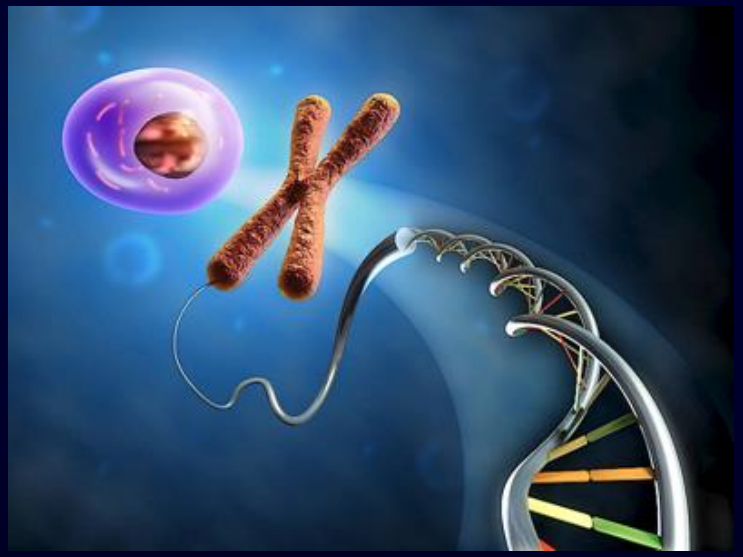
Introduction à l’épigénétique



jean-philippe muller

Juillet 2019

➢ transmission

Q *Que transmettons nous à nos enfants ? Et par quels mécanismes ?*

- 46 chromosomes (ADN, gènes) porteurs du code génétique (23 du père + 23 de la mère)
- l'éducation : imitation, apprentissage, instruction …
- autres : l'ADN mitochondrial, les cellules souches maternelles (durant la grossesse puis l'allaitement), le microbiote intestinal (bactéries transmises à l'accouchement)

NEW parfois : des marqueurs épigénétiques qui modulent l'expression des gènes

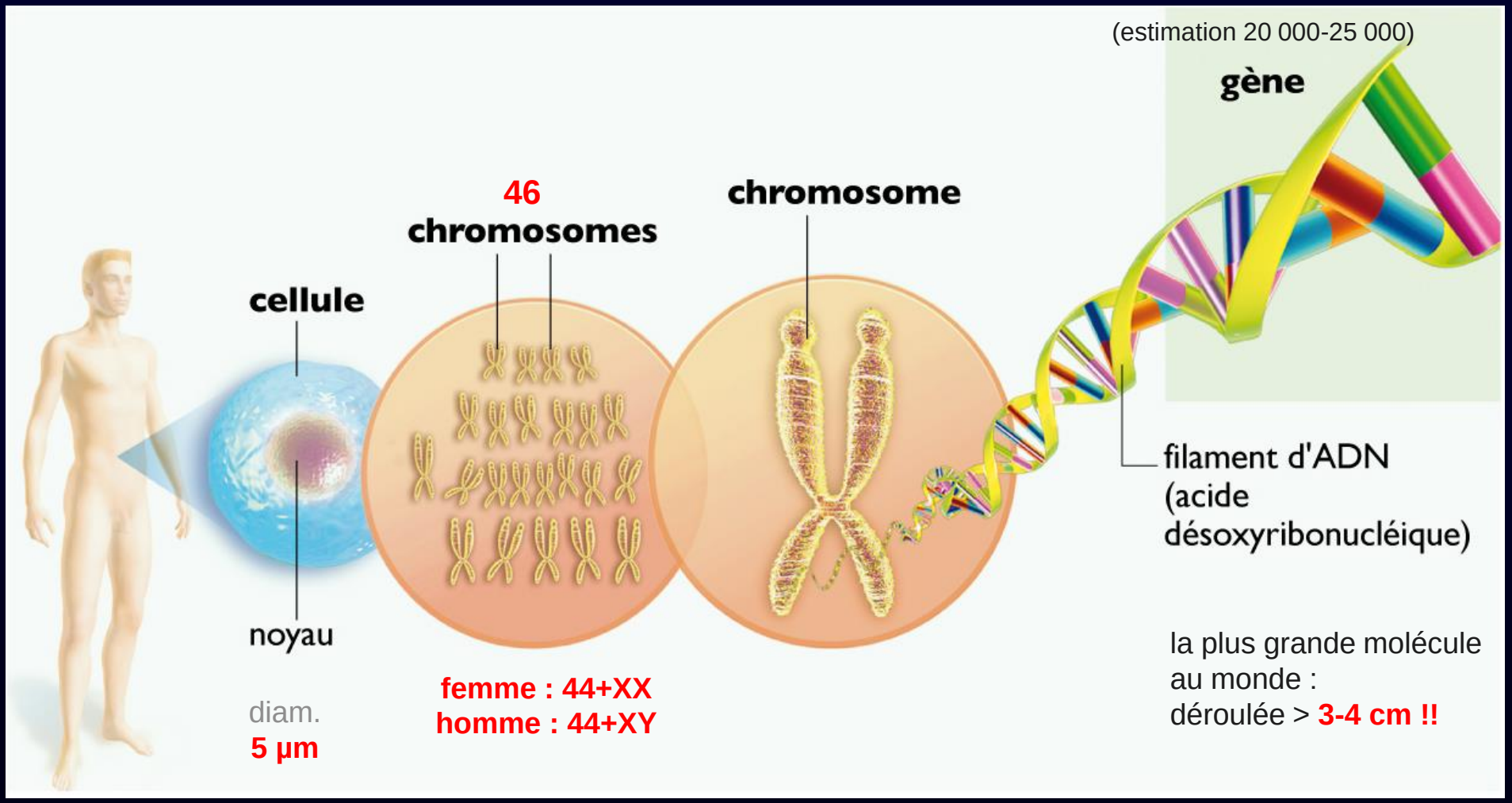
sommaire

- l'ADN, support de l'information génétique
- un gène peut être actif ou éteint, ou s'exprimer plus ou moins
- l'expression des gènes et les marqueurs épigénétiques
- les marqueurs épigénétiques et la transmission de l'acquis

