

De l'ADN à la « signature épigénétique » | Par Alice Boo et Gustave Clérin

Avec l'aimable participation de Nicolas Robine (Bioinformatics Scientist @ *New York Genome Center*) et sous la supervision de Sylvie Ozon, Ph.d.

La question de l'hérédité est, sans doute, aussi vieille que l'humanité. "Peu de phénomènes se manifestent avec autant d'évidence dans le monde vivant que la formation du semblable par le semblable", déclarait le biologiste français François Jacob. Nous sommes si souvent témoins de cette remarquable ressemblance héréditaire qu'elle a presque cessé de nous étonner. Pourtant, c'est une question que nous devrions nous poser: comment la descendance ressemble si parfaitement à la parenté ? Comment, de cette cellule unique et miniature qu'est l'œuf, résultat de la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde, peut-il se former un organisme entier, fonctionnel, et semblable à ses géniteurs?

Aristote (384-321 av. JC), le premier, tenta de répondre à cette question. En observant le développement embryonnaire de certaines espèces animales, il nota que dans les stades précoces du développement, un organisme ne possède ni la forme ni les fonctions d'un adulte -- en reprenant un exemple maintenant célèbre, nulle part dans l'œuf on ne peut apercevoir la poule. Selon Aristote, ce n'est que graduellement au cours de l'embryogenèse, qu'un organisme acquiert sa forme distinctive, ses organes, et les différentes caractéristiques uniques à son espèce. A partir de ces observations, Aristote appliqua son dogme des quatre "causes" de l'être (les causes finales, formelles, motrices et matérielles): la cause matérielle (l'œuf) serait présente dès la conception de l'organisme, mais la cause formelle¹ n'apparaîtrait que progressivement à partir de la fécondation et tout au long du développement de l'animal.

¹ Aristote pensait que la cause formelle, c'est-à-dire ce qui contient l'information génétique, était le sperme du mâle uniquement, puisqu'il venait s'ajouter *après* la constitution de l'œuf, s'apparentant par là à la représentation que l'on se faisait de la matière, c'est-à-dire comme ce à quoi l'on applique une forme. Sur la tetracausalité, cf. Aristote, *Physique*, Ch. 8, 198-a et *Métaphysique*, A 3, Δ 11 et H 4. Sur la définition de la femelle et du mâle on pourra se référer aux textes suivants : *De la génération des animaux* I, I 20 et I, II 4 et *De L'histoire des animaux* X, 6.

Soutenue par l'Eglise, cette conception qui nous est connue sous le nom **d'épigénèse**, survécut en Europe jusqu'au 18^{ème} siècle. Au siècle des lumières sont nées les premières critiques de l'épigénèse. Si certains épigénéticiens n'adhéraient pas complètement à la théorie d'Aristote, tous étaient contraints de reconnaître qu'il existait un certain vitalisme qui permettait d'expliquer cette "formation" mystérieuse. Or, pour les matérialistes du 18^{ème} siècle, cette proposition était inacceptable. En ce sens, la critique la plus aigüe de l'épigénèse venait d'une nécessité quasi métaphysique: comment le formé peut-il "progressivement émerger" d'une matière première non-formée ? Ainsi s'est construite la doctrine de la **préformation**, selon laquelle la forme de l'organisme adulte est physiquement présente dès la création de l'organisme, et ne fait que s'accroître avec le temps. Une représentation populaire de cette théorie est connue sous la forme de **l'homonculus**, un homme miniature et préformé qui se trouverait, avant même la fertilisation, dans le sperme ou dans l'œuf humain. Cependant, malgré son attrait, cette théorie fut aussi l'objet d'une vive critique : la préformation explique difficilement la nécessité de deux parents pour permettre la formation d'un individu, et ne rend pas compte de la diversité entre les membres d'une même espèce.

Un premier élément de solution apparut au XIX^e siècle avec les premières expériences de Gregor Mendel sur l'hybridation des pois. En étudiant la transmission de différents caractères qu'il jugeait héréditaires, Mendel nota qu'après plusieurs générations leurs proportions pouvaient être prédites par un modèle probabiliste. Par exemple, si on considère les caractères "grain lisse" et "grain ridé", Mendel observe qu'un grain sur 4 donne des plants ridés, 2 grains sur 4 donnent des grains lisses et ridés, et enfin, un grain sur 4 donne des plants lisses. Mendel en conclut que ces caractères se transmettent de façon indépendante. C'est à la suite de ces expériences que naquit la première conception du "**gène**", terme créé par le Danois Wilhelm Johannsen en 1909.

