

## Santé Nutrition Génétique

# Les régimes alimentaires influencent l'expression des gènes

*La plupart des généticiens concentrent toujours leurs efforts sur des séquences génétiques pour découvrir qu'elles sont les variantes de certains gènes qui seraient associées à telle ou telle maladie. Mais il y a de bonnes raisons de penser que ce soit une grossière erreur, selon le [Dr. Mae-Wan Ho](#).*

La version originale en anglais s'intitule [Diet Trumping Genes](#) ; elle contient toutes les références bibliographiques et elle est accessible par les membres de l'Institut ISIS sur le site suivant : [www.i-sis.org.uk/DTG.php](http://www.i-sis.org.uk/DTG.php)

### Publication de l'Institut ISIS

“The Institute of Science in Society” = ISIS, est une organisation non gouvernementale basée à Londres, Grande Bretagne. Le site web est <http://www.i-sis.org.uk> Les informations générales concernant cet institut sont disponibles auprès de Sam Burcher, joignable par [sam@i-sis.org.uk](mailto:sam@i-sis.org.uk) L'institut ISIS est dirigé par Mae-Wan HO, dont la messagerie est [m.w.ho@i-sis.org.uk](mailto:m.w.ho@i-sis.org.uk)

Il y a une accumulation de preuves qui nous indiquent que des facteurs liés à notre environnement, à notre régime alimentaire, aux contraintes du stress et à la nutrition maternelle, peuvent changer les fonctions des gènes **épigénétiquement**, c'est-à-dire sans altérer l'ordre des **séquences** d'ADN. Il est apparu que ces facteurs peuvent jouer un rôle dans des affections comme les **cancers**, les **diabètes**, la **schizophrénie**, les **psychoses maniaco-dépressives** et d'autres maladies ; mais ces facteurs peuvent également modeler le comportement dans la progéniture.

La nutrition prénatale et précoce du jeune enfant peut en effet prédisposer des personnes aux maladies chroniques qui se manifesteront plus tard dans la vie ; par ailleurs les effets peuvent persister au cours des générations successives. Ceci va dans le sens opposé de l'intuition de la plupart des généticiens et les mécanismes moléculaires impliqués demeurent en grande partie inconnus.

Selon une théorie en vigueur, cela a un rapport avec les modes d'expression des gènes dans le génome, qui sont 'reprogrammés' dans le jeune embryon, quand les modifications chimiques de l'ADN ont lieu, en déterminant des modèles d'expression des gènes qui se maintiendront par la suite.

Une modification fréquente implique l'ajout d'un groupe méthyle (CH<sub>3</sub>-) aux dinucléotides CpG (cytosine-guanine) dans l'ADN des **promoteurs** (sorte de commutateurs qui sont nécessaires pour l'expression de gène), qui rendent silencieux les gènes qui se trouvent en aval. L'intermédiaire métabolique qui donne le radical méthyle à CpG est la **S-adénosylméthionine**. Sa disponibilité sera influencée par l'ingestion dans les régimes diététiques de donneurs du radical méthyle et d'autres cofacteurs qui sont nécessaires pour sa synthèse.

C'est peut être là que réside le phénomène qui fait qu'un type de nutrition précoce peut affecter la propension à être atteint d'une maladie à l'âge adulte. Les modèles de méthylation de l'ADN sont en partie déterminés par des éléments appelés **transposons** - unités génétiques mobiles – qui sont dispersés dans tout le génome humain, dont ils composent plus de 35%. La plupart des transposons sont inactivés par méthylation, mais une partie d'entre eux sont **métastables** (pas tout à fait stables) et ils peuvent changer de méthylation, affectant de ce fait l'expression des gènes voisins.

Deux chercheurs du département d'oncologie et des rayonnements, auprès du centre médical de l'University Duke à Durham, aux Etats-Unis, ont suspecté que l'instabilité épigénétique de ces transposons pourraient constituer des cibles pour expliquer l'influence des régimes alimentaires pendant le développement précoce et ils ont conçu une expérimentation en utilisant une souche de **souris agouti** jaunes (de génotype  $A^{vy}$ ).

Le gène *agouti* code pour une molécule de signalisation qui détermine la formation de cellules à l'origine des poils : au lieu de produire de la mélanine noire, il génère une phaeomélanine jaune. La transcription du gène est lancée par un promoteur spécifique des poils dans l'exon 2 de l'allèle *agouti* A (une variante du gène).

L'expression passagère d'*agouti* dans les follicules des poils, pendant une étape spécifique de la croissance de ces poils, a comme conséquence l'apparition d'une bande jaune sur chaque poil (juste au-dessous de l'extrémité), ce qui donne la couleur brune (*agouti*) du pelage chez le type sauvage d'une souris. L'allèle *non-agouti* (génotype *a*) est dû à la perte de fonction de l'allèle, ainsi les souris homozygotes *a/a* sont noires.

L'allèle  $A^{vy}$  des souris agouti jaunes résulte de l'insertion d'un **rétrotransposon** dans l'extrémité de la terminaison de l'allèle A, qui cause le déclenchement alternatif de la transcription d'un promoteur dans le rétrotransposon.

Ceci a comme conséquence une grande variation dans la couleur individuelle du pelage qui est associée avec une manifestation de l'**obésité**, de la tolérance au glucose et d'une sensibilité aux tumeurs parmi les descendants qui sont tous hétérozygotes de type  $A^{vy}/a$ . Ceci est un signe d'instabilité **épigénétique**.

La recherche précédente avait prouvé que les suppléments diététiques qui favorisent la méthylation des mères enceintes de type *a/a*, ont décalé la distribution de la couleur du pelage de la progéniture  $A^{vy}/a$ , et que la couleur du pelage est corrélée avec la méthylation de  $A^{vy}$ , suggérant que le supplément diététique avait changé la couleur du pelage par un changement de la méthylation de  $A^{vy}$ .

Dans une étude publiée dans la revue *Molecular and Cellular Biology*, d'août 2003, les femelles vierges (noires) de type *a/a*, âgées de 8 semaines, ont été tirées de façon aléatoire en vue de les astreindre à une alimentation particulière : soit avec un régime de base servant de témoin, soit avec un régime complété avec des donneurs de radicaux méthyles ou des co-facteurs : l'**acide folique**, la **vitamine B12**, le **chlorure de choline** et la **bétaïne** anhydre.

Ces régimes ont été donnés aux souris utilisées dans cette expérimentation pendant deux semaines, avant que les femelles *a/a* ne soient accouplées avec des mâles  $A^{vy}/a$  et ce régime a été poursuivi pendant toute la grossesse et la lactation. Au moment du sevrage, à l'âge 21 jours, les membres de la progéniture  $A^{vy}/a$  ont été pesés, un échantillon d'ADN a été prélevé aux extrémités de leur queue ; les souris ont été photographiées, puis évaluées pour la couleur du pelage.

La couleur du pelage de la progéniture s'étendait du jaune, à légèrement chiné, à chiné, à fortement chiné et au pseudoagouti (dont la couleur qui était presque identique à celle des sujets *agouti*, ce qui indique que l'action sur l'expression du gène *agouti*  $A^{vy}$ , était presque totale.

Les résultats ont clairement montré une augmentation significative des proportions des types fortement chiné et pseudoagouti, ainsi qu'une diminution significative des proportions des types jaune et légèrement chiné, dans la progéniture des mères auxquelles on avait donné des suppléments diététiques avec des radicaux méthyle, en comparaison avec la progéniture des mères qui avaient été alimentées avec le régime témoin.

Les couleurs du pelage ont été fortement corrélées avec le degré de méthylation de l'allèle  $A^{vy}$  lié à l'insertion du rétrotransposon, augmentant de 5% ou moins pour le jaune, de 10 à 20% pour le légèrement chiné, de 25 à 40% pour le chiné, 65 à 75% dans le fortement chiné et 85 à 95% dans le pseudoagouti.

Quand ces souris ont produit la génération suivante, l'effet **épigénétique** a persisté : ainsi les femelles jaunes tendent à produire moins de progéniture de type pseudoagouti que les femelles pseudoagouti. Cet effet maternel serait donc dû à l'effacement partiel de la modification épigénétique au gène  $A^{vy}$  dans la lignée germinale femelle.

Cette recherche souligne l'importance de la nutrition maternelle sur les perspectives à long terme de la santé de leur progéniture. La recherche précédente a déjà démontré qu'une insuffisance sévère du donneur de radicaux méthyle (de l'**acide folique**) induit le hypométhylation spécifique de l'ADN, ainsi que des cassures de cet ADN. Les nouveaux résultats montrent que le fait de compléter simplement le régime d'une mère avec de l'acide folique, de la vitamine B12, du chlorure de choline et de la bétaine, peut également affecter, de manière permanente, l'ADN de la progéniture.

Les chercheurs ont fait ce commentaire : « *cette découverte soutient la conjecture que la supplémentation chez la population avec de l'acide folique, prévu pour réduire l'incidence des défauts neurologiques du **tube neural**, peut avoir des influences fortuites sur les mécanismes **épigénétiques** de régulation génétique pendant le développement embryonnaire humain.* »

Cela signifie-t-il est que des suppléments diététiques peuvent avoir des effets fortuits sur l'expression des gènes ? Mais dans ce cas particulier, alors que l'insuffisance diététique s'était avérée nocive, aucun effet fortuit nocif n'est apparu à partir des suppléments diététiques administrés.

Au contraire, selon un rapport édité dans le *New York Times*, un autre effet des suppléments, non mentionné de façon explicite dans le rapport scientifique, est que les souris jaunes avec l'allèle  $A^{vy}$  actif, sont également **obèses**, alors que les souris de pseudoagouti avec le même gène, qui était rendu silencieux par la méthylation, sont maigres et saines. Et les mères jaunes obèses auxquelles on avait donné des suppléments diététiques ont donné naissance à des souris brunes et saines.

Le Dr. Randy Jirtle, Professeur d'oncologie et du rayonnement à l' Université Duke et le chercheur leader de la dernière publication scientifique, ont été cités pour avoir déclaré que « *les scientifiques savent depuis longtemps que ce qu'une mère enceinte mange – qu'il s'agisse de souris, de mouches des fruits ou des êtres humains - peut profondément affecter la sensibilité de leur progéniture vis-à-vis des maladies. Mais jusqu'ici ils n'avaient pas compris pourquoi* ».

Le Dr. Thomas Insel, Directeur de l'Institut national de la santé mentale, a remarqué que ces effets épigénétiques pourraient s'avérer être beaucoup plus importants que les **séquences** des gènes sur lesquels la plupart des généticiens sont encore focalisés. « *Le champ est révolutionnaire,* » il a dit, « *et humiliant.* »

Le Dr. Arturas Petonis, un Professeur d'associé de psychiatrie au Centre pour l'addiction et la santé mentale à l'Université de Toronto, croit également que l'**épigénétique** peut détenir la réponse concernant beaucoup de mystères qui sont déroutants pour la génétique classique : pourquoi un jumeau identique développe-t-il la **schizophrénie** et pas l'autre ? Pourquoi certains gènes de maladie affectent-ils certains beaucoup plus que d'autres ? Pourquoi des maladies comme l'**autisme** se rencontrent-elles toujours plus fréquemment chez les garçons que chez les filles ?

Il s'avère maintenant que des stress sur des cellules germinales et des embryons liés aux technologies de la reproduction assistée, indiquent également des effets **épigénétiques** semblables à une sorte 'd'imprégnation génétique' et qui ont des impacts immédiats et à long terme sur la santé de l'enfant à naître (voir l'article " [What's wrong with assisted reproductive technologies ?](#) ").

Non seulement l'expression des gènes est influencée par les facteurs environnementaux, mais nous avons réuni dans une documentation, à l'Institut ISIS, qui indiquent comment les agents environnementaux toxiques peuvent brouiller des gènes et causer des maladies chroniques (voir l'article " [Health and the fluid genome](#) " , [SIS 19](#)).

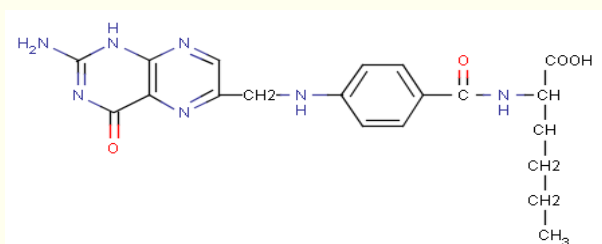
Le moment n'est-il pas venu de laisser tomber le déterminisme génétique derrière nous et de nous concentrer sur la sauvegarde notre environnement et à la résolution du problème pour fournir une alimentation saine à tout le monde et plus particulièrement aux mamans ?

Pour plus d'information sur le mythe du déterminisme génétique, lire [Living with the fluide genome](#) .

