

Les approches génomiques pour l'identification de gènes d'intérêt économique : outils, applications et perspectives

A. EGGEN

Laboratoire de Génétique biochimique et de Cytogénétique, INRA – CRJ, 78350 Jouy-en-Josas

RESUME - Au cours du 20^{ème} siècle, les progrès réalisés en terme de compréhension des mécanismes de l'hérédité et les avancées technologiques majeures permettant d'accéder directement à l'ADN ont posé les bases d'une nouvelle discipline : la génomique. Les variations phénotypiques entre animaux peuvent maintenant être appréhendées par une approche innovante : la séquence nucléotidique. Un objectif majeur de la génomique consiste à obtenir une connaissance et une compréhension exhaustives de la structure et de la fonction des génomes à travers une caractérisation moléculaire détaillée de la totalité du génome. Ainsi, les approches génomiques permettent d'envisager la dissection des composantes génétiques des caractères qualitatifs et quantitatifs plus ou moins complexes et de considérer de façon raisonnée leur utilisation dans la sélection animale (*i.e.* sélection assistée par marqueurs).

Dans cette synthèse, les approches et les outils génomiques ainsi que les stratégies d'identification de caractères d'intérêt économique seront exposés. L'enjeu que représente cette nouvelle discipline pour la sélection animale sera illustré par quelques exemples de résultats obtenus au niveau international pour les bovins. En conclusion, quelques perspectives de développement de cette nouvelle discipline au monde de l'élevage seront abordées.

Genomic approaches to economic trait loci : tools, applications and perspectives

A. EGGEN

Laboratoire de Génétique biochimique et de Cytogénétique, INRA – CRJ, 78350 Jouy-en-Josas

SUMMARY - During the 20th century, with the rapid advancement in elucidating the mechanisms of heredity and in technologies giving direct access to the blueprint of an organism, the basis for a new discipline called "genomics" was established. Phenotype differences between animals can now be studied from a completely different point of view, namely the nucleotide sequence. A major goal of genomics is to gain an exhaustive understanding of the structure and the function of genomes through a detailed molecular characterization of whole genomes. Therefore, genomic approaches can help in the dissection of the genetic components of a qualitative, quantitative and complex trait and thus new possible applications for animal selection can be considered in the near future (*i.e.* marker assisted selection).

In this paper, current genomic approaches, genomic tools and strategies to identify economic traits loci in livestock will be described. The challenge that represents this new discipline for the animal selection will be illustrated through several results obtained at the international level. In conclusion, some developments and perspectives of this new discipline to the world of animal selection will be approached.

INTRODUCTION

Durant les dernières décennies, des progrès notables ont été réalisés chez les animaux domestiques pour la sélection de caractères à importance économique. Ces progrès étaient essentiellement basés sur la collecte d'informations de performances individuelles pour les caractères d'intérêt et la compilation de ces observations avec des informations généalogiques reflétant ainsi un "indice de sélection" des candidats à la sélection (Dekkers et Hospital, 2002). Cette approche fut rendue possible grâce au développement de la génétique quantitative, des méthodes statistiques ainsi que des avancées au niveau de l'informatique. Pour la grande majorité des caractères pris en considération dans la sélection animale, ces caractères sont quantitatifs, avec une variation génétique qui serait due à une interaction cumulative de différents allèles de plusieurs gènes ainsi que de facteurs environnementaux. En effet, pour les caractères quantitatifs (QTL : Quantitative Trait Loci), l'hypothèse généralement acceptée est que l'architecture génétique d'un QTL consiste en un grand nombre de gènes, chacun ayant un effet limité sur le phénotype (Flint et Mott, 2001). C'est pourquoi il semble peu réaliste d'appréhender, avec les méthodes traditionnelles, la caractérisation des gènes impliqués dans le déterminisme d'un phénotype spécifique de type QTL ainsi que des interactions présentes entre ces différents gènes. Malgré tout, certaines études ont démontré que, dans certains cas, un faible nombre de gènes peuvent contribuer à une grande proportion de la variance du caractère étudié (Hilbert *et al.*, 1991, Jacob *et al.*, 1991).

