

# AGENAE



Analyse du GENome des Animaux d'Elevage

*Lettre AGENAE n°4 - mars 2005*

Sommaire

Des nouvelles ...

EADGENE, GIP ANR, EFFAB

Programme AGENOP

Le projet OVOGENAE

La séquence du génome du porc

## des nouvelles ...

- le **séminaire AGENAE 2005** a lieu au Palais du Grand Large à St Malo les **22-23 mars 2005** : programme et résumés sur le site AGENAE.

- des appels à projets seront lancés prochainement par le **GIP ANR** (voir ci-dessous) en 2005, y compris pour le soutien des programmes GENANIMAL. Consulter le site du GIP : <http://www.gip-anr.fr>

**Le réseau EADGENE** (European Animal Disease Genomics Network of Excellence for Animal Health and Food Safety) a été constitué en vue d'intégrer les **recherches en génomique sur les interactions hôte - pathogène pour la santé animale et la sécurité alimentaire.**

Ce réseau rassemble 13 partenaires (130 chercheurs, 10 pays) pendant 5 ans et va produire un grand nombre de connaissances qui devront être mises à disposition de la communauté scientifique.

Aussi le comité de pilotage de EADGENE, à l'initiative des groupes de travail chargés du management des connaissances et du transfert technologique, organise les **18 et 19 Mai 2005 des « journées EADGENE » à Bruxelles.**

Ces journées sont destinées aux scientifiques des organisations du réseau EADGENE concernés par les recherches sur les pathogènes, la sélection animale, la génomique et la bioinformatique. Elles vont permettre des rencontres et de mieux connaître les possibilités d'EADGENE.

L'inscription est gratuite, la date limite est fixée au **15 Mars 2005.**

Les formulaires d'inscription et le programme sont sur le site **EADGENE** <http://www.eadgene.org>

## La création du GIP ANR, d'après JO du 9 février 2005

Le groupement d'intérêt public dénommé "**Groupement d'intérêt public Agence Nationale de la Recherche**" (GIP ANR) est constitué entre :

l'Etat, à savoir les ministères chargés de l'enseignement supérieur, de la recherche, de la santé, de l'industrie, du budget, et :

l'ANVAR, le CEA, le CNRS, l'INRA, l'INRIA, l'INSERM, l'ANRT, et l'Association de la conférence des présidents d'université pour la recherche.

Le GIP ANR a pour objet de soutenir, dans le cadre de la politique nationale de recherche, le développement des recherches fondamentale et appliquée, l'innovation, le partenariat entre le secteur public et le secteur privé et de contribuer au transfert technologique des résultats de la recherche publique vers le monde économique, en particulier par le financement de projets sélectionnés sur des critères d'excellence scientifique et technique. Il peut également faire des dotations en capital à des fondations de recherche reconnues d'utilité publique.

## Forum EFFAB, projet FABRE, d'après A.Malafosse, UNCEIA

Le Forum Européen des Sélectionneurs d'Animaux de rente, l'**EFFAB** (European Forum of Farm Animal Breeders) vient de prendre l'initiative de lancer une "**Plate forme Technologique pour la Sélection et la Reproduction**", ou **FABRE** (Farm Animal technologies for Breeding and Reproduction Platform), pour la production alimentaire qui prend plus particulièrement en compte **la santé, la durabilité et le bien être animal.**

Son objectif est de rassembler toute la filière autour de cette problématique, de l'amélioration génétique aux consommateurs en passant par les décideurs politiques et les chercheurs. Il s'agit de réfléchir dans une perspective à long terme sur les nouveaux développements en sélection et reproduction :

- réfléchir à un calendrier pour le développement et la mise en oeuvre de ces technologies
- rédiger un papier d'orientation pour l'industrie et la recherche en sélection et reproduction,
- définir une stratégie de mise en oeuvre de cette orientation.

