

# ANNUAIRE du **COLLÈGE DE FRANCE** 2018 - 2019

Résumé des cours et travaux

119<sup>e</sup>  
année



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

# ÉPIGÉNÉTIQUE ET MÉMOIRE CELLULAIRE

Edith HEARD

Professeure au Collège de France

---

Mots-clés : épigénétique, génétique

---

La série de cours « Épigénétique, environnement et biodiversité » (<https://www.college-de-france.fr/site/edith-heard/course-2018-2019.htm>), ainsi que les quatre conférences données par Claude Desplan (<https://www.college-de-france.fr/site/edith-heard/guestlecturer-2018-2019.htm>).

COURS – ÉPIGÉNÉTIQUE, ENVIRONNEMENT ET BIODIVERSITÉ

## **Cours 1 – Biodiversité : du génotype aux phénotypes. La place de l'épigénétique**

Ce premier cours était une introduction au sujet de l'épigénétique, l'environnement et la biodiversité. La biodiversité est la variété de la vie sur Terre, sous toutes ses formes et dans toutes ses interactions. Elle décrit le degré de variété d'un écosystème, en termes de ressources et d'espèces, ainsi que sur le plan génétique et épigénétique. Il s'agit également d'une mesure de la santé de tout écosystème, de la planète. Chaque organisme fait partie d'un écosystème (biome) et dépend d'autres organismes et de l'environnement physique. Plus un écosystème est diversifié, plus il dispose de ressources pour l'aider à se remettre de la famine, de la sécheresse, des maladies et de l'extinction des espèces. La biodiversité existe au sein des écosystèmes, entre les espèces et en leur sein. Une espèce est constituée d'individus. À l'exception des jumeaux ou des clones, chacun de ces individus possède sa propre combinaison unique de variantes de gènes (allèles). Par conséquent, si la moitié des individus de chaque espèce est détruite, le nombre d'espèces ne changera pas, mais 50 % de la diversité génétique de chaque espèce sera perdue. Cela a des conséquences sur la survie et l'adaptation.

Pendant plus d'un siècle, la biodiversité au sein des espèces (variation phénotypique) a été considérée avec intérêt mais aussi avec suspicion, car le déterminisme génétique prévalait. Aujourd'hui, il est clair que la plupart des espèces peuvent présenter un certain degré de plasticité phénotypique, qu'il s'agisse de morphes stables et distincts, ou d'un continuum de traits. La plasticité phénotypique peut être fonctionnelle (et potentiellement adaptative), neutre ou délétère. Elle peut être limitée à quelques minutes, à une vie entière ou à plusieurs générations. Cela a des implications importantes pour les théories de l'évolution. Plusieurs exemples de plasticité épigénétique et phénotypique, sont présentés dans ce cours.

La façon dont un génotype peut donner naissance à différents phénotypes par le biais d'effets environnementaux est clairement une question d'épigénétique. Cependant, les mécanismes qui sous-tendent la plasticité phénotypique sont encore difficiles à cerner. De nouveaux outils permettant d'explorer à la fois les génomes et les épigénomes, ainsi que des stratégies de génie génétique, ouvrent de nouvelles perspectives. La compréhension de ce niveau de biodiversité sera essentielle pour comprendre la vie sur notre planète et la façon dont elle peut (ou ne peut pas) s'adapter aux changements rapides imposés par l'homme.

## **Cours 2 – Diversité génétique et épigénétique aux différentes échelles du vivant**

Ce deuxième cours a traité le sujet de la biodiversité au sein des espèces, c'est-à-dire la variation phénotypique quand le même génotype peut conduire à plusieurs phénotypes. La notion de diversité au sein d'une espèce pourrait sembler contraire au déterminisme génétique, mais les études passées ont souvent ignoré les changements environnementaux et stochastiques.

L'exemple de l'inactivation du chromosome X, un processus qui aboutit au mosaïcisme cellulaire chez les femmes, ainsi que la régulation monoallélique aléatoire de certains gènes sur les autosomes, ont été évoqués. Dans ces cas, l'expression différentiel, de l'un ou l'autre des deux allèles d'un gène, est déclenchée soit par des signaux programmés ou développementaux, soit de manière stochastique, puis maintenue de manière stable par des mécanismes épigénétiques.

