



Les variations de rythmes alimentaires journaliers pourraient jouer un rôle dans la variabilité génétique de l'efficacité alimentaire chez le porc en croissance

*Hélène GILBERT (1), Lawal AGBOOLA (1), Aline FOURY (2), Florence GONDRET (3),
Marie-Pierre MOISAN (2)*

(1) GenPhySE, INRAE, 31320 Castanet-Tolosan, France

(2) NutriNeuro, INRAE, 33076 Bordeaux, France

(3) PEGASE, INRAE, Institut Agro, 35590 Saint-Gilles, France

helene.gilbert@inrae.fr

Avec la collaboration de Yvon BILLON et Stéphane FERCHAUD sur les élevages UE GenESI du Magneraud et de Rouillé qui ont coordonné l'acquisition des données

Les variations de rythmes alimentaires journaliers pourraient jouer un rôle dans la variabilité génétique de l'efficacité alimentaire chez le porc en croissance

L'efficacité alimentaire est un levier de la durabilité des élevages. Chez le porc, différentes efficacités alimentaires ont été associées à des comportements alimentaires différents (temps d'ingestion). Chez l'homme et les rongeurs, il est essentiel d'aligner les prises alimentaires sur les cycles jour/nuit pour optimiser le métabolisme énergétique et la composition corporelle, piliers de l'efficacité alimentaire. Dans notre étude, les données temporelles de consommation alimentaire de 3 824 porcs de deux lignées divergentes pour la consommation moyenne journalière résiduelle (CMJR) ont été enregistrées. Le rythme alimentaire était principalement réparti au cours de la journée avec deux pics. Des différences significatives de consommation sont identifiées entre lignées, les porcs de la lignée plus efficace mangeant proportionnellement plus pendant les pics ($> +80$ g/j, $P < 0,001$) et moins dans les intervalles entre pics (-128 g/j, $P < 0,001$) que les porcs de la lignée moins efficace. Ces caractères ont des héritabilités modérées ($> 0,30 \pm 0,04$) et présentent des corrélations génétiques significatives avec l'ingestion journalière et la CMJR. Les variants de séquence détectés chez les fondateurs des deux lignées ont ensuite été imputés à tous les porcs reproducteurs des lignées. Les évolutions de fréquences alléliques en réponse à la sélection ont été testées séparément dans chaque lignée pour les variants des dix gènes d'horloge principaux régulant le rythme circadien. Des évolutions significatives sont mises en évidence pour les gènes ARNTL et CLOCK dans la lignée moins efficace ($P < 0,05$ au niveau du génome). Ces résultats indiquent que la variabilité génétique de l'efficacité alimentaire chez les porcs pourrait être liée à des modifications de rythmes circadiens.

Changes in daily feeding rhythms could influence the genetics of feed efficiency in growing pigs

Feed efficiency is a driver for sustainable production. In pigs, contrasted feed efficiencies are associated with differences in feeding behaviour (feeding time). Studies in humans and rodents have shown that aligning feed intakes with day/night cycles is essential to optimise energy metabolism and body composition, which drive feed efficiency. In this study, temporal feed intake data for 3824 pigs from two divergent lines selected for residual feed intake (RFI) were recorded. Feeding rhythm was distributed mainly during the day with two peaks. Significant differences were observed between lines: pigs from the more efficient line ate more during the peaks ($> +80$ g/d, $P < 0.001$) and less between peaks (-128 g/d, $P < 0.001$) than those from the less efficient line. These traits had moderate heritability estimates ($> 0.30 \pm 0.04$) and significant genetic correlations with daily feed intake and RFI. The sequence variants detected in the founders of the two lines were imputed to all breeding pigs of the lines. Allele frequencies were calculated for the genomic variants segregating in the 10 core-clock genes regulating circadian rhythm. Changes in allele frequencies with selection were tested separately in the lines. Significant responses to selection were revealed in the ARNTL and CLOCK genes in the less efficient line ($P < 0.05$ genome-wide level). These results indicate that the genetics of feed efficiency in pigs could be related to changes in circadian rhythms.

INTRODUCTION

Les rythmes circadiens sont au cœur des régulations physiologiques des bactéries, des animaux et des humains, influençant le métabolisme, le comportement et l'ensemble des fonctions (Panda, 2016 ; Potter *et al.*, 2016). Par exemple, il a été montré que le métabolisme énergétique est plus efficace le matin que durant l'après-midi chez les animaux diurnes. Chez le porc, la perturbation des rythmes circadiens, naturelle ou imposée par des contraintes extérieures, affecte le métabolisme énergétique, les animaux à rythme perturbé ayant notamment une rétention accrue d'énergie sous forme de gras (van Erp *et al.*, 2020). Ces rythmes circadiens sont régulés par des horloges biologiques. L'horloge principale est localisée dans les noyaux suprachiasmatiques du cerveau. Elle est synchronisée par la lumière naturelle et régule les horloges biologiques de tous les autres organes, selon des oscillations moléculaires endogènes autonomes, déterminées par un ensemble limité de gènes appelés gènes de l'horloge (Takahashi *et al.*, 2008).

