

Notions d'épigénétique du développement

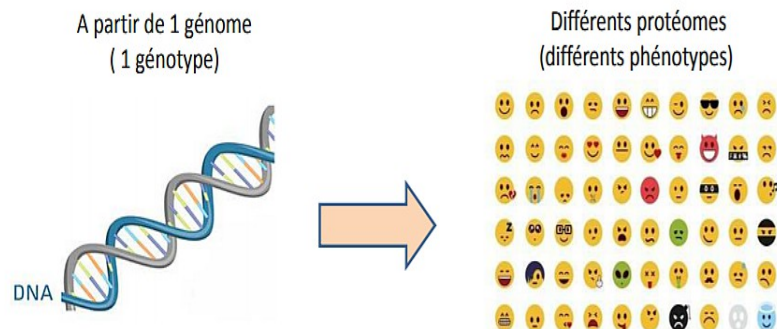
Épigénétique → L'environnement dans lequel on évolue influe sur nos gènes et donc sur nos phénotypes (càd notre aspect physique, ..) du fait de phénomènes épigénétiques

1er concept:

épigénétique : C'est un facteur important qui explique comment à partir d'un seul génome on peut obtenir différents phénotypes (càd différents protéomes)

Ex: Différenciation des cellules à partir de cellules souches

Toutes ont le même génome mais font des choses différentes, cela est expliqué **en partie** par des phénomènes épigénétiques



2ème concept : contradictoire :

Comment à partir d'individus avec des génomes tous différents on va pouvoir, si on les soumet aux mêmes conditions (stimulis) sur un temps suffisamment long (sur plusieurs générations), obtenir un seul phénotype ?

Expérience de Conrad Waddington (1952)

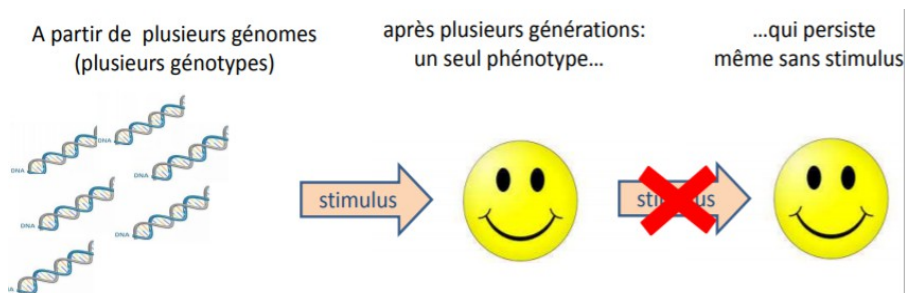
il a exposé des œufs de drosophiles (donc des phénotypes différents) à 42 degrés (pas la température idéale), il a obtenu des mouches

et a observé que certaines de ces mouches avaient des ailes différentes (manque une veine, ..)

Sur plusieurs génération : toutes les mouches n'avaient plus de veine

CQFD → un phénotype qui est au départ induit par un phénotype extérieur va s'imposer et perdurer sur une population (même si arrêt du stimuli) : donc juste en chauffant les œuf (stimuli) il a réussi à intégrer un phénotype au sein de cette population

C'est l'**assimilation génétique** → en jouant sur l'environnement, on va modifier un phénotype de façon stable et transmissible (héréditaire)



Exemple: l'expérience de Conrad Waddington (1952)



A partir de cette observation, il a élaboré une théorie : la **Métaphore du paysage épigénétique**

