

De l'ADN à la pensée

Pierre L. Roubertoux

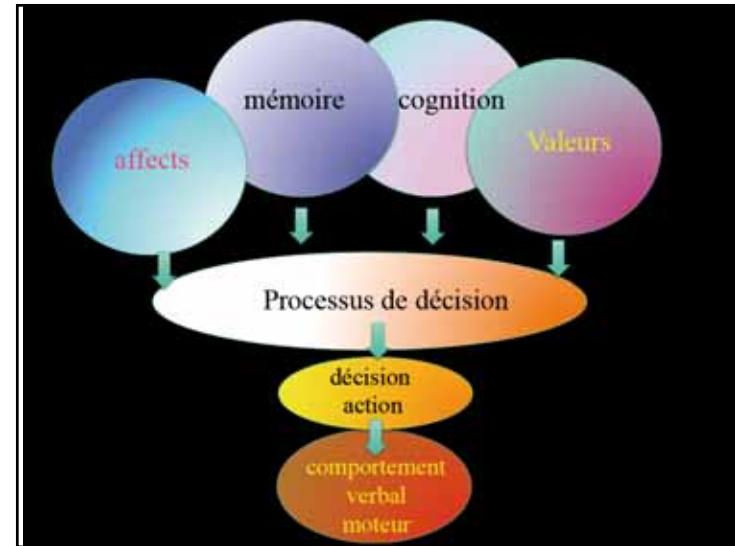
INSERM U-910

Génomique médicale, génomique fonctionnelle

Plateforme exploration fonctionnelle de modèles murins de maladies génétiques rares

pierre.roubertoux@univ-amu.fr

Orléans 23 mai 2012



Les gènes modulent

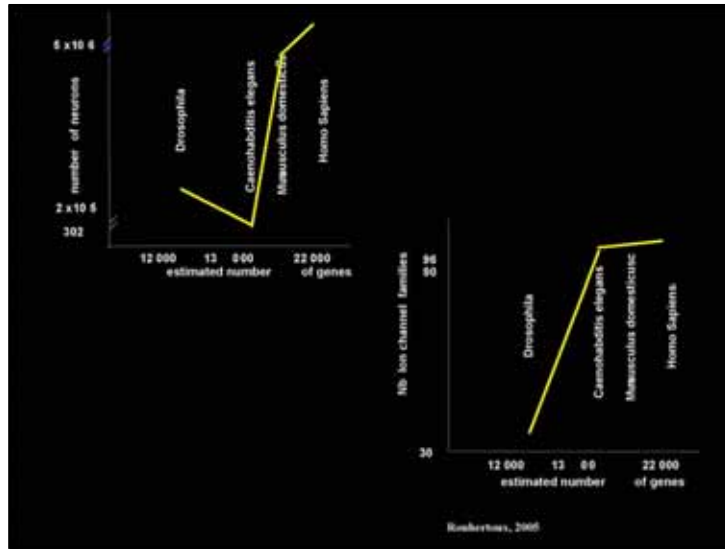
les états psychologiques
(c'est à dire les états cérébraux)

la réalisation des comportements
normaux et pathologiques

Question

Quelle est la nature du lien entre gène et
phénotype ?

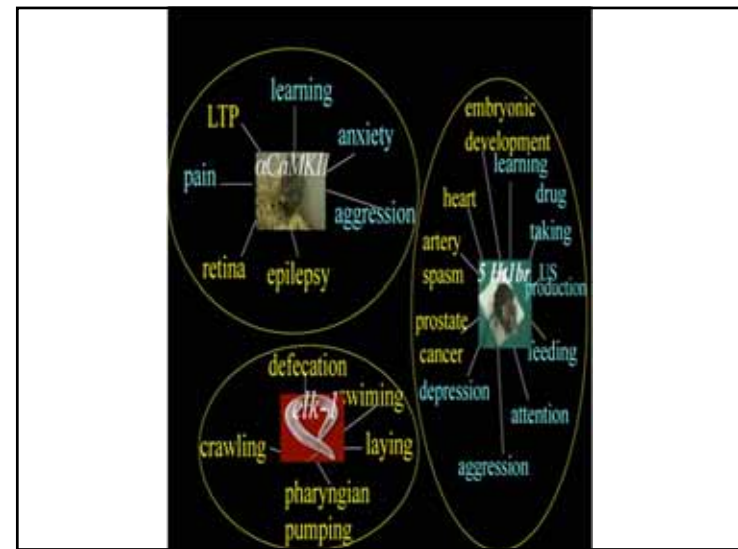
car...



