**Biologie Aujourd'hui,** 207 (1), 1–17 (2013)
© Société de Biologie, 2013
DOI: 10.1051/jbio/2013001

# Contrôle de la différenciation et de la plasticité neuronale par la méthylation de l'ADN

Laetitia Kasprzyk, Pierre-Antoine Defossez et Benoît Miotto

Unité d'Épigénétique et Destin Cellulaire, CNRS UMR7216, Université Paris Diderot 35, rue Hélène Brion, 75205 Paris Cedex 13, France

Auteur correspondant : Benoît Miotto, benoit.miotto@univ-paris-diderot.fr

Reçu le 1er décembre 2012

**Résumé – La méthylation de l'ADN est une marque épigénétique impliquée dans de nombreux processus cellulaires essentiels, et notamment dans la différenciation et la plasticité cellulaires. Ce rôle est particulièrement sensible dans le système nerveux central, où le niveau de méthylation est le plus élevé. De nombreuses évidences montrent également une implication des effecteurs de la méthylation de l'ADN dans la différenciation et la plasticité neuronales, et plus particulièrement les protéines liant cette méthylation : les MBPs pour *Methyl-Binding-Proteins*. Il existerait ainsi une relation étroite entre l'activité cérébrale et la méthylation de l'ADN et ses effecteurs. Nous évoquerons en effet le fait qu'une variation de l'activité neuronale induit une dérégulation des patrons de méthylation et/ou de l'expression de MBPs. À l'inverse, une dérégulation de ces patrons de méthylation et des mutations dans les gènes codant pour les MBPs sont associées à plusieurs pathologies caractérisées par un trouble de l'activité cérébrale. Nous espérons ainsi mettre en lumière l'importance des mécanismes épigénétiques dans le cerveau.**

**Mots clés :** Méthylation de l'ADN / différenciation neuronale / plasticité neuronale / mécanismes épigénétiques / système nerveux central

**Abstract – Epigenetic regulation in neuronal differentiation and brain function.**

**DNA methylation compacts chromatin structure and represses gene transcription. It is important for numerous cellular processes, including embryonic development, X-chromosome inactivation, suppression of transposable elements, and cellular differentiation. In addition, environmental cues, including drugs, pollutants, trauma or early-life social environment, alter DNA methylation patterns in different organs. For instance, studies have unravelled a complex and dynamic interplay between environment, DNA methylation and neuron function during development and in the adult. This crosstalk is hypothesized as an essential molecular event underlying the effects of long-term memory, drug addiction, and several psychotic and behavioural disorders. In this review, we give a summary of this exciting field of research and highlight the molecular functions of DNA methylation and of proteins interacting with methylated DNA.**

**Key words:** DNA methylation / neuronal differentiation / neuronal plasticity / epigenetic mechanisms / central nervous system

Article publié par EDP Sciences

**Abréviations**

| | |
|---|---|
| AID/APOBEC1: | *Activation-Induced Deaminase/ APOlipoprotein B mRNA-Editing enzyme Complex-1* |
| CpG : | dinucléotide Cytosine-Guanine |
| DNMT : | ADN Méthyl-Transférase |
| GADD45 : | *Growth Arrest and DNA-Damage inducible protein 45* |
| GFAP : | *Glial Fibrillary Acid Protein* |
| Kaiso : | protéine à doigt de zinc |
| KI : | *Knock-In* |
| MBD : | *Methyl-CpG Binding Domain* |
| MBP: | *Methyl-Binding-Protein* |
| MeCP2 : | protéine de la famille MBD |
| TDG : | *Thymine DNA Glycosylase* |
| SAM : | S-Adénosyl-Méthionine |
| SRA: | *Set and Ring finger-Associated* |
| SVZ : | région sub-ventriculaire |
| Tet : | *Ten-eleven translocation* |
| ZBTB : | protéine à doigt de zinc |

## Introduction

Chaque type cellulaire est défini par des caractéristiques morphologiques et fonctionnelles propres ; celles-ci découlent des programmes transcriptionnels, certains gènes y sont exprimés tandis que d'autres y sont réprimés. Cette régulation implique des changements dans la méthylation de l'ADN, dans les modifications post-traductionnelles des histones ainsi que dans la structure de la chromatine. Ainsi, l'établissement et le maintien des patrons de méthylation jouent un rôle important dans le développement normal et lors de la différenciation cellulaire chez les eucaryotes supérieurs.

L'altération des patrons de méthylation de l'ADN, de même que la dérégulation de l'expression des acteurs de celle-ci, est de fait impliquée dans plusieurs maladies développementales, dans les cancers, ainsi que dans une variété de syndromes de retard mental et de maladies psychotiques complexes. Le cerveau étant un des tissus les plus touchés, de gros efforts de recherches sont donc entrepris pour comprendre pourquoi cette modification épigénétique joue un rôle si sensible dans le développement du système nerveux central. La perturbation, génétique ou pharmacologique, des patrons de méthylation de l'ADN a permis de démontrer son importance au cours de la neurogenèse et de la gliogenèse. De manière plus surprenante, chez l'adulte, la méthylation de l'ADN dans les neurones différenciés post-mitotiques est instable, contrôlée par des facteurs environnementaux, et joue un rôle critique dans la régulation de la plasticité neuronale.

Dans cette revue, nous décrirons ces deux aspects de la fonction de la méthylation de l'ADN et l'implication des protéines liant l'ADN méthylé. Nous nous proposons d'apporter au lecteur non expert les éclairages suffisants pour apprécier l'importance de cette marque épigénétique dans les cellules neuronales, ainsi que des bases lui permettant par la suite une exploration autonome plus précise de ce vaste domaine de recherche.

## La méthylation de l'ADN et ses effecteurs

La méthylation de l'ADN joue un rôle important dans la régulation de l'expression des gènes chez les vertébrés. Elle est notamment essentielle au développement embryonnaire et elle est cruciale pour le maintien de l'inactivation du chromosome X chez la femelle, pour celui de la répression des éléments répétés du génome et pour le maintien de l'identité cellulaire (Jones, 2012).

Du point de vue biochimique, elle correspond à l'ajout d'un groupement méthyle en position 5 d'une cytosine (5mC) dans le contexte du dinucléotide Cytosine-Guanine (CpG). La distribution des CpGs n'est pas homogène dans le génome humain. Il existe des régions riches en CpG longues de quelques kilobases appelées îlots CpG, qui correspondent dans la majorité des cas à des promoteurs de gènes (Suzuki & Bird, 2008 ; Prioleau, 2009). Ces îlots sont généralement non méthylés, associés à des marques de chromatine décondensée, enrichis en facteurs de transcription, et situés en amont de gènes transcrits (Prioleau, 2009). À l'inverse, les régions de faible densité en CpG, comme le corps des gènes, les régions intergéniques et les éléments répétés, sont souvent méthylées (Lister *et al.*, 2009).

Bien que considérée comme hyper-stable, la méthylation de l'ADN peut être effacée (Wu & Zhang, 2010). Il existe donc un mécanisme d'établissement de la méthylation et un mécanisme d'élimination. Les enzymes responsables de la mise en place des patrons de méthylation et de leur maintien au cours de la division cellulaire sont les ADN méthyl-transférases (DNMTs) qui utilisent un co-facteur, la S-Adénosyl-Méthionine (SAM), comme donneur de méthyle (Goll & Bestor, 2005). Dans les cellules somatiques il existe trois DNMTs : DNMT1, DNMT3A et DNMT3B. DNMT1 est impliquée dans le maintien de la méthylation dans les cellules en prolifération, et copie le patron de méthylation du brin ADN mère sur le brin d'ADN nouvellement synthétisé après passage de la fourche de réplication (Bostick *et al.*, 2007 ; Sharif *et al.*, 2007). DNMT3A et DNMT3B, à la différence de DNMT1,

sont capables de méthyler *de novo* l'ADN et sont essentielles à l'établissement des profils de méthylation, notamment lors du développement précoce de l'embryon (Kaneda *et al.*, 2004).

L'effacement de la méthylation, ou déméthylation, peut se produire passivement par blocage du maintien de la méthylation dans des cellules en prolifération, ou activement et indépendamment de la réplication, *via* une réaction enzymatique. Plusieurs voies de déméthylation active ont été décrites. Elles s'initient avec la déamination ou l'oxydation de la base méthylée, suivie de l'élimination de la base modifiée par le système d'excision des bases, puis de la ré-introduction d'une cytosine non méthylée opposée à la guanine (Wu & Zhang, 2010). Le complexe AID/APOBEC1 (*Activation-Induced Deaminase*)/ (*APOlipoprotein B mRNA-Editing enzyme Complex-1*) contribue à la déamination de la méthyl-cytosine. Les dioxygénases de la famille Tet (*Ten-eleven translocation*) catalysent l'oxydation de la méthyl-cytosine en 5-hydroxyméthylcytosine. Enfin, l'excision des bases ou nucléotides implique les deux glycosylases de l'ADN, TDG (*Thymine DNA Glycosylase*) et MBD4 (*Methyl-CpG Binding Domain 4*), et les facteurs de la famille GADD45 (*Growth Arrest and DNA-Damage inducible protein 45*) (figure 1A).

La déméthylation peut affecter le génome de manière globale ou locale, voire un CpG unique. De même, les fluctuations de niveaux de méthylation peuvent durer de quelques minutes à plusieurs générations cellulaires, pour permettre respectivement des activations transitoires de promoteurs ou une répression stable.

L'effet de la méthylation est dépendant du contexte cellulaire et de la densité en CpG (Jones, 2012). Ainsi, la méthylation dans le corps des gènes est corrélée à une transcription active. À l'inverse, la méthylation des séquences répétées et celle des îlots CpG sont associées à une répression stable. C'est dans ces derniers contextes que la fonction de la méthylation est d'ailleurs la mieux comprise et décrite : elle permet notamment la répression des gènes suppresseurs de tumeur dans divers types de cancers, des gènes de la lignée germinale dans les cellules somatiques, des promoteurs internes (ou alternatifs) et des gènes soumis à l'empreinte parentale (Baylin & Jones, 2011 ; Jones, 2012). Dans ce contexte, la méthylation de l'ADN réprime la transcription en inhibant physiquement la liaison des facteurs de transcription au niveau de l'ADN et en recrutant des protéines de liaison à l'ADN méthylé appelées « *Methyl-CpG-Binding-Proteins* » ou MBPs (Joulie *et al.*, 2010) (figure 1B).

