

L'épigénome : conciliateur du génome

2E1*

Christoph GRUNAU
Professeur UPVDCéline COSSEAU
Maître de Conférences UPVDGuillaume MITTA
Professeur UPVDContacts:
christoph.grunau@univ-perp.fr
celine.cousseau@univ-perp.fr
mitta@univ-perp.frSite internet : <http://2ei.univ-perp.fr/>Financements : UPVD, ANR, CNRS, Europe,
ANR 2010 BLAN 1720 01 (EPIGEVOL)

Fig. 1 : Des sporocystes de parasite *Schistosoma mansoni* dans leur hôte, le mollusque *Biomphalaria glabrata*. Leur succès d'infection dépend de la structure chromatinienne autour des gènes de virulence.
Photo : A. Theron, UPVD/CNRS UMR 5244

Comment le couple génome et épigénome gère l'apparence des êtres vivants

L'épigénome, qu'est-ce ? Demandez à dix épigénéticiens leurs définitions de l'épigénome et vous obtiendrez certainement dix définitions différentes. Les scientifiques s'accordent néanmoins sur le fait que l'information épigénétique est une information héritable (comme l'information génétique) bien que non portée par l'ADN. Cette information va influencer le taux et le moment d'expression des gènes sans changer leur composition (conservation de la séquence d'ADN et donc des protéines qui en découlent).

Certains scientifiques comparent l'information épigénétique avec l'idée d'une bibliothèque. Imaginons l'immensité de l'information disponible dans les lignes de texte d'une collection de livre. Même dans les collections les plus modestes, une organisation s'impose rapidement pour permettre à tout un chacun de trouver facilement une information. C'est ainsi qu'on a eu l'idée d'écrire les titres sur la tranche

des livres, les noms des auteurs sur les étagères, des codes couleurs, etc... Autrement dit, l'information sous-jacente, la séquence de lettre, est rendue accessible, intelligible, par l'organisation de celle-ci. En revanche, une bibliothèque sans livre n'existe pas et serait une coquille vide, sans raison d'être. Comme une bibliothèque est liée aux livres, l'épigénome est lié obligatoirement à la présence d'un génome.

Dans les noyaux des cellules eucaryotes, les longues fibres d'ADN ne se trouvent jamais seules. Porteuse de la précieuse information génétique, héritée de plusieurs générations d'ancêtres, l'ADN est associé à des protéines, les histones. Ces histones sont des protéines extrêmement conservées au travers le règne vivant: seulement 15 modifications d'acides aminés (sur 136) différencient une de nos histones de celle de la levure de boulanger *Saccharomyces cerevisiae*. Quelques-uns de ces acides aminés peuvent porter des marques

chimiques, en quelque sorte des étiquettes de couleurs différentes : ces modifications sont appelées marques épigénétiques. Une erreur ou une modification de l'étiquetage rendrait un livre complètement introuvable, l'information serait encore présente mais inexploitable pour la cellule. Imaginons le désastre si le précieux livre de cuisine, hérité de la grand-mère et indispensable pour préparer le repas familial restait introuvable dans la bibliothèque car la tranche aurait changé de couleur ! Les marques épigénétiques sont extrêmement complexes. Presque chaque mot peut porter des annotations, peut être souligné, imprimé en gras ou encore entouré. La cellule se sert de nombreuses marques (modifications chimiques) dont elle affuble l'ADN ou les histones. Ceci permet d'augmenter la lisibilité et la lecture du texte (l'ADN) devient un jeu d'enfant. De plus, et sans modification du texte, la cellule se permet d'ajouter des annotations, des remarques : un trait rouge pour les parties les plus souvent utilisées, des rayures pour des informations obsolètes. Résultat : ce fameux livre de cuisine va changer de visage, devenir unique et garder les traces de son passé sans que le texte n'ait jamais été modifié. La cellule se sert du même principe: Vous fumez ? Vous mangez mal ? Votre ADN reste intact (ou presque) mais votre information épigénétique change. Même des vrais jumeaux (jumeaux monozygotes) n'ont pas le même épigénome après quelques jours sur terre.

Entretien une bibliothèque nécessite une veille permanente. Les étiquettes perdront leurs couleurs, les étagères s'effondreront sans entretien et au lieu d'une source d'information facilement consultable la cellule se trouve en présence d'un monceau de décombres impossible à exploiter. Au lieu de remplir sa tâche bien précise au sein de l'organisme pluricellulaire, son

activité se réduit à un seul but : survivre et se multiplier. La cellule peut alors devenir cancéreuse. Effectivement on sait aujourd'hui que les premières modifications dans la cancérogenèse sont de nature épigénétique et les modifications dans la méthylation de l'ADN servent d'ores et déjà pour le diagnostic en routine clinique dans quelques centres de soin.

Notre laboratoire s'intéresse aux mécanismes et conséquences de l'adaptation des organismes aux changements dans leur environnement.

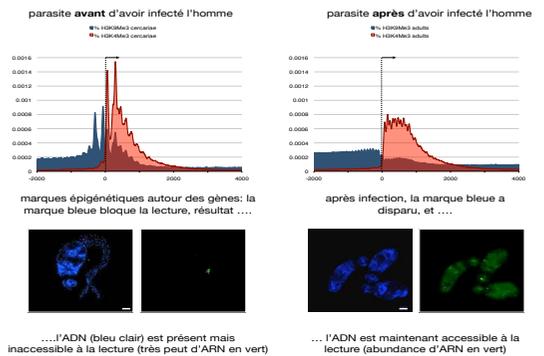


Fig. 2: Marques épigénétiques (modifications des histones) et leur influence sur la lecture de l'ADN (expression des gènes). En haut, une représentation sommaire des modifications sur l'ensemble de 12000 gènes chez le parasite de l'homme *Schistosoma mansoni*. En bas, clichés de microscopie de fluorescence pour visualiser le support de l'information génétique (l'ADN) et le résultat de sa lecture (l'expression des gènes sous forme de l'ARN). Images obtenus sur la plateforme Technoviv de l'UPVD.

Dans le passé, les modifications dans l'information génétique étaient considérées comme seule source de variation de phénotype d'un organisme (sa taille, sa forme, sa masse, sa couleur etc). Aujourd'hui nous savons qu'une quantité considérable de changements phénotypiques sont le résultat de modifications épigénétiques. Reste à savoir combien. Ceci n'a pas seulement un intérêt purement scientifique car contrairement aux modifications

génétiques, les modifications épigénétiques reflètent l'influence de l'environnement. Notre façon de vivre peut nous garder en bonne santé même avec des « mauvais » gènes, et au contraire un « bon » génome peut être épigénétiquement « abîmé » par des attaques répétées de l'environnement ou lors de situation de stress. Nous commençons tout juste à évaluer le potentiel évolutif et les bénéfices adaptatifs que peuvent donner ces changements aux espèces. Il semblerait qu'il soit plus prudent et plus efficace de modifier dans un premier temps