

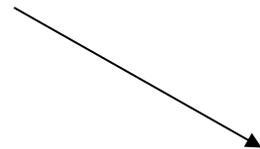


Epigénétique intergénérationnelle : influence de l'environnement nutritionnel des ancêtres sur les performances des descendants



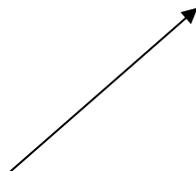


Phénotype

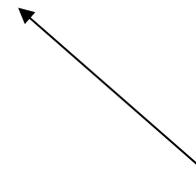


$$P = G + E$$

Génotype

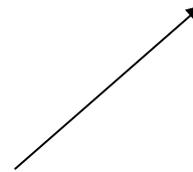


Environnement





$$P = G + C + E$$



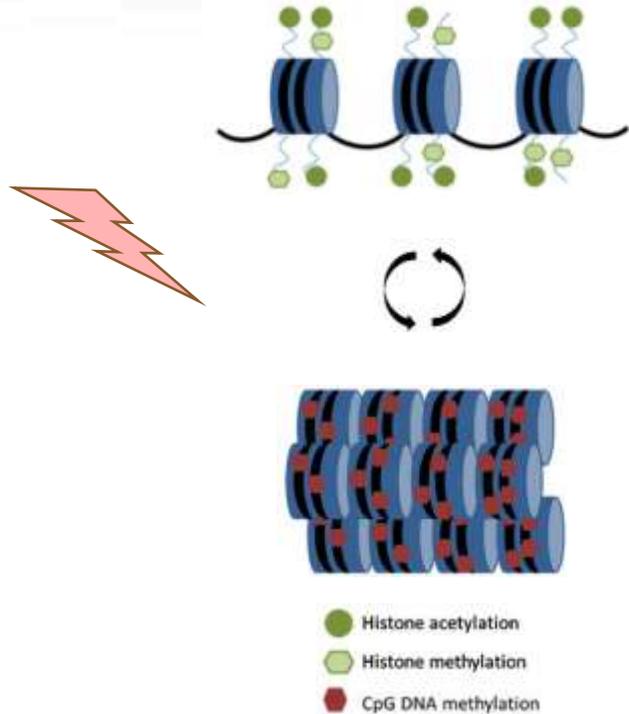
Contribution épigénétique

"The phenotypic value of an individual (P) is given by the sum of the genetic value (G), the heritable epigenetic contribution (C), and the environmental deviation (E)."

Tal O et al. Genetics 2010;184:1037-1050

Epigénétique et variabilité des caractères

Quelle importance en productions animales ?



“Etude des changements dans la fonction des gènes, héréditaires par mitose et/ou méiose, qui ne peuvent être expliqués par des changements dans la séquence d’ADN”

- Feil R, Fraga MF: *Nat Rev Genet* 2012, 13:97-109

VanSoom et al, 2014 *Reprod Dom Anim* 49, 2–10

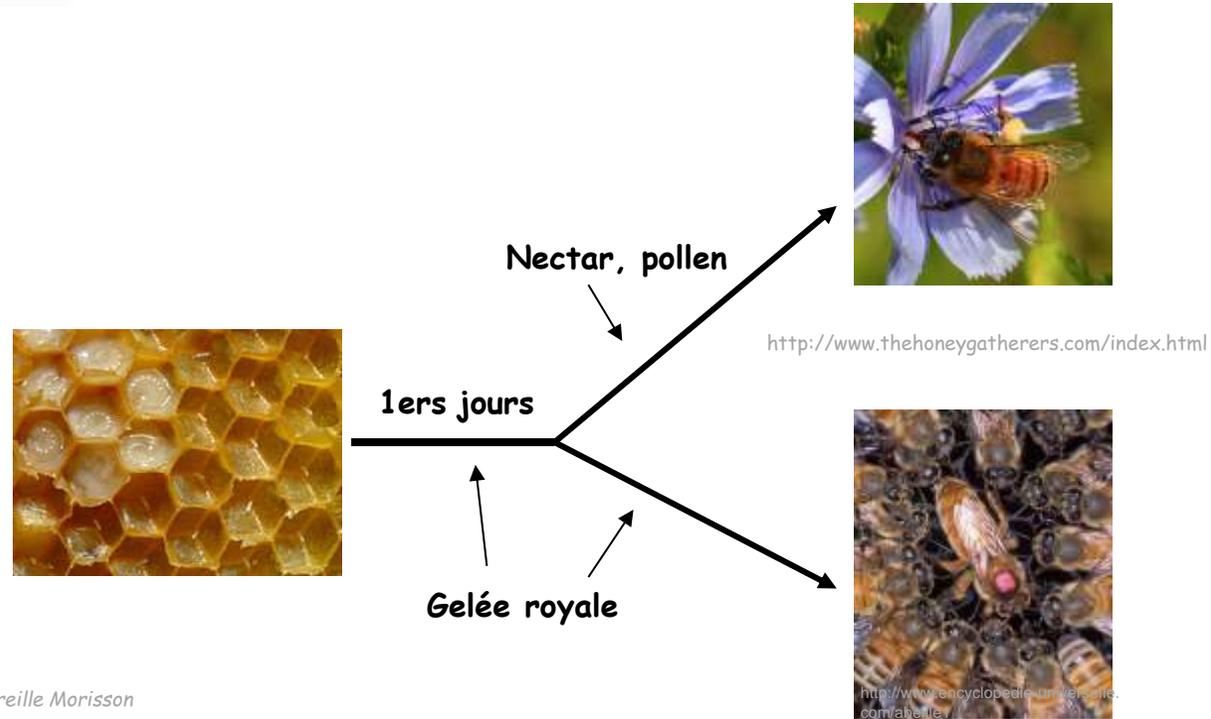
Influence de l'environnement au cours de la vie



