

Génétique

Hérédité épigénétique

" De quoi les gènes se souviennent-ils ? "

L'hérédité épigénétique des caractères acquis est plus puissante que l'hérédité génétique

L'expérience de vie d'un organisme, à une génération donnée, peut modifier les gènes transmis à la génération suivante par le biais d'une grande variété de mécanismes qui brouillent la distinction entre la génétique et l'épigénétique [Dr. Mae-Wan Ho](#)

Communiqué de Presse de l'ISIS en date du 12/01/2009

Une [version entièrement référencée](#) de cet article, intitulé *Epigenetic Inheritance - What Genes Remember*, est accessible par les membres de l'ISIS sur le site suivant : www.isis.org.uk/epigeneticinheritance.php

Une version électronique du rapport complet peut être téléchargée à partir du magasin en ligne ISIS. [Télécharger maintenant](#)



" Les fardeaux des pères et de leurs pères "

Les expériences et les événements de la vie des jeunes garçons peuvent affecter, non seulement leur santé dans le cours de leur existence future, mais aussi la santé de leurs fils et de leurs petits-fils. Au Royaume-Uni, le groupe de recherche dirigée par Marcus Pembrey à l'Institut de Santé Infantile, *Institute of Child Health, University College de Londres*, au Royaume-Uni, a publié les conclusions de ses travaux en 2006 dans la revue *European Journal of Human Genetics* [1], accompagnées de notes et de commentaires, sous le titre "Les péchés des pères et de leurs pères" [2].

Deux ans plus tard, un long article intitulé "De quoi les gènes se souviennent-ils ? ", a déclaré ceci dans une publication scientifique parue dans *Prospect Magazine* [3]:

«Beaucoup de généticiens pensent désormais que le comportement de nos gènes peut être modifié par les expériences de la vie, et même que ces changements peuvent être transmis aux générations futures. Cette constatation peut transformer notre compréhension de l'hérédité et de l'évolution.»

L'importance de la conclusion tient au fait qu'elle s'écarte des effets bien connus et généralement acceptés, que notre environnement exerce sur le fœtus à naître, encore dans le ventre de la mère, ou d'autres effets maternels, dont la médiation est assurée par de nombreuses dispositions de l'ovocyte au cours de l'embryogenèse et puis, après la naissance, à travers le lait maternel.

En revanche, les effets transmis par la *lignée paternelle* sont associés à des spermatozoïdes qui contiennent très peu de choses en dehors des gènes du père.

Quelque part, l'expérience de vie en tant que jeune garçon semble avoir une incidence sur les gènes et ces changements sont transmis à ses descendants de sexe masculin, dans ce qui semble être un cas d'**hérédité des caractères acquis**, au sens que lui donnait **Lamarck**, ce que de nombreux biologistes ont encore du mal à admettre. (voir l'encadré ci-après).

Lamarck, le fléau des Néo-Darwinistes

Naturaliste français, Jean Baptiste de **Lamarck** (1744-1829) est connu pour avoir inventé la discipline de la biologie et aussi pour être le premier à proposer une théorie de l'évolution: l'évolution des organismes par des méthodes naturelles et non pas grâce à la création. Les deux principaux mécanismes de la théorie de l'évolution de Lamarck sont:

- d'une part, l'utilisation et la non utilisation ; l'utilisation d'un organe donné améliore et renforce le développement des organes ou des tissus, tandis l'absence d'utilisation de cet organe a comme résultat sont atrophie ;
- d'autre part, l' "**hérédité des caractères acquis**", c'est-à-dire la transmission aux générations suivantes de la tendance à développer de nouvelles caractéristiques que l'organisme a acquis au cours de son propre développement.

La théorie de Lamarck a précédé, de plus de 50 ans, la théorie de l'évolution par la sélection naturelle de Charles Darwin [4] (voir [Lamarck the Mythical Precursor](#), ISIS scientific publication).

Si Darwin avait bien invoqué l'hérédité des caractères acquis comme un mécanisme subsidiaire de la sélection naturelle des variations aléatoires, ses disciples d'aujourd'hui, les **néo-Darwinistes**, sont vigoureusement opposés à toute influence perturbatrice du Lamarckisme. Ils insistent sur le fait que les variations génétiques - des changements de séquences de base de l'ADN - se manifestent par des mutations *aléatoires* et étrangères à l'environnement ou de leurs aptitudes à survivre, qui sont ensuite soumises à une sélection environnementale ; ces mutants qui en réchappent survivent donc, tandis que le reste de la population disparaît et s'éteint. [5] (voir

[Lamarck Why Won't Go Away](#), ISIS publication scientifique).

Cette conviction est bien ancrée dans le dogme central de la biologie moléculaire, exprimé par Francis Crick, qui avait établi et décrété que les flux d'informations génétiques passent, d'une manière stricte et univoque, de l'ADN à l'ARN puis à la protéine (laquelle détermine les caractéristiques de l'organisme sélectionné par l'environnement), et que le flux d'informations ne peut jamais se manifester dans le sens opposé. Dans leur mode d'expression, l'environnement ne peut pas agir avec un retour d'information sur les gènes ; ainsi des caractères acquis ne peuvent être héréditaires.

Depuis le milieu des années 1970, sinon avant, les généticiens moléculaires ont été conduits à admettre des éléments de preuves qui étaient de plus en plus en contradiction avec le dogme central et, dès le début des années 1980, une nouvelle génétique, basée sur la notion de "génome fluide", a vu le jour [6] (voir [Living with the Fluid Genome](#), ISIS publication). Mais en dehors de quelques «hérétiques», personne n'osait s'opposer au dogme central ou à la théorie néo-darwinienne de l'évolution qui en dépend.

Les choses ont beaucoup changé depuis que le génome humain, et beaucoup d'autres à la suite, ont été séquencés et déposés dans une base centrale de données librement accessibles [7] ([Death of the Central Dogma](#), SiS 24). La base de données n'est pas très bonne pour les affaires [commerciales], ni pour la découverte de médicaments [8] ([The human genome sellout](#), *ISIS News* 6), mais elle s'avère cependant être une très bonne affaire [7] « pour la recherche qui expose la pauvreté de l'idéologie du déterminisme génétique et qui a pourtant été, en premier lieu, à l'origine de la création de la base de données ».

En 2004, la série [Life after the Central Dogma](#) [9] ([Science in Society 24](#)) a marqué la fin de déterminisme génétique et fourni une documentation qui indique pourquoi la nouvelle génétique exige une approche écologique détaillée et minutieuse et qu'elle doit être prise en compte en matière de santé publique, d'environnement et de politique sociale. Les résultats des recherches menées ces dernières années ont permis de renforcer et d'argumenter fortement ce message auprès des décideurs politiques.

Il semble maintenant acquis que les expériences de vie des personnes au cours des périodes critiques de leur développement en bas âge, peut influencer, non seulement leur propre vie en tant qu'adultes, mais également la vie de leurs enfants et de leurs petits-enfants.

Les recherches et études Avon

Le projet de recherche en matière de santé au Royaume-Uni, appelé *Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)* est un programme à long terme qui a impliqué plus de 14.000 personnes inscrites au cours de la grossesse des mères en 1991 et 1992. Après analyse des données de l'étude, les chercheurs ont montré que les fils de pères qui avaient fumé avant la puberté, présentaient à l'âge de 9 ans un **indice de masse corporelle** (mesure de l'obésité) de 18,15 contre 17,23 chez les fils des pères qui

n'avaient jamais fumé [1]. Mais il n'y avait pas d'effet sur l'indice de masse corporelle chez les filles.

Face à cette intrigante constatation, l'équipe de recherche s'est tournée vers d'anciens enregistrements de personnes nées en 1890, 1905 et 1920 près d'Överkalix, une communauté isolée du Nord de la Suède, là où auparavant, il avait été fait état d'un rapprochement entre le mode d'approvisionnement alimentaire ancestral, d'une part, et la longévité et les décès par maladies cardiovasculaires et par diabète, d'autre part.

