

Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

Pierre CAPY

Plan

- Contexte – Définitions
- Exemples classiques
- Marques épigénétiques
- Régulation de l'activité de l'élément transposable *mariner* chez *D. simulans*
- Un autre exemple chez les drosophiles
- Où placer les phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype ?

Plan

-Contexte – Définitions

-Exemples classiques

-Marques épigénétiques

-Régulation de l'activité de l'élément transposable *mariner* chez *D. simulans*

-Un autre exemple chez les drosophiles

-Où placer les phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype ?

Epigénétique

Official definition

The study of **mitotically** and/or **meiotically heritable** changes in gene function **that cannot be explained by changes in DNA sequence** ... in the absence of the factors that induce these changes. - Epigenetic mechanisms of gene regulation, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996

L'épigénétique est l'étude des changements d'activité des gènes — donc des changements de caractères — qui sont transmis au fil des divisions cellulaires ou des générations, sans faire appel à des mutations de l'ADN – V. Colot

Epigénétique

Au cours du développement

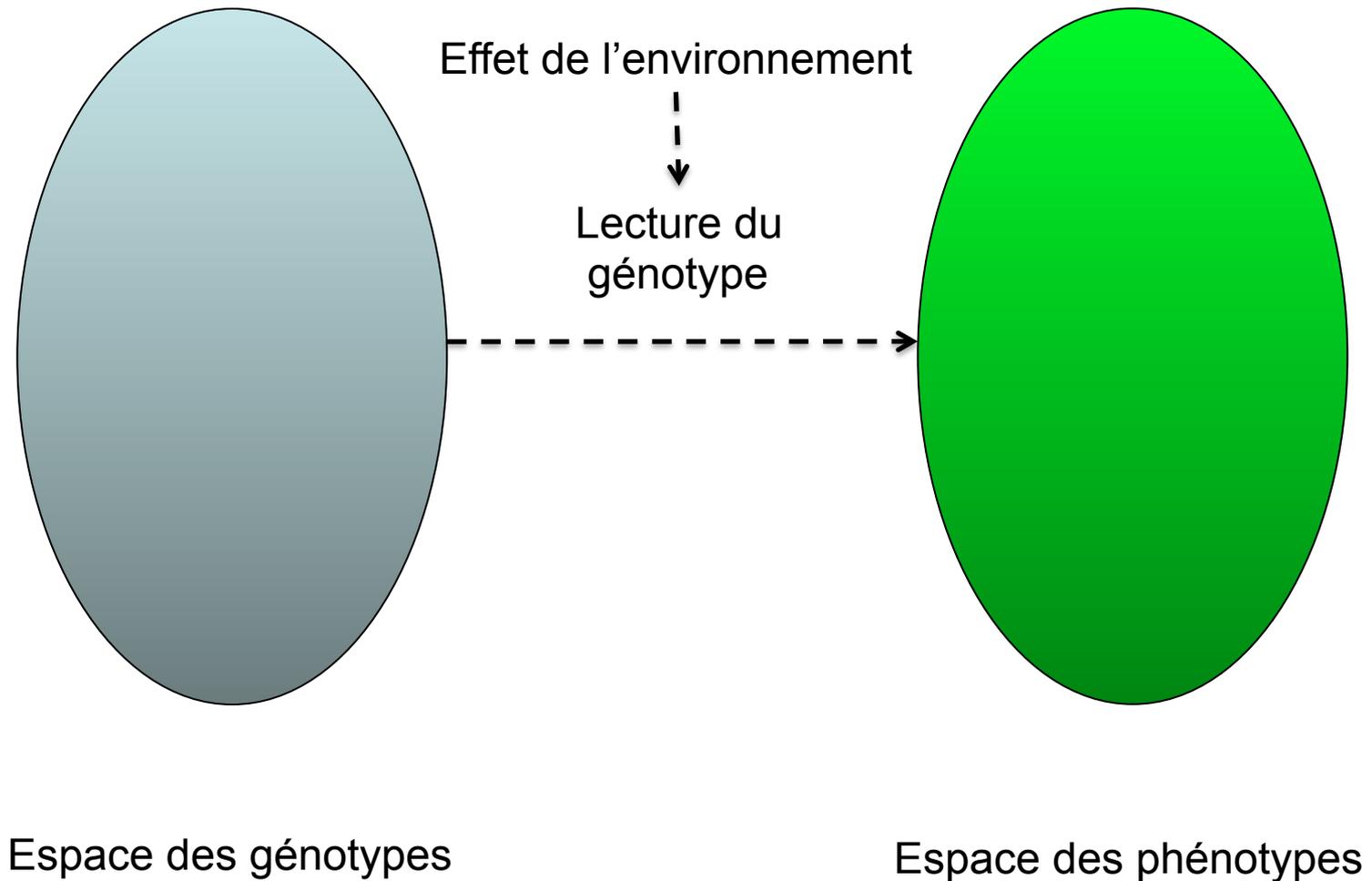
- Se dit de toutes les modifications (ou facteurs) qui ne sont pas codées par la séquence d'ADN (méthylation, modification des histones, prions, petits ARN...).
- Leur transmission au cours des divisions peut s'effectuer de manière non mendélienne.
- Ces modifications sont en général **réversibles** («reprogrammables » selon le type cellulaire).

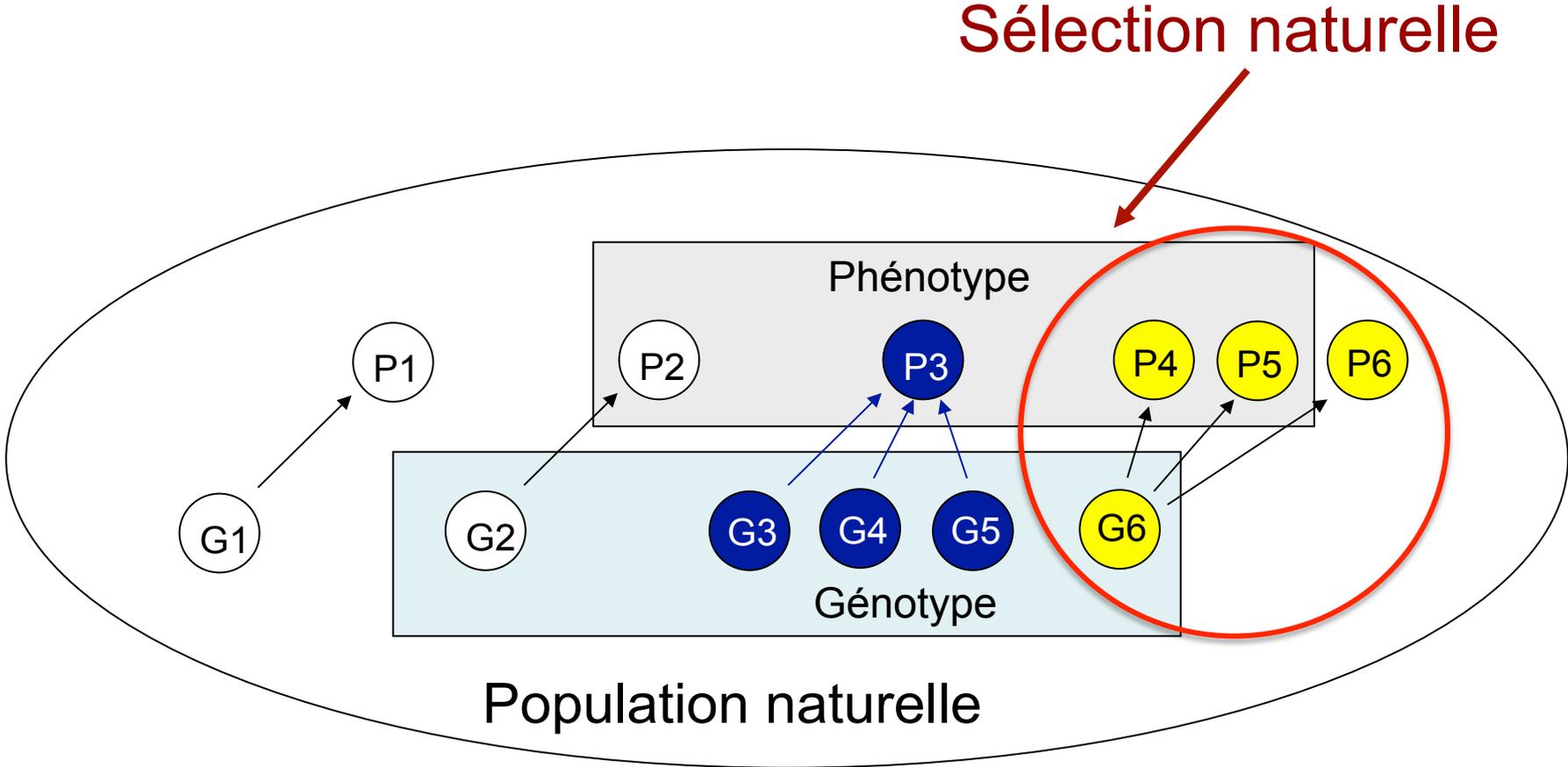
Dimension évolutive

- Peut se produire spontanément en réponse à l'environnement.
- Peut être éventuellement transmis d'une génération à la suivante.

Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

Contexte – Définitions

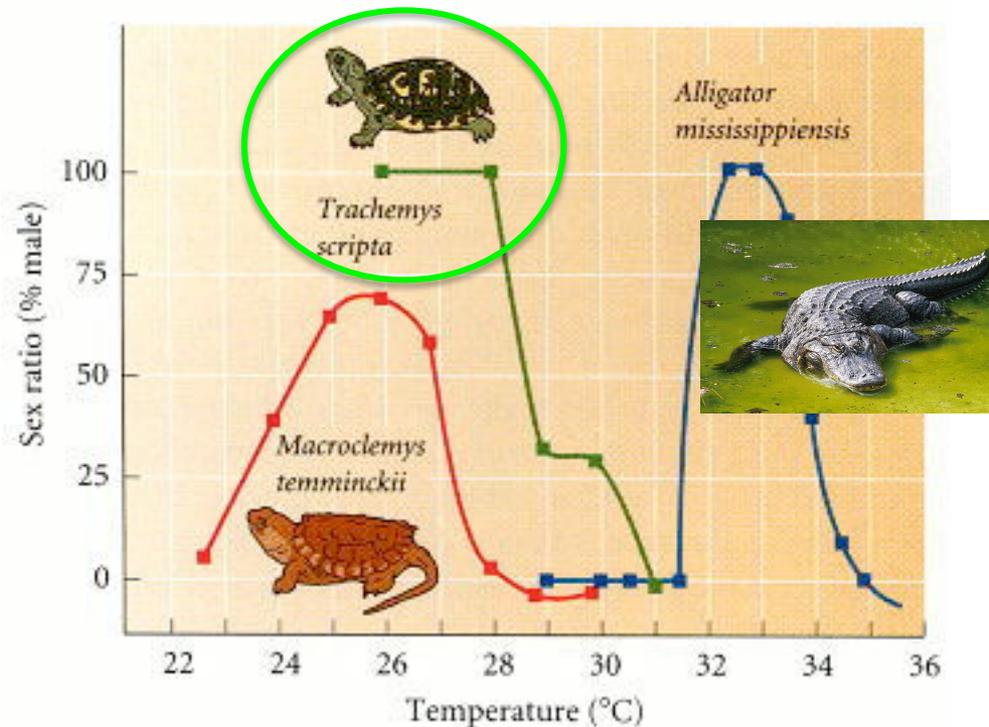




Plan

- Contexte – Définitions
- Exemples classiques
- Marques épigénétiques
- Régulation de l'activité de l'élément transposable *mariner* chez *D. simulans*
- Un autre exemple chez les drosophiles
- Où placer les phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype ?

