



plus que des traces d'ADN de *Yersinia* ont été trouvées dans la pulpe dentaire d'ossements humains provenant de nécropoles où furent rassemblées des victimes de la peste en France et en Allemagne [9, 10]. En outre, les fièvres hémorragiques historiques, données en exemple par les auteurs, ne sont pas confinées à l'Europe mais ont frappé l'Égypte pharaonique, la Mésopotamie, les Empires byzantin et islamique. De surcroît, on ne connaît aucun exemple de virus, agent de fièvre hémorragique, ayant accès aux cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs des chimiokines. On peut, par ailleurs, s'interroger sur le rôle de CCR5 dans l'épidémie ayant imposé la sélection positive de CCR5Δ32 : se limiterait-il, comme pour le VIH, à l'entrée du pathogène dans des cellules cibles, ou ne pourrait-il pas également contribuer à la montée d'une réaction immunitaire exagérée ou inefficace en réponse à une infection, quel que soit l'agent infectieux, ce qui influencerait le taux de mortalité ?

Enfin, une nouvelle publication allemande semble doublement réfuter le rôle de *Yersinia pestis*, du virus de la variole et du virus évoqué par les Britanniques [11]. D'une part, en analysant des squelettes d'anciens cimetières allemands et italiens, il apparaît que la fréquence de CCR5Δ32 n'est pas moins importante parmi les victimes de la peste que parmi des victimes de famines. D'autre part, la mutation CCR5Δ32 était déjà prévalente dans des groupes humains beaucoup plus anciens, provenant de l'âge de bronze.

On le voit, la plus grande fréquence de CCR5Δ32 dans les populations européennes n'a pas encore trouvé son explication. ♦

Mystery upon the origin for the selection of AIDS-protective CCR5Δ32

RÉFÉRENCES

1. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4⁺ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996 ; 381 : 667-73.

2. Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996 ; 86 : 367-77.
3. Duncan SR, Scott S, Duncan CJ. Reappraisal of the historical selective pressures for the CCR5Δ32 mutation. *J Med Genet* 2005 ; 42 : 205-8.
4. Galvani AP, Slatkin M. Evaluating plague and smallpox as historical selective pressures for the CCR5-Delta 32 HIV-resistance allele. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 15276-9.
5. Lalani AS, Masters J, Zeng W, et al. Use of chemokine receptors by poxviruses. *Science* 1999 ; 286 : 1968-71.
6. Elvin SJ, Williamson ED, Scott JC, et al. Evolutionary genetics : ambiguous role of CCR5 in *Y. pestis* infection. *Nature* 2004 ; 430 : 417.
7. Meccas J, Franklin G, Kuziel WA, et al. Evolutionary genetics : CCR5 mutation and plague protection. *Nature* 2004 ; 427 : 606.
8. Paterson R. *Yersinia* seeks pardon for black death. *Lancet Infect Dis* 2002 ; 2 : 323.
9. Raoult D, Aboudharam G, Crubezy E, et al. Molecular identification by suicide PCR of *Yersinia pestis* as the agent of medieval black death. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 12800-3.
10. Wiechmann I, Grupe G. Detection of *Yersinia pestis* DNA in two early medieval skeletal finds from Aschheim (Upper Bavaria, 6th century AD). *Am J Phys Anthropol* 2005 ; 126 : 48-55.
11. Hummel S, Schmidt D, Kremeyer B, et al. Detection of the CCR5Δ32 HIV resistance gene in bronze age skeletons. *Genes Immun* 2005 online.

NOUVELLE

Fait nouveau : la méthylation des arginines joue un rôle dans la réparation de l'ADN

François-Michel Boisvert, Ugo Déry, Jean-Yves Masson, Stéphane Richard

> L'ajout d'un ou de deux groupements méthylés à l'azote terminal de l'acide aminé arginine (Figure 1) [1] est ce que l'on appelle la méthylation des arginines ; elle a pour propriété de modifier des protéines. Que ce processus joue un rôle dans la régulation du cycle cellulaire liée aux mécanismes de réparation de l'ADN constitue un fait nouveau. Il a été établi que le complexe protéique MRE11/RAD50/

NBS1¹ (MRN) participe à la réparation de l'ADN et nous avons démontré que le domaine riche en glycines et en arginines (GAR) de MRE11 est méthylé en propre par l'enzyme PRMT1 (protein arginine methyltransferase 1). La mutation des arginines méthylées de MRE11 entraîne une sévère diminution de son activité nucléase nécessaire à sa fonction dans la réparation des