Une nouvelle analyse de ces dossiers a montré que l'approvisionnement alimentaire des grands-pères paternels au cours de l'enfance, est en effet lié à un risque de décès chez les petits-fils, mais pas chez les petites filles. La faible disponibilité des denrées alimentaires a été associée à un risque réduit de mortalité chez les petits-fils de 35 pour cent, tandis que la disponibilité de la nourriture a été associée à un risque accru de mortalité de 67 pour cent par rapport aux témoins.

En revanche, l'état nutritionnel de la grand-mère paternelle n'avait pas eu d'influence sur les petits-fils, mais qu'il avait affecté les petites filles d'une façon similaire. Une grande disponibilité des aliments a augmenté le risque de décès pour les petites-filles de 113 pour cent, alors qu'une moindre disponibilité en aliments avait diminué le risque de décès de 49 pour cent.

Une étude antérieure sur la même base de données ALSPAC avait démontré une association entre un poids élevé à la naissance chez les petits enfants et le diabète de type 2 chez les grands-parents maternels ; mais ceci n'avait pas été observé en ce qui concerne les grands-pères. [10].

L'hérédité épigénétique

Les résultats des études ALSPAC ont révélé que les expériences vécues au cours d'une période cruciale de la vie pouvait avoir une influence sur plus d'une génération et s'exprimer de façon différente et spécifique en fonction du sexe..

Bien que les mécanismes impliqués chez les êtres humains ne soient pas encore connus, ce genre d'effets trans-générationnels est prise plus au sérieux en raison des effets similaires - maintenant décrit comme "**hérédité épigénétique**" – qui ont été observés dans un grand nombre d'études chez des animaux.

Par exemple, concernant la manière dont un rat adulte réagit au stress, il a été trouvé que cela dépendait des soins que sa mère lui avait prodigué de façon correcte lorsqu'il était petit, et qui allait marquer certains gènes pour le reste de sa vie [11] ([Caring Mothers Reduce Response to Stress for Life](#), *SiS* 24) ; nous avons été amenés à mettre à jour une histoire fascinante [12] ([Caring Mothers Strike Fatal Blow against Genetic Determinism](#), *SiS* 41). Une autre série d'études montre qu'une seule exposition des rats au cours de l'embryogenèse à un fongicide, la **vincozoline**, est suffisant pour provoquer une série de maladies graves et des anomalies chez les adultes et que ces événements sont transmis aux trois générations suivantes [13] (voir [Epigenetic Toxicology](#), *SiS* 41).

Un changement épigénétique est habituellement défini comme un événement qui n'implique pas de modifications des séquences d'ADN, ou «l'adaptation structurelle des régions chromosomiques de manière à enregistrer le signal ou de perpétuer des états d'activités altérées » [14] ; mais cette définition est devenue rapidement obsolète.

En réalité, les modifications épigénétiques englobent une grande variété de mécanismes qui agissent non seulement au moment de la **transcription**, mais également après la transcription et la **traduction** des messages génétiques et, de fait, même la possibilité de réécrire elle-même l'ADN génomique [15, 16] (voir [Epigenetic Inheritance through Sperm Cells](#), and [Rewriting the Genetic Text in Brain Development and Evolution](#), *SiS* 41)

Les mécanismes épigénétiques comprennent divers changements chimiques de l'ADN génomique qui sont catalysés par des enzymes (méthylation de la cytosine dans des résidus des dinucléotides CpG), ainsi que des changements des protéines histones au niveau de la **chromatine** (méthylation, acétylation, phosphorylation, ubiquitinylation, etc) : ces changements chimiques font appel à d'autres protéines comme des facteurs de transcription et des répresseurs, ce qui va déterminer dans son ensemble l'état de l'activité de gènes spécifiques ou des ensembles de gènes [17, 18].

Ces mécanismes épigénétiques comprennent également des modifications des messages génétiques transcrits [19, 20]. Des ARN qui sont systématiquement édités, altèrent les séquences des bases nucléiques, telles que la modification de l'adénosine (A) en inosine (I), qui est interprétée comme guanosine (G), ce qui donne un tout nouveau message. Des épissures alternatives créent des protéines différentes et l'**interférence ARN** détermine quels messages sont clivés ou bloqués dans la traduction.

Des facteurs de **transcription**, qui assurent la promotion de l'expression de certains gènes, peuvent être impliqués dans le même temps, dans la répression des gènes voisins [19]. Enfin, les mécanismes épigénétiques comprennent la **transcription inverse** de la modification des transcriptions [15, 16], ce qui a pour effet de réécrire les messages génétiques qui sont codés dans l'ADN génomique et, par conséquent, de brouiller totalement les frontières entre l'épigénétique et la génétique.

Les modifications épigénétiques se produisent lors de la différenciation des cellules, de sorte que différents gènes sont exprimés, différents messages sont modifiés, par exemple dans les cellules du cerveau, par opposition aux cellules de la peau, et elles sont héritées par les cellules filles à travers la division cellulaire. La plupart des modifications épigénétiques sont «effacées» dans les cellules germinales qui produisent la génération suivante (la méthylation de l'ADN est étudiée plus en détail à cet égard), mais certaines modifications survivent et sont transmis à la génération suivante. Nous allons traiter ces sujets avec différents exemples qui vont être repris dans d'autres articles de cette série.

Définitions et compléments en français

Chromatine : c'est la forme sous laquelle se présente l'[ADN](#) dans le [noyau](#). C'est la substance de base des chromosomes eucaryotes, elle correspond à l'association de l'ADN et de protéines structurales appelées [histones](#). Fibre Chromatinienne

Les [nucléosomes](#) sont des disques protéiques octamères, un assemblage de 8 molécules d'[histones](#) H2A, H2B, H3, H4 et H1, autour desquels l'[ADN](#) s'enroule et constitue une structure en collier de perles (structure rarissime dans la cellule, les nucléosomes sont en fait empilés les uns sur les autres). Celui-ci est à son tour compacté sous forme de fibres de 30 nm de diamètre, constituant de base de la **chromatine**. Cette fibre elle-même peut être plus ou moins condensée (sur-enroulée). Au niveau [ultrastructurel](#), en [microscopie électronique](#), on distingue l'[euchromatine](#), peu dense, qui contient les [gènes](#) actifs et l'[hétérochromatine](#), dense. En début de [mitose](#), la chromatine se condense sous forme de [chromosomes](#).

Types de chromatine

Deux types de **chromatine** peuvent être distingués :

- L'[euchromatine](#), qui consiste en ADN actif, de structure globalement décondensée permettant l'expression génique.
- L'[hétérochromatine](#), régions d'ADN condensé qui consiste en ADN principalement inactif. Il *semble* servir à des fins structurelles durant les phases chromosomiques. L'hétérochromatine peut à son tour se subdiviser en deux types :
 - L'*hétérochromatine constitutive*, qui n'est globalement pas exprimée. Elle est située autour du [centromère](#) et du télomère et consiste en général en des séquences répétitives.
 - L'*hétérochromatine facultative*, qui contient généralement des gènes éteints. Le [transcriptome](#) de la cellule est régulé par cette structure, ainsi les cellules en stade final de différenciation (qui doivent donc exprimer un nombre de gènes restreint, assurant juste leur métabolisme et leur fonction) présentent de nombreuses régions de cette hétérochromatine facultative. L'exemple le plus fréquemment donné est l'inactivation d'un des deux chromosomes X chez les mammifères.