Plusieurs limites des méthodes classiques d'amélioration génétique semblent évidentes. Premièrement, l'efficacité diminue si le caractère d'intérêt est difficile à mesurer ou s'il possède une faible héritabilité. Deuxièmement, la sélection animale s'est en général limitée à des caractères mesurables avec une bonne précision pour un grand nombre d'individus et troisièmement, de nouveaux critères de sélection se doivent d'être intégrés, tels que l'adéquation d'une composante pour la transformation en produits finis (par exemple le lait pour la production fromagère, la carcasse pour la production de viande...) ainsi que des critères de qualité et d'acceptation pour le consommateur et enfin de bien être animal.

Avec les avancées remarquables réalisées au cours du 20^{ème} siècle en terme de compréhension des mécanismes de l'hérédité et les progressions technologiques majeures permettant d'accéder directement à la "molécule de la vie" (ADN : Acide DésoxyriboNucléique), les bases d'une nouvelle discipline étaient posées : **la génomique**. Chaque être vivant, unique et distinct de ses congénères, est l'expression de l'information codée par l'ensemble de ses gènes localisés sur de longues molécules d'ADN contenues dans le noyau de chacune de ses cellules, c'est-à-dire son génome. Des différences phénotypiques entre individus distincts proviennent pour partie de différences dans l'information codée sur l'ADN et peuvent ainsi être abordées à l'aide d'une approche innovante : la séquence nucléotidique complète, c'est-à-dire le génome.

Un objectif majeur de la génomique est donc d'acquérir de la manière la plus exhaustive possible une compréhension à la fois de la structure et de la fonction du génome dans sa

globalité grâce à une caractérisation moléculaire détaillée. Les approches génomiques se proposent donc d'appréhender des problèmes biologiques tels que la dissection des composantes génétiques de caractères qualitatifs, quantitatifs et même complexes. Ainsi, dans un proche avenir, de nouvelles applications pour l'amélioration génétique des animaux de rente seront disponibles (sélection assistée par marqueurs ou par gènes).

Cet article souhaite présenter, dans une première partie, quelques outils et approches génomiques ainsi que des stratégies d'identification de caractères d'intérêt économique. Une deuxième partie traitera ensuite de quelques applications actuelles ainsi que des perspectives de développement de cette nouvelle discipline au monde de l'élevage.

1. LES OUTILS DE GENOMIQUE

La génomique comprend deux volets complémentaires : la caractérisation de la nature physique du génome complet (la *génomique structurale*) et la caractérisation des profils d'expression des gènes (la *génomique fonctionnelle*). Ces deux approches sont essentielles pour la cartographie, la caractérisation fine d'un locus à intérêt économique (ETL) et pour l'identification du ou des gènes contrôlant le caractère étudié. Il est à souligner que la ressource de base pour l'identification d'un ETL dans un génome est constituée de populations "ressources" avec des données phénotypiques fiables et des échantillons d'ADN génomiques correspondants (Sonstegard *et al.*, 2001).

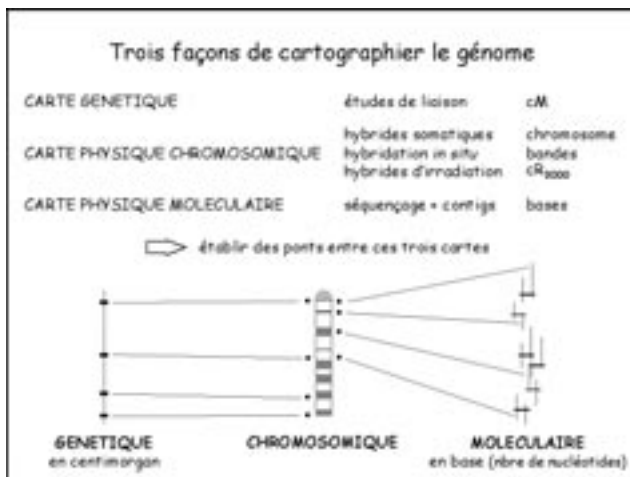
1.1. LA GENOMIQUE STRUCTURALE

La génomique structurale se propose, à terme, de déterminer la séquence complète du génome d'un organisme et ainsi mettre à disposition des données précises et détaillées en ce qui concerne l'organisation de ce génome. Mais le séquençage d'un génome ne peut être entrepris qu'après quelques travaux préliminaires indispensables consistant à construire des outils de balisage adéquats. La boîte à outils du cartographe contient donc des *marqueurs génétiques*, véritables traceurs de l'information génétique, des cartes génomiques, ordonnant les marqueurs les uns par rapport aux autres ou les positionnant sur un chromosome ou une région chromosomique, ainsi que des *collections de fragments d'ADN* représentatives du génome à étudier.

