

# TOUT S'EXPLIQUE

PAR SYLVIE RIVIÈRE,  
EN COLLABORATION  
AVEC JORG TOST  
(CEA-JACOB)



## L'épigénétique, au-delà des gènes

Une cellule de peau ne ressemble en rien à une cellule de cœur, de la rétine ou de muscle. Et pourtant, chez un même individu, elles ont toutes le même ADN ! La clé du mystère se nomme épigénétique.

C'est l'épigénétique qui met en musique la lecture – ou pas – des gènes portés par notre ADN. Plusieurs mécanismes, formant un ensemble d'une complexité inouïe, sont en jeu. Citons par exemple ces « étiquettes biochimiques » que l'on retrouve fixées un peu partout sur l'ADN, qui vont rendre les gènes accessibles au processus de lecture, ou au contraire en bloquer le mécanisme (voir infographie). Ces marques, pour la plupart d'entre elles, sont durables, « car il faut bien qu'une cellule de peau n'oublie pas d'être une cellule de peau », sourit Jorg Tost, chef du Laboratoire épigénétique et environnement au CEA-Jacob. D'autres sont

transitoires, comme celles qui régulent les gènes liés aux rythmes du jour et de la nuit. Mais cette belle mécanique peut aussi se dérégler. « On soupçonne ces dérèglements d'être impliqués dans des pathologies très variées : maladies inflammatoires, neurodégénératives, troubles psychiques, etc., voire dans certains cancers non liés à des mutations sur les gènes. »

**Quand l'environnements'en mêle**  
Bien que le consensus ne soit pas clairement établi au sein de la communauté scientifique, il semble que notre environnement, au sens large, ait une influence sur ces phénomènes épigénétiques. Pour le meilleur et pour le pire... « Les anciens fumeurs par exemple gardent des marques épigénétiques nocives pendant une vingtaine d'années », poursuit le généticien. A contrario, « si on élimine un grand nombre de facteurs négatifs, comme le tabac ou une alimentation totalement déséquilibrée, nous aurons vraisemblablement un épigénome dans un meilleur état. »



### ZOOM

#### Une machine sous influence...

De nombreux facteurs influencent nos mécanismes épigénétiques, de manière plus ou moins marquée et durable : vieillissement (certaines marques épigénétiques, comme les méthylations de l'ADN qui régulent l'expression des gènes, diminuent progressivement dans le temps - voir infographie), alimentation, sport, stress, tabac, médicaments, exposition à des bactéries, virus, pesticides, polluants...



### À SAVOIR

#### L'épigénétique dans la ruche

Chez les abeilles, les ouvrières sont petites et stériles, tandis que l'unique reine est dodue, très féconde et vit plus longtemps. Tout vient de l'alimentation des larves : gelée royale pour la future reine, miel et pollen pour les autres. Ces deux régimes distincts induisent des modifications épigénétiques majeures qui font la différence !