A l'époque, la génétique ne pouvait s'intéresser qu'aux caractères héréditaires observables. Et si l'on pouvait facilement établir une relation de cause à effet entre le gène et son phénotype, celui-ci renseignait peu sur le gène lui-même.

Qu'est-ce qu'un gène ? Il pourrait être la "cause" des caractéristiques phénotypiques héréditaires. Mais qu'est-ce qu'un caractère héréditaire? Une première définition pourrait être : un caractère qui apparaît de façon régulière de génération en génération au sein d'une famille ou d'un groupe d'individus. Cependant, on pourrait penser que cette ressemblance n'est que le fruit du hasard ou de l'environnement dans lequel les individus évoluent. Comment reconnaître un caractère? « On définit le gène par le phénotype qu'il est censé déterminer et on définit le

phénotype par le gène qui le détermine » notera le généticien hongrois Andràs Pàldi² – un raisonnement circulaire qui ne fait qu'ajouter à la complexité de la question.

Mais peut-on penser que les caractères héréditaires peuvent être acquis au cours de notre vie? Les notions d'inné et d'acquis ont été créées à la fin du XIXe siècle avec la théorie d'August Weismann qui établit qu'il s'agit du plasma germinatif (le cytosol des cellules germinales) qui assurerait la transmission des caractères d'une génération à une autre. Toutefois, il ne changerait pas d'une génération à une autre. Ce plasma ne subirait aucune modification au cours du temps, contrairement aux cellules somatiques qui évoluent en fonction de l'environnement. C'est pourquoi seuls les caractères innés pourraient être transmis et non pas les caractères acquis. Les seuls changements possibles seraient dus à des mutations des gènes dans le plasma germinal. D'après une anecdote, Weismann aurait fait une distinction entre l'inné et l'acquis après avoir mené une expérience sur les rats: il a remarqué qu'il avait beau couper la queue des rats sur plusieurs générations, leur descendance naissait toujours avec une queue. Ainsi la transmission héréditaire des caractères acquis apparaissait impossible. Les caractères acquis n'étant pas portés par les gènes, ils ne peuvent pas, par définition, être héréditaires. Plusieurs évolutionnistes comme Jean-Baptiste Lamarck, qui a formulé la première théorie de l'évolution, ont envisagé la transmission des caractères acquis. On peut aussi noter que Darwin soutenait également l'idée de l'hérédité des caractères acquis. Dans une lettre publiée en 1880 dans la revue Nature, Darwin répond à Wyville Thomson qui niait l'adhésion de Darwin à la transmission des caractères acquis :

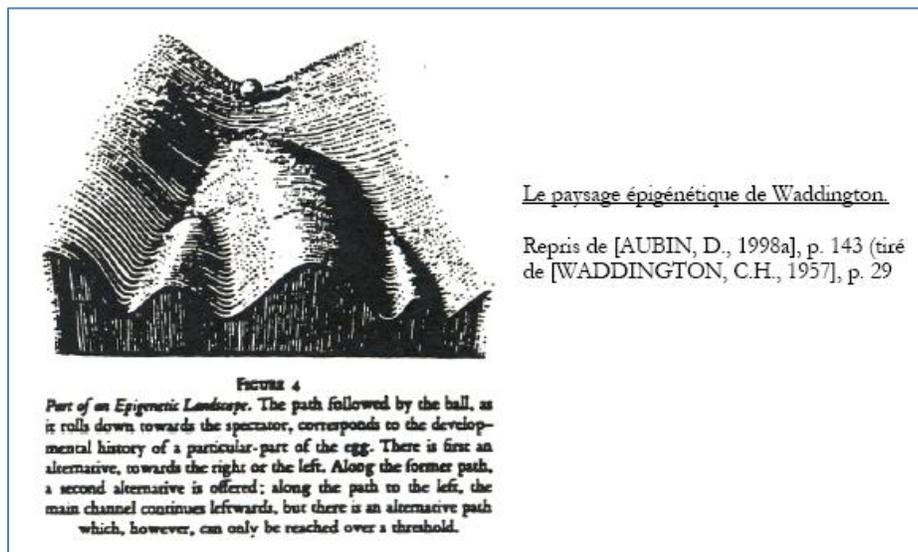
« Can sir Wyville Thomson name anyone who has said that the evolution of species depends only upon natural selection ? As far as concerns myself, I believe that no one has brought forward so many observations on the effects of use and disuse of parts as I have done in my Variations of Animals and Plants under domestication, and those observations were made for this special object. I have likewise there adduced a considerable body of facts, showing the direct action of external conditions on organisms, though no doubt since my books were published much has been learnt on this head ».

