

# Transmission héréditaire de l'information épigénétique par le gamète mâle

## Inheritance of epigenetic information through the male gamete

V. Grandjean

Reçu le 20 janvier 2009 ; accepté le 11 mai 2009  
© Springer-Verlag 2009

**Résumé** Comment est déterminé un phénotype ? Historiquement, on pensait que ce dernier résultait de l'information génétique reçue par les parents. Mais de nombreuses études ont révélé l'existence de modifications épigénétiques qui ne sont pas portées sur la séquence nucléotidique d'un gène, mais dont la présence est indispensable à l'expression normale d'un gène. Point important, ces modifications épigénétiques peuvent être héritées par les enfants, indiquant clairement que le gamète femelle mais aussi le gamète mâle contiennent des informations épigénétiques transmissibles à la descendance.

**Mots clés** Hérité · Gamète · Phénotype · Épigénétique

**Abstract** What determines phenotype is one of the most fundamental questions in biology. Historically, most studies have focused on genetics but more recent studies have revealed the existence of epigenetic modifications that are not based on DNA sequencing but are essential for appropriate gene expression. Importantly, these epigenetic modifications can be inherited by the offspring. Thus, both male and female gametes contain inherited epigenetic information.

**Keywords** Heredity · Gamete · Phenotype · Epigenetic

### Qu'est-ce que l'épigénétique ?

C'est en 1942 que Conrad Waddington invente le mot « épigénétique » pour désigner le mécanisme de formation du phénotype à partir du génotype. Alors que le support de l'hérédité, l'ADN, n'était pas encore connu, il veut désigner par ce terme le fait qu'une cellule (œuf fécondé) donne

naissance à un organisme complexe formé de différents tissus. Il souligne ainsi l'incapacité de la génétique à expliquer le développement embryonnaire et veut montrer comment un gène interagit avec son entourage pour produire un phénotype. Depuis, le terme épigénétique est resté, mais sa définition n'arrête pas d'évoluer pour être de plus en plus précise [1].

En 1975, Robin Holliday définit l'épigénétique comme « l'étude des mécanismes de contrôles spatio-temporels de l'activité d'un gène pendant le développement d'un organisme complexe ». Il est surtout l'un des premiers à proposer que certaines modifications chimiques de l'ADN comme la méthylation, c'est-à-dire l'ajout d'un groupement méthyl sur certaines cytosines, puissent influencer l'expression des gènes [2] et être transmises lors des divisions mitotiques. Ainsi, pour lui, épigénétique englobe tout ce qui n'est pas transmis par l'ADN. Cette définition est, néanmoins, trop large, puisqu'elle inclut, stricto sensu, tous les mécanismes de développement et de différenciation cellulaires. En effet, toutes les cellules d'un même organisme ont le même patrimoine génétique et pourtant certaines sont des neurones, d'autres des cellules germinales ou bien encore des cellules musculaires. Mais est-ce suffisant pour affirmer que tous les processus de différenciation sont des mécanismes épigénétiques comme le suggérait à l'époque Conrad Waddington ? Probablement pas, puisque l'on peut affirmer que les interactions protéines-ADN qui, il est vrai, influencent l'expression d'un gène sans en altérer sa séquence, ne sont pas des mécanismes épigénétiques – même si ces interactions sont parfois dépendantes de la structure de la chromatine.

Actuellement, nous définirons comme épigénétique tout événement qui remplit les trois caractéristiques suivantes. Premièrement, une modification épigénétique n'implique pas, comme nous le disons, de changements sur la molécule d'ADN. Deuxièmement, et par opposition à la génétique, une modification épigénétique bien que stable se doit d'être réversible. Finalement, et c'est probablement le plus important, toute modification épigénétique est transmissible.

V. Grandjean (✉)  
Université de Nice, Inserm U636, parc Valrose,  
F-06100 Nice, France  
e-mail : grandjea@unice.fr

Ainsi, un individu hérite de son père et de sa mère deux types d'information, une information génétique et une épigénétique. L'information génétique est portée par l'ADN et sa transmission suit les lois de Mendel. L'information épigénétique, quant à elle, n'est pas portée par l'ADN et ne suit pas les lois de Mendel. Même si les bases moléculaires de ce mécanisme ne sont que partiellement comprises, on sait néanmoins que la méthylation de l'ADN, la structure de la chromatine et également – et cela est nouveau – les molécules d'ARN en sont les acteurs principaux. Les analyses génétiques et moléculaires réalisées chez l'homme montrent de plus en plus que ces informations épigénétiques longtemps négligées sont primordiales, au même titre que les informations génétiques, à la survie de l'espèce.

