

- dégrade, leur production est à nouveau favorisée, car le rétrocontrôle diminue.

Un exemple bien étudié est celui des gènes et des protéines qui déterminent le fonctionnement de l'horloge circadienne. Deux protéines, *Per* et *Cry*, synthétisées sous l'action des protéines *Clock* et *Bmal1*, inhibent en retour ces deux molécules, ce qui stoppe l'expression des gènes *per* et *cry*. La concentration des deux protéines devient alors si faible qu'elles ne bloquent plus *Clock* et *Bmal1*, ce qui relance le cycle (les gènes *per* et *cry* pouvant de nouveau s'exprimer).

Résumons-nous. L'expression aléatoire des gènes est un phénomène répandu dans le monde vivant, explicable par des mécanismes moléculaires et structuraux, et contrôlé. Cette conclusion semble contre-intuitive. Le hasard serait-il contrôlé – ou déterministe – quand il s'agit de l'expression des gènes ?

La cellule constitue un milieu organisé et contraignant où les interactions moléculaires mettent en jeu des forces physicochimiques. Certes, les molécules en jeu sont si nombreuses qu'il semble vain d'espérer connaître leurs interactions. Mais cela ne signifie pas que l'expression aléatoire des gènes n'a pas de causes, qu'elle n'est pas déterminée.

Inversement, un processus déterministe a une probabilité maximale de se produire. En génétique, un tel processus se résume à la prédiction suivante : si une cellule a les gènes *a*, *b*... *n*, dans des conditions *c*, elle se différenciera inéluctablement en adoptant le phénotype *p* ; les conditions initiales imposent le comportement de la cellule. Ainsi, on peut prédire qu'une cellule souche du sang se différenciera en globule rouge si une série particulière de gènes est transcrite, alors que l'expression d'une autre combinaison de gènes produira un globule blanc. La prédiction considère donc les événements avec une probabilité égale à 0 (rien ne se passe comme prévu) ou à 1 (l'événement prédit se produit).

Nous entrevoyons alors une grammaire commune. La grille de lecture probabiliste affirme qu'une cellule va exprimer le phénotype *p*, non avec une probabilité de 0 ou de 1, mais avec une certaine probabilité située entre ces valeurs. Dans un tissu composé de nombreuses cellules, compte tenu des effets de moyenne appliqués aux variations entre cellules, la probabilité que les phénomènes aléatoires donnent un résultat prédictible et reproductible se rapproche alors de 1.

Le fonctionnement déterministe de la cellule représente donc un cas particulier de l'expression aléatoire des gènes. Selon cette conception, l'expression des gènes serait plus ou moins aléatoire, ou plus ou moins déterminée. Certains gènes seraient transcrits de façon quasi déterministe, grâce à des mécanismes acquis par sélection naturelle : augmentation

du nombre de copies, position sur le génome... D'autres gènes le seraient plus ou moins aléatoirement.

Le hasard joue sans doute un rôle notable quand le nombre de molécules produites est faible. En effet, la variation aléatoire de l'expression d'un gène – une mesure de l'intervention du hasard – est plus importante quand le nombre de molécules du facteur de transcription qui l'active est petit : si 100 molécules d'ARN sont formées dans une cellule, en produire cinq de plus correspond à une variation de 5%. En revanche, si dix molécules d'ARN seulement sont transcrites en moyenne, une transcription supplémentaire de cinq molécules représente une variation de 50%.

De nombreux travaux laissent penser que le génome n'est pas tant le support d'un programme qu'une « boîte à outils ». Face aux contraintes de l'environnement, la cellule y pioche pour « inventer » de nouvelles solutions. L'expression aléatoire des gènes confère alors un avantage : les cellules dont l'expression des gènes est stochastique survivent mieux aux changements de l'environnement ; certaines d'entre elles trouveront une solution adaptée au bout d'un certain nombre de cycles d'expression aléatoire, alors que les cellules qui expriment toutes les mêmes gènes risquent d'être condamnées. Ce comportement exploratoire suivi d'une stabilisation est une forme de sélection naturelle cellulaire.

