

## Méthodes hologénomiques pour prendre en compte le microbiote de l'hôte dans les évaluations génétiques

### Encadrant(e)s:

Dr. Andrea Rau ([andrea.rau@inrae.fr](mailto:andrea.rau@inrae.fr); INRAE GABI, Jouy-en-Josas)

Dr. Mahendra Mariadassou ([mahendra.mariadassou@inrae.fr](mailto:mahendra.mariadassou@inrae.fr); INRAE MaIAGE, Jouy-en-Josas)

Dr. Ingrid David ([ingrid.david@inrae.fr](mailto:ingrid.david@inrae.fr); INRAE GenPhySE, Toulouse)

### • Contexte

Les animaux et leur microbiote forment un organisme composite, appelé holobionte, qui peut être considéré comme l'unité ultime sur laquelle agissent l'évolution et la sélection (Theis et al., 2016). Les gènes de l'hôte et l'environnement influent sur la colonisation, le développement et le fonctionnement des divers microbiotes, qui en retour contribuent à façonner les phénotypes de l'hôte (Estellé et al., 2019). Les phénotypes de l'holobionte résultent donc de l'action combinée des gènes de l'hôte et de ceux de son microbiote, et leur déterminisme peut être exploré en mettant en œuvre des approches d'hologénétiques capables de considérer conjointement les génomes de l'hôte et les métagénomes, et éventuellement leurs interactions ensemble et avec l'environnement. Dans le cadre des systèmes d'élevage respectant les principes de l'agroécologie, les objectifs sont de réduire les empreintes environnementales (émission de gaz à effet de serre, approvisionnement en eau et en énergie, réduction des intrants etc.), les animaux doivent ainsi faire face à des environnements changeants et complexes (changement climatique, diverses ressources nutritionnelles non compétitives, environnement moins contrôlé et moins protecteur contre les pathogènes, etc.). Dans ce contexte, il est important de déterminer la part des composants hôte/microbiote dans la variabilité du déterminisme des phénotypes pertinents dans une perspective agroécologique et de comprendre comment la génétique de l'hôte contrôle le microbiote symbiotique.

**Cette thèse est financée par le projet PEPR Agroécologie et Numérique HOLOBIONTS**, qui cherche à développer des approches hologénomiques intégratives pour la sélection animale, en utilisant les technologies les plus innovantes pour générer, traiter et analyser les ensembles de données génétiques et génomiques de l'hôte et de son microbiote ainsi que les phénotypes et les paramètres environnementaux dans lesquels évoluent les holobiontes.

### • Etat de l'art scientifique

Bien que le génome et le microbiome soient tous deux connus pour contribuer aux caractères d'intérêt agricole, ce dernier pourrait jouer un rôle particulièrement important dans l'explication des similitudes phénotypiques entre parents, car il est physiquement transmis de la mère à la progéniture et est sous contrôle génétique partiel de l'hôte. Par conséquent, l'intégration de la variabilité métagénomique

science for people, life & earth

UMR1313 GABI

Join us

Animal Genetics and  
Integrative Biology unit



Domaine de Vilvert

UMR's website :

78350 Jouy-en-Josas - France

[https://www6.jouy.inrae.fr/gabi\\_eng/](https://www6.jouy.inrae.fr/gabi_eng/)

+33 1 (0) 1 34 65 22 01

dans les modèles de prédiction génomique (et/ou transmissible) est prometteuse pour améliorer les prédictions des phénotypes et des valeurs d'élevage (ou potentiel transmissible). Divers modèles de prédiction génomique ont été proposés ces dernières années pour intégrer des annotations fonctionnelles (Mollandin et al., 2022) ou des caractéristiques omiques intermédiaires (Christensen et al., 2021; David et al., 2020). Une étape clé de ces dernières approches est la construction d'une matrice de similarité entre les individus basée sur les informations sur le microbiote ou, de manière équivalente, l'inclusion d'unités taxonomiques opérationnelles (OTU) comme covariables avec des effets tirés de distributions antérieures. Cependant, il reste encore plusieurs questions qui doivent être étudiées pour évaluer et améliorer ces méthodes à utiliser avec des caractéristiques métagénomiques. En outre, une évaluation approfondie dans une grande variété de scénarios est nécessaire pour identifier les approches les plus efficaces pour prédire avec précision les valeurs génétiques (ou potentiel transmissible) utiles pour la sélection.

- **Question de recherche et méthodologie**

Dans cette thèse, nous chercherons à produire des méthodes innovantes de hologénétique quantitative pour l'intégration des données génomiques avec des connaissances sur le microbiote dans la sélection génomique. Nous chercherons notamment à développer des outils appropriés afin de guider les réponses aux trois questions suivantes :

- (1) Comment simuler de données hologénomiques réalistes ?
- (2) Quelle stratégie utiliser pour la construction de matrices de similarité à partir du microbiote ?
- (3) Quelle combinaison optimale de données génomiques, microbiote, et/ou multi-omique pour la prédiction génomique ou le modèle de transmissibilité ?

L'ensemble des méthodes mises en œuvre cette thèse seront appliquées aux jeux de données générés dans le projet PEPR HOLOBIONTS afin de définir des approches de gestion de la diversité au niveau de la population d'holobiontes pour les systèmes d'agriculture durable. Les développements méthodologiques mentionnés ci-dessus seront réalisés en étroite collaboration et interactions entre les méthodologistes et les biologistes impliqués dans ce projet de thèse et le PEPR HOLOBIONTS, afin de valider et améliorer les méthodes proposées.

