

M/S : médecine sciences



La méthylation des histones n'est plus ce qu'elle était Histone demethylation unravelled ?

Julien Vandamme et Pierre-Olivier Angrand

Volume 22, numéro 4, avril 2006

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/012806ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer ce document

Vandamme, J. & Angrand, P.-O. (2006). La méthylation des histones n'est plus ce qu'elle était. *M/S : médecine sciences*, 22(4), 361–363.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2006

Cet document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

<https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

érudit

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

<https://www.erudit.org/fr/>



une entrée de Ca^{2+} qui va induire une exocytose de glutamate. Cette sécrétion paracrine propage le signal dans d'autres populations cellulaires néocorticales via des récepteurs glutamatergiques NMDA ou AMPA (Figure 1). Le tandem canal Na^+ -échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, présent dans une sous-population neuronale de la PP, va donc permettre la mise en place d'une exocytose en l'absence de canaux Ca^{2+} activés par dépolarisation [6]. Or, le glutamate sécrété est un agent important de contrôle de la prolifération des progéniteurs [2, 3] et de migration neuronale [4], ce qui suggère un impact physiologique d'envergure pour cette voie de signalisation immature.

Une communication paracrine similaire, impliquant le GABA, a été décrite dans l'hippocampe [10]. Mais notre étude identifie pour la première fois l'existence d'une communication paracrine dans le néocortex à un stade aussi précoce et impliquant, cette fois, le glutamate. Le GABA ne semble pas intervenir dans cette voie de signalisation néocorticale [8].

Avant d'être les producteurs de potentiels d'action membranaires, les canaux Na^+ assurent donc des fonctions inhabituelles au cours du développement cortical. Leur expression restreinte à certaines cellules pionnières de la PP, dont les cellules de Cajal-Retzius [7], fait penser à une implication majeure dans le développement cortical. Cette implication semble d'autant plus pertinente que l'analyse préliminaire de l'activité calcique spontanée montre l'existence de réseaux neuronaux organisés et synchrones au cours du temps. La compréhension moléculaire de cette signalisation calcique précoce constitue donc une étape primordiale dans la compréhension du développement cortical embryonnaire. ♦

Neuronal activity before synaptogenesis : Na^+ channels, Ca^{2+} signalling and glutamatergic secretion. Or « how to play the part when some famous actors are missing in the scene » ?

RÉFÉRENCES

1. Benitez-Diaz P, Miranda-Contreras L, Mendoza-Briceno RV, et al. Prenatal and postnatal contents of amino acid neurotransmitters in mouse parietal cortex. *Dev Neurosci* 2003 ; 25 : 366-74.
2. Haydar TF, Wang F, Schwartz ML, et al. Differential modulation of proliferation in the neocortical ventricular and subventricular zones. *J Neurosci* 2000 ; 20 : 5764-74.
3. LoTurco JJ, Owens DF, Heath MJ, et al. GABA and glutamate depolarize cortical progenitor cells and inhibit DNA synthesis. *Neuron* 1995 ; 15 : 1287-98.
4. Behar TN, Scott CA, Greene CL, et al. Glutamate acting at NMDA receptors stimulates embryonic cortical neuronal migration. *J Neurosci* 1999 ; 19 : 4449-61.
5. Moody WJ. The development of voltage-gated ion channels and its relation to activity dependent developmental events. *Curr Top Dev Biol* 1998 ; 39 : 159-85.
6. Picken-Bahrey HL, Moody WJ. Voltage-gated currents, dye and electrical coupling in the embryonic mouse neocortex. *Cereb Cortex* 2003 ; 13 : 239-51.
7. Albrieux M, Platel JC, Dupuis A, et al. Early expression of sodium channel transcripts and sodium current by Cajal-Retzius cells in the preplate of the embryonic mouse neocortex. *J Neurosci* 2004 ; 24 : 1719-25.
8. Platel JC, Boisseau S, Dupuis A, et al. Na^+ channel-mediated Ca^{2+} entry leads to glutamate secretion in mouse neocortical preplate. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 19174-9.
9. Molnar Z, Blakemore C. How do thalamic axons find their way to the cortex? *Trends Neurosci* 1995 ; 18 : 389-97.
10. Demarque M, Represa A, Becq H, et al. Paracrine intercellular communication by a Ca^{2+} - and SNARE-independent release of GABA and glutamate prior to synapse formation. *Neuron* 2002 ; 36 : 1051-61.

