

Épigénétique

I- INTRODUCTION

Petite histoire des connaissances de l'Homme en matière de développement (embryon etc.) *partie inutile à apprendre si vous voulez mon avis.*

Il existait diverses théories quant au développement de l'Homme.

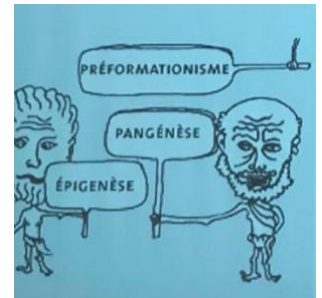
→ Préformation : l'humain est déjà préformé dans la semence (enfant déjà formé = « homonculus »)

→ Épigenèse (Aristote) : développement progressif à partir de la semence.

→ Pangenèse → l'ensemble du corps formera la semence, chaque organe va contribuer à la semence.

William Harvey découvrit la vraie nature du développement embryonnaire bien plus tard.

L'épigénétique est un croisement entre l'Épigenèse d'Aristote et la génétique.

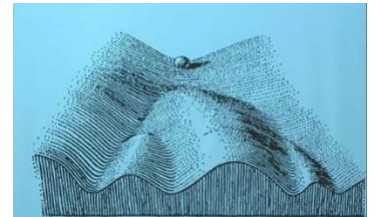


L'épigénétique est l'interaction entre des gènes et l'environnement, qui détermine le phénotype.

Image du « **paysage épigénétique** » : chaque cellule œuf aura en face d'elle un paysage déterminé, différents chemins qu'elle peut emprunter et suivant celui qu'elle emprunte elle aura un devenir différent.

→ C'est l'épigénétique qui fait que l'on est tous différents.

Bon ok Gogs c'est cool tout ça mais c'est quoi VRAIMENT l'épigénétique parce que c'est un peu abstrait ça ...



II- MEMOIRE ET ÉPIGENETIQUE

1- LE ROLE DE LA METHYLATION

A- GENERALITES SUR LA METHYLATION

Génétique = succession de nucléotides (A, T, C, G).

Épigénétique = imprime une mémoire à cette information génétique

La méthylation est un des niveaux d'expression du **code épigénétique**.

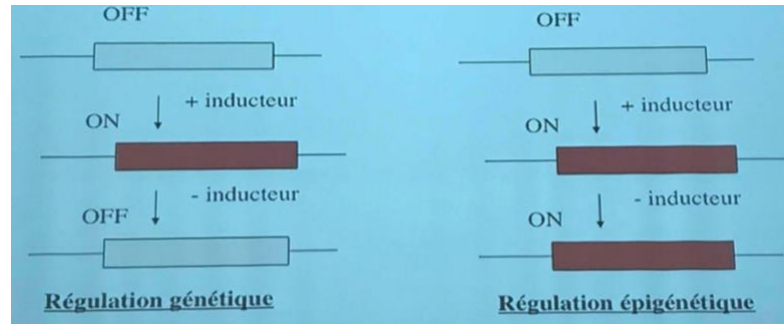
WHAT IS EPIGENETICS?



On a une différence entre les régulations **génétiques** et **épigénétiques** :

Régulation génétique = des inducteurs vont dire si des gènes seront ON ou OFF, en absence de ces inducteurs, les gènes seront OFF. **PAS DE MÉMOIRE AU COURS DES DIVISIONS**. Ce type de régulation est caractéristique des procaryotes

Régulation épigénétique : un inducteur induit l'état ON d'un gène, **mais cet état persiste au cours des divisions, même sans l'inducteur grâce à la mémoire du code épigénétique** (mémoire ancrée dans les modifications de la chromatine : méthylation ...)

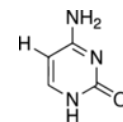


Définition « moderne » de l'épigénétique = La transmission d'un caractère indépendamment de la séquence d'ADN.

