

LA LETTRE BIMENSUELLE :

No. 2.5 : 15 janvier 2015

- I. « Brèves de paillasse » :
 - I.1 : [Diffusion d'évènements transgéniques « colza » : le cas suisse](#)
 - I.2 : [Populations multiparentales pour la détection de QTL.](#)
 - I.3. [Le sorgho, comme plante modèle pour la valorisation de la biomasse.](#)
- II. [L'épigénétique : de quoi parle t'on ?](#)

N'hésitez pas à me faire part de vos observations et critiques : [contact](#).

I. « Brèves de paillasse » :

I.1. Diffusion d'évènements transgéniques « colza » : le cas suisse :

L'étude de [Schulze et al. \(2014\)](#) relate la détection, en Suisse, où l'importation et la culture de colzas transgéniques est prohibée, de repousses de colza dans des zones de transit (port de Bâle et voies ferrées connexes) porteuses d'évènements transgéniques commercialisées : GT73 (RoundUp Ready/Monsanto, et quoique moins fréquemment, MS8 et RF3 /Bayer) ([Figure 1](#)). La prospection a été conduite également sur des plantes sauvages apparentées au genre *Brassica* présentes dans les mêmes zones, et aucun transgène n'a été détecté dans ces échantillons. Les auteurs notent toutefois que dans cette aire écologique, peu d'espèces susceptibles de se croiser avec le colza sont présentes, mais que l'application régulière dans cette zone de l'herbicide RoundUp est de nature à favoriser l'émergence de plantes interspécifiques porteuses des transgènes. Les échantillons présentant les transgènes sont particulièrement fréquents dans la zone de déchargement des navires, indiquant que c'est vraisemblablement par le déchargement de containers de semences (ou de graines de consommation ?) que s'est mise en place cette diffusion. Cependant, il n'y avait pas eu de transit significatif de semences de colza. Ce serait donc par d'autres véhicules, par exemple les imports de céréales, que se serait effectués cette diffusion. Les auteurs suggèrent en conclusion de pratiquer un test de la présence d'OGM sur les imports transitant par Bâle : on imagine sans difficulté les problèmes méthodologiques auxquels une telle démarche serait confrontée si la détection devait porter aussi sur les lots de céréales « consommation » ...

I.2. Populations multiparentales pour la détection de QTL :

Les travaux de [Giraud et al. \(2014\)](#) s'appuient sur des résultats obtenus dans le cadre du programme KBBE « CornFed » auquel ont participé des équipes privées et publiques européennes. Le dispositif expérimental consiste en deux populations « Nested Association Mapping » (NAM) développées à partir de 10 hybrides simples dentés ($D_i * D_T$) dont les descendants haploïdes doublés (HD) sont testés par rapport au testeur corné C_T , et 11 hybrides simples cornés ($C_j * C_T$) dont les descendants HD sont testés par rapport au testeur denté D_T . A partir de ce dispositif, différentes méthodes sont comparées, principalement

dans l'objectif de savoir quel apport peut être attendu de l'ajout, par rapport à une détection « classique » de QTL dans un dispositif multicroisement (modèle « connected »), d'informations de différentes natures concernant le déséquilibre de liaison (LD) le long des chromosomes (méthodes « LDLA » pour « linkage disequilibrium and linkage »). En d'autres termes : les approches LDLA visent à détecter l'effet associé à un haplotype plutôt qu'à un marqueur individuel.

Trois commentaires sur ce travail très riche :