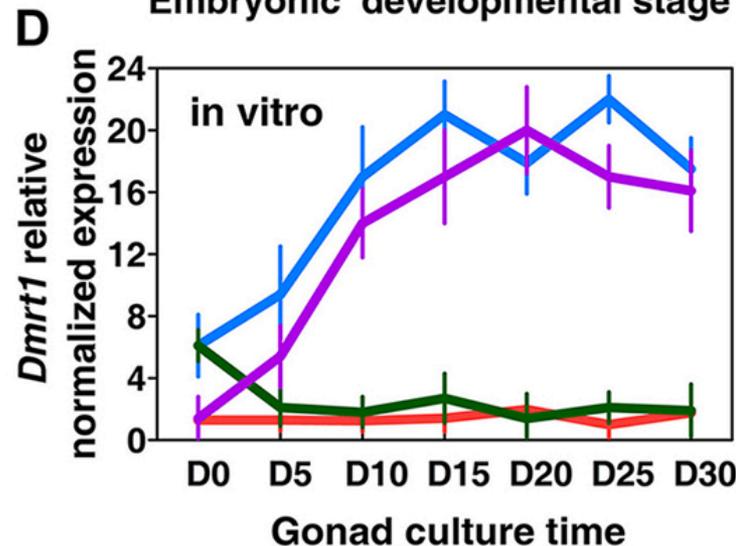
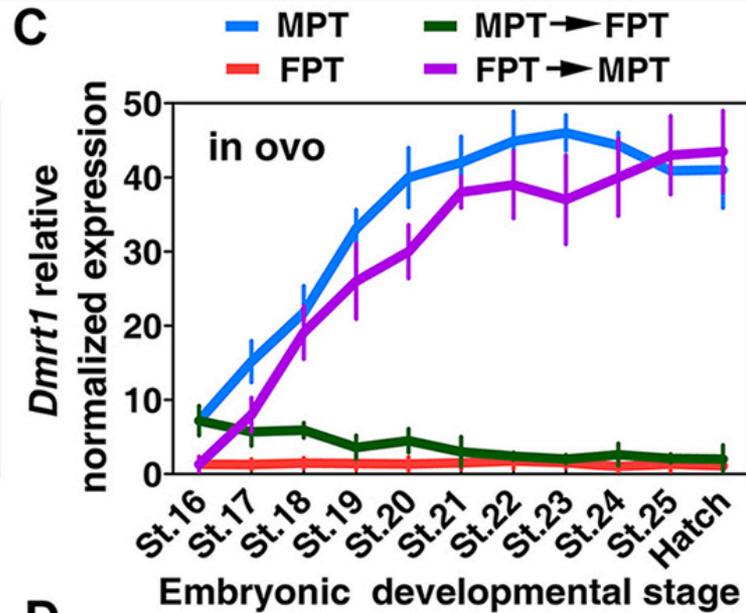
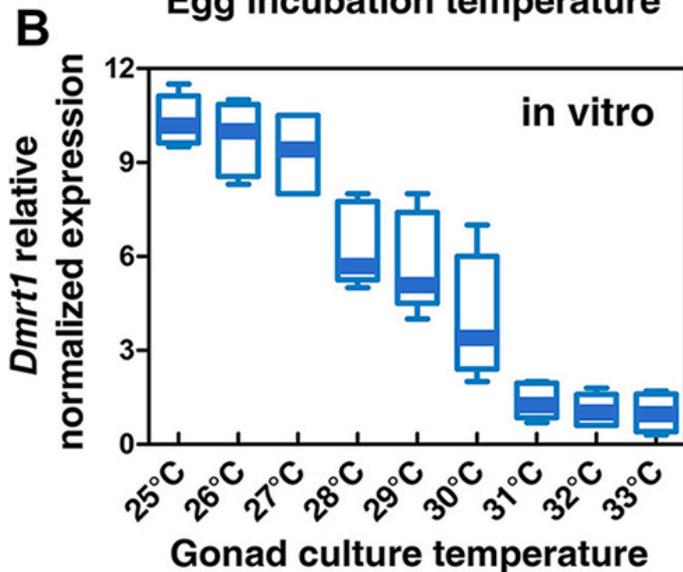
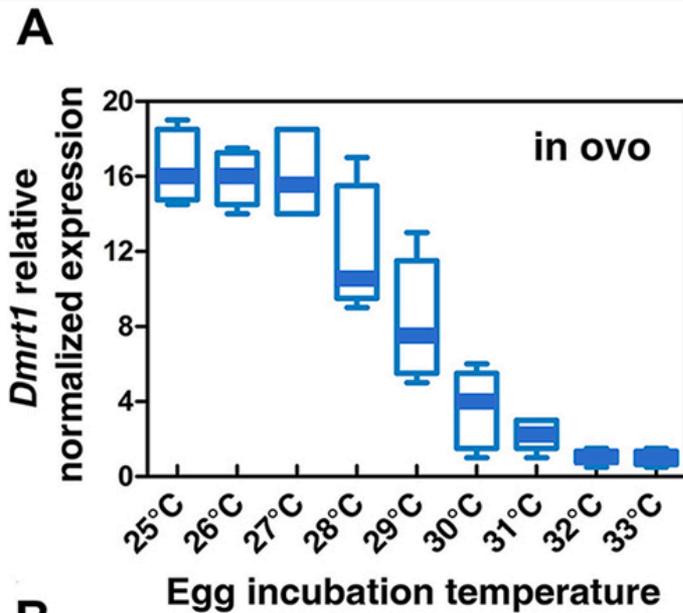
Le déterminisme du sexe chez les reptiles : fonction de la température



Patterns of temperature-dependent sex determination (TSD) in reptiles. Pattern I is found in turtles, e.g. Red-eared slider turtles (*Trachemys scripta*), Olive Ridley sea turtles (*Lepidochelys olivacea*), or Painted turtles (*Chrysemys picta*). Pattern II has been found in American alligators (*Alligator mississippiensis* and *Leopard geckos* (*Eublepharis macularius*)).

Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

Exemples classiques



Dmrt1 induces the male pathway in a turtle species with temperature-dependent sex determination. Ge *et al.*, *Development*, 2017

Dmrt1 (doublesex and mab3-related transcription factor 1)

MPT (male-producing temperature) and FPT (female-producing temperature)

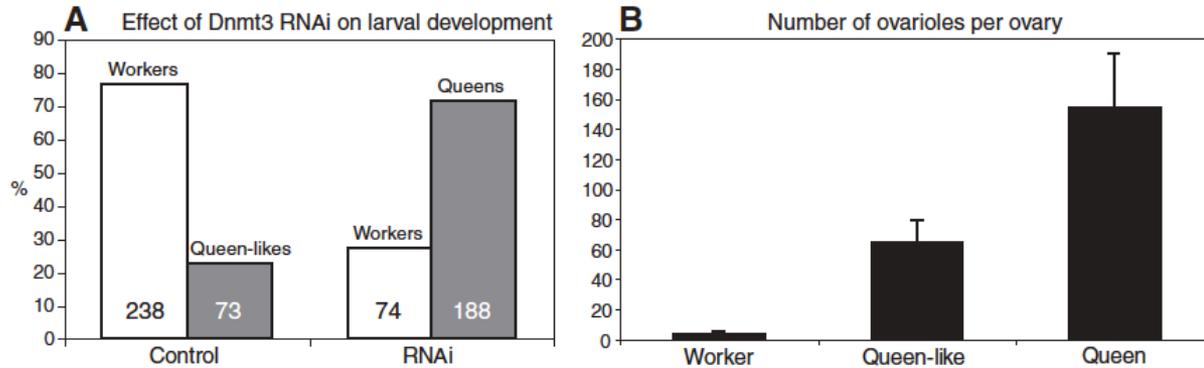
Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

Exemples classiques

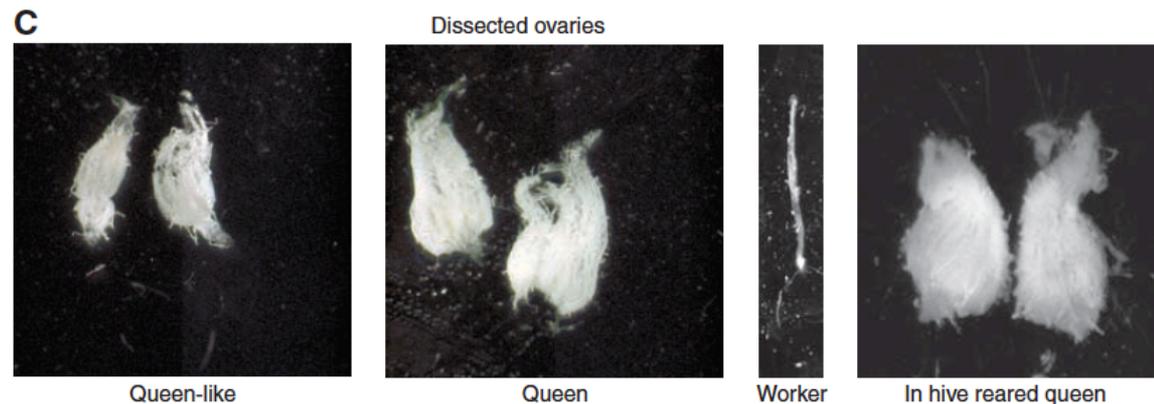
Abeille: reines vs ouvrières – gelée royale ou non

Dnmts = DNA cytosine-5-methyltransferases

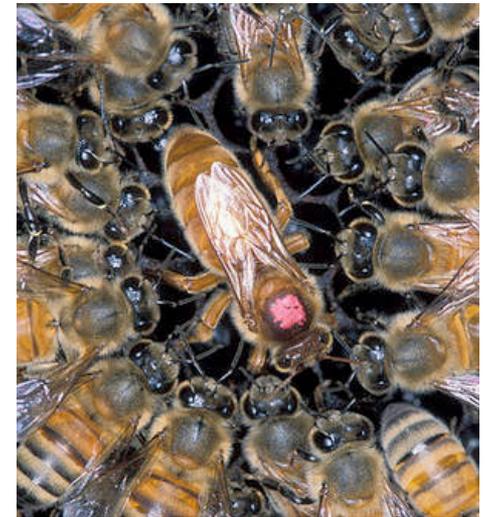
Inhibition de Dnmt3 -> développement en reines



© 2008 Kucharsk et al.



Kucharsk *et al.* Science 2008

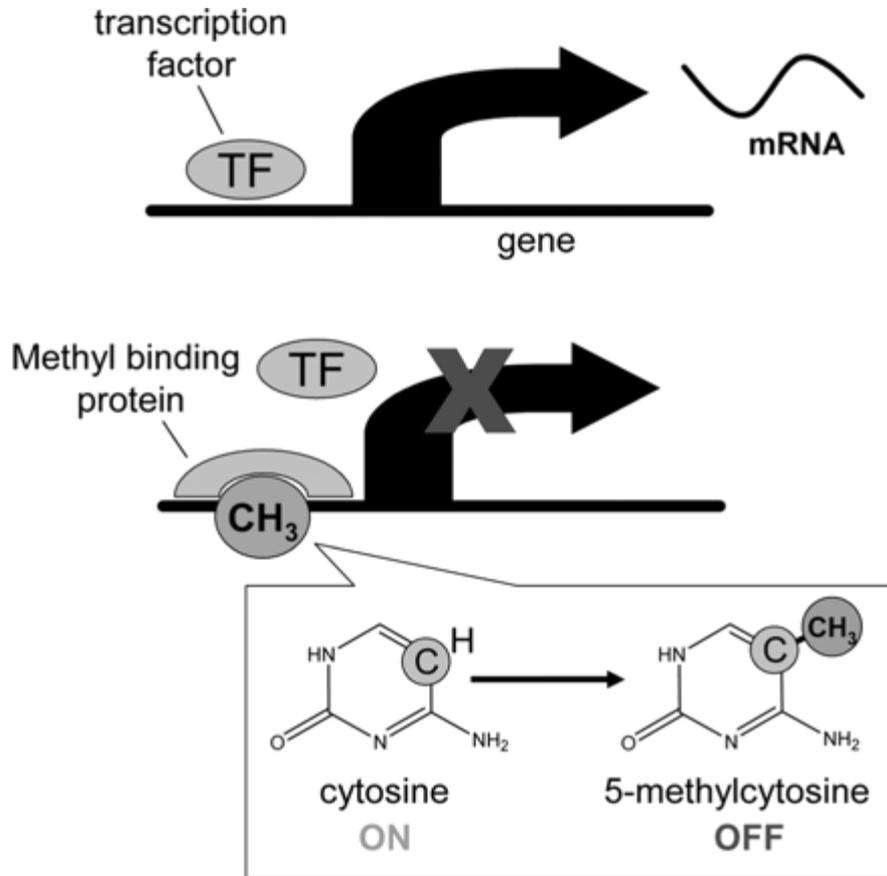


Plan

- Contexte – Définitions
- Exemples classiques
- Marques épigénétiques**
- Régulation de l'activité de l'élément transposable *mariner* chez *D. simulans*
- Un autre exemple chez les drosophiles
- Où placer les phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype ?

DNA level

Methylation of cytosine

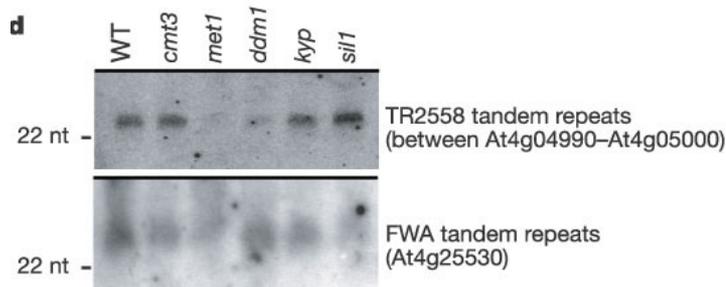
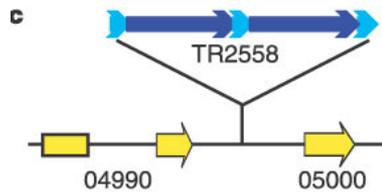
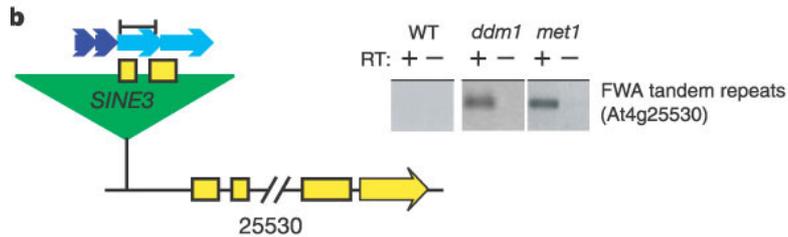
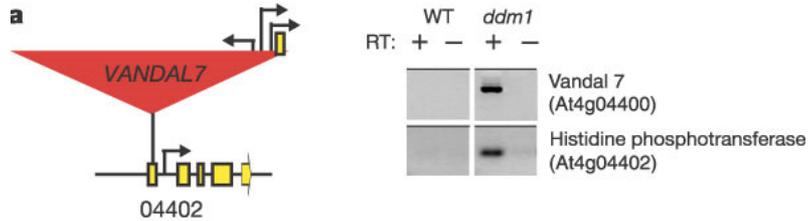


DNA methylation can silence gene expression. Methylation of cytosine located in cytosine-guanosine groupings in gene promoter regions (called 5'-CpG-3' islands) attracts capping proteins that hinder access to the gene for the transcription factors that normally turn on gene expression and formation of messenger RNA. When the transcription factor does not bind to the promoter area of the gene, transcription of mRNA does not occur, and the gene is silenced.

