

# **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 II

# MODIFICATIONS EPIGENETIQUES ET PATHOLOGIE HUMAINE

## PLAN DU COURS :

### I - Introduction :

Génomique / Post-génomique ; Génétique / Epigénétique ;  
Génotype / Epigénotype

### II - Modifications épigénétiques chez les mammifères :

Définition.

Nature :

- 1- Méthylation de l'ADN.
- 2- Modifications des histones.

Un exemple de régulation épigénétique :

- L'empreinte génomique parentale.

### III - Altérations épigénétiques et pathologie humaine:

Epimutation.

Exemples de pathologies résultant d'altérations épigénétiques :

- 1- Le syndrome ICF
- 2- Le syndrome de Beckwith-Wiedemann

# I - INTRODUCTION

Les deux “ères”  
de la biologie moléculaire:

## Génomique :

Découverte de la structure de ADN (1953)

Séquençage du génome humain (2000-2001)



## Post-génomique :

Depuis le séquençage du génome humain

(2000-2001 à aujourd’hui)

# Définitions :

## Génétique :

Etude des *caractères héréditaires* transmissibles selon les lois de Mendel. Ces caractères sont portés par les *gènes* et codés par l'*ADN*.

## Epigénétique :

Etude des caractères, tel les changements des états de transcription des gènes, qui sont héréditaires au cours des divisions cellulaires mais qui n'impliquent aucun changement de la séquence d'ADN. Ces caractères sont en général réversibles (« reprogrammables » selon le type cellulaire) et sont portés par des *modifications* dites *épigénétiques*.

---

## Génotype :

Séquence ou ensemble de séquences d'ADN correspondant à un *caractère héréditaire donné* (phénotype).

## Epigénotype :

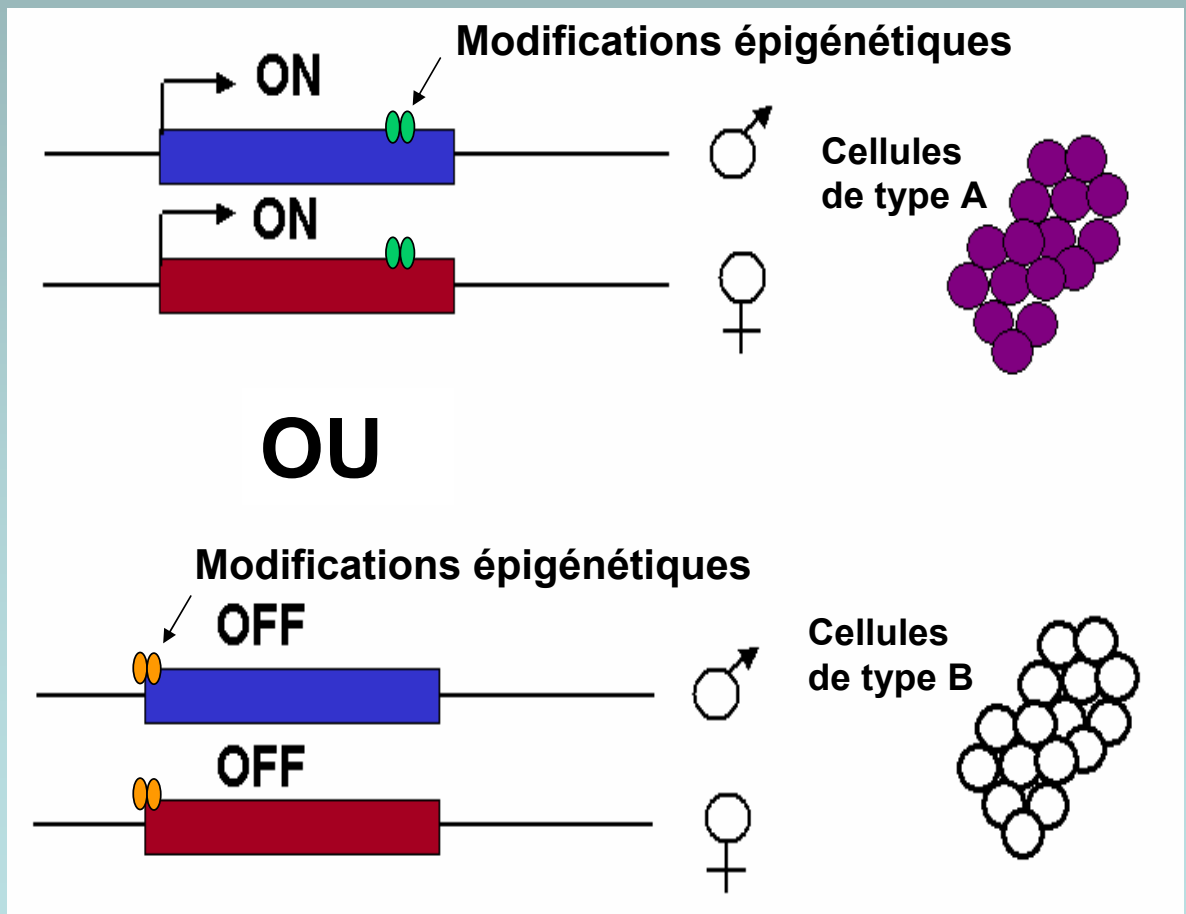
Modification ou ensemble de modifications épigénétiques correspondant à un état de transcription particulier d'un gène (expression ou répression).

