

**Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche  
Université "Salah Bounider" Constantine 3  
Faculté de médecine Belkacem Bensmain  
Département de médecine  
Laboratoire de biochimie  
CHU de Constantine**

## **Cours de génétique de 2<sup>ème</sup> année Médecine**

### **Modifications épigénétiques**

Modifications post traductionnelles des histones et code des histones  
/ Méthylation de l'ADN

**Elaboré par le P<sup>r</sup> Sifi Karima**

**Responsable du module : P<sup>r</sup> K Sifi**

## **Modifications épigénétiques**

Modifications post traductionnelles des histones et code des histones  
/ Méthylation de l'ADN

### **Objectifs pédagogiques**

- Décrire les principales modifications post traductionnelles des histones et leurs conséquences (code des histones).
- Décrire les principales modifications enzymatiques de l'ADN et leurs conséquences

### **Plan du cours**

- I. Introduction
  - II. Modifications post traductionnelles des histones
    - II.1. L'acétylation
    - II.2. La méthylation :
    - II.3. La phosphorylation
    - II.4. Ubiquitination
  - III. Au niveau de l'ADN : la méthylation de l'ADN
- Conclusion

# Modifications épigénétiques

## Modifications post traductionnelles des histones et code des histones

### / Méthylation de l'ADN

#### I. Introduction

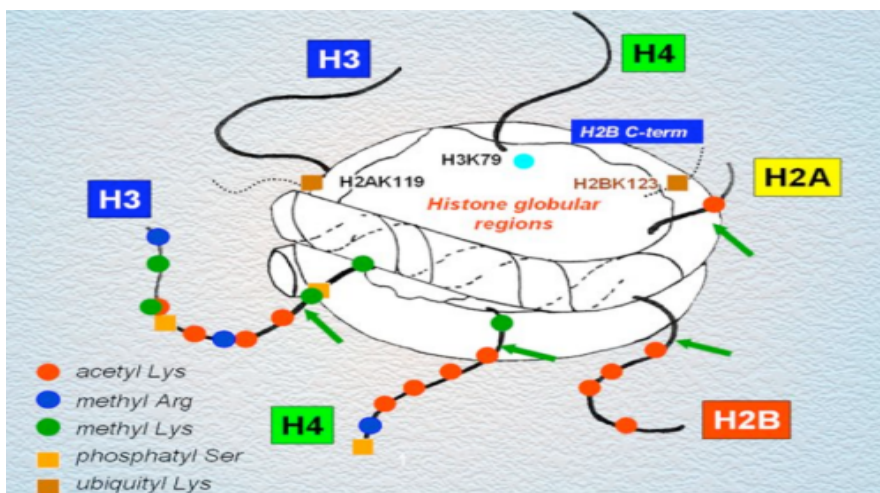
Dès les premières étapes de l'assemblage de la chromatine, la particule élémentaire peut être soumise à des variations :

- Au niveau des **histones** qui peuvent soit présenter différentes modifications post-traductionnelles, soit exister sous des formes variantes.
- Au niveau de l'**ADN** (par exemple : par méthylation).

Il existe quatre types majeurs de modifications des histones : l'acétylation, la méthylation, la phosphorylation et l'ubiquitination.

Il a été proposé que les modifications post-traductionnelles (MP) des histones formaient un «code» épigénétique qui, une fois lu par des protéiques spécifiques, serait finalement traduit en un état chromatinien particulier: actif, permissif, restrictif ou inactif.

Les MP touchent les extrémités généralement N-terminales des histones. Elles sont dynamiques et réversibles.



#### II. Modifications post traductionnelles des histones

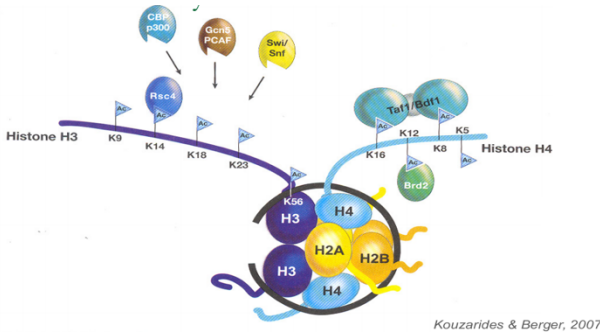
##### II.1. L'acétylation

L'acétylation des histones consiste en un transfert d'un groupement acétyle à partir d'un acétyl-CoA vers le groupement amino-terminal des résidus lysines(K) des histones.

L'acétylation est un processus **réversible**, régulé par deux classes d'enzymes dont l'activité est antagoniste : les histones acétyltransférases (HAT), qui ajoutent un groupement acétyl, et les histones déacétylases (HDAC), qui l'enlèvent.

L'acétylation permet la **neutralisation des charges positives** des lysines, diminuerait ainsi les liaisons électrostatiques entre l'ADN (chargé négativement) et les histones, avec comme

conséquence **une décompaction** de la chromatine facilitant l'accessibilité de la séquence ADN correspondante aux facteurs de transcription.



