

L'épigénétique... c'est quoi ?

Delphine FRADIN, PhD
Equipe 3 Microenvironnement immunitaire intra-tumoral et régulation

22^{ème} journées de Médecine Fœtale
23-25 mars 2017

Epigénétique

- *Denise Barlow* : « L'épigénétique a toujours été l'ensemble de ces choses bizarres et merveilleuses que la génétique ne sait pas expliquer. »

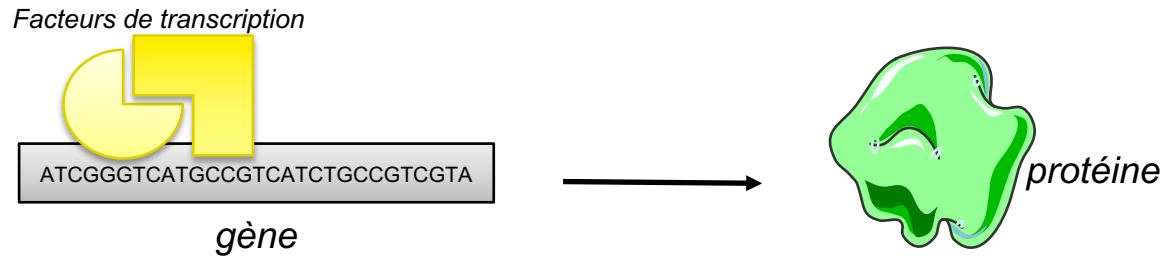


C. Relton, OUPblog

- *Littéralement* : « au-dessus de la génétique »
- *Consensuelle* : « **Tout changement dans l'expression des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN** »

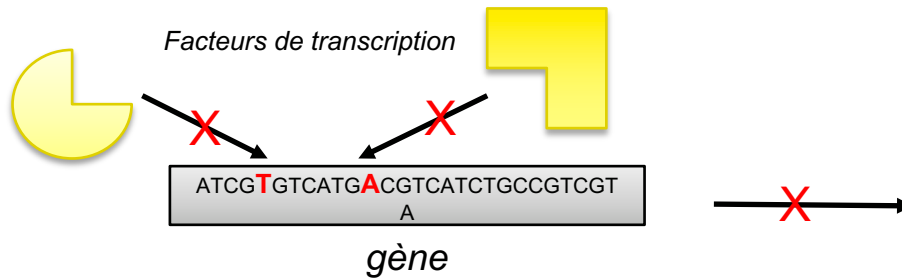
Epigénétique

- « Tout changement dans l'expression des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN »



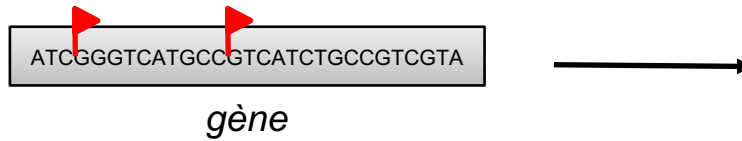
Epigénétique

- « Tout changement dans l'expression des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN »



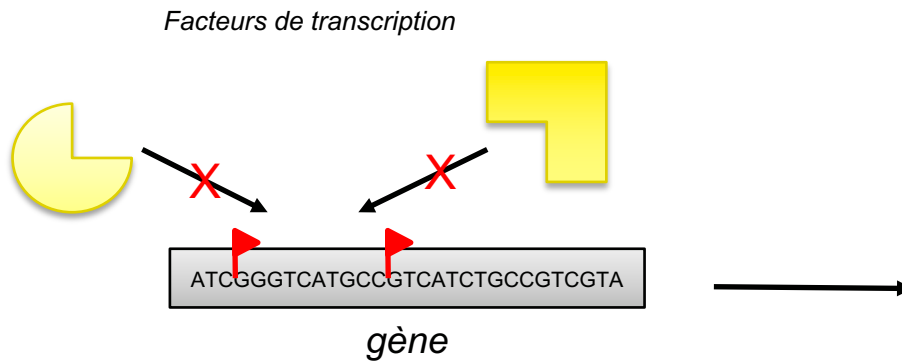
Epigénétique

- « Tout changement dans l'expression des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN »



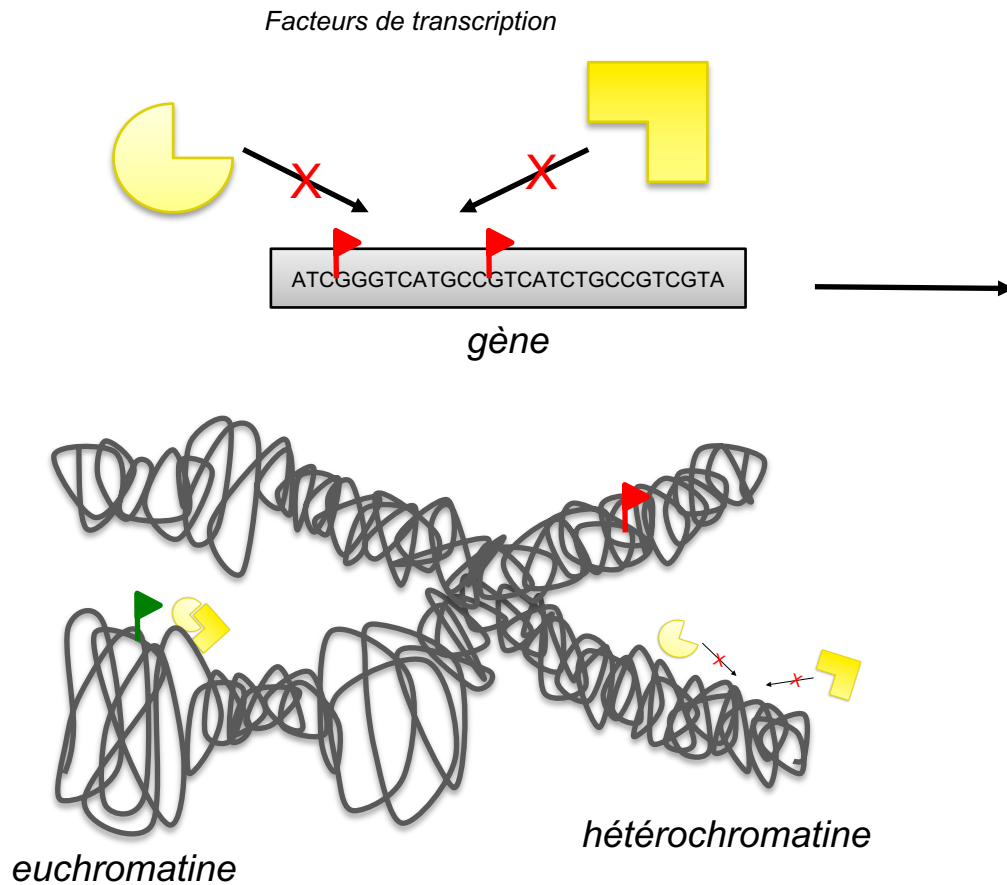
Epigénétique

- « Tout changement dans l'expression des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN »



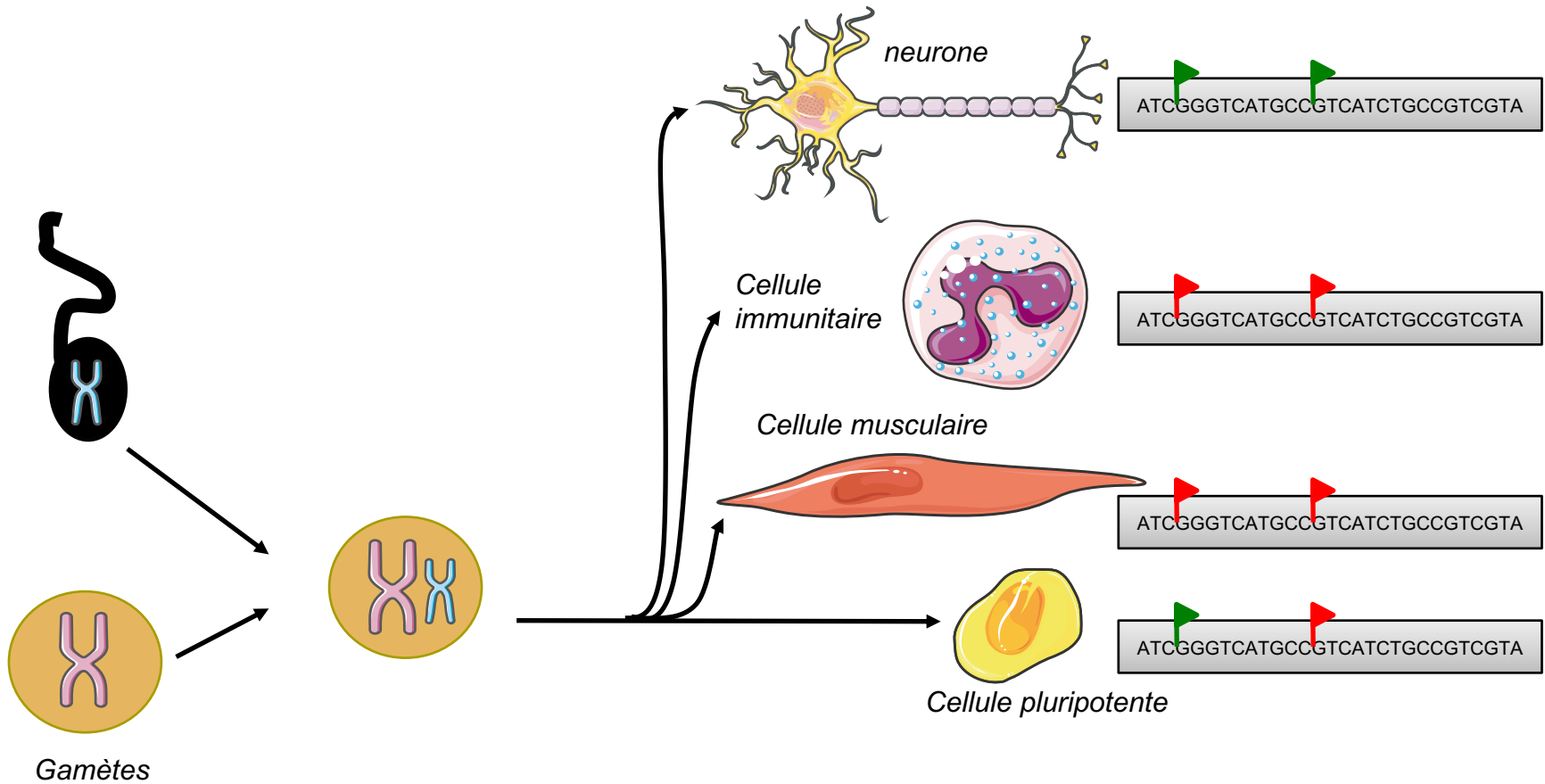
Epigénétique

- « Tout changement dans l'expression des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN »



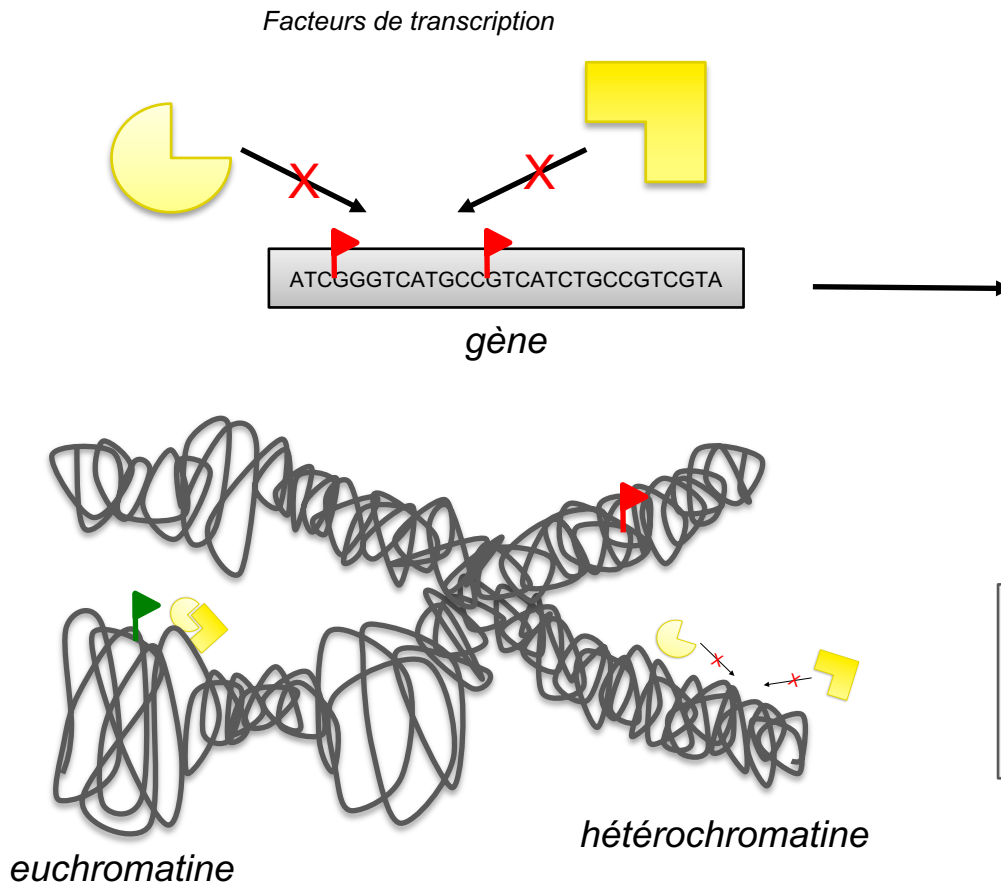
Intérêt de l'épigénétique ?

- Créer à partir d'une unique séquence ADN, un organisme fait de différents types cellulaires



Epigénétique

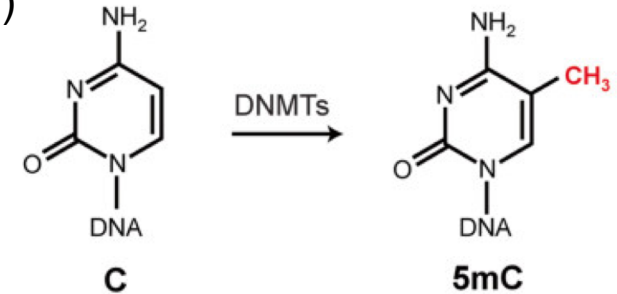
- « Tout changement dans l'expression des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN »



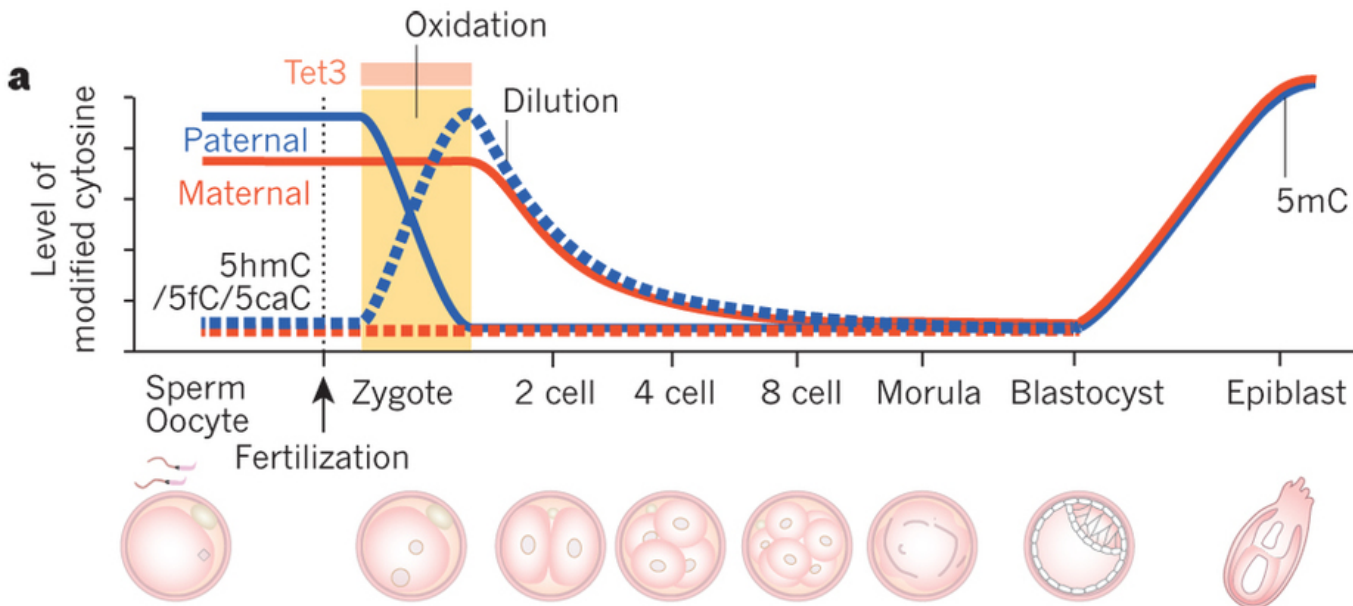
- la méthylation de l'ADN
- les modifications des histones
- les ARNs non codants