# II - MODIFICATIONS EPIGENETIQUES

## A - Définition :

Modifications chimiques qui se superposent au génotype pour former un épigénotype. Elles sont notamment responsables des états de transcription des gènes.

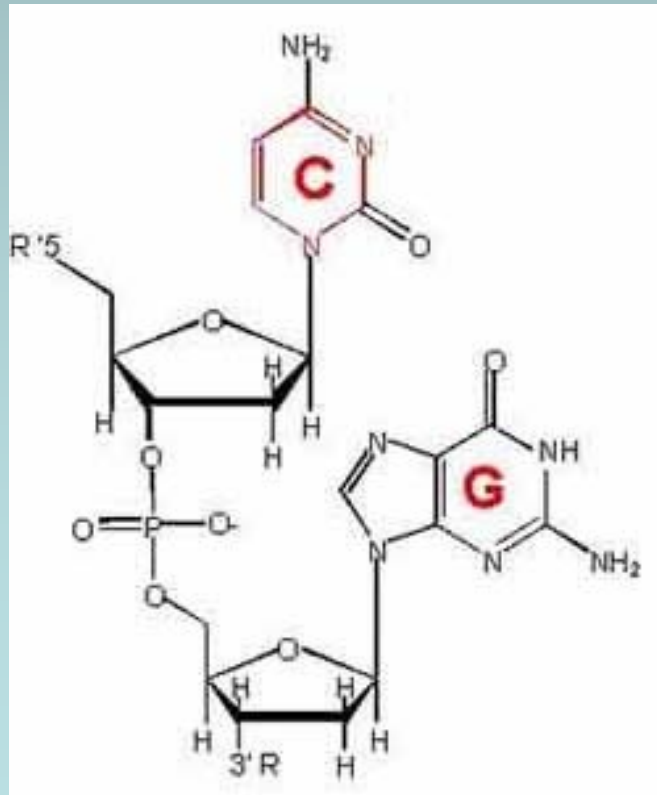
## Régulation épigénétique classique



# B - Nature des modifications épigénétiques chez les mammifères:

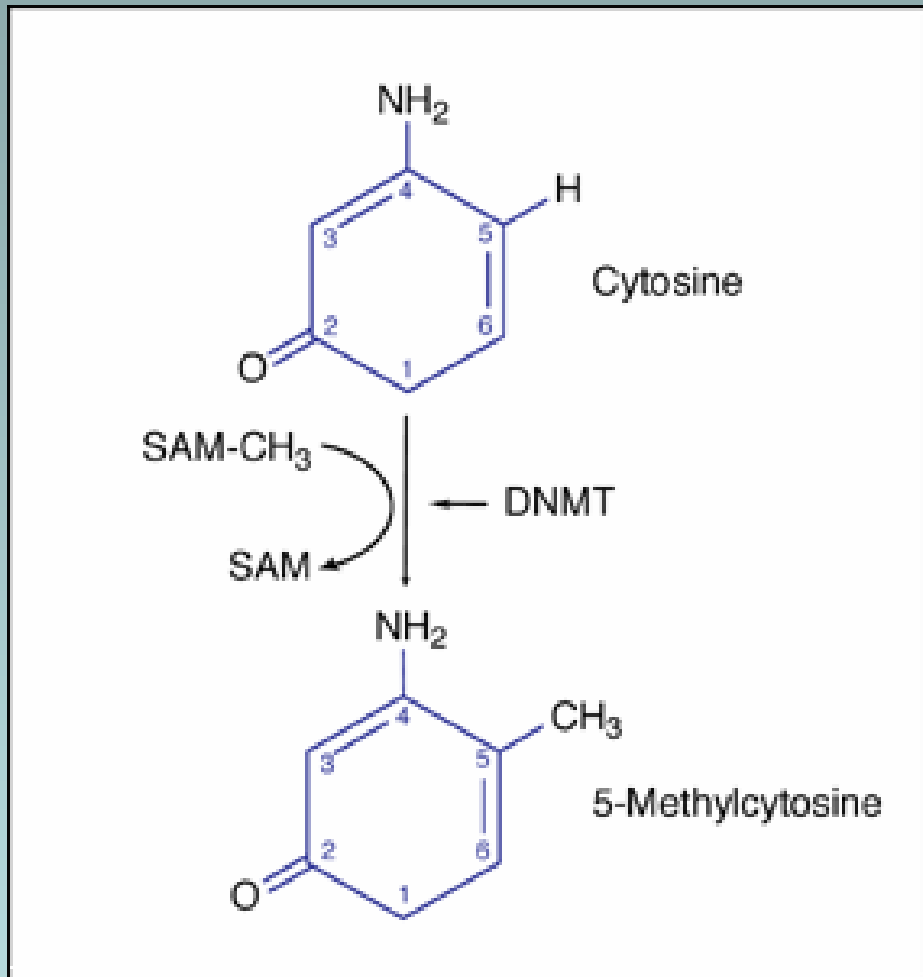
## 1 - METHYLATION DE L'ADN

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



Dinucléotide CpG

## - Réaction de méthylation de l'ADN



**DNMT = ADN méthyltransférase**

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

