

# ISIS Biologie Santé

## Communication entre les cellules par les acides nucléiques circulants

### Intercommunication via Circulating Nucleic Acids

**Les ADN et ARN, transportés dans la circulation sanguine, offrent des possibilités extraordinaires pour le diagnostic des maladies et ils peuvent jouer un rôle important dans les intercommunications entre les cellules vivantes. D'après le. [Dr. Mae-Wan Ho](#)**

#### Rapport ISIS 20/04/2009

La version originale en anglais, avec toutes les références, est intitulée [Intercommunication via Circulating Nucleic Acids](#) ; elle est accessible sur le site [www.i-sis.org.uk/circulatingNucleicAcids.php](http://www.i-sis.org.uk/circulatingNucleicAcids.php)

**Le matériel du présent site ne peut être reproduit sous aucune forme sans autorisation explicite. POUR OBTENIR SON APPROBATION et les EXIGENCES DE REPRODUCTION, [ISIS CONTACT](#) S'IL VOUS PLAÎT. Lorsqu'une autorisation est accordée TOUS LES LIENS doivent rester inchangés**



**Les acides nucléiques** (ADN et ARN) sont du matériel génétique généralement considéré comme confiné dans des cellules. Mais il a été découvert en 1948 que ces acides nucléiques pouvaient circuler dans le sang. Depuis lors, de nombreuses applications ont été développées pour diagnostiquer des cancers et d'autres maladies, sur la base de ces acides nucléiques circulants. [1]. La découverte de l'ADN fœtal circulant dans le sang de la mère a aussi ouvert la possibilité de diagnostic prénatal non invasif et de suivi de nombreux troubles et pathologies pendant la grossesse. Cependant, les origines et les fonctions de ces acides nucléiques restent, pour l'instant, obscures.

Mattias Courroies et Anders Wittrup de l'Université de Lund en Suède suggèrent que ces acides nucléiques circulants pourraient jouer un rôle important dans la communication intercellulaire et dans la **signalisation** biologique [2].

Tout au long de l'évolution des eucaryotes supérieurs (organismes à noyau dans leurs cellules), des mécanismes de transport sur les membranes cellulaires ont permis à des virus et autres microbes d'envahir la cellule, d'incorporer du matériel génétique étranger et de causer des

maladies ; ces mécanismes ont été conservés et ils n'ont tout simplement pas de sens, à moins qu'ils ne servent à d'autres fonctions.

Des données récentes, provenant de différents domaines, mettent l'accent sur le trafic actif des acides nucléiques entre les cellules, qui pourraient faire appel à ces mécanismes. Le trafic des acides nucléiques peut être impliqué dans la signalisation intracellulaire au cours du développement, dans le remodelage **épigénétique**, la régénération des tissus et pour un réglage fin du **système immunitaire adaptatif**. Il peut également être impliqué dans le développement du cancer et dans la surveillance immunitaire.

## Le trafic de l'ARN

### Les ARNi systémiques

Il y a dix ans, il avait été constaté que de l'ARN double brin (ARNdb), injecté au laboratoire ou donné en nourriture aux vers nématodes *Caenorhabditis elegans*, déclenche une mise sous silence des transcriptions complémentaires des séquences de bases, chez les animaux adultes ainsi que chez leur descendance.

Plusieurs gènes sont impliqués dans cet **ARN interférent** systémique (**ARNi**). L'un d'eux, *sid-1* (*silencing systémique déficient-1*) code pour une protéine qui se met en boucle et pénètre 11 fois à travers la membrane cellulaire pour former un pore dans la membrane pour le transport de l'ARNdb à travers celle-ci. Des homologues de *Sid-1* ont été trouvés chez l'homme et chez d'autres mammifères, mais pas chez la mouche *Drosophila melanogaster*, qui semble utiliser d'autres mécanismes pour les ARNi systémiques.

La fourniture d'espèces d'ARNi dans le système circulatoire se traduit par des réponses systémiques de l'ARNi. Les réponses de l'ARNi sont amplifiées chez le ver nématode *Caenorhabditis elegans* et chez les plantes, par des polymérase à ARN qui sont dépendantes de ces ARN.

L'ARNi est omniprésent et essentiel pour le développement normal et pour la régulation génétique [3, 4] (voir [Subverting the Genetic Text, SiS 24](#); [Rewriting the Genetic Text in Human Brain Development, SiS 41](#)) \*.

\* La version en français intitulée "Réécriture du **texte** génétique lors du développement du cerveau humain", par le Dr. Mae-Wan Ho, traduction et compléments de Jacques Hallard, est accessible sur le site <http://yonne.lautre.net/spip.php?article4810&lang=fr>

### Le transport entre les cellules par des tunnels de nanotubes

Récemment, il a été découvert que des **tunnels de nanotubes** (TNT) peuvent établir une

connexion entre des cellules adjacentes, permettant ainsi une continuité entre les cellules. [2]. Tout d'abord révélés dans des cellules en culture, les tunnels de nanotubes (TNT) ont été depuis détectés dans la cornée des mammifères.

Il existe deux types de tunnels de nanotubes (TNT): un type de microtubules de petite taille < 0,7  $\mu\text{m}$ , contenant de l'actine, qui prend en charge le mouvement unidirectionnel des constituants de la membrane plasmique, y compris des agents pathogènes attachés à celle-ci, d'une part et, d'autre part, des microtubules plus grands, > 0,7  $\mu\text{m}$ , contenant des tubes qui prennent en charge le transport bidirectionnel des vésicules et des organites tels que les mitochondries et les **endosomes** (des inclusions liées à la membrane à l'intérieur des cellules). Les endosomes peuvent avoir une importance particulière pour la transmission des ARNi.

### **Rôle des plasmadesmes**

Les **plasmadesmes** sont des canaux microscopiques qui traversent les parois des cellules, permettant un passage entre les cellules végétales ; ces plasmodesmes sont impliqués dans la communication directe de cellule à cellule chez les végétaux. Il a été démontré que le transport d'ARN surexprimé d'origine endogène se produit à travers les plasmadesmes.

Les virus de plantes codent pour des protéines mouvantes qui interviennent dans la propagation infectieuse des acides nucléiques viraux par les plasmadesmes. Des protéines végétales endogènes, y compris les facteurs de transcription, utilisent la même voie de circulation entre les cellules.

Il a aussi été démontré que la protéine codée par le '*homeobox knotted1*' du maïs pourrait transférer sélectivement son propre ARNm vers des cellules environnantes par le biais des plasmodesmes.

### **Microvésicules et exosomes**

Des signalisations à longue distance avec de l'ARN messager (ARNm) ou des micro-ARN (miRNA, impliqués dans l'**ARN interférent** ou **ARNi**), peuvent être réalisées par la présentation de ces espèces d'ARN dans des vésicules exocytotiques (sécrétion) dotées de motifs de ciblage spécifiques sur les surfaces cellulaires. Ces petites vésicules membranaires, ou **exosomes** (50-90 nm de diamètre), libérées par les cellules, peuvent très bien avoir un rôle dans la communication intercellulaire.

Les cellules souches embryonnaires sécrètent des vésicules des cellules qui sont hautement enrichies en ARN messagers (ARNm) spécifiques, et qui peuvent être transférées et induire des modifications phénotypiques dans des cellules progénitrices hématopoïétiques spécifiques (sang).

Les **mastocytes**, impliqués dans la réaction allergique du corps humain, sécrètent des exosomes qui contiennent un ensemble unique de ~ 1.300 ARNm différents, dont certains sont traduits dans les cellules receveuses.

Les exosomes contiennent également plus de 100 micro-ARN (miARN) différents qui, du fait de leur promiscuité, interviennent dans la liaison et dans l'inactivation des ARN messagers (ARNm) cible : ainsi, l'impact sur l'expression des gènes dans les cellules receveuses pourrait être assez important.

## Le trafic de l'ADN

Bien qu'il soit possible d'identifier les sources potentielles et les fonctions de certaines espèces d'ARN circulants des cellules vivantes, il n'est pas évident que l'ADN soit activement sécrété par les cellules vivantes.

Les exosomes ne contiennent pas d'ADN, mais le **transfert horizontal** de l'ADN se produit bien entre les cellules somatiques [2] ainsi qu'entre les cellules germinales [5] ([Epigenetic Inheritance through Sperm Cells, the Lamarckian Dimension in Evolution](#), *SiS* 42) \*.

\* La version en français intitulée "Une hérédité épigénétique par l'intermédiaire des **spermatozoïdes** : l'approche évolutive de Lamarck " par le Dr. Mae-Wan Ho, traduction et compléments de Jacques Hallard, est accessible sur le site <http://yonne.lautre.net/spip.php?article4839&lang=fr>

En fait, l'ADN, comme l'ARN, est si facilement absorbé qu'il a été largement exploité dans la '**thérapie génique**', tandis que nos organismes de réglementation continuent d'ignorer les dangers potentiels - toujours croissants - de la panoplie des acides nucléiques qui sont libérés dans l'environnement par les cultures de plantes OGM (Organismes Génétiquement Modifiés) [6] ([Slipping through the regulatory net](#), ISIS/TWN publication).

L'ADN est connu pour être relargué dans les corps apoptotiques [liés à l'**apoptose**], sortes de vésicules membranaires contenant de l'ADN fragmenté qui résultent de la mort cellulaire programmée. Et ces corps apoptotiques peuvent être phagocytés (engloutis, absorbés) et transportés dans le noyau des cellules du receveur, pour une intégration et une expression dans le génome.

La co-culture de lignées de cellules contenant des copies intégrées du virus d'Epstein-Barr [EBV] aboutit à l'adoption rapide et au transfert de l'ADN de l'EBV, ainsi que de l'ADN génomique, dans le noyau des cellules phagocytées [7]. Il s'agit d'un mode efficace de transfert de gènes, comme l'analyse par hybridation fluorescente *in situ* (FISH) des cellules endothéliales aortiques bovines, ont montré l'incorporation d'ADN apoptotique dans les noyaux de 15 pour cent des cellules phagocytées. Après un transfert de ce type, l'expression de gènes codés par l'EBV a été détectée aussi bien au niveau de l'ARNm que des protéines.

Des corps apoptotiques, dérivés de cellules tumorales, induisent des foyers (centres de malignité) dans des cultures *in vitro* de fibroblastes p53 déficients ; par ailleurs, ces corps apoptotiques induisent des tumeurs chez les animaux.

Des chromosomes entiers ou des fragments sont ainsi transférés par cette voie de la **phagocytose** et intégrés dans le génome [8]. Le transfert horizontal de gènes entre les cellules peut être important au cours de la progression tumorale.

Un autre mécanisme de transfert horizontal d'ADN a été suggéré par des études dans le cas de **maladies auto-immunes** [2].

Le peptide antimicrobien LL-37, qui est largement exprimé dans l'épithélium, la moelle osseuse et dans l'appareil génito-urinaire de l'homme, forme des complexes stables avec l'ADN extracellulaire et diffuse de l'ADN dans le noyau.

La fourniture de l'ADN interne, au moyen du peptide antimicrobien LL-37, peut être un événement précoce dans le cas d'une maladie auto-immune. La capacité de ce peptide LL-37 à transférer l'ADN à travers la membrane plasmique est une propriété partagée au sein de la famille grandissante des "peptides de pénétration cellulaire". Parmi eux, le peptide *homéobox Antennapedia* et la séquence de transduction Tat du virus VIH, sont dotés de cette capacité de médiation pour une absorption efficace des macromolécules dans une grande variété de cellules de mammifères.

## Rôle des acides nucléiques circulants dans la santé et dans les pathologies

L'ADN circulant chez les patients cancéreux a de nombreuses caractéristiques en commun avec l'ADN de leurs tumeurs, et on soupçonne qu'ils sont issus de corps apoptotiques de cellules cancéreuses. En outre, la concentration élevée *en soi* est un révélateur des états pathologiques, que ce soit le cancer, le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde, la glomérulonéphrite du pancréas, l'hépatite, ainsi que les maladies inflammatoires de l'intestin, etc... [9].

Par exemple, les concentrations plasmatiques d'ADN chez 102 patients atteints de cancer du poumon et chez 105 sujets sains, ont été comparées en utilisant l'analyse par PCR quantitative [10]. Les concentrations plasmatiques de l'ADN, pour le groupe en bonne santé et pour le groupe de cancéreux, étaient de 10,4 et 22,6 ng / ml, respectivement ( $p < 0,0001$ ). Des taux élevés d'ADN ont également été détectés chez des patients atteints de la maladie au stade I ou II.

Dans une autre étude, l'ADN du plasma a porté sur 121 femmes : 61 souffrant d'un cancer du sein, 33 patientes ayant l'une des maladies bénignes du sein et 27 patientes en bonne santé servant de témoins. Les données ont été comparées [11]. Le niveau médian était de 65 ng / ml chez les patientes atteintes du cancer du sein, sensiblement différente de celle des témoins avec une maladie bénigne 22 ng / ml et des patientes témoins en bonne santé 13 ng / ml.

Il y a actuellement un débat quant à savoir si l'ADN circulant est le seul dérivé de cellules

mortes [12] ou si l'ADN est activement sécrété par les cellules vivantes [9, 13].

Maniesh van der Vaart et Piet Pretorius de la *North-West University*, à Potchefstroom, en Afrique du Sud, soulignent que l'ADN circulant chez des individus sains n'a tout simplement pas les caractéristiques de l'ADN des cellules résultant d'apoptose ou des autres cellules mortes [13]. Dans les cultures de cellules sans cellules mortes, l'ADN est néanmoins activement sécrété dans le milieu jusqu'à ce qu'une certaine concentration soit atteinte. Le remplacement du milieu conduit à de nouvelles sécrétions, jusqu'à ce que la concentration d'équilibre externe soit rétablie.

Van der Vaart et Pretorius soutiennent que dans un organisme sain, la plus grande partie, sinon la totalité de l'ADN des cellules mortes serait dégradée, supprimée immédiatement, **phagocytée** par les autres cellules situées à proximité, ou bien ventilée et dégradée dans les lysosomes intracellulaires.

Au lieu de cela, les cellules vivantes maintiennent un niveau d'équilibre faible de l'ADN circulant par la sécrétion. L'ADN sécrété est éliminé de la circulation, une part est sans doute absorbée par d'autres cellules et incorporée dans leur génome, bien que les auteurs eux-mêmes n'aient pas proposé cette possibilité (voir ci-dessous).

Toutefois, dans les états pathologiques, le taux de mort cellulaire est tel qu'il dépasse la capacité de la phagocytose des cellules normales à absorber et à détruire l'ADN, qui, par conséquent, peut s'échapper dans la circulation générale. Dans les états du cancer, il y a d'autres sources d'ADN qui sont excrétées par les cellules vivantes du cancer.

Par ailleurs, le groupe de recherche dirigé par Howard Urnovitz, PDG de la société *Chronix Biomédical GmbH*, à Goettingen, en Allemagne, utilise la technologie du **séquencage de l'ADN à haut débit** en parallèle, pour obtenir des profils d'ADN circulants totaux dans le sérum de 51 hommes en bonne santé (27 femmes et 24 hommes) et il les a comparés avec les génomes de quatre des sujets analysés, ainsi qu'avec les séquences d'ADN de génomes provenant d'autres bases de données publiques. [14].

Ils ont obtenu  $4,5 \times 10^5$  séquences ( $7,5 \times 10^7$  nucléotides). De ce nombre, 97 pour cent « étaient d'origine génomique et 3 pour cent étaient d'origine étrangère, dont 0,16 pour cent de génomes bactériens, 0,02 pour cent issus de virus et 0,01 pour cent issus de champignons. Dans l'ensemble, le profil de l'ADN circulant ressemblait à l'ADN génomique avec les exceptions suivantes.

Les séquences du chromosome 19 sont sous-représentées; le chromosome 19 contient la plupart des gènes et il a la plus grande quantité d'éléments *Alu*, une sous-classe des éléments nucléaires courts entrecoupés, spécifiques des primates (*SINE*), qui se propagent partout dans le génome par **rétro-transposition**.

Les séquences *Alu* sont cependant sur-représentées, avec  $11,4 \pm 0,4$  pour cent d'échantillons

d'ADN circulant, par rapport à  $8,5 \pm 0,8$  pour cent dans les échantillons génomiques ; par ailleurs, les éléments nucléaires longs entrecoupés L1 et L2 (*LINES*) étaient sous-représentés, ce qui représente 19 pour cent dans les échantillons d'ADN sérique, comparativement à 22,8 pour cent dans les échantillons génomiques.

Il faut souligner qu'il y avait les plus grandes variations individuelles relatives de l'ADN circulant pour les séquences codantes, qui variaient de 0,78 à 1,4 fois par rapport aux séquences génomiques; des séquences régulatrices non traduites, allant de 0,58 à 1,3 fois par rapport aux séquences génomiques, et des **pseudogènes** (des gènes reliques que l'on croyait n'être plus actifs) variaient de 0.85 à 1.15 fois par rapport aux séquences génomiques. Les chercheurs concluent que la fourniture non-spécifique (due à la mort cellulaire) n'est pas la seule origine de l'ADN circulant.

Néanmoins, le rôle de l'ADN sécrété activement à partir de cellules vivantes est inconnu. Il a été suggéré que l'ADN circulant participe à la recombinaison homologe avec l'ADN génomique, et que ce processus peut corriger les mutations ainsi qu'induire des modifications génétiques, avec l'ADN des fragments externes servant en tant que molécules de référence [15]. Récemment, une importante littérature a mis en lumière la puissance transformatrice des transfusions sanguines qui est le plus probablement due à des acides nucléiques circulants [16] (voir [Darwin's Theory of Pangenesis, the Hidden History of Genetics, & the Dangers of GMOs](#), *SiS* 42).

Les espèces d'ARN circulants, en matière de santé, font partie du vaste réseau de l'ARN de régulation, découvert en quelques années depuis que les travaux sur le génome humain ont été annoncés [3]. Quelques 97-98 pour cent de la transcription ne codent pas pour des protéines, et le travail de médiation entre l'ADN et les protéines est au centre du domaine de la vie moléculaire.

En raison de mécanismes répandus, tels que l'épissage alternatif, le trans-épissage et l'édition de l'ARN [4], de nombreuses espèces d'ARN ne peuvent pas être facilement mises en correspondance avec le génome. Le tableau devient encore plus complexe dans le cas d'états pathologiques. Toutefois, cela peut offrir des possibilités et des opportunités pour faire des diagnostics.

Certaines des plus impressionnantes applications des acides nucléiques circulants, en matière de diagnostic, ont été basées sur les ARN, et initiées à partir de mises au point effectuées par Howard Urnovitz (voir ci-dessus). Nous avons d'abord présenté son travail en 2003 [17] ([Dynamic Genomics](#), *SiS* 19), quand il avait signalé la présence d'un unique marqueur à ARN chez les patients touchés par le Syndrome de la guerre du Golfe et par d'autres maladies chroniques.