Les MBPs sont des protéines effectrices de la méthylation de l'ADN, traduisant cette marque épigénétique en un signal de répression

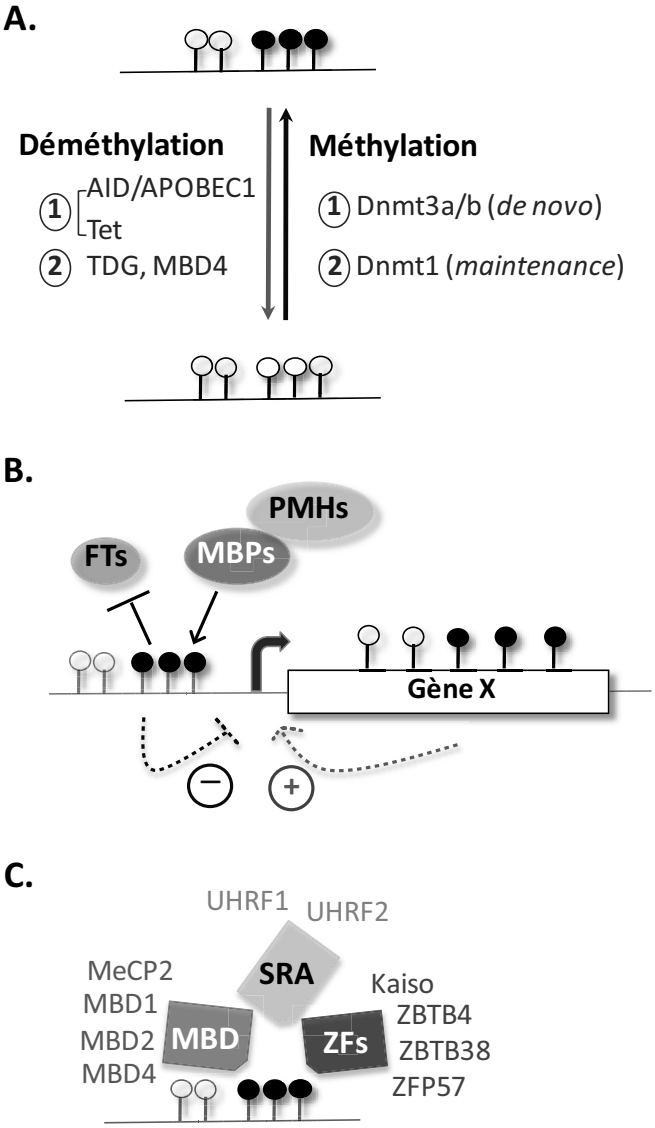


**Fig. 1.** La méthylation de l'ADN : sa mise en place, son rôle, ses effecteurs. (A) La méthylation de l'ADN est mise en place par les DNMTs sur des cytosines (cercles pleins) dans le contexte CpG. Les cytosines peuvent être déméthylées (cercles vides) par l'action conjointe de AID/APOBEC et/ou Tet et des enzymes TDG et MBD4 dans un second temps. (B) Au niveau des régions promotrices, la méthylation a un effet répresseur sur la transcription du gène, *via* l'action des MBPs et de leurs partenaires, les protéines modificatrices des histones (PMHs), ou en inhibant la fixation des facteurs de transcription. Dans le corps des gènes, la méthylation est corrélée au niveau de transcription du gène. (C) Les MBPs sont réparties en trois familles : celles reconnaissant l'ADN méthylé *via* un domaine MBD, *via* un domaine SRA ou *via* des doigts de zinc. FT : Facteur de transcription ; MBP : *Methyl-Binding-Protein* ; PMH : Protéine modificatrice d'histones ; MBD : *Methyl-Binding-Domain* ; SRA : *Set-Ring-Associated* ; ZF : *Zinc finger* (Doigt de zinc).

transcriptionnel. Elles recrutent des histones désacétylases et d'autres enzymes de remodelage de la structure chromatinienne, pour former une structure compacte et transcriptionnellement inactive (Fournier *et al.*, 2012). Dix protéines de liaison à l'ADN méthylé sont actuellement décrites, mais leur nombre est probablement sous-estimé (Joulie *et al.*, 2010). La famille des protéines MBD (*Methyl-CpG-Binding-Domain*) est composée de MeCP2, MBD1, MBD2 et MBD4. La famille de protéines à domaine SRA (*Set and Ring finger-Associated*) est composée de deux protéines, UHRF1 et UHRF2. La troisième famille connue est celle des protéines à doigts de zinc, composée de ZFP57, ZBTB4, ZBTB33/Kaiso et ZBTB38 (figure 1C).

La méthylation de l'ADN étant présente dans toutes les cellules de l'organisme, et étant impliquée dans la régulation des différentes étapes de la différenciation, une dérégulation de cette marque épigénétique, directement ou indirectement *via* une mutation de ses effecteurs, est donc susceptible d'affecter la destinée cellulaire et la viabilité des cellules. Cette importance du rôle de la méthylation est notamment critique dans le système nerveux central.

## Importance de la méthylation de l'ADN dans la différenciation et la fonction des cellules du système nerveux central

Le niveau de méthylation de l'ADN est bien plus important dans le cerveau que dans les autres organes ou tissus du corps humain (Ehrlich *et al.*, 1982). Un faisceau important d'arguments indique d'ailleurs que la méthylation de l'ADN est essentielle au développement spatio-temporel du système nerveux central chez la souris (Takizawa *et al.*, 2001 ; Fan & Hutnick, 2005 ; Hutnick *et al.*, 2009).

Les différentes étapes de formation du système nerveux central et de la différenciation neuronale peuvent être étudiées *in vivo* en utilisant des marqueurs moléculaires et cellulaires des différents types cellulaires. De nombreuses recherches ont aussi permis de reproduire ces étapes de la différenciation neuronale en culture, pour en caractériser les mécanismes moléculaires et cellulaires. Les études *in vitro* ont permis de montrer que la méthylation de l'ADN contribue à restreindre le potentiel pluripotent des cellules souches, et à orienter la différenciation en progéniteurs neuraux et en cellules neuronales (Mohn *et al.*, 2008 ; Kim *et al.*, 2009 ; Cortese *et al.*, 2011 ; Weber, 2011). Par exemple, la méthylation de l'ADN contrôle l'expression du gène *GFAP*, un marqueur des cellules gliales, et donc le choix entre la destinée neurale ou gliale (Takizawa *et al.*, 2001). Comme décrit dans

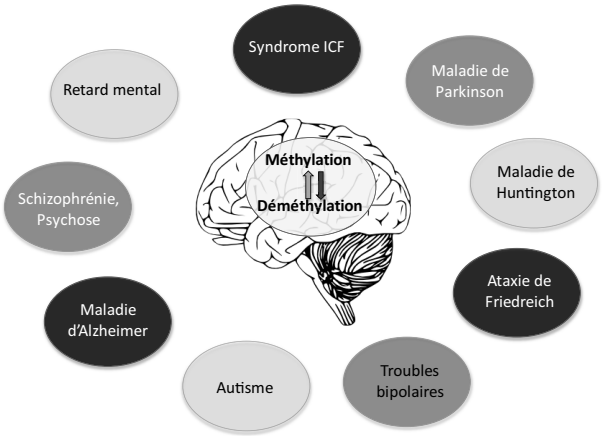


**Fig. 2.** Des altérations stables des patrons de méthylation ou des cycles de méthylation/déméthylation de l'ADN sont associées à plusieurs pathologies caractérisées par un trouble de l'activité cérébrale.

d'autres systèmes de différenciation, la méthylation joue donc un rôle important dans la destinée cellulaire en contrôlant la balance d'expression entre les gènes de pluripotence et ceux de différenciation.

Chez l'humain, certaines maladies neurodégénératives et/ou troubles de l'activité cérébrale sont associés à des défauts de méthylation de certaines portions du génome (figure 2, tableau 1). Des mutations du gène *ATRX* (*X-linked helicase II*) entraînent l'hypométhylation de certaines régions répétées (comme les régions satellites) et ces mutations causent un retard mental (Gibbons *et al.*, 2000). Des mutations dans le gène *DNMT3B* induisent une hypométhylation de certaines régions du génome et le syndrome de retard mental ICF [Immuno-déficience combinée (I), instabilité de l'hétérochromatine paracentromérique (C) et dysmorphie faciale (F)] (Okano *et al.*, 1999). Il est d'ailleurs surprenant de noter que l'analyse des patrons de méthylation de l'ADN chez l'humain et le chimpanzé indique un niveau plus faible de méthylation dans le cerveau au niveau d'une centaine de gènes chez l'humain (Zeng *et al.*, 2012). La plupart de ces gènes sont associés à la genèse de diverses pathologies, uniquement présentes chez l'Homme, parmi lesquelles l'autisme, l'addiction, quelques formes de démence et enfin certains cancers (Zeng *et al.*, 2012).

Des approches pharmacologiques et génétiques ont aussi démontré une relation étroite entre la méthylation de l'ADN et l'activité du système nerveux central. En d'autres termes, une modulation des patrons de méthylation de l'ADN induit une modification de l'activité neuronale et inversement (tableau 2). Des essais cliniques sont d'ailleurs en cours pour tester

**Tableau 1.** Des maladies et/ou troubles neuronaux sont associés, de manière causale ou non, à des défauts de méthylation de l'ADN ou d'expression de ses effecteurs.

| Maladies, troubles neuronaux | Lien avec la méthylation de l'ADN et ses effecteurs |
|---|---|
| Schizophrénie | Aggravation des symptômes lors d'un régime riche en SAM<br>Modifications des patrons de méthylation<br>Augmentation de MBD4 |
| Troubles bipolaires | Déméthylation de gènes de susceptibilité (ex : Reeline)<br>Augmentation de MBD4 |
| Syndrome ICF | Mutation de DNMT3B causant une hypométhylation |
| Autisme | Dérégulation de GADD45B impliqué dans le processus de déméthylation |
| Retard mental | Mutation d'ATRX associée à une hypométhylation de régions répétées (comme les séquences satellites) |
| Maladies neurodégénératives | Associées à des gènes régulés par méthylation |

**Tableau 2.** Des molécules chimiques agissant sur l'activité neuronale ont un effet associé sur l'état de méthylation de l'ADN ou l'expression de ses effecteurs.

| Drogue/Molécule | Effets et lien avec la méthylation |
|---|---|
| Clozapine | Méthylation/Déméthylation des promoteurs de gènes de susceptibilité à la schizophrénie et troubles bipolaires |
| Sulpiride | Méthylation/Déméthylation des promoteurs de gènes de susceptibilité à la schizophrénie et troubles bipolaires |
| Acide valproïque | Déméthylation des promoteurs de gènes de susceptibilité à la schizophrénie et troubles bipolaires |
| Cocaïne | Modulation de l'expression de DNMT3A |
| Fluoxetine | Régulation de l'expression de MeCP2 et de MBD1 |

l'effet des inhibiteurs des histones désacétylases (ayant un rôle d'effecteur de la méthylation de l'ADN) dans le traitement de maladies neuro-dégénératives comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Huntington, de Parkinson ou l'Ataxie de Friedreich (Narayan & Dragunow, 2010).