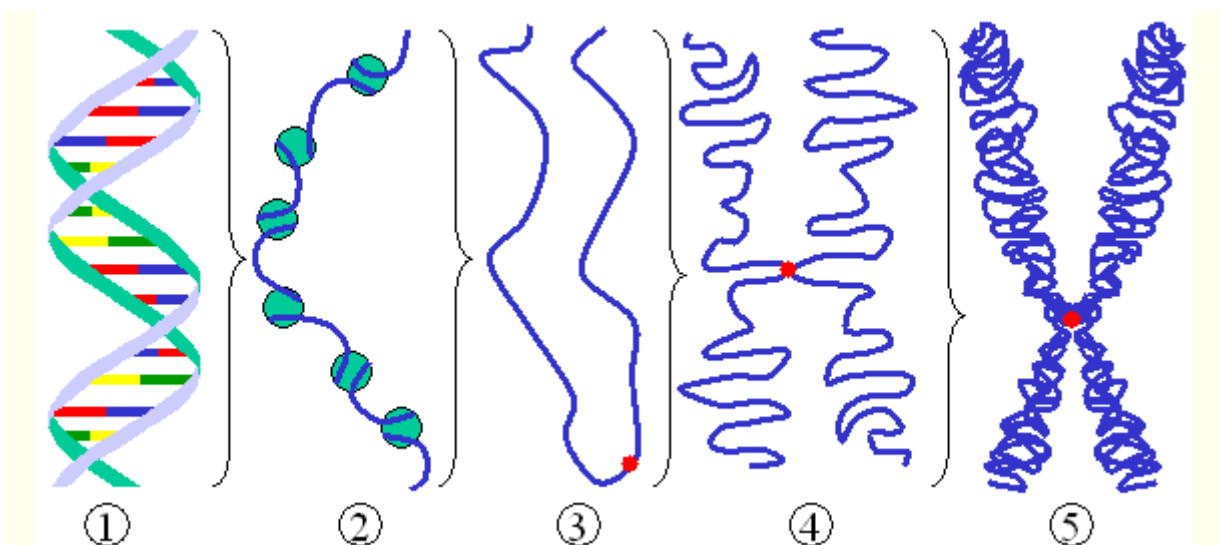


Figure 2 : Différents niveaux de condensation de l'ADN. (1) double brin d'une molécule d'ADN. (2) Brin de chromatine (**ADN** avec **histones**). (3) Chromosome au cours de

l'[interphase](#) avec **centromère**. (4) Chromosome condensé au cours de la [prophase](#). (Deux copies de molécules d'ADN sont présentes) (5) au cours de la [métaphase](#).

Influence de la structure chromatinienne sur l'expression génique

Le contrôle de la structure chromatinienne est aussi un mode de contrôle de l'expression génique. En effet, l'ADN pour être exprimé doit être décompacté, un complexe de remodelage intervient donc pour désorganiser les histones afin de permettre la fixation de facteurs trans sur l'ADN et son expression.

Aussi les histones, comme l'ADN, sont soumises à des modifications chimiques régulant l'expression génique. Une méthylation d'une histone aura un effet inhibiteur et son acétylation aura un effet activateur réduisant les charges positives de celle-ci et participant ainsi à sa désorganisation. On remarque en effet qu'à certains complexes de répression sont associées des activités désacétylases. Source :

fr.wikipedia.org/wiki/Chromatine

Epigénétique : ce terme **épigénétique** définit les modifications transmissibles et réversibles de l'expression des [gènes](#) ne s'accompagnant pas de changements des séquences [nucléotidiques](#). Ce terme qualifie en fait ce qui résulte de modifications de l'ADN (par exemple méthylation des cytosines) ou des protéines liées à l'ADN (par exemple histones). 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 quelque 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 paramutations¹, bookmarking², Imprinting³, les mécanismes rendant silencieux un gène⁴, l'[Inactivation du chromosome X](#), l'effet de position⁵, reprogrammation⁶, transvection⁷, l'effet maternel⁸ (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 [tératogenèse](#), de la régulation des

modification d'[histone](#) et de l'[hétérochromatine](#) ainsi que des limitations de la [parthénogenèse](#) ou du [clonage](#). Lire la suite sur le site suivant : <http://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89pig%C3%A9n%C3%A9tique>

Qu'est-ce que l'épigénétique?

C'est souvent à **Conrad Waddington** (1905-1975) qu'on attribue l'invention du terme « épigénétique », en 1942, pour nommer « la branche de la biologie qui étudie les relations de cause à effet entre les gènes et leurs produits, faisant apparaître le phénotype ». La première mention de l'épigénétique dans la littérature est apparue au milieu du XIXème siècle, mais on peut faire remonter l'origine du concept à Aristote (384-322 av. J.-C.). Il croyait en une épigénèse : c'est-à-dire le développement d'une forme organique individuelle dérivée de l'informe. Ce point de vue contesté était le principal argument contre une forme de développement à partir de minuscules corps déjà formés. Encore aujourd'hui, la question de savoir dans quelle mesure nous sommes préprogrammés ou façonnés par l'environnement continue à susciter des controverses. Le domaine de l'épigénétique est apparu pour combler la brèche entre l'inné et l'acquis. Au XXIème siècle, la définition la plus courante de l'épigénétique est « l'étude des changements héréditaires dans la fonction des gènes, ayant lieu sans altération de la séquence ADN ». Mais voyons ce que les scientifiques qui travaillent dans ce domaine florissant ont à dire sur le sujet...

- Compte rendu de [Brona McVittie](#) :: Juin 2006
- Traduit par [Dianne de Cicco](#) et [Laure Claesen](#)

« L'épigénétique a toujours été l'ensemble de ces choses bizarres et merveilleuses que la génétique ne sait pas expliquer. »

Denise Barlow (Vienne, Autriche)

« L'ADN est comme une bande magnétique porteuse d'information, mais qui ne sert à rien sans magnétophone. L'épigénétique joue en quelque sorte le rôle du magnétophone. »

Bryan Turner (Birmingham, RU)

« Je prendrais une photo d'un ordinateur et je comparerais l'ADN au disque dur et l'épigénome aux logiciels. On peut accéder à certaines informations sur le disque dur grâce aux programmes installés sur l'ordinateur. Mais il y a certains domaines qui sont protégés par des mots de passe et d'autres qui ne le sont pas. Je dirais que l'on essaye de comprendre pourquoi il y a des mots de passe pour certaines zones alors que d'autres sont libres d'accès. »

Jörn Walter (Sarre, Allemagne)

« Il y a environ deux mètres d'ADN dans un noyau qui ne fait que quelques micromètres. Nous essayons de comprendre les mécanismes qui permettent l'accès à l'ADN, malgré le minuscule volume du noyau. »

Gunter Reuter (Halle, Allemagne)

« La gestion de l'information dans le noyau nécessite qu'une partie de l'information

génétique soit extrêmement compactée dans le génome. De plus, une autre partie de l'information génétique doit être activée et marcher en permanence, comme les gènes dits « de ménage » par exemple. Alors l'épigénétique ressemble un peu à la façon dont on organise ses papiers à la maison : on garde à portée de la main ceux que l'on utilise régulièrement, mais on range les vieux bulletins scolaires dans des boîtes que l'on met au grenier. »

Peter Becker (Munich, Allemagne)

« On peut sans doute comparer la distinction entre la génétique et l'épigénétique à la différence entre l'écriture d'un livre et sa lecture. Une fois que le livre est écrit, le texte (les gènes ou l'information stockée sous forme d'ADN) seront les mêmes dans tous les exemplaires distribués au public. Cependant, chaque lecteur d'un livre donné aura une interprétation légèrement différente de l'histoire, qui suscitera en lui des émotions et des projections personnelles au fil des chapitres. D'une manière très comparable, l'épigénétique permettrait plusieurs lectures d'une matrice fixe (le livre ou le code génétique), donnant lieu à diverses interprétations, selon les conditions dans lesquelles on interroge cette matrice. »

Thomas Jenuwein (Vienne, Autriche)

Source : <http://epigenome.eu/fr/1,1,0>

. Quelle place pour l'épigénétique ? - How to localize epigenetics in the landscape of biological research ?

Sous ce titre, **Michel Morange**, Unité de génétique moléculaire, École normale supérieure, 46, rue d'Ulm, 75230 Paris Cedex 05, France. email : morange@wotan.ens.fr traite le sujet dans un article paru dans Médecine/Science | Avril 2005 | Volume 21 | n° 4.



Michel Morange, biologiste moléculaire et historien des sciences, est professeur à l'université Paris-VI et à l'ENS (laboratoire de génétique moléculaire), à Paris. Chercheur au département de biologie de l'École normale supérieure, Michel Morange est spécialiste de la structure, de la fonction et de l'ingénierie des protéines. Ses travaux portent également sur l'ADN et sa structure.

Quelques uns de ses livres :

- (2005) Les secrets du vivant : contre la pensée unique en biologie, Paris, La Découverte.

