



HAL
open science

Après Darwin : épigénétique et évolution – L’architecture du génome : ses briques et sa plasticité

Geneviève Almouzni

► **To cite this version:**

Geneviève Almouzni. Après Darwin : épigénétique et évolution – L’architecture du génome : ses briques et sa plasticité. Darwin au Collège de France XIX^e-XXI^e siècle, PSL/République des Savoirs, Collège de France, 2020, Passage des Disciplines, 9782722605329. <10.4000/books.cdf.7303>. <hal-03052794>

HAL Id: hal-03052794

<https://hal.science/hal-03052794v1>

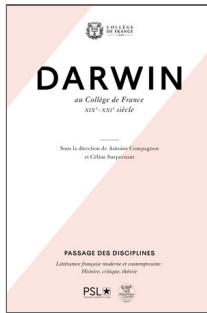
Submitted on 10 Dec 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L’archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d’enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Copyright - All rights reserved



Antoine Compagnon et Céline Surprenant (dir.)

Darwin au Collège de France

Collège de France

Après Darwin : épigénétique et évolution – L'architecture du génome : ses briques et sa plasticité

Geneviève Almouzni

Éditeur : Collège de France

Lieu d'édition : Paris

Année d'édition : 2020

Date de mise en ligne : 20 janvier 2020

Collection : Passage des disciplines

ISBN électronique : 9782722605329



<http://books.openedition.org>

Ce document vous est offert par Collège de France



Référence électronique

ALMOUZZI, Geneviève. *Après Darwin : épigénétique et évolution – L'architecture du génome : ses briques et sa plasticité* In : *Darwin au Collège de France* [en ligne]. Paris : Collège de France, 2020 (généré le 21 janvier 2020). Disponible sur Internet : <<http://books.openedition.org/cdf/7381>>. ISBN : 9782722605329.

Ce document a été généré automatiquement le 21 janvier 2020.

Après Darwin : épigénétique et évolution – L'architecture du génome : ses briques et sa plasticité

Geneviève Almouzni

- L'intérêt pour l'épigénétique a pris une importance considérable auprès du grand public et des médias au cours de ces dernières années. Cependant les pages de couvertures aux titres fracassants affichent souvent des conclusions qui ne reposent pas nécessairement sur des données de recherches empiriquement vérifiées. Ainsi pouvait-on lire, à la une du *New Scientist* en 2009 : « Darwin was wrong !¹ » Et le texte se poursuivait : « L'ADN n'est pas tout, l'environnement module l'expression des gènes et certains caractères peuvent être modifiés et transmis sans altération de la séquence du génome ». C'est ce à quoi le domaine de l'épigénétique touche et qui amène à réfléchir sur la conception darwinienne de l'évolution en y ajoutant une touche de lamarckisme. Si Jean-Baptiste Lamarck avait vu l'évolution comme une nécessité théorique, Charles Darwin la met en avant comme le produit du hasard et de la contingence. Une grande partie du débat revient à opposer « inné » et « acquis » ou encore « nature *versus* nurture » ; c'est-à-dire à mettre en opposition les apports de l'épigénétique et les approches plus traditionnelles de la génétique concernant les variations phénotypiques, et même à opposer les théories de l'évolution entre le néolamarckisme et le darwinisme. En réalité, une telle opposition, n'a pas vraiment de fondement biologique, car les mécanismes épigénétiques opèrent dans le contexte de la génétique, comme nous le verrons plus loin. Il y a donc une interaction considérable entre variation génétique et épigénome. Enfin, la notion d'héritabilité transgénérationnelle reste matière à discussion, et suscite même parfois des controverses. De plus, les effets possibles sur quelques générations de ces processus ne sont pas nécessairement transposables dans l'échelle de temps nécessaire à l'évolution. Il est vraisemblablement important de rester prudent et d'éviter que l'épigénétique ne fasse les frais des effets de mode comme ceux qui ont prévalu auparavant, à l'instar des débuts de l'épidémiologie en génétique, qui a vu naître les dérapages du « tout est génétique » et une vision simpliste selon laquelle chaque individu serait la somme de ses gènes. Il

importe donc, pour les chercheurs de cette communauté scientifique, de veiller à bien gérer les attentes du public et de se soustraire aux pièges d'une communication parfois hâtive.