Enfin, chez la souris, l'ensemble des acteurs de la méthylation de l'ADN est exprimé dans le système nerveux central au cours du développement, et même dans les neurones post-mitotiques adultes. Dans les autres systèmes cellulaires, la méthylation n'intervient plus dans les étapes terminales de la différenciation. Cela indique donc le caractère exceptionnel du rôle de la méthylation dans le système nerveux. Ces observations suggèrent ainsi que la structure chromatinienne serait régulée dans les neurones différenciés post-mitotiques, comme elle l'est au cours de la différenciation neuronale.

## Implication des ADN méthyl-transférases dans le système nerveux central

Chez la souris, les mutations de *Dnmt1* et *Dnmt3b* sont létales au cours de l'embryogenèse précoce (Li *et al.*, 1992 ; Okano *et al.*, 1999), et celle de *Dnmt3a* conduit à une létalité environ 4 semaines après la naissance (Okano *et al.*, 1999) (tableau 3). Au niveau de l'expression, DNMT3B est principalement exprimée au cours de l'embryogenèse, alors que DNMT1 et DNMT3A sont ré-exprimées dans les neurones post-mitotiques. Les trois DNMTs seraient donc impliquées dans la neurogenèse, et DNMT1 et 3A pourraient aussi être impliquées dans la maturation neuronale et la plasticité synaptique après la naissance (Wu *et al.*, 2010).

La délétion conditionnelle de DNMT1 dans les précurseurs neuronaux permet un développement normal des souris et la survie des neurones jusqu'à la

**Tableau 3.** Récapitulatif des modèles murins disponibles permettant l'étude de la fonction des ADN méthyl-transférases dans le système nerveux central.

| Gène | Mutation | Phénotype neuronal | Références |
|---|---|---|---|
| DNMT1 | Nulle | Létalité entre E8 et E10.5 | Li *et al.* (1992) |
| | CamK-CRE (*mutation conditionnelle dans le cerveau périnatal préfontal*) | Souris Dnmt1$^{+/-}$ ont moins d'infarctus après ischémie cérébrale | Endres *et al.* (2001) |
| | Nestin-CRE (*mutation conditionnelle dans les progéniteurs neuraux et leurs cellules filles*) | Létalité (problème de respiration) ; souris avec < 30 % de neurones mutants survivent ; tous les neurones Dnmt1$^{-/-}$ éliminés après 3 semaines | Fan *et al.* (2001) |
| DNMT3B | Nulle | Létalité entre E13.5 et E16.5 | Okano *et al.* (1999), Ueda *et al.* (2006) |
| | Mutation ponctuelle du domaine catalytique | Défaut crânien et poids plus faible ; mort dans les 24 heures après la naissance ; phénotype similaire au syndrome ICF | Ueda *et al.* (2006), Velasco *et al.* (2010) |
| DNMT3A | Nulle | Mort à 4 semaines | Okano *et al.* (1999) |
| | Nestin-CRE (*mutation conditionnelle*) | Pas de problème de santé à la naissance mais espérance de vie réduite (environ 18 semaines) ; mort des motoneurones | Nguyen *et al.* (2007) |
| | Mutation conditionnelle | Défaut de différenciation neuronale dans la SVZ et l'hippocampe | Wu *et al.* (2010) |
| DNMT1/ DNMT3A | Mutation conditionnelle | Défaut de mémoire et d'apprentissage | Feng *et al.* (2010) |

naissance. Cependant, les souris meurent précocement après la naissance du fait d'une mort massive des neurones (Fan *et al.*, 2001). À l'inverse, la délétion dans les neurones post-mitotiques n'affecte pas la survie et des animaux mosaïques avec moins de 30 % de neurones Dnmt1$^{-/-}$ survivent malgré la mort de ces derniers dans les trois premières semaines (Fan *et al.*, 2001 ; Hutnick *et al.*, 2009). La fonction de DNMT1 serait donc essentielle à la maturation des neurones, mais ne serait pas impliquée dans le maintien des neurones. Il reste toutefois à déterminer le rôle moléculaire de DNMT1 dans ce processus. De plus, il est établi que DNMT1 et DNMT3A ont des fonctions redondantes dans les neurones post-mitotiques et sont nécessaires à la morphologie des neurones de l'hippocampe, dans l'acquisition de la mémoire et dans l'apprentissage (Feng *et al.*, 2010). DNMT1 est donc essentielle à la survie des neurones adultes, mais l'investigation de sa fonction nécessitera l'obtention de contextes génétiques complexes, permettant d'étudier l'effet de la mutation de DNMT1 indépendamment des fonctions de DNMT3A et 3B. Chez l'Homme, des mutations dans le gène *DNMT1* sont décrites, et probablement causales, chez des patients atteints de certaines maladies neuro-dégénératives associées à une démence, une surdité et à des problèmes d'ataxie (Klein *et al.*, 2011).

DNMT3A régule la neurogenèse chez l'adulte, dans la région sub-ventriculaire (SVZ) et dans la région du gyrus dentelé de l'hippocampe (Wu *et al.*, 2010).

Ainsi, la perte d'expression de DNMT3A dans les progéniteurs neuraux adultes bloque la différenciation neuronale, et de manière concomitante, induit la production d'astrogliocytes et d'oligodendrocytes (Wu *et al.*, 2010). Ces observations sont en accord avec les études de différenciation en neurones de cellules souches embryonnaires Dnmt3a$^{-/-}$. En effet, ces dernières prolifèrent davantage, produisent moins de neurones et plus de cellules gliales (Wu *et al.*, 2012). DNMT3A est donc essentielle à la différenciation terminale des neurones et à la régénération des précurseurs neuraux adultes. De manière intéressante, l'expression de *Dnmt3a* dans l'hippocampe diminue avec l'âge, en corrélation avec une perte des capacités cognitives des souris (Feng *et al.*, 2005). L'expression de *Dnmt3a* chez des souris âgées permet de prévenir ce phénomène, indiquant clairement que le niveau d'expression de *Dnmt3a* dans l'hippocampe détermine les capacités cognitives des souris (Oliveira *et al.*, 2012).

## Implication des protéines de reconnaissance de l'ADN méthylé dans le système nerveux central

De nombreuses études se sont focalisées sur le rôle des MBPs dans le cerveau. L'inactivation ou l'altération de la fonction de certaines MBPs chez l'humain et la souris, influe sur l'activité neuronale ou encore sur la neurogenèse (tableau 4). De plus, certaines mutations de ces MBPs causent l'apparition de pathologies humaines, caractérisées par une neurodégénérescence. Les recherches se sont historiquement focalisées sur le gène *MeCP2* dont la fonction dans le cerveau est la plus détaillée et précise. Toutefois, des données plus récentes et succinctes impliquent aussi les autres MBPs dans la régulation de l'activité neuronale (Fan & Hutnick, 2005 ; Bogdanovic & Veenstra, 2009 ; Iwata *et al.*, 2009).

***MeCP2***. Des mutations dans le gène *MeCP2* provoquent le syndrome de Rett, une maladie neurodégénérative caractérisée par la perte du langage et des fonctions psychomotrices chez l'enfant (Hagberg *et al.*, 1983). Ces mutations dans le gène *MeCP2* ont maintenant été identifiées dans 70 % à 90 % des cas sporadiques et dans environ 50 % des cas familiaux. Le gène *MeCP2* étant localisé sur le chromosome X, le syndrome de Rett classique est retrouvé presque exclusivement chez les filles, les garçons atteints décédant généralement avant l'âge de 2 ans des suites de sévères encéphalopathies. Il se caractérise par un développement et un apprentissage normal jusqu'à l'âge de 18 mois, puis l'enfant entre dans une période de régression, avec la perte de l'ensemble de ses acquis (Hagberg *et al.*, 1983). Des études chez l'humain ont révélé que la sévérité du syndrome dépend du type et de la position des mutations, du niveau d'expression de *MeCP2*, et de la nature de l'allèle, du fait de la nature mosaïque des femelles après inactivation d'un des deux chromosomes X (Amir *et al.* 2000). De manière intrigante, des mutations dans le gène *MeCP2* ont aussi été impliquées dans d'autres maladies de retard mental (Van Esch *et al.*, 2005), d'autisme (Carney *et al.*, 2003) et dans le syndrome d'Angelman (Watson *et al.*, 2001).

Plusieurs groupes de recherches indépendants ont obtenu des souris invalidées pour MeCP2, reproduisant les symptômes du syndrome de Rett (Chen *et al.*, 2001 ; Guy *et al.*, 2001). Des études génétiques ont par la suite identifié les cellules et les étapes du développement du cerveau nécessitant MeCP2. L'inactivation sélective de MeCP2 dans les progéniteurs neuraux ou dans les neurones post-mitotiques produit un phénotype similaire à la perte de fonction, impliquant MeCP2 davantage dans la maturation des neurones que dans les stades précoces de différenciation (Chen *et al.*, 2001). Réciproquement, la surexpression d'un transgène MeCP2 dans les neurones de souris mutantes Mecp2$^{-/-}$ prévient, au moins partiellement, l'apparition des symptômes (Luikenhuis *et al.*, 2004). Une fonction de MeCP2 dans la maturation des neurones a aussi été proposée en étudiant la différenciation neuronale *in vitro*. MeCP2 est faiblement exprimée dans les progéniteurs neuraux et son expression augmente au cours de la différenciation (O'Driscoll *et al.*, 2012). Les progéniteurs neuraux embryonnaires Mecp2$^{-/-}$ prolifèrent et se développent en neurones de manière similaire aux progéniteurs témoins, avec toutefois un défaut de différenciation terminale (Kishi & Macklis, 2004). Comme chez les patients, les neurones Mecp2$^{-/-}$ présentent un réseau dendritique moins développé. L'ensemble de ces observations suggère donc une fonction de MeCP2 dans la différenciation terminale des neurones.

