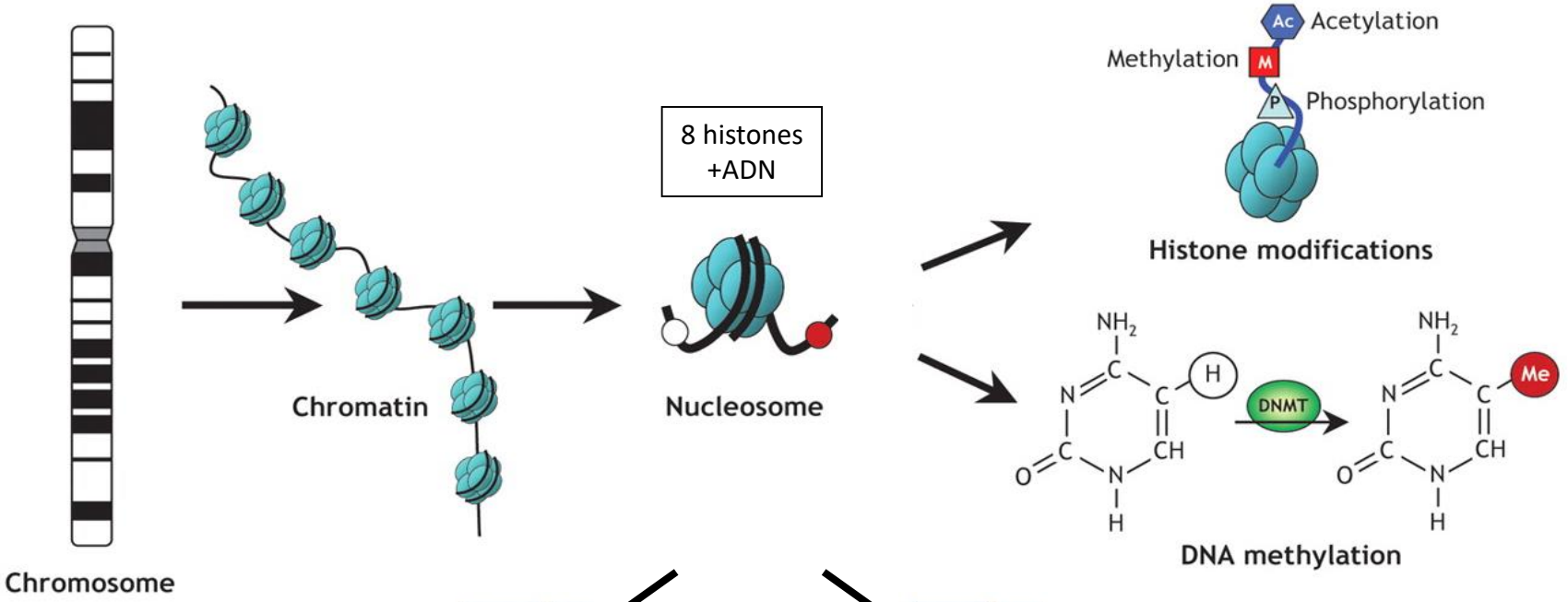
Epigénétique et reproduction

Mécanisme normal du développement

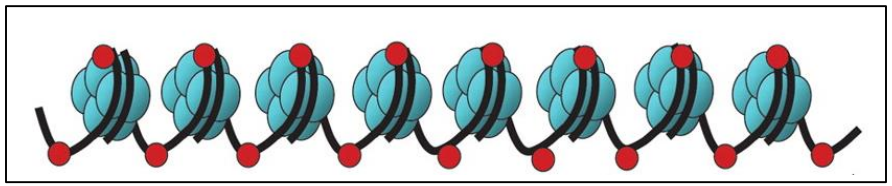
Déborah BOURC'HIS, Directrice de Recherche Inserm
Institut Curie-Paris
Unité de Génétique et Biologie du Développement
Equipe « *Décisions Epigénétiques et Reproduction* »

institutCurie

L' ADN et ses protéines architecturales subissent des modifications « épi » génétiques

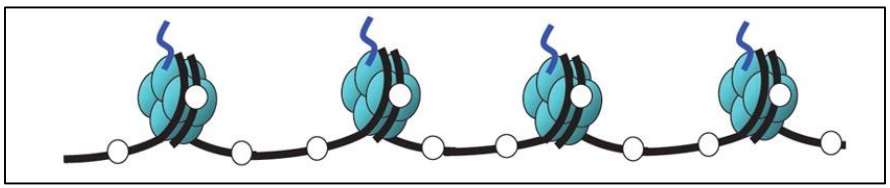


Gène « OFF »
Non accessible

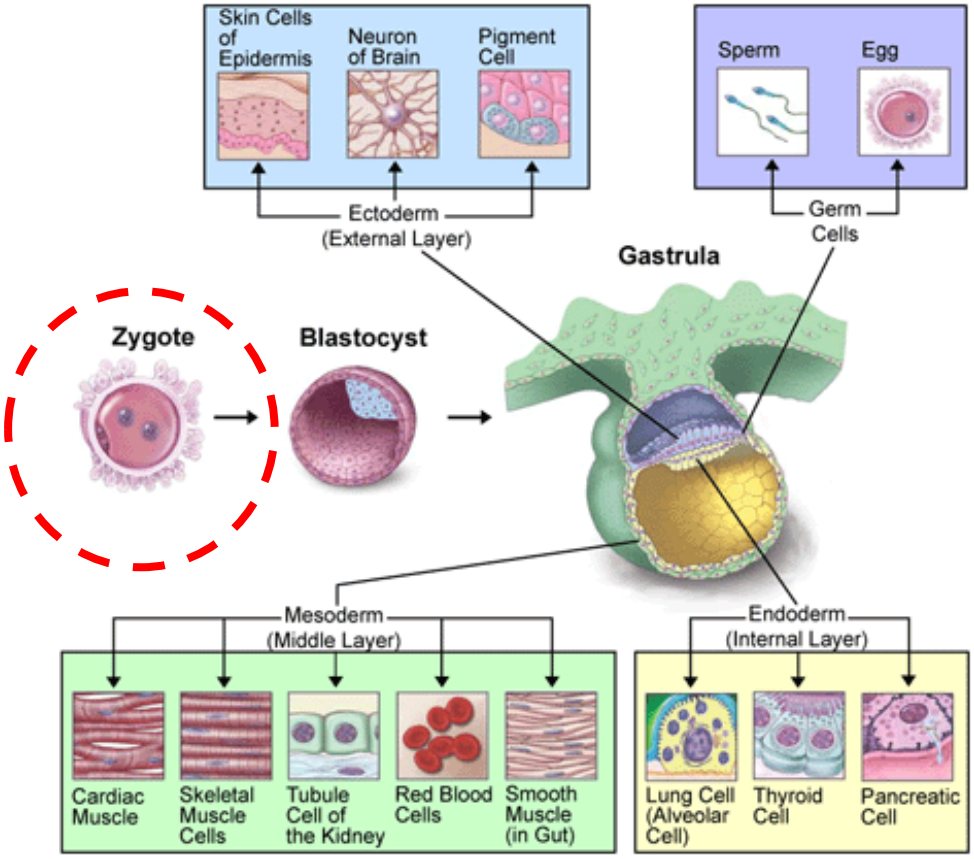


ADN: méthylé
Histones: lysine9 et lysine27 méthylées
Chromatine: compactée

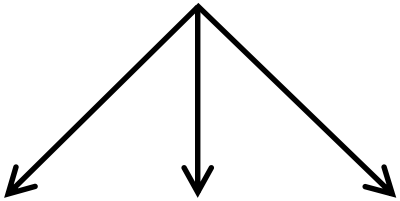
Gène « ON »
Accessible>ARN messager



ADN: non méthylé
Histones: acétylées, lysine4 méthylées
Chromatine: relaxée

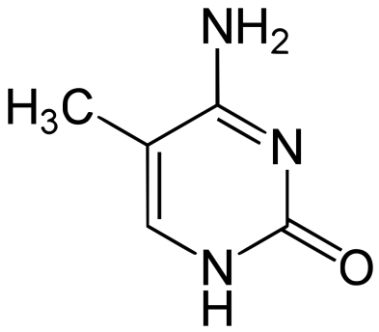


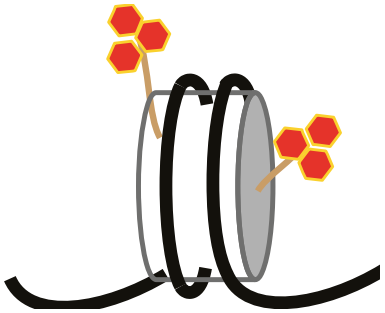
Génome unique, mêmes gènes (génotype)



Multiples profils d'expression et identités (phénotypes)

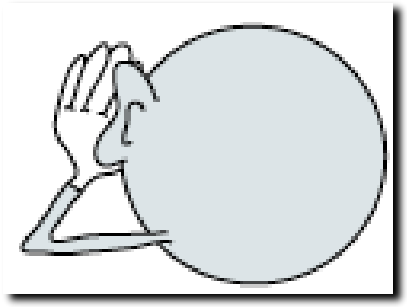
Comment l'information épigénétique se met-elle en place?





