

DNMT3B

INTRODUCTION

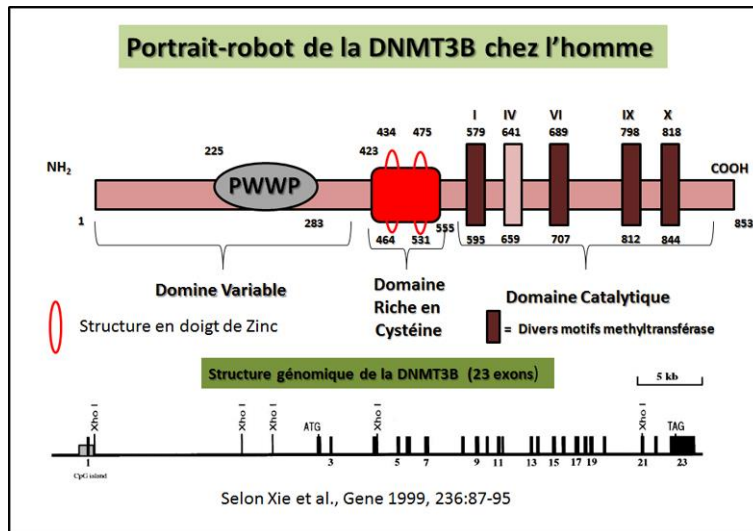
En 1999 on découvre que les méthyltransférases de l'ADN humain ([DNMT1, 3a et 3b](#)) sont impliquées dans la coordination de l'expression d'ARNm dans les tissus normaux et dans la surexpression dans les tumeurs. Puis un travail va identifier plus particulièrement [les gènes de la famille des DNMT3](#) (avec des informations précises sur la DNA méthyltransférase 3B) en identifiant le Clonage, et l'expression et la localisation des chromosomes impliqués chez l'homme. Ainsi dès leur identification précise, les forme des [ADN méthyltransférases Dnmt3a et Dnmt3b](#) sont essentielles pour la méthylation de novo et le développement chez les mammifères. On rapporte alors rapidement le type d'activité [in vivo de novo des méthyltransférases](#), Dnmt3a et Dnmt3b chez les murins. Puis on va plus particulièrement indiquer la relation, de ce que l'on [nomme également comme la cytosine-5 ADN méthyltransférases Dnmt3a et Dnmt3b](#), pour une action sur les chromosomes. Cette étude menée chez la souris par hybridation in situ cible en particulier les zones dite bandes 12A2-A3 et 2H1.

Les données suivantes seront indiquées sélectivement pour la forme de la méthyltransférase de l'ADN humain dite **DNMT3**

La DNMT3B

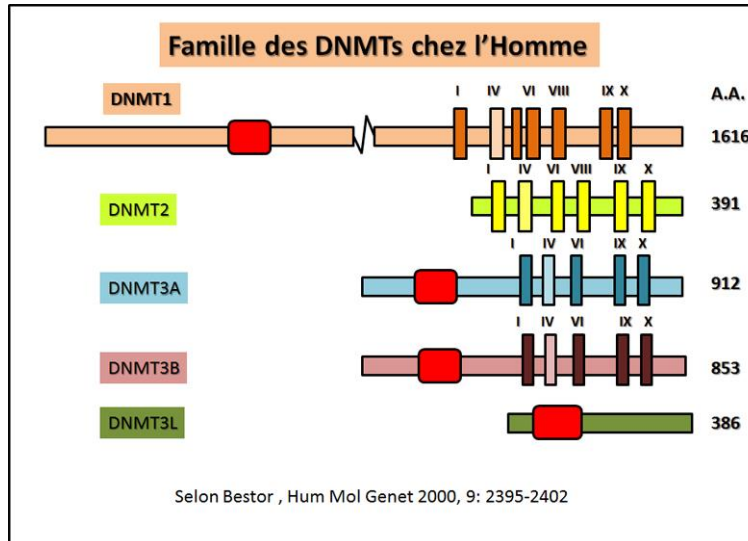
Tableau récapitulatif des séquences de la DNMT3 = DNA methyltransferase 3B			
Protéine	Taille	Gène	site d'expression
DNMT3	96kDa	20q11.2	Ubiquitaire

