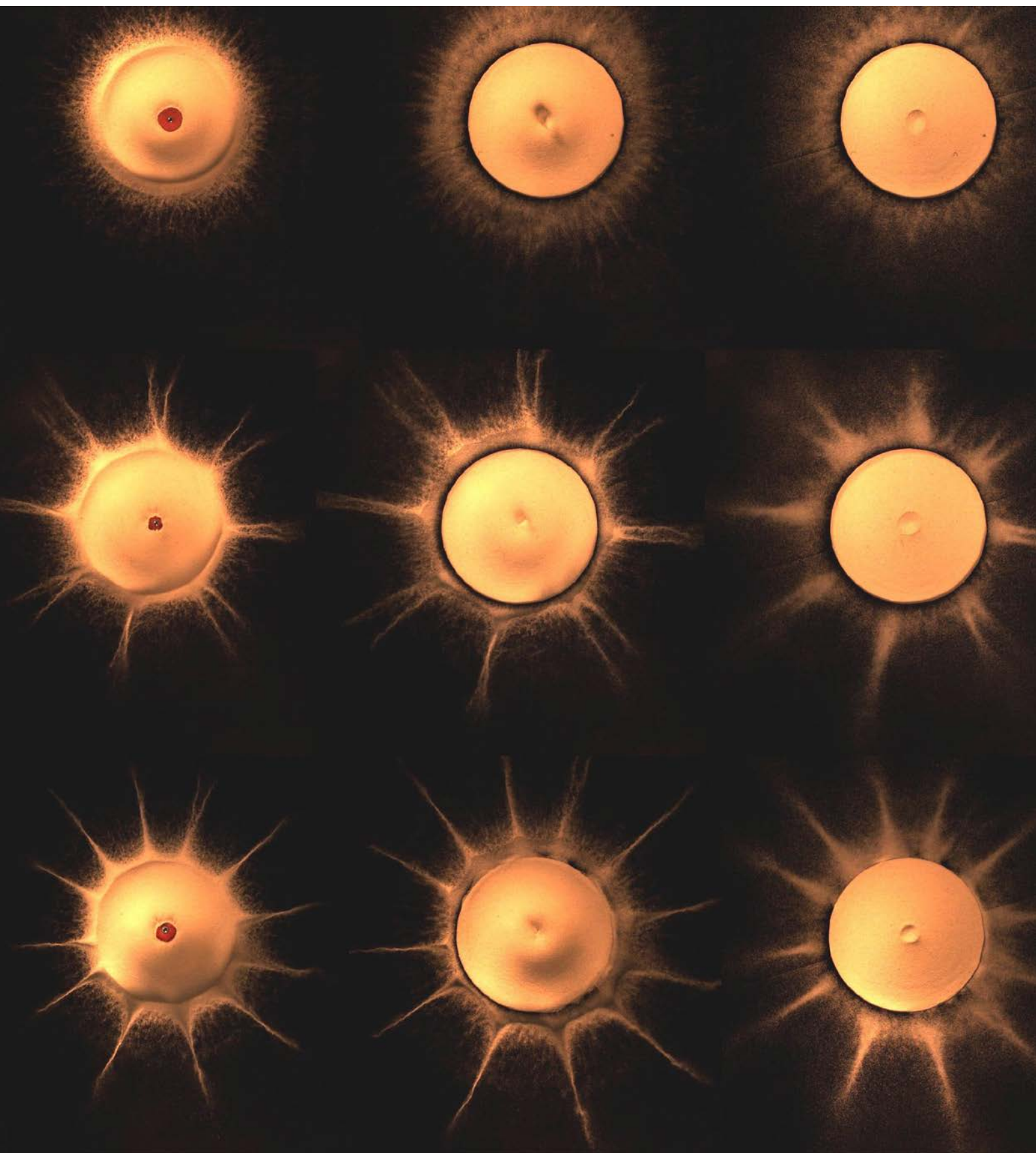




GÉNÉTIQUE

DES ÉLÉMENTS MOBILES DE NOTRE GÉNOME PRIS SUR LE VIF

Un fragment du génome humain, le rétrotransposon L1, a acquis la capacité de se dupliquer tout le long de l'ADN, même s'il ne persiste que dans certaines régions.

