



HAL
open science

L'EPIGENETIQUE, C'EST QUOI ?

Delphine Fradin

► **To cite this version:**

Delphine Fradin. L'EPIGENETIQUE, C'EST QUOI?. 22ème journées de Médecine Foetale, Mar 2017, Nice, France. hal-02459664

HAL Id: hal-02459664

<https://hal.science/hal-02459664v1>

Submitted on 29 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

L'ÉPIGÉNÉTIQUE, C'EST QUOI ?

Delphine Fradin

Il est évident pour la plupart d'entre nous, que nous sommes largement différents des chimpanzés, pourtant 98.5% de notre génome est identique au leur. L'homme et le chimpanzé sont de bien plus proches cousins génétiques que ne le sont les deux espèces d'orang-outang. Quelles sont donc ces variations qui font que l'homme marche sur deux pattes, parle un langage articulé, tandis que le chimpanzé fait le singe et résiste bien mieux à tant de maladies ? La réponse réside vraisemblablement dans l'épigénétique.

Le terme épigénétique est utilisé pour la première fois en 1942 par le généticien Conrad Hal Waddington pour définir littéralement ce qui est « au-dessus de la génétique ». L'épigénétique se définit aujourd'hui par l'étude des changements modifiant l'expression des gènes sans mutation de l'ADN. Ce type de régulation peut cibler l'ADN, l'ARN ou les protéines et agir au niveau du noyau ou du cytoplasme.

Nous distinguons au moins deux types de régulation épigénétique : les marques chimiques de l'ADN et des protéines et les ARNs non codants. Le rôle de ces modifications chimiques n'a été compris que récemment. Ils rendent chaque segment d'ADN plus ou moins accessible aux enzymes qui transcrivent les gènes et modulent leur expression. Les ARNs non codants quant à eux régulent l'expression des gènes à différents niveaux, généralement juste après leur transcription.

La marque chimique de l'ADN. L'ADN est le support de l'information génétique d'un individu. La méthylation de l'ADN est une modification covalente par laquelle un groupement méthyle est transféré de la S-adénylméthionine (SAM) au carbone 5 d'une cytosine d'un dinucléotide CG de l'ADN. Chez les vertébrés, l'ensemble du génome est « globalement » méthylé (70 à 80% des dinucléotides CG du génome). La méthylation de l'ADN est généralement associée à une inhibition de l'expression des gènes par deux principaux mécanismes (Klose novembre 2006 ou Bird et al)

- La méthylation d'une cytosine peut modifier un site de fixation d'un facteur de transcription (faciliter ou inhiber la fixation de ce facteur).
- Des protéines liant l'ADN méthylé (methyl CpG binding protein, MBP) sont capables de recruter des facteurs induisant généralement la répression du gène en aval. Ces MBP peuvent recruter des complexes d'inhibition de la transcription ou des complexes modifiant l'état de la chromatine. Ces protéines sont à l'interface entre les modifications de l'ADN et les modifications des histones.

Les marques chimiques des protéines histones. L'ADN de la cellule, long de 2 m, tient compacté dans 10 microns sous forme de chromatine. Celle-ci ressemble à un collier dont chaque perle, ou nucléosome, est formée d'un paquet de protéines, les histones, autour duquel s'enroule un segment d'ADN d'environ 150 paires de bases. Les histones sont de petites protéines basiques contenant un domaine globulaire de nature hydrophobe, impliqué dans la dimérisation des histones. De part et d'autre de ce domaine, très conservé, s'étendent les extrémités amino- et carboxyterminales. Les extrémités aminotermiales sont les cibles privilégiées de nombreuses modifications chimiques. Les modifications les plus étudiées à ce jour sont l'acétylation, la méthylation, la phosphorylation et l'ubiquitinylation, mais d'autres modifications ont également été décrites telles que l'ADP-ribosylation, la sumoylation, la glycosylation ou la

biotinylation. Leurs rôles sur la compaction de la chromatine et l'expression des gènes varient selon les résidus touchés par ces modifications et selon le type de groupement chimique ajouté.

Les ARNs non codants. Un ARN non codant est un ARN, issu de la transcription de l'ADN, qui ne sera pas traduit en protéine. Ils exercent des rôles divers mais indispensables au bon fonctionnement de la cellule. Les ARNs ribosomiques ou de transfert permettent ainsi la traduction des ARNs messagers en protéines, tandis que certains petits ARNs comme les miRNAs interviennent principalement dans la destruction des transcrits bruts initialement formés. Enfin certains long ARNs permettent la formation locus-spécifique d'hétéochromatine (*i.e.* de chromatine condensée).

Quelle est la stabilité de ces marques épigénétiques ? La question est centrale. Certaines sont très transitoires, comme les marques qui régulent les gènes liés aux rythmes du jour et de la nuit, d'autres marques ont une remarquable pérennité, acquises très tôt lors du développement embryonnaire puis transmises au cours des divisions cellulaires. Les marques les plus stables sont ainsi les garantes de "l'identité" des cellules, la vie durant.