



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](http://bit.ly/2IYZC37)

L. Quadrana et al., **Transposon accumulation lines uncover histone H2A.Z-driven integration bias towards environmentally responsive genes**, *Biorxiv*, 2018.

## > 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 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.

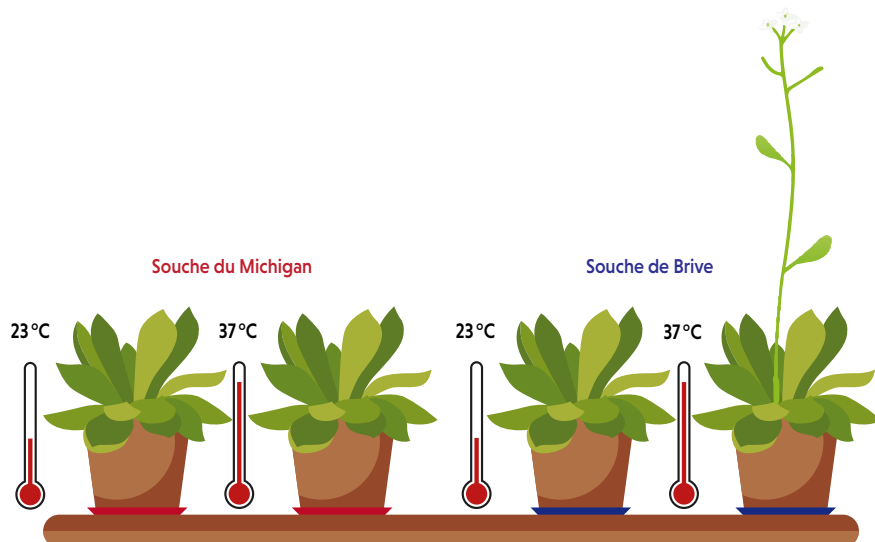
### Sans que la séquence d'ADN n'ait changé...

**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'*A. 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 rigoureux. 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* (voir la figure ci-dessus).

**Edith Heard :** C'est intéressant par rapport au changement climatique ou d'autres stress



Une souche de la plante *Arabidopsis thaliana* poussant à Brive porte, dans un gène qui contrôle le temps de la floraison, un transposon sensible à la chaleur. Ce transposon est absent du gène chez les plus proches cousines de la souche de Brive, qui, comme celle provenant du Michigan, ont besoin d'une période de grand froid pour fleurir au printemps. L'équipe de Vincent Colot a montré que la présence du transposon confère la capacité de fleurir après un choc de chaleur. En d'autres termes, le transposon, via la modulation du contrôle épigénétique que la chaleur exerce sur lui, aurait permis à la souche de Brive de s'acclimater aux doux hivers corréziens.

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.



Chez les abeilles *Apis mellifera*, la larve de la future reine est nourrie de gelée royale, sécrétée par les abeilles, tandis que les autres mangent du pain d'abeille, un mélange de pollen et de miel. On n'a compris que récemment que la gelée royale n'est pas le seul acteur de leur plasticité phénotypique. Dans le pain d'abeille, de petits ARN issus des plantes interviendraient dans le déclenchement du programme « ouvrière »...

### 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