



Quel impact épigénétique des bactéries pathogènes sur l'hôte mammifère ?



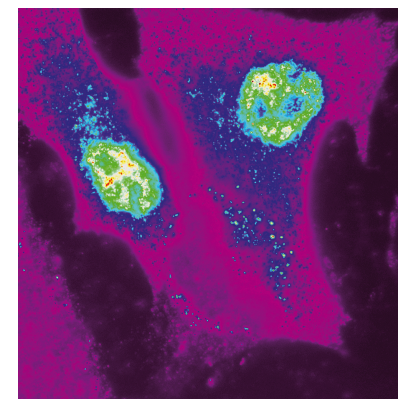
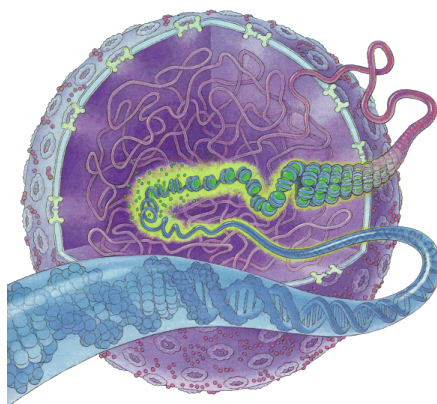
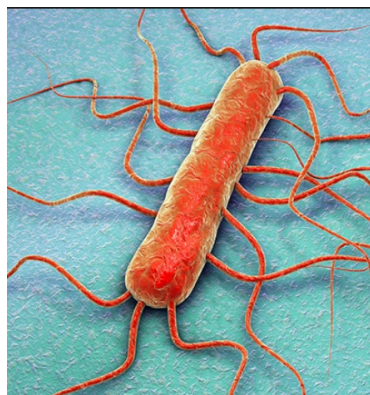
Hélène Bierre

Equipe Epigénétique et Microbiologie Cellulaire

Institute Micalis, INRA, Jouy-en-Josas

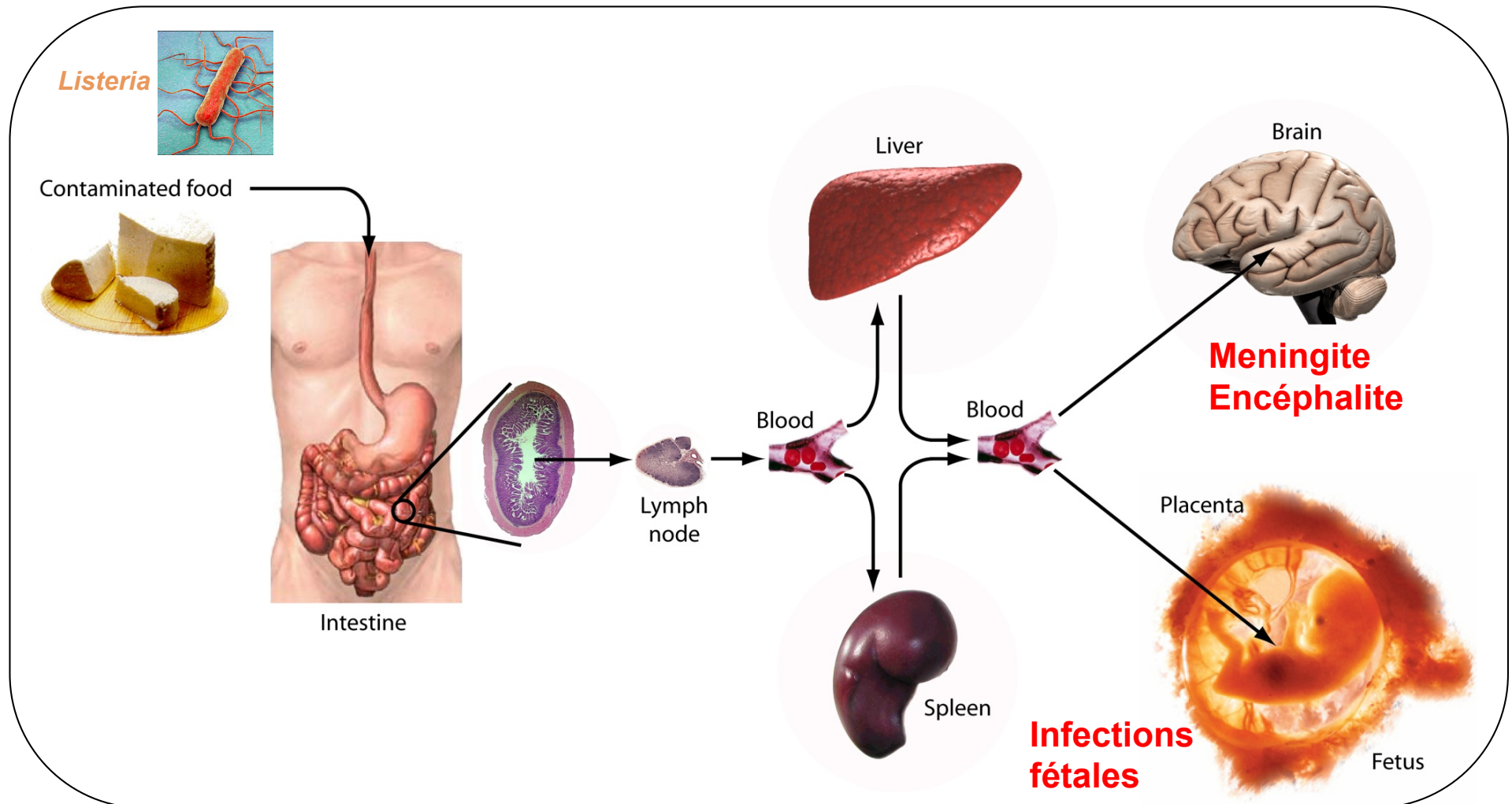
Université PARIS SACLAY

Académie d'agriculture, Paris 14 novembre 2018

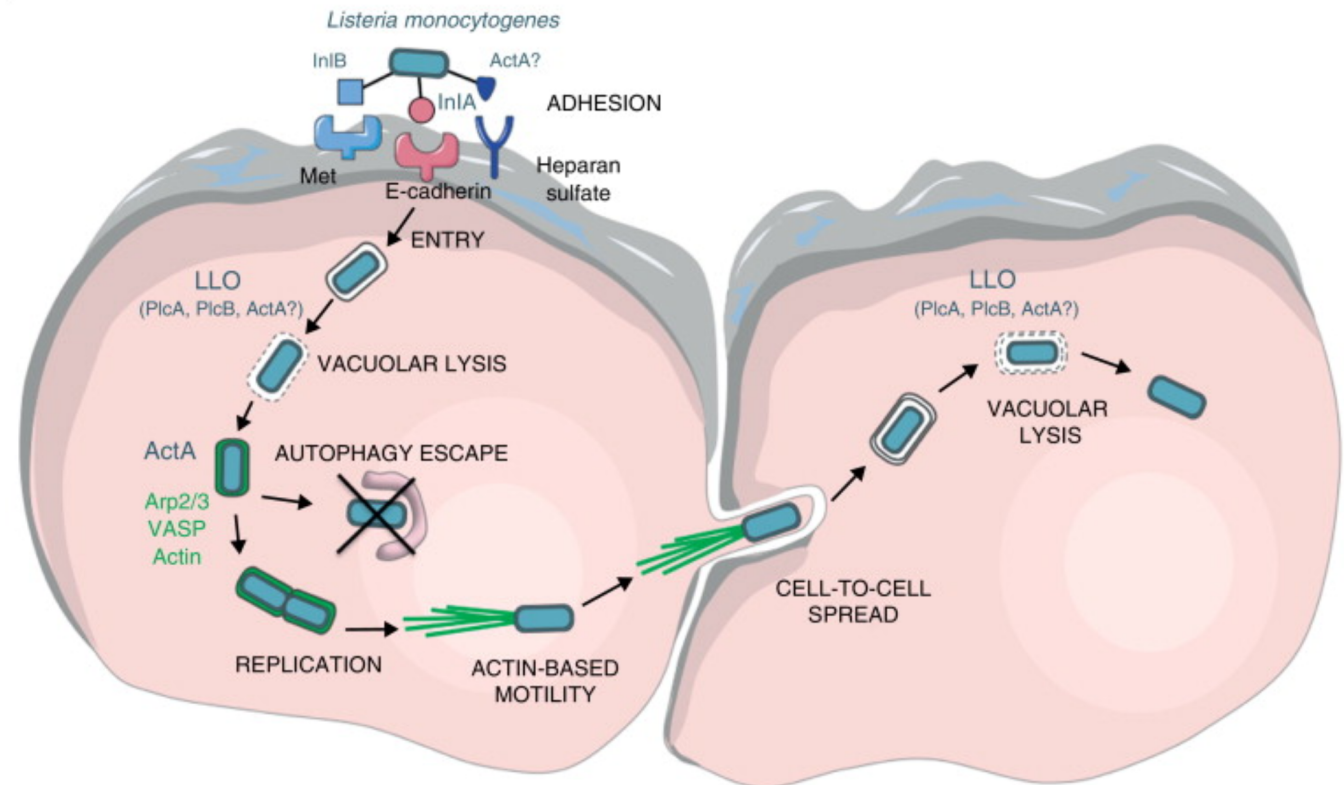


Listeria monocytogenes

- ✓ Une bactérie pathogène contaminant les aliments
- ✓ Agent de la **Listériose**



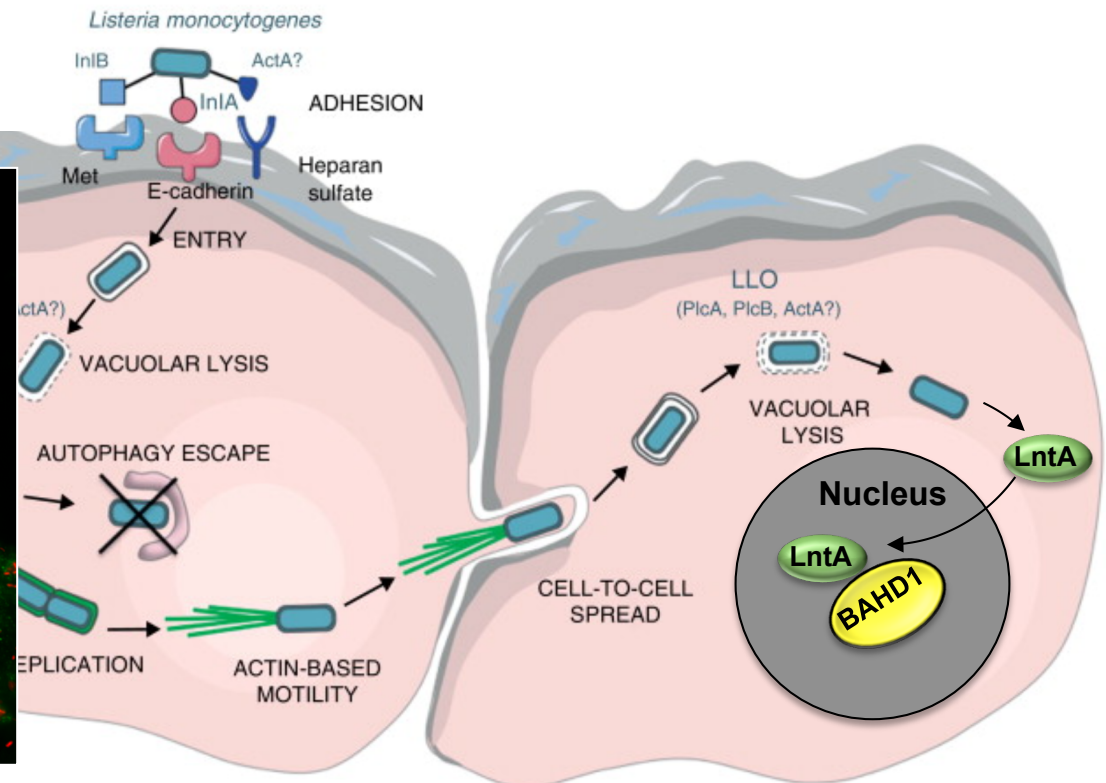
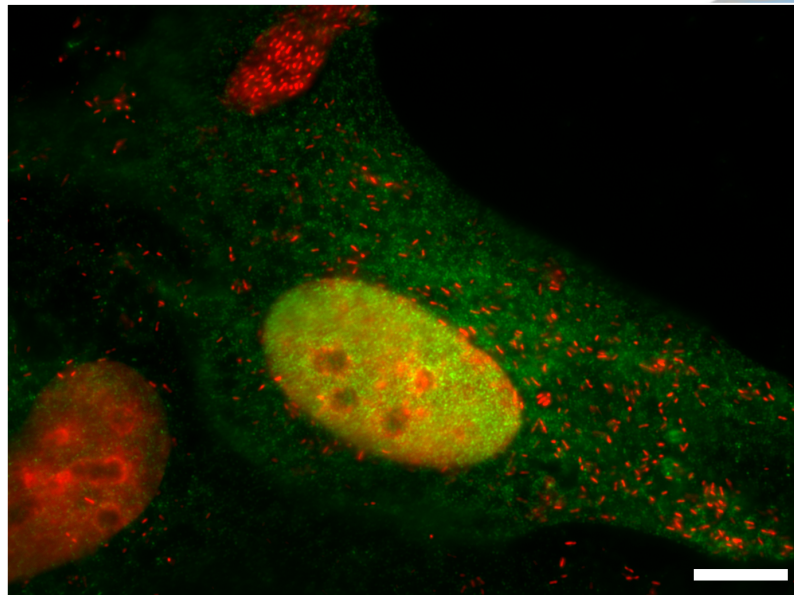
Listeria envahit et manipule les cellules de mammifère



Le facteur de virulence LntA de *Listeria* cible la protéine BAHD1 dans le noyau des cellules hôtes

Listeria **n**uclear **t**argeted protein **A**

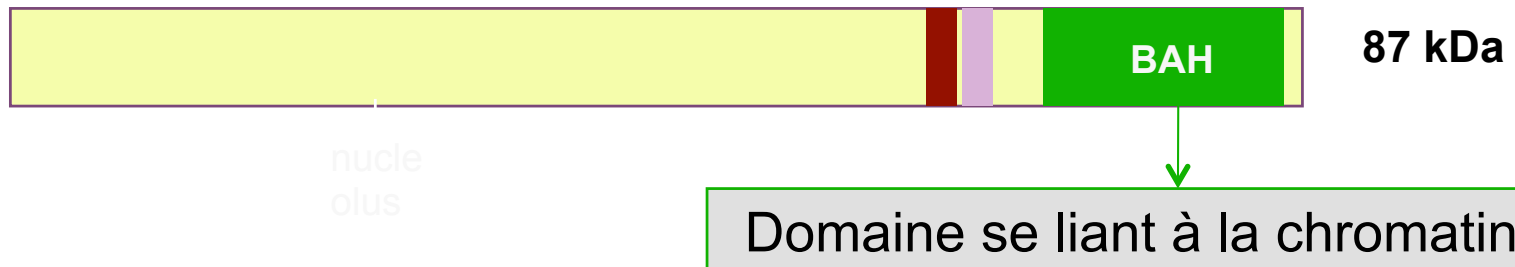
LntA Noyau



Bierne et al. *PNAS* 2009
Lebreton et al. *Science* 2011
Lebreton et al. *MBio* 2014