Deux ans plus tard, Howard Urnovitz avait développé le premier test pour détecter la maladie de la vache folle [Living Test for Mad Cow Disease](#) [18] (*SiS* 28), test encore une fois basé sur de simples marqueurs génétiques qui avaient été retrouvés chez 100 pour cent des bovins atteints d'ESB, ainsi que chez 100 pour cent des animaux asymptomatiques à haut risque (porteurs sains sans symptômes), et ceci avait été diagnostiqué six mois avant que la maladie

ne se déclare. .

Ce travail de diagnostic a été poursuivi et il a été confirmé récemment à l'aide du **séquençage d'ADN à haut débit** [19]. Des motifs pathogènes spécifiques ont été trouvés dans l'ADN circulant chez les wapitis et le bétail au cours d'une expérience de 25 mois, dans laquelle les animaux ont été infectés par voie orale avec du matériel pathogène du dépérissement chronique.

Des séquences spécifiques d'infection ont été trouvées assez tôt, au bout de 11 mois : chez les wapitis, au moins trois mois avant l'apparition des premiers signes cliniques, et au moins quatre mois avant l'apparition des signes cliniques chez les bovins. Quelques-uns des motifs génétiques identifiés contiennent un facteur de transcription qui relie les sites d'intégration rétrovirale endogène, ce qui suggère que des **rétrovirus** peuvent être reliés à la maladie de la vache folle. Dès lors, le diagnostic prédictif est maintenant disponible [20]. Pendant ce temps, les recherches sur la science fascinante du génome dynamique [**génomome fluide**] se languissent.

© 1999-2010 The Institute of Science in Society

[Contact the Institute of Science in Society](#)

**MATERIAL ON THIS SITE MAY NOT BE REPRODUCED IN ANY FORM WITHOUT EXPLICIT PERMISSION. FOR PERMISSION, PLEASE [CONTACT ISIS](#)**

## Définitions et compléments en français :

**Acide nucléique** - Extrait d'un article de Wikipédia



Cet article est une **ébauche** concernant **labiochimie**. Vous pouvez partager vos connaissances en l'améliorant (**comment ?**) selon les recommandations des [projets correspondants](#).

Les **acides nucléiques** sont des [macromolécules](#), c'est-à-dire de grosses molécules relativement complexes. Ils entrent dans la famille des [biomolécules](#) puisqu'ils sont d'une très grande importance dans le règne de la vie, « *bios* » signifiant vie en grec.

Les *acides nucléiques* sont des [polymères](#) dont l'unité de base, ou [monomère](#), est le [nucléotide](#). Ces nucléotides sont reliés par des [liaisons phosphodiester](#).

**Types d'acide nucléique** [[modifier](#)]

- Il existe deux types d'acides nucléiques : l'[acide désoxyribonucléique](#) (ADN) et l'[acide ribonucléique](#) (ARN). L'ADN contient [l'information génétique](#). L'ARN est la copie de l'ADN (souvent en un seul brin alors que l'ADN est une double hélice = deux brins).
- Différence entre l'ADN et l'ARN : l'ADN est le support de l'information génétique, il contient le génome, tout ce qui est nécessaire à la formation des [protéines](#), mais ne peut sortir du noyau. L'ARN joue plusieurs rôles: il peut être le messager qui copie l'information génétique de l'ADN, il peut aussi jouer un rôle catalytique, ce qui est lié à sa capacité à former de [structures complexes](#). Il est exporté du [noyau](#) par les pores nucléaires pour fournir l'information et permettre la synthèse des protéines par les [ribosomes](#).

**Propriétés physiques** [[modifier](#)]

Absorbance : 260 nm



## **Localisation [modifier]**

---

On trouve des acides nucléiques (ADN et ARN) dans les [cellules](#) de presque chaque organisme. Toute cellule [eucaryote](#) ou [procaryote](#), soit les cellules animales, les cellules végétales, les [bactéries](#), les mycètes (ou [champignons](#)) et même les [mitochondries](#) et les [chloroplastes](#) contiennent les deux types d'acide nucléique. Toutefois, les [virus](#) peuvent contenir de l'ADN ou de l'ARN, mais jamais les deux en même temps.

Chez les [eucaryotes](#), l'ADN se trouve dans le [noyau cellulaire](#), dans la matrice des [mitochondries](#) et dans le stroma des [plastides](#). Il s'associe à des [protéines](#) comme des [histones](#). Cet agencement d'ADN et de protéines forme la [chromatine](#) que l'on retrouve sous forme de [chromosomes](#) linéaires chez les [eucaryotes](#) (bien visibles durant la [mitose](#)) et sous forme de chromosome circulaire unique chez les [procaryotes](#).

Pour sa part, l'ARN se trouve dans le noyau et dans le [cytosol](#).

Article complet à lire sur le site [http://fr.wikipedia.org/wiki/Acide\\_nucl%C3%A9ique](http://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_nucl%C3%A9ique)

**Compléments schématiques sur les acides nucléiques** - Documents Université Pierre et Marie Curie Paris

### **Acide ribonucléique**

Pour former un acide ribonucléique les nucléotides (GMP, AMP, UMP, CMP), sont condensés les uns sur les autres avec des liaisons phosphodiester entre le carbone 3' d'un premier nucléotide et le carbone 5' du nucléotide suivant.

- De sorte que ces liaisons définissent un sens à la molécule : le début étant le nucléotide dont le phosphate en 5' ne serait lié à aucun autre nucléotide et la fin correspond au nucléotide dont la fonction alcool en 3' n'est pas estérifiée.
- Selon leurs fonctions, on distingue plusieurs espèces d'acides ribonucléiques :
  - o rRNA = acide ribonucléique ribosomique, qui participe à la structure des ribosomes ;
  - o tRNA = acide ribonucléique de transfert, transporteur des acides aminés activés pour la traduction ;
  - o mRNA = acide ribonucléique messenger, produit de la transcription d'un gène qui porte l'information à traduire.

### **Acides ribonucléiques**

- Il existe de nombreuses molécules d'acides ribonucléiques dans presque tous les compartiments de la cellule et ayant des fonctions variées.
- Certains (rRNA) font partie de la structure des ribonucléoprotéines du ribosome, particule responsable de la synthèse des protéines.
- D'autres sont des coenzymes transporteurs d'acides aminés pour la synthèse des protéines, ce sont les tRNA.
- Certains, beaucoup plus rares, participent à la structure de ribonucléoprotéines diverses, responsable de l'excision-épissage des transcrits, de la sélection des polyribosomes liés pour l'adressage des protéines ou encore d'autres activités enzymatiques du métabolisme (ex. :  $\Delta$ -ALA synthétase).

- Enfin les mRNA sont les produits de la transcription des gènes, grâce auxquels les ribosomes reçoivent l'information nécessaire à la synthèse des protéines.

### **Acide désoxyribonucléique**

- Les molécules d'acide désoxyribonucléiques sont formées de deux chaînes dont les nucléotides sont hybridés deux à deux sur toute la longueur.
- Les deux chaînes sont antiparallèles, c'est à dire que l'extrémité 5' de l'une est du côté de l'extrémité 3' de l'autre.
- Pour que tous les nucléotides puissent s'hybrider ; il faut que l'ordre dans lequel ils sont liés ensemble soit complémentaire de la chaîne opposée.
- Les bases azotées liées par les liaisons hydrogènes sont tournées vers l'intérieur, tandis que les riboses et les acides phosphoriques, hydrophiles sont tournés vers l'extérieur.
- La chaleur peut dissocier les deux chaînes : c'est la fusion du DNA. Cette fusion est réversible : les deux chaînes peuvent s'hybrider à nouveau.

### **Nucléosome**

- Le DNA a besoin d'être protégé par des protéines lorsqu'il n'est pas utilisé comme modèle pour l'expression des gènes ou la réplication.
- Cette protection se fait par enroulement autour de protéines basiques (cationiques) capables de se lier avec le DNA qui est un polyanion. Des octamères d'histones sont au centre de particules qu'on trouve tous les 200 nucléotides et autour desquels le DNA s'enroule. La structure évoque un « collier de perles ».
- Le DNA ainsi lié aux histones est protégé contre l'action des enzymes. Une endonucléase peut digérer le DNA entre les « perles » et détacher des particules de 11 nm de diamètre appelées nucléosomes.
- Chaque nucléosome est constitué d'un fragment de DNA de 145 paires de nucléotides et de huit molécules d'histones.

### **Condensation et hydrolyse des nucléotides**

- La croissance des brins d'acides nucléiques se fait toujours par leur extrémité 3'-OH terminale.
- La condensation se fait à partir d'un substrat « activé » : un des nucléosides triphosphates. La rupture d'une liaison riche en énergie fournira l'énergie nécessaire à la condensation. Le nucléoside monophosphate restant sera estérifié par une fonction acide de son phosphate sur la fonction alcool libre du carbone 3' du ribose qui constitue l'extrémité de l'acide nucléique.
- Inversement, en ajoutant une molécule d'eau sur cette liaison ester, on provoquera une réaction d'hydrolyse qui détachera le dernier nucléotide et libérera le carbone 3' du nucléotide précédent.

Article complet à découvrir sur le site

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/BMbioch/POLY.Chp.2.12.html>

**Apoptose** - Introduction à un article de Wikipédia

On nomme **apoptose** (ou **mort cellulaire programmée**, ou **suicide cellulaire**) le processus par lequel des cellules déclenchent leur auto-destruction en réponse à un signal. C'est l'une des voies possibles de la [mort cellulaire](#), qui est physiologique, [génétiquement](#) programmée, nécessaire à la survie des [organismes pluricellulaires](#). Elle est en équilibre constant avec la prolifération cellulaire. Contrairement à la [nécrose](#), elle ne provoque pas d'[inflammation](#) : les [membranes plasmiques](#) ne sont pas détruites, du moins dans un premier temps, et la cellule émet des signaux (en particulier, elle expose sur le feuillet externe de sa [membrane plasmique](#) de la [phosphatidylsérine](#), un [phospholipide](#) normalement constitutif de son feuillet interne) qui permettront sa [phagocytose](#) par des [globules blancs](#), notamment des macrophages.

Article complet sur le site <http://fr.wikipedia.org/wiki/Apoptose>

**ARN interférent** = **ARNi** - Article de Wikipédia

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

### **Historique** [[modifier](#)]

---

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, Wassenegger<sup>1</sup> 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* (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 messager](#) (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 [Phillip 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** [[modifier](#)]

---

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).

Protéine DICER

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** [[modifier](#)]

---

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 [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** [[modifier](#)]

---

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 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.

### Notes et références [\[modifier\]](#)

---

- ↑ M. Wassenegger, S. Heimes, L. Riedel, H.L. Sanger. 1994. RNA-directed *de novo* methylation of genomic sequences in plants. *Cell* ; 76(3) : 567-76

### Voir aussi [\[modifier\]](#)

---

- [Petit ARN interférent](#)
- [ARN double-brin](#)

### Liens externes [\[modifier\]](#)

---

- [Le prix Nobel de médecine 2006 pour l'ARN interférence](#)
- [Jtap et al. \(2006\) Criblage d'un gène par l'ARN interférence. Université Pierre et Marie Curie](#)

Source : [http://fr.wikipedia.org/wiki/ARN\\_interf%C3%A9rent](http://fr.wikipedia.org/wiki/ARN_interf%C3%A9rent)

**Endosome** – Extrait d'un article de Wikipédia



Cet article est une **ébauche** concernant la **biologie cellulaire et moléculaire**. Vous pouvez partager vos connaissances en l’améliorant ([comment ?](#)) selon les recommandations des [projets correspondants](#).

Les **endosomes** sont des sous compartiments de la cellule, ou [organites](#) (organelles), sur

lesquels les [vésicules](#) d'[endocytose](#) s'accrochent et fusionnent pour relarguer leur contenu (les molécules qui étaient à la surface de la cellule et qui ont été internalisées à l'intérieur d'une vésicule d'endocytose).

Les vésicules d'endocytose se forment à la surface de la cellule. Elles portent généralement un manteau protéinique organisé en plusieurs couches, la dernière étant formée d'un assemblage de [triskels](#) de [clathrine](#). L'assemblage de triskels forme une cage autour de la vésicule, qui est retirée peu après formation grâce à la protéine de stress HSP70. Les macromolécules internalisées dans la cellule par ces vésicules peuvent être des récepteurs placés à la surface de la cellule ayant interagi avec un [ligand](#) extracellulaire.

Les endosomes sont des compartiments qui permettent le tri des molécules internalisées. Celles-ci pourront avoir plusieurs devenir : repartir à la membrane plasmique (recyclage), être dégradées par des systèmes de dégradation intracellulaire ([protéasome](#) par exemple), ou être redirigées vers d'autres compartiments intracellulaires ([appareil de Golgi](#), [réticulum endoplasmique](#), etc.), pour agir ailleurs dans la cellule.

Source : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Endosome>

### **Endocytose et digestion intracellulaire - Endocytosis and Intracellular Digestion**

- **Phagocytosis** - the ingestion of large particles by cells. The particles are taken into phagosomes or food vacuoles. This occurs primarily in specialized cells, e.g. macrophages, or protists such as *Amoeba* or *Paramecium*.
- **Pinocytosis** - the ingestion of fluid and macromolecules via small vesicles < 150 nm in diameter. This is carried out by all cells.

#### **[ Extraits ] - Endocytic Pathway - Uptake of proteins at the cell surface**

**Overview of the endocytotic pathway:** The compartments involved are highlighted in yellow. Proteins taken into the cell by receptor mediated endocytosis are transferred to early endosomes (green arrow) where receptors are removed and returned to the cell surface (blue arrow). The proteins are then moved to late endosomes (green arrow) and finally to lysosomes (green arrow) where digestion occurs. The lysosomes receive both proteins from the cell surface (green) and digestive enzymes coming from the Golgi (red).

**Recycling of cell surface receptors and mannose- 6 - phosphate receptors by endosomes.** The green circles represent cargo molecules coming from formation of endocytotic vesicles at the cell surface. The red squares represent lysosomal enzymes carried from the *trans* Golgi network to the endosome by mannose-6 -phosphate receptors. Both types of receptors are recycled. Transport vesicles carry both lysosomal enzymes and macromolecules to be degraded to lysosomes. Source :

[http://www.zoology.ubc.ca/~berger/b200sample/unit\\_9\\_secretion/endocytosis.htm](http://www.zoology.ubc.ca/~berger/b200sample/unit_9_secretion/endocytosis.htm)

**Épigénétique** - Un article de Wikipédia

L'**épigénétique**, est le domaine qui étudie comment l'environnement et l'histoire individuelle influe sur l'expression des [gènes](#), et plus précisément l'ensemble des modifications transmissibles d'une génération à l'autre et réversibles de l'expression génique sans altération des séquences [nucléotidiques](#).

L'existence de phénomènes épigénétiques se retrouve dans l'interrogation de [Thomas](#)

[Morgan](#) « Si les caractères de l'individu sont déterminés par les gènes, pourquoi toutes les cellules d'un organisme ne sont-elles pas identiques ? »

En effet chaque cellule d'un même organisme ayant un même patrimoine génétique - mis à part quelques rares mutations somatiques - leurs différences supposent une expression différentielle des gènes. Les phénomènes épigénétiques peuvent donc être définis dans un sens restreint comme les phénomènes de modification du patron d'expression des gènes sans modification de la séquence nucléotidique : par exemple [méthylation](#) des [cytosines](#) ou des [protéines histones](#) liées à l'ADN. Ces changements peuvent se produire spontanément, en réponse à l'[environnement](#), ou du fait de la présence d'un [allèle](#) particulier. Elles ont la particularité d'être héréditaires d'une génération de cellule à l'autre au cours de la [mitose](#) voire sur plusieurs générations d'organismes au cours de la [méiose](#), même si leur cause a disparu.

Une autre preuve de l'existence de l'épigénétique est l'ensemble des différences physiques et biologiques qui apparaissent chez les vrais [jumeaux \(monozygotes\)](#) qui vivent et se nourrissent dans des environnements différents.

Au cours du développement, vient ainsi s'ajouter à l'héritage génétique une programmation par des processus épigénétiques, elle-même sous l'influence d'une multitude de facteurs environnementaux. *« 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. »<sup>1</sup>.*

Des phénomènes épigénétiques ont été mis en évidence chez les [Eucaryotes](#) et les [procaryotes](#), et d'abord chez les plantes (où des caractères acquis par un individu, peuvent être transmis aux générations suivantes, propriété utilisées par les sélectionneurs).

Les [épimutations](#) sont bien plus fréquentes que les mutations classiques de l'ADN. L'[épigénome](#) a une stabilité dynamique.

Les phénomènes épigénétiques couvrent les [paramutations](#), le [bookmarking \(en\)](#), le phénomène d'[empreinte](#), l'[extinction de gène](#), l'[inactivation du chromosome X](#), l'[effet de position \(en\)](#), la [reprogrammation \(en\)](#), la [transvection \(en\)](#)<sup>2</sup>, l'[effet maternel \(en\)](#) (l'effet paternel est plus rare car le [sperme](#) est un vecteur moins important de matériel non nucléotidique), la régulation des modifications d'[histone](#) et de l'[hétérochromatine](#). Ils sont entre autres impliqués dans l'évolution des [cancers](#), la [tératogénèse](#), ainsi que dans les limitations de la [parthénogénèse](#) ou du [clonage](#).

### **Rappels historiques [[modifier](#)]**

---

Le mot « [épigenèse](#) » remonte à [Aristote](#) qui nomme ainsi le développement d'un œuf informe de façon graduelle aboutissant à un organisme aux tissus différenciés. Cette théorie s'opposa au [préformationnisme](#) qui postulait que l'être vivant préexistait en miniature dans le germe. La controverse entre épigénisme et préformationnisme fut une controverse majeure de la biologie au XIXe siècle.

On attribue la paternité de l'épigénétique dans son sens moderne au biologiste [Conrad H. Waddington](#) qui la définit en [1942](#) comme une branche de la [biologie](#) étudiant les implications entre les systèmes *gènes + environnement* et leurs *produits* donnant naissance au [phénotype](#) d'un individu.

Il apparut d'abord que le « *modèle génétique* » postulant une équivalence unique entre [phénotype](#) et [génotype](#), ne pouvait expliquer tous les phénomènes liés à la [différenciation cellulaire](#) (cf. citation de Morgan en introduction). Par exemple : le noyau d'une cellule de peau d'[amphibien](#) transféré dans un œuf énucléé donne des animaux entiers (clones) ; un même génome peut donc avoir plusieurs destinées et sa détermination est réversible. Il fut alors élaboré une [théorie](#) dans laquelle chaque cellule indifférenciée passait par un état critique qui serait responsable de son développement futur non uniquement lié à ses gènes (et pour cette raison qualifié d'*épigénétique*). Avec la découverte de la [double-hélice](#), cette théorie a été mise à l'écart jusque dans les années 90, durant lesquelles le séquençage complet de plusieurs génomes et l'incapacité de les déchiffrer remirent sur le devant de la scène l'épigénétique. L'épigénétique, ainsi redéfinie, se veut un prolongement de la génétique classique.

