

Biologie

Une mémoire de l'obésité dans le sperme

Si les enfants de pères obèses ont un risque plus élevé d'être obèses, c'est peut-être parce que les spermatozoïdes des pères gardent une mémoire de leur obésité. Une équipe dirigée par Romain Barrès, de l'université de Copenhague, au Danemark, vient en effet de montrer que l'obésité marque de façon particulière le génome des spermatozoïdes, et que la chirurgie bariatrique remodèle ces caractéristiques, notamment dans des régions du génome impliquées dans le contrôle de l'appétit. Le point avec Romain Barrès.

dater plus précisément qu'entre -4000 et -2000.

Pour Mike Parker Pearson, le plus vraisemblable est que les mégalithes sont parvenus à Stonehenge, à 240 kilomètres de Craig Rhos-y-felin, par la voie terrestre. Selon lui, les mégalithes pouvaient être déplacés après avoir été posés sur une sorte de litière rectangulaire conçue pour être soulevée à l'aide de nombreuses perches. Les membres d'une équipe de soixante personnes portant de cette façon un mégalithe de quelque 2 tonnes n'auraient à supporter que 30 à 50 kilogrammes à chaque instant. Cette façon de s'y prendre épargnait au monolithe les chocs et les frottements qui auraient pu l'abîmer, tandis qu'elle transformait en événement social spectaculaire le transport d'une pierre sacrée à travers le territoire de chaque communauté paysanne.

Ainsi, on peut imaginer que le lent transport vers Stonehenge de lourdes pierres a constitué une tradition séculaire. Chaque pierre sacrée aurait été transférée d'une communauté paysanne à l'autre, au cours de l'été vraisemblablement, et ce pendant assez de générations pour couvrir les 240 kilomètres de distance... Cette activité aurait été d'autant plus normale que les mêmes communautés paysannes se sont aussi beaucoup activées pour construire à leurs grands hommes des centaines de longs tumuli, dont la façade était parfois incrustée de pierres bleues.

On peut aussi imaginer que, au cours des siècles, plusieurs sanctuaires ont été déplacés pour être fusionnés dans le supersanctuaire de Stonehenge. Un « pré-Stonehenge » a-t-il existé au pays de Galles ?

François Savatier

Antiquity, vol. 89, pp. 1131-1152, 2015

Comment vous est venue l'idée d'étudier la transmission de caractères aux spermatozoïdes ?

Romain Barrès : Diverses études chez des rongeurs ont montré que des facteurs nutritionnels peuvent changer le phénotype de la génération suivante et que les modifications introduites étaient d'ordre épigénétique : elles concernaient des caractéristiques du génome qui ne sont pas codées dans la séquence d'ADN. La transmission se faisant vraisemblablement par les cellules sexuelles, nous avons voulu savoir si les spermatozoïdes humains, eux aussi, étaient sensibles à leur environnement.

Comment avez-vous testé l'hypothèse ?

R. B. : Nous avons comparé l'épigénome (les modifications épigénétiques) des spermatozoïdes d'hommes obèses à celui d'hommes minces. Il y avait des différences. Notamment, les profils de méthylation de l'ADN (des modifications chimiques qui régulent sa lecture) variaient beaucoup entre personnes obèses et minces, et les différences portaient principalement sur des gènes importants pour le contrôle du développement du cerveau, et des gènes intervenant dans l'appétit et la régulation de la prise alimentaire.

L'obésité aurait-elle un effet épigénétique sur d'autres fonctions cérébrales que la régulation de l'appétit ?

R. B. : C'est vraisemblable, mais cela reste spéculatif. Nous avons comparé ses marques à une autre étude sur les spermatozoïdes d'hommes ayant eu un enfant autiste. Ces pères ont un plus grand risque d'avoir d'autres enfants autistes.



Romain Barrès, université de Copenhague

Nous avons comparé les méthylations sur les spermatozoïdes de ces hommes à nos résultats : de l'ordre de 80 % des gènes marqués étaient en commun. Or on sait que les hommes obèses risquent davantage d'avoir des enfants autistes. Ainsi, un lien s'établissait entre obésité et troubles du comportement, potentiellement transmis par des facteurs épigénétiques dans les spermatozoïdes.

La différence est-elle due à l'obésité ou au mode de vie ?

