

génom. Ils peuvent ainsi changer le fonctionnement de la cellule, qui ne se comporte plus comme ses voisines. En grand nombre, ces sauts de gènes seraient susceptibles de modifier certains aspects du fonctionnement du cerveau.

Pourtant, le cerveau ne doit pas se dérégler. Dès lors, pourquoi l'évolution a-t-elle permis à un processus qui modifie sa programmation génétique de persister ? Bien que nous n'ayons pas de réponse à cette question, nous pensons qu'en créant de la variabilité dans les cellules cérébrales, les gènes sauteurs rendent les organismes plus flexibles et aptes à s'adapter plus

rapidement à un nouvel environnement. Ces gènes sauteurs auraient donc été conservés par l'évolution, car le bénéfice serait supérieur aux risques.

Si l'on sait depuis longtemps que des éléments mobiles se déplacent dans le génome, on découvre chaque jour un peu plus l'importance de leur activité dans le cerveau. Le saut de gènes a été découvert pour la première fois dans des plantes, avant même que James Watson et Francis Crick ne décrivent la structure en double hélice de l'ADN en 1953. Dans les années 1940, Barbara McClintock, du Laboratoire de Cold Spring Harbor, a observé

que des éléments contrôlant l'expression des gènes se déplaçaient d'un endroit à un autre dans le génome du maïs. Sous l'effet du stress, certaines régions du génome migraient et activaient ou inactivaient des gènes à proximité de leur nouvel emplacement. Lors de ses expériences, McClintock a produit des épis de maïs aux grains de couleurs différentes. Elle a ainsi créé des mosaïques génétiques, où les gènes étaient activés et inactivés selon des schémas parfois différents d'une cellule à la cellule voisine.

Une mosaïque génétique

Les recherches de McClintock, qui se sont d'abord heurtées au scepticisme de la communauté scientifique, lui ont valu le prix Nobel en 1983. Progressivement, il est devenu évident que le phénomène des mosaïques génétiques ne se limite pas aux plantes, mais concerne de nombreux organismes, y compris l'homme.

McClintock a étudié des transposons, des éléments mobiles qui se déplacent dans le génome de la cellule par un mécanisme de « couper-coller » : ils s'extraient de l'ADN environnant, puis s'insèrent en un nouvel endroit. Des recherches plus récentes sur les éléments mobiles du cerveau portent sur des rétrotransposons, qui agissent plutôt par copier-coller : ils se répliquent au lieu de s'extraire de l'ADN, et c'est la copie qui se déplace.

Les rétrotransposons représentent la moitié de l'ADN du génome humain. En comparaison, les quelque 25 000 gènes codant des protéines constituent moins de deux pour cent de notre ADN. Les gènes sauteurs sont des descendants des premiers systèmes moléculaires de réplication, qui ont envahi les génomes des eucaryotes (des organismes dont les cellules ont un noyau). On les a longtemps considérés comme de l'ADN non fonctionnel, mais en 1988, un groupe dirigé par Haig Kazazian, de l'Université de Pennsylvanie, a montré qu'ils étaient actifs chez l'homme.

En particulier, un type de rétrotransposon nommé LINE 1 ou L1 (pour *Long Interspersed Nuclear Element*, soit Long élément nucléaire disséminé) joue un rôle clé dans le génome humain. Il se déplace souvent, probablement parce que, contrairement à d'autres éléments mobiles, il code sa propre machinerie de saut ; elle lui permet d'insérer des copies dans des



1. CHAQUE CERVEAU EST UNIQUE,
à l'image de chaque empreinte digitale.

Jean-François Pédérin

LES AUTEURS



Fred GAGE est professeur à l'Institut Salk d'études biologiques, en Californie.

Alysson MUOTRI est professeur assistant à l'Université de Californie, à San Diego.

LES ÉLÉMENTS L1 SE DÉPLACERAIENT davantage dans le cerveau que dans d'autres organes.

✓ BIBLIOGRAPHIE

J. K. Baillie *et al.*, Somatic retrotransposition alters the genetic landscape of the human brain, *Nature*, vol. 479, pp. 534-537, 2011.

A. Muotri *et al.*, L1 retrotransposition in neurons is modulated by MeCP2, *Nature*, vol. 468, pp. 443-446, 2010.

T. Singer *et al.*, LINE-1 Retrotransposons: Mediators of somatic variation in neuronal genomes?, *Trends in Neurosciences*, vol. 33, n° 8, 2010.

N. Coufal *et al.*, L1 Retrotransposition in human neural progenitor cells, *Nature*, vol. 460, pp. 1127-1131, 2009.

endroits éloignés du génome cellulaire. L'élément L1 est d'abord transcrit en un brin d'ARN, qui passe du noyau dans le cytoplasme, où il sert de modèle pour la production de protéines. Celles-ci forment ensuite un complexe moléculaire avec l'ARN, puis l'ensemble retourne dans le noyau, à un nouvel emplacement.

