

Partie 1. Cellule, noyau, chromosome, ADN et gène

Une **cellule** est une unité biologique capable d'effectuer différentes fonctions:

- Consommer des ressources
- Produire l'énergie
- Fabriquer des molécules
- Communiquer avec son environnement
- Se déplacer pour certaines cellules
- Se diviser
- Mourir

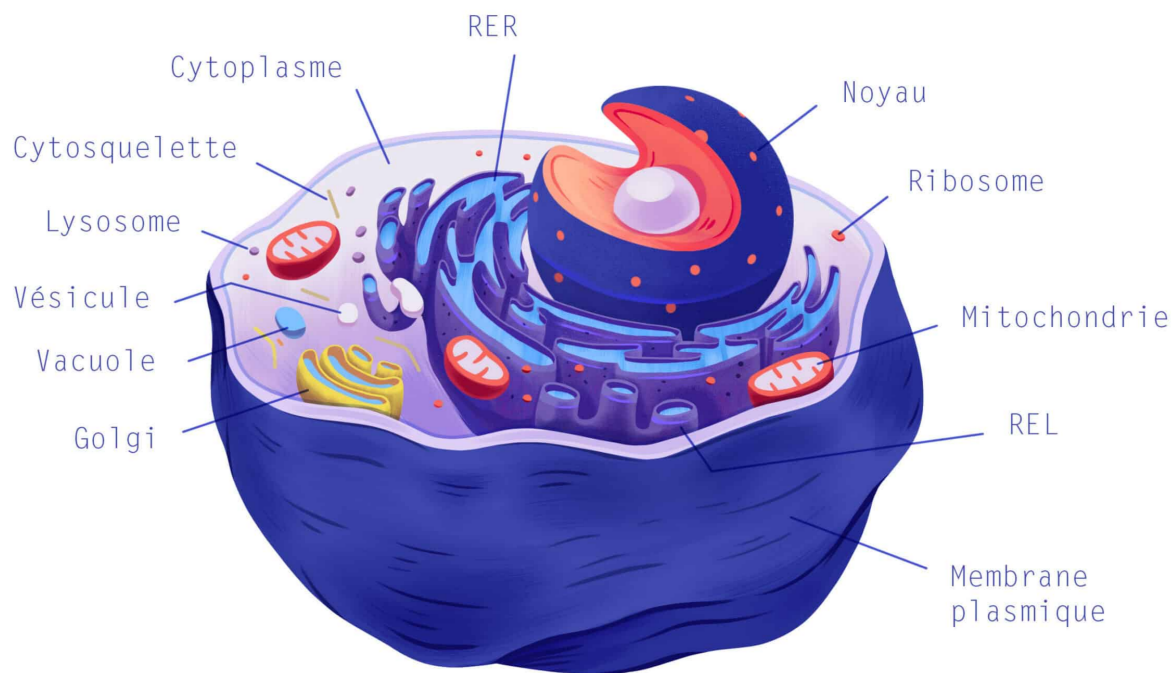


Schéma d'une cellule

Le **noyau**, dans la majorité des cellules humaines, une grande partie de l'information génétique se trouve dans le noyau.

À l'intérieur du noyau se trouve l'ADN organisé sous forme de chromosomes. On peut donc retenir pour l'instant que:

- Cellule -> Noyau -> Chromosomes -> ADN

Il existe quelques exceptions et subtilités, comme l'ADN mitochondrial par exemple.

Qu'est ce que l'ADN ?

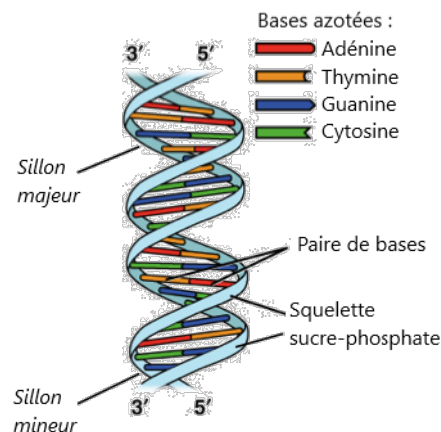
L'ADN est une très longue molécule qui contient de l'information biologique. Cette information est codée avec quatre types de bases, généralement notées:

- **A, T, C et G**

On peut faire une analogie informatique, avec une limite importante. On imagine une immense suite:

ATGCCGTACTAGCT...

Ce n'est pas un programme informatique directement exécutable. Mais certaines portions de cette séquence peuvent être utilisées par la cellule pour produire des molécules qui participent ensuite à son fonctionnement. C'est alors ici qu'apparaît la notion de **gène**.



Qu'est ce qu'un gène ?

Un gène est une région de l'ADN dont l'information peut être utilisée pour produire un produit fonctionnel, souvent un ARN, et pour beaucoup de gènes cet ARN conduit ensuite à la fabrication d'une protéine.

On peut retenir un schéma simplifié:

ADN -> Gène -> ARN -> Protéine -> Fonction cellulaire

Ce schéma est volontairement simplifié, mais il est extrêmement important pour comprendre la suite.

Exemple abstrait:

Supposons qu'une protéine participe à un mécanisme empêchant une cellule de se diviser lorsque son ADN est fortement endommagé. On pourrait avoir:

Gène -> Production d'une protéine -> détection / réponse aux dommages -> blocage de la division

Si une modification de l'ADN perturbe fortement ce gène, la protéine peut ne plus fonctionner correctement. On pourrait alors obtenir:

Gène altéré -> protéine absente ou modifiée -> contrôle moins efficace -> comportement cellulaire différent

C'est cette chaîne qu'il faut avoir en tête lorsque l'on parlera plus tard de mutations et de cancer.

