

Association COMPRENDRE
15^E ave St. Jean de Beauregard 91400 Orsay /
<http://comprendre.orsay.free.fr>

Compte rendu de la rencontre débat du 23 avril 2013 à Orsay

‘ Au delà de la génétique, l'épigénétique ‘

animée par **Jérôme ENJALBERT**,

Chercheur à l'INRA, UMR de Génétique Végétale, Ferme du Moulon, Gif-sur-Yvette

Environ vingt-cinq personnes ont participé à cette rencontre débat organisée par COMPRENDRE sur le thème de l'épigénétique, animée par Jérôme ENJALBERT, Chargé de Recherches à l'INRA (Institut National de la Recherche Agronomique) qui s'intéresse à la conservation dynamique de ressources génétiques.

Notre invité a exposé les actuels développements de la génétique, en particulier le regard nouveau porté sur les mécanismes de l'hérédité et de l'Evolution à la suite de la découverte de ce que l'on appelle l'épigénétique. Il s'agit d'un ensemble de modifications de l'ADN qui change l'expression des gènes mais conserve intacte leur séquence. A titre d'introduction, un bref historique de la façon dont les principaux concepts de l'hérédité et de la génétique ont été progressivement établis a été nécessaire afin de mieux comprendre les nouveautés introduites par l'épigénétique.

Petite histoire de l'hérédité et de la génétique

Par rapport au fixisme, en cours à l'époque et selon lequel toutes les espèces seraient apparues ensemble telles qu'elles sont actuellement (cf. la Genèse), le premier à formuler l'idée de transformisme c'est-à-dire de filiation entre les espèces est Lamarck (1744-1829). Pour lui, la transformation se serait faite sous l'effet des conditions environnementales, les caractères nouveaux acquis étant transmis lors de la reproduction. C'est ainsi qu'il expliquait l'allongement du cou de la girafe pour s'adapter à la hauteur des arbres et atteindre les feuilles dont elle se nourrit.

L'apport principal de Darwin (1809-1882) a été de proposer une cinquantaine d'années plus tard un mécanisme crédible pour l'Evolution des êtres vivants. Il est basé sur la conjonction de deux phénomènes : la variabilité aléatoire des individus d'une espèce et la sélection naturelle sous l'effet des conditions environnementales, qui conduit à favoriser les individus les mieux adaptés à un milieu donné à un moment donné, et donc la transmission à leurs descendants des caractères favorables. Ce mécanisme n'implique donc pas de transmission des caractères acquis, mais celle d'unités héréditaires qui sont soumises à des

mutations aléatoires, ce que l'on a appelé ultérieurement les gènes. Darwin reprendra l'exemple de la girafe en l'expliquant par la théorie de la sélection naturelle.

La notion de gène¹ est apparue et s'est affinée progressivement. À la suite de la découverte par Mendel, vers 1866, des lois de transmission des caractères sous forme de particules héréditaires, on a mis en évidence (Morgan, vers 1915) la localisation cartographique des gènes porteurs de caractères le long des chromosomes, puis (Beadle et Tatum 1958) l'association entre un gène et une protéine, par exemple une enzyme.

En parallèle, il fallait établir quel était le support de l'hérédité, c'est-à-dire la forme chimique des particules héréditaires imaginées par les généticiens. Ce n'est qu'en 1944 que l'expérience décisive de Avery, MacLeod et McCarty a démontré qu'il s'agit de l'ADN^{2*}. Mais c'est à partir de la mise au jour de sa structure en double hélice porteuse des 4 bases fondamentales Adénine, Cytosine, Guanine et Thymines (Watson et Crick, 1959) que l'on a vraiment compris le rôle décisif de cette molécule dans la transmission des caractères, dans la nature moléculaire d'un gène et dans l'organisation des gènes pour former le génome^{3*} de l'espèce.

