

Apport de la génomique fonctionnelle pour l'étude de la fertilité femelle bovine

PONSART C. (1), DALBIES-TRAN R. (2), HUE I. (3), DRUART X. (2), DURANTHON V. (3), DUPONT J. (2), BOUSSAHA M. (4) JAMMES H. (3), UZBEKOVA S. (2), NUTTINCK F. (3), CHARPIGNY G. (3), JOLY C. (5), LEGUIENNE B. (1), FRITZ S. (4,6), SALVETTI P. (1), CAPITAN A. (4,6), GRIMARD B. (7), HUMBLLOT P. (8), SANDRA O. (3), MERMILOD P. (2)

(1) UNCEIA, Département R&D, 13 rue Jouët, 94704 Maisons-Alfort, France

(2) INRA, Physiologie de la reproduction et du comportement, 37380 Nouzilly, France

(3) INRA - UMR Biologie du Développement et Reproduction, 78352 Jouy-en-Josas Cedex, France

(4) INRA - UMR1313 GABI, 78352 Jouy-en-Josas

(5) UNCEIA, Département R&D, Chemin Darefin, 38300 Chateaufort

(6) UNCEIA, Service Génétique - 78352 Jouy-en-Josas Cedex, France

(7) UMR INRA-ENVA 1198, 7 avenue du Général de Gaulle, 94704 Maisons-Alfort, France

(8) SLU, Department of Clinical Sciences, Po Box 7054, SE 750 07 UPPSALA, Suède

RESUME

En race Prim Holstein, les études épidémiologiques menées depuis une dizaine d'années ont identifié plusieurs caractères au cours du premier tiers de gestation, confirmant l'importance des échecs précoces et leur origine en partie génétique, en liaison avec la production laitière. Or, le phénotypage de la fertilité est complexe, reposant sur des caractères mâles, femelles et leur interaction. De nouvelles approches de phénotypage ont été développées - transcriptomique, protéomique - et appliquées aux étapes cruciales de la reproduction. Ces approches « omiques » sont complétées par l'analyse des mécanismes épigénétiques, montrant que des modifications non liées à la séquence du génome influencent l'expression des gènes au cours de la gestation, avec des conséquences à long terme sur les caractéristiques des veaux nés. Dans le cadre des appels d'offres GENANIMAL et APISGENE, plusieurs projets menés depuis 2003 ont ciblé de façon complémentaire les périodes clés du début de la gestation, que sont la fécondation, les premiers stades de développement embryonnaire et la période péri-implantatoire, ainsi que les interactions avec le métabolisme énergétique. Ces projets ont abouti au ciblage de gènes situés sur des QTL de fertilité et à l'étude fonctionnelle de plusieurs gènes, impliqués dans l'établissement de la gestation. La valorisation conjointe de ces approches doit permettre d'améliorer la sélection génomique sur la fertilité, en identifiant les gènes et événements les plus pertinents pour la réussite à l'IA et en optimisant les itinéraires techniques à même de les cibler.

Inputs from functional genomics on bovine female fertility

PONSART C. (1), DALBIES-TRAN R. (2), HUE I. (3), DRUART X. (2), DURANTHON V. (3), DUPONT J. (2), BOUSSAHA M. (4) JAMMES H. (3), UZBEKOVA S. (2), NUTTINCK F. (3), CHARPIGNY G. (3), JOLY C. (5), LEGUIENNE B. (1), FRITZ S. (4,6), SALVETTI P. (1), CAPITAN A. (4,6), GRIMARD B. (7), HUMBLLOT P. (8), SANDRA O. (3), MERMILOD P. (2)

(1) UNCEIA, Département R&D, 13 rue Jouët, 94704 Maisons-Alfort, France

SUMMARY

In the Holstein breed, recent epidemiological studies confirmed the high prevalence of early embryo death and the impact of genetics, partly due to the negative correlation with milk production. Phenotyping of fertility is indeed complex, combining different phenotypes from male, female component, interacting together. "Omics" approaches are completed by studies of epigenetic control of gene expression, indicating that such modifications (not related to genome sequence) influence pregnancy, with long term effects on offspring. Projects funded from ANR agency (GENANIMAL) and APISGENE since 2003 have been dedicated to the early stages of pregnancy, implantation and interaction with energy metabolism. These projects allowed to identify several genes located in fertility QTLs regions and to investigate some new interesting genes related to fertility, using functional approaches. Integrated analysis of the previously described results will improve genomic selection of fertility, allowing to identify the most pertinent genes and events related to the success of AI and to develop different techniques aimed at improving cattle management.