- Une critique faite au modèle « connected » et reprise dans l'article est que dans ce modèle, à chaque lignée parentale est associée une valeur allélique différente. Cette étude teste donc l'hypothèse que par le clustering en haplotype, on évitera ce défaut en se donnant la possibilité de regrouper par classe les différents haplotypes. Au final, on constate cependant une large cohérence entre les valeurs alléliques et haplotypiques associées aux différentes lignées parentales dans les différents modèles ([voir Figure 2](#), pour le caractère « date de floraison femelle chez les lignées dentées »). Peut-être est-ce une question de « fenêtre » pour l'haplotypage, ou de densité de génotypage, mais l'apport des informations de LD n'apparaît pas substantiel, d'autant qu'en terme de pourcentage de variation globale expliquée, le modèle de référence se classe généralement très bien (voir Table 2 de l'article).
- Le titre de l'article met en exergue le fait que l'intersection entre les QTL détectés séparément dans les dispositifs « corné » et « denté » est peu importante. Cette conclusion me semble devoir être pondérée. En effet, l'analyse du dispositif global (« corné » + « denté ») dans le modèle « connected » met en évidence que (a) pour chaque caractère, le nombre de QTL détecté dans cette analyse globale est supérieur ou égal au nombre de QTL détectés dans l'analyse séparée de chaque dispositif, et (b) que du point de vue qualitatif, l'ensemble des QTL détectés dans l'analyse globale est assez largement l'union des QTL détectés dans les analyses séparées (voir figure 6 de l'article)
- Cet article cite dans son introduction le travail de [Rebai et Goffinet \(1993\)](#), qui s'appuie de fait sur un dispositif ([Rebai et al., 1997](#)) sensiblement différent du dispositif NAM. En effet, dans le dispositif exploité par Rebai et al. (1997), les descendances F3 de l'hybride biparental A*B étaient testées en croisement avec les deux autres lignées du dispositif C et D (et ainsi de suite : descendances de A*C testées en croisement avec B et D, etc). Ainsi, ce dispositif équilibrait la contribution de chacune des lignées parentales impliquées. S'agissant des dispositifs multiparentaux, il me semble hasardeux de tirer des conclusions à caractères génériques sur la base du seul dispositif NAM.

1.3. Le sorgho, comme plante modèle pour la valorisation de la biomasse :

La revue très documentée de [Mullet et al. \(2014\)](#) expose les raisons pour lesquelles l'espèce Sorgho constitue une excellente plateforme de recherche pour explorer les potentialités de cette espèce pour la production de biomasse chez les monocotylédones, et aussi par quelles voies cet objectif de production de biomasse pourrait être atteint grâce à cette espèce, sur la base de la variabilité génétique et des données génomiques et fonctionnelles existantes.

Il a été longtemps considéré par les organismes stockeurs que la diversification des cultures était un handicap pour leur rentabilité. Ceci peut expliquer pourquoi, malgré les efforts dédiés à la culture du Sorgho par l'ITCF (maintenant ARVALIS) n'ont pas été couronnés de succès, malgré les attraits incontestables de cette espèce sur le plan agro-écologique. D'une certaine façon, le Tournesol est le « frère d'arme » du Sorgho en la matière.