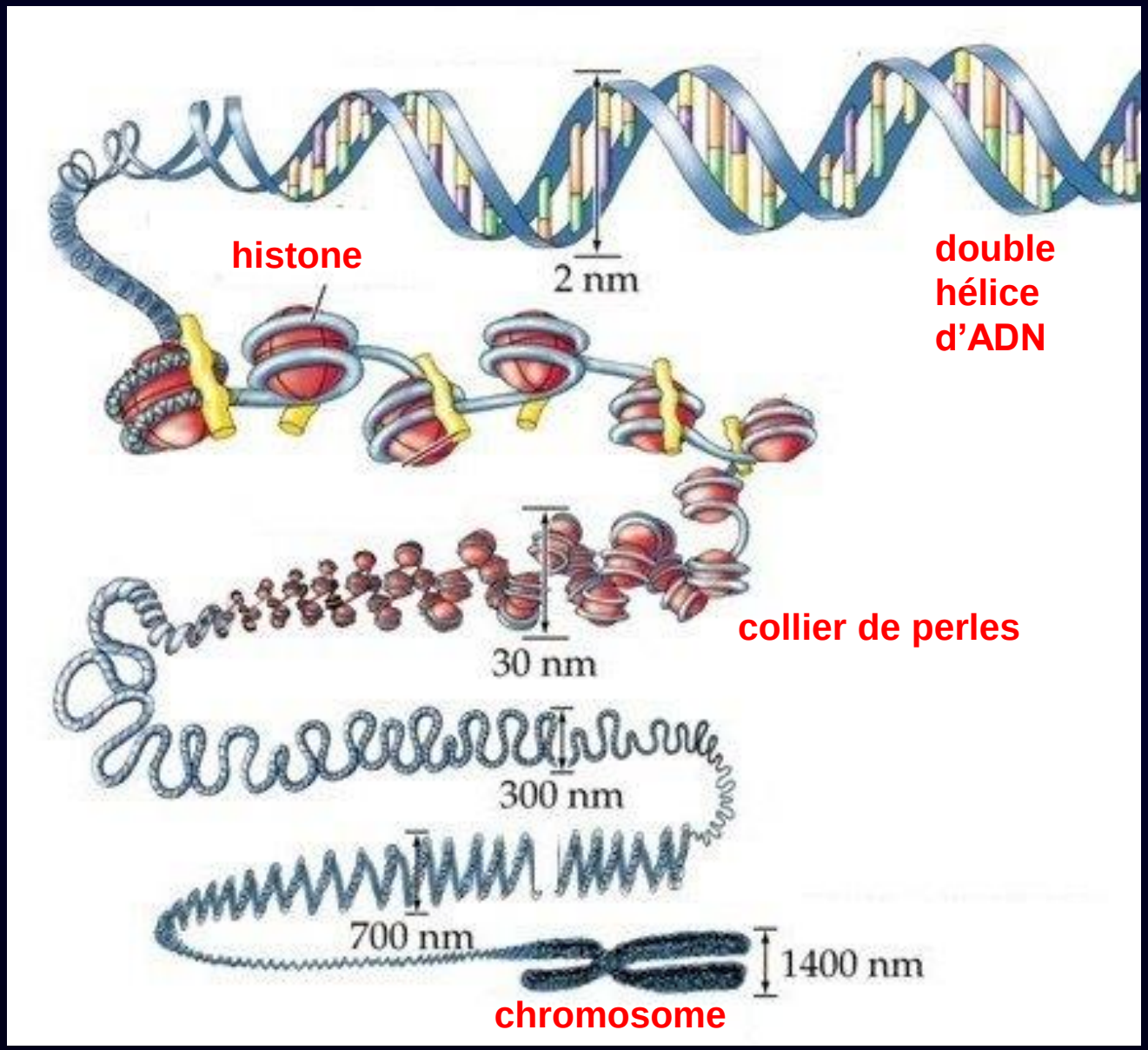
un peu de biologie

Gène = petit tronçon d'ADN qui, enroulé/compacté, constitue chacun des 46 chromosomes présents dans le noyau de chaque cellule (100 000 milliards) de notre corps.

Gène = unité de base d'hérédité : 1 gène = 1 trait morphologique, 1 protéine, 1 enzyme…



➢ une incroyable pelote



histone = protéine autour de laquelle l'ADN s'enroule > collier de perles > compacité

46 filaments d'ADN dans le noyau ⇔ 46 x 300m de fil dans une balle de ping-pong !