La stochasticité dans l'expression des gènes (que ce soit monoallélique ou biallélique, transcriptionnelle ou post-transcriptionnelle) peut générer une grande diversité moléculaire, d'une cellule à l'autre. Les effets peuvent être tamponnés ou ils peuvent donner lieu à des différences phénotypiques entre les cellules. La stochasticité peut générer des états transitoires (et réversibles); ou stablement propagés à travers des divisions cellulaires; ou même des états métastable. Elle peut conduire à des phénotypes différents au sein d'un même individu et entre individus. La diversité cellulaire qui en résulte peut offrir aux organismes multicellulaires un plus large éventail de capacités fonctionnelles, au cours du développement et de la différenciation cellulaire. Elle peut aussi aider les organismes unicellulaires à mieux survivre en cas de stress extrême.

## **Cours 3 – Jusqu'où l'environnement influence-t-il les modifications épigénétiques et leur transmission ?**

Dans ce troisième cours, plusieurs exemples de changements épigénétiques programmés par l'environnement ont d'abord été présentés. Ensuite, l'influence de

l'environnement sur la transmission inter- ou transgénérationnelle des modifications épigénétiques et des phénotypes a été discuté.

Une série d'exemples de changements programmés par l'environnement au cours d'une vie provient d'insectes sociaux, tels que les abeilles et les fourmis, où la nutrition ou les phéromones peuvent donner lieu à des caractéristiques/phénotypes entièrement différents (soldats, travailleurs ordinaires et reines) à partir du même génome. Chez les abeilles, les facteurs épigénétiques qui ont été impliqués dans les changements qui conduisent au développement d'une reine (lorsque les larves sont nourries intensivement avec de la gelée royale) ou à la formation d'ouvrières (si les larves reçoivent du pollen de pain), comprennent la méthylation de l'ADN, l'acétylation des histones (inhibiteurs d'HDAC). Dans le règne végétal, l'exemple des changements épigénétiques programmés par l'environnement pendant la période de floraison induite par le froid (vernalisation) a été discuté. Il a été démontré que les protéines Polycomb jouent un rôle important dans la mémorisation de la phase de froid qui définit le moment exact de la floraison d'une plante. Des études récentes suggèrent que les pics de chaleur en hiver peuvent interférer avec ce processus critique. Les implications du changement climatique sur les règnes végétal et animal ont été discutées. Grâce aux nombreuses technologies disponibles aujourd'hui, notamment la -omique, l'imagerie, ainsi que le génie génétique, il est possible d'acquérir une compréhension plus approfondie et plus fonctionnelle des voies moléculaires impliquées dans les changements phénotypiques, induites par l'environnement. Les scientifiques peuvent explorer quels changements dans l'expression des gènes et les états épigénétiques sont la cause ou la conséquence des signaux environnementaux, et quelle influence les changements non programmés ou les insultes environnementales peuvent avoir sur le développement, la croissance et la survie d'un organisme.

La deuxième partie de ce cours a abordé plusieurs questions. Quelle est l'influence de l'environnement sur les modifications épigénétiques, leur transmission et la transmission des phénotypes ? L'environnement peut-il induire ou influencer des épialles ? Dans la plupart des cas (chez les mammifères), les changements induits générationnels ne s'avèrent être que de courte durée, c'est-à-dire intergénérationnels. Les changements nutritionnels et métaboliques chez un individu peuvent clairement influencer sa progéniture et la lignée germinale de cette dernière. De nouvelles connaissances ont récemment été acquises sur les molécules (petits ARN) et les métabolites qui véhiculent ces informations chez la souris. Les mécanismes épigénétiques ont été impliqués dans la transmission intergénérationnelle des maladies métaboliques. Des études menées sur l'homme et l'animal indiquent que les expositions environnementales subies pendant la petite enfance peuvent influencer le risque de maladie à l'âge adulte. De plus en plus de preuves suggèrent que l'obésité et les problèmes métaboliques connexes peuvent être transmis d'une génération à l'autre par des mécanismes non génétiques. L'exposition à un régime riche en graisses modifie l'information épigénétique des ovules et des spermatozoïdes, rendant la progéniture plus encline à l'obésité. On ne sait pas encore très bien comment cela se produit, mais des données récentes suggèrent que les voies métaboliques peuvent perturber les états de la chromatine et les profils des petits ARN dans la lignée germinale, ce qui entraîne des défauts ultérieurs dans la descendance.

