



Contrôle épigénétique du développement

Marie-Odile Fauvarque
Jean-Luc Rossignol

Société Française de Génétique

Président
A. Nicolas

Président d'honneur
F. Jacob

Vice-présidents
R. Berger
H. Pinon
C. Stoll

Secrétaire général
M. Solignac

Trésorier
P.-M. Sinet

*Prière d'adresser toute correspondance
au Secrétariat général de la SFG, Michel
Solignac, laboratoire de biologie
et génétique évolutives, bâtiment 13,
Cnrs, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex,
France.*

Comité de rédaction
A. Bernheim
M. Bolotin-Fukuhara
M. Fellous
J. Génarmont
B. Michel
R. Motta
A. Nicolas
S. Sommer
P. Thuriaux
D. de Vienne

Secrétaire
M.-L. Prunier

Au XVIII^e siècle, deux théories du développement s'affrontaient: la préformation et l'épigénèse. Pour les partisans de la préformation, le nouvel être préexiste, déjà tout formé, à l'état de germe dans l'œuf. Cette théorie a pour corollaire l'existence, dans les gamètes de l'un des deux sexes, d'autant de germes, emboîtés comme des poupées russes, que de générations à venir. Selon l'épigénèse, l'embryon se forme graduellement, à partir d'un œuf indifférencié, par formation successive de parties nouvelles. Cette dernière théorie s'est progressivement imposée. La découverte du matériel génétique a fourni à l'épigénèse une base explicative: l'œuf contient le programme qui va permettre le déroulement correct des phases successives du développement. Ce dernier permet, à partir d'une cellule œuf originelle, la différenciation de milliers de types cellulaires différents coexistant et se divisant dans l'organisme adulte. Cela implique une diversification au cours du temps de l'expression du matériel génétique et le maintien des profils spécifiques d'expression à l'intérieur de chaque tissu. L'étude des mécanismes qui conduisent à ces changements d'expression et qui assurent leur maintien et leur perpétuation constitue la base de l'épigénétique, telle qu'elle est définie par R. Holliday [1]. A de rares exceptions près, telles que la différenciation des gènes des immunoglobulines dans les cellules lymphocytaires, ces changements d'expression sont réversibles, et ne s'accompagnent pas de modifications dans la séquence des bases de l'ADN. Cela a conduit R. Holliday à proposer une seconde défi-

inition qui complète et élargit la première, selon laquelle l'épigénétique désigne «les processus d'hérédité nucléaire qui ne sont pas fondés sur des différences dans la séquence d'ADN».

Variété des processus épigénétiques

Plusieurs processus peuvent assurer un changement stable et transmissible d'expression génique.

Un premier type de processus agit au niveau post-transcriptionnel. Ainsi, le contrôle de l'expression du gène *Sex-lethal (Sxl)* qui intervient dans le déterminisme du sexe chez la drosophile, s'effectue au niveau de la maturation des ARNm. La protéine Sxl, présente seulement chez la femelle, est nécessaire à l'épissage de son propre ARN pré-messager, établissant ainsi un rétrocontrôle positif [2]. La stabilité de la protéine Sxl au cours de la division cellulaire assure la transmission de l'état épigénétique actif, puisque les deux cellules filles se retrouvent dans l'état d'expression de la cellule mère.

Un second type de processus agit au niveau transcriptionnel. Ce type de processus est mis en œuvre dans le contrôle de la lysogénie chez le bactériophage lambda ([3] pour revue). Deux séries de gènes λ sont exprimés de manière mutuellement exclusive. La première contient un gène répresseur de la seconde et, réciproquement, la seconde contient un gène répresseur de la première. Après l'infection de la bactérie hôte, les deux séries de gènes sont exprimées, mais très vite, un faible déséquilibre favorisant l'expression de l'un des deux répresseurs conduira à l'expression

stable de la série de gènes correspondante, au détriment de l'autre.

Le troisième type de processus est peut-être le plus répandu, et sûrement le plus étudié actuellement. Il correspond à des changements de configuration chromatinienne qui modulent l'accès à l'ADN des facteurs de transcription présents dans la cellule. En effet, ce n'est pas l'ADN nu qui sert de support moléculaire à la machinerie de transcription mais la chromatine, c'est-à-dire l'ADN associé à des protéines histones et non-histones. Les modifications chromatinienne permettent, comme dans le second cas, un contrôle au niveau transcriptionnel de l'activité des gènes. Pourtant, ce contrôle n'est pas régi par la présence dans la cellule de facteurs de transcription, mais il suppose l'existence d'une nouvelle configuration chromatinienne qui, une fois établie, est capable de s'autoperpétuer. L'inactivation épigénétique est associée chez certains organismes à une empreinte chimique de l'ADN. Chez les mammifères, la méthylation des cytosines joue un rôle important dans le développement: l'inactivation du gène de la méthyltransférase qui contrôle cette méthylation entraîne la mort précoce de l'embryon de souris [4]. Des protéines spécifiques reconnaissent l'ADN méthylé [5], suggérant que la méthylation pourrait favoriser le recrutement de protéines qui participent à l'état de la chromatine. Bien que les expériences de transfection montrent que la méthylation suffit à entraîner l'inactivation, le rôle de la méthylation dans l'établissement d'un état inactif n'est pas clair.

