



L'empreinte parentale : de la guerre des sexes à la solidarité entre générations

► Contrairement à la grande majorité de nos gènes qui s'expriment à partir des deux allèles, les gènes soumis à empreinte parentale ou génomique (GSE) s'expriment de façon monoallélique, soit à partir de l'allèle paternel soit à partir de l'allèle maternel. L'étude des GSE est longtemps restée confinée aux effets du déséquilibre de leur expression sur la croissance foetale et le développement, alimentant la théorie du « conflit d'intérêt reproductif ». Aujourd'hui, un éclairage nouveau apparaît à partir de modèles murins et d'observations réalisées chez l'homme. Ainsi certains GSE exprimés non seulement dans des tissus foetaux mais aussi dans le cerveau adulte, sont impliqués dans les comportements sociaux et reproductifs de l'adulte, avec de plus des différences inattendues marquées selon le sexe de l'enfant. Par ailleurs, l'empreinte parentale, grâce à la flexibilité de modifications épigénétiques rapides et réversibles, pourrait représenter le support logistique nécessaire aux adaptations de l'espèce à son environnement. La transmission des effets transgénérationnels sur plusieurs générations, remettrait au goût du jour le débat sur l'héritabilité des caractères acquis, une sorte de

« pseudo-lamarckisme ». Il est donc tentant d'oublier un peu la « guerre des sexes » pour s'intéresser aux avantages, pour la survie de l'espèce, d'une solidarité entre les générations. ◀

Les gènes soumis à empreinte parentale ou empreinte génomique (GSE) sont caractérisés par une expression monoallélique : seul l'allèle paternel ou seul l'allèle maternel s'exprime. L'autre allèle, intact, est « éteint » par une modification épigénétique, une compaction de la chromatine, une désacétylation des histones, et/ou une méthylation. Les états pathologiques sont caractérisés par un déséquilibre de cette expression d'une seule copie d'un gène : la copie exprimée peut être présente en double dose ou être absente ; quant à l'empreinte qui réduit au silence l'autre copie, elle peut être effacée rendant alors son expression possible.

La liste des GSE s'allonge*, une trentaine aujourd'hui chez l'homme, avec une remarquable conservation entre l'homme et la souris. Ainsi pour l'immense majorité des GSE l'expression monoallélique provient du même chromosome parental et se retrouve dans les mêmes tissus et aux mêmes stades de développement pour les deux espèces. D'après les données obtenues chez la souris on estime que notre génome pourrait contenir 100 à 200 GSE [1].

* (<http://www.mgu.har.mrc.ac.uk/anomaly/anomaly.html>).

Claudine Junien

Claudine Junien : Inserm U. 383, « Génétique, Chromosome et Cancer », hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex, France.

La conservation de segments chromosomiques contenant des groupes de GSE entre l'homme, la souris et d'autres espèces suggère une origine commune, voire un chromosome ancestral ayant porté les domaines majeurs de GSE. Si ce chromosome a bien existé, il y a quelque quatre cents millions d'années, quels rôles lui étaient dévolus et quelles marques les fragments de ce chromosome, brassés au cours de l'évolution, ont-ils pu conserver [2] ? Connaîtrons-nous un jour la signification fonctionnelle de l'empreinte parentale (EP) chez les mammifères euthériens (placentaires non marsupiaux) ? Pourquoi donc l'EP est-elle apparue et s'est-elle maintenue chez les mammifères mais pas chez les autres vertébrés ? Ou bien faut-il inverser la question : l'EP aurait-elle plutôt disparu au cours de l'évolution de ces derniers comme semblent l'indiquer les vestiges d'un système de méthylation de l'ADN chez *Drosophila melanogaster* [3], pour se maintenir chez l'arabelle des dames (*Arabidopsis thaliana*) [4] ? Enfin, en d'autres termes, quels peuvent bien être les avantages pour une espèce à « voler avec un seul moteur » [5] ?

Plutôt que de passer en revue les mécanismes d'apposition de l'empreinte au cours du développement et

les bases moléculaires des différents modes de dysfonctionnement des régions soumises à empreinte, cette synthèse analyse les tout derniers résultats, certains chez l'homme, d'autres chez la souris, qui élargissent indéniablement son champ d'action. Pour certains, il s'agit encore de spéculations. Pourtant, certaines de ces théories, qui reposent sur des données parfois anciennes mais convergentes, trouvent aujourd'hui un support épigénétique indiscutable.

Les balbutiements de l'empreinte parentale

L'idée que l'on se faisait de la raison d'être et du rôle de l'empreinte parentale a considérablement évolué au cours des deux dernières années. Les rôles complémentaires des génomes haploïdes paternel et maternel sont apparus grâce aux expériences de transplantation de noyaux chez la souris et à l'obtention d'androgénètes (résultant de la fusion de 2 noyaux haploïdes mâles) et de parthénogénètes (2 noyaux haploïdes femelles), au début des années 1980. Les chercheurs se sont alors essentiellement focalisés sur des aspects de croissance fœtale. Le génome maternel apparaissait indispensable au développement harmonieux de l'embryon, alors que le génome paternel était requis pour le développement des annexes embryonnaires. Avec ces rôles, opposés selon l'origine parentale mais complémentaires, l'EP apparaissait comme l'indispensable parade pour prévenir efficacement la parthénogénèse et l'aneuploïdie [6, 7].

Puis sont apparus de bien étranges biais de transmission, dans des formes familiales de certains syndromes. Dans ces familles, l'apparition du phénotype dépendait du sexe du parent transmetteur. Les syndromes les mieux étudiés à ce jour (voir *m/s* 1996, vol. 12, p. 1441) sont le syndrome d'Angelman (AS), le syndrome de Prader-Willi (PWS) [8] et le syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS) (voir *m/s* 1996, vol. 12, p. 407 et [9]). Les biais parentaux observés ont permis de suspecter l'existence de gènes s'exprimant uniquement à partir d'un seul allèle, paternel ou maternel. L'allèle muté devait être porté par le chromosome provenant du

