

Estimation, dans un dispositif familial issu des populations porcines françaises en sélection, de l'effet quantitatif de mutations dans des gènes majeurs et des gènes candidats

Marie-José MERCAT (1), Katia FEVE (2), Nelly MULLER (3), Sandrine SCHWOB (1), Pascale LE ROY (5), Jean-Pierre BIDANEL (4), Catherine LARZUL (4), Juliette RIQUET (2)

(1) IFIP-Institut du porc, La Motte au Vicomte, BP 35104, 35651 Le Rheu Cedex, France

(2) INRA, UMR444, LGC, 31326 Castanet-Tolosan, France

(3) INRA, UETP, Domaine de la Motte au Vicomte, BP 35327, 35653 Le Rheu Cedex, France

(4) INRA, UMR1313, GABI, 78350 Jouy-en-Josas, France

(5) INRA-AGROCAMPUS-RENNES, 65 rue de Saint-Brieuc, 35042 Rennes Cedex, France

marie-jose.mercat@ifip.asso.fr

Avec la collaboration de BIOPORC, de Claire HASSENFRAZ (1) et du personnel de l'UETP du Rheu

Estimation, dans un dispositif familial issu des populations porcines françaises en sélection, de l'effet quantitatif de mutations dans des gènes majeurs et des gènes candidats

L'étude repose sur le contrôle de performances en station (croissance, composition corporelle et qualité de viande) de familles composées d'une cinquantaine de descendants (mâles castrés et femelles) d'un même père de race pure. Ce dispositif a vocation à estimer, dans les populations porcines françaises en sélection, l'effet de mutations publiées dans la bibliographie, certaines parfois exploitées commercialement. L'étude porte sur 55 familles de races européennes, lignées sino-européennes ou synthétiques et sur 17 polymorphismes présents dans les gènes HAL (1 SNP), IGF2 (1 SNP), MC4R (1 SNP), RN (8 SNP), H-FABP (3 SNP) et CBG (3 SNP).

Au total, 2569 animaux ont été génotypés. Les résultats de génotypage obtenus ont permis d'estimer les fréquences alléliques des mutations mentionnées ainsi que les effets associés à ces polymorphismes, dans les populations françaises en sélection et sur une quarantaine de caractères. Des effets significatifs ont été observés pour tous les SNP étudiés, les plus importants (en nombre et en significativité) étant pour les gènes HAL et IGF2. Ces résultats montrent que le dispositif est adapté à la mise en évidence d'effets forts. Les résultats sont moins significatifs pour les autres marqueurs testés traduisant d'une part, une puissance plus limitée du dispositif dans le cas d'effets plus modérés et, d'autre part, la non causalité probable d'une partie de ces polymorphismes. Cependant, les résultats observés pour les mutations MC4R et RN_V199I noté rn* vont globalement dans le même sens que ceux décrits dans la bibliographie.

Estimation of the quantitative effect of mutations in major genes or candidate genes in a family-based structured scheme from French purebred pig populations

The study was based on performance recording (for growth, carcass composition and meat quality traits) in progeny testing station of half-sib families composed of 50 offspring (castrates and females) from pure-bred sires. The aim of this scheme was to estimate, in French purebred pig populations, the effect of mutations described in the literature, some of which are commercially exploited.

The study focused on 55 families of European breeds and Chinese-European or synthetic lines and on 17 polymorphisms located in HAL (1 SNP), IGF2 (1 SNP), MC4R (1 SNP), RN (8 SNP), H-FABP (3 SNP) and CBG (3 SNP) genes.

In all, 2569 animals were genotyped. Allelic frequencies of the mentioned mutations were estimated such as the effects associated with these polymorphisms in French pure-bred populations on about forty traits.

Significant effects were observed for each SNP, the most important (regarding numbers and significance levels) being for HAL and IGF2 genes. These results show that the scheme is well suited to underscoring strong effects. Results are less significant for the other tested markers showing a limited power of the scheme such as the probable non-causality of part of these polymorphisms. However, results obtained with MC4R and RN_V199I noted rn* mutations are in agreement with those described in the literature.

INTRODUCTION

Le « dispositif des liaisons génétiques » a été mis en place par l'Agence de Sélection Porcine, l'INRA et l'Ifip afin de pouvoir objectiver l'effet réel, dans les populations porcines françaises, de mutations publiées et identifiées dans d'autres populations et races. Ce dispositif est constitué de familles indépendantes, produites par les différents organismes de sélection, composées d'une cinquantaine de descendants par père élevés dans la station UETP du Rheu. L'intérêt du dispositif des liaisons génétiques réside dans l'utilisation de pères hétérozygotes aux marqueurs d'intérêt.

