

# Epigénétique : quelle influence sur les phénotypes ?

6ème Edition «Jeudis de la WPSA»



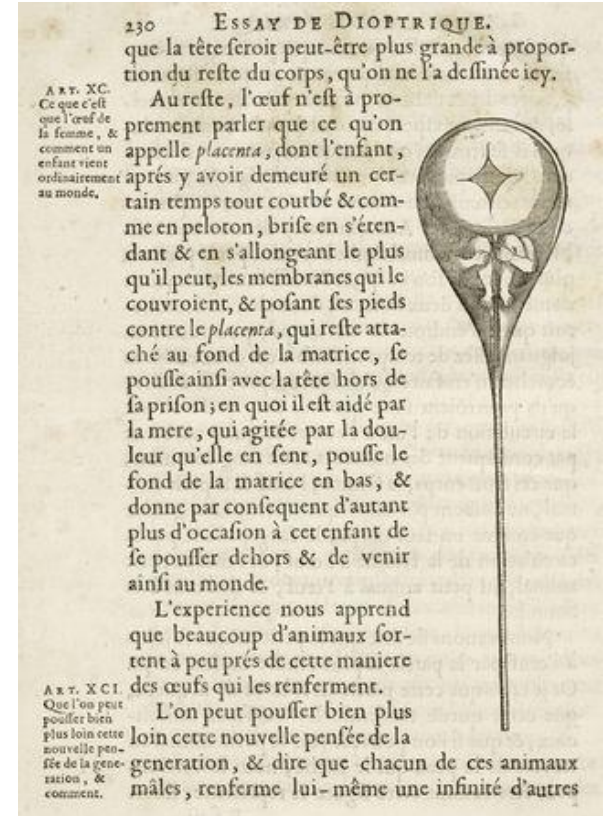
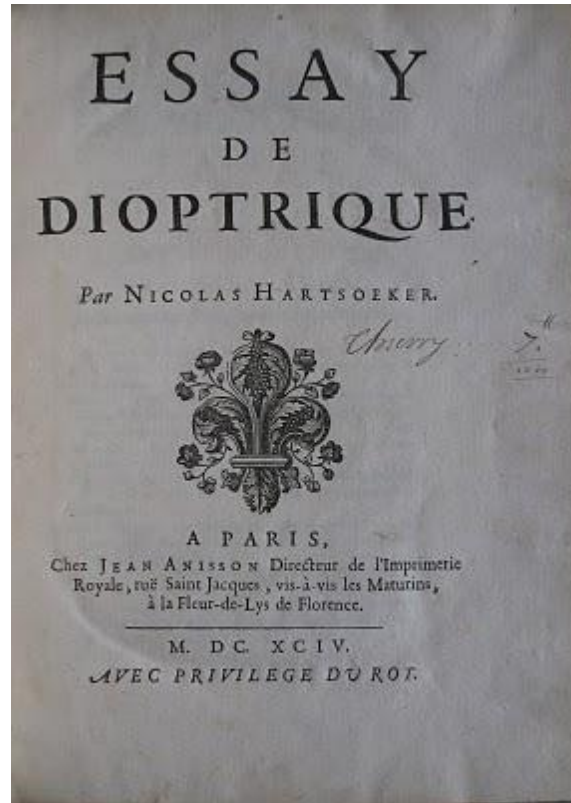


# L'épigénétique, un concept récent ?

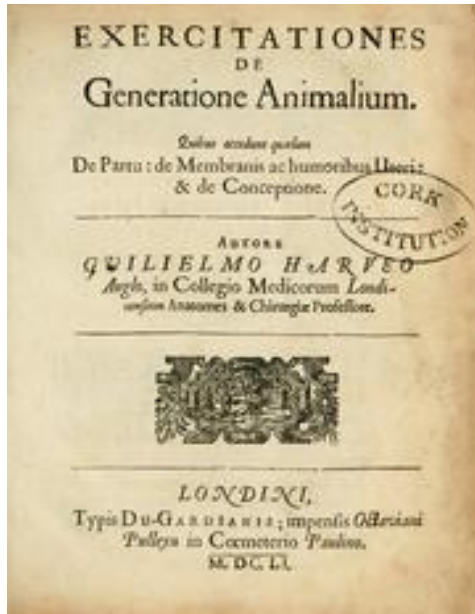
# La "préformation"



1694



# L'épigenèse



Liquidò itaque ex historia nostra constat, pulli generationem ex ovo, fieri potius per *epigenesin*, quàm per *metamorphòsin*; neq; omnes ejus partes simul fabricari, sed successivè, atque ordine emergere; eundemque simul, dum augetur, formari; & augeri, dum formatur; partésque alias aliis prioribus supergenerari, & distingui; principiumque, augmentum & perfectionem procedere per modum crescendi, tandèmq; exoriri foetum. Facultas enim pulli formatrix, materiam potius sibi acquirit, & parat; quàm paratam invenit: videturque pullus haud ab alio fieri, vel augeri, quàm à se ipso. Ec

<https://archive.org/details/exercitationesde00harv>

1651

# Un débat qui dure

TRAITÉ  
DE LA  
GÉNÉRATION DES ANIMAUX  
D'ARISTOTE

TRADUIT EN FRANÇAIS POUR LA PREMIÈRE FOIS  
ET  
ACCOMPAGNÉ DE NOTES PERPÉTUELLES

PAR  
J. BARTHÉLEMY-SAINTE-HILAIRE  
MEMBRE DE L'INSTITUT, AGRICULTEUR

TOME SECOND

LIBRARY  
LELAND STANFORD JUNIOR  
UNIVERSITY  
PARIS

LIBRAIRIE HACHETTE ET C<sup>e</sup>  
79, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 79

1887

Préformation jusqu'à la fin du 18e, mais  
"Dans les êtres qui sont produits, il n'est pas nécessaire  
non plus que se trouvent déjà les organes, ni le principe qui  
les fait."