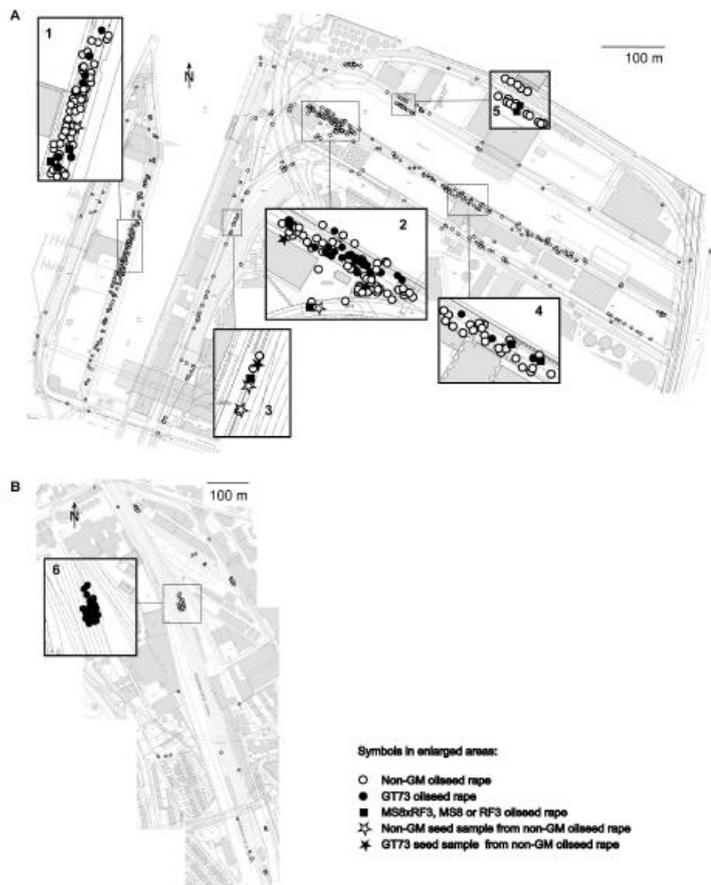


Figure 1. Sample locations in the Rhine port of Basel and the St. Johann freight railway station. Locations of plant samples taken in the Rhine port of Basel (A) and the St. Johann freight railway station (B) are denoted with circles. Locations where genetically modified (GM) oilseed rape (OSR) was found are framed and enlarged. GT73 OSR was found in a previous study at locations 1, 2 (Rhine port) and 6 (St. Johann station). Seed cargo is regularly handled at locations 1, 2, 4 and 5.

Figure 1 : [\(Source : Schulze et al., 2014\)](#) : Détection d'évènements GMO en colza dans des zones de transit en Suisse.

En effet, mobilisant moins d'intrants que les Céréales ou le Colza, la culture du Sorgho comme du Tournesol n'engendrent pas, à l'hectare, le même chiffre d'affaire pour les fournisseurs d'intrants. Le « changement de paradigme » attendu dans le contexte d'une agriculture plus durable se fera attendre, mais se produira à coup sûr. Compte tenu des délais de la réponse à la sélection, il est certainement nécessaire que soient poursuivis les efforts des entreprises de sélection qui ont choisi le Sorgho comme véhicule des innovations aptes à faire produire par les agriculteurs de la biomasse moins consommatrice d'intrants.

II. L'épigénétique : de quoi parle t'on ?

L'épigénétique est devenu un champ disciplinaire à part entière de la biologie, et il serait très difficile de nos jours de faire accepter un projet de recherche à composante académique portant sur la génétique d'un trait, sans qu'y soit aussi adressée la question des facteurs épigénétiques qui influencent l'expression phénotypique de ce trait. En face de la profusion d'articles faisant référence à l'épigénétique, certains auteurs (ex : [Burggren & Crews, 2014](#)) pointent cependant la réalité d'une grande confusion et l'existence d' « écoles de pensée ».

	Connected 50.4 cM	LDLA - 5 cM 53.7 cM	LDLA - 2 cM 54.6 cM	LDLA - 1-marker 45.5 cM	LDLA - 1-marker 57.3 cM	LDLA - 1-marker sum 45.5 and 57.3 cM	
	-2.01 a	-1.77 a	-1.76 a	-0.63 a	-1.1 a	-1.73	D06
	-1.67 ab	-1.77 a	-1.76 a	-0.63 a	-1.1 a	-1.73	D09
	-1.6 ab	-1.77 a	-1.76 a	-0.63 a	-1.1 a	-1.73	UH250
	-1.34 ab	-1.26 ab	-1.24 ab	-0.63 a	0 b	-0.63	F618
	-1.05 abc	-0.92 abc	-1.02 ab	0 b	-1.1 a	-1.1	W117
	-0.72 bcd	-0.44 bcd	-0.33 bc	-0.63 a	0 b	-0.63	F252
	-0.27 cd	-0.16 cd	0 c	-0.63 a	0 b	-0.63	UH304
	0 d	0 d	0 c	0 b	0 b	0	F353
	0.06 cd	0.4 d	0.49 c	0 b	0 b	0	B73
	0.34 d	-0.16 cd	0 c	0 b	0 b	0	EC169
	0.38 d	-0.16 cd	0 c	0 b	0 b	0	Mo17

Inbred lines

Figure 5 Allelic effects for the different dent lines for the QTL detected on chromosome 8 at 45–58 cM for DtSILK with all the models. Allelic effects are estimated in contrast to the central line allelic effect (F353), which was set to zero. The same letter was given to allelic effects not significantly different at a 5% risk level. Alleles with intermediate effects may be attributed to more than one letter. The last column corresponds to the joint effect of the two QTL detected in the region with LDLA—1-marker model. Inbred lines are ranked according to their allelic effects obtained with the connected model.

Figure 2 : (Source : [Giraud et al., 2014](#)) Valeurs alléliques des lignées parentales dentées dans les différents modèles testés, pour la date de floraison femelle.

Cette effervescence est certainement un signe de richesse, mais elle peut aussi dissimuler un débat de nature quasi philosophique dont l'issue pourrait apporter sa contribution, après d'autres, à la destruction, plutôt qu'à l'enrichissement, de la Génétique comme mode de lecture opérationnel fructueux.

