

Biologie et génétique du développement

M. Spyros ARTAVANIS-TSAKONAS, professeur

Enseignement

Cours : *La biologie du développement, génétique et biologie pathologique de la communication cellule-cellule*

Les jeudis 3, 10 et 17 décembre 2009, de 14 à 16 heures.

Colloque organisé le 11 décembre 2009 : Introduction à la visualisation biologique à l'aide du logiciel Maya

La visualisation biologique est devenue partie intégrante de la biologie expérimentale et la possibilité de visualiser correctement les processus biologiques nous ouvre de nouvelles perspectives. Ainsi les logiciels qui nous permettent d'utiliser ce nouvel outil technologique ont-ils une importance croissante. Nous avons voulu présenter aux participants de ce colloque un aperçu des techniques avancées de visualisation scientifique par la présentation d'un des logiciels Hollywoodien 3D Autodesk Maya. L'accent a été mis sur la compréhension de l'acheminement en 3D d'images et comment la puissance de ce logiciel peut être utilisé et adapté à la visualisation cellulaire et moléculaire.

Conférenciers : Dr. Janet IWASA (Université de Harvard) et Dr. Gael MCGILL (Digizyme)

Séminaire à l'étranger

En Inde : National Centre for Biological Sciences of the Tata Institute, Bombay, du 3 au 5 mars 2010 : *Tracing biological thought from Aristotle to the Genome.*

**Activité scientifique conduite dans le laboratoire
de Harvard Medical School – Département de biologie cellulaire**

Boston (États-Unis)

Directeur : S. ARTAVANIS-TSAKONAS

Au cours du développement, l'acquisition par une cellule d'une destinée spécifique dépend d'un jeu d'interactions complexes entre voies de signalisation. En utilisant la *Drosophile* comme système expérimental modèle, nous avons disséqué et étudié un mécanisme de signalisation cellulaire fondamental et évolutif au cours du développement : la voie de signalisation Notch.

Des mutations dans la voie de signalisation Notch conduisent à un développement anormal d'un large spectre de structures chez la *Drosophile* alors que chez l'Homme le dysfonctionnement de cette voie est associé à des pathologies spécifiques incluant les processus néoplasiques. Le récepteur de surface Notch est considéré comme l'élément central de cette voie de signalisation. Il ne semble pas qu'un signal de Notch donne des instructions particulières à la cellule mais plutôt qu'il module la capacité d'une cellule en voie de différenciation terminale à recevoir et/ou à interpréter des signaux morphogénétiques conduisant à la différenciation, la prolifération et même l'apoptose. La voie de signalisation Notch est donc un régulateur fondamental du devenir de la cellule, dont la fonction et la structure sont conservées chez les métazoaires. Cette voie de signalisation est responsable du couplage de la destinée d'une cellule à celle de sa voisine grâce à l'interaction du récepteur de surface Notch avec les ligands membranaires présents sur la cellule voisine.

En utilisant des approches génétiques et moléculaires, nous avons étudié les mécanismes de transduction du signal Notch à différents niveaux. Notre intérêt s'est porté sur la compréhension de ces mécanismes à chacune des étapes essentielles à la transmission du signal extracellulaire vers le noyau, ainsi qu'au circuit de contrôle qui module l'activité du signal Notch. Nous utilisons à la fois la souris et la *Drosophile* non seulement pour aborder les principes biologiques de conservation entre espèces, mais aussi pour profiter des approches expérimentales distinctes offertes par chaque système modèle.

Des approches génomiques et génétiques sont utilisées pour identifier le circuit génétique qui module le signal Notch. Nous étudions comment ces signaux Notch interagissent avec d'autres voies de signalisation. Nous souhaitons savoir notamment s'il y a des règles qui régissent la signalisation entre tissus et entre espèces différentes. Nous avons choisi depuis de nombreuses années la *Drosophile* comme modèle de choix pour utiliser des approches génétiques. Ce modèle nous permet d'aborder des questions d'intérêt en biologie humaine comme nous l'avons montré récemment en utilisant la *Drosophile* pour modéliser et disséquer l'atrophie musculaire spinale. Nous utilisons également des souris transgéniques pour d'une part, modéliser une maladie neuro-dégénérative associée aux attaques ischémiques et à la démence

vasculaire impliquant le signal Notch et, d'autre part pour examiner quelle est l'implication de Notch dans la carcinogenèse de la glande mammaire et le développement intestinal des mammifères.

