

Qu'est-ce que l'épigénétique ?

Le mot « épigénétique » est né à l'instigation du biologiste britannique Conrad Waddington. En 1942, il a tenté de réunir deux mondes de la biologie : d'un côté, après la redécouverte des lois de Mendel, en 1901, les généticiens exploraient la fonction des gènes chez la drosophile ; de l'autre, les embryologistes recherchaient comment, à partir d'un œuf fécondé, on arrivait à un organisme complexe. Waddington a émis l'hypothèse que le développement embryonnaire mobilisait des réseaux changeants d'interactions entre gènes. Et il a donné à l'étude des mécanismes en jeu le nom d'« épigénétique », fusion des termes « épigénèse » et « génétique ». L'épigénèse désignait l'idée d'Aristote selon laquelle un organisme vivant se développe à partir d'une cellule simple en se complexifiant peu à peu. Ses partisans venaient de remporter une longue bataille contre ceux de la préformation – l'idée que les spermatozoïdes ou les ovules contenaient déjà de petits êtres préformés.

Mais l'utilisation du terme « épigénétique » a stagné. À la fin des années 1950, à l'institut Pasteur, à Paris, François Jacob et Jacques Monod ont découvert chez les bactéries un mécanisme de régulation de l'expression des gènes par interaction d'une molécule avec une région spécifique de l'ADN, et les embryologistes se sont lancés sur cette voie. Christiane Nüsslein-Volhard et Eric Wieschaus, à l'EMBL, à Heidelberg, ont ainsi montré que chez la drosophile, des facteurs dits de transcription mettent en place le programme de développement, mais personne ne parlait d'épigénétique.

Comment a-t-on pris conscience de l'importance des phénomènes épigénétiques ?

Au cours du xx^e siècle, on s'est aperçu qu'en culture, les cellules provenant de différents tissus se divisaient sans perdre leur identité. Comment gardaient-elles cette mémoire ? D'autant qu'en 1962, John Gurdon, à l'université d'Oxford, avait prouvé que le noyau d'une cellule somatique (c'est-à-dire non germinale) contient toute l'information génétique pour produire n'importe quelle cellule (il avait créé une grenouille en transplantant le noyau d'une cellule intestinale dans un ovocyte énucléé). C'était la preuve que chaque cellule de l'organisme contient le même génome. Comment, alors, était enregistrée l'identité d'une cellule si ce n'était pas dans le génome ?

Or à la même époque, des biologistes ont découvert une modification de l'ADN, nommée méthylation, qui ne touche pas sa séquence, mais ajoute une étiquette sur une de ses quatre bases. On détectait un certain profil de méthylation sur les gènes, qui ne changeait pas au fil des divisions cellulaires et était associé à une expression plus ou moins importante de ces gènes. Cette méthylation était-elle la mémoire recherchée ?

C'est ce qu'ont proposé l'Américain Art Riggs et le Britannique Robin Holliday en 1975, et tout a convergé dans les années 1980 grâce à divers résultats : des cellules traitées avec un inhibiteur de la méthylation perdaient parfois leur identité ; et la méthylation pouvait expliquer des phénomènes qui ne suivaient pas les règles classiques de la génétique, comme l'empreinte parentale (l'expression différentielle des gènes hérités du père et de la mère) et l'inactivation du chromosome X (les femelles en ont deux copies génétiquement identiques, mais une seule s'exprime). L'explication s'est révélée exacte par la suite.

En 1987, Holliday a introduit le terme « épimutation » pour décrire les changements héréditaires des gènes non dus à une modification de la séquence d'ADN et, en 1994, il a redéfini l'épigénétique comme l'étude des changements d'expression des gènes transmissibles au fil des divisions cellulaires, voire des générations, sans changement de la séquence d'ADN. Dès lors, l'épigénétique s'est enfin imposée.

Qu'a-t-elle apporté ?

On a compris que les marques épigénétiques (la méthylation et d'autres trouvées ensuite) jouent un rôle majeur dans la régulation de l'expression des gènes. Par exemple, beaucoup de gènes impliqués dans le cancer codent des facteurs qui modifient ces marques. Des mutations de ces facteurs peuvent changer tout l'épigénome d'une cellule et avoir un effet néfaste sur son identité et sa capacité à se diviser ou à interagir avec son environnement. Une autre grande découverte est liée à celle de Shinya Yamanaka, de l'université de Kyoto, qui lui valut le prix Nobel en 2012 avec John Gurdon. En 2006, il a montré que quatre facteurs de transcription suffisent pour reprogrammer une cellule somatique en cellule embryonnaire, mais le processus était très inefficace. Aujourd'hui, on sait qu'en modifiant les marques épigénétiques, on facilite la reprogrammation : on parle d'une barrière épigénétique protégeant l'identité cellulaire.