BAHD1

- ✓ Protéine présente uniquement chez les vertébrés

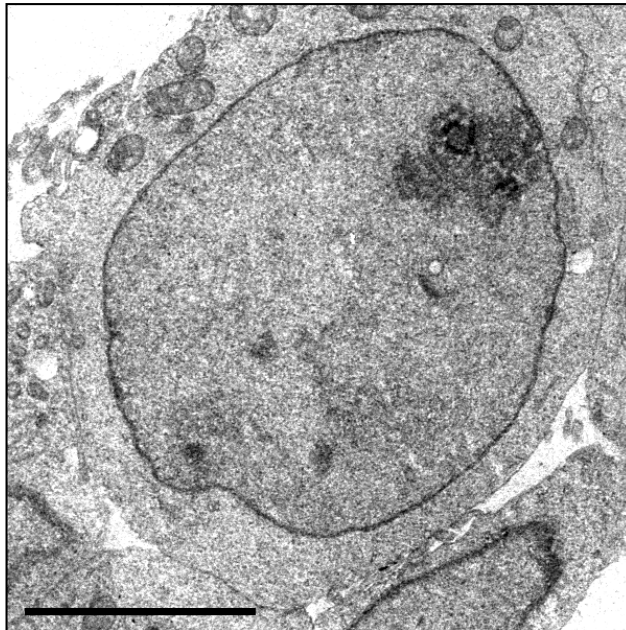


La surexpression de BAHD1 induit la formation d'hétérochromatine

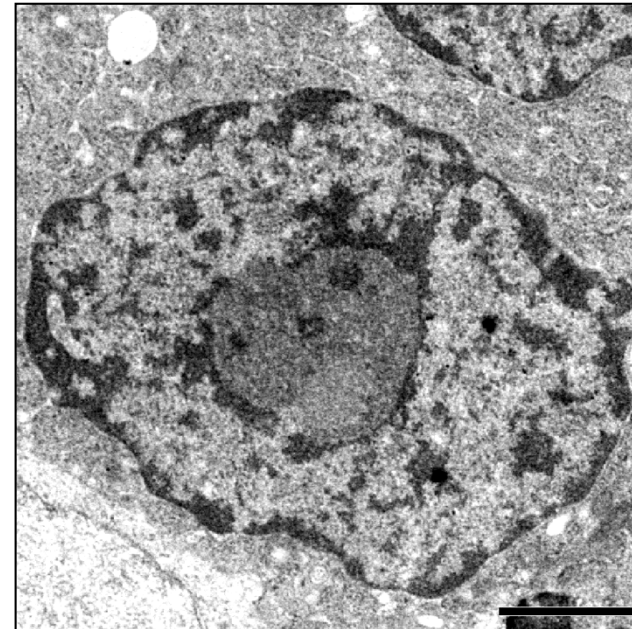
- ✓ Protéine présente uniquement chez les vertébrés



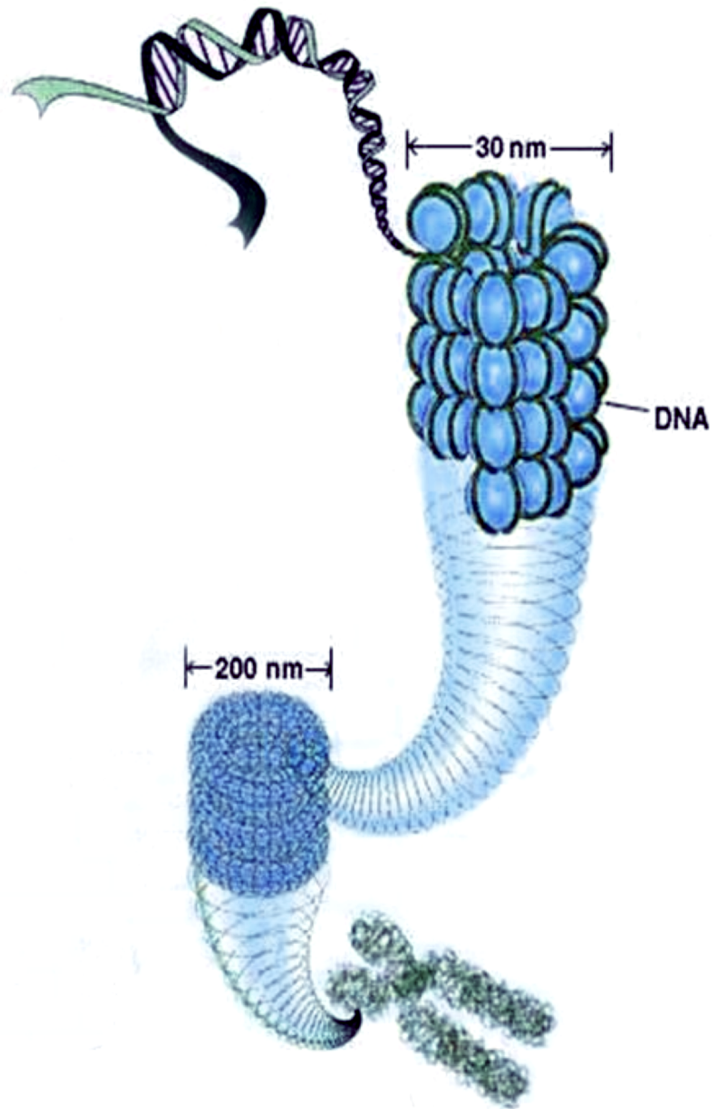
nucleolus
Noyau d'une cellule contrôle



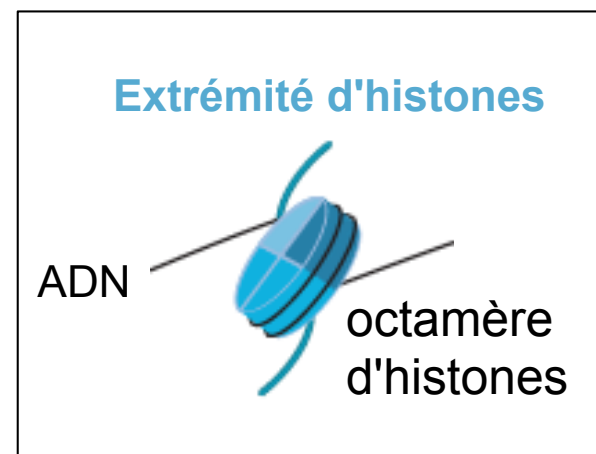
Noyau d'une cellule surexprimant BAHD1



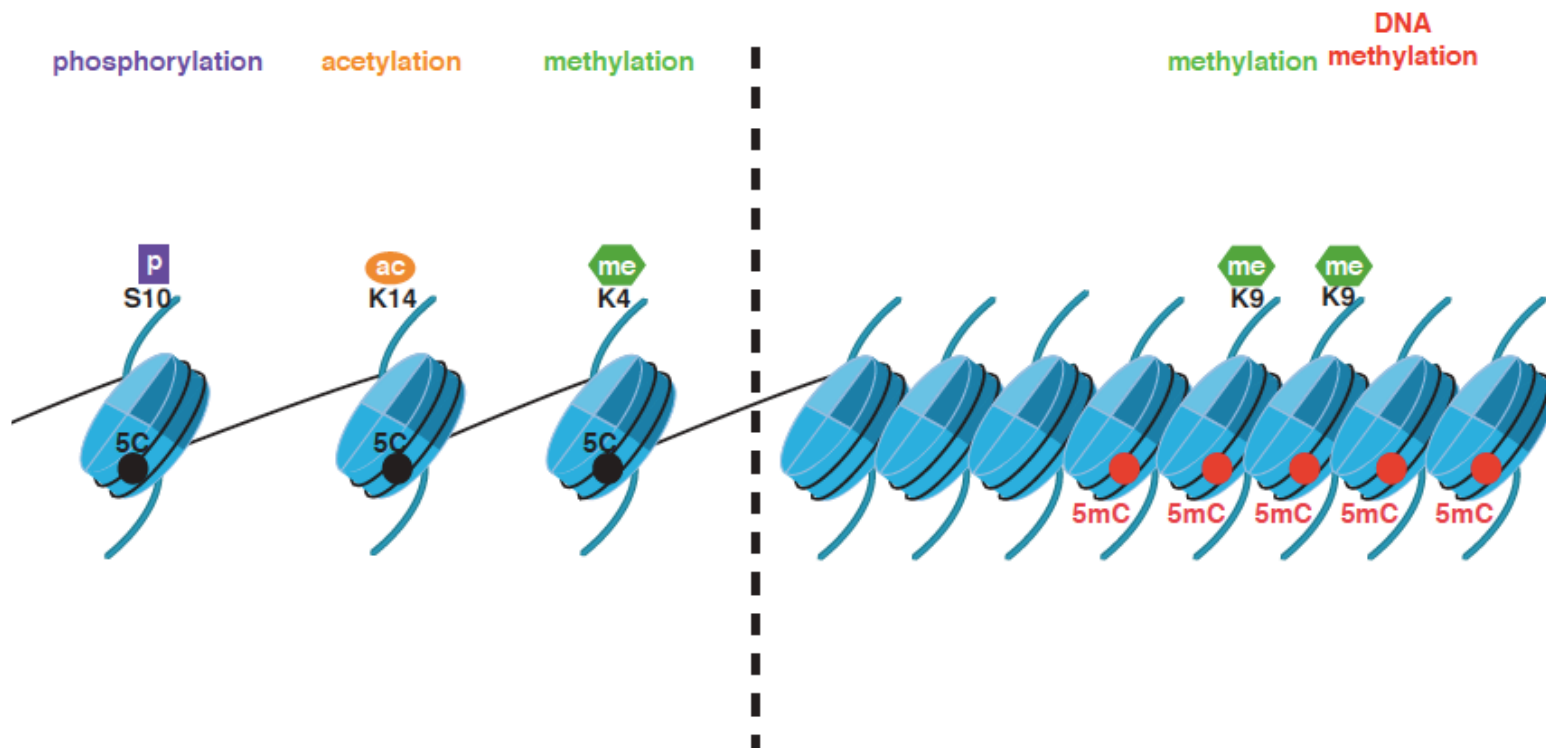
La chromatine



- ADN compacté par enroulement autour des histones
- L'unité de base est le nucléosome



La compaction de la chromatine dépend des modifications d'histones et de la méthylation de l'ADN

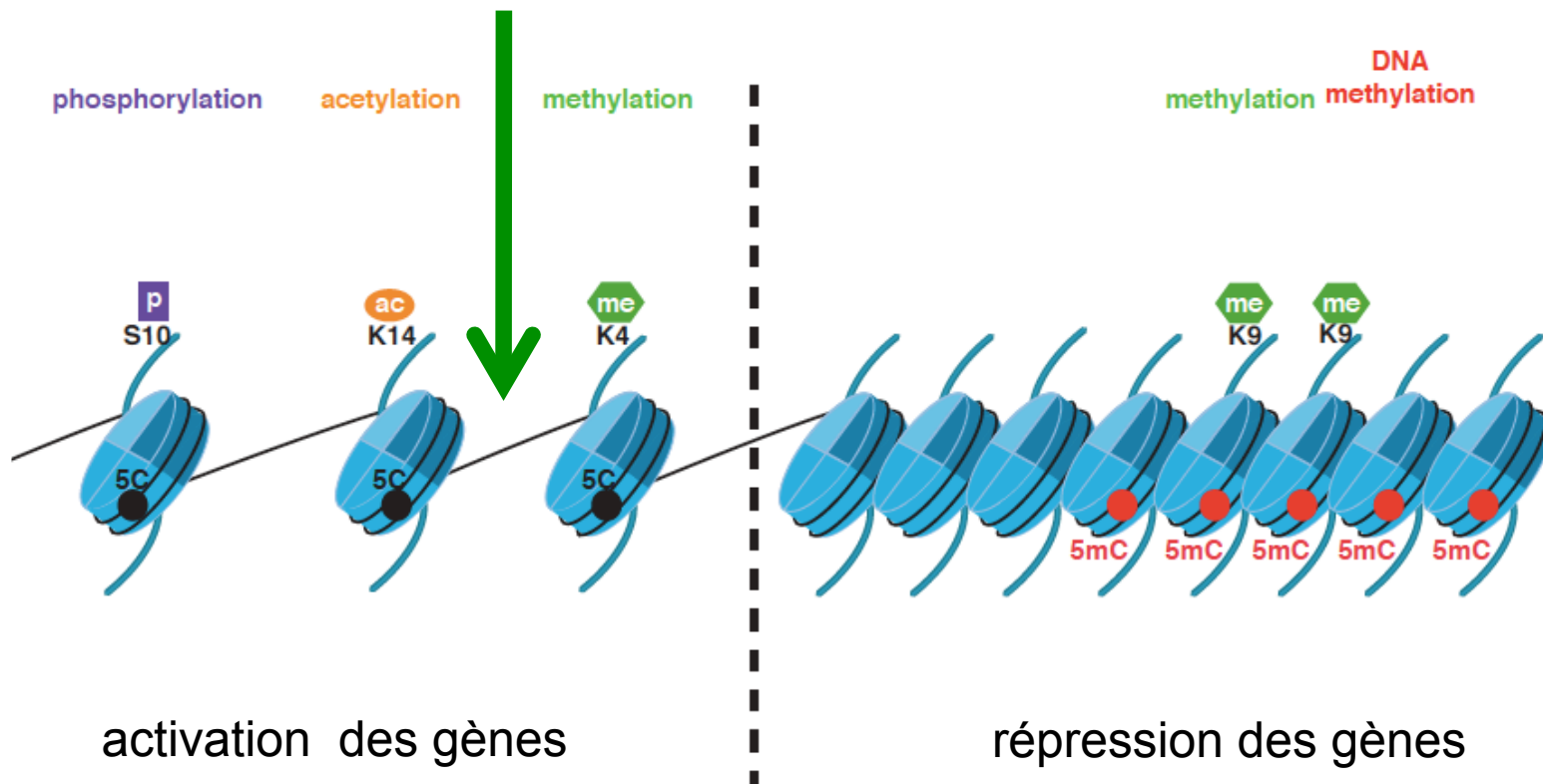


La compaction de la chromatine régule l'activité des gènes

Euchromatine

Hétérochromatine

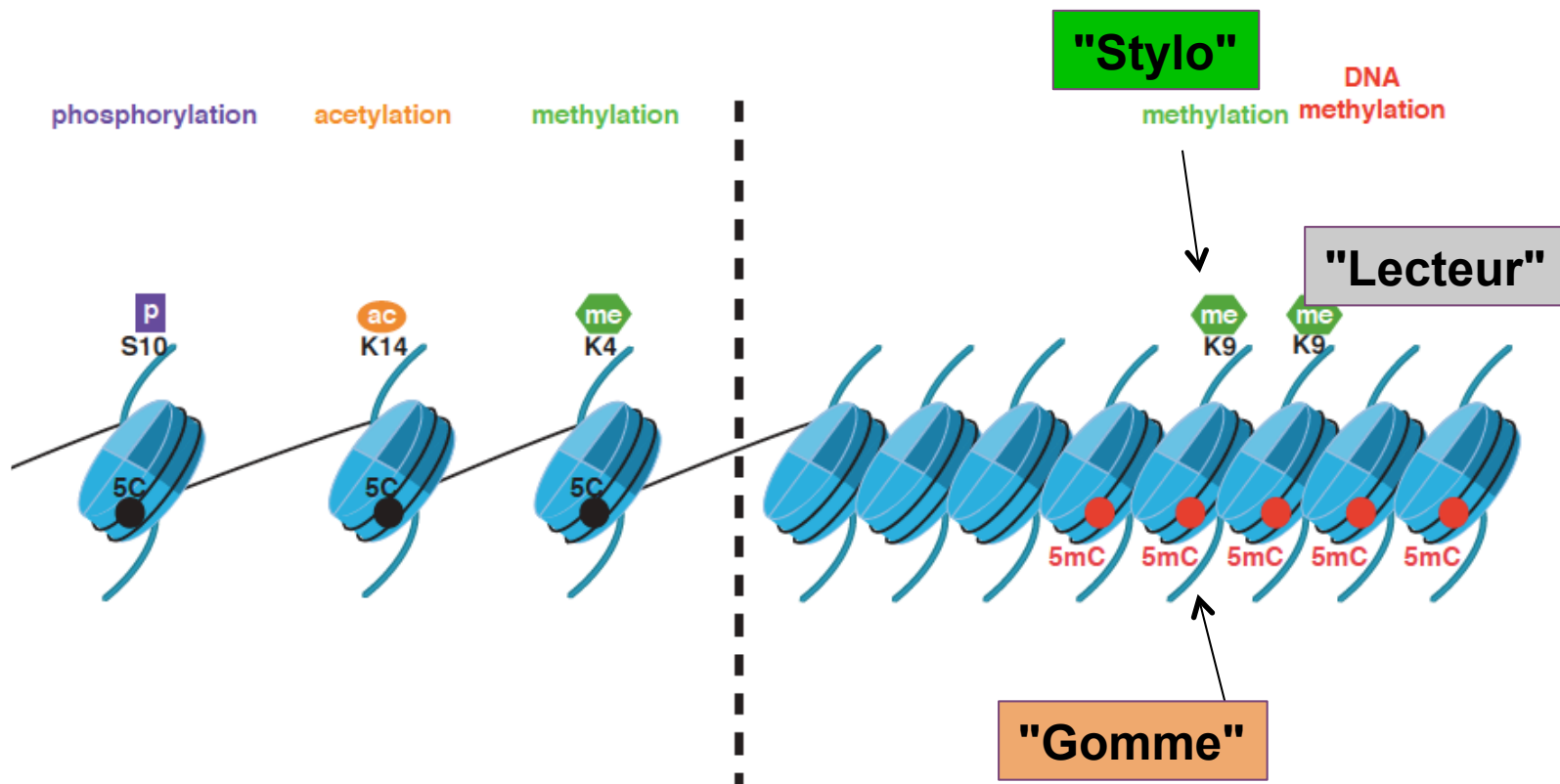
Facteurs de transcription



Les modifications de la chromatine dépendent d'enzymes et de protéines régulatrices