L'inactivation du chromosome X chez les femelles de mammifères [6] constitue un exemple remarquable de contrôle épigénétique associé à une modification de l'état de la chromatine. Cette inactivation s'effectue au début du développement et touche aléatoirement un seul des deux X présents dans chaque cellule. Elle assure chez les mâles et les femelles un niveau équivalent d'expression des gènes portés par le chromosome X. Pour un gène porté par l'X, la coexistence dans la même cellule des deux allèles actif et inactif indique que les facteurs de transcrip-

tion nécessaires sont bien présents dans le noyau: c'est l'accessibilité de ces facteurs aux gènes portés par le chromosome inactif qui est en cause. Cela est matérialisé par le changement d'état chromatinien tout à fait spectaculaire que subit le chromosome X inactivé, qui se manifeste sur le plan cytologique par l'apparition du corpuscule de Barr. Le chromosome X inactivé présente aussi une hyperméthylation. Toutefois, celle-ci n'est décelée qu'après l'établissement de l'inactivation [6].

Le phénomène d'empreinte génomique parentale chez les mammifères [7, 8] est également associé à des différences dans l'état de méthylation et pourrait impliquer des changements de l'état chromatinien. Dans ce cas, les deux allèles ont été soumis dans la lignée germinale de chaque parent à une empreinte différente, de sorte que seul l'un des deux est fonctionnel dans l'embryon (*m/s n° 2, vol. 10, p. 216*). Selon la nature du gène soumis à l'empreinte, l'allèle inactif peut être soit d'origine paternelle, soit d'origine maternelle. Là encore, la coexistence dans la même cellule des deux allèles, actif et inactif, indique que c'est l'accessibilité de l'allèle inactif qui est en cause.

La stabilité mitotique et la reprogrammation à chaque génération sexuée de l'inactivation du chromosome X et de l'empreinte génomique parentale attestent de leur nature épigénétique.

Modifications de la chromatine au cours du développement

Les expériences de parthénogenèse artificielle conduisent à des embryons avortés. D'autres expériences montrent que des gènes dont l'expression est restreinte aux allèles d'origine maternelle sont nécessaires au développement de l'embryon, alors que ceux dont l'expression est restreinte aux allèles d'origine paternelle sont nécessaires au développement des annexes embryonnaires [7]. Une perturbation de l'empreinte génomique parentale a donc des conséquences dramatiques sur le développement, de même, en ce qui concerne l'inactivation du chromoso-

me X. Pourtant, ces phénomènes se distinguent des systèmes épigénétiques jouant sur l'activité des gènes qui interviennent directement dans le développement, et que nous allons aborder maintenant.

Les variations chromatinienne observées pendant le développement suggèrent que le contrôle génétique du développement dépend de changements dans l'état de la chromatine. La synthèse des histones de type H1, qui jouent un rôle clé dans le compactage des nucléosomes en fibre chromatinienne, varie pendant le développement du xénope. L'histone B4, une histone de type H1 synthétisée en grande quantité au stade morula, est progressivement remplacée par l'histone H1, dont la synthèse est maximale à partir du stade neurula ([9] pour revue). Dans les cellules en stade de différenciation terminale, et qui ne se divisent plus, c'est l'histone H1⁰ qui est synthétisée. Ces changements d'histones influencent l'activité des gènes. Ainsi, les gènes des ARN5S se répartissent en deux classes dont une (les ARN5S ovocytaires) n'est exprimée que chez l'embryon. Dans les stades plus tardifs, les gènes d'ARN5S ovocytaires sont empaquetés dans la fibre chromatinienne par l'histone H1 dont la nature, plus basique que celle de l'histone B4, permet un repliement plus efficace des nucléosomes dans la chromatine. Cela interdit l'accès de ces gènes aux facteurs de transcription. Les changements de synthèse des histones pourraient avoir d'autres conséquences pour le développement en contribuant à établir des structures chromatinienne qui verrouillent des états déterminés d'expression génique, participant ainsi à la perte de plasticité de l'embryon et à l'acquisition progressive d'un état de plus en plus irréversiblement déterminé.

Le développement du xénope s'accompagne aussi d'une variation de l'état d'acétylation des histones. Ainsi, l'histone H4, qui intervient dans la constitution du cœur du nucléosome, est stockée dans l'œuf sous sa forme diacétylée [10]. Elle est progressivement désacétylée après son assemblage dans la chromatine, mais elle peut subir pendant le développement une

