

Les mutations génétiques, clés de notre survie

Notre génome est doué d'une étonnante aptitude à muter. Ce don occulte est apparu depuis peu, sous la loupe ultra-puissante des systèmes de lecture les plus sophistiqués de l'ADN. Ainsi, quelque 100 mutations naîtraient dans le génome de chacun de nous, aux prémices de son existence : elles n'étaient pas inscrites dans le génome des cellules du cerveau, des muscles... de nos parents ; sans doute sont-elles apparues dans un de leurs gamètes (ovule ou spermatozoïde). Cent nouvelles mutations : c'est beaucoup, en regard de ce que l'on croyait, et très peu, rapporté aux trois milliards de lettres de notre génome. Ces « innovations », en réalité, procèdent d'une erreur : une faute de copie de l'ADN, avant la division d'une de nos cellules.

Ce pouvoir de mutation est-il si surprenant ? « *Il est la clé de notre survie, depuis l'apparition de nos lointains ancêtres. C'est lui qui nous a permis de nous adapter aux changements de notre environnement* », relève Thierry Frébourg, codirecteur de l'Institut génétique, génomique et bioinformatique de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan). Migrations, infections, changements de régimes alimentaires... ont ainsi créé de fortes pressions de sélection, à mesure qu'*Homo sapiens* quittait l'Afrique, il y a 125 000 à 60 000 ans, pour essaimer à travers le monde. « *La plupart des variations rares de notre génome sont survenues au cours des 10 000 dernières années* », précise Thierry Frébourg. Mais le prix à payer, ce sont les maladies génétiques. « *Certains gènes ne tolèrent pas de changement sans provoquer de troubles sévères.* »

Épigénétique évolutive

Imaginez qu'une mutation surgisse : elle est neutre, au départ. Mais que l'environnement change, et elle pourra s'avérer bénéfique. Plus tard, dans un autre environnement, elle sera défavorable. La génétique évolutive en offre de saisissants exemples. Nos ancêtres *sapiens* se sont mélangés à l'homme de Néandertal. Ce faisant, nous avons hérité de certains variants génomiques de cet homme archaïque. Nos fonctions immunitaires en ont été renforcées : d'où notre résistance accrue aux infections. « *Mais ce qui fut un avantage évolutif il y a quarante mille ans, lorsque nous baignions dans un environnement pathogène, s'avère parfois néfaste aujourd'hui, dans un milieu plus aseptisé. Notre immunité renforcée risque de se retourner contre nous, provoquant*

maladies auto-immunes et allergies », résume Lluís Quintana-Murci, nouveau directeur scientifique de l'Institut Pasteur (Paris). Il est coauteur d'une des deux études racontant cette aventure évolutive, publiées le 7 janvier dans l'*American Journal of Human Genetics*.

Une autre surprise naît d'une discipline très récente : l'épigénétique évolutive. L'épigénétique, ce sont ces fascinants processus qui assurent la transmission de nouveaux caractères, au fil des générations, sans modifier la séquence du génome. Ils opèrent par le biais de « marques chimiques » accolées à l'ADN. Jalonnant le génome en des sites précis, ces marques contrôlent l'activité de nos gènes. « *En biologie évolutive et en génétique des populations, nous commençons à intégrer la variabilité de nos épigénomes. C'est une grande nouveauté* », annonce Lluís Quintana-Murci. « *Nous avons montré que les changements de modes de vie des populations influencent leur épigénome à court terme.* » En novembre 2015, son équipe a publié une étude marquante dans *Nature Communications*. Elle comparait les « profils de méthylation » du génome (une des marques épigénétiques), chez deux populations bantoues d'Afrique : l'une vivant en forêt, l'autre ayant récemment migré dans un environnement urbain. Résultat : leurs profils de méthylation sont très différents.

Puis les auteurs ont comparé les profils de méthylation de deux populations génétiquement très différentes, les Pygmées et les Bantous, vivant dans un même environnement forestier. Leurs profils de méthylation différaient tout autant. « *Mais les fonctions des gènes affectés par ces changements de méthylation, dans les deux cas, diffèrent radicalement*, relève Lluís Quintana-Murci. *Lors du processus d'urbanisation d'une population génétiquement homogène, les Bantous, c'est le système immunitaire qui est touché. En revanche, pour deux populations génétiquement aussi différentes que les Pygmées et les Bantous, vivant dans un même environnement, les fonctions touchées sont liées au développement des os – à la taille, donc.* »

Ainsi l'épigénétique montre-t-elle une grande souplesse, dans les mains du grand « bricoleur » qu'est l'évolution, qui travaille en aveugle. Malléables, les profils épigénétiques peuvent être remodelés assez vite pour qu'un individu réponde à un changement rapide de son environnement. En revanche, les profils génétiques évoluent sur des échelles de temps bien plus longues, d'une façon bien plus pérenne. ■