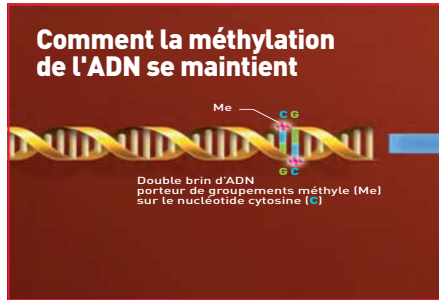


►► Suite de la page 25

Si l'on part d'une cellule mère avec les deux brins méthylés, les deux cellules filles se retrouvent chacune avec un brin méthylé (issu de la cellule mère) et un autre qui ne l'est pas (le brin néosynthétisé) : on dit que l'ADN de ces cellules filles est hémiméthylé. Or, il existe une enzyme, la méthyltransférase dite de "maintenance", capable de reconnaître cette information de méthylation sur un brin et de la copier sur l'autre», explique le chercheur. Avec son équipe, il travaille sur l'espèce *Arabidopsis thaliana*, une plante à fleurs au génome entièrement séquencé. Un de leurs objectifs est de comprendre comment des variations de méthylation

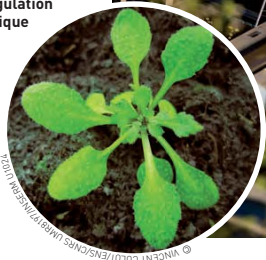


**« Ces modifications épigénétiques sont déclenchées par des schémas préprogrammés enfouis dans les gènes »**

de l'ADN peuvent être induites par l'environnement et transmises au travers des générations. En effet, l'environnement, normal ou pathologique, en fournissant des signaux, est à même de modifier le modèle d'expression d'une cellule, qui peut être éventuellement transmis de façon épigénétique. Les scientifiques ont d'ailleurs identifié plusieurs mécanismes qui permettent à l'environnement d'imprimer des changements sur le patrimoine épigénétique. « Les folates (F), qu'on absorbe via l'alimentation, en sont une bonne illustration », propose Claudine Junien (J), généticienne au sein de l'équipe Biologie du développement et reproduction, à l'Institut national de la recherche agronomique de Jouy-en-Josas, et présidente de la DOHAD, une association débattant des origines développementales de la santé et leurs implications. « Ils font office de substrats (S) pour les enzymes méthyltransférases : ils apportent ainsi à la cellule ce qu'il lui faut de groupements méthyle, afin que le modèle de méthylation et de déméthylation se déroule correctement. C'est pourquoi ils sont essentiels, notamment au cours de la grossesse : en cas de carence, le développement embryonnaire peut être altéré. »

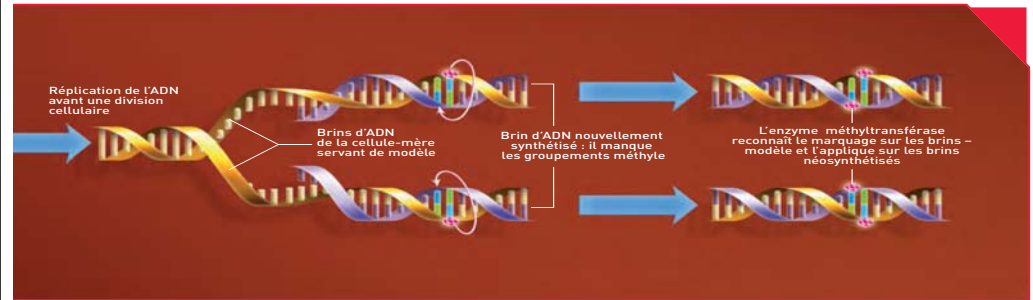
de l'ADN peuvent être induites par l'environnement et transmises au travers des générations. En effet, l'environnement, normal ou pathologique, en fournissant des signaux, est à même de modifier le modèle d'expression d'une cellule, qui peut être éventuellement transmis de façon épigénétique. Les scientifiques ont d'ailleurs identifié plusieurs mécanismes qui permettent à l'environnement d'imprimer des changements sur le patrimoine épigénétique. « Les folates (F), qu'on absorbe via l'alimentation, en sont une bonne illustration », propose Claudine Junien (J), généticienne au sein de l'équipe Biologie du développement et reproduction, à l'Institut national de la recherche agronomique de Jouy-en-Josas, et présidente de la DOHAD, une association débattant des origines développementales de la santé et leurs implications. « Ils font office de substrats (S) pour les enzymes méthyltransférases : ils apportent ainsi à la cellule ce qu'il lui faut de groupements méthyle, afin que le modèle de méthylation et de déméthylation se déroule correctement. C'est pourquoi ils sont essentiels, notamment au cours de la grossesse : en cas de carence, le développement embryonnaire peut être altéré. »

Préparation d'échantillons d'*A. thaliana* (ci-dessous), plante modèle génétiquement modifiée pour étudier la régulation épigénétique



© INSERM/PATRICE LATRON

© VINCENT COLTEUR/INSERM/UMR1212/INRA



Encore plus remarquable, Oliver Rando, de l'École médicale de l'université du Massachusetts, a montré que l'alimentation du père avait une influence sur sa descendance, tout au moins chez la souris. Deux groupes de mâles ont ainsi suivi des régimes différents en termes d'apport protéique. Chez les souriceaux dont les pères avaient suivi le régime faiblement protéiné, les auteurs ont constaté, dans le foie, une augmentation de l'expression des gènes impliqués dans la biosynthèse des lipides et du cholestérol. L'étude épigénétique du foie a montré de nombreuses variations du profil de méthylation de l'ADN en fonction du régime paternel.