Afin de mieux comprendre le mode d'action de MeCP2, des approches globales d'expression des gènes ont été entreprises dans différentes cellules mutantes pour MeCP2, humaines ou murines. Bien que plusieurs cibles aient été identifiées, ces dernières ne s'avèrent que peu probantes à l'heure actuelle, notamment de par la non-reproductibilité des résultats entre laboratoires, le faible nombre de gènes identifiés, et la dérégulation marginale de leur expression (Caballero & Hendrich, 2005). Par ailleurs, de nombreuses études suggèrent un rôle plus large de MeCP2 dans le noyau. En effet, MeCP2 pourrait aussi agir sur l'épissage alternatif (Young *et al.*, 2005), sur la formation de l'hétérochromatine (Ballestar *et al.*, 2000 ; Fuks *et al.*, 2003), sur l'activation de la transcription (Yasui *et al.*, 2007 ; Chahrour *et al.*, 2008), sur la répression des éléments répétés (Muotri *et al.*, 2010)

**Tableau 4.** Récapitulatif des modèles murins disponibles permettant l'étude de la fonction des MBPs sur l'activité neuronale.

| Gène | Mutation | Phénotype neuronal | Références |
|---|---|---|---|
| MBD1 | Nulle | Problème de neurogenèse dans l'hippocampe ; Problèmes comportementaux | Allan *et al.* (2008) ; Zhao *et al.* (2003) |
| MBD2 | Nulle | Problèmes comportementaux des femelles ; Défaut de neurogénèse dans l'épithélium olfactif | Hendrich *et al.* (2001) ; MacDonald *et al.* (2010) |
| MeCP2 | Nulle | Souris meurent à 10 semaines ; Récapitule la plupart des symptômes du syndrome de Rett | Chen *et al.* (2001) ; Guy *et al.* (2001) |
| | MeCP2308 (*protéine tronquée, pas de C-terminal*) | Défauts neurologiques similaires au syndrome de Rett ; Mort à 6 semaines | Shahbazarian *et al.* (2002) |
| | CamK-CRE (*mutation conditionnelle*) | Phénotype similaire à la mutation nulle mais plus tardif et moins sévère | Chen *et al.* (2001) |
| | Nestin-CRE (*mutation conditionnelle*) | Identique à la mutation nulle | Chen *et al.* (2001) ; Guy *et al.* (2001) |
| | Sim1-CRE (*Mutation conditionnelle dans les neurones hypothalamiques*) | Problème de réponse au stress ; Agressivité ; Obésité | Fyffe *et al.* (2008) |
| | TH-CRE (*Mutation conditionnelle dans les neurones adrénergiques et dopaminergiques*) | Problème de locomotion | Samaco *et al.* (2009) |
| | Emx1-CRE (*Mutation conditionnelle dans le télencéphale*) | Viable, durée de vie normale ; Dégénération du cortex peu de temps après la naissance ; Problème d'hyperactivité, de mémoire et d'apprentissage | Hutnick *et al.* (2009) |
| | PET1-CRE (*Mutation conditionnelle dans les neurones sérotonergiques*) | Agressivité | Samaco *et al.* (2009) |
| | MeCP2-Tg1 (*Surexpression à partir du promoteur P1 de MeCP2*) | Anxiété ; Dépression ; 30 % des souris meurent après 1 an | Collins *et al.* (2004) Samaco *et al.* (2012) |
| | Tau-MeCP2 (*Surexpression à partir du promoteur du gène Tau*) | Mort des neurones | Luikenhuis *et al.* (2004) |
| | MeCP2 R168X (*Mutation knock-in ; associée au syndrome de Rett* ) | Mort à 5–6 semaines ; Récapitule les symptômes du syndrome de Rett | Lawson-Yuen *et al.* (2007) |
| | MeCP2 A140V (*Mutation knock-in ; surtout présente chez les hommes*) | Vie normale des souris mâles | Jentarra *et al.* (2010) |

**Tableau 4.** Suite.

| | | | |
|---|---|---|---|
| MBD4 | Nulle | Viables | Millar *et al.* (2002) |
| Kaiso | Nulle | Viables | Prokhortchouk *et al.* (2006) |
| MBD1/ MeCP2 | Nulle | Meurent adultes plus précocement que les Mecp2$^{-/-}$ ; Phénotype similaire aux Mecp2$^{-/-}$ | Allan *et al.* (2008) |
| MBD2/ MeCP2/ Kaiso | Nulle | Meurent adultes plus précocement que les Mecp2$^{-/-}$ ; Phénotype similaire aux Mecp2$^{-/-}$ | Martin Caballero *et al.* (2009) |

et/ou sur l'organisation nucléaire (Skene *et al.*, 2010 ; Yazdani *et al.*, 2012).

L'ensemble de ces expériences établit clairement une fonction importante de MeCP2 dans les neurones post-mitotiques. Toutefois, un rôle dans les cellules gliales et microgliales (cellules immunitaires du système nerveux central) a aussi émergé ces dernières années. La surexpression de MeCP2 dans les astrocytes de souris Mecp2$^{-/-}$ améliore les symptômes associés au syndrome de Rett (Lioy *et al.*, 2011). De même, la transplantation de cellules microgliales témoins atténue le phénotype (Derecki *et al.*, 2012). En culture, il a été démontré que les astrocytes de souris Mecp2$^{-/-}$ ne permettent pas le développement des ramifications dendritiques de neurones (Ballas *et al.*, 2009) et les cellules microgliales en culture présentent une toxicité pour les neurones du fait de la production trop importante de glutamate (Maezawa & Jin, 2010). Au niveau moléculaire, MeCP2 pourrait être impliquée dans le contrôle de l'expression du gène *GFAP*, un marqueur des cellules gliales (Takizawa *et al.*, 2001). De ce fait, il existe trois composantes à l'apparition du syndrome de Rett, une neuronale, une gliale et une microgliale.

De manière surprenante, la surexpression de MeCP2 est, elle aussi, délétère dans le système nerveux central. Ainsi, l'expression d'un transgène MeCP2 dans les neurones post-mitotiques induit un phénotype sévère de dysfonction motrice (Luikenhuis *et al.*, 2004). Une surexpression de MeCP2 induit des défauts comportementaux comme l'anxiété et l'autisme chez l'humain. On parle du syndrome de duplication de MeCP2 (Van Esch *et al.*, 2012). L'étude des souris MeCP2-Tg1, qui présentent une telle duplication du locus MeCP2, montre une anxiété accrue, causée par la dérégulation de l'expression des gènes *Crf* (*Corticotrophin-releasing factor*) et *Oprm1* (*Opioid receptor, mu 1*), deux gènes de susceptibilité à l'anxiété et à la dépression (Samaco *et al.*, 2012).

***MBD1***. Les souris invalidées pour MBD1 présentent un développement relativement normal. Elles sont viables, fertiles, sans défaut moteur et ont une longévité normale. Toutefois, à l'âge adulte, elles affichent des défauts comportementaux proches de l'autisme, comme un manque d'intérêt pour les interactions sociales, des problèmes d'apprentissage, des troubles de l'anxiété et une susceptibilité accrue à la dépression (Zhao *et al.*, 2003 ; Allan *et al.*, 2008). Une analyse approfondie a mis en évidence un défaut de neurogenèse dans l'hippocampe (Zhao *et al.*, 2003). En particulier, les cellules souches neurales de l'hippocampe invalidées pour MBD1 en culture ont une perte de potentiel de différenciation en neurones. Deux phénomènes peuvent expliquer cette observation. Tout d'abord, les cellules souches neurales Mbd1$^{-/-}$ expriment fortement le facteur de croissance FGF2 et le micro-ARN mir184, deux facteurs qui favorisent le maintien des cellules souches neurales et bloquent leur différenciation (Li *et al.*, 2008 ; Liu *et al.*, 2010). Ensuite, les neurones issus de ces cellules meurent précocement, probablement du fait de la ré-expression des séquences répétées IAP (*Intracisternal A-Particle*, séquence d'origine rétrovirale) qui augmentent l'instabilité génomique (Zhao *et al.*, 2003).

***MBD2***. Les souris invalidées pour MBD2 sont viables, fertiles et semblent avoir un développement normal (Hendrich *et al.*, 2001). Elles présentent tout de même une résistance au cancer de l'intestin induit par la mutation du gène *Apc* (*Adenomatous polyposis coli*) (Sansom *et al.*, 2003), des défauts d'expression géniques dans certaines régions de l'intestin (Berger *et al.*, 2007), et des défauts de différenciation des lymphocytes T auxiliaires (Hutchins *et al.*, 2002). Le seul impact décrit, relié à une fonction neurale, est un défaut de comportement maternel (Hendrich *et al.*, 2001). Les naissances issues de femelles Mbd2$^{-/-}$ sont plus réduites et les jeunes souris ont un poids plus faible que celles issues d'animaux témoins. Le phénotype est indépendant du génotype du père et la présence d'une mère de substitution est suffisante pour empêcher l'apparition des troubles comportementaux. Ce phénotype pourrait donc résulter de l'incapacité

des femelles à reconnaître leurs petits ou à les nourrir (Hendrich *et al.*, 2001). De manière intéressante, les souris invalidées pour MBD2 présentent un défaut de différenciation de l'épithélium olfactif dans la cavité nasale, qui pourrait expliquer cette incapacité des mères à reconnaître leur progéniture. L'absence de MBD2 induit en fait une prolifération accrue des précurseurs des neurones olfactifs aux dépens de leur différenciation. De plus, les neurones olfactifs matures issus de ces progéniteurs sont instables et meurent précocement (MacDonald *et al.*, 2010).

***UHRF1***. La perte de fonction de UHRF1 est létale, du fait de la fonction clé de UHRF1 dans le maintien des patrons de méthylation de l'ADN (Rothbart *et al.*, 2012). Il n'existe pour l'heure aucune étude de l'inactivation du gène utilisant un système de délétion inductible dans le système nerveux chez les mammifères. Toutefois, chez le poisson zèbre, il a pu être montré que UHRF1 et DNMT1 étaient essentielles au développement du cristallin (Tittle *et al.*, 2011). Chez les mammifères, UHRF1 est fortement exprimée dans les cellules souches et est essentielle à leur maintien et survie (Popp *et al.*, 2010 ; Sen *et al.*, 2010). La protéine pourrait donc également jouer un rôle important dans la biologie des cellules souches neurales. De plus, UHRF1 est capable de lier l'hydroxyméthylcytosine et elle est nécessaire au maintien des patrons de méthylation de l'ADN (Frauer *et al.*, 2011 ; Rothbart *et al.*, 2012). Elle pourrait donc participer au mécanisme de reconnaissance et d'interprétation de l'hydroxyméthylcytosine dans les neurones et/ou à la régulation, globale ou locale, des cycles de déméthylation/re-méthylation de l'ADN précédemment évoqués. Des études d'inactivation ciblée permettront de déterminer si UHRF1, à l'instar des DNMTs, est impliquée dans la survie des neurones et leur différenciation.

***Les autres MBPs.*** Les souris Mbd4$^{-/-}$ et Kaiso$^{-/-}$ sont viables et aucun phénotype de comportement n'a encore été décrit (Millar *et al.*, 2002 ; Prokhortchouk *et al.*, 2006). Pour les autres MBPs une implication dans la différenciation, la maturation et/ou la survie des neurones est envisageable mais reste à prouver. Par exemple, UHRF2 contribue à l'élimination des agrégats nucléaires de polyglutamine, caractéristiques de certaines maladies neurodégénératives, dans des neurones en culture (Iwata *et al.*, 2009).