POURQUOI LA GENOMIQUE FONCTIONNELLE EST-ELLE UTILE POUR PHENOTYPER LA FONCTION DE REPRODUCTION

La génomique fonctionnelle vise à déterminer la fonction des gènes à partir de leurs produits d'expression (ARN et protéines) ; www.ens-lyon.fr/RDP/glossaire-lettre-G). Elle permet de recueillir de nouveaux phénotypes, plus précis, plus détaillés de la fonction étudiée. Ce phénotypage vertical (mesure de plusieurs phénotypes de plus en plus fins concernant une famille de caractères) est d'autant plus important que la fertilité est une fonction complexe, reposant sur plusieurs caractères mâles, femelles et sur leur interactions. Outre la production de gamètes aptes au

développement, cette interaction correspond à la capacité de la femelle à transporter, sélectionner et préparer les spermatozoïdes d'un mâle donné, à assurer un microenvironnement propice à la fécondation puis au développement embryonnaire précoce. Le dialogue entre l'embryon et l'environnement maternel se poursuit ensuite pour aboutir à l'implantation de l'embryon. L'ensemble de ces étapes précoces sont déterminantes pour le développement du placenta et du fœtus. Ces étapes forment une « boîte noire » à l'intérieur de laquelle les méthodes classiques de phénotypage de la fertilité (taux de non retour, taux de vêlage) ne permettent pas de déterminer les mécanismes physiologiques précis qui sont en cause dans le succès ou l'échec de l'insémination (IA).

Des approches verticales de phénotypage ont donc été développées -transcriptomique, protéomique- et appliquées à la fonction de reproduction, grâce à plusieurs projets menés dans le cadre de l'appel d'offres ANR-GENANIMAL et d'un co-financement par les professionnels via APISGENE. L'objectif de cet article est de présenter les méthodes utilisées, les premiers résultats issus de ces projets, puis de montrer en quoi l'exploration des mécanismes cellulaires et des gènes impliqués permet d'affiner le phénotypage de la fertilité, d'ouvrir la « boîte noire », avec la perspective de décrypter les fonctions des gènes qui contrôlent la fonction de reproduction et de mieux comprendre l'étiologie des échecs d'insémination.

1. DE NOUVEAUX PHENOTYPES ISSUS DE LA GENOMIQUE FONCTIONNELLE ET DE L'EPIGENETIQUE

En race Prim Holstein, le projet GENIFER mené sur plus de 3500 vaches a permis d'estimer l'incidence de plusieurs phénotypes fins de mortalité embryonnaire et fœtale au cours du premier tiers de gestation, confirmant l'importance des échecs précoces dans la fertilité et leur origine en partie génétique, en relation avec la production laitière (Ledoux et al., 3R 2011). Les approches « omiques » ont donc été appliquées à l'analyse de différentes cellules et tissus impliqués dans la qualité et la maturation des gamètes, le développement embryonnaire et l'implantation afin d'identifier les gènes associés aux étapes précoces de la gestation. L'utilisation conjointe de biotechnologies liées à l'embryon, de cultures primaires de cellules du tractus génital et de profils métaboliques et hormonaux ont permis de définir des modèles animaux aux performances contrastées, afin d'identifier les gènes exprimés et protéines synthétisées.

