

GÉNÉTIQUE ET ÉPIGÉNÉTIQUE DU COMPORTEMENT SOCIAL

Delphine Fradin
Inserm U986

Journées de l'école doctorale Pierre Louis de Santé Publique
9 Octobre 2012

« L'homme est un animal social. » Aristote

Le « **comportement social** » = toute activité qui implique des interactions entre les individus d'une même espèce, influant sur les comportements immédiats ou futurs.

Autres espèces sociales : singe, abeille, campagnol, oiseaux...

Existe-t-il des gènes qui modifient notre comportement social ?

Notre comportement social laisse-t-il des traces sur notre génome ?



Existe-t-il des gènes qui modifient notre comportement social ?

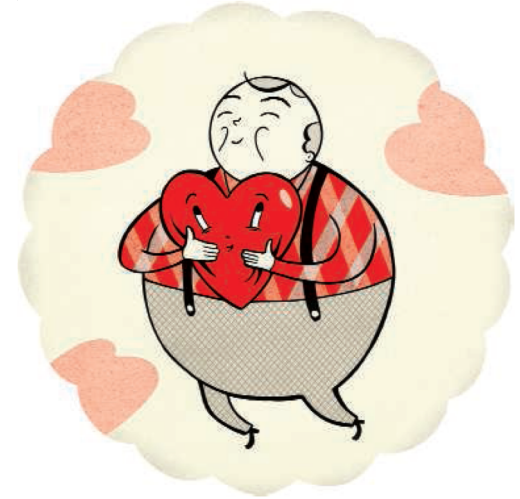
Gènes modifiant les comportements sociaux

« **Gènes Je t'aime / moi non plus** » : ocytocine et vasopressine

Rôles : personnalité, confiance, attachement, altruisme, etc.

Synthétisés dans le cerveau.

Agissent via leurs récepteurs.



Holden 2008

Gènes conservés chez les animaux sociaux.

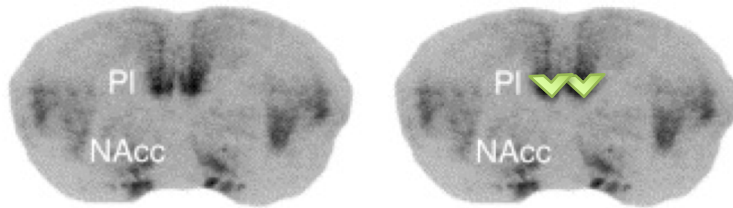
Ocytocine et Vasopressine



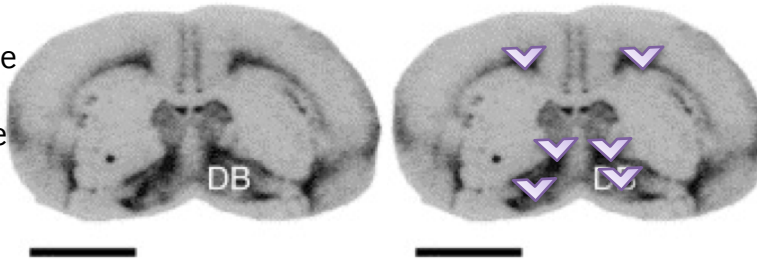
Campagnol des montagnes

- vit seul
- père part après l'accouplement
- mère abandonne les descendants 2 à 3 semaines après la naissance

Récepteur de l'ocytocine (OTR)

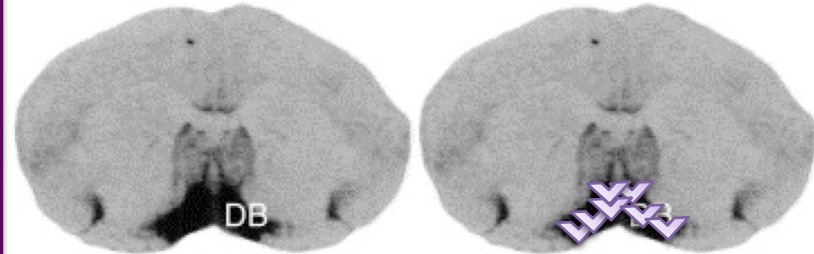
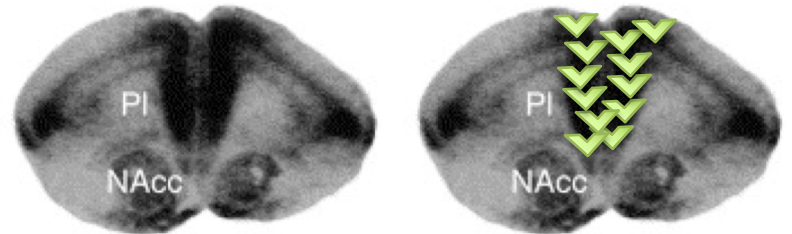


Récepteur de la vasopressine (AVPR1 α)



Campagnol des prairies

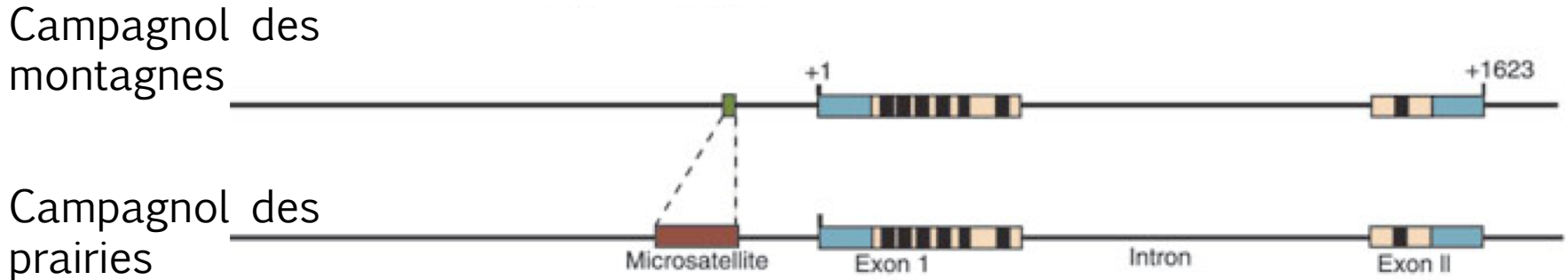
- vit en société
- père « vit » avec la mère après l'accouplement
- éducation de la descendance par le père et la mère



Young et al. 1998

→ Nombre différent / répartition différente des récepteurs expliquent les différences comportementales.

