



HAL
open science

État de l'art de la sélection génomique en France et approche multiraciale

Didier Boichard, François Guillaume, Aurélia Baur, Pascal Croiseau,
Marie-Noelle Rossignol, Marie Yvonne Boscher, T. Druet, L. Genestout, L.
Journaux, Vincent Ducrocq, et al.

► To cite this version:

Didier Boichard, François Guillaume, Aurélia Baur, Pascal Croiseau, Marie-Noelle Rossignol, et al.. État de l'art de la sélection génomique en France et approche multiraciale. Colloque International, La génomique bovine Contribution de la génomique à l'avenir de l'élevage bovin - International Workshop, Bovine genomics Contributions to the future of livestock, Oct 2011, Clermont-Ferrand/Cournon, France. 2 p. hal-01193641

HAL Id: hal-01193641

<https://hal.science/hal-01193641>

Submitted on 6 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Colloque International *International Workshop*

La génomique bovine

Contribution de la génomique à l'avenir
de l'élevage bovin

Bovine genomics

Contributions to the future of livestock

Colloque international organisé par l'Institut national
de la recherche agronomique
en partenariat
avec le Sommet de l'Élevage

jeudi 6 octobre 2011

RÉSUMÉ DES INTERVENTIONS
SUMMARY OF INTERVENTIONS

Centre de Conférences - salle 1
Grande Halle d'Auvergne • Clermont-Ferrand/Cournon



Programme - Program

- ▶ **Introduction - Michel Beckert**, président du Centre Inra de Clermont-Ferrand - Theix
Introduction - Michel Beckert, president of the Inra Clermont-Ferrand - Theix research center

- ▶ **Les objectifs du workshop et les bases de la génomique**
Workshop objectives and an introduction to genomics
Philippe Monget, directeur de recherche, Inra Tours, responsable de la structure AGENAE
(Analyse du GENome des Animaux d'Élevage)

- ▶ **Consortium aux USA pour l'amélioration génétique de l'efficacité alimentaire chez les bovins à viande**
US Consortium for the genetic improvement of Feed Efficiency in Beef Cattle
Jerry Taylor, professeur, University of Missouri, USA

- ▶ **Etat de l'art de la sélection génomique en France et approche multiraciale**
Status of genomic selection in France and the multiracial approach
Didier Boichard, directeur de recherche, Inra Jouy-en-Josas, chercheur à l'UMR Génétique Animale et Biologie Intégrative

- ▶ **La sélection génomique et les études d'association à l'échelle du génome chez les bovins en Chine**
Genomic selection and genome-wide association studies in cattle in China
Qin Zhang, professeur, College of Animal Science and Technology, China Agricultural University, China

- ▶ **Potentialités des approches de génomique fonctionnelle chez les bovins à viande**
Opportunities of functional genomics approaches for beef production
Jean-François Hocquette, directeur de recherche, Inra Clermont-Ferrand - Theix, chercheur à l'Unité de Recherches sur les Herbivores

- ▶ **La métagénomique : enjeux pour les filières et applications**
Metagenomics: industrial relevance and application
Sharon Huws, docteur, Institute of Biological Environmental and Rural Sciences (IBERS), Aberystwyth University, UK

- ▶ **Régulation épigénétique du développement fœtal et des caractères avec un intérêt agronomique**
Epigenetic regulations of fetal development and agronomically relevant traits
Hélène Jammes, directrice de recherche, Inra Jouy-en-Josas, chercheur à l'UMR Biologie du Développement et Reproduction



La génomique bovine

Contribution de la génomique à l'avenir de l'élevage bovin

Les enjeux de la génomique bovine

PHILIPPE MONGET

Inra - Structure AGENAE (Analyse du GENome des Animaux d'Elevage)
Centre de Tours

Philippe.Monget@tours.inra.fr

JEAN-FRANÇOIS HOCQUETTE

Inra - Unité de Recherches sur les Herbivores
Centre de Clermont-Ferrand - Theix

Jean-Francois.Hocquette@clermont.inra.fr

Les technologies du séquençage et de génotypage à (très) haut débit ont fait des progrès remarquables ouvrant la porte à des perspectives encourageantes. La première est la sélection génomique, dont le principe est d'indexer les bovins sur la base de leur génotype sur des centaines de milliers de marqueurs génétiques (SNPs) et sur la base d'équations mathématiques établies à partir de populations de référence de quelques milliers d'animaux. La sélection génomique révolutionne l'élevage bovin laitier, et commence à être appliquée en bovins allaitants. Elle permet de diminuer considérablement le coût d'indexation des taureaux, et d'accélérer le turn-over des populations utilisées en sélection. Elle permettra aussi de sélectionner des caractères plus complexes que ceux sélectionnés jusqu'à présent, en approchant les phénomènes d'interactions entre caractères et entre gènes. Il reste toutefois encore deux verrous à lever à la fois pour mieux exploiter ce nouvel outil de sélection, et également développer la biologie prédictive et l'élevage de précision.

Le premier verrou est le phénotypage à haut débit, le plus fin et le plus exhaustif possible, afin entre autres d'inférer des relations génotype/phénotypes fiables. Pour cela, il faudra inventer et développer des méthodologies qui relèvent de l'ingénierie (monitoring, capteurs, imagerie,...) et aussi homogénéiser et standardiser les définitions des caractères mesurés dans différents laboratoires et différents pays ainsi que les outils et les procédures de mesures de ces caractères. Le programme « Animal trait Ontology of Livestock » a été mis en place dans cet esprit. Le second verrou concerne la génomique fonctionnelle, c'est-à-dire l'étude du fonctionnement du génome et la compréhension des grandes fonctions biologiques. Les techniques de transcriptomique (puce à ADN), protéomique et maintenant métabolomique deviennent de plus en plus matures favorisant la réduction de leurs coûts et le développement d'outils innovants et pratiques et/ou des tests diagnostics au service des filières.