Là, une de ces protéines, une enzyme nommée endonucléase, coupe l'ADN en des sites spécifiques. Elle utilise l'ARN comme modèle pour fabriquer une copie du double brin d'ADN du rétrotransposon L1. Enfin, elle insère cette copie dans le génome, à l'endroit d'une coupure. Une telle transcription inverse, d'ARN en ADN, n'est pas rare: le virus VIH, constitué d'ARN, se sert de ce mécanisme pour convertir son ARN en ADN, ce qui lui permet de s'intégrer de façon permanente dans le génome des cellules qu'il infecte.

La rétrotransposition échoue souvent en cours de route, produisant des copies tronquées de l'ADN d'origine. Quelles sont les conséquences de l'insertion d'un fragment ou d'une copie entière de l'élément L1? Parfois, il ne se passe rien, parfois les effets sont positifs, parfois ils sont délétères. Dans certains cas, par exemple, des éléments mobiles s'insèrent dans la région codante d'un gène et la modifient. Une nouvelle protéine – potentiellement bénéfique ou nuisible – est codée par ce gène. L'insertion peut aussi arrêter la synthèse protéique. Dans d'autres cas, l'ADN s'insère dans une région non codante, mais agit comme un promoteur (un « interrupteur » activant les gènes proches): il modifie le degré d'expression du gène (la quantité de protéines produites à partir du gène). Là encore, les résultats peuvent être favorables ou non pour la cellule ou l'organisme.

Récemment encore, la plupart des chercheurs supposaient que la rétrotransposition d'éléments L1 survenait surtout dans les cellules germinales (à partir desquelles sont formés les ovules et les spermatozoïdes), au sein des ovaires et des testicules. On avait trouvé quelques indices suggérant qu'elle intervenait aussi dans les tissus somatiques (les tissus qui ne sont pas constitués de cellules germinales) pendant le développement embryonnaire, voire plus tard, mais ils avaient été réfutés. La localisation spécifique de la rétrotransposition dans les cellules germinales semblait

logique: si les gènes ont pour finalité de se propager, comme le prétend une théorie évolutionniste, le saut de gènes a peu de raisons de rester actif dans les cellules somatiques, puisqu'elles disparaissent en même temps que l'individu qui les porte.

Les rétrotransposons sont très actifs dans le cerveau

Cependant, de meilleurs outils de détection ont permis de réfuter cette hypothèse. Ils ont révélé que les rétrotransposons se déplacent aussi dans le génome des tissus somatiques, même après le développement embryonnaire. Dans notre laboratoire de l'Institut Salk d'études biologiques, à La Jolla, en Californie, nous avons étudié les rétrotranspositions chez une souris. Ses cellules avaient été génétiquement modifiées pour émettre une fluorescence verte lorsqu'un élément L1 s'insérait dans le génome, quel que soit l'endroit dans l'organisme. Nous avons observé une fluorescence dans les cellules germinales, comme prévu, mais aussi dans certaines régions du cerveau, dont l'hippocampe (une région importante pour la mémoire et l'attention). Les éléments L1 se déplaceraient donc davantage dans le cerveau que dans d'autres tissus somatiques. Cela contredit un dogme ancien, selon lequel les codes génétiques des cellules cérébrales chez les adultes sont identiques et stables pendant toute la vie des cellules.

On a constaté que les rétrotranspositions survenaient dans les cellules dites progénitrices: de telles cellules sont en attente, prêtes à se diviser et à engendrer des cellules spécialisées (ici de nouveaux neurones hippocampiques); leur division est déclenchée par un signal d'activation, émis par exemple après la mort de certaines cellules – qui sont alors remplacées. De nombreux tissus abritent des populations de cellules progénitrices. L'hippocampe est l'une des régions du cerveau où siège une neurogenèse (la production de nouveaux neurones). Ainsi, les éléments L1 seraient actifs lorsque des neurones naissent, soit à un stade précoce du développement, soit dans les quelques régions du cerveau où la neurogenèse persiste à l'âge adulte.

