



HAL
open science

**Les microARNs de la glande mammaire et du lait.
Convergence vers la définition d'une signature
multi-espèces spécifique de la fonction de lactation**

Sandrine Le Guillou, Lenha Mobuchon, Sylvain Marthey, Denis Laloë, Céline Bourdon, Mekki Boussaha, Gwenola Tossier, Marine Gele, Marion Boutinaud, Christine Leroux, et al.

► **To cite this version:**

Sandrine Le Guillou, Lenha Mobuchon, Sylvain Marthey, Denis Laloë, Céline Bourdon, et al.. Les microARNs de la glande mammaire et du lait. Convergence vers la définition d'une signature multi-espèces spécifique de la fonction de lactation. Journées Scientifiques du Département de Génétique Animale, Oct 2018, Dienné, France. 2018. hal-02790505

HAL Id: hal-02790505

<https://hal.inrae.fr/hal-02790505v1>

Submitted on 5 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

LE GUILLOU S.¹, MOBUCHON L.¹, MARTHEY S.¹, LALOE D.¹, BOURDON C.¹, BOUSSAHA M.¹,
TOSSER-KLOPP G.², GELE M.⁵, BOUTINAUD M.⁴, LEROUX C.³, LE PROVOST F.¹

¹ UMR 1313 GABI, INRA, AGROPARISTECH, UNIVERSITÉ PARIS-SACLAY, JOUY-EN-JOSAS, FRANCE - ² UMR 1388 GENPHYSE, INRA TOULOUSE - ³ UMR 1213 HERBIVORES, INRA THEIX - ⁴ UMR 1348 PEGASE, INRA RENNES - ⁵ IDELE, ANGERS

Les microARNs sont des petits ARNs (18-22 nt) non codants, très conservés entre les espèces, impliqués dans la régulation post-transcriptionnelle d'ARNm cibles. Ils jouent un rôle déterminant dans la régulation de l'ensemble des fonctions cellulaires.

Afin de mieux comprendre les mécanismes contrôlant le développement et le fonctionnement de la glande mammaire, les caractérisations de l'ensemble des microARNs exprimés (miRNomes) dans le tissu mammaire de plusieurs espèces (souris, vache, chèvre) en lactation et dans le lait de deux races bovines ont été réalisées par des approches RNA-seq. Leur caractérisation et leur comparaison ont été associées à des analyses de fonction et une évaluation de l'impact de facteurs génétiques (effet race, variants de séquence) et environnementaux (alimentation).

Obtention des miRNomes



Résultats

Glande mammaire en lactation

Caractérisation et comparaison inter-espèces des miRNomes mammaires



⇒ Identification de microARNs espèce-spécifiques

⇒ Mise en évidence de microARNs majeurs conservés entre les espèces, spécifiques des tissus épithéliaux: *miR-16-5p*, *miR-126-5p*, *miR-141-3p*, *miR-200a-3p*, *miR-200b-3p*, *miR-200c-3p*

Comparaison des microARNs les plus abondants dans la glande mammaire et le lait

⇒ Convergence vers une **signature multi-espèces** de la fonction de lactation, basée sur la combinaison de **16 microARNs majeurs communs**

Rangs d'abondance des microARN majeurs dans la glande mammaire et le lait

microARN	Glande Mammaire			Lait	
	1	2	3	1	2
<i>miR-148a-3p</i>	1	1	3	1	1
<i>miR-26a-5p</i>	2	5	8	4	5
<i>let-7a-5p</i>	3	16	18	11	11
<i>miR-21-5p</i>	5	11	27	7	6
<i>let-7b-5p</i>	6	N/A	29	23	24
<i>miR-22-3p</i>	12	7	11	3	3
<i>let-7f-5p</i>	15	17	14	17	15
<i>miR-141-3p</i>	17	13	6	9	4
<i>miR-27b-3p</i>	20	N/A	25	6	7
<i>miR-30a-5p</i>	22	3	15	2	2
<i>miR-200a-3p</i>	23	46	1	25	23
<i>miR-103-3p</i>	27	20	12	24	26
<i>let-7c-5p</i>	28	53	16	34	59
<i>miR-92a-3p #</i>	29	29	71	14	14
<i>miR-186-5p #</i>	31	9	77	5	9
<i>miR-181a-5p</i>	37	8	5	8	8

microARN majeurs chez les ruminants seulement

Ces 16 microARNs sont retrouvés aussi parmi les plus abondants dans des études publiées récemment chez l'Homme et le bovin (Alsaweed et al., 2016; Li et al., 2016)