~ 350 ans av JC

# Un débat qui dure

TRAITÉ  
DE LA  
GÉNÉRATION DES ANIMAUX  
D'ARISTOTE

TRADUIT EN FRANÇAIS POUR LA PREMIÈRE FOIS  
ET  
ACCOMPAGNÉ DE NOTES PERPÉTUELLES

PAR  
J. BARTHÉLEMY-SAINTE-HILAIRE  
MEMBRE DE L'INSTITUT, AGRICULTEUR

TOME SECOND

LESLAND STANFORD LIBRARY  
UNIVERSITY OF CALIFORNIA  
LIBRARY  
PÂRIS

LIBRAIRIE HACHETTE ET C<sup>e</sup>  
79, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 79

1887

Préformation jusqu'à la fin du 18e, mais  
"Dans les êtres qui sont produits, il n'est pas nécessaire  
non plus que se trouvent déjà les organes, ni le principe qui  
les fait. Ainsi, le corps vient de la femelle, et l'âme vient du  
mâle."

~ 350 ans av JC

# Un débat qui dure



Préformation jusqu'à la fin du 18e, mais  
"Dans les êtres qui sont produits, il n'est pas nécessaire  
non plus que se trouvent déjà les organes, ni le principe qui  
les fait. Ainsi, le corps vient de la femelle, et l'âme vient du  
mâle."

~ 350 ans av JC

*Epigénèse : Développement et différenciation*

# L'épigénétique, qu'est-ce que c'est ?

*Conrad Waddington (1942)*

“Epigenetics has always been all the weird and wonderful things that can't be explained by genetics.”

Denise Barlow (CeMM – Research Center for Molecular Medicine, Vienna, Austria)

## **Nombreuses définitions :**

- Toute forme de stockage d'information maintenant la séquence d'ADN intacte
- Modifications de l'expression des gènes sans changement de la séquence ADN, transmises aux générations suivantes



# L'épigénétique, qu'est-ce que c'est ?

*Conrad Waddington (1942)*

“Epigenetics has always been all the weird and wonderful things that can't be explained by genetics.”

Denise Barlow (CeMM – Research Center for Molecular Medicine, Vienna, Austria)

## **Nombreuses définitions :**

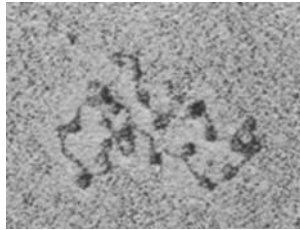
- Toute forme de stockage d'information maintenant la séquence d'ADN intacte
- Modifications de l'expression des gènes sans changement de la séquence ADN, transmises aux générations suivantes

*Point commun : les mécanismes moléculaires impliqués*

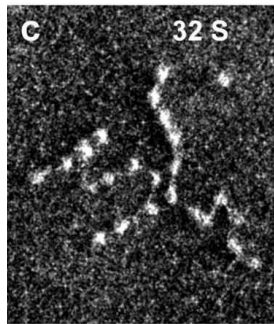
# L'ADN : pas seulement 4 bases...

"Imagine trying to stuff about 10,000 miles of spaghetti inside a basketball."

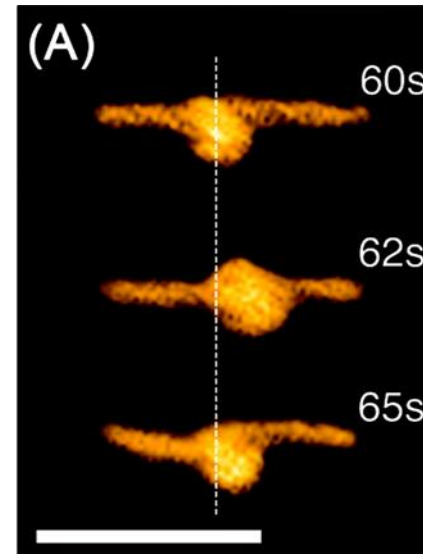
Craig L. Peterson and Marc-André Laniel *Current Biology* 14(14) pp. R546 - R551



Germond et al, PNAS (1975), 5: 1843-1847

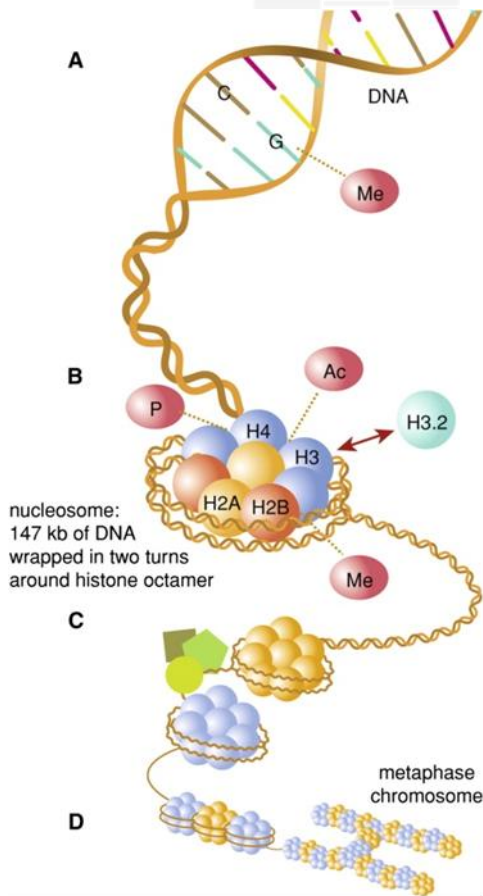


Grigoryev (2012) *Nucleus*. 3:493-9.



