

I - FICHE “ RESUME DU PROJET ” (maximum 2 pages)

Titre du projet (maximum 2 lignes) :

Génomique des interactions hôte/pathogènes chez les poissons

Résumé du projet

(contextes socio-économique et scientifique, objectifs, programme des travaux, organisation en tâches) :

Ce projet se propose de décrire l'ensemble des gènes impliqués dans la réaction de la truite à une infection virale. L'ensemble défini aura vocation à servir de référentiel pour la compréhension d'autres contextes infectieux. Les micro-organismes pathogènes des Salmonidés, en particulier les virus, induisent des pertes économiques significatives en termes de mortalité et d'atteinte à la qualité des produits. Outre cet intérêt économique évident, la truite constitue aussi un des poissons dont le système immunitaire et les agents pathogènes sont les mieux connus. Les gènes induits par le rhabdovirus de la Septicémie Hémorragique Virale (VSHV) – un des principaux agents pathogènes des salmonidés en France - seront systématiquement recherchés chez la truite, par des techniques de soustraction de banques d'ADNc (SSH) ou par hybridation de macro/micro arrays génériques avec des sondes complexes ADNc pertinentes. Les transcrits complets correspondant à des séquences pertinentes seront obtenus en combinant recherche *in silico* et 5' ou 3' RACE. Pour tous ces gènes, l'expression différentielle induite par le virus sera vérifiée par RT-PCR quantitative en temps réel et /ou northern blot. Afin de progresser dans la caractérisation fonctionnelle des gènes identifiés, l'étude sera poursuivie chez le poisson-zèbre (*Danio rerio*), espèce modèle en génomique. Les homologues des gènes viro-induits de truite seront donc recherchés systématiquement dans les séquences de poisson-zèbre, et feront par ailleurs l'objet d'une étude génomique comparée à travers les Vertébrés. Une attention particulière sera portée dans ce travail aux séquences correspondant à des interférons, aux cytokines à structure hélicale, et aux membres de la superfamille des immunoglobulines. Lorsque l'orthologue d'un gène candidat sera retrouvé chez le poisson-zèbre, une analyse fonctionnelle sera effectuée en utilisant la méthode de suppression d'expression par “morpholinos”, puis en analysant les résultats d'une infection à l'aide des méthodes d'imagerie *in vivo* disponibles. Ces études seront effectuées à la fois dans le contexte d'une infection virale proche de celle qui est notre point de départ chez la truite, l'infection par le rhabdovirus SVCV (“Spring Viremia of Carp Virus”) déjà mise en place par les partenaires de ce projet. Elles seront également conduites dans le cadre d'un modèle établi d'infection du poisson-zèbre par un autre pathogène intracellulaire, la bactérie *Mycobacterium marinum*. Les indications fonctionnelles obtenues chez le poisson-zèbre seront validées dans le modèle «truite» par des méthodes de RNAi. Un filtre spécifique sera finalement construit, regroupant des ADNc induits au cours de la réponse induite par les agents pathogènes et tous les témoins pertinents. Les gènes identifiés intéressant le système d'information international en Immunogénétique IMGT (<http://imgt.cines.fr>) y feront l'objet d'une description détaillée. Cet outil permettra une comparaison aisée avec les homologues identifiés chez les mammifères ou d'autres espèces. Ce travail devrait donc aboutir à la définition d'un référentiel permettant la caractérisation des modes d'action des gènes induits par les agents pathogènes. Ce travail devrait également mettre à jour des mécanismes conservés – ou diversifiés - des interactions hôte/pathogènes au sein des Vertébrés.

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

- 1.1 Génomique : identification et caractérisation de gènes exprimés chez la truite arc-en-ciel et le poisson-zèbre, appartenant au système de réaction de l'hôte aux pathogènes.
- 1.2 Biologie intégrative. Déterminisme des fonctions physiologiques : défense contre les pathogènes.

1.3 Bioinformatique : valorisation de données expérimentales et outils diffusables (publication des nouveaux gènes de la superfamille des immunoglobulines (IgSF) et du CMH (MhcSF) dans le système d'information international en Immunogénétique IMGT).

Ce projet est en relation explicite avec les objectifs finalisés 2.2 (caractérisation de la réponse aux agents pathogènes de la truite arc-en-ciel).

Projet : générique

Responsable scientifique (*nom prénom*) Benmansour Abdenour

Fonction et organisme (*intitulé, sigle, Adresse*)

Institut National de la Recherche Agronomique (INRA) Domaine de Vilvert 78352 Jouy en Josas

Tél. : 0134652590 Fax : 0134652591

Mel: abdenour@jouy.inra.fr

Liste des partenaires publics :

Nom des laboratoires (intitulé, sigle, nom du Directeur, nom du responsable)	Affiliations : EPST, Université...	Ville
Porteur du projet (Equipe A) : Virologie et Immunologie Moléculaires (VIM) , Abdenour Benmansour	INRA	Jouy-en-Josas
Partenaire 1 (EquipeB) : UMR5124, cc86, Georges Lutfalla	CNRS/Université Montpellier II	Montpellier
Partenaire 3 (EquipeC) : Unité Postulante Macrophages et Développement de l'Immunité, Institut Pasteur Philippe HerbomeI	Institut Pasteur	Paris
Partenaire 4 (EquipeD) :The international ImMunoGeneTics information system® Marie-Paule Lefranc (IMGT),	CNRS/Université Montpellier II	Montpellier

Liste des partenaires privés :

Nom des Entreprises, nom du responsable	Ville

Durée du projet : 36 mois

I - FICHE “ RESUME DU PROJET ” (maximum 2 pages)

Titre du projet (maximum 2 lignes) :

Une évaluation minutieuse de plusieurs QTL en ségrégation dans les lignées commerciales françaises en vue de leur cartographie fine et de la mise en place d'une sélection assistée par marqueur

Summary

(socio-économique et scientifique contexts, objectives, workpackages) :

Le porc est la viande la plus largement consommée dans la plupart des pays européens et sa consommation continue de se développer. Cependant, la production de la viande porc souffre de plus en plus d'une compétition internationale et de la détérioration de son image auprès des consommateurs. Dans les années à venir, la sélection animale devrait être, comme par le passé, une composante importante de la compétitivité européenne du porc, grâce à une meilleure connaissance du génome de cette espèce et au développement de nouveaux outils de sélection (sélection assistée par marqueur, plateforme de génotypage) apportés par la génomique.

En effet, l'identification de gènes ou de régions du génome associés à des variations de performance pour des caractères économiquement importants permettra vraisemblablement d'améliorer les objectifs de sélection grâce à la sélection associée par marqueur (SAM) ou par génotype (SAG). Cet apport sera particulièrement important pour les caractères difficiles ou coûteux à mesurer tels que les caractères de qualité de la viande. De plus, il est probable que l'utilisation des informations moléculaires en sélection porcine se fasse principalement par SAG et SAM en déséquilibre de liaison (SAM-DL) plus que par SAM en équilibre de liaison (SAM-EL) dont le rapport gain/coût est trop limité. En outre, la plupart des QTL publiés explique des variations entre races phénotypiquement divergentes. Seul un projet (EU PiGQTec) a montré que certains QTL expliquant des variations entre races étaient aussi associés à des variations intra race.

En conséquence, l'utilisation d'informations moléculaires nécessite : 1) de vérifier les effets intra race des QTL détectés inter-races et/ou de trouver de nouveaux QTL dans les populations commerciales ; 2) de cartographier précisément les QTL de façon à les employer en SAM-DL ou en GAS. Ces deux points correspondent aux principaux objectifs du présent projet qui sont :

?L'étude de la variabilité génétique qui existe au sein des populations commerciales dans les régions dans lesquelles des QTL d'incidence économique élevée ont été cartographiés,

?La cartographie fine de ces régions QTL, et potentiellement l'identification des polymorphismes causaux.

Dix régions chromosomiques différentes seront étudiées : dans ces régions plusieurs QTL de croissance, d'efficacité alimentaire, de composition de la carcasse et de qualité de la viande ont été cartographiés dans différentes protocoles. La variabilité haplotypique des populations porcines françaises sera minutieusement étudiée dans une étape préliminaire. Les effets des principaux haplotypes seront ensuite estimés dans 100 familles différentes de verrat issues d'une large proportion des populations porcines commercialisées en France. La

caractérisation détaillée et la comparaison des haplotypes portés par ces verrats devraient permettre de trouver des allèles favorables en ségrégation et, voir d'identifier des régions identiques par descendance (cartographie IBD). Ces régions identiques par descendance permettront de cartographier très précisément et potentiellement même d'identifier les polymorphismes causaux.

