



humains. Si tel est bien le cas, les implications pour la santé publique seraient considérables. La forte progression de l'obésité, du diabète et d'autres maladies chez les enfants du *baby-boom* et les plus jeunes générations pourrait être liée, en partie, à l'exposition de leurs parents et de leurs grands-parents à des polluants tels que la dioxine et le DDT, un insecticide abondamment utilisé dans les années 1950-1960.

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 pages 68-69). 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.

Les scientifiques ont 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 participe aussi à la régulation de l'activité des gènes et qu'elle est perturbée dans de nombreuses maladies, dont le cancers.

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 (COCH_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 mis sous 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, 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 chaque fois qu'une cellule se divise, les marques épigénétiques de ses chromosomes sont copiées sur 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 d'ADN des altérations, elles corrigent la carte des marques épigénétiques 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 nombre croissant d'études, dont celles que nous avons menées, m'en ont convaincu.

Un héritage accidentel

Mon premier contact avec cette question a été fortuit. Il y a environ 13 ans, avec Andrea Cupp et d'autres collègues de l'Université d'État de Washington, nous étudions les effets, sur la reproduction des rats, de deux substances chimiques employées dans l'agriculture : le méthoxychlore, un pesticide, et la vinclozoline, un fongicide. Ces molécules sont des perturbateurs endocriniens : elles interfèrent avec les signaux hormonaux

L'AUTEUR



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

GLOSSAIRE

Épimutation :

Modification chimique d'un chromosome ou des protéines qui le structurent, sans altération de la séquence d'ADN. Des marques dites épigénétiques – un groupe méthyle par exemple – sont ajoutées ou ôtées, ce qui module l'expression de gènes.

Épigénome :

Ensemble des épimutations.

Gène soumis à empreinte parentale :

Chez un individu donné, un tel gène porte une marque épigénétique qui atteste qu'il provient soit de la mère de l'individu, soit de son père. Les deux copies du gène sont présentes dans le génome de l'individu, mais grâce à cette marque, seule l'une des deux s'exprimera.

Cellules germinales primordiales :

Cellules de l'embryon qui se spécialiseront en spermatozoïdes ou en ovules.

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, Andrea Cupp accoupla des rats mâles et femelles issus de cette expérience (sans lien de parenté).

Le résultat fut étonnant : 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, telles que le méthoxychlore 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.

Cependant, une autre explication était envisageable : l'exposition aux substances chimiques avait eu lieu alors que l'embryon contenait déjà des cellules germinales primordiales – des cellules qui se spécialiseront en spermatozoïdes ou en ovules. La substance chimique aurait pu influencer directement ces cellules, l'effet persister dans les spermatozoïdes ou les ovules qu'elles avaient donnés et, par conséquent, se retrouver dans les fruits de leur fécondation : les petits de la génération suivante, soit la troisième génération depuis les mères exposées. Si tel était le cas, alors la brève exposition aux substances chimiques aurait directement entraîné les anomalies des testicules des petits rats de la troisième génération, mais les générations suivantes devraient être normales.

Pour le vérifier, nous avons élevé une quatrième génération de rats, puis une cinquième, en accouplant à chaque fois des descendants des rats exposés à l'origine, afin d'éviter la dilution du trait étudié. Résultat : les mâles des quatrième et cinquième générations souffraient des mêmes