



La Génomique du Lapin : Avancées, applications et perspectives

Hervé Garreau, Mélanie Gunia

► To cite this version:

Hervé Garreau, Mélanie Gunia. La Génomique du Lapin : Avancées, applications et perspectives. INRA Productions Animales, 2018, 31 (1), pp.13-22. hal-02628260

HAL Id: hal-02628260

<https://hal.inrae.fr/hal-02628260>

Submitted on 26 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

La génomique du lapin : avancées, applications et perspectives

Hervé GARREAU, Mélanie GUNIA

GenPhySE, INRA, ENVT, Université de Toulouse, 31326, Castanet-Tolosan, France

Courriel : herve.garreau@inra.fr

■ Le séquençage du génome du lapin et la production d'une nouvelle puce à marqueurs ADN haut-débit ont propulsé cette espèce dans l'ère de la génomique. Quel bilan peut-on tirer sur les connaissances relatives au génome du lapin, sur les outils et les méthodes de génomique qui ont déjà été appliqués pour cette espèce ? Quels sont les projets de recherche fondés sur cette méthodologie dans l'espèce cunicole ? Quelle réflexion prospective sur la sélection génomique pour la filière cunicole peut-on proposer ?

Introduction

Jusqu'au début des années 2000, les connaissances sur le génome du lapin étaient très limitées. Seule une vingtaine de gènes étaient localisés sur les chromosomes et 35 marqueurs de type microsatellites étaient décrits en 2003 (Korstanje *et al.*, 2003). Un laboratoire de l'INRA avait cependant déjà construit une banque de BAC (« *Bacterial Artificial Chromosome* ») (Rogel-Gaillard *et al.*, 2001) et d'EST (Séquences d'étiquettes de transcrits) (Rogel-Gaillard *et al.*, 2008) du lapin pour la cartographie et à l'analyse de son génome. Plusieurs laboratoires de l'INRA se sont ensuite associés pour produire une carte intégrée cytogénétique et génétique comportant 111 marqueurs de type microsatellite (Chantry-Darmon *et al.*, 2005, 2006). Le séquençage complet du génome du lapin, a ensuite été réalisé par le « Broad Institute » (Boston, USA) dans le cadre du « *Mammalian Genome Project* ». Les BAC de l'INRA, envoyés au Broad Institute pour séquençage, ont permis d'ancrer la séquence sur les chromosomes. Le séquençage complet a été déterminant pour la progression

des connaissances sur le génome de cette espèce. De nouvelles ressources génomiques ont été produites, parmi lesquelles des banques d'ADNc de pleine longueur, clonés dans des vecteurs permettant l'expression de protéines et la production ultérieure d'anticorps (Rogel-Gaillard *et al.*, 2008). Parallèlement, les puces à marqueurs SNP (« *Single Nucleotide Polymorphism* ») se sont très fortement développées au cours des dernières années, donnant lieu à de nombreuses applications, en particulier pour la sélection des ruminants. Ces nouvelles méthodes peuvent désormais s'appliquer au lapin et ouvrent de nouvelles perspectives en matière de connaissances et d'amélioration génétique.

Dans cette synthèse, nous nous attachons à faire le point des connaissances sur le génome et les outils de génomique du lapin. Nous réalisons un inventaire des régions chromosomiques (QTL) et des gènes impliqués dans l'expression de caractères connus, en particulier la croissance, la reproduction, la résistance aux maladies mais également la coloration et la morphologie de la fourrure.

Les récents développements de la génomique du lapin ouvrent la voie à de nouvelles approches pour l'amélioration génétique telles que la sélection génomique. Les projets de recherche en cours sur la résistance aux maladies et l'efficacité alimentaire permettront non seulement de mieux comprendre la biologie de ces caractères, mais également de mieux étudier l'intérêt économique de ces méthodes.