De nombreuses théories ont donc cherché une réponse à la question de l'évolution d'un organisme au cours du temps. Mais comment est-il possible que les cellules d'un organisme aient des phénotypes si différents alors qu'elles possèdent le même génotype? Pour le modèle

² Cf. Pàldi, Andràs, *L'hérédité Sans Gènes*, Éd. Le Pommier, Paris, 2009.

déterministe de la génétique moléculaire la spécificité des cellules est codée par la séquence d'ADN elle-même. Mais cette réponse aboutit à une contradiction. En effet, en reprenant l'analogie d'Andr s P ldi, "cela reviendrait à dire que le catalogue de pièces détachées d'un avion de ligne détermine son plan de vol dans tous ses détails". Ce problème a été identifié par Thomas Morgan, généticien qui prononça cette phrase pendant son discours du prix Nobel en 1935: "Si les caractères de l'individu sont déterminés par les gènes, pourquoi toutes les cellules d'un corps ne sont-elles pas identiques? Toutes les cellules portent les mêmes gènes. Pourquoi alors certaines deviennent-elles cellules musculaires, d'autres cellules nerveuses ou d'autres encore continuent-elles à se reproduire?". Mais celui-ci ne put apporter une réponse à cette question.

Conrad Waddington - biologiste, paléontologue et philosophe (1905 et 1975) - a essayé d'imaginer un nouveau modèle pour répondre à cette question. Il a ainsi proposé d'appeler ** pig n tique** le processus par lequel le génotype produit le phénotype. Pour expliquer son idée,



il a fait appel à une métaphore: la cellule est comparée à une boule qui roule le long d'une pente vallonnée, cette pente est le *paysage épigénétique*. L'itinéraire de la boule n'est pas prédéfini mais il est dépendant des contraintes qui agissent sur elle. Cet itinéraire correspond au

parcours de la cellule au cours de sa différenciation, c'est-à-dire comment une cellule identique à toutes les autres au départ acquiert une fonction spécialisée. Selon Waddington, la forme de la pente, c'est-à-dire son paysage épigénétique, est déterminée par les gènes.

Un autre généticien, Theodosius Dobzhansky - (1900-1975), a proposé que le génotype ne détermine pas un unique phénotype mais un ensemble de phénotypes possibles qu'il nomme "norme de réaction". Cette proposition vise à expliquer les différents phénotypes des individus