R. B. : Aucun lien n'est apparu entre marques épigénétiques et variables cliniques.

On ne sait donc pas si la différence est due à l'excès de calories, au manque d'activité physique ou à un type d'alimentation... Mais la chirurgie bariatrique a fourni une piste. Nous avons étudié le profil de méthylation de l'ADN de spermatozoïdes de six hommes obèses avant et après une telle opération visant à restreindre leur prise alimentaire. On observe un remodelage épigénétique, notamment sur des gènes impliqués dans le contrôle de l'appétit. Plusieurs causes sont possibles, mais nous pensons que la perte de poids a été déterminante.

Les modifications se transmettent-elles à la descendance ?

R. B. : Nous travaillons avec une clinique danoise de procréation médicalement assistée pour le déterminer. Nous avons accès à des spermatozoïdes des donneurs, aux cellules du cordon ombilical de leurs enfants et aux embryons non utilisés des mêmes donneurs (au Danemark, après cinq ans, les embryons ne sont plus utilisables pour la procréation et sont disponibles pour la recherche). Il nous faudra sans doute plusieurs années pour apporter une réponse.

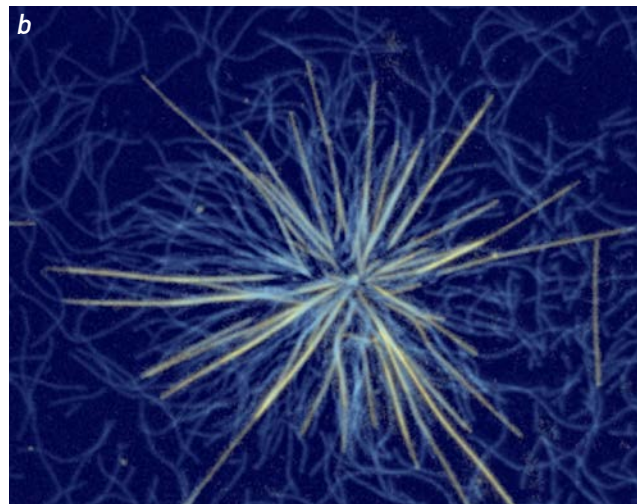
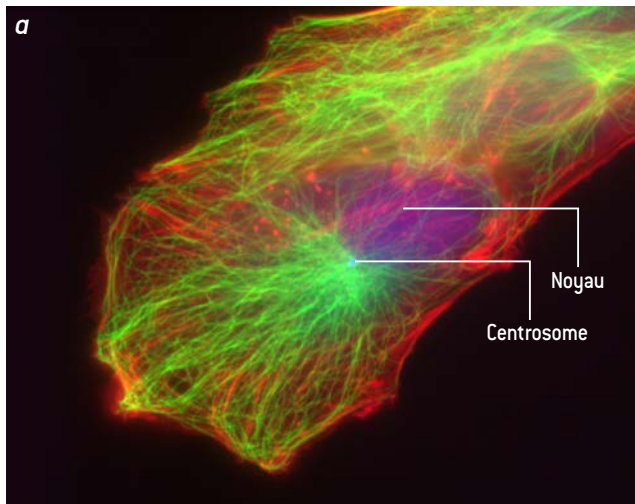
Marie-Neige Cordonnier

I. Donkin et al., Cell Metabolism, vol. 23, pp. 1-10, 2016

Biologie cellulaire

Quand l'actine se prend pour une star

L'actine, un composant du squelette des cellules, est connue pour façonner leur forme. Mais elle assurerait aussi d'autres fonctions, notamment en se structurant en étoile.



© a : Ana Joaquina Jimenez, b : F. Farina et al., Nature Cell Biology, 2016

Dans la cellule, on pensait que le centrosome (a), près du noyau, n'assemblait que les microtubules (en vert), tandis que les filaments d'actine (en rouge) tapissaient la paroi cellulaire. En fait, il est aussi capable de polymériser *in vitro* des filaments d'actine (b, en bleu), avec des microtubules (b, en jaune) ou non.

L'actine n'est pas seulement là où on l'attend. Cette protéine polymérise en courts filaments qui tapissent la paroi intérieure des cellules et qui sont l'un des principaux constituants du squelette de la cellule avec les microtubules, de longs filaments qui irradient de son centre. Depuis longtemps, on distingue les rôles de ces deux éléments. L'actine agit sur la forme des cellules comme une sorte de muscle, tandis que les microtubules servent de moyen de communication entre le centre et la périphérie des cellules, et interviennent dans le déplacement des chromosomes lors de la division cellulaire – la mitose. Toutefois, deux études récentes montrent que les choses ne sont pas si simples.