La méthylation de l'ADN

- Addition covalente d'un groupement méthyle sur le carbone 5 d'une cytosine
- Réaction catalysée par les DNA methyltransferases (DNMTs)



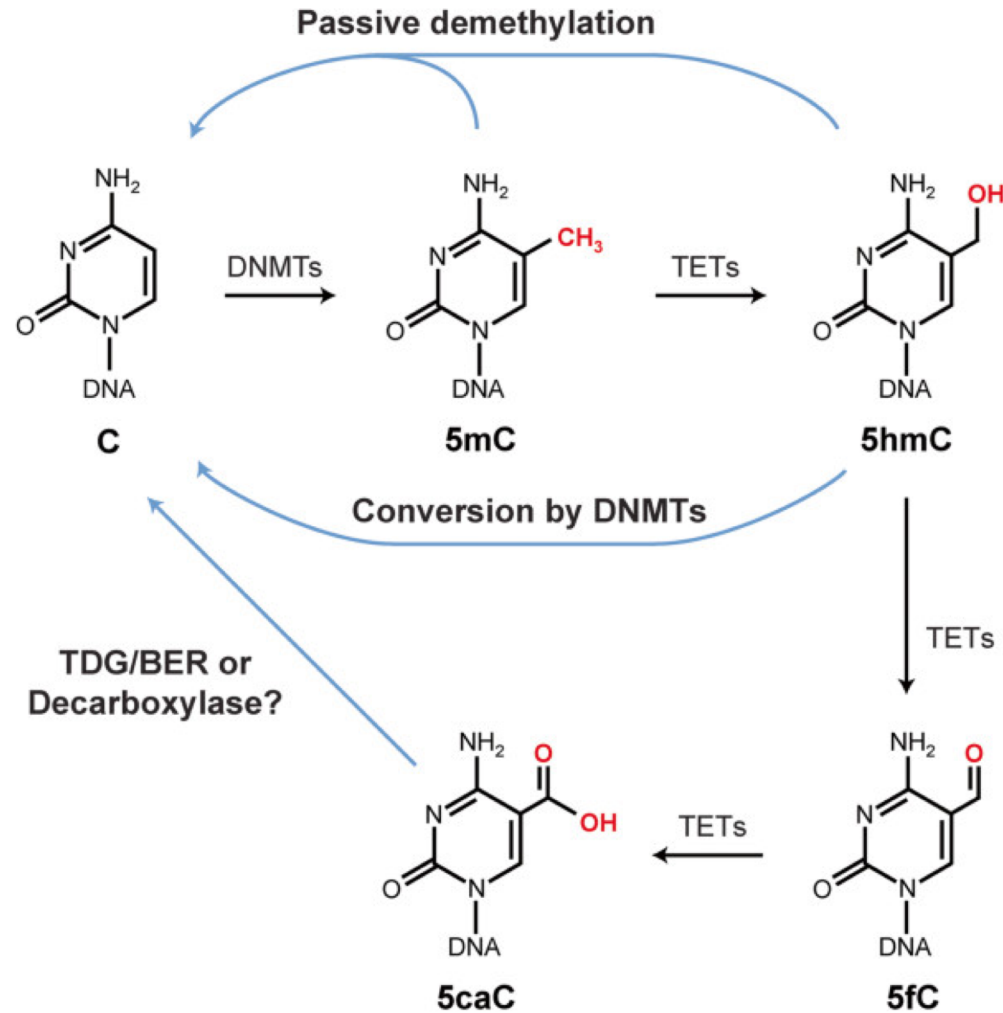
- Mise en place durant le développement embryonnaire



- 2-8% des cytosines du génome sont méthylées
- Rôle différent suivant leur localisation

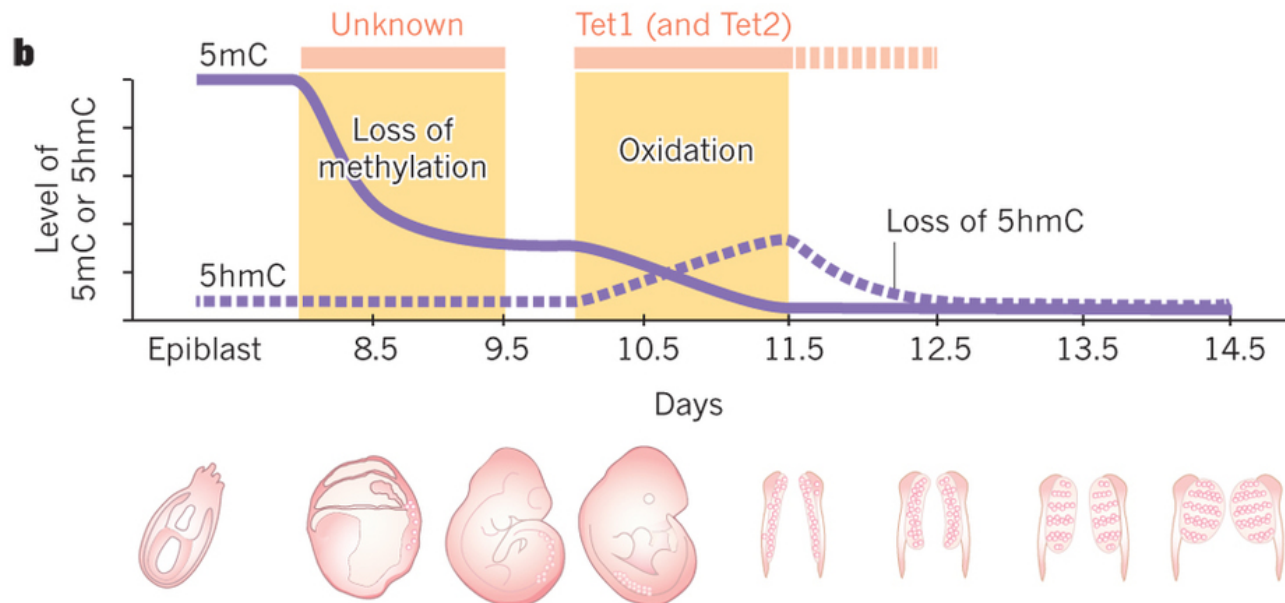
La méthylation de l'ADN

- Déméthylation passive ou active



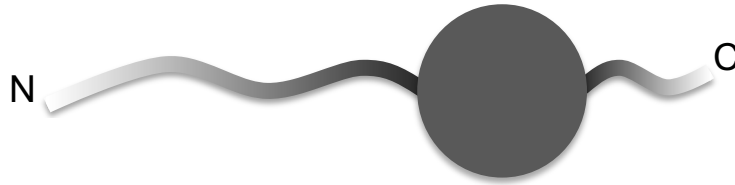
L'hydroxy-méthyl-cytosine

- Mise en évidence en 2009 : dans les neurones + cellules embryonnaires
- Réactions catalysées par les TETs (Ten eleven translocation) :
 - TET1 et 2 durant le développement embryonnaire
 - TET3 dans les ovocytes
- Rôles
 - Dans la déméthylation de l'ADN
 - Dans l'activation des gènes