### **L'épigénome [[modifier](#)]**

---

L'épigénome est l'état épigénétique de la cellule. À l'image des cellules embryonnaires qui peuvent avoir plusieurs fonctions finales, un unique génome peut être modifié de multiples manières pour donner des épigénomes différents. Il est actuellement conjecturé par un grand nombre de chercheurs en épigénétique qu'un code épigénétique existe dans chaque cellule [eucaryote](#) - par analogie au [code génétique](#). À l'extrême, ce code épigénétique représente le type et la position de chaque molécule de la cellule.

### **Processus de transmission épigénétique [[modifier](#)]**

---

Plusieurs processus de transmission épigénétique peuvent jouer un rôle dans ce qu'on appelle quelquefois la mémoire de la cellule.

#### **Transcription d'ARN [[modifier](#)]**

---

Ce mécanisme est en quelque sorte une autoactivation du gène. En effet, après [transcription](#) du gène en ARN, on observe un entretien de l'activation de ce même gène ou d'autres afférents. Par exemple, chez l'homme [HNF4](#) et [MyoD](#) augmentent leur propre transcription. Même si le stimulus à l'origine de l'activation d'un gène est absent, les cellules filles peuvent hériter de cette activation chez la cellule mère. Le plus souvent l'activation d'un gène se produit par [transduction](#), mais il est possible que l'ARN se transmette aux autres cellules par simple diffusion.

#### **Système de transmission structurelle [[modifier](#)]**

---

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

#### **Les modifications de la chromatine [[modifier](#)]**

---

Puisque le [phénotype](#) d'une cellule ou d'un individu est affecté par l'expression de ses gènes, les états issus de ces transcriptions peuvent donner lieu à des traces épigénétiques. Une des manières dont l'expression d'un gène peut être régulée est l'état de la [chromatine](#). Celle-ci est soit décondensée ou "ouverte" ([euchromatine](#)) permettant ainsi l'accès à la machinerie transcriptionnelle et l'expression génique soit condensée ou "fermée" ([hétérochromatine](#)),



empêchant l'expression d'un gène. L'état de la chromatine est dicté par les modifications post-traductionnelles des protéines [histones](#) liées à l'ADN. L'absence de [méthylation](#) de ces protéines au niveau de résidus [lysines](#) entraîne une fermeture de la chromatine.

Au contraire, l'[acétylation](#) également de lysines entraîne une ouverture de la chromatine permettant ainsi la transcription. Certaines régions du génome sont constitutivement dans un état chromatinien fermé. C'est le cas des [centromères](#) et des [télomères](#). Puisque l'ADN n'est pas entièrement entouré de [nucléosomes](#) au cours de la réplication, les histones modifiées (méthylées ou acétylées) restantes sont supposées guider les modifications des nouvelles histones après la formation des nucléosomes. On peut noter cependant que les modifications d'histones ne sont pas toutes transmises d'une génération à l'autre.

### **Modification chimique de l'ADN [modifier]**

---

L'expression d'un gène peut également être guidée par une modification chimique de l'ADN : la méthylation de [cytosine](#) en 5-méthylcytosine<sup>3</sup> dans les [dimères C-G](#) de l'ADN. Le nombre et la façon dont sont méthylées ces bases influencent souvent l'expression des gènes composés de ces bases : une faible méthylation se traduit le plus souvent par une forte expression du gène alors qu'un haut niveau de méthylation inactive le gène.

Cependant, il existe des exemples où une forte méthylation n'a pas de répercussions sur le niveau d'expression. La méthylation de l'ADN est l'acteur majeur de la mise en place de l'empreinte parentale, mécanisme par lequel l'expression d'un gène va dépendre de l'origine parentale. Par exemple, dans le cas d'un gène à expression maternelle, l'allèle paternel est méthylé et entièrement éteint alors que l'allèle maternel est non-méthylé et entièrement exprimé.

L'empreinte parentale dépend également des modifications de la chromatine. La méthylation de l'ADN est souvent observée dans les gènes répétés et pourrait être un mécanisme naturel pour l'inactivation des gènes inutiles. Les méthylations de l'ADN peuvent soit être héritées soit créées ou modifiées en réponse à un facteur environnemental. Dans ce dernier cas, la modification créée par l'environnement sera transmise aux descendants au même titre qu'une marque héritée.

Chez l'Homme, la méthylation de l'ADN s'effectue au niveau des résidus [cytosines](#) des îlots CpG<sup>4</sup> qui se trouvent essentiellement dans les régions proximales des [promoteurs](#) de 60 % des gènes. Dans les cellules normales, ces îlots sont non méthylés, une petite portion devient méthylée pendant le développement rendant ainsi quelques gènes silencieux de manière stable.

Il existe une interdépendance entre la méthylation de l'ADN et celle des histones : on a montré une interaction entre certaines protéines à activité de méthylation de l'ADN et un système de méthylation des histones. Nous sommes donc en présence d'un lien direct entre les activités [enzymatiques](#) responsables de deux mécanismes épigénétiques distincts. L'épigénétique est donc un système régulateur fondamental au-delà de l'information contenue dans la séquence d'ADN. Le gène défini par [Mendel](#) doit maintenant être considéré avec la chromatine qui l'entoure puisqu'elle joue un rôle primordial dans la régulation transcriptionnelle et que, de plus, elle est héréditaire tout comme les gènes Mendéliens.

### **Prions [modifier]**

---

Les [maladies infectieuses](#) ne sont pas habituellement décrites comme des régulateurs épigénétiques, mais l'infection et la transmission verticale de [virus](#) fonctionnent de manière identique. De plus, certains [prions](#) ont montré des effets<sup>5</sup> bénéfiques et, comme ils décrivent la nature adaptative des protéines, ils ont été décrits comme des mécanismes de transmission

épigénétique.

### **Codage épigénétique et évolution [modifier]**

---

L'épigénétique peut être interprétée comme une [réminiscence](#) de la [transmission des caractères acquis](#) admise depuis [Aristote](#) jusqu'à [Weismann](#) en passant par [Darwin](#), qui, contrairement à [Lamarck](#) et à l'opposé de ce que l'on croit généralement, en fit la théorie avec son "hypothèse de la pangénèse"<sup>6</sup> ou à celles de [Mitchourine](#)). Mais contrairement à ces anciennes théories, l'épigénétique admet la prééminence de la [sélection naturelle](#) et de l'altération aléatoire du génome<sup>[réf. nécessaire]</sup>.

### **Effet épigénétique possible sur l'être humain [modifier]**

---

Sans avoir identifié les porteurs de ces modifications transmissibles, des études sur l'Homme (étude du poids des nouveau-nés lors de la famine aux Pays-Bas en 1947<sup>7</sup>, ainsi que chez leurs descendants), les [drosophiles](#) (larves soumises à des températures élevées)<sup>8</sup> ont montré l'influence de l'environnement sur la diversité du vivant.

Une étude faite sur une population dont étaient référencés tous les individus ainsi que leur alimentation en fonction des récoltes a montré qu'une grand-mère ayant vécu une famine transmet cette information à sa descendance et par conséquent modifie l'ADN de son petit-fils, qui peut développer des maladies alors qu'il n'a jamais connu de famine<sup>9</sup>. De même, les femmes enceintes durant les [événements du 11 septembre 2001](#) ont montré que l'enfant possédait un taux de [cortisol](#) plus élevé<sup>10</sup>.

Ce phénomène impliquerait que certaines maladies ne sont pas dues à une variation de la séquence d'ADN mais peut-être à des épimutations. Les mécanismes **épigénétiques** constitueraient de nouvelles cibles pour la mise au point de médicaments spécifiques. En attendant cette confirmation, nous pouvons déjà reconsidérer notre [hérédité](#) et défendre l'idée que nous ne sommes pas que le pur produit de nos [gènes](#).

### **L'épigénétique et le cancer [modifier]**

---

Le [cancer](#) est clairement une maladie des gènes. Chez l'Homme, l'incidence des cancers augmente exponentiellement dans les dernières décennies de la vie, avec un développement prédominant de [carcinomes](#). Les cellules humaines en culture présentent un taux de mutations spontanées de 2.10<sup>-7</sup>/gène/division cellulaire. Étant donné la faible incidence spontanée de ces mutations, d'autres mécanismes doivent être mis en place pour entraîner l'apparition des cancers.

Plusieurs types de cancers sont associés à une réduction globale du taux de méthyl-cytosines dans le génome par rapport au [tissu](#) normal, alors que plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs sont rendus silencieux par méthylation *de novo* de leur promoteur. Des tumeurs peuvent maintenir stablement une mutation sur un allèle de gène alors que l'autre est hyperméthylé, et ainsi inactivé. De plus, les gènes suppresseurs de tumeurs résident souvent au sein de régions caractérisées par des [délétions](#) fréquentes, aboutissant à une [perte d'hétérozygotie](#) (LOH).

Enfin, dans certaines de ces régions sont observés des événements épigénétiques au lieu d'une altération génétique.

Ces altérations épigénétiques, telles que méthylation de l'ADN et modifications des histones, semblent initier des processus qui résultent en une perte ou une activation de la transcription

des gènes. Même une mutation peut être initialement due à un mécanisme épigénétique puisque, par exemple, une 5-méthyl-cytosine peut se désaminer (perte de la fonction [amine](#)) spontanément en [thymine](#) (autre base de l'ADN). Dans ce cas la cause primaire est un phénomène épigénétique. On espère donc un jour pouvoir traiter certains cancers par des médicaments ciblant les modifications épigénétiques (moins fixes que les modifications génétiques, et parfois réversibles).

### **Le terme d'épigénétique en psychologie [\[modifier\]](#)**

---

Le psychologue [Erik Erikson](#) développa une « *théorie épigénétique du développement humain* » traitant des crises psycho-sociales vécues par l'individu, servant ainsi à décrire différentes étapes développementales entrecoupées par ces crises. Selon lui, même si ces crises ont le plus souvent une origine génétique, la manière dont elles se vivent ne peut être expliquée par la génétique et donc, en écho à la théorie en biologie, sont qualifiées d'épigénétiques.

### **Notes et références [\[modifier\]](#)**

---

- ↑ Thomas Jenuwein (Research institute of molecular pathology, Vienne, Autriche)
- ↑ La transvection est le résultat d'une interaction entre un allèle sur un chromosome et l'allèle sur l'autre chromosome de la même paire
- ↑ **(en)** [5-Methylcytosine](#)
- ↑ **(en)** [îlots CpG](#), [site CpG](#)
- ↑ Exemple : [Inhibition épigénétique relative de la réplication du prion par la biosynthèse in situ \[archive\]](#) de l'hypodermine du [Hypoderme \(insecte\)](#)
- ↑ Darwin a exposée son "hypothèse de la pangénèse" en 1868 dans "*De la variation des animaux et des plantes sous l'action de la domestication*", cette hypothèse n'a pas été confirmée par l'observation, voir **(en)** [Pangenesis](#), voir # ↑ [De la variation des animaux et des plantes sous l'action de la domestication : Texte en ligne \[archive\]](#)
- ↑ Epigénétique Arte, 09/04/2009 à 18:15 (Allemagne, Canada, Japon, 2008, 43mn) ZDF Réalisateur: Frank Papenbroock, Peter Moers
- ↑ [Rapport d'activité de l'unité Biologie Cellulaire du Noyau \[archive\]](#), PDF [\[1\]](#) [\[archive\]](#)
- ↑ Il s'agit des travaux menés par Le généticien clinique Marcus Pembrey (institut de la santé infantile, University college de Londres) et Lars Olov Bygren (Université d'Umea, Suède). Voir l'article d'Hervé Morin paru dans le Monde "Une étude suédoise questionne le darwinisme" 28/12/2002
- ↑ Selon des recherches de Gerard Essed et Rachel Yehuda, voir respectivement [Le stress rend les nouveau-nés plus petits \[archive\]](#) et [Après le choc \[archive\]](#)

### **Voir aussi [\[modifier\]](#)**

---

#### **Articles connexes [\[modifier\]](#)**

---

- [Transmission des caractères acquis](#)
- [Paramutation](#)
- [Épigénome](#)

#### **Liens externes [\[modifier\]](#)**

---

- [Quand l'environnement module l'expression des gènes](#)

- **(en)** [Documentaire NOVA: "The Ghost in your genes"](#)

## **Bibliographie** [\[modifier\]](#)

---

- Andras Paldi, [L'épigénétique est-elle lamarckienne ?](#), conférence à l'Ecole Normale Supérieure du 29 juin 2009.

Source : <http://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89pig%C3%A9n%C3%A9tique>

**Exosome** - Introduction à un article de Wikipédia

L'**exosome** est un complexe [protéique](#) capable de dégrader les différents types de [molécules](#) d'[ARN](#) ([acide ribonucléique](#)). On le trouve à la fois dans les [cellules eucaryotes](#) et les [archées](#), tandis que les bactéries ont un simple complexe appelé [dégradosome](#) qui exécute des fonctions similaires.

Représentation schématisée de l'exosome humain

Le cœur du complexe est une structure circulaire formée de six protéines sur lesquelles viennent se fixer d'autres protéines. Dans les cellules eucaryotes, l'exosome est présent dans le [cytoplasme](#), le [noyau](#) et en particulier le [nucléole](#). Différentes protéines entrent en interaction avec le complexe dans ces différents compartiments afin de réguler l'activité de dégradation de l'exosome sur des substrats spécifiques à ces compartiments cellulaires. Les substrats de l'exosome comprennent l'[ARN messager](#), l'[ARN ribosomique](#), ARN non codant, transcrits en fin de vie et de nombreuses espèces de petits ARN. L'exosome intervient aussi dans le [Nonsense mediated decay](#) ou NMD, un mécanisme de contrôle qualité qui assure la dégradation des ARNm comportant des [codons stop](#) prématurés.

La dégradation se fait essentiellement par coupure exonucléolytique, ce qui signifie que l'exosome hydrolyse la chaîne d'ARN à partir d'une extrémité (l'extrémité 3' dans ce cas), plutôt que de cliver l'ARN à des sites internes.

Même si aucune relation de causalité entre le complexe et une maladie n'est connue, plusieurs protéines du complexe de l'exosome sont la cible d'[anticorps](#) spécifiques chez des patients atteints de [maladies auto-immunes](#) (notamment la [scléromyosite](#)) et certains médicaments utilisés dans les chimiothérapies anticancéreuses agissent en bloquant l'activité de ce complexe.

Article complet sur le site <http://fr.wikipedia.org/wiki/Exosome>

### **Génome fluide** ou **Fluidité du génome** ou **Génome dynamique**

[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 quelques notes 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*, *Eubacteriacea* 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.archivesouvertes.fr/tel-00011102/en/>

### ***Analyse évolutive de la fluidité des génomes microbiens par des approches génomiques et métagénomiques***

Unité de recherche : UMR 7138 Systématique, Adaptation, Evolution – Equipe

"Génétique et Evolution". Localisation : Université Pierre et Marie Curie - Bât. A, 4ème étage, pièce 427B - BC 05 - 7 Quai St Bernard -75242 PARIS CEDEX 05

Encadrement : Philippe Lopez (MCU Paris VI) [philippe.lopez@upmc.fr](mailto:philippe.lopez@upmc.fr)

Eric Bapteste (CR CNRS) [eric.bapteste@snv.jussieu.fr](mailto:eric.bapteste@snv.jussieu.fr)

Mots clés: Génomique, Métagénomique, Evolution, Phylogénétique, Bioinformatique

Description du sujet :

L'étude de l'évolution est probablement à un moment charnière de son histoire, en raison de l'accumulation sans précédent de données moléculaires issues de cultures pures

d'organismes, mais aussi du séquençage *in situ* de communautés entières de microorganismes, incultivables en laboratoire. Ainsi, la génomique et la métagénomique fournissent des données potentiellement différentes et complémentaires qui permettent d'appréhender dans leur globalité l'évolution des génomes. Au fur et à mesure que ces données s'accumulent, notre compréhension des processus évolutifs se trouve modifiée en profondeur [1, 2].

Alors qu'il y a quelques années encore le modèle d'un Arbre unique du vivant semblait satisfaisant pour décrire l'évolution des génomes et classer toutes les espèces biologiques, ce programme de recherche fondamental est désormais dépassé[3]. La découverte de l'hérédité latérale, c'est-à-dire de l'échange permanent de matériel génétique entre organismes contemporains mais qui ne sont pas forcément proches parents, et de son ampleur signifie que, dans leur immense majorité, les relations génétiques entre les procaryotes sont réticulées [4]. D'ailleurs, la métagénomique a révélé l'importance biologique des associations symbiotiques microbiennes (consortia, biofilms, ...), de telle sorte que les génomes impliqués dans ces associations n'évoluent pas indépendamment [5, 6].

D'une manière générale, divers vecteurs, tels les virus, les plasmides ou les intégrons, transportent d'immenses quantités de matériel génétique qu'ils font circuler au sein du vivant [7, 8].

La notion de métagénome [9] tente de rendre compte de cette complexité et de cette structuration du vivant en unités évolutives très différentes des catégories taxonomiques classiques, comme les espèces, les genres, etc... On distingue ainsi un ensemble de gènes portés par les virus (le métagénome viral), un ensemble de gènes portés par les intégrons (le métagénome des intégrons) et plus généralement un métagénome mobile ou mobilome. On peut de même définir des métagénomes environnementaux qui correspondent au contenu en gènes de différents environnements et de différents assemblages d'organismes [10-12].

L'ensemble du matériel génétique apparaît par conséquent en mouvement dans une structure dynamique, et de très nombreux gènes peuvent se retrouver en transit, hors des chromosomes. Une bonne compréhension de l'évolution des génomes nécessite donc une connaissance approfondie des échanges entre ces métagénomes. On peut se demander, par exemple, dans quelle mesure le métagénome viral contribue à celui des bactéries et réciproquement ?

Pris au sein de ces différents métagénomes, les génomes recombinent, changent de taille, perdent et gagnent des gènes selon des règles qui restent encore à découvrir.

Nous nous proposons d'étudier l'évolution de cette **fluidité génomique** par des approches *in silico*, en exploitant deux types de données. En nous appuyant sur les données génomiques, nous nous demanderons notamment comment cette fluidité change au cours du temps. Les gènes qui bougent aujourd'hui entre les organismes sont-ils les mêmes que ceux qui étaient échangés autrefois? Les lignées dont les génomes sont modifiés dans de grandes proportions tendent-elles à devenir réfractaires aux échanges (i.e. par l'acquisition de systèmes immunitaires procaryotes) ou se spécialisent-elles dans l'acquisition de nouveaux gènes (développement d'une tolérance aux intégrons, plasmides, ...) ?