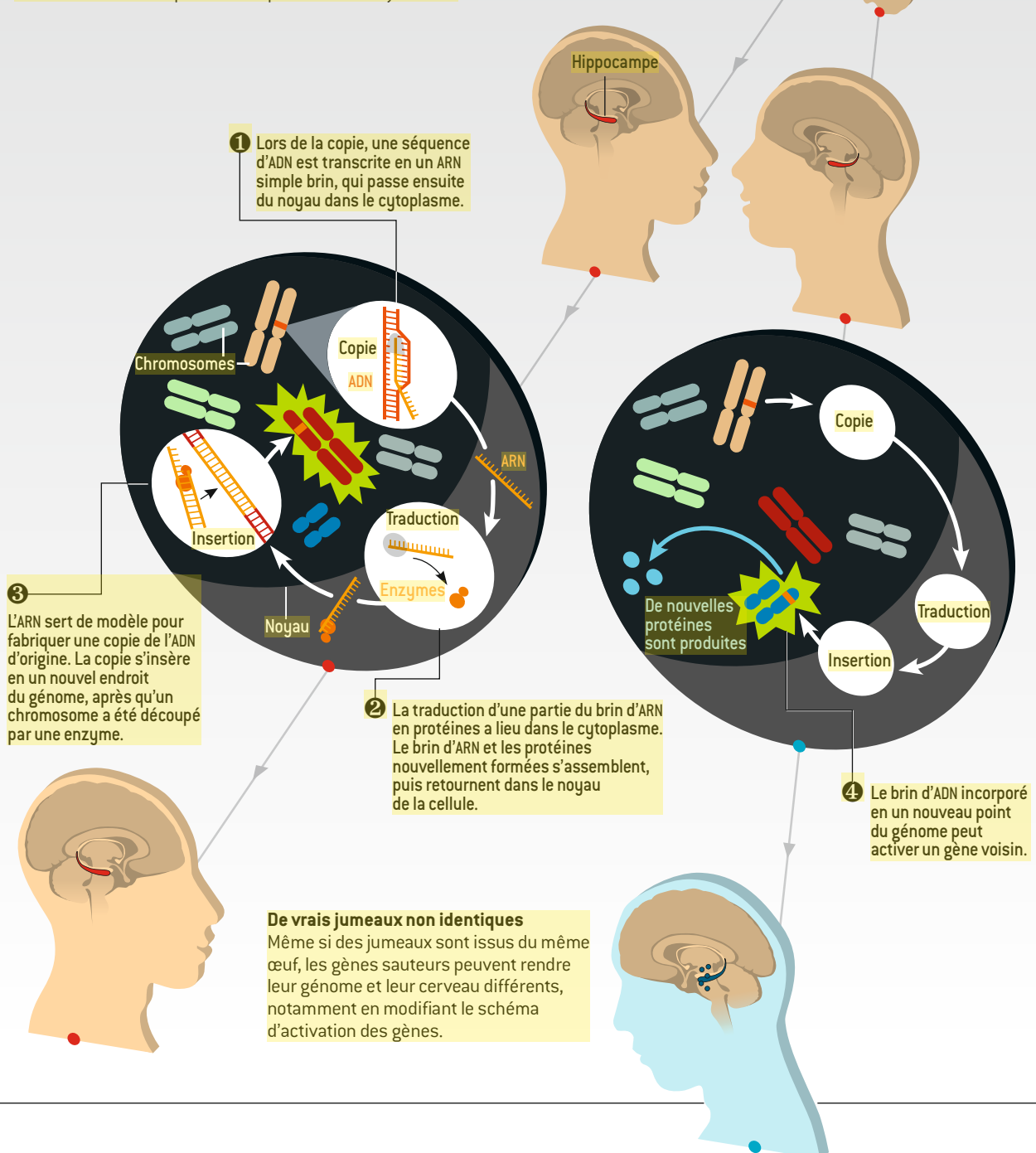
Pour confirmer que les rétrotransposons sont plus actifs dans le cerveau

UN COPIER-COLLER GÉNÉTIQUE

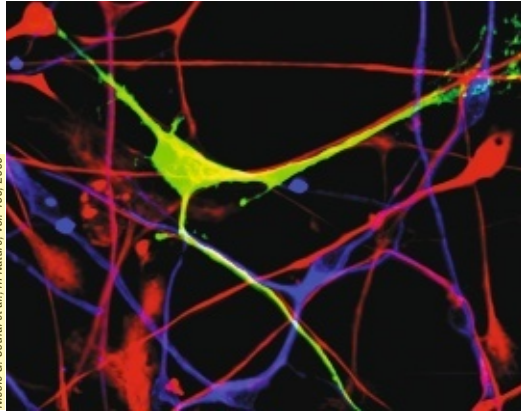
Des séquences d'ADN nommées gènes sauteurs ou rétrotransposons se dupliquent, puis les copies sont insérées en divers endroits du génome. Les rétrotransposons n'ont parfois aucun effet sur la synthèse de protéines. Dans certains cas, ils la modifient et influent sur le fonctionnement des cellules. Les rétrotransposons représentent la moitié de l'ADN dans le génome humain. Les sauts de gènes sont plus fréquents dans le cerveau que dans les autres organes.

Des moteurs de la variabilité génétique

Des différences non héréditaires apparaissent dans le code génétique lorsque des fragments d'ADN « sautent » au hasard d'un endroit à l'autre du génome. Ces éléments mobiles peuvent se déplacer tant dans le cerveau de l'embryon que dans celui de l'adulte. Le mécanisme est représenté ici pour deux vrais jumeaux.