L'objectif de cette étude est d'évaluer si des variations naturelles du rythme circadien, identifiées à travers des variations du rythme alimentaire, sont associées chez le porc à des variations de l'efficacité alimentaire. Les études précédentes ont révélé des différences de métabolisme énergétique en fonction du potentiel génétique des porcs pour l'efficacité alimentaire, ainsi que des différences de fréquence de repas et de vitesse d'ingestion. Ainsi, dans deux lignées divergentes sélectionnées pour la consommation moyenne journalière résiduelle (CMJR), une mesure de l'efficacité alimentaire, les porcs avec une faible CMJR, c'est à dire les plus efficaces, mangeaient moins, étaient plus maigres, avaient un métabolisme énergétique plus oxydatif, et faisaient moins de repas dans la journée (Gilbert *et al.*, 2017). Dans la présente étude, les changements de rythmes alimentaires tout au long de la journée et de la nuit ont été évalués en réponse à la sélection pour la CMJR dans ces deux lignées divergentes, et les composantes de variance des caractéristiques du rythme alimentaire ont été estimées pour connaître leur lien avec l'efficacité alimentaire. Finalement, les évolutions au cours de la sélection des fréquences alléliques des gènes de l'horloge ont été testées dans ces lignées.

1. MATERIEL ET METHODES

1.1. Animaux

Les données de 3 993 porcs des générations G0 (première génération de sélection) à G9 (dixième génération de sélection) de deux lignées divergentes pour la CMJR ont été utilisées. Ces lignées sont sélectionnées à INRAE depuis 1999 (Gilbert, 2015) dans l'élevage expérimental GenESI (Surgères, France, <https://doi.org/10.15454/1.5572415481185847E12>), comme décrit dans Gilbert *et al.* (2017). Les porcs étaient élevés dans des loges de 12 porcs, par sexe et lignée. Des mesures de performance ont été réalisées entre 10 semaines d'âge et l'abattage : pesées en début et fin de test, ingéré journalier grâce à un distributeur automatique de concentré (DAC ACEMA 64, ACEMO Skiold, Pontivy, France). Des épaisseurs de lard dorsal ont été mesurées par ultra-sons en fin de test en six points de part et d'autre de la colonne vertébrale, au niveau du cou, du dos et des reins, et la moyenne a été calculée (ELD).

Les porcs avaient un accès libre à l'eau et à un aliment granulé commercial de type croissance, contenant en moyenne 10 MJ d'énergie nette et 160 g de protéines par kg pendant le test. Le gain moyen quotidien (GMQ) et la consommation moyenne journalière (CMJ) pendant la croissance ont été calculés, ainsi que le poids métabolique moyen (PMM, Noblet *et al.*, 1999). La consommation moyenne journalière résiduelle a alors été estimée comme la résiduelle de la régression linéaire multiple de la CMJ sur le GMQ, le PMM et l'ELD. La CMJR est ainsi la différence entre l'ingéré mesuré et l'ingéré prédit pour les besoins de production et d'entretien des porcs : une CMJR négative correspond à des porcs qui ingèrent moins d'aliment que prédit, donc efficaces (lignée CMJR⁻), alors qu'une CMJR positive correspond à des porcs qui ingèrent plus que prédit, donc peu efficaces (lignée CMJR⁺). A chaque génération, 96 porcs mâles par lignée ont été mesurés pour la CMJR, et les six meilleurs de chaque lignée ont été retenus pour produire la génération suivante. Il n'y avait pas de pression de sélection sur la voie femelle ; environ 40 femelles étaient gardées par lignée et une cochette remplaçait sa mère.

1.2. Nettoyage des données et rythme alimentaire

Les données élémentaires considérées étaient les 7 066 642 visites aux DAC enregistrées sur les animaux. Préalablement à l'analyse, les visites sans ingestion ont été enlevées du jeu de données, ainsi que celles des porcs ayant moins de 65 jours d'enregistrement, conduisant à l'exploitation de 6 494 097 visites pour un total final de 3 824 porcs. A partir de ces données, pour décrire la distribution du rythme alimentaire sur une période de 24h, la quantité moyenne ingérée par heure a été calculée pour chaque porc, soit 24 caractères. De plus, les quantités moyennes ingérées durant la journée (de 6h à 21h) et durant la nuit (de 21h à 6h) ont été calculées. Finalement, constatant que le rythme alimentaire des porcs était distribué selon deux pics dans la journée, la moyenne des ingérés pendant le premier pic (6h-10h) et pendant le deuxième pic (15h-21h) a été calculée pour chaque porc, ainsi que la moyenne de l'ingéré entre les pics (10h-15h). Avant analyses statistiques, les données déviant de plus de 4 écarts-types par rapport à la moyenne de chaque caractère ont été éliminées.