Par ailleurs, deux disciplines récentes ouvrent des perspectives prometteuses. La première est l'épigénétique qui étudie comment l'environnement et l'histoire individuelle influent sur l'expression des gènes par des mécanismes réversibles sans altération des séquences d'ADN. La seconde est la nutrigenomique qui étudie les interactions entre les nutriments, le microbiote digestif et les fonctions biologiques de l'hôte. Ainsi, les programmes de séquençage du métagénome du rumen ouvrent des perspectives nouvelles pour l'amélioration de l'efficacité alimentaire et la diminution des rejets de gaz à effet de serre et de nitrates dans l'environnement. Ce champ disciplinaire peut également contribuer à apporter des solutions alternatives à l'utilisation des antibiotiques dans l'alimentation bovine ou encore identifier des animaux robustes ou adaptés au changement climatique.

Pour tous ces programmes, le stockage, la gestion et l'exploitation des données relatives aux génotypes ou aux phénotypes sont plus que jamais des enjeux majeurs.

Un premier objectif de ce workshop est de faire le point sur les progrès réalisés et leurs applications pratiques. Un second objectif est de débattre avec nos partenaires professionnels des nouvelles stratégies à mettre en place compte tenu des avancées scientifiques récentes et des nouveaux enjeux de l'élevage orientés vers la robustesse des animaux et la durabilité de leurs systèmes d'élevage.

Challenges of bovine genomics

PHILIPPE MONGET

Inra - Structure AGENAE (Analyse
du GENome des Animaux d'Elevage)
Centre de Tours

Philippe.Monget@tours.inra.fr

JEAN-FRANÇOIS HOCQUETTE

Inra - Unité de Recherches sur les Herbivores
Centre de Clermont-Ferrand - Theix

Jean-Francois.Hocquette@clermont.inra.fr

High throughput sequencing and genotyping technologies have been the subject of dramatic advances since approximately three years ago, allowing new promising perspectives. The first of these is genomic selection, which consists of estimating the genetic value of cattle on the basis of their genotype using thousands of molecular markers (SNPs), according to mathematical models established on a reference population of thousands of animals. Over the past two years genomic selection has revolutionized breeding in dairy cattle, which is a leader compared to other species in France and elsewhere in the world, and these practices are now starting to be applied in beef cattle. They allow the cost of prediction of the genetic value of bulls to be dramatically reduced, and accelerate the rate of turnover of populations used in selection. Genomic selection will also allow more complex characters to be selected than at present, since interacting phenomena between characters and genes will probably be investigated.

To explore this selection tool, two bottlenecks, which are not new, need to be eliminated. The first is the most exhaustive and the most finite possible phenotyping of individuals, in order to find reliable genotype/phenotype relationships. To improve phenotyping, innovation and the development of methodologies related with engineering (medical imageries, mass spectrometry, etc.) are required. It is also necessary to homogenize and standardize definitions of measurement of phenotypes between laboratories and countries (What is a milk with high fat level? What is a mammal resistant to mastitis? Etc.). The second bottleneck concerns functional genomics, i.e. the study of genome functions and the understanding of biological functions, possibly in interaction.

Finally, two recent disciplines open up new and promising areas. The first is epigenetics, which concerns mechanisms that allow the functioning of the genome to be modified, and sometimes the transmission of characters, which can go beyond simple dominant/recessive transmission. The second concerns nutrigenomics, which studies relationships between the microbiota of the digestive tract and the host's biological functions (digestion, immune system, etc.). In cattle, rumen metagenome sequencing programmes are opening new prospects for the improvement of food efficiency and the reduction of greenhouse effect gas and nitrates discharged into the environment. This field of research may also provide alternative solutions to the use of antibiotics in cattle fodder for fit and healthy livestock.

Un consortium américain pour l'amélioration génétique de l'efficacité alimentaire des bovins producteurs de viande

JERRY TAYLOR

University of Missouri, Columbia MO

taylorjerr@missouri.edu

J.F. Taylor¹, J.E. Beever², S.C. Fahrenkrug³,
D.B. Faulkner², H.C. Freetly⁴, D.J. Garrick⁵,
K.A. Johnson⁶, S.L. Hansen⁵, M.S. Kerley¹,
D.D. Loy⁵, H.L. Neibergs⁶, E.J. Pollak⁴,
D. Pomp⁷, C.M. Seabury⁸, R.D. Schnabel¹,
D.W. Shike², T.S. Sonstegard⁹,
M.L. Spangler¹⁰, J.R. Tait⁵, R.L. Weaber¹

¹University of Missouri, Columbia MO

²University of Illinois, Champaign IL

³University of Minnesota, Minneapolis MN

⁴USDA-ARS, U.S. Meat Animal Research Center,
Clay Center NE

⁵Iowa State University, Ames IA

⁶Washington State University, Pullman WA

⁷GeneSeek Inc. A Neogen Company, Lincoln NE

⁸Texas A&M University, College Station TX

⁹USDA ARS, Beltsville, MD

¹⁰University of Nebraska, Lincoln NE

La sélection génétique est la seule technologie connue capable d'accroître indiscutablement la productivité par animal. Cependant, le coût et la difficulté pour mesurer l'efficacité alimentaire chez les bovins a orienté les progrès en génétique quantitative essentiellement vers des caractères tels que la croissance, la production et la qualité de la viande. Alors que la population humaine continue d'augmenter, le nouveau défi est de produire encore plus de protéines animales avec moins d'aliments et d'eau pour le bétail, et des rejets moins importants de gaz à effet de serre.

Notre objectif est de réduire durablement les quantités d'aliments du bétail nécessaires pour la production de viande par le développement et la mise en œuvre rapides de technologies améliorées en nutrition, génomique et génétique. Nous allons rassembler des données sur l'ADN, l'ingestion individuelle, la croissance et les caractéristiques de carcasse de 8 000 bovins qui seront utilisées pour développer et commercialiser des estimations moléculaires de la valeur génétique de l'efficacité alimentaire sur la base de génotypes à haute densité de polymorphismes ponctuels (SNP). Ces animaux seront aussi utilisés pour étudier les interactions hôtes-symbiotes dans le microbiome digestif et ses conséquences sur l'efficacité alimentaire, la composition corporelle et l'émission des gaz à effet de serre, et aussi pour étudier les interactions génotype x environnement nutritionnel sur l'efficacité alimentaire.