Notre expertise en phylogénomique et en génomique nous permettra de répondre à ces questions par des méthodes bioinformatiques. Dans un premier temps, nous étudierons l'incongruence des marqueurs phylogénétiques issus des génomes complets microbiens, pour identifier les groupes de gènes dont les histoires diffèrent. Puis, nous nous proposons de reconstruire des réseaux de génomes: réseau de présence/absence des gènes et réseaux phylogénétiques (par HorizStory[13], EEEP[14], RIATA-HGT[15] et autres méthodes en cours de

développement).

Afin de distinguer l'**hérédité verticale** des **transferts latéraux** passés, les connexions de ce réseau des chromosomes seront interprétées biologiquement. Ce réseau sera alors comparé au réseau des divers éléments mobiles que ces organismes contiennent (plasmides, intégrons, phages), qui sont les porteurs des gènes aujourd'hui en mouvement. Enfin, le degré de fluidité des génomes sera corrélé aux diverses propriétés des organismes, afin de tester si cette fluidité augmente, se réduit ou reste constante selon les lignées.

En nous appuyant sur les données métagénomiques, nous nous demanderons comment cette fluidité change selon les environnements [16, 17].

Une alpha-protéobactérie vivant au milieu de la mer des Sargasses possède-t-elle la même boîte à outils génomique qu'une alphaprotéobactérie vivant dans le sol d'une ferme du Minnesota ? Comment une bactérie radiorésistante colonise-t-elle un milieu pollué par des métaux lourds ? Quelles ressources métaboliques sont mises en jeu dans l'adaptation des organismes à leur environnement ? Pour répondre à ces questions, nous nous appuyerons sur des techniques bien développées dans notre laboratoire.

En particulier, nous disposons d'alignements de plusieurs milliers de gènes du métabolisme et du mobilome dans lesquels nous incorporerons de manière automatisée les séquences environnementales issues des différents jeux de données métagénomiques. Ce cadre de référence nous permettra de standardiser la comparaison des propriétés évolutives des séquences issues de différents environnements. Par exemple, nous estimerons comment les pressions de sélection à l'oeuvre sur des marqueurs homologues varient selon les milieux.

Nous testerons également, par la construction d'arbres et de réseaux phylogénétiques, quelles collections de gènes semblent caractéristiques de quels environnements, et dans quelle mesure la composition d'un génome dépend de l'environnement.

Enfin, ce projet testera si les études exploitant des données métagénomiques et génomiques apportent des informations qualitativement différentes quant à la fluidité des génomes. Echantillonne-t-on la même diversité génomique microbienne par ces deux approches ? Les microbes que l'on peut cultiver en cultures pures contiennent-ils des génomes plus ou moins fluides que les organismes vivant en communauté ? Peut-on estimer dans quelle mesure la composition des génomes pourrait être encore plus plastique dans la nature que celle que nous connaissons en laboratoire ?

Nous répondrons à ces dernières questions en comparant d'une manière statistique la diversité de l'information phylogénétique générale contenue dans les données *in situ* et *in vivo*. Ainsi, l'évaluation critique de l'apport des données métagénomiques permettra d'estimer à quel point les protocoles d'échantillonnage actuels, à l'aveugle, enrichissent réellement notre compréhension de l'évolution des génomes par rapport aux données génomiques.

### **Perspectives et résultats attendus :**

La fluidité génomique et son évolution sont au premier plan des préoccupations des biologistes. Les résultats de nos études seront donc nombreux, tant sur le plan général que particulier. Au niveau général, nous comptons mettre au point des protocoles modèles, efficaces et réutilisables, pour l'analyse critique des données métagénomiques. Ces protocoles seront à la disposition de la communauté et devraient donner lieu, au minimum, à des publications dans des revues de bioinformatique (BMC Bioinformatics, Bioinformatics, ...).

En parallèle, ce sujet aidera à progresser dans l'interprétation des réseaux phylogénétiques, ce

qui constitue un défi à l'heure actuelle. Notamment, la distinction entre matériel génétique acquis horizontalement et verticalement ainsi que l'influence des écotypes et des phénotypes sur la fluidité des génomes feront l'objet d'une attention particulière. La caractérisation des gènes mobiles selon les environnements permettra de tester l'hypothèse selon laquelle la composition du génome microbien dépend grandement du milieu de vie. Quelle que soit la réponse à cette question générale, elle s'inscrit dans les débats actuels qui se traduisent aujourd'hui en publications de haut niveau (Science, Nature, PLoS, ...) De la même façon, décrire l'évolution du mobilome dans le temps (l'évolution de la nature et de la fréquence des transferts) et quantifier la stabilité génomique des lignées sont des questions de tout premier plan, très débattues mais complètement ouvertes à l'heure actuelle. La comparaison de l'apport des données métagénomiques et génomiques nous amènera à prendre part aux débats concernant l'optimisation des protocoles d'échantillonnage de la biodiversité microbienne (rédaction d'articles d'opinion, ...)

Sur un plan plus particulier, les analyses menées au cours de ce projet identifieront de nombreuses convergences et adaptations biologiques, pouvant faire l'objet de publications. Notamment, la métagénomique comparative devrait nous renseigner sur la mise en place des différents métabolismes dans différents environnements. Enfin, ce sujet fournira au doctorant une formation à des techniques de pointe sur des thématiques d'avenir et devrait donc constituer un très bon tremplin pour la poursuite de sa carrière...

Source des informations complètes et références : [http://master.afmb.univ-mrs.fr/IMG/pdf/sujet2008\\_lopez\\_bapteste.pdf](http://master.afmb.univ-mrs.fr/IMG/pdf/sujet2008_lopez_bapteste.pdf)

## **Dynamique du Génome**

**Responsable :** Giacomo CAVALLI

Les équipes du département de Dynamique du Génome cherchent à comprendre le fonctionnement du génome en étudiant différents aspects de sa régulation. Un axe de recherche analyse la réplication de l'ADN, dans le but d'identifier les régions où démarre la réplication (nommées origines de réplication), de comprendre comment elles sont activées, et comment elles sont régulées afin d'éviter leur utilisation répétée dans un seul cycle cellulaire.

Un autre objectif de ces recherches est de comprendre comment le génome est surveillé afin d'éviter que des erreurs dans le processus de réplication ou d'autres lésions compromettent la stabilité du génome et génèrent des pathologies. Un deuxième axe se concentre sur la méiose et la recombinaison d'ADN. Nous cherchons à cartographier les régions à haute activité de recombinaison et à comprendre les mécanismes moléculaires qui induisent la formation de ces régions.

Dans un troisième axe de recherche, nous étudions la condensation du génome en chromatine et son organisation tridimensionnelle dans le noyau cellulaire. Nous essayons de décrypter le rôle de ces processus dans la régulation épigénétique de la transcription via des facteurs modificateurs des histones, les protéines des groupes Polycomb et Trithorax et les composantes de l'hétérochromatine. Enfin, nous cherchons à comprendre le rôle des ARNs non codants dans la régulation du génome, la rétrotransposition et l'infection virale.

Ces recherches sont à la frontière entre plusieurs disciplines, comme la génétique, l'épigénétique, la biologie moléculaire et développementale et la biologie des systèmes. Nos équipes ont des compétences complémentaires dans une variété d'approches et systèmes d'étude. Elles sont engagées dans plusieurs collaborations qui sont stimulées par des intérêts et des buts communs, une excellente atmosphère scientifique et par des interactions plus



formelles, comme les retraites de département. Ces colloques de deux jours (qui sont tenus en alternance avec les journées IGH où tout l'Institut participe) réunissent tous les membres du département pour partager et discuter leurs résultats dans un format qui combine un niveau scientifique élevé à une atmosphère conviviale et détendue.

En plus de leurs collaborations intra-département, plusieurs de nos équipes collaborent avec des équipes d'autres départements de l'IGH, avec les buts de comprendre comment la régulation du génome détermine le bon déroulement du développement où, en cas d'erreurs ou de stress génotoxiques, comment elle peut induire des pathologies comme le cancer

Source : <http://www.igh.cnrs.fr/FR/departement-detail.php?id=2>

**La fluidité des génomes** - Université Pierre et Marie Curie - Paris VI (2005-11-18), Pierre Netter (Pr.) [Eric Coissac](#)

---

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 évolutives 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*, *Eubacteriacea* 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.

**1:** [INRIA Rhône-Alpes - HELIX](#)

keyword(s) : Bioinformatique - Repetition - Evolution - Genomique

Alternative location : <http://www-helix.inrialpes.fr/IMG/pdf/hdr-coissac.pdf> Source : <http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00011102/en/>

---

## ***Genome plasticity***

Since the publication of the two first fully sequenced genomes (*Haemophilus influenzae* and *Saccharomyces cerevisiae*) in the second half of nineties, biology has entered a new phase. After the era of molecular biology, at times described as reductionist biology, the new genomic era has incited biologists to adopt a more integrative point of view. This new emphasis on what has been called "integrative biology", has fled to the awareness that the simplistic idea according to which the knowledge of the full list of genes of an organism is enough to understand its functioning is not realistic, even if it has justified many genome projects.

I was lucky to begin my research work at the same time the genome projects started. I participated in the yeast genome project leading to the full sequence of the first eukaryotic genome in 1997. I do not know if it is by opposition to the simplistic idea described above, but since that time I have been working on chromosome evolution as independently as possible of the genes they support. I have tried through my work to highlight evolutionary constraints associated to DNA structure and not to its information contents.

For this reason, I am mainly studying duplication mechanisms which explain many of the chromosomal rearrangements. A model issued from this work has been proposed. It explains the origin and fate of observable duplications in genomes. It seems to be applicable, to a large extend, to the three super-kingdoms (Eukaryota, Eubacteria and Archea), which is for me a good indication of the ancestral aspects of the underlying mechanism.

Even if this approach independently of gene function has its interest, it would undoubtedly not be reasonable to continue this type of work without trying to connect the results obtained so far with data on the information carried by the chromosomes and thus with the function of genes encoded by them. Establishing a link between data on repeats available to me and functional data available in public database is a challenge which involves data integration and knowledge representation. MicrOBI can be regarded as my response to this problem. Today, this database allows the maintenance of coherent existing links between several public databases describing different type of biological information. Adding data on chromosomal repeats to the present schema will allow the construction of complex requests integrating different levels of information such as genome, proteome and functional classification.

---

tel-00011102, version 1

<http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00011102/en/>

oai:tel.archives-ouvertes.fr:tel-00011102

From: [Eric Coissac](#) <[Eric.Coissac@inrialpes.fr](mailto:Eric.Coissac@inrialpes.fr)>

Submitted on: Wednesday, 23 November 2005 14:40:24

Updated on: Tuesday, 29 November 2005 15:29:56

## **DYNAMIQUE NUCLÉAIRE ET PLASTICITÉ DU GÉNOME** - INSTITUT CURIE / CNRS UMR 218 -

Directeur d'unité : Geneviève Almouzni

Implantée dans le Pavillon Pasteur sur le site central de Paris, l'Unité « Dynamique nucléaire et plasticité du génome » en co-tutelle avec le CNRS et en partenariat avec l'UPMC comprend 1 plateforme technologique et 4 équipes intéressées par l'épigénétique.

L'expression génétique est ainsi modulée par des changements d'ordre épigénétique qui lorsqu'ils sont stablement hérités permettent de propager une diversité de types cellulaires qui sont définis au cours du développement des organismes multicellulaires : ainsi toutes les cellules ont les mêmes informations génétiques, mais la façon dont elles sont lues diffère selon les différents types de cellules. Une fois établies, nombre de modifications épigénétiques sont maintenues de façon stable tout au long de la division cellulaire et de la durée de vie de l'organisme, mais elles peuvent être effacées dans la lignée germinale. L'apparition ou la perte spontanée de marques épigénétiques peut conduire à une expression génétique aberrante (épimutations), par exemple, dans les pathologies telles que le cancer. au cours du développement et dans les pathologies.

La problématique générale de l'unité concerne l'importance du maintien de l'information génétique et épigénétique (voir site web : [www.epigenome-noe.net](http://www.epigenome-noe.net)). Notre démarche s'appuie sur une vision intégrée de l'organisation du génome à l'échelle de la cellule, voire de l'organisme entier dans le contexte du développement et du cycle cellulaire.

Plus spécifiquement, nos projets recouvrent les thèmes suivants :

- l'étude des facteurs importants dans la dynamique de la chromatine (Equipe G Almouzni),
- l'analyse de la plasticité épigénétique dans le contrôle de la polarité chez l'embryon (Equipe N Dostatni),
- la compartimentation et la dynamique des fonctions nucléaires (Equipe A Taddei),
- la dynamique des chromosomes et la recombinaison (Equipe V Borde),
- le rôle de la chromatine dans le patrimoine épigénétique et l'intégrité du génome intéresse l'ensemble des équipes et tout particulièrement la nouvelle équipe (Equipe M Papamichos-Chronakis).

L'ensemble de ces approches vise à comprendre les réseaux de connection et de signalisation qui contrôlent le moteur de la progression du cycle cellulaire et ses freins en jouant sur les transactions au niveau de la chromatine et de l'organisation du noyau.

Ces travaux ont l'ambition de faire avancer nos connaissances fondamentales pour la biologie du développement ainsi que notre compréhension des mécanismes en jeu pour préserver l'intégrité des informations épigénétiques. De tels progrès permettront de mieux appréhender les dysfonctionnements cellulaires sous-jacents au cours de la transformation maligne dans certains cancers. La prise en compte de paramètres épigénétiques est privilégiée pour appréhender les risques génotoxiques (environnementaux ou en conditions médicales).

Équipe(s) :

Compartimentation et dynamique des fonctions nucléaires

Chef d'équipe : Angela Taddei

Dynamique de la chromatine

Chef d'équipe : Geneviève Almouzni

Dynamique des Chromosomes et Recombinaison

Chef d'équipe : Valérie Borde

Plasticité épigénétique et polarité de l'embryon

Chef d'équipe : Nathalie Dostatni

### Plateau d'imagerie :

Imagerie cellulaire et tissulaire - UMR 218 (Pict-IBiSA)

Responsable : Patricia Le Baccon

Institut Curie 10/11/2010

Source : <http://www.curie.fr/fr/la-recherche/recherche-fondamentale/unites-de-recherche/dynamique-nucleaire-et-plasticite-du-genome-002378>

***Comment les pattes viennent au serpent - Essai sur l'étonnante plasticité du vivant -***  
Ouvrage publié

- Auteur(s) : [Dominique Lambert](#) , [René Rezsöhazi](#)
- Editeur : [Flammarion](#)
- Nombre de pages : 412 pages
- Date de parution : 23/05/2007

Qu'est-ce que la vie ? D'où vient cette diversité des formes et des espèces ? Qu'entend-t-on par "plasticité du vivant" ? Destiné aux personnes ayant déjà quelques notions sur la théorie de l'évolution, cet ouvrage permet d'approfondir sa compréhension du vivant et de découvrir pourquoi les serpents n'ont pas de pattes...

[twitterfacebooklinked inviadeo](#)

### **Résumé**

Qu'est-ce que la vie ? Cette question ne cesse de susciter découvertes et débats. Les avancées de la biologie contemporaine et l'émergence de nouvelles disciplines, telle l'*Evo-Devo*, alliant les acquis de la biologie de l'évolution et de la biologie du développement, viennent encore bouleverser et approfondir notre compréhension du vivant. Car, à toutes les échelles, la constitution du vivant se fonde sur une caractéristique fondamentale et transversale : la plasticité, condition nécessaire pour que la vie apparaisse, se maintienne et puisse évoluer. Nous découvrons ainsi cette étonnante capacité qu'ont certains composants à s'in-former (recevoir une forme) et à se dé-former, tout en gardant unité et cohérence.

Pour montrer l'omniprésence de cette propriété et toute la fécondité du concept de plasticité, les auteurs convient le lecteur à un voyage au coeur des gènes, des génomes, des embryons, des organismes et des espèces. Et l'on comprend pourquoi les serpents n'ont pas de pattes, comment on peut faire pousser des dents aux poulets, pourquoi l'homme est si différent du chimpanzé, de la souris ou du poisson-zèbre, alors que leurs génomes sont très similaires...

Cette traversée nous permet d'apprécier ce qui constitue une révolution conceptuelle et nous conduit au seuil d'une nouvelle philosophie de la vie. La vie comme forme "libre d'elle-même", fluide et malléable, équilibre dynamique entre robustesse et vulnérabilité, résistance et fragilité.

Source : <http://www.eyrolles.com/Sciences/Livre/comment-les-pattes-viennent-au-serpent-9782080801661?PHPSESSID=>

## Maladie auto-immune

- Introduction d'un article Wikipédia

Les **maladies auto-immunes** sont dues à une hyperactivité du [système immunitaire](#) à l'encontre de substances ou de tissus qui sont normalement présents dans l'[organisme](#).

Parmi ces [maladies](#) peuvent être cités la sclérose en plaques, le diabète de type 1 (jadis appelé « diabète juvénile » ou « diabète insulino-dépendant »), le lupus, les [thyroïdites](#) auto-immunes, la [polyarthrite rhumatoïde](#), la [spondylarthrite ankylosante](#), le [syndrome de Goujerot-Sjögren](#), la [maladie de Crohn](#), etc.

Leur cause n'est pas encore bien élucidée : certaines d'entre elles sont considérées comme des maladies d'abondance. Le lien est par exemple avéré entre l'[arthrite](#) et l'[obésité](#), et l'[OMS](#) déclare que l'arthrite est plus fréquente dans les pays développés. La plupart des maladies auto-immunes sont probablement le résultat de causes multiples, telles qu'une [prédisposition génétique](#) stimulée par une [infection](#), associée à la présence d'une substance chimique ou aliment.

Les femmes semblent être plus touchées par les maladies auto-immunes. On ignore pourquoi, bien qu'il ait été prouvé que les taux d'[hormones](#) soient liés à la gravité de certaines maladies auto-immunes dont la [sclérose en plaques](#)<sup>1</sup>.

Article complet sur [http://fr.wikipedia.org/wiki/Maladie\\_auto-immune](http://fr.wikipedia.org/wiki/Maladie_auto-immune)

## Mastocyte

- Introduction d'un article d Wikipédia



Cet article est une [ébauche](#) concernant la [médecine](#), la [biologie](#) et l'[immunologie](#). Vous pouvez partager vos connaissances en l'améliorant ([comment ?](#)) selon les recommandations des [projets correspondants](#).

Le **mastocyte** est une cellule granuleuse présente essentiellement dans les [tissus conjonctifs](#), qui se caractérise par la présence dans son cytoplasme de très nombreuses granulations contenant des médiateurs chimiques comme la [sérotonine](#), l'[histamine](#), la tryptase ou l'[héparine](#). Lorsqu'il est en contact avec un [allergène](#) et qu'il présente à sa surface les IgE spécifiques de celui-ci, il dégranule et libère ces médiateurs de façon très rapide, par un mécanisme d'[exocytose](#). Il déclenche ainsi des réactions allergiques immédiates, parfois graves, comme un [choc anaphylactique](#) qui engendre une hypotension.

