

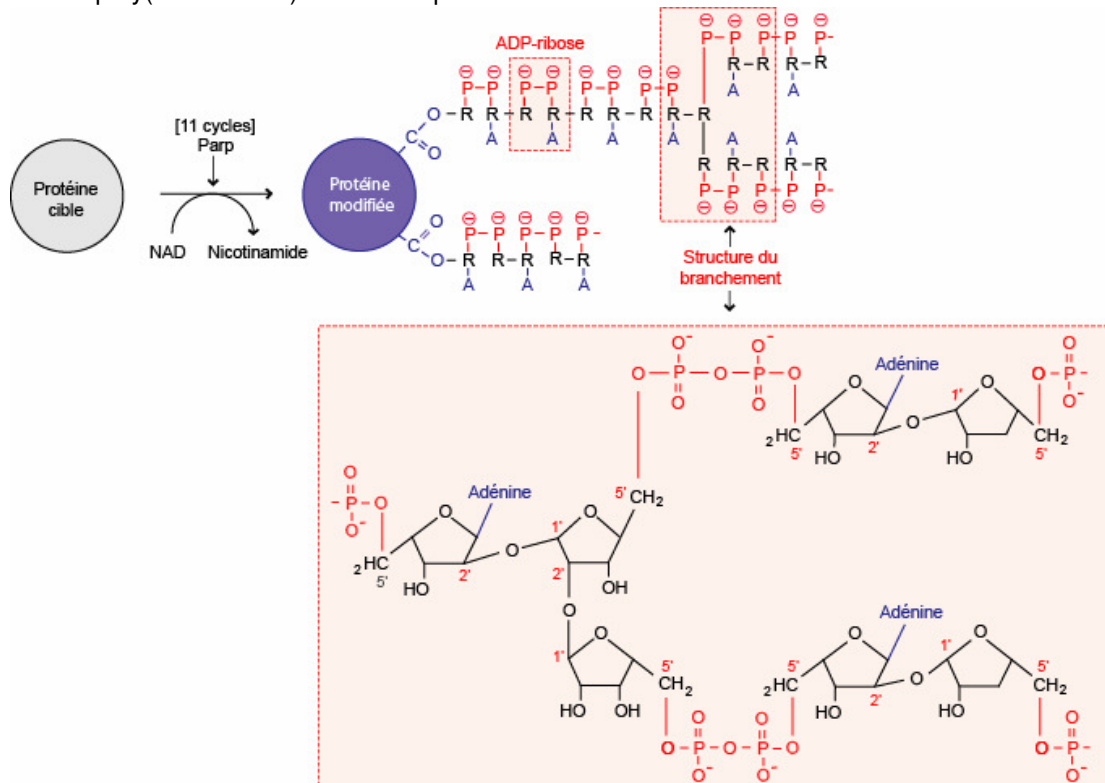
## ANNEXE VIII LES POLY(ADP-RIBOSE) POLYMÉRASES

Les poly(ADP-ribose) polymérases ou Parp remplissent plusieurs fonctions. Elles forment une petite famille\* de protéines paralogues\*, subdivisée en deux sous-familles : celle des Parp proprement dites et celle des tankyrases.

Toutes les Parp possèdent un motif structural (domaine\*) d'environ 150 acides aminés, responsable de l'activité catalytique. Elles contribuent surtout à maintenir l'intégrité de l'ADN en éliminant les cassures sb ou les bases endommagées, préjudiciables au fonctionnement des cellules. Les tankyrases participent à l'entretien des télomères.

### VIII.A. ACTIVITÉ CATALYTIQUE

Les Parp coupent le NAD et transfèrent le groupement ADP-ribose qu'il contient à diverses protéines nucléaires, dont elles-mêmes. Le reste de la molécule de NAD (le nicotinamide) est libéré (*annexe IX.A*). Les unités d'ADP-ribose forment de longues chaînes portant de nombreuses charges négatives, comme les acides nucléiques (*fig. VIII*). La durée de vie de ces polyanions est brève, parce que d'autres enzymes, appelés **Parg** [Poly(ADP-ribose) glycohydrolases] enlèvent rapidement les chaînes de poly(ADP-ribose) fixées aux protéines.



