

Epigénétique : quand l'environnement marque nos gènes

Les travaux sur l'épigénétique permettent de mieux comprendre l'impact de l'environnement sur les performances d'un animal. Par exemple, une mammité entraîne une diminution de la production laitière pour la lactation en cours, mais également pour la lactation suivante. Ce sont des phénomènes épigénétiques qui entrent en jeu, et qui influencent l'expression de certains gènes. La compréhension de l'épigénétique ouvre de nouvelles perspectives pour optimiser l'expression du potentiel génétique.

L'épigénétique c'est la lecture sélective des gènes.

Les marques épigénétiques permettent de réguler l'expression des gènes.

« Si les caractères de l'individu sont déterminés par les gènes, pourquoi toutes les cellules d'un organisme ne sont-elles pas identiques ? »

Thomas Morgan (1866-1945)
généticien

Qu'est ce que l'épigénétique?

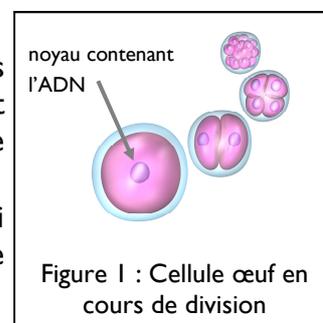
L'épigénétique se définit comme l'étude des mécanismes modifiant de façon réversible l'expression de nos gènes. Ces mécanismes sont transmis lors de la division cellulaire et interviennent en absence de toute modification de la séquence du génome.

Illustration de l'épigénétique

Chaque individu est composé de plusieurs milliards de cellules. Dans chacune de nos cellules, il y a l'intégralité de notre génome, codé sous forme d'une séquence d'ADN. Pourtant toutes nos cellules ne sont pas identiques (ex. peau, foie). Ceci s'explique par une lecture différenciée des gènes.

Dans chaque cellule, seulement une partie des informations génétiques est lue, à un moment donné. Et cela peut varier d'une cellule à une autre.

Ce sont les mécanismes épigénétiques qui orchestrent le tout, avec la mise en place de « marques épigénétiques ».



Ces marques épigénétiques permettent une modulation de l'expression des gènes :

- selon le stade de développement de l'individu,
- selon l'organe et le type cellulaire,
- en réponse à l'environnement (nutrition, stress, etc.).

L'intervention des marques épigénétiques

Les marques épigénétiques se placent sur l'ADN et les protéines associées, et en modifient la structure. Cela change l'accessibilité de l'ADN et donc l'expression des gènes. Ce phénomène est réversible et ne modifie pas la séquence d'ADN. (Voir en page 2 « pour aller plus loin »).

« On peut comparer le génome à un livre de cuisine, avec des recettes à chaque page pour chaque gène, et des post-it collés sur les pages à lire. Les post-it sont les marques épigénétiques. Comme les post-it, ces marques se posent sur la molécule d'ADN mais ne modifient pas sa séquence, tout en permettant une sélection et une lecture dirigée de l'information génétique ».

Hélène Jammes, INRA

L'épigénétique en élevage

L'objectif en élevage est de sélectionner des animaux avec un potentiel génétique élevé. Mais ce potentiel ne s'exprimera pleinement que si les conditions environnementales sont adéquates (alimentation adaptée, maîtrise de l'hygiène de traite, etc.). En effet, l'environnement affecte l'expression des gènes, via une altération des marques épigénétiques. Mieux connaître comment les modifications de l'environnement se traduisent en terme d'altérations épigénétiques permettrait de mieux les prendre en compte dans la sélection génétique actuelle.

L'environnement peut affecter le potentiel de l'animal lui-même, ou celui de sa descendance, comme l'illustrent les deux exemples ci-dessous.

Pourquoi une mammitte fait baisser la production laitière ?

Il est maintenant connu qu'une mammitte entraîne une baisse de production laitière au cours de la lactation et même pour la lactation suivante. Cette baisse résulte notamment de l'apposition de marques épigénétiques, qui réduisent l'expression de gènes jouant un rôle important dans la production laitière. La production laitière suivante sera également affectée, car ces phénomènes (méthylation de l'ADN) restent en mémoire dans les cellules (Singh et al., 2010).

La restriction alimentaire de la mère peut-elle influencer la fertilité de ses filles ?

La sous-alimentation au cours du premier trimestre de gestation chez la vache laitière induit une diminution de la réserve ovarienne chez ses filles, qui peut influencer leur fertilité. Le stress fœtal a donc des conséquences sur la fertilité de l'animal une fois adulte, vraisemblablement via des processus épigénétiques (Mossa et al., 2013).

Des gènes qui peuvent être rendus silencieux.

