

> 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