



Adebiotech / EPIGEN 2018

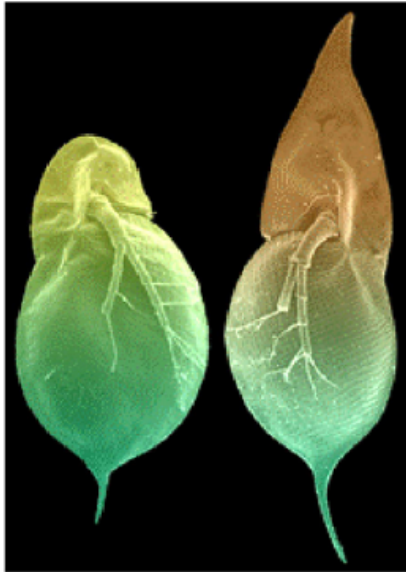
Impact de l'environnement sur l'épigénome de la drosophile

Frédérique Peronnet

Contrôle épigénétique de l'homéostasie et de la plasticité du développement
Laboratoire de Biologie du Développement
Frederique.Peronnet@sorbonne-universite.fr

Phénotypes alternatifs induits par l'environnement (polyphénisme)

Puces d'eau
Daphnia cucullata



sans prédateur, avec prédateurs

Tétards
Spea multiplicata



omnivore

carnivore

Papillons
Precis octavia

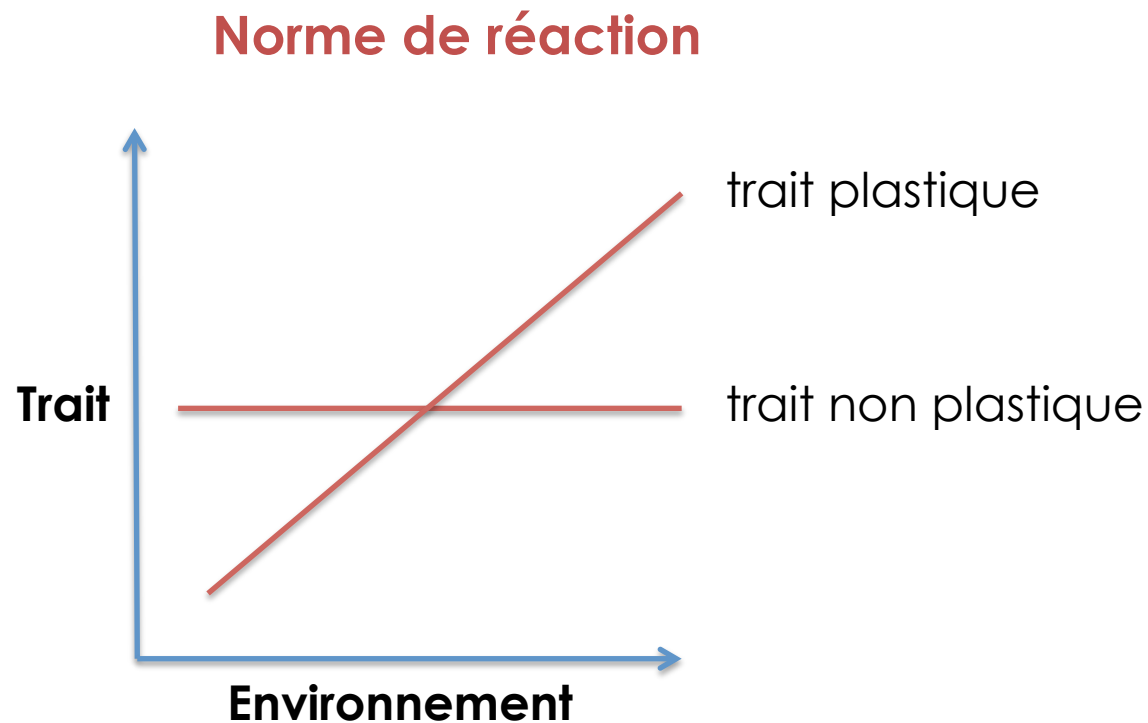


saison humide



saison sèche

Plasticité phénotypique : “Capacité d'un organisme à modifier son phénotype en réponse à des facteurs environnementaux”



La plasticité phénotypique peut être adaptative

Lapin des neiges



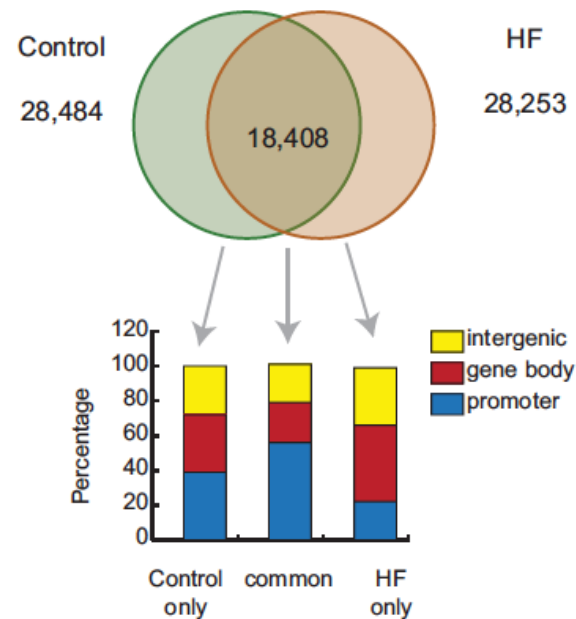
La plasticité phénotypique a des bases épigénétiques

Chez l'abeille, le silencing du gène *Dnmt3* induit la formation de reines



Kucharski et al., 2008

Le régime "gras" induit un remodelage important de la chromatine dans le foie de souris



FAIRE-seq : Formaldehyde Assisted Isolation of Regulatory Elements
Leung et al., 2014

Chez *Drosophila melanogaster*, la température affecte de nombreux traits

Vitesse de développement, taille, nombre d'ovarioles, nombre de soies, diapause reproductive

Bouletreau-Merle et al., 2003; David et al., 2004; Schmidt et al., 2005; Trotta et al, 2006

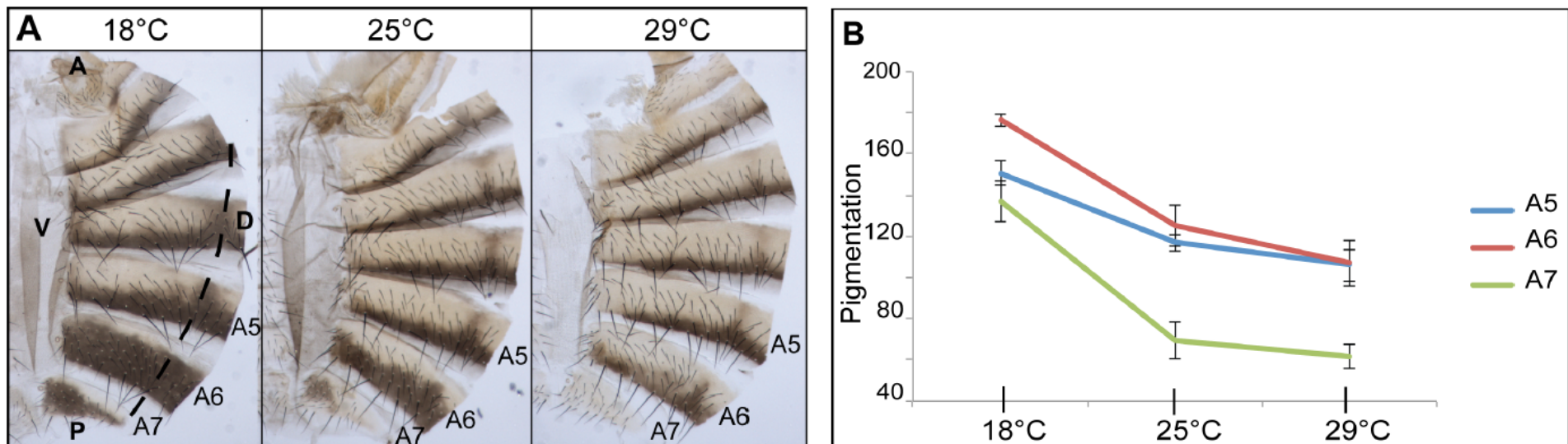
Chez *Drosophila melanogaster*, la température affecte de nombreux traits