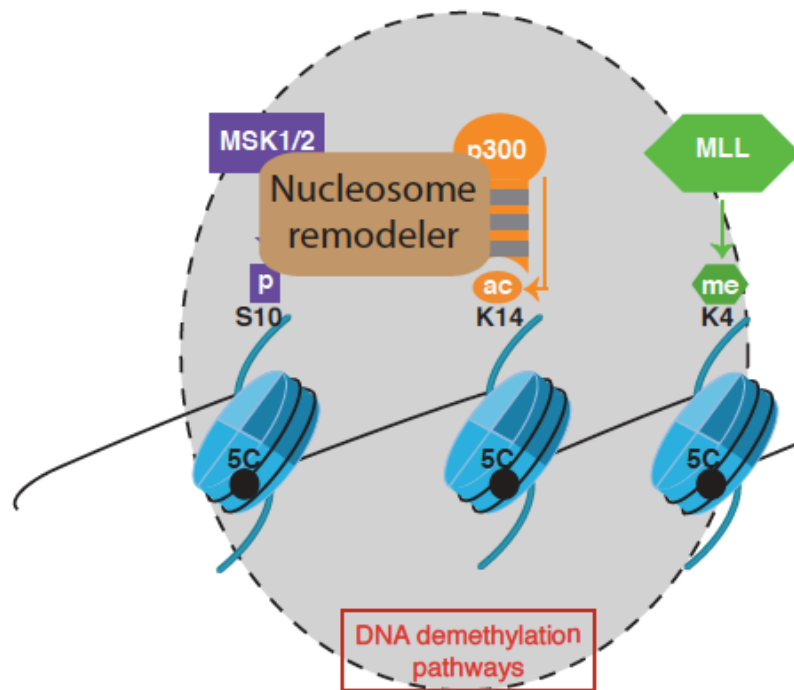
Euchromatine

Hétérochromatine



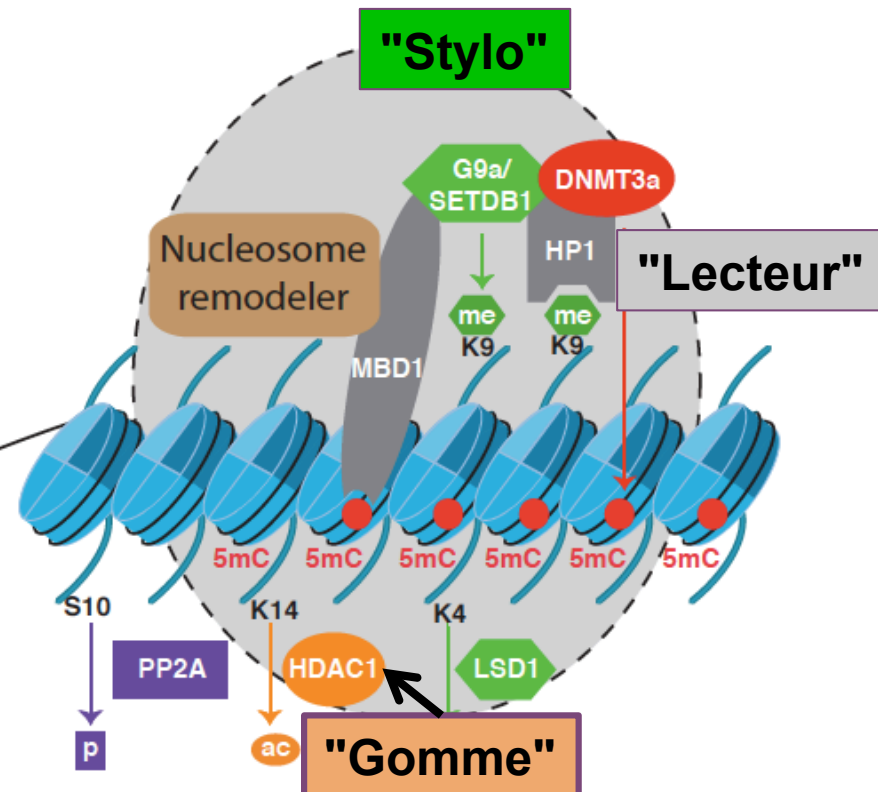
Les complexes macromoléculaires de remodelage de la chromatine = "la machinerie épigénétique"

Chromatin-activating complexe



Noyau

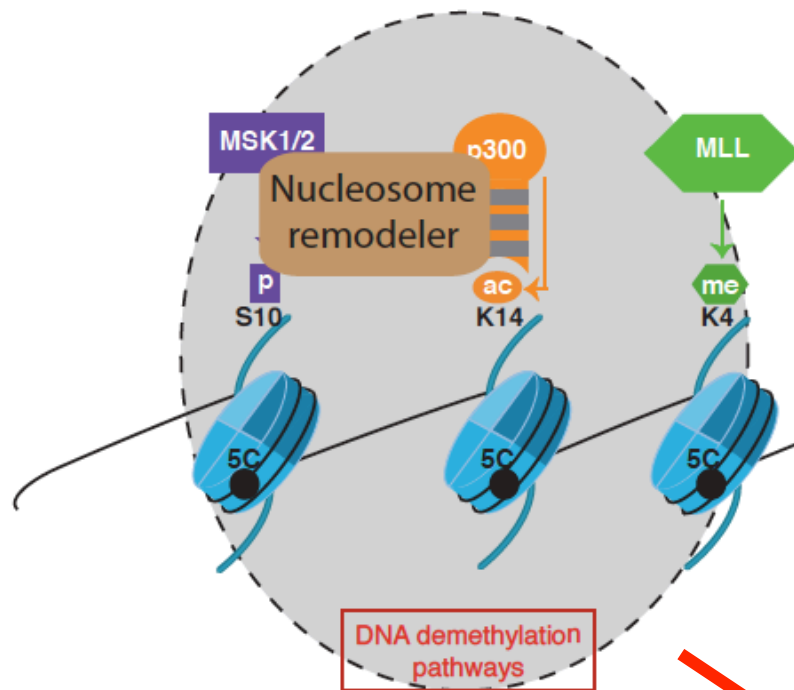
Chromatin-repressive complexe



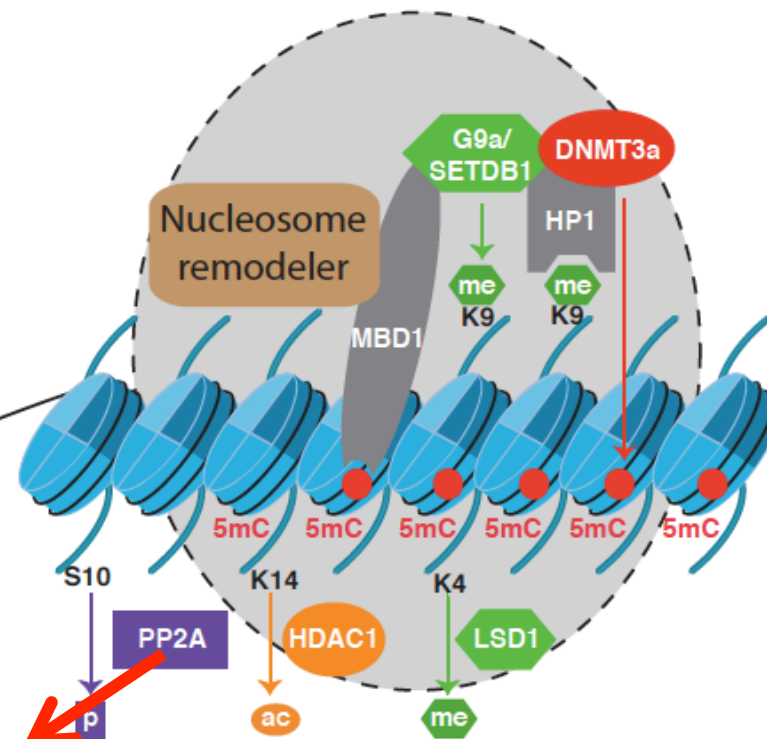
La machinerie épigénétique répond aux signaux de l'environnement

Signaux l'environnement

Chromatin-activating complexe



Chromatin-repressive complexe



Noyau

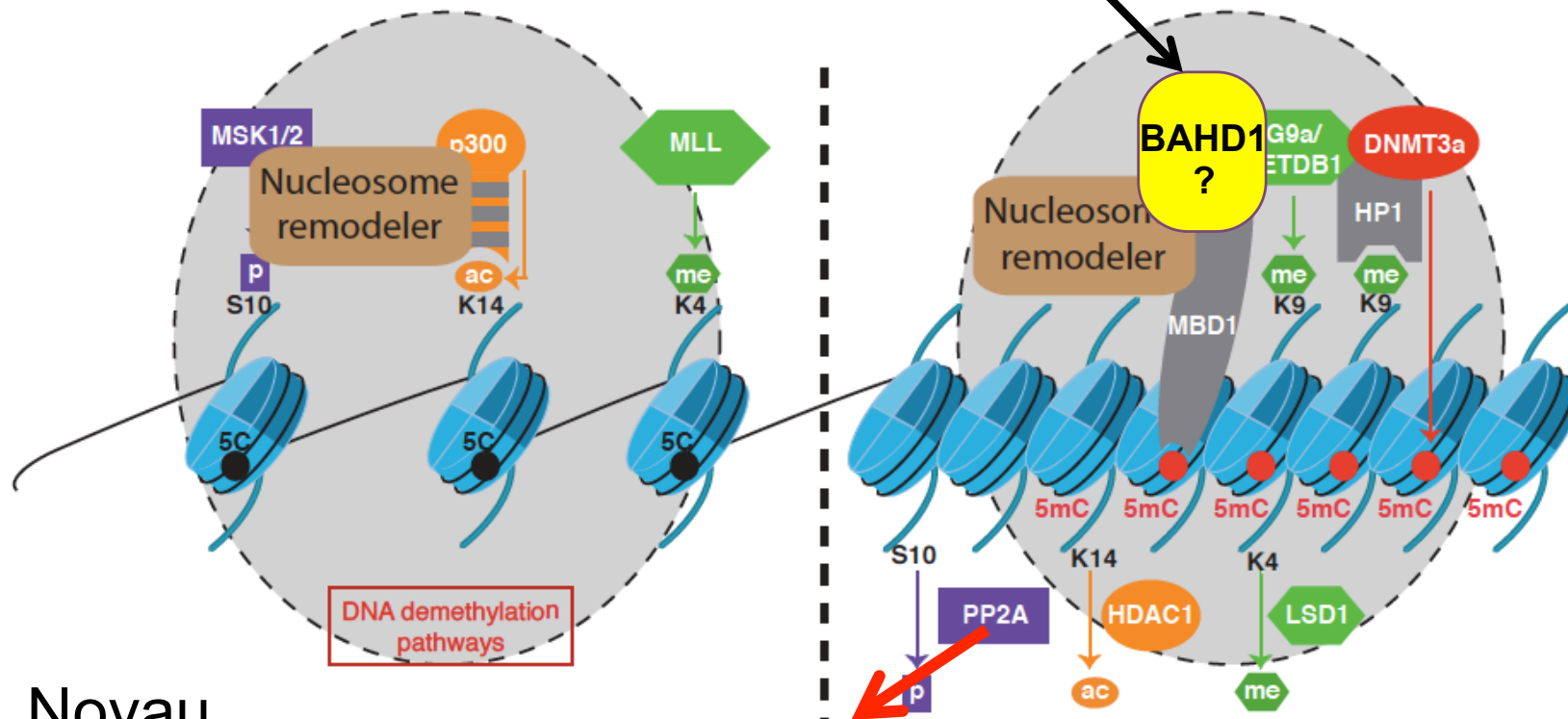
Phénotypes

A quelle "machine" appartient BAHD1 ?

Listeria

Chromatin-activating complexe

Chromatin-repressive complexe

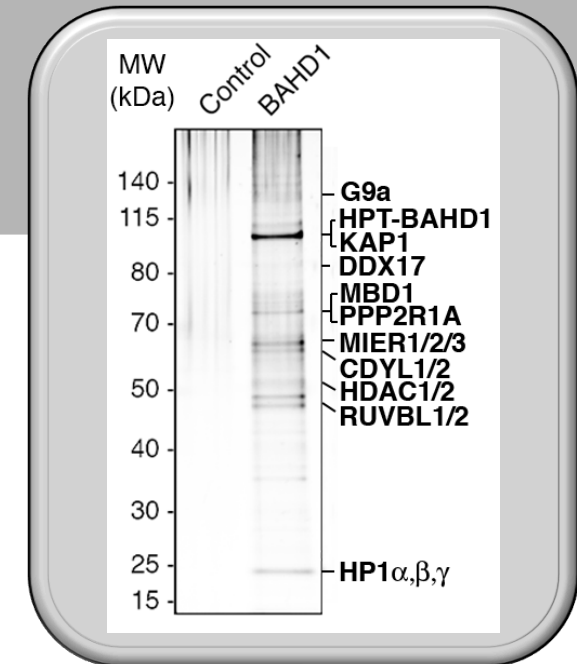
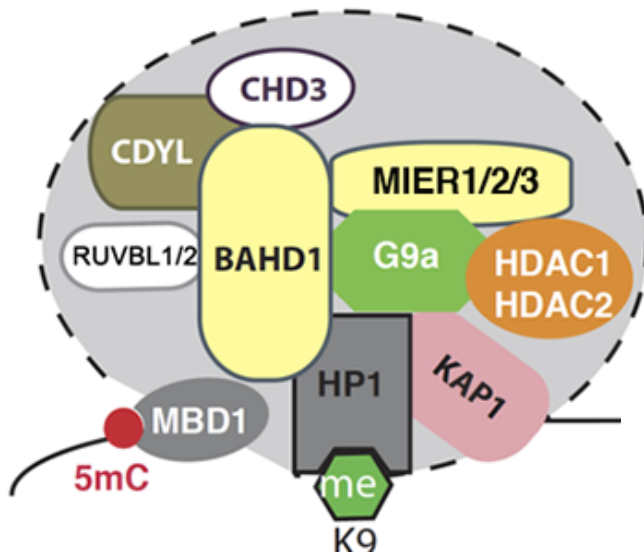


Noyau

Phénotypes

Identification du complexe BAHD1

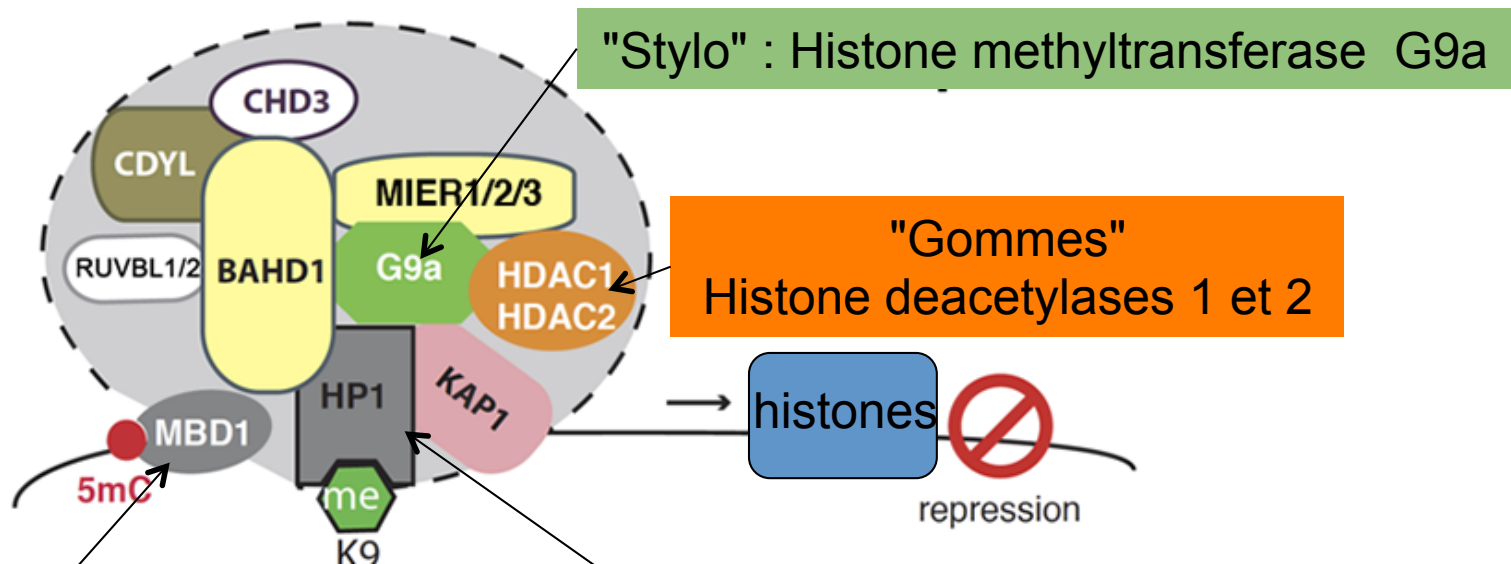
Le complexe BAHD1



Bierne et al., PNAS 2009
Lebreton et al., Science 2011
Lakisic et al. PLoS genetics 2016

