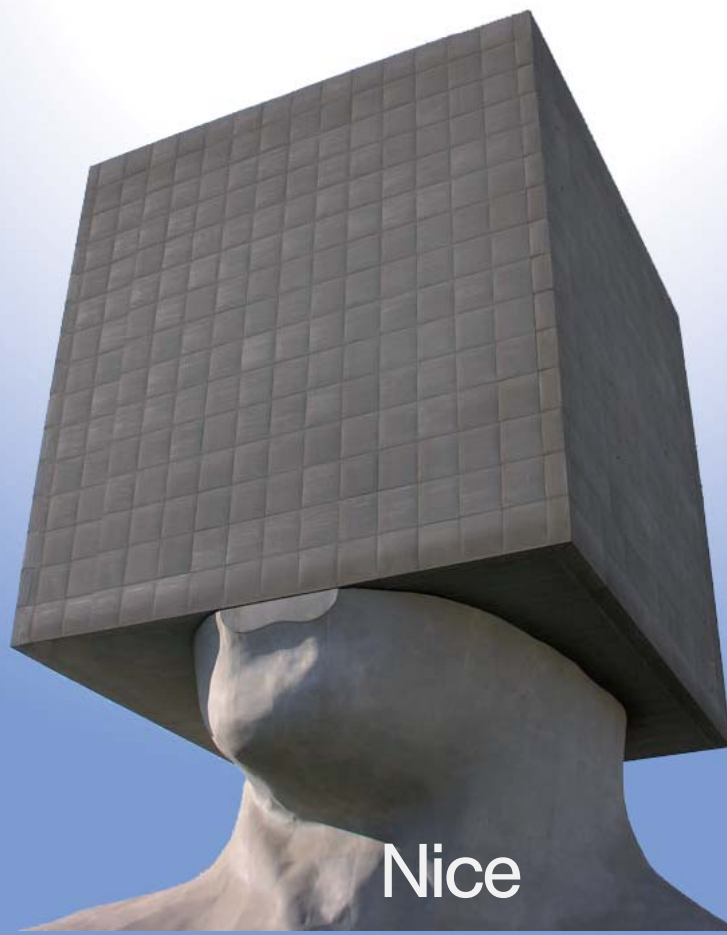


Académie Méditerranéenne Interdisciplinaire des Connaissances



VOUS AVEZ DIT LAMARCK ? L'HÉRÉDITÉ DES CARACTÈRES ACQUIS

Texte de la conférence de François Cuzin,
Professeur émérite des Universités : génétique moléculaire,
Membre de l'Institut
du mercredi 26 novembre 2014



Nice

VOUS AVEZ DIT LAMARCK ? L'HÉRÉDITÉ DES CARACTÈRES ACQUIS

Texte de la conférence de François Cuzin, Professeur émérite des Universités : génétique moléculaire, Membre de l'Institut

Jean-Baptiste de Lamarck publie, en 1802, la première vision générale du monde vivant, reconnue comme la première conception globalisante de la biologie. Il doit être de ce fait considéré comme un des grands noms d'une science intégrée du vivant. C'est la première conception unitaire où les espèces se transforment à la suite les unes des autres sur une très longue échelle de temps en s'adaptant aux conditions imposées par le milieu.

Et néanmoins (à part une rue et une station de métro pour les parisiens), Lamarck est d'abord connu en France pour une théorie de l'hérédité des caractères acquis qui lui est en fait étrangère. Comme plus tard Darwin, il considère comme évident que les caractères, acquis ou non, sont transmis à la descendance. La notion d'hérédité des caractères acquis sera proposée et âprement discutée au cours du XIXe siècle, des décennies après sa mort.

La transmission des caractères acquis, caricaturée par l'histoire de la girafe qui, à force d'essayer d'attraper des feuilles de plus en plus hautes, allonge son cou, la modification devenant héréditaire, est, telle quelle, reconnue comme erronée par le développement de la science à partir des années 1900. C'est qu'entre temps s'est développée une nouvelle branche de la biologie, à partir du travail fondateur du moine Georges Mendel, puis de l'école américaine de Thomas Morgan sur la drosophile, enfin étendue à toutes les branches du vivant. Et cette nouvelle science, la génétique, exclut la transmission héréditaire des modifications acquises pendant la vie de l'individu.

