

Quels bénéfices la génomique peut-elle apporter à la viticulture ?

Anne-Françoise Adam-Blondon

Institut national de la recherche agronomique (Inra),
Unité mixte de recherche (UMR)
INRA-CNRS-UEVE de génomique végétale,
2, rue Gaston Crémieux,
BP 5708,
91057 Evry cedex
<adam@evry.inra.fr>

Résumé

La vigne est une espèce majeure pour l'agriculture française. Afin d'accroître sa compétitivité économique et d'adapter sa culture aux nouvelles contraintes de production qui résultent du changement climatique, de l'émergence de nouvelles maladies, des impératifs de protection de l'environnement et des comportements des consommateurs, il est nécessaire d'approfondir les connaissances sur son fonctionnement physiologique dans son environnement. Dans cet objectif, des outils génomiques ont été développés, sous l'égide du consortium international (*International Grape Genome Program*—www.vitacea.org:8080), créé en 2001. En particulier, son génome est actuellement séquencé dans le cadre d'un projet public franco-italien (www.cns.fr). La connaissance du génome de la vigne favorisera considérablement le transfert des résultats des espèces modèles vers la vigne tout en tenant compte de ses spécificités biologiques. Elle permettra également des approches de génomique fonctionnelle à grande échelle et sans *a priori* qui ont montré leur richesse et leur efficacité pour l'étude de caractères complexes chez d'autres espèces. Ces outils génomiques pourront être intégrés dans des approches génétique, physiologique et écophysiologique dans le but par exemple de développer des stratégies efficaces de sélection assistée par marqueurs de variétés résistantes aux maladies ou bien encore des modèles de prédiction du fonctionnement de la plante au champ pour une viticulture plus précise et plus durable. Les verrous importants qui devront être levés dans le futur concernent le développement d'outils pour la validation de la fonction des gènes dans ce système biologique et l'intégration des connaissances fondamentales qui vont être obtenues en modèles prédictifs. Enfin, il est important d'organiser les systèmes d'appels d'offres et de financements de façon à permettre la mise en œuvre sur le long terme d'une recherche efficace depuis le secteur public jusqu'à la valorisation dans le secteur privé.

Mots clés : *Vitis vinifera* ; génome, génétique ; physiologie végétale.

Thèmes : productions végétales ; méthodes et outils.

Abstract

What benefits can viticulture possibly expect from genomics?

Grapevine is a major crop for French agriculture. In order to increase its competitiveness and to adapt its production to the new constraints arising from the climatic changes, the occurrence of new diseases, the necessity to protect the environment and from consumer demands, gaining a better knowledge of its physiological characteristics and behaviour within its own environment is imperative. To that end, genomic resources have recently been developed under the auspices of the International Grape Genome Program consortium (www.vitaceae.org:8080) which was created in 2001. The grapevine genome is currently being sequenced within the framework of a public Franco-Italian project (www.cns.fr). The availability of the genome will considerably facilitate the transfer of knowledge from model species to vine while taking its biological specificities into account. It will also allow the development of high throughput functional genomic approaches whose efficiency is proven for the study of complex traits in other species. It will be possible to integrate these genomic tools into such other approaches as genetic or physiology-based approaches aiming at developing efficient marker-assisted selection strategies for the development of resistant varieties for example, or for designing models for predicting

the behaviour of the plant in the field for greater sustainability. Important problems, such as the development of a set of tools for validating the function of the gene in the biological system of the vine as well as the bioinformatic integration of the resulting data into predictive models, are still to be solved by the scientific community. Finally, it is important to organize the tender call and funding policy in such a way as to allow the long-term development of efficient research activities in both the private and public sectors.

Key words: *Vitis vinifera*; genomes; genetics; plant physiology.

Subjects: vegetal productions; tools and methods.

Contexte du développement des approches de génomique chez la vigne

Un des objectifs majeurs des scientifiques travaillant sur la vigne est d'aider à la mise en place de méthodes intégrées permettant de réduire l'incidence des agents pathogènes au vignoble, tout en diminuant les intrants et en maintenant un fort niveau qualitatif. En effet, si la viticulture ne représente que 3 % de la surface cultivée en France, elle utilise 20 % en valeur des produits phytosanitaires, dont 80 % de fongicides (Expertise scientifique collective Inra, Cemagref, 2005). Il est donc par exemple stratégique pour une espèce de l'importance économique de la vigne de développer des outils et des ressources génétiques à partir desquels il sera possible de l'améliorer, en particulier pour la résistance aux maladies. En parallèle, il y a un besoin important de marqueurs de l'état physiologique de la plante au vignoble afin de développer des stratégies pour une viticulture plus précise, plus durable et de qualité : étude du lien entre état physiologique et sensibilité aux agents pathogènes, étude du lien entre qualité technologique et état de maturation des baies, adaptation au stress hydrique... Ces connaissances seront indispensables pour s'adapter rapidement aux nouvelles contraintes de production résultant de l'émergence de nouvelles maladies, du changement climatique, d'impératifs de protection de l'environnement et de nouveaux comportements au niveau des consommateurs.