category of behavior	gene	QTL
food and fluid consumption	334	17
emotional reaction	341	112
learning	306	38
motor behavior	1542	43
circadian activity (including sleep)	119	
social behavior	223	11
drug intake and related behaviors	254	33
sensorial and motor development	46	41
seizures	301	
sensoriality related behavior	457	
total	3923	295
		4218

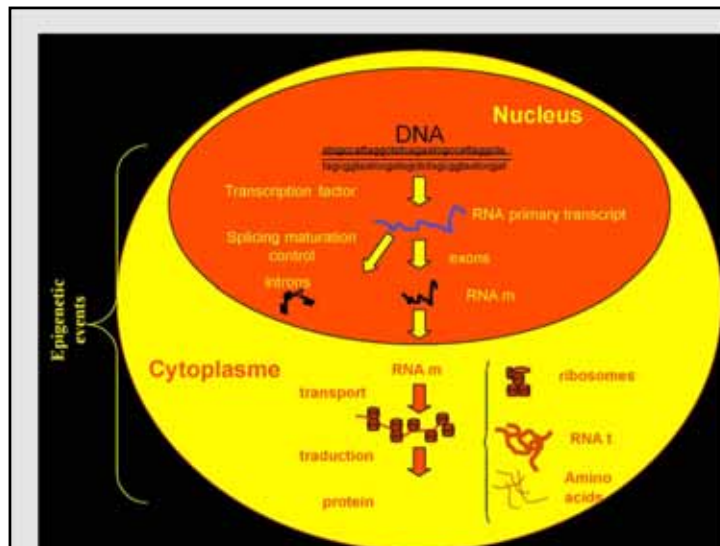
Source: Roubertoux, et Carlier, EMBO report, 2007

*Une seule solution possible:
- un gène a de multiples fonctions*



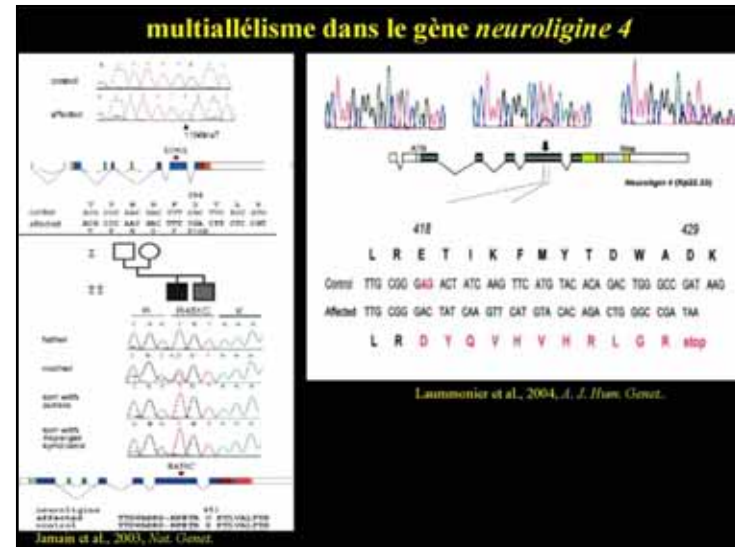
Une seule explication possible:
-un gène a de multiples fonctions
 - mécanismes
 - conséquences