### **Composants du « code » épigénétique : méthylation, remodelage de la chromatine et molécules d'ARN**

#### **Modifications épigénétiques « classiques » : méthylation de l'ADN et structure de la chromatine**

##### *Méthylation de l'ADN*

La méthylation de l'ADN est une modification chimique covalente, ayant pour résultat l'addition d'un groupement méthyle (CH<sub>3</sub>) sur le cinquième carbone de l'anneau de pyrimidine d'un résidu cytosine. La méthylation de l'ADN se produit essentiellement sur les cytosines associées aux dinucléotides CpG (Fig. 1A). Dans le génome de mammifères, environ 80 % des cytosines associées aux dinucléotides CpG sont méthylées. Cette méthylation est principalement localisée au niveau des régions génomiques répétées comme l'ADN satellite et les éléments parasites comme les séquences LINES (*long interspersed transposable elements*) ou encore les séquences virales et rétrovirales. Un groupe de séquences échappe cependant à cette modification. Ce sont les régions d'1 kb riches en CpG, ou îlots CpG, souvent localisées en amont de gènes à expression ubiquitaire. Chez les mammifères, la méthylation de l'ADN réprime la transcription en inhibant directement la liaison de certains facteurs transcriptionnels ou indirectement via le recrutement de protéines qui se lient aux dinucléotides CpG méthylés (*methyl binding protein* ou MBD) [3]. C'est pourquoi, chez les mammifères, la méthylation est essentielle à la régulation de nombreux processus cellulaires tels que le développement embryonnaire, la transcription, la structure de la chromatine, l'inactivation du chromosome X, l'empreinte génomique et la stabilité des chromosomes.

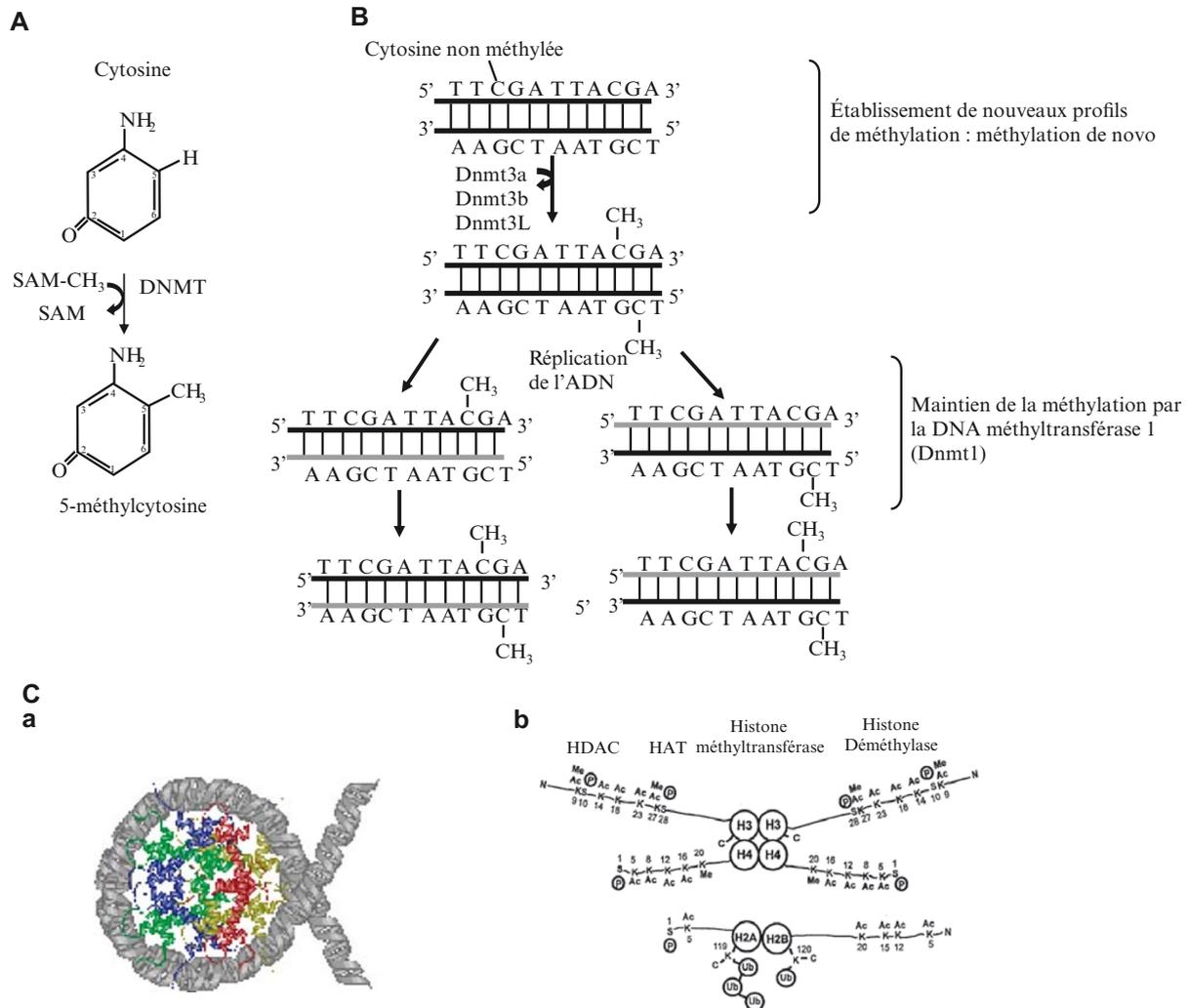
Trois activités enzymatiques sont exigées pour effacer, établir et perpétuer les profils de méthylation dans le

génomique : la déméthylation, la méthylation de novo et la méthylation « de maintien ». La déméthylation peut être active ou passive. Les enzymes et mécanismes moléculaires impliqués dans ce processus sont encore très mal connus [3]. En revanche, les enzymes impliqués dans la méthylation de novo et la méthylation de maintien sont maintenant bien définis chez les mammifères. Ce sont les méthyltransférases de l'ADN ou Dnmt. Chez les mammifères, on compte quatre DnmTs principales, appelés Dnmt1, Dnmt3a, Dnmt3b et Dnmt3l (Fig. 1B). Les protéines de la famille des Dnmt3 sont essentielles pour établir de nouveaux profils de méthylation. La méthyltransférase 1, Dnmt1, est essentielle pour maintenir les profils de méthylation de l'ADN dans des cellules en prolifération.

