"NON-CANONICAL ROLES FOR DNA METHYLATION IN MAMMALS " PAR MAXIM GREENBERG

Discipline : Sciences de la Vie et de la Santé – Biologie

Résumé :
Immédiatement après la fécondation, le génome des mammifères subit un remodelage spectaculaire de l'épigénome au fur et à mesure que l'embryon passe du zygote aux cellules pluripotentes prêtes pour l'engagement de la lignée. La reprogrammation de la méthylation de l'ADN en est la meilleure illustration, en effet, le modèle présent chez les gamètes mâles et femelles est effacé et le génome embryonnaire subit une vague de méthylation de novo de l'ADN. De plus, une fois que les schémas de méthylation de l'ADN sont établis, les mécanismes maintiennent fidèlement la marque tout au long de la division cellulaire. Ainsi, il existe un potentiel latent pour que la méthylation de l'ADN dans l'embryon précoce ait un effet à vie. La méthylation de l'ADN est une modification qui est généralement associée à la répression des gènes au niveau des éléments répétitifs et d'une minorité de gènes codant pour les protéines. Nous avons précédemment décrit la régulation du gène Zdbf2 chez la souris, qui est programmée au cours du programme de méthylation de l'ADN de novo. Remettant en cause le paradigme, dans ce cas la méthylation de l'ADN est nécessaire pour l'activation d'un gène par l'antagonisme du groupe polycomb de l'extinction des protéines. Si la

méthylation de l'ADN ne se produit pas, le gène reste silencieux tout au long de la vie, ce qui entraîne une réduction du phénotype de croissance. Nous allons essayer de répondre à une question générale : que fait la méthylation de l'ADN lorsqu'elle n'est pas au niveau des promoteurs ? Et son corollaire : comment les promoteurs restent-ils exempts de méthylation de l'ADN ?

Abstract:

Immediately after fertilization, mammalian genomes undergo a dramatic reshaping of the epigenome as the embryo transitions from the zygote into the pluripotent cells primed for lineage commitment. This is best exemplified by DNA methylation reprogramming, as the gametic patterns are erased, and the embryonic genome undergoes a wave of de novo DNA methylation. Moreover, once DNA methylation patterns are established, mechanisms faithfully maintain the mark across cell division. Thus, there is latent potential for DNA methylation deposited in the early embryo to exhibit a lifelong effect. DNA methylation is a modification that is typically associated with gene repression at repetitive elements and at a minority of protein coding genes. We previously described the regulation of the Zdbf2 gene in mice, which is programmed during the de novo DNA methylation program. Challenging the paradigm, in this case DNA methylation is required for activation of a gene via antagonism of the polycomb-group of silencing proteins. If the DNA methylation fails to occur, the gene stays silent throughout life, resulting in a reduced growth phenotype. We will try to answer a broad question: what is DNA methylation doing when it's not at promoters? And its corollary: how do promoters stay DNA methylation free?

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Monsieur François Vialard – Professeur à l'université Versailles St-Quentin (UVSQ) Unité de recherche "Gamètes, implantation, gestation"
Mme Reini Fernandez de Luco – CR, HDR, Group Leader, Chromatin and Splicing team, Institute of Human Genetics, Montpellier (rapportrice)
Monsieur Michael Weber – DR, HDR, Group Leader, Epigenetic Regulation of Cell Signaling team, Biotechnology and Cell Signaling, Illkrich (rapporteur)
Mme Alice Jouneau – CRHC, HDR, Biologie de la Reproduction, Epigénétique, Environnement et Développement,
INRAE, Jouy-en-Josas (rapportrice)
Monsieur Robert Klose – Professor of Biochemistry, University of Oxford, UK
Monsieur Vincent Colot – DR, HDR, Group Leader, Genome Dynamics and Epigenetic Variation team, IBENS, Paris

Contact : DSR - Service FED : theses@uvsq.fr