François Jacob, un des maîtres de la génétique, l'illustre dans sa Leçon Inaugurale au Collège de France en 1965 en parlant de son homonyme biblique. De Jacob qui s'est enrichi aux dépens de son oncle Laban (Genèse 30), Jacob (François) dit :

*« Afin de régler certaines querelles de famille, au demeurant fort complexes, Jacob décida de constituer des troupeaux avec des animaux tachetés et mouchetés »,
et, citant le texte biblique, « Il prit des baguettes fraîches de peuplier, d'amandier ou de platane et il les écorça en bandes blanches et mit les baguettes écorcées en face des bêtes, là où elles s'accouplaient en venant boire. Elles s'accouplèrent donc devant les baguettes et mirent bas des petits tachetés et mouchetés ».*

« Ce genre d'expérience, conclut-il, illustre assez bien l'idée qui, sous une forme ou sous une autre, a régné pendant des siècles : l'idée selon laquelle le milieu enseigne l'hérédité. »

Et héraut de la science de 1965, de conclure :

« Que les caractères acquis ne puissent être transmis héréditairement s'explique maintenant par la structure même du message nucléique. Le milieu ne peut modifier l'ordre des lettres (dans l'ADN) de façon concertée, mais seulement au hasard. Le message nucléique ne reçoit pas les leçons de l'expérience. »

Ce qui est toujours un des fondamentaux de la biologie. Mais peut-il y avoir d'autres signaux que la séquence d'une région de l'ADN ?

Le message génétique est inscrit dans les très longues molécules de nos ADNs, un texte à quatre lettres de trois milliards de caractères, reproduit dans chaque cellule avec un taux d'erreur très faible (mais significatif) de générations en générations. Ces erreurs se produisent sans rapport avec les conditions du milieu.

Lire directement la séquence complète de nos ADNs est devenu un des buts que se sont fixé certains scientifiques à la fin du dernier siècle. Un but loin d'être unique mais un défi à relever, aspect qui va



motiver nombre de chercheurs et surtout d'ingénieurs – ainsi que (non négligeable) de « généreux donateurs ». Ce qu'annoncent ces scientifiques – et surtout de nombreux médias – est que la séquence complète du génome donnerait une information complète sur le fonctionnement de l'individu, ses capacités, ses défauts, s'il sera malade, de quoi il mourra ... Mais établir cette séquence apparaît initialement d'une redoutable difficulté. Dans les années 70, deux laboratoires mettent près de deux ans pour décrypter une séquence de 5000 lettres. Une série spectaculaire d'avancées technologiques nous permet, dès les premières années du XXIème siècle, de passer de 5000 à 3 milliards de lettres, et ceci rapidement et à relativement faible coût. Se développent aussi les logiciels qui permettent de la lire, en fait de la traduire.

Autour de l'an 2000, cette avancée paraît justifier un enthousiasme sans limite, amplifié par les médias (et bien sûr Internet). Selon un de nos journaux de référence (Le Monde) :

- ▶ *Nous connaissons le texte de la vie.*
- ▶ *Des dizaines de milliers de gènes qui, à eux seuls, réunissent à la fois le substrat et la mémoire biologique de l'espèce humaine.*

Et même un Président américain l'avait dit :

- ▶ *Bill Clinton avait prophétisé : « La science du génome aura un impact réel sur notre vie à tous et davantage encore sur celle de nos enfants. Elle révolutionnera le diagnostic, la prévention et le traitement de la plupart, si ce n'est de toutes, les maladies humaines. »*

Et puis ... Et puis survient une surprise de taille : ce que l'on croyait connaître de notre génome, soit les gènes codant pour les protéines nécessaires à notre existence et les séquences contrôlant leur expression, représente seulement 3 % de la séquence de notre ADN.

