

L'Hérédité épigénétique en évolution

*Prospectives pour les décideurs et les étudiants.**

Arnaud Pocheville

25 mai 2018

*Department of Philosophy & Charles Perkins Centre,
The University of Sydney, NSW 2006, Australia*

<https://arnaud.pocheville.science>

La théorie actuelle de l'évolution par sélection naturelle est basée sur un postulat : la transmission de caractères acquis est impossible. Il est maintenant clair que l'hérédité épigénétique¹ invite à réviser ce postulat. Ce constat pose une double question : quelles sont les modalités précises de l'hérédité des caractères acquis, et quels sont les aménagements théoriques à faire pour accommoder ces nouveaux mécanismes ?

1 Comment l'hérédité épigénétique est devenue révolutionnaire

Pour comprendre certains défis actuels posés par l'hérédité épigénétique – qu'ils soient institutionnels, sociologiques, ou théoriques – il est bon d'examiner d'abord comment, d'un point de vue historique, cette hérédité en est venue à représenter une idée révolutionnaire (Figure 1).

Darwin, quand il propose la théorie de l'évolution par sélection naturelle, a pour but d'expliquer l'adaptation des organismes à leur milieu de façon matérialiste, c'est-à-dire sans faire appel à des forces surnaturelles ou divines (Darwin 1859). Il propose un mécanisme désormais bien connu : l'évolution procède par sélection de caractères héréditaires qui varient de façon aléatoire. L'aléat de la variation permet de s'affranchir de l'idée que le vivant est organisé autour d'une fin surnaturelle : c'est la sélection naturelle, et elle seule, qui impose une fin.

Darwin, comme la plupart de ses contemporains, n'écarte pas l'idée que des caractères acquis – éventuellement adaptatifs – puissent être transmis à la descendance. Cependant, cette possibilité affaiblit considérablement la prééminence

*Arnaud Pocheville. « L'Hérédité épigénétique en évolution ». In : *Réseau thématique pluridisciplinaire Épigenétique en Écologie et Évolution. Bilan 2013-2018. Prospectives horizon 2025*. Sous la dir. de Dominique Joly et Christoph Grunau. Avec la coll. de Sylvie Salamitou. CNRS éd., en préparation. || Cette publication a été rendue possible par le soutien de la Templeton World Charity Foundation, Inc. (financement n° TWCF0242). Les opinions exprimées dans cette publication sont celles de l'auteur et ne reflètent pas nécessairement celles de la Templeton World Charity Foundation, Inc.

1. Par *hérédité épigénétique*, nous entendons ici la transmission de caractères, et en particulier de patrons d'expression génique, à travers les générations, sans variation de la séquence de l'ADN.

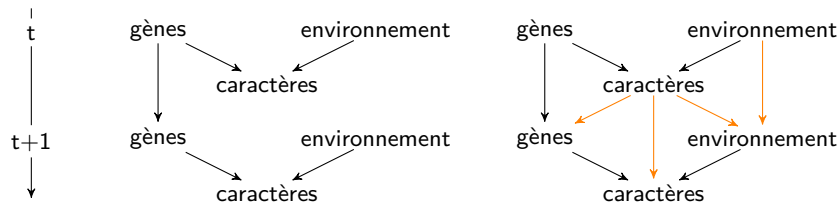


Figure 1 – Gauche : vision classique de l’expression de l’information au cours du développement et de ses transferts entre générations (modifié d’après Maynard Smith 1958, Fig. 8). Droite : vision prenant en compte l’hérédité épigénétique, ou d’autres hérédités non-génétiques (modifié d’après Danchin et al. p.d., Fig. 1A, 1B, 6).

de la sélection naturelle comme explication de l’adaptation (Pocheville et Danchin 2017). Weismann (1891), grand défenseur du Darwinisme, se convainc quant à lui que l’hérédité des caractères acquis est impossible. Pour lui, les déterminants des caractères (qui seront appelés quelques années plus tard les gènes) sont d’une autre nature que les caractères eux-mêmes : les déterminants peuvent être traduits en caractères, mais pas l’inverse. Il est impossible de traduire un caractère acquis en un déterminant (ou gène) pour ensuite le transmettre.