1.1. PRIORITE AU PREMIER TIERS DE GESTATION POUR DE NOUVEAUX PHENOTYPES DE FERTILITE :

Les projets ont utilisé plusieurs approches pour étudier la transcription des gènes et la synthèse des protéines, à différents stades cruciaux, associés à l'établissement puis au maintien de la gestation et étroitement régulés :

- **Qualité du complexe ovocyte-cumulus (COC) :** Au cours de sa croissance puis de sa maturation au sein du follicule ovarien, l'ovocyte stocke des ARN et des protéines qui vont par la suite lui permettre d'acquérir la capacité à être fécondé puis à soutenir le début du développement embryonnaire. L'ovocyte est entouré de plusieurs couches de cellules, formant le cumulus qui jouent un rôle essentiel dans l'acquisition par l'ovocyte de sa compétence à soutenir le développement embryonnaire. Des expériences de génomique fonctionnelle dans les espèces modèles (drosophile, souris) ont mis en évidence le rôle crucial de certains gènes ovocytaires pour le développement embryonnaire. Pendant sa phase de croissance, la transcription est très intense dans l'ovocyte, puis elle diminue lorsque ce dernier approche de sa taille finale. La maturation ovocytaire se déroule sans activité transcriptionnelle mesurable. L'aptitude de l'ovocyte à générer un embryon viable est donc associée à un répertoire d'expression génique complexe dans l'ovocyte et les cellules du cumulus au cours de la maturation (Salhab et al., 2011) dans le cadre du programme OSCILE.

-Dialogue oviducte - embryon :

Chez les mammifères, l'oviducte constitue l'environnement naturel de la fécondation du développement embryonnaire précoce. Au cours du cycle ovarien, l'oviducte crée un microenvironnement (cellules et fluide tubaires) propice au transport, à la survie et à l'interaction des gamètes puis au développement embryonnaire précoce. Avant l'ovulation, l'oviducte assure par exemple le maintien de la viabilité des spermatozoïdes et leur sélection. Lors de l'ovulation, l'oviducte permet de capter activement le complexe

cumulus-ovocyte puis assure son transport vers le site de fécondation où le microenvironnement tubaire permet l'interaction gamétique optimale. Enfin, les interactions cellulaires et moléculaires entre le jeune embryon et l'oviducte permettent d'ajuster le microenvironnement tubaire à l'évolution des besoins spécifiques de l'embryon.

-**Développement précoce de l'embryon :** Le développement précoce de l'embryon est assez simple d'un point de vue morphologique : après quelques cycles de division cellulaire, le stade morula est caractérisé par la compaction des blastomères, résultant d'une plus forte interaction via des jonctions adhérentes. Puis, le stade blastocyste est caractérisé par la différenciation de cellules trophoblastiques et du bouton embryonnaire. L'hybridation *in situ* avec des marqueurs spécifiques permet de situer leur stade de développement. Le développement précoce est très complexe d'un point de vue moléculaire. Après la période de quiescence transcriptionnelle puis une phase de relais entre transcrits maternels et embryonnaires, l'embryon active progressivement son propre génome. La cinétique des premiers cycles du développement de l'embryon et l'activation de la transcription du génome embryonnaire sont associées à la viabilité ultérieure de l'embryon, avec des possibles conséquences à long terme en cas de modifications épigénétiques (Duranthon et al, 2008).

-**Implantation :** Le succès de l'implantation dépend de deux facteurs essentiels ; le premier concerne l'ajustement de l'environnement utérin aux besoins du conceptus en développement, contrôlé par des facteurs d'origine maternelle et embryonnaire. Le second porte sur la transformation profonde de l'endomètre nécessaire à l'apposition et à l'adhésion des cellules trophoblastiques sur les cellules endométriales. Chez les ruminants, deux types de structures endométriales sont nécessaires : les caroncules -correspondant aux sites de placentation superficielle par l'association avec les cotylédons d'origine fœtale- et les larges zones intercaronculaires qui contiennent les glandes endométriales produisant les sécrétions utérines (histotrophe). Chez les bovins, la période péri-implantatoire (2-3 semaines de gestation) est associée à la sécrétion par le conceptus d'un facteur anti-lutéolytique, l'interféron tau (IFNT), aux propriétés immunosuppressives. La compréhension des mécanismes impliqués dans l'implantation passe par la mise en évidence des gènes exprimés dans l'endomètre et en particulier ceux liés à l'IFNT, spécifique des ruminants (Mansouri-Atia et al., 2009).