A quoi peuvent bien servir les autres 97 % ? On exclut désormais l'hypothèse un temps considérée d'un « ADN poubelle » (« junk DNA » des anglosaxons), soit des séquences héritées de l'évolution mais qui ne serviraient plus. On attendrait notamment dans ce cas qu'au cours des milliers de générations qui aboutissent aux espèces actuelles ce soient accumulées les nombreuses variations prédites par le taux d'erreur connu des systèmes de reproduction des ADNs. Or, la totalité de nos séquences est par exemple pratiquement identique à celles des grands singes, nos parents les plus proches à l'échelle de l'évolution, mais dont beaucoup de générations à l'évidence nous séparent. Quelle fonction et en d'autres termes quel code, distinct de celui qui définit la structure des protéines ?

A cette question se joint une autre observation inattendue. Dans la séquence des 3% constitutifs de nos gènes sont comme prévu reconnus la série de ceux connus pour être responsables de maladies graves, cancers et autres. Mais cependant la médecine a quant à elle, identifié une série de maladies connues pour être « hérissables » (transmises au moins sur une génération) et pour lesquelles on ne trouve pas de variation importante de séquence. On parle actuellement à ce propos d'une « hérédité manquante » et diverses théories sont envisagées mais il semble bien que l'on voit à l'œuvre une forme de transmission transgénérationnelle distincte du schéma mendélien classique.

Plusieurs hypothèses sont actuellement confrontées à l'expérimentation à travers le monde. Une seule a actuellement un début de vérification : la transmission par les cellules germinales, spermatozoïde et ovocyte de molécules d'ARN distinctes de celles impliquées dans la synthèse des protéines. Rappelons que l'ARN est une molécule très voisine de l'ADN qui en dirige la synthèse et qui diffère par le sucre (acide ribonucléique) tandis que dans les quatre lettres l'uracile remplace la thymine. Les molécules d'ARN sont de petite taille bien qu'elles puissent comporter plusieurs milliers de lettres, mais jamais un million. Elles constituent le génome de plusieurs familles de virus.

On n'imaginait pas, il y a encore quelques années, qu'il puisse y avoir une population aussi variée d'ARNs. Leurs fonctions restent très largement à découvrir (beaucoup s'y emploient). Ceux que l'on connaît ont pour fonction de modifier l'expression d'un gène ou d'un groupe de gènes.

Une hypothèse sur laquelle travaillent plusieurs laboratoires à travers le monde, dont celui du Dr Minoo Rassoulzadegan au Centre de Biochimie de l'Université de Nice, est que des conditions particulières de conditions de vie amènent des modifications du contenu en ARNs des cellules sexuelles et, transmis à l'embryon, modifient l'expression de gènes ou familles de gènes.

Il est bien entendu difficile de mener une analyse expérimentale sur l'humain. Le point de départ est apporté par des observations cliniques regroupées et comparées par les épidémiologistes, qui montrent l'héritabilité de diverses maladies provoquées par des conditions de vie particulières. Les deux « cas d'école » sont connus sous le nom de « famine hollandaise » et « d'enquête Överkalix ». La famine hollandaise se réfère à un épisode à la fin de la seconde guerre mondiale. Les armées allemandes en déroute ont organisé délibérément un état de famine en Hollande, de décembre 1944 à avril 1945. Outre les conséquences sanitaires pour les survivants, les enquêtes montrent des cas de diabète et des troubles métaboliques chez les sujets nés pendant l'été et l'automne 1945, alors que les Alliés avaient assuré une alimentation normale. Ces conséquences chez l'adulte d'une nutrition anormale subie par le fœtus furent maintenues, atténués, mais de manière significative chez les enfants nés et élevés dans des conditions normales, mais engendrés par des pères eux-mêmes soumis (in utero) à ces conditions de famine. L'enquête Överkalix a analysé, elle, l'état sanitaire dans une région au Nord de la Suède où les conditions climatiques sont très dures, amenant des conditions d'alimentation parfois extrêmes dans une région qui a dû vivre longtemps en autarcie. On dispose de données enregistrées à la fois du climat et des maladies. On a constaté une corrélation très nette entre l'état de nutrition une année donnée et la mortalité par diabète chez les petits-enfants par voie paternelle.