Or la biologie de cette espèce n'en fait pas une espèce modèle : la vigne est une plante pérenne présentant donc un cycle graine à graine long, gourmande en espace pour les expérimentations en serre ou au champ et fortement hétérozygote. Cependant, son génome étant de petite taille (475 Mb) et diploïde, il est non seulement possible mais aussi nécessaire de développer des outils génomiques. La communauté scientifique internationale travaillant sur cette espèce est

en effet convaincue que la génomique permettra en particulier d'accélérer le transfert de connaissances des espèces modèles vers la vigne, la connaissance des séquences des gènes de la vigne étant alors nécessaire pour tenir compte au mieux de ses spécificités biologiques (exemples : fruit charnu, signaux de maturation différents de celui de la tomate, plante pérenne, tendance à la dioécie...). Les approches génomiques, en apportant une vision

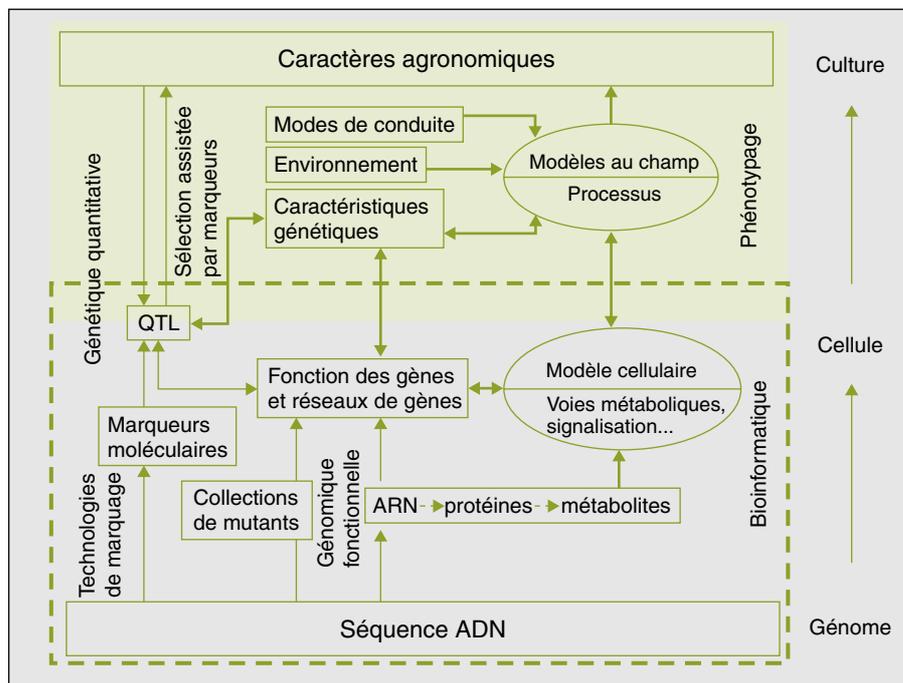


Figure 1. Flux de connaissances allant de la séquence du génome à la prédiction du phénotype au champ (d'après Yin *et al.*, 2004).

Figure 1. Knowledge flow from the genome sequence to the plant phenotype in the field (from Yin *et al.*, 2004).

La modélisation joue un grand rôle dans la mobilisation des résultats acquis aux différents niveaux. Les flèches en gras représentent les entrées et sorties des modèles : i) de fonctionnement de la cellule développé à partir des données de génomique et de génétique (encadré en pointillé) ; et ii) de fonctionnement de la culture développé à partir de données de génétique et de physiologie et écophysiologie (encadré à fond gris). Les flèches simples représentent les disciplines scientifiques permettant de faire un lien entre les différents niveaux de connaissance.

non réductionniste sur le fonctionnement des cellules (étude de l'expression de l'ensemble des gènes de la vigne, étude à haut débit des protéines produites et des métabolites produits, *figure 1*) devraient fournir de nouvelles données pertinentes aux modèles de fonctionnement de la plante au champ en termes de fonction et de régulation en réseau des gènes, et d'effets des différents allèles sur la variation d'un caractère (Morgante et Salamini, 2003 ; Yin *et al.*, 2004 ; Varshney *et al.*, 2005).