Vitesse de développement, taille, nombre d'ovarioles, nombre de soies, diapause reproductive

Bouletreau-Merle et al., 2003; David et al., 2004; Schmidt et al., 2005; Trotta et al., 2006

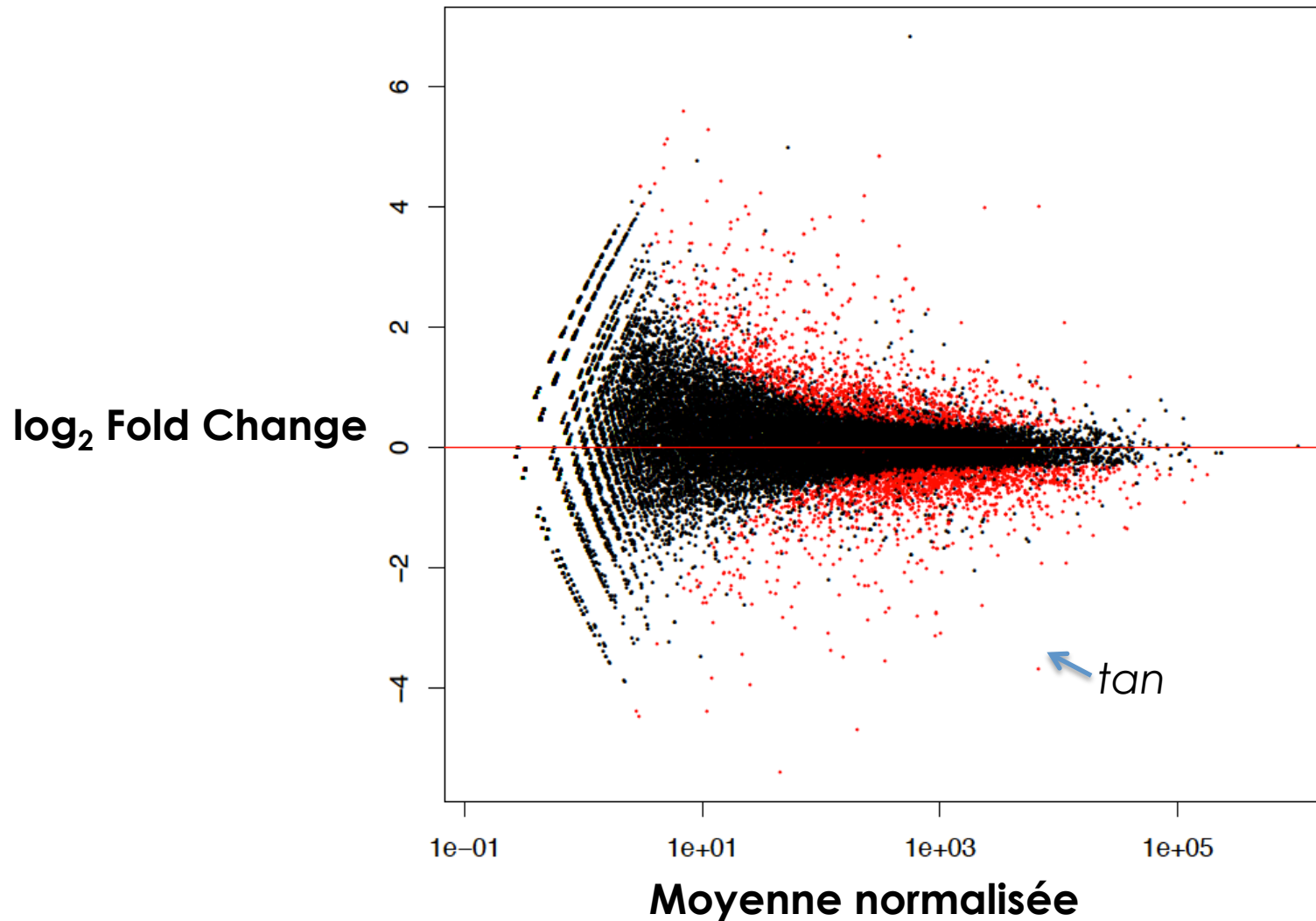
Modèle :

Pigmentation abdominale des femelles dans la lignée isogénique w^{1118}



Gibert et al., *PLoS Genetics*, 2016

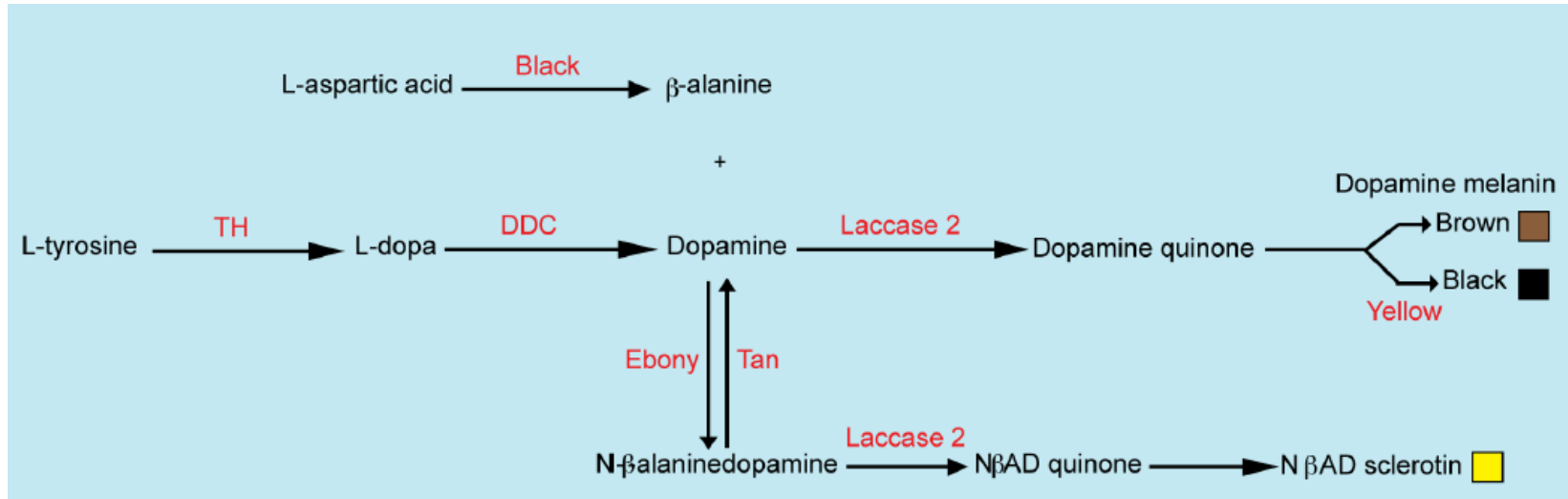
Analyse du transcriptome de l'épithélium des segments A5, A6 et A7 chez des jeunes femelles à 18 et 29°C



