

Développement cérébral et environnement

- **Les empreintes**
- **L'épigénétique**

Notre monde



Le monde de Lorenz



L'impression visuelle



Observations de Lorenz: l'oisillon sort de l'œuf et puis, à côté de l'œuf passe, évidemment, sa mère et il la suit.

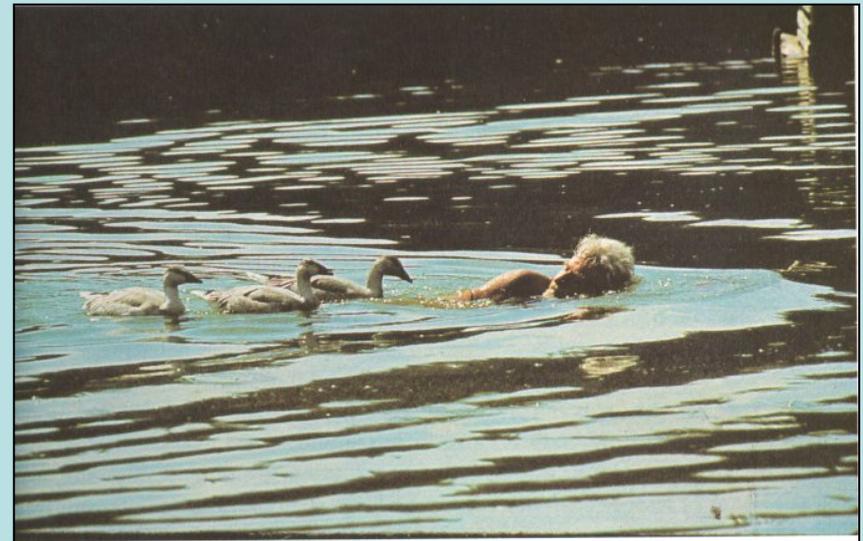
Si autre chose passe le premier devant l'œuf, l'oisillon le suit en le prenant pour sa mère.

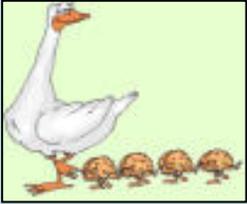
C'est **l'impression**

N'importe quel stimulus : balles de caoutchouc, blocs en bois, tuyau en métal

Période critique = dans les premiers jours de vie

Irréversible





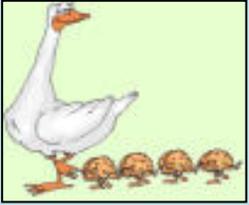
Définition de l'empreinte ou imprégnation

Origine: Konrad Lorenz (1903-1989)

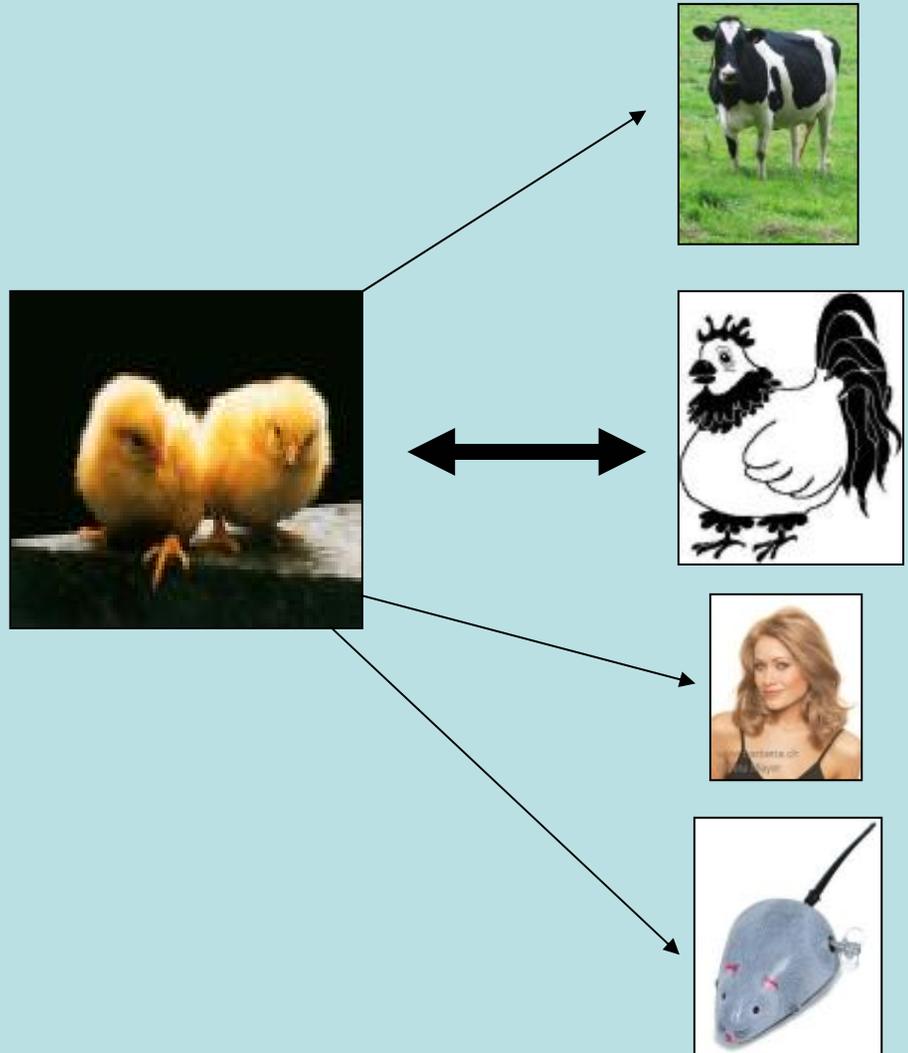


→ Concept pour exprimer la marque originelle irréversible qui s'imprime dans le cerveau du jeune animal et qui va conditionner son comportement futur

→ Empreinte est le résultat d'un mécanisme instinctif, génétiquement déterminé, qui s'exprime pour une certaine classe de stimuli, probablement ceux qui représentent l'espèce



Une image interne

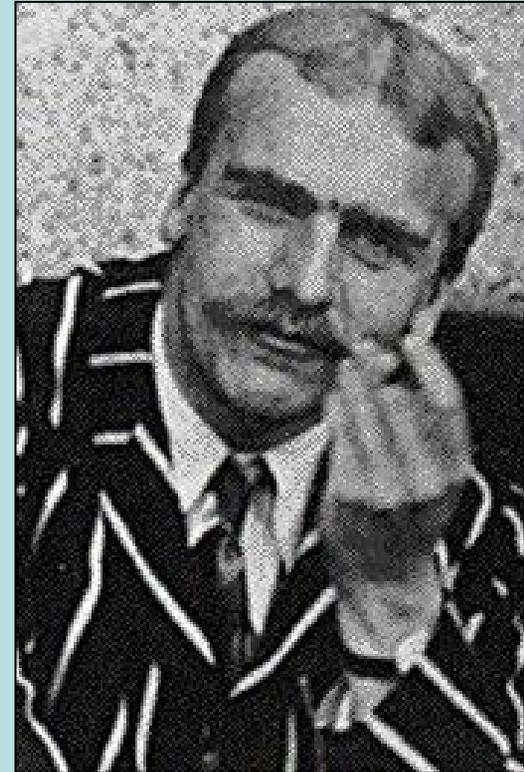


Empreinte: préférence innée pour l'espèce
Existence d'une image interne innée



Spalding, le précurseur

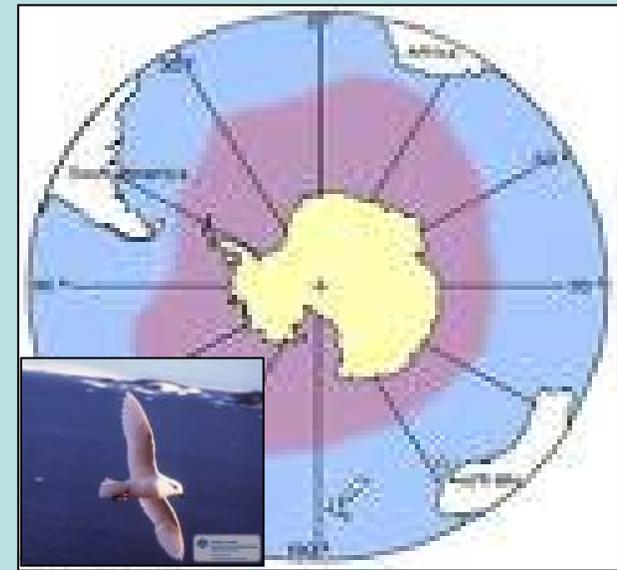
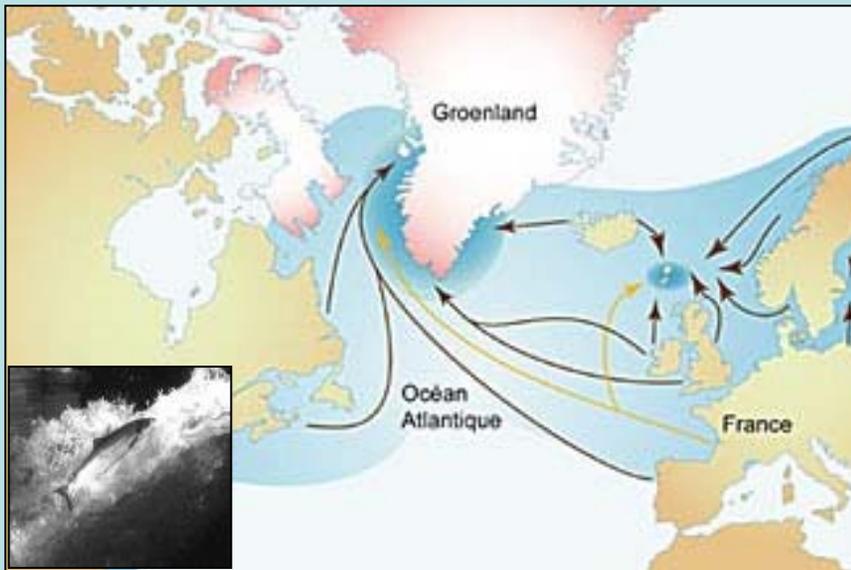
Douglas Alexander Spalding (1840-1877) publie en 1873 dans le *Macmillan's Magazine* un article intitulé «*Instinct, with Original Observations on Young Animals*» dans lequel il décrit le comportement d'oisillons. Il conclut que le jeune oiseau qui sort de l'œuf suit n'importe quelle image en mouvement. Il est en cela le précurseur du phénomène d'empreinte. Bien que son travail soit peu connu aujourd'hui, son importance est reconnue par les historiens de la psychologie. Le biologiste John Burdon Sanderson Haldane (1892-1964) a republié des parties de son travail, pour démontrer que la désignation de Lorenz en tant que fondateur de l'éthologie était erronée.



J.B.S Haldane

Le comportement d'empreinte

- Une mémoire sensorielle (olfactive, visuelle, auditive...) individuelle et pérenne de l'environnement post-natal
- Fixation au stade précoce, durant une période critique précise et limitée. Téléonomique: engage l'avenir
- Des fonctions biologiques essentielles: philopatrie (homing), attachement/liens parentaux, « santé mentale », « conscience d'espèce », langage...
- Mécanismes encore peu connus

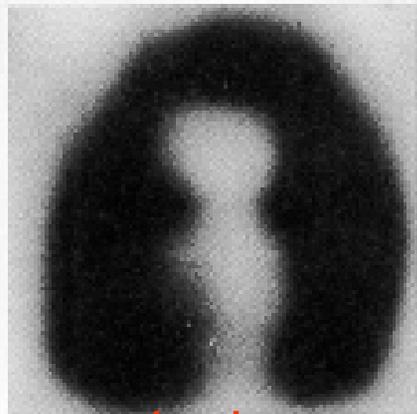




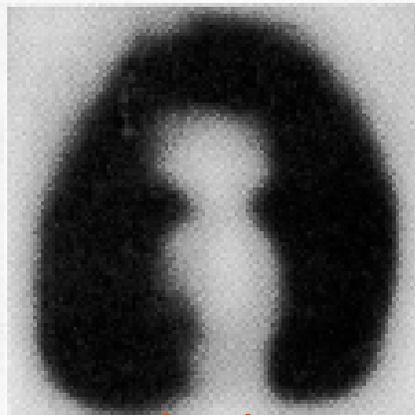
La reconnaissance des visages

Importance de l'exposition précoce sur comportement ultérieur

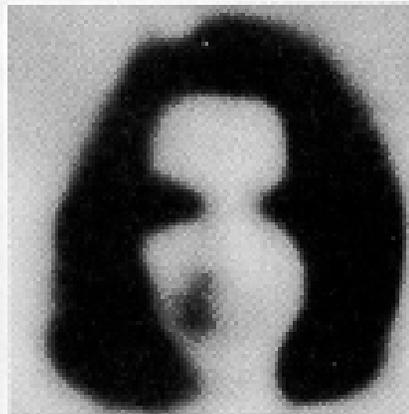
Le phénomène d'empreinte pourrait être un des mécanismes à l'origine des processus d'attachement



1 mois

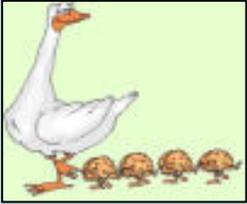


2 mois



3 mois

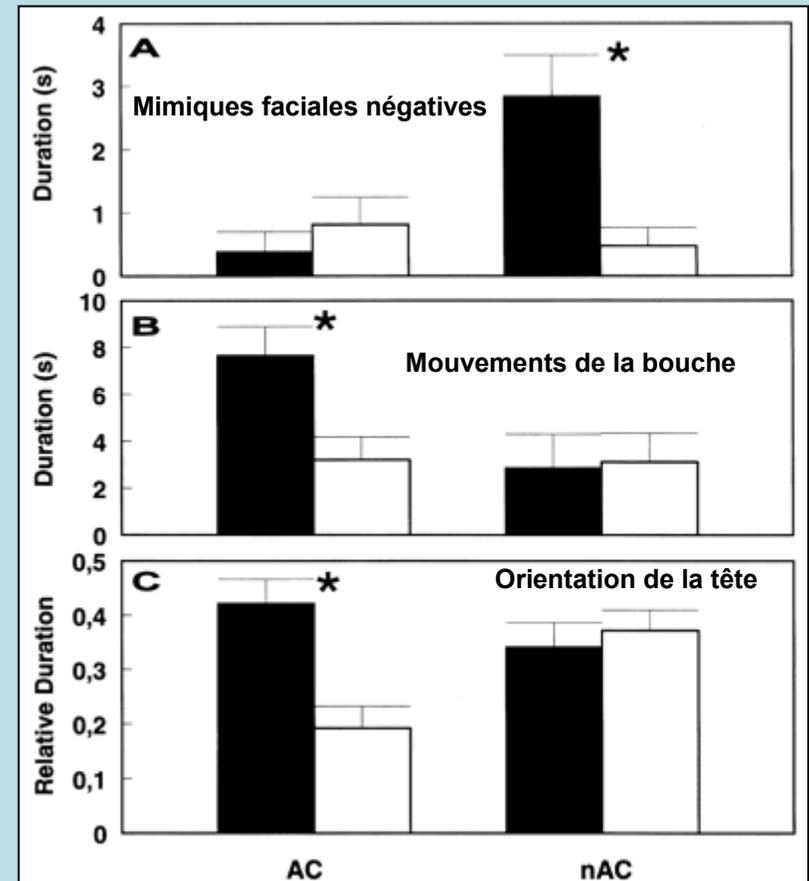
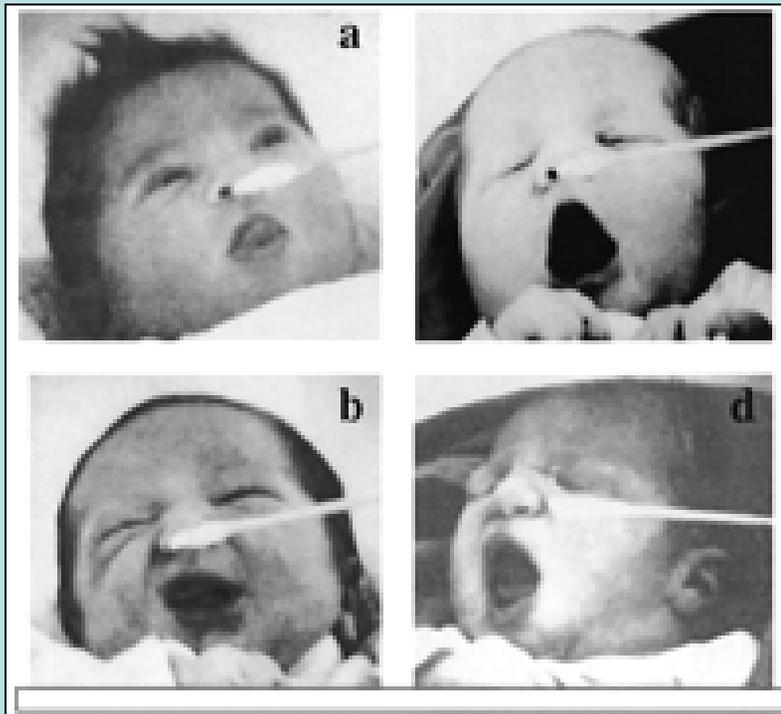




La transmission du goût

Les fœtus humains apprennent les odeurs à partir de la nourriture maternelle

Mères enceintes qui ont accès ad libitum à de la nourriture anisée vs mères enceintes sans accès à ces suppléments anisés



Schaal et al, 2000

Mêmes résultats à 3 heures et 4 jours après la naissance

L'empreinte psychique



L'attachement

Définition:

forte connection émotionnelle

Caractéristiques:

- inné
- persiste dans le temps, quelles que soient les circonstances
- adaptatif

L'attachement de l'enfant sollicite l'attention des adultes

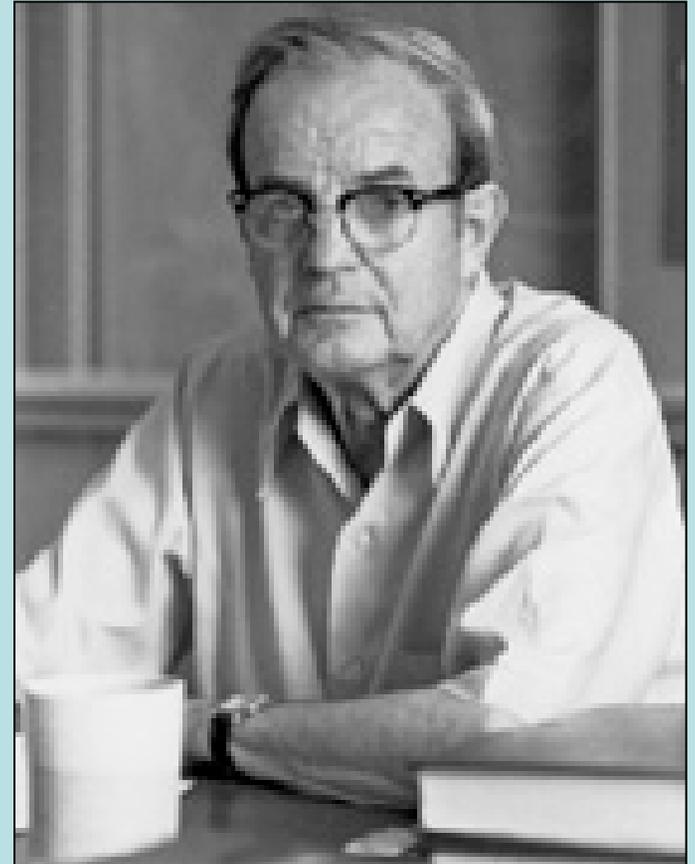
Les enfants qui expriment de l'attachement sont ceux qui ont une plus grande chance de survie





L'attachement chez le singe

- Expériences sur singes nouveaux nés
- Privés de la mère de 6 à 12 h après la naissance
- Placés en présence de deux 'mères' de substitution: une en bois couvert d'habits (doux) une en fils de fer (dur)
- Une seule peut nourrir: pour certains sujets la mère en bois, pour d'autres la mère en fer



Harry Harlow (1906 - 1981)

Harlow, H., et al. Nature of love: Simplified. *American Psychologist*. (1970), v. 25(2), 161-168.



Priorité à la mère douce



Les singes préfèrent
toujours la
mère douce



La force de l'attachement est indépendante de la
nourriture mais est conditionnée à la stimulation tactile

Réconfort ou sidération



Dans un environnement nouveau, les singes sans la mère douce sont sidérés ou pleurent ou sucent leur pouce.

En cas de stimulus effrayant, ils grimpent immédiatement sur la mère douce



Figure 16. Response to cloth mother in the open-field test.

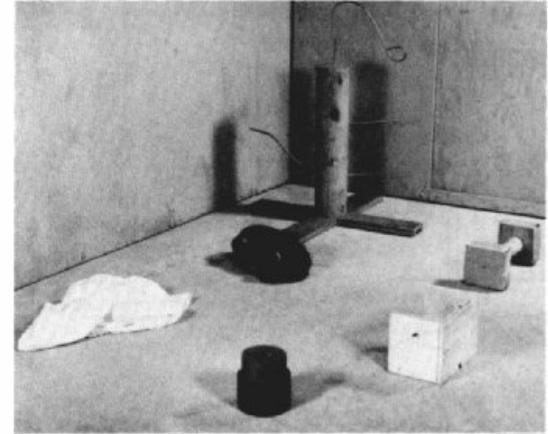


Figure 18. Response in the open-field test in the absence of the mother surrogate.

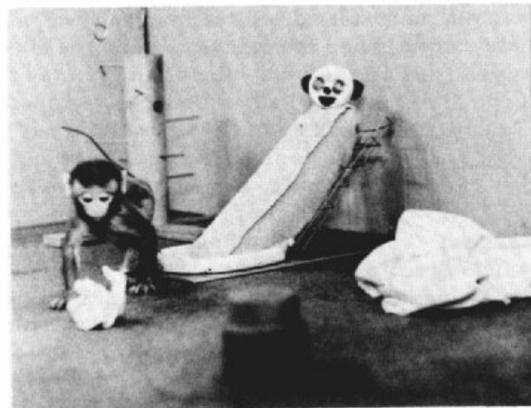


Figure 17. Object exploration in presence of cloth mother.



Figure 19. Response in the open-field test in the absence of the mother surrogate.