Mastocytes (au bleu d'aniline) - Schéma en couleurs

Article complet sur le site <http://fr.wikipedia.org/wiki/Mastocyte>

## Phagocytose

- Extraits d'un article de Wikipédia



Cet article est une [ébauche](#) concernant la [médecine](#). Vous pouvez partager vos connaissances en l'améliorant ([comment ?](#)) selon les recommandations des [projets correspondants](#).

La **phagocytose**, en [biologie](#), est le procédé par lequel les [microbes](#) sont détruits par certains globules blancs ou leucocytes: ce sont les phagocytes. Elle a été découverte par Elie Metchnikoff, zoologiste et biologiste russe (1845-1916) qui reçut le prix Nobel de physiologie et de médecine pour cette découverte.

Elle consiste en la capture et l'ingestion des particules solides inertes ou vivantes du milieu ambiant. Elle concerne en général des éléments solides, contrairement à la pinocytose (autre type d'endocytose), et ne sert uniquement qu'à des leucocytes et Polymorphonucléaires

neutrophiles (éléments du système immunitaire).

La phagocytose est caractérisée par l'[adhésion](#), l'[ingestion](#) et éventuellement la [digestion](#) de [particules](#) de diamètre microscopique, puis par le rejet des déchets. Cette activité constitue un élément essentiel de l'[immunité](#) naturelle. Hormis quelques différences, le processus de la phagocytose est fondamentalement le même chez les [granulocytes](#) et les macrophages.

### **Déroulement** [[modifier](#)]

---

Il est habituellement découpé en trois phases : adhésion, ingestion, et digestion - cette dernière étape n'étant pas systématique.

La première fonction décrite des macrophages est leur capacité de phagocytose, c'est-à-dire que les cellules phagocytaires sont capables de lier, par l'intermédiaire de [molécules](#) ayant une surface particulière, certains composants reconnus à la surface de micro-organismes, de parasites ou de cellules.

On sait maintenant que la particule phagocytée est entourée par les [pseudopodes](#) de la cellule, formant une nouvelle [vacuole](#) intracellulaire, le « [phagosome](#) ». Dépendant du type cellulaire et des conditions de phagocytose, des sources autres que la [membrane plasmique](#) peuvent fournir la membrane du phagosome. Il s'agit des [endosomes](#) de recyclage et du [réticulum endoplasmique](#).

Les principaux récepteurs macrophagiques impliqués dans les processus de phagocytose sont les récepteurs aux [opsonines](#) (récepteurs au complément, à la portion Fc des [immunoglobulines](#)), le [CD14](#) et le récepteur mannose-fucose.

La liaison d'un micro-organisme ou de toute autre particule à une molécule de surface macrophagique entraîne une cascade signalétique, régulée principalement par des processus de [phosphorylation](#). Cette signalisation résulte en de profonds remaniements du [cytosquelette](#) cellulaire, avec accumulation de F-[actine](#) sous la membrane plasmique.

Longtemps on a cru que la **phagocytose** était la seule fonction des phagocytes et que ces cellules avaient une seule mission, celle de servir d'éboueurs des éléments étrangers à notre organisme. Aujourd'hui il est devenu clair que les polynucléaires comme les phagocytes sont capables d'exercer bien d'autres fonctions que celle de la **phagocytose** qui les définit.

Ainsi, ces cellules sont capables de synthétiser, de sécréter des métabolites agissant sur d'autres types de cellules, de détruire sans les englober des cellules tumorales, certains parasites, et des cellules normales ou tumorales sensibilisées par des anticorps.

### **Fonctions** [[modifier](#)]

---

La fonction de **phagocytose** est partagée par deux variétés de cellules appartenant à la famille des [leucocytes](#) (ou globules blancs):

- les [polynucléaires neutrophiles](#)
- les [monocytes macrophages](#)

Les [neutrophiles](#) sont les premiers à se rendre sur le lieu de l'inflammation. Dans les heures qui suivent, ce sont les [monocytes](#) qui parviennent au sein du foyer inflammatoire.

Ils y subissent une différenciation en [macrophages](#), et vont persister pendant un laps de temps variable selon le site de l'inflammation, mais dans l'ensemble, beaucoup plus longtemps que

les [neutrophiles](#). Contrairement à ces derniers, les [monocytes](#) peuvent survivre après l'acte de **phagocytose**.

Source : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Phagocytose>

### **Plasmodesme** – Définition de Futura Sciences

Un plasmodesme est un tunnel à travers la paroi pecto-cellulosique des cellules végétales qui met en relation les [membranes plasmiques](#) et les [cytoplasmes](#) des cellules.

Reliées par cette connexion cellulaire, les cellules forment un compartiment continu : le [symplaste](#).

Les plasmodesmes sont empruntés par l'[eau](#), les [solutés](#), les [protéines](#) et certains [virus](#) pour circuler à travers la plante.

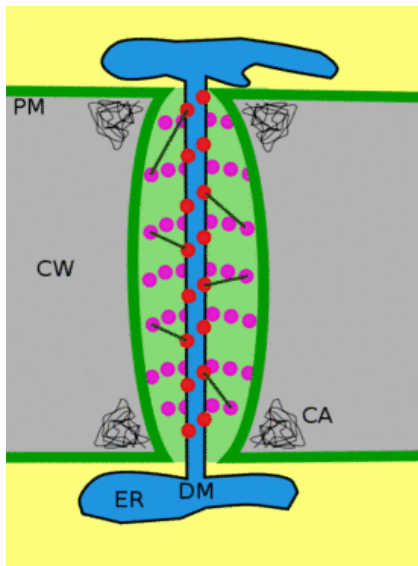


Schéma structurel d'un plasmodesme. Le plasmodesme traverse les parois cellulaires (CW) et relie les membranes (PM). Un desmotube (DM) reliant deux réticulums lisses (ER) contrôle le passage des molécules. © Smartse, Wikimedia CC by-sa 3.0

© 2001-2010 Futura-Sciences, tous droits réservés. Source [http://www.futura-sciences.com/fr/definition/t/botanique-2/d/plasmodesme\\_6470/](http://www.futura-sciences.com/fr/definition/t/botanique-2/d/plasmodesme_6470/)

### **Pseudogène** – Article Wikipédia

**Cet article est une ébauche concernant la biologie.** Vous pouvez partager vos connaissances en l'améliorant ([comment ?](#)) selon les recommandations des [projets correspondants](#).

Un **pseudogène** désigne un [gène](#) inactif au sein d'un [génome](#), on les a parfois appelé « ADN poubelle » ou « gènes fossiles » en estimant qu'ils ne jouaient plus aucun rôle dans l'organisme <sup>1</sup>. Ils semblent en fait, au moins dans certains cas avoir une voire plusieurs fonctions.

Les pseudogènes peuvent être présents en grand nombre au sein d'un génome.

Ainsi chez l'[Homme](#), 21 000 gènes actifs ont été découverts et 19 000 pseudogènes autrefois réputés inactifs ou inutiles. Et ce chiffre pourrait augmenter avec la meilleure connaissance de notre génome.

#### **Détection** [[modifier](#)]

Les pseudogènes ont été découverts dans les [années 1970](#) au tout début de l'analyse du génome humain.

Les généticiens ont d'abord considéré que ces gènes étaient inutiles au sein du génome. Ils sont en effet incomplets ([promoteurs](#) ou [introns](#) manquants, insertions aberrantes de

[codons stop](#), fragment partiel ou entier manquant, etc.), ce qui leur interdisent de s'exprimer et coder des [protéines](#). Ils ne les recherchaient que pour les différencier des gènes actifs. Les pseudogènes partagent beaucoup de séquences avec d'autres gènes qui eux sont actifs. Cette caractéristique est utilisée par les programmes de [bio-informatique](#) analysant le génome pour trouver ces « gènes morts ».

### **Origines [[modifier](#)]**

---

Plusieurs raisons peuvent expliquer que les pseudogènes partagent des parties plus ou moins importantes du génome, avec des gènes existants chez l'Homme, ou présents chez d'autres espèces.

Ils sont une des conséquences de l'[évolution](#) de l'organisme et son adaptation à son environnement.

- Ils peuvent être des vestiges de gènes devenus obsolètes, d'ancêtres de gènes actuels, voire de fragments de gènes d'autres espèces (virus, bactéries...) insérés dans notre génome ;
- Ils résultent également d'erreurs de [transcription](#) du matériel génétique.
- Certains pourraient être des fragments de séquences apparemment ignorées par l'organisme, mais éventuellement actifs dans certaines conditions.

### **Vestige de l'évolution ; utiles ou non utiles ? [[modifier](#)]**

---

Leur origine évolutive, en tant que vestiges de l'évolution de l'organisme et du génome, leur donne une valeur d'indice pour mieux comprendre l'évolution de certains gènes et de certaines fonctions biologiques à travers le temps.

Ainsi, plus un organisme a évolué, plus grand est son nombre de pseudogènes.

Dans le cas de l'Homme, il est par exemple intéressant de noter que nombre de pseudogènes ont des ressemblances importantes avec des gènes codant des protéines [olfactives](#) chez d'autres espèces (or, l'Homme utilise très peu son odorat en comparaison avec d'autres espèces). Ainsi, 300 pseudogènes humains sont des gènes actifs chez le [rat](#) et la [souris](#).

### **Inactivité ? [[modifier](#)]**

---

Pour au moins deux cas, on connaît une utilité aux pseudogènes ;

- Bien que normalement inactifs et ne pouvant pas [traduire](#) de protéine, certains pseudogènes peuvent tout de même avoir une influence sur le développement d'un organisme, car pouvant - dans certains cas - être l'objet d'une [transcription](#). Ainsi, en [2003](#) [Shinji Hirotsune](#) a démontré que la [malformation](#) d'une de ses souris de laboratoire était la conséquence de l'altération d'un pseudogène.
- Ils sont aussi passivement utiles comme [leurre](#) biologique de certains microARN indésirables qui s'y fixent comme ils se fixeraient sur un gène actif <sup>2</sup>. Par exemple, le [gène PTEN](#) intervient activement dans la lutte de l'organisme contre les tumeurs (fonction de « [contrôle tumoral](#) »). Il produit des [ARN messagers](#) (ARNm) devant acheminer de l'information codante vers le lieu de synthèse des protéines. Ces ARNm peuvent être bloqués par des [microARN](#) qui s'y associent <sup>2</sup>. Or dans la cellule, ces microARN sont également attirés par le pseudogène de PTEN (PTEN1). La présence de ce dernier laisse donc plus de chances au PTEN de bien fonctionner. On a d'ailleurs noté que certains [cancers du colon](#) sont associés à l'absence de



ce pseudogène PTEN1 <sup>2</sup>.

D'autres pseudogènes pourraient, comme le PTEN1, avoir été recyclés comme leurres via la sélection naturelle.

### **Prospective : Vers une utilité pour la médecine ?** [\[modifier\]](#)

---

- Les pseudogènes, offrant des cibles multiples à des mécanismes génétiques indésirables, pourraient être de précieux outils médicamenteux de diversion, notamment pour lutter contre certains cancers <sup>2</sup>.

### **Voir aussi** [\[modifier\]](#)

---

### **Articles connexes** [\[modifier\]](#)

---

- [Génétique](#)
- [Évolution](#)
- [Génome](#)
- [Duplication \(génétique\)](#)

### **Bibliographie** [\[modifier\]](#)

---

- **(fr)** [L'évolution d'un pseudogène vers un rôle fonctionnel](#)

### **Liens externes** [\[modifier\]](#)

---

- Cette section est vide, pas assez détaillée ou incomplète. [Votre aide](#) est la bienvenue !

### **Notes et références** [\[modifier\]](#)

---

- ↑ *Les pseudogènes : des gènes fossiles*, [Mark Gerstein](#) et [Deyou Zheng](#), dans *Pour la Science*, octobre 2006.
- ↑  a, b, c et d DEROIN Philippe ; *Des pseudogènes pas si pseudo* ; Journal [Biofutur](#) 2010, n°313, p. 13 ; ISSN:0294-3506

Source <http://fr.wikipedia.org/wiki/Pseudog%C3%A8ne>

**Rétrovirus** - - Renvoie à l'article **Retroviridae** de Wikipédia d'où est extrait le passage suivant



**Cet article est une ébauche concernant les virus.** Vous pouvez partager vos connaissances en l’améliorant ([comment ?](#)) selon les recommandations des [projets correspondants](#).

**Retroviridae** est une [famille](#) de [virus](#), dont les membres sont appelés **rétrovirus**. Ce sont des [virus à ARN](#) monocaténaire, de polarité positive, infectant les [vertébrés](#). Ils se distinguent notamment par la présence d'une [enzyme](#) virale : la [transcriptase inverse](#) (TI, voire aussi RT pour reverse transcriptase) qui rétro-transcrit leur génome d'[ARN](#) en [ADN](#) pour être intégré par la suite dans le génome de la [cellule](#). La TI a la particularité de commettre relativement facilement des erreurs, ce qui fait que certains rétrovirus ont une grande variabilité génétique.

Les Retroviridae disposent d'un fort pouvoir [oncogène](#).

Le [virus de l'immunodéficience humaine](#) (VIH), responsable du [Sida](#), est un rétrovirus.

### **Morphologie** [[modifier](#)]

---

Ce sont des virus enveloppés d'environ 120 nanomètres de diamètre. Leur enveloppe est issue de la dernière cellule infectée car la prolifération se fait par bourgeonnement. Elle est enrichie par des protéines d'enveloppes spécifiques codées par le gène *env* du virus. Autour de l'ARN se trouve la capside. Le [génome](#) est [diploïde](#), les deux brins monocaténares d'[ARN](#) sont reliés par des [ponts hydrogènes](#) à leur extrémité 5'.

Le brin d'ARN étant monocaténaire, des erreurs de transcription surviennent fréquemment (il n'y a pas de contrôle possible à l'aide du nucléotide complémentaire) ; si certaines aboutissent à un ADN improductif, d'autres sont viables et engendrent des mutants qui peuvent éventuellement différer par leur signature antigénique. Cette grande variabilité rend difficile la vaccination.

Article complet sur le site <http://fr.wikipedia.org/wiki/Retroviridae>

### **Rétrotransposition** – Voir **Rétrotransposon** , un article de Wikipédia

Les **rétrotransposons** appartiennent à la grande famille des [éléments transposables](#) (éléments de Classe I à intermédiaire ARN). Ils correspondent à des séquences d'ADN endogènes capables de se déplacer et surtout de se multiplier dans le génome de l'hôte. Ils se différencient des [transposons](#) (Classe II des éléments transposables) par leur intermédiaire à ARN (et non ADN). Le préfixe rétro- vient du fait que les rétrotransposons vont "à l'inverse" du dogme central de l'ADN, car leur ARN est "rétro"-transcrit en ADN. Certains d'entre eux, les rétrotransposons à LTR ([Long Terminal Repeat sequence](#)), sont apparentés aux [rétrovirus](#), mais sans toutefois être infectieux.

### **Classification** [[modifier](#)]

---

La Classe des **rétrotransposons** est très importante en nombre et en "qualité". Fondée à la fois sur des différences structurales, et sur la présence ou l'absence de longues régions terminales répétées ([LTR](#)), nous distinguons deux classes de rétrotransposons : les rétrotransposons à LTR ou sans LTR. Ces deux classes d'éléments diffèrent également par leur mécanisme d'intégration.

1. *Ceux possédant des LTR* vont synthétiser un [ADN complémentaire](#) (ADNc) à partir de leur ARNm (reverse transcription) dans des particules pseudovirales (supposées strictement cytoplasmiques), puis intégrer cet ADNc à un nouveau locus chromosomique.
2. *Ceux n'ayant pas de LTR* vont synthétiser cet ADNc directement au site cible d'intégration, provoquant parfois eux-mêmes la coupure du double brin d'ADN nécessaire à cette intégration.

### **Les rétrotransposons à LTR** [[modifier](#)]

---

Ces éléments ressemblent par leur cycle de répllication et leur structure aux rétrovirus. Comme ces derniers, les rétrotransposons à LTR actifs codent principalement et généralement deux protéines de type [gag](#) et [pol](#). Cependant, les rétrotransposons ont un cycle uniquement intracellulaire, c'est-à-dire qu'ils ne peuvent pas infecter la cellule voisine, comme le font les rétrovirus. Toutefois, des particules pseudo-virales de l'élément [gypsy](#) de *Drosophila*

*melonogaster*, purifiées sur gradients de sucrose, sont capables d'infecter des cellules mises à leur contact. cette capacité infectieuse est donnée par la présence d'une 3e protéine majeure, codant l'enveloppe. Cette enveloppe est théoriquement présentes chez certains rétrotransposons à LTR, proche de [gypsy](#). De plus, les rétrotransposons sont retrouvés chez tous les [eucaryotes](#) (ensemble des organismes composés de cellules à noyau, par opposition aux procaryotes) alors que les rétrovirus n'ont été trouvés à l'heure actuelle que chez les animaux (petite partie des eucaryotes).

Les rétrotransposons à LTR sont généralement divisés eux-mêmes en quatre groupes : [Ty1/copia](#), [Ty3/gypsy](#), DIRS et BEL. On y adjoint parfois les LARDs et les TRIMs chez les végétaux, où les DIRS et les BEL sont absents. Il y a une grande variation au sein de ces groupes :

1. organisation différentes des phases de lecture, du type de protéine, et des capacités codantes en fonction de l'élément
2. localisation du [Primer Binding Site](#) (PBS) où s'amorce la [transcription reverse](#)
3. choix de l'amorce pour la [transcription inverse](#) (un ARNt entier, partiel ou pas d'amorce du tout)
4. distance de fixation de cette amorce en aval du LTR
5. ou encore longueur de la duplication du site d'insertion.

### **Les rétrotransposons non-LTR** [\[modifier\]](#)

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

Source <http://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9trotransposon>

**Séquençage de l'ADN à haut débit** - Document Institut Curie. Responsable : Alain Nicolas

Mots clés : séquençage, haut débit, banque ADN, bioinformatique

La nouvelle génération de séquenceurs à très haut débit permet de séquencer, en quelques jours, plusieurs gigabases d'ADN, composés de courts fragments (35-50 nt).

Instrument de séquençage SOLiDTM

Cette technologie permet :

- le reséquençage massif des génomes (Re-SEQ) pour en identifier les variations, (SNP, indels, grandes duplications et délétions, inversions, insertions, translocations, anomalies de ploïdie, etc...),
- le séquençage ciblé d'une collection d'échantillons (Target-SEQ),
- la cartographie des sites de méthylation (M-SEQ),
- la cartographie des sites de fixation des protéines et des modifications, épigénétiques de la chromatine (ChIP-SEQ),

- l'identification des petits ARN (sRNA-SEQ),
- l'expression des gènes (RNA-SEQ),
- la recherche des interactions chromatinienne à distance (Chromosome Conformation Capture)

Visualisation de la détection d'un polymorphisme (jaune) après alignement des fragments séquencés sur le génome de référence (SO

La plate-forme de séquençage à haut débit (SEQ-HD) se situe à l'Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05, bâtiment B de l'hôpital, pièce 104.

