Variabilité génétique des niveaux d'expression en ARN messagers du muscle squelettique à l'abattage Relation avec les caractères de qualité de viande

Pierre CHEREL (1), Marie DAMON (2), Annie VINCENT (2), Frédéric HERAULT (3), Pascale LE ROY (3)

(1) Hendrix Genetics RTC, 100, Avenue Denis Papin, F-45808 St Jean de Braye Cedex
(2) INRA, UMR SENAH, Domaine de la Prise, F-35590 Saint Gilles
(3) INRA, UMR génétique animale, 65, rue de St Brieuc, F-35042 Rennes Cedex

pierre.cherel@hendrix-genetics.com

Avec la collaboration technique de Jérôme GLENISSON (1), Laurent LETELU (1), José PIRES (1) et Martine FILLAUT (2)

Variabilité génétique des niveaux d'expression en ARN messagers du muscle squelettique à l'abattage : relation avec les caractères de qualité de viande

Une population à structure familiale de 305 animaux, femelles et castrats issus de deux générations de croisements entre les lignées mâles FRANCE-HYBRIDES FH016 et FH019, a fait l'objet d'une analyse systématique du transcriptome du muscle *Longissimus lumborum* prélevé au moment de l'abattage, associée à la mesure de caractères de qualité de viande sur la longe, en frais et après cuisson. L'analyse du transcriptome a été réalisée par hybridation sur micro-réseaux, en utilisant un répertoire spécifique de 15 000 sondes ADN 60-mer, ciblant les transcrits exprimés dans le muscle squelettique du porc en croissance. Ces données ont permis d'estimer l'héritabilité des niveaux d'expression pour chacun des ARN quantifiés, ainsi que des indications de corrélation génétique avec les caractères de qualité de viande. Les niveaux d'expression de 6 664 ARN ont été estimés comme héritables au seuil de 5% FDR (False Discovery Rate), dont 837 sont estimés comme fortement héritables. Nous avons par ailleurs observé un nombre élevé de transcrits dont le niveau d'expression est génétiquement corrélé au pH à 45 minutes (226), aux pertes en eau à la cuisson (120) et à la force de cisaillement mesurée sur la longe après cuisson (206). Les gènes représentés par les niveaux d'expression génétiquement corrélés au pH 45 minutes sont enrichis pour les fonctions moléculaires liées au transport transmembranaire de cations. Les utilisations potentielles de ces mesures de quantification d'ARN dans le cadre de programmes d'amélioration génétique de la qualité de la viande sont discutées.

Genetic variability of transcript abundance in pig skeletal muscle at slaughtering: relationship with meat quality traits

An experimental population of 305 pigs (females and barrows) was produced as an intercross between the FRANCE-HYBRIDES FH016 and FH019 sire lines and subjected to a systematic transcriptome analysis of *Longissimus lumborum* muscle samples obtained shortly after slaughter. Additionally, measurements of meat quality traits from fresh and cooked loins were gathered from the same animals. Transcriptome analysis was achieved by microarray hybridization, using a custom repertoire of 15,000 60-mer DNA probes targeting transcripts expressed in growing pig skeletal muscle. These data allowed us to estimate heritability of expression levels as measured for each of the quantified RNA species. The expression level of 6,664 RNA was estimated as heritable, with an FDR (False Discovery Rate) of 5%, and from those 837 were deemed highly heritable. We also observed a high number of transcripts where expression level was genetically correlated with pH measured at 45 minutes post mortem (226), water loss at cooking (120) and cooked loin shear force (206). Genes represented by transcript levels genetically correlated to the pH at 45 minutes were enriched for molecular functions associated to the transmembrane transport of cations. The potential uses of these RNA quantification measurements in meat quality genetic improvement programs were discussed.

INTRODUCTION

Les progrès des techniques d'analyse moléculaire du vivant, largement supportés et motivés par les progrès de la connaissance des génomes, permettent la quantification des ARN messagers présents dans les tissus animaux à grande échelle. Une variabilité génétique importante de ces mesures a été observée chez de nombreux organismes, dont la souris (Petretto *et al.*, 2006), l'homme (Schadt *et al.*, 2003), et le porc (Ponsuksili *et al*., 2010). Sous le nom de « génétique génomique » (Jansen et Nap, 2001), l'étude de cette variabilité génétique fait l'objet d'un intérêt fondamental, de par les connections directes existant entre ces phénotypes moléculaires et le matériel génétique chromosomique, dont les variations de structure définissent la variabilité génétique.