## Les 3 familles d'ADN Méthyltransférases (DNMT):

**DNMT 1 : Maintien les profils de méthylation au cours des divisions cellulaires**

**DNMT 2 : fonction inconnue, identifiée par homologie de séquence avec *DNMT1*.**

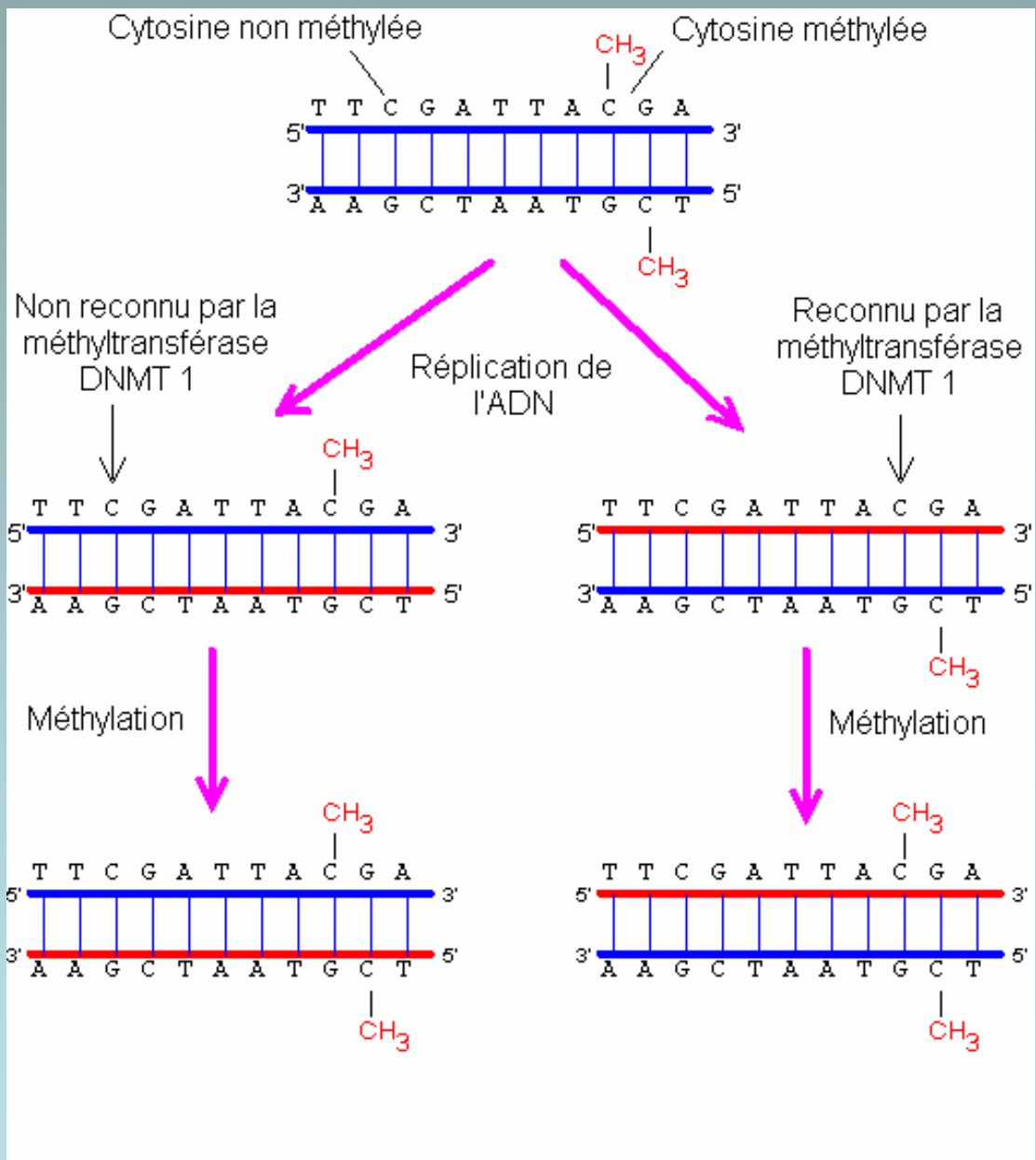
**DNMT 3**

**DNMT 3a : Méthylation *de novo*, impliquée dans la méthylation des séquences régulatrices de l'expression des gènes.**

**DNMT 3b : Méthylation *de novo*, impliquée dans la méthylation des séquences « satellites » des Centromères**



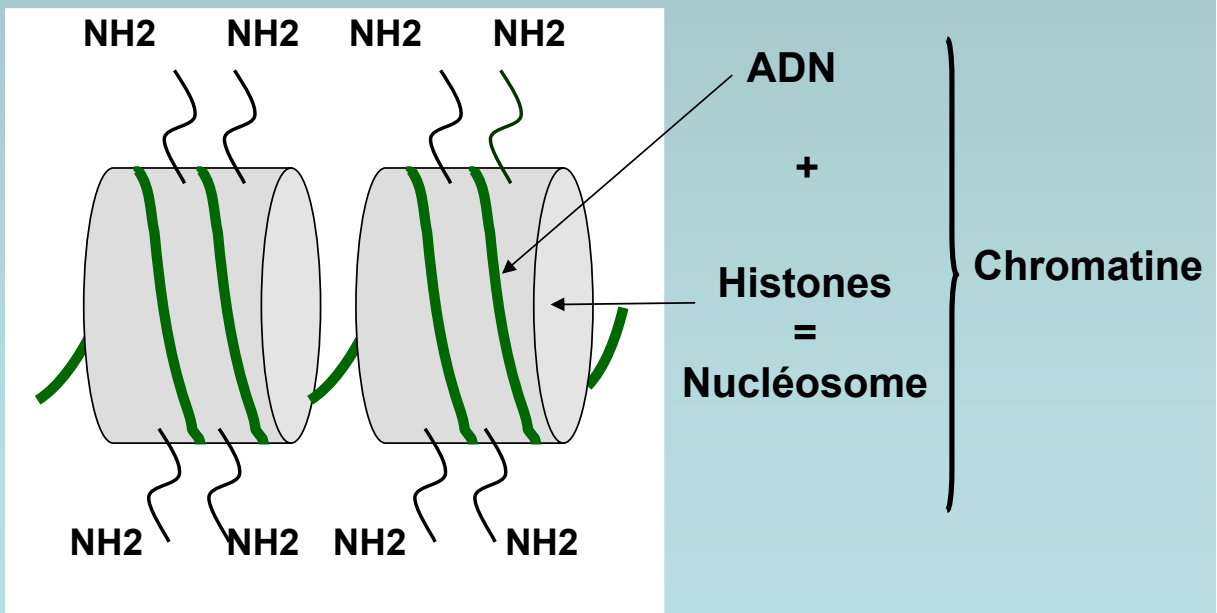
**- Maintien des profils de méthylation au cours des divisions cellulaires par la méthyltransférase DNMT 1**



# 2 - MODIFICATIONS DES HISTONES

Le nucléosome, Octamère d'Histones :