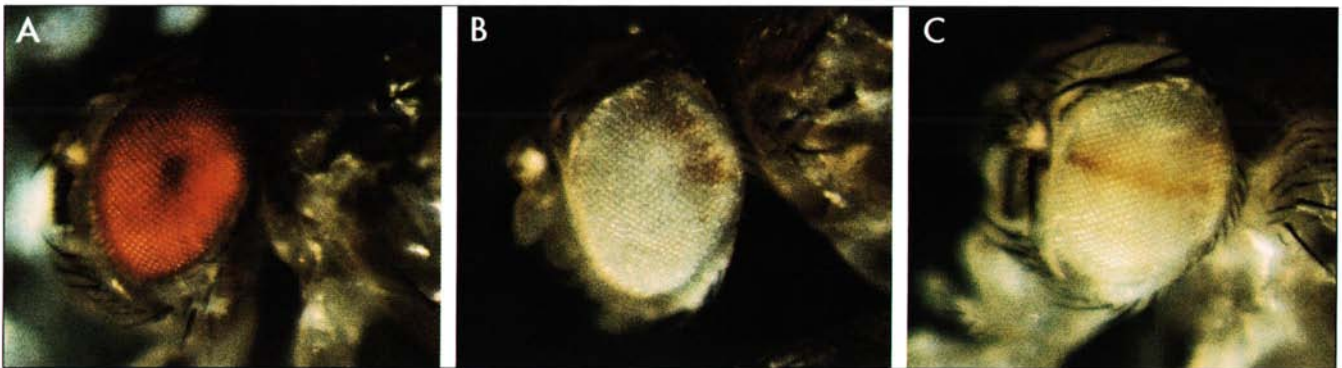


Figure 1. **Inactivation mosaïque de gène.** **A** : œil rouge sauvage de *drosophile* (allèle sauvage du gène *white* (*w+*)). **B** : inactivation mosaïque due à un effet de position qui place le gène *white* au voisinage de l'hétérochromatine centromérique (allèle *whitemottled4*). **C** : inactivation au cours du développement du gène *white* : la présence de séquences cibles pour les complexes multimériques composés de protéines du groupe Polycomb entraîne une inactivation mosaïque des gènes adjacents (ici, celle du gène *miniwhite* dans un transgène).

hyperacétylation (notamment lors de la transition mid-blastuléenne) [11]. Ces processus d'acétylation et de désacétylation sont intimement associés au contrôle de l'activité des gènes, la désacétylation favorisant leur compactage dans la chromatine (et donc leur inactivation), et l'hyperacétylation favorisant leur expression ([12] pour revue).

La synthèse et l'intégration dans la chromatine des protéines non-histones est aussi soumise à un contrôle lié au développement. Ainsi, chez la *drosophile*, la protéine HP1, qui participe à la formation d'hétérochromatine centromérique, est héritée maternellement. Toutefois, elle ne s'accumule dans les noyaux qu'à partir de la dixième division pour n'aboutir à une localisation nucléaire finale qu'au cours du quatorzième cycle [13]. C'est à ce stade que le noyau s'organise en domaines, et que se produit l'appariement somatique des chromosomes [14]. C'est au moment même où s'effectuent ces modifications, probablement interdépendantes, de la structure de la chromatine et de la localisation des chromosomes, qu'on assiste à la mise en route de l'expression du génome zygotique. Il est très probable que ces changements chromatiniens jouent un rôle crucial dans le contrôle épigénétique de l'activité des gènes pendant le développement en créant les conditions biochimiques et structurales qui permettent ce contrôle. Notamment, l'influence de

l'environnement chromatiniens sur l'expression des gènes est illustrée dans certains cas d'extinction génique par effet de position [15]. Lorsqu'un gène situé normalement dans l'euchromatine est déplacé, par un remaniement chromosomique, de son contexte normal vers l'hétérochromatine centromérique, il peut être inactivé [16]. Cette inactivation ne se produit que dans certaines cellules, et se maintient ensuite dans leur descendance. Cela provoque un aspect mosaïque du tissu dans lequel le gène s'exprime. L'inactivation mosaïque d'un gène euchromatinien n'est normalement observée qu'en présence de blocs hétérochromatiniens à son voisinage et s'interprète comme résultant de l'effet inhibiteur de l'hétérochromatine sur son expression (*figure 1*). Nous verrons que des changements comparables dans l'organisation chromatiniens interviennent sur la régulation épigénétique de gènes de développe-

Extinction des gènes homéotiques

Chez la *drosophile*, la mise en route de l'expression du génome zygotique, sous le contrôle de facteurs maternels préalablement déposés dans l'œuf, aboutit à la mise en place dans l'embryon des domaines d'expression des gènes homéotiques qui contrôlent la différenciation des différentes structures du corps. Dès ce stade, seulement 2 heures et 30 minutes après la

poncture, les différentes structures de la larve et de l'adulte sont entièrement déterminées. En effet, les domaines d'expression des gènes homéotiques sont précisément délimités le long de l'axe antéro-postérieur de l'embryon, et ces frontières seront maintenues tout au long du développement par deux groupes antagonistes de produits *trans*-régulateurs qui maintiennent soit l'état actif des gènes (groupe *trithorax* [17]), soit leur état inactif (groupe *Polycomb* [18]). L'existence d'un domaine homologue entre la protéine Polycomb (Pc) et la protéine HP-1 [19] a conduit R. Paro à proposer une parenté entre les phénomènes d'extinction génique liés à un effet de position et l'inactivation des gènes homéotiques par les produits du groupe *Polycomb*. Des approches génétiques ont apporté une confirmation de cette hypothèse. En effet, la présence de séquences cibles des protéines du groupe *Polycomb* à proximité du gène *white* peut entraîner une perturbation de l'expression de ce gène, analogue à celle observée lorsqu'il est soumis à l'influence de l'hétérochromatine centromérique par effet de position ([20] et *figure 1*). Il existe des données génétiques et physiologiques montrant que la bigarrure obtenue avec les séquences cibles des produits du groupe *Polycomb* n'est pas due à l'influence de blocs d'hétérochromatine adjacents. On interprète ici l'effet mosaïque comme résultant de la