Afin de développer et valider nos approches de sélection hologénomique, nous nous appuyerons sur des données animales existantes, ainsi que sur des données simulées. En particulier, nous bénéficierons de l'utilisation de données d'un modèle multigénérationnel de caille japonaise générées dans le projet H2020 GEroNIMO qui est particulièrement bien adapté pour guider les développements méthodologiques. Le cadre de simulation hologénomique le plus approprié sera à développer par le/la doctorant(e), et constituera une des retombées de la thèse. A terme, d'autres données produites au sein du PEPR HOLOBIONTS permettront d'autres validations des approches développées, ainsi que leur dissémination auprès de la communauté scientifique.

science for people, life & earth

UMR1313  
GABI  
Animal  
Genetics and  
Integrative Biology  
unit

Domaine de Vilvert

78350 Jouy-en-Josas -  
France

+33 1 (0) 1 34 65 22 01

Join us



UMR's website ;

[https://www6.jouy.inrae.fr/gabi\\_eng/](https://www6.jouy.inrae.fr/gabi_eng/)



INRAE

- **Environnement de travail**

Cette thèse offrira au/à la jeune scientifique une formation doctorale axée sur l'intégration d'information biologique complexe dans des méthodes de sélection génomique. Des modules de formation plus spécifiques à l'analyse des données microbiote ou génomiques pourront également être suivis, ainsi que de programmation (en particulier en R et C++) si nécessaire.

La thèse sera réalisée sur le site INRAE de Jouy-en-Josas à la fois dans l'Unité GABI (Génétique Animale et Biologie Intégrative) avec Andrea Rau et dans l'Unité MaIAGE (Mathématiques et Informatique Appliquées du Génome à l'Environnement) avec Mahendra Mariadassou, ainsi qu'avec un co-encadrement à distance dans l'Unité GenPhySE (Génétique Physiologie et Systèmes d'Élevage) avec Ingrid David. Nous nous appuierons notamment sur des réunions régulières en visioconférences ainsi que de séjours courts à Toulouse pour faciliter les interactions entre le/la doctorant(e) et l'équipe d'encadrement.

Le/La doctorant(e) disposera des moyens informatiques nécessaires et de l'environnement scientifique de son équipe de recherche à Jouy en Josas. Le/la jeune scientifique sera intégré(e) dans différents groupes de travail sur l'analyse des données -omiques et la prédiction génomique.

- **Références**

Christensen *et al.* (2021) Genetic evaluation including intermediate omics features. *Genetics* 219, iyab130. <https://doi.org/10.1093/genetics/iyab130>

Christensen and Lund (2010) Genomic prediction when some animals are not genotyped. *Genet. Sel. Evol.* 42, 2. <https://doi.org/10.1186/1297-9686-42-2>

David *et al.* (2020) Inclusive inheritance for residual feed intake in pigs and rabbits. *J. Anim. Breed. Genet.* 137, 535–544. <https://doi.org/10.1111/jbg.12494>

David and Ricard (2019) A Unified Model for Inclusive Inheritance in Livestock Species. *Genetics*, 212 (4), 1075-1099.

Estellé (2019) Benefits from the joint analysis of host genomes and metagenomes: Select the holobiont. *J. Anim. Breed. Genet. Z. Tierzucht Zuchtungsbiologie* 136, 75–76. <https://doi.org/10.1111/jbg.12383>

Kraimi *et al.* (2022) Microbiota and stress: a loop that impacts memory. *Psychoneuroendocrinology* 136, 105594. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105594>

Li *et al.* 2019. Integrating Gene Expression Data Into Genomic Prediction. *Front. Genet.* 10.

Mollandin *et al.* (2022) Accounting for overlapping annotations in genomic prediction models of complex traits. *BMC Bioinformatics*, <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1366477/v1>

Pérez-Enciso *et al.* (2021) Opportunities and limits of combining microbiome and genome data for complex trait prediction. *Genet. Sel. Evol.* 53, 65. <https://doi.org/10.1186/s12711-021-00658-7>

science for people, life & earth

UMR1313  
GABI  
Animal  
Genetics and  
Integrative Biology  
unit

Domaine de Vilvert

78350 Jouy-en-Josas -  
France

+33 1 (0) 1 34 65 22 01

Join us



UMR's website ;

[https://www6.jouy.inrae.fr/gabi\\_eng/](https://www6.jouy.inrae.fr/gabi_eng/)



INRAE

Theis *et al.* (2016) Getting the Hologenome Concept Right: an Eco-Evolutionary Framework for Hosts and Their Microbiomes. *mSystems* 1, e00028-16. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00028-16>

Zhang *et al.* (2020) Bayesian modeling reveals host genetics associated with rumen microbiota jointly influence methane emission in dairy cows. *ISME J.* 14, 2019–2033. <https://doi.org/10.1038/s41396-020-0663-x>

science for people, life & earth

UMR1313  
GABI  
Animal  
Genetics and  
Integrative Biology  
unit

Domaine de Vilvert

78350 Jouy-en-Josas -  
France

+33 1 (0) 1 34 65 22 01

Join us



UMR's website ;

[https://www6.jouy.inrae.fr/gabi\\_eng/](https://www6.jouy.inrae.fr/gabi_eng/)



INRAE