L'une des observations majeures de l'analyse de ces différents modèles murins est l'absence de fonction essentielle au cours de la vie embryonnaire. Pour tester une possible redondance fonctionnelle entre les différentes MBPs, des souris doubles et triples mutantes ont été obtenues et analysées. Tous les contextes analysés sont inactivés pour MeCP2. De manière surprenante, les souris doubles ou triples mutantes meurent après la naissance avec un phénotype similaire à celui des souris simples mutantes MeCP2 (Allan *et al.*, 2008 ; Caballero *et al.*, 2009). Toutefois, l'inactivation de l'ensemble des membres d'une même sous-famille (MBD ou SRA ou ZBTB), peut-être plus informative, reste à réaliser.

## L'activité neuronale altère les patrons de méthylation, et ces altérations pourraient rendre compte de troubles du comportement

Une caractéristique fascinante du système nerveux central est le renouvellement continuel des réseaux et connections de neurones, à la base de l'évolution adaptative et des changements comportementaux, qui permettent à l'individu de s'accommoder à son environnement. Cette plasticité neuronale est basée sur la capacité du cerveau à transformer des expériences répétitives, comme l'apprentissage, en mémoire à long terme. Ainsi, des évènements (ou stress) au cours de la vie précoce (viol, maltraitance, séparation répétitive de la mère, etc.) peuvent se traduire plus tardivement par l'apparition de troubles de l'anxiété chez l'adulte (Fumagalli *et al.*, 2007 ; Gluckman *et al.*, 2008).

La méthylation de l'ADN est un acteur majeur de ces phénomènes. Dans les cellules post-mitotiques du cerveau, la méthylation est instable et l'activité neuronale entraîne des modifications des patrons de méthylation au niveau de régions précises du génome (Martinowich *et al.*, 2003 ; Nelson *et al.*, 2008 ; Gräff *et al.*, 2010 ; Guo *et al.*, 2011a ; Provençal *et al.*, 2012). Ces changements, parfois réversibles et dynamiques, se traduisent par une modification de l'expression des gènes régulant directement le développement neuronal et la plasticité synaptique, et peuvent induire un phénotype plus tardivement au cours de la vie adulte. Ainsi, des souris de quelques semaines (soit « l'adolescence » de la souris) exposées à une « instabilité sociale chronique » (comme la modification fréquente des congénères présents dans la cage, empêchant toutes relations normales fondées sur une hiérarchie sociale) présentent au bout de quelques mois une anxiété accrue, se manifestant par une réticence à interagir avec des souris inconnues (Elliott *et al.*, 2010). Ce phénotype d'anxiété est retrouvé dans la descendance de ces souris sur plusieurs générations, sans que les souris soient de nouveau soumises à un stress social, renforçant le caractère épigénétique du phénomène (Saavedra-Rodriguez & Feig, 2012). Plusieurs études ont montré que l'exposition des souris à cette « instabilité sociale chronique » induit une perte de méthylation du promoteur du gène *Crf* (*corticotrophin-releasing factor*) chez les souris adultes « anxieuses », induisant

par conséquent une ré-expression permanente de cet acteur essentiel de la réponse au stress (Elliott *et al.*, 2010). Parmi les autres gènes associés à des fonctions neuronales clés, dynamiquement régulés en réponse à l'activité neuronale, il faut noter ceux codant pour : la Neuréguline-3 (associée à l'autisme), la Reeline et la Calcineurine (impliquées dans la formation de la mémoire à long terme), le récepteur aux glucocorticoïdes et l'arginine-vasopressine (des acteurs clés de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HPA), qui régule la réponse endocrinienne au stress) ou encore le BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) et le FGF1 (*Fibroblast Growth Factor 1*), cruciaux pour la neurogenèse (Chen *et al.*, 2003 ; Martinowich *et al.*, 2003 ; Weaver *et al.*, 2004 ; Miller & Sweatt, 2007 ; Lubin *et al.*, 2008 ; Nelson *et al.*, 2008 ; McGowan *et al.*, 2009 ; Murgatroyd *et al.*, 2009 ; Miller *et al.*, 2010 ; Guo *et al.*, 2011b). De manière intéressante, certains de ces événements de déméthylation de l'ADN et de dérégulations géniques sont compromis lorsque les souris sont traitées avec des anti-dépresseurs ou des drogues altérant le métabolisme de l'ADN méthylé, comme le groupement SAM (Weaver *et al.*, 2005 ; Nelson *et al.*, 2008 ; Elliott *et al.*, 2010 ; Miller *et al.*, 2010). La méthylation différentielle de certaines régions régulatrices dans les neurones post-mitotiques serait donc clé dans l'apparition du caractère anxieux et l'acquisition de la mémoire à long terme.

Malgré ces exemples, il est à noter que des approches globales récentes montrent que la déméthylation affecterait de nombreux CpGs, pas nécessairement localisés au niveau de promoteurs de gènes. L'impact de la perte de méthylation dans des cellules post-mitotiques serait contexte-dépendant et donc pas forcément lié à une ré-expression génique (Klug *et al.*, 2010 ; Guo *et al.*, 2011a). De même, certains de ces évènements sont dynamiques, les CpGs étant soumis à des cycles de déméthylation/re-méthylation.

La présence d'événements de déméthylation dans des cellules post-mitotiques, en absence de réplication, incrimine un mécanisme actif. Ainsi, l'hydroxyméthylcytosine, issue de l'oxydation de la méthylcytosine, et la méthylase « *de novo* » DNMT3A, sont retrouvées dans les cellules neuronales adultes (Kriaucionis & Heintz, 2009). De plus, chez des souris mutantes pour GADD45B, Tet ou APOBEC, la déméthylation des régions régulatrices de *Bdnf*, *Fgf1*, et de la *Neuréguline-3*, induite par l'activité neuronale, est bloquée (Ma *et al.*, 2009 ; McGowan *et al.*, 2009, Guo *et al.*, 2011b). Ces évènements de déméthylation impliqueraient donc des mécanismes d'oxydation-déamination.

La régulation dynamique de la méthylation de l'ADN dans les neurones post-mitotiques permettrait donc l'adaptation aux conditions de l'environnement. Plusieurs études suggèrent que ce mécanisme permettrait de définir une signature, au niveau de l'ADN, des traumatismes psychologiques (ou apprentissages) subis par un individu, qui modifierait la réponse adaptative lors d'un traumatisme (ou apprentissage) futur. La relevance fonctionnelle reste toutefois à démontrer. De manière intéressante, la clozapine et le sulpiride, deux anti-psychotiques, régulent le niveau de méthylation de promoteurs de gènes de susceptibilité à l'anxiété (tableau 2) et sont actuellement testées cliniquement pour leur impact sur la qualité de vie de personnes atteintes de schizophrénie ou de troubles bipolaires.

## L'activité neuronale altère la fonction des protéines de reconnaissance de l'ADN méthylé, et ces régulations pourraient être impliquées dans l'apparition de troubles du comportement

L'activité neuronale régule aussi la fonction et l'expression des protéines effectrices de la méthylation de l'ADN. L'expression de MeCP2 et de MBD1 est par exemple altérée par l'injection de drogues psychotiques comme la cocaïne et la fluoxetine (Cassel *et al.*, 2006) (tableau 2). L'expression de MBD4, quant à elle, est notamment augmentée dans les cellules GABA de l'hippocampe de patients atteints de schizophrénie et de troubles bipolaires (Benes *et al.*, 2009) (tableau 1). L'exemple le mieux caractérisé à l'heure actuelle reste, encore une fois, celui de MeCP2.

En réponse à l'activité neuronale, MeCP2 est fortement modifiée de manière post-traductionnelle, par phosphorylation et acétylation. Plusieurs équipes de recherches ont donc identifié les sites de modifications et de régulations de MeCP2 en réponse à l'activité neuronale, et la fonctionnalité de ces sites chez la souris. MeCP2 est phosphorylée au niveau de sérines spécifiques en réponse à l'activité neuronale : les sérines S80, S241 et S438 (Zhou *et al.*, 2006 ; Tao *et al.*, 2009 ; Murgatroyd *et al.*, 2009 ; Huttlin *et al.*, 2010). De nombreuses études se sont focalisées sur les sérines S80 et S241, notamment en réintroduisant des mutants non-phosphorylables à ces sites, dans des contextes Mecp2$^{-/-}$ (expériences de *knock-in*).

L'activité neuronale induit la déphosphorylation de S80 et la phosphorylation de S241 par la CAMKIV (Tao *et al.*, 2009 ; Li *et al.*, 2011). La phosphorylation de S80 réduit l'affinité de MeCP2 pour certaines de ses cibles, et le *knock-in* (KI) correspondant à cette modification est associé à des problèmes locomoteurs. Indépendamment de S80, il a été montré que le KI de S241 augmente l'activité, suggérant qu'elle serait nécessaire dans les neurones à activité induite,

comme chez les épileptiques (Tao *et al.*, 2009 ; Li *et al.*, 2011). De plus, le KI S421/424 présente un défaut de fonction de l'hippocampe, influant sur la mémoire et l'apprentissage des souris (Li *et al.*, 2011). Le mutant non-phosphorylable est plus stablement associé avec la chromatine, ce qui affecte l'expression des gènes *Bdnf*, *Mef2c*, *Grm1*, de manière positive ou négative en fonction du contexte (Li *et al.*, 2011). La phosphorylation de MeCP2 est en corrélation avec sa perte d'affinité pour le promoteur alternatif III de *BDNF* et est nécessaire au changement de la structure chromatinienne et à l'activation du promoteur. Cette délocalisation est aussi liée à une déméthylation du promoteur (Chen *et al.*, 2003). Le KI de S241 est également associé à un défaut de formation des dendrites (Cohen *et al.*, 2011).

Comme mentionné précédemment, peu de gènes sont régulés par MeCP2 dans les neurones et souvent de manière subtile (Chahrour *et al.*, 2008). De plus, MeCP2 se lie à tous les CpGs méthylés, sans montrer de régions préférentielles sur le génome (Skene *et al.*, 2010 ; Cohen *et al.*, 2011). La cartographie des sites reconnus par MeCP2 phosphorylée confirme ces observations (Cohen *et al.*, 2011). La protéine phosphorylée est présente sur l'ensemble des CpGs méthylés du génome. Cette observation indique que la phosphorylation a un effet global sur MeCP2, et que celle-ci n'affecte pas l'expression d'un gène mais peut-être l'ensemble du génome.

