

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.