UN PHÉNOMÈNE FONDAMENTAL

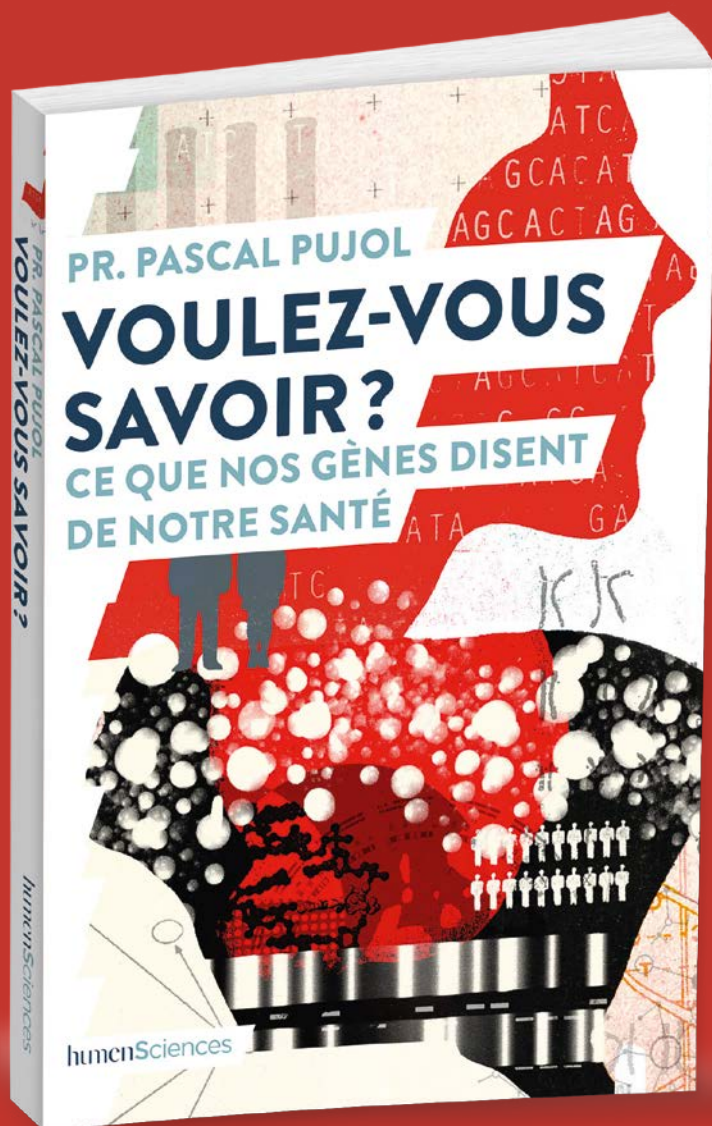
Cependant, il serait absurde de considérer que toute variation aléatoire de l'expression des gènes est avantageuse. Si les produits de certains gènes ainsi activés se révèlent nuisibles, les cellules qui les synthétisent risquent d'être éliminées par la sélection naturelle. Effectivement, plusieurs résultats révèlent que les processus évolutifs ont minimisé l'expression aléatoire des gènes qui limitent la capacité de l'individu à s'adapter. Par exemple, des gènes toxiques pour la levure sont transcrits de façon moins aléatoire que les autres gènes. Certains gènes sont donc plus soumis que d'autres aux fluctuations stochastiques de leur transcription.

Reste la question de fond : l'expression stochastique des gènes n'est-elle pas, plus simplement, un phénomène parasite, un bruit qui empêche le fonctionnement optimal d'organismes gouvernés par leur programme génétique ? Nous sommes nombreux à penser qu'on ne peut la réduire à cela. Elle constitue vraisemblablement aussi la base d'un phénomène biologique fondamental, utile et potentiellement nécessaire qui, en multipliant les combinaisons de gènes exprimés dans une cellule, ferait apparaître celle qui sera adaptée à l'environnement cellulaire, en une forme de sélection naturelle interne à l'organisme. ■

BIBLIOGRAPHIE

- T. HEAMS, *Expression stochastique des gènes et différenciation cellulaire. Le hasard au cœur de la cellule. Probabilités, déterminisme, génétique*, sous la direction de J.-J. Kupiec, O. Gandrillon, M. Morange et M. Silberstein, Syllepse, 2009.
- T. HEAMS, PH. HUNEMAN, G. LECOINTRE & M. SILBERSTEIN, *Les Mondes darwiniens. L'évolution de l'évolution*, Syllepse, 2009.
- A. RAJ ET A. VAN OUDENAARDEN, *Nature, nurture, or chance: stochastic gene expression and its consequences*, *Cell*, vol. 135, pp. 216-226, 2008.
- M. KERN ET AL., *Stochasticity in gene expression: from theories to phenotypes*, *Nat. Rev. Genet.*, vol. 6, pp. 451-464, 2005.
- M. B. ELOWITZ ET AL., *Stochastic gene expression in a single cell*, *Science*, vol. 297, pp. 1183-1186, 2002.

