

Entre gènes et environnements

La frontière entre gènes et environnement, entre inné et acquis s'estompe. Notre histoire et notre environnement modulent la façon dont nous utilisons nos gènes.

Jean-Claude Ameisen

Au milieu du XVIII^e siècle, deux théories de l'hérédité s'affrontaient. La théorie de la préformation postulait que toute la descendance à venir était déjà préfigurée, depuis l'origine, dans l'œuf, sous forme de minuscules individus. Selon la théorie de l'épigenèse, chaque embryon émergeait et se construisait de façon singulière en fonction de son héritage et de son environnement. Un siècle plus tard, la théorie darwinienne de l'évolution donnait à l'hérédité une signification nouvelle, en proposant que ses variations discrètes à chaque génération étaient non seulement à l'œuvre dans l'émergence de la singularité de chaque individu, mais aussi, sur des temps beaucoup plus longs, dans la naissance d'espèces nouvelles. Puis la découverte des gènes, de leur nature moléculaire – l'ADN –, de l'universalité du code génétique, et ensuite l'essor de la génétique moléculaire et la création d'organismes génétiquement modifiés ont radicalement changé notre compréhension du vivant.

Ces découvertes ont favorisé l'idée selon laquelle notre identité et notre avenir – ce que nous sommes et ce que nous allons devenir – seraient pour l'essentiel inscrits, dès notre conception, dans la séquence de nos gènes. Des travaux suggérant que la violence, la fidélité amoureuse, l'homosexualité, la foi religieuse, etc., seraient liées à des séquences particulières d'un gène ont connu une grande médiatisation. Il y a 30 ans, le zoologue britannique Richard Dawkins a popularisé avec succès l'une des visions les plus extrêmes du déterminisme génétique en proposant la métaphore de « gène égoïste » : « Les gènes sont à l'abri

1. L'environnement interagit avec nos cellules. Par exemple, les rayons du soleil déclenchent l'utilisation de certains gènes par les cellules de la peau, ce qui aboutit à la synthèse de différentes protéines. Ces dernières contrôlent l'expression des gènes, dans les cellules où elles sont produites, mais aussi dans les cellules voisines. Un vaste réseau de connexions et de rétroactions relie gènes et environnement.



Virginie Denis

à l'intérieur de gigantesques robots, manipulant le monde en le contrôlant à distance. Les gènes sont en vous et moi; ils nous ont créés, corps et esprit; et leur préservation est l'ultime raison de notre existence... »

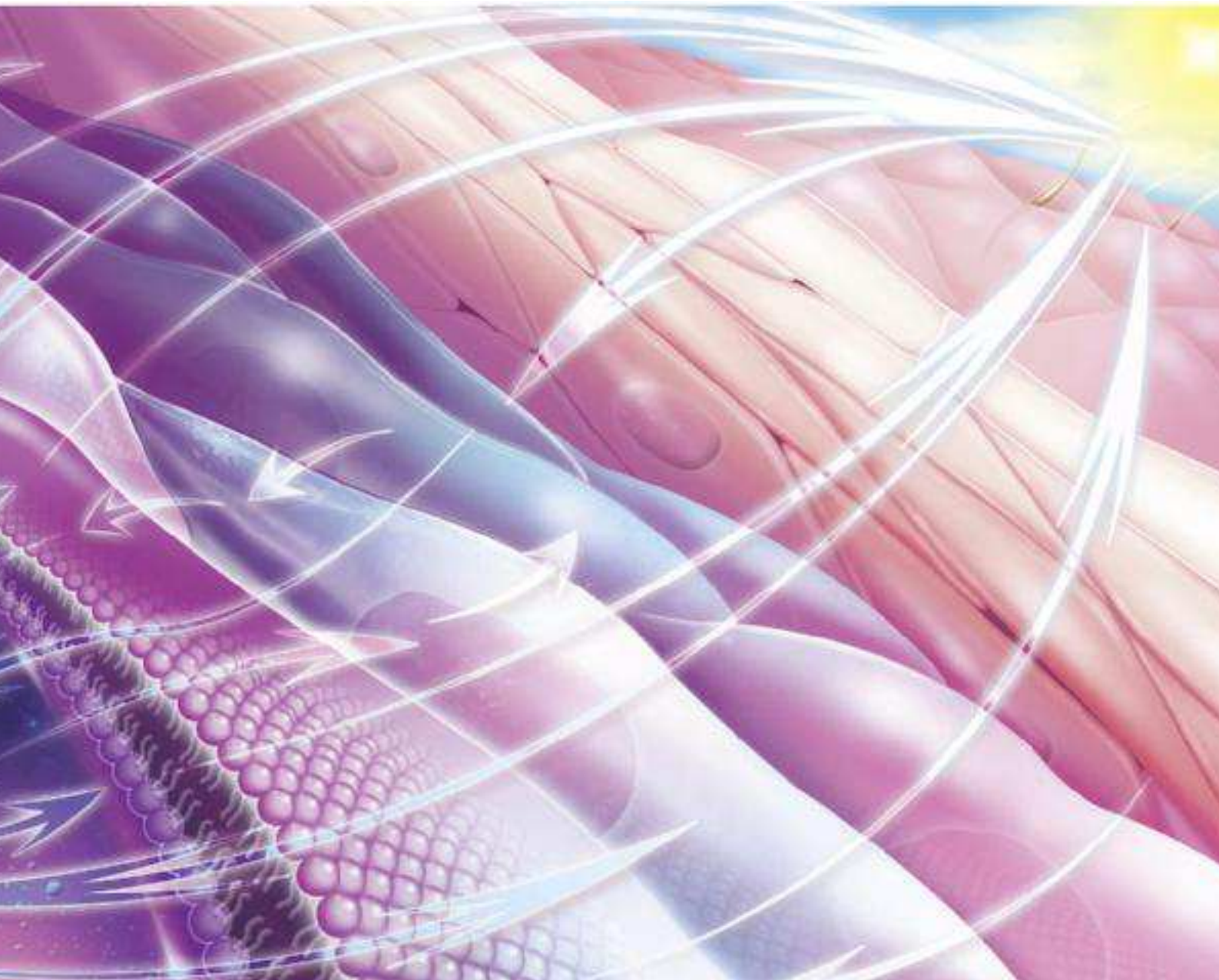
Aujourd'hui, on assiste selon les mots du biologiste français Henri Atlan à « la fin du tout génétique ». L'idée d'une frontière absolue entre gènes et environnements – entre inné et acquis – commence à s'estomper. Elle cède la place à une notion plus riche et plus ouverte : celle d'une interaction permanente des gènes et de leurs environnements (*voir la figure 1*). Comment peut-on explorer cette frontière entre genèse et épigenèse ? Après avoir rappelé la complexité du déterminisme génétique, nous verrons qu'il est soumis à un régulateur primordial : l'environnement.