**MATERIAL ON THIS SITE MAY NOT BE REPRODUCED IN ANY FORM WITHOUT EXPLICIT PERMISSION. FOR PERMISSION, PLEASE CONTACT [enquiries@i-sis.org.uk](mailto:enquiries@i-sis.org.uk)**

## Définitions et compléments en français :

**Acide folique** ou **vitamine B<sub>9</sub>** ou encore **folates** : c'est une **vitamine hydrosoluble** aussi appelée vitamine M. La vitamine B<sub>9</sub> est une coenzyme participant à la synthèse des **purines** et des **pyrimidines**, constituants les **acides nucléiques** (**ADN** et **ARN**). La vitamine B<sub>9</sub> intervient également dans la synthèse d'**acides aminés** (**méthionine**, **histidine**, **sérine**).



Structure chimique de la vitamine B<sub>9</sub>

Les folates sont synthétisables à partir d'**acide panthoténique** et d'**acide para-aminobenzoïque**, mais leur principale source reste, pour nous, l'alimentation. Ainsi que l'indique leur nom (*folium*: feuille en **Latin**), on les trouve principalement dans les feuilles, mais ils sont en réalité assez répandus. À l'état naturel, ils sont souvent polyglutamylés (attachés à une ou plusieurs molécules de **glutamate**), et doivent s'en détacher pour pénétrer dans les cellules (sauf en cas de chimiothérapie au **méthotrexate**, ou de carence prolongée, auxquels cas les cellules peuvent assimiler des folates polyglutamylés). L'acide folique ne se trouve pas dans l'alimentation mais dans les suppléments vitaminiques. C'est sous forme de dérivés tétrahydrofoliques que les folates exercent leur action de **coenzymes** dans de nombreuses réactions de transfert de C<sub>1</sub>, dont la synthèse de novo des **purines** ou du **TMP** (2'-déoxythymidine-5'-phosphate) à partir du dUMP (2'-déoxyuridine-5'-phosphate). Les folates doivent auparavant être réduits, c'est-à-dire hydrogénés, en dihydrofolates (FH<sub>2</sub>) puis en tétrahydrofolates (FH<sub>4</sub>), par la folate **réductase**, et la dihydrofolate réductase respectivement. Le tétrahydrofolate reçoit ensuite un groupe **méthylène** d'un des trois "donneurs de carbone" (**sérine**, **glycine**, **formaldéhyde**) pour former le N<sub>5</sub>-N<sub>10</sub> **Méthylène tétrahydrofolate** (CH<sub>2</sub>=FH<sub>4</sub>). La sérine est le donneur le plus souvent utilisé chez l'homme. Le méthylène tétrahydrofolate peut connaître trois destinées différentes :

- réduction en N<sub>5</sub>-N<sub>10</sub> méthényl tétrahydrofolate, puis en N<sub>10</sub> formyl tétrahydrofolate, donneur de carbone dans la voie de la synthèse de novo des purines
- Voie de la Méthylène tétrahydrofolate réductase : réduction en N<sub>5</sub> **Méthyl** tétrahydrofolate (CH<sub>3</sub>-FH<sub>4</sub>), donneur de **méthyl** pour la régénération de **méthionine** à partir de l'**homocystéine**. Le transfert du méthyle nécessite chez l'homme un relais par la **cobalamine**, ce qui explique leur co-administration fréquente. Lorsque la méthionine n'est pas régénérée, outre l'épuisement du pool de vitamines, et de la synthèse de nucléotides se manifestant, entre autres, par une **anémie** mégaloblastique, on assiste à toute une série de complications se manifestant par des **neuropathies**, des troubles de fermeture du tube neural, ..., une atteinte hépatique,... La carence folique a été récemment incriminée dans la recrudescence de cancers dans le troisième âge.
- formation de **désoxythymidine** monophosphate à partir de **désoxyuridine** monophosphate.

**En résumé : F → FH<sub>2</sub> → FH<sub>4</sub> → CH<sub>2</sub>=FH<sub>4</sub> → réactions de méthylation**

Les folates sont nécessaires dans la division et le maintien cellulaire. Un apport est donc crucial pendant les périodes de croissance accélérée, comme l'enfance et la grossesse. L'effet freinateur sur les déficits cognitifs de la personne âgée est beaucoup plus controversé. Il semble cependant qu'une supplémentation artificielle en acide folique pendant une longue durée sur une population âgée dont la nutrition est carencée en cette vitamine

pourrait sensiblement en améliorer l'état cognitif<sup>1</sup>. Les folates permettraient également de diminuer les problèmes d'audition chez la personne âgée. Les folates étant un facteur de croissance universel, plusieurs drogues ont été conçues pour interférer avec son métabolisme :

- en **microbiologie** :
  - les **sulfamidés** sont des inhibiteurs compétitifs de l'**acide para-aminobenzoïque** dans la réaction de la **dihydroptéroate synthétase**
  - le **triméthoprime** inhibe la **dihydrofolate réductase** bactérienne. Néanmoins, il inhibe chez certaines personnes la réductase humaine.
- en **parasitologie** :
  - la **pyriméthamine**, agent anti-malarique, inhibe à la fois la folate et la dihydrofolate réductase des **plasmodies**
- en **cancérologie** :
  - le **méthotrexate**, le permexred, le lométrexate, le trimétrexate sont autant d'inhibiteurs de la **dihydrofolate réductase** humaine

Les aliments riches en vitamine B<sub>9</sub> sont, entre autres, les **petits pois** (350 µg / tasse), toutes les **fèves** (125 à 290 µg / tasse), les **épinards** (265 µg / tasse), le foie de bœuf (180 µg / 90 g), les **asperges** (175 µg / tasse), le **brocoli** (80 µg / tasse), la **laitue romaine** (75 µg / tasse) ainsi que le **cantaloup** (45 µg / 1/2 cantaloup), les **poires** (10 µg / 100 g). La vitamine B<sub>9</sub> est particulièrement recommandée aux femmes enceintes. Surtout au début de la grossesse et, idéalement, plusieurs mois avant qu'elle ne débute. Source : [fr.wikipedia.org/wiki/Vitamine\\_B9](http://fr.wikipedia.org/wiki/Vitamine_B9)

**L'acide folique** participe au métabolisme des protéines (acides aminés) et à celui du matériel génétique (ADN et ARN) ce qui justifie son caractère indispensable aux cours des différentes phases de la vie. Il est également impliqué dans la synthèse de neuromédiateurs qui jouent un rôle fondamental dans le métabolisme du cerveau et des nerfs. Ainsi, une carence en acide folique provoque un ralentissement de la multiplication des cellules, notamment des cellules à fort taux de renouvellement comme les cellules sanguines (globules rouges et blancs), celles de l'intestin, du foie, de la peau. Les signes de cette hypovitaminose sont donc l'anémie, les troubles digestifs et neurologiques et les atteintes des muqueuses (gencives par exemple).

Chez la femme enceinte, les conséquences d'une carence en acide folique sont encore plus dramatiques : anomalies du développement des tissus maternels (placenta, circulation sanguine), anomalies de développement du fœtus (*spina bifida*, anencéphalie), retard de croissance du fœtus, augmentation du risque de prématurité, faibles réserves en folates chez le nourrisson. Malheureusement, ces cas de carence en acide folique ne sont pas isolés dans nos pays industrialisés. En France, environ 30% des femmes en âge de procréer présentent un risque (élevé ou modéré) de carence en acide folique et environ 800 grossesses sont atteintes d'anomalies par an. A partir de l'adolescence, il est donc recommandé à toutes les femmes de veiller à la couverture de leurs besoins en acide folique.

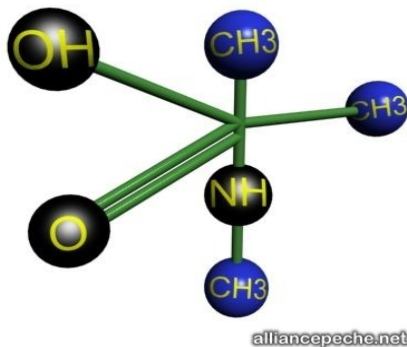
L'implication de la carence en acide folique dans le développement des maladies cardiovasculaires renforce la nécessité de maintenir des apports adéquats en cette vitamine. En effet, l'augmentation, même légère, du taux d'homocystéine (molécule qui s'accumule dans des situations de carence en acide folique) dans le sang (>10 µmol/L) constitue un facteur indépendant de risque de maladies cardiovasculaires.

Les **apports conseillés en acide folique** chez l'adulte ont donc été définis de manière à minimiser les risques au cours de la grossesse et les risques cardiovasculaires. Compte tenu de notre mode alimentaire, la plus grande **part de l'acide folique que nous ingérons** est apportée par les légumes verts et les fruits. Les fromages, les œufs, le foie et ses dérivés (pâtés), les graines et leurs dérivés constituent également de bonnes sources. Enfin, une consommation régulière d'aliments à faible teneur en acide folique (pain, pomme de terre) peut contribuer à l'apport global. Pour e, savoir plus sur les recommandations en matière de nutrition, consulter le site suivant : [www.afssa.fr/ouvrage/fiche\\_apports\\_en\\_vitaminB9.html](http://www.afssa.fr/ouvrage/fiche_apports_en_vitaminB9.html)

**Autisme** : maladie infantile qui a été décrite pour la première fois en **1943** par **Léo Kanner** qui l'a isolé au sein des **psychoses** de l'enfant pour en faire une maladie à part entière. Aujourd'hui on décrit plusieurs formes d'autisme, et celui-ci n'est plus considéré comme une maladie mais comme un **syndrome**, soit un ensemble de signes cliniques qui peuvent relever de plusieurs **étiologies** et/ou de plusieurs **mécanismes** pathologiques.

Selon le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (D.S.M. IV)* l'autisme est un trouble envahissant du développement (**TED**) qui est caractérisé par des altérations graves du développement dans les trois domaines suivants : 1°) Communication verbale et non verbale 2°) interactions sociales 3°) Comportements, intérêts et activités qui sont restreints et stéréotypés (APA 1994). Cette "triade autistique" apparaît avant l'âge de 3 ans. Dans la majorité des cas, le syndrome autistique accompagne un retard mental. Dans le cas contraire on parle d'**autisme de haut niveau**. L'expression « trouble envahissant du développement » regroupe l'autisme, le **syndrome d'Asperger**, le **syndrome de Rett**, le **trouble désintégratif de l'enfance** et le **trouble envahissant du développement non spécifié**. L'autisme dit de « haut-niveau » vient du terme anglais « high-functioning ». La personne rattrape lors de son développement le niveau cognitif normal. Un trouble du langage est présent, et le profil cognitif est inégal. Malgré son niveau de fonctionnement, le sujet présente clairement les symptômes de l'autisme. Dans le **syndrome d'Asperger**, l'apparition du langage ne souffre d'aucun retard. Contrairement à l'autisme de haut-niveau, le **QI** verbal est souvent plus élevé que le QI performances. On note souvent une certaine maladresse, les déficits au niveau de la communication et des interactions sociales sont moins présents que dans l'autisme de haut-niveau. Pour en savoir, se reporter au site suivant : [fr.wikipedia.org/wiki/Autisme](http://fr.wikipedia.org/wiki/Autisme)

**Bétaïne** ou **lycine**, nom familier de la triméthylglycine ou triméthylamonio-2-acétate : plus simplement, la glycine est l'un des acides aminés essentiels. Rajoutez-lui 3 groupements –CH<sub>3</sub> (Méthyl) et vous obtenez la bétaïne... Sa formule est la suivante :



En noir, la glycine ; en bleu, les méthyles qui donnent la Bétaïne.

