



A propos des marques épigénétiques

Question

Bonjour,

A propos de l'épigénétique, pouvez-vous me rappeler la nature des marques épigénétiques et les modalités de leur transmission lors des divisions cellulaires ?

Merci

Réponse

Les marques épigénétiques sont des groupements apposés par des enzymes spécialisées (méthyl-transférases, acétyl-transférases...) sur l'**ADN** et/ou sur les **histones** qui structurent ce dernier pour former la chromatine, dans le cas des eucaryotes, et qui entraînent des modifications dans l'expression des gènes sans que leur séquence soit affectée.

Les « marques » les mieux caractérisées sont :

- des **groupements méthyle** (-CH₃), apposés sur l'ADN ou sur les histones, qui entraînent une compaction de la chromatine (=> passage à l'hétérochromatine et à la non-expression des gènes supportés par la séquence impliquée) ;
- diverses modifications chimiques des histones comme les **acétylations**... qui favorisent plutôt la décompaction (=> passage vers l'euchromatine avec possibilité d'expression des gènes). Cf, pour qu'un gène conduise à la synthèse d'une molécule, il doit être accessible à différents complexes protéiques qui interviennent lors de la transcription.

Pour faire (très) simple, les marques de méthylation localisées sur l'ADN vont le plus souvent obstruer les aires d'arrivée de complexes protéiques ce qui conduit à l'inactivation de gènes. Les marques apposées sur les histones modifient quant à elles l'état de compactage de la molécule d'ADN, favorisant ou au contraire limitant l'accessibilité aux gènes.

Ces marques épigénétiques sont réversibles (intervention d'enzymes les dégrafant : dé-méthyl-transférases, etc. ...).

Elles apparaissent transmissibles au cours des divisions cellulaires, au moins mitotiques. Ce que valident les différenciations qui accompagnent le développement embryonnaire des organismes : si les premières cellules semblent au départ toutes génétiquement identiques (cf conséquences des divisions mitotiques de la cellule-œuf), les signaux qu'elles reçoivent vont rapidement activer ou inactiver certains de leurs gènes et déterminer la différenciation de telle ou telle lignée cellulaire. C'est ainsi que se construit l'organisme.

On considère désormais que cette différenciation, initiée par des facteurs de transcription, est associée à des marquages épigénétiques qui se transmettent lors des divisions cellulaires. Une cellule *devient* ainsi hépatocyte (et non ostéocyte...), et *reste* une cellule de foie.

Il apparaît donc qu'il peut y avoir conservation de tout ou partie des marques épigénétiques lors de la mitose.

Depuis quelques années, on note que certaines marques épigénétiques semblent passer à la descendance. Il y aurait alors **transmission intergénérationnelle** de marques matérialisées par la méthylation de l'ADN (fait documenté chez les plantes (exemple de *Linaria vulgaris*, forme *pyloric*). Chez les mammifères, l'étude du phénomène est beaucoup plus complexe et reste discuté. La formation des gamètes (gamétogenèse, donc méiose ?) puis celle de l'embryon (fécondation) impliquent en effet chacune un effacement des marques épigénétiques pour la très grande majorité des gènes : on parle de « remise à zéro » du compteur épigénétique. Ce nettoyage des profils de méthylation gamétique apparaît nécessaire pour que la cellule-œuf soit totipotente !

Il y a donc peut-être deux temps et deux modalités de remise à zéro des compteurs : lors de la méiose, ... puis lors de la fécondation. Mais sans qu'on sache vraiment comment.

Certains gènes semblent échapper au processus :

- un exemple classique est celui du gène « **agouti** », impliqué dans la détermination de la couleur du pelage chez la souris, souvent évoqué dans les cours : dans un groupe d'animaux portant tous la même version de ce gène, certains ont un pelage brun chiné et d'autres un pelage jaune-orangé. Ces derniers ont en outre une susceptibilité accrue à l'obésité, au diabète et à certains cancers. Qu'est-ce qui les différencie ? Il s'agit non pas d'une mutation affectant la séquence de leur ADN, mais bien d'une marque épigénétique portée par les souris brunes, qui éteint le gène *agouti*. Or, on observe que la proportion de souriceaux bruns est plus importante dans la descendance des mères brunes que dans celle des mères au pelage jaune : ceci suggère que les mères brunes peuvent transmettre à leur descendance la capacité (par une marque épigénétique ou autre chose) d'éteindre le gène *agouti*. On note cependant que la modification observée ne dure pas plus de 3 ou 4 générations ;
- autre exemple : celui des gènes soumis à « **l'empreinte parentale** ». Les eucaryotes disposent en général de deux copies de chaque gène (cf diploïdie), l'une transmise par la mère, l'autre par le père. Pour certains gènes, une seule des copies est utilisée : une copie est éteinte, pas l'autre (cf l'exemple de l'extinction d'une des deux chromosomes X chez les mammifères femelles, due à une méthylation de l'ADN). Cette inactivité d'un X apparaît dès le début du développement embryonnaire, par la production d'un ARN Xist à l'origine d'une série de méthylations des histones de l'un des chromosomes X de la jeune femelle. Cette mémoire parentale, *a priori* épigénétique, est transmise à la descendance au moment de la fécondation et elle est maintenue tout au long de la vie. Toutefois, elle s'efface dans les gamètes de cette descendance, de manière à ce que des marques de méthylation soit ré-établies en fonction de son sexe, dans ses propres gamètes.

Cela dit, les choses semblent encore plus complexes (méthylation de transposons lors des premiers stades de la spermatogenèse, évitant une stérilité chez les mâles, empreinte parentale très transitoire pour certains gènes qui oublient très vite leur méthylation initiale).

En 2014, des chercheurs américains ont annoncé que des souriceaux dont le père avait subi un traumatisme (décharge électrique) associé à la perception d'une odeur, ont hérité d'un stress traumatique lorsqu'ils sont soumis à cette odeur mais sans subir le choc électrique (les souriceaux auraient reçu une « peur en héritage » !). A l'origine de tout cela, l'épigénétique par méthylation de l'ADN... disent les deux chercheurs, ce que n'admettent pas d'autres chercheurs, estimant que les expériences sinon l'interprétation des données sont erronées.

Une équipe suisse conforte cependant une transmission du stress par un mécanisme épigénétique, mais sans faire intervenir immédiatement les méthylations. Ce serait des micro-ARNs qui s'accumuleraient dans certaines cellules (dont les spermatozoïdes) des mâles traumatisés, ce qui déterminerait la transmission du stress à la descendance. Les micro-ARNs pouvant déterminer des méthylations. Mais rien ne dit comment un traumatisme peut induire la production de micro-ARNs et encore moins comment ils peuvent échapper à un quelconque nettoyage lors de la méiose ou de la fécondation.