Miyagi et al *Biochemistry*, 2011, 50 (37), pp 7901-7908

# L'ADN : pas seulement 4 bases...



Denk and McMahon (2012) Neuron, 73: 435-444

- "Décorations" de l'ADN, en général réversibles, pouvant influencer l'expression des gènes.
  - Conformation de la chromatine
  - Modifications d'histones
  - Méthylation de l'ADN
  - *ARN non codants régulateurs*
- "Génétique = Livre - Partition  
Epigénétique = Lecture - Interprétation"

# L'épigénétique, qu'est-ce que c'est ?

“Epigenetics is the study of mitotically and/or meiotically heritable changes in gene function that cannot be explained by changes in DNA sequence”.

Feil R, Fraga MF: *Nat Rev Genet* 2012, **13**:97-109

*Epigénétique : étude des changements héréditaires (par la mitose ou la méiose) dans la fonction des gènes qui ne peuvent pas être expliqués par des changements dans la séquence d'ADN.*

# Des phénomènes visibles

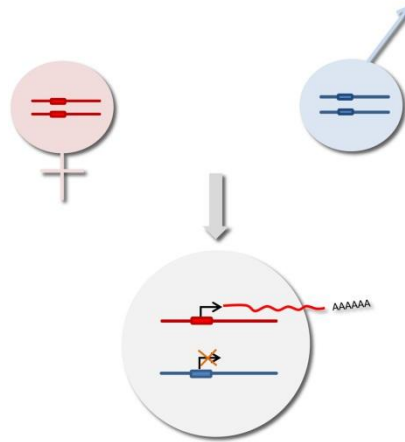


Cubas et al, 1999 , Nature 401: 157-161

# L'inactivation du X



# L'empreinte génomique parentale



Frésard et al (2013) GSE 45:16



Liger (record 450 kg)



Tigon (tigron)

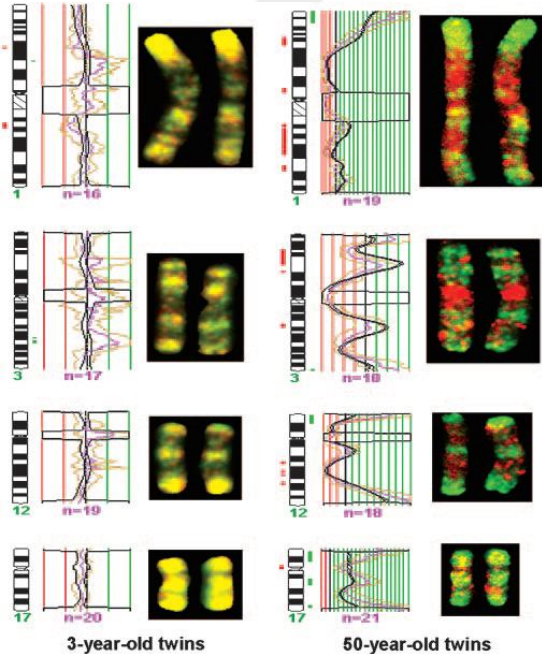
- Différents syndromes chez l'homme liés à des dysfonctionnement de l'empreinte
  - HSA15q : Prader-Willi / Angelman
  - HSA11p : Silver-Russell / Beckwith-Wiedemann

# Un génotype, plusieurs phénotypes





# Un génotype, plusieurs phénotypes



- Le profil de méthylation du génome évolue avec l'âge.
  - Les jumeaux "s'éloignent"

Fraga et al (2005) PNAS, 102 : 10604–10609

- Nombreuses études sur jumeaux discordants (atteint / non atteint)
  - Diabète de type 1 : profils de méthylation → forte influence épigénétique sur l'étiologie

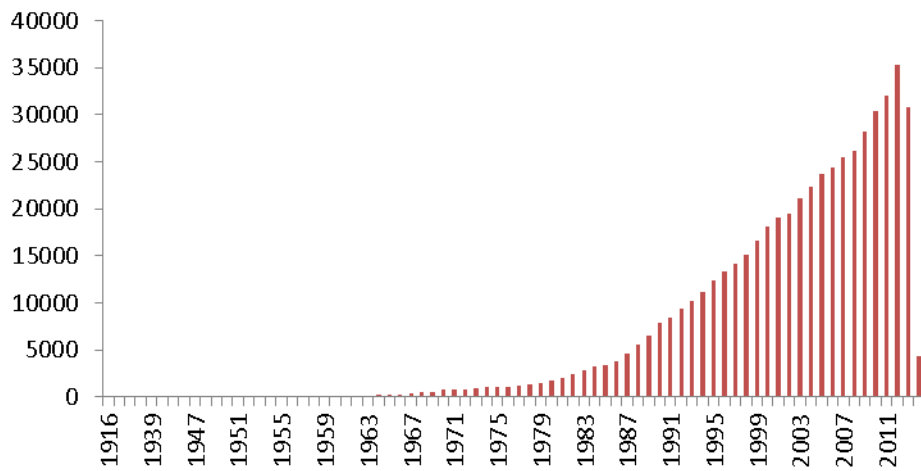
Stefan et al (2013) J Autoimmun. 2013 in press

*L'influence de l'épigénétique sur le phénotype peut dépendre de l'environnement*