Un cas extrême d'influence de l'alimentation précoce



Un cas extrême d'influence de l'alimentation précoce

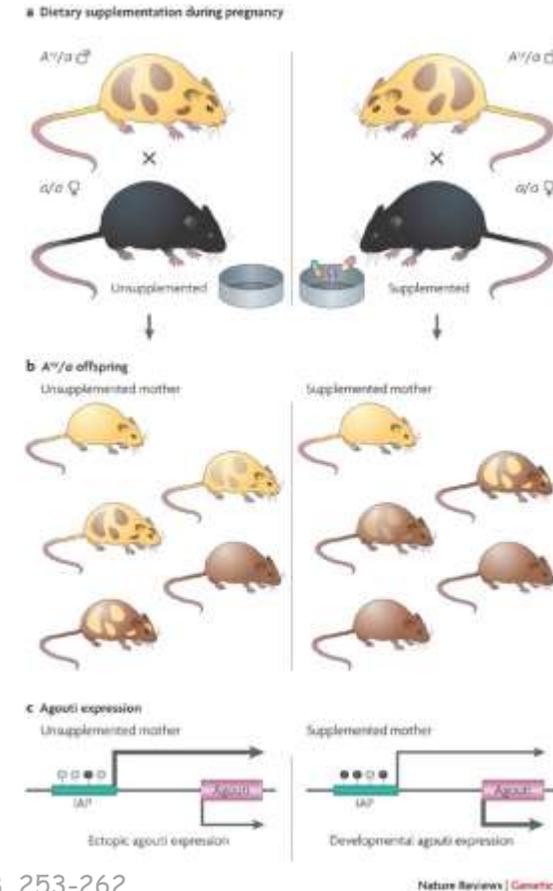


Mireille Morisson

Influence du régime de la mère...



Morgan et al. (1999) *Nature Genetics* 23, 314 - 318



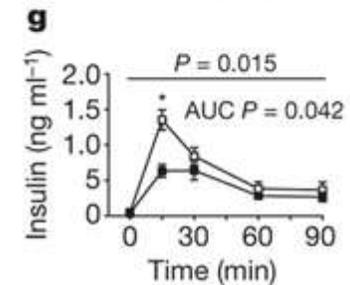
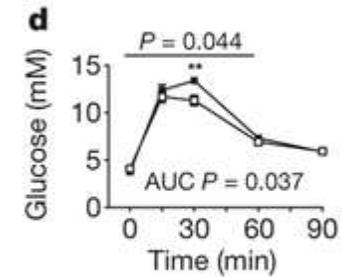
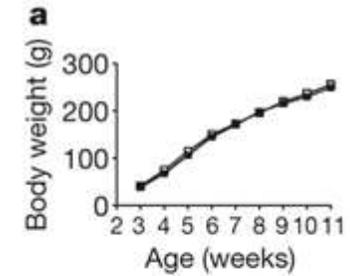
Jirtle and Skinner (2007) *Nature Reviews Genetics* 8, 253-262



... du père ...

- Régime riche en gras chez le père (rat)
- changement de certaines fonctions métaboliques chez les filles
 - problème de sécrétion d'insuline et de tolérance au glucose
 - modification de l'expression de plus de 600 gènes, et hypométhylation d'une cytosine proche du site de départ de transcription du gène IL13RA2

□ Control ■ Paternal HFD



Ng et al, Nature. 2010 Oct 21;467(7318):963-6

Paternal Origins of Health and Disease, "POHaD" (A. Soubry)

... de la grand-mère...