Dans le sang, les graisses subissent transformation et élimination. Ces réactions sont facilitées et permises par la libération de groupement méthyles. Si le foie vient à se gorger de graisses, son fonctionnement est fortement perturbé. Parmi les molécules susceptibles de transporter et de donner ces méthyles, on retrouve la choline, l'acide folique, la vitamine B12, la méthionine et la bétaïne. Ce processus permet de protéger le foie contre la surcharge grasseuse et facilite les multiplications cellulaires et les réactions de détoxification du sang. La bétaïne intervient aussi dans la production de carnitine et protège, ainsi, les reins de dégâts irréversibles. La bétaïne réduit le taux d'homocystéine dans le sang. Ce produit est un résidu du métabolisme des acides aminés incriminé dans l'artériosclérose et l'ostéoporose. Son rôle dans la protection de la fonction hépatique reste primordial. Où trouve-t-on la bétaïne ? Dans l'alimentation de tous les jours, la bétaïne est présente dans les poissons et les produits de la mer, dans les betteraves et autres légumes. L'hypochloride de bétaïne est la forme la plus commune dans la nature. Les professionnels de l'agro-alimentaire incorporent la bétaïne au même titre que de nombreux autres acides aminés dans l'objectif de protéger la fonction hépatique des poissons de pisciculture. Sylvain. Extrait d'une contribution personnelle de Sylvain accessible ici : [www.alliancepeche.net/modules.php?op=modload&name=News&file=article&sid=886](http://www.alliancepeche.net/modules.php?op=modload&name=News&file=article&sid=886)

**Confusion possible entre bétaïne et bétanine** ou **bêtacyanine** : substance appartenant à la famille des **anthocyanines**, la **bêtacyanine** est le pigment azoté rouge violacé de la **betterave** (*Beta spp.*) et autre **Chenopodiaceae**. La bêtacyanine est aussi présente dans certaines **cactaceae** tel que le **pitaya**, **portulacaceae**, et autres. La bêtacyanine tonifie le **système immunitaire** et purifie le **sang**. 10 à 14 % des humains sont incapables de décomposer la **bétaïne**, qui colore en rouge leur urine après qu'ils aient mangé de la betterave rouge. Source : [fr.wikipedia.org/wiki/Bétanine](http://fr.wikipedia.org/wiki/Bétanine)

**Le pigment de la betterave rouge** qui lui donne sa couleur caractéristique, la **bétanine**, n'appartient pas au groupe des anthocyanes (les pigments rouges les plus répandus dans le règne végétal). Ce pigment de nature azotée est éliminé partiellement par voie urinaire, ce qui explique la couleur foncée que peut prendre l'urine quand on consomme de grandes quantités de betteraves rouges. La bétanine, qui est dotée de propriétés colorantes particulièrement puissantes, constitue le "rouge de betterave", un colorant utilisé dans

l'industrie pharmaceutique et autorisé comme additif alimentaire (désigné par le numéro de **code E 162**).  
Source : [www.01sante.com/xoops/modules/icontent/index.php?page=545](http://www.01sante.com/xoops/modules/icontent/index.php?page=545)

**Cancer** : c'est une **maladie** caractérisée par une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu normal de l'organisme. Ces cellules dérivent toutes d'un même **clone**, cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment et de pouvoir former des **métastases**. Un **cancer** est un terme général pour n'importe quelle maladie pour lesquelles certaines **cellules** du corps humain se divisent d'une manière incontrôlée. Les nouvelles cellules résultantes peuvent former une **tumeur** maligne (un *néoplasme*) ou se propager à travers le corps.

Quelques **types de cancer** : le **cancer du sein**, le **cancer du côlon** : cancer du **côlon**, et, proche, celui du **rectum**, le **cancer du pancréas**, le **myélome multiple** : cancer de la **moelle osseuse**, les **leucémies** : cancers du **sang**, le **sarcome de Kaposi** : cancer des **vaisseaux sanguins**, **lymphomes** : **Maladie de Hodgkin** et **Lymphome non-hodgkinien**.

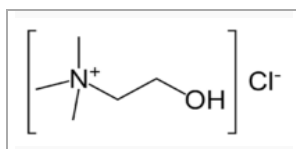
L'**oncologie** (ou *cancérologie*) est la spécialité médicale d'étude, de diagnostic et de traitement des cancers. Elles est pratiquée par des médecins oncologues ou cancérologues. Ceux-ci peuvent être suivant leur spécialité *chimiothérapeute* ou *radiothérapeute*. Du fait d'une image péjorative sur le pronostic auprès du public, le cancer a de nombreux synonymes employés par les médecins : *néoplasie*, *néoplasme*, *polymitose*, *carcinome*... Certains termes sont plus populaires : *crabe*... Des cancers étaient déjà décrits dans des écrits égyptiens vers **-3500**. C'est **Hippocrate** qui donna la première définition de la maladie, appelée alors « carcinome » ou « squire » : une **tumeur** (gonflement) dure, **non-inflammatoire**, ayant tendance à récidiver et se généraliser jusqu'à la mort. [1]

Lorsque l'on compare les statistiques nationales, il faut se méfier des différentes classifications. Ainsi, en France, le terme « cause environnementale » fait référence aux produits chimiques et à la pollution... , alors qu'en anglais, cela fait référence à tout ce qui entoure l'homme et de manière générale tous les facteurs exogènes, c'est-à-dire le **soleil**, **l'alcool**, le **tabagisme**, le nombre de **grossesses**... C'est ainsi que l'on pourra lire dans des sources anglo-saxonnes que 70% des cancers sont provoqués par des facteurs environnementaux, alors que dans des sources françaises, cela ne représentera que quelques pourcents.

Le nombre total des **décès** par cancer en **France** était, en **1997**, de **146.705**, soit environ 241 décès pour 100.000 habitants. C'est la deuxième cause de mortalité après les **maladies cardiovasculaires**. En **2000**, 278.000 personnes étaient atteintes d'un cancer et 150.000 en sont mortes. Les cancers des voies aérodigestives supérieures représentent 15% des cancers (en majorité cancers du **larynx**. Il existe de nombreux facteurs prédisposant au cancer : ils sont appelés *cancérogènes*, *carcinogènes* ou *cancérogènes*.

Ces facteurs peuvent être : \* **génétiques**, c'est-à-dire avoir une composante **héréditaire** (cas de certains **cancers du sein**) ; \* environnementaux : **pollution** : son rôle exact est difficile à préciser ; **alimentation** : l'obésité favorise de nombreux cancers ; la consommation régulière de fruits et légumes diminue le risque de nombreux cancers ; l'alcool, enfin, favorise les cancers de la gorge, de l'œsophage et du foie ; **radiations** (sans oublier le rôle du **soleil** dans la genèse des cancers de la **peau**) ; infections par certains germes. L'**OMS** estime à 10% la proportion de cancers liés au travail (rôle de l'**amiante** par exemple dans le **mésothéliome**). Il faut noter le rôle particulier du **tabac** qui est un facteur de risques important pour différents cancers (voies respiratoires, ORL, **vessie**). Source : [fr.wikipedia.org/wiki/Cancer](http://fr.wikipedia.org/wiki/Cancer)

**Chlorure de choline** ou bitartrate de choline, bilineurine, facteurs lipotropes. C'est un chlorure de 2-hydroxyéthyltriméthylammonium de formule  $C_5H_{14}NO.Cl$



Mécanismes d'action du chlorure de choline: \* Principal : prévient l'infiltration graisseuse du foie en favorisant la formation des phospholipides. Donneur de méthyle: permet la formation de méthionine à partir de l'homocystéine. \* Secondaire : Précurseur de l'acétylcholine. Source : [www.biam2.org/www/Sub837.html](http://www.biam2.org/www/Sub837.html)

**Diabète** : en **médecine**, diverses maladies portent le nom de **diabète**. Toutes ont en commun des **urines** abondantes (**polyurie**). Le mot diabète vient du **grec** dia-baïno = passer au travers. Les médecins grecs anciens avaient observé ce syndrome : les malades semblaient uriner aussitôt ce qu'ils venaient de boire, comme s'ils étaient "traversés par l'eau" sans pouvoir la retenir. On distingue :

Il s'agit en général du **diabète sucré**. Celui-ci englobe à son tour : le **diabète de type 1**, le **diabète de type 2**, le **diabète gestationnel**, le **diabète insipide** (néphrogénique, central,...), lié à un défaut de la réabsorption d'eau au niveau du rein (→ **aquaporine**), se manifestant par des urines abondantes non sucrées, le **diabète rénal** lié à un défaut de réabsorption du glucose par le rein, donnant une urine sucrée (**glycosurie**) sans anomalies de la glycémie. Il existe aussi l'**hémochromatose** appelée également le diabète bronzé (ou Syndrome de Troisier-Hanot-Chauffard), diabète lié à un excès de fer dans les tissus. Source : [fr.wikipedia.org/wiki/Diabète](http://fr.wikipedia.org/wiki/Diabète)

**Les différentes formes de diabète** : Le diabète, qui se caractérise par un excès de sucre (glucose) dans le sang, permanent ou quasi-permanent, est la conséquence de causes multiples. On distingue classiquement deux grands types de diabète : le diabète de type 1, autrefois appelé insulino-dépendant (DID) et le diabète de type 2, autrefois appelé non insulino-dépendant (DNID).

Le premier (type 1), qui regroupe environ 10% des personnes touchées, est également appelé diabète "maigre" ou diabète juvénile. Il résulte d'une incapacité du pancréas à sécréter une quantité suffisante d'insuline, hormone indispensable pour freiner l'augmentation de la glycémie, après le repas par exemple. Il s'agit d'une maladie "auto-immune", c'est-à-dire une maladie dans laquelle l'organisme retourne ses mécanismes de défense naturels contre son propre pancréas, ce qui conduit à la destruction progressive des cellules sécrétrices d'insuline, les cellules bêta des îlots de Langerhans. Le diabète de type 1 nécessite donc un apport régulier d'hormone extérieure.

Le second (type 2), anciennement nommé diabète "gras" ou diabète de la maturité, survient souvent après la quarantaine chez des personnes en surpoids. Il résulte de l'association de deux anomalies interdépendantes : une insulino-résistance, c'est-à-dire une moindre sensibilité à l'insuline des cellules cibles de l'organisme (tissu adipeux, foie et muscles) et une moindre sécrétion d'hormone en réponse au glucose (sucre). Les mécanismes qui conduisent au diabète de type 2 sont fort nombreux : une hyperglycémie chronique est constatée dans une soixantaine de pathologies différentes.

**La nature du dysfonctionnement en cas de diabète** - Le diabète est lié à une insuffisance de sécrétion et/ou d'action de l'insuline, qui est essentielle à l'assimilation, l'utilisation et la mise en réserve du glucose (sucre) apporté par l'alimentation. Lors de la digestion, des enzymes dégradent les aliments en petites molécules, et notamment en glucose. Après avoir traversé l'épithélium intestinal, ce dernier se retrouve dans la circulation sanguine, augmentant ainsi la glycémie. A ce signal, les cellules bêta sont censées sécréter une grande quantité d'insuline qui circulera dans l'organisme. La présence d'insuline dans le sang est habituellement détectée par les cellules du foie, des muscles et des tissus graisseux, qui se mettent alors à utiliser le glucose comme carburant ou à le stocker pour un emploi ultérieur. D'où un retour à la normale de la glycémie. En cas de diabète, ce processus est inopérant, soit en amont suite à une carence (totale ou partielle) de sécrétion d'insuline (type 1), soit en aval en raison d'une déficience de réponse des cellules cibles (insulino-résistance fréquente dans le type 2). Dans ce deuxième cas, la sécrétion d'insuline ne peut faire face aux besoins accrus par l'insulino-résistance. Pour approfondir le sujet, se reporter à l'étude accessible sur le site suivant : [www.frm.org/Scientifique/Sujetsfond/diabete/caddiab.htm](http://www.frm.org/Scientifique/Sujetsfond/diabete/caddiab.htm)

**Élément transposable**, appelé parfois à tort **transposon** : c'est une séquence d'**ADN** capable de se déplacer et de se multiplier de manière autonome dans un **génome**, par un mécanisme appelé transposition. Présents chez tous les organismes vivants, les éléments transposables sont un des constituants les plus importants des génomes **eucaryotes**. La découverte en a été faite par **Barbara McClintock** au début des années 50 et qui a reçu le **Prix Nobel de médecine** en 1983. Relativement peu fréquents dans les petits **génomes** (**bactéries**, **levures**), les éléments transposables y ont toutefois toujours été trouvés en petit nombre (peu de familles différentes et peu de copies par famille). *A contrario*, les éléments transposables constituent une grande partie de l'**ADN** répété des grands génomes. À titre d'exemple, 45% du génome de l'homme sont des éléments transposables ou des séquences dérivées d'éléments transposables, contre environ 15% chez la mouche **Drosophile** (*Drosophila melanogaster*) et plus de 70% chez le **maïs** (*Zea mais*), comme chez la plupart des **angiospermes**. À eux seuls, ils peuvent expliquer d'importantes différences dans les tailles du génome d'**organismes** proches.

**Éléments à ARN** : ces éléments à ARN sont dits de classe I. Fonctionnant sur le principe du « copier-coller », les éléments de classe I, appelés **rétro transposons** (pour les éléments à LTR) ou rétro posons (pour les éléments sans LTR) transposent *via* un intermédiaire ARN, obtenu par une **transcription** classique de la séquence de l'élément, et **rétro-transcrits** avant leur réinsertion. On distingue couramment les éléments dits « à LTR » (pour Long Terminal Repeats), qui sont encadrés par de longues répétitions inversées, et les éléments « sans LTR », qui n'en possèdent pas. Leur mécanisme de transposition est totalement différent, le cycle des éléments à LTR ressemblant énormément à celui d'un **rétrovirus**. On a soupçonné d'ailleurs pendant longtemps les éléments à LTR d'être d'anciens **virus** ayant perdu leur capacité à sortir de la **cellule**, mais les récentes découvertes tendent à montrer qu'au contraire les rétrovirus sont d'anciens éléments transposables à LTR ayant gagné cette capacité infectieuse. Les éléments « à LTR » codent la fabrication de différentes protéines dont une **transcriptase inverse** (participant à la réplication de l'ADN), une **intégrase** (permettant l'intégration du transposon répliqué à l'ADN du chromosome) et une **protéase** (séparant le transposon de l'ADN chromosomique). Les éléments « sans LTR », appelé également **LINE** (Long Interspersed Nuclear Element, *codent pour une protéine unique permettant la séparation, la réplication et l'intégration du transposon*). Les éléments de classe I sont majoritaires chez de nombreux **végétaux** (de 10% chez *Arabidopsis thaliana* à 95% du génome de certaines *Liliaceae* et *Triticeae*), chez la **levure** et chez les **mammifères**.