Revenons aux origines : d'où vient le terme « épigénétique » ? Avant l'épigénétique, l'épigénèse

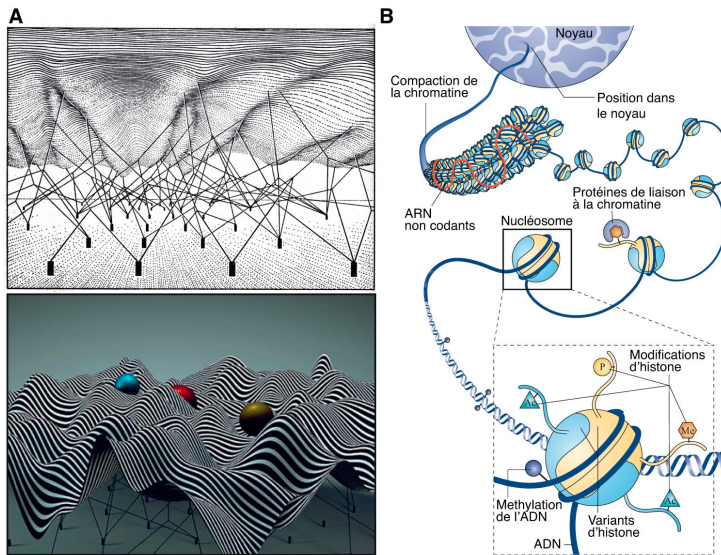
- 2 En 300 av. J.-C., Hippocrate (≈460-377 av. J.-C.) pensait que nous héritions de fragments miniatures de nos parents. Aristote (384-322 av. J.-C.) suggérait quant à lui que l'organisme se développe à partir de l'informe et que la complexité émerge progressivement – en d'autres termes, il sous-entendait déjà la théorie de l'épigénèse. En opposition à cette théorie, un autre courant – le préformationnisme – supposait que l'individu était déjà entièrement constitué dans le sperme sous une forme minuscule, l'homonculus, qui ne ferait que grandir pendant la gestation. En 1651, William Harvey (1578-1657) chercha à tester les idées d'Aristote. Il disséqua des biches et des poules pour mieux comprendre comment se formaient les embryons. Il acquit ainsi la conviction que les embryons se développaient graduellement à partir de l'œuf et n'étaient pas des dérivés d'un ensemble préformé. Il fallut néanmoins attendre le siècle dernier pour que la théorie de l'épigénèse soit vraiment reconnue.

Apparition du terme « épigénétique » en 1942

- 3 Conrad Waddington (1905-1975) choisit ce terme astucieux qui combine en un seul mot l'épigénèse et la génétique. Sa vision du développement et de l'héritabilité impliquait des échanges et des interactions entre l'information génétique et l'environnement (fig. 1 A). Il l'illustra par des paysages conceptuels et artistiques qui restent aujourd'hui encore source d'inspiration. Sa définition exacte du terme « épigénétique » est la suivante : « the branch of biology which studies the causal interactions between genes and their products, which bring the phenotype into being² ». Cette définition est à replacer dans le contexte historique qui précède la découverte de l'ADN. En effet ce n'est qu'en 1953 que James Watson (1928-) et Francis Crick (1916-2004), avec les données de cristallographie de Rosalind Franklin (1920-1958), suggérèrent que la structure de l'ADN se présentait en une double hélice antiparallèle. Avec sa composition utilisant les quatre lettres de l'alphabet génétique et leur appariement spécifique, l'idée d'exploiter ces propriétés pour une duplication fidèle – réplique semi-conservative – de l'ADN devint un principe fondamental pour l'hérédité. L'ADN est alors reconnu comme le support permettant de véhiculer des caractères héréditaires. Arrivent ensuite les années 1980 et la révolution du séquençage. La conception dominante de l'époque était que le déchiffrement complet de la séquence du génome permettrait de déchiffrer « le livre de la vie ». Pourtant la lecture linéaire de la séquence du génome a été insuffisante pour comprendre le fonctionnement de l'organisme et l'on a alors assisté à un regain d'intérêt pour le domaine de l'épigénétique. Cinquante ans plus tard, de nouvelles découvertes, comme la méthylation de l'ADN, ont conduit à une définition de l'épigénétique revisitée et plus restreinte, selon laquelle cette science est : « The study of mitotically and / or meiotically heritable changes in the gene function that cannot be explained by changes in DNA sequence³. » Enfin, plus récemment, et afin d'intégrer dans cette vision les

modifications touchant à la chromatine, il a été nécessaire d'adapter cette dernière définition de nouveau : « The structural adaptation of chromosomal regions so as to register, signal, or perpetuate altered activity states⁴. » À noter que bien d'autres définitions de l'épigénétique ont été proposées. Ainsi, aujourd'hui encore, il convient de préciser ici ce que l'on entend spécifiquement par ce terme, qui est utilisé différemment selon les contextes historiques et les cadres de références.