- Sous-nutrition prénatale pendant la seconde guerre mondiale aux Pays-Bas : The Dutch 'Hunger winter' 1944-1945 – Influence sur les descendants
- Associé à marques épigénétiques (DMR IGF2)

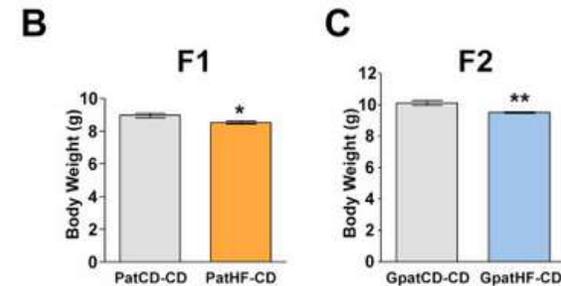
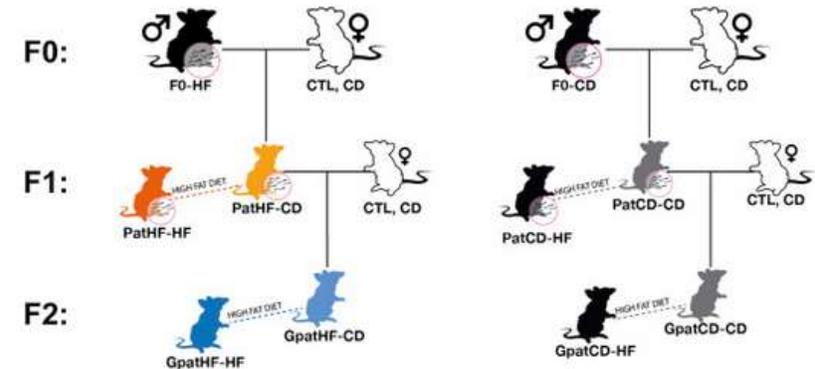
- Poids et IMC plus forts chez les petits-enfants (voie paternelle)

Veenendaal et al, 2013, BJOG 2013;120:548–554.



... du grand-père !

- Régime riche en gras chez le grand-père (rat)
→ effet chez les petits-enfants
 - 18 loci différenciellement méthylés dans le sperme des F0 et des F1
 - plusieurs petits ARN différentiels dans le sperme
 - modification de l'expression d'un miRNA dans le tissu adipeux

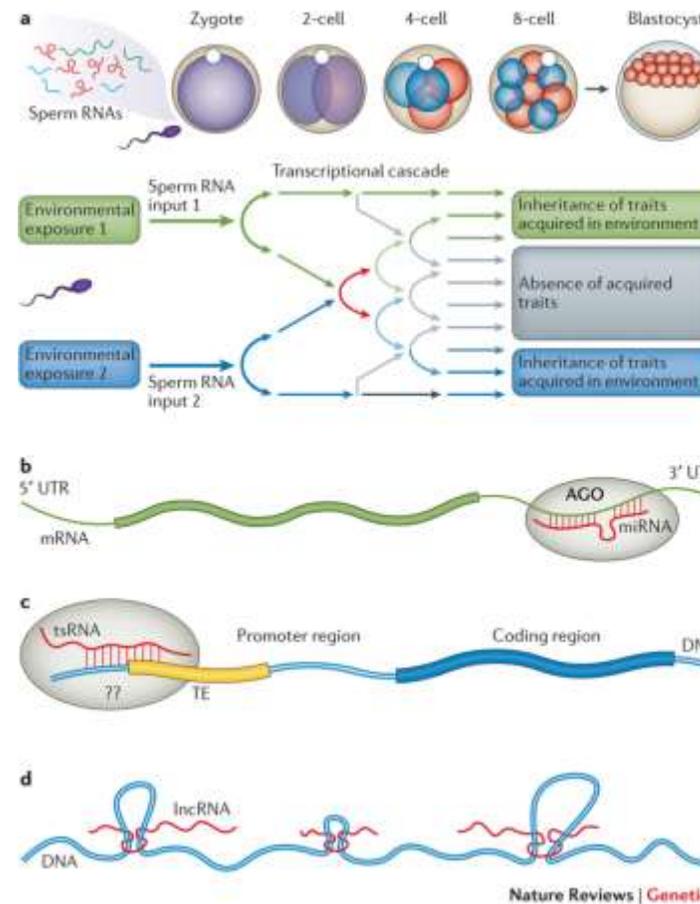


Barbosa et al, 2016, Molecular Metabolism 5 184e197

Quels mécanismes?