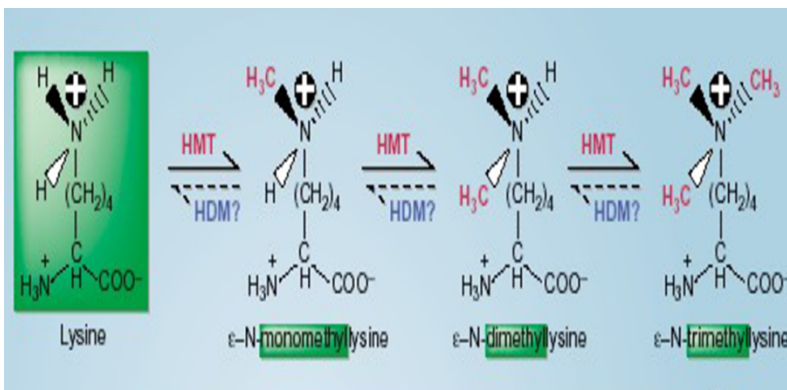
**II.2. La méthylation :**

La méthylation des histones consiste en l'ajout d'un groupement **méthyl** (CH<sub>3</sub>) sur les résidus **lysine** et **arginine** (des histones H3 et H4 principalement).

Les résidus lysine peuvent être mono-, di- ou tri-méthylés et les résidus arginine mono- ou di-méthylés.

La méthylation est catalysée par les histones méthyltransférases (HMT) à partir de la S-adénosyl-méthionine et est réversible grâce à l'action d'enzymes de déméthylation.

Contrairement à l'acétylation, la méthylation des parties N-terminale des histones **ne modifie pas la charge du nucléosome**. Par contre elle joue un rôle important **dans le recrutement de facteurs régulant l'accessibilité de la chromatine**.



**Histones Méthyl transférases**

Les histones méthyltransférases sont classées en deux groupes:

- les méthyltransférases de type I ou PRMT (Protein R (arginine) méthyltransferase).
- les méthyltransférases de type II ou HKMT (Histone K (lysine) Transferase).

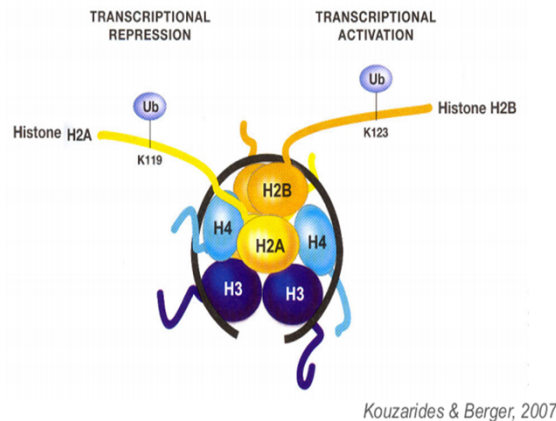
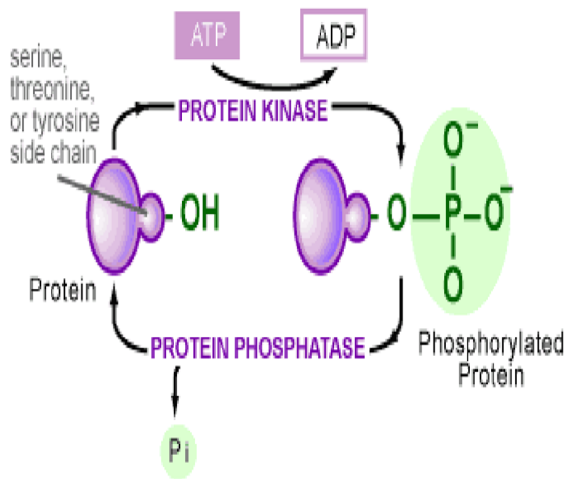
- Les histones méthyltransférases présentent **une spécificité de résidus**.
- Les histones déméthylases enlèvent le groupement méthyle

**II.3. La phosphorylation**

Cette modification correspond au transfert d'un groupement phosphate à partir d'une molécule d'ATP sur un résidu sérine, thréonine ou tyrosine.

Cette réaction est réversible et est catalysée par des **phosphatases**.

L'ajout d'un groupement phosphate confère une charge négative au résidu modifié. Cela a pour conséquence de diminuer l'affinité des histones pour l'ADN.



## Phosphorylation

## Ubiquitination

### II.4. Ubiquitination

L'ubiquitination des histones consiste en la fixation covalente sur les histones H2A et H2B, d'une petite protéine l'**ubiquitine**. L'ajout de **plusieurs copies** d'ubiquitine est très souvent lié à la **dégradation par le protéasome** de la protéine modifiée.

Cette modification des histones est particulière car elle ne met en jeu qu'une simple **mono-ubiquitinylation** non dégradative d'une lysine dans le domaine carboxy-terminal des histones H2A ou H2B.

La relation entre ubiquitination des histones et état transcriptionnel dépend du résidu modifié :

- La mono-ubiquitination de H2A est nécessaire à la répression des gènes,
- alors que H2B est surtout associée à l'activation transcriptionnelle.

