

Quelle place pour l'épigénétique ?

Michel Morange

► L'étude des modifications épigénétiques de la chromatine constitue aujourd'hui un domaine très actif de recherches. Mais l'intérêt pour l'épigénétique est plus large, ce dont ce cahier thématique s'efforce de rendre compte. Cette diversité ne permet pas une « définition » simple de l'épigénétique. L'étude historique montre comment l'épigénétique est toujours venue combler les insuffisances de la génétique. La distinction entre génétique et épigénétique trouve aussi son sens par rapport à l'objectif de tout être vivant, qui est de se reproduire: à la génétique, la reproduction de la structure primaire des composants macromoléculaires, à l'épigénétique, « le reste ». ◀



Unité de génétique moléculaire,
École normale supérieure,
46, rue d'Ulm,
75230 Paris Cedex 05, France.
morange@wotan.ens.fr

lules parcourent, lorsqu'elles se différencient, comme des rivières coulent le long d'une vallée (voir vignette ci-dessus). Dans cette vision, de nombreux gènes interviennent de manière distante dans le développement des organismes. Ce premier sens du mot épigénétique se retrouve aujourd'hui lorsque nous parlons du contrôle épigénétique de la formation des synapses: il s'agit de comprendre le chemin, indirect, par lequel on va des gènes à la structure précise de l'organisme.

Le deuxième sens du mot épigénétique, dominant aujourd'hui, se forma peu à peu au milieu des années 1970: c'est celui du contrôle de l'activité des gènes par méthylation de l'ADN ou modification des composants de la chromatine. Le contexte historique est alors très différent: au début des années 1960, François Jacob et Jacques Monod proposent le modèle de l'opéron, premier modèle moléculaire de régulation de l'activité des gènes, et formulent l'hypothèse selon laquelle des mécanismes analogues expliquent les variations d'activité génique qui se produisent au cours de la différenciation cellulaire et du développement embryonnaire. Après un accueil enthousiaste, et sans doute en partie à cause de celui-ci, de nombreuses oppositions se firent jour. Pour beaucoup d'embryologistes, les variations d'activité des gènes au cours du développement embryonnaire sont globales, affectant simultanément des centaines ou des milliers d'entre eux. Si des modèles dérivés de celui de l'opéron peuvent peut-être expliquer les variations d'activité qui se produisent dans les étapes ultimes de la différenciation cellulaire, d'autres mécanismes beaucoup plus globaux doivent être responsables des premières étapes du développement: les modifications de la chromatine peuvent constituer un tel mécanisme. Les travaux révélant l'activité différentielle des gènes selon l'état de la chromatine qui y est associée se multiplient dans les années 1960

L'épigénétique étudie... ce que la génétique ignore

On l'a vu, le terme « épigénétique » est utilisé pour décrire des phénomènes parfois très dissemblables. Quelle en est la raison? Les premiers éléments de réponse se dégagent de l'étude des contextes historiques dans lesquels le terme a été créé: il a été introduit en effet deux fois [1]. Au début des années 1940, il est proposé par le généticien Conrad Waddington pour désigner une nouvelle science visant à étudier les mécanismes par lesquels le génotype engendre le phénotype [2]. Cette nouvelle science est, comme son nom l'indique, l'héritière de la théorie de l'épigénèse, de la construction progressive des organismes au cours du développement embryonnaire. Mais c'est une nouvelle forme d'épigénèse, laissant aux gènes toute la place qu'ils ont dans ce processus. Appeler à la création d'une telle science est, de la part de Conrad Waddington, une critique implicite de la génétique, et un rappel de ce qu'elle devrait être si elle ne se contentait pas de faire le relevé des gènes et de leur position sur les chromosomes. Dès sa conception, l'épigénétique est donc une réaction contre les « insuffisances » de la génétique. Ce caractère non orthodoxe de l'épigénétique est aggravé par les idées très originales que Conrad Waddington a sur le rôle des gènes, et les mécanismes génétiques à l'origine de l'évolution des êtres vivants [3]. L'image du paysage épigénétique est particulièrement révélatrice de ses conceptions: les gènes dessinent un paysage que les cel-

et conduisent à la mise en évidence des premières réactions de modification des histones [4]. À partir de l'observation, réalisée chez les bactéries, des modifications possibles de l'ADN, l'hypothèse selon laquelle la méthylation de l'ADN pourrait participer au contrôle de l'expression des gènes est proposée simultanément par Arthur Riggs [5] et Robin Holliday [6] en 1975, avant d'être confirmée expérimentalement.