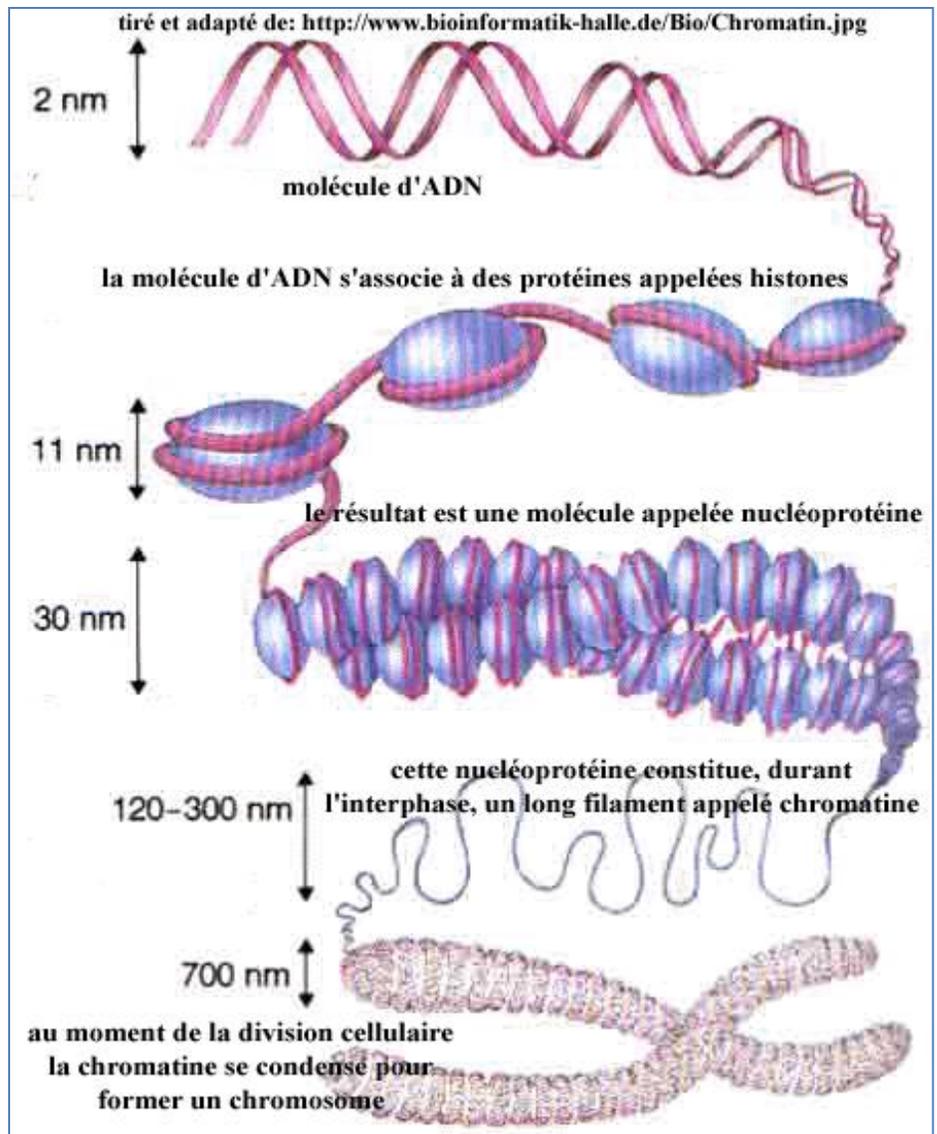
génétiqnement identiques, mais aussi les différents phénotypes des cellules d'un même organisme.

Ainsi, les visions de C. Waddington et de T. Dobzhansky expliquent la variabilité des phénotypes cellulaires mais pas la stabilité de l'expression génétique après la division cellulaire. En effet, les deux cellules filles formées après la division de mitose ont le même génotype que la cellule mère mais aussi le même phénotype, ou état d'activité des gènes : une cellule musculaire donnera toujours des cellules musculaires.

On peut donc se demander comment un gène "sait" qu'il doit rester silencieux ou non, et comment cette information est transmise. L'épigénétique apparaît comme le domaine qui peut expliquer les phénomènes héréditaires inexplicables par la seule transmission de l'ADN, ses mécanismes expliquant comment plusieurs phénotypes peuvent être obtenus à partir d'un seul et unique génotype.

Pour essayer de comprendre les phénomènes épigénétiques, nous allons tenter d'en décrire quelques mécanismes. L'ADN, dans le noyau de chaque cellule, est combinée à des protéines, appelées histones, pour former un complexe ADN-protéine, la chromatine. Au cours de la mitose, la chromatine se condense pour former les chromosomes. L'unité de base de la structure de la chromatine, le nucléosome, contient huit molécules d'histones qui forment un noyau autour duquel s'enroule un morceau d'ADN d'environ 150 nucléotides. Les nucléosomes rendent l'ADN inaccessible aux protéines responsables de la transcription des gènes, le processus de copie de l'ADN en ARN messagers. Ces derniers codent ensuite des protéines qui ont une fonction dans la cellule. Pour que la transcription puisse avoir lieu, il faut que les histones se détachent de l'ADN et que les deux brins d'ADN de la double hélice se séparent. Lorsque la transcription est terminée, le nucléosome se reforme autour de l'ADN. Ainsi, plus les histones ont du mal à se détacher, plus la transcription est limitée. Ce rôle des histones a été déterminé dans les années 1960. On a constaté que la structure des histones a très peu évolué au cours de l'évolution et qu'il n'y a presque pas de différence entre les molécules d'histones des levures et de l'Homme. On peut en déduire que les histones sont apparues très tôt au cours de l'évolution et sont essentielles au fonctionnement du génome. Les nucléosomes ne sont pas tous identiques, car les histones peuvent être modifiées chimiquement de façon spécifique par des enzymes : la phosphorylation, l'acétylation, la méthylation, la polyADP-ribosylation. Ces modifications, appelées "modifications épigénétiques », sont réversibles et modifient la stabilité