On va ainsi identifier la séquence primaire déduite du gène pour cette entité la DNMT3 et on trouvera ci-contre un tableau résumant ces séquences. Sur le lien SwissProt indique de plus larges détails sont également indiqués en consultant le site [Q9UBC3](#), pour la forme de la protéine **DNA (cytosine-5)-méthyltransférase 3B**



En 2000 une première revue indique [le bilan sur les ADN méthyltransférases](#) chez les mammifères. Un portrait-robot permet de résumer les informations sur la structure protéique et le gène codant plus particulièrement pour l'entité DNMT3. Avec de plus une étude qui démontre [la dynamique du motif de méthylation](#) de l'ADN qui se trouve résumé par un diagramme dans la figure 1 de l'article en référence.

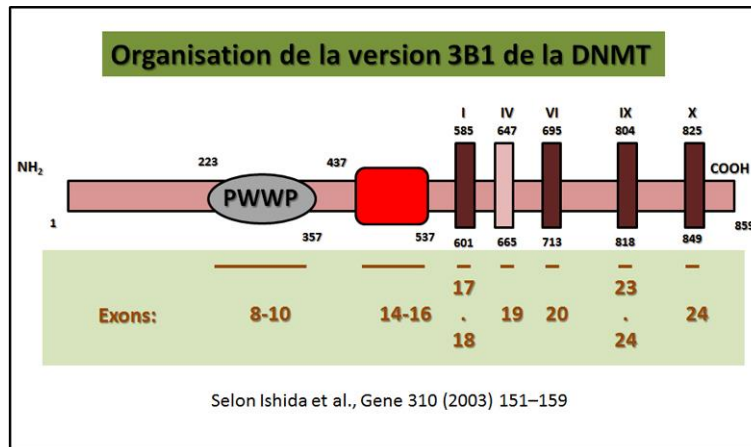
Le clonage chez [les mammifères des méthyltransférases sur l'ADN](#) est rapidement réalisé et on avance rapidement dans ce [champs d'investigations pour disposer alors de revues](#) sur le sujet au fur et à mesure des nombreuses études publiées.



Puis des analyses se succèdent et on a finalement une notion de plus en plus précise sur l'importance de la [méthylation des Cytosine au cours du développement](#). Ces diverses données permettent de mieux identifier la famille des DNMTs et en particulier la famille de ces protéines correspondant [aux version DNMT1, DNMT2 et DNMT3](#) avec différentes isoformes comme cela est schématisé ci-contre.

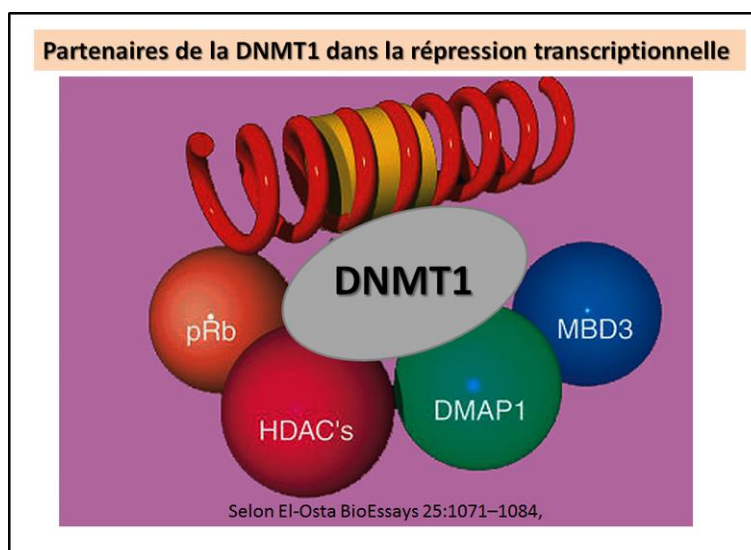
Puis on va progressivement parler d'une nouvelle maladie qui concerne une hypométhylation limitée de l'ADN qui va être souvent causée par des mutations de l'un des gènes codant une pour une protéine dite « ADN méthyltransférase » dont la version la plus fréquente est