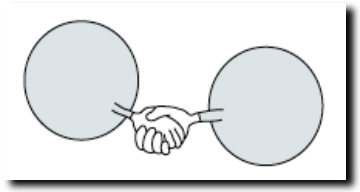
Les marques épigénétiques ne sont ni pro-actives, ni aléatoires….
mais agissent en **réponse** à une décision de la cellule, **programmée** par des signaux et enclenchée par les facteurs de transcription

L’épigénome d’une cellule est établi/change en réponse à des signaux

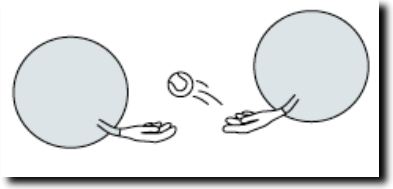


Au cours du développement,
les cellules « réagissent » à des signaux qui proviennent:
- de l’intérieur de la cellule,
- des cellules voisines

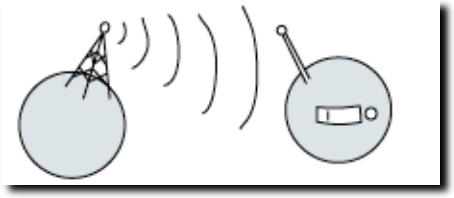
mécaniques: contact direct



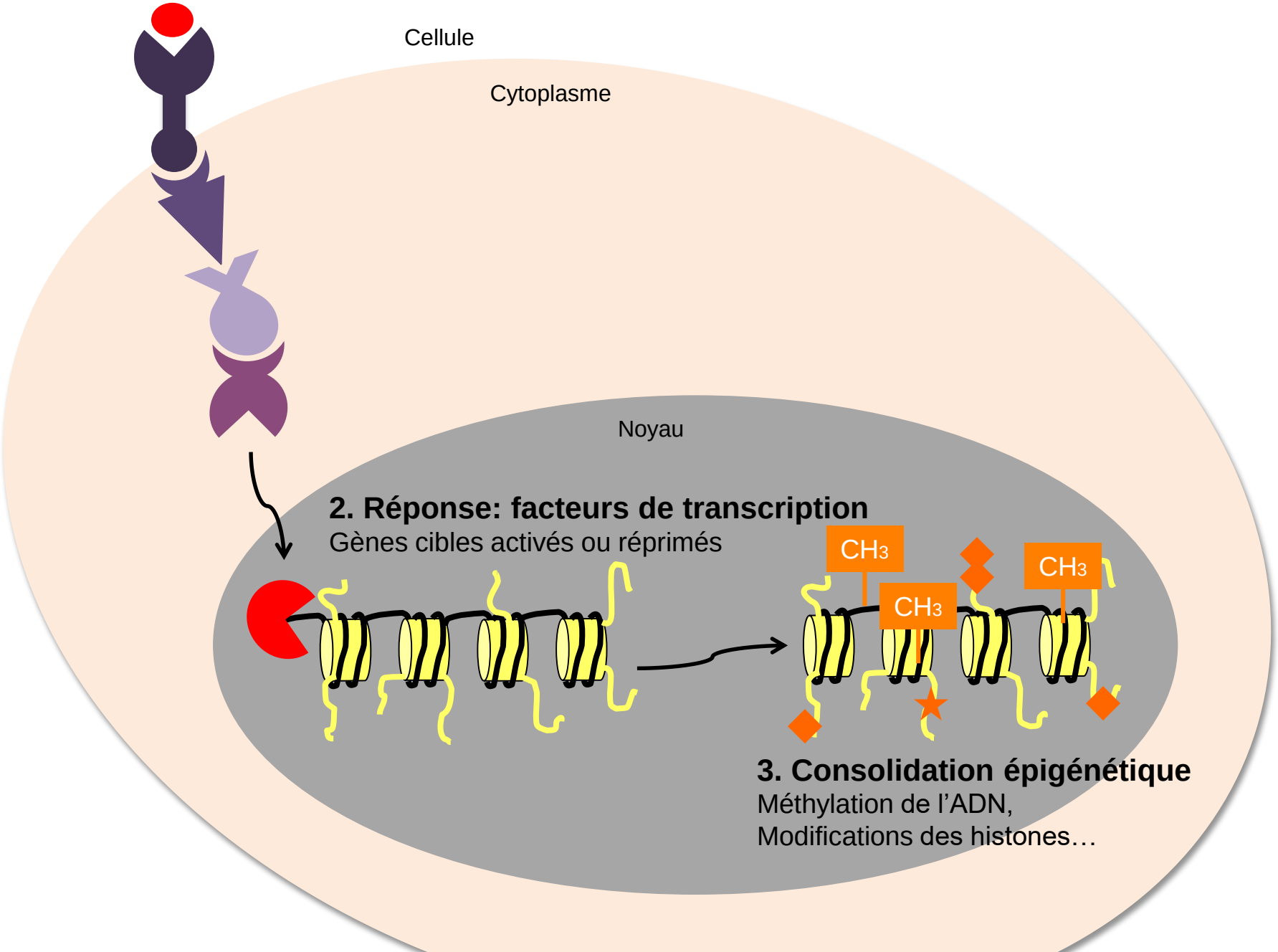
chimiques: courte-distance



chimiques: longue-distance (hormones)

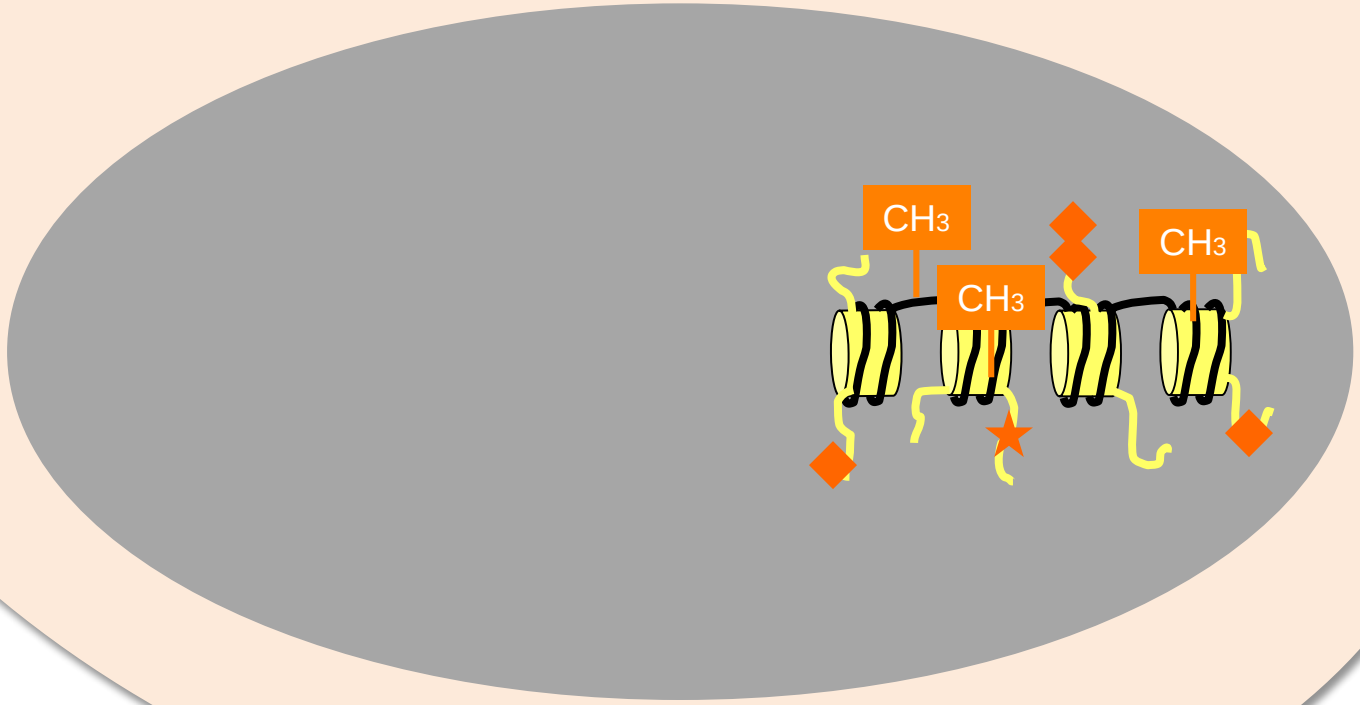


1. Signal


Cellule
Cytoplasme
Noyau
2. Réponse: facteurs de transcription
Gènes cibles activés ou réprimés
CH3
CH3
CH3
3. Consolidation épigénétique
Méthylation de l'ADN,
Modifications des histones…

Stabilité de l'information épigénétique

Mémoire en absence du signal inducteur/stimulus
La cellule maintient son identité, grâce aux marques épigénétiques.

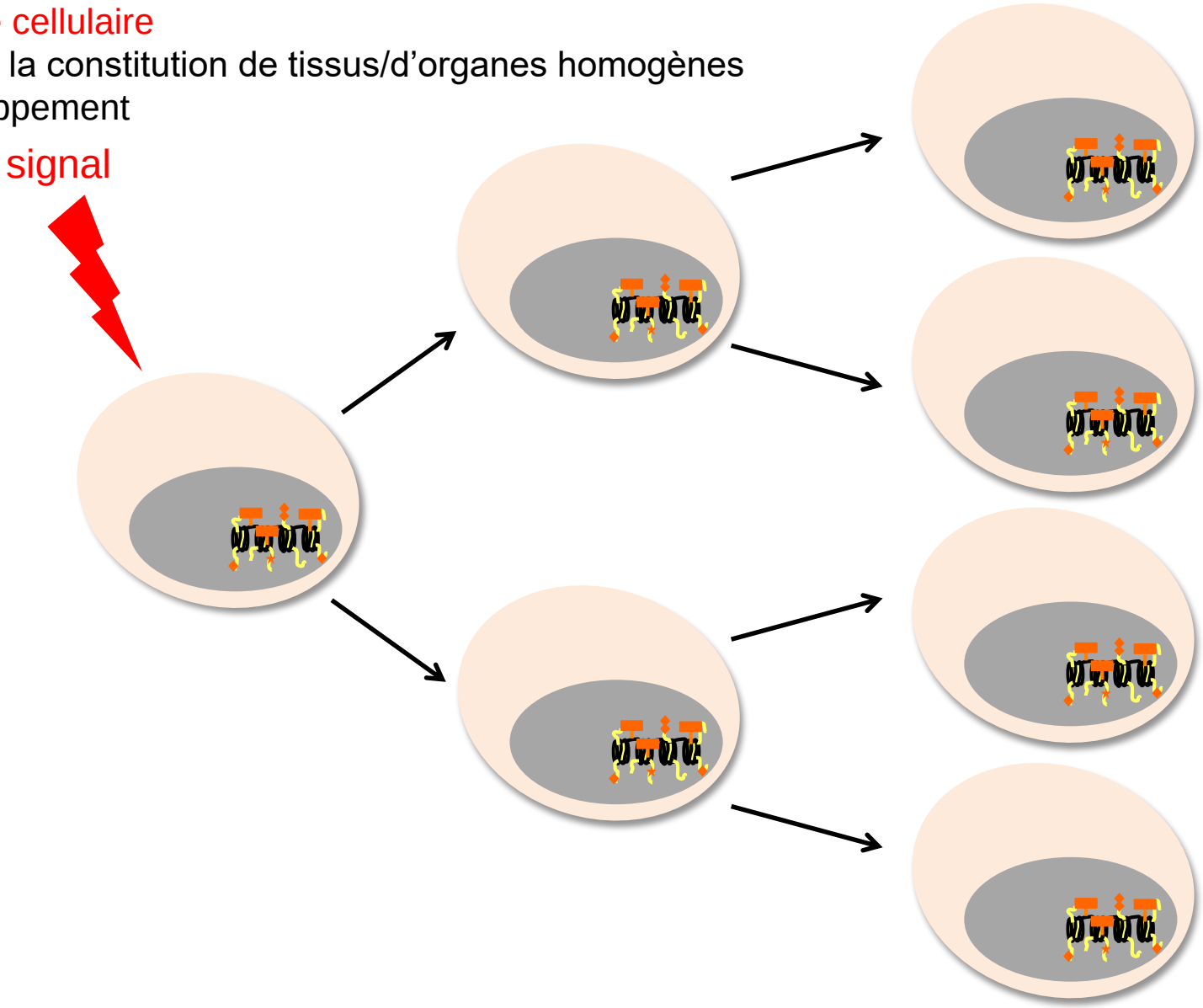


Héritabilité de l'information épigénétique

Les cellules filles maintiennent la même identité, bien que n'ayant jamais été soumises au signal initial. Transmission « autonome » des marques épigénétiques.