Sous la responsabilité de l'**EFFAB**, une action est lancée sur 18 mois pour recueillir les soutiens nécessaires auprès des décideurs et des acteurs principaux. La participation de l'INRA au projet **FABRE** ainsi que 20 autres institutions a été acquise. Voir aussi <http://www.effab.info>



*Lettre AGENAE n°4 - mars 2005*

## AGENOP: Analyse des Génomes des Poissons

Contact : *Françoise Médale*

Chargée de la coordination "Recherches Piscicoles", DS APA

Tel : 33 (0)5 59 51 59 97, Fax : 33 (0)5 59 54 51 52

e\_mail : medale@st-pee.inra.fr

Signé le 23 Décembre 2004, le contrat entre le **CIPA** (Comité Interprofessionnel des Produits de l'Aquaculture) et **l'INRA** a donné le coup d'envoi au deuxième programme de génomique des poissons appelé **AGENOP**.

Sur la base d'un budget de 2400 K€ sur 2 ans (2005-2006), il bénéficie pour moitié d'aides européennes de l'IFOP (Instrument Financier d'Orientation de la Pêche). Il est géré par l'Unité de Services Agena (INRA Toulouse), et se compose de deux volets comme les autres programmes AGENAE : recherches génériques, recherches finalisées.

### 1) Recherches génériques (6 projets) :

- La production de **puces ADN de truite** de 2ème génération : réalisée au Centre de Ressources Biologiques GADIE de Jouy en Josas, elle doit permettre d'approvisionner les unités de recherche utilisatrices de ces puces pour des recherches sur l'expression des gènes dans différentes situations physiopathologiques, dans différents organes, et à différents stades de développement.
  - Les **programmes bioinformatiques** : il s'agit de poursuivre le soutien de l'équipe bioinformatique SIGENAE, pour adapter et développer les programmes nécessaires à l'exploitation des données issues de l'utilisation des puces ADN.
  - Caractérisation d'une **banque de BAC** : l'INRA a acquis auprès de l'USDA une banque de BACs de 180 000 clones (soit 10 à 11x le génome de la truite). Il s'agit de l'organiser pour en faciliter le criblage et identifier des clones contenant des gènes d'intérêt.
  - La **cartographie comparée inter-espèces** : en utilisant les informations existantes sur les génomes d'espèces déjà séquencées, il s'agit de développer une cartographie comparée avec la truite pour explorer le génome de cette espèce ; ce travail repose sur des méthodes bioinformatiques.
  - La **cartographie génétique de la truite** : il s'agit de densifier la carte de microsatellites chez la truite, dans le but de progresser dans la recherche de QTL d'intérêt pour les sélectionneurs.
  - La **génomique des interactions hôtes-pathogènes** chez les poissons.
- Ces 2 derniers projets reçoivent une aide complémentaire du programme GENANIMAL 2004.

### 2) Recherches finalisées (7 projets) :

Il s'agit de la poursuite des projets initiés en 2003 dans le cadre du précédent programme de génomique des poissons ; ils concernent la sélection génétique, mais aussi les fonctions de reproduction, de croissance musculaire et de nutrition :

- Recherche de **QTLs pour la résistance aux maladies** chez la truite.
- Effets de **traitements d'inversion sexuelle** par les stéroïdes et la température chez les poissons (collaboration CIRAD)
- **Qualité des œufs** chez la truite : analyse du stock d'ARN d'origine maternelle dans l'ovocyte en fonction de la qualité des pontes.
- Analyse de l'expression des gènes au cours de la **maturation spermatogénétique** chez la truite.
- Déterminisme génétique du **développement hyperplasique du muscle** et de la typologie des fibres musculaires chez le poisson.
- **Effet de la suppression de l'huile de poisson dans les aliments** sur le profil d'expression des gènes dans différents organes de la truite.
- Bases moléculaires pour la maîtrise par voies génétique et nutritionnelle de **l'adiposité chez la truite**.