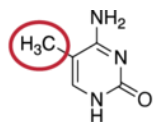
On a donc une modification, une information, transmise au cours des divisions, qui ne sera pas codée par l'ADN ++

→ Ainsi, quand on a une répllication de l'ADN, **on ne va pas que répliquer l'ADN**, on va **répliquer la chromatine** (c'est-à-dire l'ADN + les protéines associées comme les nucléosomes, qui auront des rôles différents suivant leurs modifications post-traductionnelles).

La **méthylation** (ajout d'un groupement méthyl) est donc un premier niveau de marque épigénétique.



Cytosine



methylated Cytosine

ATTENTION ++++ : IL NE FAUT PAS CONFONDRE MÉTHYLATION DE L'ADN ET MÉTHYLATION DES HISTONES.

Les 2 sont **couplées fonctionnellement** mais ce sont des processus différents.

On ne réplique donc pas seulement l'ADN, mais l'ADN avec ses méthylations.

Les méthylations auront essentiellement lieu sur les cytosines, qui seront méthylées grâce à la **DNA méthyltransférase (DNMT)**.

On ne méthyle pas n'importe quelles cytosines, on méthyle **celles adjacentes à une guanine**.

→ On parle de **dinucléotides CpG** (p correspondant au phosphate liant les deux).

On a remarqué que :

98% des CpG sont sous-représentés (c'est-à-dire qu'il y en a très peu) et ils sont **méthylés**

Alors qu'il existe **2%**, qu'on appelle « **îlots CpG** », qui sont représentés normalement et qui sont **sous-méthylés**. → Ils sont localisés **en amont des gènes actifs** +++++

Les régions méthylées et sous-représentées correspondent à des régions **inactives** (donc à de **l'hétérochromatine**)

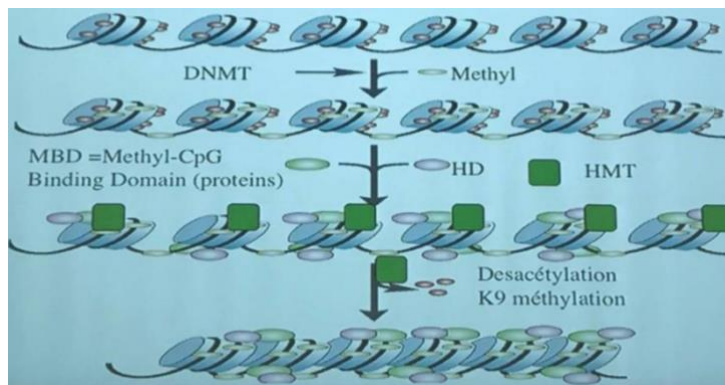
Les îlots CpG eux, correspondent à de **l'euchromatine** (donc des **régions actives**)

→ La méthylation de l'ADN influence donc l'expression des gènes.

B- PROCESSUS DE METHYLATION, EFFETS SUR L'EXPRESSION DES GENES ET DEVELOPPEMENT

On connaît l'effet de la méthylation de l'ADN sur l'expression des gènes :

1. L'ADN va être **méthylé** sur une cytosine.
2. La méthyl-cytosine va attirer des **protéines MBD** (méthyl CpG binding protein)
3. Les MBD **couplent la méthylation de l'ADN avec le code histone** : action des HDA (histones déacétylases) et les HMT (histones méthyl-transférases)



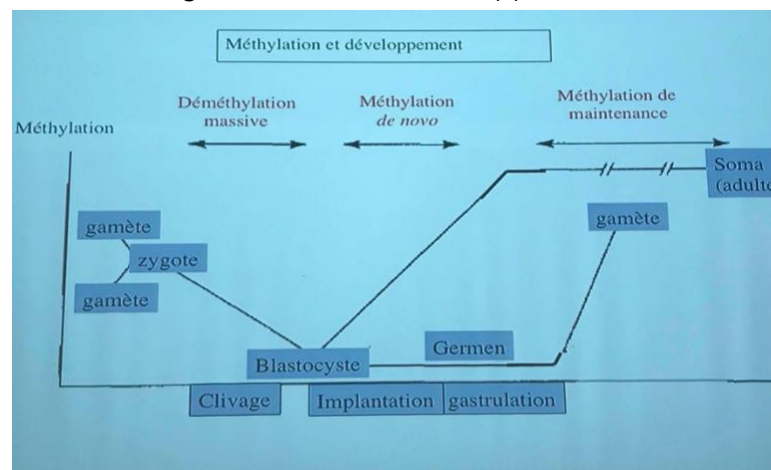
On a parlé, dans l'introduction, de la cellule-œuf dans le contexte de l'épigénétique.

