

# **ANALYSE DU GENOME DES ANIMAUX D'ELEVAGE : PRESENTATION DU PROGRAMME AGENAE**

**P. SELLIER, C. CHEVALET, C. VALIN**  
**INRA - 147 rue de l'Université - 75338 Paris cedex 07**

## **ENJEUX ET OBJECTIFS**

L'amélioration de la rentabilité de l'élevage, de l'acceptabilité de la conduite des troupeaux et de la qualité des produits d'origine animale nécessitent une maîtrise accrue de la reproduction, de l'alimentation, de la santé et du bien-être animal.

Cette maîtrise reposera sur une connaissance approfondie des grandes fonctions physiologiques des espèces domestiques et des interactions entre ces fonctions. L'accès à cette connaissance renouvelée devra faire appel aux nouvelles approches systématiques de la génomique, et à une démarche globale intégrant différents niveaux d'organisation, depuis la fonction des gènes jusqu'aux fonctions complexes de l'organisme en interaction avec son environnement.

Un autre défi majeur pour l'élevage européen, qui doit être posé dans un contexte de compétition internationale intense, est de gérer la diversité génétique des espèces et des populations, en s'appuyant sur l'identification des variants des gènes contribuant de façon importante à la sensibilité ou à la résistance des animaux aux maladies et à la qualité des produits. La connaissance de ces gènes et la capacité d'en décrire le polymorphisme dans les populations sont déjà devenues des éléments qu'il est indispensable d'intégrer dans les systèmes d'information génétique et qui devront être progressivement pris en compte de façon systématique.

Ces objectifs ambitieux, communs aux physiologistes et aux généticiens de l'INRA et du CIRAD, requièrent l'identification et la caractérisation du plus grand nombre possible de gènes qui gouvernent les grandes fonctions de l'organisme, l'analyse de leurs modes d'expression conjointe et la description de leur polymorphisme dans les populations. Cela nécessite simultanément l'accès aux outils technologiques de la génomique et un changement de point de vue dans la démarche scientifique.

Le programme AGENAE a pour but de relever ces défis majeurs pour l'avenir de l'élevage européen.

## **LE CONTEXTE INTERNATIONAL**

A la suite des programmes internationaux de cartographie génétique (PIGMAP, BOVMAP, CHICKMAP, SALMAP, et leurs prolongements dans le cadre du 4ème programme cadre, PCRDT) promus par l'Union Européenne dans les années 90 et dont l'INRA a été un partenaire majeur, les laboratoires européens ont acquis la meilleure place dans la compétition internationale. La politique européenne lors du 5ème PCRDT excluant l'étude des génomes animaux tandis que les pouvoirs publics soutenaient aux Etats Unis (en février 1999) le lancement d'un programme de caractérisation systématique des gènes de ces espèces, a entraîné un retard important pour l'Europe.

Un bilan des principales initiatives internationales en cours ou sur le point de démarrer indique clairement cet état de fait, les contributions d'équipes européennes étant surtout attachées à des travaux focalisés sur un nombre limité de gènes déjà identifiés. Aujourd'hui, la Chine et les Etats-Unis annoncent le lancement de projets de grand séquençage des génomes porcins et bovins auxquels les britanniques et les danois tentent de s'associer.

## **LES ATOUTS FRANÇAIS**

D'ores et déjà en France, les équipes concernées par les projets de génomique animale sont largement coordonnées au sein de l'INRA et dans les unités mixtes de recherche impliquant l'INRA. Plus de cinquante équivalents temps plein (ETP) chercheurs sont déjà engagés dans les premières étapes du programme (préparation des banques multitissus, premières analyses fonctionnelles et lancement des travaux de cartographie physique). Les perspectives d'engagement dans les thématiques génomiques et post-génomiques indiquent un potentiel de 120 à 150 ETP chercheurs à l'INRA sans compter les équipes du CIRAD impliquées dans le programme.

De plus, depuis la loi sur l'élevage de 1966, l'INRA est intimement associé avec les partenaires professionnels et les pouvoirs publics dans le dispositif national d'amélioration génétique des animaux d'élevage qui a hissé la France aux premiers rangs dans le monde.

## LE CHOIX DES ESPECES

Le choix des espèces retenues pour un investissement en génomique (bovin, porcin, poulet, truite) procède des engagements précédents (cartographie des génomes), ainsi que de la situation internationale où la France s'est jusqu'ici tenue aux avant-postes avec les USA, les Pays-Bas et l'Allemagne dans le domaine de l'amélioration génétique. Ces quatre espèces mobilisent la majeure partie des équipes scientifiques des différents départements du secteur « Animal et Produits Animaux » et font l'objet de priorités exprimées par l'INRA.

Le choix de quatre espèces aussi différentes (un mammifère ruminant, un mammifère monogastrique, un oiseau et un poisson) permettra d'aborder l'étude des grandes fonctions dans le cadre d'une physiologie moléculaire évolutive à travers le suivi du rôle de gènes orthologues entre ces différentes espèces, et d'apporter des éclairages complémentaires aux études concernant les génomes mieux connus, l'homme et la souris d'une part, et des organismes modèles comme le nématode *C. elegans* et la mouche *D. melanogaster*, d'autre part. De nombreux thèmes de recherche (déterminisme du sexe, déterminisme génétique de l'ovulation, mécanisme d'action des hormones, empreinte génétique, interactions entre métabolisme et grandes fonctions,...) offrent d'ailleurs autant d'intérêt en agronomie qu'en médecine ; la recherche médicale peut en effet bénéficier de modèles animaux parfois plus pertinents que les rongeurs. Ces travaux pourront se développer en collaboration avec l'INSERM et le CNRS.