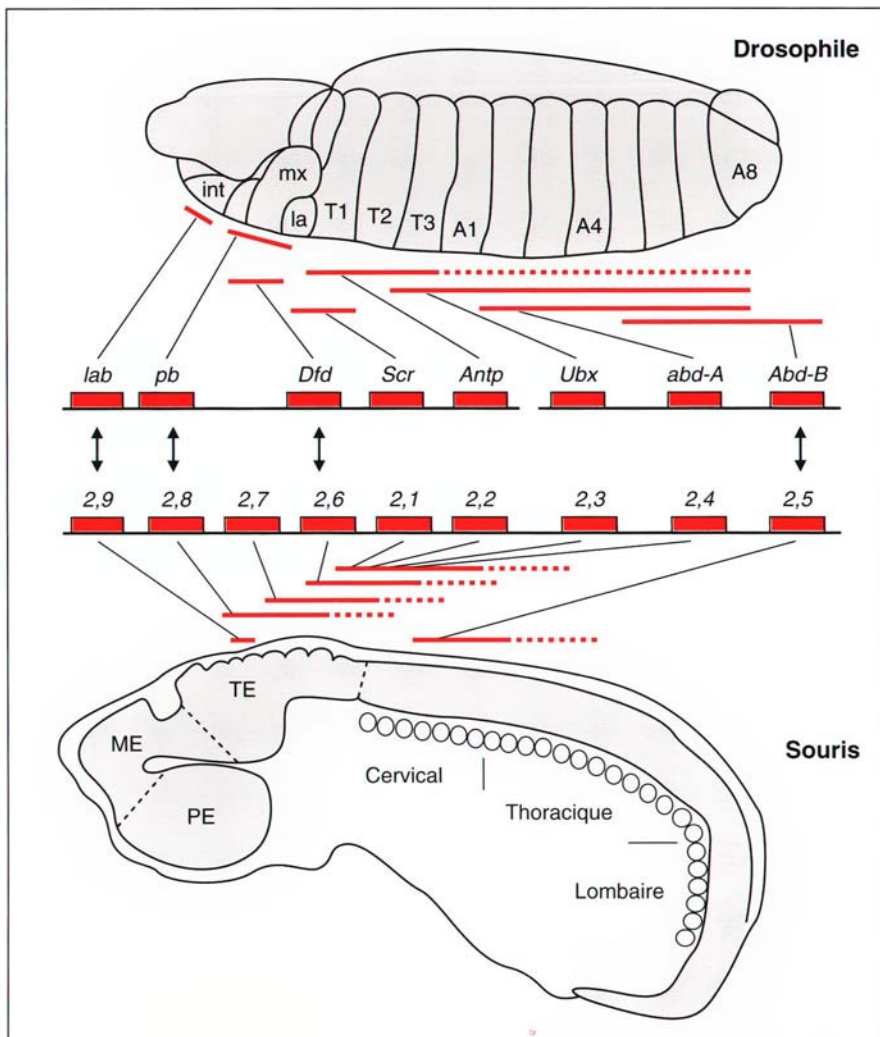


Figure 2. **Domaines d'expression des gènes homéotiques de drosophile et de souris (Hox-2).** La moitié supérieure de la figure correspond à un embryon de drosophile âgé de 10 heures. Les domaines schématisés d'expression des gènes homéotiques dans l'épiderme, approximativement identiques aux domaines d'expression dans le système nerveux central, sont représentés par des barres horizontales. Les abréviations int, mx et la désignent respectivement les segments intercalaire, maxillaire, et labial. T1, T2, et T3 indiquent les trois segments thoraciques 1, 2 et 3. A1-A8 indiquent les segments abdominaux 1 à 8. La partie inférieure de la figure correspond à un embryon de souris de 12 jours. Les domaines d'expression approximatifs des gènes du complexe Hox-2 dans le système nerveux central sont représentés par des barres horizontales. Les pointillés correspondent à l'extension de ces domaines dans la région postérieure du système nerveux central. PE: proencéphale, ME: mésencéphale, TE: télencéphale. D'après [22].

présence de complexes multimériques composés de produits du groupe *Polycomb* inactivant la transcription. L'analogie phénotypique qui existe entre les inactivations mosaïques dépendant des produits du groupe *Polycomb*, d'une part, et de l'hétérochromatine, d'autre part, suggèrent que l'extinction des gènes cibles du groupe *Polycomb*, notamment ceux regroupés dans les complexes homéotiques, fait intervenir un compactage chromatinien local semblable à celui de l'hétérochromatine. Ainsi, une modi-

fication locale de la chromatine pourrait assurer une mémoire cellulaire épigénétique de l'extinction génique tout au long du développement embryonnaire, larvaire et pupal.

Les produits du groupe *trithorax*, qui ont un effet antagoniste de ceux du groupe *Polycomb*, doivent contribuer à maintenir un état chromatinien ouvert à la transcription. En accord avec cette hypothèse, parmi les premiers gènes clonés du groupe *trithorax*, le gène *trithorax-like (trxl)* code le facteur GAGA [21], capable de modifier le positionnement de nucléosomes, et le gène *brahma* est un homologue du gène *SWI2/SNF2* de la levure qui code un produit permettant l'ouverture de la chromatine (*m/s n° 1, vol. 9, p. 106*) ([18], pour revue).

