

Quarantième Journée thématique de la SFEF (Paris, 25 mars 2009)

Épigénétique du spermatozoïde : un rôle inattendu de l'ARN

Epigenetic inheritance of the sperm: An unexpected role of RNA

V. Grandjean^{*}, M. Rassoulzadegan

Inserm U636, université de Nice, parc Valrose, 06100 Nice, France

Reçu le 23 mars 2009 ; accepté le 9 avril 2009
Disponible sur Internet le 17 mai 2009

Résumé

Tous les organismes vivants héritent de leurs parents deux types d'information : une information génétique et une information épigénétique. Contrairement à l'information génétique, l'information épigénétique n'est pas portée par l'ADN et ne suit pas les lois de Mendel. Ces dernières années, plusieurs analyses indépendantes ont montré l'importance de facteurs épigénétiques dans la survenue, et, plus important, dans la transmission de certaines pathologies. Ainsi, il est maintenant clairement établi que certaines pathologies humaines familiales pour lesquelles aucun déterminant chromosomique à transmission mendélienne n'a pu être identifié ne sont pas associées à des altérations de la séquence nucléotidique d'un gène mais sont le résultat de modifications épigénétiques. Or jusqu'à présent, on considérait que ces modifications épigénétiques étaient soit associées à des changements transmissibles de la molécule d'ADN, comme la méthylation, ou bien liées à des changements de la structure de la chromatine. Récemment, nous avons mis en évidence un nouveau mode de transmission de l'information épigénétique par le gamète mâle via les molécules d'ARN. Cette découverte, à savoir que les molécules d'ARN contenues dans le noyau d'un spermatozoïde régulent l'expression d'un certain nombre de gènes par des voies épigénétiques et que cette régulation est transmissible aux générations via des modes non génomiques, est sans aucun doute très importante tant sur le plan fondamental que sur le plan appliqué.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Épigénétique ; Spermatozoïde ; Hérité ; ARN

Abstract

Familial clustering of a disease in the absence of a definite Mendelian determination is not an uncommon observation. Complex multigenic systems, variable penetrance, environmental factors, as well as other ad hoc explanations are commonly invoked. On the other hand, experimental models recently generated in the mouse lead to the alternative, non-exclusive concept of the transgenerational maintenance of a pathogenic epigenetic variation. Thus, we recently identified a new mode of epigenetic inheritance mediated by RNA and micro-RNA which is released by sperm. This discovery, namely that RNA molecules present in the spermatozoon head may be possible vectors for the hereditary transfer of epigenetic modifications, may have both fundamental and medical interests.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Epigenetic; RNA inheritance; Spermatozoa

1. Introduction

En raison de sa beauté intrinsèque et de son unique pouvoir opérationnel, la génétique mendélienne a dominé la biologie du vingtième siècle et est encore au cœur de la science

biomédicale. Au début du siècle, la transmission des caractères héréditaires était vue comme l'unique résultat de la ségrégation des chromosomes au cours de la méiose. Cependant, plusieurs décennies plus tard, un certain nombre d'événements indépendants a montré que bien que les lois de Mendel s'appliquent à la transmission de nombreux caractères, elles ne peuvent expliquer la transmission de l'ensemble de ceux-ci. Un nouveau concept d'hérité fut alors proposé, fondé sur la transmission héréditaire de

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : grandjea@unice.fr (V. Grandjean).

modifications épigénétiques. L'épigénétique est l'étude des mécanismes qui modifient l'expression des gènes d'une façon relativement permanente en l'absence de changements de la séquence primaire de la molécule d'ADN. L'information épigénétique est généralement associée à deux modifications : la méthylation de l'ADN (modification chimique covalente, ayant pour résultat l'addition d'un groupement méthyle [CH₃] sur le cinquième carbone de l'anneau de pyrimidine d'un résidu cytosine) et la structure de la chromatine (pour revue [1,2]).