leDNMT3B. On parle alors du syndrome ICF (*Immunodeficiency, Centromeric region instability, Facial anomalies*). Ainsi des études démontrent alors **une large variation génétique** dans ce syndrome ICF, ayant comme origine l'hétérogénéité génétique. Et déjà en 2000, avec une étude portant sur un scan du génome total en relation avec les défauts de méthylations conséquences du syndrome ICF il existe alors un constat précis sur **l'existence d'une hypométhylation particulière de l'ADN** dans les zones de répétitions de type D4Z4 en particulier



L'identification et la caractérisation de variants d'épissage alternatif d'ADN méthyltransférase dans des cellules de mammifères 3a. (Voir illustration dans l'article original sur le détails **des formes DNMT3a et 3a2**). En 2003 une analyse donne l'organisation génomique et des informations sur le promoteur du gene codant pour la version DNMT3B. Une illustration détaillée permet de mieux définir les différentes zones et en particulier de réaliser une corrélation entre les résidus d'acides aminés et les exons spécifiques de cette séquence particulière de la **forme DNMT3B1**.

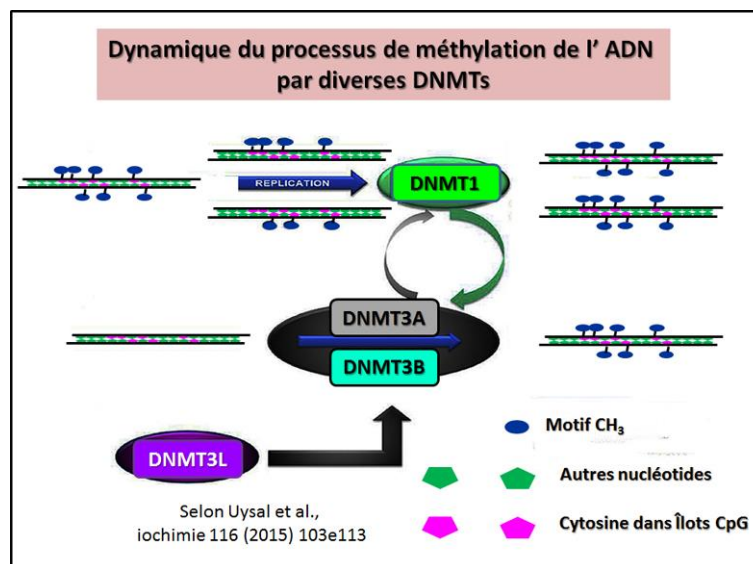
Et par la suite c'est un déficit de cette version DNMT3B qui sera mise en corrélation avec maladie d'immunodéficience. Puis plus largement une relation entre la Méthylation de l'ADN dans le système immunitaire sera démontrée dans l'étude en référence.



Cette étude donne des notions [sur les relations de coopérativité](#) ainsi que les liens entre développement et méthylation de la structure de la chromatine ce qui est important pour établir le **rôle de la version DNMT1** dans le développement normal et dans le cancer. Un schéma résume la relation des divers partenaires de la DNMT1 au cours de sa relation avec l'ADN dans le cas d'une **répression transcriptionnelle**.

En 2004, c'est le rôle de l'isoforme DNMT3B3 qui est clairement étudié en ce qui concerne [le processus de méthylation de l'ADN](#). Puis en 2006, un nouveau bilan concerne plus particulièrement [le syndrome ICF en relation avec l'implication des DNMTs et l'immunodéficience](#). Par ailleurs, de nouveau le rôle de la méthylation de l'ADN est repris [et analysé en détail](#) dans le **développement du cancer**.

