

Apport de la génétique moléculaire à la sélection des animaux de rente : le cas du porc

Contribution of molecular genetics to the selection of productive livestock: example of porcine production

Par Denis MILAN⁽¹⁾

(communication présentée le 6 octobre 2005)

RÉSUMÉ

À côté des approches de la génétique quantitative ayant permis de réaliser un progrès génétique très important ces 30 dernières années en ignorant les gènes réellement impliqués dans l'élaboration des performances des animaux, la génétique moléculaire permet d'accéder à ces gènes. Lorsqu'un gène à effet majeur est détecté en ségrégation dans une population, il est maintenant possible d'identifier le gène et la mutation responsable. L'analyse de marqueurs génétiques sur des grandes familles permet également de détecter l'existence de gènes ayant un effet moyen (appelés QTL) sur les caractères d'intérêt, puis d'identifier là aussi le gène et la mutation responsables.

L'analyse de l'expression des gènes sur des lots d'échantillons associés à des performances différentes permet également de caractériser ces différences et à terme, d'identifier des « prédicteurs » de qualité des produits. Progressivement, les techniques de sélection intègrent au mieux les approches quantitatives et moléculaires, pour optimiser le génome des lignées parentales utilisées en production porcine.

Mots-clés : porc, QTL, sélection, génétique.

SUMMARY

Whereas quantitative genetics approaches have brought major genetic improvements over the past 30 years without knowing the genes responsible for livestock performance, molecular genetics are now providing a direct access to these genes. Therefore, once it has been detected in segregation in a population, a gene with a major effect, as well as the mutation responsible for the detected effect, can now be identified. The study of genetic markers on large families also uncovers first the existence of QTL (Quantitative Trait Loci) genes with a medium effect on interesting traits, and then identifies the genes and mutations involved.

Studies of gene expression on sample sets taken from animals with different performance levels has also helped characterise these differences and define predictors of product quality. Animal husbandry techniques are gradually integrating as best as possible the quantitative and molecular approaches to optimise the genome of parental lines in porcine production.

Key words: pig, QTL, animal breeding, genetics.

(1) Laboratoire de Génétique Cellulaire, INRA, 31326 CASTANET-TOLOSAN, France.

• INTRODUCTION

Au cours des 30 dernières années, les méthodes développées par les généticiens quantitatifs ont permis la réalisation d'un progrès génétique très important au sein des principales races porcines. Le progrès génétique réalisé sur vingt ans (1977-1997) a été récemment quantifié en France, en comparant les performances d'animaux issus de verrats de 1997 à celles d'animaux issus de verrats de 1977 dont la semence avait été congelée (TRIBOUT *et al.*, 2004). Sur cette période, nos collègues ont notamment mis en évidence un gain de 8.6 % sur la teneur en viande maigre des carcasses et de 75 g/j de gain moyen quotidien entre le sevrage et l'abattage. La génétique quantitative a ainsi permis la réalisation de progrès très importants, alors qu'elle considère le génome comme une boîte noire, en prenant pour hypothèse que les caractères sont gouvernés par un très grand nombre de gènes ayant tous un effet infinitésimal.

La génétique moléculaire a pour objet l'étude des gènes et de leurs effets. Elle permet d'ouvrir la boîte noire du génome. En complément de la génétique quantitative, elle offre de nouvelles perspectives, que je présenterai en quatre parties : 1) le contrôle qualité des pratiques de la sélection, 2) l'identification des gènes à effet majeur mis en évidence par les techniques statistiques d'études des performances des animaux, 3) la mise en évidence, puis l'identification de gènes dont l'effet, bien que non négligeable, ne peut être mis en évidence sans l'aide de la génétique moléculaire, 4) le développement de nouveaux outils permettant de mieux connaître les animaux et leurs performances.

• LA GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE ASSURANT UN CONTRÔLE QUALITÉ DES PRATIQUES D'ÉLEVAGE

Le contrôle des filiations

L'évaluation de la valeur génétique additive des animaux est réalisée grâce aux techniques du BLUP Modèle animal (Best Linear Unbiased Predictor), prenant en compte l'ensemble des relations de parenté et des performances disponibles, pour estimer simultanément la valeur génétique de tous les animaux. Le principe de base considère que la valeur génétique additive d'un animal est égale à la moyenne de la valeur de ses deux parents. La fiabilité de ces valeurs génétiques sera donc significativement altérée si une partie des liens de parenté pris en compte est erronée.

Les marqueurs génétiques polymorphes permettent de vérifier les relations de parenté avec la précision souhaitée par l'éleveur. Pour chaque marqueur analysé, chaque descendant doit ainsi avoir reçu un allèle de son père et un allèle de sa mère. En fonction du polymorphisme recensé dans la ou les races parentales, on peut alors estimer la probabilité d'observer au hasard des génotypes compatibles entre un animal et ses parents putatifs. En fonction de la fiabilité désirée, c'est-à-dire du risque accepté de ne pas détecter une erreur de parenté, il suffira d'analyser un nombre plus ou moins grand de marqueurs polymorphes. De façon usuelle, un laboratoire d'analyse génétique comme Labogena utilise

un jeu de 17 marqueurs, pour contrôler les relations de parenté, avec une probabilité de 0,3 à 2,9 %, en fonction des races, de ne pas détecter une erreur de filiation entre un animal et son père.