Dans le cas d'un programme de sélection orienté vers la production de viande, le tissu contribuant *a priori* le plus au produit final, la viande, et à ses attributs qualitatifs, est le muscle strié squelettique. Cette relation triviale, mais qui n'est pas exclusive (d'autres tissus peuvent contribuer aux caractères de qualité de viande: axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien, système nerveux central, tissu adipeux), permet de supposer l'existence de déterminants génétiques communs à la variabilité quantitative des niveaux d'expression d'ARN dans le muscle et à la qualité de la viande. Ceux-ci offriraient à leur tour la perspective d'utilisations concrètes pour l'amélioration génétique des caractères de qualité de viande, dans le cadre d'une sélection indirecte basée sur la mesure de ces quantités d'ARN.

Une population à structure familiale de 305 animaux a fait l'objet d'une analyse systématique du transcriptome du muscle *Longissimus lumborum* (LL) au moment de l'abattage, et de mesures détaillées de qualité de la viande. Une étude de la variabilité génétique de ces caractères est rapportée ici.

1. MATERIEL ET METHODES

1.1. Population expérimentale

Les 305 animaux utilisés pour cette étude sont issus d'une population d'environ 1 000 animaux F2 constituée par deux générations successives de croisement à partir de deux lignées mâles (FH016, lignée de type Piétrain, FRANCE-HYBRIDES; FH019, lignée synthétique issue de fondateurs de type Hampshire, Duroc et Large White, FRANCE-HYBRIDES). Il s'agit plus précisément de quatre familles de demi-frères et plein-frères, soit les issus de 4 mâles F1 et 15 femelles F1. La constitution de cette population expérimentale correspond à une stratégie d'optimisation de la détection de QTL. Il a été vérifié par génotypage qu'aucun des animaux utilisés dans les analyses présentées ici n'était porteur de l'allèle HAL n ou de l'allèle RN^-.

1.2. Mesures de qualité de viande

Le protocole de mesures de qualité de viande réalisé sur ces animaux a été détaillé par Laville *et al.* (2007). Brièvement, le pH à 45 minutes (PH45) a été mesuré en solution sur un broyat de muscle LL au $1/10^e$ dans une solution d'iodoacétate de sodium à 5 mM, le pH 24 heures (PH24) a été mesuré directement sur la carcasse dans le muscle LL au niveau de la dernière côte. La mesure de pertes en eau au stockage à 4°C (PES) se réfère au pourcentage de poids perdu lors du stockage d'une côte de porc non désossée d'environ 5 cm d'épaisseur (365 g) à 4°C pendant 48 heures. La mesure de pertes en eau à la cuisson (PEC) se réfère au pourcentage de poids perdu par le même morceau de longe, lors d'une cuisson en chaleur sèche (exposition de 30 minutes à 240 °C; 30% de pertes). La force de cisaillement (FC) est la moyenne, pour chaque échantillon, des forces maximum enregistrées lors du cisaillement dans une cellule de Warner-Bratzler (lame V inversé 60°) de 10 cylindres de viande de 1 cm de diamètre découpés transversalement sur le même morceau après cuisson. Les mesures de potentiel glycolytique (PG) et lipides intramusculaires (LIM) ont été effectuées sur des prélèvements de LL réalisés 30 h après abattage. Un dosage enzymatique a été réalisé pour le PG. Les lipides ont été dosés par une extraction en solvants organiques. La valeur de luminance L* a été mesurée à l'aide d'un Minolta CR300 (Konica-Minolta, Roissy) sur une coupe de la longe 30 h après abattage.

1.3. Mesures d'expression ARN

1.3.1. Prélèvements

Des prélèvements d'environ 10 grammes du muscle LL ont été réalisés 15 minutes après l'abattage et congelés immédiatement. Les ARN totaux ont été extraits par broyage du tissu congelé dans le Trizol (Invitrogen, Cergy Pontoise) et utilisation du kit de purification RNA II (Machery-Nagel, Hoerd). La qualité et la concentration des ARN totaux extraits ont été vérifiées par électrophorèse (Agilent Analyser) et spectrométrie UV (Nanodrop, Thermo Scientific, Illkirch).