1.1.1. Marqueurs et cartes

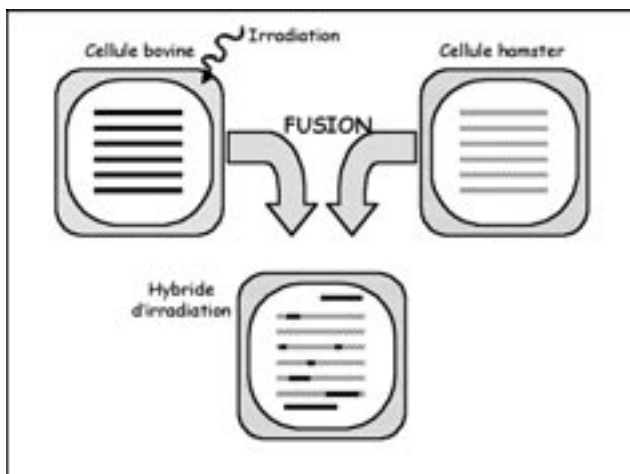
Dès le début des années 90, et particulièrement encouragés par les premiers succès des programmes "génomique" de l'homme et de la souris (Weissenbach *et al.*, 1992) et par la découverte du polymorphisme des microsatellites (Litt et Luty, 1989), de leur nombre et de leur dispersion dans les génomes des mammifères comme par exemple chez les bovins (Fries *et al.*, 1990), des programmes de cartographie des génomes des animaux domestiques se sont organisés au niveau national et international. Ils avaient pour objectifs de produire un grand nombre de marqueurs, essentiellement de type microsatellite, de les ordonner au sein de cartes génétiques denses et de faire progresser d'autres techniques de cartographie (Figure 1).

Figure 1 : Les cartes génomiques



Alors que les cartes génétiques présentent la position de gènes ou de marqueurs les uns par rapport aux autres (séparés par recombinaison meiotique), les cartes physiques s'attachent à la localisation de fragments d'ADN sur un chromosome (par hybridation d'une sonde d'ADN sur des chromosomes en métaphase) ou une région chromosomique (par étude de la présence d'un fragment d'ADN au sein d'une collection d'hybrides somatiques ou d'irradiation). L'utilisation de collections d'hybrides d'irradiation est relativement récente mais elle mérite d'être soulignée car elle permet la construction de cartes détaillées de très haute résolution. Cette méthodologie repose sur la fusion de cellules provenant d'une lignée cellulaire donneuse (espèce à cartographier) avec des cellules d'une lignée cellulaire receveuse (*i.e.* hamster). Après irradiation de la lignée cellulaire donneuse, tous les chromosomes sont fragmentés pour donner plusieurs fragments par chromosome. La dose d'irradiation détermine la taille de ces fragments. Après fusion, les hybrides d'irradiation contiennent ainsi plusieurs fragments de chromosomes de la lignée cellulaire donneuse intégrés au hasard dans les chromosomes de rongeur (Figure 2). Plus deux marqueurs (ou gènes) seront éloignés sur un chromosome de la cellule donneuse et plus la chance de cassure entre ces deux marqueurs (ou gènes) lors de l'irradiation sera grande (et inversement).

Figure 2 : Etablissement d'une collection d'hybrides d'irradiation (ici bovin). La production d'une centaine de lignées différentes constitue un outil de cartographie puissant et très résolutif (les traits gris/noirs à l'intérieur des noyaux des cellules correspondent aux chromosomes)



Récemment, un nouveau type de marqueurs, appelé SNP (pour *Single Nucleotide Polymorphism*), commença à s'imposer comme marqueur d'"avenir" : la comparaison de séquences génomiques entre individus différents révèle des mutations ponctuelles, c'est-à-dire de l'ordre du nucléotide (Figure 3).

Bien que moins polymorphe qu'un microsatellite, les gros avantages de ce type de marqueur résident dans :

- l'abondance de ce type de polymorphisme au niveau du génome (au moins un tous les mille nucléotides)
- la facilité d'analyse, de lecture et donc d'interprétation lors du génotypage
- la capacité d'automatisation

Le développement de nouvelles technologies pour l'analyse à grande échelle de ces SNP constitue ainsi un enjeu majeur permettant alors d'accéder rapidement à l'abondante source de variation génétique des organismes (Syvänen, 2001, Vignal *et al.*, 2002).