La conservation des complexes homéotiques est un exemple spectaculaire de conservation de gènes du développement à travers l'évolution. Non seulement les séquences et les fonctions de ces gènes sont conservées entre des organismes aussi éloignés que l'homme ou la drosophile, mais leur organisation en complexes a aussi été maintenue ([22] et figure 2). A l'intérieur d'un complexe, les gènes homéotiques sont disposés le long du chromosome dans le même ordre que leur ordre d'expression le long de l'axe antéro-postérieur de l'embryon. La conservation de cet arrangement au cours de l'évolution pourrait être expliquée par le mode particulier de régulation des gènes appartenant à ces complexes. Chez la drosophile, des séquences particulières d'ADN correspondant à des régions barrières contrôlent l'expression des gènes du complexe *bithorax* de telle manière que, le long de ce complexe, l'inactivation des gènes s'effectue de manière séquentielle [23]. Les états correspondant à un nombre croissant de gènes inactivés se succèdent le long de l'axe de l'embryon depuis les segments postérieurs jusqu'aux segments antérieurs. L'inactivation des gènes homéotiques pourrait se faire par la propagation de l'état inactif de la chromatine de barrière en barrière le long du complexe homéotique. Cette propagation serait assurée, soit par l'extension d'une structure hétérochromatinienne le long du chromosome [18], soit par l'association des ré-

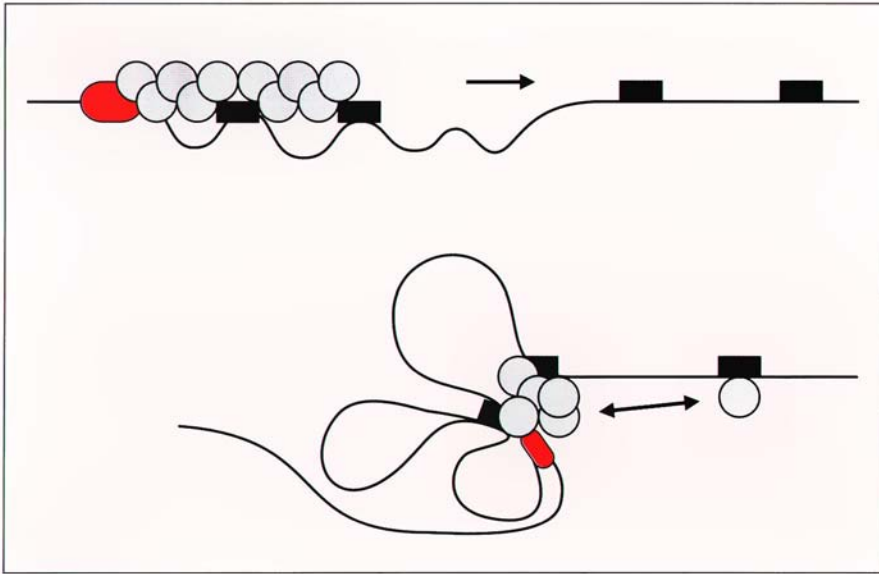


Figure 3. **Contrôle de l'inactivation épigénétique des gènes homéotiques : deux mécanismes.** A. Propagation linéaire d'un état chromatinien inactif pour la transcription. B. Formation de boucles successives constituant des domaines fermés pour la transcription. En rouge, le point de départ du changement d'état chromatinien, en noir les séquences régulatrices barrières et en gris les complexes protéiques inactivateurs chromatiniers. D'après [18, 24].

gions barrières entre elles conduisant à la formation de boucles regroupées dans un domaine hétérochromatinien ([24] et figure 3).

Les mécanismes qui déclenchent des modifications chromatinienne dans des régions délimitées du génome, et de façon différentielle le long de l'axe antéro-postérieur de l'embryon, ainsi que les signaux en *cis* responsables de l'extinction génique, restent un sujet d'étude approfondie.

Les loci silencieux du type sexuel *HML α* et *HMRa* chez la levure

Un premier pas dans l'identification de séquences *cis* inactivatrices et de protéines impliquées dans des modifications chromatinienne a été accompli grâce à l'étude, chez la levure *S. cerevisiae*, de l'effet de position induit par les télomères, ou des loci du type sexuel. Cette levure possède trois loci impliqués dans le type sexuel : le locus *MAT*, qui est exprimé et porte, soit l'allèle α , soit l'allèle *a*, et les loci *HML α* et *HMRa*, qui contiennent, respectivement, les mêmes allèles α et *a*, mais à l'état si-

lencieux. Les lignées de levure qui expriment le gène codant l'endonuclease HO sont capables de remplacer un allèle de *MAT* par l'allèle alternatif en copiant l'information sur le locus silencieux. Les loci *HML α* et *HMRa* sont dans un état d'extinction permanente lié à leur état chromatinien. Cette extinction nécessite les produits des gènes *SIR*. Ces produits participent à la formation d'hétérochromatine dans les régions télomériques, et sont nécessaires à l'inactivation mosaïque par effet de position des gènes transloqués à proximité des télomères. Des mutations dans les gènes *SIR* ont le double effet de rétablir une expression normale des gènes insérés dans les régions télomériques ([25] pour revue) et de déréprimer complètement les gènes *HML α* et *HMRa*. Ce double effet est également observé avec des mutations affectant la partie amino-terminale extrêmement conservée des histones H4 et H3 [26]. Les mutations ponctuelles affectant les histones peuvent être compensées par d'autres mutations ponctuelles de *SIR3*, permettant à nouveau l'inactivation gé-