Les analyses génétiques réalisées chez la souris démontrent sans ambiguïté le rôle primordial de la méthylation dans le développement embryonnaire et la survie de l'espèce, puisque des souris homozygotes pour la mutation nulle des gènes codant, soit pour la méthyltransférase de l'ADN 1 (Dnmt1), soit pour la méthyltransférase de l'ADN 3b (Dnmt3b), meurent très tôt au cours du développement embryonnaire, et celles dépourvues de la protéine Dnmt3a sont viables mais meurent quelques semaines après leur naissance [4]. Sur la base de la conservation des motifs catalytiques présents dans les méthyltransférases de l'ADN, une autre protéine a été désignée comme étant une méthyltransférase de l'ADN, la Dnmt2. Cependant, de récentes analyses biochimiques montrent que cette enzyme méthylerait non pas l'ADN mais l'ARN. Cette méthylation serait très spécifique puisqu'à l'heure actuelle, seule la cytosine 38, présente dans la boucle de l'anticodon d'ARNt aspartate, a été reconnue comme étant méthylée par la Dnmt2 [5]. Mais la liste n'est probablement pas exhaustive.

##### *Chromatine et modifications des histones*

Dans la cellule somatique, la chromatine est organisée en une structure nucléosomale, dont l'unité de base est le nucléosome au sein duquel l'ADN est enroulé autour d'un octamère formé de protéines histones, H2A, H2B, H3 et H4 (Fig. 1C). Des changements dans la structure de la chromatine sont souvent associés à des modifications dans l'expression des gènes. La conformation de la chromatine est profondément influencée par les modifications posttraductionnelles des protéines histones, l'incorporation des variants histones, l'activité des facteurs de remodelage des nucléosomes et l'association de protéines non histones de la chromatine [6]. Bien que la hiérarchie de tous ces facteurs ne soit pas complètement comprise, on sait que les modifications posttraductionnelles de certains résidus présents dans la queue N-terminal des protéines histones jouent un rôle prépondérant dans la mise en place de la structure de la



**Fig. 1** Les différentes modifications épigénétiques chez les mammifères. **A.** La méthylation de l'ADN chez les mammifères. En présence du cofacteur S-adenosyl-méthionine, les méthyltransférases de l'ADN méthylent les résidus cytosines. **B.** Établissement et maintien de la méthylation de l'ADN et enzymes impliqués. À des périodes données dans la vie d'un organisme et suite à des signaux cellulaires, les méthyltransférases de l'ADN, *Dnmt3a*, *Dnmt3b* et *Dnmt3l* établissent de nouveaux profils de méthylation. Ces profils de méthylation sont ensuite maintenus, au cours des divisions cellulaires, par la méthyltransférase de l'ADN, *Dnmt1*. Après réplication de l'ADN, cette enzyme reconnaît les dinucléotides CpG héli-méthylés puis les méthyles. **C.** Structure de la chromatine. **a** : nucléosome comprenant deux dimères histones H3–H4 (bleu et vert, respectivement) et deux dimères H2A/H2B (jaune et rouge, respectivement) autour duquel s'enroule l'ADN ; **b** : modification des extrémités N-terminal des protéines histones. Plusieurs enzymes interviennent : les histones acétyltransférases (HAT) capables d'ajouter un groupement acétyl sur un résidu lysine, les histones déacétylases (HDAC) dont la fonction est d'enlever ce même groupement lysine, les histones méthyltransférases et les histones déméthylases qui ajoutent ou enlèvent, respectivement, un groupement méthyl sur un résidu lysine

chromatine. Ces modifications peuvent être la phosphorylation des sérines et des thréonines, l'acétylation des histones, la méthylation des lysines et des arginines, l'ubiquitination des lysines, la sumoylation et l'ADP ribosylation. Jusqu'à présent, les analyses génétiques et moléculaires ont principalement porté sur la méthylation et l'acétylation des histones. L'acétylation des résidus lysines modifie la charge des histones, ce qui induit une diminution de l'interaction entre histone et ADN et facilite la liaison des facteurs de

transcription. Cette modification est, par conséquent, souvent associée avec une transcription active des gènes. Néanmoins, de par sa nature très labile ( $t_{1/2} = 3\text{--}30$  minutes), il est difficile de concilier la présence de cette modification avec l'établissement de profils d'expression stable, transmis à travers les divisions cellulaires. Contrairement à l'acétylation, la méthylation des histones aux résidus lysine et/ou arginine de la queue des histones n'a pas d'effet sur l'interaction entre histone et ADN. Ainsi, la méthylation

des histones peut être à la fois associée à l'activation et à la répression de la transcription selon les facteurs protéiques recrutés [7,8]. Cette modification, bien que réversible par le biais des histones déméthylases, est néanmoins très stable, ce qui en fait une modification de choix pour le maintien d'état chromatinien stable à travers les divisions cellulaires, et par conséquent pour l'hérédité épigénétique [9].