La taille du génome est définie par le nombre de barreaux (paire de bases = bp) de l'ADN d'une espèce donnée. Il est extrêmement variable de 10^7 bp pour des bactéries à 10^9 pour les mammifères et 10^{11} pour certains végétaux. Dans tous les cas la molécule dépliée est très longue, (environ 2 m par cellule chez l'homme), donc enroulée puis super-enroulée pour s'organiser en structures très compactes constituant la chromatine et les chromosomes. Des protéines dont on va voir l'importance en Epigénétique vont jouer un rôle essentiel dans ces enroulements (Figure 1).

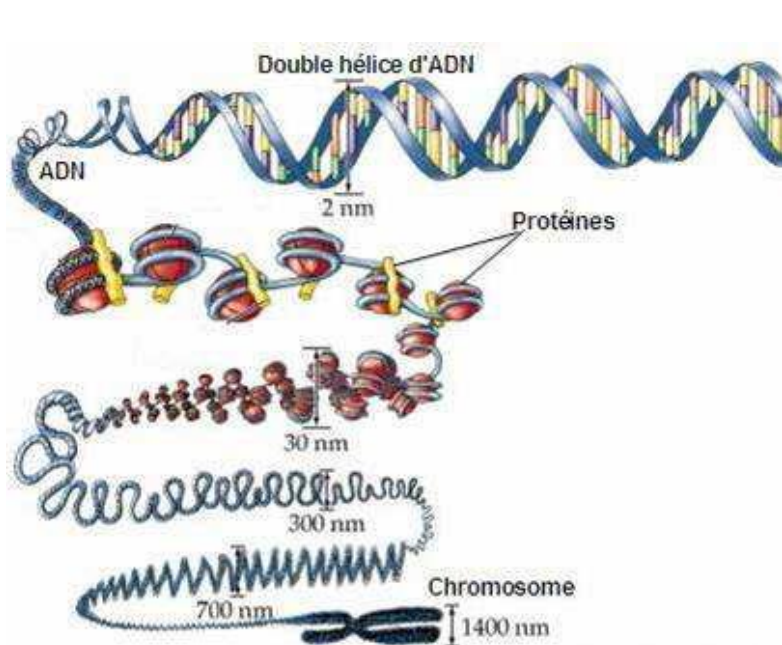


Figure 1 . Enroulement et super-enroulement de l'ADN pour former la chromatine et les chromosomes.

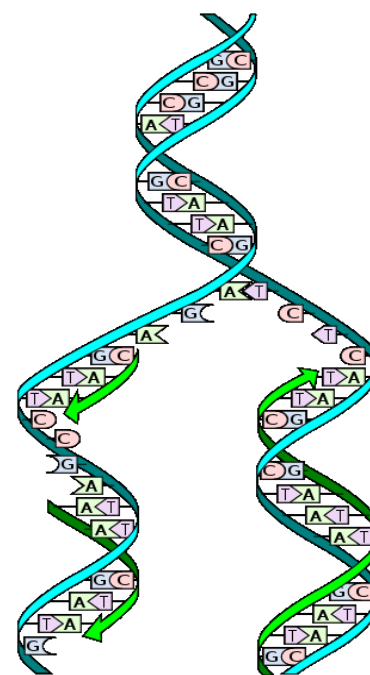


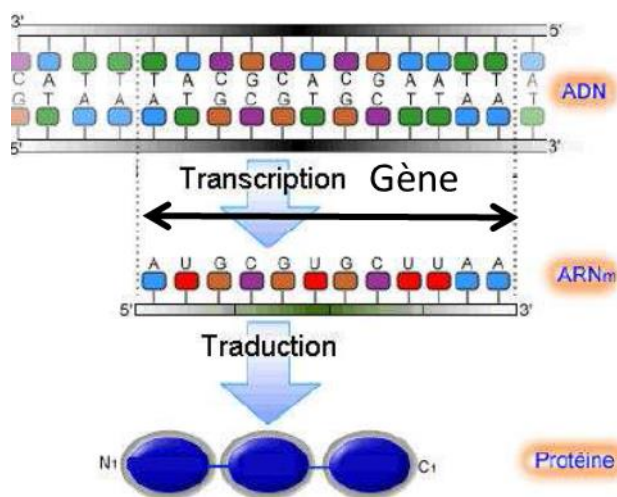
Figure 2 Schéma de la double hélice en cours de duplication.

