

Organisation nucléaire et expression génique lors du développement chez le porc.

Lahbib-Mansais Y¹, M. Marti-Marimon¹, N. Vialaneix², S. Foissac¹, M. Bouissou-Matet¹, L. Liaubet¹.

¹GenPhySE (Génétique Physiologie et Systèmes d'Élevage), ²MIAT (Unité de Mathématiques et Informatique Appliquées Toulouse) INRA Chemin de Borde Rouge BP 52627 31326 Castanet-Tolosan Cedex, France

L'intégration de l'information génétique dans l'environnement cellulaire et nucléaire est cruciale pour comprendre comment fonctionne le génome et comment les phénotypes sont élaborés. Ces dernières années, toutes les connaissances de séquence et de régulation moléculaire accumulées ont fourni de nombreux indices pour démêler les mécanismes impliqués dans la régulation de l'expression génique. Toutefois ces connaissances sont insuffisantes pour expliquer toutes les différences phénotypiques observées. L'architecture nucléaire, la structure de la chromatine ont aussi été démontrées comme étant impliquées dans la régulation de l'expression des gènes.

Notre objectif est d'explorer plus finement les relations entre l'organisation du génome en 3D et l'expression des gènes dans les conditions physiologiques. Dans un premier temps, nous avons utilisé le modèle de l'empreinte génomique et concentré notre analyse sur les gènes IGF2 et DLK1/MEG3 impliqués au cours du développement. Nos approches cellulaires (3D FISH et microscopie confocale) sur des tissus fœtaux porcins suggèrent que des associations inter-chromosomiques ont lieu entre ces gènes dans les cellules de foie et de muscle et, que ces associations entre gènes sont liées à leur statut d'expression. En effet, les allèles exprimés de 3 gènes soumis à empreinte y sont préférentiellement impliqués (Lahbib-Mansais et al, 2016). Convaincus de l'importance de ces contacts entre des régions distantes du génome sur le fonctionnement du génome, nous avons proposé d'approfondir l'étude de ces interactions entre gènes dans le modèle musculaire.

Nous avons profité des résultats du projet ANR PORCINET portant sur l'étude de la fin de gestation en lien avec la survie néonatale. Les données transcriptome obtenues sur le muscle de fœtus (90 et 110 jours de gestation) à partir de deux lignées génétiques extrêmes (Large White et Meishan) pour la mortalité à la naissance ont permis de construire des réseaux de gènes différentiellement exprimés et co-régulés (Voillet et al, 2014). En combinant les données de co-localisation nucléaire de gènes et les données d'expression, nous avons développé une approche innovante de réseau de co-expression. Il s'agissait de coupler, au moyen d'un processus itératif, une nouvelle méthode statistique d'inférence graphique avec des données de co-localisation spatiale de gènes (3D DNA FISH) afin de construire un réseau plus pertinent regroupant des gènes co-exprimés et colocalisés. Cette modélisation utilisant l'inférence de graphes autour d'IGF2 illustre le développement musculaire en fin de gestation chez le porc. L'intégration de données d'architecture nucléaire et d'expression génique nous a permis de suggérer des interactions géniques dans l'espace nucléaire, jamais observées auparavant, entre des gènes régulés au cours du développement musculaire comme celles entre IGF2, DLK1 et une myosine embryonnaire MYH3 (Marti-Marimon et al, 2018).

Nous avons ensuite évalué la conformation globale du génome dans les cellules musculaires de fœtus Large White à 90 et 110 jours de gestation en utilisant la méthode de capture de conformation de chromatine à haut débit (Hi-C) couplée au séquençage. Cette étude a permis d'identifier des milliers de régions génomiques présentant des différences significatives dans la conformation 3D entre les deux âges gestationnels ; des clusters de régions télomériques de plusieurs chromosomes préférentiellement à 90 jours ou encore des changements de la structure du génome associés de manière significative à des variations d'expression géniques entre le 90ème et le 110ème jour de gestation.

L'intégration de ces 3 approches devraient nous permettre de révéler de nouveaux processus biologiques liés à la mise en place de la maturité musculaire fœtale, essentielle pour la survie à la naissance.

Voillet V, et al. 2014. BMC Genomics. 15:797. doi: 10.1186/1471-2164-15-797.

Lahbib-Mansais Y, et al. 2016. BMC Cell Biol. 17:35. doi: 10.1186/s12860-016-0113-9.

Marti-Marimon M, et al. 2018. Sci Rep. 8: 10150. doi: 10.1038/s41598-018-28173-8.