parent adéquat : l'allèle paternel dans le cas des paragangliomes, l'allèle maternel dans les généalogies AS. À côté de ces biais de transmission dans les cas familiaux, on a pu constater l'existence chez 70 % des patients présentant un PWS de délétions d'origine paternelle, chez 70 % des patients AS d'une délétion d'origine maternelle, ou de rares cas de duplication d'origine paternelle chez quelques patients BWS. Puis, chez ces mêmes types de patients, mais présentant un caryotype normal, on a pu identifier des disomies uniparentales (UPD) : tout ou partie d'une même paire de chromosomes provient alors d'un seul parent. Le quart des patients PWS montrent une UPD maternelle avec absence de contribution paternelle pour la région 15q11-q13. Environ 3 % à 5 % des patients AS montrent l'image inverse, une disomie uniparentale paternelle avec absence de contribution paternelle. Environ 20 % des patients BWS ont une UPD paternelle. Pour être rétablie correctement à chaque génération en fonction du sexe de l'individu, l'empreinte parentale spécifiquement paternelle ou maternelle doit être effacée lors du passage par la lignée germinale. Il existe pour cela des « centres d'empreinte » (IC pour *Imprinting Center*) qui permettent, lors du passage par la lignée germinale, une commutation (switch) de l'empreinte paternelle vers l'empreinte maternelle ou *vice versa*. Selon les gènes, l'un des allèles n'est pas « marqué », il s'agit de « l'empreinte par défaut ». Les perturbations de l'IC peuvent donc avoir des conséquences différentes selon le sexe porteur de l'empreinte par défaut. Ainsi si elle est transmise successivement par des femmes porteuses, il faudra attendre le passage par un homme pour que l'anomalie se manifeste. Deux pour cent à 5 % des patients PWS et AS présentent une mutation de ce centre.

La plupart des GSE sont regroupés sous la forme d'une succession de gènes (ou *cluster*) à expression maternelle où s'intercalent des gènes à expression paternelle et des gènes à expression biallélique. Cet enchevêtrement de GSE rend encore très difficile l'identification des gènes responsables dans les différents syndromes liés à un déséquilibre entre régions

chromosomiques homologues d'origines maternelle et paternelle.

Croissance fœtale et développement ne sont pas les seules finalités de l'empreinte

Avec la découverte des premiers gènes soumis à empreinte, une constante semblait apparaître : les gènes exprimés à partir de l'allèle paternel correspondaient à des facteurs de croissance importants pour le développement (*IGF2*, *insulin-like growth factor II*, *INS*, *insulin*), alors que les gènes exprimés à partir de l'allèle maternel correspondaient à des facteurs réglant négativement la croissance (*IGF2R*, *insulin-like growth factor II receptor*, *H19*, qui code pour un ARN, *P57KIP2*, *Cyclin dependent kinase inhibitor*). Ces observations ont été à l'origine de la théorie dite du « conflit d'intérêt reproductif » (*parental tug of war*) formulée par Moore et Haig, qui présentait l'empreinte parentale comme une compétition entre les gènes à expression paternelle et les gènes à expression maternelle vis-à-vis des ressources disponibles pour la croissance du fœtus, une sorte de « guerre des sexes » [10]. On peut considérer que chez les mammifères, contrairement aux espèces ovipares, les embryons se développent tels des parasites, nécessitant une régulation fine du flux des nutriments entre l'embryon et la mère *via* le placenta. D'après ces chercheurs, avec l'empreinte, tout se passe comme si les pères avaient intérêt à ce que les mères fassent des petits le plus grand possible, alors que l'intérêt des mères serait de ne pas s'épuiser et de garder des réserves pour les portées suivantes.

Pourtant cette théorie de guerre des sexes, qui implique un déterminisme belliqueux du mâle et un déterminisme défensif de la femelle, s'applique parfois difficilement à certaines situations [5]. Si les premiers GSE connus semblaient bien conforter cette hypothèse, il n'en était pas de même avec les syndromes PWS et AS dont les caractéristiques étaient difficilement compatibles avec elle. De plus alors que l'expression des premiers GSE connus s'éteignait rapidement après la naissance, on sait

aujourd'hui que *Grf1* (gène à expression paternelle, homologue d'un régulateur de la synthèse et de la sécrétion de l'hormone de croissance) est exprimé après la naissance dans le cerveau, plus particulièrement dans l'hypothalamus, et s'éteint au moment du sevrage [11]. Par ailleurs certains gènes comme *Peg1/MEST* (*paternally expressed gene 1/mesoderm specific transcript*) et *Peg3/Pw1* (*paternally expressed gene 3*, codant pour une protéine à doigts de zinc impliquée dans la voie de transduction du signal NFκB) s'expriment dans le cerveau adulte. De toute évidence, certains GSE n'obéissent pas aux règles édictées par la théorie du conflit. D'autres GSE n'ont probablement rien à voir avec les processus de croissance *stricto sensu* du fœtus et participent non seulement au développement mais aussi au fonctionnement d'organes comme le cerveau chez l'adulte.

Développement du cerveau, empreinte parentale et dimorphisme sexuel

Certains GSE participent au développement du cerveau [7], or certaines des régions du cerveau, dont le développement dépend de GSE, montrent un dimorphisme sexuel [12]. Il était donc logique de penser que, en dehors des processus de croissance, les déséquilibres de l'expression des GSE pourraient être impliqués dans certains troubles du comportement avec des différences marquées selon le sexe.

L'obtention d'embryons de souris chimériques comportant des proportions variables de cellules parthénogénétiques ou de cellules androgénétiques a permis de comprendre un peu mieux le rôle et les cibles des GSE. La double dose des GSE à expression maternelle favorise la croissance de tissus dérivés de l'ectoderme (au niveau du cerveau, principalement du cortex et du striatum), alors que la double dose des gènes à expression paternelle la retarde [13]. Inversement, les cellules androgénétiques participent au développement du système limbique, de l'hypothalamus, de l'amygdale et de l'aire préoptique mais sont exclues du néocortex et du striatum, et participent activement au

développement des muscles et du squelette (dérivés du mésoderme). Ces régions sont impliquées dans les comportements motivés primaires. Une forte proportion de cellules parthénogénétiques favorise les réactions agressives, mais uniquement chez le mâle [12]. Ainsi l'effet de GSE pourrait être différent selon le sexe de l'individu, selon le type de différenciation mâle ou femelle atteint au cours du développement. Un dimorphisme sexuel peut être observé dans l'aire préoptique, plus développée chez l'homme, et dans le corps calleux et la commissure antérieure, plus développés chez la femme. Le génome maternel participe à l'édification des structures cérébrales impliquées dans les fonctions supérieures alors que le génome paternel est impliqué dans les fonctions instinctives et émotionnelles. Le génome maternel pourrait être en partie responsable de l'évolution rapide du cerveau des mammifères, mais la raison de l'évolution de ce profil d'expression est inconnue. Selon Mark Pagel il y aurait « *un avantage pour les filles et les fils à hériter de leur mère leur type et style d'intelligence* », la mère, avec laquelle ils demeurent, ayant effectivement démontré ses performances à survivre dans l'environnement qui est le leur (voir *m/s* 1997, n° 8/9, p. 1039) [14].

