

*Université Populaire de Marseille, printemps 2019*

***Hérédité génétique et épigénétique***

***Jacques van Helden***

***Introduction au cours***

Consulter  
le journal

→  Se connecter



ACTUALITÉS ▾

ÉCONOMIE ▾

VIDÉOS ▾

OPINIONS ▾

CULTURE ▾

M LE MAG ▾

SERVICES ▾

SCIENCES



## CHRONIQUE

Marie-Laure Théodule

# Le mystérieux rôle de l'épigénétique

Certains traumatismes vécus par des parents provoquent des maladies sur plusieurs générations. En modifiant le fonctionnement des gènes, ils laisseraient des marques biochimiques qui se transmettent aussi.

Publié le 17 octobre 2018 à 11h00 - Mis à jour le 17 octobre 2018 à 14h38 |  Lecture 3 min.

## 🔒 ÉPIGÉNÉTIQUE : L'alimentation des parents a ses conséquences cardiaques multigénérationnelles

Actualité publiée il y a 2 semaines 4 jours 23 heures

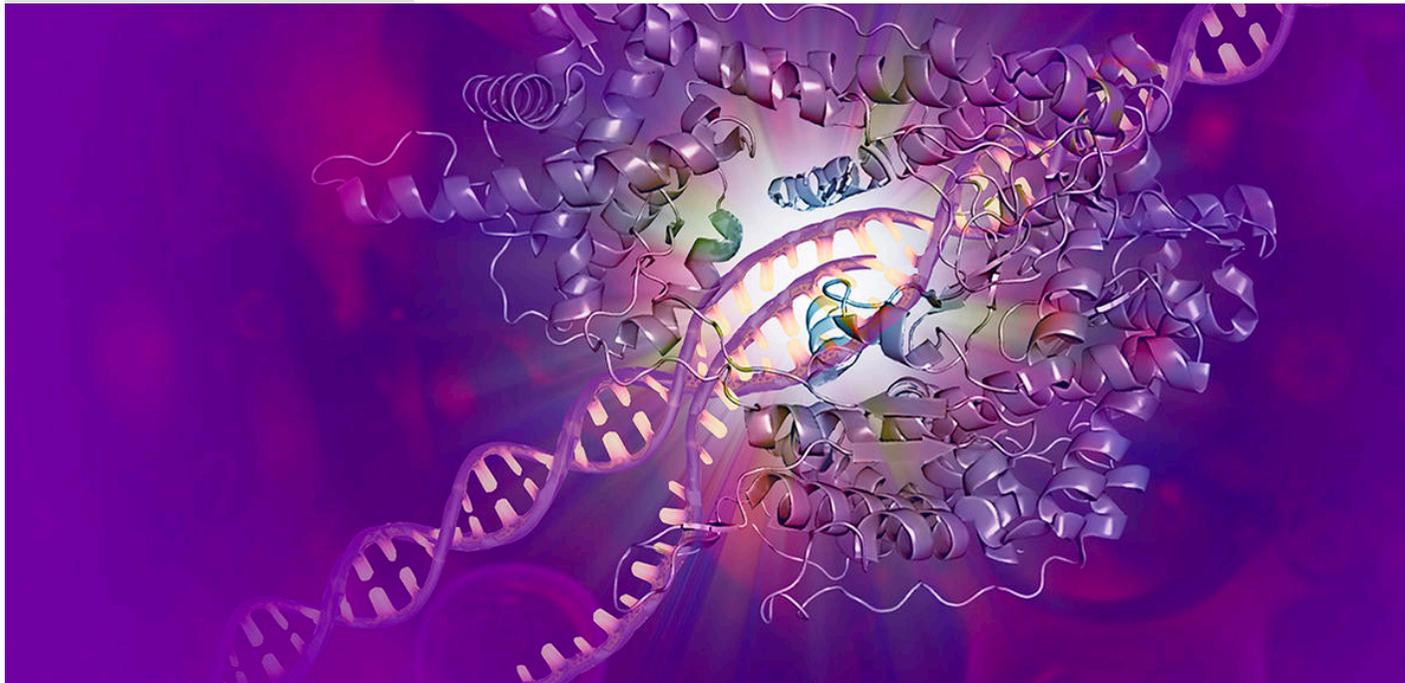
*Nature Communications*



Ces mouches des fruits soumises à un régime riche en graisses vont léguer à deux générations successives le risque cardiaque associé à ce facteur alimentaire. Si nous sommes conscients que nous devrions manger des fruits et des légumes pour garder notre cœur en bonne santé, nous ignorons que certains changements épigénétiques hérités ou transmissibles à nos enfants ou nos petits-enfants peuvent leur transmettre également ces effets cardiaques néfastes d'un régime alimentaire malsain. Cette équipe du Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute (La Jolla) en fait la démonstration dans la revue *Nature Communications*.

