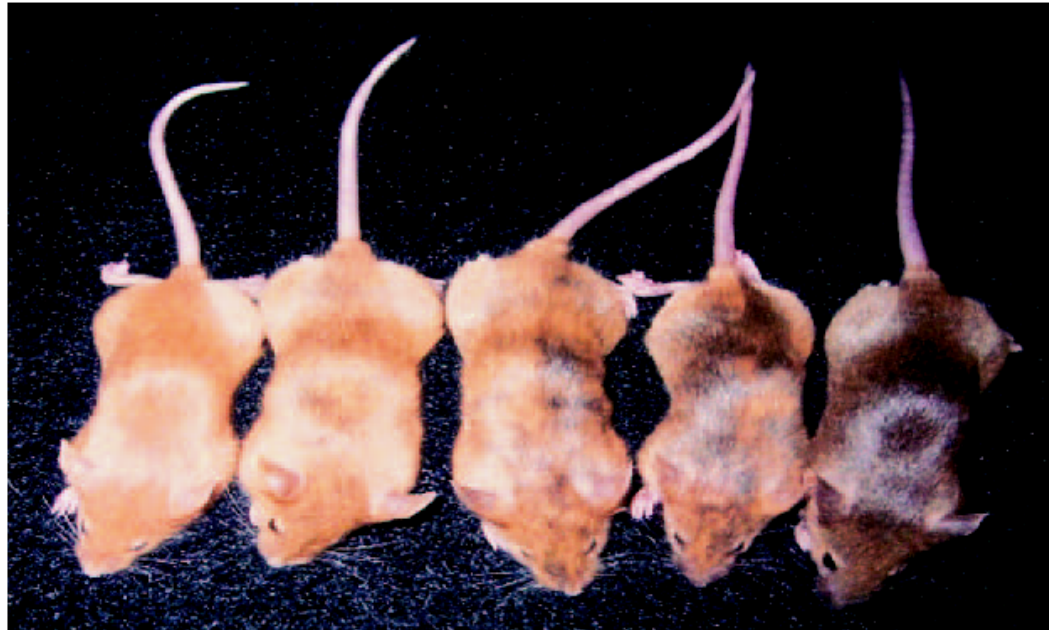


Epigénétique

Des effets spectaculaires de l'épigénétique !

Toutes ces souris sont génétiquement identiques. Les variations de coloration sont dues aux différents degrés d'expression du gène *agouti*.



Yellow

**Slightly
mottled**

Mottled

**Heavily
mottled**

**Pseudo-
agouti**

Des effets spectaculaires de l'épigénétique !

Une souris qui a une forme mutante du gène *Mest* soumise à l'empreinte parentale (droite) ne retrouve pas ses petits et ne les protège pas comme la souris sauvage (gauche)



Des effets spectaculaires de l'épigénétique !
L'inactivation du chromosome X chez les
mammifères conduit à des chats calico



Des effets spectaculaires de l'épigénétique : Des clones qui ne se ressemblent pas !



Copy cat et sa mère ? Sa nourrice ?

Copy cat et sa mère ? Son Jumeau? rainbow

Cloner votre animal favori pour 32 000 \$ cela n'en vaut pas la peine les clones ne se ressemblent pas !

Des effets spectaculaires de l'épigénétique !
Si l'on change la régulation épigénétique on change la destinée des cellules



Publicité N. Observateur 2006

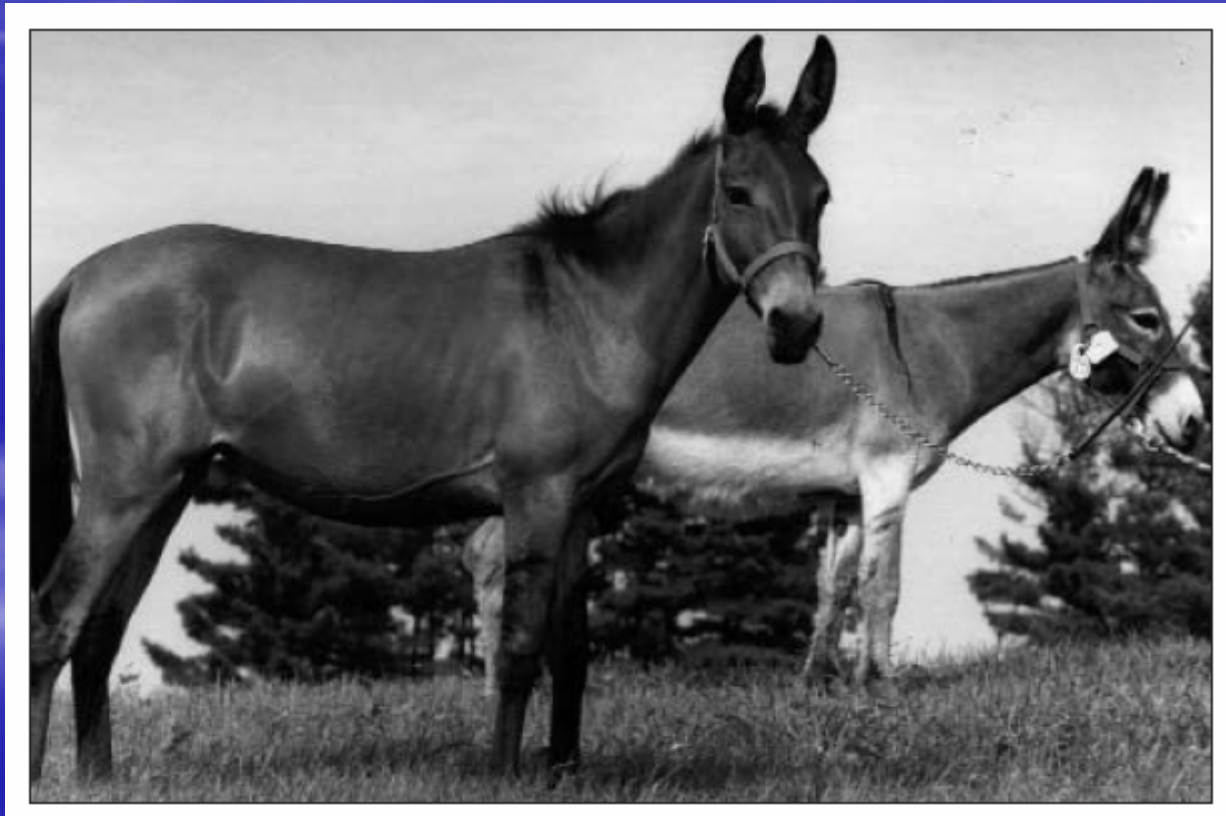


Cours Université Paris 6

Des effets spectaculaires de l'épigénétique ! tout est dans les gènes?

Croisement entre une jument et un âne → mule

Croisement entre un étalon et une ânesse → bardeau



Pourtant même identité génétique !

Science (2001) 293:1075

Différents exemples des effets de l'épigénétique:

- Empreinte génomique parentale
- Inactivation de l'X
- «Silencing» des séquences répétées
- Activation/inactivation des gènes homéotiques
- Influence du régime alimentaire sur l'expression des gènes
- Vieillesse

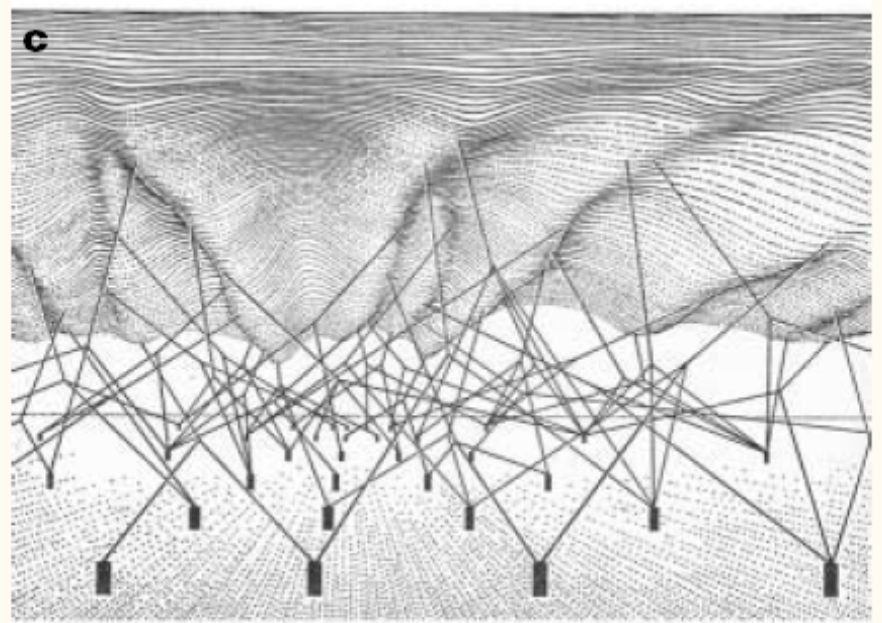
Mais c'est quoi l'épigénétique?

En 1942 Waddington propose le terme d'épigénétique pour rendre compte des relations génotype et phénotype



C.H. Waddington

Figure 1 | **Conrad Hal Waddington**. Reproduced with permission from REF. 1 © (1977) The Royal Society.



Le paysage épigénétique

En 1994 R. Holliday élargit la notion d'épigénétique

"Étude des changements dans l'expression des gènes qui sont héritables lors de la mitose et/ou de la méiose, et qui ne résultent pas de modifications de la séquence de l'ADN"

Holliday R. Epigenetics : an overview. *Dev Genet* 1994 ; 15 : 453-7.

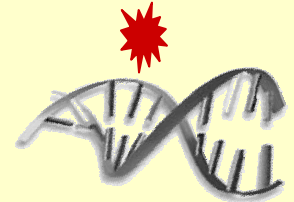
Génétique *versus* Épigénétique

Modifications génétiques

➡ Mutation : Altération de la séquence nucléotidique

Héritable !

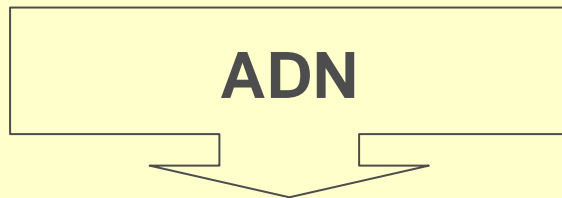
Irréversible !



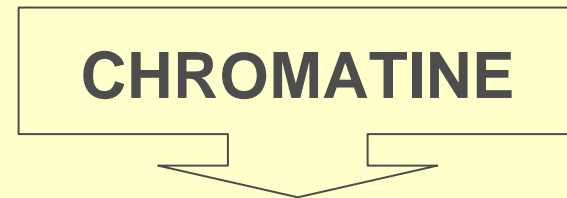
Modifications épigénétiques

➡ Aucune altération de la séquence nucléotidique

➡ Modification de l'activité transcriptionnelle des gènes



Méthylation de l'ADN
(îlots CpG)



Modifications post-traductionnelles
des histones (code histone)
ARNs régulateurs

Héritable !

Réversible !



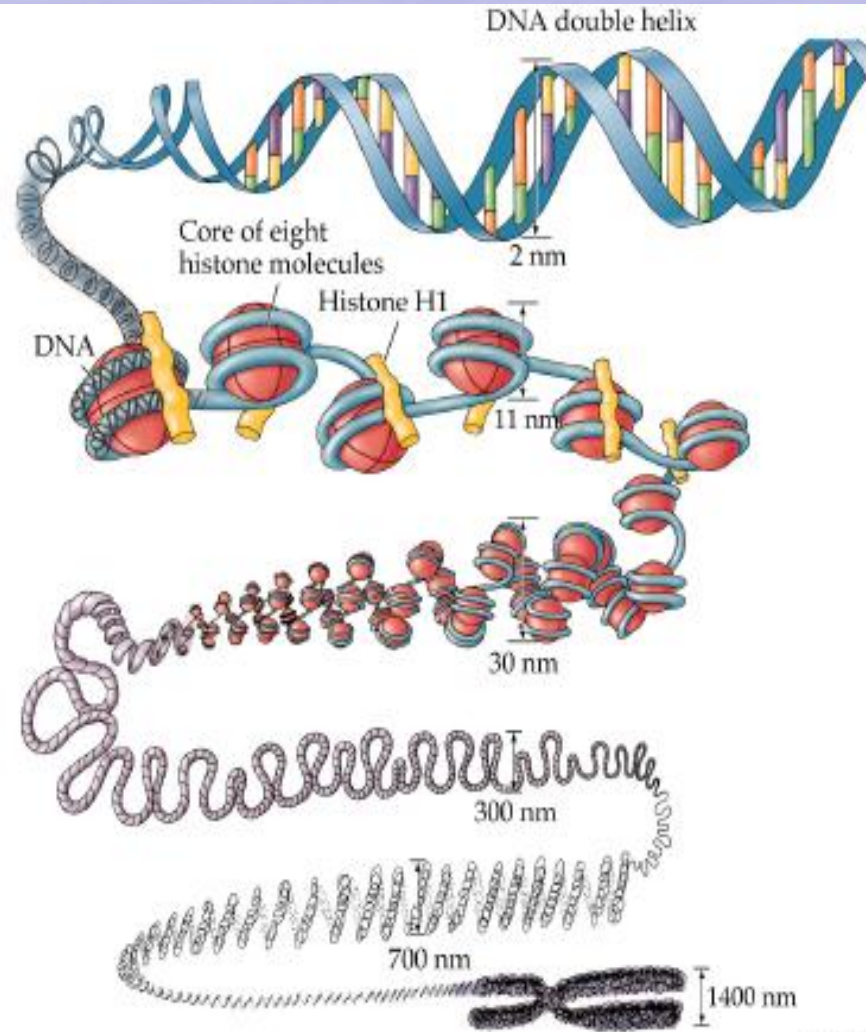
Gonick & Wheelis (1983) *The cartoon guide to genetics*

Où agissent les processus épigénétiques?