Les mécanismes épigénétiques ainsi conçus concernent la différenciation cellulaire et le développement embryonnaire: cette régulation épigénétique est donc conservée lors de la division cellulaire, la mitose. Ce n'est que bien plus tard que l'on montrera, en particulier chez les plantes, qu'elle peut traverser la méiose, et être à l'origine de variations héréditaires. Il y a donc eu deux usages historiques distincts du terme épigénétique, correspondant à des contextes scientifiques très différents; avec cependant un point commun qui est que l'invention de l'épigénétique a été, à chaque fois, une réaction contre les « insuffisances » de la génétique: son incapacité en 1940 à expliquer la genèse du phénotype à partir du génotype, et son inaptitude, du moins selon la majorité des embryologistes, à offrir des mécanismes crédibles de contrôle de l'activité des gènes au cours du développement embryonnaire. C'est dans cette opposition à la génétique que l'épigénétique a trouvé, et trouve aujourd'hui encore, son fondement et son pouvoir de séduction. Tous les phénomènes que l'on nomme épigénétiques s'opposent, d'une manière ou d'une autre, à la génétique, ou en montrent les insuffisances, soit qu'ils violent les lois de la génétique, soit qu'ils montrent les limites du pouvoir des gènes. Ce n'est certainement pas un hasard si l'essentiel des travaux d'épigénétique se concentre aujourd'hui sur le rôle de la chromatine dans le contrôle de l'expression des gènes: la structure précise de la chromatine dans le noyau cellulaire et les mécanismes qui en assurent la reproduction lors de la division cellulaire restent encore, malgré tous ces travaux, largement ignorés; l'impossibilité de tenir compte de cette structure pour expliquer la régulation de l'activité des gènes par les facteurs de transcription crée un vide que l'épigénétique tente de combler. Les modèles épigénétiques ont toujours porté avec eux un parfum d'hérésie. Celle-ci est d'autant plus forte que les variations épigénétiques peuvent être modulées par l'environnement, ce qui ouvre la voie à la possibilité d'une hérédité des caractères acquis et à un retour souvent évoqué du lamarckisme [7]. Flirter avec l'hérésie est source de plaisir, ce qui rend « attractif » le champ de l'épigénétique.

Génétique et épigénétique participent de manière différente à la reproduction

La mise en perspective historique permet ainsi de comprendre ce qu'il y a de commun derrière les usages très divers du terme d'épigénétique. Pour aller plus loin, il est aussi nécessaire d'abandonner provisoirement la notion d'hérédité au profit de celle de reproduction.

La reproduction des organismes exige celle de structures et de fonctions complexes, elles-mêmes résultant de l'assemblage et de l'in-

teraction de macromolécules, en majorité des protéines. La reproduction inclut donc le développement embryonnaire. Comment les êtres vivants ont-ils fait pour assurer ce processus fondamental pour toute forme de vie? Ils ont décomposé le problème en deux: ils reproduisent, de manière presque parfaite, leurs constituants macromoléculaires, grâce à une information génétique stockée sous forme d'ADN, et lue grâce au code génétique; pour le reste, l'assemblage en structures et fonctions complexes, ils ont largement bricolé [8]: une partie de l'information quantitative – combien de chaque pièce ? – et qualitative – dans quel tissu, à quel moment ? – est inscrite dans les séquences régulatrices situées à proximité de la partie codante des gènes; une partie est épigénétique et résulte du positionnement des gènes dans le noyau, et de l'état de la chromatine; l'organisation et l'assemblage en structures complexes est parfois guidé, mais, dans la majorité des cas, le processus est autonome, déterminé par la nature des composants et l'environnement physico-chimique particulier dans lequel ils se trouvent. Tous les organismes n'ont pas adopté les mêmes moyens: les ciliés ont inventé des solutions tout à fait originales pour leur reproduction.