Ces deux exemples montrent que des conditions imposées de milieu (ici d'alimentation) ont des conséquences qui deviennent héréditaires.

La transmission paternelle implique l'apport par le spermatozoïde d'une information distincte de celle contenue dans la séquence d'ADN, une information dite « épigénétique ».

Or la vision classique d'un spermatozoïde est une masse extrêmement compacte d'ADN dans la tête, suivie d'une machinerie nécessaire à la mobilité : production d'énergie, flagelle et dispositif de fixation sur l'ovule et pénétration.

Où peut donc se loger l'information épigénétique responsable des cas humains que nous avons cités ? Pour expliquer cela, on va se tourner vers des modèles animaux, principalement la souris, nécessaires pour des analyses expérimentales.

Les souris sont un matériel de choix car relativement proches de nous mais :

- ▶ Le temps de génération est de trois mois,
- ▶ On peut disposer d'élevages à grande échelle,
- ▶ Elles ont des caractères et des pathologies proches de celles de l'homme,
- ▶ Elles sont bien adaptées à la technologie génétique.

Le modèle murin reflète bien le développement pathologique humain. C'est ainsi que les souris nourries avec un régime très gras deviennent obèses et développent un diabète de type 2. Leur descendance, recevant pourtant un régime normal, deviennent obèses et diabétiques, reproduisant une pathologie bien identifiée chez l'humain, actuellement un problème sociétal majeur sur l'ensemble de la planète. Il s'agit donc bien d'hérédité épigénétique.

La question qui se pose est donc de comprendre comment un spermatozoïde peut apporter une information autre que celle du génome paternel (ADN).

On peut penser à une modification de l'ADN sans changement de séquences ou à des protéines associées à l'ADN, mais aussi à l'hypothèse d'une hérédité par l'ARN du spermatozoïde. Cette dernière hypothèse a été confirmée par le laboratoire de Mme Rassoulzadegan.

Des souris mâles élevées avec un régime riche en graisses (20% de beurre) deviennent obèses et diabétiques (type 2). On a ensuite prélevé dans les spermatozoïdes de ces souris mâles de l'ARN qui est injecté dans des cellules embryonnaires fécondées, provenant d'un couple de souris normales. Celles-ci ont donné des souris, au début normales, qui sont devenues obèses et diabétiques (type 2). Il y a donc eu transfert par une minuscule quantité d'ARN, d'une hérédité épigénétique capable de modifier l'expression de l'ADN. Les descendants des souris montrent les mêmes symptômes. Ce n'est qu'après plusieurs générations que l'on observe un retour progressif à la normale. On retrouve ainsi le cas connu chez l'homme des enfants de père obèse qui, nourris dans des conditions saines et à leur

naissance parfaitement normaux, deviennent obèses et diabétiques. L'ARN est donc responsable de la transmission de cette hérédité épigénétique. On recherche actuellement qu'elle est la séquence d'ARN responsable.

On connaît maintenant d'autres cas de transmission héréditaire par l'ARN, dite épigénétique. C'est ainsi que l'on a récemment montré le même mode de transmission chez des souris modèles d'une pathologie bien connue chez l'humain, le stress héréditaire induit par la séparation de la mère. Une expérience comparable à celle décrite pour l'obésité a été faite à partir de mâles stressés en transférant de leur ARN à des embryons normaux et donnant des descendants stressés. Les cas que nous connaissons actuellement concernent des caractères acquis pathologiques – des maladies induites par les conditions de vie. Il est important en soi de savoir que différents modes de transmission à travers les générations existent – d'une grande efficacité pour transmettre des caractères imposés par les conditions de milieu. Si on imagine qu'il pourrait en être de même pour des « caractères acquis » favorables (à valeur adaptative en jargon scientifique), on pourrait commencer à envisager un mécanisme « lamarckien » distinct du schéma darwinien. Ceci dit le scientifique, et particulièrement le biologiste savent que les hypothèses imaginées sont rarement sinon jamais confirmées par le progrès de la science.