# L'épigénétique mène le génome à la baguette

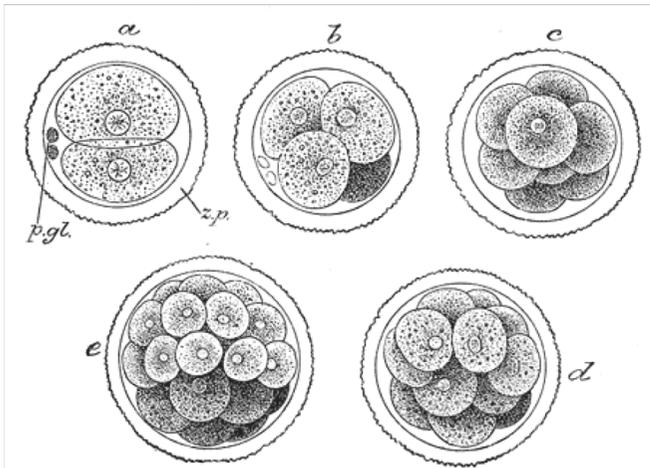
18.06.2018, par [Grégory Fléchet](#)



*Qu'est-ce que l'épigénétique ?*

# Différenciation cellulaire et développement embryonnaire

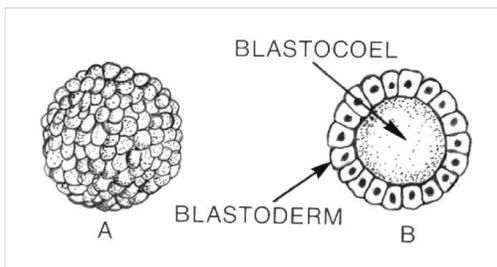
## Segmentation



Henry Gray (1825–1861). Anatomy of the Human Body. 1918.  
**First stages of segmentation of a mammalian ovum.**  
 Semidiagrammatic. (From a drawing by Allen Thomson.) z.p. Zona striata. p.gl. Polar bodies. a. Two-cell stage. b. Four-cell stage. c. Eight-cell stage. d, e. Morula stage.  
<https://www.bartleby.com/107/illus8.html>

## Blastulation

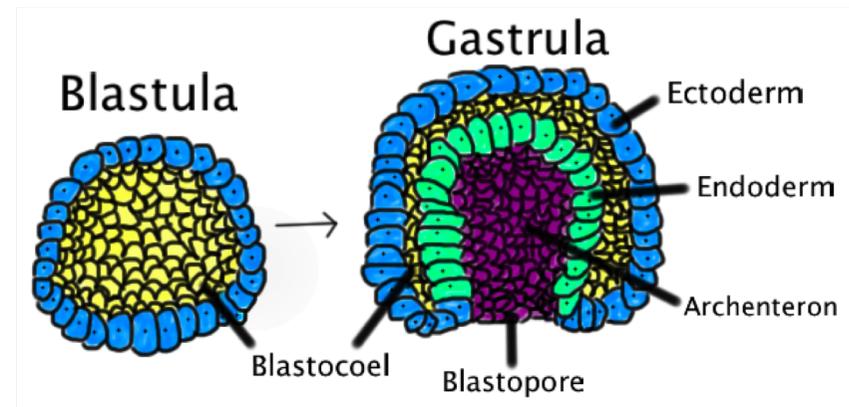
[https://en.wikipedia.org/wiki/Embryonic\\_development#/media/File:Gray9.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Embryonic_development#/media/File:Gray9.png)



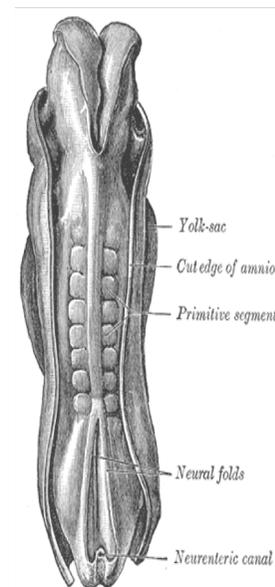
Formation de la blastula  
 Archives of [Pearson Scott Foresman](#),  
 donated to the [Wikimedia Foundation](#)