Essentiellement sur la configuration de la chromatine

Le support de l'information génétique
ce n'est plus l'ADN c'est la
chromatine !

Il vous faut garder en mémoire la compaction de la chromatine :
1 mètre 60 d'ADN dans un noyau de quelques microns!



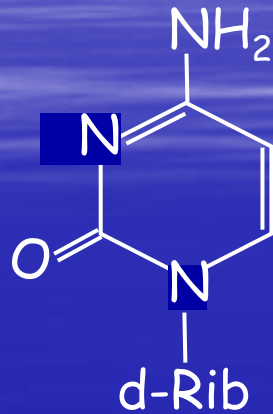
Les marques épigénétiques conduisant à l'expression ou à la répression des gènes

- Méthylation de l'ADN
- Modifications post-traductionnelles des queues des histones : méthylation, acétylation ...
- Variants d'histones : isoformes non alléliques des histones
- Association avec des ARN non codants

Méthylation de l'ADN :
Elle conduit à l'inactivation des gènes

méthylation : ajout d'un groupement méthyl par des ADN méthyltransférases

cytosine



cytosine-C5
méthyltransférase

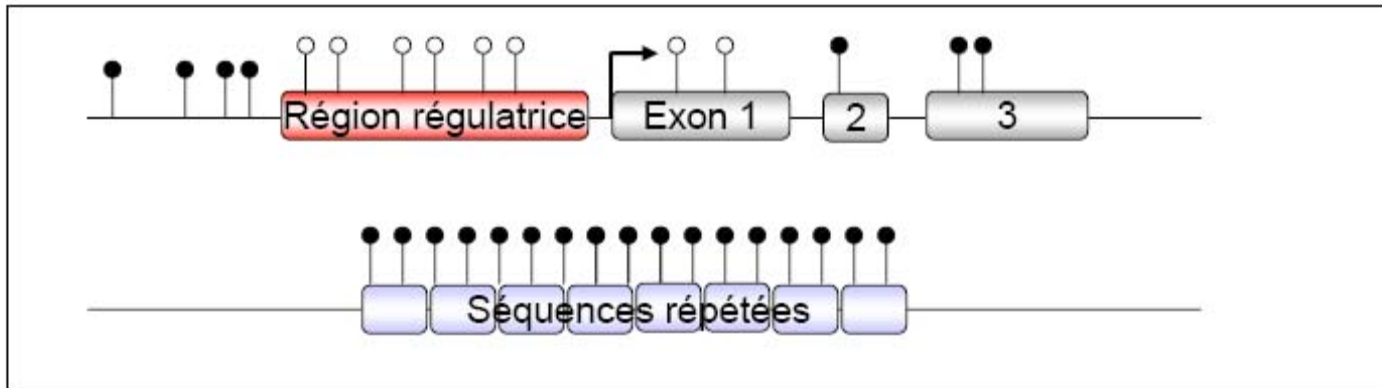
5 méthyl-cytosine



pas d'altération notable de la structure de la double hélice

• La méthylation de l'ADN se produit sur les cytosines présentes dans les dinucléotides CpG

La répartition de la méthylation dans le génome



Au sein des gènes, les méthylCpG sont généralement absents des séquences régulatrices et des premiers exons.

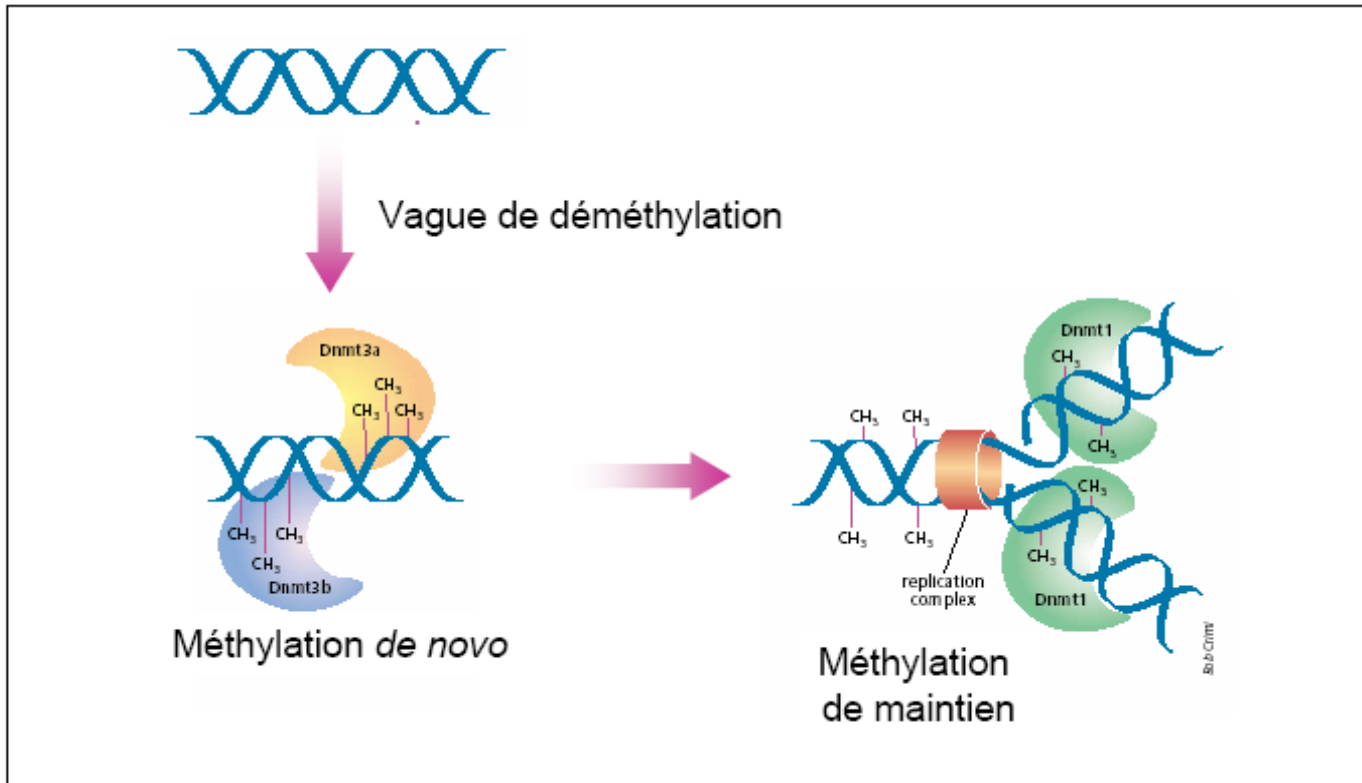
La majorité de CpG méthylés sont retrouvés au sein de séquences répétées (comme les satellites ou les séquences LINES et SINES) et de séquences parasites.

● = cytosine méthylée

○ = cytosine non-méthylée

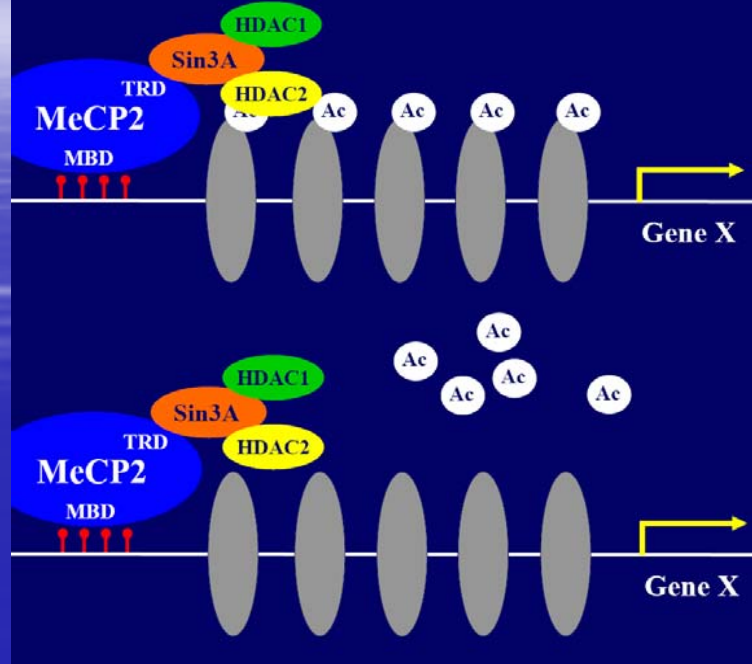
↳ = site de départ de la transcription

La méthylation chez les mammifères



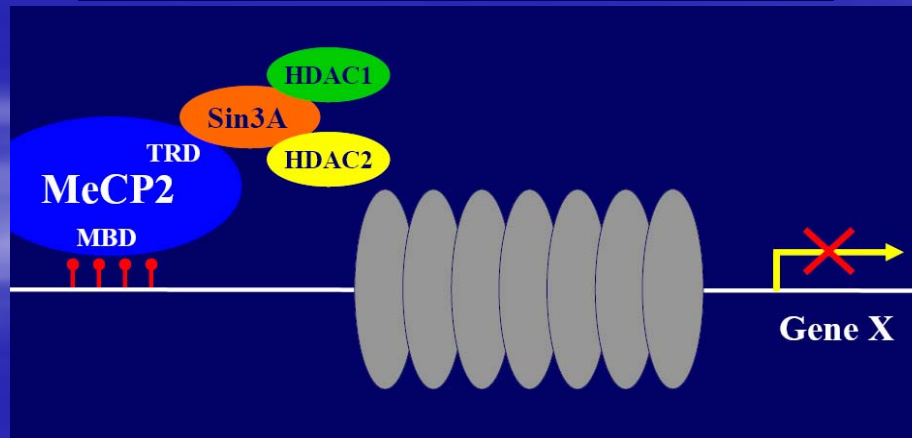
Rachel DEPLUS Thèse de doctorat présentée en vue de l'obtention du titre de Docteur en Sciences Biomédicales Mars 2005 UNIVERSITE LIBRE DE BRUXELLES Faculté de Médecine Laboratoire de Virologie Moléculaire.

La protéine MeCP2 reconnaît les îlots CpG méthylés



MeCP2 reconnaît les îlots CpG méthylés et recrute plusieurs protéines dont les histones déacétylases

Déacétylation des histones



Compaction de la chromatine répression de l'activité du gène

Importance du phénomène :
Syndrome de Rett est associé chez l'homme à une
mutation dans le gène *MeCP2* (Xq28)

Développement apparemment normal jusqu'à l'âge de 6 à
8 mois

Absence d'un développement normal du langage

Mouvements répétitifs des mains (lavage de mains,
torsions, etc.)

Apraxie/ataxie du tronc et perte de l'utilisation
volontaire des mains

Démarche instable ou mal assurée

L'empaquetage de la chromatine dépend de quatre phénomènes épigénétiques :

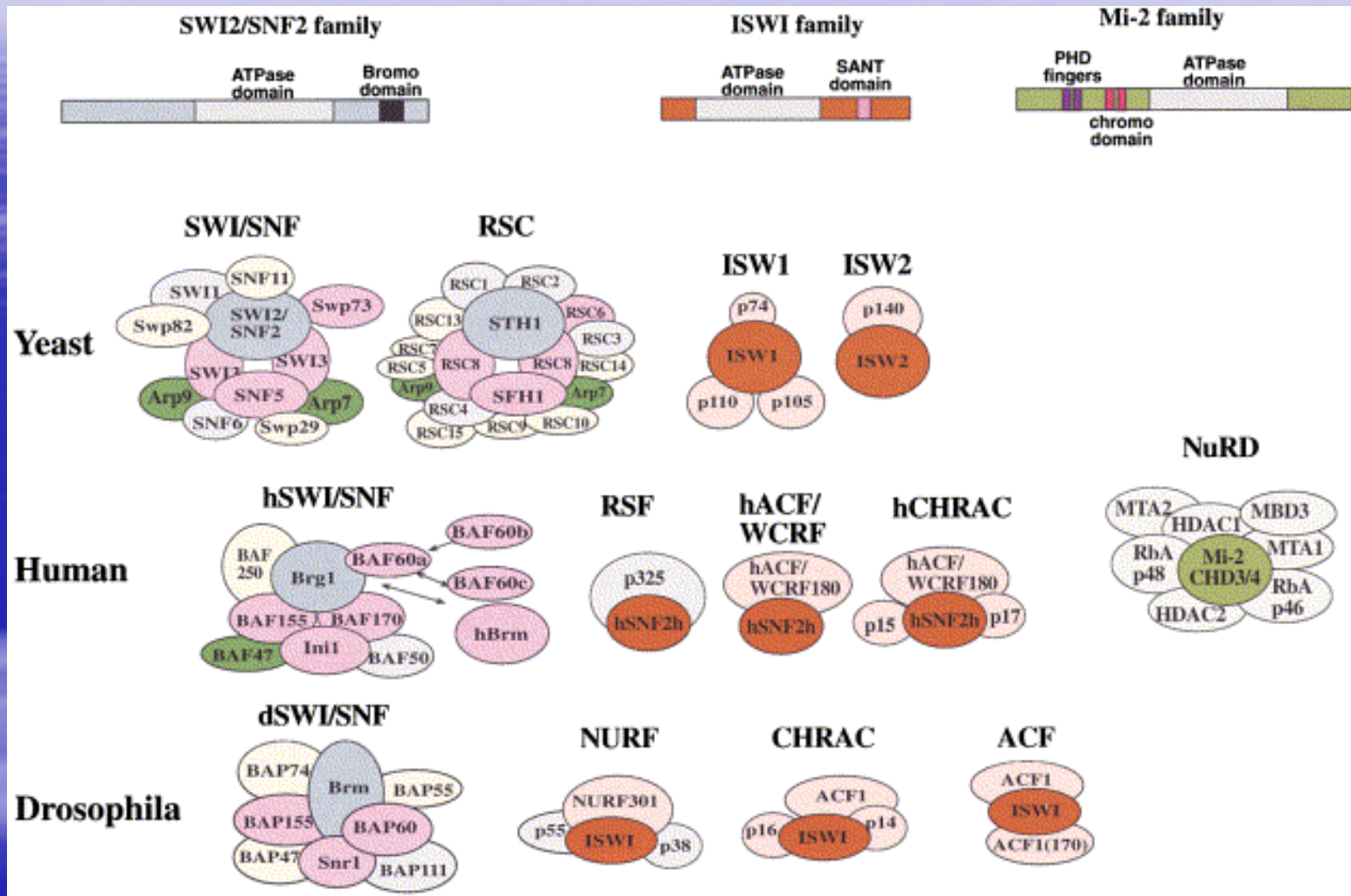
(1) la méthylation de l'ADN

(2) les complexes remodelant la chromatine

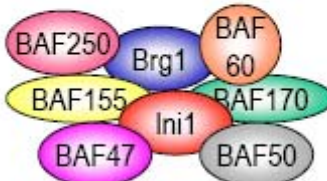
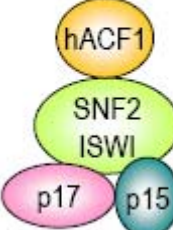