Figure 3 : Un nouveau type de marqueur : le SNP



1.1.2. Collections de fragments d'ADN

Les collections de fragments d'ADN (et particulièrement de grands fragments d'ADN) constituent une avancée technologique majeure pour l'étude des génomes. En effet, il est possible d'insérer, par exemple à l'intérieur de bactéries, un fragment d'ADN représentant une petite région chromosomique. La taille de cette région peut atteindre 200 kilobases. On parlera alors de BAC (chromosome artificiel de bactérie). Des collections représentatives d'un génome entier peuvent ainsi être construites. Il convient ensuite de les ordonner en ensembles de fragments chevauchants que l'on appelle alors contigs afin de construire une carte physique moléculaire de l'ensemble du génome. Ainsi les banques de grands fragments d'ADN facilitent la cartographie intégrée des génomes et constituent l'outil de base pour les programmes de grand séquençage. Le séquençage du génome de plusieurs animaux domestiques comme la poule, le bovin et le porc est certainement l'une des prochaines grandes étapes de la génomique animale.

1.2. LA GENOMIQUE FONCTIONNELLE

La connaissance parfaite de la structure d'un génome, bien que nécessaire, n'est pas suffisante pour apporter une compréhension du fonctionnement biologique de celui-ci. En effet, sur la base des informations contenues dans le même génome, des individus aussi différents qu'une

chenille ou un papillon peuvent être "produits" par la même machinerie moléculaire. Il est donc évident que la prise en compte de caractéristiques fonctionnelles est indispensable : quel(s) gène(s) exprimer, à quel moment, dans quel(s) organe(s), dans quelle quantité, pour quelle fonction ou pour quel caractère ? Voilà quelques défis de la génomique fonctionnelle.

Un premier objectif sera donc d'identifier les gènes dont l'expression est liée à une fonction ou à un caractère d'intérêt : gènes exprimés dans la glande mammaire pour la production de lait, dans le muscle pour la qualité de la viande, dans l'ovaire pour le taux d'ovulation... Toutefois, cette information d'expression n'est pas suffisante car de très nombreux gènes interviennent dans la mise en place d'une fonction ou d'un caractère donné. Il s'agira donc d'identifier, parmi les gènes de ce répertoire, celui ou ceux dont la variabilité pourrait entraîner une modification de la fonction ou du caractère étudié. Pour faciliter cette étape, l'expression de ces gènes dans des situations où la fonction (ou le caractère) présente des valeurs très différentes sera comparée. Si un gène est exprimé différemment chez deux individus extrêmes pour le caractère considéré, toutes choses étant égales par ailleurs, ce gène est certainement impliqué dans le déterminisme de cette différence entre individus. Le deuxième objectif est donc de mesurer le niveau d'expression des gènes afin d'identifier ceux dont l'expression varie en fonction de la valeur du caractère (Hatey, 2000).

L'avancée la plus marquante et révolutionnaire dans le domaine de la génomique fonctionnelle est certainement le développement de "puces à ADN" (biopuces). En effet, celles-ci permettent de quantifier l'expression de milliers de gènes en parallèle, d'établir des profils d'expression correspondant à un état physiologique précis et d'élucider ou d'approfondir la fonction des gènes. Ces puces peuvent détecter des changements dans l'expression des gènes suite à des variations physiologiques, pathologiques ou pharmacologiques (Potier *et al.*, 2002).

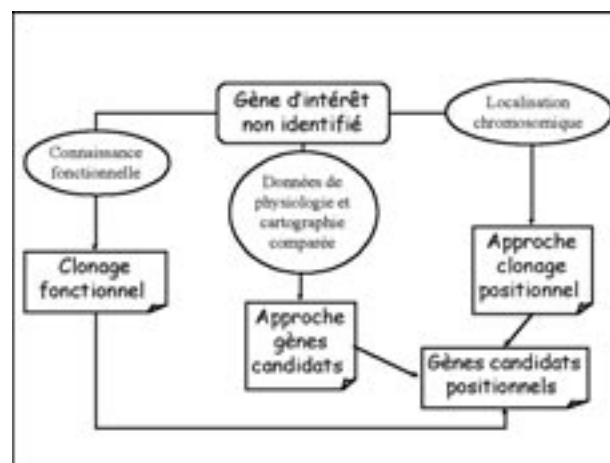
Dans cette technique, de l'ADN provenant de gènes connus ou non est déposé à haute densité sur un support (*i.e.* lame de verre) afin de générer un réseau (puce à ADN). Des échantillons d'ARN messagers ou d'ADN complémentaires (correspondants aux gènes exprimés dans le tissu étudié) sont ensuite hybridés sur la puce à ADN et le signal d'hybridation obtenu est quantifié. Il en résulte un profil d'expression de gènes qui peut être comparé à d'autres profils afin d'associer l'expression de certains gènes à un phénotype particulier.