Une mutation n'est donc pas directement: "la vitesse de la division + 20%". Dans la réalité, elle modifie une information biologique. Cette modification peut perturber une molécule ou sa régulation, ce qui peut ensuite modifier un mécanisme, et finalement produire un changement de comportement.

Dans un simulateur, en revanche, on peut abstraire cette chaîne et représenter directement le changement fonctionnel si c'est ce qui nous intéresse

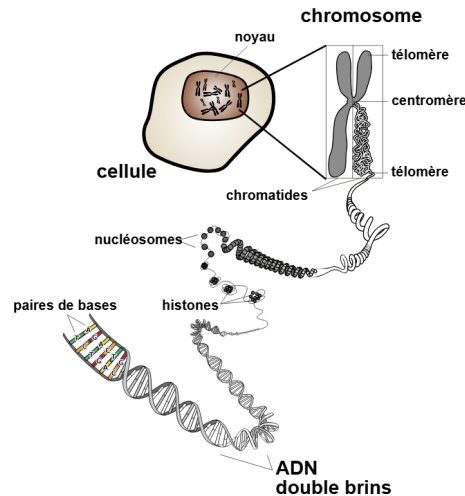
Qu'est ce qu'un chromosomes ?

L'ADN humain est extrêmement long, Il n'est pas présent dans le noyau comme une seule molécule géante en vrac. Il est organisé en chromosomes.

On peut visualiser simplement la relation comme:

```
1  Noyau
2  |
3  | - -Chromosome
4  |      | - -ADN
5  |      |--Gène A
6  |      |--Gène B
7  |          | - - . . .
8  | - -Chromosome
9  |      | - -ADN
10 |          | - - . . .
11 | - - . . .
```

Chez l'humain, une cellule somatique typique possède 46 chromosomes, organisés en 23 paires.



Les chromosomes sont des structures qui organisent de longues molécules d'ADN contenant de nombreux gènes.

Pourquoi toutes nos cellules ne sont-elles pas identiques ?

Une cellule de peau et une cellule nerveuse possèdent approximativement le même génome. Pourtant elle ne font absolument pas la même chose. **Elles n'utilisent pas les gènes de la même manière. C'est ce qu'on appelle l'expression génétique.** Imaginons deux programmes possédant la même bibliothèque de fonctions:

```
1  functions = {  
2    division,  
3    migration,  
4    metabolism....  
5  }
```

Mais qui n'activent pas les mêmes fonctions ni avec les mêmes paramètres. Une cellule peut fortement exprimer certains gènes et très peu d'autres. Une autre cellule peut avoir le même ADN mais utiliser un ensemble différent de gènes.

Donc il faut comprendre le fait que deux cellule avec le même ADN n'ont pas forcément les mêmes comportements. Nous le verrons plus tard quand on arrivera au phénotype, mais le comportement d'une cellule ne dépend pas uniquement de son ADN. Il peut dépendre de son état et de son environnement.

Conclusion

Il faut retenir cette chaîne mentale:

```
graph TD; A[ADN] --> B[gènes]; B --> C[expression / produits moléculaires]; C --> D[mécanismes cellulaires]; D --> E[comportement observable];
```

ADN
↓
gènes
↓
expression / produits moléculaires
↓
mécanismes cellulaires
↓
comportement observable

L'environnement intervient lui aussi à plusieurs niveaux. C'est donc plus réaliste de penser:

```
graph TD; 1[1 information héritée + état actuel + environnement] --> 2[2] --> 3[3 comportement];
```

1 information héritée + état actuel + environnement
2 ↓
3 comportement

Plûtot que: ADN -> comportement fixe.

Partie 2. Génotype, état cellulaire et phénotype

C'est probablement la distinction la plus importante de toute la remise à niveau parce qu'elle va déterminer comment on reconstruira l'objet ``cell`` de la simulation.

On peut séparer les informations qui décrivent une cellule à un instant donné en trois catégories.

- **Le génotype**

- Le génotype correspond à l'information génétique de la cellule. Dans un modèle biologique complet, cela pourrait être énormément d'informations. (Pour la simulation on ne simulera probablement jamais les milliard de bases d'ADN d'une cellule). On utilisera un **génotype abstrait**. Par exemple:

```
1 division_sensitivity = 0.8
2 hypoxia_tolerance = 0.6
3 resource_requirement = 0.4
```

- Si ces paramètres sont censés résulter de propriétés héritées et sont transmis aux cellules filles, ils peuvent représenter des traits **heritable abstraits**. Autrement dit on ne cherche pas nécessairement à dire:

"mutation dans telle base du chromosome 17", mais plutôt quelque chose comme: "une variation heritable modifie la tolérance à l'hypoxie". Mais il faudra annoncer clairement qu'il s'agit d'une abstraction.

- **L'état cellulaire**

- L'état correspond à ce qui arrive actuellement à la cellule:
 - par exemple:

```
1 energy = 23
2 oxygen_level = 15
3 position = (125, 300)
4 age = 14 h
5 current_stress = high
```

- Ces valeurs peuvent changer rapidement sans qu'aucune mutation n'apparaisse. Si une cellule à un instant T a un taux d'oxygène de 90 unités, à l'instant T+1 cette valeur peut être à 50. Son ADN n'a pas nécessairement changé. Son état à simplement changé.