Nous allons aussi mettre à profit un projet en court concernant le transfert des connaissances sur les marqueurs génétiques pour développer un programme de formation continue vers les filières afin de transférer les technologies et former les chercheurs et les responsables des filières permettant ainsi de mieux répondre aux enjeux d'une production durable en agriculture. En développant des centres de ressources d'échantillons et de données et en tirant partie des relations commerciales existantes entre les partenaires des filières, nous allons favoriser le transfert rapide des technologies et pérenniser les acquis.

L'amélioration génétique de l'efficacité alimentaire va permettre d'accroître les pratiques agricoles durables au niveau des élevages, d'augmenter l'efficacité de production des animaux, d'améliorer la compétitivité de la filière bovine aux USA et d'assurer aux consommateurs un approvisionnement fiable et à un prix abordable en protéines de bonne qualité. L'USDA veille à l'égalité des chances entre les partenaires des filières.

US consortium for the genetic improvement of feed efficiency in beef cattle

JERRY TAYLOR

University of Missouri, Columbia MO

taylorjerr@missouri.edu

J.E. Beever², S.C. Fahrenkrug³, D.B. Faulkner², H.C. Freetly⁴, D.J. Garrick⁵, K.A. Johnson⁶, S.L. Hansen⁵, M.S. Kerley¹, D.D. Loy⁵, H.L. Neiberghs⁶, E.J. Pollak⁴, D. Pomp⁷, C.M. Seabury⁸, R.D. Schnabel¹, D.W. Shike², T.S. Sonstegard⁹, M.L. Spangler¹⁰, J.R. Tait⁵, R.L. Weaber¹

¹University of Missouri, Columbia MO

²University of Illinois, Champaign IL

³University of Minnesota, Minneapolis MN

⁴USDA-ARS, U.S. Meat Animal Research Center, Clay Center NE

⁵Iowa State University, Ames IA

⁶Washington State University, Pullman WA

⁷GeneSeek Inc. A Neogen Company, Lincoln NE

⁸Texas A&M University, College Station TX

⁹USDA ARS, Beltsville, MD

¹⁰University of Nebraska, Lincoln NE

Selection is the only technology proven to unabatedly increase the food produced per animal. However, the cost and difficulty of measurement of feed efficiency (FE) in cattle has constrained quantitative genetic improvement to primarily output traits such as growth, meat yield and quality. As the world's human population continues to grow, the challenge will be to produce an increased amount of animal protein with less feed and water inputs and greenhouse gas outputs. Our goal is to sustainably reduce the feed resources required to produce beef via the rapid development and deployment of novel nutritional, genomic and genetic improvement technologies. We shall assemble DNA, individual intake, growth and carcass data on 8,000 cattle which will be used to develop and commercialize molecular estimates of breeding value for FE based upon high-density single nucleotide polymorphism genotypes. These animals will also be used to examine host-symbiont gut microbiome interactions on FE, body composition and greenhouse gas emissions and genotype × nutritional environment interactions on FE.

We also exploit an existing DNA marker focused demonstration project to develop a comprehensive industry-wide extension program to translate technologies and train scientists and industry leaders to address sustainable agricultural production. By developing sample and data repositories and leveraging existing industry commercialization relationships, we will ensure rapid technology deployment and the sustainability of accomplishments.

Genetic improvement of FE will increase farm participation in sustainable practices, increase animal production efficiency, improve US beef competitiveness and ensure a reliable and cost effective supply of high quality protein to consumers. USDA is an equal opportunity provider and employer.

Etat de l'art de la sélection génomique en France et approche multiraciale

DIDIER BOICHARD

Inra - UMR Génétique Animale et Biologie Intégrative
Centre de Jouy-en-Josas

Didier.Boichard@jouy.inra.fr

F. Guillaume^{1,2}, A. Baur³, P. Croiseau¹,
M.N. Rossignol⁴, M.Y. Boscher⁴, T. Druet⁵,
L. Genestout⁴, L. Journaux³, V. Ducrocq¹,
S. Fritz³

¹Inra, UMR1313 Gabi, 78350 Jouy-en-Josas

²Institut de l'Elevage, 78350 Jouy-en-Josas

³UNCEIA, 149 rue de Bercy, 75595 Paris

⁴Labogena, 78350 Jouy-en-Josas, France

⁵Liège University, Belgium

La sélection génomique est utilisée dans les races laitières Holstein, Montbéliarde, et Normande (70, 16, et 12 % de la population laitière française) depuis 2008 et repose sur l'utilisation massive de la puce Illumina Bovine 50k Beadchip. Une de ses caractéristiques principales est l'utilisation d'haplotypes plutôt que de SNP individuels, afin de maximiser le déséquilibre de liaison entre marqueurs et QTL. Du fait du nombre potentiellement élevé d'effets à estimer, les régions du génome incluses dans le modèle sont ciblées. Pour chaque caractère, le BLUP QTL prend en compte entre 300 et 700 régions chromosomiques caractérisées chacune par 3-5 SNP. Ces régions ont été préalablement sélectionnées sur la base d'une détection de QTL et d'une analyse par Elastic Net. Cette approche prend en compte à la fois un grand nombre de QTL putatifs, les parentés entre animaux et le déséquilibre de liaison à longue distance. Ce modèle qui inclut aussi un effet polygénique résiduel fournit les meilleures prédictions parmi l'ensemble des méthodes testées jusqu'à présent, mais il demande un effort important de phasage des génotypes, de détection de QTL et de sélection des SNP et des haplotypes. En pratique, les phénotypes utilisés dans le BLUP QTL sont des sous-produits du modèle d'évaluation conventionnel. Les QTLs sont définis intra race et la majorité d'entre eux semblent spécifiques de race. Les populations de référence ont été constituées progressivement depuis 2008 et incluent 1 800 et 1 400 taureaux testés en races Montbéliarde et Normande en février 2011. En race Holstein, la population de référence très importante de 18 300 taureaux a été construite dans le cadre du consortium EuroGenomics rassemblant les professions néerlandaise, nordique, allemande et française, associées à divers organismes de recherche.