## Gastrulation

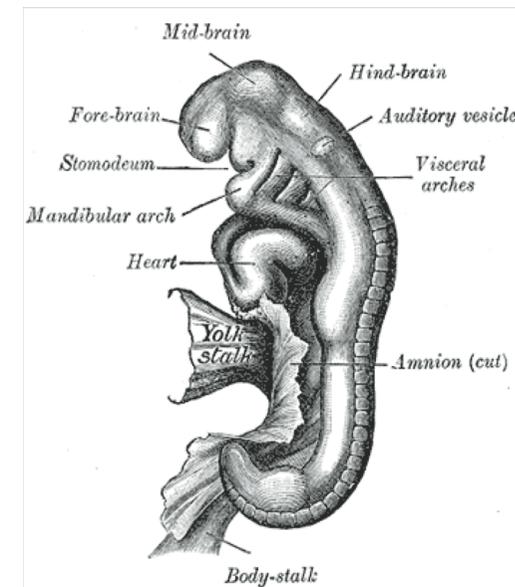
Image: [https://en.wikipedia.org/wiki/Embryonic\\_development#/media/File:Gray9.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Embryonic_development#/media/File:Gray9.png)



## Somitogénèse



## Organogénèse

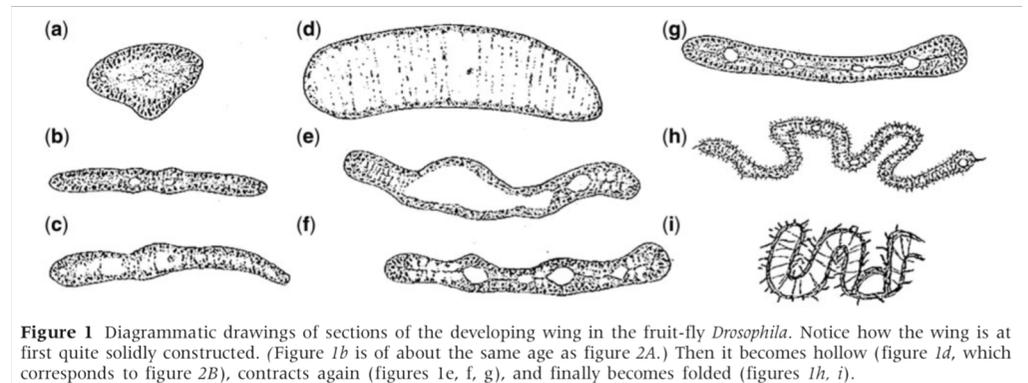


Henry Gray (1825–1861). Anatomy of the Human Body. 1918  
<https://www.bartleby.com/107/>