2 histones H2A,  
2 histones H2B,  
2 histones H3,  
2 histones H4



## Le nucléosome :

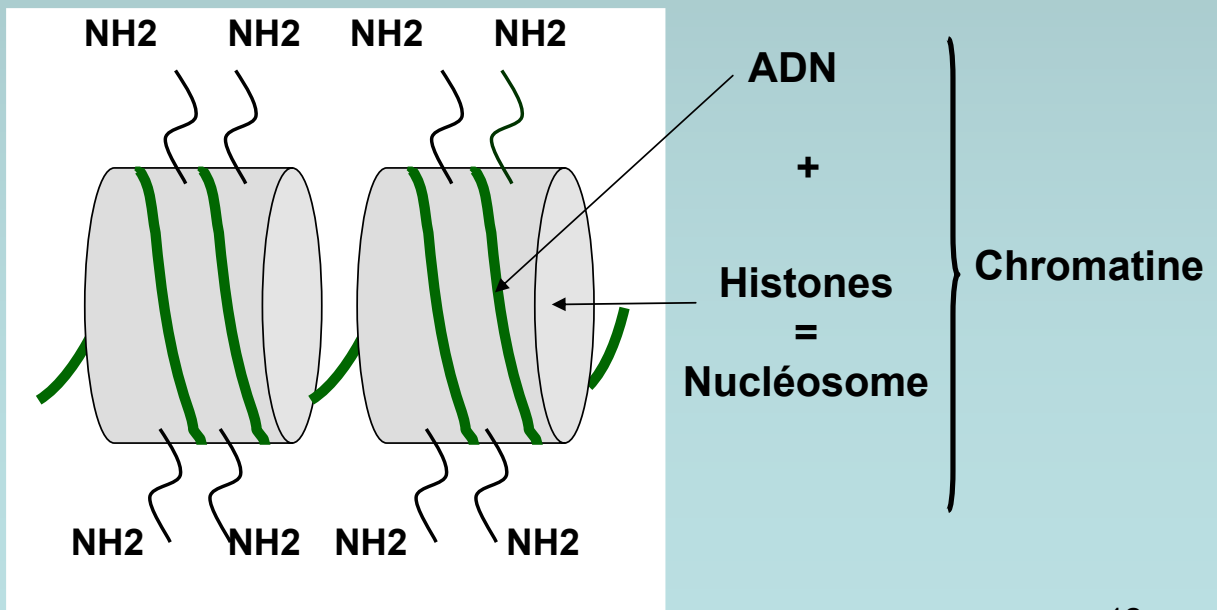


Luger et al., 1997, Nature 389, p.231.

# MODIFICATIONS DES HISTONES :

La région NH<sub>2</sub>-terminale des histones est accessible à l'extérieur du nucléosome

Les modifications d'histones chez les mammifères s'effectuent sur cette région.



# MODIFICATIONS DES HISTONES :

## Principaux types de modifications des histones

### Type de modification : Principaux Acides Aminés Modifiés

**Acétylation** : Lysines

**Méthylation** : Lysines / Arginines

**Phosphorylation** : Sérines / Tyrosines

## Enzymes de modifications des histones

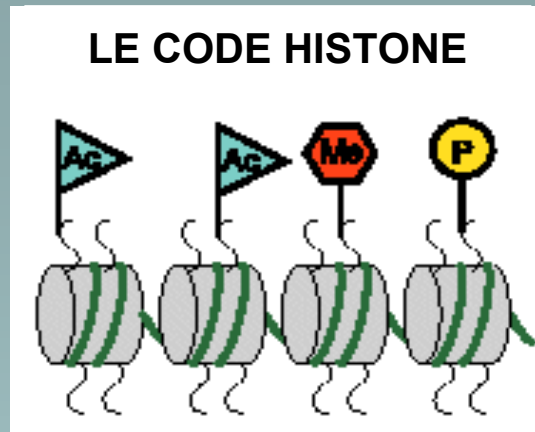
### Type de modification : Enzymes impliquées