Figure 1. Paysage épigénétique, d'hier à aujourd'hui



Paysage épigénétique, d'hier à aujourd'hui.

A) (En haut) Paysage historique de Waddington vu d'en dessous. Les plots et les chaînes représentent respectivement les gènes et leurs interactions complexes qui déterminent le destin des cellules. Le paysage épigénétique est façonné par ces chaînes, qui sont *in fine* ancrées aux gènes. (En bas) Une réinterprétation moderne du paysage de Waddington. Les vallées représentent les événements décisionnels pour les cellules (représentées par des billes colorées) acquérant une nouvelle identité. B) Les déterminants épigénétiques impliqués dans l'organisation en 4D de la chromatine dans le noyau. Chacun correspond à un niveau supplémentaire de régulation de ces informations épigénétiques. Adaptée de Sitbon *et al.* 2017.

Propriétés fondamentales de l'épigénétique

- 4 Tout le monde s'accorde néanmoins sur une propriété fondamentale des mécanismes épigénétiques qui est leur plasticité. Une illustration forte de cette capacité de réversion correspond à la reprogrammation cellulaire que l'on connaît grâce à la découverte que des cellules matures / somatiques peuvent être reprogrammées pour redonner des cellules dites pluripotentes. Ces cellules particulières possèdent la capacité de générer tout type de cellules d'un organisme. Le prix Nobel de physiologie et médecine 2012 fut attribué pour cette découverte à Sir John Gurdon (1933-) and Shinya Yamanaka (1962-).

Du génome à l'épigénome

- 5 Un génome / des cellules : Les cellules ont chacune une lecture du génome qui leur permet de présenter des propriétés spécifiques, elles possèdent chacune un épigénome caractéristique. Cela permet d'établir une carte d'identité cellulaire pour chaque

lignage. Il faut alors que ces propriétés puissent être fidèlement reproduites à chaque division cellulaire.

- 6 Héritabilité mitotique : Une fois l'acquisition d'une identité cellulaire terminée, la propagation de la lignée cellulaire implique une duplication fidèle du génome et de l'épigénome lors des prochaines divisions cellulaires : c'est l'héritabilité mitotique. Comprendre comment les cellules maintiennent ou changent leur destin est d'une importance majeure pour le développement physiologique, mais aussi pour éclairer l'émergence d'erreurs associées à des états pathologiques. Ce sujet a amené les chercheurs à considérer la dynamique de l'organisation de l'ADN et des marques épigénétiques associées au-delà de la réplication de l'ADN.

La dynamique de la chromatine – compaction et modularité

- 7 L'ADN est, dans la majorité des cellules eucaryotes, organisé en chromatine, une organisation importante pour la plupart des processus cellulaires⁵. L'unité fondamentale est le nucléosome comprenant environ 147 paires de bases enroulées autour d'un cœur protéique composé d'histones et une région lien qui permet d'enchaîner les nucléosomes en une organisation régulière répétée en collier de perles (fig. 1 B). Ce filament se replie et s'organise de manière plus complexe pour former des domaines spécifiques dans le noyau de la cellule. Son organisation permettra de distinguer les régions actives des régions silencieuses. Une série de déterminants sont à considérer pour apporter les éléments de variation dans cette organisation : la méthylation de l'ADN, le choix de variants d'histones, leurs modifications post-traductionnelles, souvent appelé « code histone⁶ ». Ces variations dans la structure de la chromatine qui sont imposées au-delà du code génétique sont assimilées à des informations épigénétiques. La question étant de vérifier lesquelles sont effectivement transmises lors de la division cellulaire pour une héritabilité mitotique.

Marques et mécanismes épigénétiques

- 8 Les variations dans la régulation du fonctionnement du génome vont s'appuyer principalement sur :
- La méthylation de l'ADN
 - Les variants d'histones et leurs modifications
 - Les ARN non codants (inactivation du chromosome X) et ARN interférant
 - La position dans le noyau
 - Les éléments transposables
 - La présence de facteurs de transcription
 - Et d'autres encore à découvrir et à identifier
- 9 Quelles sont leurs particularités ? Ces marques épigénétiques ne modifient pas la séquence de l'ADN, sont réversibles et potentiellement transmissibles au cours des divisions cellulaires. Des groupements chimiques fixés directement sur l'ADN ou sur des protéines qui lui sont liées constituent des sortes d'étiquettes repositionnables, à même de définir l'état réprimé ou actif de l'expression des gènes. La détection de ces marques à l'échelle du génome entier a permis d'établir la cartographie de l'épigénome

de chaque cellule. L'accélération des progrès technologiques, autant du point de vue du séquençage que dans les méthodes de cartographie à l'échelle des cellules, a été déterminante. Ainsi, il est devenu possible d'identifier dans des lignées de cellules spécifiques comment les étiquettes sont distribuées et ainsi reconnaître des éléments régulateurs du génome. Par ailleurs, chaque lignée cellulaire possède un épigénome spécifique.

