

Contribution du génome fœtal en fin de développement intra-utérin : focus sur l'expression de gènes soumis à empreinte au niveau de l'endomètre

Agnès BONNET (1), Laure GRESS (1), Lisa BLUY (1), Laurianne CANARIO (1), Laure RAVON (2), Yvon BILLON (2), Laurence LIAUBET (1)

(1) GenPhySE, Université de Toulouse, INRAE, ENVT, 24 chemin de Borde Rouge, 31326 Castanet-Tolosan, France

(2) GenESI, INRAE, Le Magneraud, 17700 Surgères, France, doi : 10.15454/1.5483257052131956E12

Agnès.bonnet@inrae.fr

Late fetal late development at the feto-maternal interface: contribution of the fetal genome

Piglet perinatal mortality is partly due to delayed maturation at the end of gestation. A fine balance of feto-maternal allocation of resources is necessary to support this process. Regulations result from interactions between maternal and fetal genes, maternal nutrition and the environment, as well as endometrial and placental functions. An experiment based on the use of mixed semen of two breeds with contrasting piglet maturity (i.e., Large White (LW) and Meishan (MS)) was performed. We investigated fetal genome and sex influences on the expression of 41 imprinted genes from days 90-110 of gestation (D90-D110) at the level of the dam endometrium. Standardized relative expression data were quantified by qPCR and analyzed using linear mixed models (FDR<0.05). Correlations between endometrial gene expression and four fetal phenotypes (body weight and length, weight indexes) were analyzed. Comparison of LW and MS endometria showed a difference in the expression of 15 genes at D90 and five genes at D110. Gene expression was correlated more with fetal phenotypes at D90 than at D110. Particularly, a relation between fetal length and seven genes at D90 was highlighted. At D90, the fetal genome influenced expression of five genes in the LW endometrium supplying female fetuses and two genes in the MS endometrium supplying male fetuses. Fetal sex influenced the expression of 11 genes in the endometrium associated with MS paternal genome fetuses. Our study provides new information about the contribution of the fetal genome and sex to feto-maternal interactions. The results suggest that the paternal genome, particularly in crossbreed production systems, contributes substantially to piglet survival.

INTRODUCTION

La sélection pour plus de prolificité et une croissance maigre chez le porc s'est accompagnée d'une augmentation substantielle de la mortalité des porcelets, qui s'explique en partie par un retard de maturation physiologique (Canario *et al.*, 2014). La maturité des porcelets à la naissance dépend de modifications morphologiques et fonctionnelles qui s'acquièrent au cours du dernier mois de gestation et sont déterminantes pour la survie extra-utérine des porcelets.

Les besoins nutritionnels des fœtus porcins sont maximaux en fin de gestation et représentent une charge nutritionnelle importante pour la truie. Les quantités de nutriments transmises à chaque fœtus influencent sa maturité, sa survie à la naissance et ses performances ultérieures. L'allocation des ressources passe par une interaction forte entre les deux tissus acteurs des échanges nutritionnels, hormonaux..., l'endomètre côté maternel et le placenta coté fœtal. Un dialogue s'instaure donc entre des gènes de l'endomètre, des gènes du placenta de chaque fœtus, et des gènes propres à chaque fœtus pour répartir les ressources. Ces interactions sont influencées par les gènes du fœtus (Petry *et al.*, 2007) et l'environnement maternel (Kerr *et al.*, 2018). L'objectif de cette étude est de montrer l'influence du génome et/ou du sexe du fœtus sur l'expression

de 41 gènes soumis à empreinte parentale, donc essentiels au développement fœtal et placentaire, dans l'endomètre en fin de gestation. L'expression et la fonction de ces gènes est très peu documentée dans l'endomètre.

1. MATERIEL ET METHODES

1.1. Dispositif expérimental et mesures phénotypiques

Nous disposons de 88 échantillons d'endomètre accolés au placenta de fœtus purs ou croisés qui se sont développés dans le même environnement utérin, Meishan (MS : 11 mères) ou Large White (LW : 13 mères). Ces prélèvements proviennent d'un dispositif expérimental (Canario *et al.*, 2014), dans lequel les truies LW ou MS ont été inséminées avec un mélange de semence LW/MS et ont produits respectivement des fœtus purs Large White (LL) et croisés MSxLW (ML) ainsi que des purs Meishan (MM) et croisés LWxMS (LM). Les truies ont été euthanasiées en fin de gestation à 90 ou 110 jours de gestation (jdg). Cinq échantillons d'endomètre par génotype, sexe et jour de gestation ont été sélectionnés. Les mesures biométriques réalisées sur chaque fœtus comprennent le poids, la longueur du corps (Long.), l'indice de masse corporelle (BMI) et l'indice pondéral (PI).

1.2. Analyse du transcriptome

L'analyse d'expression a été effectuée par qPCR (BioMark HD) sur une sélection de 41 gènes qui ont une expression qui dépend de leur origine parentale (gène à empreinte maternelle ou paternelle) ou qui est influencée par un des génomes parentaux.

1.3. Analyses statistiques

Un modèle linéaire mixte incluant les effets fixes du génotype, du stade de développement, de sexe et leurs interactions ainsi que l'effet aléatoire de la truie a été appliqué aux données d'expression normalisées. Les seuils de significativité des tests ont été ajustés pour tenir compte de la multiplicité des tests ($FDR < 0,05$). Les réseaux de corrélation ($-0,4 < \text{seuil} < 0,4$) entre expression des gènes et mesures phénotypiques ont été obtenus par régression des moindres carrés partiels (PLS).

2. RESULTATS ET DISCUSSION

2.1. Profil d'expression des gènes dans l'endomètre de truies Meishan et Large White

L'analyse montre que l'expression de 18 gènes varie significativement au niveau de l'endomètre entre 90 et 110 jdg. La comparaison entre LW et MS indique une différence d'expression entre les deux races de 15 gènes à 90 jdg et cinq gènes à 110 jdg.