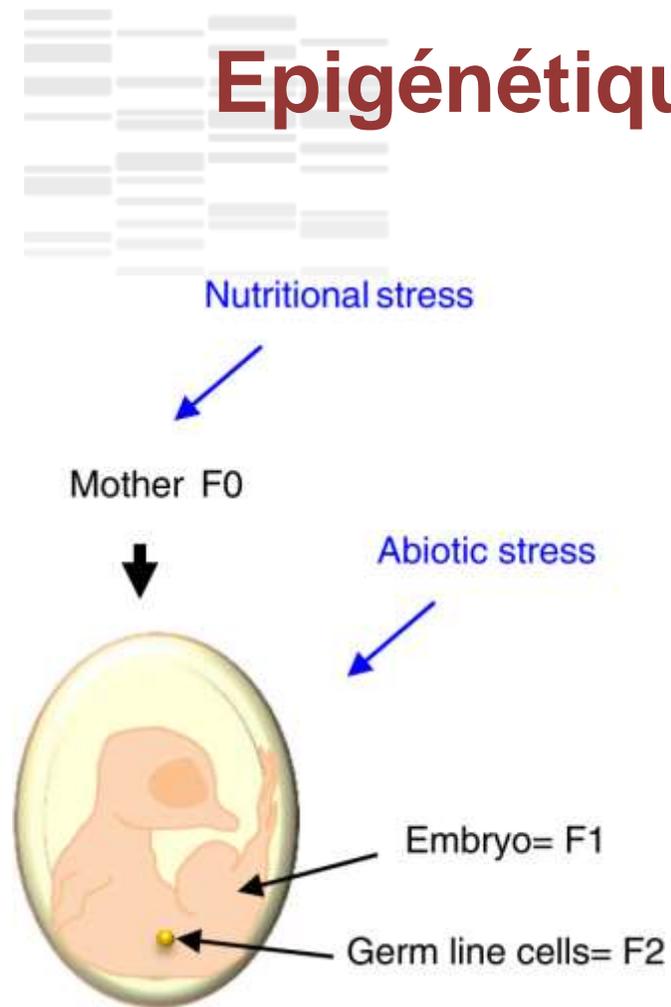
Probablement plusieurs mécanismes

- Méthylation ?
- Marques d'histones ?
- ARN non codants ?
- ...



Chen et al, 2016, Nat Rev Genet. Dec;17(12):733-743

Epigénétique transgénérationnelle



Multigénérationnel = les cellules germinales primordiales des G2, présentes chez les embryons G1, ont été en contact avec la carence

Transgénérationnel = aucune cellule de l'individu n'a été en contact avec la carence (G3 et +)