### LEXIQUE

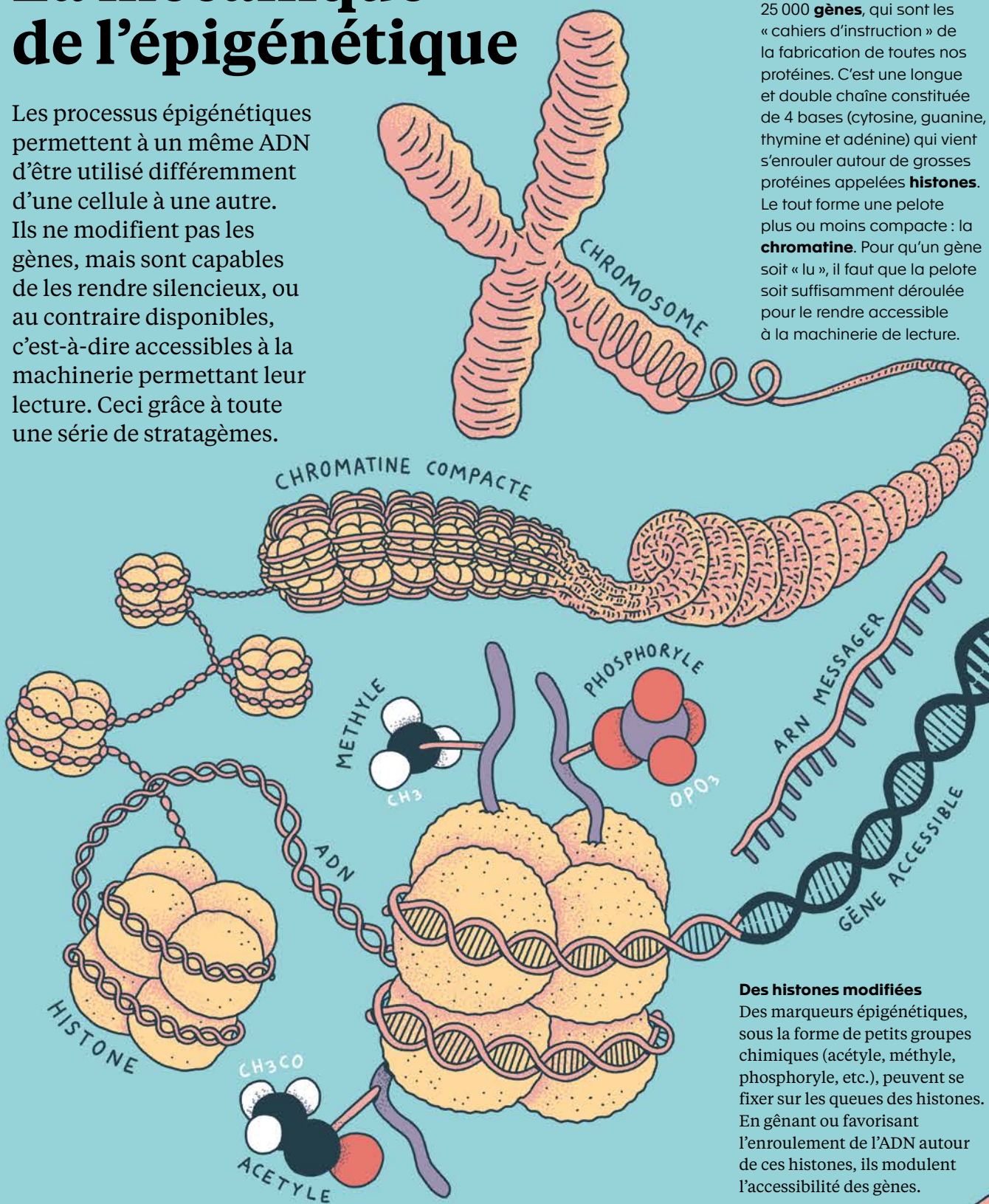
#### Épigénome

Ensemble des marques épigénétiques, servant à contrôler l'expression des gènes.



# La mécanique de l'épigénétique

Les processus épigénétiques permettent à un même ADN d'être utilisé différemment d'une cellule à une autre. Ils ne modifient pas les gènes, mais sont capables de les rendre silencieux, ou au contraire disponibles, c'est-à-dire accessibles à la machinerie permettant leur lecture. Ceci grâce à toute une série de stratagèmes.



## PETIT PRÉCIS DE GÉNÉTIQUE

Notre **ADN** porte environ 25 000 **gènes**, qui sont les « cahiers d'instruction » de la fabrication de toutes nos protéines. C'est une longue et double chaîne constituée de 4 bases (cytosine, guanine, thymine et adénine) qui vient s'enrouler autour de grosses protéines appelées **histones**. Le tout forme une pelote plus ou moins compacte : la **chromatine**. Pour qu'un gène soit « lu », il faut que la pelote soit suffisamment déroulée pour le rendre accessible à la machinerie de lecture.

## De longs brins d'ARN qui se baladent...

Les brins d'ARN sont produits lors du processus de lecture de l'ADN. Les plus connus d'entre eux sont les ARN messagers. Issus de la copie des gènes, ils sont destinés à être traduits en protéines. Les autres ARN sont dits « non codants ». Certains d'entre eux, suffisamment longs, interviennent dans

la régulation de la lecture des gènes à travers des mécanismes variés : en interférant avec le compactage de la chromatine, en inactivant de grandes régions génomiques, en se liant aux ARN messagers, formant ainsi des ARN double brin appelés à être détruits, etc. Autant d'événements qui régulent, ou modifient, la lecture des gènes.

## ALLER + LOIN

### À chacun son rythme

La modification des histones, tout comme la production et l'action des microARN, sont des phénomènes très dynamiques et transitoires, intervenant rapidement après un événement (ingestion d'un aliment, stress, etc.). La méthylation de l'ADN est en revanche bien plus lente. Durable, elle vient figer un état. Elle est en général transmise lors des divisions cellulaires. Selon les cas, elle peut être réversible ou héréditaire.

### Cellule de peau, je le suis et je le reste

Dans chaque type de cellule, de peau par exemple, l'information génétique nécessaire à son fonctionnement est toujours accessible, dans des zones où la chromatine est peu condensée. Les autres gènes, inutiles, sont enfouis dans la partie compactée de la chromatine.

### D'où viennent les groupements méthyle ?

Sans méthionine, pas de méthylation ! Cet acide aminé présent dans toutes les protéines vient de notre alimentation. Les groupements méthyle qu'il porte vont être transférés à une multitude de molécules cibles de notre organisme, incluant notre ADN et nos histones, via des cycles biochimiques complexes. C'est un processus vital, qui se produit en nous jusqu'à un milliard de fois par seconde.

## LEXIQUE

### Promoteur

Petite portion d'ADN, située en amont de chaque gène, au niveau de laquelle commence sa lecture.

### ... tout autant que des microARN

Les microARN interviennent à un autre niveau. Ces petits perturbateurs se lient aux ARN messagers et bloquent la synthèse des protéines, modifiant ainsi notre métabolisme.

### L'ADN méthylé

85% de notre ADN est « méthylé », par la fixation de groupements méthyle sur les cytosines (C), lorsqu'elles sont suivies d'une guanine (G). Les deux tiers des promoteurs de gènes sont en revanche non méthylés. Toutes ces étiquettes vont gêner ou faciliter la lecture de l'ADN.

### Des histones modifiées

Des marqueurs épigénétiques, sous la forme de petits groupes chimiques (acétyle, méthyle, phosphoryle, etc.), peuvent se fixer sur les queues des histones. En gênant ou favorisant l'enroulement de l'ADN autour de ces histones, ils modulent l'accessibilité des gènes.