L'identification de la race d'un animal

Un autre type de demande, parfois exprimée par l'aval de la filière, concerne la possibilité de déterminer la race d'un animal à partir d'un fragment de viande ou de tissu. Sans pouvoir systématiquement trancher, on peut dans certains cas apporter des éléments de réponse.

Dans le cadre du programme européen d'étude de la diversité génétique Pigbiodiv, nous avons eu la possibilité de collecter des échantillons de 50 animaux de 58 races ou lignées porcines européennes et d'étudier sur ces animaux jusqu'à 50 marqueurs microsatellites très polymorphes (SANCRISTOBAL *et al.*, 2006). Une analyse des résultats par classification automatique a montré que les animaux d'une même race étaient plus semblables entre eux qu'ils ne le sont aux animaux des autres races. On peut ainsi considérer que si la race de l'animal que l'on veut identifier a été échantillonnée correctement, et si l'on a caractérisé les fréquences alléliques d'une trentaine de marqueurs dans cette race comme dans les autres races possibles, on pourra identifier la race pour laquelle la probabilité d'origine de l'animal étudié est la plus forte.

Ceci n'a pour l'instant été montré que pour des animaux de races pures (CHEVALET et SANCRISTOBAL, communication personnelle), mais on peut penser que la réduction des coûts des analyses génétiques, permettra rapidement d'augmenter le nombre de marqueurs analysés et d'étendre ainsi cette possibilité à l'identification du type génétique d'animaux croisés terminaux.

• LA GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE PERMETTANT L'IDENTIFICATION DES GÈNES MAJEURS DONT L'EXISTENCE EST ASSURÉE PAR LA GÉNÉTIQUE QUANTITATIVE

Les techniques statistiques de l'analyse de ségrégation permettent de tester l'hypothèse de l'existence d'un gène à effet fort, influençant un caractère d'intérêt, comme le gène CRC (appelé communément gène Halothane) influençant la sensibilité au stress et l'hypertrophie musculaire des animaux ou comme le gène AMPKG3 (appelé gène RN) ayant un effet majeur sur la qualité de la viande et le rendement à la cuisson du jambon. Lorsque les fréquences des deux allèles ne sont pas trop déséquilibrées, l'existence d'un tel gène se traduit dans la population par une distribution bimodale du caractère (figure 1A).

L'analyse des performances de familles de descendants permet de calculer la probabilité que les parents soient homozygotes ou hétérozygotes pour le gène à effet majeur considéré. Toutefois, si ces techniques statistiques permettent ainsi de détecter les populations où ségrégent les allèles de tels gènes à effet majeur, et de déterminer le génotype le plus probable de chaque animal de ces populations, elles ne permettent pas d'identifier le gène responsable de cet effet.

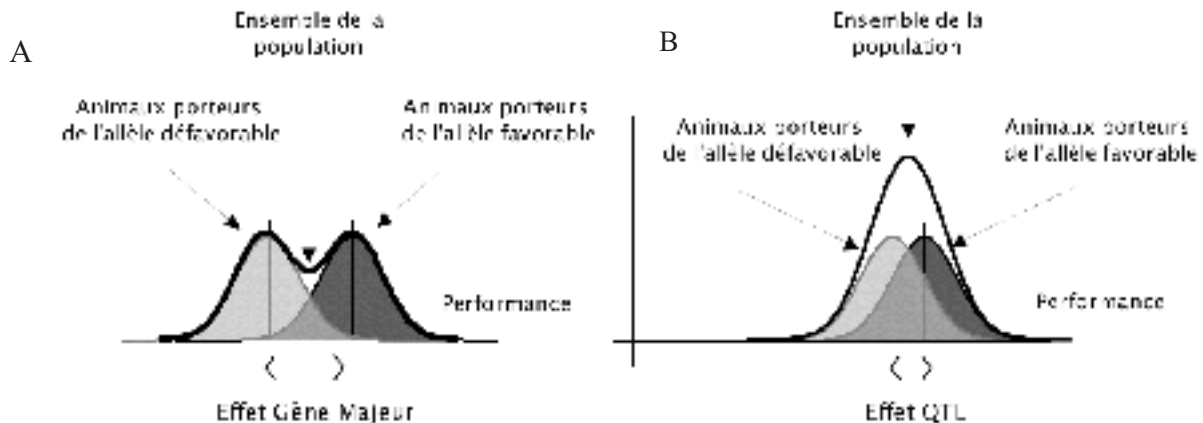


Figure 1 : Lorsqu'un gène ayant un effet majeur est en ségrégation dans une population, la différence de performances observée entre les animaux porteurs et non porteurs permet de mettre en évidence l'existence de ce gène. Lorsque l'effet est plus faible (effet QTL), la seule analyse des performances ne permet pas de mettre en évidence l'existence de ce QTL (voir figure 3).

