



L  
A  
S

# ÉPIGÉNÉTIQUE

Une autre façon de voir la génétique : l'épigénétique

## I. ORIGINE ET HISTOIRE

### THÉORIE DE LA PRÉFORMATION

Elle a été formulée pour expliquer le développement embryonnaire par le déploiement de structures préexistantes dans l'œuf.



### THÉORIE DE L'ÉPIGÉNÈSE

Elle stipule que les organes se forment progressivement au cours de la croissance embryonnaire sous une influence extérieure

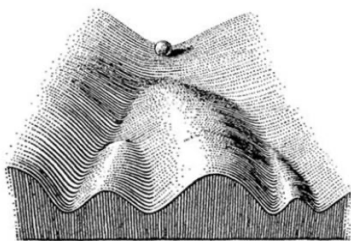
C'est le philosophe grec **Aristote** qui a **opposé** la notion **d'épigénèse** à la notion de **préformation**. Une vision de la préformation telle qu'on pouvait l'imaginer au **17<sup>ème</sup>** siècle avec la découverte du **spermatozoïde**. Cette théorie a été popularisée en développant l'idée que la **tête** du spermatozoïde contenait **tout le futur bébé**, c'est l'**homonculus**. Le gamète féminin sert juste à le nourrir.



Dans le sperme: l'homonculus

À la fin du **17<sup>ème</sup>-18<sup>ème</sup>**, le développement des **embryologistes expérimentaux** dont fait partie **Harvey** permet de s'éloigner des idées d'Aristote et de cette théorie de la préformation pour mettre en place une embryologie expérimentale (1 siècle avant la théorie de l'épigénèse). Harvey disséquait un certain nombre d'animaux afin de comprendre la forme de l'embryon. Il a acquis la conviction que les embryons se développent **peu à peu** à partir d'un œuf plutôt qu'à partir d'un corps préformé comme l'homonculus. On considère que la théorie de **l'épigénèse** a été emportée à la fin du **19<sup>ème</sup> siècle**.

Au **20<sup>ème</sup> siècle**, Conrad **Waddington**, père de l'épigénétique, est le premier à employer ce terme qui est la **contraction** de **génétique** et **d'épigénèse**. Ça veut dire qu'il existe quelque part une **interaction** entre les **gènes** et **l'environnement** qui va déterminer le **phénotype** de l'embryon et du **développement** de l'individu correspondant.



Le paysage épigénétique de Waddington

✏ Pour illustrer cette idée d'interaction entre gènes et environnement, on a conçu la **paysage épigénétique** de Waddington. Imaginez que la **boule** en amont de ce plan incliné soit la **cellule œuf**. La cellule œuf va se diviser et former différents organes et à certains moments elle peut prendre certaines directions qui vont être irréversibles en terme énergétique, si elle s'engage elle ne pourra pas changer de direction. C'est cette notion de **mémoire épigénétique**, de relation entre gène et environnement.

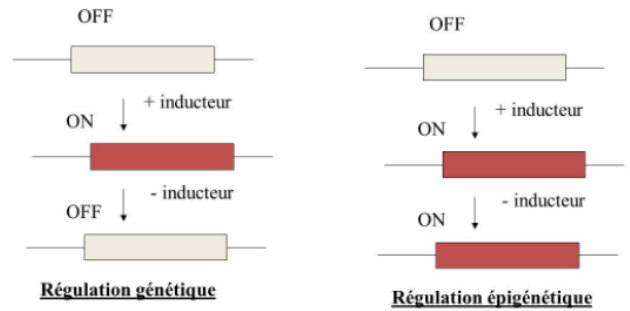
### 1) Yeux variégués de la drosophile

Si on applique cette variéguation (blanc/rouge) à l'image du paysage épigénétique, on dit que la cellule blanche a pris la vallée de droite et la cellule rouge a pris la vallée de gauche avec la même séquence d'ADN. Ce qui a été modifié ce sont les **mécanismes épigénétiques**.