¹ Gène : (parmi d'autres définitions) enchainement spécifique (séquence) de molécules d'ADN, porteur d'informations génétiques.

² ADN :acide deoxyribonucléique

³ Génome : ensemble du patrimoine génétique de l'individu ou de l'espèce codé dans son ADN

Une propriété essentielle de l'ADN est sa capacité de duplication : les couples A-T et C-G qui constituent les barreaux de l'échelle reliant les 2 hélices se séparent puis des systèmes enzymatiques reconstituent les couples et reforment deux nouvelles doubles hélices de séquence identique à la double hélice initiale (Figure 2).



L'autre propriété fondamentale de l'ADN est que la séquence des bases le long de la molécule contient l'information qui caractérise chaque gène. Cette séquence doit être transcrite dans une molécule intermédiaire l'ARN avant d'être traduite en une séquence d'acides aminés qui vont constituer

Figure 3 L'expression d'un gène, c'est-à-dire la synthèse de protéine nécessite la **transcription de l'ADN en ARN** puis la **traduction** en acides aminés constitutifs des protéines.

La conséquence essentielle de ce mode d'expression est que l'ADN doit être déroulé dans la zone qui doit être transcrite, pour que le ou les gènes situés dans cette zone puissent être exprimés.

Qu'est-ce que l'épigénétique ?

Définition actuelle de l'épigénétique (Robin Holliday, 1994):

Etude des changements d'activité des gènes qui sont stables à travers le temps et transmissibles (mitose et/ou méiose), et ne sont pas liés à une modification de la séquence d'ADN

Quelles sont les bases moléculaires de l'épigénétique?

De l'expression des gènes aux interactions cellulaires, tous les mécanismes de différenciation cellulaire peuvent être impliqués dans des processus épigénétiques. Cependant deux modifications de la structure de l'ADN sont au cœur des analyses actuelles :

- 1) Dans certaines régions spécifiques de l'ADN les protéines (histones) qui contribuent à l'enroulement de la chromatine sont modifiées chimiquement. L'ADN ne peut plus se dérouler dans cette zone; alors, les gènes localisés à cet endroit ne peuvent pas être transcrits.
- 2) Dans certains gènes, des bases nucléotidiques peuvent être méthylées⁴ (introduction du groupement chimique CH₃) ce qui peut modifier directement le processus de transcription, ou indirectement en induisant des modifications des histones (point 1).

Ces modifications épigénétiques qui ne changent pas la séquence modifient néanmoins l'expression des gènes pour des raisons mécaniques, car le système de transcription n'a pas

⁴ Méthylation : processus [épigénétique](#) dans lequel certaines bases nucléotidiques, la cytosine principalement, peuvent être modifiées par l'addition d'un groupement méthyle.

accès à l'ADN. Elles sont déclenchées par des signaux soit intrinsèques soit environnementaux (figure 4, haut). Ces modifications sont très courantes car elles expliquent la différenciation cellulaire dans les différents organes, mais seulement un petit nombre sont héréditaires. Les modifications épigénétiques trans-générationnelles sont celles que nous allons développer, car un certain nombre de caractères observables (le phénotype⁵) seront modifiés de façon stable et transmissible d'une génération à l'autre. (figure 4, bas).