Conséquences comportementales

Quand élevés avec une mère en fer:

- restent en retrait, comme des enfants autistes
- comportement sexuel perturbé:

Parmi les femelles (20/36) qui donnent naissance à un enfant:

- 5 montrent un comportement adéquat mais maladroit
- 7 sont indifférentes (incapables de nourrir leur enfant)
- 8 ont un comportement violent envers leur enfant
- 4 ont tué leur bébé

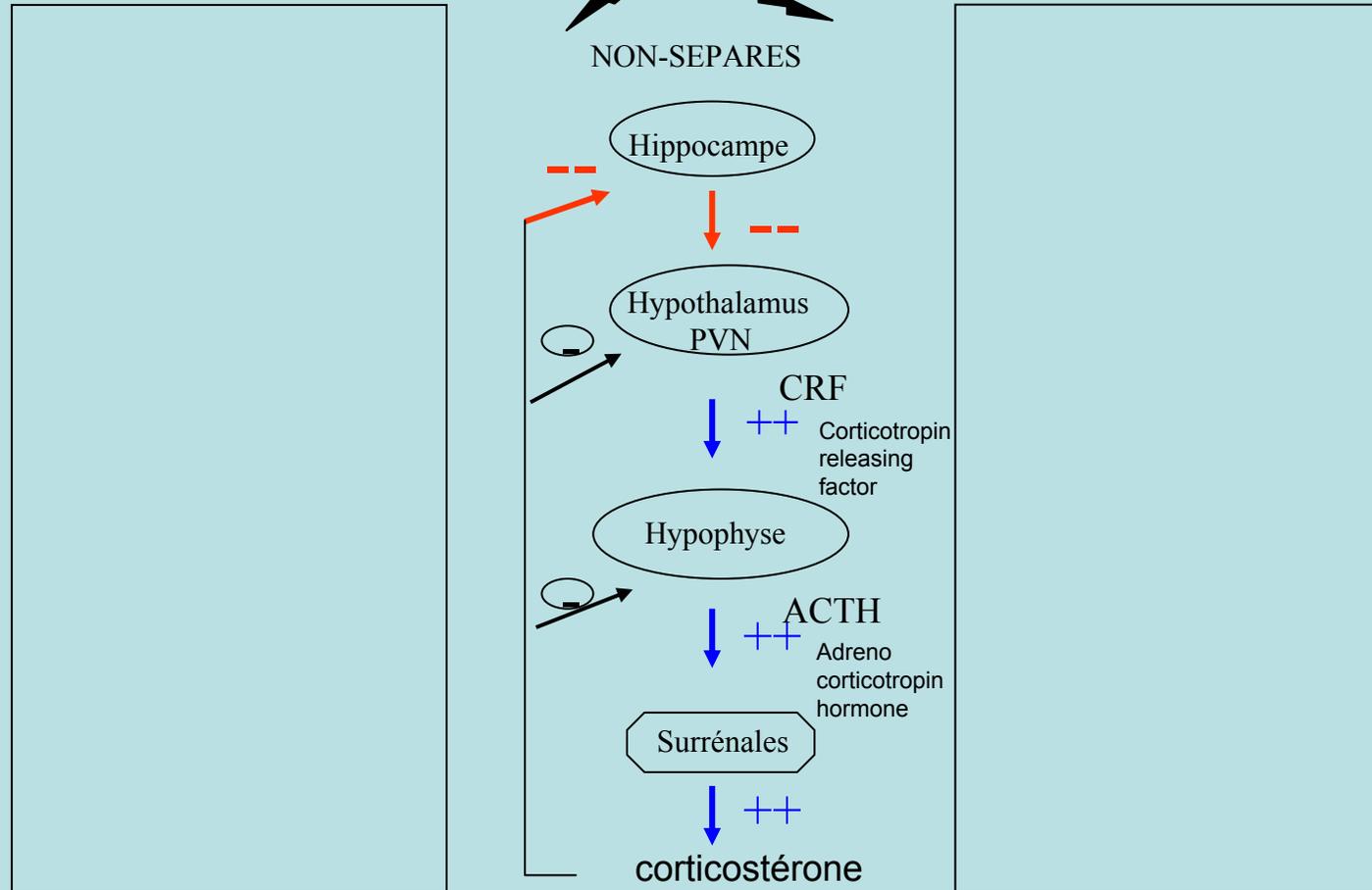


Séparation mère nouveau né



De multiples modèles

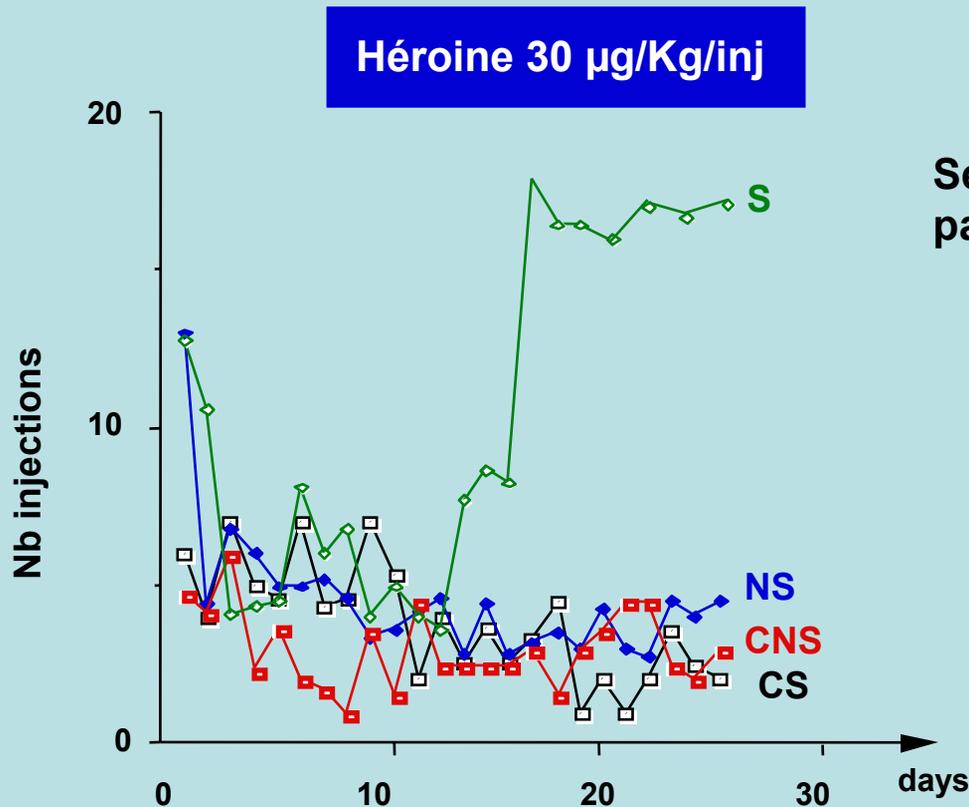
- séparation de 15 min, 3h, 4h, 6h, 12h, 24h
- unique ou répétée
- plus ou moins précoce
- séparation mère et des congénères



Le rétrocontrôle négatif de la corticostérone est augmenté chez les rats séparés pendant 15 min. Les réponses diminuées ou accrues en ACTH et en CRF seraient liées à une modification du nombre de récepteurs au glucocorticoïdes dans l'hippocampe et de l'ARNm du CRF dans l'hypothalamus. Daugé, 2003

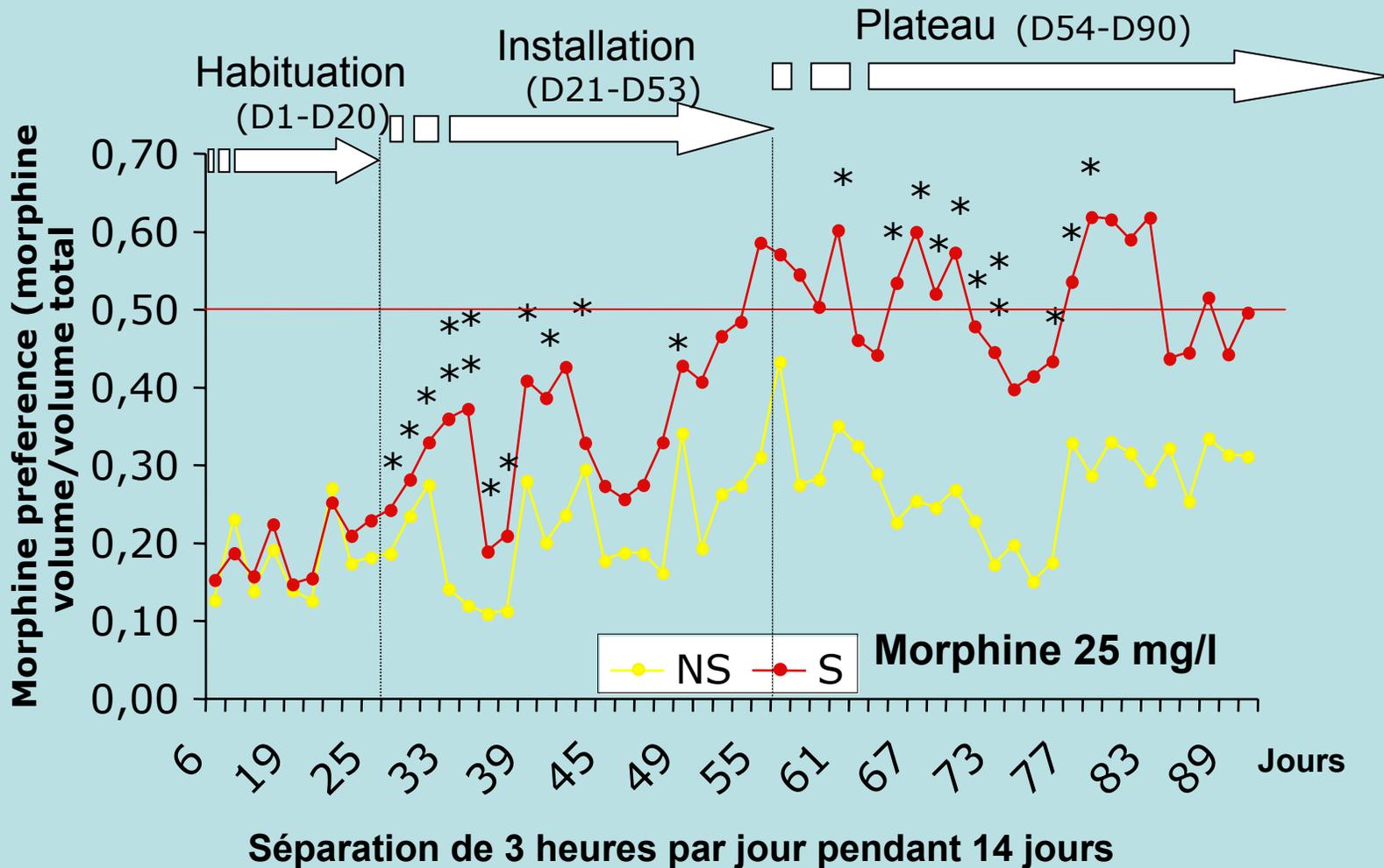
Séparation et addiction à l'héroïne

AUTOADMINISTRATION D'HEROÏNE CHEZ DES RATS SEPARES ET DES RATS NON-SEPARES



Séparation et addiction à la morphine

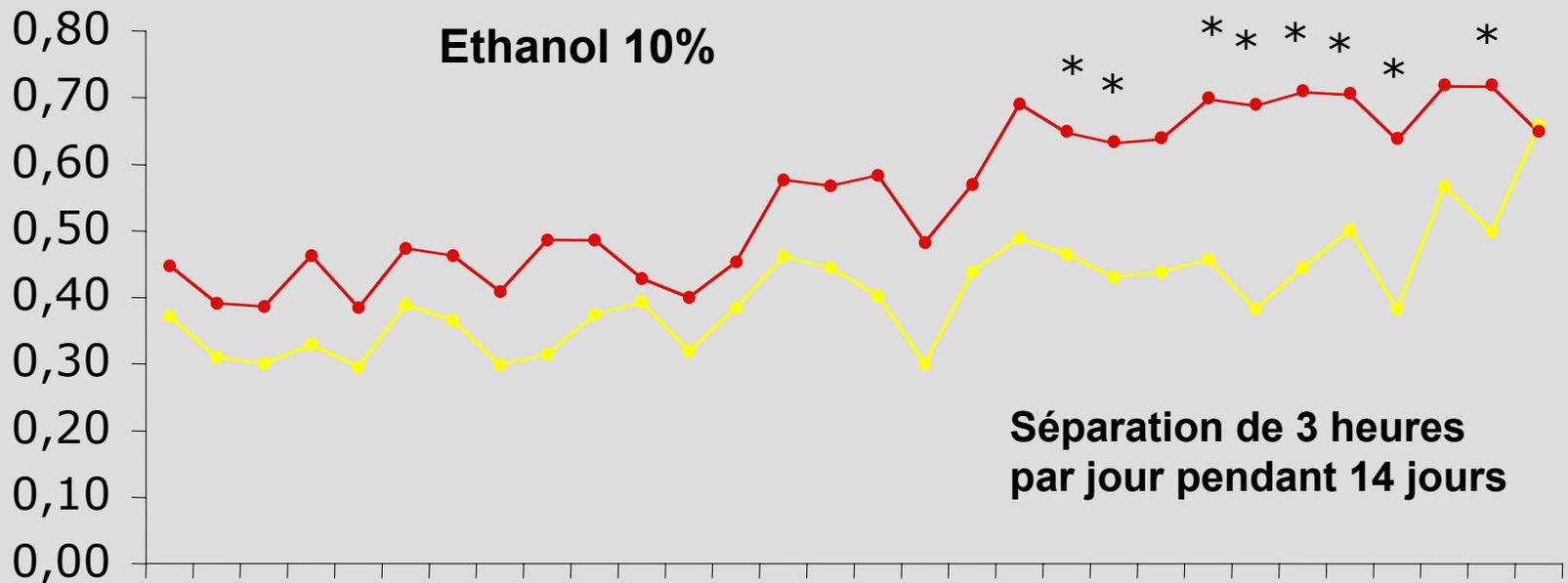
Influence de la séparation maternelle sur la consommation de morphine



Séparation et addiction à l'alcool



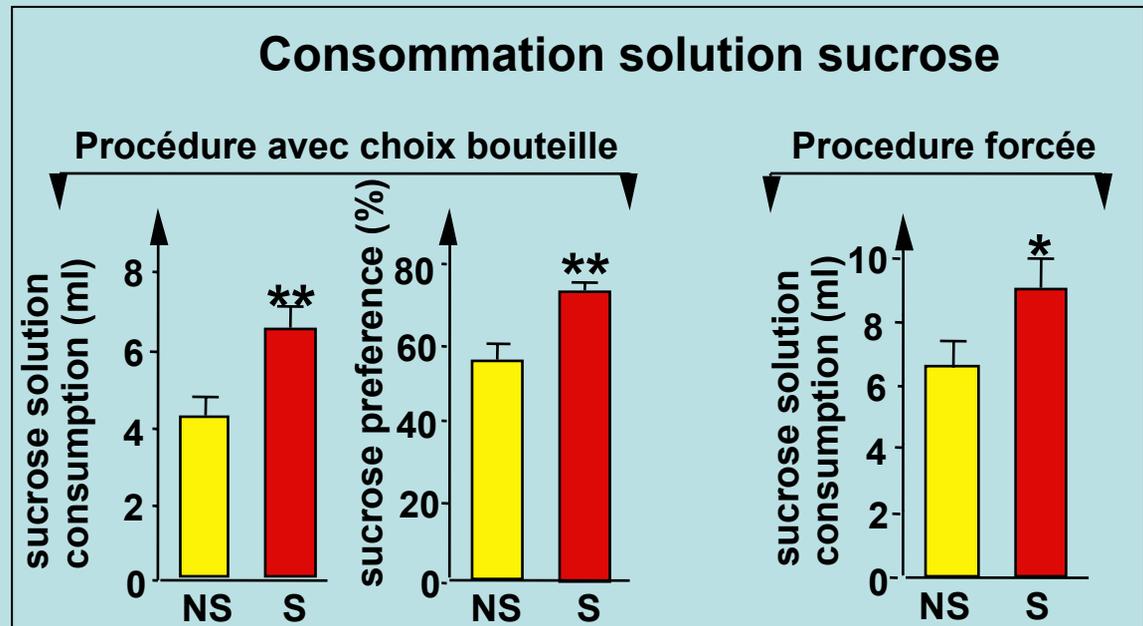
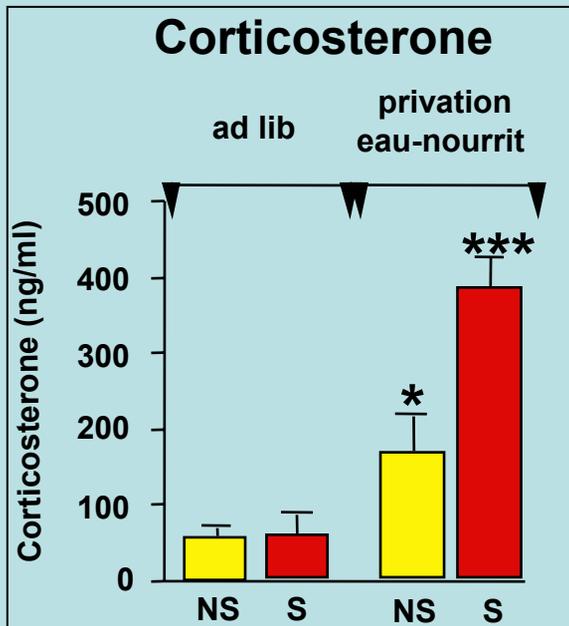
Influence de la séparation maternelle
sur la consommation d'éthanol





Séparation et anxiété

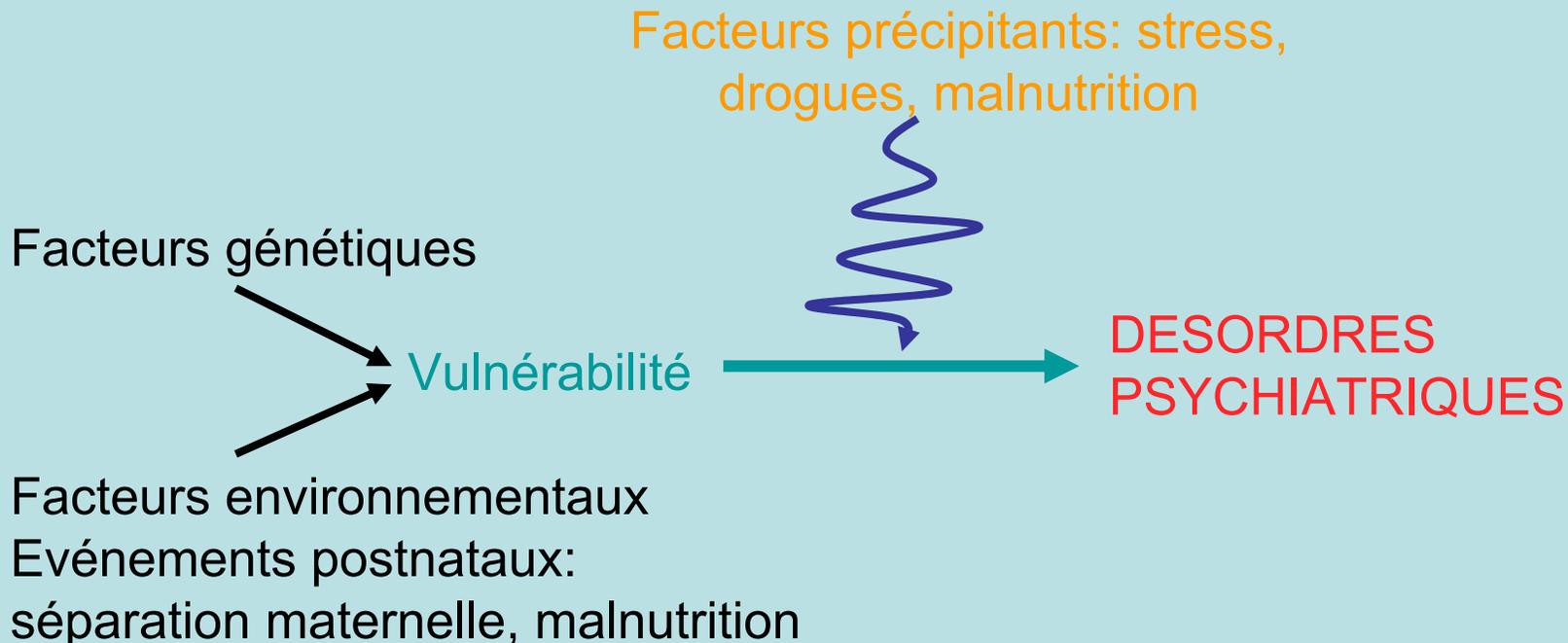
Hypersensibilité au stress des rats séparés de leur mère après privation de nourriture et boisson pendant 20 heures





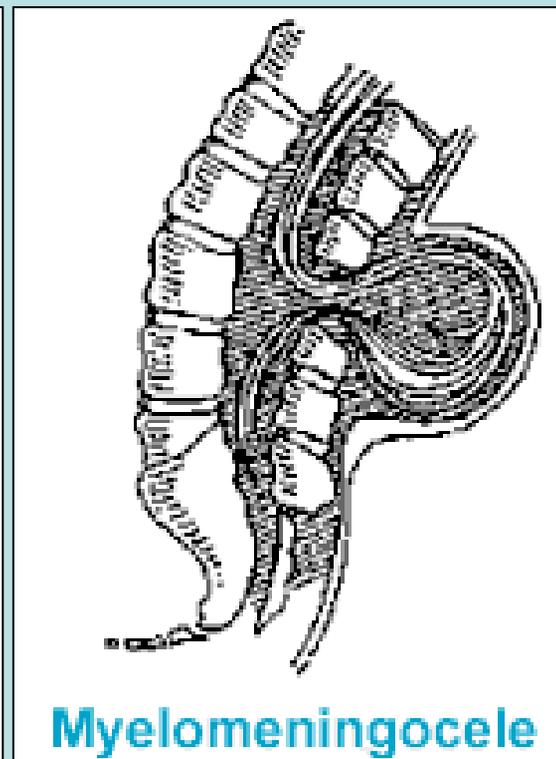
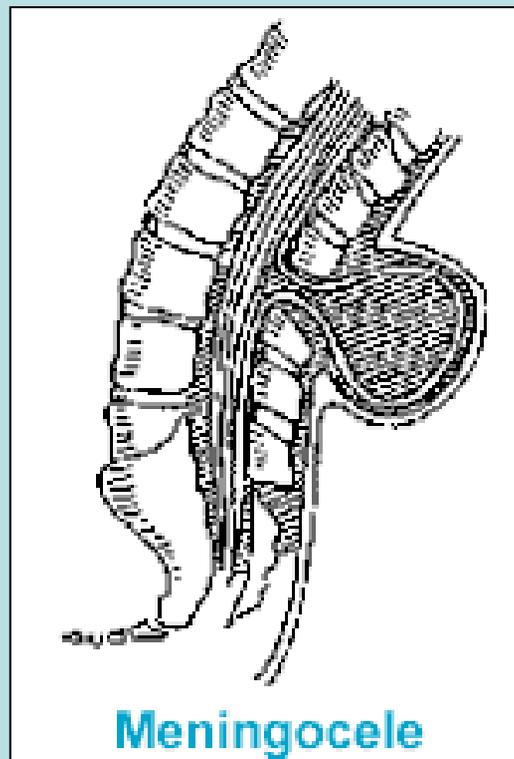
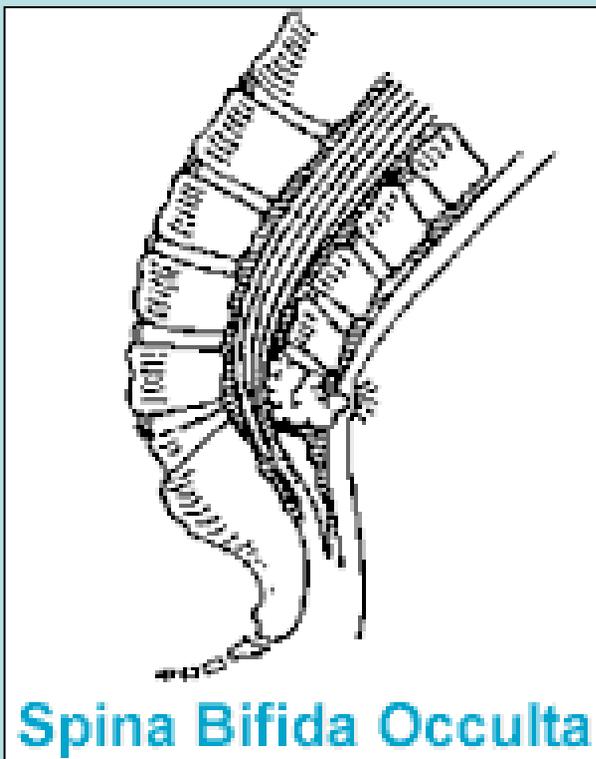
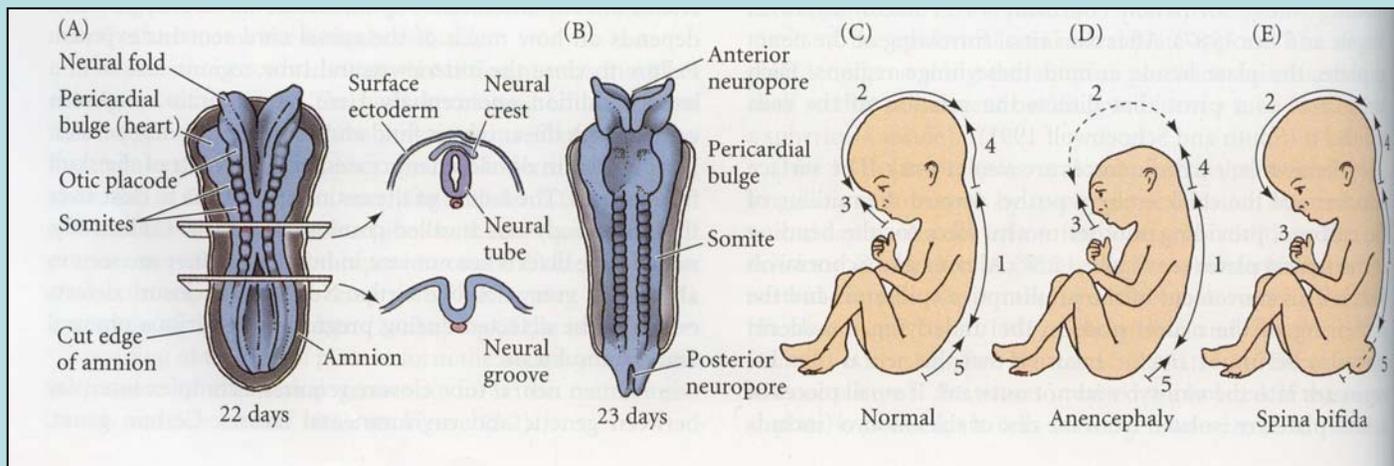
Séparation mère nouveau né

Chez l'homme, des perturbations relationnelles importantes entre la mère et le nouveau né (longue séparation non compensée, manque de soins, affect négatif de la mère...) augmentent le risque de survenue de pathologies graves: psychoses, troubles anxieux, syndromes dépressifs, conduites addictives (Expertise collective: troubles mentaux, dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent, INSERM 2002).