En résumé, les tâches successives du projet seront donc :

- ?le développement de SNP supplémentaires afin de mieux caractériser les haplotypes,
- ?le testage sur descendance de 100 verrats et la caractérisation dense de leurs haplotypes (divisé en en 5 sous-tâches),
- ?une caractérisation la plus précise possible des haplotypes en ségrégation dans les différentes populations françaises.

Champ thématique (selon la classification de l'Appel à Projets) :
VARIABILITE GENETIQUE PORCINE

Projet : ✍ **finalisé**

Responsable scientifique (nom prénom) : *MILAN Denis / BIDANEL Jean-Pierre*

Fonction et organisme (intitulé, sigle, Adresse) **Directeurs de Recherche, INRA**

**Laboratoire de Génétique Cellulaire
 BP27
 31326 CASTANET-TOLOSAN**

**Station de Génétique Quantitative et Appliquée
 78352 JOUY-EN-JOSAS**

Tél. : 05 61 28 53 86 / 01 34 65 22 84

Fax : 05 61 28 53 08 / 01 34 65 22 10

Mel: milan@toulouse.inra.fr / bidanel@jouy.inra.fr

Si le chef de projet n'est pas le responsable scientifique, compléter également la rubrique suivante

Chef de projet (nom prénom)

Marie José MERCAT

Entreprise (intitulé, sigle, Adresse)

**BIOPORC
 ITP - La Motte au Vicomte - BP 35104
 35651 LE RHEU CEDEX**

Tél. : 02 99 60 98 51

Fax : 02 99 60 93 55

Mel: marie-jose.mercattp.asso.fr

Liste des partenaires publics :

Nom des laboratoires (intitulé, sigle, nom du Directeur, nom du responsable)	Affiliations : EPST, Université...	Ville
Laboratoire de Génétique Cellulaire, INRA LGC Philippe Mulsant Denis Milan	INRA	Toulouse
Station de Génétique Quantitative et Appliquée, INRA SGQA Jean-Pierre Bidanel Jean-Pierre Bidanel	INRA	Jouy

Liste des partenaires privés :

Nom des Entreprises, nom du responsable	Ville
ITP, Philippe LECOUEY	Paris
ADN, L. KERNALEGUEN	Pleben
France HYBRIDES, D. GOUPIL	St Jean de Braye
GENE+, C. GASNIER	Anvin
NUCLEUS, G. PETIT	Vouillé
PEN AR LAN, J. NAVEAU	Maxent
SCAPAAG, X. JAILLET	Dijon
Regroupées dans	
BIOPORC, Jean NAVEAU	Paris

Durée du projet : 36 mois

I - FICHE “ RESUME DU PROJET ” (maximum 2 pages)

Titre du projet (maximum 2 lignes) :

Biologie intégrative de la fonction mammaire et adaptabilité de la matière grasse laitière
Impact des facteurs génétiques et alimentaires sur les caractéristiques de la matière grasse laitière et sur les propriétés techno-fonctionnelles des constituants du lait

Acronyme : *Geno Milk Fat*

Résumé du projet

(contextes socio-économique et scientifique, objectifs, programme des travaux, organisation en tâches) :

La filière laitière, secteur clé de l'industrie-agroalimentaire est aujourd'hui confrontée à des remises en questions majeures. Le lait risque à terme de voir s'éroder le statut d'aliment complet et central de la nutrition quotidienne. La matière grasse laitière (MGL), en particulier, du fait sa richesse en acides gras (AG) saturés supposés responsables de certaines pathologies cardio-vasculaires, est la cible d'attaques répétées et connaît une désaffection des consommateurs dont les répercussions économiques sont considérables. La stratégie envisagée par les acteurs de la filière pour remédier à cette situation est de développer une politique d'acquisition systémique de connaissances sur le lait et sa matière grasse pour se donner les outils qui permettront, sans hypothéquer l'avenir, d'adapter le profil en AG aux recommandations nutritionnelles actuelles, en exploitant une variabilité de composition qui peut être obtenue en combinant des leviers génétiques et certaines pratiques d'élevage (alimentation, notamment). Les objectifs du présent projet sont : d'une part de proposer un ensemble cohérent d'outils et de méthodes permettant de moduler le profil nutritionnel du lait, tout en maîtrisant ses aptitudes technologiques et, d'autre part, de progresser dans la connaissance des mécanismes de biosynthèse qui déterminent la qualité et les fonctionnalités du lait. En nous appuyant sur des dispositifs expérimentaux et des modèles d'étude particulièrement bien caractérisés génétiquement et adaptés, nous proposons d'évaluer, sur 2 espèces (vache et chèvre) choisies pour leur pertinence au regard des objectifs énoncés, l'impact de facteurs de variation manipulables (polymorphismes génétiques, alimentation) de la MGL sur les caractéristiques (composition et techno-fonctionnalités) des constituants du lait, au travers d'une analyse fonctionnelle de la physiologie mammaire. Pour ce faire, le programme proposé consistera d'abord à générer un corpus de données homogènes en procédant à : 1) une caractérisation phénotypique approfondie du lait ; 2) une analyse expressionnelle (transcriptome et protéome) de la cellule épithéliale mammaire (CEM), puis à intégrer l'ensemble des données produites (mise en relation des données phénotypiques et expressionnelles, voire des données de physiologie cellulaire). Les développements méthodologiques nécessaires à la progression du programme seront également assurés. Ils porteront notamment sur l'exploration de techniques de prélèvements et d'isolement de CEM (non invasives : cellules du lait ; microdissection laser) et de caractérisation des fractions protéiques du lait. Pour réaliser cette étude, nous nous sommes attachés à rassembler les forces et compétences nécessaires, depuis l'analyse du génome jusqu'à la transformation, dans le cadre d'un dispositif structurant et intégratif, organisé en réseaux d'entités fortes, impliquant 8 unités de recherches de 3 départements du secteur Animal et Produits Animaux de l'INRA, une structure représentative de l'ensemble de la filière (CNIEL) et les infrastructures mises en place dans le cadre du programme AGENAE (Centre de Ressources, bioinformaticiens, plates-formes utilisateurs).

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

Physio-pathologie / Bovins et Petits ruminants

Projet : finalisé

Responsable scientifique (nom prénom) **Patrice MARTIN**

Fonction et organisme (intitulé, sigle, Adresse)

Directeur de Recherches INRA, Unité Génomique & Physiologie de la Lactation, Bâtiment 221

Domaine de Vilvert, 78 350 Jouy-en-Josas

Tél. : 01 34 65 25 82

Fax : 01 34 65 29 26

Mel: martin@jouy.inra.fr

Si le chef de projet n'est pas le responsable scientifique, compléter également la rubrique suivante

Chef de projet (nom prénom)

Koenraad DUHEM

Entreprise (intitulé, sigle, Adresse)

Tél. : 01 49 70 71 19

Fax : 01 42 80 63 45

Mel : kduhem@cniel.com

Liste des partenaires publics :

Nom des laboratoires (intitulé, sigle, nom du Directeur, nom du responsable)	Affiliations : EPST, Université ...	Ville
Génomique & Physiologie de la Lactation (GPL) Michèle Ollivier 3 équipes : Génomique expressionnelle & Lait (GEL), Transduction et Activation du Génome (TAG), Biologie des Transports Cellulaires (BTC), Patrice Martin	INRA	Jouy-en-Josas
Unité de Recherches sur les Herbivores (URH) Jean Baptiste Coulon 1 équipe : Tissu adipeux et lipides du lait (TALL), Christine Leroux	INRA	Theix
Unité Mixte de Recherches Science et Technologie du Lait et de l'œuf (STLO) Sylvie Lortal 1 équipe : Biochimie Joëlle Léonil	INRA	Rennes
Unité Mixte de Recherches INRA-Agrocampus - Production du Lait (UMRPL) J-L Peyraud 1 équipe : Qualait, Marion Boutinaud	INRA	Rennes
Station de Génétique Quantitative & Appliquée (SGQA) Jean Pierre Bidanel 1 équipe : Bovins laitiers Didier Boichard	INRA	Jouy-en-Josas
Station d'Amélioration Génétique des Animaux (SAGA) Edouardo Manfredi 2 équipes : Petits ruminants laitiers & Méthodologie Edouardo Manfredi	INRA	Toulouse