(3) les modifications des queues amino-terminales des histones et les variants d'histones

(4) Les ARN non codants

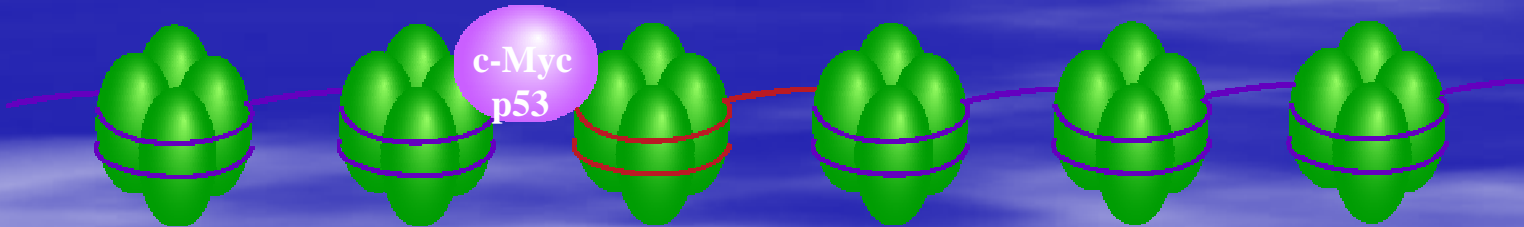
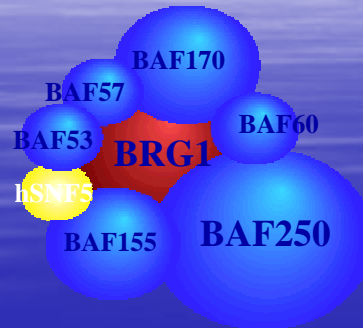
Les complexes remodelant la chromatine



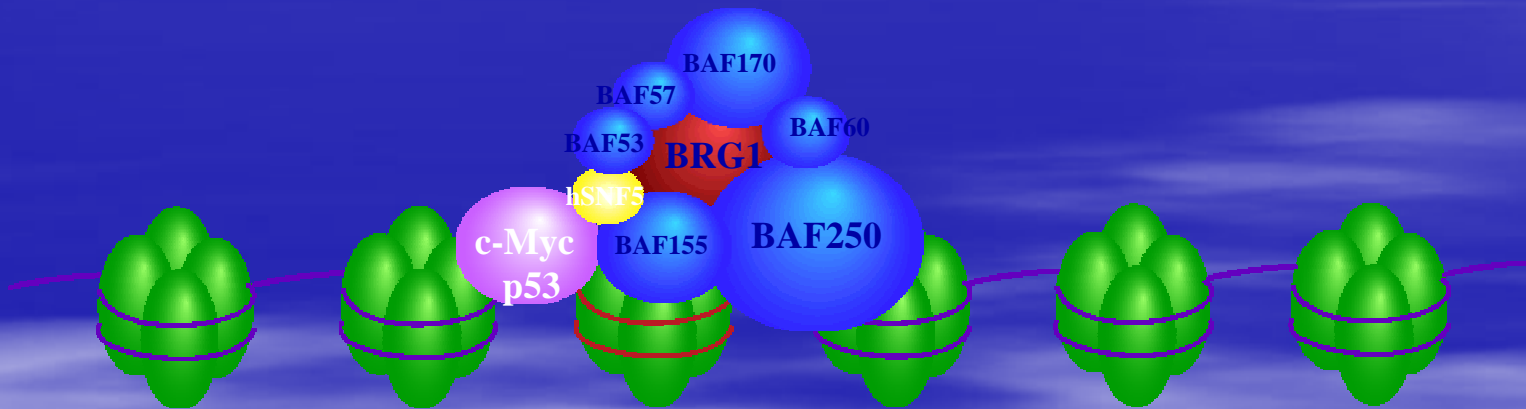
Les complexes remodelant la chromatine

Complexe	SWI-SNF	ISWI	Mi2/NURD
protéines			
Rôle	Assemblage chromatine Activation ou répression transcriptionnelle	Répression transcriptionnelle	Répression transcriptionnelle
Mécanisme	Déplacement nucléosome	Déplacement nucléosome	Déplacement nucléosome Désacétylation des histones
Ciblage	Activateurs gènes spécifiques	Facteurs de réplication ???	Répresseurs gènes spécifiques ADN méthylé

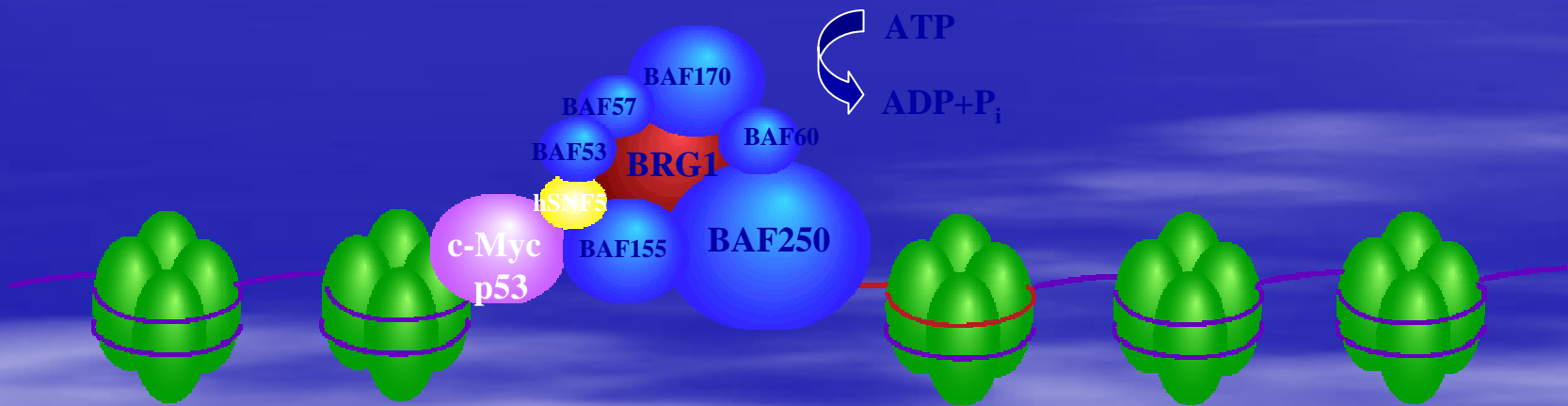
Remodelage par le complexe SWI/SNF de la chromatine



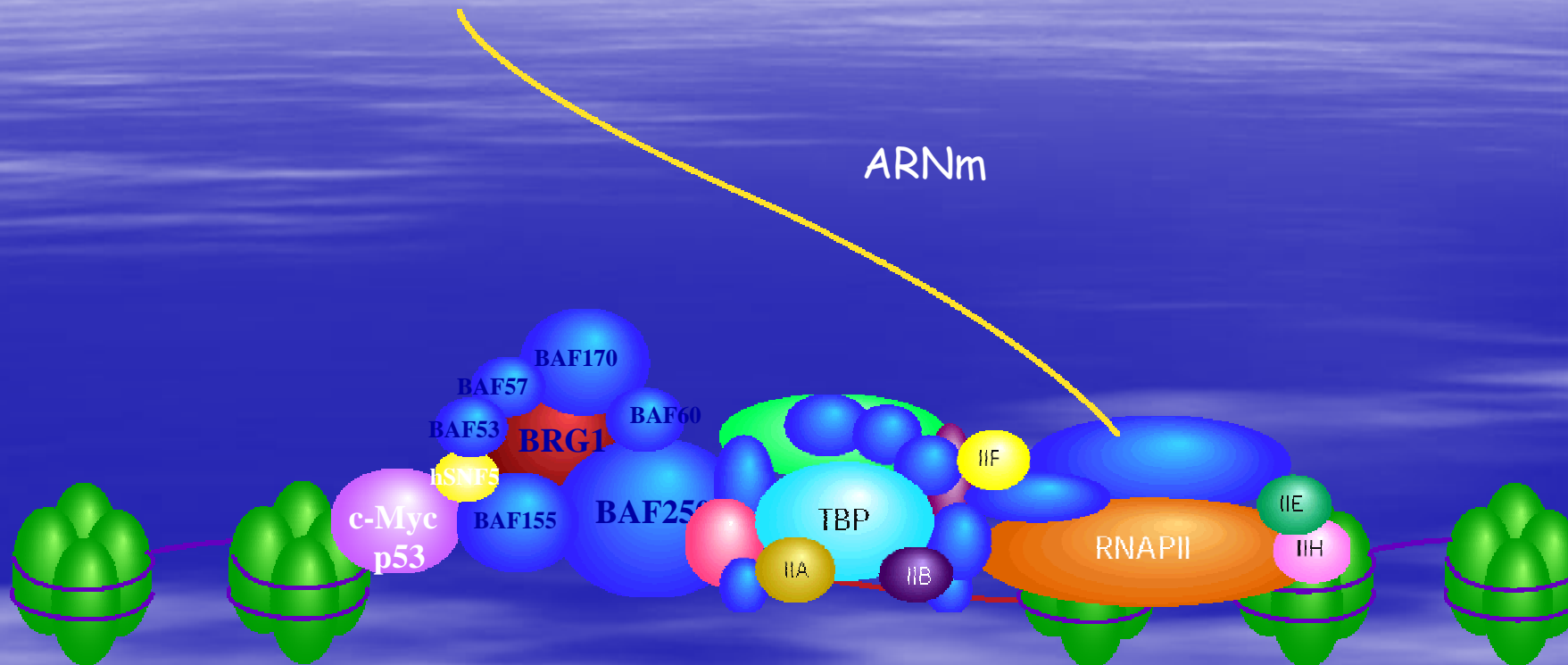
Remodelage par le complexe SWI/SNF de la chromatine



Remodelage par le complexe SWI/SNF de la chromatine



Remodelage par le complexe SWI/SNF de la chromatine



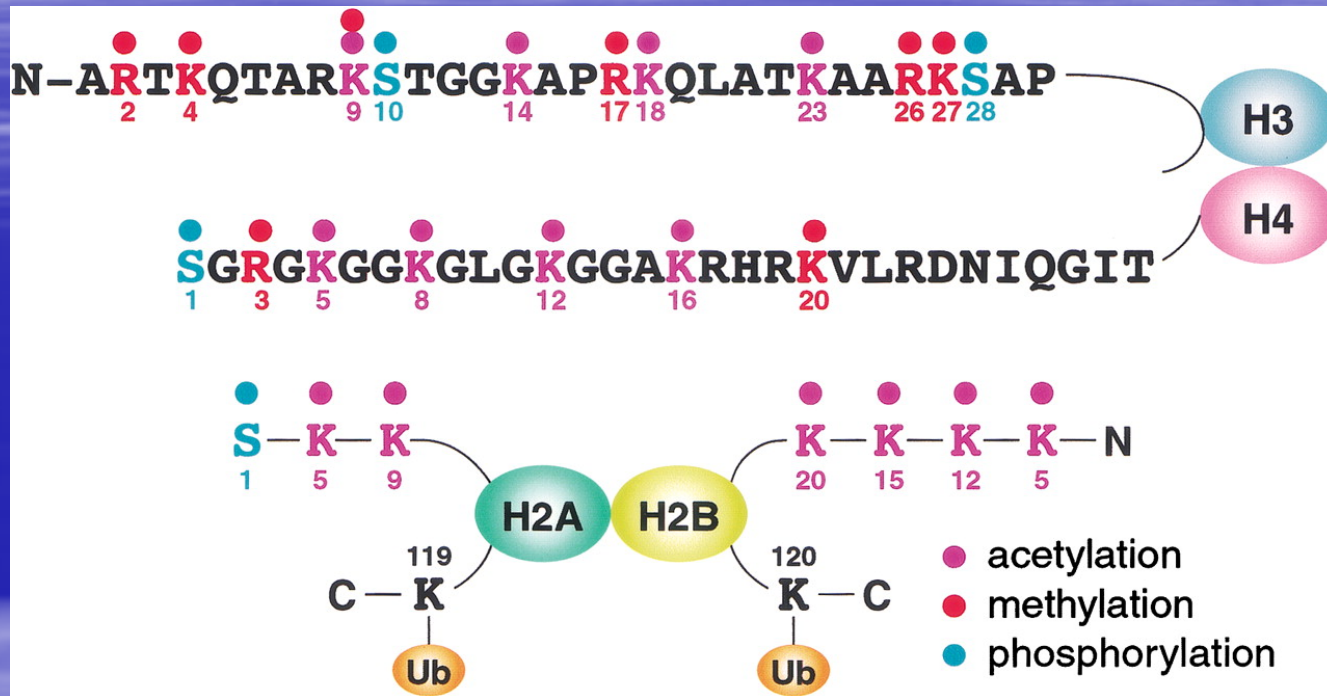
L'empaquetage de la chromatine dépend de quatre phénomènes épigénétiques