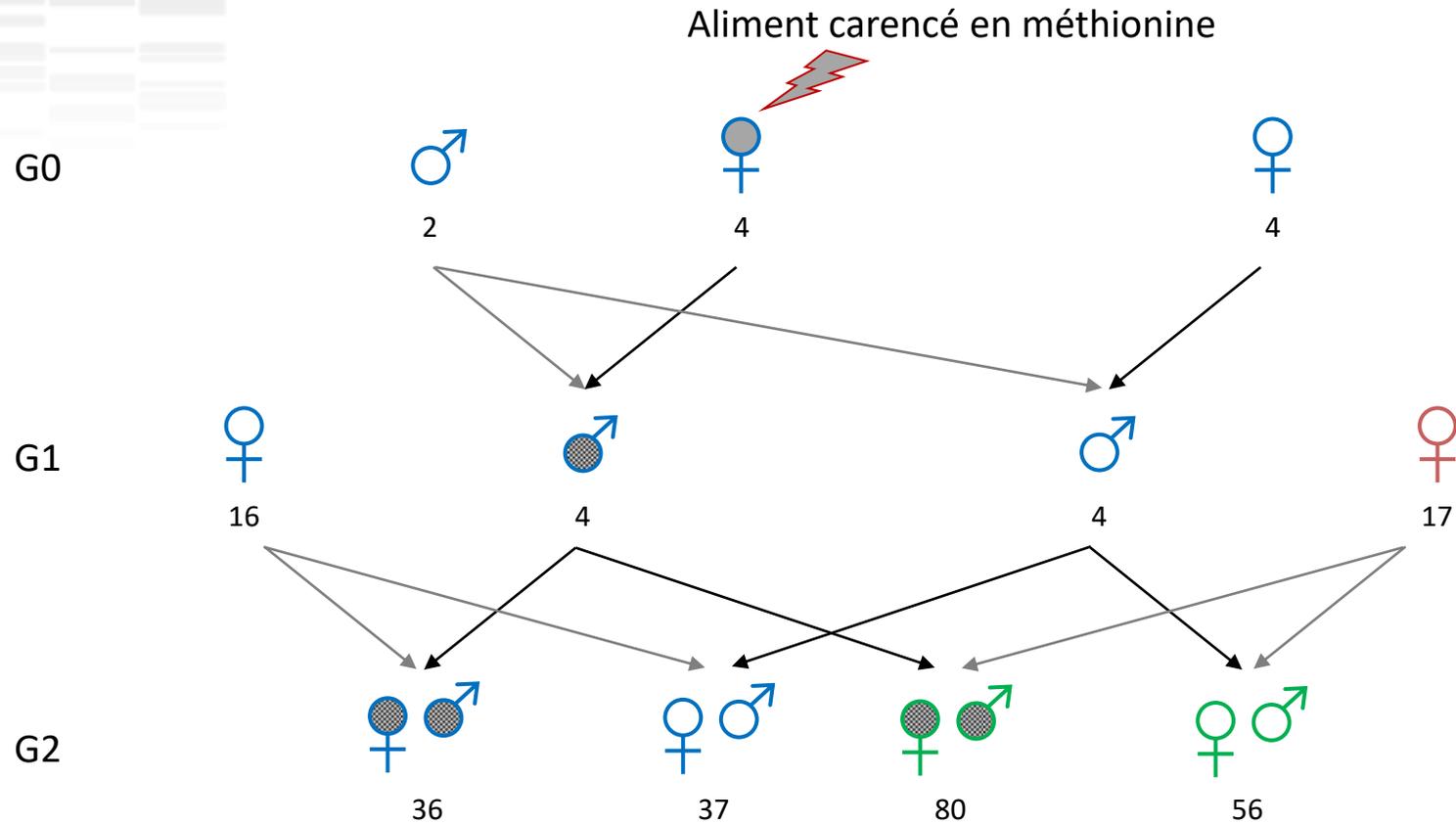
Frésard et al Genetics Selection Evolution 2013 45:16

Question 1

Peut-on mettre en évidence des effets multigénérationnels d'une modification du régime alimentaire sur les performances chez le canard ?

Quelle utilisation en systèmes d'élevage des phénomènes épigénétiques ?

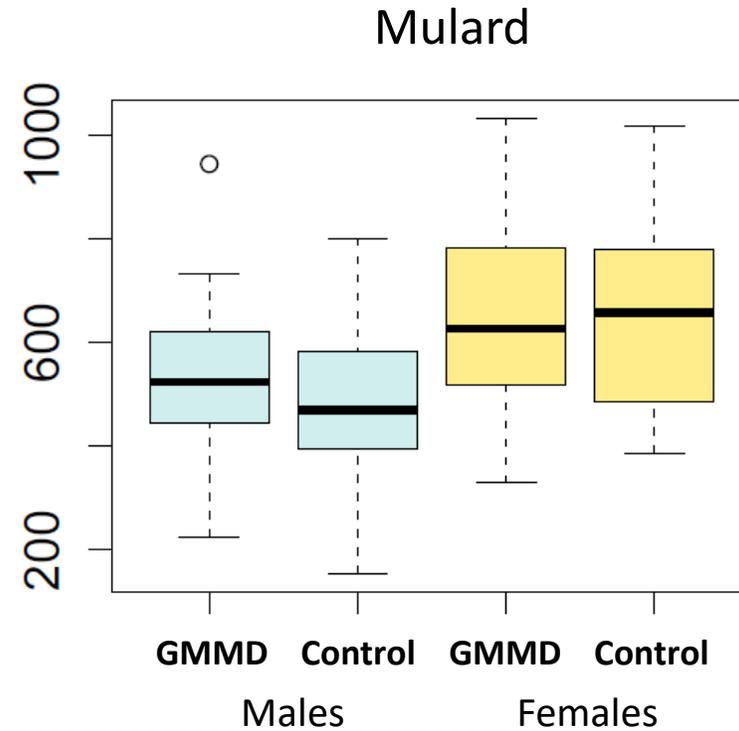
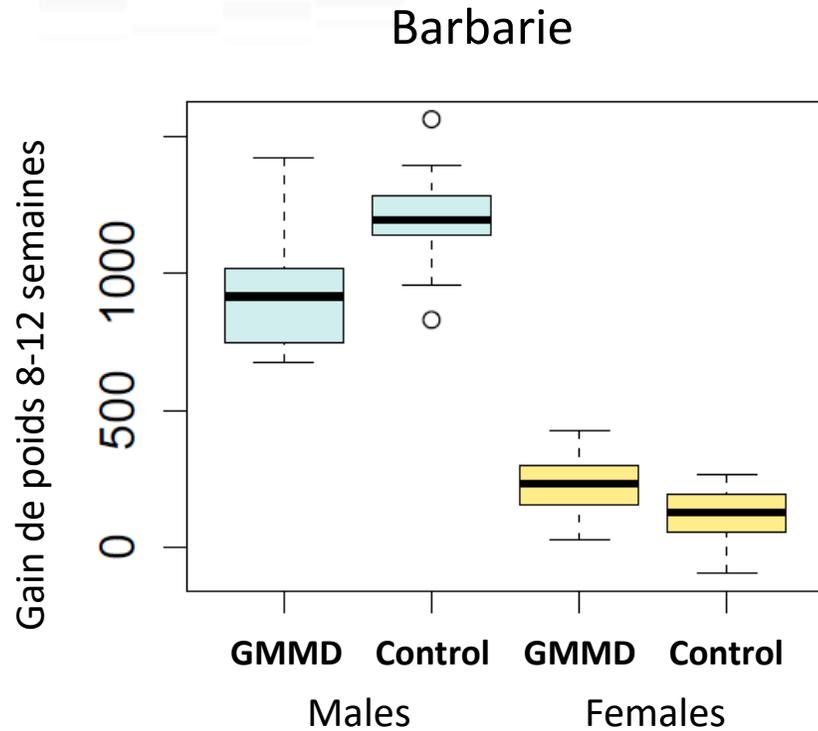
Transmission par la voie mâle (Barbarie)