**Éléments à ADN** : ces éléments à ADN sont dits de classe II. Les éléments de classe II, ou transposons, transposent sur le mode du "couper-coller" (ex : Tn10, Tn5 Mos1, élément P) ou "copier-coller" (ex : IS911), c'est-à-dire que leur transposition est soit couplée à leur excision de leur site d'origine (couper) ou leur réplication (copier). Certains sont autonomes (Transposons à ADN *per se*, codant pour une enzyme, la **Transposase**, permettant son propre transfert après réplication) et d'autres non-autonomes, devant utiliser la machinerie des éléments autonomes (MITEs, *Miniature Inverted repeat Transposable Elements*). Les éléments à ADN sont nombreux chez les **insectes** mais se retrouvent dans tous les organismes (20% du génome du blé tendre ou du riz sont formés de ces éléments). Ce sont également les seuls éléments transposables connus chez les **bactéries** ou les **archées**, où ils sont appelés Séquences d'insertion (ou IS en anglais).

L'évolution des éléments transposables - Malgré l'existence d'exemples ponctuels du rôle de séquences dérivées d'éléments transposables dans certaines fonctions génétiques, les éléments sont pour la plupart inutiles à la cellule vivante, et parfois même défavorables. Leur mobilité est source de mutations, créatrice de diversité génétique, mais aussi cause de maladies génétiques. Pour ces raisons, la présence des éléments transposables dans les génomes est depuis longtemps controversé : elle peut difficilement être justifiée par leur rôle potentiel dans l'évolution des organismes ; ils sont souvent vu comme des parasites génétiques, dont l'activité ne sert qu'à assurer leur propre persistance au cours des générations. Mais actuellement la théorie de l'ADN "égoïste" est plutôt en retrait. En effet, plusieurs expériences penchent en faveur d'un rôle prédominant de ces éléments transposables dans l'évolution des espèces, par la création de nouveaux gènes. Ils seraient aussi une source d'amortissement des mutations dues à l'environnement, ces mutations intervenant plus souvent dans les zones non-codantes que dans les gènes si ces zones non-codantes sont majoritaires.

Les éléments transposables et certaines maladies - Les transposons semblent intervenir dans différentes maladies humaines<sup>1</sup> : certaines formes d'**hémophilies** seraient dues à l'insertion d'un élément transposable au sein du gène codant pour le **facteur VIII** dont le déficit en production altère les possibilités de **coagulation sanguine**. Certains transposons ont été incriminés dans la genèse des **cancers** par leur insertion au niveau d'un gène **répresseur**.  
Source : [fr.wikipedia.org/wiki/Élément\\_transposable](http://fr.wikipedia.org/wiki/Élément_transposable)

**Épigénétique** : terme qui définit les modifications transmissibles et réversibles de l'expression des **gènes** ne s'accompagnant pas de changements des séquences nucléotidiques. Les changements peuvent se produire spontanément, en réponse à l'environnement, à la présence d'un **allèle** particulier, même si celui-ci n'est plus présent dans les descendants. Ce type de régulation peut cibler l'**ADN**, l'**ARN** ou les **protéines** et agir au niveau du **noyau** ou du **cytoplasme**. Les modifications épigénétiques constituent l'un des fondements de la diversité biologique. L'épigénétique se propose d'étudier les effets qui sont hérités d'une cellule à sa descendante lors de l'**embryogenèse**, de la **régénération** ou du remplacement des cellules, des **tumeurs**, des cultures de cellules ou de la **réplication** d'organismes **unicellulaires**. Depuis quelques temps, on observe un intérêt croissant sur le fait que certains caractères épigénétiques hérités pouvaient être transmis lors de la réplication de cellules (**méiose**) voire subsister d'une génération à l'autre pour des organismes **multicellulaires**.

Les **phénomènes épigénétiques** constituent un programme qui déciderait quels **gènes** activer ou, a contrario, inhiber. L'environnement influence ces signaux épigénétiques qui peuvent ainsi subir de petits changements. Ces épimutations sont plus fréquentes que les mutations classiques de l'ADN. Les phénomènes épigénétiques couvrent les **paramutations** <sup>[en]</sup>, **bookmarking** <sup>[en]</sup>, **imprinting** <sup>[en]</sup>, **gene silencing** <sup>[en]</sup>, **X chromosome inactivation**

<sup>[en]</sup>, [position effect](#) <sup>[en]</sup>, [reprogramming](#) <sup>[en]</sup>, [transvection](#) <sup>[en]</sup>, [effet maternel](#) <sup>[en]</sup> (l'effet paternel est plus rare car le sperme est un vecteur moins important de matériel non nucléotidiques), de l'évolution des [cancers](#), de plusieurs effets de la [téatogenèse](#), de la régulation des modification d'[histone](#) et de l'[hétérochromatine](#) ainsi que des limitations de la [parthénogenèse](#) ou du [clonage](#).

L'**épigénome** est l'état épigénétique de la cellule. A l'image des cellules embryonnaires qui peuvent avoir plusieurs fonctions finales, un unique génome peut être modifié de multiples manières pour donner un épigénome. Il est actuellement conjecturé qu'un code épigénétique existe dans chaque cellule [eucaryotes](#). A l'extrême, ce code épigénétique représente le type et la position de chaque molécule de la cellule.

Processus de transmission épigénétique - Plusieurs processus de transmission épigénétique peuvent jouer un rôle dans ce qu'on appelle quelques fois la mémoire de la cellule.

Transcription d'ARN et de protéines - Ce mécanisme est en quelque sorte une autoactivation du gène. En effet, après transcription du gène en ARN et/ou en protéine finale, on observe un entretien de l'activation de ce même gène ou d'autres afférant. Par exemple, [Hnf4](#) et [MyoD](#) augmentent leur propre transcription. Même si le stimulus à l'origine de l'activation d'un gène est absent, les cellules filles peuvent hériter de cette activation chez la cellule mère. Le plus souvent l'activation d'un gène se produit par transduction mais il est possible que l'ARN se transmette aux autres cellules par simple diffusion.

Système de transmission structurelle - La transmission structurelle est un mécanisme encore très mystérieux. Il implique la transmission entre cellules (voire entre cellules de générations différentes) de structures particulières (par exemple de protéines). Ces structures modifiées semblent jouer le rôle de "patron" pour l'organisation structurelle de génération suivante. Ce mécanisme de transmission a été mis en évidence dans les organismes unicellulaires [ciliés](#) comme la tétrahyména ou la [paramécie](#). En effet, pour des cellules semblables au niveau génétique, on peut observer des différences dans l'organisation des cils de surface. Cette organisation est transmissible à la génération suivante. On soupçonne une telle transmission d'être possible pour les organismes multicellulaires.

Systèmes marquant la chromatine - Puisque le phénotype d'une cellule ou d'un individu est affecté par l'expression de ses gènes, les états issus de ces transcriptions peuvent donner lieu à des traces épigénétiques. Une des manières dont l'expression d'un gène peut être régulé est à travers la modification des acides aminés constituant les protéines d'histone. Puisque l'ADN n'est pas entièrement entourée de nucléosomes pendant la période de réplication, les histones modifiées restant sont supposées reproduire les modifications des nouvelles histones après la déposition. On peut noter cependant que les modifications d'histones ne sont pas toutes transmises d'une génération à l'autre.

La modification de l'ADN induit un comportement différent du gène lors de la transcription. Notamment la [méthylation](#) de la [cytosine](#) en [5-méthylcytosine](#)<sup>[en]</sup> dans l'ADN. Le nombre et la façon dont sont méthylées ces bases influencent la fonction des gènes composés de ces bases : une faible méthylation correspond à une haute activité du gène alors qu'une haute teneur en cytosine méthylé inactive le gène. La méthylation de l'ADN est souvent observée dans les gènes répétitifs et pourrait être un mécanisme naturel pour l'éradication des gènes inutiles. les méthylations de l'ADN sont connues pour être créées ou modifiées en réponse à un facteur environnemental.

Epigénétique et prions - Les maladies infectieuses ne sont pas habituellement décrites comme des régulateurs épigénétiques, mais l'infection et la transmission verticale de [virus](#) comme l'[HIV](#) fonctionnent de manière identique. De plus, certains prions ont montré des effets bénéfiques et, comme ils décrivent la nature adaptative des protéines, ils ont été décrits comme des mécanismes de transmission épigénétique.

Codage épigénétique et évolution - L'épigénétique est une réminiscence de l'héritage de caractères acquis chers à [Lamarck](#) (ou encore des spéculations de Darwin sur le pangénéisme). Contrairement à ces anciennes théories, l'épigénétique admet la prééminence de la sélection naturelle et de l'altération aléatoire du génome.

Effet épigénétique possible sur l'être humain - Sans avoir identifié les porteurs de ces modifications transmissibles des études sur l'Homme (étude du poids des nouveaux-nés lors de la famine aux Pays-Bas en 1947, ainsi que chez leurs descendants), les [drosophiles](#) (larves soumises à des températures élevées) ont montré l'influence de l'environnement sur la diversité du vivant. Une étude faite sur une population dont étaient référencés tous les individus ainsi que leur alimentation en fonction des récoltes a montré qu'une grand-mère

ayant vécu une famine transmet cette information à sa descendance et par conséquent modifie le code génétique de son petit fils, qui peut développer des maladies alors qu'il n'a jamais connu de famine. De même les femmes enceintes durant les événements du 11 septembre 2001 ont montré que l'enfant possédait un taux de **cortisol** plus élevé. Ce phénomène impliquerait que certaines maladies ne sont pas dues à une variation de la séquence d'ADN mais peut-être à des épimutations. Les mécanismes épigénétiques constitueraient de nouvelles cibles pour la mise au point de médicaments spécifiques. En attendant cette confirmation, nous pouvons déjà reconsidérer notre **hérédité** et défendre l'idée que nous ne sommes pas que le pur produit de nos **gènes**.

Rappels historiques à propos de l'épigénétique - Certains biologistes ont pensé dans le passé que le modèle génétique, postulant une équivalence unique entre le phénotype et le génotype, ne pouvait expliquer la différenciation cellulaire. Ils développèrent alors une théorie dans laquelle chaque cellule indifférenciée passait par un état critique qui serait responsable de son développement futur et qui n'étant pas lié à ses gènes, était qualifié d'épigénétique. De la même manière le psychologue **Erik Erikson** développa une théorie épigénétique du développement humain traitant des crises psycho-sociales vécues par l'individu, servant ainsi à décrire différentes étapes développementales entrecoupées par ces crises. Selon Erikson, même si ces crises ont le plus souvent une origine génétique, la manière dont elles se vivent ne peut être expliquée par la génétique et donc, en écho à la théorie en biologie, sont qualifiées d'épigénétiques. On attribue souvent la paternité de l'épigénétique au biologiste **C.H. Waddington** quand il le définit en 1942 comme une branche de la biologie qui étudie les implications entre les gènes et leurs produits donnant naissance au phénotype d'un individu. Néanmoins le terme épigénétique est employé depuis le début du dix huitième siècle (voir aussi **Pierre Louis Maupertuis**). Source : [fr.wikipedia.org/wiki/Épigénétique](http://fr.wikipedia.org/wiki/Épigénétique)

Nous reproduisons à la suite sur l'épigénétique un article de Michel Morange, intitulé : ***Intérêt de l'épigénétique***