3000 transcripts/2097 genes ($p < 0.05$), 200 transcripts ($p < 1E-10$)

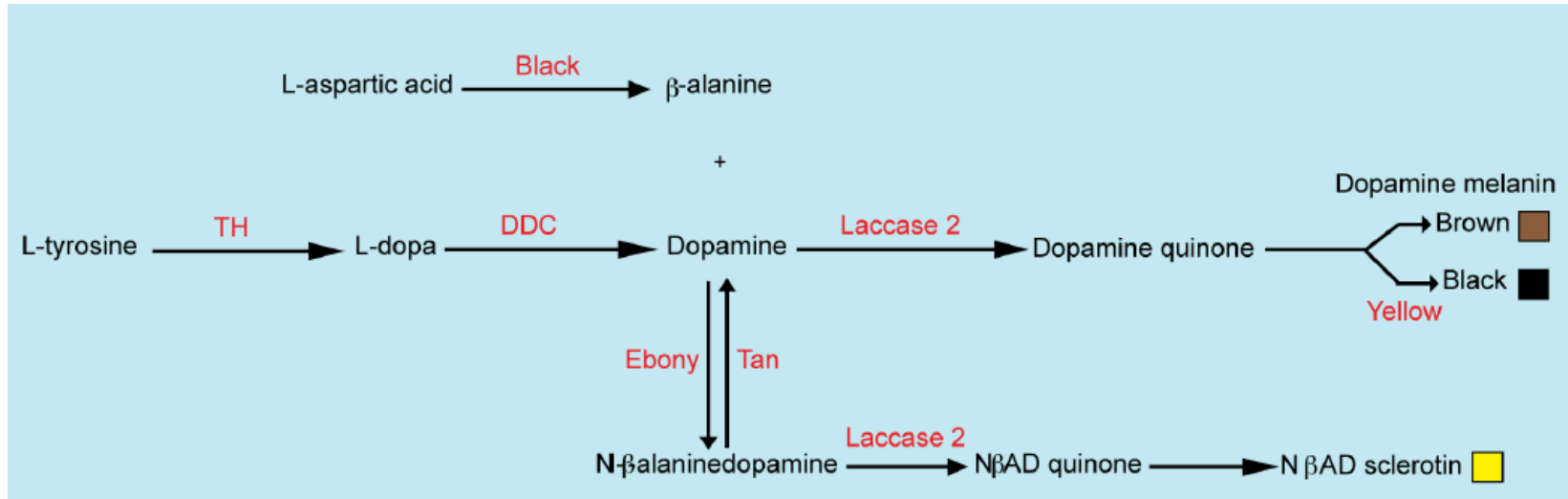
tan est le principal effecteur de la plasticité thermique

Voies de synthèse des pigments cuticulaires

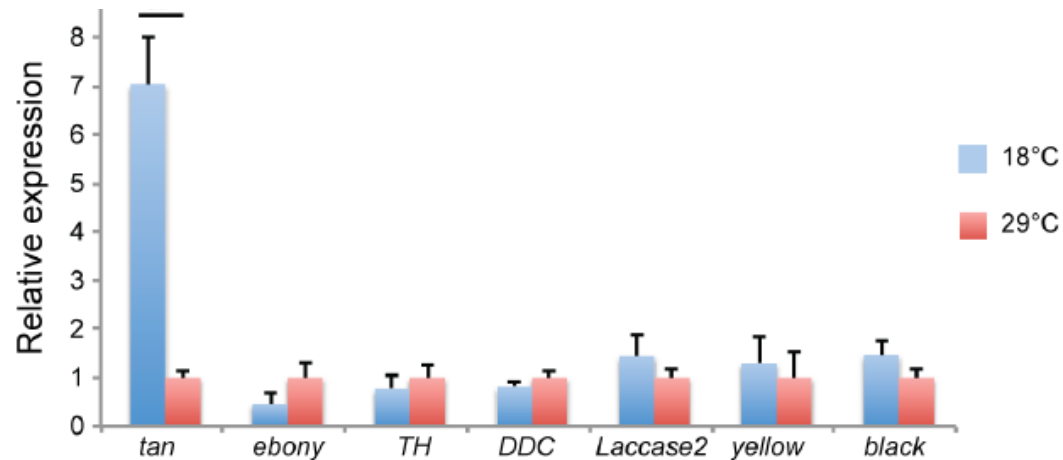


tan est le principal effecteur de la plasticité thermique

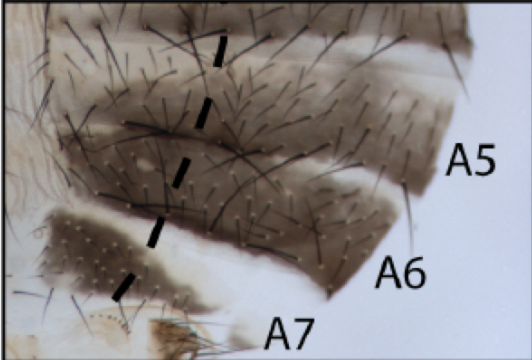
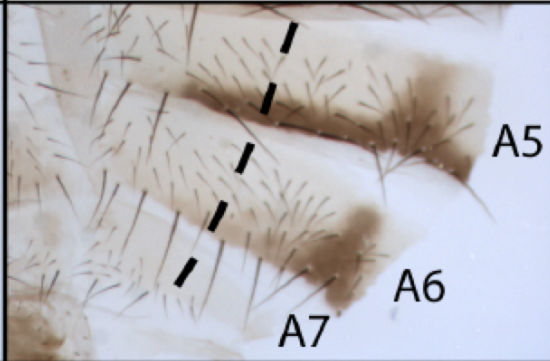
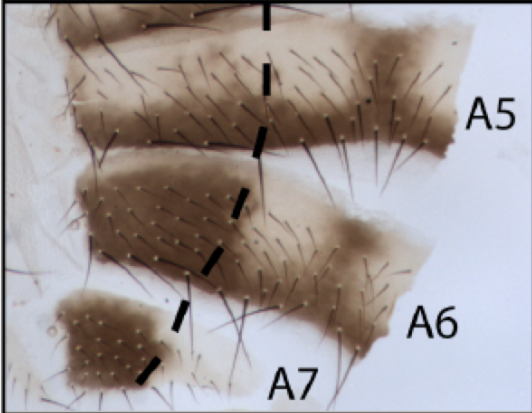
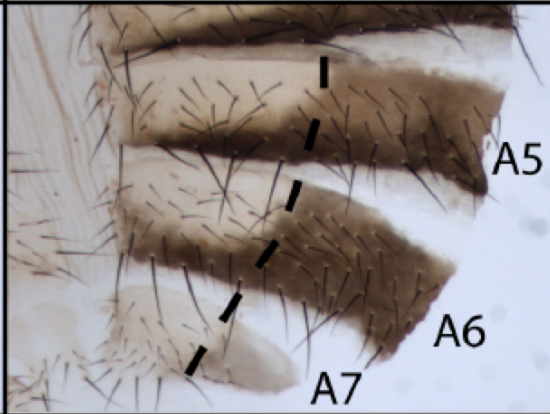
Voies de synthèse des pigments cuticulaires