Formuler une définition de l'épigénétique qui fasse réellement consensus n'est pas chose aisée. J'ai fait le choix ici de partir de celle de [Felsenfeld \(2014\)](#) car elle présente l'intérêt de soulever d'entrée de jeu deux aspects importants du sujet, à savoir (a) l'implication des mécanismes épigénétiques dans le développement ¹, (b) la transmission ou non du phénotype qui résulte de l'interaction entre génome ² et épigénome à la lignée germinale ³ : "Early studies of the developing embryo raised the question of how a fertilized egg could give rise to a complex multicellular organism containing many different kinds of cells. The term epigenetics originally referred to the study of these processes. With the advent of detailed knowledge of mechanisms of gene expression, this definition was superseded by

¹ Cf. Définition D1 de [Felsenfeld \(2014\)](#)

² Encore que le terme de « génome » soit ici inapproprié, puisqu'on ne fait ici référence qu'à sa fraction exprimée (?).

³ Cf. Définition D2 de [Felsenfeld \(2014\)](#)

another: epigenetics concerned the transmission of phenotype through mitosis or the germ line by mechanisms that did not involve changes in the DNA sequence.”

De fait, historiquement, la question de l'épigénèse ([Waddington, 1942](#)) était la suivante: comment se fait-il qu'à partir de cellules possédant toutes un patrimoine génétique structural commun, on aboutisse au cours du développement à la différenciation d'organes aussi différents phénotypiquement.

La définition de [Becker & Weigel \(2012\)](#) introduit une liste des facteurs épigénétiques qui sont objets d'étude à ce jour, et comme la précédente, laisse ouverte la possibilité ou non de transmission du phénotype à la génération suivante : *“The term ‘epigenetics’, in its more restricted sense, refers to the varying states of the epigenome of a cell, consisting of the entirety of epigenetic marks in the form of **histone modifications, histone variants, small RNAs and DNA methylation**.[...], thereby modulating transcriptional activity of the genome.[...] Moreover, some epigenetic modifications can be transmitted to the progeny.”*

D'autres définitions font référence d'entrée de jeu au caractère « héritable » de l'empreinte épigénétique ([Kumar et al., 2013](#), [Mirouze et Vitte, 2014](#), [Iwasaki et al., 2014](#), [Bond & Baulcombe, 2014](#)), mais il n'est pas certain que cette « hérabilité » soit envisagée de la même façon que par les généticiens traditionnels. Par exemple, si la définition de l'épigénétique de [Bond & Baulcombe \(2014\)](#) est non ambiguë (*“Epigenetics: changes in gene expression or cellular phenotype that are stably transmitted during mitosis and meiosis without a change in the underlying DNA sequence”*), celle que les mêmes auteurs proposent pour l'hérabilité laisse beaucoup à désirer : *“the heritability of a trait within a population is the proportion of observable differences in the trait between individuals within the population”*. Il peut s'agir là de la définition de l'hérabilité dite « au sens large », mais elle n'est pas pertinente dans le contexte. L'article de [Baulcombe & Dean \(2014\)](#) donne de façon très pédagogique deux exemples de régulation épigénétique : le premier concerne la vernalisation, un processus de mise à fleur qui peut être induit de façon épigénétique par l'environnement mais n'est pas transmissible en tant que tel à la descendance, et le second concerne un silencing induit par un virus, et qui est lui transmissible à la génération suivante, mais avec un effet variable quantitativement selon l'environnement.

Dans toutes ces définitions, il est frappant de constater le flou qui subsiste dans ce qui relève de la génétique et non de l'épigénétique. Pour simplifier, il est question de *“changes/alterations in DNA sequence”*. En fouillant un peu, on croit deviner que la couche épigénétique intervient en aval de l'expression, donc à partir de la transcription (?), mais cela manque singulièrement de précision. S'agissant de paradoxe, on peut noter d'autre part que les molécules intervenant dans le contrôle épigénétique (histones, petits RNA, molécules intervenant dans la méthylation de l'ADN) sont des molécules du vivant et à ce titre sont soumises au processus général de mutation/sélection : il y a donc un codage génétique de l'épigénome. A quoi cela sert-il donc de distinguer génome et épigénome ? Ce point a fait l'objet d'une controverse intense ([Dickins & Rahman, 2012](#), [Suter et al., 2013](#), [Dickins & Rahman, 2013](#)⁴). Tout se passe un peu comme si l'émergence de l'épigénétique avait créé les conditions d'un changement de paradigme (« Beyond DNA », [Danchin et al., 2011](#)), ce qui est très contestable.