L'empreinte nutritionnelle

Nutrition et spina bifida





Carence en vitamine B12 et spina bifida

Test de l'hypothèse: spina bifida résulte d'une carence maternelle en vitamines.

Première étude:

Mères supplémentées: 1 nouveau né sur 178 (0.6%)

**Mères non supplémentées: 13 nouveaux nés sur 260 (5%)
(Smithells et al, 1980)**

Deuxième étude: essai contrôlé, randomisé en double aveugle

MS: 0/44 et MNS: 4/51 (Laurence et al, 1981)

Troisième étude: essai multicentrique (33), randomisé en double aveugle

MS: 6/593 (1%) et MNS: 21/602 (3.5%) (MRC, 1991)

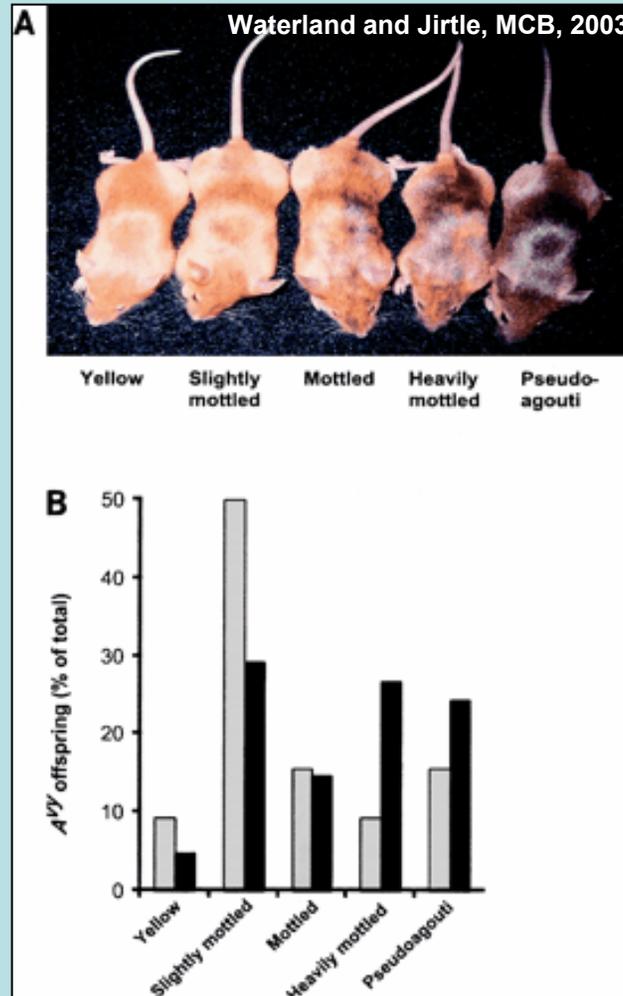
Recommandation US: 0.4mg acide folique par jour pour femmes en âge de procréer.



Nutrition et obésité de la descendance



Maternal dietary methyl supplementation and coat color phenotype of A^{vy}/a offspring. (A) Isogenic A^{vy}/a animals representing the five coat color classes used to classify phenotype. The A^{vy} alleles of yellow mice are hypomethylated, allowing maximal ectopic *agouti* expression. A^{vy} hypermethylation silences ectopic *agouti* expression in pseudoagouti animals, recapitulating the agouti phenotype. (B) Coat color distribution of all A^{vy}/a offspring born to nine unsupplemented dams (30 offspring; shaded bars) and 10 supplemented dams (39 offspring; black bars). The coat color distribution of supplemented offspring is shifted toward the pseudoagouti phenotype compared to that of unsupplemented offspring ($P = 0.008$).



Une autre étude (Ikenasio-Thorpe et al, 2007) s'est intéressée aux effets de la nourriture pré- et post-natale sur l'obésité des animaux adultes. Il a été observé une augmentation des taux circulants d'insuline et de leptine chez les rats qui ont connu une carence nutritionnelle prénatale (-30%) et un régime postnatal riche en graisses. La susceptibilité à l'obésité est d'autant plus prononcée que le corps est soumis à un décalage entre ce qui est attendu et ce qui est vécu.



La sclérose en plaques, une maladie neurodégénérative

Prévalence: 0 à 1/2000

2.5 millions patients SEP dans le monde

100 000 en France

Ratio sexuel : 3 femmes vs 2 hommes

Age de début: 16-40 ans

Symptômes:

Sensoriels: engourdissements, fourmillements, troubles visuels, étourdissements

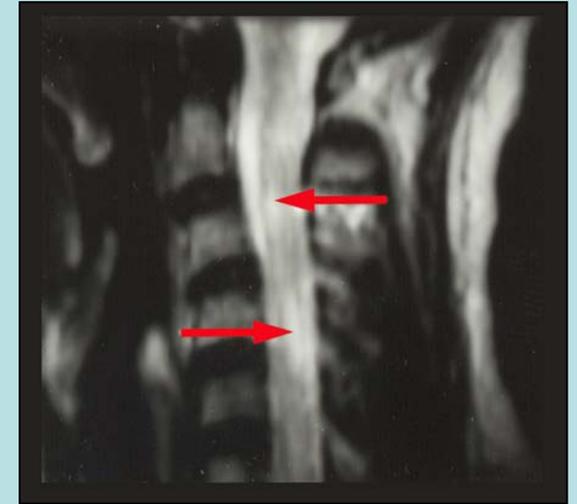
Moteurs: faiblesses musculaires, pertes de l'équilibre, tremblements, vision double, perte de contrôle de la vessie, paralysie complète ou partielle

Cognitifs: perte de mémoire à court terme, changements d'humeur, langage inarticulé

Histologie:

Démyélinisation des fibres afférentes et efférentes, conduisant à la formation de plaques

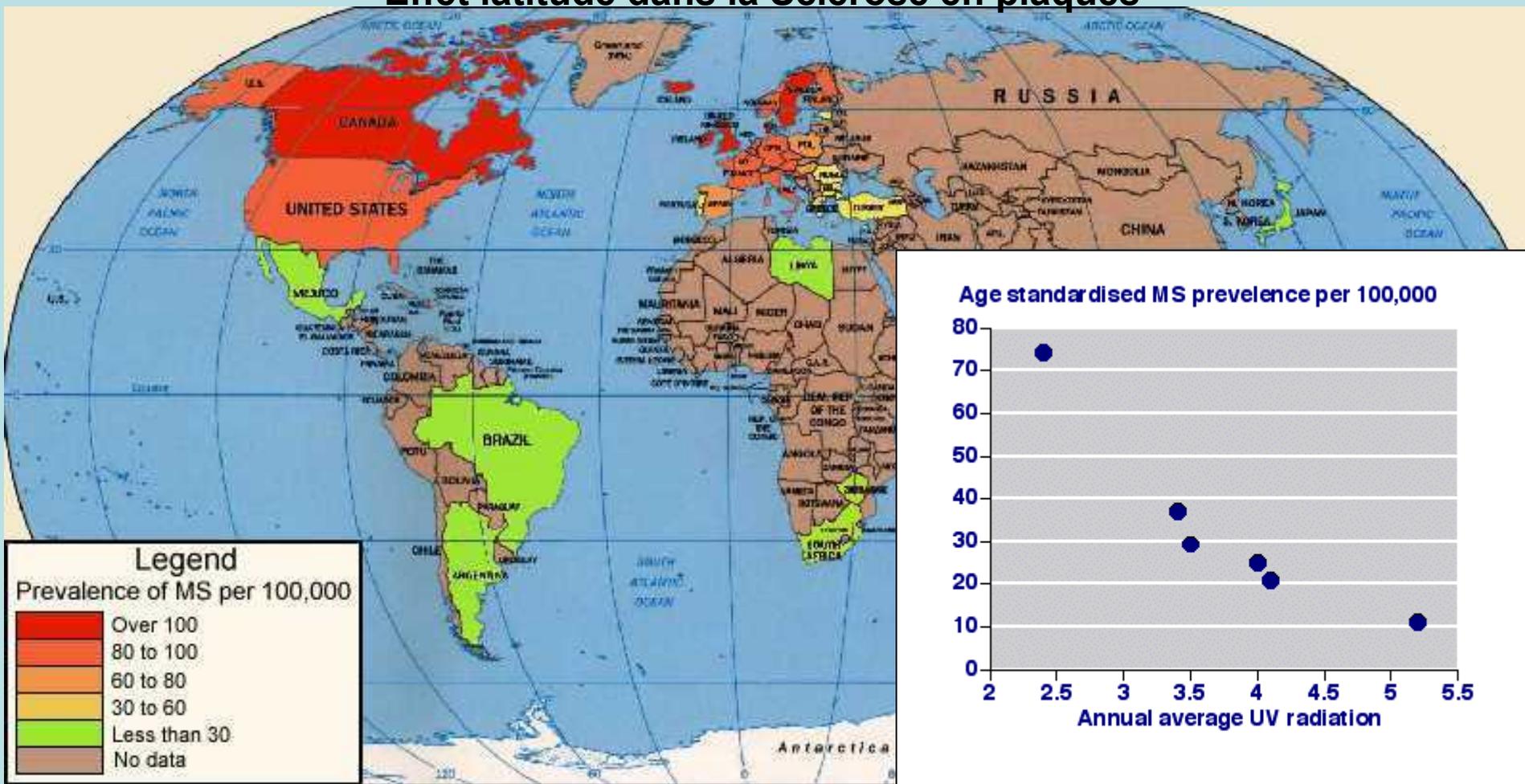
Traitement: beta-interféron, corticostéroïdes





Hypovitaminose D et sclérose en plaques

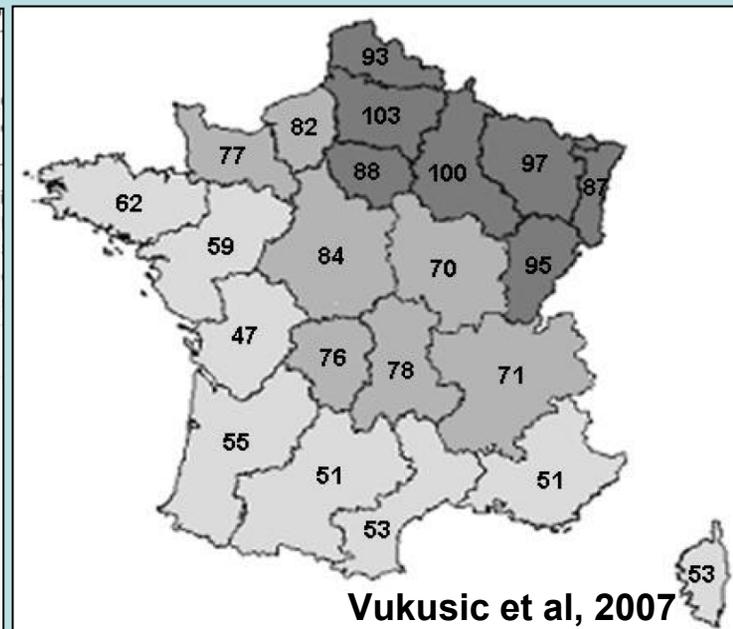
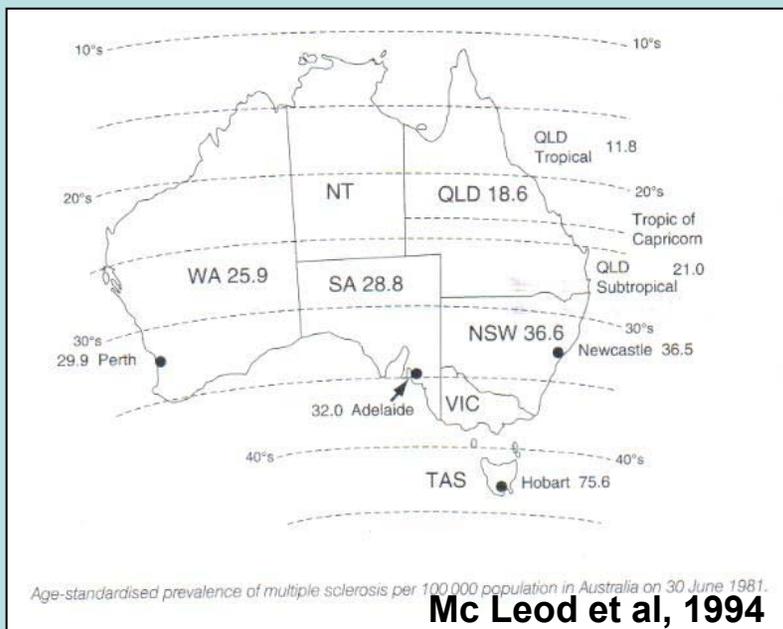
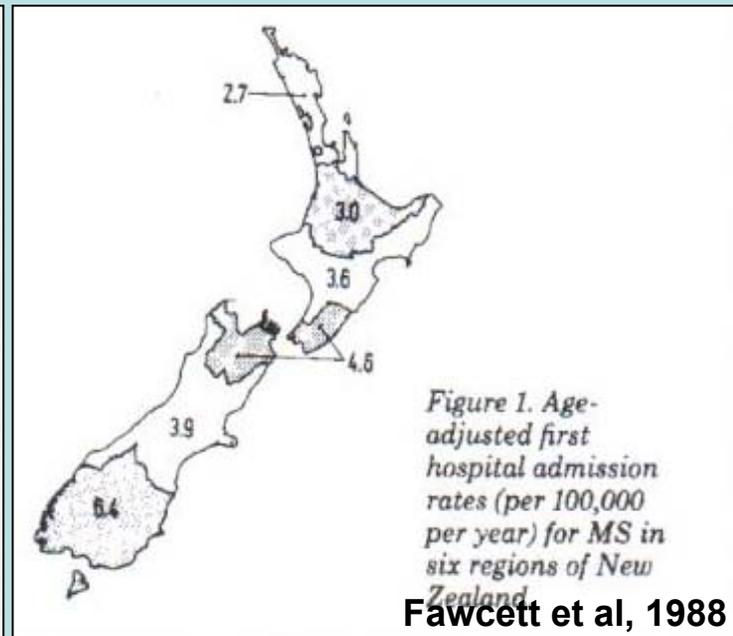
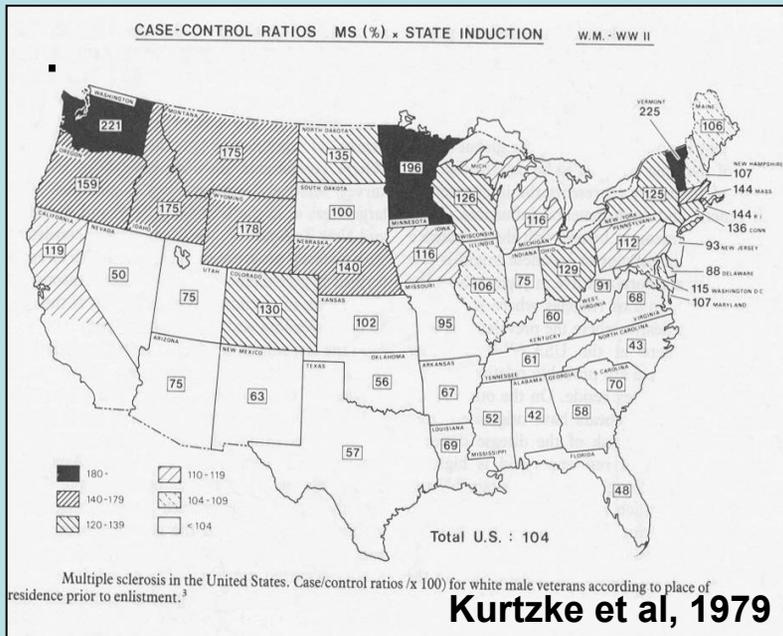
Effet latitude dans la Sclérose en plaques



Hypothèse: une hypovitaminose D maternelle affecte l'adulte



Un gradient national

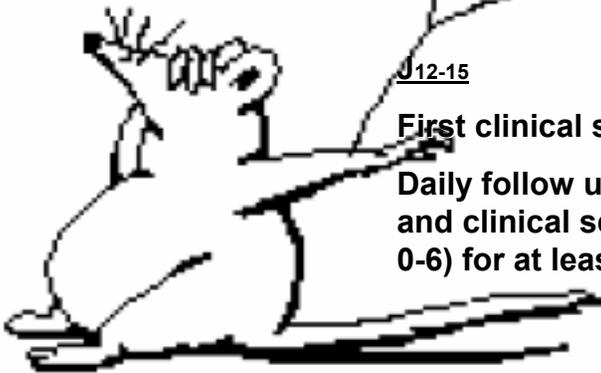


Vitamine D et le modèle souris de sclérose en plaques

Experimental autoimmune encephalomyelitis

J₀

Injection of: encephalitogenic peptide (MOG) and pertussis toxin



J₁₂₋₁₅

First clinical symptoms

Daily follow up of weight and clinical score (scale: 0-6) for at least 30 days



Vitamin D and analogues can ameliorate the clinical outcome in animal models (EAE) of multiple sclerosis. When administered during the immunisation phase, vitamin D prevents clinical signs of EAE. When cholecalciferol is given after the beginning of clinical signs, a significant improvement is observed (Cantorna et al, 1996; Nataf et al, 1996; Nashold et al, 2000; 2001; Meehan et al, 2002; Garcion et al, 2003; Spach et al, 2004; 2005; 2006).

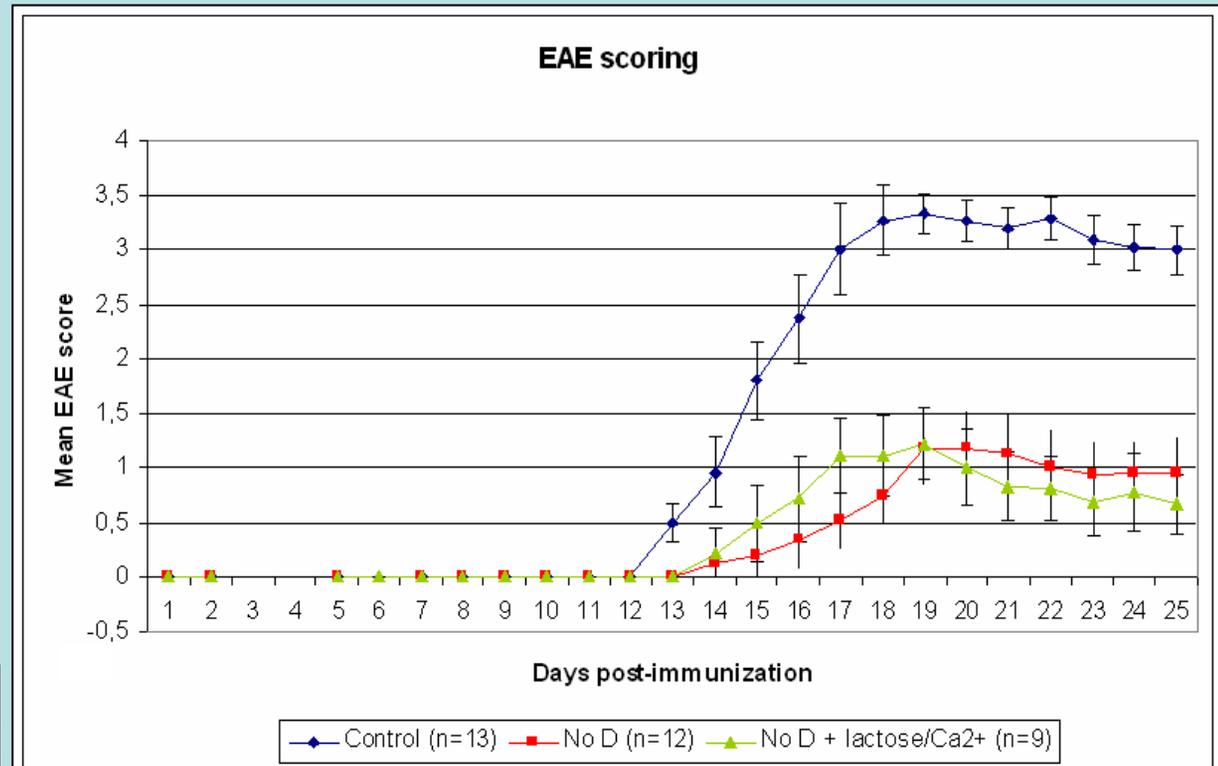


Une carence maternelle affecte la sensibilité des descendants à la maladie

Les animaux carencés en vitamine D durant la grossesse développent plus tardivement la maladie et les symptômes sont moins sévères. Il s'agit d'une action indépendante du calcium puisque le groupe supplémenté avec du lactose et du calcium présentent le même profil symptomatique que les non supplémentés.



Andrea



Prenatal vitamin D deficiency reduces the EAE symptoms. Mothers were fed with a control diet (blue line) or a vitamin D deficient diet supplemented with calcium and lactose (green line) or not (red line). Offspring were immunised with a MOG peptide and assessed every day for 25 days.



D'autres exemples

La malabsorption d'acide folique est un risque pour l'apparition de défauts du tube neural, RW Smithells, 1980

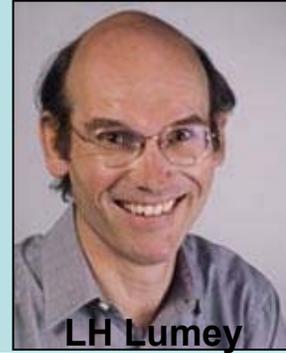
Lien entre taux faible d'acide folique et la dysplasie cervicale, C Butterworth, 1992

Lien entre le taux d'homocystéine et des pathologies cardiovasculaires, K McCully

Lien entre fort taux d'homocystéine chez des patients âgés et une détérioration des fonctions cognitives, J Lindebaum

La transmission de l'empreinte

L’effet transgénérationnel d’une famine



Durant l’hiver 1944-45, les Pays Bas connaissent une famine suite à un embargo imposé par les forces allemandes en représailles contre les résistants et une grève nationale des cheminots. La nourriture disponible par habitant est passée de 6700 kJ/j en septembre à moins de 4200 kJ/j en entre janvier et avril. Cette famine a provoqué une surmortalité et une surmorbidity. Le poids des bébés à la naissance a chû de 350 grammes.