-**Marques épigénétiques :** L'épigénétique analyse les mécanismes moléculaires et cellulaires qui contribuent au phénotype sans modification du génotype, incluant la méthylation de l'ADN, les modifications post-traductionnelles des histones, associées à l'ultrastructure de la chromatine. Par exemple, en cas d'infertilité chez l'homme, les spermatozoïdes présentent des profils de méthylation anormaux, avec un risque de transmission de ces erreurs à leur descendance (Jammes et al., 2011).

1.2. COMBINER BIOTECHNOLOGIES DE L'EMBRYON ET APPROCHES « OMQUES » POUR PHENOTYPER LA FERTILITE :

L'utilisation combinée des approches « omiques » et des biotechnologies liées à l'embryon (collecte d'ovocytes par ovum pick up et fécondation *in vitro* étudiée dans le programme OPU-FIV, ou collecte d'embryons *in vivo* après superovulation (Thélie et al., 2007), des techniques de chirurgie (biopsies de tissu adipeux) (Coyral-Castel et al., 2010), d'imagerie *in vivo* (Druart et al., 2008), ainsi que des cultures primaires de cellules d'oviducte (Panneau et al., non publié) et d'endomètre (Mansouri-Attia et al., 2009) ont été développées, donnant accès à de nouveaux caractères mesurables et permettant de multiplier les observations chez les bovins (Tableau 1). Les nouvelles biotechnologies

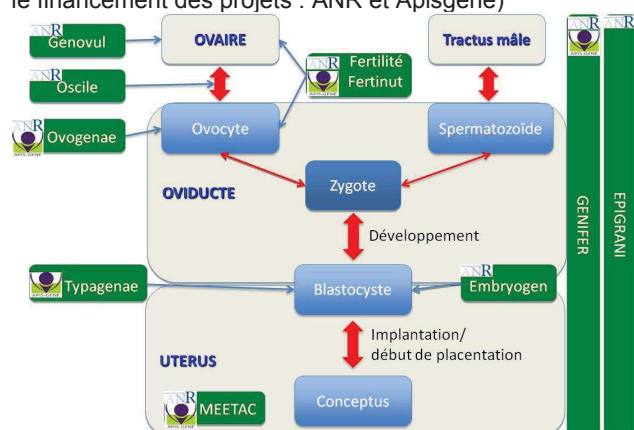
disponibles élargissent les possibilités d'investigation, de la collecte d'embryons dans l'oviducte par endoscopie, aux biopsies de cellules embryonnaires pour le génotypage (Lebourhis et al. 2011), en passant par le diagnostic pré-implantatoire d'animaux modèles (Marquant-Leguienne et al., à paraître), ou encore les biopsies de cellules utérines à différents stades de gestation (Salilew-Wondim, 2010).

Tableau 1 Modèles animaux expérimentaux de fertilité contrastée utilisés pour des approches « omiques »

Projet	Modèle expérimental
Gènes somatiques	-Vaches Prim'Holstein de statut énergétique contrastés avec collecte de tissus entre J4 et J15 (oviducte, endomètre, corps jaune) ; -Génisses alimentées avec une ration riche en omega3 vs 6 avec collecte de COC
EMBRYO-GEN	Donneuses Prim Holstein de statut énergétique contrasté (génisses, vaches en début ou en milieu de lactation) ; embryons collectés <i>in vivo</i> à 18 j après insémination
GENIFER	Femelles Prim Holstein avec profils de réussite à l'IA différents, entre 0 et 90 j
OVOGENAE OSCILE	Donneuses extrêmes sur la qualité de l'ovocyte, présentant des taux de développement contrastés par OPU-FIV ; COC maturés <i>in vivo</i> ou <i>in vitro</i>
MEETAC	-Receveuses d'embryons présentant ou non des échecs de gestation après TE -Infusion intra-utérine d'interféron-tau (IFNT) <i>in vivo</i> à 14 j post-oestrus
VLHP	Femelles de statut génétique contrasté pour le QTL de fertilité du chromosome 3
EPIGRANI	Embryons produits <i>in vivo</i> , <i>in vitro</i> et clonés

Plus récemment, ces observations ont été complétées par l'analyse des marques épigénétiques ; pour cette approche, le clonage bovin est un modèle expérimental pertinent qui permet de produire plusieurs individus de même génotype, à partir d'individus donneurs caractérisés en terme de succès (Jammes et al., 2011).