Un consortium international, l'*International Grape Genome Program* (www.vitaceae.org:8080), a donc été créé en 2001 pour coordonner les efforts dans le domaine génomique et organiser le séquençage du génome de cette espèce. Ce consortium, basé sur le volontariat des équipes participantes, a permis de passer d'une situation pratiquement nulle en termes de ressources génomiques en 2001 (quelques centaines de séquences de gènes déposées dans les bases de données internationales, une seule carte génétique publiée par Lodhi *et al.* (1995)) au démarrage d'un projet franco-italien de séquençage complet du génome de la vigne en 2006 (www.cns.fr). Entre-temps, en cinq ans, 271 309 séquences complètes ou partielles de gènes exprimés chez la vigne (*Expressed sequence tags*, EST) ont été déposées dans les bases de données internationales et des cartes génétiques et physiques denses du génome de la vigne ont été réalisées (Riaz *et al.*, 2004 ; Adam-Blondon *et al.*, 2004 ; Adam-Blondon *et al.*, 2005 ; Velasco *et al.*, 2005). Toutes ces ressources sont activement exploitées par la communauté internationale pour faire progresser les connaissances sur cette espèce et le nombre de publications dans les domaines de la physiologie et la génétique moléculaire a explosé depuis la création du consortium. Une recherche avec le mot-clef « Vitis » dans Medline (qui ne référence pas de revues centrées sur l'agronomie) trouve ainsi 279 références entre 1950 et 2001 et 846 références entre 2001 et 2005, et le dynamisme influence également les autres domaines de recherche, puisque la même recherche en utilisant un moteur plus généraliste comme *ISI Web of Knowledge* trouve respectivement 3 141 et 2 523 références. Quelques exemples de stratégies d'utilisation de la génomique pour trouver des solutions pour la viticulture vont être maintenant présentés.

De la génomique à l'amélioration génétique de la vigne pour la résistance aux maladies

La voie de l'amélioration génétique, qui est un succès pour la création de porte-greffes résistants au phylloxera, a été largement laissée de côté par le passé pour les variétés greffons, car elle se heurte à des difficultés réglementaires (cépages fixés en zone AOC¹), marketing (image du vin lié au cépage utilisé) et biologiques (cycle biologique long, fertilité faible et hétérozygotie importante). Or il existe des espèces sauvages interfertiles avec *Vitis vinifera* qui ont été utilisées dans le passé comme sources de gènes de résistance (création des « hybrides producteurs directs » ou des variétés « hybrides » ; Mullins *et al.*, 1992). Cependant, ces programmes ont été arrêtés dans les années 1960 car la qualité de la vendange des variétés proposées n'était pas suffisante. La sélection de nouvelles variétés de vigne résistantes aux agents pathogènes et de qualité irréprochable représente donc le défi à relever pour le XXI^e siècle (Bisson *et al.*, 2002). Dans ce contexte, il est important d'identifier les gènes impliqués dans l'établissement de la résistance et de la qualité, afin de développer des marqueurs qui permettraient de sélectionner précocement (stade plantule) des parents de croisements et, dans les descendances, les individus apportant un maximum d'allèles favorables (sélection assistée par marqueurs, *figure 1*). Cela permettra de réduire : i) le nombre de générations nécessaires pour obtenir la nouvelle variété ; et ii) les surfaces de plantation (évaluation de moins d'individus au champ pour les caractères pour lesquels on ne dispose pas de marqueurs). La disponibilité de ressources génomiques telles que des cartes physiques ou mieux la séquence complète du génome (*figure 2*) permet d'être beaucoup plus efficace pour le développement de marqueurs pertinents comme par exemple des marqueurs dans des séquences homologues de gènes de résistance (Donald *et al.*, 2002).

L'existence de cartes génétiques de référence denses, construites à l'aide de marqueurs moléculaires portables (marqueurs microsatellites), a permis une explosion récente des études visant à localiser des zones impliquées dans la variation des caractères agronomiques (*Quantitative trait loci*, QTL) encadrées par des marqueurs (Doligez *et al.*, 2002 ; Fischer *et al.*, 2004 pour les premières études publiées).