Une génération plus tard, on observe que les femmes nées de mères ayant connu la famine:

- ont un risque accru de fausses couches et de mortalité infantile
- donnent naissance à des enfants de petits poids malgré une nourriture abondante

Increase in low weight births in Leipzig during postwar food shortage

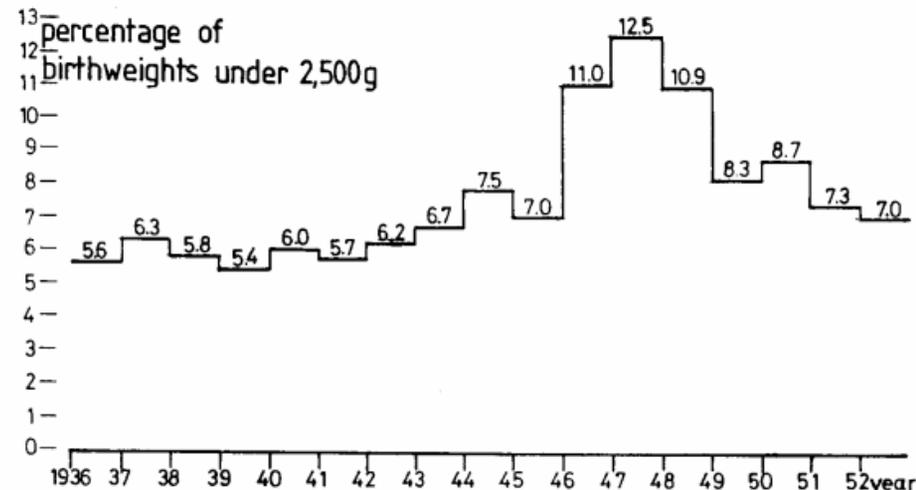
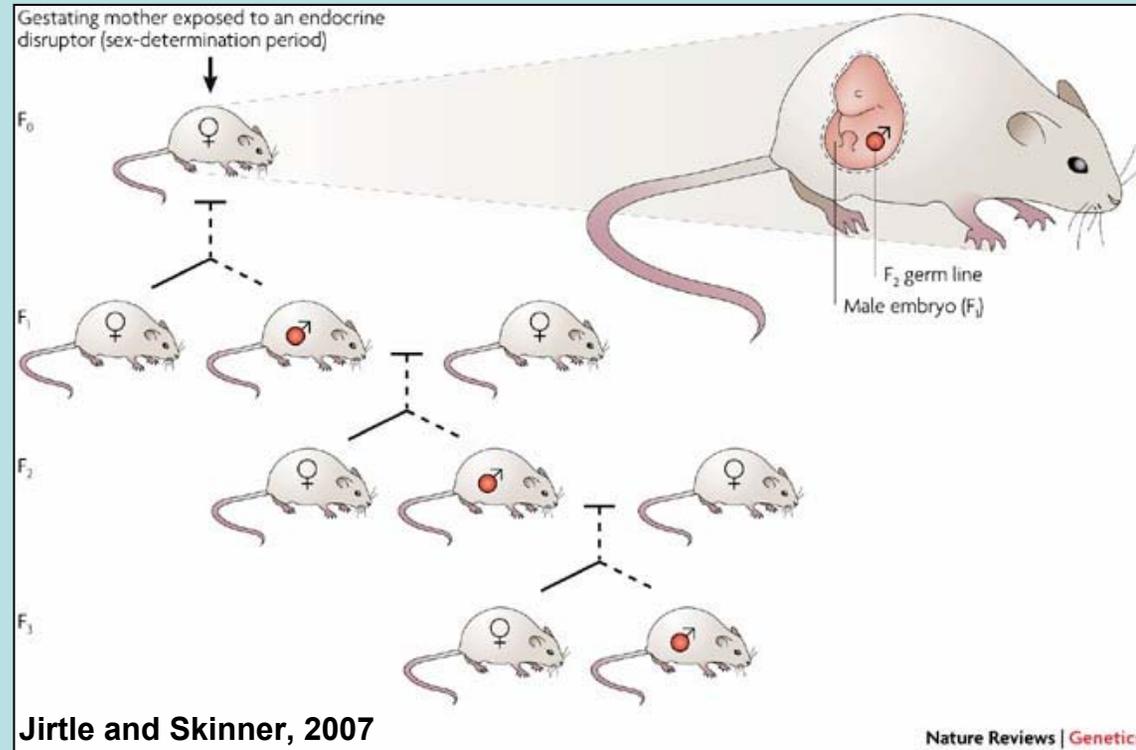


Figure 2. 57,436 births see reference 3.

La transmission d'un trouble de la fertilité

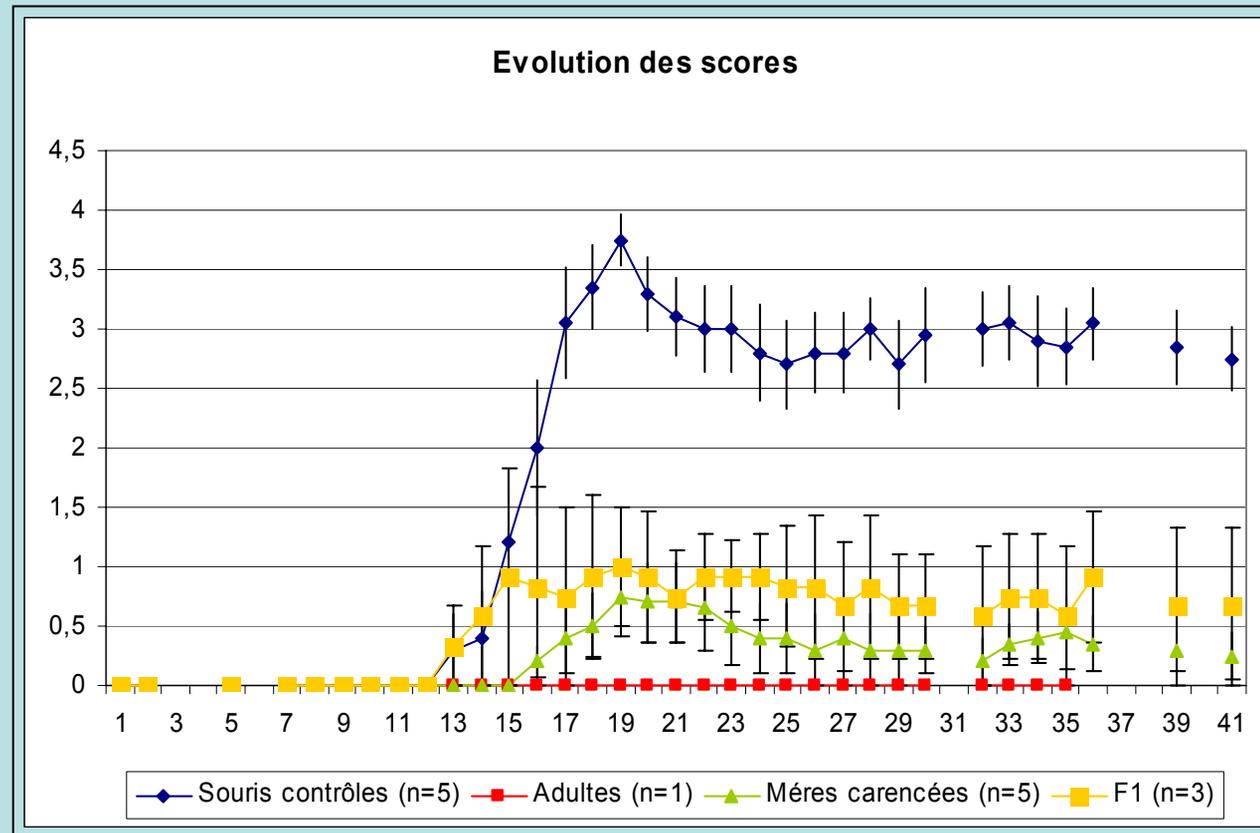
L'exposition transitoire d'une femelle gestante, durant la période de détermination du sexe, à un agent modificateur du système endocrinien (le vinclozolin, un composé anti-androgénique, ou le methoxychlor (un composé oestrogénique) induit une baisse de la qualité du sperme (nombre et viabilité) et un accroissement de la stérilité dans la progéniture, une fois adulte. Ces effets sont observés chez pratiquement tous les mâles, de la génération F1 à la génération F4.



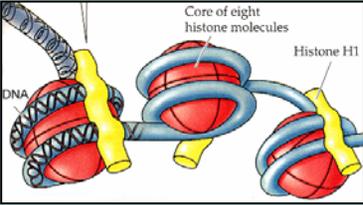
La transmission d'une résistance à la maladie



Les animaux carencés en vitamine D durant la grossesse développent plus tardivement la maladie et les symptômes sont moins sévères. Il en est de même des souris nées de père et de mère carencés mais qui n'ont eux-mêmes pas connu une hypovitaminose D durant la gestation.

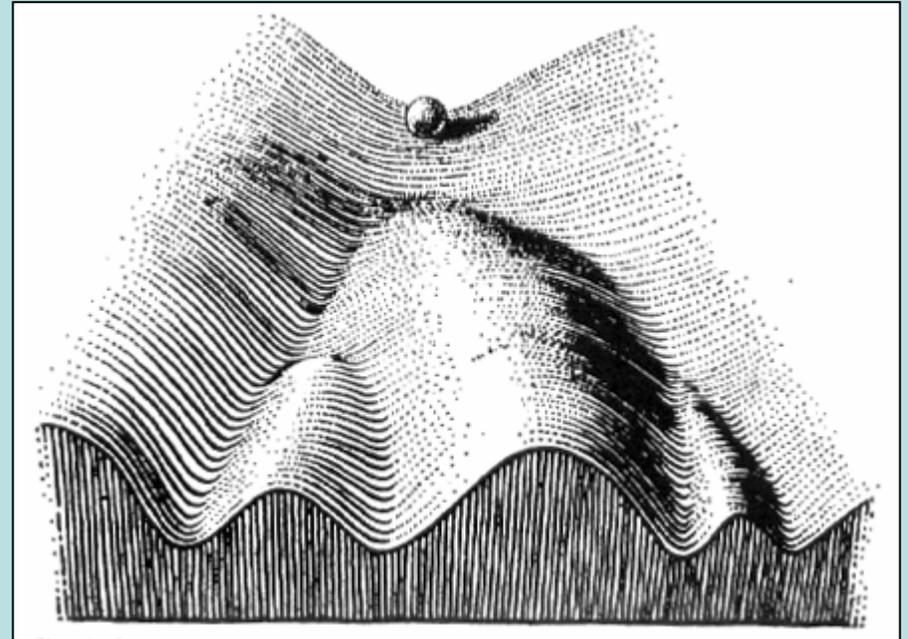


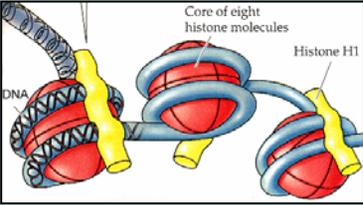
L'épigénétique ou comment l'environnement sculpte nos gènes



Origine du terme

On attribue à Conrad Waddington (1905-1975) l'invention du terme « épigénétique ». Il l'utilise en 1942, pour nommer « *la branche de la biologie qui étudie les relations de cause à effet entre les gènes et leurs produits, faisant apparaître le phénotype* »

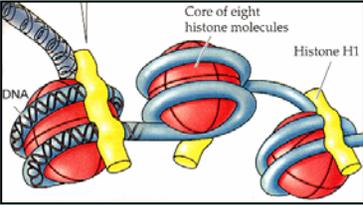




Définition moderne

Au XXIème siècle, la définition la plus courante de l'épigénétique est « *l'étude des changements héréditaires dans la fonction des gènes, ayant lieu sans altération de la séquence ADN* »

Il existe des centaines de types de cellules différents dans le corps. Bien que chacune ait le même point de départ, les caractéristiques d'un neurone sont bien différentes de celles d'une cellule hépatique. Au fur et à mesure que les cellules se développent, leur destinée est régie par l'utilisation sélective et la mise sous silence de gènes. Ce processus dépend de facteurs épigénétiques.



Génétique et épigénétique

- **Phénomène génétique**

Modification de la fonction ou de l'expression d'un gène impliquant une atteinte de la séquence primaire de l'ADN

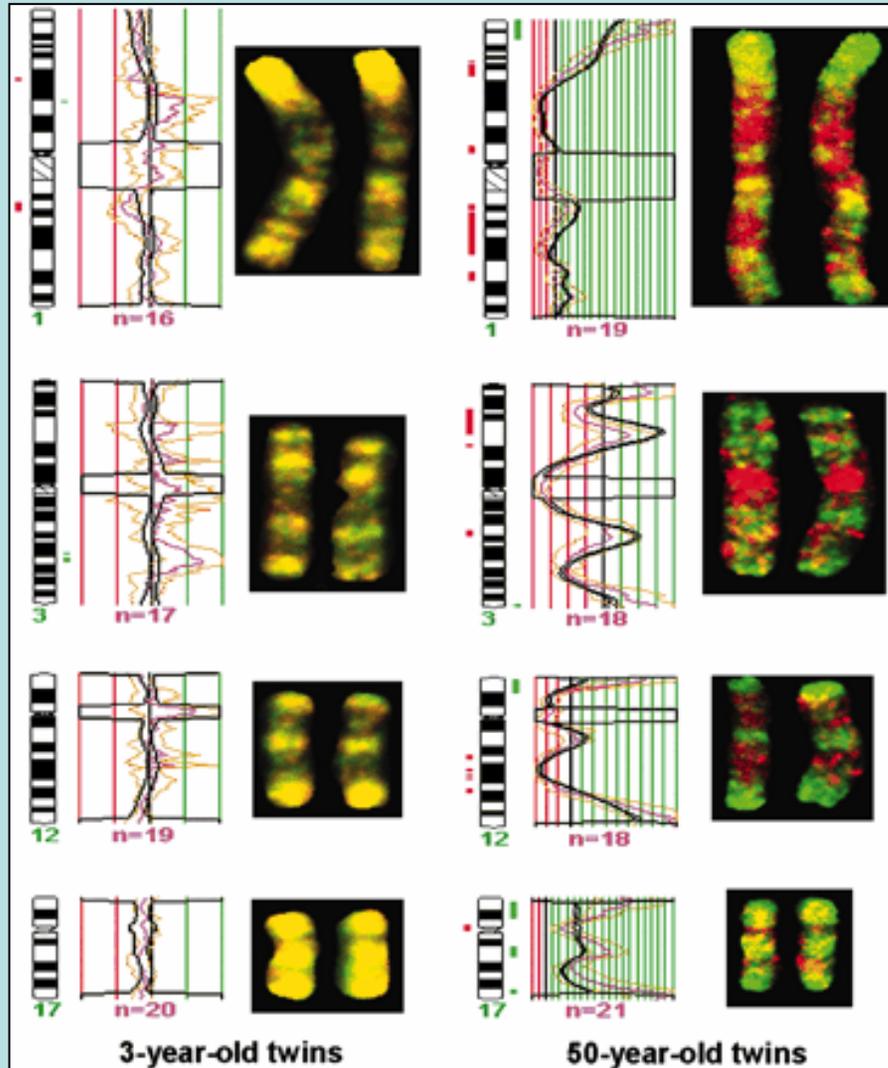
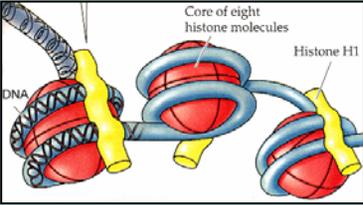
Ex : mutation, délétion

- **Phénomène épigénétique**

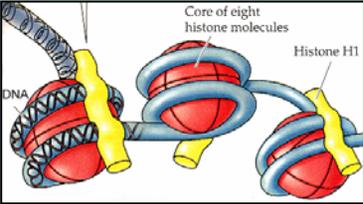
Modification de la fonction ou de l'expression d'un gène qui ne peut s'expliquer par des changements dans la séquence primaire de l'ADN (Russo et al., 1996)

Ex : méthylation de l'ADN

L'exemple des vrais jumeaux



Mapping chromosomal regions with differential DNA methylation in MZ twins by using comparative genomic hybridization for methylated DNA. Competitive hybridization onto normal metaphase chromosomes of the AIMS products generated from 3- and 50-year-old twin pairs. Examples of the hybridization of chromosomes 1, 3, 12, and 17 are displayed. The 50-year-old twin pair shows abundant changes in the pattern of DNA methylation observed by the presence of green and red signals that indicate hypermethylation and hypomethylation events, whereas the 3-year-old twins have a very similar distribution of DNA methylation indicated by the presence of the yellow color obtained by equal amounts of the green and red dyes. Significant DNA methylation changes are indicated as thick red and green blocks in the ideograms.



La discordance chez les vrais jumeaux

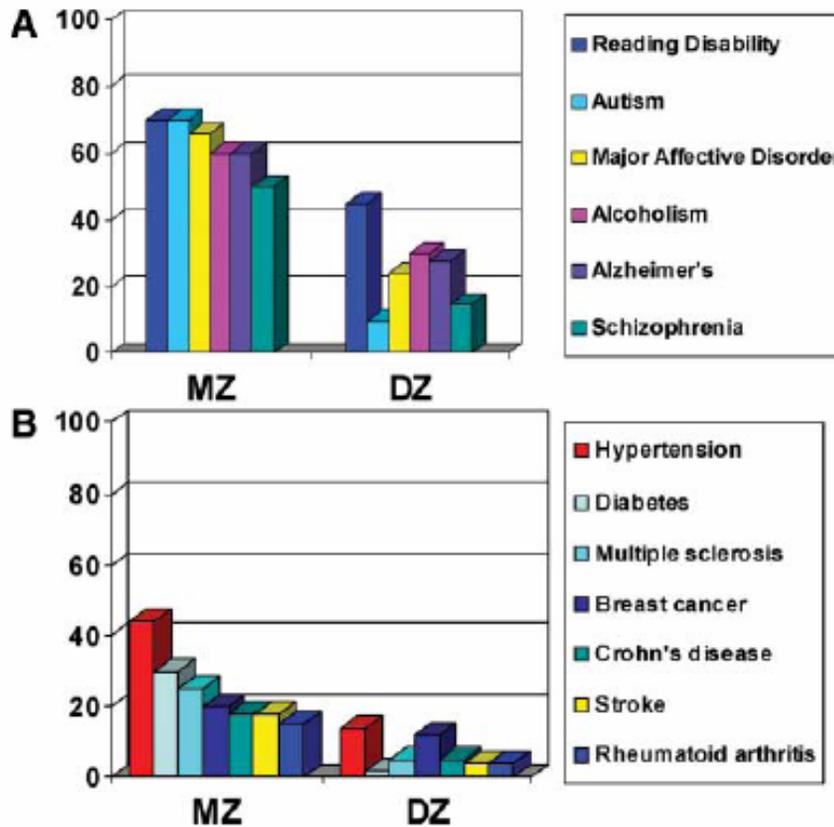
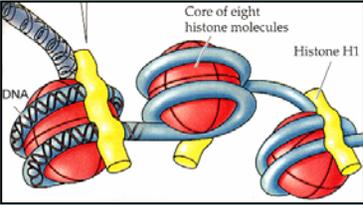


Figure 1. The MZ and DZ concordance rates for (A) some common behavioral (5–7,60–63) and (B) medical disorders (64–70). The concordance rates (%) shown are an approximate mid-range value derived from multiple reported figures.



La discordance chez les vrais jumeaux

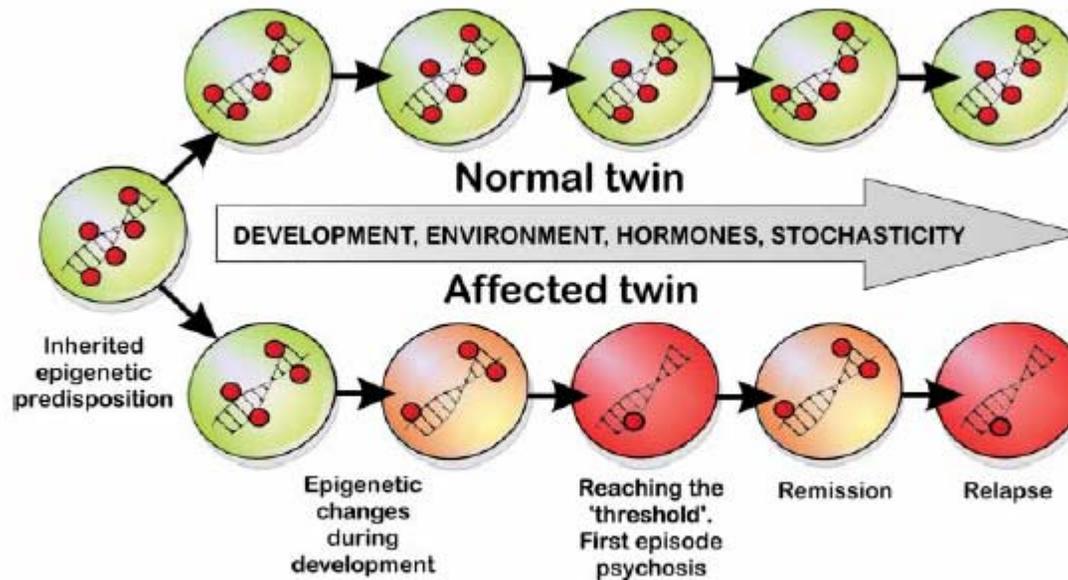
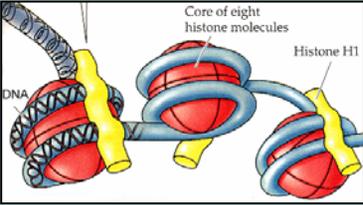
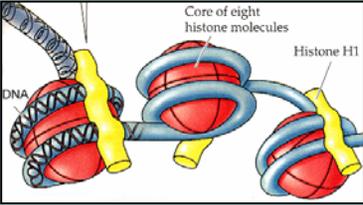


Figure 2. Epigenetic model of MZ twin discordance in complex disease, e.g. schizophrenia. Red circles represent methylated cytosines. From the epigenetic point of view, phenotypic disease differences in MZ twins result from their epigenetic differences. Due to the partial stability of epigenetic signals, a substantial degree of epigenetic dissimilarity can be accumulated over millions of mitotic divisions of cells of MZ co-twins. Although the figure shows that disease is caused by gene hypomethylation, scenarios where pathological condition is associated with gene hypermethylation are equally possible.



L'épigénétique ou l'étude des empreintes

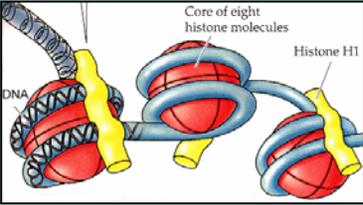
L'épigénétique est « l'étude des changements héréditaires dans la fonction des gènes, ayant lieu sans altération de la séquence ADN et faisant suite à un phénomène d'empreinte »



Historique du terme empreinte

- **Lorenz (1940)**: événement à un moment critique qui entraîne une modification du comportement animal
- **Crouse (1960)**: description de l'élimination des chromosomes paternels au cours de la spermatogenèse chez *Sciara* (insecte)
- **Lyon, Rastan (1984)**: inactivation spécifique du chromosome X paternel dans les tissus extra embryonnaires chez la souris
- **Surani, Monk (1986-1987)**: “genomic imprinting” réfère à l'expression différentielle du matériel génétique (restreint à un groupe de gènes autosomiques) en fonction de l'origine parentale mâle ou femelle de ce matériel

La notion d'imprinting n'est pas restreinte aux mammifères (existe chez les phanérogames, certains insectes) mais joue un rôle indispensable dans le développement des mammifères

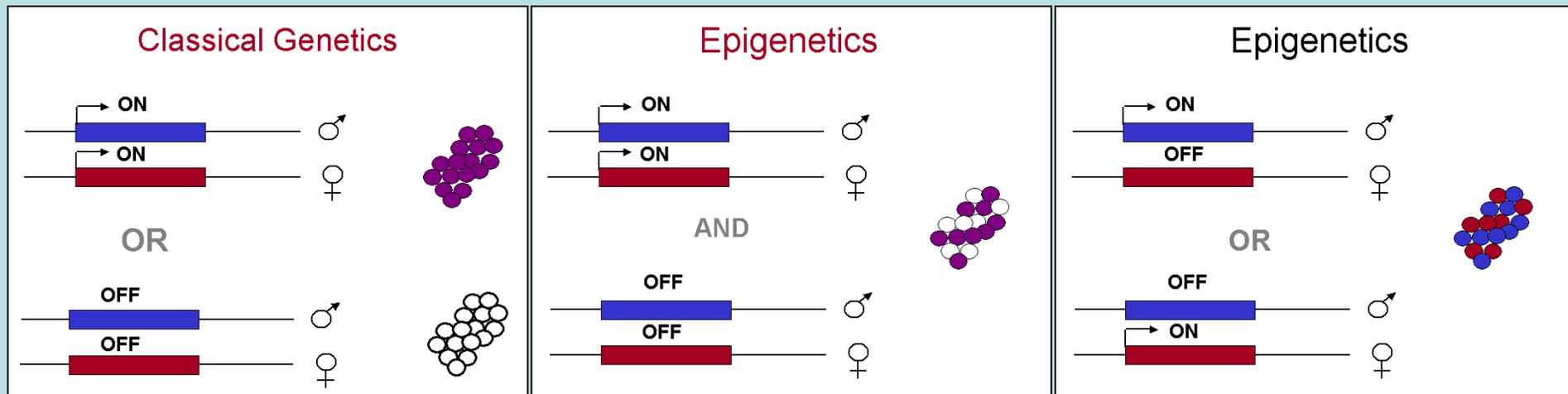


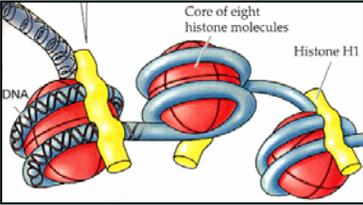
Mécanisme de l'empreinte

Epigénétique: étude de l'héritabilité du patron d'expression de gènes qui est indépendante de la séquence nucléotidique primaire de ces gènes.

