

A

CTUALITÉS

P.6 Échos des labos

P.18 Livres du mois

P.20 Agenda

P.22 *Homo sapiens informaticus*

P.24 Cabinet de curiosités
sociologiques

GÉNÉTIQUE

COMMENT LA MOUCHE A ACQUIS SES YEUX ROUGES



Ces trois mouches portent le même génome, mais la couleur de leurs yeux diffère. Pourquoi ? En raison de modifications épigénétiques transmises sur plusieurs générations.

Une équipe de Montpellier a mis en évidence chez la drosophile un mécanisme d'hérédité qui n'est pas codé dans les gènes.

Des lignées de mouches ayant toutes le même génome, mais des yeux blancs, jaunes ou rouges, « ça n'existe pas, ça n'existe pas. Et pourquoi pas ? » C'est ce qu'ont obtenu Filippo Ciabrelli, de l'Institut de génétique humaine de Montpellier (UMR 9002, CNRS, université de Montpellier), et ses collègues en modifiant de façon transitoire des interactions entre gènes dans une lignée de drosophiles.

Ces chercheurs s'intéressaient à une question débattue depuis quelques années : transmet-on à notre descendance des caractères qui ne sont pas inscrits dans notre ADN et que nous aurions ac-

quis *via* notre environnement ou une perturbation transitoire de l'expression de nos gènes ? Depuis plus de soixante ans, on sait que l'ADN est le support de l'hérédité. Toutefois, des expériences ont conduit à l'idée que d'autres mécanismes dits épigénétiques contribueraient aussi à la transmission, sur plusieurs générations, de caractères héréditaires.

Ces mécanismes sont multiples : ajout de marques biochimiques sur les chromosomes tels des groupes méthyle (CH_3), modifications chimiques des histones – ces groupes de protéines autour desquels s'enroule l'ADN dans les chromosomes –, modulation des marques épigénétiques par de petits ARN... Tous régulent l'activité des gènes sans changer la séquence d'ADN. Et

la transmission de certaines marques sur plusieurs générations a été observée chez la plante *Arabidopsis thaliana*, le ver *Caenorhabditis elegans*, la drosophile et la souris. Chez *A. thaliana*, une équipe de l'École normale supérieure, à Paris, a même montré en 2014 que des caractères complexes tels que la taille des racines ou le moment de floraison sont transmissibles par épigénétique aux générations suivantes.

Toutefois, chez l'animal, il reste des doutes sur l'existence d'une hérédité épigénétique stable. Souvent, dans les expériences, les marques acquises s'estompent en quelques générations. De plus, on ne peut exclure l'intervention d'une mutation génétique dans la transmission des caractères épigénétiques et des phénotypes associés.

Filippo Ciabrelli et ses collègues ont donc cherché à établir, chez des mouches issues d'une même lignée, des marques épigénétiques stables et associées à un

phénotype facile à contrôler – la couleur des yeux –, tout en s'affranchissant des biais possibles. Pour ce faire, ils ont décidé d'agir sur des protéines d'une famille nommée polycomb, qui présentaient un double intérêt. D'une part, elles sont très impliquées dans la méthylation des histones. D'autre part, recrutées sur les chromosomes par des séquences spécifiques d'ADN, elles répriment les fonctions de divers gènes – et cette activité dépend de l'organisation spatiale des chromosomes: recrutées sur l'un d'eux, elles peuvent réguler un gène situé sur un autre si ce dernier est proche spatialement du premier.

La lignée d'origine avait les yeux jaunes, résultat d'une faible pigmentation rouge. Les biologistes ont modifié la structure 3D des chromosomes pour moduler la capacité des protéines polycomb, recrutées sur un chromosome, à réprimer un gène impliqué dans la pigmentation rouge des yeux et situé sur un autre chromosome. Puis, dans la descendance des mouches, ils ont retenu et séparé celles dont les yeux étaient les plus et les moins pigmentés. Ensuite, par croisements successifs au sein de chaque groupe, ils ont conforté la couleur des yeux. Ils ont ainsi obtenu une lignée aux yeux rouges et une aux yeux blancs, stables sur plus de cinquante générations.