L'acétylation de MeCP2 serait aussi impliquée dans la régulation de son activité dans les neurones post-mitotiques (Zocchi & Sassone-Corsi, 2012). En effet, dans des explants de neurones, MeCP2 est acétylée au niveau de la lysine 464 et l'activité neuronale induit sa désacétylation. Celle-ci serait contrôlée par la désacétylase SirT1, connue pour son implication dans le contrôle de la plasticité neuronale (Borrelli *et al.*, 2008 ; Zocchi & Sassone-Corsi, 2010, 2012). L'identification des sites reconnus par la protéine non-acétylée sera importante pour en comprendre la fonction.

## Conclusions

La régulation dynamique de la méthylation de l'ADN est un sujet de recherche fascinant, bénéficiant des dernières avancées technologiques, génomiques et conceptuelles, dans le domaine de l'épigénétique. Souvent présentée comme un phénomène obscur, il est clair que la destinée cellulaire n'est pas inscrite dans les gènes, mais dans la manière dont les gènes sont activés ou réprimés au cours des divisions cellulaires et de la vie de l'individu. Ainsi, la concordance des patrons de méthylation de l'ADN entre deux jumeaux diminue au cours des ans, indiquant que des facteurs individuels peuvent influer sur le potentiel génétique (Fraga *et al.*, 2005 ; Martin, 2005). C'est notamment le cas dans le système nerveux central, comme nous l'avons présenté et discuté dans cette revue. La méthylation et ses acteurs, les MBPs, y joueraient divers rôles au cours du développement et de la vie adulte. Au cours de la neurogenèse, la méthylation restreindrait la plasticité et stabiliserait les programmes de différenciation. À l'inverse, chez l'adulte, l'instabilité de la méthylation dans les neurones influerait sur la plasticité neuronale et les réponses dynamiques à l'environnement. Les mécanismes moléculaires responsables de ces phénomènes « adaptatifs » restent encore à être mieux définis. Comment la déméthylation est-elle ciblée dans certaines régions et neurones du cerveau ? Pourquoi certains CpGs sont-ils plus affectés que d'autres ? Comment les autres marques épigénétiques sont-elles affectées ? Quel est le rôle des protéines de reconnaissance de l'ADN méthylé dans ces cycles de déméthylation/re-méthylation ? Les altérations des patrons de méthylation sont-elles la cause des troubles comportementaux ? La méthylation peut-elle expliquer la transmission dans la descendance de certains comportements et troubles comportementaux ? L'ensemble de ces réponses permettra de mieux comprendre la fonction de la méthylation de l'ADN dans les maladies psychotiques et neurologiques.

*Remerciements.* Nous remercions chaleureusement les collègues suivants pour leurs commentaires et suggestions lors de la rédaction de cette revue et leur relecture attentive du manuscrit : Valérie Mezger, Claire Francastel, Emma Walton, Guillaume Velasco et Fédérico Miozzo.

## Références

Allan A.M., Liang X., Luo Y., Pak C., Li X., Szulwach K.E., Chen D., Jin P., Zhao X., The loss of methyl-CpG binding protein 1 leads to autism-like behavioral deficits. *Hum Mol Genet*, 2008, 17, 2047–2057.

Amir R.E., Van den Veyver I.B., Schultz R., Malicki D.M., Tran C.Q., Dahle E.J., Philippi A., Timar L., Percy A.K., Motil K.J., Lichtarge O., Smith E.O., Glaze D.G., Zoghbi H.Y., Influence of mutation type and X chromosome inactivation on Rett syndrome phenotypes. *Ann Neurol*, 2000, 47, 670–679.

Ballas N., Lioy D.T., Grunseich C., Mandel G., Non-cell autonomous influence of MeCP2-deficient glia on neuronal dendritic morphology. *Nat Neurosci*, 2009, 12, 311–317.

Ballestar E., Yusufzai T.M., Wolffe A.P., Effects of Rett syndrome mutations of the methyl-CpG binding domain of the transcriptional repressor MeCP2 on selectivity for association with methylated DNA. *Biochemistry*, 2000, 39, 7100–7106.

Baylin S.B., Jones P.A., A decade of exploring the cancer epigenome – biological and translational implications. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11, 726–734.

Benes F.M., Lim B., Subburaju S., Site-specific regulation of cell cycle and DNA repair in post-mitotic GABA cells in schizophrenic versus bipolars. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106, 11731–11736.

Berger J., Sansom O., Clarke A., Bird A., MBD2 is required for correct spatial gene expression in the gut. *Mol Cell Biol*, 2007, 27, 4049–4057.

Bogdanović O., Veenstra G.J.C., DNA methylation and methyl-CpG binding proteins: developmental requirements and function. *Chromosoma*, 2009, 118, 549–565.

Borrelli E., Nestler E.J., Allis C.D., Sassone-Corsi P., Decoding the epigenetic language of neuronal plasticity. *Neuron*, 2008, 60, 961–974.

Bostick M., Kim J.K., Estève P.-O., Clark A., Pradhan S., Jacobsen S.E., UHRF1 plays a role in maintaining DNA methylation in mammalian cells. *Science*, 2007, 317, 1760–1764.

Caballero I.M., Hendrich B., MeCP2 in neurons: closing in on the causes of Rett syndrome. *Hum Mol Genet*, 2005, 14, 19–26.

Carney R.M., Wolpert C.M., Ravan S.A., Shahbazian M., Ashley-Koch A., Cuccaro M.L., Vance J.M., Pericak-Vance M.A., Identification of MeCP2 mutations in a series of females with autistic disorder. *Pediatr Neurol*, 2003, 28, 205–211.

Cassel S., Carouge D., Gensburger C., Anglard P., Burgun C., Dietrich J.-B., Aunis D., Zwiller J., Fluoxetine and cocaine induce the epigenetic factors MeCP2 and MBD1 in adult rat brain. *Mol Pharmacol*, 2006, 70, 487–492.

Chahrour M., Jung S.Y., Shaw C., Zhou X., Wong S.T.C., Qin J., Zoghbi H.Y., MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. *Science*, 2008, 320, 1224–1229.

Chen R.Z., Akbarian S., Tudor M., Jaenisch R., Deficiency of methyl-CpG binding protein-2 in CNS neurons results in a Rett-like phenotype in mice. *Nat Genet*, 2001, 27, 327–331.

Chen W.G., Chang Q., Lin Y., Meissner A., West A.E., Griffith E.C., Jaenisch R., Greenberg M.E., Derepression of BDNF Transcription Involves Calcium-Dependent Phosphorylation of MeCP2. *Science*, 2003, 302, 885–889.

Cohen S., Gabel H.W., Hemberg M., Hutchinson A.N., Sadacca L.A., Ebert D.H., Harmin D.A., Greenberg R.S., Verdine V.K., Zhou Z., Wetsel W.C., West A.E., Greenberg M.E., Genome-wide activity-dependent MeCP2 phosphorylation regulates nervous system development and function. *Neuron*, 2011, 72, 72–85.

Collins A.L., Levenson J.M., Vilaythong A.P., Richman R., Armstrong D.L., Noebels J.L., DavidSweatt J., Zoghbi H.Y., Mild overexpression of MeCP2 causes a progressive neurological disorder in mice. *Hum Mol Genet*, 2004, 13, 2679–2689.

Cortese R., Lewin J., Bäckdahl L., Krispin M., Wasserkort R., Eckhardt F., Beck S., Genome-Wide Screen for Differential DNA Methylation Associated with Neural Cell Differentiation in Mouse. *PLoS One*, 2011, 6, e26002.

Derecki N.C., Cronk J.C., Lu Z., Xu E., Abbott S.B.G., Guyenet P.G., Kipnis J., Wild-type microglia arrest pathology in a mouse model of Rett syndrome. *Nature*, 2012, 484, 105–109.

Ehrlich M., Gama-Sosa M.A., Huang L.H., Midgett R.M., Kuo K.C., McCune R.A., Gehrke C., Amount and distribution of 5-methylcytosine in human DNA from different types of tissues of cells. *Nucleic Acids Res*, 1982, 10, 2709–2721.

Elliott E., Ezra-Nevo G., Regev L., Neufeld-Cohen A., Chen A., Resilience to social stress coincides with functional DNA methylation of the Crf gene in adult mice. *Nat Neurosci*, 2010, 13, 1351–1353.

Endres M., Fan G., Meisel A., Dirnagl U., Jaenisch R., Effects of cerebral ischemia in mice lacking DNA methyltransferase 1 in post-mitotic neurons. *Neuroreport*, 2001, 12, 3763–3766.

Fan G., Hutnick L., Methyl-CpG binding proteins in the nervous system. *Cell Res*, 2005, 15, 255–261.

Fan G., Beard C., Chen R.Z., Csankovszki G., Sun Y., Siniaia M., Biniszkiewicz D., Bates B., Lee P.P., Kuhn R., Trumpp A., Poon C., Wilson C.B., Jaenisch R., DNA hypomethylation perturbs the function and survival of CNS neurons in postnatal animals. *J Neurosci*, 2001, 21, 788–797.

Feng J., Zhou Y., Campbell S.L., Le T., Li E., Sweatt J.D., Silva A.J., Fan G., Dnmt1 and Dnmt3a are required for the maintenance of DNA methylation and synaptic function in adult forebrain neurons. *Nat Neurosci*, 2010, 13, 423–430.

Fournier A., Sasai N., Nakao M., Defossez P.-A., The role of methyl-binding proteins in chromatin organization and epigenome maintenance. *Brief Funct Genomics*, 2012, 11, 251–264.

Fraga M.F., Ballestar E., Paz M.F., Ropero S., Setien F., Ballestar M.L., Heine-Suñer D., Cigudosa J.C., Urioste M., Benitez J., Boix-Chornet M., Sanchez-Aguilera A., Ling C., Carlsson E., Poulsen P., Vaag A., Stephan Z., Spector T.D., Wu Y.-Z., Plass C., Esteller M., Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102, 10604–10609.

Frauer C., Hoffmann T., Bultmann S., Casa V., Cardoso M.C., Antes I., Leonhardt H., Recognition of 5-Hydroxymethylcytosine by the Uhrf1 SRA Domain. *PLoS One*, 2011, 6, e21306.

Fuks F., Hurd P.J., Wolf D., Nan X., Bird A.P., Kouzarides T., The methyl-CpG-binding protein MeCP2 links DNA methylation to histone methylation. *J Biol Chem*, 2003, 278, 4035–4040.

Fumagalli F., Molteni R., Racagni G., Riva M.A., Stress during development: Impact on neuroplasticity and

relevance to psychopathology. *Prog Neurobiol*, 2007, 81, 197–217.

Fyffe S.L., Neul J.L., Samaco R.C., Chao H.-T., Ben-Shachar S., Moretti P., McGill B.E., Goulding E.H., Sullivan E., Tecott L.H., Zoghbi H.Y., Deletion of Mecp2 in Sim1-expressing neurons reveals a critical role for MeCP2 in feeding behavior, aggression, and the response to stress. *Neuron*, 2008, 59, 947–958.