F.M. Boisvert, S. Richard :
Groupe d'oncologie moléculaire
Terry Fox, Centre Bloomfield
sur le vieillissement et
Départements d'oncologie et
de médecine, Université McGill,
Institut Lady Davis de recherches
médicales, 3755, chemin
de la Côte Sainte-Catherine,
Montréal, Québec, H3T 1E2
Canada.

stephane.richard@mcgill.ca

U. Déry, J.Y. Masson :
Laboratoire de la Stabilité du
génomique, Centre de recherche
en cancérologie de l'Université
Laval, Hôtel-Dieu de Québec,
CHUQ, Québec, G1R 2J6 Canada.

cassures double-brin de l'ADN. De même, l'absence de méthylation dans MRE11 entraîne une défaillance de la signalisation des bris aux mécanismes de régulation du cycle cellulaire. Ces données révèlent pour la première fois le rôle que joue la méthylation des arginines dans la régulation des mécanismes de réparation de l'ADN et suggèrent que la méthylation de MRE11 est requise pour maintenir la stabilité du génome au fil des nombreuses divisions cellulaires.

Chez les humains, les arginines méthyltransférases (PRMT) font partie d'une famille de huit enzymes qui se servent de la S- adénosyl-

¹ MRE11 : meiotic recombination mutant 11 ; RAD50 : radiation sensitive gene 50 ; NBS1 : Nijmegen breakage syndrome-1.

méthionine comme donneur de groupement méthyle. Ces enzymes ont été sous-divisées en trois groupes. Les enzymes de type I catalysent la formation d'arginines ω -N^G-monométhylées et d'arginines asymétriquement ω -N^G, N^G-diméthylées (aDMA) et regroupent les enzymes PRMT1, PRMT2, PRMT3, PRMT4 (ou CARM1) et PRMT6. Les enzymes de type II (PRMT5 et PRMT7) catalysent la formation d'arginines ω -N^G-monométhylées et d'arginines symétriquement ω -N^G, N^G-diméthylées (sDMA). Certaines protéines méthylées par ces enzymes comportent généralement une région riche en glycine et en arginine qu'on retrouve fréquemment dans les protéines se liant à l'ARN

[2]. Il n'est donc pas étonnant que la méthylation des arginines participe à la régulation de plusieurs phases du métabolisme de l'ARN : l'import et l'export de protéines et de l'ARN du noyau ; la régulation des liaisons protéines-protéines et protéines-ARN ; la transcription des protéines ; la localisation des protéines ; la biogenèse des ribosomes [3].

Les anticorps ASYM24 et ASYM25, propres aux aDMA, et les anticorps SYM10 et SYM11 reconnaissant les sDMA nous ont permis de répertorier plus de 200 nouvelles protéines potentiellement méthylées sur arginine [4]. L'identification de ces protéines suggère de nouveaux rôles pour la méthylation des protéines dans

l'épissage des ARN messagers, la polyadénylation des ARN, la transcription, la signalisation cellulaire et le cytosquelette.

Nul n'avait envisagé jusqu'ici que la méthylation des arginines pouvait jouer un rôle dans la régulation du cycle cellulaire à la suite d'altérations subies par l'ADN, ainsi que dans la régulation des mécanismes de réparation de l'ADN. MRE11 est une protéine conservée aussi bien chez la levure que chez les humains dont l'activité nucléase est relayée par la région aminoterminal [5]. MRE11 interagit avec les protéines RAD50 et NBS1 pour former le complexe MRN (MRE11/RAD50/NBS1). MRN est à la croisée de la réparation des cassures double-brin de l'ADN et de la signalisation des dommages menant à l'arrêt du cycle cellulaire en phase S [6]. Les cassures double-brin peuvent être provoquées naturellement durant la réplication de l'ADN, mais aussi survenir à la suite de l'exposition des cellules à divers agents chimiques ou à des radiations ionisantes. Il nous est donc possible de suggérer que la méthylation des arginines pourrait intervenir dans la régulation du cycle cellulaire ainsi que dans la régulation des mécanismes de réparation de l'ADN.