### Dynamique des marques épigénétiques

#### *Remaniement drastique de l'information épigénétique dans les cellules germinales et dans l'embryon précoce*

Si l'on considère l'ensemble du génome, les profils de méthylation de l'ADN ainsi que la structure de la chromatine sont, en majorité, stables au cours du développement comme dans les tissus somatiques de l'adulte. Les seuls changements qui apparaissent sont ceux qui se produisent sur un gène précis à un moment donné. Cela est lié, d'une part, à la symétrie des sites CpG qui fournissent une base moléculaire pour la transmission semiconservative de la méthylation de l'ADN après réplication et, d'autre part, au remplacement presque instantané des histones sur les brins néoformés. Deux périodes, cependant, voient un remaniement draconien de ces structures : la période la plus précoce du développement embryonnaire (blastocyste avant implantation) et la gamétogenèse (Fig. 2). Ces périodes permettent une reprogrammation du génome des cellules germinales primordiales (PGC) leur assurant leur caractère totipotent, lequel est indispensable au développement d'un nouvel individu [10]. Ainsi, au cours de ces périodes, les profils globaux de méthylation des dinucléotides CpG sont complètement remaniés. Cela débute par une vague de déméthylation massive suivie par une vague de reméthylation (méthylation de novo) tout aussi massive.

La chromatine subit, elle, des transitions structurales majeures au cours de la spermatogenèse, notamment dans les cellules postméiotiques, les spermatides, où le génome haploïde est globalement réorganisé. Lors de la condensation du noyau des spermatides notamment, la plupart des histones sont enlevées et remplacées par les protéines dites « de transition » ou TPs, elles-mêmes remplacées par les protamines. Bien que ces événements aient été décrits depuis longtemps, les mécanismes moléculaires dirigeant cette réorganisation du génome mâle et la mise en place de l'épigénome associé sont encore très mal connus. Nous savons cependant qu'elles impliquent l'incorporation de variants d'histones [11], ainsi qu'une hyperacétylation des histones [12,13] avant leur remplacement par les TPs et les protamines (Fig. 2). De par la restructuration complète de la chromatine du génome mâle, on a longtemps pensé que la majorité des marques chromatinien étaient effacées

lors de la spermatogenèse et que la seule information épigénétique qui pouvait être gardée et transmise par le génome mâle était la méthylation de l'ADN. Or, il s'avère de plus en plus que cela ne soit pas le cas. En effet, plusieurs résultats indépendants tendent à montrer que certains variants d'histones, ainsi que des modifications des protéines histones associées ou pas aux méthylations de l'ADN, peuvent être importantes dans la transmission de modifications épigénétiques de type chromatinien [14,15].

#### *Maintien de certaines informations épigénétiques dans les cellules germinales et transmission de ces informations*

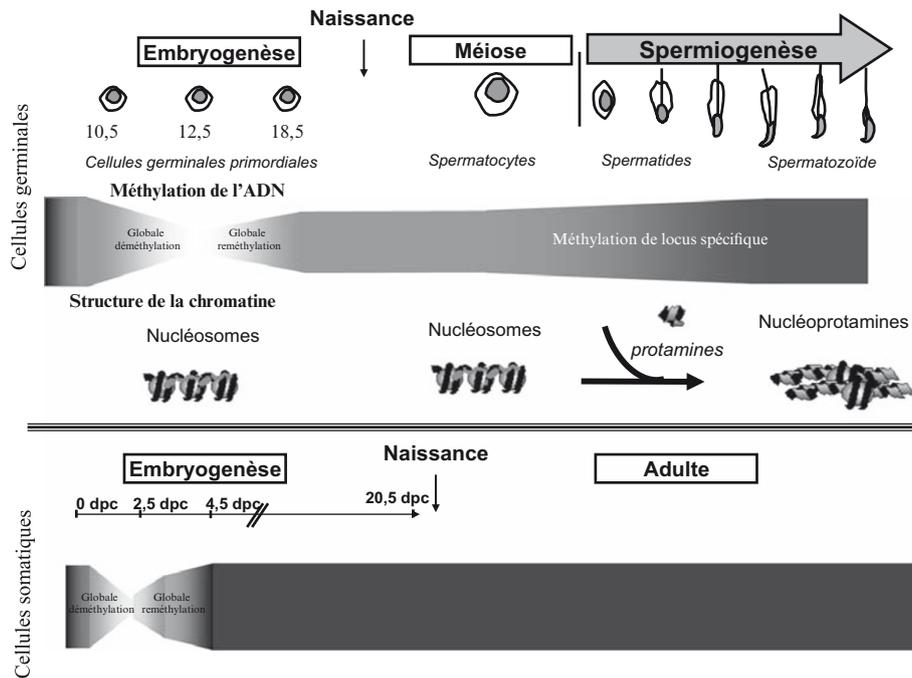
Ainsi, l'information épigénétique est complètement remaniée dans les cellules germinales et dans l'embryon précoce. Ces remaniements sont évidemment primordiaux pour effacer les marques épigénétiques spécifiques de cellules différenciées et par conséquent pour que ces cellules deviennent des cellules totipotentes qui vont donner naissance à de nouveaux individus. Néanmoins, et d'une manière tout à fait intéressante, de plus en plus de données tendent à montrer que toutes les marques épigénétiques ne sont pas complètement effacées entre les générations, de telles marques épigénétiques resteraient présentes aussi bien dans le gamète femelle que dans le gamète mâle. La transmission de ces informations épigénétiques est indispensable, à la fois pour le bon déroulement de l'embryogenèse et pour la survie de l'espèce.

