

Inserm



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Paris, le 25 mai 2006

Information presse

Un nouveau mode d'hérédité observé pour la première fois chez la souris

Minoo Rassoulzadegan et ses collaborateurs de l'Unité Inserm 636 « Génétique du développement normal et pathologique »*, décrivent un mode d'hérédité qui ne se conforme pas aux lois de Mendel. Il implique le transfert de molécules d'ARN, associées au génome, – en particulier de la classe récemment découverte des microARNs –, dans la tête du spermatozoïde. Cette hérédité très particulière a été identifiée dans le cas d'une modification épigénétique héréditaire dite paramutation, chez la souris. La paramutation utilisée dans ce travail affecte un gène essentiel du développement dont la modification peut être suivie par un changement de coloration du pelage. Ces résultats peuvent être rapprochés de travaux très récents montrant la présence de molécules d'ARN dans le spermatozoïde humain, et apportent sur leurs fonctions possibles des hypothèses nouvelles. Le détail de ces résultats est publié dans la revue *Nature* datée de ce 25 mai 2006.

Contrairement à la mutation, les modifications épigénétiques n'impliquent pas de changement du « texte » génétique. Les formes héréditaires ou paramutations ont été jusqu'alors étudiées chez les plantes. Elles ont été soupçonnées chez l'animal, en particulier depuis les travaux du laboratoire de l'Inserm et d'un groupe aux Etats Unis, publiés en 2002-2003.

Des variations épigénétiques héritables

La variation épigénétique est une modulation de l'expression de gènes ou de groupes de gènes qui, contrairement à la mutation, n'implique pas de modification de structure (séquence de nucléotides) de l'ADN. Elle est néanmoins transmise de manière stable lors des divisions cellulaires. Un des exemples les mieux étudiés de ce genre de variation est l'inactivation de l'un des chromosomes X chez la femelle des mammifères. Ce type de variation est considéré aujourd'hui comme important dans diverses pathologies, notamment cancéreuses.

Chez les plantes, une classe de variation épigénétique est étudiée sous le nom de « paramutation ». Elle est caractérisée par sa propriété d'être non seulement stable au cours du développement d'un organisme (niveau somatique) mais d'être transmise à la descendance lors de croisements sur plusieurs générations (niveau germinale) avec des distributions différentes de celles prédites par les lois de Mendel. Des observations antérieures du laboratoire et d'un groupe américain suggéraient qu'elles pouvaient exister chez l'animal.

Paramutation chez la souris

Chez la souris, les chercheurs de l'Inserm ont étudié les modifications de l'expression du gène *Kit*, qui code pour une protéine essentielle dans diverses voies de différenciation, en particulier dans la formation des mélanocytes responsables de la coloration des poils. La mutation qui inactive le

* Unité associée de l'Université de Nice Sophia Antipolis et labellisée de la Ligue Nationale Française Contre le Cancer

gène Kit, se repère facilement, car, associée à un gène intact (« allèle sauvage »), la souris porteuse des deux versions du gène (« hétérozygote ») présente des taches blanches caractéristiques. Contre toute attente, lors de croisements avec des souris sauvages dont le pelage est uniformément coloré, la majorité de la descendance qui porte deux allèles sauvages (dont un provient du parent hétérozygote) maintient les zones blanches caractéristiques du mutant. Bien que structurellement normal (séquence de nucléotides inchangée), l'allèle sauvage provenant de l'hétérozygote garde en fait une marque épigénétique qui en réduit l'expression. Cette modification est transmise à la descendance au cours de générations successives de croisements entre ces animaux « paramutés » ou avec des partenaires sauvages.

Un nouveau mode de transmission héréditaire

L'hérédité du caractère paramuté ne suit pas les règles mendéliennes, la majorité de la descendance montrant la modification. Bien que la transmission par la mère ou par le père soit également efficace, Mino Rassoulzadegan et ses collaborateurs ont décidé d'étudier la formation des cellules sexuelles mâles, d'un accès plus aisé. On observe dans l'état paramuté une accumulation anormale dans les précurseurs des cellules germinales (spermatides) de produits de dégradation de l'ARN messager de Kit ainsi que de deux microARNs spécifiques du gène. Récemment découverts, les microARNs constituent une classe complexe de molécules de très petite taille (20-22 nucléotides), chacun spécifique d'un gène ou d'un groupe de gènes. Un rôle important leur a été très récemment reconnu dans le contrôle de l'expression des gènes, à différents niveaux : dégradation des ARNs messagers, inhibition de leur traduction et modification de structures de la chromatine.

Cette accumulation inhabituelle d'ARN dans les précurseurs germinaux a amené les chercheurs de l'Inserm à examiner les spermatozoïdes des mâles paramutés. Grâce à différentes techniques, ils y ont observé en quantité significative des molécules d'ARN, alors que les spermatozoïdes des souris normales n'en contiennent que très peu.

Pour montrer que la transmission de la variation épigénétique était due au transfert de ces ARNs au cours de la fécondation, des molécules d'ARN (comprenant deux microARNs spécifiques de Kit) ont été introduites par microinjection dans des ovocytes fécondés provenant d'un couple normal (embryons au stade 1 cellule). Après réimplantation dans des mères porteuses, une fraction (50 à 60%) des embryons ainsi traités produisent des animaux porteurs de la modification et eux même capables de la transmettre à leur descendance. En revanche, les autres microARNs utilisés comme témoins ne provoquent aucune modification de couleur du pelage.

Une transmission du matériel héréditaire via ...des ARNs

Les chercheurs de l'Unité Inserm 636 « Génétique du développement normal et pathologique » montrent la transmission héréditaire d'une variation épigénétique chez un mammifère *via* des ARNs et micro ARNs spécifiques de gènes ou de groupes de gènes, inclus dans la tête du spermatozoïde.

Il est intéressant de rapprocher ces résultats de ceux récemment publiés montrant la présence d'ARN en quantité significative dans le spermatozoïde humain. Ces données n'avaient toutefois permis que des spéculations sur une fonction possible de ces ARNs dans le développement de l'embryon. Les résultats obtenus aujourd'hui chez la souris indiquent une piste possible dans l'induction et la régulation de déterminations épigénétiques.

Source

“RNA-mediated non-Mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse”

Mino Rassoulzadegan, Valérie Grandjean, Pierre Gounon, Stéphane Vincent, Isabelle Gillot & Mino Rassoulzadegan

Unité Inserm 636 et Université de Nice-Sophia Antipolis, 06108 Nice cedex, France

Equipe labellisée Ligue Nationale Française Contre le Cancer

Nature, 25 mai 2006

Contact chercheur : Mino Rassoulzadegan - Unité Inserm 636 « Génétique du développement normal et pathologique » - Tel : 04 92 07 64 12 / 64 10 - Mel : minoo@unice.fr