La plate-forme est équipée d'un séquenceur SOLiD version 2 d'Applied Biosystems et des matériels complémentaires de préparation des banques d'ADN. L'analyse des séquences est réalisée par la plate-forme de Bioinformatique de l'Institut Curie (au sein de l'U900 INSERM - Mines ParisTech - Institut Curie).

Contrôle qualité de l'intensité des signaux de séquençage (SOLiD System-Satay Report).

La plate-forme est destinée aux membres de l'Institut Curie et du Cancéropôle Ile-de-France. Elle est aussi ouverte aux autres équipes de la Montagne Sainte Geneviève et de la région Ile de France (nous contacter).

L'accès au séquenceur et aux autres équipements de la plateforme ne sont pas libres. La plate-forme de bioinformatique de l'Institut Curie (située dans le bâtiment de Biologie du Développement et Cancer) réalise un premier niveau d'analyse des séquences (rapport de qualité du run, cartographie des séquences) et met à la disposition de la communauté les outils d'analyse secondaire des séquences, et si besoin, une assistance dédiée (contact : [bioinfo-ngs-contact@curie.fr](mailto:bioinfo-ngs-contact@curie.fr)). Les coûts sont facturés par l'Institut Curie.

Les informations sur les spécificités du séquenceur, les applications, les méthodes et les références bibliographiques sont consultables sur le site [Applied Biosystems](http://www.appliedbiosystems.com).

Institut Curie. 14/06/2010

Source : <http://www.curie.fr/fr/la-recherche/la-recherche-fondamentale/les-plates-formes-technologiques/sequencage-adn-de-haut-debit>

**Signalisation (biologie)** - Selon Encyclopédie Universalis

En biologie, on appelle **signalisation** l'ensemble des mécanismes de communication au niveau cellulaire. Les molécules impliquées dans ces échanges assurent trois fonctions : transporter de l'information via des signaux chimiques ; décoder les messages portés par ces signaux grâce à des récepteurs (communication intercellulaire proprement dite) ; enfin, transférer les ordres contenus dans ces messages à la machinerie intracellulaire (communication intracellulaire).

La communication cellulaire peut être **endocrine** (échange d'information à distance grâce à des hormones), **paracrine** (échanges de proximité entre cellules contiguës, comme la neurotransmission), ou encore **autocrine** (messages émis et reçus par la même cellule pour s'autoréguler)...

Suite de l'article à lire sur le site <http://www.universalis.fr/encyclopedie/signalisation-biologie/>

**Introduction à la communication et à la signalisation cellulaire** - Une source eBook à consulter pour plus de détails.

## **Système immunitaire** - Définitions 'Vulgaris Médical'

### ***Système immunitaire naturel.***

1) Les barrières physiques.

Le but du système immunitaire naturel est d'empêcher la pénétration des germes et d'inhiber les attaques quand les premières barrières de défense de l'organisme sont battues en brèche. Il s'agit essentiellement des barrières externes c'est-à-dire la peau et les muqueuses, ce qui aboutit le plus souvent à une inflammation qui s'installe de manière aiguë.

Parmi les barrières susceptibles de défendre l'organisme, de manière naturelle et faisant partie également des barrières physiques dont nous venons de parler, il faut citer :

- Certaines cellules du sang circulant.
- Le complément.
- Les anticorps considérés comme naturels.
- Les cytokines.

En dehors de la peau spécifiquement considérée comme une barrière naturelle de défense de l'organisme, il faut signaler plus précisément les cellules qui composent les couches superficielles c'est-à-dire les cellules mortes de l'épiderme et les substances qui ont une action contre les bactéries qui recouvrent la peau. Il s'agit en particulier de la sueur et du lysozyme. Le mucus fait également partie des barrières physiques. Celui-ci est sécrété par les cellules striées au niveau des orifices du corps. Il possède la capacité de retenir les microbes entre autres.

Il existe une autre forme de protection appartenant aux barrières physiques de l'organisme, il s'agit des acides forts de l'estomac et des substances telles que la lactoferrine qui possède la capacité de se fixer sur les éléments vitaux tels que le fer. Ceci a pour conséquence d'empêcher ce métal d'intervenir dans le processus de reproduction (multiplication) des bactéries elles-mêmes.

Les cellules du sang qui circulent à l'intérieur des vaisseaux de l'organisme possèdent différentes capacités et en particulier une qui porte le nom de phagocyte. Les macrophages et les polynucléaires neutrophiles sont capables d'incorporer et de tuer les germes circulants. Il s'agit de cellules que les Anglo-Saxons nomment natural killer (NK). Celles-ci, dans un premier temps reconnaissent les cellules infectées par les virus et, dans un deuxième temps, se fixent sur ces cellules et les tuent en injectant l'intérieur de celles-ci des substances chimiques mortelles.

Un troisième variété de cellules circulant dans le sang et ayant des capacités immunitaires sont les mastocytes qui contiennent des granulations volumineuses qui contiennent elle-même des substances chimiques telles que la perforine ou les granzymes. Ces substances sont libérées dès que les mastocytes sont stimulées de manière adéquate.

Le complément est un système enzymatique constitué d'un grand nombre de protéines (environ une vingtaine) qui possède la capacité d'envelopper les germes quand ils pénètrent dans l'organisme. L'une de ces protéines vont se fixer à la surface du germe pénétrant dans le

corps et les autres protéines, les unes après les autres, à la manière d'une chaînette vont faire de même. Ceci va favoriser l'action des cellules qui ont la capacité de phagocyter mais à l'extérieur de la circulation sanguine. Le processus qui fait intervenir les compléments a également pour but de les diriger vers les germes (chimiotactisme) et de transformer les germes en de véritables aimants de façon à ce que la cellule qui va phagocyter s'y attache dans un premier temps puis digère après avoir constitué une brèche c'est-à-dire une porte d'entrée à l'intérieur de la membrane qui constitue le germe, à l'extérieur. Ce processus a également l'avantage d'éviter l'éclatement du germe.

Les anticorps naturels possèdent de nombreuses qualités qu'il est nécessaire de différencier de celles des anticorps classiques. En effet, les anticorps naturels ont la capacité, en permanence, d'assurer, à l'intérieur de la circulation sanguine, une réaction précoce entre l'antigène (substance étrangère) avant que cet antigène ne soit reconnu par les anticorps spécifiques. Néanmoins les anticorps naturels présentent une faille. En effet, leur efficacité est diminuée du fait de leur liaison faible à l'antigène.

Les cytokines font également partie du système immunitaire naturel de l'organisme. Ces substances comprennent les interleukines, les interférons et les chimiokines. Ce sont les interférons qui sont sécrétés par les cellules dès que l'organisme constate une infection par un virus. Ceci a pour but immédiat de protéger les cellules voisines des virus qui viennent récemment de se multiplier. Le nom d'interféron vient du fait que ces substances interfèrent avec le relargage de nouvelles particules virales à partir de la première cellule infectée.

Il existe d'autres cytokines ayant la capacité de favoriser le développement de nouvelles cellules entrant la composition d'un tissu. Ce processus fait suite aux lésions des tissus qui surviennent après une infection par des microbes. Ce processus fait partie intégrante du système immunitaire naturel et aide les cellules à éliminer les germes qu'elles contiennent.

### ***Le système immunitaire adaptatif***

Le système immunitaire adaptatif intervient quand le système immunitaire naturel est dépassé. Autrement dit quand le système immunitaire naturel qui est composé des barrières physiques, des cellules du sang circulant, du complément, des anticorps naturels et des cytokines, n'est pas suffisant pour éliminer un germe dans l'organisme, le système immunitaire adaptatif qui comprend les lymphocytes T. et les lymphocytes B. ainsi que les substances élaborées par ces cellules c'est-à-dire les anticorps, va devoir s'adapter spécifiquement à l'infection qui menace l'organisme. Ce mécanisme immunitaire va permettre une réaction beaucoup plus efficace vis-à-vis des microbes envahissants. D'autre part il est possible d'accentuer l'efficacité de ce système immunitaire adaptatif si le germe a déjà été reconnu par l'organisme au cours d'une précédente invasion ou tentative d'invasion.

Ce sont les lymphocytes, comportant à leur surface des récepteurs qui reconnaissent en premier les corps étrangers pénétrants organisme c'est-à-dire les antigènes qu'ils rencontrent. On distingue plusieurs variétés de lymphocytes :

Le système immunitaire adaptatif intervient quand le système immunitaire naturel est dépassé. Autrement dit quand le système immunitaire naturel qui est composé des barrières physiques, des cellules du sang circulant, du complément, des anticorps naturels et des cytokines, n'est pas suffisant pour éliminer un germe dans l'organisme, le système immunitaire adaptatif qui comprend les lymphocytes T. et les lymphocytes B. ainsi que les substances élaborées par ces cellules c'est-à-dire les anticorps, va devoir s'adapter spécifiquement à l'infection qui menace l'organisme. Ce mécanisme immunitaire va permettre une réaction beaucoup plus efficace vis-

à-vis des microbes envahissants. D'autre part il est possible d'accentuer l'efficacité de ce système immunitaire adaptatif si le germe a déjà été reconnu par l'organisme au cours d'une précédente invasion ou tentative d'invasion.

Ce sont les lymphocytes, comportant à leur surface des récepteurs, qui reconnaissent en premier les corps étrangers pénétrants organisme c'est-à-dire les antigènes qu'ils rencontrent. Ont distingue :

Les lymphocytes T. dont les fonctions principales sont la facilitation (en faisant intervenir des cytokines qu' ils sécrètent). Ils sont aidés par d'autres cellules qui appartiennent au système immunitaire c'est-à-dire les lymphocytes T ou T. helper. Il s'agit de lymphocytes facilitant qui aident, entre autres, les macrophages à éliminer les microbes en les phagocytant.

Les lymphocytes B. ont la capacité de fabriquer des anticorps et les lymphocytes natural killer ont la capacité de tuer les cellules qui sont infectées par des virus. Ces lymphocytes ont également la capacité beaucoup plus spécifique, de tuer directement les cellules infectées par les virus, il s'agit des lymphocytes T. cytotoxique.

Ensuite les lymphocytes B. qui sont fabriqués, sécrétés, synthétisés par la moelle osseuse, possèdent la fonction essentielle de fabriquer des anticorps. Pour cela ils reçoivent l'aide des lymphocytes T. Les lymphocytes B. possèdent également la capacité de sécréter des cytokines.

Les plasmocytes qui ne sont autres que des lymphocytes B. qui ont mûri (maturés). Les plasmocytes sont les seules cellules ayant la capacité de sécréter des anticorps. Les tissus lymphoïdes de l'organisme contiennent une grande concentration de plasmocytes.

Les anticorps sont les deuxième élément du système immunitaire adaptatif. Il s'agit de protéines très spécialisées et très spécifiques d'un antigène en particulier. Les anticorps ne se trouvent pas tous à l'intérieur de la circulation sanguine. En effet, ce sont avant tout les immunoglobulines (anticorps) de grande taille telle que les IgM qui ne sont qu'à l'intérieur de la circulation sanguine. D'autres anticorps, envahissent la quasi-totalité des tissus de l'organisme, il s'agit des immunoglobulines IgG. Les IgM ont la capacité (entre autres) de protéger le nouveau-né contre les infections.

Il existe une autre variété d'anticorps produits par les plasmocytes et que l'on retrouve à l'intérieur des muqueuses (couche de cellules recouvrant les organes quand contact avec l'air comme par exemple la muqueuse buccale, la muqueuse de l'estomac ou, de façon générale de l'appareil digestif, la muqueuse de la vessie, la muqueuse pulmonaire etc)., il s'agit des IgA. Les IgA ont la capacité de protéger ces organes de l'infection en générale. Ils s'opposent entre autres au franchissement des barrières des muqueuses par les microbes.

Source : <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/immunité-généralités-2491/classification.html>

**Thérapie génique** - Extraits d'un article de Wikipédia

La **thérapie génique** est une stratégie thérapeutique qui consiste à faire pénétrer des **gènes** dans les **cellules** ou les **tissus** d'un individu pour traiter une **maladie**. La thérapie génique vise à remplacer ou compléter un **allèle mutant** défectif par un allèle fonctionnel ou à surexprimer une protéine dont l'activité aurait un impact thérapeutique..

**Jusqu'au premier essai** [[modifier](#)]

Le concept de thérapie génique — réparer ou modifier le patrimoine génétique pour traiter une pathologie — est réellement évoqué par la communauté scientifique à la fin des années 1960<sup>1</sup>. Mais si tous les éléments théoriques sont présents, le niveau technologique ne permet pas encore de réaliser pratiquement cette approche.

L'amélioration des connaissances concernant les liens entre certains gènes mutés et certaines pathologies, la création de système de transfert de gènes à partir de virus sécurisés, l'amélioration des technologies de manipulation de l'ADN — en bref toutes les avancées de ce tissu de concepts et techniques que l'on appelle aujourd'hui la [biotechnologie](#) — permettent à cette idée théorique de voir le jour sous la forme d'un premier essai clinique initié par S. Rosenberg aux États-Unis à la fin des années 1980.

### ***L'engouement et le désenchantement*** [\[modifier\]](#)

---

Les années 1990 et le début du <sup>xxi</sup><sup>e</sup> siècle voient éclore une kyrielle d'essais cliniques dans des pathologies très diverses : cancer, maladies cardiaques et vasculaires, infections virales, immunodéficiences héréditaires... associée à un engouement majeur du public (notamment à travers le [Téléthon](#)) et des investisseurs. Mal servie par une communication faisant peu la part des choses entre la réalité du terrain et les hypothèses, face à des acteurs industriels ou à des patients qui attendent des résultats positifs immédiats, la thérapie génique est rapidement confrontée au constat amer se dégageant de cette période : aucun bénéfice réel n'est observé pour les quelques 4000 patients enrôlés dans les 400 à 600 essais réalisés durant cette période. Des difficultés de communication entre la communauté scientifique académique et celle de l'industrie, un désengagement progressif des capitaux-risqueurs sur les approches de thérapie génique, une méfiance concernant le réel potentiel de cette stratégie marquent l'entrée de la thérapie génique dans le <sup>xxi</sup><sup>e</sup> siècle.

### ***Les premiers succès*** [\[modifier\]](#)

---

Le succès thérapeutique du protocole de [Alain Fischer](#) sur le traitement des enfants-bulles atteints d'immunodéficiences sévères dans les années 2000, démontrant formellement l'intérêt du concept mais mitigé par certains effets secondaires graves, ne parvient pas à relancer totalement les efforts des divers acteurs sur ce domaine (cf. plus bas). Aujourd'hui, dans une phase plus mature, moins médiatisée, plus réfléchie, plus consciente des nombreuses années — voire décennies — nécessaires pour que cette idée s'inscrive dans une routine thérapeutique, de nombreuses équipes internationales continuent à travailler pour faire de la thérapie génique un outil supplémentaire dans la panoplie des traitements hospitaliers<sup>2,3</sup>.

...

### ***Thérapie génique et société*** [\[modifier\]](#)

---

Alors que la thérapie génique fonctionne bien dans le modèle animal (souris, chiens...), elle est le plus souvent inefficace chez l'homme en raison de la combinaison de plusieurs paramètres: l'inefficacité des vecteurs à transduire un pourcentage important de cellules, la difficulté de créer des vecteurs qui permettent de reproduire les cinétiques complexes d'expression des gènes, parfois l'utilisation de gènes thérapeutiques inadéquats en raison d'erreurs conceptuelles concernant les mécanismes de la maladie, l'état de santé de certains patients pour lesquels la thérapie génique ne pourrait de toute façon rien apporter... Cette inefficacité rend plus aigües les considérations éthiques, sociologiques, et sécuritaires... avec une question sous-jacente: les recherches doivent-elles être arrêtées?

Les problèmes liés au risque de diffusion du virus vecteur dans la population, ainsi que celui d'une transmission [germinale](#) (qui conduirait à transmettre à l'enfant du malade les nouveaux gènes lors de la fécondation) sont actuellement pratiquement inexistantes, et les effets secondaires, s'ils restent dramatiques au niveau humain, sont globalement très rares et ne justifient pas un arrêt des efforts de [R & D](#). Les diverses instances impliquées dans le contrôle des essais en thérapie génique (l'[AFSSAPS](#) en France, Le RAC aux États-Unis) commencent à adopter des cadres réglementaires permettant une protection optimale du patient et de son entourage, et on peut considérer aujourd'hui que la thérapie génique n'est « pas plus risquée »



que les autres approches thérapeutiques expérimentales<sup>16</sup>.

Un problème sociologique et [éthique](#), classique de toute approche médicale reposant sur la biotechnologie, est celui du coût et de l'effort financier que la société consent au développement de la thérapie génique. Encore inexistant d'un point de vue commercial, le coût de la thérapie génique est actuellement assuré par les organismes publics caritatifs ou gouvernementaux, et surtout par l'industrie. Considérée comme une thérapie de pays riches, ne pouvant pas faire état d'un bilan très positif ni médicalement ni commercialement, et face aux difficultés de financement de la recherche scientifique de nombreuses voix s'élèvent pour demander une redistribution de l'argent alloué à la thérapie génique, et arrêter les investigations.

Le contexte n'est pas dans les faits aussi manichéen que l'on pourrait imaginer. Par exemple, si le développement de la thérapie génique est le fait de pays riches, certaines études basent leur concept sur l'utilisation de vecteurs de type ADN nu (non viraux) qui pourraient être facilement produits, stockés, envoyés et de coût relativement bas permettant ainsi à des pays pauvres d'accéder à des traitements qui aujourd'hui reposent sur des approches médicamenteuses lourdes au niveau financier.

Lire l'article complet et les références sur le site [http://fr.wikipedia.org/wiki/Th%C3%A9rapie\\_g%C3%A9nique](http://fr.wikipedia.org/wiki/Th%C3%A9rapie_g%C3%A9nique)

**Transfert horizontal de gènes** ou encore **transfert latéral** - Un article de Wikipédia, l'encyclopédie libre.

Le **Transfert horizontal de gènes** (ou **HGT** pour ***Horizontal Gene Transfer*** en anglais), est un processus dans lequel un organisme intègre du [matériel génétique](#) provenant d'un autre organisme sans en être le descendant. Par opposition, le transfert vertical se produit lorsque l'organisme reçoit du matériel génétique à partir de son ancêtre. La plupart des recherches en matière de génétique ont mis l'accent sur le transfert vertical, mais les recherches récentes montrent que le transfert horizontal de gènes est un phénomène significatif. Une grande partie du [génie génétique](#) consiste à effectuer un transfert horizontal artificiel de gènes.