1.3.2. Quantification ARN

Un répertoire de 15 000 sondes ADN 60-mer a été sélectionné de manière à quantifier le nombre le plus large possible de transcrits connus pour s'exprimer dans le muscle squelettique, tout en maximisant l'informativité du répertoire pour ce type de prélèvement, et ce en utilisant les séquences consensus (contigs) de transcrits disponibles (SIGENAE version 8, une à deux sondes par séquence contig). En pratique, ce répertoire a été mis en œuvre par hybridation (65°C, 15 h) sur une puce Agilent 15k d'ARN complémentaire marqué en fluorescence (Cy3) par transcription in-vitro de l'ADN complémentaire produit par réverse transcription de 2 µg d'ARN total pour chaque échantillon (Low RNA input linear amplification kit, Agilent Technologies). L'hybridation a été réalisée en utilisant un seul échantillon marqué pour chaque puce. L'acquisition des images a été réalisée sur un scanner Agilent G2505B, et les mesures de quantification ont été réalisées par analyse de l'image de chaque puce par le logiciel Agilent Feature Extraction Software v9.5.

1.3.3. Annotation

L'identification des transcrits associés à chaque sonde a été réalisée par recherche d'homologies de séquence entre la séquence de la sonde utilisée et les bases de données existantes pour le transcriptome du porc (cDNA Ensembl Sscrofa 9, RefSeq NCBI Sus Scrofa), à défaut pour le transcriptome d'espèces proches (*Bos taurus*, *Homo sapiens*). La qualité de l'identification a été déterminée par le contrôle de critères de similarité calculé à partir des sorties standard du programme BLAST (Altschul *et al.*, 1990). L'annotation de la sonde a été validée pour des homologies de séquence présentant un minimum de 18 paires de base consécutives dans l'alignement, ainsi que 85 % d'identité avec la séquence de la sonde. Le nombre de sondes annotées est de 13 361 (89%) dont 12 235 sont associées à un gène connu. Ces 12 235

sondes représentent 9 012 gènes différents (soit une redondance moyenne de 1,36 sonde par gène).

1.3.4. Analyse fonctionnelle

L'analyse fonctionnelle des gènes estimés héritables et génétiquement corrélés aux caractères a été réalisée en utilisant le logiciel WebGestalt V2 (Zhang *et al.*, 2005; Duncan *et al.*, 2010). Il permet de définir des familles de catégories fonctionnelles dont l'abondance est associée spécifiquement à une liste de gènes d'intérêt. L'analyse a été effectuée en utilisant les noms de gènes des orthologues humain afin de calculer l'enrichissement en termes standardisés tels que définis dans l'ontologie génique de référence Gene Ontology (GO) pour les trois classes de termes définissant des processus biologiques, des fonctions moléculaires et des composants cellulaires (BP : biological process ; MF : molecular function ; CC : cellular component). L'identification de termes enrichis est basée sur un test hypergéométrique avec pour annotation de référence 10 908 sondes représentant 7 934 gènes orthologues humains. Cette référence comporte 6058 gènes possédant un terme BP, 6 310 gènes possédant un terme MF et 6 208 gènes possédant un terme CC.

1.3.5. Traitement des données

Les données brutes de 13 000 sondes ont été transformées par une fonction logarithme de base 2, puis centrées par échantillon par la médiane des niveaux d'expression de l'échantillon.

1.4. ANALYSE DES PARAMETRES GENETIQUES

1.4.1. Héritabilités et corrélations génétiques

Pour chacune des sondes d'hybridation utilisées, ont été réalisées une analyse univariée pour l'estimation de l'héritabilité du niveau d'expression en ARN, et des analyses bivariées pour l'estimation des corrélations génétiques entre le niveau d'expression en ARN et chacun des phénotypes de qualité de viande analysés.

