

période transitoire d'instabilité génomique. Par exemple, un choc thermique rend la chromatine moins compacte, ce qui pourrait déclencher la mobilisation de transposons. À Hawaï, où le volcanisme crée des conditions environnementales plutôt hostiles, les espèces de drosophiles sont extraordinairement nombreuses. Des chercheurs ont émis l'hypothèse que cette diversification extrême serait la conséquence directe de cet environnement, qui aurait conduit à des « explosions » répétées d'activité des transposons. En retour, ces explosions auraient produit la variation génétique nécessaire à l'adaptation aux conditions du milieu et à la spéciation.

A-t-on des preuves d'un tel scénario où un stress environnemental remobiliserait un transposon en dérégulant son contrôle épigénétique ?

Vincent Colot : Il n'existe pas de preuve directe que cela se produit dans la nature. Il faut savoir que la mobilisation des transposons y est extrêmement rare, sauf situations très particulières. En revanche, il est possible de faire bouger au moins certains d'entre eux en laboratoire en modifiant leur contrôle épigénétique. En effet, si on ne sait pas encore vraiment ce qui déclenche la perte de méthylation en conditions naturelles, on peut l'induire en perturbant le fonctionnement des enzymes qui méthylent l'ADN. C'est ce que nous avons fait dans nos souches d'*Arabidopsis thaliana*, et certains transposons se sont mis à bouger ! Nous avons pu observer qu'une réaction en cascade se produit à partir d'un seul transposon remobilisé. Très vite, en trois ou quatre générations seulement, on arrive à des taux de mutations infernaux : on crée bien plus de mutations par cette mobilisation que de mutations spontanées dues aux erreurs de réplication de l'ADN. En somme, dans notre expérience, la dérégulation épigénétique agit comme un accélérateur de l'évolution.

Que se passe-t-il ensuite ?

Vincent Colot : Le contrôle épigénétique par la méthylation de l'ADN finit par se mettre en marche et inactive d'un coup toutes les nouvelles copies du transposon générées lors de la réaction en cascade. Dès lors, on a pu s'intéresser à l'impact de chacune de ces copies et de leur état épigénétique sur les gènes voisins. Si certaines copies n'avaient aucun effet, d'autres modifiaient l'expression d'un

Les transposons créent un réservoir d'individus différents qui vont réagir différemment à une vague de chaleur ou de froid

gène à proximité. Or, parmi ces dernières, plusieurs ne le faisaient que lorsqu'elles n'étaient pas méthylées. Dès que la méthylation revenait, elles devenaient inactives et n'avaient plus du tout d'effet.

Sans que la séquence d'ADN n'ait changé...

Vincent Colot : En effet, il s'agit bien d'épigénétique ! On s'est aussi aperçu que le transposon ciblait préférentiellement certains locus particuliers, où des gènes sont impliqués dans la réponse aux changements environnementaux comme des attaques d'agents pathogènes ou des chocs thermiques. La mutagenèse induite par ce transposon n'est donc pas du tout aléatoire. Il y a peut-être eu une coévolution de plusieurs mécanismes : des transposons qui ne sont activés qu'en condition de stress – même si on ne sait pas déclencher leur mobilité de cette façon en laboratoire – et qui ciblent des gènes dont l'expression a besoin d'être régulièrement ajustée pour mieux répondre au stress.

Et dans la nature ?

Vincent Colot : On a trouvé une situation similaire en recherchant, dans la base de données du projet de séquençage 1001 Genomes d'*Arabidopsis thaliana*, une insertion toute récente dans le gène *FLC*, qui est un répresseur clé de la floraison. La souche possédant cette insertion provient de Brive alors que les autres souches contenant un gène *FLC* très semblable, mais sans insertion, sont trouvées pour la plupart en Amérique du Nord, dans des régions aux hivers rigou-

reux. Or nous nous sommes aperçus que si toutes ces souches déclenchent la floraison après un épisode hivernal, qui induit la répression stable du gène *FLC*, seule la souche de Brive, aux hivers bien plus cléments, peut également fleurir sans froid préalable dès lors qu'elle est soumise à un choc thermique. Des travaux encore préliminaires suggèrent que c'est bien le transposon inséré dans le gène *FLC* qui confère à cette souche la propriété de fleurir ainsi. De fait, ce transposon perd sa méthylation après un choc thermique, ce qui suffit, comme le froid hivernal, à inhiber de manière stable l'activité du gène *FLC*.

Edith Heard : C'est intéressant par rapport au changement climatique ou d'autres stress environnementaux : les transposons créent un réservoir d'individus différents qui vont réagir différemment à une vague de chaleur ou de froid, et ne mourront peut-être pas tous.

Vincent Colot : Et peut-être le choc thermique induit-il aussi des transpositions, même si on ne sait pas les voir, et génère-t-il de cette façon de la diversité génétique, comme évoqué par Edith pour les mouches hawaïennes. Dans ce contexte, l'évolution implique bien des changements de la séquence de l'ADN.

L'épigénétique n'est-elle pas quand même un puissant moteur de l'évolution ?

