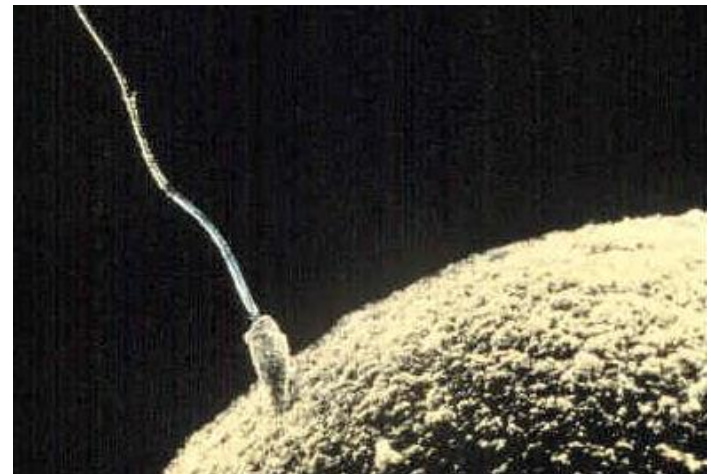
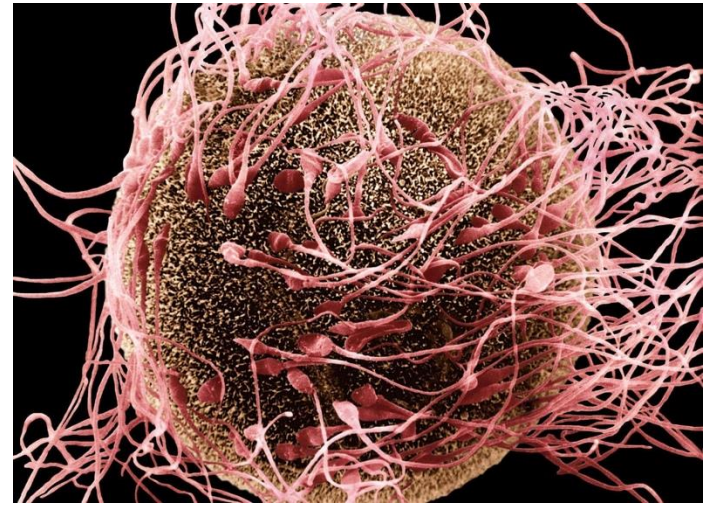
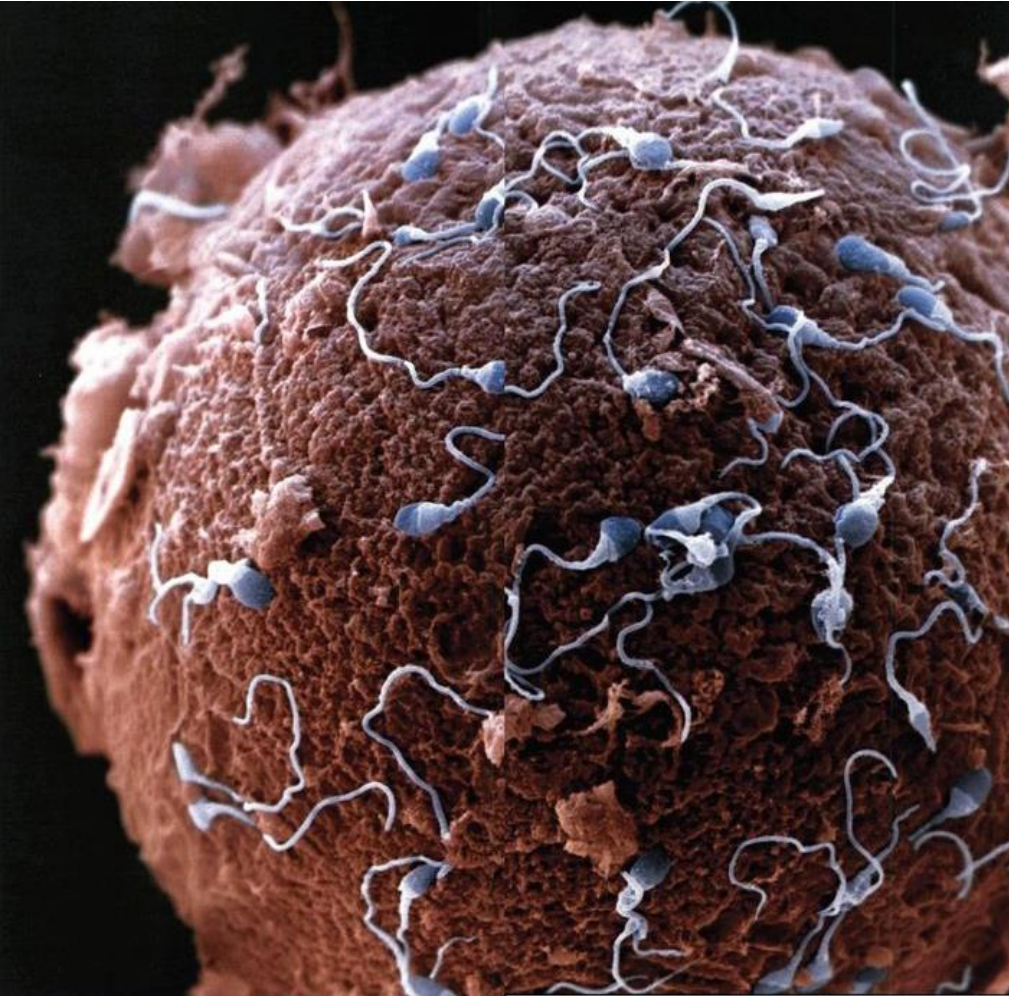


LA FÉCONDATION



FÉCONDATION * et EMPREINTE GÉNOMIQUE PARENTALE

- Gamétogenèse, cycle menstruel et ovulation → [Pr. Serge Nef](#)
- Fécondation :
 - transport des spermatozoïdes et de l'ovule dans les trompes ; capacitation
 - réaction acrosomale (= acrosomique) : traversée de la corona radiata et la zone pellucide
 - *fusion du spermatozoïde à l'ovule* (= rencontre des gamètes : fécondation *stricto sensu*)
 - réaction corticale
 - 2^e div. méiotique et formation du zygote : pronoyaux (femelle et mâle)
 - synthèse d'ADN, fusion des pronoyaux et cytokinèse (embryon à 2 cellules en 24h)
- Aspects génétiques « non mendéliens »
 - maladies mitochondriales
 - empreinte génomique parentale
- « Le gène et la société » (impact social du progrès de la génétique)

* En anglais : *fertilization, impregnation ou fecundation* ;

le mot français « *fertilisation* » indique l'action de fertiliser, c.-à-d. « rendre fertile »...
(par exemple le sol, avec des engrais)

Deux lignages cellulaires primordiaux dans l'embryon de 3 semaines :
lignée somatique et *lignée germinale*.

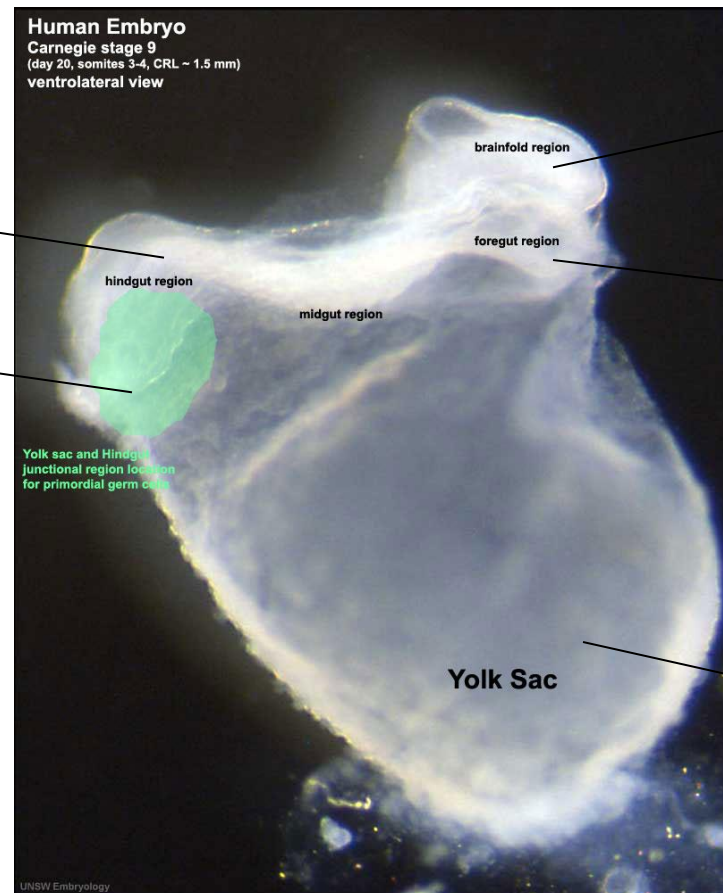
La lignée somatique donne les « *cellules somatiques* »,
c.-à-d. non reproductives, qui forment le corps (« soma »).

La lignée germinale (« germe »)
est le point de départ de la génération suivante ;

elle est formée par les cellules germinales primordiales (PGCs),
qui sont les précurseurs des *gamètes* (ovocytes et spermatozoïdes).

Les PGCs sont *diploïdes* ;
elles deviennent des gamètes (*haploïdes*)
suite à un processus de différenciation cellulaire
appelé *gamétogenèse* (méiose).

induction permissive : pendant la 3^e semaine du développement quelques cellules provenant de *l'épiblaste* via *l'amnios* sont induites par le mésoderme extra-embryonnaire du sac vitellin postérieur (Wnt, BMPs), et deviennent les *cellules germinales primordiales*.



intestin primitif
postérieur
(*embryonnaire*)

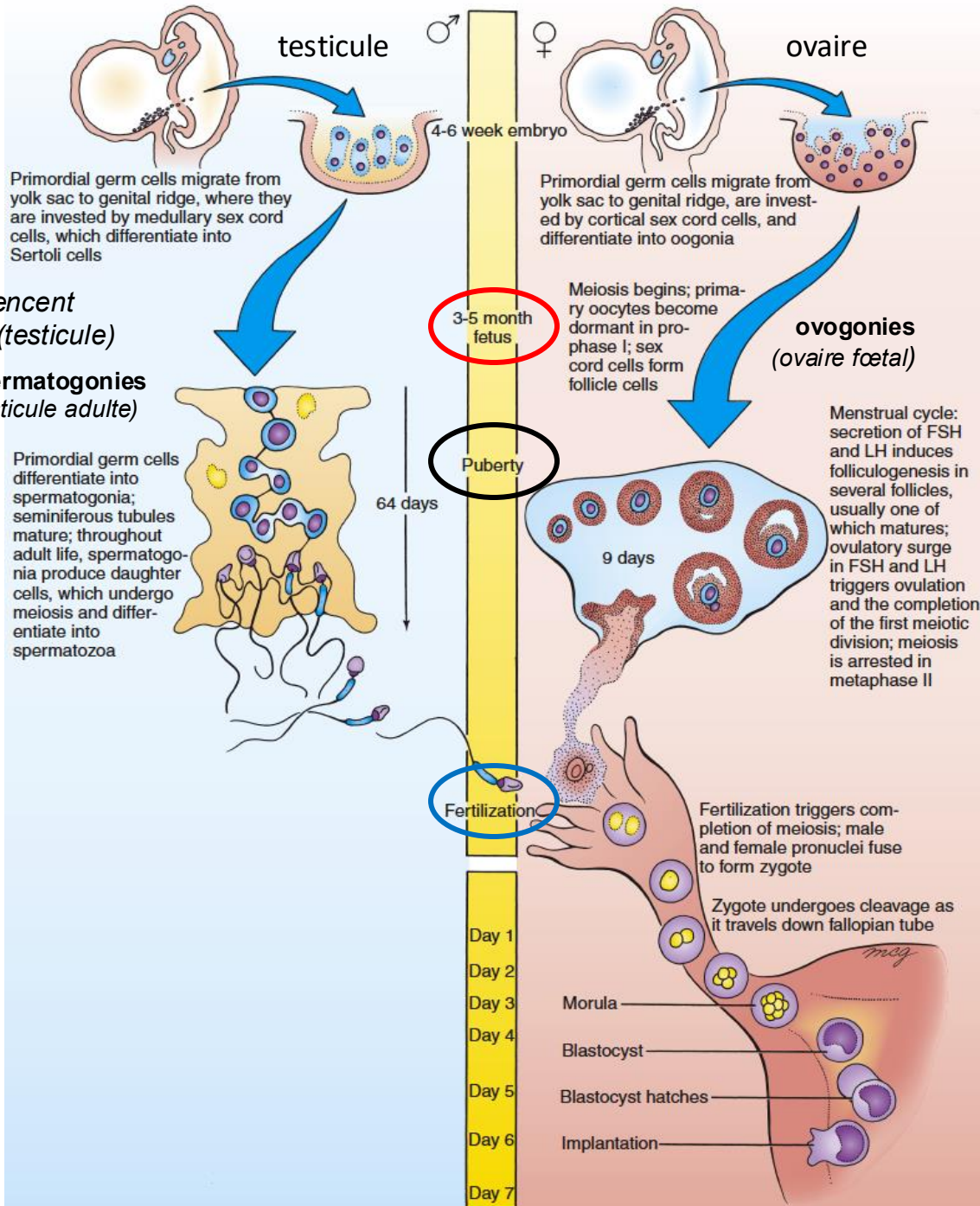
cellules
germinales
primordiales
(vert)

(à la jonction entre la paroi
postérieure du sac vitellin
secondaire et l'endoderme
de l'intestin primitif postérieur)

plis neuraux (tête)

intestin primitif antérieur

sac vitellin secondaire
(*extra-embryonnaire*)



GAMETOGENESE (testicule)

GAMETOGENESE (ovaire)

1^{ère} SEMAINE du développement

MEIOSE

cell. germinales primordiales :

(testicule adulte) **spermatogonie**
 (ovaire foetal) **ovogonie**
 (**$2n, 2c$** ; diploïdes)

mitoses :

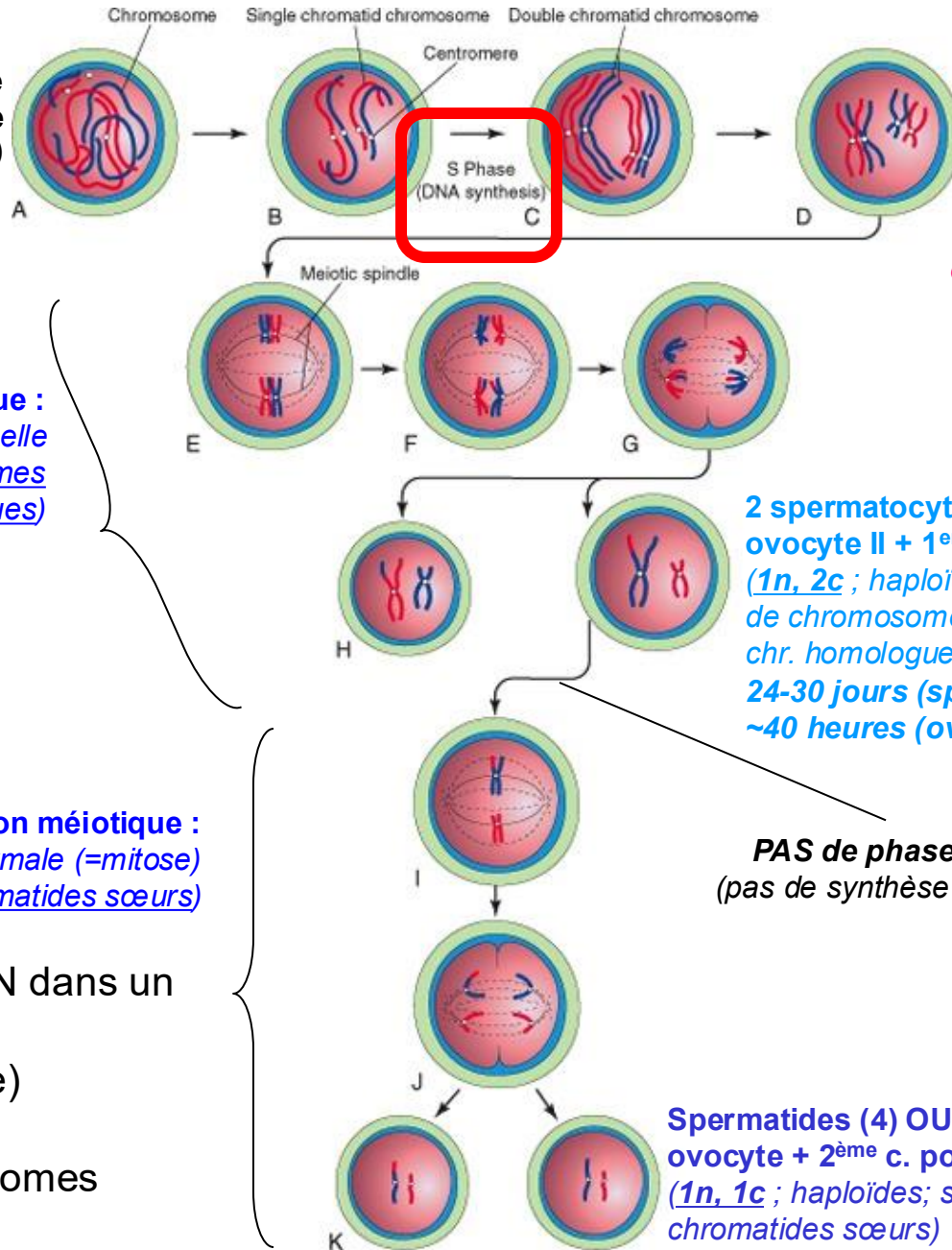
-après puberté (testicule)
 -jusqu'au 4^e-5^e mois du développement (ovaire)

1^{ère} division méiotique :
 division réductionnelle
 (séparation de chromosomes homologues)

2^{ème} division méiotique :
 division normale (=mitose)
 (séparation de chromatides sœurs)

c-value : quantité d'ADN dans un noyau haploïde
 (= « taille » du génome)

n : nombre de chromosomes



spermatocyte I
 (16-20 jours)
ovocyte I
 (plusieurs années, jusqu'à leur épuisement : ménopause)
 (**$2n, 4c$** ; après phase S)

2 spermatocytes II (testicule)
ovocyte II + 1^{er} corpuscule polaire (ovaire)
 (**$1n, 2c$** ; haploïdes; réduction du nombre de chromosomes après séparation des chr. homologues)
 24-30 jours (spermatogenèse)
 ~40 heures (ovogenèse) - ovulation

PAS de phase S !!!
 (pas de synthèse d'ADN)

Spermatides (4) OU ovocyte + 2^{ème} c. polar (pendant fécondation)
 (**$1n, 1c$** ; haploïdes; séparation de chromatides sœurs)
 quelques heures

RAPPEL

GAMETOGENESE (méiose)

cell. germinales primordiales

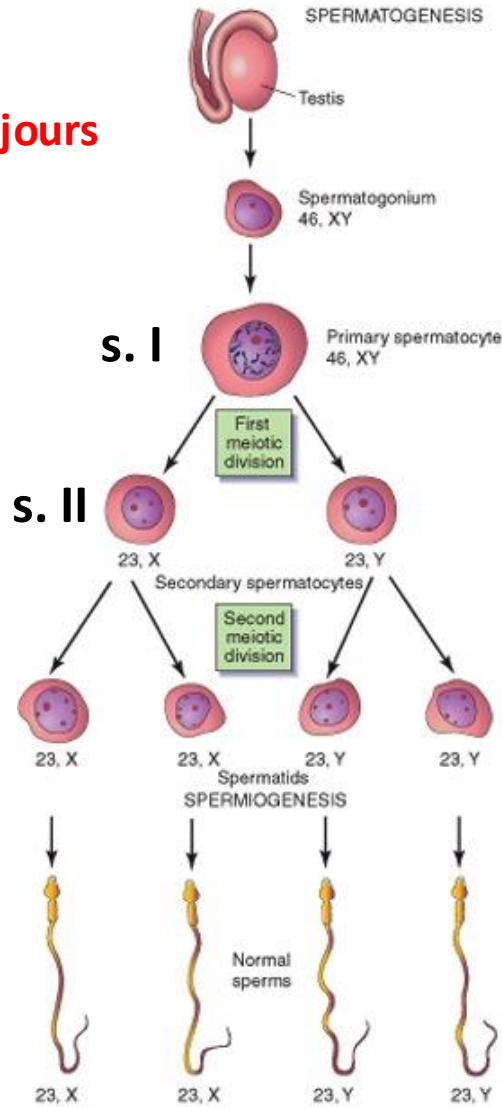
puberté:
spermatogonie
(mitoses)

spermatocytes

spermatides

spermatozoïdes

~ 74 jours



cell. germinales primordiales

ovogonie

(mitoses jusqu'au
5^{ème} mois fœtal)

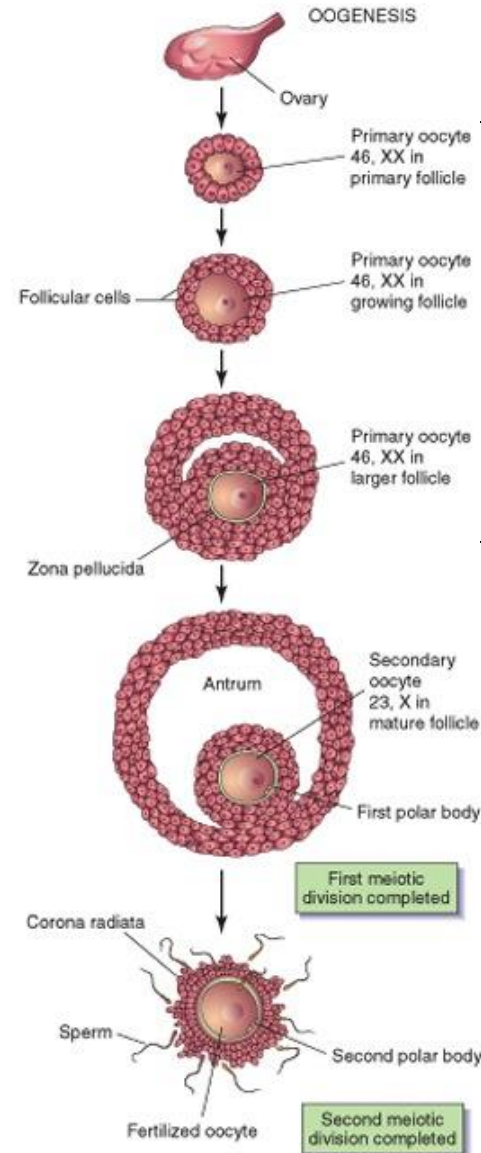
ovocyte primaire
(dans follicule primordial)

plusieurs
années
(entre la
puberté
et la
ménopause)

ovocyte
primaire

ovocyte
secondaire
(avant l'ovulation!)

(si fécondation!)

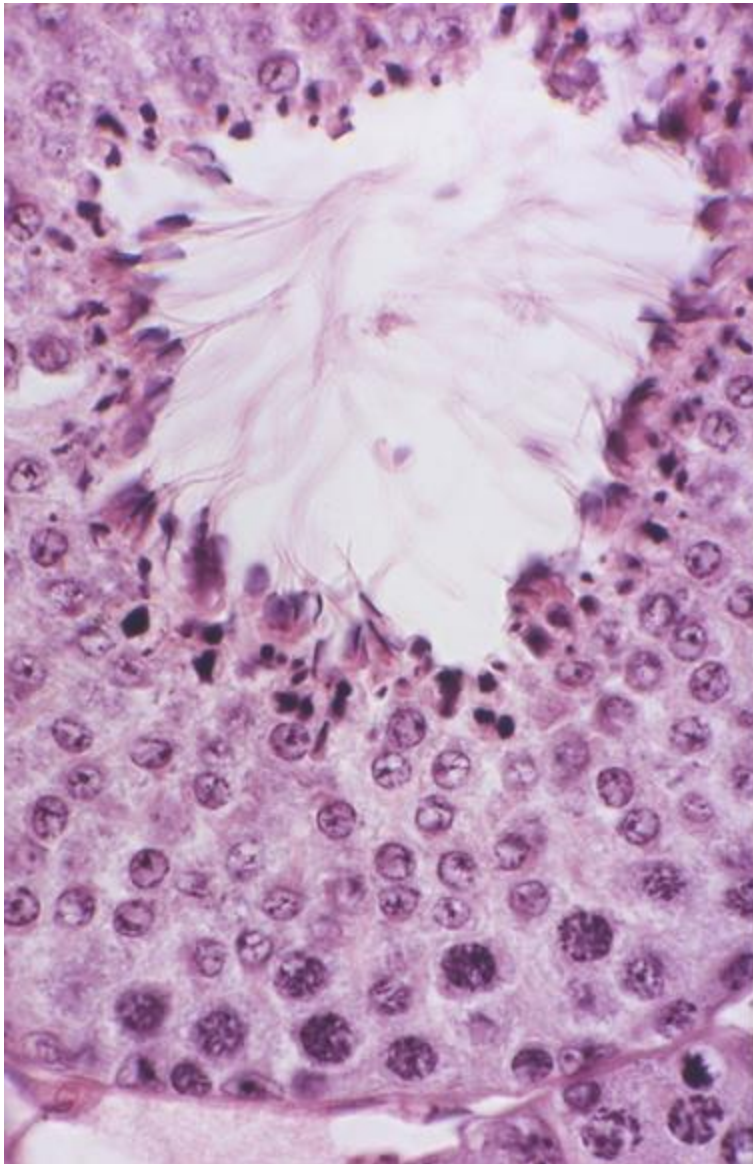


TESTICULE

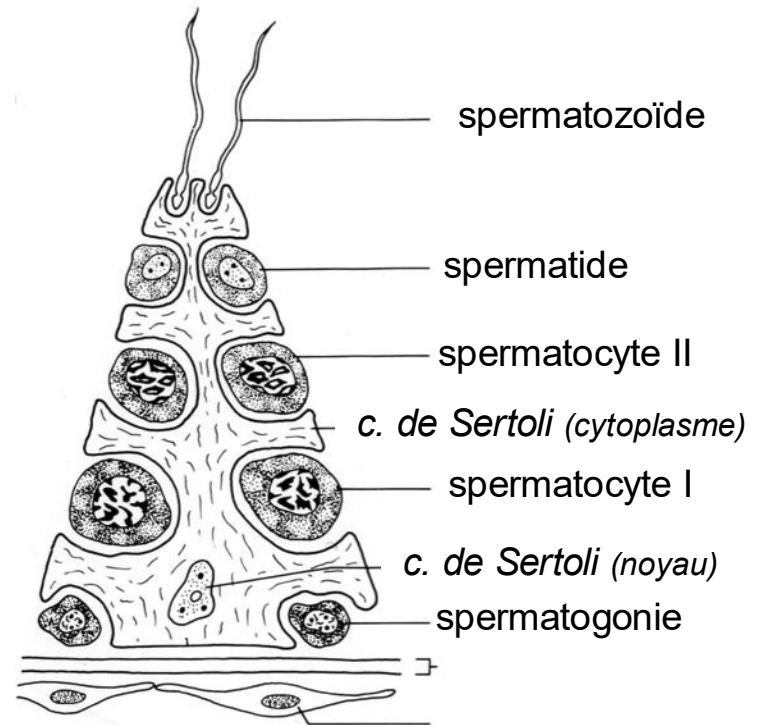
Tubes séminifères



Cellules interstitielles (de Leydig): synthèse de testostérone

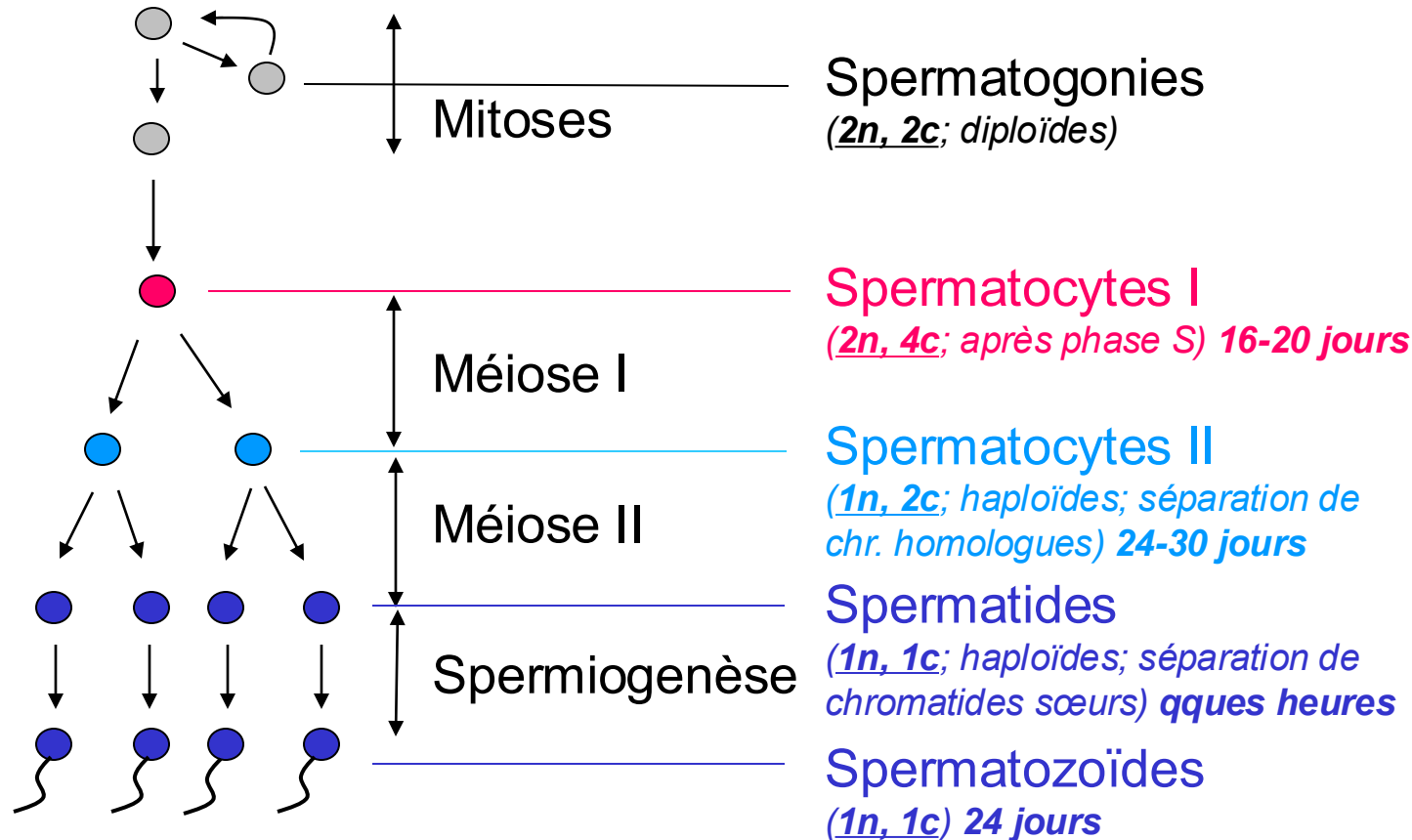


Paroi du tube séminifère



SPERMATOGENESE (*cycle: 74 jours*)