Pour Filippo Ciabrelli et ses collègues, il ne fait aucun doute que ce résultat est le fruit d'un mécanisme d'hérédité épigénétique lié à la fois à l'organisation spatiale de l'ADN et à l'action des protéines polycomb. D'abord, les génomes des deux lignées sont identiques (aux variations habituelles près). Ensuite, les histones de la lignée blanche sont fortement méthylées, signe de l'action des protéines polycomb, contrairement à celles de la lignée rouge. De plus, le phénomène est réversible: en croisant les deux lignées, on retrouve des yeux jaunes, toujours sans changement du génome. Enfin, une autre expérience a montré qu'il dépend de l'environnement: quand on augmente la température ambiante de la lignée rouge pendant deux générations, celle-ci perd ses pigments, et ce de façon stable sur plusieurs générations, même après un retour à une température normale. Un tel mécanisme existerait-il aussi chez les mammifères? Ces derniers portent en tout cas eux aussi des protéines polycomb... ■

MARIE-NEIGE CORDONNIER

F. Ciabrelli et al., *Nature Genetics*, en ligne le 24 avril 2017

Un pic de performance cognitive à 25 ans

Avec plusieurs collègues, le mathématicien et psychologue Nicolas Gauvrit a développé de nouveaux outils pour évaluer la complexité d'une suite de chiffres. Ceux-ci ont des applications en neurosciences, notamment pour évaluer certaines fonctions cognitives des patients. Le chercheur nous explique ces travaux et leurs résultats.



Propos recueillis par SEAN BAILLY

NICOLAS GAUVRIT
chercheur au Labores
et à l'École pratique
des hautes études,
à Paris

Comment la notion de complexité joue-t-elle un rôle en neurosciences ?

N. G. : Prenons les deux suites de chiffres « 12121212 » et « 12212111 ». La seconde est dite plus complexe, car elle est plus difficile à décrire que la première, qui est juste la répétition du motif « 12 ». Cette notion de complexité, dite algorithmique, d'une suite de chiffres a été formalisée au ^{xx} siècle par le mathématicien russe Andreï Kolmogorov.

Si l'on demande à quelqu'un de produire une suite aléatoire de chiffres, on se rend compte qu'en général, cette personne cherchera à produire une suite complexe. Or, depuis longtemps, les psychologues pensent que la complexité permet de mesurer d'une certaine façon des fonctions cognitives de haut niveau, telles que l'attention, la mémoire à court terme ou encore l'inhibition (après un 1, on a tendance à vouloir mettre un 2, il faut inhiber ce réflexe pour créer de la complexité). La production de suites complexes s'appuie sur ces fonctions cognitives.

Quelles sont les applications possibles de cette idée ?

N. G. : Ces fonctions cognitives de haut niveau reposent beaucoup sur le lobe frontal. Ainsi, les neurologues peuvent demander au patient qui a subi un choc à la tête de produire une suite de chiffres la plus aléatoire possible, afin de détecter des traumatismes du lobe frontal. Si la région est endommagée, le patient aura du mal à créer de la complexité et la suite présentera de nombreuses répétitions.

Cependant, un des problèmes majeurs de la complexité algorithmique est qu'elle n'est pas calculable. On peut juste l'estimer approximativement. Cela rend délicat l'utilisation de cette méthode par les neurologues. En outre, pour avoir une assez bonne évaluation, la suite demandée

au patient doit être assez longue (une centaine de chiffres) pour que l'on puisse conclure quant à son caractère complexe.

Comment améliorer ces estimations ?

N. G. : Deux de mes collègues, Jean-Paul Delahaye (NDLR : chroniqueur à *Pour la Science*) et Hector Zenil, ont proposé une nouvelle façon d'estimer la complexité. Elle repose sur la probabilité algorithmique – la probabilité qu'un programme choisi au hasard produise une suite donnée. Ainsi, en générant un grand nombre de programmes aléatoires et les suites qu'ils produisent ou non, nous avons une estimation de cette probabilité et donc de la complexité. En effet, un programme généré aléatoirement a plus de chance de créer une suite simple comme « 0000... » plutôt qu'une suite complexe.

L'avantage de cette méthode est qu'il est possible de l'appliquer même à des suites de chiffres assez courtes, qui comprennent une dizaine de symboles seulement.

Dans le contexte des neurosciences, qu'est-ce que l'application de cet outil vous a permis de conclure ?

N. G. : Nous avons soumis plus de 3 400 personnes, âgées de 4 à 91 ans, à une série de tests qui leur demande de créer diverses suites aléatoires (pile ou face, lancers de dé, etc.). Nous observons que les performances cognitives, en termes de vitesse et de complexité, augmentent jusqu'à 25 ans et sont relativement stables jusqu'à 60 ans, puis déclinent.