➢ infos codées dans les gènes

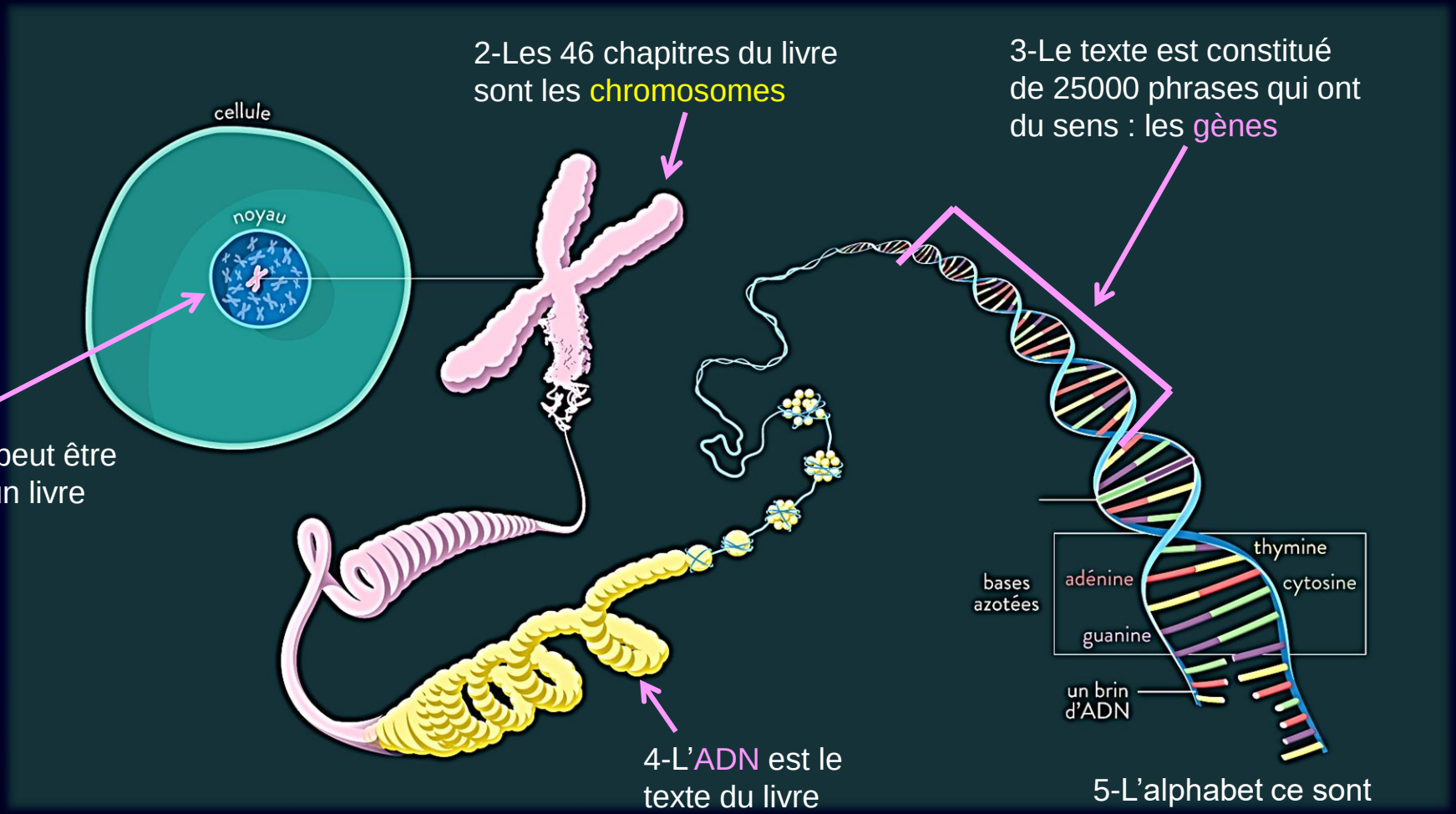
- ce qui est nécessaire à la spécialisation des cellules (peau, foie, muscle…)
- ce qui est nécessaire au fonctionnement de chaque type de cellule (fabrication des protéines, enzymes…) et des groupes de cellules (organes)
- l'expression des caractères physiques (= phénotype) : couleur des yeux (chrom. 15), des cheveux (c12), de la peau (c11), groupe sanguin (c9), taille (697 gènes + alimentation) …
- le tempérament (inné) qui est le fond physio-psychique sur lequel se développe le caractère (acquis) > 4 principaux : lymphatique, sanguin, bilieux, nerveux

NB : si des gènes sont déficients > maladies génétiques : mucoviscidose, myopathies, trisomie 21, hémophilies, intolérance au lactose, certaines surdités et cécités…

Etrange ! Les gens « de droite » pensent que ce sont nos gènes qui déterminent notre comportement (inné), alors que pour les gens « de gauche » c'est l'environnement social (acquis) P-H. Gouyon, généticien

Inné, acquis et épigénétique P-H. Gouyon (vidéo 16 mn)

une analogie



NB : on verra dans la suite que les phrases-gènes de ce livre peuvent, pour des raisons diverses, être cachées, barrées, ou surlignées (> expression des gènes).