Le complexe BAHD1 est une machine de méthylation et désacétylation des histones

Le complexe BAHD1

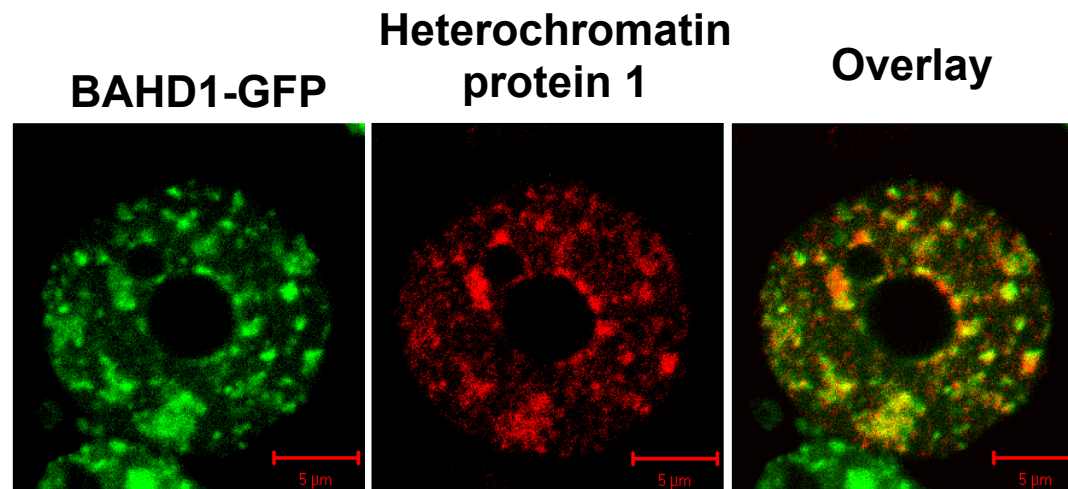
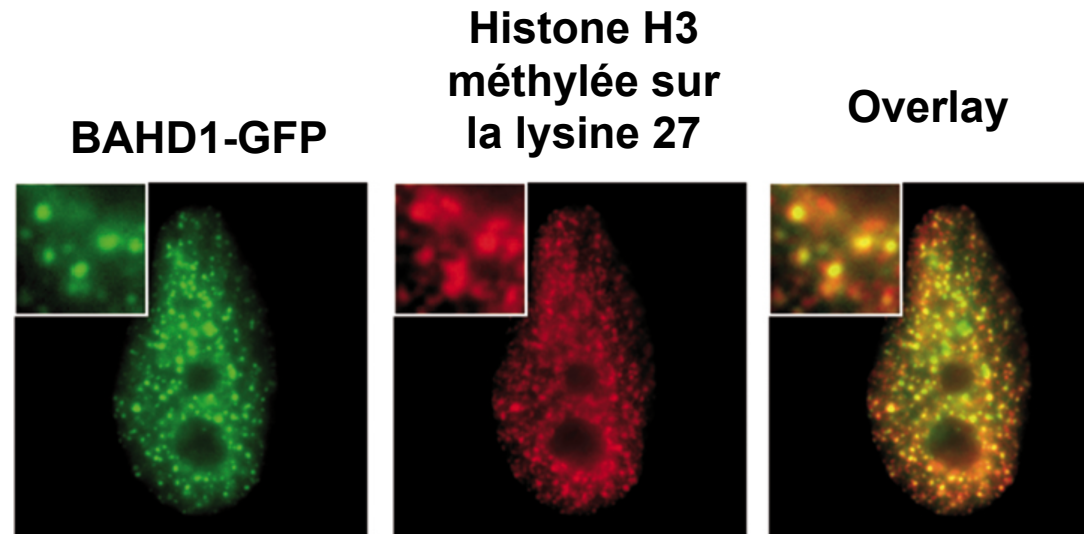


MBD1: "Lecteur" de la cytosine méthylée

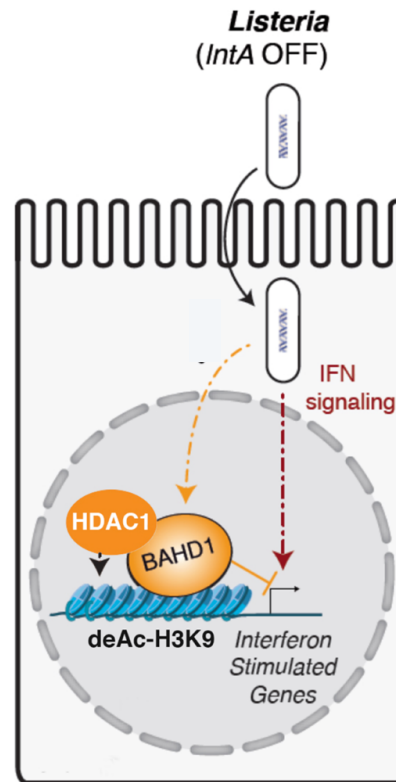
HP1: "Lecteur" de la marque histone H3 méthylée

Bierne et al., PNAS 2009
Lebreton et al., Science 2011
Lakisic et al. PLoS genetics 2016

BAHD1 colocalise avec les marqueurs de l'hétérochromatine

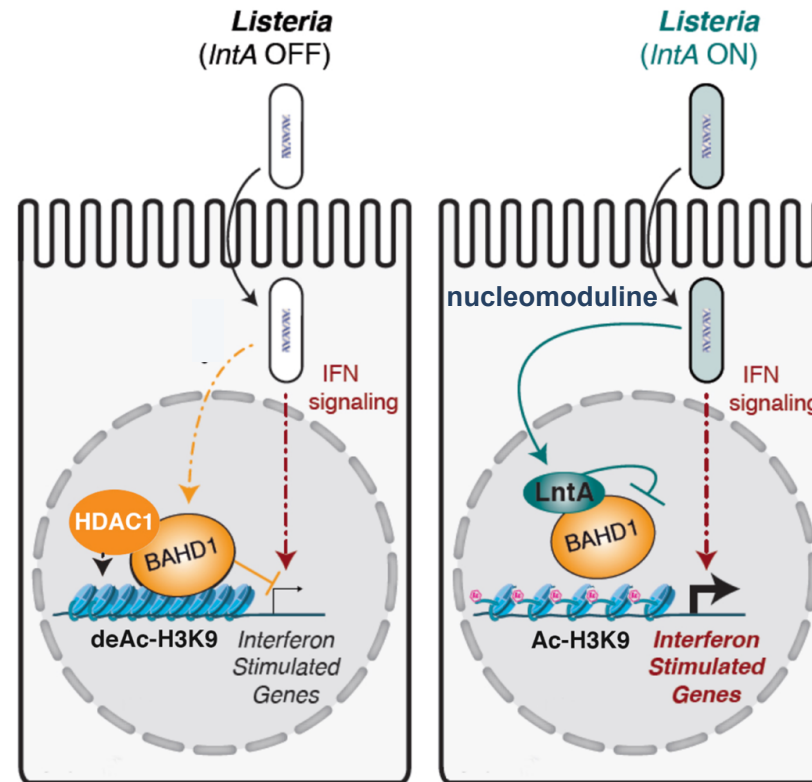


Listeria agit sur la machinerie épigénétique BAHD1



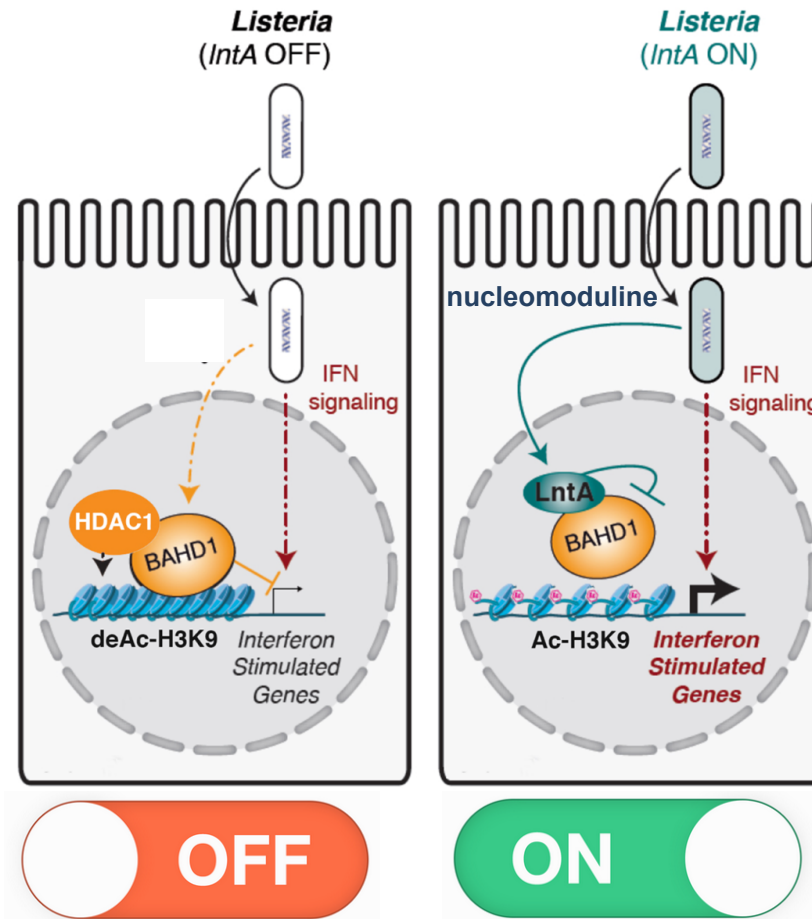
Gènes de l'immunité (gènes de réponses aux interférons)

Listeria agit sur la machinerie épigénétique BAHD1



Gènes de l'immunité (gènes de réponses aux interférons)

Listeria agit sur la machinerie épigénétique BAHD1

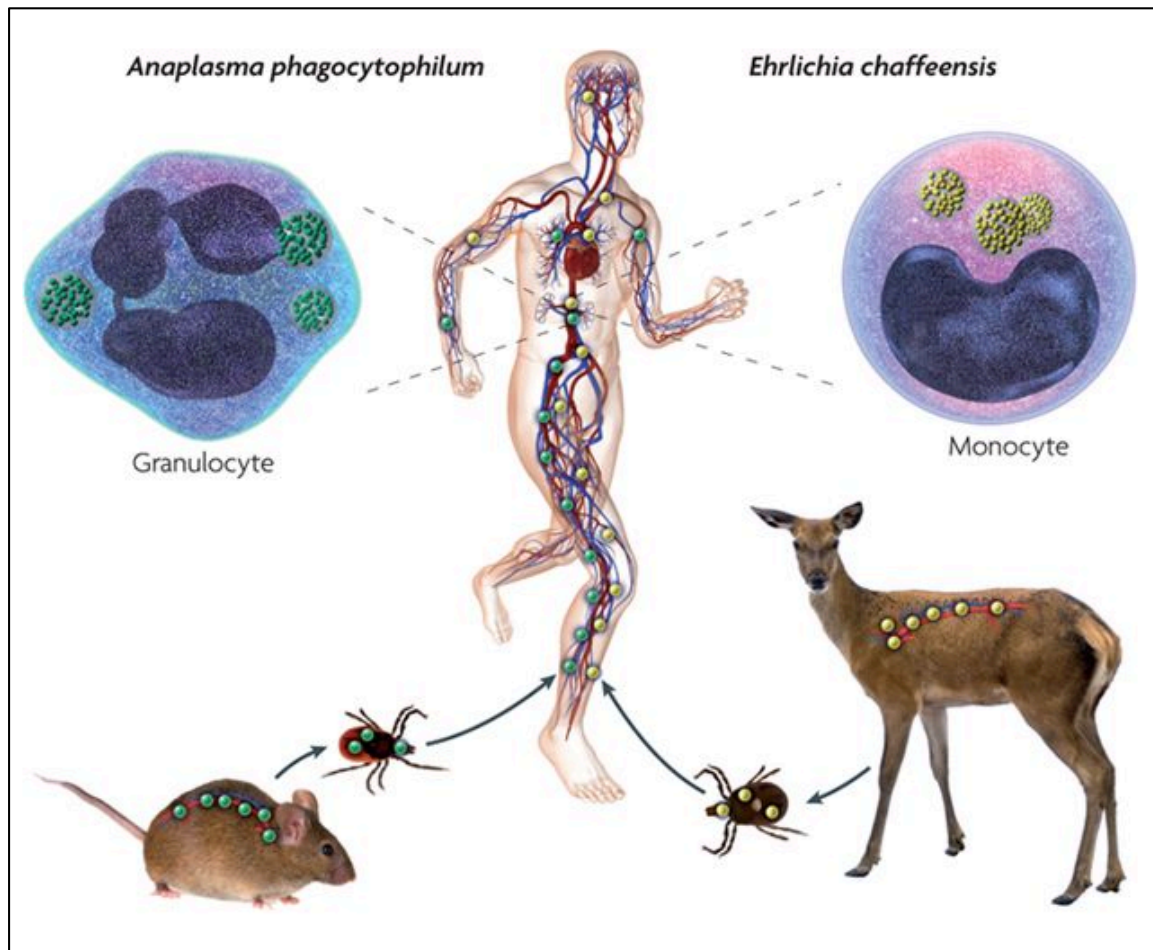


Gènes de l'immunité (gènes de réponses aux interférons)

- ❖ *Listeria* module l'expression de gène de l'immunité innée en agissant positivement ou négativement sur le régulateur épigénétique BAHD1.