:

- (1) la méthylation de l'ADN
- (2) les complexes remodelant la chromatine
- (3) les modifications des queues amino-terminales des histones et les variants d'histones
- (4) Les ARN non codants

Le code histone le marquage de la chromatine

(Strahl & Allis, 2000)

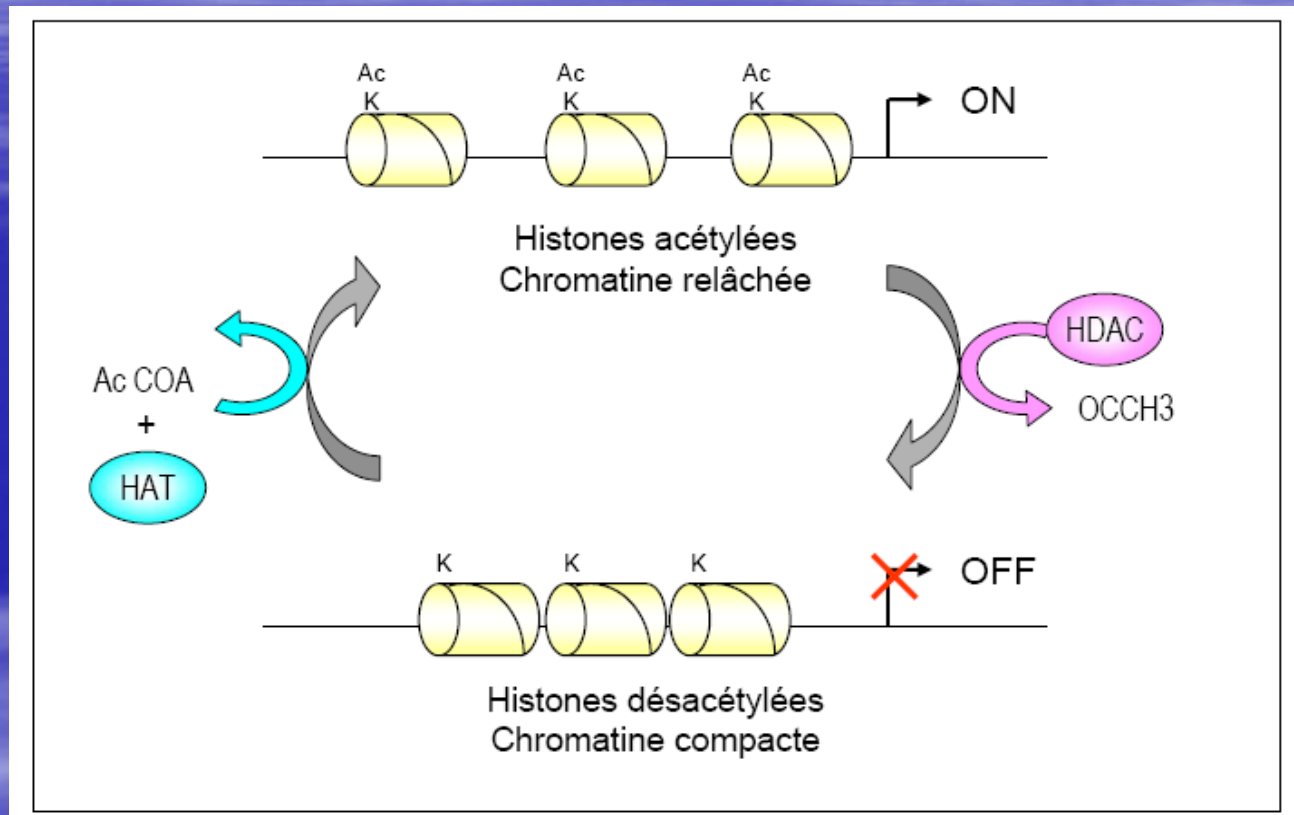


Genes Dev. 2001 15: 2343-2360

La combinaison de modifications post-traductionnelles des queues des histones constituerait un code spécifiquement reconnu par des complexes protéiques.

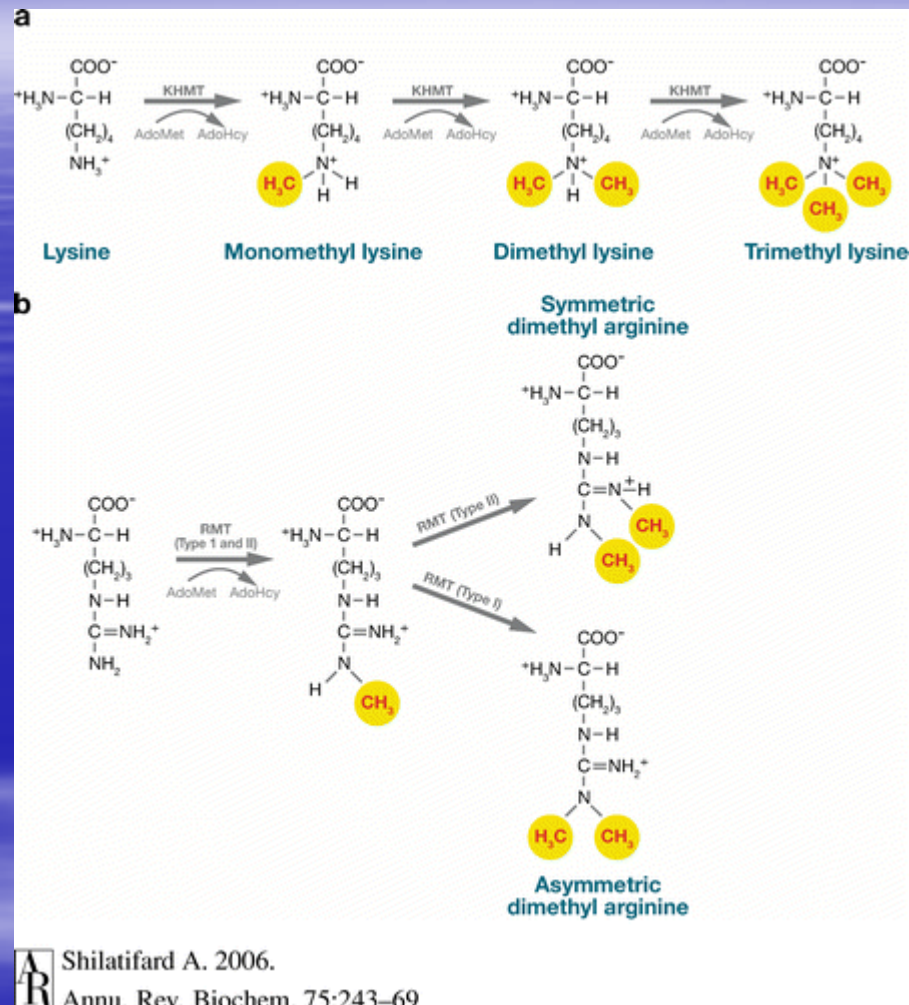
Quelles sont les conséquences de ces modifications ?

Conséquences de l'acétylation des histones



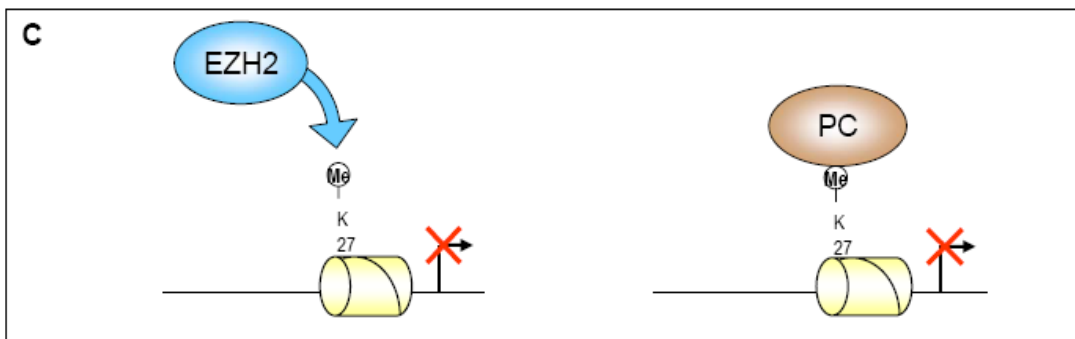
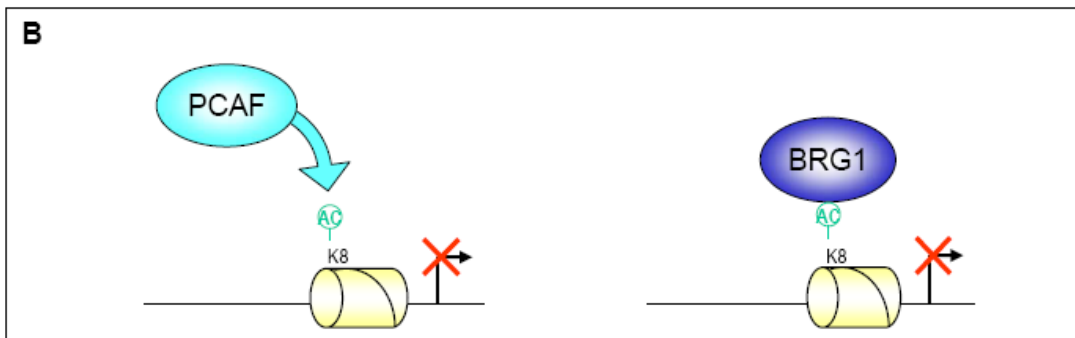
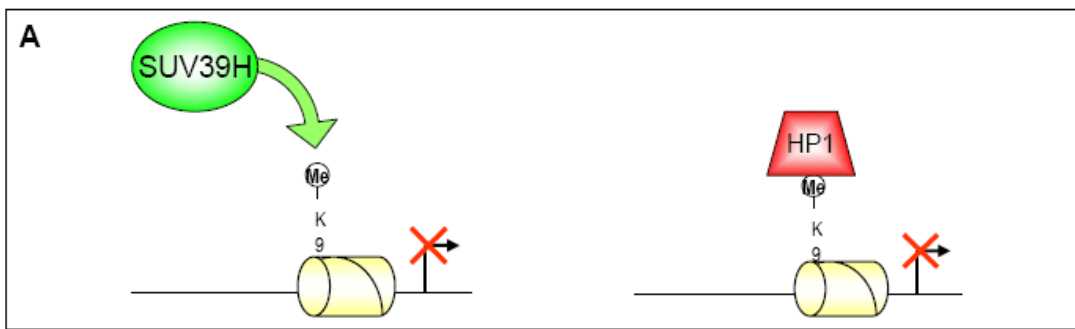
Méthylation des histones

Le terme de méthylation recouvre différentes possibilités !



Le résidu lysine peut être mono-di ou tri méthylé par les **histone méthyl transférases (HMTases)** comme les complexes Set1/COMPASS ou son homologue humain MLL complexe. Le résidu arginine peut subir une diméthylation symétrique ou asymétrique par l'**arginine méthyl transférase**.

Modification des histones et reconnaissance de la marque

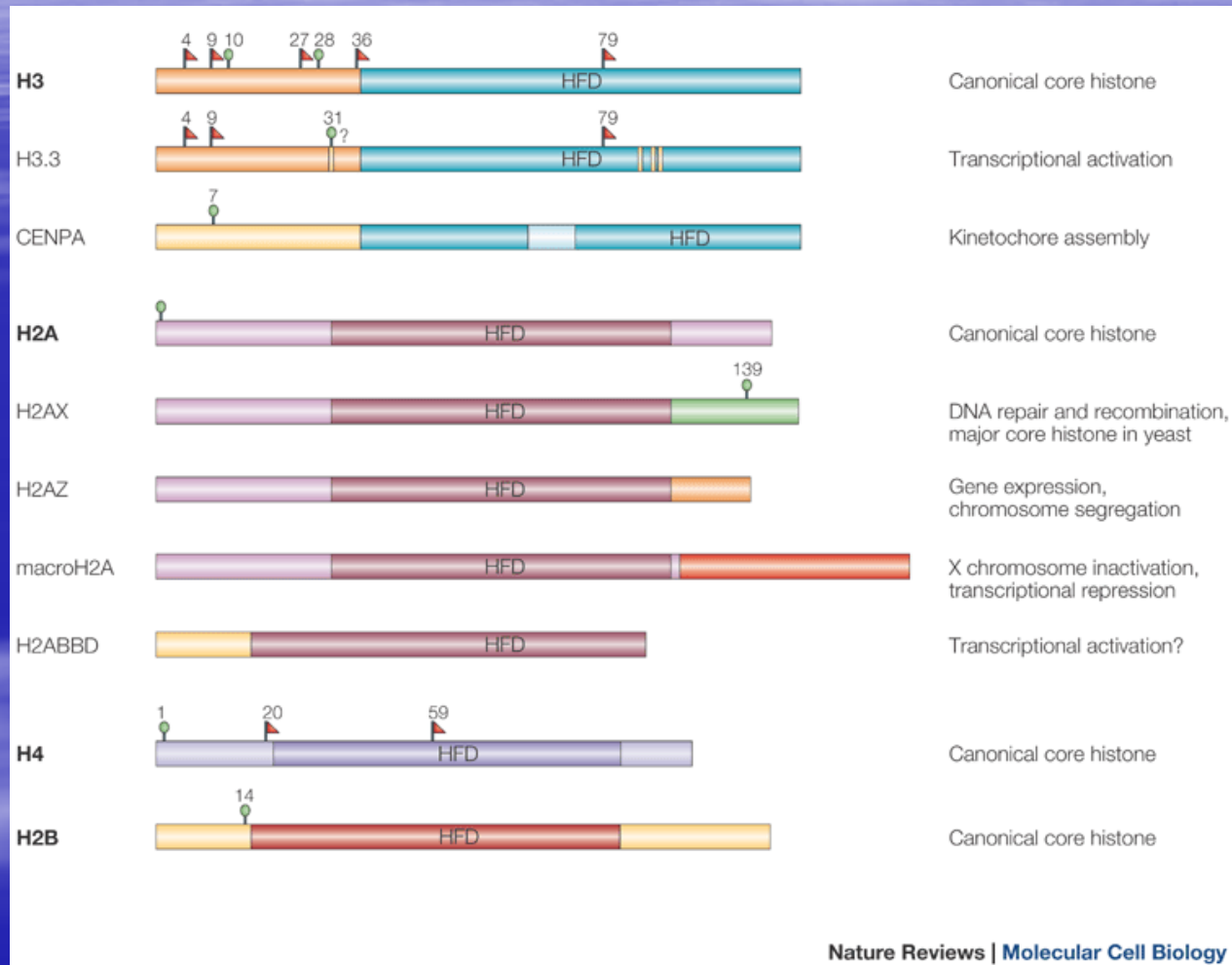


SUV39H = méthylation de la lysine 9 de l'histone H3 reconnue par HP1

PCAF acétylation de la lysine 8 de l'histone 4 reconnue par BRG1

EZH2 méthylation de la lysine 27 de l'histone H3 reconnue par la protéine PC

Les variants d'histones



L'empaquetage de la chromatine dépend de quatre phénomènes épigénétiques :

(1) la méthylation de l'ADN

(2) les complexes remodelant la chromatine

(3) les modifications des queues amino-terminales des histones et les variants d'histones

(4) Les ARN non codants

Les ARN non codants tiennent un rôle de plus en plus important dans les régulations épigénétiques et ils sont nombreux !

