

> de l'ADN. Et nous avons observé qu'une partie de ces différences sont transmises fidèlement au travers de dizaines de générations, sans que cette transmission ne repose sur un quelconque changement de la séquence d'ADN.

Et chez les animaux ?

Vincent Colot : Chez le ver *Caenorhabditis elegans*, on commence à avoir des preuves. L'équipe d'Oded Rechavi, à l'université de Tel-Aviv, a notamment montré, ces dernières années, qu'en réponse à différents stress environnementaux, ce ver produit des petits ARN, et que cette production se renforce au fil des générations tant que nécessaire. Un mécanisme de rétroaction détermine par ailleurs si cette réponse épigénétique sera mémorisée ou oubliée à la génération suivante.

Edith Heard : Il y a aussi des cas chez la souris avec le gène *agouti*, qui contrôle la distribution de mélanine dans le pelage, et donc sa couleur. Emma Whitelaw de l'institut de recherche médicale du Queensland en Australie, Robert Waterson, à l'université Duke, aux États-Unis, et leurs collègues ont par exemple montré dans les années 2000 qu'il était possible d'induire un état de méthylation au niveau de ce gène et de le conserver sur plusieurs générations. Dans ce cas, la transmission est métastable : parmi la progéniture, certaines souris ont le gène méthylé, d'autres non. Mais en sélectionnant les souris qui portent l'état recherché, on maintient la lignée. Et en jouant sur le régime alimentaire, on peut aussi favoriser la transmission de cet état.

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 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 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. Ces éléments mobiles et leurs vestiges – des transposons qui ont perdu leur 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

Quand le criquet pèlerin *Schistocerca gregaria* est solitaire, il vit tranquillement au sol, sous les arbres, et est plutôt marron-vert (à gauche). Mais si on rapproche plusieurs criquets solitaires, ceux-ci changent en quelques heures de comportement et de morphologie, devenant grégaires et agressifs, et très colorés (à droite). Ces changements sont transmis aux générations suivantes par une molécule que la mère se met à produire dans la mousse destinée à nourrir sa progéniture.



monde s'accorde à dire qu'au moins chez les mammifères et les plantes, les phénomènes épigénétiques 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 Cedric 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 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'*A. 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.

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.