Peut-on réduire la complexité du vivant à l'idée selon laquelle les gènes « manipulent le monde » et « nous ont créés corps et esprit » ? Non seulement les gènes n'ont pas d'intentions, mais ils ne sont pas non plus des acteurs : ils représentent, pour les cellules qui les contiennent, un répertoire de possibilités et de contraintes. Et leur utilisation varie en fonction des circonstances. Par exemple, à partir d'un même gène, une cellule peut généralement fabriquer dif-

férentes protéines. Les véritables acteurs dans nos cellules sont les protéines. Leurs activités sont liées à la forme tridimensionnelle qu'elles adoptent. Cette structure dans l'espace ne découle pas seulement de la séquence des gènes à partir desquels elles ont été fabriquées, mais aussi des activités d'autres protéines, avec lesquelles elles interagissent – notamment une famille de protéines nommées « chaperons ». Et ce sont des protéines (que la cellule a fabriquées à partir de certains gènes) qui participent à la fabrication d'autres protéines à partir d'autres gènes...

Le déterminisme génétique

Il n'y a donc pas le plus souvent de chaîne de causalité simple et unidirectionnelle qui mène d'un gène à une protéine, d'un gène à une fonction, ni à plus forte raison d'un gène au comportement d'une personne... Et la notion réductrice, mais populaire, de « programme génétique » est une notion ambiguë : « Il s'agit d'un programme », a écrit H. Atlan, « qui a besoin des produits de sa lecture et de son exécution pour pouvoir être lu et exécuté... » Littéralement, programme signifie « pré-écrit ». Mais ce qui est pré-écrit dans nos gènes



– si tant est qu'on puisse employer ce mot – ce n'est pas notre identité ni notre avenir, ce sont des possibilités et des contraintes dont l'actualisation dépend en permanence de notre histoire et de notre environnement. Ainsi, la cartographie précise du million de milliards de connexions nerveuses dans notre cerveau n'est pas pré-écrite dans nos gènes, mais émerge progressivement des échanges entre nos neurones, échanges dont dépendent leurs activités, mais aussi leur survie ou leur mort. Et ce réseau, différent pour chacun, même pour des jumeaux vrais, se modifie au cours de notre existence selon notre histoire et notre environnement.

Réseaux de gènes, de protéines, de cellules, d'organes, d'individus, d'espèces, réseaux écologiques : à chacun de ces niveaux, où émergent des interactions nouvelles, la plupart des éléments se révèlent, selon les mots de Pascal, « choses à la fois causantes et causées ». Les chaînes de causalité sont multidirectionnelles, avec des effets de rétroaction, d'amplification ou d'inhibition. « L'intérieur et l'extérieur s'interpénètrent » a écrit le généticien américain Richard Lewontin « et un être vivant est à la fois le lieu et le produit de cette interaction ». Le plus souvent, l'extérieur compte autant que l'intérieur, l'environnement autant que les gènes, l'acquis autant que l'inné, et, dans l'espèce humaine et dans certaines espèces animales, la culture autant que la nature.

Bien sûr, une grande partie de nos caractéristiques (nos groupes sanguins, par exemple) est directement liée à la séquence de nos gènes. Mais en 2003, l'annonce que le séquençage du génome humain ne permet pas – contrairement à ce que certains chercheurs avaient dit – de « révéler la nature humaine », que nous n'avons pas plus de gènes que la souris, pas beaucoup plus que la drosophile (ou mouche du vinaigre) et moins que le riz, a favorisé une réévaluation de la notion de déterminisme génétique. En 2005, le séquençage du génome du chimpanzé, avec qui nous avons en commun plus de 98 pour cent de la séquence de nos gènes, ne montrait pas non plus, par comparaison, ce qui fait la spécificité de la « nature humaine ». S'il existe une relation évidente entre les gènes et les caractéristiques essentielles des êtres vivants, la nature de cette relation est dans la plupart des cas loin d'être aussi simple, unidirectionnelle et rigide qu'on a l'habitude de l'imaginer. Pourtant, la notion d'un déterminisme génétique fort, voire absolu, est toujours répandue. Elle est souvent liée à une généralisation excessive des connaissances acquises sur les maladies génétiques héréditaires.