## Génomique expressionnelle de l'ovocyte dans des situations physiopathologiques de reproduction bovine d'après Rozenn Dalbiès-Tran ([dalbies@tours.inra.fr](mailto:dalbies@tours.inra.fr))

**Physiologie de la Reproduction et des Comportements**, UMR 6175 INRA/CNRS/Université Tours/Haras Nationaux  
**Biologie du Développement et de la Reproduction**, UMR 1198 INRA / ENVA  
**UNCEIA** (Union Nationale des Coopératives d'Élevage et d'Insémination Animale)

**OVOGENAE** est un projet finalisé s'inscrivant dans le champ thématique « Déterminisme génétique ou environnemental de la baisse de fertilité chez les femelles hautes productrices » pour une durée de 36 mois (2004-2007)

### Le contexte scientifique et socio-économique

Dans l'espèce bovine, les «**échecs de gestation**» représentent plus de 50% du total des inséminations artificielles (IA). Leur impact économique annuel dépasse 2 millions d'euros dans les élevages laitiers français, auxquels s'ajoute une somme équivalente pour la branche IA. **La fréquence des échecs de reproduction est corrélée avec les caractéristiques génétiques de production laitière**, ce qui explique l'impact défavorable sur la fertilité d'une sélection uniquement orientée sur ces caractères. **La qualité de l'ovocyte constitue l'un des principaux facteurs limitants de l'établissement de la gestation**. Au sein du follicule ovarien, l'ovocyte acquiert tardivement la compétence à soutenir le développement précoce. Cette propriété est associée à **l'activation d'un répertoire caractéristique de gènes et à une régulation précise de la stabilité des transcrits et de leur traduction en protéine**. La caractérisation moléculaire de la qualité de l'ovocyte bovin et l'identification de marqueurs passent par la connaissance du profil d'expression génique dans ce modèle, ainsi que de ses altérations éventuelles dans certaines situations physiologiques ou pathologiques ou par des facteurs génétiques

### Le déroulement du programme

#### La caractérisation du transcriptome de l'ovocyte bovin et la mise en évidence de messagers spécifiques

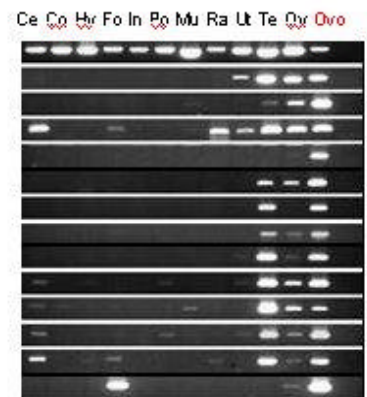
Trois approches sont menées en parallèle :

- le **clonage de gènes d'intérêt** (EST ou cDNA complet) mis en évidence par nos études précédentes. Nous avons démontré l'expression ovocytaire préférentielle des orthologues bovins de gènes précédemment décrits chez la souris.
- la **création d'une banque de transcrits spécifiques de l'ovocyte** par hybridation suppressive soustractive (ovocyte vs tissus somatiques). Le criblage différentiel des banques, en collaboration avec le CRB GADIE, a confirmé la surexpression ovocytaire de plus de 80% des EST représentées dans la banque.

Le profil d'expression de 13 transcrits dans un éventail de tissus adultes a révélé que la majorité des EST sont également fortement exprimées dans le testicule, faiblement dans le cerveau, mais absentes de la plupart des tissus somatiques (voir figure ci-contre). Nous complétons cette étude par l'analyse du transcrit au cours du développement embryonnaire précoce et le clonage des ADNC complets.

- la **recherche de nouveaux gènes candidats** : l'exploitation des bases de données génomiques chez la souris a permis de mettre en évidence et de localiser sur le génome 110 gènes exprimés spécifiquement dans les cellules germinales. Trois familles ont été caractérisées expérimentalement. Leurs orthologues bovins sont systématiquement recherchés. Parmi eux, *NALP9* s'est révélé spécifique des cellules germinales, indiquant la conservation inter-espèce de la restriction d'expression.

.../...



Expression des gènes mise en évidence dans les tissus somatiques (cerveau, cœur, hypophyse, foie, intestin, poumon, muscle, rate, utérus, testicule, ovaire et ovocyte).

#### Séquençage systématique de 185 clones :

- 57% sont homologues avec des gènes mammifères connus (**dont 19 gènes murins ovocyte-spécifiques**)
- 19% sont homologues à des séquences non annotées
- 24% ne présentent aucune homologie connue



.../...

