

Génétique ou épigénétique ?

Laurent GAUTHIER
Station de recherche,
Agroscope Liebefeld-Posieux,
3003 Berne



Laurent GAUTHIER

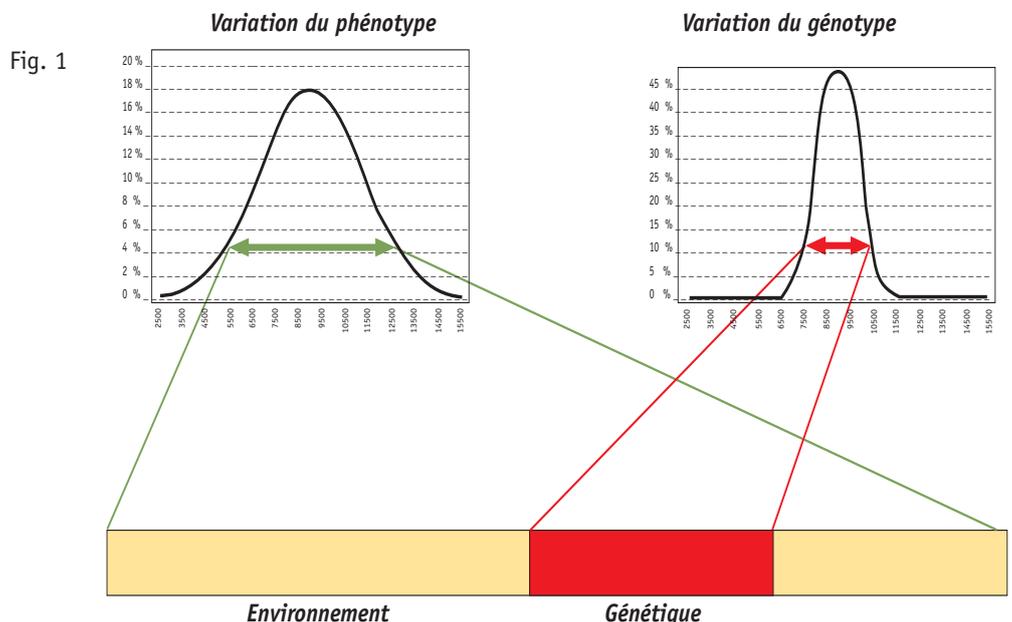
L'environnement peut influencer fortement l'expression des gènes et donc l'apparence ou le comportement d'un individu. Ces modifications induites par l'environnement sont en principe réversibles mais peuvent occasionnellement se transmettre à la descendance.

Introduction

Pour certains apiculteurs, l'élevage des reines et le contrôle des fécondations sont rapidement devenus une passion, voire une nécessité. En effet, c'est en sélectionnant le cheptel que l'apiculteur peut obtenir des colonies plus productives, plus douces et plus résistantes aux maladies. Ces travaux doivent faire appel à des connaissances de base concernant la biologie de la reproduction de l'abeille et sa génétique. Ce sont les combinaisons des gènes, ou plus exactement de leurs différentes versions (les allèles) portées par la reine et par les spermatozoïdes contenus dans sa spermathèque, qui conditionneront le devenir de la colonie. Toutefois, des données récentes montrent qu'un animal ou une plante n'est pas le simple produit des gènes qu'il a hérités de ses parents car l'environnement est un paramètre important à prendre en compte. L'environnement peut en effet, pour une part parfois non négligeable, influencer la nature des êtres dans leur aspect ou leur comportement (c'est le phénotype). Occasionnellement, l'empreinte de l'environnement peut même se fixer durablement et être transmise aux générations suivantes sans qu'il y ait de modification du code génétique. Les méca-

nismes mis en jeu dans ces phénomènes forment une nouvelle discipline que l'on nomme « épigénétique », et l'abeille constitue un modèle de choix pour les étudier.

Comme c'est souvent le cas, la mise au point de nouvelles techniques permet d'élargir le champ de nos connaissances. Ainsi, à l'instar de l'invention du microscope qui a permis de mettre à jour le monde microbien, les nouvelles techniques d'analyses génétiques offrent un nouveau regard sur les bases de l'hérédité. Par exemple, lorsqu'on a pu décoder le génome humain, on s'est aperçu que seule une petite partie de l'ADN code réellement pour des protéines (environ 2 %). Les 98 % restants semblaient inutiles, une sorte d'héritage passif de la lente évolution des espèces au cours des âges, et furent qualifiés d'« ADN poubelle ». Il s'avère aujourd'hui que cet ADN non codant joue un rôle actif dans les processus de contrôle de l'expression des gènes. Ainsi, face aux tenants du « tout est programmé » (l'inné) s'oppose aujourd'hui une vision plus nuancée faisant intervenir à la fois l'environnement et l'expérience (l'acquis) dans le devenir d'un individu.