1.3. Données moléculaires

Tous les reproducteurs des deux lignées ont été génotypés avec une puce contenant environ 60 000 marqueurs. En complément, les 20 animaux G0 ayant le plus contribué aux générations de sélection ont été séquencés à une profondeur moyenne de 25X (Illumina short-read WGS), et ces individus ainsi que 12 autres contributeurs majeurs de la G0, ont été génotypés à l'aide de la puce 650K (Affymetrix Axiom Porcine Array). Les séquences ont été analysées à l'aide du workflow nf-core/sarek afin d'aligner les séquences sur le génome porcine de référence (Sscrofa11.1) et de répertorier l'ensemble des variants. Au total 20 494 824 SNP ont été identifiés, puis filtrés. Afin d'obtenir des génotypes pour l'ensemble des individus à toutes ces positions, une imputation séquentielle a été réalisée (imputation de 650K marqueurs à partir des génotypes 60K, puis imputation de 15 847 620 SNP à partir des 650K génotypes imputés) à l'aide du logiciel Flimpute (Sargolzaei *et al.*, 2014). La qualité de l'imputation a été estimée à 0,94, par calcul de la corrélation entre vrais génotypes et génotypes imputés. Les génotypes des 6 556 SNP localisés dans les 10 gènes de l'horloge ont ensuite été extraits pour l'ensemble des reproducteurs des deux lignées.

1.4. Analyses statistiques

1.4.1. Différences de rythmes alimentaires entre lignées

Pour estimer l'effet de la sélection sur les caractéristiques du rythme alimentaire, des modèles linéaires ont été successivement appliqués (logiciel R, v3.6.2) à tous les caractères calculés. Dans un premier temps, les effets fixes de la bande intra génération, du sexe, de la lignée et de la loge ont été utilisés, ainsi que l'interaction lignée x génération. Ensuite, la CMJ a été ajoutée en covariable pour ajuster les caractères pour les différences d'ingéré entre animaux.

1.4.2. Estimation de paramètres génétiques pour les caractères

Des modèles linéaires mixtes univariés avec les effets fixes bande, sexe et loge, et l'effet génétique additif aléatoire, avec une distribution normale de moyenne nulle et de variance-covariance $A v_g$, où A est la matrice de parenté d'après le pedigree et v_g la variance génétique, ont été appliqués à tous les caractères pour estimer leurs composantes de variance. Des modèles bivariés ont ensuite été utilisés pour estimer leur corrélation génétique avec la CMJR. Ces analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel ASReml (Gilmour *et al.*, 1995)

1.4.3. Evolution des fréquences alléliques avec la sélection

Pour chacun des 6 556 SNP des gènes étudiés, les fréquences alléliques dans chaque lignée et génération ont été calculées à l'aide du logiciel PLINK (www.cog-genomics.org/plink/1.9/, (Chang *et al.*, 2015)). Intra-lignée, une régression du nombre de générations de sélection sur la fréquence de l'allèle mineur a ensuite été appliquée à chaque SNP pour détecter les changements significatifs de fréquence allélique au cours de la sélection (logiciel R, v3.6.2). Afin de tenir compte du fait que le génome contient plusieurs millions de SNP et que des tests multiples sont appliqués, un seuil de statistique de test a été calculé en ajustant pour le nombre de tests indépendants correspondant (Gao, 2011, package R SimpleM), conduisant à un seuil de 7,22 pour le $-\log_{10}$ de la p-valeur de chaque régression.

2. RESULTATS ET DISCUSSION

2.1. Ingéré moyen par heure

La distribution de l'ingéré moyen par heure dans la journée pour chaque lignée est représentée sur la figure 1, toutes générations confondues et pour la dernière génération. Le patron général de distribution des ingérés comporte deux pics d'ingestion dans la journée, autour de 8h du matin et de 18h, et un ingéré nocturne faible. Lors de l'analyse de toutes les générations confondues, des différences d'ingéré entre lignées sont détectées durant la nuit, entre 22h et 6h du matin ($P < 0,001$), et du 9h du matin à 16h ($P < 0,01$), la lignée CMJR⁻ consommant moins que la CMJR⁺. En revanche, les ingérés étaient similaires dans les deux lignées au milieu du premier pic, et la lignée CMJR⁻ ingérait plus de 17h à 20h ($P < 0,001$). En se concentrant sur la dernière génération de sélection, ces différences étaient plus prononcées numériquement, et la lignée CMJR⁻ ingérait aussi plus entre 7 et 9h le matin ($P < 0,01$).