D'une part, l'actine peut, comme les microtubules, former une étoile au centre de la cellule. C'est ce qu'a observé l'équipe du CytomorphoLab (cytomorpholab.com), à Grenoble et Paris, sous la direction de Manuel Théry. D'autre part, l'équipe de Marie-Hélène Verlhac, du Centre interdisciplinaire de recherche en biologie (Inserm/CNRS/Collège de France), à Paris, a mis en évidence le rôle clé de l'actine dans la première mitose – la division de l'embryon au stade d'une cellule, le zygote.

L'étoile de microtubules est assemblée par un organite, le centrosome. Diverses études ont suggéré qu'il interagissait avec l'actine. De l'actine a été détectée non loin, et un réseau dynamique de ses filaments est impliqué dans la formation et l'orientation du fuseau de microtubules qui orchestre la mitose, le fuseau mitotique, dont les extrémités sont les centrosomes des deux futures cellules filles. Toutefois, on pensait que l'interaction centrosome-actine se faisait *via* des microtubules.

En extrayant le centrosome et en le mettant en présence de monomères d'actine dans une solution imitant le milieu intracellulaire, Manuel Théry et ses collègues ont montré qu'il peut induire la croissance de filaments sans l'aide de microtubules. Et dans les cellules, ils ont parfois détecté un nuage similaire autour du centrosome. À quoi sert ce nuage ? La question reste ouverte, mais il n'apparaît que dans les cellules les moins adhérentes. Une façon d'indiquer au centre de la cellule quand celle-ci se décolle de son substrat, par exemple lors de la mitose ?

L'autre équipe a voulu comprendre par quel mécanisme la mitose du zygote est symétrique, alors que celle d'un ovule, pourtant

de même taille et de même forme, ne l'est pas. Les ovules n'ont pas de centrosome ; les microtubules s'y autoorganisent pour former un fuseau, mais celui-ci s'ancrage dans le réseau d'actine de la plus proche paroi. L'actine régule alors le positionnement fin du fuseau, mais la division reste asymétrique à cause de l'ancrage excentré. Que se passe-t-il dans le zygote, lui aussi dépourvu de centrosome ?

En perturbant la polymérisation de l'actine ou des microtubules au fil de la mitose, les biologistes, avec l'aide de biophysiciens, ont montré que l'actine régule aussi son centrage, mais d'une autre façon. La division débute avec la formation de deux structures identiques contenant le même matériel génétique – des pronoyaux. Un réseau d'actine les déplace peu à peu vers le centre de la cellule. Puis leur membrane se rompt et le fuseau se forme. L'actine sous la paroi du zygote procède alors à son centrage fin en se tendant fortement – alors que dans l'ovule, la tension se relâche... L'actine est décidément bien plus qu'un simple « muscle » cellulaire.

M.-N. C.

F. Farina et al., Nature Cell Biology, 14 décembre 2016 ; A. Chaigne et al., Nature Communications, 4 janvier 2016

94%
de la séquence

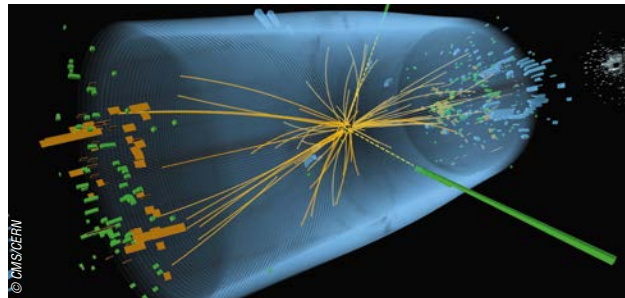
protéique de l'actine de la levure est similaire à celle de la forme humaine. L'actine était donc déjà chez leur ancêtre commun... *

Physique des particules

Une nouvelle particule détectée au LHC ?

Après deux ans de travaux consacrés à l'augmentation de sa puissance, le collisionneur LHC du Cern a redémarré en juin 2015 avec des collisions de protons à une énergie de 13 téraélectronvolts. Récemment, la blogosphère et les réseaux sociaux bruisaient de rumeurs concernant un signal prometteur : un excès de paires de photons à une énergie proche de 750 gigaélectronvolts, signature possible d'une nouvelle particule.