(From S.H. Zeisel, 2008)

Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

Marques épigénétiques



Arabidopsis thaliana

04402 = histidine phosphotransferase

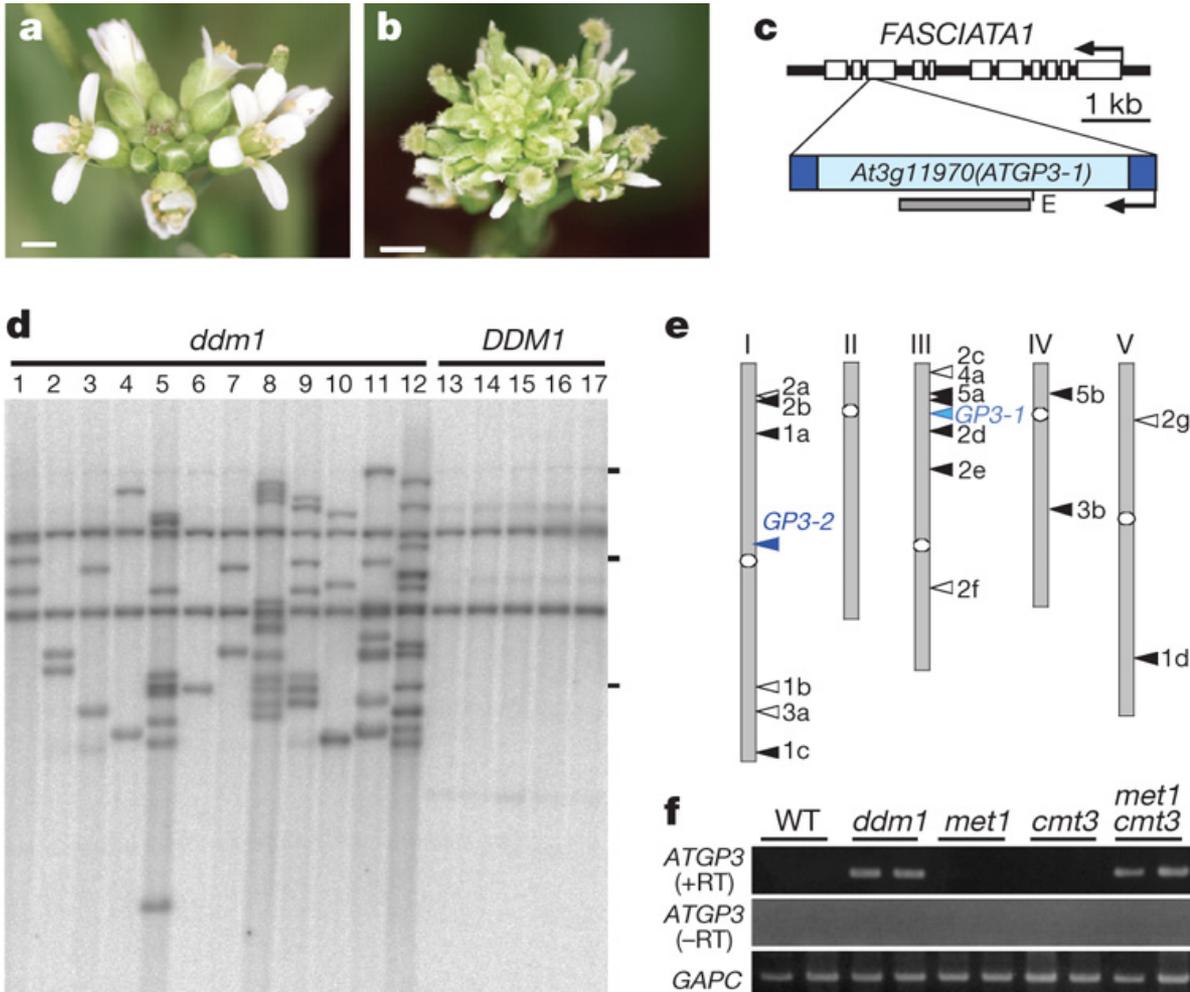
25530 = *FWA* (involved in flowering)

TR = Tandem repeat

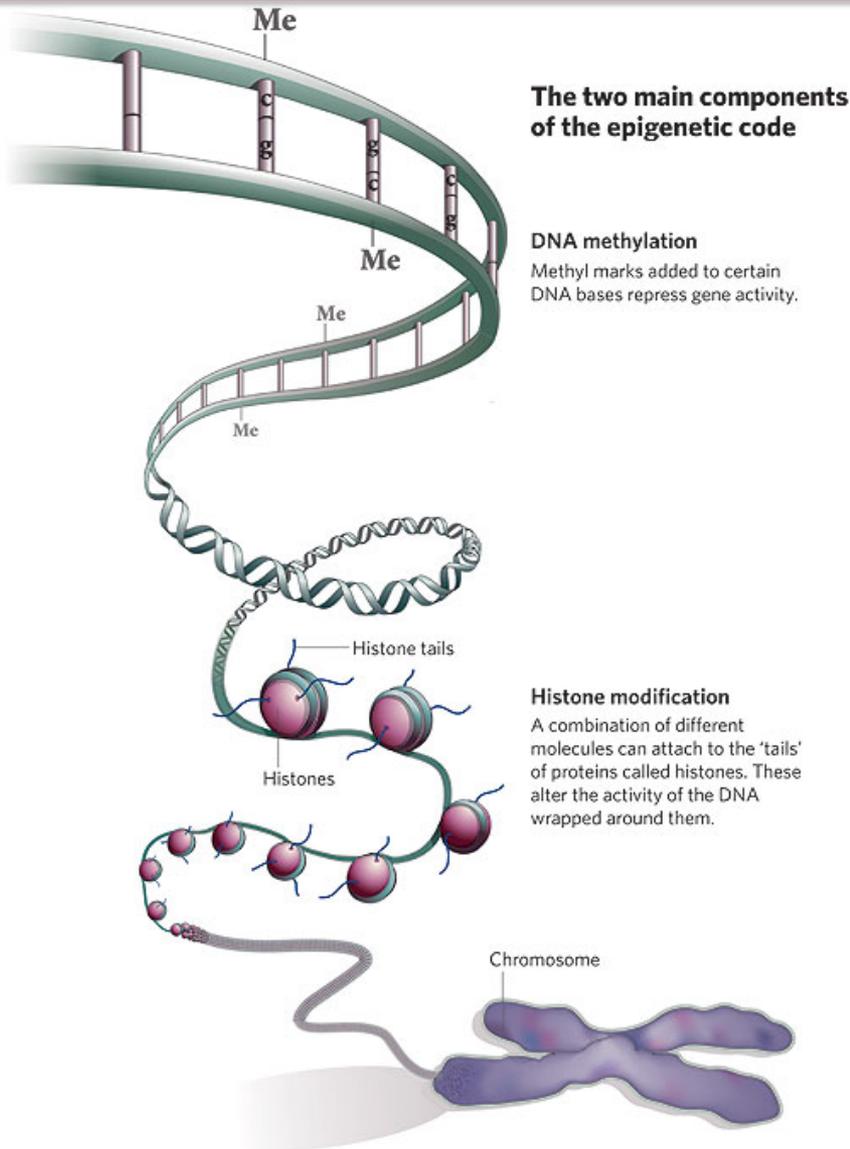
No production of *siRNA* in *ddm1* and *met1* mutants

Lippman et al., Nature 2004

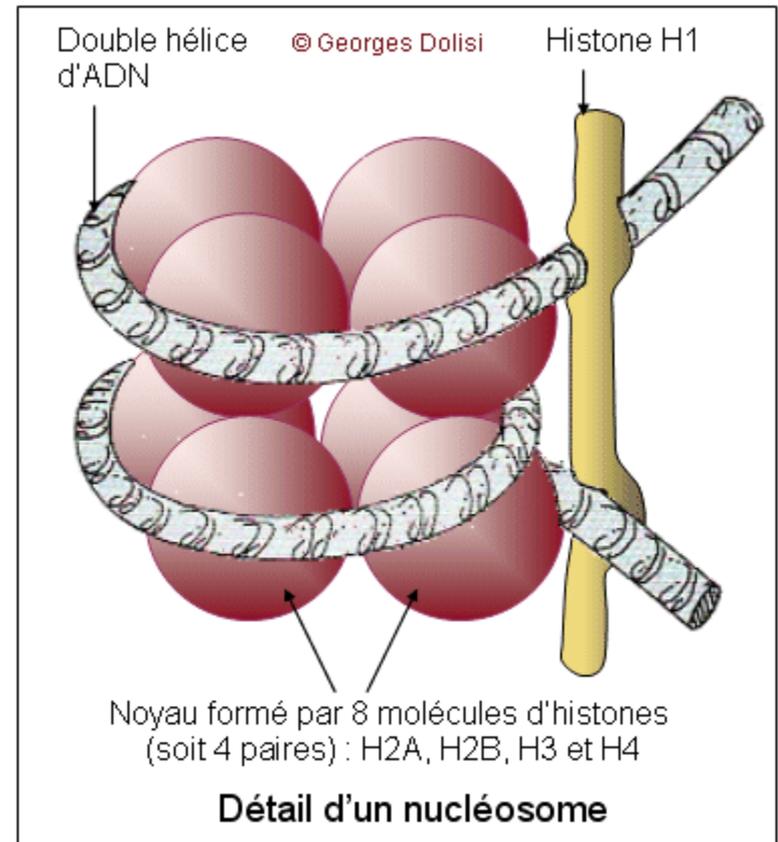
Methylation and transposable elements mobility



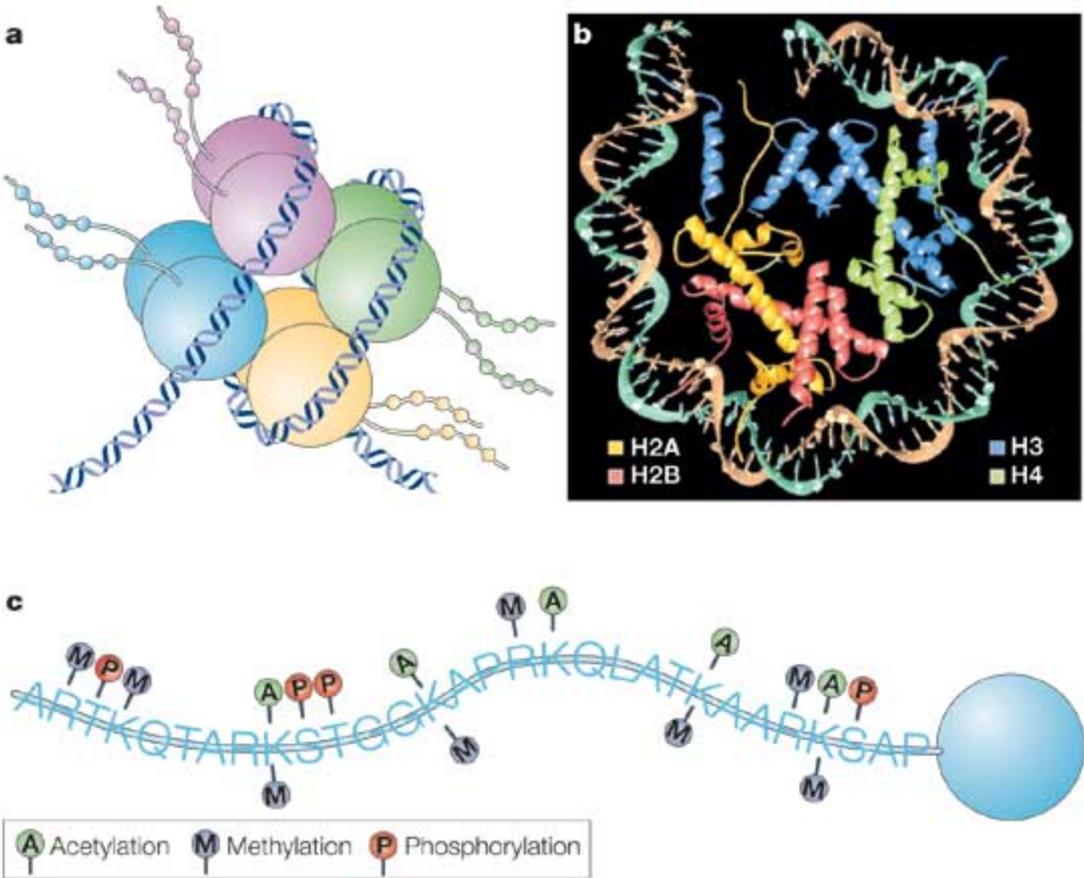
Lippman et al., Nature 2004



Histone level

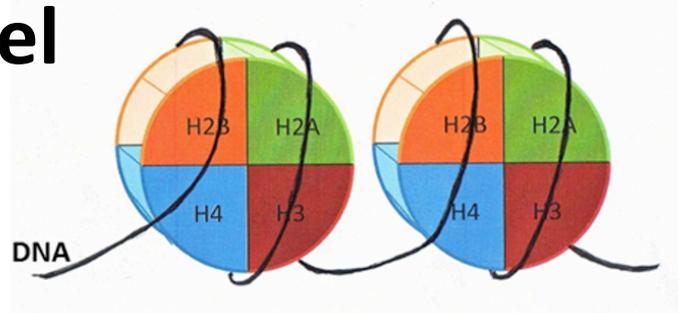


Histone level

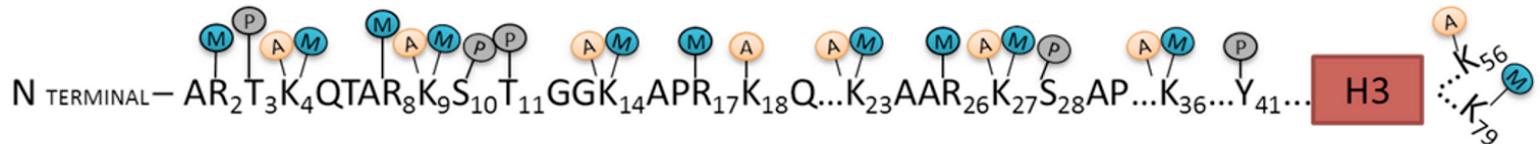
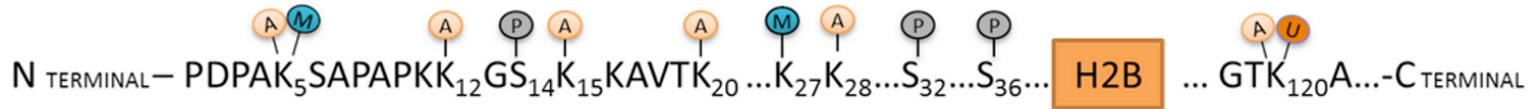