1.3. LES APPROCHES DE GENOMIQUE

La génomique ne se veut pas uniquement discipline descriptive. Les différents outils exposés brièvement ci-dessus ne trouvent leur pleine justification que dans un contexte d'identification de gènes régulant des fonctions biologiques d'intérêt et permettant ainsi de mettre en œuvre, pour différentes espèces, des programmes de caractérisation fine de caractères qualitatifs, quantitatifs et complexes.

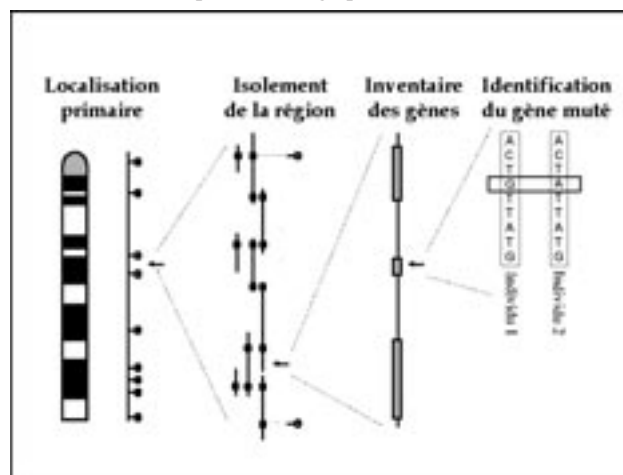
A partir d'un phénotype particulier au sein d'une population, l'identification des déterminants génétiques de ce phénotype débutera, si l'on ne dispose d'aucune information permettant d'identifier le ou les gène(s) de façon directe, par une identification de familles ressources dans lesquelles le caractère étudié est en ségrégation afin de développer une approche appelée de "clonage positionnel" (Figure 4).

Figure 4 : Stratégies d'identification de gènes



Cette approche est basée sur la connaissance structurale du génome (cartes génomiques). Le caractère d'intérêt sera cartographié sur une région chromosomique précise en identifiant un ou plusieurs marqueurs dont les allèles ségrégent spécifiquement avec le phénotype étudié. La région chromosomique est alors cartographiée plus finement et de nouveaux marqueurs sont identifiés afin de réduire l'intervalle probable contenant le ou les gène(s) d'intérêt. Un ensemble de fragments d'ADN chevauchant sera ensuite identifié pour toute la région chromosomique concernée (contig) afin de développer un inventaire complet des gènes présents dans cette région. Bien entendu cette étape est considérablement facilitée si l'on dispose au préalable d'une carte physique moléculaire établie à l'aide de BAC. Cet inventaire doit permettre ensuite de déterminer le gène responsable et de caractériser au niveau moléculaire la cause génétique exacte du phénotype (Figure 5).

Figure 5 : Les 4 étapes du clonage positionnel



L'approche de clonage positionnel classique est longue et délicate. C'est pourquoi elle est le plus souvent associée à des approches de gènes candidats positionnels sur la base d'information de génomique fonctionnelle ou de cartographie comparée d'autres espèces (homme, souris ou autre).