Le projet porte sur les 55 familles constituées au cours des 3 premières campagnes des liaisons génétiques et sur 17 marqueurs SNP présents dans 6 gènes : CBG, HAL, H-FABP, IGF2, MC4R et RN. Ces marqueurs ont été retenus pour leurs effets décrits dans la bibliographie sur la croissance pour MC4R et potentiellement CBG, sur la composition corporelle pour HAL, IGF2, MC4R et CBG et sur la qualité de la viande pour RN, H-FABP, MC4R et CBG (Ousova *et al.*, 2002 ; Guyonnet-Dupérat *et al.*, 2006 ; Salmi *et al.*, 2010 ; Gerbens *et al.*, 1999 ; Arnyasi *et al.*, 2006 ; Nezer *et al.*, 1999, Van Laere *et al.*, 2003 ; Kim *et al.*, 2000 ; Ciobanu *et al.*, 2001 ; Otto *et al.*, 2007). L'objectif de l'étude était d'estimer ces effets dans les populations françaises en sélection.

Cet article présente les fréquences alléliques par regroupement de familles de variétés de races proches pour chacun des 17 marqueurs et synthétise les nombreux résultats obtenus. Afin d'illustrer l'intérêt de ce type d'étude, une discussion plus détaillée est proposée pour le gène MC4R.

1. MATERIEL ET METHODES

1.1. Animaux

Le projet porte sur 55 familles composées chacune d'une cinquantaine de descendants de race pure d'un unique père (31 à 67 descendants mâles castrés et femelles ; 46,3 en moyenne). Chaque famille était constituée au cours d'une seule campagne (5 bandes de 192 individus nés la même année), parfois sur 2 bandes.

Les familles sont issues de 15 populations animales sélectionnées (PAS). Les animaux sont nés en 2005, 2007 ou 2009 dans les élevages de sélection des Organismes de Sélection Porcins membres de Bioporc (ADN, Gene+, Nucléus et Pen Ar Lan). Ils ont été élevés dans la station de contrôle de performances UETP du Rheu à partir de leur 5^{ème} semaine d'âge jusqu'à leur abattage à 110 kg de poids vif en moyenne (4 à 6 séries d'abattage par bande). Les animaux étaient nourris *ad libitum*.

Certains regroupements de familles ont été réalisés en fonction des similarités d'origine des PAS : variétés de Large-White codifiées LW (Large-White femelles, Large-White mâle et Gallia), de Piétrain codifiées P (Piétrain, Musclor et Piétrain NN Pen Ar Lan), de Duroc codifiées D (Duroc ADN, Duroc Gene+ et Duroc Nucléus), de lignées sino-européennes codifiées sin (Duochan, Nushan, Redone et Tai-Zumu) et populations synthétiques codifiées syn (Neckar et P76).

Le Landrace Français (codifié LR) et le DRB n'ont été associés à aucune autre race et ont été analysés seuls. Le nombre de familles par race ou regroupement de familles est indiqué dans le tableau 1.

1.2. Phénotypes

Le projet porte au total sur 42 caractères de croissance (1 caractère), de composition corporelle (18 caractères) et de qualité de viande (23 caractères, notamment pH ultimes, réflectance, pertes en eau et dosage chimique ou par IRM des lipides intramusculaires). Les mesures réalisées en routine par l'abattoir (Cooperl Montfort, 35) sont également disponibles.

Seules quelques données sont illustrées ici : (1) pour la croissance, le Gain Moyen Quotidien entre 35 et 105 kg (GMQ) ; (2) pour la composition corporelle le rendement de carcasse (RDT), le taux de viande maigre (TVMc = 5,684 + 1,197 % jambon + 1,076 % longe - 1,059 % bardière) et le taux de muscle des pièces (TMPc = 25.08 - 1.23 % bardière + 0.87 % longe + 0.73 % jambon) calculés en fonction du poids d'une demi-carcasse soumise à une découpe normalisée (Metayer et Daumas, 1998) et du poids des pièces, l'épaisseur de lard moyenne mesurée au rein et au dos (ELD), le poids de bardière (BA) ramené en pourcentage du poids net de carcasse sans tête.

1.3. Génotypes

Les génotypages ont été réalisés à l'aide de la technologie KASP (KBioscience) basée sur une amplification spécifique d'allèles par PCR. Les données ont été obtenues sur la plateforme GeT (Genome et Transcriptome) de la Génopole de Toulouse Midi-Pyrénées.

Les 17 marqueurs génotypés sont : la mutation HAL (codifiée R_R615C), la mutation IGF2 (codifiée I_G307A), la mutation MC4R (codifiée M_D298N), 8 mutations dans le gène RN (RN_R200Q appelée RN, RN_V199I appelée rn*, RN_G52S, RN_K131R, RN_P134L, RN_T30N, RN_V41I, RN_L53P), 3 mutations dans les gènes H-FABP (H1_Hae, H1_MSP et H2_Hinf) et CBG (CBG_Ex4 ou C_R307G, C_I265V et C_T257M).