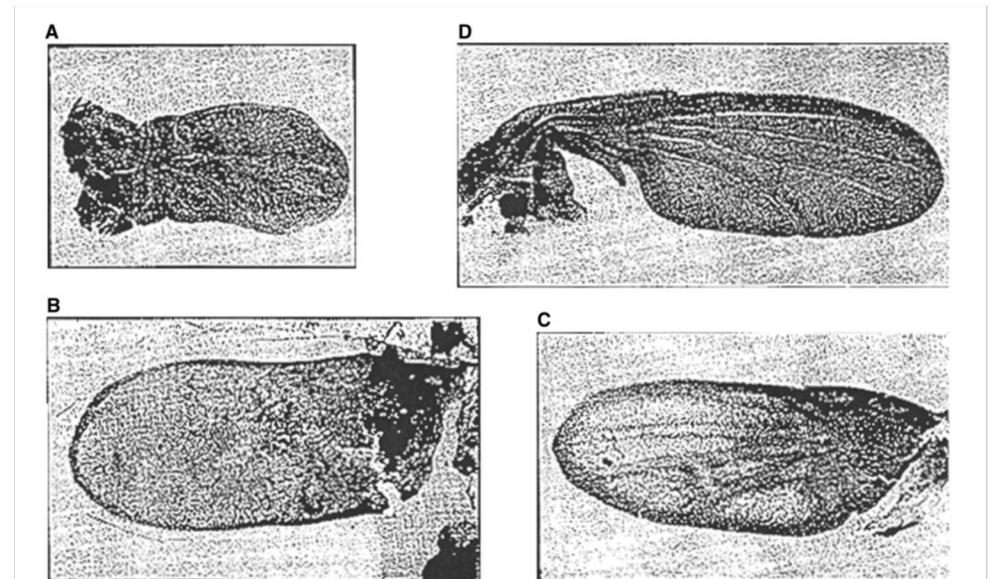
# Waddington, 1942 – The Epigenotype

Un grand nombre de généticiens [...] ont tenté de découvrir les processus impliqués dans les mécanismes par lesquels les gènes du génotype entraînent les effets phénotypiques. Le premier pas d'une telle entreprise est [...] de décrire ce qu'on peut voir du processus de développement. [...] La seconde partie de cette tâche, la plus importante, est de découvrir les mécanismes causaux à l'œuvre, et de les relier pour autant que possible à ce que l'embryologie expérimentale a déjà révélé de la mécanique du développement. Nous pourrions utiliser le nom « épigénétique » pour de telles études, mettant ainsi l'accent sur leur relation aux concepts, si fortement favorable à la théorie classique de l'épigénèse, auxquels sont arrivés les embryologistes. Nous devons certainement nous souvenir qu'entre le génotype et le phénotype se trouve un complexe complet de processus développementaux. Il est pratique de disposer d'un nom pour ce complexe: « épigénotype » semble adéquat.

Waddington, C.H. (1942). The epigenotype. 1942. *Int J Epidemiol* 41, 10–13



**Figure 1** Diagrammatic drawings of sections of the developing wing in the fruit-fly *Drosophila*. Notice how the wing is at first quite solidly constructed. (Figure 1b is of about the same age as figure 2A.) Then it becomes hollow (figure 1d, which corresponds to figure 2B), contracts again (figures 1e, f, g), and finally becomes folded (figures 1h, i).



**Figure 2** Four stages in the development of the wing in *Drosophila*. Figure A shows the wing shortly after the puparium is formed; in B the wing has become inflated, and its venation is obliterated; in C and D it contracts again and its final venation appears. Just after the stage shown in D, the wing becomes folded and remains thus until just after the fly emerges from the pupa.

# Exemples de modifications épigénétiques

- Au niveau des cellules / tissus / organes
  - Différenciation cellulaire durant le développement
- Au niveau des organismes
  - Castes chez les insectes sociaux
  - Phases solitaire / grégaire chez le criquet migrateur
  - Souris Agouti
- Microorganismes (cellule = organisme)
  - Adaptation enzymatique des bactéries à la présence de substrats