Nature Reviews | Neuroscience

Histone level



B

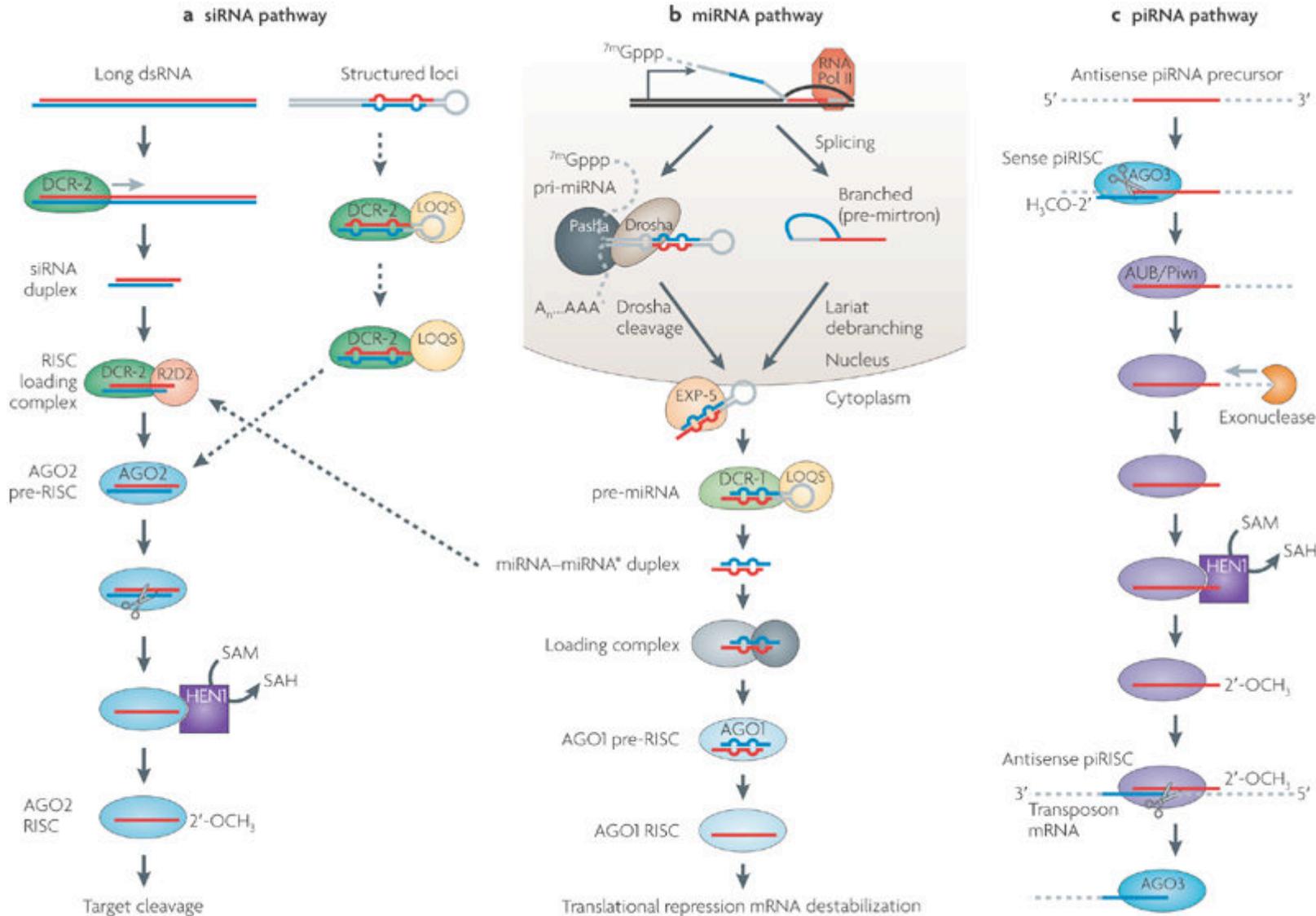


Xu *et al.* 2013, Intech

Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

Marques épigénétiques

RNA level

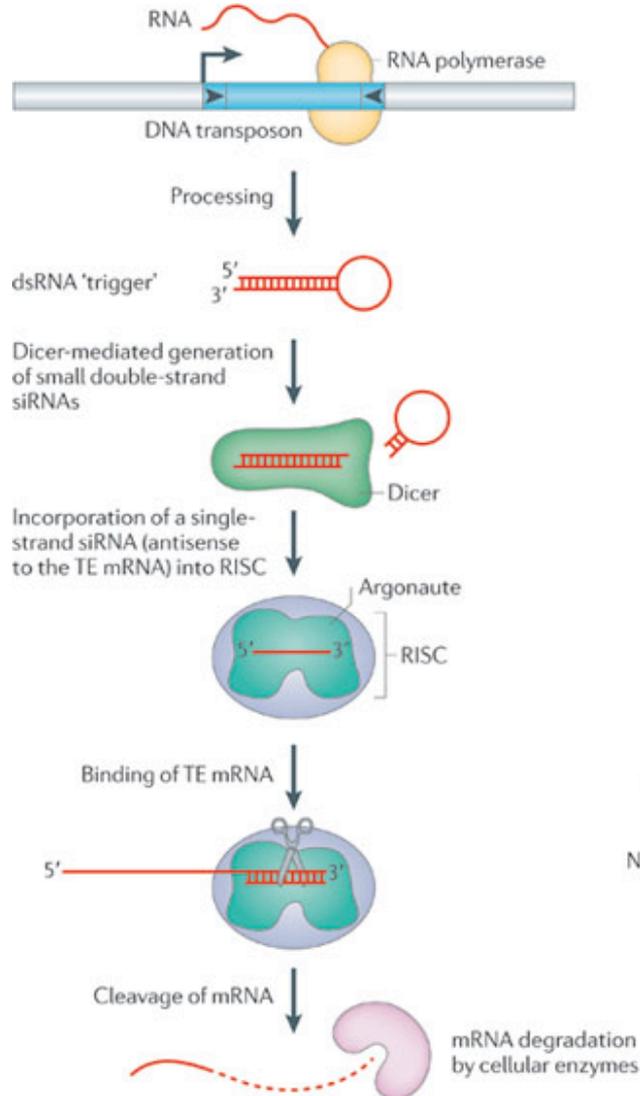


Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

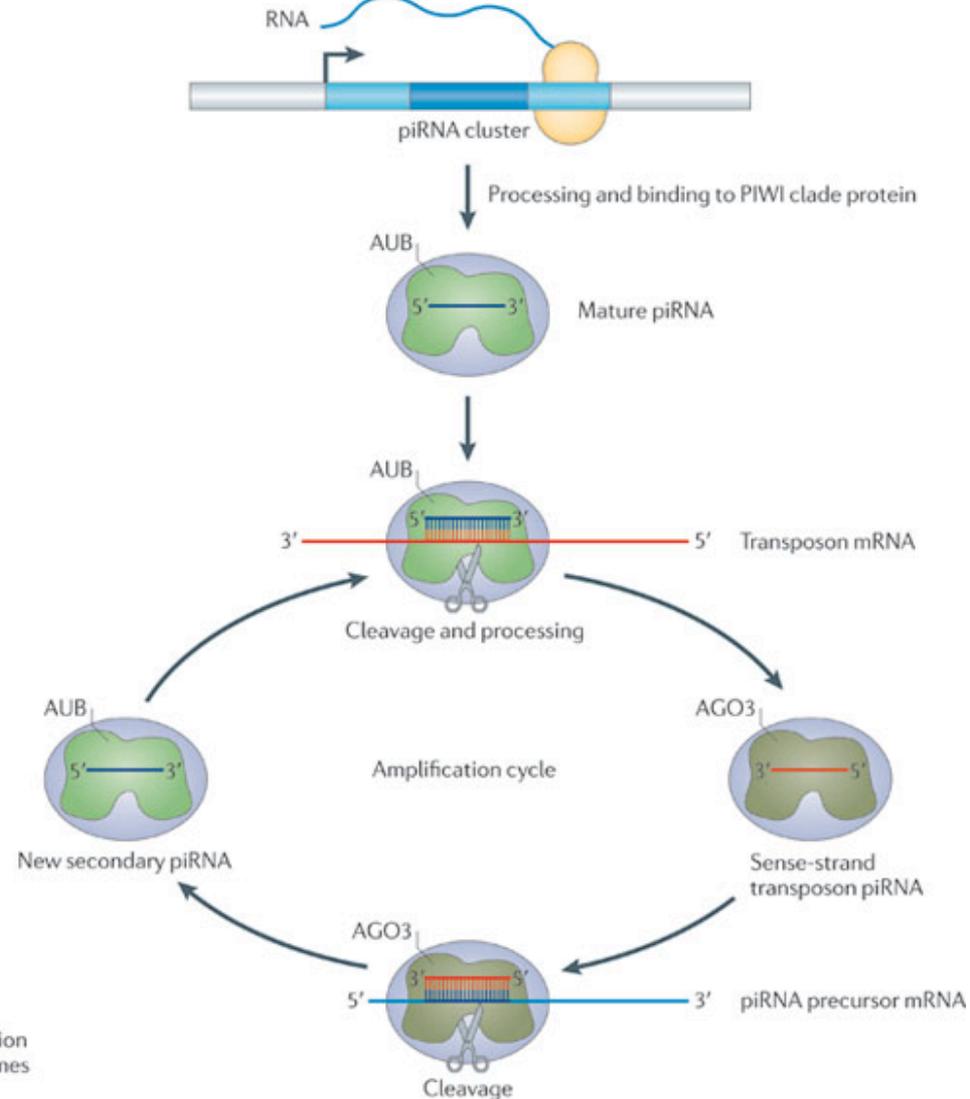
Marques épigénétiques

RNA level

a siRNA pathway



b piRNA pathway



Plan

- Contexte – Définitions
- Exemples classiques
- Marques épigénétiques
- Régulation de l'activité de l'élément transposable *mariner* chez *D. simulans*
- Un autre exemple chez les drosophiles
- Où placer les phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype ?

Transcriptional polymorphism of *piRNA* regulatory genes underlies the *mariner* activity in *Drosophila simulans* testes

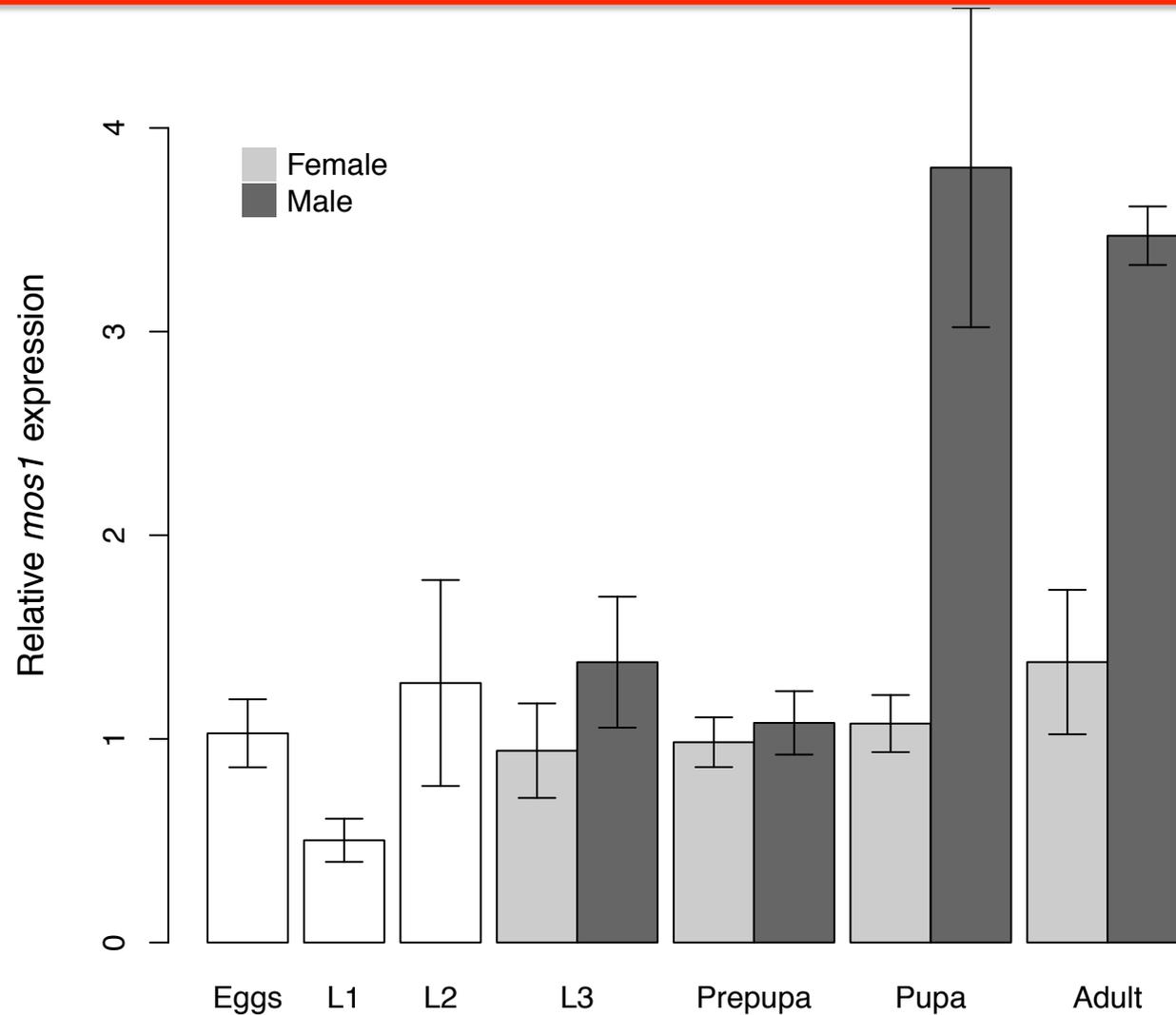
Saint-Leandre B, Clavereau I, Hua-Van A, Capy P

Mol Ecol. 2017 Jul;26(14):3715-3731.