La transmission à plus long terme de stress nutritionnels et environnementaux, sur plusieurs générations, a été observée chez les nématodes. Chez ces organismes, il existe une transmission transgénérationnelle claire à la suite de stress

environnementaux. Une étude récente a été présentée, dans laquelle un rôle central des modifications des histones a été proposé pour expliquer l'héritage des défauts de reproduction déclenchés par une exposition chimique environnementale commune.

Enfin, la question controversée de savoir si le stress psychologique parental peut avoir un impact sur la progéniture *via* des mécanismes épigénétiques a été abordée.

L'hypothèse selon laquelle les marques épigénétiques d'un traumatisme peuvent être transmises d'une génération à l'autre a suscité un grand intérêt de la part du public. Mais les données, du moins chez les humains, restent circonstancielles, au mieux. Il a également été proposé que le stress pendant la grossesse soit associé à des risques accrus de troubles du spectre autistique, de schizophrénie, de troubles affectifs et de troubles de l'attention et de l'hyperactivité chez la progéniture, et qu'il soit lié au stade spécifique de la grossesse au cours duquel le stress a été ressenti. Cependant, la question de savoir si et comment un tel stress peut affecter le cerveau en développement de manière épigénétique et s'il y a un impact sur la lignée germinale reste floue et fait l'objet de recherches continues.

#### **Cours 4 – Épigénétique, plasticité phénotypique et évolution des réponses adaptatives**

Dans le quatrième cours, le rôle de l'épigénétique dans la plasticité phénotypique et l'évolution des réponses adaptatives a été abordé.

La question de savoir si les traits acquis peuvent être hérités d'une génération à l'autre a été posée pour la première fois par Lamarck. Nous comprenons maintenant que la capacité d'un organisme à faire preuve de plasticité phénotypique est fondée sur la séquence d'ADN et constitue en soi un trait adaptatif. Dans certains environnements, lorsqu'un trait « acquis » (une forme d'un trait qui présente une plasticité phénotypique) devient permanent, cela semble être dû à des mutations qui ont « fixé » le trait plastique (assimilation génétique). Mary Jane West-Eberhard a postulé en 2003, sur la base de recherches sur les guêpes et les papillons, que la plasticité phénotypique pourrait ouvrir la voie à des ajustements permanents dans un organisme qui doit survivre dans des contextes environnementaux variables. Elle a proposé que certains de ces changements génétiques augmenteraient simplement la proportion des individus les plus flexibles, tandis que d'autres pourraient favoriser un trait spécifique. Lamarck avait sans doute raison de souligner que des réponses rapides et flexibles à l'environnement peuvent entraîner des changements durables. Cependant, les changements durables semblent pour la plupart être dus à des mutations dans la séquence de l'ADN qui les fixent. Les mutations qui sous-tendent la plasticité phénotypique sont sans doute des moteurs considérables de l'évolution, étant donné l'importance de l'adaptation à des environnements changeants. Comme l'a écrit Darwin : « Ce n'est pas le plus fort de l'espèce qui survit, ni le plus intelligent qui survit. C'est celle qui s'adapte le mieux au changement. »

Néanmoins – et étant donné le rôle de facteurs épigénétiques dans les réponses flexibles de certains organismes comme les abeilles ou les plantes –, une question récurrente concerne la place des processus épigénétiques non seulement dans la réponse aux changements environnementaux, mais aussi dans l'adaptation des espèces, par exemple au changement climatique, dans divers écosystèmes.