L'épigénétique, qu'est-ce que c'est ?

Chaque cellule d'un individu possède le même patrimoine génétique, hérité des parents lors de la fusion des gamètes. Malgré cela, on observe des différences considérables entre les cellules d'un être vivant. Par exemple les cellules de la peau ne ressemblent absolument pas aux cellules nerveuses, plus allongées et capables de transmettre un signal électrique. A un autre niveau, on sait qu'une ouvrière d'abeille peut avoir le même patrimoine génétique qu'une reine, malgré les différences flagrantes que l'on peut observer. C'est la même chose entre une larve et un adulte, qui sont dissemblables mais pourtant identiques sur le plan génétique puisque ce sont les mêmes individus observés à des moments différents. Les fourmis diffèrent également selon leurs castes et les pucerons selon leurs formes ailées ou aptères. On peut aussi trouver de nombreux exemples de ces phénomènes chez les plantes; ainsi, le lierre qui produit les fleurs sur lesquelles s'activent les butineuses en automne a des feuilles de forme différente que celles produites par sa forme juvénile.

Les phénomènes épigénétiques expliquent comment deux organismes génétiquement identiques peuvent s'avérer très différents sur le plan morphologique ou fonctionnel.

Comment l'environnement influence-t-il l'expression des gènes ?

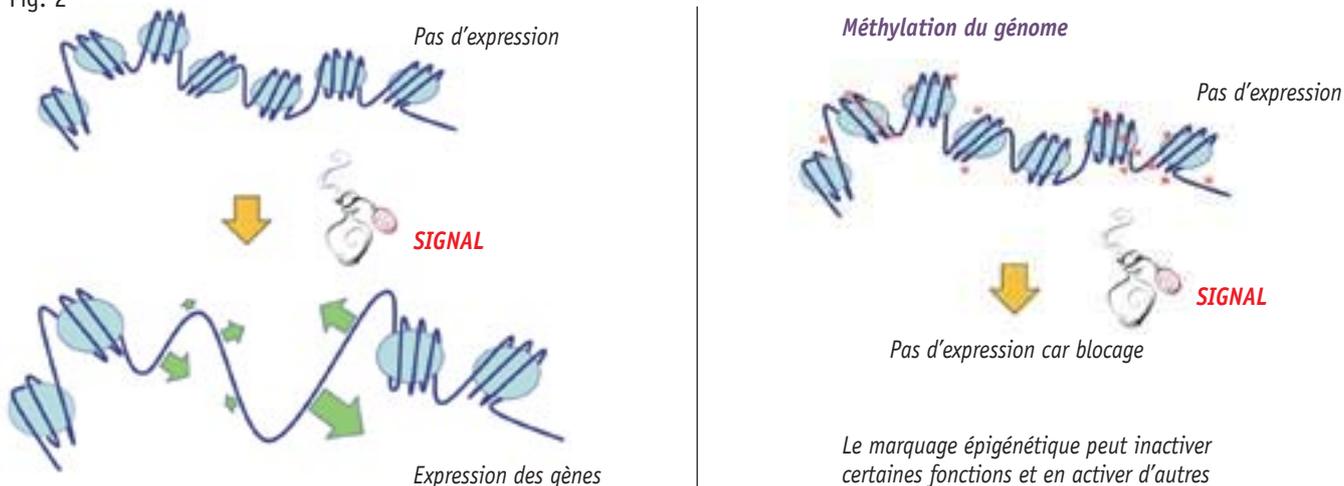
Les différences observées entre deux individus génétiquement identiques (par exemple une larve et une ouvrière) sont liées au fait que certaines fonctions sont actives tandis que d'autres sont bloquées. Ce jeu d'expression et de blocage des gènes gouverne notamment la différenciation des différents types de cellules d'un individu. Il est par exemple responsable du fait qu'une cellule souche embryonnaire peut se développer pour former n'importe quelle partie du corps, mais qu'une cellule de la peau ne pourra pas servir à régénérer de la moelle osseuse [Il est aujourd'hui possible de forcer artificiellement la dédifférenciation cellulaire pour générer in vitro des cellules souches à partir de cellules différenciées, ce qui ouvre de nombreuses perspectives pour la régénération des tissus endommagés sans avoir à faire appel aux cellules souches embryonnaires (c'est précisément cette découverte

qui a valu le Prix Nobel au Japonais Shinya Yamanaka et au Britannique John Gurdon en 2012)]. L'expression ou le blocage des gènes peuvent être influencés par l'environnement et se répercuter de la cellule à l'individu pour générer différents phénotypes (taille, aspect, comportement...). Ainsi, que ce soit au niveau cellulaire, de l'organisme (l'abeille) voire de la société (la colonie), c'est souvent l'environnement qui pilote et non le génome de l'individu.