- **Le phénotype**

- Le phénotype c'est ce qu'on veut observer du comportement ou des caractéristiques de la cellule. Par exemple:
 - vitesse de division
 - capacité migratoire
 - sensibilité au stress
 - consommation de ressources
 - forme
 - capacité de survie

- Et le point important est que le phénotype ne vient généralement pas d'une seule chose. On peut retenir conceptuellement:
 - Génotype -> état cellulaire -> environnement -> phénotype observé
- Par exemple, une cellule peut posséder un trait lui permettant de tolérer relativement bien l'hypoxie. Mais si elle se trouve constamment dans une zone parfaitement oxygénée, cette capacité peut ne produire aucune différence observable. À l'inverse, si l'environnement devient hypoxique, cette différence peut devenir très importante.

Exemple:

- Imaginons deux cellules:

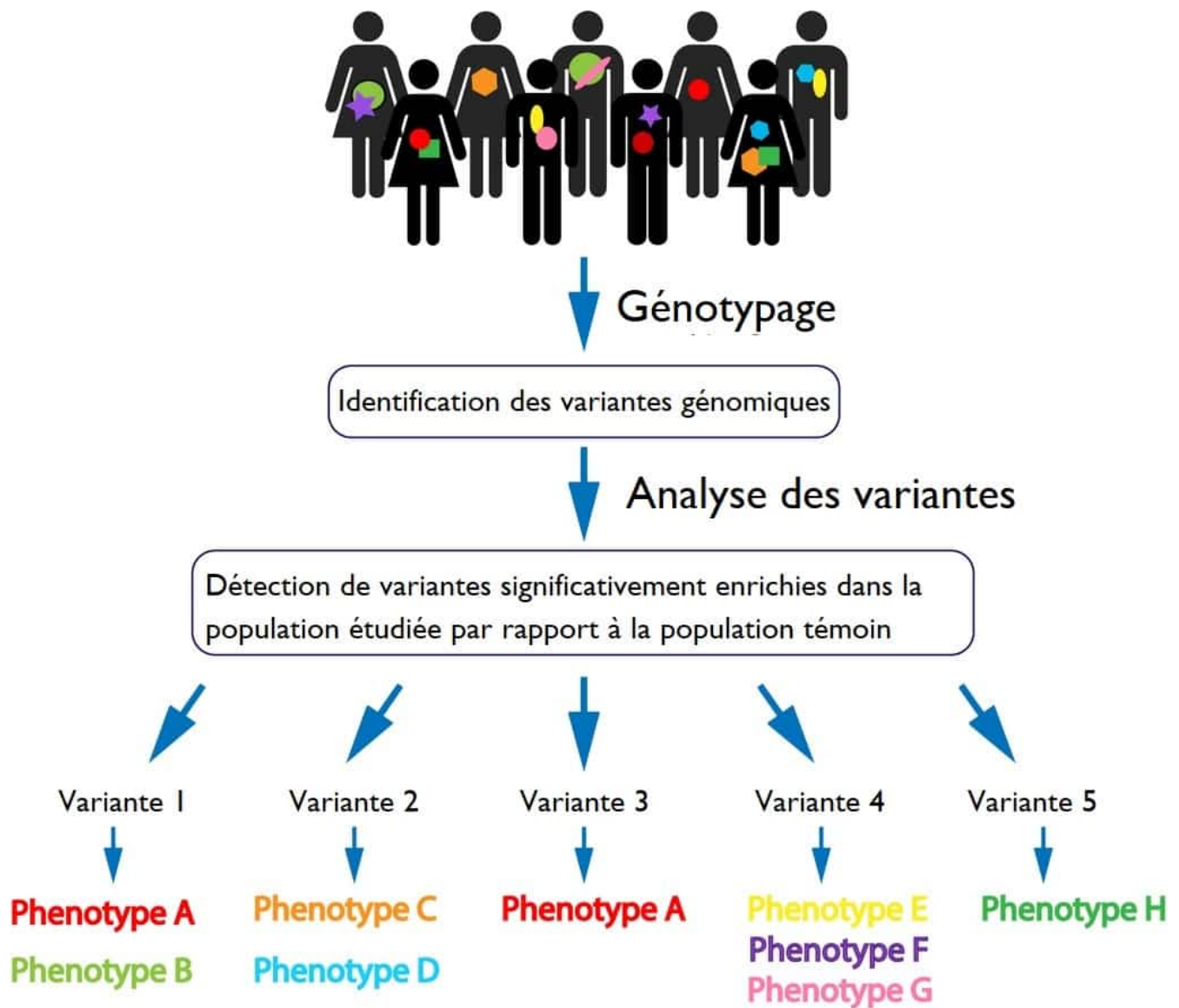
```
1  Cellule A:
2  hypoxia_tolerance = 0.8
3  energy = 30
4  local_oxygen = 0.1
5
6  Cellule B:
7  hypoxia_tolerance = 0.3
8  energy = 30
9  local_oxygen = 0.1
```

Hypoxia_tolerance pourrait être un trait héritable, *energy = 30* est un état, *local_oxygen = 0.1* décrit l'environnement.

On obtient donc:

- TRAIT HÉRITABLE
- hypoxia_tolerance
- +

- ÉTAT
- energy
- +
- ENVIRONNEMENT
- oxygen
- ↓



Génotype -> états -> phénotype

- PHÉNOTYPE
- survie / division / ralentissement

Partie 3. Les mutations

Une **mutation** est une modification de la séquence d'ADN. Par exemple:

Initial:

A T G C C A T G

Après mutation:

A T G T C A T G

↑

Une base a été modifiée. Mais il ne faut pas tomber dans le piège:

- Mutation ≠ automatiquement changement visible de la cellule

Une mutation peut avoir des conséquences très différentes.

Cas 1. Aucun effet notable

Une mutation peut apparaître sans modifier de façon importante le fonctionnement de la cellule. Après une mutation, il peut y avoir aucune modification fonctionnelle significative et donc un **phénotype pratiquement inchangé**. On peut alors parler dans un cadre simplifié d'une **variation neutre**.