L'essentiel des mécanismes rendant compte des fonctions multiples d'un gène se situe pendant l'épigenèse



- multiplicité des formes allèles d'un même gène
 - épistasie
 - cascades
 - épissage alternatif
 - interactions avec l'environnement
 - intégration neuronique

- multiplicité des formes allèles d'un même gène
- épistasie
- cascades
- épissage alternatif
- interactions avec l'environnement
- intégration neuronique



- multiplicité des formes allèles d'un même gène
- épistasie
- cascades
- épissage alternatif
- interactions avec l'environnement
- intégration neuronique

Human Molecular Genetics, 2007, Vol. 16, No. 4 - 431-444
 doi:10.1093/hmg/ddl477
 Advance Access published on January 8, 2007

Increased longevity and refractoriness to Ca^{2+} -dependent neurodegeneration in *Surf1* knockout mice

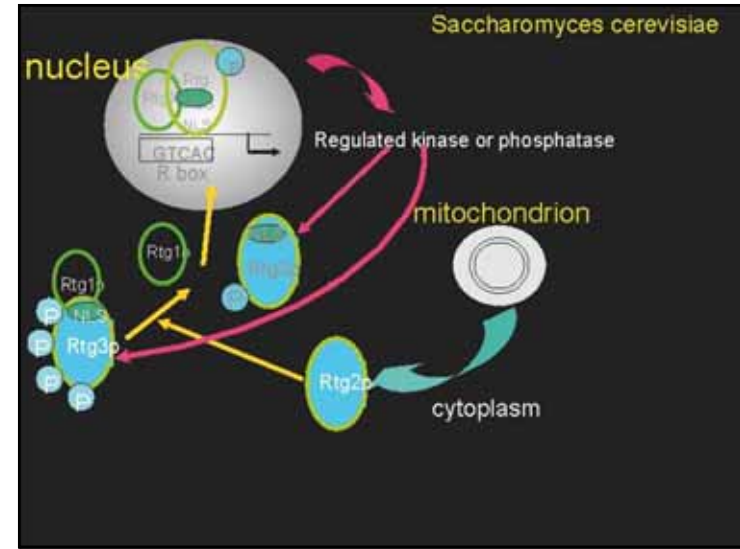
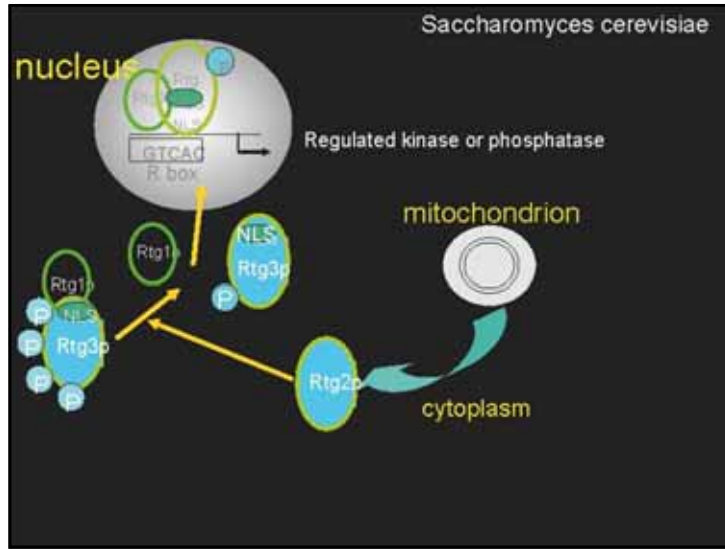
Carlotta Dell'Agnello^{1,†}, Sara Leo^{2,†}, Alessandro Agostino¹, György Szabadka^{2,†}, Cecilia Tiveron³, Alessandra Zullian¹, Alessandro Preffe⁴, Pierre Roubertoux⁵, Rosario Rizzuto² and Massimo Zeviani^{1,6}

SURF1: surfeit locus protein 1 encodes a putative cytochrome c oxidase assembly factor necessary for mitochondrial maintenance and functioning complex IV of respiratory chain