ARN interférents (siRNA)

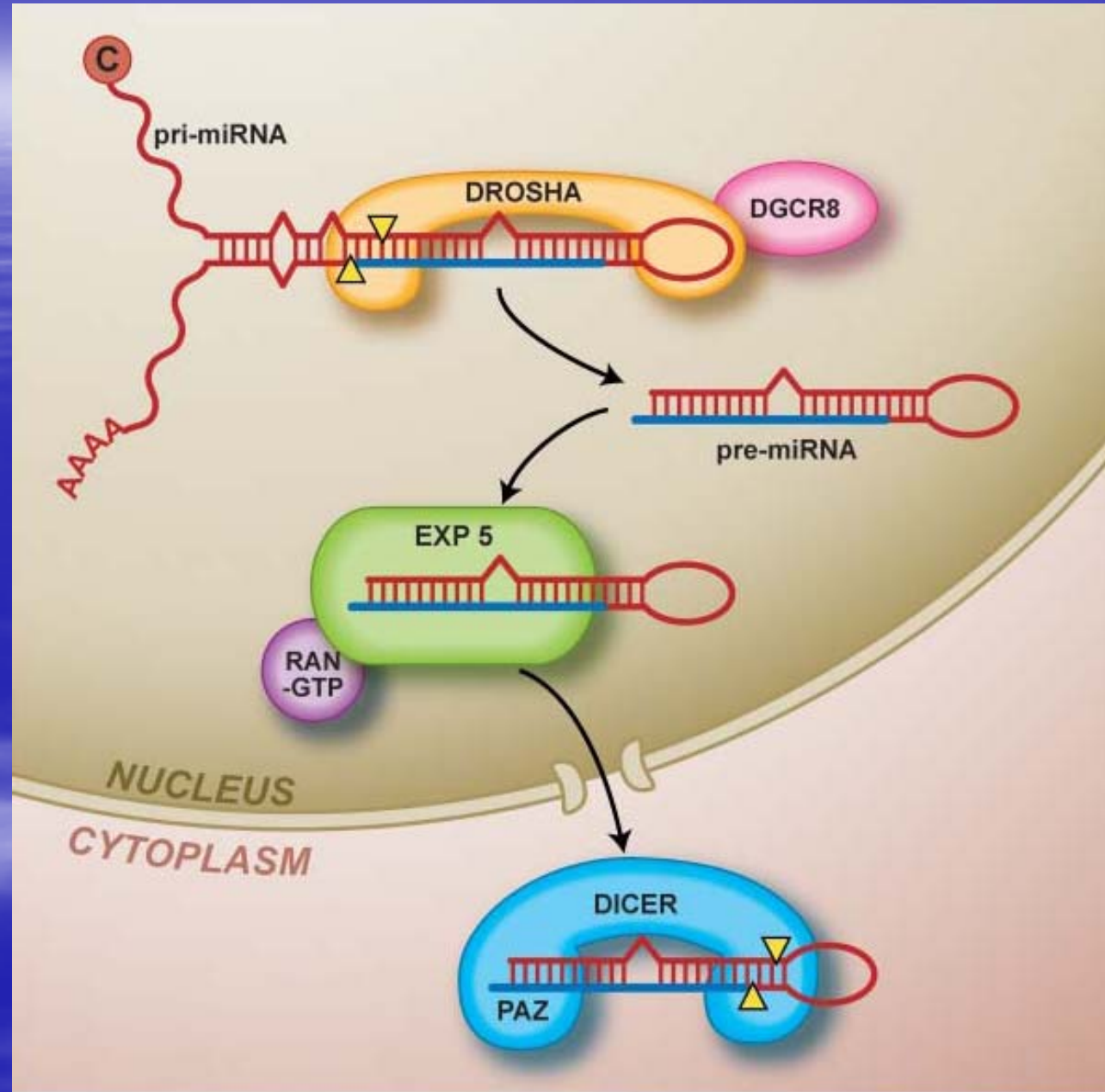
Micro ARN (miRNA)

ARN double brin (ds RNA)

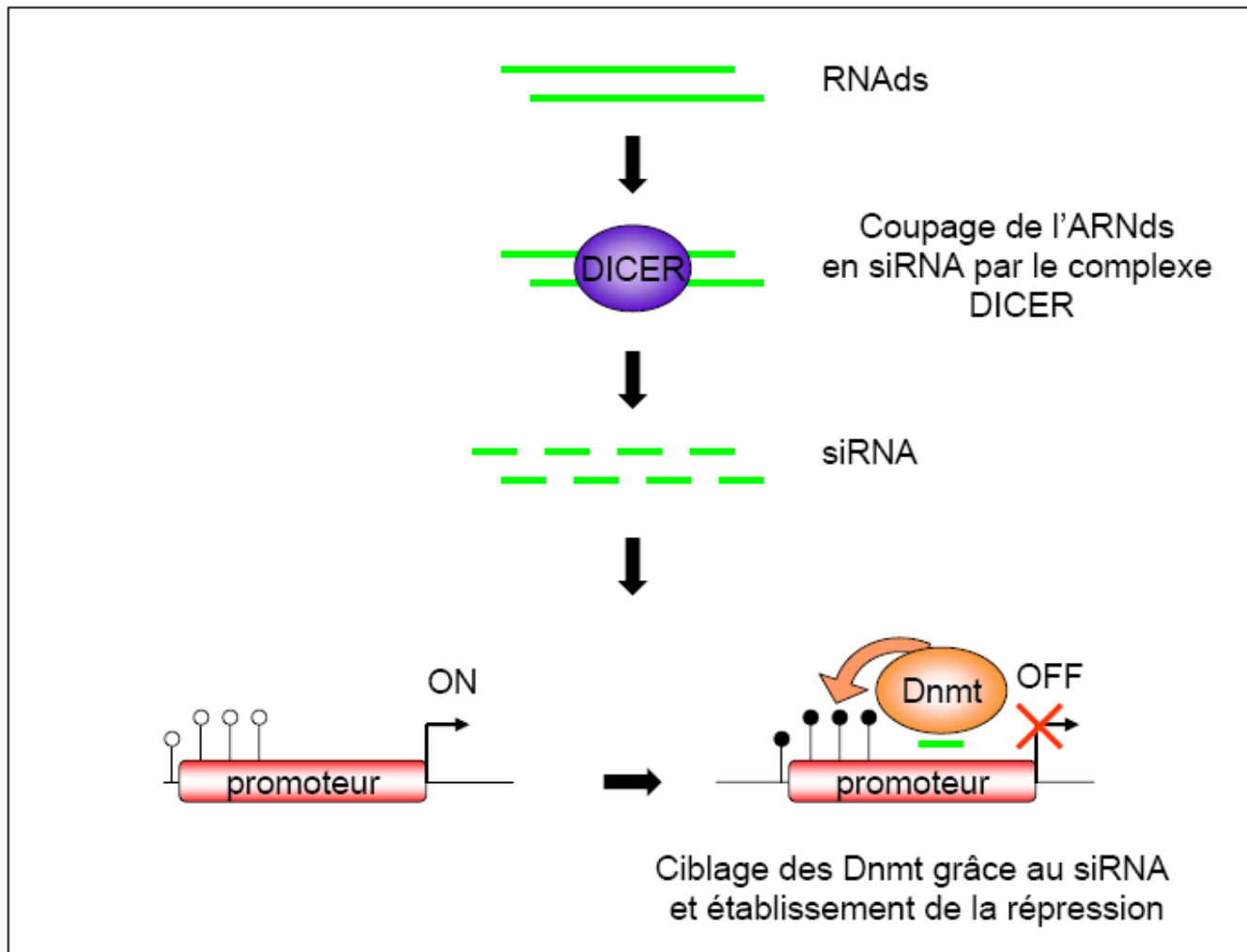
ARN hétérochromatique (sh RNA)

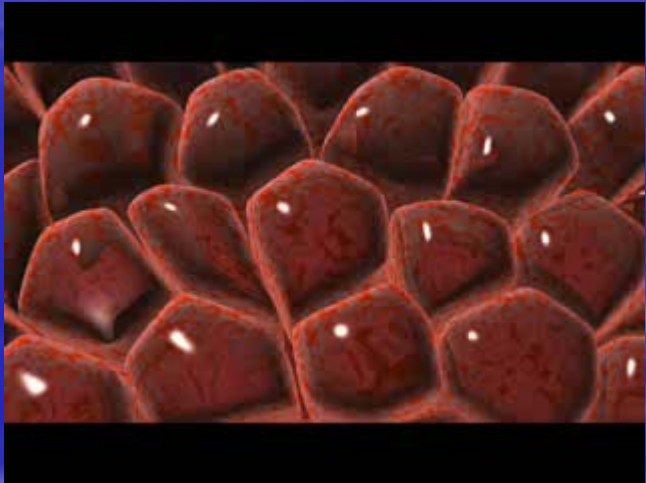
Produits de transcription des séquences répétées (ALU, LTR)