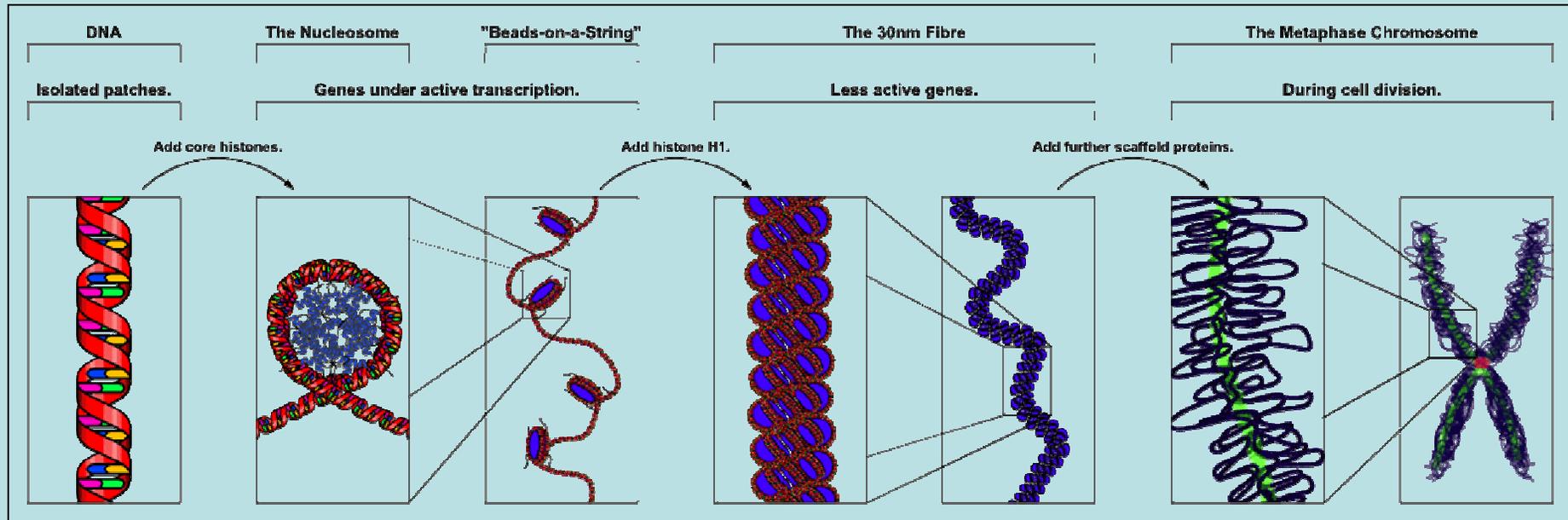
Expression monoallélique de certains gènes.

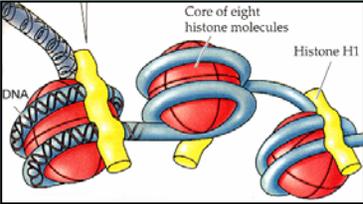
Allèle : à un emplacement donné sur un chromosome, un même gène peut exister sous différentes formes appelées allèles.



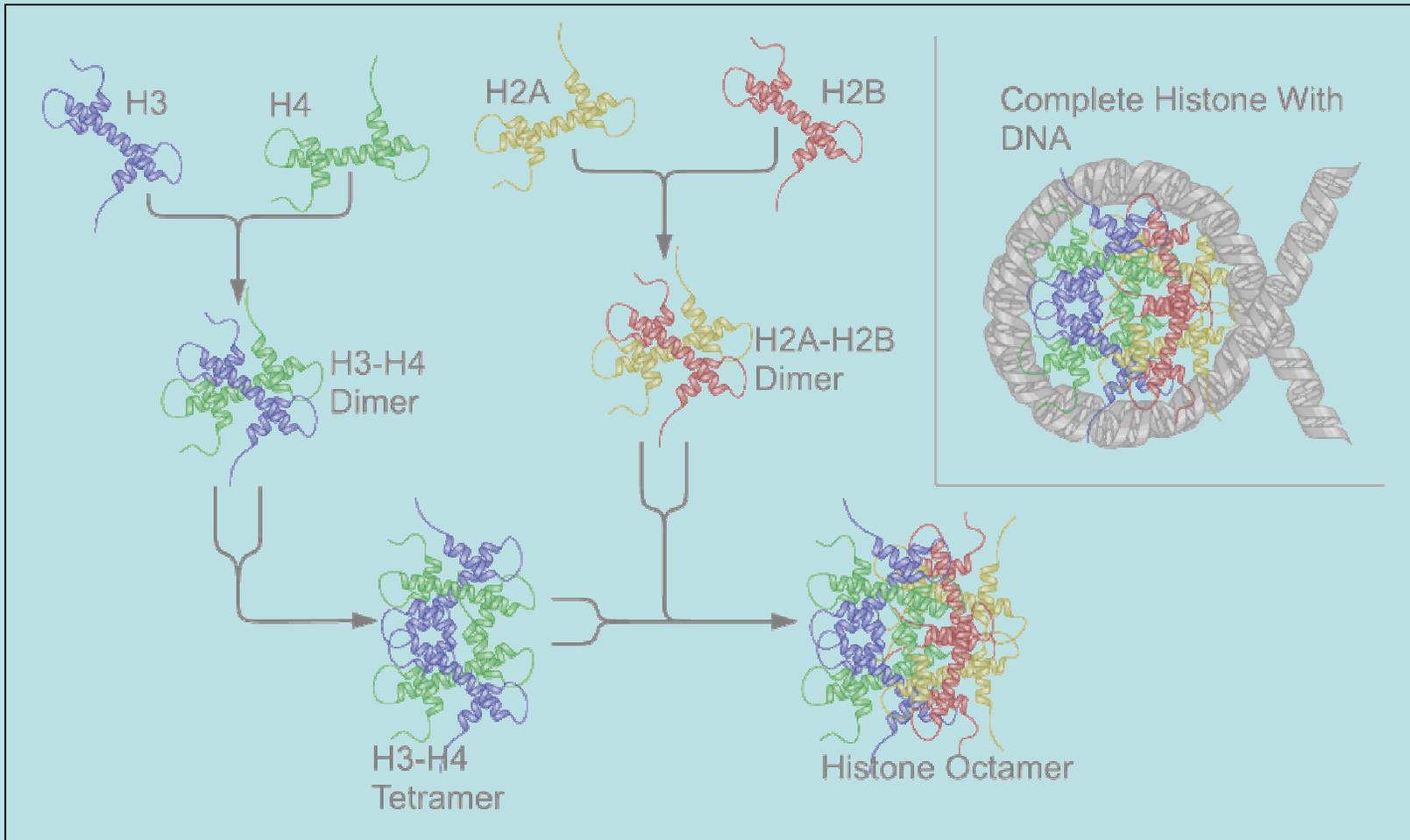


Les structures de la chromatine

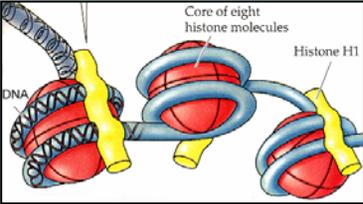




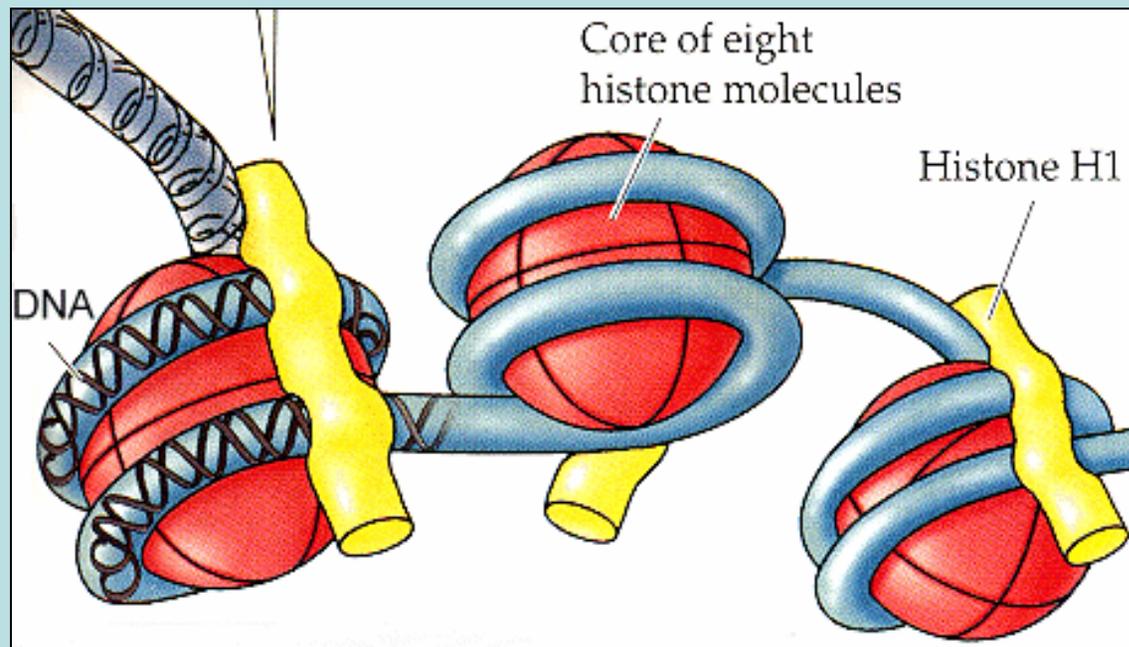
Le code histone



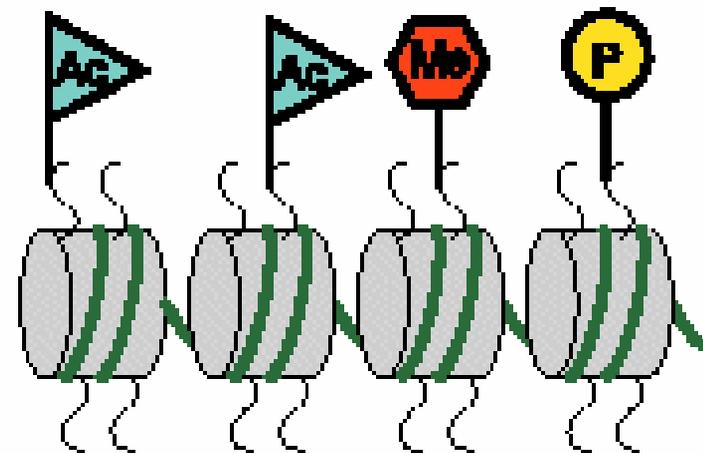
Chaque nucléosome est constitué de 4 protéines (histones). Les nucléosomes sont chargés positivement dans la partie N-terminale. On trouve deux copies de chaque histone toutes les 200 paires de bases. Une autre histone, l'histone H1, se lie à l'ADN là où l'ADN forme une boucle, empêchant l'ADN de se débobiner. Les nucléosomes sont liés entre eux par d'autres protéines telles que HMG14 and HMG1



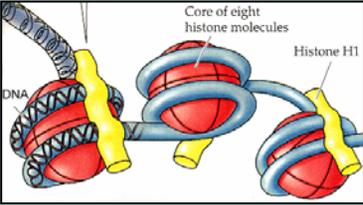
Activation et inactivation de gènes



The Histone Code



La méthylation des histones ou de l'ADN stoppe généralement l'expression d'un gène
L'acétylation des histones induit généralement l'expression d'un gène
La phosphorylation: son rôle n'est pas encore clairement élucidé



La méthylation de l'ADN

Chez les eucaryotes, ce ne sont que les cytosines précédant une guanine qui peuvent être méthylées

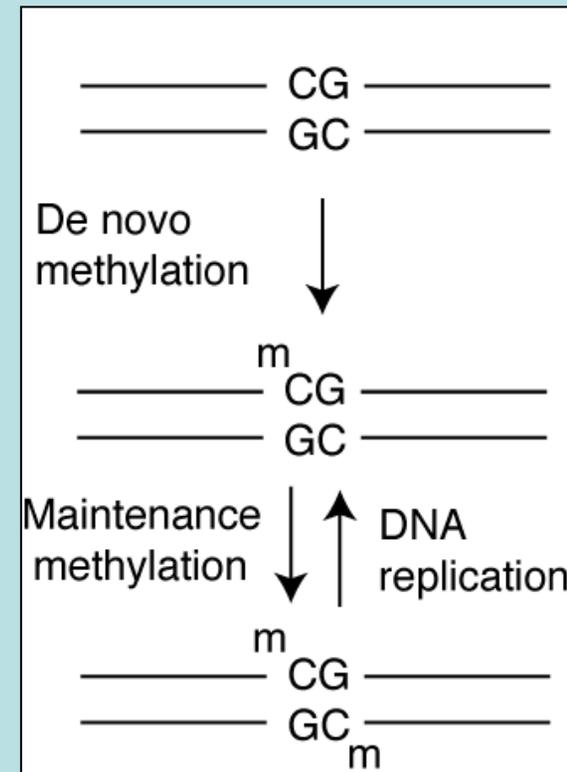
Cela touche donc les dinucléotides 5'- CG- 3' mais pas les 5'- GC- 3'

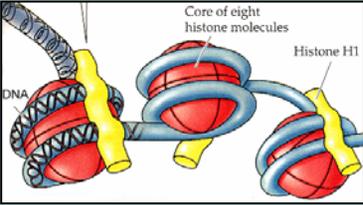
5'- NNC*GNNC*GNNGCN- 3'

3'- NNGC*NNGC*NNCGN- 5'

La séquence 5'- CG- 3' est palindromique (aussi 5'- CG- 3' sur le brin d'ADN complémentaire)

La méthylation est un phénomène symétrique au niveau de l'ADN double brin



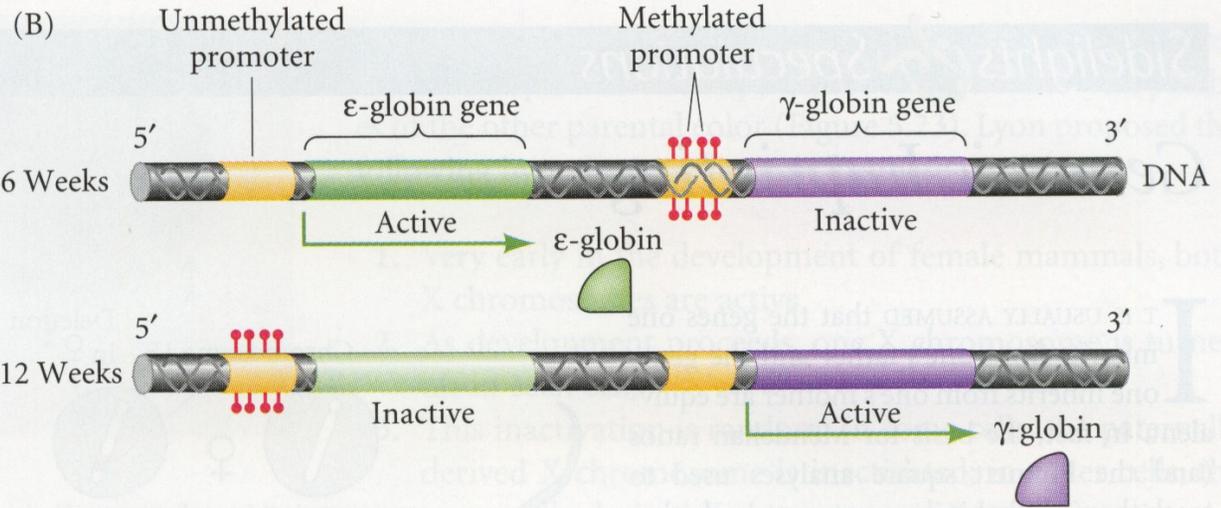
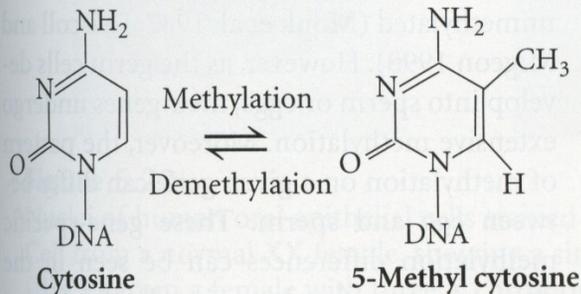


L'exemple du gène de la globine

Figure 5.20

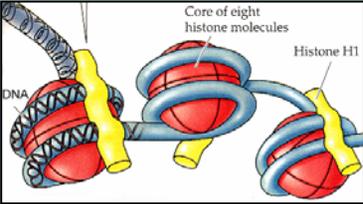
Methylation of globin genes in human embryonic blood cells. The activity of the globin genes correlates inversely with the methylation of their promoters. (After Mavilio et al. 1983.)

(A)

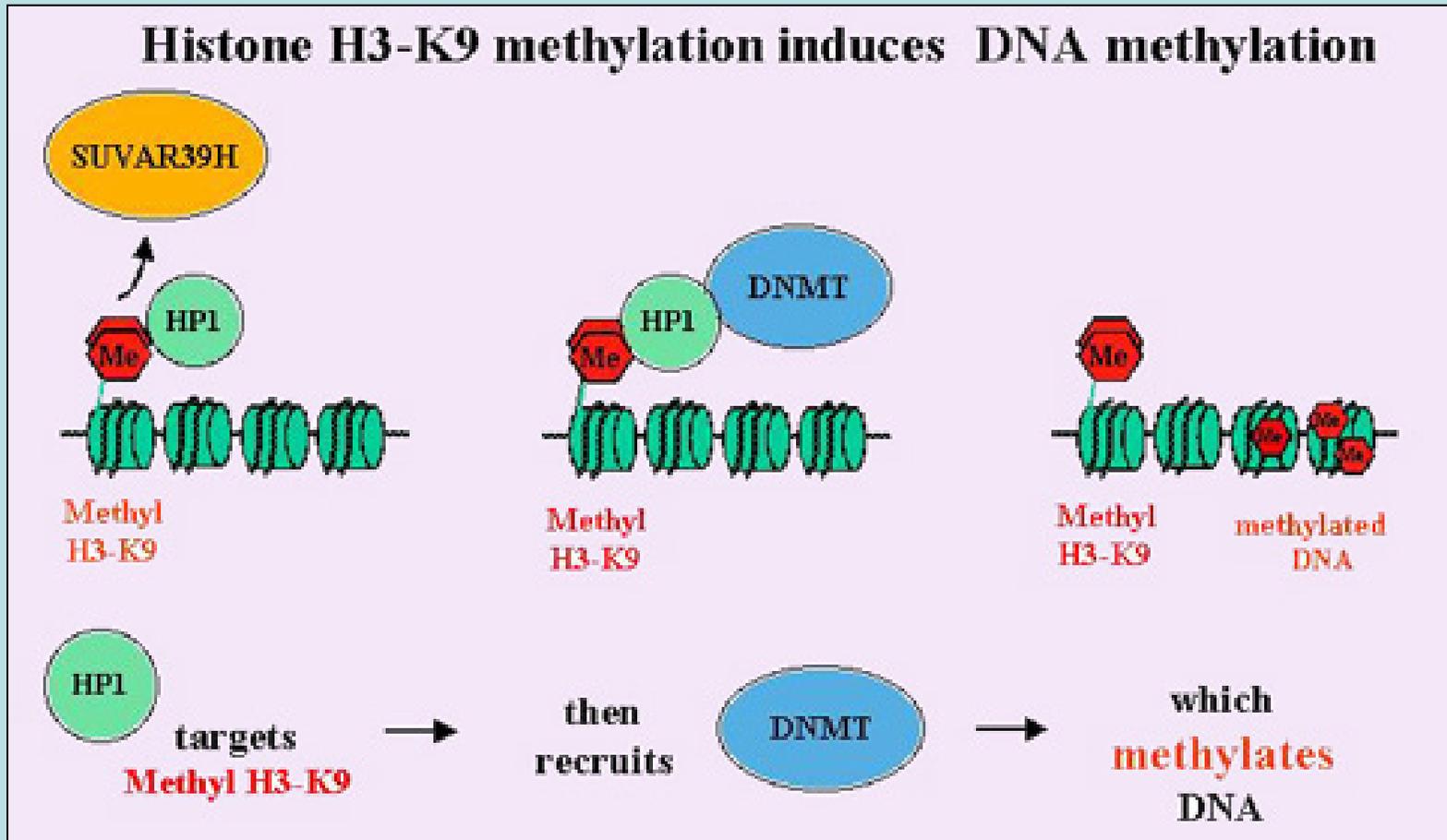


5.20B). The cells that produce hemoglobin in the human em-

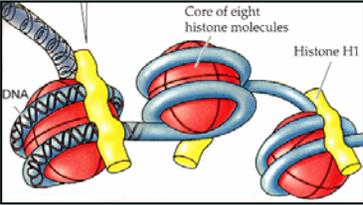
Ilots CpG



La méthylation des histones et de l'ADN



La SUVAR39H est une méthyltransférase qui méthyle spécifiquement la lysine 9 de l'histone 3. Cela crée un site pour la protéine hétérochromatique HP1 qui recrute une méthyl transférase d'ADN capable de méthyle des îlots CpG sur l'ADN.