Cas 2. Effet défavorable

Une mutation peut perturber une protéine importante. Après une mutation, on peut obtenir une protéine moins efficace, qui mène donc vers un métabolisme moins efficace et enfin une cellule laissant moins de descendants. Elle est alors **défavorable dans cet environnement**.

Cas 3. Effet avantageux

Imagins un environnement pauvre en oxygène. Une modification donne à une cellule une meilleure capacité à supporter cette situation, on dit alors que dans cet environnement précis, cette variation peut devenir avantageuse. Cette précision est fondamentale:

Une mutation n'est généralement pas avantageuse ou défavorable dans l'absolu. Son effet dépend du contexte.

Une caractéristique permettant une excellente survie en hypoxie peut par exemple avoir un coût lorsqu'il y a beaucoup d'oxygène et de ressources. C'est cette logique qui deviendra la base dans la sélection dans le **Chap 4**

Mutation somatique et mutation germinale

Une **mutation somatique** apparaît dans une cellule du corps au cours de la vie.

- 1 Cellule normale
- 2 ↓
- 3 mutation
- 4 ↓
- 5 Cellule A*
- 6



Si la mutation est conservée lors des divisions, elle se retrouve dans la lignée descendante. C'est précisément comme cela qu'on pourra faire apparaître un **clone** dans une simulation numérique.

Une **mutation germinale** concerne les cellules à l'origine des gamètes* et peut donc être transmise d'un individu à sa descendance. Pour une simulation de tissu, ce c'est généralement pas ce mécanisme qui nous intéresse.

* Un gamète est une cellule reproductrice sexuée (spermatozoïde chez l'homme, ovocyte chez la femme) qui contient la moitié du matériel génétique d'un individu.

La cellule ne choisit pas sa mutation

Imaginons une cellule en manque d'oxygène, il serait faux de programmer implicitement une tolérance à l'hypoxie dans le cas où le taux d'oxygène est faible. On ne peut pas dire « *La cellule avait besoin de mieux supporter l'hypoxie, donc elle a muté pour devenir résistante.* » Ça introduirait une évolution dirigée vers le besoin. Une logique plus correcte pourrait être:

- 1 des variations apparaissent
- 2 ↓
- 3 certaines n'aident pas
- 4 certaines sont défavorables

- 5 certaines sont neutres
- 6 certaines se trouvent avantageuses
- 7 ↓
- 8 l'environnement favorise ensuite certaines lignées

Comment l'environnement peut influencer l'évolution d'une cellule

Une cellule peut modifier son fonctionnement sans modifier son ADN, et l'environnement peut aussi, dans certaines circonstances, modifier la fréquence ou le type de dommages génétiques qui apparaissent.

Première possibilité, la cellule s'adapte sans mutation:

Prenons une cellule qui entre dans une zone pauvre en oxygène. Au départ, son ADN est inchangé, son taux d'oxygène est normal et son métabolisme à un fonctionnement habituel. Puis l'oxygène diminue fortement. La cellule possède déjà des mécanismes lui permettant de détecter cette situation. Un exemple important est le système **HIF**. En présence normale d'oxygène, une protéine appelée HIF-1 α est continuellement produite puis rapidement dégradée. Lorsque l'oxygène devient faible, cette dégradation diminue. HIF-1 α peut alors s'accumuler et participer à l'activation de nombreux gènes impliqués notamment dans l'adaptation métabolique à l'hypoxie.

Très schématiquement :

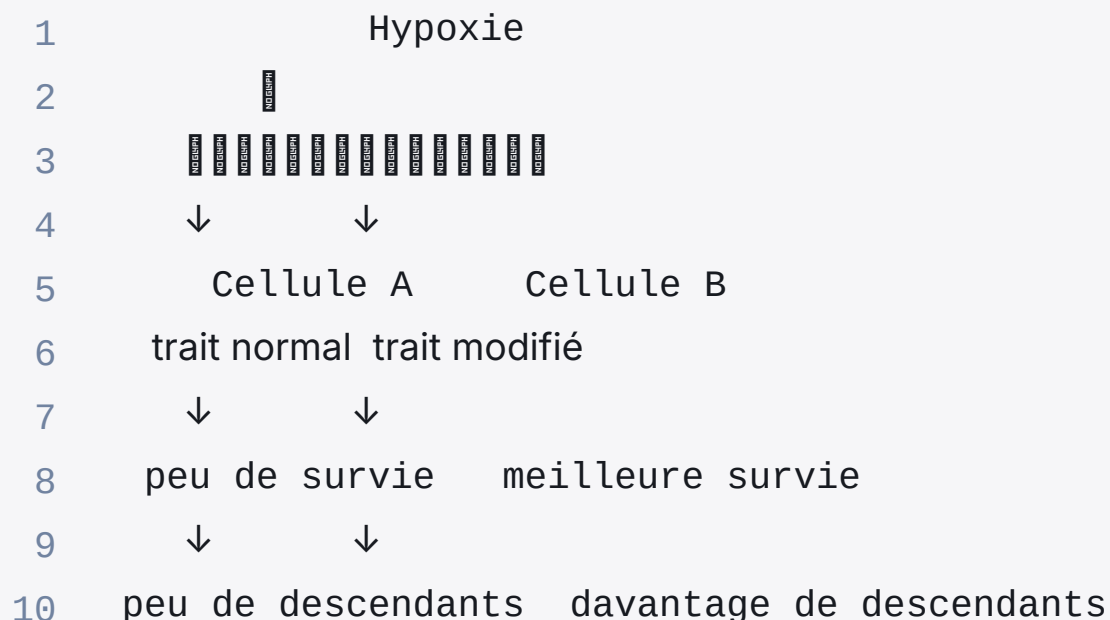
- 1 O₂ faible
- 2 ↓

- 3 HIF-1 α devient plus stable
- 4 ↓
- 5 expression de certains gènes modifiée
- 6 ↓
- 7 métabolisme / survie / comportement modifiés

Et pourtant la séquence ADN avant est la même que la séquence ADN après. La cellule possédait déjà les gènes nécessaires. Elle les utilise simplement différemment parce que son environnement a changé. C'est de la **plasticité cellulaire**. Si l'oxygène revient à un niveau normal, une partie de ces réponses peut disparaître.