- (2003) La vie expliquée ? 50 ans après la double hélice, Paris, Odile Jacob.
- (2002) Travaux scientifiques de François Jacob, Paris, Odile Jacob (Présentés par Nadine Peyrieras et Michel Morange, Introduction de Michel Morange).
- (1994) Histoire de la Biologie Moléculaire, Paris, La Découverte; version anglaise modifiée (1998) A History of Molecular Biology, Cambridge Mass., Harvard University Press.

Source photo : ipg.insa-lyon.fr/ipg06/IPG_files/morange.jpg

Fluidité du génome ou génome fluide – Note du traducteur : cette notion est relativement récente en biologie et en génétique et très peu de références en français sont encore disponibles à ce jour. Nous reprenons à la suite une note sur le sujet.

La fluidité des génomes, par [Eric Coissac](#), INRIA Rhône-Alpes - HELIX

Depuis le milieu des années 1990 et la publication des deux premiers génomes complètement séquencés (*Haemophilus influenzae* et *Saccharomyces cerevisiae*), la biologie a franchi une nouvelle étape. Après la révolution de la biologie moléculaire du début des années 1970 et la vision, que certains qualifient de réductionniste, qu'elle a amenée, l'ère de la génomique fait actuellement évoluer la biologie vers une vision plus intégrative. Ce nouvel engouement pour une biologie dite intégrative a permis de prendre conscience que l'idée selon laquelle l'inventaire complet des gènes d'un organisme permettrait d'appréhender son fonctionnement est une vision simpliste, bien qu'elle ait justifié en grande partie le développement de nombreux "projets génomes".

J'ai eu la chance de commencer mes travaux de recherche au début des projets génomes et j'ai, dans ce cadre, participé au projet de séquençage du génome de la levure *Saccharomyces cerevisiae*. Je ne pourrais dire si c'est en opposition à l'idée du génome vu comme un simple sac à gènes, mais dès ce moment, j'ai orienté mon travail de recherche vers l'étude de l'évolution de la structure des chromosomes de la manière la plus indépendante possible des gènes qu'ils portent. Il m'importe, au travers de mes travaux, d'essayer de mettre en évidence des contraintes évolutive qui sont liées à la nature même du support de l'information génétique et non à l'information portée.

La stratégie suivie m'a conduit à étudier les mécanismes de duplication à l'origine de nombreux remaniements chromosomiques. Il m'a été ainsi possible de proposer un modèle expliquant l'origine de nombreuses répétitions observables dans les génomes ainsi que leurs évolutions. Ce modèle semble être applicable, pour ses grandes lignes, aux trois super règnes (*Eucaryotae*, *Eubacteriaceae* et *Archae*) ce qui montre le caractère ancestral des mécanismes sous-jacents.

Même si l'exercice présente un intérêt, il ne serait sans doute pas raisonnable de poursuivre ce type de travail sans tenter de croiser les résultats ainsi obtenus avec des données relatives à l'information présente sur les chromosomes, et donc à la fonction des gènes codés par ceux-ci. La mise en place du lien entre les données de répétitions dont je dispose et les données fonctionnelles disponibles relève de l'intégration et donc de la représentation des connaissances. MicROBI peut être considéré comme ma réponse à ce problème. Aujourd'hui cette base de données permet de maintenir cohérents les liens existant entre plusieurs bases de données publiques décrivant différents types

d'informations biologiques. L'ajout des données de répétition au schéma actuel permettra de poser au système des requêtes complexes intégrant les différents niveaux de données que sont le génome, le protéome et les classifications fonctionnelles. Source : <http://www-helix.inrialpes.fr/IMG/pdf/hdr-coissac.pdf> via <http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00011102/en/>

Hérédité épigénétique : un ouvrage titré Hérédité génétique, hérédité épigénétique = Genetic heredity, epigenetic heredity de Antoine Danchin, Inst. Pasteur, dép. biochimie & génétique moléculaire, Paris 75015, France, montre qu'il convient de ne pas confondre l'hérédité génétique, celle du patrimoine héréditaire, avec une hérédité épigénétique, qui correspond à la transmission verticale des conditions de l'expression du patrimoine héréditaire. Cette hérédité épigénétique, qui existe dès les organismes les plus simples, ressemble superficiellement à une «hérédité des caractères acquis». Cela explique bien des confusions «lamarkiennes» dans l'interprétation des phénomènes biologiques. Revue Confrontations psychiatriques ISSN 0153-9329 CODEN COPSDG 1986, n°27, pp. 43-61 (12 ref.). Source : <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsid=8096746>

Hérédité des caractères acquis : la **transmission des caractères acquis** est un des mécanismes de l'[hérédité](#) avancé pour expliquer la transmission de certaines modifications [acquises](#) par des [êtres vivants](#) à leurs [descendants](#). L'[épigénétique](#) est la branche de la [biologie](#) qui cherche à identifier les mécanismes d'une telle transmission. Lire la suite sur le site suivant : fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_des_caractères_acquis

Indice de masse corporelle (IMC ; en anglais, *BMI* : *Body Mass Index*) est une [grandeur](#) qui permet d'estimer la corpulence d'une personne. Cet indice se calcule en fonction de la [taille](#) et de la [masse](#). Bien qu'il fût conçu au départ pour les adultes de 18 à 65 ans, de nouveaux diagrammes de croissance ont vu le jour au cours des dernières décennies pour les enfants de 0 à 18 ans. Dans les deux cas, il constitue une indication et intervient dans le calcul de l'[IMG](#). Inventé par [Lambert Adolphe Jacques Quételet](#) (1796-1874) — illustre scientifique belge, astronome, mathématicien et l'un des fondateurs de la statistique moderne — cet indice est aussi appelé **indice de Quételet**.

Selon la classification de l'OMS ¹

Interprétation de l'IMC	
IMC (kg·m ⁻²)	Interprétation
moins de 16,5	dénutrition

16,5 à 18,5	maigreur
18,5 à 25	corpulence normale
25 à 30	surpoids
30 à 35	obésité modérée
35 à 40	obésité sévère
plus de 40	obésité morbide ou massive

Les valeurs de 18 et 25 constituent des repères communément admis pour un IMC normal (donc présentant un rapport de risque acceptable, c'est-à-dire dans la norme statistique).

Exemple :

- Une personne pesant **95 kg** et mesurant **1,81m** a un IMC de :

$$IMC = \frac{95 \text{ kg}}{1,81 \text{ m} \times 1,81 \text{ m}} \approx 29,0 \text{ kg.m}^{-2}$$

→ D'après le tableau précédent, cette personne est en [surpoids](#)
 Source : http://fr.wikipedia.org/wiki/Indice_de_masse_corporelle

Interférence ARN ou ARN interférent : l'expression **ARN interférent** désigne un [acide ribonucléique](#) simple ou double brin, qui interfère avec un ARN messenger spécifique conduisant à sa dégradation et à la diminution de sa traduction en protéine.

Historique

L'interférence ARN a été découverte fortuitement : en 1990, Jorgensen et ses collaborateurs tentaient de renforcer la couleur pourpre de pétunias en introduisant un vecteur codant un pigment dans cette plante. De façon surprenante, certains pétunias devenaient partiellement ou totalement blancs, le gène introduit éteignant le gène naturel. En 1994, Wassenegger¹ montra que l'introduction d'ARN double brin dans des cellules d'[Arabidopsis thaliana](#) déclenche une méthylation de l'ADN correspondant. Ce mécanisme a été initialement appelé "transcriptional gene silencing" ou TGS.

En 1998, [Andrew Z. Fire](#) et [Craig C. Mello](#) ont montré que l'on pouvait réduire spécifiquement l'expression de protéines contenues dans des cellules du [nématode *Caenorhabditis elegans*](#), en introduisant de l'ARN double brin dans celles-ci. Ce phénomène fut alors nommé ARN interférence. L'ARN interférent se lie spécifiquement avec l'[ARN messenger](#) (ARNm) cible, conduisant à la dégradation de celui-ci et de ce fait à l'inhibition de l'expression de la protéine correspondante. Ces deux chercheurs ont reçu le [2 octobre 2006](#) le [prix Nobel de physiologie et de médecine](#) pour leurs travaux.