Le modèle mixte utilisé comprenait, outre un effet aléatoire animal individuel, les effets fixes de la série d'abattage (pour tous les caractères) et du sexe (pour la quantité de lipides intramusculaires). Le poids de côtelette découpé a été utilisé comme covariable pour les analyses de la force de cisaillement et des pertes en eau au stockage et à la cuisson. Le jeu de données présentant un risque de confusion entre les effets famille et les lots de traitement des puces, un effet fixe pour le lot d'hybridation a été systématiquement utilisé. Le logiciel ASReml 2.0 (Gilmour *et al.*, 2006) a été utilisé pour réaliser les estimations de paramètres génétiques, en utilisant une méthodologie REML. Le pedigree utilisé comprenait 3 générations d'ascendants en plus des animaux mesurés. Les phénotypes de qualité de viande disponibles pour l'ensemble des animaux de la population (de 750 à 1 000 animaux selon les caractères) ont été utilisés pour les analyses bivariées.

1.4.2. Estimation de la proportion de transcrits héritables

La probabilité d'estimer une héritabilité non nulle en l'absence de variabilité génétique a été obtenue empiriquement par distribution des estimées obtenues à partir de 3 000 séries de données simulées à partir de la même structure de données mais sans variabilité génétique. Un seuil de False Discovery Rate (FDR) a été calculé pour interpréter les résultats du grand nombre d'analyses réalisé, avec le logiciel R/qvalue, selon la méthodologie développée par Storey et Tibshirani (2003).

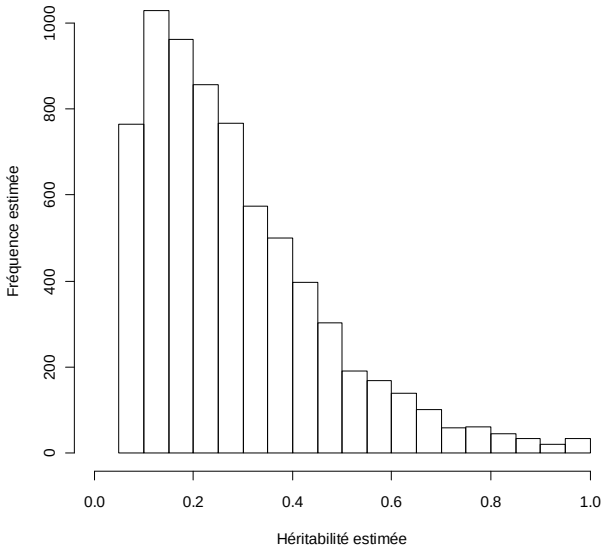
2. RESULTATS ET DISCUSSION

2.1. Estimation de l'héritabilité des niveaux d'expression en ARN

Dans le cadre des analyses univariées, nous avons estimé des valeurs d'héritabilité non nulles au seuil de 5% FDR pour 7 009 sondes (6 664 contigs), soit une proportion de transcrits héritables de 54 % pour les 13 000 sondes analysées, correspondant à une valeur seuil d'héritabilité de 0,067. La médiane des valeurs d'héritabilités pour ces 7 009 sondes est de 0,24 avec 855 sondes (837 contigs) pour lesquelles l'héritabilité est supérieure à 0,50. La distribution des valeurs d'héritabilité estimées non nulles est présentée dans la figure 1.

Des études réalisées chez la levure (Brem et Kruglyak, 2005), ont montré que plus de 60% des transcrits, dans des populations en ségrégation, montraient une héritabilité d'au moins 0,69. Les données disponibles chez l'homme indiquent que respectivement 59% et 71% des concentrations en transcrits mesurés dans le sang et le tissu adipeux sont héritables, avec pour les transcrits héritables, une héritabilité moyenne de 0,30 (Emilsson *et al.*, 2008). Des données produites chez la souris (Petretto *et al.*, 2006) estiment à 0,14 la médiane des valeurs d'héritabilité estimées pour l'ensemble des niveaux d'expression des ARN mesurés dans le tissu adipeux.