On se rend compte aussi que ces processus de mémoire cellulaire sont importants au cours du développement : on retrouve l'épigénétique de Waddington ! Enfin, il s'avère que les marques épigénétiques contrôlent une partie de ce que l'on nommait jusqu'à récemment l'ADN poubelle : des éléments transposables qui peuvent se déplacer dans le génome. Ces éléments attirent les marques et, quand on supprime celles-ci, ils bougent en modifiant l'expression des gènes... Serait-ce un mécanisme de régulation fine des gènes, voire d'évolution rapide en réponse à un stress ? Il s'agit à présent de trouver le lien entre hérédité, programme génétique, développement et épigénétique. Je suis convaincue que les éléments transposables y jouent un grand rôle. ■

Propos recueillis par Marie-Neige Cordonnier

BIBLIOGRAPHIE

E. Heard, **Épigénétique et mémoire cellulaire**, Collège de France/Fayard, 2013.

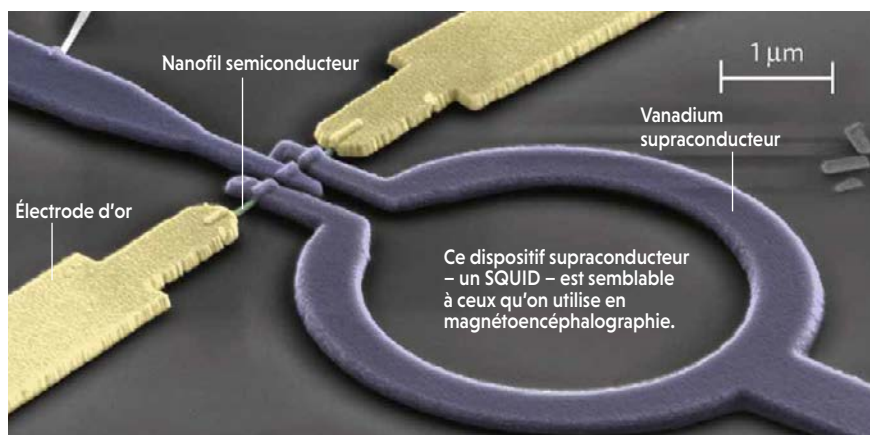
E. Heard, **Épigénétique, développement et hérédité**, Cours 2012-2013, Collège de France, bit.ly/2fD1q5y

R. Holliday, **The inheritance of epigenetic defects**, Science, vol. 238, pp. 163-170, 1987.

LA SUPRACONDUCTIVITÉ À HAUTE TEMPÉRATURE

En dessous d'une température critique très basse – de l'ordre de quelques kelvins ou degrés au-dessus du zéro absolu –, certains matériaux perdent toute résistance électrique. Ces matériaux, dits supraconducteurs, non seulement laissent passer le courant sans résistance, mais «repoussent» tout champ magnétique qui tente de les imprégner. Comme l'émission laser, cette propriété est un des rares phénomènes quantiques observables à notre échelle.

Jusqu'en 1986, les modèles théoriques suggéraient que cette propriété avait peu de chances d'apparaître au-dessus de 30 kelvins (-243°C). C'est alors que Johannes Bednorz et Alex Müller, du laboratoire de recherche IBM, à Zürich, établirent qu'une céramique dite YBCO (un oxyde de cuivre, baryum et yttrium) était supraconductrice à une température étonnamment élevée – 77 kelvins (-196°C) – aisément atteignable à l'aide d'azote liquide. Les deux chercheurs reçurent le prix Nobel pour leur découverte l'année suivante.



Trente ans plus tard, aucune céramique de ce type n'a encore dépassé les 135 kelvins de température critique – et le rêve d'un matériau supraconducteur à température ambiante semble toujours aussi loin. De plus, le mécanisme qui explique ce type particulier de supraconductivité est loin d'être bien compris. En revanche, les matériaux supraconduc-

teurs à haute température sont à la base de capteurs magnétiques extrêmement sensibles – les SQUID – désormais indispensables en recherche fondamentale comme en imagerie médicale. ■

R. C.

J. G. Bednorz et K. A. Müller, *Zeitschrift für Physik B*, vol. 64(2), pp. 189–193, 1986.

Avec l'autorisation de Macmillan Publishers Ltd: Nature Physics, F. Giacomini et al., vol. 7, pp. 857–861 © 2011

LES {Partagez les savoirs} RENDEZ-VOUS DU MUSÉUM

Entrée gratuite

Au Jardin des Plantes

Détails sur mnhn.fr, rubrique : "les rendez-vous du Muséum"

POUR LA SCIENCE

CONFÉRENCES-DÉBATS

Cycle 15 000 ans d'interactions entre l'Homme et l'animal

Avec J.-D. Vigne, archéologue des interactions hommes-animaux et de la domestication, directeur de la DGD REVE au Muséum

Jeudi 23 novembre - 18h : La biodiversité façonnée par les humains

Jeudi 30 novembre - 18h : Entrée en familiarité : la domestication

Jeudi 7 décembre - 18h : Du loup au chien

Grand Amphithéâtre du Muséum - 57 rue Cuvier, Paris 5^e

Cycle France-Colombie : une histoire humaine et naturelle en partage

Lundi 6 novembre - 18h : L'Eldorado n'était-il qu'un mythe ?

Avec P. Núñez-Regueiro, conservateur du patrimoine, responsable de l'unité patrimoniale des collections des Amériques, Musée du quai Branly-Jacques Chirac et A. Delpuech, conservateur général, directeur du Musée de l'Homme

Lundi 13 novembre - 18h : La météorite de Santa Rosa : quand les cieux pleuvent du fer

Avec E. Jacquet, maître de conférences au Muséum, Institut de Minéralogie, de Physique des Matériaux et de Cosmochimie

Lundi 20 novembre - 18h : Planchon et Triana : une collaboration scientifique à l'origine de la première Flore de Colombie

Avec M. Jeanson, responsable de l'Herbier national, Muséum et L. Raz, botaniste, professeure associée à l'UNAL

Auditorium de la Grande Galerie de l'Évolution - 36 rue Geoffroy St-Hilaire Paris 5^e

MÉTIER DU MUSÉUM

Dimanche 26 novembre - 15h : Cosmochimiste

Avec E. Jacquet

Auditorium de la Grande Galerie de l'Évolution

36 rue Geoffroy St-Hilaire Paris 5^e