NOUVELLE



La méthylation des histones n'est plus ce qu'elle était

Julien Vandamme, Pierre-Olivier Angrand

> Dans le noyau, l'ADN eucaryote s'associe avec les histones (H2A, H2B, H3 et H4) pour former l'unité fondamentale de la chromatine : le nucléosome. L'architecture précise de la chromatine détermine si celle-ci est permissive ou non à la transcription et à d'autres événements qui dépendent de son organisation, tels que la réplication, la réparation de l'ADN ou la recombinaison. Alors que la grande majorité des nucléosomes sont constitués des mêmes histones, une immense diversité de nucléosomes

différents découle des modifications post-traductionnelles qui touchent les histones. Celles-ci peuvent être acétylées, méthylées, phosphorylées, ubiquitinylées ou sumoylées. Il est proposé que ces différentes modifications agissent en combinaison pour former un « code histone » [1-3]. Ce code est lu par des protéines non-histones qui se lient aux résidus modifiés des histones, et influencent alors l'organisation de la chromatine, la transcription ou la réplication. Certaines modifications comme

Institut de Recherche Interdisciplinaire,
Cnrs FRE 2963,
IRI @ Institut de Biologie de Lille,
1, rue du Professeur Calmette,
59021 Lille Cedex, France.
pierre-olivier.angrand@ibl.fr

l'acétylation ou la phosphorylation sont réversibles et dynamiques, et souvent associées à la régulation inductible de gènes individuels. En revanche, pendant de nombreuses années, la méthylation des histones était considérée comme une marque épigénétique stable et irréversible qui rendait compte du caractère héréditaire des états ouvert (euchroma-

tine) ou fermé (hétérochromatine) de la chromatine. Cette vision découlait de l'incapacité à mettre en évidence une activité histone déméthylase et des études qui suggéraient que la demi-vie de la méthylation des histones est similaire à celle des histones elles-mêmes [4].

Cependant, le dogme de l'irréversibilité de la méthylation des histones est maintenant remis en question. Des études ont montré que la méthylation pouvait même être extrêmement dynamique. Par exemple, la méthylation de la lysine 9 de l'histone H3 des nucléosomes localisés au niveau de gènes qui répondent à l'inflammation disparaît lors de leur activation, puis est restaurée

lors de la répression transcriptionnelle post-induction [5]. Depuis fin 2004, un nouveau pas a été franchi avec la découverte des protéines et des mécanismes directement impliqués dans la déméthylation des histones (Figure 1).

Les agents de déméthylation des histones

Les arginines sont sujettes à une conversion enzymatique qui engendre un acide aminé non conventionnel. La peptidylarginine désiminase 4 humaine (PADI4/PAD4) convertit les arginines monométhylées des histones H3 et H4 en citrulline par déméthylimination [6, 7]. Le fait que PADI4 transforme également

les arginines non méthylées en citrullines, qui ne peuvent plus être méthylées, suggère que le rôle de PADI4 serait d'éliminer les histones en tant que substrats des arginine méthyltransférases, et non seulement de déméthyliser les histones.

LSD1 (*lysine-specific demethylase 1*) est une amine oxydase nucléaire dépendante de l'adénine flavine dinucléotide (FAD) capable de déméthyliser la lysine 4 de l'histone H3 [8]. LSD1 catalyse une réaction oxydative de l'amine via le clivage oxydatif de la liaison α -CH du substrat pour former une imine en réduisant un cofacteur, la flavine. L'imine intermédiaire est ensuite hydrolysée spontanément pour produire du carbinolamine, groupe instable qui se transforme en formaldéhyde, régénérant ainsi une lysine déméthylée. Seules les lysines mono- et di-méthylées sont des substrats de LSD1. En effet, la formation de l'imine intermédiaire nécessite une lysine protonée, et les lysines triméthylées ne peuvent donc pas être substrats des amine oxydases. L'activité et la spécificité de déméthylation des lysines 4 de l'histone H3 dépend à la fois des autres modifications post-traductionnelles de l'histone H3, comme son état de phosphorylation en sérine 10 [9] et de la présence de cofacteurs. En effet, quand LSD1 est associé au cofacteur CoREST, LSD1 déméthyle la lysine 4 de l'histone H3 [10] (une marque de l'euchromatine), alors qu'associée avec le récepteur des androgènes, LSD1 déméthyle la lysine 9 de l'histone H3 [11] (une marque de l'hétérochromatine). Ainsi, la protéine LSD1 agit à la fois comme un co-activateur ou un co-répresseur transcriptionnel.