Le récepteur à la Vasopressine Avpr1 α



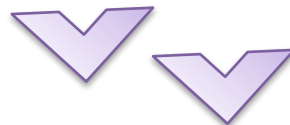
Young et al. 2004

→ Région qui contrôle le gène Avpr1 α est différente entre le campagnol des montagnes et le campagnol des prairies

Campagnol des prairies : région d'ADN répétée plusieurs fois successivement = microsatellite



Campagnol des montagnes : région d'ADN non répétée



Le récepteur à la Vasopressine chez l'homme

Chez l'homme : différences de répétition existent également mais en plus grand nombre

-dans le cas de l'**autisme** (Tansey et al. 2011) :

Chez les personnes autistes : plus fréquemment des allèles courts (=peu de répétition)

-dans la **vie de couple** (Walum et al 2008) :

Plus de divorces chez les personnes ayant un allèle avec un nombre intermédiaire de répétitions.

-dans les **relations aux autres** (Knafo et al. 2008) :

200 volontaires - Groupe A (\$14) / Groupe B

Personnes ayant un allèle court donnent plus d'argent que celles ayant un allèle long

➔ **Certains gènes gouvernent nos comportements sociaux**

Gènes modifiant les comportements sociaux



SERT = transporteur à la
sérotonine

GR= récepteur aux
glucocorticoïdes

*Dépression, anxiété,
stress*

CHRM2 = Récepteur cholinergique

QI



MAOA = monoamine
oxidase

*Comportement
agressif et antisocial*



Récepteur à
la dopamine

Addictions

« Gènes des liens sociaux »

Pour conclure, notre comportement social est dicté par certains gènes, mais ce qui est important c'est surtout **où et en quelle quantité**.

A l'inverse, est-ce que notre comportement social peut dicter où et comment nos gènes sont lus ?

Le comportement social change l'expression des gènes

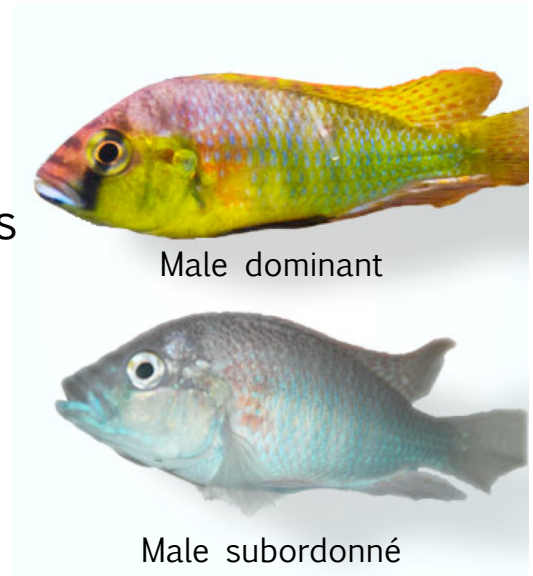
African Cichlid fish

Groupe : male dominant, femelles et males subordonnés

Si le male dominant est retiré, en quelques minutes/heures, un male subordonné :

- Change de couleurs (=acquisition des couleurs vives)
- Acquiert des fonctions reproductrices (Expression du gène *Egr1* dans les neurones contenant la GnRH)
- Augmente la taille de ces neurones

➔ Changements réversibles par la réintroduction d'un male dominant



Conclusion « Gènes sociaux »

Pour conclure, notre comportement social est dicté par certains gènes, et peut lui-même modifier certains gènes.

➔ **Où et en quelle quantité retrouve-t-on ces gènes ?**

Mécanismes expliquant la localisation et l'abondance de ces gènes

1- les **mutations génétiques**

Conclusion « Gènes sociaux »

Pour conclure, notre comportement social est dicté par certains gènes, et peut lui-même modifier certains gènes.

→ Où et en quelle quantité retrouve-t-on ces gènes

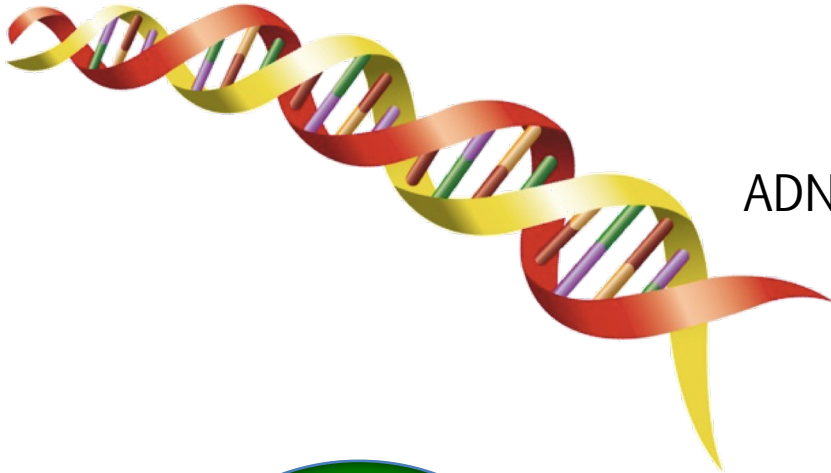
Mécanismes expliquant la localisation et l'abondance de ces gènes

- 1- les mutations génétiques
- 2- les changements épigénétiques

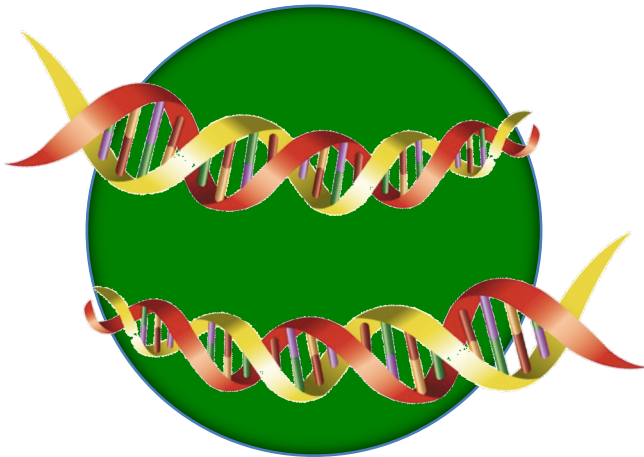


Epigénétique

Epigénétique = mécanismes contrôlant où et comment un gène est lu, sans créer de mutation sur l'ADN.