- Etude de 19 populations naturelles de *Drosophila simulans*
- Populations colonisatrices vs populations ancestrales
- Etude de l'activité de l'élément *mariner* – Classe II (couper-coller)

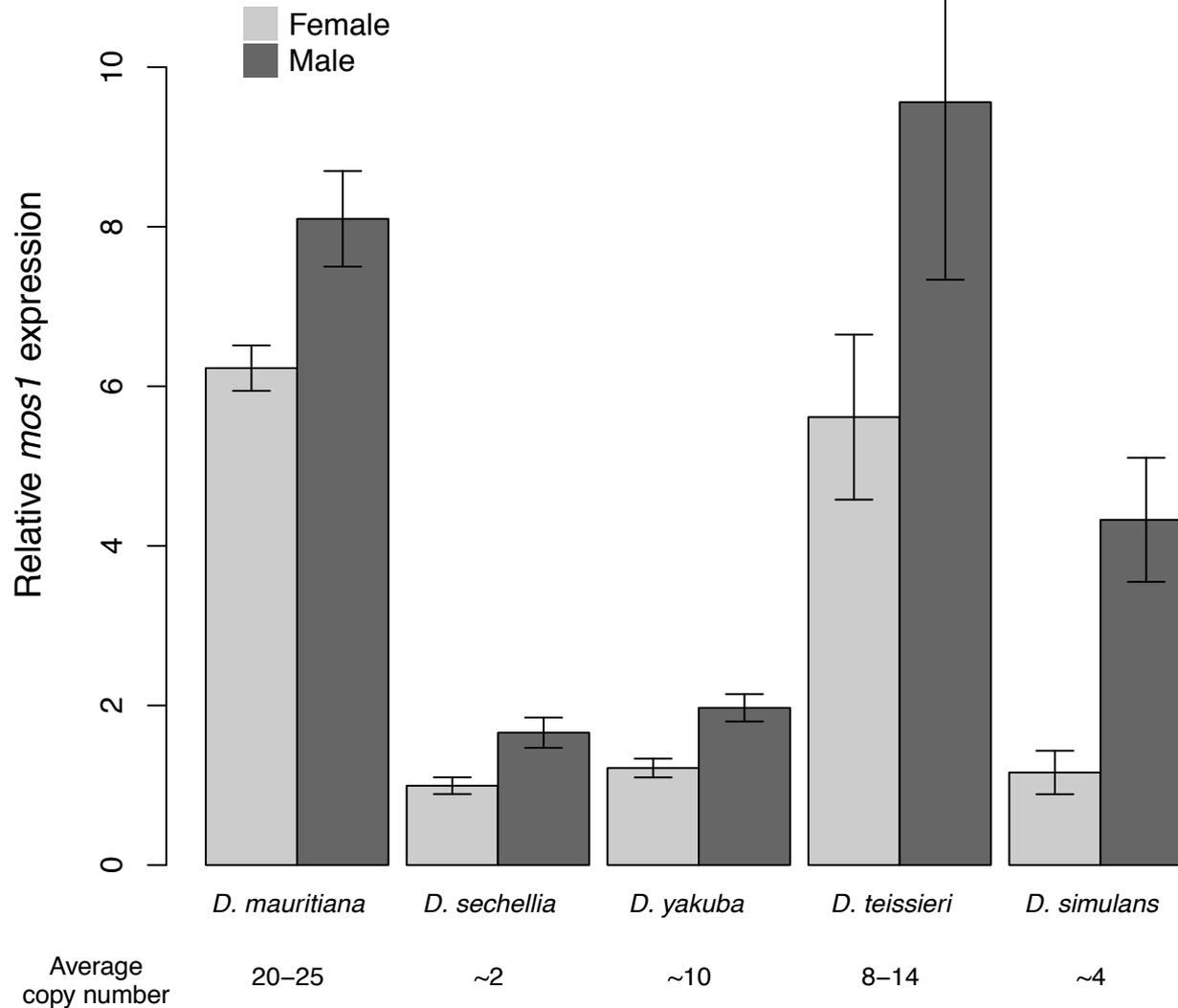
Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

Régulation de l'activité de l'élément transposable mariner chez D. simulans



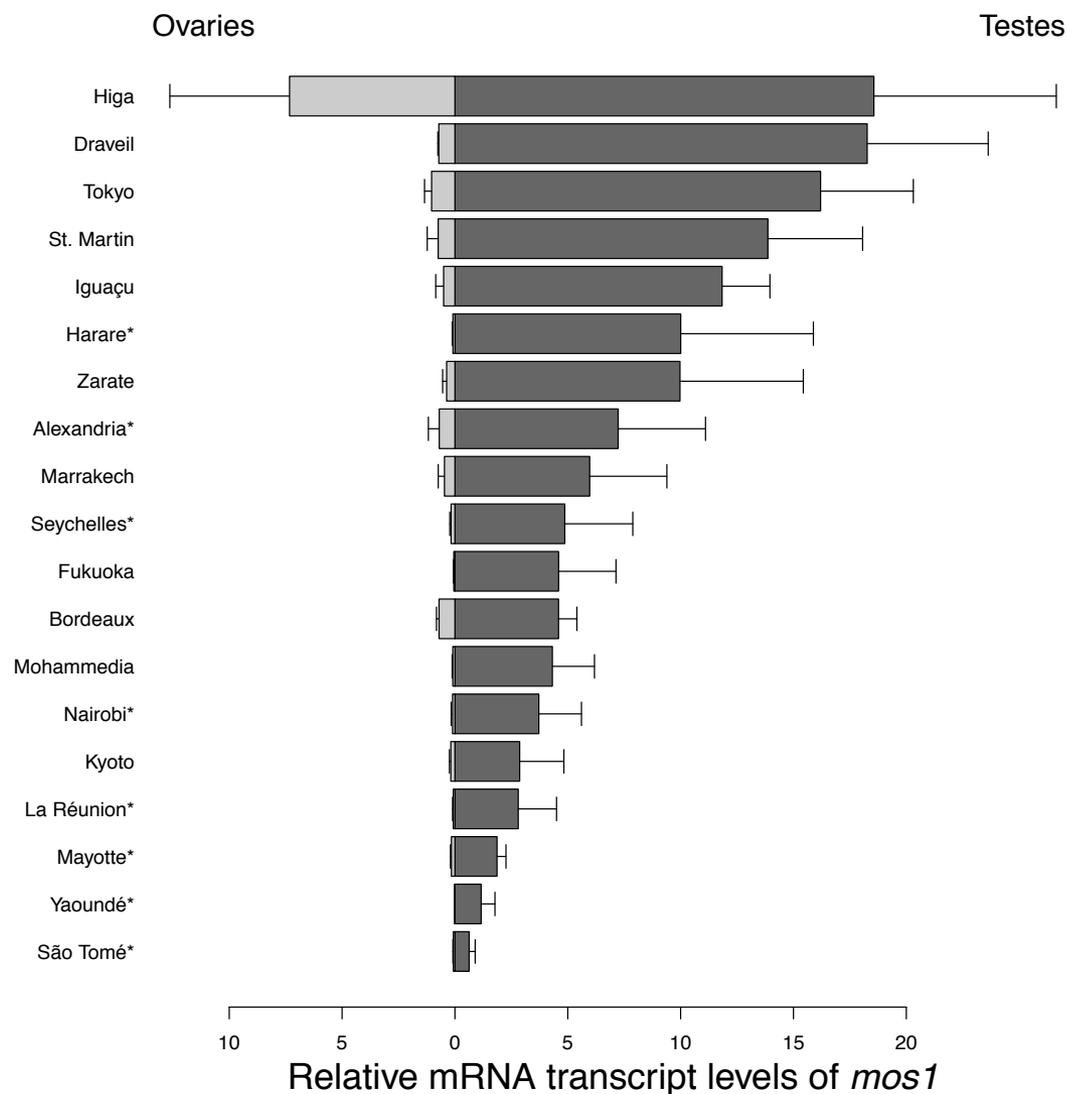
Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

Régulation de l'activité de l'élément transposable mariner chez *D. simulans*



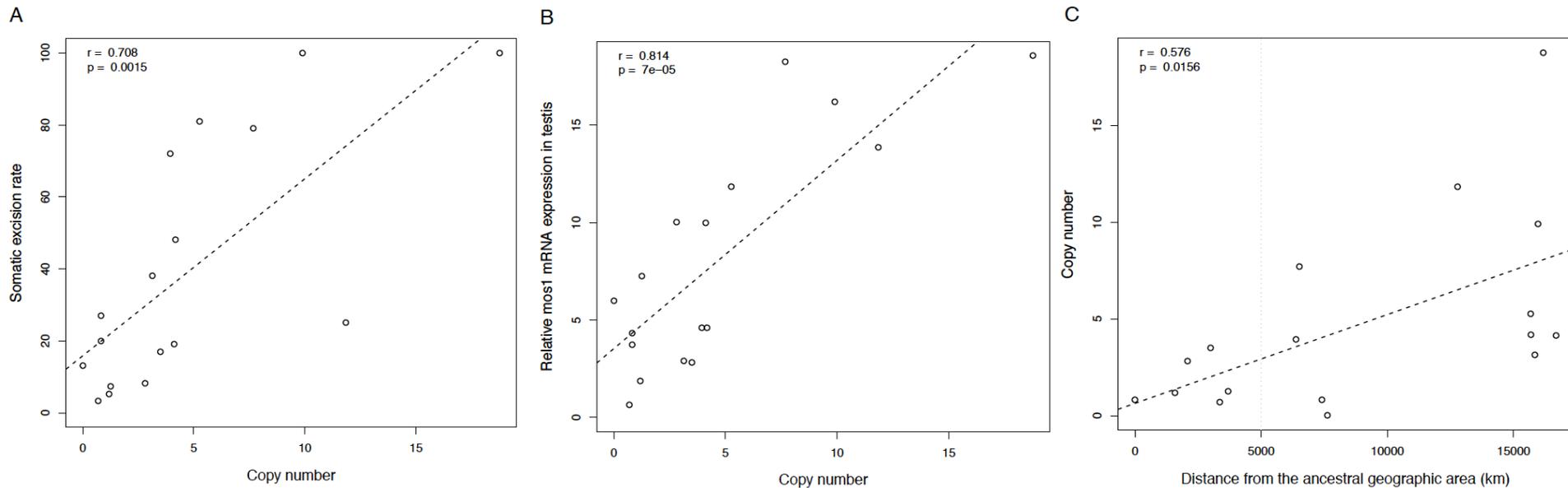
Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

Régulation de l'activité de l'élément transposable mariner chez D. simulans



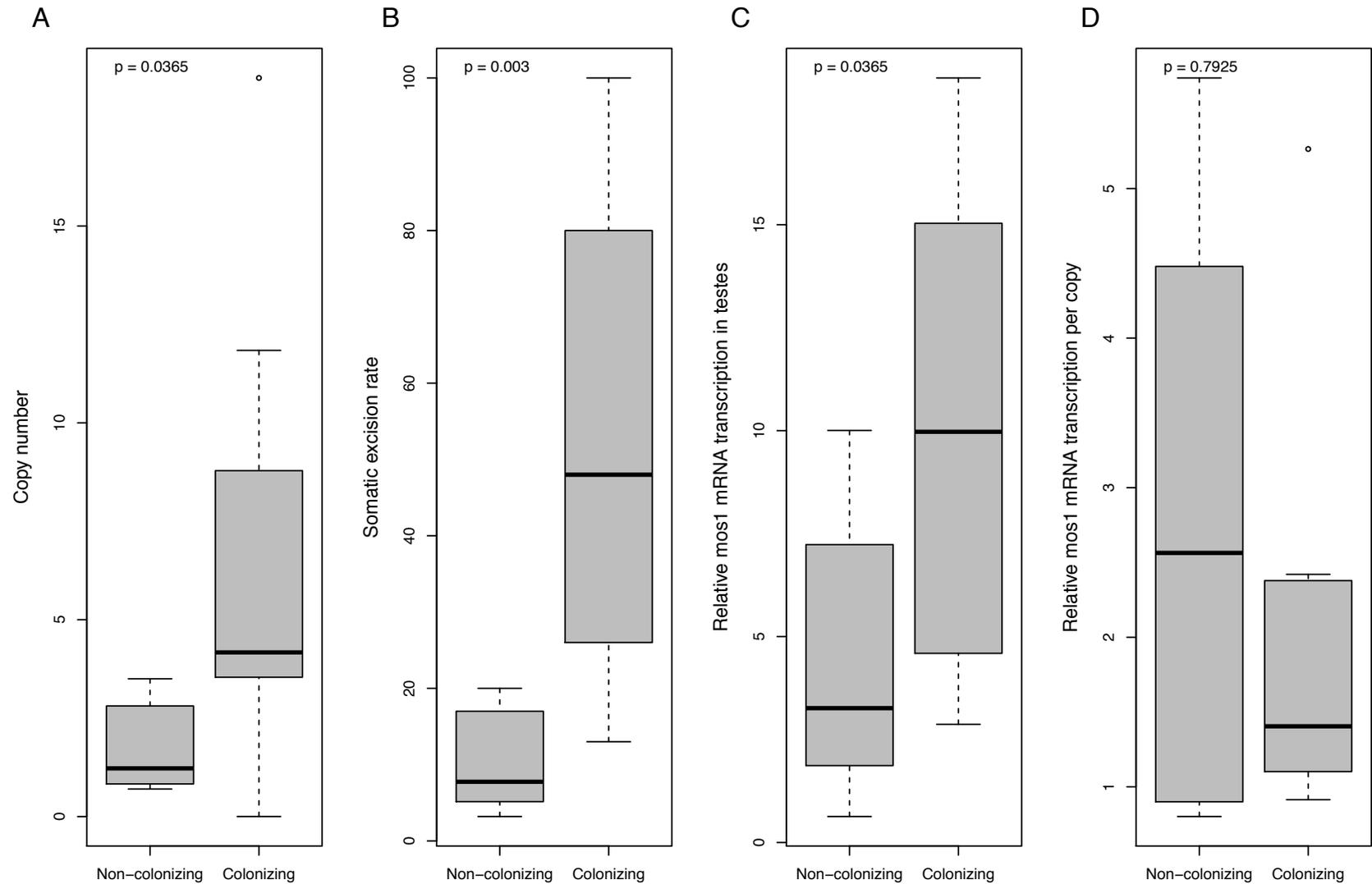
Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