Lire l'avenir dans les gènes ?

Nous avons environ 25 000 gènes, chacun en double exemplaire (deux allèles, le plus souvent légèrement différents), l'un hérité de notre mère, l'autre de notre père ; ce sont deux des nombreux variants de chaque gène qui sont apparus et continuent d'apparaître dans l'humanité, et que la reproduction sexuée mélange et diversifie en permanence.

De nombreuses maladies héréditaires, chacune peu fréquente, sont dues à la transmission d'un allèle particulier (ou de deux allèles particuliers d'un même gène). Si la séquence de seulement un ou deux allèles suffit à prédire avec une forte probabilité la survenue d'une maladie, cela signifie-t-il que le pouvoir prédictif de l'ensemble de nos gènes est aussi puissant, et que si nous pouvions interpréter

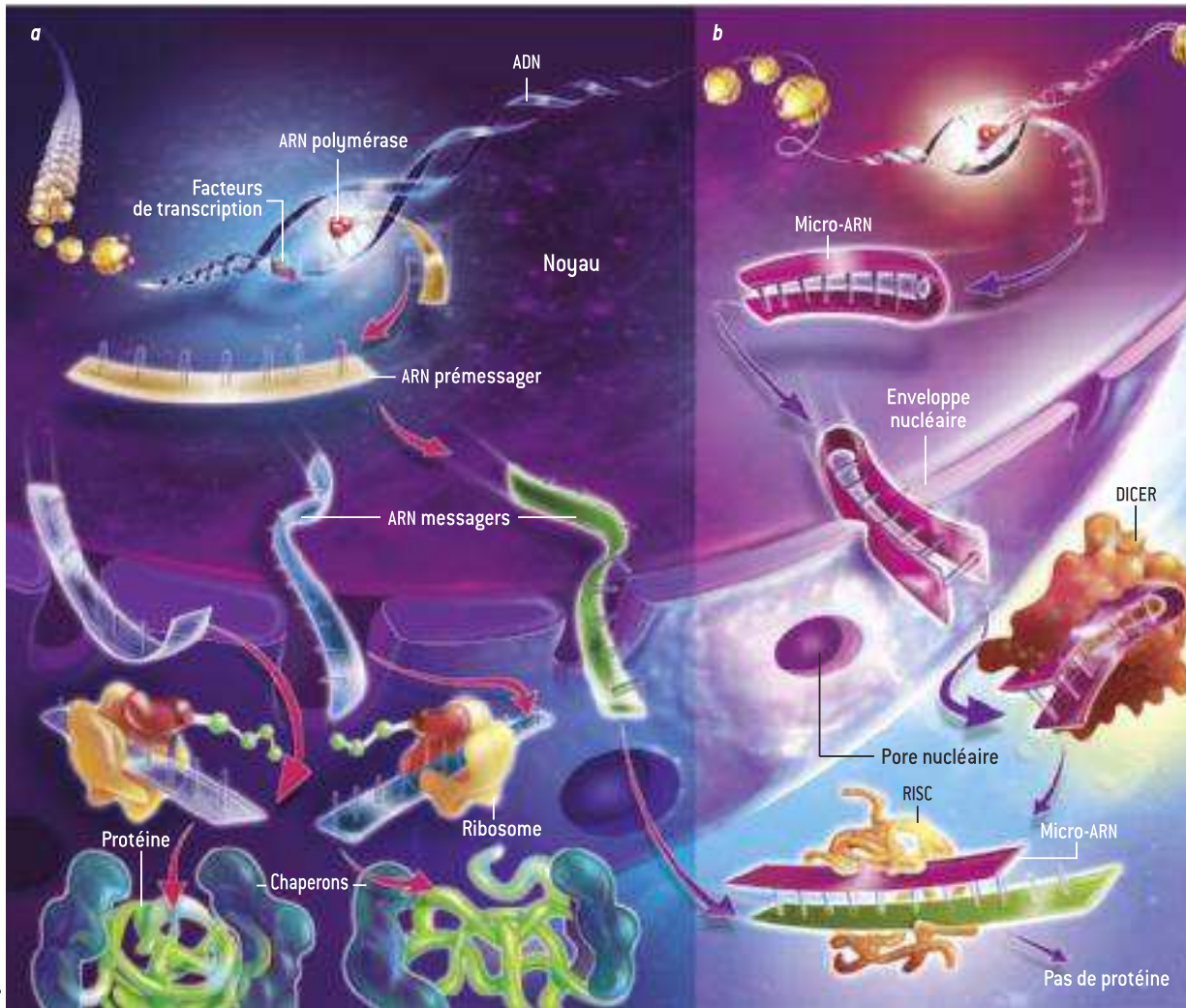
leurs séquences, nous saurions chacun (presque) tout de notre identité et de notre avenir ?