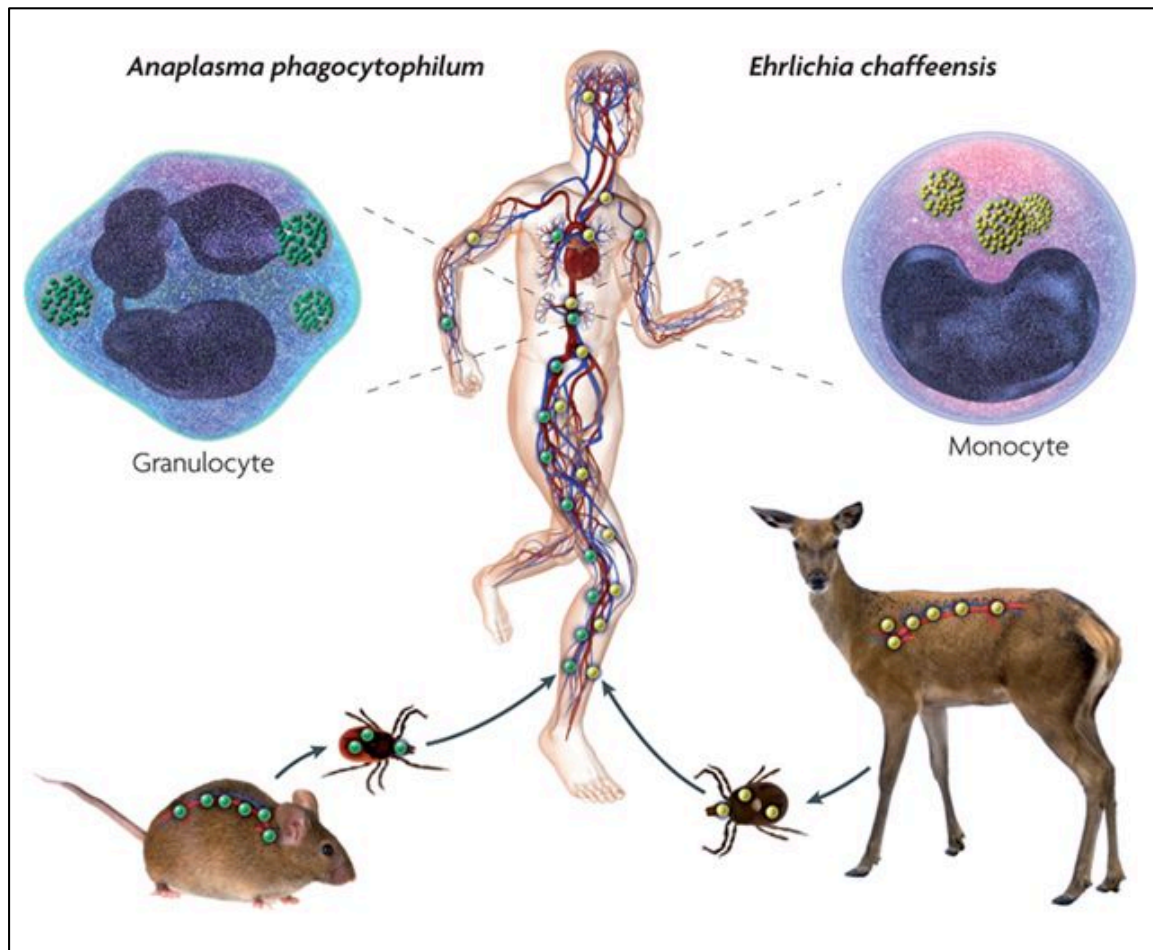
Anaplasma phagocytophilum

- Une bactérie pathogène transmise à l'homme et les animaux par les tiques
- Agent de l'**anaplasmose**

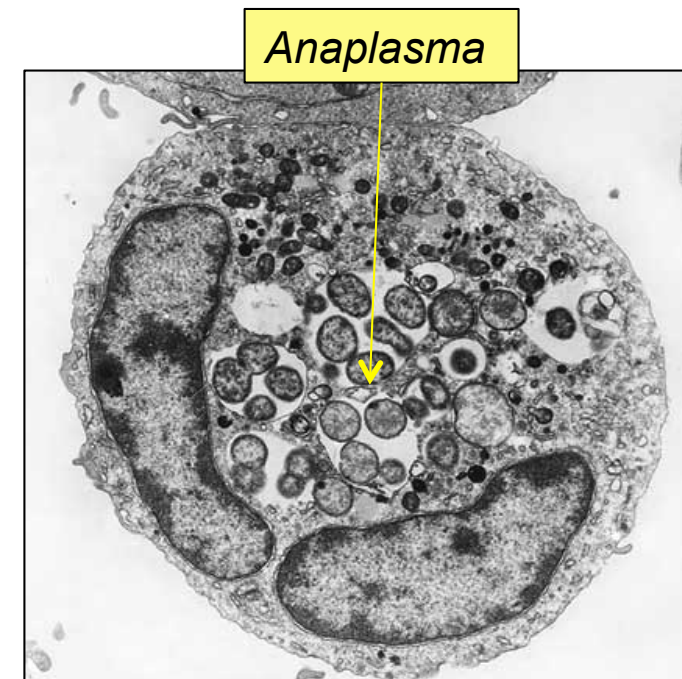


Anaplasma phagocytophilum

- Envahit et contrôle des cellules immunitaires (neutrophiles)

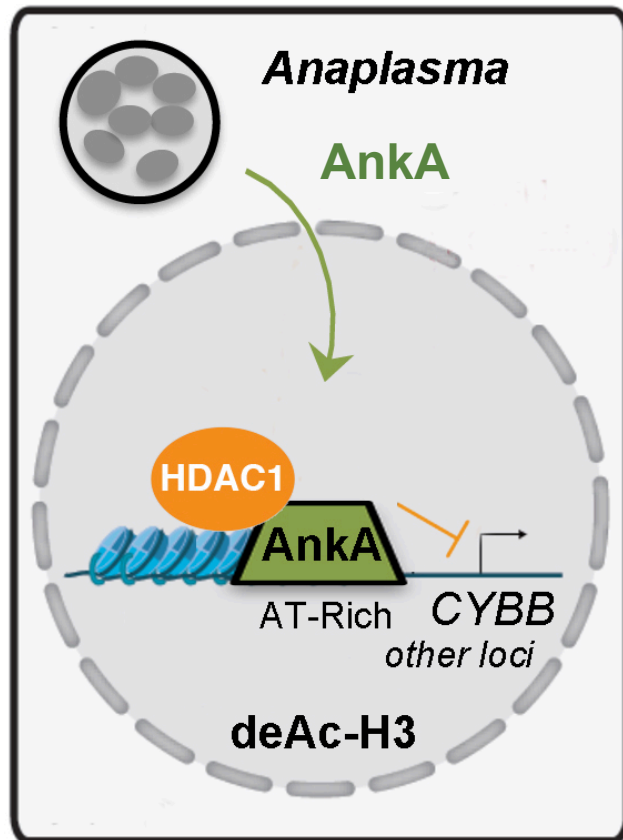


Neutrophile infecté



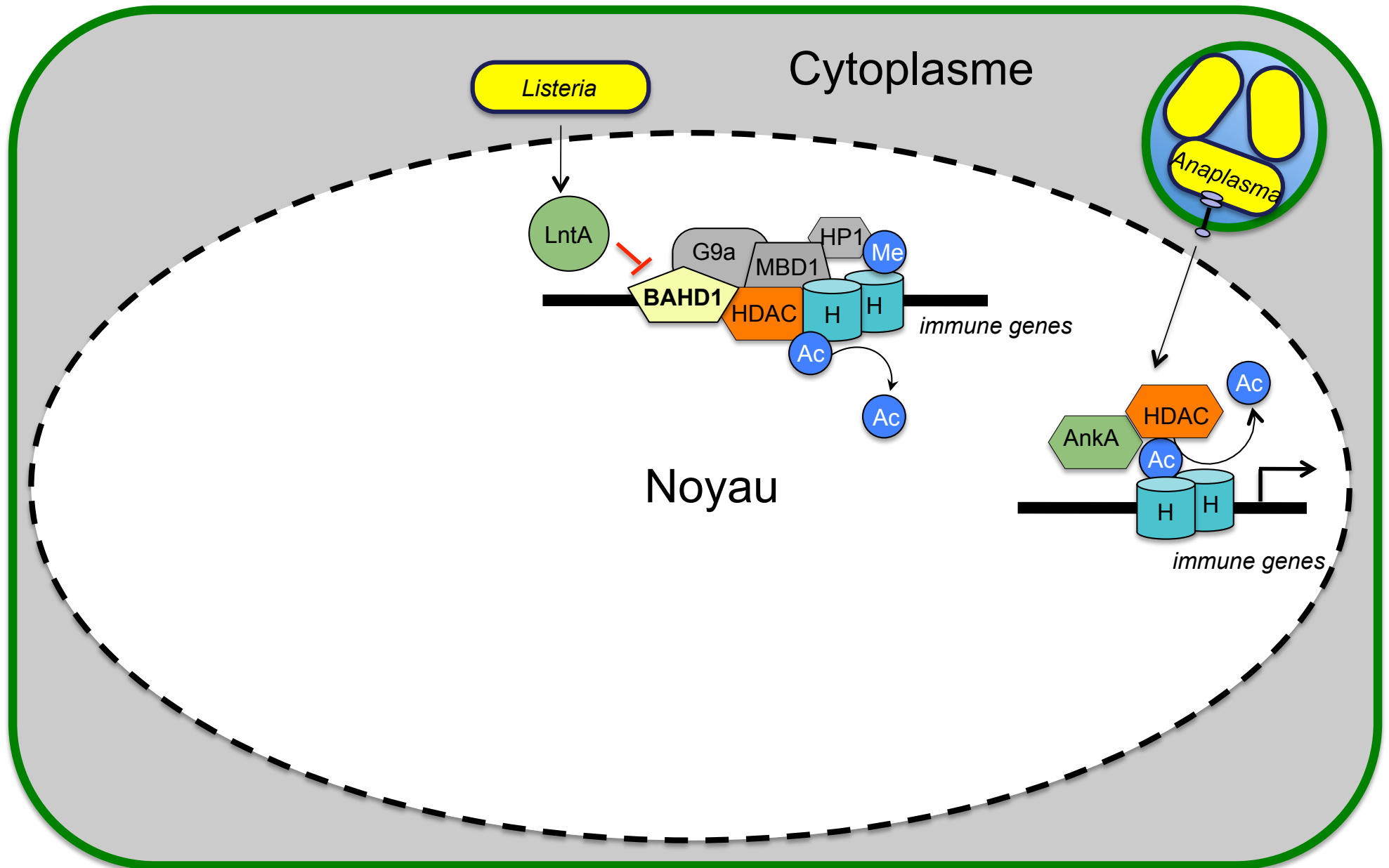
La nucléomoduline AnkA d'*Anaplasma* recrute un complexe HDAC à des gènes de l'immunité

Résultats de l'équipe de J. Dumler,
Université de Baltimore, USA

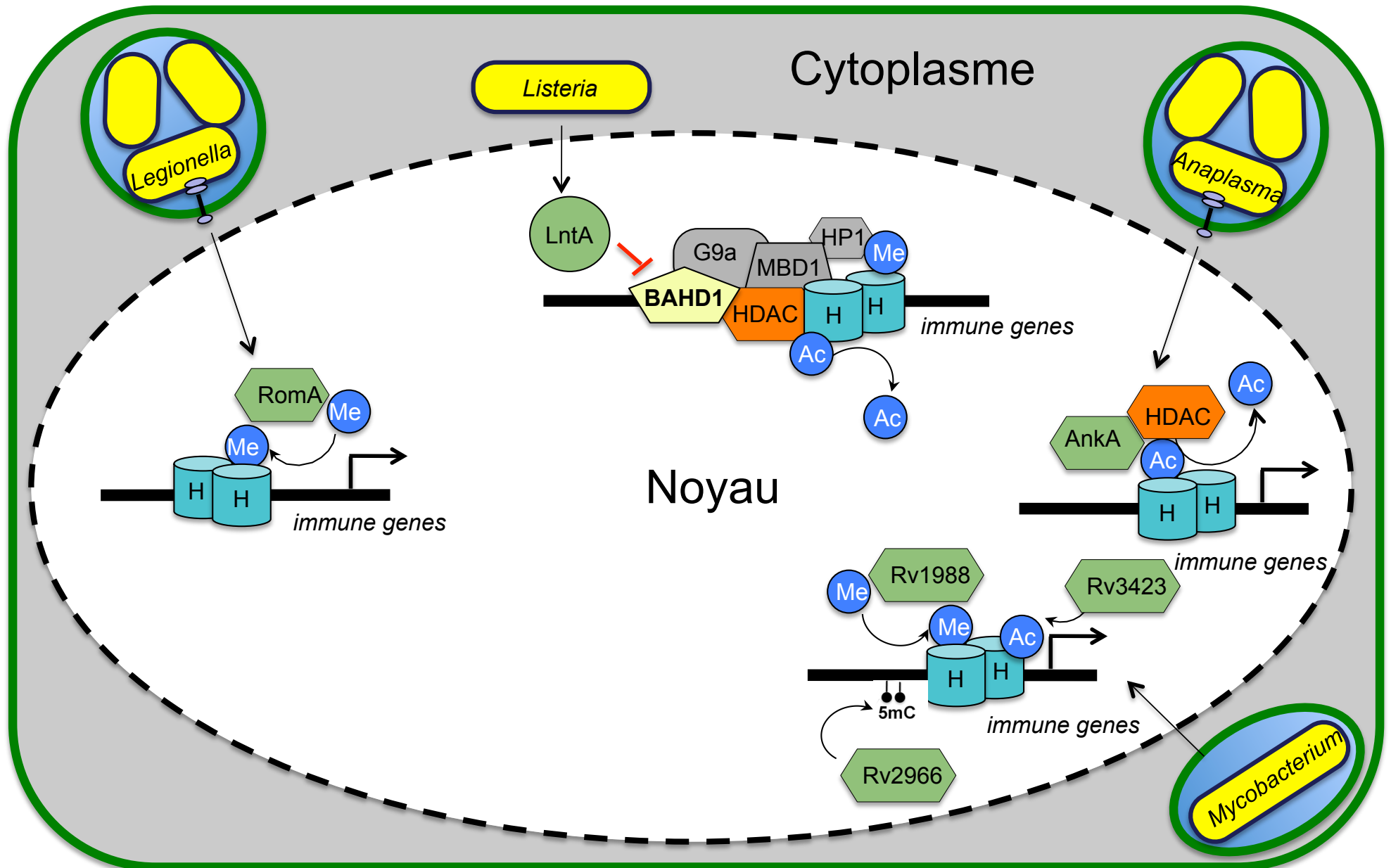


- ✓ *AnkA* entre dans le noyau et recrute l'enzyme histone désacétylase HDAC1 à ces gènes cibles.
- ✓ Ceci réprime la transcription de gènes de l'immunité (exemple : gène codant pour l'enzyme bactéricide *CYBB*)

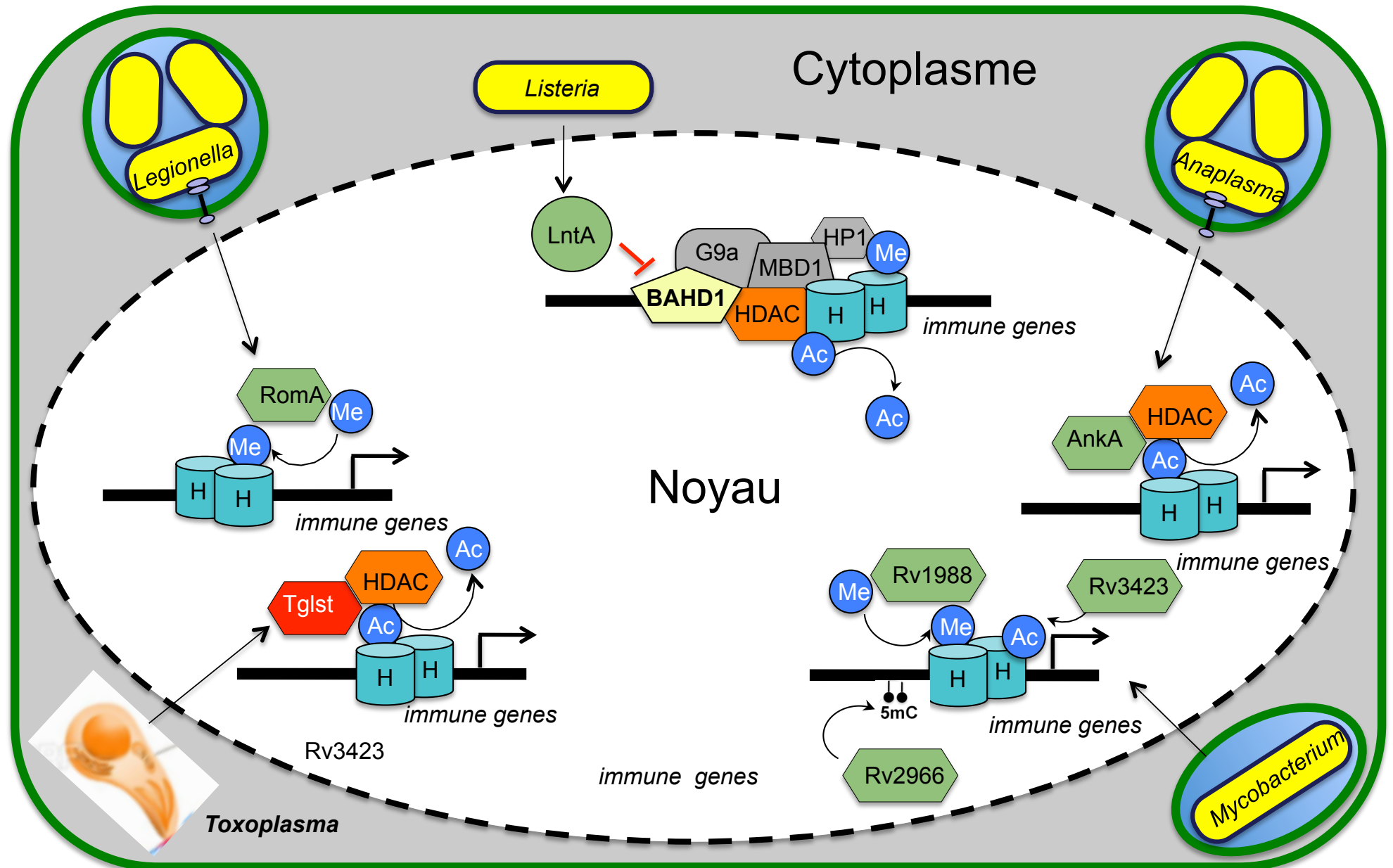
Une nouvelle famille de protéine bactériennes : les nucléomodulines