⁴ *“Our argument was that epigenetic mechanisms come under genetic control, and more generally that there is probably selection on epigenetic mechanisms as a number of their effects look like candidate adaptations.” (Dickins & Rahman, 2013)*

Deux autres facettes de l'épigénétique méritent d'être soulignées :

- Tandis que la génétique s'intéresserait à la vision mécanistique du processus de construction du phénotype, l'épigénétique prendrait davantage en compte la partie stochastique de ce processus : au sein de la population de cellules constituant un tissu, chaque entité évolue en probabilité en fonction de son statut épigénétique, qui dépend de son histoire, (« molar epigenetic », [Burgreen & Crews, 2014](#)), y compris éventuellement vers la totipotence ([Morris et al., 2014](#)). En cohérence avec cet aspect stochastique, il peut exister une composante quantitative dans l'empreinte épigénétique, comme c'est le cas pour la vernalisation (cf ci-dessus).
- [Heard & Martienssen \(2014\)](#) rappellent une différence fondamentale entre les animaux et les plantes : chez les animaux, des mécanismes assurent la reprogrammation des lignées germinales vers la totipotence, alors que chez les plantes, les lignées germinales peuvent davantage dériver des lignées somatiques et donc être plus soumises à l'empreinte épigénétique. Ces auteurs privilégient toutefois (voir ci-dessous) l'hypothèse que c'est par la reproduction non sexuée (ex : multiplication végétative) que les plantes pourraient acquérir de nouveaux phénotypes via l'empreinte épigénétique. Ils argumentent surtout sur le fait que chez les animaux – et donc avec des conséquences dans le domaine médical –, la preuve n'est pas faite que l'environnement peut exercer, via l'empreinte épigénétique, un effet transmissible entre générations⁵. Pour simplifier, on pourrait donc considérer que les travaux, très largement majoritaires en proportion, sur l'épigénétique dans le domaine médical ([Figure 3](#)), visent surtout à identifier les mécanismes par lesquels, au sein d'une seule génération, un organe peut évoluer vers un état pathologique. Je reprends par ailleurs ci-dessous un extrait de leur publication, car il a le mérite de « mettre les pieds dans le plat » : *“Epigenetic inheritance is relatively common in plants. The plant germline arises from somatic cells exposed to developmental and environmental cues, and many plant species can be propagated clonally with no germline passage at all. It is perhaps no accident that the inheritance of acquired traits was first proposed by botanists, most famously by Jean-Baptiste Lamarck and most infamously by Trofim Denisovich Lysenko.”*

En synthèse ([Figure 4](#)), deux points clefs me semblent devoir être retenus :

- Les mécanismes de l'épigénèse aident à comprendre les processus de développement,
- Chez les plantes, il est envisageable de mobiliser ces mécanismes pour faire évoluer le phénotype y compris au travers de la lignée germinale (reproduction). Cependant, [Baud & Baulcombe \(2014\)](#) soulignent que la part de variation due à l'épigénome n'est certainement pas de la même amplitude que celle associée au polymorphisme génétique et exploitée à ce jour par les sélectionneurs : *“An alternative view recognises that, although genetic differences are the main source of phenotypic variation in a population, there is an additional minor component of heritability linked to epigenetic modification of DNA or chromatin.”*

⁵ Ce point de vue n'est pas consensuel, car on peut trouver dans la littérature des affirmations du type *“Transgenerational epigenetic inheritance appears to be highly conserved in therian mammals”* ([Danchin et al., 2011](#)).

