

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **04 juin 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame GUY Armelle**

Titre des travaux : « *Dynamique de la chromatine : Implication des protéines chaperons d'histones et des corps nucléaires PML* »

Résumé



Les cellules eucaryotes sont fondamentalement compartimentalisées pour permettre d'organiser des réactions biochimiques spécifiques dans l'espace et dans le temps. Au cœur du noyau de ces cellules se trouve l'ADN génomique, porteur de l'information génétique et organisé en chromatine, ce qui permet à la fois sa compaction et apporte une source d'information permettant de moduler l'expression du génome et de définir l'identité cellulaire. De plus, les cellules organisent la distribution des macromolécules grâce à un ensemble d'organelles sans membranes appelés MLOs (membraneless organelles), qui font l'objet d'une attention considérable ces dernières années. Ces MLOs constituent des condensats biomoléculaires de diverses protéines et jouent un rôle essentiel dans la régulation de l'expression des gènes. Les corps nucléaires PML, aussi appelés par leur acronyme anglais PML NBs (Promyelocytic Leukemia Nuclear bodies), sont un archétype d'organelles sans membrane nucléaires. En plus d'être impliqués dans de nombreux processus cellulaires tels que la modification post-traductionnelle de protéines par SUMOylation, la réponse anti-virale ou la sénescence, un grand nombre d'études récentes montre l'importance des PML NBs pour la régulation de la dynamique de la chromatine. **Une question centrale de mes différents travaux de recherche est de comprendre la relation étroite qui existe entre les protéines chaperons d'histones** (des protéines particulières impliquées dans le métabolisme des histones), **les PML NBs et la dynamique de la chromatine dans différents contextes physiopathologiques.**

Au cours de ma thèse, mon attention s'est tout d'abord portée sur le rôle de la protéine chaperon d'histones ASF1 au cours de la réplication. Avec Anja Groth, nous avons proposé un modèle selon lequel ASF1, grâce à ses propriétés de donneur/accepteur d'histones, participerait au transfert des histones parentales sur les brins filles de l'ADN. De plus, j'ai également montré une distribution des tâches entre les deux paralogues d'ASF1 dans différents contextes physiologiques et j'ai pu mettre en avant ASF1B comme un nouveau marqueur pronostique et une nouvelle cible thérapeutique potentielle dans le cancer du sein. Au cours de mon post-doctorat, j'ai mis en évidence un rôle nouveau des PML NBs dans la voie d'assemblage de la chromatine indépendante de la réplication tant au niveau des cellules proliférantes, que dans les cellules sénescences. H3.3 néosynthétisé localise au sein des PML NBs de façon DAXX-dépendante et sa déposition joue un rôle important pour l'organisation de l'hétérochromatine péricentrique.

Dans mon laboratoire actuel, je me suis intégrée sur les projets de recherche de l'équipe de Patrick Lomonte qui sont centrés sur l'étude du contrôle de la latence du virus de l'Herpès Simplex de

Type 1 et sur la dynamique de la chromatine en relation avec les PML NBs. J'ai notamment contribué à montrer l'importance des deux complexes chaperons du variant H3.3 (ATRX-DAXX et HIRA) et de la protéine PML pour la chromatinisation du génome viral latent. Nos études récentes montrent également l'implication du complexe HUSH-SETDB1-MORC2 pour le dépôt de la marque répressive H3K9me3 sur le génome viral, ce qui participerait au contrôle de la latence virale. Avec mon étudiante en thèse, Constance Kleijwegt, nous avons mis en avant deux rôles fonctionnels indépendants pour les PML NBs au cours de la réponse inflammatoire : ils agissent à la fois comme centres de dépôts nucléaires pour moduler la disponibilité de HIRA dans le nucléoplasme et comme centres chromosomiques régulant la transcription des ISG, et donc, le dépôt d'H3.3 médié par HIRA sur les ISGs. Je développe actuellement des projets qui s'intéressent au rôle des PML NBs dans la réponse aux dommages de l'ADN ainsi qu'au rôle de la protéine cGAS lors de l'entrée en sénescence qui seront présentés dans ce manuscrit.