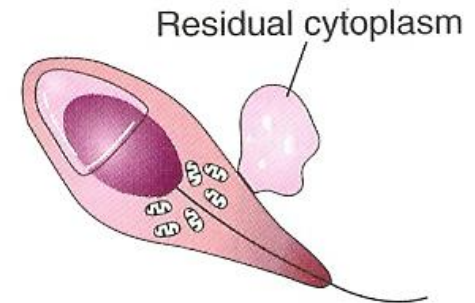
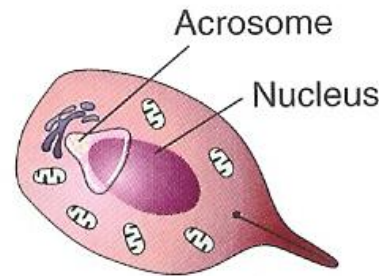
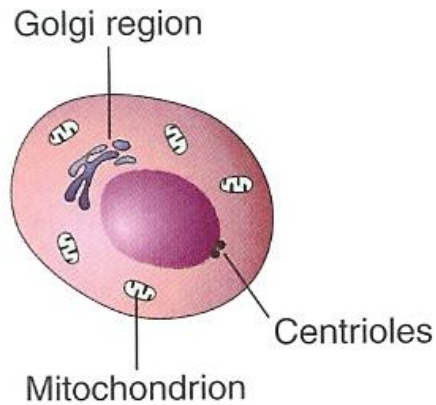
(après puberté)



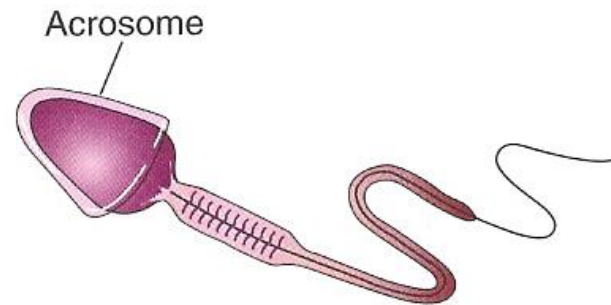
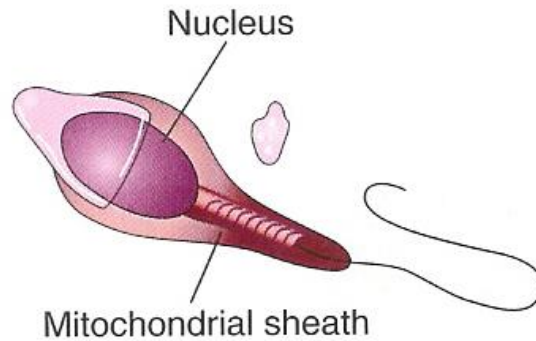
c-value: quantité d'ADN dans un noyau haploïde (= « taille » du génome)
n: nombre de chromosomes

SPERMIOGENESE (24 jours)

spermatide

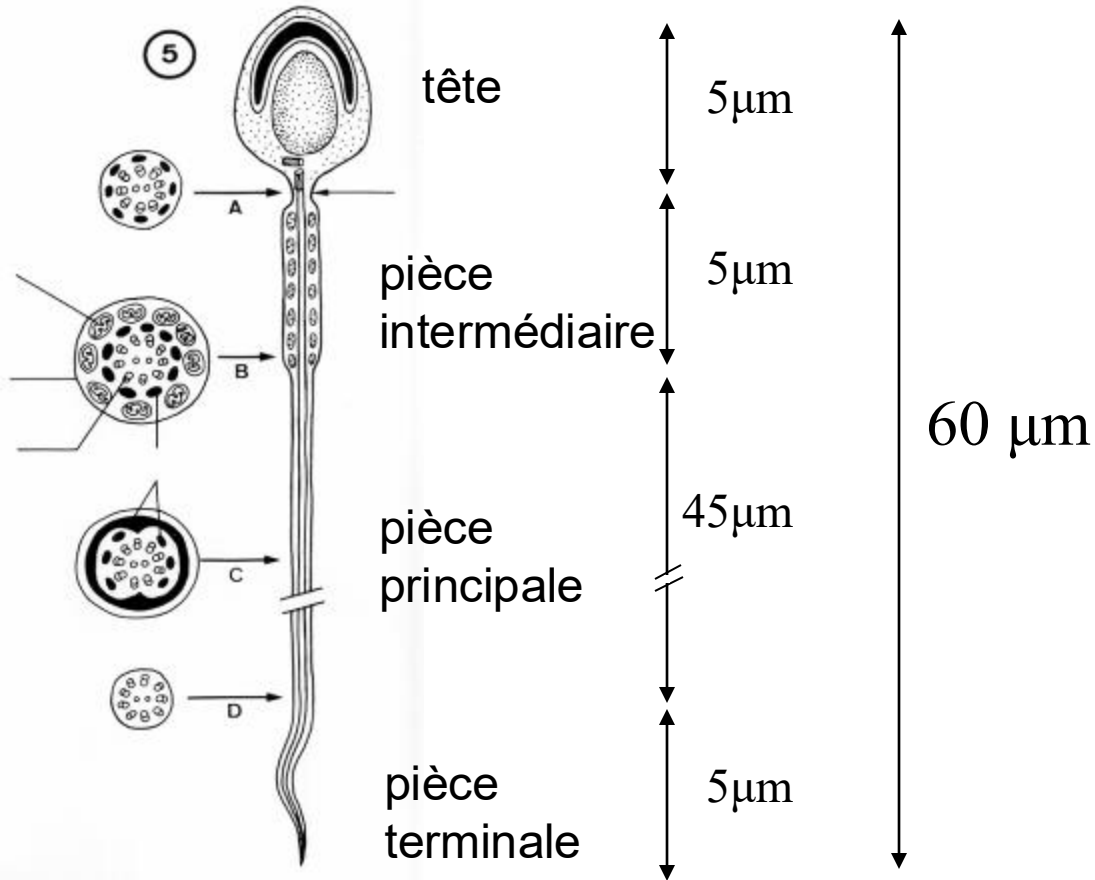


dans le noyau, les histones de la chromatine sont remplacées par les protamines, qui condensent davantage la chromatine et stabilisent l'ADN

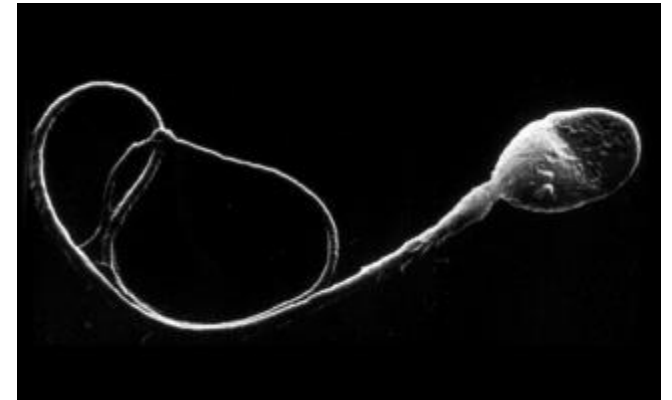


spermatozoïde

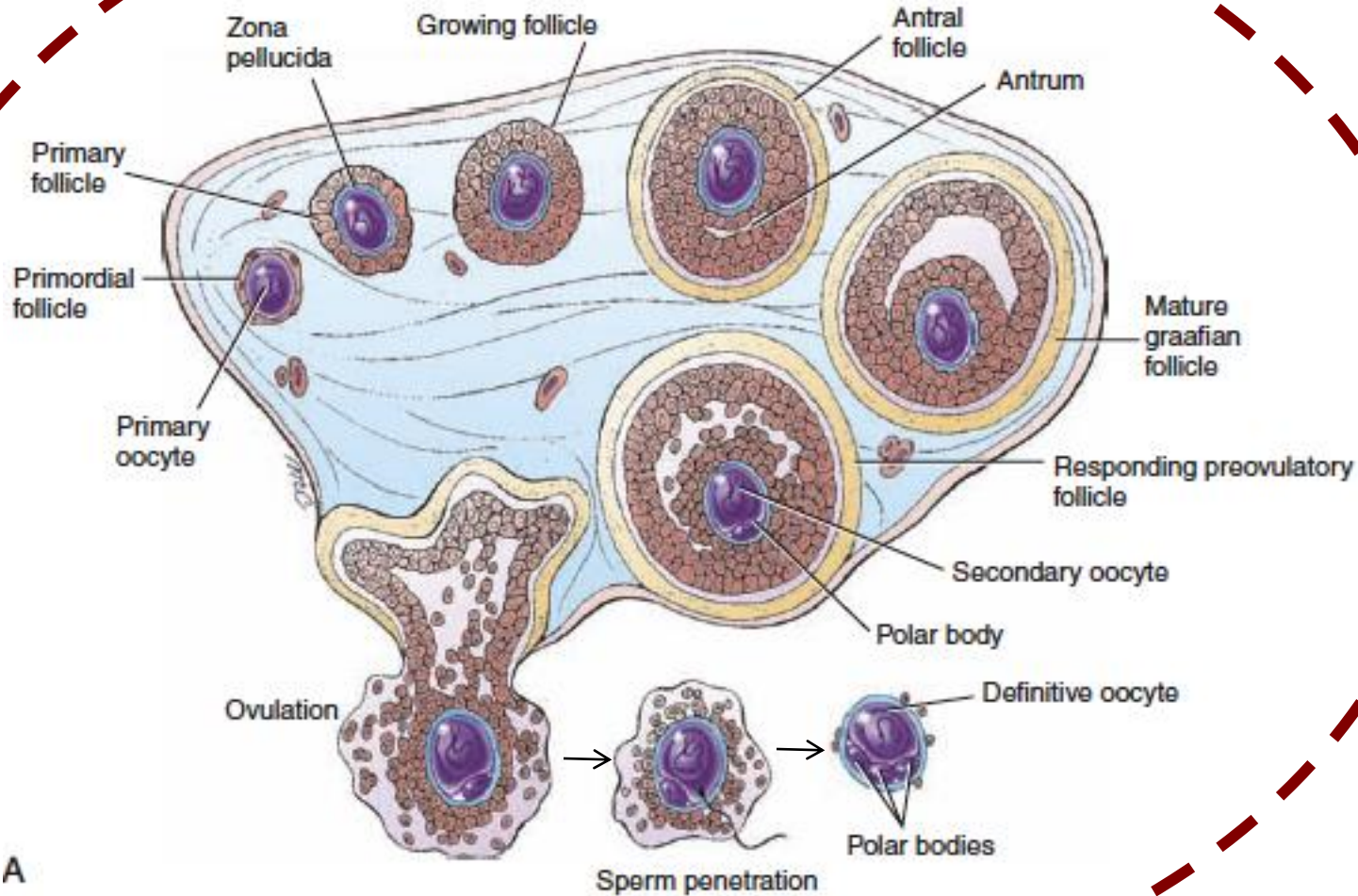
SPERMATOZOÏDE



microscopie à balayage



OVAIRE

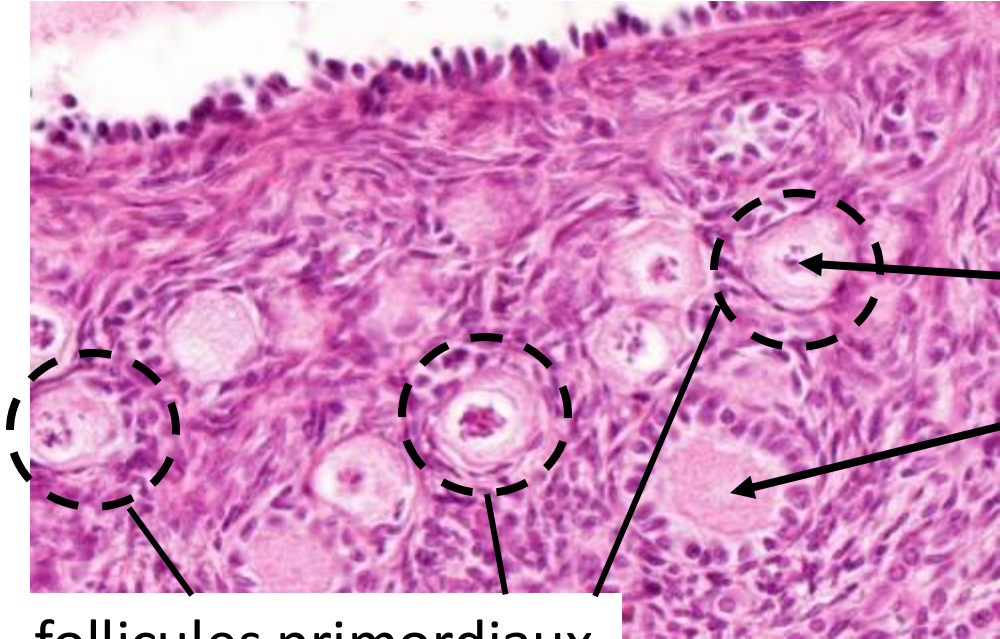


OVAIRE (lapine)

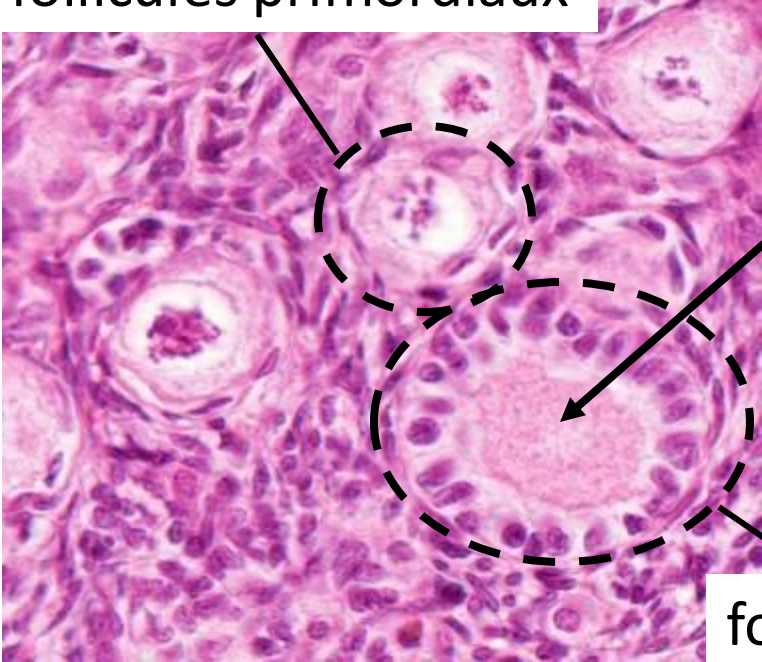


(coupe histologique à faible grossissement)