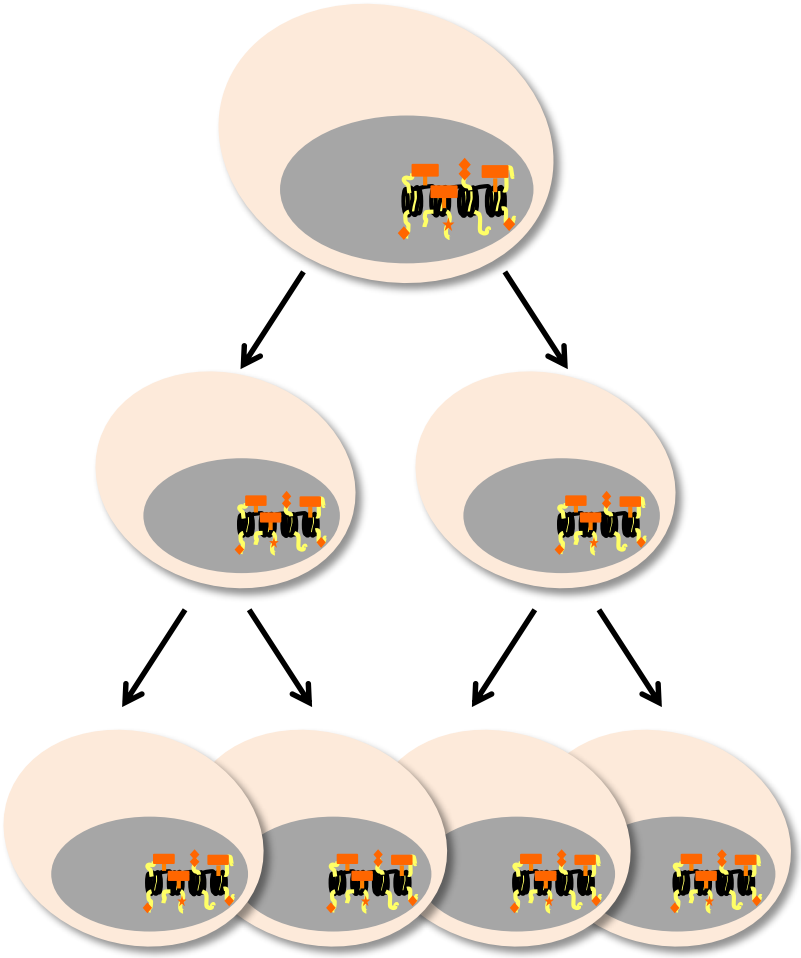
archivage/ mémoire cellulaire

>>>indispensable à la constitution de tissus/d'organes homogènes au cours du développement

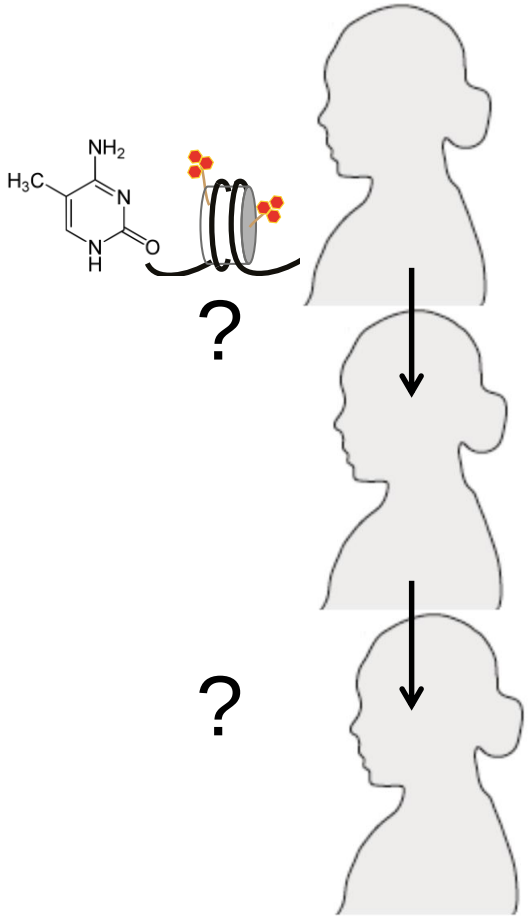


Héritabilité de l'information épigénétique

Héritabilité épigénétique **cellulaire**



Héritabilité épigénétique **au cours des générations?**

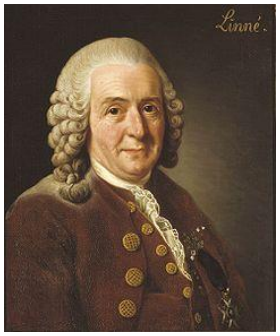


Héritabilité épigénétique inter- ou transgénérationnelle? **chez les Plantes**

Linaria vulgaris, ou gueule-de-loup

Linaire normale

Mutant Pélorique

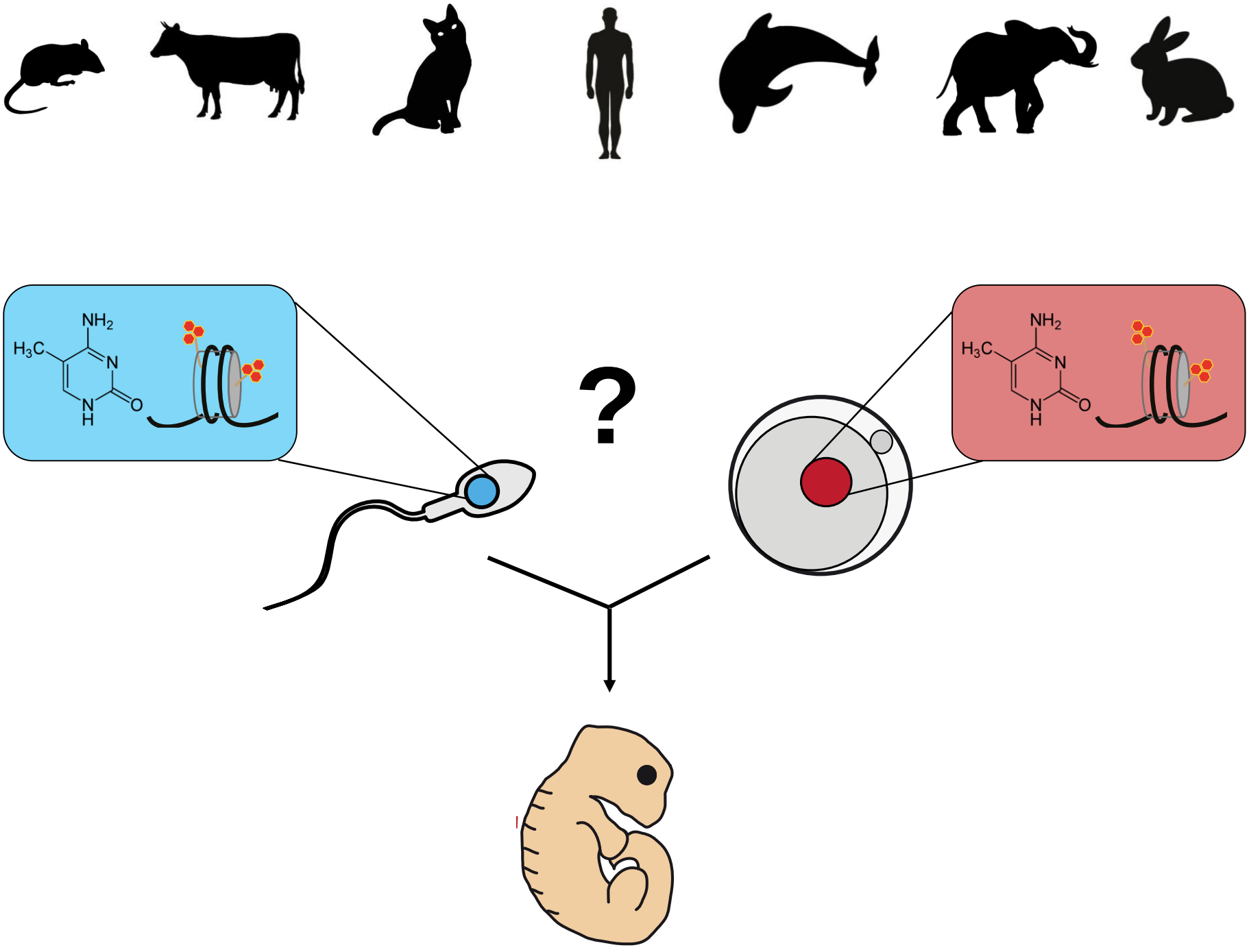


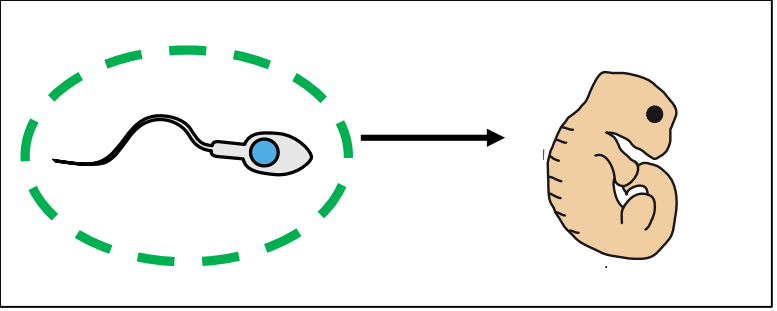
Suède
Linné 1744

Origine:
décrit initialement par Linné en 1744 (*Peloria*= monstre), île de l'archipel de Stockholm

Epimutation:
Méthylation de l'ADN du gène *Lcyc,* impliqué dans le contrôle de l'asymétrie florale
(Cubas et al., 1999)

Existe toujours de nos jours:
parfaitement héritable au cours des générations, indistingable d'une mutation génétique