Les évaluations génomiques ont été rendues officielles en juin 2009, permettant aux jeunes mâles disposant d'évaluation génomique d'être utilisés dans les trois races. Plus de 20 000 typages 54 k ont été réalisés chaque année par Labogena à des fins de sélection. En 2010, l'utilisation de jeunes taureaux a représenté 30 % des inséminations et atteint actuellement 50 % dans certaines régions. Du fait de leur forte pression de sélection, ces jeunes taureaux (667) étaient de qualité exceptionnelle, particulièrement pour les caractères fonctionnels. Après 2009, la mise en testage sur descendance de nouveaux taureaux a été stoppée. L'utilisation de la sélection génomique s'est accompagnée de fortes recommandations pour une utilisation des jeunes taureaux rapide, courte dans le temps et par groupe (« packs »), avec un nombre de doses limité. Nous recommandons également que chaque jeune taureau diffusé soit également père à taureau et donne un fils diffusé. Cette utilisation équilibrée des taureaux assure un progrès génétique très élevé (environ doublé par rapport à un schéma conventionnel) avec une augmentation de consanguinité réduite de 25 %. Depuis 2008, environ 55 000 animaux ont été génotypés avec la puce 54 k, autorisant une sélection intense des mâles mais aussi des femelles. En 2011, le service d'évaluation génomique a été ouvert à tous les éleveurs via une nouvelle compagnie, Valogene. Ce choix d'un fournisseur unique a été fait pour simplifier l'organisation et augmenter la capacité de négociation envers les fournisseurs d'outils génomiques.

Les deux principales évolutions en perspectives sont d'une part l'évaluation multiraciale, d'autre part la prise en compte de nouveaux caractères. L'évaluation multiraciale consiste à évaluer un reproducteur à partir des populations de référence de toutes les races. Elle permet d'optimiser l'utilisation des populations de référence, d'étendre la sélection génomique aux autres races laitières d'effectif plus limité et aux races allaitantes, et de sélectionner des caractères difficiles ou coûteux à mesurer. Dans le projet GEMBAL environ 5 000 animaux de toutes les races laitières et allaitantes françaises sont génotypés avec la puce haute densité (777 k) dans le but de construire des connexions génétiques et estimer les probabilités d'identité par descendance entre les races, probabilités utilisées ensuite dans l'approche BLUP QTL.

Concernant les nouveaux caractères, la sélection génomique ouvre de nouvelles perspectives dès lors qu'une population de référence (probablement femelle) peut être produite. Un gros effort est entrepris actuellement pour produire de nouveaux phénotypes, en particulier pour la composition fine du lait à partir de spectres infra rouge et pour plusieurs caractères de santé (parage des sabots, maladies métaboliques, paratuberculose...).

Status of genomic selection in France and the multiracial approach

DIDIER BOICHARD

Inra - UMR Génétique Animale et Biologie Intégrative
Centre de Jouy-en-Josas

Didier.Boichard@jouy.inra.fr

F. Guillaume^{1,2}, A. Baur³, P. Croiseau¹,
M.N. Rossignol⁴, M.Y. Boscher⁴, T. Druet⁵,
L. Genestout⁴, L. Journaux³, V. Ducrocq¹,
S. Fritz³

¹Inra, UMR1313 Gabi, 78350 Jouy-en-Josas

²Institut de l'Élevage, 78350 Jouy-en-Josas

³UNCCEIA, 149 rue de Bercy, 75595 Paris

⁴Labogena, 78350 Jouy-en-Josas, France

⁵Liège University, Belgium

Genomic selection has been used in the French Holstein, Montbéliarde, and Normande dairy breeds (70, 16, and 12 % of the French dairy population) since 2008, based on extensive use of the Illumina Bovine 50k Beadchip. Its main features can be summarized as follows. A first major characteristic is the use of haplotypes, instead of single SNPs, in order to maximize linkage disequilibrium between markers and QTL. Because of the potentially large number of effects to estimate, only targeted regions are included in the model. For each trait, the QTL BLUP model accounts for 300-700 chromosomal regions characterized by 3-5 SNP. These QTL regions were selected either after a QTL detection step or by an elastic-net approach for the majority of them. This approach accounts for many putative QTL as well as for relationships between animals and long range linkage disequilibrium. This model, which also includes a residual polygenic effect, was found to be the most efficient among all those tested, but it requires a large tuning effort to phase genotypes, detect QTL, select SNP and haplotypes. In practice, phenotypes (and corresponding weights) used in the QTL BLUP are by-products of the polygenic conventional evaluation. QTLs are defined within breed and a majority of them were found to be breed-specific. Reference populations have been gradually built since 2008 and included 1,800 and 1,400 progeny-tested bulls of the Montbéliarde and Normande breeds in February 2011. In Holstein, we use a very large reference population of 18,300 bulls built in the framework of the EuroGenomics consortium grouping the Dutch, Nordic, German and French AI industries and research organizations.

Genomic selection has been applied in practice since October 2008, initially on a contract basis with the French AI industry. More than 20,000 54k genotypings were performed each year by Labogena for selection. Genomic estimated breeding values were made official in June 2009, allowing young « genomic » bulls to be used in the three breeds. Within the 12 months following the official release of these GEBVs, the market share of the young bulls reached 30% and is now around 50% in several areas. Due to high selection pressure, these young bulls (667) were of exceptional quality, with a particularly high level with respect to functional traits. After 2009, almost no new young bulls entered conventional progeny testing. Strong advertising campaigns were undertaken to recommend a rapid and time-restricted use of young bulls with a limited number of doses and the use of "packs" within herds. At selection level, we recommend that every young bull used for service also becomes a bull sire. This balanced use of sires ensures a potentially doubled genetic trend while the inbreeding trend is decreased by 25%. Since 2008, about 55,000 animals have been genotyped with the 54k chip, resulting in high selection intensity for males and also for females. In 2011, the genomic selection service was opened to all farmers via a new company, Valogene. This choice of a unique provider was decided in order to simplify the process and to improve negotiation capacity with our major genomic tools provider.

The two main perspectives are across-breed evaluation and selection for new traits. Across-breed evaluation is a necessary evolution in genomic selection to fully optimize use of the reference populations, to extend genomic selection to dairy breeds of more limited size and to beef breeds, and to select for traits difficult or expensive to record. In the GEMBAL project, about 5,000 animals from all French dairy and beef breeds are currently being genotyped with an HD (777k) chip in order to build genetic connections across breeds and then estimate IBD probabilities across breeds to be used in the QTL-BLUP approach.