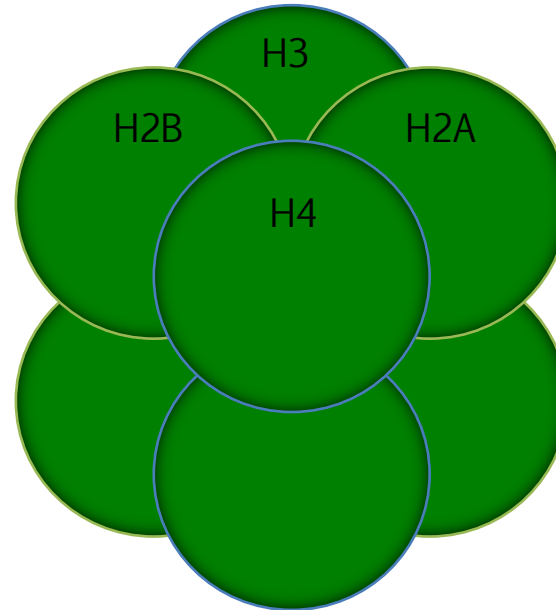
ADN dans une cellule = 1 à 2m



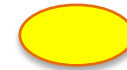
L'ADN est compacté, enroulé = nucléosome

La compaction de l'ADN

1 nucléosome = 8 Histones

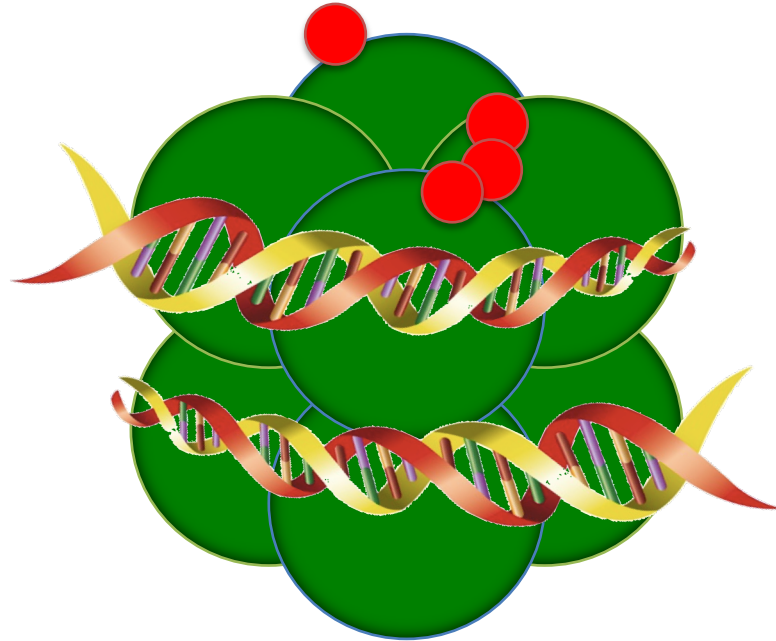


Ajouts de groupements chimiques : acétylation, méthylation,
phosphorylation, etc. = **verrous**



→ marques des histones

La compaction de l'ADN



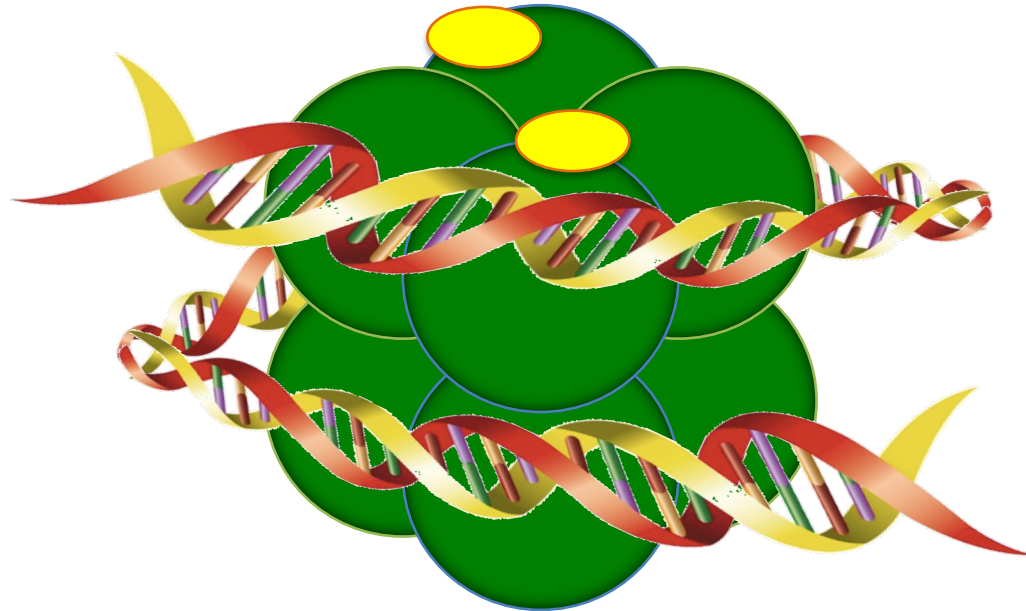
Chaque marque a un rôle.

Par exemple le rôle de la méthylation = **Verrouiller / compacter l'ADN**
= **gène enroulé est illisible**

Marques réversibles : Histone Méthyle Transferase (HMT)
Histone Déméthylase (LSD, JMJ,...)



