

## CONTRIBUTION DES ÉPIMUTATIONS AUX VARIATIONS HÉRITABLES DES CARACTÈRES COMPLEXES

par Olivier Loudet<sup>1</sup>

Une des grandes questions en biologie réside dans le support moléculaire de la variation des caractères, que ce soit chez les plantes cultivées ou chez les espèces sauvages. Les caractères complexes sont traditionnellement décomposés en loci individuels et interactions entre loci par l'intermédiaire de marqueurs moléculaires correspondant à des variations de séquence et permettant de cartographier le génome. Si la génétique quantitative fut essentiellement, au départ, une affaire de plantes cultivées, il est devenu intéressant également d'exploiter la variabilité naturelle contenue par exemple dans les accessions d'*Arabidopsis thaliana* (isolées de populations naturelles potentiellement génétiquement distantes les unes des autres) comme sources d'approches de génomique quantitative (1). Parmi les divers mécanismes que le clonage de ces QTLs commence à peine à révéler, la régulation en cis de l'expression des gènes pourrait jouer un rôle important (2), d'ailleurs certains postulent que les séquences régulatrices pourraient être moins contraintes au cours de l'évolution que les séquences codantes et donc les facteurs trans eux-mêmes. Cela dit, les polymorphismes ayant un rôle en cis restent plus difficiles à reconnaître et à confirmer, et en particulier un niveau de diversité supplémentaire reste encore largement mal-évalué : les régulations d'origine épigénétique (3).

Aujourd'hui, nous savons que ces variations peuvent apparaître spontanément au cours des générations dans un fond génétique donné ne subissant pas de pression de sélection, comme le montrent les analyses de méthylation de l'ADN à l'échelle du génome dans des lignées d'accumulation de mutations conduites sur plusieurs dizaines de générations (4,5). Il est d'ailleurs remarquable que, si l'on travaille non pas à l'échelle de la base (cytosine) méthylée, mais à l'échelle de la région méthylée (quelques centaines de paires de bases contenant plusieurs cytosines sujettes à variation de méthylation) le taux de mutation observé par génome est du même ordre que celui classiquement observé au niveau nucléotidique (6). Par ailleurs, nous savons aussi que ces variations de méthylation de l'ADN existent au sein de la variabilité naturelle de l'espèce, même si seulement une partie de ces variations affectera le niveau d'expression de gènes (7).

Nous présenterons ici un exemple d'une telle variation médiée par une modification de la méthylation de l'ADN et dont les conséquences sont potentiellement importantes sur le plan évolutif et en Amélioration des plantes (8). Certaines plantes issues de croisement entre les accessions d'*Arabidopsis columbia* (Col) et *shahdara* (Sha) arborent des quantités réduites de pollen et de graines, ce qui affecte fortement leur capacité de reproduction au sein de la population. Nous avons découvert que ceci correspond à une incompatibilité entre deux régions chromosomiques de Col et de Sha. Cette incompatibilité concerne des gènes nommés *AtFOLT*, impliqués dans le transport des folates, dont l'absence est connue pour affecter la formation des cellules reproductrices ainsi que les étapes précoces du développement embryonnaire chez de multiples organismes. Chez Col, un seul gène *AtFOLT* est présent ; il est nommé *AtFOLT1* et est localisé sur le chromosome 5. Chez Sha, en plus du gène *AtFOLT1* sur le chromosome 5, il existe un gène similaire, nommé *AtFOLT2*, situé sur le chromosome 4. Ce gène, qui remplit le même rôle qu'*AtFOLT1*, se trouve au sein d'une structure très complexe qui comprend notamment des séquences d'ADN répétées. Ces dernières sont responsables de la production de molécules (petits ARNs) capables de modifier épigénétiquement (et héritablement) le gène *AtFOLT1* et de provoquer ainsi son inactivation. Ainsi, dans la descendance du croisement entre Col et Sha, les plantes héritant du chromosome 4 de Col (sans le gène *AtFOLT2*) et du chromosome 5 de Sha (avec un gène *AtFOLT1* inactivé) ne sont pas fertiles. Le gène *AtFOLT1* se maintient

<sup>1</sup> INRA, UMR1318, Institut Jean-Pierre Bourgin, 78000 Versailles, France.

dans la descendance sous sa forme inactivée même si le gène *AtFOLT2* n'est plus présent. De plus, l'introduction dans une plante de la structure du chromosome 4 peut provoquer en quelques générations, c'est-à-dire très rapidement à l'échelle de l'évolution, l'inactivation du gène *AtFOLT1*. La nouveauté de ce mécanisme réside dans sa nature épigénétique qui a la capacité d'accélérer l'apparition de conséquences délétères dans la descendance d'un croisement. Ces résultats suggèrent que des modifications épigénétiques naturelles provenant de variations structurales peuvent jouer un rôle important dans la mise en place rapide d'incompatibilités génétiques entre individus d'une même espèce. Ils contribuent probablement à expliquer les mortalités observées lors de certaines hybridations entre variétés ou entre espèces et à comprendre la mise en place de la séparation des espèces. En outre, ces phénomènes pourraient avoir des conséquences importantes dans le domaine de l'Amélioration des plantes en limitant les fragments chromosomiques qui peuvent être introduits par croisement d'une variété dans une autre.

### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) TRONTIN C., TISNÉ S., BACH L., LOUDET O., 2011. – What does *Arabidopsis* natural variation teach us (and does not teach us) about adaptation in plants? *Curr. Opin. Plant Biol.*, **14**, 225-231.
- (2) CUBILLOS F.A., COUSTHAM V., LOUDET O., 2012. – Lessons from eQTL mapping studies: non-coding regions and their role behind natural phenotypic variation in plants. *Curr. Opin. Plant Biol.* (In Press).
- (3) SCHMITZ R.J., ECKER J-R., 2012. – Epigenetic and epigenomic variation in *Arabidopsis thaliana*. *Trends Plant Sci.* (In Press).
- (4) BECKER C., HAGMANN J., MÜLLER J., KOENIG D., STEGLE O. *et al.*, 2011. – Spontaneous epigenetic variation in the *Arabidopsis thaliana* methylome. *Nature*, **480**, 245-249.
- (5) SCHMITZ R.J., SCHULTZ M.D., LEWSEY M.G., O'MALLEY R.C., URICH M.A. *et al.*, 2011. – Transgenerational epigenetic instability is a source of novel methylation variants. *Science*, **334**, 369-373.
- (6) OSSOWSKI S., SCHNEEBERGER K., LUCAS-LLEDO J.I., WARTHMAN N., CLARK R-M. *et al.*, 2010. – The rate and molecular spectrum of spontaneous mutations in *Arabidopsis thaliana*. *Science*, **327**, 92-94.
- (7) VAUGHN M.W., TANURDZIC M., LIPPMAN Z., JIANG H., CARRASQUILLO R. *et al.*, 2007. – Epigenetic natural variation in *Arabidopsis thaliana*. *PLoS Biol.*, **5**.
- (8) DURAND S., BOUCHE N., PEREZ STRAND E., LOUDET O., CAMILLERI C., 2012. - Rapid establishment of genetic incompatibility through natural epigenetic variation. *Curr. Biol.*, **22**, 326-331.