Dans le cas du gène RN, l'étude de la lignée synthétique Laconie, établie à partir des races Large White, Piétrain et Hampshire, avait permis au sélectionneur breton Jean Naveau, de suggérer l'existence d'un gène majeur influençant le rendement technologique de la cuisson du jambon, gène présentant un allèle défavorable et dominant RN⁻, ainsi qu'un allèle récessif et favorable rn⁺. Si les généticiens quantitatifs avaient pu confirmer statistiquement l'existence de ce gène et déterminer les génotypes les plus probables de chaque animal, nous avons alors dû mobiliser différentes techniques de génétique moléculaire pour identifier le gène et la mutation responsable. Les différentes étapes présentées dans les points suivants sont résumées sur la [figure 2](#).

La cartographie génétique

La première étape, sur le chemin de l'identification du gène responsable, consiste en la cartographie génétique de ce gène. Un jeu de marqueurs polymorphes, régulièrement répartis sur l'ensemble du génome, est pour cela analysé chez les familles ayant permis la mise en évidence de l'existence du gène majeur par analyse de ségrégation. On recherche alors une co-ségrégation (ou co-transmission), dans la descendance des parents, des allèles du gène majeur avec les allèles d'au moins un des marqueurs analysés ; une telle co-transmission signe la présence du gène responsable de l'effet, à proximité du marqueur en question. Usuellement, il faut analyser de 100 à 150 marqueurs sur un total de 100 à 200 animaux issus de 2 à 10 pères, pour mettre en évidence une région génomique contenant le gène responsable.

Dans le cadre des travaux réalisés à l'INRA sur la cartographie du gène RN, nous avons pu cartographier le gène recherché dans un intervalle de 6 cm (2 % du génome) situé sur le chromosome 15 du porc (MILAN *et al.*, 1995; MILAN *et al.*, 1996).

La cartographie comparée

Afin de rechercher un éventuel gène candidat susceptible d'expliquer les effets sur le caractère étudié, il est important

de dresser la liste exhaustive des gènes présents dans l'intervalle précédemment déterminé. Le génome porcine n'étant pas encore séquencé, la meilleure façon d'améliorer la connaissance de cette région consiste à réaliser des travaux de cartographie comparée, afin de déterminer à quelle(s) région(s) du génome humain correspond le fragment génomique porcine contenant le gène majeur recherché. À la suite des travaux réalisés chez l'homme, la technique de cartographie la plus efficace est l'utilisation d'un panel d'une centaine d'hybrides irradiés, contenant chacun un génome hôte et des fragments du génome de l'espèce étudiée (YERLE *et al.*, 1998). Pour produire ces hybrides, des cellules porcines sont irradiées par exposition aux rayons X, puis fusionnées à des cellules immortalisées le plus souvent de hamster. On sélectionne alors une centaine de clones contenant chacun en moyenne de 10 à 40 % du génome, sous forme de fragments de quelques centaines à quelques milliers de kb. Le principe de la cartographie utilisant un tel panel est que si deux marqueurs sont proches sur un même chromosome, ils sont le plus souvent conservés ou perdus dans les mêmes hybrides, une cassure radio-induite ayant rarement lieu entre ces deux marqueurs.

Lors de l'étude de la région du chromosome 15 porcine contenant le gène RN, l'utilisation du panel d'hybrides irradiés porcine IMPRH nous a permis de montrer que la région contenant le gène RN se trouvait chez l'homme sur la bande chromosomique 2q34-36 ; dans cette région, l'ordre était totalement similaire dans les deux espèces (ROBIC *et al.*, 1999). L'absence de gène candidat évident dans cette région nous a conduits à envisager d'entreprendre un programme de clonage positionnel du gène responsable, en précisant de plus en plus la zone contenant le gène jusqu'à ne plus avoir dans l'intervalle qu'un seul gène possible. Nous avons alors mené ces travaux dans le cadre d'une collaboration des groupes de l'INRA (Génétique cellulaire de Toulouse, Génétique Quantitative et Appliquée ainsi que Radiobiologie et Étude du Génome de Jouy-en-Josas) avec les groupes de Leif Andersson (Univ. Uppsala, Suède) et Christian Looft (Univ. Kiel, Allemagne).

