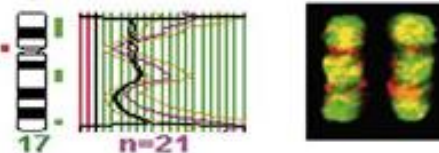
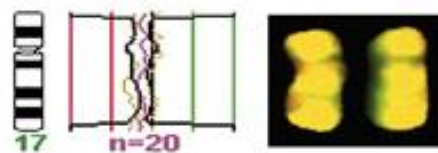
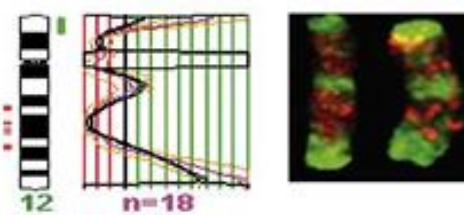
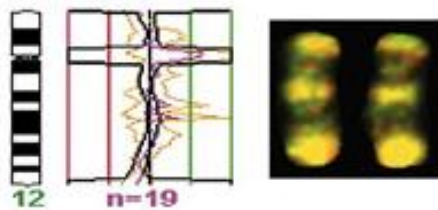
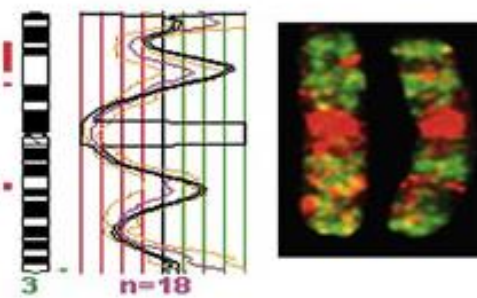
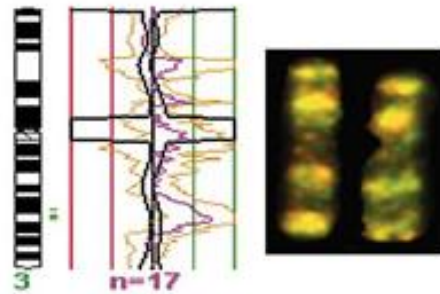
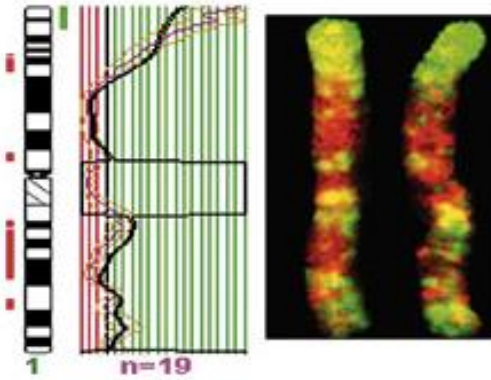
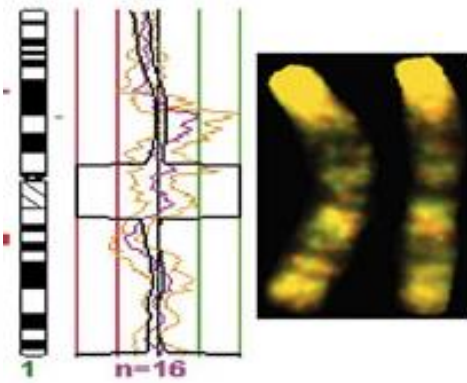


BIOLOGIE GÉNÉRALE

Les mécanismes épigénétiques

JUMEAUX MONOZYGOTES



3-year-old twins

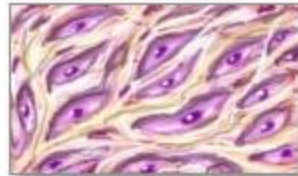
50-year-old twins



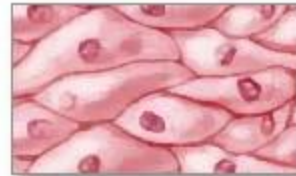
Corps



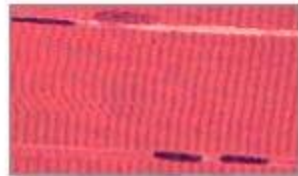
Tissus



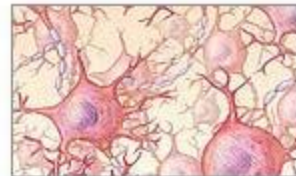
Connective tissue



Epithelial tissue



Muscle tissue

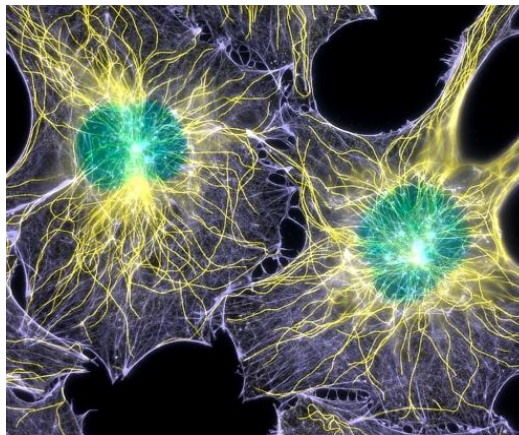


Nervous tissue



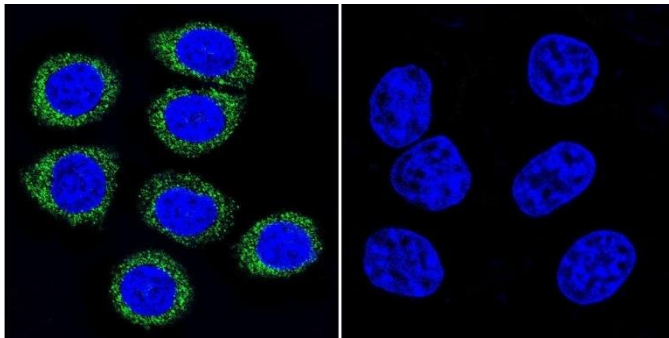
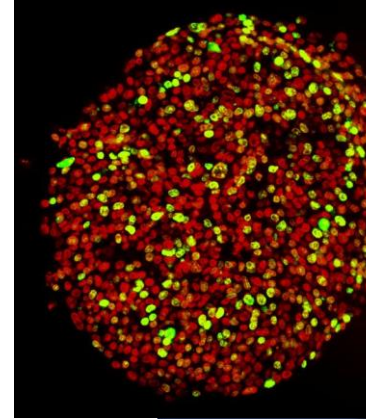
ADN

Cellules



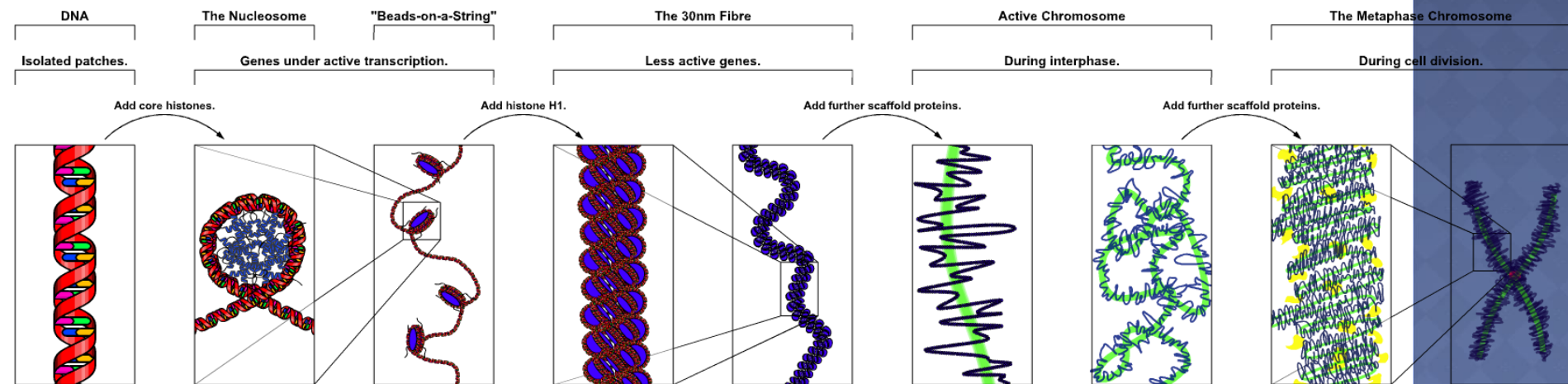


AND: 2 m

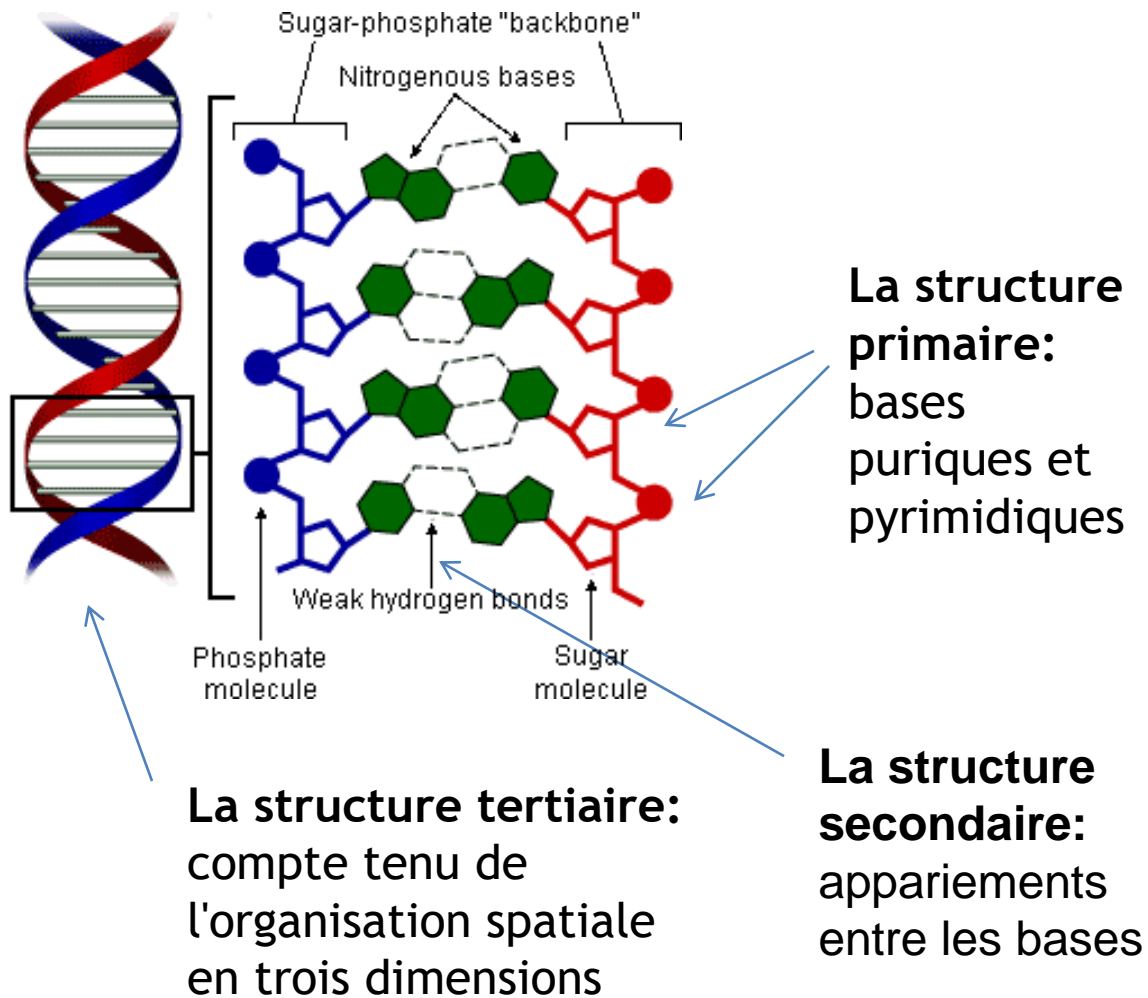


Le noyau d'une cellule : 10 μm

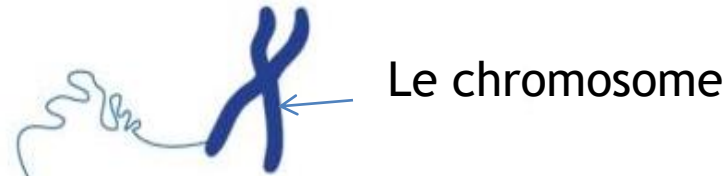
ADN chromosomique et emballage dans la fibre chromatinienne