Nous avons démontré que MRE11 est méthylée à partir des arginines dans un domaine riche en arginines et en glycines [7]. Ce domaine, situé près de la liaison à l'ADN à l'extrémité carboxyterminale de MRE11, est précisément méthylé par PRMT1 *in vitro* et *in vivo*. La méthylation des arginines de MRE11 a lieu aussi bien dans les cellules d'insectes que dans les cellules humaines. De plus, la méthylation de MRE11 est absente dans les cellules dérivées de souris mutantes pour la fonction PRMT1. La mutation des arginines en alanines ou en lysines dans le domaine GAR de MRE11 entraîne une diminution de son activité exonucléase *in vitro*, sans toutefois empêcher la formation du complexe MRN. Ces résultats suggèrent que la méthylation joue un rôle important dans la régulation de

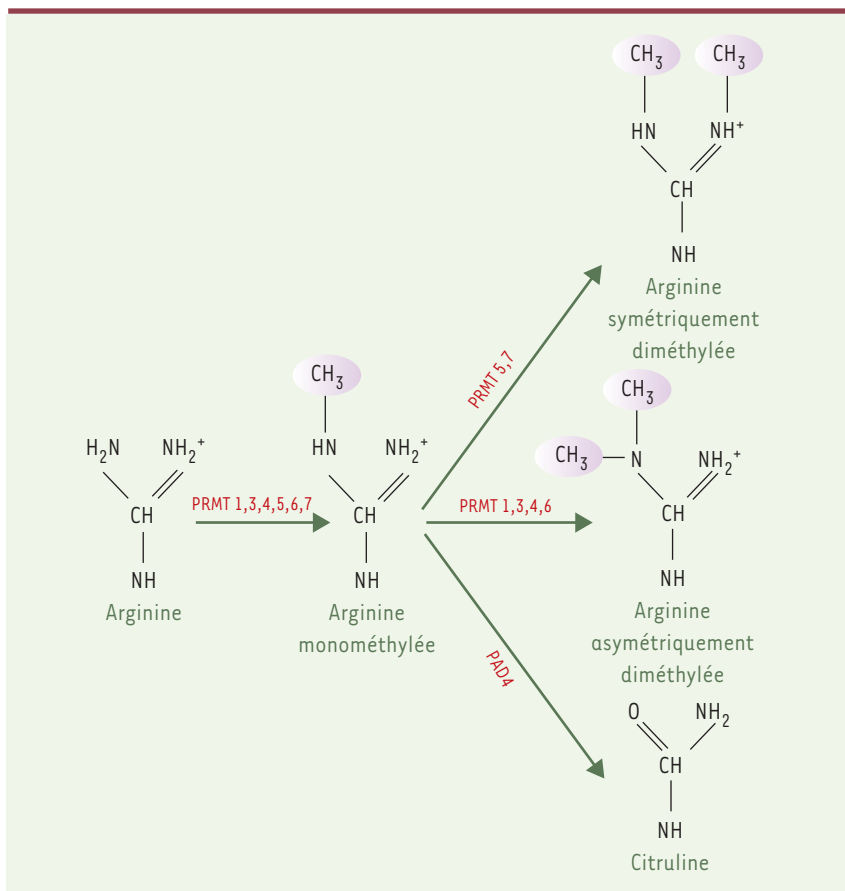


Figure 1. Méthylation des arginines. Les arginines peuvent être méthylées sur l'azote par les arginines méthyltransférases de type I ou II pour devenir monométhylées. L'ajout d'un deuxième groupement méthyle sur l'azote opposé se fait par l'intermédiaire des enzymes de type II et donne une arginine symétriquement diméthylée. En revanche, l'ajout d'un deuxième groupement méthyle sur le même azote par les enzymes de type I produit une arginine asymétriquement diméthylée. Une arginine monométhylée peut aussi être désimidée par la peptidyl arginine désimidase (PAD4) pour devenir une citrulline.



l'activité enzymatique de MRE11 dans les organismes pluricellulaires. MRE11 prend non seulement une part active dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN par son activité nucléase, mais encore exerce une fonction de signalisation de ces dommages aux mécanismes de régulation du cycle cellulaire [6]. Il a été récemment démontré que MRN stimule l'activité kinase d'ATM *in vitro* envers p53, Chk2 et H2AX [8]. Contrairement aux cellules normales, des cellules traitées avec des inhibiteurs de méthyltransférases poursuivent la réplication de l'ADN malgré la présence de nombreux dommages de l'ADN, ce qui laisse suspecter un défaut dans la

signalisation de ces bris d'ADN aux protéines de contrôle du cycle cellulaire. La diminution de PRMT1 par un ARN interférent (ARNi) permet aussi la réplication de l'ADN malgré des altérations; ce phénotype peut être restauré par la réintroduction du complexe MRN purifié et méthylé, alors qu'un mutant de MRE11 dans la région méthylée en est incapable. Étant donné que l'inhibition de PRMT1 pourrait affecter l'activité de plusieurs protéines, cette expérience de complémentation démontre que le défaut de progression du cycle cellulaire en présence de lésions dans l'ADN est directement relayé par la méthylation sur MRN.