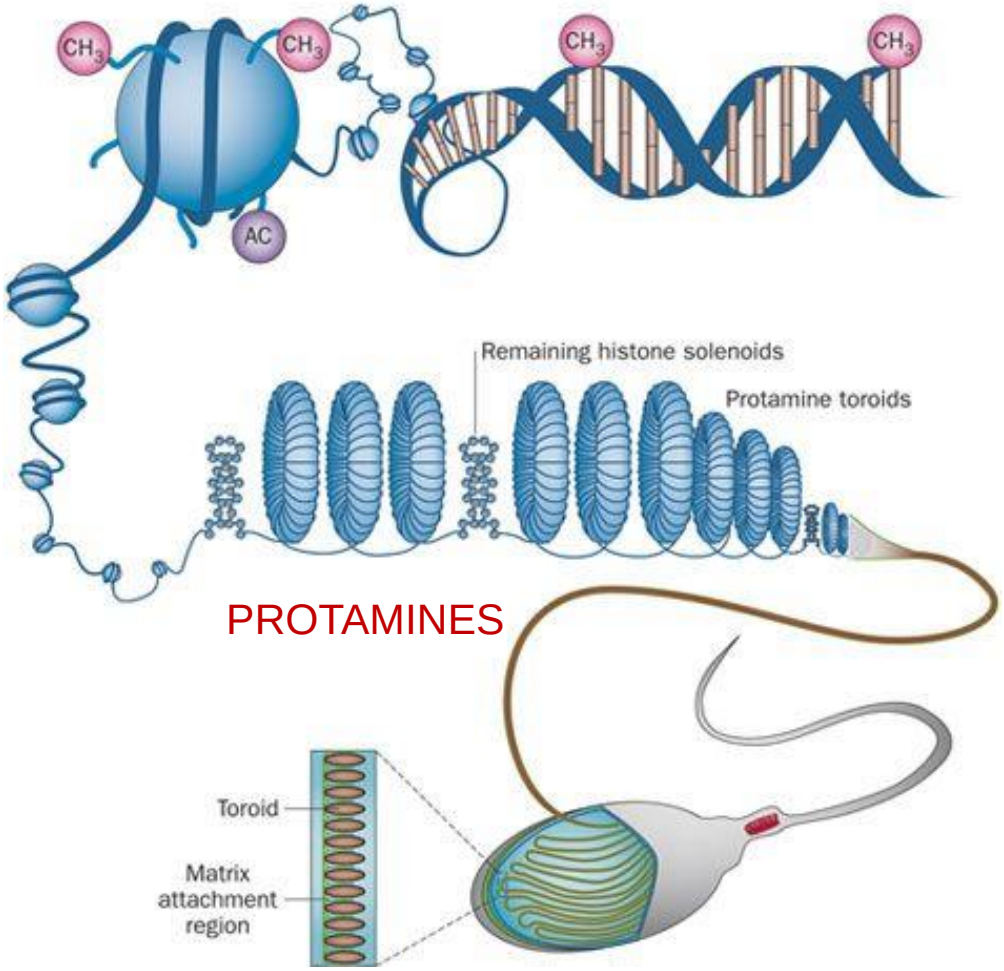

NH2
H3C
N
N
H
O
?
NH2
H3C
N
N
H
O

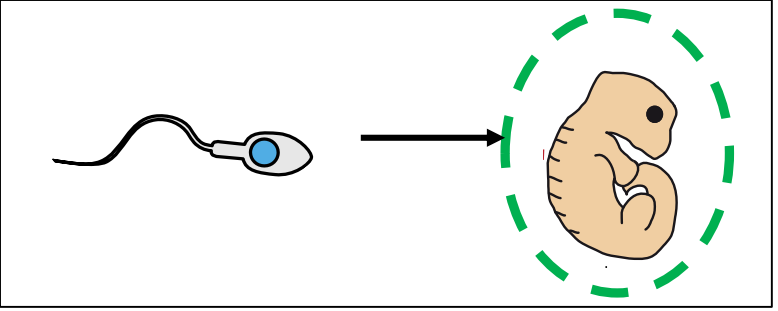


- Méthylation ADN: oui
- Modifications histones: rares

HISTONES

METHYLATION ADN

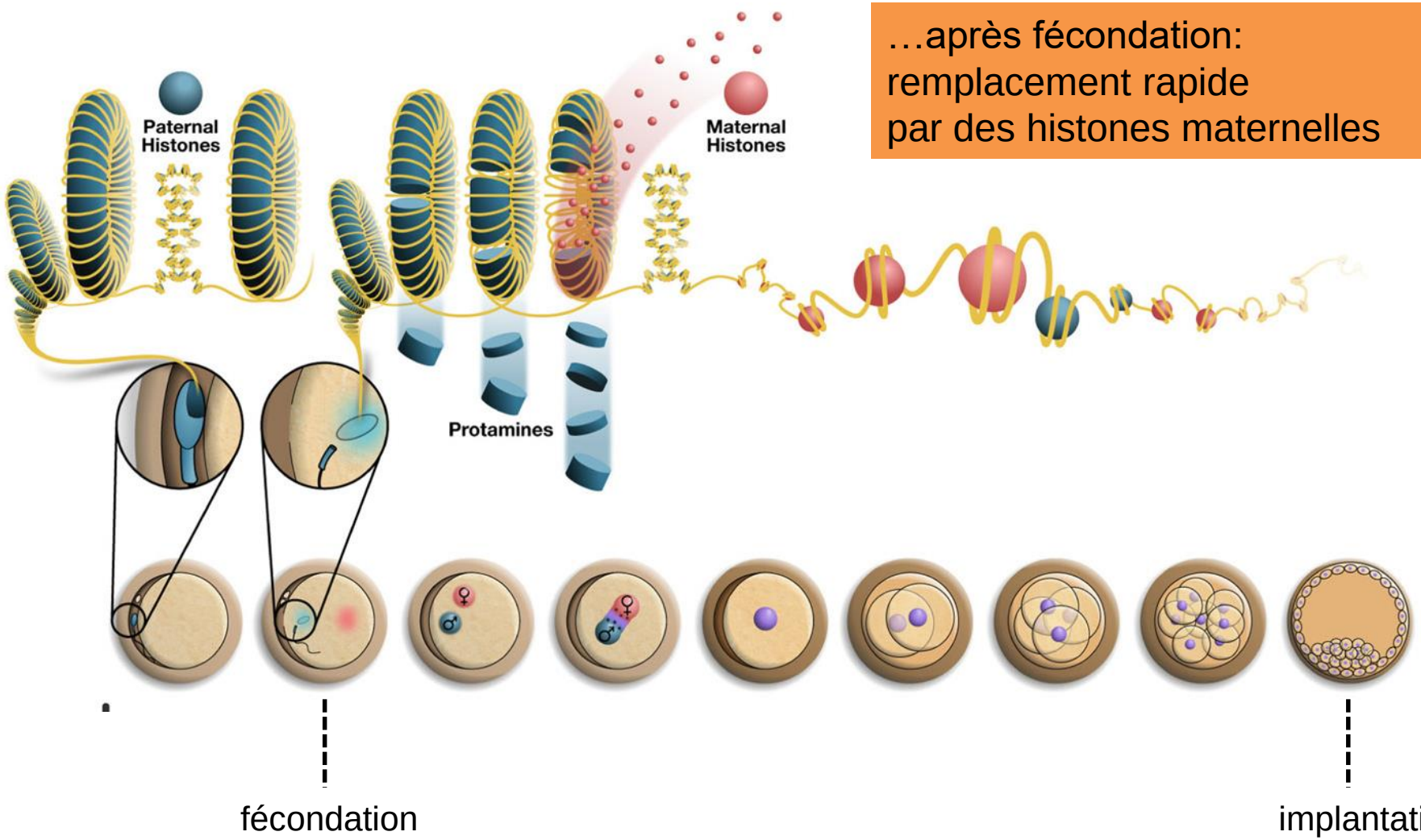


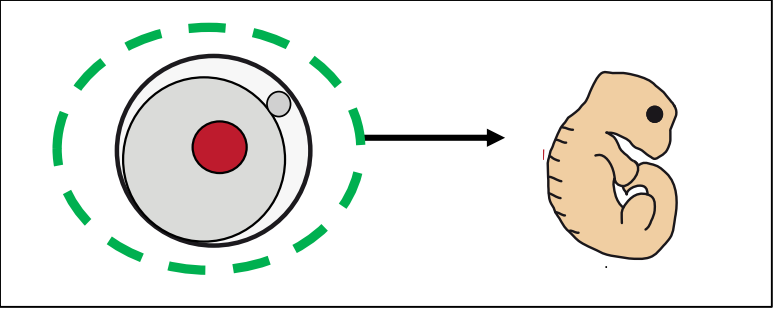


Une proportion d'histones persiste dans le spermatozoïde
- 10% chez l'homme
- 2% chez la souris

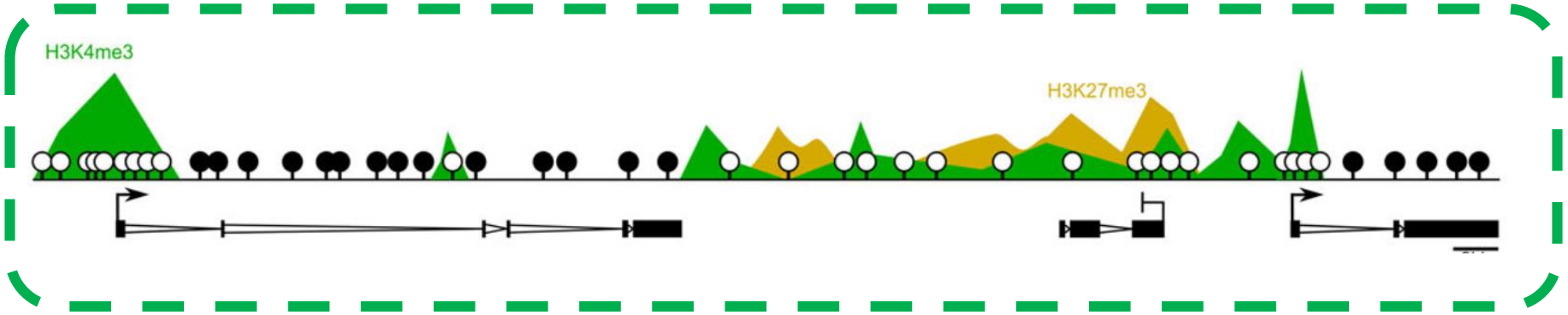
MAIS…..