Activité scientifique conduite dans l'unité

« Génétique et biologie du développement »

Institut Curie/CNRS 3215/INSERM U934/UPMC

Pôle de Biologie du développement, Institut Curie, Paris

Co-Directeur : S. ARTAVANIS-TSAKONAS

Activité générale du laboratoire

L'unité de Génétique et biologie du développement se situe dans le Pôle Biologie du développement et cancer sur le campus de Paris. Elle est composée d'une cinquantaine de personnes réparties dans plusieurs équipes de recherche.

L'étude des mécanismes fondamentaux qui guident la différenciation, la prolifération, l'apoptose et la motilité cellulaire, en d'autres termes, l'étude des événements morphogénétiques fondamentaux au cours du développement, peut fournir des indications biologiques concernant la pathologie biologique et humaine. La création de cette nouvelle unité en 2008 (Institut Curie, Inserm, CNRS, université Paris VI) est centrée autour de ce concept.

Bien que chaque équipe ait un projet différent et bien défini, elles sont unies par leurs approches méthodologiques et techniques, ainsi que par l'objectif d'étudier les mécanismes développementaux de la biologie humaine.

- L'approche sur des modèles murins permet d'aborder la façon dont les modifications héréditaires de la fonction cellulaire des gènes peuvent provenir de modifications épigénétiques plutôt que de modifications des séquences d'ADN. Ces phénomènes épigénétiques s'avèrent de plus en plus définir les mécanismes de contrôle importants de l'activité génétique dans le maintien de l'état différencié et, en tant que tels, ils ont une importance capitale dans la biologie des cellules souches, ainsi que dans l'oncogenèse. En effet, le dérèglement épigénétique est de plus en plus reconnu comme caractéristique importante de la cancérogenèse.

- Les modèles murins permettent aussi d'étudier les mécanismes de base sous-jacents à l'évolution tumorale, et plus spécifiquement les effets synergiques du gène Notch avec d'autres voies de signalisation, qui affecteraient la prolifération et la différenciation cellulaires.

- Sont aussi abordées les questions fondamentales liées aux polarités tissulaire et embryonnaire. Le maintien d'un épithélium polarisé et les mécanismes qui compartimentent une cellule lorsqu'elle intègre un épithélium polarisé, sont essentiels à la morphogenèse tissulaire et, finalement, à l'état différencié. L'intégration de nouvelles méthodologies de microscopie optique associées à des

approches génétiques permet d'étudier ces processus à un niveau jamais égalé, ce qui permettra d'obtenir des informations sur les mécanismes qui ont une importance capitale pour la morphogenèse. La perturbation des mécanismes de polarisation cellulaire peut conduire à la transformation oncogène de cellules et leurs métastases.

Activité scientifique de chaque équipe

Unité IC/CNRS 3215/INSERM U934

Équipe « Voie de signalisation Notch, prolifération et oncogenèse »

Chef d'équipe : Spyros ARTAVANIS-TSAKONAS

Signalisation Notch définit un mécanisme d'interaction cellulaire conservé au cours de l'évolution, qui contrôle largement l'acquisition du destin cellulaire chez les métazoaires et, par conséquent, affecte profondément la différenciation, l'apoptose et la prolifération cellulaires. Chez les êtres humains, les anomalies de la signalisation Notch sont liées à un certain nombre d'états pathogènes et leur implication dans l'oncogenèse est de plus en plus envisagée ; ainsi, Notch est devenu une cible potentielle importante pour le traitement anti-cancéreux.