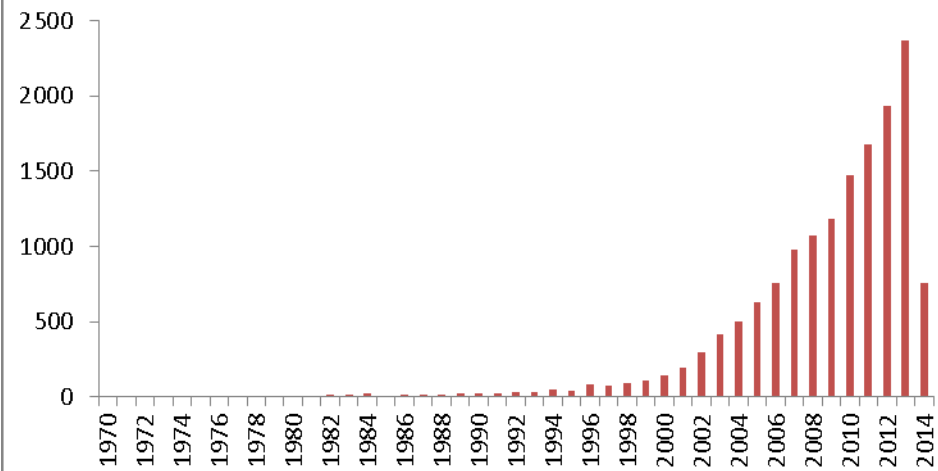
# Epigénétique et cancer



**genetic\* cancer**



**epigenetic\* cancer**





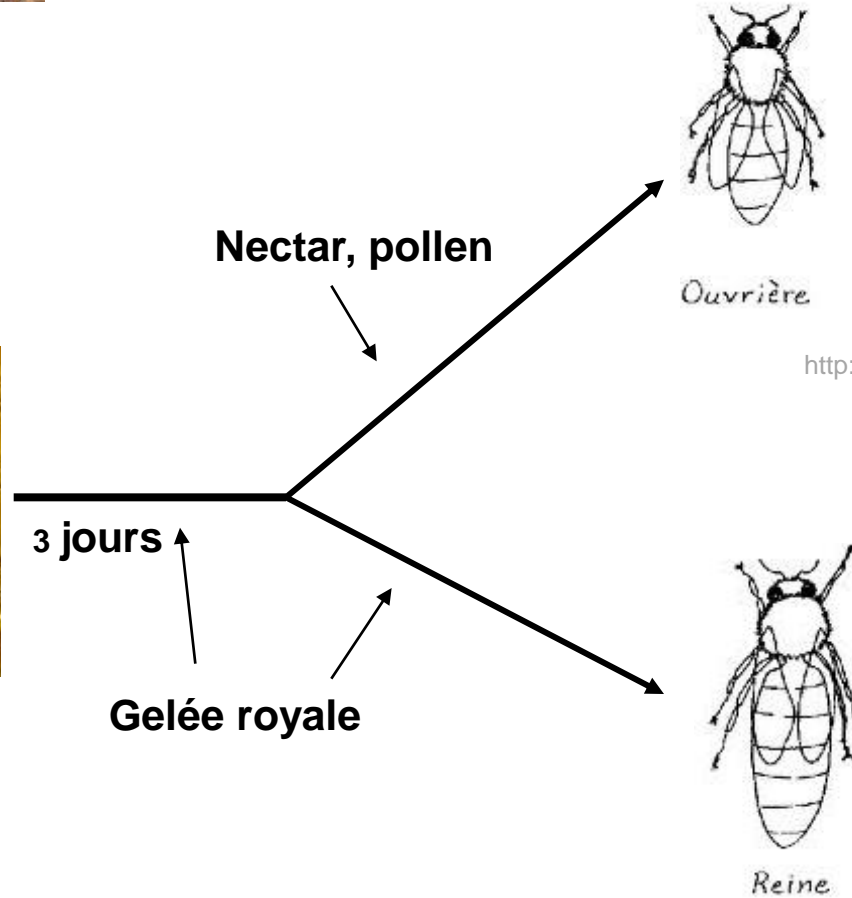
# Epigénétique et environnement

# Le devenir de l'abeille



Ouvrière

<http://www.thehoneygatherers.com/index.html>



Mireille Morisson

# L'environnement précoce

- Rat privé d'amour maternel (quelques heures par jour) ou enfant humain maltraité : méthylation différente du récepteur des glucocorticoïdes au même endroit → influence la réponse au stress.
- Marques *réversibles*

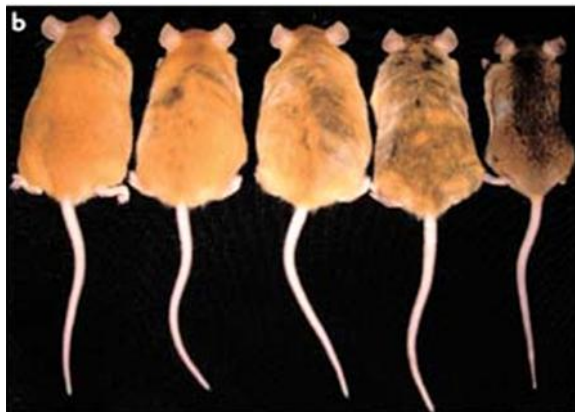
"A doctor has to know the early life of his patient..." (M. Szyf)

# L'environnement prénatal

- L'exemple "Pseudo-agouti"



Morgan et al,(1999) Nature Genetics 23, 314 - 318 (1999)



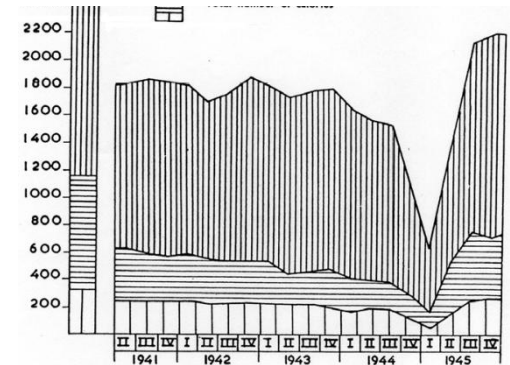
Jirtle and Skinner (2007) Nature Reviews Genetics 8, 253-262