Dimorphisme sexuel des troubles du comportement social et cognitif et empreinte parentale

Un grand nombre d'affections neuro-développementales montrent un dimorphisme sexuel, aussi bien en ce qui concerne l'évolution clinique que le phénotype. Les difficultés liées à une altération de la communication sociale comme l'autisme sont plus fréquentes chez les hommes alors que les femmes sont plus fréquemment touchées par la dépression [15]. Jusqu'à présent ces différences étaient communément attribuées à des mécanismes neuroendocriniens. Aujourd'hui, des données récentes font apparaître une implication de GSE liés au chromosome X mais aussi de GSE situés sur le chromosome 7 dans certains comportements impliquant un dimorphisme sexuel.

Des GSE pourraient être impliqués dans les mécanismes régissant les comportements sociaux des garçons et des filles [16]. C'est ce que propose D. Skuse à la suite de ses observations sur des patientes atteintes de syndrome de Turner (45X0). Les capacités de communication supérieures constatées chez les patientes atteintes de syndrome de Turner possédant un X paternel pourraient trouver une explication dans l'existence de gène(s) soumis à empreinte s'exprimant à partir de l'X paternel [17] (*figure 1*). Cette hypothèse est corroborée par la constatation, chez la souris, d'une modification quantitative de la matière grise, dans certaines aires cognitives du cerveau en relation avec les fonctions de communication sociale, différente selon que l'X est d'origine paternelle ou

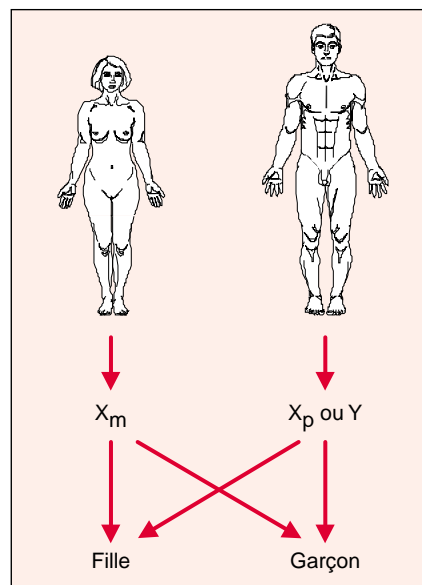


Figure 1. Chromosome X, empreinte parentale et comportements. Un chromosome X paternel contribue systématiquement au patrimoine génétique d'une fille, le chromosome X maternel au patrimoine génétique d'un fils ou à celui d'une fille. Le chromosome X paternel peut ainsi contribuer à des informations spécifiques aux filles. Selon la théorie proposée par Iwasa, l'empreinte génomique a pu évoluer tel un mécanisme de compensation par dosage pour réduire au silence de manière appropriée soit le chromosome X maternel, soit le chromosome X paternel [14, 16] (avec l'autorisation de M. Pagel [14]).

maternelle. Les GSE situés sur le chromosome X, dans la région Xq28 humaine, influenceraient le développement cortical de régions contrôlées par des gènes importants pour la communication sociale [18].

La région Xq28 n'est probablement pas la seule à contenir des GSE. Un locus favorisant la survie des fœtus mâles vient en effet d'être localisé sur le bras court de l'X humain [19]. Par ailleurs, chez les souris, les embryons femelles qui n'ont qu'un seul chromosome X n'ont pas la même taille selon que l'X manquant est d'origine paternelle ou maternelle. Contrairement à la théorie du conflit, ce sont celles qui n'ont pas d'X paternel qui sont de plus grande taille [20]. En fait, des données récentes indiquent qu'une partie importante des gènes du chromosome X humain, et en particulier du bras court (avec près de 19 % [21]), échapperaient à l'inactivation de l'X et pourraient ainsi contenir des GSE. Alors que, jusqu'en 1997, la notion d'empreinte parentale ne considérait que l'origine parentale des allèles de gènes autosomiques soumis à empreinte parentale, il va désormais falloir en outre prendre en compte le sexe de l'enfant et l'origine parentale du ou des chromosomes X.

Troubles du comportement reproductif et empreinte parentale

Certains comportements à dimorphisme sexuel caractérisé, comme le comportement maternel, pourraient aussi être sous la dépendance de GSE [22]. Récemment, le gène *Peg1/Mest*, localisé dans la région proximale du chromosome 6 de souris, et dont l'homologue humain *PEG1* se trouve en 7q32, a été invalidé [23, 24]. Ce GSE s'exprime à partir de l'allèle paternel de manière ubiquitaire chez l'embryon de souris, mais son expression est limitée au cerveau chez l'adulte. La mutation de l'allèle paternel provoque un retard de croissance embryonnaire des mâles et des femelles. Mais, de surcroît, les femelles adultes négligent leurs petits et ne montrent pas toujours de placentophagie. Le gène *Peg1/Mest* s'exprime dans l'hypothalamus, un organe impliqué dans le comportement maternel qui présente la parti-

cularité d'être colonisé par les cellules androgénétiques de souris chimeriques [13]. Ainsi l'influence des GSE pourrait ne pas être limitée à la croissance embryonnaire mais s'étendre jusque chez l'adulte en modulant la qualité des soins et de l'alimentation apportés aux petits par la mère.