STRUCTURE ET ORGANISATION DE L'ADN



STRUCTURE ET ORGANISATION DE L'ADN



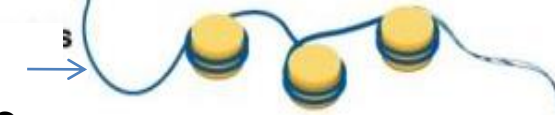
Le chromosome



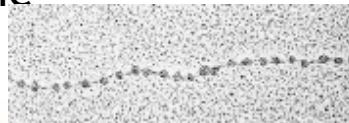
La fibre de chromatine



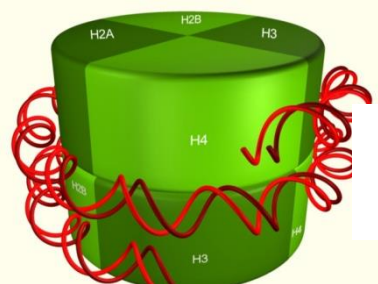
Solenoid



Le nucléosome

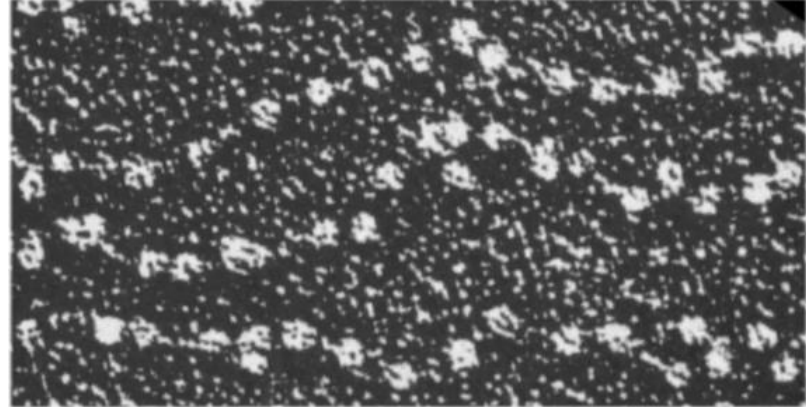
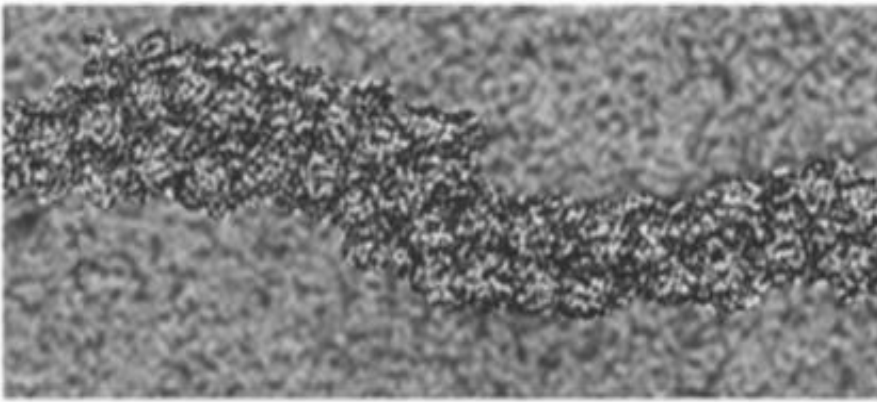


La structure quaternaire de l'ADN: les interactions ADN-protéine impliqué dans l'emballage et le pliage



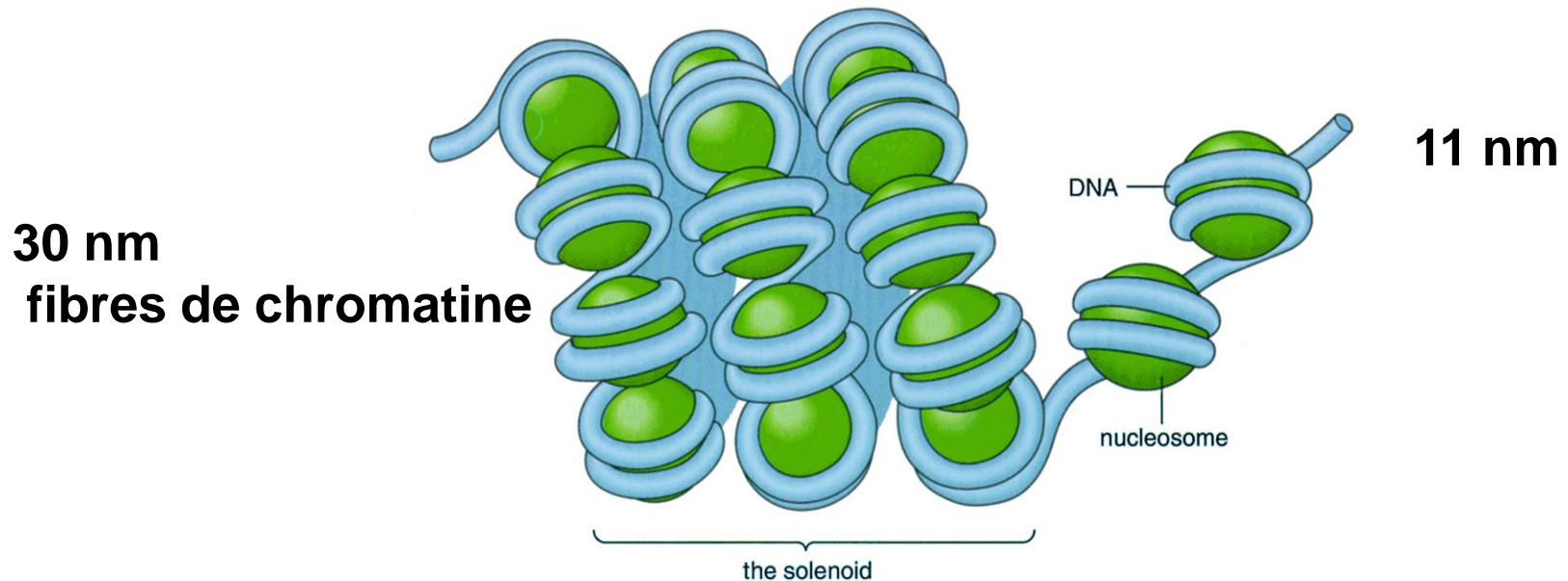
Un cœur protéique de **8 protéines histones** (deux exemplaires de chacune des histones H2A, H2B, H3 et H4) **autour duquel s'enroulent environ 146 paires de bases d'ADN**

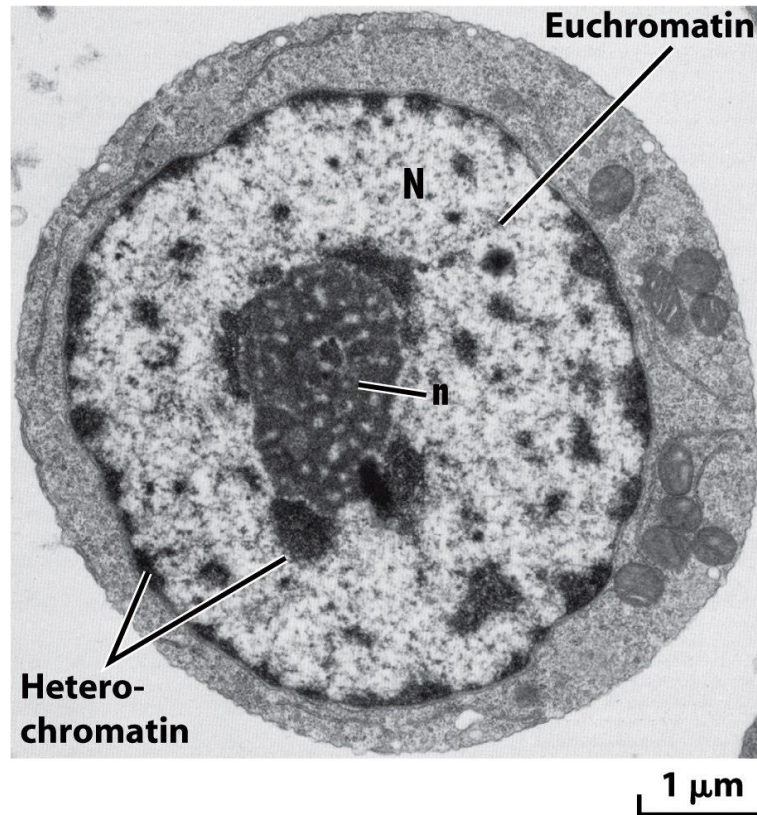
LES FIBRES DE CHROMATINE



Chromatin vue en microscopie électronique.

(source: Alberts et al., Molecular Biology of The Cell, 3rd Edition)





from Lodish *et al.*, Molecular Cell Biology, 6th ed. Fig 6-33

ORGANISATION DE LA CHROMATINE

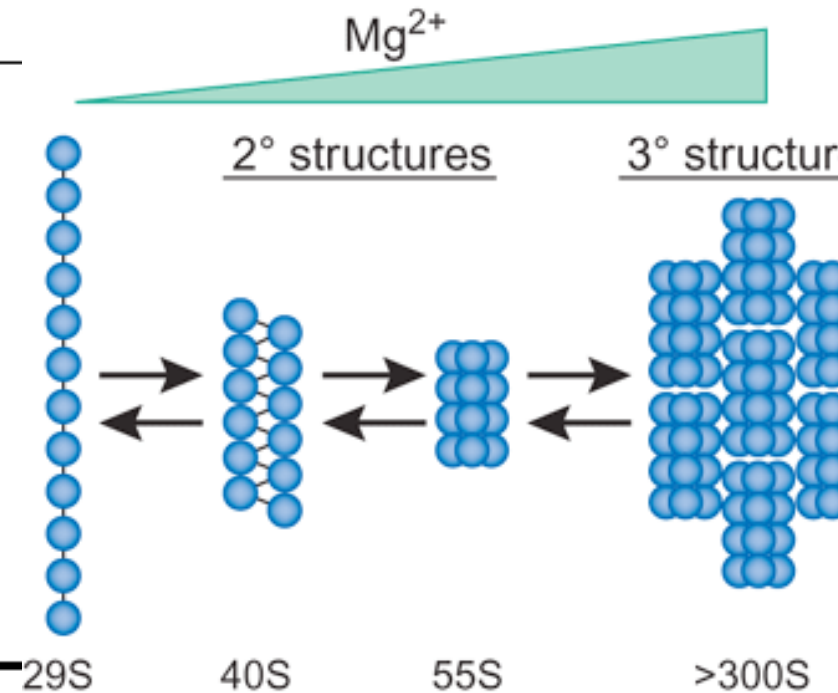
Proposed hierarchical classification scheme for chromatin structures.

