

drogues ou le stress, par exemple –, voire à des modifications des chaînes moléculaires qui peuvent se produire, par hasard, au cours du développement. Deux individus n'auront jamais le même développement embryonnaire et ne vivront jamais exactement les mêmes expériences.

Dès lors, par quels mécanismes ces signaux environnementaux peuvent-ils déclencher une maladie mentale ? Les neurones du cerveau centralisent d'innombrables signaux, échangent des composés chimiques, les neurotransmetteurs, avec les autres neurones pour réagir à chaque expérience – que ce soit regarder un film, serrer quelqu'un dans ses bras, prendre de la cocaïne ou penser au menu du dîner. Les neurotransmetteurs activent ou inhibent de multiples cellules et influent sur l'expression de nombreux gènes. Comprendre le lien entre les neurotransmetteurs et les gènes activés nous aide à préciser comment les neurones réagissent à l'environnement et modulent le comportement.

Ces effets sont souvent très brefs. Par exemple, une exposition à la cocaïne active le circuit cérébral de la récompense, dont le noyau accumbens est un élément clé, conduisant à une euphorie temporaire. Cette sensation s'affaiblit rapidement, car le système revient à la normale. Mais on ignore encore pourquoi des drogues, le stress ou d'autres expériences traumatiques peuvent avoir des effets à long terme, par exemple une dépression ou une dépendance. De nombreux neuroscientifiques pensent que les mécanismes épigénétiques jouent un rôle notable.

Les marques épigénétiques

Pour comprendre pourquoi l'épigénèse a attiré notre attention, rappelons comment est régulée l'activité des gènes. Schématiquement, un gène est une séquence d'ADN imposant la composition d'une protéine. Les protéines assurent la plupart des processus biologiques, contrôlant le fonctionnement des cellules. Dans le noyau cellulaire, cet ADN n'est pas replié au hasard. Au contraire, il est enroulé autour d'amas de protéines nommées histones – comme du fil sur une bobine – et forme ensuite des « paquets » qui constituent les chromosomes. L'ensemble des protéines et de l'ADN dans les chromosomes forme la chromatine.

Cet arrangement ne garantit pas seulement la bonne organisation du noyau cel-

lulaire : il permet de contrôler le comportement des gènes. Quand l'arrangement est compact, les gènes sont généralement silencieux, empêchant l'accès de la machinerie qui transcrit les gènes en brins d'ARN. Dans un neurone, par exemple, les gènes qui codent les enzymes du foie ne doivent pas s'exprimer, et sont donc enfouis dans des régions chromosomiques compactes. Quand un gène est nécessaire, la portion d'ADN où il se trouve se relâche, ce qui permet à la machinerie cellulaire de transcrire l'ADN en ARN. Cet ARN sert de modèle pour la production de la protéine codée par le gène.

L'état dans lequel se trouvent les gènes – condensé (ne pouvant être traduits en protéines de façon temporaire ou permanente) ou décondensé (prêts à produire des protéines) – est influencé par des marques épigénétiques, des molécules qui se fixent sur les histones ou sur l'ADN lui-même. Ces marques créent une sorte de code qui indique le degré de compacité de la chromatine et, par là-même, si les gènes sous-jacents doivent ou non être transcrits (*voir l'encadré ci-contre*). Un gène peut être plus ou moins actif, suivant la façon dont est marquée sa chromatine.

Les modifications épigénétiques sont effectuées par diverses enzymes. Certaines ajoutent ces marques chimiques et d'autres les retirent. David Allis, de l'Université Rockefeller, les a respectivement surnommées les « scripteurs » et les « effaceurs » du code épigénétique. Par exemple, une enzyme, l'histone acétyltransférase, qui fixe des groupes acétyle sur les histones, est un scripteur, et l'histone désacétylase, qui retire cette marque, un effaceur. Ces marques attirent ensuite d'autres protéines qui agissent comme « lecteurs » : elles se lient à des marques épigénétiques spécifiques et peuvent décompacter ou condenser la chromatine environnante en recrutant d'autres protéines de régulation qui stimulent la transcription des gènes concernés ou l'empêchent.