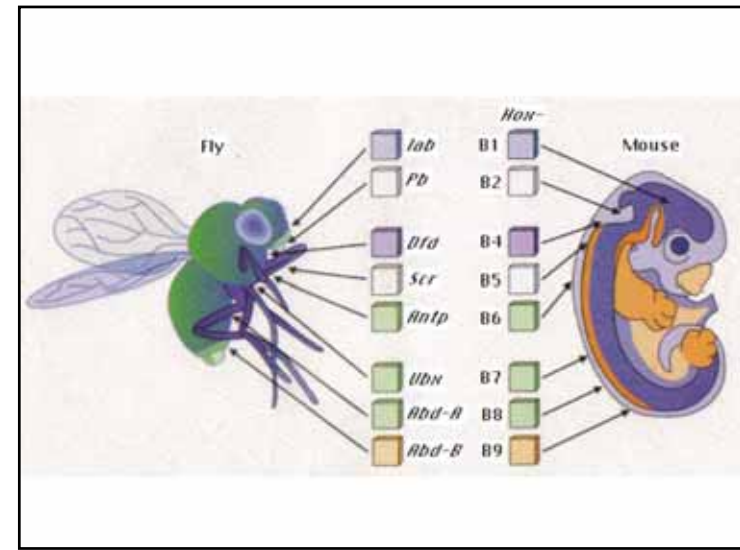
drop in mitochondria

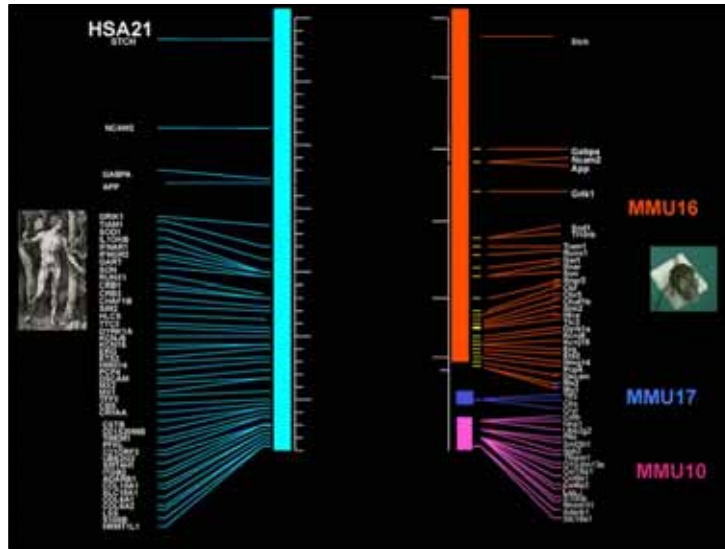
>Leigh syndrome: encephalopathy

necrosis bundles between striatum putamen & caudatum

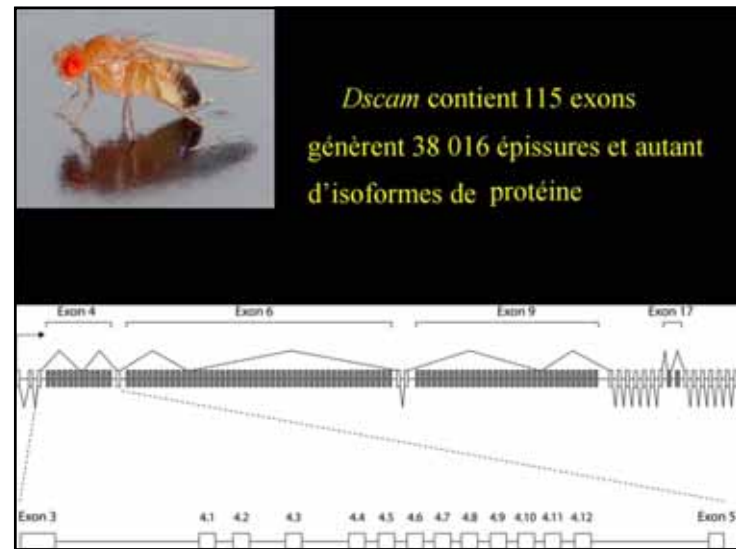
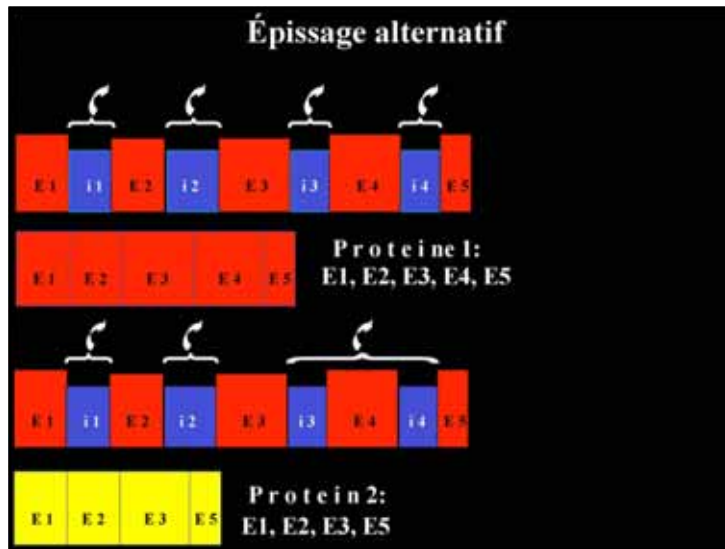


- multiplicité des formes allèles d'un même gène
- épistasie