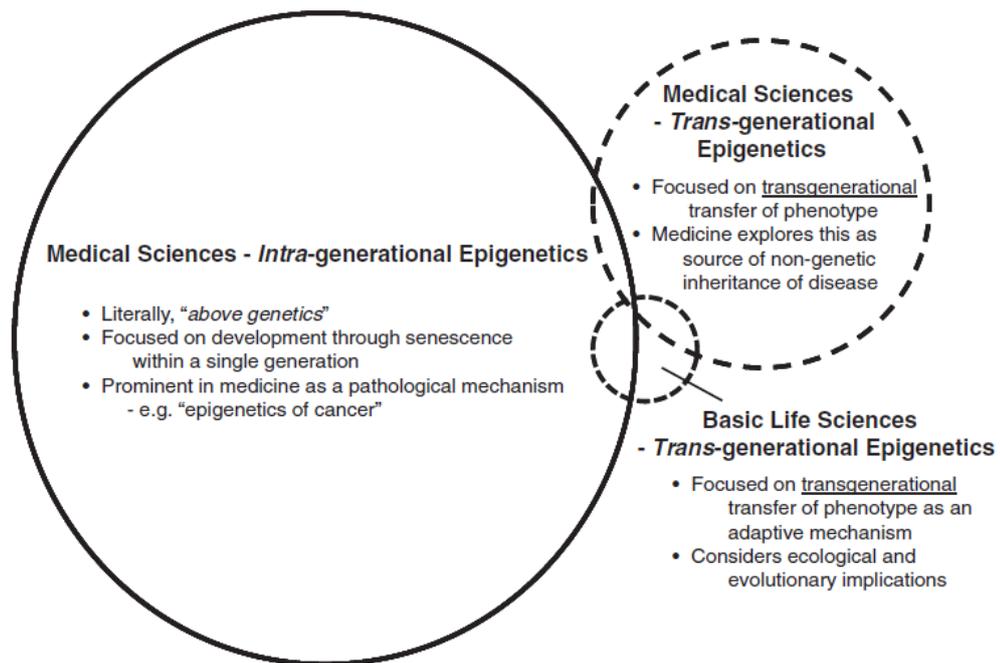


Fig. 1 A Venn diagram of the relationships between, and characteristics of, studies in intra-generational epigenetics common in the medical sciences, transgenerational epigenetics favored in the basic life sciences, and epigenetics as a “perspective.” The sizes of the domains are not to scale. See text for further discussion.

Figure 3 : (source : Burggren & Crews, 2014) : Importance relative des champs de recherche en épigénétique.

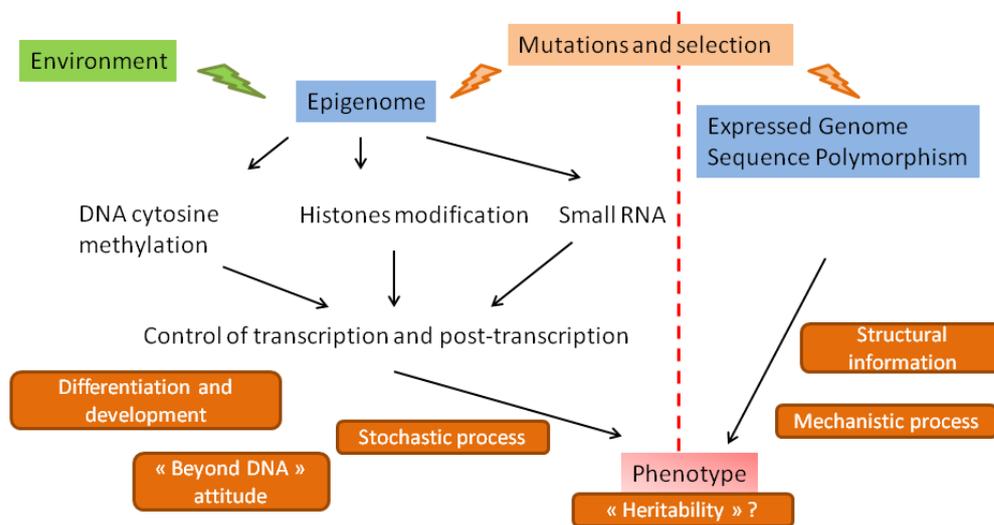


Figure 4 : Résumé des différentes composantes à prendre en compte dans la définition de l'épigénétique

Références :

Baulcombe DC, Dean C (2014) Epigenetic Regulation in Plant Responses to the Environment [COLD SPRING HARBOR PERSPECTIVES IN BIOLOGY 6 \(9\): a019471](#)

