

Localisation du gène RN sur le chromosome 15 du porc

Pascale LE ROY (1), J.M. ELSEN (2), D. MILAN (3)

Institut National de la Recherche Agronomique

(1) Station de Génétique Quantitative et Appliquée - 78352 Jouy en Josas Cedex

(2) Station d'Amélioration Génétique des Animaux - BP27, 31326 Castanet Tolosan Cedex

(3) Laboratoire de Génétique Cellulaire - BP27, 31326 Castanet Tolosan Cedex

Localisation du gène RN sur le chromosome 15 du porc

Cette communication présente les résultats obtenus dans le cadre des projets de cartographie du gène RN à effet majeur sur la qualité de la viande de porc. Le gène RN est localisé sur le chromosome 15, entre les deux marqueurs Sw120 et Sw936. Les perspectives d'utilisation de ces connaissances pour la sélection sont discutées.

Mapping of the RN gene to pig chromosome 15

Results obtained to map the RN major gene influencing meat quality in pigs are presented. The RN gene is located on chromosome 15, between the Sw120 and Sw936 marker loci. The use of these results for selection is discussed.

INTRODUCTION

L'existence du gène RN, à effet majeur sur la qualité de la viande de porc, a été postulée pour la première fois en 1986 (NAVEAU, 1986) pour expliquer le syndrome des viandes acides. Dans les lignées étudiées, 2 allèles étaient en ségrégation : un allèle normal, $rn+$, et un allèle diminuant très fortement le "Rendement Technologique Napole" (NAVEAU et al, 1985), $RN-$, $RN-$ étant totalement dominant sur $rn+$. Cette hypothèse fut ensuite confirmée par des analyses statistiques, telles que des analyses de ségrégation (LE ROY, 1989), qui utilisent l'information apportée par les performances des animaux (LE ROY et al, 1990; WASSMUTH et GLODEK, 1992). Suite à ces résultats, un protocole d'étude du gène RN a été réalisé au domaine INRA du Magneraud (LE ROY et al, 1994; LE ROY et al, 1995). Dans le même temps, l'établissement de la carte génétique du porc a permis de disposer d'un ensemble de marqueurs moléculaires bien répartis sur le génome et permettant la localisation de gènes identifiés seulement par leurs effets (OLLIVIER et al, 1995). Ainsi, le gène RN a pu être localisé sur le chromosome 15 du porc en utilisant les familles informatives produites au Magneraud (MILAN et al, 1995a). Ce résultat a ensuite été confirmé par MARIANI et al (1995) et RUDAT et al (1995) lors de l'analyse de populations porcines différentes. Cette communication fait le point sur l'état actuel de la carte génétique de cette région et présente les perspectives offertes par ces connaissances.

1. PRINCIPE

De même que l'établissement des cartes génétiques qui donnent la répartition des gènes sur les chromosomes, la recherche d'un marqueur d'un gène majeur repose sur le principe de l'analyse de liaison : sachant les groupes d'allèles (haplotypes) portés par les parents sur chacun de leurs chromosomes, les fréquences des génotypes observées chez les descendants permettent d'estimer et de tester la liaison génétique entre les locus étudiés. Considérons par exemple le marqueur M qui a 3 allèles $M1$, $M2$ et $M3$. Soit une portée issue d'un verrat de génotype $M1RN-/M2rn+$, la mère étant double homozygote $M3rn+/M3rn+$. La mère donnant toujours $M3$ et $rn+$, seul le gamète apporté par le père varie et 4 types de descendants peuvent être obtenus : $M1RN-/M3rn+$, $M2rn+/M3rn+$, $M1rn+/M3rn+$ et $M2RN-/M3rn+$. Les descendants des 2 premiers types portent un haplotype présent chez leur père (types parentaux) alors que pour les 2 derniers il y a eu recombinaison entre les 2 locus M et RN pour donner un gamète paternel dit recombiné (types recombinés). La liaison entre les 2 locus M et RN est mesurée par le taux de recombinaison (r) qui est la fréquence des individus recombinés. Plus la liaison génétique entre les 2 locus est forte, plus la probabilité d'un évènement de recombinaison devient faible et r tend vers 0.

En ce qui concerne le locus majeur, il apparaît clairement sur cet exemple simple que seules les familles dont un des parents au moins est hétérozygote au locus RN peuvent être informatives pour l'analyse de liaison. Par ailleurs, il est indispen-

sable de connaître, pour chaque descendant, les allèles RN reçus respectivement de ses 2 parents. Ainsi, dans les 3 études de MILAN et al (1995a), MARIANI et al (1995) et RUDAT et al (1995), les familles utilisées sont issues d'accouplements entre un parent hétérozygote $RN-/rn+$ et un parent homozygote récessif $rn+/rn+$. Les 2 génotypes possibles pour un descendant sont alors $RN-/rn+$ ou $rn+/rn+$, selon l'allèle reçu du parent hétérozygote, et correspondent aux 2 phénotypes "viande acide" et "viande normale" respectivement. Le protocole de MILAN et al (1995a) présente la particularité, pour effectuer ce tri, d'utiliser les performances en RTN des descendants, le RTN étant le caractère sur lequel l'existence des 2 allèles $RN-$ et $rn+$ a été montrée. Les 2 autres études, utilisent la mesure du potentiel glycolytique musculaire (MONIN et SELLIER, 1985) sur laquelle l'effet du gène est maintenant formellement démontré (LE ROY et al, 1995).