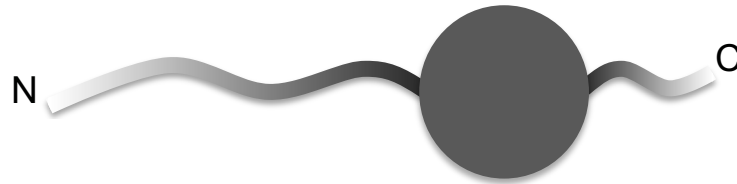
Les histones

- Protéine avec un domaine globulaire et des extrémités C- et N-terminale

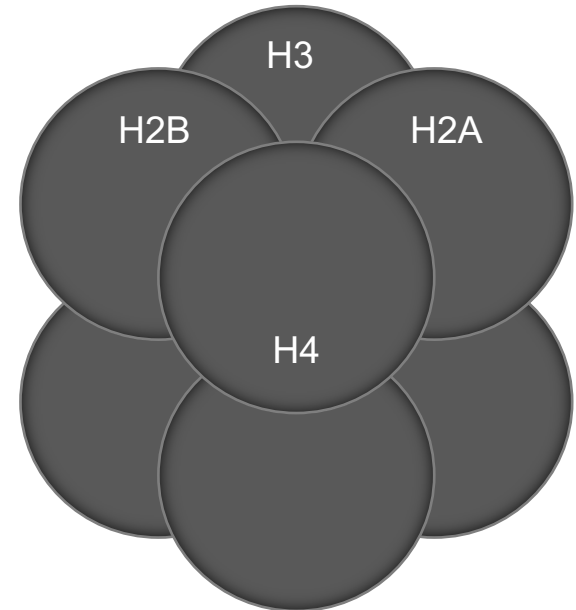


Les histones

- Protéine avec un domaine globulaire et des extrémités C- et N-terminale

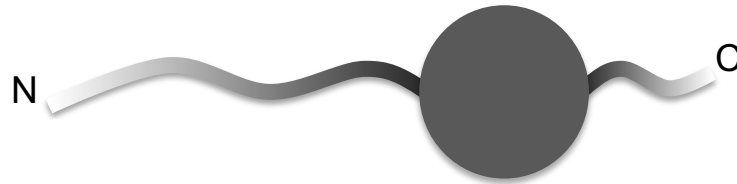


- 57 variants différents
- Se regroupent en octamère = nucléosome

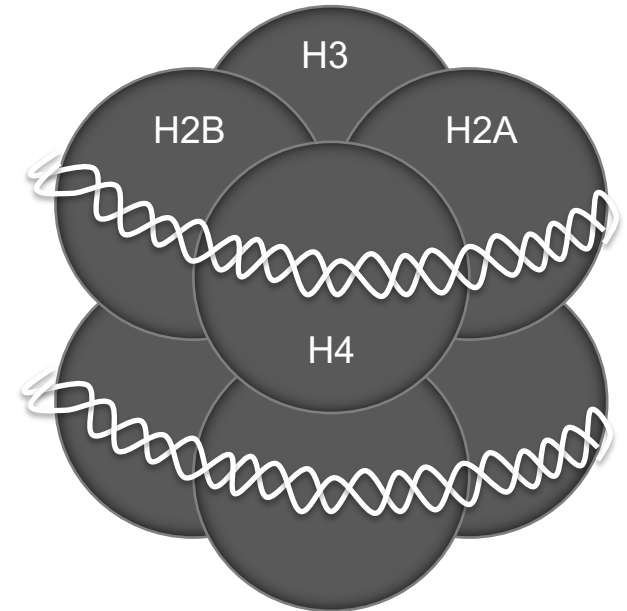


Les histones

- Protéine avec un domaine globulaire et des extrémités C- et N-terminale

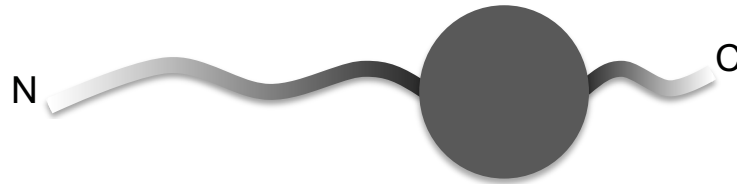


- 57 variants différents
- Se regroupent en octamère = nucléosome

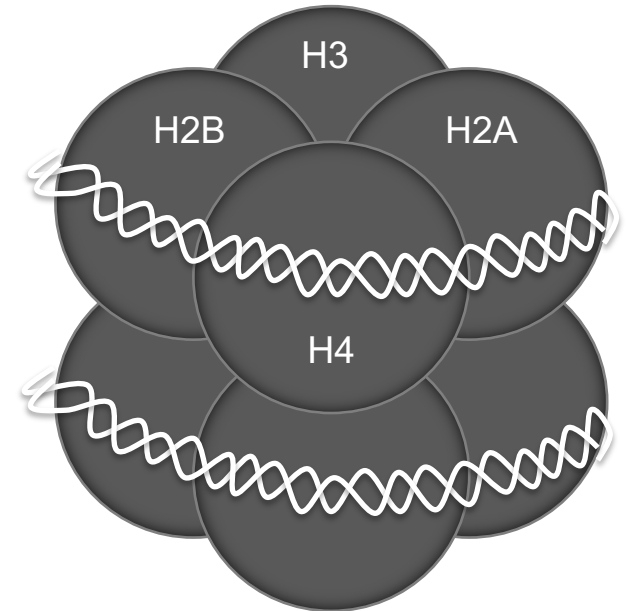


Les histones

- Protéine avec un domaine globulaire et des extrémités C- et N-terminale



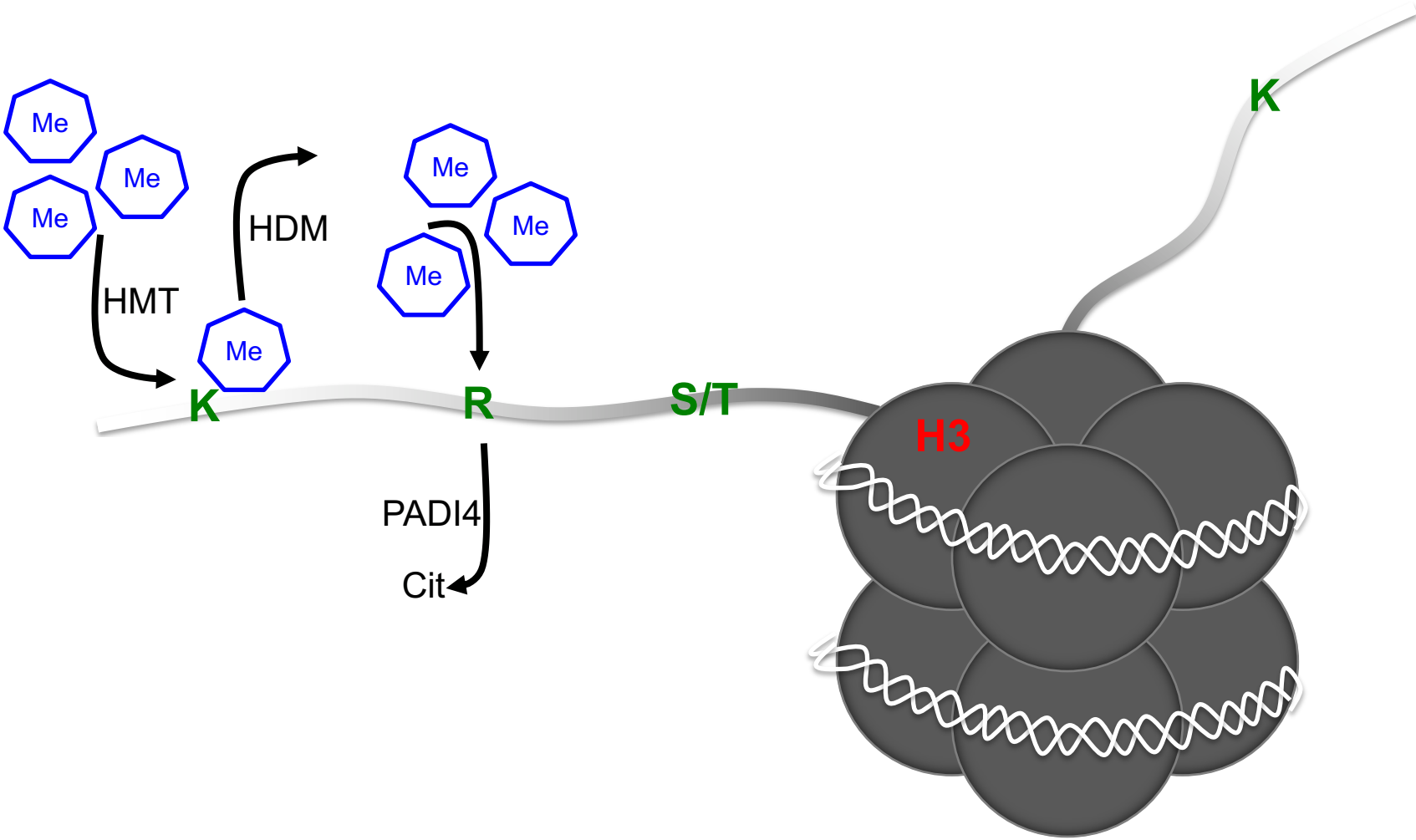
- 57 variants différents
- Se regroupent en octamère = nucléosome