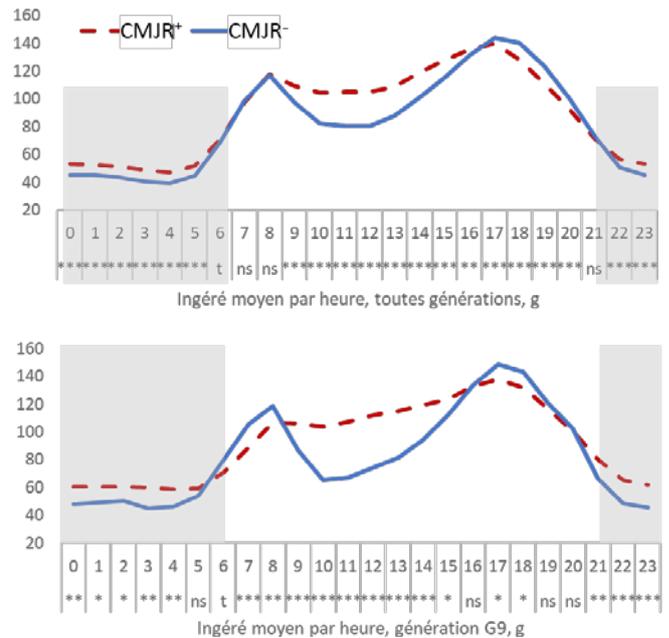


Figure 1 – Distribution de l'ingéré moyen par heure par lignée pour toutes les générations confondues (en haut) et pour la dernière génération de sélection (en bas).

Les niveaux de signification des différences entre lignées pour chaque heure sont indiqués sous l'axe des abscisses. $t = P < 0,10$; * = $P < 0,05$; ** = $P < 0,01$; *** = $P < 0,001$.

2.2. Distribution de l'ingéré moyen diurne et nocturne

Le tableau 1 rapporte les estimations des moindres carrés pour chaque combinaison lignée x génération pour les ingérés diurnes et nocturnes, non ajustés ou ajustés de la CMJ. Pour les deux périodes, les modèles sans ajustement montrent des différences significatives d'ingéré à partir des générations G3 (période diurne) ou G4 (période nocturne), avec des ingérés moins élevés dans la lignée CMJR⁻. Cependant, après ajustement pour la CMJ, ces différences étaient réduites et non significatives jusqu'à la G6. Elles étaient significatives à partir de la génération G7, avec des ingérés plus élevés dans la lignée CMJR⁻ le jour, et réduits la nuit ($P < 0,01$) par rapport à l'autre lignée. Ces différences suggèrent que durant les premières générations de sélection, l'essentiel des différences d'ingéré jour/nuit entre lignées étaient liées aux différences de CMJ entre lignées, et que les différences de distribution de l'ingéré entre le jour et la nuit ont augmenté progressivement entre lignées, jusqu'à devenir significatives à partir de la génération G7, la lignée moins efficace ingérant proportionnellement un peu plus la nuit.

2.3. Distribution de l'ingéré moyen diurne

Le tableau 2 rapporte les estimations des moindres carrés pour chaque combinaison lignée x génération pour les ingérés durant les pics (6h-10h et 15h-21h) et entre les pics, non ajustés ou ajustés de la CMJ.

Tableau 1 – Ingéré moyen durant la journée et durant la nuit¹ pour chaque combinaison lignée (CMJR⁻ ou CMJR⁺) et génération (G0 à G9) (en g/période)

JOUR	non ajusté			ajusté		
	CMJR ⁻	CMJR ⁺	p ²	CMJR ⁻	CMJR ⁺	p ²
G0	1636 (77)	1551 (77)	ns	1636 (42)	1672 (42)	ns
G1	1665 (16)	1649 (16)	ns	1665 (9)	1645 (8)	t
G2	1560 (16)	1597 (16)	ns	1618 (9)	1647 (9)	*
G3	1591 (16)	1638 (17)	*	1598 (9)	1600 (9)	ns
G4	1546 (15)	1611 (16)	**	1616 (8)	1593 (9)	t
G5	1564 (15)	1708 (16)	***	1621 (8)	1618 (9)	ns
G6	1573 (10)	1724 (11)	***	1626 (6)	1632 (6)	ns
G7	1531 (11)	1701 (12)	***	1634 (6)	1610 (6)	**
G8	1619 (15)	1727 (17)	***	1622 (8)	1543 (9)	***
G9	1522 (17)	1672 (17)	***	1587 (10)	1549 (10)	**
NUIT						
G0	424 (48)	345 (48)	ns	424 (42)	388 (42)	ns
G1	395 (10)	417 (10)	ns	395 (9)	416 (8)	t
G2	421 (10)	395 (10)	t	442 (9)	413 (9)	*
G3	460 (10)	475 (10)	ns	462 (9)	461 (9)	ns
G4	419 (10)	474 (10)	***	444 (8)	468 (9)	t
G5	419 (9)	475 (10)	***	439 (8)	443 (9)	ns
G6	415 (6)	461 (7)	***	434 (6)	428 (6)	ns
G7	390 (7)	483 (7)	***	427 (6)	450 (6)	**
G8	437 (9)	584 (11)	***	438 (8)	517 (9)	***
G9	449 (11)	556 (11)	***	473 (10)	511 (10)	**

¹Nuit = 21h à 6h ; Moindres carrés de l'effet lignée x génération dans un modèle linéaire contenant (ajusté) ou non (non ajusté) l'ingéré moyen journalier en covariable, erreur standard entre parenthèses

²P = p valeur de la différence entre lignées pour chaque génération ; ns = non significatif ; t = P < 0,10 ; * = P < 0,05 ; ** = P < 0,01 ; *** = P < 0,001

Durant les pics 1 et 2, les modèles sans ajustement des valeurs pour l'ingéré journalier ne conduisent pas à des différences significatives marquées entre lignées. En revanche, l'ajustement pour la CMJ met en évidence, à partir de la génération G7 (pic 1) ou G2 (pic 2) des ingérés plus élevés dans la lignée CMJR⁻ pendant les pics, atteignant plus de 80 g/pic/jour.