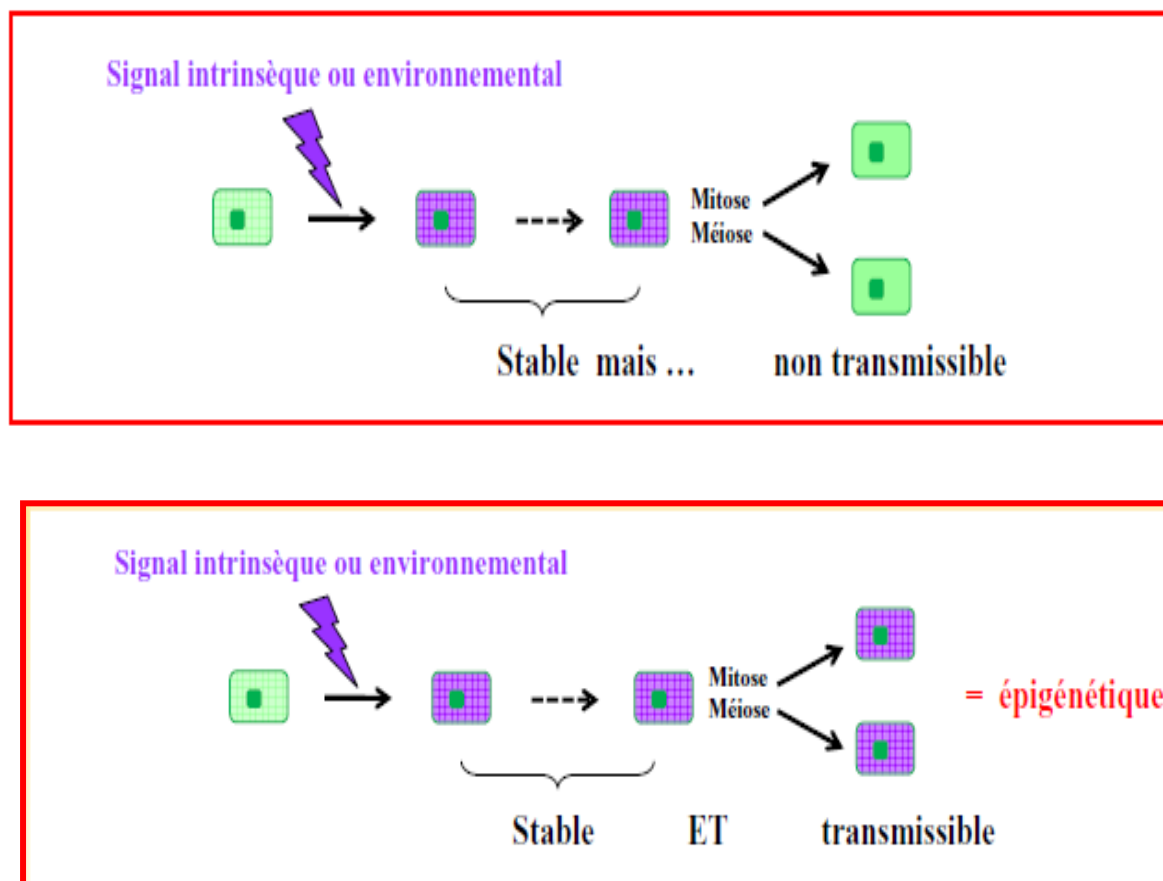


Figure 4. Des signaux intrinsèques à l'organisme ou environnementaux peuvent modifier l'expression des gènes sans modifier leur séquence (haut) mais seules les modifications transmissibles sont épigénétiques au sens strict (bas). La mitose et la méiose sont les phases de division cellulaire, respectivement dans les cellules somatiques et sexuelles,

Une grande différence entre modifications génétiques (mutations qui modifient la séquence) et modifications épigénétiques est que ces dernières peuvent être réversibles. Il suffit en effet de supprimer les blocages épigénétiques (méthylation par exemple) pour

⁵ *Phénotype* : en génétique, c'est l'état d'un caractère observable (caractère anatomique, morphologique, moléculaire, physiologique, ou éthologique) chez un organisme vivant. Le phénotype est également défini comme l'ensemble des caractères observables.

revenir à l'état initial. L'ensemble des marques épigénétiques définissent l'épigénome (Figure 5).