Figure 1 - Distribution des héritabilités[1] des mesures de quantification des ARN messagers[2]



[1] *Erreurs-standards entre 0,17 et 0,32, avec une médiane de 0,24*

[2] *7 009 sondes (6 664 contigs) avec une héritabilité non nulle (FDR 5%)*

La quantification des proportions de transcrits héritables reste évidemment dépendante d'une part du répertoire utilisé (ici spécifique du tissu analysé, avec une expression de la quasi-totalité des gènes du répertoire utilisé), et d'autre part du traitement appliqué aux données, avec une large influence des procédures de centrage par échantillon sur la variabilité individuelle. Néanmoins, nos résultats montrent que, à l'image de ce qui a été observé dans d'autres espèces, il existe chez le porc un grand nombre de transcrits dont la quantification à partir des ARN du muscle squelettique à l'abattage est moyennement à fortement héritable. Nous avons par ailleurs observé que les valeurs d'héritabilité estimées sont peu corrélées au niveau d'expression moyen (-0.12) et à l'écart-type moyen de la mesure (+0.14).

2.2. Estimation des corrélations génétiques entre niveau d'expression ARN et caractères de qualité de viande

Les estimations de corrélations génétiques entre niveau d'expression et phénotype ont été réalisées uniquement pour les transcrits montrant une variabilité génétique non nulle. La taille limitée du jeu de données conduit à des estimations très imprécises des corrélations génétiques (rA), avec une médiane des erreurs standards de 0,55 (rA(ARN,PH24)). Néanmoins, ces erreurs standards sont moins grandes pour les transcrits les plus héritables (médiane de 0,40 pour les transcrits associés à une héritabilité supérieure à 0,5, (rA(ARN,PH24)) et montrant les valeurs de corrélations génétiques les plus élevées avec un caractère donné. Nous avons donc particulièrement examiné la distribution des corrélations génétiques des niveaux d'expression d'ARN les plus héritables aux différentes mesures instrumentales de la qualité de la viande.

Tableau 1 – Transcrits[1] héritables[2] par niveau de corrélation génétique[3] avec les caractères de qualité de viande.

	h^2> 0,5	rA> 0,7 ou <-0,7 h^2>0,5	rA>0,9 ou <-0,9 h^2>0,5
PH45	631	226	63
PH24	795	17	1
PES	793	40	4
PEC	828	120	21
FC	841	205	44
L*	799	10	0
LIM	847	33	3
PG	836	2	0

[1] *Nombre de sondes par classe de paramètres génétiques*

[2] *Estimée héritabilité supérieure ou égale à 0,5 dans l'analyse bivariée ARN-phénotype.*

[3] *Erreur standard des estimées des corrélations génétiques inférieure ou égale à 0,5*

Ainsi que présenté dans le tableau 1, les mesures de pH 45 mn, force de cisaillement de la viande cuite et pertes en eau à la cuisson montrent une proportion importante de transcrits génétiquement corrélés au caractère. Par contre, les mesures de luminance L*, de pH ultime et de potentiel glycolytique montrent peu de transcrits dont la quantification est génétiquement corrélée au caractère.

Le déterminisme génétique des mesures d'expression dans le muscle à l'abattage reflèterait donc d'abord celui de la physiologie du muscle au même moment (pH 45 mn), mais aussi celui de caractères beaucoup plus distants, observés lors de l'utilisation de la viande, comme les pertes en eau lors de la cuisson ou la tendreté instrumentale de la viande après cuisson.

2.3. Analyse fonctionnelle des transcrits génétiquement corrélés aux caractères de qualité de viande

La liste des gènes annotés correspondants aux sondes pour lesquelles le niveau d'expression a été estimé héritable (h^2 > 0,5) et génétiquement corrélé (rA > 0,7) aux caractères PH45, PEC, FC a été soumise à une évaluation de l'enrichissement en catégories fonctionnelles. Une hiérarchie des fonctions moléculaires associées aux transcrits dont le niveau d'expression est génétiquement corrélé au pH 45 mn est illustrée dans la figure 2. Toutes les catégories GO identifiées avec un facteur d'enrichissement supérieur à 2,5 parmi les transcrits génétiquement corrélés aux caractères PH45, PEC et FC sont présentées dans le tableau 2. L'analyse fonctionnelle des transcrits génétiquement corrélés au caractère PH45 met en évidence un enrichissement des fonctions moléculaires associées au transport transmembranaire de cations, aux activités couplées à l'hydrolyse d'ATP, ainsi qu'au maintien de l'intégrité structurelle du ribosome. On pourra donc supposer l'existence d'une variabilité génétique commune à ces fonctions biologiques et au caractère PH45.