Un schéma différent émerge de l'analyse de l'ingéré entre les pics : le modèle sans ajustement pour la CMJ permet de mettre en évidence des différences significatives entre lignées dès la génération G2, avec la lignée CMJR⁻ qui ingère moins entre les pics que la lignée CMJR⁺ (-185 g/jour). Après ajustement pour la CMJ, cette différence persiste (P < 0,001) à partir de la génération G5, atteignant -128 g/jour en G9.

Ces analyses suggèrent des évolutions différentes de distribution de l'ingéré dans la journée en réponse à la sélection pour la CMJR : les animaux de la lignée efficace (CMJR⁻) ont des ingérés nocturnes proportionnellement réduits (23% de leur ingéré total, contre 25% pour les porcs CMJR⁺), et durant la journée ils consomment essentiellement lors des pics d'ingestion (80% d'ingéré diurne pour les CMJR⁻ contre 71% pour les CMJR⁺), mais moins entre les pics. Ces différences sont associées à des différences de comportement général, les animaux CMJR⁻ ayant une vitesse d'ingestion plus élevée en moyenne, des nombres de repas plus faibles, et une activité réduite (Meunier-Salaün *et al.*, 2014).

2.4. Estimation des composantes de variance

Les caractères considérés étaient héréditaires : les estimations d'héritabilité variaient entre 0,29 (erreur standard 0,09) pour

Tableau 2 – Ingéré moyen durant le premier pic (6h-10h), le

deuxième pic (15h-21h) et entre les pics¹ pour chaque combinaison lignée (CMJR⁻ ou CMJR⁺) et génération (G0 à G9) (en g/période)

Pic	non ajusté			ajusté		
	CMJR ⁻	CMJR ⁺	p ²	CMJR ⁻	CMJR ⁺	p ²
Pic 1						
G0	429 (42)	327 (42)	T	429 (39)	358 (39)	ns
G1	397 (9)	395 (8)	Ns	397 (8)	394 (8)	ns
G2	397 (9)	421 (9)	T	411 (8)	433 (8)	t
G3	368 (9)	406 (9)	**	370 (8)	396 (8)	*
G4	344 (8)	381 (9)	**	361 (8)	377 (8)	ns
G5	381 (8)	385 (9)	Ns	395 (8)	362 (8)	**
G6	375 (6)	407 (6)	***	389 (5)	384 (6)	ns
G7	394 (6)	407 (6)	ns	419 (6)	384 (6)	****
G8	434 (8)	398 (9)	**	435 (8)	352 (9)	****
G9	392 (10)	366 (9)	t	408 (9)	335 (9)	****
Pic 2						
G0	734 (57)	717 (57)	ns	734 (48)	774 (48)	ns
G1	890 (12)	868 (11)	ns	890 (10)	865 (10)	t
G2	839 (12)	794 (12)	**	866 (10)	818 (10)	***
G3	817 (12)	792 (12)	ns	821 (10)	774 (10)	**
G4	777 (11)	777 (12)	ns	810 (10)	768 (10)	**
G5	809 (11)	823 (12)	ns	836 (9)	779 (10)	****
G6	857 (8)	820 (8)	**	882 (6)	777 (7)	****
G7	809 (8)	803 (9)	ns	858 (7)	760 (7)	****
G8	853 (11)	814 (13)	*	855 (9)	726 (11)	****
G9	821 (13)	821 (13)	ns	852 (11)	763 (11)	****
Entre pics						
G0	531 (46)	551 (46)	ns	531 (42)	587 (42)	ns
G1	458 (9)	469 (9)	ns	458 (9)	467 (8)	ns
G2	413 (10)	457 (10)	**	431 (9)	473 (9)	***
G3	489 (9)	513 (10)	t	491 (9)	502 (9)	ns
G4	478 (9)	517 (10)	**	499 (8)	512 (9)	ns
G5	452 (9)	570 (10)	****	470 (8)	543 (9)	****
G6	414 (6)	568 (7)	****	430 (6)	541 (6)	****
G7	396 (7)	560 (7)	****	427 (6)	533 (6)	****
G8	406 (9)	585 (10)	****	407 (8)	529 (9)	****
G9	375 (10)	560 (10)	****	394 (9)	523 (9)	****