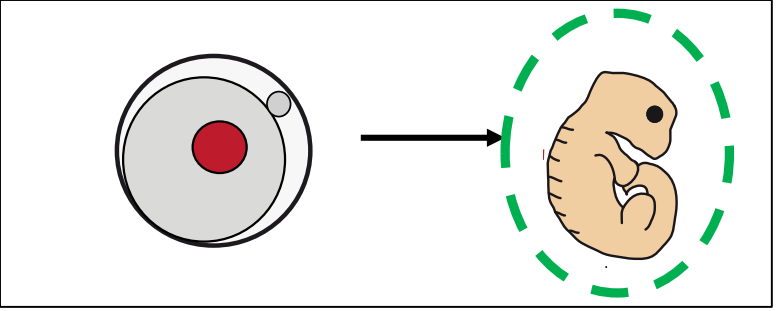
…après fécondation:
remplacement rapide
par des histones maternelles



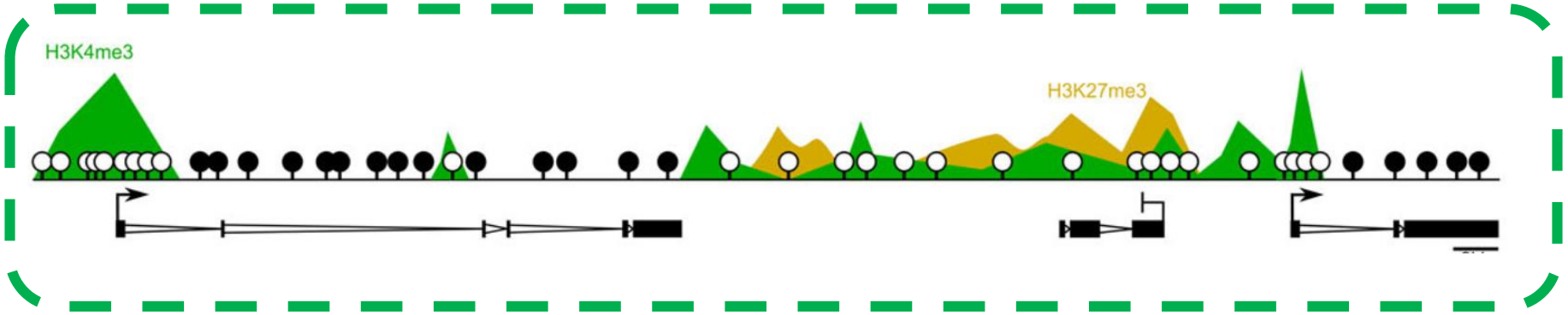


- Méthylation ADN: oui
- Modifications histones: oui





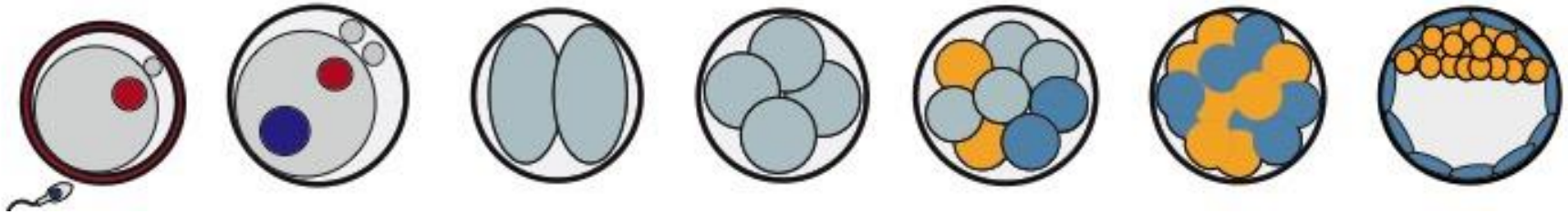
- Méthylation ADN: oui
- Modifications histones: oui MAIS…

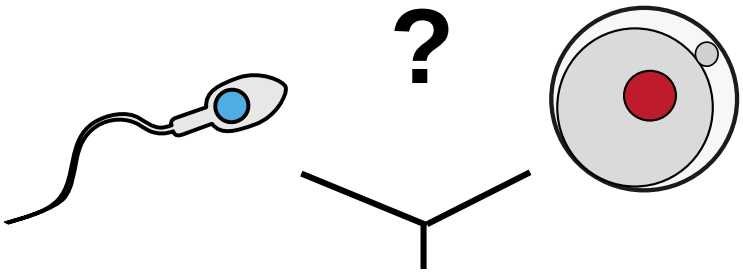


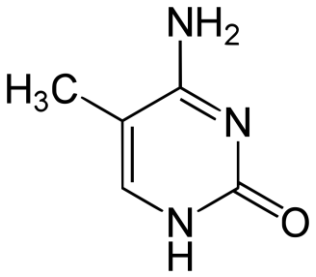
…après fécondation, effacement des marques héritées maternellement
Pas de persistance au delà de l'implantation de l'embryon dans l'utérus

H3K4me3

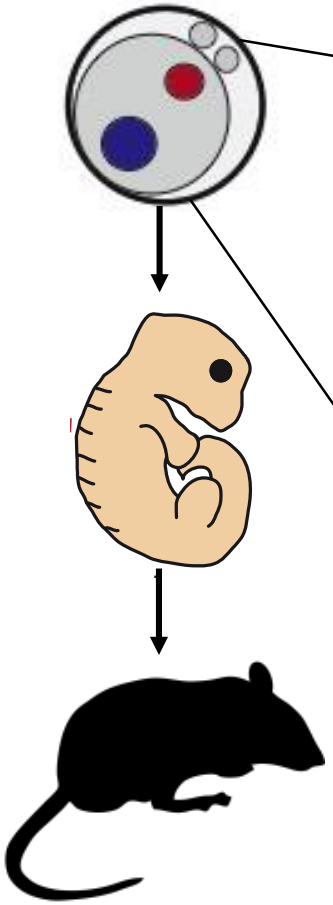
H3K27me3

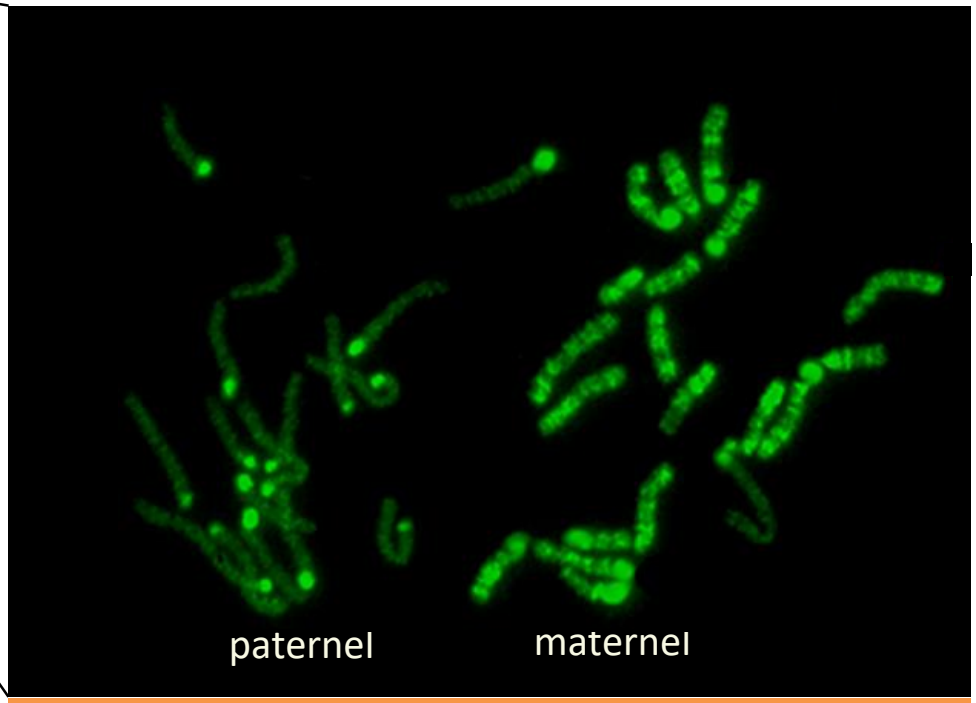






Méthylation
ADN



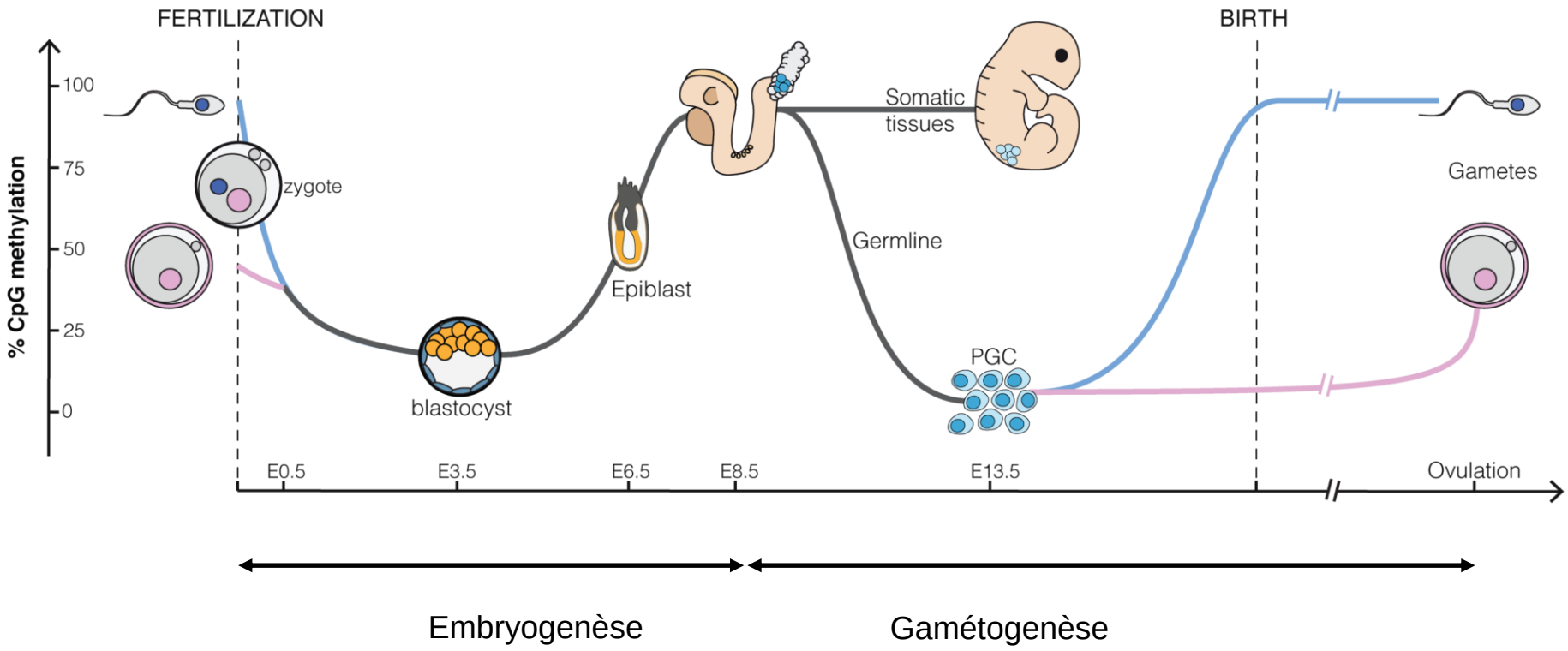


Profils très différents sur chromosomes maternels (ovocyte) et paternels (sperme)

