

Docteur Cornelia Gauthier

Situons le lieu de toute cette activité épigénétique

Nous nous trouvons dans le *noyau* qui est une structure intracellulaire, remplie d'un gel dénommé le *nucléoplasme* dans lequel baigne la *chromatine*. Celle-ci est constituée d'*ADN*, d'*ARN* et de *protéines* de support, dénommées les *histones*, qui ressemblent à de petites perles. Lorsque ces histones sont entourées d'*ADN*, elles se nomment des *nucléosomes*. L'*ADN* ainsi enroulé qui relie une histone à l'autre, donne à cette chromatine un aspect de collier. La chromatine peut se présenter sous deux formes différentes :

- L'*euchromatine* qui est souple, où l'*ADN* est relativement déroulé
- L'*hétérochromatine* qui est très compacte, car l'*ADN* est très concentré

Lors d'une division cellulaire, l'*ADN* nécessite tout d'abord d'être entièrement copié. La chromatine doit donc être bien déroulée pour être lisible par l'*ADN* polymérase, l'enzyme prévue à cet effet. Ce mécanisme de réplication de l'*ADN* permet ainsi d'obtenir deux molécules identiques à la molécule initiale.

L'*ADN* est responsable de la synthèse des *protéines* selon les informations contenues dans les gènes. Un gène est une sorte de plan de montage pour cette protéine. Or, comme l'*ADN* est immobilisé à l'intérieur du noyau alors que les protéines sont fabriquées hors du noyau, le plan de montage doit être reproduit en une copie **mobile**, appelée ARN messager. C'est à partir de cette réplique exacte que les protéines seront synthétisées dans le *Reticulum Endoplasmique Granuleux REG*, pour ensuite être déversées dans le *cytoplasme*.

L'ensemble de ces étapes correspond à ce que l'on appelle l'**expression** d'un gène. Elle dépend avant toute chose de la fabrication du messager qui ne peut avoir lieu que si la séquence du gène est accessible à la machinerie de copie.

En quoi consiste l'épigénétique ?

L'épigénétique correspond au domaine qui se focalise sur toutes les modifications qui surviennent au niveau de la chromatine et qui ne sont pas codées par la séquence établie d'*ADN*. Contrairement à une mutation génétique qui transforme définitivement une partie du gène, l'épigénétique **régule** l'activité de gènes, en facilitant ou en empêchant leur expression. « Si l'on imagine que les gènes sont les danseurs et le noyau de la cellule la scène, on peut dire que l'épigénétique est la chorégraphie. Les gènes peuvent alors interpréter « Le lac des cygnes » dans les cellules hépatiques, « La belle au bois dormant » dans les cellules nerveuses et peut-être même « L'oiseau de feu » dans les cellules musculaires. » Geneviève Almouzni

Une des manières dont l'expression d'un gène peut être régulée est l'état de la chromatine. Lorsqu'elle est décondensée, elle forme l'*euchromatine* et on la décrit comme "**ouverte**", car elle permet l'accès à la machinerie de réplication de l'*ADN* et ainsi, à son expression génique. Lorsqu'elle est condensée, on la nomme *hétérochromatine* et on la décrit comme "**fermée**", car elle empêche ainsi sa lecture et l'expression d'un gène.

L'état de la chromatine est dicté par les modifications épigénétiques, survenant soit au niveau de l'*ADN* lui-même, soit sur les histones. Les principaux mécanismes d'action sont des actions enzymatiques de méthylation, d'acétylation, de phosphorylation (et d'ubiquitylation). De manière très générale, la **méthylation** entraîne la plupart du temps une **fermeture** de la chromatine alors que l'acétylation favorise plutôt son **ouverture**. Certaines régions du *génome* sont déjà dans un état chromatique fermé. C'est le cas des *centromères* et des *télomères*.

Docteur Cornelia Gauthier

Quant à la phosphorylation, elle joue un rôle dans la réparation de l'ADN ayant subi des cassures.

Les mécanismes épigénétiques peuvent déjà être perturbés ou influencés in utero, mais aussi durant toute la vie par le stress, la pollution, les médicaments, les drogues, l'alimentation, etc.