Ce groupe se propose d'étudier des modèles spécifiques et une nouvelle liste des réactifs transgéniques uniques qu'ils ont développés, qui leur permet à présent d'aborder de façon systématique la question fondamentale de l'intégration du signal Notch au niveau cellulaire. L'objectif central du projet est d'obtenir des informations sur la façon dont les signaux Notch intègrent leur action avec d'autres gènes afin d'influencer, provoquer ou soutenir l'oncogenèse. Le groupe étudiera les événements de transformation dépendants de Notch dans l'épithélium mammifère, en concevant des modèles ayant déjà été développés par l'équipe. De façon plus spécifique, cette équipe étudiera les mécanismes moléculaires sous-jacents à la synergie entre les signaux Notch et d'autres éléments cellulaires afin d'influencer la prolifération cellulaire.

Équipe « Polarité, division et morphogenèse »

Chef d'équipe : Yohanns BELLAICHE

La majeure partie des cellules manifeste une localisation asymétrique de molécules ou de compartiments cellulaires. Ces localisations asymétriques permettent de définir une polarité cellulaire. Au cours des dix dernières années, il a été montré que la polarité cellulaire est impliquée dans la différenciation, la prolifération et la morphogenèse des organismes. De plus, la perte de la polarisation cellulaire est une caractéristique commune aux cellules cancéreuses.

Nous étudions les mécanismes qui régulent la polarité cellulaire au cours de deux processus clés du développement embryonnaire : la division cellulaire asymétrique et la morphogenèse des cellules épithéliales chez la drosophile. L'étude des divisions

asymétriques permet de comprendre comment des cellules distinctes sont produites au cours du développement et comment les cellules souches sont maintenues au cours de la vie adulte. L'étude de la morphogenèse épithéliale permet de comprendre comment les cellules et les tissus s'organisent afin de former des organes fonctionnels.

Afin de comprendre ces processus fondamentaux, notre équipe utilise actuellement deux approches complémentaires :

1. Nous associons des outils génétiques à la microscopie optique de pointe afin d'analyser les mécanismes de la polarisation des cellules en division et la dynamique des tissus

2. Nous introduisons des méthodologies interdisciplinaires innovantes dans les domaines de la biologie cellulaire et développementale. D'une part, l'imagerie de molécules individuelles au sein des cellules afin de mieux comprendre comment les molécules se déplacent au sein des cellules. D'autre part, nous décrivons le développement des tissus épithéliaux de manière quantitative à l'aide de nouveaux outils mathématiques qui permettent de quantifier comment les changements géométriques et topologiques d'un groupe de cellules affectent le développement d'un tissu.

Les mécanismes sous-jacents à la polarisation cellulaire sont conservés au cours de l'évolution, les expériences réalisées amélioreront donc nos connaissances chez l'ensemble les animaux. Enfin, la perte de polarisation cellulaire étant une caractéristique commune des cellules cancéreuses, nos travaux ouvrent la voie à une meilleure compréhension des processus cellulaires affectés lors des pathologies tumorales.

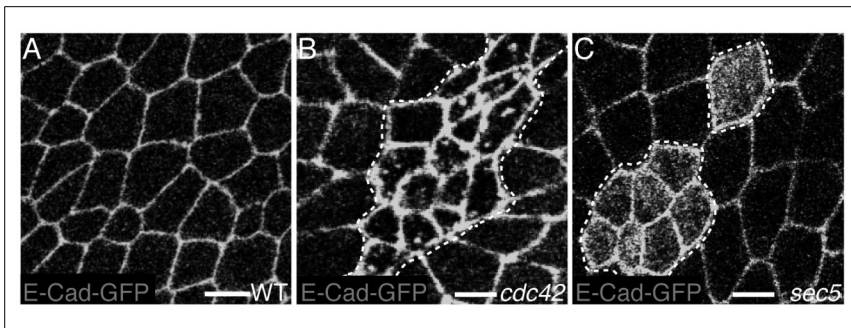


Figure 1 : Mise en évidence du rôle central de Cdc42 et de l'exocyste dans la régulation du trafic intracellulaire de la molécule d'adhésion E-Cadhérine. Localisation de la E-Cadhérine dans le contexte sauvage (A), en absence de la fonction de Cdc42 (B) et en absence de la fonction de l'exocyste.