Unités expérimentales : [Lusignan](#), [Bourges](#), [Theix](#), [Rennes](#) et [Le Pin-au-Haras](#)
Centre de Ressources Biologiques pour la Génomique animale de Jouy-en-Josas (**CRB**)
AGENAE: Système d'Information du programme AGENAE (**SIGENAE** : Toulouse, Rennes & Jouy)

Liste des partenaires privés :

Nom des Entreprises, nom du responsable	Ville
CNIEL, Jean Paul Jamet	Paris

Durée du projet : 36 mois

I - FICHE “ RESUME DU PROJET ” (maximum 2 pages)

Titre du projet (maximum 2 lignes) :

Déterminisme génétique et étude métabolique des problèmes de fertilité des vaches laitières hautes productrices

Résumé du projet

(contextes socio-économique et scientifique, objectifs, programme des travaux, organisation en tâches) :

Depuis plusieurs années, la fertilité des vaches laitières hautes productrices (VLHP) n'a cessé de se dégrader. Des travaux réalisés par les généticiens indiquent que cette baisse de fertilité est liée à l'intensité de la sélection sur la production laitière. En effet, ces VLHP mobilisent de façon excessive leurs réserves énergétiques, ce qui les conduit à pénaliser leur reproduction.

Afin de mieux appréhender le déterminisme génétique qui sous-tend cette baisse de fertilité, un programme de détection de QTL chez les bovins a été entrepris entre 1996 et 2000 par le département de génétique Animale de l'INRA en collaboration avec l'UNCEIA et le GIE LABOGENA. Ce programme a permis la détection de trois QTLs impliqués dans la baisse de fertilité, mesurée par le taux de réussite à l'insémination artificielle. Ces QTLs sont localisés sur les chromosomes 1, 3 et 7. L'équipe d'André Eggen (Laboratoire de Génétique biochimique et de Cytogénétique [LGBC], INRA, Jouy en Josas) a ensuite entrepris une cartographie fine du QTL de fertilité situé sur le chromosome 7. Par cartographie comparée, l'intervalle de localisation du QTL définit actuellement une région de 4-6 Mb sur le chromosome 5 humain. En s'appuyant ensuite sur les travaux de cartographie physique réalisés au sein de l'équipe de L. Schibler (LGBC), des contigs de BAC ont été identifiés comme appartenant à la zone d'intérêt, avec pour objectif d'obtenir une couverture complète de l'intervalle de localisation. Actuellement, cette carte physique est partiellement couverte par 10 contigs, ce qui représente près de 450 clones de BAC.

Le objectifs de ce projet sont, d'une part, de poursuivre le travail visant à identifier les gènes et les mutations présentes dans les QTLs impliqués dans la baisse de fertilité, et d'autre part, compte tenu de la forte corrélation négative entre cette baisse de fertilité et l'intensité de la mobilisation des réserves énergétiques, d'étudier le rôle des voies métaboliques candidates (insuline, acides gras), dans la fonction de reproduction chez la vache. Ce travail permettra de mieux comprendre à terme, les relations entre génotype et phénotype.

Les travaux se dérouleront en quatre étapes. La première étape sera prise en charge par M. Gautier (équipe d'A. Eggen), elle consistera à rechercher de nouveaux marqueurs dans la région du QTL de fertilité située sur le chromosome 7. Ces marqueurs permettront de se rapprocher le plus possible du gène en cause, en supposant qu'il est unique.

La deuxième étape sera réalisée à la fois à Jouy en Josas dans l'équipe d'A. Eggen et à Nouzilly dans l'équipe de P. Monget. Elle aura pour but d'identifier parmi les gènes compris dans la région du QTL, ceux qui sont exprimés dans des tissus « candidats » au phénotype (tissus impliqués principalement dans la reproduction ou dans le métabolisme, axe hypothalamo-hypophysaire, ovaires, thyroïde, tissu adipeux, surrénales...) par une approche de type CREA (Chromosome Region Expression Array). Les BACs couvrant cette région du QTL seront préparés et déposés sur des membranes. Ces travaux nous permettront de trouver des candidats « expressionnels » parmi les candidats positionnels.

La troisième étape sera consacrée à une étude de faisabilité afin de pouvoir acquérir à Nouzilly, dans l'étable nouvellement construite, des animaux porteurs des haplotypes Fertile «-

/-» et Fertil « +/+ ». En effet, afin de réaliser des études phénotypiques fines (mesure de la prise alimentaire, de la production laitière, de l'état corporel, étude de différents paramètres sanguins sans oublier des mesures du métabolisme et des observations du comportement social et sexuel) des femelles devront être identifiées. Ces animaux pourront être obtenus selon différentes stratégies qui seront discutées avec A. Malafosse et S. Fritz de l'UNCEIA, A. Eggen (LGBC, INRA) et P. Faverdin (UMR Agrocampus INRA Production du lait, St Gilles). Les études phénotypiques à suivre feront l'objet d'un renouvellement de la présente demande de financement.

Enfin, en dernière partie de ce projet, nous proposons d'étudier le rôle d'un système métabolique candidat dans les interactions métabolisme/reproduction. En effet, ces vaches laitières hautes productrices mobilisent très fortement leurs réserves énergétiques pendant le pic de lactation, ce qui peut conduire à des désordres métaboliques avec des répercussions non négligeables sur la fonction de reproduction. Plus précisément, une étude de certains composants de métabolisme glucidique et lipidique sera menée au niveau de l'axe gonadotrope (ovaire, hypophyse et hypothalamus) chez la vache. In vitro, sur des cultures primaires de cellules de granulosa de petits et de gros follicules ovariens ainsi que de cellules hypophysaires, nous rechercherons les gènes différemment exprimés en réponse à l'insuline, différents ligands connu d'un récepteur aux acides gras et des acides gras polyinsaturés de la famille n-3 et n-6. Les résultats de cette étude fourniront davantage d'informations qui permettront de mieux caractériser les animaux « Fertil -/- » et « Fertil +/+ » sur le QTL du chromosome 7 et de mieux comprendre les problèmes de fertilité des VLHPs.

En ce qui concerne la cartographie fine du QTL du chromosome 7, et des futures cartographies fines qui seront réalisées sur les chromosomes 1 et 3, ce projet est la suite du programme de cartographie fine de l'ensemble des QTLs bovins mené par L. Schibler et financé par Genanimal (Cartographie fine de régions QTL des ruminants). Ce projet est aussi un complément de celui présenté par B. Grimard l'année dernière.

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

Fertilité des Vaches Laitières

Projet : finalisé

Responsable scientifique (*nom prénom*) **Joëlle Dupont, Chargée de Recherches 2^{ème} classe**

Fonction et organisme (*intitulé, sigle, Adresse*) **Physiologie de la Reproduction et des Comportements**

UMR 6175 INRA-CNRS-Université de Tours-Haras Nationaux 37380 Nouzilly, France

Tél. : 02 47 42 77 89

Fax : 02 47 42 77 43

Mel: jdupont@tours.inra.fr

Si le chef de projet n'est pas le responsable scientifique, compléter également la rubrique suivante

Chef de projet (*nom prénom*)

Liste des partenaires publics :

Nom des laboratoires (intitulé, sigle, nom du Directeur, nom du responsable)	Affiliations : EPST, Université...	Ville
Laboratoire de Génétique biochimique et de Cytogénétique (LGBC), Département de Génétique Animale, INRA-CRJ, Jouy-en-Josas, France. Directeur : Edmond Paul Cribiu Responsable : André Eggen	INRA	Jouy-en-Josas
Unité Mixte de Recherches sur la Production du Lait, Institut National de la Recherche Agronomique, 35590 Saint Gilles, France. Directeur : Jean-Louis Peyraud Responsable : Philippe Faverdin	INRA	Saint Gilles (Rennes)

Liste des partenaires privés :

Nom des Entreprises, nom du responsable	Ville
UNCEIA, Alain Malafosse Sébastien Fritz	Jouy en Josas

Durée du projet : 36 mois

I - FICHE “ RESUME DU PROJET ” (maximum 2 pages)

Titre du projet (maximum 2 lignes) :

Identification du gène et des mécanismes responsables de l’hypertrophie musculaire dans la race ovine “ Texel Belge ”.