Becker C, Weigel D (2012) Epigenetic variation: origin and transgenerational inheritance. [CURRENT OPINION IN PLANT BIOLOGY 15:562–567](#)

- Bond DM, Baulcombe DC (2014) Small RNAs and heritable epigenetic variation in plants. [TRENDS IN CELL BIOLOGY 24\(2\): 100-117](#)
- Burggren WW, Crews D (2014) Epigenetics in Comparative Biology: Why We Should Pay Attention [INTEGRATIVE AND COMPARATIVE BIOLOGY 54 \(1\): 7-20](#)
- Danchin E, Charmantier A, Champagne FA, Mesoudi A, Pujol B, Blanchet S (2011) Beyond DNA: integrating inclusive inheritance into an extended theory of evolution. [NATURE REVIEWS GENETICS 12\(7\): 475-486](#)
- Dickins TE, Rahman Q (2012) The extended evolutionary synthesis and the role of soft inheritance in evolution. [PROC. R. SOC. B 279 \(1740\): 2913-2921](#)
- Dickins TE, Rahman Q (2013) Epigenetic adaptations: a reply to Suter, Boffelli and Martin. [PROC. R. SOC. B 280 \(1771\): 20131820](#)
- Felsenfeld G (2014) The evolution of epigenetics .PERSPECTIVES IN BIOLOGY AND MEDICINE 57 (1): 132-148 (*Special Issue: "Symposium on Recurrent Debates on the Causal Role of Genes", d'un très grand intérêt*)
- Giraud H, Lehermeier C, Bauer E, Falque M, Segura V et al. (2014) Linkage Disequilibrium with Linkage Analysis of Multiline Crosses Reveals Different Multiallelic QTL for Hybrid Performance in the Flint and Dent Heterotic Groups of Maize. [GENETICS 198 \(4\): 1717-+](#)
- Heard E, Martienssen RA (2014) Transgenerational Epigenetic Inheritance: Myths and Mechanisms [CELL 157 \(1\): 95-109](#)
- Iwasaki M, Paszkowski J (2014) Epigenetic memory in plants. [EMBO J. 33 \(18\): 1987-1998](#)
- Kumar S, Kumari R, Sharma V, Sharma V (2013). Roles, and establishment, maintenance and erasing of the epigenetic cytosine methylation marks in plants. [JOURNAL OF GENETICS 92 \(3\): 629-666](#)
- Mirouze M, Vitte C (2014) Transposable elements, a treasure trove to decipher epigenetic variation: insights from Arabidopsis and crop epigenomes. [JOURNAL OF EXPERIMENTAL BOTANY 65 \(10\) 2801-2812](#)
- Morris R, Sancho-Martinez I, Sharpee TO, Belmonte JCI (2014) Mathematical approaches to modeling development and reprogramming. [PNAS 111 \(14\): 5076-5082](#)
- Mullet J, Morishige D, McCormick R, Truong S, Hilley J, et al. (2014) Energy Sorghum-a genetic model for the design of C-4 grass bioenergy crops. [JOURNAL OF EXPERIMENTAL BOTANY 65 \(13\): 3479-3489](#)
- Rebai A, Goffinet B. (1993) Power of tests for QTL detection using replicated progenies derived from a diallel cross. THEORETICAL AND APPLIED GENETICS 86 (8): 1014-1022
- Rebai A, Blanchard P, Perret D, Vincourt P. (1997)quantitative trait loci controlling silking date in a diallel cross among four lines of maize. [THEORETICAL AND APPLIED GENETICS 95\(3\): 451-459](#)
- Schulze J, Frauenknecht T, Brodmann P, Bagutti C. (2014) Unexpected Diversity of Feral Genetically Modified Oilseed Rape (*Brassica napus L.*) Despite a(Cultivation and Import Ban in Switzerland. [PLOS ONE 9 \(12\): e114477](#)
- Suter CM, Boffelli D, Martin DIK (2013) A role for epigenetic inheritance in modern evolutionary theory? A comment in response to Dickins and Rahman. [PROC. R. SOC. B 280 \(1771\): 20130903](#)
- Waddington CH (1942) The Epigenotype. Endeavour 1:18–20 (*nouvelle publication dans Int.J.Epidemiol (2012) 41(1):13-16*)