En parallèle, l'établissement de cartes physiques basées sur l'ordonnement à l'aide de diverses techniques de grands inserts d'ADN génomique de vigne (clonés dans des vecteurs adaptés comme les *Bacterial artificial chromosomes*, BAC) permet d'accélérer la localisation de gènes candidats pour le caractère en question (Adam-Blondon *et al.*, 2005 ; Velasco *et al.*, 2005 ; *figure 2*). En effet, la cartographie génétique de tels gènes nécessite une étape souvent fastidieuse de recherche de polymorphisme qui n'est pas nécessaire dans le cadre de la cartographie physique. Grâce à cette méthode, nous avons par exemple été capables de cartographier très rapidement 19 gènes candidats pour la tolérance à la chlorose calcaire, dont 10 par une approche génétique, 9 par une approche physique, et 3 qui coségrègent avec des QTL pour ce caractère et constituent donc, au pire, de meilleurs marqueurs pour cette région². De plus, on peut facilement obtenir la séquence de l'extrémité de tous les grands inserts de la carte physique et utiliser cette ressource pour développer de nouveaux marqueurs dans une région d'intérêt et en réaliser une carte fine afin d'isoler un gène important. Ce type d'approche est en cours pour isoler un gène majeur de résistance à l'oïdium (Barker *et al.*, 2005). Une des applications évidentes de l'isolement d'un tel gène pourrait être la création par transformation génétique de variétés reconnues pour leur qualité et résistantes à l'oïdium comme le Cabernet Sauvignon, le Chardonnay ou la Syrah. Cependant, une résistance contrôlée par un seul gène a des chances d'être contournée par l'agent pathogène. Il est donc important, soit d'accompagner une telle variété par une surveillance de la population d'agent pathogène, soit de la cumuler avec d'autres gènes de résistance (Hammond-Kosack et Parker, 2003). Le cumul sera grandement facilité par le développement

¹ AOC : appellation d'origine contrôlée.

² S. Decroocq, communication personnelle.

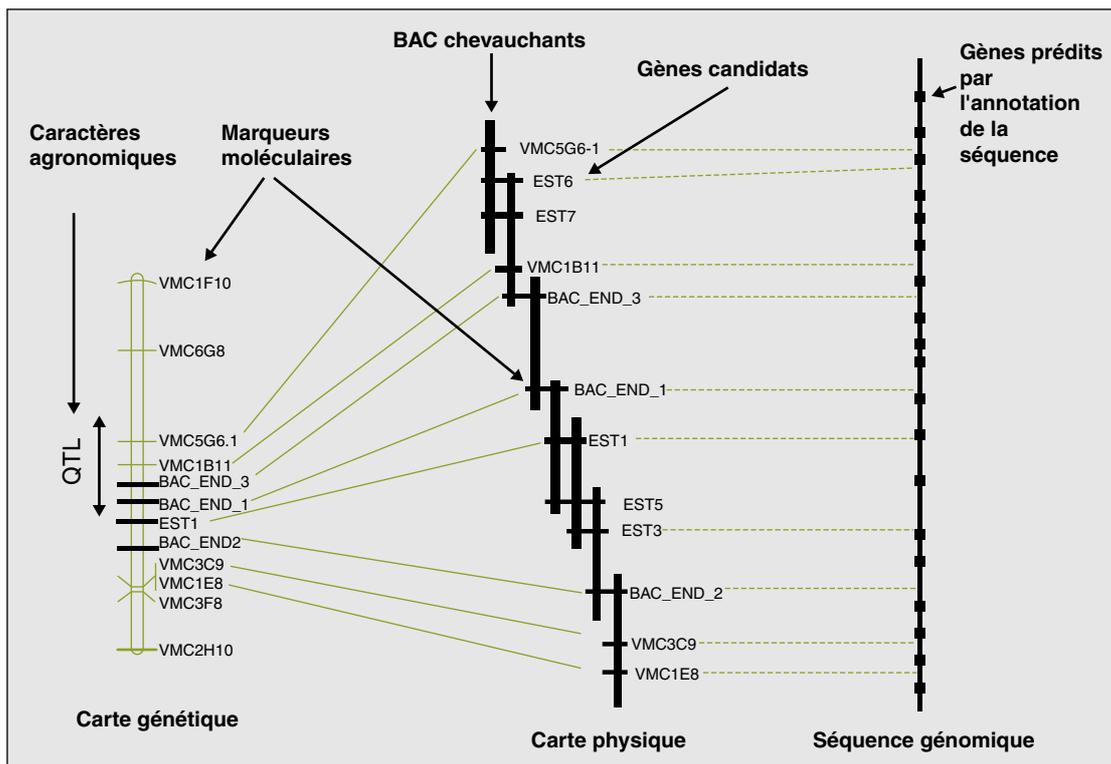


Figure 2. Intégration des cartes génétiques, physiques et de la séquence du génome.

Figure 2. Intégration between genetic maps, physical maps and the genome sequence.

NB. Cette intégration permettra en particulier d'accélérer l'identification de gènes impliqués dans des caractères agronomiques par la mise en relation de données de séquence et de phénotypes.