Barbaries
Communs
Mulards

Jean-Michel Brun, puis Loys Bodin - Mireille Morisson

Influence sur le gain de poids



Brun et al 2015, BMC Genetics 16:145

Question 1

Peut-on mettre en évidence des effets multigénérationnels d'une modification du régime alimentaire sur les performances chez le canard ?

Oui, au moins par la voie mâle (*génétique non éliminée*)



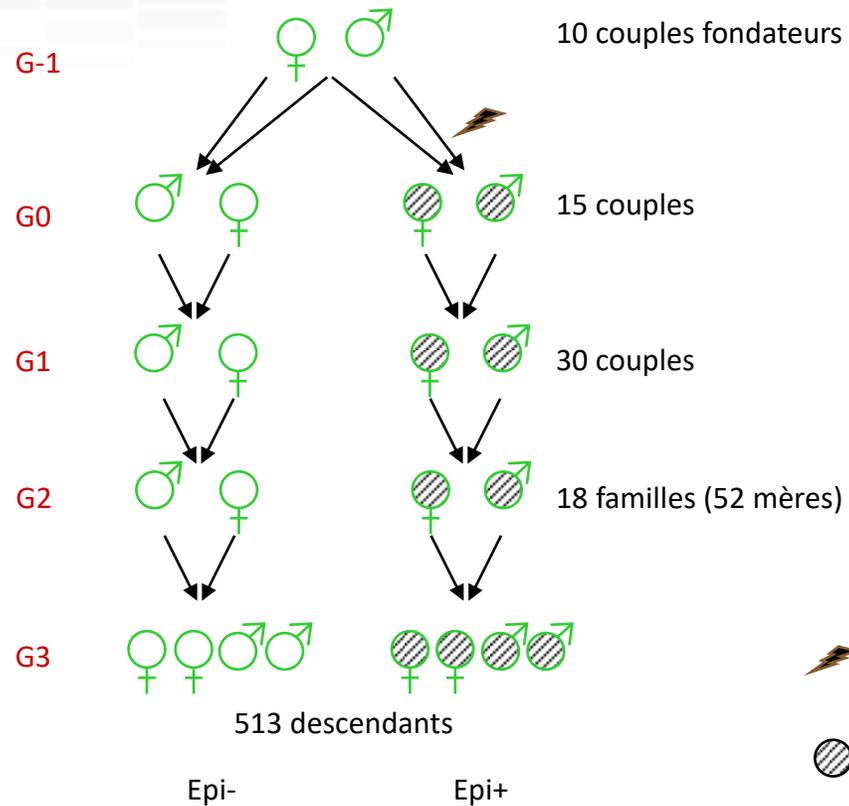


Question 2

Peut-on mettre en évidence des effets transgénérationnels d'un modificateur de méthylation pendant l'embryogénèse sur les performances ?