¹Moindres carrés de l'effet lignée x génération dans un modèle linéaire contenant (ajusté) ou non (non ajusté) l'ingéré moyen journalier en covariable, erreur standard entre parenthèses

²P = p valeur de la différence entre lignées pour chaque génération ; ns = non significatif ; t = P < 0,10 ; * = P < 0,05 ; ** = P < 0,01 ; *** = P < 0,001 ; **** = P < 0,0001

l'ingéré du pic 2 et 0,47 (0,05) pour l'ingéré diurne ajusté de la CMJ. Les corrélations génétiques avec la CMJR étaient faibles (< 0,24 (0,13)) sauf pour l'ingéré entre les pics ajusté de la CMJ (0,46 (0,09)). Les corrélations génétiques avec la CMJ étaient plus élevées, entre 0,33 (0,10) pour l'ingéré du pic 2 et 0,46 (0,09) pour l'ingéré entre les pics.

Finalement, l'ingéré de la nuit était corrélé négativement à celui de la journée (-0,35 (0,09)), et les ingérés durant les pics et entre les pics étaient corrélés faiblement et négativement sans ajustement pour la CMJ, et plus fortement avec ajustement (de -0,23 (0,10) pour les ingérés entre le pic 1 et la période entre pics à -0,46 (0,08) pour les ingérés entre le pic 2 et la période entre pics).

Ces caractères sont donc héréditaires, comme cela a été montré précédemment pour les caractéristiques du rythme circadien chez l'homme (Vitaterna *et al.*, 2019), et sont corrélés modérément à l'ingéré et à la CMJR.

2.5. Evolution des fréquences alléliques dans les gènes de

l'horloge

La figure 2 synthétise les résultats des régressions pour détecter les SNP qui présentent un changement de fréquence allélique durant la sélection. Dans la lignée CMJR⁻, aucun SNP n'est détecté comme ayant un changement de fréquence allélique significatif. Dans la lignée CMJR⁺, des SNP ont changé de fréquences alléliques dans les gènes *Anrtl* et *Clock* ($P < 0,05$ à l'échelle du génome).

Ces deux gènes codent pour des facteurs de transcription qui interagissent pour former un complexe qui initie l'ensemble des horloges moléculaires, via l'activation de la transcription des gènes *Per* et *Cry*. Ceux-ci s'hétérodimerisent à leur tour, puis interagissent avec le complexe CLOCK:ARNTL pour inhiber sa transcription. Durant la nuit, le complexe PER:CRY est

progressivement dégradé, et le complexe CLOCK:ARNTL reprend alors son activité de transcription. Ces régulations passent en particulier par des modifications de statut des histones qui rendent ou non disponibles la chromatine au niveau de ces gènes (Takahashi *et al.*, 2008).

Des mutations dans ces gènes ou dans leur régulation ont été rapportées dans d'autres espèces, entraînant par exemple des modifications du rythme du sommeil chez la souris (Naylor *et al.*, 2000 ; Laposky *et al.*, 2005) et chez l'homme (Mishima *et al.*, 2005), mais aussi des modifications de régulation du métabolisme énergétique (voir la revue de Potter *et al.* (2016)), du comportement (Lee *et al.*, 2001) et du rythme journalier de transcription du génome (Panda, 2016).