Gibbons R.J., McDowell T.L., Raman S., O'Rourke D.M., Garrick D., Ayyub H., Higgs D.R., Mutations in ATRX, encoding a SWI/SNF-like protein, cause diverse changes in the pattern of DNA methylation. *Nat Genet*, 2000, 24, 368–371.

Gluckman P.D., Hanson M.A., Cooper C., Thornburg K.L., Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*, 2008, 359, 61–73.

Goll M.G., Bestor T.H., Eukaryotic cytosine methyltransferases. *Annu Rev Biochem*, 2005, 74, 481–514.

Gräff J., Franklin T.B., Mansuy I.M., Epigenetics and memory. *Biol Aujourd'hui*, 2010, 204, 131–137.

Guo J.U., Ma D.K., Mo H., Ball M.P., Jang M.-H., Bonaguidi M.A., Balazer J.A., Eaves H.L., Xie B., Ford E., Zhang K., Ming G., Gao Y., Song H., Neuronal activity modifies the DNA methylation landscape in the adult brain. *Nat Neurosci*, 2011a, 14, 1345–1351.

Guo J.U., Su Y., Zhong C., Ming G., Song H., Hydroxylation of 5-Methylcytosine by TET1 Promotes Active DNA Demethylation in the Adult Brain. *Cell*, 2011b, 145, 423–434.

Guy J., Hendrich B., Holmes M., Martin J.E., Bird A., A mouse Mecp2-null mutation causes neurological symptoms that mimic Rett syndrome. *Nat Genet*, 2001, 27, 322–326.

Hagberg B., Aicardi J., Dias K., Ramos O., A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol*, 1983, 14, 471–479.

Hendrich B., Guy J., Ramsahoye B., Wilson V.A., Bird A., Closely related proteins MBD2 and MBD3 play distinctive but interacting roles in mouse development. *Genes Dev*, 2001, 15, 710–723.

Hutchins A.S., Mullen A.C., Lee H.W., Sykes K.J., High F.A., Hendrich B.D., Bird A.P., Reiner S.L., Gene silencing quantitatively controls the function of a developmental trans-activator. *Mol Cell*, 2002, 10, 81–91.

Hutnick L.K., Golshani P., Namihira M., Xue Z., Matynia A., Yang X.W., Silva A.J., Schweizer F.E., Fan G., DNA hypomethylation restricted to the murine forebrain induces cortical degeneration and impairs postnatal neuronal maturation. *Hum Mol Genet*, 2009, 18, 2875–2888.

Huttlin E.L., Jedrychowski M.P., Elias J.E., Goswami T., Rad R., Beausoleil S.A., Villén J., Haas W., Sowa M.E., Gygi S.P., A tissue-specific atlas of mouse protein phosphorylation and expression. *Cell*, 2010, 143, 1174–1189.

Iwata A., Nagashima Y., Matsumoto L., Suzuki T., Yamanaka T., Date H., Deoka K., Nukina N., Tsuji S., Intranuclear degradation of polyglutamine aggregates by the ubiquitin-proteasome system. *J Biol Chem*, 2009, 284, 9796–9803.

Jentarra G.M., Olfers S.L., Rice S.G., Srivastava N., Homanics G.E., Blue M., Naidu S., Narayanan V., Abnormalities of cell packing density and dendritic complexity in the MeCP2 A140V mouse model of Rett syndrome/X-linked mental retardation. *BMC Neurosci*, 2010, 11, 19.

Jones P.A., Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat Rev Genet*, 2012, 13, 484–492.

Joulie M., Miotto B., Defossez P.-A., Mammalian methyl-binding proteins: what might they do? *Bioessays*, 2010, 32, 1025–1032.

Kaneda M., Okano M., Hata K., Sado T., Tsujimoto N., Li E., Sasaki H., Essential role for *de novo* DNA methyltransferase Dnmt3a in paternal and maternal imprinting. *Nature*, 2004, 429, 900–903.

Kim J.B., Greber B., Araúzo-Bravo M.J., Meyer J., Park K.I., Zaehres H., Schöler H.R., Direct reprogramming of human neural stem cells by OCT4. *Nature*, 2009, 461, 649–643.

Kishi N., Macklis J.D., MECP2 is progressively expressed in post-migratory neurons and is involved in neuronal maturation rather than cell fate decisions. *Mol Cell Neurosci*, 2004, 27, 306–321.

Klein C.J., Botuyan M.-V., Wu Y., Ward C.J., Nicholson G.A., Hammans S., Hojo K., Yamanishi H., Karpf A.R., Wallace D.C., Simon M., Lander C., Boardman L.A., Cunningham J.M., Smith G.E., Litchy W.J., Boes B., Atkinson E.J., Middha S., B Dyck P.J., Parisi J.E., Mer G., Smith D.I., Dyck P.J., Mutations in DNMT1 cause hereditary sensory neuropathy with dementia and hearing loss. *Nat Genet*, 2011, 43, 595–600.

Klug M., Heinz S., Gebhard C., Schwarzfischer L., Krause S.W., Andreesen R., Rehli M., Active DNA demethylation in human postmitotic cells correlates with activating histone modifications, but not transcription levels. *Genome Biol*, 2010, 11, R63.

Kriaucionis S., Heintz N., The nuclear DNA base 5-hydroxymethylcytosine is present in Purkinje neurons and the brain. *Science*, 2009, 324, 929–930.

Lawson-Yuen A., Liu D., Han L., Jiang Z.I., Tsai G.E., Basu A.C., Picker J., Feng J., Coyle J.T., Ube3a mRNA and protein expression are not decreased in Mecp2R168X mutant mice. *Brain Res*, 2007, 1180, 1–6.

Li E., Bestor T.H., Jaenisch R., Targeted mutation of the DNA methyltransferase gene results in embryonic lethality. *Cell*, 1992, 69, 915–926.

Li H., Zhong X., Chau K.F., Williams E.C., Chang Q., Loss of Activity-Induced Phosphorylation of MeCP2 Enhances Synaptogenesis, LTP, and Spatial Memory. *Nat Neurosci*, 2011, 14, 1001–1008.

Li X., Barkho B.Z., Luo Y., Smrt R.D., Santistevan N.J., Liu C., Kuwabara T., Gage F.H., Zhao X., Epigenetic regulation of the stem cell mitogen Fgf-2 by Mbd1 in adult neural stem/progenitor cells. *J Biol Chem*, 2008, 283, 27644–27652.

Lioy D.T., Garg S.K., Monaghan C.E., Raber J., Foust K.D., Kaspar B.K., Hirrlinger P.G., Kirchhoff F., Bissonnette J.M., Ballas N., Mandel G., A role for glia in the progression of Rett's syndrome. *Nature*, 2011, 475, 497–500.

Lister R., Pelizzola M., Dowen R.H., Hawkins R.D., Hon G., Tonti-Filippini J., Nery J.R., Lee L., Ye Z., Ngo Q.-M., Edsall L., Antosiewicz-Bourget J., Stewart R., Ruotti V., Millar A.H., Thomson J.A., Ren B., Ecker J.R., Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature*, 2009, 462, 315–322.

Liu C., Teng Z.-Q., Santistevan N.J., Szulwach K.E., Guo W., Jin P., Zhao X., Epigenetic regulation of miR-184 by MBD1 governs neural stem cell proliferation and differentiation. *Cell Stem Cell*, 2010, 6, 433–444.

Lubin F.D., Roth T.L., Sweatt J.D., Epigenetic regulation of BDNF gene transcription in the consolidation of fear memory. *J Neurosci*, 2008, 28, 10576–10586.

Luikenhuis S., Giacometti E., Beard C.F., Jaenisch R., Expression of MeCP2 in postmitotic neurons rescues Rett syndrome in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101, 6033–6038.

Ma D.K., Jang M.-H., Guo J.U., Kitabatake Y., Chang M., Pow-Anpongkul N., Flavell R.A., Lu B., Ming G., Song H., Neuronal Activity-Induced Gadd45b Promotes Epigenetic DNA Demethylation and Adult Neurogenesis. *Science*, 2009, 323, 1074–1077.

MacDonald J.L., Verster A., Berndt A., Roskams A.J., MBD2 and MeCP2 regulate distinct transitions in the stage-specific differentiation of olfactory receptor neurons. *Mol Cell Neurosci*, 2010, 44, 55–67.

Maezawa I., Jin L.-W., Rett syndrome microglia damage dendrites and synapses by the elevated release of glutamate. *J Neurosci*, 2010, 30, 5346–5356.

Martin G.M., Epigenetic drift in aging identical twins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102, 10413–10414.

Martín Caballero I., Hansen J., Leaford D., Pollard S., Hendrich B.D., The Methyl-CpG Binding Proteins Mecp2, Mbd2 and Kaiso Are Dispensable for Mouse Embryogenesis, but Play a Redundant Function in Neural Differentiation. *PLoS One*, 2009, 4, e4315.

Martinowich K., Hattori D., Wu H., Fouse S., He F., Hu Y., Fan G., Sun Y.E., DNA methylation-related chromatin remodeling in activity-dependent BDNF gene regulation. *Science*, 2003, 302, 890–893.

McGowan P.O., Sasaki A., D'Alessio A.C., Dymov S., Labonté B., Szyf M., Turecki G., Meaney M.J., Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*, 2009, 12, 342–348.

Millar C.B., Guy J., Sansom O.J., Selfridge J., MacDougall E., Hendrich B., Keightley P.D., Bishop S.M., Clarke A.R., Bird A., Enhanced CpG Mutability and Tumorigenesis in MBD4-Deficient Mice. *Science*, 2002, 297, 403–405.

Miller C.A., Sweatt J.D., Covalent modification of DNA regulates memory formation. *Neuron*, 2007, 53, 857–869.

Miller C.A., Gavin C.F., White J.A., Parrish R.R., Honasoge A., Yancey C.R., Rivera I.M., Rubio M.D., Rumbaugh G., Sweatt J.D., Cortical DNA methylation maintains remote memory. *Nat Neurosci*, 2010, 13, 664–666.

Mohn F., Weber M., Rebhan M., Roloff T.C., Richter J., Stadler M.B., Bibel M., Schübeler D., Lineage-Specific Polycomb Targets and *de novo* DNA Methylation Define Restriction and Potential of Neuronal Progenitors. *Mol Cell*, 2008, 30, 755–766.

Muotri A.R., Marchetto M.C.N., Coufal N.G., Oefner R., Yeo G., Nakashima K., Gage F.H., L1 retrotransposition in neurons is modulated by MeCP2. *Nature*, 2010, 468, 443–446.

Murgatroyd C., Patchev A.V., Wu Y., Micale V., Bockmühl Y., Fischer D., Holsboer F., Wotjak C.T., Almeida O.F.X., Spengler D., Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nat Neurosci*, 2009, 12, 1559–1566.