Considérons un exemple de prédiction concernant non pas un être vivant, mais une machine. Lorsque la navette spatiale *Challenger* explosa peu après son décollage en 1986, le physicien Richard Feynman montra que l'explosion était due à un simple défaut de déformabilité d'un joint en réponse aux brusques changements de température. Ainsi, la nature particulière d'un joint permettait de prévoir avec une forte probabilité (une certitude ?) que la navette spatiale, faite de dizaines de milliers de composants, exploserait. L'étude de ce composant révélait l'existence d'une contrainte importante qui mettait en péril l'intégrité de l'ensemble. L'étude des composants d'une navette spatiale prédit-elle habituellement la durée, la direction, la destination de son voyage ? Non. En d'autres termes, et en revenant au vivant et à l'humain, le fait que des séquences particulières de certains allèles prédisent la survenue très probable d'une maladie ne signifie pas que la séquence de nos gènes permette de prévoir l'avenir.

L'environnement et l'utilisation des gènes

Dans leur immense majorité, les maladies graves les plus fréquentes dans nos pays – cancers, maladies cardio-vasculaires, maladies neurodégénératives – sont davantage liées à nos environnements et à nos modes de vie qu'à nos gènes. Et lorsque la séquence de certains gènes permet de prédire un risque de développer une de ces maladies, c'est en général en termes de probabilités dans une population, et non pas pour une personne donnée. Mais on ne peut se contenter de séparer les effets des gènes de ceux de l'environnement : l'environnement influe sur la façon dont nous utilisons nos gènes. L'exploration de ces interactions entre les gènes et l'environnement est un domaine de recherche actuellement en pleine expansion : l'épigénétique. Littéralement, épigénétique signifie ce qui est « au-dessus » des gènes, en amont des gènes, y compris ce qui contrôle leur utilisation.

Le fait qu'une cellule puisse ou non fabriquer des protéines à partir d'un gène donné dépend notamment de la fixation de certaines protéines – nommées facteurs de transcription – sur des régions régulatrices de l'ADN permettant l'utilisation de ce gène. Cette fixation détermine la possibilité de fabriquer des ARN messagers à partir de ce gène ; ces ARN quitteront le noyau et seront ensuite traduits, par la cellule, en protéines. Des réactions enzymatiques provoquant l'ajout d'un groupement méthyle – c'est une réaction de méthylation – aux séquences régulatrices de l'ADN correspondant à un gène empêchent la cellule d'utiliser ce gène. Des modifications chimiques de certaines protéines (les histones) composant les chromosomes et qui entourent la région de l'ADN où sont situés des gènes ou leurs régions régulatrices ont le même effet, car elles changent localement la structure tridimensionnelle des chromosomes. Par exemple, des réactions enzymatiques supprimant un groupement acétyle des histones – c'est une réaction de dé-acétylation – condensent les protéines du chromosome autour de la portion d'ADN correspondante, empêchant la cellule d'utiliser les gènes qui y sont localisés (voir la figure 3).



2. L'ADN contient des séquences de gènes qui permettent la fabrication des protéines, et des séquences particulières à l'origine des micro-ARN. Un gène est transcrit en ARN pré-messager par l'ARN polymérase, lui-même transformé en ARN messagers qui sortent du noyau (a). Ces ARN messagers donnent des protéines qui adoptent une structure particulière dans l'espace grâce à leur interaction

avec des protéines chaperons. Mais le micro-ARN a un tout autre effet (b) : il interagit avec l'enzyme DICER, s'associe ensuite à un complexe nommé RISC, et peut ainsi bloquer, voire détruire certains ARN messagers, empêchant la fabrication de la protéine correspondante. Ce micro-ARN pourra ensuite être resynthétisé dans la cellule et transmis vers d'autres cellules, qui ne l'auront pas produit.

Ces réactions dépendent de l'histoire de la cellule et sont influencées par son environnement : une cellule du foie ne fabrique pas les mêmes protéines qu'une cellule du cœur, alors que toutes nos cellules contiennent les mêmes gènes.

Ces modifications épigénétiques peuvent persister et représenter une forme d'empreinte, héritable à travers les générations de cellules : ainsi, une cellule du foie donnera naissance à des cellules de foie. Ces modifications expliquent comment les premières cellules initialement semblables qui naissent de la cellule-œuf fécondée – les cellules souches embryonnaires – se transforment progressivement dans les 200 familles différentes de cellules qui composent notre corps. Ces phénomènes sont aussi la cause de ce que l'on nomme « l'empreinte parentale », le fait que les allèles de certains gènes ne sont pas utilisés de la même façon par nos cellules selon que nous les avons hérités de notre mère ou de notre père. Ils expliquent aussi le « clonage » ; le transfert du noyau (c'est-à-dire de l'ensemble des chromosomes, de l'ADN et des gènes qu'il contient) d'une cellule de la peau

dans un ovule dont on a retiré le noyau permet le développement d'un embryon : un ovule n'utilise pas ses gènes de la même façon qu'une autre cellule.

Ces mécanismes épigénétiques ne se limitent pas au contrôle de l'accessibilité des gènes. Nos gènes et leurs régions régulatrices ne représentent qu'environ 30 pour cent de notre ADN : le reste a longtemps été considéré comme inutile, et pour cette raison nommé « ADN poubelle ». Mais une partie de cet ADN poubelle permet aux cellules de fabriquer des micro-ARN, qui peuvent modifier la stabilité de certains ARN messagers, et ainsi empêcher, par exemple, la fabrication de protéines à partir de certains gènes (voir la figure 2). La découverte de ces mécanismes a été distinguée en 2006 par le prix Nobel de physiologie et de médecine.