Figure 1 Principaux tissus / étapes de la gestation ciblés par les projets des appels d'offre ANR-GENANIMAL et APISGENE menés dans l'espèce bovine (logos indiquant le financement des projets : ANR et Apisgene)



1.3. DES MODELES EXPERIMENTAUX CONTRASTES POUR APPLIQUER LES APPROCHES « OMIQUES » :

Grâce aux biotechnologies décrites ci-dessus associées à d'autres méthodes de phénotypage (profils métaboliques et hormonaux), différents modèles ont été imaginés pour l'utilisation des approches « omiques ». Les modèles *in vivo* font appel à des animaux présentant des génotypes ou des phénotypes extrêmes de fertilité qui serviront à l'identification des gènes et protéines différentiels, alors

que les modèles *in vitro* sont principalement basés sur des méthodes de culture cellulaire et/ou co-culture d'embryons. Les différents projets menés dans le cadre de GENIMAL et/ou co-financés par APISGENE sont représentés dans la figure 1.

2. PRINCIPALES APPROCHES « OMIQUES » APPLIQUEES A LA FERTILITE

2.1 : TRANSCRIPTOMIQUE :

Les projets ont utilisé différentes approches pour étudier la transcription différentielle des gènes, de la maturation des gamètes à l'implantation. Des outils dédiés ont été élaborés au cours des programmes, permettant d'étudier spécifiquement les gènes impliqués dans certaines étapes. Par exemple, une membrane d'ADNc ovocyte-spécifiques a été élaborée avec le CRB-GADIE dans le programme OVOGENAE ; une puce dédiée à la fonction de reproduction comportant 22 000 oligonucléotides (réseau 22 K) a été utilisée dans plusieurs projets (EMBRYOGEN, GENES SOMATIQUES, OVOGENAE, MEETAC). Pour l'approche micro-array, des outils génériques bovins (Affymetrix, Agilent) ont aussi été utilisés.

L'avantage des outils dédiés est la présélection des oligonucléotides déposés sur la lame, alors que les outils génériques permettent la comparaison avec d'autres travaux de recherche. Des travaux importants de validation et d'annotation des outils dédiés ont été réalisés dans les différents programmes en collaboration avec l'équipe SIGENAE. Le réseau 22 K a été globalement réannoté. En outre, dans le cadre du projet OVOGENAE, certains de ces oligonucléotides ont été analysés individuellement permettant d'identifier certains gènes inconnus. Ces outils demandent également des analyses statistiques spécifiques (ex : métaanalyse des données endomètre réalisée dans le programme MEETAC).

Une fois les gènes différentiellement exprimés identifiés par ces méthodes, une validation des différences par PCR en temps réel (qPCR) a été nécessaire. Cette approche est coûteuse en temps et en matériel biologique et doit être réservée aux gènes qui semblent les plus pertinents.

2.2. PROTEOMIQUE

Au delà de la transcription, il convient de suivre l'expression des gènes au niveau des protéines, effecteurs de la fonction biologique. Dans l'ovocyte en particulier, la synthèse des ARN et celle des protéines est découplée : en effet, l'ovocyte est capable de stocker des transcrits (ARN) qui ne seront traduits en protéines que plus tard, dans le jeune embryon, où ils exerceront leur fonction. Au cours des dix dernières années, les techniques de protéomique ont connu des évolutions spectaculaires, permettant des études différentielles à haut débit, allant jusqu'à l'identification des protéines par spectrométrie de masse. Plusieurs projets font maintenant appel à ces technologies (OVOGENAE, OSCILE).