Bien que les processus épigénétiques (méthylation de l'ADN ou structure de la chromatine) soient essentiels à la différenciation et au développement des organismes multicellulaires, les mécanismes moléculaires qui gouvernent leur mise en place sont encore loin d'être complètement élucidés. Alors que les marques épigénétiques sont généralement stables pendant la vie adulte de l'organisme, elles doivent, néanmoins, faire l'objet d'une reprogrammation globale à chaque génération afin de rétablir la totipotence de l'œuf fécondé, totipotence indispensable au développement d'un nouvel individu [3]. Cette reprogrammation s'accomplit lors de deux périodes : la période la plus précoce du développement embryonnaire (blastocyste avant implantation) et la gamétogenèse. Néanmoins, et d'une manière tout à fait intéressante, de plus en plus de données tendent à montrer que toutes les marques épigénétiques ne sont pas complètement effacées entre les générations : de telles marques épigénétiques resteraient présentes aussi bien dans le gamète femelle que dans le gamète mâle. C'est au début des années 1980 que furent découverts les premiers gènes qui échappent à cette reprogrammation globale de l'information épigénétique [4,5]. Ce sont les gènes soumis à empreinte génomique où l'expression de chaque allèle dépend de leur origine parentale. Vers la fin des années 1990, il est devenu clair qu'un autre petit groupe de gènes, appelés gènes épimutables, échappait à cette reprogrammation [4,5]. L'une des questions posées et qui demeure encore sans réponse fut de déterminer les mécanismes moléculaires impliqués dans la reprogrammation de ces modifications épigénétiques. Un modèle, connu sous le nom de paramutation, pouvait apporter des éléments de réponse à cette question [6]. Initialement découvert chez les plantes, la paramutation est un transfert d'information épigénétique d'un allèle à un autre induisant un nouvel état d'expression génique héréditaire de générations en générations (pour revue [7]). Alors que ce mécanisme avait été décrit uniquement chez les plantes et fortement suggéré par des analyses génétiques chez l'Homme, aucun exemple de paramutation n'avait été mis en évidence chez la souris. Au cours de ces trois dernières années, nous avons développé plusieurs modèles de paramutation chez la souris [8,9].

2. Transmission non mendélienne de l'information épigénétique chez la souris : la paramutation. Le locus *kit*

Au cours de l'analyse du gène *c-kit* chez la souris, nous avons observé une claire dérive de la distribution mendélienne

chez la descendance de croisements entre hétérozygotes de mutant insertionnel *c-kit-LacZ* où la cassette *LacZ* a été insérée par recombinaison homologue dans le premier exon du gène *c-kit*. Ce gène code pour un récepteur à activité tyrosine kinase et joue un rôle critique dans plusieurs processus développementaux (différenciation des cellules germinales, migration des mélanocytes et hématopoïèse). Les homozygotes portant cette mutation insertionnelle meurent juste après la naissance. Les hétérozygotes se caractérisent par des pattes blanches et des bouts de queue blancs [10]. Or, en croisant des hétérozygotes entre eux, nous avons pu observer que contrairement aux proportions attendues d'après les lois de Mendel, presque toute la descendance avait le phénotype « queue et pattes blanches » et ce, que leur génotype soit sauvage ou hétérozygote. Ainsi, le phénotype « queue et pattes blanches » est maintenu chez les descendants de génotype sauvage *Kit^{+/+}*. Les deux allèles sont pourtant structurellement normaux au niveau de la séquence nucléotidique, révélant ainsi un nouveau mode de mécanismes épigénétiques, appelé paramutation. Il est ici très important de souligner que ce phénotype est transmissible aux futures générations.

Plusieurs résultats indépendants indiquent fortement que l'information, qui provoque une distorsion entre génotype et phénotype chez les descendants de croisements entre parents hétérozygotes, serait portée par l'ARN. Nous avons, tout d'abord observé que l'expression du gène *Kit* était dérégulée dans les étapes tardives de la spermatogenèse puisqu'il existe une accumulation de transcrits anormaux dans les spermatides et les spermatozoïdes, transcrits qui proviennent soit de la dégradation d'ARN messager du gène *kit* ou de la maturation anormale de ces transcrits. La question restait alors de déterminer si ces ARN étaient responsables du transfert de l'information épigénétique. Afin de tester cette hypothèse, Mino Rassoulzadegan a injecté des ARN extraits de tissus somatiques ou de spermatozoïdes d'animaux mutants dans des œufs fécondés. Nous avons alors été surpris de constater que l'injection d'ARN qui avait montré induire des changements héréditaires chez *Caenorhabditis elegans* était également très efficace chez la souris [11]. En effet, 40 à 50 % des souris dérivant des embryons injectés montre le phénotype « pattes et queue blanches » caractéristique d'un changement d'expression du gène *kit*. Finalement, ces dernières années, de nombreuses analyses ont montré que la production d'une protéine peut être diminuée par des petits ARN non codant d'environ 22 nucléotides appelés micro-ARN, ceci soit par inhibition de la traduction de la protéine, soit par dégradation de l'ARN messager [12]. Chez la souris, deux micro-ARN ont été identifiés *in silico* comme ciblant le gène *kit*. Ce sont les micro-ARN miR-221 et miR-222. Nous nous sommes alors demandés si l'injection de ces deux micro-ARN dans des œufs fécondés pouvait avoir le même effet que l'injection d'ARN totaux. L'expérience montre que c'est bien le cas. Les souris issus d'œufs fécondés injectés avec les micro-RNA miR-221 et miR-222 ont le phénotype « pattes et queues blanches » [8].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3949028>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3949028>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)