→ On va maintenant voir que la méthylation est un processus très régulé au cours du développement :

1. On distinguera une phase de **déméthylation massive** entre le zygote et le blastocyste : on va retirer la **quasi-totalité** des méthylations sur l'ADN de notre zygote. On ne retire **PAS** la TOTALITÉ.
2. Une fois arrivé au stade blastocyste les cellules se **différencieront** en 2 voies :

→ La lignée **somatique**, pour donner les différents organes

→ La lignée **germinale**, pour donner les spermatozoïdes, ovocytes ...



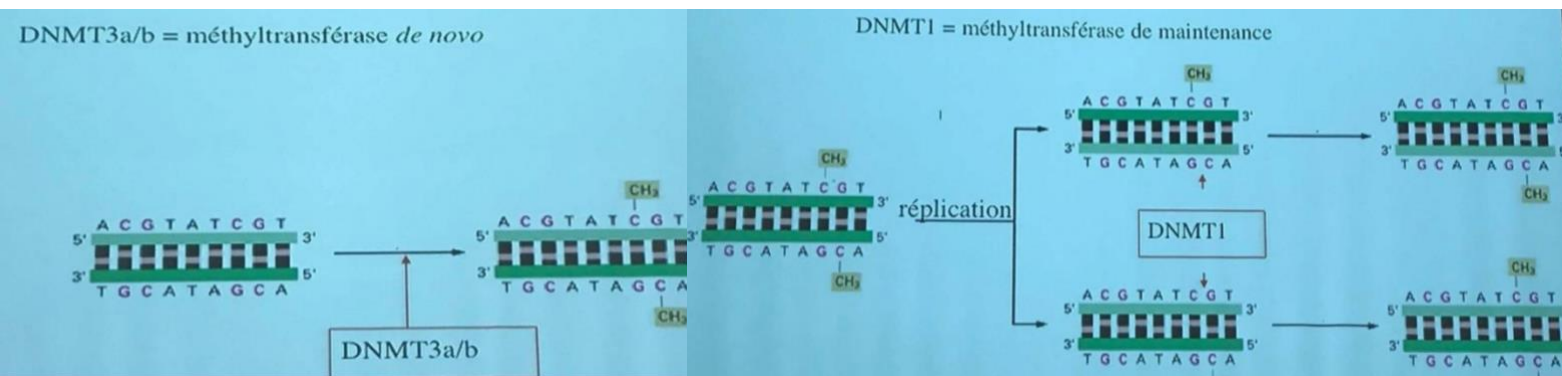
→ Dans la trajectoire somatique on va **re-méthyliser des endroits** qui l'étaient auparavant grâce à des DNMT. On appelle ça de la **méthylation de novo**. On va reproduire la méthylation qu'on gardera toute notre vie.

→ Dans la **lignée germinale**, on va avoir une **dé-méthylation COMPLÈTE +++++** puis une **méthylation de novo spécifique en fonction du sexe du nouveau-né ++** ! Selon le sexe de l'embryon, celui-ci ne va pas avoir les mêmes méthylations au même endroit dans ses gamètes. (on y revient après du calme oh)

La **méthylation de novo** se fait grâce aux **DNMT3a/b** qui vont méthyliser un **ADN non-méthylé** (vu que le blastocyste avait perdu la quasi-totalité de ses méthylations), sur certains des CpG.

Au cours de notre vie, nos cellules se divisent et conservent leurs méthylations, et cela grâce aux **DNMT1**, qui s'occupent non pas de la méthylation de novo mais de la **méthylation de maintenance**.