Exemple de la synthèse d'un miRNA



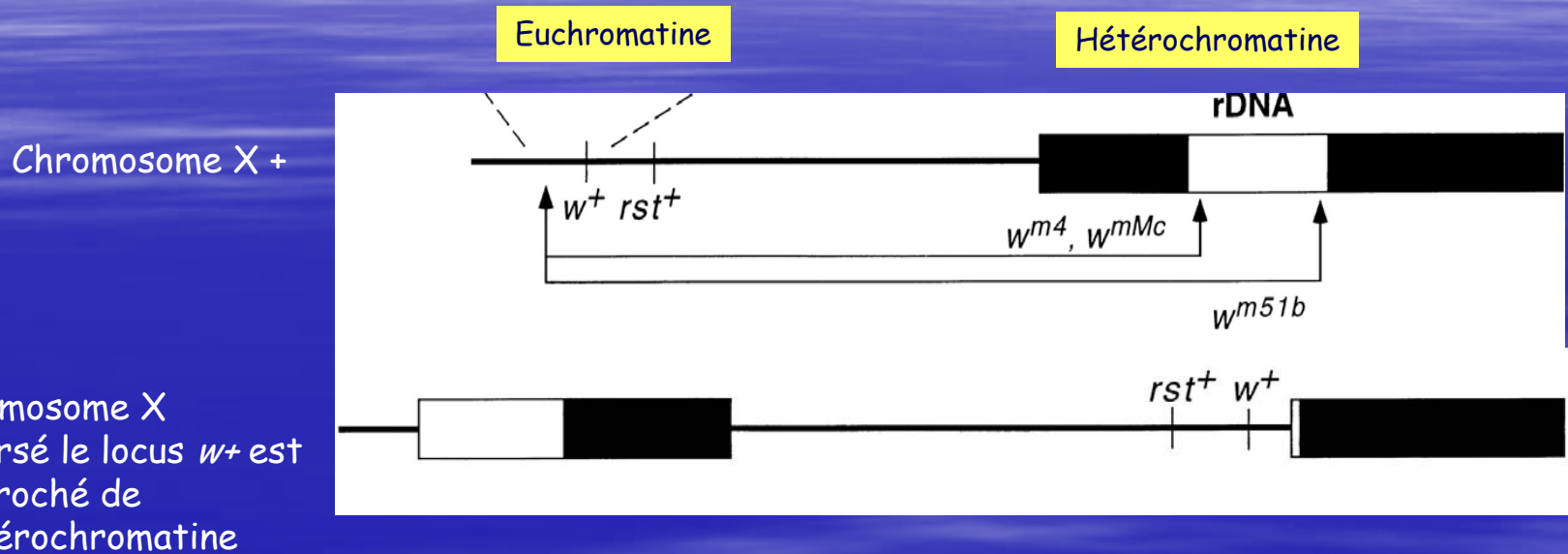
Mode d'action des ARN non codants





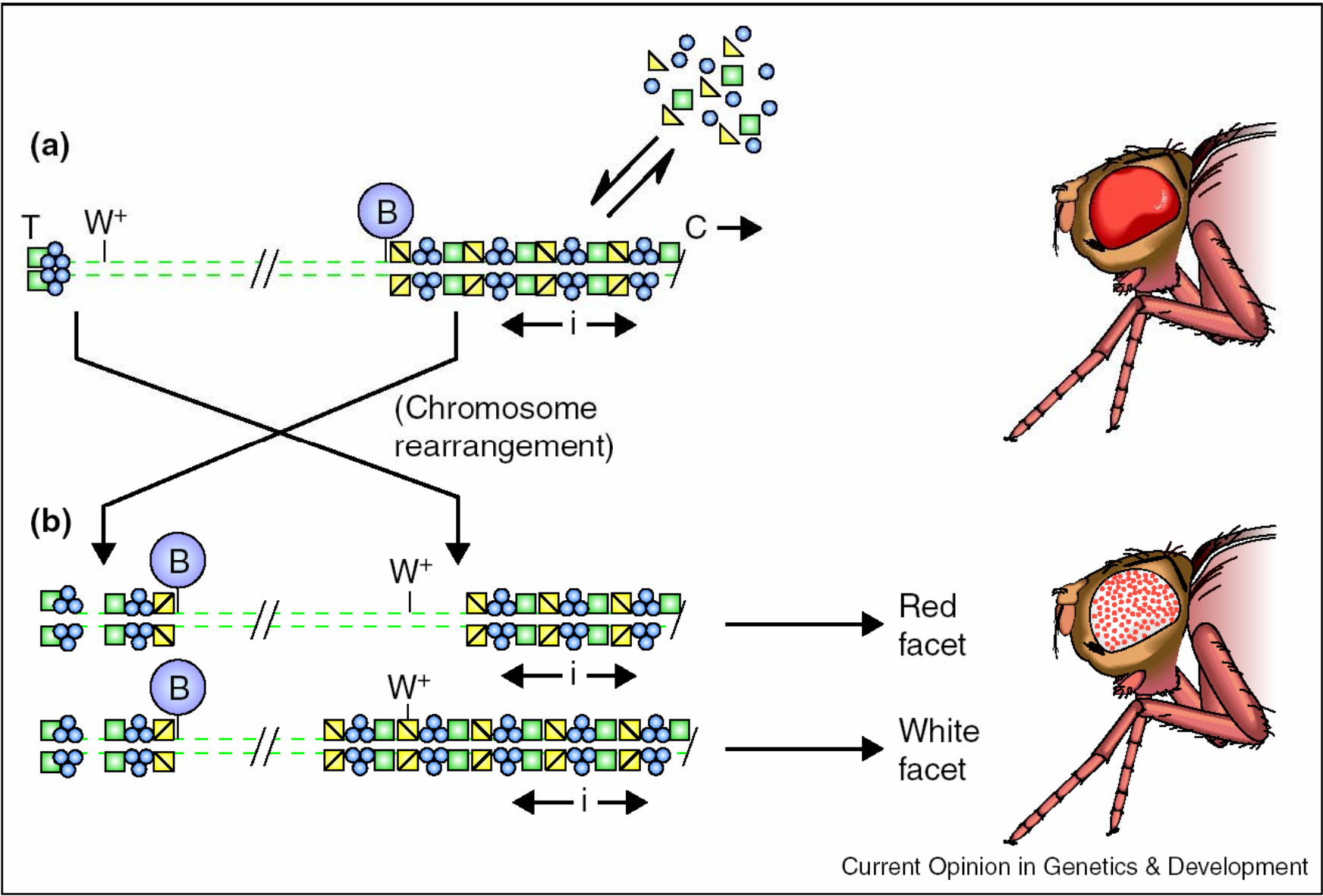
La chromatine est dynamique : la variégation chez la drosophile

Chez la drosophile le rapprochement du locus white de l'hétérochromatine va conduire à un phénotype particulier de l'oeil



"Phénotype mosaïque causé par le déplacement du gène w^+ de l'euchromatine vers l'hétérochromatine"

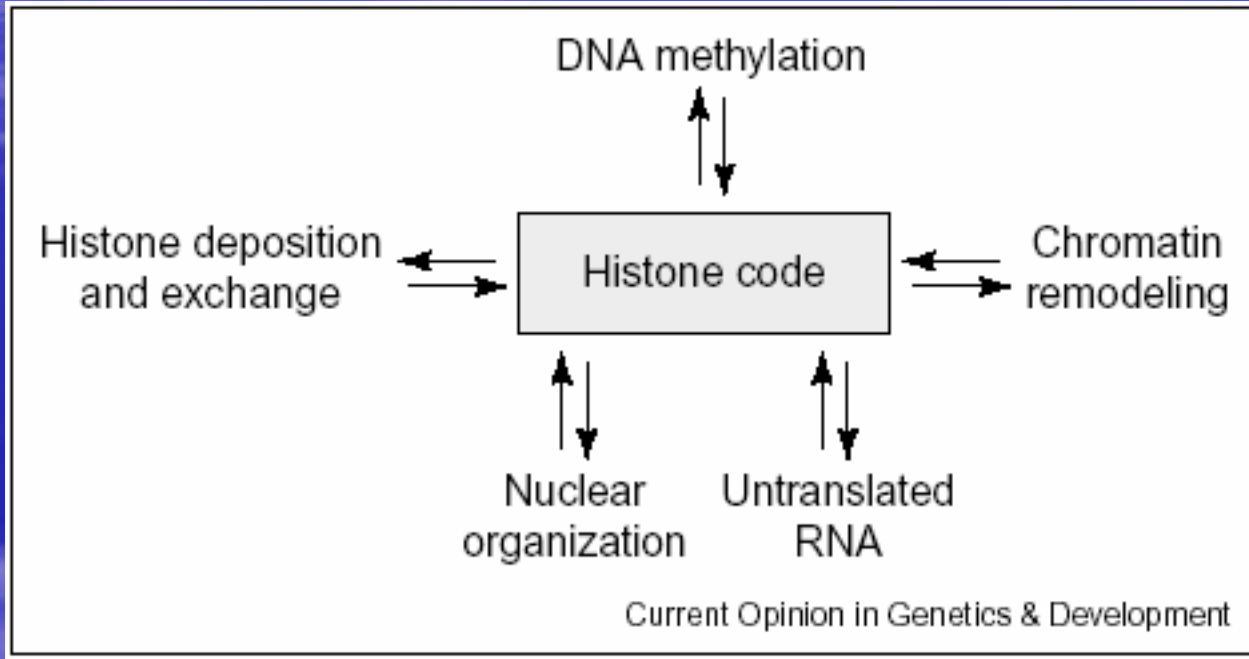
Explication du phénomène





L'hétérochromatine n'a pas de frontière fixe elle peut s'étendre plus ou moins loin dans l'euchromatine

Résumé des interactions épigénétiques



Margueron, *Current Opinion in Genetics & Development* (2005)

Deux exemples de phénomènes épigénétiques chez l'homme:

- Inactivation du chromosome X
- Empreinte parentale

L'inactivation de l'X connue sous le nom de lyonisation

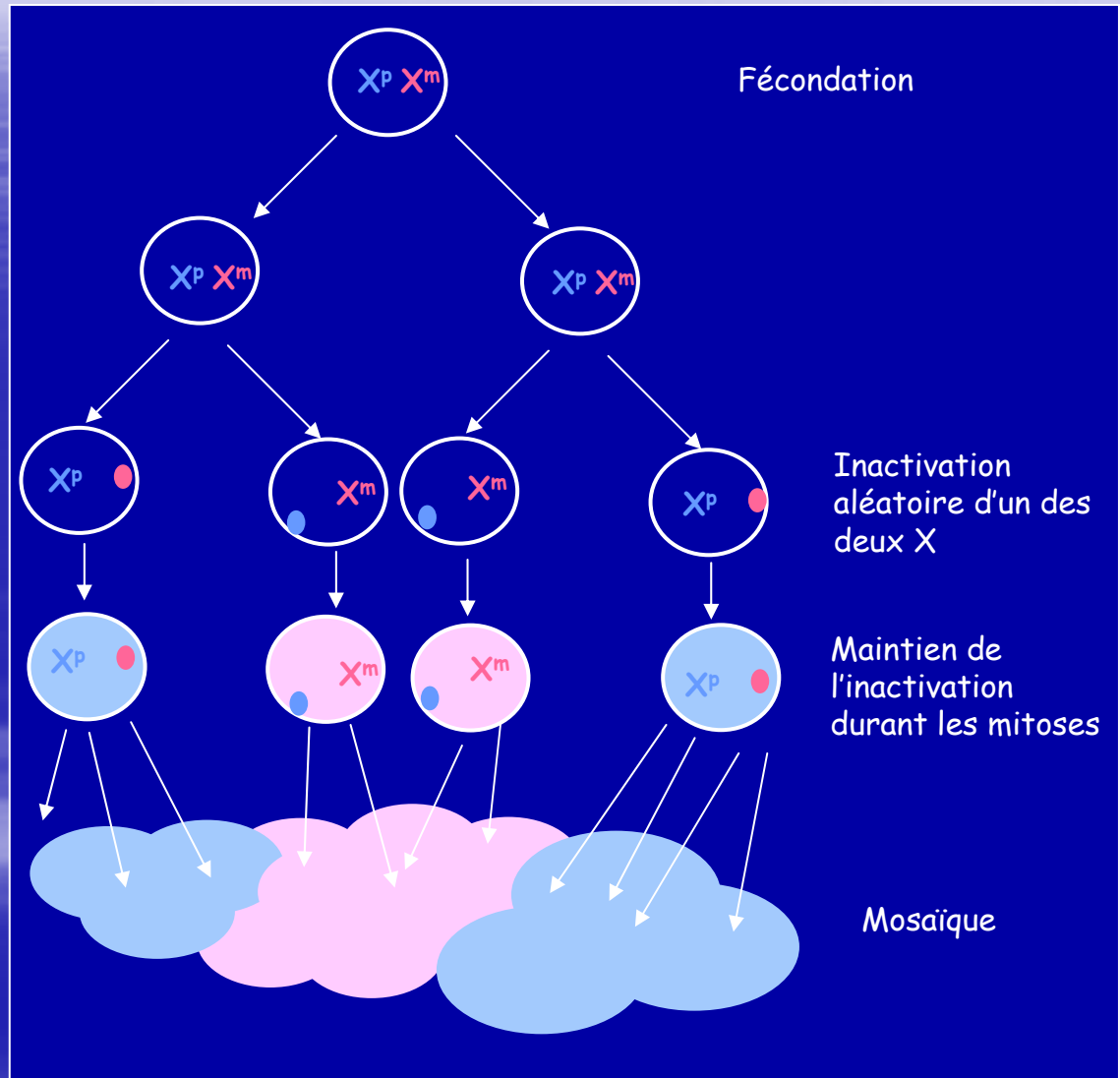
Mary Lyon chercheur britannique ayant proposé l'hypothèse suivante en 1961:

- Tôt dans l'embryogénèse du sexe féminin, un X est inactivé
- L'inactivation se fait au hasard dans chacune des cellules
- A peu près tous les gènes de l'X inactivé sont réprimés
- L'inactivation est permanente et maintenue lors des mitoses



Mécanisme proposé

Mary Lyon propose l'explication suivante : d'une manière aléatoire, l'un des deux chromosomes X est inactivé à un stade précoce du développement. Cette inactivation est ensuite maintenue dans toutes les cellules filles. On obtient ainsi des mosaïques



Bertram et Barr en 1948: observation des cellules en interphase de l'homme et de la femme