A. RÉGULATION GÉNÉTIQUE

- 1) Gène initialement **OFF**
- 2) En présence d'un facteur **exogène** (comme un facteur de croissance un sucre...), le gène devient **ON** car on en a besoin
- 3) On **retire** le facteur exogène, le gène est **OFF**  
→ Régulation **génétique** : pas de mémoire
- 3) On **retire** le facteur exogène, le gène reste **ON**  
→ Régulation **épigénétique** : **mémoire** présente

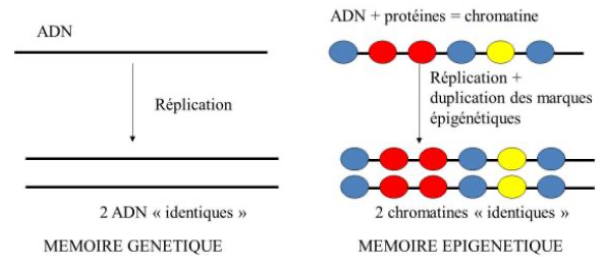


MÉMOIRE GÉNÉTIQUE

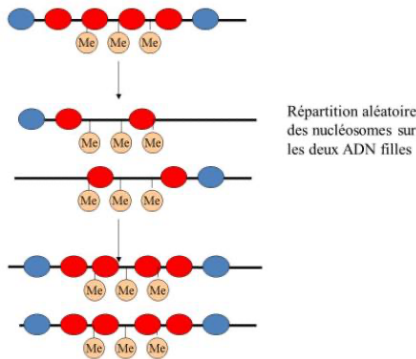
- Image de gauche
- Réplication à l'**identique** de l'ADN
- **Pas** applicable à la réalité car l'ADN n'est **pas tout nu**

MÉMOIRE ÉPIGÉNÉTIQUE

- Image de droite
- Réplication à l'identique de l'**ADN** (élément central) et si possible de toute l'**architecture chromatinienne** associée à cet ADN



☹️ Quand seul l'ADN est répliqué, la mémoire de l'état chromatinien est perdue, ce qui veut dire que l'état chromatinien n'est **pas épigénétique**.



Cette mémoire est transmise par différents mécanismes au cours de la réplication, comme la méthylation de l'ADN.

DESCRIPTION SCHÉMA

→ Haut : État épigénétique caractérisé par un certain état des **nucléosomes** (ovales) avec un certain niveau de **méthylation** de votre ADN

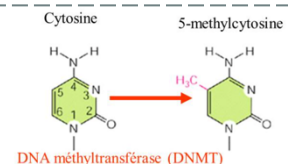
→ Sans méthylation : la répartition des nucléosomes est aléatoire

→ Avec **méthylation** : ADN répliqué, les nucléosomes aussi ainsi que la méthylation est maintenue. C'est la méthylation qui permet de repositionner les nucléosomes au bon endroit sur le chromosome

B. MÉTHYLATION DE L'ADN

Chez les mammifères, la méthylation :

- Est réalisée essentiellement sur de la cytosine en position 5
- Pour donner la 5-méthylcytosine
- Catalysée par les DNMT (ADNS méthyltransférases)



Dans le corps, toutes les cytosines ne peuvent pas être méthylées, seul le dinucléotide CpG est méthylé (cf. génétique) :

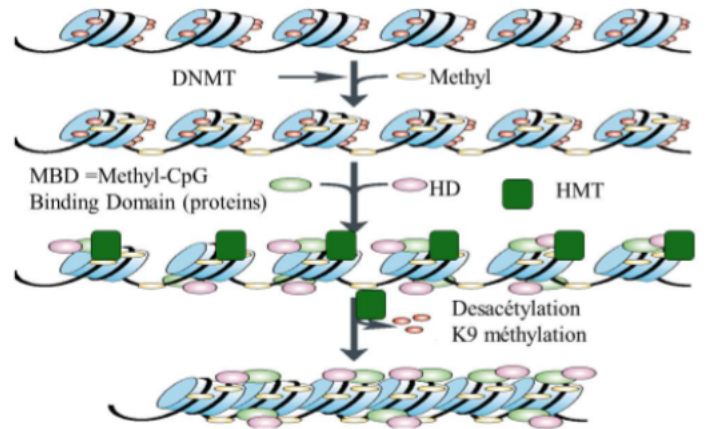
DANS 98% DU GÉNOME HUMAIN,  
CpG est  
- **Sous-représenté** (il y en a peu)  
- **Méthylé**

DANS 2% DU GÉNOME HUMAIN  
CpG est  
- Représenté normalement et **sous-méthylé**  
→ Ce sont les îlots CpG qui sont souvent associés à des **gènes**. Ces îlots (environ 1kb) sont généralement localisés en **amont** des gènes **actifs** (importants pour leur activation)



Les régions méthylées de l'ADN sont des régions **inactives** généralement. On retrouve la méthylation de l'ADN au niveau de **l'hétérochromatine**, au niveau du **chromosome X inactif** chez les femmes et des régions soumises à **l'empreinte** (un peu la même chose que le code histone).