Deux des plus importants mécanismes épigénétiques sont :

- Les **acétylations des histones** (les grosses protéines autour desquelles s'enroulent les brins d'ADN).
- La **méthylation de l'ADN** (l'ajout de molécules méthyle à l'ADN)

Comment ça marche ?

Les histones sont des protéines autour desquelles l'ADN peut s'enrouler comme un fil autour d'une bobine, ce qui le rend plus compact et en régule l'expression génique. Ces petits assemblages s'appellent des *nucléosomes* (les perles du collier).

Les protéines histones peuvent être **modifiées** en de nombreux sites différents, en ajoutant ou en éliminant des petits groupes chimiques appelés **acétyle, méthyle, phosphoryle ou ubiquitinyle**. L'effet de telles modifications est de changer la nature du nucléosome d'une manière à déterminer si la chromatine sera « ouverte » ou « fermée ».

Les histones ont une charge électrique positive alors que l'ADN est chargé négativement. De ce fait, ces deux structures si différentes s'attirent (rappelons-nous l'image du collier de perles). Le degré de condensation de l'ADN autour des histones est variable selon la longueur des *chromosomes* et leur configuration biochimique. Il est faible dans l'euchromatine « ouverte » et élevé dans l'hétérochromatine « fermée ». Ce degré de condensation est régulé par des modifications qui se produisent aux extrémités des histones qu'on appelle les « queues des histones ».

Dans le cas de l'addition d'un groupe **acétyle** à une histone, cela en supprime la charge positive. Par cette perte de charge, la région correspondant à la queue de cette protéine, se lie avec moins de force à l'ADN, ce qui libère suffisamment la disponibilité de certains gènes pour la transcription et l'expression du gène. Ces changements donnent donc naissance à une chromatine plus flexible où l'ADN est plus accessible. C'est le niveau d'acétylation qui détermine l'état d'euchromatine et d'hétérochromatine.

L'**acétylation** des histones favorisent donc la *transcription* de l'ADN en ARN :

- En décompactant la chromatine
- En diminuant la force d'interaction histones-ADN
- En créant des sites de fixation pour les enzymes de la transcription

Quant à l'ADN, il est constitué de quatre *nucléotides* différentes, aussi appelés des **bases**, qui représentent les quatre lettres du code génétique **A-C-G-T**, respectivement **l'adénine, la cytosine, la guanine et la thymine**. La structure standard de l'ADN est une double *hélice* droite, composée de deux brins complémentaires opposés.

Un petit groupe chimique, appelé **méthyle**, est parfois ajouté par une *enzyme* à l'un de ces nucléotides, conférant ainsi au gène un niveau supplémentaire d'information.

Ce rajout d'un groupe méthyle, principalement au niveau de la **cytosine**, représente une **méthylation**.

Selon le nombre de cytosines méthylées, la chromatine sera plus ou moins « fermée », ce qui produira l'**inactivation** de plus ou moins de gènes, sans pour autant en changer la structure. Cette méthylation compacte l'information génétique et la rend illisible pour l'enzyme ARN

Docteur Cornelia Gauthier

polymérase chargée de la transcription (traduction ?). J'emprunte à Roland Coenen sa belle métaphore :

« En place de « il faut fermer le robinet », le message que l'ARN peut lire devient « **I- -au- f---e- l- r----et.** »

Ainsi, ce « charabia » empêche la transcription de l'ADN en ARN messager, puis la traduction de cet ARN en une protéine. La méthylation des cytosines va entraîner une modification de l'architecture de la chromatine, ce qui aboutit à une compaction des nucléosomes.

Le nombre et la façon dont les nucléotides sont méthylés, influencent souvent l'expression des gènes composés de ces bases : **une faible méthylation se traduit le plus souvent par une forte expression du gène alors qu'un haut niveau de méthylation inactive le gène.** L'hyperméthylation peut prédisposer à des modifications génétiques, par exemple en désactivant les gènes réparateurs de l'ADN.

Les histones peuvent aussi être méthylées. On a montré une interaction entre certaines enzymes à activité de méthylation de l'ADN et un système de méthylation des histones. Nous sommes donc en présence d'un lien direct entre les activités enzymatique similaires, responsables de deux mécanismes épigénétiques distincts.

L'épigénétique, c'est comme si l'expression des gènes était contrôlée par une série d'interrupteurs ON-OFF !