### ARN : vecteur de transmission et/ou d'établissement de l'information épigénétique

Depuis la découverte des mécanismes épigénétiques, on considère la méthylation de l'ADN et la structure d'emballage du génome, la chromatine, comme les deux composants majeurs du « code » épigénétique [16]. Cependant, récemment, un autre acteur est venu s'intégrer dans ce paysage : les molécules d'ARN.

En effet, ces dernières années ont révélé que le génome de tous les mammifères étudiés était presque transcrit totalement, générant un nombre impressionnant d'ARN non codants. Parallèlement, cela devient de plus en plus évident, ces ARN jouent des rôles importants dans la régulation des gènes mais aussi dans l'hérédité épigénétique [17-19].

Les ARN non codants interviennent dans la régulation des gènes, notamment par le processus d'interférence par l'ARN, mécanisme hautement conservé qui repose sur la dégradation de l'ARN par l'intermédiaire de petits ARN dont la séquence nucléotidique est similaire à la séquence de l'ARN messenger qu'il dégrade. Plusieurs enzymes sont impliqués dans la maturation des petits ARN. Ces enzymes, appartenant à la famille des protéines Dicer ou Argonaute, ont été retrouvés dans la majorité des organismes eucaryotes, de la levure à



**Fig. 2** Cycle de reprogrammation des marques épigénétiques chez la souris. Au cours de la vie d'un organisme, les génomes voient leurs profils de méthylation complètement remaniés au cours de deux périodes : la gaméto-genèse et lors de la période la plus précoce du développement embryonnaire. Les gamètes dérivent des PGC. Leur génome subit une vague de déméthylation entre les jours 10,5 et 12,5 du développement. Après cette déméthylation globale, les génomes des gamètes subissent une méthylation de novo par les méthyltransférases Dnmt3a et Dnmt3l. Ce processus se produit principalement jusqu'au jour 18,5 de développement. Lors de la différenciation des gamètes mâles qui s'effectue à l'âge adulte, la méthylation se poursuit et la chromatine est complètement remaniée. La structure en nucléosome est remplacée par la structure en nucléoprotamine. La deuxième vague de reprogrammation se produit après fécondation. Le gamète mâle est déméthylé activement alors que celui du gamète femelle est déméthylé passivement. Contrairement à la phase de déméthylation qui a lieu lors de la gaméto-genèse, certaines séquences échappent à cette reprogrammation. C'est le cas notamment des gènes soumis au mécanisme d'empreinte génomique

l'homme en incluant la drosophile et les plantes [20]. Bien que cela soit primordial dans la régulation fine des gènes, je ne développerai pas ce processus, mais m'intéresserai plus particulièrement au rôle des ARN non codants dans la mise en place et/ou le maintien de marques épigénétiques. En effet, différentes analyses montrent que les ARN non codants, qu'ils soient longs (*long non-coding RNA*) ou petits (*small non-coding RNA*), ont des effets directs, en servant de guides à des molécules impliquées dans la structure de la chromatine, ou indirects, en affectant l'expression de protéines régulatrices de la chromatine, sur la structure de la chromatine et par conséquent sur l'expression héréditaire des gènes [21].

## Modèles de transmission de modifications épigénétiques

### Gènes soumis à l'empreinte parentale

Les gènes régulés par le mécanisme d'empreinte génomique sont ceux dont l'expression diffère en fonction de l'origine

parentale de chaque allèle. Or, pour que deux allèles d'un même gène puissent être différenciés par la machinerie transcriptionnelle, une forme de modification épigénétique doit distinguer l'ADN hérité du père de celui hérité de la mère [22].

La méthylation de l'ADN et les modifications post-traductionnelles des histones sont toutes deux des marques épigénétiques primordiales pour différencier l'origine parentale de l'allèle. La majorité des gènes soumis à empreinte possède des séquences différenciellement méthylées et/ou des séquences dont les profils de modification des histones sont différents selon l'origine parentale de l'allèle. Ces régions, appelées communément ICR pour *imprinting control region*, sont indispensables pour l'établissement et le maintien de l'expression monoallélique des gènes soumis à empreinte. Cette marque apposée sur l'allèle mâle et/ou l'allèle femelle doit être maintenue lors des périodes de reprogrammation de l'information épigénétique, la gaméto-genèse et la période précoce de l'embryogenèse. Bien que la structure de la chromatine joue indiscutablement un rôle important dans le maintien de cette information

épigénétique, la majorité des analyses a porté sur la méthylation de l'ADN. C'est l'utilisation de souris portant des mutations nulles dans les gènes responsables du maintien ou de l'établissement de la méthylation, *Dnmt1* et *Dnmt3* respectivement, qui a apporté les preuves définitives du rôle de la méthylation dans l'empreinte génomique. Les gènes *Dnmt3a* et *Dnmt3l* sont importants dans l'établissement de l'empreinte dans les cellules germinales [23,24]. La protéine Dnmt1 est indispensable au maintien de la méthylation différentielle tout au long de la vie de l'adulte. Par ailleurs, Hirasawa et al. ont montré récemment que la protéine Dnmt1, mais pas la protéine Dnmt3a, ni la protéine Dnmt3b, maintenait la méthylation des gènes soumis à empreinte au cours de la période du développement embryonnaire préimplantatoire [25].