Il est désormais clair que les processus épigénétiques sont susceptibles de participer à des réponses adaptatives, dans tout le spectre de la vie. Les processus épigénétiques participent à la perpétuation des profils d'expression génique

différentiels déclenchés par l'environnement, mais ceux-ci sont fondés sur un potentiel défini génétiquement. Si l'on se réfère à l'expression bien connue de P. Medawar : « la génétique suppose, l'épigénétique dispose », le rôle de l'épigénétique dans les mutations adaptatives et dans l'accélération de l'évolution reste néanmoins une question passionnante. Ce sujet a été abordé dans mes cours en 2017 dans le contexte du contrôle épigénétique des éléments transposables, qui peuvent avoir un potentiel mutagène important, en particulier dans des conditions de stress environnemental.

### **Cours 5 – Conclusion : quelle place pour l'épigénétique dans la biodiversité ?**

Ce dernier cours a servi comme conclusion aux quatre cours précédents, avant l'ouverture du colloque. Une des dernières questions abordées lors de ce cours a été de savoir si les processus épigénétiques pouvaient jouer un rôle de sauvetage ou rattrapage à court terme pour les espèces confrontées à un stress environnemental, dans le contexte de l'évolution. Les changements environnementaux pourraient augmenter la variation phénotypique héritable de plusieurs façons. L'une d'entre elles pourrait consister à démasquer une variation génétique cryptique (par exemple par la déméthylation de l'ADN ou le remodelage de la chromatine qui peut activer des gènes autrement silencieux). Une autre voie pourrait être la génération de la variation génétique (par exemple, si les facteurs épigénétiques sont perturbés par des facteurs de stress environnementaux, cela peut conduire à la libération d'éléments transposables, qui à leur tour peuvent conduire à de nouvelles mutations de l'ADN et à la variation génomique).

Ce colloque a abordé cette question et bien d'autres sujets passionnants. Il a également souligné l'importance des approches moléculaires et mécanistiques pour mieux comprendre la biodiversité au sein des espèces et entre elles, ainsi que l'impact que l'environnement peut avoir.

#### *COLLOQUE – BIODIVERSITY, EPIGENETICS AND THE ENVIRONMENT*

Organisé par Edith Heard au Collège de France, les 8 et 9 avril 2019, et co-sponsorisé par EMBL Alumni :

- Elisabeth Pennisi : « Carnivorous tadpoles; spider-eating spiders, and holobionts: A science writer's quest to understand the world around her » ;
- Detlef Weigel : « Epistasis, the spice of life (and evolution): Lessons from the plant immune system » ;
- Johanna Lepeule : « Epigenetic epidemiology applied to the relation between environmental factors and DNA methylation » ;
- Peer Bork : « Tracing the invisible life in us and on the planet: The world of microbes » ;
- Sylvia De Monte : « How variable is diversity of marine plankton communities? » ;
- Johann Decelle ;
- Sylvie Retaux : « Evolution of sensory systems in dark environment » ;
- Leandro Quadrana : « Transposable elements mobilization: What does not kill you, makes you stronger » ;

- François Parcy : « A walk on the LEAFY side: Function and evolution of a floral architect » ;
- Detlev Arendt : « From cell state to cell type: Comparative cell biology in evolution and ecology » ;
- Hélène Morlon : « Why are some groups of species more diverse than others? The environment, life-history strategies, and the determinants of diversity across scales » ;
- Ralf Sommer : « The epigenetics of mouth-form plasticity in a predatory nematode » ;
- Marie Manceau : « Periodic patterning of the skin in birds » ;
- Thomas Lecuit : « Genetic information in its physical environment: How mechanochemistry shapes organisms » ;
- Henrique Teotonio : « How different modes of transgenerational inheritance affect population viability in fluctuating environments » ;
- Colomban de Vargas : « Exploring the frontiers of environmental biodiversity in eukaryotes ».