→ Cette **méthylation de maintenance** aura lieu durant la réplication de l'ADN. La réplication de notre ADN va donner de l'**ADN hémi-méthylé** (car il y aura un brin « père » méthylé, et un brin « fils », fraîchement synthétisé, qui n'est pas encore méthylé). **La DNMT1 va donc méthyliser un ADN hémi-méthylé. +++**



2- L'EMPREINTE PARENTALE

On a remarqué, au fur et à mesure des expériences, que lorsqu'on tentait de mélanger **2 noyaux du même sexe** pour créer un individu, cela se soldait toujours par un **échec**.

Les chercheurs en ont donc conclu que **certains gènes s'exprimaient de manière différentielle suivant de s'ils provenaient du chromosome paternel ou maternel +++.**

→ Un gène « classique » s'exprime de manière **biallélique**, c'est-à-dire qu'il s'exprime à partir des deux chromosomes (celui de la mère et du père).

→ Mais ces expériences nous ont donc fait pensé que certains gènes s'exprimaient de manière **monoallélique** paternelle ou maternelle (c'est-à-dire que seul l'allèle présent sur le chromosome paternel s'exprimera ou seul l'allèle présent sur le chromosome de la mère s'exprimera).

On a d'ailleurs noté que :

→ Les gènes monoalléliques **maternels limitent la croissance**.

→ Les gènes monoalléliques **paternels favorisent la croissance**.

Un individu normal aura donc une balance entre ces 2 caractères, vu que la nature est bien faite.

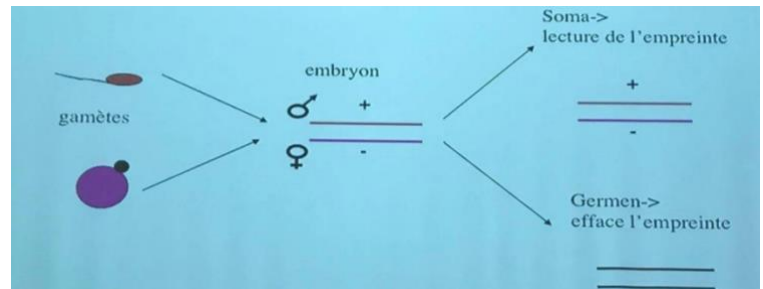
La plupart de ces gènes à expression monoallélique (qu'on appelle aussi **gènes soumis à l'empreinte +++**) sont souvent regroupés **dans des mêmes régions**, alors qu'ils peuvent avoir des effets antagonistes sur la cellule !

Qu'est-ce qui va faire justement qu'un gène puisse s'exprimer sur le chromosome de la mère et pas du père et inversement ?

On aura en réalité une **méthylation différentielle de l'ADN** entre les 2 chromosomes dans certaines régions appelées **DMR (differentially methylated region)**.

→ Par exemple, sur le chromosome du père une région DMR sera méthylée alors qu'elle ne le sera pas chez la mère et inversement et cela causera ainsi une expression différentielle des gènes qui sont associés à ces régions.

On a dit précédemment que dans la **déméthylation massive**, entre le zygote et le blastocyste on faisait une déméthylation **QUASI-totale**, **les seules régions auxquelles on n'enlève pas la méthylation sont les DMR !**



On a par ailleurs, également dit que **dans la lignée germinale on effaçait COMPLÈTEMENT la méthylation**, même au niveau des DMR du coup.

→ Pourquoi ? Prenons le cas où notre embryon est un garçon nommé Jean-Kevin.

Donc dans ses spermatozoïdes Jean-Kevin va avoir des chromosomes qu'il va transmettre à ses futurs enfants. Du coup il faut que Jean-Kevin puisse transmettre l'état de méthylation des régions soumises à l'empreinte (donc les régions DMR) **correspondant à l'état de méthylation du chromosome mâle**, vu que **Jean-Kevin est un homme et qu'il sera le père de son futur enfant** (il va pas s'amuser à donner les marques de méthylations spécifiques de la mère vu que c'est un mec).

Je reprends parce que je te sens tout paniqué.