Les ADN ont été extraits à partir de prélèvements de sang réalisés sur chaque animal contrôlé ainsi que sur leurs pères et sur une majorité de leurs mères (78%) : l'ADN de 2569 descendants, 54 pères et 350 mères est disponible. Les génotypes manquants (échec de PCR ou absence d'ADN) ont été déduits : les génotypes des pères à partir de ceux de leurs descendants, les génotypes des descendants à partir de ceux de leurs parents lorsqu'ils étaient homozygotes, les génotypes des mères à partir de ceux des descendants et des pères. Les génotypes des descendants ont permis d'estimer l'effet des mutations. Les génotypes des pères ont été utilisés pour ne conserver que les pères hétérozygotes dans les analyses par regroupement de familles de pères hétérozygotes. Enfin, seuls les génotypes des pères et des mères ont été utilisés pour le calcul des fréquences alléliques.

1.4. Analyses statistiques

Les estimations des effets des génotypes aux marqueurs ont été réalisées par analyse de variance en utilisant un modèle linéaire mixte à l'aide de la procédure MIXED du logiciel SAS (SAS Institute 1996).

Dans un premier temps, les analyses de données ont été faites famille de père par famille de père, en comparant les performances des animaux ayant reçu un allèle de leur père (50% en moyenne) à celles des animaux ayant reçu l'autre allèle de leur père. Les familles de père hétérozygote au polymorphisme étudié sont alors particulièrement intéressantes pour tester la ségrégation d'une mutation au

sein d'un dispositif familial. Le regroupement de familles permet d'augmenter les effectifs par génotype et, potentiellement, la puissance de détection des effets dans des fonds génétiques considérés relativement proches. Deux types d'analyses d'association ont été réalisées à partir de ces regroupements de familles : (1) des analyses ont été faites en ne considérant que les familles de pères hétérozygotes aux marqueurs puis, dans un second temps, (2) avec l'ensemble des familles (pères homozygotes et hétérozygotes). Comparativement aux analyses intra familles de pères, ces études d'association permettent de tirer parti des allèles maternels.

Les marqueurs ont été étudiés un par un. Les modèles d'analyse incluaient : en effets fixes le sexe, la bande ou la date de mesure ou d'abattage (respectivement pour les données mesurées en élevage ou à l'abattoir), la méthode d'analyse pour les lipides intramusculaires et le génotype au marqueur des descendants ; en effets aléatoires la mère et, dans les analyses par regroupement de familles, le père ; en covariable, le poids de l'animal lors des mesures en élevage (ex : pour le PG) ou le poids de carcasse net avec tête (pour les mesures de composition corporelle et de qualité de viande).

2. RESULTATS ET DISCUSSION

2.1. Génotypes

Les génotypes déduits représentent 9,3% des génotypes des pères, 23,1% des génotypes des mères (dont la moitié partiellement connus) et 0,6% des génotypes des descendants. Au final, on dispose donc de 94,4% des allèles parentaux pour estimer les fréquences alléliques.

L'erreur de déduction pour les génotypes des mères est estimée à moins de 0,2% (comparaison des génotypes déduits aux génotypes réalisés par PCR).

Le tableau 1 indique le nombre de pères hétérozygotes par marqueur et par regroupement de familles. Pour un marqueur donné, plus le nombre de pères hétérozygotes est élevé, plus le dispositif est favorable à la mise en évidence d'effets. C'est le cas en particulier des mutations H1_Hae et H2_Hinf du gène H_FABP et des mutations MC4R et rn*.

2.2. Fréquences alléliques

Le tableau 2 synthétise les fréquences alléliques par marqueur et regroupement de familles. On note, dans les 15 PAS du dispositif, l'absence de polymorphisme des marqueurs RN_L53P et RN (RN_R200Q). Comme attendu, la mutation HAL ségrège en Piétrain. Pour les autres marqueurs SNP, les fréquences varient d'un regroupement de familles à l'autre, avec globalement un important déséquilibre entre allèles pour les mutations du gène CBG et les mutations RN_K131R, RN_P134L et RN_V41I du gène RN. Les fréquences des 2 allèles des autres mutations RN (RN_V199I, RN_G52S, et RN_T30N) et des mutations des gènes H-FABP et MC4R sont plus équilibrées. Dans le cas d'IGF2, l'allèle A du gène IGF2, favorable pour la composition corporelle (Van Laere *et al.*, 2003), est fixé dans les regroupements de familles Piétrain et synthétiques et quasiment fixé dans les variétés de Large-White, Duroc et en DRB (fréquences de l'allèle A supérieure ou égale à 96%), ce qui s'explique sans doute par le poids accordé aux caractères de composition corporelle, fortement héritables, dans les objectifs de sélection. La mutation ségrège par contre dans les variétés de races sino-européennes (70%

de A et 30% de G) et en Landrace (allèle G majoritaire, 82%). Dans cette race, on peut toutefois s'interroger sur l'évolution récente des fréquences alléliques pour la mutation IGF2 car la teneur en muscle des animaux a beaucoup progressé ces dernières années.

