

EDITH HEARD

est directrice générale du Laboratoire européen de biologie moléculaire (EMBL), à Heidelberg, en Allemagne, et professeure au Collège de France, titulaire de la chaire Épigénétique et mémoire cellulaire.



VINCENT COLOT

est directeur de recherche au CNRS et dirige le groupe Dynamique des génomes et variation épigénétique à l'École normale supérieure, à Paris.

L'épigénétique est un modulateur clé de l'évolution

En agissant sur la capacité de séquences mobiles d'ADN – des transposons – de se déplacer dans le génome, l'épigénétique garde sous son contrôle un puissant réservoir de variations susceptibles d'avoir un effet majeur au sein d'une même espèce. L'environnement influence-t-il ce contrôle ?

Comment définiriez-vous l'épigénétique aujourd'hui ?

Edith Heard : La définition sur laquelle repose mon travail est celle issue des travaux du Britannique Robin Holliday et de l'Américain Arthur Riggs menés dans les années 1970 : l'épigénétique est l'ensemble des changements d'expression des gènes qui sont transmissibles au cours des divisions cellulaires ou à travers les générations et qui n'impliquent pas de changement de la séquence d'ADN. Mais la définition de Conrad Waddington revient en force depuis une vingtaine d'années. En 1942, ce biologiste britannique a voulu rapprocher deux domaines, la génétique et l'embryologie, afin d'établir un lien entre génotype (le patrimoine héréditaire d'un individu, porté par les gènes) et phénotype (les caractères observables de l'individu). À l'époque, on ne savait pas de quoi étaient faits les gènes. Waddington a proposé de nommer épigénétique l'étude des mécanismes du développement par lesquels les gènes déterminent les caractères. Cette définition a pris un sens plus général aujourd'hui, à mesure que l'on s'est intéressé aux variations plus ou moins grandes de phénotypes que peuvent engendrer pour un même génotype des environnements différents.

Vincent Colot : Oui, la définition de Waddington est prévalente de nos jours : pour faire court, elle englobe tous les processus de régulation de l'expression des gènes, soit dans un cadre développemental, soit en réponse à des signaux de l'environnement externe. On sait que chez les eucaryotes (les organismes dont les cellules ont un noyau), cette régulation fait intervenir de nombreux mécanismes agissant 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, chez les plantes, l'héritage au fil des générations d'une marque de la chromatine, la méthylation de l'ADN – l'ajout d'un groupement méthyle (CH_3) à certains nucléotides le long de la séquence de l'ADN.

Connait-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 (voir les figures pages 60 et 61), 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 messager 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 messager 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 ➤