Équipe : « Décisions épigénétiques et reproduction chez les mammifères »

Chef d'équipe : Deborah BOURC'HIS

Le processus de différenciation de la lignée germinale conduit à la production de gamètes matures, et porteurs d'une information génétique et épigénétique. Les gamètes ont la particularité unique d'être à la fois des cellules hautement spécialisées capables de réaliser la fécondation, tout en conservant une remarquable flexibilité ou pluripotence qui permettra à l'embryon issu de leur union de développer tous les tissus requis pour l'élaboration d'un individu. Ces cellules sont de plus garantes de l'hérédité et doivent protéger le matériel génétique pour assurer la pérennité de l'espèce.

Les mammifères sont dotés d'un mécanisme de programmation épigénétique de leurs gamètes centré sur la méthylation de l'ADN. Les profils de méthylation spécifiques des cellules germinales ont des effets directs sur l'identité gamétique, sur l'intégrité du génome, via la protection contre les éléments transposables, et sur les propriétés différentielles des gamètes mâles et femelles. Ils peuvent également influencer à plus long terme le développement de la descendance après fécondation.

Notre but est de comprendre comment les profils de méthylation de l'ADN sont déterminés et comment ils donnent aux gamètes la capacité de promouvoir le développement complet d'un individu et de transmettre fidèlement le matériel héréditaire. Pour ce faire, nous associons des approches génétiques, de biologie cellulaire et de biochimie à des stratégies génomiques à grande- échelle, appliquées à des modèles murins déficients pour la méthylation de l'ADN et d'autres modifications épigénétiques. En vue d'une application chez l'humain, nous travaillons également en collaboration avec des centres de fertilité.

Notre travail peut être subdivisé en trois thématiques relatives à la programmation épigénétique de la lignée germinale et à son influence sur la reproduction des mammifères. Une première décision épigénétique essentielle prise par les gamètes consiste à marquer et immobiliser les parasites génétiques ou transposons qui peuplent notre génome. Nos souris mutantes sont défailtantes pour ce processus et présentent une réanimation de ces éléments qui se multiplient et lacèrent le génome, et compromettent en conséquence la fertilité. Nous nous attelons à identifier les mécanismes de protection que les gamètes ont développé contre ces éléments et quelles sont les causes de la stérilité qui résulte de leur réactivation.

Une autre décision importante consiste à méthyler différenciellement certains gènes dans les gamètes mâles et femelles. Ce phénomène, appelé empreinte parentale, donne une identité spécifique aux spermatozoïdes et aux ovocytes et empêche la reproduction monoparentale chez les mammifères. Nous tentons ainsi d'identifier de manière systématique de nouveaux gènes soumis à empreinte. Nous recherchons également des gènes dont la programmation par méthylation dans l'ovocyte s'avère cruciale pour leur activation dans l'embryon juste après la

fécondation. Enfin, pour souligner le caractère unique de la lignée germinale, nous comparons les mécanismes qui sont à l'origine de l'acquisition de la méthylation de l'ADN au cours de la gamétogenèse et au cours de l'embryogenèse précoce, deux périodes soumises à d'intensives modifications épigénétiques.

Le profil épigénétique d'une cellule est indissociable de son identité et de ses potentialités. Notre projet cerné sur la programmation épigénétique des gamètes a des répercussions immédiates pour nos connaissances fondamentales en reproduction et en développement chez les mammifères. Des retombées sont naturellement attendues pour un large spectre de pathologies humaines, liées en particulier à des problèmes d'infertilité mais aussi au développement de cancers, qui impliquent communément des décisions épigénétiques aberrantes.

Équipe « Développement des cellules germinales »

Chef d'équipe : Jean-René HUYNH

Quel pourrait être le premier signal à polariser tout un organisme ? Chez nombre d'invertébrés et vertébrés, un ou plusieurs axes corporels sont hérités de la polarité d'une seule cellule, l'œuf. Ainsi, la réponse à cette question fondamentale en biologie du développement repose sur la compréhension des mécanismes cellulaires qui polarisent une cellule. Les cellules deviennent polarisées et développent des formes spécifiques, ainsi que des organisations internes afin d'exécuter des fonctions particulières dans un organisme. Les neurones et cellules épithéliales intestinales constituent des exemples frappants de cellules hautement polarisées.

