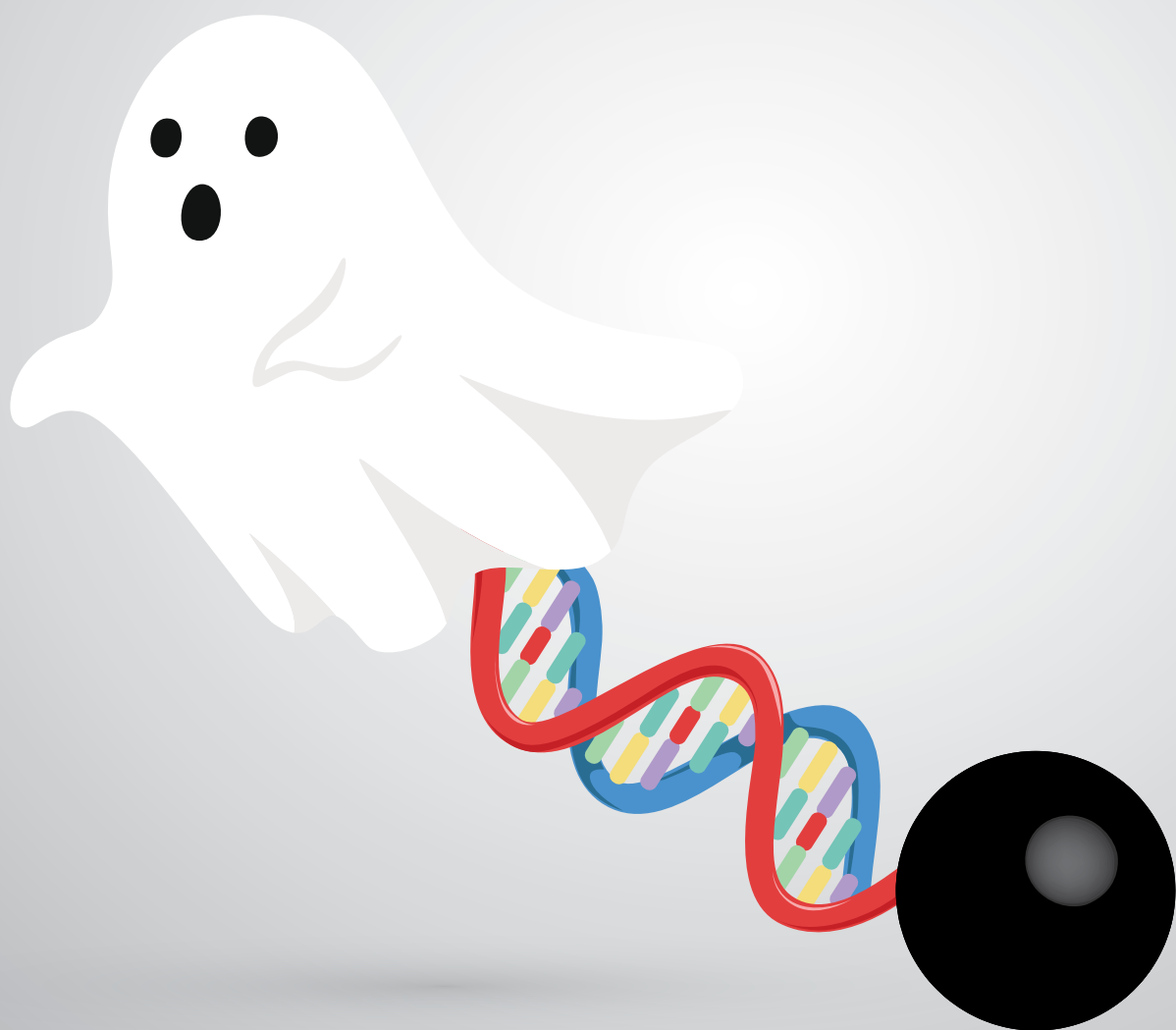




LES FANTÔMES DU PASSÉ

Notre ADN est une maison hantée ouverte aux quatre vents, une sorte d'auberge espagnole où cohabitent des spectres de diverses natures. Ainsi, dans un lointain passé, des virus ont abandonné leur patrimoine génétique dans celui de notre espèce, et y survivent en mode « zombie ». Ne les craignez pas, nous leur devons étonnamment beaucoup ! Autres spectres, les empreintes des rencontres de nos ancêtres avec des cousins d'autres espèces. Certaines sont connues, comme les Néandertaliens, d'autres, inconnues dans le registre fossile, ne sont révélées que par l'intelligence artificielle. Une chose est sûre, il y a foule dans le noyau de nos cellules.

L'ESSENTIEL

● Plus de 40% de notre ADN est constitué d'éléments génétiques mobiles, des transposons, contre seulement 3% pour les parties codantes de nos gènes.

● Parmi ces transposons, dont certains sont les vestiges d'anciens virus, beaucoup se multiplient et se dispersent selon un mécanisme de « copier-coller ».

● Ce faisant, ils modifient en profondeur le fonctionnement des gènes et créent de nouveaux réseaux de régulation géniques.