With respect to new traits, genomic selection opens new opportunities provided that (probably female) reference populations can be generated. A large effort is presently under way to generate new phenotypes, for instance for fine milk composition through mid infra red spectrometry and for several health traits (hoof trimming, metabolic diseases, paratuberculosis, etc.).

Sélection génomique et analyses d'association chez les bovins en Chine

QIN ZHANG

China Agricultural University, China

qzhang@cau.edu.cn

La sélection génomique (SG) est mise en œuvre chez les bovins laitiers dans de nombreux pays. En Chine, son application chez les bovins laitiers est en cours. Une population de référence a été développée et inclut environ 3 000 vaches disposant d'index génétiques conventionnels (EBV) pour les caractères de production et génotypés avec la puce Illumina BovineSNP50 BeadChip. De plus, une population de validation a été constituée avec 80 taureaux disposant d'index conventionnels d'une précision supérieure à 90 %. Les effets SNP ont été estimés avec les méthodes BayesB, TABLUP et GBLUP. La précision des index génomiques (GEBV) mesurée par la corrélation entre GEBV et EBV conventionnels dans la population de validation varie de 0,5 à 0,75. Les GEBV obtenus par BayesB et TABLUP ont pratiquement la même précision tandis que ceux obtenus par GBLUP ont une précision plus faible. Pour augmenter la précision des GEBV, l'extension de la population de référence à 6 000 vaches est en cours. Les collaborations entre la Chine et d'autres pays est à l'étude pour augmenter la précision des GEBV en regroupant les populations de référence de différents pays. Des premiers résultats montrent que c'est la voie de choix pour augmenter la précision des GEBVs pour les pays disposant de populations de référence plus réduites. Les GEBV officiels seront publiés en avril 2012.

Avec les données de la population de référence, une analyse d'association sur l'ensemble du génome a été conduite pour les caractères de production laitière. Deux méthodes ont été utilisées pour tester l'association entre SNP et cinq caractères de production, une analyse de régression mono-marqueur du type « transmission disequilibrium test » (TDT) et une analyse de régression mono-marqueur basée sur un modèle mixte (MMRA). Pour les deux méthodes, une correction de Bonferroni a été adoptée pour prendre en compte la multiplicité des tests. Un SNP est déclaré significatif à l'échelle du génome si le niveau de signification brut est inférieur à $0,05/N$ (N étant le nombre de SNPs testés dans l'analyse). Au total, 105 SNP ont été détectés à l'échelle du génome comme significativement associés avec un ou plusieurs caractères laitiers. Parmi ces 105 SNP, 38 sont détectés par les deux méthodes, tandis que 4 ne sont détectés que par le L1-TDT et 63 par le MMRA. La majorité (86 parmi 105) des SNP significatifs est localisée dans des régions QTL connues et plusieurs sont dans ou proches de 20 gènes candidats connus. En particulier, deux SNPs, ARS-BFGL-NGS-4939 et BFGL-NGS-118998, sont situés près du gène DGAT1 (à 160 pb) et dans le gène GHR.

Ces résultats non seulement confirment les connaissances antérieures mais également fournissent des nouveaux SNP associés aux caractères de production et constituent une base solide pour découvrir les mutations causales des caractères de production chez les bovins laitiers.

Genomic selection and genome-wide association study in cattle in China

QIN ZHANG

China Agricultural University, China

qzhang@cau.edu.cn

Genomic selection (GS) has been applied in dairy cattle industry in many countries. In China, the application of GS in dairy cattle industry is in progress. A training population was set up which consists of about 3 000 cows which have conventional EBVs for milk production traits and were genotyped with the Illumina BovineSNP50 BeadChip. In addition, a validation population was build which consists of 80 bulls with conventional EBVs with reliabilities of greater than 90%. SNP effects were estimated using the BayesB, TABLUP and GBLUP methods. The accuracies of GEBVs (measured as correlation between GEBVs and conventional EBVs in the validation population) ranged from 0.5 to 0.75. GEBVs from BayesB and TABLUP possessed almost the same accuracies, while those from GBLUP had lower accuracies. To enhance the accuracies of GEBVs, effort is making to extend the training population to consist of 6 000 cows. Collaboration between China and other countries is also underway to study the possibility of improving the accuracy of GEBVs by merging training populations of different countries. Primary results have shown this might be a good way to improve accuracy of GEBVs for countries with relative smaller training population. The official GEBVs will be published in April, 2012.

Using the data from the training population, a genome-wide association study for milk production traits was carried out. Two methods were used for testing association between each SNP and the five milk production traits, a paternal transmission disequilibrium test (TDT)-based single marker regression analysis (L1-TDT) and a mixed model based single marker regression analysis (MMRA). For both methods, the Bonferroni correction was adopted to adjust for multiple testing from the number of SNP loci detected. A SNP was declared as significant at the genome-wise significance level if its raw P value $< 0.05/N$ (N is the number of SNPs tested in analyses). In total, 105 SNPs were detected to be genome-wise significantly associated with one or multiple milk production traits. Of the 105 SNPs, 38 were commonly detected by both methods, while four and 63 were solely detected by L1-TDT and MMRA, respectively. The majority (86 out of 105) of the significant SNPs is located within the reported QTL regions and some are within or close to the 20 reported candidate genes. In particular, two SNPs, ARS-BFGL-NGS-4939 and BFGL-NGS-118998, are located close to the DGAT1 gene (160bp apart) and within the GHR gene, respectively.

The findings herein not only provide confirmatory evidences for previously findings, but also explore a suite of novel SNPs associated with milk production traits, and thus form a solid basis for eventually unraveling the causal mutations for milk production traits in dairy cattle.