Ce mécanisme d'ARN interférence, qui a probablement été sélectionné au cours de l'évolution comme un moyen de protection contre l'introduction de [génomés](#) étrangers, notamment viraux, a été très utile pour comprendre la fonction de certains gènes chez le nématode [C. elegans](#) ou d'autres organismes : en observant le [phénotype](#) résultant de l'interférence on peut en déduire la fonction du gène. Cependant jusqu'en 2001, il était impossible d'utiliser cette approche dans les cellules de mammifères. En effet, les Mammifères ont développé une réponse antivirale particulière : la présence d'ARN doubles brins de grande taille induit l'activation de la voie [interféron](#) qui aboutit à la dégradation des ARN cellulaires, quelle que soit leur séquence. Cette dégradation conduit à la mort de la cellule infectée. Les tentatives effectuées pour utiliser l'ARN interférence comme on le faisait chez les nématodes conduisaient par conséquent à cette mort cellulaire sans aucune spécificité.

Cependant, en 2001, Thomas Tuschl, alors chercheur post-doctoral chez [Philip A. Sharp](#), eut une idée remarquable : lorsque l'on introduit des ARN double brins longs chez *C. elegans*, on observe que des petits ARN doubles brins courts, de 21 à 25 paires de bases sont générés. On sait maintenant que c'est la protéine éminceuse "[Dicer](#)" qui génère ces "small interfering RNA" ou siRNA. L'idée de Tuschl fut d'introduire directement les siRNA dans les cellules de mammifères. Cette manipulation provoqua l'interférence ARN sans déclencher la réponse interféron non spécifique.

Principe

Les fantastiques perspectives ouvertes par ces travaux ont conduit de très nombreux laboratoires à étudier ce mécanisme. On en a maintenant élucidé le principe général. Les ARN double brins présents dans une cellule sont tout d'abord pris en charge par une ribonucléase de type III appelée Dicer, l'« éminceuse ». Celle-ci clive l'ARN double brin toutes les 21 à 25 paires de bases. Dicer transfère alors les siRNA à un gros complexe multiprotéique, le [complexe RISC](#) (RNA-Induced Silencing Complex). Un des brins du siRNA, dit passager, est éliminé tandis que l'autre (appelé « guide ») dirige le complexe RISC vers les ARNm possédant une séquence complémentaire au brin guide. Si la complémentarité entre le siRNA et l'ARNm cible est parfaite, le complexe RISC clive l'ARNm cible qui est alors dégradé et n'est donc plus traduit en protéine. Quelques bases non complémentaires suffisent pour empêcher le clivage. Ce mécanisme est donc très spécifique de la séquence du siRNA et de sa cible, l'ARNm. Dans certains cas, on peut choisir un siRNA capable de cliver un ARNm porteur d'une mutation ponctuelle sans affecter l'ARNm sauvage.

Applications

En 2006, plus de 14.000 articles scientifiques faisaient référence à cette technique d'interférence ARN, montrant l'extraordinaire intérêt que les chercheurs lui portent. L'utilisation de siRNA pour étudier la fonction d'un gène chez les mammifères est devenue en très peu d'années une technique de base, utilisée par des biologistes de toutes disciplines.

Depuis plusieurs années d'autres techniques destinées à inhiber l'expression d'un gène avaient été mises au point. Les plus connues utilisent des [ARN antisens](#), des [ribozymes](#), des aptamères, des oligonucléotides antisens. Par rapport à toutes ces techniques, l'ARN interférence s'est révélée tout à la fois plus efficace et beaucoup plus souple au niveau du choix de la séquence cible et techniquement simple à mettre en œuvre au laboratoire ce qui explique sa très grande popularité. De nombreux gènes sont surexprimés ou exprimés au mauvais endroit ou au mauvais moment dans de nombreuses pathologies. La possibilité de pouvoir inhiber ces expressions pathologiques est un espoir important pour soigner ces nombreuses maladies, au premier rang desquelles on trouve les [cancers](#). Il est remarquable de voir que moins de cinq ans après l'article de Tuschl et coll. des essais cliniques sont déjà en cours chez l'Homme pour traiter des pathologies oculaires (dégénérescence maculaire liée à l'âge) et certaines pathologies virales (virus syncytial respiratoire). Ces essais n'ont pour le moment révélé aucune toxicité particulière et ont montré une bonne efficacité ce qui est encourageant mais doit être confirmé par des essais à plus grande échelle.

Perspectives

L'ARN interférence permet d'étudier la fonction des gènes, ouvre des perspectives thérapeutiques importantes et a de plus ouvert un immense champ de recherche sur les petits ARN dits non-codants. On sait aujourd'hui que 2% seulement de notre ADN est codant, c'est-à-dire qu'il contient les informations permettant de déterminer l'ordre des acides aminés dans une protéine. On connaissait la fonction de certaines régions non codantes de l'ADN comme les [télomères](#) aux extrémités des chromosomes, les [centromères](#) et les séquences permettant de réguler la transcription du gène ([promoteur](#) et [enhancers](#)). Les techniques utilisées pour identifier les ARN transcrits à partir de l'ADN avaient volontairement éliminé les petits ARN considérés comme des produits de dégradation ou des éléments peu intéressants. Cette vision de l'organisation de notre génome est en train de changer profondément.

L'identification des siRNA, produits de clivage d'ARN plus longs par Dicer, a permis de montrer que la machinerie de l'interférence ARN est présente dans toutes nos cellules et qu'elle sert à réguler très finement l'expression de notre génome. Les effecteurs naturels sont des petits ARN de structure voisine des siRNA qui ont été appelés [micro-ARN ou miRNA](#). Ces miRNA, qui font une vingtaine de nucléotides, sont transcrits à partir de notre ADN, pris en charge par la machinerie siRNA et reconnaissent des ARN messagers cellulaires dont ils inhibent l'expression. Le mécanisme d'inhibition peut être soit dû à un clivage de l'ARNm, comme dans le cas des siRNA, ou à un blocage de la traduction des ARNm en protéines. Plus de 400 miRNA, de séquences différentes, ont été identifiés fin 2006 et on considère qu'ils régulent probablement plus de 10% des gènes. Un ARNm peut lier plusieurs miRNA et réciproquement un miRNA peut se lier à différents ARNm.

L'histoire récente des ARN interférents montre à quel point il est impossible de prévoir le cheminement des découvertes et de programmer la recherche. L'observation faite sur les Pétunias a conduit en très peu de temps à la mise à jour de mécanismes extrêmement fondamentaux du contrôle de l'expression génique, si fondamentaux qu'ils ont été conservés depuis les Plantes jusqu'aux aux Nématodes, à la Drosophile et aux Mammifères. Cette découverte fortuite a permis de développer les siRNA, puissants outils pour disséquer la fonction des gènes, et pour demain en corriger l'expression pathologique. De nombreux chercheurs s'accordent à dire que l'ARN interférence est l'outil qui révolutionne la pratique du chercheur au même titre que la [réaction de polymérisation en chaîne](#) ou PCR a révolutionné en son temps l'étude de l'ADN. Source : http://fr.wikipedia.org/wiki/ARN_interf%C3%A9rent

Lamarck ou **Jean-Baptiste Pierre Antoine de Monet, chevalier de Lamarck** (1^{er} août 1744, [Bazentin](#), [Somme](#) – 18 décembre 1829, [Paris](#)) est un [naturaliste français](#) connu pour avoir proposé le premier une théorie matérialiste et mécaniste de la vie et de l'évolution des êtres vivants. Il est également un des rares évolutionnistes à avoir compris la *nécessité théorique* de l'évolution des êtres vivants. Sa théorie transformiste est fondée sur deux principes :

1. la complexification croissante de l'organisation des êtres vivants sous l'effet de la dynamique interne propre à leur métabolisme ;
2. la diversification, ou spécialisation, des êtres vivants en de multiples espèces, sous l'effet des circonstances variées auxquelles ils sont confrontés dans des milieux variés et auxquelles ils sont contraints de s'adapter en modifiant leur comportement ou leurs organes pour répondre à leurs besoins (cette modification n'étant pas le produit de leur volonté ou de leur désir, mais toujours de cette dynamique interne propre à la vie conçue ici comme un processus où les flux de matière nécessaires à la vie structurent la matière vivante et, par suite, les organismes).



