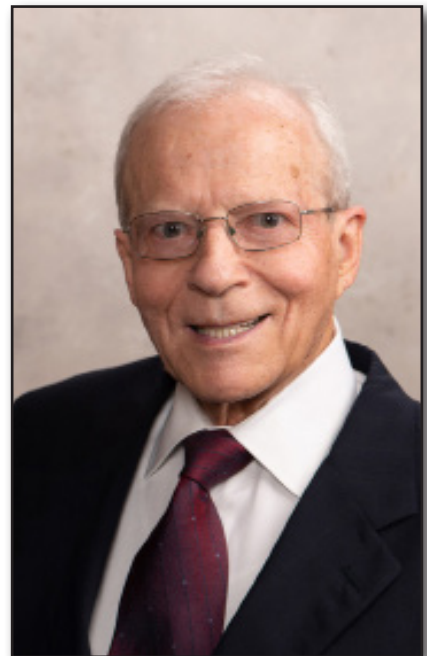


URANTIA FOUNDATION
SYMPOSIUM SCIENTIFIQUE 2022
16 — 18 juin

**DÉVELOPPEMENTS DYNAMIQUES
EN ÉPIGÉNÉTIQUE**

Ralph D. Zehr
MD DCMT(Lon.)

L'épigénétique représente un nouveau niveau de contrôle de l'expression des gènes dans chacune de nos cellules, découvert récemment, qui est modifié par des facteurs environnementaux tels que l'expérience, l'alimentation, les traumatismes psychiques et les choix humains. Nous connaissons tous l'expression «l'esprit (le mental) sur la matière», définie comme «utilisée pour décrire **une situation dans laquelle une personne est capable de contrôler une condition physique, un problème, etc. en utilisant son esprit (mental)**» (Wikipedia). (Wikipedia) La capacité de continuer à avancer même quand on est fatigué représente une application courante de ce concept.



L'étude de l'épigénétique consiste en un domaine de recherche scientifique centré sur la manière dont les facteurs environnementaux, l'expérience, les choix humains et d'autres facteurs influencent ou contrôlent le génome humain sans altérer la structure moléculaire de l'ADN. Grâce à notre capacité croissante à étudier la vie au niveau moléculaire, où nous pouvons réellement observer l'activité des atomes et des molécules et retracer leurs effets sur les organismes vivants, nous avons découvert des voies métaboliques par lesquelles l'épigénome contrôle quand et comment les gènes sont exprimés, et en particulier comment ils dirigent les processus embryologiques et autres processus de développement. Une définition officielle de l'épigénétique est la suivante :

I. Définition de l'épigénétique

« L'épigénétique est l'étude de la manière dont l'expression de l'activité des gènes est contrôlée au niveau cellulaire, sans altérer la structure moléculaire de l'ADN ». «Epi» est un mot grec qui signifie au-dessus ou au-delà. Dans les cellules vivantes, l'épigénétique, ou l'épigénome, exerce un contrôle important sur le moment où les gènes sont activés ou désactivés. » (Wikipedia)

En tant qu'étudiants du *Livre d'Urantia*, nous sommes familiers avec le concept de contrôle mental à un niveau philosophique cosmique et nous ne devrions pas être surpris qu'il soit également exprimé scientifiquement au niveau moléculaire.

A. Le control du mental sur le corps est (a ?) une réalité métabolique.

« Le mental est toujours créatif. La dotation mentale d'un individu [...] est toujours compétente pour produire un corps approprié et utilisable pour l'identité de la créature vivante.» ¹



Sigismund von Dobschütz, CC BY-SA 3.0 <<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>>, via Wikimedia Commons

B. Les cartes qui nous ont été distribuées sont entre nos mains !

Chacun d'entre nous arrive en ce monde en ayant reçu un ensemble de facteurs héréditaires consistant en une combinaison unique de gènes provenant de nos deux parents, sous la forme d'ADN. Nous commencerons à reconnaître les forces et les faiblesses de la main qui nous a été donnée à mesure que nous prendrons progressivement conscience de nos potentiels personnels. Les occasions de démontrer nos capacités, d'exprimer nos besoins et nos désirs, et d'exercer les forces de notre personnalité unique, abonderont à mesure que nous prendrons conscience de l'envergure notre environnement. La façon dont nous jouons notre jeu aura des conséquences à long terme.

L'épigénétique est une extension de cette idée au niveau moléculaire des organismes vivants. Par exemple, un gène qui contrôle la production d'une protéine spécifique, lorsqu'il est désactivé, reste en sommeil jusqu'à ce qu'il reçoive un signal l'invitant à s'activer, auquel cas il lance le processus d'assemblage des acides aminés spécifiques, dans la séquence exacte de la protéine requise. Chez les eucaryotes, le type de cellules qui composent les organismes multicellulaires tels que les humains, le génome complet est situé dans le noyau de *chaque cellule de tout le corps*. L'épigénome peut déterminer quand et où les gènes spécifiques seront exprimés. Il s'agit d'un système de régulation qui contrôle les expressions génétiques dans tout le corps, comme un calendrier ou un plan pour l'expression des gènes.

Une analogie de la relation fonctionnelle entre le génome et l'épigénome peut être grossièrement illustrée par le plan d'un bâtiment, par opposition au calendrier de construction. Le plan est nécessaire sur chacun des sites où sont fabriqués les éléments du bâtiment. Le génome sert de plan. Cependant, un plan ou un calendrier de construction est nécessaire pour gérer le moment et l'ordre dans lesquels les différents

éléments du bâtiment seront livrés et placés en position finale, une fonction similaire à celle remplie par l'épigénome.

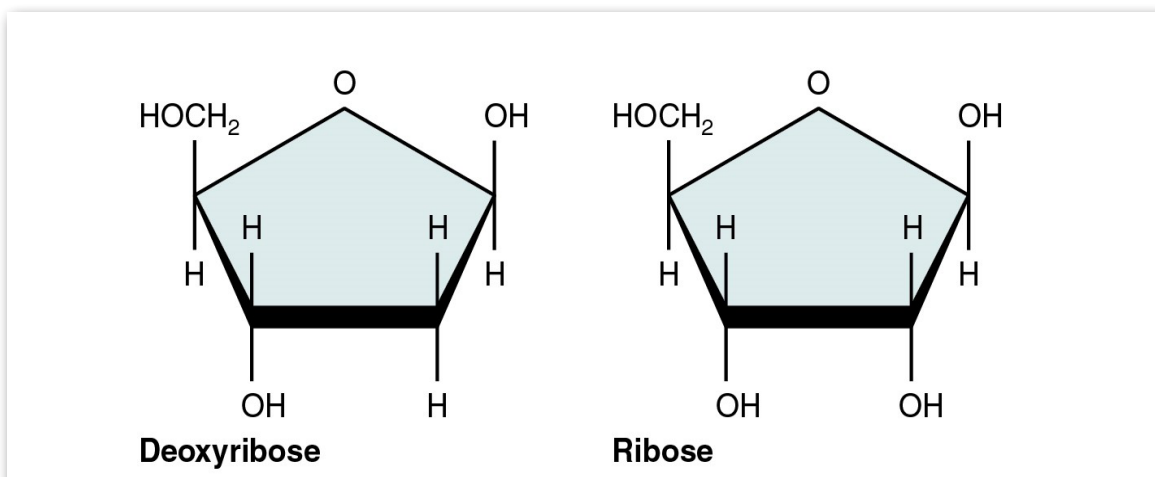
II. Une brève revue de la génétique humaine

Pour comprendre comment l'épigénétique contrôle et modifie la génétique, un bref rappel de la génétique est indispensable. L'ADN a été découvert par Friedrich Miescher à la fin du XIXe siècle, mais il a fallu attendre près d'un siècle pour que l'importance de cette molécule soit reconnue et que sa structure chimique soit déterminée.

En 1953, les travaux combinés de James Watson, Francis Crick, Rosalind Franklin et Maurice Wilkins ont permis de découvrir que sa structure de base était une double hélice constituée de deux longs brins de molécules de sucre désoxyribose, chacune avec un groupement phosphate associé, formant un squelette double brin avec des nucléotides disposés en rangées parallèles au milieu, maintenus ensemble par des liaisons hydrogène. Il existe quatre nucléotides différents : cytosine, guanine, adénine et thymine. Par convention, la première lettre du nom de chaque nucléotide est la lettre utilisée dans l'alphabet du langage génétique qui code les noms des acides aminés : C pour cytosine, G pour guanine, A pour adénine et T pour thymine. L'information génétique est codée et stockée par ces nucléotides dans les gènes. Chaque fois que des protéines sont nécessaires pour construire ou reconstruire des cellules dans tout le corps, les gènes des protéines requises sont activés, l'information codée pour les fabriquer est (transcrit, processus de transcription en un ARNm) est transcrit en un ARN messenger (ARNm) qui est ensuite envoyé au ribosome où il est traduit, et une protéine est produite. L'ensemble du génome doit être répliqué pour chaque nouvelle cellule somatique nécessaire au remplacement des anciennes cellules. Cela se produit environ 10 millions de fois par seconde chez chacun de nous tout au long de notre vie.

Les nucléotides adoptent toujours une configuration par paires dans laquelle l'adénine rejoint la thymine et la guanine rejoint la cytosine, et vice versa. La première présente deux liaisons hydrogène et la seconde trois, d'où une attraction légèrement plus forte entre la guanine-cytosine que l'adénine-thymine. Il convient de noter qu'autrement, il n'existe pas de forces chimiques différentielles pouvant déterminer le positionnement séquentiel des nucléotides le long de la molécule d'ADN.

A. Les sucres désoxyribose et ribose sont représentés ci-dessous.



Le désoxyribose et le ribose sont des pentoses à un seul anneau, ou des sucres à cinq carbones. La numérotation des atomes de carbone se fait dans le sens des aiguilles d'une montre, selon les règles de la chimie organique, en partant de l'atome de carbone occupant la position la plus à droite dans le cycle. Notez l'absence de l'atome d'oxygène du groupe hydroxyle sur le carbone 2' dans le sucre désoxyribose (surligné en bleu) de l'ADN, par rapport au sucre ribose de l'ARN (surligné en rouge).

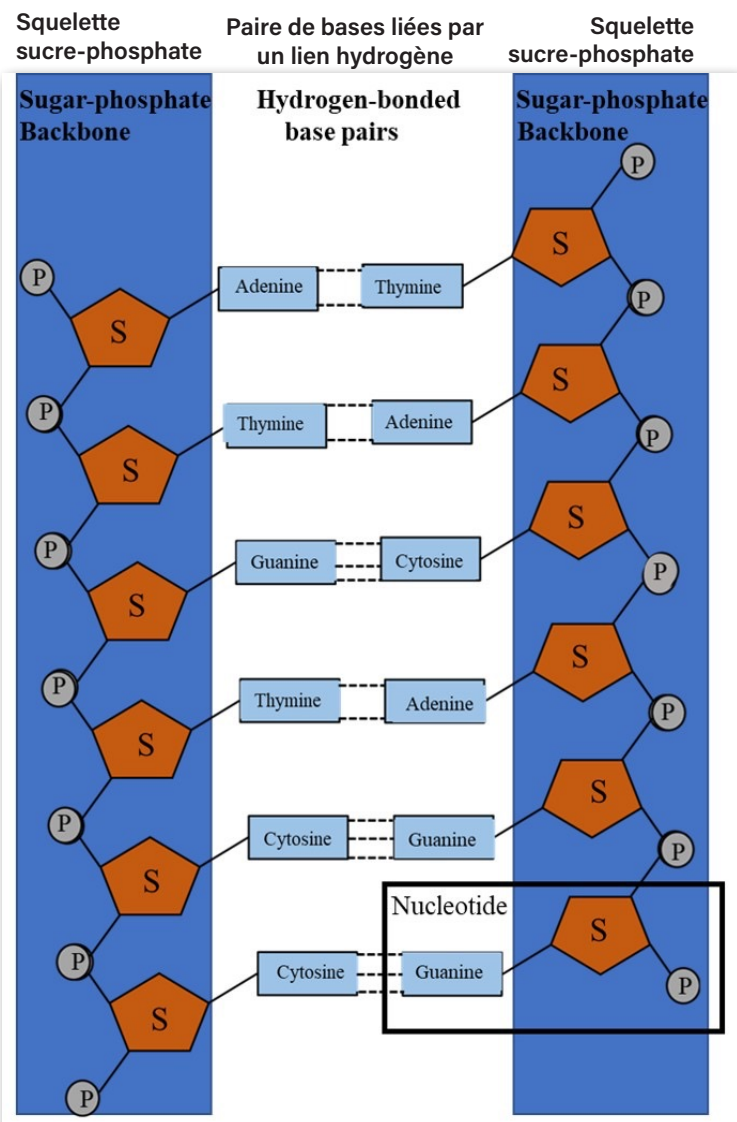
Ces molécules de sucre composent le squelette de la molécule d'ADN et contribuent de manière significative à sa stabilité. (Il est à noter que ces structures chimiques sont extrêmement stables). Il existe des exemples archéologiques de molécules d'ADN restées intactes pendant plus de 8000 ans.

B. La molécule d'acide désoxyribonucléique (ADN)

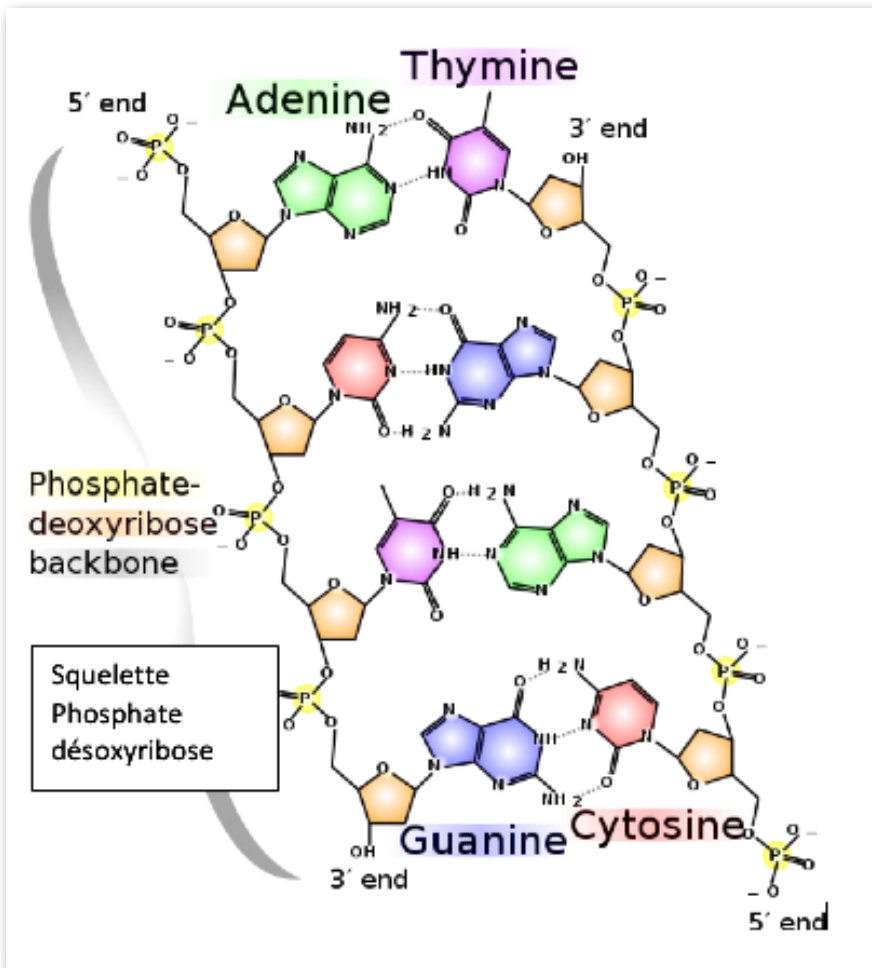
Ce dessin présente la molécule d'ADN dans une configuration géométrique explicite. En réalité, les rectangles bleus latéraux de chaque côté sont courbés en une configuration en double hélice. Les molécules de désoxyribose, de part et d'autre, sont disposées de façon parallèle et reliées entre elles par des groupes phosphates formant le squelette de la molécule.

Ici, nous avons un code de couleur mais autrement, la structure chimique standard est affichée. Il convient de noter que les brins sont positionnés dans des directions opposées, anti-parallèles, comme l'indiquent les cinq extrémités primaires (5') et les trois extrémités primaires (3') des molécules de sucre. Le groupement hydroxyle est situé à l'extrémité 3', tandis que le groupement phosphate est situé à l'extrémité 5', chacun ayant ses propres propriétés chimiques caractéristiques (c'est une notation standard). Les processus chimiques associés à l'ADN sont spécifiques à la direction, allant de 5' à 3'.