Conclusions

Ces résultats démontrent que la méthylation des arginines joue un rôle dans la régulation des mécanismes de réparation de l'ADN. La régulation de la réplication de l'ADN altéré est certainement un processus essentiel pour une réparation adéquate des cassures double-brin (Figure 2). Puisqu'un défaut de réparation durant la synthèse de l'ADN peut mener à une instabilité génétique, il sera utile d'éclairer davantage les mécanismes d'action de la méthylation de MRE11 liés à la stabilité du génome. ♦

A new role for arginine methylation in DNA repair

RÉFÉRENCES

1. Gary JD, Clarke S. RNA and protein interactions modulated by protein arginine methylation. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1998; 61 : 65-131.
2. McBride AE, Silver PA. State of the arg: protein methylation at arginine comes of age. *Cell* 2001; 106 : 5-8.
3. Boisvert FM, Chénard CA, Richard S. Protein interfaces in signaling regulated by arginine methylation. *Sci STKE* 2005; 271 : re2.
4. Boisvert FM, Côté J, Boulanger MC, Richard S. A proteomic analysis of arginine-methylated protein complexes. *Mol Cell Proteomics* 2003; 2 : 1319-30.
5. Paull TT, Gellert M. The 3' to 5' exonuclease activity of MRE11 facilitates repair of DNA double-strand breaks. *Mol Cell* 1998; 1 : 969-79.
6. Van den Bosch M, Bree RT, Lowndes NF. The MRN complex : coordinating and mediating the response to broken chromosomes. *EMBO Rep* 2003; 4 : 844-9.
7. Boisvert FM, Déry U, Masson JY, Richard S. Arginine methylation of MRE11 by PRMT1 is required for DNA damage checkpoint control. *Genes Dev* 2005; 19 : 671-6.
8. Lee JH, Paull TT. Direct activation of the ATM protein kinase by the MRE11/Rad50/Nbs1 complex. *Science* 2004; 304 : 93-6.

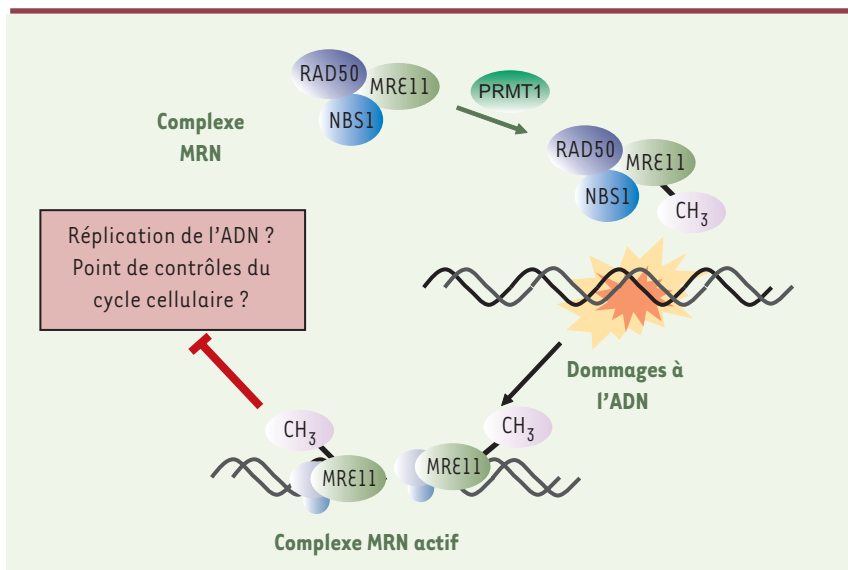



Figure 2. Régulation de MRE11 par la méthylation sur les arginines. La méthylation de MRE11 par PRMT1 est requise pour entraîner une diminution de la réplication de l'ADN endommagé ou pour manifester une signalisation des dommages de l'ADN vers les points de régulation du cycle cellulaire afin de permettre la réparation de l'ADN.



Tarifs d'abonnement M/S - 2005

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> 1985-2005, depuis 20 ans, grâce à m/s, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 567 dans ce numéro de m/s

