

et la transposition peuvent lacérer le génome. En mettant sous silence ces transposons, la méthylation joue un rôle de défense crucial pour préserver l'intégrité du matériel génétique, et ce, dans tous les types cellulaires et tout au long de la vie. « Il est tentant de proposer que ce type de séquences puisse fournir un support pour des transmissions épigénétiques transgénérationnelles... Mais bien que les transposons soient aussi une composante importante du génome humain, l'existence de telles séquences épigénétiquement imperturbables n'a pas encore été démontrée, d'où l'absence pour l'instant de toute preuve mécanistique formelle de ce type de phénomène », insiste la chercheuse.

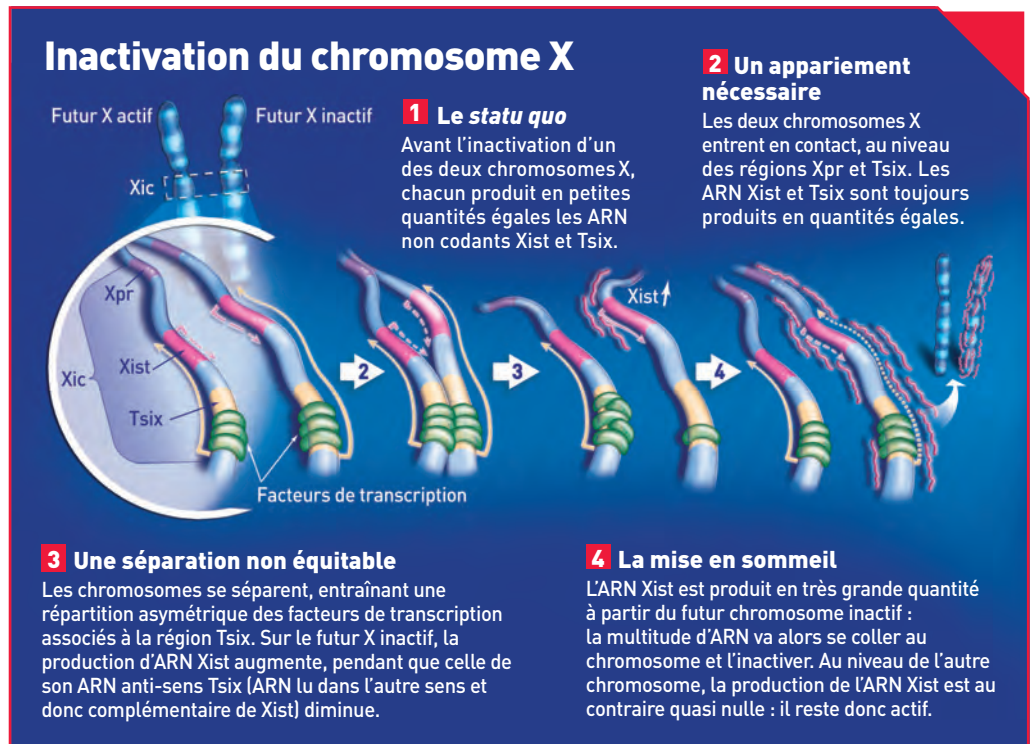
Un X inactivé

Un autre phénomène épigénétique concerne l'inactivation du chromosome X chez les mammifères femelles. Contrairement aux cellules de mâles mammifères (XY), celles des femelles possèdent toutes deux chromosomes X : l'un des deux doit être « éteint », afin que ses informations génétiques ne soient plus lues. La raison ? « Les mâles ne portent généralement qu'un seul X. Les femelles, deux. Si ces deux X continuent à s'exprimer au cours du développement, l'embryon meurt très vite car une double dose de protéines produites par l'expression des gènes du X est létale. Pour que le dosage soit le même pour chaque sexe, il faut qu'un des X se taise chez les femelles », explique Edith Heard. Ce phénomène a lieu au cours du développement précoce, puis l'état silencieux d'un X est propagé de façon stable tout au long des divisions cellulaires. « C'est l'un des exemples les plus frappants d'épigénétique en action chez les mammifères : un chromosome entier est traité de manière différente dans le même noyau, et ce traitement, maintenu de façon stable dans les cellules somatiques, est entièrement inversé dans la lignée germinale », souligne la spécialiste. Au départ, cette inactivation touche le X maternel ou le X paternel au hasard, dans chaque cellule de l'embryon femelle précoce. Les femelles mammifères sont ainsi des mosaïques cellulaires, chaque cellule exprimant soit le X paternel soit le X maternel. Ainsi, dans le cas d'une mutation liée à l'X, cause de diverses maladies (retard mental, hémophilie, dystrophies musculaires, etc.), en fonction du pourcentage de cellules dans lesquelles le X actif est celui

qui a muté, les femelles vont manifester un phénotype plus ou moins atténué. Et ce, contrairement à leurs fils, porteurs de la même mutation. Ils sont sévèrement touchés car ils n'ont qu'un seul X : toutes leurs cellules sont donc affectées.

« Avancer dans la connaissance de l'épigénétique est passionnant mais tellement complexe. Son challenge, c'est de maintenir une certaine stabilité tout au cours de la vie, afin qu'une cellule cardiaque reste une cellule cardiaque. Mais dans le même temps, l'épigénétique doit permettre au moment du développement une flexibilité importante pour que chaque cellule trouve sa place et sa fonction spécifiques », résume Raphaël Margueron. Ce mélange de stabilité et de flexibilité est loin, en effet, de ce que nous connaissions jusque-là avec la génétique. « Cette dernière est rigide : on ne modifie pas beaucoup l'information nucléaire, et quand il y a tout de même modification, on ne revient pas en arrière. Dans le cas de l'épigénétique, les changements, eux, sont nombreux, et, qui plus est, réversibles ! D'où l'espoir de développer des thérapies. Mais il est toujours compliqué de caractériser un changement épigénétique et de le lier, par exemple, avec l'apparition des maladies : une modification est-elle vraiment la cause de telle affection, ou fait-elle partie de la flexibilité normale d'une cellule à l'autre ? », interroge le chercheur. C'est peu dire que la compréhension des lois qui gouvernent l'épigénétique reste donc, encore, un vaste chantier. ■

Alice Bomboiy



© SANDRINE MARCHAND

C. Proudhon et al. *Molecular Cell*, 28 septembre 2012 ; 47 (6) : 909-20
A. V. Gendrel et E. Heard, *Development*, décembre 2011 ; 138 (23) : 5049-55