Ainsi, connaître la séquence particulière d'un gène ne suffit pas généralement à prédire si – ni comment – il sera utilisé par telle ou telle cellule, ni *a fortiori* par l'organisme. Et des travaux récents indiquent que deux personnes génétiquement identiques (des jumeaux vrais) acquièrent

progressivement, au cours de leur vie, des modifications épigénétiques qui entraînent des modalités différentes d'utilisation des mêmes gènes, participant ainsi à la construction de leur singularité biologique.

Les mécanismes épigénétiques participent aussi au développement de maladies. Par exemple, des variations épigénétiques et des mutations génétiques sont toutes deux en cause dans les cancers. Et il en est peut-être de même pour certaines maladies génétiques héréditaires où le destin semble pourtant entièrement inscrit dans les gènes. On peut provoquer chez des souris des maladies neurodégénératives qui ont les caractéristiques des maladies humaines – par exemple la maladie de Huntington – si on insère dans leurs gènes l'allèle humain en cause. Lorsque ces souris vivent dans des conditions habituelles d'animalerie, la maladie et la mort se déclenchent de façon reproductible à la même période chez toutes les souris génétiquement identiques. En revanche, lorsqu'on enrichit les cages, en mettant des objets qui permettent une exploration, une activité physique et une stimulation mentale, l'apparition de la maladie et la mort sont retardées. Il est possible que le fatalisme avec lequel nous traitons les personnes qui développent ces maladies représente parfois une prophétie « autoréalisatrice » : croyant que rien ne peut changer leur destin, nous ne nous préoccupons peut-être pas assez de leur environnement, et en particulier de leur environnement humain.

Indépendamment des maladies, l'épigénétique s'est surtout intéressée aux effets de l'environnement sur l'émergence de caractéristiques physiologiques fondamentales des êtres vivants. Par exemple, chez certaines tortues et chez les crocodiles, le sexe n'est pas déterminé par les gènes, mais par l'environnement de l'œuf – la température extérieure – qui contrôle la production d'hormones sexuelles par le cerveau. Pour certains poissons, l'environnement social entraîne un changement de sexe à l'âge adulte. Dans certains cas, le développement d'un être vivant dépend

d'une interaction étroite – une forme de symbiose – avec des êtres vivants d'une autre espèce : l'organe lumineux de certains calamars est lié, à chaque génération, à la colonisation par des bactéries lumineuses. Et la maturation de notre système immunitaire – notre organe de défense contre les microbes – est fonction de la colonisation de notre tube digestif, à la naissance, par des bactéries.

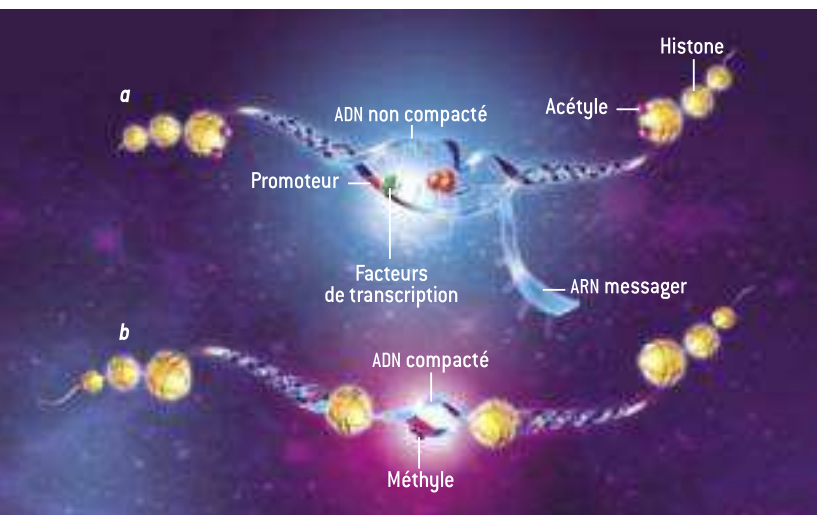
Un autre exemple de modifications épigénétiques provoquées par des interactions sociales au sein d'une même espèce concerne les abeilles. Deux cellules œuf génétiquement identiques d'abeille se développent selon deux modalités radicalement différentes en fonction de leur environnement extérieur (la nature des phéromones émises par les reines, ou la nourriture fournie par les ouvrières) : l'œuf donne naissance soit à de petites ouvrières, stériles, qui vivront deux mois, soit à des reines de grande taille, fécondes, qui vivront plus de dix ans (60 fois plus longtemps!).

On a montré récemment que les frontières de la longévité naturelle maximale n'étaient pas aussi rigides qu'on le croyait. Dans des espèces très différentes – le petit ver transparent *Caenorhabditis elegans*, la drosophile et la souris –, la survie des individus peut être augmentée de plus de 30 pour cent, et le vieillissement retardé d'autant, par au moins deux approches. La première consiste à modifier un seul allèle, à le supprimer, ou à en ajouter un exemplaire. La seconde suppose de changer l'environnement extérieur ou le mode de vie – par exemple, en diminuant la richesse calorique de l'alimentation. Ainsi, un gène différent dans un environnement habituel, ou un génome habituel dans un environnement différent peuvent avoir un même effet : retarder le vieillissement, l'animal restant jeune plus longtemps. Modifier l'intérieur ou l'extérieur a les mêmes conséquences.