Les histones portant de nombreux groupes acétyle, par exemple, attirent des lecteurs, qui ont tendance à décompacter la chromatine, et d'autres protéines, qui favorisent l'activation des gènes. Inversement, les histones portant beaucoup de groupes méthyle attirent des lecteurs qui peuvent soit stimuler, soit empêcher la transcription, selon la position de ces groupes. Ainsi, l'environnement peut influencer sur l'activité des gènes en régulant le comportement des scripteurs et des effa-

ceurs épigénétiques – et donc le marquage et la structure de la chromatine.

Parfois, ces marques se fixent très peu de temps, par exemple juste pour permettre à un neurone de réagir rapidement à une stimulation intense en produisant une bouffée de neurotransmetteurs. Souvent, les marques restent en place pendant des mois ou des années – voire pendant toute la vie quand il s'agit, par exemple, de renforcer ou d'affaiblir les connexions neuronales impliquées dans la formation et le stockage des souvenirs.

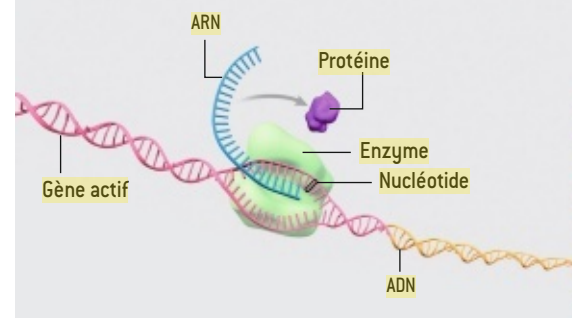
Ajouter (ou retirer) des groupes acétyle et méthyle – et d'autres marques – à la chromatine permet au cerveau de réagir et de s'adapter. Aujourd'hui, on découvre, chez l'animal, que ces mécanismes épigénétiques bénéfiques peuvent être perturbés dans des troubles, tels que la dépendance et la dépression, où des modifications épigénétiques anormales pourraient mettre en place des comportements inadaptés. L'examen de tissu cérébral humain, prélevé *post mortem*, suggère qu'il pourrait en être de même chez l'homme.

Les découvertes liées à la dépendance sont fondées sur notre connaissance, déjà

Les modifications épigénétiques des gènes diffèrent des mutations génétiques. Elles peuvent perturber le fonctionnement du cerveau et de divers organes.

Les mutations génétiques modifient généralement le sens du message codé

La séquence des nucléotides d'un gène impose la constitution de la protéine qu'il code. Quand un nucléotide est erroné ou qu'une mutation est présente dans le gène, la protéine codée a une forme ou une fonction anormale. Il est également possible qu'elle soit synthétisée en excès ou, au contraire, en trop faible quantité.



ancienne, de la façon dont les drogues perturbent le circuit cérébral de la récompense. De nombreuses études ont permis d'identifier des changements notables d'activation des gènes en présence de cocaïne, d'opiacés et autres drogues. On a montré que certains de ces changements dans l'expression des gènes persistent même après plusieurs mois d'abstinence, bien que les chercheurs ne sachent pas pourquoi.

Des gènes activés, d'autres éteints

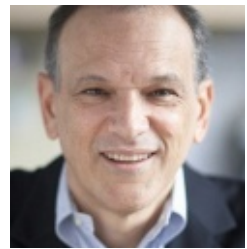
Étant donné les effets à long terme que peuvent avoir les modifications épigénétiques, nous avons entrepris, il y a une dizaine d'années, d'examiner si la cocaïne pouvait modifier le marquage épigénétique des gènes dans le système de la récompense. Cette drogue puissante crée une dépendance aussi bien chez l'homme que chez l'animal, ce qui permet l'étude en laboratoire de ses effets à long terme.