Plus récemment, il a été proposé [12, 13] que la déméthylation des lysines pouvait se faire par hydroxylation des groupes méthyles. Cette réaction est catalysée par le domaine JmjC qui possède une activité di-oxygénase dépendante de l' α -cétooglutarate et du fer divalent. La réaction utilise le Fe(II) pour activer une molécule de di-oxygène et former une molécule haute-

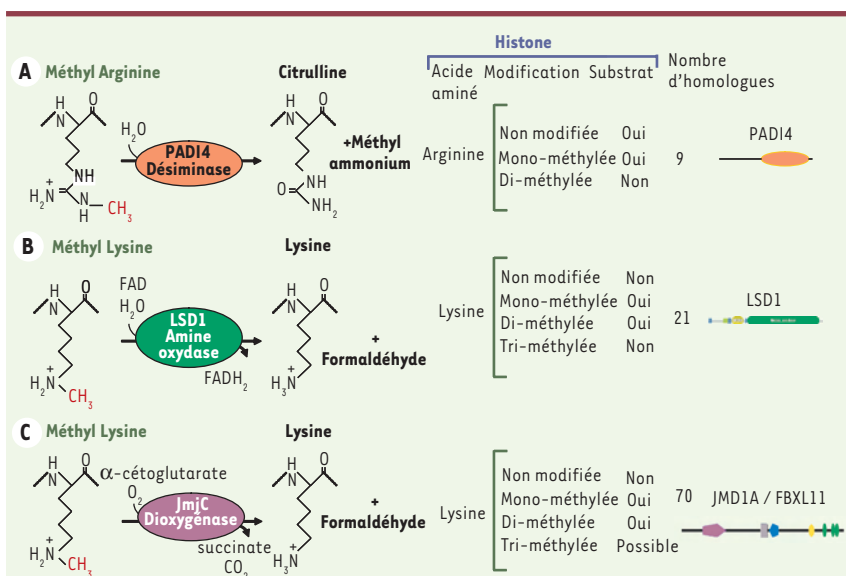


Figure 1. Mécanismes enzymatiques de la déméthylation et spécificité de substrat des histone déméthylases. **A.** La méthylation des arginines est supprimée par les arginine désiminases (PADI) pour engendrer une citrulline et du méthylammonium. Les enzymes PADI sont peu spécifiques et sont actives sur différentes arginines monométhylées des histones. Elles peuvent même convertir des arginines non-méthylées en citrullines. **B.** Deux mécanismes rendent compte de la déméthylation des méthyl-lysines. Les amine oxydases (de type LSD1) régénèrent une lysine et du formaldéhyde. La formation d'une imine intermédiaire par transfert de deux atomes d'hydrogène sur le cofacteur FAD nécessite un azote protoné, ce qui limite la réaction aux lysines mono- et diméthylées. **C.** Les di-oxygénases à domaine JmjC engendrent également une lysine et du formaldéhyde mais peuvent théoriquement déméthyliser les tri-méthyl-lysines. À la différence des histone déméthylases spécifiques des arginines, les histones déméthylases spécifiques des lysines ont une très grande spécificité de substrat : LSD1 pour les lysines 4 ou 9 de l'histone H3, selon le cofacteur associé, et FBXL11 pour la lysine 36 de l'histone H3. Le nombre de protéines humaines qui possèdent des domaines désiminases, amine oxydases ou JmjC similaires à ceux de PADI4, LSD1 ou FBXL11 est indiqué (<http://www.sanger.ac.uk/Software/Pfam/>). Seule la déméthylation des monométhyl-lysine est montrée (adapté de [14]).



ment réactive d'oxoferryl $[Fe(IV)O]$, qui peut hydroxyler la méthyl-lysine ; la déméthylation produit alors du formaldéhyde. Les premières histone déméthylases de ce type caractérisées sont JHMD1A (FBXL11) et JHMD1B (FBXL10) qui déméthylent spécifiquement la lysine 36 de l'histone H3 sous sa forme mono- ou di-méthylée, mais pas sous sa forme tri-méthylée [13].

Alors que la découverte des premières histone déméthylases représente une avancée majeure dans la biologie de la chromatine et de l'épigénétique, elle soulève également de nombreuses questions. La méthylation des arginines peut être le résultat d'une induction hormonale, mais si leur déméthylation est associée à l'apparition d'une citrulline, comment une nouvelle induction peut-elle avoir lieu ? La citrulline constitue-t-elle une nouvelle marque du code histone ? Les amine oxidases (environ 20 membres) et les protéines à domaine

JmJC (environ 70 membres) répondent en termes de nombre à la complexité de la méthylation des lysines contrôlée par plus de 70 protéines à motif méthyl-transférase spécifique (le domaine SET). Toutefois, aucune protéine capable de déméthyliser les tri-méthyl-lysines n'a encore été identifiée, bien que la réaction d'hydroxylation des groupes méthyles en soit théoriquement capable. Et si la méthylation des histones est aussi dynamique, quels sont les mécanismes responsables de l'héritabilité de l'organisation de la chromatine et de son maintien au cours des mitoses successives ? ♦

Histone demethylation unravelled ?