Ce groupe utilise l'oocyte (futur œuf) de *Drosophile* comme modèle pour étudier la polarité cellulaire, car il constitue une cellule hautement polarisée et il est possible d'utiliser tous les outils génétiques disponibles chez la *Drosophile* afin d'analyser les mécanismes conduisant à sa polarisation aux niveaux génétique, cellulaire et moléculaire. La première asymétrie qui conduit à la polarisation de l'oocyte de *Drosophile* peut être retrouvée de plus en plus tôt dans l'oogenèse, conduisant finalement aux toutes premières étapes de l'oogenèse, qui a lieu dans une structure spécialisée appelée *germarium*.

Bien qu'elle constitue un modèle fascinant pour les processus cellulaires clés (biologie des cellules souches, contrôle du cycle cellulaire, méiose, détermination du destin cellulaire ou polarité cellulaire), la biologie du *germarium* reste sous-étudiée. Afin de mieux caractériser le *germarium* et les événements conduisant à la première polarisation de l'oocyte, ce projet est composé de plusieurs étapes.

- Tout d'abord, le groupe souhaite développer un système *in vitro* afin de mettre en culture le *germarium* pour l'imagerie en temps réel.
- Ensuite, ce groupe a montré, à l'aide d'une approche génétique inverse, que les gènes par conservés sont nécessaires à la polarisation de l'oocyte. Cependant, les mécanismes cellulaires en amont et en aval de la cassette PAR demeurent inconnus dans l'oocyte.

- Enfin, seul un petit nombre de gènes sont connus pour être impliqués dans les différentes étapes de la différenciation de l'oocyte. Un crible génétique, qui devrait nous permettre de retrouver les mutants dans la plupart des gènes manquants, est actuellement en cours de développement.
- Enfin, nous souhaitons comparer et étendre nos connaissances sur l'oogenèse de *Drosophila* aux vertébrés. Nous utilisons le poisson zèbre comme modèle pour étudier les étapes précoces de l'oogenèse des vertébrés, qui est peu caractérisée actuellement

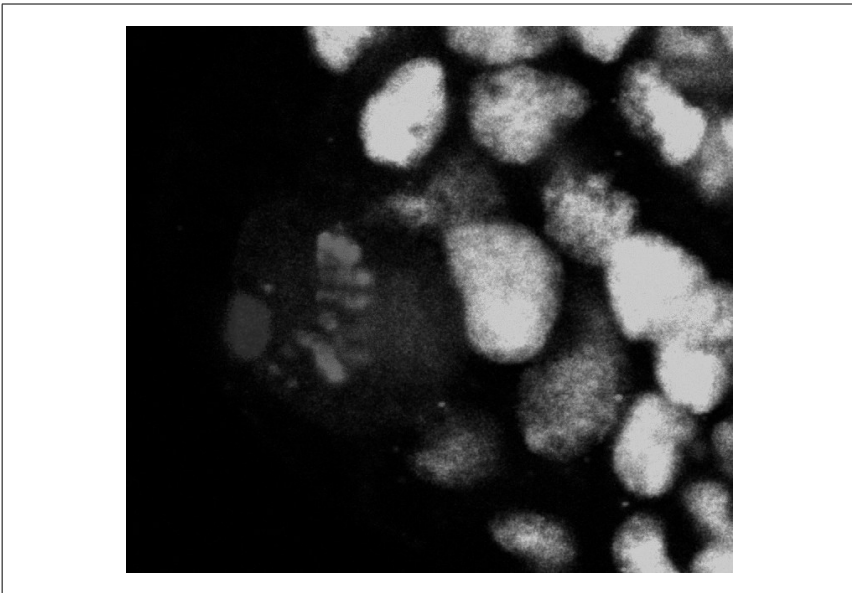


Figure 2 : Cellule souche de la lignée germinale en division (métaphase). L'ADN, les chromosomes sont alignés sur la plaque métaphasique et définissent l'orientation antéro-postérieur de cette division.

Équipe : « Epigénèse et Développement des mammifères »

Chef d'équipe : Edith HEARD

Le développement embryonnaire précoce des mammifères femelles s'accompagne de l'inactivation transcriptionnelle de l'un de leurs deux chromosomes X, achevant ainsi la compensation de dose vis-à-vis des mâles XY. Ce processus, connu sous le nom d'inactivation du chromosome X, représente un paradigme de l'épigénèse développementale.