**Acétylation /  
Déacétylation** : Histone Acétyl Transférases (HAT) /  
Histone Déacétylases (HDAC)

**Méthylation** : Histone MéthylTransférases (HMT)

**Phosphorylation  
Déphosphorylation** : Kinases /  
Phosphatases

# MODIFICATIONS DES HISTONES :



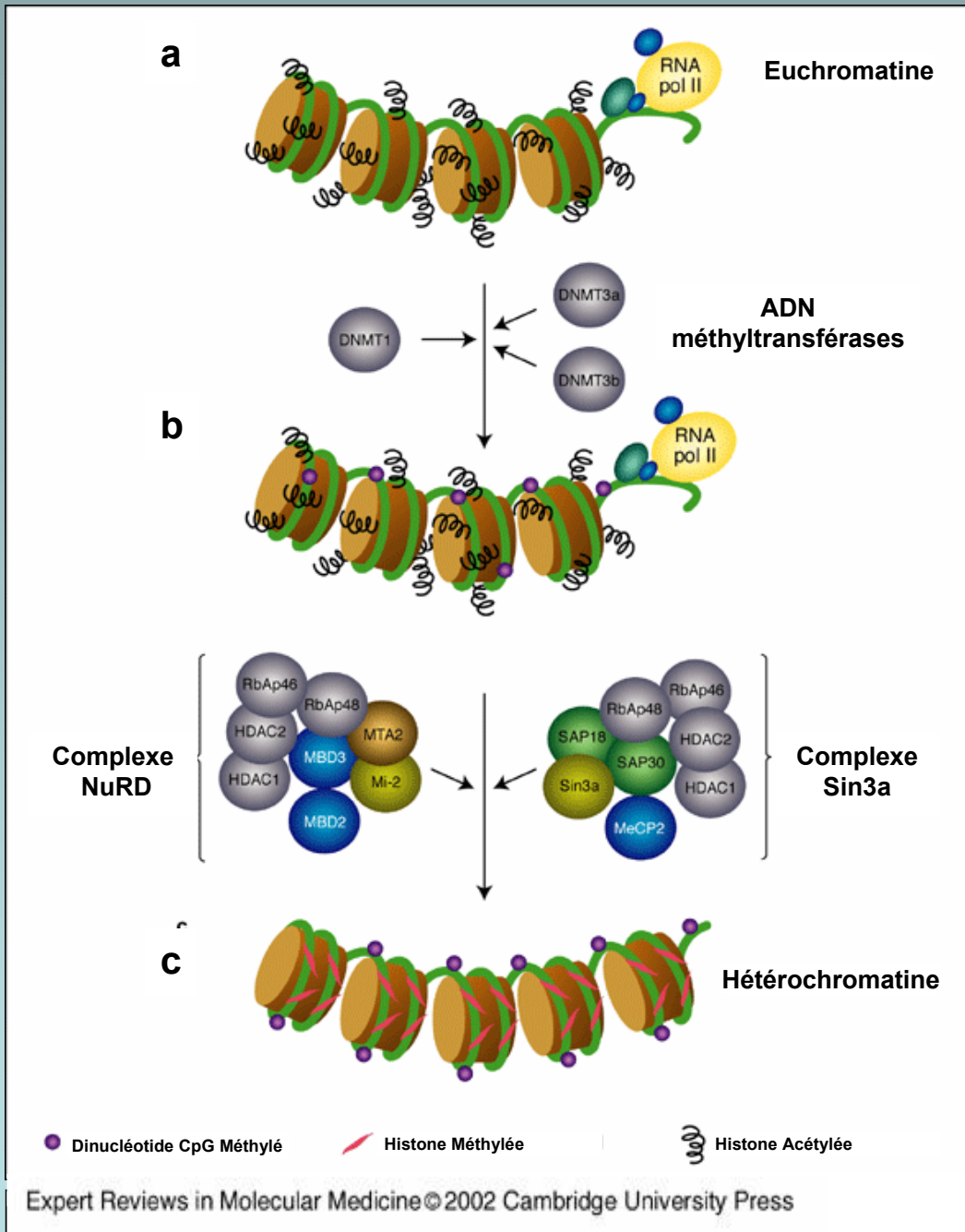
## Règles générales

**Acétylation** : favorise l'expression des gènes

**Méthylation** : réprime l'expression des