Level of chromatin structure

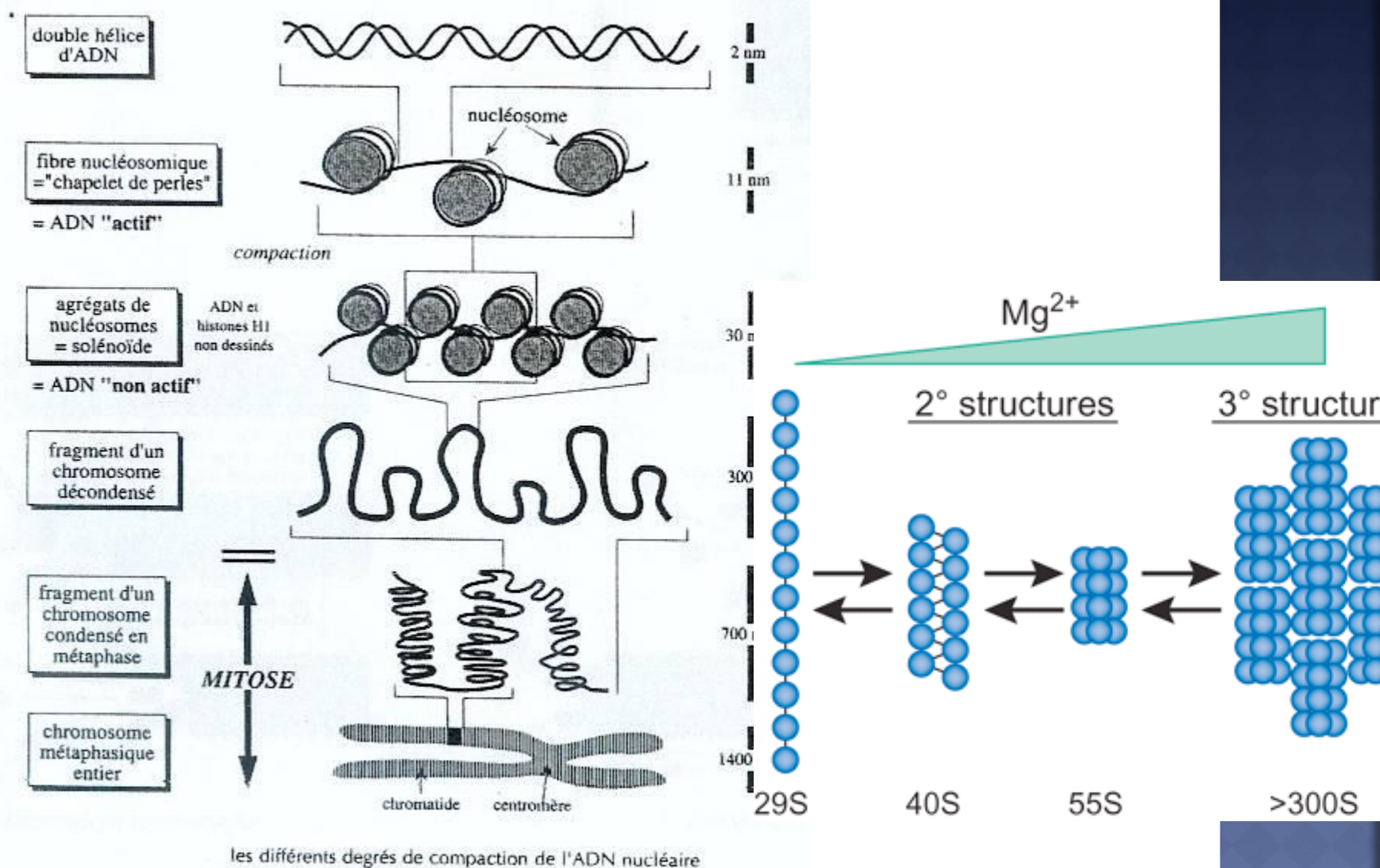
Primary – The linear arrangement of features such as nucleosomes on DNA.

Secondary – Structures formed by interactions of nucleosomes.

Tertiary – Structures formed by interactions between secondary structures.



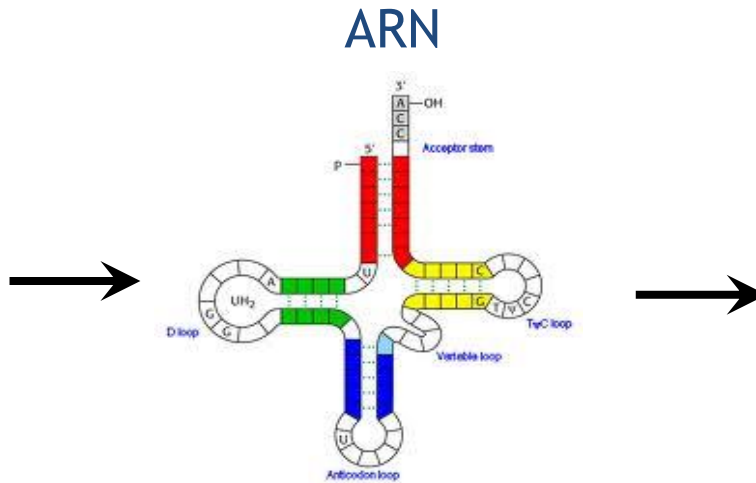
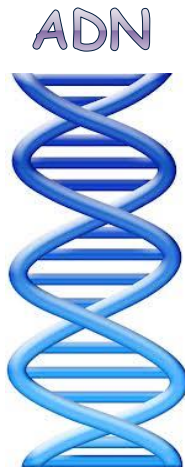
ORGANISATION DE LA CHROMATINE



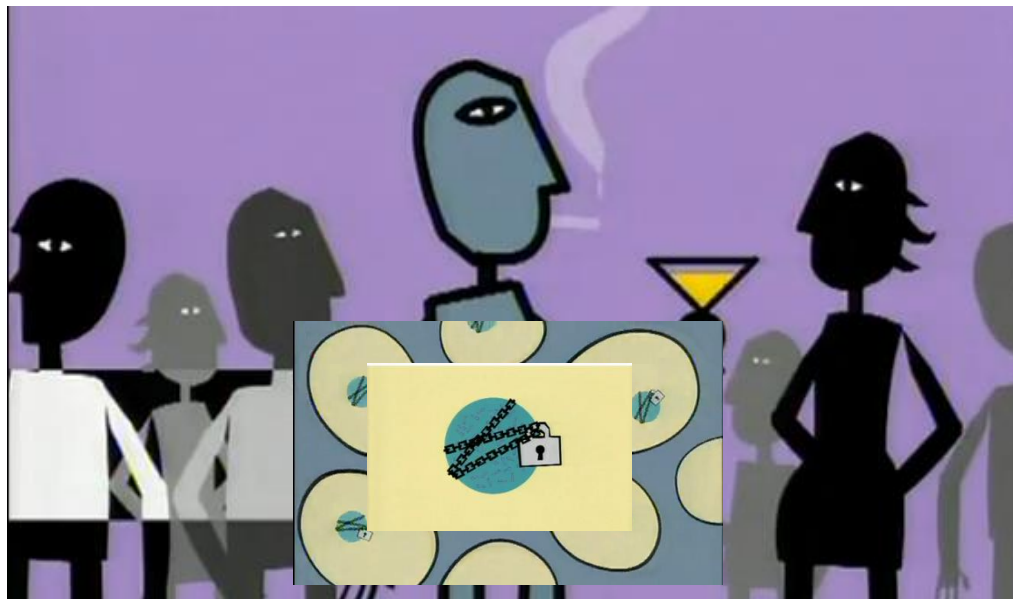
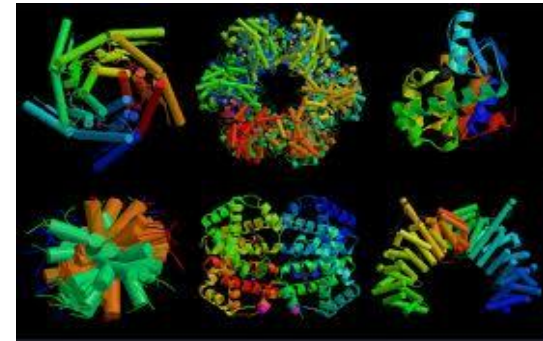
FAMINE AUX PAYS-BAS EN 1944

- ◉ Vers la fin de la Seconde Guerre mondiale, les approvisionnements alimentaires devinrent de plus en plus rares aux Pays-Bas. Après le débarquement des forces alliées en Normandie, les conditions de vie empirèrent dans les parties occupées par les nazis.
- ◉ Les rations pour adultes dans des villes comme Amsterdam chutèrent en dessous de 1 000 kilocalories par jour à la fin de novembre 1944 et à 580 kilocalories à la fin de février 1945.
- ◉ les enfants des femmes qui étaient enceintes au cours de la famine étaient plus petits et aussi souffrait d'anémie, de maladies respiratoires, et d'œdème.
- ◉ Cependant, de façon surprenante, lorsque ces enfants grandirent et eurent des enfants, ces enfants étaient aussi plus petits que la moyenne. Ces données suggèrent que la famine vécue par les mères avait provoqué une sorte de modifications épigénétiques qui ont été transmises à la génération suivante.e.

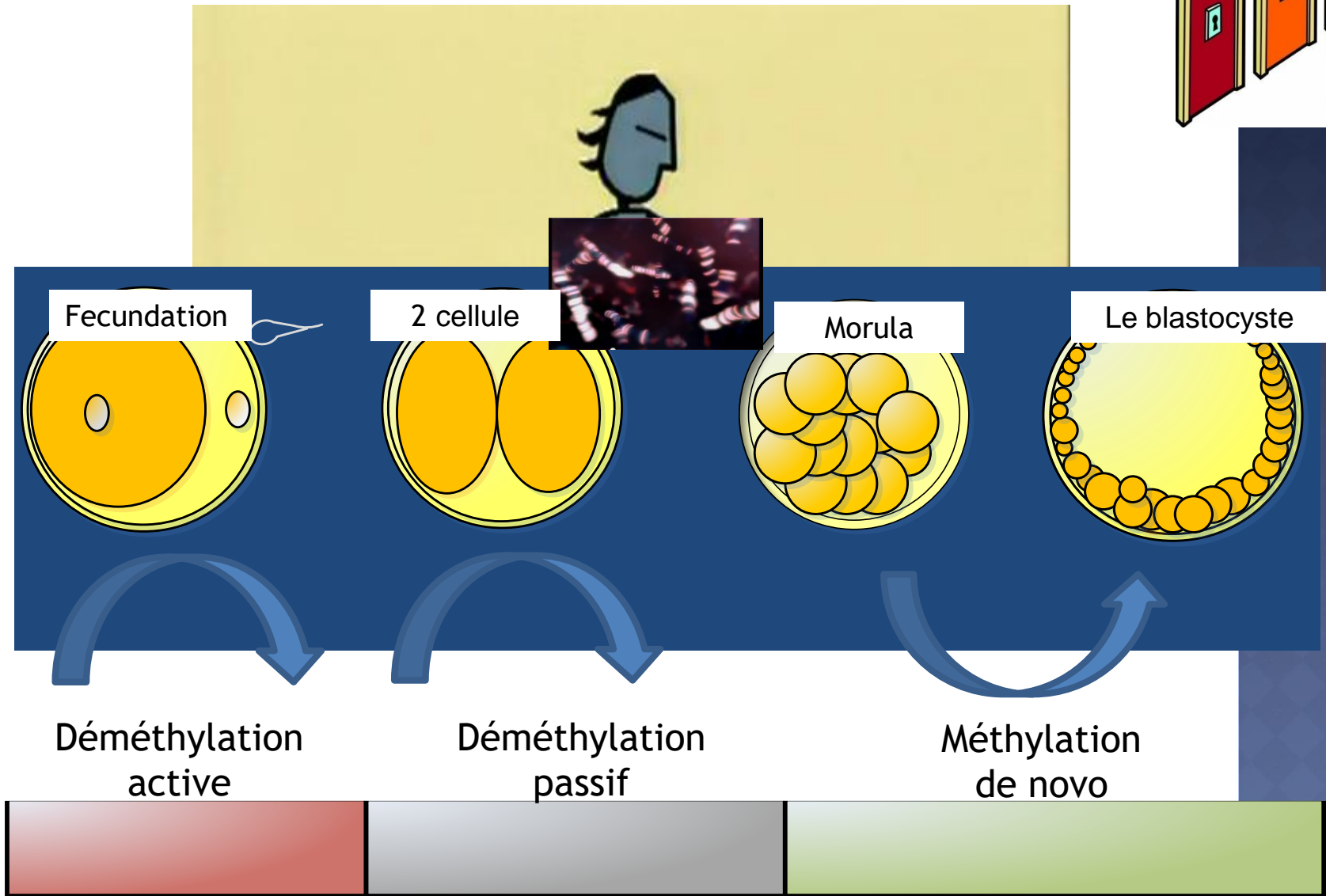
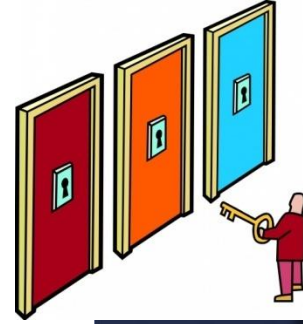
Théorie fondamentale de la biologie moléculaire



