

Longévité : une hérédité non génétique

[Non-genetic Inheritance of Longevity](#)

Rapport de l'ISIS en date du 05/08/2012

Une longévité accrue est transmise de génération en génération chez les vers par des changements de nature épigénétique, sans aucune modification des génomes. [Dr Eva Sirinathsingji](#)

Une [version entièrement référencée et illustrée](#) de ce rapport intitulé **Non-genetic Inheritance of Longevity** est affiché et accessible par les membres de l'ISIS sur le site http://www.i-sis.org.uk/Nongenetic_inheritance_of_longevity.php ; elle est par ailleurs disponible en téléchargement [ici](#)

S'il vous plaît, diffusez largement et rediffusez, mais veuillez donner l'URL de l'original et conserver tous les liens vers des articles sur notre site ISIS

De nouvelles recherches nous permettent de constater que l'augmentation de la durée de la vie peut être héritée d'une manière non-génétique. L'étude [1] publiée par les chercheurs américains Brunet Anne et ses collègues de l'Université de Stanford, à Palo Alto, en Californie, et de l'Université de Harvard, à Boston, dans le Massachusetts, aux Etats-Unis, ajoute encore des éléments de preuve concernant l'hérédité **épigénétique** qui sape de plus en plus l'idée conventionnelle selon laquelle les gènes déterminent l'expression des caractères chez les êtres vivants.

L'hérédité épigénétique est habituellement décrite comme l'hérédité d'un caractère qui n'implique aucun changement dans la séquence d'ADN elle-même. Ces modifications épigénétiques peuvent se produire à travers divers mécanismes, y compris la modification chimique de l'ADN, de l'ARN ou des protéines (le plus couramment, des protéines histones qui interagissent avec l'ADN et qui déterminent l'organisation structurale de l'ADN).

Plus récemment, d'autres mécanismes de modifications épigénétiques ont été de plus largement reconnus. Les exemples comprennent l'**édition de l'ARN**, dans laquelle les bases de séquences d'ARN sont systématiquement modifiées, et un épissage alternatif de l'ARN pour créer différentes protéines, ainsi que l'**interférence ARN**, qui détermine quels messages de l'ARN sont clivés ou bloqués avant d'être traduits en protéines (voir [2] [Epigenetic Inheritance "What Genes Remember"](#), *SiS* 41) *.

* Version en français "Hérédité épigénétique "What Genes Remember" " De quoi les gènes se souviennent-ils ? " par le Dr. Mae-Wan Ho. Traduction et compléments de Jacques Hallard. Accessible par <http://isias.transition89.lautre.net/spip.php?article116>

Il est clair que les choses sont beaucoup plus compliquées et plus dynamiques que la vieille idée selon laquelle l'ADN dans le génome est fixe et détermine tous les caractères de l'organisme par une série d'instructions linéaires.

De nombreuses protéines ont été impliquées dans le contrôle de la durée de vie. Parmi elles se trouvent celles qui modifient la **chromatine**, une combinaison de l'ADN enroulé autour de protéines histones [3-5]. La suppression de certains gènes qui modifient la chromatine peut conduire à une plus grande longévité.

Le nouveau travail relaté [1] montre que la «mémoire» de ces suppressions peut être répercutée sur les descendants et accroître leur durée de vie, sans qu'ils aient hérité de la mutation qui est responsable de la réelle augmentation de la longévité. C'est la première preuve de l'hérédité épigénétique d'un caractère complexe comme la longévité.

En utilisant le ver *Caenorhabditis elegans* comme modèle animal, les chercheurs ont supprimé tous les gènes associés à un complexe protéique appelé COMPASS, qui réglemente un type spécifique de modification des protéines histones, la triméthylation de la lysine 4 de l'histone3 (H3K4me3).

En général, les modifications des histones servent de marqueur chimique qui influe sur le mode d'emballage de l'ADN, et le composé H3K4me3 totalement méthylé est spécifiquement associé à une connexion avec les gènes de "mise en marche".

La modification de la structure de la chromatine est un déterminant important de l'expression génétique, car la chromatine compactée est une barrière physique pour la machinerie transcriptionnelle.