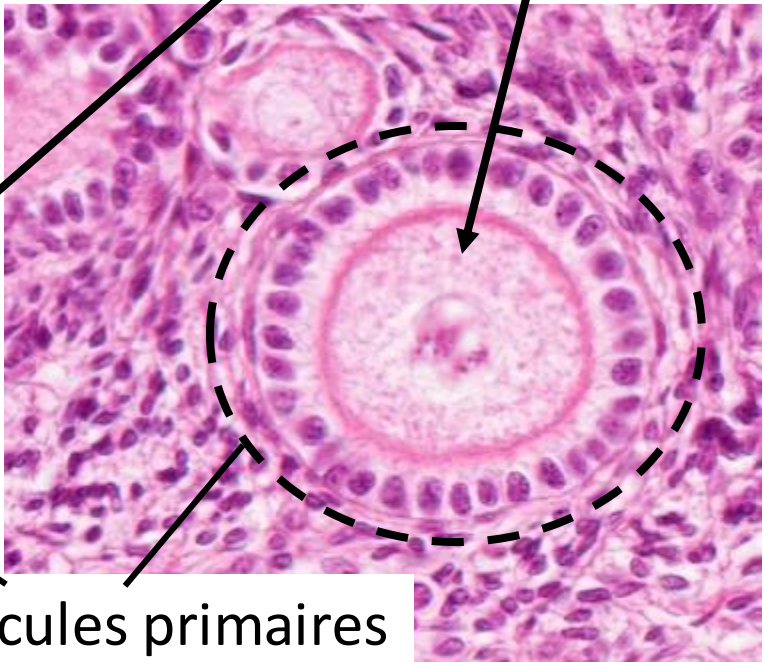
Ovocytes I



follicules primordiaux



follicules primaires

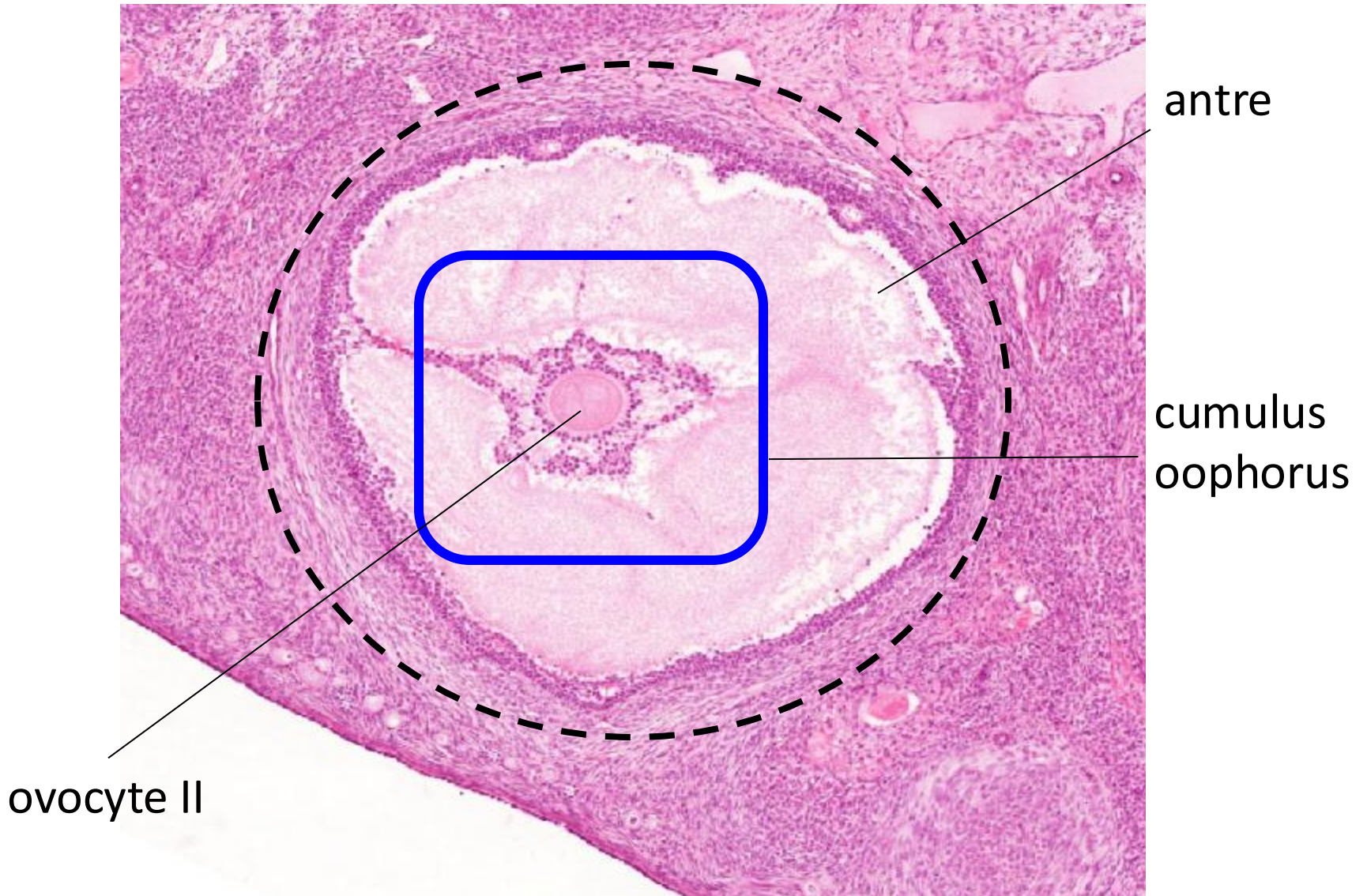




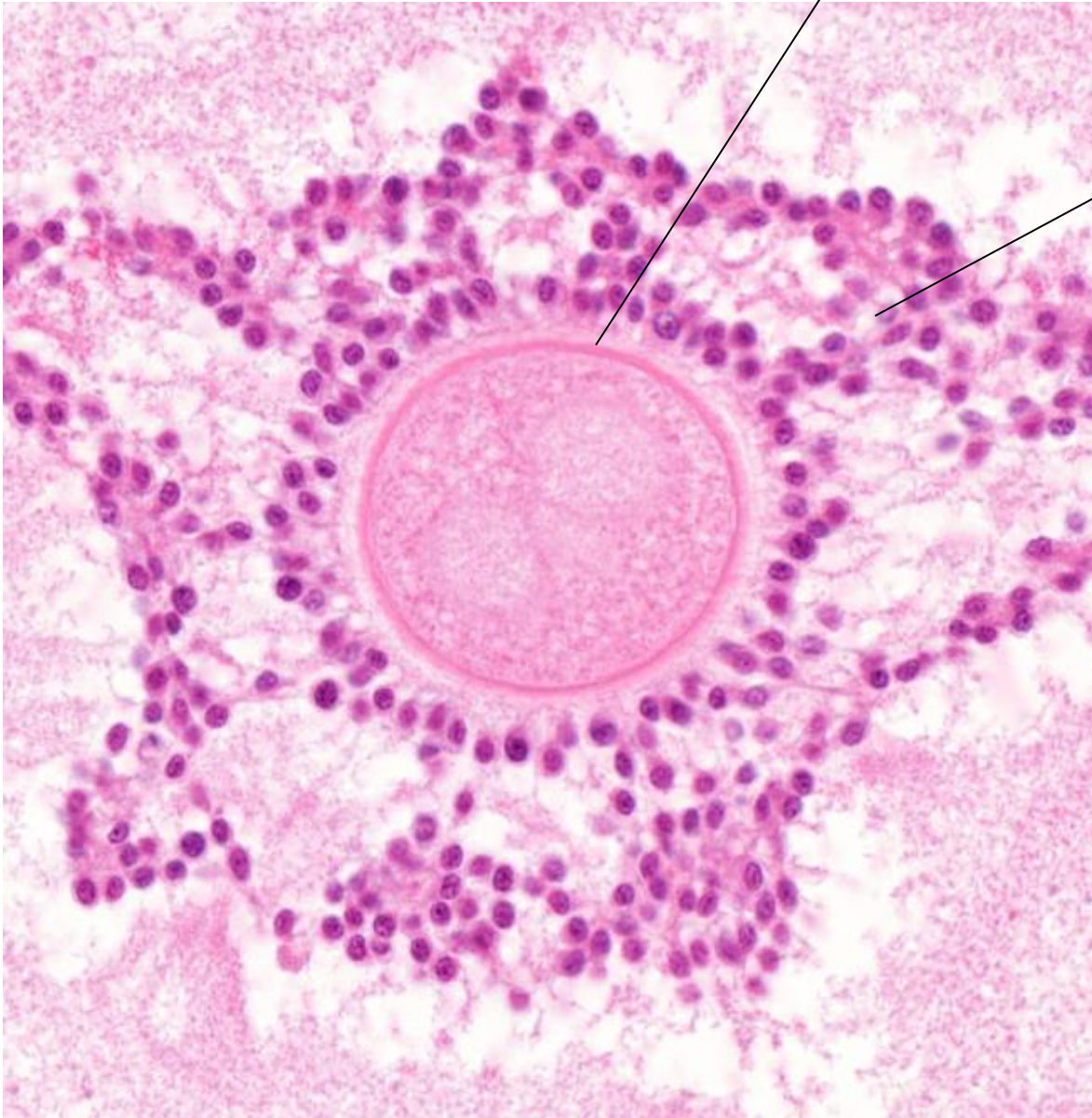
Ovocyte I

follicule secondaire

follicule mature

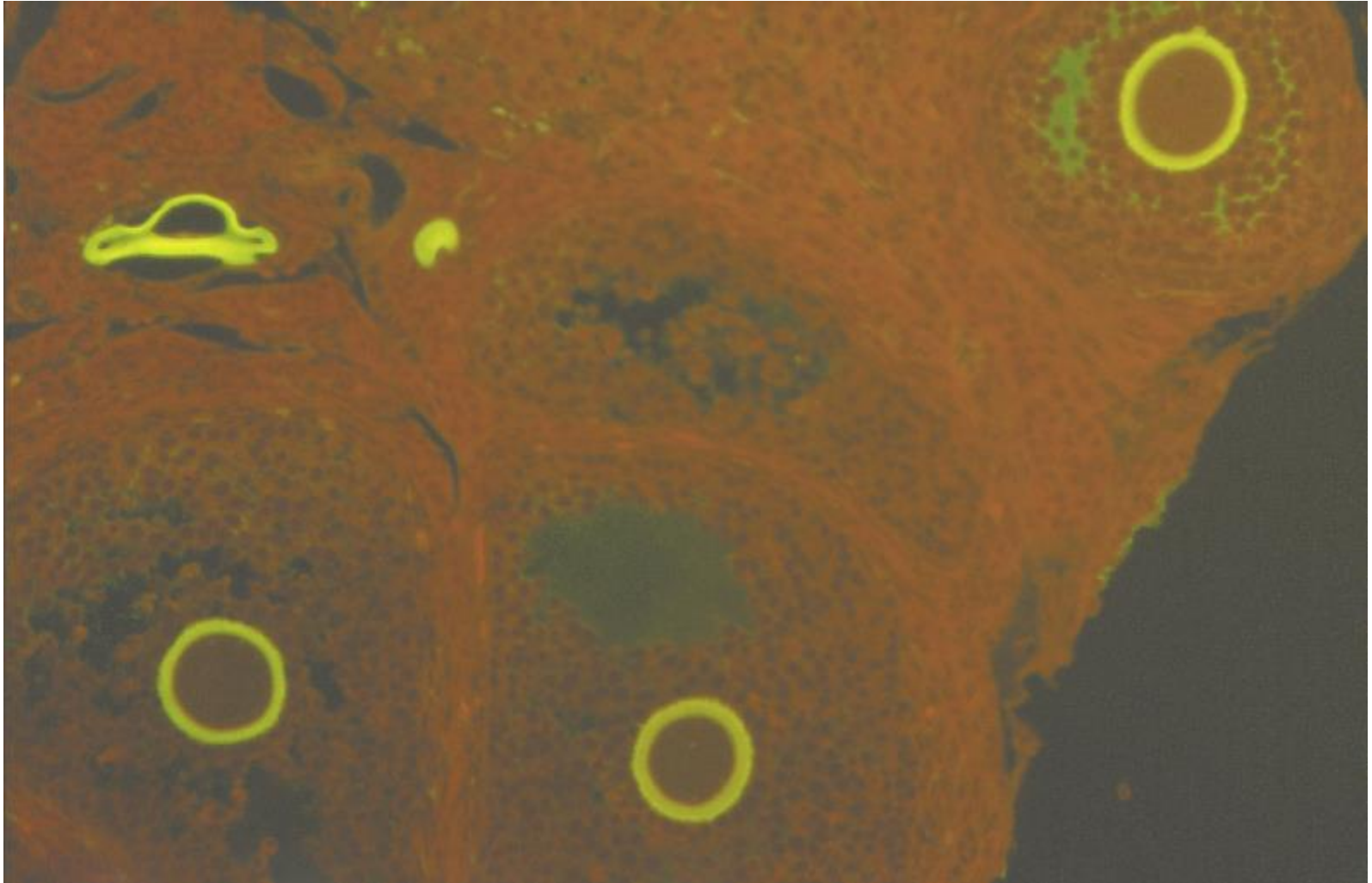


zone pellucide

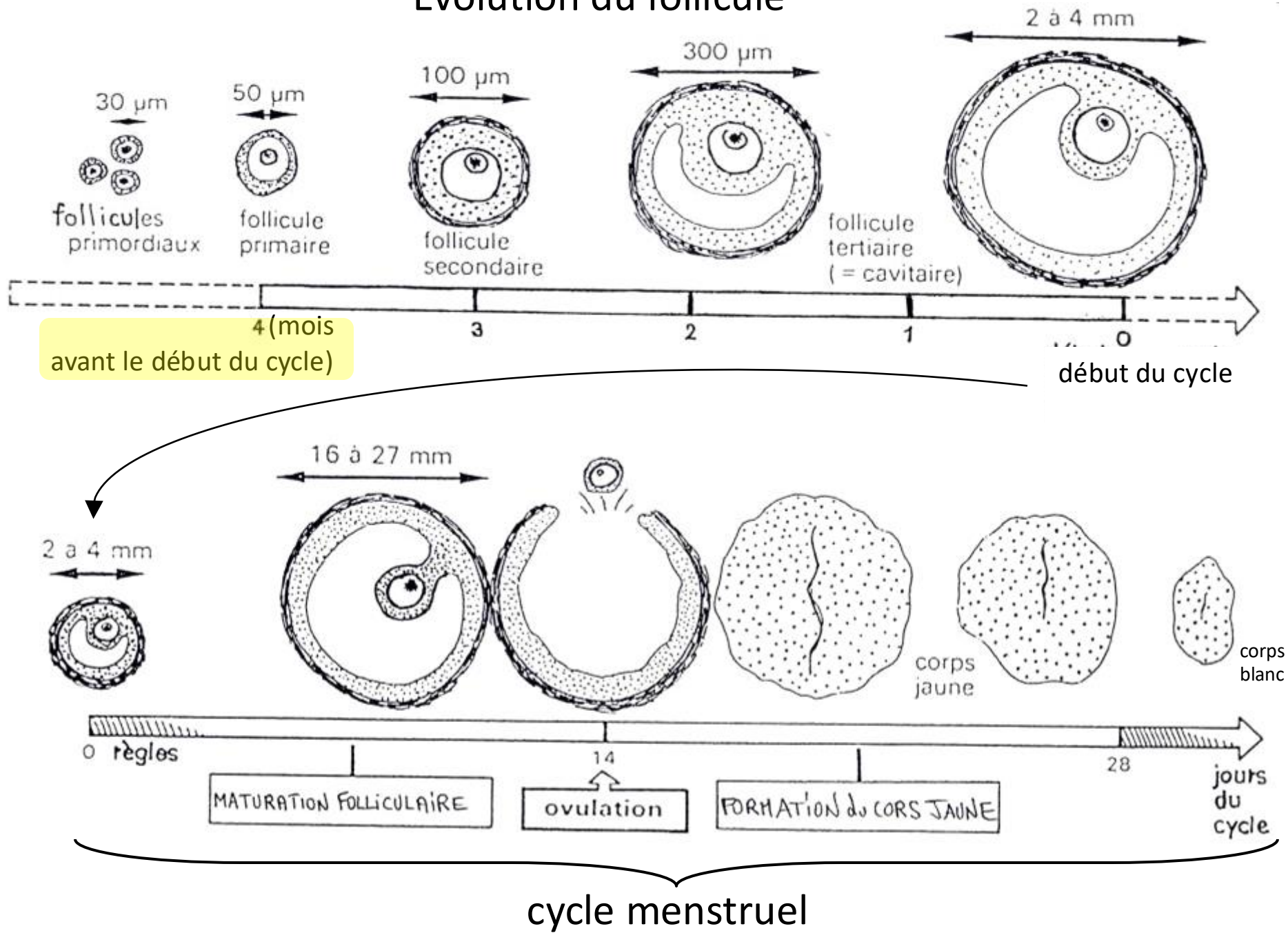


corona radiata

zone pellucide
(= « coquille » autour de l'ovocyte)

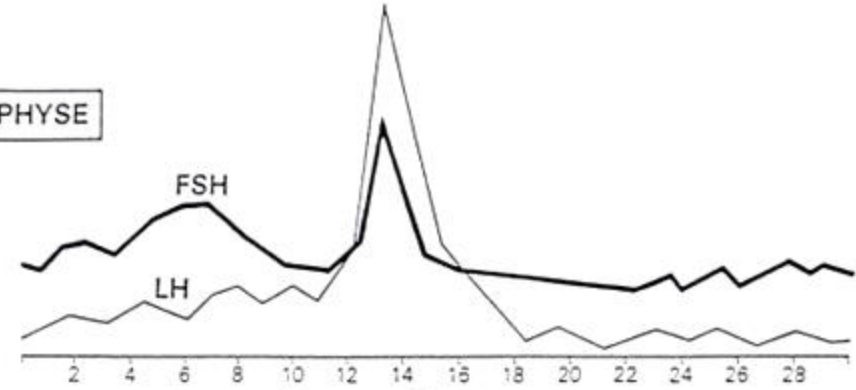


Evolution du follicule

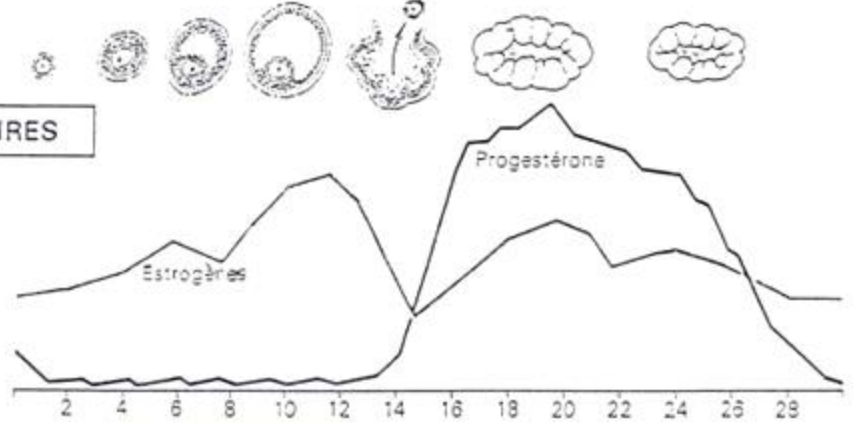


LES PHENOMENES HORMONAUX AU COURS DU CYCLE

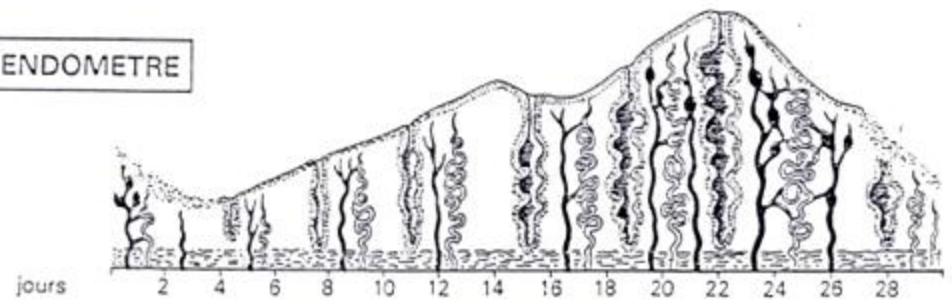
HYPOPHYSE



OVAIRES



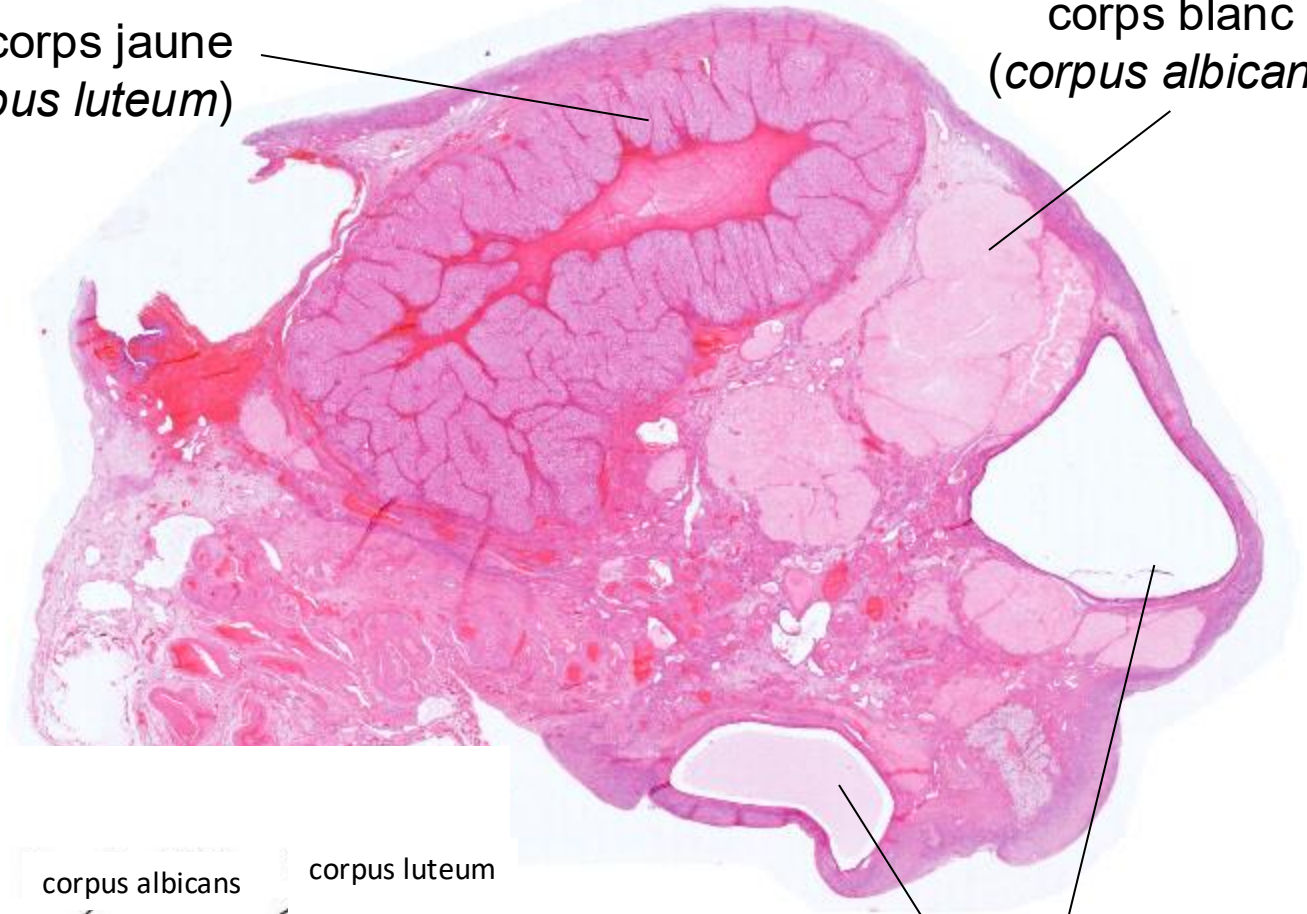
ENDOMETRE



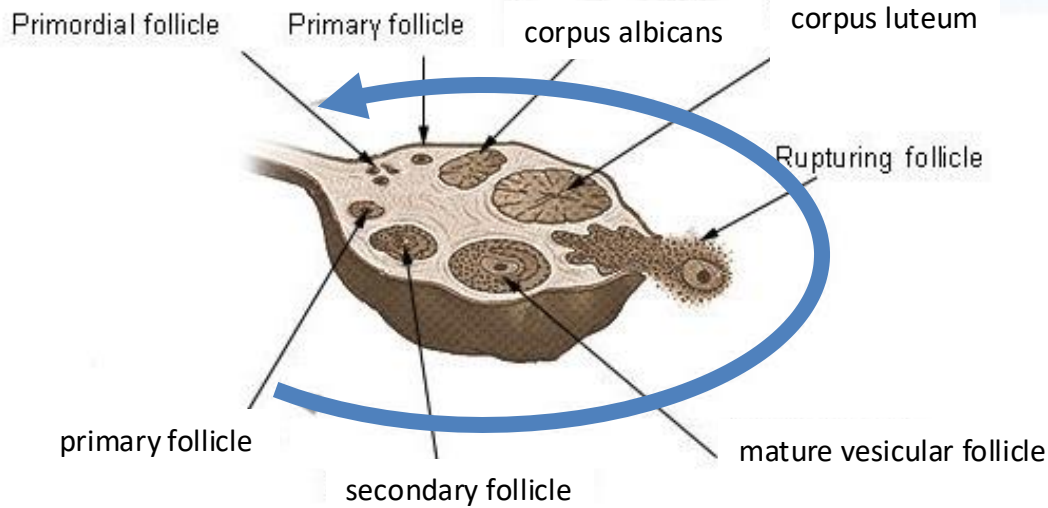
règles phase proliférative phase sécrétoire règles

corps jaune
(*corpus luteum*)

corps blanc
(*corpus albicans*)



Structure of an Ovary



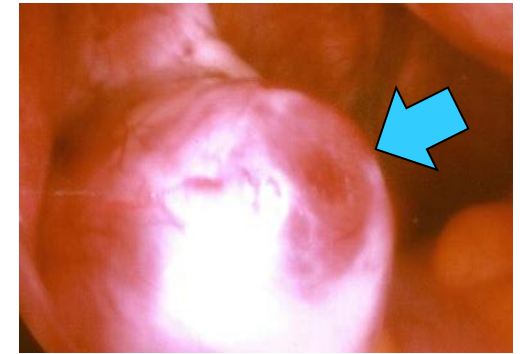
follicules atrétiques

→ peuvent devenir des kystes

OVULATION

Rupture de la paroi du follicule:

- action d'enzymes protéolytiques.
- sous l'influence de FSH et LH.



ovaire humain in situ
(laparoscopie)

Libération de l'ovule (ovocyte II, avec la zone pellucide) et des cellules folliculaires qui l'entourent, qui forment la corona radiata.

Captés par une des trompes.

Follicule rupturé: Différenciation en corps jaune.

(cellules folliculaires produisent progestérone sous l'influence de LH)

NB: œstrogènes pendant la 1ère phase du cycle,

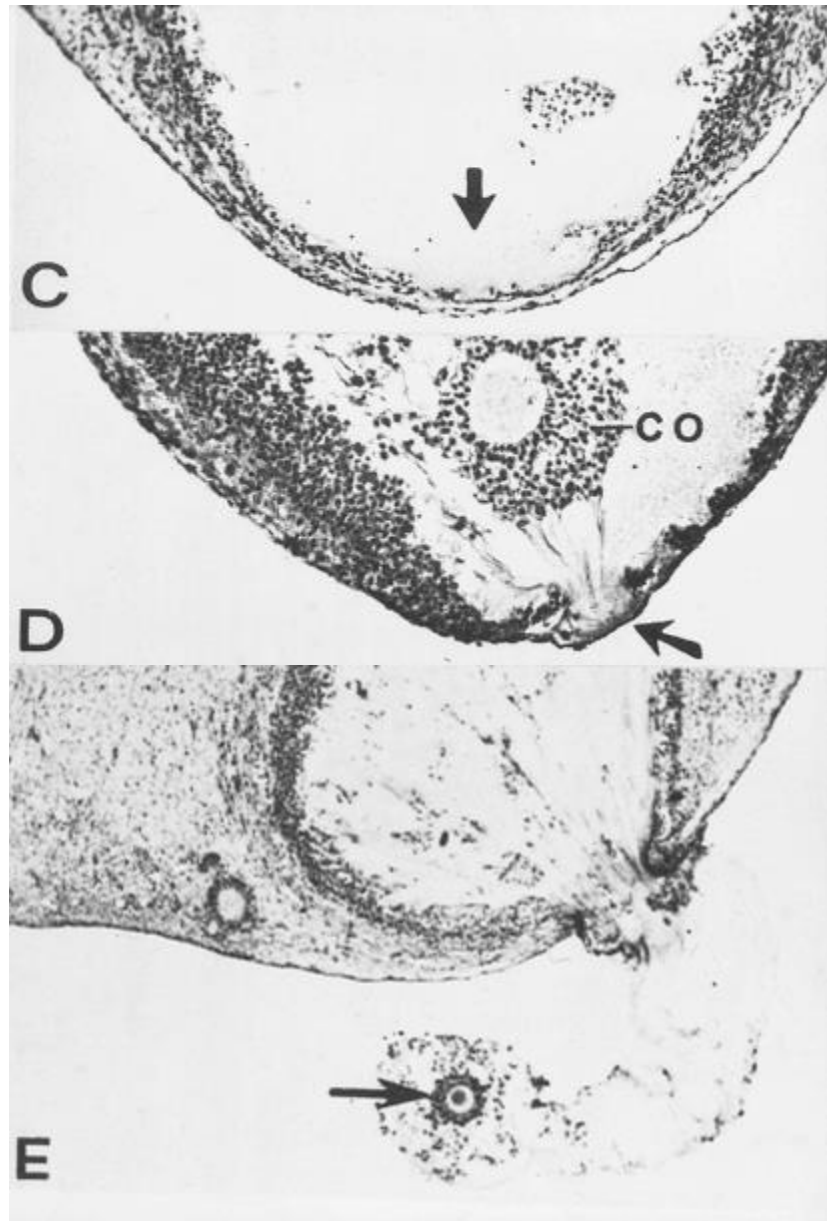
plus progestérone pendant la 2ème phase:

développement et sécrétion des glandes de l'endomètre utérin.

stigma ou macula pellucida
(point de rupture de la paroi ovarienne)



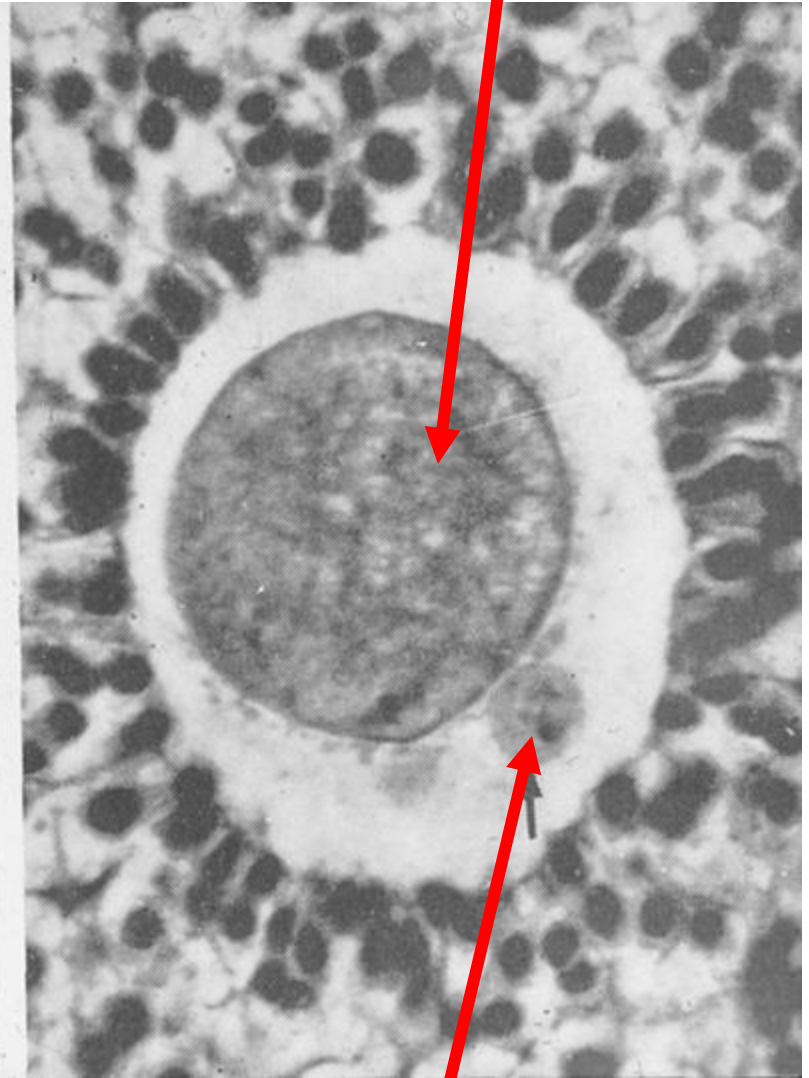
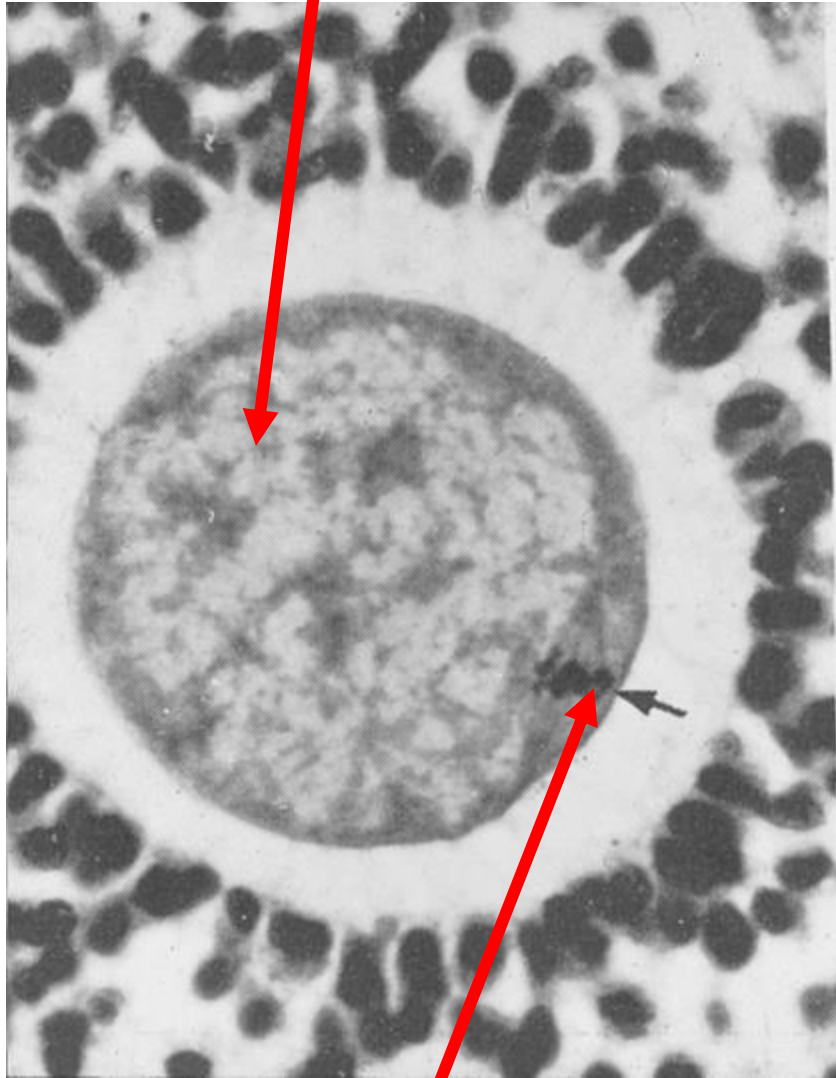
image in situ
(laparoscopie)



Ovocyte I

(division asymétrique ~40h)

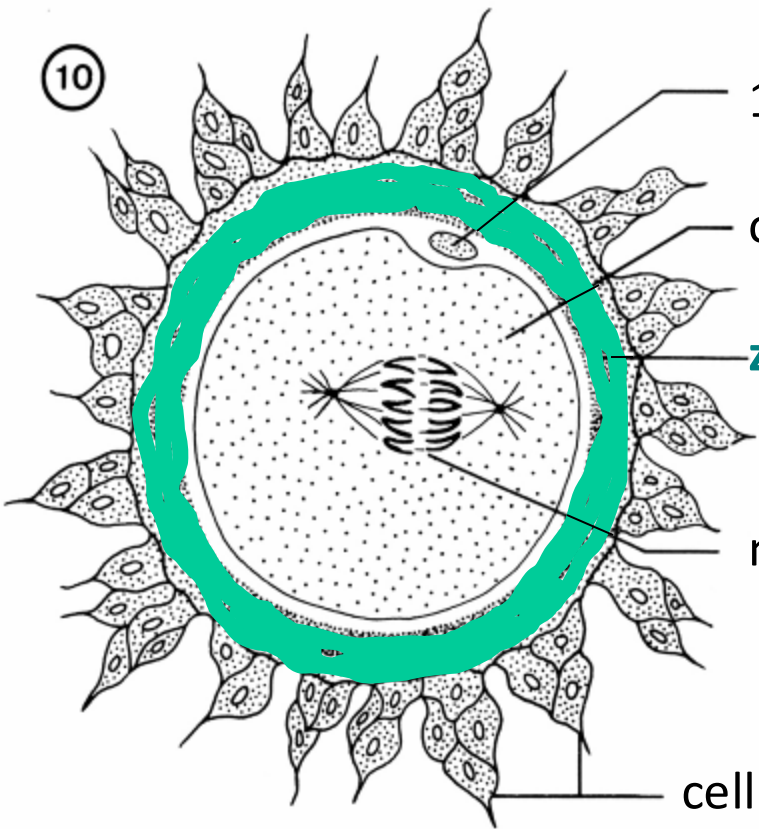
Ovocyte II



Métaphase de la 1^{ère} division méiotique

1^{er} globule polaire

10



1er globule polaire

ovocyte II

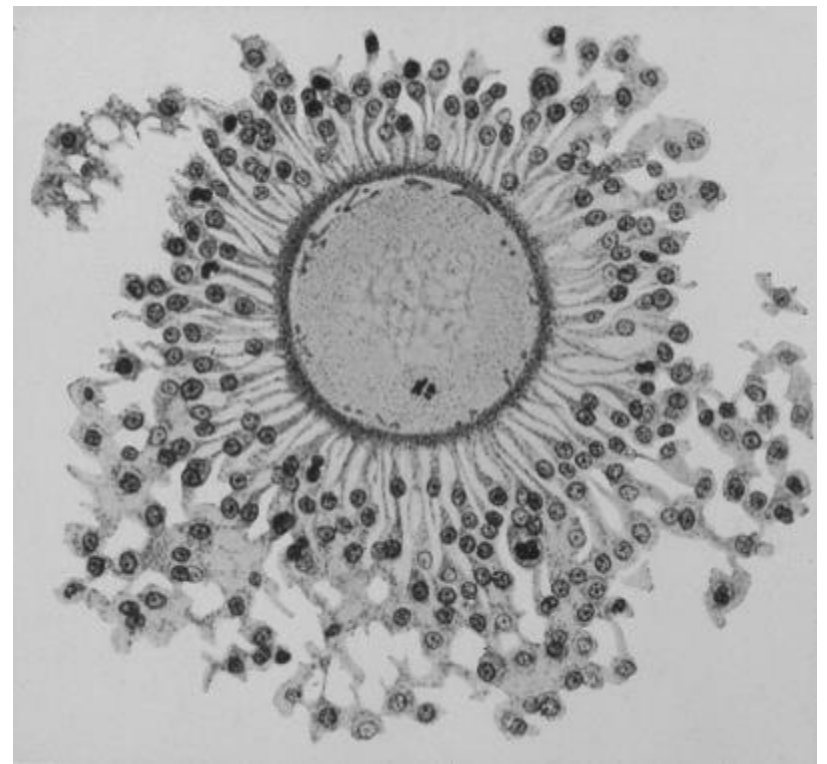
zone pellucide

metaphase

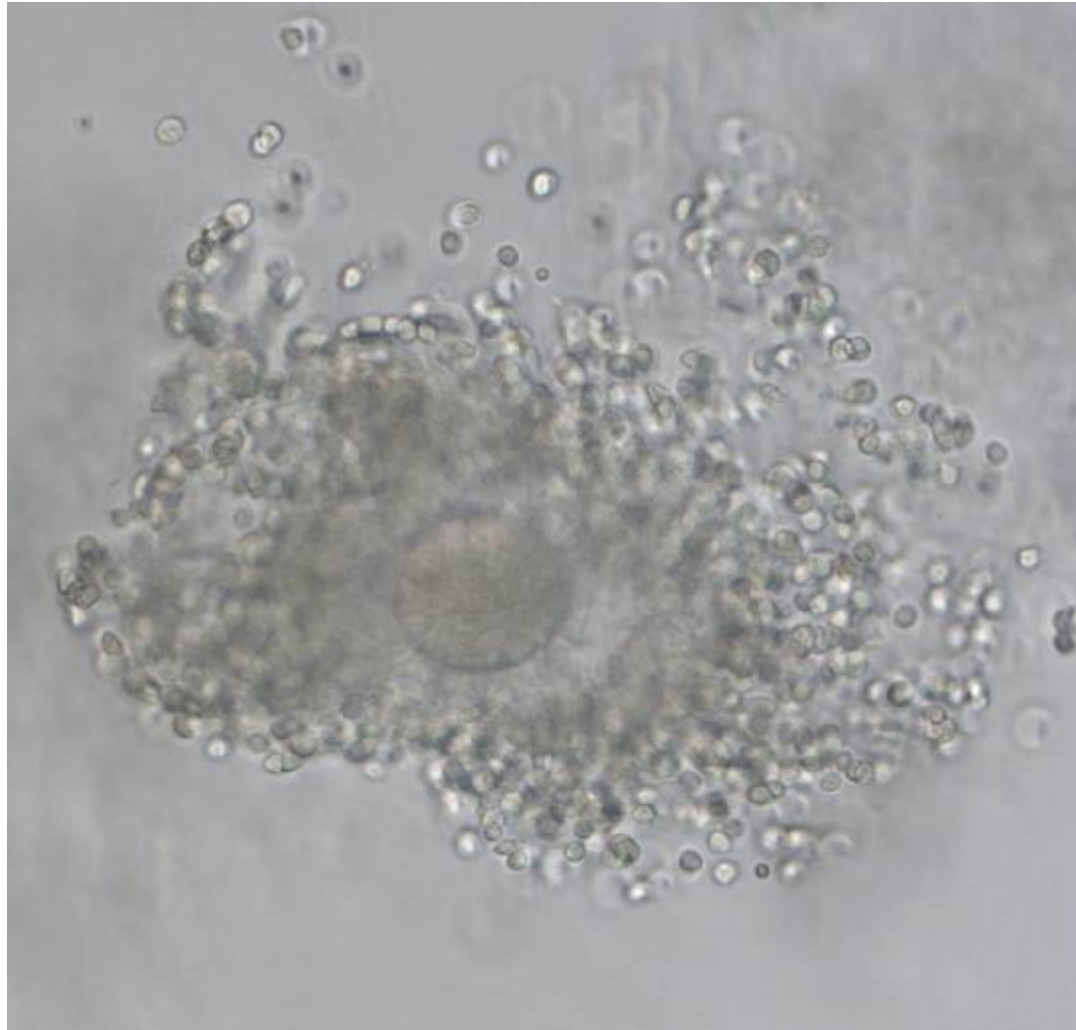
cellules
folliculaires
(= corona radiata)