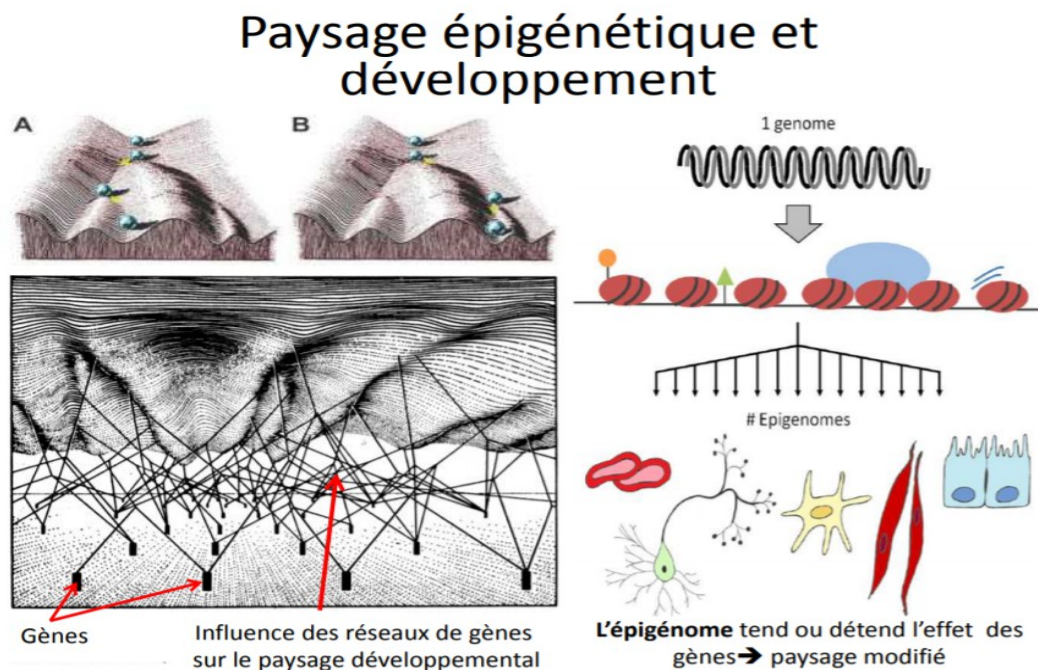
→ Représenter le dvlpmt d'un organisme sous la forme d'un relief (avec montagnes, vallées, collines, ..) et de dire qu'un individu à T0 du dvlpmt doit suivre un seul chemin pour qu'il se développe bien

Si il dévie :le développement se fera autrement et il aura un autre phénotype

Il faut donc que le paysage qui fait le dvlpmt de l'indiv soit **stable** (pas de colline, vallée, ..)

La stabilité du relief ou stabilité locale de la trajectoire du dvlpmt (« **canalisation** ») induira la stabilité du dvlpmt (la même pour tous) et mesure la capacité d'une population a garder le même phénotype par rapport à des variations de l'extérieur.

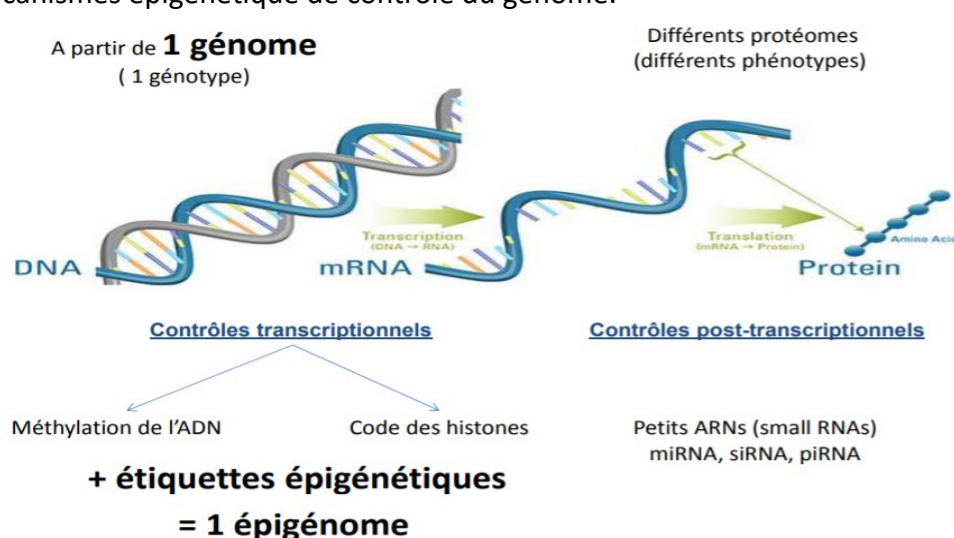
La stabilité du relief de dvlpmt est sous-tendue par l'interaction entre les gènes (réseau de gènes créant des traction sous le paysage et met donc en place le relief). Est-ce que la force de traction est influencée par quelque chose ? Lui il dit que oui, par l'environnement : c'est l'**épigénome**



