

Acronyme du projet (bref nom de 12 caractères au plus) **GenOvul**

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

Projet : générique ; ~~finalisé~~

Titre du projet

Exploitation de la variabilité génétique intra et inter-espèces pour l'étude du déterminisme génétique du taux d'ovulation

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

Philippe MULSANT, CR1 INRA

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

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

Chez les mammifères, la folliculogenèse ovarienne qui conduit à l'ovulation d'oocytes matures est un processus long et complexe régulé à différents niveaux. Les mécanismes qui sous-tendent la sélection d'un ou plusieurs follicules dominants ainsi que la régulation du nombre de follicules ovulatoires sont très mal connus. Une possibilité pour explorer ces mécanismes est d'étudier le déterminisme génétique du taux d'ovulation et sa variabilité, au sein d'une même espèce et entre espèces.

Dans ce projet, nous proposons d'étudier le déterminisme génétique qui sous-tend la différence de taux d'ovulation entre des races différentes d'une même espèce (mouton) et entre différentes espèces (bovins et porcins).

Nous proposons d'abord d'étudier le déterminisme génétique associé à la variabilité du taux d'ovulation chez la brebis en utilisant deux modèles génétiques présentant une augmentation du taux d'ovulation : Booroola et Lacaune. Dans le modèle Booroola, la mutation causale, responsable de l'hyperprolificité, a été identifiée dans le récepteur BMPR-1B. Nous proposons ici d'identifier les cibles de BMPR-1B en comparant le transcriptome de cellules de la granulosa provenant de brebis porteuses ou non de la mutation, en présence ou en absence de BMP4 (ligand de BMPR-1B). Ces expériences vont nous permettre de mieux comprendre le mécanisme par lequel le taux d'ovulation est augmenté par cette mutation. Dans le modèle Lacaune, la présence d'un gène majeur au sein d'une région chromosomique de 2 Mb du chromosome 11 a été identifiée, mais aucune donnée n'est disponible ni sur le fonctionnement de l'axe hypothalamus-hypophyse-ovaire, ni sur les mécanismes qui sous-tendent l'augmentation du nombre de follicules ovulatoires. Pour explorer ce fonctionnement et ces mécanismes, nous allons d'abord recueillir des informations sur les profils endocrinologiques de ces animaux en mesurant les taux d'oestradiol, de progestérone, de FSH et de LH à différents stades du cycle sexuel, chez des animaux de type sauvages ou homozygotes pour la mutation. Ensuite, nous identifierons, parmi les gènes présents dans cette région de 2 MB, ceux qui sont exprimés dans l'un des trois principaux compartiments impliqués dans la fonction de reproduction chez la femelle : hypothalamus, hypophyse et follicules ovariens. Puis, nous séquencerons les gènes candidats expressionnels, qui sont aussi positionnels, chez des animaux porteurs homozygotes ou non porteurs pour identifier la mutation causale. Nous comparerons les réponses à BMP-4, en terme de sécrétion de progestérone, des cellules de granulosa de brebis porteuses ou non. Enfin, nous générerons des animaux porteurs d'une ou plusieurs mutations, afin de tester l'additivité des effets de ces mutations.

Dans la deuxième partie de ce projet, nous allons comparer le transcriptome de follicules ovariens de porcins et de bovins car le déroulement de leur folliculogenèse et leur taux d'ovulation sont très différents. Nous savons déjà que les patrons d'expression de certains gènes bien connus sont très semblables (LH-R, aromatasé, PAPP-A, IGF BP2, ...) ou au contraire diffèrent fortement (IGF-I, IGFBP-5, IGF type II) entre ces deux espèces pendant les phases de croissance ou d'atrésie. Nous proposons de réaliser une analyse systématique, sinon exhaustive, de l'expression des gènes au niveau du transcriptome pendant la croissance folliculaire et l'atrésie dans ces deux espèces. La comparaison des résultats obtenus dans l'une et l'autre espèce nous permettra d'identifier les gènes dont les profils d'expression sont semblables ou au contraire différents ; les premiers correspondent

probablement à des fonctions fortement conservées, et les seconds sont sans doute impliqués dans des mécanismes responsables, au moins en partie, des différences de folliculogenèse entre ces deux espèces. De plus, cette comparaison nous permettra de tester différentes hypothèses comme celle d'une contribution différente du système de signalisation BMP dans les espèces mono- versus poly-ovulantes. Enfin, cette approche apportera de nouvelles informations sur la régulation de l'expression des gènes pendant la croissance folliculaire et l'atrésie et ouvrira la voie à de futures études sur les promoteurs de ces gènes.

Mots-clés (5 maximum) :

Ovulation, génétique, variabilité, espèces, races

NOM et prénom du coordinateur de projet :
Philippe MULSANT

Titre : CR1 INRA

Tel : 05 61 28 51 14

Fax : 05 61 28 53 08

e-mail : mulsant@toulouse.inra.fr

Institution (Unité), Entreprise :

**Adresse : INRA, Laboratoire de Génétique cellulaire
Auzeville BP 27
31326 Castanet Tolosan**

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

EQUIPES PARTENAIRES :

Equipe N°	Nom Prénom du correspondant principal par équipe	Titre ou grade, Appartenance	Directeur d'unité	Adresse
1	Mulsant Philippe	CR1	Philippe Mulsant	INRA LGC 31326 Castanet
2	Monget Philippe	DR2	Danielle Monniaux	INRA PRC 37380 Nouzilly
3	Bodin Loys	IR1	Edouardo Manfredi	INRA SAGA 31326 Castanet-Tolosan