# L'environnement prénatal

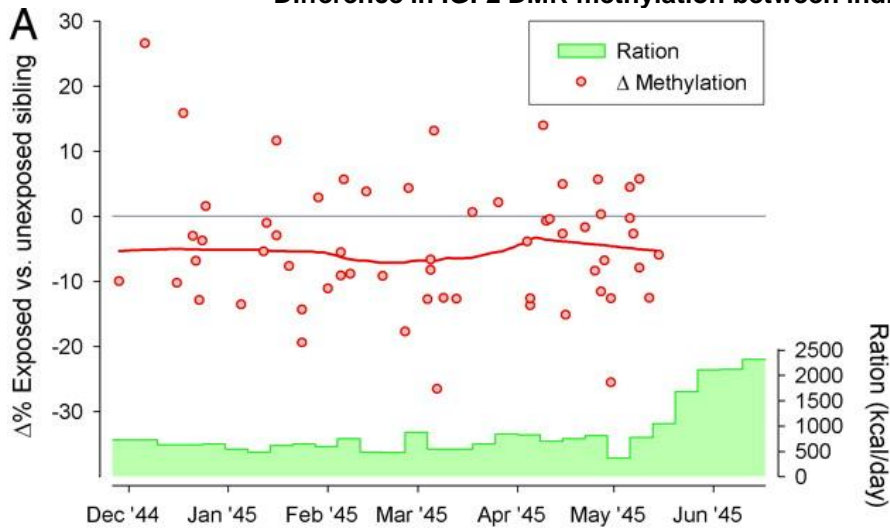
• Sous-nutrition prénatale pendant la seconde guerre mondiale aux Pays-Bas : The Dutch 'Hunger winter' 1944-1945 – Influence sur les descendants

- Taille adulte
- Diabète
- Schizophrénie



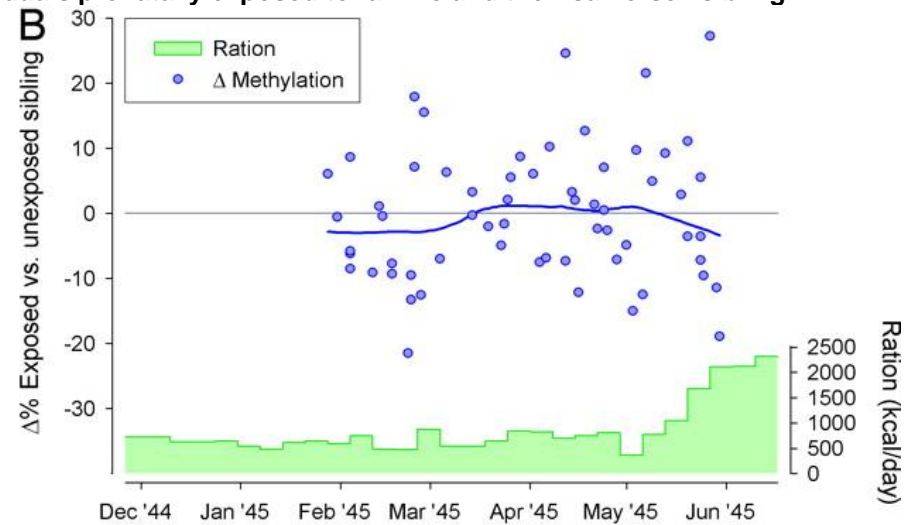
Lumey and Van Poppel (2013) In: Early Life Nutrition and Adult Health and Development Nova Science Publishers, Inc.

**Difference in IGF2 DMR methylation between individuals prenatally exposed to famine and their same-sex sibling.**



Last menstrual period mother

Heijmans B T et al. PNAS 2008;105:17046-17049



Date of birth



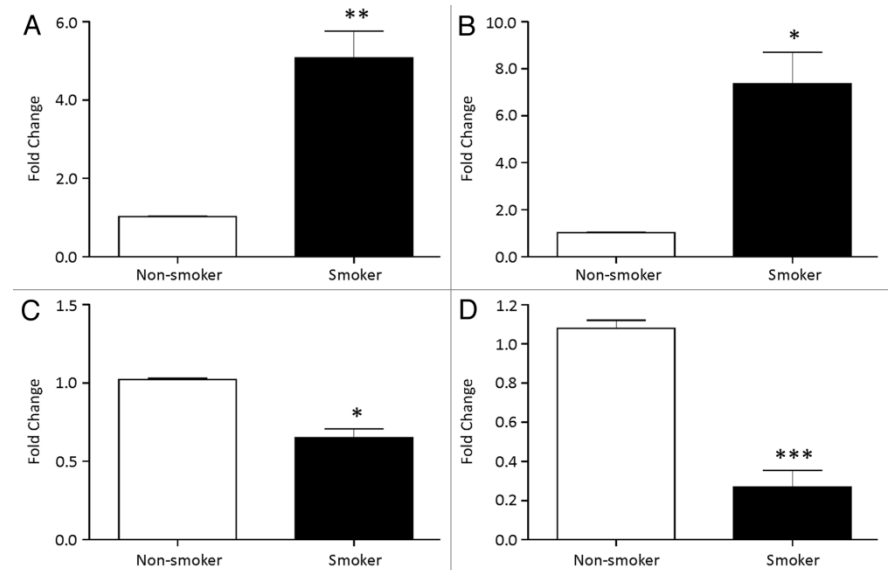
# L'environnement prénatal : la voie paternelle

- Exemples chez le rat
  - Régime riche en gras chez le père → changement des fonctions des cellules  $\beta$  du pancréas des filles, avec modification de l'expression de plus de 600 gènes, et hypométhylation d'une cytosine proche du site de départ de transcription du gène IL13RA2
  
- Comment ?
  - On ne sait pas...
  - Méthylation ?
  - Marques d'histones ?
  - miRNA ?
  - ...