Tableau 1 – Nombre de pères total et nombre de pères hétérozygotes par marqueur et par regroupement de familles

	Drb	D	LR	LW	P	sin	syn	Σ
Nb pères	3	8	7	12	10	12	3	55
Marqueurs								
C_I265V				2	4	6	1	13
C_T257M					2	3	1	6
C_R307G				4	3	6	1	14
H1_Hae	3	5	4	8	8	4		32
H1_MSP	2	5	1		2			10
H2_Hinf	2	5	4	4	6	6		27
I_G307A			1			4		5
M_D298N	1	2	4	4	4	6		21
R_R615C					1			1
RN_G52S	1	1		4	2	4	1	13
RN_K131R				2	2	2		6
RN_L53P								
RN_P134L				2	2	2		6
RN_R200Q								
RN_T30N	1	1		2	3	2		9
RN_V199I	2	2		6	7	2	1	20
RN_V41I				2	2			4

Σ : somme par ligne.

Tableau 2 – Estimation des fréquences alléliques par marqueur et regroupement de familles

	al	Drb	D	LR	LW	P	sin	syn
C_I265V	G	4	10	3	5	26	35	14
C_T257M	C	100	99	97	100	90	81	90
C_R307G	A	14	10	5	8	28	35	15
H1_Hae	C	43	45	50	53	39	32	27
H1_MSP	C	21	43	4	2	3	0	15
H2_Hinf	d	36	38	35	13	41	48	28
I_G307A	A	96	99	18	98	100	70	100
M_D298N	G	55	37	80	55	75	66	41
R_R615C	C	100	0	100	100	58	100	100
RN_G52S	C	85	84	99	49	47	75	48
RN_K131R	G	7	1	9	12	3	15	2
RN_L53P	C	100	100	100	100	100	100	100
RN_P134L	C	93	99	91	87	97	85	98
RN_R200Q	C	100	100	100	100	100	100	100
RN_T30N	C	66	53	78	90	93	78	80
RN_V199I	G	60	40	33	27	64	89	72
RN_V41I	C	93	99	91	88	97	93	98

Fréquences alléliques de l'allèle indiqué dans la colonne al calculées à partir des chromosomes parentaux dont l'allèle est connu (53 à 216 selon le regroupement de famille).

2.3. Estimation des effets des marqueurs

Au total, tous types d'analyse de données confondus (cumul des résultats d'analyse par famille de père, par regroupement de familles tous génotypes de père confondus, par regroupement de familles avec uniquement les pères hétérozygotes au marqueur), 640 résultats significatifs au seuil de $P \leq 0,01$ ont été observés. Ce chiffre est très supérieur aux 87 faux positifs attendus sur la base 8734 tests indépendants (6 régions du génome et 22 caractères indépendants).

La figure 1 illustre, pour 6 marqueurs, le nombre d'effets observés au seuil de $P \leq 0,01$ dans les familles et regroupements de familles de pères hétérozygotes (courbe en pointillés) ainsi que, tous types d'analyse de données confondus, le nombre de résultats significatifs aux seuils de $P \leq 0,0001$ (courbe seuil***), de $P \leq 0,001$ (courbe seuil**) et de $P \leq 0,01$ (histogramme par famille de caractères). Dans un souci de lisibilité du graphique, un seul polymorphisme figure pour

chacun des 6 gènes étudiés (celui avec le plus grand nombre de résultats significatifs). C'est pour les gènes HAL et IGF2 que l'on trouve le plus grand nombre de résultats significatifs. Les caractères affectés par ces polymorphismes sont majoritairement les caractères liés aux teneurs en gras et en maigre ainsi qu'à la couleur de la viande pour HAL, et liés à l'adiposité et à la teneur en muscle pour IGF2. Ces résultats sont conformes à la bibliographie (Salmi *et al.*, 2010) et fortement à très fortement significatifs (voir les courbes du graphique 1).

En ce qui concerne la mutation HAL, les résultats significatifs sont observés en race Piétrain (données non montrées). On retrouve les effets pléiotropes du gène HAL avec une grande cohérence de résultats dans les analyses par famille de père hétérozygote comme homozygote en raison de l'expression des allèles maternels ainsi que dans les analyses par regroupement de familles.