Expression des gènes codant les enzymes de pigmentation dans l'épiderme des segments A5-7 de jeunes femelles



tan est le principal effecteur de la plasticité thermique

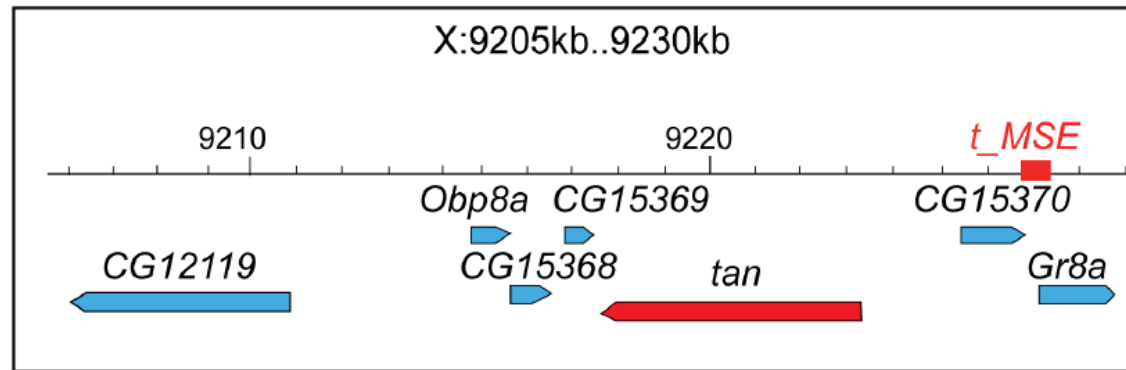
18°C	29°C
	
<i>pnr-Gal4/+</i>	<i>pnr-Gal4/+</i>
	
<i>pnr-Gal4/UAS-RNAi-t</i>	<i>UAS-t/+; pnr-Gal4/+</i>

**perte de
fonction *tan***

**gain de
fonction *tan***

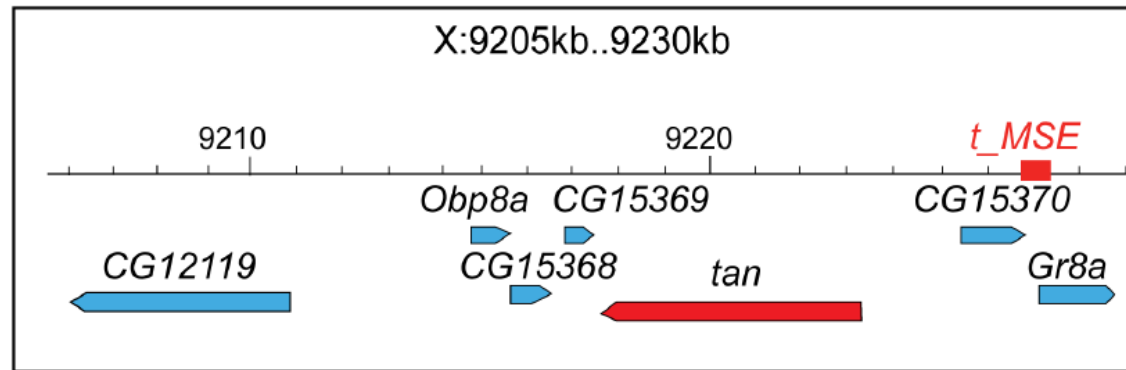
L'effet de la température sur l'expression de *tan* est médié par l'enhancer *MSE*