Les profils de méthylation hérités des gamètes (ovocyte et sperme) sont profondément remaniés après la fécondation

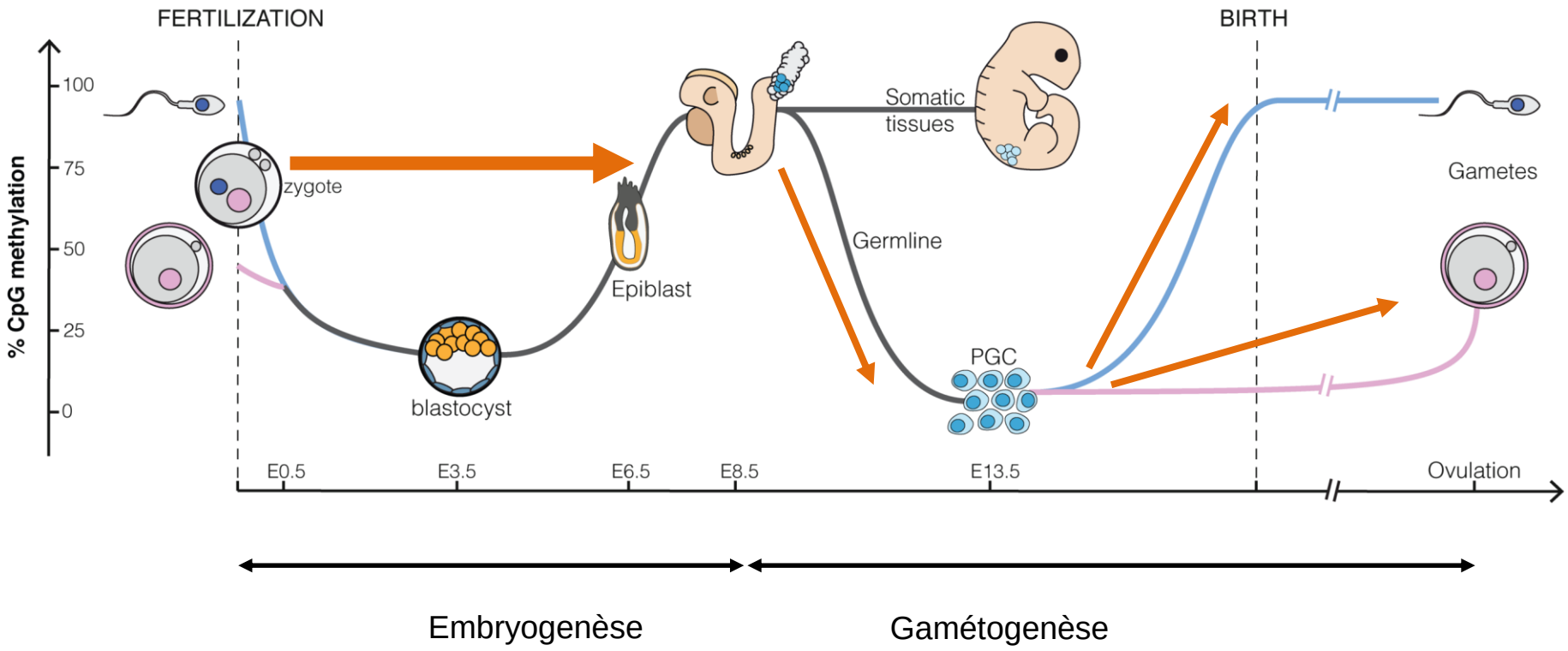
- Embryogenèse précoce: effacement et acquisition de profils « somatiques »
- Gamétogenèse: effacement et acquisition de profils gamétiques

Peu de possibilité de transmission au fil des générations chez les mammifères



Une exception, les gènes soumis à empreinte

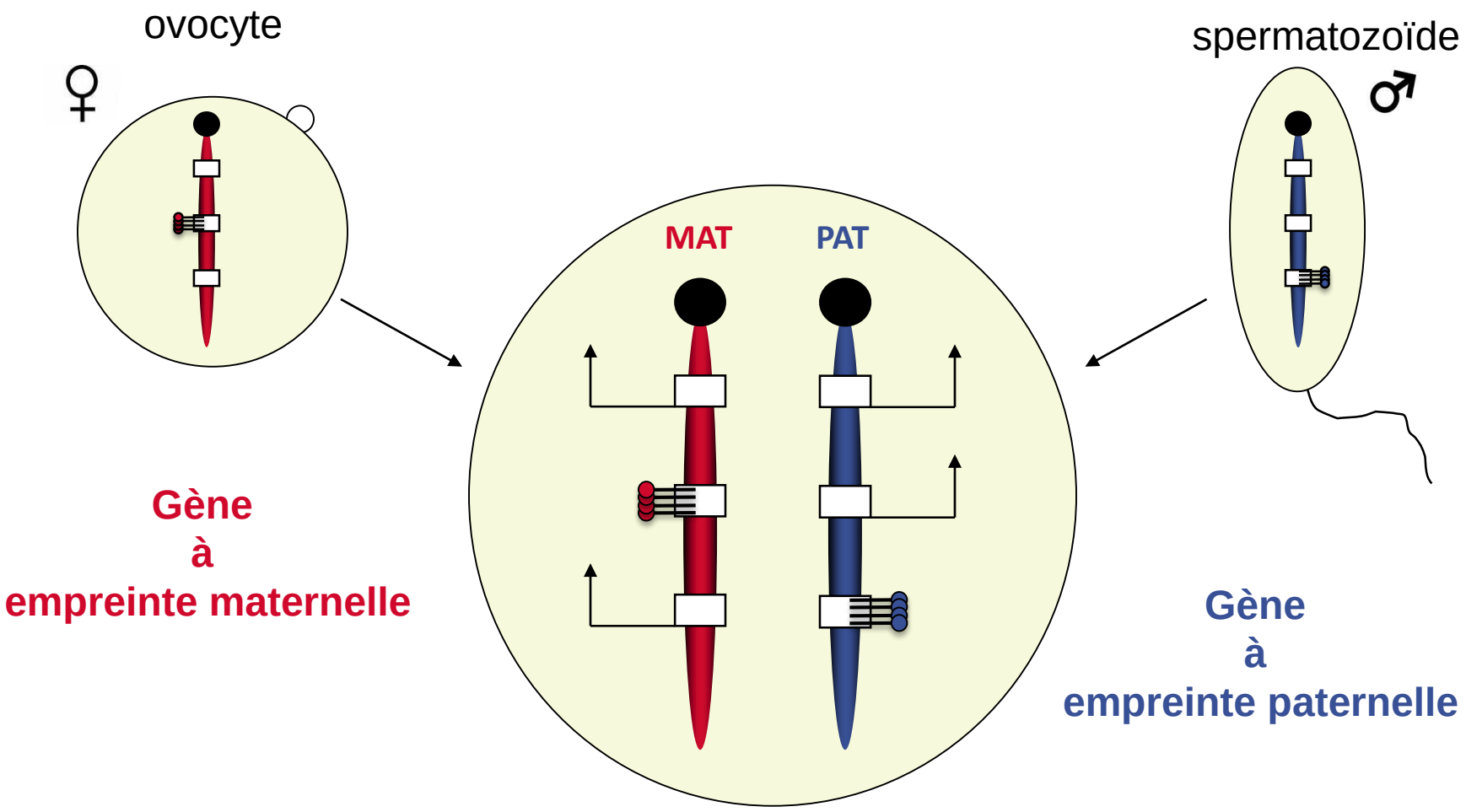
Gardent la mémoire de méthylation parentale après fécondation



Les gènes soumis à empreinte

Profils asymétriques de méthylation sur les deux copies chromosomiques

Expression d'une seule copie de ces gènes (anti-Mendel!)



Non-équivalence épigénétique des chromosomes parentaux

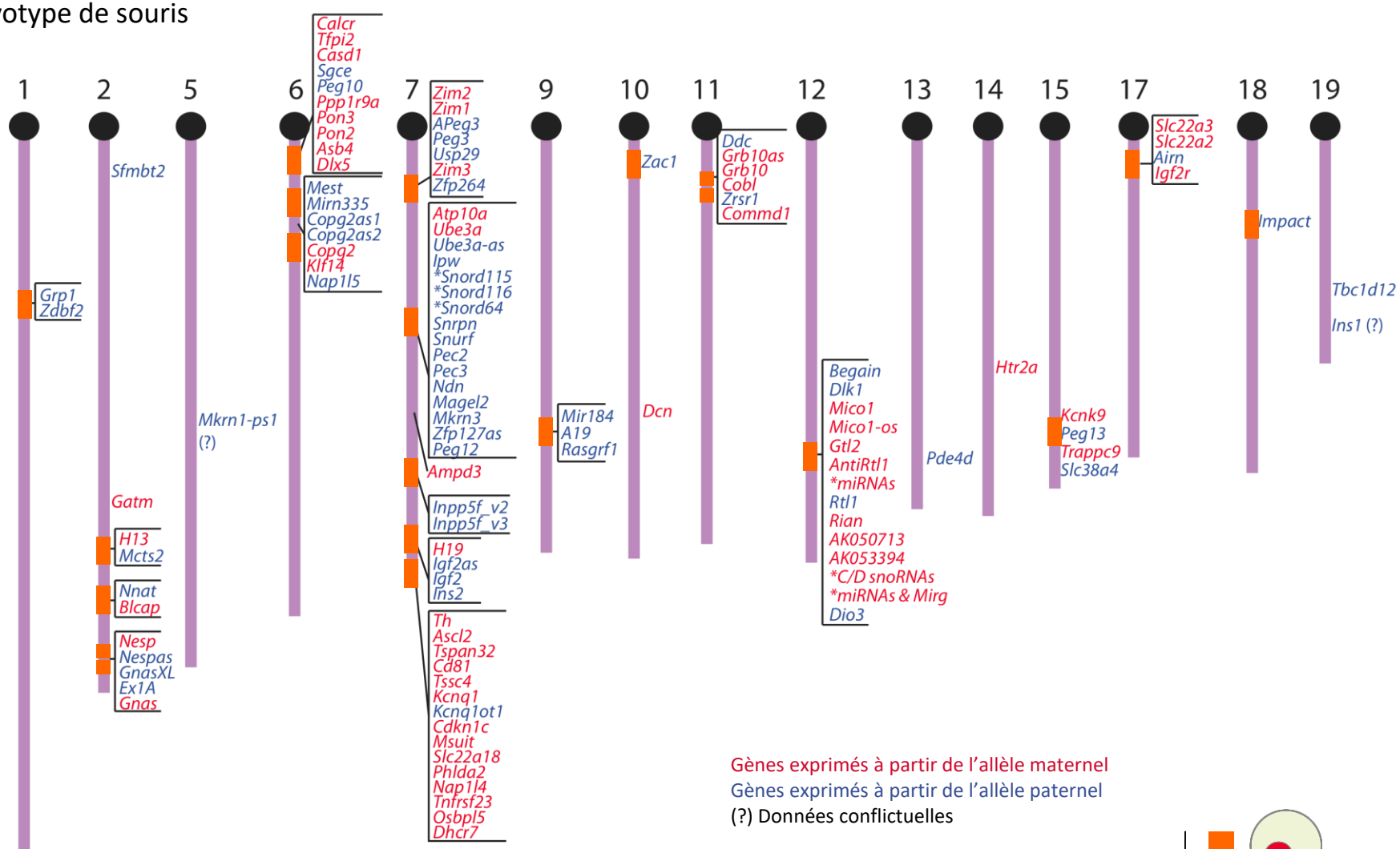
Croisements interspécifiques
Tigre + Lion, Ane + Cheval etc…
Suivant le sens du croisement, les traits ne sont pas les mêmes