On est d'accord que Jean-Kevin va créer des spermatozoïdes, pour pouvoir faire un enfant, du coup il va donner à son futur gosse des chromosomes (males) et la future femme de Jean-Kevin donnera des chromosomes féminins vu que c'est une fille.

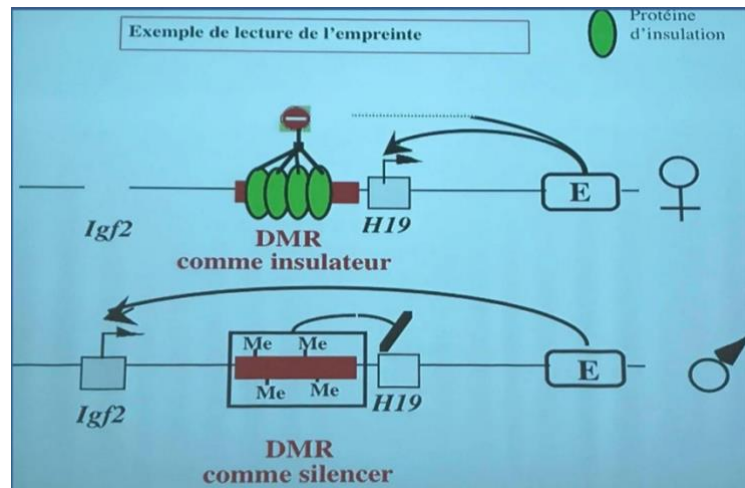
Du coup les chromosomes des spermatozoïdes de Jean-Kevin vont **uniquement porter les marques de l'empreinte correspondant au sexe masculin** et la femme de Jean-Kevin **portera dans ses ovocytes uniquement les marques de l'empreinte correspondant au sexe féminin**.

Cela veut dire qu'il faut effacer complètement l'empreinte et refaire la méthylation correspondante à notre sexe dans la lignée germinale uniquement.

Ok cool, concrètement comment ça se présente une région DMR ?

→ Focus sur la DMR localisé entre le gène **IGF2** (exprimé sur le chromosome Y, donc provenant du père) et le gène **H19** (exprimé par le KX, donc provenant de la mère) :

On va avoir une « lecture de l'empreinte », c'est-à-dire que la cellule va **interpréter les méthylations des DMR** et va permettre l'expression ou non des gènes suivant la méthylation.



→ On voit que la région DMR du **père** est méthylée et qu'elle se situe juste à côté de H19. On voit également qu'il y a **un enhancer** en bout de chromosome, celui-ci pourrait potentiellement activer H19 ET IGF2 vu qu'il n'y a pas d'insulateur entre les 2. **SAUF QUE la méthylation de la DMR et sa proximité avec H19** va faire que la méthylation va avoir un **effet répressif** sur le gène et celui-ci ne va pas s'exprimer. **On aura donc seulement une expression de IGF2**

→ Chez **la mère**, cette DMR n'est **PAS** méthylée, ce qui va faire que la DMR va pouvoir être reconnue par des protéines d'insulation, notamment la **protéine CTCF** qui va venir se fixer dessus. Sa fixation va faire office **d'insulateur**. Du coup le enhancer va agir uniquement sur H19 et pas IGF2. **On aura seulement une expression de H19**.