## L'ORGANISATION SCIENTIFIQUE DU PROGRAMME

Le programme s'articule autour de deux axes :

### 1. les programmes génériques permettront :

- d'identifier et de caractériser les gènes exprimés,
- de mettre au point les méthodes qui permettent de réaliser ces travaux en routine,
- d'enrichir la connaissance relative aux structures des génomes,
- d'établir une cartographie des gènes et de mettre au point les méthodes de recherche du polymorphisme génique.

2. les programmes à vocation finalisée sur l'expression des gènes et la structure des génomes viseront à la caractérisation génétique des populations animales (recherche systématique des polymorphismes dans les gènes identifiés, maîtrise d'un procédé de génotypage à grande échelle, études méthodologiques sur l'utilisation des génotypes à des fins d'amélioration génétique) et à la conduite d'investigations de caractère systématique sur les grandes fonctions physiologiques intéressant l'élevage en faisant appel aux voies nouvelles de la génomique fonctionnelle.

Si le premier axe qui correspond à une amélioration de la connaissance des gènes et génomes est indispensable, c'est au travers du second axe que l'on voit apparaître les applications qui devraient se traduire par une modification profonde des méthodes de sélection puisque l'on connaîtra la valeur génétique potentielle dès le stade embryonnaire. Le testage sur la descendance n'apparaissant plus que comme une recherche de confirmation de cette valeur. D'autre part, la connaissance de la corrélation entre polymorphisme génotypique et polymorphisme phénotypique permettra d'orienter la sélection à la demande (exemples : amélioration de la fertilité, résistance aux mammites, ...).

## LA MISE EN ŒUVRE DU PROGRAMME

Le programme AGENAE est piloté dans le cadre d'un Groupement d'Intérêt Scientifique (G.I.S) constitué entre l'INRA, le CIRAD et les partenaires professionnels de l'élevage impliqués dans la conduite du programme et dans ses applications.

L'orientation générale et la validation des options globales sont assurées par un Comité Stratégique, réunissant des représentants des institutions participant à la convention fondatrice du G.I.S.. Ce Comité s'appuie sur un Conseil Scientifique, composé majoritairement de personnalités scientifiques européennes reconnues et extérieures au programme AGENAE.

Le Comité stratégique s'appuie sur un Directoire opérationnel pour la conduite des programmes de recherche. Ce Directoire est l'équipe chargée de la conception, de la coordination et de l'animation opérationnelle des programmes initiés dans le cadre du GIS.

Le Directoire opérationnel s'appuie sur un certain nombre de comités (par thématique ou par espèce) qui précisent la définition des actions, assurent le suivi des travaux et contribuent à l'animation scientifique.

## **LE PARTENARIAT**

Au niveau national, le programme AGENAE implique un partenariat fort avec les structures publiques nationales (Consortium National de Recherche en Génomique, réseau des génopôles), le CEA (développement et réalisation de bio-puces), et les équipes des autres instituts avec lesquelles des projets ciblés de génomique fonctionnelle seront conduits (CNRS, INSERM).

Le programme impliquera également des partenaires professionnels du monde de l'élevage comme la Confédération Nationale de l'Elevage (Fédération Nationale Bovine, Fédération Nationale des Producteurs de Lait, Union Nationale des Coopératives d'Elevage et d'Insémination Animale, INTERBEV, Centre National Interprofessionnel de l'Economie Laitière, ...), et l'Interprofession de l'Aquaculture.

Au niveau international, un partenaire privilégié est l'A. R. S. (Agricultural Research Service) américain qui développe un projet comparable au programme AGENAE. Cette collaboration concerne la thématique « structure des génomes » mais aussi le partage des matériels et des informations sur les transcriptomes. D'autres collaborations formalisées et déjà en place sur la cartographie systématique des génomes seront poursuivies (avec les Universités du Minnesota et du Nevada, notamment).

Au niveau européen des initiatives similaires à AGENAE ont par ailleurs été prises, en Grande Bretagne, en Allemagne, aux Pays-Bas notamment. Pour atteindre l'objectif commun, il est nécessaire d'envisager un projet de dimension européenne. Des contacts sont pris pour élaborer un programme susceptible d'être éligible aux prochains appels d'offres de l'Union Européenne (6<sup>ème</sup> PCRD).

## **LES ACTEURS DU GIS**

Le réseau national constitué sous forme de groupement d'intérêt scientifique a vocation à travailler sur quatre espèces (bovins, porcins, poule, poisson). Dans un premier temps, le volontarisme des professionnels des secteurs des bovins et de la truite permet de démarrer avec ces deux ensembles de partenaires.

Le contrat de création du GIS signé en mai 2002 prévoit les participations suivantes :

- 50 % pour les organismes publics de recherche (INRA, CIRAD)
- 50 % pour les structures professionnelles
  - une société privée\* APIS-GENE rassemblant les acteurs de la filière bovine,
  - l'interprofession de l'aquaculture.

Il sera complété par la création d'une société de valorisation qui portera la propriété des résultats non génériques et aura en charge leur valorisation. Les résultats de la recherche générique seront librement publiés.

## **LE FINANCEMENT DU PROGRAMME**

Le budget prévisionnel du programme est de 50 millions d'Euros dont la moitié sera financée par les organismes de recherche publique, 13 millions d'Euros par le ministère de la Recherche et plus de 9 millions d'Euros par les professionnels. Le ministère chargé de l'agriculture soutiendra en outre des programmes particuliers.

---

\* actionnaires : UNCEIA (Union nationale des coopératives d'élevage d'insémination animale), CNIEL (Interprofession du lait), INTERBEV (Interprofession des bovins et de la viande), Institut de l'élevage, Confédération Nationale de l'Elevage.