Deuxième possibilité, une cellule possède une caractéristique stable:

Imaginons maintenant deux cellules A et B placées dans exactement le même environnement hypoxique. La cellule A survit difficilement. B possède une modification génétique qui rend sa réponse au stress plus efficace.



Ici, B ne devient pas résistante parce qu'elle rencontre l'hypoxie. La variation est présente, puis l'environnement révèle son avantage.

Si B se divise et que le trait est transmis, on commence à avoir une **évolution de la population**. C'est donc très différent de la situation où on a de l'hypoxie donc on change d'état temporairement. On a une variation héritable avec un environnement précis, des différences de survie/reproduction et donc une sélection. C'est cette seconde situation que la simulation devra pouvoir représenter si on veut étudier l'expansion de clones.

L'environnement peut-il provoquer davantage de mutations ?

L'environnement peut modifier le processus qui génère les variations génétiques, puis sélectionner certaines de ces variations. Il peut agir de plusieurs façons :

- **Créer directement des lésions de l'ADN.** Les **UV** peuvent endommager chimiquement de l'ADN, Des molécules de la fumée de tabac peuvent également provoquer des lésions. **Les radiations ionisantes** peuvent produire notamment des **cassures de l'ADN**. Le NCI* considère précisément ces expositions environnementales comme des causes possibles de modifications génétiques.

National Cancer Institute.

- Augmenter certains **stress internes**. Des molécules **très réactives**, notamment des **espèces réactives de l'oxygène**, peuvent endommager des bases ou l'ADN. **Des cycles d'hypoxie suivis de réoxygénation** peuvent notamment produire ce genre de stress oxydatif.

L'adjectif oxydatif qualifie ce qui est lié à l'oxydation, et désigne le plus souvent le stress oxydatif, un déséquilibre entre les radicaux libres et

les antioxydants dans le corps.

- **Perturber la réparation de l'ADN.** Une cellule subit régulièrement des dommages. Elle possède donc plusieurs systèmes de réparation. Dans certaines conditions hypoxiques, plusieurs voies de réparation peuvent être diminuées. Un dommage qui aurait normalement été correctement réparé à alors davantage de chances de persister ou d'être converti en mutation lors des réplifications suivantes.
- **Modifier ensuite la sélection.** Même si l'environnement n'a absolument pas provoqué la mutation, il peut fortement favoriser les cellules qui la possèdent déjà.

Mutagenèse et sélection sont deux choses différentes

La **mutagenèse** est le processus biologique ou artificiel qui provoque une modification de la séquence d'ADN, créant ainsi une mutation.

Imaginons une population de 10 000 cellules. Quelques variations apparaissent au hasard au cours des divisions:

- 1 Population
- 2 
- 3  mutation A
- 4  mutation B
- 5  mutation C
- 6  mutation D

7   beaucoup de cellules sans ces mutations

Puis l'environnement devient très hypoxique. Supposons que:

- 1 A : aucun effet
- 2 B : moins bonne survie
- 3 C : meilleure tolérance à l'hypoxie
- 4 D : aucun effet

Quelques générations plus tard, on observe beaucoup de cellules C. Il serait tentant de raconter: « *L'hypoxie a provoqué la mutation C afin que les cellules puissent survivre.* » Mais ce que l'on sait seulement à ce stade c'est que les variations existaient et apparaissaient, ensuite hypoxie, les cellule C laissent davantage de descendants et ainsi la cellule C devient fréquente.

L'environnement a donc sélectionné la cellule C. Ce n'est pas la même chose que démontrer qu'il a spécifiquement produit la cellule C.

Dans certains contextes tumoraux, l'hypoxie peut :

- 1 HYPOXIE
- 2 
- 3   → change temporairement le fonctionnement
- 4  ↓
- 5  plasticité
- 6 
- 7   → perturbe certains mécanismes de réparation
- 8  ↓
- 9  davantage d'instabilité génétique
- 10 
- 11

→ certaines cellules résistent mieux que d'autres

12

↓

13

sélection

La littérature décrit effectivement une association entre hypoxie tumorale, diminution de certaines capacités de réparation de l'ADN et augmentation de l'instabilité génétique. Les cycles hypoxie-réoxygénation peuvent également provoquer des dommages oxydatifs.

Cela donne une boucle potentiellement intéressante :

1 environnement difficile

2

↓

3 augmentation possible de l'instabilité génétique

4

↓

5 davantage de diversité

6

↓

7 certaines variations sont avantageuses

8

↓

9 expansion de ces clones

Mais attention : la première flèche n'est pas une loi universelle que nous allons coder automatiquement. C'est exactement pourquoi l'audit dit qu'une hypothèse « le stress augmente le taux de mutation » doit être introduite et testée séparément.