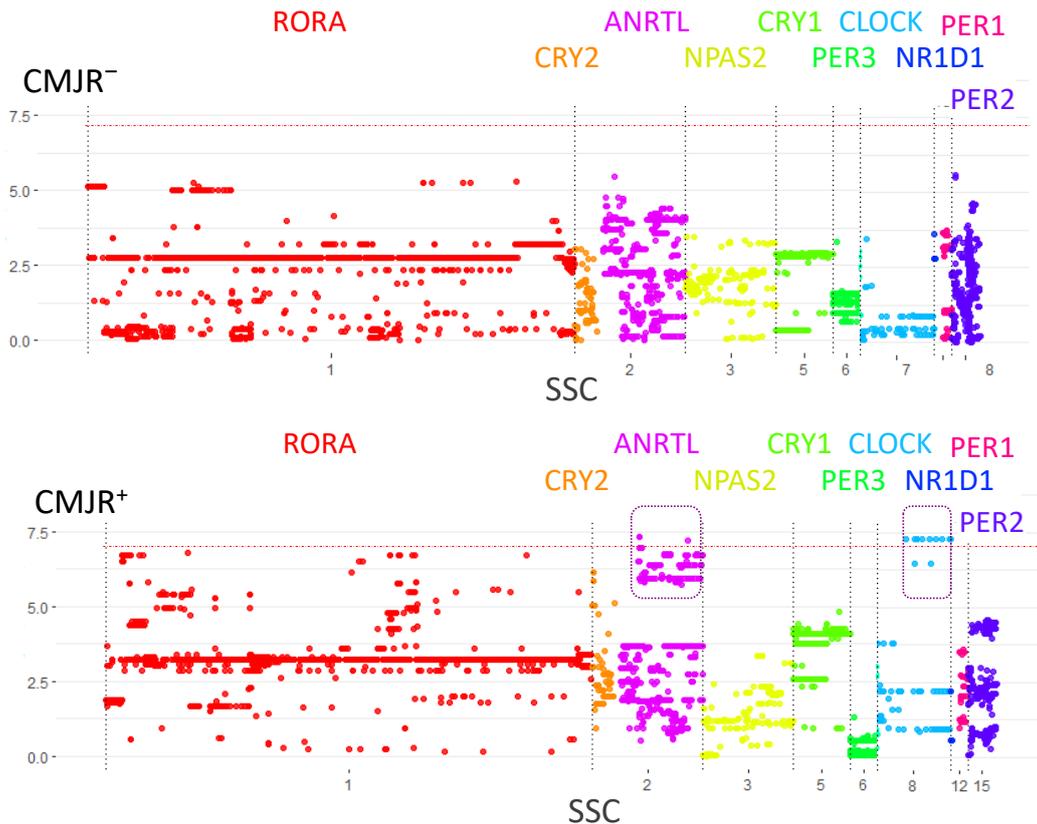


Figure 2 – $-\log_{10}(P \text{ valeur})$ de la régression du numéro de génération sur la fréquence allélique pour les 6556 SNP des gènes de l'horloge, dans la lignée CMJR⁻ (en haut) et CMJR⁺ (en bas). Chaque point représente un SNP, positionné selon sa position sur le gène, ordonnés selon le chromosome (SSC). La ligne pointillée rouge représente le seuil génomique ($-\log_{10}(P \text{ valeur}) = 7,22$). Les carrés pointillés soulignent les SNP significatifs.

2.6. Discussion générale

L'évolution de la distribution de l'ingestion alimentaire dans la journée en réponse à la sélection pour la CMJR, ainsi que les évolutions de fréquences alléliques dans les gènes de l'horloge, suggèrent que la sélection pour une meilleure efficacité alimentaire conduit à garder des animaux qui ont un rythme alimentaire très marqué, alors que la sélection pour une CMJR élevée conduit à garder des porcs dont le rythme alimentaire est perturbé ou plus lissé. Ces perturbations semblent liées à la sélection d'haplotypes particuliers dans les deux gènes *Anrtl* et *Clock*.

De façon notable, les modifications du métabolisme énergétique de porcs soumis à des rythmes alimentaires modifiés via une alimentation nocturne, par rapport à des porcs nourris durant la journée, ont conduit dans la littérature à des

modifications de métabolisme énergétique semblables à celles observées entre les lignées CMJR : les animaux à alimentation nocturne avaient en particulier un dépôt de gras accru après 7 jours de traitement (van Erp *et al.*, 2020). Il est donc possible que les différences de métabolisme énergétique rapportées dans des études précédentes entre ces lignées (Gilbert *et al.*, 2017) soient pour partie liées à leur différence de rythme alimentaire dans la journée, qui ont elles-aussi une base génétique.

Par ailleurs, les lignées diffèrent aussi pour leurs vitesses d'ingestion et leurs nombres de repas par jour, ce qui pourrait moduler le métabolisme énergétique (Quemeneur *et al.*, 2020).

Des études récentes ont aussi suggéré que les voies moléculaires impliquées dans la satiété diffèrent entre les lignées CMJR (Devailly *et al.*, 2022). Celles-ci peuvent être directement régulées par le rythme circadien, comme suggéré

chez l'homme pour le peptide insulinothéropé dépendant du glucose, le glucagon-like peptide-1 (Elliott *et al.*, 1993), et la gastrine (Iraki *et al.*, 1997).

Il est donc encore difficile avec les données actuelles de proposer un mécanisme qui clarifie les ressorts moléculaires des différences de rythmes alimentaires entre animaux divergents pour l'efficacité alimentaire.

Les prochaines études devront rechercher des variants génomiques candidats dans les haplotypes sélectionnés dans la lignée CMJR⁺, pour mieux décrire comment ils régulent l'ingestion des animaux et leur métabolisme énergétique.

Comprendre ces mécanismes et leurs implications permettrait de proposer des pistes pour ajuster le rythme de disponibilité de l'aliment en élevage de façon à optimiser leur métabolisme et leur efficacité alimentaire.