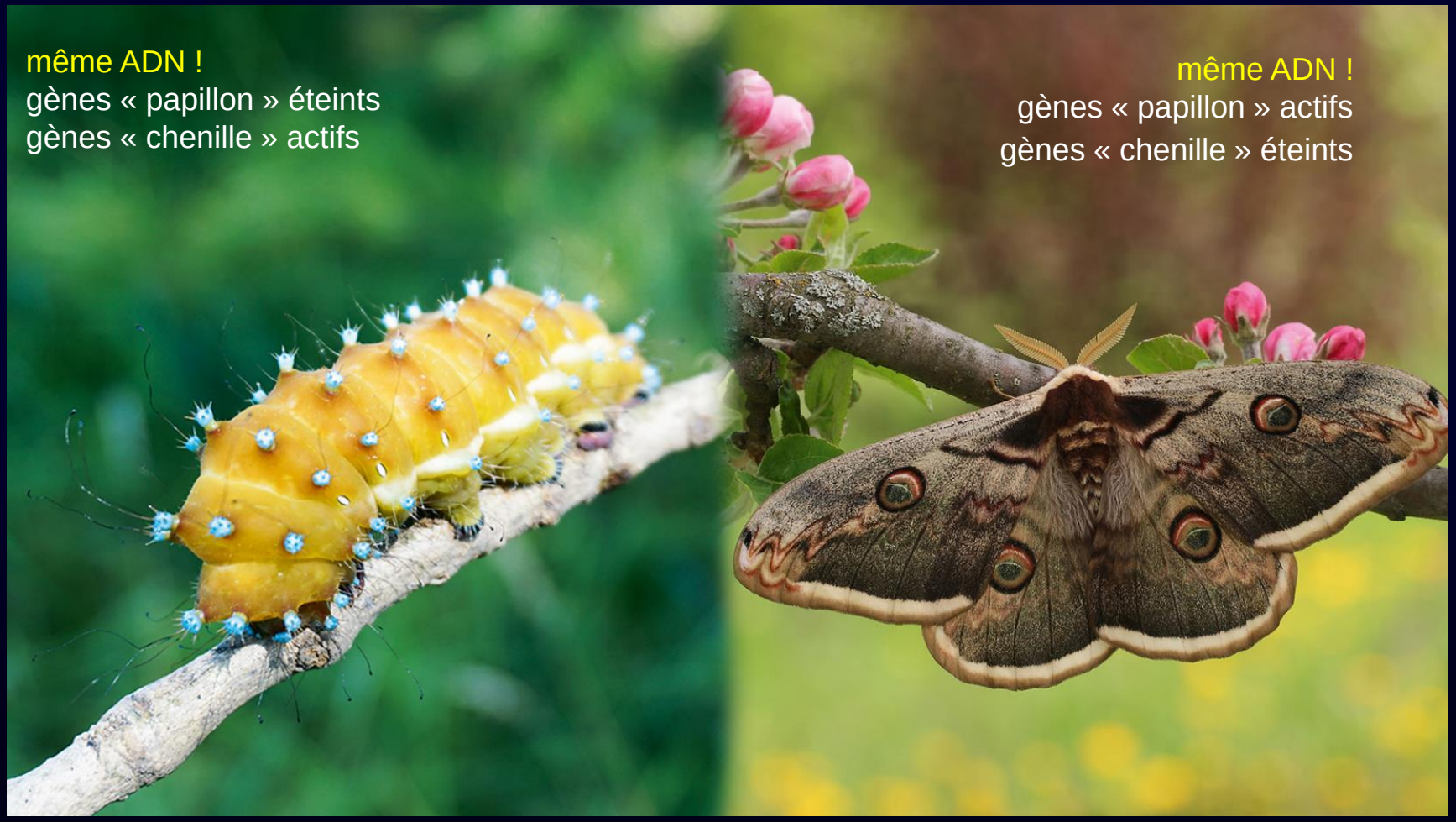
sommaire

- l'ADN, support de l'information génétique
- un gène peut être actif, ou éteint, ou s'exprimer plus ou moins
- l'expression des gènes et les marqueurs épigénétiques
- les marqueurs épigénétiques et la transmission de l'acquis

➢ même ADN > 2 phénotypes

Dans un organisme vivant, les gènes ne sont jamais tous actifs en même temps !

Le caractère « actif / éteint » d'un gène peut changer au cours de la vie de l'organisme et faire évoluer ses caractères physiques (phénotype) alors que l'ADN ne change jamais.



➢ non ! l'ADN ne fait pas tout

même ADN !
gènes « têtard » éteints
gènes « grenouille » actifs

phénotype
« grenouille »

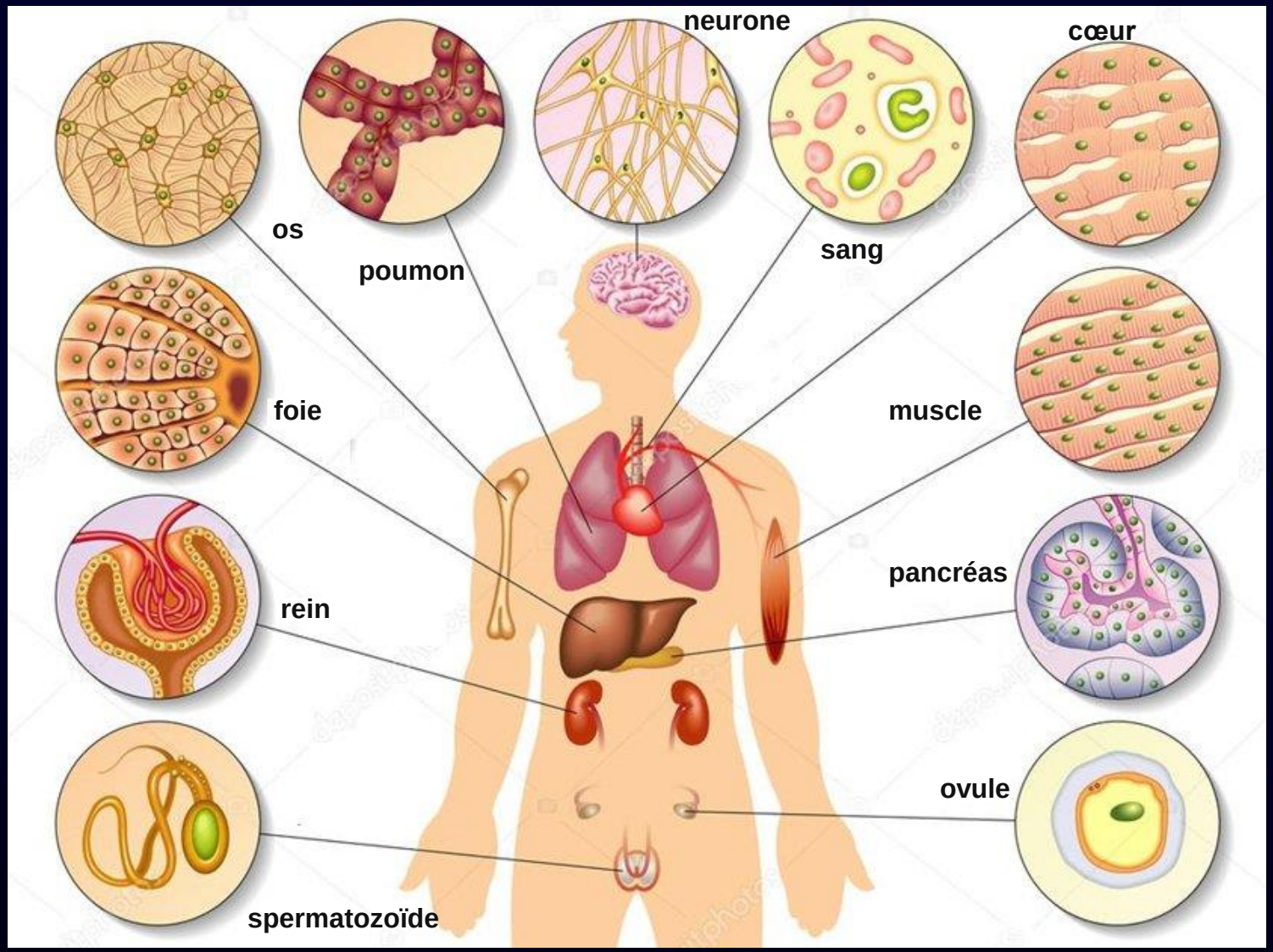
même ADN !
gènes « têtard » actifs
gènes « grenouille » éteints