● Les conséquences sont parfois délétères, mais c'est aussi à de tels événements que l'on doit l'apparition de l'immunité innée, du placenta, de la plasticité synaptique...

L'AUTEUR



GAËL CRISTOFARI dirige l'équipe Rétrotransposons et plasticité du génome, à l'Ircan (CNRS Inserm, université Côte d'Azur), à Nice.

Des architectes du génome venus du passé

Vestiges des temps anciens, les rétrotransposons sont des fragments d'ADN mobiles, parfois d'origine virale. Ces « gènes sauteurs » apportent une plasticité inouïe aux génomes des êtres vivants, bien au-delà des simples mutations.

L

e 14 avril 2003, était annoncé l'achèvement du projet génome humain: on disposait enfin du séquençage complet de l'ADN de notre espèce. À la joie de l'exploit accompli succéda bien vite l'incompréhension: la partie codante des gènes (les exons), celle qui est

traduite en protéines représente seulement quelques pourcents de notre ADN. En quoi consiste le reste de notre génome? La vaste majorité de nos chromosomes est en fait constituée de séquences hautement répétées et dispersées: des transposons. Nos chromosomes sont un océan de tels transposons où émergent quelques îlots d'exons perdus.

Ces transposons, aussi surnommés éléments génétiques mobiles, éléments transposables ou gènes sauteurs, sont des fragments d'ADN capables de se répliquer et de se disperser dans les chromosomes, grâce à une machinerie moléculaire spécialisée, souvent codée par l'élément lui-même. Quel est leur rôle? Vestiges d'un passé pouvant être lointain, parfois en franchissant les barrières interespèces, ils ont acquis des fonctions pour certaines essentielles, par exemple en rendant possible la formation du placenta. Cependant, il arrive aussi que les transposons sèment le trouble dans nos cellules ➤



Le placenta, et donc l'installation du fœtus dans l'utérus, est le produit de l'expression de gènes particuliers que l'espèce humaine doit à des rétrovirus endogènes domestiqués au cours de l'évolution.

> et y déclenchent des processus pathologiques, notamment cancéreux.

« COUPER-COLLER » OU « COPIER-COLLER » ?

On distingue deux grandes familles de transposons (voir la figure ci-contre) selon leur mode de fonctionnement, soit « couper-coller », soit « copier-coller ». Les premiers sont capables de s'exciser sous forme d'ADN, et de se réinsérer ailleurs dans le génome. Ils composent la famille des transposons à ADN, souvent simplement nommés transposons.

L'autre famille, celle des « copier-coller », est la plus abondante chez les humains. Un élément du génome est d'abord transcrit en ARN, puis cet ARN est converti en ADN et intégré ailleurs dans le génome. On parle alors de rétrotransposons. Une enzyme clé de ce processus est la transcriptase inverse qui recopie un ARN sous forme d'ADN. Cette enzyme est partagée avec les rétrovirus, comme le VIH, dont ils sont sans doute les ancêtres. D'ailleurs, la distinction entre rétrotransposons et rétrovirus est parfois floue : certains rétrotransposons ont pris leur indépendance vis-à-vis de leur hôte originel après avoir acquis un gène d'enveloppe et sont devenus des rétrovirus. Inversement, certains rétrovirus ont infecté la lignée germinale de leur hôte (les cellules sexuelles) et se comportent désormais comme des rétrotransposons, transmis d'une génération à l'autre.

Malgré leur abondance, seule une petite fraction des rétrotransposons peut se répliquer chez les humains modernes. La plupart sont des reliques d'événements anciens, certains ayant eu lieu au cours de l'évolution des primates ou des mammifères, ou encore plus anciens, lors de l'apparition des vertébrés. S'ils ont perdu depuis leur pouvoir réplcatif au cours de l'évolution, des mutations les modifiant petit à petit, certains ont acquis d'autres fonctions, nous y reviendrons.

Une seule sous-famille est toujours hautement active dans notre génome : les rétrotransposons LINE-1 (pour *Long interspersed element 1*) ou L1, qui n'ont pas d'origine virale. Ils assistent par ailleurs la réplcation (on parle de rétrotransposition) d'autres éléments transposables qui ne codent pas de transcriptase inverse, comme les séquences Alu ou SVA. Cependant, parmi les centaines de milliers de copies d'éléments L1 de notre génome, seule une centaine est en mesure de générer de nouvelles copies. Ces L1 sont tous caractéristiques des humains, nos proches cousins, chimpanzés et gorilles, ayant leur propre famille d'éléments transposables actifs.

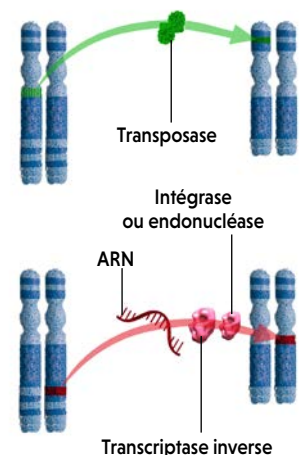
Depuis le séquençage initial du génome humain, qui portait sur un très petit nombre d'individus, pour établir une carte de référence, les génomes de milliers d'individus ont été séquencés à travers le monde entier. Bien que

similaires, ils diffèrent tous de façon plus ou moins importante. Ces variations génétiques sont de simples modifications de nucléotides, mais aussi parfois des changements de plus grande échelle, comme de larges délétions ou insertions, notamment d'éléments transposables. Ainsi deux individus se distinguent en moyenne en environ 300 positions chromosomiques pour ce qui concerne la présence ou l'absence d'un élément L1. En tenant compte de l'ensemble des éléments transposables, cela représente pour chaque individu environ 1 200 variants, soit 700 000 paires de bases.

