Epigénétique : le génome et son environnement

Auteur :
KHOCHBIN Saadi, Directeur de recherche au CNRS, Institut Albert Bonniot, Université Grenoble Alpes

23-06-2020

La biologie moderne découvre des mécanismes dits « épigénétiques » permettant au génome de moduler son fonctionnement sans modifier l'information contenue dans les gènes eux-mêmes. La connaissance de ces mécanismes permet de mieux appréhender l'impact de l'environnement sur le fonctionnement des cellules, de mieux comprendre les maladies et d'envisager des approches thérapeutiques innovantes (lire aussi Épigénétique : Comment l'environnement influence nos gènes).

1. Vie et information

Une des caractéristiques principales du vivant est sa capacité à se reproduire. La reproduction correspond à la **transmission** à la descendance de toute l'**information** nécessaire à la vie, à son maintien et à sa **retransmission** future. Nous savons aujourd'hui que cette information est emmagasinée dans le **génome**. Après la reproduction, le génome hérité des parents dirige la formation d'un nouvel organisme. L'information véhiculée par le génome est stable. Elle ne s'adapte aux changements imprévus qu'en suivant des processus d'**altérations** et de **sélections** aléatoires des gènes (lire Le génome entre stabilité et variabilité & Polymorphisme génétique et variation), processus qui peuvent se dérouler sur une échelle considérable du temps ou ne jamais aboutir.

Ces dernières années, les médias ont fait connaître le terme « épigénétique » au grand public . Un terme souvent défini comme une information non-directement génétique, transmissible à la descendance et responsable de phénotypes mesurables.

Comme la génétique, l'épigénétique étudie des systèmes moléculaires qui emmagasinent, véhiculent et expriment de l'information régissant le vivant. Pour bien comprendre l'épigénétique et la génétique, il faut d'abord appréhender l'étroite interconnexion entre l'information et le résultat de son expression. Toute forme de vie est le résultat de l'expression d'une information qui pilote la construction de divers systèmes moléculaires organisés qui assurent la vie, son maintien et sa transmission.

L'essentiel de cette **information** est portée par une molécule se présentant sous la forme d'une longue chaine, l'**ADN**. C'est une succession de quatre unités de base, codifiées par les lettres A, G, C et T. Le long de l'ADN, cette information est emmagasinée dans les gènes et dont l'ensemble définit le **génome** (Figure 1). Au sein des gènes, une combinaison de trois de ces lettres identifie un acide aminé dont la succession donne lieu aux protéines.

La vie étant un phénomène complexe, elle dépend d'interactions également très complexes entre ses éléments constituants codés par les gènes. Ces gènes doivent donc non seulement pouvoir s'exprimer de manière régulée dans le temps et dans l'espace mais aussi **coordonner leurs actions**. Ils doivent également **adapter leur fonctionnement** à un **environnement en perpétuel changement**. De plus, comme tous les systèmes organisés, les cellules ont besoin d'énergie, elle aussi étroitement connectée à l'environnement.

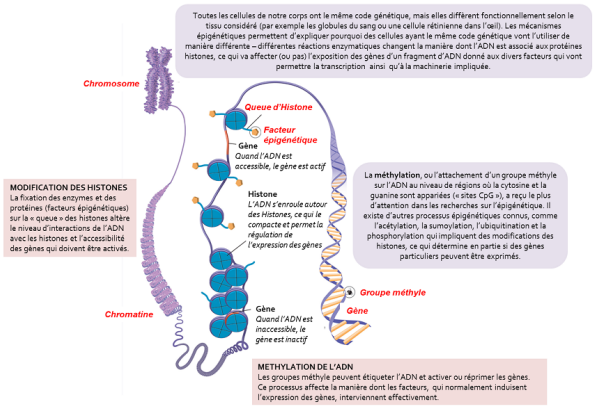

Figure 1. Des chromosomes aux gènes : organisation et modifications épigénétiques du génome. Le génome se trouve organisé au sein d'une structure connue sous le nom de chromatine. Celle-ci comprend l'ADN en interaction avec des protéines nommées histones. Quatre histones différentes forment l'unité de base de la chromatine : le nucléosome. En interagissant entre eux, les nucléosomes forment une chaine en « collier de perles ». L'ADN et les histones peuvent être chimiquement modifiés créant ainsi un système de balisage moléculaire qui fait partie intégrante de l'épigénome. [source : Schéma adapté de © 2012 janewhitney.com Licence Public Domain Mark 1.0 ; voir réf. 1]

La communication des gènes entre eux, avec leur environnement et les sources d'énergie et de matière, permet la cohérence de l'ensemble du système cellulaire et de l'expression de la vie.

Les gènes fonctionnent en continu de manière programmée et programmable. En réponse aux différents stimuli, ils permettent la mise en place et le maintien de toutes les structures cellulaires et les rendent dynamiques et adaptables. Codés par certains gènes, des régulateurs moléculaires spécifiques assurent l'expression appropriée du génome en réponse aux différents stimuli internes ou externes.

