



Daniele Fachinetti
 CR1 CNRS
 daniele.fachinetti@curie.fr
 Tél : +33 1 56 24 63 35

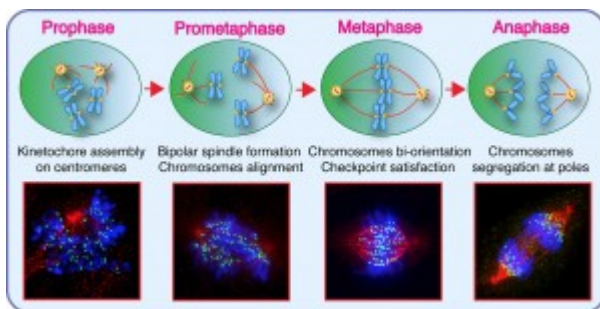


Figure 1 : Les centromères sont requis pour la séparation des chromosomes lors de la mitose et de la méiose. Immuno-fluorescence sur cellules humaines montrant la localisation de CENP-C et alpha-tubulin.

Pour conserver l'information génétique, les chromosomes dupliqués de la cellule mère se divisent équitablement pour créer deux cellules filles, chacune possédant ainsi une copie parfaitement identique du matériel génétique cellulaire. Lors de la division cellulaire le transport des chromosomes vers chaque cellule fille est coordonné par le centromère, un élément fondamental pour la transmission des chromosomes (Figure 1). Les centromères jouent un rôle majeur dans la séparation des chromosomes et lors de la division cellulaire, en conduisant l'assemblage du kinétochore, le complexe protéique auquel le fuseau se fixe lors de la mitose et de la méiose. Une défaillance lors de ces processus peut conduire à une mauvaise séparation chromosomique et par conséquent, à des altérations numériques et structurelles, qui à leurs tours peuvent donner lieu à l'aneuploïdie et / ou l'instabilité chromosomique (CIN), deux caractéristiques communes des cellules cancéreuses.

Le laboratoire Fachinetti étudie comment la succession chromosomique parvient à se produire avec une telle précision, en identifiant la constitution du centromère,

les mécanismes qui déterminent sa fonction, la préservation de son intégrité à travers le cycle cellulaire et l'impact d'une défaillance des centromères dans la stabilité du génome.

Bien que les centromères humains soient naturellement positionnés dans des régions chromosomiques spécifiques de plusieurs megabases et contenant des répétitions d'ADN α -satellite, la position du centromère est définie épigénétiquement (Nechemia-Arbely *, Fachinetti *, et al, ERC, 2012). En utilisant le ciblage de gène, ou mutagenèse dirigée, dans les cellules humaines et la levure à fission, nous avons préalablement démontré que la chromatine qui contient la variante de l'histone H3 CENP-A spécifique au centromère est la marque épigénétique essentielle qui agit en deux étapes conservées pour identifier, maintenir et propager indéfiniment la fonction du centromère (Fachinetti et al., NCB, 2013). En outre, nous avons établi que la fonction du centromère n'est pas totalement définie épigénétiquement ; la fixation de CENP-B, la seule protéine de mammifère connue se liant spécifiquement à la séquence de l'ADN centromérique (présente dans tous les centromères humains, à l'exception du chromosome Y), améliore la fonction centromérique humaine par le renforcement de la formation du kinétochore (Fachinetti et al., Dev Cell, 2015). Notre programme de recherche est basé sur une approche intégrée qui combine l'utilisation de modèles de culture de cellules conçues pour contrôler conditionnellement la stabilité des protéines endogènes [avec un degron auxine inducible (AID) (Holland *, Fachinetti * et al., PNAS, 2012)] avec l'imagerie cellulaire, l'analyse cytogénétique, les approches protéomiques et génomiques et les technologies de 'single molecule' (Figure 2). En particulier, nous étudions actuellement le mécanisme moléculaire d'identification du centromère et

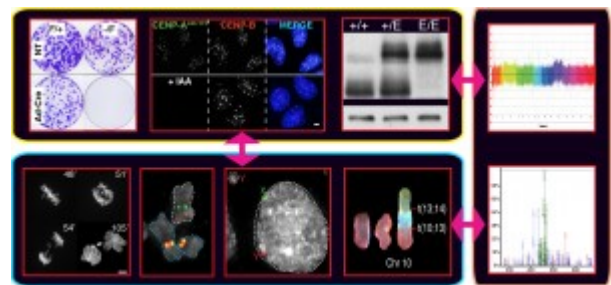


Figure 2: Vue d'ensemble des stratégies utilisées pour déterminer les mécanismes de la séparation des chromosomes et du maintien de leur intégrité, comprenant génome modification, biologie cellulaire, et techniques génomiques et cytogénétiques.

l'importance de séquences d'ADN pour le maintien de sa fonction et de son intégrité. Des travaux supplémentaires dans le laboratoire sont dirigés vers la caractérisation de composants qui sont essentiels pour le succès de la nucléation du kinétochore.

Publications clés

Année de publication : 2019

Marie Dumont, Riccardo Gamba, Pierre Gestraud, Sjoerd Klaasen, Joseph T Worrall, Sippe G De Vries, Vincent Boudreau, Catalina Salinas-Luybaert, Paul S Maddox, Susanne Ma Lens, Geert Jpl Kops, Sarah E McClelland, Karen H Miga, Daniele Fachinetti (2019 Nov 22)

Human chromosome-specific aneuploidy is influenced by DNA-dependent centromeric features.

The EMBO journal : e102924 : [DOI : 10.15252/emboj.2019102924](https://doi.org/10.15252/emboj.2019102924)

Simon Gemble, Anthony Simon, Carole Pennetier, Marie Dumont, Solène Hervé, Franz Meitinger, Karen Oegema, Raphaël Rodriguez, Geneviève Almouzni, Daniele Fachinetti, Renata Basto (2019 Sep 10)

Centromere Dysfunction Compromises Mitotic Spindle Pole Integrity.

Current biology : CB : 3072-3080.e5 : [DOI : S0960-9822\(19\)30932-7](https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.09.032)

Andrea Scelfo, Daniele Fachinetti (2019 Aug 21)

Keeping the Centromere under Control: A Promising Role for DNA Methylation.

Cells : [DOI : E912](https://doi.org/10.1016/j.cel.2019.08.012)

Viviana Barra, Glennis A Logsdon, Andrea Scelfo, Sebastian Hoffmann, Solène Hervé, Aaron Aslanian, Yael Nechemia-Arbely, Don W Cleveland, Ben E Black, Daniele Fachinetti (2019 Jan 13)

Phosphorylation of CENP-A on serine 7 does not control centromere function.

Nature communications : 175 : [DOI : 10.1038/s41467-018-08073-1](https://doi.org/10.1038/s41467-018-08073-1)

Année de publication : 2018

V Barra, D Fachinetti (2018 Oct 20)

The dark side of centromeres: types, causes and consequences of structural abnormalities implicating centromeric DNA.

Nature communications : 4340 : [DOI : 10.1038/s41467-018-06545-y](https://doi.org/10.1038/s41467-018-06545-y)



Mécanismes moléculaires de la dynamique des chromosomes

UMR144 - Biologie Cellulaire et Cancer

Année de publication : 2017

Fachinetti D, Logsdon GA, Abdullah A, Selzer EB, Cleveland DW, Black BE (2017 Jan 9)

CENP-A Modifications on Ser68 and Lys124 Are Dispensable for Establishment, Maintenance, and Long-Term Function of Human Centromeres.

Dev Cell : 40 : 104-113 : [DOI : 10.1016/j.devcel.2016.12.014](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2016.12.014)