

# Association entre polymorphismes de gènes candidats et comportements agressifs chez le porc

Elena TERENINA (1), Darya BAZOVKINA (2), Sarah ROUSSEAU (1), Franck SALIN (3), Rick D'EATH (4), Simon TURNER (4), Alexander KULIKOV (2), Pierre MORMEDE (1)

(1) INRA, UMR444, LGC, F-31326 Castanet-Tolosan, France

(2) Institute of Cytology and Genetics RAS, Laboratory of Behavioral Neurogenomics, Novosibirsk, Russia

(3) INRA, UMR Biodiversité Gènes et Ecosystèmes, F-33612 Cestas, France

(4) Sustainable Livestock Systems, SAC, Edinburgh, UK

*elena.terenina@toulouse.inra.fr*

Avec la collaboration de Christophe Hubert, INRA, Plateforme Génome-Transcriptome de Bordeaux

## Gene polymorphisms associated with aggression in pigs

Aggression between pigs occurs when unfamiliar pigs are mixed (on farms, in trucks carrying animals to the slaughterhouse, and during lairage). Aggression affects pig welfare, production efficiency, and product quality. A genetic component to individual aggressiveness has been described in pigs, mice and other species. It is therefore possible to consider genetic selection against excessive aggressive tendencies but direct phenotypic selection is difficult in the context of commercial facilities. An alternative strategy is to search for molecular genetic polymorphisms associated with aggressive tendencies and use these for marker-assisted selection. We sought polymorphisms in genes known from the literature to be associated with aggressive behaviour.

Individual aggressive tendencies were measured after weaning at five weeks of age following a standardized mix. Phenotypic information, DNA and pedigree are available for 523 Yorkshire animals. Candidate genes, selected from the literature, are involved in the regulation of the serotonergic, dopaminergic, vasopressin and adenosine systems. After identification of SNP in candidate genes, all animals were genotyped using the Sequenom® mass spectrometry-based genotyping assay technology. Association study was performed using the R statistical software system (GenABEL package).

In the present study 120 new SNPs were detected in the promoter and coding regions of studied genes and 9 SNPs in four genes (SLC6A4, HTR2C, DRD2, AVPR1A) were significantly associated with aggressive tendencies. Our study contributes to a better understanding of the genetic architecture of aggressiveness in pigs, and opens the perspective of marker-assisted selection to reduce aggressive behaviour in livestock.

## INTRODUCTION

Les comportements agressifs sont une manifestation extrême des comportements sociaux et un problème important pour la sécurité et la santé publiques ainsi que pour l'élevage des animaux de rente.

Chez le Porc, les comportements agressifs s'observent lorsque des animaux non familiers sont mélangés (en ferme, dans les camions de transport, dans les aires d'attente à l'abattoir). Ces comportements agressifs affectent le bien-être des animaux (stress social, lésions dues aux morsures), la productivité et la qualité des produits (rendement de carcasses, qualité de la viande, Murani *et al.*, 2010).

Le présent projet s'inscrit dans l'analyse génétique, moléculaire et neurophysiologique des mécanismes de régulation des comportements agressifs, avec l'objectif de pouvoir mieux les contrôler.

L'héritabilité des tendances agressives a été confirmée chez le Porc ( $h^2=0.17-0.24$ ; Lovendahl *et al.*, 2005 ; Turner *et al.*, 2006, 2009), mais il est difficilement envisageable d'intégrer des

analyses fines de comportement dans les critères classiques de sélection.

Il est par contre possible d'utiliser la sélection moléculaire à condition de connaître les gènes et leurs polymorphismes porteurs de variabilité.

Il y a des nombreuses preuves de la participation de différents systèmes neurochimiques du cerveau et en particulier du système sérotoninergique dans la régulation des conduites agressives (Maxson, 1999, Waider *et al.*, 2011).

Les gènes codant les différentes protéines régulant le système sérotoninergique sont les supports de la variabilité génétique (Popova, 2006, pour références) et sont donc les principaux gènes-candidats de notre étude.

Le présent projet vise une recherche des associations entre le comportement agressif et le polymorphisme de gènes candidats chez le Porc en vue de limiter l'apparition des comportements agressifs et leurs conséquences délétères, en particulier par des approches de sélection.

## 1. MATERIEL ET METHODES

### 1.1. Animaux

L'association entre polymorphismes génétiques et comportements agressifs a été étudiée dans une population de 523 porcs Yorkshire (Suède) pour lesquels les caractéristiques comportementales ainsi que les paramètres de production et de qualité de viande sont disponibles (Animal Breeding and Genetics Department, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, Suède et Scottish Agricultural College, Penicuik, Grande-Bretagne). Les tendances agressives individuelles (agressivité) ont été mesurées dans un test standardisé décrit et validé par Turner et al. (2006, 2009). A environ 10 semaines d'âge, des animaux de portées différentes sont mélangés et leur comportement est enregistré (vidéo) puis quantifié, ainsi que le nombre et la localisation des lésions cutanées résultant des interactions agressives.