LA MÉDECINE VIT UNE RÉVOLUTION



« UN OUVRAGE DIDACTIQUE
QUI ÉCLAIRE LE DÉBAT. »
MIDI LIBRE

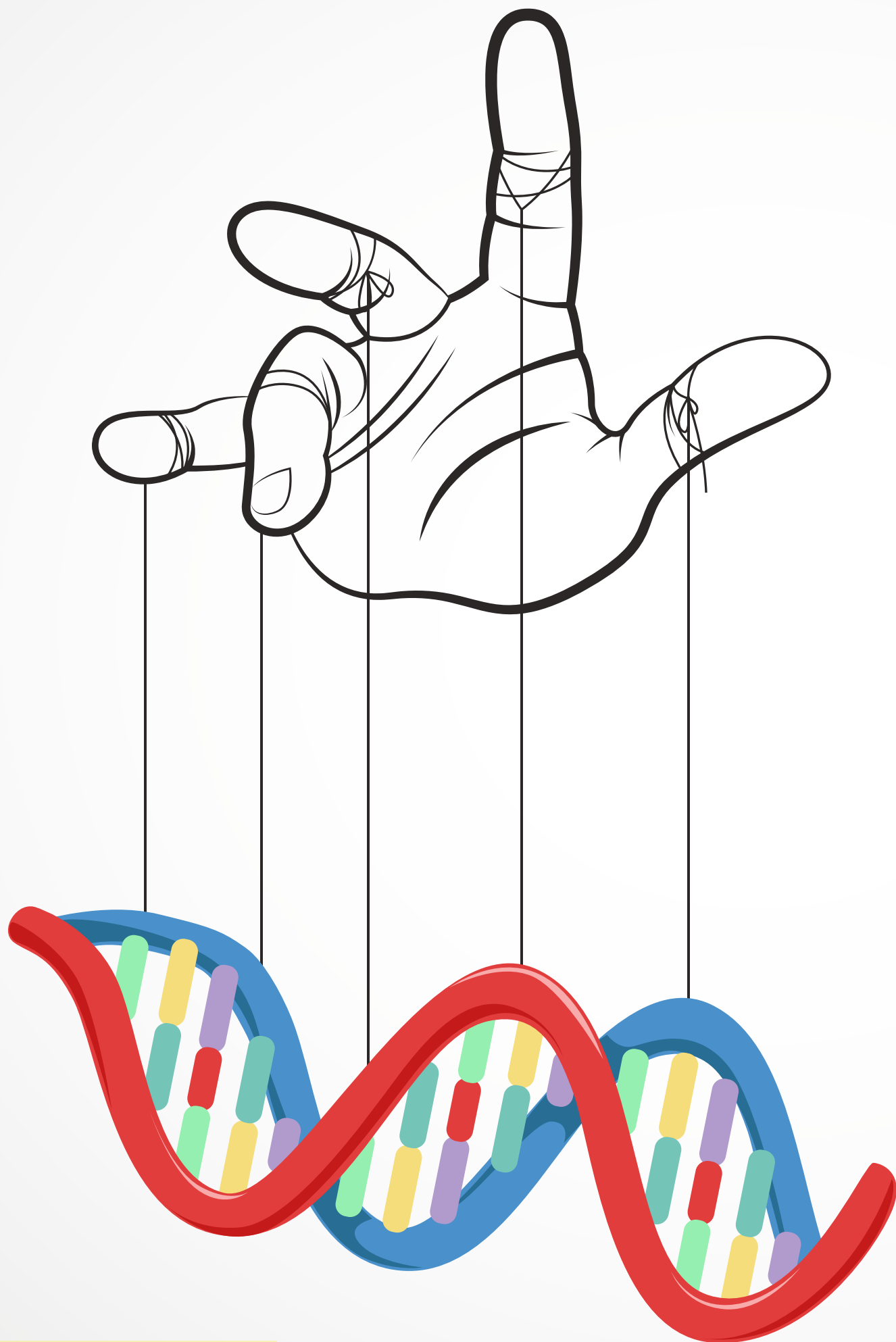
« UN PANORAMA
DES POTENTIALITÉS
DE CETTE NOUVELLE
MÉDECINE. »
LE MONDE

humenSciences

fait entrer la science dans votre vie



humensciences.com



UN GÉNOME SOUS INFLUENCE

Notre génome n'est pas enfermé dans une tour d'ivoire d'où il régenterait le fonctionnement de la cellule et donc de notre organisme. Bien au contraire, il est soumis à des aléas venus de l'extérieur. D'abord, ceux de l'environnement, notamment la pollution, qui imprime ses marques sur l'ADN et influe sur son fonctionnement : c'est l'épigénétique. Nous recevons aussi le renfort de nos microbiotes dont les gènes, trente fois plus nombreux que les nôtres, nous sont devenus au cours de l'évolution indispensables. Enfin, l'ADN n'a jamais été aussi vulnérable et malléable que depuis l'avènement de CRISPR-Cas9, cet outil rendant possible n'importe quelle manipulation génétique, avec une facilité déconcertante.