« Comme cela est rappelé dans l'historique, le terme « épigénétique » fut introduit en 1942 par Conrad Waddington pour désigner l'étude des processus par lesquels le génotype engendre le phénotype, c'est-à-dire par lesquels les gènes contrôlent le développement de l'organisme et son fonctionnement. L'épigénétique est l'héritière de l'épigénèse, la théorie proposée au milieu du XVIII<sup>e</sup> siècle, selon laquelle l'organisme n'est pas formé dans l'oeuf, mais se construit progressivement au cours de l'embryogenèse. L'épigénétique avait pour ambition de compléter la génétique qui, selon Waddington, s'était limitée à une énumération des gènes, et à leur positionnement sur les chromosomes. Les paysages épigénétiques imaginés par Waddington traduisaient sa vision de l'action des gènes. Au cours de l'embryogenèse et de la différenciation cellulaire, les cellules se déplacent dans un paysage dont le relief est dessiné par les gènes. Le rôle des gènes dans le développement embryonnaire est donc indirect, et l'environnement peut lui-même contribuer à dessiner le paysage épigénétique. Le terme épigénétique a été à nouveau utilisé pour désigner un ensemble de travaux qui sont apparus ou se sont développés à la fin des années 1960s et au début des années 1970s, visant à caractériser les mécanismes moléculaires contrôlant l'expression des gènes au cours du développement embryonnaire. Les mécanismes ainsi mis en évidence – méthylation de l'ADN, variation de l'état de la chromatine – sont globaux, et peuvent affecter simultanément l'expression de multiples gènes. Ils s'opposaient donc aux mécanismes ciblés de régulation de l'activité des gènes par les facteurs de transcription, dérivés du modèle de l'opéron. L'épigénétique actuelle est l'héritière de cette deuxième épigénétique. Les circonstances qui ont entouré la double naissance de l'épigénétique – considérée à chaque fois comme une réponse aux « faiblesses » de la génétique – marquent encore aujourd'hui ce domaine de recherche. L'épigénétique porte toujours sur elle un petit parfum d'hérésie et de scandale. Mais le développement rapide des travaux au cours de ces dernières années et l'ampleur des résultats obtenus lui ont aussi donné des caractéristiques nouvelles. Celles-ci permettent d'imaginer assez bien ce que sera la biologie de demain. Le champ de l'épigénétique est d'abord caractérisé – mais, en cela, il ne se distingue pas de l'ensemble de la biologie actuelle – par la place importante réservée à la description structurale. La notion vague d'« état de la chromatine » est aujourd'hui remplacée par la description précise des interactions entre les formes modifiées des histones et les multiples protéines qui condensent ou décondensent celle-ci. Mais cette description structurale a deux caractéristiques additionnelles : elle est dynamique, et elle n'est pas limitée aux interactions locales. L'architecture chromosomique et l'organisation tri-dimensionnelle du noyau sont l'objet d'un nombre croissant de travaux, car considérés (cf. par exemple, l'article sur les travaux d'Edith Heard) comme l'explication de phénomènes complexes comme l'inactivation sélective d'un chromosome X sur deux. Une deuxième caractéristique de ce domaine de recherches, évidente à la lecture de ce dossier, est son caractère unificateur. Les études rassemblées ici appartiennent aussi bien au champ de la biochimie – par la description précise des modifications protéiques – qu'à celui de la biologie moléculaire. Des processus cellulaires jusqu'alors séparés comme la régulation de l'expression génétique, la réparation de l'ADN, le contrôle du cycle cellulaire, des phénomènes génétiques rares comme les paramutations ou les épimutations et même le contrôle du rythme circadien se trouvent réunis par la nature des mécanismes mis en jeu. De même que des mécanismes distincts – contrôle de l'expression génétique par l'action de facteurs de transcription ou par l'état de la

chromatine, l'interférence ARN, se sont montrés concourir aux mêmes processus au sein de la cellule. Cette unification ne se fait donc pas autour d'un principe explicatif unique et nouveau, mais par la description progressive d'un réseau complexe d'interactions. Des mécanismes apparus, peut-être, pour assurer la condensation et la séparation des chromosomes au cours de la division cellulaire ou comme défense contre les virus, ont été réutilisés et recombinaisonnés pour assurer de nouvelles fonctions. Le domaine de l'épigénétique est certainement l'un des champs de recherche où le concept de bricolage cher à François Jacob trouve les meilleures illustrations. Ces caractéristiques font de l'épigénétique un domaine frontière de la biologie actuelle, où une nouvelle vision du fonctionnement du vivant se construit peu à peu. L'isolement physique et fonctionnel des gènes, et leur domination au sein de la cellule, postulés par la génétique classique et confortés par la notion d'information génétique et la découverte par les biologistes moléculaires du code génétique, n'a plus sa place au sein de l'épigénétique. La vision épigénétique d'une cellule est plus structurale et dynamique que les visions génétique et moléculaire antérieures. Une vision informationnelle désincarnée du vivant cède la place à une nouvelle représentation mécanistique. La vision épigénétique ne remplace pas la vision génétique, elle la transforme. C'est pour cela qu'il est absurde, comme certains le font, de parler de « code histone » ou de « code épigénétique ». Car l'intérêt de l'épigénétique est précisément d'être une vision du contrôle de l'information génétique complémentaire de la vision moléculaire antérieure ; non une simple théorie concurrente. L'importance de l'épigénétique est donc considérable du point de vue fondamental, mais aussi du point de vue pratique. De nombreuses pathologies – en particulier, mais pas seulement, celles liées à l'âge – ont sans doute leur origine dans des altérations épigénétiques. Le cancer en est un bon exemple ; ce qui n'exclut pas l'importance, aussi, des mutations somatiques dans la genèse de cette maladie. Les modifications épigénétiques étant le fruit du fonctionnement cellulaire, elles sont sensibles aux variations de celui-ci liées à des changements de l'environnement. Elles participent ainsi à la plasticité cellulaire et organismale. Tout cela n'est pas une raison pour faire de l'épigénétique « l' »explication de tous les processus restés jusqu'alors inexpliqués, ni une forme d'hérédité concurrente de l'hérédité génétique. L'hérédité épigénétique est fondamentale au niveau cellulaire – où elle contribue dans l'organisme à la mémoire de l'identité cellulaire – ; sa place, dans l'hérédité inter-générationnelle est réelle – comme le montre le magnifique exemple des paramutations –, mais limitée dans le temps et dans la nature des processus impliqués. L'épigénétique ne remplace pas la génétique et la biologie moléculaire – la nature du message génétique, et en particulier le codage précis de la structure des protéines, n'est pas remise en cause –, mais elle les enrichit et les transforme. Elle révèle l'extraordinaire richesse et diversité des mécanismes de contrôle de l'expression génétique. » Source : [www.inserm-actualites.com/index.php?id=621](http://www.inserm-actualites.com/index.php?id=621)

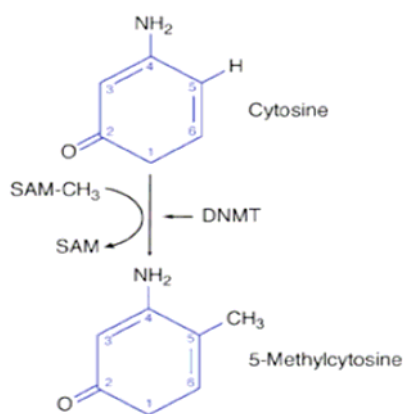
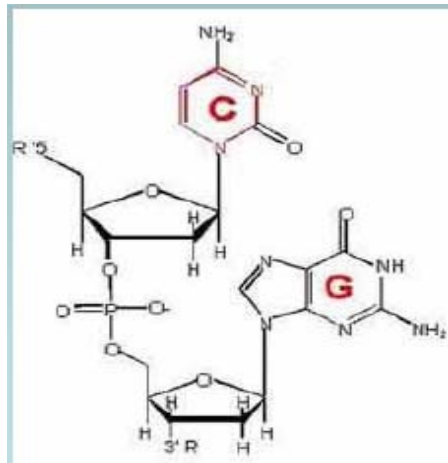
**Métastabilité** : c'est la capacité pour un état d'être stable **cinétiquement** mais pas **thermodynamiquement**. La transformation menant à l'état stable est relativement lente, voire nulle. Si on représente un système physico-chimique par son **énergie potentielle**, un état métastable sera caractérisé par un état qui correspond à un pseudo-minimum d'énergie. Pour que le système puisse atteindre l'état d'énergie minimale correspondant à l'état d'équilibre thermodynamique, il faut lui fournir une quantité d'énergie appelée **énergie d'activation** (voir le schéma explicatif ci-contre).

Exemples en chimie - À la température ambiante, le **diamant** est métastable car la transformation vers l'état stable carbone **graphite** est extrêmement lente. À plus hautes températures, la vitesse de transformation de phase serait augmentée et le diamant se transformerait plus rapidement en graphite car la **cinétique chimique** de transformation augmente avec la température. En revanche, l'obtention de diamant à partir de carbone graphite n'est possible qu'à haute température (plusieurs milliers de degrés) et sous haute pression (plusieurs dizaines de milliers de bar). En général les diamants naturels se forment à la limite du **Manteau (Terre)** lors d'un phénomène de **subduction**. Un autre exemple, la **Martensite** est, à température ambiante, une phase métastable des aciers car elle possède une structure de haute température. On la stabilise par une **trempe** qui permet de conserver cette structure, caractérisée par une **dureté** élevée (acier trempé).

Exemples en physique - L'eau en **surfusion** (exemple : brouillards givrants). Des gouttelettes d'eau pure en suspension dans un air lui aussi très pur ne gèlent pas à 0 °C. Elles demeurent liquides jusqu'à - 39 °C. Cet état dit de **surfusion** cesse brutalement dès que la goutte entre en contact avec un corps étranger (y compris un cristal de glace, le sol ou tout autre objet) ou quand la température baisse en deçà de -39 °C. Un autre exemple, pour un **isotope** radioactif, l'état d'instabilité est caractérisé par la **période radioactive** de désintégration qui est plus ou moins longue: de quelques minutes à plusieurs siècles, voire des millions d'années. Exemple le **Technétium** radioactif (utilisé en imagerie médicale: **scintigraphie**) a une période de 6 heures. Source : [fr.wikipedia.org/wiki/Métastabilité](http://fr.wikipedia.org/wiki/Métastabilité)

**Méthylation** : c'est la principale modification épigénétique (donc réversible) de l'ADN en rapport avec l'impression parentale. la méthylation. Celle-ci concerne les cytosines quand elles sont associées à une Guanine

dans un doublet CpG. [Voir les schémas ci-après]. Cependant, la méthylation de l'ADN n'est pas le seul phénomène qui entre en jeu, elle est associée à diverses modifications des histones qui composent les nucléosomes (méthylation, acétylation). La méthylation de l'ADN joue un rôle central dans le phénomène d'empreinte via son action sur la conformation de la molécule d'ADN. Cependant, il ne s'agit pas d'une action spécifique à l'empreinte, mais d'un mécanisme cellulaire très ancien utilisé notamment pour inhiber l'expression des génomes étrangers (viral ou bactérien) ayant pénétré dans la cellule, et adapté chez les mammifères au contrôle de l'expression parent-spécifique. Contrôlée par les DNA méthyltransférases (enzymes dont il existe plusieurs sous types), la méthylation des Cytosines va entraîner une modification de l'architecture de la fibre de chromatine qui aboutit à une compaction des nucléosomes, empêchant l'accès des facteurs de transcription (ou des protéines de liaison à l'ADN en général). En règle générale, la méthylation est donc associée à une répression transcriptionnelle (Mais ce n'est pas une règle absolue). Source : [virtuel.cochin.univ-paris5.fr/empreinte/Chapitre\\_2/Chap02\\_03.htm](http://virtuel.cochin.univ-paris5.fr/empreinte/Chapitre_2/Chap02_03.htm)



**DNMT = ADN méthyltransférase**  
**SAM = S-Adénosyl Méthionine (donneur de groupements méthyl)**

Source des schémas : [imgt.cines.fr/textes/IMGTeducation/Tutorials/Epigenetics/\\_FR/Epigenetics\\_TForne.pdf](http://imgt.cines.fr/textes/IMGTeducation/Tutorials/Epigenetics/_FR/Epigenetics_TForne.pdf)

**Obésité** : elle est un terme médical qui concerne une caractéristique physique caractérisée par une masse adipeuse plus importante que la plupart des gens, répartie de façon généralisée dans les diverses zones grasses de l'organisme.

Elle peut avoir des répercussions importantes sur la santé de l'individu. Sa prévention est un problème de **santé publique**. Les graisses (**lipides**), comme les **sucres (glucides)**, servent à stocker l'énergie dans le corps. Les sucres fournissent une énergie utilisable rapidement, les graisses permettent de stocker beaucoup d'énergie dans peu d'espace. La graisse est stockée dans des **cellules** appelées **lipocytes** ou **adipocytes**. En cas de stock important, on distingue deux situations : \* le surpoids : les adipocytes stockent de plus en plus de graisse et grossissent ; \* l'obésité : lorsque les adipocytes arrivent à saturation, ils se multiplient.

Les évaluations courantes de l'obésité font intervenir la masse (que l'on appelle généralement de manière impropre le « poids ») et la taille : une personne qui pèse 100 kg n'aura pas la même corpulence si elle mesure 2 m plutôt que 1,60 m. Le principal indicateur de mesure utilisé est l'**indice de masse corporelle (IMC)**. Il tient

compte de la morphologie de l'individu. Pour les adultes, l'indice de masse corporelle est égal à la [masse](#) (exprimée en [kilogrammes](#)) divisée par le carré de la taille de la personne (en [mètre](#)) :

$$IMC = \frac{masse}{taille^2}$$

Un IMC entre 18,5 et 25 est considéré comme normal chez un adulte. Entre 25 à 30, on parle de surpoids (surcharge pondérale). Au-delà de 30, on parle d'obésité. De 35 à 40, on parle d'obésité sévère et, au-delà de 40, d'obésité morbide. En 2004, l'obésité touche 300 millions de personnes dans le monde. Selon le professeur Barry Popkin, de l'université de [Caroline du Nord](#), ce chiffre serait plutôt de 800 millions en 2006.