#### Rôle des ARN non codants dans l'empreinte génomique

La majorité des gènes soumis à l'empreinte génomique possède un ARN non codant transcrit dans ou près de la région de contrôle de l'empreinte, ICR [17]. C'est le cas, notamment des loci *Igf2r*, *Kcnq1*, *Gnas* et *Pws* où des ARN antisens non codants sont exprimés de façon réciproque à l'expression du gène soumis à empreinte (par exemple, si le gène est exprimé par l'allèle maternel, l'ARN non codant sera exprimé par l'allèle paternel). Plus important, des expériences de délétions ou d'inactivations des transcrits montrent que ces ARN sont indispensables à l'expression monoallélique du gène pour les gènes *Igf2r* et *Kcnq1*. L'hypothèse serait que ces longs ARN non codants agiraient en *cis* pour inhiber l'expression de gènes codants.

Par ailleurs, certains loci soumis à l'empreinte génomique contiennent des gènes codants pour des petits ARN, comme les *miARN*, *piARN* ou bien encore *snoARN* [26]. C'est le cas notamment des loci *Snurf-Snrpn* et *Dlk1-Gtl2*. Ces petits ARN agiraient en *trans* pour réguler l'expression soit sur le plan posttranscriptionnel par modification à des sites spécifiques, soit en dégradant l'ARN par leur action directe sur les ARNm (avec le même mécanisme que les ARNmico) [27], mais cela reste à démontrer.

#### Inactivation du chromosome X

Chez les mammifères, la différence entre les femelles qui possèdent deux chromosomes X (XX) et les mâles qui n'en possèdent qu'un (XY) est fonctionnellement équilibrée par l'inactivation au hasard chez la femelle d'un des deux chromosomes X [28]. L'inactivation du chromosome X est contrôlée par le centre d'inactivation du X (*X-inactivation center*) lequel contient deux longs ARN non codants, *Xist* et son ARN antisens *Txist*. Ce dernier « compte » le nombre de chromosome(s) X présent(s) dans la cellule et déclenche l'expression de *Xist* [29]. Récemment, Heard et al. ont

proposé l'existence d'une région qui permettrait l'appariement des deux chromosomes X (*X-pairing region*), association qui induirait l'expression réciproque des deux ARN *Xist* et *Txist* [30]. Une fois exprimé, l'ARN *Xist* recouvre un chromosome X déclenchant son inactivation par le biais du recrutement de facteurs de modifications des histones, tels que les complexes de répression polycomb (PCR2). La méthylation apparaît plus tard et est nécessaire au maintien de l'inactivation. Une protéine impliquée dans la structure des chromosomes, la protéine SmcHD1, serait importante pour le maintien de la méthylation et de l'inactivation du chromosome X.

#### Inhibition transcriptionnelle induite par ARNi chez *Caenorhabditis elegans*

Plusieurs études réalisées chez *C. elegans* ont montré que l'injection d'ARN double brins (ARN db) dans le nématode induit une inhibition transcriptionnelle du gène cible, inhibition qui est transmise sur plusieurs générations en absence de la molécule inductrice [31]. Plusieurs hypothèses non exclusives sont proposées pour expliquer cette transmission. Une de ces hypothèses serait que l'ARN db injecté persisterait dans le nématode pendant plusieurs générations (le temps de génération du ver étant relativement court, environ deux à trois jours). Néanmoins, cette hypothèse ne saurait expliquer la transmission de l'inactivation génique sur de nombreuses générations. L'autre hypothèse serait qu'en plus de la population d'ARN db injecté, une population nouvelle de petits ARN serait formée, population qui résulterait de l'amplification de petits ARN grâce à l'activité de l'enzyme ARN-dépendent-ARN-polymérase ou RdRP. Dans ce modèle, l'inhibition de la transcription dépendrait de la capacité de l'ARN db injecté à induire l'amplification d'ARN. Ce modèle sous-entend la présence constante des petits ARN dans le ver, ce qui semble être le cas dans certains modèles d'inactivation génique [32]. Récemment, Grishok et al. et Vastenhouw et al. ont proposé une autre hypothèse où l'inhibition transcriptionnelle induite par l'ARN double brin serait le résultat d'un changement de la chromatine au locus cible [33,34].

#### Paramutation : transfert d'information épigénétique d'un allèle à un autre induisant un nouvel état d'expression génique héritable de génération en génération

##### Paramutation chez les plantes

En 1950, Alexander Brink définit la paramutation comme une interaction entre deux allèles d'un gène qui provoque un changement héréditaire dans l'expression du gène. La

paramutation a trois caractéristiques clés : premièrement, le niveau d'expression nouvellement établi est transmis aux générations suivantes, cela même si l'allèle inducteur n'est pas présent. Deuxièmement, l'allèle nouvellement modifié continue à donner des informations à l'allèle homologue. Troisièmement, la séquence nucléotidique de l'allèle affecté n'est pas altérée, indiquant que l'information et la marque portée par le gène sont de type épigénétique. Bien que les mécanismes moléculaires de la paramutation ne soient pas encore élucidés, de plus en plus de données indiquent fortement que les molécules d'ARN en sont les acteurs importants. Chez les plantes, plusieurs loci « paramutables » (dont l'expression peut être altérée par la paramutation) ont été analysés [35]. Chez le maïs, c'est le locus *bl* qui a été le plus étudié. Il code pour un facteur de transcription qui permet la biosynthèse de l'anthocyanine, un pigment violet. Les séquences requises pour la paramutation sont les séquences répétées localisées à environ 100 kb en amont du promoteur. Elles sont transcrites et pourraient conduire à la production d'ARN non codants double brin. Cette région est différentiellement méthylée et possède une structure de la chromatine différente entre l'allèle sauvage et paramuté [36]. Plus important, Alleman et al. ont nouvellement montré qu'une ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRP), appelée Mop1, est absolument nécessaire à l'inactivation transcriptionnelle du gène et à la paramutation. Même si les mécanismes moléculaires impliqués dans ce processus sont loin d'être compris, l'ensemble de ces résultats converge vers un rôle prépondérant des molécules d'ARN dans le contrôle et le maintien de ces états épigénétiques.