Pourquoi cette diversité, cette anarchie de mécanismes? Parce que le seul crible auquel les êtres vivants ont dû obéir est l'efficacité de leur reproduction. Si celle-ci n'était pas suffisante, la vie s'éteindrait d'elle-même. Du point de vue de la reproduction, le plus étonnant est qu'un mécanisme aussi parfait de répliation des structures moléculaires – grâce à l'invention d'une molécule mémoire, l'ADN – se soit mis en place. Pour le reste, la morphogenèse, l'organisation des structures complexes, la vie a utilisé de multiples recettes: elle a à nouveau utilisé le génome – à travers les séquences régulatrices – mais aussi beaucoup d'autres moyens, que l'on peut qualifier... d'épigénétiques. Ainsi, génétique et épigénétique contribuent de pair, mais pas de manière identique, ni égale, à la reproduction.

Conclusions

Que nous apporte de distinguer ainsi génétique et épigénétique dans ce qui concourt à la reproduction? D'abord, de voir toute la particularité des mécanismes génétiques. Ce sont eux qui, par leur perfection, constituent l'exception. Supposons que les protéines ne soient pas synthétisées par décodage des gènes, comme on l'admet aujourd'hui, mais par l'action coordonnée de multiples protéases fonctionnant en sens inverse – comme le proposaient les partisans du modèle multi-enzymatique dominant dans les années 1940 [9]. La distinction entre génétique et épigénétique n'existerait pas, et la reproduction, dans son intégralité, reposerait sur des mécanismes épigénétiques. C'est ce qui permet à la génétique de se porter très bien, en dépit de toutes les critiques qui lui sont adressées. On peut déconstruire à plaisir le gène: cela ne peut faire oublier que les structures et les fonctions des êtres vivants reposent sur les propriétés de macromolécules complexes, et que les organismes ont inventé un mécanisme sophistiqué et précis pour reproduire la structure primaire de celles-ci. En revanche, l'idée

d'un programme génétique était une extension induite de ce mécanisme de reproduction des constituants macromoléculaires à l'organisme entier: la notion de programme génétique ne subsiste plus aujourd'hui que sous la forme d'une vague métaphore¹.

Cela laisse beaucoup de place à l'épigénétique: à la possibilité que l'environnement modifie les caractéristiques des organismes vivants, et que ces modifications soient transmises au cours de générations. L'épigénétique représente-t-elle l'avenir de la biologie? Ses succès actuels sont-ils les signes avant-coureurs d'une prochaine révolution dans la connaissance du vivant, et de l'entrée de la biologie dans une nouvelle ère de son développement? Trois *caveats* me semblent nécessaires.

La possibilité que les êtres vivants soient modifiés par l'environnement, et que ces modifications soient transmises, n'implique pas pour autant un retour au lamarckisme, avec l'idée que le moteur de l'évolution est dans la capacité interne des organismes à s'adapter à leur environnement. L'hérité épigénétique, telle qu'elle est connue aujourd'hui, ne touche que le niveau d'expression des composants macromoléculaires et pas leur structure, et n'est qu'à courte durée de vie (quelques générations au maximum). Chez les végétaux, les mécanismes épigénétiques ont pour fonction essentielle d'inactiver les éléments génétiques envahissants comme les virus: il s'agit bien d'une réponse de l'organisme à une caractéristique particulière de son environnement; en faire le principal moteur de l'évolution serait hardi!

Une part majeure de la reproduction, celle des structures macromoléculaires, plus précisément de l'ordre d'enchaînement des composants élémentaires qui les constituent, et même une partie de la régulation de leur expression échappent et échapperont toujours à l'épigénétique: l'épigénétique ne remplacera jamais la génétique. Comme l'avait proposé John Maynard Smith [10], la précision nécessaire à la reproduction des constituants macromoléculaires ne peut sans doute s'accommoder de l'imprécision des mécanismes épigénétiques. Ce qui nous conduit à penser – mais il ne s'agit que d'une hypothèse – que les modifications épigénétiques auront une place dans l'explication de maladies comme le cancer, mais que cette place restera mineure en regard de celle qui reviendra aux variations génétiques; néanmoins, plus une maladie est réversible et a un cours irrégulier, plus la probabilité est forte que des mécanismes épigénétiques y interviennent.