En effet, de nombreux programmes de génomique ont été initiés pour de nombreuses espèces produisant ainsi une masse considérable de données qui le plus souvent sont organisées dans des bases de données publiques. Ainsi les données provenant de génomes de différentes espèces sont actuellement intégrées au sein d'une discipline relativement

récente : la génomique comparative. A l'aide de la cartographie comparée, des similarités chromosomiques entre espèces ont été mises en évidence : ces similarités sont particulièrement avantageuses puisqu'elles autorisent une extrapolation de données et d'information à partir des cartes denses et bien renseignées comme celles de l'homme et de la souris vers celles de moindre résolution comme par exemple les espèces domestiques. De plus la similarité inter-espèce existante entre les gènes et leur organisation structurale se traduit par le fait que la caractérisation d'un gène ou même d'un génome complet dans une espèce particulière, fournit des indications précieuses sur la fonction dudit gène dans des espèces proches ainsi que des renseignements plus globaux sur la nature et la fonction des gènes. Une autre étape essentielle de la génomique comparative passe par le séquençage comparatif (Thomas et Touchmann, 2002 ; Roest *et al.*, 2000) : des comparaisons de séquences inter-espèces s'avèrent très utiles pour confirmer l'annotation fonctionnelle d'une région génomique et pour aiguiller la recherche de gènes à l'intérieur de séquences génomiques en cours d'annotation. En plus de la mise en évidence de similarité à l'intérieur de séquences codantes, le séquençage comparatif permet d'identifier des régions du génome très similaires entre 2 ou plusieurs espèces et localisées à l'extérieur de ces régions codantes. Ces régions similaires semblent correspondre à des régions régulatrices des gènes et jouer ainsi un rôle important au niveau de l'expression des gènes (Hardisson, 2000).

2. APPLICATIONS DE LA GENOMIQUE

2.1. IDENTIFICATION DE GENES D'INTERET

Pour les animaux domestiques, particulièrement pour les ruminants, les approches de clonage positionnel ont permis l'identification de plusieurs régions chromosomiques portant des gènes d'intérêt économique. De plus pour plusieurs de ces régions la cause moléculaire est établie et décrite de façon détaillée. Ainsi en est-il par exemple du gène responsable du phénotype "culard" chez les bovins (Grobet *et al.*, 1997), du gène Booroola ayant un effet considérable sur la taille de portée de la brebis (Mulsant *et al.*, 2001) et d'une région impliquée dans le syndrome de l'intersexualité chez la chèvre (Pailhoux *et al.*, 2001). Plus récemment d'autres gènes ont été mis en évidence chez les animaux domestiques allant même jusqu'à dévoiler la cause moléculaire de certains QTL (Grisart *et al.*, 2002 ; Blott *et al.*, 2003). D'autres caractères moins héréditaires sont également en cours d'études au sein de programmes de détection de QTL : un exemple est apporté par la contribution de Gautier *et al.* (Journées 3R, 2003).

Au-delà de l'aspect purement scientifique cherchant à comprendre les mécanismes moléculaires à la base de ces différents phénotypes, les efforts consentis cherchent à développer des indicateurs génétiques fiables de performance des animaux que ce soit en termes de production laitière, de production de viande, de résistance aux maladies, ou autres caractères intéressant la sélection animale. A titre d'exemple, le tableau 1 présente une liste de tests ADN actuellement disponibles pour les bovins.

Tableau 1 Quelques tests génétiques actuellement disponibles chez les bovins

Anomalies génétiques	BLAD, Citrullinémie, DUMPS, Mannosidase, Leucinose, Maladie de Pompe, CVM, Achondroplasie, Maladie des génisses blanches, Syndrome de "Chediak-Higashi"
Gènes de coloration	MC1R, MGF
Caractères de production laitière	Caséine kappa, Caséine beta, Beta-Lactoglobuline, DGAT1, GHR
Caractères de production de viande	Myostatin, Calpastatine, Calpaine, Thyroglobuline, Leptine

2.1. APPLICATION EN AMELIORATION GENETIQUE

Bien que tous ces tests disponibles constituent une avancée notable, ils ne représentent qu'une infime partie des travaux de génomique conduits chez les bovins. En effet, que ce soit en production laitière ou en production de viande, de nombreuses régions contenant des QTL ont été identifiées au niveau international. Pourtant peu de ces résultats de recherche se sont traduits par une mise en pratique au niveau de la sélection et particulièrement au niveau de la SAM (Sélection Assistée par Marqueurs). Une des raisons majeures tient au fait que les associations identifiées dans la majorité des programmes reposent sur des associations marqueurs – QTL. Ainsi, le QTL est défini dans un contexte de marqueurs positionnés de part et d'autre de celui-ci mais se révélant être à une certaine distance (5-40 cM) du gène d'intérêt. De plus, comme les marqueurs, le plus souvent de type microsatellite, présentent un taux de polymorphisme plus important que la variation observée au QTL, différents allèles du même marqueur, dans des familles distinctes, peuvent être en ségrégation avec la variation phénotypique observée. Ceci est bien entendu un avantage lorsqu'il s'agit de détecter la région chromosomique concernée et d'approcher le gène impliqué. Par contre, c'est une barrière au niveau de l'application à la sélection puisque les allèles identifiés comme étant en ségrégation seront spécifiques de certaines familles.