de la chromatine en déterminant l'accessibilité des protéines à l'ADN. On parle ainsi de "signature épigénétique" ou "d'empreinte épigénétique". Il en existe deux types : l'euchromatine et l'hétérochromatine. L'euchromatine correspond aux régions de la chromatine où la stabilité des nucléosomes est faible, donc où l'ADN est accessible aux enzymes de transcription. Elle est caractérisée par l'abondance des acétylations de ses histones et par l'absence de méthylation.



L'hétérochromatine caractérise les régions de la chromatine qui sont "inactives", c'est-à-dire que le complexe nucléoprotéique est très stable ce qui rend l'ADN peu accessible. Sa signature épigénétique est l'opposé de celle de l'euchromatine, donc possédant un grand nombre de méthylation et peu d'acétylation.

Au cours de la division cellulaire, la mitose, les nucléosomes restent associés à l'ADN, permettant ainsi la transmission de l'état de la chromatine, et donc de l'état d'activité des gènes spécifique d'un type de cellule de la cellule mère aux deux cellules filles.

Les modifications épigénétiques apparaissent comme étant à la fois conséquence et cause de l'état d'expression des gènes. Ainsi les changements d'activité d'un gène s'accompagnent nécessairement de changements de la chromatine et donc de modifications

épigénétiques. Mais comment un mécanisme unique peut-il à la fois expliquer le changement de l'activité des gènes et leur stabilité?

L'ensemble des modifications épigénétiques constitueraient un "programme épigénétique". C. David Allis définira l'hypothèse du "code histone" dans la revue *Science* (2001) : "Nous pensons que les modifications épigénétiques, imposées sur les protéines d'emballage de l'ADN (les histones), sont une caractéristique critique des mécanismes d'archivage de l'information du génome. Notre proposition c'est que le "code histone" peut élargir considérablement la capacité de stockage de l'information du code génétique". Bryan Turner explique: "L'ADN est comme une bande magnétique porteuse d'information, mais qui ne sert à rien sans magnétophone. L'épigénétique joue en quelque sorte le rôle du magnétophone." On citera enfin une comparaison intéressante de Thomas Jenuwein : "On peut sans doute comparer la distinction entre la génétique et l'épigénétique à la différence entre l'écriture d'un livre et sa lecture. Une fois que le livre est écrit, le texte (les gènes ou l'information stockée sous forme d'ADN) sera le même dans tous les exemplaires distribués au public. Cependant, chaque lecteur d'un livre donné aura une interprétation légèrement différente de l'histoire, qui suscitera en lui des émotions et des projections personnelles au fil des chapitres. D'une manière très similaire, l'épigénétique permettrait plusieurs lectures d'une matrice fixe (le livre ou le code génétique), donnant lieu à diverses interprétations, selon les conditions dans lesquelles on interroge cette matrice."

Les altérations de la chromatine peuvent être la cause de certaines pathologies. En effet, on a découvert que certains états et plusieurs substances, tels le stress ou certaines drogues, peuvent modifier des réactions épigénétiques. Les mécanismes épigénétiques étant réversibles, de nombreuses recherches s'orientent dans ce domaine afin d'espérer, à terme, pouvoir traiter des maladies dont la genèse est peu ou inconnue.