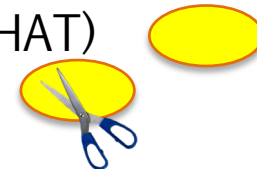
Le relâchement de l'ADN



Par exemple le rôle de l'acétylation = **Déverrouiller / relâcher l'ADN = Lecture possible du gène**

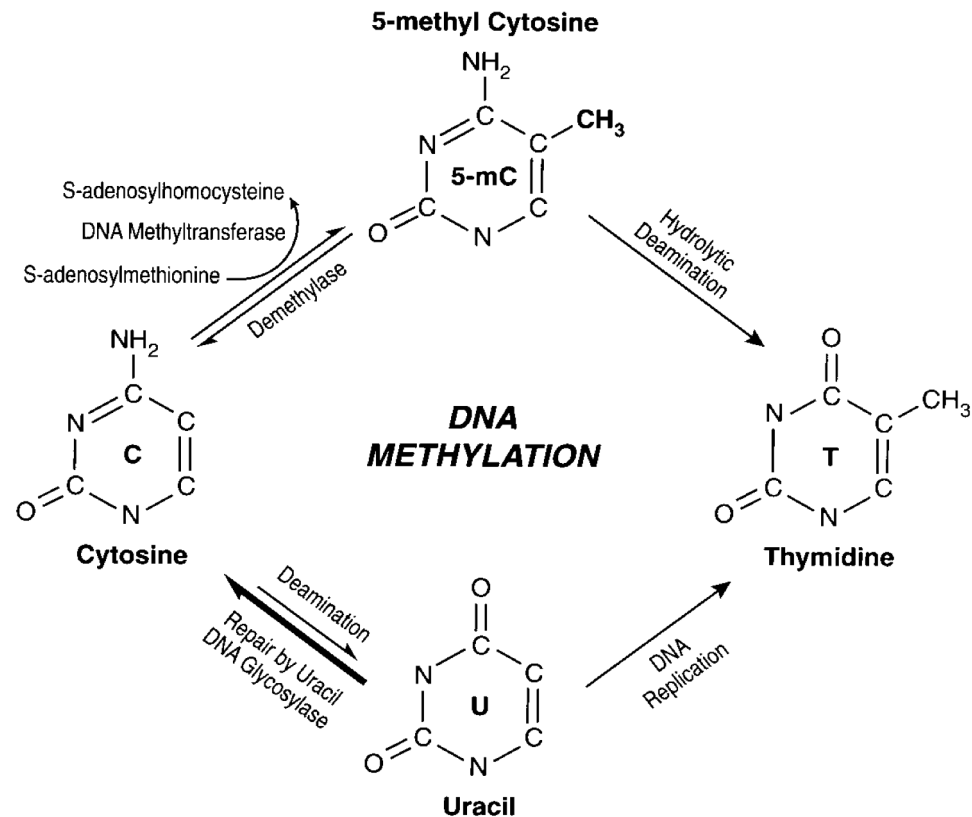
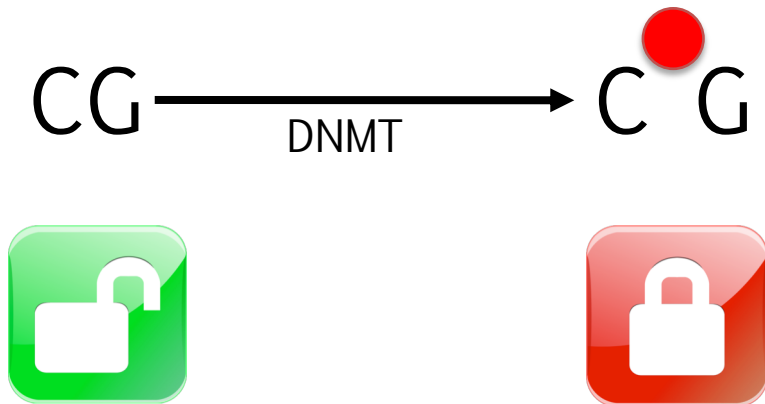
Marques réversibles : Histone Acétylase (HAT)

Histone Déacétylase (HDAC)