L'hérédité sans gène

L'expression des gènes varie au gré de modifications des chromosomes, indépendamment des séquences d'ADN. Ces marques dites épigénétiques, sensibles à l'environnement et aux polluants, se transmettent d'une génération à l'autre.

L'ESSENTIEL

● L'expression des gènes est régulée par des facteurs dits épigénétiques – des marques biochimiques sur les chromosomes qui laissent inchangée la séquence d'ADN.

● La plupart de ces marques sont réinitialisées peu après la fécondation.

● L'environnement (polluants, stress, alimentation...) introduit parfois des erreurs épigénétiques et modifie ainsi le comportement des cellules.

● Certaines de ces erreurs sont transmises aux descendants.

L'AUTEUR



MICHAEL SKINNER
est professeur de biologie à l'université d'État de Washington, aux États-Unis.

L

orsque mes enfants sont nés, il y a un peu plus de trente ans, je savais qu'à peu près la moitié de leur ADN était un héritage du mien. À l'époque, on pensait qu'il n'existait qu'une seule voie de transmission des informations biologiques hérissables des parents aux enfants, du moins chez les humains et autres mammifères: le transfert de l'ADN du spermatozoïde et de l'ovule à l'embryon.

Bien sûr, on savait que l'ADN n'est pas tout. Si de nombreux traits y sont inscrits sous la forme de gènes codants – des séquences qui déterminent la forme et la fonction des protéines –, ce que nous absorbons compte aussi. Les conditions de vie, l'alimentation, la pollution, le stress... influent sur le fonctionnement des gènes. Par exemple, on invoque souvent les facteurs sociaux et environnementaux pour expliquer pourquoi de vrais jumeaux souffrent parfois de maladies différentes, malgré un patrimoine génétique très similaire.

Ce que l'on ignorait, c'est qu'on lègue à ses descendants bien plus qu'un code d'ADN. Nos enfants, mais aussi leurs enfants et petits-enfants, pourraient hériter d'une information dite épigénétique. Comme l'information génétique portée par l'ADN, l'information épigénétique est contenue dans les chromosomes et régule le fonctionnement des cellules. Mais il ne s'agit pas de

séquences d'ADN. Ses vecteurs sont divers, incluant de petites molécules biochimiques qui se fixent sur l'ADN et les protéines composant les chromosomes.

Cette information épigénétique est sensible à l'environnement. De fait, certains polluants, notamment des produits chimiques agricoles, le kérosène et même certains plastiques, sont en mesure d'entraîner des aberrations épigénétiques. Et ces anomalies peuvent se traduire en maladies et problèmes de fertilité, sans que la séquence d'ADN soit modifiée. Plus étonnant, de telles «épimutations» sont parfois transmises aux générations suivantes – avec des éventuels risques pour leur santé. Les implications en santé publique sont considérables. La forte progression de l'obésité, du diabète et d'autres maladies chez les enfants du baby-boom et les plus jeunes générations serait liée, en partie, à l'exposition de leurs parents et de leurs grands-parents à des polluants tels que la dioxine et le DDT.

LA MATIÈRE NOIRE DU GÉNOME

Les effets épigénétiques sont connus depuis quelque temps, mais l'étendue de leur rôle n'est apparue que récemment. Il y a plusieurs dizaines d'années, des biologistes ont remarqué que des groupes méthyle (CH_3) sont attachés à l'ADN en de nombreuses positions (voir l'encadré page 48). Chez les mammifères, dont l'homme, cette modification se rencontre souvent aux endroits où la lettre C du code génétique (la cytosine) précède la lettre G (la guanine) – une configuration que l'on retrouve environ 28 millions de fois dans l'ADN humain.

On a tout d'abord cru que la fonction principale de cette méthylation de l'ADN était de réprimer les transposons – des fragments d'ADN capables de se déplacer dans le génome, provoquant parfois des maladies. Aujourd'hui, nous savons que la méthylation contribue aussi à la régulation de l'activité des gènes et qu'elle est perturbée dans de nombreuses maladies, dont les cancers.