Régulation de l'activité de l'élément transposable mariner chez D. simulans



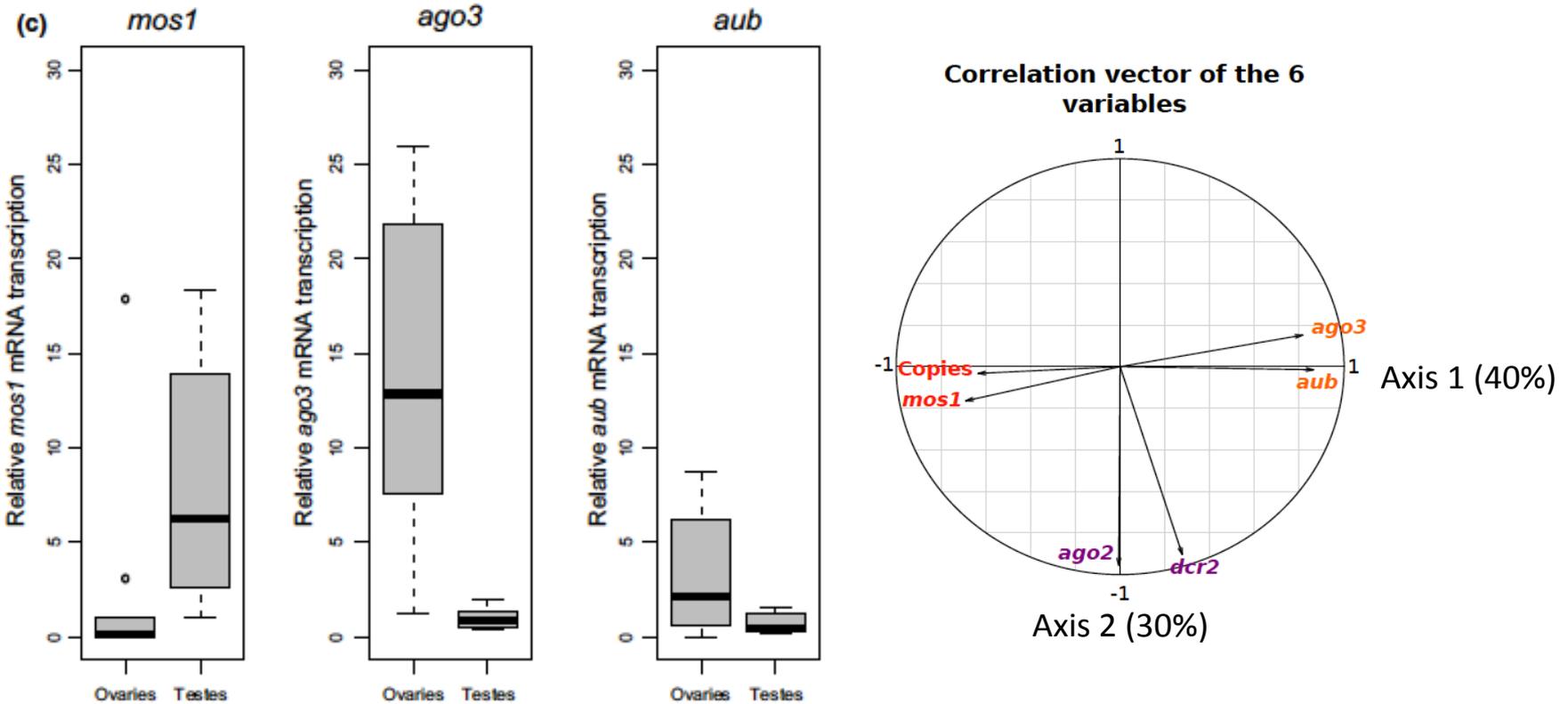
Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

Régulation de l'activité de l'élément transposable mariner chez D. simulans



Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

Régulation de l'activité de l'élément transposable mariner chez *D. simulans*

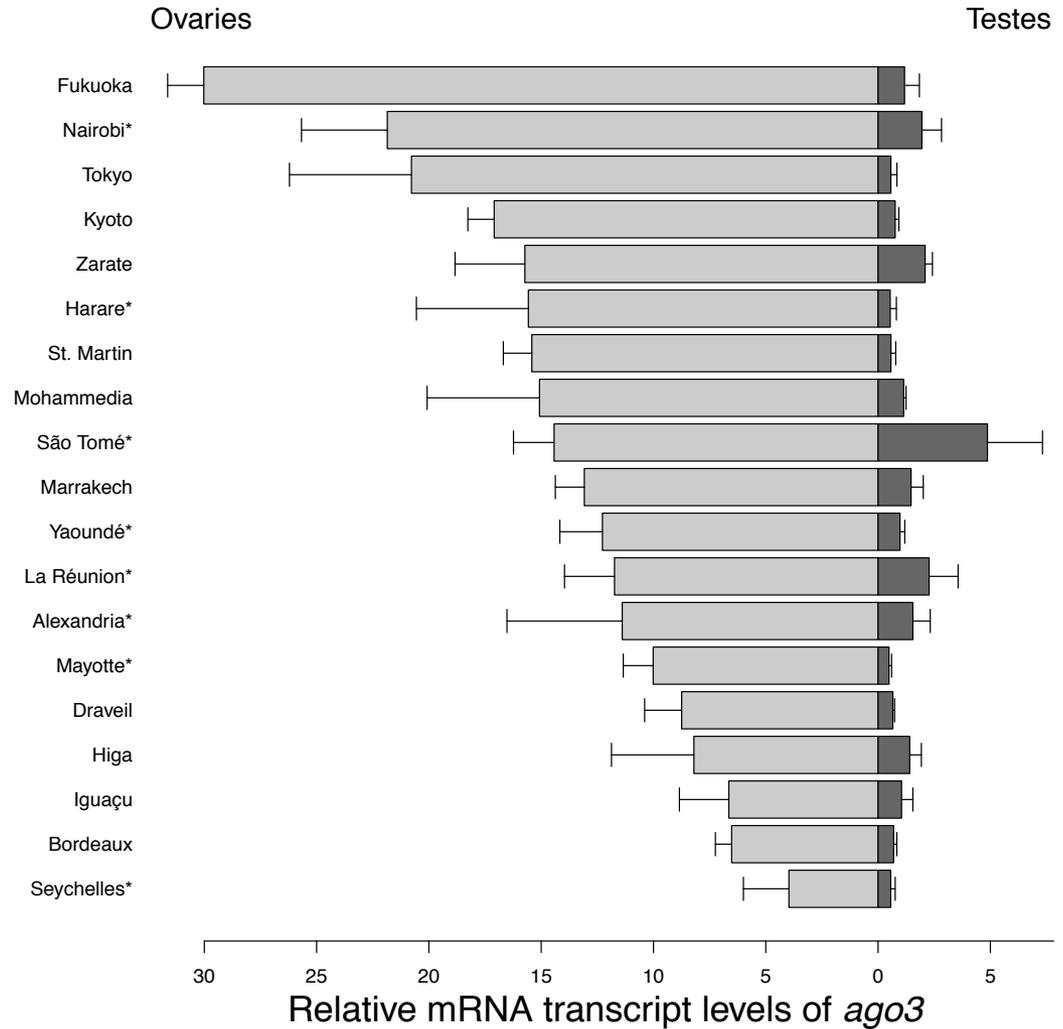


Sur 3 populations naturelles

Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

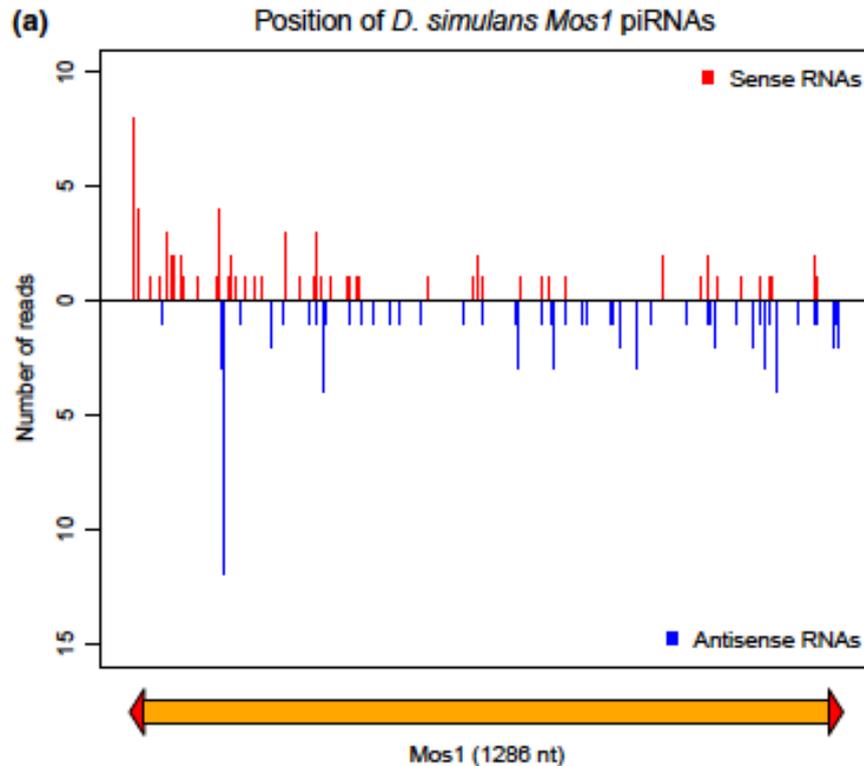
Régulation de l'activité de l'élément transposable mariner chez *D. simulans*

Ago3 dans les populations naturelles

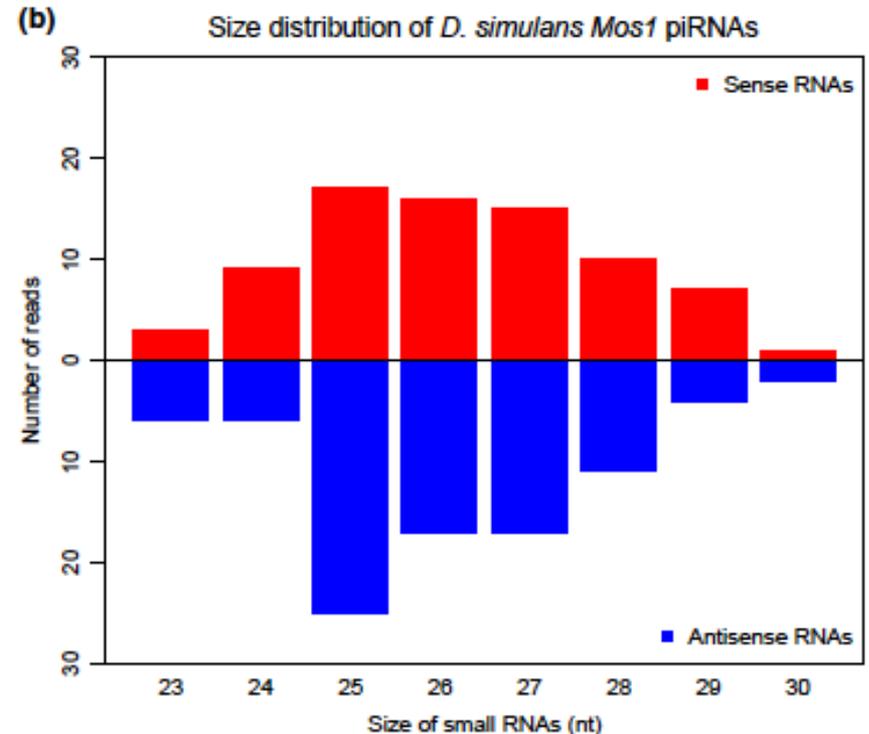


Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

Régulation de l'activité de l'élément transposable mariner chez *D. simulans*



The piRNAs map all along the *mos1* sequence, suggesting that they are produced from a full length copy.

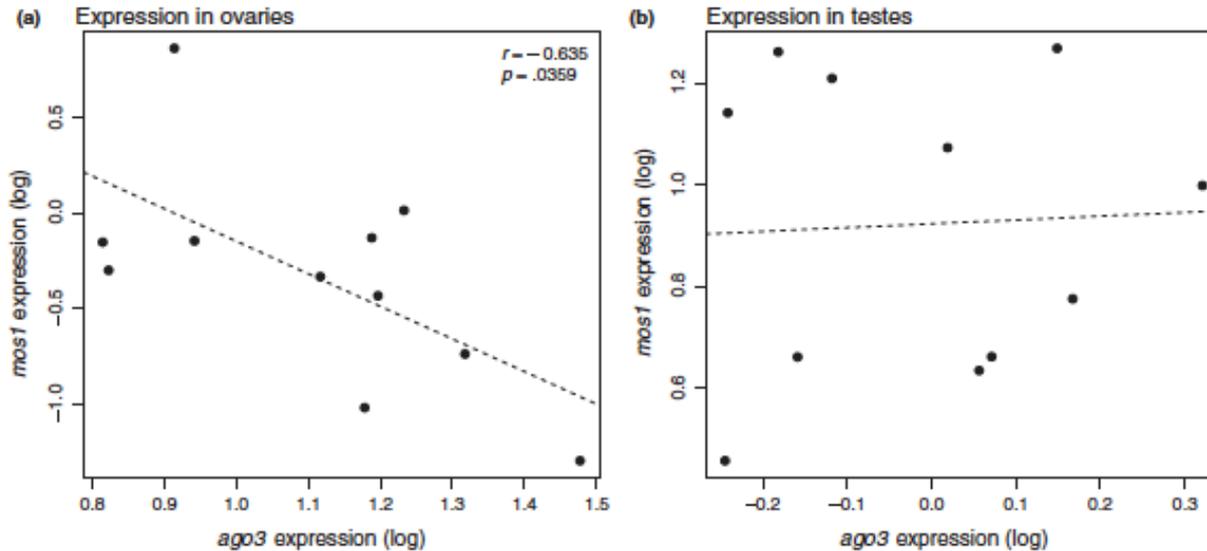


Distribution is centred at 25nt, a feature associated with *piwi* loaded piRNAs (Brennecke et al., 2007).

