



**Université Batna 2**  
**Faculté des sciences de la nature et de**  
**la vie**  
**Département de biologie des**  
**organismes**



**TD Biologie moléculaire de la reproduction**  
**L3 Biologie et physiologie animale**

**Empreinte génomique**

**Année universitaire**  
**2022-2023**

## Introduction

Tout organisme diploïde contient deux lots de chromosomes, l'un hérité du père et l'autre de la mère. Un gène donné est donc composé de deux allèles : l'allèle paternel et l'allèle maternel. D'après le schéma de la génétique mendélienne, la majorité des gènes de l'organisme s'expriment de façon **bi-allélique** ou de manière **équivalente**. Cependant, plusieurs découvertes en biologie du développement dans les années 1980 ont montré que tel n'était pas le cas pour tous les gènes. Toutefois, un petit nombre d'entre eux font exception à cette règle. Ce sont les gènes soumis à **l'empreinte génomique parentale**.

Le terme d'empreinte a été utilisé la première fois par Crouse en 1960 à propos du mode de détermination du sexe chez l'insecte *Sciara*. En 1984, Davor Solter indique également l'existence d'un phénomène de marquage des génomes parentaux, appelé empreinte génomique parentale (genomic imprinting). À partir des données obtenues chez la souris, on estime que le génome pourrait contenir 100 à 200 gènes soumis à l'empreinte génomique parentale. À ce jour, environ une trentaine de gènes soumis à l'empreinte ont été découverts chez l'homme.

### 1. Définition :

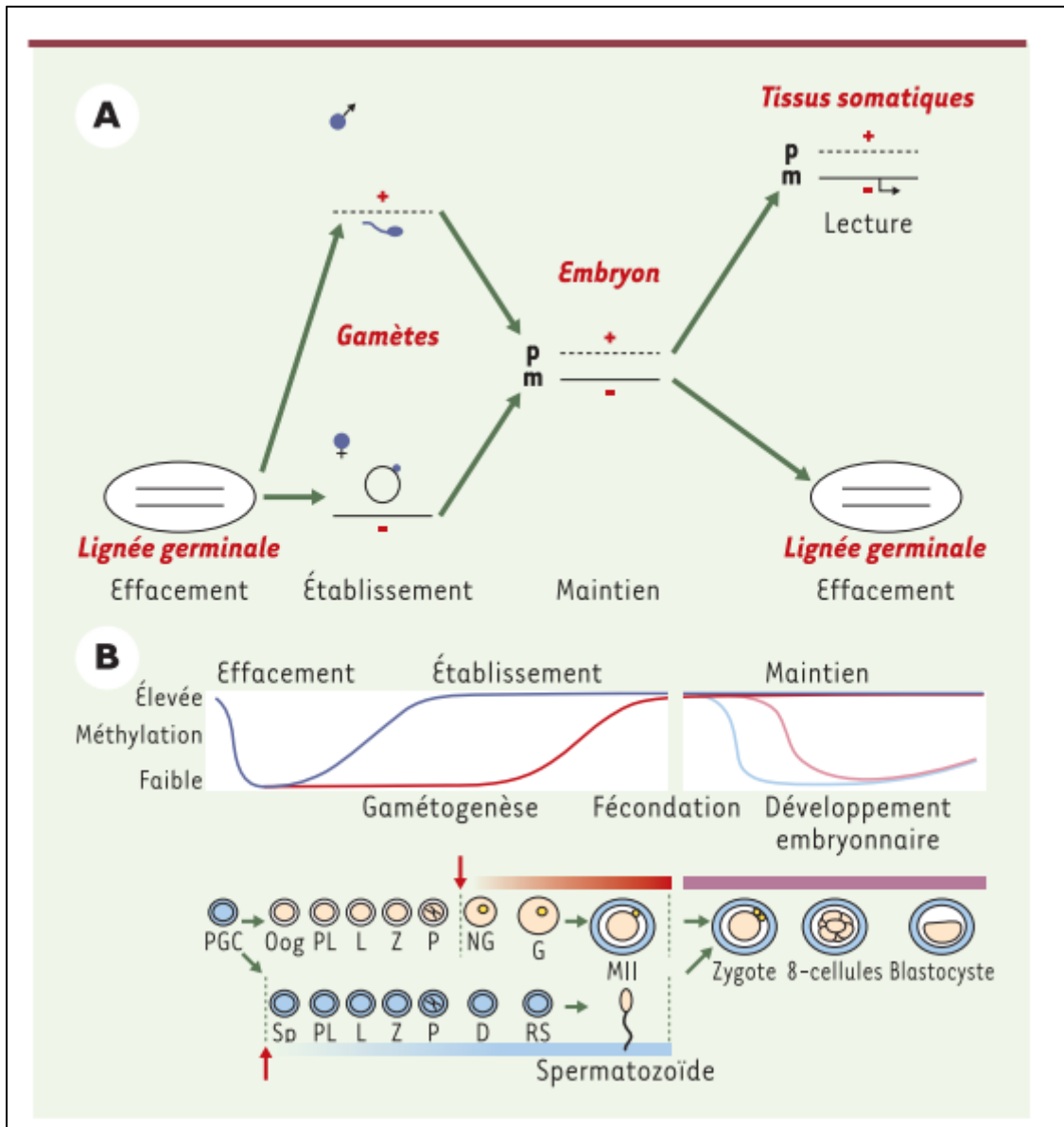
On dit qu'un gène est soumis à une empreinte parentale lorsque les allèles paternel et maternel de ce gène ont un profil d'expression **spatial et temporel différent**. Cela suppose un marquage différentiel des deux allèles. L'empreinte est **le marquage épigénétique** d'un des deux allèles, **réversible** d'une génération à l'autre. Un gène est considéré comme soumis à l'empreinte si un seul allèle est **exprimé**, l'autre restant **silencieux**. Cependant, l'analyse d'un grand nombre de gènes soumis à l'empreinte a révélé que la plupart d'entre eux s'expriment de façon bi-allélique au moins dans un tissu et/ou à un stade du développement. Il y a même des gènes qui ne s'expriment de façon mono-allélique que dans un seul tissu, l'expression étant bi-allélique dans tous les autres.