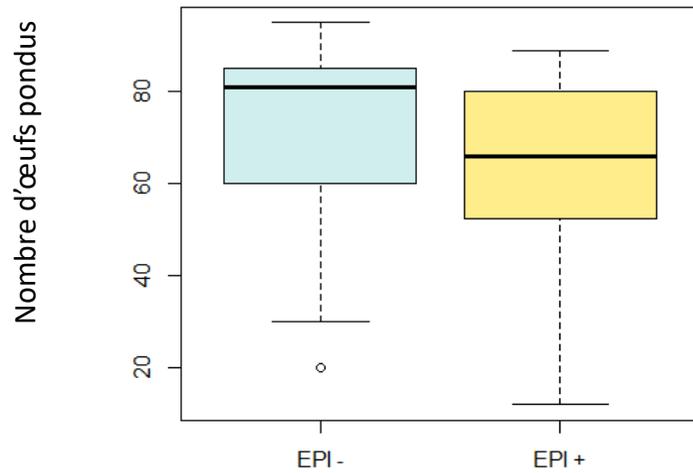
Quelle utilisation en sélection des phénomènes épigénétiques ?

Dispositif expérimental



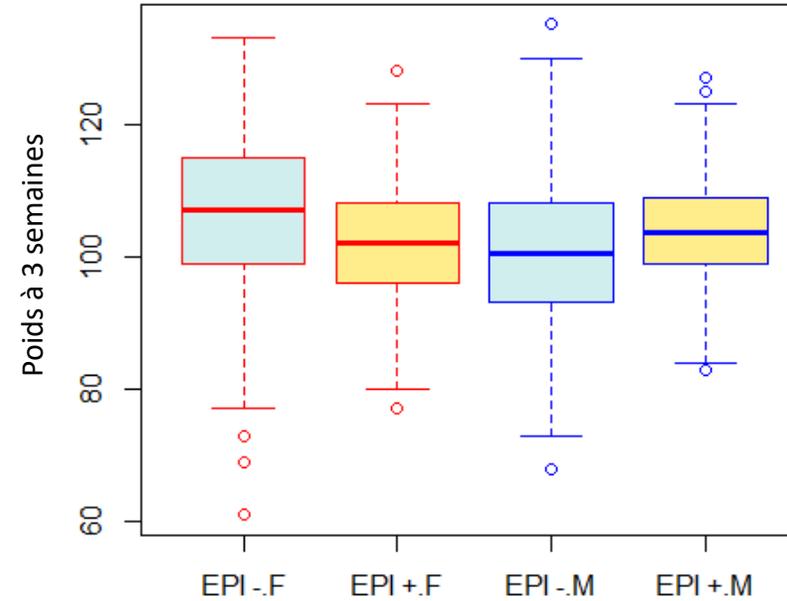
F. Minvielle

Plusieurs phénotypes impactés



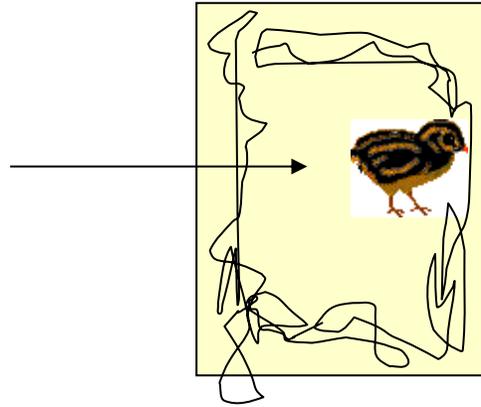
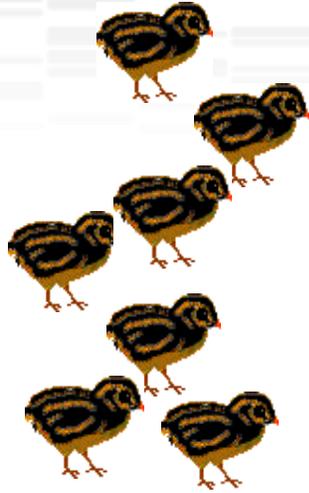
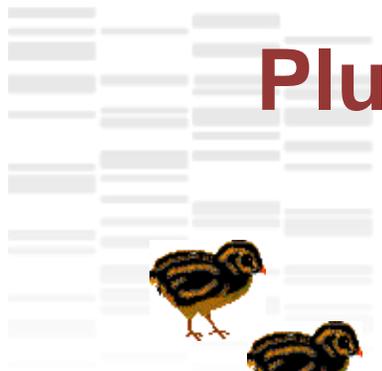
$p = 0.003$, $n = 168$