### **Historique** [\[modifier\]](#)

Le transfert horizontal de gènes a été décrit pour la première fois en 1959 dans une publication japonaise démontrant l'existence du transfert de la résistance aux antibiotiques entre différentes espèces de bactéries<sup>[1],[2]</sup>. Cependant cette recherche a été ignoré en occident pendant une dizaine d'année. Michael Syvanen a été parmi les premiers biologistes occidentaux à étudier la fréquence de transfert horizontal de gènes. Syvanen a publié une série d'article sur le transfert horizontal de gènes à partir de 1984 <sup>[3]</sup>, prédisant que le transfert horizontal de gènes existe, qu'il a une importance biologique réelle, et que c'est un processus qui a façonné l'histoire de l'évolution dès le début de la vie sur terre.

Arbre de la vie à 3 domaines montrant les possibles transferts génétiques horizontaux

Comme Jain, Rivera et Lake (1999) ont dit: « De plus en plus, les études sur les gènes et les génomes, indiquent que de nombreux transfert horizontaux ont eu lieu entre les procaryotes. » <sup>[4]</sup> (voir aussi le lac et Rivera, 2007<sup>[5]</sup>). Le phénomène semble avoir eu une certaine importance pour les eucaryotes unicellulaires également. Comme Baptiste et al. (2005) l'observent, « de

nouveaux éléments donnent à penser que le transfert de gènes peut également être un important mécanisme d'évolution chez les [protistes](#) »<sup>[6]</sup>.

Il existe des preuves que les plantes supérieures et les animaux ont également été touchés, et cela a soulevé des préoccupations en matière de sécurité<sup>[7]</sup>. Toutefois, Richardson et Palmer (2007) indiquent: « Le transfert horizontal de gènes a joué un rôle majeur dans l'évolution bactérienne et est assez courante dans certains eucaryotes unicellulaires. Toutefois, la prévalence et son importance dans l'évolution des eucaryotes pluricellulaires demeurent obscures. »<sup>[8]</sup>

En raison de l'augmentation d'éléments de preuve suggérant l'importance de ces phénomènes dans l'évolution, des biologistes moléculaires, tels que Peter Gogarten ont décrit le transfert horizontal de gènes comme « Un nouveau paradigme pour la biologie »<sup>[9]</sup>.

Il convient également de noter que le processus peut être un danger caché du génie génétique, comme il pourrait permettre à un ADN transgénique dangereux (optimisé pour le transfert) de se propager d'une espèce à l'autre<sup>[7]</sup>.

### ***Virus*** [\[modifier\]](#)

Le virus, Mimivirus, peut lui-même être infecté par un virus appelé [Spoutnik](#)<sup>[10]</sup>.

### ***Bactéries*** [\[modifier\]](#)

Le transfert horizontal de gènes est commun entre [bactéries](#). Ce processus est considéré comme un des facteurs principaux de l'augmentation de la résistance des bactéries aux [antibiotiques](#), une fois la résistance acquise par une cellule, elle peut être transmise entre des bactéries d'[espèces](#) différentes et parfois même de [genres](#) différents. Il y a trois systèmes principaux d'échange de matériels génétiques chez les bactéries:

- la [conjugaison bactérienne](#)
- la [transformation des bactéries](#)
- la [transduction](#).

### ***Archaea*** [\[modifier\]](#)

Le transfert horizontal de gènes semble également répandu parmi les archaea <sup>[11]</sup>.

### ***Eucaryotes*** [\[modifier\]](#)

L'analyse des séquences des génomes disponibles montre qu'un transfert de gènes a lieu entre les génomes chloroplastiques et mitochondriaux et le génome nucléaire. Comme indiqué par la théorie endosymbiotique, les mitochondries et les chloroplastes ont probablement comme

origine une bactérie endosymbionte d'un ancêtre de la cellule eucaryote<sup>[12]</sup>.

Le transfert horizontal de gènes entre bactéries et certains champignons, en particulier la levure *Saccharomyces cerevisiae*, a été également décrit<sup>[13]</sup>.

Il existe également des preuves de transfert horizontal de gènes mitochondriaux entre un parasite de la famille des Rafflesiaceae et son hôte<sup>[14],[15]</sup>, ou encore à partir de chloroplastes d'une plante encore non identifiée vers les mitochondries du haricot<sup>[16]</sup>.

En 2010, des chercheurs de l'[université d'Arizona](#) ont mis en évidence dans le génome du [puceron](#) l'existence de [gènes](#) transférés à partir de [fungi](#)<sup>[17]</sup>, L'expression de ces gènes permettant la production de [caroténoïde](#) chez cette espèce animale.

### **Rôle dans l'[évolution](#) et son étude [\[modifier\]](#)**

Le transfert horizontal de gènes est un facteur d'erreur important dans la création d'[arbres phylogénétiques](#) <sup>[18]</sup>.

Le biologiste [Johann Peter Gogarten](#) a constaté que « la métaphore originelle d'un arbre, ne correspond plus aux données provenant des récentes analyses de génomes », et que « les biologistes devraient utiliser l'image d'une mosaïque pour décrire les différentes histoires combinées dans un génome unique, et l'image d'un filet pour signifier la multitude d'échanges et d'effets coopératifs qu'a le transfert horizontal sur les microbes ». <sup>[19]</sup>

### **Notes et références [\[modifier\]](#)**

**(en)** Cet article est partiellement ou en totalité issu de l’article en [anglais](#) intitulé « [Horizontal gene transfer](#) » (voir [la liste des auteurs](#)) (voir aussi [la page de discussion](#)).

- <sup>[1]</sup> Ochiai, K., Yamanaka, T Kimura K and Sawada, O (1959) Inheritance of drug resistance (and its tranfer) between Shigella strains and Between Shigella and E.coli strains. Hihon Iji Shimpor 1861: 34 (in Japanese)
- <sup>[2]</sup> Akiba T, Koyama K, Ishiki Y, Kimura S, Fukushima T. « On the mechanism of the development of multiple-drug-resistant clones of Shigella ». *Jpn J Microbiol.* 1960 Apr;4:219-27. [PMID 13681921](#) [\[archive\]](#).
- <sup>[3]</sup> Syvanen, Michael, « Cross-species Gene Transfer; Implications for a New Theory of Evolution », dans *J. Theor. Biol.*, vol. 112, 1985, p. 333 [[pdf] [texte intégral](#) [\[archive\]](#) [lien DOI](#) [\[archive\]](#) (pages consultées le 2007-09-05)]
- <sup>[4]</sup> Lake, James A. and Maria C. Rivera, « Horizontal gene transfer among genomes: The complexity hypothesis », dans *PNAS (Proceedings of the National Academy of Science)*, vol. 96:7, 1999, p. 3801-3806 [[lien DOI](#) [\[archive\]](#)] (page consultée le 2007-03-18)]
- <sup>[5]</sup> Lake, James A. and Maria C. Rivera, « The Ring of Life Provides Evidence for a Genome Fusion Origin of Eukaryotes », dans *Nature*, vol. 431 [\[1\]](#) [\[archive\]](#), 2004
- <sup>[6]</sup> Bapteste et al., « Do Orthologous Gene Phylogenies Really Support Tree-thinking? », dans *BMC Evolutionary Biology*, vol. 5:33, 2005 [[texte intégral](#) [\[archive\]](#)] (page consultée le 2007-03-18)]
- <sup>[7]</sup> <sup>a</sup> et <sup>b</sup> Mae-Wan Ho (1999). Cauliflower Mosaic Viral Promoter - A Recipe for Disaster? *Microbial Ecology in Health and Disease*, **11**:194–197. [Reprint](#) [\[archive\]](#). Accessed 2008-06-09.
- <sup>[8]</sup> Richardson, Aaron O. and Jeffrey D. Palmer, « Horizontal Gene Transfer in Plants », dans *Journal of Experimental Botany*, vol. 58, January 2007, p. 1-9 [[pdf] [texte intégral](#) [\[archive\]](#)] (page consultée le 2007-03-

18)]

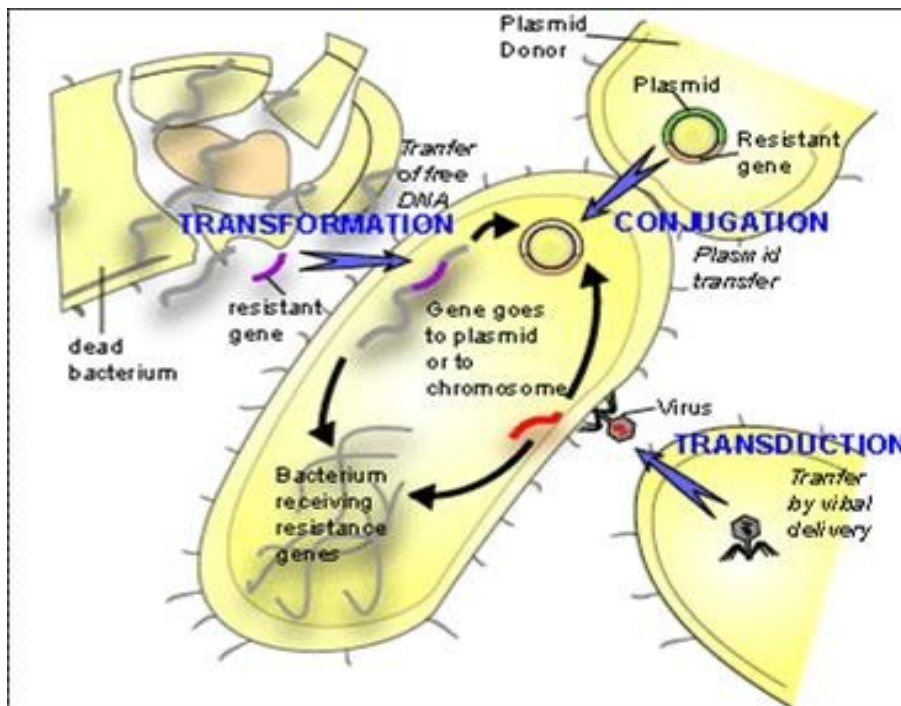
9. [↑](#) Gogarten, Peter, « Horizontal Gene Transfer: A New Paradigm for Biology », dans *Esalen Center for Theory and Research Conference*, 2000 [[texte intégral](#) [archive](#)] (page consultée le 2007-03-18)]
10. [↑](#) [Nature](#) [archive](#)] article 'Virophage' suggests viruses are alive published August 6, 2008. *Nature* 454, 677 (2008) | doi:10.1038/454677a
11. [↑](#) **(en)** Garcia-Vallvé S, Romeu A, Palau J, « Horizontal gene transfer in bacterial and archaeal complete genomes », dans *Genome research*, vol. 10, n° 11, novembre 2000, p. 1719-25 [[texte intégral](#) [archive](#)] [lien PMID](#) [archive](#)]]
12. [↑](#) Jeffrey L. Blanchard and Michael Lynch (2000), « Organellar genes: why do they end up in the nucleus?, » *Trends in Genetics*, **16** (7), pp. 315-320. (Discusses theories on how mitochondria and chloroplast genes are transferred into the nucleus, and also what steps a gene needs to go through in order to complete this process.) [[2](#)] [archive](#)]
13. [↑](#) Hall C, Brachat S, Dietrich FS. « Contribution of Horizontal Gene Transfer to the Evolution of *Saccharomyces cerevisiae*. » *Eukaryot Cell* 2005 Jun 4(6):1102-15. [[3](#)] [archive](#)]
14. [↑](#) Charles C. Davis and Kenneth J. Wurdack, « Host-to-Parasite Gene Transfer in Flowering Plants: Phylogenetic Evidence from Malpighiales », dans *Science*, vol. 305, n° 5684, 30 July 2004, p. 676-678 [[texte intégral](#) [archive](#)] [lien DOI](#) [archive](#)]]
15. [↑](#) Daniel L Nickrent, Albert Blarer, Yin-Long Qiu, Romina Vidal-Russell and Frank E Anderson, « Phylogenetic inference in Rafflesiales: the influence of rate heterogeneity and horizontal gene transfer », dans *BMC Evolutionary Biology*, vol. 4, n° 40, 2004, p. 40 [[texte intégral](#) [archive](#)] [lien DOI](#) [archive](#)]]
16. [↑](#) Magdalena Woloszynska, Tomasz Bocer, Pawel Mackiewicz and Hanna Janska, « A fragment of chloroplast DNA was transferred horizontally, probably from non-eudicots, to mitochondrial genome of *Phaseolus* », dans *Plant Molecular Biology*, vol. 56, n° 5, November 2004, p. 811-820 [[lien DOI](#) [archive](#)]]
17. [↑](#) Nancy A. Moran and Tyler Jarvik : [Lateral Transfer of Genes from Fungi Underlies Carotenoid Production in Aphids](#) [archive](#)], *Science* Vol. **328** no. 5978, pp. 624-627 (2010-04-30). Consulté le 2010-04-30.
18. [↑](#) **(en)** graham Lawton, « Why Darwin was wrong about the tree of life », dans *New Scientist*, 21 janvier 2009 [[texte intégral](#) [archive](#)] (page consultée le 20 juillet 2009)]
19. [↑](#) **(en)** Olga Zhaxybayeva et J. Peter Gogarten, « Cladogenesis, coalescence and the evolution of the three domains of life », dans *TRENDS in Genetics*, vol. 20, n° 4, avril 2004, p. 182-187 [[texte intégral](#) [archive](#)] [lien DOI](#) [archive](#)] (pages consultées le 20 juillet 2009)]

Source : [http://fr.wikipedia.org/wiki/Transfert\\_horizontale\\_de\\_g%C3%A8nes](http://fr.wikipedia.org/wiki/Transfert_horizontale_de_g%C3%A8nes)

## Transfert latéral de gènes

Le [transfert latéral de gène](#) se définit comme le passage d'une information génétique d'une espèce à une autre par des processus biologiques et l'insertion de cette ADN exogène au sein du génome de l'hôte. Ces transferts sont plus souvent fréquents au niveau des bactéries. De ce fait ces dernières deviennent de plus en plus résistantes aux antibiotiques en acquérant des gènes de résistance à partir d'autres espèces.

Cependant, l'importance quantitative, au niveau du génome, de ces **transferts horizontaux de gènes**, par opposition aux transferts verticaux d'une cellule mère à une cellule fille, n'a pas pu être étudiée avant ces dernières années. Ce problème n'a pu être abordé qu'avec la connaissance des génomes complets de plusieurs organismes. Plusieurs études ont suggéré que les **transferts horizontaux** étaient extrêmement fréquents. Certaines sont même allées jusqu'à rejeter le concept de phylogénie pour représenter l'évolution des Procaryotes, considérant que seul un réseau pouvait donner une représentation correcte.



Il existe trois mécanismes pour le transfert latéral de gènes. Découvrez l'article complet sur le site : <http://bioinfo.uqam.ca/bif7002/archives/Hiver2005/Phylogenie/>

## Tunnels de nanotubes (biologie)

### **Des nanotubes reliant nos cellules**

Document 'Luxurion'

#### **Histoire d'une découverte**

Des scientifiques ont découvert par hasard ce qui pourrait bien constituer l'une des plus grandes découvertes en biologie de ces dernières décennies.

Cellules reliées par un nanotube TNT.

Document UWA/Paul McMenamin.

Tout commença en 2002 lorsque Amin Rustom observa quelque chose d'étrange sous son microscope. Un tube long et très fin s'était formé entre deux cellules de rats qu'il étudiait. Cela ne ressemblait à rien qu'il ait vu jusqu'alors.

Son responsable, Hans-Hermann Gerdes, lui demanda de répéter l'expérience. Rustom le fit mais ne vit rien d'inhabituel. Quand Gerdes le questionna, Rustom admit que la première fois il n'avait pas suivi le protocole standard consistant à changer le liquide dans lequel les cellules avaient grandi entre les observations. Gerdes lui demanda de refaire l'expérience, avec les erreurs et le reste, et le phénomène réapparut : de longues et fines connexions s'étendirent entre les cellules. C'était quelque chose de nouveau - une façon inconnue par laquelle les cellules animales pouvaient communiquer les unes avec les autres.

Gerdes and Rustom, alors à l'Université de Heidelberg en Allemagne, ont appelé ces connexions des "tunnelling nanotubes" (TNT) ou nanotubes tunnels. Réalisant qu'ils avaient peut-être découvert quelque chose de significatif, les deux chercheurs ont finalement publié un article sur leurs travaux dans le magazine Science en 2004 (*Science*, vol 303, p 1007).

#### **Une simple curiosité ?**

A l'époque, il n'était pas évident que ces structures étaient autre chose qu'une curiosité

observée dans des circonstances particulières. Depuis leur article avantgardiste, d'autres groupes de chercheurs ont également découvert des nanotubes dans toutes sortes d'endroits, des neurones aux cellules cardiaques.

Les études sur les nanotubes TNT suggèrent l'existence d'un nouveau moyen de communication entre cellules basé sur la continuité de la membrane et le transfert intercellulaire de composants cellulaires comme les organelles et des molécules de signalement.

Il semble que la communication fondée sur ces nanotubes représente un mécanisme largement utilisé dans le royaume animal, allant de la différenciation cellulaire, à la prolifération et le développement des maladies.

Loin d'être une simple curiosité, ces nanotubes sont apparus comme acteurs très actifs dans toutes sortes de domaines allant de la manière dont le système immunitaire répond aux agressions à la manière dont les muscles endommagés se réparent après une attaque cardiaque.

Les nanotubes TNT peuvent également être empruntés : les nanotubes peuvent fournir au rétrovirus HIV (sida) tout un réseau de tunnels secrets lui permettant de s'évader du système immunitaire, pendant que certaines tumeurs cancéreuses pourraient emprunter les nanotubes pour échapper à la chimiothérapie ou la détourner de son dessein. Dit simplement, les nanotubes TNT semblent être partout, dans le corps malade comme dans le corps sain.

### ***Rien de connu***

On sait depuis longtemps que les différentes structures contenues dans les cellules végétales sont parfois reliées entre elles par un réseau de connections nanotubulaires appelées plasmodesmes. Toutefois, rien de semblable n'avait jamais été observé chez l'animal.

On croyait que les cellules animales communiquaient presque exclusivement en libérant des substances chimiques qui pouvaient être détectées par les récepteurs placés sur la surface des autres cellules. Ce type de communication peut être très spécifique - les extensions des neurones peuvent s'étendre sur plus d'un mètre pour rejoindre d'autres cellules nerveuses - mais il n'implique aucune connection directe entre les composants internes des neurones.

On pensait que l'équivalent animal se rapprochant le plus des plasmodesmes était la jonction gap, une sorte de rivet creux joignant les membranes de cellules adjacentes. Un canal percé à travers le centre de chaque jonction gap relie directement les intérieurs cellulaires, mais ce canal est très étroit - entre 0.5 et 2 nm de largeur - et seuls des ions ou de très petites molécules peuvent passer d'une cellule à l'autre.