LIGRE = Tigresse x Lion

TIGRON = Lionne x Tigre

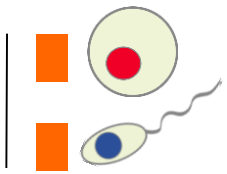
Les gène soumis à empreinte sont rares: environ 100 (0,3% de tous les gènes)

Caryotype de souris



Gènes exprimés à partir de l'allèle maternel
Gènes exprimés à partir de l'allèle paternel
(?) Données conflictuelles

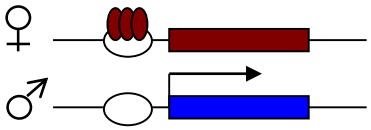
Régions de contrôle de l'empreinte (ICRs)
portant les marques de méthylation gamétiques



http://www.har.mrc.ac.uk/research/genomic_imprinting

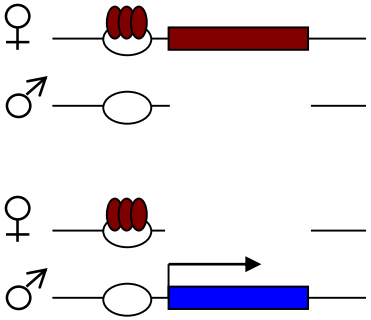
Sensibilité accrue aux anomalies d'expression

1 dose



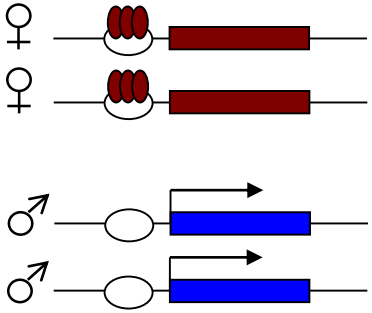
Gène à expression paternelle

Mutation/deletion



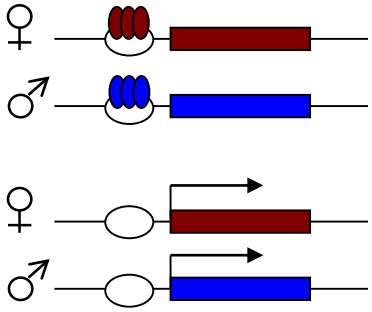
0 dose
1 dose (normal)

Duplication uniparentale



0 dose
2 doses

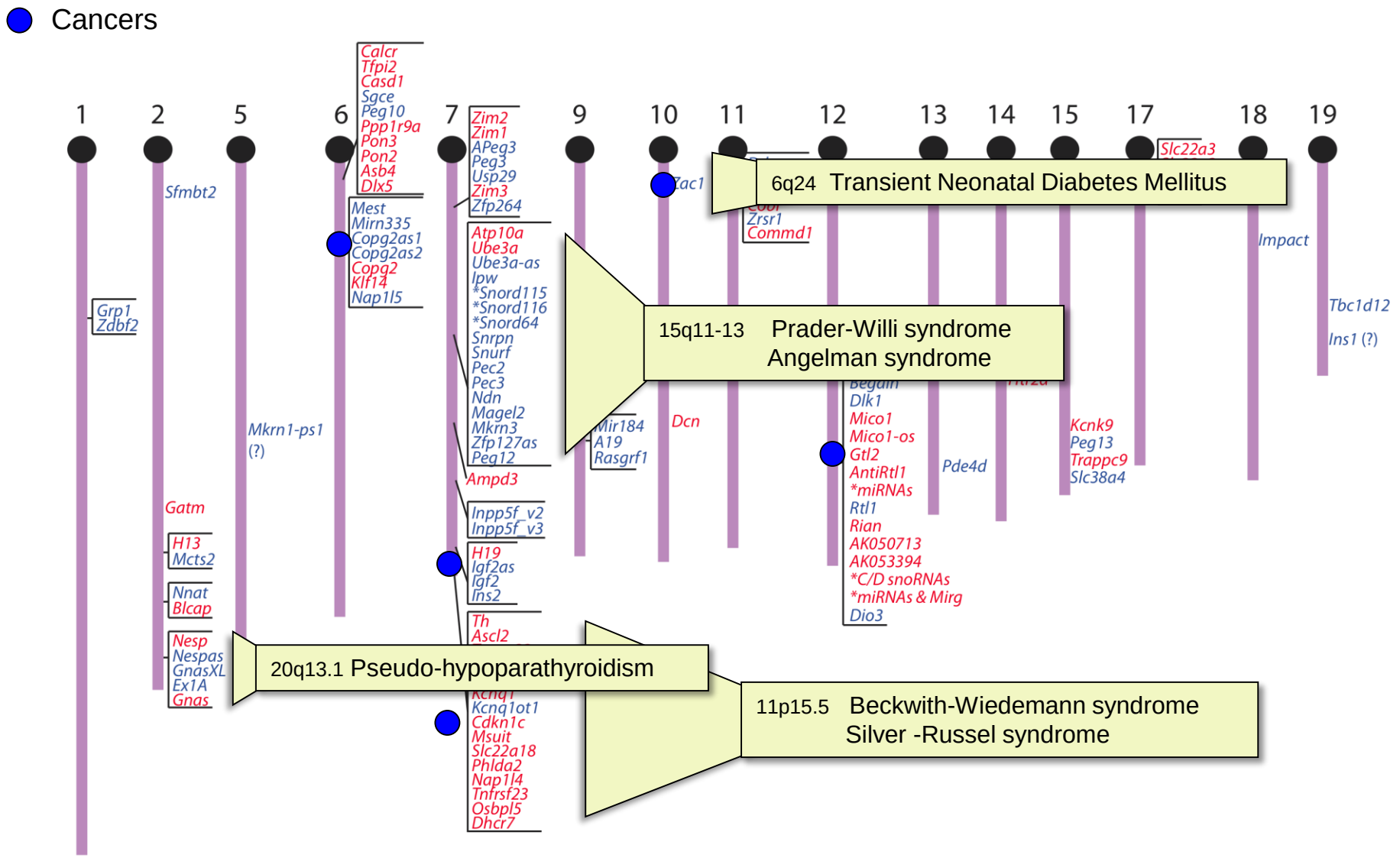
Anomalies de méthylation



0 dose
2 doses

Epimutation

Maladies liées aux gènes soumis à empreinte

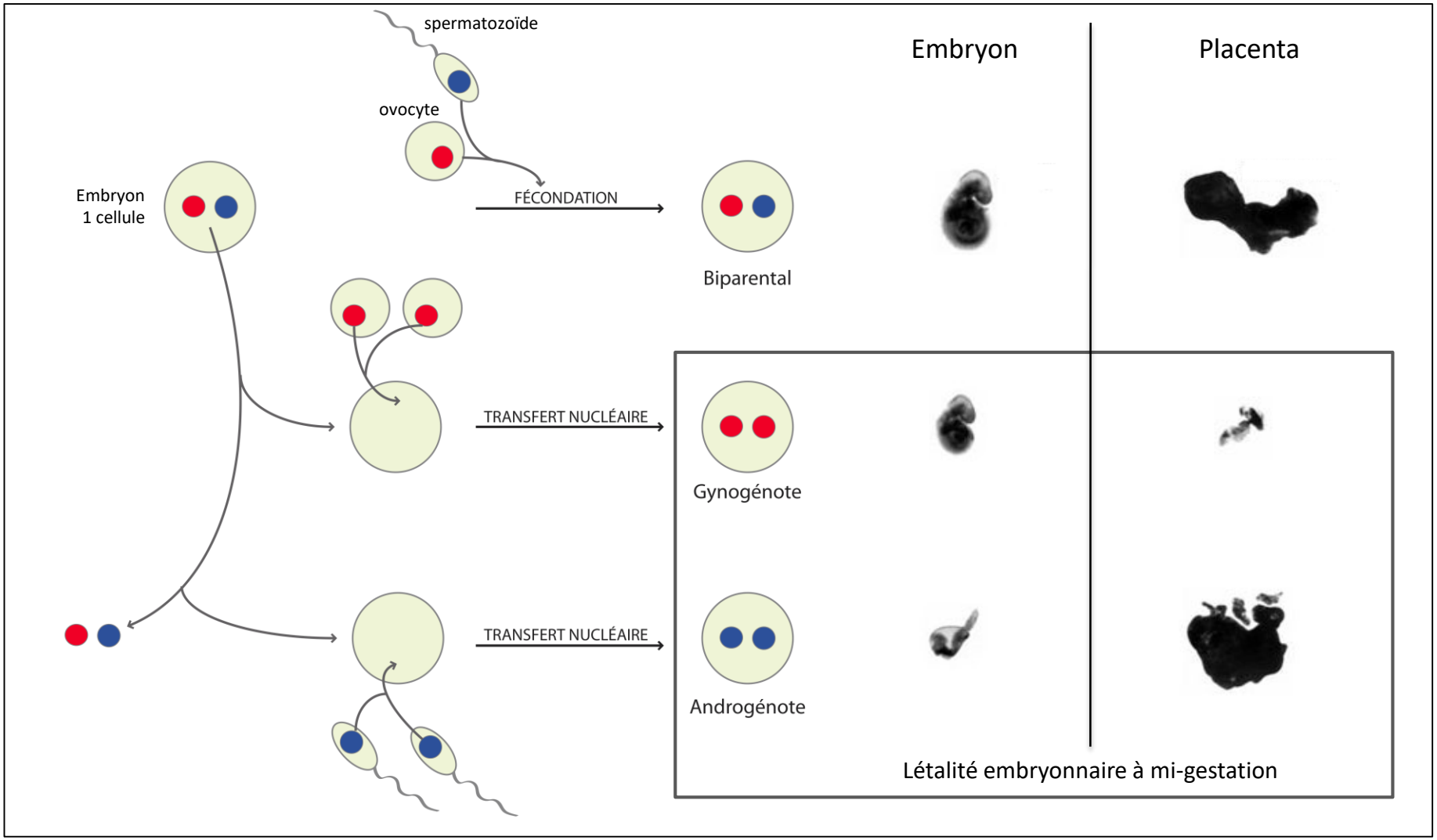


http://www.har.mrc.ac.uk/research/genomic_imprinting

Les gènes soumis à empreinte

Imposent une reproduction sexuée obligatoire chez les mammifères- besoin de 2 génomes parentaux