Les conséquences sur l'expression des gènes sont importantes. En effet, l'une des propriétés remarquables des éléments transposables est de contenir des séquences fonctionnelles régulatrices de l'expression de leurs propres gènes utilisées lors de leur réplcation. Ils attirent également toute une machinerie épigénétique (voir l'entretien d'E. Heard et de V. Colot, page 52) qui conduit à leur répression. Dès lors, leur insertion dans ou près d'un gène se traduit parfois en l'inactivation de ce dernier. Les conséquences peuvent être plus subtiles : modification du niveau d'expression du gène, perturbation du profil spatiotemporel de son expression, voire création de nouvelles formes de gènes ou d'une dépendance à des facteurs environnementaux.

Le programme transversal « variabilité génomique » coordonné par l'Inserm est un consortium d'une douzaine de laboratoires français qui vient de démarrer. Ce projet qui s'appuie sur le séquençage complet du génome de 4 000 individus dans toute la France vise à comprendre le rôle joué par les gènes et leurs variants sur le développement des pathologies. Il comprend un volet, piloté par notre équipe, sur la diversité génétique due aux éléments transposables. On espère qu'il nous éclairera sur la prédisposition génétique à

La plupart des rétrotransposons actifs chez les humains modernes sont des reliques d'événements anciens



« Couper-coller » ou « copier-coller » ? Les transposons à ADN (*en haut*) fonctionnent selon le premier mode : le fragment d'ADN se déplace et s'insère ailleurs dans le génome grâce à une enzyme, la transposase. Les rétrotransposons (*en bas*) sont quant à eux d'abord copiés en un ARN (l'ADN initial reste en place), celui-ci étant ensuite transcrit par une transcriptase inverse en un nouvel ADN. Ce dernier est enfin inséré dans un chromosome.

certaines pathologies, comme les maladies cardiovasculaires, neurologiques ou cancéreuses.

À la fin des années 1980, Haig Kazazian, à l'université John Hopkins, à Baltimore, aux États-Unis, étudiait les mutations responsables de l'hémophilie. Il a découvert des insertions d'éléments L1 dans la région codant du gène du facteur VIII (un acteur de la coagulation), chez des patients hémophiles. Aucun des parents ne possédait ces insertions.

Cette observation était remarquable à plus d'un titre: non seulement elle démontrait qu'il existait bien des éléments transposables actifs chez les humains, mais aussi qu'ils pouvaient conduire à des maladies génétiques. On sait aujourd'hui que ces insertions hérissables peuvent se produire dans les cellules sexuelles, spermatozoïdes et ovules, des parents. On estime que un nouveau-né sur 15 pourrait être doté d'un nouveau rétrotransposon inséré. Heureusement, toutes ces nouvelles insertions ne provoquent pas systématiquement des maladies génétiques!

DES MOSAÏQUES GÉNÉTIQUES

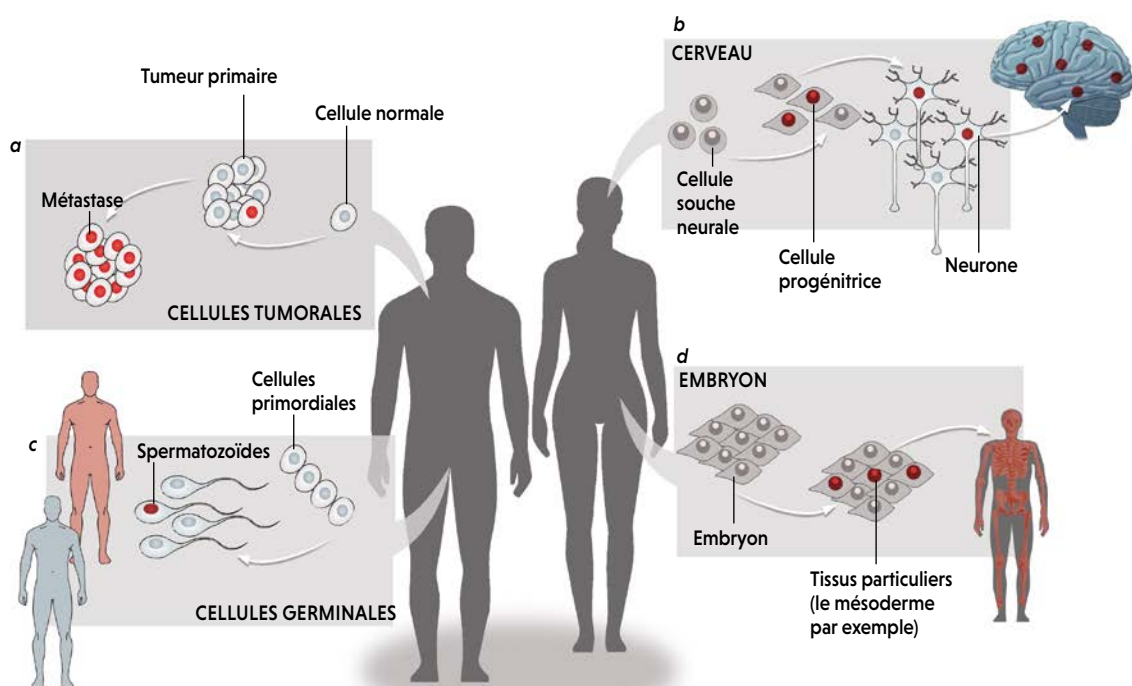
Les travaux de Haig Kazazian, et plus récemment, ceux que nous avons menés avec l'équipe de Jose-Luis Garcia-Perez, à l'université d'Édimbourg, montrent que le processus de rétrotransposition peut aussi avoir lieu lors des premières étapes du développement embryonnaire. Ainsi, certaines cellules de l'organisme ou du placenta sont le siège d'insertions et d'autres non. Beaucoup d'entre nous sommes des chimères génétiques. Les insertions embryonnaires deviennent héréditaires si elles ont lieu avant la différenciation des cellules à l'origine des cellules sexuelles (ovules et spermatozoïdes).