Cette idée Weismannienne percole comme postulat de base de la Synthèse Moderne (Fisher 1930 ; Huxley 1942). Ce mouvement théorique fonde, dans la première moitié du XX^{ème} siècle, les éléments de la théorie de l’évolution telle que nous la connaissons aujourd’hui. La Synthèse Moderne restreint la notion d’hérédité à la génétique (Mendélienne et des populations). Pratiquement dans le même temps, le support de l’information génétique est lui-même identifié à l’ADN, et en particulier, à sa séquence (Avery et al. 1944 ; Crick 1958).

L’idée de l’impossibilité de l’hérédité des caractères acquis trouve alors un renfort inattendu, provenant de la biologie moléculaire. Francis Crick (1958), qui étudie la synthèse des protéines, frappe l’hypothèse selon laquelle l’information séquentielle peut être transmise des acides nucléiques (ADN, ARN) vers d’autres acides nucléiques et vers les protéines, mais pas l’inverse : les protéines représentent un point terminal des transferts d’information (Figure 2). Cette hypothèse, bien connue sous le nom de ‘Dogme Central de la biologie moléculaire’, figure encore en bonne place dans les manuels. De nombreux évolutionnistes modernes identifient, à tort, le Dogme Central à un principe – voire une preuve – de la non-hérédité des caractères acquis (voir Maynard Smith 1958, Fig. 8 ; Mayr 1961). Pourtant, le Dogme Central concerne uniquement le fonctionnement cellulaire, il est silencieux quant à l’hérédité. Rien n’empêche que des caractères acquis sous forme d’acides nucléiques (ou protéines) soient transmis à la descendance, comme nous l’observons justement empiriquement.

L’hérédité épigénétique, comme nous allons le voir, devient alors révolutionnaire à deux titres : d’abord parce que, d’un point de vue théorique, elle remet en question le postulat de la variation aveugle des caractères héréditaires, ensuite parce que, d’un point de vue empirique, elle remet en question l’hégémonie du substrat génétique comme seul support de l’information transmise (Jablonka et Lamb 1995).

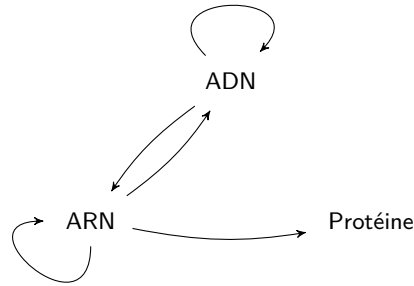


Figure 2 – Le Dogme Central, tel qu’il est accepté aujourd’hui. Chaque flèche représente un transfert d’information séquentielle au cours du fonctionnement cellulaire (voir Pocheville 2018b). D’après Crick (1970), avec modifications (en particulier, une flèche de l’ADN vers les protéines a été effacée).

2 Quelques exemples d’hérédité épigénétique

L’hérédité épigénétique est aujourd’hui illustrée par de nombreux exemples, tant chez les bactéries, les champignons, que les plantes et les animaux (Martienssen et Colot 2001 ; Rapp et Wendel 2005 ; Casadesús et Low 2006 ; Wang et al. 2017 ; revue par Jablonka et Raz 2009). Les facteurs environnementaux provoquant des modifications épigénétiques transmissibles incluent l’hybridation, le régime alimentaire, les toxiques, les comportements parentaux et le stress social. Les mécanismes de transmission de l’information sont divers, incluant des modifications de liaisons covalentes (méthylations de l’ADN et modifications des histones), et des ARN non-codants (petits ARN interférants, micro-ARN, ARN interagissant avec Piwi et fragments d’ARN de transfert). Ces mécanismes peuvent interagir les uns avec les autres dans la production de la réponse épigénétique.

Chez la souris, des résultats récents éclairent comment certains troubles métaboliques acquis (troubles provoqués par un régime riche en lipides et comparables au diabète acquis) sont transmissibles des pères à leurs descendants mâles (Chen et al. 2016) (Figure 3). L’injection dans un zygote de parents sains d’une fraction des ARN (ARNt de 30 à 34 nucléotides de longueur) provenant de têtes de spermatozoïdes d’un mâle atteint de diabète acquis suffit à transmettre une partie des troubles métaboliques (Chen et al. 2016). Ces ARN pourraient être injectés dans la tête du spermatozoïde au cours du transfert du sperme dans l’épididyme (Sharma et al. 2016). Il n’est pas clair que cette hérédité épigénétique augmente l’adaptation des descendants.