- cascades
- épissage alternatif
- interactions avec l'environnement
- intégration neuronique

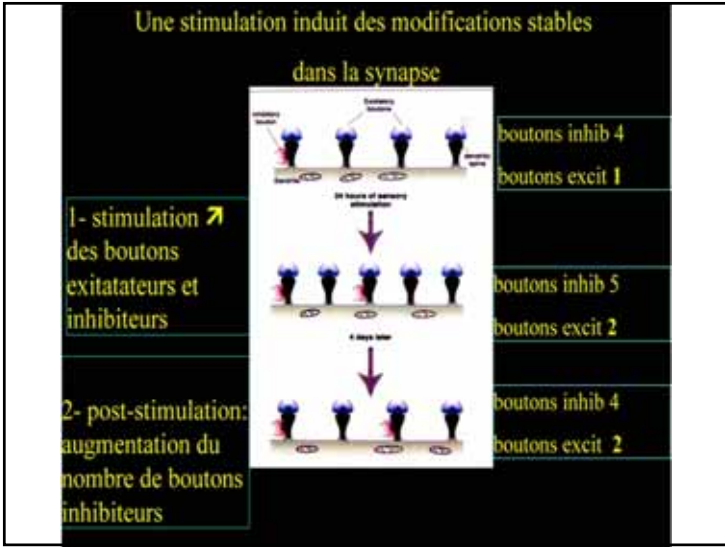




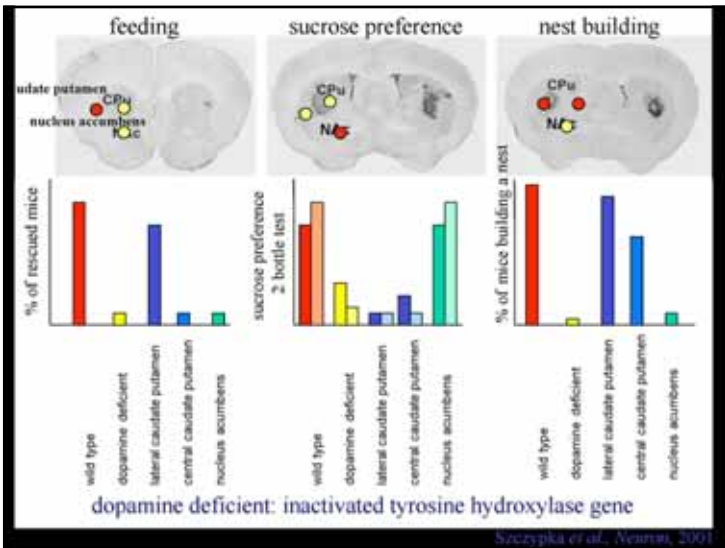
- multiplicité des formes allèles d'un même gène
- épistasie
- cascades
- épissage alternatif
- interactions avec l'environnement
- intégration neuronique