Un autre gène, le gène *Peg3* de souris, localisé dans la région proximale du chromosome 7 de souris (*PEG3* chez l'homme) s'exprime aussi à partir de l'allèle paternel et participe de même non seulement à la croissance fœtale mais aussi aux comportements adultes maternel et paternel. Grâce à des expériences d'invalidation, le groupe d'A. Surani a pu démontrer que les souris ayant hérité de l'allèle paternel muté montrent un retard de croissance. En outre les femelles montrent des troubles du comportement maternel se traduisant souvent par la mort des nouveau-nés [25]. Ceci s'expliquerait en partie par une réduction des neurones ocytotiques dans l'hypothalamus car les mères ont également un problème d'éjection du lait. Le défaut de comportement maternel inclut la construction du nid, la recherche des petits et leur protection thermique. Ces défauts étant retrouvés chez les femelles vierges aussi bien que multipares, l'implication d'autres défauts de connexion des neurones chez les souris mutées est probable. Par ailleurs l'invalidation de *Peg3* a également un effet spécifique sur les mâles qui mettent plus de temps à retrouver des femelles en œstrus.

Ces deux gènes à expression paternelle, *Peg1* et *Peg3*, jouent donc un rôle majeur dans les comportements reproductifs de la souris, avec un dimorphisme sexuel marqué. La région humaine homologue de la région proximale du chromosome 7 de souris, qui contient trois GSE (*Peg3*, *Oat*, *Zim 1*), est située en 19q13.4. C'est précisément dans cette région que Moglabey *et al.* (1999) ont localisé un locus maternel responsable de formes familiales de moles hydatiformes (développement anormal d'embryons androgénétiques) [26]. Cette région pourrait donc contenir le gène humain homologue à *Peg3*. Jusqu'à présent, cependant, aucune étude chez l'homme impliquant les gènes humains *PEG1* et *PEG3* dans

des troubles du comportement humain n'a été rapportée.

D'autres GSE pourraient également participer aux capacités reproductives de l'homme. Dans le syndrome BWS, on note un large excès de mères transmettrices, trois fois plus que d'hommes transmetteurs. Grâce à l'analyse de plusieurs familles [27], nous avons montré que ce biais parental était certes attribuable à l'empreinte parentale mais aussi à une moindre fécondité des hommes porteurs de l'anomalie. Ainsi, le nombre d'enfants par homme atteint était significativement plus faible que le nombre d'enfants par femme porteuse. Des anomalies cryptiques de développement des gonades rapportées dans le BWS (10 % des cas) pourraient expliquer une certaine stérilité. Mais ne pourrait-on pas également invoquer, comme pour le gène *PEG3*, une moindre attirance pour le sexe opposé? De telles études, permettant de distinguer la baisse de la libido avec fécondité normale de la diminution de la fécondité, n'ont pas encore été réalisées chez les patients BWS.

La possibilité d'une implication de gènes soumis à empreinte dans certaines affections neuro-développementales a déjà été évoquée. Ces données pourraient renforcer cette hypothèse surtout pour les affections montrant un dimorphisme sexuel.

Les mystérieux effets transgénérationnels

Outre son implication possible dans certains comportements, l'empreinte parentale pourrait également jouer un rôle dans les effets transgénérationnels. Le rôle d'un héritage épigénétique dans les effets transgénérationnels avait bien été évoqué, il y a quelques années, mais n'avait pas fait l'objet d'une grande diffusion car rapidement suspecté d'un possible retour aux thèses attribuées à Lamarck [28, 29]. Bien que les observations ou les expériences soient nombreuses, aussi bien chez l'animal que chez les plantes, de nombreux biais pouvaient perturber l'interprétation des résultats. Pourtant avec un recul de plus de 50 ans, on peut aujourd'hui analyser les conséquences sur plusieurs générations de la réduction drastique de l'apport

calorique chez les femmes enceintes au cours de famines comme le siège de Leningrad (1942) ou à la fin de la Seconde Guerre mondiale en Hollande (1944-1945). Les petits enfants des femmes touchées par la restriction calorique durant le premier semestre de leur grossesse montrent une réduction de poids à la naissance ainsi qu'un risque accru d'obésité et de diabète à l'âge adulte [30].

D'autres observations sont également troublantes. Elles dépassent le cadre strict des effets maternels sur le fœtus ou celui de l'effet tumorigène du diéthylstilbestrol sur les filles de mères traitées. Il s'agit d'effets transgénérationnels de traitements chirurgicaux ou de carences chimio-induites. Les réactions d'un individu à l'administration d'une substance ou à une carence peuvent être observés à la génération suivante, voire cinq générations plus tard. Les effets rapportés sont consécutifs à des traitements par des hormones (thyroïde, parathyroïde), à l'ablation des glandes endocrines correspondantes, à la destruction des îlots de Langerhans (insulino-sécrétion), à des traitements par des médicaments (morphine), à des pratiques alimentaires (mastication de noix de betel et intolérance au glucose, ou restrictions alimentaires), ou à la réponse immunitaire et à certaines anomalies du développement [28, 31-34, 36]. Le plus étonnant est que ces effets sont observés en dehors de tout stimulus à l'âge adulte, non seulement à travers la lignée maternelle mais également, de manière inattendue, à travers la lignée paternelle et sur plusieurs générations. Les symptômes sont les mêmes que ceux observés après traitement de l'animal en période néonatale ou après le sevrage, ou pour d'autres avant l'accouplement.

Le rejet en bloc des thèses attribuées à Lamarck nous a probablement fait négliger de telles observations qui ne trouvaient que des explications souvent qualifiées d'hérétiques. Bien avant Darwin (*De l'origine des espèces*, 1859), au début XIX^e siècle, c'est à J.B. Lamarck que revient l'idée de la variabilité des espèces avec une conception évolutive du monde vivant. Ce principe d'une tendance innée de la vie vers le perfectionnement ne pouvait que rencontrer l'hostilité des tenants des idées philoso-

phiques de l'époque! Si quatre lois régissaient l'organisation des individus selon lui (1816), c'est essentiellement la quatrième loi fondée sur le principe de l'hérédité de l'acquis: «*tout ce qui a été acquis, tracé ou changé dans l'organisation des individus, pendant le cours de leur vie, est conservée par la génération et transmis aux nouveaux individus qui proviennent de ceux qui ont éprouvé ces changements*» qui a retenu l'attention de la postérité et fut âprement contestée pour être rejetée globalement.