Tableau statistique : surpoids et obésité dans quelques pays

pays	surpoids	dont obésité	population totale
États-Unis	193 millions (65,7 %)	89,8 millions (30,6 %)	300 millions
Mexique	64,8 millions (62,3 %)	25,1 millions (24,2 %)	104 millions
Royaume-Uni	37 millions (62 %)	13,7 millions (23 %)	59,7 millions
Australie	11,7 millions (58,4 %)	4,4 millions (21,7 %)	20,1 millions
République Slovaque	3,1 millions (57,6 %)	1,2 million (22,4 %)	5,4 millions
Grèce	6,3 millions (57,1 %)	2,4 millions (21,9 %)	11 millions
Nouvelle-Zélande	2,2 millions (56,2 %)	0,8 million (20,9 %)	4 millions
Canada	15,6 millions (47,4 %)	4,9 millions (14,9 %)	33 millions
France	23,2 millions (37,5 %)	5,8 millions (9,4 %)	62 millions

En France, en 1965, seulement 3 % des enfants en âge scolaire étaient obèses selon l'IMC ; ils sont 25 % en 2004, 26 % au [Canada](#)<sup>3</sup> et 16 % aux États-Unis<sup>4</sup>. L'obésité de l'enfant est un problème majeur : acquise avant 5 ans, elle persiste à l'âge adulte. Une étude de la Direction régionale des affaires sociales (DRAS) datant de 2002 et menée en [région parisienne](#) permet d'affiner ce constat : 6,2 % des élèves de grande section (4 à 5 ans) scolarisés en école publique souffrent d'une obésité de degré I et 3,3 % de degré II. 11,8 % des enfants de réseaux d'éducation prioritaire (REP, populations défavorisées), contre 8,7 % de la population globale, sont atteints d'obésité de degré I ; 4,5 % contre 2,9 % de degré II.

Consommation de calories par personne et par jour (2000-2002)

Rang	Pays	Nombre de calories
1	<a href="#">États-Unis</a>	3 790
2	<a href="#">Portugal</a>	3 750
3	<a href="#">Autriche</a>	3 740
4	<a href="#">Italie</a>	3 690
5	<a href="#">Grèce</a>	3 690

On dénombre 115 millions d'obèses dans les [pays en voie de développement](#) ; on a paradoxalement des personnes souffrant à la fois d'obésité *et* de [malnutrition](#). Ceci s'explique, en partie, par deux phénomènes : la chute du cours mondial du [sucre](#) et la fabrication d'huile est une activité subventionnée par les États dans nombre de ces pays ; l'huile et le sucre sont ainsi les denrées les moins chères, ce qui n'empêche évidemment pas les personnes de souffrir aussi de carences en [protéines](#), [vitamines](#), [oligo-éléments](#), etc. De toute façon l'obésité est une forme de [malnutrition](#).

En 2002, la [Chine](#) connaît une importante obésité (2,6% de la population à un IMC supérieur ou égale à 30) et de surpoids en général (14,7% de la population à un IMC supérieur ou égale à 25), qui touche ainsi environ 215 millions de chinois. Le problème est principalement présent chez les jeunes (entre 7 et 18 ans) où il connaît une très forte augmentation, de l'ordre de 28 fois entre 1985 et 2000, principalement chez les garçons. Les causes sont les mêmes que pour les pays occidentaux, avec notamment un régime alimentaire dérégulé et un manque d'exercice physique.

L'obésité est souvent le résultat d'un déséquilibre entre : l'apport énergétique quotidien, souvent appelé AET : apport énergétique total, somme des [calories](#) [apportées par : les [glucides](#) (sucres lents ou rapides, à [index glycémique](#) plus ou moins élevé) : [saccharose](#), [glucose](#), [fructose](#), etc., les [lipides](#) (acides gras) trouvés dans les huiles végétales et graisses animales notamment et les [protéines](#), végétales (algues, lentilles par exemple) ou animales (viande, poisson) ] d'une part, et la somme des dépenses énergétiques [échange de chaleur avec l'environnement, d'autant plus important que la température extérieure est faible, énergie nécessaire au fonctionnement de l'organisme (digestion p. ex.). Le [cerveau](#) à lui seul consomme environ 20% de l'énergie totale et les efforts physiques : marche, sport, activités physiques de toute sorte] d'autre part. Quand l'organisme reçoit plus qu'il ne dépense, il stocke une partie de l'apport, sous forme de [graisses](#). Cependant le [métabolisme](#) de chacun, très différent selon les individus, joue un grand rôle, et certaines personnes vont donc plus facilement devenir obèses que d'autres (facteurs [génétiques](#) notamment). De manière paradoxale, les [régimes](#) peuvent favoriser l'obésité. En effet, de mauvais régimes favorisent la perte de masse musculaire, qui est directement liée au métabolisme. Après ces mauvais régimes, il y a ralentissement du [métabolisme](#) et reprise accélérée du [poids](#). Ces mauvais régimes sont carencés, principalement en apport [protéique](#). Pour en savoir plus sur l'obésité, se reporter au site suivant : [fr.wikipedia.org/wiki/Obésité](http://fr.wikipedia.org/wiki/Obésité)

**Promoteur** : nom qui désigne, en génétique, une **séquence promotrice**, une région non transcrite, située en amont d'un gène sur laquelle se fixe l'ARN polymérase. La fixation et l'activation de l'ARN polymérase sont contrôlées par des facteurs de transcription (éléments *trans*-régulateurs) qui se fixent au niveau de séquences *cis*-régulatrices, situées à des distances variables du site de démarrage de la transcription. Les facteurs de transcription peuvent être soit des activateurs, soit des répresseurs de la transcription. Par ailleurs, l'ADN n'est pas libre dans le noyau mais enroulé autour de nucléosomes et de protéines non-histones. L'état de condensation de cette structure, la chromatine, au niveau des promoteurs des gènes conditionne leur transcription. À partir de l'analyse de la séquence de différentes régions promotrices, des séquences consensus ont été établies, dont l'étude a montré qu'il en existe de plusieurs sortes. La première séquence découverte chez les procaryotes est la *TATA box*, contenant la succession de ces quatre paires de bases. Source : [fr.wikipedia.org/wiki/Séquence\\_promoteur](http://fr.wikipedia.org/wiki/Séquence_promoteur)

Une **séquence promotrice** est une région non [transcrite](#) située en amont d'un [gène](#) sur laquelle se fixe l'[ARN polymérase](#). La fixation et l'activation de l'ARN polymérase sont contrôlées par des [facteurs de transcription](#) (éléments *trans*-régulateurs) qui se fixent au niveau de séquences *cis*-régulatrices, situées à des distances variables du site de démarrage de la transcription. Les facteurs de transcription peuvent être soit des activateurs, soit des répresseurs de la transcription. Par ailleurs, l'[ADN](#) n'est pas libre dans le [noyau](#) mais enroulé en une

structure particulière appelée **nucléosomes** et associée à des **protéines** non-histones. L'état de condensation de cette structure chromatiniennne au niveau des promoteurs des gènes conditionne leur transcription. À partir de l'analyse de la séquence de différentes régions promotrice, des séquences consensus ont été établies, dont l'étude a montré qu'il en existe de plusieurs sortes. La première séquence découverte chez les procaryotes est la **TATA box**, contenant la succession de ces quatre paires de **bases**. L'organisation des séquences promotrices est très différentes entre les **procaryotes** et les **eucaryotes**. Elle est beaucoup plus complexe chez les eucaryotes. Source : [fr.wikipedia.org/wiki/Promoteur](http://fr.wikipedia.org/wiki/Promoteur)

**Promoteur du CaMV** : le promoteur **35S** du Virus de la Mosaïque du Chou-fleur (**CaMV**) est le plus communément utilisé chez les plantes génétiquement modifiées de la première génération. Il indique à la cellule «copier le message suivant (le gène ou la séquence codante) pour fabriquer une protéine». Il est souvent accompagné par d'autres amplificateurs de diverses origines. Source : [www.indsp.org/ManorBeastFR.php](http://www.indsp.org/ManorBeastFR.php)

Selon l'étude publiée dans le journal "*European Food Research and Technology*" en octobre 2005, le promoteur 35S du **CaMV** peut être actif dans des cellules humaines. Ce promoteur (séquence génétique servant à allumer ou éteindre l'expression d'un gène) est présent dans la plupart des plantes génétiquement modifiées ou PGM, qui sont actuellement commercialisées. Spécifique au monde végétal, sa consommation par des humains et/ou des animaux ne devrait pas être suivie d'effets secondaires puisqu'il ne devrait pas s'exprimer dans des cellules animales. Or, le Pr. Traavik et son équipe de l'Institut d'Ecologie Génétique (Genok, Norvège), a montré que ce promoteur était capable d'initier l'expression de deux gènes marqueurs dans des cellules épithéliales Caco-2, cellules présentant de fortes homologies avec celles présentes dans la paroi intestinale. Cette étude confirme les propos du Pr. Steinbrecher, publiés en 2002, qui affirmait que ce promoteur actif dans des cellules végétales pouvait également l'être dans des cellules humaines et des levures. Pour ces auteurs, ces résultats devraient impliquer des études in vivo et des analyses sanitaires en conséquence. Source : [www.infogm.org/article.php3?id\\_article=2430](http://www.infogm.org/article.php3?id_article=2430)

**Psychose maniaco-dépressive ou troubles bipolaires** : maladie caractérisée par des oscillations d'humeur d'exaltation à la dépression. Les troubles affectent environ un pour cent de la population. La plupart des personnes peuvent fonctionner bien avec le traitement qui peut être à long terme. Il y a un à haut risque du suicide avec des troubles bipolaires. Il y a un lien génétique dans certains avec la maladie. Le traitement comporte habituellement la thérapie de drogue, de la consultation et de l'éducation de support. La dépression maniaque s'appelle maintenant également les troubles bipolaires d'humeur. C'est des troubles sérieux d'humeur caractérisés par de grandes oscillations d'humeur d'exaltation (manie), et dépression. Ces grandes oscillations d'humeur peuvent occasionner des difficultés en participant à la vie quotidienne et quelques victimes perdent le contact avec la réalité et développent la psychose.

Ces troubles affectent environ un pour cent de la population, et commencent normalement entre les âges de 15 et de 40. La majorité de victimes peut récupérer après que les épisodes graves mais 20 à 30 pour cent éprouvent des problèmes continus. La maladie peut introduire ensuite des difficultés graves avec des rapports, des problèmes avec l'abus de drogue ou d'alcool, et des problèmes avec la loi. Il y a un à haut risque du suicide avec des troubles bipolaires. Il y a un risque de comportement violent pendant les périodes de la manie ou des épisodes psychotiques, lesoù la victime peut ne pas se comporter rationnellement. On ne le connaît pas ce qui cause des troubles bipolaires. Il y a un lien génétique dans certains cas. Les gens avec un membre de famille dans la condition ont un risque légèrement plus hautement que moyen de développer la condition. La condition peut être provoquée par des changements du système chimique de messenger dans le cerveau. Les événements de vie stressants tels que la pauvreté, le chômage, et les problèmes de rapport peuvent déclencher des épisodes maniaques ou dépressifs. Source : [fr.medic8.com/articles/bipolardisorder.html](http://fr.medic8.com/articles/bipolardisorder.html)

L'argumentation biochimique et génétique axée sur la polarité des troubles a conduit à distinguer : \* La forme bipolaire I qui associe des accès maniaques et dépressifs francs ou des actes maniaques isolés. \* La forme bipolaire II qui associe des épisodes dépressifs caractérisés et des accès hypomaniaques. \* La forme unipolaire avec seulement des épisodes dépressifs qui peuvent être secondairement modifiés en forme bipolaire II voire I. \* La forme bipolaire IIIa avec dépression caractérisée et des antécédents familiaux de troubles bipolaires. \* La forme bipolaire IIIb avec dépression caractérisée et accès maniaque ou hypomaniaque induit par un médicament. \* Des formes limites : - le trouble cyclothymique : troubles modérés de l'humeur pendant au moins deux ans jamais atteindre la dépression ou la manie ; - le trouble hyperthymique monopolaire qui n'atteint pas l'intensité maniaque. La manie est un état de surexcitation des fonctions psychiques caractérisé par l'exaltation de l'humeur avec déchaînement des pulsions instinctivo-affective. L'accès maniaque survient généralement entre 20 et 50 ans avec souvent des antécédents familiaux. Il représente une urgence psychiatrique. Le début peut être progressif ou

brutal avec apparition de signes d'excitation psychomotrice. Un épisode maniaque est défini par le DSMIV comme "une période nettement limitée durant laquelle l'humeur est élevée de façon anormale et persiste pendant au moins une semaine". Source : [www.esculape.com/psychiatrie/psychose\\_maniakdepress.html](http://www.esculape.com/psychiatrie/psychose_maniakdepress.html)

**Rétrotransposons** : appartiennent à la grande famille des **éléments transposables** (éléments de Classe I à intermédiaire ARN) [Voir ci-dessus]. Ils correspondent à des séquences d'ADN endogènes capables de se déplacer et surtout de se multiplier dans le génome de l'hôte. Ils se différencient des **transposons** (Classe II des éléments transposables) par leur intermédiaire à ARN (et non ADN). Le préfixe rétro- vient du fait que les rétrotransposons vont "à l'inverse" du dogme central de l'ADN, car leur ARN est "rétro"-transcrit en ADN. Certains d'entre eux, les rétrotransposons à LTR (*Long Terminal Repeat sequence*), sont apparentés aux **rétrovirus**, mais sans toutefois être infectieux. La Classe des rétrotransposons est très importante en nombre et en "qualité". Fondée à la fois sur des différences structurales, et sur la présence ou l'absence de longues régions terminales répétées (LTR), nous distinguons deux classes de rétrotransposons : les rétrotransposons à LTR ou sans LTR. Ces deux classes d'éléments diffèrent également par leur mécanisme d'intégration. 1. Ceux possédant des LTR vont synthétiser un **ADN complémentaire** (ADNc) à partir de leur ARNm (reverse transcription) dans des particules pseudovirales (supposées strictement cytoplasmiques), puis intégrer cet ADNc à un nouveau locus chromosomique. 2. Ceux n'ayant pas de LTR vont synthétiser cet ADNc directement au site cible d'intégration, provoquant parfois eux-mêmes la coupure du double brin d'ADN nécessaire à cette intégration.