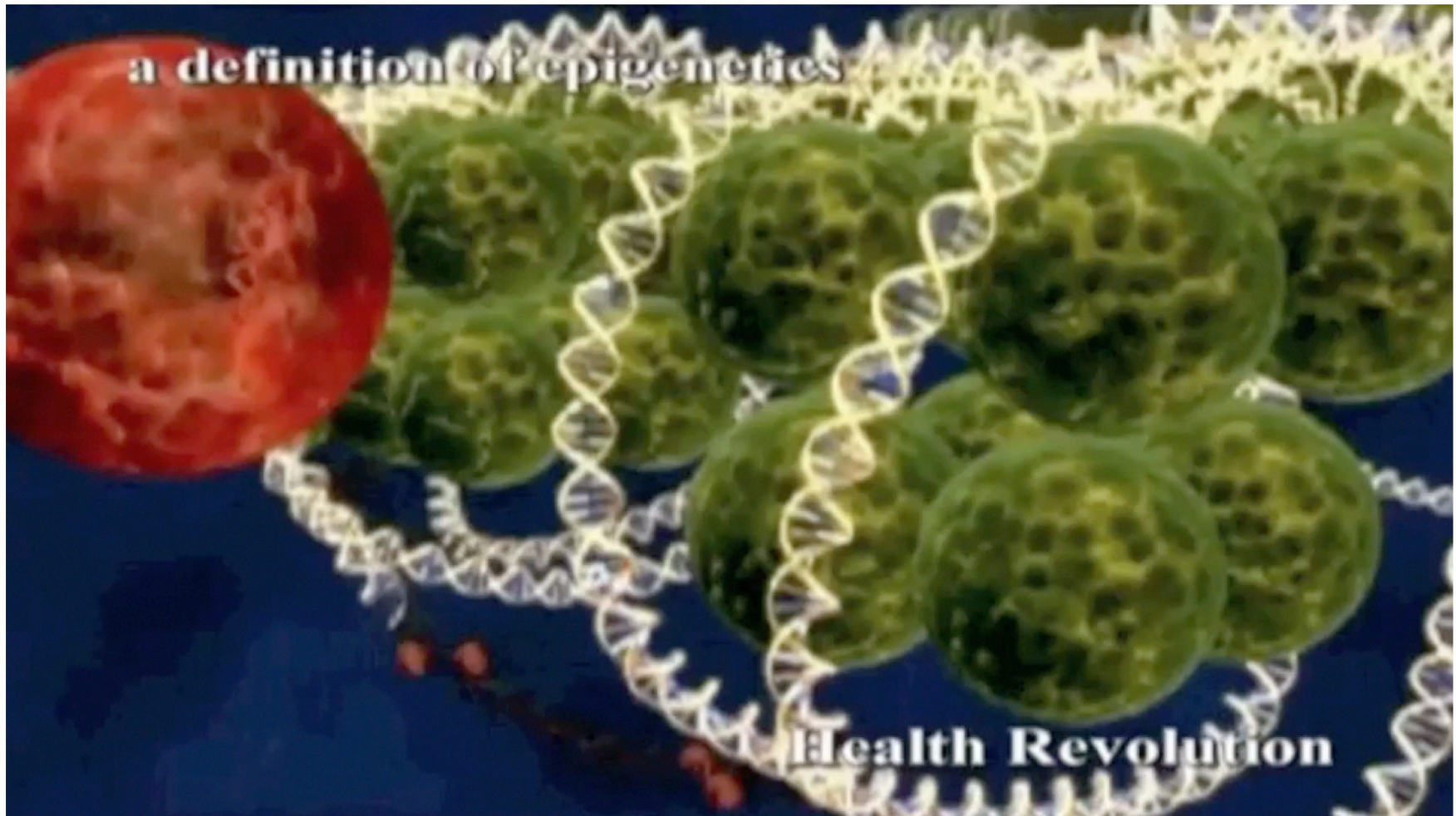
Marques de l'ADN = méthylation de l'ADN

- Ajout d'une méthylation sur une cytosine (C) lorsqu'elle précède une guanine (G)
- Le génome humain compte 3.10^9 bp et 3.10^7 CG
- 70-80% des CG du génome sont méthylés
- La méthylation de l'ADN est habituellement associée à l'ADN compacté, verrouillé.
- Marque réversible



Conclusion « Epigénétique »

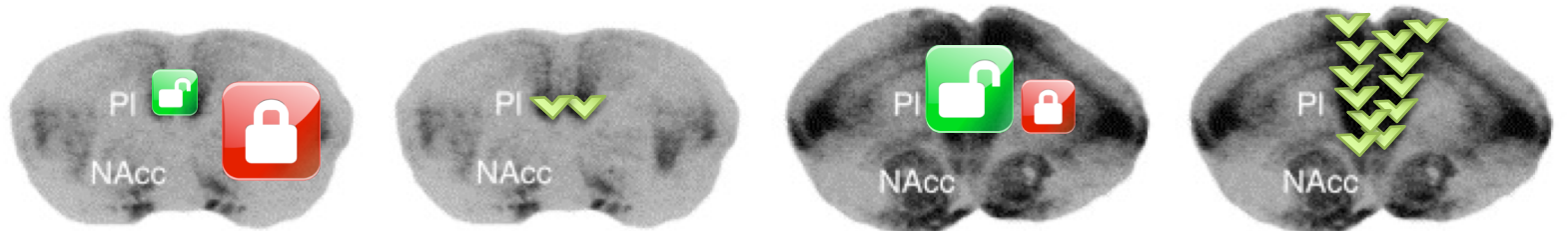
Les marques des histones et celle de l'ADN coopèrent pour rendre les gènes lisibles ou illisibles.



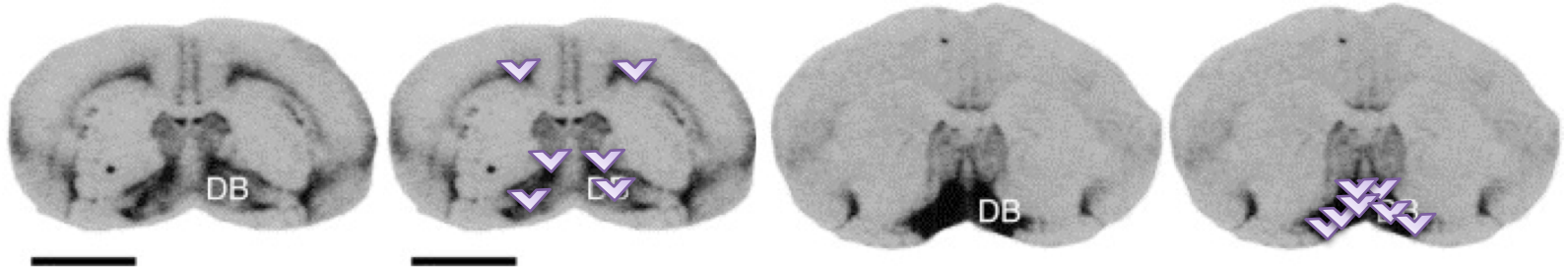
Relations entre épigénétique, localisation et abondance

Épigénétique permet de verrouiller les gènes là où ils ne doivent pas être lus et d'ouvrir l'ADN là ils doivent l'être.