Chez la souris encore, des comportements acquis peuvent être transmis de façon épigénétique. Dias et Ressler (2014) ont conditionné des souris à craindre une odeur (l’acétophénone) en y associant un choc électrique. Les descendants de souris conditionnées craignent spontanément cette odeur, sur deux générations. L’information est transmise par les spermatozoïdes et les ovules, et les auteurs montrent que le gène codant pour le récepteur à l’acétophénone est hypométhylé dans les spermatozoïdes des mâles conditionnés. L’odorat étant un sens important chez la souris, cette expérience illustre un mécanisme potentiel d’apprentissage d’un danger à l’échelle de la lignée.

Caenorhabditis elegans procure un autre exemple, spectaculaire par le nombre de générations concernées. Vastenhouw et al. (2006) ont nourri des vers avec une bactérie exprimant un ARN interférant double-brin qui silencie l’expression d’un gène de la protéine fluorescente verte (présent chez cette souche de vers). Une frac-

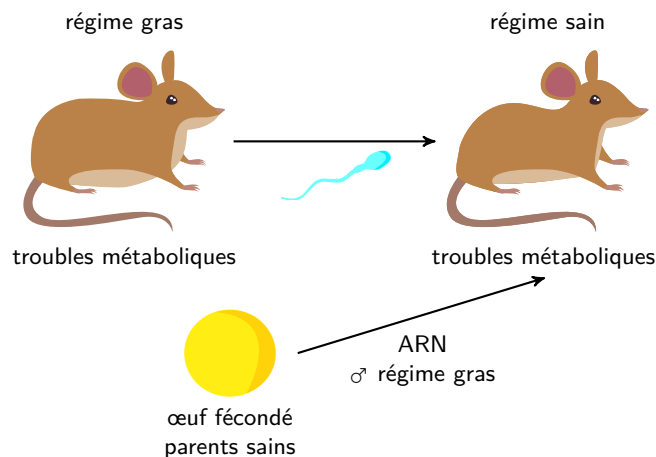


Figure 3 – L’expérience de Chen et al. (2016). Des souris nourries avec un régime riche en lipides développent une obésité et des troubles métaboliques. Les troubles métaboliques sont transmissibles par la voie mâle, et une fraction des ARN de tête de spermatozoïdes d’un mâle nourri avec un régime riche en lipides suffit à provoquer une partie des troubles chez le descendant. (Design avec freepik.com.)

tion significative des descendants montrent des niveaux d’expressions réduits de ce gène jusqu’à 80 générations (Vastenhouw et al. 2006). Si la réponse physiologique initiale est bien provoquée par l’ARN interférant, la transmission transgénérationnelle pourrait en revanche être due en partie à des modifications de la chromatine (Vastenhouw et al. 2006 ; Gu et al. 2012). Les ARN interférants font partie de l’arsenal de réponse de *C. elegans* aux virus et cette expérience peut être interprétée comme illustrant l’hérédité d’une réponse immunitaire (voir aussi l’expérience de Rechavi et al. 2011).

Il n’est pas clair, enfin, que toute réponse épigénétique adaptative appartienne à un répertoire pré-défini de réponses. Chez la drosophile, Stern et al. (2012) ont soumis des larves à un stress en les nourrissant avec un toxique à des concentrations normalement léthales, et en plaçant un gène de résistance à ce toxique sous le contrôle d’un promoteur impliqué dans le développement. Le stress est sévère, car le promoteur n’est pas normalement un régulateur de ce gène de résistance, et son expression – donc aussi la concentration du toxique – varie suivant les tissus. Cependant, la survie des larves possédant le gène est significativement augmentée (jusqu’à 100%). Elle s’accompagne de la suppression du groupe polycomb, qui à son tour conduit à la dérégulation des régulateurs du développement et à de nouveaux patrons d’expression. Enfin, des modifications développementales sont transmises, de façon vraisemblablement épigénétique, sur 1 à 24 générations. (Voir Braun 2015, pour des expériences similaires chez la levure.)

3 Les défis de l’hérédité épigénétique en biologie évolutive

Les biologistes, aujourd’hui, qu’ils soient molécularistes ou évolutionnistes, ne doutent plus de l’hérédité épigénétique. Cette vision contraste fortement avec celle qui a dominé le siècle dernier. Ce dont nombre de biologistes doutent encore, en revanche, c’est que ce type d’hérédité joue un réel rôle évolutif. C’est bien

légitime : la théorie de l'évolution s'est construite, parfois dans la douleur, sur un rejet progressif puis total de l'hérédité des caractères acquis (Mayr 1982).