phénotype
« têtard »

➢ différentiation cellulaire

Les premières cellules de l'embryon sont toutes identiques. L'activation / extinction de différents gènes permet l'apparition de cellules spécialisées.

même ADN !
gènes actifs différents
apparences différentes
fonctions différentes



➢ la reine de la ruche

Q *Comment explique-t-on le fait qu'une larve d'abeille devienne reine ou ouvrière?*

C'est parce qu'elle est nourrie à la gelée royale que la larve devient et reste reine. Sans la gelée royale, la larve devient ouvrière.

L'alimentation a une influence sur l'expression des gènes ! Des substances ingérées* peuvent rendre actifs des gènes initialement éteints et inversement.

abeille ouvrière
vit 3-4 mois
ne pond pas

reine, vit 3-5 ans,
pond 2000 œufs/j

* aliments, mais aussi perturbateurs endocriniens, pesticides, autres (?)... (études en cours)

sommaire

- l'ADN, support de l'information génétique
- un gène peut être actif ou éteint, ou s'exprimer plus ou moins
- l'expression des gènes et les marqueurs épigénétiques
- les marqueurs épigénétiques et la transmission de l'acquis

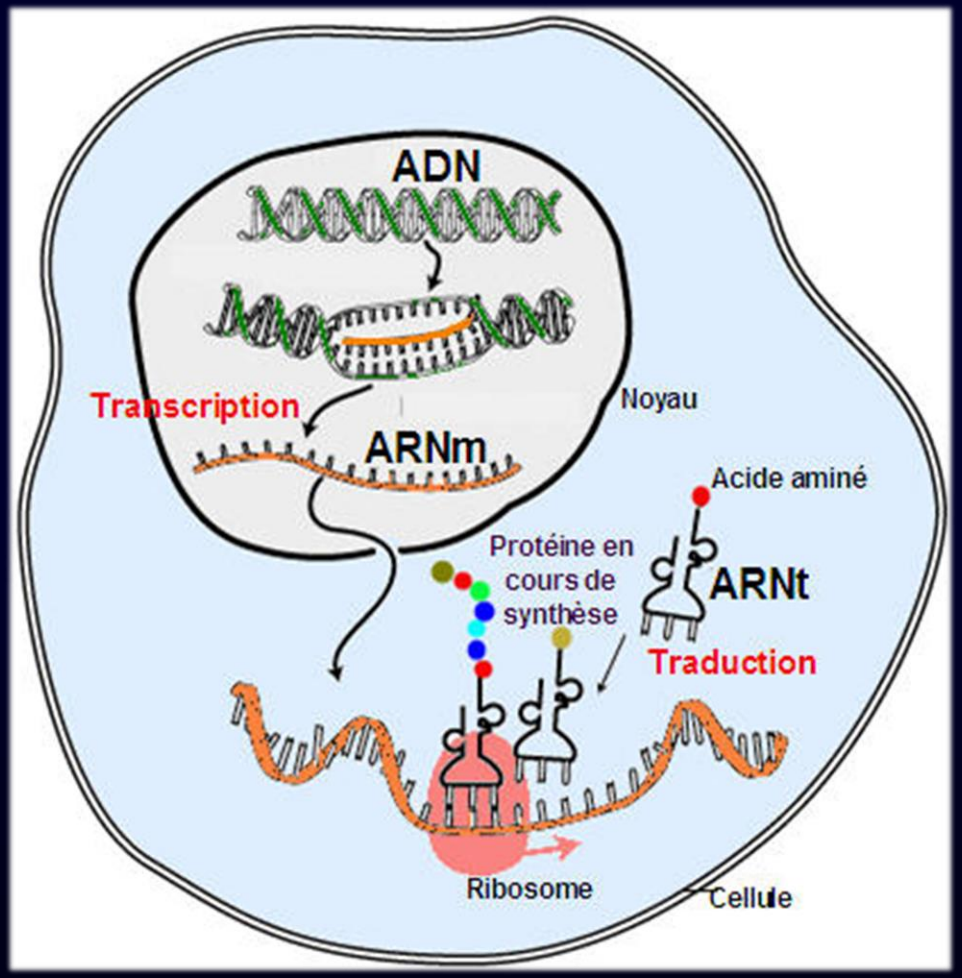
Epigénétique : discipline de la biologie qui étudie les mécanismes modifiant de manière réversible, transmissible et adaptative l'expression des gènes sans changer la séquence ADN. Wikipédia

➢ la lecture de l'ADN

Pour qu'un gène s'exprime, le code de ce gène doit pouvoir être lu/copié depuis l'ADN.