Récepteur de l'ocytocine (OTR)



Récepteur de la vasopressine (AVPR1 α)

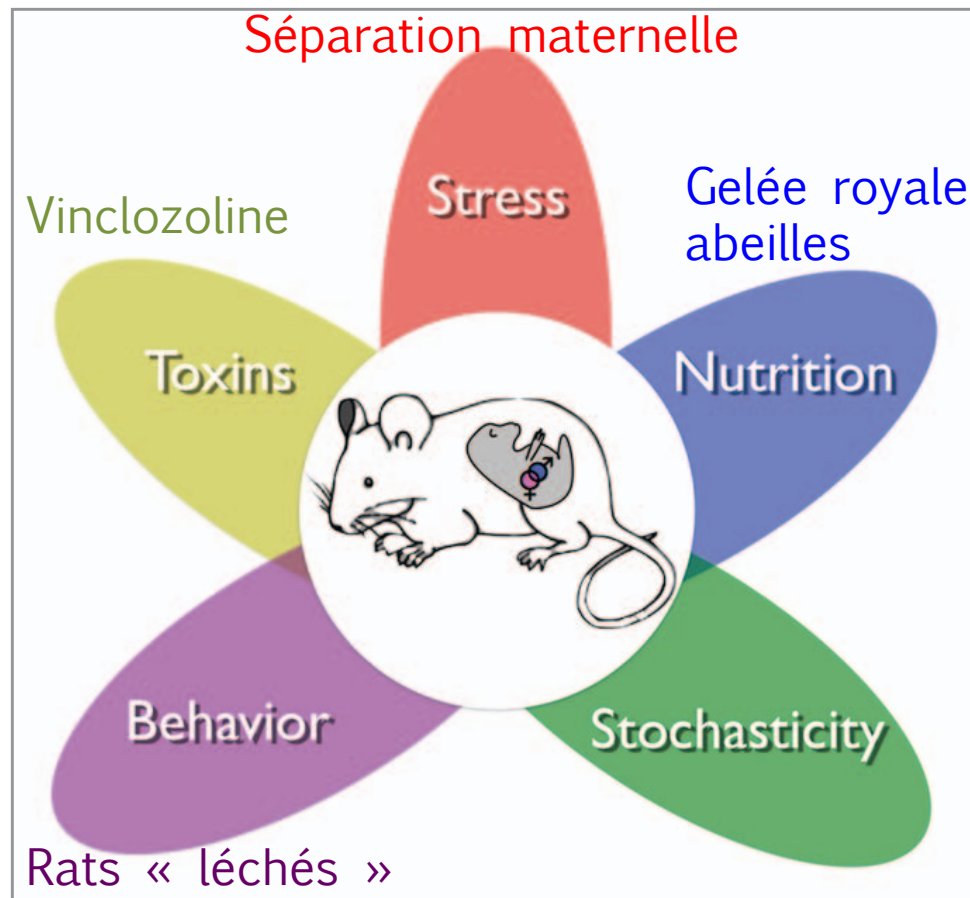


Young et al. 1998

Plasticité épigénétique

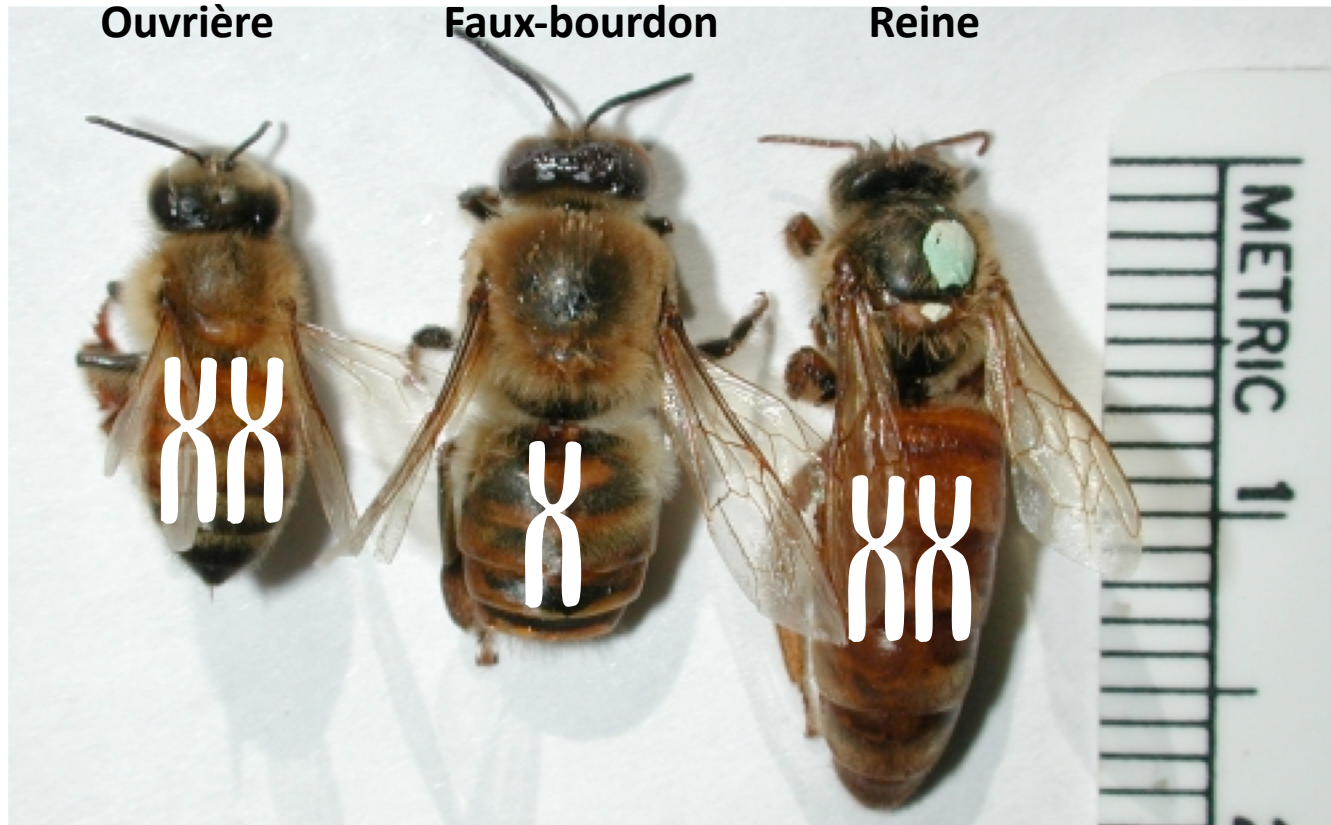
= capacité des marques épigénétiques à répondre à l'environnement

= capacité d'un gène à donner différents comportements en fonction de l'environnement.