Narayan P.J., Dragunow M., High content analysis of histone acetylation in human cells and tissues. *J Neurosci Methods*, 2010, 193, 54–61.

Nelson E.D., Kavalali E.T., Monteggia L.M., Activity-Dependent Suppression of Miniature Neurotransmission through the Regulation of DNA Methylation. *J Neurosci*, 2008, 28, 395–406.

Nguyen S., Meletis K., Fu D., Jhaveri S., Jaenisch R., Ablation of *de novo* DNA methyltransferase Dnmt3a in the nervous system leads to neuromuscular defects and shortened lifespan. *Dev Dyn*, 2007, 236, 1663–1676.

O'Driscoll C., Kaufmann W.E., Bressler J., Relationship between Mecp2 and NF$\kappa$b signaling during neural differentiation of P19 cells. *Brain Res*, 2013, 1490, 35–42.

Okano M., Bell D.W., Haber D.A., Li E., DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for *de novo* methylation and mammalian development. *Cell*, 1999, 99, 247–257.

Oliveira A.M.M., Hemstedt T.J., Bading H., Rescue of aging-associated decline in Dnmt3a2 expression restores cognitive abilities. *Nat Neurosci*, 2012, 15, 1111–1113.

Popp C., Dean W., Feng S., Cokus S.J., Andrews S., Pellegrini M., Jacobsen S.E., Reik W., Genome-wide erasure of DNA methylation in mouse primordial germ cells is affected by AID deficiency. *Nature*, 2010, 463, 1101–1105.

Prioleau M.-N., CpG Islands: Starting Blocks for Replication and Transcription. *PLoS Genet*, 2009, 5, e1000454.

Prokhortchouk A., Sansom O., Selfridge J., Caballero I.M., Salozhin S., Aithozhina D., Cerchietti L., Meng F.G., Augenlicht L.H., Mariadason J.M., Hendrich B., Melnick A., Prokhortchouk E., Clarke A., Bird A., Kaiso-deficient mice show resistance to intestinal cancer. *Mol Cell Biol*, 2006, 26, 199–208.

Provençal N., Suderman M.J., Guillemin C., Massart R., Ruggiero A., Wang D., Bennett A.J., Pierre P.J., Friedman D.P., Côté S.M., Hallett M., Tremblay R.E., Suomi S.J., Szyf M., The Signature of Maternal Rearing in the Methylome in Rhesus Macaque Prefrontal Cortex and T Cells. *J Neurosci*, 2012, 32, 15626–15642.

Rothbart S.B., Krajewski K., Nady N., Tempel W., Xue S., Badeaux A.I., Barsyte-Lovejoy D., Martinez J.Y., Bedford M.T., Fuchs S.M., Arrowsmith C.H., Strahl B.D., Association of UHRF1 with methylated H3K9 directs the maintenance of DNA methylation. *Nat Struct Mol Biol*, 2012, 19, 1155–1160.

Saavedra-Rodríguez L., Feig L.A., Chronic Social Instability Induces Anxiety and Defective Social Interactions Across Generations. *Biol Psychiatry*, 2013, 73, 44–53.

Samaco R.C., Mandel-Brehm C., Chao H.-T., Ward C.S., Fyffe-Maricich S.L., Ren J., Hyland K., Thaller C., Maricich S.M., Humphreys P., Greer J.J., Percy A., Glaze D.G., Zoghbi H.Y., Neul J.L., Loss of MeCP2 in aminergic neurons causes cell-autonomous defects in neurotransmitter synthesis and specific behavioral abnormalities. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106, 21966–21971.

Samaco R.C., McGraw C.M., Ward C.S., Sun Y., Neul J.L., Zoghbi H.Y., Female Mecp2$^{+/-}$ mice display robust behavioral deficits on two different genetic backgrounds providing a framework for pre-clinical studies. *Hum Mol Genet*, 2013, 22, 96–109.

Sansom O.J., Berger J., Bishop S.M., Hendrich B., Bird A., Clarke A.R., Deficiency of Mbd2 suppresses intestinal tumorigenesis. *Nat Genet*, 2003, 34, 145–147.

Sen G.L., Reuter J.A., Webster D.E., Zhu L., Khavari P.A., DNMT1 maintains progenitor function in self-renewing somatic tissue. *Nature*, 2010, 463, 563–567.

Shahbazian M.D., Zoghbi H.Y., Rett syndrome and MeCP2: linking epigenetics and neuronal function. *Am J Hum Genet*, 2002, 71, 1259–1272.

Sharif J., Muto M., Takebayashi S., Suetake I., Iwamatsu A., Endo T.A., Shinga J., Mizutani-Koseki Y., Toyoda T., Okamura K., Tajima S., Mitsuya K., Okano M., Koseki H., The SRA protein Np95 mediates epigenetic inheritance by recruiting Dnmt1 to methylated DNA. *Nature*, 2007, 450, 908–912.

Skene P.J., Illingworth R.S., Webb S., Kerr A.R.W., James K.D., Turner D.J., Andrews R., Bird A.P., Neuronal MeCP2 is expressed at near histone-octamer levels and globally alters the chromatin state. *Mol Cell*, 2010, 37, 457–468.

Suzuki M.M., Bird A., DNA methylation landscapes : provocative insights from epigenomics. *Nat Rev Genet*, 2008, 9, 465–476.

Takizawa T., Nakashima K., Namihira M., Ochiai W., Uemura A., Yanagisawa M., Fujita N., Nakao M., Taga T., DNA methylation is a critical cell-intrinsic determinant of astrocyte differentiation in the fetal brain. *Dev Cell*, 2001, 1, 749–758.

Tao J., Hu K., Chang Q., Wu H., Sherman N.E., Martinowich K., Klose R.J., Schanen C., Jaenisch R., Wang W., Sun Y.E., Phosphorylation of MeCP2 at Serine 80 regulates its chromatin association and neurological function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106, 4882–4887.

Tittle R.K., Sze R., Ng A., Nuckels R.J., Swartz M.E., Anderson R.M., Bosch J., Stainier D.Y.R., Eberhart J.K., Gross J.M., Uhrf1 and Dnmt1 are required for development and maintenance of the zebrafish lens. *Dev Biol*, 2011, 350, 50–63.

Ueda Y., Okano M., Williams C., Chen T., Georgopoulos K., Li E., Roles for Dnmt3b in mammalian development: a mouse model for the ICF syndrome. *Development*, 2006, 133, 1183–1192.

Van Esch H., Bauters M., Ignatius J., Jansen M., Raynaud M., Hollanders K., Lugtenberg D., Bienvenu T., Jensen L.R., Gecz J., Moraine C., Marynen P., Fryns J.-P., Froyen G., Duplication of the MECP2 region is a frequent cause of severe mental retardation and progressive neurological symptoms in males. *Am J Hum Genet*, 2005, 77, 442–453.

Velasco G., Hubé F., Rollin J., Neuillet D., Philippe C., Bouzinba-Segard H., Galvani A., Viegas-Péquignot E., Francastel C., Dnmt3b recruitment through E2F6 transcriptional repressor mediates germ-line gene silencing in murine somatic tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107, 9281–9286.

Watson P., Black G., Ramsden S., Barrow M., Super M., Kerr B., Clayton-Smith J., Angelman syndrome phenotype associated with mutations in MECP2, a gene encoding a methyl CpG binding protein. *J Med Genet*, 2001, 38, 224–228.

Weaver I.C.G., Champagne F.A., Brown S.E., Dymov S., Sharma S., Meaney M.J., Szyf M., Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. *J Neurosci*, 2005, 25, 11045–11054.

Weber M., La méthylation de l'ADN, un acteur-clé de la pluripotence. *Médecine/Sciences*, 2011, 27, 483–485.

Wu H., Coskun V., Tao J., Xie W., Ge W., Yoshikawa K., Li E., Zhang Y., Sun Y.E., Dnmt3a-dependent non-promoter DNA methylation facilitates transcription of neurogenic genes. *Science*, 2010, 329, 444–448.

Wu S.C., Zhang Y., Active DNA demethylation: many roads lead to Rome. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11, 607–620.

Wu Z., Huang K., Yu J., Le T., Namihira M., Liu Y., Zhang J., Xue Z., Cheng L., Fan G., Dnmt3a regulates

both proliferation and differentiation of mouse neural stem cells. *J Neurosci Res*, 2012, 90, 1883–1891.

Yasui D.H., Peddada S., Bieda M.C., Vallero R.O., Hogart A., Nagarajan R.P., Thatcher K.N., Farnham P.J., Lasalle J.M., Integrated epigenomic analyses of neuronal MeCP2 reveal a role for long-range interaction with active genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104, 19416–19421.

Yazdani M., Deogracias R., Guy J., Poot R.A., Bird A., Barde Y.-A., Disease modeling using embryonic stem cells: MeCP2 regulates nuclear size and RNA synthesis in neurons. *Stem Cells*, 2012, 30, 2128–2139.

Young J.I., Hong E.P., Castle J.C., Crespo-Barreto J., Bowman A.B., Rose M.F., Kang D., Richman R., Johnson J.M., Berget S., Zoghbi H.Y., Regulation of RNA splicing by the methylation-dependent transcriptional repressor methyl-CpG binding protein 2. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102, 17551–17558.

Zeng J., Konopka G., Hunt B.G., Preuss T.M., Geschwind D., Yi S.V., Divergent whole-genome methylation maps of human and chimpanzee brains reveal epigenetic basis of human regulatory evolution. *Am J Hum Genet*, 2012, 91, 455–465.

Zhao X., Ueba T., Christie B.R., Barkho B., McConnell M.J., Nakashima K., Lein E.S., Eadie B.D., Willhoite A.R., Muotri A.R., Summers R.G., Chun J., Lee K.-F., Gage F.H., Mice lacking methyl-CpG binding protein 1 have deficits in adult neurogenesis and hippocampal function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100, 6777–6782.

Zhou Z., Hong E.J., Cohen S., Zhao W.-N., Ho H.-Y.H., Schmidt L., Chen W.G., Lin Y., Savner E., Griffith E.C., Hu L., Steen J.A.J., Weitz C.J., Greenberg M.E., Brain-specific phosphorylation of MeCP2 regulates activity-dependent Bdnf transcription, dendritic growth, and spine maturation. *Neuron*, 2006, 52, 255–269.

Zocchi L., Sassone-Corsi P., Joining the dots: from chromatin remodeling to neuronal plasticity. *Curr Opin Neurobiol*, 2010, 20, 432–440.

Zocchi L., Sassone-Corsi P., SIRT1-mediated deacetylation of MeCP2 contributes to BDNF expression. *Epigenetics*, 2012, 7, 695–700.