Potentialités des approches de génomique fonctionnelle chez les bovins à viande

JEAN-FRANÇOIS HOCQUETTE

Inra - Unité de Recherches sur les Herbivores
Centre de Clermont-Ferrand - Theix

Jean-Francois.Hocquette@clermont.inra.fr

Paul Greenwood², Brigitte Picard¹,
Isabelle Cassar-Malek¹

¹Inra, UR1213, Unité de Recherches sur les
Herbivores, Centre Clermont-Ferrand - Theix,
Saint-Genès Champanelle, France

²Industry & Investment NSW, Beef Industry Centre,
University of New England, Armidale NSW 235,
Australia

Les processus physiologiques sont régis par un grand nombre de gènes en interaction plutôt que par seulement un ou quelques gènes. Les techniques à haut débit de génomique fonctionnelle permettent l'étude simultanée de milliers de gènes exprimés, de protéines ou de métabolites (respectivement par des approches de transcriptomique, de protéomique ou de métabolomique). Ces développements technologiques (de l'ARN, aux protéines vers les flux métaboliques) permettent une meilleure compréhension de la physiologie animale grâce à des approches intégratives associant l'ensemble des données de génomique avec les phénotypes observés dans différentes conditions environnementales.

L'évolution rapide de ces techniques favorise leur standardisation, répétabilité et sensibilité. Ainsi, la comparaison des résultats entre laboratoires ou pays devient de moins en moins dépendante des variabilités technologiques. Par ailleurs, le partage des données dans des bases de données internationales s'est développé en transcriptions, protéomique ou métabolomique. L'utilisation d'outils informatiques puissants pour gérer et exploiter ces données par des approches de bioinformatique et modélisation reste un défi majeur pour le futur. Enfin, ces évolutions ainsi que la réduction des coûts permettent d'envisager de concevoir des outils innovants et pratiques et/ou des tests diagnostics au service des filières. Toutefois, il apparaît de plus en plus clairement que le facteur limitant concerne la qualité des données phénotypiques auxquelles sont associées les données de génomique, d'où l'émergence d'un grand programme national de phénotypage animal à haut débit.

En étudiant tous les transcrits, protéines ou métabolites, l'objectif est de détecter des biomarqueurs de l'état physiologique des animaux et/ou de la qualité des produits. En ce qui concerne la qualité de la viande, les recherches ont porté sur la détection de gènes exprimés ou de protéines associées au développement du tissu musculaire sur le plan quantitatif (pour produire plus de viande) ou qualitatif (pour produire une viande de qualité). Deux outils font l'objet de recherches appliquées : une puce à ADN (appelée GENOTEND) et une puce à anticorps avec des marqueurs des caractéristiques du muscle et de la qualité de la viande. Toutefois, les marqueurs de qualité diffèrent entre muscles, races et conditions d'élevage rendant l'utilisation pratique de ces outils encore difficile. Par ailleurs, la notion de qualité de viande varie entre pays (par exemple selon les températures et méthodes de cuisson), d'où l'importance du phénotypage. D'autres programmes notamment à l'étranger portent davantage sur l'utilisation des métabolites sanguins pour prédire la qualité des carcasses et des viandes.

Les approches de génomique fonctionnelle évoluent actuellement vers de nouveaux objectifs en lien avec le développement durable de l'élevage en abordant l'étude de l'efficacité métabolique et physiologique des herbivores (partage des nutriments entre tissus et organes, régulation de l'expression des gènes par les nutriments, marqueurs de l'exposition aux mycotoxines, etc.), du bien-être animal (par la mise en évidence de marqueurs de stress) et de la protection de l'environnement (par la maîtrise des rejets azotés ou des gaz à effet de serre par les animaux) (Inra Prod. Anim., 2009, 22 (5), 385-396).

Opportunities of functional genomics approaches for beef production

JEAN-FRANÇOIS HOCQUETTE

Inra - Unité de Recherches sur les Herbivores
Centre de Clermont-Ferrand - Theix

Jean-Francois.Hocquette@clermont.inra.fr

Paul Greenwood², Brigitte Picard¹,
Isabelle Cassar-Malek¹

¹Inra, UR1213, Unité de Recherches sur les
Herbivores, Centre Clermont-Ferrand - Theix,
Saint-Genès Champanelle, France

²Industry & Investment NSW, Beef Industry Centre,
University of New England, Armidale NSW 235,
Australia

Physiological processes are governed by many genes interacting rather than just one or a few genes. The high throughput techniques in functional genomics allow the simultaneous study of thousands of expressed genes (transcriptomics), proteins (proteomics) or metabolites (metabolomics). These technological developments (RNA to protein to metabolic fluxes) allow animal physiology to be understood through integrative approaches involving comprehensive genomic data within genotypes and phenotypes that result in differing environments.

These methods are becoming more mature with standardized, repeatable and sensitive techniques readily available. Thus, comparison of results between laboratories and countries is decreasingly affected by technological variability. Moreover, sharing of data in international databases developed using transcriptomics, proteomics and metabolomics is now becoming widespread. The use of these powerful tools to manage and interrogate the data using bioinformatics and modeling techniques remains a major challenge for the future. Finally, these developments and declining cost allow for development of innovative tools, practices and/or diagnostic tests for the livestock service sectors. However, it is increasingly clear that the limiting factor for functional genomic studies is the availability of quality phenotypic data to associated with genomic data. Hence the emergence of a large, national high-throughput phenotyping data sets will be crucial to enhance the value of genomic studies.

Study of such comprehensive sets of transcripts, proteins or metabolites, enables detection of biomarkers of the physiological state of animals and/or product quality. In terms of meat quality, research has focused on the detection of expressed genes or proteins associated with development of muscle both in terms of quantity (to produce more meat) or quality (to produce meat of better eating quality and/or nutritional value). Two tools are being applied to this research: a DNA chip (called GENOTEND) and an antibody chip with markers of muscle characteristics and meat quality. However, the value of the markers of quality can differ between muscles, breeds and with environmental conditions under which animals are managed making practical use of these tools challenging. Moreover, the concept of meat quality varies between countries (e.g. depending on temperatures and cooking methods), hence the importance of appropriate phenotypes. Other international programs also include more focus on the use of blood metabolites to predict carcass and meat quality.

Functional genomics approaches are evolving rapidly towards new goals that are related to sustainable development of livestock through the study of metabolic and physiological efficiency of herbivores (e.g. coordination of nutrient metabolism between tissues and organs, regulation of gene expression by nutrients, markers of exposure to toxins, etc.), animal welfare (e.g. for the detection of markers of stress) and environmental protection (e.g. for control of nitrogen output or greenhouse gases by livestock) (Inra Prod. Anim., 2009, 22 (5), 385-396).