nique dans des cellules doublement mutantes [27]. Cela indique que les protéines *SIR* interagissent avec les histones et peuvent donc influencer la structure chromatinienne. Enfin, le changement d'état chromatinien des régions silencieuses *HML α* et *HMRa* est indiqué par leur accessibilité réduite aux protéines qui interagissent avec l'ADN [28]. La dissection moléculaire des régions *HML α* et *HMRa* a permis de déterminer les séquences d'ADN responsables de leur état silencieux. Il s'agit, d'une part, des motifs de reconnaissance des protéines *RAP1* et *ABF1* qui interagissent elles-mêmes avec les produits *SIR* et, d'autre part, de séquences *ARS* qui sont reconnues par le complexe *ORC* de début de la réplication ([29] et figure 4). Ce complexe reste associé aux séquences *ARS* pendant tout le cycle cellulaire. Certaines protéines du complexe *ORC* contiennent des motifs distincts nécessaires respectivement à l'inactivation ou à la réplication [30]. Les mutants *SIR* thermosensibles perdent l'inactivation à haute température et ne rétablissent celle-ci, lorsqu'ils sont remis à basse température, qu'après un cycle de réplication. Cela suggère que le changement d'état de la structure chromatinienne nécessite le passage de la fourche de réplication.

Perspectives

Les deux problèmes majeurs du contrôle épigénétique du développement concernent la mise en place des états alternatifs, actif ou inactif, et le maintien de ces états après le passage de la fourche de réplication. Plusieurs modèles ont été avancés pour expliquer ce maintien ([31] et figure 5). Dans un premier modèle, les facteurs associés préexistants sont dilués de moitié sur chaque ADN fils après la réplication. Ces facteurs faciliteraient une séquestration coopérative des facteurs libres, rétablissant un complexe entier. Dans un second modèle, une interaction entre les éléments *cis*-régulateurs situés de part et d'autre de la fourche de réplication permettrait le repositionnement des facteurs sur la portion répliquée à partir de la portion non répliquée. Une troisième hy-

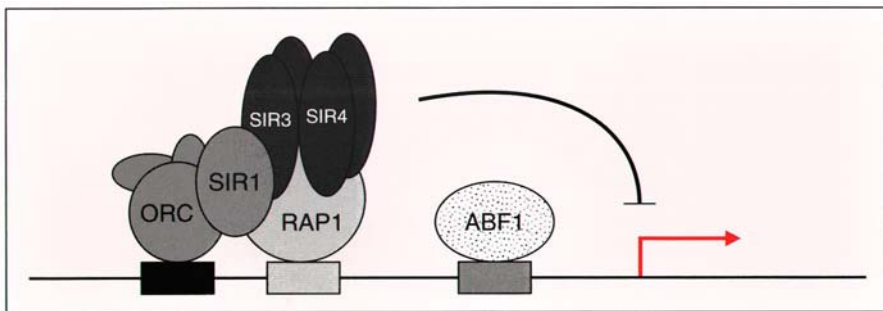


Figure 4. Extinction permanente des loci du type sexuel chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*. Les séquences cis-inactivatrices du gène *HMR-E* contiennent des sites de liaison de la protéine *RAP1* entourés d'un côté par un site de liaison de la protéine *ORC* et de l'autre côté par un site de liaison de la protéine *ABF1*. La protéine *RAP1* interagit avec le complexe des protéines *SIR* (*SIR3*, *SIR4* et peut-être *SIR2*) qui sont responsables de l'inactivation génique. Le recrutement du complexe *SIR* dépend aussi de la protéine *SIR1* et de *ORC*. Le rôle de *ORC* dans ce recrutement, ainsi que la présence d'une région de similitude avec la protéine *SIR3*, indiquent son rôle probable dans le maintien de l'inactivation lors de la réplication. D'après [29].

pothèse fait appel à une réplication tardive des *loci* inactivés : si la concentration des facteurs favorisant la transcription est moins élevée en fin de phase S, la compétition favorisera la reformation de complexes inactifs. Chez les vertébrés, la méthylation, qui est très généralement associée à l'état inactivé, intéresse les cytosines appartenant aux dinucléotides CpG. Après la réplication, la méthyltransférase reconnaît et méthyle, dans le brin néosynthétisé, la cytosine diagonalement opposée à celle qui est méthylée dans le brin matrice. L'intervention de la méthylation pendant le développement et dans les tissus différenciés semble être l'apanage des vertébrés. Selon Bird [32], elle permettrait de verrouiller l'expression des gènes inactivés de manière extrêmement effi-