La suppression des gènes *wdr-5*, *ash-2* et *set-2*, qui sont des composants du complexe protéique COMPASS, a conduit à réduire les niveaux du composé H3K4me3, ainsi qu'à un changement dans l'activité des gènes, et à une augmentation correspondante de 20-30% de la durée de vie chez les vers étudiés.

Fondamentalement, l'accouplement de ces vers mutants qui vivent plus longtemps que les vers normaux (dénommés de type sauvage), a donné lieu à des descendants de la troisième, et même de la quatrième génération qui ne sont plus porteurs du gène de la délétion (mutant), mais qui ont néanmoins encore hérité du caractère de grande longévité. Ce n'est qu'après cinq générations successives après la création des vers 'knock-out' (ou de quatre générations dans le cas des mutations *ash-2*) que les vers sont revenus à une longévité (longueur de la durée de vie) normale (voir figure 1).

Figure 1 - Mémoire du gène mutant se manifestant encore, même en l'absence complète du gène mutant à travers quatre générations successives ; adapté à partir de la publication de Mango en 2011 [6]

Comme on le voit, les vers de type sauvage (+ / +) présentant une courte durée de vie ont deux copies du gène complexe COMPASS fonctionnel qui assure la médiation concernant l'organisation de l'ADN et le nombre de gènes qui sont activés.

Les vers mutants, générés par les chercheurs, possèdent deux copies du gène mutant (- / -), et ils sont dépourvus du complexe de protéines COMPASS : il en résulte qu'ils vivent plus longtemps.

Lorsque des vers de type sauvage sont accouplés avec des vers mutants, leur progéniture (génération F1) est hétérozygote (+ / -) pour la mutation en question : ils sont donc porteurs d'un seul exemplaire du complexe COMPASS, mais vivent toujours plus longtemps.

Lorsque des individus hétérozygotes F1 sont accouplés avec vers de type sauvage, leur progéniture (génération F2) est complètement de type sauvage pour la mutation (+ / +) ; ils vivent encore plus longtemps bien que ces individus ne soient plus porteurs de la mutation. Le phénotype de longévité accentuée persiste chez les individus des générations F3 et F4. Cependant, à partir de la génération F5, le phénotype de grande longévité a été perdu et les vers sont revenus à l'état antérieur normal avec une courte durée de vie.

Ainsi, bien que les vers génétiquement de type sauvage ne soient pas porteurs de la mutation capable de les faire vivre plus longtemps, ils ont hérité d'une «mémoire» de la mutation à travers le marquage épigénétique des histones qui était suffisant pour augmenter leur durée de vie.

Auparavant, on pensait que la plupart, sinon tous les changements épigénétiques seraient effacés dans les cellules germinales, empêchant ainsi l'héritage de modifications chimiques et des caractères acquis accumulés au cours d'une durée de vie individuelle..

Ce constat, parmi d'autres, suggère qu'une re-programmation complète des modifications épigénétiques ne se produit pas, et que quelques modifications passent de la lignée germinale vers la descendance. Du point de vue évolutif, la possibilité d'hériter des caractères appris ou acquis à partir d'ancêtres pourrait être bénéfique, ce qui augmente les chances de survie des descendants qui rencontrent des expériences de vie semblables à celles de leurs parents.

La suppression d'un autre gène *caout-2* associé à la déméthylation de la lysine 4 de l'histone 3 a supprimé les effets des mutations, ce qui suggère que les résultats n'étaient pas dus à d'autres mutations non apparentées qui peuvent survenir dans le processus expérimental.

Le mécanisme d'action

Dans le noyau des cellules eucaryotes, l'ADN est organisé et compacté sous la forme de la chromatine qui est enroulée autour de protéines appelées **histones**. La modification des histones altère la structure de la chromatine et le bon enroulement de l'ADN autour des histones, ce qui rend les gènes plus ou moins accessibles à la machinerie de **transcription** qui est responsable de l'expression des gènes. Ces modifications peuvent aussi déconstruire la liaison de la machinerie transcriptionnelle à l'ADN et même stopper tout à fait la transcription. En outre, H3K4me3 est associée à des gènes actifs pour la transcription et les gènes ne pas rendus «silencieux» ou éteints.