gènes

**Phosphorylation** : fonction inconnue

# -Mécanisme par lequel la méthylation de l'ADN réprime l'expression des gènes :



# C - Un exemple de régulation épigénétique chez les mammifères:

## L' Empreinte Génomique Parentale

### Définition :

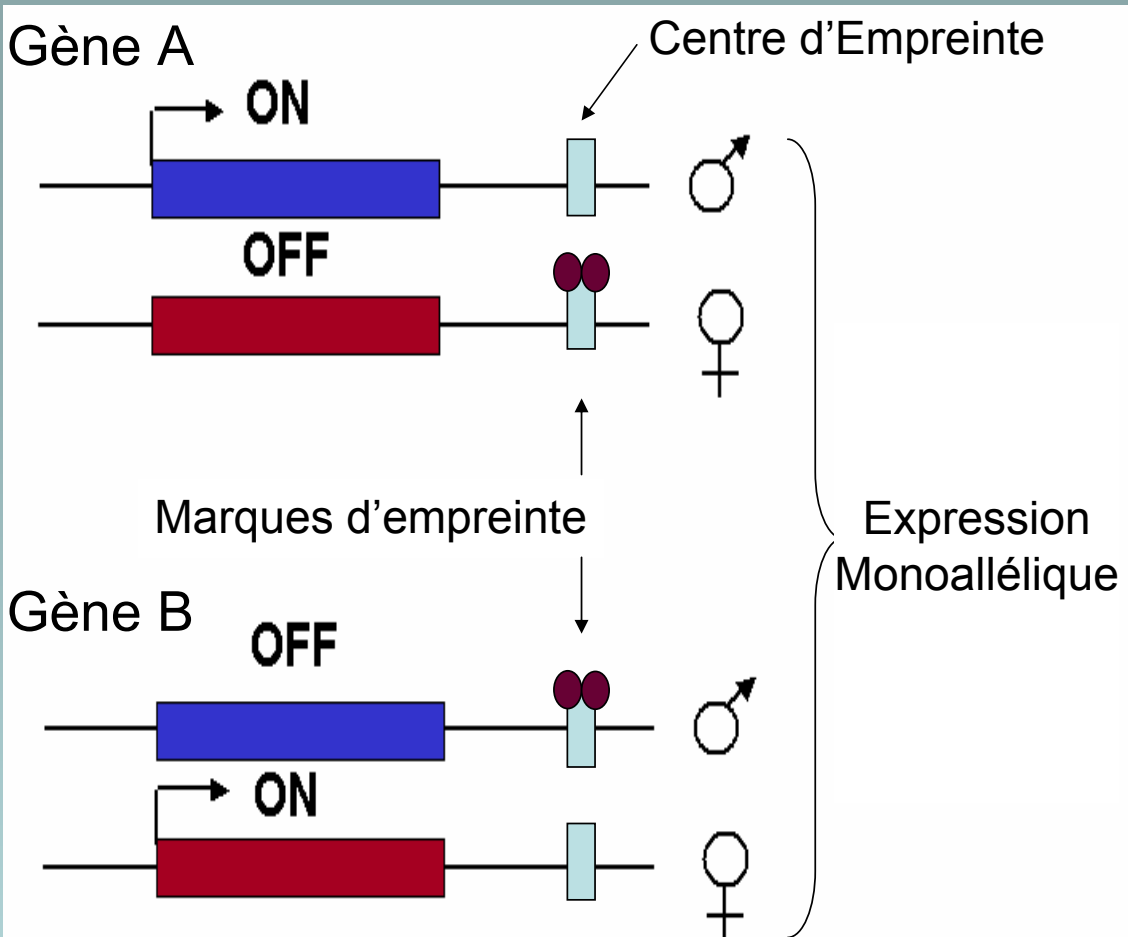
**Répression stable (tout au long de la vie d'un individu) d'un allèle de certains gènes selon son origine parentale.**