Dans le génome humain, comme chez tous les organismes vivants, des mutations surviennent d'une génération à l'autre et contribuent à la diversité génétique de la population. Un mécanisme clé de mutation est le déplacement ou la duplication de fragments entiers du génome à d'autres endroits de sa séquence d'ADN. Au fil de l'évolution, de tels éléments mobiles, dits transposables, ont ainsi colonisé jusqu'à environ 50 % du génome humain, voire plus. Or on sait peu de choses sur les lois qui régissent l'insertion de ces éléments dans le génome. Ont-ils des régions de prédilection ?

En fait, oui et non... C'est ce que vient de montrer l'équipe de Gaël Cristofari, à l'institut de recherche sur le cancer et le vieillissement de Nice, en «photographiant» l'un d'eux, le rétrotransposon L1, juste après sa duplication dans des cellules humaines.

L'équipe n'a pas choisi le rétrotransposon L1 au hasard. C'est le seul élément transposable autonome encore actif dans le génome humain. Avec ses quelque 500 000 copies, il occupe à lui seul 17 % de notre patrimoine génétique. Les autres éléments transposables autonomes, c'est-à-dire portant les gènes nécessaires à leur dissémination, sont devenus inopérants et se sont fixés dans le génome. Quant à ceux non autonomes, soit ils se sont eux aussi fixés, soit ils ont besoin de gènes du rétrotransposon L1 pour se répandre.

En d'autres termes, le rétrotransposon L1 est non seulement l'unique élément encore capable de se dupliquer tout seul, mais un ingrédient clé de la mobilité des autres éléments transposables encore actifs du génome humain. Or, selon les endroits où ses copies s'insèrent, elles entraînent parfois des maladies génétiques comme des hémophilies, des myopathies ou des cancers. Aussi serait-il particulièrement utile de comprendre les lois qui sous-tendent ces insertions.

Durant la vie d'un individu, il est rare que ses rétrotransposons L1 s'activent. Cela se produit parfois durant l'embryogenèse ou dans des cellules cancéreuses. En temps normal, des marques chimiques, dites épigénétiques,



Les «éléments transposables» sont des fragments du génome capables de se déplacer ou de se dupliquer le long de celui-ci. Le rétrotransposon L1 est l'un des rares encore mobiles chez les humains.

50 %

ENVIRON DU GÉNOME HUMAIN SONT CONSTITUÉS D'ÉLÉMENTS MOBILES CONNUS OU DE LEURS VESTIGES. CHEZ LE MAÏS, ILS OCCUPENT JUSQU'À 85 % DU GÉNOME.

l'empêchent de se dupliquer. Pour observer de toutes nouvelles insertions du rétrotransposon, Gaël Cristofari et ses collègues ont donc directement introduit, dans une lignée cellulaire humaine en culture, le fragment d'ADN actif, sans ces marques épigénétiques. Ils ont alors comparé la cartographie des quelque 1500 nouvelles insertions obtenues à celles disponibles pour diverses lignées cellulaires humaines dans des bases de données génomiques.

Résultat : malgré quelques biais observés (une préférence, notamment, pour les régions qui se répliquent tôt), le rétrotransposon L1 s'est inséré tout le long du génome. Or, dans les bases de données, au contraire, certaines régions sont clairement privilégiées. Cela suggère que les nouvelles copies du rétrotransposon ne sont tolérées qu'à certains endroits du génome et que celles qui se sont insérées ailleurs sont éliminées *a posteriori*, par sélection naturelle. Une information qui pourrait aider, notamment, à découvrir les régions où elles sont susceptibles de causer des dommages, par exemple lors de cancers. ■

MARIE-NEIGE CORDONNIER

T. Sultana, D. van Essen *et al.*, *Molecular Cell*, vol. 74, en ligne le 2 mai 2019