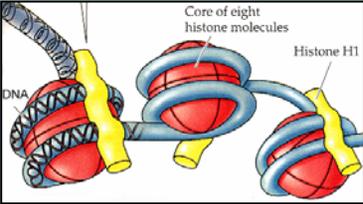


Rôles physiologiques de la méthylation

La méthylation de l'ADN joue un rôle de régulateur de l'expression de certains gènes

Mécanisme utilisé dans des situations physiologiques:

- **Différenciation (embryogenèse)**
- **Empreinte parentale (expression parent- spécifique)**
- **Inactivation du chromosome X (chez XX)**
- **Répression de gènes étrangers (p. ex. viraux)**



Anomalies de méthylation dans le cancer

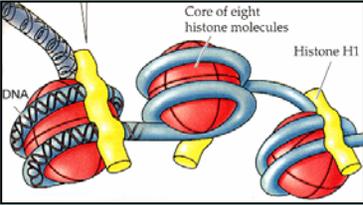
Hypométhylation générale

- A. Contribue à l'activation d'oncogènes**
- B. Favorise l'instabilité chromosomique**

Méthylation aberrante régionale

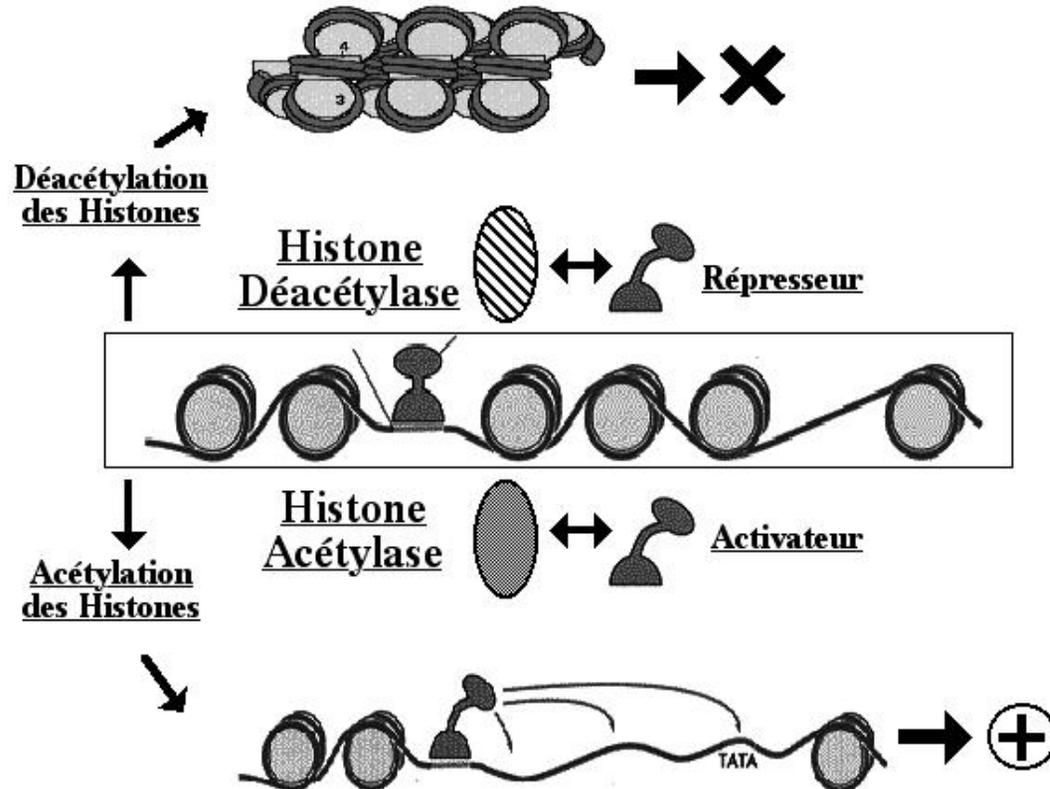
- A. Favorise l'apparition de mutations oncogéniques**
- B. Inactive des gènes suppresseurs de tumeurs**

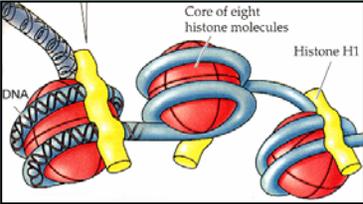
EFFETS ONCOGENIQUES



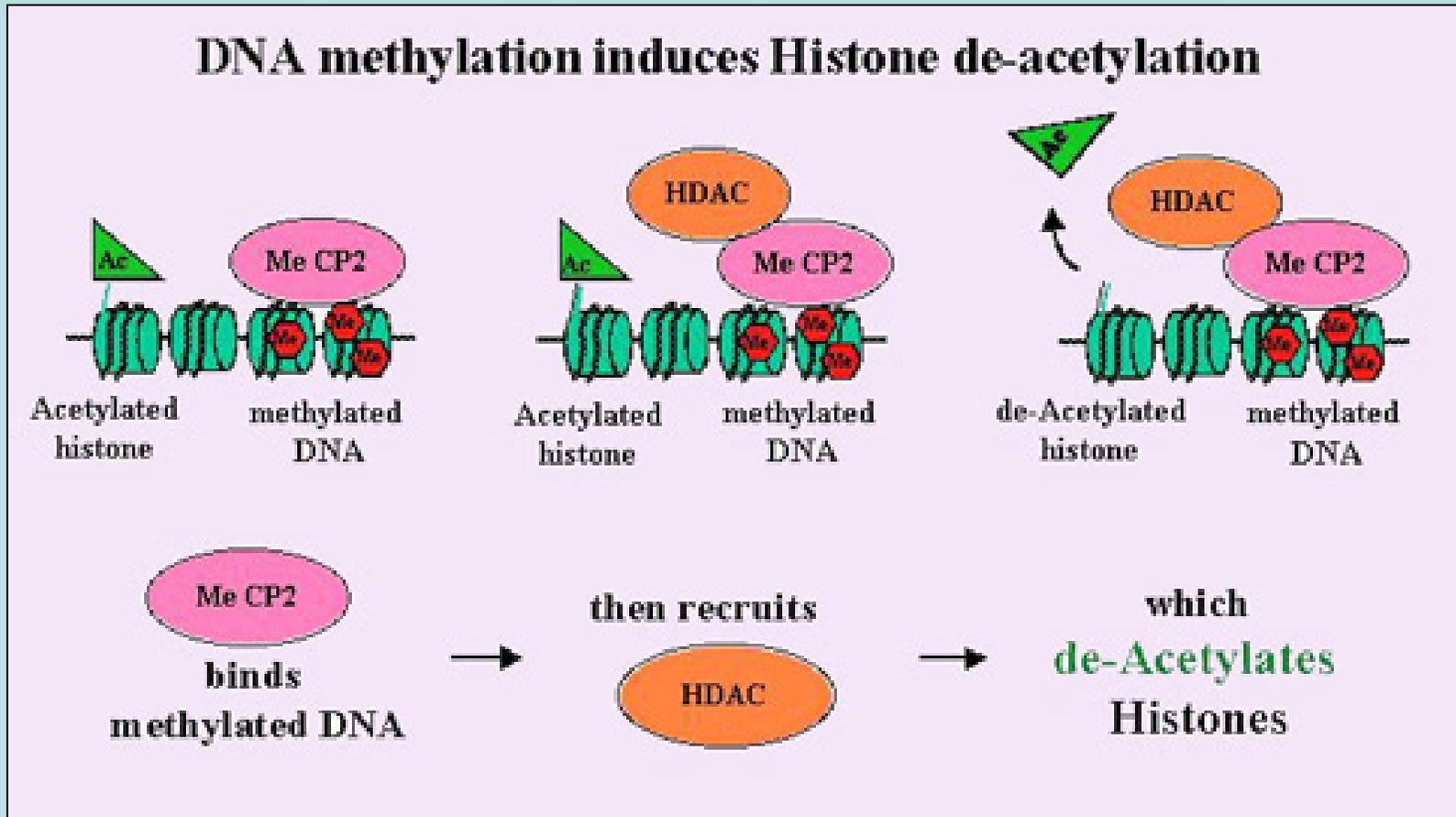
L'acétylation des histones (1)

Acétylation des Histones et Transcription



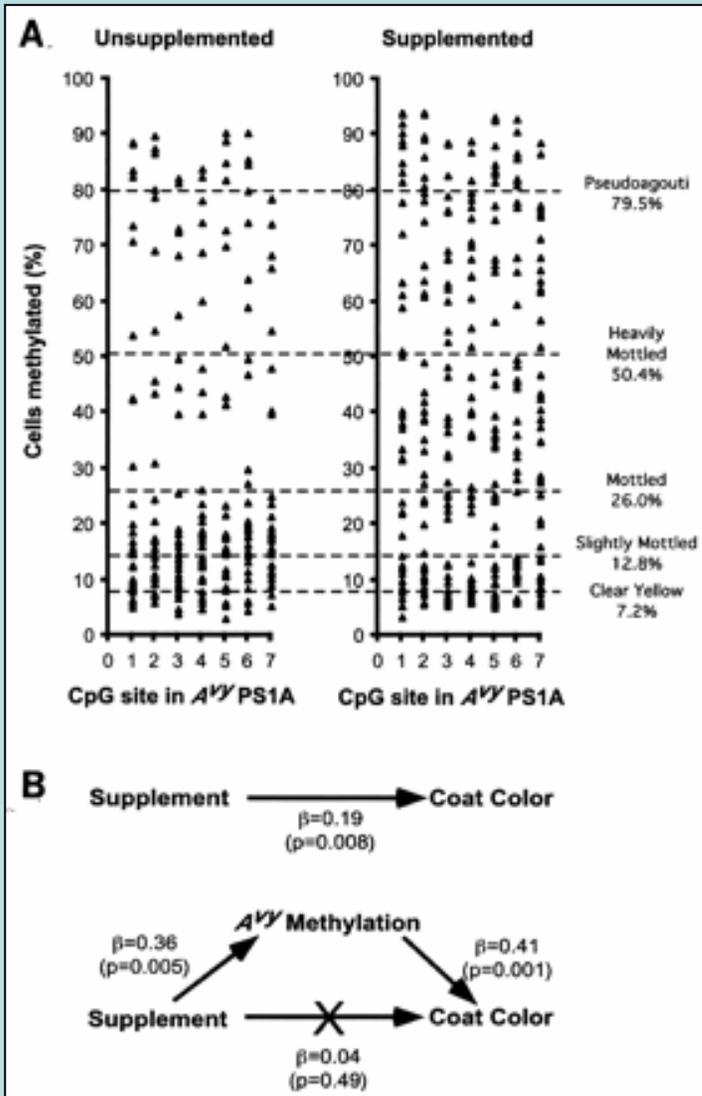


L'acétylation des histones (2)



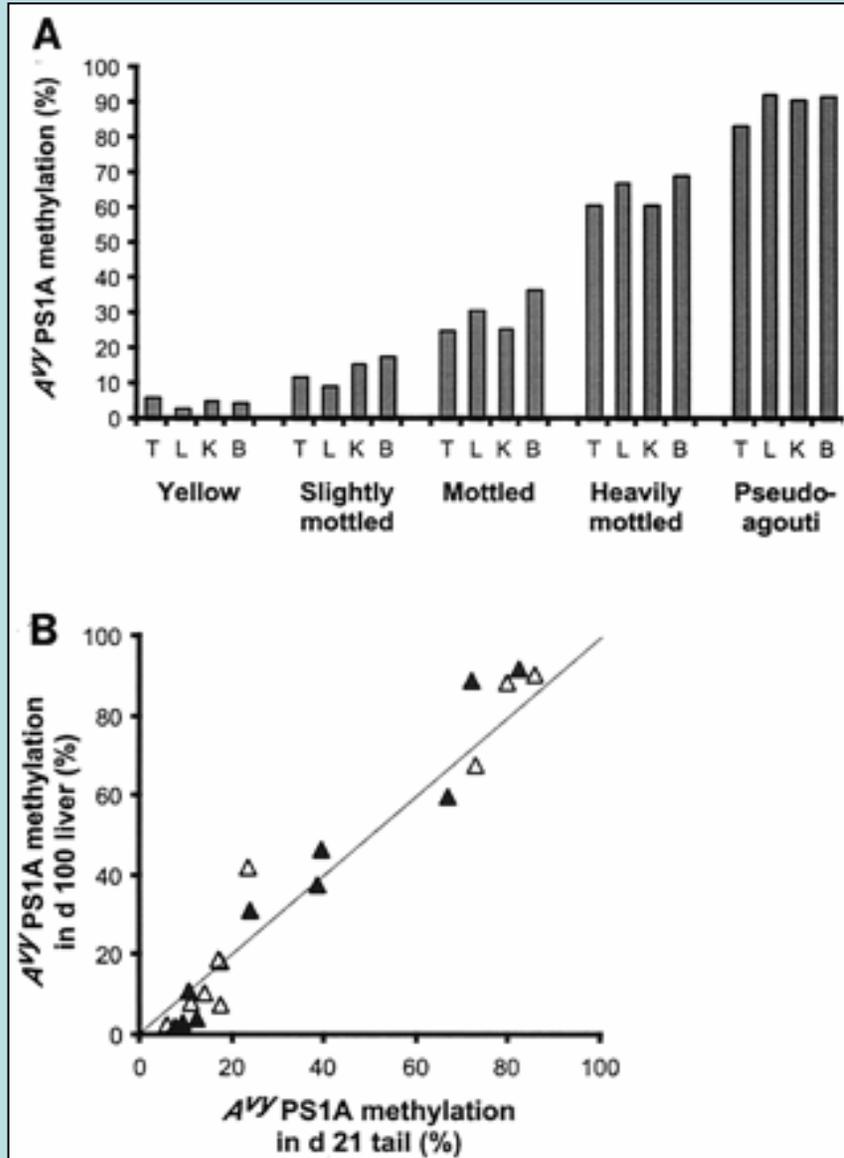
La méthylation de l'ADN induit une dé-acétylation des histones. La methyl binding protein MeCP2 se lie spécifiquement à l'ADN méthylyé et recrute une histone dé-acétylase qui dé-acétyle un histone.

Méthylation et obésité (1)



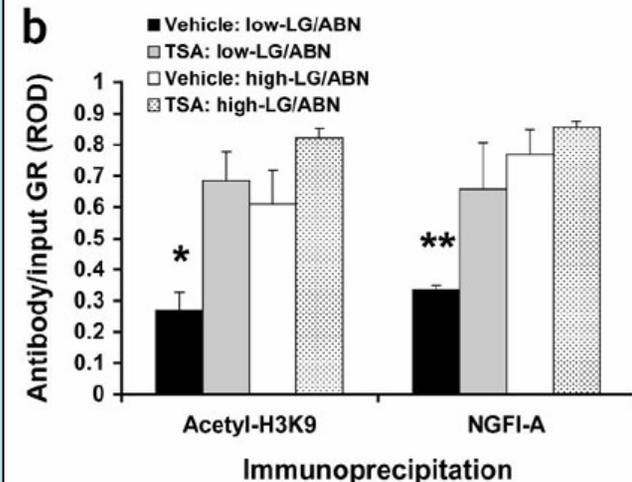
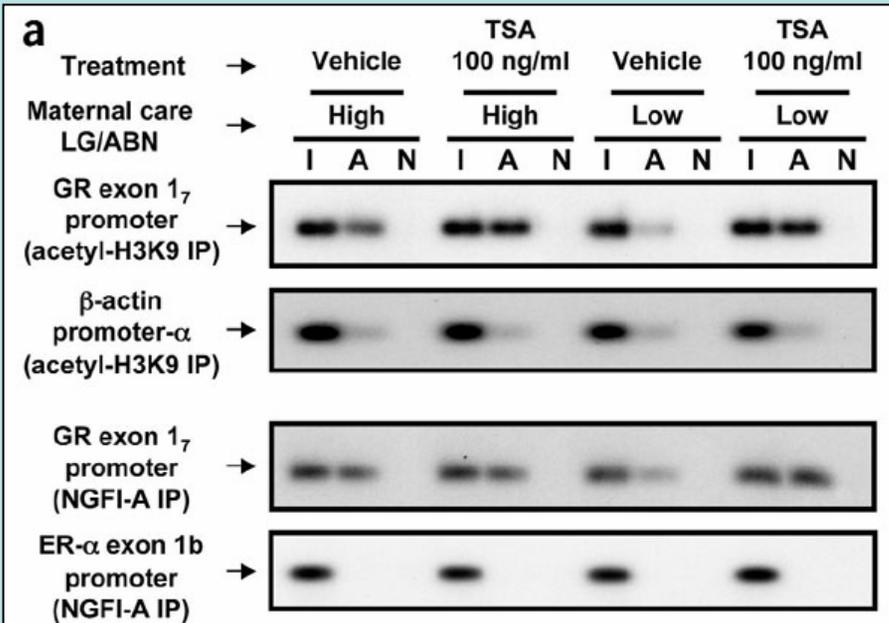
CpG methylation within the *Avy* PS1A of *Avy/a* offspring from unsupplemented and methyl-supplemented dams. (A) Percentage of cells methylated at each of seven CpG sites in the *Avy* PS1A in all *Avy/a* offspring of nine unsupplemented and 10 supplemented dams. DNA was isolated from tail tips at weaning. The seven CpG sites studied are located 600 bp downstream from the *Avy* IAP insertion site. Percent methylation is distributed bimodally in unsupplemented offspring, with less than 20% of the cells being methylated at each site in most animals. Maternal methyl supplementation increases mean methylation at each site, generating a more uniform distribution. Dotted lines show the average percent methylation across the seven sites in all *Avy/a* offspring according to coat color phenotype. (B) Mediation regression analysis (3) of supplementation, *Avy* methylation, and coat color. Supplementation significantly affects offspring coat color (top), but this relationship is nullified when *Avy* PS1A methylation is included in the regression model (bottom). This indicates that *Avy* CpG methylation is solely responsible for the effect of supplementation on coat color

Méthylation et obésité (2)



Avy PS1A methylation as a function of tissue type and animal age. (A) Average percent methylation of seven CpG sites in the Avy PS1A in tail (T), liver (L), kidney (K), and brain (B) samples from five *Avy/a* animals representing the five coat color classes shown in Fig. 2A. Avy methylation in the tail correlates highly with that in other tissues ($r^2 > 0.98$ for all comparisons). (B) Average percent methylation of Avy PS1A in day 100 liver versus that in day 21 tail tip DNA. Percent methylation in day 21 tail predicts that in day 100 liver ($r^2 = 0.95$). Open triangles, unsupplemented offspring; solid triangles, supplemented offspring. Neither group departed significantly from the line of identity (shown). Hence, Avy PS1A methylation is maintained with high fidelity into adulthood.

L'empreinte de «l'ours mal léché»



Effet du comportement de léchage de la mère sur l'épigénome de la descendance

Methylation de l'ADN dans le promoteur du récepteur aux glucocorticoïdes

Apparaît dès la première semaine

Est inversée avec l'adoption

Associée à une modification de l'acétylation des histones et attachement de NGFI-A au promoteur des récepteurs aux glucocorticoïdes

HDAC inhibitor (TSA) eliminates maternal effect on histone acetylation and NGFI-A binding
 Chromatin immunoprecipitation analysis of the association between histone H3-K9 acetylation and NGFI-A binding to the exon 17 GR promoter sequence in hippocampal tissue from vehicle- and TSA-treated (100 ng/ml) adult offspring of high- and low-LG-ABN mothers ($n = 4$ animals/group; lane labels as described in Fig. 2). Relative optical density (ROD; mean \pm s.e.m.) of exon 17 sequence amplified from acetyl-histone H3-K9 or NGFI-A immunoprecipitated hippocampal tissue (* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$)

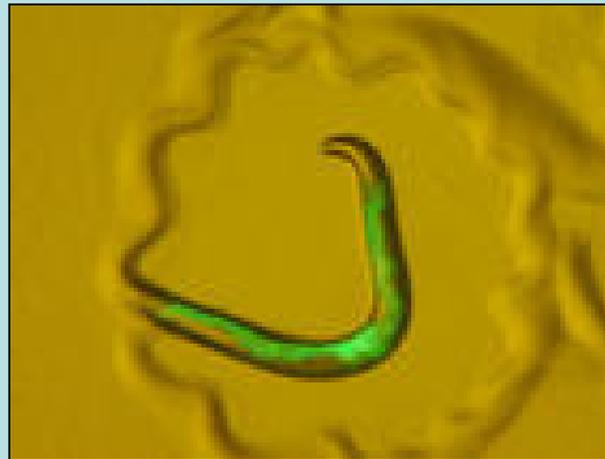
Weaver et al, Nature Neuroscience, 2004

L'empreinte des substances addictives

•La cocaïne induit des modifications d'histone dans les régions promotrices de plusieurs gènes dans le striatum de rat. L'hyperacétylation de H4, dans la région promotrice de cFos, est observée 30 minutes après l'injection de cocaïne. L'hyperacétylation de H3, dans les régions promotrices de BDNF et Cdk5, est observée à la suite de l'injection chronique de cocaïne. La modulation de l'activité de l'histone déacétylase modifie la locomotion et les réponses à la drogue. *Kumar et al, Neuron, 2005; Levine et al, PNAS, 2005*

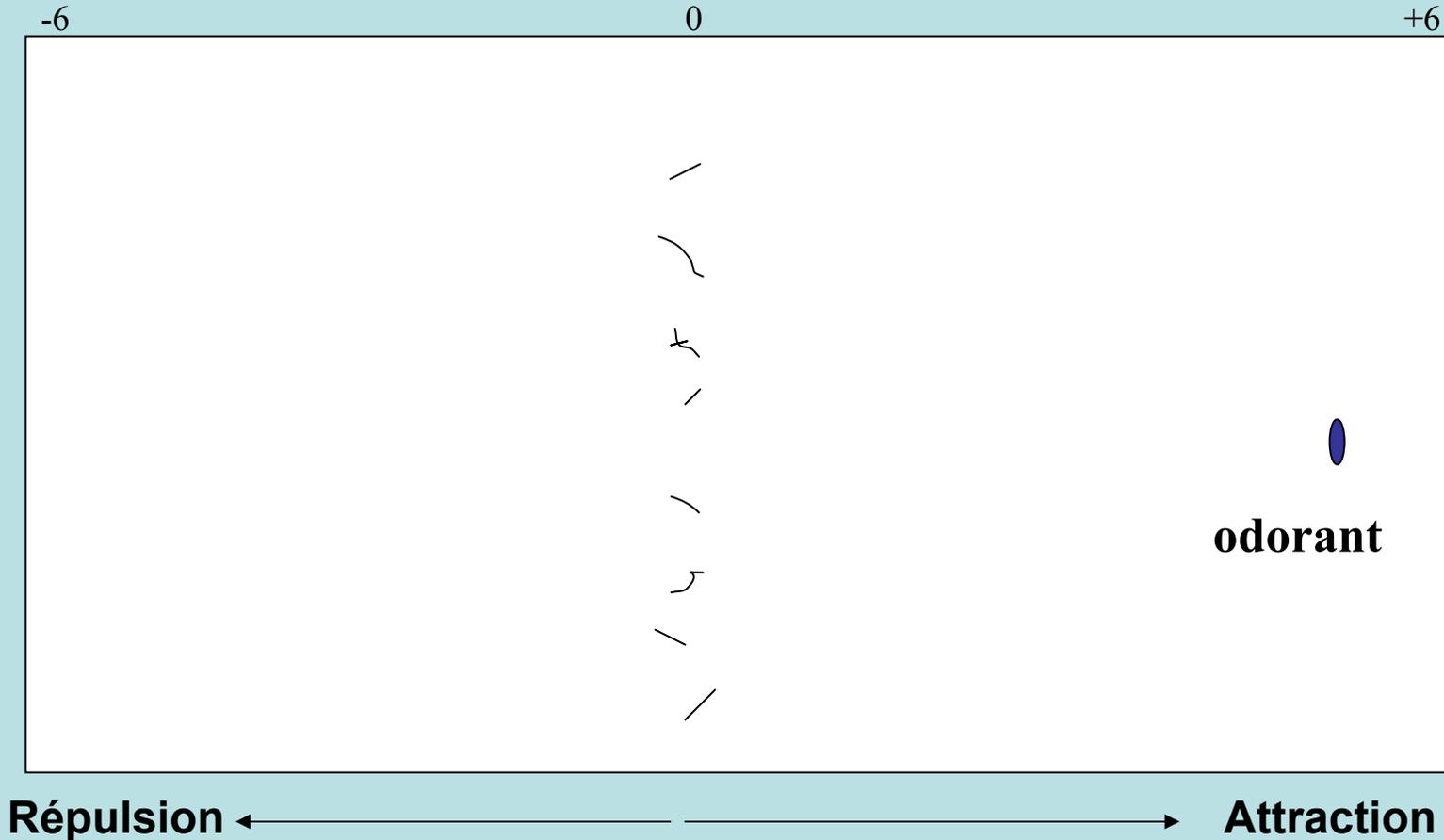
•Modèle souris de dépression (stress de défaite chronique). Le stress de défaite induit une sous expression de plusieurs transcrits du BDNF et une augmentation de la répression de l'acétylation des histones dans les régions promotrices. L'utilisation d'un anti-dépresseur permet d'inverser ces phénomènes. *Tsankova et al, Nature Neuroscience, 2006*