- 10 Il est donc possible de retracer le développement d'un type de tissu en suivant la manière dont se distribuent des marques épigénétiques. Une telle approche a permis de cartographier les séquences correspondant aux éléments régulateurs entre l'homme et le chimpanzé, éléments qui contribuent au développement de la crête neurale et à la forme de la face⁷. Les analyses font ressortir l'importance de classes particulières de rétrotransposons associés aux éléments régulateurs spécifiques à une espèce donnée. Ainsi des marques épigénétiques caractéristiques permettent de reconnaître des régions fonctionnelles dans des organismes distincts sur un plan évolutif. Il faut également noter que les éléments régulateurs identifiés correspondent à des éléments transposables. Nous reviendrons sur cette classe d'éléments par la suite.

La question des marques qui sont ou ne sont pas dans l'ADN comme vecteur d'héritabilité

- 11 Ces marques épigénétiques peuvent-elles se transmettre à travers les générations ? Qu'en est-il de leur transmission germinale ou de leur devenir pendant la gamétogenèse ? Selon les organismes, la nature et l'ampleur de la reprogrammation des cellules germinales varient. De fait, comprendre, si c'est bien le cas, quelles marques peuvent passer à travers ces re-programmations demeure une vraie question. Chez les plantes et le modèle du ver, cela semble une véritable possibilité. Cela semble aussi possible chez certains mammifères, mais les remaniements majeurs qui se produisent dans la lignée germinale rendent cette possibilité beaucoup moins viable. Par ailleurs, établir la preuve formelle de cette transmission reste plus difficile chez l'homme⁸. Dans de nombreux laboratoires à travers le monde, les chercheurs décortiquent ces mécanismes pour essayer de démêler ce qui est stable de ce qui l'est moins. L'échelle de temps est extrêmement importante pour faire la distinction entre des changements à court terme – comme la signalisation cellulaire –, et ceux qui contribuent à des marquages à plus long terme. Ces derniers doivent être reproduits de façon fidèle dans un lignage cellulaire donné, passer la lignée germinale et ainsi affecter non seulement la génération suivante mais aussi les générations successives pour s'inscrire dans une échelle de temps compatible avec des processus évolutifs. Il est donc nécessaire de garder une approche précautionneuse avant de tirer des conclusions sur l'héritabilité de marques dites « épigénétiques » et leur contribution possible dans un schéma d'évolution.

Les éléments transposables / « ADN poubelle », un potentiel évolutionnaire ?

- 12 Les éléments transposables sont des segments d'ADN qui peuvent se déplacer au sein du génome et attirer des facteurs épigénétiques. Comme on l'a vu ci-dessus, l'association

de marques épigénétiques caractéristiques associées à des éléments transposables, met le doigt sur un schéma très intéressant dans lequel on peut voir comment génétique et épigénétique sont étroitement liées et participent à la plasticité du génome. La découverte des éléments transposables par Barbara McClintock (1902-1992), prix Nobel de physiologie et médecine en 1983, montre que des éléments génétiques sont mobiles et contribuent à l'organisation dynamique du génome. Ainsi, il y a soixante ans, elle suggérait déjà qu'ils jouaient un rôle majeur dans l'évolution pour réorganiser des génomes. Et il aura fallu de nombreuses années pour que sa vision soit acceptée grâce à ses expériences fines de génétiques et de cytogénétique chez le maïs. Dans la plupart des cas, les éléments transposables constituent une force majeure responsable de variations phénotypiques, autant à l'échelle cellulaire qu'au niveau de l'individu, ainsi qu'entre les individus considérés comme étant identiques génétiquement.