Portrait de Jean-Baptiste Lamarck, dans la *Galerie des naturalistes* de Jules Pizzetta, [1893](#)

Il est également un de ceux qui ont pour la première fois utilisé le terme de [biologie](http://fr.wikipedia.org/wiki/Jean-Baptiste_de_Lamarck) pour désigner la science qui étudie les êtres vivants. Lire la suite sur http://fr.wikipedia.org/wiki/Jean-Baptiste_de_Lamarck

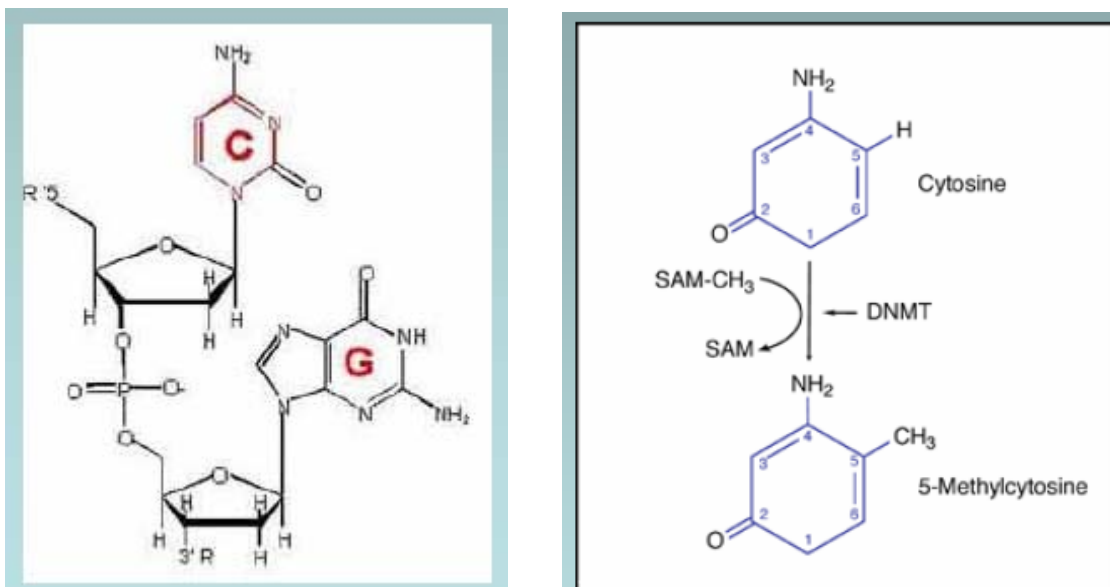
Méthylation de l'ADN - Base moléculaire de l'empreinte parentale

La principale modification épigénétique (donc réversible) de l'ADN en rapport avec l'empreinte parentale est la **méthylation**. Celle-ci concerne les cytosines quand elles sont associées à une Guanine dans un doublet **CpG**. 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 REGLE ABSOLUE).

Source : cvirtuel.cochin.univ-paris5.fr/empreinte/Chapitre_2/Chap02_03.htm



La **méthylation de l'ADN** chez les mammifères ne s'effectue que sur des résidus Cytosine (C) précédant un résidu Guanine (G) [schéma de gauche].

Réaction de méthylation [schéma de droite] : DNMT = ADN méthyltransférase ; SAM = S-Adénosyl Méthionine (donneur de groupements méthyl). In MODIFICATIONS

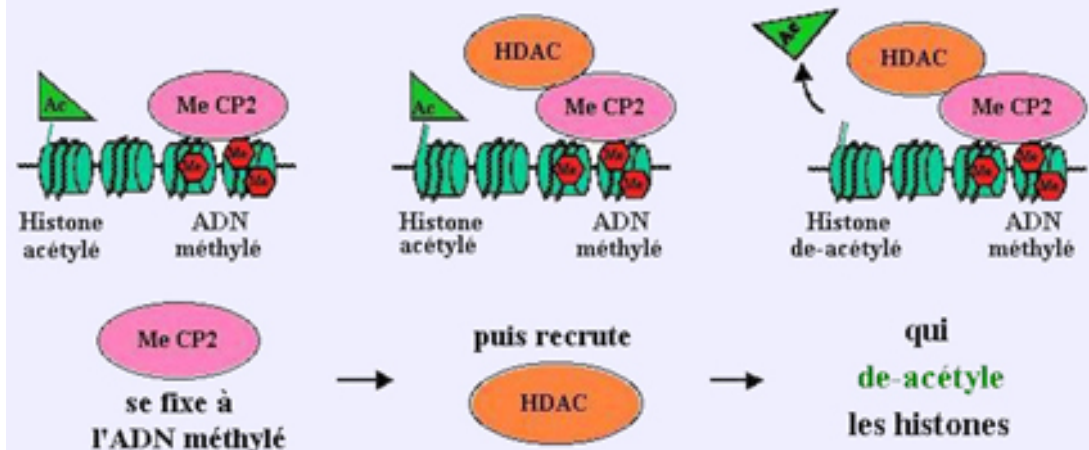
EPIGENETIQUES ET PATHOLOGIE HUMAINE, Thierry Forné, Institut de Génétique Moléculaire – CNRS Montpellier, Cours du 25 novembre 2004. Master 1ère année – Bases moléculaires des maladies génétiques. Responsables : Professeur Mireille Claustres, Université Montpellier I et Professeur Gérard Lefranc, Université Montpellier. Source: imgt.cines.fr/textes/IMGTEducation/Tutorials/Epigenetics/_FR/Epigenetics_TForne.pdf

La méthylation de l'ADN génomique chez les plantes. Mécanismes et rôles biologiques

Rival A. 1998. In : *Séminaire UPRESA-CNRS sur les Signaux et Régulations lors du Développement chez les Végétaux*. - Montpellier : CIRAD-CP, 1998. s.l. : s.n., 1 p.. Séminaire UPRESA-CNRS sur les signaux et régulations lors du développement chez les végétaux, 1998-11-27, (Rouen, France).

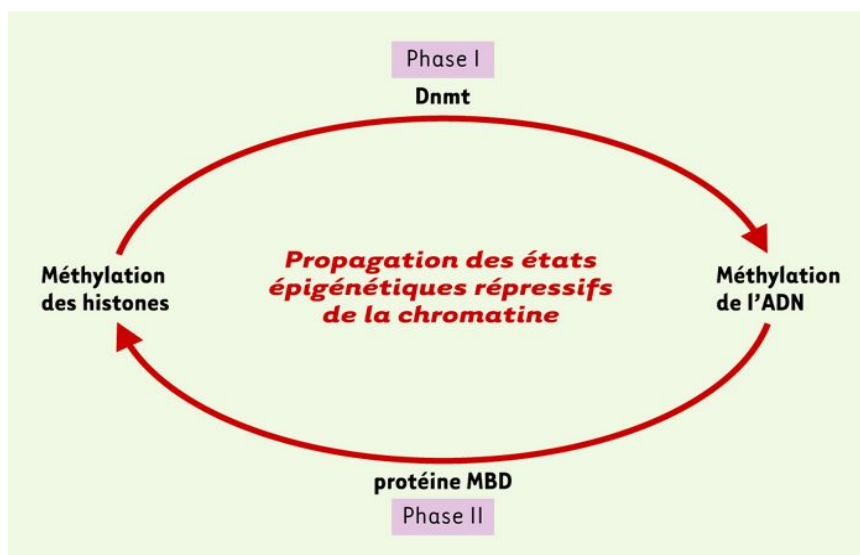
Les mécanismes de méthylation de maintenance au cours de la réplication de l'ADN et de méthylation *de novo* en réponse aux stimuli extérieurs sont aujourd'hui partiellement décrits chez les plantes supérieures ; ils font appel à l'action de DNA méthyltransferases dont la séquence est connue pour plusieurs espèces (pois, tabac, *Arabidopsis*), et dont les gènes responsables de la biosynthèse sont répertoriés. La maintenance de la méthylation des cytosines s'effectue, chez les plantes supérieures, suivant des motifs CG ou CpXpG symétriques. L'étude de la méthylation de l'ADN génomique chez les plantes fait aujourd'hui appel à un faisceau de techniques, héritées pour la plupart des modèles animaux et surtout de la médecine humaine. A l'aide d'exemples concrets issus des programmes de recherche en cours sur le déterminisme génétique de la variation somaclonale induite par embryogenèse somatique *in vitro* chez le palmier à huile, certaines de ces voies d'études sont exposées. Elles peuvent suivre une approche quantitative, c'est le cas de la détermination du pourcentage de cytosines méthylées par quantification HPLC des nucléosides libérés par hydrolyse enzymatique de l'ADN. Ce taux de méthylation globale est également estimé par un test MAA (Methylase Accepting Assay), mettant en jeu l'incorporation *in vitro* de groupements méthyle marqués [³H] sur l'ADN génomique, en présence d'ADN méthyltransférase. En complément, une approche qualitative est développée. Elle fait appel à une analyse Southern des ADN, suite à l'action d'enzymes de restriction isoschismères (site CCGG) sensibles ou non à la méthylation du résidu C interne au site de restriction (*MspI/HpaII*). L'ensemble de ces techniques permet aujourd'hui d'appréhender par des voies de recherche complémentaires le rôle de la méthylation de l'ADN dans l'expression du génome chez les plantes. Elles permettent d'aborder sous un angle novateur le concept de "biologie intégrative", permettant ainsi l'étude de l'ensemble des phénomènes (récepteurs membranaires, transduction des signaux, expression du génome) régissant la réponse des plantes aux stimuli environnementaux. Source : publications.cirad.fr/une_notice.php?dk=390450