Des mutations d'ordre épigénétique, c'est-à-dire laissant inchangée la séquence d'ADN, peuvent-elles se transmettre d'une génération à l'autre, le long de l'arbre généalogique ?

© Milaski/Shutterstock.com

■ Dans les années 1990, des biologistes ont mis en évidence d'autres types de marques épigénétiques et leur fonctionnement. Ils ont découvert que des groupes méthyle, acétyle (CO-CH_3) et d'autres modifications biochimiques marquent des groupes de protéines nommées histones. Dans un chromosome, la molécule d'ADN s'enroule autour de chaque groupe d'histones, formant comme un collier de perles. Les marques épigénétiques contrôlent le degré de resserrement des boucles d'ADN autour des «perles» et l'écart entre chaque perle, ce qui active ou inhibe des ensembles entiers de gènes. Par exemple, les gènes situés dans les endroits très compacts sont réduits au silence, car inaccessibles à la machinerie qui lit les gènes.

Depuis, on a identifié d'autres acteurs épigénétiques tels que la structure tridimensionnelle changeante de l'ADN ou des ARN dits «non codants». Les ARN sont des molécules produites par la cellule lors de la lecture du code ADN. Nombre d'entre eux sont des intermédiaires dans la fabrication des protéines. Mais parmi les ARN non codants (non traduits en protéines), certains modulent les marques épigénétiques de l'ADN et des histones.

Tous ces acteurs épigénétiques régulent l'activité des gènes de façon complexe, sans changement de la séquence d'ADN. L'interaction des gènes et de l'épigénome, l'ensemble des marques épigénétiques, est dynamique et reste encore mystérieuse. On sait que

d'ADN des altérations, la carte des marques épigénétiques varie au cours du développement de l'individu. Ces changements contribuent à déterminer la spécialisation des cellules, c'est-à-dire leur acquisition des caractéristiques de cellules de la peau ou de neurones, par exemple: de légères modulations de l'information épigénétique suffisent à changer la carte des gènes actifs dans tout l'organisme. De même, les substances chimiques dangereuses, les carences nutritives et autres types de stress pourraient entraîner l'apparition ou la disparition de marques épigénétiques, et modifier l'activité des gènes.

Aujourd'hui, le rôle crucial des marques épigénétiques dans le développement, le vieillissement et même le cancer ne fait aucun doute. Mais les biologistes débattent sur la portée de leurs effets: des épimutations anormales peuvent-elles se transmettre sur plusieurs générations de mammifères?

UN HÉRITAGE ACCIDENTEL

Mon premier contact avec cette question a été fortuit. Il y a quelques années, avec des collègues, nous étudions les effets, sur la reproduction des rats, de deux substances chimiques employées dans l'agriculture: le méthoxy-chlore, un pesticide, et la vinclozoline, un fongicide. Ces molécules sont des perturbateurs endocriniens: elles interfèrent avec les signaux hormonaux qui orchestrent la formation des organes de reproduction et leur fonctionnement. Nous les avons injectées à des rates au cours de leur deuxième semaine de gestation – au moment où les gonades de l'embryon se développent. Presque tous les descendants mâles nés de ces mères ont présenté des testicules anormaux, fabriquant des spermatozoïdes médiocres en qualité et en quantité.

Nous ne pensions alors pas à un effet épigénétique, et encore moins à une transmission de ces anomalies par les mères exposées. Aussi n'avions-nous pas prévu de les élever et d'étudier leur descendance. Or un jour, par erreur, on accoupla des rats mâles et femelles issus de cette expérience (sans lien de parenté). Résultat? Plus de 90% des mâles de ces portées arboraient les mêmes anomalies des testicules que leur père, alors que leurs parents étaient des embryons de la taille d'une tête d'épingle lorsque leurs propres mères avaient été exposées aux substances chimiques.

Cela nous surprit. De nombreuses études toxicologiques avaient recherché si des substances répandues dans l'environnement, comme le méthoxy-chlore ou la vinclozoline, provoquaient des mutations de l'ADN. En vain. Ce que confirmait notre étude. De plus, la génétique classique ne pouvait expliquer l'apparition d'un nouveau trait chez 90% de rats issus de différentes familles.

**On lègue
à nos enfants,
petits-enfants...
bien plus qu'un
code génétique
fait d'ADN**

chaque fois qu'une cellule se divise, les marques épigénétiques de ses chromosomes sont copiées et se retrouvent dans ceux des cellules filles. Les événements épigénétiques survenus tôt dans la vie peuvent donc altérer le comportement des cellules à long terme.

De plus, alors que les cellules sont équipées d'une machinerie qui protège la séquence