Lorsque les chercheurs ont diminué les niveaux de H3K4me3 en supprimant tout des gènes responsables de l'ajout des groupes méthyle, une longévité accrue a été observée, éventuellement en changeant l'expression des gènes qui assurent la médiation de la durée de vie.

Des expériences ont été effectuées avec les **puces à ADN** qui mesurent simultanément l'expression génétique de nombreux gènes ou de la totalité des gènes, et donnent ainsi un profil génétique global de l'expression génétique. Ces expériences ont confirmé que ces mutations ont effectivement conduit à des changements dans l'expression des gènes à l'échelle du génome entier.

Encore plus intéressant, c'est que les changements dans l'expression des gènes observée chez les ancêtres mutants, était semblable à celle des descendants génétiquement normaux qui vivent plus longtemps. Certains des gènes touchés ont déjà été impliqués dans la longévité, dans le développement et dans la croissance.

Ce qui n'est toujours pas compris et qui reste sans réponse, c'est de savoir si c'est H3K4me3 qui est le marqueur ou des événements qui se produisent en aval, qui sont le repère héritable de la longévité. L'étude a montré que les niveaux globaux réduits de H3K4me3 trouvés chez les ancêtres mutants n'ont pas été transmis. Il est toutefois possible que les changements de chromatine à des loci génétiques spécifiques n'ont pas été complètement réinitialisés entre les générations.

Mais, d'un autre côté, des gènes mal exprimés pour les ARN ou les protéines d'aval, qui sont impliqués dans la longévité, pourraient aussi être transmis par l'intermédiaire des nouveaux ovocytes vers la génération suivante.

Pour conclure

Cette étude met en évidence l'importance des facteurs environnementaux dans l'hérédité des caractères complexes. Notre interaction avec le monde extérieur pourrait avoir des effets qui se manifestent bien au-delà de notre durée de vie présente.

© 1999-2012 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

Chromatine - Extrait d'un 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](#).

La **chromatine** est la forme sous laquelle se présente l'**ADN** dans le **noyau**. C'est la substance de base des chromosomes **eucaryotes**, elle correspond à l'association de

l'ADN, d'ARN et de protéines. Les protéines sont de deux types: [histones](#) et protéines non-histones.

Sommaire

- [1 Historique](#)
- [2 Fibre chromatinienne](#)
- [3 Types de chromatine](#)
- [4 Influence de la structure chromatinienne sur l'expression génique](#)
- [5 Notes et références](#)
- [6 Voir aussi](#)
 - o [6.1 Bibliographie](#)
 - o [6.2 Articles connexes](#)

Historique

La chromatine a été découverte vers 1880 par [Walther Flemming](#), qui lui attribua ce nom en raison de son affinité pour les colorants¹. Les [histones](#) sont découvertes peu après, en 1884 par [Albrecht Kossel](#). Peu de progrès sont ensuite réalisés sur la structure de la chromatine jusque dans les années 1970 et les premières observations de fibres chromatinienne en [microscopie électronique](#), révélant l'existence du [nucléosome](#), l'unité de base de la chromatine, dont la structure détaillée sera finalement résolue par cristallographie aux rayons X en 1997².

Article complet sur <http://fr.wikipedia.org/wiki/Chromatine>

Édition (biologie) - 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](#).

L'**édition** est une [modification post-transcriptionnelle](#) des [ARN](#) changeant la séquence codante existant au niveau de l'[ADN](#). Elle peut se dérouler pendant la transcription ou de manière post-transcriptionnelle. Ce terme recouvre trois événements différents : l'addition de nucléotide(s), le remplacement d'une base ou la modification d'une base au niveau de l'ARN. Le processus d'édition a été découvert initialement chez les [mitochondries](#) des [trypanosomes](#)¹.

Sommaire

- [1 Définition](#)
- [2 Modification de base](#)
 - [2.1 Adénosine en Inosine](#)
 - [2.2 Cytidine en Uridine](#)
 - [2.3 Uridine vers Cytidine](#)
- [3 Exemples](#)
- [4 Notes et références](#)

Définition

L'édition est un phénomène [biologique](#) qui permet à la [cellule](#) de modifier la séquence de l'[ARNm](#) après la transcription.