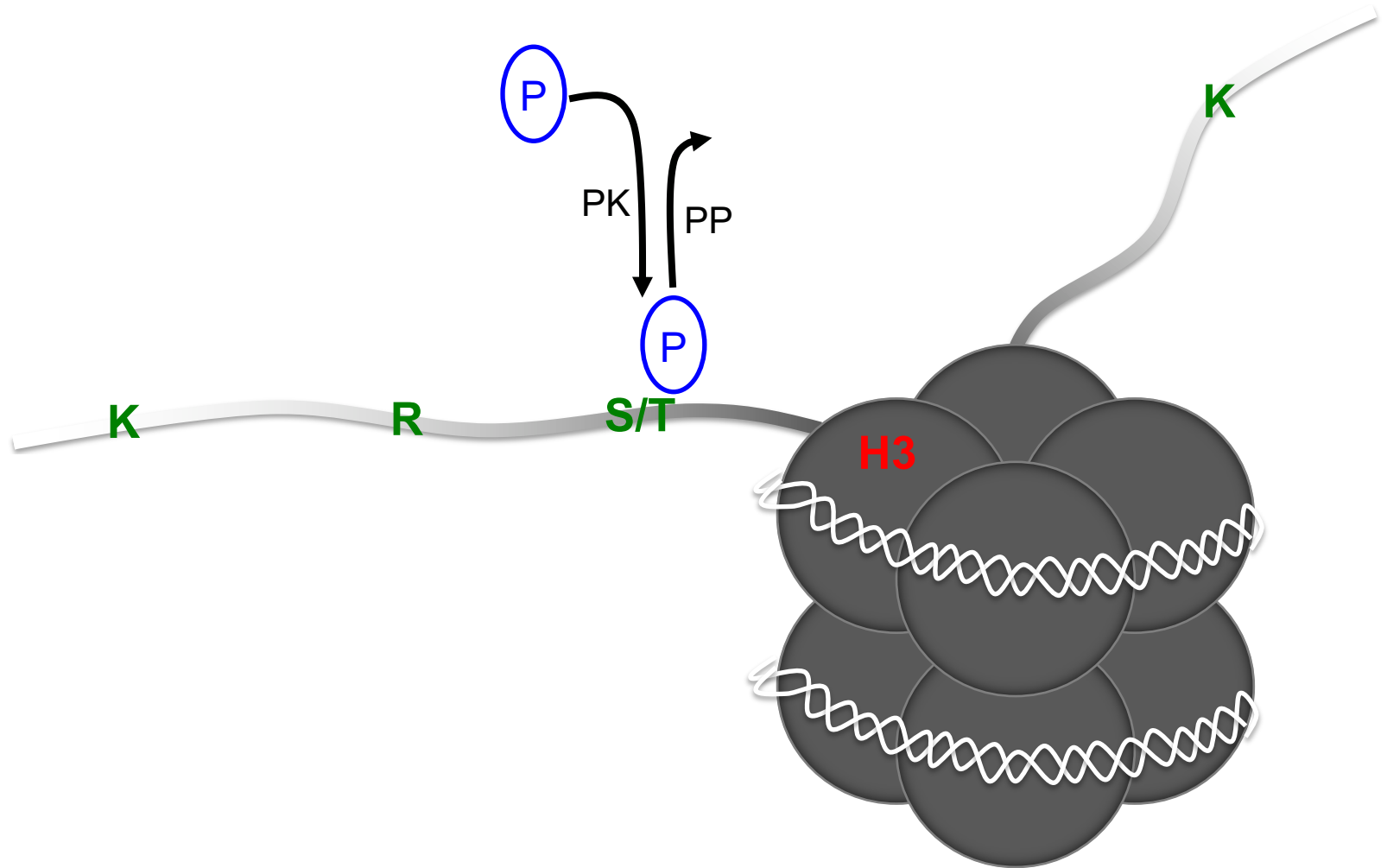
- Nomenclature : H3K4me2

histone acide aminé position modification

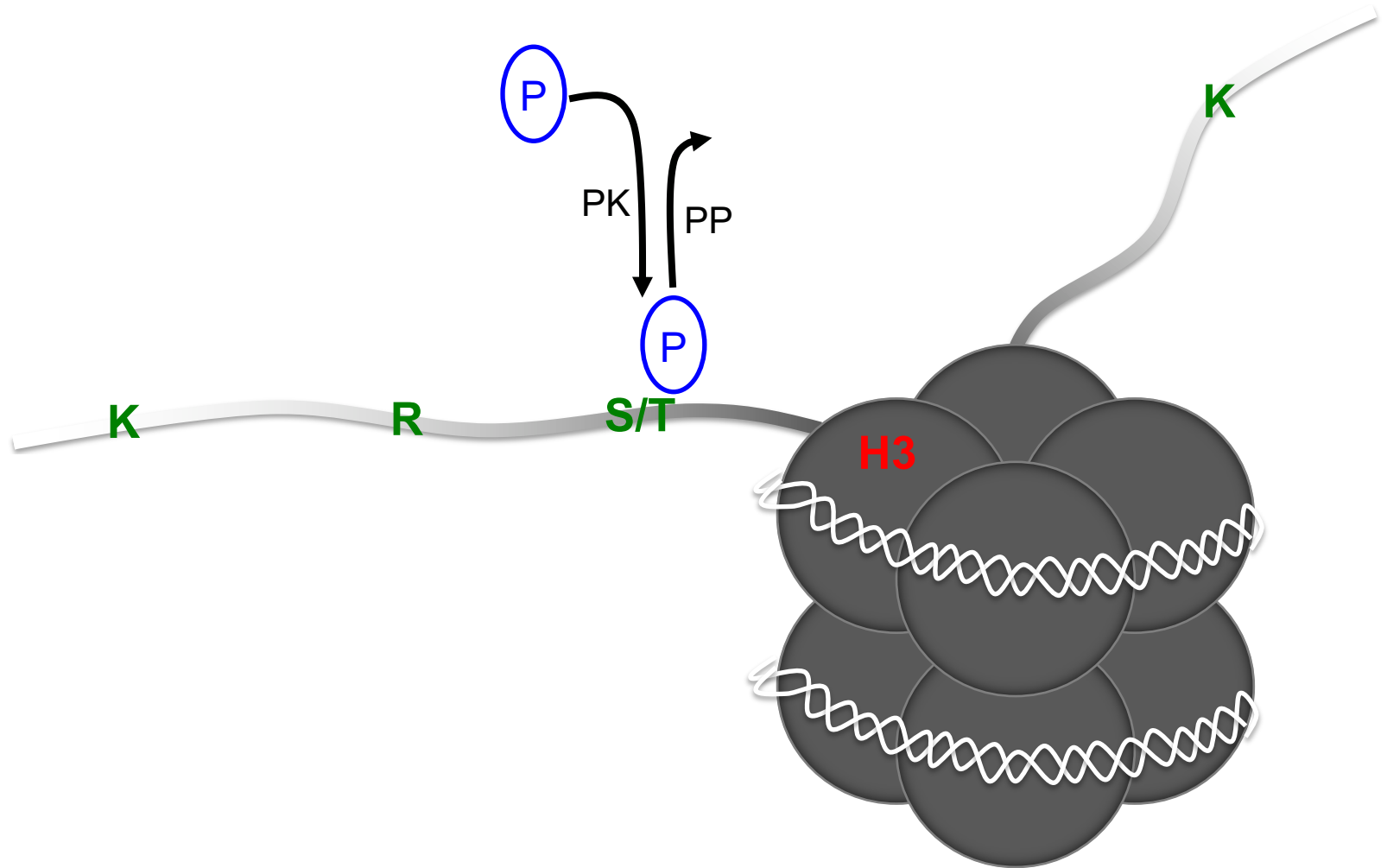
Les modifications post-traductionnelles des histones