Résumé du projet

(contextes socio-économique et scientifique, objectifs, programme des travaux, organisation en tâches) :

Plus de la moitié des carcasses ovines consommées en France est importée. Afin d’augmenter la compétitivité de notre production, il est nécessaire d’améliorer la conformation des agneaux. Cette conformation est directement liée au développement et à la morphologie des muscles, et constitue un des critères d’évaluation commerciale des carcasses. Pour améliorer la conformation, des gènes (pour l’instant QTL) d’hypertrophie musculaire tels que celui mis en évidence dans la race Texel Belge, peuvent être utilisés. Depuis plusieurs années, nos équipes étudient le développement et la typologie musculaire de F2 (Romanov X Texel belge culard) en relation avec la conformation. Un QTL a été mis en évidence dans la région chromosomique où est localisé le gène de la myostatine. A ce jour, aucune mutation n’a été observée dans ce gène, et par ailleurs, la viande de ces animaux ne semble pas présenter d’altération de la qualité.

La première partie du projet consiste à utiliser le modèle Texel Belge d’hypertrophie musculaire pour étudier l’expression de gènes codant pour les protéines musculaires chez le mouton, et à tenter de relier cette expression aux caractéristiques de la carcasse et des muscles, et à la qualité finale de la viande. Les objectifs de cette étude consistent à :

- 1 - mieux comprendre les mécanismes d’action du QTL sur le développement et la composition protéique du tissu, sur certaines qualités sensorielles, et contribuer à l’identification du gène correspondant,
- 2 - identifier des mesures phénotypiques et des marqueurs biochimiques associés aux qualités des carcasses et de la viande d’agneau dans le but de développer des outils aidant à la sélection des animaux et à la caractérisation des produits,
- 3 - participer avec des collègues travaillant sur les bovins, à la définition d’une méthodologie de passage de l’identification de QTL à l’identification de gènes,
- 4 - caractériser objectivement la viande dans le cadre d’un protocole strict.

Pour cela nous envisageons les études suivantes :

- a - cartographie fine de la région contenant le QTL, identification et étude de l’expression de gènes candidats,
- b - étude des effets du QTL sur la morphologie et la composition de la carcasse,
- c - caractérisation histochimique et étude protéomique de 5 muscles représentatifs,
- d - caractérisation instrumentale et biochimique de la viande.

La seconde partie du projet consiste à étudier l’introgession du QTL d’hypertrophie en cours dans la population Lacaune du GEBRO dans le but de vérifier la réalité et la pertinence de cette opération pour cet opérateur. Il s’agit de contrôler de façon fine par imagerie 3D l’effet du QTL sur le développement musculaire des agneaux porteurs, et de contrôler son éventuel impact sur les qualités sensorielles de la viande.

Ces différentes études devraient permettre d’identifier le gène, de comprendre son mode d’action, et d’identifier des marqueurs génomiques et protéiques en relation avec la qualité des produits, puis d’évaluer son intérêt commercial.

Champ thématique (selon la classification de l'Appel à Projets) : Action de recherche finalisée, chez les bovins et les petits ruminants, physiopathologie.

Projet : finalisé

Responsable scientifique (nom prénom) **LAVILLE Elisabeth**

Fonction et organisme (intitulé, sigle, Adresse) **CR1, INRA- Station de recherches sur la Viande Theix. 63122 SAINT-GENES-CHAMPANELLE**

Tél. : **04 73 62 48 34** Fax : **04 73 62 42 68**

Mel:elaville@clermont.inra.fr

Si le chef de projet n'est pas le responsable scientifique, compléter également la rubrique suivante
Chef de projet (nom prénom) **GRASSET Didier**

Entreprise (intitulé, sigle, Adresse) **GEBRO (Groupement des Eleveurs de Bre bis du bassin de Roquefort)**

Lauras 12250 Roquefort sur Souzlon

Tél. : 05 65 59 91 27

Fax : 05 65 58 90 23

Mel: DGrasset@ragt.fr

Liste des partenaires publics :

Nom des laboratoires (intitulé, sigle, nom du Directeur, nom du responsable)	Affiliations : EPST, Université...	Ville
Station de Recherches sur la Viande, SRV, Joseph Culioli, Elisabeth Laville .	INRA	Clermont-Ferrand, Theix
Station d'Amélioration Génétique des Animaux, SAGA, Eduardo Manfredini, Jacques Bouix .	INRA	Toulouse
Unité de Génétique Moléculaire Animale, UGMA, Hubert Leveziel., Valérie Amarger	INRA-Université de Limoges	Limoges
Département de Génétique, ULG, Pascal Leroy, Michel Georges .	Faculté Vétérinaire	Liège Belgique
Plate forme protéomique, Christian Touraille, Michel Hébraud	INRA	Clermont-Ferrand, Theix

Liste des partenaires privés :

Nom des Entreprises, nom du responsable	Ville
GEBRO, Didier Grasset	Lauras

Durée du projet : 24 mois

I - FICHE “ RESUME DU PROJET ” *(maximum 2 pages)*

Titre du projet *(maximum 2 lignes)* :

Cartographie génétique de séquences exprimées chez la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*)

Résumé du projet

(contextes socio-économique et scientifique, objectifs, programme des travaux, organisation en tâches) :

L'aquaculture de la truite arc-en-ciel est un secteur d'activité important en Europe (250 000-300000 tonnes/an) et en France où elle arrive largement en première position par le tonnage (50000 tonnes).

Pour maintenir la compétitivité des élevages, les producteurs ont recours à la mise en place de schémas d'amélioration génétique. A côté des méthodes classiques de génétique quantitative, la sélection assistée par marqueurs (SAM) offre une alternative avantageuse, voire incontournable, pour certains critères. L'efficacité de la SAM repose sur l'existence de cartes génétiques complètes et suffisamment denses. Les cartes génétiques actuellement disponibles chez la truite arc-en-ciel sont très incomplètes et très difficiles d'utilisation.

Le présent projet prévoit la construction d'une carte génétique de 1000 marqueurs par ajout de 700 nouveaux marqueurs à une carte produite au laboratoire. Les marqueurs localisés seront des microsatellites associés à des séquences exprimées, la cartographie de marqueurs de type I devant à terme faciliter la cartographie comparée avec une espèce modèle comme la poisson zèbre et bénéficier des en retour des informations accumulées sur le génome de cette espèce.

Le programme des travaux prévoit :

- 1) -la recherche de séquences microsatellites associés à des EST dans les banques AGENAE et USDA de truite arc-en-ciel (sélection des séquences sur la base d'informations sur la fonction de l'EST et de la qualité de séquences).
- 2) -la mise au point de conditions de PCR . Une étude de faisabilité a montré que sur 40 microsatellites choisis au hasard dans la banque EST AGENAE, le taux d'amplification était de 75% et le nombre de locus polymorphes de 66% (estimation basée sur deux individus). Pour 700 microsatellites cartographiés, il faut tester environ 1000 microsatellites.
- 3) -le génotypage des lignées ségréantes endomitotiques. Ces lignées sont constituées d'individus diploïdes issus du développement d'ovules d'une femelle sans apport de matériel génétique mâle..
- 4) génotypage des lignées gynogénétiques méiotiques. Ces lignées, produites sans apport de matériel génétique mâle et diploïdisées par rétention du deuxième globule polaire, permettent de cartographier le centromère sur les groupes de liaison obtenus en 3. Ces lignées sont disponibles ainsi que les lignées endomitotiques.
- 5) traitement des données à l'aide du logiciel *CARTHAGÈNE*

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

Projet : ✉ générique

Responsable scientifique *(nom prénom)*

Guyomard René

Fonction et organisme *(intitulé, sigle, Adresse)*

Directeur de Recherche, INRA, CRJ Jouy-en-Josas, 78352 cedex

Tél. : 33 (0)1 34 65 27 91

Fax : 33 (0)1 34 65 23 90

Mel: guyomard@jouy.inra.fr

I - FICHE “ RESUME DU PROJET ” (maximum 2 pages)

Titre du projet (maximum 2 lignes) : Acronyme MUGENE

Approche intégrée combinant la génétique, la génomique et la biologie musculaire pour gérer la qualité de la viande bovine selon le potentiel de croissance des animaux et les facteurs d'élevage.

(Integrated approach combining genetics, genomics and muscle biology to manage beef quality according to growth potential and rearing factors).