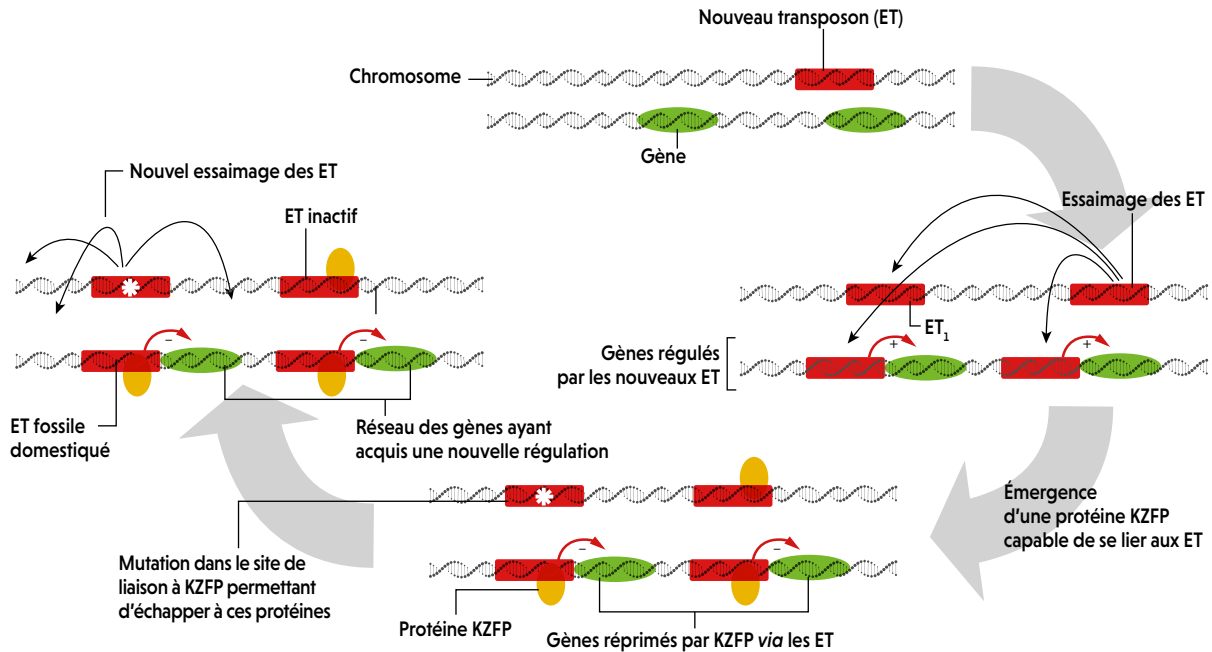
Cette mosaïque génétique peut survenir plus tardivement, lors du développement embryonnaire, ou même chez l'adulte! Dans la plupart des tissus adultes, les rétrotransposons L1 sont réprimés par une multitude de mécanismes cellulaires qui bloquent leur expression et leur répllication. Il existe cependant des exceptions notables. Les travaux d'Alysson Muotri et Fred Gage, au Salk Institute, à San Diego, ont montré que les rétrotransposons sont réactivés dans le cerveau chez l'être humain et les rongeurs. Depuis leur découverte initiale en 2005, nous ne savons toujours pas quelles sont les conséquences de ce phénomène: est-ce un processus normal, voire important pour les fonctions cérébrales ou la complexité de notre cerveau? Une suractivité des rétrotransposons peut-elle être à l'origine de maladies neurologiques ou neurodégénératives, telles que la schizophrénie ou la maladie de Parkinson? Ces questions ont ouvert un champ de recherche très intense.