L'environnement peut modifier l'état d'une cellule, parfois modifier la probabilité ou le type de dommages génétiques qui apparaissent, et

sélectionner les variations existantes. Il ne faut pas confondre ces trois phénomènes:

PLASTICITÉ :

environnement → changement de fonctionnement

MUTAGÉNÈSE :

environnement → peut modifier la production de variations

SÉLECTION :

environnement + variations existantes → différence de descendance

Partie 4. L'épigénétique

L'objectif de cette partie est d'introduire une idée importante qui vient compléter le schéma construit jusqu'ici :

Un changement durable du comportement d'une cellule, parfois transmis à ses cellules filles, n'implique pas nécessairement une mutation de l'ADN.

Jusqu'à présent, nous avons principalement distingué deux situations : une cellule peut **adapter temporairement son fonctionnement à son environnement**, ou elle peut acquérir une **modification de sa séquence d'ADN**.

Mais il existe une troisième possibilité.

Une cellule peut conserver exactement la même séquence d'ADN tout en modifiant durablement **la manière dont certains gènes sont utilisés**.

C'est le domaine de **l'épigénétique**.

Pour bien distinguer ces phénomènes, on peut donc considérer trois situations.

1. L'environnement change, la cellule s'adapte temporairement

Imaginons que la quantité d'oxygène disponible diminue. La cellule détecte ce changement et modifie l'activité de certains gènes afin d'adapter son métabolisme. Tant que le manque d'oxygène persiste, son fonctionnement reste différent.

Lorsque les conditions redeviennent normales, ces modifications peuvent disparaître et la cellule revenir vers son état initial.

La séquence de son ADN n'a pas changé et aucun nouvel état stable n'a nécessairement été établi.

On parle ici principalement de plasticité cellulaire ou de réponse physiologique.

2. La séquence de l'ADN change

Une mutation peut modifier la séquence d'un gène ou d'une autre région de l'ADN. L'information génétique elle-même est alors différente. Cette modification peut changer le fonctionnement de la cellule et, si la cellule se divise, la nouvelle séquence d'ADN peut être copiée et transmise aux cellules filles.

On parle ici d'une variation génétique.

3. La séquence de l'ADN reste identique, mais son utilisation change durablement

Il existe enfin une situation intermédiaire en apparence. La cellule possède

toujours la même séquence d'ADN, mais elle modifie la façon dont certaines régions de cet ADN sont utilisées. Certains gènes peuvent par exemple devenir **plus facilement accessibles et davantage exprimés**, tandis que d'autres deviennent **moins accessibles ou moins exprimés**. Le comportement de la cellule peut ainsi être profondément modifié alors que sa séquence d'ADN est restée identique. Surtout, certains de ces états de régulation peuvent être suffisamment stables pour être **maintenus au cours des divisions cellulaires**. Les cellules filles peuvent alors conserver une partie de l'état de leur cellule mère sans avoir acquis de nouvelle mutation.

C'est dans ce cadre que l'on parle d'épigénétique.

Il faut cependant conserver une distinction importante :

Tout changement d'expression des gènes n'est pas automatiquement épigénétique.

Une cellule modifie constamment l'expression de ses gènes en réponse à son environnement. Pour parler d'un état épigénétique au sens qui nous intéresse ici, on s'intéresse surtout à des modifications de régulation **relativement stables**, qui peuvent persister après le signal initial et, dans certains cas, être conservées lors des divisions cellulaires.

On peut donc résumer ainsi :

- **Réponse physiologique** : l'environnement change → la cellule adapte son fonctionnement → l'état peut disparaître lorsque le signal disparaît.
- **Variation génétique** : la séquence d'ADN change → l'information génétique est modifiée → la mutation peut être transmise aux cellules filles.
- **Épigénétique** : la séquence d'ADN ne change pas → la manière dont certains

gènes sont utilisés change de façon relativement stable → cet état peut parfois être transmis aux cellules filles.

Expression génétique et épigénétique

Une modification de l'expression d'un gène n'est pas forcément une modification épigénétique. L'expression des gènes varie en permanence en réponse aux signaux reçus par la cellule.

Par exemple :

- 1 hypoxie
- 2 ↓
- 3 activation d'une réponse cellulaire
- 4 ↓
- 5 certains gènes sont davantage exprimés

Si l'oxygène revient à un niveau normal, l'expression de ces gènes peut revenir **rapidement à son état initial**. Il s'agit alors principalement d'une réponse **transitoire**.

On distingue donc plusieurs degrés de stabilité.

Réponse transitoire:

- 1 signal
- 2 ↓
- 3 modification de l'expression
- 4 ↓
- 5 disparition du signal
- 6 ↓
- 7 retour vers l'état initial

État de régulation relativement stable

Un signal peut parfois entraîner un changement de régulation qui persiste même lorsque le signal initial a disparu.

- 1 signal initial
- 2 ↓
- 3 nouvel état de régulation
- 4 ↓
- 5 maintien de cet état dans le temps

État transmis lors des divisions cellulaires

Certains états épigénétiques peuvent également être conservés lorsqu'une cellule se divise.

- 1 Cellule mère
- 2 état épigénétique X
- 3 ↓ division
- 4 Cellule fille 1 : X
- 5 Cellule fille 2 : X

Cette stabilité permet à une lignée de cellules de conserver certaines caractéristiques sans modification de sa séquence d'ADN.

Principaux mécanismes épigénétiques

L'épigénétique repose sur plusieurs mécanismes capables de modifier la manière dont l'ADN est utilisé sans modifier sa séquence.

Deux mécanismes sont particulièrement importants :

- la modification de l'organisation de la **chromatine**, notamment via les histones
- la méthylation de l'ADN.

Ces mécanismes influencent notamment l'accessibilité de certains gènes aux protéines nécessaires à leur expression.