Résumé du projet

(contextes socio-économique et scientifique, objectifs, programme des travaux, organisation en tâches) :

La France est le premier producteur et le premier consommateur de viande bovine en Europe. La consommation de viande bovine a cependant diminué de 20% depuis 1985 en France comme dans les pays industrialisés. Ceci s'explique en partie par l'insatisfaction que ressent le consommateur face à la grande variabilité non maîtrisée des qualités sensorielles de la viande. Celles-ci dépendent des caractéristiques biologiques du muscle (fibres, tissu adipeux, trame conjonctive) qui varient en fonction du mode d'élevage (vitesse de croissance, nutrition, âge, ...) et du type génétique des animaux (race, potentiel de croissance ...), ainsi que de la maturation *post-mortem* de la viande (vitesse et amplitude). Or les caractéristiques musculaires et la maturation dépendent de l'expression de nombreux gènes. La connaissance de ces gènes et de leurs profils d'expression est nécessaire pour mieux orienter la valorisation des animaux de boucherie et optimiser les conditions d'élevage.

Nos objectifs sont donc d'identifier et d'analyser des gènes déterminant les caractéristiques musculaires et la qualité de la viande grâce aux relations qui pourront être mises en évidence entre leur expression et des phénotypes divergents d'animaux qui diffèrent par leur potentiel de croissance musculaire, par leur mode de conduite ou par la vitesse de maturation ou la tendreté finale de leur viande.

Pour atteindre ces objectifs, nous nous appuyerons sur deux lignées de bovins Charolais (première race allaitante en France) impliquées dans un programme de localisation de QTL. Ces deux lignées ont été sélectionnées de façon divergente sur leur potentiel de croissance et sont conduites dans 2 systèmes de production différents (jeunes taurillons *vs* bœufs au pâturage) de façon à tester conjointement l'influence du potentiel de croissance musculaire et du mode de production sur la qualité de la viande. L'étude portera sur deux campagnes de naissance, sur un effectif d'environ 110 veaux. Nous mettrons en œuvre (i) des mesures sur le produit final (analyses sensorielle et instrumentale), (ii) des approches biochimiques sur 2 types différents de muscles (le long dorsal et de semitendineux qui produisent une viande de tendreté très différente) et (iii) des études de génomique fonctionnelle sur les mêmes muscles et sur deux tissus adipeux (un de carcasse et un musculaire). Le transcriptome et le protéome seront étudiés sur les 4 tissus au moment de l'abattage et le protéome sur le muscle long dorsal au cours de la maturation de la viande. Des études sur la composition corporelle et sur les tissus adipeux de la carcasse compléteront notre connaissance biologique des animaux.

Les études du transcriptome et du protéome porteront d'abord sur l'utilisation d'outils moléculaires préalablement obtenus (banque d'ADNc (Sudre *et al.*, 2004) : Unité de Recherches sur les Herbivores (URH) de Theix, et Centre de Ressources de Jouy-en-Josas, carte protéique du muscle (Bouley *et al.*, 2004): URH, Plate-forme Protéome de Theix) ou en préparation (réseaux d'oligo-nucléotides). L'analyse du transcriptome permettra d'identifier des gènes ou des protéines différentiellement exprimés, qui seront alors considérés comme de nouveaux indicateurs de la qualité. Ces gènes seront étudiés plus finement en terme de polymorphisme, structure et de niveau d'expression. En aval de ce projet, l'intérêt de ces marqueurs moléculaires sera testé dans le cadre du projet QUALVIGENE en partenariat avec

APIS-GENE. Ces gènes seront alors utilisables en sélection ou pour l'amélioration des conditions d'élevage.

Les animaux sont sélectionnés et conduits par la SGQA (INRA, Jouy-en-Josas). Les études sur la viande et la maturation (approches protéomique, biochimique et mécanique) seront réalisées par la Station de Recherche sur la Viande (INRA, Theix). De nouvelles approches de spectroscopie de fluorescence pour estimer la tendreté seront assurées par l'ENITA (Lempdes) sur un équipement installé à l'abattoir de l'URH de Theix. Les études sur les animaux (composition corporelle), sur la biologie des muscles et des tissus adipeux (transcriptome et protéome) seront assurées par l'URH. Les études de génomique seront conduites avec la Plateforme Protéome de Theix et le Centre de Ressources Biologiques de Jouy-en-Josas. La structure des gènes, leur localisation et leur polymorphisme seront étudiés par l'Unité de Génétique Moléculaire Animale à Limoges. Un effort particulier sera réalisé pour le traitement, le stockage (base de données) et l'analyse des résultats sur la base de travaux antérieurs et avec l'aide de personnes compétentes en statistique et bioinformatique travaillant actuellement à l'URH (C2M) et à la SGQA.

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

Projet : finalisé

Responsable scientifique (nom prénom) **Jean-François Hocquette**

Fonction et organisme (intitulé, sigle, Adresse)

INRA - Theix - Unité de Recherches sur les Herbivores - 63122 St-Genès Champanelle

Tél. : 04.73.62.42.53 Fax : 04.73.62.46.39, Mel: hocquet@clermont.inra.fr

Liste des partenaires publics :

Nom des laboratoires (intitulé, sigle, nom du Directeur, nom du responsable)	Affiliations : EPST, Université...	Ville
Unité de Recherche sur les Herbivores (URH) Directeur: JB Coulon, Responsable du projet: JF Hocquette	INRA	Theix (63)
Station de Génétique Quantitative et Appliquée (SGQA). Directeur: JP Bidanel, Responsable du projet: G Renand	INRA	Jouy-en-Josas
Unité de Génétique Moléculaire Animale (UGMA) Directeur: H Levéziel, Responsable du projet: H Levéziel	INRA/Université de Limoges	Limoges
Département Qualité & Economie Alimentaires Directeur: Pr G Giraud, Responsable du projet: Prof. E Dufour	ENITA	Lempdes (63)
Station de Recherche sur la Viande (SRV) Directeur: J Culioli, Responsable du projet: M Morzel	INRA	Theix (63)

Liste des partenaires privés :

Nom des Entreprises, nom du responsable	Ville

Durée du projet : 36 mois

I - FICHE “ RESUME DU PROJET ” (maximum 2 pages)

Titre du projet (maximum 2 lignes) : Intérêt de

Intérêt de l'approche eQTL (QTL d'expression) pour l'identification de gènes responsables de la variabilité de caractères quantitatifs.

Résumé du projet

(contextes socio-économique et scientifique, objectifs, programme des travaux, organisation en tâches) :

Contextes socio-économique et scientifique

Les dix dernières années ont été marquées par l'identification de nombreuses régions QTL (*quantitative trait loci*) responsables d'une part substantielle de la variabilité génétique de différents caractères, et ce dans différentes espèces (bovins, porcs, volailles, poissons, ...). L'intégration de données moléculaires de type QTL dans l'évaluation génétique des reproducteurs est un enjeu important pour les unités privées ou collectives de sélection afin de rester compétitives au niveau mondial. En effet, de telles données qui sont obtenues très précocement dans la vie de l'animal vont permettre d'optimiser les schémas de sélection. Par ailleurs, ces données peuvent être particulièrement importantes pour les caractères nécessitant des protocoles coûteux de mesures des performances ou encore pour les caractères d'héritabilité faible pour lesquels la sélection par des méthodes classiques est peu efficace.

Cependant, la primo-localisation des régions QTL identifiées massivement cette dernière décennie, reste grossière (20 à 40 cM), permettant uniquement une sélection indirecte (dite sélection assistée par marqueurs ou SAM) qui est loin d'être optimale car très coûteuse à mettre en place. Pour lever les limites de la SAM, il est nécessaire de connaître avec plus de précision la localisation du QTL, l'idéal étant d'aller jusqu'à la découverte du gène causal permettant ainsi d'envisager une sélection directe sur la mutation causale. Le passage de la primo-localisation à la découverte des gènes causaux est actuellement laborieux : moins de dix gènes ont ainsi été identifiés dans les espèces animales. Des innovations méthodologiques permettant d'accélérer l'identification de ces gènes font partie des défis majeurs de la génétique animale pour les prochaines années. C'est dans ce cadre que s'inscrit notre projet.