# L'environnement prénatal : la voie paternelle

- Exemples chez le rat
  - Régime riche en gras chez le père → changement des fonctions des cellules  $\beta$  du pancréas des filles, avec modification de l'expression de plus de 600 gènes, et hypométhylation d'une cytosine proche du site de départ de transcription du gène IL13RA2

- Comment ?
  - On ne sait pas...
  - Méthylation ?
  - Marques d'histones ?
  - miRNA ?
  - ...



Marczylo et al (2012), Epigenetics 7:5, 432-439

# Quelques exemples chez l'oiseau

- **Environnement "précoce"**
  - Acclimatation (cf Anne Collin)
  - \*Lumière verte pendant l'incubation
    - accroissement croissance (dinde et poulets de chair)
  
- **Environnement "prénatal"**
  - \*Taille de la couvée chez le diamant mandarin
    - Influence sexe-spécifique sur la taille, le poids, et la reproduction des descendants.
  
  - \*Régime alimentaire de la mère du mulard
    - cf Mireille Morisson



→ \*Effets épigénétiques non étudiés

# "L'hérédité des caractères acquis"

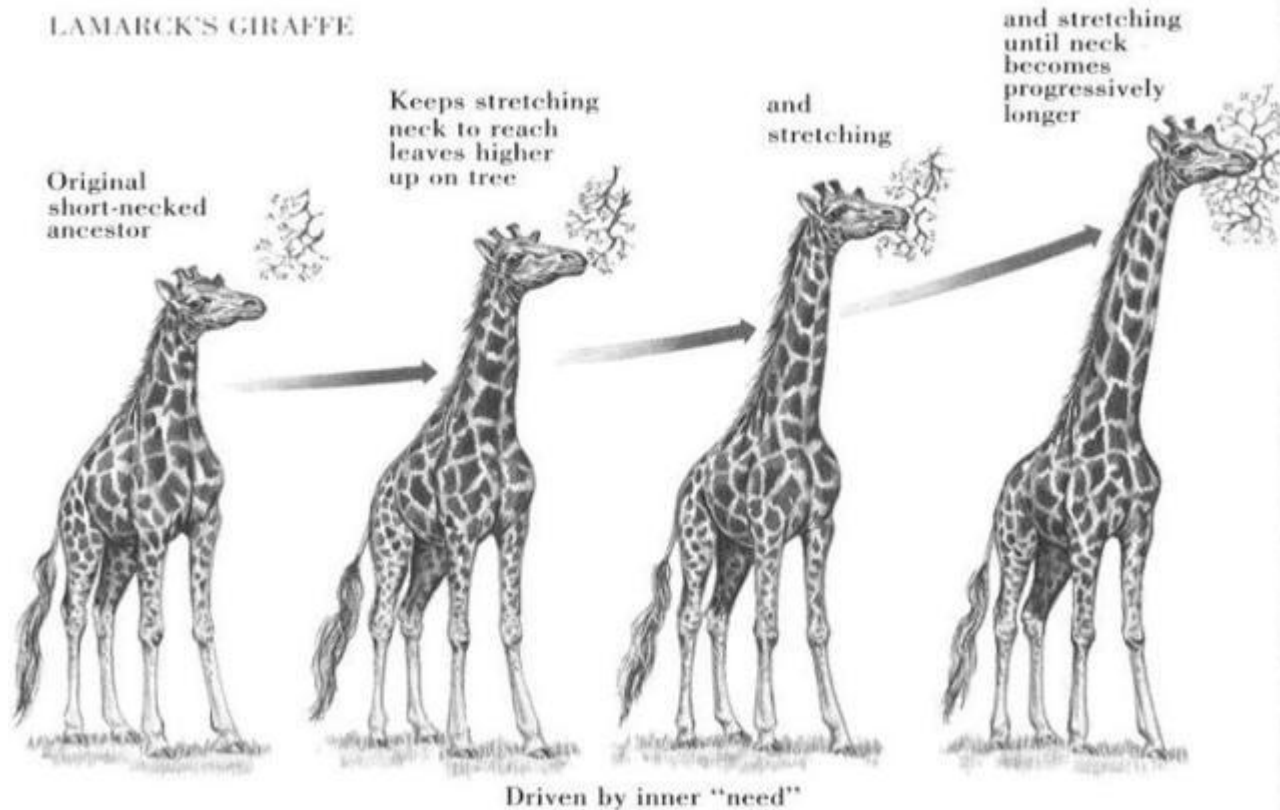
LAMARCK'S GIRAFFE

(Giraffe's neck)

"At some point in the past giraffes must have found themselves in an environment where they had difficulty reaching food present on the tops of trees. In order to eat they must have had to stretch their necks and in doing so physically elongated them some. This longer neck was passed on to the offspring in the next generation, who in turn stretched their necks even further, thus resulting in the giraffe species having very long necks."