La séquence polypeptidique qui résultera de la traduction de cet ARNm ne correspond donc pas à la séquence exacte du gène correspondant. C'est une forme de régulation post-transcriptionnelle, ou de maturation de l'ARN.

Modification de base

Adénosine en Inosine

L'édition est effectuée par une enzyme nommée Adénosine Désaminase acting on ARN (ADAR) qui va transformer l'adénine (A) en Inosine (I). L'inosine n'est pas une base classique, elle sera reconnue comme un G lors de la traduction.

Cytidine en Uridine

C'est l'enzyme cytidine désaminase qui change le nucléotide C (cytosine) en U (uracile) de l'ARN.

Uridine vers Cytidine

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

Exemples

- [Edition entre l'ApoB100 et l'ApoB48](#)

Notes et références

- ↑ **(en)** R. Benne, J. Van den Burg, J.P. Brakenhoff, PR. Sloof, J.H. Van Boom et M.C. Tromp, « Major transcript of the frameshifted coxII gene from trypanosome mitochondria contains four nucleotides that are not encoded in the DNA. », dans *Cell*, vol. 46, 1986, p. 819-826 [[lien PMID](#) [archive](#)]

Source : http://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89dition_%28biologie%29

Épigénétique - Extrait d'un article Wikipédia

L'**épigénétique** est le domaine qui étudie comment l'environnement et l'histoire individuelle influent 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](#), y compris psychologique², 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. »³.

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 \(en\)](#)⁴, l'[effet maternel](#) (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 [tératogenèse](#), certaines maladies génétiques ([disomie uniparentale](#) ou maladie liée à l'[empreinte génomique](#)) ainsi que dans les limitations de la [parthénogenèse](#) ou du [clonage](#).



Schéma en couleurs - Les mécanismes épigénétiques peuvent être perturbés ou influencés [in utero](#) et dans l'[enfance](#). La [pollution chimique](#), les [médicaments](#) et les [drogues](#), le [vieillissement](#) et l'[alimentation](#) sont des facteurs qui peuvent agir sur l'[épigénome](#). Les [histones](#) sont des protéines autour desquelles l'ADN peut s'enrouler, ce qui le rend plus compact et en régule l'[expression génique](#). Le [cancer](#), l'[autoimmunité](#), les [troubles psychiatriques](#) et le [diabète](#) peuvent résulter de dérangements épigénétiques. Les modifications d'histones consistent en la liaison de facteurs épigénétiques aux « queues » des histones, qui modifie l'enroulement de l'ADN autour des histones et, par conséquent, la disponibilité de certains gènes pour la [transcription](#)¹.

Sommaire

- [1 Rappels historiques](#)
- [2 Épigénome](#)
- [3 Processus de transmission épigénétique](#)
 - o [3.1 Transcription d'ARN](#)
 - o [3.2 Système de transmission structurelle](#)
 - o [3.3 Modifications de la chromatine](#)
 - o [3.4 Modification chimique de l'ADN](#)
 - o [3.5 Prions](#)
- [4 Codage épigénétique et évolution](#)
- [5 Effets épigénétiques possibles sur l'être humain](#)
 - o [5.1 Épigénétique et cancer](#)
- [6 Le terme d'épigénétique en psychologie](#)
- [7 Thérapeutique](#)
 - o [7.1 Thérapies épigénétiques](#)
 - o [7.2 Thérapies indirectement épigénétiques](#)
- [8 Notes et références](#)
- [9 Voir aussi](#)
 - o [9.1 Bibliographie](#)
 - o [9.2 Articles connexes](#)
 - o [9.3 Liens externes](#)

Rappels historiques

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 [préformationisme](#) qui postulait que l'être vivant préexistait en miniature dans le germe. La controverse entre épigénisme et préformationisme 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.

Épigénome

Articles détaillés : [épigénome](#) et [épigénomique](#).

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

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

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

Histone - Extrait d'un article 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 **histones** sont des [protéines](#) très riches en acides aminés basiques, que l'on trouve dans le [noyau](#) des [cellules eucaryotes](#), elles sont les principaux constituants protéiques des [chromosomes](#). Elles sont en effet étroitement associées à l'[ADN](#) dont elles permettent la compaction autour de structures appelées [nucléosomes](#) : l'ADN y est enroulé autour des histones comme du fil autour d'une bobine. La charge positive des histones basiques permet une interaction forte avec les groupements [phosphate](#) de l'ADN qui portent des charges négatives.