#### Paramutation chez la souris

Le locus *kit* et injection de microARN dans des œufs fécondés : utilisant une modification de couleur de pelage de la souris comme caractère-test, nous avons démontré que la paramutation existait également chez la souris. En effet, nous nous sommes aperçus que les taches blanches sur la queue et la tête initialement dues à une modification du gène *kit*, étaient maintenues et transmises héréditairement en l'absence du gène muté, donc avec un génome complètement normal. Nous avons identifié le déterminant de cette hérédité particulière comme étant les molécules d'ARN [37].

Nous avons pu ensuite montrer que ces états épigénétiques ne se limitaient pas à des variations de couleur de pelage, mais pouvaient créer des états héréditaires de prédispositions à des maladies. Les premiers syndromes pathologiques ainsi créés ont été une malformation cardiaque grave bien connue en médecine humaine (hypertrophie ventriculaire) [38]. Il est intéressant de noter qu'il s'agit de maladies dont le caractère familial (parents et

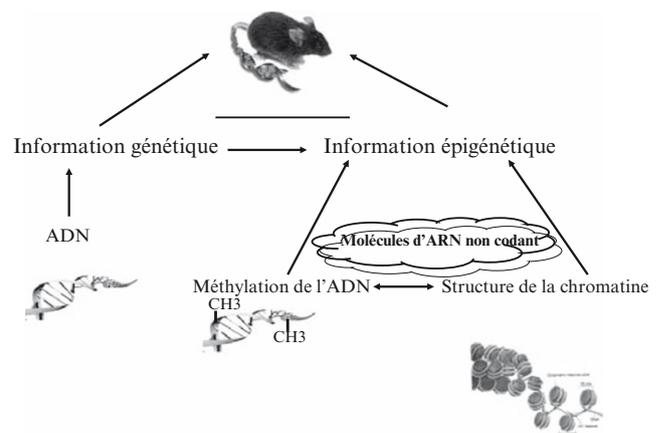
enfants, frères et sœurs) est bien établi, mais pour lesquelles il n'avait pas été possible d'identifier clairement un déterminant chromosomique à transmission mendélienne.

#### Hérédité transgénérationnelle de modifications épigénétiques : conséquences pour l'homme

Ces exemples montrent clairement l'importance de l'ARN comme vecteur de l'information épigénétique, mais également l'importance de la mise en place de l'information épigénétique dans la transmission de l'expression génique. Il apparaît alors inévitable que des défauts dans la transmission d'informations épigénétiques puissent produire des effets catastrophiques pour la descendance. En effet, si ce défaut n'est pas létal dans les étapes précoces du développement mais plus tard dans la vie adulte, cette mutation ou plutôt épimutation peut être transmise aux descendants et conduire selon le cas à des formations de cancers ou d'autres syndromes. Bien que les études chez l'homme soient assez limitées, un nombre croissant d'entre elles tendent à montrer que certaines maladies humaines suivent, en effet, ce mode d'hérédité où des épimutations induites au cours de la différenciation des cellules germinales sont transmises aux futures générations [39].

#### Conclusion

Malgré des exemples de plus en plus nombreux de transmission héréditaire de l'information épigénétique chez l'homme, les mécanismes moléculaires impliqués



**Fig. 3** Un phénotype résulte de deux types d'information : une information génétique et une épigénétique. Le support de l'information génétique est l'ADN. L'information épigénétique est le résultat de plusieurs modifications : la méthylation de l'ADN, la structure de la chromatine et également - et cela est nouveau - les molécules d'ARN

sont loin d'être compris. On sait, néanmoins, que la structure de la chromatine et la méthylation de l'ADN en sont les composants majeurs. Quant aux molécules d'ARN, bien que leur rôle soit encore à préciser, il apparaît clairement qu'elles interviennent directement et indirectement dans l'établissement et/ou la mise en place de l'information épigénétique (Fig. 3). La part réelle de chacune de ces modifications épigénétiques, méthylation de l'ADN, structure de la chromatine et les molécules d'ARN, dans la transmission de l'information épigénétique par le gamète mâle est encore très mal définie. Mais il est fort probable que chacune d'entre elles soit importante et également dépendante des autres.