**Au fil des générations**

Et chez l'homme ? Les habitudes paternelles ont-elles, elles aussi, une influence sur le patrimoine épigénétique et la santé de leurs enfants ? En 2005, une étude menée à l'université d'Umeå, en Suède, s'est intéressée à un village où la qualité des récoltes a été consignée avec soin, de la fin du XVIII<sup>e</sup> au début du XIX<sup>e</sup> siècle. L'alimentation des grands-pères qui ont connu de très bonnes récoltes (sur-nutrition) ou de très maigres récoltes (sous-nutrition) semble ainsi avoir des répercussions sur la santé de leurs petits-enfants. D'un côté, la malnutrition du grand-père est associée à un risque quatre fois plus grand de décéder d'un diabète que dans

la population générale. D'un autre côté, la surnutrition des grands-pères entraîne sur deux générations une espérance de vie diminuée, de six ans en moyenne, par rapport aux enfants et petits-enfants de grands-parents qui ont enduré de mauvaises récoltes. Il n'y a pas que l'alimentation qui peut maudire plusieurs générations : le stress subi par un individu pourrait lui aussi faire des dégâts sur la santé psychique de ses descendants. Chez les rats, des chercheurs se sont penchés sur l'influence des soins maternels. Suivant que les mères s'occupent beaucoup de leurs petits (en les léchant, par exemple), ou peu, une relation a été établie entre ces comportements et la sensibilité des petits au stress quand ils grandissent. On pense que le petit bien materné sécrète une hormone, la sérotonine, de façon plus importante que celui qui a été délaissé. Celle-ci pourrait ainsi déclencher une cascade de signalisations qui culminerait par le dépôt de modifications épigénétiques sur des gènes liés à la réactivité au stress.

« Toutes ces modifications épigénétiques sont déclenchées par des schémas préprogrammés, enfouis dans les gènes », résume Saadi Khochbin. Mais lorsque des facteurs environnementaux, comme une malnutrition ou un stress, surgissent, les schémas s'adaptent. « Quand des ouvriers construisent un bâtiment, ils ont beau avoir les plans de l'architecte, ils vont quand même apporter ►►

**Folates**  
Aussi connus sous le nom d'acide folique, ou de vitamine B9, c'est un composé hydrosoluble riche en groupements méthyle et essentiel à la synthèse des acides nucléiques

**Substrat**  
Molécule qui, après liaison à une enzyme, est transformée.

© Claudine Junien : UMR Inra-ENVA-CNRS 1198  
© P. Tinghög et al. Social science & medicine, septembre 2011 ; 73 (5) : 744-51  
© I. C. Hellstrom et al. Philos Trans R Soc Lond 5 septembre 2012 ; 367 (1601) : 2495-510

© INFOGRAPHIE - SVENUE-DESSERT

**UN PEU D'HISTOIRE**

**350 avant J. C.**



Aristote invente le terme d'épigénèse, qui signifie alors « au-dessus de la génération » ! Lorsqu'il regarde des embryons de poulet, il comprend que les formes des individus ne préexistent pas dans le germe, mais s'acquièrent au cours du développement embryonnaire, son intuition est prémonitrice...

**1942**



Le généticien anglais Conrad Waddington utilise le mot « épigénétique » pour la première fois, alors que ses travaux se concentrent sur les liens entre génotype et phénotype. Mais à cette époque, on ignore que l'ADN est le support de l'hérédité !



**1965**

Cette année-là, François Jacob, Jacques Monod et André Lwoff reçoivent le Prix Nobel pour leurs recherches. La structure des gènes et les

**1980**

mécanismes de leurs régulations se dévoilent peu à peu, et ils mettent en évidence chez *E. coli* l'influence du lactose sur le contrôle de

l'expression d'un gène et sa répercussion sur un caractère observable. Un facteur environnemental peut donc influencer le phénotype !

L'Australien Robin Holliday observe, sur des cellules en culture, des changements de caractères transmis au cours des divisions cellulaires et qui n'impliqueraient pas de mutations de la séquence nucléotidique. Il décrit la méthylation de l'ADN comme un mécanisme épigénétique potentiel.



**2007**

Le généticien britannique Adrian Bird propose cette définition : « Les événements épigénétiques sont des adaptations de la structure de régions chromosomiques afin d'enregistrer, signaler ou perpétuer des états d'activités altérés. »

© A. Bird, Nature, 24 mai 2007 ; 447 (7143) : 596-8