Longtemps considérée comme impossible, la transmission de caractères acquis à la descendance, et sur plusieurs générations, pourrait en fait passer par un support épigénétique [35]. Sans altérer la séquence de l'ADN, des modifications épigénétiques non effacées lors du passage par la lignée germinale sont maintenant décrites chez plusieurs espèces. Il existe en effet une corrélation entre le niveau d'expression d'un gène et sa méthylation, ou bien la méthylation d'une séquence transposable insérée dans son voisinage. Le degré de méthylation d'un transposon, ou la répartition en mosaïque dans différentes cellules de formes méthylées et de formes non méthylées, peut effectivement expliquer l'expression variable d'un gène dans lequel il s'est inséré. En revanche les sauts de transposons, en principe au hasard, ne rendent pas compte des observations de plus en plus nombreuses d'effets transgénérationnels. Pour répondre rapidement à un stimulus donné, l'empreinte parentale pourrait représenter le support logistique nécessaire aux adaptations de l'espèce à son environnement, grâce à la flexibilité de modifications épigénétiques rapides et réversibles [36]. La transmission des effets transgénérationnels sur plusieurs générations remettrait au goût du jour le débat sur l'héritabilité des caractères acquis, une sorte de «pseudo-lamarckisme».

Un support épigénétique pour les effets transgénérationnels ?

Les travaux de Morgan *et al.* pourraient effectivement conforter l'hypothèse d'un support épigénétique [37]. Ces travaux montrent en effet la trans-

mission stable d'une modification épigénétique au locus Agouti (A), non effacée lors du passage à travers la lignée germinale femelle chez la souris. Le locus A est responsable de la coloration du pelage des souris sauvages et s'exprime uniquement dans les follicules pileux à un stade bien précis du cycle pileux. Différents allèles, comme l'allèle Avy, comportent l'insertion d'un transposon IAP (*intra-cisternal A particle*) qui entraîne l'expression ectopique du gène A qui est responsable d'une coloration jaune du pelage, d'obésité, de diabète et d'une susceptibilité accrue au développement de certaines tumeurs. Or les souris Avy/a montrent une expressivité variable de coloration du pelage allant de *yellow* (jaune) à *agouti*. Cette variabilité d'expression n'est pas liée à un effet maternel. En revanche elle est liée à l'acquisition d'une marque épigénétique transmise par la lignée maternelle et non effacée dans les cellules germinales femelles. Ceci n'est pas observé pour la lignée germinale mâle, puisqu'il n'y a pas de corrélation avec la coloration du pelage du parent mâle. Les travaux de Morgan démontrent que le spectre de coloration du pelage est corrélé au degré de méthylation de la séquence IAP, les pseudo-Agouti étant plus fortement méthylés que les *yellow*. Cet exemple montre bien que si l'insertion est capable d'interférer avec l'expression d'un gène, son degré de méthylation et/ou une méthylation différentielle selon l'origine parentale peuvent en moduler l'expression. Par ailleurs une alimentation de la mère riche en donneurs de méthyl entraîne une modification des proportions de phénotypes Agouti. Cependant on ne sait pas encore si l'établissement d'une modification épigénétique lié à un facteur environnemental est transmissible [38].

Chez l'homme, les séquences de type transposon, qui représentent près de 35% du génome, pourraient jouer un rôle analogue. Selon la théorie de «défense de l'hôte contre les séquences parasites», proposée par T. Bestor pour expliquer le rôle de la méthylation des séquences répétées, les transposons sont habituellement méthylés ce qui freine leurs déplacements et limite donc le risque d'insertion dans des séquences critiques

[39]. Or, une des caractéristiques des GSE est la présence d'une séquence répétée qui constitue le support du marquage différentiel originel ! Cette séquence est différente d'un gène à l'autre ou d'une espèce à l'autre et est située dans une région variable du gène [40].

Régions soumises à empreinte et effets transgénérationnels

Aujourd'hui, de nouvelles bases génétiques faisant intervenir une méthylation différentielle ayant toutes les caractéristiques de celle de l'empreinte parentale apparaissent [29, 36]. D'après E. Jablonka et M. Pembrey, grâce à l'empreinte parentale, les gènes capables de répondre seraient dotés de la flexibilité nécessaire pour s'adapter à de brusques changements de l'environnement [29, 36] (figure 2). Le fait que l'empreinte parentale puisse être

plus, l'empreinte peut aussi montrer d'importantes différences d'une espèce à l'autre. Ainsi *Igf2r* a une expression monoallélique maternelle chez la souris, alors que chez l'homme *IGF2R* a le plus souvent, mais avec quelques exceptions, une expression bi-allélique. Selon M. Pembrey, cela pourrait expliquer l'impact limité chez l'homme d'une réduction ou d'un excès calorique de la mère sur la croissance fœtale [36].

A cet égard, il est intéressant de noter l'existence d'empreinte parentale pour des régions chromosomiques précisément impliquées dans la survenue des effets physiologiques et métaboliques transgénérationnels déjà cités: (1) la région 11p15.5 avec des gènes comme celui de l'insuline et *IGF2*, impliqués dans le diabète de type I et de type II NIDDM et le poids à la naissance; (2) la région 6q dont la disomie uniparentale paternelle est associée à un diabète néonatal; (3) la région 15q11-q13

paramutation (du grec para = en marge, à côté), sont également invoqués. Dans le diabète de type I, la notion de l'implication d'une empreinte parentale remonte à plusieurs années. Pourtant la démonstration de son implication se heurtait à des résultats apparemment contradictoires. Puis des chercheurs ont eu l'idée de regarder non plus seulement l'origine parentale de l'allèle transmis mais aussi celle de l'allèle non transmis. Il est alors apparu clairement que la nature de l'allèle paternel « non transmis » était significativement corrélée à l'apparition d'un diabète. Des mécanismes de ce type ont été invoqués non seulement au locus majeur de susceptibilité au diabète insulino-dépendant de type I, le locus IDDM1 (HLA) mais aussi à un second locus mineur de susceptibilité, le locus IDDM2 (VNTR INS) [32, 41]. Une interaction entre un facteur environnemental ou un stress et ces allèles paternels non transmis a pu entraîner, au niveau des cellules germinales paternelles, des modifications épigénétiques, des épimutations, retrouvées à la génération suivante (Tableau 1). Ces données suggéraient l'implication possible d'un mécanisme de type paramutation, une interaction allélique qui se traduit par des changements héréditaires de niveau d'expression du gène. Ces mécanismes sont bien documentés chez certaines plantes: l'expression phénotypique de l'allèle paramutable (sensible à la paramutation) est diminuée après exposition à l'allèle paramutagénique (qui provoque la paramutation) [42].