protéine

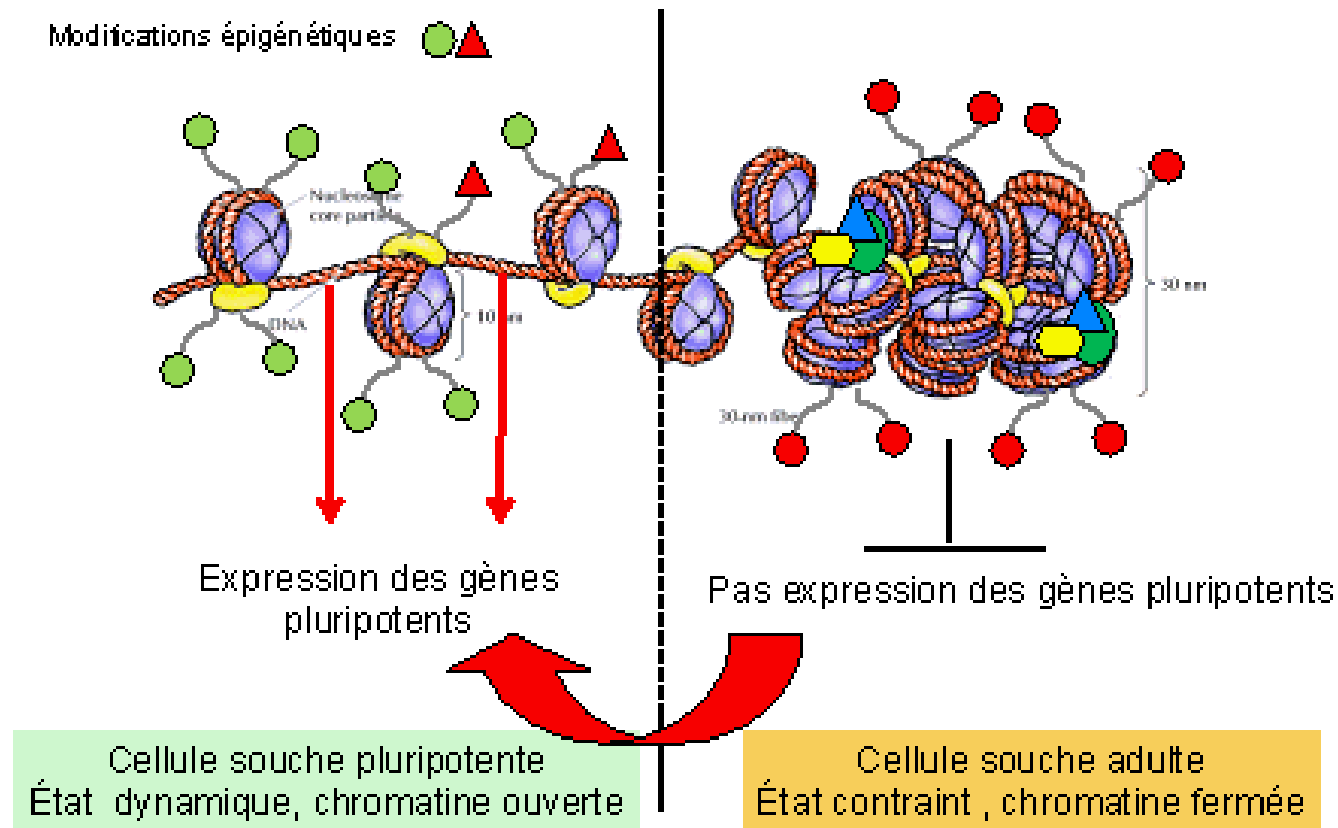


Les mécanismes épigénétiques et l'expression de la information genetique

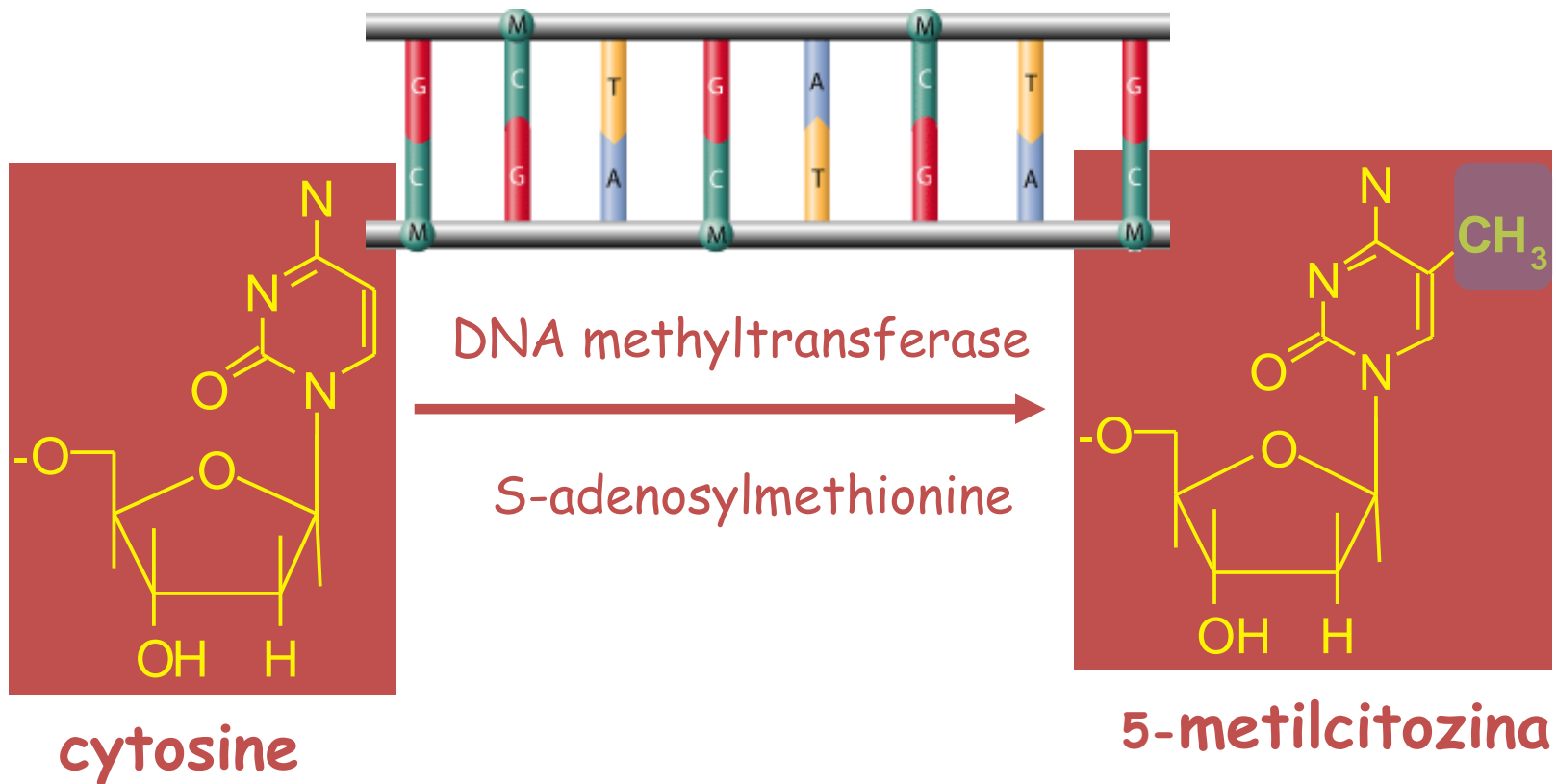


Les profils de méthylation sont mis en place très tôt au cours du développement.

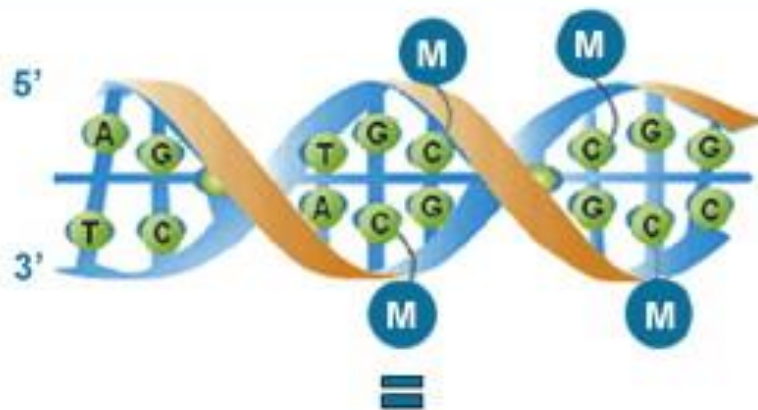
Dynamique des interactions génome-épigénome contrôle le potentiel des cellules



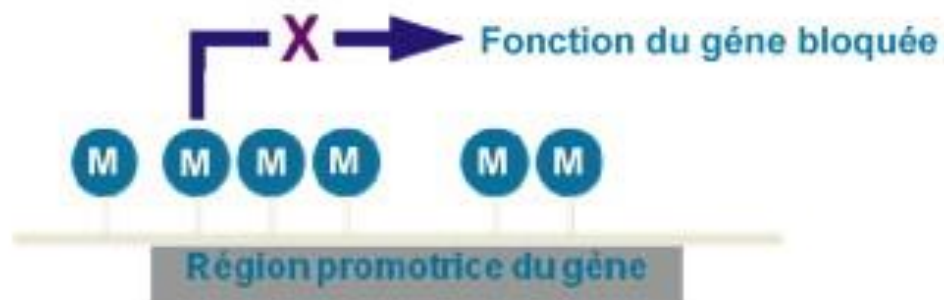
MÉTHYLATION DE L'ADN



La méthylation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) est un processus épigénétique dans lequel certaines bases nucléotidiques peuvent être modifiées par l'addition d'un groupement méthyle.