## La précision des phénotypes des animaux et l'étude de l'héritabilité

Une paire d'animaux (C4 et C5) « extrêmes » en terme de qualité ovocytaire avait été identifiée préalablement (respectivement 12% et 52% de développement *in vitro* jusqu'au stade blastocyste).

La différence de phénotype n'a pas été retrouvée chez des animaux collatéraux par la voie femelle (une sœur de C4 et une cousine de C5, donnent respectivement 66% et 42% de blastocystes).

La caractérisation de 8 nouvelles donneuses est en cours : le nombre moyen par session d'embryons collectés *in vivo* varie de 5 à 16 par animal, dont 29 à 89% de qualité 1 et 2.

## Perspectives du programme OVOGENAE

**Poursuite de la caractérisation des gènes représentés dans la banque soustraite** par :

- l'étude systématique du profil de détection des transcrits dans différents tissus adultes et au cours du développement embryonnaire préimplantatoire
- la détermination de la séquence complète de l'ADNc.

**Localisation de ces gènes sur le génome bovin** afin de faciliter l'identification d'orthologues de gènes humains ou murins et de tirer le meilleur profit des avancées du séquençage du génome bovin.

**Comparaison des transcriptomes d'ovocytes** correspondant à des situations physiologiques caractérisées de compétence au développement embryonnaire (diamètre folliculaire, maturation *in vitro* vs *in vivo*, animaux de phénotype extrême...) en utilisant d'une part l'outil spécifique de l'ovocyte développé dans ce programme, d'autre part, selon la faisabilité technologique, l'outil générique développé par le CRB GADIE.

## Le séquençage du génome du porc

*d'après Patrick Chardon, UMR INRA/CEA Radiobiologie et Etude du Génome*

Un consortium international pour le séquençage du génome du porc est né lors d'une réunion à l'INRA de Jouy en Josas en septembre 2003. Il regroupe des laboratoires des USA, de la Chine, du Japon, de la Corée et de la Communauté Européenne dont l'INRA. Le principe fondamental est de **produire des séquences publiques, libres de droit et d'accès**. L'objectif est une **couverture de 6 équivalents génomes**, venant pour moitié des BACs sélectionnés et des clones pris au hasard. C'est **un animal unique de race Duroc** qui sera étudié. La séquence de transcrits pleine longueur et de génomes additionnels pour produire des SNP est aussi prévue.

Un budget proche de 24 M€ provenant à part égale de l'USDA et de fonds propres du Sanger est en bonne voie d'être acquis. Il a été décidé que la majorité des opérations de séquençage se fassent au Sanger à Cambridge (UK). Comme le budget total n'est pas couvert, un certain nombre d'opérations seront délocalisées dans des centres nationaux de séquençage. Ainsi, la Corée va produire, en parfaite concertation avec le consortium, un volume de lecture représentant 0,3X. L'Europe et, en France, le Génoscope, sont sollicités. La Chine, qui a déjà fait un gros travail de séquençage de transcrits, est prête à continuer. Une participation d'industriels américains et hollandais est en discussion.

P.Chardon (INRA Jouy) et D.Milan (INRA Toulouse) participeront aux travaux du **SGSC ( Swine Genome Sequencing Consortium)** chargé de la préparation et de la gestion du projet qui doit passer dans une phase opérationnelle à l'automne 2005.

## Conseil de lectures :

- **Analyse de génomes, transcriptomes et protéomes**, par Alain Bernot, éd. Dunod coll BiotechInfo

- **Génétique moléculaire : principes et application aux populations animales**, n°hors-série oct 2000, INRA Productions Animales <http://www.inra.fr/Internet/Produits/PA/somhsgm.htm>

- **Le dossier bioinformatique** sur le site Interstices de l'INRIA, <http://interstices.info>, vous y trouverez aussi un glossaire.

Secrétariat AGENAE :

[Daphné.Frullini@toulouse.inra.fr](mailto:Daphné.Frullini@toulouse.inra.fr)

tél 05 61 28 54 56

Site AGENAE :

<http://www.inra.fr/agenae>

Rédaction Lettre AGENAE :

Catherine Christophé

[cch@infobiogen.fr](mailto:cch@infobiogen.fr)