Si la portion d'ADN est « accessible » :

- l'ARNm (messager) copie le code puis sort du noyau
- l'ARNt (transfert) fabrique la protéine (ou l'enzyme ou autre) et exprime le gène



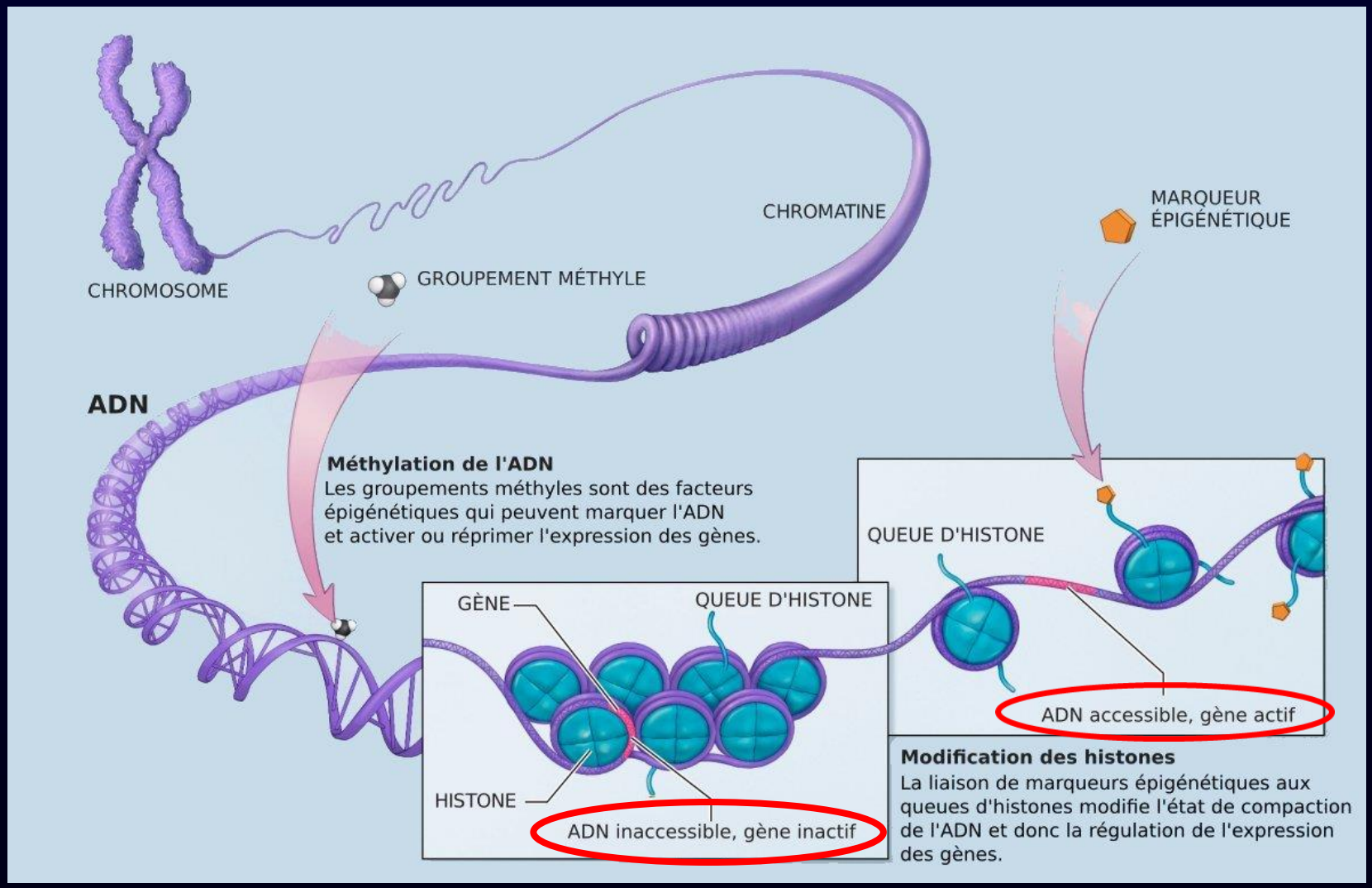
Le gène est dit actif / allumé / exprimé lorsque cette synthèse a lieu.

Sinon, il est inactif / éteint / réprimé.

➢ gène accessible ou pas ?

C'est la fixation de molécules (méthyle CH_3, autres marqueurs) sur l'ADN et les histones qui rend l'ADN plus ou moins compact et influe donc sur l'expression ou non du gène.

Ex. de l'abeille :
gelée royale >
changements dans la méthylation >
nouveaux gènes (in)accessibles >
reine



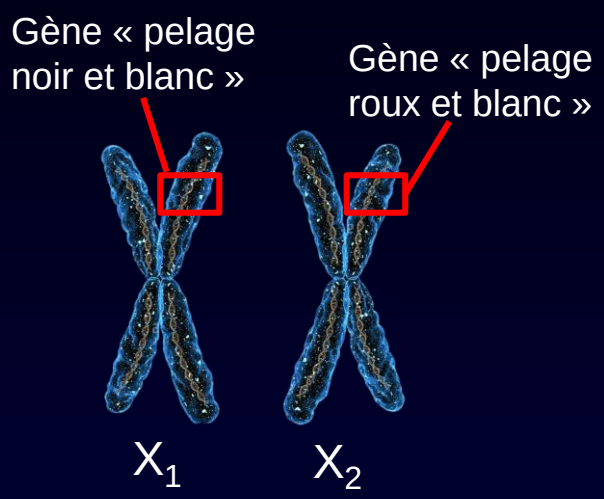
➢ le mécanisme

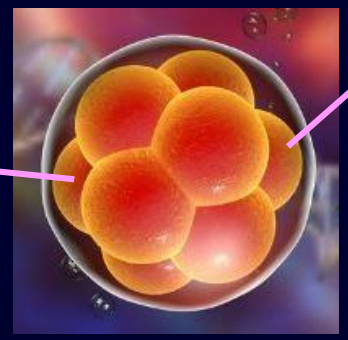
On appelle mécanisme épigénétique (ME) ces modifications de l'ADN par des marqueurs chimiques extérieurs qui rendent le gène « accessible/lisible » ou pas.