Région génomique de *tan*



L'effet de la température sur l'expression de *tan* est médié par l'enhancer MSE

Région génomique de *tan*

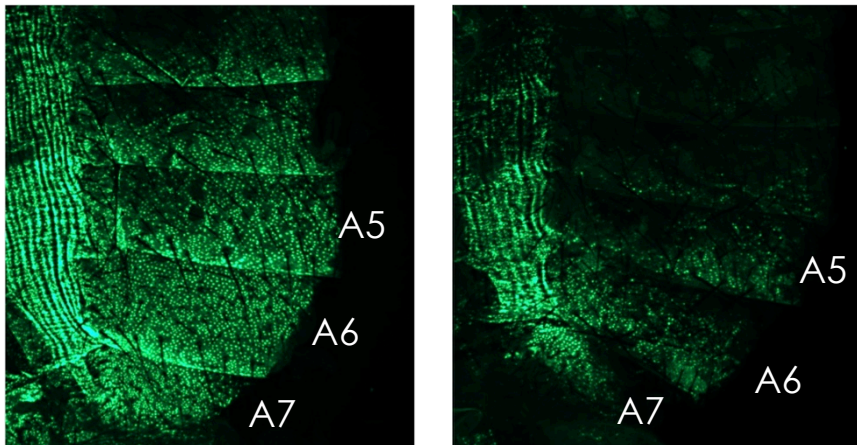


L'expression d'un transgène MSE-GFP line est sensible à la température

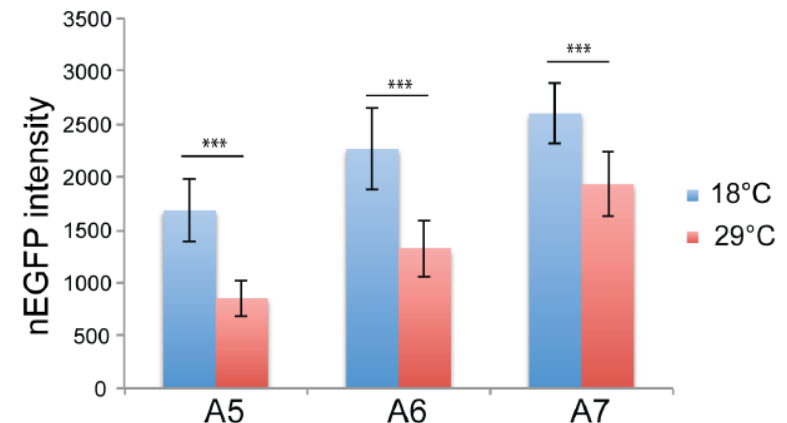
Transgène MSE-GFP

18°C

29°C

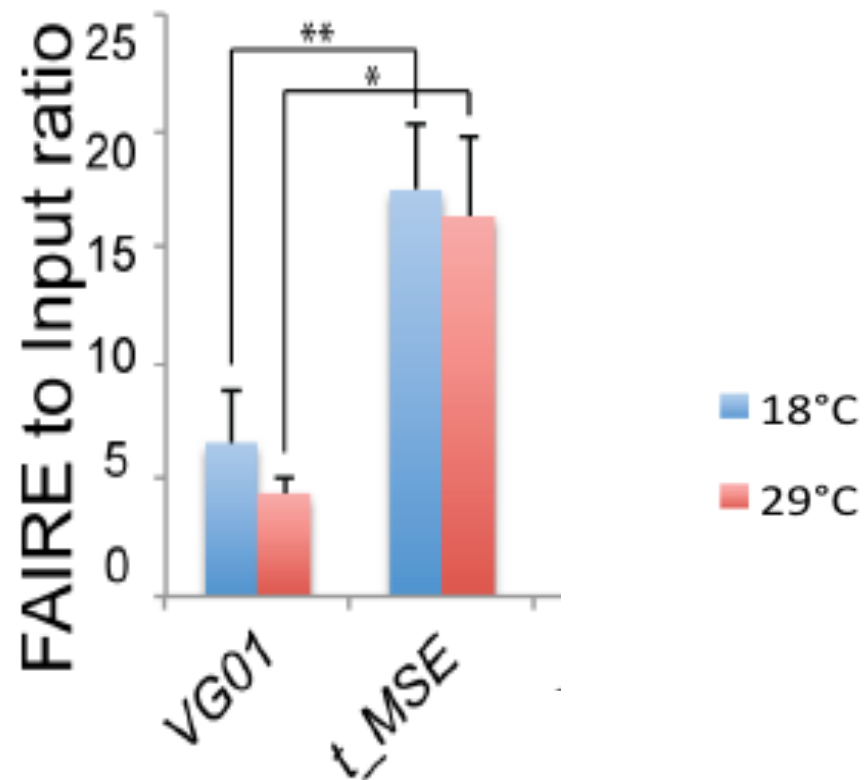


Quantification de la fluorescence

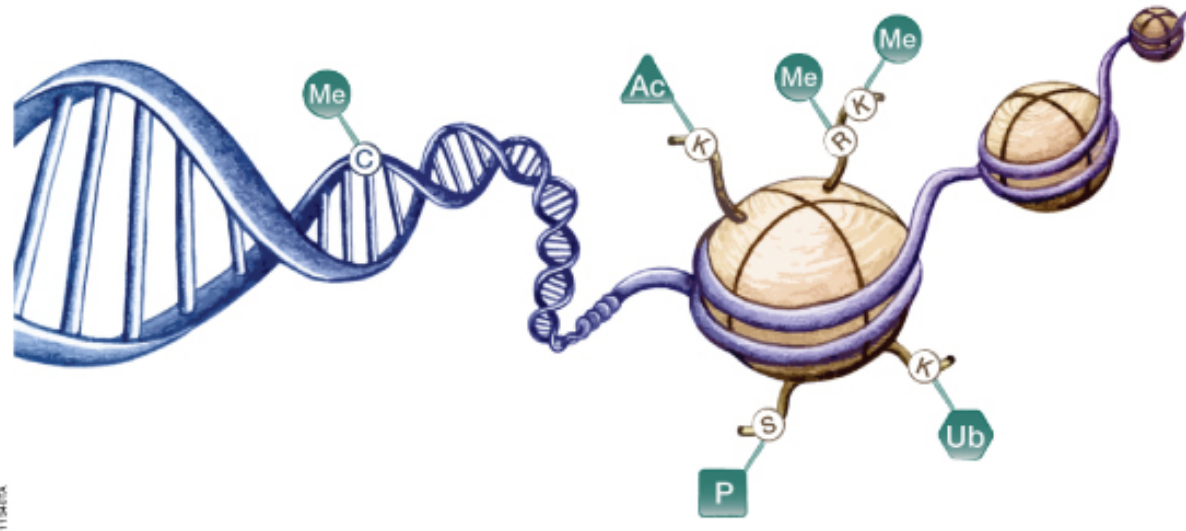


L'enhancer MSE de *tan* est moins compacté que l'enhancer d'un gène non exprimé mais globalement sa conformation chromatinienne ne varie pas avec la température

FAIRE (Formaldehyde Assisted Isolation of Regulatory Element)-qPCR



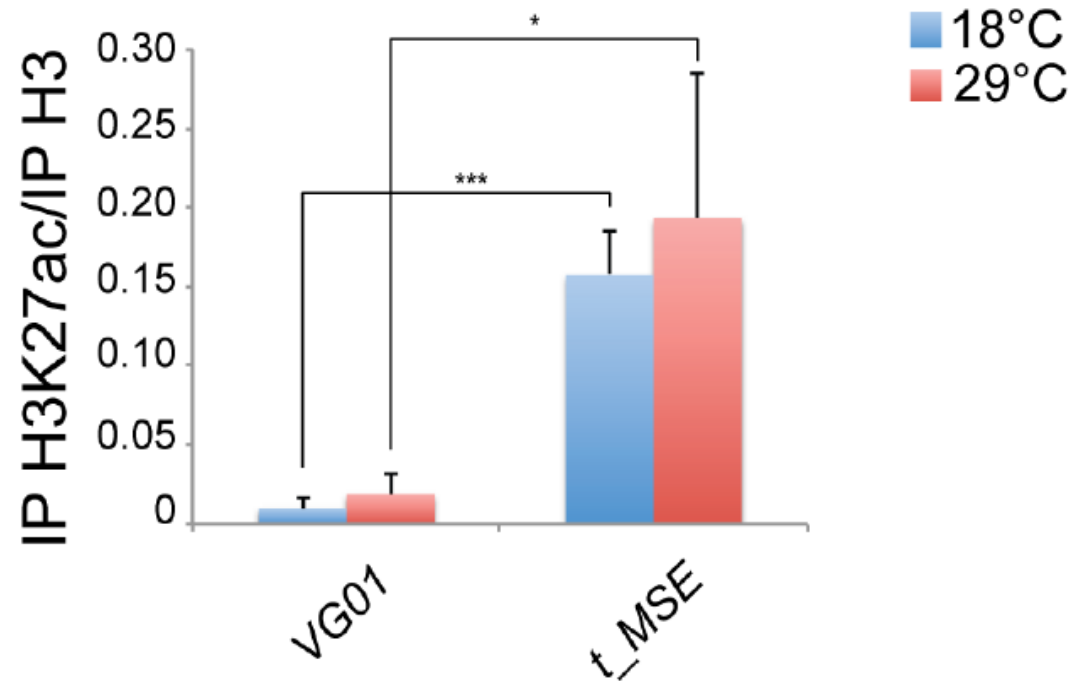
Analyse des marques épigénétiques sur le promoteur de *tan* et l'enhancer MSE



Marque	localisation	Indication
H3K4me3	Promoter	Gène exprimé
H3K27ac	Enhancer	Enhancer actif

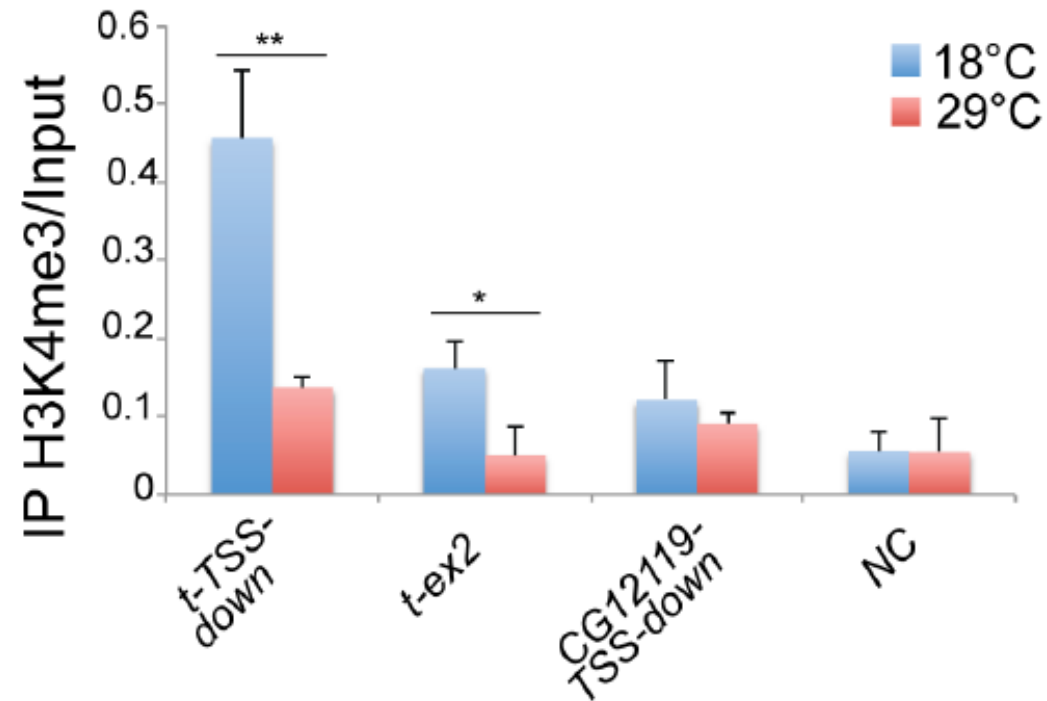
L'enhancer MSE est enrichi en H3K27ac, mais cette marque n'est pas modulée par la température