2.2. CARTOGRAPHIE FINE DE QTL

Il paraît donc évident que les connaissances actuelles en génomique animale, particulièrement bovine, ne constituent qu'une étape préliminaire menant à des découvertes plus prometteuses. Les diverses primo-localisations de QTL effectuées pour les différents caractères de production ou fonctionnels doivent maintenant être confirmées et étendues au sein de programmes de cartographie fine des zones identifiées comme potentiellement impliquées dans le déterminisme génétique des caractères d'intérêt. Il faut à la fois augmenter le nombre de marqueurs étudiés au sein d'une région chromosomique ainsi que les effectifs des individus utilisés dans les protocoles de détection de QTL. L'utilisation d'un nouveau type de marqueurs, les SNP, ainsi que du déséquilibre de liaison devrait certainement jouer un rôle majeur dans cette étape de cartographie fine (Vignal *et al.*, 2002).

Il est important de souligner qu'à l'avenir, un effort tout particulier doit également être fait au niveau de la précision des phénotypes. En effet, la description des phénotypes

repose sur des observations en ferme, relativement grossières. Ces données ont leurs limites tant sur le plan de leur quantité que de leur qualité. Ces imperfections génèrent des erreurs au niveau de l'inférence du génotype entraînant des intervalles de localisation trop larges et difficiles à appréhender. Une approche plus mécanistique, cherchant à disséquer le phénotype en entité biologique plus simple, améliorerait considérablement la puissance et la précision de détection du gène d'intérêt. A ce niveau, les analyses fonctionnelles, répertoriant l'expression de milliers de gènes en parallèle, peuvent se révéler extrêmement informatives, un phénotype pouvant être décrit comme un ensemble de gènes sur- ou sous-exprimés, voire même co-exprimés dans un tissu ou un état physiologique.

Ces travaux de précision du phénotype auront comme conséquence un meilleur suivi des mécanismes biologiques impliqués dans le caractère, se traduisant par un effet du gène plus important par rapport à la variabilité totale du caractère et permettant ainsi un gain de résolution pour la cartographie fine.

3. PERSPECTIVES ET CONCLUSIONS

De nouveaux outils et méthodologies très prometteurs sont aujourd'hui à disposition des scientifiques. Ils sont établis sur les connaissances de génomique structurale et fonctionnelle et permettent d'appréhender la biologie d'une fonction ou d'un organisme dans sa globalité et ceci au niveau moléculaire. Cette nouvelle boîte à outils permet d'entrevoir une accélération dans l'identification des déterminants génétiques de phénotypes spécifiques et de caractères de type QTL ou ETL.

Au niveau des animaux de rente, la recherche génomique a déjà contribué à une meilleure connaissance des génomes de la plupart des espèces domestiques ainsi qu'à la détection et à l'identification de gènes intervenant soit dans le déterminisme de caractères qualitatifs ou quantitatifs.

Cette meilleure connaissance des génomes contribuera à l'avenir à l'amélioration de la précision de la sélection dans des domaines aujourd'hui difficilement abordables par sélection classique tels que la résistance aux maladies ou la fertilité. Il est également envisageable aujourd'hui d'entrevoir dans un avenir proche une augmentation de l'intensité de sélection grâce aux connaissances du génome. En effet, l'utilisation de tests génétiques sur des candidats à la sélection devrait permettre de sélectionner un ensemble d'animaux plus pertinents sur une palette plus large (et plus précise) de caractères que ceux actuellement utilisés.

De plus, le monde de l'élevage et les filières agricoles en général sont déjà confrontés à de nouveaux défis. La demande sociétale évolue et les exigences de qualité se font de plus en plus fortes au niveau des consommateurs.