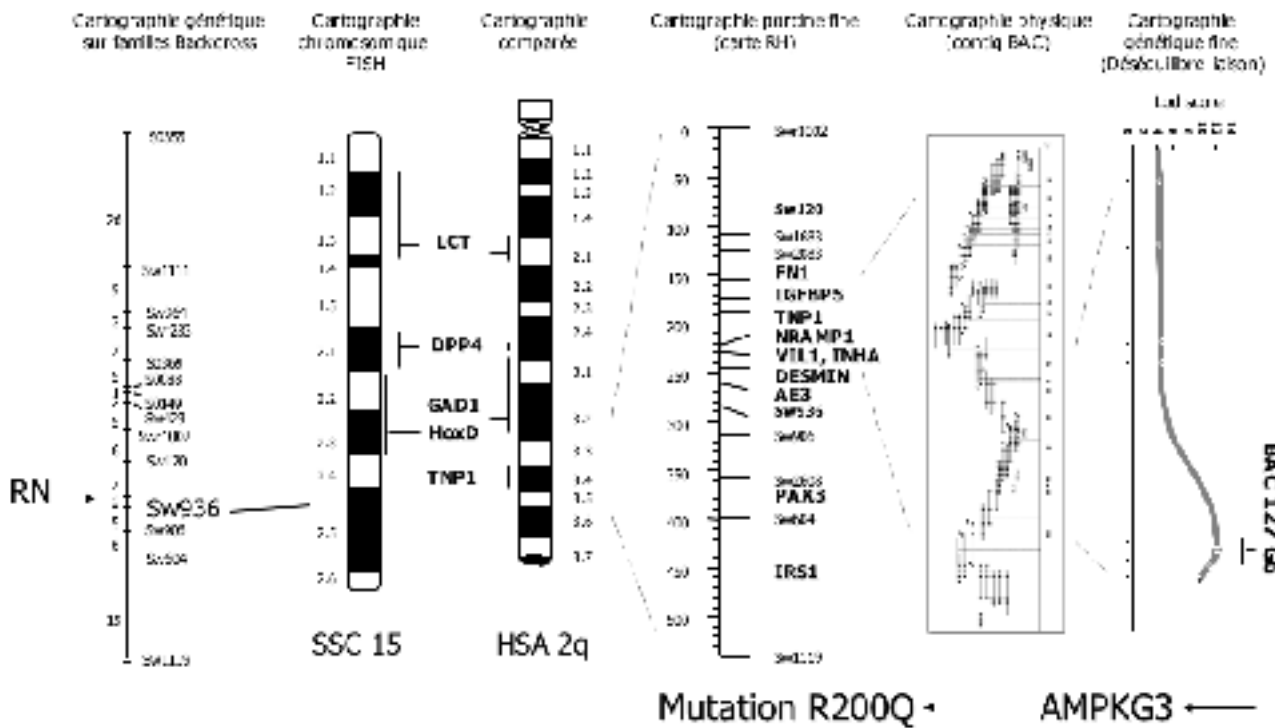


Figure 2 : Les différentes étapes du clonage positionnel du gène RN sont résumées sur cette figure (voir le texte). Ces différentes techniques ont permis de “zoomer” sur le génome de plus en plus précisément, jusqu’à ne plus trouver qu’un gène candidat dans le BAC où le gène responsable était attendu.

Clonage de la région au sein d’un contig de BAC

Une étape à peu près incontournable consiste alors à cloner la région ainsi déterminée sous forme de fragments de grande taille de 100 à 150 kb. Le vecteur le plus pratique pour ce genre de travaux est le BAC (Chromosome Artificiel Bactérien) qui peut être intégré, puis conservé au sein d’une bactérie. À partir d’une librairie d’une centaine de milliers de clones où chaque région du génome est en moyenne représentée dans 5 clones différents, on peut cribler la banque pour identifier les clones contenant un marqueur ou un gène connu dans la région étudiée. En séquençant les extrémités de ce BAC et en développant un nouveau marqueur à partir de cette séquence, qui sera utilisé pour cribler à nouveau la banque, on peut de proche en proche établir un “contig” ou ensemble de clones chevauchants contigus. De tels travaux permettent de s’assurer que l’organisation de cette région chez le porc est totalement similaire à celle déterminée sur le génome humain.

Un tel contig a été réalisé dans une zone de 2,4 Mb (0,1 % du génome) entourant le gène RN (JEON *et al.*, 2001).

Cartographie génétique fine

Au cours de l’établissement de ce contig, il est possible d’utiliser les clones et les fragments d’extrémités des BAC connus, pour développer de nouveaux marqueurs et rechercher du polymorphisme au sein des familles utilisées pour la cartographie du gène. L’analyse de tels marqueurs au sein des familles complémentaires portant à plus de 1000 le nombre d’animaux informatifs, nous a ainsi permis de

réduire l’intervalle où le gène était attendu à environ 300 kb, représentant 0,2 cm soit 0,1 % du génome.

Pour s’assurer que cette région contenait effectivement le gène recherché, nous avons génotypé les marqueurs de cette région sur un jeu de 68 verrats Hampshire pour lesquels nous avons pu déterminer s’ils étaient ou non porteurs d’au moins une copie de la mutation RN-. Ces études, dites de déséquilibre de liaison, nous ont permis d’identifier l’haplotype minimal systématiquement associé à la mutation RN-. Au contraire des techniques d’analyse de liaison génétique, qui tirent parti des recombinaisons génétiques ayant lieu lors des méioses parentales, ces analyses de déséquilibre de liaison tirent parti des recombinaisons qui ont eu lieu depuis l’apparition de la mutation et qui ont réduit au minimum l’haplotype au sein duquel la mutation RN- avait eu lieu.