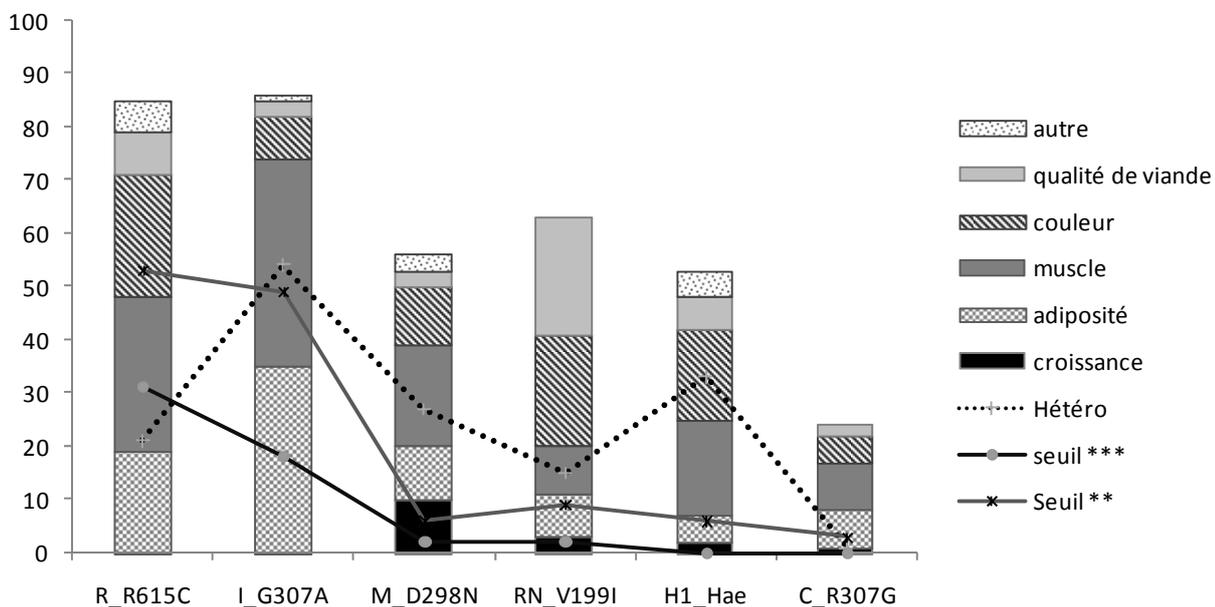


Figure 1 – Synthèse des effets observés par marqueur. Nombre d'effets avec $P \leq 0,01$ dans les familles et regroupements de familles de pères hétérozygotes (courbe en pointillés, Hétéro). Tous types d'analyses confondus : nombre de résultats avec $P \leq 0,0001$ (courbe noire, seuil ***), avec $P \leq 0,001$ (courbe grise, seuil **) et avec $P \leq 0,01$ en histogramme par famille de caractères

Pour le gène IGF2, qui est soumis à empreinte génétique (c'est-à-dire que seul l'allèle paternel s'exprime), les résultats significatifs au seuil de $P \leq 0,01$ sont exclusivement observés dans les races sino-européennes (dans 6 familles) et en Landrace dans l'unique famille de père hétérozygote (données non présentées).

Pour les mutations MC4R (M_D298N) et RN_V199I (ou rn*) un nombre assez élevé de résultats significatifs au seuil de $P \leq 0,01$ (respectivement 56 et 63) a été obtenu, mais ces résultats sont beaucoup moins significatifs que pour les gènes IGF2 et HAL ($0,001 < P \leq 0,01$ généralement).

Pour MC4R, près de la moitié des résultats est obtenue dans les familles de pères hétérozygotes et dans les analyses par regroupement de familles de pères hétérozygotes. Des effets sont observés sur la croissance, les caractères liés à l'adiposité, à la teneur en muscle, à la couleur de la viande et autres caractères de qualité de viande (voir figure 1).

Une partie de ces résultats (croissance et composition corporelle) est présentée dans la partie 2.4.

L'effet de rn* concerne majoritairement la couleur et la qualité de la viande. Par ailleurs, les résultats significatifs au seuil de $P \leq 0,01$ sont pour les $\frac{3}{4}$ obtenus dans des familles de pères homozygotes, malgré un grand nombre de pères hétérozygotes (20 au total dans le dispositif), ce qui laisse penser que la mutation n'est pas causale. Cependant, ces résultats vont dans le sens de ceux décrits dans la bibliographie (Ciobanu *et al.*, 2001) : l'allèle A (rn*) est associé à des notes L*, a* et b* plus faibles (viande plus foncée, moins jaune, moins rouge) et est également favorable sur l'exsudat, le pH et l'indice de qualité de la viande.