La molécule d'ADN est une molécule de stockage d'informations. Elle stocke toutes les informations nécessaires à la construction et au maintien d'un organisme multicellulaire complexe tel que l'être humain. L'information est codée dans la molécule d'ADN sur la base de la disposition séquentielle des nucléotides le long du brin d'ADN, dans lequel chaque groupe de trois nucléotides consécutifs



Francescakh, CC BY-SA 4.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>>, via Wikimedia Commons



Chemical Structure Of Dna - Modèle de structure de la molécule d'ADN [sic]. Utilisé avec la permission de <https://www.pngkey.com/maxpic/>

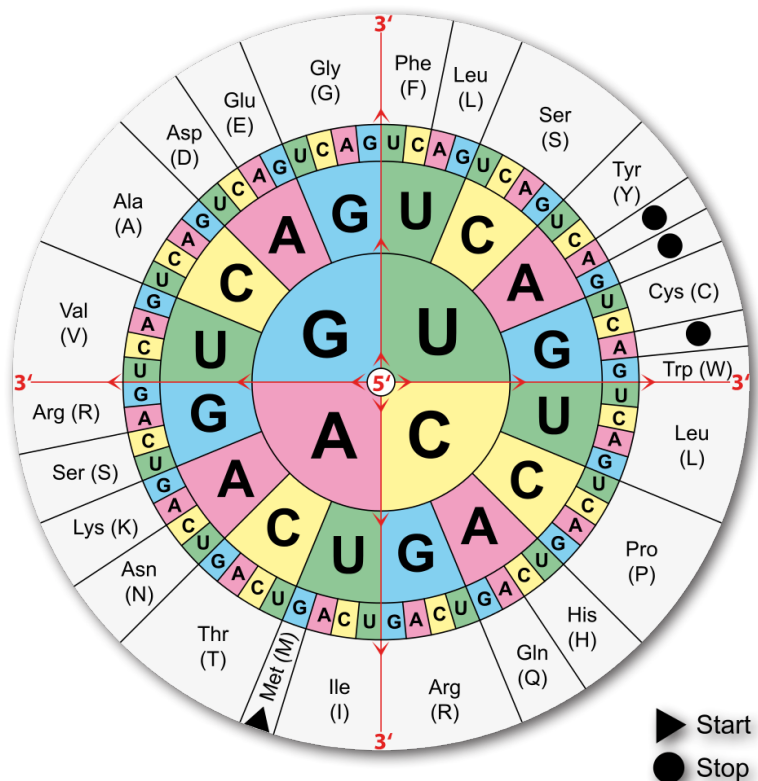
tifs forme un mot de trois lettres appelé codon. Il existe quatre nucléotides différents, l'adénine, la thymine, la cytosine et la guanine, dont la première lettre de leur nom, A, T, C et G, est utilisée pour former le codon qu'ils représentent. Comme il y a quatre lettres et que chaque mot fait trois lettres, le nombre total de mots codés dans la molécule d'ADN est de 64, selon l'expression mathématique, $4^3 = 64$.

Cela permet une redondance dans la mesure où la plupart des 20 acides aminés sont désignés par plusieurs noms différents (codons), en plus d'un seul

codon indiquant le début et de trois codons indiquant la fin, UAA, UAG et UGA, pour chaque gène. Toutes les protéines commencent par l'acide aminé méthionine. Le codon de la méthionine, AUG, est également le signal de départ de tous les gènes.

Il est remarquable que le code génétique soit normalisé pour l'ensemble du génome vivant, s'appliquant de la même manière à toutes les créatures vivantes, depuis les organismes unicellulaires, les levures, les plantes, les animaux aquatiques, jusqu'aux êtres humains, en passant par la hiérarchie des phyla. C'est ce que l'on appelle le **code génétique universel**.

Le diagramme à droite est conçu pour interpréter et traduire facilement le **code génétique universel**.



En trouvant la première lettre du codon dans le cercle le plus intérieur, la deuxième lettre dans le cercle concentrique suivant et la troisième lettre dans le troisième cercle concentrique, on peut identifier l'acide aminé désigné par ce codon dans le cercle le plus extérieur. Le **code génétique universel** s'applique à presque tous les organismes vivants. Les rares exceptions sont les mitochondries, les protozoaires ciliés et une plante unicellulaire appelée *Acetabularia*.²

Ces exceptions sont presque entièrement dues à des erreurs de lecture passées des codons stop en tant qu'acide aminé et ne sont pas dues à un changement dans l'interprétation du code qui impliquerait l'échange d'un acide aminé contre un autre. Rien n'indique que des changements, des modifications ou des révisions significatifs du **code génétique universel aient** eu lieu depuis l'organisme unicellulaire au début de l'histoire de l'évolution.

Le code génétique mitochondrial est beaucoup moins bien compris. Il existe un certain partage des codons entre les deux codes.

La vie a commencé avec un système universel fiable capable d'interpréter les plans de vie codés et stockés dans les molécules d'ADN. Ce système semble avoir été fonctionnel au début de l'histoire de l'évolution et s'est avéré constamment capable de diriger la construction des myriades de parties du corps. Il est partagé par les 8,7 millions³ d'espèces différentes vivant actuellement sur terre, ainsi que par les espèces disparues dont on estime qu'elles représentent 99 %⁴ de toutes les espèces ayant jamais vécu sur terre. En outre, l'épigénétique dirige et contrôle efficacement ces plans génétiques et la façon dont ils sont exprimés dans les cellules. Il est difficile de comprendre comment un système aussi élaboré a pu être mis en place depuis le tout début. (Aide des Esprits Mentaux Adjuvats, et surtout le fameux processus appelé La Vie amène par l'Esprit mère ?)

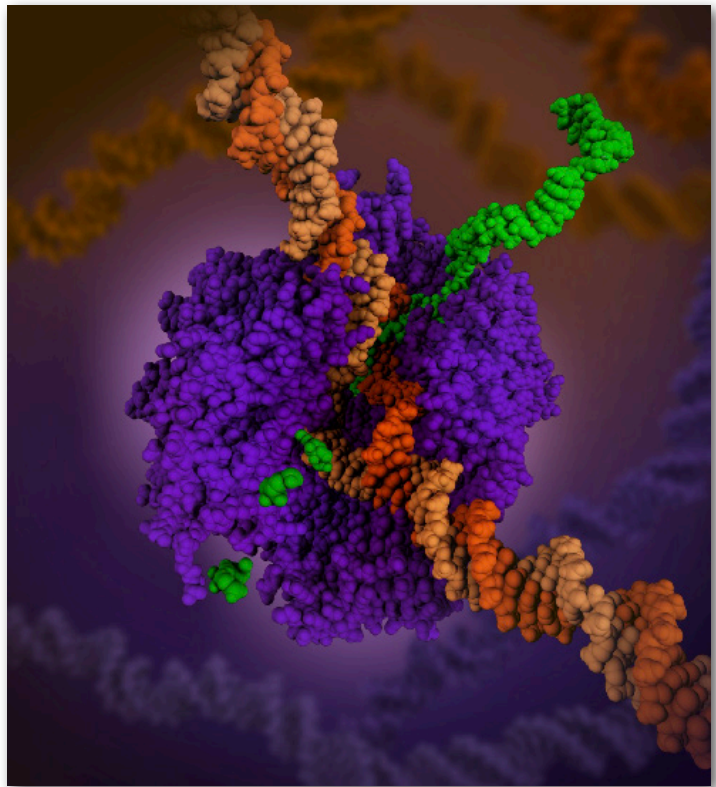
La probabilité astronomiquement faible qu'une molécule porteuse d'information aussi complexe, grande, unique et stable que l'ADN puisse émerger spontanément avec n'importe quelle combinaison imaginable de circonstances ou de conditions disponibles sur la Terre primitive a apparemment impressionné Francis Crick au point qu'il a écrit un article scientifique et proposé personnellement une source extraterrestre d'ADN basée sur l'hypothèse de la «Panspermie». Il a fait une apparition à une conférence organisée par Carl Sagan en 1971 pour promouvoir cette idée.⁵

«... Nous avons organisé et initié les modèles de vie originaux de ce monde et les avons plantés dans les eaux hospitalières du royaume. Toute vie planétaire... a son origine dans nos trois implantations originales, identiques et simultanées de la vie marine.⁶

« Il y a 450 000 000 d'années, le passage de la vie végétale à la vie animale s'est produit. Cette métamorphose a eu lieu dans les eaux peu profondes des baies tropicales et des lagunes abritées des vastes littoraux des continents séparés. Cette évolution, qui était inhérente aux modes de vie originaux, s'est faite progressivement. Il y a eu de nombreuses étapes de transition entre les premières formes de vie végétales primitives et les organismes animaux bien définis qui ont suivi. Aujourd'hui encore, les moisissures de transition persistent, et on ne peut guère les classer ni comme plantes ni comme animaux. »⁷

C. ARN polymérase II pendant le mode de transcription actif d'un gène d'ADN.

Nous voyons ici l'ARN polymérase II, de couleur violette, pendant la transcription. L'ADN double brin est maintenu en position par les mâchoires de l'ARN polymérase dans lesquelles les deux brins, l'orange vif et l'orange jaune, ont été séparés. Le brin sensé, orange vif, est activement transcrit, c'est-à-dire copié sur un seul brin d'ARN, vert. Après d'autres modifications, il deviendra une molécule d'ARN messenger (ARNm) mature. Notez l'arrière-plan entourant les brins d'ADN hors foyer, dans la configuration enroulée typique lorsqu'ils sont stockés sous forme de chromatine dans le noyau cellulaire où ce processus a lieu.



Maria Voigt et PDB-101 CC-BY-4.0, via Wikimedia Commons

Une fois libéré, le brin d'ARN subira d'autres modifications dans le noyau. L'ARNm mature va ensuite voyager du noyau vers le ribosome, situé dans le cytoplasme, où les informations qu'il transporte seront traduites et les molécules d'acides aminés seront assemblées dans un ordre précis, produisant une nouvelle molécule de protéine.

L'ensemble de ce processus, la synthèse des éléments constitutifs d'un organisme vivant, est connu sous le nom de **«dogme central de la biologie moléculaire»**, simplement formulé comme suit : «De l'ADN à l'ARN à la protéine». Nous savons maintenant que, aussi simpliste que soit ce concept, il ne reflète même pas le début de la véritable complexité de la multitude des facteurs d'interaction qui contrôlent la synthèse des protéines. Il a ensuite été modifié comme suit : Les acides nucléiques font office de «cerveau et de système nerveux central» de la cellule, tandis que les protéines remplissent leurs fonctions spécifiques»,⁸, en référence au grand nombre d'actions de contrôle effectuées par l'épigénome. Ce concept sera examiné plus en détail en liaison avec la reconnaissance croissante de l'importance épigénétique des gènes d'ARN non codants (ARNnc), en particulier des longs ARN non codants (lncRNA) d'une longueur de 200 paires de bases ou plus.

D. Histoire de l'épigénétique

L'importance épigénétique de la méthylation comme méthode de contrôle de l'expression des gènes a été reconnue pour la première fois en 1979 par J. D. McGhee et G. D. Ginder.⁹

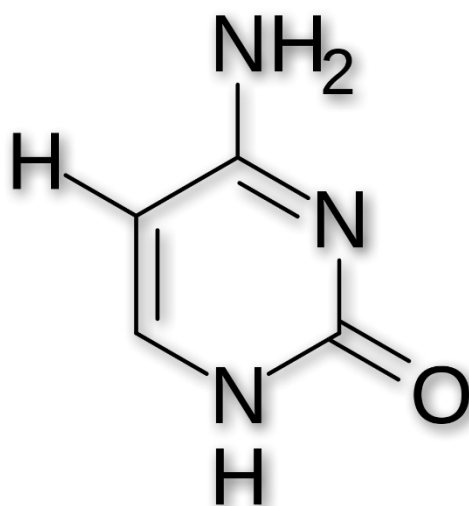
Ils ont comparé le statut de méthylation du locus de la bêta-globine dans les cellules qui expriment invariablement le gène. Ils ont découvert que les cellules qui ont leurs

gènes non méthylés présentait une expression active du gène (de la bêta-globine), alors que le gène est inactif chez les cellules dont les gènes sont méthylés. Il a été reconnu que la différenciation cellulaire était liée à l'expression active du gène et pouvait donc être utilisée comme un indicateur indirect de la présence ou de l'absence de méthylation d'un gène spécifique. Il est maintenant largement reconnu qu'en raison de la méthylation, la 5-méthylcystosine, produite par les enzymes ADN méthyltransférases (DNMT), est largement répandue dans les génomes des mammifères.

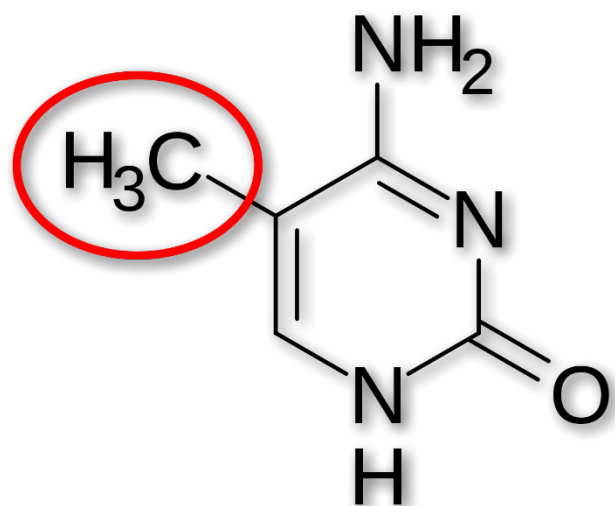
III. Les voies métaboliques épigénétiques couramment utilisées sont les suivantes :

- Méthylation
- Modification des histones, acétylation et méthylation
- Régulation de la transcription (médiée) par les ARN non codants longs (ARN-Lnc) Note : en général, dans les articles français sur le sujet la terminologie anglaise (LncRNA) est utilisée.
- Phosphorylation
- Ubiquitination

A. Caractéristiques de la méthylation de l'ADN



cytosine



methylated
cytosine

Mariuswalter, CC BY-SA 4.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>>, via Wikimedia Commons

La méthylation est le processus qui consiste à ajouter un groupe méthyle à un groupe chimique donné. Dans le cas de l'épigénétique, il est généralement ajouté au nucléotide cytosine en position C5 dans la molécule d'ADN. Un groupe méthyle est constitué d'un atome de carbone et de trois atomes d'hydrogène [CH₃].

Les structures chimiques standard de la cytosine montrent la molécule non méthylée sur la gauche. À droite, une molécule de cytosine méthylée. Le groupe méthyle ajouté, [CH₃], est entouré de rouge en position C5 du cycle pyrimidine.

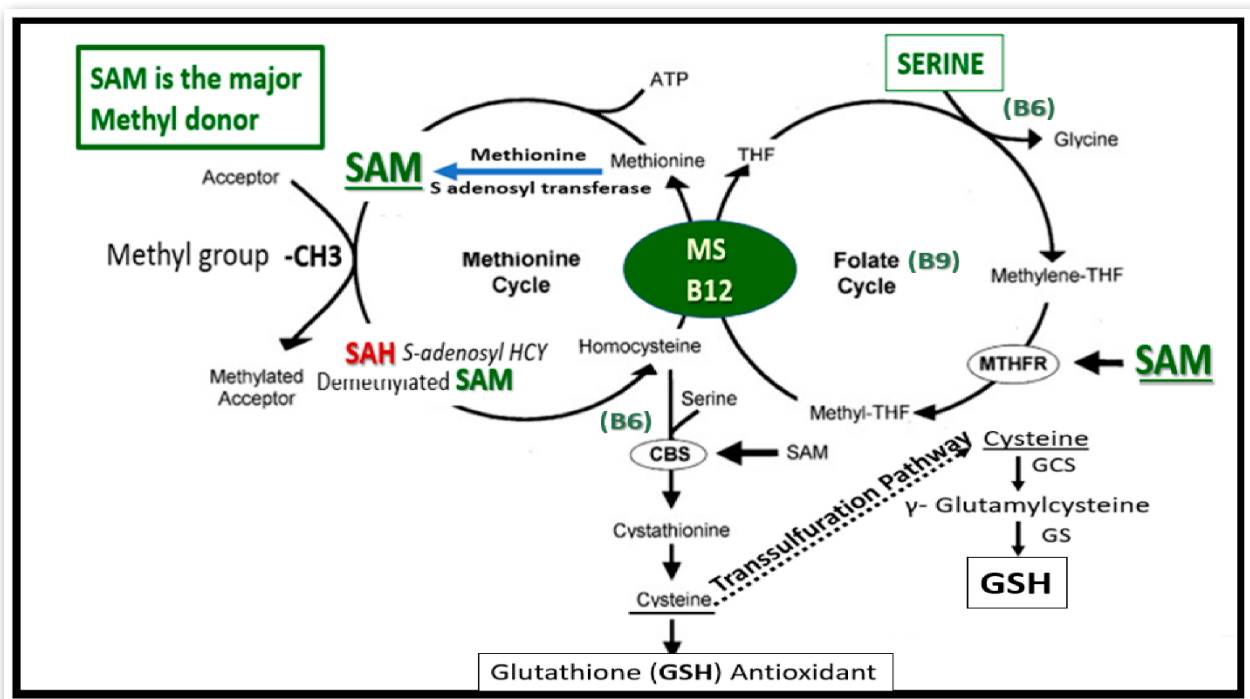
B. Fonctions essentielles de l'acide folique ou de ses conjugués :

- Production de globules rouges
- Production d'ADN (purines et pyrimidines)
- Réparation de l'ADN
- La méthylation à un carbone, source majeure de la principale voie moléculaire de l'épigénétique.

