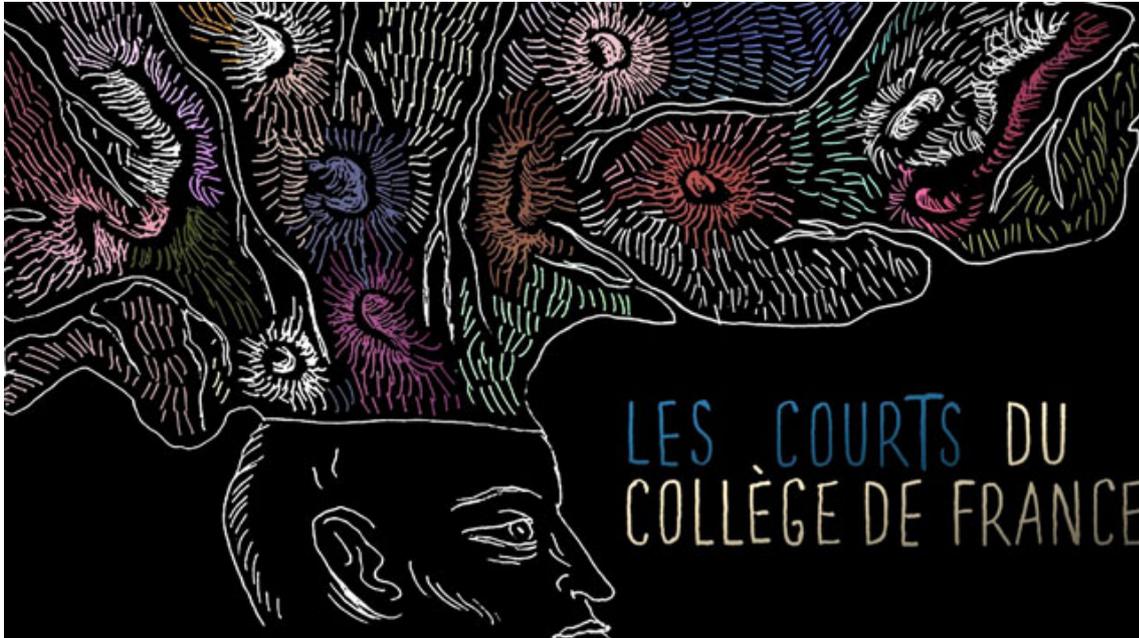


Épigénétique et ADN égoïste

Edith Heard présente son cours dans la série les courTs du Collège de France



Transcription de la vidéo :

Cette année, mes cours vont porter sur ce que l'on appelle les éléments transposables, mobiles. Ils forment une part très importante de la plupart des génomes et on les appelle « ADN égoïste », « ADN poubelle », bref de l'ADN qui ne semble pas avoir d'objet précis. Généralement, ces éléments ne peuvent plus bouger : ce sont des éléments transposables morts ou inertes mais certains peuvent encore se propager, se copier et se déplacer grâce à diverses stratégies. Ces éléments mobiles sont très dangereux pour le génome car ils sont en mesure de se dupliquer et de se déplacer, soit par des systèmes de « copier-coller » ; soit par l'intermédiaire d'un ARN, pour ensuite s'intégrer à d'autres parties du génome, où ils peuvent entraîner des mutations et causer des dommages. Dans certains contextes, on pense même que ces éléments proviennent de virus : on les appelle des « virus endogènes ». Certains sont des rétrovirus endogènes. Ils constituent jusque 50 % du génome humain et murin et contiennent des éléments répétés. On les appelle « parasites » mais en réalité nous savons aujourd'hui qu'ils peuvent être utiles.

La raison pour laquelle je souhaite parler de cette partie du génome qui ne sert à rien à première vue est qu'elle est étroitement liée aux processus épigénétiques. L'épigénétique, c'est l'étude des modifications de l'expression des gènes ou du fonctionnement du génome qui peuvent se produire sans modification de la séquence d'ADN. Il semble que ces éléments peuvent attirer des facteurs répressifs, épigénétiques. En d'autres termes les éléments transposables, ou ce qu'il en reste, semblent être en mesure de faire en sorte que certaines parties du génome restent silencieuses. Aujourd'hui, nous nous rendons compte que ces éléments ont peut-être servi à former le noyau des parties les plus hétérochromatiques du génome, les parties qui doivent rester silencieuses, soit parce qu'il s'agit d'un gène qui ne doit

être exprimé qu'à un moment donné du développement ; soit parce que ces parties doivent toujours être silencieuses. Une autre caractéristique de ces éléments mobiles est que nous avons découvert que parce qu'ils peuvent probablement attirer des facteurs épigénétiques, ils peuvent servir à établir les processus épigénétiques. Les gènes soumis à empreinte par exemple : en fonction du parent qui va transmettre un gamète, le gène sera activé ou non. Donc les loci soumis à empreinte ne sont exprimés que par un chromosome : le chromosome paternel ou le chromosome maternel. Nous commençons à comprendre que ce qui est peut-être à l'origine de cet état différent dans la lignée germinale est en partie dû à ces éléments répétés qui ne vont être reconnus que par le génome paternel – ou maternel – comme étant différents. C'est d'ailleurs ce qui permet aux loci d'évoluer.

L'autre processus qui me passionne, et sur lequel je travaille, est l'inactivation du chromosome X. C'est un processus traditionnellement qualifié d'épigénétique car chez la femelle, c'est un chromosome X tout entier dont la transcription est rendue silencieuse. L'ADN de ce chromosome est le même, mais le chromosome n'est plus exprimé et ne produit donc plus d'ARN, de protéines. C'est Mary Lyon qui a découvert cela au début des années 1960. Elle a émis l'hypothèse selon laquelle l'une des caractéristiques cruciales de ce processus pourrait être liée au rôle des éléments répétés, des éléments transposables, qui semblent s'être accumulés sur le chromosome X. Elle a suggéré que ces éléments étaient peut-être impliqués dans l'inactivation du X.

Dans les années 1930 et 1940, Barbara McClintock, cytogénéticienne américaine, a regardé des grains de maïs sous un microscope et a découvert que nombre des changements de phénotypes inhabituels, par exemple au niveau de la couleur des grains, étaient dus à ce qu'elle a appelé des « éléments mobiles » ou « éléments transposables ». Elle s'est rendu compte que certains changements entraînaient la cassure du chromosome et qu'elle pouvait les suivre, génétiquement et cytogénétiquement en étudiant les chromosomes au microscope. Elle a aussi vu que ces changements semblaient avoir un impact sur l'expression des gènes. Elle a vraiment été visionnaire car elle a compris que c'était de l'ADN capable de se déplacer. En 1983, elle a reçu le prix Nobel pour ses travaux et, petit à petit, on a commencé à comprendre que le phénomène ne s'appliquait pas qu'au maïs. On a constaté que même les bactéries avaient des éléments mobiles. Progressivement, on a constaté la même chose chez d'autres organismes et, lors du séquençage du génome humain, à partir des années 2000, nous avons compris que la plupart des génomes sont remplis de ces éléments. Ce sont des champs nouveaux et passionnants. Pour la communauté scientifique, cela a été une révélation de voir que cet ADN dit « poubelle » est en réalité très important et très utile. Tout cela montre à quel point Barbara McClintock avait raison lorsqu'elle suggérait que ces éléments mobiles pouvaient être des éléments de contrôle du génome.