Donc je pars d'un génome : une séquence d'ac nucléiques identifiée, je peux en fonction de paramètre non-liés à la séquence, modifier la façon dont l'épigénome est utilisé et donc je peux obtenir différents protéomes (et donc phénotypes)

Différenciation cellulaire :

Mécanisme (facteurs) qui interviennent sur la transcription et facteurs post-transcriptionnels. Ce sont des mécanismes épigénétique de contrôle du génome.



Facteurs post-traductionnels : ARNs (small RNAs): miRNA, siRNA, piRNA
Contrôlent l'utilisation des ARNm après la transcription

Les facteurs transcriptionnel sont des étiquettes épigénétiques :

- celles qui touchent l'ADN
- celles qui touchent les histones : code des histones

→ ne modifient pas la seq mais créent un épigénome qui va modifier la capacité d'utiliser tel ou tel gène pndt la transcription

Étiquettes transcriptionnelles sur l'ADN et histones :

- influence la manière dont les gènes vont être exprimés
- car elles jouent sur la capacité de la machinerie de transcription à accéder à ces gènes

→ + il y a d'étiquette + la chromatine est localement condensée – le gène peut être utilisé : la transcription est gênée

ETIQUETTES EPIGENETIQUES :

→ jouent sur l'ADN :

- méthylation ADN

Ajout groupement méthyl (CH₃) sur des sites **CpG** (cytosine qui précède une guanine : dinucléotide reliés par un phosphate).

Il y a des îlots où la densité de CpG est + importante, se situent surtout dans les régions permettant la transcription des gènes : région promotrices en 5'

→ Degrés de méthylation des îlots CpG dans les régions promotrices des gènes → impacte la capacité de la machinerie de transcription à accéder à la région promotrice pour faire la transcription de ce gène

Enzymes spé dans l'ajout de méthyl sur C du CpG : par des **DNA Méthyl Transferase**

Plusieurs types de DNMT :

- **DNMT 1**: DNMT de maintenance
méthyle ADN que si 1 des 2 brins est déjà méthylé (hémi-méthylé)
Utilité quand on fait : division cellulaire ou réplication ADN
- **DNMT 3a** et **DNMT 3b** : DNMT de novo
Méthylent un brin d'ADN qui n'est pas méthylé
Impliqué dans le dvlpmt

→ jouent sur les histones (protéines) : H1, H2, H3, H4 qui s'organisent en nucléosome et l'ADN s'enroule autour : modif post-trad