En 2008, une nouvelle avancée sur la connaissance des DNMTs faisait état [en rapport avec le syndrome ICF, également noté syndrome d'immunodéficience](#), de leurs implications multiples des anomalies déjà répertoriées et des dysrégulations des gènes que cela pouvait entraîner.2014



Progressivement, en 2015, l'[expression dynamique des méthyltransférases d'ADN \(DNMTs\) dans les ovocytes et les embryons précoces](#) a été décryptée et des données nouvelles sont disponibles dans l'article en référence. Une illustration permet de résumer la **Dynamique du processus de méthylation de l'ADN par diverses DNMTs** comme présenté dans le schéma ci-contre directement issu de l'article en référence.

Relation DNMT3B avec la pathologie du muscle

Dès 2009, il était indiqué dans une analyse sur le [défaut de méthylation des îlots CpG par la DNMT3B](#) au niveau du promoteur de la PGC Alpha que cela se traduisait par un contrôle de la densité en mitochondries. Puis en 2012, une étude indiquait que les [niveaux d'expression des versions DNMT 3A / 3B](#) apparaissait en directe corrélation avec la **qualité de la viande** chez les bovins de boucherie.

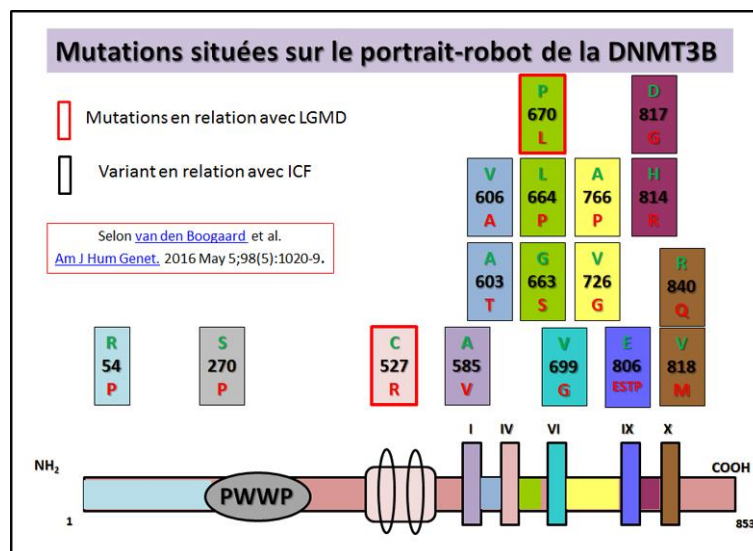
Une mise en évidence intéressante indiquait par ailleurs que le [MicroARN-133a était une entité capable de permettre la régulation](#) de la **méthylation de l'ADN** dans les **cardiomyocytes diabétiques**.

Déjà en 2012, il est indiqué une **association** entre le **polymorphisme de la version DNMT3B** avec [le développement de cancer colorectal](#). Un **tel risque est confirmé par les études en 2014** sur le **polymorphisme de la version DNMT3B**