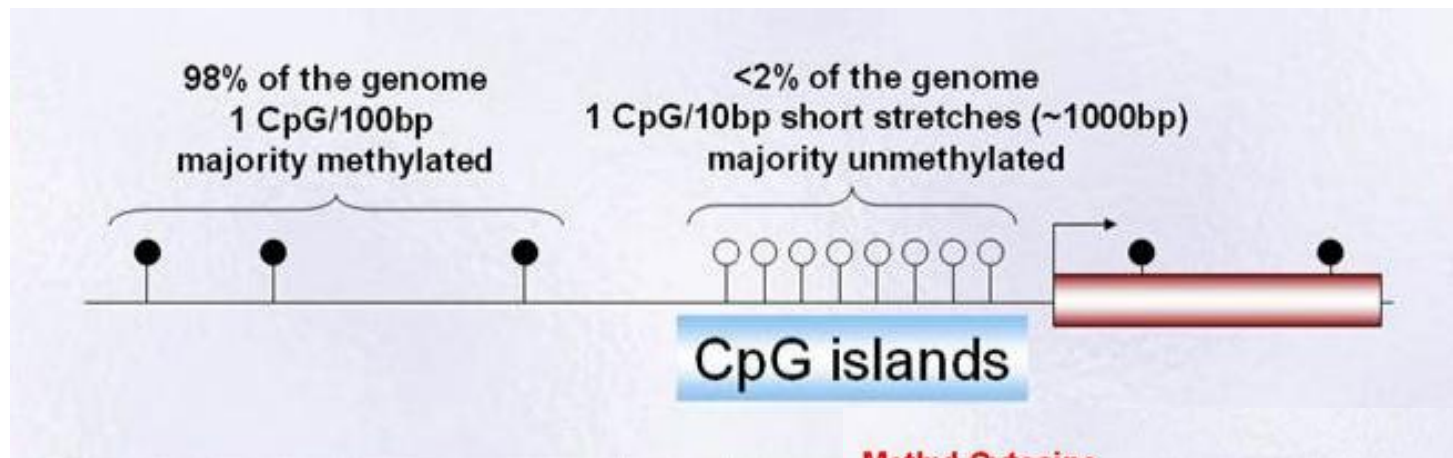
Groupement Méthyl
sur une cytosine dans un îlot CpG



MÉTHYLATION DE L'ADN

Les modifications de la méthylation de l'ADN se produisent sur les cytosines appartenant aux groupements CG (cytosine-guanine) - l'île CpG.

Les dinucléotides CpG sont répartis dans le génome de façon non uniforme.

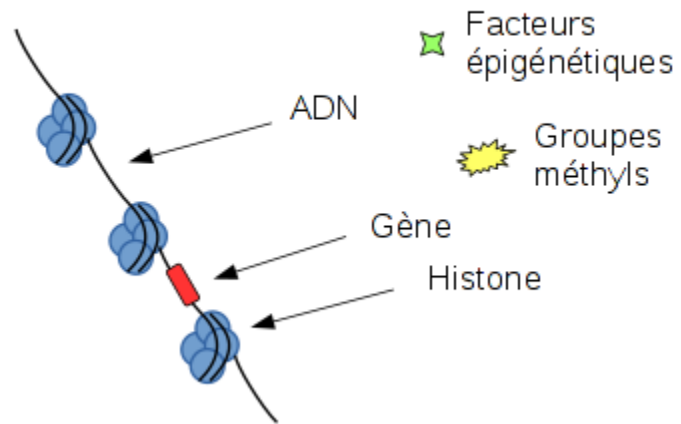


Methyl-Cytosine

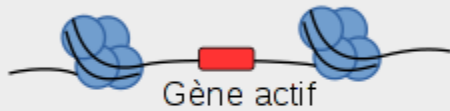


4% of all cytosines are methylated
70-80% of all CpGs are methylated

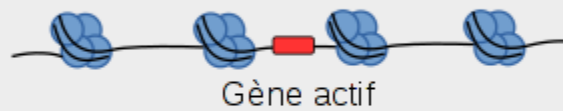
Chromosome



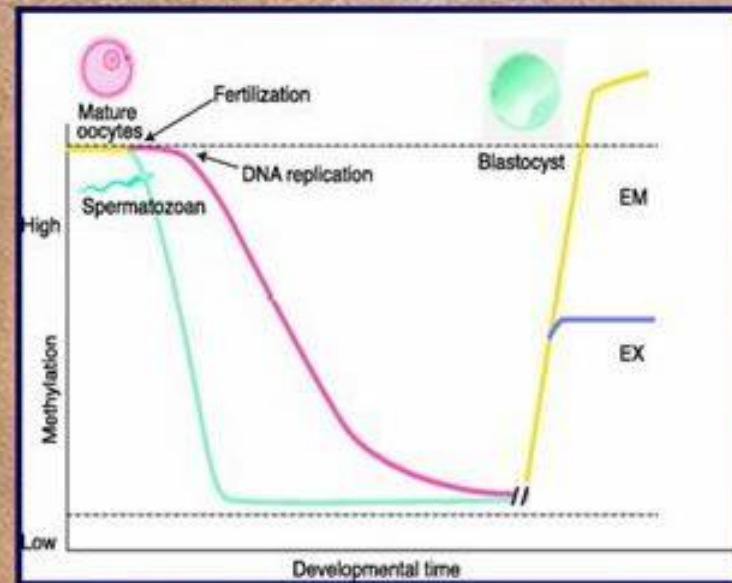
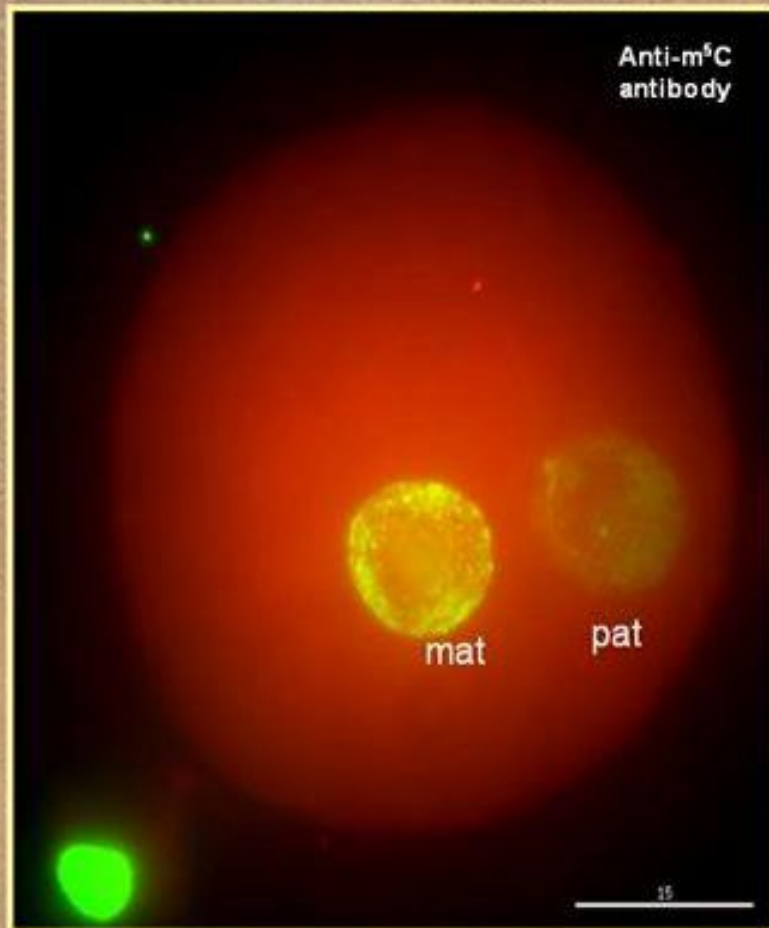
Méthylation de l'ADN