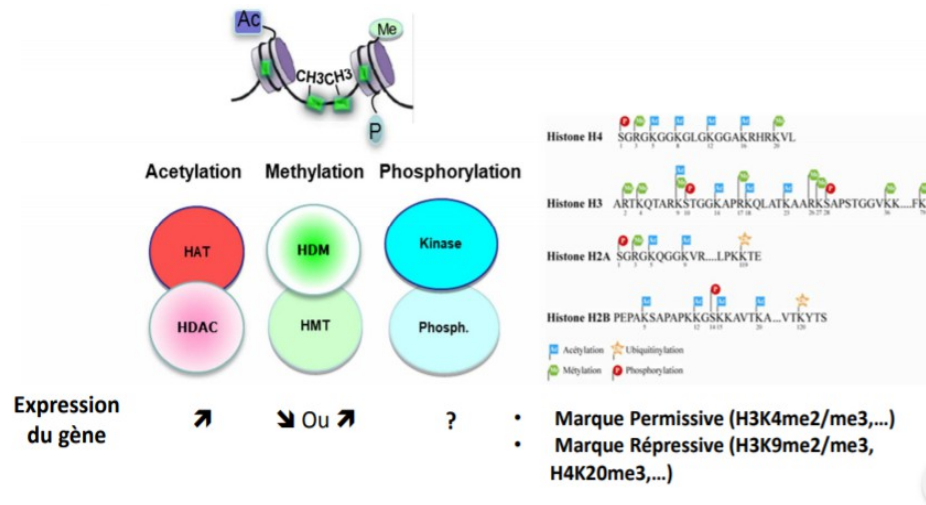
En N-term : aa basiques (Lys Arg, Ser) + marques épigénétiques ajoutées (gr acétyl, méthyl, phosphoryl, ..) qui peuvent être ajouté ou pas sur les aa basiques

L'action induite dépend de quel histone et de la position et la nature de l'aa → crée une conformation de l'histone (et donc conformation de la chromatine) différente → chromatine lâche ou condensée : gène accessible ou pas

Quand un histone est acétylé → favorise expression des gènes

méthylation : baisse ou aug l'expression en fonction de la localisation, de l'aa et de l'histone

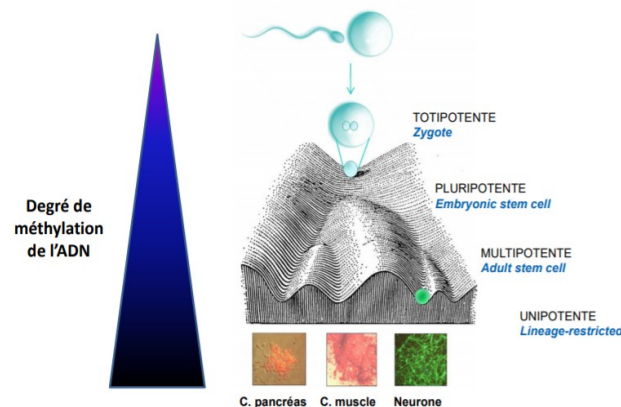
La phosphorylation : ??



Contrôlent expression des gènes, interviennent dans le dvlpmt et différenciation cellulaire

Ici on part du zygote (totipotent) → subit une cascade de différenciation → cellules deviennent de + en + restreinte en terme de potentialité

globalement : + on restreint les possibilités de transcription + le degrés de méthylation de l'ADN est important



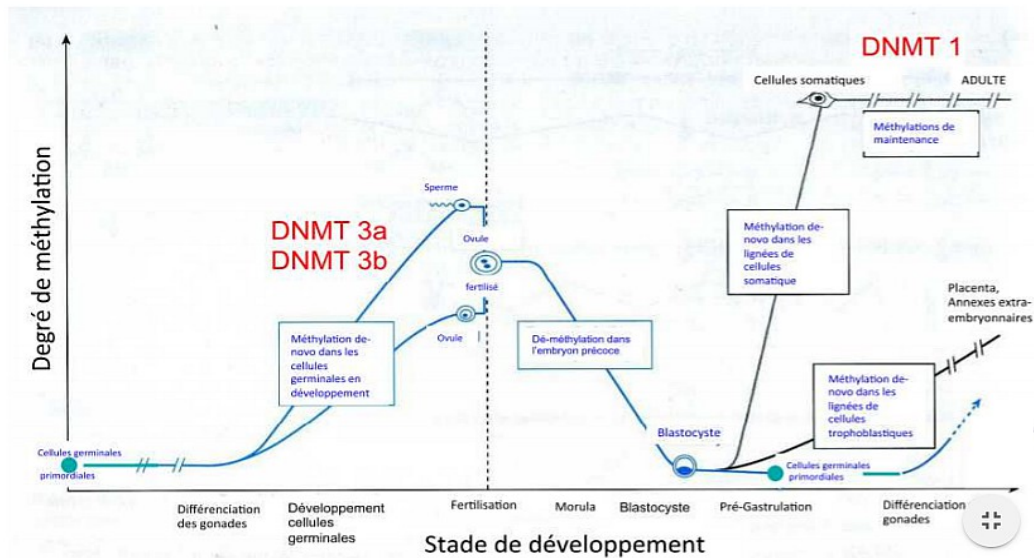
Au cours du dvlpmt :