OVULE

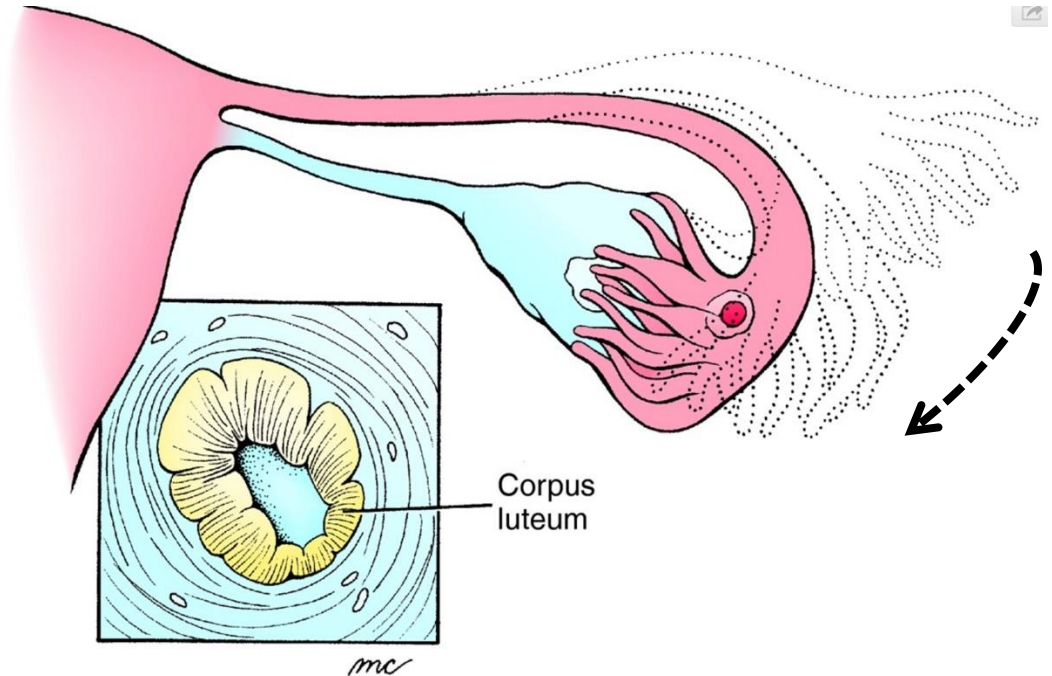
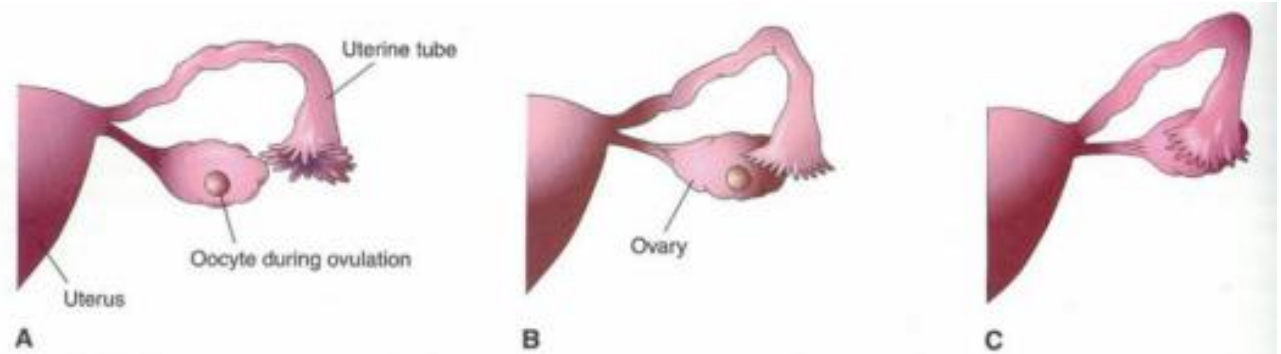
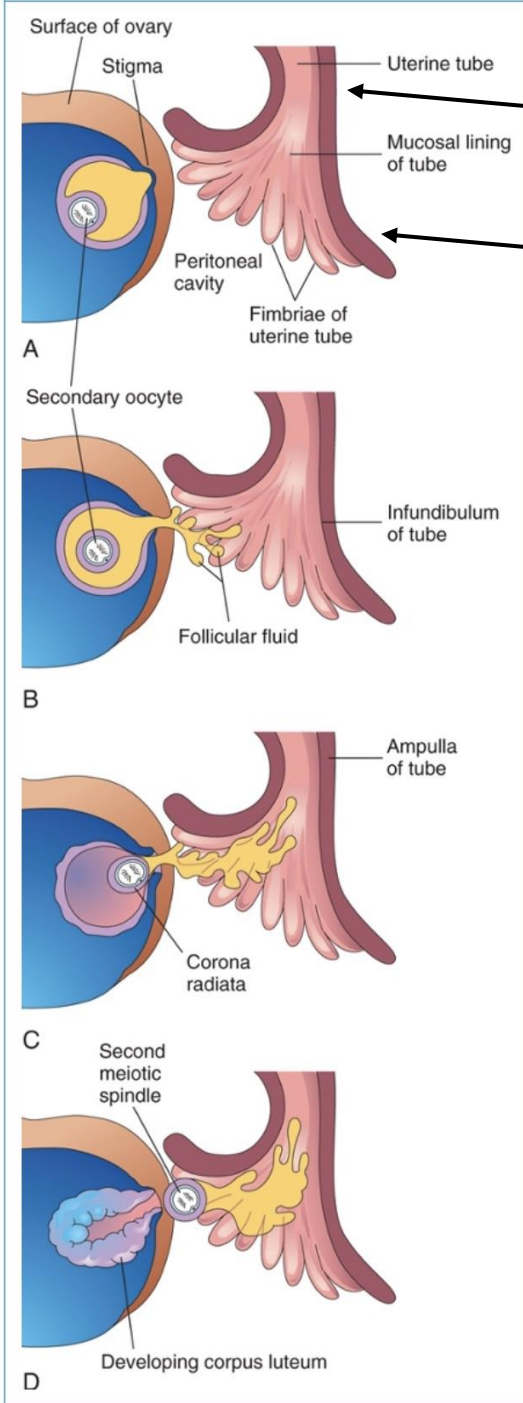
(= ovocyte II)



OVOCYTE II DE SOURIS
après ovulation, avec la corona radiata

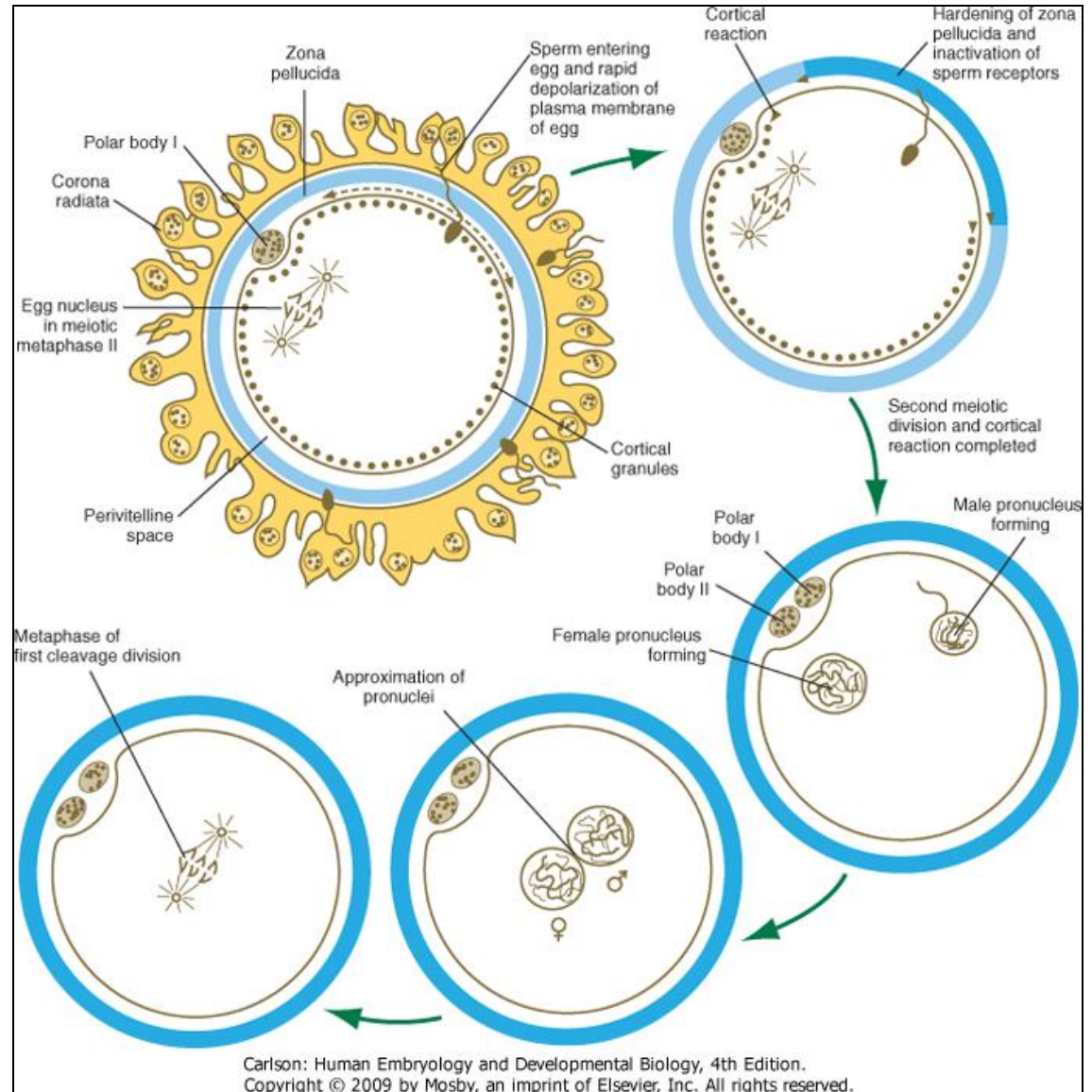


OVULATION



FÉCONDATION (*description en 9 étapes*)

1. Transport des spermatozoïdes et capacitation.
2. Transport de l'ovocyte II.
3. Réaction acrosomale, traversée de la corona radiata, et traversée de la zone pellucide.
4. Fusion des membranes de l'ovule et du spermatozoïde. C'est la fécondation *stricto sensu*.
5. Réaction corticale.
6. Terminaison de la 2^{ème} division méiotique de l'ovocyte.
7. Formation des pronuclei (pronoyaux) mâle et femelle.
8. Synthèse d'ADN. Copulation (= fusion) des pronuclei.
9. Terminaison «classique» de la division mitotique : cytokinèse.



FÉCONDATION

(le processus complet de la fécondation est encore mal compris)

1. Transport des spermatozoïdes dans les voies génitales (utérus + trompes) :



- Mouvements contractiles de l'utérus.
- Battements des kinocils de l'épithélium des trompes.

Les spermatozoïdes survivent au moins un jour.

Les spermatozoïdes fraîchement éjaculés sont «*incapables*» de fécondation.

→ « Capacitation » : levée d'une « inhibition », maturation additionnelle, qui se produit dans le tractus reproductif féminin, sous l'effet de la protéine FPP (*fertilization promoting peptide*) du fluide séminal (produit par la prostate) :

Déstabilisation des membranes du spermatozoïde, par perte de cholestérol et certaines glycoprotéines, entraînant une augmentation de la perméabilité au Ca^{2+} :

- . acquisition d'une plus grande *motilité*
- . facilitation de la *réaction acrosomale* et de la capacité de liaison du spermatozoïde à l'ovocyte

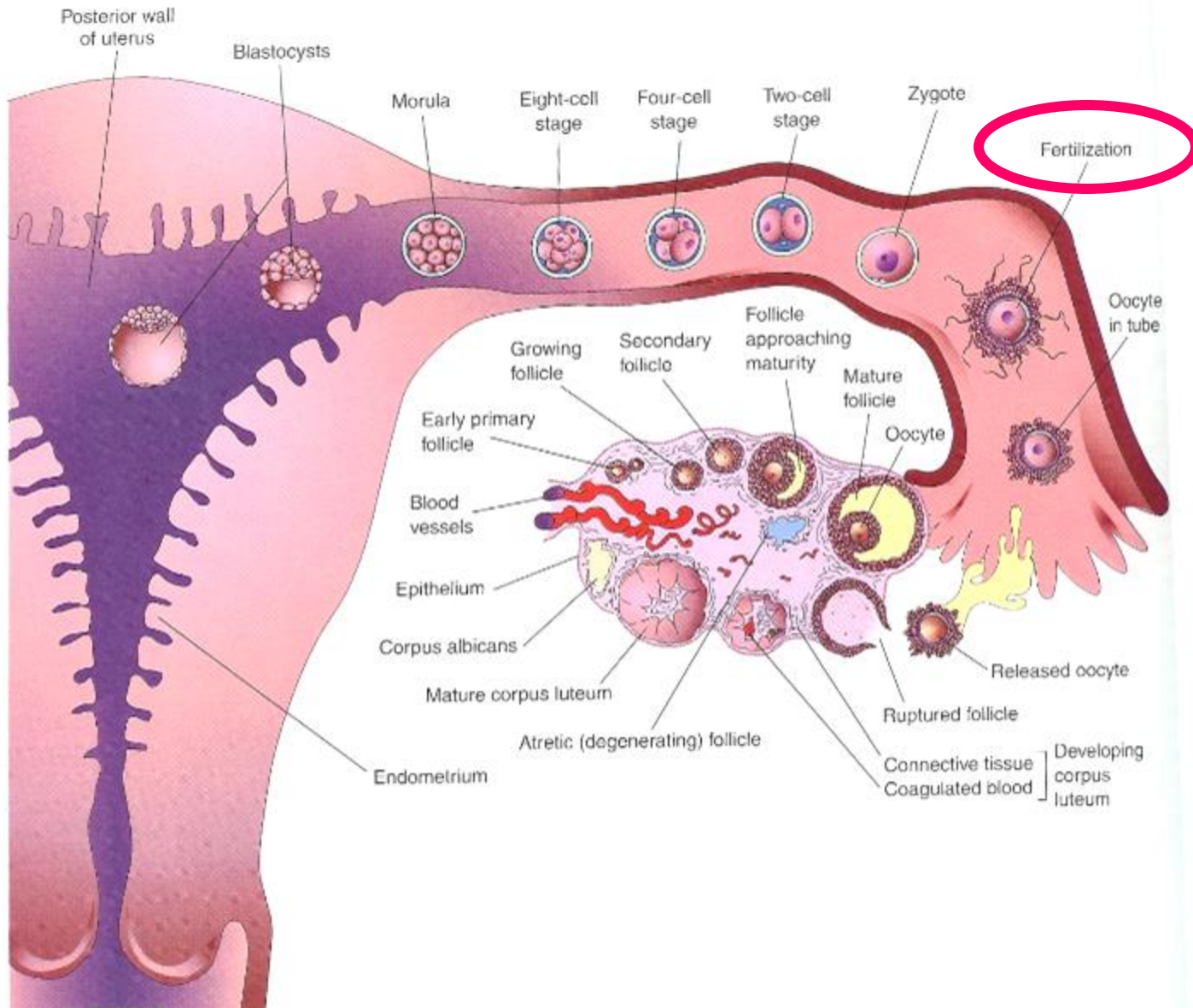
FÉCONDATION

2. Transport de l'ovule (ovocyte II)

Avance dans la trompe : battement des cils des cellules de l'épithélium.

En général, il est fécondé dans les 12 heures après l'ovulation.
In vivo, non fécondé, il meurt en 12-24 heures.

La fécondation a lieu dans l'ampoule de la trompe.



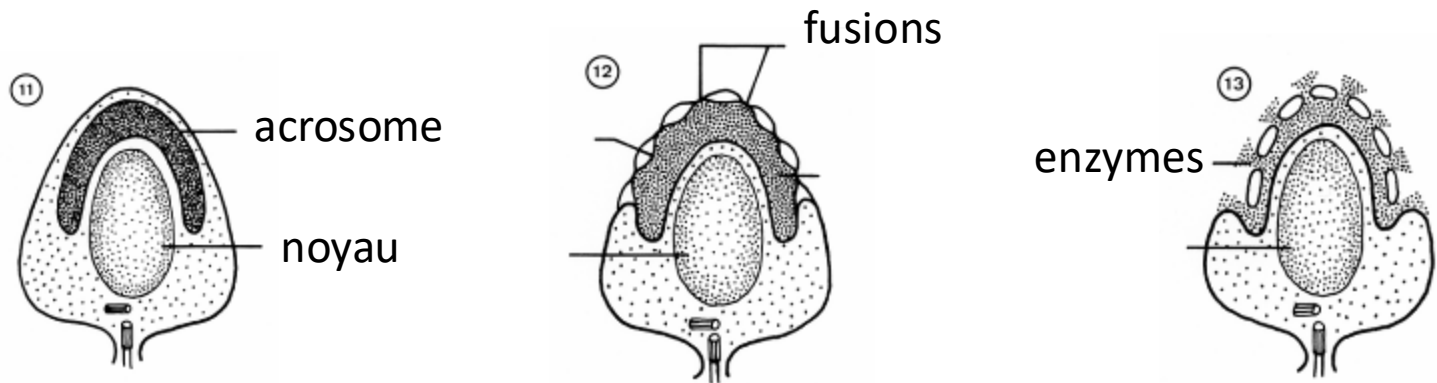
FÉCONDATION

3. Réaction acrosomique et traversée de la *corona radiata*

Fusion membranaire multifocale entre :

- la membrane antérieure de l'acrosome
- et la membrane plasmique du spermatozoïde.

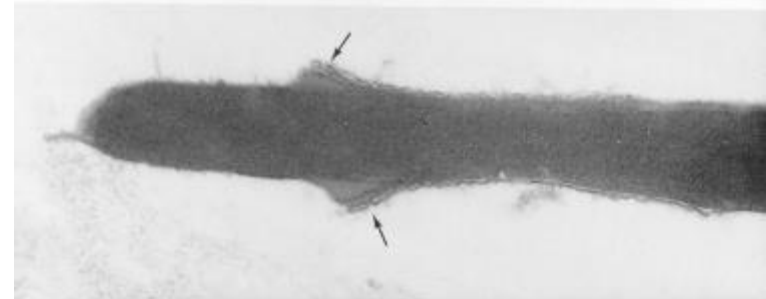
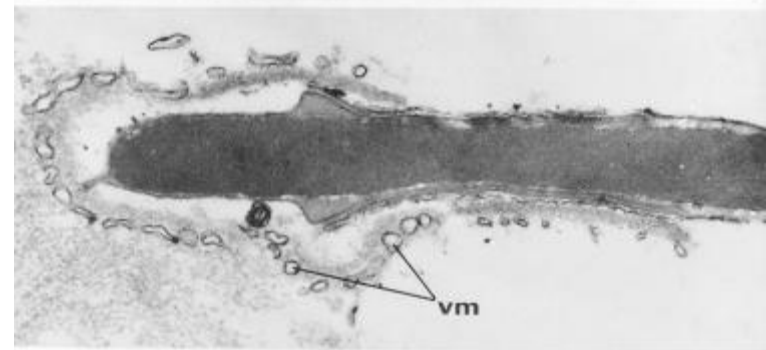
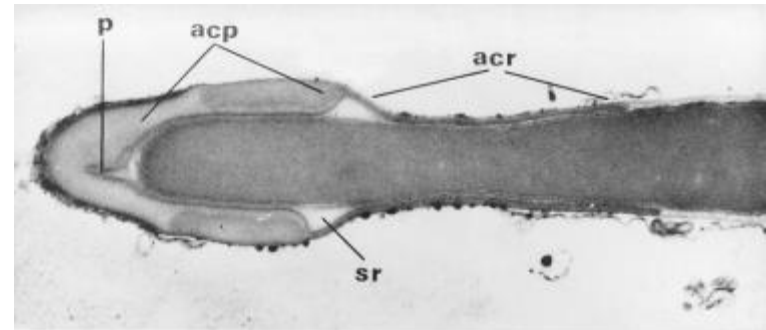
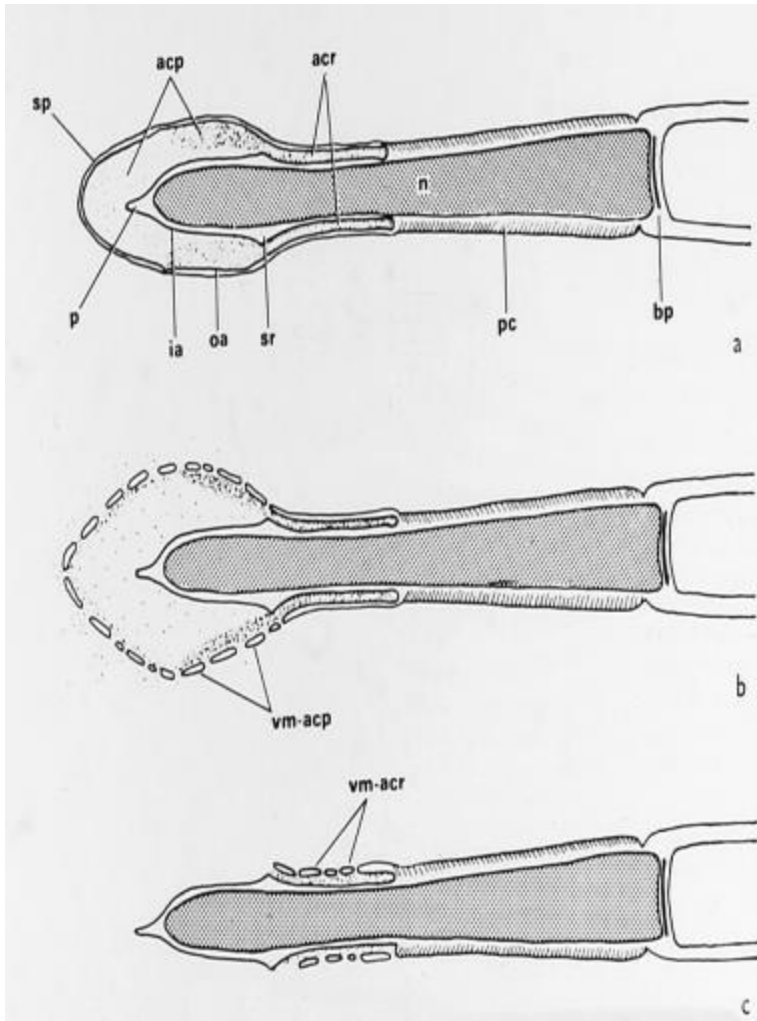
Processus d'exocytose : libération d'enzymes hydrolytiques (hyaluronidase et acrosine). L'exocytose (libération enzymatique) commence au contact avec la corona radiata.



La liaison d'une protéine de la membrane plasmique du spermatozoïde avec un «récepteur aux spermatozoïdes» de la zone pellucide (la protéine ZP3), permet l'exocytose de l'acrosine, qui facilite la perforation de la zone pellucide.