Les cartes génétiques peuvent être construites à l'aide de marqueurs microsatellites, ici représentés avec le préfixe « VMC », de marqueurs dérivés de gènes exprimés, ici représentés avec le préfixe « EST » (*Expressed sequence tags*) ou de séquences d'extrémités de BAC (*Bacterial artificial chromosomes*), ici représentés avec le préfixe « BAC_END ».

de marqueurs dans la séquence des gènes en question, ce qui supprimerait la nécessité de réaliser des tests de pathogénicité. La connaissance de la séquence génomique complète permettra de connaître immédiatement, sans hypothèse préalable sur des gènes candidats possibles, tous les gènes présents dans la région d'un QTL important (*figure 2*). Réciproquement, on pourra envisager de regarder quels sont les QTL qui sont détectés dans la région d'un gène de fonction inconnue et ainsi dégager des pistes quant à sa fonction. Diverses approches peuvent ensuite être mises en œuvre pour trouver quel est, parmi tous ces gènes, celui qui est à l'origine du QTL ou quelle est la fonction véritable du gène étudié : la connaissance du rôle de certains d'entre eux chez les plantes modèles, une cartographie fine et des études d'association entre la variation de leur séquence et du caractère agronomique dans des collections de ressources génétiques (Morgante et Salamini, 2003 ; Barnaud *et al.*, 2006). Cette dernière approche permettrait de valoriser les

collections de ressources génétiques existantes et de limiter la création de nouvelles populations en ségrégation, opération toujours coûteuse en temps et en espace chez une plante pérenne.

Génomique fonctionnelle et viticulture durable

Outils disponibles

Grâce aux séquences EST disponibles pour la vigne, des puces ont été développées, permettant d'étudier simultanément l'expression de 14 500 gènes (on estime que cela représente à peu près la moitié des gènes de la vigne). Elles sont disponibles pour l'ensemble de la communauté scientifique et ont permis de réaliser des études importantes des réseaux de gènes régulés au cours du développement de la baie (Goes da Silva *et al.*, 2005 ; Terrier

et al., 2005). Une telle étude du transcriptome permet de donner une liste de gènes plus (ou moins) exprimés dans une condition que dans une autre (avant ou après véraison par exemple). Or d'autres niveaux de régulation peuvent intervenir dans la cellule : au niveau de la traduction en protéines, du fonctionnement de ces protéines (Xing *et al.*, 2002) conduisant à des compositions variables en métabolites (Stitt et Fernie, 2003). Il existe des méthodes qui permettent d'analyser à des débits de plus en plus grands les protéines et les métabolites produits dans un tissu et ces techniques commencent à être mises en œuvre chez la vigne essentiellement pour comprendre comment s'élabore la qualité de la vendange (Cramer *et al.*, 2004 ; Pereira *et al.*, 2005). La difficulté essentielle de la communauté scientifique (tous organismes confondus) réside dans le traitement et l'intégration des énormes quantités de données qui sont générées (Stitt et Fernie, 2003) pour proposer des modèles de fonctionnement cellulaires (*figure 1*). Par ailleurs, les premières analyses du transcriptome de la

vigne ont permis d'estimer qu'environ 21 % des gènes appartiennent à des familles multigéniques chez cette espèce (Goes da Silva *et al.*, 2005 ; Terrier *et al.*, 2005). Or, la connaissance du génome complet de nombreuses espèces eucaryotes souligne l'importance de ce phénomène et commence à en révéler les implications en termes de redondance fonctionnelle ou au contraire d'expression différentielle des copies du gène en fonction d'organes, de tissus ou de stades de développement (Castellarin *et al.*, 2006). Il est donc essentiel de connaître l'ensemble d'une famille multigénique pour définir des étiquettes spécifiques qui permettront de comprendre le rôle de chacun de ses membres. L'acquisition de la séquence complète d'un génome est évidemment un outil extrêmement précieux à cet égard et permet en plus de construire des puces contenant la totalité des gènes d'une espèce donnée.

Le fait de savoir que tel ou tel gène est activé ou réprimé dans des conditions spécifiques ne renseigne pas sur sa fonction. Pour cela, la meilleure façon reste d'étudier un mutant dans lequel le gène n'est pas fonctionnel ou au contraire où il est exprimé constitutivement. Des collections de mutants ont donc été générées chez de nombreuses espèces avec deux approches majeures : i) la transformation à haut débit ; et ii) la mutagenèse chimique. Ces deux approches sont problématiques chez les plantes pérennes en raison de la longueur de leur cycle biologique et de leur hétérozygotie. Les quelques mutants naturels existants ne suffiront pas à répondre à l'ensemble des questions qui se poseront, même si l'étude en cours de certains d'entre eux souligne leur intérêt (Boss et Thomas 2002 ; Fernandez *et al.*, 2006). Le prochain défi de la communauté vigne est donc de faire sauter les verrous qui limitent le développement de telles ressources en générant par exemple un génotype modèle à partir d'un mutant nain à cycle court obtenu récemment (Boss et Thomas, 2002).