Quand l'hérédité génétique est une illusion

Certaines modifications épigénétiques peuvent être transmises par des individus à leurs descendants. Différents mécanismes aboutissent à une telle « hérédité épigénétique » à travers les générations, indépendamment de tout changement dans la séquence des gènes. L'une de ces formes d'hérédité épigénétique, connue pour les plantes, a été identifiée en 2006 chez la souris : elle opère, comme l'hérédité génétique, par l'intermédiaire des cellules germinales, spermatozoïdes ou ovules. Des micro-ARN, que les cellules d'un parent – y compris ses cellules germinales – ont fabriqués à partir d'une séquence de leur ADN, sont transférés à l'embryon, même en l'absence de transmission de cette séquence d'ADN. Et des mécanismes d'amplification entraînent une refabrication de ces micro-ARN dans toutes les cellules du descendant (qui les transmettra à son tour à ses descendants). Ces micro-ARN empêchent l'animal de fabriquer une protéine à partir d'un de ses gènes. Il s'agit là d'une empreinte du passé d'une séquence d'ADN présente chez un ancêtre, qui n'a pas été transmise, mais qui continue, au fil des générations, d'exercer indirectement son effet.

Une forme entièrement différente d'hérédité épigénétique a été identifiée. Dans ce cas, la propagation héréditaire



3. Un gène est accessible sous deux conditions : l'ADN est peu compact, c'est-à-dire qu'il n'est pas enroulé autour des histones, et le promoteur du gène, non méthylé, peut fixer des facteurs de transcription qui permettent la lecture du gène (a). Quand le promoteur est méthylé ou que l'ADN est compacté – les histones perdent le groupe acétyle qu'elles portaient initialement –, le gène ne peut pas être utilisé (b).

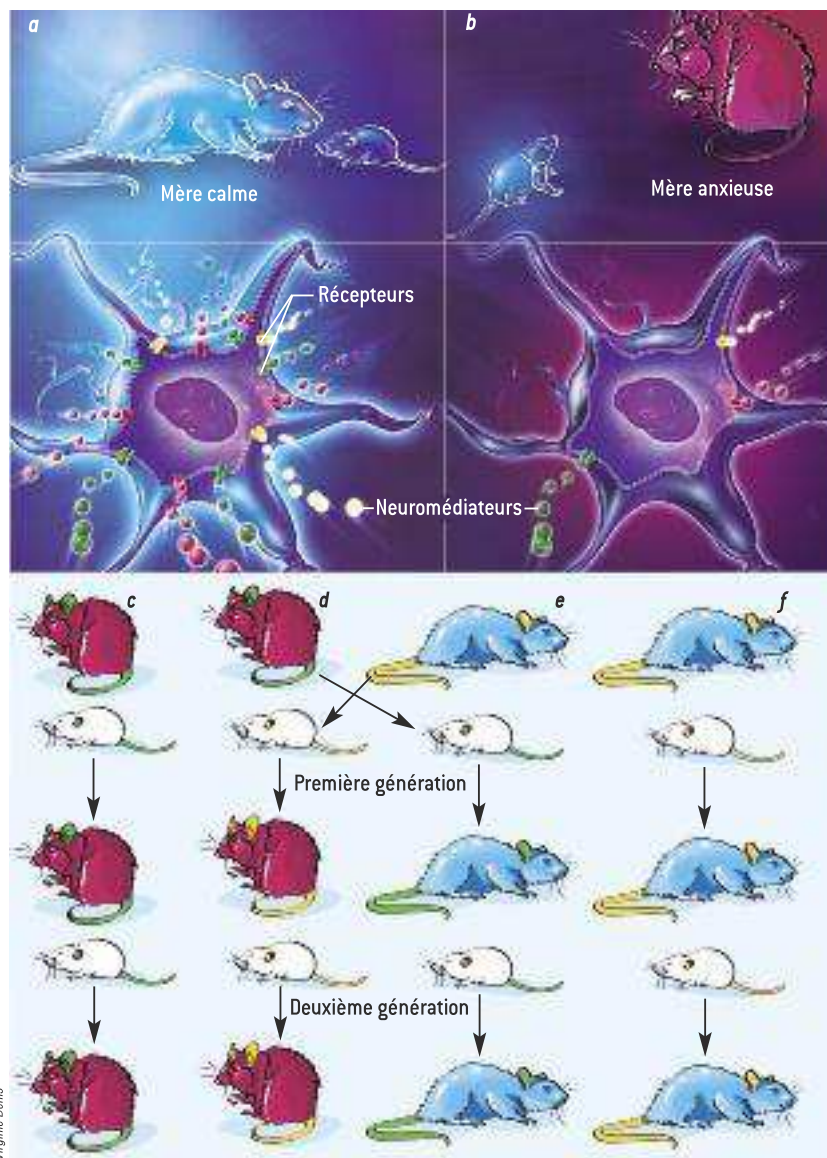
des changements ne résulte pas d'une transmission de matériel biologique, mais d'une « ré-initialisation » par l'environnement, chez les descendants, d'une modification épigénétique déjà initiée par un environnement semblable chez les ancêtres. Par exemple, certains aliments ont cet effet : l'empreinte est alors liée à un lieu où est présent cet aliment. Dans d'autres cas, la collectivité elle-même ré-enclenche, à chaque génération, chez les descendants, l'empreinte qu'elle a reçue de ses ancêtres.