#### CONFÉRENCIER INVITÉ

**Professeur Claude Desplan** a fait quatre conférences :

- « Génération de la diversité neuronale », le 6 mai 2019 ;
- « Stochasticité du développement neuronal », le 13 mai 2019 ;
- « Coordination du développement des régions du cerveau », le 20 mai 2019 ;
- « Évolution et adaptation des systèmes sensoriels ».

#### PUBLICATIONS

GALUPA R. et HEARD E., « X-Chromosome inactivation: A crossroads between chromosome architecture and gene regulation », *Annual Review of Genetics*, vol. 52, n° 1, 2018, p. 535-566, <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-120116-024611>.

MARTI-RENO M., ALMOUZZI G., BICKMORE W., BYSTRICKY K., CAVALLI G., FRASER P., GASSER S.M., GIORGETTI L., HEARD E., NICODEMI M., NOLLMANN M., OROZCO M., POMBO A. et TORRES-PADILLA M.-E., « Challenges and guidelines toward 4D nucleome data and model standards », *Nature Genetics*, vol. 50, n° 10, 2018, p. 1352-1358, <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0236-3>.

PROCHIANTZ A. et HEARD E., « La France, une terre d'asile pour les chercheurs en danger », *Médecine/sciences*, vol. 34, n° 8-9, 2018, p. 635-636, <https://doi.org/10.1051/medsci/20183408001>.

VAN BEMMEL J.G., GALUPA R., GARD C., SERVANT N., PICARD C., DAVIES J., SZEMPRUCH A.J., ZHAN Y., ŻYLICZ J.J., NORA E.P., LAMEIRAS S., WIT E. de, GENTIEN D., BAULANDE S., GIORGETTI L., GUTTMAN M., HUGHES J.R., HIGGS D.R., GRIBNAU J. et HEARD E., « The bipartite TAD organization of the X-inactivation center ensures opposing developmental regulation of Tsix and Xist », *Nature Genetics*, vol. 51, n° 6, 2019, p. 1024-1034, <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0412-0>.

CAVALLI G. et HEARD E., « Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease », *Nature*, vol. 571, n° 7766, 2019, p. 489-499, <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1411-0>.

GDULA M.R., NESTEROVA T.B., PINTACUDA G., GODWIN J., ZHAN Y., OZADAM H., MCCLELLAN M., MORALLI D., KRUEGER F., GREEN C.M., REIK W., KRIAUCIONIS S.,

- HEARD E., DEKKER J. et BROCKDORFF N., « The non-canonical SMC protein SmcHD1 antagonises TAD formation and compartmentalisation on the inactive X chromosome », *Nature Communications*, vol. 10, n° 1, 2019, p. 30, <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07907-2>.
- MUTZEL V., OKAMOTO I., DUNKEL I., SAITOU M., GIORGETTI L., HEARD E. et SCHULZ E.G., « A symmetric toggle switch explains the onset of random X inactivation in different mammals », *Nature Structural & Molecular Biology*, vol. 26, n° 5, 2019, p. 350-360, <https://doi.org/10.1038/s41594-019-0214-1>.
- POLLEX T. et HEARD E., « Nuclear positioning and pairing of X-chromosome inactivation centers are not primary determinants during initiation of random X-inactivation », *Nature Genetics*, vol. 51, n° 2, 2019, p. 285-295, <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0305-7>.
- SOUSA L.B. de A. e, JONKERS I., SYX L., DUNKEL I., CHAUMEIL J., PICARD C., FORET B., CHEN C.-J., LIS J.T., HEARD E., SCHULZ E.G. et MARSICO A., « Kinetics of Xist-induced gene silencing can be predicted from combinations of epigenetic and genomic features », *Genome Research*, vol. 29, n° 7, 2019, p. 1087-1099, <https://doi.org/10.1101/gr.245027.118>.
- ŽYLICZ J.J., BOUSARD A., ŽUMER K., DOSSIN F., MOHAMMAD E., DA ROCHA S.T., SCHWALB B., SYX L., DINGLI F., LOEW D., CRAMER P. et HEARD E., « The implication of early chromatin changes in X chromosome inactivation », *Cell*, vol. 176, n° 1-2, 2019, p. 182-197.e23, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.11.041>.