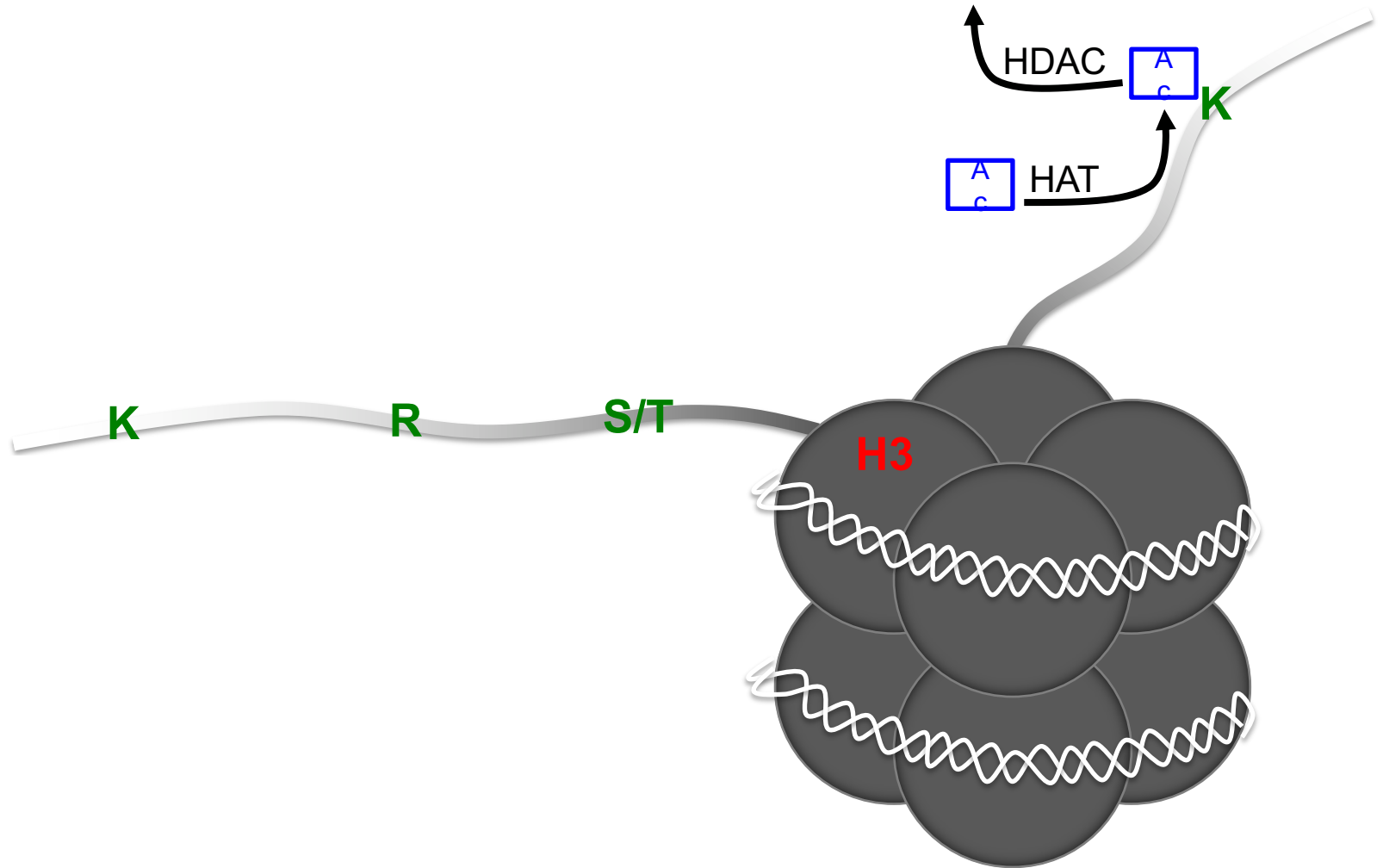
Les modifications post-traductionnelles des histones



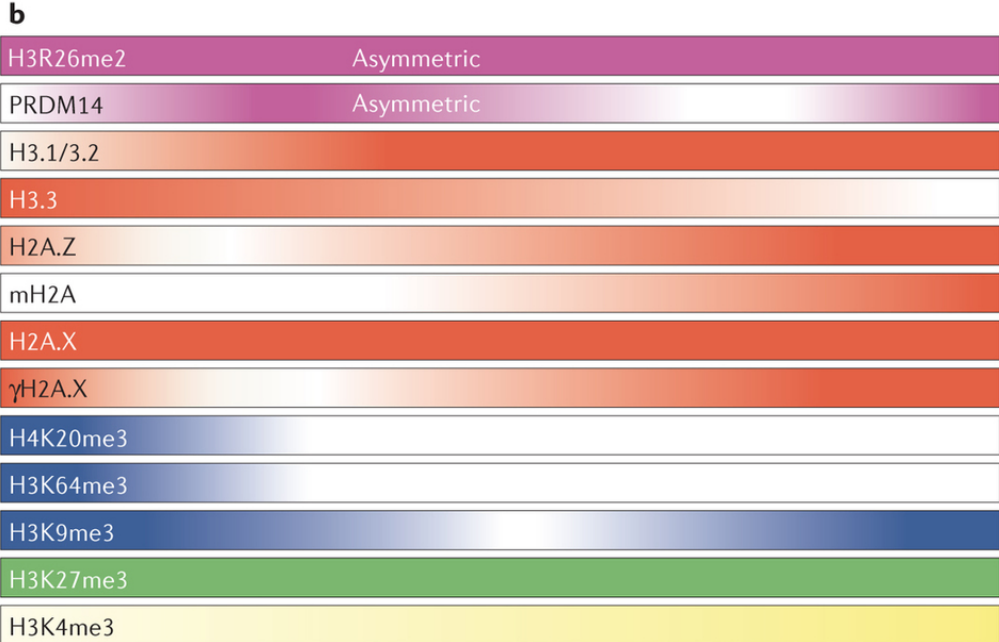
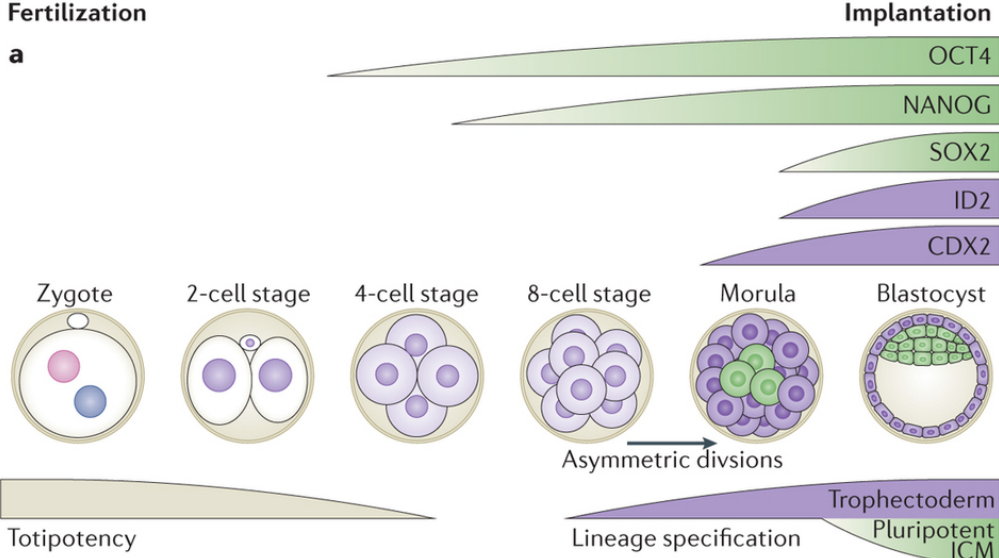
Les modifications post-traductionnelles des histones



Les modifications post-traductionnelles des histones



Les modifications post-traductionnelles des histones



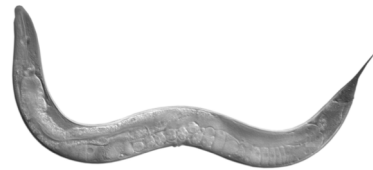
Découverte des ARNs non codants : Les paradoxes

- 98% du matériel génétique codant est identique entre l'Homme et le chimpanzé



Hominidés.com

- Proportion de gènes codant pour des protéines : Homme proche du vers (~23 000 vs 20 000, Ensembl database) : Proportion de Gènes codant est non liée à la complexité d'un organisme.



DIC Nomarski image, The Chin-Sang Lab

- Plus de 90% du génome humain est non codant

Species name		Genome size (Mb)	Fraction of genome (%)				Source of gene annotations
Common	Scientific		Genic	Exonic	Non-coding		
					Intronic	Intergenic	
Human	<i>Homo sapiens</i>	3,107	45.1	2.8	42.3	54.9	UCSC Genome Browser Known Genes table (hg18)

Alexander et al. (2010) Nature Reviews Genetics

➤ **Chercher au delà de la séquence codante**

Les ARNs non codants

Les petits ARNs non codants	Exemples	Rôles
ARN de transfert (tRNA)		
ARN ribosomiaux (rRNA)	5S ; 5,8S ; 18S ; 26S	Ribonucléoprotéine (RNP) Structurale et catalytique
ARN du splicéosome (snRNA)	U1 ; U2 ; U4 ; U5 ; U6	RNP Interaction ARN/ADN, catalytique (?)
ARN (petit) nucléolaire (snoRNA)	C/D Box, H/ACA Box, scaRNA (Cajal Body Specific RNA)	2'-O-ribose méthylation, pseudouridylation, Modification des snRNA dans les Cajal body
MicroRNA (miRNA)	beaucoup...	Inhibition de la transcription/traduction de gène spécifique
RNA piwi (piRNA)		Inhibition de la transcription de rétrotranspon, rôle putatif épigénétique
Autres petits ARN non codant (Small RNA)	Small interfering RNA, repeat associated siRNA...	Rôle épigénétique putatif, régulation expression

Les longs ARNs non codants	Exemples	Rôles
ARN long non codant (LncRNA)	XIST	Régulation expression génique
ARN antisens	TSIX	Régulation expression génique
ARN long non codant intergénique (LincRNA)	HOTAIR, KCNQ1ot1	Régulation expression génique