Réaction acrosomale

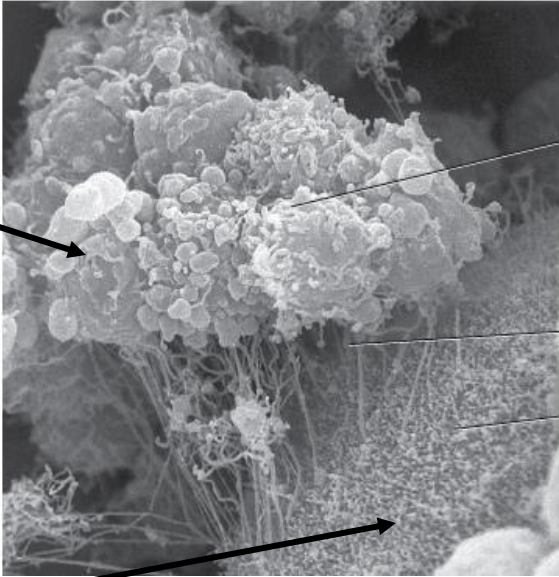
(spermatozoïde de rat)



La hyaluronidase digère la corona radiata et la zona pellucida



Corona
Radiata

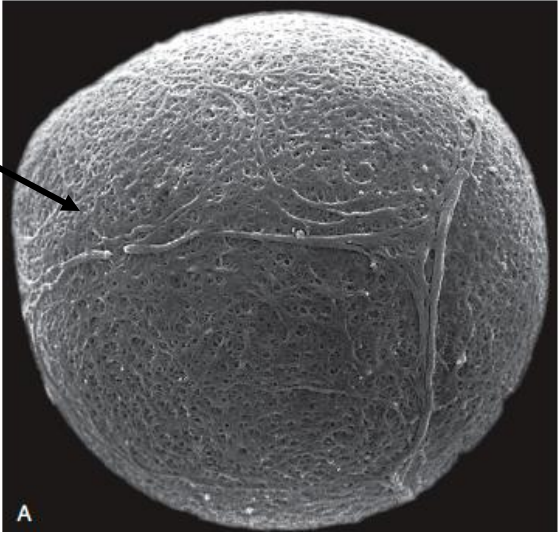


Cumulus
cells

Cumulus
cell process

Oocyte
surface

Zona
Pellucida

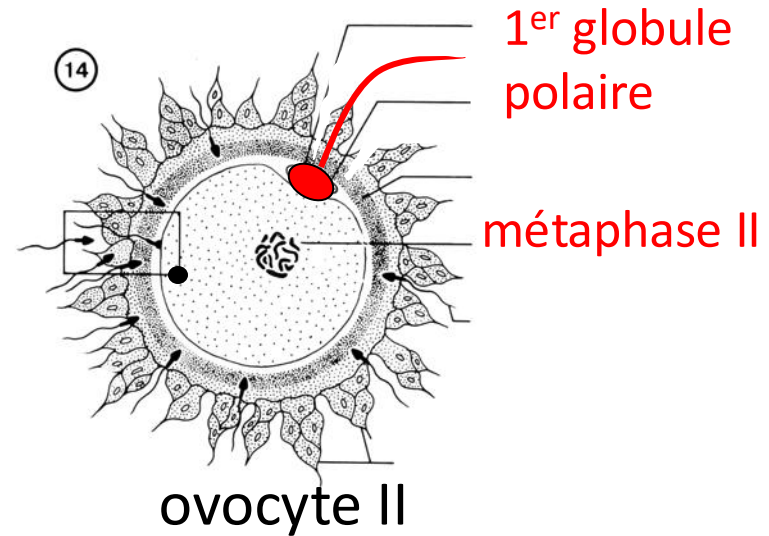


A

FÉCONDATION

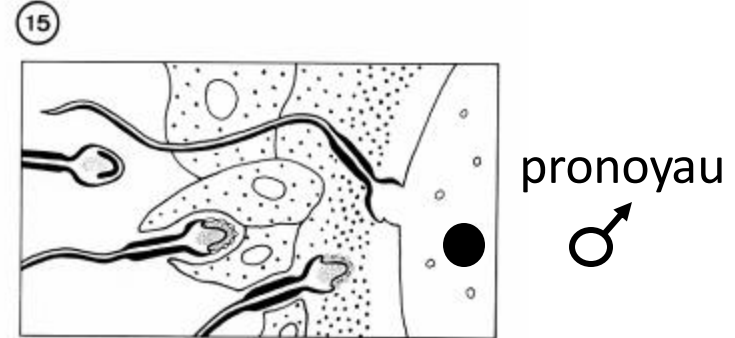
3. Traversée de la corona radiata et la zone pellucide:

par l'action des enzymes de l'acrosome (*hyaluronidase et acrosine*).



au moment de la fécondation

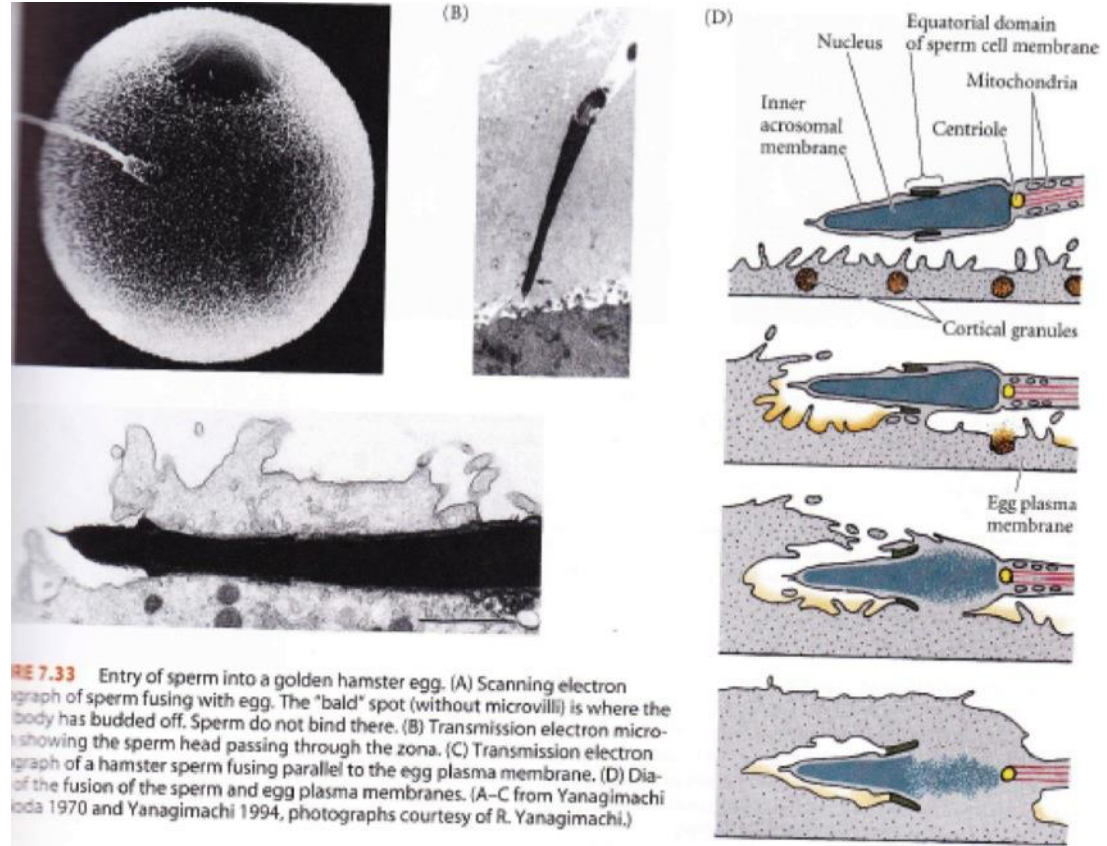
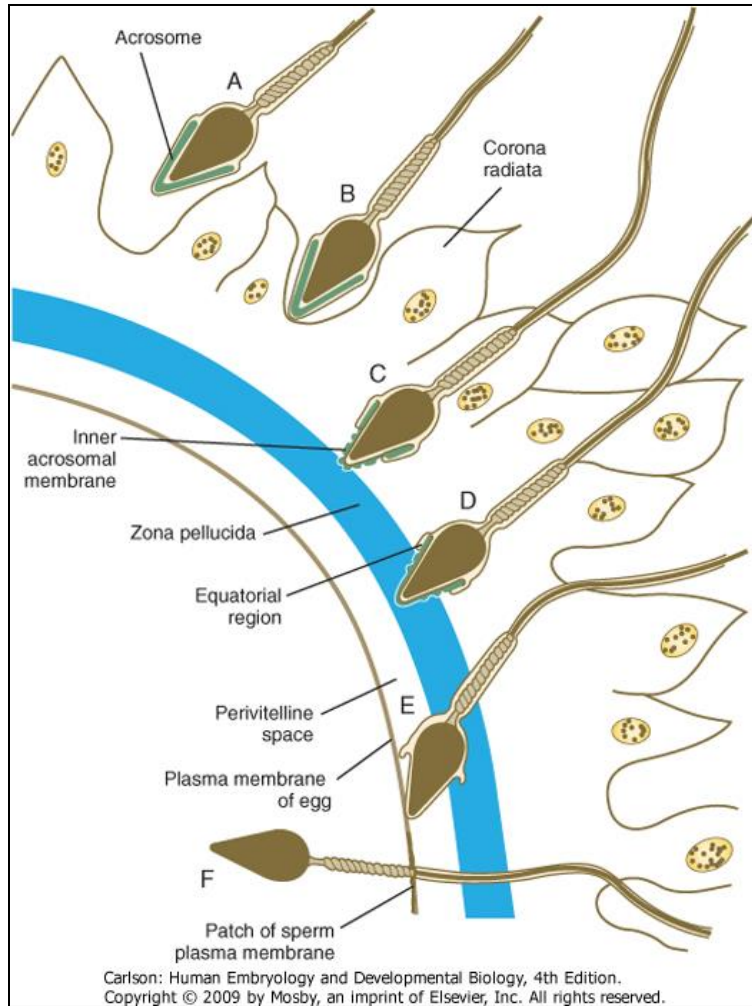
4. Fusion des membranes de l'ovule et du spermatozoïde : dépolarisation de la membrane (Ca^{2+}).



Noyau du spermatozoïde et centriole proximal pénètrent dans le cytoplasme de l'ovule. ARN et mitochondries aussi, mais dégénèrent.

Ovocyte II fécondé = zygote.

FÉCONDATION



3. Traversée de corona radiata/ zone pellucide

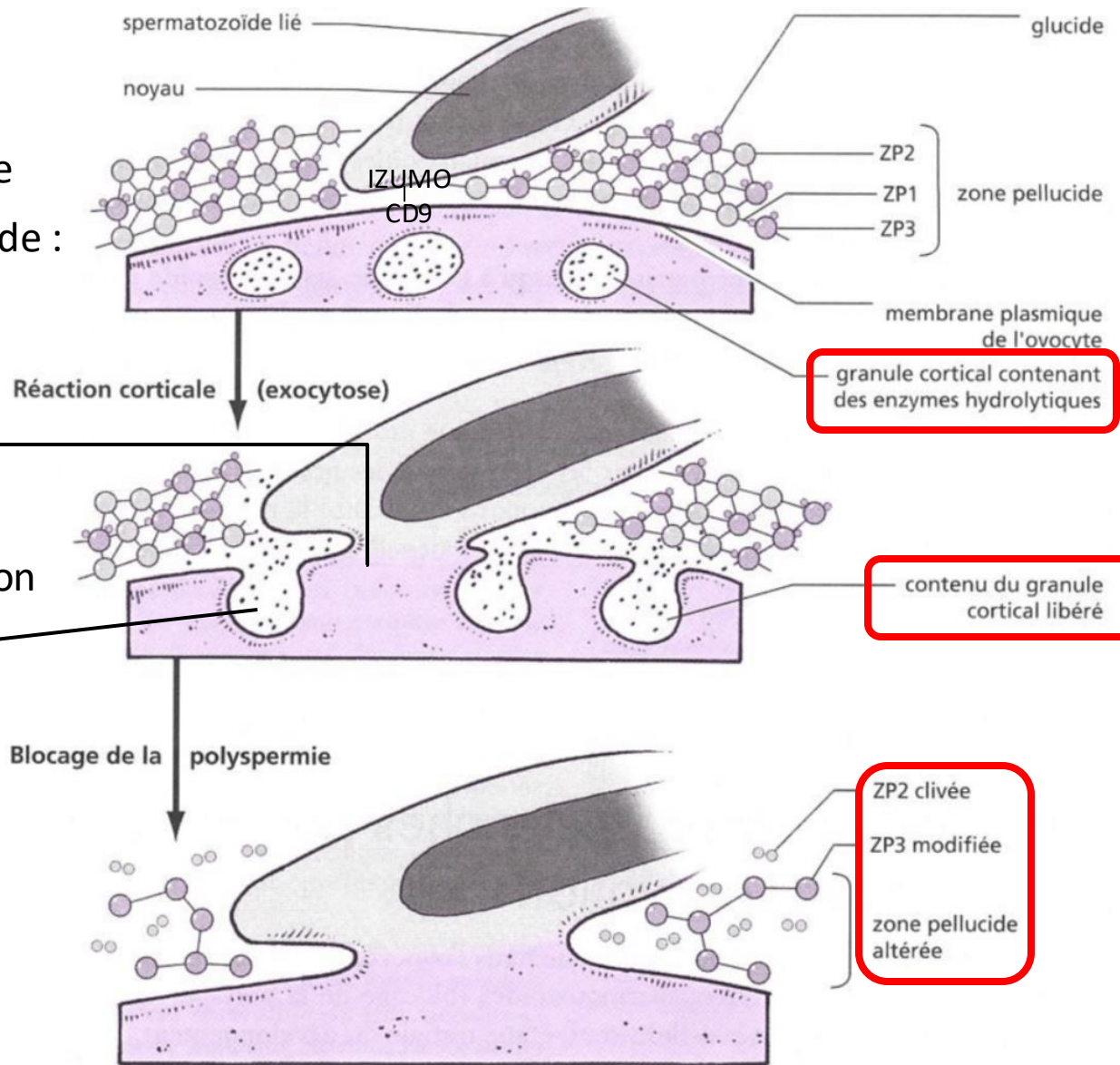
4. Fusion des membranes du spermatozoïde (IZUMO) et de l'ovule (CD9) : dépolarisation de la membrane. Cela déclenche la « réaction corticale » et la terminaison de la méiose II.

5. réaction corticale

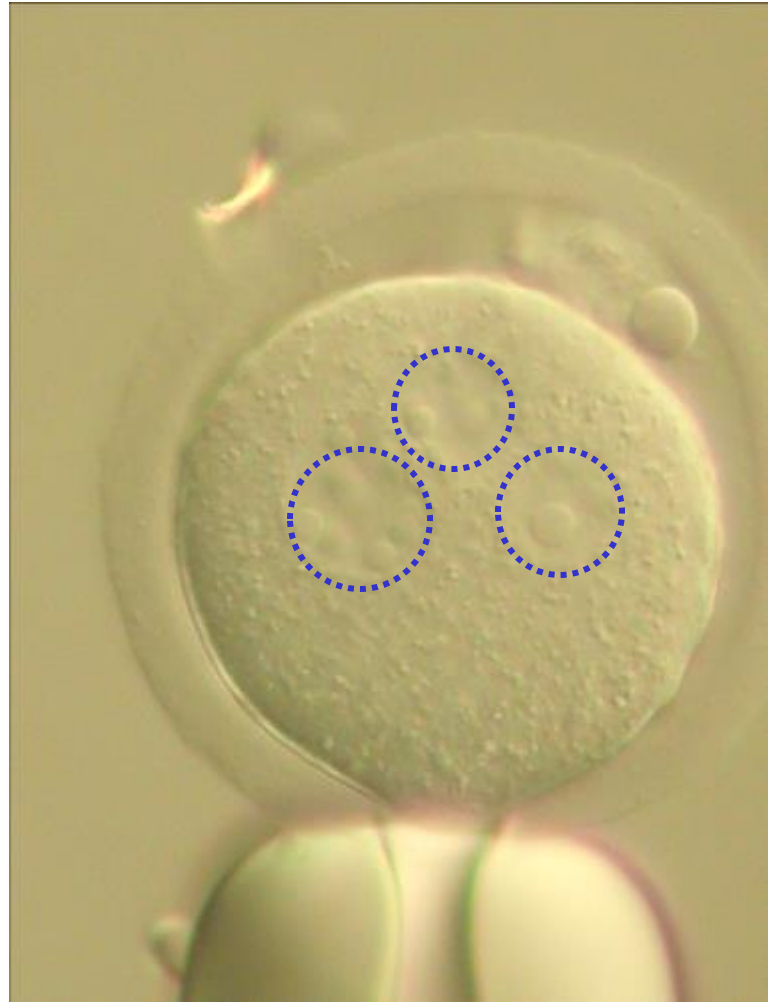
Fusion des membranes de l'ovule et du spermatozoïde :
entrée de Ca^{2+}
(dépolariation de la membrane ovocytaire)

Cela déclenche la « réaction corticale » : exocytose en masse des granules corticaux

(et la terminaison de la méiose II)



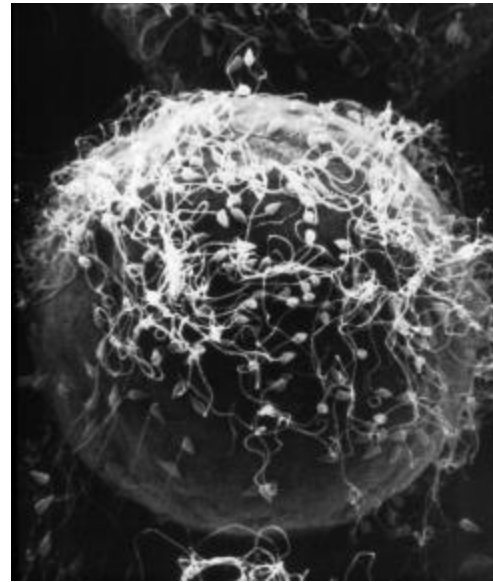
POLYSPERMIE (souris)



embryon inviable:
formation d'une môle hydatiforme

FÉCONDATION

5. Réaction corticale :
(pour éviter la polyspermie)



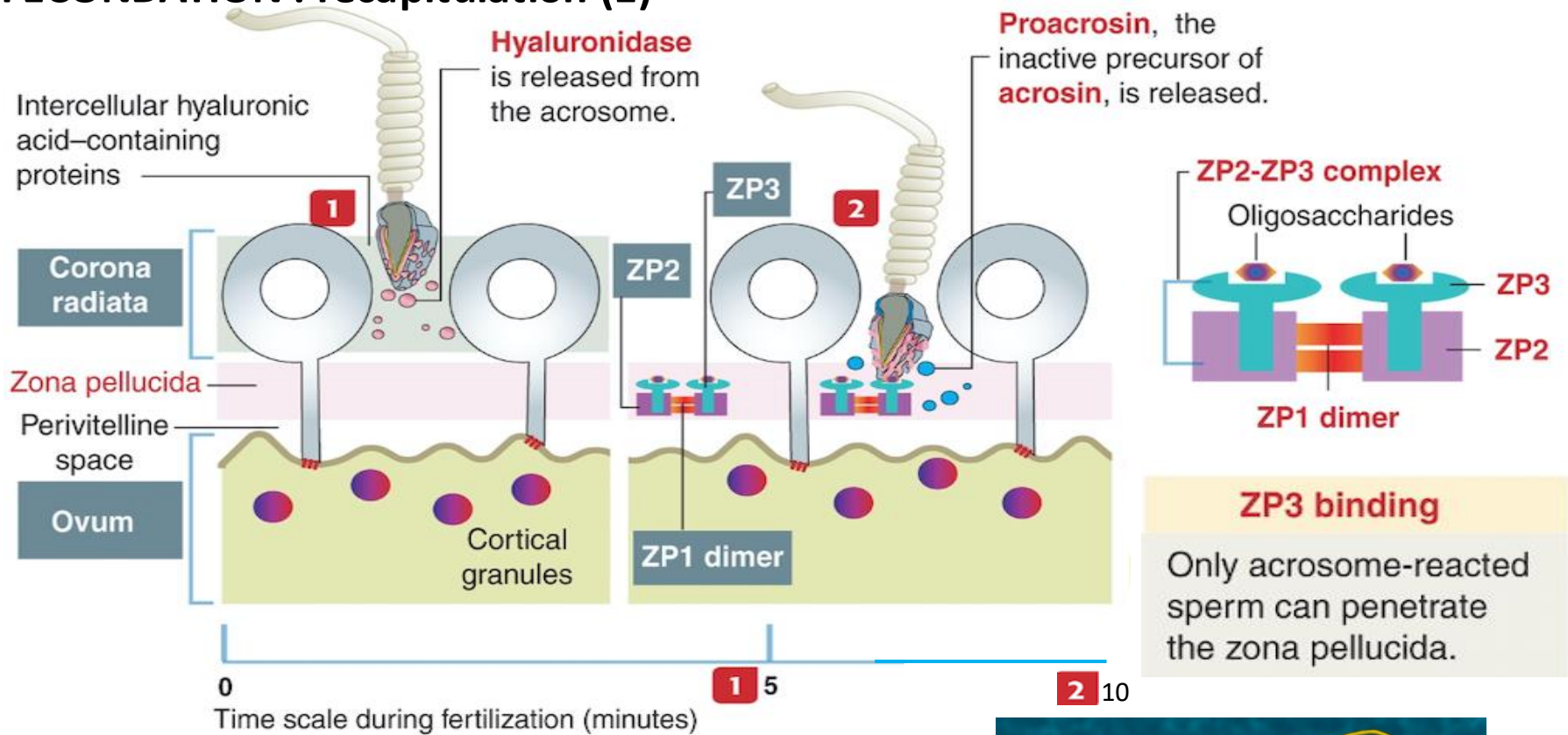
Le Ca^{2+} induit la libération du contenu (protéases) des granules corticaux.

Entraîne des modifications de la zone pellucide :

-
- empêche la fusion de spermatozoïdes supplémentaires
 - arrête le passage de spermatozoïdes déjà engagés dans la zone pellucide.

6. Terminaison de la 2^{ème} division méiotique de l'ovocyte.
Formation du pronucleus femelle et du 2^{ème} globule polaire.

FÉCONDATION : récapitulation (1)



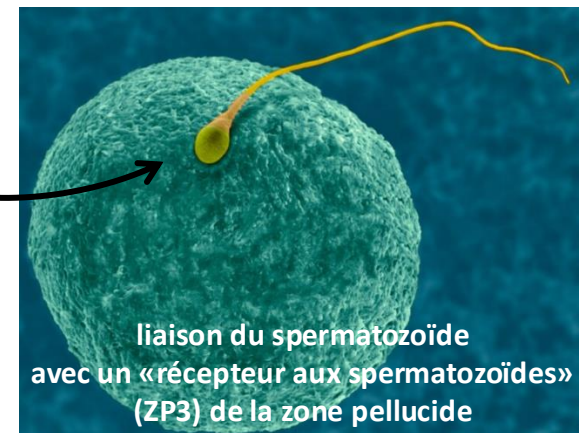
1 Sperm close to the corona radiata undergoes the **acrosome reaction**, which allows the escape of acrosomal contents.

Hyaluronidase released from the acrosome dissolves the intercellular material present between granulosa cells of the corona radiata.

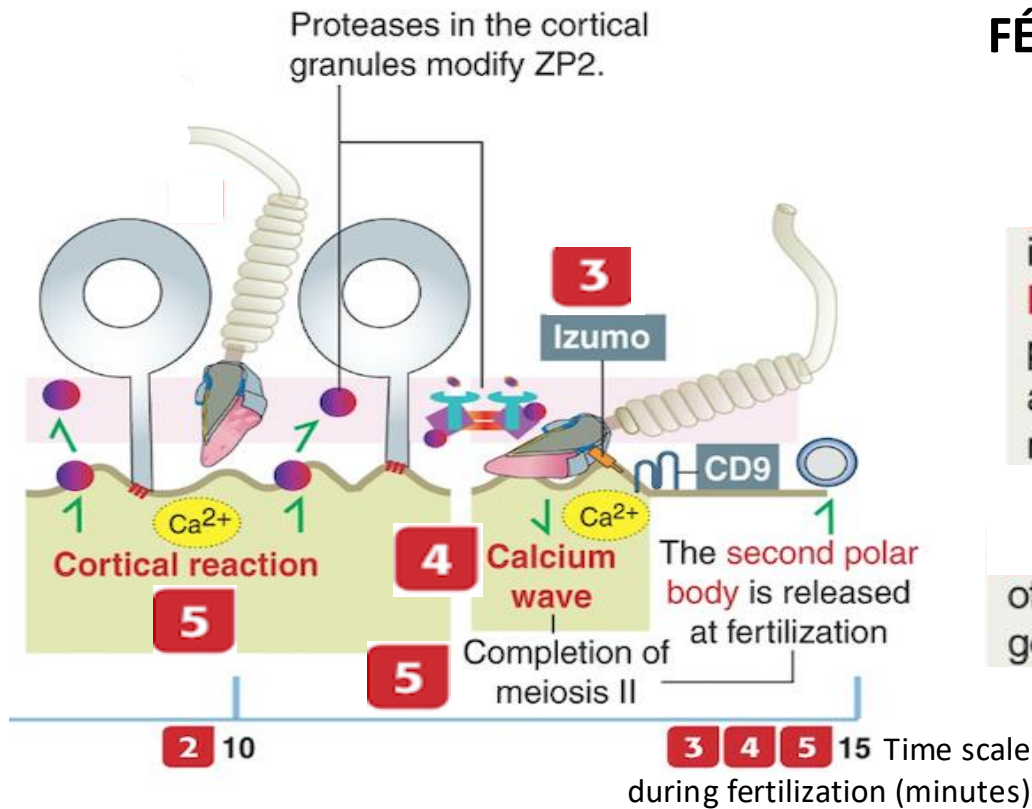
2 The first sperm to reach the zona pellucida binds to **ZP3**, one of its three glycoprotein components.

Binding to ZP3 causes the release of **acrosin** from the inner acrosomal membrane.

Acrosin facilitates penetration of the zona by the sperm head.



FÉCONDATION : récapitulation (2)



3

Plasma membrane fusion occurs in the presence of the sperm protein **Izumo** and the egg protein **CD9**. Other proteins, such as ADAMs (a disintegrin and metalloproteinase) and integrins may be involved.

4

Sperm fusion causes depolarization of the egg plasma membrane that generates a **calcium wave**

5a

Ca^{2+} -dependent exocytosis of protease-containing cortical granules located just beneath the plasma membrane. This process is called **cortical reaction**.

Proteases of the cortical granules remove oligosaccharides from ZP3 and partially cleave ZP2 to block binding of additional sperm.

5b

Ca^{2+} -dependent

pulsatile signals to the oocyte to resume cell division, complete meiosis II, and initiate the early embryogenesis program.

le processus complet de la fécondation est encore mal compris

Liaison du spermatozoïde et de l'ovocyte

AlphaFold (Google DeepMind)

-prix Nobel de chimie 2024-

L'Intelligence artificielle («AI») aide a comprendre comment le spermatozoïde «colle» à l'ovocyte :

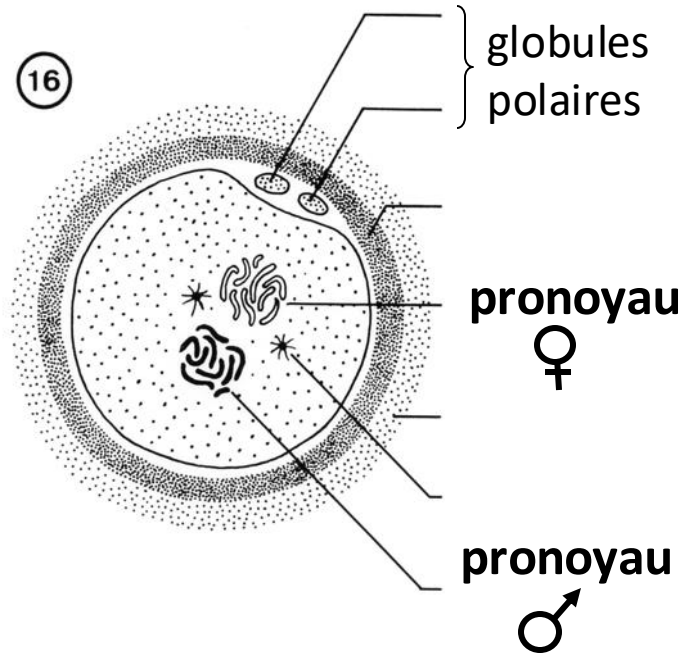
AlphaFold avait prédit la formation d'un complexe de 3 protéines des spermatozoïdes (IZUMO 1, SPACA 6 et TMEM 81) avec 2 protéines de la surface des ovocytes (CD9 et JUNO)

IZUMO 1, SPACA 6 et TMEM 81 sont conservées chez tous les vertébrés

FÉCONDATION

7. Formation du pronucleus (pronoyau) mâle.

Décondensation de la chromatine du spermatozoïde (perte des protamines).



Cellule caractérisée par la présence de 2 pronuclei = ovotide.