Les gènes **sous-méthylés** sont généralement des régions **actives**. Il existe un lien entre la méthylation de l'ADN et la méthylation des **histones**.



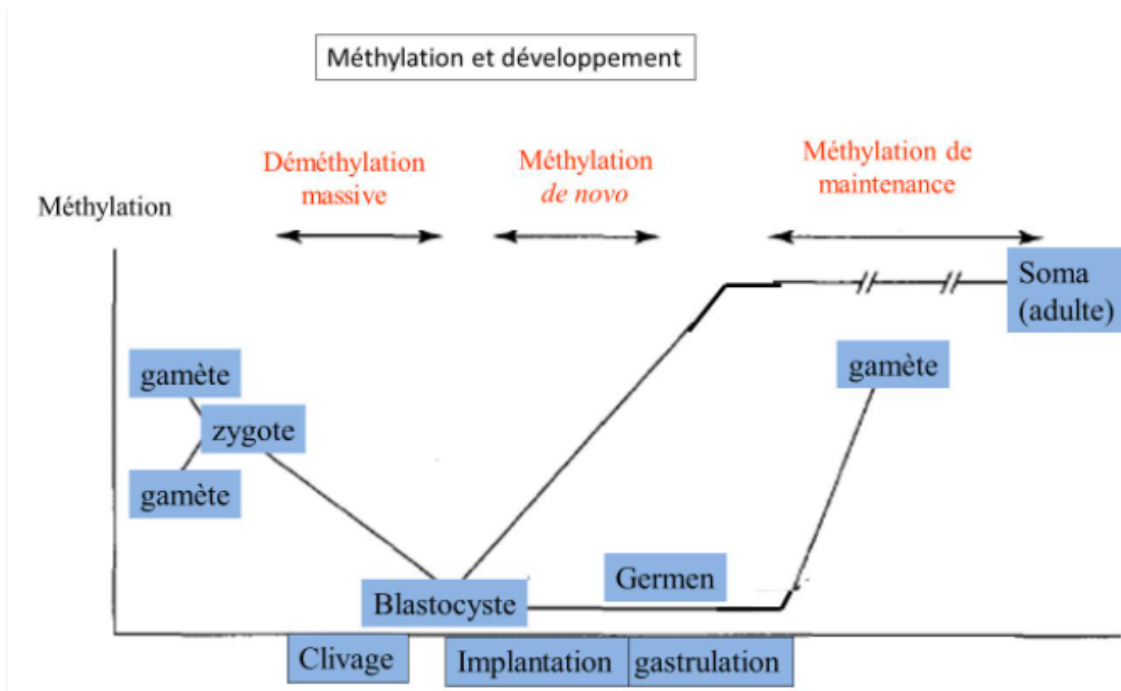
- 1) **Méthylation** de l'ADN sur la fibre nucléosomale par les **DNMT**
- 2) **Reconnaissance** de l'ADN méthylé qui joue le rôle d'un site de **fixation**, par des protéines (MBD)
- 3) **Association** à des histones **méthyltransférases**
- 4) **Méthylation** de la **lysine 9**
- 5) Formation de **l'hétérochromatine** et donc d'une chromatine **condensée**

Cet état de méthylation **varie** au cours du temps. Entre le gamète mâle et femelle qui forment le zygote, on retrouve des **niveaux** de méthylation **différents**.

Ce qui se passe au niveau des **premières divisions** jusqu'au stade blastocyste, c'est des **déméthylations massives** mais non complètes. On **perd** en grande partie notre **mémoire** héritée de nos parents à travers les gamètes.

Pendant le reste de **l'embryogenèse**, c'est-à-dire pendant la formation des organes (implantation, gastrulation...), des phénomènes de **reméthylation** apparaissent et on parle de **méthylation de novo** au niveau des tissus somatiques.  
 → Lors de l'embryogenèse, tout se passe et il existe une **relation** entre les gènes et l'environnement.

Chez l'adulte (après que la méthylation au cours de l'embryogenèse est terminée), il faut **maintenir** cette méthylation, c'est ce qu'on appelle la **méthylation de maintenance** à chaque division cellulaire qui **perpétue** la mémoire épigénétique.



On garde la motivation :)