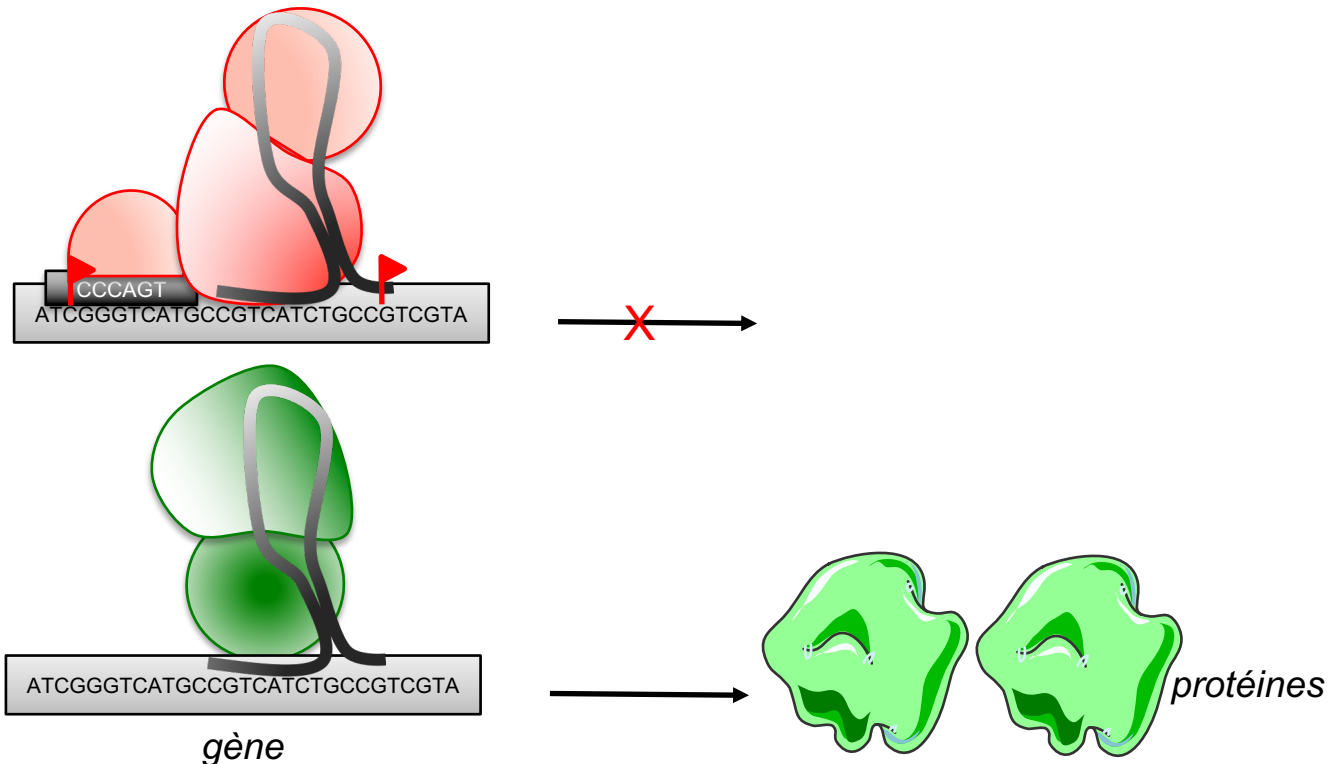
Les ARNs non codants

Petits ARNs non codants :

- Transcription proche des gènes codant des protéines
- Transcription par l'ARN pol II
- Gène organisé pour beaucoup en cluster

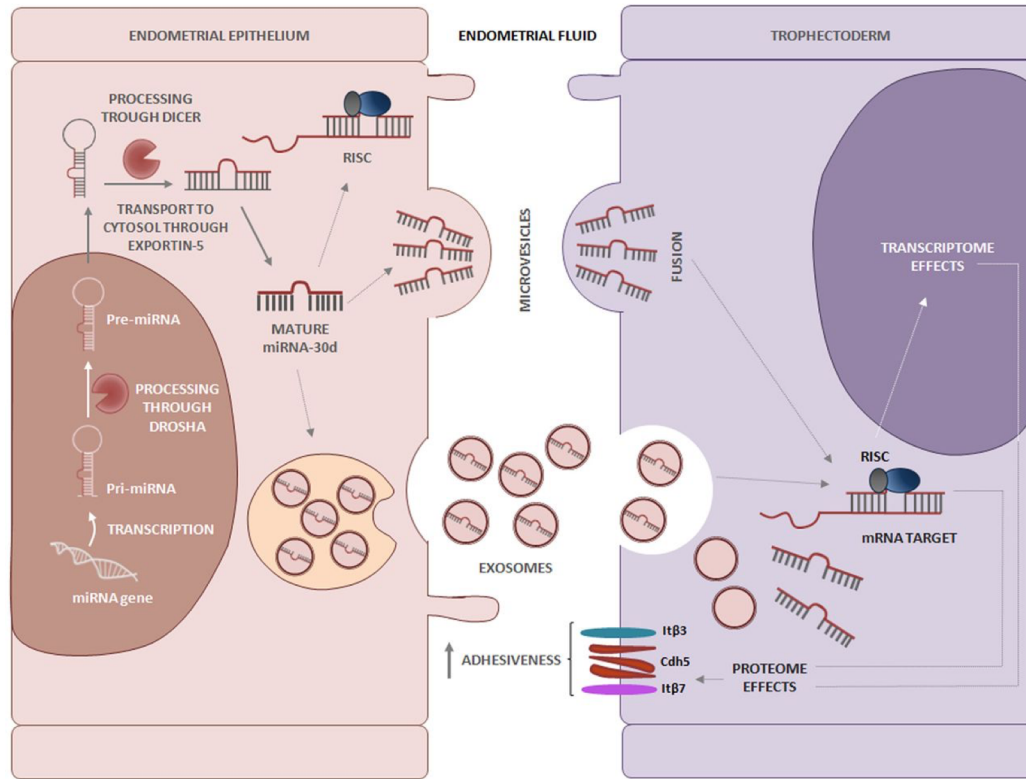
Longs ARNs non codants :

- Grande taille (plus de 200 nucléotides)
- Séquences peu conservées entre les espèces



Transfert d'ARNs non codants

- Exosomes : microvésicules de transport

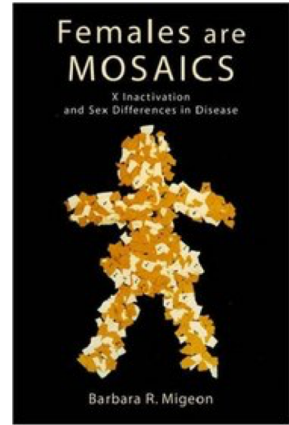
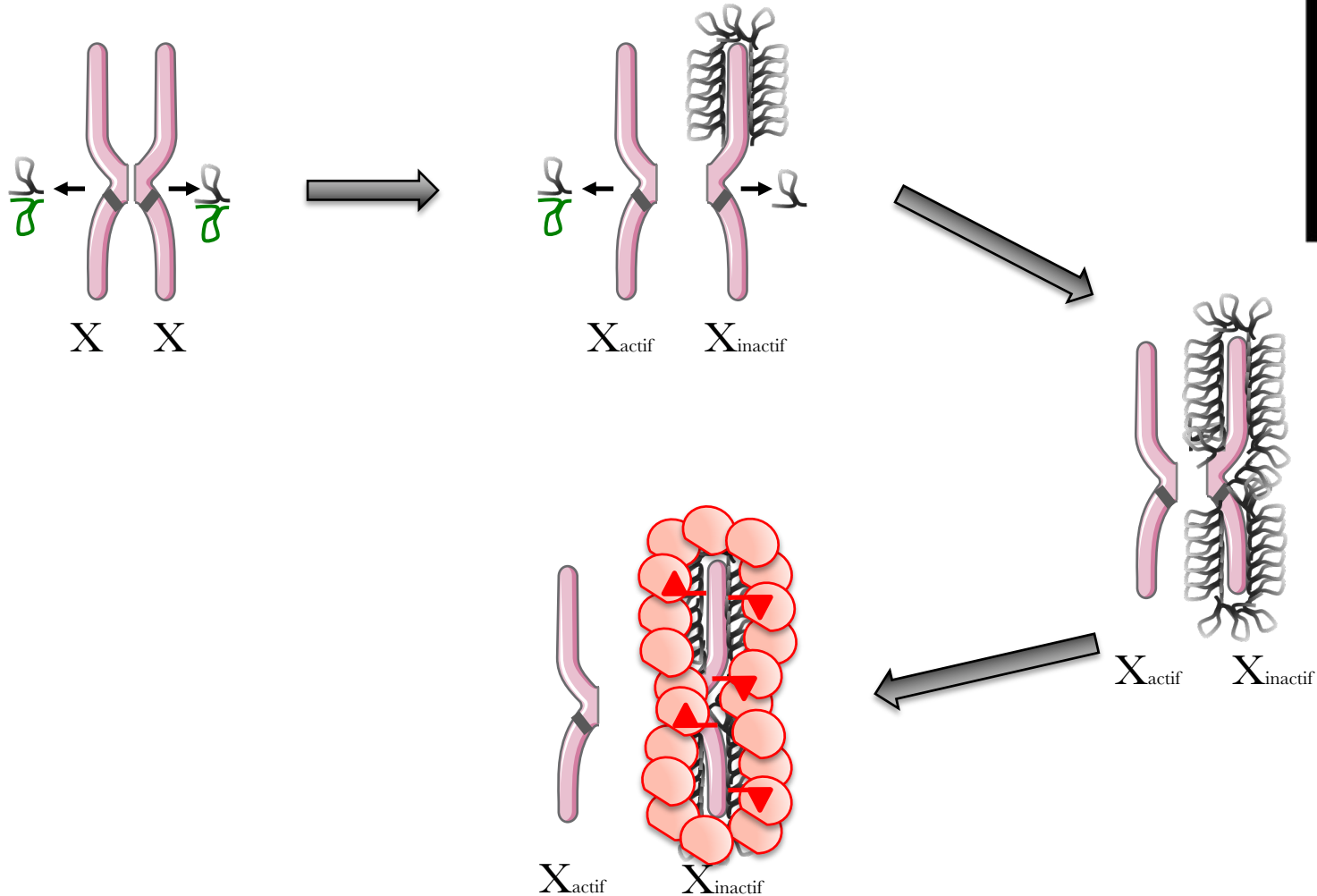