L'empreinte parentale se caractérise par une différence **d'expression** entre les deux allèles selon qu'ils proviennent du père ou de la mère. Cette asymétrie fonctionnelle, qui se traduit par l'expression d'un seul allèle sur les deux, n'est pas la conséquence **d'une modification de la séquence d'ADN**, mais résulte au contraire de **modifications épigénétiques réversibles** de la structure de la chromatine et du profil de méthylation de l'ADN. Cette méthylation affecte les résidus **cytosines** associés à un résidu guanine (CG). **Le maintien de la méthylation est essentiel pour l'état imprimé du gène**. Ainsi l'allèle silencieux d'un gène particulier est marqué par la méthylation des CG tandis que cette méthylation est absente sur l'autre allèle.

L’empreinte génomique parentale ne concerne qu’une faible proportion des gènes, mais elle a une grande importance pendant les étapes précoces du développement embryonnaire et son dérèglement peut conduire à des maladies graves. Ces gènes, au nombre d’une soixantaine aujourd’hui, sont marqués par une empreinte parentale qui détermine leur expression différentielle aussi bien au cours du développement embryonnaire que pendant la vie adulte.

### **3.Mise en place de l’empreinte :**

L’établissement des différences épigénétiques entre les deux chromosomes parentaux a lieu au cours de la **gaméto-genèse** mâle et femelle. Avant cet établissement dans la lignée germinale, les empreintes des parents sont **effacées** et les nouvelles empreintes sont établies selon le sexe du nouvel embryon (Figure 1A), cet effacement, qui a lieu dans les cellules **germinales primordiales (PGC, primordial germ cells)**, s’effectue par la perte de méthylation de l’ADN. Les PGC sont les cellules précurseurs des cellules germinales. Elles apparaissent dans l’allantoïde de l’embryon de souris au jour 7 pour migrer ensuite vers les gonades et les coloniser à partir du jour 10. L’analyse de l’état de méthylation de certains gènes soumis à empreinte, a montré la perte de méthylation spécifique d’allèle liée à l’empreinte à partir du jour 13. On observe donc un processus **d’effacement** de l’empreinte dans ces PGC, suivi d’une **méthylation** de novo (**phase d’établissement**) dans les cellules germinales mâles et femelles (Figure 1B). Le moment précis de cette mise en place de la méthylation a été déterminé dans chaque lignée germinale. Elle intervient chez le mâle dans les gonocytes quiescents (période prénatale), pour être complète au stade pachytène des spermatogonies après la naissance. Chez la femelle, la méthylation n’est complète qu’après la naissance, dans les ovocytes matures.