Sommaire

- [1 Structure](#)
- [2 Différents types d'histones](#)
- [3 Histone et condensation de l'ADN](#)
- [4 Code des histones](#)
- [5 Variants d'histones](#)
- [6 Histones et température](#)
- [7 Dans les spermatozoïdes](#)
- [8 Notes et références](#)
- [9 Voir aussi](#)
 - o [9.1 Bibliographie](#)
 - o [9.2 Articles connexes](#)

Structure



Schéma en couleurs - La « poignée de main » : interaction entre les domaines histone-fold de deux histones.

Les histones sont de petites protéines basiques de masse moléculaire comprise entre 13 et 15 kDa. Elles sont caractérisées par un domaine C-terminal globulaire, le domaine *histone-fold*. Ce domaine, très conservé depuis les [archées](#) jusqu'aux [eucaryotes](#) supérieurs, consiste en trois [hélices \$\alpha\$](#) séparées par deux courtes boucles¹. Il permet la dimérisation des histones selon un motif dit *en poignée de main*, qui sert de base à l'assemblage du [nucléosome](#).

Le domaine histone-fold est retrouvé dans de nombreuses protéines autres que les histones, et définit la famille des protéines *histone-like*².

Les extrémités N-terminales des histones ne sont pas structurées.

Article complet sur <http://fr.wikipedia.org/wiki/Histone>

Inrterférence ARN : renvoi à **ARN interférent** - Extrait d'un article Wikipédia

Un **ARN interférent** est un [acide ribonucléique](#) (ARN) simple ou double brin dont l'interférence avec un [ARN messager](#) spécifique conduit à sa dégradation et à la diminution de sa traduction en protéine.



Schéma en couleurs - Protéine DICER

Sommaire

- [1 Historique](#)
- [2 Principe](#)
- [3 Applications](#)
- [4 Perspectives](#)
- [5 Notes et références](#)
- [6 Voir aussi](#)
 - o [6.1 Liens externes](#)

Historique

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

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

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

Cependant, en 2001, Thomas Tuschl, alors chercheur post-doctoral chez [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

[petits ARN interférents](#). L'idée de Tuschl fut d'introduire directement les [petits ARN interférents](#) dans les cellules de mammifères. Cette manipulation provoqua l'interférence ARN sans déclencher la réponse interféron non spécifique.

Principe

Les fantastiques perspectives ouvertes par ces travaux ont conduit de très nombreux laboratoires à étudier ce mécanisme. On en a maintenant élucidé le principe général. Les ARN double brins présents dans une cellule sont tout d'abord pris en charge par une ribonucléase de type III appelée Dicer, l'« éminceuse ». Celle-ci clive l'ARN double brin toutes les 21 à 25 paires de bases. Dicer transfère alors les [petits ARN interférents \(pARNi\)](#) à un gros complexe multiprotéique, le [complexe RISC](#) (*RNA-induced silencing complex*). Un des brins du [pARNi](#), 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 [pARNi](#) 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 [pARNi](#) capable de cliver un ARNm porteur d'une mutation ponctuelle sans affecter l'ARNm sauvage.

Article complet sur http://fr.wikipedia.org/wiki/ARN_interf%C3%A9rent

Puce à ADN - Extrait d'un article Wikipédia



Cet article doit être recyclé. Une réorganisation et une clarification du contenu sont nécessaires. Discutez des points à améliorer en [page de discussion](#).

Une **puce à ADN** est un ensemble de molécules d'[ADN](#) fixées en rangées ordonnées sur une petite surface qui peut être du [verre](#), du [silicium](#) ou du [plastique](#). Cette [biotechnologie](#) récente permet d'analyser le niveau d'[expression](#) des [gènes](#) ([transcrits](#)) dans une [cellule](#), un tissu, un organe, un organisme ou encore un mélange complexe, à un moment donné et dans un état donné par rapport à un échantillon de référence.