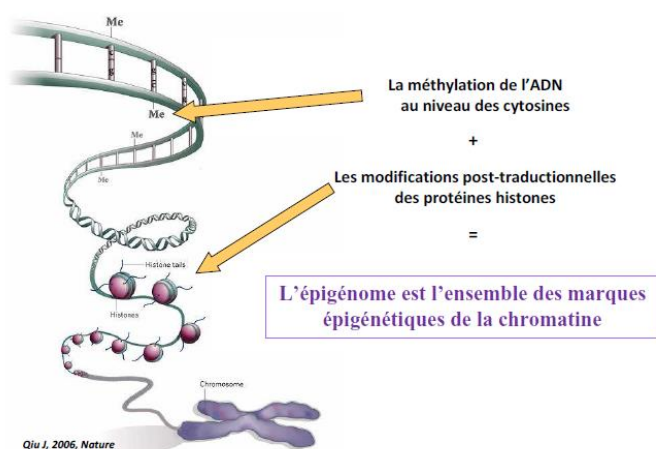


Figure 5. L'ensemble des marques épigénétiques qui définissent l'épigénome.

Les histones sont les protéines qui aident aux enroulements et superenroulements ; leurs modifications chimiques ne sont pas codées dans leur séquence, d'où le terme de 'post-traductionnel' qu'on utilise pour les

qualifier. Ces modifications empêchent le dépliement de l'ADN donc l'expression des gènes. Elles sont des éléments importants en épigénétique.

Quelques exemples de variations phénotypiques liées à des modifications épigénétiques

Végétaux

- La Linaire commune, petite plante des vieux murs, présente une épimutation (modification de méthylation de l'ADN) stable depuis 250 ans, qui transforme la forme de la fleur

- Une variété de tomate qui ne mûrit pas est due à la modification épigénétique d'un gène

- Un exemple très intéressant et longtemps conflictuel qui peut maintenant être réexaminé sous l'angle épigénétique est celui de l'adaptation climatique du blé. Il existe deux types de variétés, les blés d'hiver qui doivent subir une période froide pour acquérir la capacité à fleurir (processus de vernalisation) et le blé de printemps qui n'en a pas besoin. Lyssenko, agronome russe au service de la Science "prolétarienne" et à ce titre adversaire de Darwin et de la génétique dite bourgeoise avait prétendu avoir transformé le blé d'hiver en blé de printemps en l'acclimatant progressivement aux conditions de printemps. Le caractère héritable de ces transformations qui irait dans le sens de l'hérédité de caractères acquis postulée par Lamarck a été très discuté. La démonstration récente de la modification du niveau de méthylation de l'un des gènes impliqués dans la vernalisation par la température ouvre la possibilité d'une transmission d'une génération à l'autre de ces modifications épigénétiques, ce qui pourrait expliquer certaines affirmations de Lyssenko. Pour autant cela n'excuse pas l'attitude de Lyssenko qui a envoyé au Goulag les membres de la brillante école de génétique russe et ruiné l'amélioration des plantes soviétique pendant des décennies. Il faut d'ailleurs signaler que, dès 1868, Darwin lui-même avait rapporté des cas de conversions exceptionnelles sur le blé d'hiver sans que cela remette en cause sa théorie de l'Evolution des espèces (voir plus loin).

Le fait que les stress induisent des changements de l'état de méthylation des gènes peut également être vu comme un phénomène adaptatif, qui permet de générer ponctuellement une variation en partie transmise à la descendance. C'est donc une nouvelle

source de variabilité qui est exploitable en amélioration des plantes. Cependant, il faut être conscient que les modifications épigénétiques sont réversibles à plus ou moins long terme en fonction des conditions environnementales (cf. l'exemple ci-dessous des souris Agouti)

Animaux

- La lignée de souris Agouti présente un exemple spectaculaire de l'effet des différences épigénétiques au niveau d'un seul gène sur l'apparence externe : deux souris jumelles peuvent ainsi apparaître très différentes en couleur et taille sous l'effet de ces modifications (Figure 6, gauche). De plus il apparaît que la couleur du pelage dépend du degré de méthylation du gène (Figure 6, droite).