**OVOTIDE (= ZYGOTE) HUMAIN :
embryon au stade d'une seule cellule**



ZYGOTE, OVOTIDE (souris)

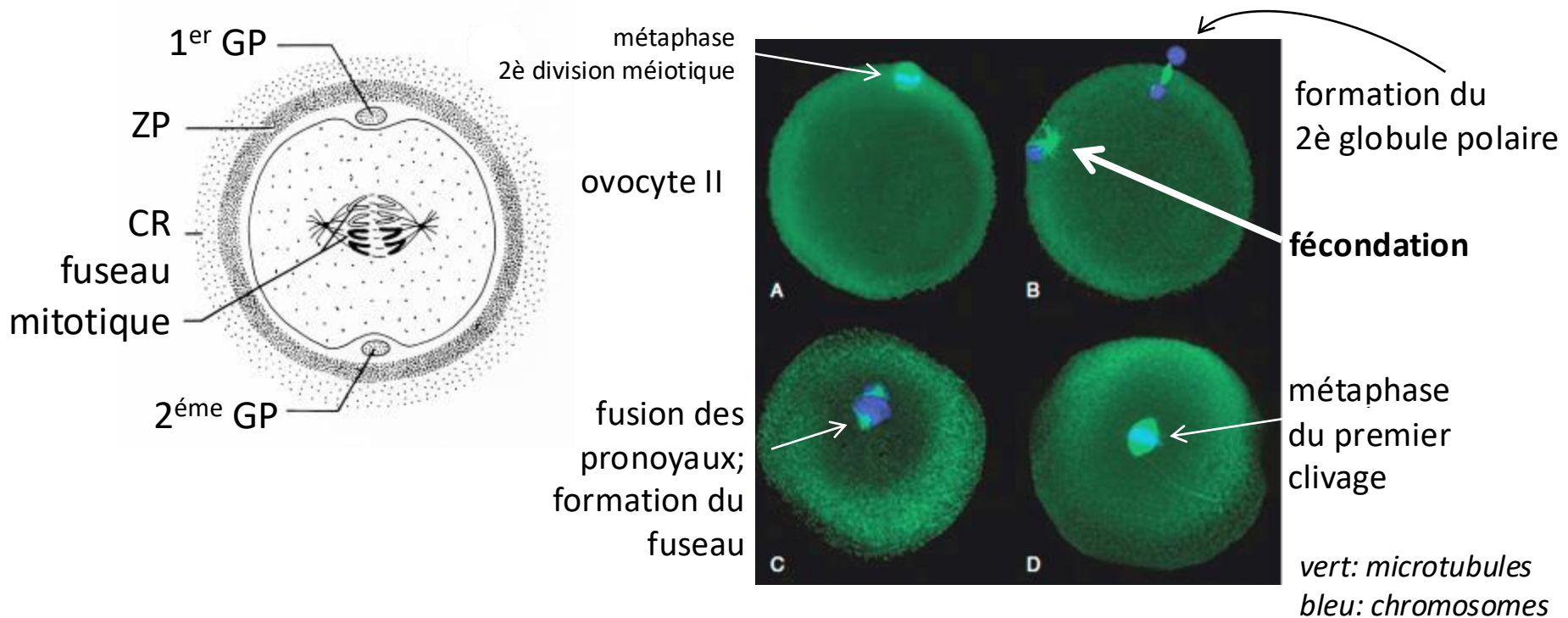


FÉCONDATION

Show fertilization movie
(student consult/symbrio)

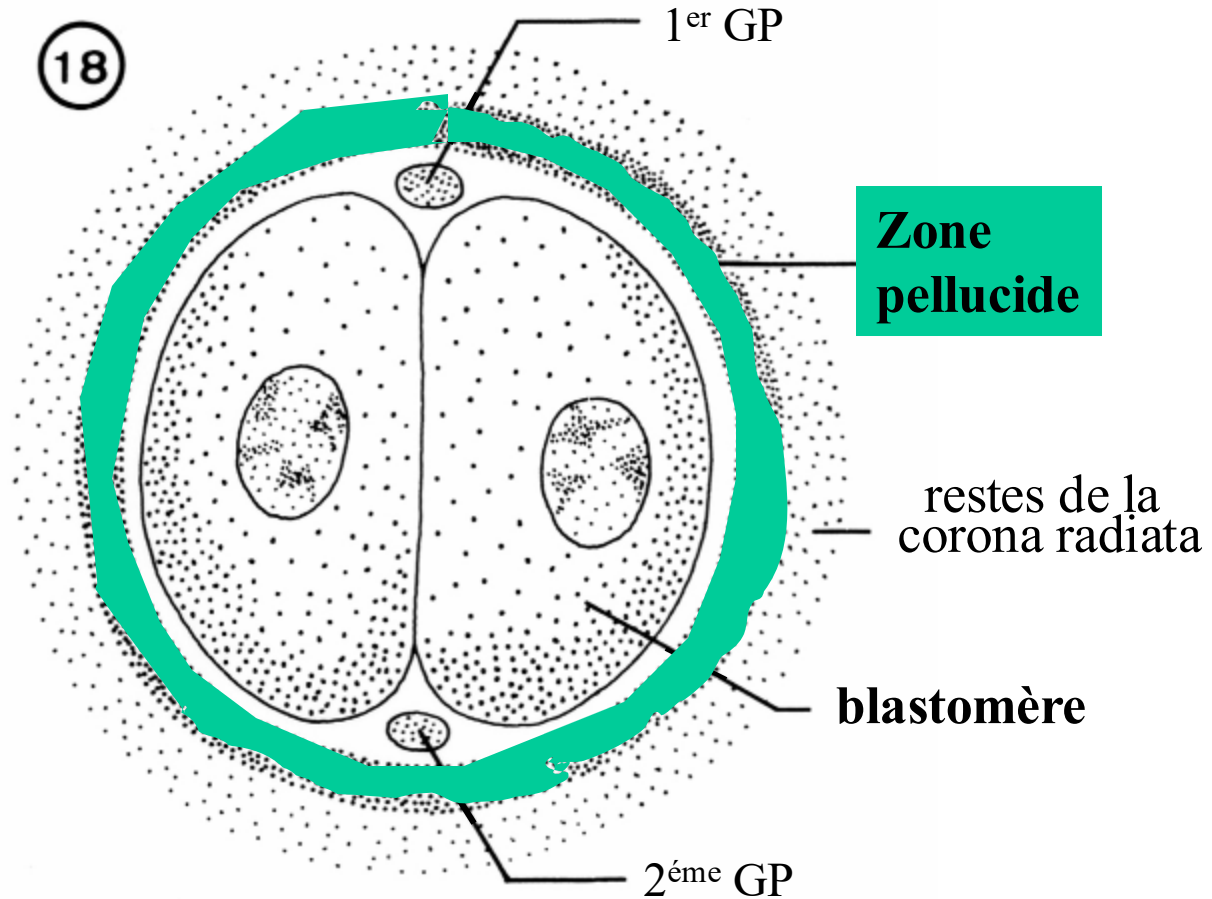
8. Copulation des pronuclei (= fusion des pronoyaux)

- Les deux pronuclei migrent l'un vers l'autre.
- Synthèse d'ADN dans chaque pronucleus $2x (1C + 1C) = 4C, 2n$
- Dissolution de la membrane des 2 pronuclei.
- Assemblage des chromosomes à l'équateur du fuseau mitotique.



9. Terminaison «classique» de division mitotique: cytokinèse.

Formation de 2 cellules identiques (chacune $2n$, $2c$):
les blastomères.

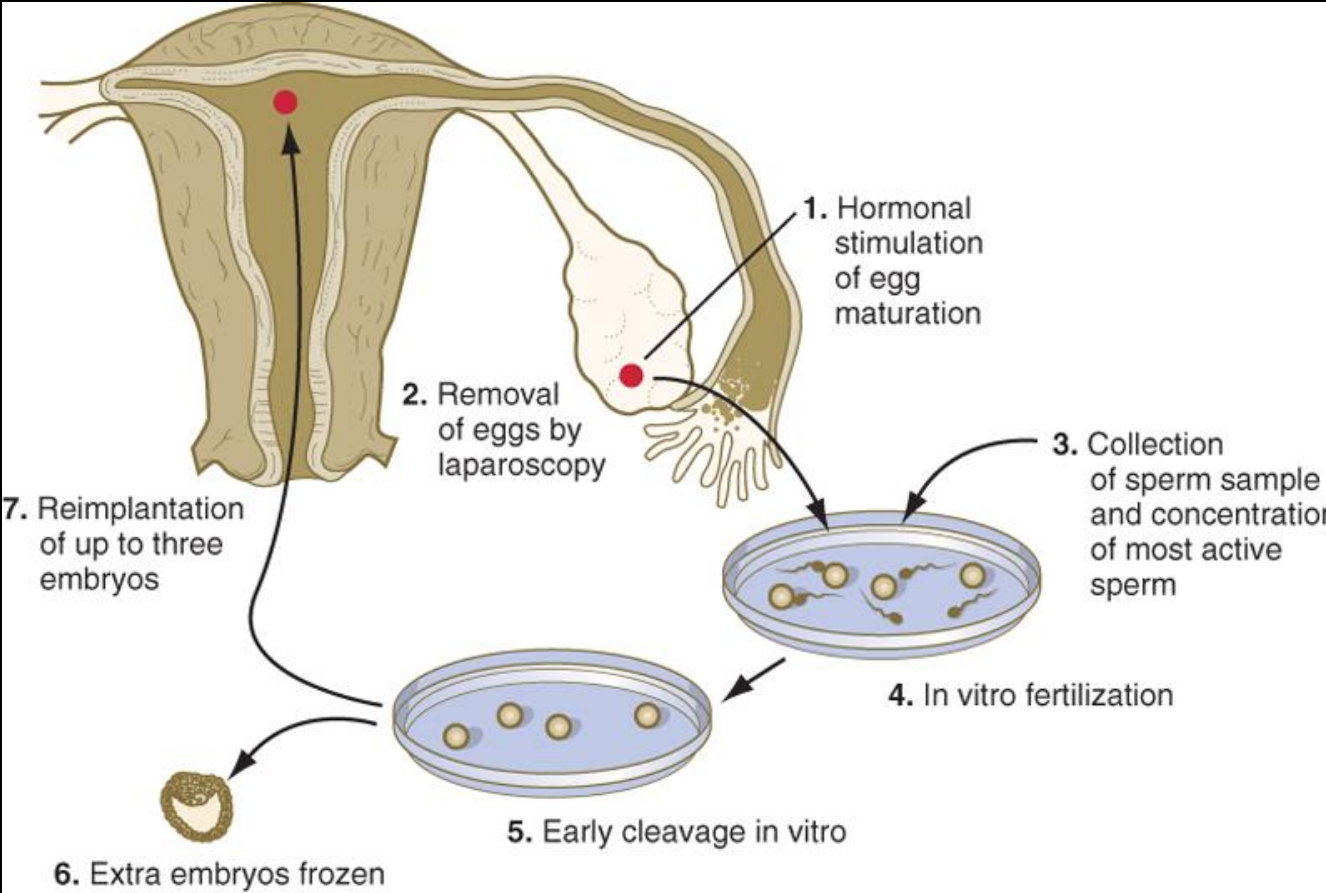


EMBRYON À 2 BLASTOMÈRES

(env. 24h)



Fécondation in vitro

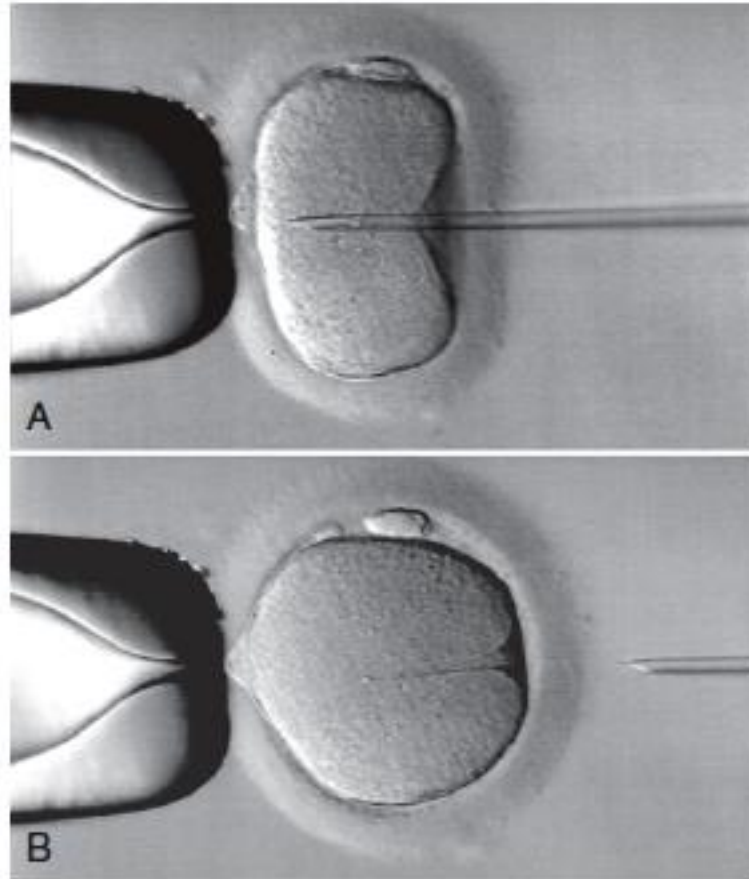


Carlson: Human Embryology and Developmental Biology, 4th Edition.
Copyright © 2009 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.



(gamètes de souris)

Injection intracytoplasmique du spermatozoïde (ICSI)



Show ICSI movie
(primetech) at 6'45''

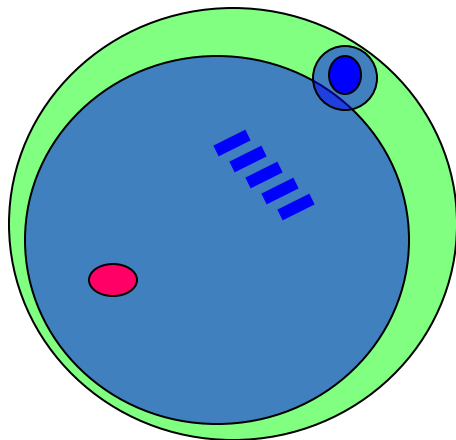
FÉCONDATION

Aspects génétiques «non mendéliens» :

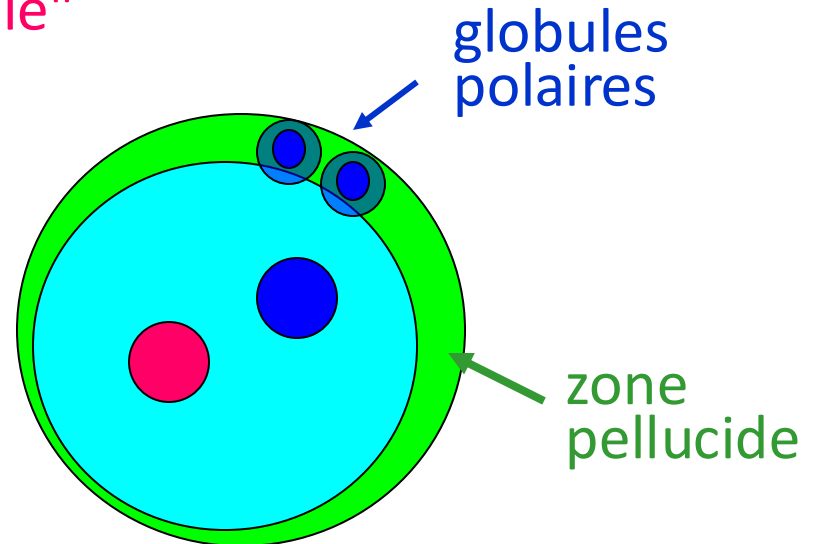
maladies mitochondriales et empreinte génomique parentale

Immédiatement après la fécondation

- Modification de la **zone pellucide** (prévient la polyspermie)
- Fin de la 2ème division méiotique de l'ovule
- Formation du **pronoyau "femelle"**
- Formation du **pronoyau "male"**

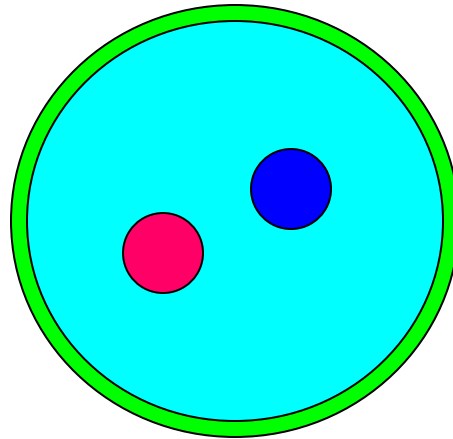


œuf fécondé



zygote

Un peu de génétique

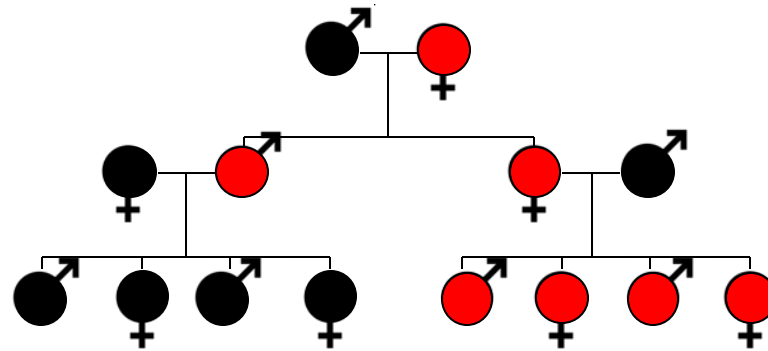


zygote

Selon les lois "classiques" de la génétique (Mendel),
les contributions génétiques paternelle ●
et maternelle ● sont fonctionnellement équivalentes...

mais...

Un peu de génétique "non classique"



- Transmission exclusivement maternelle.
- Les enfants des deux sexes peuvent être affectés... !!??
- Les *mitochondries* (produisent l'énergie des cellules) proviennent *exclusivement* de l'*ovule*, et donc de la mère.
- Les mitochondries contiennent 37 *gènes* (2 *rRNAs*, 22 *tRNAs*, 13 *peptides*).
- Certaines *maladies mitochondriales* (muscles, ...) ne sont transmises *que* par la mère.

...pour empêcher la transmission de mutations mitochondriales :
transfert de noyaux

doi:10.1038/nature11800

Nuclear genome transfer in human oocytes eliminates mitochondrial DNA variants

Daniel Paull¹, Valentina Emmanuele², Keren A. Weiss¹, Nathan Treff³, Latoya Stewart¹, Haiqing Hua^{1,4}, Matthew Zimmer¹, David J. Kahler¹, Robin S. Goland⁴, Scott A. Noggle¹, Robert Prosser⁵, Michio Hirano², Mark V. Sauer^{5,6*} & Dieter Egli^{1*}

Mitochondrial DNA mutations transmitted maternally within the oocyte cytoplasm often cause life-threatening disorders. Here we explore the use of nuclear genome transfer between unfertilized oocytes of two donors to prevent the transmission of mitochondrial mutations. Nuclear genome transfer did not reduce developmental efficiency to the blastocyst stage, and genome integrity was maintained provided that spontaneous oocyte activation was avoided through the transfer of incompletely assembled spindle–chromosome complexes. Mitochondrial DNA transferred with the nuclear genome was initially detected at levels below 1%, decreasing in blastocysts and stem–cell lines to undetectable levels, and remained undetectable after passaging for more than one year, clonal expansion, differentiation into neurons, cardiomyocytes or β -cells, and after cellular reprogramming. Stem cells and differentiated cells had mitochondrial respiratory chain enzyme activities and oxygen consumption rates indistinguishable from controls. These results demonstrate the potential of nuclear genome transfer to prevent the transmission of mitochondrial disorders in humans.

(2012)

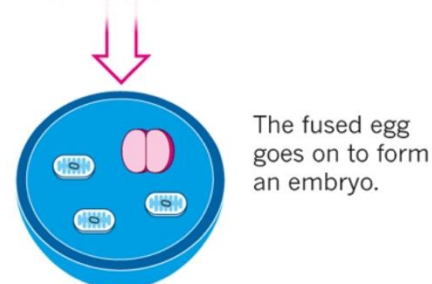
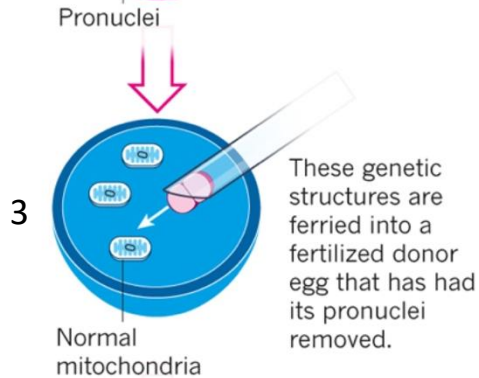
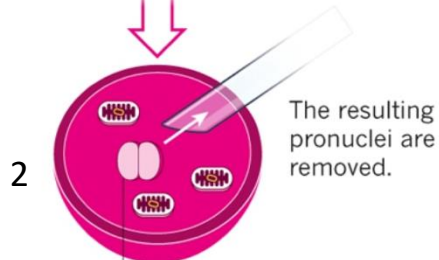
GENOME TRANSPLANT

« transfert de pronoyau(x) »

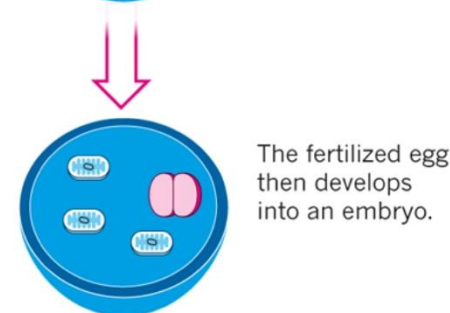
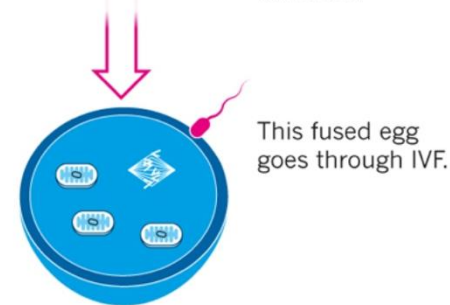
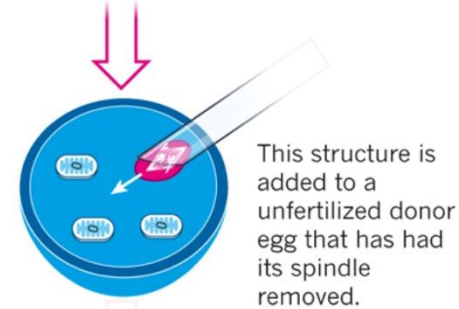
Two different techniques could be used to prevent children from inheriting their mothers' mutant mitochondria.

Pronuclear transfer

Spindle complex



Maternal spindle transfer



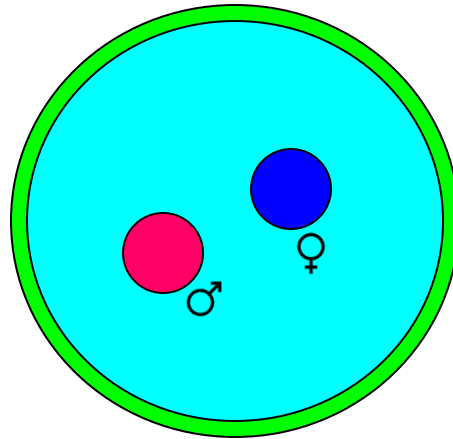
1. FIV avec O.II malade,
2. énucléation pronuclei,
3. transfert dans zygote receveur énucléé (avec mitochondries normales)

1. énucléation de l'O.II malade,
2. transfert dans O.II receveur sain,
3. FIV

Show enucleation (1'30'') and nuclear transfer (3'40'') movies (primetech)

“enfant avec le génome de trois parents”

Et encore un peu de génétique...

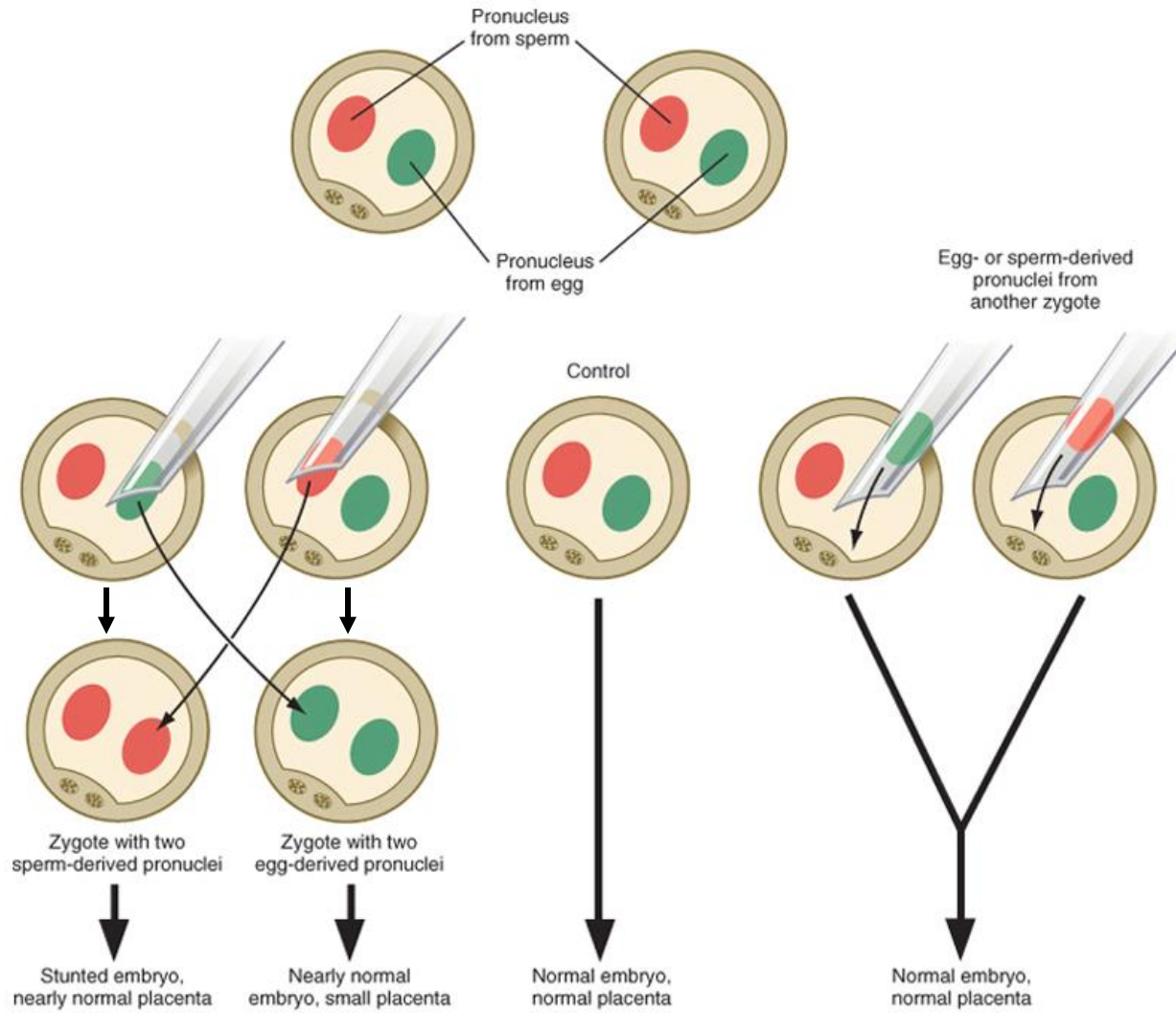


zygote

Les contributions génétiques **paternelle** et **maternelle** sont-elles *vraiment* fonctionnellement équivalentes?

Expérimentation chez la souris...