âge au premier oeuf : 8 jours d'écart

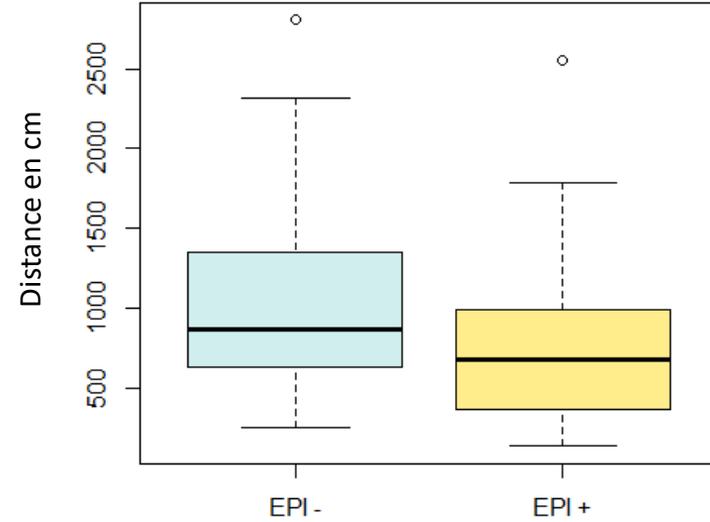


$p = 0.012$, $n = 513$

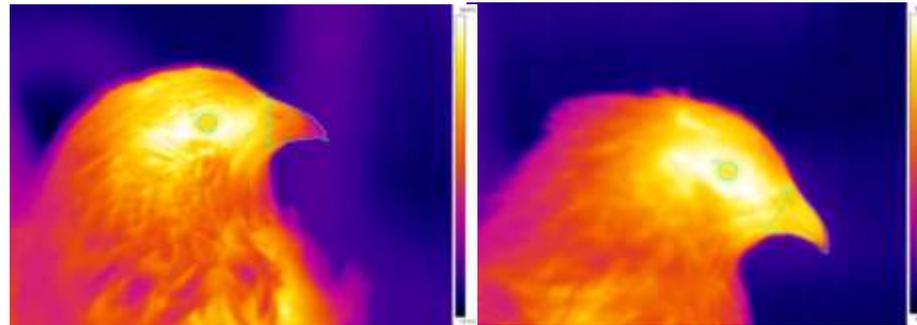
Plusieurs phénotypes impactés



Isolement social



$p = 0.01, n = 101$



EPI-

EPI+

$p = 0.0007, n = 291$

Impact transgénérationnel de l'injection de génistéine dans l'oeuf de caille



- Effet de la génistéine sur plusieurs phénotypes après 3 générations
- Probablement non génétique, mais à démontrer
- Pas de différence significative de méthylation globale de l'ADN

- *Tester d'autres molécules, d'autres fonds génétiques*
- *Au-delà de 3 générations*
- *Compléter par des analyses moléculaires*

Question 2

Peut-on mettre en évidence des effets transgénérationnels d'un modificateur de méthylation pendant l'embryogénèse sur les performances ?

Oui, sur 3 générations (*génétique non éliminée*)



Concrètement ?

- Les marques épigénétiques, en partie réversibles, peuvent être modifiées par l'environnement de l'individu (en particulier pendant le développement) ou de ses ancêtres, et influencer les caractères
 - Comportement
 - Caractères de croissance
 - Métabolisme lipidique
 - Résistance aux maladies
 - ...
- agir sur le régime (l'environnement) des parents - grands-parents.
- *Systemes d'élevage*
- *Sélection ?*

Beaucoup à faire...

*Etudier l'influence de l'épigénétique sur de nombreux caractères ; Comprendre les causes moléculaires :
Quand ? Dans quelle mesure agir ?*

Estimer la part de variation des phénotypes due à ces phénomènes (discerner génétique / épigénétique)

Y a-t-il un contrôle génétique de la réponse aux variations de l'environnement, ou "peut-on sélectionner des animaux plus robustes" ?

Merci !

GenPhySE

Toulouse, France

Jean-Michel Brun

Loys Bodin

Mireille Morisson

Marjorie Mersch

Laure Frésard

Yann Labrune

Sophie Leroux

Emmanuelle Labarthe

Alain Vignal

Benjamin Basso

UEPFG

Artiguères (Benquet)

Alexis Cornuez

Marie-Dominique Bernadet

et al



UMR GABI

Jouy en Josas, France

Tatiana Zerjal

Francis Minvielle

URA / PRC

Tours, France

Anne Collin

Vincent Coustham

Christine Leterrier

UE PEAT

Tours

David Gourichon

Sandrine Rivière et al

Michel Lessire

Financements

ANR EpiBird

AGENAVI

Metaprogramme SelGen EPIQUES