Les puces à ADN sont aussi appelées *puces à gènes*, *biopuces*, ou par les termes anglais « DNA chip, DNA-microarray, biochip ». Les termes français microréseau d'ADN et micromatrice d'ADN sont aussi des termes proposés par l'[Office québécois de la langue française](#)¹.

Le principe de la puce à ADN repose sur la propriété que possède l'ADN [dénaturé](#) de reformer spontanément sa double [hélice](#) lorsqu'il est porté face à un [brin](#) complémentaire ([réaction d'hybridation](#)). Les quatre [bases azotées](#) de l'ADN ([A](#), [G](#), [C](#), [T](#)) ont en effet la particularité de s'unir deux à deux par des [liaisons hydrogènes](#) (A = T et T = A ; G ≡ C et C ≡ G). Si un patient est porteur d'une maladie, les brins extraits de l'[ARN](#) d'un patient (et [rétrotranscrits](#) en ADN), vont s'hybrider avec les brins d'ADN synthétiques représentatifs de la maladie.



Schéma - Principe d'utilisation de la puce à ADN.

Sommaire

- [1 Principe](#)
- [2 Utilisation](#)
 - o [2.1 Biologie médicale](#)
- [3 Fabrication](#)
 - o [3.1 Image d'une hybridation sur une puce à ADN](#)
- [4 Références](#)
- [5 Voir aussi](#)
 - o [5.1 Liens externes](#)
 - o [5.2 Liens internes](#)

Principe

Concrètement, les [ARN](#) totaux sont extraits de [cellules](#), dont on veut comparer l'expression des gènes avec un étalon, et subissent une amplification qui va permettre d'obtenir une quantité de matériel génétique suffisante pour l'expérience. Ensuite ces ARNm sont transformés en [ADN complémentaires](#) (ADNc) par la technique de [rétrotranscription](#) et marqués par un colorant (soit la Cyanine 3 ([fluorochrome](#) vert) soit la Cyanine 5 ([fluorochrome](#) rouge)). On met ensuite les ADNc obtenus dans une puce contenant des fragments d'ADN, en même temps que l'ADNc étalon. Chaque point (ou *spot*) de la puce va être analysé individuellement par un scanner à très haute résolution, et ce à la longueur d'onde d'excitation de la Cyanine 3 puis de la Cyanine 5. L'image scannée va être traduite en niveaux de gris. On va ensuite comparer l'intensité du signal entre le vert et le rouge. En fonction de l'intensité du signal il y aura plus ou moins de pixels pour chaque point de la puce. À chaque point (ou *spot*) est attribué une valeur d'intensité normalisée par rapport à l'ADN "étalon" : on parle de *spike*. Chacune des valeurs peut être analysée par des techniques de bio-informatique, ce qui permet d'estimer avec plus ou moins de précision l'intensité d'expression d'un gène. Selon les techniques de biologie moléculaire, un marquage à la [biotine](#) des ADNc est possible mais dans ce cas pour comparer deux populations ou deux tissus, il faudra hybrider pour chaque condition une puce (et non pas les deux marquages sur la même puce en compétition.)

Par exemple on peut marquer l'ADN complémentaire du malade en vert et du traité en rouge, ou bien, du témoin en rouge et du traité en vert. Ce marquage se fait habituellement grâce à une enzyme : la polymérase T7 qui amplifie l'ARNm et incorpore les cyanines pour un marquage optimal. Une fois marqués ces ADN complémentaires sont déposés sur la lame de verre qui, elle-même, possède fixée à sa surface, des fragments de génome humain recouvrant tous les gènes présents dans une cellule.

Les molécules d'ADN fixées sur la lame sont appelées des *sondes* même si la nomenclature peut varier. Des dizaines de milliers de sondes peuvent être fixées sur une même puce. Cela permet de tester différentes cultures cellulaires sur une même lame

voire de faire des répliquats (ce qui est vivement recommandé pour l'[analyse biostatistique](#) en aval). Cette technologie provient d'une adaptation du [Northern Blot](#) où de l'ADN fragmenté est fixé à un support puis hybridé avec un ARNc. La mesure de l'expression de gènes par puce à ADN s'applique à de nombreux domaines de la biologie et de la médecine comme l'étude de traitements, de maladies ou bien encore de stades développementaux.