2. Information non-génétique

Il existe un deuxième niveau d'information de nature moins saisissable que celle portée par le code génétique, qui instruit et contrôle le fonctionnement des gènes de manière plus ou moins stable et possiblement transmissible à la descendance. Pour l'essentiel, cette information est directement associée à l'ADN soit sous forme de modifications chimiques de celui-ci soit à des protéines : les **histones**.

Les histones permettent d'empaqueter la longue chaine de l'ADN (Figure 1) dans un petit volume tel que celui du noyau des organismes eucaryotes. Elles permettent aussi d'emmagasiner de l'information relative à la régulation de l'expression des gènes.

La nature et le degré de l'empaquetage des gènes conditionnent leur capacité à être exprimés ou au contraire à rester silencieux. Les **modifications chimiques** de ces histones et leur nature portent une information, lue en temps, qui modifie l'expression des gènes sous-jacents ou à distance.

Ces modifications chimiques sont réversibles grâce à des enzymes spécifiques. Ces enzymes mettent en place ou enlèvent ces modifications et donc établissent ou modifient les instructions données aux gènes, modulant ainsi leur expression.

Ces modifications chimiques peuvent donc être considérées comme des **balises moléculaires**, reconnues par des machineries qui contrôlent l'accès aux gènes. Une série d'instructions maintient l'ADN enfoui dans les histones et non accessible. D'autres instructions, au contraire, rendent les gènes visibles aux éléments qui régulent leur expression.

3. Épigénome et stabilité du fonctionnement du génome

L'ensemble de ces modifications définit l'**épigénome** qui correspond à une partie importante de l'information épigénétique portée par la cellule. Sur le plan fonctionnel, l'épigénome participe, entres autres, à la définition de l'**identité cellulaire** en assurant l'expression spécifique des gènes dans chaque type cellulaire et dans les différents tissus qui nous constituent. L'organisme humain compte par exemple près de 200 types de cellules différents. La nature différente de ces cellules peut s'expliquer par une expression différentielle de gènes présents dans toutes les cellules. Bien que la recherche continue sur les mécanismes qui dirigent ces différenciations cellulaires, nous savons que l'expression des gènes reste stable dans les cellules pleinement différenciées et résiste bien aux changements. C'est un système de sécurité très important car l'identité de chaque cellule en dépend ... et de ce fait le bon fonctionnement de l'organisme.

Cette résistance aux changements repose grandement sur la stabilité de l'information épigénétique associée aux gènes. C'est en partie pour cette raison que la reprogrammation des cellules adultes en cellules souches, c'est à dire une dé-différenciation, reste peu efficace... même en suivant le procédé découvert par le prix Nobel 2012, Shinya Yamanaka. Cette découverte montre que l'on peut faire revenir des cellules différenciées en arrière. Comment ? En y faisant agir des facteurs régulateurs directs de l'expression des gènes qui sont normalement actifs dans les cellules souches, mais pas dans les cellules différenciées. Les recherches menées par Yamanaka et d'autres chercheurs montrent que cette reprogrammation ne marche que sur une fraction négligeable de cellules. La grande majorité des cellules échappe à l'action de ces facteurs.

En cause ? La stabilité de l'information épigénétique qui empêche le changement du programme de l'expression des gènes. Cette même stabilité nous protège contre le dysfonctionnement du génome et la survenue de pathologies graves comme le cancer.

4. Nouveaux concepts

L'ensemble des enzymes impliquées dans les modifications chimiques de l'ADN, des histones et d'autres protéines régulatrices, utilise des molécules issues du **métabolisme cellulaire** pour réaliser ces modifications. Quant aux enzymes qui enlèvent ces modifications, elles peuvent dépendre ou être sensibles aux molécules produites par le métabolisme.

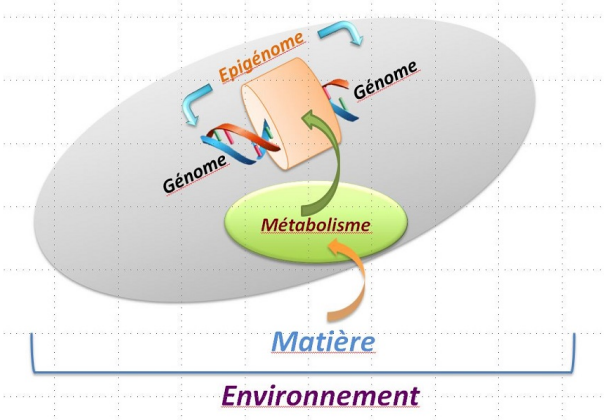

Figure 2. Comment le génome intègre l'information en provenance de son environnement ? Le métabolisme cellulaire inclut toutes les réactions chimiques synthétisant ou cassant des molécules qui constituent la cellule. Certains composés générés lors de ces processus contrôlent directement les modifications chimiques des histones et de l'ADN et donc impactent le fonctionnement des gènes et peuvent contribuer à laisser une mémoire d'un événement donné, au niveau du génome. Il existe un flux continu de matière entre l'environnement, les processus métaboliques et l'épigénome. Celui-ci adapte et ajuste l'activité du génome en fonction de l'état du métabolisme et donc indirectement de l'environnement. [source : © Saadi Khochbin.]