Immunoprécipitation de la chromatine (ChIP) avec un anti-H3K27ac suivie de qPCR :

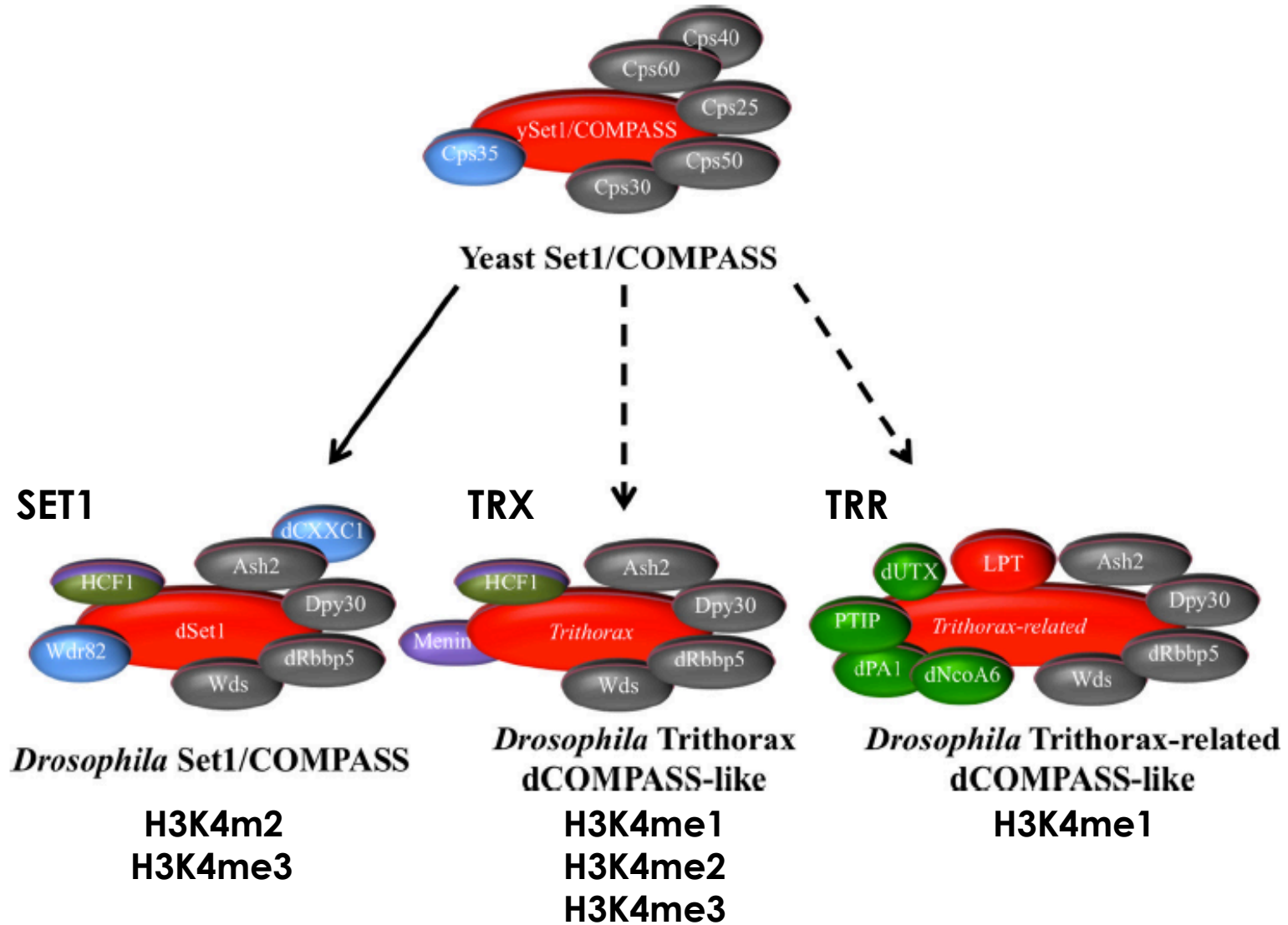


Le promoteur de *tan* est enrichi en H3K4me3 à basse température

ChIP-qPCR avec un anti-H3K4me3

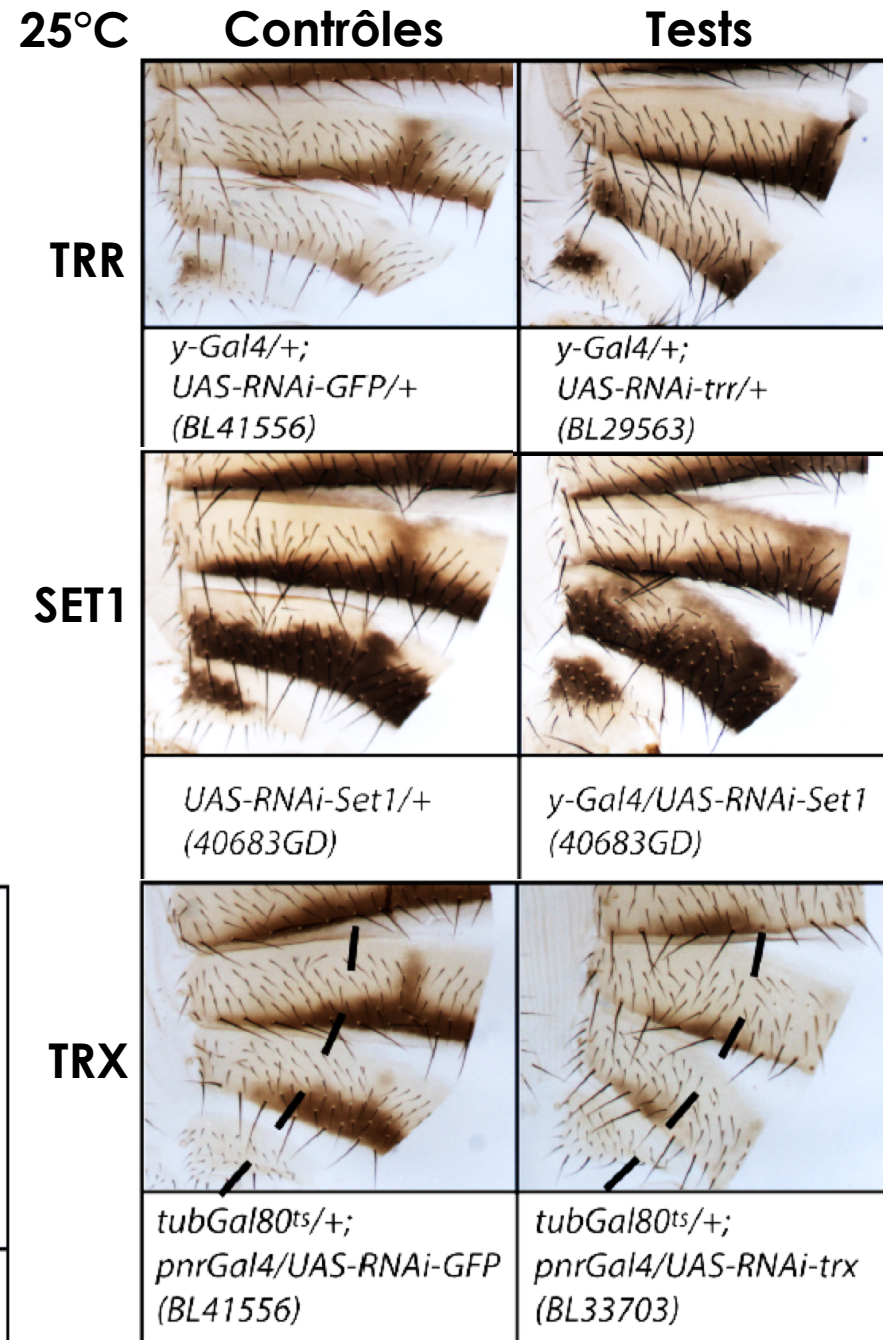
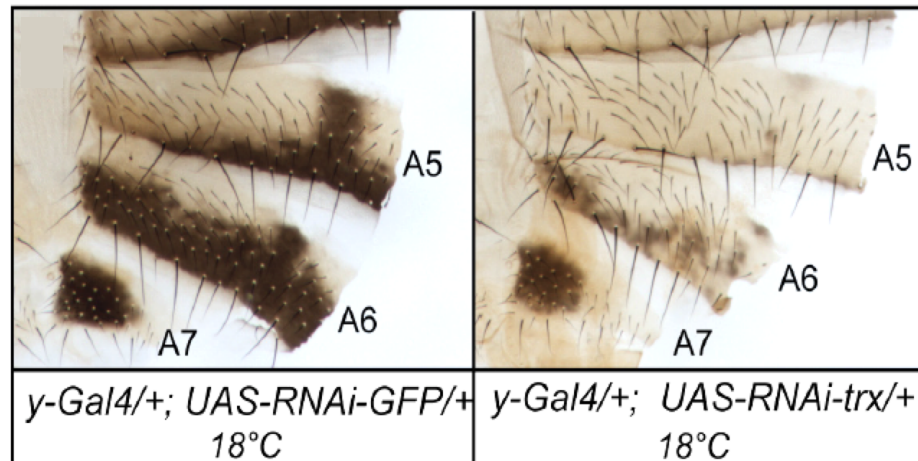