- multiplicité des formes allèles d'un même gène
- épistasie
- cascades
- épissage alternatif
- interactions avec l'environnement
- intégration neuronique



- multiplicité des formes allèles d'un même gène
- épistasie
- cascades
- épissage alternatif
- interactions avec l'environnement
- intégration neuronique



Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 November 7; 97(23): 12880–12884.

Claire Rampon et al.

Effects of environmental enrichment on gene expression in the brain

An enriched environment is known to promote structural changes in the brain and to enhance learning and memory performance in rodents. To better understand the molecular mechanisms underlying these experience-dependent cognitive changes, we have used high-density oligonucleotide microarrays to analyze gene expression in the brain. Expression of a large number of genes changes in response to enrichment training, many of which can be linked to neuronal structure, synaptic plasticity, and transmission. A number of these genes may play important roles in modulating learning and memory capacity.

Conclusion générale 1

pas d'isomorphisme entre génome et comportement d'où ...
gènes favorisant la prédisposition

d° cerveau-comportement (Roubertoux, 2004)

Interneurone de *Tritonia diomedea* impliqué dans la nage rythmique et la marche non-rythmique (Popescu *J.Neurosc.* 2002).

Le "simple" réflexe d'étirement modulé par le SNC (Clarac *et al.*, *Trends in Neurosc.* 2000)

Conclusion générale 2

- L'intégration d'un niveau élémentaire à un niveau plus complexe génère une information accrue.
- mais aussi une moins grande prédictivité à partir des niveaux élémentaires (Roubertoux, Carlier, 1976)
- La dégradation de la causalité est une des propriétés de la matière vivante (Roubertoux, 1987)

Conclusion générale 3

- conséquences
- sur la taxinomie des comportements (classification phénoménologique)
- sur la notion de sélection naturelle
- sur le conseil génétique
- sur l'eugénisme (négatif ou positif)
- sur les conséquences du diagnostic prénatal
- sur les mesures sociales issues du génie génétique...

Conclusion générale 4

On ne fait pas la génétique des fonctions mais celle de différences individuelles quant à ces fonctions. ... la génétique est l'étude des différences individuelles et de leur transmission d'ascendants à descendants



Jerry Hirsch 1923 - 2008

Direct To Consumer (DTC) genetic testing reaction submitted by Ex. Com. to members of the American Society for Human Genetics

ASHG Draft Statement
on DTC Genetic Testing

10/10/06 Draft

While most genetic testing is currently available only through a health care provider, an increasing variety of tests are being offered directly to consumers without any health care provider involvement or counseling. The range of tests available direct to consumer (DTC) is broad, from tests for single gene disorders such as cystic fibrosis to tests for predisposition to complex, multifactorial diseases such as depression and cardiovascular disease. DTC testing also encompasses paternity and ancestry testing.

DTC genetic testing raises a number of concerns. These concerns can be grouped in terms of context, claims, and quality of testing:

European Commission (2000)

European group on ethics in science and new technologies to the European Commission

⇒ a report focused on genetic detection of genes linked to occupational diseases.

Karel Van Damme on occupational cancers

- identification of "cancer genes"
- individual genetic screening of job applicants
- rejection of certain gene carriers
to prevent them being exposed to carcinogenic factors

What about "anxiety genes" or "stress-prone genes"?