L'un des aspects les plus frappants de l'inactivation du chromosome X réside dans le fait qu'un chromosome entier est inactivé tandis que son homologue, présent dans le même noyau, reste actif. Un locus unique, le centre d'inactivation du chromosome X (Xic), est à l'origine de l'initiation de ce processus. Le Xic produit un ARN régulateur non-codant appelé Xist (X inactive specific transcript), qui « recouvre » le chromosome X et entraîne son inactivation. Nous souhaitons comprendre à la fois la base de la régulation mono-allélique de l'inactivation du chromosome X, la fonction du transcrit Xist et les mécanismes épigénétiques qui sous-tendent la mémoire cellulaire de l'état inactif - impliquant des protéines de la chromatine, des ARN non-codants et la méthylation de l'ADN.

Comprendre l'épigénèse de l'inactivation du chromosome X permettra d'appréhender certaines situations pathologiques, telles que le cancer, qui impliquent un dérèglement des mécanismes épigénétiques contrôlant l'expression des gènes.

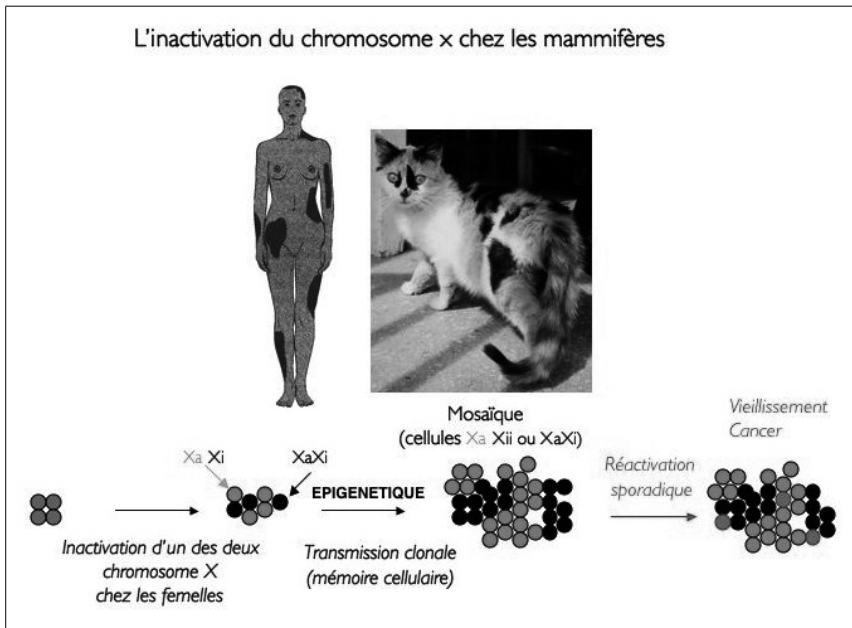


Figure 3 : l'inactivation du chromosome x chez les mammifères

Pour analyser la régulation développementale ainsi que les exigences génétiques et épigénétiques de l'inactivation du chromosome X dans les différents lignages embryonnaires, notre groupe utilise une combinaison d'approches de génétique moléculaire et de biologie cellulaire sur des embryons murins et des cellules souches embryonnaires. Le rôle des facteurs chromatiniens, des ARN non-codants et de

l'organisation nucléaire est étudié grâce à des techniques d'imagerie par fluorescence à plusieurs dimensions, sur cellules fixées et vivantes, ainsi que par des approches épigénomiques.

Nos études sur embryons de souris ont montré que l'inactivation du chromosome X est un processus très dynamique au cours de l'embryogenèse précoce.