**Déclaration de conflit d'intérêt :** L'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

- Waddington C (1952) Titre de l'ouvrage ? Epigenetics of birds. Cambridge University Press, Cambridge
- Holliday R (1987) The inheritance of epigenetic defects. *Science* 238:163–70
- Bird A (2002) DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* 16:6–21
- Bestor TH (2000) The DNA methyltransferases of mammals. *Hum Mol Genet* 9:2395–402
- Goll MG, Kirpekar F, Maggert KA, et al (2006) Methylation of tRNA<sup>Asp</sup> by the DNA methyltransferase homolog Dnmt2. *Science* 311:395–8
- Wolffe AP, Kurumizaka H (1998) The nucleosome: a powerful regulator of transcription. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 61:379–422
- Gelato KA, Fischle W (2008) Role of histone modifications in defining chromatin structure and function. *Biol Chem* 389:353–63
- Kubicek S, Jenuwein T (2004) A crack in histone lysine methylation. *Cell* 119:903–6
- Agger K, Christensen J, Cloos PA, Helin K (2008) The emerging functions of histone demethylases. *Curr Opin Genet Dev* 18:159–68
- Santos F, Dean W (2004) Epigenetic reprogramming during early development in mammals. *Reproduction* 127:643–51
- Govin J, Escoffier E, Rousseaux S, et al (2007) Pericentric heterochromatin reprogramming by new histone variants during mouse spermiogenesis. *J Cell Biol* 176:283–94
- Hazzouri M, Pivrot-Pajot C, Faure AK, et al (2000) Regulated hyperacetylation of core histones during mouse spermatogenesis: involvement of histone deacetylases. *Eur J Cell Biol* 79:950–60
- Meistrich ML, Mohapatra B, Shirley CR, Zhao M (2003) Roles of transition nuclear proteins in spermiogenesis. *Chromosoma* 111:483–8
- Rousseaux S, Reynoird N, Escoffier E, et al (2008) Epigenetic reprogramming of the male genome during gametogenesis and in the zygote. *Reprod Biomed Online* 16:492–503
- Boussouar F, Rousseaux S, Khochbin S (2008) A new insight into male genome reprogramming by histone variants and histone code. *Cell Cycle* 7:3499–502
- Wolffe A (1995) Chromatin—structure and function. 2nd edition ed. Academic Press, London
- Royo H, Cavallé J (2008) Non-coding RNAs in imprinted gene clusters. *Biol Cell* 100:149–66
- Mattick JS, Makunin IV (2006) Non-coding RNA. *Hum Mol Genet* 15 Spec n° 1:R17–29
- Bernstein E, Allis CD (2005) RNA meets chromatin. *Genes Dev* 19:1635–55
- He L, Hannon GJ (2004) MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet* 5:522–31
- Amaral PP, Dinger ME, Mercer TR, Mattick JS (2008) The eukaryotic genome as an RNA machine. *Science* 319:1787–89
- Ideraabdullah FY, Vigneau S, Bartolomei MS (2008) Genomic imprinting mechanisms in mammals. *Mutat Res* 647:77–85
- Bourc'his D, Xu GL, Lin CS, et al (2001) Dnmt3l and the establishment of maternal genomic imprints. *Science* 294:2536–9
- Kaneda M, Okano M, Hata K, et al (2004) Essential role for de novo DNA methyltransferase Dnmt3a in paternal and maternal imprinting. *Nature* 429:900–3
- Hirasawa R, Chiba H, Kaneda M, et al (2008) Maternal and zygotic Dnmt1 are necessary and sufficient for the maintenance of DNA methylation imprints during preimplantation development. *Genes Dev* 22:1607–16
- Davis E, Caiment F, Tordoir X, et al (2005) RNAi-mediated allelic trans-interaction at the imprinted Rdl1/Peg11 locus. *Curr Biol* 15:743–9
- Seitz H, Youngson N, Lin SP, et al (2003) Imprinted microRNA genes transcribed antisense to a reciprocally imprinted retrotransposon-like gene. *Nat Genet* 34:261–2
- Heard E (2004) Recent advances in X-chromosome inactivation. *Curr Opin Cell Biol* 16:247–55
- Nesterova TB, Johnston CM, Appanah R, et al (2003) Skewing X chromosome choice by modulating sense transcription across the Xist locus. *Genes Dev* 17:2177–90
- Augui S, Filion GJ, Huart S, et al (2007) Sensing X chromosome pairs before X inactivation via a novel X-pairing region of the Xic. *Science* 318:1632–36
- Grishok A (2005) RNAi mechanisms in *Caenorhabditis elegans*. *FEBS Lett* 579:5932–39
- Alcazar RM, Lin R, Fire AZ (2008) Transmission dynamics of heritable silencing induced by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 180(3):1275–88
- Grishok A, Sinskey JL, Sharp PA (2005) Transcriptional silencing of a transgene by RNAi in the soma of *Caenorhabditis elegans*. *Genes Dev* 19:683–96
- Vastenhouw NL, Brunschwig K, Okihara KL, et al (2006) Gene expression: long-term gene silencing by RNAi. *Nature* 442:882
- Chandler V, Alleman M (2008) Paramutation: epigenetic instructions passed across generations. *Genetics* 178:1839–44
- Alleman M, Sidorenko L, McGinnis K, et al (2006) An RNA-dependent RNA polymerase is required for paramutation in maize. *Nature* 442:295–8
- Rassoulzadegan M, Grandjean V, Gounon P, et al (2006) RNA-mediated non-mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse. *Nature* 441:469–74
- Wagner KD, Wagner N, Ghanbarian H, et al (2008) RNA induction and inheritance of epigenetic cardiac hypertrophy in the mouse. *Dev Cell* 14:962–9
- Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS (2007) Non-genomic transgenerational inheritance of disease risk. *Bioessays* 29:145–54