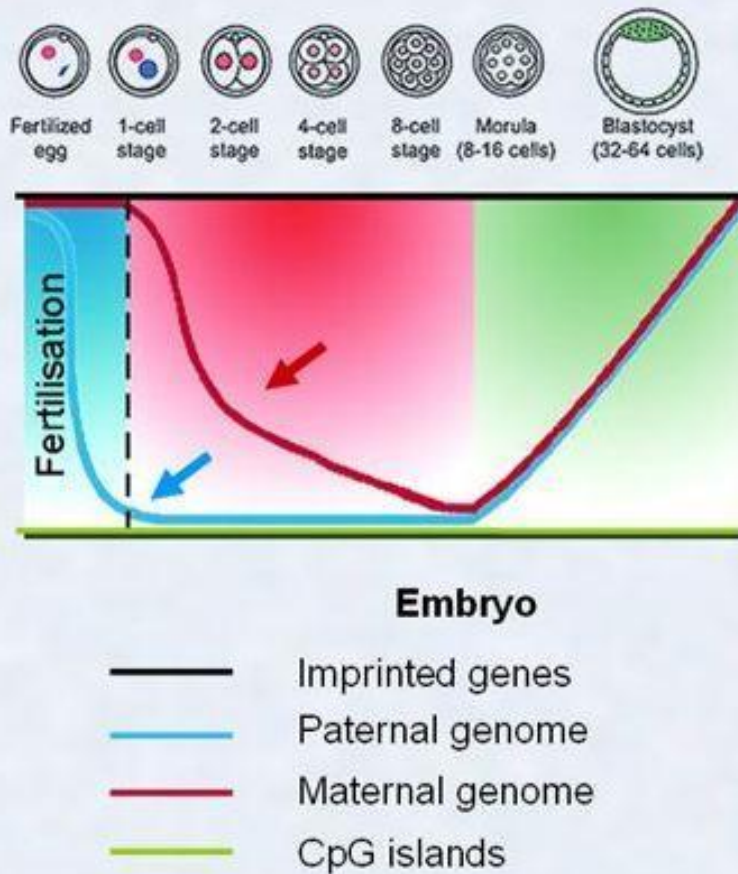
Modification des histones



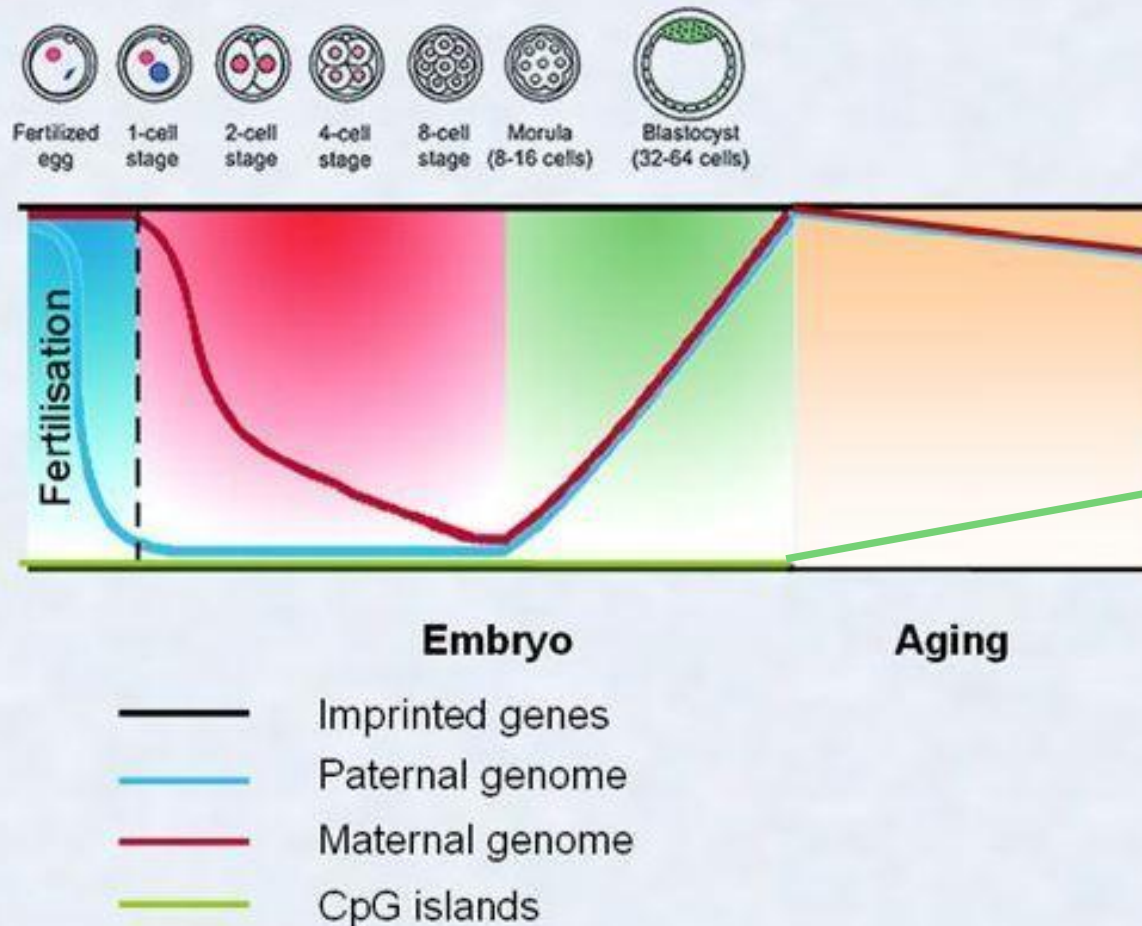
De-methylation of the paternal pronucleus in the one-cell embryo of mouse



Reprogramming the DNA methylome



Reprogramming the DNA methylome



Zygote

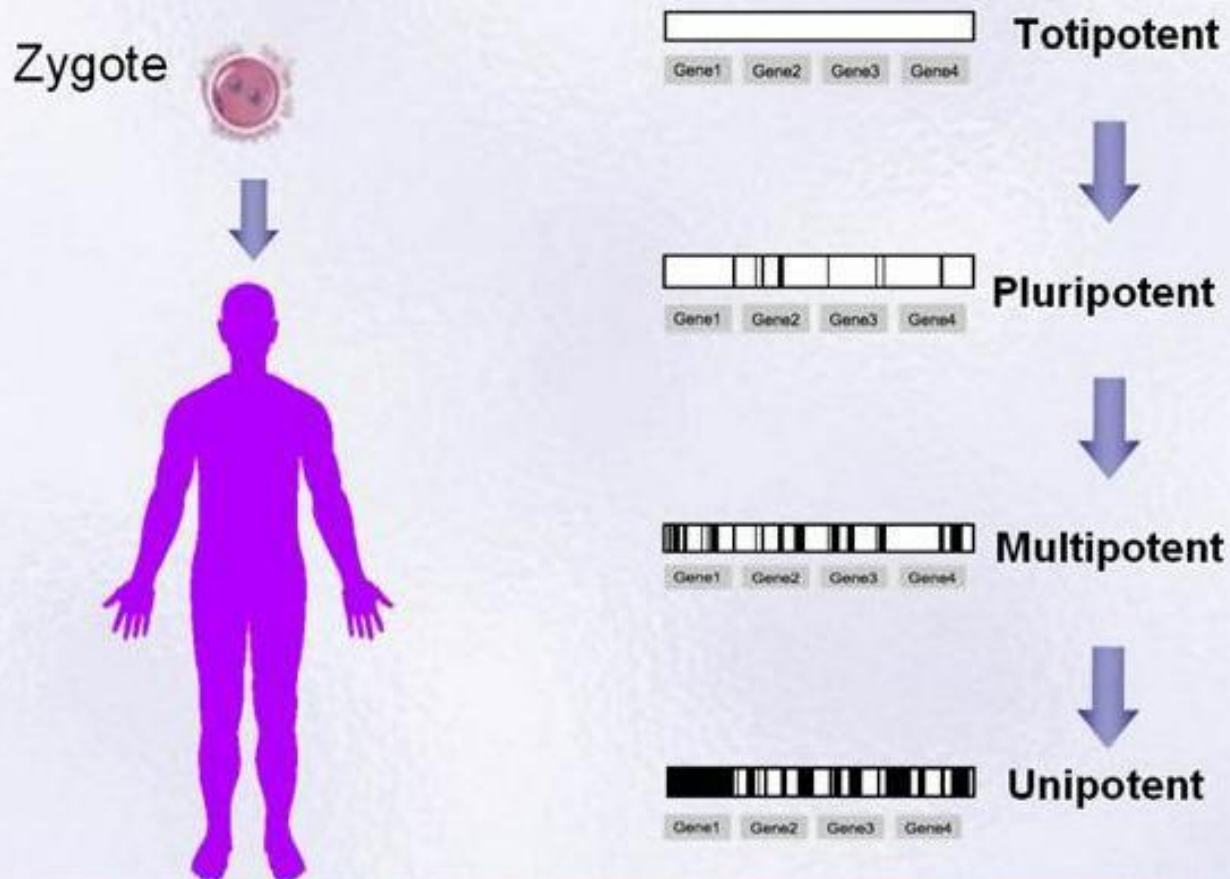


ACATAGACATACACACTGTTGATTAGGGAGATAGTGACAGATCCATTACAGCACCATACCATGAT
GTTTTTATTACCAGGATGATCACCATTGGGTACCATTTACCAGGATTACACAGTTTTAGATGACC
AGTAGCTATTAGAGGATTTTAAATTTATTTAGGATTTTATGGGATTGATAAAGGGAGATTTAACA
TAGACATACACACTGTTGATTAGGGAGATAGTGACAGATCCATTACAGCACCATACCATGATGTT
TTTATTACCAGGATGATCACCATTGGGTACCATTTACCAGGATTACACAGTTTTAGATGACCAGT
AGCTATTAGAGGATTTTAAATTTATTTAGGATTTTATGGGATTGATAAAGGGAGATTTTATTAT
AGGACATAGACATACACACTGTTGATTAGGGAGATAGTGACAGATCCATTACAGCACCATACCAT
GATGTTTTTATTACCAGGATGATCACCATTGGGTACCATTTACCAGGATTACACAGTTTTAGATG
ACCAGTAGCTATTAGAGGATTTTAAATTTATTTAGGATTTTATGGGATTGATAAAGGGAGATTTA
ACATAGACATACACACTGTTGATTAGGGAGATAGTGACAGATCCATTACAGCACCATACCATGAT

How is the diversity of cell types created and maintained in multi-cellular organisms?

ACATAGACATACACACTGTTGATTAGGGAGATAGTGACAGATCCATTACAGCACCATACCATGAT
GTTTTTATTACCAGGATGATCACCATTGGGTACCATTTACCAGGATTACACAGTTTTAGATGACC
AGTAGCTATTAGAGGATTTTAAATTTATTTAGGATTTTATGGGATTGATAAAGGGAGATTTAACA
TAGACATACACACTGTTGATTAGGGAGATAGTGACAGATCCATTACAGCACCATACCATGATGTT
TTTATTACCAGGATGATCACCATTGGGTACCATTTACCAGGATTACACAGTTTTAGATGACCAGT
AGCTATTAGAGGATTTTAAATTTATTTAGGATTTTATGGGATTGATAAAGGGAGATTTTATTAT
AGGACATAGACATACACACTGTTGATTAGGGAGATAGTGACAGATCCATTACAGCACCATACCAT
GATGTTTTTATTACCAGGATGATCACCATTGGGTACCATTTACCAGGATTACACAGTTTTAGATG
ACCAGTAGCTATTAGAGGATTTTAAATTTATTTAGGATTTTATGGGATTGATAAAGGGAGATTTA
ACATAGACATACACACTGTTGATTAGGGAGATAGTGACAGATCCATTACAGCACCATACCATGAT

Differentiated cells become more restricted in their potential



DNA methylation

Pluripotent cell



ctggaggtgcaatggctgtcttgtcctggcctt
ggacatgggctgaaatactgggttcacccatat
ctaggactctagacgggtgggtaagcaagaact
gaggagtggccccagaaataattggcacacgaa
cattcaatggatgttttaggctctccagaggat
ggctgagtgggctgtaaggacaggccgagaggg
tgcagtgccaacaggctttgtggtgcgatggg
catccgagcaactggtttgtgaggtgtccggtg
acccaaggcaggggtgagaggacottgaaggtt
gaaaatgaaggcctcctgggggtcccgtoctaag
ggttgtcctgtccagacgtccccaacctccgtc
tggaagacacaggcagatagcgctcgccctcagt
ttctcccacccccacagctctgctcctccacc
accagggggcgggggccagaggtcaaggctaga
gggtgggattggggagggagaggtgaaaccgt
cctaggtgagccgtctttccaccaggcccccgg
ctcgggggtgccacottcccccattggctggacac

Unipotent cell



Ctggaggtgcaatggctgtcttgtcctggcctt
ggacatgggctgaaatactgggttcacccatat
ctaggactctagacgggtgggtaagcaagaact
gaggagtggccccagaaataattggcacacgaa
cattcaatggatgttttaggctctccagaggat
ggctgagtgggctgtaaggacaggccgagaggg
tgcagtgccaacaggctttgtggtgcgatggg
catccgagcaactggtttgtgaggtgtccggtg
acccaaggcaggggtgagaggacottgaaggtt
gaaaatgaaggcctcctgggggtcccgtoctaag
ggttgtcctgtccagacgtccccaacctccgtc
tggaagacacaggcagatagcgctcgccctcagt
ttctcccacccccacagctctgctcctccacc
accagggggcgggggccagaggtcaaggctaga
gggtgggattggggagggagaggtgaaaccgt
cctaggtgagccgtctttccaccaggcccccgg
ctcgggggtgccacottcccccattggctggacac

DNA methylation

Pluripotent cell



ctggaggtgcaatggctgtcttgtcctggcctt
ggacatgggctgaaatactgggttcacccatat
ctaggactctagacgggtgggtaagcaagaact
gaggagtggccccagaaaataattggcacacgaa
cattcaatggatgttttaggctctccagaggat
ggctgagtgggctgtaaggacaggccgagaggg
tgcagtgccaacaggcctttgtggtgcgatgggg
catccgagcaactggtttgtgaggtgtccggtg
acccaaggcaggggtgagaggaccttgaagggt
gaaaatgaaggcctcctgggggtcccgctcctaag
ggttgtcctgtccagacgctccccaacctccgtc
tggaagacacaggcagatagcgctcgccctcagt
ttctcccacccccacagctctgctcctccacc
accaggggggcggggcccagaggtcaaggctaga
gggtgggattggggagggagaggtgaaaccgt
cctaggtgagccgtctttccaccaggcccccg
ctcggggtgccaccttccccatggctggacac

Unipotent cell



Ctggaggtgcaatggctgtcttgtcctggcctt
ggacatgggctgaaatactgggttcacccatat
ctaggactctagacgggtgggtaagcaagaact
gaggagtggccccagaaaataattggcacacgaa
cattcaatggatgttttaggctctccagaggat
ggctgagtgggctgtaaggacaggccgagaggg
tgcagtgccaacaggcctttgtggtgcgatgggg
catccgagcaactggtttgtgaggtgtccggtg
acccaaggcaggggtgagaggaccttgaagggt
gaaaatgaaggcctcctgggggtcccgctcctaag
ggttgtcctgtccagacgctccccaacctccgtc
tggaagacacaggcagatagcgctcgccctcagt
ttctcccacccccacagctctgctcctccacc
accaggggggcggggcccagaggtcaaggctaga
gggtgggattggggagggagaggtgaaaccgt
cctaggtgagccgtctttccaccaggcccccg
ctcggggtgccaccttccccatggctggacac