Lors d'une conférence tenue le 15 décembre, les coordinateurs de la physique des deux complexes de détection CMS et ATLAS, Jim Olsen, de l'université de Princeton, et Marumi Kado, du Laboratoire de l'accélérateur linéaire de l'université Paris-Sud, ont confirmé l'observation d'un tel signal, indépendamment par les deux dispositifs. Ils soulignent cependant que la prudence est de mise, les détecteurs n'ayant pas encore accumulé assez de données pour que l'on puisse parler d'une découverte.



Simulation d'un signal à deux photons (les longs traits verts) dans le détecteur CMS.

La mise en évidence du boson de Higgs en 2012 avait une nouvelle fois confirmé le modèle standard de la physique des particules, mais ce modèle, soupçonne-t-on, serait la version effective à relativement basse énergie d'une théorie plus fondamentale. Le signal à 750 gigaélectronvolts pourrait relever d'une telle théorie et être dû à la désintégration d'une particule inédite.

Cependant, ce signal pourrait aussi n'être qu'une accumulation fortuite de données à cette énergie. Les collisions proton-proton

repreront en avril 2016. Les données supplémentaires accumulées en trois mois devraient alors suffire pour trancher la question.

De leur côté, les théoriciens essayent déjà d'imaginer quelle serait la nature de cette éventuelle particule qui se désintègre en deux photons. Peut-être un deuxième boson de Higgs que prévoient certaines théories ? Ou une particule liée à des modèles où l'espace est de dimension supérieure à trois ?

Sean Bailly

Migrateurs mal protégés

Les populations d'un grand nombre d'espèces d'oiseaux migrants ont décliné ces trente dernières années, malgré des efforts de protection. Claire Runge, de l'université du Queensland en Australie, a étudié avec plusieurs collègues américains, anglais et australiens dans quelle mesure les oiseaux sont protégés ou non tout au long de leurs routes migratoires. Ces chercheurs montrent notamment que seuls 9 % des 1 451 espèces migratrices bénéficient d'aires protégées couvrant toutes les étapes de leur cycle annuel. Deux espèces ne disposent même d'aucune zone protégée sur leur aire de répartition. Les oiseaux non migrants sont bien mieux lotis, avec 45 % d'espèces adéquatement protégées. Étant donné ce constat, Claire Runge et ses collègues appellent notamment à l'amélioration des mécanismes internationaux mis en place pour choisir de nouvelles aires de protection ou pour les étendre, et à renforcer considérablement la coordination entre les différents pays.

Neurophysiologie

Des bactéries intestinales coupe-faim

Avoir faim ou non, est-ce uniquement une question de communication entre notre cerveau et nos intestins ? Non. Les travaux de l'équipe de Sergueï Fetissov, à l'Inserm et à l'université de Rouen, confirment que notre flore intestinale, quelque 1,5 kilogramme de bactéries, joue aussi un rôle essentiel.

Ces chercheurs ont cultivé des colibacilles de la flore intestinale de rats (une bactérie banale dans la flore humaine). Vingt minutes après avoir commencé à recevoir des nutriments, ces bactéries se sont multipliées et ont produit des protéines différentes de celles qu'elles sécrétaient avant. Or vingt

minutes, c'est aussi le délai requis pour qu'un humain ou un rat ressent une sensation de satiété lors d'un repas. En outre, des rats et des souris affamés auxquels les chercheurs ont injecté ces protéines de bactéries « rassasiées » ont moins mangé que d'habitude durant leur repas. À l'inverse, les protéines produites par des bactéries « affamées » favorisaient la prise alimentaire.

Restait à identifier les protéines impliquées. Davantage de protéine ClpB a été trouvée avec les bactéries « rassasiées ». Elle ressemble beaucoup à une hormone de la satiété et stimulerait chez le rongeur la production intestinale

d'autres hormones favorisant la satiété, ainsi que la sécrétion d'insuline. Sergueï Fetissov et ses collègues ont montré qu'elle active directement les neurones anorexigènes de l'hypothalamus des rats et qu'elle circule dans le sang plusieurs heures après un repas. Elle a donc probablement un effet à plus long terme sur la satiété. C'est la première fois que l'on identifie une protéine de la flore intestinale qui intervient sur notre équilibre alimentaire en modulant directement l'activité du centre cérébral de la faim.

Bénédicte Salthun-Lassalle

J. Breton et al., *Cell Metabolism*, en ligne le 24 novembre 2015



Par les protéines qu'elles produisent, les bactéries de nos intestins agiraient sur l'activité du centre de contrôle cérébral du comportement alimentaire.