

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 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 Waterson, 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.

Vincent Colot : En fait, la transmission stable telle qu'on l'a obtenue avec *Arabidopsis* est un cas extrême. Nos travaux montrent qu'il existe un champ continu des possibles entre une transmission très stable, mendélienne, et des transmissions quasi évanescences.

Justement, dans la nature, où l'on a plutôt de tout, les états épigénétiques sont-ils transmis sur un nombre suffisant de générations pour donner prise à la sélection naturelle ?

Vincent Colot : Dans notre expérience, nous avons observé que deux états épigénétiques alternatifs se transmettent sur au moins une vingtaine de générations et peuvent donc donner prise à la sélection. Nous l'avons d'ailleurs testé : parmi les plants de notre système expérimental, qui ont donc tous quasiment le même génome, mais des profils distincts de méthylation de l'ADN, nous avons sélectionné des phénotypes extrêmes – des racines très longues ou très courtes, par exemple. Nous avons vu que cette sélection était fortement corrélée à la présence d'une signature épigénétique particulière (ADN méthylé *versus* ADN non méthylé) à



quelques endroits précis du génome, en accord avec un lien causal.

Edith Heard : Mais on ne sait pas si ça marche comme ça dans la nature.

Vincent Colot : Oui, mais le variant que nous avons établi au laboratoire existe aussi dans la nature. La grande question est donc maintenant de comprendre comment il y est apparu, avant même de se demander s'il a été sélectionné.

L'épigénétique joue-t-elle un rôle dans les vagues de mutations observées dans la nature ?

Vincent Colot : Cela se pourrait. On vient en effet de trouver une telle situation au laboratoire en libérant un transposon chez *Arabidopsis*. Les transposons sont des séquences d'ADN capables de se déplacer de façon autonome dans le génome : ils comportent des gènes codant des enzymes dont le rôle est de les dupliquer ou de les couper et de les insérer ailleurs. Ces éléments mobiles et leurs vestiges – des transposons qui ont perdu leur mobilité au fil des mutations –, sont très nombreux et répartis dans tout le génome : chez l'humain, ceux identifiés constituent environ 50% de la séquence d'ADN, mais ils occupent en réalité sans doute plus de 80% de notre ADN, même si seul un petit nombre de transposons (les plus récents) sont encore mobiles. Or on s'est aperçu ces dernières années que les transposons et leurs dérivés sont des porteurs privilégiés de marques épigénétiques. Dans nos expériences, notamment, l'épigénétique transmissible à travers les générations est sous-tendue par la présence de transposons ou de leurs vestiges à proximité des gènes. De fait, tout le

Quand le criquet pèlerin *Schistocerca gregaria* est solitaire, il vit tranquillement au sol, sous les arbres, et est plutôt marron-vert (à gauche). Mais si on rapproche plusieurs criquets solitaires, ceux-ci changent en quelques heures de comportement et de morphologie, devenant grégaires et agressifs, et très colorés (à droite). Ces changements sont transmis aux générations suivantes par une molécule que la mère se met à produire dans la mousse destinée à nourrir sa progéniture.