Utilisation...

Article complet sur http://fr.wikipedia.org/wiki/Puce_%C3%A0_ADN

Transcription (biologie) - Article Wikipédia

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

L'enzyme qui catalyse cette réaction de transcription est appelée [ARN polymérase](#). Il en existe plusieurs types intervenant dans la transcription de plusieurs types d'ARN (messager, ribosomique, de transfert, etc.) L'ARN polymérase reconnaît et se fixe sur une région particulière de l'ADN, située en amont d'une région codante d'un gène : le site [promoteur](#). Chez les [eucaryotes](#), le transcrit primaire d'ARNm est complété par une queue ([polyadénylation](#)) et une extrémité 5' comportant plusieurs modifications chimiques : la [coiffe](#).

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

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



Schéma - Transcription/Traduction

Sommaire

- [1 Chez les procaryotes](#)
- [2 Chez les eucaryotes](#)
 - o [2.1 Les ARN 45S futurs 28 ; 18 ; 5.8S](#)
 - o [2.2 Les gènes de classe III](#)
- [3 Transcription inverse](#)
- [4 Notes et références](#)
- [5 Voir aussi](#)
 - o [5.1 Articles connexes](#)
 - o [5.2 Lien externe](#)

Source http://fr.wikipedia.org/wiki/Transcription_%28biologie%29

La transcription : de l'ADN aux Protéines - partie 1 de l'ADN à l'ARN

Auteur : Gilles Furelaud - Article publié en octobre 2001

Sommaire	
I.	Description et avertissement
II.	Utilisation pédagogique
III.	Le document

I- Description et avertissement :

Ce document est une animation présentant de manière simple le phénomène de transcription. L'accent est mis sur l'importance de la complémentarité des bases azotées entre l'ADN et l'ARN. Le plug-in Flash 5 est nécessaire à sa lecture.

Taille totale de l'animation : 379 Kb.

Cette animation est lourde. Si vous utilisez un modem téléphonique, il est possible que des arrêts imprévus se produisent, le temps que le programme charge certaines images... Veuillez par avance nous en excuser.

Ce document a été créé en prenant pour base le programme officiel de classe de **Première Scientifique (S) française**. Certains choix de simplification ont donc été fait, dans le but de présenter un document adapté aux besoins des élèves. *(Pour ceux désirant une version scientifiquement plus complète, un dossier plus complexe est en préparation)*

II- Utilisation pédagogique :

Cette animation peut être présentée aux élèves lors du bilan sur la transcription, ou du bilan sur la synthèse des protéines. Les arrêts fréquents lors de l'animation peuvent permettre à l'enseignant de formuler des compléments de commentaire, de poser des questions aux élèves, etc.

Le texte de conclusion ouvre sur la traduction.

Deux utilisations sont possibles:

- S'il existe une **connection internet** dans la salle de cours / TP :

visualisation directe, en ligne, de l'animation, en cliquant sur le lien ci-après, ou en tapant directement l'adresse :

http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/ADN_Prot/ADN_ARN/ADN_ARN2.html

- Sans connection interne

1. télécharger le fichier [ADNARNmac](#) (Mac) ou [ADNARNwin](#) (PC), puis l'ouvrir sur votre ordinateur (si le téléchargement ne démarre pas, cliquer sur le lien en maintenant Ctrl enfoncé (Mac) ou avec le bouton droit (PC) et choisissez "télécharger le lien sous").
2. On peut alors copier ce fichier sur un ordinateur qui servira à présenter le document aux élèves.
3. Pour montrer le document, double-cliquer sur le fichier.

III- Le document : Cliquer [ici](#). Contact: [Professeur Lafleur](#)

Source : http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/ADN_Prot/ADN_ARN/ADN_ARN.html

Traduction, définitions et compléments :

Jacques Hallard, Ing. CNAM, consultant indépendant.

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

Adresse : 585 19 Chemin du Malpas 13940 Mollégès France

Courriel : jacques.hallard921@orange.fr

Fichier : ISIS Génétique Epigénétique [Non-genetic Inheritance of Longevity](#) French version.3 allégée.