Vilella et al. (2015) The Company of Biologists

- Modulation épigénétique à distance
- Biomarqueur

Epigénétique : cas particulier

- Invalidation d'un chromosome X chez la femme



Epigénétique : cas particulier

- Empreinte parentale : les 2 génomes ne sont pas équivalents
- Théorie du « conflit génétique »



Ane + Jument = Mulet



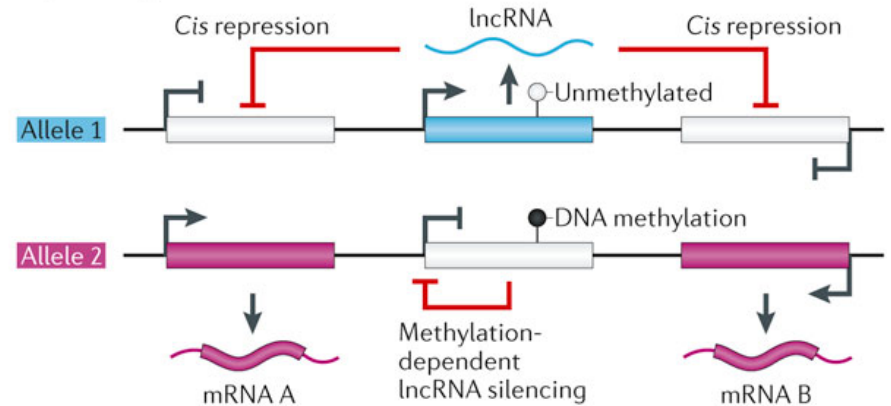
Cheval + Anesse = Bardot



Lion + Tigresse = Ligre



Tigre + Lionne = Tigron

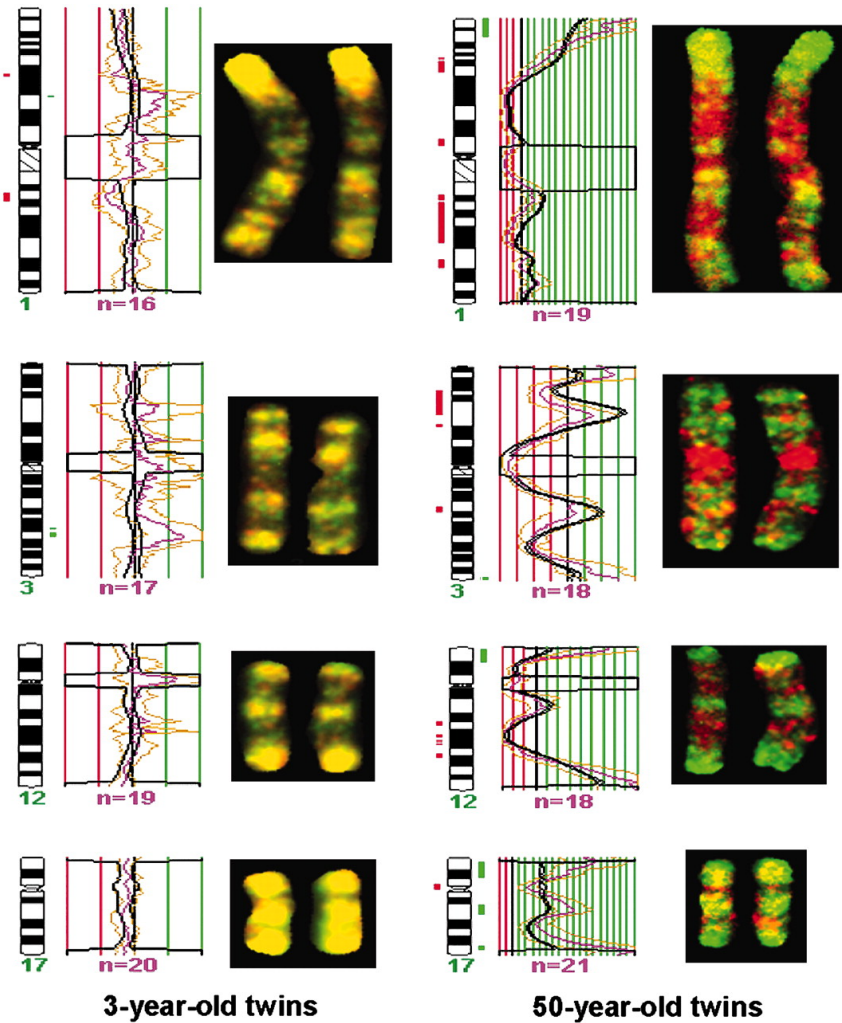


lncRNA	Expression	mRNAs	Expression	Refs
Air	Paternal	<i>Igf2r</i> , <i>Slc22a2</i> and <i>Slc22a3</i>	Maternal	136
Kcnq1ot1	Paternal	<i>Kcnq1</i> , <i>Cdkn1c</i> , <i>Ascl2</i> and others	Maternal	139
Nespas	Paternal	<i>Gnas</i> and <i>Nesp</i>	Maternal	140
H19	Maternal	<i>Igf2</i>	Paternal	132
Gtl2	Maternal	<i>Dlk1</i> and <i>Rtl1</i>	Paternal	141

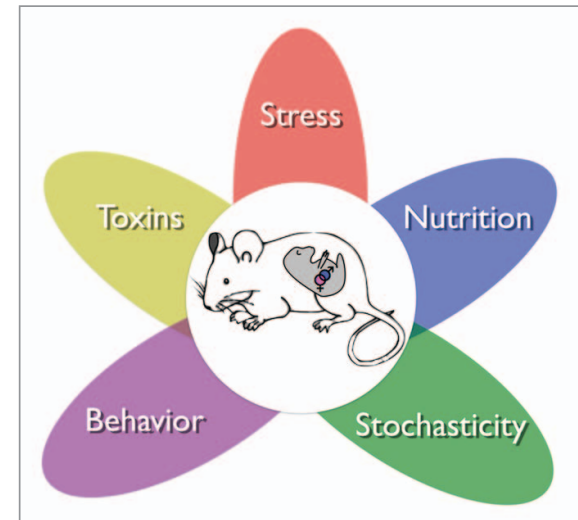
Quinn and Chang (2016) Nature Reviews Genetics

- L'empreinte parentale est un mécanisme de régulation de l'expression des gènes qui repose sur des modifications épigénétiques de l'ADN, caractérisées par
 - une répression stable
 - une réversibilité à chaque génération

Epigénétique et sensibilité à l'environnement



Fraga et al. (2005) PNAS



Jaune = méthylation identique entre les jumeaux

Vert = moins méthylé sur le jumeau 1

Rouge = plus méthylé sur le jumeau 1

Conclusion

- Les facteurs épigénétique contrôlent l'expression des gènes.
- L'épigénétique créé la différence.



Merci de votre attention