Le laboratoire de Fred Gage a récemment révélé, chez la souris, que l'accumulation de nouvelles copies de L1 pouvait être influencée par les premières expériences de la vie, reliant ainsi environnement et altérations génétiques dans le cerveau. Les rétrotransposons L1 sont également fréquemment réactivés dans les tumeurs humaines. Le groupe de Kathleen Burns, à l'université John Hopkins, a détecté la machinerie de rétrotransposition dans près de la moitié des tumeurs épithéliales. De nombreux laboratoires à travers le monde ont repéré de nouvelles insertions de L1 dans les tumeurs, mais leur absence dans les tissus normaux environnants.

Plus récemment, une large étude du Consortium international sur la génomique du

Les déplacements de transposons (en rouge) ont diverses conséquences selon l'endroit et le moment où ils adviennent. Dans une tumeur cancéreuse (a), des cellules peuvent devenir plus agressives et plus à même de déclencher des métastases. Dans les cellules souches des neurones (b), le cerveau devient une mosaïque où les cellules n'ont pas un génome identique. Dans les cellules à l'origine des gamètes (c), les individus qui en naîtront porteront des variations génétiques distinctes. Dans un tissu embryonnaire (d), comme le mésoderme, le corps entier devient une mosaïque, les organes issus du tissu en question, par exemple le squelette, étant génétiquement différent des autres.





► cancer, menée par José Tubio et Peter Campbell, a prouvé que la réactivation des rétrotransposons pouvait conduire à un large éventail d'altérations chromosomiques, notamment dans les cancers du tube digestif (cavité orale, oesophage, estomac et colon) ou du poumon. Les généticiens ont identifié des milliers d'insertions, mais aussi des inversions, des translocations ou de larges délétions jusqu'à plusieurs millions de paires de bases, associées aux insertions.

Qu'en est-il du volet épigénétique? Les modifications chimiques de l'ADN et des histones, ces protéines autour desquelles l'ADN s'enroule, jouent un rôle important dans la régulation des gènes, et dans la répression des rétrotransposons. Ce profil épigénétique est profondément altéré dans les cellules cancéreuses. Aussi, l'idée qui a longtemps prévalu était que ces altérations étaient suffisantes pour massivement réactiver les rétrotransposons L1, dont la centaine qui code toujours une machinerie fonctionnelle.

Cette hypothèse était néanmoins difficile à tester pour deux raisons. D'abord, la séquence des rétrotransposons est quasi identique. Ensuite, leur position dans le génome varie énormément. Dans ces conditions, comment savoir si, dans les cellules tumorales, la majorité des L1 est réactivée, ou si seulement un petit nombre de copies, voire une seule, s'exprime, conduisant à de nouvelles insertions?

L'association de plusieurs approches innovantes de séquençage et de bioinformatique par notre équipe, ainsi que celles de Peter Campbell, à l'institut Sanger à Cambridge, et de Scott Devine, à l'université du Maryland, a permis de trancher: seule une poignée de copies de L1 est active dans un type cellulaire ou un tissu donné. Certaines de ces copies sont

polymorphiques dans la population: présentes seulement chez certains individus, elles peuvent représenter des facteurs de prédisposition au cancer dans le tissu où elles sont actives. Autrement dit, nous ne sommes pas tous égaux vis-à-vis des rétrotransposons et de leurs effets potentiellement mutagènes.

DES INSERTIONS ALÉATOIRES... OU PRESQUE

Reste une question essentielle: les éléments transposables s'insèrent-ils de façon totalement aléatoire dans le génome, ou bien ciblent-ils des régions particulières? L'étude d'organismes modèles et des rétrovirus a mis en lumière la diversité des stratégies adoptées: certains éléments transposables privilégient les régions les plus accessibles des chromosomes, d'autres des régions particulièrement compactes du génome. Certains préfèrent les gènes, d'autres les évitent.

Si on considère le génome comme un écosystème où les éléments transposables occupent toutes les niches possibles, qu'en est-il des rétrotransposons L1? Deux études publiées simultanément, par notre équipe et celle de John Moran, à l'université du Michigan, montrent que les L1 ne s'insèrent pas de façon homogène dans notre ADN. Néanmoins, ils ne sont guère influencés par l'état de condensation de la chromatine ou par la présence des gènes.

Le principal facteur qui guide leur intégration est la présence d'un très court motif (une suite de bases dans l'ADN) reconnu par les enzymes codées par l'élément L1 et guidant la rétrotransposition. Ce motif n'est pas réparti de la même façon dans toutes les régions chromosomiques, ni entre les deux brins de la double hélice d'ADN. En quoi ces résultats

Les déplacements des transposons (ET) bousculent la régulation de plusieurs gènes grâce au recrutement de protéines dites à doigt de zinc à domaine KRAB (KZFP, en orange) qui reconnaissent les ET. Au terme d'un processus impliquant des mutations, ces protéines KZFP viennent à contrôler l'expression de certains gènes à côté desquels des ET se sont installés, ce qui n'était pas le cas auparavant.

sont-ils importants? En comparant les régions où un L1 peut s'insérer et celles où on le retrouve au cours de l'évolution d'une population, on repère, en négatif, les régions dans lesquelles l'insertion d'un rétrotransposon peut être dommageable. Inversement, l'enrichissement d'insertions dans une région, par exemple dans une tumeur, peut mettre en lumière celles qui contribuent à la croissance tumorale.