Ce qui caractérise les mécanismes épigénétiques, c'est leur diversité. La sélection naturelle a retenu « ce » qui marche, de l'altération de la chromatine à l'auto-assemblage, en passant même, sans doute, par des processus de mémoire dynamique. Ce qui a guidé l'action de la sélection naturelle est le principe d'économie: les contraintes, qu'elles soient structurales ou thermodynamiques, ont été utilisées au mieux pour limiter l'énergie consommée par le processus de reproduction; comme, par exemple, dans la reproduction des structures tridimensionnelles des protéines qui est, dans la majorité des cas, la simple recherche, « accélérée »

par la sélection naturelle, d'un minimum d'énergie. L'idée récurrente qu'il n'y a pas assez d'information dans les gènes pour expliquer la reproduction des êtres vivants est exacte, mais elle n'implique pas pour autant qu'il faille chercher un autre mécanisme, aussi perfectionné que le codage de l'information génétique, pour combler ce vide. Vouloir fixer des règles aux mécanismes épigénétiques, est sans doute, de même, une erreur. Les données dont nous disposons déjà montrent la diversité des mécanismes épigénétiques mis en jeu: différentes modifications des histones ou le remplacement par une forme mineure d'histone peuvent avoir le même effet; à l'inverse, la même modification peut, suivant la cellule ou les gènes considérés, avoir des effets opposés. Ce qui a été optimisé est la reproduction des caractéristiques de l'organisme, pas le chemin qui y conduit. ♦

SUMMARY

How to localize epigenetics in the landscape of biological research?

Today, epigenetics is a very fashionable field of research. Modification of DNA by methylation, and of chromatin by histone modification or substitution represents a major fraction of the studies; but this special issue shows that epigenetic studies are very diverse, and not limited to the study of chromatin. What is common behind these different uses of the word epigenetics? A brief historical survey shows that epigenetics was invented twice, with different meanings: in the 1940s, by Conrad Waddington, as the study of the relations between the genotype and the phenotype; in the 1960s, as the global mechanisms of gene regulation involved in differentiation and development; what is common is that an approach distinct from genetics was in both cases considered as necessary because genetic models were incapable to address these problems. A good way to appreciate the relations between genetics and epigenetics is to realize that the main aim of organisms is to reproduce, and to consider the way organisms perform this task. Genetics is the precise means organisms have invented to reproduce the structure of their macromolecular components; the genome is also used to control the level and place of this reproduction. All the other means organisms have used to reproduce were more or less the result of tinkering, and constitute the field of epigenetics, with its diversity and richness. ♦

RÉFÉRENCES

1. Jablonka E, Lamb MJ. The changing concept of epigenetics. *Ann NY Acad Sci* 2002; 981: 82-96.
2. Waddington C. L'épigénotype. *Endeavour* 1942; 1: 18-20.
3. Gilbert SF. Induction and the origins of developmental genetics. In: Gilbert SF, ed. *Developmental biology: a comprehensive synthesis*, vol. 7. *A conceptual history of modern embryology*. New York: Plenum Press, 1991: 181-206.
4. Allfrey VG, Faulkner R, Mirsky AE. Acetylation and methylation of histones and their possible role in the regulation of RNA synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1964; 51: 786-94.
5. Riggs AD. X inactivation, differentiation, and DNA methylation. *Cytogenet Cell Genet* 1975; 14: 9-25.
6. Holliday R, Pugh JE. DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science* 1975; 187: 226-32.
7. Varmuza S. Epigenetics and the renaissance of heresy. *Genome* 2003; 46: 963-7.
8. Jacob F. Evolution and tinkering. *Science* 1977; 196: 1161-6.
9. Morange M. *Histoire de la biologie moléculaire*. Paris: La Découverte/Poche, 2003: 1.
10. Maynard Smith J. Models of a dual inheritance system. *J Theoret Biol* 1990; 143: 41-53.

TIRÉS À PART
M. Morange

¹ Ainsi que dans l'expression « reprogrammation », avec le sens très particulier utilisé par Jean-Paul Renard, p. 412 de ce numéro.