⇒ 5 microARNs présentant un fort enrichissement dans le lait

Rangs d'abondance

microARN	Glande Mammaire			Lait	
	1	2	3	1	2
<i>miR-191-5p</i>	45	10	61	16	13
<i>miR-30d-5p</i>	48	15	41	13	12
<i>miR-375-3p</i>	59	22	63	15	20
<i>miR-423-5p</i>	69	54	160	19	16
<i>miR-660-5p</i>	100	61	N/A	18	17

⇒ 10 microARNs sont très exprimés dans la glande mammaire mais sont moins abondants dans le lait

Rangs d'abondance

microARN	Glande Mammaire			Lait	
	1	2	3	1	2
<i>miR-143-3p</i>	4	6	4	76	94
<i>miR-23a-3p</i>	8	65	24	86	106
<i>miR-200c-3p</i>	9	43	22	43	45
<i>miR-16-5p</i>	10	31	19	81	81
<i>miR-126-5p</i>	11	12	23	419	431
<i>let-7g-5p</i>	14	35	10	51	58
<i>miR-24-3p</i>	16	66	21	124	164
<i>miR-29a-3p</i>	21	52	7	53	47
<i>miR-200b-3p</i>	24	34	9	111	131
<i>let-7i-5p</i>	26	26	13	60	55

Lait bovin

Projet GenmiRLait
AAP GA 2015

Caractérisation et comparaison des miRNomes du lait de vaches Holstein et Normande

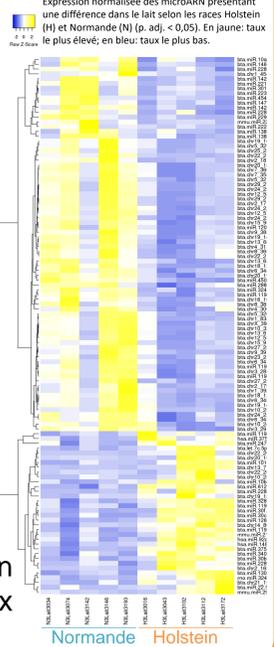
⇒ La liste des microARNs du lait est commune aux deux races mais avec des abondances différentes
⇒ Description exhaustive, avec de nouvelles données grâce à l'utilisation de la base RumimiR



RumimiR Bourdon et al., in prep

↳ Base de données listant l'ensemble des microARNs des bovins, caprins et ovins décrits dans la littérature

⇒ Des variations génétiques du miRNome du lait selon les races, avec 110 microARNs présentant des taux significativement différents ($p < 0,05$), à 3 ans



Fonction et modulation des microARNs majeurs

⇒ L'analyse des cibles prédites de ces microARNs (outils TargetScan 7.2 et Diana MirPath_v3) met en évidence leur rôle important dans la **régulation de processus cellulaires clés au moment de la lactation**, en particulier la biosynthèse et le métabolisme des acides gras, les processus des protéines et la biosynthèse des glycanes.

⇒ 5 microARNs majeurs ont des rôles associés à l'**immunité**, avec notamment une implication dans la réponse immunitaire innée et acquise: *miR-21*, *miR-27b*, *miR-92a*, *miR-181a* et *let-7i* (Kosaka et al., 2010; Na et al., 2015; Perri et al., 2018)

⇒ Chez le bovin: 6 microARNs présentant des variants de séquence sont associés à des **QTL laitiers** (Bourdon C., PhD; Projet miRQTLait, Apis-Gene 2017-2020)

Taux butyreux	<i>miR-30d-5p</i> , <i>miR-126-5p</i> , <i>miR-141-3p</i> , <i>miR-200c-3p</i> , <i>let-7a-5p</i> , <i>let-7b-5p</i>
Taux protéique	<i>miR-30d-5p</i> , <i>miR-126-5p</i> , <i>let-7a-5p</i> , <i>let-7b-5p</i>
Matière grasse	<i>miR-30d-5p</i>
Beta-caséine	<i>miR-126-5p</i>
Mammites (cellules)	<i>miR-141-3p</i> , <i>miR-200c-3p</i>

Chez la chèvre: *miR-22-3p* présentant des variants est associé à un QTL de taux de matière grasse

⇒ Modulation par l'alimentation: *let-7c-5p* et *miR-660-5p* sont des microARNs **nutrirégulés** dans la glande mammaire (Mobuchon et al. PLoS One 2015; Mobuchon et al. PLoS One 2017)

⇒ Représentent des candidats pertinents dans la recherche de **biomarqueurs de la capacité d'adaptation des vaches laitières à un déficit énergétique** (Projet BioMarq'Lait, Casdar 2017-2020)

Conclusion

La comparaison des miRNomes du lait et de la glande mammaire pendant la lactation a permis de mettre en évidence 31 microARNs majeurs clés. Leur étude approfondie apportera des éléments déterminants pour la compréhension de la fonction mammaire et sa régulation, en tenant compte la modulation de leur expression par des facteurs génétiques ou environnementaux et leur impact sur la santé.