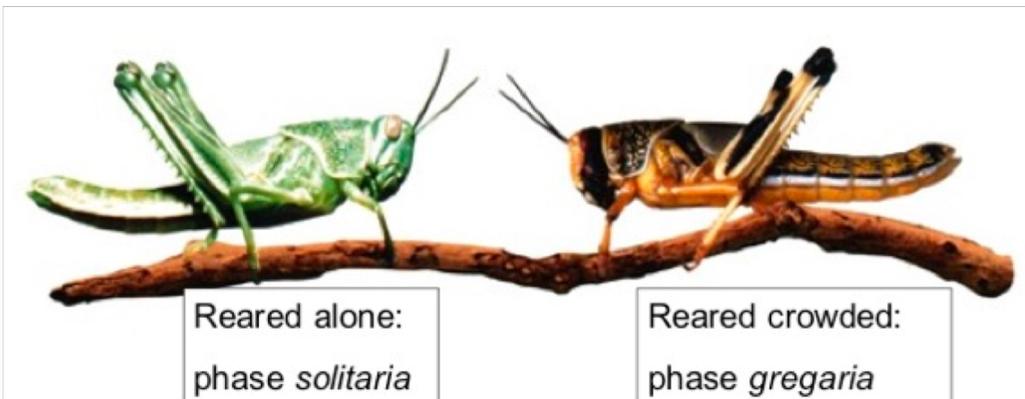
**Ouvrière**



**Reine**



**Mâle**



# Héritabilité de l'état induit chez l'entérobactérie

- Expérience de Novick et Weiner (1957)
  - Cultures d'entérobactéries
  - Milieu de culture + inducteur → la beta-galactosidase est active
  - Milieu de culture sans inducteur → la beta-galactosidase est inactive
  - Que se passe-t-il à la concentration-seuil d'inducteur ?
- Activation transitoire
  - Un échantillon est soumis à une induction pendant quelques minutes
  - Un autre n'est pas soumis à l'induction
  - Les deux échantillons sont ensuite dilués pour obtenir des colonies issues de cellules isolées
  - Ces cellules sont mises en culture sur un milieu à concentration-seuil
- Résultat
  - Les cellules induites ont une beta-galactosidase active
  - Les cellules non-induites ne l'ont pas
- Le statut actif / non-actif est transmis à la descendance pendant 130 générations
- Ce statut est réversible, les cellules induites/non-induites ont les mêmes capacités
  - Si on transfère les cellules induites sur un milieu sans inducteur, l'activité beta-galactosidase s'arrête
  - Si on transfère les cellules non-induites sur milieu avec inducteur, elles expriment l'activité beta-galactosidase.

# Nanney (1958) redéfinition de l'épigénétique

1. Des cellules au matériel génétique identique peuvent manifester des phénotypes différents;
2. Les potentialités génétiques d'une cellule sont exprimées selon des patterns intégrés.
  - ▣ Exclusion mutuelle des différents types de différenciation.
3. Des changements particuliers d'expression peuvent être spécifiquement induits.
  - ▣ Exemple de l'induction enzymatique
  - ▣ Peut être extrinsèque ou intrinsèque
4. Les systèmes épigénétiques montrent une large gamme de caractéristiques de stabilité.
  - ▣ Transmission de caractéristiques en l'absence d'induction (« mémoire cellulaire »)
  - ▣ Pendant le développement, les cellules ne se « dédifférencient » pas
  - ▣ Dès lors comment distinguer les systèmes génétiques et épigénétiques
5. Certains facteurs épigénétiques pourraient être localisés dans le noyau
  1. Dans certains cas les systèmes épigénétiques et génétiques sont tous sur le chromosome

Question: peut-on établir une classification univoque des systèmes de régulation génétique et épigénétique ?

# La complexité de l'organisme, implicite dans l'œuf fécondé

- Waddington publie l'article fondateur de l'épigénétique en faisant (implicitement) référence à l'épigénèse : l'œuf fécondé contient *implicitement* la complexité de l'animal complètement fécondé. LA théorie de l'épigénèse s'oppose aux théories préformationnistes, qui postulaient que l'œuf fécondé contient déjà l'organisme complètement constitué.
  - *De toutes les branches de la biologie, c'est la génétique, la science de l'hérédité, qui a le mieux réussi à trouver un moyen d'analyser un animal en unités représentatives, de sorte que sa nature puisse être indiquée par une formule, tout comme nous représentons une molécule chimique par ses symboles appropriés. La génétique a été capable de le faire car elle étudie les animaux sous leur forme la plus simple, à savoir en tant qu'œufs fécondés, dans lesquels toute la complexité de l'animal pleinement développé est **implicite mais pas encore présente**. Mais la connaissance de la nature de l'œuf fécondé ne découle pas directement de l'examen de l'œuf; on la déduit en observant le nombre et les types d'adultes que produit leur développement. Ainsi, la génétique doit observer les phénotypes, les caractéristiques adultes des animaux, afin de tirer des conclusions sur les génotypes, les constitutions héréditaires qui en sont le sujet fondamental.*
  - *Of all the branches of biology it is genetics, the science of heredity, which has been most successful in finding a way of analysing an animal into representative units, so that its nature can be indicated by a formula, as we represent a chemical compound by its appropriate symbols. Genetics has been able to do this because it studies animals in their simplest form, namely as fertilized eggs, in which all the complexity of the fully developed animal is implicit but not yet present. But knowledge about the nature of the fertilized egg is not derived directly from an examination of eggs; it is deduced from a consideration of the numbers and kinds of adults into which they develop. Thus genetics has to observe the phenotypes, the adult characteristics of animals, in order to reach conclusions about the genotypes, the hereditary constitutions which are its basic subject-matter.*