3. PREMIERS RESULTATS ISSUS DES APPROCHES « OMIQUES » APPLIQUEES A LA FERTILITE

3.1. GENES ET PROTEINES D'INTERET

Dans les différents modèles, les gènes et protéines les plus contrastés ont été identifiés (Tableau 2). Parmi les listes de gènes différentiellement exprimés (comportant en général plusieurs centaines de transcrits), les gènes les plus intéressants sont repérés soit par des travaux d'ontologie (permettant d'associer des réseaux de gènes soutenant une même fonction), soit par un profil différentiel particulier (par exemple, augmentation de la transcription au cours de la maturation, période de quiétude transcriptionnelle), soit par un croisement avec les QTL de fertilité utilisés en sélection génomique. La même approche peut être appliquée aux protéines. Ainsi, des protéines

différentielles impliquées dans les différentes voies de signalisation ont été identifiées dans les cellules du cumulus et peuvent refléter la qualité ovocytaire (programme OSCILE).

Tableau 2 Résultats des approches « omiques » développées dans les différents projets

EMBRYOGEN : absence de gènes différentiels entre tissus extra-embryonnaires issus des lots de femelles (génisses, vaches laitières à 90 j ou 130 j post-partum) du fait d'une variabilité intra-groupe trop importante. -marqueurs de développement et profils métaboliques utilisés pour l'analyse du transcriptome
GENES SOMATIQUES : expression des gènes affectée par le statut énergétique dans l'oviducte, moins dans l'endomètre et pas dans le corps jaune
OVOGENAE -Macro-array : 7 gènes différentiels, avec un profil d'expression en accord avec la compétence au développement : <i>in vivo</i> > <i>in vitro</i> > ovocyte dénudé. -meilleure aptitude au développement des ovocytes maturés <i>in vivo</i> par rapport à ceux maturés <i>in vitro</i> , en lien avec une perturbation du stock des ARN maternels - différence de potentiel de développement des ovocytes immatures et matures des animaux extrêmes associée à l'expression différentielle de 1455 et 1012 gènes - 373 protéines majeures identifiées dans l'ovocyte
OSCILE : expression différentielle de 472 gènes entre cellules du cumulus d'ovocytes maturés <i>in vivo</i> vs <i>in vitro</i> . -expression validée par RT-PCR pour 14 gènes et 10 protéines
MEETAC : Méta-analyse sur 3 jeux de données de transcriptome de l'endomètre (16 à 20 j post-oestrus) : 437 et 726 gènes différentiels au seuil de 1 et 5%, dont 120 et 105 sont nouveaux (non mis en évidence dans les analyses publiées séparément)
VLHP : Expression différentielle de 93 gènes situés sur le QTL de fertilité du chromosome 3 dans le tissu adipeux de femelles de statut génétique « fertile » vs « infertile »

3.2 APPLICATIONS A LA SELECTION GENOMIQUE

3.2.1 Position des gènes d'intérêt

Les gènes marqueurs potentiels de la qualité ovocytaire ont été positionnés sur le génome, incluant les gènes différentiels identifiés dans les différents modèles expérimentaux de qualité ovocytaire ainsi que 138 gènes exprimés préférentiellement dans l'ovocyte mis en évidence dans le programme OVOGENAE.

3.2.2 Associations avec les qtl de fertilité

Grâce aux approches « omiques », plusieurs milliers de gènes différentiellement exprimés ont été identifiés à des moments clés de la gestation. Ces listes ont été croisées récemment avec les QTL de fertilité des races Prim Holstein, Normande et Montbéliarde : quelques centaines de ces gènes sont situés dans un ou plusieurs QTL de fertilité (Tableau 3). La connaissance des gènes associés à l'établissement de la gestation permettra peut-être d'améliorer l'efficacité de la sélection génomique. En croisant l'étude des réseaux de gènes soutenant une même fonction, les séquences du projet CARTOSEQ, il sera prochainement possible de repérer les polymorphismes les plus intéressants d'un point de vue fonctionnel pour la fertilité.