Une nouvelle famille de protéine bactériennes : les nucléomodulines

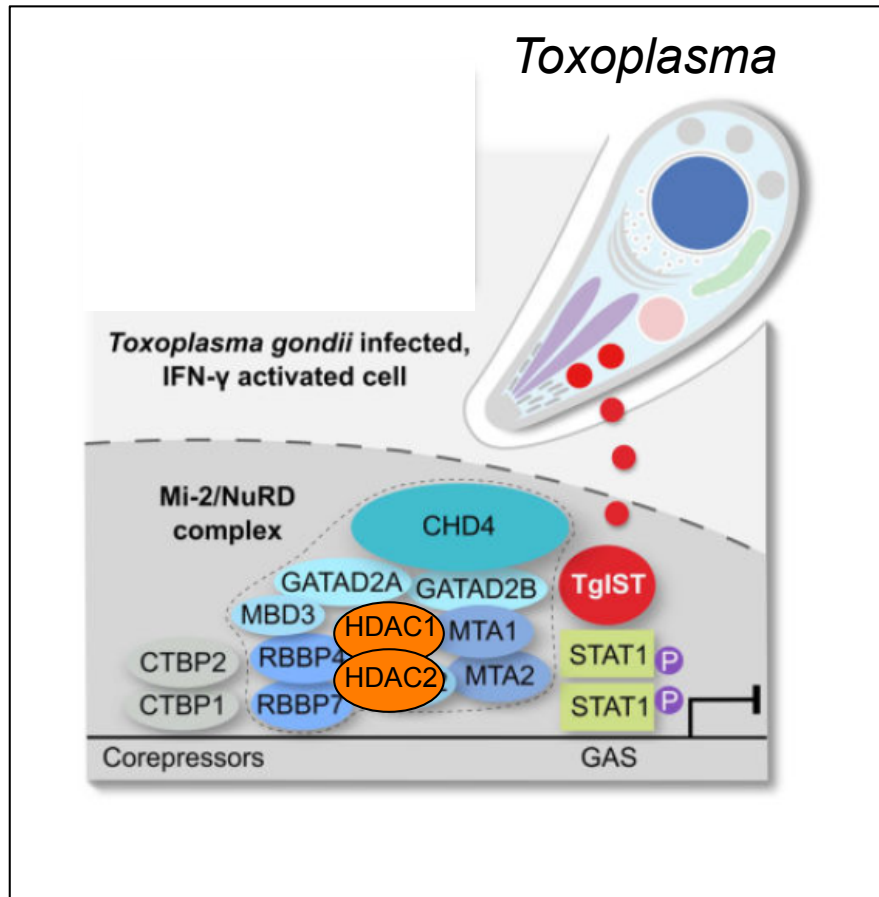


Convergence évolutive: des pathogènes protozoaires produisent aussi des nucléomodulines



La nucléomoduline TglST de *Toxoplasma* recrute un complexe HDAC (NurD) à des gènes de l'immunité

Résultats de l'équipe de D. Sibley
Université de Saint Louis, USA



- ✓ **TglST** entre dans le noyau et recrute le complexe **NurD** contenant les histone désacétylases HDAC1/2
- ✓ Ceci réprime la transcription de gènes de l'immunité : les gènes de réponse à l'interféron gamma

Emergence de la "Patho-Epigénétique"

Découverte que les pathogènes
sécrètent des nucléomodulines
qui agissent sur la machinerie épigénétique

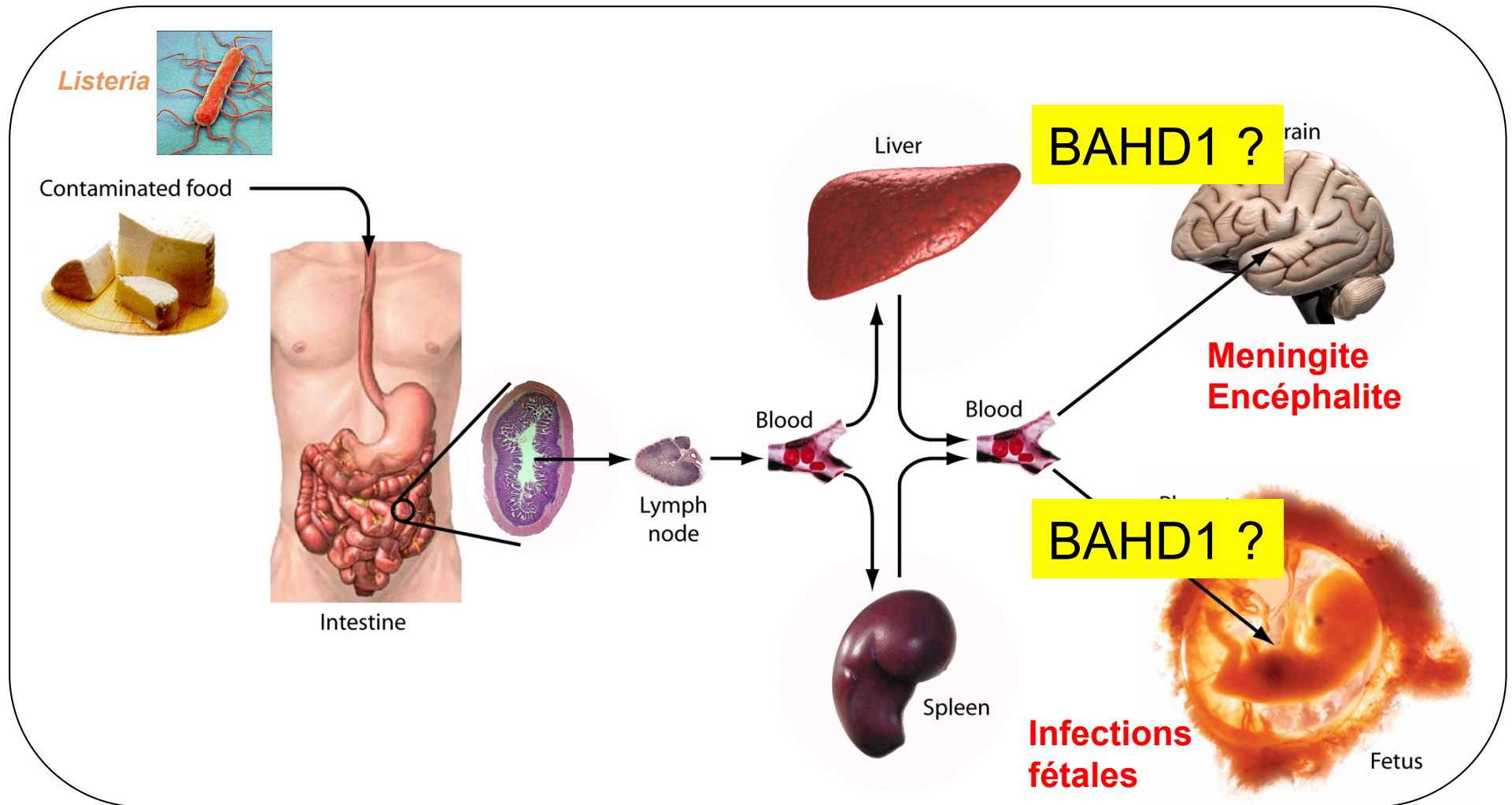


Effets épigénétiques cellulaires des pathogènes

Changement des phénotypes cellulaires

- De courte durée ?
- A plus long terme ?
- Quelles fonctions physiologiques dérégulées ?

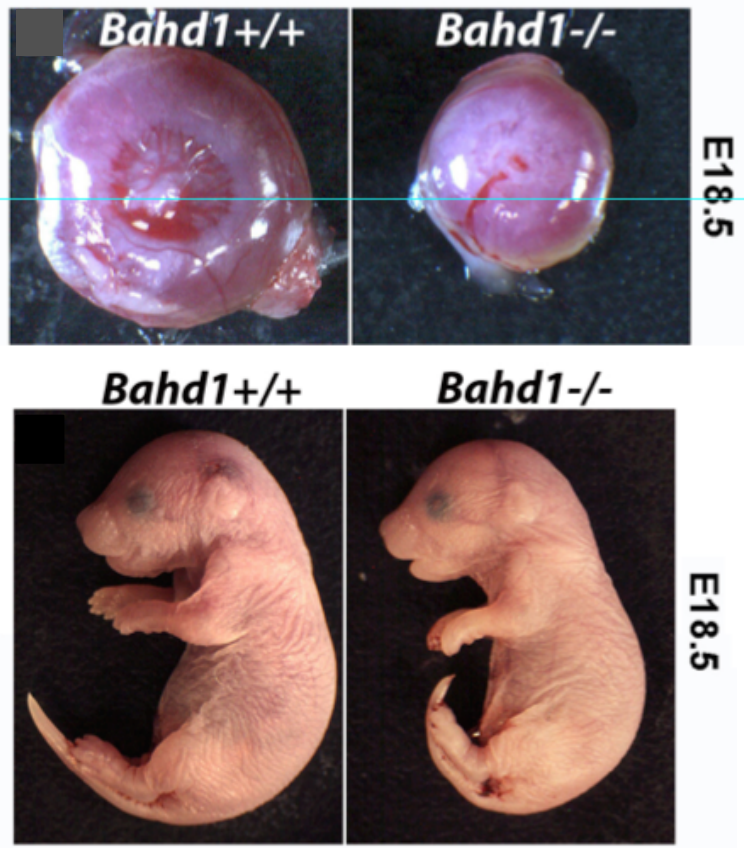
Rôle de BAHD1 dans les organes ciblés par la *Listeria*



L'inactivation du gène *Bahd1* chez la souris altère la croissance du placenta et du fœtus

Phénotype
Sauvage

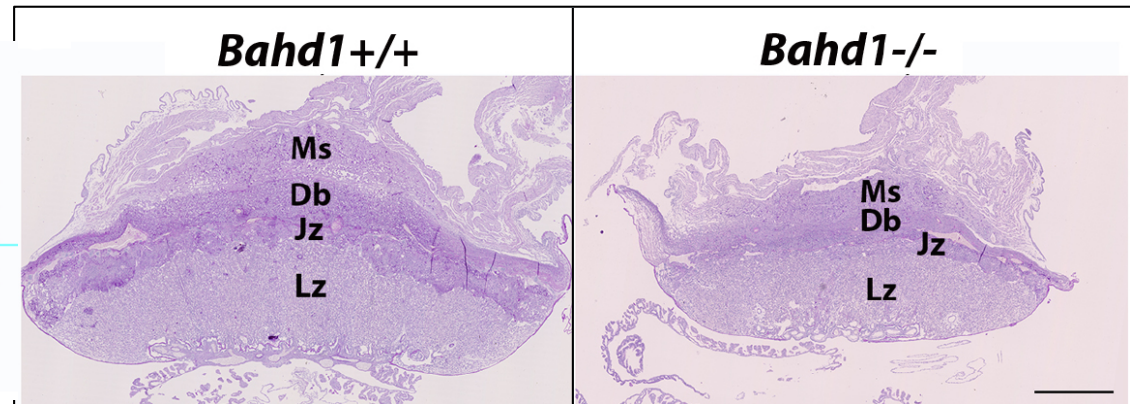
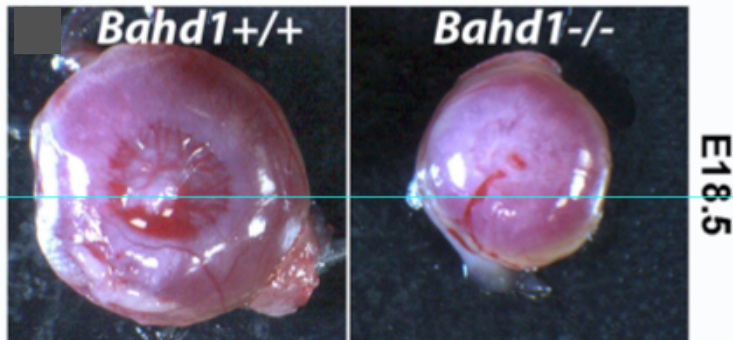
Phénotype
Mutant KO



BAHD1 contrôle l'expression de gènes placentaires

Phénotype
Sauvage

Phénotype
Mutant KO



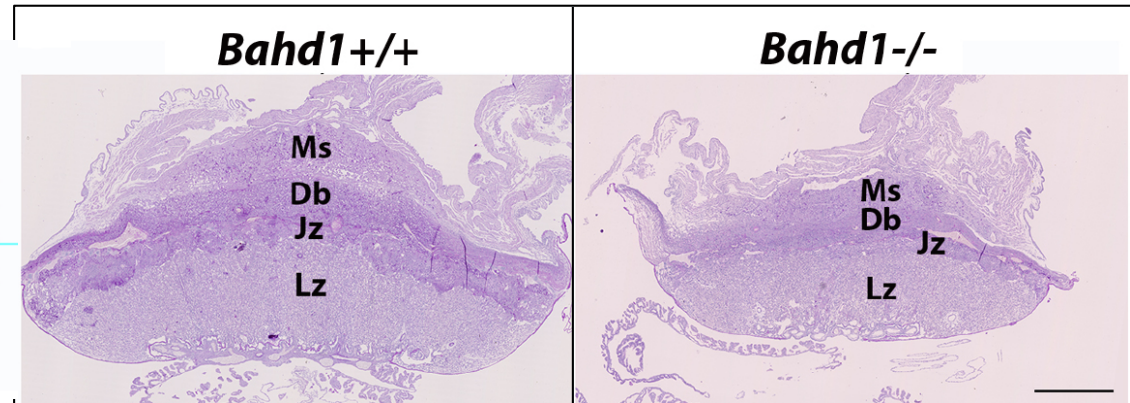
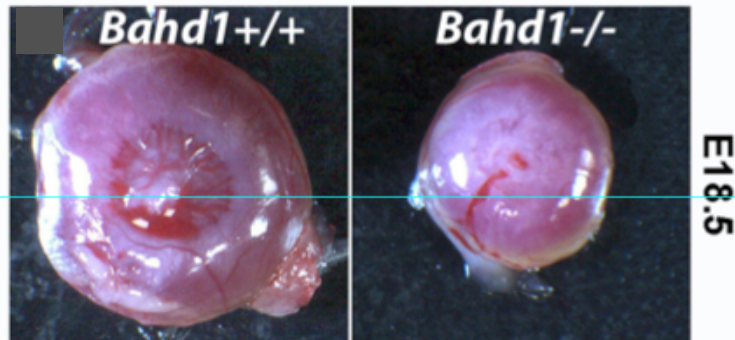
Etude transcriptomique : La **défici**ence en BAHD1 **dér**égule **1300** gènes dans le placenta de souris au stade E18.5.