Applications possibles dans le cadre d'une viticulture durable

Les analyses de la régulation de la production de transcrits, de protéines et de métabolites représentent une étape préliminaire à la définition de signatures

moléculaires de stades de développement ou d'états de stress de la plante qui devraient conduire à la définition d'outils plus précis d'aide à la décision pour la date de vendange, la nécessité de traitement phytosanitaire ou autre action au champ dans le cadre d'une viticulture de précision (figure 1).

De nouvelles stratégies de lutte contre les agents pathogènes devraient également émerger, que ce soit vis-à-vis de ceux pour lesquels on ne connaît pas de sources de résistance chez les *Vitaceae* (comme par exemple le virus responsable de la maladie du court-noué, le phytoplasme responsable de la flavescence dorée ou les champignons responsables des maladies du bois) et/ou de ceux qui sont responsables de la majorité des traitements phytosanitaires (oïdium, mildiou et botrytis). La connaissance des mécanismes d'interaction mis en jeu chez l'hôte peut en effet conduire à l'identification de gènes clefs de régulation des mécanismes de défense (Hammond-Kosack et Parker, 2003). L'utilisation de variétés comprenant des allèles plus efficaces de tels gènes entraînerait une diminution importante des produits phytosanitaires nécessaires à la protection des cultures en comparaison des variétés classiques. Des stratégies de lutte à spectre plus large pourraient également être testées par la recherche d'éliciteurs de réactions de

défense (Hammond-Kosack et Parker, 2003).

Il est extrêmement important de disposer d'outils génomiques à la fois chez l'agent pathogène et chez la plante hôte afin d'avoir accès à l'ensemble des gènes exprimés par les deux protagonistes lors de l'interaction (figure 3). C'est pourquoi un projet de séquençage du génome de *Botrytis cinerea* a été initié en 2004 (séquence en cours de finition³). La connaissance de la séquence des génomes des agents pathogènes permet en effet de définir de façon plus efficace des outils de diagnostic et d'étude de l'évolution des populations de pathogènes prenant en compte des gènes importants dans la résistance aux traitements ou dans la virulence. Mais cela a surtout ouvert en grand la porte sur la prédiction de gènes potentiellement impliqués dans la virulence par des approches de génomique comparative. Celles-ci reposent soit sur des prédictions à partir de la séquence du gène (en recherchant par exemple des petites protéines extracellulaires ou bien des séquences ressemblant à des protéines de virulence connues), soit sur des expansions de familles de gènes spécifiques des bactéries/champignons phytopathogènes par rapport à des bactéries/

³ Voir le site www.cns.fr.

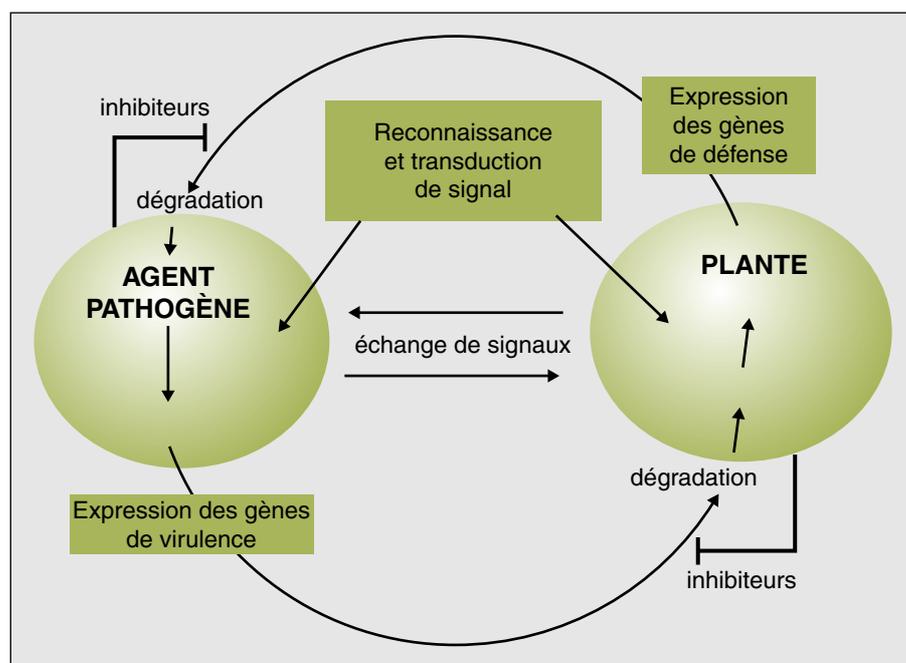


Figure 3. Différents niveaux d'interactions entre une plante hôte et un agent pathogène.