Nous avons donc expliqué la multitude de phénotypes cellulaires obtenus à partir d'un unique génome au sein d'un organisme. De plus, la chromatine a un caractère bistable qui donne une dynamique bistable aux mécanismes épigénétiques. Ces mécanismes sont tellement stables qu'on peut envisager la transmission de l'état de la chromatine de génération en génération. Il peut donc exister une hérédité épigénétique, c'est-à-dire des phénomènes héréditaires que l'on ne peut pas expliquer par la transmission de l'ADN.

Un premier cas d'hérédité épigénétique est "l'empreinte parentale". A partir d'expériences sur des souris, il a été montré qu'un zygote peut se développer normalement si et seulement s'il a reçu la moitié de ses chromosomes d'un mâle et l'autre moitié d'une femelle. En effet, les zygotes qui ne portaient que le génome de père ou que celui de la mère (les deux chromosomes d'une même paire venaient d'un seul des deux parents) ne se sont pas développés normalement. Cela montre que certains gènes fonctionnent ou non selon leur origine parentale. Cependant la séquence d'un gène est identique qu'il soit transmis par le père ou par la mère. Comment expliquer ce phénomène? De plus, on sait aujourd'hui que certaines pathologies ont des effets phénotypiques différents selon que cela soit le père ou la mère qui l'ait transmise à sa descendance. Il a donc été émis une hypothèse selon laquelle les gènes porteraient une "empreinte" que l'embryon reconnaîtrait comme étant hérité du père ou de la mère. Les génomes des parents sont donc complémentaires et nécessaires au bon développement de l'embryon. L'empreinte serait "non génétique" mais héréditaire, c'est-à-dire que ce serait l'état d'activité du gène qui serait différent pour le gène du père et celui de la mère. Les mécanismes épigénétiques contribueraient donc à "marquer" l'origine parentale d'un gène. L'hérédité est donc possible sans être codée par l'ADN.

Par la suite, de nombreuses études ont cherché et cherchent encore à démontrer "le rôle de l'hérédité épigénétique dans l'évolution des caractères et l'effet de l'environnement sur ce type d'hérédité" (András Páldi). Plusieurs expériences ont été menées pour démontrer les effets de la nutrition sur les générations suivantes. Ainsi, une étude de l'université d'Amsterdam menée aux Pays-Bas a montré les effets de la famine de l'hiver 1944-1945 dans le pays. Ils ont observé que durant la famine, les femmes ont eu des enfants avec un petit poids, ce qui peut paraître normal puisque le fœtus est directement alimenté par les ressources de la mère. Mais lorsque ces enfants ont grandi et sont devenues mères à leur tour, leurs enfants avaient aussi un petit poids à la naissance alors que les parents n'avaient pas vécu de famine de leur vie. Une équipe de chercheurs américains, Painter, Roseboom et Bleker³ ont montré que ces "résultats" étaient dus aux mécanismes épigénétiques.

³ RC, Roseboom TJ, Bleker OP, *Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life : An overview* Reprod Toxicol, 2005.

On peut donc conclure en posant ce qui suit : 1) pour un même génotype correspondent plusieurs phénotypes différents. 2) Ces différences se forment souvent par l'action de l'environnement, ce qui pousse les scientifiques à considérer l'hérédité des caractères acquis. 3) L'épigénétique impose donc progressivement sa théorie de l'hérédité par des interactions *dynamiques* face à la génétique classique, où la continuité des caractères est expliquée uniquement par la substance codée qu'est l'ADN.

Aussi, loin d'écarter le rôle de la génétique, l'épigénétique permet d'expliquer la grande diversité au sein d'une même espèce alors que les séquences ADN des individus sont très proches. Par conséquent si les séquences ADN de l'homme et du chimpanzé sont semblables à 98,5%, leurs phénotypes sont évidemment très différents. L'épigénétique permet d'expliquer l'adaptation d'un individu à son environnement, et la transmission de ses caractères à sa descendance – c'est «l'évolution à court terme».

Il semble alors qu'on ne peut plus se contenter d'une vision déterministe continue et homogène du vivant, simplement mécanistique et que s'impose au contraire une conception qui rend davantage raison de la complexité et de la diversité du vivant comme un processus qui s'apparente à la notion bergsonienne d'*évolution créatrice*, c'est-à-dire à un processus arborescent *autonome* et *infini* de différenciation.