- 1000 gènes sur-exprimés
- 300 gènes sous-exprimés

Fonctions des gènes sur-exprimés dans les placentas *Bahd1*-KO

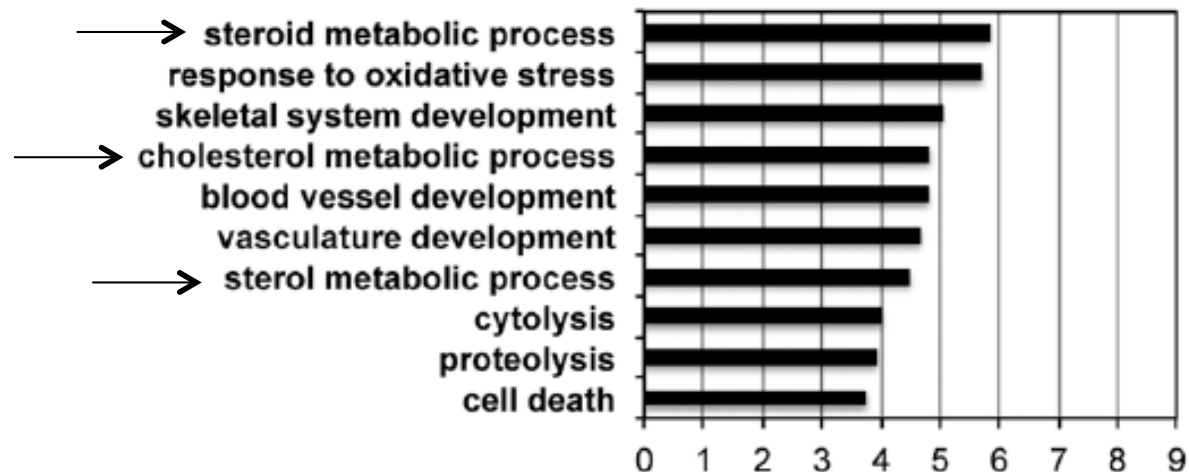
Phénotype
Sauvage

Phénotype
Mutant KO

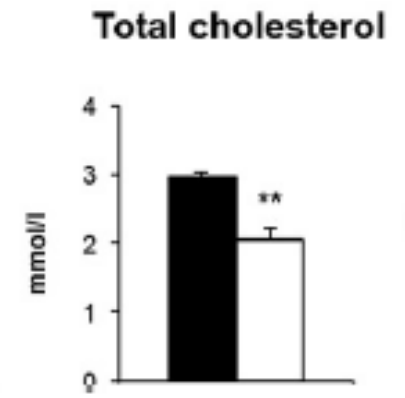
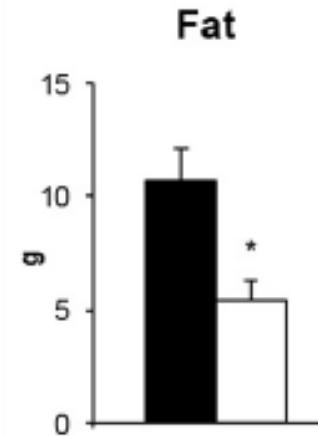
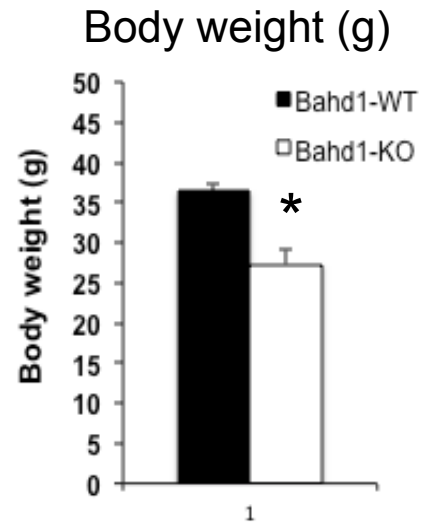
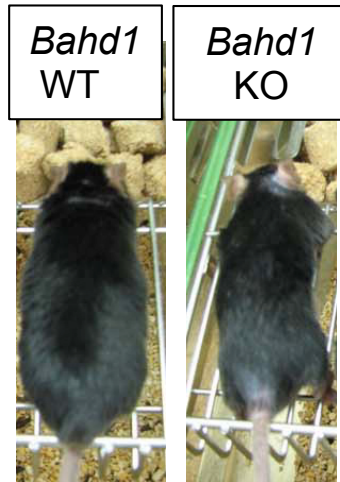


métabolisme
des stéroïdes

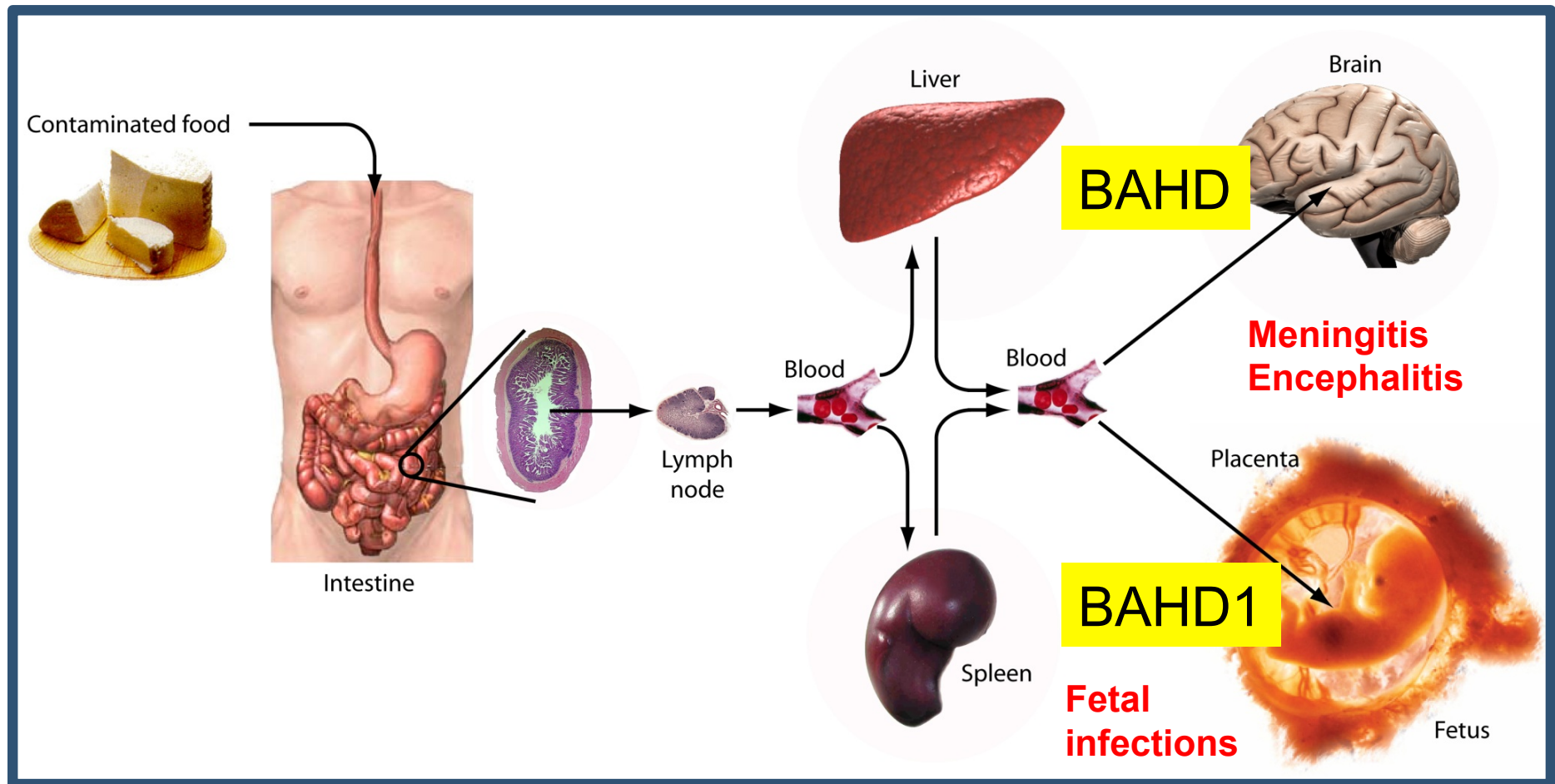
BAHD1-KO placentas (E16.5)



La déficience en BAHD1 chez les souris adultes agit sur le métabolisme du cholestérol



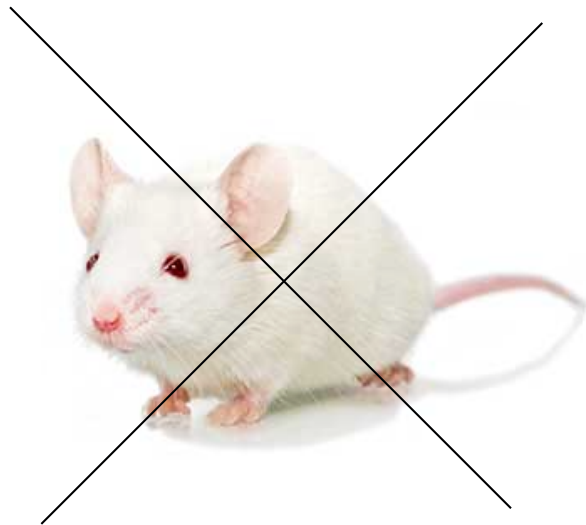
BAHD1 a un rôle important dans un organe cible de la *Listeria*



Quels impact épigénétique de la neurolistériose et la listériose fétoplacentaire ?

Problème du modèle d'étude de la listériose

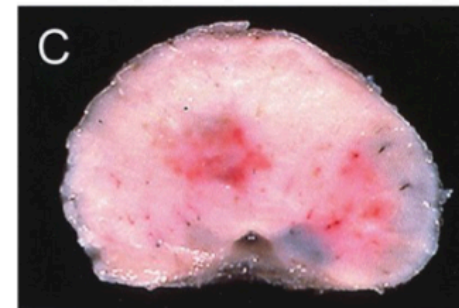
Neurolistériose
Listériose fetoplacentaire



Ruminant
infecté



Cerveau
ruminant



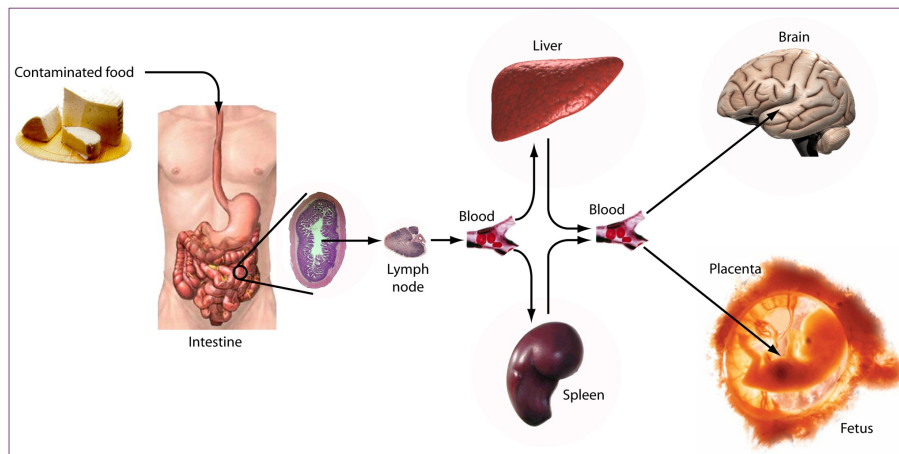
Fœtus humain
infecté



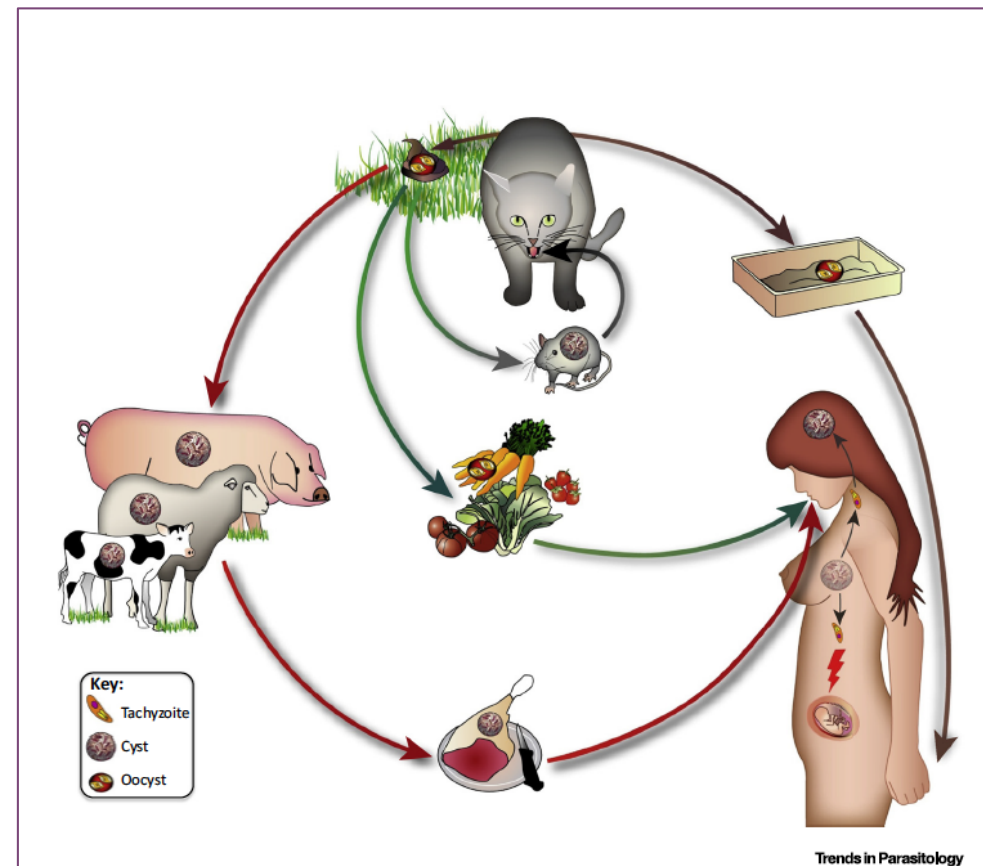
❖ **Nécessité de générer de nouveaux modèles d'étude**

Listeria et *Toxoplasma* sont des pathogènes transmis par les aliments et ciblant placenta et cerveau

Listeriosis

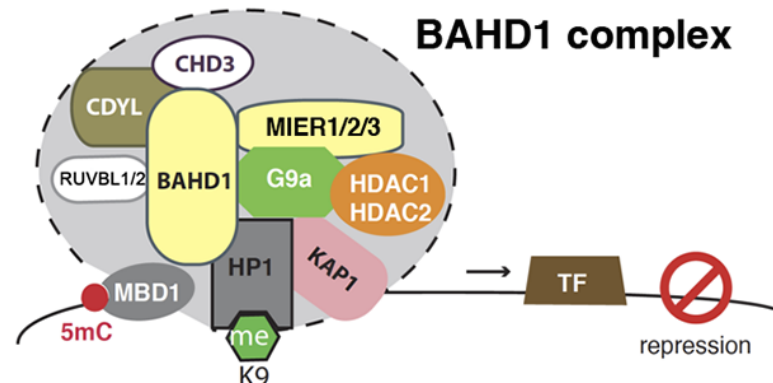


Toxoplasmosis

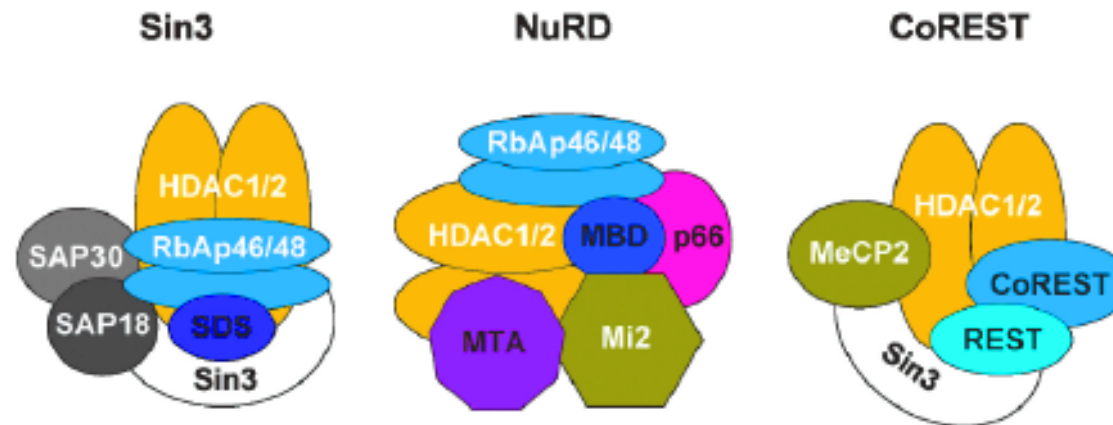


Quels impact épigénétique
des infections asymptomatiques ?

La machinerie épigénétique de désacétylation des histones



HDAC



HDAC

Microbiote et Epigénétique



"Flore intestinale"
microbiote intestinal



Plusieurs molécules du métabolisme bactérien agissent comme des inhibiteurs des histones désacétylases

Table 3: *In vitro* IC₅₀ concentrations for selected substances with HDAC-inhibitory function additional information

HDACi	IC ₅₀ (mol/l)	Source	Reference	Type
TSA	1.80E-09	<i>Streptomyces platensis</i>	Selleck Chemicals	Antimycotic
SAHA	1.00E-08	Synthetic	Selleck Chemicals	Hydroxamic acid
Etinostat (MS275)	5.00E-07	Synthetic	Selleck Chemicals	Carbamate
Pyruvate*	8.00E-05	All domains of life	Thangaraju <i>et al.</i> (2006)	Alpha-keto acid
Butyrate	9.00E-05	Gut microbiota	Waldecker <i>et al.</i> (2008)	SCFA
p-Coumaric acid	1.90E-04	Gut microbiota	Waldecker <i>et al.</i> (2008)	Polyphenol
Propionate	3.60E-04	Gut microbiota	Waldecker <i>et al.</i> (2008)	SCFA
3-(4-OH-phenyl)-propionate	6.20E-04	Gut microbiota	Waldecker <i>et al.</i> (2008)	Polyphenol
Caffeic acid	8.50E-04	Gut microbiota	Waldecker <i>et al.</i> (2008)	Polyphenol
D-β-Hydroxybutyrate	4.00E-03	Mammalian cells	Shimazu <i>et al.</i> (2013)	SCFA derivative
D-Lactate	1.00E-02	Diet/dairy, gut microbiota	Latham <i>et al.</i> (2012)	Organic acid
Pyruvate*	3.00E-02	All domains of life	Latham <i>et al.</i> (2012)	Alpha-keto acid
L-Lactate	4.00E-02	Diet/dairy, muscular tissue, gut microbiota	Latham <i>et al.</i> (2012)	Organic acid

❖ Quel impact du microbiote sur les régulations épigénétiques dépendantes des HDAC ?