Tableau 2 – Analyse fonctionnelle des transcrits héritables et génétiquement corrélés aux caractères de qualité de viande. Présentation de l'ensemble des termes GO identifiés avec un facteur d'enrichissement supérieur à 2,5

	N[1]	N A.[2]	N H.[3]	cl. GO[4]	N cl.[5]	Référence G0:	Description du terme GO	E[6]
PH45	226	220	159	BP	116	0015674	Transport de cations divalents et trivalents inorganiques	2,9
				MF	126	0005261	Activité canal de transport de cations	3,4
						0005216	Activité canal de transport ionique	3,0
						0022838	Activité canal de transport, spécifique d'un substrat	2,9
						0046873	Activité de transport transmembranaire d'ions métalliques	2,6
						0003735	Intégrité structurale du ribosome	2,6
						0022803	Activité de transport transmembranaire passif	2,8
				CC	113	0005840	Ribosome	2,8
PEC	120	105	89	BP	76	0051049	Régulation du transport	2,9
						0044092	Régulation négative de fonctions moléculaires	2,6
						0006066	Processus métabolique des alcools	2,5
FC	205	182	148	BP	118	0043062	Organisation des structures extracellulaires	3,8
						0006979	Réponse au stress oxydant	2,8
				MF	116	0008017	Adhésion des microtubules	6,0
						0015631	Adhésion de la tubuline	4,3

	N[1]	N A.[2]	N H.[3]	cl. GO[4]	N cl.[5]	Référence G0:	Description du terme GO	E[6]
						0016879	Activité ligase, formation de liaisons carbone-hydrogène	2,8
						0016881	Activité ligase, formation de liaisons acides aminés-acides	2,7
						0019787	Activité ligase, conjugaison de protéines	2,6
				CC	110	0005578	Matrice protéique extracellulaire	2,6
						0044433	Composant de vésicule cytoplasmique	3,0

[1] *Nombre de sondes pour lesquelles ont été estimées $h^2 > 0,5$ et $rA > 0,7$*

[2] *Nombre de sondes héritables et corrélées au caractère pour lesquelles on dispose d'une annotation*

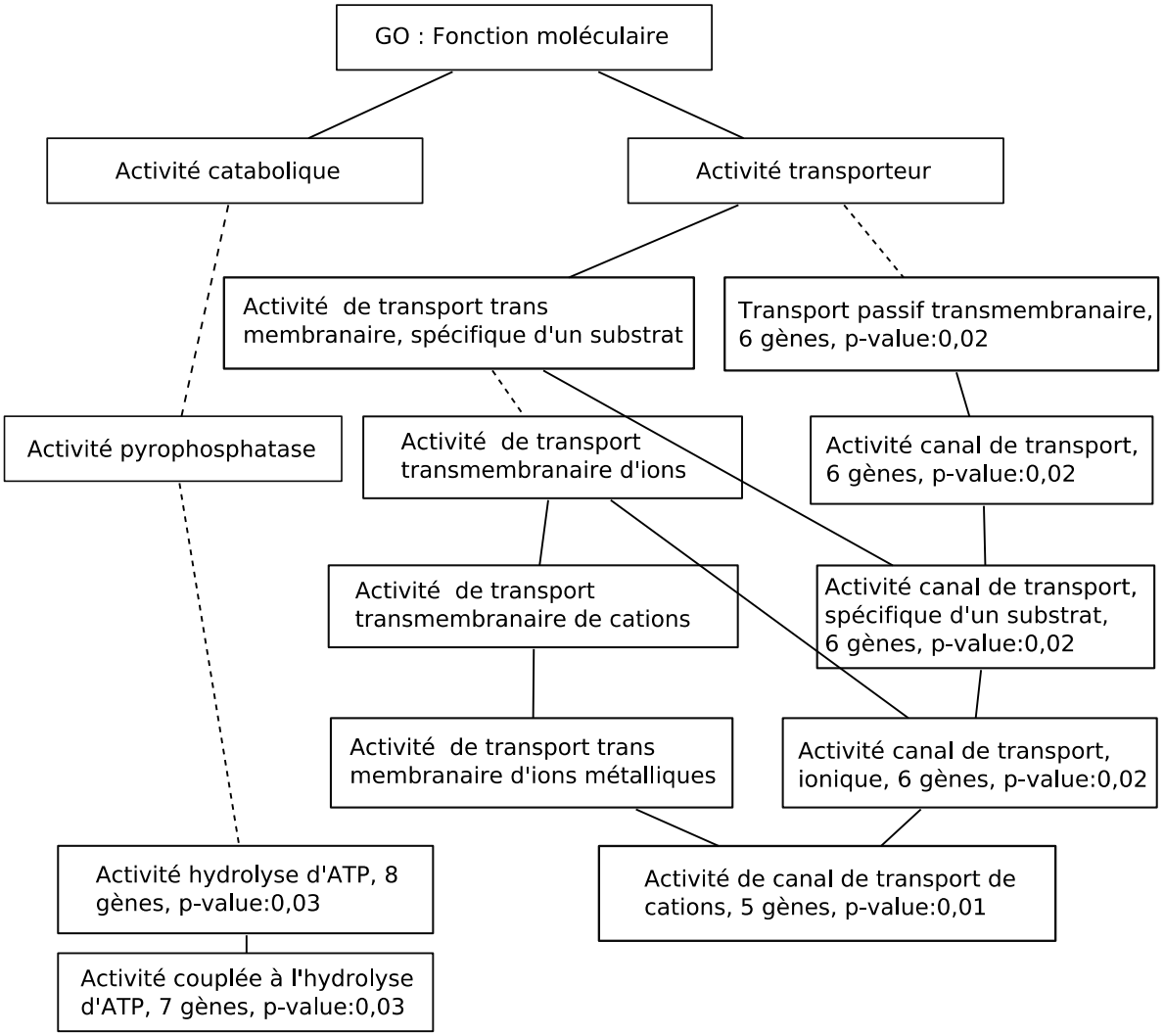
[3] *Nombre de sondes héritables, corrélées au caractère et pour lesquelles on dispose de l'identification de l'orthologue humain et du nom de gène HUGO*