Complexes impliqués dans la méthylation de H3K4



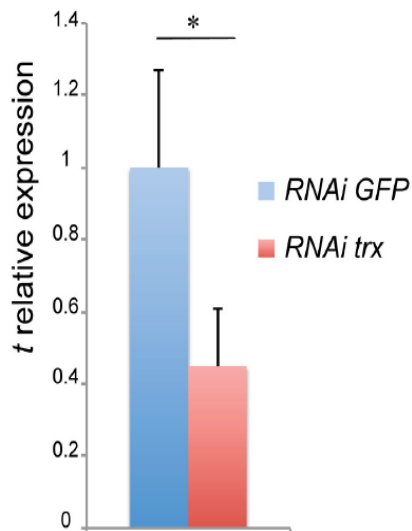
**La H4K3 méthyltransférase
Trithorax (TRX) est nécessaire
pour la pigmentation de A5-7**

**A 18°C, en absence de TRX, la
pigmentation de A5-7 est perdue**

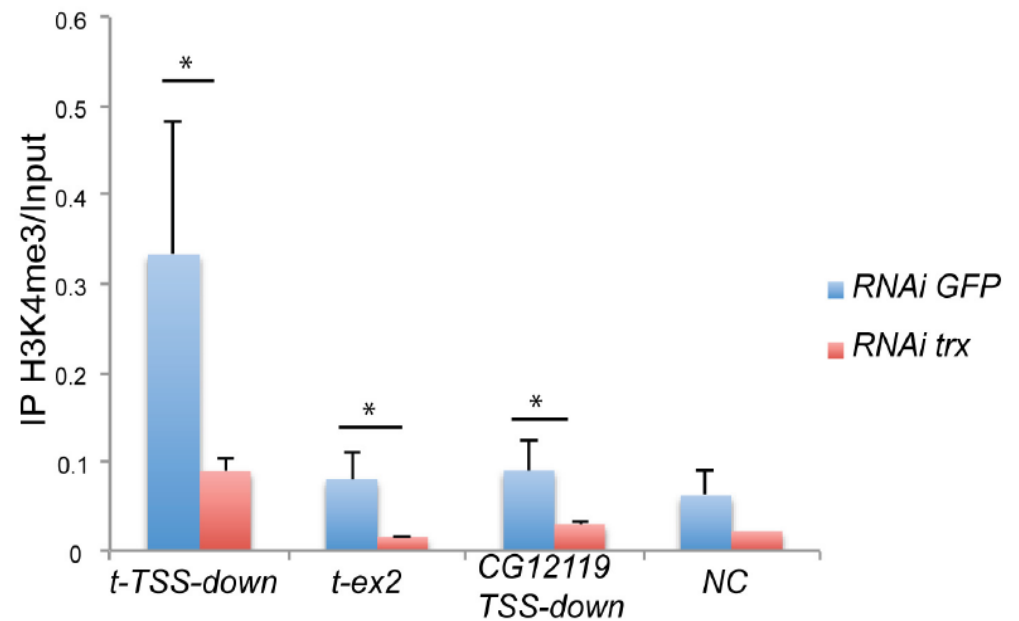


La H4K3 méthyltransférase Trithorax (TRX) est nécessaire pour l'expression de *tan* et la méthylation de son promoteur

Expression de *tan*
(RT-qPCR)

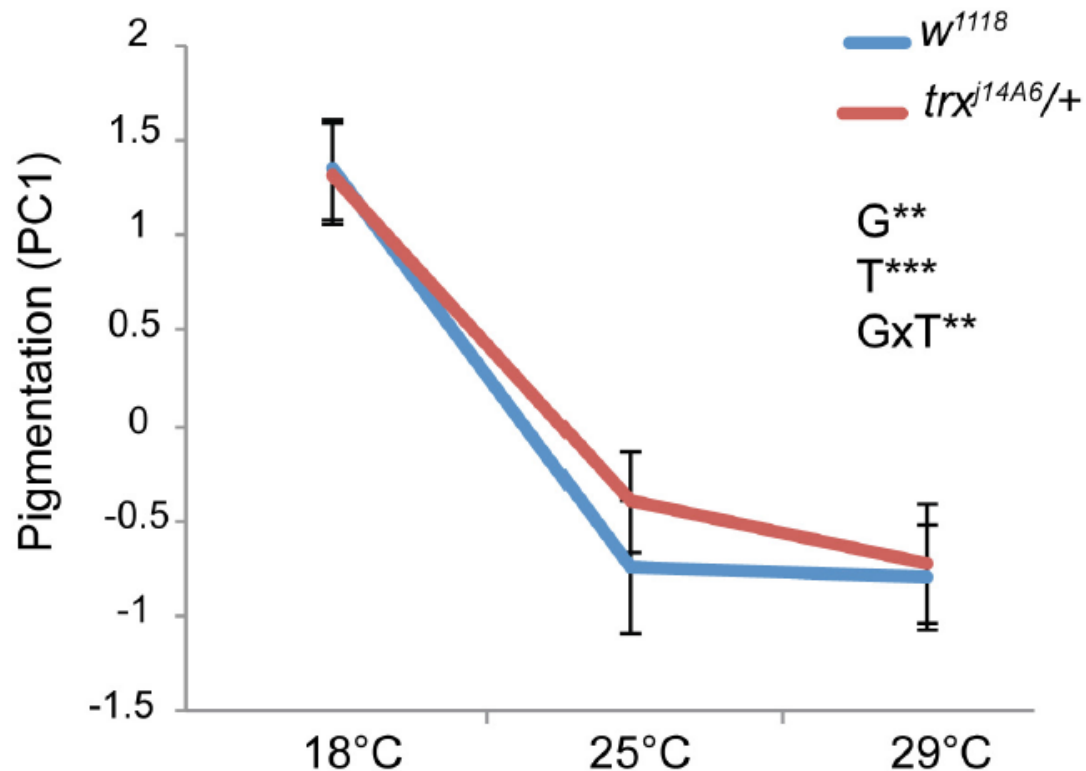


ChIP-qPCR H3K4me3



La H4K3 méthyltransférase Trithorax (TRX) est impliquée dans la plasticité thermique de la pigmentation