Vincent Colot : Si, mais plutôt de manière indirecte, en modulant la capacité des transposons à être mobilisés, notamment en réponse aux changements brusques de l'environnement, et en permettant ainsi la création rapide de mutations potentiellement adaptatives, pour certaines parce qu'elles-mêmes épigénétiquement sensibles. C'est en tout cas ce que l'exemple de l'insertion du transposon dans le gène *FLC* de la souche de Brive suggère.

Quels aspects vous paraissent particulièrement intéressants dans les recherches actuelles sur l'épigénétique au regard de l'évolution ?

Edith Heard : Une voie intéressante concerne ce qu'on appelle la plasticité phénotypique, qui permet une adaptation rapide, programmée, à un changement environnemental, comme celle des criquets pèlerins en fonction du nombre de congénères à proximité. Comment des individus

■ ayant le même génome peuvent-ils avoir des phénotypes si différents selon l'environnement dans lequel ils se trouvent ? Les stratégies et mécanismes utilisés sont peu connus encore.

Qu'il s'agisse de comprendre comment un poisson change de mâchoire en fonction de la nourriture disponible, ou comment un lézard des sables devient noir sur de la lave, on est encore loin d'avoir une réponse. On n'a pas simplement affaire à un gène qui serait méthylé ou non. En fait, on pense qu'à la base de la plasticité phénotypique, il y a une fluctuation d'expression des gènes. Dans une cellule, un gène est exprimé à un certain niveau qui diffère de celui de la cellule voisine. Puis de l'épigénétique pourrait contribuer à fixer tout cela.

Par exemple, selon la richesse du milieu de culture de levures de boulanger, leur capacité de produire des spores varie. Plus le milieu est pauvre et plus la levure a de chances de sporuler. Des biologistes ont montré que la capacité de changer d'état est préexistante dans la population, et ils ont identifié le gène responsable de cette capacité. D'une cellule à l'autre, son expression fluctue beaucoup et, en conséquence, les cellules ne sporulent pas en même temps.

Ils ont aussi montré que c'est l'état de la chromatine autour de la région où commence la lecture du gène qui fluctue d'une cellule à l'autre, produisant cette variabilité d'expression du gène. L'avantage se situe ici à l'échelle de la population : les cellules pas encore entrées en sporulation peuvent prendre le relais en cas de retour d'un milieu riche en nutriments. À ma connaissance, c'est un des rares cas de plasticité phénotypique où l'on connaît le gène et le mécanisme.

Quel autre aspect vous semble particulièrement important en ce moment ?

Edith Heard : Le rôle éventuel des transposons et de leurs reliquats dans l'adaptabilité ; à quel point ces insertions servent de modulateurs de l'expression des gènes absolument critiques pour l'adaptation à des environnements différents. Et les plantes sont peut-être des exemples plus frappants que les animaux, car elles sont obligées d'exploiter ce qu'elles ont, alors que les animaux peuvent se déplacer.

Vincent Colot : Oui, et en particulier, il est important de comprendre quelles sont les modalités qui président au rela-

L'environnement peut agir non seulement comme un filtre mais également comme un moteur dans la génération de la variation génétique

chement du contrôle épigénétique et à la mobilisation des transposons, et comment tout cela s'inscrit dans un processus qui favoriserait la création de mutations adaptatives en réponse à des changements brutaux de l'environnement.

Donc par rapport aux visions de Lamarck et Darwin, on est finalement un peu entre les deux ?

Vincent Colot : On fait dire tout et n'importe quoi à Lamarck. Mais si l'on veut bien accepter que l'environnement puisse agir non seulement comme un filtre mais également comme un moteur dans la génération de la variation génétique, qui plus est comme un orienteur – imparfait – de celle-ci, le rapprochement devient intéressant.

Edith Heard : Une question que l'on se pose souvent est la suivante : un organisme peut-il hériter des traits acquis, comme l'a proposé Lamarck ? La réponse est non. En revanche, comme l'a suggéré la biologiste américaine de l'évolution Mary Jane West-Eberhard en 2003 en s'appuyant sur des travaux sur des guêpes et des papillons, la plasticité phénotypique pourrait ouvrir la voie à des ajustements permanents, sous la forme de changements génétiques. Lamarck avait raison de dire qu'il fallait des réponses flexibles et rapides à l'environnement – comme cette plasticité phénotypique qui pourrait être le moteur de changements plus lointains –, mais si certains traits adaptatifs deviennent permanents, comme dans le cas de la couleur noire des lézards des sables, c'est parce que des mutations (peut-être liées à l'activité des transposons ?) ont fixé ces traits qui étaient plastiques auparavant. On parle d'assimilation génétique. Les mutations sont donc les moteurs ultimes de l'évolution. ■

BIBLIOGRAPHIE

«Épigénétique, environnement, biodiversité», cours 2018-2019 d'Edith Heard au Collège de France : bit.ly/2IYZC37

L. QUADRANA ET AL., Transposon accumulation lines uncover histone H2A.Z-driven integration bias towards environmentally responsive genes, *Biorxiv*, 2018.

PROPOS RECUEILLIS
PAR MARIE-NEIGE CORDONNIER