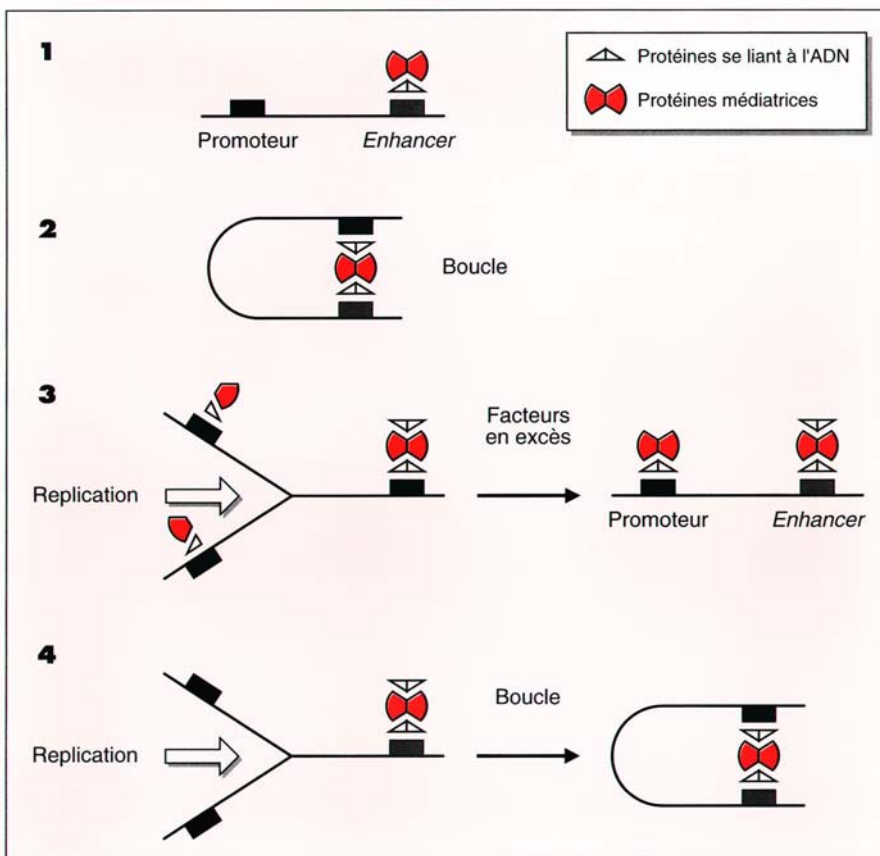


Figure 5. Modèles pour le maintien des complexes de transcription lors du passage de la fourche de réplication. La région régulatrice d'un gène est schématisée par un promoteur et un enhancer (cassettes noire et grise) sur lesquels se fixent des protéines se liant à l'ADN. L'activation du promoteur est facilitée par une boucle rapprochant le promoteur de son enhancer. Le promoteur et l'enhancer partagent au moins une protéine médiatrice commune (1 et 2). Lors du passage de la fourche de réplication, dans une première hypothèse (3), la moitié d'un complexe transcriptionnel reste présente sur chaque brin au niveau du promoteur. Les facteurs de transcription restants sont alors capables de recruter les facteurs libres en solution pour régénérer un complexe entier sur chaque chromatide sœur. Dans ce cas, l'enhancer est requis pour l'établissement de l'état transcriptionnel mais non pour son maintien. Ce dernier dépend plutôt de la concentration en facteurs libres dans la cellule. Dans une seconde hypothèse (4), la fourche de réplication détruit le complexe de transcription en déplaçant les facteurs liés à

l'ADN. Cependant la distance entre un promoteur et son enhancer est suffisante pour que le complexe de transcription reste intact au niveau de l'enhancer. Le repliement de l'ADN permet alors de « copier » l'état de l'enhancer sur le promoteur en rétablissant un complexe transcriptionnel identique à celui de départ. Dans ce modèle, l'enhancer est nécessaire à la fois à l'établissement et au maintien de l'état transcriptionnel du gène au cours des divisions cellulaires. D'après [31].



cace. Cela aurait permis aux vertébrés de complexifier leurs génomes en réduisant le bruit de fond de l'expression des gènes inactivés de telle manière qu'un grand nombre de ceux-ci puissent coexister dans la même cellule sans dommage pour celle-ci ■

M.O. Fauvarque

Department of cell biology, Biozentrum, University of Basel, Klingelbergstrasse, 70, CH-4056 Switzerland.

J.L. Rossignol

Institut de génétique et microbiologie, Ura Cnrs 1354, Université Paris-Sud, 91405 Orsay Cedex, France.

TIRÉS À PART

J.L. Rossignol.

Remerciements

Nous remercions Geneviève Almouzni, Jean Deutsch et Godeleine Faugeron pour leur lecture attentive et leurs précieuses suggestions.

Références

1. Holliday R. Epigenetics: an overview. *Dev Genet* 1994; 15: 453-7.
2. Bell LR, Horabin JI, Schedl P, Cline TW. Positive autoregulation of sex-lethal by alternative splicing maintains the female determined state in drosophila. *Cell* 1991; 65: 229-39.
3. Ptashne M. *The genetic switch gene control and phage lambda*. Palo Alto: Cell Press, 1986, 128 p.