Jean Christiansen



2. CE NEURONE (en vert) a été modifié génétiquement pour produire des protéines fluorescentes lorsque des gènes sauteurs se déplacent dans son génome.

qu'ailleurs, nous avons effectué des analyses *post mortem* chez l'homme. Nous avons compté le nombre d'éléments L1 présents dans les noyaux cellulaires des tissus cérébral, cardiaque et hépatique, et constaté qu'il était beaucoup plus élevé dans le tissu cérébral que dans les deux autres.

Des sauts de gènes par milliers

La plupart des rétrotranspositions ont dû se dérouler lors du développement du cerveau. En effet, la rétrotransposition semble nécessiter des divisions cellulaires – on ne l'a jamais observée dans des cellules qui ne se divisent pas. Or dans le cerveau, les divisions s'arrêtent après la petite enfance, sauf dans les régions progénitrices. Selon une étude réalisée notamment par Nicole Coufal, de notre laboratoire, chaque neurone humain connaîtrait en moyenne 80 intégrations d'éléments L1. Une telle fréquence entraîne une grande variabilité entre cellules chez une même personne et entre individus.

L'activité des éléments L1 dans le cerveau humain a été confirmée en 2011 par Kenneth Baillie, de l'Institut Roslin, près d'Édimbourg, en Écosse, et ses collègues. Les chercheurs ont identifié 7743 insertions d'éléments L1 dans l'hippocampe et le noyau caudé (une zone intervenant également dans la mémoire) chez trois personnes décédées.

Lors de son étude, l'équipe de l'Institut Roslin a fait une découverte inattendue : elle a trouvé environ 15000 exemplaires d'une autre classe de rétrotransposons, les SINE (pour *Short Interspersed Nuclear Elements*, ou Élément nucléaire court et disséminé). Le SINE le plus abondant, membre d'une famille nommée *Alu*, n'avait jamais été observé dans le cerveau.

Nous nous sommes alors demandé ce qui déclenche l'activité des éléments L1. Comme la neurogenèse se déroule notamment dans l'hippocampe et qu'elle est stimulée par l'exercice physique, ce dernier est-il l'élément déclencheur des rétrotranspo-

sitions ? Pour le savoir, nous avons fait courir nos souris transgéniques dans une roue : le nombre de cellules fluorescentes vertes a presque doublé dans leur hippocampe.

Les nouvelles situations et les défis stimulant aussi la neurogenèse, constituent-ils d'autres facteurs déclenchant la rétrotransposition ? Si les sauts d'éléments L1 augmentent lorsque le système nerveux apprend et s'adapte au monde extérieur, cela signifie que le cerveau est en constante évolution génétique et change à chaque nouvelle expérience. Des différences notables pourraient en résulter, même entre des vrais jumeaux.

Pour étayer l'hypothèse que les gènes sauteurs contribuent à la diversité cérébrale chez l'homme, nous ne nous sommes pas contentés de compter les éléments L1 dans l'ADN. Nous avons aussi cherché un lien entre nos résultats et des événements visibles, telles des maladies mentales. Les conséquences délétères sont plus faciles à mettre en évidence que les effets positifs.

En 2010, nous avons montré qu'une mutation d'un gène nommé *MeCP2* modifiait la rétrotransposition des éléments L1 dans le cerveau. Or des mutations de ce gène sont à l'origine de plusieurs maladies du cerveau, dont le syndrome de Rett, un trouble grave du développement cérébral qui touche presque exclusivement les filles. Il nous reste à comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires de ces troubles. Chez les souris et les êtres humains atteints du syndrome de Rett, la mutation du gène *MeCP2* que nous avons identifiée entraîne la multiplication des insertions de L1 dans les neurones. Les gènes sauteurs seraient-ils responsables de certains des symptômes du syndrome de Rett ?

Un rôle dans la schizophrénie et l'autisme ?

L'activité des éléments L1 est aussi élevée dans d'autres maladies cérébrales. Une analyse du cortex frontal chez des sujets atteints de schizophrénie a révélé une augmentation du nombre de séquences L1 par rapport à des personnes indemnes. On pense également que les éléments L1 interviennent dans des troubles tels que l'autisme. La compréhension du rôle que jouent les éléments mobiles dans les maladies psychiques conduira peut-être à de nouvelles méthodes de diagnostic, de traitement et de prévention.

Les études sur les gènes sauteurs dans le cerveau pourraient stimuler divers champs de recherche. Les généticiens du comportement suivent souvent des groupes de jumeaux identiques sur de longues périodes pour étudier les effets des gènes et déterminer les contributions de l'environnement à des troubles tels que la schizophrénie. Les gènes sauteurs remodelant le génome après la