L'acide folique est une vitamine essentielle appartenant au groupe du complexe B. La cause de loin la plus courante de carence en folates est la consommation excessive d'alcool. L'alcool diminue l'absorption des folates par le tractus gastro-intestinal (GI) et augmente en même temps la clairance des folates par les reins, ce qui contribue à la carence en folates. Parmi les autres causes de réduction de l'absorption gastro-intestinale des folates, citons la maladie de Crohn, la maladie cœliaque, les tumeurs cancéreuses, en particulier dans le tube digestif, et les dysfonctionnements rénaux nécessitant une dialyse.

Je proposerais .:

La principale voie métabolique de la méthylation, en épigénétique, est celle empruntée par les folates à un carbone.



Hayden, Marvin R. et Tyagi, Suresh C. CC-by-4.0 <<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>> via Medicina (23 déc. 2021) vol. 58(1),16

L'encadré vert dans le coin supérieur gauche annonce la principale fonction du métabolisme médié par les folates, qui consiste à fournir à la S-adenosyl-méthionine (SAM) les groupes méthyles nécessaires à la méthylation de l'ADN. En fait, c'est le principal donneur de méthyle dans l'organisme, et comme la méthylation est une voie métabolique majeure pour l'épigénétique, elle est essentielle aux processus épigénétiques.

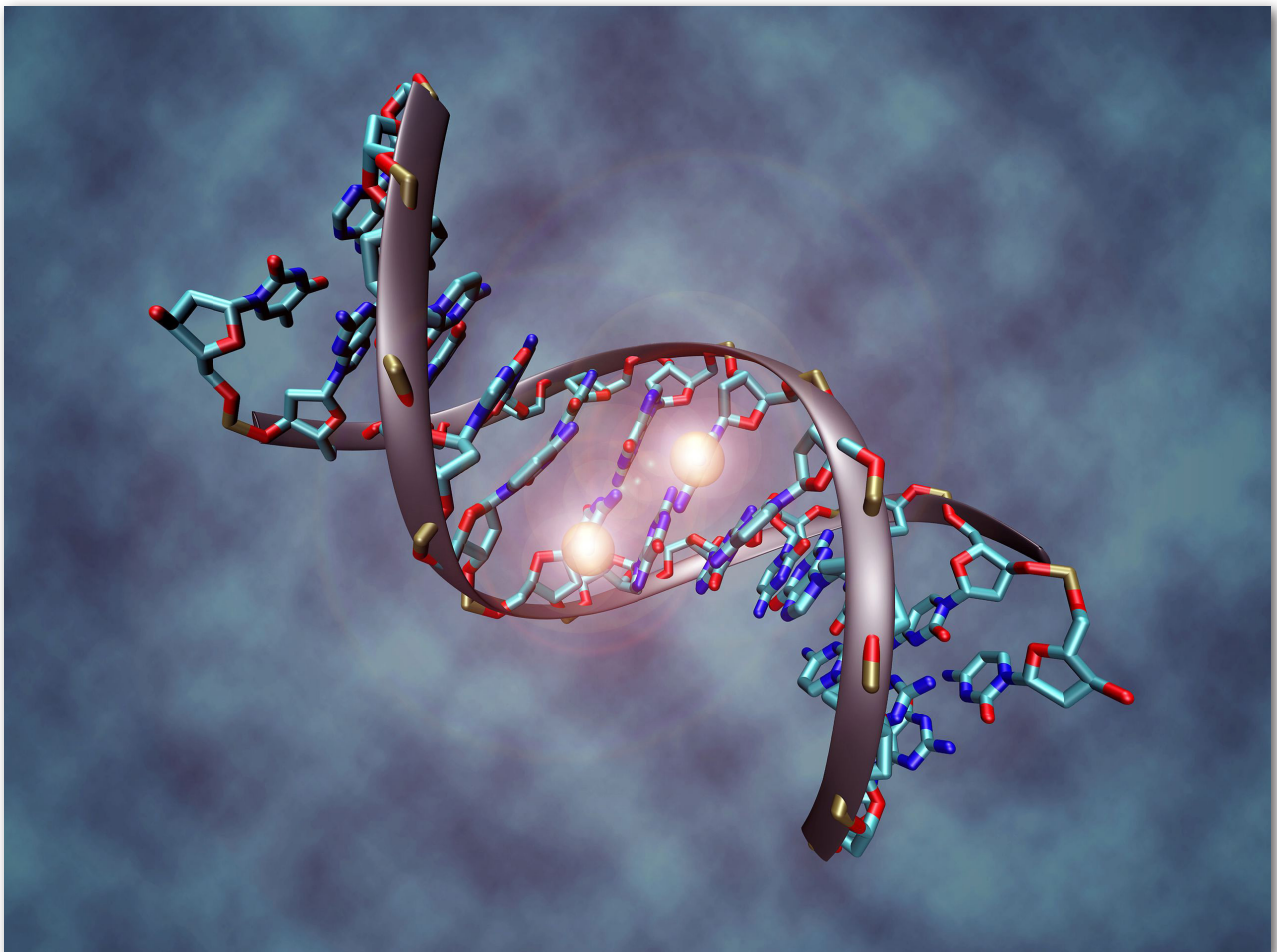
Sont illustrés ici deux processus métaboliques cycliques associés qui sont étroitement liés, le cycle des folates et le cycle de la méthionine. Notez l'ovale vert reliant les deux cycles, constitué de l'enzyme méthionine synthase étiquetée MS et du cofacteur essentiel, la vitamine B12, qui participe aux deux cycles, indiquant comment les deux voies sont reliées.

L'acide folique alimentaire est la principale source de folates et de conjugués de folates. Ils subissent un processus d'enrichissement en folates, nécessitant la vitamine B3 comme cofacteur, dans lequel le dihydrofolate devient du tétrahydrofolate, après quoi il alimente le cycle des folates pour participer au processus de transfert de méthyle. L'apport alimentaire est également la principale source de méthionine. La synthèse *de novo* de la purine et de la pyrimidine, deux composants essentiels de tous les nucléotides, est un autre produit important de ce processus.¹⁰

En plus de donner les groupes méthyles pour la méthylation de l'ADN, il assure également la méthylation de l'ARN, des histones, d'autres protéines, des phospholipides et d'autres molécules.¹¹

Il devient immédiatement évident qu'une carence en acide folique ou en conjugués de folate entraînera une altération significative des environnements cellulaires qui pourrait modifier ou bloquer le métabolisme des hydrocarbures. Dans ce cas, l'environnement alimentaire représente un facteur épigénétique potentiel important.

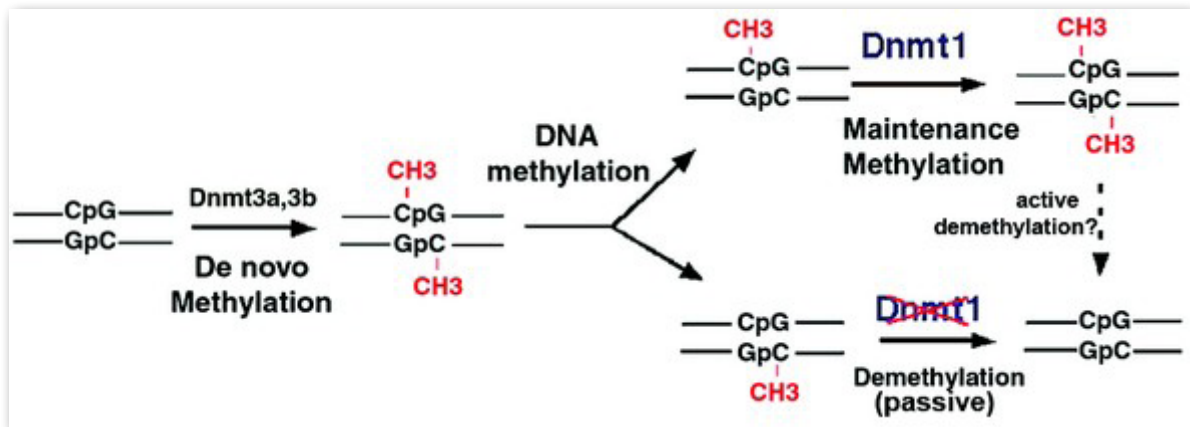
C. Représentation artistique d'un court segment d'ADN méthylé.



Christoph Bock, Max Planck Institute for Informatics, CC BY-SA 3.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>>, via Wikimedia Commons

L'image colorée représente une conception d'artiste de deux nucléotides cytosine méthylés indiqués par les deux boules blanches, affichés dans un court segment de la molécule d'ADN hélicoïdale à double brin. Il s'agit non seulement d'une représentation précise du processus chimique épigénétique le plus courant, mais aussi d'un objet de beauté.

D. Illustration de la méthylation de novo par rapport à la méthylation de maintenance



Crédit : Wu, Wao, et Sun, Yi Eve, Epigenetic Regulation of Stem Cell Differentiation, Pediatric Research, 59, p. 21 - 25 1er avril 2006

Il convient de noter que la méthylation *de novo* de l'ADN et la méthylation d'entretien sont des processus différents, qui nécessitent des ADN méthyltransférases différentes. La méthylation *de novo* est effectuée par les enzymes DNMT3A et DNMT3B, tandis que la méthylation de maintenance est effectuée par la DNMT1.

Lorsqu'un brin d'ADN méthylé est dupliqué, la méthylation de maintenance requiert que des groupes méthyles supplémentaires soient ajoutés au nouveau brin en face des sites précédemment méthylés *de novo* du brin d'origine afin de maintenir le même niveau et la même répartition de la méthylation. La méthylation *de novo* est particulièrement active au cours du développement embryonnaire précoce des organismes.¹²

E. îlots CpG sont méthylées de manière non aléatoire.

La méthylation de l'ADN est une caractéristique évidemment distincte des génomes des vertébrés, contrairement aux invertébrés. Antequera et Bird ont signalé que 4 % du total des cytosines des vertébrés sont méthylées, ce qui représente environ 5×10^7 5-méthylcytosine (5 millions de résidus cytosine) par noyau diploïde. Il est intéressant de noter que seuls 70 à 80 % des sites potentiellement méthylables sont effectivement à l'état méthylé.¹³

La notation « CpG » est une abréviation de **cytosine-phosphate-guanine**. un îlot CpG est une sequence de plusieurs CpG allant jusqu'à plusieurs milliers.

Une méthode pratique pour déterminer la distribution de la méthylation à travers un génome peut être effectuée en colorant les cellules à l'aide d'un anticorps marqué par immunofluorescence pour la 5-méthylcytosine. Ces études ont montré qu'il existe une méthylation relativement faible mais assez uniforme des îlots CpG dans les génomes

des mammifères. Dans les parties du génome présentant des concentrations relativement élevées d'îlots CpG, en particulier dans les tumeurs cancéreuses, on observe fréquemment une méthylation excessive des gènes suppresseurs normaux, ce qui entraîne la mise sous silence des gènes qui exercent un effet suppresseur sur la croissance tumorale, favorisant ainsi la croissance et la propagation du cancer. Ce schéma de méthylation de l'ADN est appelé *méthylation aberrante* et connu sous le nom de *phénotype méthylateur des îlots CpG* (CIMP). Ce phénomène caractéristique des tumeurs est largement reconnu et fait l'objet de recherches intenses.

F. Îlots CpG

Les séquences d'ADN non méthylées intercalées d'une longueur d'environ 1000 paires de bases nucléotidiques sont une caractéristique évidente des îlots CpG. Ceux-ci chevauchent les régions promotrices de 60 à 70 % de tous les gènes humains, ce qui représente un potentiel important de contrôle de l'activité génétique.¹⁴

Le modèle de distribution des îlots CpG dans le génome reste une question intrigante et déroutante. Ils sont clairement distribués de manière non aléatoire. Le degré de méthylation des îlots CpG est aussi étonnamment non-aléatoire. La majeure partie de la 5-méthylcytosine est distribuée en dehors des zones connues sous le nom d'îlots CpG qui sont largement non méthylés. Ces îlots sont fréquemment situés dans la région promotrice des gènes domestiques. (Le terme «gènes domestiques» désigne les gènes qui contrôlent la production de protéines communes nécessaires à pratiquement toutes les cellules. Ils produisent généralement des quantités relativement faibles de protéines, mais de façon régulière). Comme ces paires de bases cytosines sont largement non méthylées, les gènes qui leur sont associés restent normalement expressifs. Ceci est paradoxal si l'on considère que les îlots CpG contiennent un substrat relativement concentré pour l'action des DNMT.

À propos de cette situation, Paola Caiafa a déclaré : «La façon dont les fragments CpG des îlots CpG deviennent vulnérables ou résistants à l'action des ADN-méthyltransférases et peuvent ainsi perdre ou maintenir leur schéma de méthylation caractéristique reste une question ouverte. Notre objectif est de rassembler certains mécanismes concernant cette énigme intrigante qui, malgré toute l'énergie dépensée, reste toujours une énigme non résolue.»¹⁵ Il est à noter que cette référence date de 2004, il est possible (et même probable) qu'il y ait eu des nouveautés depuis).

En tant que scientifique, il faut souvent aller au-delà de la simple méthode scientifique pour tenter de comprendre les données scientifiques. Il existe des sources d'information qui ne sont pas scientifiques mais qui fournissent néanmoins des informations explicatives claires :

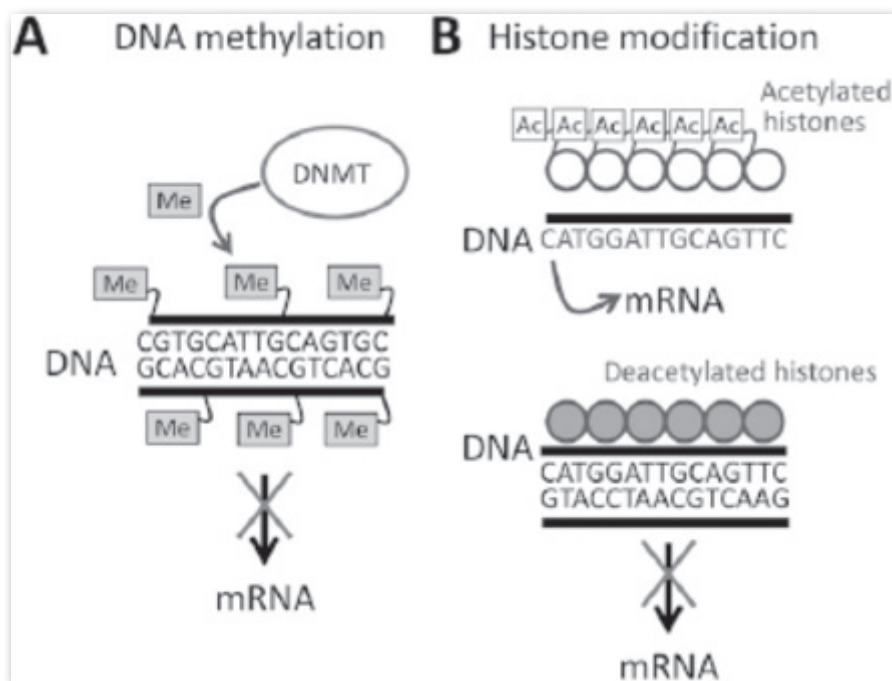
«Et pourtant, certains des moins imaginatifs de vos mécanistes mortels insistent pour considérer la création matérielle et l'évolution humaine comme un accident.» En outre, les auteurs, «...ont rassemblé plus de cinquante mille faits de physique et de chimie qu'ils jugent incompatibles avec les lois du hasard accidentel, et qui, selon eux, démontrent indubitablement la présence d'un dessein intelligent dans la création matérielle.»¹⁶

Une explication du comportement moléculaire déroutant auquel nous sommes confrontés par l'imprévisibilité des 5-méthylcytosine transférases semble certainement *«incompatible avec les lois du hasard accidentel»*. La distribution grossièrement non

uniforme des îlots CpG dans le génome des mammifères est de même incompatible avec la simple probabilité.