- cellules germinales indifférenciée de l'embryon (à gauche sur le graphique) → peu méthylées
- au cours de la gamétogenèse : différenciation en mâle ou femelle → augmentation de la méthylation
- Gamète mature : ovocyte ou spz : niveau de méthylation élevé

(DNMT 3a et DNMT3b permettent cette aug de méthylation par ajout de novo de methyl sur l'ADN qui n'est au départ pas méthylé)

- Fécondation : zygote avec nv de méthylation élevé (ADN spz + ADN ovocyte) → méthylation va chuter très rapidement au cours de la 1ère sem de développement de façon à ce que le blastocyste est un niveau de méthylation bas car il faut des cellules indifférenciées au nv :
 - du trophoblaste : donnera les différents tissus du placenta
 - de la MCI du blastocyste on peut créer un individu

- Ce niveau de méthylation va petit à petit monter au fur et à mesure que le tissu se différencie
- Un individu naît : tissus différenciés et qui doivent le rester tout au long de la vie: rôle de la DNMT 1 qui réplique la méthylation au cours des divisions cellulaires
- Exception : CGP (cellules germinales primordiales) dont la méthylation va augmenter que au cours de la gamétogenèse (donc garde un nv de methylation bas sauf quand gametogenese)



Cycle de la méthylation :

- permet la différenciation des organes
- Transmission d'une info à la descendance spécifique du sexe de ses parents → Empreinte parentale
 - pour la grande majorité des gènes on utilise indifféremment l'allèle du gène transmis par le père ou par la mère
 - il existe cependant une 100aine de gènes soumis à l'empreinte parentale → pour que le développement se passe bien, ils doivent être utilisés que si proviennent du père ou de la mère : **expression mono-allélique** (paternelle ou maternelle) liée au fait que ces allèles ne soient pas marqués de la même façon par les marques épigénétiques en fonction de s'ils viennent du père ou de la mère

Si empreinte paternelle : il est marqué épigénétiquement sur l'allèle paternel → allèle maternel exprimé et inversement

EP :

- très important
- doit être maintenue au cours du développement
- peut s'exprimer sur toute la vie ou seulement à un moment donné à une localisation donnée

Si tous les gènes étaient exprimés de la même façon : ça donnerait le même type de descendance
On voit ici que ce n'est pas le cas
C'est pareil chez l'Homme

Etablit au cours de la gametogenèse



Si au cours de la fécondation :