« transfert de pronoyau »

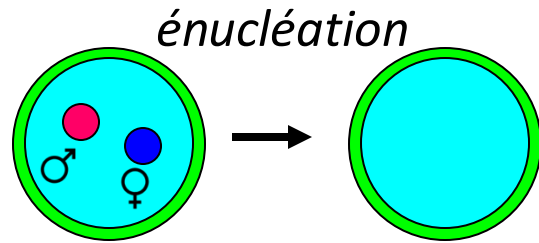


androgénote gynogénote

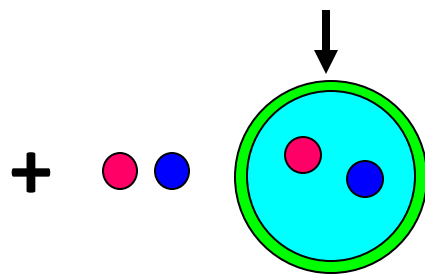
« parthénotes »

zygote normal

Manipulation expérimentale (embryons de souris)

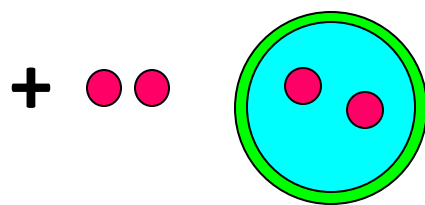


embryons transférés
% se développant



zygote normal

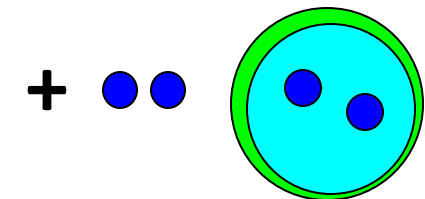
5% (18/348)



androgénote

0% (0/328)

môle hydatiforme



gynogénote

0% (0/339)

placenta sous-développé

« parthénotes »
uniparentaux

la môle hydatiforme:

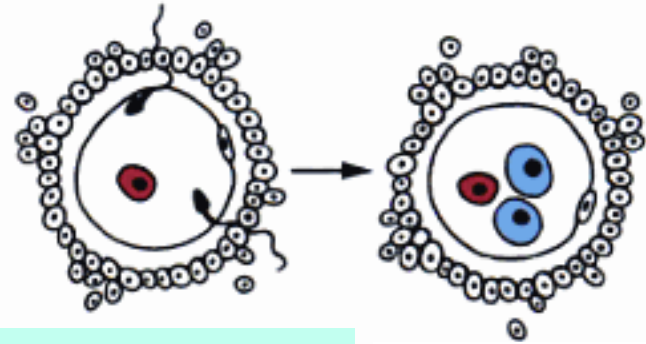
grossesse rare (3/1000), en général *sans embryon*,
ou embryon atrophié, avec un *placenta* kystique,
se terminant souvent en *avortement* (~4^{ème} mois),
mais qui peut dégénérer en *tumeur* trophoblastique

Les « parthénotes » uniparentaux spontanés

La présence de *deux génomes paternels* induit la formation d'une *môle hydatiforme*

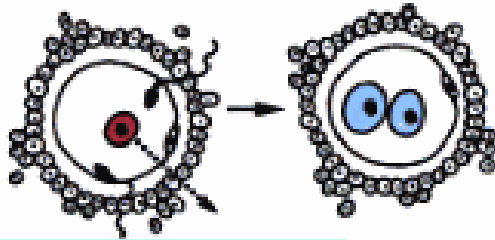
Types d'androgénotes:

1. môle hydatiforme partielle



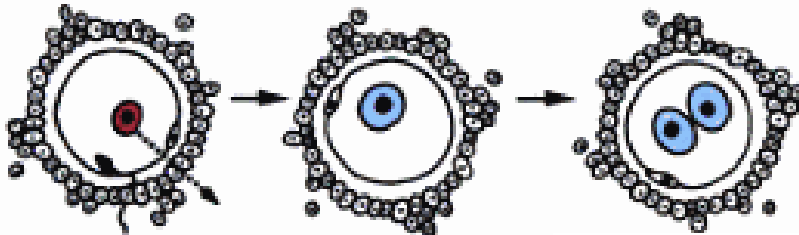
ovocyte fécondé par 2 spermatozoïdes
(ou par 1 spermatozoïde diploïde)

le pronoyau femelle
et les 2 pronoyaux mâles
forment un noyau 3n



ovocyte fécondé par 2 spermatozoïdes
et le pronoyau femelle est perdu

les 2 pronoyaux mâles
forment un noyau 2n



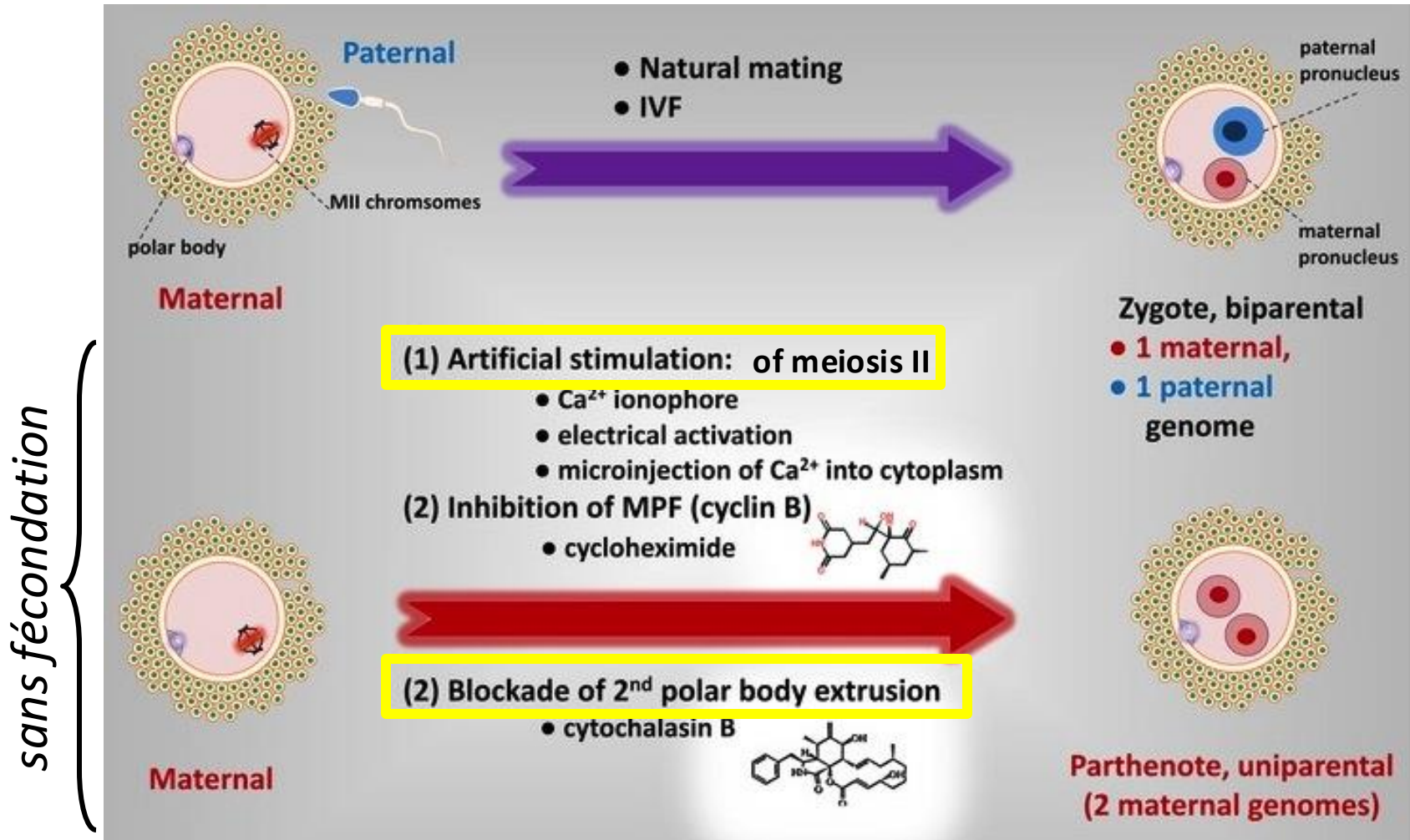
ovocyte fécondé par 1 spermatozoïde,
mais le pronoyau femelle est perdu

le pronoyau mâle se divise
et forme un noyau 2n

2. môle hydatiforme complète (= génome maternel absent)

Les « parthénotes » uniparentaux spontanés

Types de gynogénètes (2 génomes maternels):



(risque de dégénérer en tératome, si non ovulé)

(*sans fécondation !!!, donc parthénogénèse*)



Hydra sp.

Le genevois Charles Bonnet, illustre préformationniste du 18^e,
pionnier de l'étude de la régénération chez l'hydre,
fut le découvreur de la *parthénogenèse* (chez les pucerons).



Discovery of facultative parthenogenesis in a new world crocodile

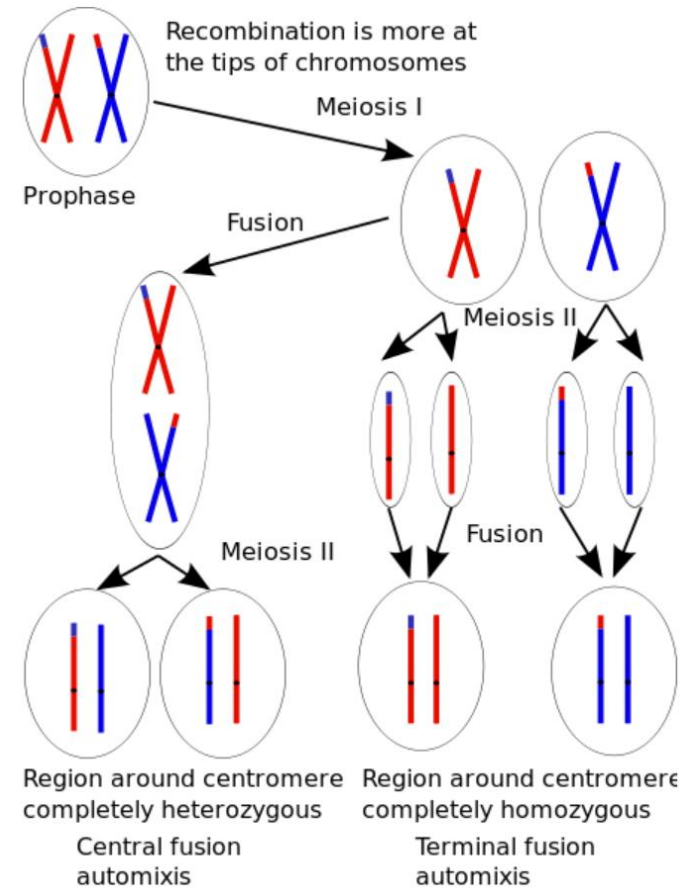
Warren Booth^{1 2}, Brenna A Levine^{2 3}, Joel B Corush⁴, Mark A Davis⁴, Quetzal Dwyer⁵, Roel De Plecker⁶, Gordon W Schuett^{2 7}

Affiliations + expand

PMID: 37282490 PMID: PMC10244963 (available on 2024-06-07) DOI: [10.1098/rsbl.2023.0129](https://doi.org/10.1098/rsbl.2023.0129)

Abstract

Over the past two decades, there has been an astounding growth in the documentation of vertebrate facultative parthenogenesis (FP). This unusual reproductive mode has been documented in birds, non-avian reptiles—specifically lizards and snakes—and elasmobranch fishes. Part of this growth among vertebrate taxa is attributable to awareness of the phenomenon itself and advances in molecular genetics/genomics and bioinformatics, and as such our understanding has developed considerably. Nonetheless, questions remain as to its occurrence outside of these vertebrate lineages, most notably in Chelonia (turtles) and Crocodylia (crocodiles, alligators and gharials). The latter group is particularly interesting because unlike all previously documented cases of FP in vertebrates, crocodylians lack sex chromosomes and sex determination is controlled by temperature. Here, using whole-genome sequencing data, we provide, to our knowledge, the first evidence of FP in a crocodylian, the American crocodile, *Crocodylus acutus*. The data support terminal fusion automixis as the reproductive mechanism; a finding which suggests a common evolutionary origin of FP across reptiles, crocodylians and birds. With FP now documented in the two main branches of extant archosaurs, this discovery offers tantalizing insights into the possible reproductive capabilities of the extinct archosaurian relatives of crocodylians and birds, notably members of Pterosauria and Dinosauria.



Dans l'**automixie** (parthénogenèse méiotique), le zygote (diploïde) est issu de la fusion de deux cellules (pronoyaux) haploïdes, après la 2^e division méiotique. L'embryon qui se développe n'a pas le même génotype que la mère (l'embryon est homozygote pour une partie des allèles hétérozygotes de la mère).

L'échec du développement des androgénètes et des gynogénètes montre que

- un développement normal requiert les contributions combinées d'un génome d'origine **paternelle** et d'un génome d'origine **maternelle**;
- les deux génomes *ne* sont donc *pas* fonctionnellement équivalents;
- selon leur origine (**paternelle** ou **maternelle**) certains gènes portent une **empreinte génomique** différente.

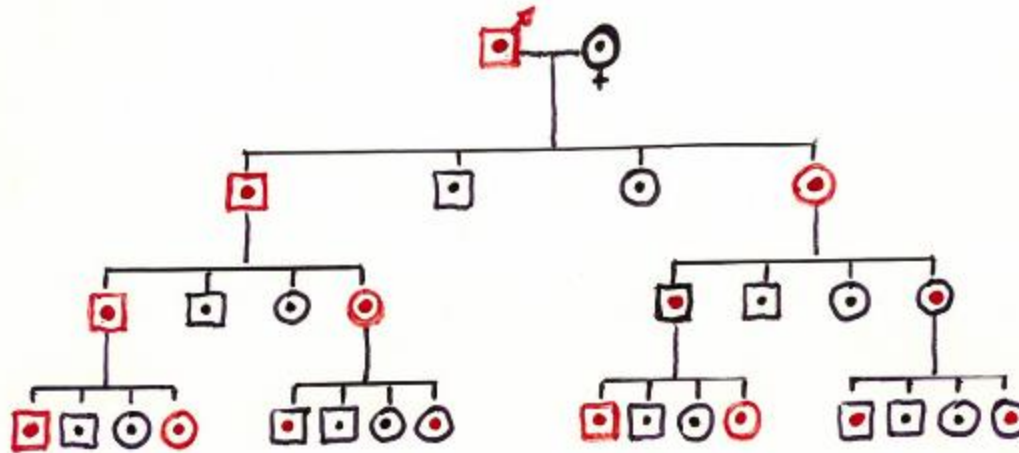
(un gène « empreinté » est silencé)

L'empreinte génomique parentale

NB. TOUS LES PARTENAIRES
= •

GENE: ••

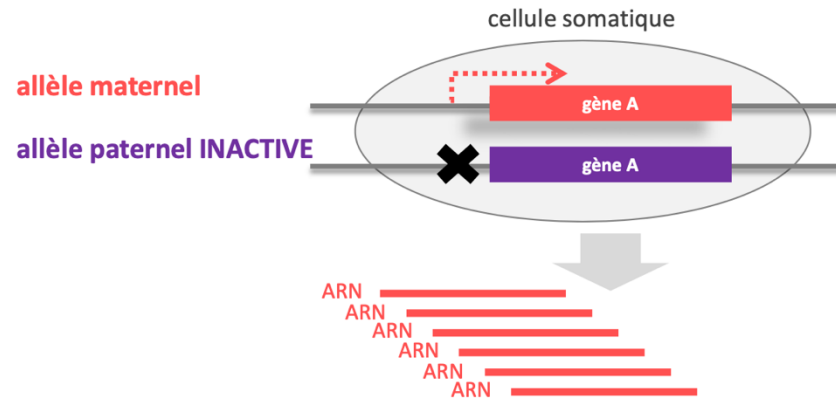
PHENOTYPE: D D



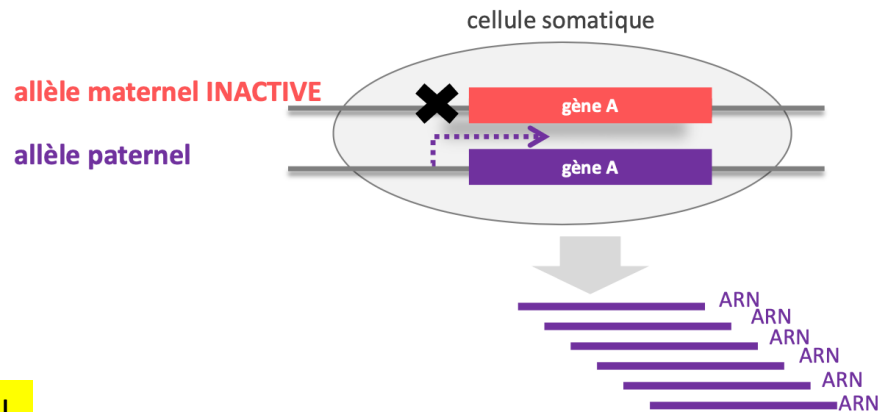
TRANSMISSION DU GENE : A 50% DES ENFANTS
(= MENDELIENNE)

EXPRESSION DU GENE (PHENOTYPE)
DEPEND DU PARENT QUI L'A TRANSMIS

L'empreinte paternelle (expression maternelle)



L'empreinte maternelle (expression paternelle)

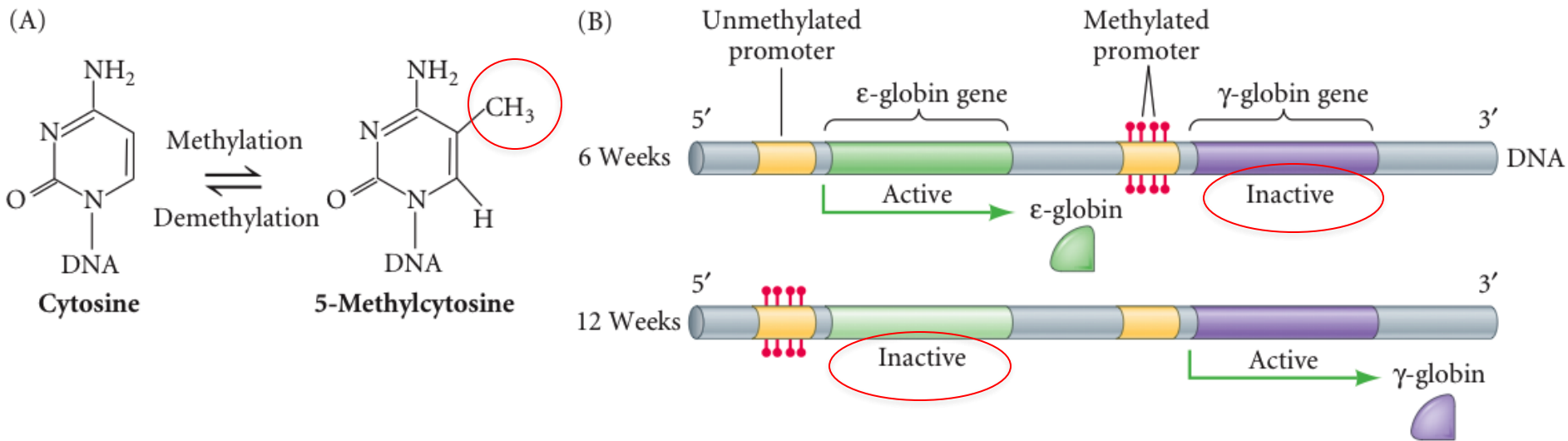


L'empreinte génomique parentale

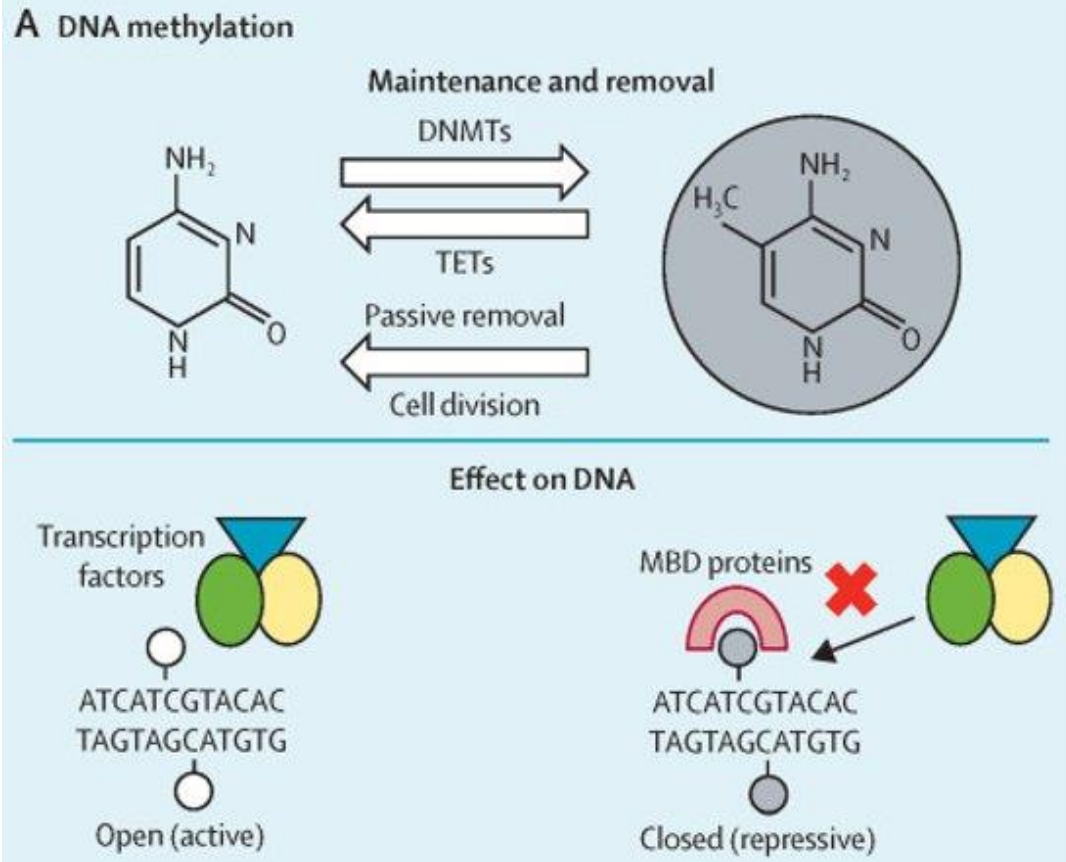
modification « épigénétique » du gène :

l'activité d'un gène dépend de l'état de méthylation de son promoteur (1) :

méthylation du promoteur = inactivation du gène

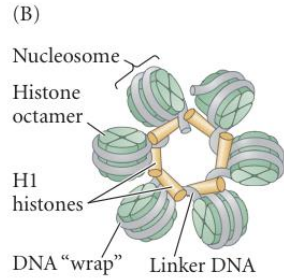
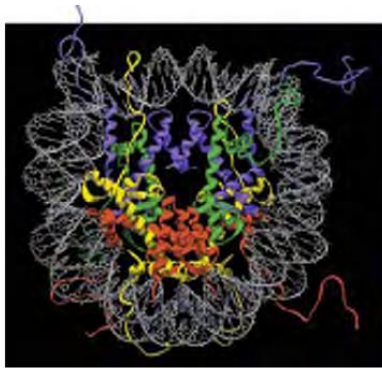


(les promoteurs contiennent des séquences « GC-rich », riches en nucléosides cytidine)



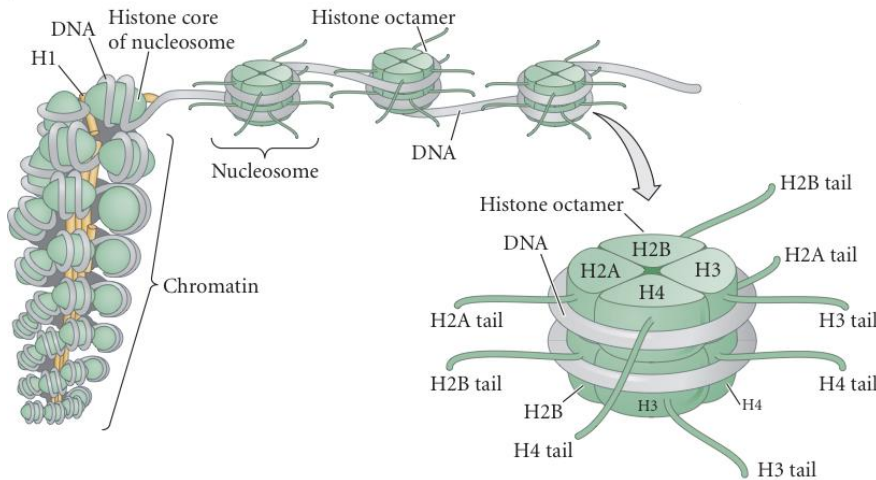
TETs sont DNA déméthylases, nécessaires pour embryogenèse, gamétogenèse, apprentissage, mémoire...

MBDs sont méthyl-CpG-Binding, se liant spécifiquement à l'ADN méthylé, bloquant ainsi la transcription au niveau des promoteurs.

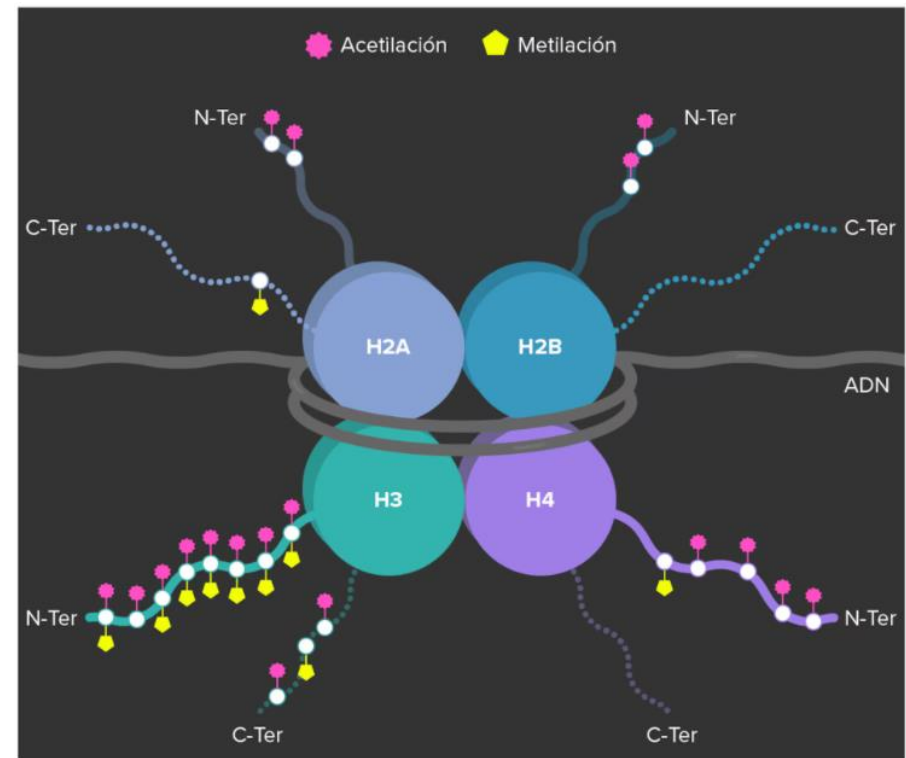


L'activité d'un gène dépend :
1) de l'état de méthylation de son promoteur (au niveau des cytosines)...

...et 2) de l'état de méthylation / acétylation des histones (Lys, Arg)

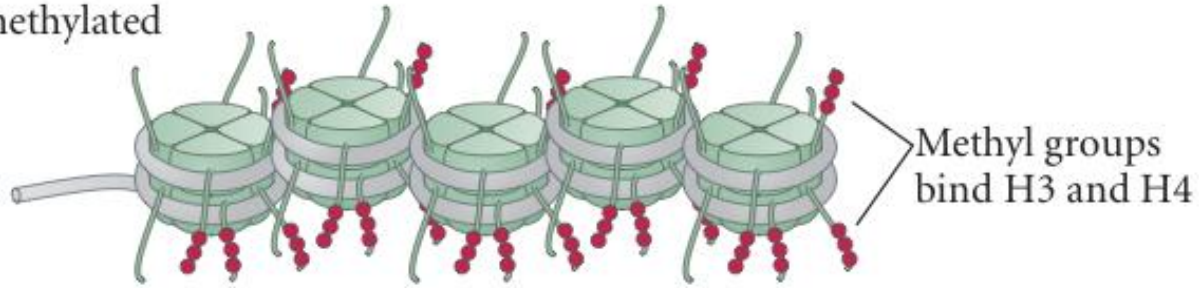


nucléosome
(octamère d'histones)

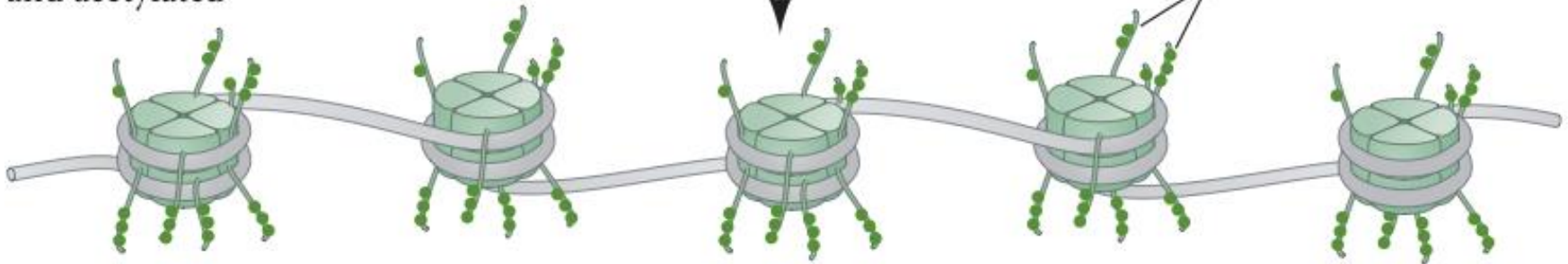


histones méthylées = chromatine condensée
(*hétérochromatine*) → gènes inactifs

Condensed nucleosomes:
Histone tails largely methylated



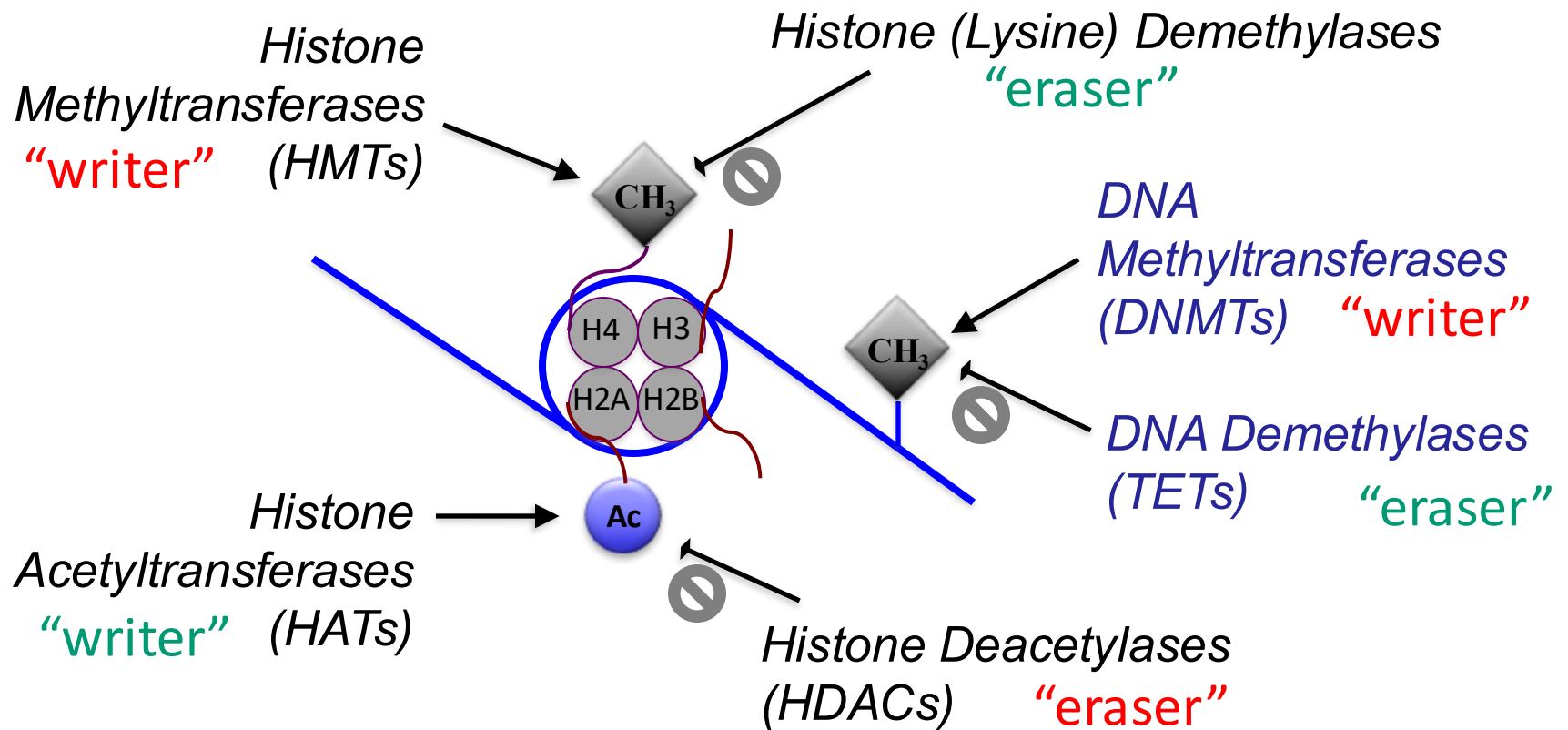
Uncondensed nucleosomes:
Histone tails largely unmethylated and acetylated



histones acétylées = chromatine relâchée
(*euchromatine*) → gènes transcrits

L'activité d'un gène
dépend de l'état de méthylation de son promoteur...