Les **enzymes** dites « **épigénétiques** », **lient** donc directement **métabolisme cellulaire** et contrôle de l'**expression des gènes**. En fait, **l'information** mise en place par ces enzymes **impacte l'expression des gènes** de manière plus ou moins stable, reflet de l'état métabolique des cellules. En d'autres termes, l'état du métabolisme cellulaire détermine en grande partie l'instruction donnée aux machineries cellulaires pour exprimer ou pas, les gènes. Le métabolisme constitue donc la pièce maitresse du système de communication entre génome et environnement. **Via le métabolisme, les modifications de l'environnement peuvent donc impacter l'expression des gènes**. Ce point est un élément central. Régime alimentaire, effort physique ou sédentarité, maladies, vieillissement… : tout ce qui influence le métabolisme peut modifier l'expression de nos gènes.

Nombre de résultats expérimentaux utilisant divers organismes modèles comme la levure, la plante *Arabidopsis*, la mouche Drosophile, le ver *C. elegans* ou la souris, montre qu'un régime alimentaire ou simplement l'expérience d'un stress ou d'un conditionnement particulier peuvent influencer la descendance, sans que cela modifie leur ADN. Cependant, les mécanismes précis de ce phénomène nous échappent encore. Parmi d'autres exemples, celui l'abeille est intéressant son développement et les phénotypes exprimés sont fortement influencés par sa nourriture.

5. Applications nouvelles : épigénétique translationnelle

Ces découvertes nous révèlent des aspects critiques de la régulation de la vie cellulaire et celle des organismes. Elles ouvrent aussi des domaines d'applications considérables en biotechnologie et en santé humaine... et même en sociologie.

La connexion directe entre mécanismes épigénétiques et environnement rend possible l'identification de perturbateurs environnementaux susceptibles d'influencer le fonctionnement des gènes. Les effets de ces perturbateurs peuvent aussi être déterminés. En ce qui concerne les pathologies, il est envisageable de modifier l'état de l'expression des gènes pour éloigner les cellules de l'état pathologique et pathogène et/ou de les rendre plus réceptives aux traitements ciblés ou généralistes.

La **reprogrammation des cellules** recèle des applications immenses en médecine régénérative et en biotechnologies. Comprendre ces mécanismes épigénétiques rend aussi bien plus efficace la reprogrammation des cellules. A la clé, de nombreuses applications potentielles pour la médecine, l'agriculture et les industries associées.

De plus, les industries pharmaceutiques ont réalisé qu'un nouveau champ d'applications s'ouvre pour développer de nombreux médicaments inédits. En effet, les « **balises** » **épigénétiques** instruisant le génome sont le résultat de dizaines d'activités enzymatiques. On peut donc utiliser de petites molécules régulatrices de ces enzymes pour changer la nature de ces instructions et ainsi modifier l'état de l'expression des gènes. D'autres molécules peuvent modifier la reconnaissance de ces « balises » par des machineries cellulaires et donc aussi modifier les instructions données aux gènes.

Ces divers molécules naturelles ou synthétiques devraient permettre d'agir à différents niveaux sur l'expression des gènes. Cette perspective de voir apparaître de nouveaux médicaments concerne un large éventail de pathologies. Pour le cancer, les premières générations de **médicaments** dits « **épigénétiques** » sont déjà utilisées en clinique ou en essai sur des patients.

Cette connaissance de l'épigénétique définit également les bases d'une bonne pratique de l'hygiène de vie et peut améliorer la **santé publique** en général et présente donc un **enjeu sociétal et politique** considérable. Une connaissance approfondie de l'impact de la nourriture, de la qualité de l'air et de l'eau et du mode de vie sur l'état de l'expression des gènes donne la possibilité de rationaliser la gestion de son environnement, de sa nourriture et de son mode de vie pour optimiser son bien-être.

Économiquement, l'impact de cette nouvelle connaissance est immense car non seulement l'industrie pharmaceutique mais aussi le monde des biotechnologies et de l'industrie agroalimentaire sont directement concernés.

En conclusion, en nous apportant la compréhension de l'interface entre environnement et génome, l'épigénétique est au centre d'une révolution scientifique, politique et économique considérables.

Il faut que les politiques réalisent ces enjeux. Et que nos universités s'engagent à former nos futurs chercheurs dans ce domaine. C'est un nouveau défi des temps modernes : saisir cette opportunité peut avoir des conséquences importantes sur notre position dans le monde à venir.

Références et notes

Photo de couverture : © Christoph Bock, *Max Planck Institute for Informatics* ; Licence (CC BY-SA 3.0) via Wikimedia Commons

[1] Figure originale : *https://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=PMC3491936_ehp.120-a396.g002&req=4* ;

L'Encyclopédie de l'environnement est publiée par l'Université Grenoble Alpes - www.univ-grenoble-alpes.fr

Pour citer cet article: **Auteur :** KHOCHBIN Saadi (2020), Epigénétique : le génome et son environnement, Encyclopédie de l'Environnement, [en ligne ISSN 2555-0950] url : http://www.encyclopedie-environnement.org/?p=1158

Les articles de l'Encyclopédie de l'environnement sont mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.