

sant sur la chromatine – la structure compacte que forment l'ADN et les protéines (histones) autour desquelles il est enroulé dans le noyau. Pour ma part, comme Edith, ce sont les mécanismes de contrôle conduisant à une « mémoire » des états d'expression des gènes au travers des divisions cellulaires ou des générations qui m'intéressent, et leurs conséquences. C'est dans ce cadre que j'étudie plus particulièrement l'héritage au fil des générations d'une marque de la chromatine, la méthylation de l'ADN – l'ajout d'un groupement méthyle (CH₃) à certains nucléotides le long de la séquence de l'ADN.

Connaît-on beaucoup de mécanismes épigénétiques ?

Vincent Colot : Oui, ils sont très variés, surtout chez les eucaryotes où la régulation de l'expression des gènes est bien plus complexe que chez les bactéries. L'ADN n'est pas juste lu et transcrit par des protéines : il est enroulé autour d'histones qui elles-mêmes sont sujettes à de nombreuses modifications chimiques, et la chromatine interagit aussi avec des ARN (des produits de lecture de l'ADN) dits non codants, car leur fonction n'est pas d'être traduits en protéines. L'organisation tridimensionnelle de la chromatine dans le noyau joue aussi un rôle important, comme Edith l'a montré à propos du chromosome X.

Edith Heard : En plus des mécanismes liés à la chromatine, il existe de nombreuses autres stratégies que les chercheurs commencent à disséquer. Le cas des criquets pèlerins *Schistocerca gregaria* montre à quel point ces stratégies sont diverses. Un criquet seul vit tranquillement sous les arbres, en solitaire. Mais dès que l'on met plus de trois criquets solitaires à proximité, ils changent complètement de comportement en quelques heures. Ils deviennent agressifs et se rassemblent, marchent en ligne, puis se mettent à migrer et à voler. Ils changent aussi de couleur et de morphologie, et leur descendance conserve ces attributs, qui sont même renforcés au fil des générations.

Il y a quelques années, Stephen Simpson, de l'université de Sydney, et ses collègues ont essayé de voir si cette transmission était juste liée à un apprentissage comportemental : les petits auraient-ils acquis les mêmes attributs que leurs parents en apprenant à leur contact à devenir agressifs et à migrer ? En fait, pas du tout : la femelle criquet pond ses

œufs fécondés sous le sable, puis ne s'en occupe plus. En revanche, elle dépose avec eux une mousse. Et si la femelle s'est transformée au préalable, la mousse sécrétée suffit à modifier le comportement, la morphologie et le métabolisme des descendants. Une seule molécule induit tous ces changements : une forme de L-dopa, un précurseur de la dopamine, un messenger chimique du système nerveux. Cette molécule déclencherait toute une cascade développementale qui aurait un impact sur la physiologie. Pour moi, c'est de l'épigénétique : le comportement grégaire induit chez les individus des changements massifs d'expression des gènes (via la production accrue d'un autre messenger neuronal, la sérotonine), et une fois que ce mécanisme est enclenché, il est transmis par la mère d'une génération à l'autre sans que cela soit codé dans les gamètes.

Les modifications épigénétiques peuvent-elles être héréditaires ?

Vincent Colot : Nos recherches et celles d'autres équipes travaillant chez les plantes ont établi sans aucun doute possible qu'il peut y avoir des variations héréditaires de caractères sans le moindre changement de la séquence de l'ADN. Chez la plante *Arabidopsis thaliana*, nous avons produit une population d'individus ayant tous un même génome, mais qui diffèrent les uns des autres par leur profil de méthylation de l'ADN. Et nous avons observé qu'une partie de ces différences sont transmises fidèlement

au travers de dizaines de générations, sans que cette transmission ne repose sur un quelconque changement de la séquence d'ADN.

Et chez les animaux ?

Vincent Colot : Chez le ver *Caenorhabditis elegans*, on commence à avoir des preuves. L'équipe d'Oded Rechavi, à l'université de Tel Aviv, a notamment montré, ces dernières années, qu'en réponse à différents stress environnementaux, ce ver produit des petits ARN, et que cette production se renforce au fil des générations tant que nécessaire. Un mécanisme de rétroaction détermine par ailleurs si cette réponse épigénétique sera mémorisée ou oubliée à la génération suivante.

Edith Heard : Il y a aussi des cas chez la souris avec le gène *agouti*, qui contrôle la distribution de mélanine dans le pelage, et donc sa couleur. Emma Whitelaw de l'institut de recherche médicale du Queensland, en Australie, Robert Waterston, à l'université Duke, aux États-Unis, et leurs collègues ont par exemple montré dans les années 2000 qu'il était possible d'induire un état de méthylation au niveau de ce gène et de le conserver sur plusieurs générations. Dans ce cas, la transmission est métastable : parmi la progéniture, certaines souris ont le gène méthylé, d'autres non. Mais en sélectionnant les souris qui portent l'état recherché, on maintient la lignée. Et en jouant sur le régime alimentaire, on peut aussi favoriser la transmission de cet état. ➤

L'épigénétique englobe tous les processus de régulation de l'expression des gènes, lors du développement ou en réponse à des signaux de l'environnement