L'empreinte parentale résulte de modifications épigénétiques particulières, appelées « **marques d'empreinte** », qui sont apposées dans les gamètes.

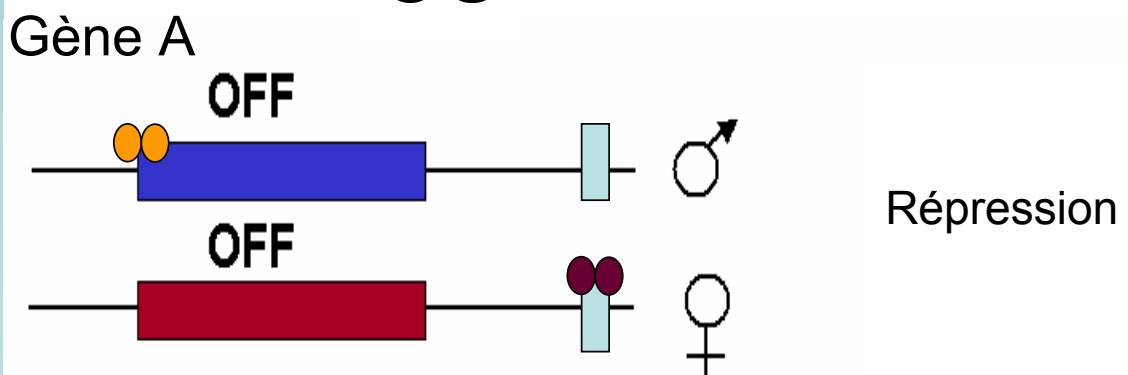
Ces modifications sont spécifiques de certaines séquences régulant l'expression des gènes : les “**Eléments de Contrôle de l'Empreinte**” ou “**Centres d'Empreinte**”.



# Empreinte Génomique Parentale

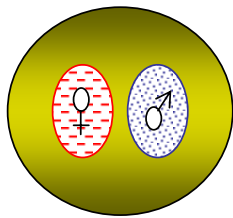


OU



# L' Empreinte Génomique Parentale

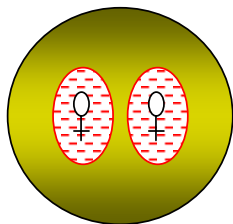
Expériences de transplantations nucléaires  
(McGrath et Solter, Surani et al., 1984)



Oocyte fécondé



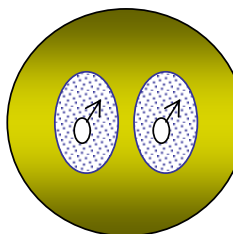
Développement normal



Gynogénote / Parthénogénote



Mortalité embryonnaire



Androgénote



Mortalité embryonnaire

Non équivalence des génomes parentaux<sup>18</sup>

# III - ALTERATIONS EPIGENETIQUES ET PATHOLOGIE HUMAINE

Exemples de pathologies résultant  
d'altérations épigénétiques.

**1- maladies génétiques induisant  
des altérations épigénétiques** - altérations du  
génotype qui induisent des altérations de l'épigénotype :

**Le syndrome ICF**

**2- maladies résultant directement  
d'altérations épigénétiques** - altérations  
directes de l'épigénotype :

**Le syndrome de  
Beckwith-Wiedemann**

# 1- maladies génétiques induisant des altérations épigénétiques :

## **Le syndrome ICF**

Immunodéficience -  
instabilité Centromérique -  
dysmorphie Faciale

### Signes Cliniques :

Ce syndrome, transmis sur un mode autosomique récessif, est caractérisé par une immunodéficience combinée à une instabilité de l'hétérochromatine péri-centromérique et une dysmorphie faciale. Les patients présentent des infections Respiratoires récurrentes commençant dès l'enfance.