En ce qui concerne les locus marqueurs, afin de pouvoir trouver à coup sûr la position du gène majeur, il faut disposer de marqueurs moléculaires bien répartis sur le génome. Deux éléments interagissent à ce niveau : la disponibilité d'un nombre suffisant de marqueurs et leur informativité. Le premier point est aujourd'hui acquis, des progrès considérables ayant été réalisés ces 3 dernières années dans l'établissement de la carte génétique du porc (ROHRER et al, 1994; ARCHIBALD et al, 1995). Le second point est par contre dépendant du matériel étudié et en particulier des animaux disponibles. MARIANI et al (1995) soulignent les difficultés rencontrées à ce niveau car ils ne disposent que d'une seule famille de père : seuls les marqueurs pour lesquels ce verrat est hétérozygote sont utilisables et par suite certaines zones du génome, et même certains chromosomes entiers (2, 10, 11, 12, 16), peuvent se trouver non couverts. Un des avantages du protocole expérimental réalisé au Magneraud est d'avoir pu fournir 13 familles différentes informatives pour le locus RN, augmentant ainsi les possibilités dans le choix du panel de marqueurs (63 marqueurs retenus pour une carte à 40 centimorgans (cM) (MILAN et al, 1995a)).

2. RÉSULTATS

L'application de la démarche systématique présentée ci-dessus a permis à MILAN et al (1995a), au 33^{ème} marqueur testé, de trouver une liaison génétique significative entre le locus RN et le marqueur S0088 (distance de 18cM entre RN et S0088) situé sur le chromosome 15. Une cartographie plus précise de ce chromosome a alors été réalisée (MILAN et al, 1995b), localisant le locus RN entre les 2 marqueurs Sw936 (1,9cM) et Sw120 (7,5cM). Dans le même temps, MARIANI et al (1995) ont indépendamment placé RN entre les marqueurs Sw936/Sw906 (4,8cM) et S0088 (10,6cM). RUDAT et al (1995) ont confirmé ces résultats en plaçant RN à 4cM de Sw936.

3. CONCLUSION - PERSPECTIVES

La mise en évidence d'un marqueur proche du gène permet d'envisager une sélection très précoce des candidats à la

reproduction sur leur génotype RN. Cette possibilité est une alternative à la mesure du potentiel glycolytique musculaire pratiquée *in vivo* à partir d'un prélèvement par biopsie réalisé autour de 70kg de poids vif (TALMANT et al, 1989). En plus d'un éventuel gain de temps, elle offre l'avantage d'une plus grande simplicité de réalisation sur le site d'élevage et probablement d'un moindre coût au laboratoire. Cette utilisation en sélection sera très simple s'il existe, dans les populations où le gène RN est en ségrégation, un déséquilibre de liaison entre ce gène et l'un (ou plusieurs) de ses marqueurs. Ce phénomène s'observe au niveau d'une population quand chacune des formes alléliques du premier gène (ici la forme *rn+* ou la forme RN-) est préférentiellement associée à une des formes alléliques (ou un groupe de formes alléliques) du second. A titre d'exemple, en supposant que seulement deux allèles (M1 et M2) soient présents pour ce marqueur, il y aura déséquilibre de liaison total entre les 2 locus si l'allèle *rn+* est toujours associé avec M1 et l'allèle RN- avec M2 : dans ces conditions, le génotype RN d'un individu sera donné sans erreur par l'observation de son génotype au marqueur (un individu M1M1 sera *rn+rn+*, un individu M1M2 sera RN-*rn+* et un individu M2M2 sera RN-RN-). Cette situation de déséquilibre a été observée pour d'autres gènes majeurs dans plusieurs cas, notamment le gène de la sensibilité à l'halothane et ses marqueurs GPI et PGD en race Landrace Français (COURREAU et al, 1985). Elle s'explique souvent par une hybridation récente entre deux lignées de constitutions génétiques différentes. Elle n'est cependant pas générale et doit être évaluée pour chaque population dans laquelle son exploitation est envisagée. L'étape suivante de notre étude, actuellement en cours, consiste donc à estimer le déséquilibre de liaison

entre le gène RN et les marqueurs qui l'entourent dans différentes populations où l'allèle RN- est présent.