Par quels mécanismes ?

De nombreux scientifiques étudient aujourd'hui les mécanismes mis en jeu dans la régulation des gènes et beaucoup utilisent l'abeille comme modèle. Les mécanismes épigénétiques induits par l'environnement ne changent pas la séquence de la molécule d'ADN (le génome voir encart) comme peuvent le faire les mutations, mais vont plutôt y déposer des « panneaux de signalisation » sous la forme de modifications chimiques qui seront interprétés par la cellule. Certains signaux bloquent l'activité du génome tandis que d'autres permettent aux gènes de fonctionner. Le schéma présenté dans la figure 2 illustre comment la molécule d'ADN réagit à un signal émis dans l'environnement (ici une phéromone).

Fig. 2

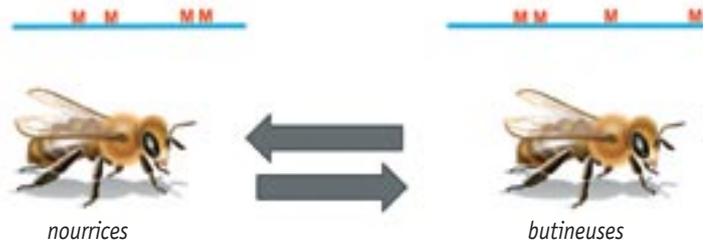




Lorsqu'on bloque expérimentalement la mise en place de ces signaux, l'organisme peut parfois répondre de manière surprenante. Ainsi, R. Kucharski et ses collaborateurs¹ ont montré qu'en bloquant l'expression du gène codant pour la protéine qui ajoute des « panneaux de signalisation » (méthylation) sur l'ADN, une larve prédestinée à devenir ouvrière se développera en reine. Ainsi, le simple blocage d'un gène a des effets comparables à ceux de la royalactine présente dans la gelée royale. Ce travail démontre que les mécanismes épigénétiques jouent en arrière-plan un rôle essentiel au développement des êtres vivants. Notons que les mêmes mécanismes épigénétiques sont actifs aussi bien chez l'abeille que chez l'homme. S'ils ont été conservés au cours de l'évolution, c'est qu'ils jouent un rôle crucial dans l'adaptation des espèces à leur milieu en leur conférant de la plasticité.

Les modifications épigénétiques sont réversibles et procurent de la plasticité au vivant. Un exemple des plus spectaculaires est fourni par une étude récente menée encore une fois sur l'abeille². Dans cette étude, les chercheurs ont localisé les modifications épigénétiques entre les cellules du cerveau de nourrices et de butineuses. Lorsqu'ils ont « forcé » certaines butineuses à redevenir nourrices [Lorsqu'on retire l'ensemble des abeilles présentes sur le couvain d'une colonie, une partie des butineuses va reprendre un profil de nourrice afin de nourrir les jeunes larves (on observe notamment le développement de leurs glandes hypopharyngiennes)], ils ont pu observer que les modifications épigénétiques revenaient vers un profil typique de nourrice. Cette expérience démontre la réversibilité des marquages épigénétiques sur les chromosomes, phénomène qui permet à un même individu de faire preuve de plasticité à l'égard des différents stimuli produits par son environnement. Ainsi, les ouvrières constamment soumises à la présence de phéromones dans la ruche répondent à ces signaux par des modifications de leur comportement. Chez l'homme, la réversibilité des mécanismes épigénétiques offre de nouveaux espoirs pour guérir certaines maladies mentales ou trouver des voies de traitement contre le cancer.