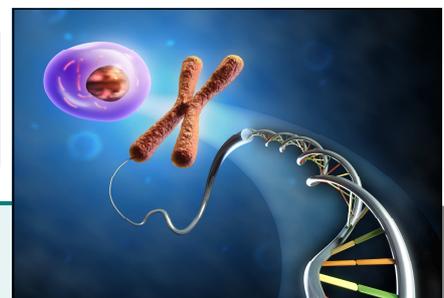


Figure 2 : L'ADN sera plus ou moins accessible à la machinerie cellulaire aboutissant à l'expression des gènes

Pour aller plus loin sur l'épigénétique

Les « marques épigénétiques » permettent de réguler l'expression des gènes. Elles interviennent sur la chromatine pour la rendre plus ou moins compacte. Ainsi l'ADN sera plus ou moins accessible pour être lu par la machinerie de transcription et aboutir à l'expression des gènes. Certains gènes pourront être lus, d'autres non.

Les « marques épigénétiques » sont de trois types : la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et l'interaction avec des ARN non codants. Toutes ces marques ont la propriété d'être stables et de se transmettre au cours des divisions cellulaires. Mais elles sont également modifiables et/ou réversibles en fonction de l'environnement (nutrition, stress, etc.). Certaines modifications épigénétiques acquises au cours de l'existence peuvent se transmettre aux descendants, on parle d'effet multi-générationnel (par exemple, effet sur la mère et sa fille) et éventuellement transgénérationnel (par exemple, effet sur la mère, sa fille et sa petite-fille). Ces changements peuvent se produire spontanément ou en réponse à l'environnement. Ces marques constituent la mémoire des événements de la vie. Elles expliquent notamment les différences que l'on peut observer entre les vrais jumeaux, ou chez les clones, qui possèdent pourtant la même séquence d'ADN.

La fréquence de traite affecte la production laitière, via des phénomènes épigénétiques. Un exemple concret issu des travaux d'APIS-GENE

Résultats issus du projet EpigRAni

La fréquence de traite est connue pour moduler, à plus ou moins long terme, la production laitière. Chez des vaches laitières traites deux fois par jour, la monotraite induit une baisse de production laitière, et le passage ultérieur à deux traites par jour ne permet pas de restaurer le niveau initial. Des processus épigénétiques ont été identifiés : la monotraite induit une méthylation de l'ADN, notamment sur une région régulatrice en lien avec l'expression d'un gène des caséines du lait (**Nguyen M et al., 2013**).

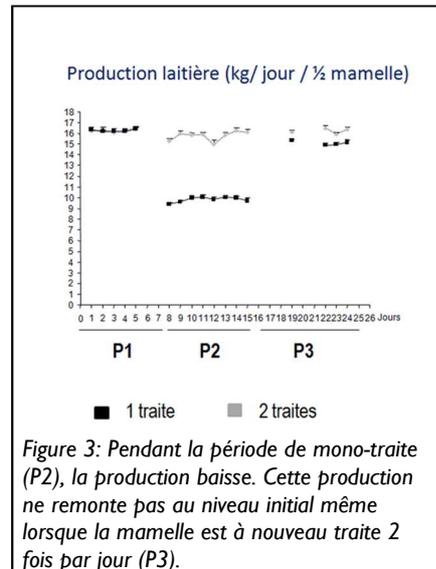


Figure 3: Pendant la période de mono-traite (P2), la production baisse. Cette production ne remonte pas au niveau initial même lorsque la mamelle est à nouveau traitée 2 fois par jour (P3).

EpigRAni est un programme de recherche sur l'épigénétique en élevage. Financé par l'ANR et APIS-GENE (dont le CNIEL) pour une durée de 48 mois (2010-2015), il a obtenu une prolongation de 18 mois. Il implique plusieurs équipes de l'INRA et le Centre National de Génotypage d'Evry.



« Les mécanismes épigénétiques constituent le lien entre les gènes, immuables dans leur séquence, et l'environnement, sans cesse fluctuant ». Claudine Junien, INRA

Quel intérêt pour les éleveurs ?

L'épigénétique est une science récente en pleine expansion. Elle permettra de mieux comprendre l'impact de l'environnement (pratiques d'élevage, conditions météorologiques, maladies...) sur les performances d'un animal. Par exemple : 1/ Pourquoi certaines vaches n'expriment pas entièrement leur potentiel laitier dans certaines conditions d'élevage ? 2/ Pourquoi lors d'une mammite, la production laitière de la lactation en cours baisse et celle de la lactation suivante aussi ?

L'idée est de trouver des facteurs qui modifient les « marques épigénétiques » mises en place dans certaines conditions d'élevage par exemple pour restaurer la production laitière, ou la fertilité. Un exemple concret dans la volaille : on sait aujourd'hui améliorer la résistance du poulet de chair à la chaleur en exposant les œufs à des températures plus élevées, ce qui influence les mécanismes épigénétiques.