Objectif du projet

L'objectif est de transférer, dans les espèces animales d'élevage, une méthodologie innovante mise en place récemment chez la levure (Brem et al, 2002) et la souris (Schadt et al, 2003) et d'évaluer son efficacité dans l'identification des gènes responsables de la variabilité de caractères quantitatifs. Cette méthodologie consiste, par analyse de liaison génétique réalisée non plus sur des mesures de performances (comme cela est fait pour une analyse QTL), mais sur des données d'expression génique, à identifier des régions dites eQTL pour *expression quantitative trait loci*. Une région eQTL contrôle ainsi la variabilité d'expression d'un gène ou d'un groupe de gènes qui lui sont liés. Si certaines régions QTL et eQTL, identifiées dans un seul et même dispositif, sont co-localisées, il est possible que le gène responsable des variations phénotypiques pour le caractère d'intérêt soit aussi responsable de la variation d'expression des gènes reliés à la région eQTL. Notre objectif est donc d'utiliser cette stratégie dite "eQTL" pour tenter de mieux caractériser fonctionnellement les régions QTL responsables de la variabilité d'un caractère quantitatif, permettant ainsi d'avoir de solides hypothèses quant au gène causal sous-jacent.

Cette stratégie sera mise en place dans le cadre de la recherche de gènes responsables de la variabilité des caractères “ engraissement ” et “ croissance et qualité de la viande ” chez le poulet de chair, pour lesquels nous avons déjà détecté ou sommes en train de détecter des régions QTL. Pour cela, le projet s'appuie sur deux modèles issus de sélections divergentes, basées d'une part sur la vitesse de croissance et d'autre part sur l'adiposité, et qui sont deux lignées de poulets croissance lente et rapide et deux lignées de poulets maigres ou gras. Concernant le premier modèle, une comparaison du

transcriptome musculaire des poulets à croissance rapide et lente est en cours, et devrait révéler des gènes différentiellement exprimés entre lignées divergentes.

Fort de ces deux modèles, notre projet vise à évaluer l'efficacité de deux variantes de la stratégie eQTL. La première, effectuée sur les lignées grasse et maigre, considèrera l'expression de plusieurs milliers de gènes (grâce à une puce à ADN générique) qui seront alors mis en relation avec les quelques zones QTL déjà identifiées pour l'engraissement (Tâche 1a). La seconde, effectuée sur les lignées croissance lente et rapide, se focalisera sur les gènes différentiellement exprimés entre lignées qui seront alors mis en relation avec l'ensemble des marqueurs couvrant le génome, incluant ainsi les différents QTLs identifiés pour une vingtaine de caractères (Tâche 1b).

Compte tenu des résultats obtenus par Brem et al., et Schadt et al., nous espérons identifier quelques régions eQTL dites "hot spot" contrôlant un grand nombre de gènes. Afin d'objectiver la sélection du gène "chef d'orchestre" de la variation d'expression de ce groupe de gènes, nous mettrons en place des outils permettant d'une part, une annotation ontologique du groupe de gènes (recherche de fonctions communes à ce groupe) et d'autre part, une recherche d'éléments *cis* dans les promoteurs de ces gènes. Cette seconde tâche vise ainsi à mieux cerner la ou le(s) fonction(s) couverte(s) par ce groupe de gènes et ainsi de mieux appréhender la nature du gène les contrôlant en amont. Enfin, une troisième tâche a pour objectif de valider le ou les gènes candidats fonctionnels et positionnels sélectionnés. Une première étape consistera à vérifier que ce ou ces gènes candidats sont bien présents dans un segment conservé entre haplotypes Q ou q (allèles au QTL d'intérêt) (méthode dite *Identity-by-descent*). Si tel est le cas, ce gène sera alors séquencé afin de le valider formellement par identification de la mutation causant la variabilité du caractère d'intérêt.

Programme des travaux (organisations des tâches, durées et coûts)

Tâche 1a : Utilisation d'une puce poule contenant 6500 gènes uniques, élaborée dans le cadre du programme national INRA AGENAE. Hybridation des 2 x 20 descendants extrêmes pour le "gras" des 5 familles de pères, hétérozygotes à une des 5 régions QTL "engraissement". Adaptation du programme QTLmap pour une analyse de liaison multipoint sur des milliers de phénotypes expressionnels que représentent les 6500 gènes. Adaptations méthodologiques au regard des milliers de tests statistiques à effectuer et des variables à considérer (gènes pris isolément ou en combinaison). Analyse eQTL en ne prenant en compte que les régions QTL.

Durée : janvier 2005 à Septembre 2006, Coût : 68500 €

Tâche 1b : analyse par RT-PCR de 10 gènes ou par puce dédiée si une centaine de gènes est différentiellement exprimée entre lignées croissance. Analyse eQTL sur l'ensemble du génome.

Durée : janvier 2005 à décembre 2006, Coût : 47500 €

Tâche 2 : annotation fonctionnelle : recherches d'ontologies et d'éléments *cis* pour les groupes de gènes reliés à une région eQTL.

Durée : septembre 2006 à septembre 2007, coût 9000 €partagés entre 2 équipes.

Tâche 3 : Evaluation des gènes candidats positionnels et fonctionnels par *Identity-by-descent* (génotypage de SNPs) puis séquençage.

Durée : juin 2007 à décembre 2007, coût : 15000 €

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

Projet : x générique ; ✗ finalisé

Responsable scientifique (nom prénom) : Lagarrigue Sandrine

Fonction : MC 1- Agrocampus Rennes

Organisme (intitulé, sigle, Adresse) : UMR de Génétique Animale INRA-Agrocampus Rennes

Tél. : 02 23 48 54 65, Fax : 02 23 48 54 70, Mel : lagarrig@roazhon.inra.fr

Responsable scientifique (nom prénom) : Duclos Michel

Fonction : : CR – SRA, Unité Qualité des produits avicoles
Organisme (intitulé, sigle, Adresse) : SRA, INRA- Nouzilly
 Tél. : 02 47 42 79 23, Fax : 02 47 42 77 78, Mel : duclos@tours.inra.fr

Chef de projet : : **Lagarrigue Sandrine**

Liste des partenaires publics :

Nom des laboratoires (intitulé, sigle, nom du Directeur, nom du responsable)	Affiliations : EPST, Université...	Ville
UMR de Génétique Animale INRA-Agrocampus Rennes, GA, M. Douaire, S. Lagarrigue	EPST	Rennes
Station de Recherche avicole INRA – Nouzilly, SRA, Y. Nys, M. Duclos	EPST	Nouzilly
UMR 6061 CNRS-Université de Rennes I, équipe Génétique Humaine, UMR6061, C. Prigent , J. Mosser	EPST	Rennes
Laboratoire de Génétique cellulaire, INRA – Toulouse, LGC, P. Mulsant, F. Pitel et A. Vignal	EPST	Toulouse
UMR 6074, IRISA / INRIA Rennes, IRISA, C. Labit, J. Nicolas IRISA	EPST	Rennes

Durée du projet : 36 mois

I - FICHE “ RESUME DU PROJET ” (maximum 2 pages)

Titre du projet (maximum 2 lignes) : **Combiner l'analyse de liaison et le déséquilibre de liaison pour cartographier finement les QTL dans les pedigrees animaux.**

Résumé du projet

(contextes socio-économique et scientifique, objectifs, programme des travaux, organisation en tâches) :

Le but ultime de la cartographie génétique est de cloner les gènes responsables des différences génétiques entre les individus et éventuellement d'identifier les mutations causales. Avec l'efficacité toujours croissante du séquençage de l'ADN et la disponibilité de toujours plus de marqueurs de type SNP, on traverse une période excitante dans le développement de méthodes statistiques efficaces pour affiner la position des QTL (quantitative trait loci).

Depuis une dizaine d'années, la cartographie de gènes est basée sur l'analyse de liaison entre individus apparentés. Cependant, la résolution de cette approche est limitée par le faible nombre d'événements de recombinaison dans les données. Récemment, le déséquilibre de liaison (l'association non aléatoire d'allèles à deux endroits du génome) a été proposé comme un outil prometteur pour la cartographie fine. En dépit du succès de cette approche dans la cartographie de gènes Mendéliens de maladie, son intérêt pour la cartographie de QTL n'a pas encore été prouvé.

Plusieurs chercheurs ont récemment montré l'intérêt d'utiliser des analyses qui utilisent l'information extraite conjointement de la liaison et du déséquilibre de liaison (analyses appelées LDL cartographie). Parmi eux, Farnir et al. (2002), Meuwissen et al. (2002) et Pérez-Enciso (2002) ont étudié la question dans le contexte des pedigrees animaux.