Figure 3. Different levels of interaction between a pathogen agent and its host-plant.

champignons non pathogènes, symbiotes ou auxiliaires (Yoder et Turgeon, 2001 ; Newman *et al.*, 2004 ; Pühler *et al.*, 2004, Huitema *et al.*, 2004 ; Bos *et al.*, 2003). Des systèmes de cribles à haut débit de l'effet de ces protéines candidates sur l'hôte peuvent ensuite être envisagés et pour certaines d'entre elles, il est possible de rechercher le mécanisme d'action (Bos *et al.*, 2003). Chez la vigne, de telles approches sont en cours pour la maladie de Pierce (provoquée par une bactérie dont le génome est séquencé, *Xylella fastidiosa*), pour le botrytis (champignon *Botrytis cinerea*) et envisagées pour le mildiou (provoqué par l'oomycète *Plasmopara viticola*). Un des verrous à lever est la mise en place de systèmes de criblage à haut débit dans la plante et la manipulation en laboratoire des agents pathogènes d'importance économique qui est souvent difficile (champignons biotrophes obligatoires, virus transmis par nématode et non mécaniquement, phytoplasme non cultivable sur boîte de Petri...).

Conclusion : génomique et organisation de la recherche

Les données de génomique constituent un outil de base pour la recherche fondamentale et appliquée pour les plantes cultivées : elles n'ont donc de valeur que si elles sont intégrées dans des disciplines de recherche telles que la génétique, la physiologie et l'écophysiologie dans le but de répondre à des objectifs à long terme (10 à 20 ans) définis en concertation avec l'ensemble de la filière. Cela nécessite la mise en place de systèmes de financement stables pour différents niveaux de recherche – publique, stratégique, et privée – garantissant la valorisation par le secteur privé des outils et connaissances générés par les chercheurs des organismes publics. Ainsi, la définition des objectifs devrait partir du secteur privé pour être déclinée en verrous à lever et en connaissances à acquérir par le secteur public et les flux de connaissances suivent en principe le chemin

inverse. Le morcellement des acteurs de la filière reste un frein à ce processus en Europe, alors que ce n'est pas le cas aux États-Unis ou en Australie par exemple. ■

Références

Adam-Blondon A-F, Bernole A, Faes G, *et al.* Construction and characterization of BAC libraries from major grapevine cultivars. *Theor Appl Genet* 2005 ; 110 : 1363-71.

Adam-Blondon A-F, Roux C, Claux D, Butterlin G, Merdinoglu D, This P. Mapping 245 SSR markers on the *Vitis vinifera* genome : a tool for grape genetics. *Theor Appl Genet* 2004 ; 109 : 1017-27.

Barker CL, Donald T, Pauquet J, *et al.* Genetic and physical mapping of the grapevine powdery mildew resistance gene, *Run1*, using a bacterial artificial chromosome library. *Theor Appl Genet* 2005 ; 111 : 370-7.

Barnaud A, Lacombe T, Doligez A. Linkage disequilibrium in cultivated grapevine, *V. vinifera* L. *Theor Appl Genet* 2006 ; 112 : 708-16.

Bisson LF, Waterhouse AL, Ebeler SE, Walker MA, Lapsley JT. The present and future of the international wine industry. *Nature* 2002 ; 418 : 696-9.

Bos JIB, Armstrong M, Whisson SC, *et al.* Intraspecific comparative genomics to identify avirulence genes from *Phytophthora*. *New Phytol* 2003 ; 159 : 63-72.

Boss PK, Thomas MR. Association of dwarfism and floral induction with a grape 'green revolution' mutation. *Nature* 2002 ; 416 : 847-9.

Castellarin SD, Di Gaspero G, Marconi R, *et al.* Colour variation in red grapevines. *Vitis vinifera* L. : genomic organisation, expression of flavonoid 3'-hydroxylase, flavonoid 3',5'-hydroxylase genes and related metabolite profiling of red cyanidin-/blue delphinidin-based anthocyanins in berry skin. *BMC Genomics* 2006 ; 7 : 12.