...et de l'état de méthylation des histones H3 et H4 (*inhibition de transcription*),
et d'acétylation des histones H2, H3, H4 (*activation de transcription*).



inhibiteurs de transcription

activateurs de transcription

Expression des gènes et différenciation cellulaire

L'activité (= l'expression) génique est contrôlée par :

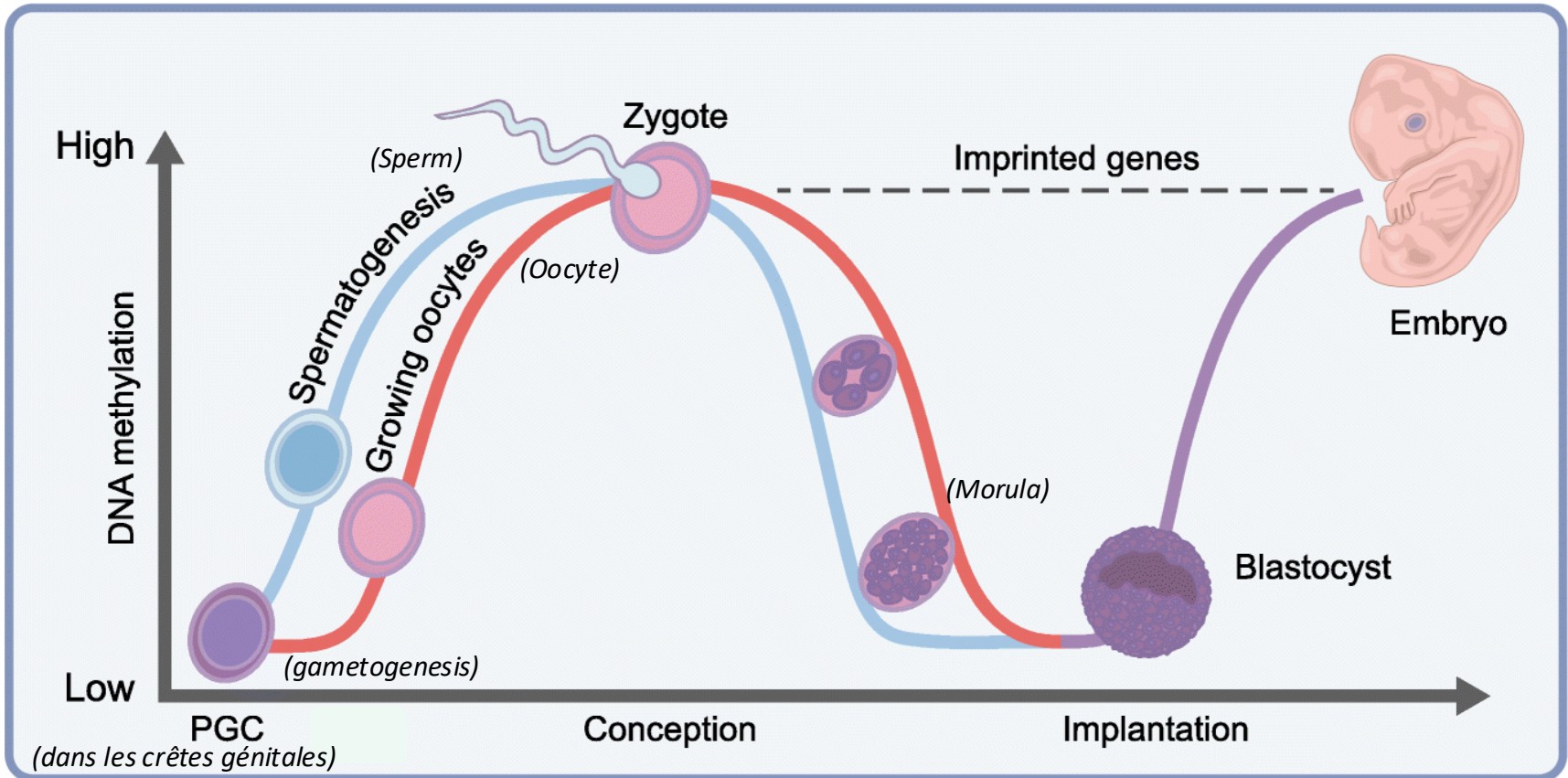
1. Le contrôle épigénétique de la transcription par :
 - i) méthylation de l'ADN (c.-à-d. des cytosines) et
 - ii) modification des protéines liées à l'ADN : les histones (méthylation, acétylation, etc. des lysines, etc.), ce qui change la conformation de la chromatine.
2. Le contrôle de la stabilité et la traduction des mRNAs (*lncRNAs*, *microRNAs*...).
3. Les modifications (*processing*) post-traductionnelles des protéines.

L'empreinte génomique parentale

modification « épigénétique » du gène:

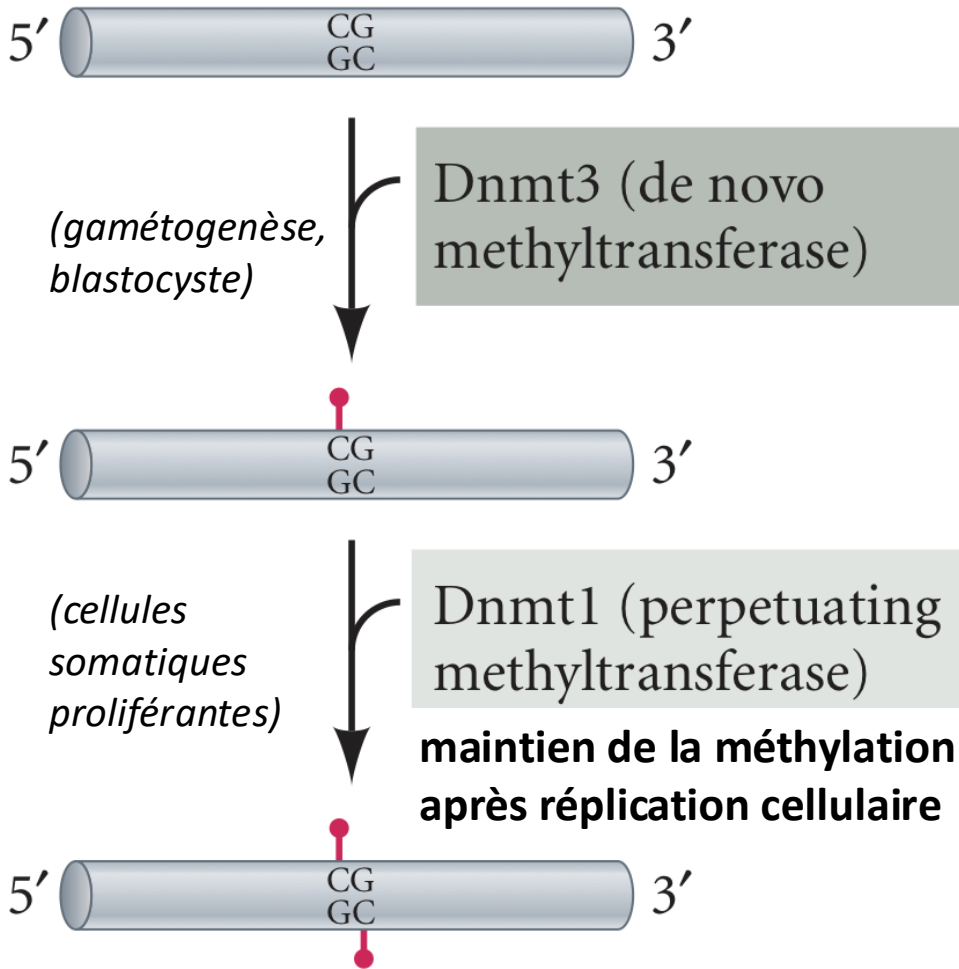
- ➔ Le profil de méthylation d'une cellule est héritable :
- ➔ il est transmis aux cellules descendantes

Changements dynamiques de méthylation de l'ADN pendant le développement et au cours de la vie :



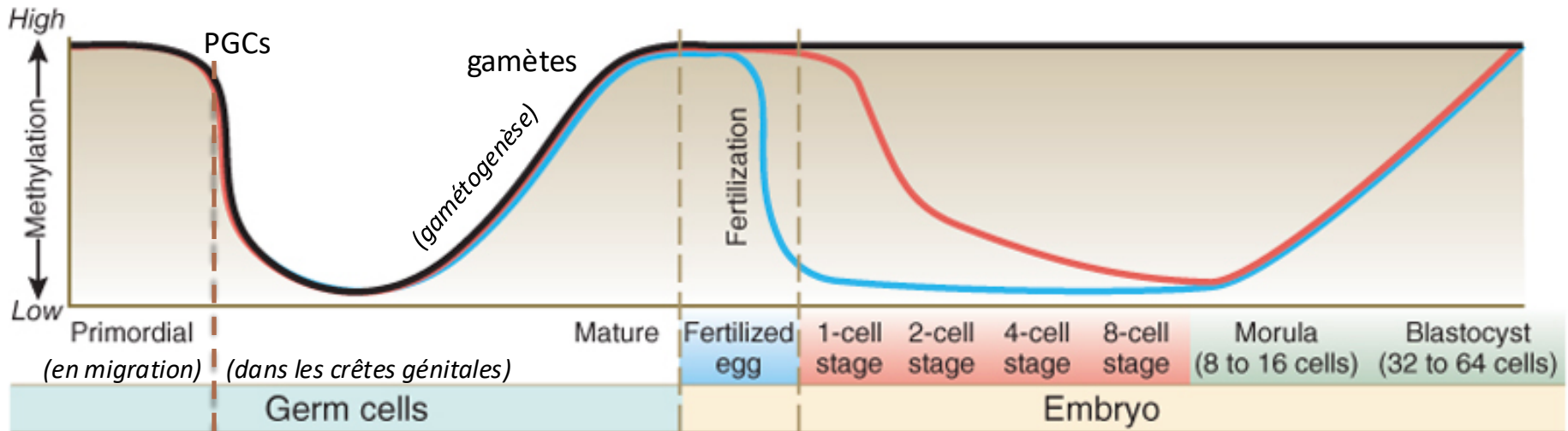
- L'empreinte génomique parentale est établie pendant la gamétogenèse
- Les gamètes sont transcriptionnellement inactifs: leur ADN est fortement méthylé

Deux types de DNA méthyltransférases (DNMTs)



The “de novo” methyltransferase Dnmt3 can place a methyl group on unmethylated cytosines. The “perpetuating” methyltransferase, Dnmt1, recognizes methylated Cs on one strand and methylates the C on the CG pair on the opposite strand.

- L'empreinte génomique parentale est établie pendant la gamétogenèse
- Les gamètes sont transcriptionnellement inactifs: leur ADN est fortement méthylé
- Activation de l'expression du génome de l'embryon: stade 4 cellules (stade 2 cellules chez la souris); l'ADN est majoritairement déméthylé



Carlson: Human Embryology and Developmental Biology, 4th Edition.
 Copyright © 2009 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Methylation of various classes of genes during gamete maturation and cleavage. Migrating primordial germ cells are highly methylated, but they lose their methylation on entering the primitive gonad. Methylation is then lost and later reacquired during late stages of gamete maturation. After fertilization, methylation remains high in imprinted genes (*black line*), but falls in nonimprinted paternally (*blue line*) and maternally (*red line*) derived genes. By the blastocyst stage, high methylation levels have returned. (Modified from Santos F, Dean W: Epigenetic reprogramming during early development in mammals, *Reproduction* 127:643-651, 2004.)

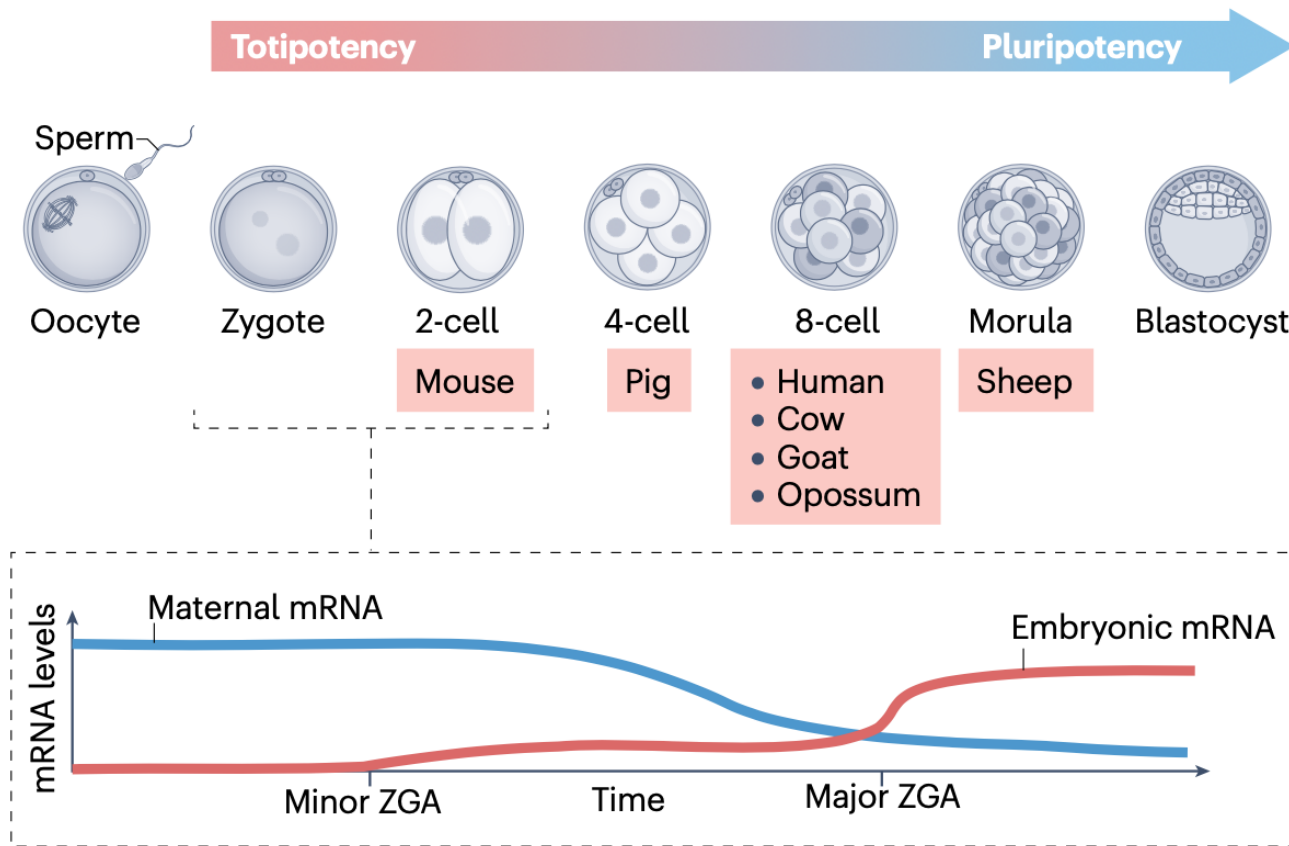


Fig. 1 | Overview of mouse preimplantation development stages and onset of zygotic genome activation in selected mammalian species. In mice, zygotic genome activation (ZGA) occurs as a minor wave in the zygote that is followed by a major wave in the two-cell embryo⁵². The onset of transcription during ZGA occurs in distinct embryonic stages in other mammalian embryos: in the 4-cell embryo in pigs⁴⁹; between the 4-cell and 8-cell stages in human, opossum and bovine in vivo development⁴¹⁻⁴³; between the 8-cell and 16-cell stages in goat and bovine in vitro development⁴⁴⁻⁴⁶; and between 16-cell and morula embryos in sheep⁴⁸. Blue line conveys maternal mRNA degradation over the course of maternal to zygotic transition (MZT) and red line represents embryonic mRNA synthesis during ZGA.

L'empreinte génomique parentale et les pathologies humaines

- . Zygotés diploïdes (parthénotes uniparentaux)
 - 2 génomes paternels : môle hydatiforme complète
 - 2 génomes maternels : tératomes ovariens
- . Zygotés triploïdes
 - 2 génomes pat. + 1 mat. : gros placenta kystique
 - 2 génomes mat. + 1 pat. : placenta sous-développé
- . Disomies uniparentales (les 2 chrom. d'une paire proviennent d'un seul des parents)
- . Délétions ou duplications de parties de chromosomes
 - délétion chr. 15 q12 paternel : *Syndrome de Prader-Willi*
 - délétion chr. 15 q12 maternel : *Syndrome d'Angelman*

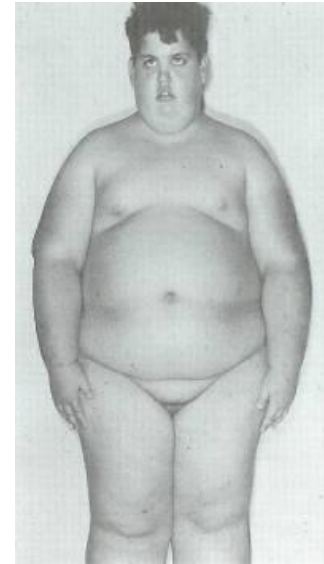
MICRODELETION q12 du chromosome 15
(7 gènes)

maternel



Syndrome d'Angelman

paternel



Syndrome de
Prader-Willi

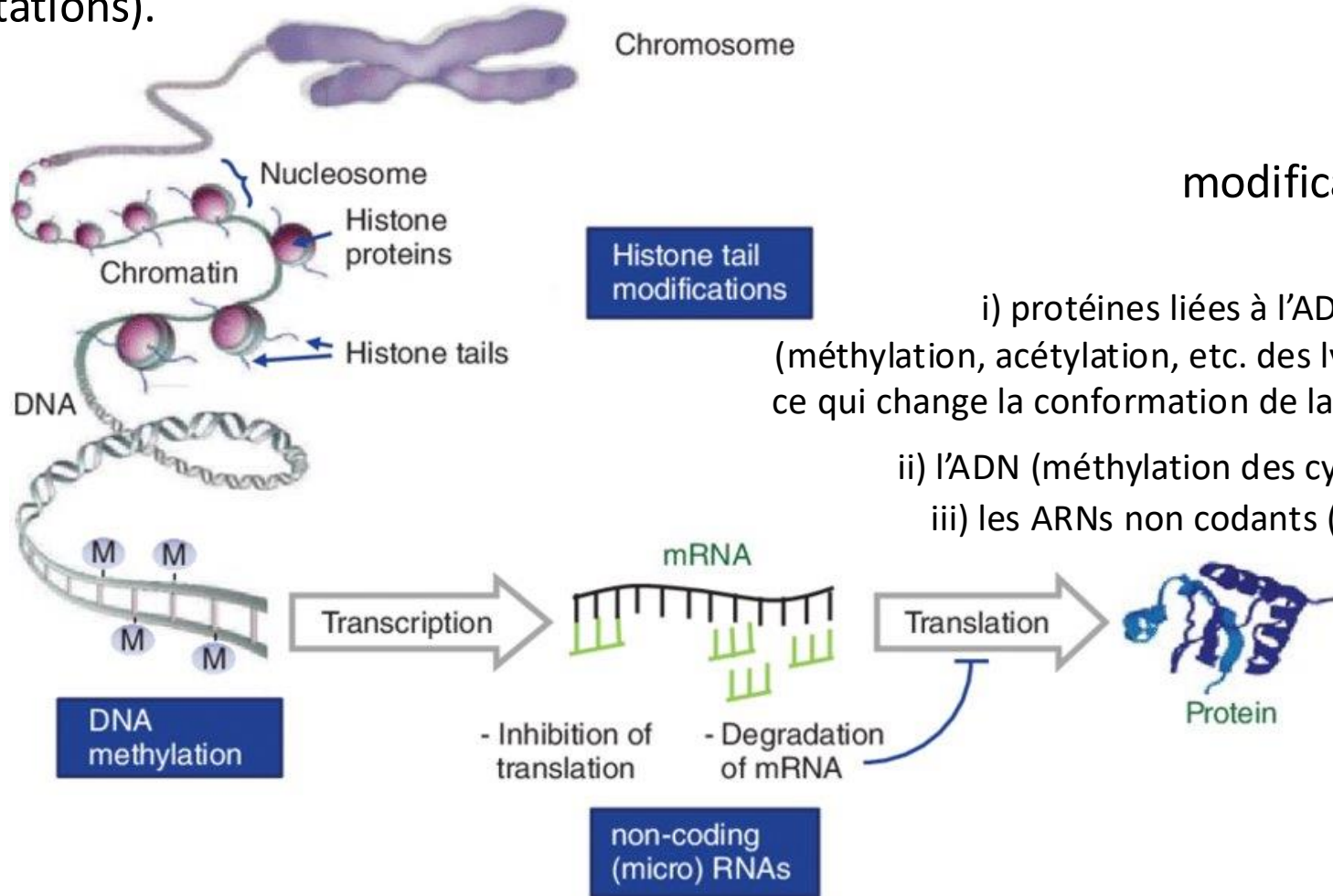
ou DISOMIE UNIPARENTALE (partielle ou complète) du chr. 15

Aspects génétiques «non-mendéliens» de la fécondation (résumé)

- Les mitochondries, qui contiennent des gènes, proviennent exclusivement de l'ovocyte.
⇒ Il existe donc des maladies génétiques à transmission maternelle.
- La contribution combinée d'un génome d'origine paternelle (pronucleus mâle) et d'un génome d'origine maternelle (pronucleus femelle) est indispensable au développement normal.
⇒ Une «empreinte parentale» différente de certains gènes fait qu'ils sont exprimés de manière différente selon qu'ils ont été transmis par le père ou par la mère.

Épigénétique (résumé)

Ensemble des modifications stables, transmissibles (héritables) et réversibles de l'expression des gènes, qui n'affectent pas la séquence nucléotidique (ce ne sont *pas* des mutations).



modifications de:

i) protéines liées à l'ADN : histones (méthylation, acétylation, etc. des lysines, etc.), ce qui change la conformation de la chromatine

ii) l'ADN (méthylation des cytosines), ou
iii) les ARNs non codants (*microRNAs*)

Dans les trois cas, il y a altération de l'expression génique (transcription et/ou traduction).

L'empreinte génomique parentale (résumé)

- Phénomène épigénétique (= variation héritable de l'expression de certains gènes, selon le parent qui les a transmis, *sans différence dans leur séquence*).
- La plupart des gènes empreintés sont situés dans des clusters qui sont régulés par des *ARN longs non codants (lncRNA)*. Les mécanismes sont encore mal compris.
- Pour distinguer les allèles parentaux, les gènes empreintés sont marqués épigénétiquement dans les gamètes : ovocytes et spermatozoïdes portent des chromosomes empreintés ("empreintes de première génération"). L'expression génique empreintée est ensuite conférée par *l'intermédiaire de lncRNAs et de modifications d'histones*.
- Concerne env. 100 gènes ($\approx 0.5\%$ des gènes; 150 chez souris) ; la plupart sont des facteurs régulant la *croissance embryonnaire* et néonatale. Ainsi, l'empreinte génomique a évolué pour jouer un rôle spécifique dans la reproduction des mammifères.
- "Interdit" la polyspermie et la *parthénogenèse* (= développement embryonnaire *sans fécondation*, c.-à-d. de « parthénotes » gynogénotes, uniparentaux).
- Est impliquée dans certaines maladies, notamment dans certains *cancers*.

L'empreinte génomique parentale

Justifie l'existence des mâles...!



...mais... !

on peut générer des souris par parthénogenèse (*gynogénotes*)
juste en effaçant l'empreinte maternelle d'un seul gène : IGF2
(c.-à-d. en activant l'expression d'un allèle d'*Igf2*
dans un embryon gynogénote)

« Le gène et la société »

Impact social
du progrès de la génétique moléculaire
du développement

Le Futur / Le Présent:

Génomique, Protéomique, Epigénomique, Métabolomique...

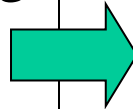
- Génomique : Analyse des génomes (ensemble du matériel génétique d'une espèce) par des méthodes globales et une assistance bio-informatique
- Transcriptomique ...
- Epigénomique : Analyse des épigénomes (épigénome : ensemble des modifications transmissibles et réversibles de l'expression des gènes n'impliquant pas des modifications des séquences nucléotidiques)
- Protéomique : Analyse des protéomes (protéome : ensemble des protéines présentes dans une cellule)
- Métabolomique ...
- Lipidomique ...

➔ médecine personnalisée (« de précision ») ; médecine prédictive

Impact social

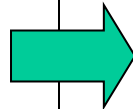
Technologies génétiques (fécondation *in vitro*, *clonage*, la *reprogrammation* de cellules somatiques différenciées...)

*Diagnostic pré-implantatoire
'choix' des embryons



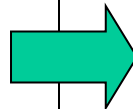
On élimine les embryons malades,
on choisit le sexe et...
*...sélection d'autres caractères aussi ? :
le danger de l'eugénisme*

* *Clonage reproductif*



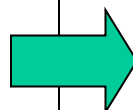
*L'illusion naïve de reproduire
«à l'identique» (!!!),
de «faire revivre...»*

*Transgénèse, modification
des caractères



On modifie le patrimoine génétique
dans l'espoir de «l'améliorer...»
*(marketing agroalimentaire ;
"névrose alicamenteuse" ?)*

* *Reprogrammation* cellulaire :
cellules-souches (*iPS*)



Création de *banques personnelles*
de cellules et d'organes (autogreffe)...
*vers une médecine sélective
«pour les riches» ?*

Impact social

**Analyse globale de paramètres*

Diagnostic →→ traitement « à la carte »

Médecine personnalisée (ou “de précision”)

Médecine prédictive

*Alimentation personnalisée

*Alimentation adaptée

*Contrôle de qualité

