La recherche fondamentale modifie-t-elle l'approche des biotechnologies ?

Description

Les techniques de biotechnologies ne sont pas les seules à avancer en laboratoire. La recherche fondamentale aussi. Cette nouvelle compréhension du vivant, toujours en mouvement, modifie souvent les modèles existants. La méthylation de l'ADN, une des nouvelles techniques de transformation du vivant, est un exemple type des avancées en science fondamentale et en biotechnologies. Inf'OGM a interrogé Vincent Colot, spécialiste de cette méthylation, sur les changements de vision du vivant que ces nouvelles connaissances peuvent impliquer.

Les travaux sur la méthylation (cf. encadré ci-dessous) de l'ADN, dont vous êtes l'un des spécialistes, montrent notamment que le fonctionnement de l'ADN et les mécanismes d'hérédité ne sont pas qu'affaire de séquences. La vision mécanique du génome, que l'on retrouve par exemple avec la transgénèse, semble donc devoir évoluer. Partagez-vous ce constat et jusqu'où croyez-vous que cette évolution puisse aller ?

Avant tout, il faut souligner que la méthylation de l'ADN, bien que très répandue dans le monde vivant, est notamment absente chez la levure du boulanger ou la drosophile, deux espèces modèles en génétique. Cela étant dit, il est vrai que chez les organismes possédant cette modification, dont les plantes et les mammifères, la méthylation de l'ADN peut affecter l'expression des gènes et être transmise dans certains cas sur plusieurs générations. Ainsi donc, une même séquence d'ADN peut être méthylée ou non, et ce de façon héritable. De fait, les expériences de transgénèse chez les plantes (et dans une moindre mesure chez les mammifères) ont montré que plus ou moins fréquemment, l'expression du gène introduit tend à s'estomper, en lien avec une méthylation progressive de sa séquence. Par ailleurs, nous disposons dorénavant de nombreux exemples de mutants phénotypiques spontanés ou induits dont l'origine n'est pas une mutation de la séquence de l'ADN mais ce que l'on appelle une « épimutation », comme une perte ou un gain de méthylation. L'enjeu des recherches actuelles est double : il s'agit d'une part de comprendre les mécanismes responsables de l'acquisition et de la transmission au travers des générations d'états de méthylation différentiels d'une même séquence ; et d'autre part de déterminer l'importance de cette autre composante de la génétique, tant dans le cadre des populations naturelles qu'en amélioration des plantes et génétique animale.

La méthylation de l'ADN : modifier le phénotype sans modifier la séquence génétique

La méthylation de l'ADN est l'un des processus intervenant naturellement dans des phénomènes dits épigénétiques, provoquant des changements héréditaires et réversibles dans l'expression et la fonction des gènes, sans que la séquence d'ADN ne soit altérée. Ainsi la méthylation d'une séquence d'ADN modifie l'expression d'un ou plusieurs gènes en jouant non sur la séquence elle-même, mais sur le nombre de molécules chimiques, des radicaux méthyle, accrochées à cette séquence. L'introduction de ces radicaux méthyle peut être induite artificiellement par l'introduction d'un ARN

correspondant au gène dont on veut modifier l'expression, ou encore d'un transgène particulier permettant la synthèse de cet ARN. L'ARN, signal inducteur, déclenche alors dans la cellule la méthylation et l'expression du gène visé sera modifiée. Ces nouveaux profils d'expression qui dépendent donc non pas de la séquence d'ADN mais de son "état" peuvent se transmettre d'une génération à l'autre si la séquence concernée se trouve dans les cellules germinales. Cette technique permet donc d'envisager de modifier le phénotype d'une plante sans en modifier la séquence génétique. De manière inattendue, si l'on suit les principes de génétique classique, il a été ainsi montré, sur une population de colza, que des individus pouvaient être génétiquement identiques mais posséder des caractéristiques physiologiques et agronomiques différentes. Ces différences sont le fruit de caractères épigénétiques qui ouvrent aux chercheurs des nouvelles voies de sélection et d'amélioration des plantes encore très peu explorées.

Extrait de « Nouvelles techniques de manipulation du vivant, pour qui ? Pour quoi ? », coll. Emergence, édition PEUV, octobre 2011, 80 pages

D'ores et déjà, des entreprises comme Bayer utilisent la méthylation de l'ADN pour modifier génétiquement des plantes et leur faire acquérir de nouvelles caractéristiques. Que pensez-vous, scientifiquement parlant, de ces travaux au regard des connaissances actuelles ?