Noyau en interphase

Corpuscule de Barr

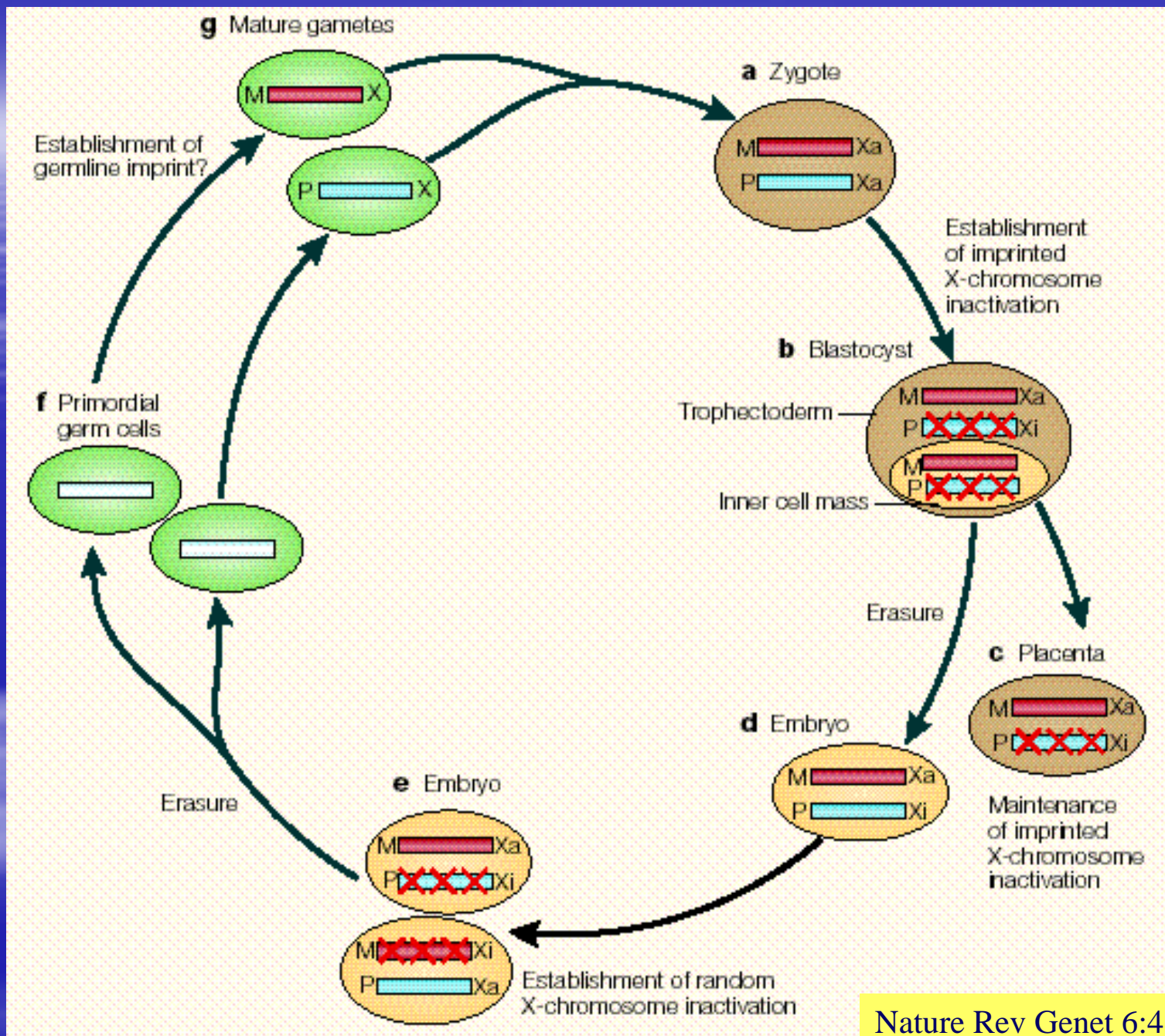


noyau



noyau

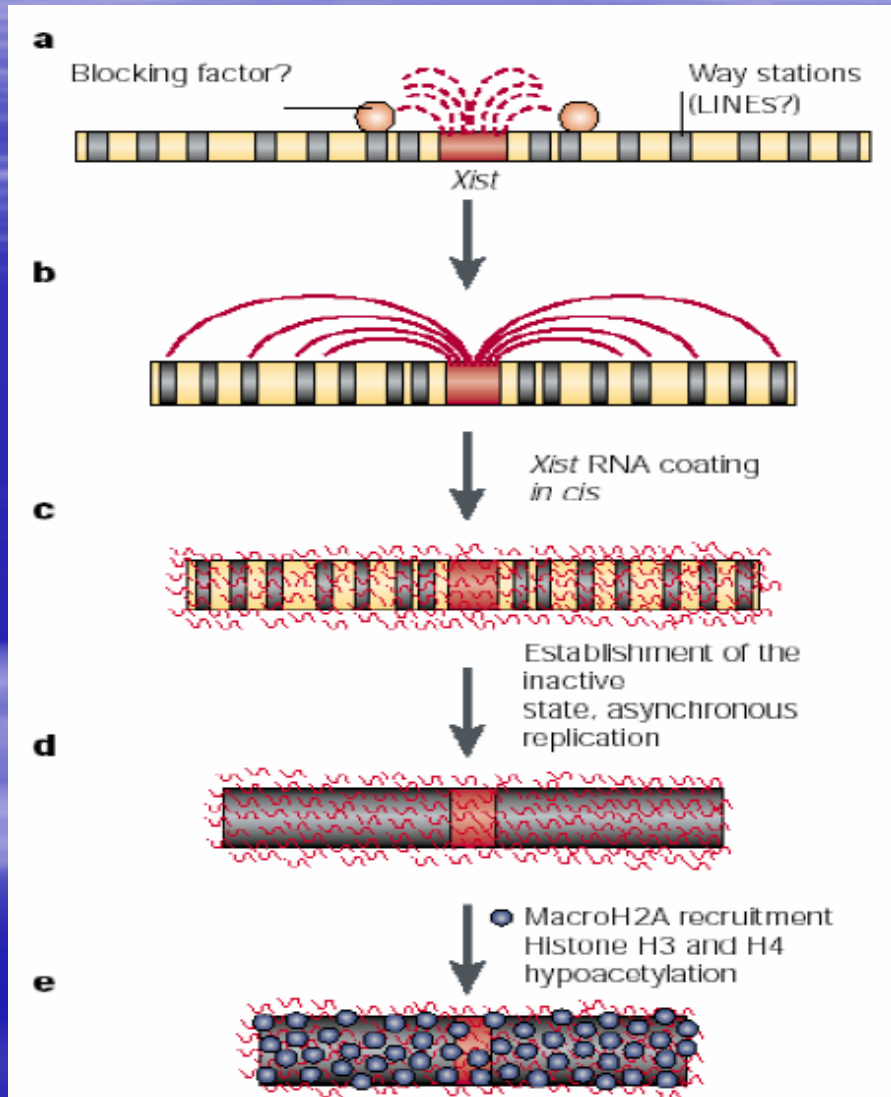




L'ARN Xist (X inactive specific transcript)

* Long de 17 kb il n'est pas traduit et recouvre les 150 Mb du chromosome X en cis

* Les séquences LINE aideraient la propagation de l'ARN Xist



A model for [X inactivation](#)
Avner P. & Heard E. Nature reviews genetics 2001.

L'inactivation de l'X ne se fait pas toujours au hasard : ex chez les marsupiaux

le chromosome X
inactivé est toujours
celui du père



Un deuxième effet épigénétique : l'empreinte parentale chez les mammifères

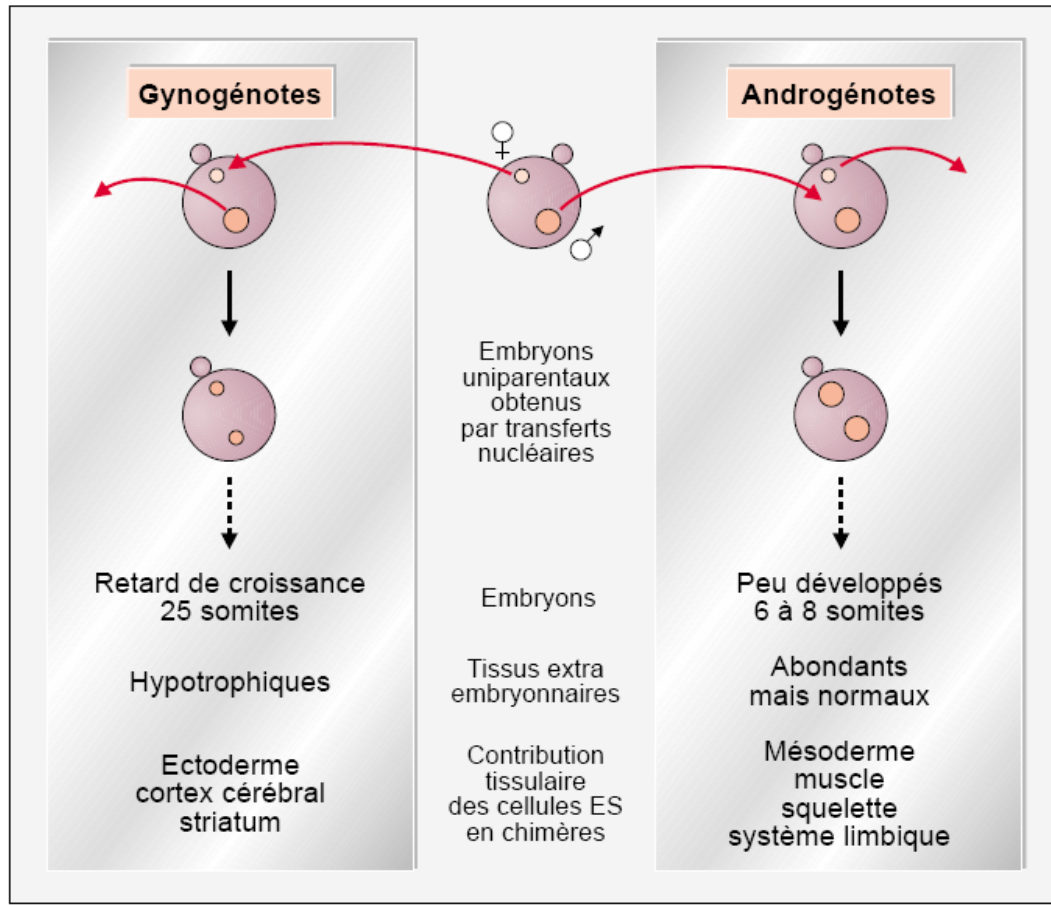


Empreinte parentale chez les mammifères ou les génomes ont un sexe !

La parthénogénèse n'est pas viable chez les mammifères

2 génomes maternels

2 génomes paternels



- Génome paternel nécessaire pour le développement du placenta
- Génome maternel nécessaire pour le développement de l'embryon

Les conséquences de l'empreinte parentale:

une entorse aux lois de Mendel chez l'homme

2 syndromes neurologiques distincts suivant qui du père ou de la mère transmet une délétion du chromosome 15:

Angelman et Prader-Willi

Cette délétion comprend une région soumise à l'empreinte parentale

Les syndromes de Prader-Willi et Angelman

Prader Willi :

Hypotonie

Obésité

Hypogonadisme

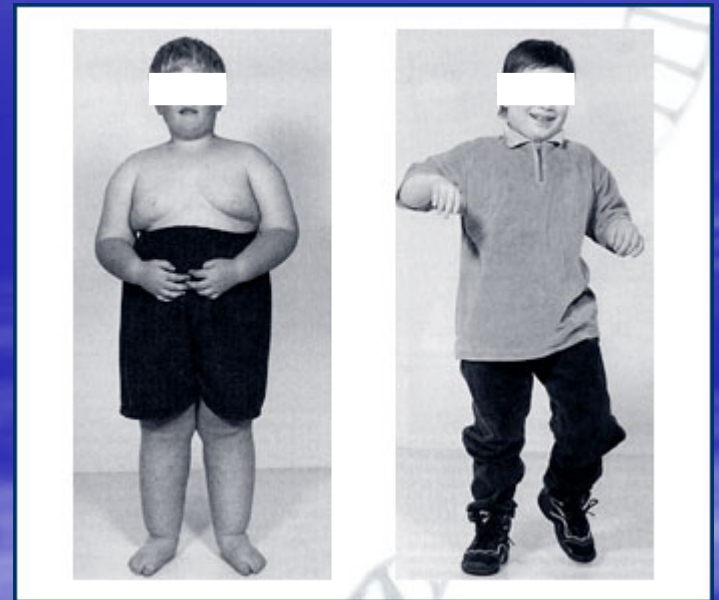
Retard mental léger

Angelman

Retard mental sévère

Convulsions

Fou rire sans justifications



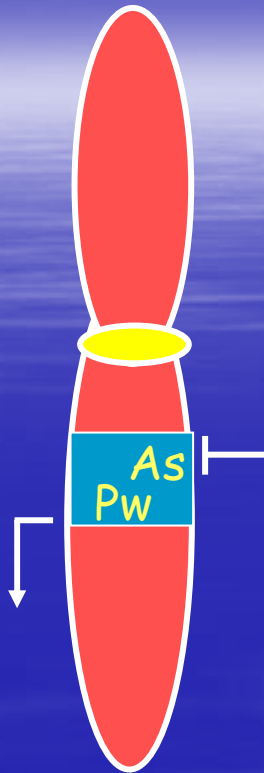
Boys with Prader-Willi (left) and Angelman (right) syndromes
<http://152.16.198.53/GeneticsModules/Design/CourseMain.asp?CourseNum=2&LessonNum=1&SlideNum=1>

Pw = gènes impliqués
dans le syndrome
Prader Willi

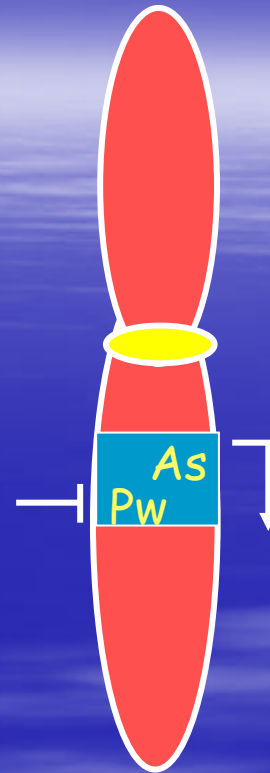
As = gènes impliqués
dans le syndrome
d'Angelman