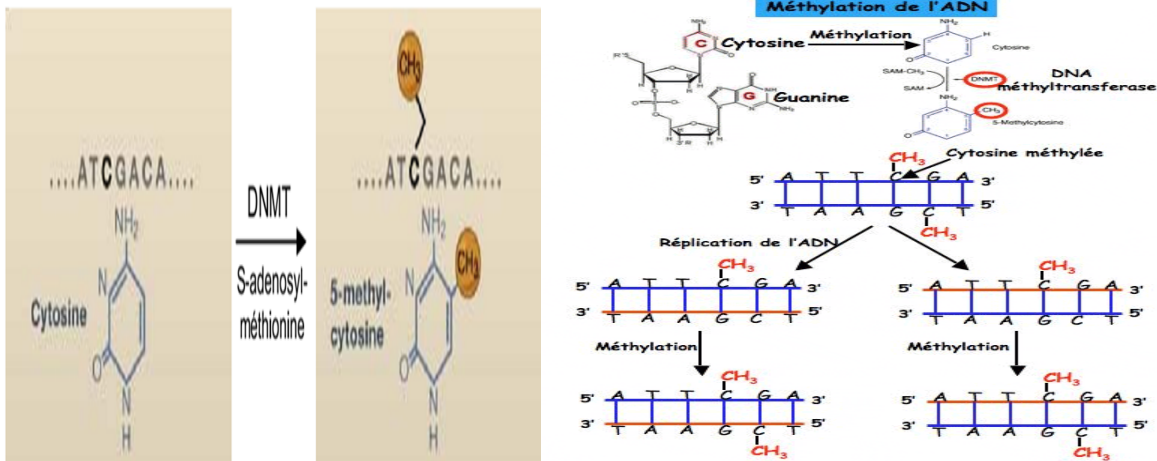
### III. Au niveau de l'ADN : la méthylation de l'ADN

La modification majeure de l'ADN est la méthylation, qui consiste en l'ajout d'un groupement méthyl (CH<sub>3</sub>) sur le carbone C5 d'une cytosine (5-méthylCytosine) précédant un résidu Guanine (G). Cette réaction chimique est catalysée par des enzymes appelées ADN méthyltransférases (DNMT), à partir de S-adenosyl-méthionine (SAM).

La méthylation de l'ADN sur les CpG est retrouvée dans tout le génome, notamment au niveau des éléments répétés et du corps des gènes, mais aussi sur certains **promoteurs (îlots CpG)**.

La méthylation de l'ADN est donc considérée comme **répressive de la transcription**.

La méthylation des promoteurs est essentielle pour les gènes soumis à l'empreinte parentale, et pour les gènes du chromosome X inactif chez les mammifères femelles.



**DNMT1 : Maintien des profils de méthylation au cours de la division cellulaire.**

**DNMT2 : Fonction inconnue**

**DNMT3 : Méthylation de novo:**

La méthylation de l'ADN est mise en place par des enzymes spécifiques, les DNA méthyltransférases (DNMTs). Il existe deux familles de DNMTs, qui sont un peu différentes en termes de structure et de fonctions, **assurant la mise en place ou le maintien de la méthylation de l'ADN**. Chez les mammifères, les DNMTs sont au nombre de 4. La famille des DNMT3 regroupe les méthyltransférases « **de novo** », **qui établissent le patron de méthylation**. Cette famille comporte deux enzymes catalytiquement actives, DNMT3a et DNMT3b, et un facteur régulateur, DNMT3-Like (DNMT3L). DNMT3L interagit avec DNMT3a ou DNMT3b et permet d'augmenter leur activité enzymatique, agissant ainsi comme un régulateur de la méthylation de novo de l'ADN. La protéine DNMT1 est quant à elle une méthyltransférase « de maintien », qui permet de rétablir la méthylation des deux brins de l'ADN lors de la réplication (méthylation du brin néosynthétisé). Cette enzyme va donc avoir pour substrat des CpG hémiméthylés. DNMT2, initialement classée.

### **Conclusion**

La structure de la chromatine est **dynamique**.

Elle peut être temporairement modifiée grâce à des complexes de remodelage de la chromatine et à des enzymes qui modifient les queues N terminales des histones.

Par ce mécanisme, la cellule peut rapidement contrôler l'accès à certaines séquences d'ADN par des protéines spécialisées permettant ainsi un contrôle précis de l'expression des gènes, de la réplication et de la réparation de l'ADN.

### **Références bibliographiques.**

- Michel Morange. Quelle place pour l'épigénétique ? Médecine/sciences 2005 ; 21 : 367-9

-Hélène JAMMES. Épigénétique : une lecture du génome via des : Modifications stables / transitoires et transmissibles. Bull. Acad. Vét. France -2014 - Tome 167 - N°2.

- Marc Lipinski, Stéphanie Lorain, Filomena De Lucia. Plasticité chromatinienne, contrôle de l'expression génique et pathologie humaine. Médecine/sciences 2000; 16 : 69-76.