Chez la souris, le chromosome X paternel (Xp) porte une marque à l'origine de son inactivation préférentielle. Nos études (Okamoto *et al.*, 2004) ont montré que cette inactivation du chromosome X soumise à empreinte parentale survient beaucoup plus tôt qu'on ne le pensait (au stade cellulaire 4-8) et qu'elle est due à une marque du locus *Xic* (expression soumise à empreinte parentale de *Xist*). Nous avons également montré que dans la masse cellulaire interne (MCI) du blastocyste, le Xp est réactivé. S'en suit l'inactivation aléatoire soit du chromosome X paternel soit du chromosome X maternel dans les cellules à l'origine de l'embryon. La réactivation du chromosome X paternel témoigne de la plasticité de l'état inactif au cours du développement précoce et souligne la capacité particulière de la MCI à reprogrammer de façon globale les marques épigénétiques dans le lignage cellulaire à l'origine l'embryon.

La base de la régulation mono-allélique de l'inactivation aléatoire du chromosome X demeure inconnue. Nous avons récemment montré que le locus qui contrôle l'initiation de l'inactivation du chromosome X (*Xic*) est impliqué dans des interactions physiques transitoires et dynamiques.

Nous pensons que ces interactions sous-tendent un processus complexe permettant à chaque cellule de détecter le nombre de chromosomes X en son sein, et de déclencher l'inactivation du chromosome X lorsque plus de deux chromosomes X sont présents. L'appariement des *Xics* pourrait également expliquer la régulation mono-allélique du gène *Xist*. L'appariement des *Xics* (fig. 3) représente l'un des premiers exemples d'interactions physiques transitoires régulées au cours du développement entre des loci homologues dans les cellules mammifères.

Le rôle de l'ARN de *Xist* dans l'inactivation du chromosome X reste largement incompris. Nous avons récemment obtenu de nouvelles informations sur l'un des rôles de l'ARN de *Xist* en montrant qu'il crée un compartiment nucléaire inactif dans lequel les gènes sont recrutés lorsqu'ils sont inactivés.

Ce recrutement participe probablement au maintien de l'état inactif et renforce l'idée selon laquelle la compartimentation nucléaire joue un rôle important dans les processus épigénétiques.

La mission de notre laboratoire est de définir les mécanismes sous-jacents à l'inactivation du chromosome X au cours du développement embryonnaire et d'utiliser l'inactivation du chromosome X comme système modèle pour l'étude de l'épigénèse du cancer.

Dans ce contexte, nos objectifs actuels sont :

- étudier la séquence des événements et leurs exigences épigénétiques lors de la mise en place de l'inactivation du chromosome X ;
- étudier la plasticité épigénétique de l'état inactif du chromosome X au cours du développement précoce ainsi que dans les cellules somatiques saines et tumorales ;
- définir la dynamique nucléaire du Xic et le rôle de la compartimentation nucléaire dans l'inactivation du chromosome X ;
- étudier le rôle de l'ARN de Xist et d'autres ARN non-codants dans l'inactivation du chromosome X.

PUBLICATIONS

S. ARTAVANIS-TSAKONAS

- FRE S., PALLAVI S.K., HUYGHE M. *et al.*, « Notch and Wnt signals cooperatively control cell proliferation and tumorigenesis in the intestine », *PNAS*, volume 106, 15, 2009, 6309-6314.
- HURLBUT G.D., KANKEL M.W., ARTAVANIS-TSAKONAS S., « Nodal points and complexity of Notch-Ras signal integration », *PNAS*, volume : 106, 7, 2009, 2218-2223.
- BENTLEY A.M., ARTAVANIS-TSAKONAS S., STANFORD J.S., « Nanocourses : A Short Course Format as an Educational Tool in a Biological Sciences », *CBE-LIFE SCIENCES EDUCATION*, volume 7, *Issue 2*, 2008, 175-183.
- ARBOLEDA-VELASQUEZ J.F., ZHOU Z., SHIN H.K. *et al.*, « Linking Notch signaling to ischemic stroke », *PNAS*, volume 105, 12, 2008, 4856-4861.

