules filles les engage dans une voie de différenciation qui conduit au regroupement des télomères au centre du noyau, structurant ainsi le génome dans une configuration qui favorise la longévité en absence de nutriments (CLS).

Enfin, nous avons identifié une nouvelle voie qui relie le stress réplicatif à la formation d'hétérochromatine (Dubarry et al., 2011). Un tel mécanisme, qui semble conservé chez l'homme, pourrait contribuer à l'intégrité du génome en empêchant des collisions entre les acteurs de la réplication et ceux de la transcription (Nikolov et Taddei 2015). Nous cherchons maintenant à identifier les mécanismes moléculaires impliqués.

## Publications clés

Année de publication : 2018

Antoine Hocher, Myriam Ruault, Petra Kaferle, Marc Describes, Mickaël Garnier, Antonin Morillon, Angela Taddei (2018 Oct 26)

**Expanding heterochromatin reveals discrete subtelomeric domains delimited by chromatin landscape transitions.**

*Genome research* : DOI : [gr.236554.118](https://doi.org/gr.236554.118)

Année de publication : 2015

Micol Guidi, Myriam Ruault, Martial Marbouty, Isabelle Loïdouce, Axel Cournac, Cyrille Billaudeau, Antoine Hocher, Julien Mozziconacci, Romain Koszul, Angela Taddei (2015 Apr 2)

**Spatial reorganization of telomeres in long-lived quiescent cells.**

*Genome biology* : 206 : DOI : [10.1186/s13059-015-0766-2](https://doi.org/10.1186/s13059-015-0766-2)

Année de publication : 2014

---

Isabelle Loïodice, Marion Dubarry, Angela Taddei (2014 Mar 11)

**Scoring and manipulating gene position and dynamics using FROS in budding yeast.**

*Current protocols in cell biology / editorial board, Juan S. Bonifacino ... [et al.]* : Unit 22.17.1-14 :

DOI : [10.1002/0471143030.cb2217s62](https://doi.org/10.1002/0471143030.cb2217s62)

Année de publication : 2013

---

Nathanaël Hozé, Myriam Ruault, Carlo Amoruso, Angela Taddei, David Holcman (2013 Apr 10)

**Spatial telomere organization and clustering in yeast *Saccharomyces cerevisiae* nucleus is generated by a random dynamics of aggregation-dissociation.**

*Molecular biology of the cell* : 1791-800, S1-10 : DOI : [10.1091/mbc.E13-01-0031](https://doi.org/10.1091/mbc.E13-01-0031)

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)

Myriam Ruault, Arnaud De Meyer, Isabelle Loïodice, Angela Taddei (2011 Feb 9)

**Clustering heterochromatin: Sir3 promotes telomere clustering independently of silencing in yeast.**

*The Journal of cell biology* : 417-31 : DOI : [10.1083/jcb.201008007](https://doi.org/10.1083/jcb.201008007)