Les approches de génomique, basées sur une démarche globale d'investigation de la fonction des gènes jusqu'aux fonctions complexes de l'animal dans son environnement, contribuent à apporter une meilleure connaissance, donc une maîtrise accrue, des grandes fonctions physiologiques des espèces domestiques. Cette meilleure compréhension de la reproduction, de l'alimentation, de la santé, de la production

et du bien être animal ainsi que son application au niveau de la gestion de la diversité génétique, se traduiront, à terme, par l'amélioration de la rentabilité de l'élevage.

Pourtant, il est essentiel que les scientifiques impliqués dans ces recherches en génomique ainsi qu'en biotechnologie de la reproduction tout comme les professionnels de l'élevage n'oublient pas que, finalement, toute la filière de l'élevage et de la transformation des produits ne dépend pas uniquement de la performance des outils moléculaires mis à leur disposition mais qu'ils sont aussi tributaires et redevables envers les consommateurs qui aujourd'hui plus que jamais émettent des signaux critiques quant à cette course aux génomes.

Je tiens à remercier tous les membres de l'équipe de "Génomique bovine" du Laboratoire de Génétique biochimique et de Cytogénétique, en particulier H. Hayes pour la figure 1 et M. Gautier pour nos discussions fructueuses.

- Blott, S., Kim, J.J., Moiso, S., Schmidt-Kuntzel, A., Cornet, A., et al. 2003.** *Genetics* 163, 253-266
- Boichard, D., Le Roy, P., Levéziel, H., Elsen, J.M. 1998.** *INRA Prod. Anim.* 11 (1), 67-80
- Dekkers, J.C.M., Hospital, F. 2002.** *Nature Reviews Genetics*, 3, 22-32
- Flint, J., Mott, R. 2001.** *Nature Reviews Genetics*, 2, 437-445
- Fries, R., Eggen, A., Stranzinger, G. 1990.** *Genomics* 8, 403-406
- Gautier, M., Fritz, S., Grohs, C., Boichard, D., Eggen, A. 2003** Journées 3R, Paris, 3-4 décembre
- Griffiths, A.J.F., Gelbart, W.M., Miller, J.H., Lewontin, R.C. 1999.** *Modern Genetic Analysis*. New York: W. H. Freeman & Co
- Grisart, B., Coppeters, W., Farnir, F., Karim, L., Ford, C., et al. 2002.** *Genome Research* 12, 222-231
- Grobet, L., Martin, L.J., Poncelet, D., Pirottin, D., Brouwers, B., et al. 1997.** *Nature Genetics* 17, 71-74
- Haley, C.S., Vissler, P.M. 1998.** *Journal of Dairy Science* 81, 85-97
- Hardison, R.C. 2000.** *Trends in Genetics*, 16, 369-372
- Hatey, F. 2000.** *INRA Prod. Anim., Hors Série*, 153-160
- Hilbert, P., Lindpaintner, K., Beckmann, J.S., Serikawa, T., Soubrier, F. et al. 1991.** *Nature*, 353, 521-529
- Jacob, H.J., Lindpaintner, K., Lincoln, S.E., Kusumi, K., Bunker, R.K., Mao, Y.P., Ganten, D., Dzau, V.J., Lander, E.S. 1991.** *Cell*, 67, 213-224
- Litt, M., Luty, J.A. 1989.** *American Journal of Human Genetics* 44, 397-401
- Mulsant, P., Lecerf, F., Fabre, S., Schibler, L., Monget, P., et al. 2001.** *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98(9), 5104-5109
- Pailhoux, E., Vigier, B., Chaffaux, S., Servel, N., Taourit, S. et al. 2001.** *Nature Genetics* 29, 453-458
- Potier, M.C., Gibelin, N., Lambolez, B., Cauli, B., Audinat, E., Rossier, J. 2002.** *Forum Labo, Paris, La défense, Mars 2002*
- Roest, C. H., Jaillon, O., Bernot, A., Dasilva, C., Bouneau, et al. 2000.** *Nature Genetics*, 25, 235-238
- Sonstegard, T.S., Van Tassel, C.P., Ashwell, M.S. 2001.** *Journal of Animal Science* 79, E307-E315
- Thomas, J. W., Touchman, J. W. 2002.** *Trends in Genetics*, 18, 104-108
- Vignal, A., Milan, D., SanCristobal, M., Eggen A. 2002.** *Genetics Selection Evolution* 34, 275-305
- Weissenbach, J., Gyapay, G., Dip, C., Vignal, A., Morissette, J., et al. 1992.** *Nature* 359, 794-801