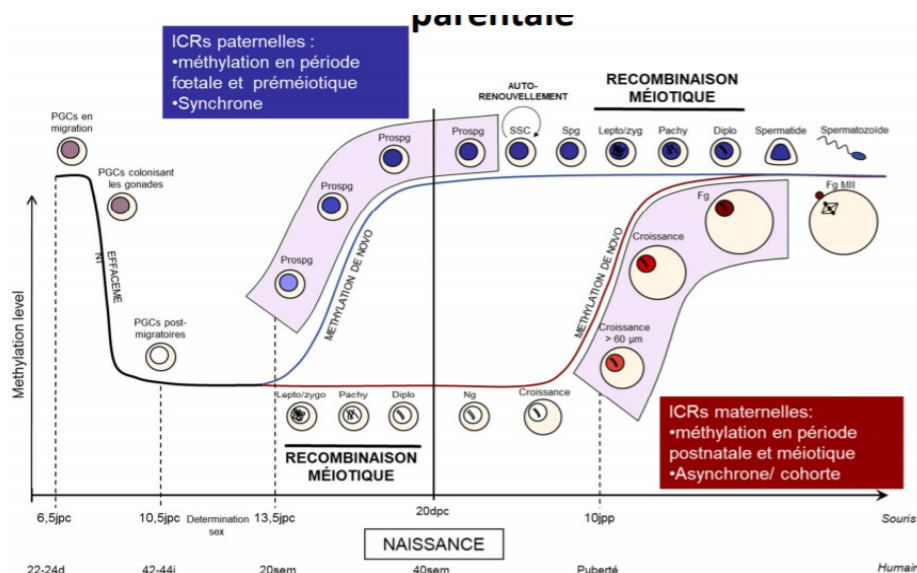
- SPZ qui portait un allèle réprimé ne peut pas transmettre à une femelle cet allèle, il faut qu'il y ait un effacement de l'EP qui sera réévaluée en fonction du sexe du nouvel individu

Si embryon mâle : il faut rétablir dans les futures cellules germinales mâles qui seront transmises une empreinte paternelle sur les gènes qui fonctionnent sous empreinte paternelle → dépôt des étiquettes sur les gènes soumis à l'EP paternelle : **ICRs** (région qui contrôlent l'empreinte)

Si embryon femelle : les CGP complètement effacées et le restent pndt très longtemps avec un nv bas de méthylation.

→ EP post-natale et méiotique

Pas au même moment que sont rétablies les marques épigénétiques des gènes.



Sites de l'EP : que les gènes soumis à l'EP

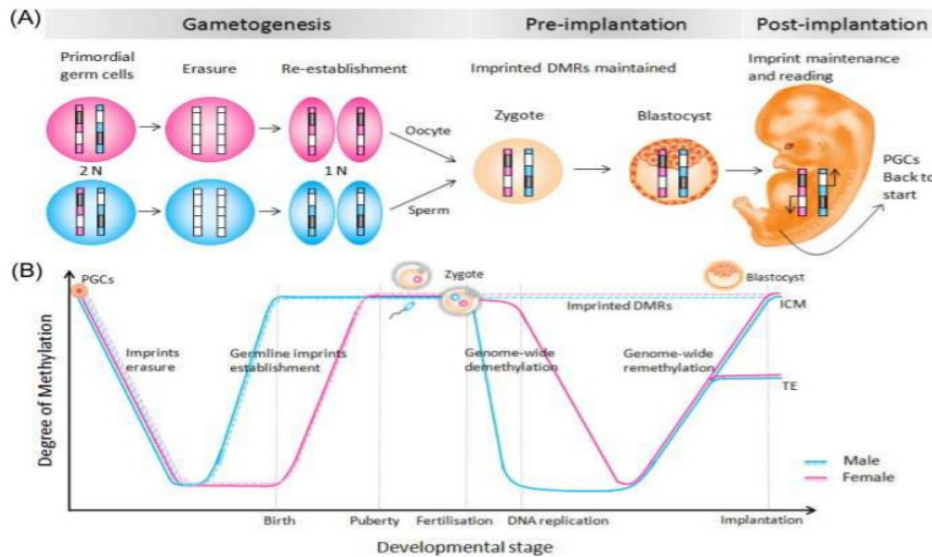
→ Effacement de l'EP dans les CGP de l'EP + perte du nv de méthylation globale du génome

Gamétogenèse : rétablissement des sites (à différents moments si mâle ou femelle) + la méthylation globale du génome + méthylation gènes soumis à l'EP

