

Acronyme du projet : MAMMIFERT

Champ thématique (*selon la classification de l'Appel à Projets*) :

Action de Recherche finalisée en Physio-pathologie

Projet : finalisé

Titre du projet

Utilisation des souris recombinantes congéniques pour le clonage positionnel rapide de QTL chez les mammifères : application aux QTL de fertilité chez la souris, le bœuf domestique et l'Homme.

Coordinateur du projet (*Nom, prénom, fonction, organisme*)

Vaiman Daniel, Directeur d'unité INSERM, organisme : INRA

Résumé du projet (*maximum 3000 caractères, en français et en anglais*)

(contextes socio-économique et scientifique, objectifs, programme des travaux, résultats attendus)

L'infertilité est un caractère agronomique d'importance, dans la mesure où les retours en chaleur des vaches laitières après insémination dépassent les 30%, ce qui implique un énorme coût économique à l'échelle nationale. Curieusement, le paramètre « reproduction » n'est pour le moment pas pris en compte dans les schémas de sélection. Cet état de fait résulte du peu d'information disponibles sur les gènes impliqués, et ceci toutes espèces de mammifères confondues. La minceur des connaissances disponibles provient (i) de la difficulté évidente d'obtenir des familles informatives, (ii) de la faible motivation médicale à comprendre l'étiologie des infertilités dans l'espèce humaine, dans la mesure où des réponses technologiques pallient efficacement les difficultés liées à la reproduction. Nous proposons de découvrir des gènes modulateurs de la fertilité en analysant 54 lignées interspécifiques (*Mus musculus* x *Mus spretus*) de souris recombinantes congéniques (RC). L'analyse des phénotypes de ces lignées permet instantanément de localiser subchromosomiquement des caractères biologiques complexes. Nous avons validé ce modèle par une analyse préliminaire de phénotypes de fertilité mâle sur 17 lignées. Nous proposons une extension de cette analyse à l'ensemble des lignées, au volet femelle, et à l'étude des enzymes de la glycosylation dans le contexte gonadique et gamétique (ces modifications post-traductionnelles pouvant en effet jouer un rôle déterminant dans l'interaction gamétique). Exploitant l'extrême richesse de bioinformation disponible dans l'espèce murine (richesse que nous compléterons expérimentalement par des approches transcriptomiques, par miniarrays et RT PCR en temps réel), nous escomptons identifier moléculairement les gènes sous-tendant la variabilité des phénotypes en une période très courte (inférieure à deux ans). Au cours de cette période et par la suite, nous validerons dans l'espèce bovine les régions QTL et les gènes identifiés chez la souris, par des approches combinant la cartographie comparée, le séquençage et l'analyse de l'expression de gènes candidats. Les gènes les plus amont dans les cascades physiologiques seront analysés plus finement par transgénése additive dans le modèle murin, dans l'idée d'aboutir à une meilleure compréhension des mécanismes impliqués. Enfin, pour les phénotypes humains semblables à ceux de la souris, l'analyse génétique de patients sera réalisée.

En conclusion, l'étude proposée est un premier pas vers l'introduction de nouveaux caractères d'intérêt dans les schémas de sélection bovine. Par ailleurs, elle contribuera à la compréhension d'une fonction biologique à l'heure actuelle peu élucidée chez les mammifères.

Infertility is a very relevant feature for breeding. This is illustrated by the high frequency (30%) of double inseminations required to obtain a gestation in dairy cattle, triggering a huge economical loss at the national scale. Surprisingly, reproductive traits are not taken into account today in animal selection schemes. This is due to the scarcity of available information about fertility genes, whatever the mammalian species considered. The fact that knowledge is rare comes from (i) the obvious difficulty in collecting informative families and (ii) the fact that in medicine, technological answers most generally resolve fertility concerns. In this project, we intend to discover fertility-modulating genes by analyzing a set of 54 recombinant congenic mouse strains originating from an interspecific cross (*Mus musculus* x *Mus spretus*). Phenotype analysis of these strains makes it possible to instantly map complex biological traits at the subchromosomal level. We validated this model by a preliminary study of male fertility phenotypes measured on 17 strains. We propose to extend this analysis to the complete set of 54 strains, to the female side, and to the study of glycosylation enzymes in the gonadic and gametic context (these post-translational modifications are known to play an important role in gametic interaction). Exploiting the huge bioinformation available for mice (information that we will complement with experimental approaches involving transcriptomics and real-time PCR), we

intend to identify genes sustaining the phenotypic variation of fertility in a very short period (less than two years). During this period, and after, we will validate the QTL regions and genes identified in the mouse model on the bovine species, by approaches combining comparative mapping, sequencing and expression analysis of candidate genes. Some genes presumably playing early roles in the cascade leading to an optimal fertility will be finely analyzed by creating transgenic mice. These mice, overexpressing relevant factors could help in the understanding of the biological grounds of mammalian fertility. Finally, infertile patients displaying phenotypes similar to relevant RC mice strains will be analyzed at the sequence level, for the genes identified in the mouse model.

In conclusion, the proposed study constitutes a first step towards introduction of new relevant traits in bovine selection schemes. More over, this study will contribute to a better comprehension of a poorly deciphered biological function in mammals.

Mots-clés (5 maximum) :

Fertilité, Ruminants, Souris Recombinantes Congéniques, Clonage positionnel, QTL

NOM et prénom du coordinateur de projet :
Vaiman Daniel, Directeur d'unité INSERM,
organisme : INRA

Titre : DR2
 Tel : 0143262826
 Fax : 0143264408
 e-mail : vaiman@cochin.inserm.fr

Institution (Unité), Entreprise :

U709 INSERM

Adresse :

Pavillon Baudelocque Hôpital Cochin, 123 Bd de Port-Royal, 75014 Paris

Nom du Directeur de l'unité ou du responsable dans l'entreprise :

Daniel Vaiman

EQUIPES PARTENAIRES :

Equipe N°	Nom Prénom du correspondant principal par équipe	Titre ou grade, Appartenance	Directeur d'unité	Adresse
1	Vaiman Daniel	DR2 INRA	Vaiman Daniel	Pavillon Baudelocque Hôpital Cochin, 123 Bd de Port-Royal, 75014 Paris
2	SERRES Catherine	MCU UNIV PARIS 5	P JOUANNET	Biologie de la Reproduction, Faculté Cochin , 24 rue du Fg St Jacques 75014 PARIS
3	Gautier Mathieu	CR2 INRA	Edmond P. Cribiu	LGBC, INRA 78350, Jouy-en-Josas
4	Xavier Montagutelli	Chef de Laboratoire, Institut Pasteur	PANTHIER Jean-Jacques	Unité postulante de Génétique fonctionnelle de la Souris, Institut Pasteur 25, rue du Dr Roux 75724 Paris cedex 15
5	Philippe Monget	DR2 INRA	Philippe Monget	UMR 6073 INRA/CNRS/Université de Tours, Nouzilly
6	Patrice Humblot	HDR, UNCEIA	M Barbezant	13 rue Jouet,94703, Maisons Alfort UNCEIA Jouy en Josas et UNCEIA Dépt R&D MaisonsAlfort
7	Abderrahman Mafta	PU	Hubert Levézuel	Unité de Génétique Moléculaire Animale UMR1061 ; INRA-Université de Limoges Faculté des Sciences et Techniques 123, Avenue Albert Thomas 87060 LIMOGES cedex
8	DRUET Tom	IR2, SGQA INRA		Station Génétique Quantitative et Appliquée SGQA-INRA, INRA Jouy-en-Josas