Fig. 3



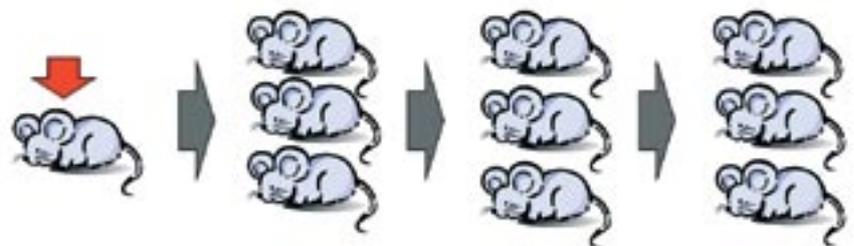
Les ouvrières montrent une plasticité remarquable, soumise aux différents signaux présents dans la colonie (phéromones par exemple). Chacun de ces états (ici nourrice ou butineuse) s'accompagne d'empreintes épigénétiques positionnées sur le génome, qui vont modeler l'expression des gènes. Herb et al. 2012.

L'empreinte de l'environnement peut se transmettre à la descendance. Nous savions d'après les lois que Mendel a déduites de ses expériences sur les petits pois que les gènes, plus exactement leurs différentes variétés (les allèles), constituent le support de l'hérédité. D'après ces lois, l'individu ne se définit qu'en fonction du patrimoine génétique qu'il a hérité de ses parents. Or, des études récentes montrent que les expériences qu'un animal ou une plante a pu rencontrer dans son existence peuvent laisser des empreintes assez persistantes pour être transmises aux générations suivantes, sans faire appel aux lois classiques de l'hérédité. Chez la plante *Arabidopsis thaliana*, une petite crucifère très commune, il existe des mutants qui ont une floraison décalée dans le temps. Ce caractère étant transmis à la descendance, les chercheurs sont parvenus à localiser le gène responsable de ce phénotype. Curieusement, lorsqu'ils ont « lu » la séquence d'ADN de ce gène, ils n'ont trouvé aucune différence entre la forme « décalée » et la forme « normale ». Il s'agit en fait d'une mutation épigénétique (une épimutation), et non pas d'une mutation au sens classique [Les mutations

sont des changements ponctuels du code génétique, qui interviennent à des fréquences assez faibles. Elles sont provoquées par des agents mutagènes tels que les UV, les radiations ou des substances chimiques, ou plus simplement à la suite d'erreurs lors de la réplication des molécules d'ADN dans la cellule. Les mutations peuvent provoquer des désordres chez un individu ou bien au contraire conférer un avantage sélectif lorsqu'elles sont transmises à la descendance]. Ainsi, un seul signal chimique positionné en un point du génome de la plante suffit à décaler son développement. Chez les animaux, il existe également des cas de transmission parentale de caractères soumis à des phénomènes épigénétiques. Une étude a par exemple montré que des rats exposés à la vinclozoline (un fongicide) pendant la phase intra-utérine produisent sur quatre générations successives une descendance dont les mâles montrent des pathologies et des troubles du comportement³. Chez l'homme, on retrouve ce type de phénomènes lorsque des traumatismes subis par les grands-parents se répercutent sur les générations suivantes sous la forme de pathologies chroniques⁴.

Fig. 4

Perturbation du comportement suite à l'exposition à un toxique pendant la phase intra-utérine



Réponse au stress modifiée chez les animaux traités, sur 3 générations successives (par les mâles)

**Quel enseignement tirer de cela pour notre travail d'apiculteur ?**

Bien que non vérifié expérimentalement, le témoignage d'un de mes amis apiculteurs suisses pourra nous éclairer sur le sujet. Celui-ci vit près de Genève, une région où le développement des colonies est précoce. Il a constaté à plusieurs reprises que lorsqu'il prélève des larves pour le greffage dans une colonie acclimatée en altitude (environ 900 m) (fig.5), les reines installées en plaine auront un retard dans leur processus de ponte au printemps suivant (jusqu'à 2 cadres de couvain de différence à la même date avec les autres reines issues de la plaine). En revanche, les colonies présentent toutes le même développement au printemps de la deuxième année. Bien que ce ne soit que spéculatif, on peut en conclure qu'une information sous forme d'un marquage épigénétique présent dans la larve pourrait conditionner son devenir de reine (en l'occurrence le développement tardif de la colonie); ce marquage étant potentiellement labile sous l'effet du nouvel environnement, le trait de caractère n'est plus observé la deuxième année.

Cet exemple, qui mériterait d'être vérifié expérimentalement, indique que l'effet du milieu pourrait avoir des conséquences sur les performances d'une reine achetée à un éleveur situé dans un environnement différent. En conséquence, il pourrait être risqué de juger des performances d'une reine sans tenir compte de l'origine géographique de sa mère. En suivant ce raisonnement, on pourrait penser que les écotypes adaptés aux différentes régions puissent correspondre à des colonies génétiquement très proches mais marquées de manière différentielle par leur habitat naturel. Ces formes d'adaptation, faisant appel à des phénomènes épigénétiques, seraient de ce fait potentiellement réversibles.