Fécondation : Zygote : fortement méthylé

Pour devenir blastocyste : méthylation globale du génome chute MAIS PAS la 100aine de gènes soumis à l'EP

Puis différenciation → augmentation de la méthylation



Épigénétique et environnement : exemple des vrais jumeaux

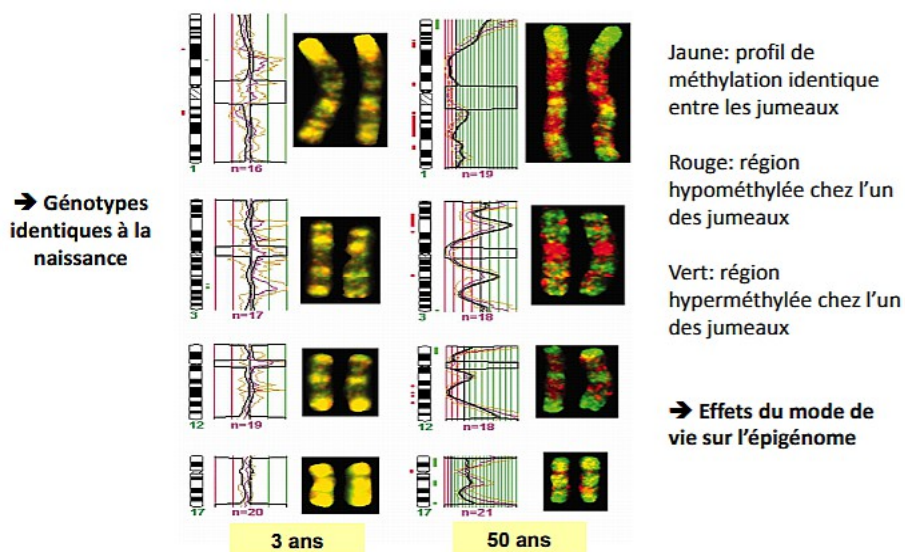
Jumeaux séparés très tôt après la naissance

ici 4 chromosomes : méthylation comparative entre les frères jumeaux

3 ans : quasi tout est jaune

A 50 ans : méthylation globale du génome sur ces 4 chromosomes a évolué → phénotypes différents

Environnement influe aussi sur génome → modèle notre apparence



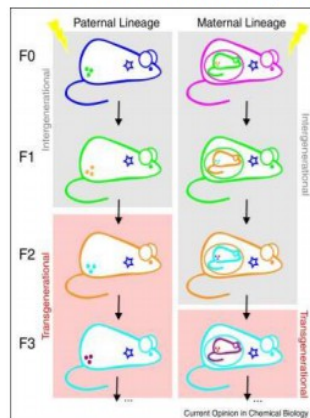
Certaines choses dans l'environnement auxquelles on ne peut pas échapper et peuvent aboutir à des problèmes
ex : bisphénol A

Epigénétique et environnement

- Arguments en faveur de modifications épigénétiques liées à l'environnement moderne

(Ex: Bisphénol A)

- Comme les mécanismes de reprogrammation épigénétiques sont majeurs avant la naissance: attention aux expositions *in utero*



Si l'anomalie épigénétique touche la lignée germinale, elle peut aboutir à un défaut d'effacement dans celle-ci

→ l'anomalie épigénétique devient transmissible à la descendance (épimutation germinale), même si levée de l'environnement causal
= transmission TRANSGénérationnelle

→ Attention: transmission transgénérationnelle:
si transmission à la 3^{ème} génération pour les femmes
Si transmission à la 2^{ème} génération pour les hommes

Chez la F : souris violette exposée au BPA. Elle est gestante de la souris verte (qui porte des gamètes oranges et qui sera alors gestante de la souris orange) → exposition au BPA de la souris violette peut avoir un impact jusqu'à la souris orange c'est-à-dire sur 3 générations. La transmission transgénérationnelle se fait donc si on observe l'anomalie au-delà de la 3^{ème} génération !