4. Li E, Bestor TH, Jaenish R. Targeted mutations of the DNA methyltransferase gene results in embryonic lethality. *Cell* 1992; 69: 915-26.
5. Meehan RR, Lewis JD, Bird AP. Characterization of MeCP2, a vertebrate DNA binding protein with affinity for methylated DNA. *Nucleic Acids Res* 1992; 20: 5085-92.
6. Gartler SM, Riggs AD. Mammalian X-chromosome inactivation. *Annu Rev Genet* 1993; 17: 155-90.
7. Efstratiadis, A. Parental imprinting of autosomal mammalian genes. *Curr Op Gen Dev* 1994; 4: 265-80.
8. Paldi A, Jami J. Éléments chromosomiques contrôlant l'empreinte parentale des gènes. *médecine/sciences* 1996; 12: 189-91.
9. Wolfe AP, Dimitrov S. Histone-modulated gene activity: developmental implications. *Crit Rev Euk Gene Expr* 1993; 3: 167-91.
10. Woodland HR. The modification of stored histones H3 and H4 during the oogenesis and early development of *Xenopus laevis*. *Dev Biol* 1979; 68: 360-70.
11. Dimitrov S, Almouzni G, Dasso M, Wolfe AP. Chromatin transitions during early *Xenopus* embryogenesis: changes in histone H4 acetylation and linker histone type. *Dev Biol* 1993; 160: 214-27.
12. Turner BM, O'Neill LP. Histone acetylation in chromatin and chromosomes. *Cell Biol* 1995; 6: 229-36.
13. Kellum R, Raff JW, Alberts B. Heterochromatin protein 1 distribution during development and during the cell cycle in *Drosophila* embryos. *J Cell Sci* 1995; 108: 1407-18.
14. Hiroaka Y, Dernburg AF, Pamelee SJ, Rykowski MC, Agard DA, Sedat JW. The onset of chromosome pairing during *Drosophila melanogaster* embryogenesis. *J Cell Biol* 1993; 120: 591-600.
15. Henikoff S. A reconsideration of the mechanism of position effect. *Genetics* 1994; 138: 1-5.
16. Fauvarque MO. L'effet de position: l'expression des gènes eucaryotes, un reflet de l'activité chromatiniennne. *médecine/sciences* 1996; 12: ???.
17. Kennison JA. Transcriptional activation of *Drosophila* homeotic genes from distant regulatory elements. *Trends Genet* 1993; 9: 75-9.
18. Orlando V, Paro R. Chromatin multiprotein complexes involved in the maintenance

- of transcription patterns. *Curr Op Gen Dev* 1995; 5: 174-9.
19. Paro R, Hogness D. The polycomb protein shares a homologous domain with a heterochromatin-associated protein of *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 263-7.
20. Fauvarque MO, Dura JM. Polyhomeotic regulatory sequences induce developmental regulator-dependent variegation and targeted P-element insertions in *Drosophila*. *Genes Dev* 1993; 7: 1508-20.
21. Farkas G, Gausz J, Galloni M, Reuter G, Gyurkovics H, Karch F. The *Trithorax-like* gene encodes the *Drosophila* GAGA factor. *Nature* 1994; 371: 806-8.
22. Mc Ginnis W, Krumlauf R. Homeobox genes and axial patterning. *Cell* 1992; 68: 283-302.
23. Karch F, Weiffenbach B, Peifer M, Bender W, Duncan I, Celniker S, Crosby M, Lewis EB. The abdominal region of the *bithorax* complex. *Cell* 1985; 43: 81-96.
24. Pirrotta V. Chromatin complexes regulating gene expression in *Drosophila*. *Curr Op Gen Dev* 1995; 5: 466-72.
25. Laurenson P, Rine J. Silencers, silencing, and heritable transcriptional states. *Microbiol Rev* 1992; 56: 543-60.
26. Thompson JS, Ling X, Grunstein M. Histone H3 amino terminus is required for telomeric and silent mating locus repression in yeast. *Nature* 1994; 369: 245-7.
27. Johnson LM, Kayne PS, Kahn ES, Grunstein M. Genetic evidence for an interaction between SIR3 and histone H4 in the repression of the silent mating loci in *Saccharomyces cerevisiae*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 6286-90.
28. Loo S, Rine J. Silencers and domains of generalized repression. *Science* 1994; 264: 1768-71.
29. Shore D. RAPI: a protein regulator in yeast. *Trends Genet* 1994; 10: 408-12.
30. Bell SP, Mitchell J, Leber J, Kobayashi R, Stillman B. The multidomain structure of Orc1p reveals similarity to regulators of DNA replication and transcriptional silencing. *Cell* 1995; 83: 563-8.
31. Wolfe A. Inheritance of chromatin states. *Dev Genet* 1994; 15: 463-70.
32. Bird AP. Gene number, noise reduction and biological complexity. *Trends Genet* 1995; 11: 94-100.

Summary

Epigenetic control of development

Epigenetics refers to hereditary modifications of gene expression which are not due to a change of the nucleotide sequence in DNA. In eukaryotes, epigenetic processes are often accompanied by changes in chromatin configuration that prevent access to the genes of transcription factors present in the cell. Such changes are frequently associated with the methylation of cytosines in DNA. In mammals, chromosome X inactivation and parental genomic imprinting are two examples

of epigenetic inactivation involving only one of the two alleles in the diploid cell. Changes in chromatin configuration during development are accompanied by changes in the nature and the acetylation state of histones, and other chromatin components. In *Drosophila*, the expression of homeotic genes is controlled by chromatin changes ensuring an epigenetic memory of their expression state during embryonic development. Two groups of proteins (Polycomb and Trithorax)

play an antagonistic role in maintaining chromatin states associated with the expression and the silencing of these genes. The study of *HML* genes in yeast constitutes a model system for the determination of DNA signals and proteins involved in gene silencing, and the relationship between the establishment of silenced states and DNA replication. Different models aimed at explaining how silenced chromatin states are maintained through DNA replication are briefly presented.