Nous avons beaucoup insisté sur les effets mutagènes des rétrotransposons, à travers leurs insertions dans le génome. L'étude du syndrome d'Aicardi-Goutières, notamment par les équipes de Daniel Stetson, à l'université de Washington, et d'Alysson Muotri, à l'université de Californie, à San Diego, a ouvert de nouvelles perspectives. Les patients atteints de cette maladie génétique rare présentent des symptômes inflammatoires, et des désordres neurologiques et développementaux importants, notamment dans le cerveau.

Cet ensemble de symptômes évoque une infection virale congénitale, mais aucun virus connu n'a été détecté. La réponse inflammatoire semble être initiée par la production d'ADN complémentaire des rétrotransposons L1 et leur accumulation dans le cytoplasme des cellules. On ignore comment ces molécules d'ADN quittent le noyau où la rétrotransposition a normalement lieu au plus près des chromosomes.

**Le génome
peut être
considéré comme
un écosystème où
les transposons
occupent toutes
les niches**

Étonnamment, lors de la sénescence cellulaire, c'est-à-dire la perte de la faculté proliférative des cellules au cours du vieillissement, un phénomène similaire semble se produire! La chromatine et les autres marques épigénétiques sont profondément remodelées, les rétrotransposons L1 sont réactivés, sans que l'on détecte d'insertions: leur ADN complémentaire s'accumule

dans le cytoplasme et active la réponse inflammatoire liée à l'interféron.

Cette réponse inflammatoire, à la source de nombreuses pathologies associées au vieillissement, est abolie lorsque les cellules – ou les souris – sont traitées avec des inhibiteurs de transcriptase inverse, utilisés contre le VIH. Cette découverte de l'équipe de John Sedivy, de l'université de Brown, suggère que les rétrotransposons seraient directement impliqués dans le vieillissement, et qu'il serait possible de limiter leurs effets délétères à travers des approches pharmacologiques.

DE NOUVEAUX RÉSEAUX DE GÈNES

Nous l'avons dit, les éléments transposables transportent avec eux de nombreuses séquences régulatrices de l'expression des gènes, qu'ils utilisent pour leur propre compte, et qui peuvent agir à distance. Ces séquences sont donc redistribuées dans le génome lors de la migration des éléments transposables avec des effets divers lorsqu'ils s'insèrent près ou dans un gène.

L'hypothèse est ancienne: Barbara McClintock, prix Nobel de médecine en 1983 pour justement la découverte des transposons dans les années 1950, a suggéré très tôt qu'ils pouvaient contrôler les gènes. Roy Britten et Eric Davidson dans les années 1970, allèrent plus loin en imaginant que les transposons disperseraient ces modules de régulation et créeraient de nouveaux réseaux géniques, permettant une évolution et une adaptation rapide à un environnement changeant. Les exemples sont nombreux à travers les règnes végétal ou animal.

Par exemple, l'insertion de rétrotransposons en amont d'un gène impliqué dans la régulation de la biosynthèse des anthocyanines, un pigment, dans le génome de l'orange qui a conduit à l'émergence des oranges sanguines, un caractère sensible au froid.

Ou encore le changement de couleur de la phalène du bouleau, un papillon de nuit. Ce dernier existe sous une forme pâle, qui se fond avec la couleur des écorces recouvertes de lichens. Or, au début du XIX^e siècle, l'insertion d'un élément transposable dans un gène lié à la pigmentation chez certaines phalènes les a rendues plus sombres. À la même époque, en pleine révolution industrielle, les troncs noircissaient à cause de la pollution atmosphérique. La forme sombre devint alors plus appropriée pour se camoufler des prédateurs, les oiseaux, et remplaça quasiment entièrement la forme claire en quelques années!

Chez les humains, l'équipe de Cédric Feschotte, alors à l'université de l'Utah, a identifié une famille de rétrovirus endogènes (MER41), qui a envahi le génome des primates il y a 45 à 60 millions d'années, et y est désormais figée. Ces éléments contrôlent en partie la réponse antivirale innée, car elle a dispersé ➤

➤ plusieurs centaines de motifs d'ADN capables d'activer les gènes proches en réponse à l'interféron gamma, une protéine intervenant dans le contrôle des cellules du système immunitaire.

De façon similaire, le groupe de Joanna Wysocka, à l'université de Stanford, a découvert qu'un sous-groupe de séquences dérivées du rétrovirus endogène HERVK, qui n'existe que chez les primates hominoïdes, humain compris, contrôle sur de longues distances chromosomiques l'activité de centaines de gènes actifs dans les cellules embryonnaires.

INDISPENSABLES DOIGTS DE ZINC

Cette interdépendance entre les éléments transposables et le génome qui les abrite a été profondément renforcée, chez les vertébrés, par l'expansion et la diversification remarquables d'une famille de protéines dites à doigt de zinc à domaine KRAB (KZFP). On en compte entre 200 et 400 chez les mammifères. Ces protéines s'associent à l'ADN de façon très spécifique : chaque protéine reconnaît un court motif d'ADN unique et induit un changement d'état de la chromatine environnante, conduisant à une répression de la transcription des gènes qu'elle contient. Or une large fraction de ces KZFP cible directement les éléments transposables.