La courbe d'évolution des performances en fonction de l'âge est comparable à celle que l'on obtient en évaluant d'autres fonctions cognitives de haut niveau, ce qui tend à confirmer que notre approche est correcte.

Nous avons aussi considéré d'autres facteurs que l'âge, notamment le sexe, la langue parlée par la personne, son profil (plutôt scientifique ou littéraire) et son niveau d'études. Mais seul l'âge semble être un facteur déterminant. ■

N. Gauvrit et al., *PLoS Computational Biology*, en ligne le 13 avril 2017

GÉNÉTIQUE

LES CHEVAUX SCYTHES, LOIN DE CEUX D'AUJOURD'HUI

Les génomes d'anciens chevaux montrent que la sélection des traits chevalins actuels avait commencé à l'époque des Scythes, puis s'est accélérée au cours des deux derniers millénaires.

Chevaux de trait, chevaux de selle, poneys... Il existe des centaines de races de chevaux domestiques. Quand et comment cette diversité est-elle apparue ? Réalisé par une vaste équipe internationale autour de Ludovic Orlando, de l'université de Copenhague, le séquençage de quatorze génomes d'anciens chevaux apporte plusieurs éléments de réponse surprenants.

Les chercheurs travaillent à restituer l'histoire évolutive des chevaux domestiques, animaux qui ont joué un très grand rôle dans l'histoire humaine (transport à longue distance, guerres, etc.). Amorcée il y a quelque 5500 ans en Asie centrale, la domestication d'*Equus ferus* a été à l'origine de nombreuses cultures nomades dans les steppes asiatiques. Ainsi, il y a plus de 3000 ans, un homme de la culture préscythe de Subeshi, dans le désert du Taklamakan, a été enterré avec un pantalon taillé pour la monte. Quelques siècles plus tard, au début de l'âge du Fer, les Scythes pratiquaient une culture équestre hautement développée et occupaient un territoire allant de la mer Noire au massif de l'Altaï, en Mongolie.

Ces repères chronologiques expliquent pourquoi les chercheurs ont choisi de séquencer les génomes de quinze étalons sacrifiés il y a entre 2350 et 2750 ans, à l'occasion de funérailles royales scythes. La biodiversité de ces chevaux s'est révélée plus importante que celle des chevaux actuels, qui n'ont pratiquement plus qu'un seul type de chromosome Y, comme s'ils descendaient tous d'un unique étalon.

À l'époque des Scythes, la sélection par l'homme était cependant déjà largement lancée. Ainsi, les chercheurs ont constaté que les gènes mutés favorables à la course, à une plus grande taille du corps, mais aussi à la lactation chez les juments avaient déjà commencé à s'accumuler dans le génome des chevaux scythes. Particulièrement intéressante est l'accumulation de mutations adaptatives dans une région du génome associée à la crête neurale, une population de cellules de l'embryon à l'origine de nombreux tissus de l'organisme. Cette constatation va dans le sens de la « théorie de la crête neurale », selon laquelle c'est une modification précoce du développement de cette population de cellules qui



Ces chevaux ont été sacrifiés par des Scythes vers 650 avant notre ère sur le site de Tuva, en Sibérie. Les chercheurs ont notamment séquençé les génomes de deux étalons appartenant à ce groupe.

aurait rendu possible la sélection artificielle des traits typiques de toutes les espèces domestiques : robes et tailles variées, oreilles tombantes (pour d'autres animaux que les chevaux)...

L'équipe de Ludovic Orlando a aussi établi que lors des sacrifices qui accompagnaient les inhumations royales, les Scythes aimaient sacrifier des chevaux de couleurs diverses : ils ont en effet pu établir la présence dans leur échantillon de deux chevaux noirs, d'un de couleur crème, de quatre chevaux bais et de six alezans. Une preuve de plus du fait que la domestication était enclenchée, puisque c'est elle qui a produit l'aspect très divers des chevaux d'aujourd'hui. Il semble que ce soit seulement au cours des deux derniers millénaires que la reproduction à partir d'un très petit nombre d'étalons s'est généralisée. C'est cela, et aussi une sélection incessante, qui a produit les centaines de types de chevaux souvent très athlétiques, arborant des dizaines de robes et de marques très variées, que nous connaissons. Malheureusement, cela a aussi multiplié les défauts d'organe, les cataractes et les nombreuses maladies congénitales auxquelles les éleveurs sont confrontés aujourd'hui. ■

FRANÇOIS SAVATIER

P. Librado et al., *Science*, vol. 356, pp. 442-445, 2017