RÉFÉRENCES

1. Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature* 2000 ; 403 : 41-5.
2. Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science* 2001 ; 293 : 1074-80.
3. Ray-Gallet D, Gérard A, Polo S, Almouzni G. Variations sur le thème du « code histone ». *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 384-9.

4. Byvoet P, Shepherd GR, Hardin JM, Noland BJ. The distribution and turnover of labelled methyl groups in histone fractions of cultured mammalian cells. *Arch Biochem Biophys* 1972 ; 148 : 558-67.
5. Saccani S, Natoli G. Dynamic changes in histone H3 Lys 9 methylation occurring at tightly regulated inducible inflammatory genes. *Genes Dev* 2002 ; 16 : 2219-24.
6. Cuthbert GL, Daujat S, Snowden AW, et al. Histone deimination antagonizes arginine methylation. *Cell* 2004 ; 118 : 545-53.
7. Wang Y, Wysocka J, Sayegh J, et al. Human PAD4 regulates histone arginine methylation levels via demethylation. *Science* 2004 ; 306 : 279-83.
8. Shi Y, Lan F, Matson C, et al. Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. *Cell* 2004 ; 119 : 941-53.
9. Forneris F, Binda C, Vanoni MA, et al. Human histone demethylase LSD1 reads the histone code. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 41360-5.
10. Shi Y, Matson C, Lan F, et al. Regulation of LSD1 histone demethylase activity by its associated factors. *Mol Cell* 2005 ; 19 : 857-64.
11. Metzger E, Wissmann M, Yin N, et al. LSD1 demethylates repressive histone marks to promote androgen-receptor-dependent transcription. *Nature* 2005 ; 437 : 436-9.
12. Trewick SC, McLaughlin PJ, Allshire RC. Methylation : lost in hydroxylation? *EMBO Rep* 2005 ; 6 : 315-20.
13. Tsukada Y, Fang J, Erdjument-Bromage H, et al. Histone demethylation by a family of JmJC domain-containing proteins. *Nature* 2006 ; 439 : 811-6.
14. Kubicek S, Jenuwein T. A crack in histone lysine methylation. *Cell* 2004 ; 119 : 903-6.

NOUVELLE

Pour maigrir, faisons de la bile

Pascal Ferré

► L'obésité est devenu un problème majeur de santé publique lié entre autres à la multitude des complications qu'elle engendre (par exemple, le diabète de type 2). Son développement est la conséquence de variations rapides et récentes de l'environnement nutritionnel et social. D'un point de vue énergétique, les causes de l'obésité sont simples. Si l'on a stocké des calories sous forme d'acides gras dans le tissu adipeux, c'est que, pendant une période plus ou moins longue, les apports caloriques (alimentation) ont dépassé les dépenses. Les dépenses peuvent être schématiquement divisées en une partie incompressible (métabolisme de base)

liée au fonctionnement obligatoire de nos cellules, et une partie variable, dépendante de paramètres comme l'absorption de nourriture (thermogenèse post-prandiale), l'activité physique et l'adaptation aux conditions climatiques. Si l'on veut maigrir, il faut donc jouer sur l'un ou l'autre des plateaux de la balance énergétique, les entrées ou les sorties.

Augmenter l'activité physique se révèle pour la plupart des obèses très difficile. Peut-on alors envisager d'augmenter « artificiellement » la dépense énergétique (maigrir en regardant son émission préférée...) ? Dans la cel-

lule, la production d'énergie chimique sous forme d'ATP s'effectue dans la chaîne respiratoire des mitochondries. La chaîne respiratoire oxyde les coenzymes réduits provenant de l'utilisation des substrats énergétiques (Figure 1) et pompe des protons à l'extérieur de la matrice mitochondriale. L'énergie créée par le gradient de protons sert ensuite à synthétiser de l'ATP (la monnaie énergétique cellulaire) à partir d'ADP, grâce à l'ATP synthase qui peut être considérée comme un dissipateur du gradient de protons puisqu'elle permet

InsERM U671,
Université Pierre et Marie Curie, Paris 6,
Centre Biomédical des Cordeliers,
15, rue de l'École de Médecine, 75270 Paris Cedex 06, France.
pferré@bhd.c.jussieu.fr