La méthylation de l'ADN provoque la de-acétylation des histones



Source : atlasgeneticsoncology.org/.../HCFrFig1.jpg

Modèle de boucle de régulation pour la propagation des états épigénétiques de la chromatine :



In Les méthyltransférases de l'ADN: du remodelage de la chromatine au cancer, par François Fuks, Laboratoire de Virologie Moléculaire, CP 614, Faculté de Médecine, Université Libre de Bruxelles, 808, route de Lennik, B-1070 Bruxelles, Belgique. ffuks@ulb.ac.be

Résumé : La méthylation de l'ADN joue un rôle central au cours du développement et de la cancérogenèse et est essentielle pour le verrouillage de l'expression génique. La récente caractérisation des méthyltransférases de l'ADN (Dnmt) et de leurs partenaires protéiques a permis de lever le voile sur plusieurs mécanismes par lesquels la méthylation réprime la transcription et contribue à la cancérogenèse. Ces nouvelles découvertes ont d'importantes implications aussi bien pour la compréhension de la régulation génique que pour celles des mécanismes de l'oncogenèse. En outre, étant donné le caractère réversible de la méthylation, ces études ouvrent de nouvelles

perspectives vers une thérapie épigénétique du cancer. Source : <http://www.erudit.org/revue/ms/2003/v19/n4/006501ar.html>

Néo-Darwinisme ou **Théorie synthétique de l'évolution** qui constitue le [cadre conceptuel](#) le plus largement utilisé dans l'étude [scientifique](#) des processus d'[évolution](#) en [biologie](#). Cette théorie est basée sur l'intégration de la [théorie de l'hérédité mendélienne](#) et de la [génétique des populations](#) à la [théorie darwinienne](#)¹. Cette synthèse fut menée au cours des [années 1930](#) et [1940](#) par [R.A. Fisher](#), [J.B.S Haldane](#), [Sewall Wright](#), [Julian Huxley](#), [Ernst Mayr](#), [Bernhard Rensch](#), [George Gaylord Simpson](#) et [George Ledyard Stebbins](#). Baptisée ainsi par [Julian Huxley](#) en [1942](#), cette théorie est aussi appelée **néodarwinisme** ou **synthèse néo-darwinienne** pour souligner le fait qu'elle constitue une extension de la théorie originale de [Charles Darwin](#) qui ignorait les mécanisme de l'[hérédité génétique](#). Lire la suite sur le site Wikipédia : <http://fr.wikipedia.org/wiki/N%C3%A9o-darwinisme>

Traduction (génétique) : c'est l'interprétation des [codons](#) de l'[ARNm](#) en [acides aminés](#). Le [code génétique](#) est le système de correspondances (code) permettant à l'[ARN](#) d'être traduit en [protéine](#) par une [cellule](#). La traduction s'effectue dans le [cytoplasme](#), elle nécessite des acides aminés qui sont [polymérisés](#) selon l'ordre donné par les codons de l'[ARNm](#). Elle a aussi besoin d'énergie, des [ribosomes](#), des [ARNt](#), de l'activité enzymatique et d'un **plan** apporté par l'[ARNm](#).

Transcription : c'est un processus biologique [ubiquitaire](#) qui consiste, au niveau de la [cellule](#), en la copie des régions dites codantes de l'[ADN](#) en molécules d'[ARN](#). En effet, si la molécule d'ADN est le support universel de l'information génétique, ce sont les molécules d'ARN qui sont reconnues par la machinerie de traduction en [séquences protéiques](#).

L'enzyme qui catalyse cette réaction de transcription est appelée [ARN polymérase](#). Il en existe plusieurs types intervenant dans la transcription de plusieurs types d'ARN (messenger, ribosomique, de transfert, etc.) L'ARN polymérase reconnaît et se fixe sur une région particulière de l'ADN, située en amont d'une région codante d'un gène : le site [promoteur](#).

Chez les [eucaryotes](#), le transcrit primaire d'ARNm est complété par une queue (polyadénine) et une tête (riche en [guanine](#)), c'est la coiffe de guanosine méthylé.

La molécule d'ARN directement synthétisée à partir du modèle ADN reste dans le noyau et est traitée par un complexe enzymatique. Ce mécanisme s'appelle l'[épissage](#) : certaines séquences appelées introns sont excisées, les exons restant se relient ensuite entre eux. Il peut y avoir un mécanisme d'épissage alternatif, augmentant ainsi le nombre de possibilités d'ARN messenger mature. L'ARN produit est plus court, passe dans le cytoplasme et devient un [ARNm](#) ou ARN messenger mature.

L'ARNm est alors traduit en protéine à partir des acides aminés en présence des ribosomes et des ARN de transfert (ARNt). Ce mécanisme s'appelle la [traduction](#).

Source ; [http://fr.wikipedia.org/wiki/Transcription_\(biologie\)](http://fr.wikipedia.org/wiki/Transcription_(biologie))

Transcription et traduction génétique : lorsque les besoins se font sentir (sous l'action d'hormones par exemple), la cellule déclenche la synthèse d'une protéine. Cette synthèse passe par la fabrication d'une copie inversée d'un des brins d'ADN, l'ARNm. C'est la **transcription**. Cet ARN sera ensuite lu et traduit en protéine. La transcription est un processus très régulé, notamment grâce à des protéines appelées facteurs de transcription. Une dérégulation et la machinerie s'embale, les ARN sont transcrits de manière anarchique, les protéines sont présentes en excès, entraînant un fonctionnement cancéreux.

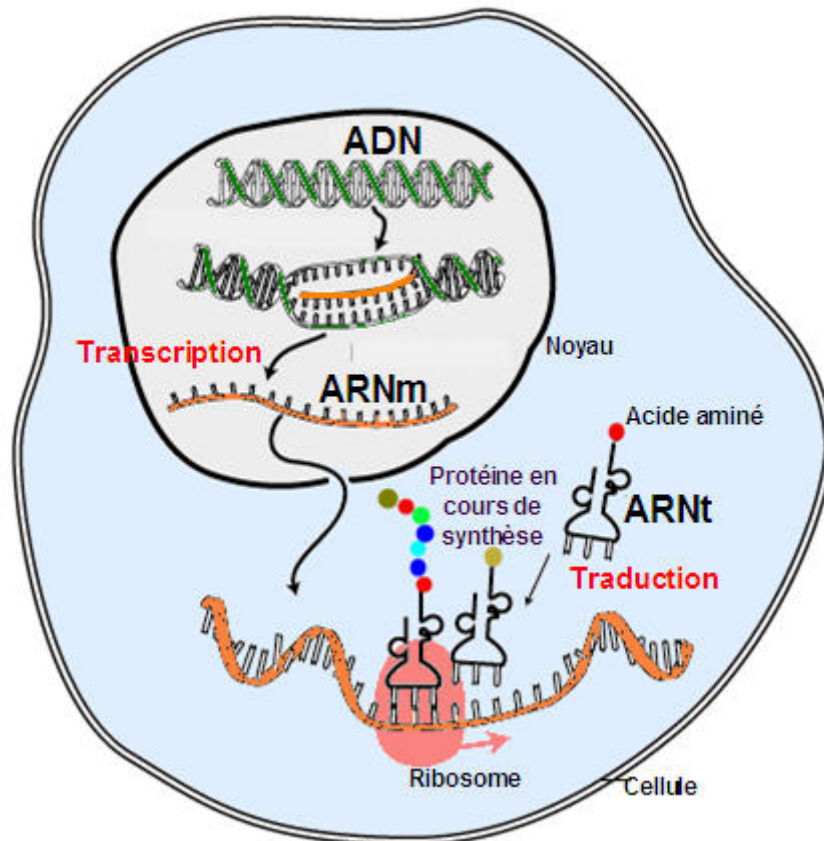


Photo © L'internaute. Source :