- les expressions « mécanisme épigénétique », « méthylation de l'ADN », « marqueurs épigénétiques » décrivent toutes la même réalité : une modification à la surface de l'ADN
- le ME active / désactive l'expression de certains gènes en contraignant leur accessibilité
- le contexte, l'environnement (alimentation, tabagisme, alcool, drogues) et le vécu (stress, traumatismes) influent sur les MEs
- les MEs sont chimiques (greffes sur l'ADN) et ne modifient pas l'information de l'ADN. Contrairement aux mutations génétiques, les MEs sont donc réversibles !
- une bonne partie des marques épigénétiques est effacée dans les ovules et les spermatozoïdes (réparation). Mais pas toutes > transmission possible !

Application : c'est un ME qui conduit à la mise sous silence des gènes d'un des deux chromosomes X dans les cellules femelles (cellules non viables sinon)

➢ la chatte « écaille de tortue »





- les femelles ont 2 chromosomes X_1 et X_2 dont l'un doit être éteint (par ME)
- les ADN des 2 chromosomes X peuvent porter des gènes différents (ici N/B ou Roux/B)
- toutes les cellules n'éteignent pas le même chromosome X

NB : le pelage « écaille de tortue » ne peut pas exister chez les mâles, sauf chez les XXY (= anomalie génétique : syndrome de Klinefelter qui induit la stérilité)

➢ bien comprendre

Les vrais jumeaux : ils ont le même ADN et se ressemblent beaucoup à la naissance.
Des MEs (alimentation, environnement, mode de vie, expériences de vie au sens large…) déterminent des différences apparaissant dans leurs évolutions.
Génétiquement identiques toute leur vie, ils ne le restent pas « épigénétiquement ».

Les cellules de notre corps : les cellules initiales de l'embryon sont toutes identiques.
L'activation/extinction de différents gènes par ME permet l'apparition de cellules spécialisées.

Alimentation : travaux en cours sur alimentation / méthylation ADN / cancers.
Les MEs peuvent activer des oncogènes (gènes dont la surexpression favorise la cancérogenèse) ou inhiber des gènes suppresseurs de tumeurs.

➢ quelques vidéos

Simple pour découvrir l'épigénétique

Les nouveaux secrets de notre hérédité (50 mn)

Un peu plus technique…

Il n'y a pas que les gènes dans la vie ! L'épigénétique, avec P'tite Jane (18 mn)

Un brin idéaliste…

La symphonie du vivant : l'épigénétique, c'est fantastique Joël de Rosnay (23 mn)

sommaire

- l'ADN, support de l'information génétique
- un gène peut être actif ou éteint, ou s'exprimer plus ou moins
- l'expression des gènes et les marqueurs épigénétiques
- les marqueurs épigénétiques et la transmission de l'acquis

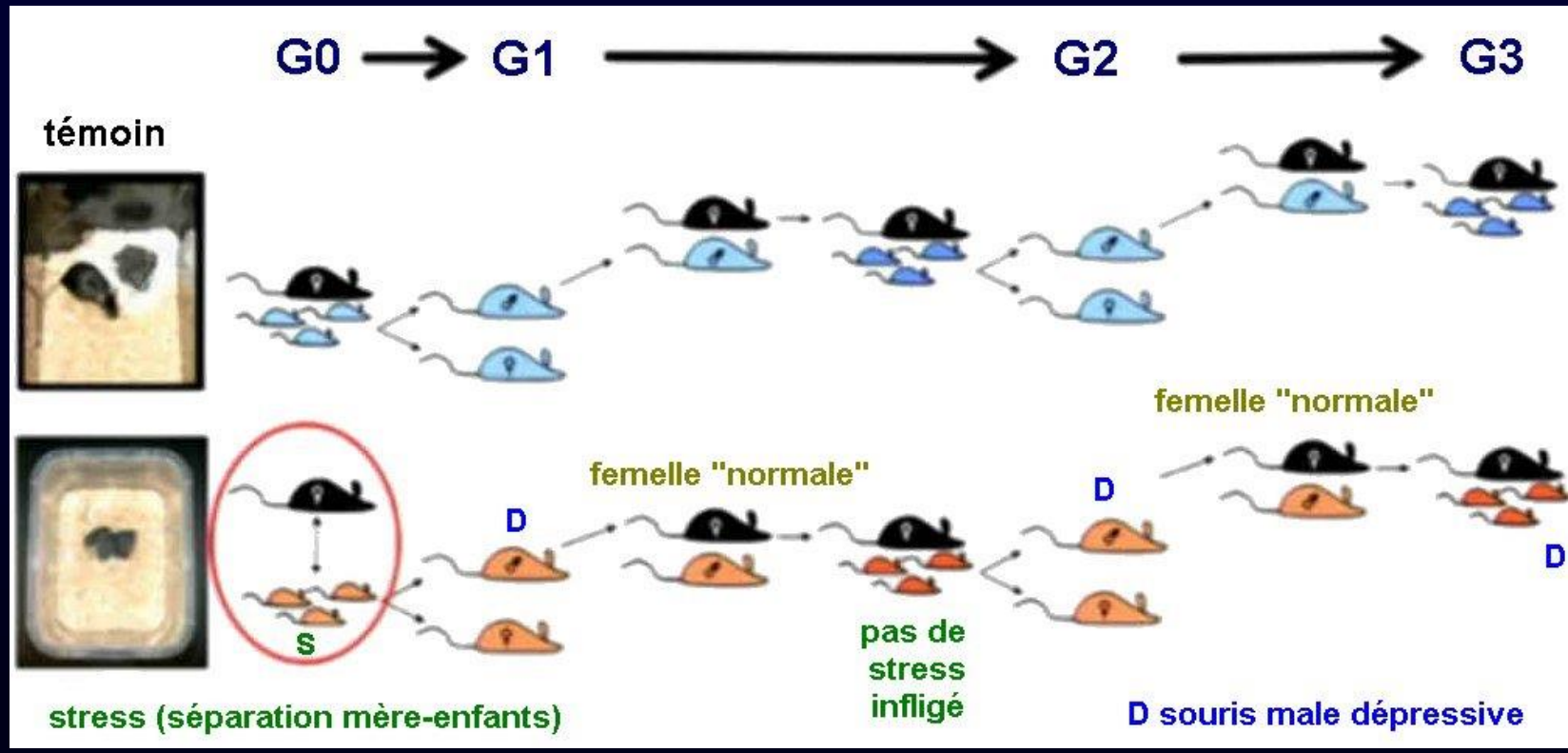
L'épigénétique se focalise sur les facteurs qui ne sont pas codés par la séquence d'ADN. Elle régule l'activité des gènes. Elle permet une lecture différente d'un même code génétique !