La métagénomique : enjeux pour les filières et applications

SHARON HUWS

Institute of Biological Environmental and Rural Sciences (IBERS), Aberystwyth University, UK

hnh@aber.ac.uk

Le microbiote du rumen (ou ensemble des microbes du rumen) est composé principalement de bactéries (>99 %) qu'il n'est pas possible actuellement de cultiver en laboratoire. De ce fait, nous avons des difficultés à comprendre leur fonction biologique. Néanmoins, durant la dernière décennie, l'utilisation de la métagénomique a révolutionné notre capacité à comprendre la capacité fonctionnelle des bactéries du rumen encore non cultivables. Les technologies de métagénomique impliquent la fragmentation de l'ADN d'échantillons de micro-organismes issus de différents environnements, puis leur séquençage à haut débit et/ou leur insertion dans un vecteur approprié et un organisme hôte permettant le criblage de leurs fonctions biologiques.

Assurer la sécurité alimentaire du futur en termes de disponibilité et de valeur nutritionnelle des produits laitiers et carnés sont les principaux défis pour les scientifiques travaillant sur les ruminants. Un problème majeur pour accroître la productivité des ruminants est que la conversion des fourrages ingérés par l'animal en protéines microbiennes est inefficace. De ce fait, il est crucial, afin d'assurer les disponibilités alimentaires futures, de mieux comprendre les interactions entre les aliments ingérés par les ruminants et les microbes du rumen. En termes de compréhension de ces interactions ruminales, nos propres données de métagénomique montrent que les deux premières heures de la colonisation du rumen par les végétaux ingérés est essentielle pour déterminer le degré d'accès aux nutriments végétaux par les microbes du rumen, et ainsi optimiser la dégradation ruminale des fourrages et au final la productivité des ruminants. Le travail actuel est centré sur l'amélioration de l'accès des microbes aux nutriments végétaux en utilisant nos premières données de séquençage du métagénome du rumen.

Alors que l'amélioration de la productivité des ruminants est essentielle, il est également important que la viande et le lait soient de bonne qualité nutritionnelle pour le consommateur. Actuellement, la viande et le lait ont des teneurs proportionnellement élevées en acides gras saturés à cause de la lipolyse microbienne suivie de la biohydrogénation dans le rumen des acides gras polyinsaturés (AGPI) ingérés par l'animal. La lipolyse est une étape clé pour le contrôle de la biohydrogénation dans le but ultime d'améliorer les effets bénéfiques sur la santé humaine des AGPI contenus dans les produits de ruminants. Cependant, nos connaissances de la lipolyse dans le rumen ou des lipases impliquées (enzymes qui contrôlent la lipolyse) sont limitées. En utilisant la métagénomique fonctionnelle, nous avons récemment identifié 14 nouvelles lipases provenant de bactéries du rumen encore non cultivées en laboratoire. En utilisant nos propres données et celles de la base de données publique GenBank, nous sommes également en train de rechercher d'autres lipases sur la base de leurs domaines catalytiques (partie active des enzymes). Les travaux futurs se concentrent sur le développement d'inhibiteurs de la lipolyse à partir des séquences des gènes des lipases et de la structure protéiques de ces enzymes.

Les travaux de prospection en métagénomique du rumen, et plus récemment en méta-transcriptomique (étude des gènes au sein d'un métagénome qui sont exprimés) permettent également de découvrir de nouvelles enzymes utiles pour les industries de biotechnologie, en particulier concernant la génération d'énergie bio-renouvelable. Par exemple, des études récentes de métagénomique et de métatranscriptomique ont permis d'isoler des gammes de nouvelles enzymes dans les familles des glycosyles hydrolases, des carboxyl estérases et des polysaccharide lyases, dont beaucoup sont actuellement utilisés dans le secteur industriel des énergies bio-renouvelables.

En ce qui concerne l'avenir, les coûts des collections et du séquençage des bactéries du rumen sont constamment en baisse, et des plates-formes de séquençage de troisième génération seront sous peu opérationnelles. Parallèlement à l'accroissement de nos capacités de séquençage, notre potentiel à traiter les données qui en seront issues avec des outils bioinformatiques sera de plus en plus performant. Ainsi, les approches de biologie des systèmes offrent une excellente occasion de comprendre comment fonctionne l'écosystème du rumen dans différents environnements, dans le but d'identifier les points clés du contrôle de la productivité des ruminants et de la qualité de leurs produits.

Metagenomics: industrial relevance and application

SHARON HUWS

Institute of Biological Environmental and Rural Sciences (IBERS), Aberystwyth University, UK

hnh@aber.ac.uk

The rumen microbiota is composed predominantly of bacteria that are currently uncultivable (>99%), and thus we have little fundamental understanding of their functionality. Nonetheless, in the past decade, the use of metagenomics has revolutionised our ability to understand the functional capacity of as yet uncultured rumen bacteria. Metagenomic technology involves shearing of DNA from environmental samples and either high throughput sequencing or transformation into an appropriate vector and host allowing functional screening or indeed both.

Ensuring future food security in terms of availability and nutritional composition are key challenges for ruminant scientists for the foreseeable future. A major problem in increasing ruminant productivity is that the conversion of plant to microbial protein is inefficient. As such it is crucial that in order to ensure future food availability, we further our understanding of the ruminal plant-microbe interactome. In terms of understanding the plant-microbe interactome within the rumen our own sequence-based metagenomic data show that the first 2 h of plant ruminal colonisation is pivotal in determining the degree of microbial access to plant nutrients and ultimately plant degradation and ruminant productivity. Current work is focussed on ensuring maximal microbial access to plant nutrients based upon our initial metagenomic sequence data.

Whilst improving ruminant productivity is paramount, it is also essential that meat and milk are nutritious for the consumer. Currently, meat and milk are proportionally high in saturated fatty acids due to microbial lipolysis and subsequent biohydrogenation of ingested polyunsaturated fatty acids (PUFA) within the rumen. Lipolysis offers a control point for manipulation of biohydrogenation ultimately for improving the health beneficial PUFA content of ruminant products. However, little is known regarding ruminal lipolysis or the lipases themselves. Using functional metagenomics we have recently identified 14 novel ruminal lipases originating from as yet uncultured bacteria. Using our own and GenBank deposited rumen metagenomic sequence data from other researchers we are also currently prospecting for other lipases based on catalytic domains. Future work is focussed on development of lipolysis inhibitors based on these lipase gene sequences and protein structures.