DNA methylation



Pluripotent cell



≠

Unipotent cell



Methyl-Cytosine 5mC



ctggaggtgcaatggctgtcttgtcctggcctt
 ggacatgggctgaaatactgggttcacccatat
 ctaggactctagaggggtgggtaagcaagaact
 gaggagtggccccagaaataattggcacacgaa
 cattcaatggatgttttaggctctocagaggat
 ggctgagtgggctgtaaggacaggccgagaggg
 tgcagtgccaacaggcttttgtggtgcatgggg
 catccagcaactggtttgtgaggtgtccgggtg
 acccaaggcaggggtgagaggaccttgaagggt
 gaaaatgaaggcctcctgggggtccctcctaag
 ggttgtcctgtccagacgtccccaacctccgtc
 tggagacacaggcagatagcgtccctcagt
 ttctcccacccccacagctctgctcctccacc
 acccagggggcggggccagagggtcaaggctaga
 ggggtgggattggggaggagaggtgaaacgt
 cctaggtgagcgtctttccaccaggccccggg
 ctgggggtgccaccttccccatgggtggacac

Ctggaggtgcaatggctgtcttgtcctggcctt
 ggacatgggctgaaatactgggttcacccatat
 ctaggactctagaggggtgggtaagcaagaact
 gaggagtggccccagaaataattggcacacgaa
 cattcaatggatgttttaggctctocagaggat
 ggctgagtgggctgtaaggacaggccgagaggg
 tgcagtgccaacaggcttttgtggtgcatgggg
 catccagcaactggtttgtgaggtgtccgggtg
 acccaaggcaggggtgagaggaccttgaagggt
 gaaaatgaaggcctcctgggggtccctcctaag
 ggttgtcctgtccagacgtccccaacctccgtc
 tggagacacaggcagatagcgtccctcagt
 ttctcccacccccacagctctgctcctccacc
 acccagggggcggggccagagggtcaaggctaga
 ggggtgggattggggaggagaggtgaaacgt
 cctaggtgagcgtctttccaccaggccccggg
 ctgggggtgccaccttccccatgggtggacac

DIFFERENTIATED CELLS CAN BECOME TOTIPOTENT

**Nuclear transplantation demonstrates
nuclear equivalence**

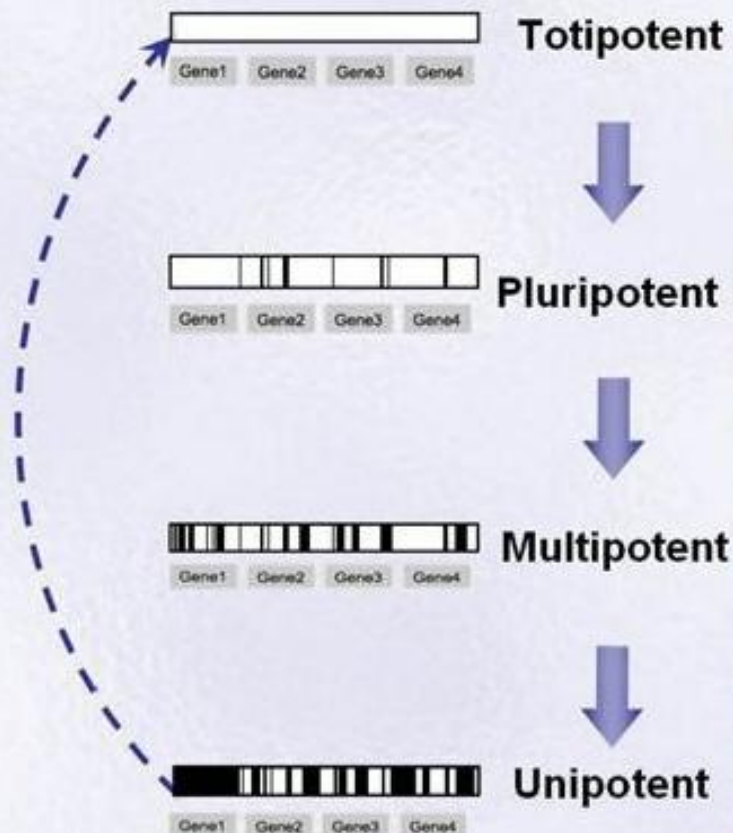


Briggs and King, 1952

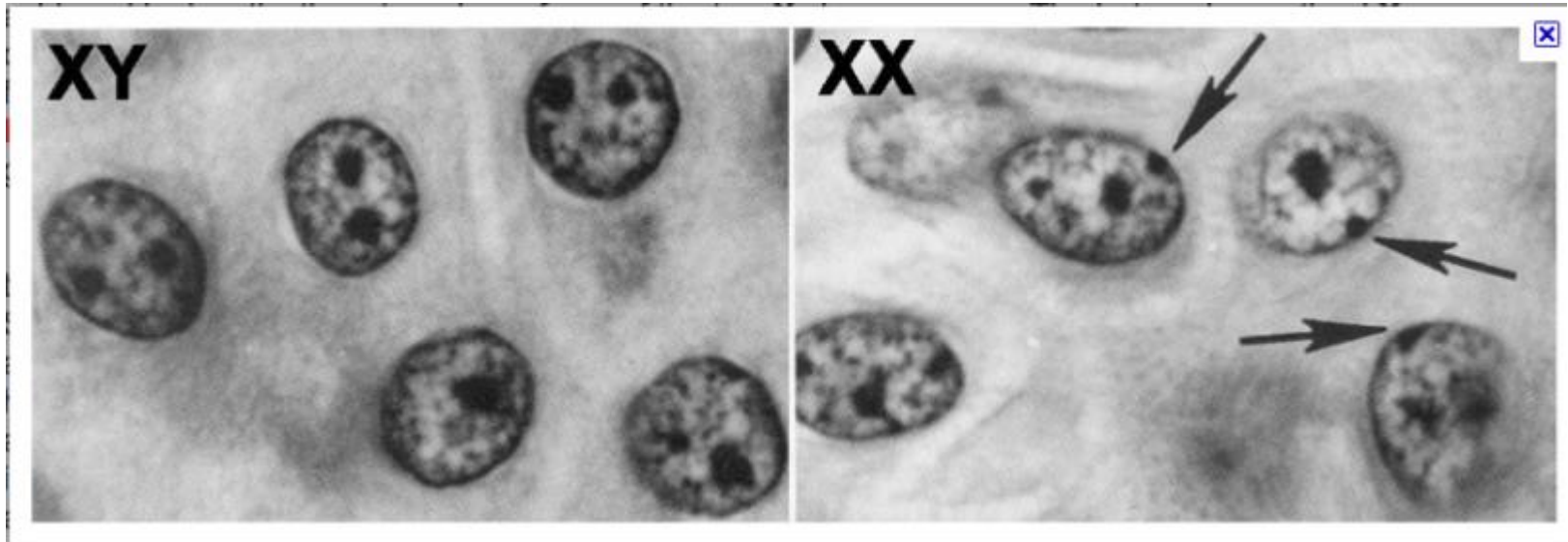
Gurdon, 1960s

“Dolly”

**Differentiated cells maintain
the potential to generate
an entire organism**



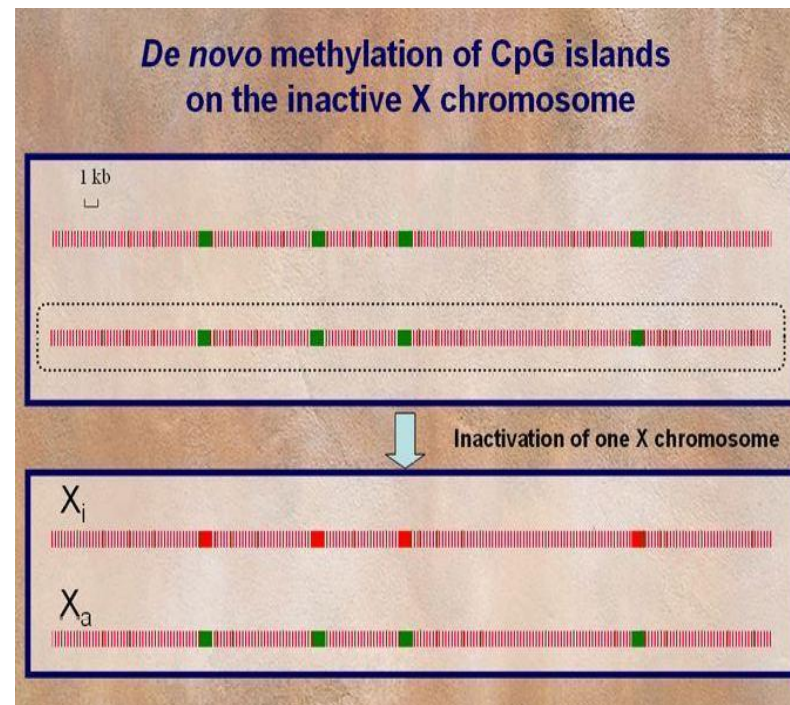
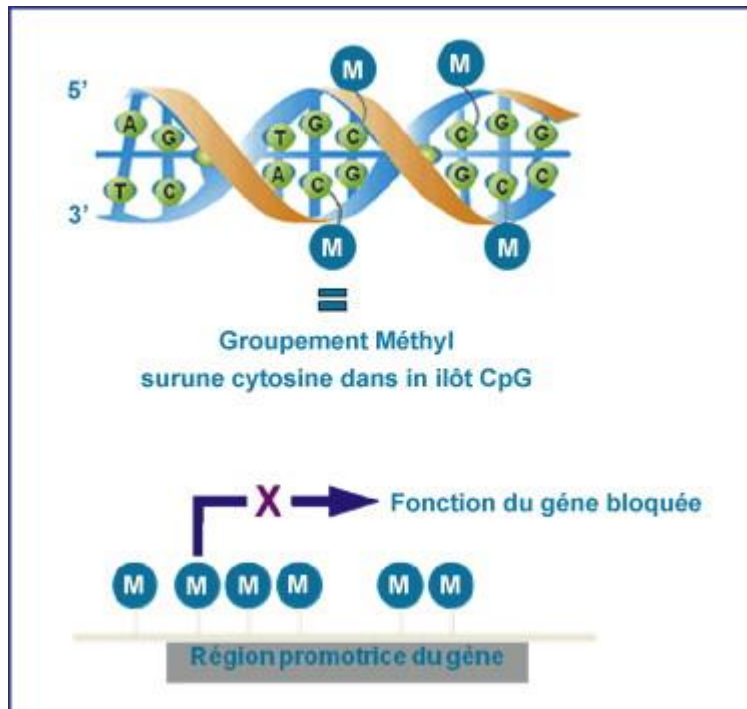
INACTIVATION DU CHROMOSOME X: CORPUSCULES BAR