Ces études nous ont permis d’identifier que l’haplotype minimal était constitué de marqueurs situés dans un même BAC contenant 120 kb de cette région porcine (MILAN *et al.*, 2000).

Identification de la mutation causale

Lorsque l’on a identifié une région suffisamment petite contenant le gène majeur, la dernière étape consiste à séquencer une copie de chacun des deux allèles (muté et non muté), et à comparer les deux séquences pour identifier les mutations les différenciant. Pour limiter le nombre de polymorphismes mis en évidence, on cherche alors à séquencer deux copies issues d’haplotypes les plus semblables possibles, qui idéalement ne se différencieraient que par la mutation recherchée. Lorsque plusieurs mutations sont mises en évidence, on

recherche à identifier une mutation systématiquement et exclusivement associée avec le phénotype modifié.

S'ouvre alors une phase de travaux se rapprochant de la physiologie et cherchant à apporter des preuves fonctionnelles du caractère causal de la mutation. En fonction de la présence de cette mutation dans la séquence codante, dans une partie non traduite de l'ARN, ou hors de l'ARN, on cherchera à montrer l'effet de cette mutation sur la régulation de l'expression du gène, sur la maturation ou la stabilité de l'ARN ou encore sur l'activité de la protéine ou la modification de sa structure tridimensionnelle.

Le séquençage du BAC qui devait contenir le gène RN nous a permis de mettre en évidence un nouveau gène encore inconnu, mais très semblable à deux gènes déjà connus chez l'homme, AMPKG1 et AMPKG2, codant pour deux isoformes différents de la sous-unité gamma d'une kinase, dont l'activation est régulée par le ratio AMP/ATP. Nos collègues ont alors montré que ce gène, que nous avons dénommé AMPKG3, était exprimé spécifiquement dans le muscle. Nous avons pu mettre en évidence une mutation d'une arginine en glutamine, systématiquement et exclusivement rencontrée sur la protéine de type RN-. Nos collègues suédois ont enfin pu montrer que l'activité des deux protéines était différente en présence comme en absence d'ATP (MILAN *et al.*, 2000).

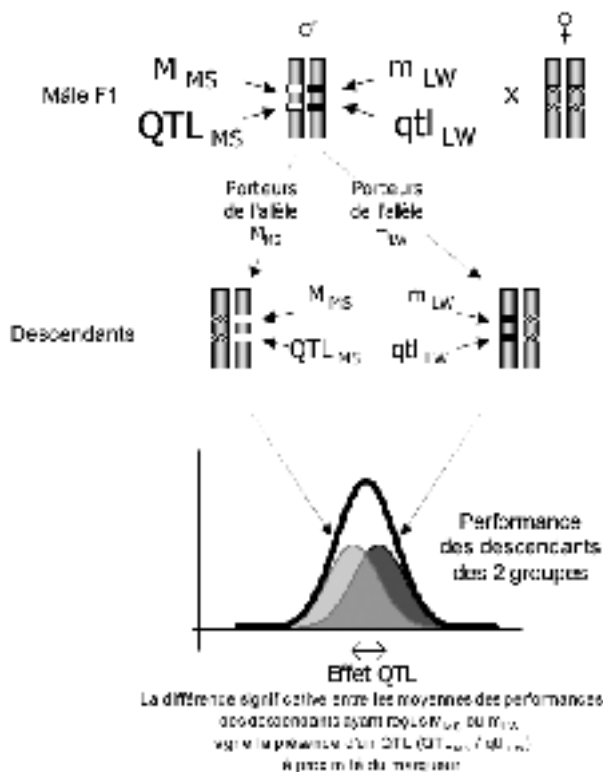


Figure 3 : Pour détecter un QTL, il est nécessaire de disposer de marqueurs génétiques couvrant le génome. Dans la descendance d'un mâle hétérozygote au marqueur M (et donc de génotype M/m), on identifie les descendants ayant reçu de leur père les allèles M ou m, puis l'on teste la différence éventuelle de performances entre ces deux groupes d'individus. Si cette différence est significative, elle signe la présence à proximité du marqueur d'un QTL influençant le caractère en question.

• LA GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE PERMETTANT LA MISE EN ÉVIDENCE DE RÉGIONS À EFFET MOYEN IGNORÉES PAR LA GÉNÉTIQUE QUANTITATIVE

La détection des QTL

Lorsque l'effet du gène sur un caractère est plus faible (de l'ordre d'un écart-type ou moins, **figure 1B**), l'analyse des performances des animaux ne permet pas d'identifier si le déterminisme du caractère est influencé par de très nombreux gènes ou si un petit nombre de gènes à effet moyen expliquent la majeure partie des différences de phénotype.