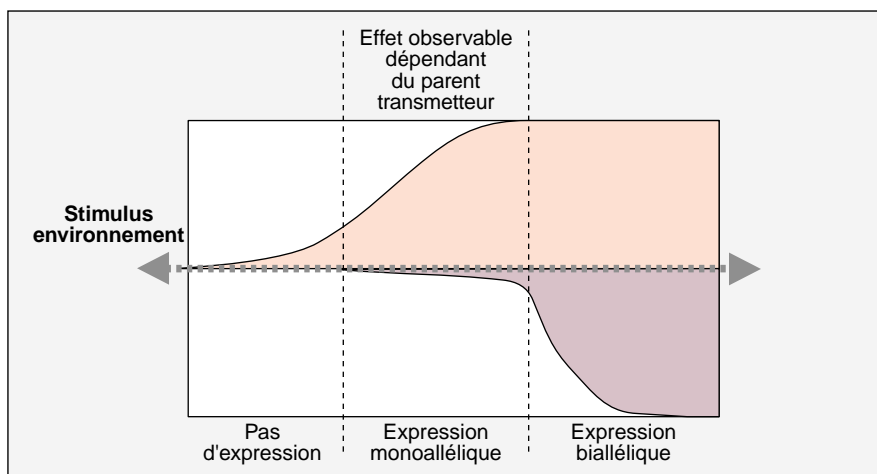


Figure 2. Un rôle « tampon » pour l'empreinte? Les gènes capables de répondre à un stimulus environnemental, ou à un stress, seraient dotés de la flexibilité nécessaire pour s'adapter à de brusques changements. En effet à partir d'une expression monoallélique un GSE pourrait facilement acquérir une expression bi-allélique voire annihiler totalement son expression, en éteignant provisoirement ses deux allèles. L'empreinte parentale aurait en quelque sorte un rôle tampon, représentant un réservoir d'« expressibilité » de certains gènes (avec l'autorisation de M. Pembrey [36]).

polymorphe à l'intérieur d'une même espèce corrobore cette hypothèse. En effet, chez l'homme, certains individus montrent une expression monoallélique pour *IGF2R*, *IGF2*, *P57KIP2* et *WT1*, alors que d'autres (déjà adaptés ?) ont une expression bi-allélique. De

dont la délétion paternelle est associée à l'obésité chez les patients PWS; (4) La région 20q avec le gène *GNAS* (voir *m/s* 1995, vol. 11, p. 105).

Par ailleurs, des mécanismes bien connus chez les plantes comme la

Le pourquoi des GSE

Plutôt que la théorie de Haig et Moore se bornant à un conflit d'intérêt entre les sexes ne faut-il pas rechercher ce qui, grâce à l'expression monoallélique d'un gène par empreinte parentale, favoriserait l'espèce, et non plus l'individu, en se limitant au père et/ou à la mère. Le dimorphisme sexuel accentué par l'empreinte sexuel contribuerait, par la diversité et surtout par la complémentarité des comportements des deux sexes, à l'avantage que procure la reproduction sexuée. L'influence de GSE sur les comportements adultes pourrait favoriser les rencontres par

Tableau I
ÉPIMUTATIONS CONTRE MUTATIONS CLASSIQUES (SOURIS, HOMME)

Caractéristiques	Mutation classique	Épimutation
Mutation de la lignée germinale transmissible à la descendance	+ oui	+ oui
Mutation de la lignée somatique transmissible à la descendance	+, (a) Non	+, (a) Non
Fréquence	10^{-4} à 10^{-7}	1 à $\neq 10^{-2}$ en présence du stimulus
Plusieurs séquences affectées simultanément	Non (b)	Oui
Plusieurs individus affectés simultanément	Non (b)	Oui
Ciblage de séquences	Non (b)	Oui
Effet	Qualitatif ou quantitatif	Quantitatif
Durée, nombre de générations affectées	Infini	1 à plusieurs
Réversibilité	Rare	Fréquente

Une mutation classique implique un changement de base(s) au niveau de la séquence nucléotidique. Une épimutation ne modifie pas la séquence nucléotidique mais entraîne une modification du comportement (abolition ou diminution de l'expression ou au contraire activation de l'expression) de cette séquence, par méthylation, compaction de la chromatine, fixation de facteurs protéiques, ou bien acétylation des histones. Comme les mutations classiques, seules les épimutations touchant la lignée germinale sont transmissibles à la descendance et peuvent donc affecter l'individu à différents stades. Les mutations classiques ainsi que les épimutations affectant la lignée somatique ne sont pas transmissibles, à moins qu'elles ne se produisent à un stade précoce avant la différenciation des 2 lignées. Les épimutations présentent plusieurs avantages par rapport aux mutations classiques: elles sont plus fréquentes [29, 46], elles peuvent être ciblées et ce de manière coordonnée sur plusieurs locus à la fois, leur durée dans le temps dépendra non seulement du fond génétique mais aussi de la mémoire épigénétique de la réponse et surtout elles peuvent être réversibles. Elles se traduisent par des effets quantitatifs modulables et vraisemblablement moins délétères que les mutations classiques qui peuvent altérer la fonction du gène. De plus ces épimutations peuvent se produire simultanément chez plusieurs individus s'ils sont soumis au même stimulus. (a) Une mutation classique ou une épimutation, peut se propager de façon clonale si elle confère un avantage sélectif à la cellule et aboutir éventuellement à une tumeur. (b) Une substance peut être mutagène pour différentes séquences en formant des adduits à l'ADN ou en interférant avec les capacités de réparation de l'ADN ou avec des mécanismes de modifications épigénétiques.