**Les rétrotransposons à LTR** - Ces éléments ressemblent par leur cycle de répllication et leur structure aux rétrovirus. Comme ces derniers, les rétrotransposons à LTR actifs codent principalement et généralement deux protéines de type **gag** et **pol**. Cependant, les rétrotransposons ont un cycle uniquement intracellulaire, c'est-à-dire qu'ils ne peuvent pas infecter la cellule voisine, comme le font les rétrovirus. Toutefois, des particules pseudovirales de l'élément **gypsy** de *Drosophila melanogaster*, purifiées sur gradients de sucrose, sont capables d'infecter des cellules mises à leur contact. Cette capacité infectieuse est donnée par la présence d'une 3e protéine majeure, codant l'enveloppe. Cette enveloppe est théoriquement présente chez certains rétrotransposons à LTR, proche de **gypsy**. De plus, les rétrotransposons sont retrouvés chez tous les **eucaryotes** (ensemble des organismes composés de cellules à noyau, par opposition aux procaryotes) alors que les rétrovirus n'ont été trouvés à l'heure actuelle que chez les animaux (petite partie des eucaryotes). Les rétrotransposons à LTR sont généralement divisés eux-mêmes en quatre groupes : **Ty1/copia**, **Ty3/gypsy**, **DIRS** et **BEL**. On y adjoint parfois les **LARDs** et les **TRIMs** chez les végétaux, où les **DIRS** et les **BEL** sont absents. Il y a une grande variation au sein de ces groupes. .

**Les rétrotransposons non-LTR** - Les éléments appartenant à cette classe possèdent et utilisent également une **transcriptase inverse**. Leur cycle de répllication diffère de celui des rétrotransposons. La synthèse d'ADNc n'a pas lieu dans le cytoplasme de la cellule, mais directement au site d'insertion de la nouvelle copie : un brin d'ADN du site cible serait clivé par l'endonucléase de l'élément, l'ARNm y est rattaché, permettant la transcription inverse d'un brin. L'ARNm est ensuite retiré, laissant la place pour la synthèse du deuxième brin d'ADN. Ce mécanisme est appelé Target-Primed Reverse Transcriptase (ou TPRT). Les rétrotransposons sans LTR sont divisés en cinq groupes : **R2**, **L1**, **RTE**, **I** et **Jockey**. Leur phylogénie est complexe car cette classe regroupe un grand nombre d'éléments. Source : [fr.wikipedia.org/wiki/Rétrotransposon](http://fr.wikipedia.org/wiki/Rétrotransposon)

**S-adénosylméthionine** : on utilise plutôt l'acronyme **SAMe** (prononcé à l'anglaise : *sammy* ; le « e » désigne, en pharmacie, l'enrobage « entérique » des comprimés qui leur permet de résister à l'acidité de l'estomac). C'est une molécule qui se forme naturellement dans l'organisme à la suite d'une réaction entre la méthionine (un acide aminé) et l'adénosine triphosphate (ATP - acide nucléique transporteur d'énergie au niveau cellulaire). Elle joue un rôle essentiel dans le cycle du glutathion, un antioxydant très puissant fabriqué par l'organisme. Elle est le précurseur de nombreux acides aminés essentiels et elle contribue à la synthèse, à l'activation et au métabolisme des hormones, des neurotransmetteurs, des protéines, etc. Elle est donc essentielle au bon fonctionnement de l'organisme, notamment celui du système nerveux central et du foie. On a noté que les personnes dont les taux sanguins de SAMe étaient bas étaient plus sujettes à la dépression, à la dégénérescence des cartilages articulaires et aux troubles hépatiques chroniques.

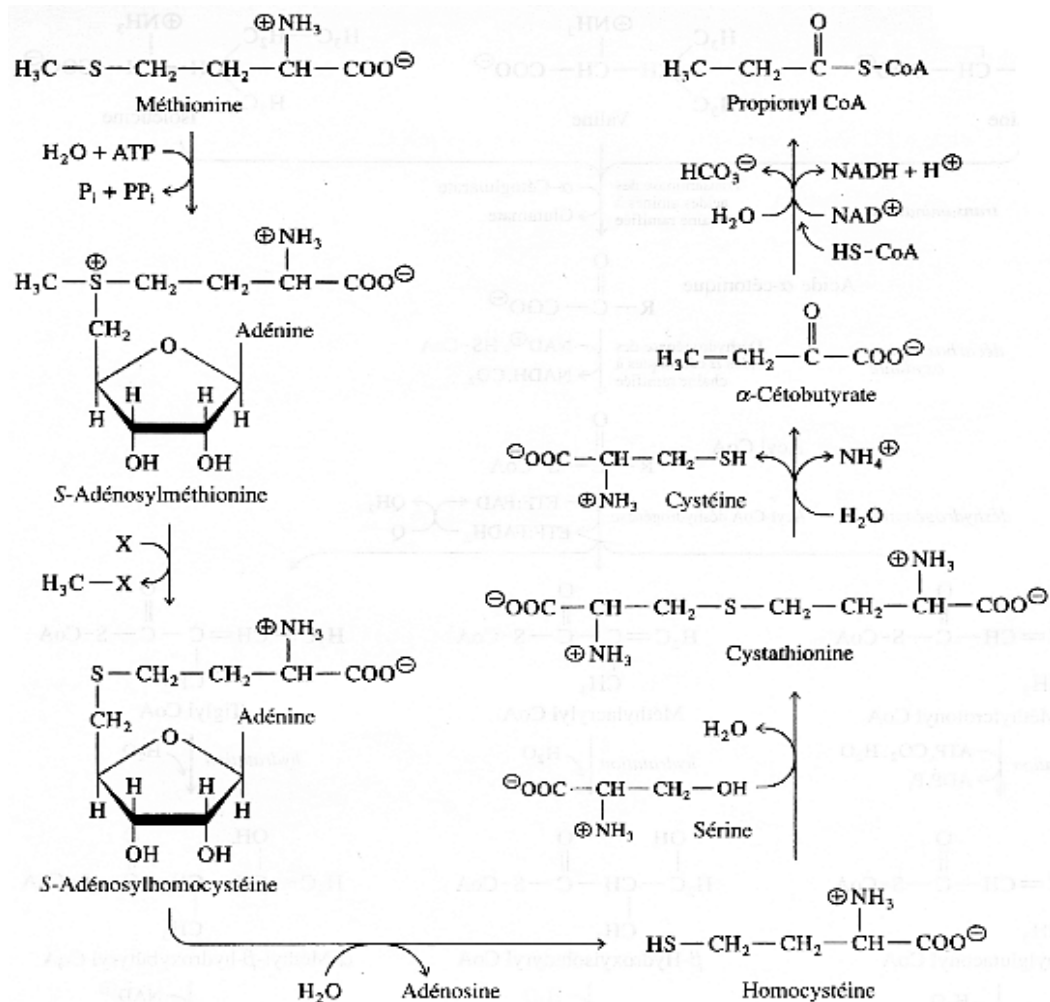
Une carence en méthionine, en acide folique ou en vitamine B12 peut entraîner une baisse de la production de SAMe par l'organisme. Ce sont des chercheurs italiens qui, en 1952, découvraient cette substance. La SAMe était d'abord destinée au traitement de la dépression, mais les chercheurs ont observé, au cours des premiers essais cliniques, qu'elle avait aussi des effets bénéfiques sur les articulations des personnes souffrant d'arthrose. En Europe, depuis 1975, cette molécule est offerte sous ordonnance pour traiter la dépression et l'arthrose. Avant 1995, on l'utilisait surtout en injection. Depuis, on a mis au point des comprimés qu'on peut prendre par voie

orale et ce sont ces produits qui, en 1999, ont fait leur apparition dans les magasins de produits naturels et de suppléments alimentaires d'Amérique du Nord. Source :

[www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=sam\\_e\\_ps](http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=sam_e_ps)

Voie de la biosynthèse de la **S-adényosylméthionine** :

- un groupement adénosyle (adénosine + ribose) de l'ATP est transféré à l'atome de soufre de la méthionine
- la réactivité de la S-adényosylméthionine, est très grande : la S-adényosylméthionine est donc le principal donneur de groupe méthyle dans la cellule
- ce groupe méthyle est ensuite transféré à un accepteur de groupe méthyle (X) tel que la phosphatidyl éthanolamine pour former la S-adényosylhomocystéine
- celle-ci est hydrolysée pour former l'homocystéine avec relargage de l'adénosine
- enfin, la cystéine est formée (conjointement à l' $\alpha$ -cétobutyrate) par condensation de la sérine avec l'homocystéine



Source : "Principe de Biochimie", Horton, Moran, Ochs, Rawn, Scrimgeour (1994) - Ed. DeBoeck Université.

Indiqué sur le site suivant : [ead.univ-](http://ead.univ-angers.fr/~jaspard/Page2/COURS/2N2NH3aaetUree/2Figures/8SAdenosylMET/1SynthSadenCys.htm)

[angers.fr/~jaspard/Page2/COURS/2N2NH3aaetUree/2Figures/8SAdenosylMET/1SynthSadenCys.htm](http://ead.univ-angers.fr/~jaspard/Page2/COURS/2N2NH3aaetUree/2Figures/8SAdenosylMET/1SynthSadenCys.htm)

**Schizophrénie** : c'est une maladie qui découle d'une modification du fonctionnement du cerveau. Elle n'altère pas l'intelligence. Ce trouble, qui touche 1 % de la population, atteint surtout de jeunes adultes au début d'une vie prometteuse et se prolonge pendant plusieurs années. La schizophrénie se manifeste par des épisodes aigus de psychose, suivis de divers symptômes chroniques constituant un handicap. Quels sont les symptômes aigus de la schizophrénie ? Les **hallucinations** sont une distorsion des perceptions des sens. Le plus souvent, le schizophrène entend des voix qui le tourmentent, le font souffrir. Elles peuvent l'accuser, lui donner des ordres, le contrôler, le menacer... Le **délire** consiste en une modification du raisonnement qui amène à une conviction fautive. En quelque sorte, le délire est une théorie qui explique le monde inquiétant et angoissant dans lequel le schizophrène est plongé. Par exemple, l'individu peut être convaincu qu'il est persécuté, en danger, qu'on veut le tuer, ou qu'il est responsable des malheurs dans le monde. La **perturbation de la logique de la pensée** se manifeste par un langage incompréhensible, avec des associations d'idées décousues. On peut comprendre que le schizophrène, qui voit ainsi son monde chambardé, peut présenter un repli sur lui-même et un comportement désorganisé. Source : [www.schizophrenie.qc.ca/FR/Infos/index.html](http://www.schizophrenie.qc.ca/FR/Infos/index.html)

La schizophrénie regroupe une nébuleuse d'affections psychiatriques très différentes tant dans leur aspect ainsi que dans leur évolution, on utilise donc le pluriel pour les désigner. Les schizophrénies sont des pathologies psychiatriques d'évolution chronique. Elles ont pour conséquences des altérations de la perception de la réalité, des troubles cognitifs et des dysfonctionnements sociaux et du comportement, plus ou moins importants. Le terme schizophrénie, introduit initialement par Bleuler, signifie littéralement : « *esprit coupé* ». Associé à la fréquente représentation dans le cinéma anglo-saxon de personnages présentant des personnalités multiples cette étymologie favorise une confusion assez répandue dans le grand public entre schizophrénie et trouble dissociatif avec personnalités multiples. Un autre lieu commun est par exemple à la lecture d'une certaine presse généraliste, que la schizophrénie est associée à des comportements dangereux hétéroagressifs. En fait, bien qu'il arrive que des patients schizophrènes aient des conduites dangereuses, cela reste relativement rare. Le taux d'actes de violence n'est pas plus élevé au sein de la population des schizophrènes qu'au sein de la population en général. D'autre part l'affection est un facteur de vulnérabilité en soi et elle expose les schizophrènes à la violence sociale. Ces derniers ont une espérance de vie statistiquement réduite par rapport à la population générale.