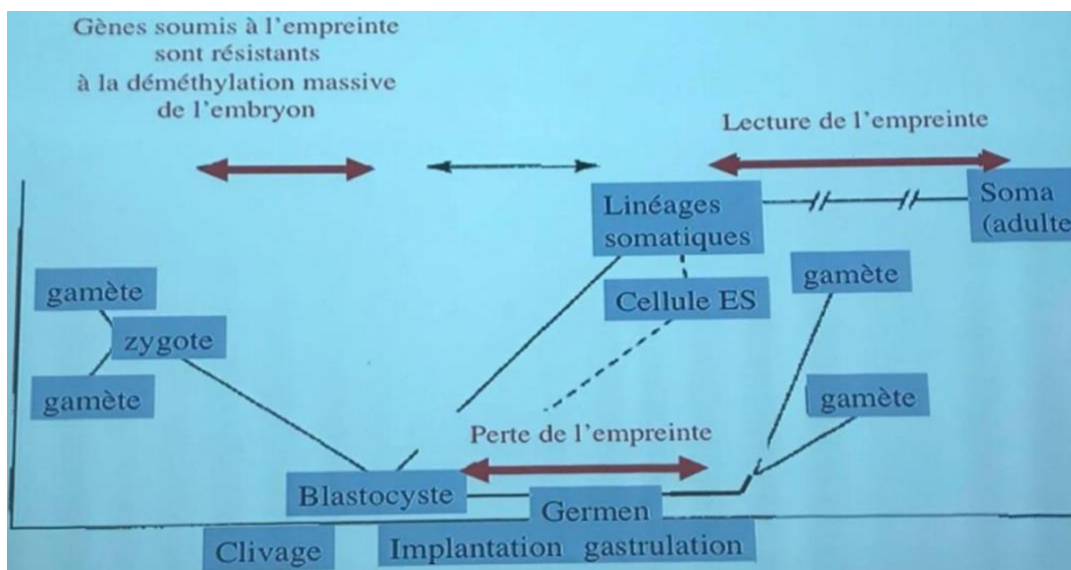
Ainsi, via un jeu de **différents éléments (insulateurs, enhancers ...)** on a **une expression différentielle** des gènes **en fonction des chromosomes maternels ou paternels**, à condition qu'au cours du développement de la lignée germinale on ait bien mis la méthylation sur le bon chromosome.

RÉCAP

Déméthylation massive du zygote **SAUF au niveau des régions soumises à l'empreinte (DMR)**

Dans la **lignée germinale** il y a une **perte TOTALE de la méthylation** pour faire une **méthylation de novo propre au sexe de l'embryon**

Dans la **lignée somatique** il y a une **méthylation de novo** puis ensuite **lecture de l'empreinte** au cours de la vie des cellules, qui maintient cette expression monoallélique des gènes soumis à l'empreinte.



Instant pathos

Il peut y avoir des **pertes d'empreinte parentale**, entraînant une surexpression d'un facteur de croissance par exemple, contribuant ainsi à **des cancers** ...

Gène DNMT3b muté qui entraîne des désordres chromosomiques importants

Syndrome de Beckwith-Wiedemann = **surexpression d'IGF2** = gros bébés, hypertrophie des organes, hypoglycémiques, macroglossie ...

Des **dérégulations de la méthylation** peuvent bien sûr jouer un rôle dans les cancers, en hypométhylant des régions qui normalement devraient être hyperméthylées (expression de gènes anormaux ...) ou l'inverse, la répression de gènes actifs normalement (comme des gènes suppresseurs de tumeurs).

III- PROFIL D'EXPRESSION DES HOMÉOGÈNES

Partie plutôt complexe avec beaucoup de détails qui ne sont, selon moi, pas à apprendre. J'ai essayé de condenser ça au mieux pour que vous puissiez revenir à ce passage de manière plus synthétique une fois que vous l'aurez bien appris/compris dans la ronéo.

Ce passage va porter sur l'expression des **gènes du développement (appelés homéogènes)**, qu'on va étudier chez des drosophiles, mais dont le fonctionnement est similaire chez l'Homme.

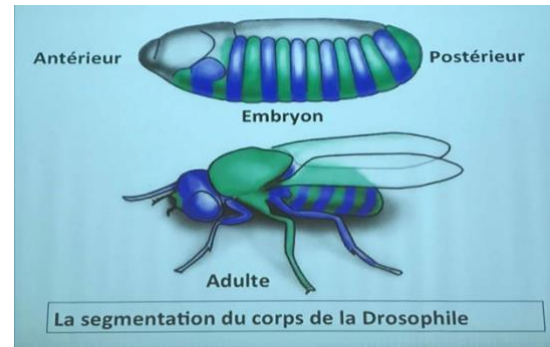
En observant un embryon de mouche (un asticot quoi) on observe que celui-ci est **segmenté selon un axe antéro-postérieur ++**, on va distinguer des « territoires ».