une meilleure sociabilité pour les filles (Xq28) et aider les mâles à trouver plus facilement les femelles en œstrus (Peg3) ou à asseoir leur dominance vis-à-vis des autres mâles (X). Si les femmes ont été sélectionnées pour avoir de meilleures aptitudes sociales que les hommes, cette information doit être apportée par l'X paternel. L'avantage qu'il y aurait à ce que ce locus (ou d'autres sur le chromosome X) soit soumis à empreinte est probablement plus grand pour les fils que pour les filles et pourrait fort bien avoir contribué à la dominance sociale des mâles [18]. Enfin les GSE pourraient conférer une meilleure aptitude à procréer (11p15.5), favoriser les comportements maternels tel le « *nurturing* » (Peg1, Peg3) [43], ou la placentopha-

gie pour soustraire les petits aux prédateurs (Peg1/MEST, Peg3), favoriser la cohésion des individus à l'intérieur d'un groupe par une défense et un attachement mutuels [44, 45]. Plutôt que de contribuer à la guerre des sexes, l'empreinte parentale serait ainsi le support d'une coopération solidaire entre les individus et entre les générations à l'intérieur d'une même espèce pour assurer sa survie. Cette solidarité entre générations peut aussi s'étendre aux interactions avec l'environnement, à une pérennisation rapide d'effets liés à des expériences vécues. Le phénotype « Star » (défauts caractéristiques de pigmentation, ou piedbaldisme, surdité avec anomalies de l'appareil vestibulaire, hétérochromie de l'iris, et cryptorchidisme), qui accompagne la domesti-

cation chez le renard, survient avec une étonnante fréquence: 10^{-2} à 10^{-3} [46]. L'effet maternel, la proportion réduite d'homozygotes dans la descendance d'hétérozygotes, le caractère semi-dominant, et la pénétrance variable offrent toutes les caractéristiques voulues pour être liées à un mécanisme épigénétique. Ayant éliminé toutes les autres explications possibles, l'analyse génétique exhaustive des chercheurs russes publiée en 1981 pressentait déjà de tels mécanismes [46]. L'empreinte parentale, support épigénétique des effets transgénérationnels, pourrait correspondre à une manière de s'adapter rapidement à des changements de ressources (obésité, diabète), de type d'agressions (défenses immunitaires, allergies) [47-49] ou à des change-

ments climatiques pour augmenter les capacités de survie non seulement de l'individu mais aussi de sa descendance. Ces épimutations éviteraient à l'espèce d'avoir à attendre la sélection naturelle grâce à la mutation « néodarwinienne » salvatrice, et ce d'autant plus que la méthylation pourrait être réversible, après quelques générations, et permettre de revenir à l'état antérieur ! Mais il est également intéressant de noter que la méthylation de l'épimutation pourrait aussi favoriser la survenue d'une véritable mutation de type méthyl C → T. Un gène ainsi ciblé par méthylation aurait un risque plus grand d'être altéré définitivement si la pression liée à l'environnement maintenait l'épimutation sur un grand nombre de générations.

Si ces données sont encore parcelaires, la pertinence des questions a le mérite de réveiller l'intérêt pour l'étude des effets transgénérationnels. Ces études devraient aussi permettre de susciter un peu plus de considération pour la quatrième loi de Lamarck en essayant certes de nuancer le « tout ce qui a été acquis... est conservé... », et de réconcilier les différentes théories sur l'évolution des espèces à condition, surtout, d'éviter d'amalgamer épigénétique et génétique. En effet ce n'est pas tant la notion de transmission des caractères acquis qui différencie Lamarck et Darwin, car tous deux y croyaient. Pour Lamarck, ces caractères en eux-mêmes étaient le moteur de l'évolution par adaptation/transformation, alors que pour Darwin, qui ignorait tout des gènes, ce moteur était la sélection naturelle. Ainsi on pourrait considérer comme « lamarckien » la transmission de caractères acquis comme la méthylation, ou la conformation chromatiniennne, puisque ces modifications épigénétiques semblent bien avoir une valeur adaptative et évolutive ■