On pourrait également intégrer l'information « épigénétique » dans les objectifs de sélection, afin d'obtenir des animaux plus robustes, qui réagissent moins au changement de leur environnement.

Les travaux de recherche actuels visent à identifier le lien entre environnement et performance. Cela nécessite que de nouveaux outils voient le jour pour pouvoir collecter facilement et à grande échelle des données d'épigénétique (par exemple grâce à des puces spécifiques « épigénétiques », Kiefer et al., 2013). Des experts envisagent une application sur le terrain d'ici 7 à 10 ans.

Et chez les plantes ?

L'épigénétique existe à la fois chez les animaux et chez les plantes. Cela permet aux organismes de s'adapter aux modifications environnementales d'une façon plus souple et plus réactive que les mutations génétiques classiques de l'ADN. Chez les plantes, par exemple, des travaux de recherche à l'INRA ont montré que le gène de la floraison était réprimé en période hivernale. Des modifications des histones sur lesquelles s'enroule l'ADN empêchent en effet le gène de s'exprimer. Grâce à ces processus, la plante ne fleurit pas en hiver.



Quelques définitions

ADN : Acide désoxyribonucléique, molécule qui renferme des informations nécessaires au développement et au fonctionnement d'un organisme.

ARN : Acide ribonucléique, molécule qui peut être produite par transcription à partir de l'ADN.

Chromatine : Association de l'ADN avec des protéines notamment de type histone dans le noyau des cellules.

Gène : Portion d'ADN, support de l'information génétique de l'individu.

Génome : Ensemble du matériel génétique d'un organisme.

Histones : Protéines que l'on trouve dans le noyau des cellules, et qui sont étroitement associées à l'ADN dont elles permettent la compaction.

Méthylation de l'ADN : Addition d'un groupe méthyle -CH₃ sur l'ADN.

Références bibliographiques

Les colloques de l'académie d'agriculture de France 2013 – volume 1.
<http://www.academie-agriculture.fr/colloques/du-vegetal-lanimal-donnees-nouvelles-sur-la-regulation-adaptative-des-genomes-pourquoi>.

Jammes H., Kieffer H., Devinoy E., Beaujean N., Chavatte-Palmer P. 2013. L'Epigénétique...un nouveau domaine à explorer pour la filière bovine. 20èmes Rencontres autour des Recherches sur les Ruminants. Institut de l'Elevage-INRA, Paris, France, Paris, France, 4-5 décembre 2013.

Kiefer H., Jouneau L., Campion E., Martin-Magniette M-L., Balzergue S., Chavatte-Palmer P., Heyman Y., Richard C., Le Bourhis D., Renard J-P., Jammes H. 2013. Un nouvel outil pour l'analyse haut-débit de la variabilité épigénétique chez les bovins. 20èmes Rencontres autour des Recherches sur les Ruminants. Institut de l'Elevage-INRA, Paris, France, 4-5 décembre 2013.

De Montera B., El Zehery D., Müller S., Jammes H., Brem G., Reichenbach H -D., Scheipl F., Chavatte-Palmer P., Zakhartchenko V., Schmitz O.J., Wolf E., Renard J-P., Hiendleder S. 2012. Quantification of Leukocyte genomic 5-Methylcytosine levels reveals Epigenetic Plasticity in Healthy Adult Cloned Cattle. Cellular Reprogramming, 12(2), 2010: 175-18.

Mossa F., Carter F., Walsh S.W., Kenny D.A., Smith G.W., Ireland J.L., Hildebrandt T.B., Lonergan P., Ireland J.J., Evans A.C. 2013 Biol Reprod., 88(4):92.

Nguyen M., Boutinaud M., Petridou B., Chat S., Bouet S., Laloë D., Jaffrezic F., Gabory A., Kress C., Galio L., Charlier M., Pannetier M., Klopp C., Jammes H., Devinoy E. 2013. La monotraite induit la méthylation d'une région régulatrice distale en amont du gène de la caséine- SI. 20èmes Rencontres autour des Recherches sur les Ruminants. Institut de l'Elevage-INRA, Paris, France, 4-5 décembre 2013.

Singh K., Erdman R.A., Swanson K.M., Molenaar A.J., Maqbool N.J., Wheeler T.T., Arias J.A., Quinn-Walsh E.C., Stelwagen K. 2010. Epigenetic regulation of milk production in dairy cows. J. Mammary Gland Biol. Neoplasia, 15(1):101-112.

Document rédigé par **Stéphanie Minery (Institut de l'Elevage)** et **Nadine Ballot (CNIEL)** et avec nos remerciements à Eve Devinoy (INRA) et Carine Capel (APIS-GENE)

Crédit photo : Fotolia, Réf. : 0014201029

Juin 2014