Pour quelques mâles ayant eu de nombreux descendants, chez lesquels le caractère d'intérêt a été mesuré, on peut alors choisir un jeu de 100 à 150 marqueurs génétiques régulièrement repartis sur le génome et présents à l'état hétérozygote chez ces mâles. L'étude de ces marqueurs chez les descendants des mâles permet de calculer la probabilité, en chaque position du génome, que les individus aient reçu l'un ou l'autre des deux allèles parentaux. En chaque position du génome, après avoir ainsi différencié les descendants ayant reçu l'un ou l'autre des deux allèles parentaux, on peut alors calculer la moyenne des performances des animaux de ces deux groupes, et tester si cette différence est significative. Dans un tel cas, la présence d'un gène influençant le caractère, appelé QTL (Quantitative Trait Locus), est alors révélée à proximité de la position du marqueur génétique analysé (**figure 3**).

La détection de QTL étant basée sur l'étude de la descendance d'animaux hétérozygotes au QTL comme aux marqueurs génétiques flanquants, on comprend pourquoi le plus souvent les programmes de détection de QTL sont réalisés au sein de familles produites en croisant deux races très différentes. Au niveau mondial, la recherche de QTL a ainsi été principalement réalisée sur des animaux F2 produits entre Large White et Meishan, Sanglier et Large White, Large White et Piétrain.

Si chaque QTL peut avoir individuellement un effet limité, une part importante de la variabilité d'un caractère peut être expliquée par quelques QTL. De plus, les programmes de détection de QTL peuvent révéler des gènes à effet majeur, qui n'auraient pas été identifiés au préalable. Dans le cadre du programme de détection de QTL chez des animaux F2 produits à partir de parentaux Large White et Meishan, nous avons pu montrer que 5 QTL expliquaient 64 % de la variabilité du pourcentage de la carcasse constituée par le jambon et la longe (BIDANEL *et al.*, 2001; MILAN *et al.*, 2002).

Comme dans le cas des travaux concernant les gènes majeurs, il est ensuite important de préciser la position du QTL jusqu'à identifier le gène et la mutation responsable. Ces travaux sont toutefois compliqués par l'effet limité du QTL et la plus grande difficulté de déterminer le génotype au QTL d'un animal, nécessitant la plupart du temps un testage sur descendance. Par manque de temps, je ne présenterai pas ici les techniques de cartographie génétique fine de QTL. Les lecteurs qui le souhaiteront pourraient à titre d'exemple lire les publications des travaux d'identification des mutations IGF2 chez le porc (VAN LAERE *et al.*, 2003) et DGAT chez le bovin (GRISART *et al.*, 2004).

L'utilisation des QTL lors de la production de lignées synthétiques

Même si l'objectif demeure l'identification du gène responsable, il est possible d'utiliser les QTL en sélection, dès que l'on a identifié un intervalle ne dépassant pas 10-15 cm contenant le QTL. Une des applications principales de ces travaux est l'introgession de l'allèle favorable dans une autre race où il est absent.

En France, plusieurs sélectionneurs ont ainsi développé des lignées synthétiques sino-européenne, en combinant les avantages de la croissance et du développement musculaire des lignées européennes aux qualités maternelles des truies chinoises Meishan. Les lignées pour l'instant commercialisées ont été établies à partir de 50 % de sang de chacune des deux races parentales. La connaissance des régions les plus importantes qui interviennent dans la croissance des animaux permettrait maintenant de produire, par croisements successifs, des lignées 15/16 chinoises, ayant hérité de leurs ancêtres européens les allèles favorables des 4-5 régions les plus importantes pour la croissance et la composition corporelle des animaux. Lors de l'établissement de telles lignées, l'utilisation des marqueurs moléculaires permettrait d'identifier, à chaque génération, les descendants qui auraient conservé les allèles européens favorables et qui par ailleurs, auraient un pourcentage de sang chinois le plus élevé possible.

L'utilisation des QTL pour casser des corrélations défavorables

Les résultats que nous avons obtenus lors de la cartographie de QTL au sein de populations croisées Large White - Meishan montrent également que les QTL permettent aisément d'intégrer, dans un même objectif de sélection, des caractères qui paraissent antagonistes. Nous avons par exemple identifié une région du chromosome 7 porcine contenant des QTL dont les allèles d'origine chinoise ont un effet favorable sur la maigreur des animaux, tout en augmentant la teneur du gras intramusculaire. La sélection des animaux porteurs de cet haplotype favorable permet alors d'améliorer simultanément deux objectifs de sélection qui paraissaient incompatibles.

• DE NOUVEAUX OUTILS POUR MIEUX CONNAÎTRE LES ANIMAUX

Les travaux de génomique fonctionnelle et la caractérisation des phénotypes

Les progrès réalisés dans la connaissance du génome permettent également d'envisager de nouvelles approches de la caractérisation fine des phénotypes. Dans un premier temps, les travaux de séquençage ont eu pour objectif la connaissance de la séquence porcine des gènes. Ils ont consisté à séquencer de nombreux clones d'ADN complémentaires, obtenus par transcription reverse d'ARN messagers. La disponibilité de ces séquences permet alors de produire des puces où sont déposés des fragments d'ADN représentatifs de 5 000 gènes différents (déposés en double) sur une membrane nylon de

la taille d'une lame de microscope. L'hybridation de cette membrane avec des ARNm extraits d'un tissu permet de déterminer les gènes exprimés dans le tissu étudié, et de quantifier leur niveau d'expression.