En l'absence de déséquilibre de liaison global, il faut suivre, famille par famille, la transmission simultanée des allèles au locus RN et au locus marqueur. Il s'agit dans ce cas d'évaluer pour chaque reproducteur sa constitution génotypique. Quand elle est connue (par exemple un reproducteur donné possède les allèles RN- et M1 sur un premier chromosome, *rn+* et M2 sur le chromosome homologue), une sélection intra famille sur le marqueur peut être envisagée (dans notre exemple, pour éradiquer l'allèle RN-, on ne retiendrait que les fils ayant reçu l'allèle M2 de leur père). Cette situation a le désavantage de sa complexité, puisqu'il faut établir la constitution génotypique des tous les reproducteurs à partir d'informations fournies par leurs parents et premiers descendants, et de sa fragilité, due aux phénomènes de recombinaison. En effet, plus les locus majeur et marqueur sont éloignés, plus il y a de risque d'erreurs dans la prédiction du génotype majeur à partir de l'information sur le locus marqueur (le reproducteur de notre exemple transmettra parfois RN- avec M2 ou *rn+* avec M1). On peut limiter ces erreurs en utilisant des marqueurs très proches du gène RN, ou un couple de marqueurs flanquants. La situation idéale est celle où le gène est lui même identifié et la mutation causant les différences de phénotype connue, comme cela est maintenant le cas pour la sensibilité à l'halothane (DALENS et RUNAVOT, 1993). La cartographie comparée entre espèces (GELLIN et CHEVALET, 1994), et notamment la comparaison avec la carte humaine, est une aide précieuse à ce stade. Des travaux sont en cours à l'INRA et dans d'autres équipes pour progresser vers cette connaissance.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ARCHIBALD A., BROWN J., COUPERWHITE S. et al, 1995. *Mamm. Genome*, 6, 157-175.
- COURREAU J.F., SELIER P., BOULARD J., BRETON T., GOULLIEUX P., GUERIN G., 1985. *Journées Rech. Porcine en France*, 17, 95-104.
- DALENS M., RUNAVOT J.P., 1993. *Techni-Porc*, 16.01.93, 17-21.
- GELLIN J., CHEVALET C., 1994. *Genet. Sel. Evol.*, 26, 35s-51s.
- LE ROY P., 1989. *Méthodes de détection de gènes majeurs. Application aux animaux domestiques*. Thèse de l'Université Paris XI, Orsay, 229pp.
- LE ROY P., NAVEAU J., ELSEN J.M., SELIER P., 1990. *Genet. Res., Camb.*, 55, 33-40.
- LE ROY P., CARITEZ J.C., ELSEN J.M., SELIER P., 1994. 5ème Congrès Mondial de Génétique Appliquée aux Productions Animales, 19, 473-476.
- LE ROY P., CARITEZ J.C., BILLON Y., ELSEN J.M., TALMANT A., VERNIN P., LAGANT H., LARZUL C., MONIN G., SELIER P., 1995. *Journées Rech. Porcine en France*, 27, 165-170.
- MARIANI P., LUNDSTRÖM K., GUSTAFSSON U., ENFÄLT A.C., JUNEJA R.K., ANDERSSON L., 1995. *Mamm. Genome*, à paraître.
- MILAN D., LE ROY P., WOLOSZYN N., CARITEZ J.C., ELSEN J.M., SELIER P., GELLIN J., 1995a. *Genet. Sel. Evol.*, 27, 195-199.
- MILAN D., WOLOSZYN N., YERLE M., LE ROY P., BONNET M., RIQUET J., LAHBIB-MANSAIS Y., CARITEZ J.C., ROBIC A., SELIER P., ELSEN J.M., GELLIN J., 1995b. *Mamm. Genome* (à paraître).
- NAVEAU J., 1986. *Journées Rech. Porcine en France*, 18, 265-276.
- NAVEAU J., POMMERET P., LECHAUX P., 1985. *Techni-Porc*, 8 (6), 7-13.
- OLLIVIER L., GELLIN J., MILAN D., POPESCU P., VAIMAN M., YERLE M., 1995. *Journées Rech. Porcine en France*, 27, 127-134.
- ROHRER G. A., ALEXANDER L. J., KEELE J. W., SMITH T. P., BEATTIE C. W., 1994. *Genetics*, 231-245.
- RUDAT I., LOOFT C., REINSCH N., KALM E., 1995. 46ème réunion annuelle de la FEZ, Prague, 4-7 septembre 1995, communication n°G5.4.
- TALMANT A., FERNANDEZ X., SELIER P., MONIN G., 1989. 35ème Congrès Int. Rech. Viande, Copenhague, 20-25 août 1989.
- WASSMUTH R., GLODEK P., 1992. 43ème réunion annuelle de la FEZ, Madrid, 13-17 septembre 1992, communication n°P2b.2.