

## Chromatine et infertilité

V. Grandjean

© Springer-Verlag 2009

### Introduction

En plus de l'information génétique, le génome des cellules germinales mâles comme celui des cellules somatiques contient une information épigénétique, information qui n'est pas associée à la séquence primaire de la molécule d'ADN mais liée à des modifications de celle-ci, par exemple méthylation de l'ADN et/ou à des modifications de la structure de la chromatine. Dans les cellules germinales, l'information épigénétique est importante à la fois dans le bon déroulement de la spermatogenèse et également dans la transmission des caractères héréditaires. Les deux articles que j'ai choisis de présenter aux lecteurs d'*Andrologie* portent d'une part sur le rôle de l'intégrité de la chromatine sur la fertilité et d'autre part sur la transmission de cette information aux générations futures.

**Les dommages à l'ADN des spermatozoïdes humains sont hautement corrélés à l'efficacité du remodelage de la chromatine et la formation de 8-hydroxy-2'déoxyguanosine, un marqueur de stress oxydatif**

*DNA Damage in Human Spermatozoa is highly correlated with the efficiency of chromatin remodeling and the formation of 8-hydroxy-2'deoxyguanosine, a marker of oxidative stress*

De Iuliis GN, Thomson LK, Mitchell LA, et al (2009) Biol Reprod Jun 3

L'intégrité de l'ADN du spermatozoïde est un facteur important dans la fertilité. Il est maintenant bien documenté que la fragmentation de l'ADN est associée à des défauts dans la fécondation, à un faible taux d'implantation, à une augmentation du taux de fausses-couches, à un taux élevé

de mortalité et à une diminution de la fertilité in vivo et in vitro. L'origine de la fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes est multiple : défaut dans le remodelage et la compaction de la chromatine, notamment lors de la spermiogenèse ; production de substances oxygénées réactives par les spermatozoïdes immatures ; apoptose lors de la spermatogenèse. Dans cet article, le groupe de Aitken propose le modèle selon lequel un défaut dans le remodelage de la chromatine conduit à la formation de spermatozoïdes avec des noyaux appauvris en protamines. En soumettant les spermatozoïdes à des doses croissantes de stress oxydatif, il démontre que l'ADN des spermatozoïdes affectés est plus vulnérable aux attaques oxydatives que celui de spermatozoïdes normaux. Fort de ces résultats, il propose une administration d'antioxydants à une plus grande échelle que ce qui est actuellement pratiqué afin d'améliorer la fertilité.

**La déméthylase LSD1 de *Caenorhabditis elegans* contribue à l'immortalité de la lignée germinale par reprogrammation de la mémoire génétique**

*A *Caenorhabditis elegans* LSD1 demethylase contributes to germline immortality by reprogramming epigenetic memory*

Katz DJ, Edwards TM, Reinke V, Kelly WG (2009) Cell 137:308–20

Au cours de la différenciation des cellules germinales mâles, les histones sont sujettes à de nombreuses modifications posttraductionnelles : augmentation rapide et globale de l'acétylation des extrémités N terminales des histones H2A et H4 lors de la spermiogenèse (étape clé dans le remplacement des histones par les protamines) et modification des profils de méthylation des lysines 4 et 9 de l'histone H3 appelée respectivement H3K4me et H3K9me lors de la méiose. Ainsi, au cours de la méiose, ces deux modifications sont très dynamiques. En effet, une augmentation globale de la modification H3K4me a été observée en début de méiose

V. Grandjean (✉)  
Inserm U636, université de Nice, parc Valrose,  
F-06100 Nice, France  
e-mail : grandjea@unice.fr

chez la souris, augmentation qui est suivie par une diminution drastique de cette dernière au stade zygotène/pachytène de la méiose. De par ce profil dynamique de méthylation, il n'est pas surprenant de constater que plusieurs enzymes agissant sur la méthylation de ces résidus aient été identifiés comme ayant un rôle dans la méiose. Récemment, le groupe de Kelly a montré qu'en plus du rôle indiscutable de cette modification dans la méiose, cette modification jouerait un rôle important dans la transmission de l'information épigénétique aux générations futures. Il a démontré que l'histone déméthylase Lsd1/Spr-5 participait à la reprogrammation de cette modification dans la lignée germinale mâle

chez *C. elegans*. Plus important encore, le phénotype observé n'est visible qu'après la 20<sup>e</sup> génération. Ainsi, en absence de cette protéine, une dégénérescence progressive des cellules germinales se produit avec une perte potentielle de l'expression de gènes spécifiques de la spermatogenèse. Les causes de cette dégénérescence progressive ne sont pas connues mais pourraient être liées à une reprogrammation incomplète du génome en absence de cette protéine, mettant ainsi en évidence l'importance de cette modification aussi bien dans la différenciation méiotique des cellules germinales que dans la transmission de caractères héréditaires. Il reste à démontrer si cette propriété se vérifie chez les mammifères.

## Sign up for SpringerAlerts

The best way to keep you up-to-date with new developments in your field!

You can customize your SpringerAlerts to deliver exactly the information you need!

We offer

- ▶ Table of Contents Alerts for Journals
- ▶ Table of Contents Alerts for Book Series
- ▶ New Book Alert

As an alerts subscriber, you will receive

- ▶ Reliable news about journals and upcoming books
- ▶ Special offers – be the first to know about free online access to journals and discounts on books

[springer.com/alerts](http://springer.com/alerts) – fast, free and flexible