3.3.3 Approche gènes candidats

Parallèlement aux approches précédemment décrites, certains gènes particuliers peuvent être étudiés, s'ils sont retrouvés de façon spécifique dans un tissu (ex : gène spécifique de l'ovocyte), situés dans une portion du génome associée à la fertilité (ex : gènes situés dans le QTL de fertilité du chromosome 3) ou s'ils sont associés à une anomalie de la reproduction. Les travaux sur ces gènes visent à préciser leur importance fonctionnelle, leur

profil expressionnel et la présence éventuelle de polymorphismes associés à un phénotype particulier de fertilité. Par exemple, le programme OVOGENAE a permis la caractérisation d'un nouveau gène à effet maternel (gène dont l'expression au cours de la différenciation de l'ovocyte est nécessaire au succès du développement précoce), situé dans un QTL de fertilité en race Montbéliarde. Les travaux réalisés ont montré que l'inhibition de son expression dans l'ovocyte compromet fortement le développement embryonnaire précoce. Dans le programme MEETAC, un facteur de transcription original, impliqué dans la différenciation ovarienne chez les mammifères, a été caractérisé dans l'endomètre bovin. Enfin, les mutations à l'origine de deux nouvelles anomalies génétiques responsables de mortalité embryonnaire précoce et de stérilité femelle ont récemment été identifiées dans le projet HORNOUT (Capitan et al., 2011 et non publié). L'étude de ces gènes est prometteuse pour la connaissance des mécanismes moléculaires impliqués dans les phases précoces du développement de l'embryon, ainsi que la mise en évidence de biomarqueurs diagnostics et prédictifs pour l'établissement de la gestation

Tableau 3 Nombre de gènes différentiels situés dans les QTL de fertilité des 3 principales races laitières (FERv et FERg : Fertilité, v=vache et g=génisse, IVIA : intervalle vêlage -1^{ère} IA ; TNR56g et v : taux de non retour à 56 j)

Projet / Modèle	Caractère du QTL→	Fer v	Fer g	IV-IA	TNR 56g	TNR 56v
OVO-GENAE : Donneuses extrêmes	ovocytes immatures	58	25	51	26	70
	ovocytes matures	76	34	84	34	101
OVOGENAE : Ovocytes maturés <i>in vitro</i> vs <i>in vivo</i>		83	43	96	41	94
MEETAC : métaanalyse des gènes endométriaux		68	30	64	38	62

CONCLUSION

Grâce aux différentes approches « omiques », les relations entre gènes et établissement de la gestation sont mieux connues. Outre la connaissance des mécanismes moléculaires, ces projets ont des applications potentielles en élevage (marqueurs moléculaires de diagnostic et de pronostic), en sélection génomique (nouveaux phénotypes, détection des polymorphismes et fonctions associées) et sont de véritables leviers pour maîtriser la fertilité et apporter de nouveaux outils de gestion de la reproduction.

Les auteurs remercient l'ANR et APISGENE pour le financement des différents projets.

Capitan A., Grohs C., Weiss B., et al. 2011. *PLoS One*. 6(7):e22242. Epub 2011 Jul 21.

Coyral-Castel, S., Rame, C., Elis, S. et al., 2010. *Ren. Rech. Ruminants*, 17.

Duranthon V., Watson A.J. et al. 2008. *Reproduction* 135(2):141-50.

Druart X., Cognié J., Baril G., et al. 2008. *Renc. Rech. Rum.*, 15 :367-370

Jammes H., Junien C., Chavatte-Palmer P. 2011. *Reprod., Fert. and Dev.* 23:64-74.

LeBouhris D, Mullaart E., Humblot P. et al., 2011. *IETS*, p 197 (abstract 193)

Ledoux D., Gatien J., Grimard B, et al. 2011. *Renc. Rech. Rum.*, soumis pour publication

Marquant-Le Guenne B., Capitan A., Le Bourhis D., et al. 2012. *IETS*. accepté pour publication

Mansouri-Attia N., Sandra O., Aubert J. et al. 2009. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106(14):5687-92.

Salhab, M., L. Tosca, et al. 2011. *Theriogenology* 75(1): 90-104

Salilew-Wondim D, Hölker M, Rings F, et al. 2010. *Physiol Genomics*. 42(2):201-18.

Thélie A., Papillier P, Pennetier S., et al. 2007. *BMC Dev Biol*. 7:7:125