Pour les biologistes évolutionnistes 'classiques', ce sont, *in fine*, des gènes qui permettent l'existence de l'hérédité épigénétique. Ces biologistes insistent sur le fait que l'hérédité épigénétique est labile, et disparaît généralement en quelques générations. Son rôle pourrait être la transmission à la descendance d'information sur les défis sélectifs rencontrés par les parents (état actuel d'un environnement changeant, réponse à des parasites, etc). Si, parfois, l'hérédité épigénétique s'avère adaptative, c'est vraisemblablement parce que les gènes qui la permettent, variant de manière aveugle, ont été sélectionnés à l'échelle de l'évolution (Haig 2007 ; Merlin 2010 ; Pocheville et Danchin 2017).

D'autres biologistes, en revanche, considèrent que l'hérédité épigénétique (mais aussi les hérédités culturelle, environnementale, etc.) doit conduire à profondément réformer la théorie de l'évolution (Jablonka et Lamb 2005). Pour eux, des effets transitoires tels qu'un changement de marques épigénétiques transmissibles provoqué par un changement environnemental, peuvent malgré tout durablement infléchir la course évolutive. Certaines marques épigénétiques pourraient aussi être assez stables pour modifier les réponses écologiques et donner prise à la sélection naturelle (Bossdorf et al. 2008), ou encore, inscrire des traces à long terme dans le génôme en augmentant la mutabilité locale (Jablonka et Lamb 1995 ; Pocheville 2018a ; Danchin et al. p.d.).

L'hérédité épigénétique met ainsi la biologie évolutive face à plusieurs défis.

Un premier défi est théorique : il s'agira d'accorder des intuitions si radicalement différentes sur l'opportunité, voire la nécessité, d'un changement théorique majeur en biologie évolutive (voir Pocheville 2018a, pour une revue). Cela nécessitera de favoriser le dialogue entre des disciplines comme la biologie évolutive théorique et la philosophie et l'histoire des sciences. La question de ce qu'*est* la théorie de l'évolution actuelle et la caractérisation de ses changements relèvent en effet d'une réflexion philosophique et historique, mais qui, pour porter ses fruits, doit se faire en dialogue avec la pratique théorique. Il sera possible, sur ce point, de capitaliser sur une tradition bien établie en France de dialogue entre biologie et philosophie de la biologie.

Un second défi est empirique : il s'agira de continuer à caractériser de plus en plus finement les mécanismes d'hérédité épigénétique d'un point de vue évolutif. Cette caractérisation passe notamment par une estimation fine de la valeur adaptative et de la stabilité des diverses transmissions épigénétiques. Cela signifie de pouvoir effectuer des études d'une durée potentiellement indéterminée (de quelques générations à une centaine ou plus) et à grain temporel fin (en testant chaque génération) sur des modèles à temps de génération divers (de la levure au rongeur), dans un contexte actuel où la pression de publication invite plutôt à abrégé les études à des fins de publications (Danchin et al. p.d.).

Extrait et adapté de: Arnaud Pocheville (2013). L'Hérédité étendue : structure du temps biologique. Projet CNRS. Paris. Rév. 2017, 2018.

Références

Avery, Oswald T., Colin M. MacLeod et MacLyn McCarty (1944). « Studies on the Chemical Nature of the Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types : Induction of Transformation by a Desoxyribonucleic Acid Fraction