# Waddington (1942) – Définition de l'épigénétique

- Waddington souligne l'importance d'aller au-delà de l'approche génétique – qui se contente d'établir les corrélations entre génotype et phénotype – en fondant une branche de la biologie qui analysera les mécanismes qui établissent les relations causales entre génotype et phénotype au cours du développement. Il propose d'appeler « **épigénétique** » la science qui étudie ces mécanismes, et définit par « **épigénotype** » le complexe de tous les processus développementaux qui se trouvent entre le génotype et le phénotype.
  - *Un grand nombre de généticiens [...] ont tenté de découvrir les processus impliqués dans les mécanismes par lesquels les gènes du génotype entraînent les effets phénotypiques. Le premier pas d'une telle entreprise est – ou plutôt devrait être, puisqu'il est souvent omis par ceux qui accordent un respect immérité au pouvoir de la raison – de décrire ce qu'on peut voir du processus de développement. Pour des enquêtes de ce type, le mot « phénogénétique » a été proposé par Haecker; La seconde partie de cette tâche, la plus importante, est de découvrir les mécanismes causaux à l'œuvre, et de les relier pour autant que possible à ce que l'embryologie expérimentale a déjà révélé de la mécanique du développement. Nous pourrions utiliser le nom « épigénétique » pour de telles études, mettant ainsi l'accent sur leur relation aux concepts, si fortement favorable à la théorie classique de l'épigénèse, auxquels sont arrivés les embryologistes. Nous devons certainement nous souvenir qu'entre le génotype et le phénotype se trouve un complexe complet de processus développementaux. Il est pratique de disposer d'un nom pour ce complexe: « épigénotype » semble adéquat.*
  - *Many geneticists [...] attempted to discover the processes involved in the mechanism by which the genes of the genotype bring about phenotypic effects. The first step in such an enterprise is – or rather should be, since it is often omitted by those with an undue respect for the powers of reason – to describe what can be seen of the developmental processes. For enquiries of this kind, the word 'phenogenetics' was coined by Haecker. The second and more important part of the task is to discover the causal mechanisms at work, and to relate them as far as possible to what experimental embryology has already revealed of the mechanics of development. We might use the name 'epigenetics' for such studies, thus emphasizing their relation to the concepts, so strongly favourable to the classical theory of epigenesis, which have been reached by the experimental embryologists. We certainly need to remember that between genotype and phenotype, and connecting them to each other, there lies a whole complex of developmental processes. It is convenient to have a name for this complex: 'epigenotype' seems suitable.*

Introduction : hérédité génétique et épigénétique

Chap. 1. Deux théories de l'évolution : Lamarck et Darwin

Chap. 2. Mécanismes moléculaires de l'hérédité et de l'adaptation

Chap. 3. Développement embryonnaire et différenciation cellulaire

Chap. 4. Les apports du séquençage des génomes

Chap. 5. Impact de l'environnement sur les organismes et sur leur descendance

Chap. 6. *Is Lamarck back or does Darwin win?*

Synthèse, conclusions et perspectives

# Jalons temporels

XVIII<sup>e</sup> siècle: transformisme des philosophes des lumières

1744 – 1829 : Lamarck (Jean-Baptiste Pierre Antoine de Monet, chevalier de Lamarck)

1809 : Philosophie zoologique

1809 – 1882 : Charles Darwin

1859 : L'Origine des espèces

1865 : Lois de l'hérédité (Gregor Mendel)

1883 : Théorie du plasma germinatif (August Weismann, 1834 – 1914)

1900: Lois de Mendel redécouvertes, indépendamment, par 3 chercheurs

Hugo de Vries (Pays-Bas), Carl Correns (Allemagne), Erich Tschermak (Autriche)

1915 : Théorie chromosomique de l'hérédité (Morgan)

1942 : Conrad H. Waddington définit l'épigénétique et l'épigénotype

1953 : Structure de l'ADN (James Watson & Francis Crick, d'après les cristallographies de Rosalind Franklin)

1957 : Expérience de Novick et Wiener: héritabilité de l'adaptation enzymatique chez l'entérobactérie

1958 : Nanney redéfinit l'épigénétique en incluant la notion d'hérédité

1960 : Régulation génétique (François Jacob & Jacques Monod)

~1970 : Avènement de la biologie moléculaire.

~1980 : caractérisation des gènes du développement (Christiane Nüsslein-Volhard, Eric F. Wieschaus, Edward Lewis)

~1990 : découverte de mécanismes de modification chromatinienne impliqués dans la régulation

~2000 : passage du « siècle du gène » à celui du génome, et de façon corolaire de l'épigénétique à l'épigénomique