J. B de Lamarck, cité dans Passmore and Stewart, 2002, Journal of Research in Science Teaching, 39, P185

~1800

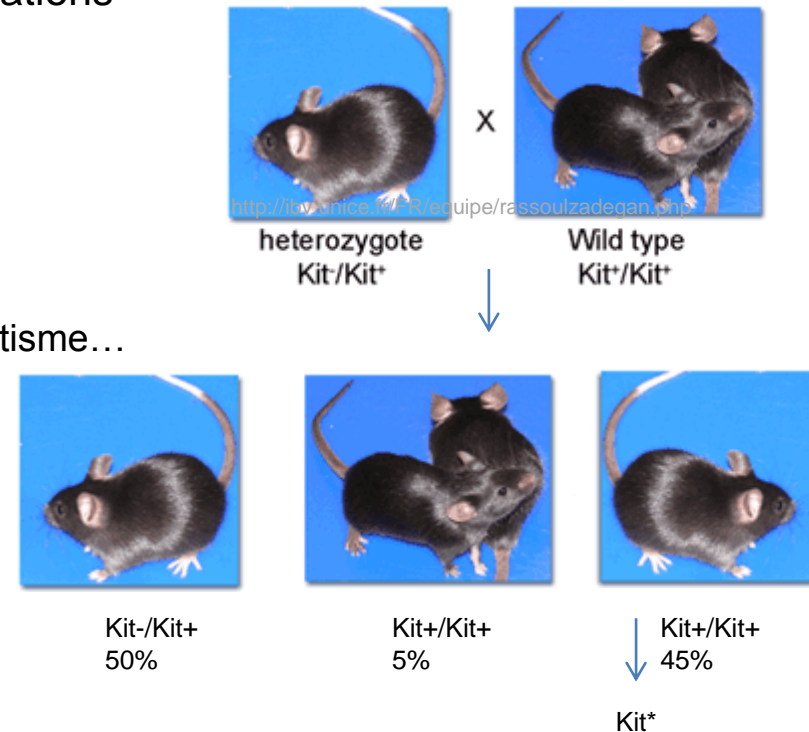


<http://lifeandearthsciences.wikispaces.com>

# L'épigénétique "transgénérationnelle"

- Exemples chez les plantes, chez *Caenorhabditis elegans*
- Influence de l'environnement au-delà de 2 générations chez les animaux
  - Exemples les rongeurs (vinclozolin)
- Paramutation chez la souris
  - coloration, diabète, hypertrophie cardiaque, gigantisme...  
Mécanismes impliqueraient des ARN

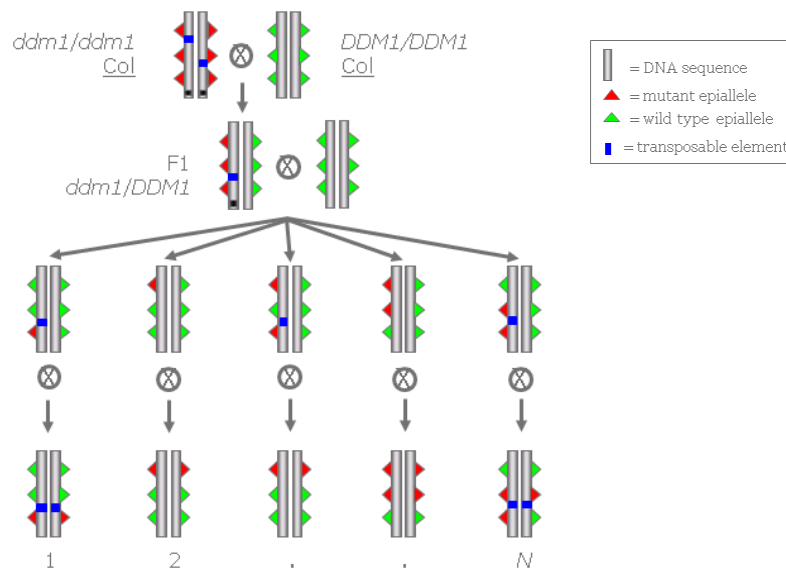
Rassoulzadegan (2006) *Nature* 441, 469-474





# Epigénétique et caractères complexes

# Les "EpiRILs" d'Arabidopsis



Cortijo (2014) Science 343:1145-1148

- Transmission de marques épigénétiques au moins jusqu'à la 8<sup>ème</sup> génération
- QTL<sup>epi</sup> pour période de floraison et longueur des racines
- Variabilité de 30% de ces DMRs héritables également observée dans la nature



# Influence de l'épigénétique sur la variabilité des phénotypes : oui, mais...



# Epigénétique et phénotypes

- Part à estimer
- Transgénérationnel à expliquer
- Beaucoup d'études à mener...
  - Contrôle génétique de la réponse épigénétique aux variations de l'environnement ?

# Merci !



- Mireille Morisson
- Laure Frésard
- Jean-Michel Brun
- Anne Collin
- Bertrand Pain
- Francis Minvielle
- ...