En conséquence, la prolifération de ces transposons est contenue et l'expression des gènes environnants régulée. Le scénario proposé récemment par Didier Trono, de l'École polytechnique fédérale de Lausanne, se résume ainsi : les protéines KZFP contrôlent l'expression de gènes importants pour le développement embryonnaire ou neural. Occasionnellement, ils sont réquisitionnés pour réprimer une famille particulière d'éléments transposables, dans ces tissus. Ces transposons se multiplient et se dispersent dans le génome, apportant de nouveaux sites de liaison de KZFP près de nouveaux gènes. À plus ou moins long terme, le processus s'éteint, car, d'une part, il est bloqué par les KZFP et, d'autre part, chacune des copies accumule des mutations qui l'inactivent. Néanmoins, les motifs de liaison des KZFP ont été disséminés et sont à présent à même de réguler de nouveaux gènes (voir la figure page 84). Si ces innovations apportent un avantage sélectif quelconque, l'élément transposable qui porte le motif sera progressivement sélectionné, voire fixé dans la population humaine. En somme, la relation entre les transposons et le génome contribue largement à l'évolution des réseaux de régulation des gènes.

Les éléments transposables apportent une plasticité inouïe aux génomes des êtres vivants, bien au-delà des simples mutations de l'ADN. Leur machinerie enzymatique et leurs constituants structuraux ont également été une source d'innovation remarquable qui a conduit à l'apparition de fonctions physiologiques essentielles.

L'un des exemples les plus frappants est l'apparition de l'immunité acquise chez les vertébrés, fondée sur la diversification des anticorps. En effet, lors du développement du système immunitaire, certains modules dans les gènes de ces anticorps sont réarrangés pour aboutir, par des jeux de combinatoire, à un très grand nombre d'anticorps possibles. De la sorte, nous pourrions faire face à l'extrême diversité des agents pathogènes qui nous entourent. Or David Schatz, à l'université Yale, l'a montré, les enzymes qui initient cette réaction, RAG1 et RAG2, dérivent d'un transposon à ADN, nommé protoRAG. Notre système immunitaire est ainsi le fruit de la domestication d'un élément transposable !

ET LE PLACENTA FUT

Plus récemment dans l'histoire évolutive, l'invention du placenta (qui relie la mère à l'embryon) chez les mammifères (justement dits placentaires) est directement liée à l'infection des cellules sexuelles ou embryonnaires par des rétrovirus qui ont été détournés. En effet, tous les rétrovirus portent à leur surface des protéines d'enveloppe permettant la fusion des membranes cellulaires et virales, première étape de l'infection. Ces protéines influent parfois sur l'action du système immunitaire. Et si aucun de ces rétrovirus n'est capable aujourd'hui de se répliquer et d'infecter un individu, deux gènes de protéines de l'enveloppe, les syncytines, sont toujours fonctionnels et ont un rôle physiologique essentiel.