L'exemple de la planification préalable, qui nécessite des processus intellectuels, notamment le raisonnement, le codage et la traduction, illustré par le **code génétique universel**, prouve de manière encore plus convaincante que des facteurs non mécanistiques (me semble plus approprié ?) sont à l'œuvre. L'existence même de l'information codée par les trois paires de bases consécutives dans les codons, qui peut ensuite être partagée avec l'ARNm par le processus de transcription dans lequel l'information est transmise au ribosome où elle est traduite afin de produire des milliers de protéines spécifiques, soulève clairement la question suivante : comment cela aurait-il pu se produire sans une planification et une supervision intelligentes ?

G. Méthylation de l'ADN et modification des histones



Crédit : Gudsnuk K, Champagne FA. Influence épigénétique du stress et de l'environnement social. Journal ILAR. 2012;53(3-4):279-288.

Ce schéma illustre les processus combinés de méthylation de l'ADN et de modification des histones. Les processus impliquant la méthylation de la cytosine et l'acétylation des histones s'influencent mutuellement de diverses manières. À gauche, (A), la méthylation de l'ADN est un processus dans lequel des groupes méthyles (Me) sont ajoutés aux cytosines de l'ADN par l'activité enzymatique des ADN méthyltransférases (DNMT). Les groupes méthyles fixés interfèrent avec l'initiation de la transcription, ce qui entraîne la désactivation des gènes.

À droite, (B), la rangée du haut, les histones acétylées, indiquées par la présence de groupes acétyles (Ac) sur les protéines d'histones entraînant une réduction de l'attraction électrique entre elles, ce qui provoque le relâchement des brins d'ADN. Le groupe acétyle est ajouté à l'acide aminé, la lysine, situé en H3, ou moins fréquemment H4. Ce sont deux des quatre histones appariées qui composent un octamère, également appelé nucléosome. La désacétylation provoque l'enroulement plus compacte du brin d'ADN, ce qui le rend moins disponible pour l'expression active des gènes. Ceci est illustré par les cercles vides représentant les nucléosomes acétylés. En revanche, sur la partie du

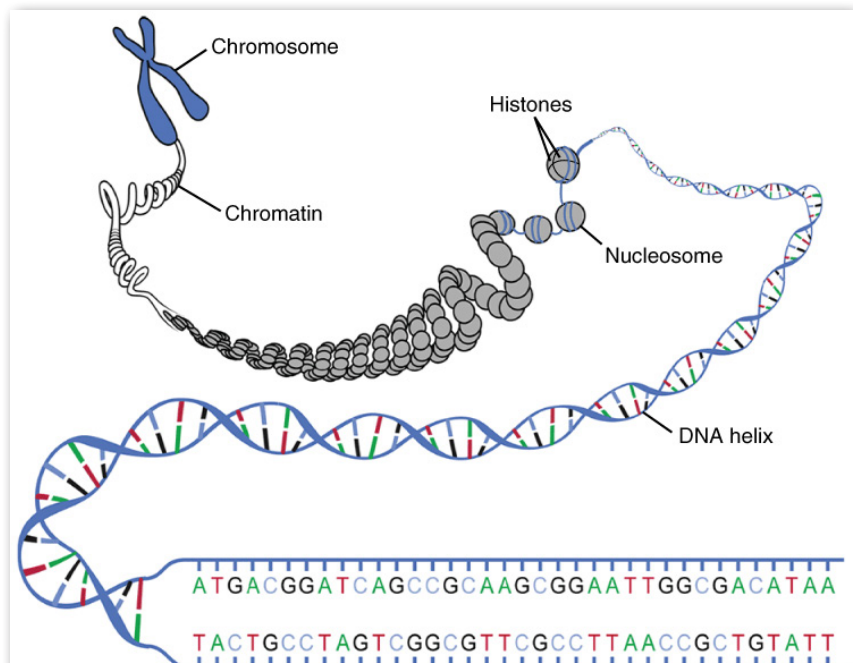
bas, est illustré l'inversion de ce processus, ou désacétylation, bloquant effectivement la transcription par l'ARNm, les nucléosomes désacétylés sont représentés par les cercles pleins.

H. Stockage et extraction de l'ADN

Lorsque l'on considère la longueur gigantesque de la molécule d'ADN, qui atteint en moyenne 1,8 mètre par cellule individuelle, entièrement stockée dans le noyau, d'un diamètre de deux microns, de manière à permettre la copie des quelque 23 000 gènes à tout moment, il n'est pas surprenant qu'un système de stockage et de récupération élaboré doive être mis en place. Le nucléosome a la forme d'une bobine qui constitue un moyen compact de stocker les brins d'ADN dans le noyau. Chaque nucléosome contient un tour et deux tiers de brin d'ADN, soit 147 paires de bases. Les nucléosomes subissent un enroulement et un compactage supplémentaires importants lorsqu'ils sont stockés sous forme de chromatine.

Les histones H3 et H4 subissent la majorité de ces modifications, bien que les histones H2A et H2B soient également soumises à certaines altérations. Les enzymes qui catalysent ces modifications sont diverses, et comprennent notamment les histones méthyltransférases (HMT) et les histones acétylases (HAT). Ces modifications, en revanche, sont réversibles et des enzymes spécifiques catalysent leur suppression. Par exemple, les histones déméthylases (HDMT) et les histones désacétylases (HDAC) catalysent l'élimination des marques de méthylation et d'acétylation des histones, respectivement. Outre les modifications post-traductionnelles des extrémités N-terminales des histones, les domaines centraux des histones subissent également des modifications.

Cette image montre un composite des différentes phases des molécules d'ADN, en commençant par un chromosome dans le coin supérieur gauche et en passant par la phase de chromatine ou de stockage, puis la phase des histones et des nucléosomes, ensuite la phase de transcription, et enfin les deux brins d'ADN parallèles déroulés et déliés, montrant l'ADN dans son état le plus accessible. La phase dans laquelle se

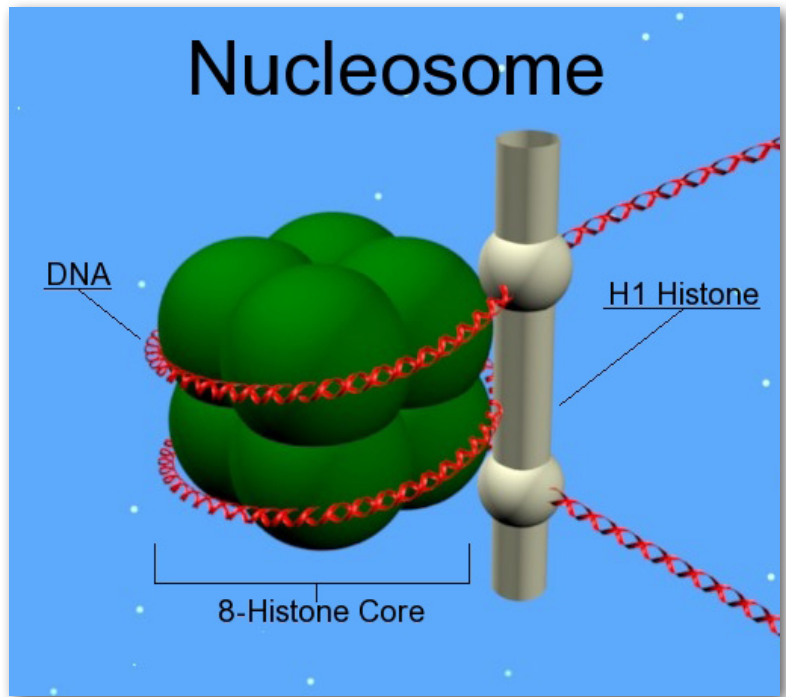


OpenStax, CC BY 4.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>>, via Wikimedia Commons

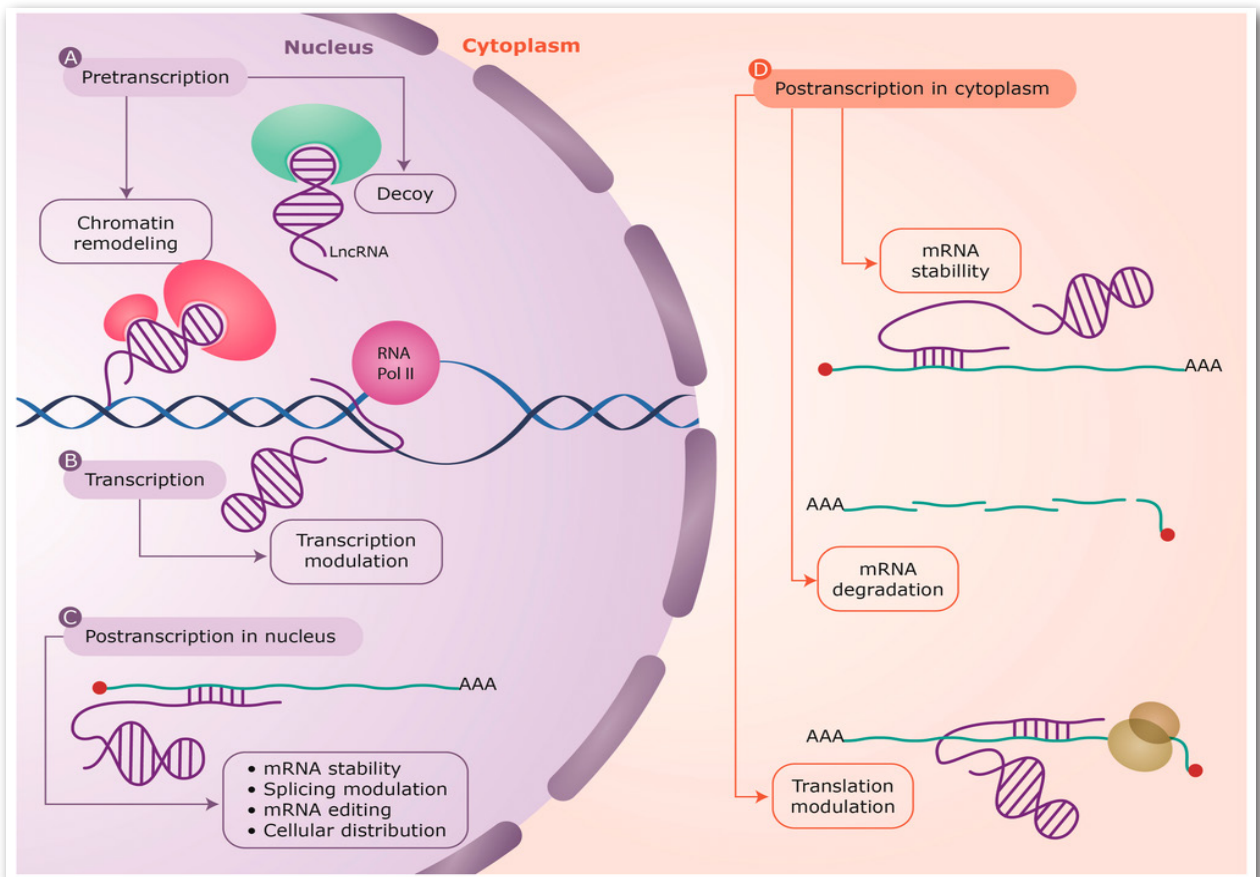
trouve l'ADN est presque entièrement contrôlée par l'épigénétique, en particulier la modification des histones par acétylation et méthylation. (Note personnelle, j'ai toujours trouvé ce processus « **miraculeux** » sachant la **difficulté** qu'on a de démêler une pelote de laine emmêlée).

(Wikipedia, domaine public) La quantité moyenne d'ADN stockée dans chacune des 10+ trillions de cellules d'un corps humain contient environ 3,3 milliards de paires de bases, les brins d'ADN mesurent 1,8 mètre de long qui sont pliés et compactés sous forme de chromatine qui s'insère dans le noyau de la cellule mesurant deux microns de diamètre.¹⁷

Plusieurs médicaments ont été mis au point pour contrer certains effets épigénétiques pathogènes. Les exemples sont la 5-azacytidine et la 5-aza2' déoxycytidine. L'action biochimique de ces deux médicaments repose sur leur capacité à s'incorporer dans la molécule d'ADN à la place de la cytosine. Une fois insérés, ils sont capables de bloquer les enzymes DNMT, inhibant ainsi la transcription de l'ADN.¹⁸

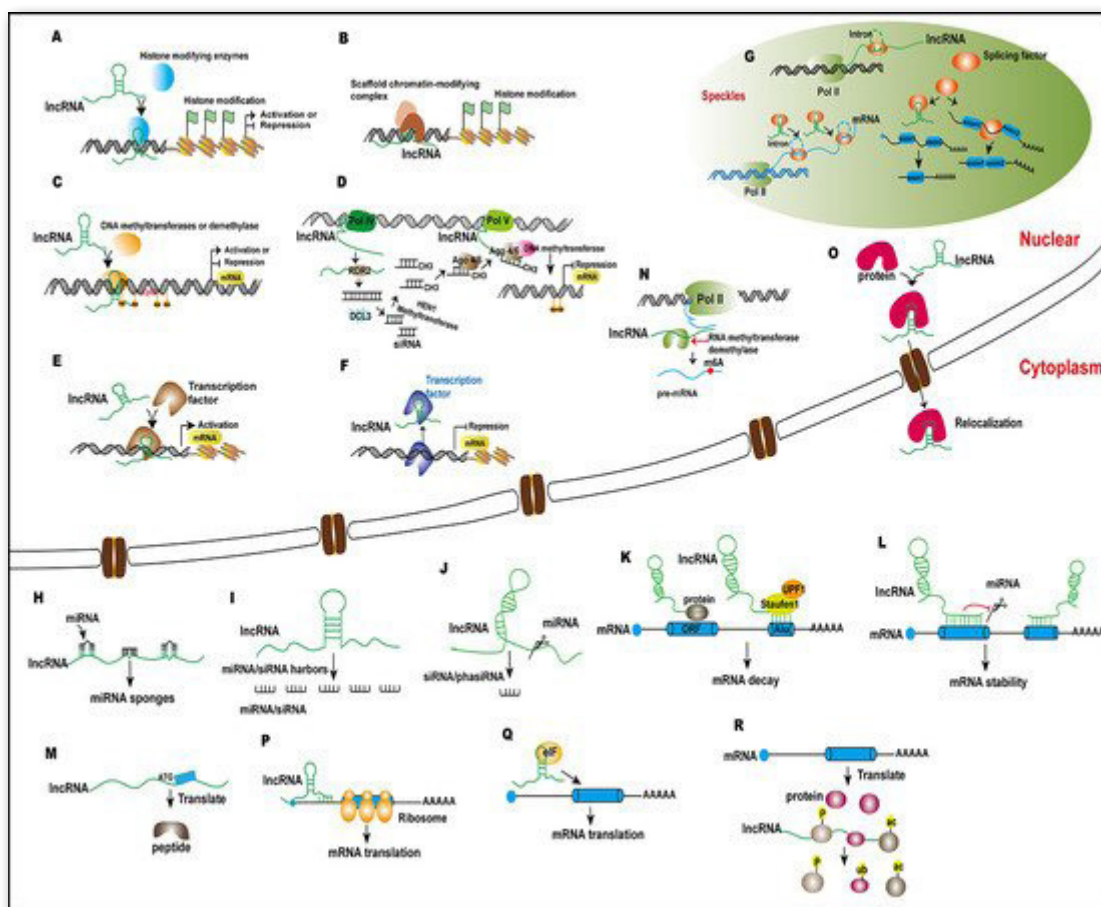


J. On a découvert que les LncRNA antisens agissent à presque tous les niveaux de la régulation des gènes.



Crédit : Villegas, Victoria E., Zaphiropoulos, Peter G., CC-BY-4.0 via Neighboring Gene Regulation by Antisenes Long Non-Coding RNAs, International Journal of Molecular Science, (3 février 2015), 16(2) 3251-3266.