La chromatine

L'ADN contenu dans une cellule est extrêmement long. Il n'est donc pas présent sous la forme d'un filament libre dans le noyau. Il est associé à des protéines appelées **histones**, autour desquelles il s'organise.

L'ensemble formé par l'ADN et les protéines qui lui sont associées constitue la **chromatine**.

L'organisation de cette chromatine influence l'accessibilité des gènes.

- 1 Chromatine relativement ouverte
- 2 ↓
- 3 ADN plus accessible
- 4 ↓
- 5 expression du gène facilitée

À l'inverse :

- 1 Chromatine relativement compacte
- 2 ↓
- 3 ADN moins accessible
- 4 ↓

5 expression du gène généralement réduite

Il ne s'agit pas d'un simple interrupteur ON/OFF. L'accessibilité de l'ADN peut varier progressivement et dépend de nombreux mécanismes de régulation.

Modifications des histones

Les histones peuvent recevoir différentes **modifications chimiques**.

Ces modifications peuvent influencer les interactions entre l'ADN, les histones et les nombreuses protéines chargées de réguler l'expression des gènes.

Selon le type de modification et sa localisation, elles peuvent être associées à une chromatine plus ouverte ou plus compacte.

Par exemple :

- 1 modification des histones
- 2 ↓
- 3 chromatine plus accessible
- 4 ↓
- 5 expression de certains gènes facilitée

ou :

- 1 autre modification des histones
- 2 ↓
- 3 chromatine moins accessible
- 4 ↓
- 5 expression de certains gènes réduite

Dans les deux cas, **la séquence de l'ADN reste inchangée**.

Ce qui change est l'état de régulation de la région concernée.

Méthylation de l'ADN

La **méthylation de l'ADN** correspond à l'ajout de petits groupes chimiques appelés **groupes méthyle** sur certaines bases de l'ADN, principalement certaines cytosines. Cette modification ne change pas la séquence elle-même.

- 1 Séquence :
- 2
- 3 A C G T C G A . . .

Après méthylation :

- 1 même succession de A, T, C et G
- 2 +
- 3 présence de marques méthyle sur certaines cytosines

Dans de nombreux contextes, notamment lorsqu'elle touche certaines régions régulatrices proches d'un gène, une forte méthylation est associée à une **diminution de son expression**.

La méthylation constitue donc une manière de modifier durablement l'utilisation d'une région de l'ADN sans modifier les lettres qui composent sa séquence.

Une modification épigénétique peut-elle être héritée ?

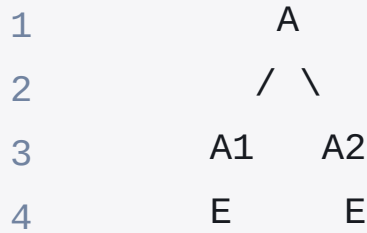
Au cours des divisions cellulaires, certaines modifications peuvent être maintenues.

Imaginons :

- 1 Cellule A
- 2 ADN = version normale

3 état épigénétique

Division :



Les deux descendantes peuvent conserver, au moins pendant un certain temps, cet état de régulation.

On a donc une propriété qui est :

- stable
- transmissible au niveau cellulaire
- mais pas due à une mutation de la séquence ADN.

C'est exactement pourquoi :

héritable ≠ forcément génétique au sens mutation de séquence.

Mutation génétique et modification épigénétique peuvent produire des phénotypes similaires

Supposons que deux cellules deviennent résistantes à un stress.

- La cellule **A** mute, les protéines sont modifiées et resultat la cellule a une meilleure résistance à l'environnement.
- La cellule **B** a une modification épigénétique, cela entraîne l'expression augmentée d'un mécanisme protecteur qui mène a une meilleure résistance à l'environnement.

Le resultat observable est que les deux cellules resistant mieux à leur environnement

Le **phénotype** peut donc sembler similaire. Mais l'origine biologique est différente. Cela signifie aussi qu'en observant uniquement:

1 survie = élevée

On ne sait pas nécessairement pourquoi, c'est alors un problème d'interprétation scientifique.

L'environnement peut influencer les états épigénétiques.

Un stress prolongé, des signaux chimiques, le métabolisme, l'oxygène ou d'autres conditions peuvent modifier les mécanismes régulant l'expression génétique.

On peut donc avoir :

- 1 environnement
- 2 ↓
- 3 modification de la régulation
- 4 ↓
- 5 état cellulaire différent
- 6 ↓
- 7 état parfois stabilisé
- 8 ↓
- 9 descendantes conservant partiellement cette régulation

Et c'est là que la séparation devient subtile.

Exemple avec l'hypoxie:

Imaginons trois scénarios:

Scénario 1. Plasticité immédiate

- 1 O₂ diminue
- 2 ↓
- 3 réponse HIF
- 4 ↓
- 5 métabolisme modifié
- 6 ↓
- 7 O₂ revient
- 8 ↓
- 9 retour vers l'état précédent

Pas besoin de mutation ni de changement épigénétique durable.

Scénario 2. Changement épigénétique stable

- 1 hypoxie prolongée
- 2 ↓
- 3 modification durable de certains programmes de régulation
- 4 ↓
- 5 expression de certains gènes reste modifiée
- 6 ↓
- 7 cet état persiste lors de plusieurs divisions

Ici : l'ADN n'a pas muté mais le comportement est durablement différent.

Scénario 3. Mutation génétique

- 1 mutation
- 2 ↓
- 3 nouvelle propriété stable
- 4 ↓
- 5 descendantes héritent de la mutation

Trois mécanismes pour un même environnement et potentiellement des phénotypes semblables.