- Isolated from Pneumococcus Type III ». In : *Journal of Experimental Medicine* 79.2, p. 137–158.
- Bossdorf, Oliver, Christina L. Richards et Massimo Pigliucci (2008). « Epigenetics for ecologists ». In : *Ecology Letters* 11.2, p. 106–115.
- Braun, Erez (2015). « The unforeseen challenge : from genotype-to-phenotype in cell populations ». In : *Reports on Progress in Physics* 78.3, p. 1–51.
- Casadesús, Josep et David Low (2006). « Epigenetic Gene Regulation in the Bacterial World ». In : *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 70.3, p. 830–856.
- Chen, Qi et al. (2016). « Sperm tsRNAs contribute to intergenerational inheritance of an acquired metabolic disorder ». In : *Science* 351.6271, p. 397–400.
- Crick, Francis (1958). *On Protein Synthesis*. Symposium of the Society for Experimental Biology XII. New York : Academic Press.
- (1970). « Central dogma of molecular biology ». In : *Nature* 227.5258, p. 561–563.
- Danchin, Étienne et al. « Epigenetics as the hub guiding nongenetic inheritance to genetic assimilation ». In : *Biological reviews*.
- Darwin, Charles R. (1859). *On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life*. 1st. London : John Murray.
- Dias, Brian G. et Kerry J. Ressler (2014). « Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations ». In : *Nature Neuroscience* 17.1, p. 89–96.
- Fisher, Sir Ronald Aylmer (1930). *The genetical theory of natural selection : a complete variorum edition*. Sous la dir. de J. H. Bennett. Oxford University Press. 370 p.
- Gu, S. G. et al. (2012). « A transgenerational impact of siRNA on chromatin : siRNA amplification in *Caenorhabditis elegans* generates a homology-targeted footprint of H3K9 methylated nucleosomes ». In : *Nature genetics* 44.2, p. 157–164.
- Haig, David (2007). « Weismann Rules! OK? Epigenetics and the Lamarckian temptation ». In : *Biology & Philosophy* 22.3, p. 415–428.
- Huxley, Julian (1942). *Evolution : The Modern Synthesis : The Definitive Edition*. Sous la dir. de Massimo Pigliucci et Gerd B. Müller. MIT Press. 788 p.
- Jablonka, Eva et Marion J. Lamb (1995). *Epigenetic Inheritance and Evolution : The Lamarckian Dimension*. Oxford : Oxford University Press. 364 p.
- (2005). *Evolution In Four Dimensions : Genetic, Epigenetic, Behavioral, And Symbolic Variation In The History Of Life*. Cambridge, MA : MIT Press. 492 p.
- Jablonka, Eva et Gal Raz (2009). « Transgenerational Epigenetic Inheritance : Prevalence, Mechanisms, and Implications for the Study of Heredity and Evolution ». In : *The Quarterly Review of Biology* 84.2, p. 131–176.
- Martienssen, Robert A. et Vincent Colot (2001). « DNA methylation and epigenetic inheritance in plants and filamentous fungi ». In : *Science* 293.5532, p. 1070–1074.
- Maynard Smith, John (1958). *The Theory of Evolution*. Cambridge University Press. 380 p.
- Mayr, Ernst (1961). « Cause and effect in biology ». In : *Science* 134, p. 1501–1506.
- (1982). *The growth of biological thought : diversity, evolution, and inheritance*. Harvard University Press. 996 p.
- Merlin, Francesca (2010). « Evolutionary Chance Mutation : A Defense of the Modern Synthesis' Consensus View ». In : *Philosophy & Theory in Biology* 2.

- Pocheville, Arnaud (2018a). « A Darwinian dream : on time, levels, and processes in evolution ». In : *Evolutionary Causation. Biological and philosophical reflections*. Sous la dir. de Tobias Uller et Kevin N. Laland. Vienna Series in Theoretical Biology. Boston : MIT Press.
- (2018b). « Biological information as choice and construction ». In : *Philosophy of Science*.
- Pocheville, Arnaud et Étienne Danchin (2017). « Genetic assimilation and the paradox of blind variation ». In : *Challenging the Modern Synthesis*. Sous la dir. de Denis M. Walsh et Philippe Huneman. Oxford : Oxford University Press.
- Rapp, Ryan A. et Jonathan F. Wendel (2005). « Epigenetics and plant evolution ». In : *New Phytologist* 168, p. 81–91.
- Rechavi, Oded, Gregory Minevich et Oliver Hobert (2011). « Transgenerational Inheritance of an Acquired Small RNA-Based Antiviral Response in *C. elegans* ». In : *Cell* 147.6, p. 1248–1256.
- Sharma, Upasna et al. (2016). « Biogenesis and function of tRNA fragments during sperm maturation and fertilization in mammals ». In : *Science* 351.6271, p. 391–396.
- Stern, Shay et al. (2012). « Epigenetically heritable alteration of fly development in response to toxic challenge ». In : *Cell reports* 1.5, p. 528–542.
- Vastenhouw, Nadine L. et al. (2006). « Gene expression : long-term gene silencing by RNAi ». In : *Nature* 442.7105, p. 882.
- Wang, Yan, Huijie Liu et Zhongsheng Sun (2017). « Lamarck rises from his grave : parental environment-induced epigenetic inheritance in model organisms and humans ». In : *Biological Reviews*.
- Weismann, August (1891). *Essays Upon Heredity and Kindred Biological Problems*. T. II. Oxford, UK : Clarendon Press.