On a découvert que les longs ARN non codants agissent à presque tous les niveaux de la régulation des gènes, y compris les trois principales phases de la transcription : la pré-transcription, la transcription et la post-transcription. Il agit comme un leurre dans lequel un LncRNA s'attache à une molécule de protéine impliquée dans l'initiation de la transcription, empêchant ainsi la fonction du gène. Pendant la transcription, il peut interférer directement par modulation de la transcription, empêchant à nouveau l'expression du gène. Pendant la post-transcription, il peut interférer avec la stabilité de l'ARNm, en modulant son épissage, avec l'édition de l'ARNm et dans la distribution cellulaire. L'activité supplémentaire dans le cytoplasme comprend l'interférence avec la stabilité de l'ARNm, la dégradation de l'ARNm et l'interférence avec les activités de traduction au niveau du ribosome.¹⁹



Crédit : Zhang, Xiaopei et al. CC-BY-4.0 via "Mechanisms and Functions of Long Non-Coding RNAs at Multiple Regulatory Levels". Journal international des sciences moléculaires vol. 20,22 5573. 8 nov. 2019

K. Une liste des mécanismes de régulation exprimés par les LncRNAs, identifiés à ce jour, parmi les dizaines de milliers qui sont maintenant connus.

Cette diapositive très chargée tente de présenter les actions épigénétiques reconnues et bien documentées des gènes lncRNA, dont des dizaines de milliers ont été identifiés et dont les fonctions de beaucoup restent à définir.

« **(A)** Les LncRNAs interagissent avec les enzymes modificateuses d'histones pour activer ou réprimer la transcription des gènes. **(B)** Les LncRNAs recrutent des complexes modifiés par les histones ou agissent comme des échafaudages pour de multi-

ples modificateurs d'histones afin de réguler la modification des histones des gènes et ainsi réguler la transcription des gènes. **(C)** Les LncRNAs recrutent des ADN méthyltransférases ou déméthylases pour réguler la transcription du gène cible. **(D)** Les LncRNAs transcrits par la Pol IV/V sont impliqués dans la méthylation de l'ADN dépendante de l'ARN, activant ou réprimant ainsi la transcription des gènes. **(E,F)** Les LncRNAs interagissent avec les facteurs de transcription pour activer ou réprimer l'expression des gènes. **(G)** Les LncRNA interagissent avec des facteurs d'épissage ou des protéines pour réguler l'épissage alternatif de l'ARNm ; les facteurs d'épissage régulent directement l'épissage alternatif du LncRNA dans les mouchetures. **(H)** Les LncRNAs agissent comme des éponges à miRNA (micro-ARN) qui régulent l'expression des gènes cibles. **(I)** Les LncRNAs agissent comme des précurseurs de miRNA ou de petits ARN interférents (siRNA). **(J)** Les miARN ciblent les LncRNA pour produire des siRNA ou des petits ARN interférents en phase (phasiRNA). **(K)** Les LncRNA sont impliqués dans la désintégration des ARNm médiée par Staufen1, et les LncRNA se lient aux protéines et médient la désintégration des ARNm. **(L)** Les LncRNA se lient directement aux ARNm et régulent la stabilité des ARNm, ou se lient de manière compétitive aux ARNm pour améliorer leur stabilité. **(M)** Les LncRNAs peuvent être traduits en peptides. **(N)** Les LncRNA interagissent avec les ARN méthyltransférases ou déméthylases et régulent ainsi l'expression des ARNm. **(O)** Les LncRNAs se combinent avec des protéines pour réguler la localisation des protéines. **(P)** Les LncRNA interagissent avec les ARNm et affectent la traduction des ARNm. **(Q)** Les LncRNA se lient au complexe d'initiation de la traduction eIF (facteur d'initiation eucaryote) pour réguler la traduction des ARNm. **(R)** Les LncRNA interagissent avec les protéines et contrôlent la phosphorylation, l'acétylation et l'ubiquitination des protéines au niveau post-traductionnel.»²⁰

(une grande partie de ce qui vient d'être énuméré constitue la « cuisine de tous les jours » des biologistes moléculaires).

Il y a quelques années seulement, les gènes non codants étaient désignés comme de l'ADN «poubelle». La partie codante pour les protéines occupe environ 2 % du génome humain. Une grande partie du reste, désormais estimée entre 70 et 90 %, est constituée d'ARN non codants (ARNnc). Les ARN non codants longs sont une catégorie composée de plus de 200 nucléotides de long et présentent actuellement un intérêt particulier pour les généticiens.

Le rôle des LncRNA dans le diagnostic et le traitement du cancer s'est multiplié ces dernières années. L'importance relative du génome a radicalement changé en faveur de la partie non codante, tant du point de vue de sa masse que de sa signification fonctionnelle. Il est peut-être temps de reconnaître que les gènes codants pour les protéines devraient être retirés du piédestal sur lequel ils ont été placés par le dogme central et remplacés par la nouvelle réalité dans laquelle les gènes à ARN non codant occupent la place qui leur revient. Une révision appropriée serait la suivante : « L'ARN non codant, tel qu'il s'exprime par des voies moléculaires épigénétiques bien établies, contrôle le flux de l'information génétique de l'ADN à l'ARN à la protéine ! » (Ca, c'est le point de vue de Ralph. Moi je dirais, les deux sont importants mon capitaine.)

L. Phosphorylation

La phosphorylation est une reprogrammation épigénétique qui se produit pendant la période embryonnaire, qui est la période de croissance la plus dynamique de tout or-

ganisme. C'est à ce moment-là que les cellules souches sont sélectionnées et orientées vers des lignées cellulaires spécifiques et le développement des organes. Les emplacements des différents systèmes organiques sont établis. Les gènes Hox sont engagés dans l'orientation de la disposition des principaux plans corporels. Il est désormais largement reconnu que la phosphorylation est impliquée dans les méthyltransférases d'histones, qui fonctionnent comme des «écrivains, rédacteurs ??», des «effaceurs» et des «lecteurs», et qui programment l'épigénome. Ces termes littéraires sont utilisés à bon escient pour décrire les fonctions biologiques liées à l'interprétation et à l'application du code génétique universel, car il s'agit en fait du langage le plus stable et le plus fiable que l'on connaisse, qui a prouvé son efficacité lors de son utilisation constante dans le monde entier pendant plus de 500 millions d'années.²¹

M. Ubiquitination

L'ubiquitination est un processus complexe impliquant un grand groupe de protéines qui sont impliquées dans le contrôle de nombreux processus et fonctions protéiques. L'ubiquitine est composée de sept résidus de lysine lui permettant de former de nombreuses liaisons protéiques. Il existe plus de 200 protéines différentes pour lesquelles des interactions se produisent chez l'homme. L'ubiquitine forme facilement des chaînes, ce qui entraîne une multiubiquitination avec de nombreuses protéines. Ses fonctions épigénétiques comprennent la dégradation des protéines, la réparation de l'ADN endommagé, la synthèse de l'ARNm (transcription), la défense contre les agents pathogènes. Elle est impliquée dans la division cellulaire et la progression du cycle cellulaire, le trafic intracellulaire des protéines et la mort cellulaire programmée (apoptose).²²

IV. L'inactivation du chromosome X, une procédure épigénétique, essentielle à la viabilité de tous les mammifères femelles.

A. Le chat en écaille de tortue



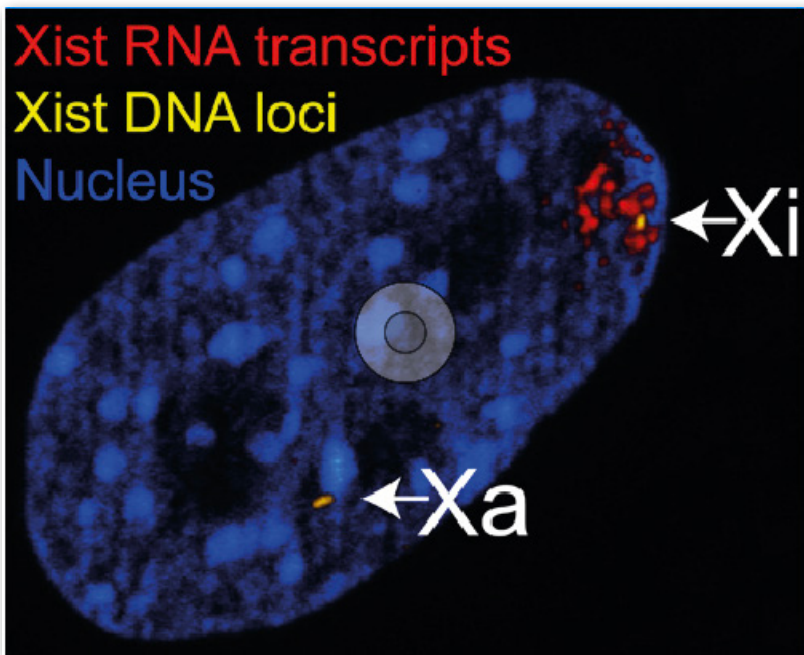
Crédit : Michael Bodega (domaine public)

Le chat en écaille de tortue photographié ici est un excellent exemple des deux couleurs de pelage distinctives qui sont fréquemment présentes chez les mammifères femelles à fourrure. Elles représentent l'affichage varié et aléatoire de l'un ou l'autre allèle hérité des deux parents dans des zones aléatoires du pelage de l'animal. Notez la fourrure noire qui compose la majeure partie de la queue, comparée à la couleur très variée du reste du chat, en particulier la zone claire située immédiatement au-dessus de l'extrémité de la queue.

Un phénomène intéressant impliquant l'altération de la couleur de la fourrure chez de nombreux mammifères femelles à fourrure et qui résulte de l'inactivation du chromosome X. En fait, c'est la couleur

tachetée distinctive de la fourrure observée chez les souris de laboratoire qui a été reconnue par Mary Lyon, une éminente généticienne, qui a été la première à en apprécier l'importance grâce à sa connaissance des gènes allèles responsables de la détermination de la couleur de la fourrure de nombreux mammifères. Elle a reconnu de manière très astucieuse que la couleur tachetée de la fourrure était le résultat de l'inactivation d'un allèle de la couleur de la fourrure, résultant de l'inactivation du chromosome X.

Le processus d'inactivation du chromosome X se produit au cours des 6½ premiers jours suivant la fécondation chez l'homme. Il se produit avant l'implantation intra-utérine et s'achève approximativement au stade de zygote de 30 à 90 cellules. L'inactivation du chromosome X se produit indépendamment dans chaque cellule. Le choix



B Reinius & C Shi, CC BY-SA 3.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>>, via Wikimedia Commons

de la désactivation du chromosome X paternel ou de l'un des deux chromosomes X maternels est aléatoire. Une fois ce choix effectué dans chacune des quelque 90 cellules du zygote, chacune de leurs cellules filles recevra le même génome et le transmettra. Le résultat est une chance sur deux que chaque cellule produisant de la fourrure exprime l'allèle paternel et une chance égale, l'allèle maternel, d'où le chat calico typique.

B. Une démonstration expérimentale Xist

L'image ci-dessus d'un noyau dans une cellule de fibroblaste de souris femelle est une image confocale provenant d'une expérience combinée ARN-ADN FISH pour Xist. L'expression femelle des longs ARN non codants dans les domaines qui échappent à l'inactivation du chromosome X est indiquée. La flèche supérieure (Xi) indique les transcrits d'ARN Xist (zones fluorescentes rouges) associés au chromosome X incomplètement inactivé. La flèche inférieure (Xa) indique le chromosome X normal avec un loci d'ADN Xist (coloré par une fluorescence jaune).²³

(Xist est un transcrit d'ARN qui est essentiel pour l'inactivation du chromosome X).

C. Corps de Barr dans le noyau

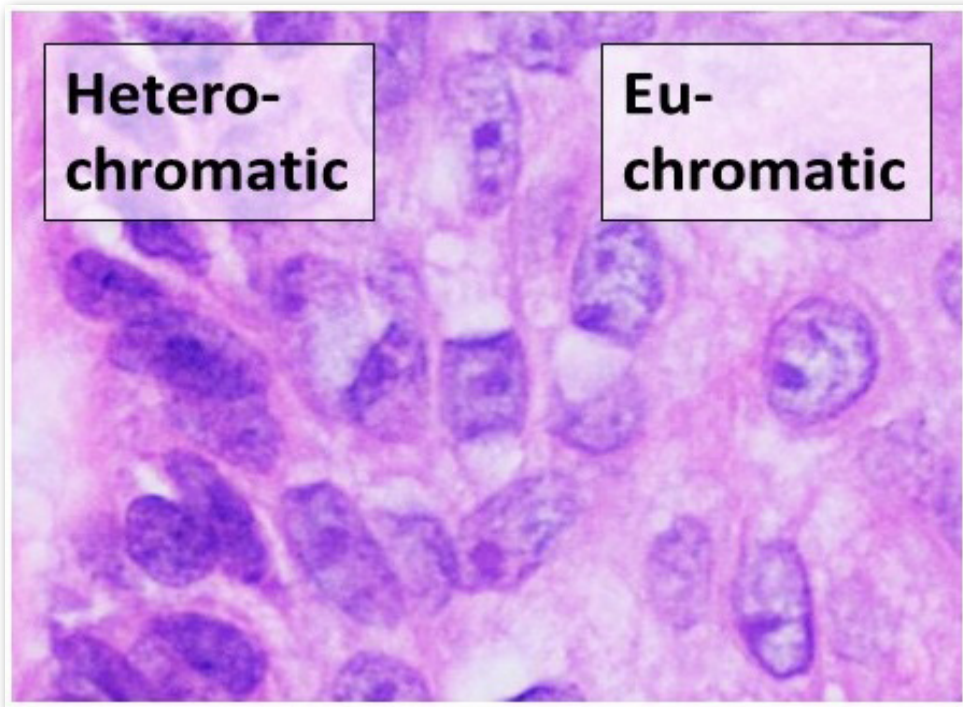
Le corps de Barr est un chromosome X inactivé en phase terminale. Il apparaît sous la forme d'une tache dense, de coloration foncée, à la périphérie du noyau de chaque cellule somatique chez la femme (femelle humaine). Il représente le stade final du chromosome X inactivé. Il contient une grande quantité d'hétérochromatine, qui est largement responsable de l'inactivation du chromosome X. L'identification du corps de Barr

est une confirmation courante et légalement acceptée du sexe biologique des athlètes féminines.



Crédit : Laboratoire de cytogénétique du Dr Arthur Robinson, National Jewish Hospital and Research Center/National Asthma Center, Denver, Colorado.

D. Microscopie des noyaux hétérochromatiques par rapport aux noyaux euchromatiques H&E — coloration (*hématoxyline et éosine*)



Crédit : Mikael Häggström CC0 1.0 via Wikimedia Commons

Cette image montre à gauche, plusieurs noyaux marqués provenant d'un tissu hétérochrome, par opposition, à droite, aux noyaux euchromatiques normaux.

La désacétylation est associée au dépôt d'hétérochromatine qui peut réduire de façon permanente l'expression des gènes et constitue une partie importante du processus responsable de l'inactivation du chromosome X. L'inactivation du chromosome X est un processus essentiel qui se produit aux tout premiers stades embryonnaires chez tous les mammifères femelles. *Sans cela, l'embryon femelle ne survivrait pas.* Le rééquilibrage de l'hétérochromatine corrige le déséquilibre marqué causé par la présence de deux chromosomes X chez la femelle (XX) et d'un seul chez le mâle (XY). L'hétérochromatine se dépose sur l'ensemble du chromosome X, ce qui a pour effet de désactiver les gènes, même si quelques-uns d'entre eux semblent échapper à cette situation et restent fonctionnels. Elle est également largement distribuée dans les chromosomes normaux

et remplit des fonctions structurales telles que la formation des centromères, qui sont le point central de chaque chromosome pendant la division cellulaire.

V. Le rôle de l'épigénétique dans l'étiologie et le traitement du cancer

Il existe six caractéristiques cellulaires largement reconnues dans les cancers. En 2000, Hanahan et Weinberg ont présenté une analyse des caractéristiques métaboliques des cancers. Ils ont reconnu et décrit six caractéristiques ou particularités du cancer qu'ils ont appelées The Hallmarks of Cancer.²⁴ Il s'agit de :

- l'autosuffisance en signaux de croissance
- insensibilité aux signaux anti-croissance
- invasion des tissus et métastases
- un potentiel de réplication illimité
- angiogenèse durable
- évitement de la mort cellulaire programmée (apoptose)

A. Les LncRNA sont impliqués dans tous les aspects du métabolisme du cancer.

On a découvert que les LncRNA ont un impact sur pratiquement tous les aspects du métabolisme tumoral. Nous allons commencer par leur implication dans la promotion de l'activité métastatique des cancers.