Prenons un exemple. En laboratoire, on obtient de nombreuses lignées de souris ou de rats dont les descendants sont génétiquement identiques. Deux lignées génétiquement différentes peuvent se distinguer par des différences de comportement, héritées de génération en génération. Par exemple, à l'âge adulte, un degré d'anxiété plus ou moins important – la façon dont l'animal ressent son environnement et y répond – et des capacités de mémorisation variables – la façon dont l'animal enregistre certaines composantes de son environnement, et mobilise cette empreinte – sont associés à des expressions différentes de récepteurs hormonaux dans certaines régions du cerveau.

Une « hérédité » épigénétique des caractères acquis ?

Ces différences de comportement sont-elles dues à des variations dans la séquence de l'ADN ? Si un rongeur nouveau-né d'une lignée génétique à comportement anxieux est confié à une mère de substitution appartenant à une lignée génétique à comportement calme, le nouveau-né manifestera, à l'âge adulte, un comportement – et des degrés d'expression, dans son cerveau, de récepteurs hormonaux – identique à celui de sa mère d'adoption, et non pas de ses parents génétiques (voir la figure 4). Plus étonnant encore : si le nouveau-né confié à une mère de substitution est une femelle, elle donnera elle-même naissance à des descendants qui, à l'âge adulte, auront les comportements et les caractéristiques cérébrales de leur grand-mère d'adoption, et non pas de leurs grands-parents génétiques.

Ainsi, il y a apparemment transmission héréditaire de caractères acquis. Comment expliquer ces résultats surprenants ? Dans les lignées d'animaux anxieux, la façon dont la mère interagit avec un nouveau-né pendant les jours qui suivent sa naissance a des conséquences moléculaires chez le nouveau-né : dans les cellules de certaines régions de son cerveau, le promoteur d'un gène qui permet la fabrication d'un récepteur des hormones glucocorticoïdes (les hormones du stress) est méthylé, c'est-à-dire rendu inaccessible. En revanche, la façon dont les mères à comportement calme s'occupent d'un nouveau-né entraîne une absence de méthylation du promoteur de ce gène, qui reste donc utilisable par les cellules du cerveau. Par conséquent, indépendamment des différences génétiques qui existent entre ces deux lignées, ce comportement du nouveau-né dépend simplement de son environnement dans les jours qui suivent sa naissance. Mais ces comportements ne sont pas obligatoirement figés une fois pour toutes : ils peuvent, dans certaines circonstances, être à nouveau modifiés par l'environnement.



4. Le comportement d'une mère influence sur le devenir de son souriceau. Les mères calmes (a) s'occupent de leurs petits de façon telle que les neurones de certaines régions du cerveau expriment beaucoup de récepteurs pour certaines hormones, ce qui pourrait changer la sécrétion des neuro-médiateurs. En revanche, le comportement d'une mère anxieuse (b) fera que les neurones du petit fabriqueront moins de ces récepteurs. Ces modifications chimiques dépendent du comportement de la mère à l'égard de son petit. Si une mère d'une lignée génétique anxieuse (oreilles et queue vertes) élève son petit (c), ce dernier sera anxieux à l'âge adulte (pelage rouge). Si elle élève un petit issu d'une lignée génétique à comportement calme (oreilles et queue jaunes), ce petit deviendra, malgré ses gènes, un adulte stressé (d). De même, une mère calme (pelage bleu) qui s'occupe d'un petit génétiquement anxieux le rendra calme (e) (ce qui est aussi le cas avec son propre petit (f)). Et, si les petits sont des femelles, ces comportements se transmettront à la génération suivante.

Dans certaines lignées de souris, les effets épigénétiques exercés par l'environnement maternel débuteraient avant même la naissance. Des nouveau-nés manifesteront certains comportements de leur lignée d'adoption et non pas de leur lignée génétique, à condition qu'ils aient été implantés, sous forme d'embryons, dans l'utérus de leur mère de substitution et qu'ils soient élevés quelques jours par cette mère ; la mère est alors à la fois mère porteuse et mère d'adoption. Ainsi, l'idée répandue qu'une mère porteuse serait un simple véhicule pour l'embryon et n'exercerait aucune influence sur son développement – seuls compteraient les gènes dont a hérité l'embryon et l'environnement qui sera le sien après la naissance – correspond, au moins chez l'animal, à une illusion.

Dans des conditions expérimentales où l'environnement est maintenu constant, les conséquences de la diversité génétique peuvent se manifester. Mais les expériences consistant à faire varier l'environnement mettent au jour, à génome identique, les conséquences de ces modifications extérieures. La démarche réductionniste est essentielle à la compréhension des relations de causalité. En revanche, elle peut être trompeuse si l'on considère que les relations de causalité révélées dans des conditions particulières résument à elles seules l'ensemble des relations de causalité mises en jeu chez des individus complexes et singuliers, plongés dans des environnements changeants.

La traversée des frontières et l'évolution du vivant

Jusque-là, nous avons examiné des effets de l'environnement indépendamment de toute modification génétique. Mais les relations entre modifications épigénétiques et modifications génétiques peuvent être plus complexes...