Les objectifs du projet sont (i) de donner une réponse correctement argumentée à la question du choix entre les différentes méthodes publiées qui intègrent liaison et déséquilibre de liaison (ii) de fournir un logiciel adapté aux populations animales qui implémente une analyse de liaison et de déséquilibre de liaison.

Les participants à ce projet sont des généticiens animaux, des statisticiens et des informaticiens.

Nous avons travaillé sur l'analyse des QTL depuis environ une dizaine d'années et nous sommes engagés, depuis 2 ans dans l'utilisation du déséquilibre de liaison pour la cartographie fine des QTL. Nous avons mis au point un simulateur de données qui nous permet de comparer efficacement les méthodes LDL publiées. De plus, nous travaillons sur une idée originale pour incorporer le déséquilibre de liaison dans une analyse de liaison. Des résultats très encourageants sur la longueur de l'intervalle de confiance du QTL, obtenus dans une analyse utilisant uniquement le déséquilibre de liaison, nous conduisent à proposer de programmer notre méthode et à la comparer aux autres.

Le projet est programmé sur 2 années. Il comporte les 5 étapes suivantes : programmation de notre méthode pour le déséquilibre de liaison, intégration d'un processus de sélection dans le simulateur, comparaison des méthodes, analyse de données réelles et publication des résultats

L'unité BIA (Biométrie et Intelligence Artificielle) du département de Mathématiques et Informatique Appliquées de l'INRA est porteuse de ce projet, dans lequel sont engagés deux

unités SAGA (Station d'Amélioration Génétique des Animaux) et SGQA (Station de Génétique Quantitative et Appliquée) du département de Génétique Animale de l'INRA. Les compétences en statistique de l'unité BIA et celles en génétique animale des partenaires sont complémentaires et particulièrement bien adaptées pour ce projet

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

Projet :générique / finalisé

Responsable scientifique (*nom prénom*) MANGIN Brigitte

Fonction et organisme (*intitulé, sigle, Adresse*) **DR INRA, BIA, BP 27, 31326 Castanet-Tolosan cedex**

Tél. :0561285071

Fax : 0561285335

Mel: mangin@toulouse.inra.fr

Liste des partenaires publics :

Nom des laboratoires (intitulé, sigle, nom du Directeur, nom du responsable)	Affiliations : EPST, Université...	Ville
Unité BIA, Michel GOULARD, Brigitte MANGIN	INRA (EPST)	Toulouse
Unité SAGA, Eduardo MANFREDI, Hubert de ROCHAMBEAU	INRA (EPST)	Toulouse
Unité SGQA, Jean-Pierre BIDANEL, Hélène GILBERT	INRA (EPST)	Jouy-en-Josas

Durée du projet : 24 mois

I - FICHE “ RESUME DU PROJET ” (maximum 2 pages)

Titre du projet (maximum 2 lignes) :

Etude génomique et épigénétique de la réponse immunitaire innée chez le porc

Résumé du projet

(contextes socio-économique et scientifique, objectifs, programme des travaux, organisation en tâches) :

La production de nourriture de haute qualité sanitaire, respectant la protection des animaux et l'environnement, est l'un des objectifs de l'élevage. Une attention particulière est mise sur l'amélioration de la santé des animaux. Les outils de la génomique qui permettent d'étudier les interactions hôtes-pathogènes, offrent de nouvelles perspectives pour concevoir des solutions durables aux problèmes existants et émergents en termes de diagnostique, de santé et de sélection animale. Cependant, les outils génomiques dédiées à l'étude de la réponse immunitaire des animaux domestiques sont relativement limités notamment chez le porc. Le premier objectif de ce projet est donc de **développer une puce ADN spécifique du système immunitaire porcin**. Cette puce ADN sera complémentaire de la puce plus généraliste développée dans le cadre d'AGENAE. Cette dernière puce contient à l'heure actuelle plus de 1000 gènes, mais les gènes du système immunitaire y sont peu représentés. La sélection d'animaux sains exige outre le développement d'outils, une meilleure compréhension des interactions hôtes-pathogènes. Les cellules phagocytaires (macrophages et neutrophiles) représentent la première ligne de défense contre les agents pathogènes et leur activité est fortement régulée. Le deuxième objectif de ce projet vise à une meilleure **compréhension de la réponse immunitaire innée des porcelets en étudiant leur régulation à la fois au niveau génomique et épigénétique**. En effet, la régulation des gènes survient au niveau transcriptionnel mais nous postulons que la localisation nucléaire des gènes participe également à leur régulation. Une meilleure connaissance des régulations géniques pourrait contribuer à l'augmentation des défenses immunitaires vis-à-vis des pathogènes et ainsi améliorer la santé animale.

Ce projet associe trois partenaires, les laboratoires INRA de Pharmacologie-Toxicologie et de Génétique Cellulaire qui appartiennent à des Département de recherche différents (Santé animale et Génétique animale) et un laboratoire du CNRS spécialisé en microscopie confocale.

Les objectifs spécifiques de ce projet sont:

- développer une puce ADN spécifique du système immunitaire de porc
- d'utiliser cet outil pour analyser l'expression génique de cellules immunitaires porcines stimulées *in vitro* et *in vivo*
- d'analyser lors de l'activation cellulaire les modifications de la position nucléaire des gènes?
- de rechercher dans quelle mesure ce repositionnement influe sur le niveau d'expression des gènes cibles?

L'originalité de ce projet est d'associer une approche de type génomique utilisant des puces ADN à une analyse plus fondamentale de la régulation nucléaire de la localisation des gènes. En effet dans ce projet nous développerons une puce ADN regroupant des gènes

spécifiques du système immunitaire porcin. Nous utiliserons cet outil pour analyser l'expression des gènes du système immunitaire des cellules immunitaires porcines dans différentes conditions d'activation (cellules non activées, cellules activées in vivo ou in vitro avec différents stimuli). Les gènes montrant une expression différentielle seront étudiés en détail. Nous étudierons la localisation de ces gènes dans les noyaux cellulaires en utilisant l'hybridation in situ en 3 dimensions. Nous souhaitons mettre en évidence une corrélation entre le positionnement nucléaire et l'expression des gènes cibles. Cette association de deux approches complémentaires « Génomique » et « Biologie Cellulaire » devrait permettre d'avoir une meilleure compréhension de la régulation des cellules immunitaires

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

RECHERCHES GENERIQUES

APPROCHES INNOVANTES ET GENOMIQUE

Projet : x générique ; ? finalisé

Responsable scientifique (nom prénom)

Isabelle Oswald

Fonction et organisme (intitulé, sigle, Adresse)

Chargé de Recherche, Laboratoire de Pharmacologie Toxicologie INRA UR 66, BP3, 180
Chemin des capelles, 31931 Toulouse Cedex 9

Tél. : 05 61 25 54 80

Fax : 05 61 25 53 10

Mel: ioswald@toulouse.inra.fr

Liste des partenaires publics :

Nom des laboratoires (intitulé, sigle, nom du Directeur, nom du responsable)	Affiliations : EPST, Université...	Ville
Laboratoire de Génétique Cellulaire (LGC) P. Mulsant M Yerle/ J Gellin	INRA	Castanet Tolosan
Microscopie Confocale IFR 40 A. Trigalet A Jauneau	CNRS	Castanet Tolosan

Liste des partenaires privés :

Nom des Entreprises, nom du responsable	Ville

Durée du projet : 36 mois

I - FICHE “ RESUME DU PROJET ” (maximum 2 pages)

Titre du projet : Génomique fonctionnelle des Cellules souches embryonnaires aviaires

Résumé du projet :

Au niveau des animaux d'élevage, le poulet occupe une place à part tant au niveau de son importance économique dans l'industrie agroalimentaire en France que de la consommation de l'animal et des œufs. Avec le développement des nouvelles technologies en biologie, notamment la génomique, il apparaît désormais réaliste d'envisager l'identification des gènes qui président au développement de l'embryon et qui assurent les différents caractères d'intérêt.

En utilisant le modèle original des cellules souches embryonnaires, il est proposé d'identifier des gènes dont le rôle pourrait être déterminant dans le contrôle de la prolifération embryonnaire et de la mise en place des tissus au cours du développement. Des gènes candidats comme les gènes *oct4*, *nanog* et *stat3* ont été identifiés chez les mammifères, mais non encore identifiés génétiquement et fonctionnellement chez le poulet.