Le carcinome hépatocellulaire (CHC), (cancer du foie) est généralement l'une des tumeurs les plus agressives chez l'homme. L'une des six caractéristiques du cancer décrites par Hanahan et Weinberg est sa capacité à se métastaser dans d'autres parties du corps. En fait, la cause du décès est généralement due aux métastases plutôt qu'à la tumeur primaire. Nous allons donc examiner le rôle des LncRNA dans les processus métastatiques au niveau moléculaire.

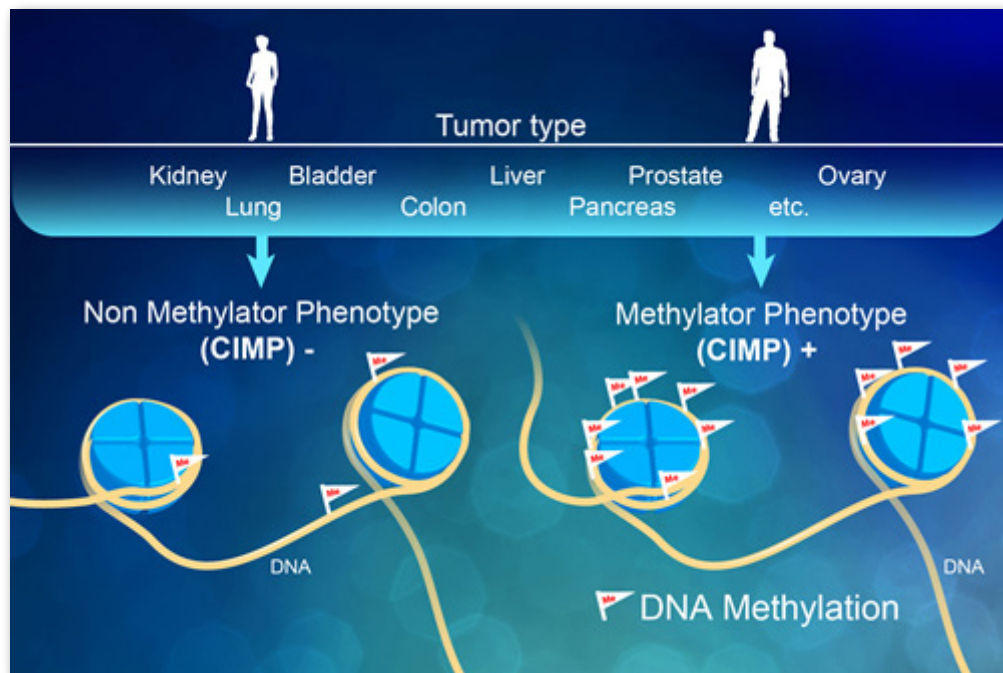
On a découvert que le facteur de croissance transformant bêta induit la formation d'un complexe dans lequel le facteur de croissance se combine à un LncRNA pour former le complexe LncRNA-ATB, qui, dans le carcinome hépatocellulaire, facilite le processus de *transition épithéliale à mésenchymateuse* (EMT), qui entraîne l'invasion cellulaire et la colonisation des organes par les cellules de carcinome hépatocellulaire grâce à deux interactions ARN-ARN distinctes. Le complexe LncRNA-ATB se lie de manière compétitive au miR - 200 qui active deux autres composants ?? qui contribuent à l'EMT pour renforcer un processus de signalisation qui favorise les métastases.²⁵

Il s'agit là d'un échantillon minimal et simpliste des complexités qu'implique la compréhension du rôle de l'épigénétique dans les cancers au niveau moléculaire. Cela ne s'applique qu'à une seule des six caractéristiques majeures du métabolisme du cancer. Une discussion assez complète du rôle des LncRNA dans le cancer est proposée par Adam M. Schmitt et Howard Y. Chang dans un article intitulé : « Long Noncoding RNAs in Cancer Pathways », in *Epigenetics and Cancer*, avril 2016, pour ceux que cela inté-

resse. En fait, il existe de nombreux Articles publiés, basés sur les multiples recherches en cours sur ce sujet.

B. Phénotype de méthylation des îlots CpG (CIMP)+.

En 1999, Toyota et ses collègues ont reconnu un concept important, impliqué dans de nombreuses tumeurs cancéreuses, connu sous le nom de *phénotype méthylateur des îlots CpG* (CIMP)+²⁶. Il s'agit d'une démonstration frappante du rôle significatif de l'épigénétique dans l'apparition du cancer, y compris un certain nombre de ses caractéristiques métaboliques telles que le taux de croissance rapide et la propension à la métastase. Elle fournit également des indices sur le pronostic et des conseils pour choisir le traitement le plus efficace. En fait, cela a radicalement modifié notre approche du diagnostic et du traitement du cancer en général. Jusqu'à il y a environ 35 ans, il était largement admis que les cancers étaient principalement causés par des mutations oncogènes entraînant une croissance incontrôlée de cellules anormales. La reconnaissance du PSCI+ a mis en évidence la nécessité de déterminer les facteurs épigénétiques associés afin de diagnostiquer et de traiter les cancers de manière adéquate.



Crédit : Nhgri CC-BY 2.0 via flickr

La transition entre la reconnaissance du cancer comme un trouble principalement oncogène et la reconnaissance actuelle du rôle essentiel de l'épigénome a nécessité environ dix ans. L'analyse de routine de cancers tels que le carcinome du côlon, le cancer du sein et le cancer du pancréas, génère une grande quantité d'informations, qui contribuent énormément à notre compréhension de la complexité des caractéristiques CIMP+ dans l'ensemble des tumeurs cancéreuses.^{27,28}

L'analyse épigénétique des tumeurs malignes comprend une analyse des gènes et des mutations génétiques qui causent et contribuent à la croissance tumorale. Nous constatons que de nombreux gènes très actifs au cours du développement embryonnaire sont également associés à de nombreux cancers, y compris les mêmes gènes dans les tumeurs de nombreux organes différents.²⁹

V. Autres fonctions épigénétiques importantes

A. L'épigénétique transgénérationnelle s'opère via l'empreinte et la reprogrammation épigénétique dans le sperme et les embryons.

Des niveaux élevés de méthylation existent dans les spermatozoïdes pendant et après la spermatogenèse, ainsi que dans l'ovule avant la fécondation. Pendant le processus de fécondation, on assiste à une déméthylation active, rapide et globale des spermatozoïdes. La déméthylation de l'ovule se produit passivement et un peu plus tard, à partir du stade du zygote à deux cellules. Après le stade du blastocyste embryonnaire, la méthylation de l'embryon se produit.

Les gènes sont alors marqués en tant que régions différenciellement méthylées (DMR) et sont fréquemment situés sur des îlots CpG à proximité des amplificateurs de gènes, et constituent une empreinte génétique. Il existe des cas documentés de maladies graves associées à un mauvais fonctionnement des gènes de l'empreinte génétique. Plus de 100 gènes humains imprégnés ont été reconnus à ce jour. Ces empreintes génétiques sont la principale voie de l'épigénétique transgénérationnelle (Une forme de transmission de caractères acquis par voie génétique).³⁰

B. Contraste entre la méthylation des génomes des vertébrés et des invertébrés

Il existe des différences frappantes entre le degré et le schéma de méthylation des génomes d'invertébrés par rapport aux génomes de mammifères. Le clivage se produit probablement entre les vertébrés et les invertébrés ; toutefois, comme la plupart des vertébrés étudiés sont des mammifères et que très peu de vertébrés non mammifères sont inclus, cela n'a pas été clairement établi. Pendant longtemps, on a cru que la méthylation n'existait pas chez les invertébrés. Par exemple, des études approfondies sur le ver nématode *Caenorhabditis elegans* ont révélé que son génome était dépourvu de méthyltransférase détectable. Toutefois, des exemples isolés ont récemment été identifiés, comme celui de *Drosophila melanogaster*, longtemps considéré comme dépourvu de CpG et d'ADN méthyltransférase, et dont on a découvert qu'il contenait de très faibles niveaux de la 5mC (5-méthylcytosine).

En général, le schéma de distribution des gènes méthylés chez les invertébrés montre de grands domaines complètement exempts de méthylation avec des domaines intercalés de méthylation relativement accrue, un schéma connu sous le nom de mosaïque. «La variété des schémas de méthylation de l'ADN animal met en évidence la possibilité que les différentes distributions reflètent différentes fonctions du système de méthylation de l'ADN.»³¹

On observe également une variabilité importante des schémas de méthylation dans le temps et l'espace. Par exemple, au cours d'une phase précise du développement embryonnaire précoce de la souris, les niveaux de méthylation ont fortement diminué pour atteindre environ 30 % du niveau somatique typique, mais ils se rétablissent rapidement au cours du développement embryonnaire ultérieur. Des variations inter-espèces sont également observées.³²

C. Épigénétique et jumeaux identiques, monozygotes (MZ)

«Les enfants se conforment à des types, mais il n'y en a pas deux pareils, même dans le cas de jumeaux.»³³

Les jumeaux identiques (MZ) présentent une démonstration fascinante des actions facilement observables de l'épigénétique. Les jumeaux MZ, comme le terme l'indique, partagent des génomes identiques, les deux bébés étant issus du même ovule fécondé (zygote), donc monozygotes. Pourtant, on peut presque toujours les reconnaître comme des personnes différentes et le processus de vieillissement accentue toujours davantage les différences individuelles.

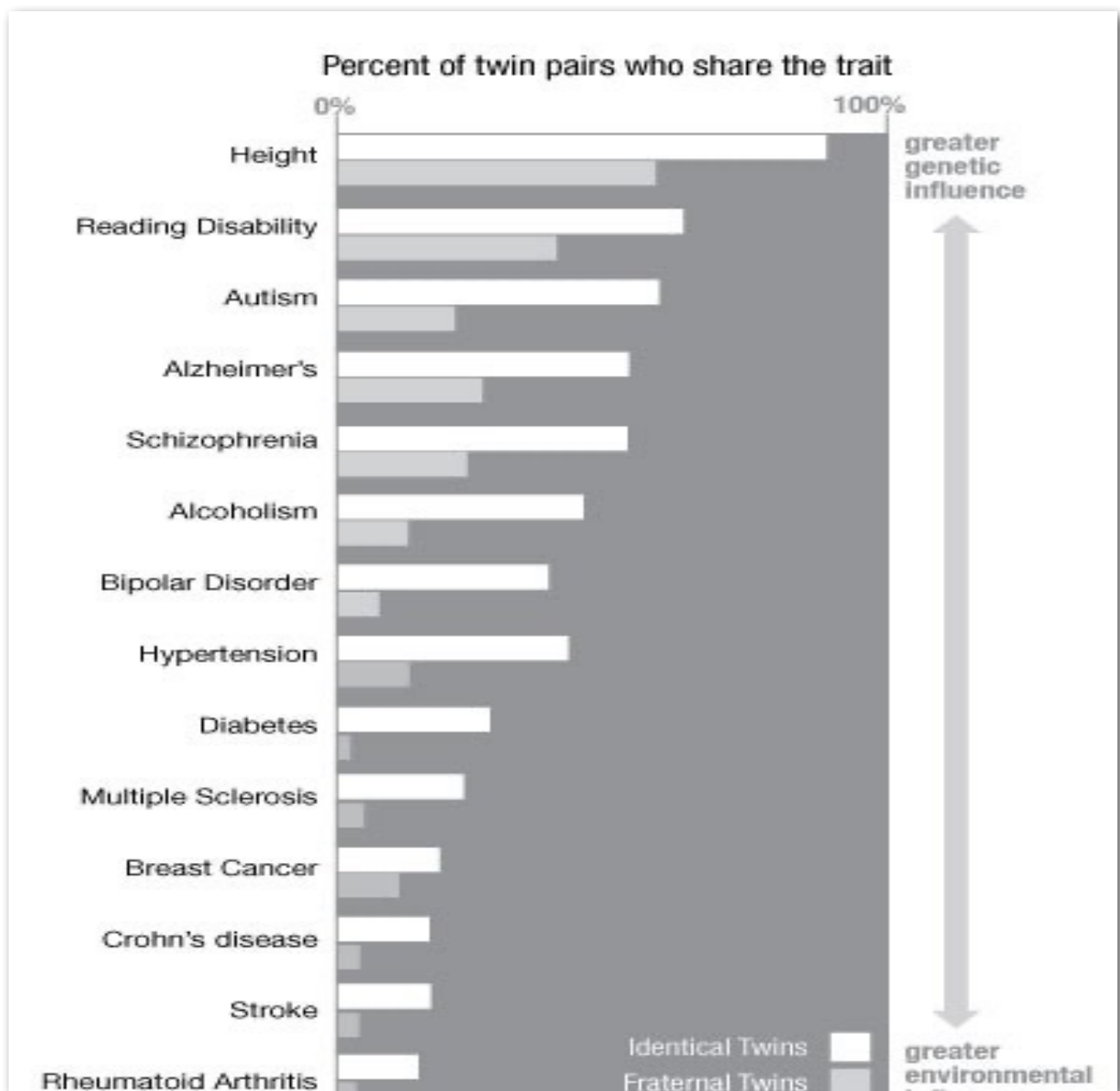
Les études à long terme des jumeaux MZ par rapport aux faux jumeaux constituent un laboratoire réel idéal pour l'étude scientifique de l'importance relative de la «nature» par rapport à l'«acquis». La comparaison de l'incidence de maladies spécifiques chez les jumeaux MZ permet de mesurer le degré de causalité des facteurs génétiques et environnementaux. Par exemple, si l'incidence de la même maladie chez les deux jumeaux est élevée, il convient d'examiner attentivement les causes génétiques. En revanche, si la concordance entre les deux jumeaux qui contractent la même maladie est faible, il convient d'analyser attentivement les différents facteurs environnementaux comme causes probables. Il est bien établi qu'avec le passage du temps, il y a une divergence progressive de leurs antécédents médicaux résultant des effets cumulés de facteurs épigénétiques et d'autres facteurs environnementaux. Ce phénomène est connu sous le nom de «dérive épigénétique».

Vous trouverez ci-dessous un tableau³⁴ basé sur les antécédents médicaux minutieux obtenus auprès d'un grand groupe de jumeaux MZ et d'une cohorte de faux jumeaux. Il apparaît immédiatement, comme prévu, qu'il y a une forte concordance en ce qui concerne la taille des jumeaux MZ (en haut de la liste), ce qui indique que l'hérédité est le principal facteur déterminant la taille d'une personne. Les maladies associées énumérées par ordre décroissant de prévalence indiquent que les facteurs héréditaires jouent un rôle important dans un certain nombre de troubles mentaux et psychosociaux, notamment les troubles de la lecture, l'autisme, la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie et les troubles bipolaires. Il est frappant de constater le rôle prépondérant de l'hérédité dans l'incidence de toutes les affections énumérées chez les jumeaux MZ, par rapport à l'incidence nettement plus faible chez les faux jumeaux, ce qui souligne à nouveau l'importance de la génétique.

Comparaison des jumeaux MZ et des faux jumeaux : (tableau de droite)

Un pourcentage plus élevé d'incidence de la maladie chez les jumeaux MZ est la première indication d'une composante génétique. Des pourcentages inférieurs à 100 % chez les jumeaux MZ indiquent que l'ADN seul ne détermine pas la susceptibilité à la maladie.³⁴

Une étude portant sur 40 paires de jumeaux MZ a révélé que, sur la base des mesures des niveaux de méthylation de l'ADN (5mC) et d'acétylation des histones (AcH4 et AcH3), 65 % des paires de jumeaux présentaient des niveaux épigénétiques presque identiques. Les 35% restants présentaient des différences significatives dans les profils épigénétiques. La discordance des profils épigénétiques augmentait avec l'âge et était proportionnelle au temps que les jumeaux vivaient éloignés l'un de l'autre.