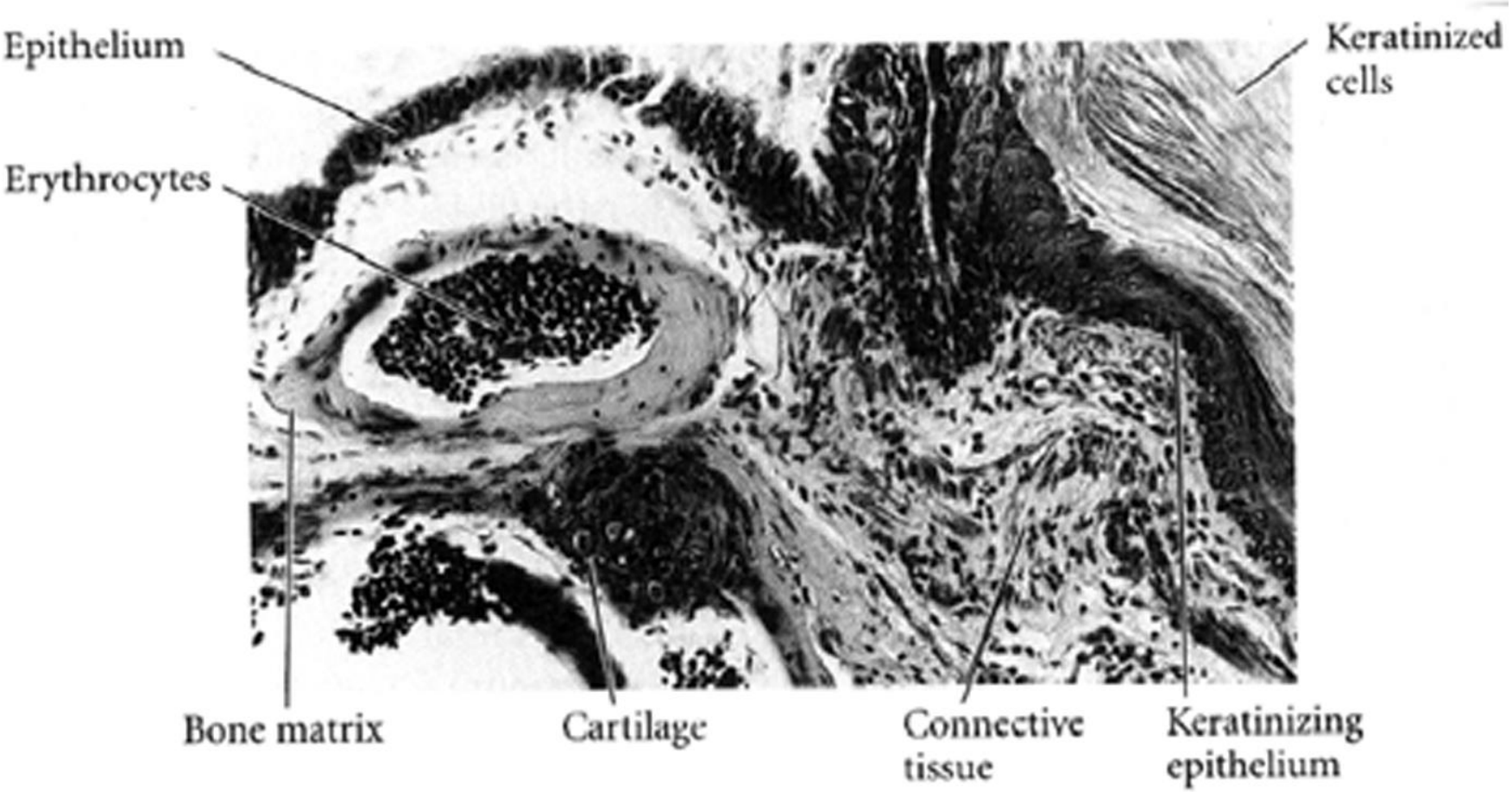
Création d'embryons uniparentaux par transfert nucléaire chez la souris

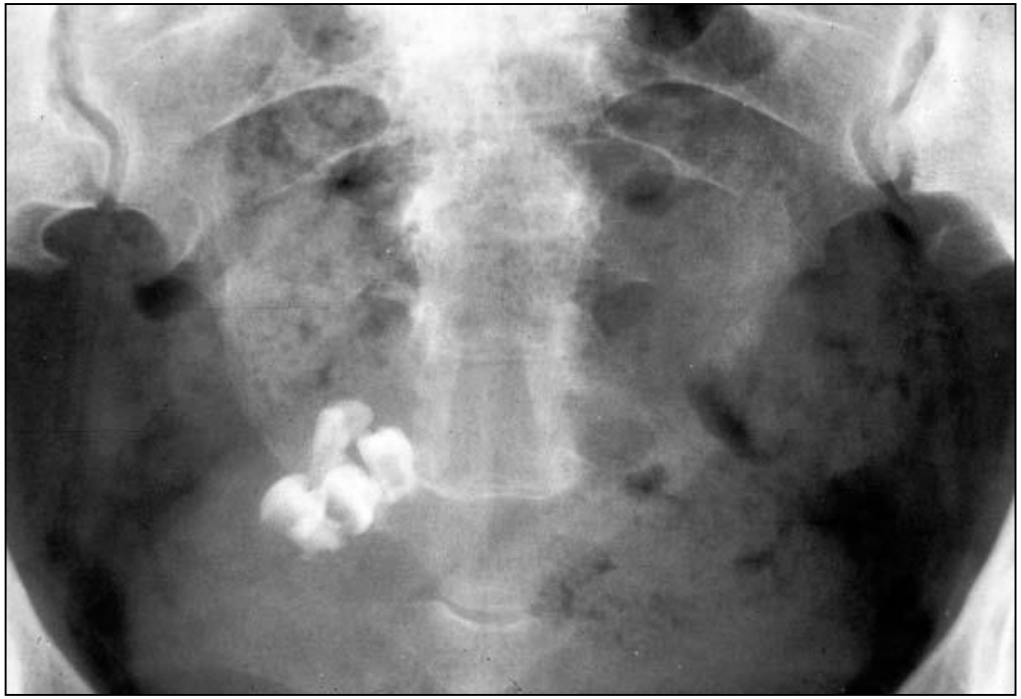


Barton *et al.*, 1984
McGrath *et al.*, 1984

Cas de parthénogenèse spontanée chez l'humain

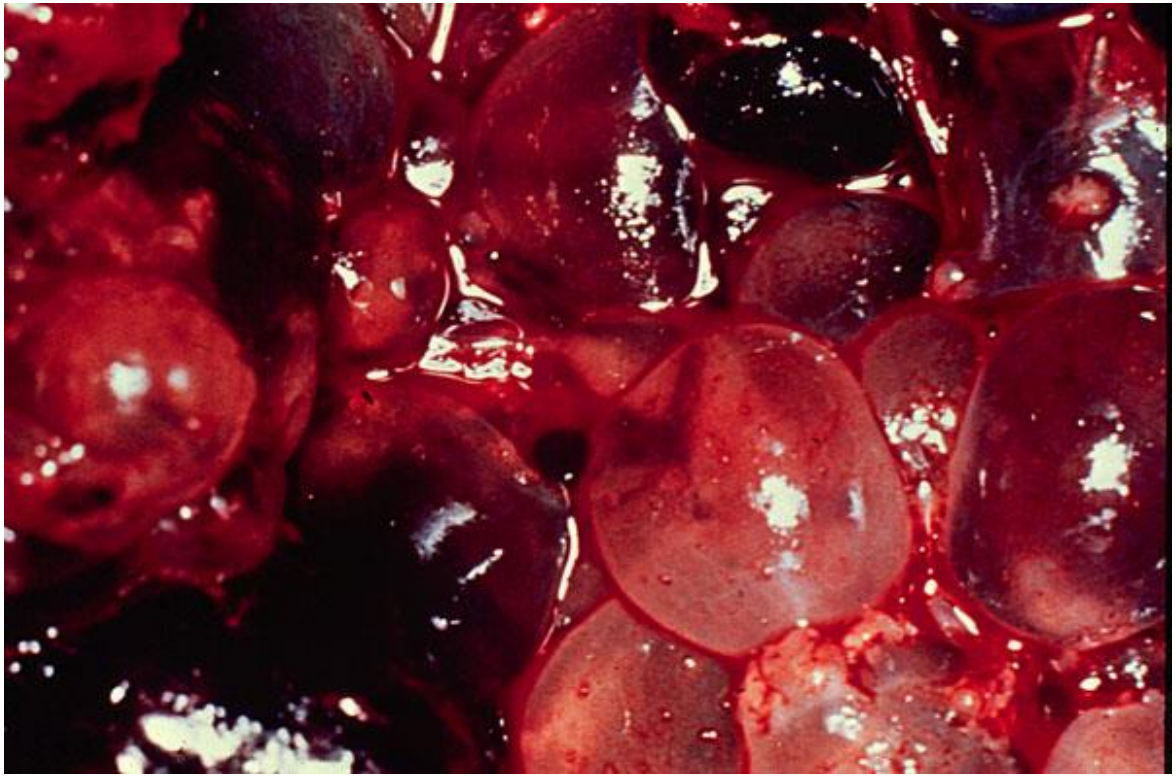
Tératome ovarien (kyste dermoïde)





Cas d’androgenèse spontanée chez l’humain

Mole hydatidiforme
Hyperplasie trophoblastique



° Les marques épigénétiques sont acquises au cours du développement de manière contrôlée dans le temps
Consolident et perpétuent les identités cellulaires

° Ta*bula rasa* des profils épigénétiques entre les générations
Peu d'opportunité de transmission parentale

° Cas exceptionnel des gènes soumis à empreinte, héritage épigénétique entre les générations
- Transmission de profil asymétriques par l'ovocyte et le spermatozoïde
- Origine: ont tous des motifs génétiques particuliers (TGCCGC) qui recrutent des protéines les « protégeant » de la perte de méthylation de l'ADN
- Ne résistent pas la vague de déméthylation gamétique
- Rares mais essentiels au développement (fonction et dosage)!