Les principaux objectifs de ce programme sont :

- ?établir une carte d'identité transcriptionnelle de la cellule souche embryonnaire de poulet (CES)
- ?comparer la nature et la fonction des régulateurs identifiés avec ceux connus chez les mammifères (*oct4*, *nanog* et *stat3*, ...)
- ?déterminer fonctionnellement les gènes impliqués dans le contrôle de la pluripotence des CES
- ?identifier les gènes impliqués dans l'émergence et le maintien de la compétence germinale des CES A plus longue échéance,
- ?identifier les mécanismes moléculaires de la régulation de ces gènes clefs
- ?rechercher leur partenaire protéique

Ces différents objectifs s'appuient sur les technologies de culture cellulaire et de biologie moléculaire, bien maîtrisées dans les deux laboratoires partenaires. Parmi les types cellulaires utilisés, on peut mentionner les CES, cellules souches embryonnaires de poulet en prolifération, les EB, cellules souches embryonnaires induites *in vitro* à différencier, des cellules souches aviaires germinales issues des gonades différenciées.

La validation fonctionnelle de ces gènes pourra être menée dans une optique de génétique somatique, notamment par la modification des cellules souches par des vecteurs de sur-expression ou par interférence RNAi. Comme l'embryon de poulet se prête particulièrement bien à des expériences de biologie du développement, les cellules souches modifiées génétiquement sont alors un outil puissant pour évaluer l'importance de tel ou tel gène dans ce développement précoce.

L'identification de ces gènes et de leur rôle au cours du développement précoce viendra compléter l'approche de génomique fonctionnelle développée pour l'espèce poulet au niveau tissulaire et seront utilisés comme assistants de la sélection agronomique.

Projet : x générique ; ✗ finalisé

Responsable scientifique PAIN Bertrand

Chargé de Recherche, CR1 INRA
Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire
UMR 5161 CNRS -ENS Lyon - UMR 1237 INRA
Ecole Normale Supérieure de Lyon
46, Allée d'Italie
69364 Lyon cedex 07

Tél. : 0 472 728 833

Fax : 0 472 728 080

Mel:bpain@ens-lyon.fr

Liste des partenaires publics :

Nom des laboratoires (intitulé, sigle, nom du Directeur, nom du responsable)	Affiliations : EPST, Université...	Ville
<p>Porteur du projet : B. Pain Oncogénèse et Développement Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire, UMR 5161 CNRS -ENS Lyon - UMR 1237 INRA, Responsable : J. Samarut Directeur : Pr. E. Gilson</p> <p>Partenaire 1 : O. Gandrillon Laboratoire ‘Signalisations et identités cellulaires’ Centre de génétique moléculaire et cellulaire UMR CNRS 5534 Directeur : Dr. Couble</p>	<p>Ecole Normale Supérieure de Lyon 46, Allée d’Italie 69364 Lyon cedex 07</p> <p>Université Claude Bernard Lyon I, Bat 741 43, boulevard du 11 Novembre 1918 69622 Villeurbanne Cedex</p>	<p>Lyon</p> <p>Lyon</p>

Durée du projet : 36 mois

I - FICHE “ RESUME DU PROJET ” (maximum 2 pages)

Titre du projet (maximum 2 lignes) : Cartographie fine de régions QTL des ruminants

Résumé du projet

(contextes socio-économique et scientifique, objectifs, programme des travaux, organisation en tâches) :

Les programmes de cartographie du génome, réalisés au niveau international au cours des 10 dernières années chez les ruminants apportent une information moléculaire susceptible d'améliorer l'efficacité technique et économique de la sélection. Ainsi, des cartes génétiques basées sur des marqueurs microsatellites ont permis de révéler de nombreux Quantitative Trait Loci (QTL) responsables de la variabilité des caractères d'intérêt agronomique.

Au sein du Département de Génétique Animale (DGA), le laboratoire de Génétique biochimique et de Cytogénétique (LGBC) a pour mission de développer l'analyse structurale et fonctionnelle des génomes bovins, ovins, caprins et équins. Ces travaux de génomique ont pour objectifs l'identification et l'étude des gènes impliqués dans la variabilité des caractères d'élevage et de production, dans l'étiologie de certaines affections et anomalies et dans la résistance aux maladies. Il est en charge, en collaboration avec la Station de Génétique Quantitative et Appliquée (SGQA) et la Station d'Amélioration Génétique des Animaux (SAGA), de plusieurs programmes bovins et ovins de détection de gènes et QTL qui ont globalement permis d'identifier plus d'une centaine de régions d'intérêt, certaines régions étant communes aux bovins et ovins, parfois pour un même QTL.

Ces résultats de primo détection sont déjà exploités dans un programme de Sélection Assistée par Marqueurs (SAM) mis en place par l' Union Nationale des Coopératives d'Élevage et Insémination Animale (UNCEIA) et l'INRA. Cependant, la connaissance des gènes et des mutations causales impliquées permettrait de multiplier l'efficacité de la SAM d'un facteur 4 environ. A défaut, la sélection basée sur des déséquilibres de liaison devrait présenter une efficacité proche. La cartographie fine des QTL est donc stratégique : elle est la première phase vers l'identification des mutations causales et, à plus court terme, elle est le facteur clé de l'efficacité de la SAM.

C'est pourquoi le LGBC, la SGQA et la SAGA se proposent de mettre en place un projet à vocation finalisée, global et systématique, ayant pour objectif la cartographie fine de 90 QTL répartis sur 40 régions chromosomiques. Ce nombre relativement élevé est à la fois nécessaire et réaliste : d'une part, tous les QTL inclus dans ce projet ont une importance prouvée, d'autre part un taux d'échec important est prévisible, réduisant le nombre de régions analysées au fur et à mesure de l'avancement du projet. Enfin, ce nombre élevé permet d'envisager une organisation optimale des travaux et le recours à la robotique.

Le projet comportera deux phases de cartographie fine à l'aide de microsatellites, issus de la bibliographie et produits essentiellement *in silico*. Une troisième phase plus ciblée sera alors conduite afin de développer des marqueurs SNP et de définir des haplotypes en déséquilibre de liaison avec les phénotypes. Les principales retombées escomptées du projets sont de ce fait :

la cartographie fine d'une vingtaine de régions (~40 QTL), améliorant l'efficacité de la SAM et ouvrant des perspectives pour l'identification des mutations causales.

la constitution de jeux de marqueurs SNP de ces régions, utilisables en sélection, permettant ainsi d'augmenter l'efficacité de la SAM et d'en réduire le coût.

Projet : finalisé

Responsable scientifique : BOICHARD Didier
Fonction et organisme Chef de département Génétique Animale.
 Station de Génétique Quantitative et Appliquée
 INRA Centre de recherche de JOUY EN JOSAS
 78350 JOUY EN JOSAS

Tél. : 01 34 65 28 42 Fax : 01 34 65 22 10

Mel: boichard@dga.jouy.inra.fr

Chef de projet : SCHIBLER LAURENT
Organisme : Laboratoire de Génétique Biochimique et de Cytogénétique.
 INRA Centre de recherche de JOUY EN JOSAS
 78350 JOUY EN JOSAS

Tél. : 01 34 65 25 73 Fax : 01 34 65 24 78

Mel: schibler@jouy.inra.fr

Liste des partenaires publics :

Nom des laboratoires (intitulé, sigle, nom du Directeur, nom du responsable)	Affiliations : EPST, Université...	Ville
Laboratoire de Génétique Biochimique et Cytogénétique LGBC (Edmond CRIBIU, Laurent SCHIBLER)	INRA	Jouy-en-Josas
Station de Génétique Quantitative et Appliquée SGQA (Jean-Pierre BIDANEL, Didier BOICHARD)	INRA	Jouy-en-Josas
Station d'Amélioration Génétique des Animaux SAGA (Edouardo MANFREDI, Francis BARILLET)	INRA	Toulouse

Liste des partenaires privés :

Nom des Entreprises, nom du responsable	Ville
Union Nationale des Coopératives d'Élevage et Insémination Animale UNCEIA (Maurice BARBEZANT, Alain MALAFOSSE)	Paris
Laboratoire d'Analyses Génétiques pour les Espèces Animales LABOGENA (Marie-Yvonne BOSCHER, Yves AMIGUES)	Jouy-en-Josas

Durée du projet : 30 mois