

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