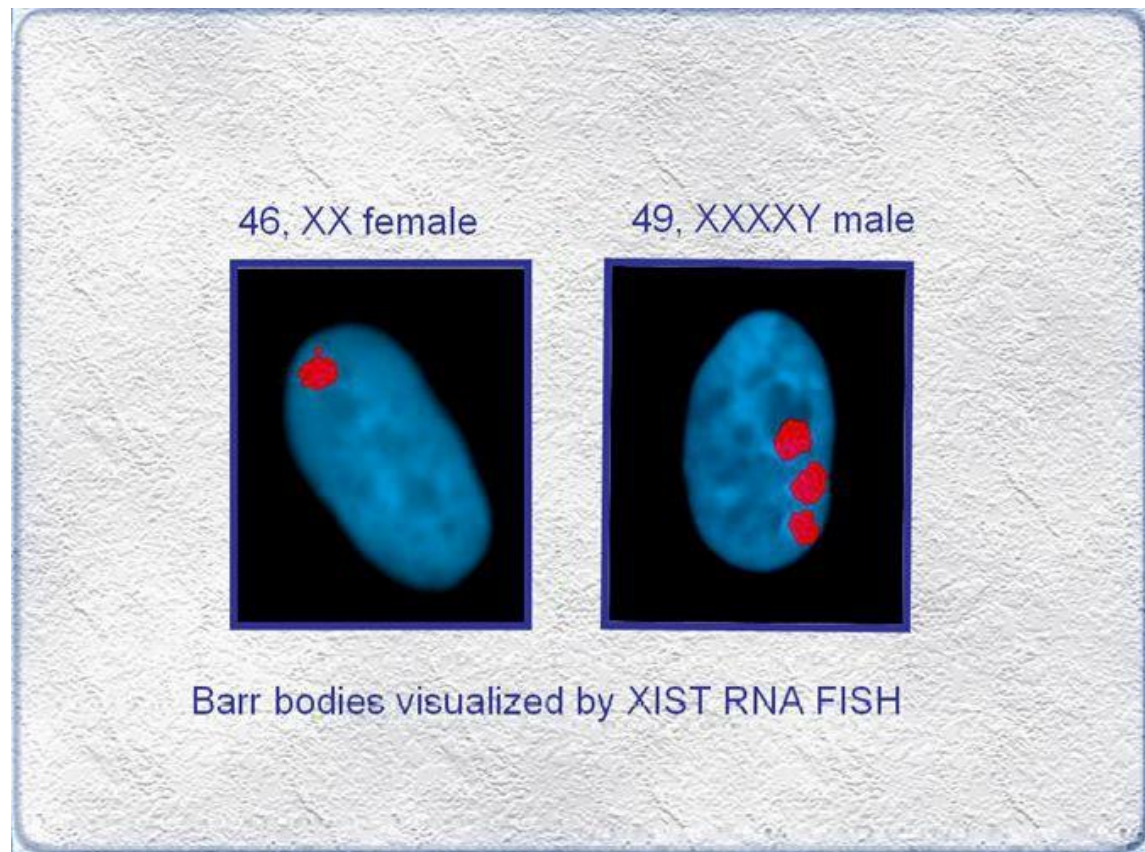
Barr, M. L., Bertram, E. G., (1949), A Morphological Distinction between Neurones of the Male and Female, and the Behaviour of the Nucleolar Satellite. *Nature*. **163** (4148): 676-7.

Lyon, M. F., (2003), The Lyon and the LINE hypothesis. *j.semcd* 14, 313-318. (Abstract)

Les modifications de la méthylation de l'ADN se produisent sur les cytosines appartenant aux groupements CG (cytosine-guanine) - l'îles CpG.

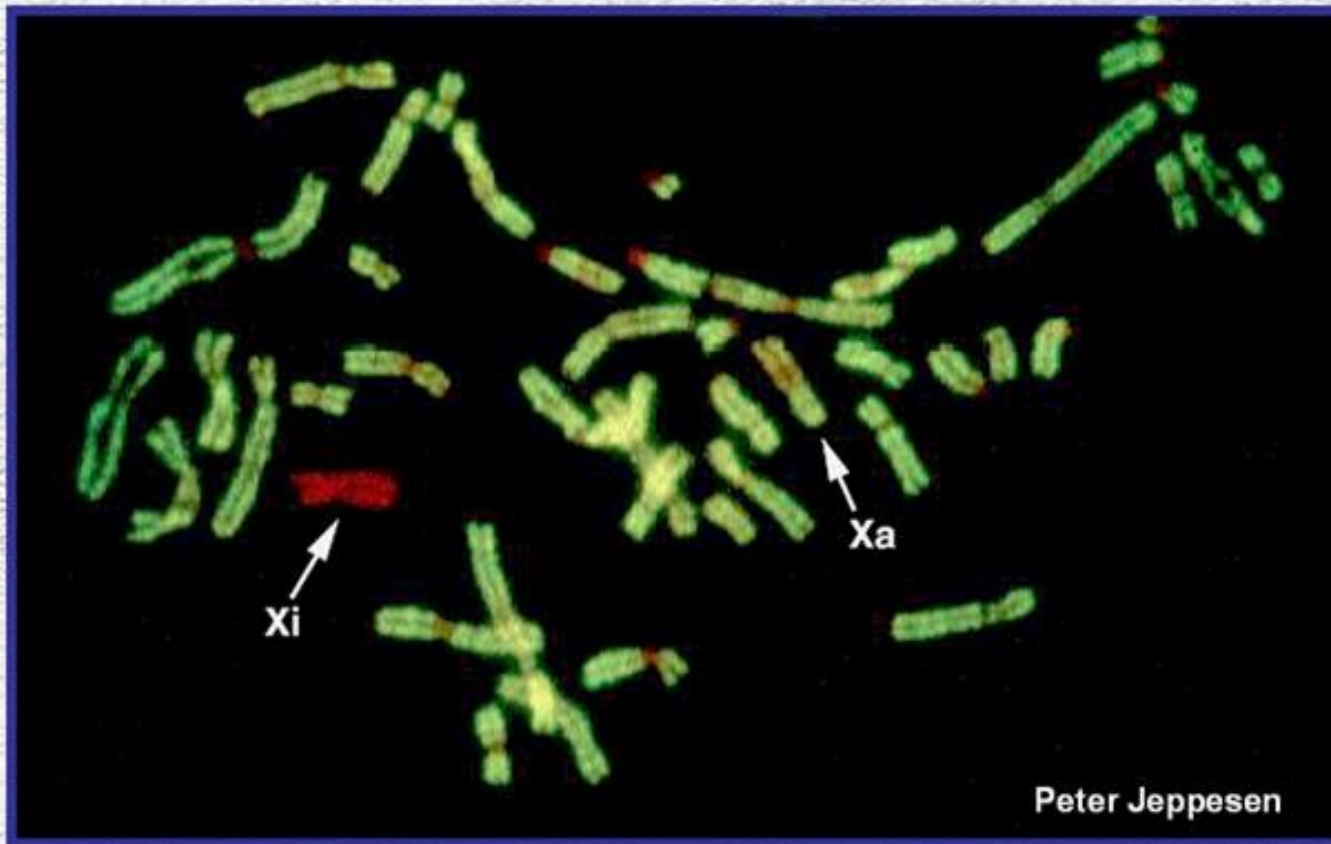


Sur les deux chromosomes X un seul est actif. L'autre est réduit au silence. Un phénomène emblématique d'un pan méconnu de la régulation de l'expression des gènes: l'épigénétique.



LE CHROMOSOME X INACTIVÉ PRÉSENT HISTONE H4 NON- ACÉTYLÉE

**Inactive X has inactive chromatin:
unacetylated histone H4**



Les modifications épigénétiques (acétylation des histones et méthylation de l'ADN) participent à la tumorigenèse par l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur.

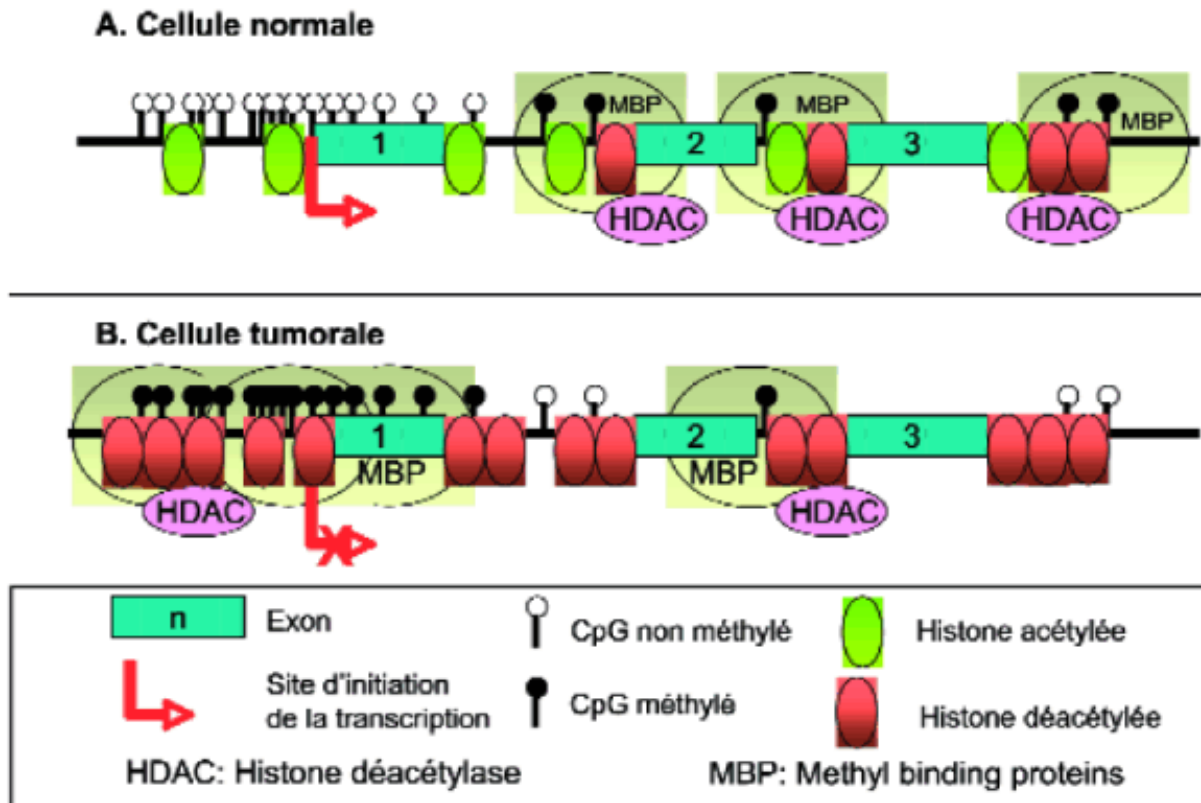


Figure 1. Méthylation de l'ADN et configuration de la chromatine au niveau d'un gène suppresseur de tumeur (GST) constitué de trois exons, dans une cellule normale (A) et dans une cellule tumorale (B)

(Schéma modifié d'après réf.³).

A. Dans une cellule normale, ce GST est activement transcrit. L'îlot CpG situé dans le promoteur n'est pas méthylé. En revanche, les CpG situés en aval sont méthylés. Les histones sont acétylées à proximité du site d'initiation de la transcription.

B. Dans une cellule tumorale, ce GST n'est plus transcrit. L'îlot CpG situé dans le promoteur est méthylé, induisant l'attachement de protéines à domaine MBP. En revanche, les CpG situés en aval sont moins méthylés que dans une cellule normale. Les histones sont plus denses et sont déacétylées au niveau du promoteur.

Génétique versus épigénétique

Modifications génétiques

➡ Mutation : Altération de la séquence nucléotidique

Héritable !

Irréversible !



Modifications épigénétiques

➡ Aucune altération de la séquence nucléotidique

➡ Modification de l'activité transcriptionnelle des gènes

ADN

Méthylation de l'ADN
Ilots CpG

Chromatine

Modification post-traductionnelle
des histones

Héritable !

Réversible !