Conclusions

Les mécanismes épigénétiques confèrent aux êtres vivants une plasticité à l'égard des changements de l'environnement et ont certainement contribué à l'évolution des espèces au cours des âges. Chez l'abeille, ces phénomènes existent aussi et interviennent largement dans les changements comportementaux. Dès lors, il est également possible que les caractères que l'on observe sur les colonies d'abeilles ne soient pas uniquement liés à la présence de

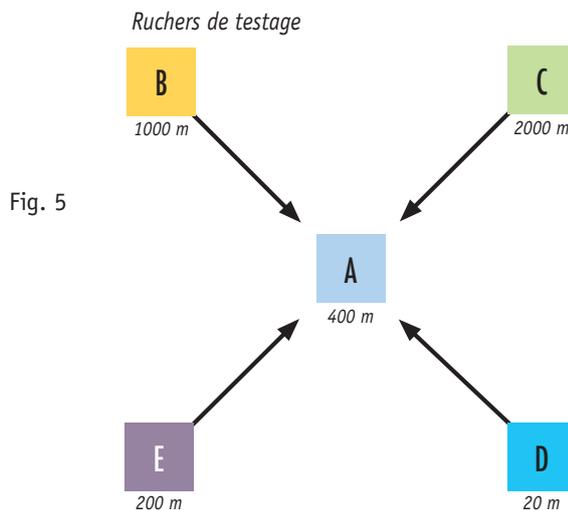


Fig. 5

L'origine de la reine peut influencer le développement ultérieur de la colonie. L'apiculteur doit garder cela en mémoire lorsqu'il compare les performances de reines issues de différentes zones géographiques.

certaines allèles mais aussi à des empreintes épigénétiques positionnées sur le génome des parents; dans ce cas, les traits observés par l'apiculteur au niveau de la colonie seraient potentiellement réversibles. Les nouvelles techniques d'analyses génétiques devraient permettre d'éclaircir ces questions.

Génomes

Le génome des êtres vivants constitue l'ensemble des informations dont ceux-ci ont besoin pour se développer et se reproduire dans leur environnement. Ces informations sont inscrites dans une longue molécule chimique (l'ADN) constituée d'un enchaînement de 4 éléments (les nucléotides) que l'on nomme par les lettres A, T, C ou G. Loin d'être aléatoire, cet enchaînement forme un code qui renseigne sur la nature et le nombre de fonctions (les gènes) dont dispose un organisme pour accomplir son cycle de vie. La taille des génomes varie considérablement d'un organisme à l'autre mais ne reflète pas nécessairement leur degré de complexité. Par exemple, un virus d'abeille possède un génome réduit à environ 10 000 nucléotides, tandis que le génome de l'abeille est constitué de 236 millions de nucléotides, ce qui équivaut à environ 1/10 de la taille du génome humain, le record étant jusqu'à présent, semble-t-il, détenu par une amibe.

Remerciements

Je remercie Quentin Wauquiez et Roger Degoumois pour leurs excellentes critiques de ce manuscrit.

Bibliographie

1. Kucharski et al. (2008) Nutritional Control of Reproductive Status in Honeybees via DNA Methylation. *Science* 319, 1827.
2. Herb et al. (2012) Reversible switching between epigenetic states in honeybee behavioral subcastes. *Nature neuroscience*, 15.
3. Crews et al. (2012) Epigenetic transgenerational inheritance of altered stress responses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 109(23):9143-8.
4. Deux ouvrages à lire pour plus de détails sur l'épigénétique : [Epigenetics Revolution : How Modern Biology Is Rewriting Our Understanding of Genetics, Disease and Inheritance, par Nessa Carey] et [Epigenetics : How Environment Shapes Our Genes, par Richard C. Francis].

MOTS CLÉS :

biologie, génétique, épigénétique, élevage et sélection

RÉSUMÉ :

L'abeille est un bon modèle pour différencier ce qui est acquis ou inné chez un individu. Des mécanismes biologiques, identifiés sous le terme « d'épigénétique », permettent de comprendre comment l'environnement agit sur l'expression des gènes en produisant des êtres aussi différents qu'une reine ou une ouvrière, qui pourtant possèdent le même patrimoine génétique. D'autre part, il semble que certaines marques que l'environnement inscrit sur les chromosomes peuvent se transmettre aux générations suivantes, bouleversant ainsi notre conception habituelle de l'hérédité.