### Causes:

Le syndrome est directement causé par des mutations du gène de la DNA méthyltransférase 3b. Ceci expliquerait l'hypométhylation des répétitions péri-centromériques observée au niveau des chromosomes des malades.

## **2- maladies résultant directement d'altérations épigénétiques :**

### **EPIMUTATION**

Altération directe et anormale des modifications épigénétiques, sans modification de séquence de l'ADN.

### **Le syndrome de Beckwith-Wiedemann**

#### **Signes Cliniques :**

**Le syndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) est un syndrome de croissance excessive (macrosomie) associant une Macroglossie (langue volumineuse), une viscéromégalie (gros organes internes) et des anomalies de développement, au premier rang desquelles des anomalies de fermeture de la paroi abdominale (omphalocèle).**

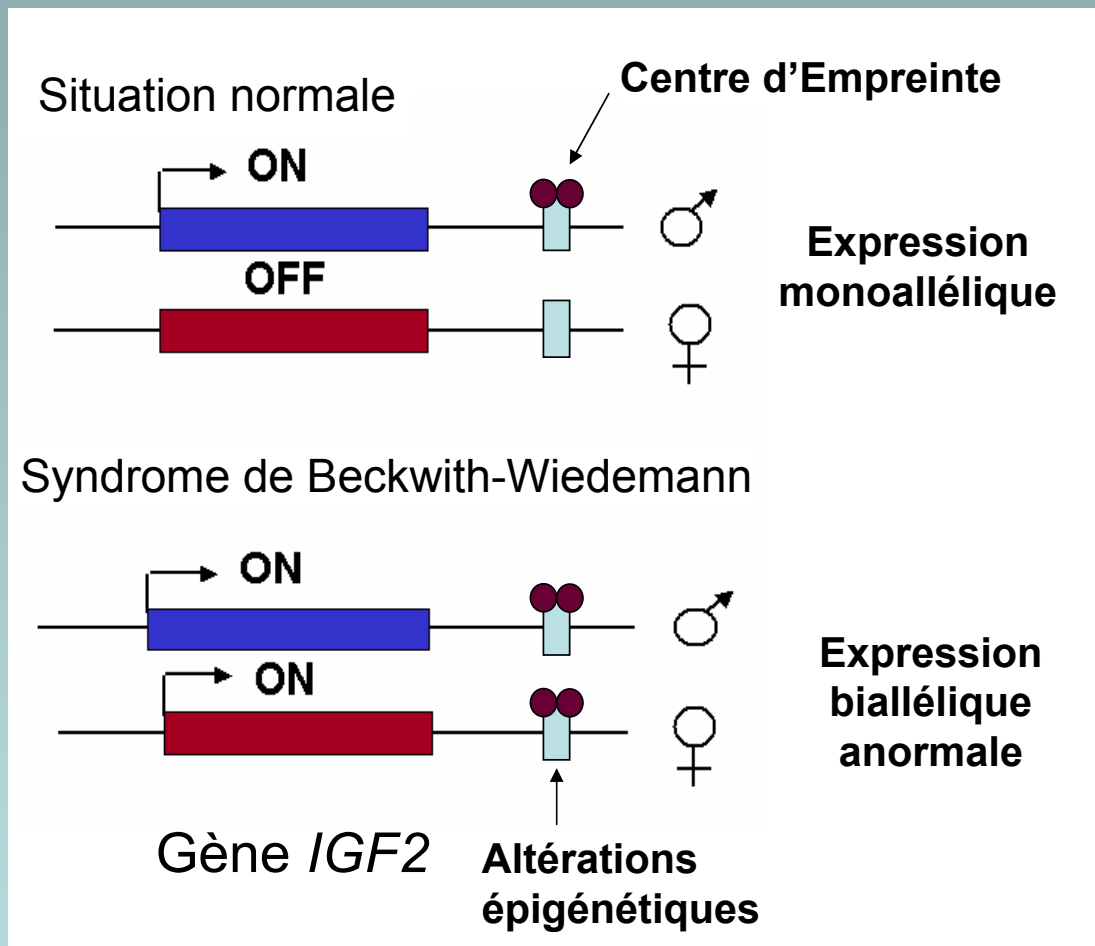
**Il prédispose au développement de tumeurs embryonnaires Dont la plus fréquente est la tumeur de Wilms ou néphroblastome.**

**Son incidence est de l'ordre de 1 cas pour 13 700 naissances.**

#### **Causes:**

**Le SBW est secondaire à une dérégulation de l'empreinte parentale des gènes de la région chromosomique 11p15.**

# Le syndrome de Beckwith-Wiedemann



*IGF2* = *Insulin-like Growth Factor 2*