- 13 Ces éléments transposables peuvent donc contribuer à accélérer l'évolution des génomes de plusieurs manières pour ré-agencer le réseau de régulation des gènes :
 - a. Changer la taille du génome par amplification d'éléments transposables ;
 - b. Modifier la structure du génome par des réarrangements à un niveau local et par des insertions ;
 - c. Créer rapidement de la diversité génétique et épigénétique – contribuant à la diversité phénotypique et facilitant l'adaptation à des changements environnementaux ;
 - d. Établir des domaines fonctionnels par leur transcription pendant le développement ;
 - e. Influencer l'expression des gènes en introduisant de nouveaux éléments régulateurs ;
 - f. Permettre la production de longs ARN non-codants pouvant influencer la régulation de l'expression des gènes en cis ou en trans sur un autre chromosome ;
- 14 Ces changements peuvent permettre de nouvelles fonctions spécifiques de tissus et peuvent conduire à des variations entre individus, pour finalement contribuer à une adaptation ou spéciation. Les conclusions visionnaires de Barbara McClintock, qui n'ont été acceptées que 70 ans plus tard, montrent que les éléments mobiles sont des « interrupteurs » dans le contrôle des gènes du développement.

Contribution génétique et épigénétique à l'hétérogénéité et l'évolution tumorale

- 15 L'évolution tumorale est largement considérée comme suivant une sélection darwinienne. Au départ, la tumeur de nature hétérogène présente des sous-clones différents génétiquement et épigénétiquement. Au cours de la progression tumorale, certains peuvent émerger et se distinguent par leur niveau de différenciation, leur capacité à s'auto-renouveler, à se reprogrammer⁹. Cela montre combien génétique et épigénétique peuvent être étroitement imbriquées. Il est donc nécessaire de suivre les deux aspects conjointement. En effet, la progression ou régression des tumeurs lors de traitement pourra dépendre de leur capacité d'adaptation par la sélection de sous-clones plus résistants. Ces éléments de réflexion forment aujourd'hui la trame permettant d'aborder en particulier les problèmes de résistance aux traitements ainsi que les récurrences possibles.

Conclusion

- 16 Les idées et concepts développés par Darwin restent actuellement très pertinents pour la recherche en biologie et dans les systèmes en évolution. Finalement, regarder comment les composants eux-mêmes impliqués dans l'épigénétique peuvent évoluer représente une ouverture majeure. En effet, il est bon de se rappeler les mots de Sarah Margaret Fuller (1810-1850) : « Nature provides exceptions to every rule ». Comme en français, c'est l'exception qui confirme la règle.

Geneviève Almouzni remercie chaleureusement David Sitbon pour son aide dans la mise en forme du texte et de l'illustration. Le laboratoire de Geneviève Almouzni est soutenu par la Ligue Nationale contre le Cancer (Équipe labellisée Ligue), ANR-11-LABX-0044_DEEP et ANR-10-IDEX-0001-02 PSL, ERC-2015-ADG- 694694 "ChromADICT", ANR-16-CE12-0024 "CHIFT".

NOTES

1. Voir Graham Lawton, « Uprooting Darwin's tree », *New Scientist*, n° 2692, 24 janvier 2009, p. 34-39.
2. C. Waddington, « The epigenotype », *Endeavour*, vol. 1, 1942, p. 18-20.
3. V.E.A. Russo, R.A. Martienssen, A.D. Riggs, « Introduction », dans *Epigenetic Mechanisms of Gene Regulation*, Cold Spring Harbour, NY, Cold Spring Harbour Laboratory Press, 1996, p. 1-4.
4. A. Bird, « Perceptions of epigenetics », *Nature*, vol. 447, n° 7143, 2007, p. 396-398.
5. D. Sitbon, K. Podsypanina, T. Yadav T, G. Almouzni, « Shaping chromatin in the nucleus: The bricks and the architects », *Cold Spring Harbour Symposium Quantitative Biology*, vol. 82, 2017, p. 1-14.
6. B.D. Strahl et C.D. Allis, « The language of covalent histone modifications », *Nature*, vol. 403, n° 6765, 2000, p. 41-45.
7. S.L. Prescott, R. Srinivasan, M.C. Marchetto, I Grishin, I. Narvaiza, L. Selleri, F.H. Gage, T. Swigut, J. Wysocka, « Enhancer divergence and cis-regulatory evolution in the human and chimp neural crest », *Cell*, vol. 163, n° 1, 2015, p. 68-83.
8. E. Heard, R.A. Martienssen, « Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms », *Cell*, vol. 157, n° 1 (2014), p. 95-109 ; D. Charlesworth, N.H. Barton, B. Charlesworth, « The sources of adaptive variation », *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 284, n° 1855, 2017.
9. H. Easwaran, H.C. Tsai, S.B. Baylin, « Cancer epigenetics: tumor heterogeneity, plasticity of stem-like states, and drug resistance », *Molecular Cell*, vol. 54, n° 5, 2014, p. 716-727.

AUTEUR

GENEVIÈVE ALMOUZNI

Directeur de recherche au CNRS – Équipe Dynamique de la chromatine – UMR3664 CNRS-Institut
Curie