Régulation épigénétique de l'axe intestin-cerveau

Genes, Brain
and Behavior

Official publication of the International Behavioural and Neural Genetics Society

Genes, Brain and Behavior (2014) 13: 69–86

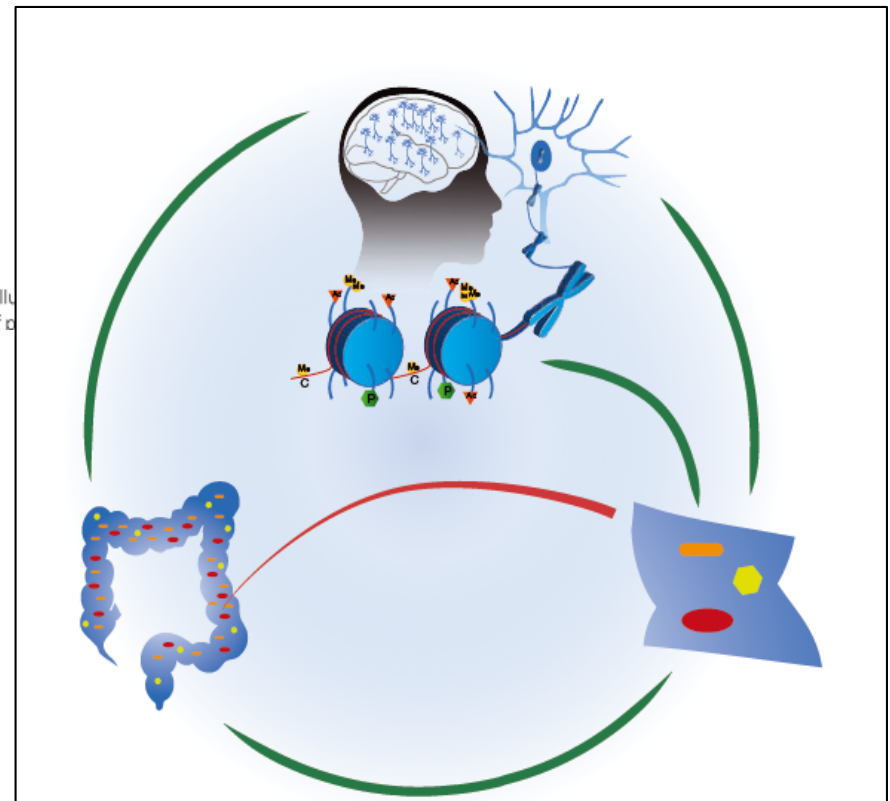
doi: 10.1111/gbb.12109

Review

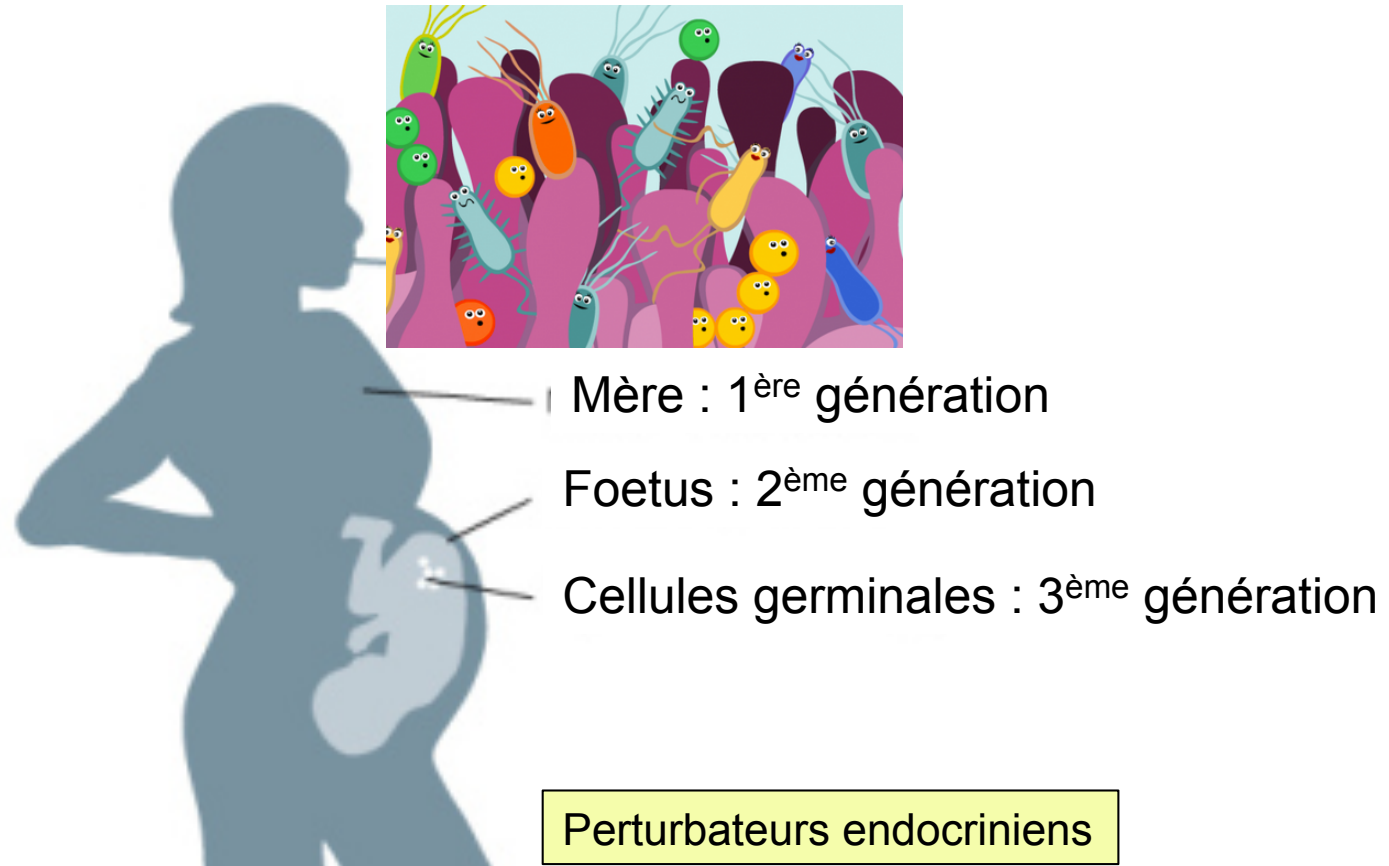
Microbial genes, brain & behaviour – epigenetic regulation of the gut–brain axis

R. M. Stilling[†], T. G. Dinan^{†,‡} and J. F. Cryan^{†,§,*}

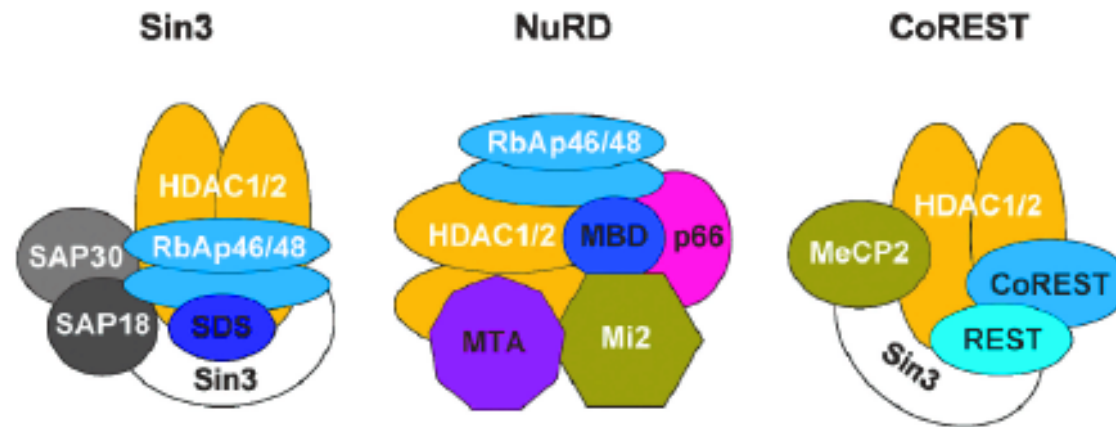
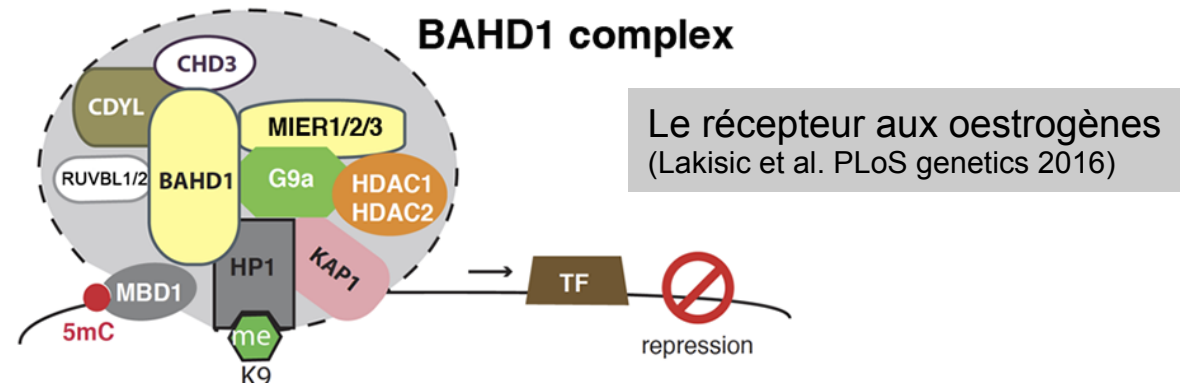
Since their emergence, the evolution of multicellular organisms has taken place in the presence of



Effets épigénétiques transgénérationnels ?

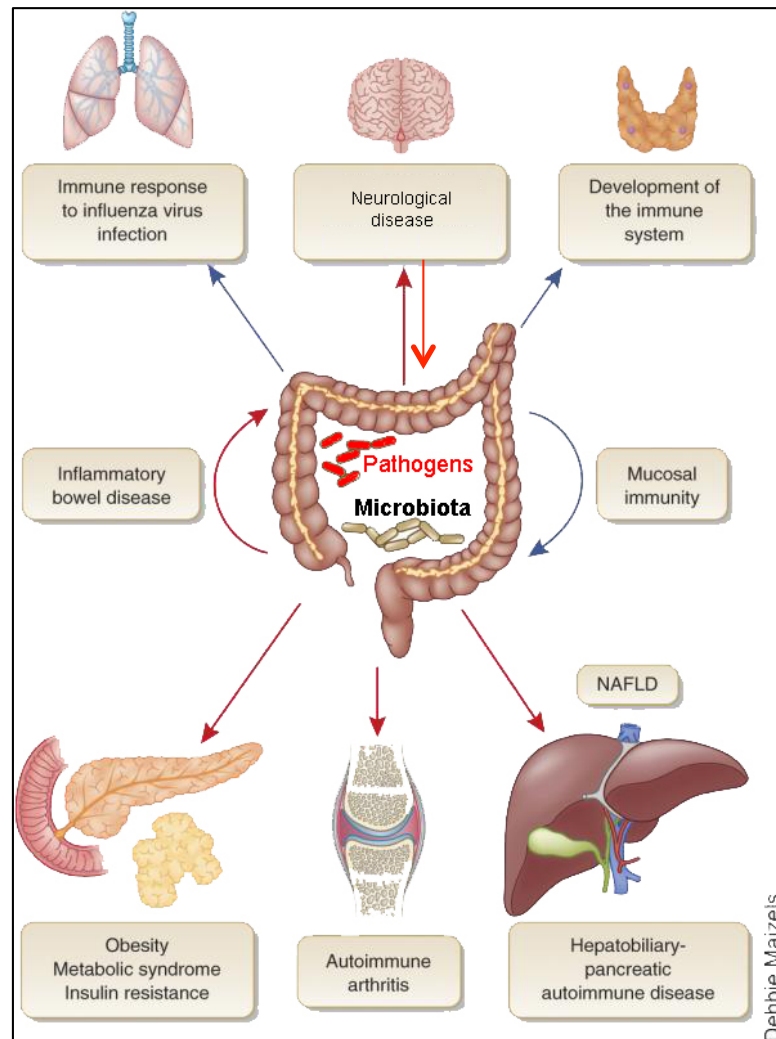


La machinerie épigénétique de désacétylation des histones



❖ La machinerie épigénétique HDAC contrôle l'expression des récepteurs des hormones

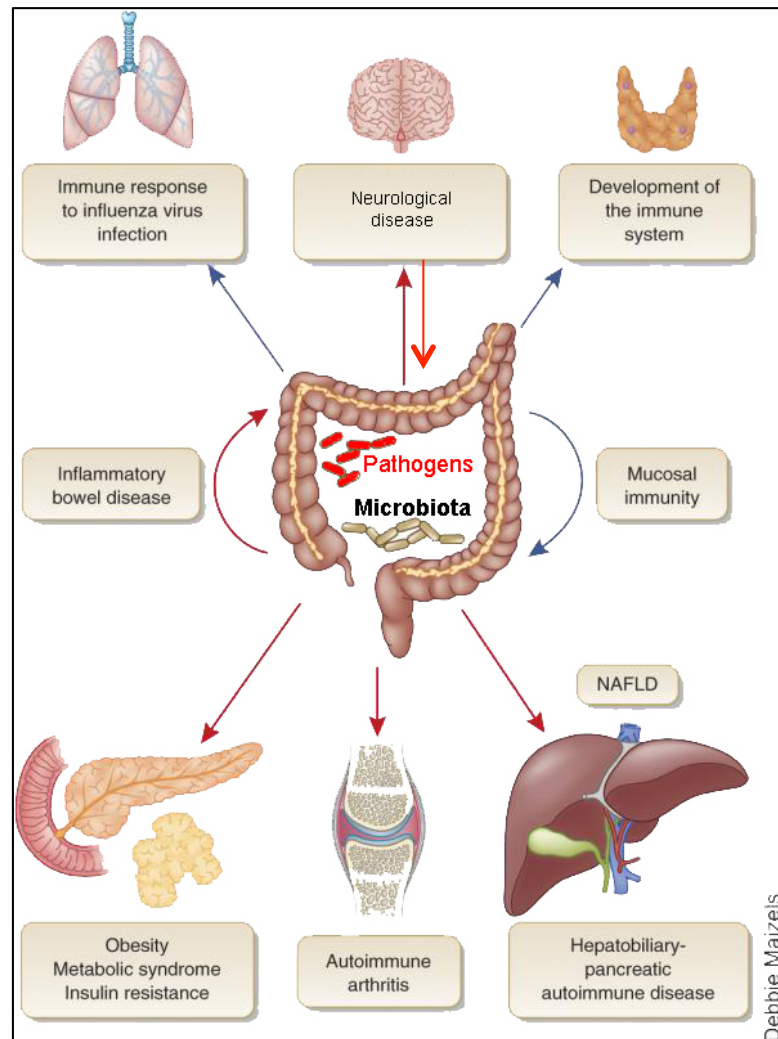
Les effets complexes des bactéries sur la santé



Bactéries => épimutagènes ?

Des molécules bactériennes pourraient générer des empreintes persistantes sur la chromatine, et reprogrammer l'expression des gènes dans le long terme, sans agir sur la séquence nucléotidiques de gènes.

Les effets complexes des bactéries sur la santé



Bactéries => épimutagènes ?

Des molécules bactériennes pourraient générer des empreintes persistantes sur la chromatine, et reprogrammer l'expression des gènes dans le long terme, sans agir sur la séquence nucléotidiques de gènes.

Une composante bactérienne des maladies complexes liée à des mécanismes épigénétiques ?

Effets bénéfiques (probiotiques) ?

"Patho-épigénétique"
versus
"Probio-épigénétique"



Equipe Epigénétique et Microbiologie Cellulaire



Modèle Bahd1-KO

Tania Sorg, Olivia Wendling, Yann Herault

Institut Clinique de la Souris

Etudes comportementales

Laurent Naudon, INRA Micalis

Transcriptome, Hi-Seq

Jean Yves. Coppee, Pasteur Génopole

Luc Jouneau, INRA, BDR-VIM

Listeria

Pascale Cossart, Institut Pasteur

Etudes biochimiques

Slimane Ait-si-Ali, Université Paris Diderot