[4] *Classe de termes GO, BP: processus biologique; MF: fonction moléculaire; CC: composant cellulaire*

[5] *Nombre de gènes différents représentés dans la liste*

[6] *Facteur d'enrichissement de la liste des gènes analysés pour le terme GO cité*

Figure 2 – Hiérarchie de termes GO enrichis au sein de la classe MF (fonctions moléculaires) parmi les transcrits dont le niveau d'expression est génétiquement corrélé au pH 45 minutes[1]



[1] *226 sondes avec $h^2 > 0,5$ et $rA > 0,7$*

Utilisations possibles en sélection

L'intérêt d'un critère de sélection d'une héritabilité h'^2, utilisé pour la sélection d'un caractère différent, d'une héritabilité h^2, n'est avéré que lorsque la corrélation génétique rA entre les deux caractères vérifie rA * h' > h (Ollivier, 2002). Dans le cas d'une sélection pour un caractère de qualité de la viande d'une héritabilité de 0,25, une illustration en serait l'utilisation d'une mesure d'abondance en un ARN messager particulier, d'une héritabilité supérieure à 0,5 et d'une corrélation génétique avec l'objectif de sélection supérieure à 0,7. Les techniques de quantification des ARN messagers permettant aisément de quantifier plusieurs ARN différents simultanément, l'intérêt serait de combiner l'information apportée par plusieurs d'entre eux.

Le tissu musculaire du porc est particulièrement accessible au prélèvement. Cet avantage est évident lors de l'abattage, mais peut être étendu à l'animal vivant, par l'utilisation de techniques de biopsies légères (20 mg).

Les mesures réalisées sur des candidats à la sélection pourraient augmenter considérablement la précision des estimations de valeur génétique pour les caractères de qualité de viande, qui, par définition, ne peuvent être mesurés que sur des animaux abattus, apparentés aux candidats.

CONCLUSION

Cette étude a permis d'observer l'existence d'une variabilité génétique importante pour de très nombreux phénotypes moléculaires caractérisant les concentrations de différents ARN messagers, tels qu'observables dans le tissu musculaire squelettique du porc à l'abattage, par une technique d'hybridation sur puce.

Une proportion non nulle de ces niveaux d'expression en ARN est génétiquement corrélée aux mesures instrumentales de qualité de viande, et ce, au moins pour les caractères les plus proches de la physiologie du muscle à l'abattage, comme le pH à 45 mn, ou influencés par celle-ci, comme la mesure expérimentale de tendreté de la viande cuite ou les pertes en eau à la cuisson.