A la recherche de nouveaux mécanismes



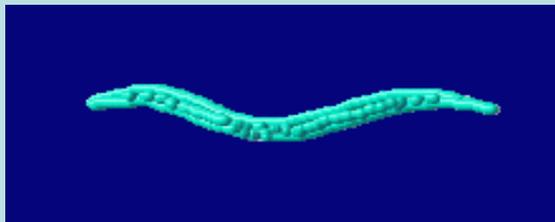
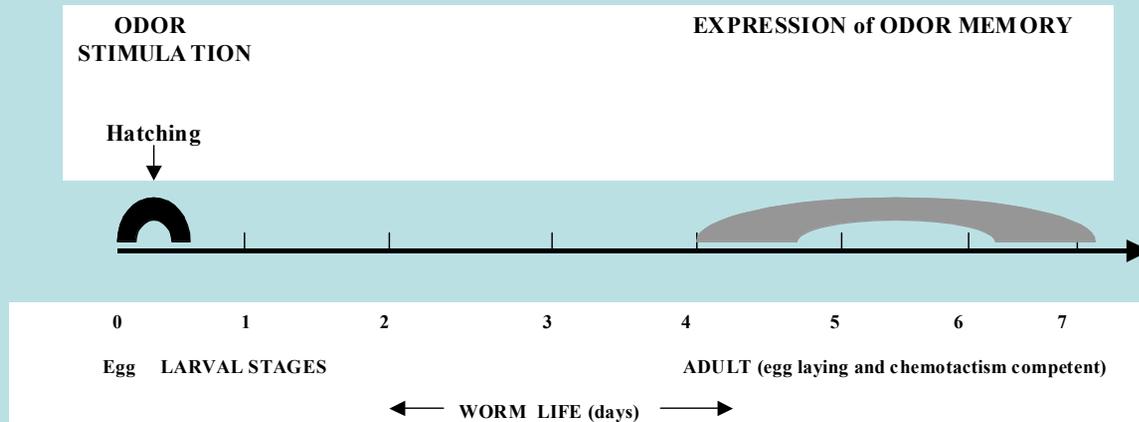
L'empreinte olfactive chez *C.elegans*

Test de chimiotactisme



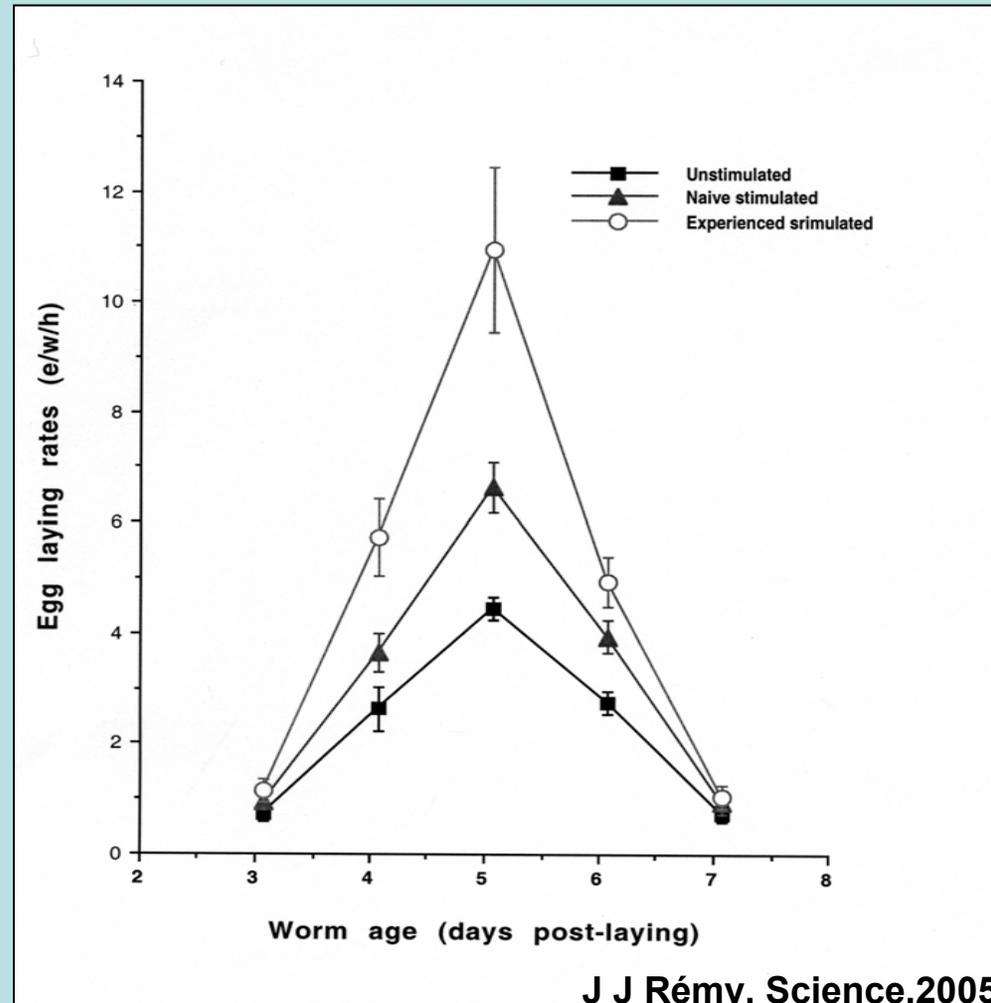
Calcul d'un index chimiotactique de -6 à +6

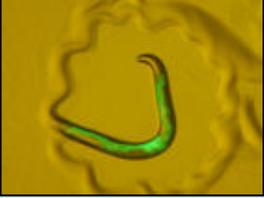
Une mémoire permanente des molécules de l'environnement olfactif post-natal chez *C. elegans*



Une mémoire permanente des molécules de l'environnement

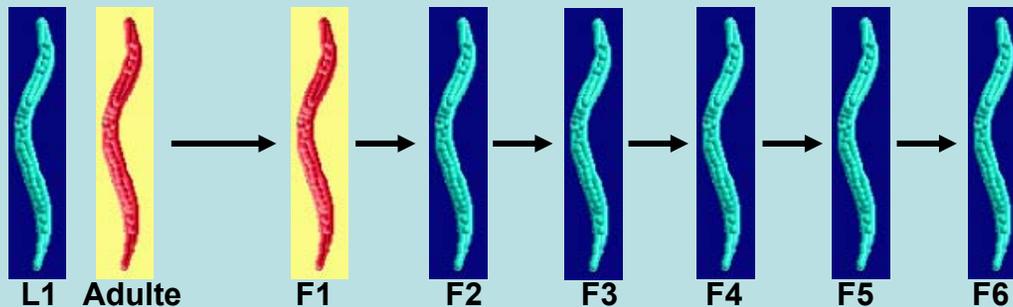
- 1) L'empreinte augmente la « valeur » de l'odorant donc la ponte des adultes soumis au milieu mémorisé
- 2) La progénie des animaux capables d'empreinte est plus nombreuse en milieu constant

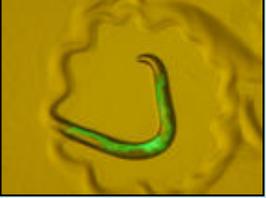




Une empreinte transmise à la descendance

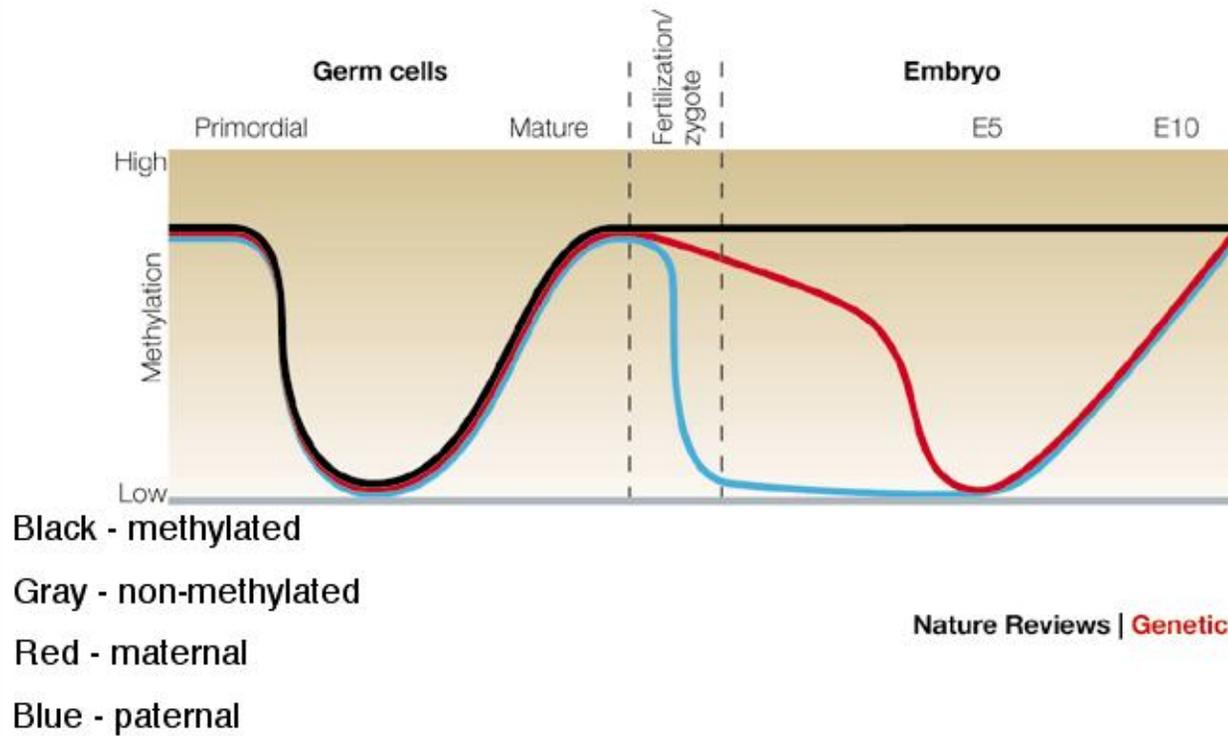
Héritabilité de l'empreinte



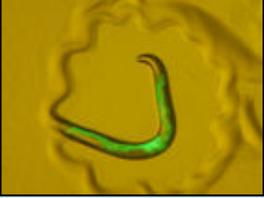


La méthylation s'efface dans les cellules germinales

Methylation reprogramming in the germline and embryo



Mécanisme de l'ARN interférence



ARN double brin GFP

 (Fire et Mello)

DICER

 siRNA 21nt

(Hamilton et Baulcombe)

RISC

RISC

RISC

RISC

.....>

RISC: RNA Interference Silencing Complex

 gène endogène


ARNm

RISC

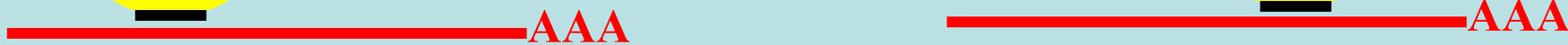
RISC

RISC

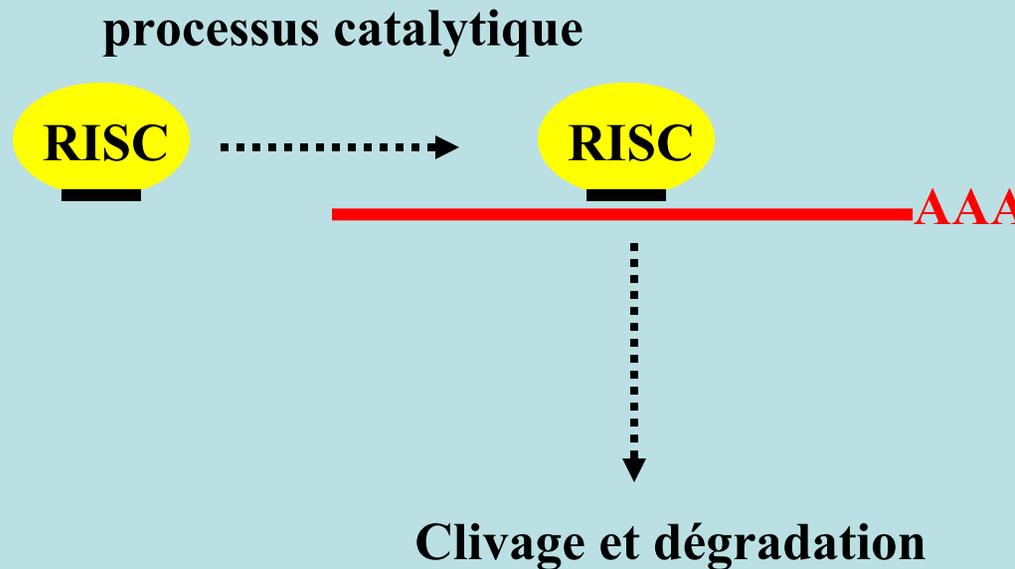
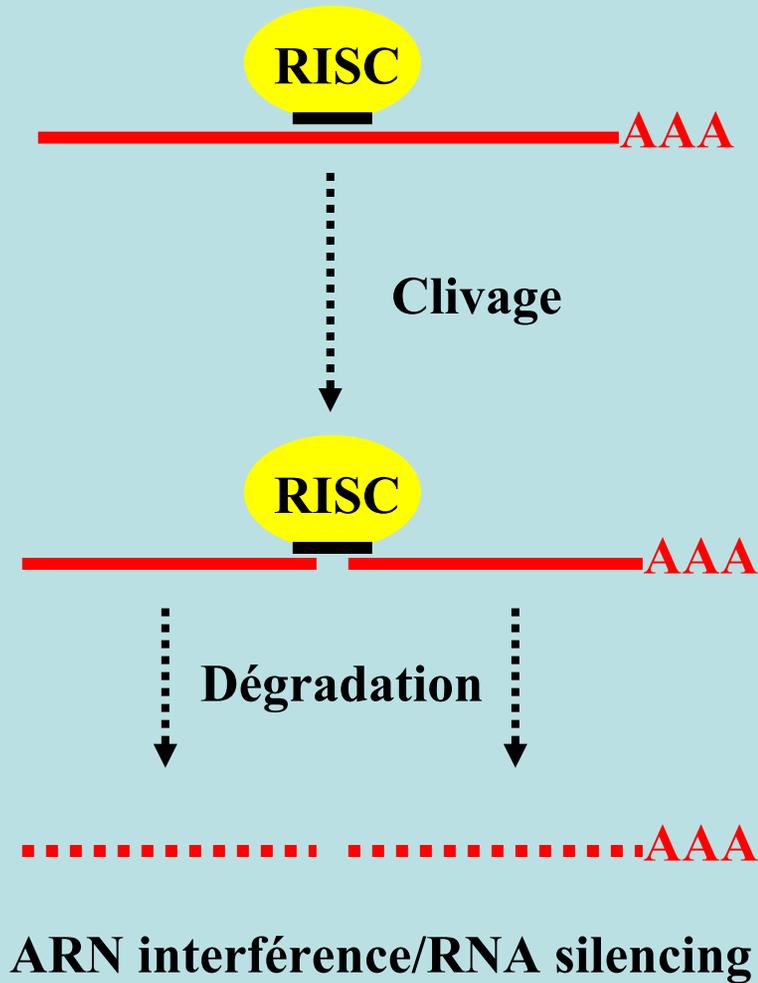
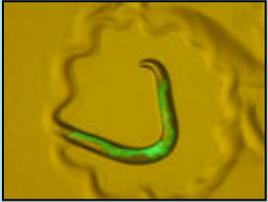
AAA

AAA

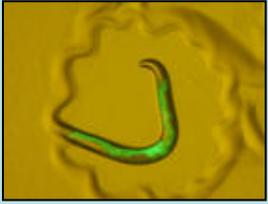
AAA



Mécanisme de l'ARN interférence



Mécanisme de l'ARN interférence



Peu de molécules antisens nécessaires

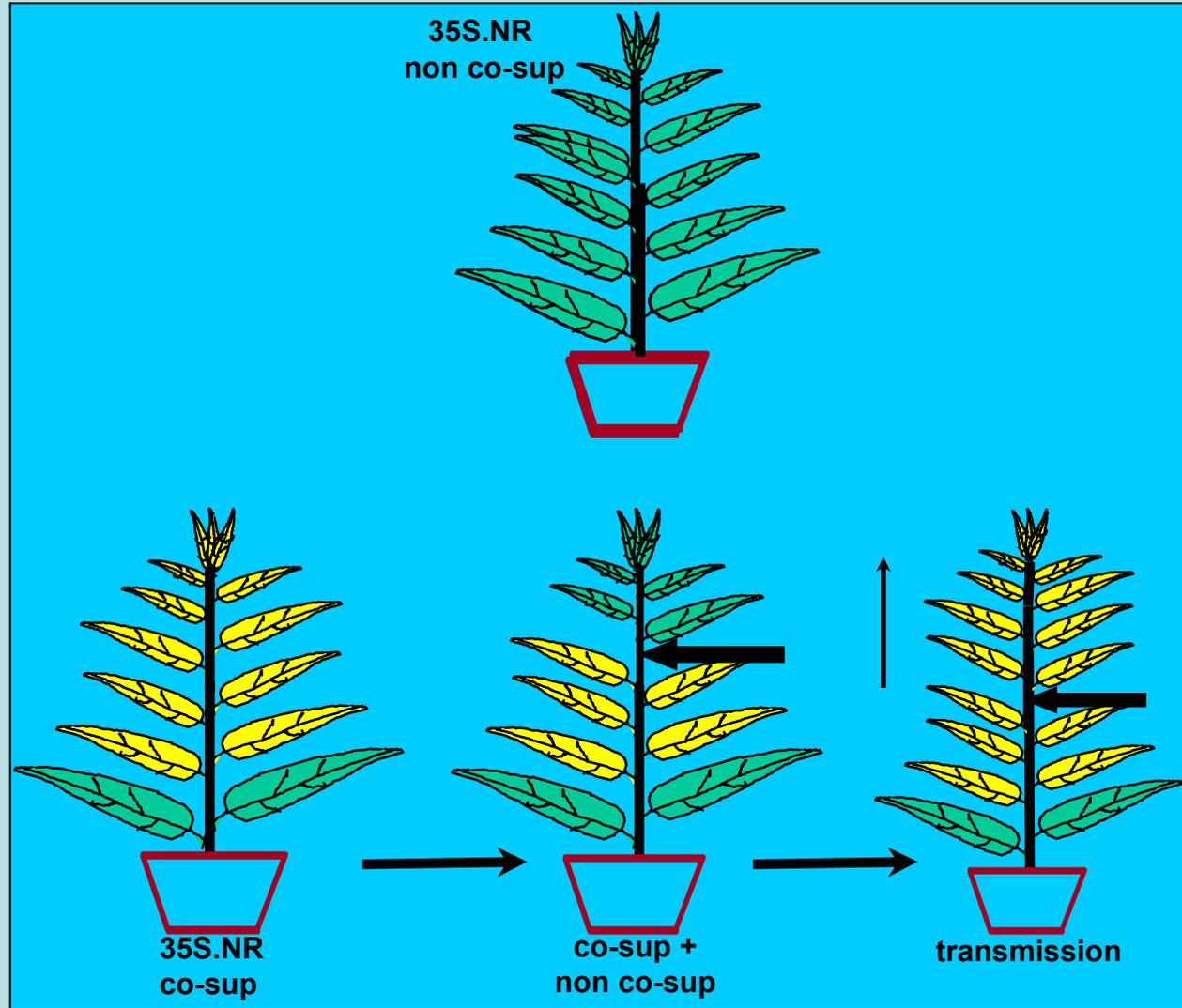
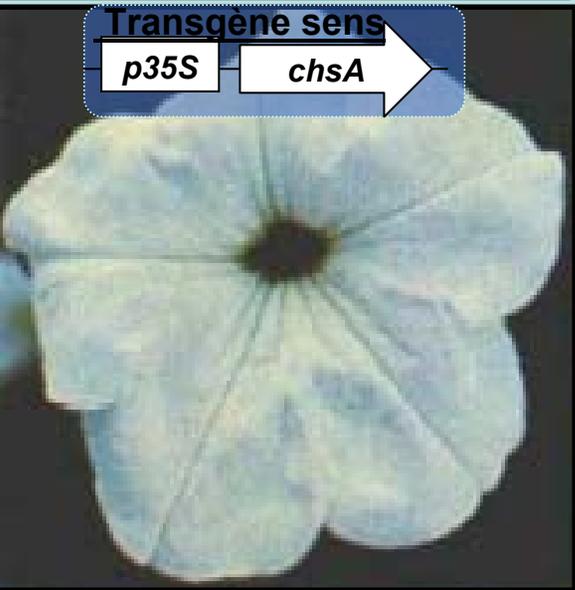
Fleur de Pétunia sauvage



Transgène sens

p35S

chsA



Ajout du gène chalcone synthase

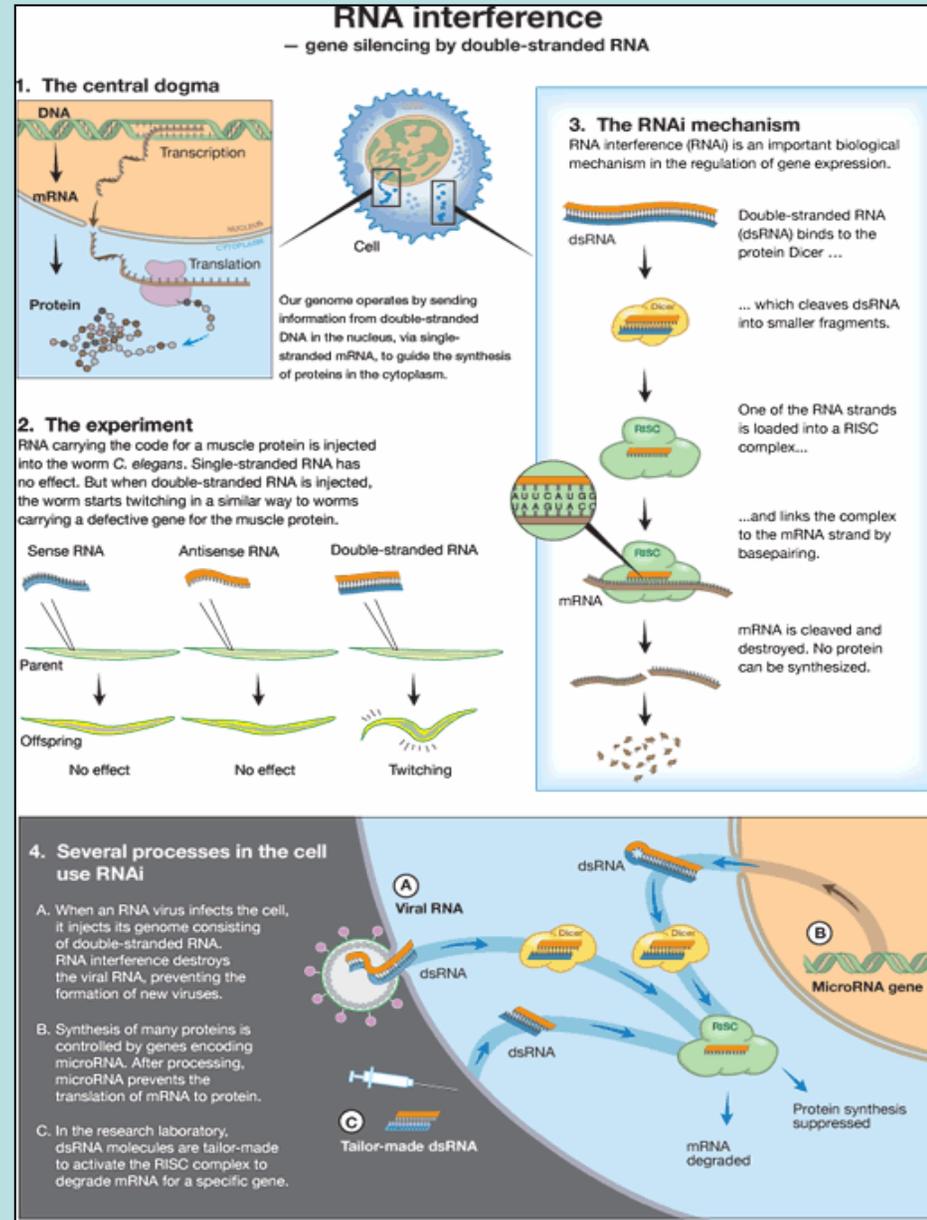
Le mécanisme de l'ARN interférent

L'ARN double brin se lie à un complexe protéique, DICER, qui le clive en fragments. Une autre protéine, RISC, se lie à ces fragments. L'un des brins d'ARN est éliminé mais l'autre demeure lié au complexe RISC et sert d'amorce pour détecter les molécules d'ARNm. Quand une molécule d'ARNm s'apparie avec un fragment d'ARN sur RISC, il est dégradé. La protéine ne peut donc être produite ce qui revient à une mise sous silence du gène codant pour cet ARNm.