Région
soumise à
l'empreinte
parentale

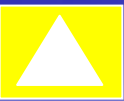


Chromosome
du père



Chromosome
de la mère

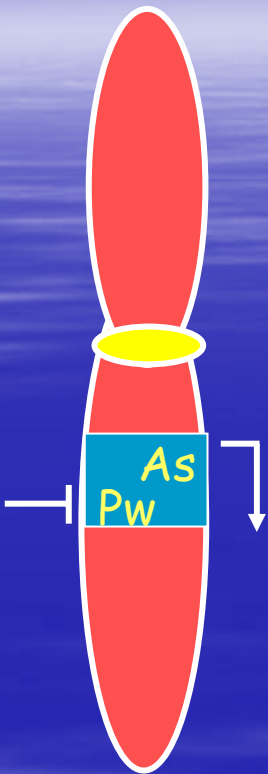
Individu normal



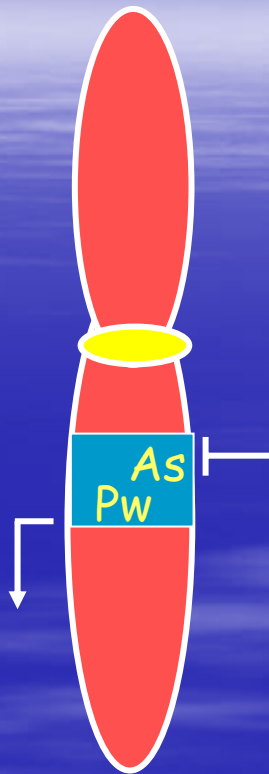
Délétion de la région 15q12



Chromosome du père



Chromosome de la mère



Chromosome du père



Chromosome de la mère

Syndrome de Prader Willi

Syndrome d'Angelman

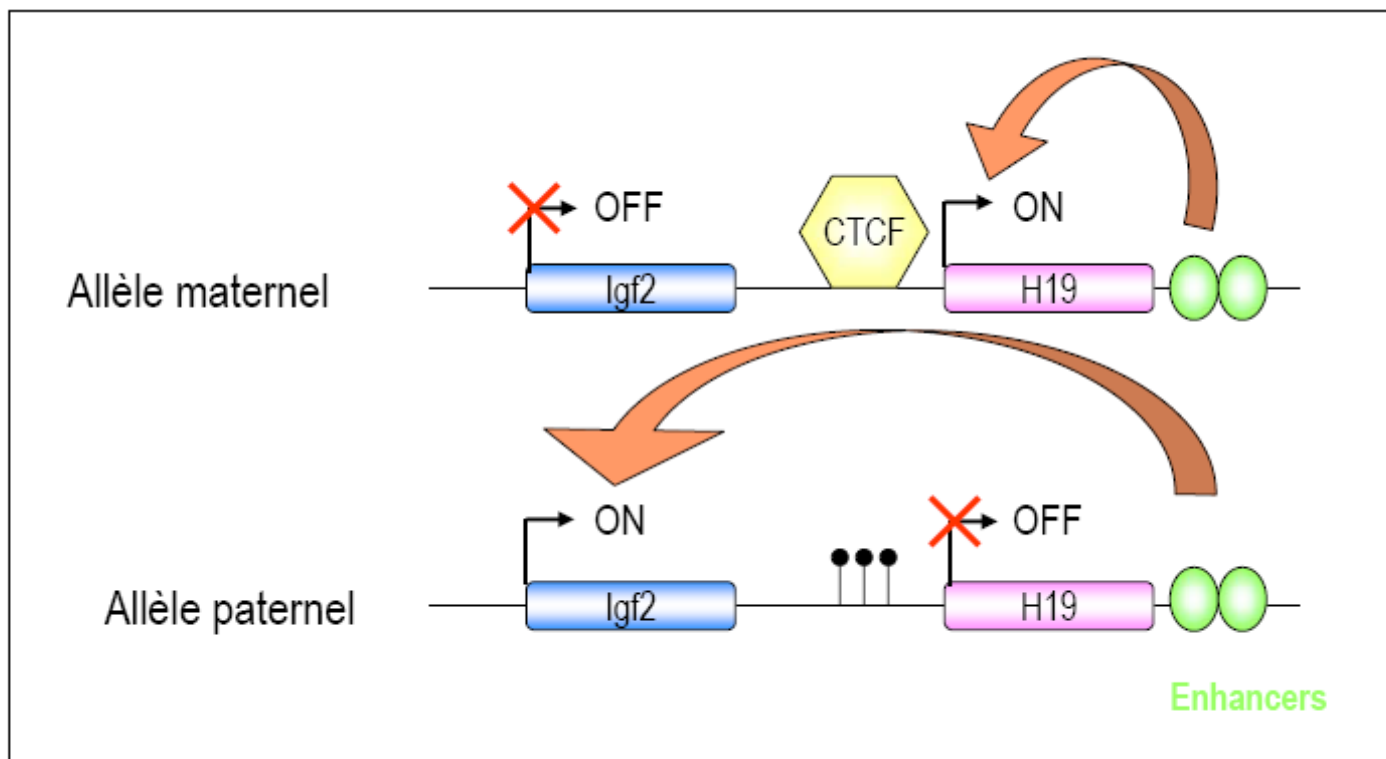
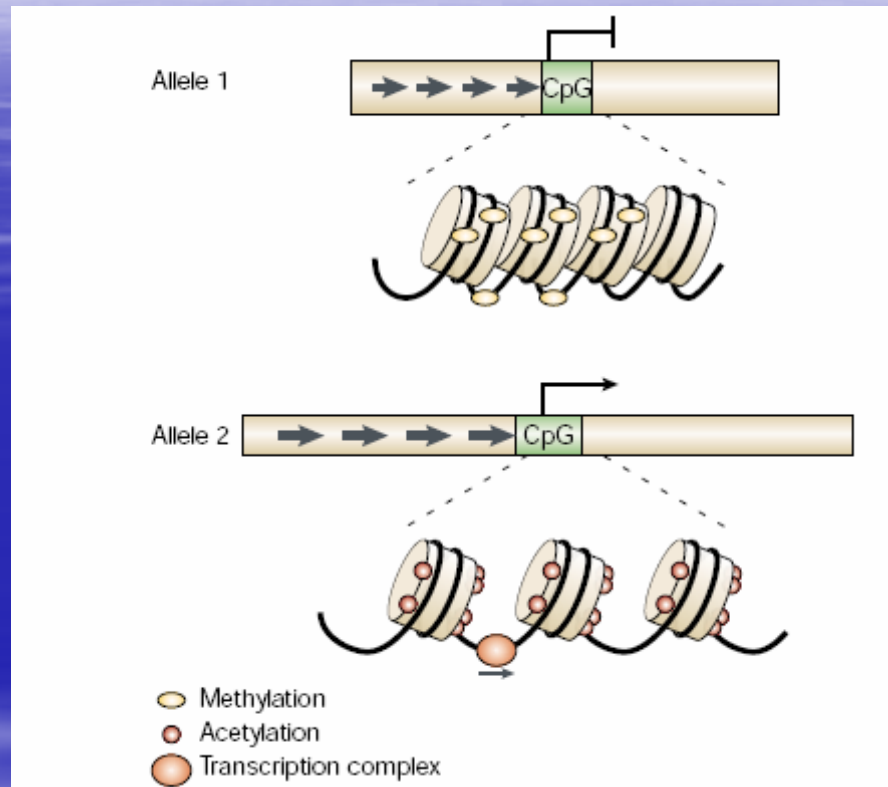


Figure 7: Établissement de l’empreinte génomique au niveau du locus Igf2/H19

Le gène H19 est transcrit exclusivement à partir de l’allèle maternel tandis que l’expression du gène Igf2 provient de la copie paternelle. Sur l’allèle maternel, la région régulatrice du gène H19 est non méthylée ce qui permet au facteur de transcription CTCF de s’y lier. Cette liaison empêche les enhancers de stimuler la transcription du gène Igf2 situé en amont.

Par contre, sur l’allèle paternel, la région promotrice de H19 est méthylée, ce qui réprime la transcription de ce gène et inhibe la liaison de CTCF permettant alors l’activation d’Igf2 par les enhancers.

Caractérisation des allèles soumis à l'empreinte parentale



L'empreinte parentale pose des problèmes notamment dans les expériences de clonage des mammifères.

Elle peut rendre compte de la faible efficacité du clonage

Elle rend douteuse la réussite de telles expériences dans un proche avenir

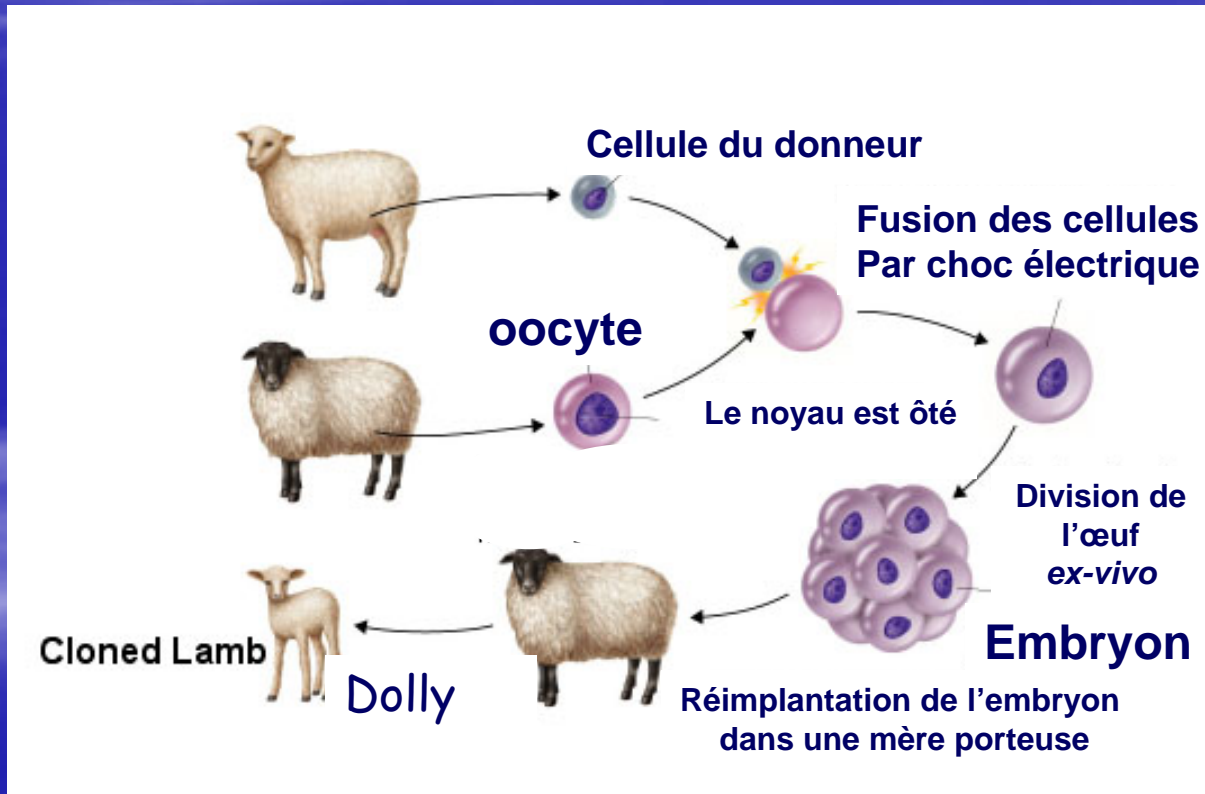
Clonage par transfert de noyau ou de cellules adultes

Etape mal comprise :

- Déprogrammation de l'épigénome
- Remise en place des marques épigénétiques



Wilmut le « papa » de Dolly



Pourquoi ce phénomène d'empreinte génomique ?

L'empreinte génomique est-elle la conséquence d'une guerre de conflits d'intérêts entre les allèles mâle et femelle ?

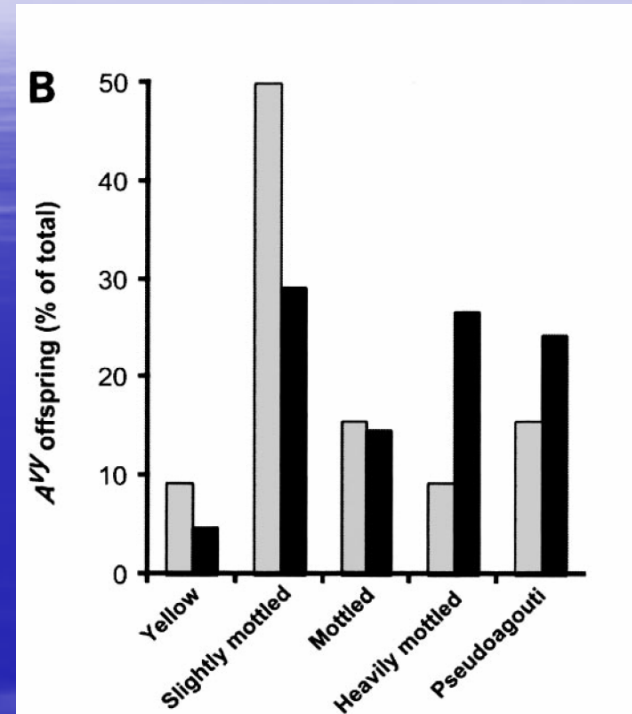
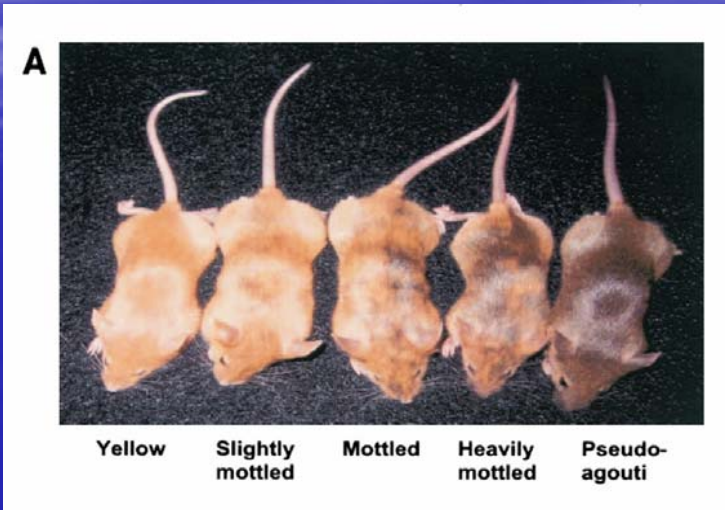
- Les allèles du père ont de meilleures chances de se transmettre si l'enfant se porte bien et ceci même au détriment de la mère
- Inversement les allèles de la mère seront transmis si la mère est épargnée par la gestation.

Par conséquent :

- Les gènes à expression paternelle favorisent la croissance
- Les gènes à expression maternelle limitent la croissance

Cette hypothèse (la plus répandue mais pas la seule) explique pourquoi l'empreinte est limitée aux mammifères et aux angiospermes deux phylla dans lesquels le développement est coûteux pour la mère.

Pour terminer : Nutrition et épigénétique



Les souris jaune ont un locus agouti hypométhylé
les brunes une locus agouti hyperméthylé

Distribution de la couleur pour des descendants de mère alimentée:
avec un régime pauvre en donneurs de groupement méthyle (blanc)
ou riche en donneurs de groupement méthyle (noir)

Le passage à travers la lignée germinale d'une marque épigénétique montre que le profil de méthylation n'est pas complètement effacé lors de la gamétogenèse.

Alors s'agit-il d'une hérédité des caractères acquis?

Retour vers Lamarck ?

Conclusion 1:

l'épigénétique permet d'obtenir des phénotypes différents sur les mêmes bases génétiques



Génotype

Environnement

+

Facteurs
intrinsèques

Phénotype

Conclusion 2

Un nouveau dogme de la Biologie Moléculaire
est proposé !

Génétique
Génome



ARN

Protéines

Phénotype

En 1960 : le «dogme» de la Biologie
moléculaire

Epigénétique
Epigénome



ADN

ARN

Protéines

Réseaux épigénétiques

En 2006 une nouvelle façon de voir les
choses

Phénotype