### 1.2. Génotypage

La génétique moléculaire des comportements chez le Porc est encore très peu étudiée. Un important travail préliminaire a été réalisé sur l'étude des gènes candidats, choisis d'après les données de la littérature sur la génétique des comportements agressifs. La séquence des gènes a été recherchée dans la littérature et les bases de données disponibles (ENSEMBL, PUBMED). Les séquences des gènes candidats et les amorces pour séquençage ont été choisies grâce aux logiciels adaptés (Primer Express et Primer 3 pour designer les amorces, CodonCode et BioEdit pour assemblage des séquences et détection des polymorphismes). Les gènes candidats impliqués dans les systèmes de la sérotonine (TPH2, HTR1A, HTR1B, HTR2A, HTR2C, SLC6A4, COMT, MAOA), dopamine (DRD1, DRD2, DRD3, SLC6A3), vasopressine (VP, VPR1A, VPR1B) et adénosine (ADORA1A, ADORA1B) ont été séquencés sur 12 représentants de la population étudiée.

Le génotypage de l'ensemble de la population a été réalisé par la technologie Sequenom® (Hambourg, Allemagne).

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce à un logiciel sous 'R' (GenABEL library for genome-wide association analysis).

## 2. RESULTATS ET DISCUSSION

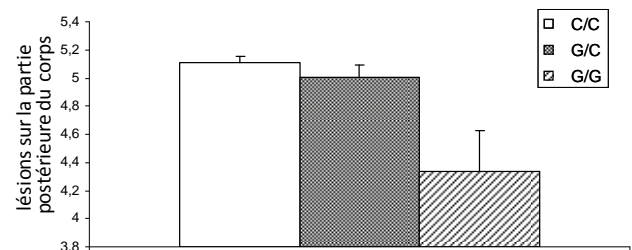
Nous avons trouvé 120 nouveaux SNP (single-nucleotide polymorphism) dans l'ensemble des gènes candidats impliqués dans les systèmes étudiés.

Nous avons montré neuf associations significatives ( $p < 0,05$ ) entre le comportement agressif et le polymorphisme de gènes candidats (Tableau 1, Figure 1).

**Tableau 1** - Association entre comportements agressifs et polymorphismes de gènes candidats ( $p < 0,05$ )

SNP	Phénotypes
<b>Récepteur D2 à la dopamine</b>	
DRD2(-713G>C)	Nombre des lésions sur la partie postérieure du corps
DRD2(-623C>T)	Nombre de combats gagnés
DRD2(-479C>T)	Nombre d'attaques unilatérales (non réciproques, sur 24h)
DRD2(-456C>T)	Nombre de combats dans lesquels l'animal a été impliqué
<b>Transporteur de la sérotonine</b>	
SLC6A4(768C>G)	Nombre de combats dans lesquels l'animal a été impliqué
<b>Récepteur 2C à la sérotonine</b>	
HTR2C(-920G>A)	Nombre d'attaques unilatérales (non réciproques, sur 24h)
<b>Récepteur 1A à la vasopressine</b>	
VPR1A(-602G>T)	Nombre de combats gagnés
VPR1A(875C>T)	Nombre de combats gagnés
VPR1A1129A>C)	Nombre d'attaques unilatérales (non réciproques, sur 24h)

Les résultats obtenus confirment nos hypothèses sur les relations entre polymorphismes dans les gènes codant différentes protéines régulatrices des systèmes neurochimiques et les comportements agressifs chez le Porc. Ce travail a permis entre autres de recenser les gènes les plus importants contribuant à la fonctionnalité des systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques, ainsi que l'information disponible sur les polymorphismes de ces gènes dans l'espèce porcine.



**Figure 1** – Association entre un polymorphisme dans la partie régulatrice du récepteur D2 à la dopamine (-713G>C) et le nombre des lésions sur la partie postérieure du corps ( $p < 0,05$ ; animaux homozygotes C/C, G/G et hétérozygotes G/C).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Lovendahl P., Holm Damgaard L., Lindstrom Nielsen B., Thodberg K., Su G., Rydmer L., 2005. Aggressive behaviour of sows at mixing and maternal behaviour are heritable and genetically correlated traits. *Livest. Prod. Sci.*, 93, 73-85.
- Maxson S.C., 1999. Aggression: Concepts and methods relevant to genetic analysis in mice and humans. In: B.C. Jones, P. Mormede (Eds), *Neurobehavioral Genetics. Methods and Applications*. 293-300. Boca Raton: CRC Press.
- Muráni E., Ponsuksili S., D'Eath R.B., Turner S.P., Kurt E., Evans G., Thölking L., Klont R., Foury A., Mormède P., Wimmers K., 2010. Association of HPA axis-related genetic variation with stress reactivity and aggressive behaviour in pigs. *BMC Genetics*, 11, 74.
- Popova N.K., 2006. From genes to aggressive behavior: the role of serotonergic system. *Bioessays*, 28, 495-503. Review.
- Turner S.P., White I.M.S., Brotherstone S., Farnworth M.J., Knap P.W., Penny P., Mendl M., Lawrence A.B., 2006. Heritability of post-mixing aggressiveness in grower-stage pigs and its relationship with production traits. *Anim. Sci.*, 82, 615-620.
- Turner S.P., Roehe R., D'Eath R.B., Ison S.H., Farish M., Jack M.C., Lundeheim N., et al., 2009. Genetic validation of postmixing skin injuries in pigs as an indicator of aggressiveness and the relationship with injuries under more stable social conditions. *J. Anim. Sci.*, 87, 3076-82.
- Waider J., Araragi N., Gutknecht L., Lesch K.P., 2011. Tryptophan hydroxylase-2 (TPH2) in disorders of cognitive control and emotion regulation: a perspective. *Psychoneuroendocrinology*, 36, 393-405.