À titre d'exemple, je voudrais citer un programme d'étude de QTL sur des croisements F2 entre deux lignées mâles différentes, réalisé en partenariat entre le sélectionneur France Hybrides et différents laboratoires de l'INRA. L'un des axes de ce programme a consisté à comparer l'expression des gènes entre animaux dont la longe est caractérisée comme tendre ou dure par la méthode de Warner-Bratzler (mesure de la force nécessaire pour trancher une carotte de viande après cuisson). Au sein de ce programme, Liaubet et collaborateurs ont pu récemment identifier les gènes présentant une expression différentielle entre les longues tendres ou dures. Ces études réalisées pour l'instant sur des tissus prélevés au moment de l'abattage, doivent maintenant être confirmées sur des prélèvements précoces réalisés sur l'animal vivant, afin de déterminer si les différences d'expression caractérisées au moment de l'abattage, peuvent être détectées plus précocement et permettre ainsi une sélection des animaux.

Le séquençage du génome du porc et l'étude de la variabilité génétique

Dans les deux ans qui viennent, la prochaine avancée sera très certainement la disponibilité de la séquence complète du génome porcine. L'animal de référence choisi pour ces travaux est une truie Duroc américaine à partir de laquelle une banque de clones BAC a été établie et pour laquelle de nombreux cDNA seront disponibles, à partir de tissus prélevés à différents stades, sur des clones de cette truie (SCHOOK *et al.*, 2005).

Après avoir été impliqué fortement dans les travaux de cartographie physique préalable au séquençage du génome porcine, l'INRA (qui est représentée au sein du consortium) va s'investir avec le Génoscope dans la caractérisation du polymorphisme porcine, en séquençant des fragments génomiques des races porcines les plus importantes (Large White, Landrace, Piétrain, mais aussi Meishan, sanglier, porc miniature et porc Berkshire ou ibérique). Ces travaux vont fournir à brève échéance aux chercheurs une masse de données incomparables pour les travaux de génétique porcine. Ils permettront notamment de mieux caractériser la variabilité génétique porcine rencontrée notamment dans les régions du génome contenant des gènes influençant les caractères d'intérêt.

• CONCLUSION

Les techniques statistiques de la génétique quantitative ont permis de réaliser un progrès génétique très important en ignorant les gènes réellement impliqués et en considérant le génome comme "une boîte noire". La génétique moléculaire décrit progressivement le contenu de cette boîte noire. Dans certains cas, la compréhension du fonctionnement de certains rouages de cette boîte devient même possible, avec l'identification du gène impliqué et de la mutation responsable d'effets importants sur les caractères, même si la plupart du temps, cela reste un travail de longue haleine.

La génétique moléculaire requiert, pour arriver à ces résultats, des mesures de performances des animaux, les plus fines possible, incluant si possible l'analyse de l'expression de nombreux gènes dans des tissus donnés, à certains stades de la vie de l'animal. Les travaux de génétique moléculaire nécessitent la génération de jeux de données de très grande taille (analyse de 1 000 animaux typés pour 150 marqueurs, et sur lesquels on étudiera le niveau d'expression de 10 000 gènes). Généticiens moléculaires et quantitatifs ont alors un défi à relever ensemble pour traiter ces jeux de données et en extraire les informations les plus importantes. De plus, pour donner sens à ces résultats, nous devons le plus souvent impliquer des physiologistes et des pathologistes.

Une fois les connaissances acquises et les gènes importants identifiés, vient l'heure de leur utilisation. Le contrôle des filiations et le génotypage de quelques gènes (Hal, RN, IGF2...) sont déjà utilisés au sein de certains troupeaux de sélection. Des

travaux d'optimisation restent à entreprendre pour estimer au mieux la valeur génétique d'un animal, en combinant les estimations issues de l'analyse des performances des animaux et le génotype de l'animal aux principales mutations connues et caractérisées. Dans les années futures, l'augmentation du nombre de mutations identifiées ayant un effet sur les performances, permettra très certainement de spécialiser encore mieux les lignées parentales. Un allèle récessif de gras pourrait par exemple être fixé en lignées femelles, afin de permettre à la truie une plus grande mobilisation de ses réserves au cours de l'allaitement, et être éliminé des lignées mâles. Dans ce cas, les porcs charcutiers, tous hétérozygotes, garderaient une carcasse maigre. Bref, la connaissance de la boîte noire que constitue le génome et de son fonctionnement permettra demain d'optimiser encore plus finement les plans d'amélioration génétique et la constitution des lignées utilisées en production porcine.

