

Recherche d'associations entre microARNs, variants génétiques et QTL laitiers chez les bovins, caprins et ovins

Association between microRNAs, genetic variants and dairy QTL in bovine, caprine and ovine species

BOURDON C. (1), BOUSSAHA M. (1), RUPP R. (2), SANCHEZ M-P. (1), TRIBOUT T. (1), BARDOU P. (2, 3), AUJEAN E. (1), TOSSER-KLOPP G. (2), LE PROVOST F. (1)

(1) GABI, INRA, AgroParisTech, Université Paris-Saclay, Jouy-en-Josas, France

(2) GenPhySE, Université de Toulouse, INRA, ENVT, Castanet-Tolosan, France

(3) Sigeneae, INRA, Castanet-Tolosan, France

Contribution égale de Le Provost F. et Tosser-Klopp G.

INTRODUCTION

La sélection génomique est un levier pertinent et pérenne pour moduler la production laitière tant sur le plan quantitatif que qualitatif, dans les contextes scientifique, agronomique et sociétal actuels. Elle repose en partie sur les informations données par de nombreux marqueurs génétiques utilisés pour prédire la valeur génétique d'animaux choisis comme potentiels candidats à la sélection. La précision de la sélection pourrait être accrue *via* la découverte de mutations causales responsables de la variabilité génétique de caractères et leur ajout dans les modèles de prédiction de valeurs génétiques. Des régions génomiques ayant un effet sur ces caractères quantitatifs (QTL) d'intérêt pour les espèces d'élevage ont été définies. Dans la plupart de ces QTL, les mutations candidates sont identifiées dans des régions non-codantes, parmi lesquelles des gènes de microARN. Ces petits ARNs non-codants ont un rôle de régulation post-transcriptionnelle et donc impactent l'expression de gènes. L'objectif est d'analyser des mutations de gènes de microARNs situés dans des QTL laitiers avec pour but d'identifier de nouveaux biomarqueurs pour une sélection plus précise, mais aussi de comprendre les mécanismes moléculaires des effets de ces variants.

1. MATERIEL ET METHODES

1.1. BASE DE DONNEES

Dans un premier temps, une base de données répertoriant l'ensemble des microARNs publiés chez trois espèces étudiées (bovine, caprine, ovine) a été réalisée. Elle permet d'effectuer une recherche de microARN selon plusieurs options de tris non disponibles dans miRBase, la base de données actuellement la plus utilisée pour les microARNs. Il est en effet possible de choisir les microARNs selon les tissus dans lesquels ils ont été découverts, selon la race ou encore l'âge des animaux, ou même selon les facteurs étudiés dans la/les publication(s) ayant permis d'identifier ces microARNs (alimentation, présence d'une infection...).

1.2. DETECTION DES VARIANTES

Les variants de microARNs localisés dans des régions QTL laitiers chez ces trois espèces ont été identifiés grâce à un pipeline bio-informatique que nous avons développé. Cette étude a été réalisée à partir des fichiers VCF regroupant l'ensemble des variants génétiques (Boussaha *et al.*, 2016, projet VarGoats : <http://www.goatgenome.org/vargoats.html>) et des données de localisation des régions de QTL laitiers (Martin *et al.*, 2017, Sanchez *et al.*, 2017) des trois espèces étudiées. Ensuite, les variants situés dans des gènes de microARNs exprimés dans la glande mammaire (Le Guillou *et al.*, 2014, Mobuchon *et al.*, 2015) ont été sélectionnés.

2. RESULTATS

2.1 BASE DE DONNEES

La base de données de l'ensemble des microARNs des bovins, caprins et ovins est à jour : elle contient 9 959 microARNs matures pour les trois espèces, alors que la base

de données miRBase regroupe seulement un total de 1 634 microARNs matures chez l'ensemble de ces trois espèces. Les possibilités de filtrage des données sont également plus importantes dans le cas de notre base de données, avec notamment un filtre possible pour plus de 30 tissus et 20 races différents. Les caractères laitiers étant étudiés dans le cadre de ce projet, les stades de lactation sont ajoutés lorsqu'ils sont précisés dans les publications. Cette base sera accessible publiquement et mise à jour régulièrement, au regard des diverses publications décrivant de nouveaux microARNs.

2.2 VARIANTES GENETIQUES BOVINS

Les fichiers VCF pour les bovins rassemblent plus de 28 millions de variants génétiques (changements d'une paire de base –SNPs– et petites insertions et délétions). Grâce au pipeline bio-informatique et donc aux critères choisis, 6 734 variants ayant une fréquence supérieure à 0,01 (soit 1%) ont été détectés chez les bovins. Parmi eux, 13 variants sont situés dans des microARNs matures et 24 dans des précurseurs de microARN. Le nombre de variants situés dans des régions flanquantes (des régions situées de part et d'autre des précurseurs de microARN) de tailles fixées arbitrairement, de 50 à 1 000 paires de bases, a été évalué (tableau 1).

Tableau 1 : Nombre de variants découverts et position autour du précurseur de microARN (en paires de bases -pb)

Position variants	Nombre de microARNs	Nombre de variants	Nombre variants fréquence $\geq 10\%$
Précurseur	27	37	16
± 50 pb	44	89	59
± 100 pb	64	169	119
± 500 pb	85	708	601
$\pm 1 000$ pb	87	1378	1321

CONCLUSION

Ces travaux ont permis de lister l'ensemble des microARNs découverts chez ces espèces ainsi que d'identifier chez les bovins des variants génétiques de microARNs localisés dans des QTL laitiers et exprimés dans la glande mammaire. Ces variants pourront être utilisés dans le but d'affiner la sélection génomique. La présence de variants détectés par les étapes présentées ici sera validée grâce au génotypage, par puces à SNPs, d'animaux phénotypés et donc à l'association entre le variant génétique et le phénotype d'intérêt. Ces génotypages s'effectueront sur un plus grand nombre d'animaux, également avec des races différentes de celles étudiées lors de la détection des variants. Les travaux sur les caprins et ovins sont en cours, avec la même méthodologie.

Programme miRQLait : financement APIS-GENE ; INRA.

Boussaha M. et al., 2016. Genet. Sel. Evol., 48:87

Le Guillou S., et al., 2014. PLoS One. 9:e91938

Martin P., et al., 2017. Sci Rep. 7:1872

Mobuchon L., et al., 2015. PLoS One. 10:e0140111

Sanchez M-P., et al., 2017. Genet. Sel. Evol., 49:68