<http://www.journaldunet.com/science/biologie/dossiers/06/0609-adn/adn2/2.shtml>

Transcriptase inverse ou **rétrotranscriptase** (en anglais *reverse transcriptase* ou encore **RT**) : c'est une enzyme utilisée par les rétrovirus et les rétrotransposons qui transcrivent l'information génétique des virus ou rétrotransposons de l'ARN en ADN, qui peut s'intégrer dans le génome de l'hôte. Les eucaryotes à ADN linéaire utilisent la téломérase, une variante de la transcriptase inverse, avec le modèle d'ARN contenu dans l'enzyme elle-même. L'enzyme que l'on mentionne collectivement sous le nom de transcriptase inverse comprend en général une polymérase de l'ADN ARN-dépendante et une polymérase de l'ADN ADN-dépendante, lesquelles travaillent en synergie pour réaliser la transcription en sens inverse de la direction standard. Cette transcription inverse ou rétrotranscription permet comme son nom l'indique de transcrire à l'envers c'est-à-dire d'obtenir de l'ADN à partir d'ARN.

La transcriptase inverse est utilisée dans le cadre d'une RT-PCR pour quantifier par exemple de l'ARN. En effet, la [réaction en chaîne par polymérase](#) (PCR) amplifie de l'ADN qui diffère de l'ARN par une différence de sucre (Désoxyribose pour l'ADN, Ribose pour l'ARN), ainsi que par une différence de base azotée (l'[uracile](#) (U) de l'ARN correspond à la [thymine](#) (T) de l'ADN), la RT effectue ce changement de base pour ainsi donner de l'ADN exploitable en PCR.



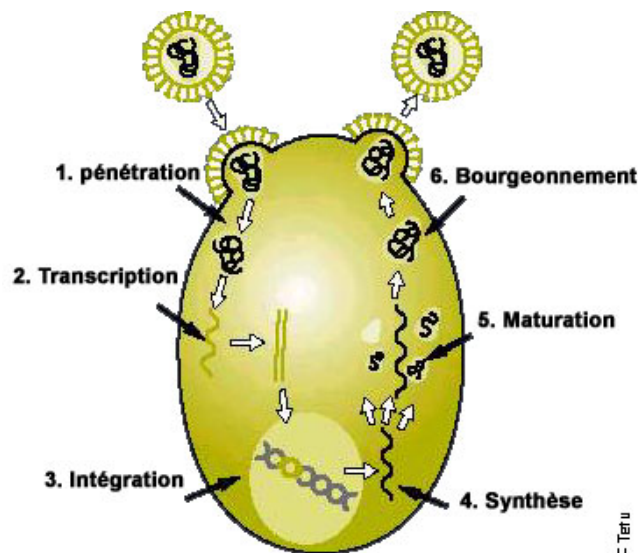
Cet article est une [ébauche](#) concernant la [biologie](#).

Vous pouvez partager vos connaissances en l'améliorant ([comment ?](#)) selon les recommandations des [projets correspondants](#).

Source : http://fr.wikipedia.org/wiki/Transcriptase_inverse

Exemple d'action de la Transcriptase inverse

Comment le VIH se reproduit ? - Février 03, 2008



Le VIH a la particularité de choisir les lymphocytes T4 pour cible et d'y pénétrer. Il utilise une enzyme, la transcriptase inverse, pour dévier en sa faveur l'activité reproductrice du lymphocyte.

La cellule T4 commence donc à produire des virus. Lorsqu'ils quittent le lymphocyte, ils l'endommagent ou le détruisent. Tous ces nouveaux virus cherchent alors d'autres cellules pour s'y multiplier à nouveau.

Les virus sont ainsi de plus en plus nombreux tandis que les lymphocytes T4, endommagés et finalement détruits, sont de moins en moins nombreux dans le sang. La capacité de résistance de l'individu aux infections est alors réduite.

Le cycle de réplication du VIH (voir schéma ci-dessus).

Le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) est un rétrovirus. Il a besoin d'intégrer le noyau de la cellule pour détourner son fonctionnement et assurer ainsi sa réplication. Nous détaillons ici les étapes les plus importantes de ce processus, qui sont autant de cibles potentielles pour des médicaments.

1. Pénétration

Les cellules hôtes du VIH portent à leur surface des récepteurs qui sont autant de portes d'entrée du VIH dans la cellule.

2. Transcription inverse

Le code génétique du VIH est sous forme d'ARN. Pour assurer l'intégration de ce matériel génétique à celui de la cellule afin de détourner le fonctionnement de celle-ci, il doit y avoir une étape permettant la «traduction» de l'ARN viral en ADN, c'est la **rétro-transcription** obtenue grâce à la transcriptase inverse du virus.

3. Intégration

L'ADN issu de la phase de transcription inverse est transporté dans le noyau de la cellule. Cet ADN s'intègre à l'ADN cellulaire, grâce à l'action de l'intégrase.

4. Synthèse

L'ADN sert de mode d'emploi à la création de nouvelles protéines virales. C'est l'étape de synthèse.

5. Maturation

Les protéines formées précédemment n'étant pas mures, elles doivent subir l'action d'une enzyme avant l'«assemblage». Cette enzyme est la protéase. Son action est indispensable pour la création de virus viables.

6. Bourgeoisement

C'est l'étape finale durant laquelle le virus formé quitte la cellule. Le VIH «enfonce» la membrane cellulaire, s'entoure de celle-ci et sort de la cellule. Le nouveau virus est désormais prêt à infecter une nouvelle cellule.

Source : <http://www.preventionsida.org/v2/67>

Waddington Conrad Hal (1905-1975) : [Biologiste](#), [paléontologue](#), embryologiste et [généticien](#) anglais. Quelques unes de ses publications : WADDINGTON, C.H. (1940). **Organisers and genes**. Cambridge : Cambridge University Press. WADDINGTON, C.H. (1942). Canalisation of development and the inheritance of acquired characters. **Nature** **150**, 563-565. WADDINGTON, C.H. (1956). **Principles of embryology**. London : George Allen & Unwin. WADDINGTON, C.H. (1957). **The strategy of the genes**. London : George Allen & Unwin. WADDINGTON, C.H. (1966). **New patterns in genetics and development**. New York : Columbia University Press. Source : http://www.collegeahuntsic.qc.ca/Pagesdept/Sc_Sociales/psy/introsite/lexique/definition_sw.htm



Photo Conrad Waddington : www.epigenetica.org/.../2007/10/waddington.jpg

Publication de Galperin, Charles. : Chapitre d'ouvrage scientifique (OS), titre : Conrad Hall Waddington ou comment l'épigénétique réunit l'embryologie et la génétique, 2008, par Miquel, Paul-Antoine, sous le titre **Biologie du XXIe siècle évolution des concepts fondateurs**, p. 131-158, Bruxelles : éditions de boeck, 2008.

Traduction, définitions et compléments en français:

Jacques Hallard, Ing. CNAM, consultant indépendant.

Relecture et corrections : Christiane Hallard-Lauffenburger, professeur des écoles honoraire

Adresse : 19 Chemin du Malpas 13940 Mollégès France

Courriel : jacques.hallard921@orange.fr

Fichier : Génétique Epigenetic Inheritance What Genes Remember ISIS french.3