Cramer GR, Cushman JC, Shooley DA, *et al.* Progress in bioinformatics-the challenge of integrating transcriptomic, proteomic and metabolomic information. *Acta Hort* 2004 ; 689 : 417-23.

Doligez A, Bouquet A, Danglot Y, *et al.* Genetic mapping of grapevine. *Vitis vinifera* L. ; applied to the detection of QTLs for seedlessness and berry weight. *Theor Appl Genet* 2002 ; 105 : 780-95.

Donald TM, Pellerone F, Adam-Blondon A-F, Bouquet A, Thomas MR, Dry IB. Identification of resistance gene analogs linked to a powdery mildew resistance locus in grapevine. *Theor Appl Genet* 2002 ; 104 : 610-8.

Fernandez L, Romieu C, Moing A, *et al.* The Grapevine *fleshless berry* Mutation. A Unique genotype to Investigate Differences between Fleshly and Nonfleshly Fruit. *Plant Physiol* 2006 ; 140 : 537-47.

Fischer B, Salakhutdinov I, Akkurt M, *et al.* Quantitative trait locus analysis of fungal disease resistance factor on a molecular map of grapevine. *Theor Appl Genet* 2004 ; 108 : 501-15.

Goes da Silva F, Iandolino A, Al-Kayal F, *et al.* Characterizing the grape transcriptome. Analysis of expressed sequence tags from multiple *Vitis* species and development of a compendium of gene expression during berry development. *Plant Physiol* 2005 ; 139 : 574-97.

Hammond-Kosack KE, Parker JE. Deciphering plant-pathogen communication : fresh perspectives for molecular resistance breeding. *Curr Opin Biotechnol* 2003 ; 14 : 177-93.

Huitema E, Bos JIB, Tian M, Win J, Waugh ME, Kamoun S. Linking sequence to phenotype in Phytophthora-plant interactions. *Trends Microbiol* 2004 ; 12 : 194-200.

Lodhi MA, Daly MJ, Ye GN, Weeden NF, Reisch BI. A molecular marker based linkage map of *Vitis*. *Genome* 1995 ; 38 : 786-94.

Morgante M, Salamini F. From plant genomics to breeding practice. *Curr Opin Biotechnol* 2003 ; 14 : 214-9.

Mullins MG, Bouquet A, Williams LE. *Biology of grapevine*. Cambridge : Cambridge University Press, 1992.

Newman KL, Almeida RPP, Purcell AH, Lindow SE. Cell-cell signaling controls *Xylella fastidiosa* interactions with both insects and plants. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 1737-42.

Pereira GE, Gaudillere J-P, van Leeuwen C, *et al.* 1H NMR and chemometrics to characterize mature grape berries in four wine-growing areas in Bordeaux-France. *J Agric Food Chem* 2005 ; 53 : 6382-9.

Pühler A, Arlat M, Becker A, Göttfert M, Morrissey JP, O'Gara F. What can bacterial genome research teach us about bacteria-plant interactions? *Curr Opin Plant Biol* 2004 ; 7 : 137-47.

Riaz S, Dangl GS, Edwards KJ, Meredith CJ. A microsatellite marker based framework linkage map of *Vitis vinifera* L. *Theor Appl Genet* 2004 ; 108 : 864-72.

Stitt M, Fernie AR. From measurements of metabolites to metabolomics : an "on the fly" perspective illustrated by recent studies of carbon-nitrogen interactions. *Curr Opin Biotechnol* 2003 ; 14 : 136-44.

Terrier N, Glissant D, Grimplet J, *et al.* Isogene specific oligo arrays reveal multifaceted changes in gene expression during grape berry. *Vitis vinifera* L. ; development. *Planta* 2005 ; 6 : 1-16.

Varshney RK, Graner A, Sorrells ME. Genomics-assisted breeding for crop improvement. *Trends Plant Sci* 2005 ; 10 : 621-30.

Velasco R, Grando M-S, Troggio M, *et al.* Integrated physical and genetic mapping in grapevine *V. vinifera* L. 2005. http://www.intl-pag.org/pag/13/abstracts/PAG13_W179.html.

Xing T, Ovellet T, Miki BL. Towards genomic and proteomic studies of protein phosphorylation in plant-pathogen interactions. *Trends Plant Sci* 2002 ; 7 : 224-30.

Yin X, Struik PC, Kropff MJ. Role of crop physiology in predicting gene-to-phenotype relationships. *Trends Plant Sci* 2004 ; 9 : 427-32.

Yoder OC, Turgeon BG. Fungal genomics and pathogenicity. *Curr Opin Plant Biol* 2001 ; 4 : 315-21.