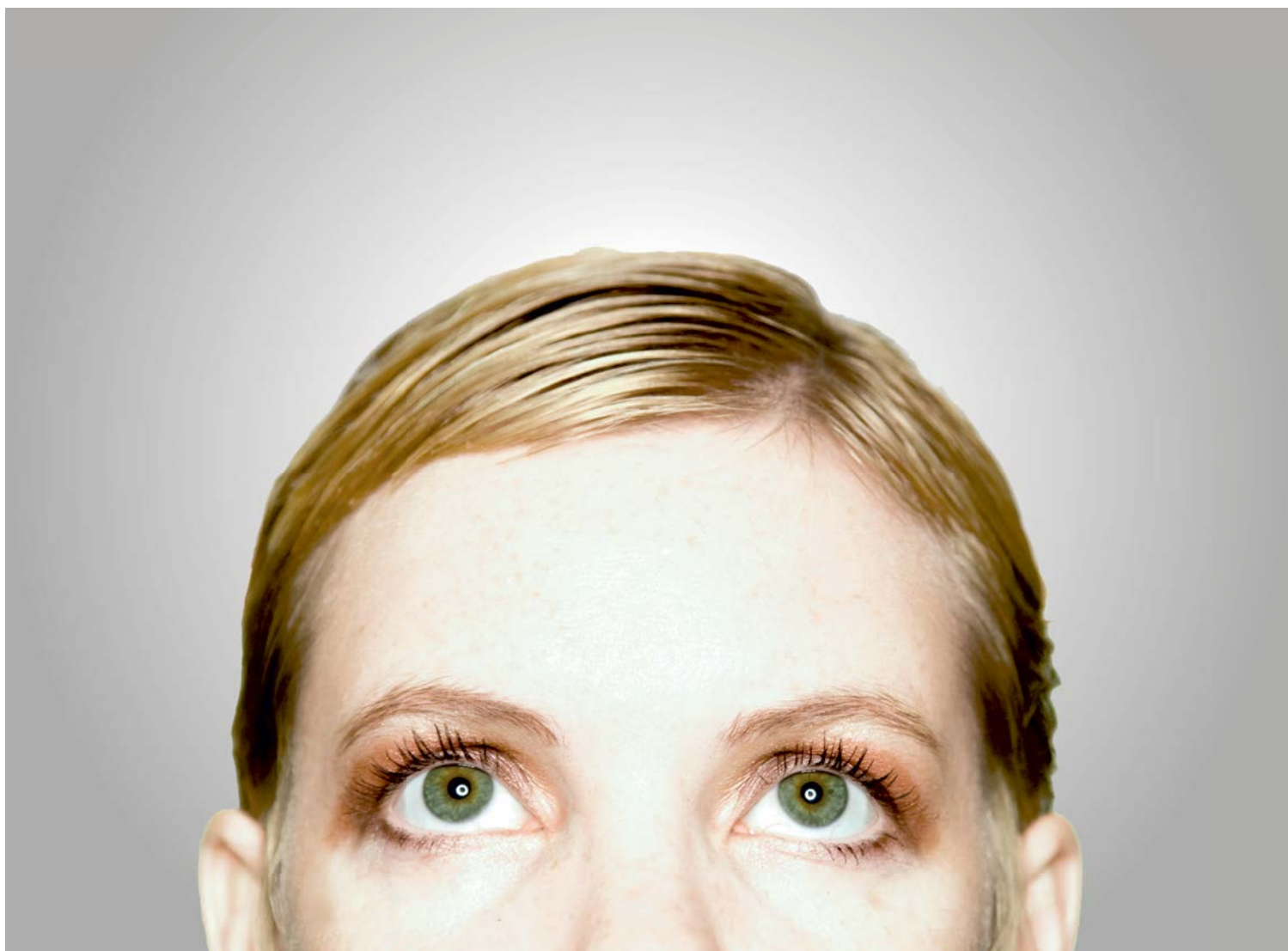
En effet, les syncytines, exprimées à la surface des cellules du trophoblaste, la partie de l'embryon qui contribuera à former le placenta, conduisent à la fusion de ces cellules, une étape clé de la placentation. Elles contribueraient aussi à la tolérance immunologique de la mère envers l'enfant, évitant un rejet. De plus, le groupe de Thierry Heidmann, à l'institut Gustave-Roussy, a montré que la domestication des enveloppes de rétrovirus endogènes a eu lieu de nombreuses fois de façon indépendante au cours de l'évolution des mammifères.

Enfin, dernier exemple, le gène *Arc*, impliqué dans la plasticité synaptique, dérive d'un rétrotransposon qui s'est inséré dans le génome de l'ancêtre commun des vertébrés terrestres, les tétrapodes.

Ainsi, outre leur rôle central dans l'expression des gènes, les éléments transposables ont contribué à l'émergence de fonctions physiologiques aussi essentielles que notre immunité, notre reproduction ou notre fonctionnement cérébral. Étant donné qu'ils constituent plus de la moitié de notre génome, même si une infime portion a été domestiquée, il est probable que bien d'autres exemples restent à découvrir. Notre amour-propre devrait-il en souffrir, nous devons beaucoup à des gènes souvent qualifiés d'égoïstes. ■

BIBLIOGRAPHIE

- T. SULTANA ET AL., The Landscape of L1 Retrotransposons in the Human Genome Is Shaped by Pre-insertion Sequence Biases and Post-insertion Selection, *Mol. Cell*, vol. 74, pp. 555-570, 2019.
- M. DE CECCO ET AL., L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation, *Nature*, vol. 566, pp. 73-78, 2019.
- Y. ZHANG ET AL., Transposon molecular domestication and the evolution of the RAG recombinase, *Nature*, vol. 569, pp. 79-84, 2019.
- E. PASTUZYN ET AL., The Neuronal Gene Arc Encodes a Repurposed Retrotransposon Gag Protein that Mediates Intercellular RNA Transfer, *Cell*, vol. 173, p. 275, 2018.
- H. KAZAZIAN ET J. MORAN, Mobile DNA in Health and Disease, *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, pp. 361-370, 2017.
- E. CHUONG ET AL., Regulatory activities of transposable elements: from conflicts to benefits, *Nat. Rev. Genet.*, vol. 18, pp. 71-86, 2017.
- T. SULTANA ET AL., Integration site selection by retroviruses and transposable elements in eukaryotes, *Nat. Rev. Genet.*, vol. 18, pp. 292-308, 2017.



AcademiaNet offre un service unique aux instituts de recherche, aux journalistes et aux organisateurs de conférences qui recherchent des femmes d'exception dont l'expérience et les capacités de management complètent les compétences et la culture scientifique.

AcademiaNet, base de données regroupant toutes les femmes scientifiques d'exception, offre:

- :: Le profil des femmes scientifiques les plus qualifiées dans chaque discipline – et distinguées par des organisations de scientifiques ou des associations d'industriels renommées
- :: Des moteurs de recherche adaptés à des requêtes par discipline ou par domaine d'expertise
- :: Des reportages réguliers sur le thème »Women in Science«

Robert Bosch **Stiftung**

Spektrum
DER WISSENSCHAFT

nature

POUR LA
SCIENCE

Une initiative de la Fondation Robert Bosch en association avec
Spektrum der Wissenschaft et Nature Publishing Group

www.academia-net.org