Pour la mutation RN_T30N, le nombre total de résultats significatifs au seuil de $P \leq 0,01$ est de 63, comme pour rn*, mais aucun d'entre eux n'a été observé dans les 9 familles de pères hétérozygotes. Par ailleurs, les effets des différentes mutations du gène RN ne sont probablement pas

indépendants les uns des autres ; une analyse par haplotype sera réalisée pour compléter ces résultats.

Enfin, comme le montre la figure 1, le nombre de résultats significatifs au seuil de $P \leq 0,01$ obtenu pour les mutations des gènes H-FABP et surtout CBG est plus faible, aucun d'entre eux n'atteignant le seuil de $P \leq 0,0001$. Les caractères liés à la teneur en muscle, à la couleur et, surtout pour C_R307G à l'adiposité, à sont les mieux représentés.

On notera par ailleurs que, pour les 3 mutations du gène H-FABP, aucun résultat significatif au seuil de $P \leq 0,01$ ne porte sur le taux de lipides intramusculaires. L'étude a probablement été pénalisée par l'utilisation de 2 méthodes de dosage dans quelques familles (perte de puissance), mais ce résultat est semblable à ceux de Nechtelberger *et al.* 2001.

En définitive, pour une majorité des 17 mutations étudiées, l'absence d'effet dans des familles de pères hétérozygotes indique que la mutation n'est probablement pas causale ou est associée à des effets trop faibles pour être détectés sur un dispositif basé sur une cinquantaine de descendants par père.

2.4. Effets du gène MC4R sur la croissance et composition corporelle

C'est dans les variétés de Large-White que l'on trouve le plus de résultats significatifs au seuil de $P \leq 0,01$. L'effet défavorable de l'allèle A sur l'adiposité des carcasses et sur le rendement de carcasse est nettement visible sur la figure 2 (résultats pour le regroupement de familles de pères hétérozygotes de variétés de Large-White). Les résultats sont exprimés en unités d'écart-type des caractères. L'effet le plus significatif a été observé sur le taux de viande maigre calculé en fonction du poids des pièces (TVMc, $P=0,0007$). Les animaux homozygotes AA présentent, par rapport aux hétérozygotes, un rendement de carcasse inférieur de 0,2 points, un TVMc et TMPc inférieurs de 0,6 points, une ELD plus élevée (+0,5 unité d'écart-type phénotypique). Ces écarts entre animaux de génotypes AA et GA sont significatifs au seuil de 5%. Par contre, les écarts de performances entre animaux de génotypes GG et GA ne sont significatifs ($P < 0,05$) que pour le rendement de carcasse. L'effet sur la croissance n'est pas visible dans ce regroupement de familles de pères hétérozygotes, mais a été observé dans 2 familles de race Large-White femelle (GMQ des individus AA par rapport aux AG plus élevé de 38 et 80 g/j, soit respectivement 0,6 et 1,2 unités d'écart-type phénotypique, $P \leq 0,01$).

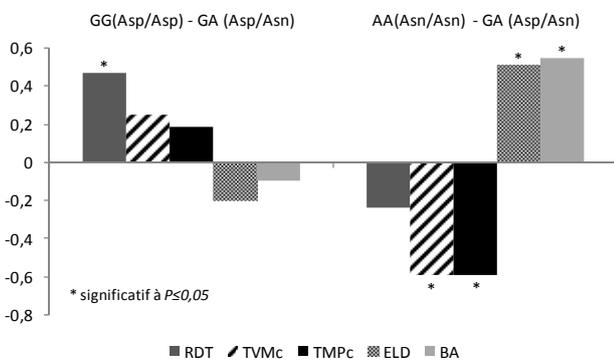


Figure 2 – Effet de la mutation MC4R dans les variétés de Large-White pour les familles de pères hétérozygotes : écart de performance entre les individus de génotype homozygote par rapport aux hétérozygotes exprimé en unité d'écart type phénotypique du caractère