# Un peu de génétique ?

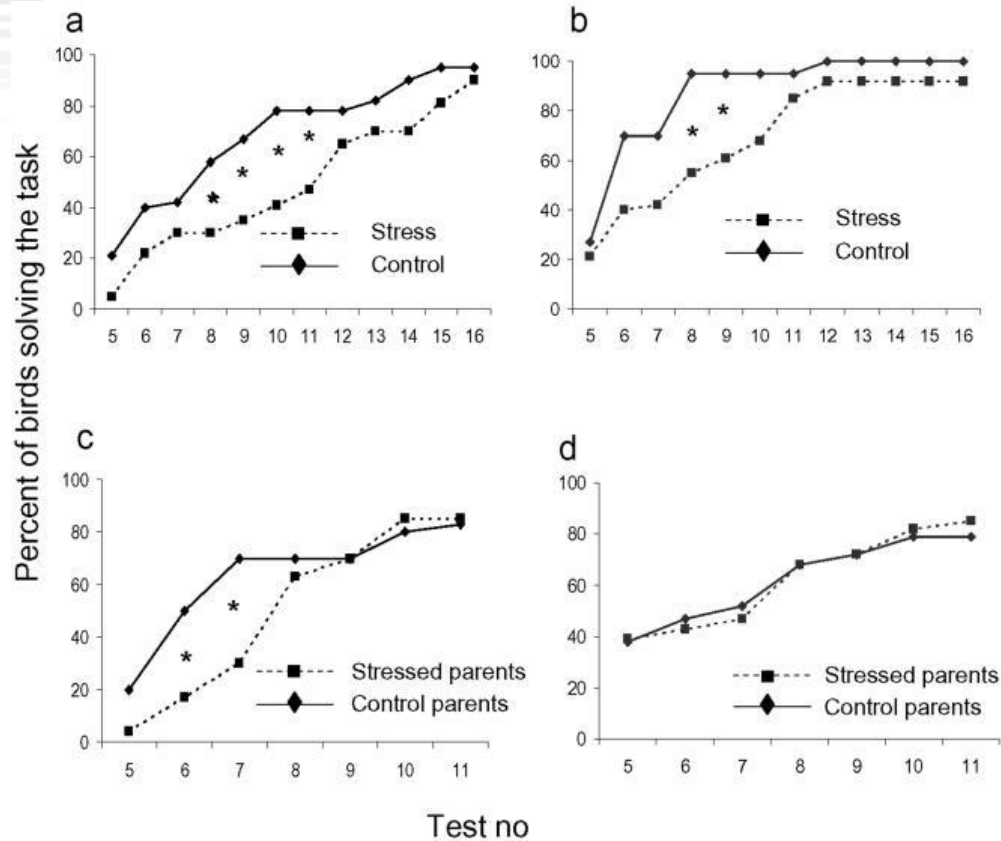
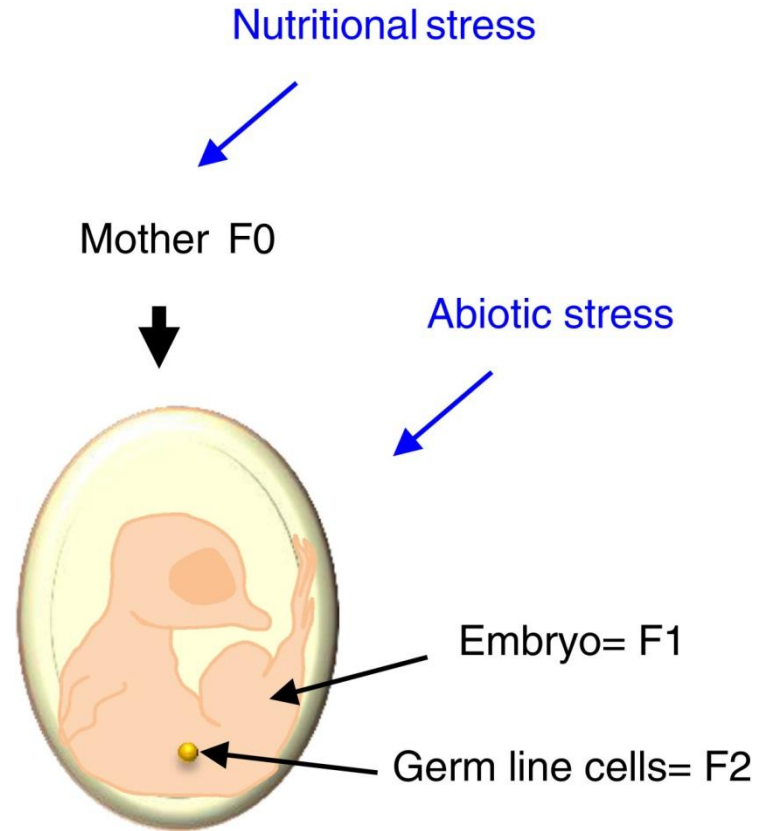


Figure 1. Spatial learning in White Leghorn parents and their non-stressed offspring. Each panel shows cumulative proportion of tested birds which had solved the spatial learning task at successive test instances; the criterion for solving the task was five correct choices out of six successive tests, so the smallest number of required tests was five. a, White Leghorn parents. b, Red junglefowl parents. c, White Leghorn offspring. d, Red junglefowl offspring. The differences in cumulative proportions of birds from different treatments solving the task were tested with  $\chi^2$  – analysis after five test rounds and onwards, and significant differences are indicated ( $p, 0.05$ ).

Lindqvist et al (2007). PLoS ONE 2(4): e364.

# L'épigénétique "transgénérationnelle"

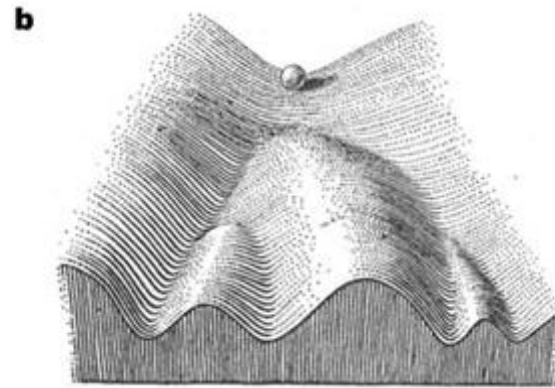


Frésard et al (2013) GSE 45:16

# L'épigénétique

“The branch of biology which studies the causal interactions between genes and their products, which bring the phenotype into being” (Conrad Waddington, 1942)

***The epigenetic landscape.***



Slack 2002 - Nature Reviews Genetics 3, 889-895