Une analyse épigénétique comparative approfondie a été réalisée sur des jumeaux MZ de trois ans et de 50 ans, incluant un large éventail de marqueurs moléculaires épigénétiques spécifiques. Ces analyses ont révélé une divergence parallèle étonnamment cohérente avec le temps, entre les niveaux de méthylation, d'acétylation et d'autres marqueurs moléculaires de l'activité épigénétique, qui représentent les épigénomes individuels, ce qui correspond à la divergence phénotypique observée cliniquement. Le tableau moléculaire déterminé scientifiquement était parallèle à la divergence phénotypique observée, dans le temps, entre les jumeaux MZ de 50 ans.³⁵

D. Fécondation et fusion d'ADN

Comme l'ont montré les études sur les jumeaux MZ, ces facteurs héréditaires déterminent de nombreux traits physiques tels que le sexe, la taille, la couleur des cheveux (ainsi que le moment où vous allez les perdre), la couleur des yeux, la sensibilité à un certain nombre de maladies et une myriade d'autres caractéristiques et traits physiques qui déterminent les capacités physiques et mentales de l'enfant. Ces facteurs combinés constituent le génotype d'une personne et sont généralement appelés «innés». L'autre

grand déterminant de ce que nous sommes et de ce que nous deviendrons est connu sous le nom d'«acquis» et fait référence à tous les facteurs et expériences environnementaux qui contrôlent et dirigent l'expression de nos gènes, par exemple quand et où ils sont activés ou désactivés. Ces fonctions sont contrôlées par l'épigénome et les résultats finaux sont connus sous le nom de phénotype d'une personne.

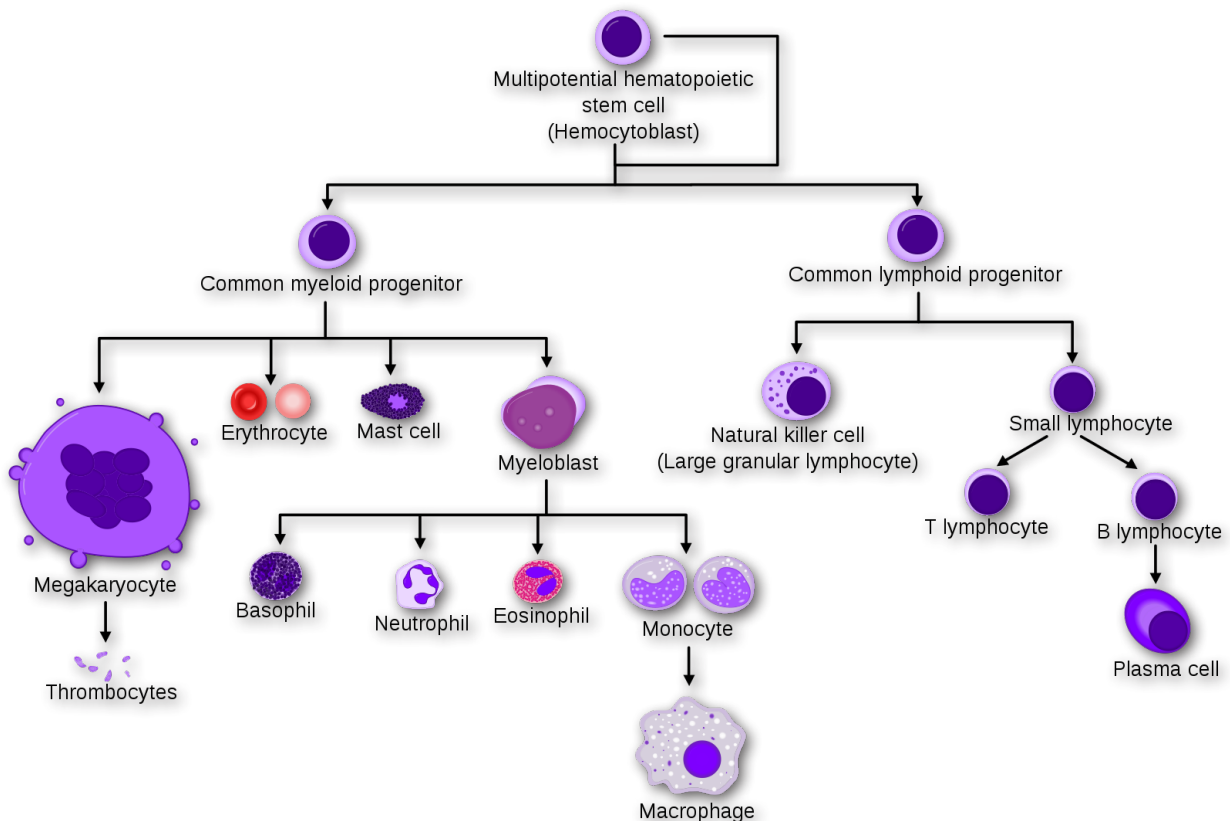
E. Cellules souches

Les cellules souches sont généralement classées en trois grandes catégories en fonction de leur capacité à donner naissance à de nombreuses lignées cellulaires différentes :

- Totipotentes - peuvent potentiellement devenir n'importe quelle cellule dans tout le corps.
- Multipotentes - peuvent se transformer en de nombreux types de cellules et de lignées cellulaires différentes.
- Unipotentes : cellules progénitrices, capable de donner naissance à une seule lignée cellulaire.

Chaque embryon commence par un zygote unicellulaire, une cellule souche totipotente, capable de se différencier en l'un des centaines de types de cellules d'un organisme multicellulaire. Chez l'homme, il faut environ un jour pour que la première division cellulaire se produise, puis un autre jour pour la division suivante, qui donne naissance à quatre cellules, et au quatrième jour, une autre division, qui donne naissance à huit cellules, et ainsi de suite. La recherche sur les embryons de moutons a confirmé qu'au stade du zygote à quatre cellules, chaque cellule individuelle est totipotente, c'est-à-dire qu'elle peut produire un mouton entier.

F. Une cellule souche hématopoïétique multipotente.



Crédit : A. Rad et Michael Haggstrom, M.D. CC-BY-SA 3.0 via Wikimedia commons.

Les cellules souches progénitrices hématopoïétiques sont des cellules multipotentes capables de produire toutes les cellules circulantes de la circulation sanguine. Elles peuvent donner naissance à deux lignées de cellules multipotentes de première génération, la première étant un progéniteur myéloïde commun et la seconde un progéniteur lymphoïde commun. Le progéniteur myéloïde commun donne à son tour naissance aux mégacaryocytes qui produisent des plaquettes, des érythrocytes ou globules rouges, des mastocytes, des myéloblastes qui peuvent ensuite donner naissance à des basophiles, des neutrophiles, des éosinophiles et des monocytes qui, à leur tour, peuvent donner naissance à des macrophages. Le deuxième progéniteur multipotent, le progéniteur lymphoïde commun, donne naissance à une cellule tueuse naturelle ou à un lymphocyte à gros grains, ainsi qu'à de petits lymphocytes, dont les lymphocytes T et les lymphocytes B, qui donnent à leur tour naissance aux plasmocytes. Les cellules souches hématopoïétiques sont fréquemment utilisées pour les greffes de moelle osseuse dans le traitement du cancer, comme la leucémie, ainsi que dans les troubles auto-immuns.

Il s'agit d'une déficience grave et extrêmement rare du système immunitaire, causée par une mutation génétique, qui est incompatible avec la vie au-delà de quelques mois, à moins qu'elle ne soit reconnue à la naissance et traitée par une greffe de moelle osseuse dans les 3 ou 4 premiers mois de vie, ce qui peut assurer une espérance de vie normale.

Au cours du développement génique de l'embryon, la sélection des gènes des cellules souches multipotentes qui sont activés est en grande partie une fonction épigénétique. L'épigénome est extrêmement actif pendant l'embryogenèse et la petite enfance. C'est la période où il y a de nombreuses cellules souches multipotentes nécessitant des signaux génétiques spécifiques spécifiant exactement laquelle des centaines de lignées cellulaires potentielles une cellule donnée va devenir.

Une expérience fascinante, au cours de laquelle des cellules individuelles ont été transférées d'un embryon de souris au stade de blastocyste à un autre, a montré que l'emplacement de la cellule peut déterminer si elle deviendra une partie de l'embryon proprement dit ou se développera en tissu extra-embryonnaire tel que des composants du placenta ou du sac embryonnaire. La position de la cellule par rapport à la masse cellulaire interne (MCI), d'une part, ou au trophoctoderme, d'autre part, semble être le facteur décisif, ce qui indique que la localisation spatiale est un facteur épigénétique environnemental.³⁶

VI. Épigénétique et développement de l'enfant

Le mercredi 5 avril de l'an 30 de notre ère, Jésus a dit à Jean Marc, qui était devenu un jeune adepte sérieux : « Ta vie ultérieure sera plus heureuse et méritera plus de confiance, parce que tu as passé tes huit premières années dans un foyer normal et bien réglé. Tu possèdes un caractère fort et bien équilibré, parce que tu as grandi dans un foyer où prévalait l'amour et où régnait la sagesse. Une telle formation de l'enfance produit un type de fidélité m'assurant que tu poursuivras la voie dans laquelle tu t'es engagé. »³⁷

Nous allons maintenant aborder les informations scientifiques qui favorisent fortement la protection de l'enfance en se basant sur une compréhension récemment élargie

de l'importance de l'épigénome pendant la période de formation de l'enfance en mettant l'accent sur les conséquences à long terme, y compris une brève analyse d'un rapport intitulé «Working Paper no. 10», produit par le National Scientific Council on the Developing Child, situé **à l'Université de Harvard**.³⁸ La vie biologique du fœtus commence avec la fécondation de l'ovule, moment où les facteurs génétiques haploïdes situés dans l'ovule et le sperme fusionnent pour former un zygote, rétablissant le complément diploïde complet d'ADN qui, ensemble, détermineront le génotype du nouvel individu. Il est bien établi que les épigénomes sont fonctionnels pendant la période de gestation intra-utérine, ce qui aggrave les épidémies nationales de diabète de type II^{42,43} et d'obésité³⁹, qui sont métaboliquement liées. La vie personnelle de l'enfant commence à la naissance, moment où l'apport environnemental s'élargit soudainement et où le potentiel d'action épigénétique médiée par l'environnement augmente de manière concomitante.^{40,41}

A. Bénéfices potentiels tout au long de la vie d'un environnement épigénétique positif pendant l'enfance

«... [Un] mauvais milieu peut très efficacement gêner une excellente hérédité, du moins pendant les premières années de la vie. Un bon milieu social et une éducation convenable forment le terrain et l'atmosphère indispensables pour tirer le meilleur parti d'une bonne hérédité.»⁴⁴

Les facteurs épigénétiques environnementaux peuvent être à la fois positifs et négatifs. Des expériences d'apprentissage riches peuvent affecter de manière permanente la fonction cérébrale d'un jeune enfant en associant l'apprentissage à une expérience agréable et positive, ce qui fait que l'enfant reconnaît une expérience d'apprentissage tout au long de la vie comme étant à la fois agréable et profondément satisfaisante.⁴⁵

Tout comme les expériences positives peuvent entraîner des changements bénéfiques dans l'attitude mentale et les perspectives d'une personne tout au long de la vie, alors que les expériences négatives peuvent produire l'inverse. Sur la base de modèles animaux soigneusement établis, le plus souvent des rats ou des souris, il existe des preuves scientifiques indirectes indiquant que les sévices infligés aux enfants peuvent avoir des effets négatifs importants tout au long de la vie, qui peuvent être transmis aux générations suivantes par voies épigénétiques.⁴⁶

B. Les quatre grandes étapes du développement du cerveau

- Neurogenèse
- Migration neuronale
- Myélinisation
- Synaptogénèse

La croissance et la maturation du cerveau est un processus complexe qui commence tôt au cours du développement fœtal, alors que les systèmes organiques du corps sont en train de se mettre en place. Le développement du cerveau passe par quatre grandes étapes : la neurogenèse, la migration neuronale, la myélinisation et la synaptogénèse. Au cours de la neurogenèse, les neurones et d'autres cellules de

soutien et de structure apparaissent. Vient ensuite la migration neuronale, au cours de laquelle les neurones du cerveau se déplacent et sont réorganisés. La myélinisation est le processus qui consiste à recouvrir les neurones de myéline, une substance isolante essentielle à la transmission du signal nerveux. Au cours de la synaptogenèse, les voies neuronales sont établies et les connexions entre les différents neurones individuels et les composants du cerveau sont matures. Chez la plupart des mammifères, ces processus sont en grande partie achevés au moment de la naissance, alors que chez les primates, ils sont beaucoup plus longs et, chez l'homme, s'étendent jusqu'au début de la puberté et au-delà.⁴⁷

C. La croissance du cerveau est un processus hautement dynamique.

L'imagerie par résonance magnétique, IRM, s'est avérée être une procédure d'imagerie cérébrale idéale, sans rayonnement ionisant, avec une résolution extrêmement élevée et un contraste d'image important. Des scanners cérébraux IRM en série, effectués sur des enfants, ont démontré une variation significative des taux de croissance des différentes régions du cerveau. Par exemple, pendant la petite enfance, on observe une expansion relativement rapide de la matière grise peu après la naissance, qui commence ensuite à se résorber. D'autres régions du cerveau présentent également des variations des taux de croissance au fil du temps.⁴⁸

Les données scientifiques établissent une relation fonctionnelle entre les stimuli neuronaux et la connectivité au sein du cerveau, ce qui indique une forte influence de l'environnement sur la croissance et le fonctionnement du cerveau. Le cerveau humain est de loin notre organe le plus sensible à l'environnement, comme en témoignent la créativité individuelle et la capacité à réagir de manière décisive aux menaces environnementales et autres conditions. Aucun autre organe n'a accès à autant d'informations sensorielles et n'a la capacité de réagir efficacement comme le fait le cerveau. Sa capacité à enregistrer les expériences par un rappel à long terme ajoute un facteur épigénétique dynamique supplémentaire.⁴⁹

En fait, selon de multiples études longitudinales (Une **étude longitudinale** est une étude résultant du suivi d'une population ou d'un phénomène dans le temps en fonction d'un événement de départ), les enfants exposés à des conflits graves et à d'autres expériences très perturbantes, comme des situations de maltraitance, peuvent acquérir des modifications épigénétiques qui altèrent de façon permanente la réceptivité des centres neuronaux du cerveau qui contrôlent le niveau de cortisol, l'hormone du stress. Cette hormone est responsable du déclenchement de la «réaction de combat ou de fuite» qui, dans des circonstances normales, est une réponse autonome importante, protectrice et saine face à un danger potentiel. Cependant, en cas de traumatisme continu, comme l'exposition à des violences fréquentes ou régulières, les récepteurs cérébraux peuvent être modifiés de façon permanente, entraînant des niveaux élevés de cortisol de façon prolongée et une réaction excessive récurrente au stress.⁴⁹

De nombreux effets épigénétiques sont sensibles au temps et, une fois établis, sont très difficiles, voire impossibles, à inverser. On ne saurait trop insister sur l'importance d'un environnement familial et communautaire stable, sûr, aimant et attentif, saturé d'interactions de qualité entre l'adulte et l'enfant qui stimulent l'apprentissage et la créativité, comme moyen de favoriser le potentiel positif de l'épigénome pendant l'enfance.

D. Comment les expériences précoces modifient l'expression génétique et façonnent le développement

1. Le système nerveux central joue un rôle essentiel tout au long du processus de développement de l'enfant. Il constitue le lien vital entre l'environnement et l'organisme. Le cerveau assure le lien entre tout ce qui se passe à l'extérieur du corps et ce qui se passe à l'intérieur. Il s'agit d'une voie à double sens sur laquelle les données environnementales sont recueillies et les réactions et ajustements appropriés sont formulés et dirigés. Il est capable d'évaluer l'efficacité des réponses qu'il a formulées. Il y a une part importante d'essais et d'erreurs, et les réévaluations et les réajustements sont constants. Le développement normal du cerveau ne peut se faire sans une stimulation et une activité constantes. Il est essentiel que ce processus soit permanent. Il est essentiel à la croissance et au développement normaux du cerveau. L'isolement et l'inactivité peuvent être un facteur paralysant pour la croissance et le développement du cerveau.

Il existe un lien direct entre les processus de développement du cerveau en pleine croissance de l'enfant et son environnement extérieur. Parmi ceux-ci figurent des facteurs environnementaux tels que le stress, les abus, la nutrition et les toxines, dont il a été démontré qu'ils ont un impact négatif sur la santé mentale et le développement psychosocial de l'enfant, avec des conséquences à long terme qui peuvent durer toute la vie.

2. En plus des signaux externes, les neurones fournissent des informations régulatrices, avec la possibilité de diriger la production de protéines à l'intérieur des cellules.

3. Les protéines de régulation des gènes sont impliquées dans l'attraction ou la répulsion des enzymes qui ajoutent ou suppriment les marqueurs épigénétiques.

4. Les marqueurs épigénétiques contrôlent l'endroit et la quantité de protéines fabriquées par un gène, ce qui a pour effet d'activer ou de désactiver un gène, déterminant ainsi la façon dont le cerveau et le corps se développent.