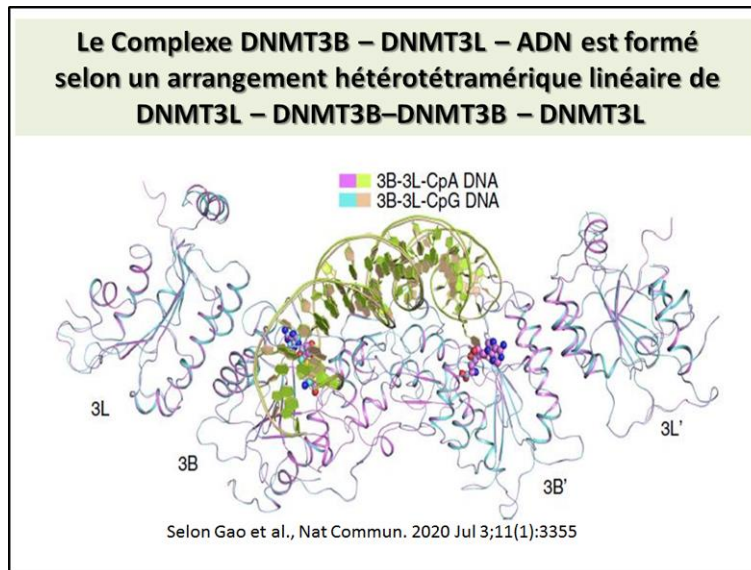
Puis en 2015 c'est au niveau des myocytes cardiaque qu'une **analyse présente les méthylations de novo par les DNMT3A/3B** [comme n'étant pas indispensables pour la fonction cardiaque et remodelage](#) après surcharge chronique de pression chez les souris. Une donnée rapporte et confirme dans la littérature **une association** entre le **polymorphisme de la forme DNMT3B** avec [le risque de cancer](#).

Ainsi une revue durant cette même année 2015 permet de faire le bilan [sur le réparation de l'ADN et les différentes implications](#) que provoquent le processus de hydroxyméthylation. Cette revue fait également un chapitre sur les future perspectives dans ce domaine.

Avancées depuis 2016



Comme rapport dans la fiche consacrée à la FSHD, une nouvelle analyse portant sur des mutations concernant la Protéine dite « DNA (cytosine-5)-methyltransférase 3B » (=DNMT3B), indique une modification de [la répression épigénétique des zones répétitives D4Z4](#) associées avec la pénétrance de la FSHD. En effet il est actuellement évident que tous les cas de pathologies de type FSHD2 ne peuvent pas être expliqués par des mutations concernant l'entité SMCHD1. Ainsi cette étude systématique démontre que les patients qui présentent des mutations sur la protéine DNMT3B telles celles concernant les résidus mutés comme Cys 527Arg et Pro 691 Leu, possèdent une robuste D4Z4 hypométhylation. (Consulter les détails dans l'article original en référence). Ainsi bien souvent en relation avec un syndrome ICF on va rencontrer divers variants sur la séquence spécifique de la forme DNMT3B et les dernières mutations enregistrées en relation avec la pathologie FSHD sont compilées sur le portrait-robot de cette protéine comme indiqué dans le schéma ci-contre.



En 2020, le sujet de cette étude porte sur la [caractérisation complète de la structure-fonction du DNMT3B et du DNMT3A](#) qui révèle des mécanismes distinctifs de méthylation de l'ADN de novo. Les modèles de méthylation de l'ADN de mammifères sont établis par deux ADN méthyltransférases de novo, DNMT3A et DNMT3B, qui présentent des activités de méthylation à la fois redondantes et distinctives. Une représentation du complexe formé par DNMT3B-DNMT3L-ADN figure ci-contre avec plus de détails dans l'article original en référence, ce qui implique une formation DNMT3B–DNMT3L–DNA tétramérique.

Il existe selon ce travail une identification de [loci distincts pour la méthylation de l'ADN de novo par DNMT3A et DNMT3B](#) au cours du développement des mammifères. L'établissement de novo de la méthylation de l'ADN est réalisé par DNMT3A et DNMT3B. Ici, se trouve analysé en détail la méthylation de l'ADN de novo dans les fibroblastes embryonnaires de souris (2i-MEF) dérivés de cellules ES 2i / L hypométhylées d'ADN avec **ablation génétique de Dnmt3a ou Dnmt3b**.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur **La DNA méthyltransférase 3B** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

1. A) **La DNA méthyltransférase 3B** avec son lot de références historiques.
2. B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

Protéine : DNA METHYLTRANSFERASE 3B; [DNMT3B](#)

Pathologies associées: IMMUNODEFICIENCY-CENTROMERIC INSTABILITY-FACIAL ANOMALIES SYNDROME 1; [ICF1](#)