Ce sont les homéogènes qui déterminent l'identité de ces segments.

→ Dans l'exemple du drosophile, on aura par exemple un homéogène qui contrôlera le bon développement des ailes, un autre des antennes, qui correspondent tous deux à des segments différents de l'embryon.

L'étape initiale de la mise en place des différents territoires de l'embryon va passer par ce qu'on appelle un « **gradient de patterning** ».

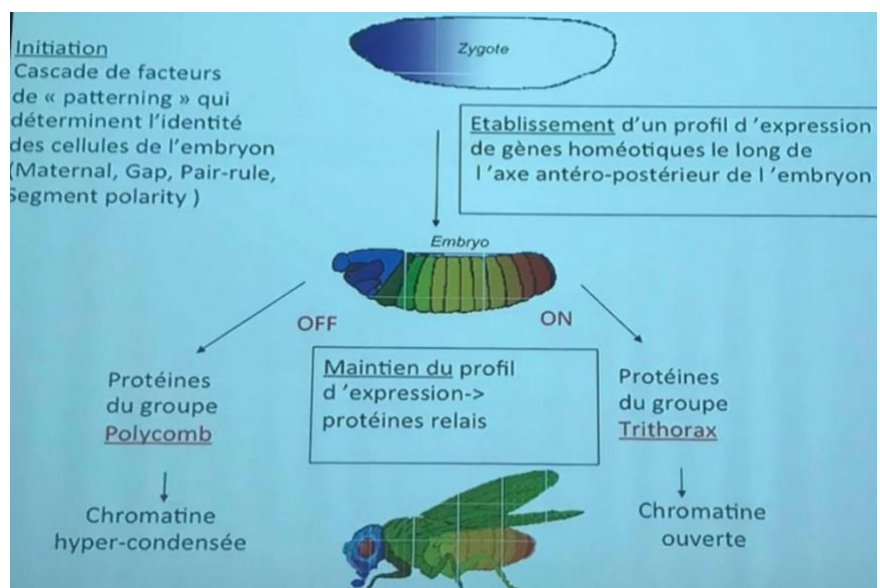
C'est ce **gradient de patterning** qui va **déterminer l'axe antéro-postérieur** de notre embryon.



→ Qu'est-ce que ça représente concrètement ce gradient de patterning ?

En fait c'est **l'expression différentielle de certaines molécules** dans les différentes cellules composant l'axe antéro-postérieur de l'embryon. Ainsi les cellules qui seront à la partie caudale de l'embryon n'auront pas la même composition moléculaire que celles à la partie crâniale.

Ce gradient de patterning est en fait traduit par **des gènes de patterning**, qui vont plus tard déterminer l'expression des gènes homéotiques.



C'est grâce à **l'expression de certains gènes de patterning** que **tels ou tels gènes homéotiques s'exprimeront** et contribueront au développement d'une partie spécifique de l'embryon

Ce qui nous intéresse d'un point de vue épigénétique, c'est que **ces gènes de patterning s'expriment uniquement de manière transitoire pendant le développement ++++.**

Pourtant **ils vont déterminer un certains état de la chromatine** qui va être maintenu au cours du **développement**, et donc des mitoses successives.

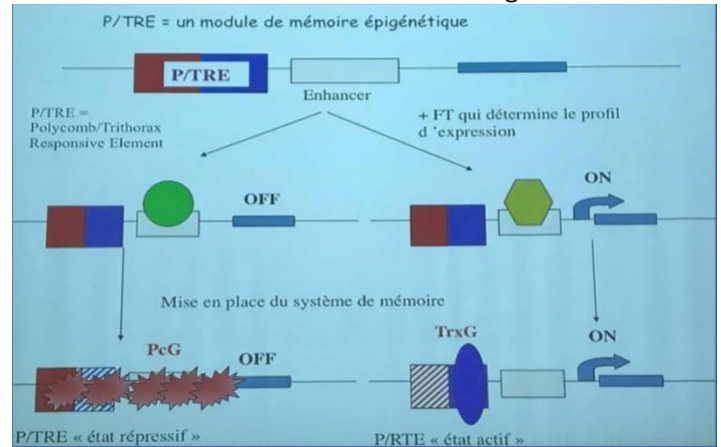
Les gènes de patterning vont notamment coder pour des **facteurs chromatinien**s qu'on classe en deux groupe :