Deborah BOURC'HIS

Publications originales

- ARAVIN A.A., SACHIDANANDAM R., BOURC'HIS D., SCHAEFER C., BESTOR T.H. & HANNON G.J. (2008), « A piRNA pathway primed by individual transposons is linked to de novo DNA methylation in mice » *Mol. Cell.*, 31, 785-799.
- MAHADEVAIAH S.K., BOURC'HIS D., DE ROOIJ D., BESTOR T.H., TURNER J.M.A. & BURGOYNE P.S. (2008), « Extensive meiotic asynapsis in mice antagonises the meiotic silencing of unsynapsed chromatin and consequently disrupts meiotic sex chromosome inactivation », *J. Cell. Biol.*, 182, 263-276.
- WOOD A.J., SCHULTZ R., WOODFINE K., KOLTOWSKA K., BEECHEY C.V., PETERS J., BOURC'HIS D. & OAKEY R. (2008), « Regulation of alternative polyadenylation by genomic imprinting », *Genes & Dev.*, 22, 1141-1146
- SCHULTZ R., WOODFINE K., MENHENIOTT T.R., BOURC'HIS D., BESTOR T.H. & OAKEY R. (2008), « WAMIDEX: a web atlas of murine genomic imprinting and differential expression », *Epigenetics*, 3, 89-96

Review articles

- ARAVIN A.A. & BOURC'HIS D. (2008), « Small RNAs guides for *de novo* DNA methylation in mammalian germ line », *Genes & Dev.*, 22, 970-975
- GALVANI A & BOURC'HIS D. (2008), « Heritable epimutations : a case study in humans », *MédecineSciences*, 24, 473-474.

Jean-René HUYNH*Publications originales*

- Pierre FICHELSON, Clara MOCH, Kenzo IVANOVITCH, Charlotte MARTIN, Clara M. SIDOR, Jean-Antoine LEPESANT, Yohanns BELLAICHE & Jean-René HUYNH, « Live-imaging of single stem cells within their niche reveals that a U3snoRNP component segregates asymmetrically and is required for self-renewal in *Drosophila* », *Nature Cell. Biology*, 11(6), 2009, 685-93.

Edith HEARD*Articles originaux*

- PATRAT C., OKAMOTO I., DIABANGOUYA P., VIALON V., LE BACCON P., CHOW J. & HEARD E. (2009), « Dynamic changes in paternal X-chromosome activity during imprinted X inactivation in mice », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106, 5198-5203.
- ODA H., OKAMOTO I., MURPHY N., CHU J., PRICE S.M., SHEN M., TORRES PADILLA M.E., *HEARD E. & *REINBERG D. (2009), « Monomethylation of Histone H4-Lysine 20 is involved in Chromosome Structure and Stability and is essential for Mouse Development », *Mol. Cell. Biol.*, 29(8), 2278-95. (*co-corresponding authors)
- YANG S., KOHLER D., TELLER K., CREMER T., LE BACCON P., HEARD E., EILS R., ROHR K. (2008), « Nonrigid registration of 3-d multichannel microscopy images of cell nuclei », *IEEE Trans Image Process*, 17, 493-9.
- BERNSTEIN E., MURATORE-SCHROEDER T.L., DIAZ R.L., CHOW J.C., CHANGOLKAR L.N., SHABANOWITZ J., HEARD E., PEHRSON J.R., HUNT D.F., ALLIS C.D. (2008), « A phosphorylated subpopulation of the histone variant macroH2A1 is excluded from the inactive X chromosome and enriched during mitosis », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105, 1533-8.
- VINCENT-SALOMON A.*, GANEM-ELBAZ C.*, MANIÉ E.*, RAYNAL V., SASTRE-GAROU X., STOPPA-LYONNET D., STERN M.-H. & HEARD E., « XIST RNA coating and genetic instability of the X chromosome in *BRCA1* breast tumors », *Cancer Research (in press)* (* equal contribution).

Reviews

- OKAMOTO I. & HEARD E. (2009), « X inactivation and the complexities of silencing a sex chromosome », *Chromosome Research (in press)*.
- CHOW J. & HEARD E. (2009), « X inactivation and the complexities of silencing a sex chromosome », *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 3, 359-66.
- AUGUI S. & HEARD E. (2008), « Cells know how to count two X », *Med. Sci. (Paris)*, 24 (6-7), 584-5.
- HEARD E., COLOT V. (2008), « Chromosome structural proteins and RNA-mediated epigenetic silencing », *Dev. Cell.*, 2008, 14(6), 813-4.