Les nanotubes sont différents. Ils ont entre 50 et 200 nm d'épaisseur, ce qui est plus que suffisant pour laisser passer des protéines d'une cellule à l'autre. De plus, ils peuvent s'étendre sur des distances de plusieurs diamètres cellulaires, contournant les obstacles pour connecter les intérieurs de deux cellules distantes. "*Ceci offre à l'organisme une nouvelle manière de communiquer très sélectivement sur de grandes distances*", explique Gerdes. Jusqu'à présent on ignorait que les cellules pouvaient communiquer de cette façon.

Après avoir observé les premiers nanotubes dans des cellules de rats, Gerdes et Rustom en ont vu se former entre des cellules de reins humains. En fixant une caméra vidéo sur leur microscope, ils ont pu observer des cellules adjacentes se relier entre elles en projetant des sortes d'antennes, établissant des contacts pour ensuite construire les connections tubulaires. Ces nanotubes ne reliaient pas simplement deux cellules. Les cellules concernées pouvaient projeter plusieurs nanotubes, formant un réseau intriqué et temporaire de liens durant quelques minutes à plusieurs heures. Grâce à des protéines fluorescentes, l'équipe découvrit également que des structures cellulaires relativement grandes, des organelles,

pouvaient transiter d'une cellule à l'autre grâce aux nanotubes.

### **Fonctionnement des nanotubes**

Le premier indice du fonctionnement des nanotubes membranaires, ainsi que certains chercheurs préfèrent les appeler, serait apparu suite à l'étude de Simon Watkins et ses collègues de l'Université de Pittsburgh, Pennsylvanie, alors qu'ils étudiaient les cellules dendritiques, les sentinelles du système immunitaire. Lorsqu'une cellule dendritique détecte un envahisseur, elle s'apprête à sonner l'alarme. Un des signes de cette activation est un changement des niveaux de calcium contenus dans la cellule.

Pendant que Watkins excitait une cellule dendritique avec une micro-aiguille contenant des toxines bactériennes, il observa une fluctuation de calcium dans une cellule dendritique très éloignée de celle qu'il avait touchée. "Wow, c'est plutôt cool" pensa Watkins. L'information sur la toxine avait d'une manière ou d'une autre été communiquée à une cellule éloignée. Rien dans son expérience pouvait expliquer ce phénomène.

Quand Watkins consulta la littérature, il découvrit l'article de Gerdes. Son équipe étudia alors les cellules dendritiques sous un autre angle. C'est alors qu'ils découvrirent que les cellules étaient connectées par un réseau de nanotubes TNT.

### **Des recruteurs**

Watkins pense que les cellules dendritiques pourraient utiliser les nanotubes pour recruter d'autres cellules. La sagesse conventionnelle dit qu'une fois qu'une cellule dendritique est activée, elle migre vers les ganglions de la lymphe pour alerter le système immunitaire. Parfois, elle doit voyager du bout d'un doigt jusqu'à l'aisselle - un long et périlleux voyage qui peut échouer avec tous les risques d'infection que cela peut induire.

Mais si une cellule dendritique recrute d'abord d'autres sentinelles et que toutes marchent simultanément vers les ganglions de la lymphe, il y a beaucoup moins de risques que le message soit perdu. "*Il vous permet d'amplifier la réponse*", explique Watkins. "*Ce ne sont évidemment que des hypothèses. Nous devons encore les prouver*", conclut-il.

Entre-temps, Stefanie Dimmeler et son équipe de l'Université de Frankfort en Allemagne ont étudié comment les cellules souches pouvaient se transformer en cellules cardiaques. Dans les souris du moins, des cellules souches injectées après des attaques cardiaques se sont transformées en nouvelles cellules de muscle cardiaque, remplaçant les tissus morts.

Deux cellules reliées par un nanotube. Document H.Gerdes.

Quand l'équipe de Dimmeler a mélangé des cellules de muscle cardiaque et des cellules souches dans une boîte de Petry, ils ont découvert que les deux populations établissaient des connections via des nanotubes. Ils ont même observé un transfert d'organelles telles que des mitochondries (*Circulation Research*, vol 96, p 1039). Dimmeler pense que le transfert par les nanotubes de molécules de signalisation et des protéines spécifiques que sont les facteurs de transcription favorise la transformation des cellules souches.

La meilleure façon de prouver ces hypothèses serait de démontrer que sans nanotubes, les cellules souches mélangées à des cellules de muscle cardiaque ne se transforment pas en ces dernières. Le problème est que personne n'a encore trouvé le moyen de détruire les nanotubes sans également endommager la cellule à laquelle ils sont rattachés.

### **Des nanotubes empruntés**

Alors que les indices pouvant expliquer le rôle ordinaire des nanotubes TNT demeure circonstanciel, il paraît évident que les réseaux qu'ils forment peuvent être empruntés.

En effet, dans une étude publiée en 2008, Daniel Davis et son équipe de l'Imperial College

de Londres ont infecté des cellules du système immunitaire avec un HIV modifié pour exprimer une protéine fluorescente, pour ensuite mélanger les cellules infectées avec des cellules saines. *"Nous pouvions littéralement voir des amas de cette protéine se déplacer de la cellule infectée vers la cellule saine, le long d'un fil de nanotube"*, déclara Davis. Ceci suggère fortement que l'infection peut s'étendre d'une cellule à l'autre de cette manière (*Nature Cell Biology*, vol 10, p 211).

Ce comportement expliquerait pourquoi certaines personnes infectées par le HIV, bien que porteuses des anticorps du virus, ne semblent pas capables de s'en débarrasser. *"Pour une raison ou une autre les virus évitent la reconnaissance par le système immunitaire et une manière d'y parvenir pourrait être le fait qu'ils se propagent d'une cellule à l'autre à travers des contacts cellulaires directs"*, explique Davis.

Un autre agent infectieux qui pourrait tirer profit des nanotubes TNT sont les prions, à l'origine de la maladie de la vache folle. *"Une des questions-clés non résolue dans ce domaine et de savoir comment les prions passent d'une cellule à l'autre dans le système nerveux pour y provoquer la maladie"*, expliquent Byron Caughey de l'Institut National américain de la Santé (NIH) à Hamilton, Montana.

### **Un lien possible avec les prions**

L'équipe de Caughey a déjà mis en évidence un mécanisme sans lien avec les nanotubes TNT par lequel les prions s'étendent, mais il est probable que ce n'est pas le seul moyen. *"Actuellement nous sommes très intrigués par le rôle éventuel que pourrait jouer les nanotubes TNT dans l'infection cellules des prions"*, dit-il. *"Une fois que vous connaissez le mécanisme du transfert de cellule à cellule, cela entr'ouvre de nouveaux objectifs thérapeutiques."*

Les nanotubes pourraient également jouer un rôle dans les tumeurs devenant résistantes à la chimiothérapie. La plupart de ces résistances sont induites par une classe de protéines appelée "transporteur ABC" qui pompent les médicaments anti-cancéreux à l'extérieur des cellules. On a récemment découvert que les cellules tumorales ne disposant pas de ces protéines pouvaient les acquérir d'autres cellules malades. Comment le font-elles ?

On a découvert que les cellules du cancer de la prostate échangeaient également des substances à travers le réseau de nanotubes TNT. On peut imaginer que les cellules cancéreuses utilisent ces réseaux de nanotubes pour échanger des transporteurs ABC et ainsi propager la résistance aux médicaments à travers la tumeur, explique Gerdes. *"Si cela est vrai et si je pouvais trouver un médicament capable d'inhiber la croissance de ces nanotubes, je pourrais réduire la résistance à la chimiothérapie."*, conclut-il.

### **Caractérisation**

Les nanotubes TNT existent sous différentes formes et dimensions, leur épaisseur comme leur longueur varient également d'un type de cellule à l'autre. Leur mode de fonctionnement reste par contre mystérieux. Nous avons toutefois quelques indices.

Deux cellules reliées par un nanotube. Gross. 8000X. Document H.Gerdes

L'équipe de Gerdes a par exemple découvert que les nanotubes qu'ils étudient contiennent de la Va myosine, un type de protéine moteur. Ailleurs dans les cellules, les objets attachés aux myosines se déplacent le long de pistes faites de protéines appelées actines. Sachant cela, Gerdes pense que ce type de processus pourrait aider les substances à se déplacer dans les nanotubes.

Caractériser précisément la nature des nanotubes est crucial. L'équipe de Gerdes essaye actuellement de trouver des protéines spécifiques aux nanotubes. Une fois identifiées, ces protéines pourraient être identifiées avec des marqueurs fluorescents, facilitant leur observation. De telles études pourraient également permettre de détruire ou de manipuler ces structures et fournir une solide preuve de leur importance - et beaucoup de chercheurs



doivent encore être convaincus.

### **Critiques de la méthode**

Si les nanotubes TNT sont réellement omniprésents, les critiques se demandent encore comme a-t-il été possible de les découvrir si tardivement ? Et pourquoi n'ont-ils été observés que dans des cellules mises en culture (en dehors de l'organisme) ?

Il y a peut-être plusieurs raisons pouvant expliquer pourquoi ces nanotubes ont échappés si longtemps au regard inquisiteur des biologistes.

D'abord, les nanotubes TNT sont extrêmement fragiles : le fait de secouer une boîte de Petry contenant des cellules ou oublier de changer le milieu nutritif - ce que fit Rustom - peut suffire à rompre ces tubes, comme certains produits chimiques utilisés pour fixer les préparations, y compris ceux utilisés pour les microscopes électroniques. Même une exposition prolongée à la lumière peut les détruire. (Cette extraordinaire sensibilité aux produits chimiques et à la lumière pourrait un jour fournir un moyen de détruire sélectivement les nanotubes.)

De plus, quand les biologistes observent des cellules mises en culture, ils se concentrent généralement sur le fond du disque ou les côtés, là où des structures comme les nanotubes sont cachées par des débris. Finalement, bien que les nanotubes soient insaisissables, beaucoup de chercheurs les ont sans doute observés depuis des années sans réaliser ce qu'ils observaient.

Reste la question des études in vivo. On en a réalisée. A l'Université Western Australia de Crawley, par exemple, Paul McMenamin et son équipe ont étudié les cellules dendritiques de cornée de souris.

Holly Chinnery, une étudiante travaillant avec McMenamin, observa un jour quelque chose d'inhabituel. *"Elle remarqua ces cellules ayant de grands et longs fils"*, dit McMenamin. *"Elle me montra les photos et je dis, 'Gosh, je n'ai jamais rien vu de pareil auparavant.'" Jusqu'à ce qu'un collègue parla des nanotubes à Chinnery. "Cela nous a directement parlé", dit McMenamin. "Nous réalisâmes que nous avions la première preuve de leur existence in vivo."*

Leur travail, publié en mai 2008, montre que les nanotubes ne sont pas simplement des artefacts liés aux protocoles utilisés (des erreurs liées aux méthodes utilisées pour assurer la croissance des cellules mises en culture), comme certains l'ont suggéré. Ce qu'ils ont vu est spectaculaire : certains comptent parmi les plus longs nanotubes TNT jamais observés : plus de 300 micromètres de longueur. Ils reliaient des cellules dendritiques dans la cornée (*The Journal of Immunology*, vol 180, p 5779). *"Nous pouvions voir tout le réseau filiforme à travers la cornée"*, expliqua McMenamin. *"C'est fantastique."*

En fait, depuis que ces nanotubes ont été découverts, il ne fait aucun doute que d'autres chercheurs les remarqueront dans d'autres tissus. Auparavant les chercheurs ne connaissaient pas ces structures et n'étaient pas préparés à les observer; en conséquence, ils ne les voyaient pas ! Aujourd'hui ils ont conscience de leur réalité, et même si elles sont à peine discernables parmi les autres structures, ils les verront sans doute dans leurs préparations, car aujourd'hui ils savent ! Comme le disait Pasteur *"Dans le champ de l'observation le hasard ne favorise que les esprits préparés"*.

Nous reviendrons largement sur cet état d'esprit des chercheurs lorsque nous aborderons la philosophie et l'objectif de la Science.

### **Spéculations**

Les biologistes peuvent s'émerveiller de la manière dont les cellules fonctionnent. Mais il reste encore bien des questions et des mystères non résolus.

Aujourd'hui les chercheurs se demandent jusqu'à quelle distance les nanotubes peuvent porter leur influence. Certains pensent qu'ils pourraient jouer un rôle crucial dans le développement cellulaire.

Ainsi, une des questions-clés en suspens est de savoir comment les cellules communiquent

entre elles au cours du développement de l'embryon. Nous savons que certaines cellules libèrent des molécules appelées morphogènes qui diffusent à travers le milieu intercellulaire. Le gradient de concentration résultant indique aux cellules où elles se trouvent dans l'embryon et elles s'y développent en conséquence. Mais cela n'explique pas tout.

Pour l'instant, deux cellules très distantes peuvent présenter une expression génétique similaire alors que d'autres plus proches ne l'expriment pas. Si un gradient morphogénique en est responsable, alors il est certain que les cellules proches de celle libérant le morphogène doivent y répondre. Gerdes, aujourd'hui à l'Université de Bergen en Norvège, pense que de telles observations pourraient être expliquées si les morphogènes sont distribués directement jusqu'à certaines cellules à travers un réseau de nanotubes. *"il serait beaucoup plus attrayant pour la nature d'avoir ce lien direct"*, dit-il.

Les cellules végétales sont connues pour utiliser leur version des nanotubes, les fameux plasmodesmes. Elles s'en servent pour transférer des microARN afin d'influencer l'activité génétique d'une cellule à l'autre durant l'embryogénèse. *"Ces microARN permettent certaines expressions dans des cellules adjacentes ou très éloignées"*, explique Gerdes. Les cellules animales pourraient faire la même chose.

Encore plus spéculatif est l'idée que le développement des organes pourrait être influencé par des nanotubes TNT. On ne comprend pas encore bien comment les organes "savent" quelle taille ils doivent avoir ou la forme exacte qu'ils doivent prendre. *"Ce sont autant de questions ouvertes"*, reconnaît Gerdes. Il présume que si les cellules d'un organe donné étaient connectées par des nanotubes, ces connections pourraient les aider à développer un mécanisme de feedback capable de leur fournir l'information nécessaire au développement de l'organe jusqu'à ce qu'il ait atteint la bonne taille et la bonne forme. Bien sûr tout cela n'est que pure spéculation, hypothèses gratuites. Reste à les démontrer.

Source : <http://www.astrosurf.com/luxorion/bio-cellule-tnt.htm>

### ***Les cellules se parlent au téléphone... cellulaire*** - Par Claire Peltier, **Futura-Sciences**

Les cellules pourraient bel et bien être capables de transmettre des informations à distance par le biais de signaux électriques... à l'image d'un câble téléphonique ! La complexité des organismes est à revoir à la hausse.

Au sein d'un organisme, la [communication entre les cellules](#) est primordiale aussi bien pour synchroniser les étapes du développement ou du battement cardiaque que pour assurer un bon fonctionnement des tissus. Il existe de nombreux types de communications intercellulaires, comme par exemple les [synapses](#) qui permettent de faire passer une information nerveuse d'un [neurone](#) à un autre. Chez les plantes, il existe des structures appelées [plasmodesmes](#), qui forment une continuité du [cytoplasme](#) entre deux cellules adjacentes. Ces deux exemples correspondent à des moyens de communication entre des cellules qui sont très proches l'une de l'autre.

Mais depuis quelques années, des scientifiques rapportent de plus en plus de preuves que des cellules savent aussi communiquer à distance. Elles seraient en effet reliées par des [nanotubes](#) qui permettraient de diffuser des informations sous formes d'influx électriques, comme si elles possédaient un câble téléphonique.

Ces nanotubes seraient composés d'une continuité de la [membrane plasmique](#), soutenue par des [protéines](#) d'[actine](#), connues pour être impliquées dans la formation de filaments intracellulaires. Habituellement, les filaments d'actine participent à la formation du [cytosquelette](#) (squelette de la cellule) mais assurent aussi le transport de [molécules](#) ou

d'[organites](#) à l'intérieur de la cellule. Des nanotubes d'actine extracellulaires étaient alors une vraie révolution !



Les jonctions communicantes sont des structures permettant le passage de molécules ou de signaux électriques entre deux cellules. Insérées dans les deux membranes plasmiques adjacentes, ces jonctions sont constituées de deux **connexons**, eux-mêmes formés de 6 connexines. Crédit DR

### **Un câble électrique biologique**

Toutefois, ces nanotubes observés *in vitro* restaient encore bien mystérieux et les scientifiques les plus sceptiques n'étaient pas convaincus de leur réelle existence. Une nouvelle publication dans le [journal Pnas](#) apporte une nouvelle donnée qui rend l'existence de ces nanotubes intercellulaires bien plus crédible : ils se formeraient au niveau de ce qu'on appelle des «[jonctions communicantes](#)», l'analogie animal du [plasmodesme](#).

Les jonctions communicantes sont des sortes de boutons pression qui retiennent deux cellules adjacentes accrochées l'une à l'autre. Formées de deux puits superposés (un par cellule), ces structures créent aussi un passage à travers les deux membranes plasmiques, par lequel des molécules peuvent alors être échangées entre les cellules adjacentes. D'après les chercheurs de l'[université de Bergen](#) en Norvège, il semble donc qu'elles soient aussi le lieu d'ancrage des nanotubes et de passage des informations électriques.

En effet, en mesurant les différences de potentiel de la cellule d'arrivée, les chercheurs ont pu montrer qu'une information électrique pouvait être transmise via ces nanotubes jusqu'à une distance de 70 [micromètres](#). En revanche, l'information ne pouvait plus être transmise s'ils ajoutaient des inhibiteurs de l'ouverture des jonctions communicantes. De plus, ils ont montré que des [anticorps](#) marqués dirigés contre les protéines des jonctions communicantes (les connexines) étaient souvent retrouvés à la base des nanotubes, indiquant le lien entre les deux structures.

La communication intercellulaire à distance semble donc être une réalité. Si ces nanotubes existent bel et bien sur un grand nombre de types cellulaires et permettent un échange d'informations, la complexité des organismes est encore bien plus développée que ce que l'on supposait jusqu'ici.

© 2001-2010 Futura-Sciences, tous droits réservés . Source : [http://www.futura-sciences.com/fr/news/t/biologie-3/d/les-cellules-se-parlent-au-telephone-cellulaire\\_25250/](http://www.futura-sciences.com/fr/news/t/biologie-3/d/les-cellules-se-parlent-au-telephone-cellulaire_25250/)

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

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](mailto:jacques.hallard921@orange.fr)

Fichier : ISIS Biologie Santé [Intercommunication via Circulating Nucleic Acids](#) French version.3

---