Je les trouve parfaitement pertinents, même si comme je viens de le mentionner, beaucoup reste à comprendre du ciblage précis d'une méthylation (ou déméthylation) et des modalités de sa transmission stable au travers des générations, en absence du signal inducteur ([cf. encadré ci-dessous](#)). Par ailleurs, la dynamique des états de méthylation lors du cycle de vie des plantes est encore mal connue, et il n'est pas certain que des approches telles que celles développées par Bayer permettent autre chose qu'une modulation grossière du niveau d'expression des gènes cibles, sans toucher à leur régulation spatio-temporelle. Sur un autre plan, il est important de remarquer que nous sortons ici du cadre classique des OGM, car le gène dont on vise à changer l'état de méthylation en vue de modifier son expression, garde la même séquence.

Une autre notion évoluée, celle d'ADN poubelle. Les « récentes » avancées ont montré que cet ADN poubelle contient des séquences régulant l'expression de gènes par exemple [1]. A l'image de l'épigénétique faisant évoluer notre vision du fonctionnement de l'ADN, cette notion d'ADN poubelle est-elle vouée à disparaître ?

C'est ma conviction intime. Chaque nouveau génome séquencé nous rappelle le caractère incontournable des séquences répétées, mobiles ou non, dans le monde eucaryote [2] et la contribution majeure de cet ADN qualifié d'« égoïste » ou « poubelle » (cf. encadré ci-dessous) à la régulation de l'expression des gènes. De fait, une grande partie des contrôles épigénétiques s'exerçant sur les gènes résulte de la présence de séquences d'ADN égoïste à proximité ou en leur sein, et ce sont le plus souvent ces séquences qui montrent des états de méthylation héréditaires. Cependant, nous savons aussi que des pertes ou des gains parfois importants d'ADN poubelle peuvent se produire sans conséquence apparente pour les individus affectés, en raison du caractère hautement redondant des séquences qui le composent.

Plus globalement, les biotechnologies se développent en diversifiant les techniques utilisées. Pourtant, si l'on considère les avancées de connaissances scientifiques que l'on vient d'évoquer, et si on lit le rapport 2007 du projet ENCODE [3], on s'aperçoit que la notion même de gène n'est pas facile à appréhender pour les scientifiques. N'est-ce pas paradoxal ?

Je ne vois pas de paradoxe ici, mais plutôt le constat que tant qu'il s'agit de modifier le produit final d'un gène, protéine ou ARN [expression d'une nouvelle protéine Cry par exemple, expression d'une protéine native sous forme mutée afin de ne plus être sensible à l'action d'un herbicide...], les choses sont relativement faciles, car la définition du gène est donnée ici par le code génétique ou la correspondance entre séquence d'ADN et d'ARN. A l'inverse, la situation est beaucoup plus problématique lorsque l'on cherche à modifier la régulation de l'expression des gènes. En effet, si comme l'ont fait Jacob et Monod, il est aisé d'identifier les séquences régulatrices des gènes bactériens, la tâche devient quasi insurmontable pour de très nombreux eucaryotes, dont les plantes et les mammifères, du fait de la contribution de l'ADN égoïste / poubelle à la régulation.

ADN poubelle, ADN égoïste

La notion « ADN poubelle » date des années 70. Représentant environ 98% du génome, elle désignait couramment la portion d'ADN pour laquelle la fonction est inconnue. Mais, comme le souligne Vincent Colot, les avancées en recherche fondamentale ont montré que cet ADN (tout ou partie) participe à la régulation de l'expression des gènes [4]. L'expression « ADN égoïste » souligne le fait que certaines parties de l'ADN puissent être présentes dans le génome sans rien apporter de particulier, apparemment, à la cellule le contenant. Cet ADN profiterait donc de la machinerie cellulaire pour être répliqué et transmis aux générations suivantes. La notion même de gène égoïste renvoie à une notion de sociobiologie posant que l'évolution se fait par les gènes, « *ce qui est transmis de génération en génération, [étant] les gènes et seulement les gènes* » [5].

date créée

13 Fév 2012