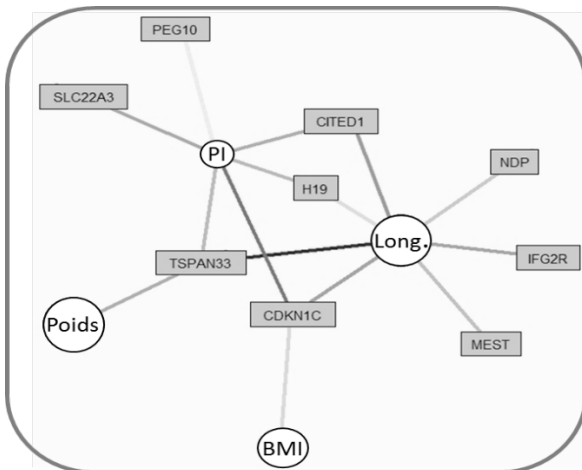


Figure 1- Réseau de corrélations entre l'expression des gènes à 90 jdg et les mesures biométriques (voir matériel et méthodes). L'épaisseur du trait est proportionnelle à la corrélation.

L'expression de neuf gènes dans l'endomètre est également plus corrélée avec les phénotypes mesurés à 90 jdg (Figure 1) qu'à 110 jdg. En particulier, l'expression de sept gènes peut être corrélée à la longueur du fœtus à 90 jdg.

2.2. Le génome du fœtus influence l'expression des gènes dans l'endomètre à 90 jours de gestation

Le génome fœtal influence l'expression de cinq gènes (*PEG10*, *AMPD3*, *CITED1*, *ENPEP*, *H19*) dans l'endomètre LW accolé à un fœtus femelle et deux gènes (*PLAGL1*, *TSPAN33*) dans l'endomètre MS accolé à un fœtus mâle. *ENPEP* est impliqué, par exemple, dans la régulation des flux sanguins et de l'angiogenèse. Il est davantage exprimé dans l'endomètre des mères LW accolé au placenta des fœtus ML femelles (Figure 2). Le gène *PLAGL1* (Figure 2), sous-exprimé dans l'endomètre des MS accolé au placenta de fœtus mâle MM, est un facteur de transcription qui co-régule dans le placenta un nombre important de gènes impliqués dans la croissance fœtale. Il est sous-exprimé dans les placentas issus de nouveau-nés humains en retard de croissance intra utérin de sexe féminin uniquement (Iglesias-Platas *et al.*, 2014).

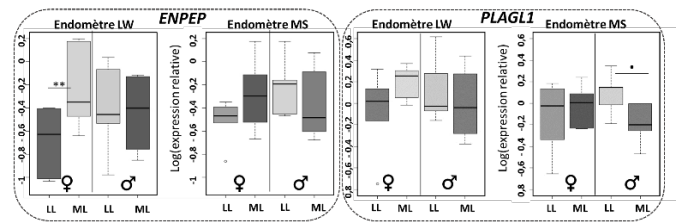


Figure 2- Expression des gènes *ENPEP* et *PLAGL1* dans l'endomètre de truies LW et MS selon le génotype fœtal à 90 jdg. * $FDR < 0,05$, ** $FDR < 0,01$

2.3. Le sexe du fœtus influence l'expression des gènes dans l'endomètre à 90 jours de gestation

Notre étude montre que 1- comme décrit pour le gène de l'intégrine (Stenhouse *et al.*, 2019), le sexe du fœtus peut influencer l'expression des gènes soumis à empreinte parentale dans l'endomètre et, 2- cette influence dépend du génotype fœtal (six gènes pour les endomètres LW accolés à des fœtus ML et cinq gènes pour les endomètres MS accolés à des fœtus MM). Quatre de ces gènes (*DHCR7*, *MEST*, *CITED1* et *H19*), sont influencés par le sexe des fœtus MS (MM) dans l'endomètre MS et des fœtus croisés de père MS (ML) dans l'endomètre LW. Ces résultats montrent l'influence du génome paternel MS sur l'expression de certains gènes à empreinte dans l'endomètre.

CONCLUSION

Notre étude met en évidence une influence du génome fœtal, avec un effet plus marqué du génome paternel et du sexe du fœtus à l'interface fœto-maternelle. Des études complémentaires dans des systèmes de production en croisement sont nécessaires pour comprendre plus finement les mécanismes sous-jacents au développement fœtal.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Canario L., Pere MC., Quesnel H., Billon Y., Hebrard W., Riquet J., Mormede P., Liaubet L. 2014. Influences génétiques - Large White et Meishan - sur la fin du développement de foetus purs et croisés de la même portée. Journées Rech. Porcine, 46, 25-30.
- Iglesias-Platas I., Martin-Trujillo A., Petazzi P., Guillaumet-Adkins A., Esteller M., Monk D. 2014. Altered expression of the imprinted transcription factor *PLAGL1* deregulates a network of genes in the human IUGR placenta. Hum. Mol. Genet., 23, 6275-6285.
- Kerr B., Leiva A., Fariás M., Contreras-Duarte S., Toledo F., Stolzenbach F., Silva L., Sobrevia L., 2018. Foetoplacental epigenetic changes associated with maternal metabolic dysfunction. Placenta, 69, 146-152.
- Petry C. J., Ong K. K., Dunger D. B., 2007. Does the fetal genotype affect maternal physiology during pregnancy? Trends Mol Med., 13, 414-421.
- Stenhouse C., Hogg C. O., Ashworth C. J., 2019. Association of foetal size and sex with porcine foeto-maternal interface integrin expression. Reproduction, 157, 317-328.