RÉFÉRENCES

- Morison IM, Reeve AE. A catalogue of imprinted genes and parent-of-origin effects in humans and animals. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1599-609.
- Diatloff-Zito C. Evolutionary study across vertebrate species of chromosomes with the major imprinted clusters defines common ancestral relationships. *Abstracts Febs* 1999; s203.
- Tweedie S, et al. Vestiges of a DNA methylation system in *Drosophila melanogaster*? *Nat Genet* 1999; 23: 389-90.
- Scott RJ, Spielman M, Bailey J, Dickinson HG. Parent-of-origin effects on seed development in *Arabidopsis thaliana*. *Development* 1998; 125: 3329-41.
- Hurst LD. Peromysci, promiscuity and imprinting. *Nat Genet* 1998; 20: 315-6.
- Tilghman SM. The sins of the fathers and mothers: genomic imprinting in mammalian development. *Cell* 1999; 96: 185-93.
- Babinet C. L'empreinte génomique parentale. *Med Sci* 1992; 8: 65-70.
- Nicholls RD, Saitoh S, Horsthemke B. Imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. *Trends Genet* 1998; 14: 194-200.
- Li M, Squire JA, Weksberg R. Molecular genetics of Wiedemann-Beckwith syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 79: 253-9.
- Moore T, Haig D. Genomic imprinting in mammalian development: a parental tug-of-war. *Trends Genet* 1991; 7: 45-9.
- Itier JM, et al. Imprinted gene in postnatal growth role. *Nature* 1998; 393: 125-6.
- Allen ND, et al. Distribution of parthenogenetic cells in the mouse brain and their influence on brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 10782-6.
- Keverne EB, Fundele R, Narasimha M, Barton SC, Surani MA. Genomic imprinting and the differential roles of parental genomes in brain development. *Brain Res Dev Brain Res* 1996; 92: 91-100.
- Pagel M. Mother and father in surprise genetic agreement. *Nature* 1999; 397: 19-20.
- Bocchetta A, Piccardi MP, Martinelli V, Quesada G, Del Zompo M. Maternal inheritance of manic depression in hemizygotes for the G6PD- Mediterranean mutation. Indirect evidence for Xq28 transmission in Sardinia. *Psychiatr Genet* 1999; 9: 63-8.
- Iwasa Y. The conflict theory of genomic imprinting: how much can be explained? *Curr Top Dev Biol* 1998; 40: 255-93.
- Skuse DH, et al. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature* 1997; 387: 705-8.
- Skuse DH. Genomic imprinting of the X chromosome: a novel mechanism for the evolution of sexual dimorphism. *J Lab Clin Med* 1999; 133: 23-32.
- Naumova AK, Leppert M, Barker DF, Morgan K, Sapienza C. Parental origin-dependent, male offspring-specific transmission-ratio distortion at loci on the human X chromosome. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1493-9.
- Thornhill AR, Burgoyne PS. A paternally imprinted X chromosome retards the development of the early mouse embryo. *Development* 1993; 118: 171-4.
- Carrel L, Cottle AA, Goglin KC, Willard HF. A first-generation X-inactivation profile of the human X chromosome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 14440-4.
- McGuffin P, Scourfield J. Human genetics. A father's imprint on his daughter's thinking. *Nature* 1997; 387: 652-3.
- Viville S, Lefebvre L. Empreinte génomique, comportement maternel et conflit d'intérêt reproductif. *Med Sci* 1999; 15: 528-34.
- Lefebvre L, Viville S, Barton SC, Ishino F, Keverne EB, Surani MA. Abnormal maternal behaviour and growth retardation associated with loss of the imprinted gene Mest. *Nat Genet* 1998; 20: 163-9.
- Li L, Keverne EB, Aparicio SA, Ishino F, Barton SC, Surani MA. Regulation of maternal behavior and offspring growth by paternally expressed Peg3. *Science* 1999; 284: 330-3.
- Moglabey YB, Kircheisen R, Seoud M, El Mogharbel N, Van den Veyver I, Slim R. Genetic mapping of a maternal locus responsible for familial hydatidiform moles. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 667-71.
- Moutou C, Junien C, Henry I, Bonaiti-Pellié C. Beckwith-Wiedemann syndrome: a demonstration of the mechanisms responsible for the excess of transmitting females. *J Med Genet* 1992; 29: 217-20.
- Campbell JH, Perkins P. Transgenerational effects of drug and hormonal treatments in mammals: a review of observations and ideas. *Prog Brain Res* 1988; 73: 535-53.
- Jablonka E, Lachmann M, Lamb MJ. Evidence, mechanisms and models for the inheritance of acquired characters. *J Theor Biol* 1992; 158: 245-68.
- Grangé G, Dupont JM, Jeanpierre M. Gènes et retards de croissance intra-utérins. *Med Sci* 1999; 15: 82-5.
- Boucher BJ, Ewen SW, Stowers JM. Betel nut (*Areca catechu*) consumption and the induction of glucose intolerance in adult CD1 mice and in their F1 and F2 offspring. *Diabetologia* 1994; 37: 49-55.
- Bennett ST, Wilson AJ, Esposito L, et al. Insulin VNTR allele-specific effect in type 1 diabetes depends on identity of untransmitted paternal allele. The IMDIAB Group. *Nat Genet* 1997; 17: 350-2.
- Dunger DB, Ong KK, Huxtable SJ, et al. Association of the INS VNTR with size at birth. ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *Nat Genet* 1998; 19: 98-100.
- Paquette J, Giannoukakis N, Polychronakos C, Vafiadis P, Deal C. The INS 5' variable number of tandem repeats is associated with IGF2 expression in humans. *J Biol Chem* 1998; 273: 14158-64.

RÉFÉRENCES

35. Trends in Genetics, S.I. Epigenetics, a special issue. *Trends in Genetics* 1997; 13: 293-341.

36. Pembrey M. Imprinting and transgenerational modulation of gene expression; human growth as a model. *Acta Genet Med Gemellol* 1996; 45: 111-25.

37. Morgan HD, Sutherland HG, Martin DI, Whitelaw E. Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse. *Nat Genet* 1999; 23: 314-8.

38. Wolff GL, Kodell RL, Moore SR, Cooney CA. Maternal epigenetics and methyl supplements affect agouti gene expression in Avy/a mice. *Faseb J* 1998; 12: 949-57.

39. Smit A. The origin of interspersed repeats in the human genome. *Cur Op Genet Dev* 1996; 6: 743-8.

40. Neumann B, Kubicka P, Barlow DP. Characteristics of imprinted genes. *Nature Genetics* 1995; 9: 12-3.

41. Sasaki T, Nemoto M, Yamasaki K, Tajima N. Preferential transmission of maternal allele with DQA1*0301-DQB1*0302 haplotype to affected offspring in families with type 1 diabetes. *J Hum Genet* 1999; 44: 318-22.

42. Hollick JB, Dorweiler JE, Chandler VL. Paramutation and related allelic interactions. *Trends Genet* 1997; 13: 302-8.

43. Bridges RS. The genetics of motherhood. *Nat Genet* 1998; 20: 108-9.

44. Kinsley CH, Madonia L, Gifford GW, et al. Motherhood improves learning and memory. *Nature* 1999; 402: 137-8.

45. Kendrick KM, Hinton MR, Atkins K, Haupt MA, Skinner JD. Mothers determine sexual preferences. *Nature* 1998; 395: 229-30.

46. Belyaev DK, Ruvinsky AO, Trut LN. Inherited activation-inactivation of the star gene in foxes: its bearing on the problem of domestication. *J Hered* 1981; 72: 267-74.

47. Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature* 1999; 402: B5-11.

48. Hurst LD, McVean GT. Growth effects of uniparental disomies and the conflict theory of genomic imprinting. *Trends Genet* 1997; 13: 436-43.

49. Chess, A. Expansion of the allelic exclusion principle? *Science* 1998; 279: 2067-8.

TIRÉS À PART

C. Junien.

ms2000

Summary

Parental imprinting: from tug of war to solidarity between the generations

While both alleles of the great majority of our genes generally contribute equally to the corresponding gene product, genes that undergo genomic imprinting are monoallelically expressed, either from the paternal allele or from the maternal allele. Until recently, the studies of the effects of departure from this monoallelic expression have been restricted to the impact of this imbalance on fetal growth and development supporting the theory of the parental « tug of war ». Now several reports, either in man or in mice, on new genes expressed also in adult brain shed a new light on the possible roles of genomic imprinting in adult social and cognitive behavior with unexpected marked differences between males and females. Moreover, epigenetic alterations such as those responsible for genomic imprinting could represent a buffering system capable to endorse adaption to environmental factors by silencing or enhancing expression of monoallelically expressed genes. Failure to erase these epimutations in the germline would lead to stable transgenerational effects. This may revive the long debate on the inheritance of acquired characters as a tool for adaption/evolution proposed almost a century ago by J.B. Lamarck. It is therefore probably time to think more about the advantages that genomic imprinting could confer to the survival of a species through solidarity between the generations.