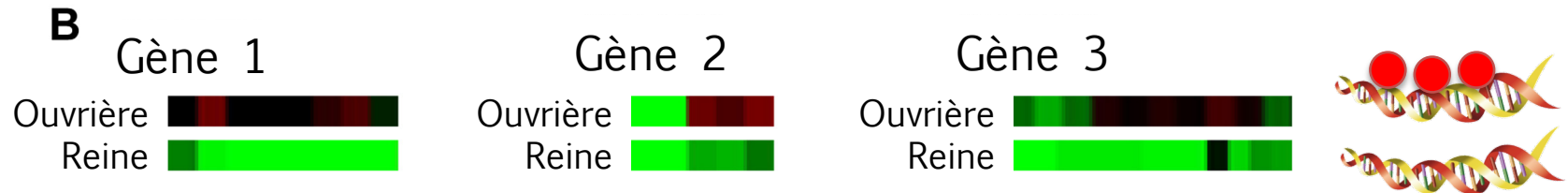
Est-ce que l'environnement modifie l'épigénétique ?

Le modèle des abeilles : plasticité durant la vie larvaire



Epigénétique et réponse à l'environnement chez les abeilles

La méthylation dans le cerveau de la reine et dans celui des ouvrières est différente.



Lyko et al. 2010

Vert = ADN relâché, pas de méthylation

Rouge/Noir = ADN compacté, méthylation

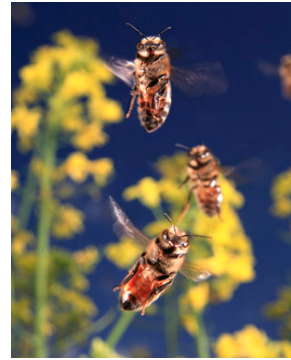
→ Grandes différences de méthylation au niveau de ces gènes entre les ouvrières et la reine, entraînent des différences physiques, reproductrices...

→ Au total 550 gènes présentent des différences de méthylation.

Epigénétique et réponse à l'environnement social chez les abeilles

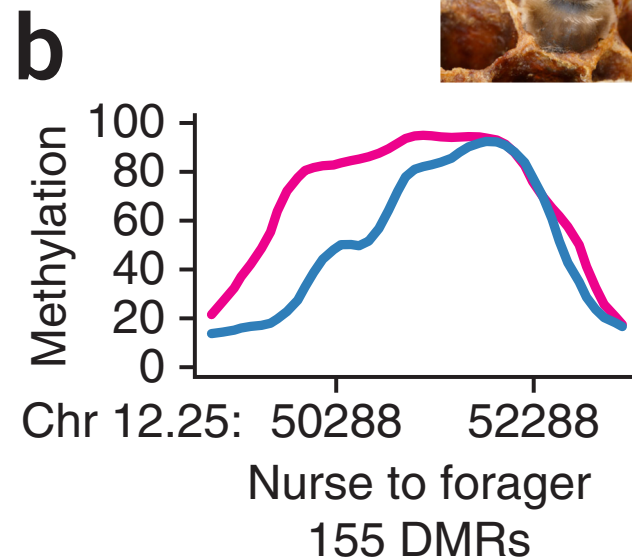
Les abeilles ouvrières peuvent être soit

- responsables de l'approvisionnement en nourriture = **butineuses**
- responsables des soins aux larves et à la reine = **nourrices**
- responsables de la garde de la ruche
- responsables du nettoyage de la ruche
- responsables de la réparation des alvéoles...



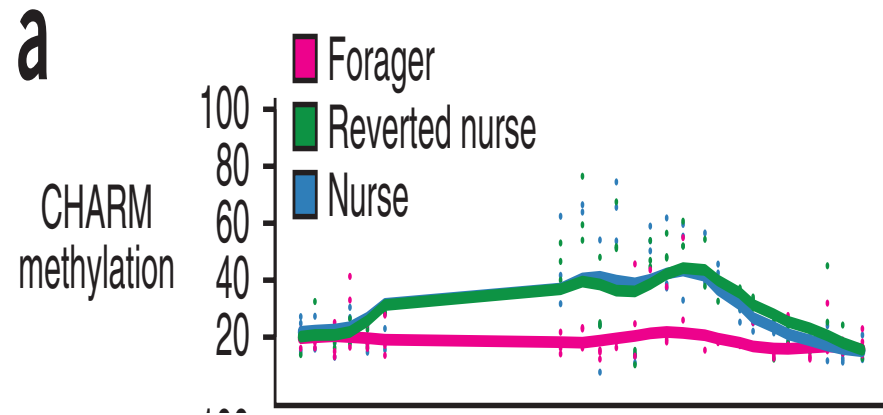
La méthylation dans le cerveau des butineuses (rose) et des nourrices (bleu) est différente :

→ 155 gènes présentent des différences de méthylation en fonction de leurs attributions.