Figure 6. (Gauche): Deux souris Agouti jumelles. (Droite) La robe est un marqueur du niveau de méthylation du gène de couleur.

Cette lignée est un modèle expérimental exceptionnel, car on peut visualiser directement l'effet d'un certain nombre de substances chimiques sur l'apparition des épi-mutations. Par exemple, le bisphénol-A change la couleur de la robe en la tirant vers le jaune mais cette modification est annulée si on supplémente la ration en vitamine B.

A partir des expérimentations sur animal, il apparaît qu'un grand nombre de substances de notre environnement a un effet potentiellement "épi-mutagène". Evidemment la transposition à l'humain doit être examinée au cas par cas. Parmi ces substances, en plus du bisphénol-A déjà cité on trouve les phtalates (PVC), la formaldéhyde (colles), les parabènes (crèmes solaires et les cosmétiques), certains pesticides, des édulcorants de synthèse, le tabac (effet sur la fertilité en seconde génération ! et cancer par la méthylation d'un « tumor repressor »).

Tout cela ouvre la voie à la mise au point de médicaments "épigénétiques", puisque l'on a vu dans le cas du bisphénol-A que l'on peut trouver des antidotes. Est-ce un nouvel Eldorado pharmacologique?

Être humain

Les exemples de conséquences de modifications épigénétiques commencent à s'accumuler.

L'un d'eux est celui des *effets sur le poids des enfants de la prise de nourriture des mères*. Ainsi la famine de 1944 en Hollande, qui a provoqué un manque de nourriture chez les femmes enceintes dans les trois premiers mois de grossesse, a conduit à une descendance d'enfants obèses et en mauvaise santé qui s'est transmise sur une à deux générations.

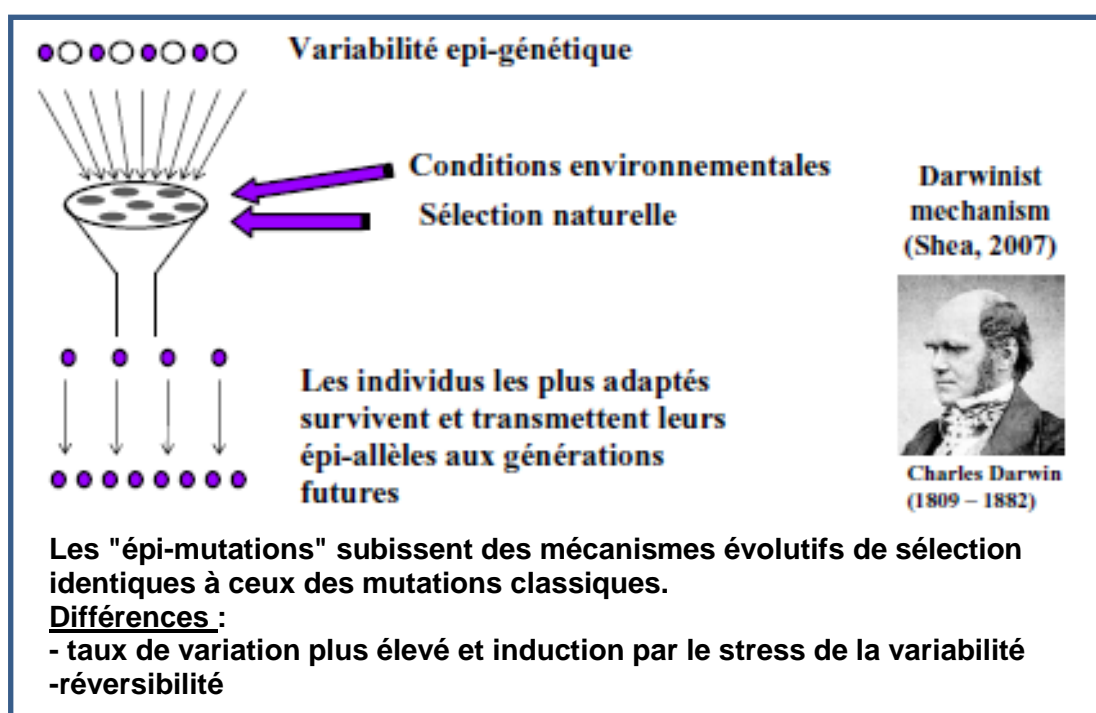
Les effets sur le cerveau sont soupçonnés à partir des résultats obtenus chez la souris. Il en est ainsi des processus de mémorisation. Des souris mutées sur certaines fonctions de