Normes de réaction de la pigmentation dans un mutant *trithorax*



(pigmentation = première composante principale (PC1) extraite de la pigmentation des segments A5-7 qui capture plus de 95% de la variance)

BILAN

- ✓ *tan* est l'effecteur majeur de la plasticité de la pigmentation chez les femelles *Drosophila melanogaster*.

BILAN

- ✓ *tan* est l'effecteur majeur de la plasticité de la pigmentation chez les femelles *Drosophila melanogaster*.
- ✓ Bien que l'effet de la température soit médié en partie par l'enhancer MSE, la conformation globale de la chromatine de cet enhancer ne change pas avec la température.

BILAN

- ✓ *tan* est l'effecteur majeur de la plasticité de la pigmentation chez les femelles *Drosophila melanogaster*.
- ✓ Bien que l'effet de la température soit médié en partie par l'enhancer MSE, la conformation globale de la chromatine de cet enhancer ne change pas avec la température.
- ✓ H3K4me3 est fortement enrichie sur le promoteur de *tan* à 18°C.

BILAN

- ✓ *tan* est l'effecteur majeur de la plasticité de la pigmentation chez les femelles *Drosophila melanogaster*.
- ✓ Bien que l'effet de la température soit médié en partie par l'enhancer MSE, la conformation globale de la chromatine de cet enhancer ne change pas avec la température.
- ✓ H3K4me3 est fortement enrichie sur le promoteur de *tan* à 18°C.
- ✓ La méthyltransférase Trithorax contrôle la plasticité thermique de la pigmentation, l'expression de *tan*, et la présence de H3K4me3 sur le promoteur de *tan*.

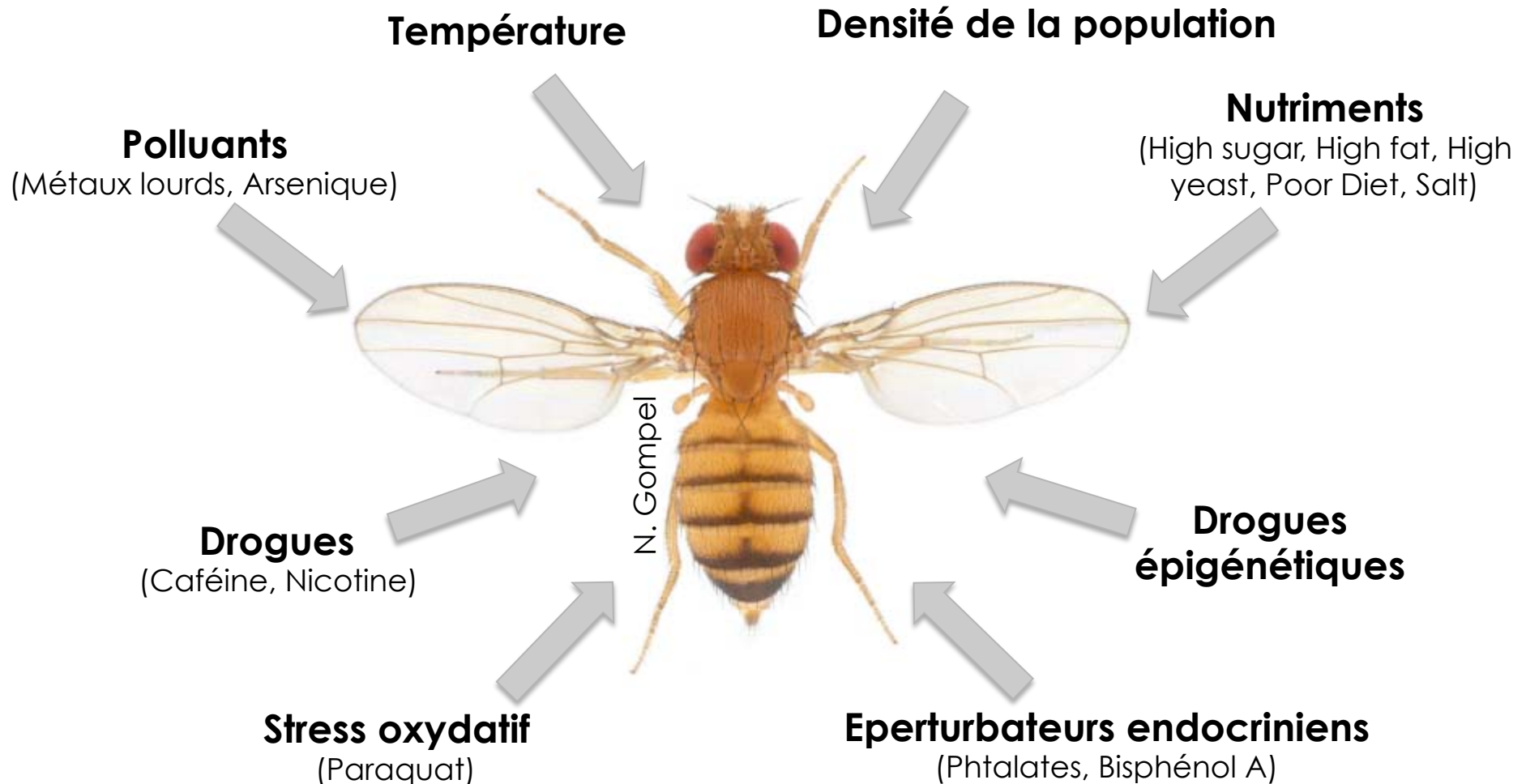
Perspectives - 1

**Epigenome editing pour identifier les relations causales
entre enzymes de modification des histones et
phénotype**



Perspectives - 2

Analyser la plasticité de l'épigénome dans l'épithélium abdominal et l'aile en réponse à différents paramètres environnementaux





Equipe Contrôle épigénétique de l'homéostasie et de la plasticité du développement

Laboratoire de Biologie du Développement, Institut de Biologie Paris Seine

Delphine Cuménal
Marco Da Costa
Sandra De Castro
Jean-Michel Gibert
Héloïse Grunhec
Emmanuèle Mouchel-Vielh
Valérie Ribeiro
Hélène Thomassin

Anciens

Sébastien Boyer
Anne Coléno-Costes
Jean Deutsch
Jérôme Deraze
Camille Dupont
Neel Randsholt
Immane R'Kiki
Julien Rougeot



Collaborateurs

Stéphane Le Crom (ENS, Paris)
Bart Deplancke (EPFL, Lausanne)
Bruno Lemaître (EPFL, Lausanne)
Christian Schlötterer (Vetmeduni, Vienna)
Hédi Soula (ICAN, UPMC)