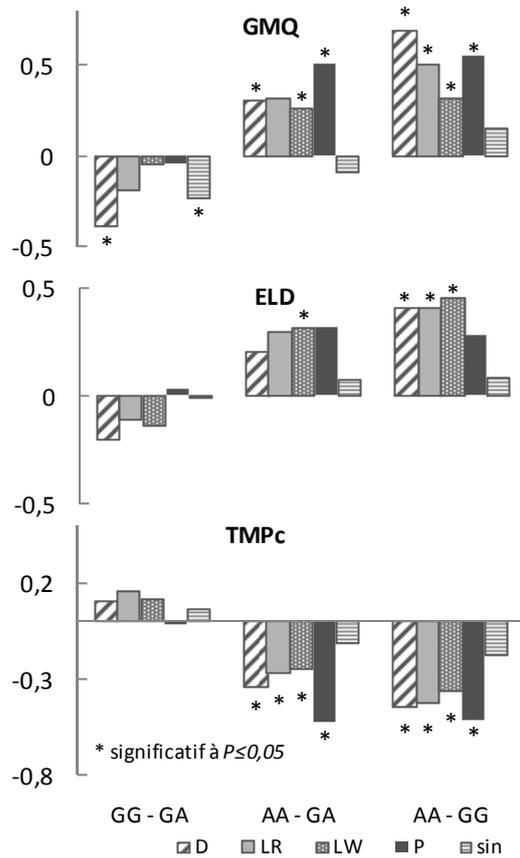


Figure 3 – Effet de la mutation MC4R dans les regroupements de familles (tous génotypes de père confondus) : écarts de performance des individus entre génotypes 2 à 2 exprimés en unité d'écart type phénotypique du caractère

La figure 3 synthétise les effets de la mutation MC4R sur la croissance, l'ELD et le TMPc dans les différents regroupements de familles (tous génotypes de pères confondus). On note une cohérence dans l'allure des histogrammes quel que soit le regroupement de familles : la figure 3 fait ressortir un effet favorable de l'allèle A sur la croissance mais défavorable sur l'adiposité des carcasses et le taux de muscle. Les différences entre les génotypes AA et GA sont significatives au seuil de 5% : 1) pour l'ELD, en Duroc, Landrace et Large-White ; 2) pour le GMQ et le TMPc, dans tous les regroupements de familles sauf dans les lignées sino-européennes. Quelques publications parmi lesquelles Park *et al.*, 2002 rapportent également une absence d'effet de la mutation MC4R, ou même des effets contraires dans quelques populations. A ce titre, dans une précédente étude réalisée en France sur des animaux de génotypes croisés, Tribout *et al.* (2005) avaient mis en évidence des effets variables du génotype MC4R selon la population. Les résultats de la présente étude sont beaucoup plus homogènes et vont par ailleurs dans le même sens qu'une majorité de publications dont Kim *et al.*, 2000 ; Van den Maagdenberg *et al.*, 2007 et Piorkowska *et al.*, 2010.

Si l'utilisation directe du polymorphisme MC4R en sélection est difficile au vu des objectifs inverses sur la croissance et l'adiposité, l'utilisation du génotype MC4R dans l'évaluation génétique des reproducteurs pourrait permettre d'améliorer la précision de l'estimation des valeurs génétiques de certains caractères (croissance et ELD par exemple).

CONCLUSION

Au total, 2569 animaux ont été génotypés (les pères, une partie des mères et les descendants). Les résultats de génotypage obtenus ont permis d'estimer les fréquences alléliques de ces mutations ainsi que les effets associés à ces polymorphismes dans les populations françaises en sélection. En particulier, aucun allèle RN n'a été trouvé sur près de 3000 animaux. Le matériel de cette étude est à présent disponible pour tester très rapidement n'importe quel autre polymorphisme d'intérêt.

Des effets significatifs ont été observés pour tous les SNP étudiés, les plus importants (en nombre et en significativité) étant pour les gènes HAL et IGF2. Les effets du gène HAL retrouvés ici sont déjà connus et utilisés en sélection. En ce qui concerne IGF2, la mutation est d'ores et déjà fixée ou presque dans une majorité de populations (hors races sino-européennes et Landrace), probablement sous l'effet de la sélection en faveur du taux de muscle.

Ces résultats montrent que le dispositif est adapté à la mise en évidence d'effets forts.

Les résultats sont moins significatifs pour les autres marqueurs testés, traduisant, d'une part, une puissance plus limitée du dispositif dans le cas d'effets plus modérés et, d'autre part, la non causalité probable d'une partie de ces polymorphismes. Cependant, les résultats observés pour les mutations MC4R et rn* vont globalement dans le même sens que ceux décrits dans la bibliographie : dans certaines populations, le génotypage des reproducteurs pourrait présenter de l'intérêt en sélection. Dans le cas du gène RN, l'étude sera prolongée par une étude haplotypique permettant de combiner l'effet des différents polymorphismes du gène et de mieux interpréter leur intérêt respectif.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les organisations de sélection membres de Bioporc pour la production des familles et Maxime Havez pour sa contribution à l'analyse des données.