Des centaines de gènes codent pour des petites molécules d'ARN, appelés microARNs. Ces microARNs peuvent former des ARN double brin et activer la machinerie de l'ARNi pour bloquer la synthèse protéique.

L'ARNi est un mécanisme de défense contre les virus et les transposons.

L'ARNi est utilisé en recherche fondamentale pour empêcher l'expression de gènes spécifiques. Récemment, un gène induisant des taux élevés de cholestérol a été rendu silencieux par l'introduction de RNAi

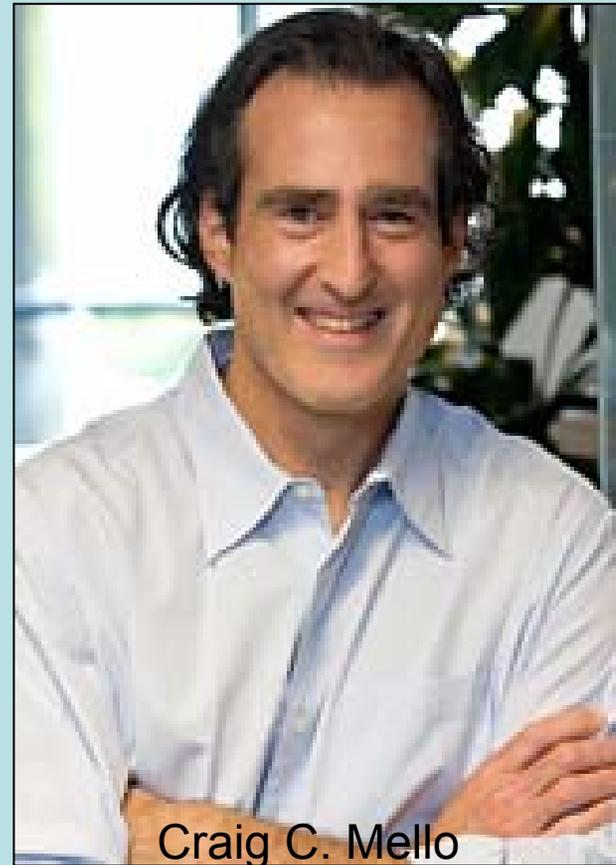




Le prix Nobel pour l'ARN interférent

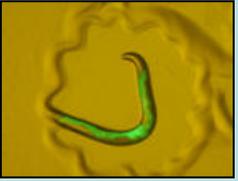


Andrew Z. Fire



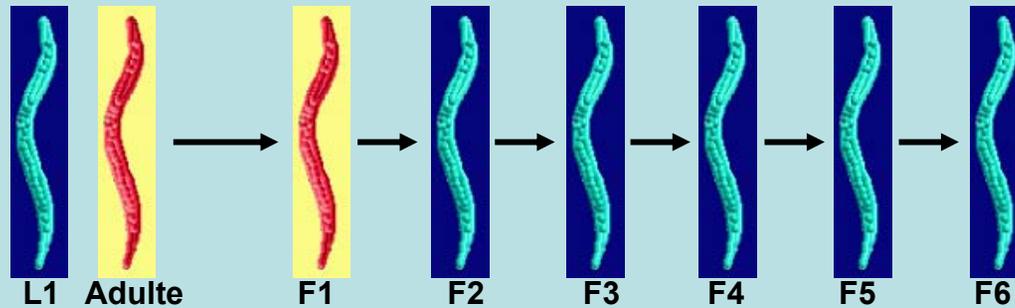
Craig C. Mello

Prix Nobel 2006 pour leur découverte de l'ARN interférent et du 'gene silencing' par l'ARN double brin

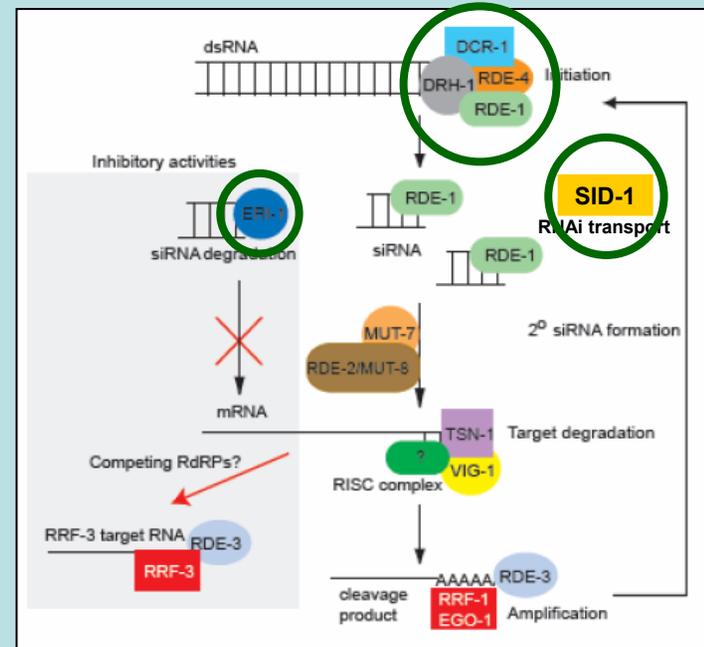


Une empreinte transmise à la descendance

Héritabilité de l'empreinte

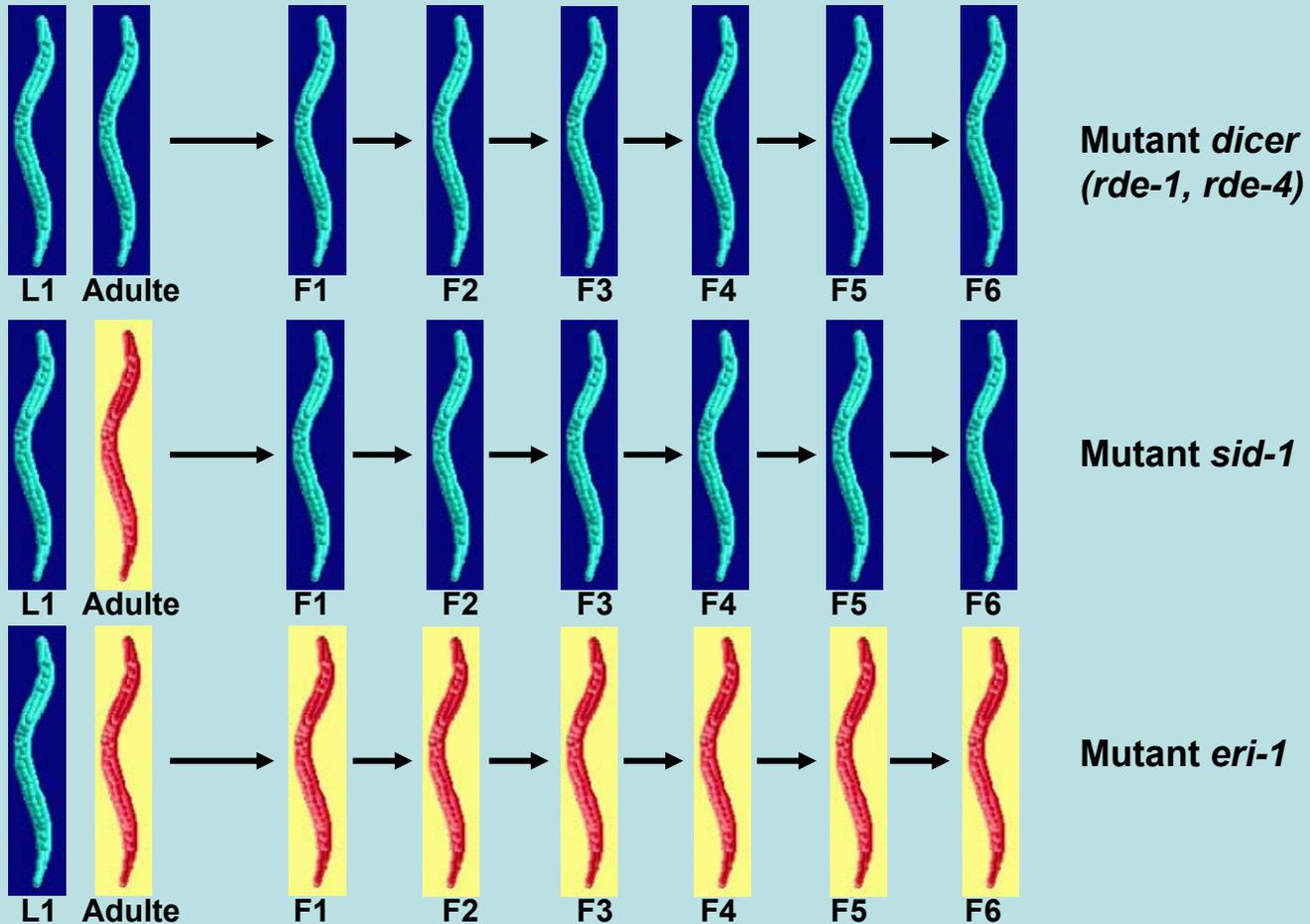


Patron d'héritage observé pour le RNAi chez *C. elegans*



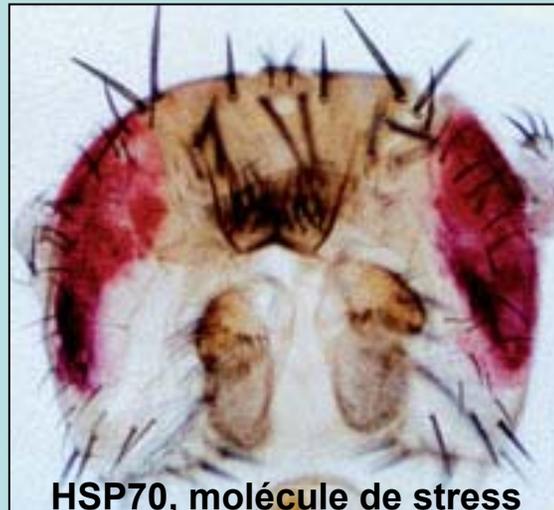
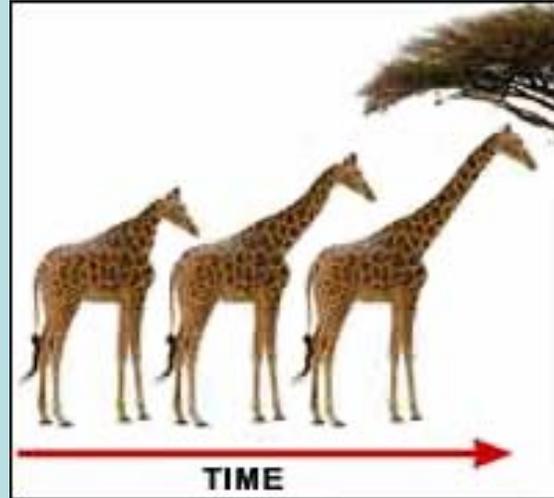
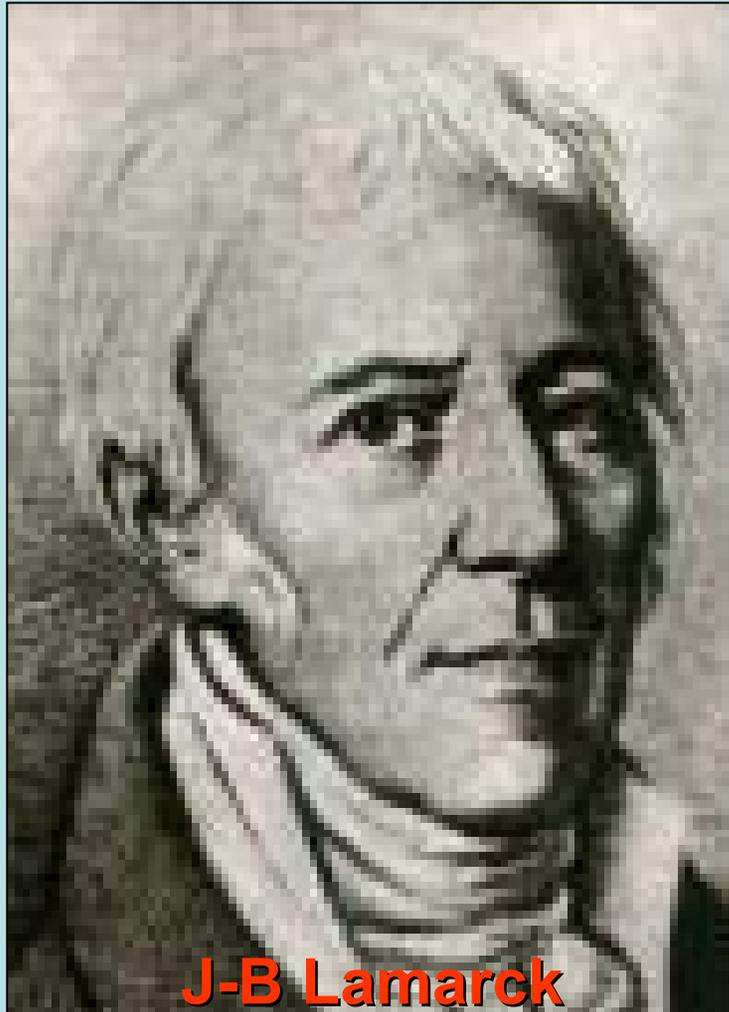
Le rôle des micro-ARNs

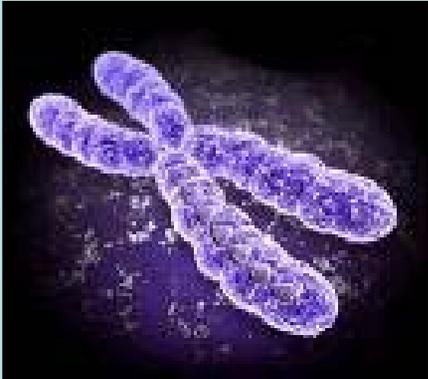
Modification de l'héritabilité



Propagation de l'inactivation à partir du point d'injection de l'ARNdb jusqu'à la lignée germinale

Lamarck avait-il partiellement raison?

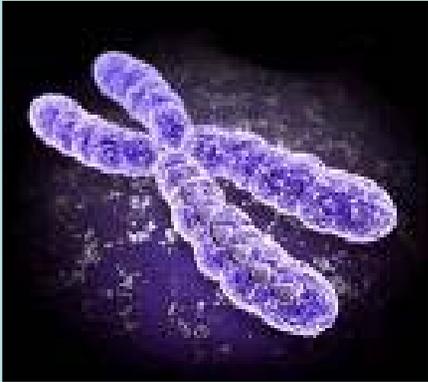




Nature vs Culture, Inné vs Acquis



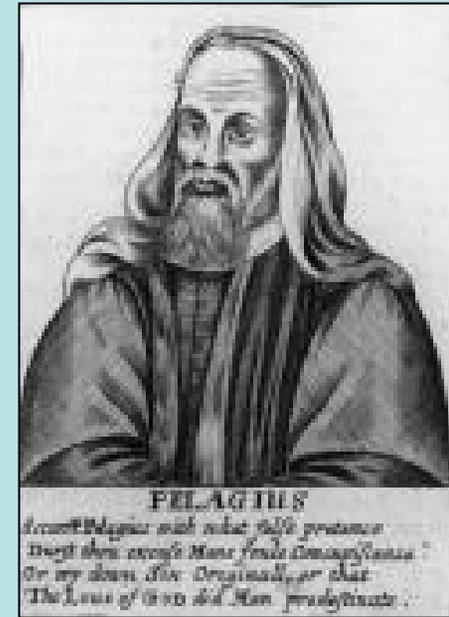
Pour Platon (Ve et IVe siècle av JC), «*l'homme n'est qu'un jouet inventé par Dieu*». Toute vérité est connue avant notre venue au monde puisque l'âme a visité le «*ciel des idées* » avant de s'incarner dans notre corps. En pratiquant la réminiscence, chacun a donc accès à la connaissance.



Nature vs Culture, Inné vs Acquis

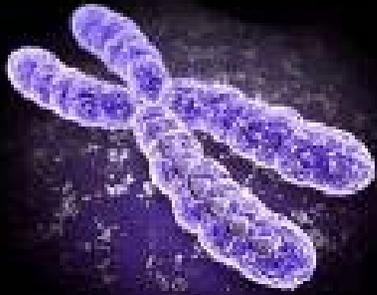


St Augustin (IVe siècle av JC), formule, sur la base d'une lecture très personnelle de l'Épître aux Romains de St Paul, l'idée que la faute d'Adam est une malédiction qui se transmet à toute l'humanité et que seul le baptême peut éventuellement laver.



Cette conception d'une culpabilité universelle est combattue par Pélage, un moine breton venu prêcher à Rome. Pour ce dernier, le péché n'est pas inné. «*La raison n'est pas viciée par le péché originel. La perfection est possible*».

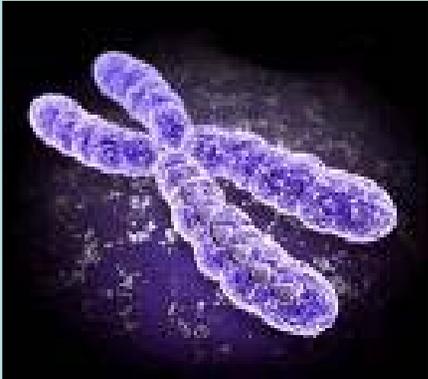
Nature vs Culture, Inné vs Acquis



Pour Luther et Calvin, initiateurs du protestantisme et théoriciens de la prédestination, Dieu décide, à la naissance de chacun, s'il sera un Elu ou un Damné.



Pour Erasme et Spinoza, le nouveau né est vierge de toute connaissance. Son intelligence est une table rase (une tabula rasa, selon l'expression de St Thomas d'Aquin) qui s'enrichit, tout au long de la vie, des connaissances acquises par ses ancêtres. Ce qui fait dire à Erasme que *«l'homme ne naît pas homme, il le devient»*.



Nature vs Culture, Inné vs Acquis

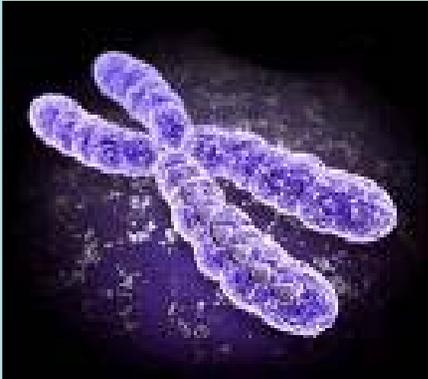


L'inné se matérialise: la génétique moderne se met en place après les multiples découvertes qui vont des lois de Mendel à la description de la double hélice d'ADN.

La prédestination devient réelle. En 1902, le médecin britannique Archibald Garrod décrit la première maladie humaine héréditaire, l'alcaptonurie (ou maladie de l'urine noire). En 1958, Jérôme Lejeune démontre que le retard mental des personnes atteintes du syndrome de Down (ou trisomie 21) est lié à une anomalie (trois chromosomes 21 au lieu des deux habituels).

On recense aujourd'hui plus de 3 000 désordres génétiques.

Pour Rousseau, « *l'homme est naturellement bon et c'est la société qui le déprave* ». A la querelle prédestination/libre arbitre, Rousseau substitue alors un débat nature/culture. Selon lui, la nature, c'est ce qui est vrai, simple et authentique ; la culture, c'est le vice et l'artifice propagés par la société. Au dogme de la bonté originelle, il ajoute par ailleurs celui de la perfectibilité de l'homme. Il estime possibles la bonification spirituelle des individus et l'amélioration institutionnelle des régimes politiques qui les gouvernent. Au moi haïssable de Pascal, Rousseau oppose donc un amour de soi, porteur d'espoir ou, à tout le moins, de réconfort.



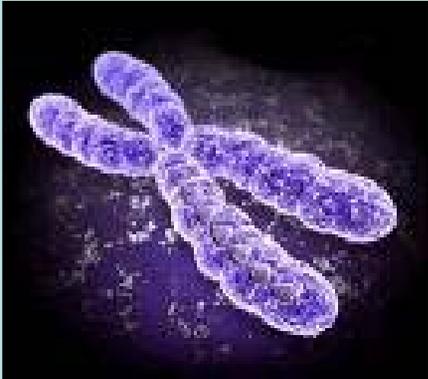
Nature vs Culture, Inné vs Acquis



Au-delà de la maladie, la recherche génétique s'oriente vers l'étude des variations de notre génome qui pourraient expliquer aussi bien notre profil psychologique que nos comportements, y compris nos orientations sexuelles. Pour les tenants de la génétique comportementale, la Nature est si dominante et si déterministe qu'elle explique en grande partie notre Culture. Ainsi, Richard Dawkins, théoricien de l'évolution et auteur du livre « *Le gène égoïste* », affirme que les cathédrales de terre et de lignine érigées par les termites ou les barrages construits par les castors sont une expression de leurs gènes, au même titre que leurs ailes ou leur fourrure.

La pensée rousseauiste est à l'origine de nombreuses révolutions:

- révolution politique avec l'avènement de la Révolution française et, dans son sillage, des mouvements égalitaires.
- révolution scientifique avec les théories sur l'évolution des espèces et la transmission des caractères acquis de Darwin et Lamarck.
- révolution anthropologique avec le mythe du bon sauvage.
- révolution pédagogique avec la création d'écoles (Montessori, Steiner, Decroly, Freinet) qui prônent le développement harmonieux, naturel des enfants.
- révolution scientifique avec la naissance de la psychologie et de la psychanalyse.
- révolution féministe avec les mouvements de libération de la femme (« *on ne naît pas femme, on le devient* », S. de Beauvoir).



Nature vs Culture, Inné vs Acquis



Nature et Culture ne doivent pas être opposées puisque l'une et l'autre se conjuguent pour créer sans cesse de l'individuel, de l'unique.

- La couleur de notre peau varie au gré des saisons mais c'est une famille de gènes qui décide de notre complexion à la naissance.
- Toutes les femmes ont la faculté de produire du lait. Aucune, cependant, n'est en mesure de le faire tant qu'elle n'a pas donné naissance à un enfant.
- La capacité à apprendre un langage est innée mais le langage, lui-même, ne l'est pas : un enfant sauvage ne parvient pas à communiquer par la parole, une fois revenu parmi ses semblables.
- Les vrais jumeaux héritent du même patrimoine génétique mais si l'un des deux est atteint de sclérose en plaques ou d'arthrite rhumatoïde, le risque que son frère ou sa sœur souffre de la même maladie est de seulement 20%.

Les êtres humains sont des êtres métamorphiques dont le destin, imprévisible, suit les lignes enchevêtrées de trois histoires : histoire de l'espèce, histoire familiale et histoire personnelle

L'existence d'un épigénome est une découverte majeure pour:

- les biologistes qui doivent composer avec un niveau supplémentaire de complexité.
- les psychologues et psychanalystes qui peuvent maintenant appuyer leurs théories sur un mécanisme reconnu.
- les théoriciens de l'évolution. Elles nous autorisent également à revisiter la théorie, longtemps réfutée, de la transmission des caractères acquis, attribuée à tort à Jean Baptiste Lamarck.
- les médecins qui, plus que jamais, doivent écouter l'histoire de chaque patient et considérer qu'il est unique au monde.