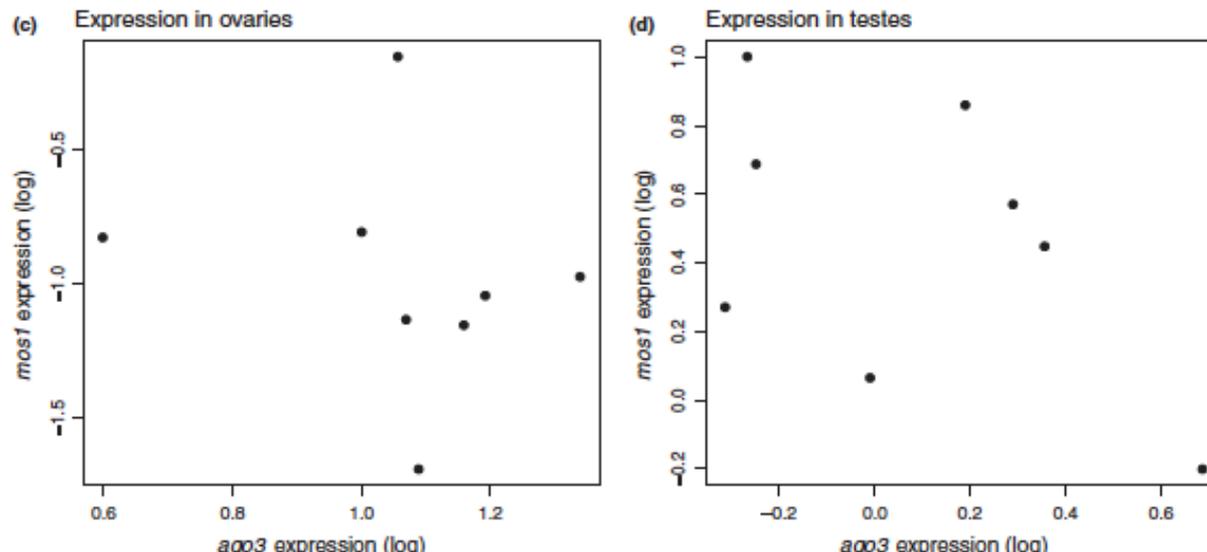
Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

Régulation de l'activité de l'élément transposable mariner chez *D. simulans*

Colonizing populations



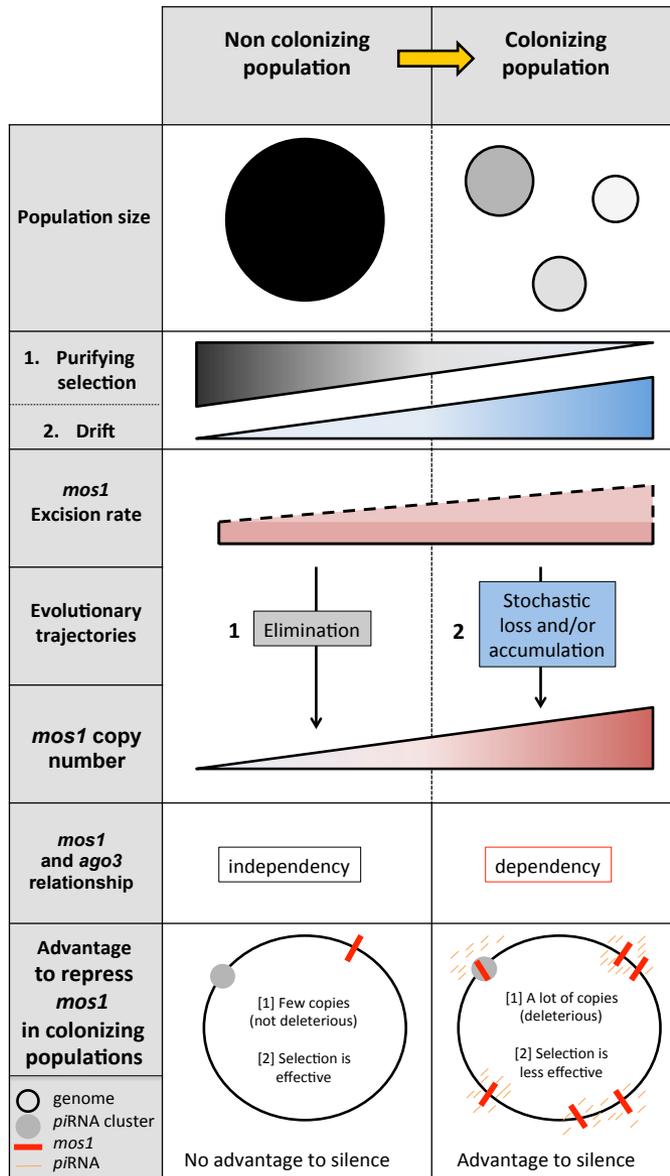
Noncolonizing populations



- Pas de régulation de *mos1* dans les testicules
- Régulation de *mos1* dans les ovaires des femelles colonisatrices

Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

Régulation de l'activité de l'élément transposable mariner chez *D. simulans*



- La lignée germinale mâle évolue t-elle plus rapidement que la lignée germinale femelle ?
- Plusieurs ET sur surexprimés dans la lignées mâles chez les Drosophiles mais également chez les mammifères.
- La non-régulation de *mariner*, et plus généralement des ET, chez les mâles favorise t-elle l'adaptation des population, via la création de variabilité génétique ?
- Etude de l'ensemble des ET chez différentes espèces *via* la comparaison de populations colonisatrices et ancestrales

Plan

- Contexte – Définitions
- Exemples classiques
- Marques épigénétiques
- Régulation de l'activité de l'élément transposable *mariner* chez *D. simulans*
- Un autre exemple chez les drosophiles
- Où placer les phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype ?

Autre exemple chez les drosophiles

Article:

S. Rutherford and S. Lindquist, 1998.

Hsp90 s a capacitor for morphological evolution.

Nature 396: 336-342

Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

Un autre exemple chez les drosophiles

- HSP : *heat shock protein* – Protéine de stress
- Protéines mises en évidence en 1962 après l'observation de puffs sur les chromosomes polytènes de drosophiles à la suite de chocs thermiques
- Poids moléculaire de 15 à 100 KD
- Agissent comme des « chaperons »
 - Protection des protéines nouvellement synthétisées et non encore repliées
 - Protection des protéines à la suite d'un choc thermique
 - Evitent l'agrégation des protéines
 - Hsp90 est présente en permanence
 - Représente 2% du total des protéines
 - Existe de nombreux mutants dont Hsp83

Hsp83 est une mutation mais cela pourrait être une **modification épigénétique** de l'activité de *hsp90*

Le mutant *Hsp83*

- Létale à l'état homozygote
- On peut le maintenir à l'aide de balanceurs (TM6,...)

Premier croisement

F0 $\frac{\text{Hsp90}}{\text{Hsp90}}$ X $\frac{\text{Hsp83}}{\text{TM6}}$

F1 1 à 2% d'anomalies

- Sur 141 croisements, 53 produisent des individus avec anomalies
- Touchent toutes les parties du corps: ailes, pattes, yeux, l'abdomen, les soies...

Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

Un autre exemple chez les drosophiles

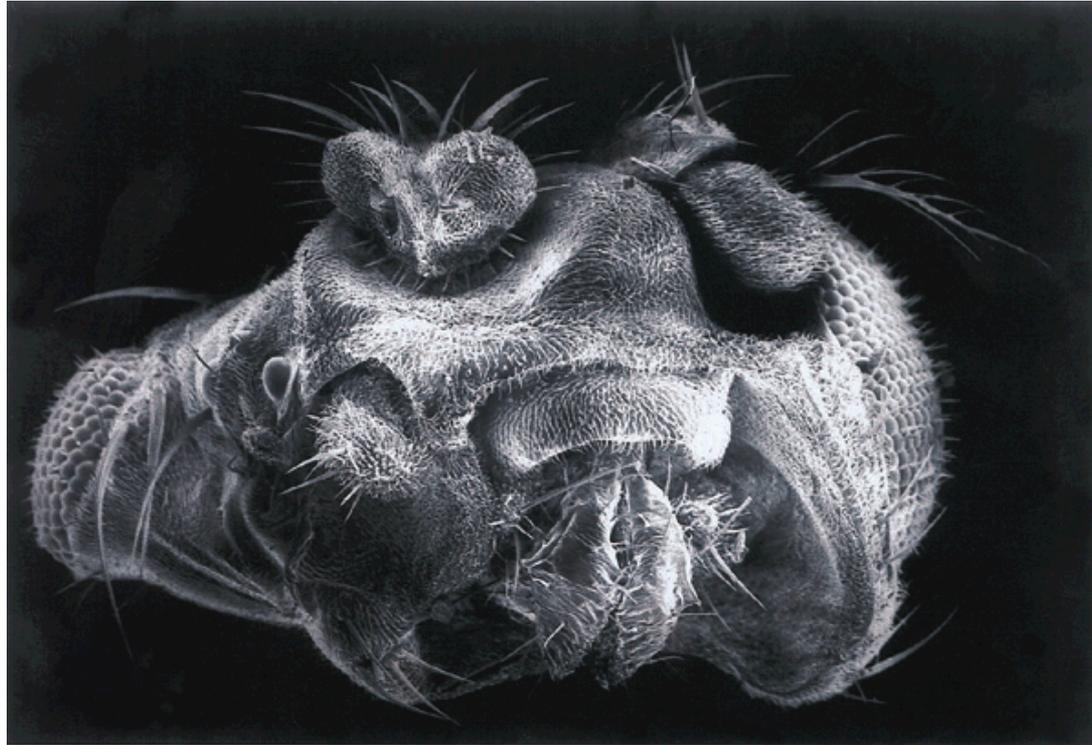


Figure 1 Large and rapid morphological change. Fruitflies with mutations in Hsp90 show a range of developmental defects in, for example, the eye.

Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

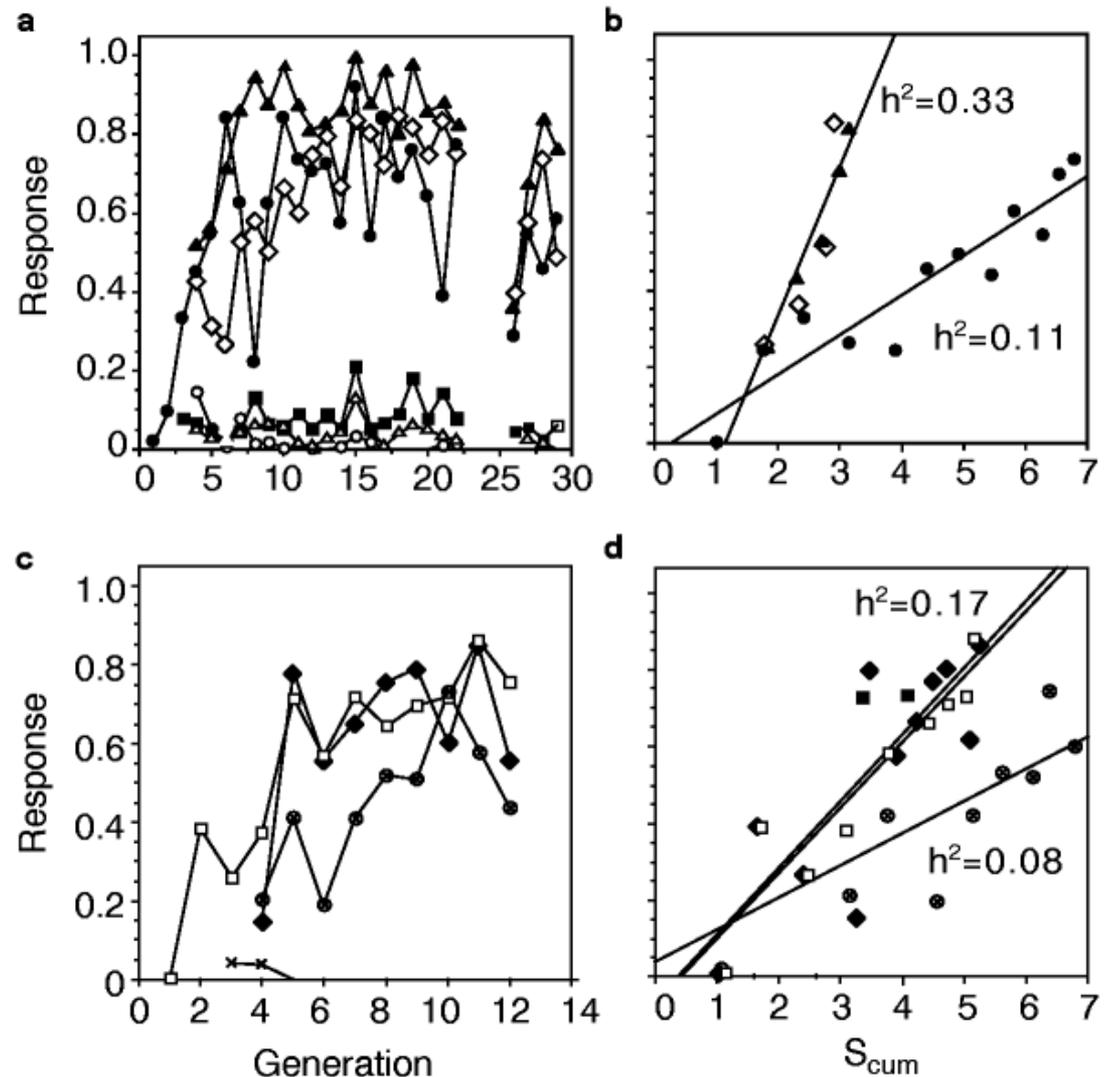
Un autre exemple chez les drosophiles



Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

Un autre exemple chez les drosophiles

Figure 2 Selection experiments. a, b, Selection for the deformed-eye trait; c, d, Selection for the wing-vein trait. Selection lines: open circles, LE1; filled squares, LE2; open triangles, LE3; filled circles, HE1; open diamonds, HE2; filled triangles, HE3; crosses, LV1; open squares, HV1; circles with crosses, HV2; filled diamonds, HV3. Scum, cumulative selection differential.



Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

Un autre exemple chez les drosophiles

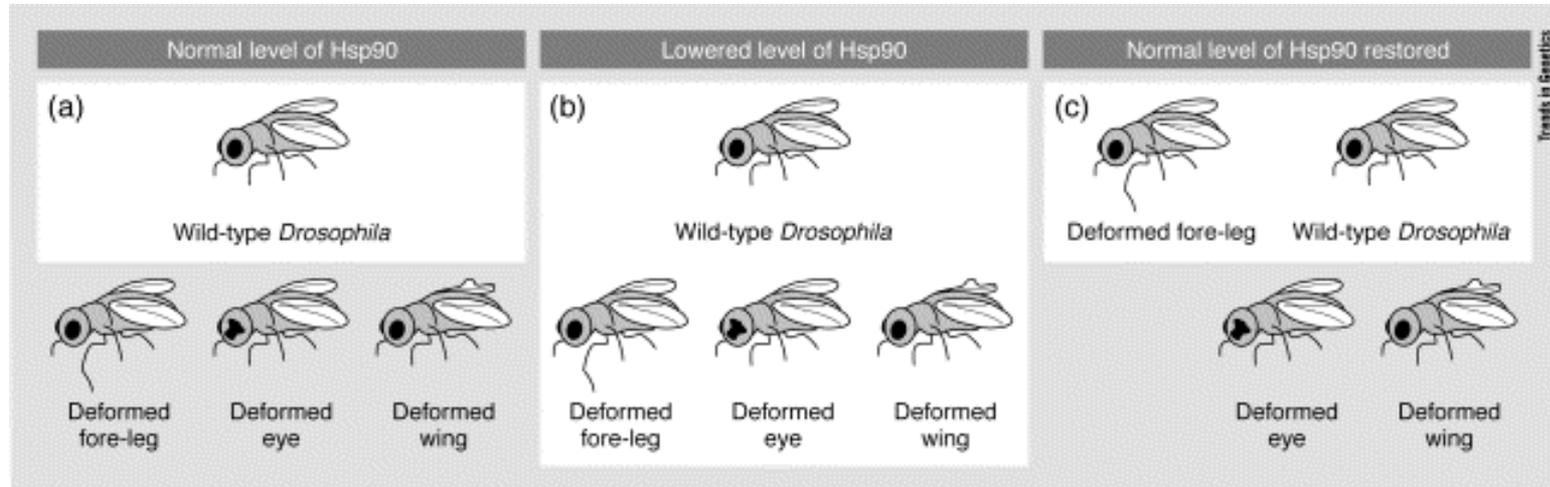
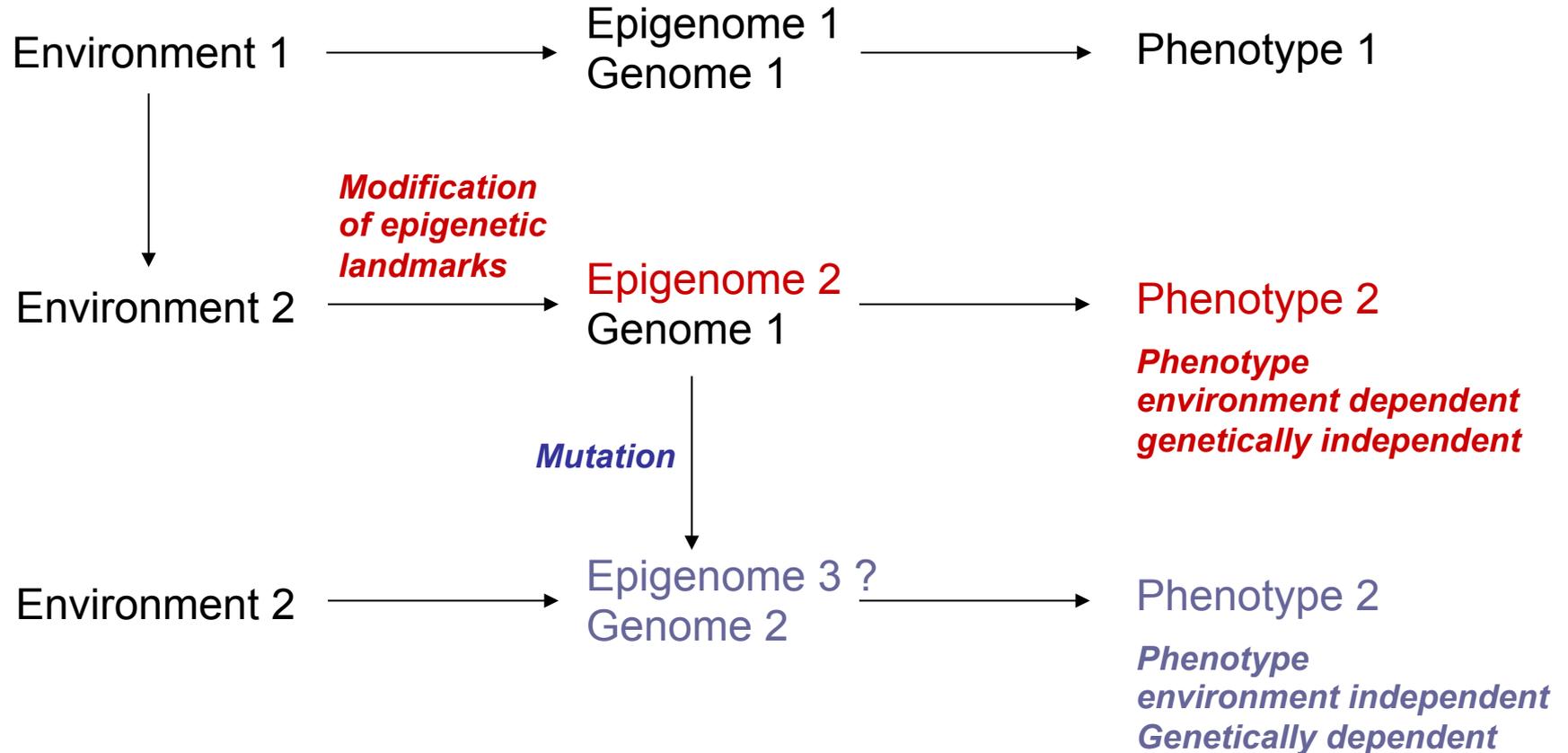


FIGURE 1. Exposing cryptic genetic variation. (a) When heat-shock protein Hsp90 is expressed at the normal level, wild-type *Drosophila* with a normal phenotype develop (indicated by only the wild-type fly being in the white area). Numerous cryptic variations are suppressed by the buffering action of Hsp90 (grey area). (b) When the level of Hsp90 is reduced by gene targeting, or by drug treatment, or by heat treatment, cryptic variations are no longer suppressed, and mutant flies develop (white area). These mutants can be subject to selection. (c) After several generations of selection (in this case, for flies with deformed legs), mutant flies develop even when Hsp90 is restored to its normal level (white area). Many cryptic variations are again suppressed. Development has been shifted into a new pathway, that is, a change of canalization, in Waddington's terminology.

Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

Un autre exemple chez les drosophiles



Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

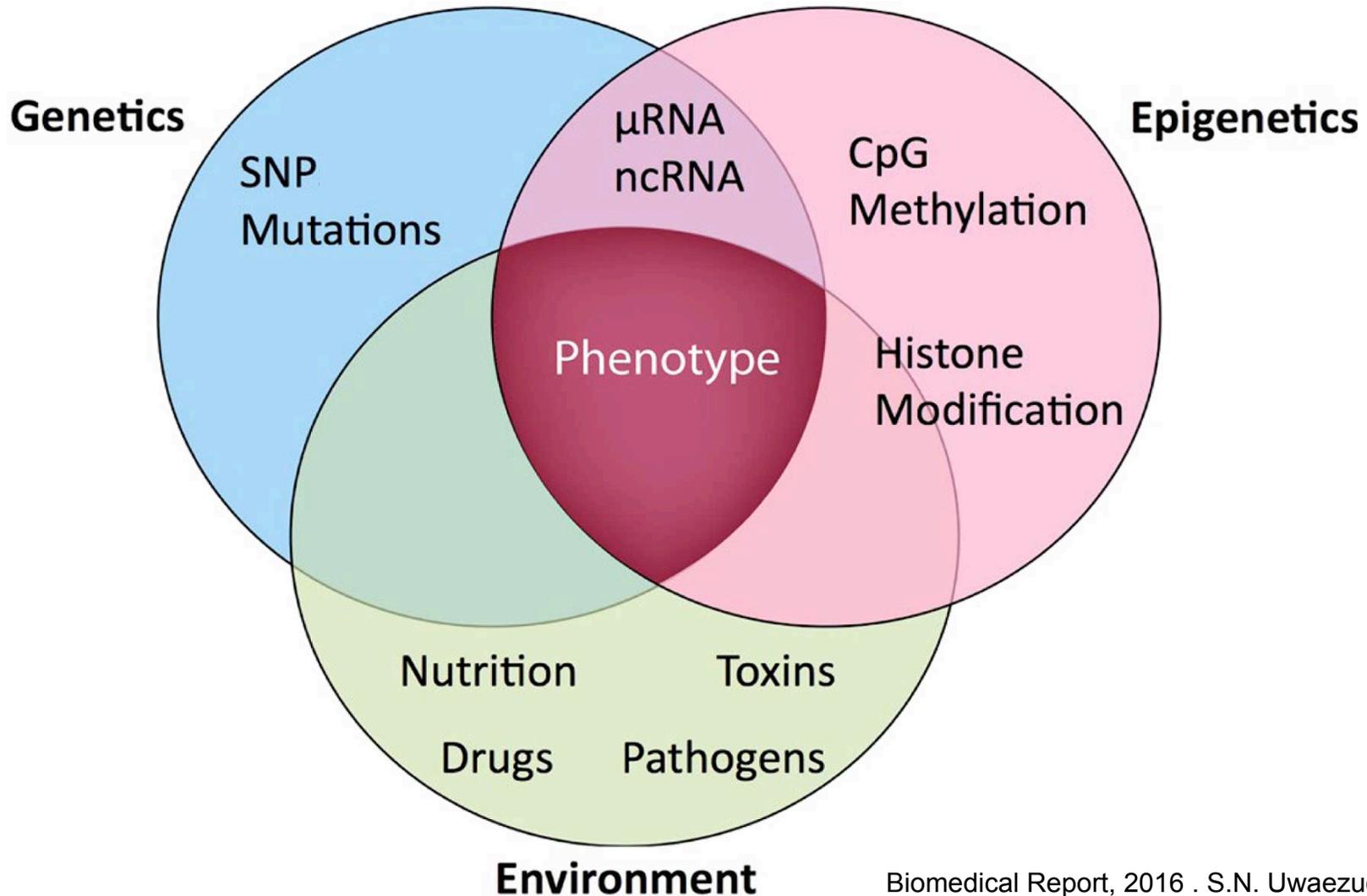
Où placer les phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype ?

Plan

- Contexte – Définitions
- Exemples classiques
- Marques épigénétiques
- Régulation de l'activité de l'élément transposable *mariner* chez *D. simulans*
- Un autre exemple chez les drosophiles
- Où placer les phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype ?

Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

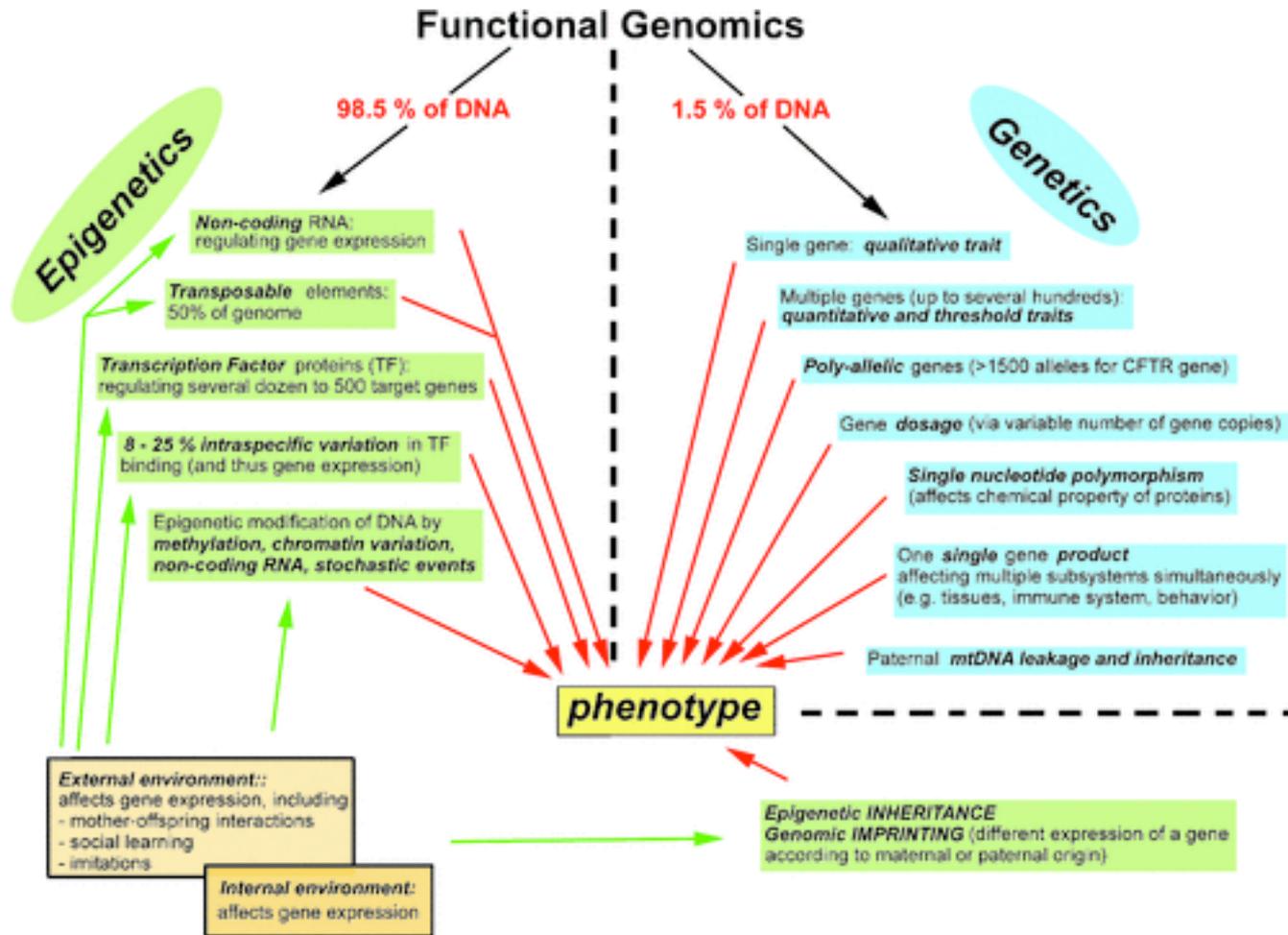
Où placer les phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype ?



Biomedical Report, 2016 . S.N. Uwaezuoke et al.

Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

Où placer les phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype ?



Werner et al.,2011;Animal Production Science

Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

Où placer les phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype ?

Questions en vrac pour conclure

$P = G + E$ must be revised for $P = G + E + \text{EpiG}$? (*Petronis, 2006, TIG*)

$VP = VA + VD + VI + VE + \text{cov}(X, \text{Epi})$?

A quel niveau interviennent les phénomènes épigénétiques ?

- Dans l'interaction GxE ?
- Dans les effets additifs ?
- Dans les interactions génétiques ?
 - De dominance : évolution de la dominance en fonction de l'environnement
 - Epistatiques
- Effets maternels (transmission de petits ARN,)
- ...

Peut-être bien à tous ces niveaux !!!

Evolution : y a t-il création d'une variabilité génétique sélectionnable ?

Place des phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype

Où placer les phénomènes épigénétiques dans la relation génotype-phénotype ?