- Les protéines du groupe **Polycomb** : **répressif**, associées à une **chromatine hyper-condensée (hétérochromatine)**
- Les protéines du groupe **Trithorax** : **activatrices**, associées à une **chromatine ouverte**

Ces complexes protéiques vont servir à maintenir l'état transcriptionnel réprimé ou actif de leurs gènes cibles au cours du développement.

→ Ces complexes agissent sur la transcription de leurs gènes cibles en se fixant sur l'ADN au niveau de **séquences régulatrices appelées P/TRE** (polycomb/trithorax responsive element).

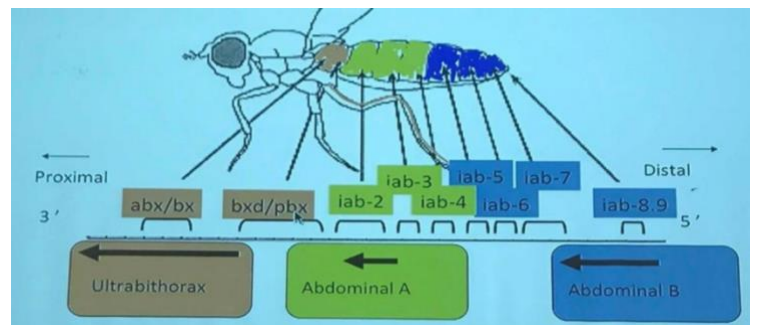
Ces séquences régulatrices sont des sortes de **modules mémoires de la chromatine**, pouvant entraîner la répression ou l'activation de la transcription en fonction de la fixation de protéines du groupe Polycomb ou Trithorax au cours des divisions et du développement +++



Les scientifiques ont également remarqué quelque chose de surprenant. On a un axe antéro-postérieur sur l'embryon, dans cet axe **antéro-postérieur on aura différents segments** (comme dit précédemment). Dans chacun de ces segments, **des gènes différents s'exprimeront** (on l'a dit précédemment aussi). Ce qui est vraiment impressionnant c'est que **cet axe antéro-postérieur est retrouvé d'une part sur l'embryon (ok) mais AUSSI sur le chromosome +++**

En effet, les gènes qui s'exprimeront dans un certains ordres sur un axe antéro-postérieur de l'embryon vont également être dans le **MÊME ORDRE ANTÉRO-POSTÉRIEUR SUR LE CHROMOSOME +++**

→ En gros un gène de développement qui va s'exprimer au niveau du segment du thorax de l'embryon se situera à l'extrémité antérieure du chromosome



→ On appelle cela la **co-linéarité entre l'ordre des gènes sur le chromosomes et leur expression selon l'axe antéro-postérieur++**

On a également observé **une série de régulations épigénétiques :**

→ Par exemple, on prend le gène abdominal B, **au niveau du segment abdominal de l'embryon il sera exprimé** = ainsi l'état de sa chromatine sera donc « **ouverte** », alors que si l'on avait pris un segment au niveau du thorax, la conformation de la chromatine au niveau de ce gène B **aurait été fermée** vu que le gène B ne s'exprime pas au niveau du thorax !

Chaque segment de l'embryon **possède des enhancers spécifiques**, et **des niveaux d'activations** de ces enhancers qui varient en fonction du segment en question !

Maintenant on va se poser une dernière question : **existe-t-il une transmission d'informations épigénétiques pendant la méiose ?** En d'autres termes, un caractère acquis au cours de la vie peut-il être transmis à la génération suivante ?

Une longue expérience (que l'on ne détaillera pas ici, cf. le cours) suggère que **OUI**.

On a bien une transmission de caractère acquis, mais sous une forme **peu stable**, métastable, c'est-à-dire qu'on aura tendance à vite perdre ces modifications au fil des croisements !