Pourquoi c'est important pour le cancer

la transformation tumorale ne doit pas être pensée uniquement comme une accumulation de mutations. Des modifications de régulation peuvent également contribuer aux différences entre cellules. Par exemple, une cellule peut perdre l'expression d'un mécanisme important non parce que le gène est détruit, mais parce que son expression est fortement réduite.

Donc :

- 1 gène présent
- 2 ≠
- 3 gène correctement utilisé

C'est une idée essentielle.

Épigénétique et sélection

Une modification épigénétique stable peut produire une variation entre cellules.

Par exemple :

- 1 Cellule A
- 2 faible tolérance au stress
- 3
- 4 Cellule B
- 5 forte tolérance au stress
- 6 à cause d'un état épigénétique différent

Si cet état est suffisamment stable et transmissible :

- 1 B
- 2 ↓
- 3 B B
- 4 ↓
- 5 B B B B

alors la sélection peut agir sur cette différence.

Cela veut dire que l'évolution d'une population cellulaire ne dépend pas nécessairement uniquement de mutations génétiques.

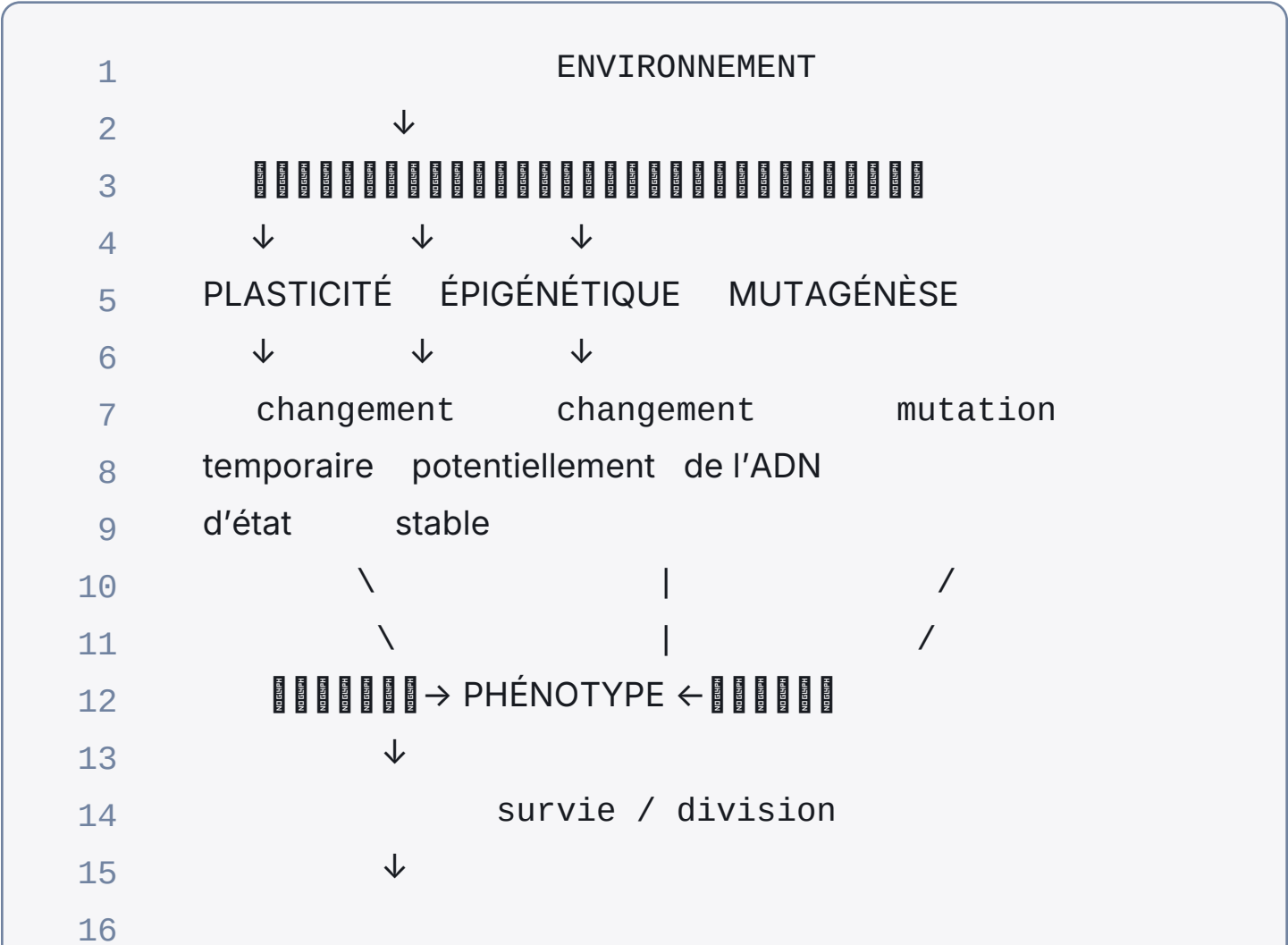
Dans un modèle avancé, on pourrait distinguer :

- 1 variations génétiques + variations épigénétiques +
plasticité temporaire

Mais attention.

Pour ton premier modèle évolutif, on n'est absolument pas obligé de représenter tout cela. Ce serait beaucoup trop complexe pour commencer.

Le schéma mental à retenir:



Phénomène	Séquence ADN modifiée ?	Peut être temporaire ?	Peut être transmis aux cellules filles ?
Réponse physiologique	Non	Oui	Généralement pas comme trait stable
Modification épigénétique	Non	Oui ou durable	Parfois
Mutation somatique	Oui	Non au niveau de la séquence concernée	Oui si conservée lors de la division

Le tableau simplifie beaucoup la réalité, mais il est suffisant pour notre modèle conceptuel.