Le diagnostic de schizophrénie repose sur la constatation par le psychiatre de signes indirects essentiellement liés à la dissociation, et donc leur mise en perspective avec le vécu psychique rapporté par le patient. Ce diagnostic peut éventuellement être complété par des tests neuropsychologiques. Il n'existe pas de test de dépistage biologique ou d'imagerie médicale permettant de faire le diagnostic positif de schizophrénie. La réalisation de bilans complémentaires notamment somatiques est indispensable, en particulier au début de la pathologie, afin de poser le diagnostic, mais aussi au cours de son évolution. Pour en savoir plus, consulter notamment le site suivant : [fr.wikipedia.org/wiki/Schizophrénie](http://fr.wikipedia.org/wiki/Schizophrénie)

**Séquences génétiques** : ce sont des suites de macromolécules informatives, par exemple les molécules qui déterminent des fonctions génétiques, des **chromosomes**, voire le **génom**e complet. Techniquement, on procède à l'analyse de ces molécules et de leur agencement linéaire. Par exemple, le séquençage de l'**ADN**, consiste à déterminer l'ordre d'enchaînement des nucléotides d'un fragment d'ADN donné. Actuellement, la plupart du séquençage d'ADN est réalisée par la méthode de **Sanger**. Cette technique utilise la réaction de polymérisation de l'ADN avec une enzyme (anciennement le fragment de Klenow) "la séquenase" synthétisée complètement artificiellement et des di-désoxyribonucléotides (ddNTP). La séquence d'ADN contient l'information nécessaire aux êtres vivants pour survivre et se reproduire. Déterminer cette séquence est donc utile aussi bien pour les recherches visant à savoir comment vivent les organismes que pour des sujets appliqués. En médecine, elle est utilisée pour identifier, diagnostiquer et potentiellement trouver des traitements à des maladies génétiques. Adapté du site suivant : [fr.wikipedia.org/wiki/Bio-informatique](http://fr.wikipedia.org/wiki/Bio-informatique)

**Souris agouti** ou souris Yellow : souris caractérisée par une obésité importante, une augmentation de taille ainsi qu'un jaunissement de la couleur du poil, des anomalies immunitaires et une prédisposition au développement de tumeurs. La surexpression pathologique d'un peptide de 133 acides aminés, appelé protéine Agouti, est responsable du phénotype de ces rongeurs. Document d'origine : étude de Karine CLEMENT : lauréate de la Bourse LILLY d'Etude et de Recherche Internationale pour son projet sur l'obésité. Décembre 1999 - n°43.

La souris Agouti constitue l'un des modèles d'étude privilégiés des mécanismes moléculaires adipocytaires impliqués dans l'obésité. Cette souris transgénique surexprime une protéine (la protéine AGOUTI) qui agit sur les canaux calciques et entraîne l'augmentation du flux entrant de calcium intracellulaire. L'accumulation de calcium intracellulaire (Ca<sup>2+</sup>) dans l'adipocyte induit une augmentation de la lipogenèse et une diminution conjointe de la lipolyse, aboutissant à un stockage accru de triglycérides. Selon les travaux de Kemel MB (7) et

de Shi H (11), le premier phénomène (lipogenèse de novo) est lié à une surexpression de gènes de la lipogenèse, majoritairement celui codant pour l'enzyme Fatty Acid Synthétase (FAS). Le deuxième phénomène (diminution de la lipolyse) semble lié, lui, à une diminution de l'expression de l'UCP2 (Uncoupling Protein 2), protéine de phosphorylation et d'oxydation des acides gras également impliquée dans la thermogenèse. Source : [www.institutdanone.org/.../publications/objectif\\_nutrition/objectif\\_special\\_calcium\\_obesite/dossier\\_3.php](http://www.institutdanone.org/.../publications/objectif_nutrition/objectif_special_calcium_obesite/dossier_3.php)

**Transposon** ou élément instable ou élément mobile ou élément transposable ou gène sauteur ou gène mobile : c'est un fragment d'ADN qui est susceptible de se déplacer d'un endroit du génome dans un autre. *Note* : 1. Les transposons sont composés de deux courtes séquences répétées inverses encadrant les gènes codant pour leurs fonctions de mobilité. 2. Les transposons bactériens portent souvent des gènes codant pour des protéines qui confèrent une résistance à un agent toxique. Source : [www.ens-lyon.fr/RELIE/PCR/glossary/t.htm](http://www.ens-lyon.fr/RELIE/PCR/glossary/t.htm)

Transposons ou élément génétique transposable. Ces éléments, présents chez tous les organismes, ont la capacité de se déplacer, de s'exciser, de s'insérer d'un endroit à un autre du génome. Ils sont souvent à l'origine de réarrangements chromosomiques (translocations, inversions...).  
[www.futura-sciences.com/comprendre/g/definition-transposon\\_279.php](http://www.futura-sciences.com/comprendre/g/definition-transposon_279.php)

Les **transposons** sont des éléments d'ADN qui peuvent se déplacer d'un endroit à un autre sur un même brin d'ADN ou sur un autre brin. Pour faire de la transposition, aussi appelée recombinaison, un transposon a besoin d'enzymes spéciales telles une intégrase ou une transposase. C'est habituellement le transposon lui-même qui code pour ces protéines. Il existe deux types de transposition. \* Transposition conservatrice : Une séquence d'ADN est transférée d'un site à un autre, entre un site donneur et un site accepteur. \* Transposition répllicative : l'élément transposable est transféré d'un site à un autre, tout en restant au site original. Cela conduit à une augmentation du nombre de copies de l'élément transposable. Selon les éléments transposables, un mode ou l'autre, ou les deux seront employés.

Une variante de la transposition appelée **rétro transposition** est toujours répllicative car l'élément transposable n'est pas transféré en tant que tel, mais simplement copié. A l'endroit d'insertion (cible, site accepteur), une courte séquence de 4 à 12 pb est dupliquée et encadre l'élément transposable. Ces deux séquences forment une répétition directe 5' - 3' et constituent une marque de reconnaissance de la transposition. Certains éléments transposables s'insèrent préférentiellement à un locus du génome, d'autres sont plus généralistes et s'insèrent sur un chromosome particulier ou encore sur n'importe quel chromosome. Cela dépend de l'élément transposable lui-même. On connaît trois types d'éléments transposables, classés d'après leur mode de transposition. \* Les transposons de type I se déplacent sur un mode " copier coller " en passant par l'intermédiaire d'un ARN. Leur transposition nécessite une reverse transcriptase qui est souvent codée par une phase ouverte de lecture incluse dans le transposon. \* Les transposons de type II se déplacent selon un mode " couper coller " sans passer sous forme ARN. Ils restent sous forme d'ADN et codent la transposase nécessaire à leur transposition. \* Enfin on a mis récemment des éléments transposables dont on ignore le mode de transposition : *miniature insertional transpositions éléments* ou MITEs (transposons de type III XE "transposons de type III") dans les génomes d'*Oryza sativa* ( $10^5$  éléments qui représentent 6% du génome) et *Caenorhabditis elegans*. Ils ont des extrémités inversées répétées de 15 bp séparées par 400bp, insuffisante pour coder une protéine. Ces éléments sont également présents chez l'homme le xénope, le pommier...

**Effets des transposons sur l'évolution des génomes** - Les transposons (en particulier les rétro transposons qui se répandent dans les génomes par copié-collé) sont responsables au moins en partie de l'augmentation de la taille des génomes (10% pour les eucaryotes supérieurs). Chez les bactéries, ils permettent la transmission de gènes de résistance. L'expression de certains gènes peut être altérée suite à l'intégration d'un transposon dans un gène ou à proximité (effet délétère de la transposition). Un gène peut ainsi être transformé en pseudogène, par changement du cadre de lecture ou altération de la séquence d'acides aminés. La restauration de la fonctionnalité est possible à condition qu'il y ait par la suite une excision parfaite de l'élément transposable, ce qui est rare. Le plus souvent le transposon s'excise de manière incomplète, conduisant à l'insertion ou à la délétion de nucléotides. Il peut parfois y avoir augmentation de l'expression de certains gènes en aval de l'insertion d'éléments transposables, s'ils contiennent des séquences régulatrices ou promotrices. Les éléments transposables peuvent contribuer à des réarrangements de portions du génome: inversions, translocations et duplications. Des crossing-over inégaux peuvent avoir lieu entre régions non-homologues partageant un même élément transposable. Les séquences Alu sont soupçonnées d'être impliquées dans l'instabilité de certaines portions du génome. Les transposons peuvent parfois augmenter le taux de mutation dans leur voisinage.

Il existe également des transferts de gènes entre espèces. Ce mécanisme est aussi appelé transfert horizontal. Il est rendu possible par des éléments transposables pouvant passer d'un organisme à un autre : tels que rétrovirus, plasmide. Il semble bien que des transferts horizontaux de gènes se soient produits plusieurs fois au cours de l'évolution (élément P entre différentes espèces de drosophiles ; la leghémoglobine des légumineuses qui est très proche de la globine de certains vertébrés et dont l'origine ne peut donc pas remonter à l'ancêtre commun aux règnes animal et végétal). Il reste cependant à déterminer l'ampleur de ce phénomène. Extraits du site suivant : [www.edu.upmc.fr/sdv/masselot\\_05001/biodiversite/transposons.html](http://www.edu.upmc.fr/sdv/masselot_05001/biodiversite/transposons.html)

**Tube neural** : désigne le **système nerveux** primitif des **embryons** de **cordés**. Il se forme par invagination de la **plaque neurale** en une gouttière, puis par convergence et fusion de ses bords. Du côté de l'extrémité antérieure, il se dilate pour former l'**encéphale**. Le reste du tube neural est à l'origine de la **moelle épinière**. Source : [fr.wikipedia.org/wiki/Tube\\_neural](http://fr.wikipedia.org/wiki/Tube_neural)

**Vitamine B<sub>12</sub>** ou cobalamine : c'est une **vitamine hydrosoluble** qui existe sous plusieurs formes appartenant à la famille des cobalamines : cyanocobalamine, hydroxocobalamine, méthylcobalamine et adénosylcobalamine. La **cyanocobalamine** et l'**hydroxocobalamine** étant ses formes stables. Les cobalamines ont une structure chimique proche de l'**hème** mais l'atome central de Fer est remplacé par un atome de **Cobalt**, d'où le nom de cobalamines. La vitamine B<sub>12</sub> est le **cofacteur** d'enzymes participant au métabolisme des **acides nucléiques** et à la synthèse de la **méthionine**. La vitamine B<sub>12</sub> a été isolée en **1948** sous forme de cyanocobalamine. L'isolement de cette vitamine résulte d'observations beaucoup plus anciennes, remontant vers **1920**, où il avait été montré que des extraits de **foie** étaient susceptibles de corriger certaines **anémies**. Les extraits de foie contiennent le **facteur extrinsèque**, c'est-à-dire la vitamine B<sub>12</sub> elle-même, alors que le **facteur intrinsèque** est une **protéine de transport** synthétisée par l'**estomac**. Certaines bactéries sont capables de synthétiser la vitamine B<sub>12</sub>. Un déficit en vitamine B<sub>12</sub> entraîne une forme d'**anémie**, appelée **anémie de Biermer** (ou **anémie pernicieuse**), dont l'une des caractéristiques est la présence de **globules rouges** fortement augmentés en taille (**macrocytose**). La **vitamine B<sub>12</sub>** n'existe que très peu dans le monde végétal: la **consoude officinale** et la plupart des algues alimentaires comme la 'porphyre' (*Porphyra Umbilicalis*) en produisent. Les **végétaliens** ont souvent recours à une **supplémentation** pour pallier les carences possibles de cette vitamine. Source : [fr.wikipedia.org/wiki/Vitamine\\_B12](http://fr.wikipedia.org/wiki/Vitamine_B12)

La B12 est synthétisée uniquement par des bactéries présentes dans le sol et chez les animaux. Chez les animaux, la B12 est synthétisée par les bactéries de la flore intestinale ; elle est fortement présente chez les ruminants (mais aussi chez les autres animaux y compris les poissons). La B12 des produits animaux provient donc essentiellement de l'activité des bactéries endogènes, l'apport par les végétaux étant extrêmement réduit ; en effet, les plantes ne contiennent pas de B12, sauf en cas de contamination par les bactéries du sol. Chez les humains, la B12 est absorbée dans l'intestin grêle (iléon), mais les bactéries qui la fabriquent se trouvent en aval, dans le gros intestin (côlon). Donc, sauf cas particuliers sujets à caution (présence de faibles quantités de bactéries dans l'iléon ou même dans la bouche), les humains doivent trouver la totalité de leur B12 par des apports alimentaires ou des suppléments. Pour plus de détails, se reporter au site suivant : [allianceveg.org/Vegetarisme/VegVit\\_B12.html](http://allianceveg.org/Vegetarisme/VegVit_B12.html)

### **Traduction, définitions et compléments en français :**

Jacques Hallard, Ing. CNAM, consultant indépendant.  
Adresse : 19 Chemin du Malpas 13940 Mollégès France  
Courriel : [jacques.hallard921@orange.fr](mailto:jacques.hallard921@orange.fr)

Fichier : Santé Nutrition Diet Trumping Genes ISIS French.2