Des données ou des études complémentaires seraient nécessaires pour pouvoir réaliser une estimation plus précise de ces corrélations génétiques, si possible dans les populations sélectionnées, et par là les possibilités d'utilisation de ces mesures de quantité d'ARN en sélection. Des mesures du même type, effectuées *in vivo* sur des candidats à la sélection, et sous réserve de paramètres génétiques favorables, offriraient un avantage considérable en termes d'efficacité de la sélection pour la qualité de la viande.

REMERCIEMENTS

Cette étude a été réalisée dans le cadre du projet GENMASCQ, financé par l'Agence Nationale pour la Recherche dans le Programme National de Recherches en Alimentation, édition 2006. Les auteurs remercient le personnel d'ORLEANS VIANDES, Fleury-les-Aubrais, pour son aide à la réalisation des mesures de qualité de viande.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Altschul S.F., Gish W., Miller W., Myers E.W., Lipman D.J., 1990. Basic local alignment search tool. J. Mol. Biol., 215, 403-410.
- Brem R.B., Kruglyak L., 2005. The landscape of genetic complexity across 5,700 gene expression traits in yeast. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 102, 1572-1577.
- Duncan D., Prodduturi N., Zhang B., 2010. WebGestalt2: an updated and expanded version of the Web-based Gene Set Analysis Toolkit. BMC Bioinformatics, 11, 10.
- Emilsson V., Thorleifsson G., Zhang B., Leonardson A.S., Zink F., Zhu J., Carlson S., Helgason A., Walters G.B., Gunnarsdottir S., Mouy M., Steinthorsdottir V., Eiriksdottir G.H., Bjornsdottir G., Reynisdottir I., Gudbjartsson D., Helgadottir A., Jonasdottir A., Jonasdottir A., Styrkarsdottir U., Gretarsdottir S., Magnusson K.P., Stefansson H., Fossdal R., Kristjansson K., Gislason H.G., Stefansson T., Leifsson B.G., Thorsteinsdottir U., Lamb J.R., Gulcher J.R., Reitman M.L., Kong A., Schadt E.E., Stefansson K., 2008. Genetics of gene expression and its effect on disease. Nature, 452, 423-428.
- Gilmour A.R., Gogel B.J., Cullis B.R., Thompson R., 2006. ASReml User Guide Reference 2.0. VSN International Ltd.
- Jansen R.C., Nap J.P., 2001. Genetical genomics: the added value from segregation. Trends Genet., 17, 388-391.
- Laville E., Sayd T., Terlouw C., Chambon C., Damon M., Larzul C., Leroy P., Glenisson J., Cherel P., 2007. Comparison of sarcoplasmic proteomes between two groups of pig muscles selected for shear force of cooked meat. J. Agric. Food Chem., 55, 5834-5841.
- Ollivier L., 2002. Eléments de génétique quantitative. INRA Eds, 184 p.
- Petretto E., Mangion J., Dickens N.J., Cook S.A., Kumaran M.K., Lu H., Fischer J., Maatz H., Kren V., Pravenec M., Hubner N., Aitman T.J., 2006. Heritability and tissue specificity of expression quantitative trait loci. PLoS. Genet., 2, e172.
- Ponsuksili S., Murani E., Phatsara C., Schwerin M., Schellander K., Wimmers K., 2010. Expression quantitative trait loci analysis of genes in porcine muscle by quantitative real-time RT-PCR compared to microarray data. Heredity, 105, 309-317.
- Schadt E.E., Monks S.A., Drake T.A., Lusis A.J., Che N., Colinayo V., Ruff T.G., Milligan S.B., Lamb J.R., Cavet G., Linsley P.S., Mao M., Stoughton R.B., Friend S.H., 2003. Genetics of gene expression surveyed in maize, mouse and man. Nature, 422, 297-302.
- Storey J.D., Tibshirani R., 2003. Statistical significance for genomewide studies. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A, 100, 9440-9445.
- Zhang B., Kirov S., Snoddy J., 2005. WebGestalt: an integrated system for exploring gene sets in various biological contexts. Nucleic Acids Res., 33, W741-W748.