Ce projet a été financé par le Ministère en charge de l'agriculture et par FranceAgrimer.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Árnýasi M., Grindfle E., Jávora A., Lien S., 2006. Investigation of two candidate genes for meat quality traits in a quantitative trait locus region on SSC6: the porcine short heterodimer partner and heart fatty acid binding protein genes. *J. Anim. Breed. Genet.*, 123, 198-203.
- Ciobanu D., Bastiaansen J., Malek M., Helm J., Woollard J., Plastow G., Rothschild M., 2001. Evidence for New Alleles in the Protein Kinase Adenosine Monophosphate-Activated γ 3-Subunit Gene Associated With Low Glycogen Content in Pig Skeletal Muscle and Improved Meat Quality. *Genetics*, 159, 1151-1162.
- Gerbens F., van Erp A.J.M., Harders F.L., Verburg F.J., Meuwissen T.H.E., Veerkamp J. H., te Pas M.F.W., 1999. Effect of Genetic Variants of the Heart Fatty Acid-Binding Protein Gene on Intramuscular Fat and Performance Traits in Pigs. *J. Anim. Sci.*, 77, 846-852.
- Guyonnet-Dupérat V., Geverink N., Plastow G.S., Evans G., Ousova O., Croisetière C., Foury A., Richard E., Mormède P., Moisan M.P., 2006. Functional Implication of an Arg307Gly Substitution in Corticosteroid-Binding Globulin, a Candidate Gene for a Quantitative Trait Locus Associated With Cortisol Variability and Obesity in Pig. *Genetics*, 173, 2143-2149.
- Kim K.S., Larsen N., Short T., Plastow G., Rothschild M. F., 2000. A missense variant of the porcine melanocortin-4 receptor (MC4R) gene is associated with fatness, growth, and feed intake traits. *Mamm. Genome* 11, 131-135.
- Metayer A., Daumas G., 1998. Estimation, par découpe, de la teneur en viande maigre des carcasses de porc. *Journées Rech. Porcine*, 30, 7-11.
- Nechtelberger D., Pires V., Solkner J., Stur I., Brem G., Mueller M., Mueller S., 2001. Intramuscular fat content and genetic variants at fatty acid-binding protein loci in Austrian pigs. *J. Anim. Sci.*, 79, 2798-2804.
- Nezer C., Moreau L., Brouwers B., Coppieters W., Detilleux J., Hanset R., Karim L., Kvasz A., Leroy P., Georges M., 1999. An imprinted QTL with major effect on muscle mass and fat deposition maps to the IGF2 locus in pigs. *Nat. Genet.*, 21, 155-156
- Otto G., Roehle R., Looft H., Thoelking L., Knap P.W., Rothschild M.F., Plastow G.S., Kalm E., 2007. Associations of DNA markers with meat quality traits in pigs with emphasis on drip loss. *Meat Science*, 75, 185-195.
- Ousova O., Iannuccelli N., Milan D., Bidanel J. P., Genêt C., Yerle M., Gellin J., Chardon P., Mormède P., Moisan M.P., 2002. Transcortine : a strong positional candidate for a QTL associated with cortisol levels and carcass composition in pigs. *Proc Conference "7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production"*, 2002, Montpellier, France, pp. 19-23.
- Park H. B., Carlborg O., Marklund S., Andersson L., 2002. Melanocortin-4 receptor (MC4R) genotypes have no major effect on fatness in a Large White x Wild Boar intercross. *Anim Genet.* 33-2, 155-157.
- Piorkowska K., Tyra M., Rogoz M., Ropka-Molik K., Oczkowicz M., Rozycki M., 2010. Association of the melanocortin-4 receptor (MC4R) with feed intake, growth, fatness and carcass composition in pigs raised in Poland. *Meat Science*, 85, 297-301.
- Salmi B., Trefan L., Bloom-Hansen J., Bidanel J.P., Doeschl-Wilson A.B., Larzul C., 2010. Meta-analysis of the effect of the halothane gene on 6 variables of pig meat quality and on carcass leanness. *J. Anim. Sci.*, 88, 2841-2855
- Tribout T., Mercat M.J., Le Roy P., Bouffaud M., Barret J., 2005. Estimation dans des populations porcines françaises de l'effet du génotype MC4R sur les performances de quelques caractères de croissance, de composition de la carcasse et de qualité de la viande. *Techniporc*, 28-3, 11-16.
- Van den Maagdenberg K., Stinckens A., Claeys E., Seynaeve M., Clinquart A., Georges M., Buys N., De Smet S., 2007. The Asp298Asn missense mutation in the porcine melanocortin-4 receptor (MC4R) gene can be used to affect growth and carcass traits without an effect on meat quality. *Animal*, 1, 1089-1098.
- Van Laere A.S., Nguyen M., Braunschweig M., Nezer C., Collette C., Moreau L., Archibald A.L., Haley C.S., 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.