BIBLIOGRAPHIE

- BIDANEL J P, MILAN D, IANNUCELLI N, AMIGUES Y, BOSCHER M Y, BOURGEOIS F, CARITEZ J C, GRUAND J, LE ROY P, LAGANT H, QUINTANILLA R, RENARD C, GELLIN J, OLLIVIER L et CHEVALET C (2001) Detection of quantitative trait loci for growth and fatness in pigs. *Genet. Sel. Evol.*, **33**, 289-309.
- GRISART B, FARNIR F, KARIM L, CAMBISANO N, KIM JJ, KVASZ A, MNI M, SIMON P, FRERE JM., COPPIETERS W, GEORGES M (2004) Genetic and functional confirmation of the causality of the DGAT1 K232A quantitative trait nucleotide in affecting milk yield and composition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 2398-2403.
- JEON JT, AMARGER V, ROGEL-GAILLARD C, ROBIC A, BONGCAMRUDLOFF E, PAUL S, LOOFT C, MILAN D, CHARDON P, ANDERSSON L (2001) Comparative analysis of a BAC contig of the porcine RN region and the human transcript map: implications for the cloning of trait loci. *Genomics*, **72**, 297-303.
- MILAN D, BIDANEL JP, IANNUCELLI N, RIQUET J, AMIGUES Y, GRUAND J, LE ROY P, RENARD C, CHEVALET C (2002) Detection of quantitative trait loci for carcass composition traits in pigs. *Genet. Sel. Evol.*, **34**, 705-728.
- MILAN D, JEON JT, LOOFT C, AMARGER V, ROBIC A, THELANDER M, ROGEL-GAILLARD C, PAUL S, IANNUCELLI N, RASK L, RONNE H, LUNDSTROM K, REINSCH N, GELLIN J, KALM E, ROY PL, CHARDON P, ANDERSSON L (2000) A mutation in PRKAG3 associated with excess glycogen content in pig skeletal muscle. *Science*, **288**, 1248-1251.
- MILAN D, LE ROY P, WOLOSZYN N, CARITEZ J, ELSEN J, SELLIER P, GELLIN J (1995) The RN locus for meat quality maps to pig chromosome 15. *Genet. Sel. Evol.*, **27**, 195-199.
- MILAN D, WOLOSZYN N, YERLE M, LE ROY P, BONNET M, RIQUET J, LAHBIB-MANSAIS Y, CARITEZ JC, ROBIC A, SELLIER P, ELSEN JM, GELLIN J (1996) Accurate mapping of the "acid meat" RN gene on genetic and physical maps of pig chromosome 15. *Mamm. Genome*, **7**, 47-51.
- ROBIC A, SEROUDE V, JEON JT, YERLE M, WASUNGU L, ANDERSSON L, GELLIN J, MILAN D (1999) A radiation hybrid map of the RN region in pigs demonstrates conserved gene order compared with the human and mouse genomes. *Mamm. Genome*, **10**, 565-568.
- SANCRISTOBAL M, CHEVALET C, HALEY CS, JOOSTEN R, RATTINK AP, HARLIZIUS B, GROENEN MAM, AMIGUES Y, BOSCHER MY, RUSSELL G, LAW A, DAVOLI R, RUSSO V, DÉS AUTÉS C ALDERSON L, FIMLAND E, BAGGA M, DELGADO JV, VEGAPLA JL, MARTINEZ AM, RAMOS M, GLODEK P, MEYER JN, GANDINI GC, MATASSINO D, PLASTOW GS, SIGGENS K, LAVAL G, ARCHIBALD AL, MILAN D, HAMMOND K, CARDELLINO R, FOULLEY JL, OLLIVIER L (2006) Genetic diversity within and between European pig breeds using microsatellite markers. *Animal Genetics (sous presse)*.
- SCHOOK LB., BEEVER JE, ROGERS J, HUMPHRAY S, ARCHIBALD A, CHARDON P, MILAN D, ROHRER G, EVERSOLE K (2005) Swine Genome Sequencing Consortium (SGSC): a strategic roadmap for sequencing the pig genome. *Comp. Funct. Genom.*, **6**, 251-255.
- TRIBOUT T, CARITEZ JC, GOGUÉ J, GRUAND J, BOUFFAUD M, BILLON Y, PÉRY C, GRIFFON H, BRENOT S, LE TIRAN MH, BUSSIÈRES F, LE ROY P, BIDANEL JP (2004) Estimation, par utilisation de semence congelée, du progrès génétique réalisé en France entre 1977 et 1998 dans la race porcine Large White : résultats pour quelques caractères de production et de qualité des tissus gras et maigres. In: *Journées Recherche Porcine*, pp. 275-282, Paris.
- VAN LAERE AS, NGUYEN M, BRAUNSCHWEIG M, NEZER C, COLLETTE C, MOREAU L, ARCHIBALD AL, HALEY CS, BUYS N, TALLY M, ANDERSSON G, GEORGES M, ANDERSSON L (2003) A regulatory mutation in IGF2 causes a major QTL effect on muscle growth in the pig. *Nature*, **425**, 832-836.
- YERLE M, PINTON P, ROBIC A, ALFONSO A, PALVADEAU Y, DELCROS C, HAWKEN R, ALEXANDER L, BEATTIE C, SCHOOK L, MILAN D, GELLIN J (1998) Construction of a whole-genome radiation hybrid panel for high-resolution gene mapping in pigs. *Cytogenet. Cell. Genet.*, **82**, 182-188.