Rumen metagenomic, and more recently metatranscriptomic (genes within a metagenome which are expressed), prospecting based-exercises also provide the biotechnology industries with novel enzymes, particularly with respect to generation of biorenewable energy. For example, recent rumen based metagenomic and metatranscriptomic based studies have isolated an array of novel glycosyl hydrolases, carboxyl esterases and polysaccharide lyases, many of which are currently being used within the biorenewable industrial sector.

With respect to the future, library and sequencing costs are continually decreasing and third generation platforms will imminently be launched. Alongside increasing sequencing capacity our ability to deal bioinformatically with data of this capacity is also increasing. As such, systems biology based approaches offer an exciting opportunity to understand how the rumen ecosystem functions under different perturbations, with the aim of identifying key nodes for improvement of ruminant production and product quality.

Regulations épigénétiques du développement fœtal et des caractères avec un intérêt agronomique

HÉLÈNE JAMMES

Inra - UMR Biologie du Développement
et Reproduction
Centre de Jouy-en-Josas

Helene.Jammes@jouy.inra.fr

L'épigénétique analyse les changements héréditaires de l'activité génomique sans modification du patrimoine génétique nucléaire. Elle s'intéresse aux processus moléculaires orchestrant l'architecture de la chromatine créant des domaines aux activités transcriptionnelles variables (actifs ou silencieux) et sélectionnant l'information génétique. La méthylation de l'ADN, les modifications post traductionnelles des histones, les petits et grands ARN non codants sont des marques épigénétiques agissant de concert et définissant l'épigénome cellulaire.

Nous montrons à l'appui de données publiées que l'apposition des marques épigénétiques est séquentielle, à la fois flexible, robuste et héréditable au cours des processus de différenciation intervenant lors de l'établissement de l'identité cellulaire (« pourquoi toutes les cellules d'un même individu ne traitent elles pas l'information génétique de la même manière ? ») participant au développement de l'individu.

La flexibilité des marques épigénétiques permet aussi l'enregistrement de variations de l'environnement et participe à la construction d'une véritable mémoire cellulaire. De nombreuses données de la littérature, généralement obtenues chez les rongeurs, mettent en lumière des altérations épigénétiques associées à des modifications d'expression des gènes comme conséquences à plus ou moins long termes et de manière transgénérationnelle suite à l'exposition à des variations de l'environnement (stress maternel voire paternel).

Les caractères d'intérêt agronomique (fertilité, production laitière, muscle) relèvent d'un contrôle multigénique dont l'orchestration est dépendante de processus épigénétiques. La sélection génomique permet aujourd'hui l'obtention d'animaux à fort potentiel génétique. Cependant l'expression de ce potentiel génétique ne peut être assurée et reste sous l'influence de l'environnement (conduites d'élevage, nutrition,...). Chez les bovins, les animaux issus du clonage somatique sont un modèle pertinent qui offre la possibilité d'obtenir de nombreux individus ayant le même patrimoine génétique nucléaire et de mettre en lumière une relation directe entre variabilités phénotypiques et variabilités épigénétiques. Les données générées par l'utilisation de ce modèle permettront de définir la carte épigénétique de chaque tissu (placenta, foie, muscle, glande mammaire,...) et d'en analyser la flexibilité. Nous discuterons donc de l'importance de la connaissance des marques épigénétiques et de leur analyse fonctionnelle à haut débit par la mise en place d'outils moléculaires spécifiques afin de caractériser « un épigénome » en relation à un phénotype donné dans des conditions d'élevage définies. Cette nouvelle étape dans la compréhension du fonctionnement du génome devrait nous fournir des leviers d'action sur l'expression du potentiel génétique des animaux hautement sélectionnés.

Epigenetic regulations of foetal development and agronomically relevant traits

HÉLÈNE JAMMES

Inra - UMR Biologie du Développement
et Reproduction
Centre de Jouy-en-Josas

Helene.Jammes@jouy.inra.fr

Epigenetics refers to the inheritable changes of genomic activities that do not alter DNA sequences. It deals with the molecular mechanisms orchestrating chromatin remodelling, leading to gene transcription or silencing and improving the selection of genetic information. DNA methylation, post translational modifications of histones, small and long non-coding RNA are epigenetic marks that work together and define the cell epigenome.

Here, we provide evidence from the published scientific literature that the epigenetic marks are apposed onto the genome in a sequential, flexible, robust and/or inheritable manner during the differentiation processes involved in the establishment of cell identity (Why don't the various cellular types of an organism use the same genetic information in the same way?) and during foetal growth.

The flexibility of epigenetic marks also allows environmental variations to be archived and contributes to the establishment of a veritable cell memory. Some of the data, generally obtained using rodent models, highlight the association between epigenetic alterations and gene expression modifications as consequences of environment variations (maternal as well as paternal stress) at short and long term and over several generations.

The traits of agronomical interest (fertility, milk production, muscle, etc.) are subject to a multi-gene control orchestrated by epigenetic processes. Today genomic selection allows animals with a high genetic potential to be produced. However, the expression of this high genetic potential cannot be guaranteed and remains dependant on environmental influences (breeding, nutrition, etc.). In bovines, subjects obtained after somatic nuclear transfer are a pertinent model offering the possibility of using numerous individuals with the same nuclear genome and to highlight the direct relation between phenotypic variations and epigenetic variations. The data obtained using this model will serve to define the epigenetic map of each tissue of agronomical interest (placenta, liver, muscle, mammary gland, etc.) and to analyse their flexibility. A better understanding of epigenetic marks and their functional analysis thanks to the development of high output molecular tools is a new challenge in order to characterize each tissue-specific epigenome in relation with the phenotype under defined breeding conditions. This new step in our knowledge of how the genome works should provide us with various means of leverage in order to ensure expression of the genetic potential of highly selected animals.



LABOGENA





INRA

INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE

Centre de Clermont-Ferrand - Theix

63122 Saint Genès Champanelle

Tél. 04 73 62 40 00 - Fax. 04 73 62 44 51

Courriel : communication@clermont.inra.fr

www.clermont.inra.fr