Réversibilité de la méthylation de l'ADN chez les abeilles

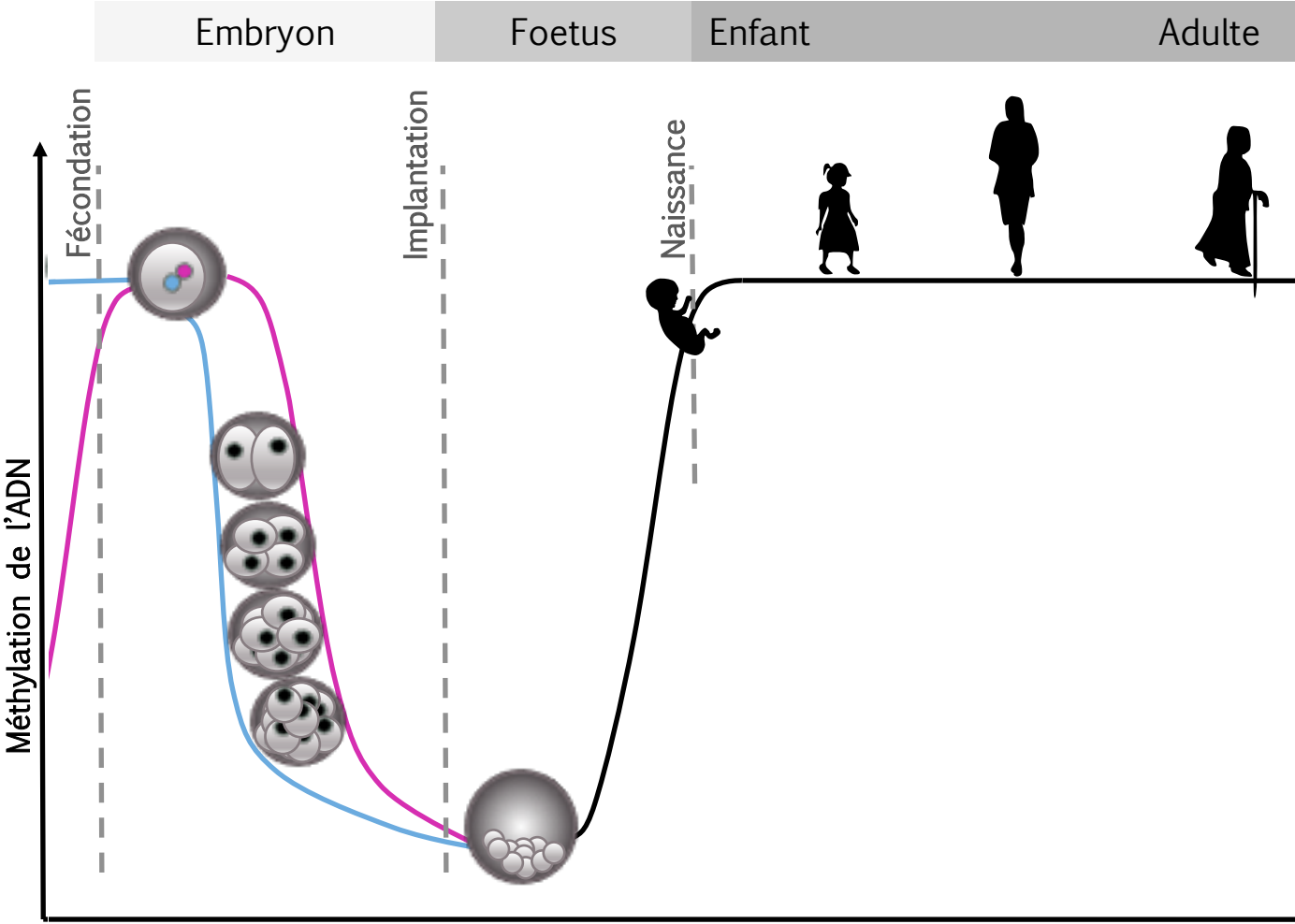
Changement d'environnement : Les abeilles butineuses retournent dans une ruche sans nourrice, avec uniquement une reine et des larves. Les abeilles butineuses deviennent alors nourrices physiquement et « épigénomiquement ».



Herb et al. 2012

- La méthylation est **réversible** en réponse aux changements d'« emploi » pour 1/3 gènes identifiés précédemment.
- La méthylation peut être modifiée et **se maintenir** par l'environnement social.
- La méthylation peut être modifiée à n'importe quel âge chez les abeilles.

Mise en place des marques épigénétiques : timing ?



Timing : épigénétique

Périodes hautement sensibles = vie embryonnaire et petite enfance
Plasticité épigénétique

A l'inverse durant la vie adulte, où la plasticité cérébrale et la plasticité épigénétique sont moins importantes, est-ce que l'environnement peut modifier les gènes ?

Oui, exemple du syndrome de stress post-traumatique

Des changements de méthylation globaux ont été observés chez des militaires déployés en Afghanistan ou en Irak

→ Différence entre post- et pré-déploiement.

→ Au retour différence entre ceux diagnostiqués avec un stress post-traumatique et les autres.

Epigénétique peut être modifiée à l'âge adulte

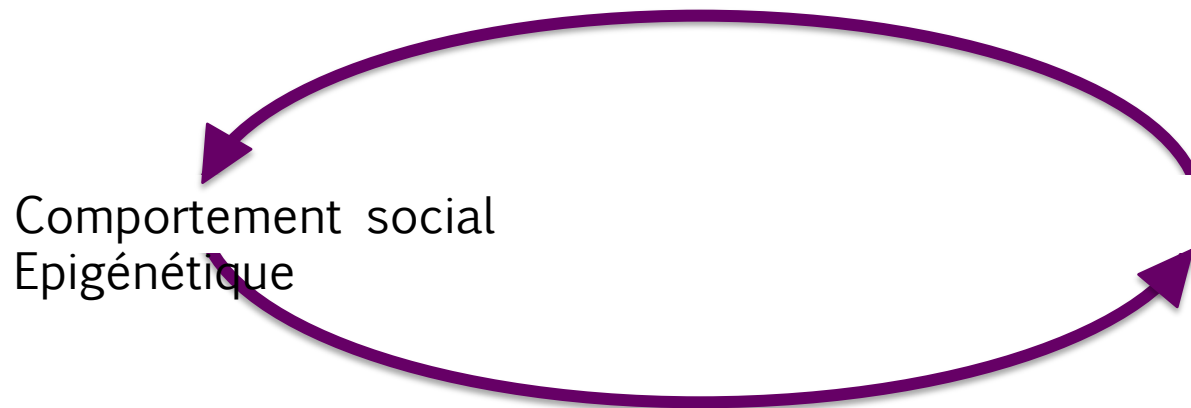
Conclusion générale

Il existe des gènes sociaux.

Leurs mutations entraînent un risque accru de « difficultés sociales ».

Cependant, un gène ne suffit pas à lui seul à expliquer le comportement social chez l'homme.

L'épigénétique permet aux gènes de répondre à l'environnement social.
L'épigénétique est réversible.



Environnement et épigénétique : est-ce que le timing est important ?

L'homme est-il capable de modifier ses marques épigénétiques en réponse à l'environnement social ?

Si oui, quand ?

Le cerveau présente une plasticité différente au cours du temps.

