

> **Vincent Colot** : En fait, la transmission stable telle qu'on l'a obtenue avec *Arabidopsis* est un cas extrême. Nos travaux montrent qu'il existe un champ continu des possibles entre une transmission très stable, mendélienne, et des transmissions quasi évanescences.

Justement, dans la nature, où l'on a plutôt de tout, les états épigénétiques sont-ils transmis sur un nombre suffisant de générations pour donner prise à la sélection naturelle ?

Vincent Colot : Dans notre expérience, nous avons observé que deux états épigénétiques alternatifs se transmettent sur au moins une vingtaine de générations et peuvent donc donner prise à la sélection. Nous l'avons d'ailleurs testé : parmi les

est donc maintenant de comprendre comment il y est apparu, avant même de se demander s'il a été sélectionné.

L'épigénétique joue-t-elle un rôle dans les vagues de mutations observées dans la nature ?

Vincent Colot : Cela se pourrait. On vient en effet de trouver une telle situation au laboratoire en libérant un transposon chez *Arabidopsis*. Les transposons sont des séquences d'ADN capables de se déplacer de façon autonome dans le génome : ils comportent des gènes codant des enzymes dont le rôle est de les dupliquer ou de les couper et de les insérer ailleurs (voir *Des architectes du génome venus du passé*, par G. Cristofari, page 80). Ces éléments mobiles et leurs vestiges – des transposons qui ont perdu leur

tiques expérimentaux qui semblent traverser les générations sont très souvent liés à la présence, à proximité d'un gène donné, d'un transposon intact ou fossile. Il est le plus souvent méthylé – c'est l'état de répression classique –, mais il arrive que la méthylation soit perdue. Peut-être que la fonction première de l'épigénétique en lien avec l'évolution est de contrôler l'activité de ces séquences mobiles et de limiter leur dissémination dans le génome.

A-t-on observé un tel contrôle dans la nature ?

Edith Heard : Il est clair que les transposons attirent la machinerie épigénétique, telles les enzymes qui méthylent l'ADN ou modifient les histones, souvent en lien avec le mécanisme d'interférence à ARN, par lequel les ARN non codants modifient l'expression de gènes. En général, cette machinerie inactive les transposons et, avec le temps, ceux qui n'ont pas été éliminés par la sélection naturelle dégénèrent : ils dérivent de façon neutre et accumulent des mutations. Toutefois, certains gardent leur capacité d'attirer la machinerie épigénétique et peuvent contribuer à l'évolution des réseaux de régulation des gènes.

Vincent Colot : Ces vestiges ou fossiles constituent alors des sortes de modules épigénétiques à la disposition des gènes à proximité. De très beaux travaux de Didier Trono, à l'École polytechnique fédérale de Lausanne, et de Cédric Feschotte, de l'université Cornell, aux États-Unis, ont montré que des réseaux de régulation de l'expression des gènes chez les mammifères, dont l'homme, sont en grande partie constitués de tels vestiges, qui mettent tout un ensemble de gènes sous le même type de contrôle épigénétique.

Edith Heard : On rejoint l'hypothèse qu'avait formulée Barbara McClintock lorsqu'elle a découvert les transposons vers 1950 : c'étaient pour elle des éléments de contrôle de l'expression des gènes, même si elle ne parlait pas d'épigénétique.

Comment ces éléments interviendraient-ils dans les vagues de mutations ?

Edith Heard : Les transposons pourraient jouer un rôle dans l'évolution accélérée. On sait que quand le contrôle épigénétique est altéré, comme lors de stress environnementaux, certains transposons sont remobilisés, ce qui conduit à une

L'épigénétique transmissible à travers les générations est sous-tendue par la présence de transposons ou de leurs vestiges à proximité des gènes

plants de notre système expérimental, qui ont donc tous quasiment le même génome, mais des profils distincts de méthylation de l'ADN, nous avons sélectionné des phénotypes extrêmes – des racines très longues ou très courtes, par exemple. Nous avons vu que cette sélection était fortement corrélée à la présence d'une signature épigénétique particulière (ADN méthylé *versus* ADN non méthylé) à quelques endroits précis du génome, en accord avec un lien causal.

Edith Heard : Mais on ne sait pas si ça marche comme ça dans la nature.

Vincent Colot : Oui, mais le variant que nous avons établi au laboratoire existe aussi dans la nature. La grande question

mobilité au fil des mutations –, sont très nombreux et répartis dans tout le génome : chez l'humain, ceux identifiés constituent environ 50 % de la séquence d'ADN, mais ils occupent en réalité sans doute plus de 80 % de notre ADN, même si seul un petit nombre de transposons (les plus récents) sont encore mobiles.

Or on s'est aperçu ces dernières années que les transposons et leurs dérivés sont des porteurs privilégiés de marques épigénétiques. Dans nos expériences, notamment, l'épigénétique transmissible à travers les générations est sous-tendue par la présence de transposons ou de leurs vestiges à proximité des gènes.

De fait, tout le monde s'accorde à dire qu'au moins chez les mammifères et les plantes, les phénomènes épigéné-