➢ héritage intergénérationnel

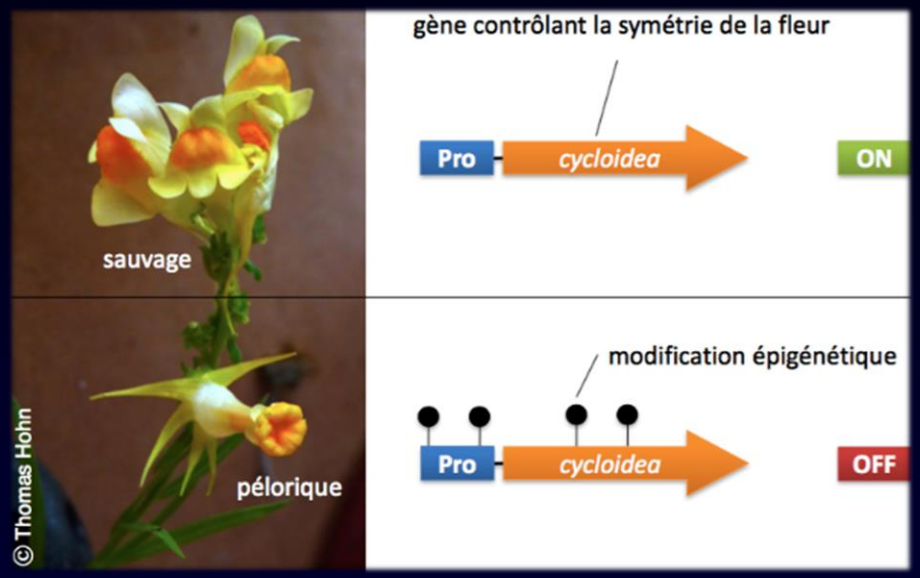
Q *Les modifications épigénétiques peuvent-elles être transmises aux descendants ?*
R *Quelques expériences permettent de penser que c'est possible dans certains cas !*

Equipe d'Isabelle Mansuy : stress traumatique infligé à des souriceaux > ces souris à l'âge adulte auront des troubles (dépression) > troubles transmis jusqu'à la 3ème génération !

Traumatismes en héritage (vidéo 13mn30)
Très intéressante !



➢ transmission



- la Linaire, même code génétique, deux apparences (phénotypes) différentes, stables d'une génération à la suivante !

- un rat conditionné à recevoir un choc électrique après avoir senti une odeur particulière se méfiera toujours de cette odeur. Son petit-fils (énorme surprise !), en percevant la même odeur, prend peur à son tour, sans avoir connu son grand-père. Cette transmission transgénérationnelle emprunte les voies de la méthylation qui porte au cerveau du petit-fils le message des inquiétudes grand-parentales : elle le fait, semble-t-il, via les spermatozoïdes de deux générations.

- travaux de l'équipe d'Anne Ferguson-Smith qui étudie l'impact de privation de nourriture chez les femelles souris enceintes et leur progéniture.
  - sous-alimentation > les bébés naissent plus petits que la normale
  - s'ils grandissent dans un environnement où la nourriture est abondante, le risque d'obésité et de diabète est plus élevé
  - la troisième génération souffre des mêmes problèmes que la seconde !

➢ conclusions

- les marqueurs épigénétiques affectent diversement l'expression de nos gènes : activation de gènes normalement éteints, sur-expression, affaiblissement, extinction
- les marqueurs épigénétiques se transmettent lors de la division cellulaire (mitose) > toutes les cellules de notre organisme ont leur ADN « marqué »
- notre vécu (circonstances, pratiques…) et notre regard sur ce vécu ne modifient pas notre ADN, mais modifient la position et le nombre des marqueurs épigénétiques
- les cellules germinales (spermatozoïdes, ovules) déméthylent leur ADN. Une deuxième remise à zéro se fait après la fécondation. Tout semble donc fait par le Créateur pour effacer les marques-souvenirs apposés sur le génome pendant la vie des parents. Mais parfois cette remise à zéro se fait de manière incomplète (→ transmission).
- l'épigénétique a ouvert la porte à la possibilité d'une transmission parents-enfants de caractères non inscrits dans l'ADN et résultant du vécu des parents (une révolution !)
- mais l'épigénétique, parce qu'elle est fondamentalement réversible, allège le poids du déterminisme de l'héritage génétique

Et pour aller plus loin :

https://www.cairn.info/revue-l-information-psychiatrique-2014-9-page-741.htm?contenu=article

FIN