**Fig. VIII. Modification des protéines par les poly(ADP-ribose) polymérases (Parp).**

Ces enzymes catalysent le transfert d'unités d'ADP-ribose (R-P-P-R-A) du NAD à des groupements carboxyle de certaines protéines. Les ADP-riboses forment des chaînes linéaires ou ramifiées, qui peuvent comporter plusieurs dizaines d'éléments. Les chaînes font alterner deux riboses (R), unis en alternance par des liaisons phosphodiester 5' – 5' et par des liaisons ester 2' -1'. Au niveau des branchements, trois riboses sont unis par deux liaisons 2' - 1' contiguës.

Les Parp sont parmi les principaux consommateurs de NAD et producteurs de nicotinamide dans les cellules. En cela, elles concurrencent d'autres agents destructeurs du NAD, tels que la sirtuine (*annexe XXIV*).

## VIII.B. LES PARP PROPREMENT DITES

Cette sous-famille comporte 15 membres chez l'homme, dont le mieux connu est le premier (Parp1). Dès qu'il détecte une lésion dans l'ADN, et en particulier une cassure sb ou db, l'enzyme se lie à la région endommagée et devient actif. Mais il n'a que peu de temps pour agir. En fixant des chaînes d'ADP-ribose sur lui-même, il acquiert de nombreuses charges négatives, de sorte qu'il perd son affinité pour l'ADN et s'en détache. En quelques minutes, les Parp le débarrassent des chaînes d'ADP-ribose qu'il portait et il redevient inerte.

Les histones\* H1 et H2B figurent parmi les cibles de Parp1. La poly (ADP-ribosyl)ation de l'histone H1 entraîne une relaxation presque immédiate de la structure de la chromatine\*, qui facilite apparemment l'accès des protéines participant à la réparation, et en particulier du facteur XRCC4, lui-même indispensable à l'action de l'ADN ligase IV\* (*annexe VII.B*). L'enzyme agit également sur les protéines qui contribuent à éliminer les bases endommagées de l'ADN.

La protéine Parp1 intervient aussi dans la mitose et l'apoptose. Elle peut empêcher la cellule de se diviser jusqu'à ce que l'ADN soit remis en état, ou la contraindre à se suicider. La protéine s'associe notamment avec les centromères des chromosomes et peut arrêter les progrès de la métaphase en cas de rupture de l'ADN. Elle oblige aussi les mitochondries à relarguer le facteur AIF. Celui-ci migre dans le noyau, où il intervient dans la fragmentation de l'ADN, ce qui contribue à faire mourir la cellule (*annexe III.C. 7* et *III.C.9*). On ne connaît pas exactement par quel mécanisme la protéine Parp1 arrive à rendre perméable la membrane des mitochondries.

La protéine exerce encore une autre fonction, qui consiste à contrôler l'activité de certains gènes. Elle le fait, non seulement parce qu'elle peut modifier les histones de la chromatine, mais aussi parce qu'elle se lie à certains facteurs de transcription. Cette fonction ne fait pas nécessairement intervenir les propriétés catalytiques de la protéine.

### VIII.C. LES TANKYRASES

Cette sous-famille comporte trois membres chez l'homme, dont le premier (la tankyrase 1) est presque deux fois plus long que les deux autres. La tankyrase 1 possède un domaine catalytique assez court et 24 motifs d'ankyrine\*, qui favorisent l'association des tankyrases 1 et 2, en oligomères.

La tankyrase 1 a comme cible principale la protéine TRF1\*\*, qui est un régulateur de la conformation des télomères. E

La tankyrase 1 remplit également une fonction importante lors de la mitose. Elle provoque la séparation des télomères des chromosomes en fixant sur TRF1 des chaînes d'ADP-ribose, la tankyrase lui fait perdre son affinité pour l'ADN. Les sœurs, qui restent unies jusqu'au début de l'anaphase par un complexe de nature protéique, apparemment distinct de la cohésine (*annexe XII.D*). Elle favorise ainsi le franchissement du point de contrôle de l'anaphase, alors que la protéine Pcp1 peut bloquer la mitose lors de la métaphase, comme nous venons de le voir.

### BIBLIOGRAPHIE

Amé J-C, Spelnhauer C, de Murcia G. The PARP superfamily. *BioEssays* 2004; **26**: 882-93.

de Murcia G, Ménissier de Murcia J. Poly(ADP-ribose) polymerase: a molecular nick-sensor. *Trends Biochem Sci* 1994; **19**: 172-6.

Kraus WL, Lis JT. PARP goes transcription. *Cell* 2003; **113**: 677-83.

Smith S. The world according to PARP. *Trends Biochem Sci* 2001; **26**: 174-9.