La plupart des bactéries ont des gènes qui leur permettent de fabriquer des enzymes réarrangeant l'ADN au hasard, si bien que de nouveaux gènes apparaissent: si une bactérie survit à ces bouleversements, elle produit alors de nouvelles protéines et se transforme. Une bactérie ne réarrange son ADN qu'en réponse à un environnement défavorable. Cette réponse épigénétique, nommée SOS, modifie, en fonction de l'environnement, la façon dont la bactérie utilise ses gènes. Mais cette modification épigénétique provoque elle-même des changements dans la séquence des gènes. Et les variations génétiques qui en découlent, si elles permettent par hasard aux bactéries de mieux survivre dans ce nouvel environnement, seront transmises à leurs descendantes. Ainsi, le rythme d'émergence de nouveautés génétiques héréditaires au fil des générations, qui joue un rôle crucial dans l'évolution du vivant, dépend en partie, pour les bactéries, du rythme de leur réponse aux changements environnementaux.

Un autre mécanisme de couplage entre modifications génétiques et épigénétiques a été découvert en 1998 chez la drosophile. Dans cet organisme, des changements brusques et importants de la température extérieure provoquent, au cours de la période de développement embryonnaire, des modifications majeures dans la construction du corps – des changements dans la forme ou le nombre des pattes et des ailes, par exemple, qui varient d'un embryon à l'autre. Ces modifications sont dues aux effets d'une diversité génétique préexistante – de minimes différences dans les allèles – dont la manifestation au niveau des protéines était réprimée, de génération en génération, par un mécanisme épigénétique. En effet, malgré leurs séquences légèrement différentes, les protéines adoptent habituellement chez tous les embryons la même forme dans l'espace, en raison de leurs interactions avec une famille de protéines chaperons, les protéines de choc thermique HSP90. Lorsque la température varie brutalement, les chaperons HSP90 quittent leurs partenaires habituels pour se fixer à d'autres protéines que la température a déformées: les partenaires initiaux prennent alors des conformations nouvelles, entraînant des modifications dans le développement des embryons. Devenus adultes – et pour la plupart féconds –

ces « mutants » donneront naissance, si la température continue à varier, à d'autres embryons qui leur ressemblent. Quand on croise ces mutants entre eux, les différences génétiques s'accumulent en raison de mécanismes de sélection naturelle encore mal analysés. Mais au bout de plusieurs générations, les protéines fabriquées par les cellules des mutants sont alors si différentes des protéines originelles que les chaperons ne peuvent plus masquer ces variations. Et même si la température extérieure se stabilise, et que les chaperons HSP90 reprennent leurs activités habituelles, les mutants, devenus génétiquement différents, donnent toujours naissance à des mutants qui leur ressemblent et qui sont différents des premières générations de drosophiles. En 2002, on a montré que les chaperons HSP90 ont un rôle semblable chez les plantes.

Ces découvertes sont en train de bouleverser un débat ancien entre deux théories concernant l'émergence d'espèces nouvelles au cours de l'évolution du vivant. Selon la théorie gradualiste, la plus fidèle à la théorie darwinienne, la nouveauté ne peut émerger que progressivement de l'accumulation de légères modifications génétiques. À l'inverse, la théorie des monstres prometteurs, puis la théorie des équilibres ponctués, postulent au contraire que l'évolution procède brusquement, par bonds en avant. L'explosion rapide d'espèces nouvelles que suggère l'étude des fossiles de la période du Cambrien, il y a environ 500 millions d'années, est un des arguments en faveur de cette seconde théorie. Mais cette opposition n'a probablement pas lieu d'être. L'accumulation de modifications génétiques – qui est souvent graduelle – est compatible avec une apparition rapide d'espèces nouvelles, car des changements brutaux de l'environnement peuvent soudain révéler dans un embryon en formation, une réserve – une source préexistante – de nouveautés qui s'est progressivement accumulée lors des précédentes générations sous forme de discrètes mutations génétiques. L'effet de ces mutations, jusque-là réprimé, peut alors se manifester pour la première fois.

La frontière entre gènes et environnement est ambiguë, et la multiplicité des interactions entre les organismes, leurs gènes et leurs environnements sculpte depuis l'origine la singularité de chaque être vivant. Mais ces interactions ont aussi probablement contribué, sur des temps beaucoup plus longs, à l'évolution – à l'émergence d'espèces nouvelles –, donnant ainsi progressivement naissance, selon les mots de Charles Darwin, à « l'infinie diversité des formes les plus belles et les plus merveilleuses ».

Jean-Claude AMEISEN est professeur d'immunologie à l'Université Paris 7 – Faculté de médecine Xavier Bichat, président du Comité d'éthique de l'INSERM et membre du Comité national consultatif d'éthique.

E. RICHARDS, *Inherited epigenetic variation-revisiting soft inheritance*, in *Nature Reviews Genetics*, vol. 7, pp. 395-401, 2006.

I. WEAVER et al., *Epigenetic programming by maternal behavior*, in *Nature Neuroscience*, vol. 7, pp. 847-854, 2004.

J.-C. AMEISEN, *La Sculpture du vivant*, Points Seuil, 2003.

R. LEWONTIN, *La triple hélice. Les gènes, l'organisme, l'environnement*, Le Seuil, 2003.

H. ATLAN, *La fin du « tout génétique » ? Vers de nouveaux paradigmes en biologie*, in *Collection Sciences en questions*, Éditions INRA, 1998.