régulation épigénétique présentent des déficiences de la mémoire, ce qui ouvre des perspectives pour le traitement de certaines maladies liées à l'âge.

L'environnement affectif et sensoriel est un autre facteur pouvant induire des modifications épigénétiques. Ainsi des effets de stress dans l'enfance peuvent avoir une relation avec la modification (méthylation) de certains gènes et avec des tendances *suicidaires*. On aurait de même une relation entre attention maternelle et capacités cognitives, mais il convient ici aussi d'être très prudent, car les régulations d'expression engendrent des modifications de méthylation, et il est difficile de savoir quel est le facteur causal (la méthylation est un des effets du stress, plus que la cause).

Conclusion : retour sur les relations entre épigénétique-néo-Lamarckisme et Darwinisme

A première vue, l'épigénétique en proposant un mécanisme permettant la transmission héréditaire de caractères acquis semblerait valider le Lamarckisme. Mais outre que ce mécanisme ne concerne qu'une proportion relativement faible de caractères, il faut plutôt le comprendre dans le cadre darwinien comme un moyen supplémentaire d'augmentation de la variabilité des caractères qui seront soumis à la sélection naturelle selon le schéma ci-dessous.



Finalement, les effets épigénétiques sont des accélérateurs de l'Evolution car les épi-mutations sélectionnées finissent par se transformer en vraies mutations stables car les régions du génome qui ne servent pas mutent plus rapidement.

DISCUSSION (extraits)

La notion de génome, au sens d'ensemble des gènes codé dans l'ADN est claire, ce qui n'est le cas pour l'épigénome. En effet, dans chaque tissu, dans chaque organe, l'ADN

possède un ensemble de marques épigénétiques caractéristiques qui limitent l'expression des gènes à ceux nécessaires à cet endroit.

Seul un petit nombre des marques épigénétiques, celles affectant les cellules sexuelles pourront être transmises à la descendance et donner lieu à des modifications qui sont épigénétiques, au sens propre du terme. Ces modifications peuvent être appelées épimutation. La différence par rapport aux mutations classiques qui affectent la séquence de l'ADN est qu'elles sont potentiellement réversibles.

La méthylation et la déméthylation ? Elles sont réalisées grâce des protéines enzymatiques qui ajoutent ou retirent des groupements CH₃ sur les protéines cibles.

Par génie génétique on peut introduire des marques épigénétiques et produire des organismes "epigénétiquement" modifiés. Un certain nombre de semenciers s'intéresse à cette technique. S'agit-il d'OGM, ? oui, au sens large, mais dans ces conditions les techniques dites classiques d'amélioration des plantes conduisent aussi à la création d'OGM dans la mesure où les croisements n'auraient pu se faire naturellement sans l'intervention de l'homme, en particulier quand il a fallu franchir la barrière d'espèce.

Peut-on envisager un rôle des modifications épigénétiques provoquées par l'environnement dans l'apparition des cancers (carcinogénèse). ? Oui, c'est très possible.

Quelles sont les relations entre épigénétique et spéciation (apparition de nouvelles espèces)? Comme indiqué dans la conclusion, les modifications épigénétiques augmentent la variabilité et peuvent accélérer l'adaptation et donc favoriser la spéciation.

Quelle proportion des gènes est modifiés épigénétiquement et transmise dans la descendance? Certains disent de l'ordre du pourcent, bien que cette proportion soit très difficile à évaluer, elle pourrait être bien supérieure.