CONCLUSION

Cette étude a montré que la sélection sur l'efficacité alimentaire s'accompagne d'une modification des rythmes alimentaires. Elle suggère la sélection d'haplotypes spécifiques dans les deux gènes initiateurs des cycles circadiens. Ces rythmes alimentaires pourraient expliquer une partie du lien entre efficacité alimentaire et composition corporelle chez le porc en croissance, où les animaux plus efficaces ont tendance à être plus maigres. Des études complémentaires seront nécessaires pour décomposer plus finement les mécanismes moléculaires sous-jacents à cette relation. Cela pourrait conduire à proposer des stratégies nutritionnelles adaptées aux profils métaboliques recherchés.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Chang C.C., Chow C.C., Tellier L.C., Vattikuti S., Purcell S.M., Lee J.J., 2015. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *GigaScience*, 4, s13742-015-0047-8.
- Devailly G., Fève K., Saci S., Sarry J., Valière S., Lluch J., Bouchez O., Ravon L., Billon Y., Gilbert H., Beaumont M., Demars J., 2022. Stronger transcriptomic response to feed intake in the duodenum of pig with high feed efficiency from a divergent selection experiment. *bioRxiv*, 2022.11.03.515018.
- Elliott R.M., Morgan L.M., Tredger J.A., Deacon S., Wright J., Marks V., 1993. Glucagon-like peptide-1 (7-36)amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. *J. Endocrinol.*, 138, 159-166.
- Gao X., 2011. Multiple testing corrections for imputed SNPs. *Genet. Epidemiol.* 35, 154-158.
- Gilbert H., Billon Y., Brossard L., Faure J., Gatellier P., Gondret F., Labussière E., Leuret B., Lefaucheur L., Le Floch N., Louveau I., Merlot E., Meunier-Salaün M.-C., Montagne L., Mormede P., Renaudeau D., Riquet J., Rogel-Gaillard C., van Milgen J., Vincent A., Noblet J., 2017. Review: divergent selection for residual feed intake in the growing pig. *Animal*, 11, 1427-1439.
- Gilbert H., 2015. Sélection pour l'efficacité alimentaire chez le porc en croissance : opportunités et challenges. *Journées Rech. Porcine*, 47, 19-30.
- Gilmour A.R., Thompson R., Cullis B.R., 1995. Average Information REML: An efficient algorithm for variance parameter estimation in linear mixed models. *Biometrics*, 51, 1440-1450.
- Iraki L., Bogdan A., Hakkou F., Amrani N., Abkari A., Touitou Y., 1997. Ramadan diet restrictions modify the circadian time structure in humans. A study on plasma gastrin, insulin, glucose, and calcium and on gastric pH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82, 1261-1273.
- Laposky A., Easton A., Dugovic C., Walisser J., Bradfield C., Turek F., 2005. Deletion of the mammalian circadian clock gene *BMAL1/Mop3* alters baseline sleep architecture and the response to sleep deprivation. *Sleep*, 28, 395-409.
- Lee C., Etchegaray J.P., Cagampang F.R., Loudon A.S., Reppert S.M., 2001. Posttranslational mechanisms regulate the mammalian circadian clock. *Cell*, 107, 855-867.
- Meunier-Salaün M.C., Guérin C., Billon Y., Sellier P., Noblet J., Gilbert H., 2014. Divergent selection for residual feed intake in group-housed growing pigs: characteristics of physical and behavioural activity according to line and sex. *Animal*, 8, 1898-1906.
- Mishima K., Tozawa T., Satoh K., Saitoh H., Mishima Y., 2005. The 3111T/C polymorphism of *hClock* is associated with evening preference and delayed sleep timing in a Japanese population sample. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 133B, 101-104.
- Naylor E., Bergmann B.M., Krauski K., Zee P.C., Takahashi J.S., Vitaterna M.H., Turek F.W., 2000. The circadian clock mutation alters sleep homeostasis in the mouse. *J. Neurosci.*, 20, 8138-8143.
- Noblet J., Karege C., Dubois S., van Milgen J., 1999. Metabolic utilization of energy and maintenance requirements in growing pigs: effects of sex and genotype. *J. Anim. Sci.* 77, 1208-1216.
- Panda S., 2016. Circadian physiology of metabolism. *Science*, 354, 1008-1015.
- Potter G.D.M., Skene D.J., Arendt J., Cade J.E., Grant P.J., Hardie L.J., 2016. Circadian rhythm and sleep disruption: causes, metabolic consequences, and countermeasures. *Endocr. Rev.*, 37, 584-608.
- Quemener K., Montagne L., Le Gall M., Lechevestrier Y., Labussière E., 2020. Relation between feeding behaviour and energy metabolism in pigs fed diets enriched in dietary fibre and wheat aleurone. *Animal*, 14, 508-519.
- R Core Team, 2022. R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>.
- Sargolzaei M., Chesnais J.P., Schenkel F.S., 2014. A new approach for efficient genotype imputation using information from relatives. *BMC Genomics*, 15, 478.
- Takahashi J.S., Hong H.-K., Ko C.H., McDearmon E.L., 2008. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat. Rev. Genet.*, 9, 764-775.
- van Erp R.J.J., de Vries S., van Kempen T.A.T.G., Den Hartog L.A., Gerrits W.J.J., 2020. Circadian misalignment imposed by nocturnal feeding tends to increase fat deposition in pigs. *Br. J. Nutr.*, 123, 529-536.
- Vitaterna M.H., Shimomura K., Jiang P., 2019. Genetics of circadian rhythms. *Neurol. Clin.*, 37, 487-504.