**Figure 1.** L’empreinte parentale. **A.** Cycle de l’empreinte parentale. Les étapes de la mise en place de l’empreinte parentale sont l’effacement de l’empreinte sur les deux chromosomes parentaux dans la nouvelle lignée germinale, l’établissement d’une nouvelle empreinte au cours de la gamétogenèse, suivant le sexe de l’embryon, le maintien de l’empreinte au cours des divisions cellulaires et, enfin, la lecture de l’empreinte dans les tissus somatiques, se traduisant par une expression mono-allélique des gènes soumis à empreinte. **B.** Méthylation et déméthylation programmées du génome des ovocytes, des spermatozoïdes et des embryons. En haut: état de méthylation des gènes soumis à l’empreinte maternelle (rouge) et paternelle (bleu). La méthylation des gènes non soumis à empreinte suit ce même profil pendant la gamétogenèse, mais décline après la fécondation (maternels en rose et paternels en bleu clair). En bas: établissement de l’empreinte pendant l’ovogenèse et la spermatogenèse. La méthylation est ensuite maintenue sur les gènes soumis à empreinte dans l’embryon pré-implantatoire. Les deux flèches rouges indiquent le moment de la naissance par rapport à la gamétogenèse.

#### 4. Empreinte parentale et maladies

Ces exemples suggèrent que l'empreinte parentale est contrôlée par différents mécanismes étroitement corrélés. Leur dérèglement peut perturber l'équilibre d'expression de multiples gènes d'une région, conduisant à l'apparition de plusieurs maladies humaines associées à ces domaines d'empreinte.

- **Syndrome de Beckwith-Wiedeman** : syndrome poly-malformative se caractérise par une croissance excessive du fœtus, une grosse langue (macroglossie), des oreilles malformées, une hypertrophie des organes (viscéromégalie), une prédisposition à développer certaines tumeurs (surtout tumeurs de Wilms). Dans la majorité des cas, on retrouve une expression bi-allélique du gène *IGF2* du chromosome 11.
- **Syndrome de Prader-Willi (PWS)** : Il est caractérisé par une hyperphagie entraînant une obésité et un retard mental modéré. Ce syndrome résulte de l'inactivation d'un ensemble de gènes de la région PWS (15q11-q12) du chromosome 15 paternel qui est normalement activé.
- **Syndrome d'Angelman (AS)** : se caractérise par un retard mental sévère, une absence de langage, une microcéphalie, une ataxie et des convulsions. Ce syndrome est dû à une anomalie génétique localisée sur le chromosome 15, dans une région appelée 15q11-q13. Ainsi, dans le cerveau, la région 15q11-q13 du chromosome 15 est soumise à ce phénomène d'empreinte parentale et, pour certains gènes de cette région, seul l'exemplaire hérité de la mère est autorisé à être fonctionnel, l'exemplaire hérité du père reste, lui, silencieux. Chez une personne atteinte du syndrome d'Angelman, il s'avère que l'exemplaire d'origine maternelle de ces gènes est également silencieux.

#### Conclusion :

Un gène est soumis à empreinte lorsque l'expression de ce gène dépend de son origine parentale (maternelle ou paternelle). Un gène peut être soumis à empreinte seulement dans un tissu particulier (par exemple uniquement dans le placenta) ou à un moment particulier (par exemple au cours du développement embryonnaire). Les gènes soumis à empreinte sont le plus souvent regroupés dans des domaines chromatiniens contrôlés par un centre d'inactivation. On connaît actuellement chez l'homme plus de 30 gènes soumis à empreinte parentale, et on estime qu'il en existe probablement dix fois plus.