Une dose unique de cocaïne provoque des changements importants dans l'expression de nombreux gènes. Ces modifications sont mesurées par les

concentrations d'ARN messager, témoin direct de l'expression des gènes. Une heure après la première injection de cocaïne à des souris, près de 100 gènes sont activés. Ce qui se passe lorsque les animaux sont exposés de façon chronique à cette drogue est encore plus intéressant. Quelques-uns des gènes activés par une première injection deviennent silencieux si cette drogue est administrée tous les jours. Ces gènes sont « désensibilisés ».

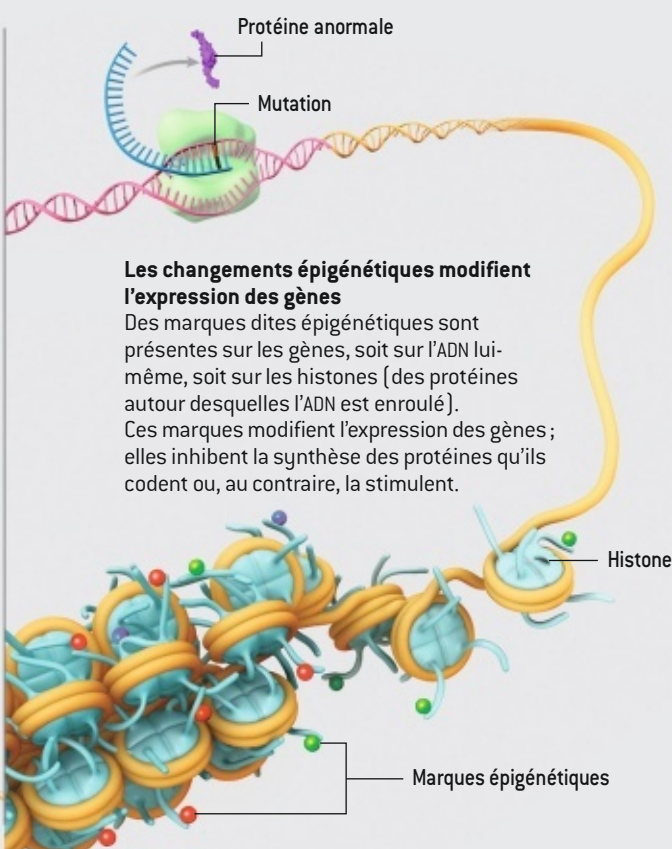
Cependant, d'autres gènes – en plus grand nombre – font exactement l'inverse : ils sont temporairement activés par une première exposition à la cocaïne, mais une exposition chronique, loin de diminuer leur activité, l'augmente bien davantage – dans certains cas, pendant des semaines après la dernière injection. Qui plus est, ces gènes restent très sensibles à la cocaïne même après une longue période où l'animal n'a plus été exposé à la drogue. Ainsi, l'usage chronique de la cocaïne prépare ces gènes à une future activation, en leur permettant de se « souvenir » des effets de la drogue. Cette réceptivité favorise aussi la rechute, et ouvre la voie à la dépendance. Or cette

L'AUTEUR



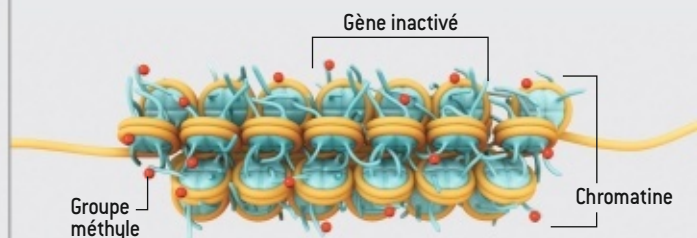
Eric NESTLER, professeur de neurosciences, dirige l'Institut Friedman de recherche sur le cerveau de l'Hôpital Mount Sinai à New York.

GÉNÉTIQUE ET ÉPIGÉNÉTIQUE



Inactivation

Certaines marques épigénétiques inhibent les gènes, car, en leur présence, la chromatine (de l'ADN complexé avec des histones et diverses protéines) est compactée, ce qui empêche que les gènes s'expriment. Les groupes méthyle jouent parfois ce rôle.



Activation

D'autres marques, tels les groupes acétyle, stimulent l'expression des gènes en déroulant la chromatine.