E. Un épigénome fonctionnel est nécessaire tout au long de la vie.

Le graphique ci-dessous, emprunté à «Biology by the Numbers», indique les taux de renouvellement des lignées cellulaires, dont beaucoup durent moins de 10 jours. Les globules rouges sont relativement durables, nécessitant un remplacement tous les 120 jours. Étant donné qu'il y a environ 3×10^{13} globules rouges dans le corps humain moyen, pour suivre les besoins de remplacement, il faut produire environ 100 millions de nouveaux globules rouges chaque minute tout au long de la vie d'un adulte.

Nous avons noté précédemment que l'épigénome est extrêmement actif au cours du développement embryologique en raison du grand nombre de nouvelles lignées cellulaires sélectionnées par voie épigénétique. Comme l'indique ce graphique, le travail de l'épigénome n'est pas terminé à l'âge adulte, nous avons constamment besoin de nombreuses cellules de remplacement.

Tableau suivant : Temps ou taux de renouvellement cellulaire dans différents tissus du corps humain. Les valeurs sont arrondies à un chiffre significatif. Pour donner un contexte par le biais des processus de remplacement de la vie quotidienne, on note que les cheveux s'allongent d'environ 1 cm par mois.⁵⁰

cell type	turnover time	BNID
small intestine epithelium	2-4 days	107812, 109231
stomach	2-9 days	101940
blood Neutrophils	1-5 days	101940
white blood cells Eosinophils	2-5 days	109901, 109902
gastrointestinal colon crypt cells	3-4 days	107812
cervix	6 days	110321
lungs alveoli	8 days	101940
tongue taste buds (rat)	10 days	111427
platelets	10 days	111407,111408
bone osteoclasts	2 weeks	109906
intestine Paneth cells	20 days	107812
skin epidermis cells	10-30 days	109214, 109215
pancreas beta cells (rat)	20-50 days	109228
blood B cells (mouse)	4-7 weeks	107910
trachea	1-2 months	101940
hematopoietic stem cells	2 months	109232
sperm (male gametes)	2 months	110319, 110320
bone osteoblasts	3 months	109907
red blood cells	4 months	101706, 107875
liver hepatocyte cells	0.5-1 year	109233
fat cells	8 years	103455
cardiomyocytes	0.5-10% per year	107076, 107077, 107078
central nervous system	life time	101940
skeleton	10% per year	109908
lens cells	life time	109840
oocytes (female gametes)	life time	111451

Résumé

1. L'épigénétique est l'un des domaines les plus dynamiques de la biologie moléculaire. Si l'on considère la proportion relative du génome humain occupée par des gènes à ARN non codant qui semblent être principalement concernés par des fonctions épigénétiques, par rapport à la portion de gènes codants, on doit conclure que la somme totale des activités épigénétiques, sur la base de notre compréhension actuelle, dépasse maintenant les fonctions génétiques simples abordées par le dogme central. Le temps de la révision du dogme central est-il arrivé ?

2. La proportion du génome humain total consacrée à la synthèse des protéines est désormais éclipsée par la portion épigénétique consacrée au *contrôle* de la synthèse des protéines par le vaste système épigénétique de gestion des gènes.

3. L'épigénétique joue un rôle majeur dans l'étiologie, le pronostic et le traitement du cancer. La reconnaissance de l'importance du statut du phénotype méthylateur des îlots CpG (CIMP+) dans la quasi-totalité des cancers constitue une avancée majeure dans l'orientation de la recherche sur le cancer vers les bases moléculaires de toutes les malignités.

4. L'épigénétique peut exercer un contrôle puissant sur la génétique, comme l'illustre l'inactivation quasi-complète d'un chromosome entier, le chromosome X chez tous les mammifères femelles, sans cette inactivation, aucun mammifère femelle ne survivrait.

5. Nous commençons à reconnaître les potentiels épigénétiques au cours de la croissance et du développement de l'enfant, comme le montre le «Working Paper no. 10» rédigé par Jack P Shonkoff M.D., président, et al., sous les auspices du National Scientific Council on the Developing Child, à l'Université de Harvard (2010). Si la déclaration d'ouverture de leur rapport est vraie, «De nouvelles recherches scientifiques montrent que les influences environnementales peuvent réellement affecter l'expression des gènes et la manière dont ils sont exprimés. Ainsi, l'ancienne idée selon laquelle les gènes sont «gravés dans le marbre» ou qu'ils sont les seuls à déterminer le développement a été réfutée.» Si cela est vrai, et j'en suis personnellement convaincu, par extrapolation, cela s'applique non seulement aux enfants mais aussi aux humains de tous âges. Et si l'on tient compte du potentiel transgénérationnel de l'épigénétique, l'impact sur l'amélioration de la société est illimité.

6. Dans notre étude de la science, alors que nos pouvoirs d'observation s'étendent grâce aux progrès technologiques et aux capacités d'ingénierie dans la construction de machines capables d'étendre notre vision aux confins de l'univers, et en même temps d'atteindre le niveau moléculaire du fonctionnement interne de l'abondante vie environnante dont nous faisons partie, nous rencontrons inévitablement des phénomènes qui ne cadrent pas avec une théorie de la causalité basée entièrement sur la probabilité mécaniste.

Nous commencerons par des dilemmes simples tels que la cause de la distribution non aléatoire des îlots CpG dans les génomes des mammifères. Quelle est l'explication des incohérences déroutantes présentées par les activités des méthyltransférases ?

Quelle est l'origine de la conception et de la structure de la molécule d'ADN, phénoménale à bien des égards, dont Francis Crick était parfaitement conscient ? De même, comment sont nées la conception et les instructions pour les milliers de protéines complexes, illustrées par l'ARN polymérase II, qui effectue sa copie de l'ADN sur l'ARN à une vitesse incroyable, essentiellement sans défaut, fournissant les informations pour assembler les acides aminés pour les milliers de protéines dans chaque cellule vivante ? Comment le concept d'une molécule d'information peut-il résulter d'un processus moléculaire entièrement mécaniste ? Comment le code génétique universel a-t-il été conçu ? Comment le Code Génétique Universel est-il apparu au début du cycle de l'évolution, alors que son existence même est généralement conçue par les darwinistes mécanistes comme ayant été dérivée du processus d'évolution même, alors que nous avons récemment appris qu'en fait, il dirige ce processus ?

Enfin, nous ne devons pas ignorer les nanomachines moléculaires qui s'agitent dans chaque cellule de notre corps pour effectuer de minuscules activités mécaniques essentielles qui, à bien des égards, reflètent les processus génétiques et épigénétiques

dont il est question ici. Quelle forme de supervision pourrait expliquer leur mode de fonctionnement extrêmement efficace et apparemment coopératif ?

Remerciements : Je tiens à exprimer ma plus profonde gratitude à mon fils, Michael, pour ses conseils et son assistance technique conséquente, ainsi qu'à Betty, mon épouse depuis 62 ans, qui, comme toujours, m'a apporté son soutien et m'a accordé son oreille critique tout au long de ce projet.

Notes de fin (Références)

1. *Le Livre d'Urantia*, p.483, Fondation Urantia, (1955) .
2. Lodish, et.al. *Molecular Cell Biology*, 7th edition, W. H. Freeman and Company, New York, p.133, (2013).
3. Mora, Camil, Tittensor, Derek P. , Adl, Sina, Simpson, Alastair G. B. , Worm, Bori, "How Many Species Are There on Earth and in the Ocean ?", *PLOS Biolog*, **9** (8) : e1001127. (2011).
4. Jablonski, D. X "Extinction : past and present". *Nature*. **427** (6975) : 589. Bibcode:2004, Nature,427.589J. (2011).
5. Meyer, Steven C., Why God is still the best scientific theory to explain our life on earth, *New York Post*, (17 juillet 2021).
6. *Le Livre d'Urantia*, p.667, Fondation Urantia, (1955).
7. Ibid. p.669.
8. Lodish, et.al. *Molecular Cell Biology*, 7th edition, W. H. Freeman and Company, New York, p.116, (2013).
9. McGhee, J. D. et Ginder, G. D., Specific DNA methylation sites in the vicinity of the chicken beta - globin genes. *Nature* **280**, 419 - 420. (1979).
10. Mahmoud, Abeer M. et Mohamed, M. Ali, Methyl Donor Micronutrients that Modify DNA Methylation and Cancer Outcome, *Nutrients*, **11** (3), 608 ; (March 13, 2019).
11. Reed, Michael C., Nijhout, H. Frederick, Neuhouser, Marian L., A mathematical Model Gives Insights into Nutritional and Genetic Aspects of Folate - Mediated One - Carbon Metabolism, *The Journal of Nutrition*, vol. **136**, issue 10, pp. 2653 - 2661, (October 2006).
12. Wu, Wao, et Sun, Yi Eve, Epigenetic Regulation of Stem Cell Differentiation, *Pediatric Research*, **59**, p. 21-25, (1er avril 2006.)
13. Francisco Antequera et Adrian Bird, CpG Islands, et Institute of Cell and Molecular Biology, Université d'Édimbourg, Kings Buildings, **Édimbourg** EH9 3JR, **Écosse**.
14. Rosa, Miquel De la, éditeur, *EBS Letters*, vol. **583**, numéro 111, (5 juin 2009).
15. Paola, Caiafa, et Zampieri, Michele, DNA methylation and chromatin structure : The puzzling CpG islands, *Journal of Cellular Biochemistry*, (14 novembre 2004).
16. *Le Livre d'Urantia*, p.665, Fondation Urantia (1955).
17. Bloom, Kerry S., Centromeric Heterochromatin : The Primordial Segregation Machine, *Annual Review of Genetics*, (23 novembre 2014) : **48** : pp. 457-484.

18. Simmons, D. . Epigenetic Influences and Disease, (Influences épigénétiques et maladies,) *Nature Education*, (2008) **1**(1):6.
19. Villegas, Victoria E., Zaphiropoulos, Peter G., Neighboring Gene Regulation by Antisenes Long Non-Coding RNAs, *International Journal of Molecular Science*, (3 février 2015), **16**(2) pp. 3251-3266.
20. Zhang, Xiaopei, Wang, Wei, Zhu, Weidong, Dong, Jie, Cheng, Yingying, Yin, Zujun, Shen, Fafu, , Mechanisms and Functions of Long Non-Coding RNAs at Multiple Regulatory Levels, *Int. J. Mol. Sci.* (2019).
21. Trevino, Lindsay S., Wang, Quan, et Walker, Cheryl L., Phosphorylation of Epigenetic "Readers, Writers and Erasers" : Implications for Developmental Reprogramming and the Epigenetic Basis for Health and Disease, *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, vol. **118**, pp. 8-13, (juillet 2015).
22. Lodish, W. H., et.al., *Molecular Cell Biology*, p. 90-91, Freeman and Company, New York, (2013).
23. Reinius, B., et.al., *BMC Genomics*, (6) (2010).
24. Hanahan, Douglas, et Weinberg, Robert A., The hallmarks of cancer, *Cell*, **100** (1) : pp. 57-70, (2000).
25. Schmitt, Adam M., et Chang, Howard Y., Long Noncoding RNAs in Cancer Pathways, *Epigenetics and Cancer*, vol. **29**, Issue 4, p.452-463, (11 avril 2016).
26. Toyota, M., Ahuga, N., Ohe-Toyota, M., Herman, J. P. Baylin, S. B., et Issa, J. P. J., "CpG island methylator phenotype in colorectal cancer, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. **96**, no. 15, pp. 8681-8686, (1999).
27. Puccini, Alberto, et.al. Colorectal cancer: epigenetic alterations and their clinical implications, (Cancer colorectal : altérations épigénétiques et leurs implications cliniques,) *Biochimica et Biophysica Acta, BBA, Reviews on Cancer*, vol. **1868**, numéro 2, pp. 439-448 (décembre 2017).
28. CIMP- Positive Status is More Representative in Multiple Colorectal Cancers than in Unique Primary Colorectal Cancers, (Le statut CIMP-positif est plus représentatif dans les cancers colorectaux multiples que dans les cancers colorectaux primaires uniques), Tapial, Sandra, et.al. *Scientific Reports*, vol. **9**, numéro d'article : 10516, (19 juillet 2019).
29. Samowitz, W. S., Albertsen, H., Herrrik, J., "Evaluation of a Large population-based sample supports a CpG island methylator phenotype in colon cancer", *Gastroenterology*, vol. **129**, no. 3, pp. 837-845, (2005).
30. Nevin C., Carroll M., (2015) Sperm DNA Methylation, Infertility and Transgenerational Epigenetics. (Méthylation de l'ADN du sperme, infertilité et épigénétique transgénérationnelle.) *HSA Journal of Genetics and Genomics Sciences*, **1**:004 (2 décembre 2015) .
31. Adrian Bird, DNA methylation patterns and epigenetic memory, *Genes and Development*, 16:6-21, Cold Spring Harbor Laboratory Press, (2002).
32. Colot V. et Rossignol J. L., Eukaryotic DNA methylation as an evolutionary device. *BioAssays* **21**:402 - 411 *CrossRef Medline Web of Science Google Scholar*. (1999).
- 33 *Le Livre d'Urantia*, Fondation Urantia, p.1220, (1955).
34. Poulsen P., Esteller M., Vaag A., Fraga M.F. (2007) The Epigenetic Basis of Twin Discordance in Age-Related Diseases. *Pediatric Research*, **61** : 38R-42R.

35. Fraga, Mario F., et.al., Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *PNAS*, **102**:10604-9. (11 juillet 2005).
36. Experimental figure 21–4, cell location determines cell fate in early embryo. (Figure expérimentale 21-4, la localisation des cellules détermine le destin cellulaire chez l'embryon précoce.) Lodish, et.al *Molecular Cell Biology*, p. 981, (2013).
37. *Le Livre d'Urantia*, Fondation Urantia p.1922, (1955).
38. Shonkoff, Jack P. et.al. Chair, national scientific council on the developing child, (Président du Conseil scientifique national sur l'enfant en développement,) (2010.) Early Experiences Can Alter Gene Expression and Affect Long-Term Development : Document de travail n° 10.
39. D. J. Petitt, H. B. Baird, et K. A. Aleck, " Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy ", *The New England Journal of Medicine*, vol. **308**, no. 5, pp. 242-245, (1983).
40. Zimmet, Paul Z., Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history? (Le diabète et ses initiateurs : la plus grande épidémie de l'histoire de l'humanité ?) *Clinical Diabetes and Endocrinology*, vol. **3**, article numéro un (18 janvier 2017).
41. Adams, Jill U., Obesity, Epidemics, and Gene Regulation, *Nature Education*, **1** (1) : 128 (2008).
42. Zhao-Jia Ge, Cui-Lian Zhang, Heide Schatten, Qing-Yuan Sun, Maternal Diabetes Mellitus and the Origin of Non-Communicable Diseases in Offspring : The Role of Epigenetics, *Biology of Reproduction*, ,, volume **90**, numéro 6, 1391-6 (1Juin 2014).
43. Oputa, R. N. et Chinenye, S., Diabetes mellitus : a global epidemic with potential solutions, *African Journal of diabetes medicine*, (Nigeria), (2012).
44. *Le Livre d'Urantia*, Fondation Urantia, p.848, (1955).
45. Sweatt, J. D., An atomic switch for memory. *Cell*, 129 (un), 23 - 4. (2004) ; Sweatt, J. D., Experience - dependent epigenetic modifications in the central nervous system. *Biological Psychiatry*, **65** (3),191-7 (2009).
46. Levitt, P., Structural and functional maturation of the developing primate brain. *Journal of Pediatrics*, **143** (4), 35-45, (2003).
47. Miller, C. A., Campbell, S. L., & Seatt, T. J. D. DNA methylation and histone acetylation work in concert to regulate memory formation and synaptic plasticity. *Neurobiology of Learning and Memory*, **89**(4), 599-60, (2008).
48. Toga, Arthur W., Thompson, Paul M., Sowell, Elizabeth R., Mapping Brain Maturation, *Focus*, vol **4**, issue 3, 378 - 390, (1 août 2006).
49. McGowan, P. O., Sasaki, A., D'Alessio, A. C., Dymov, S., Labonte, B., Szyf, M.... & Meany, M. J. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. La régulation épigénétique du récepteur des glucocorticoïdes dans le cerveau humain est associée à la maltraitance dans l'enfance. *Nature Neuroscience*, **12**(3), 342-348, (2009).
50. À quelle vitesse les cellules du corps se remplacent-elles ? *Biologie cellulaire*, par les chiffres, (BNID 109909). How Quickly do Cells in the Body Replace Themselves? *Cell Biology*, By the Numbers, (BNID 109909).