

Les défenses insoupçonnées d'une levure agressée

BIOLOGIE

Pour se prémunir des mutations génétiques en cas d'agression extérieure, la levure a développé une stratégie ciblée qui s'attaque aux problèmes à la source.

On connaissait son rôle pour faire de la bière, du pain ou de la pâte à pizza. Mais une chose était moins connue au sujet de la levure : sa défense efficace pour se protéger des mutations génétiques au moment de la division cellulaire. « Nous pensions qu'elle réagissait comme les bactéries, mais elle contrôle en fait beaucoup mieux l'apparition de mutations », souligne Vincent Pagès, directeur de recherche CNRS au Centre de recherche en cancérologie de Marseille (CRCM), dont les travaux ont été publiés dans *Nucleic Acids Research* le 1^{er} février.

Au moment où une cellule mère se divise pour former deux cellules filles, elle s'expose à des risques de mutations du génome. Celles-ci peuvent se produire au niveau de lésions – c'est-à-dire des modifications chimiques – apparues sur l'ADN suite à un stress génotoxique – comme l'exposition à des ultraviolets (UV) ou certaines molécules chimiques. Par exemple, la fumée de cigarette contient du benzopyrène, une grosse molécule qui peut se coller sur le brin d'ADN. Au moment de la division cellulaire, comment recopier fidèlement la séquence ADN quand une partie est altérée par cette grosse molé-



Si on les stresse plus, les cellules de levure mutées (bleues) ne sont pas plus nombreuses par rapport aux non mutées (blanches). PHOTO VINCENT PAGÈS

cule ? Les mécanismes existants ne sont pas à l'abri de commettre des erreurs.

Concernant la levure, les chercheurs ont montré que quelle que soit l'intensité du stress auquel la cellule est exposée, donc quel que soit le nombre de lésions créées, la probabilité de développer une mutation au niveau d'une lésion n'augmente pas. Tout le contraire de ce qui a été observé chez la bactérie : plus elle est stressée, plus il y a de lésions et plus celles-ci ont de chance de produire des mutations. « Chez la bactérie, la probabilité d'apparition des mutations croît ex-

ponentiellement avec le nombre de lésions », ajoute Vincent Pagès.

Action locale

En cause, un mécanisme qui régule l'apparition des mutations localement chez la levure et sur tout le génome chez la bactérie. Chez la levure, les protéines qui régulent la mutagenèse – c'est-à-dire l'apparition des mutations – agissent au niveau de chaque lésion, de manière spécifique. Elles n'impactent pas les lésions voisines qui actionnent leur propre mécanisme de régulation. Chez la bactérie, chaque lésion entraîne la production de protéi-

nes capable de provoquer des mutations au niveau de la lésion et de toutes les autres lésions.

Pour le découvrir, les chercheurs ont utilisé une technique née au CRCM. « Nous sommes les seuls au monde à l'utiliser », assure Vincent Pagès. Elle permet d'insérer une seule lésion dans le génome d'une cellule, et d'observer la probabilité qu'elle développe une mutation. « C'est une information qui nous manquait pour pouvoir la comparer à une cellule soumise à un stress important qui génère plusieurs lésions, poursuit-il. Personne n'était capable de le faire auparavant. »

Xavier Boivinnet

REPÈRES

Eucaryote

Cellule possédant un noyau – comme la levure ou les cellules humaines. Elles sont plus évoluées que les cellules procaryotes, dépourvues de noyau, qui regroupent principalement les bactéries.

5%

Probabilité qu'une lésion générée par des UV au niveau du génome évolue en mutation génétique chez la levure. Elle reste à 5 % quel que soit le nombre de lésions. Chez la bactérie, une seule lésion UV a moins de 1 % de chances de faire une mutation. Ce chiffre passe à 15 %, voire 20 %, si la cellule est très irradiée, provoquant beaucoup de lésions.

TLS

Pour « synthèse translésionnelle ». C'est le mécanisme par lequel des enzymes spécialisées copient sans correction préalable l'ADN endommagé avec un risque élevé de faire des erreurs, donc des mutations génétiques. Elle est régulée localement sur chaque lésion chez la levure, et globalement sur toutes les lésions chez la bactérie.

« La levure est très intéressante pour étudier les cellules humaines »



Vincent Pagès, directeur de recherche CNRS au Centre de recherche en cancérologie de Marseille.

La Marseillaise : Les propriétés des cellules de levure sont-elles transposables aux cellules

humaines ?

Vincent Pagès : La transposition n'est pas automatique, mais elle se fait très souvent. Car de nombreux gènes humains sont homologues aux gènes de levure. Les cellules de levure sont très intéressantes pour étudier les cellules humaines. Beaucoup de groupes de recherche l'utilisent comme modèle. Nous savons que les protéines qui se mettent en place pour produire des mutations génétiques au niveau d'une lésion sont les mêmes chez la levure et chez une cellule humaine. Nous avons montré que cette réponse est locale chez la levure. Et certains éléments nous poussent à penser que c'est également le cas chez une cellule humaine, mais cela reste à démontrer.

Comment expliquer que la levure

se défende différemment d'une bactérie contre les mutations génétiques ?

V.P. : Une bactérie doit s'adapter rapidement à un stress génotoxique. Elle mute vite pour qu'un mutant capable de s'en sortir apparaisse. Beaucoup vont mourir suite à leurs mutations, mais il finira par apparaître un individu capable de supporter les conditions de stress et de proliférer. En tant qu'organismes unicellulaires, nous pensions que les levures avaient la même stratégie. Mais elles préférèrent mourir plutôt que de muter de manière exagérée, comme le font les cellules humaines pour éviter de faire des cancers. Au cours de l'évolution, les cellules eucaryotes – levures et humaines – ont développé une réponse mutagène modérée pour éviter de faire trop de mutations.

Quelles pistes cette découverte ouvre-t-elle dans la recherche contre le cancer ?

V.P. : Une des applications les plus directes est d'essayer de comprendre ce qui rend certaines cellules plus ou moins résistantes aux chimiothérapies. Ces dernières sont des stress génotoxiques intenses dont le but est de détruire en priorité les cellules qui se dupliquent rapidement, donc les cellules cancéreuses. L'idée est de comprendre comment ces cellules réagissent au stress. Quels gènes les rendent plus sensibles ou plus résistantes aux chimiothérapies ? Le découvrir est l'étape suivante, maintenant que nous avons posé cette première pierre à l'édifice.

Propos recueillis par X.B.