1. Le génome du lapin

■ 1.1. Chromosomes, locus et gènes

Les gènes, support de l'information génétique, sont portés par les chromosomes. Le génome du lapin comprend deux chromosomes sexuels XX ou XY (pour une femelle ou un mâle respectivement) et 21 paires d'autosomes ($2n = 44$). Pour les autosomes, ces paires sont constituées par la fusion des gamètes (spermatozoïdes et ovules) au moment de la fécondation.

Un locus est un emplacement physique sur un chromosome. Sa dimension

n'est pas prédéfinie (elle peut aller de quelques dizaines de bases à plusieurs centaines de milliers de base). Un locus peut contenir des portions d'ADN contenant des informations variées (gène, séquence répétée, région intergénique non annotée et donc anonyme...). Un allèle est une séquence d'ADN présente au niveau du locus. Un animal comme le lapin ayant des paires de chromosomes possède deux allèles à chaque locus, soit deux « versions » d'une même séquence (par exemple un gène), l'un des allèles est hérité de son père, l'autre de sa mère. Les allèles peuvent présenter des formes variables. Ce polymorphisme est induit par des variations de la séquence d'ADN au locus (mutations). Un animal est dit homozygote à un locus si les deux allèles sont identiques. Un animal est dit hétérozygote à un locus si les deux allèles sont différents.

Certains caractères (coloration, structure du pelage, nanisme, couleur du gras) sont gouvernés par un petit nombre de gènes ou parfois même un seul gène dont l'action est très importante. Ces gènes sont appelés gènes majeurs. Cependant la plupart des caractères d'intérêt sont sous l'influence d'un très grand nombre de gènes qui ont chacun une action faible ou très faible sur ces caractères. Le déterminisme génétique de ces caractères est donc qualifié de polygénique.

■ 1.2. Carte génétique et séquençage du génome

Le caryotype (arrangement standard des chromosomes d'une cellule) du lapin, a été décrit pour la première fois en 1926 par T.S. Painter. La cartographie des gènes et des marqueurs consiste à déterminer leur position le long des chromosomes. Une carte chromosomique comparée entre l'homme et le lapin a été publiée par Korstanje *et al.* (1999). Cette carte est basée sur les résultats de la peinture chromosomique réciproque : des sondes spécifiques (des séquences d'ADN recherchées) de chacun des chromosomes de lapin ont été hybridées (appariement spontané avec la séquence complémentaire) sur des métaphases humaines et, réciproquement, les sondes spécifiques de chacun des chromosomes humains ont

été hybridées sur des métaphases de lapin. Le caryotype du lapin a été affiné en 2002 (Hayes *et al.*, 2002), permettant ensuite la localisation fine de 250 nouveaux gènes répartis sur tous les chromosomes (revue de Rogel-Gaillard *et al.*, 2009). Une carte chromosomique de marqueurs microsatellites a également été produite (Chantry-Darmon *et al.*, 2005), qui a permis de construire une carte génétique avec l'ensemble des groupes de liaison entre marqueurs positionnés et orientés sur les chromosomes (Chantry-Darmon *et al.*, 2006). Les marqueurs microsatellites sont des régions de l'ADN qui présentent des variations dans le nombre de répétitions d'une séquence. La carte Inra, comportant 111 marqueurs, a permis de confirmer la localisation des caractères de pelage *albinos* et *angora* sur les chromosomes 1 et 15 respectivement.

De par sa position dans l'arbre phylogénétique des mammifères et pour son rôle d'espèce modèle dans les recherches biomédicales, le lapin a été sélectionné pour le « *Mammalian Genome Project* » (Lindblad-Toh *et al.*, 2011 ; Miller *et al.*, 2014). Ce projet a pour but d'identifier des séquences conservées entre espèces, afin d'améliorer l'annotation du génome humain et de réaliser un atlas complet des séquences d'ADN fonctionnelles. Le génome d'une lapine de race Néo-Zélandais a ainsi été entièrement séquencé par le « *Broad Institute* » (Boston, USA), une première fois, à faible densité (OryCun1.0). De nombreux laboratoires travaillant sur le lapin à l'échelle internationale se sont associés pour la rédaction d'un « *white paper* » qui plaide pour un séquençage plus profond. Le génome du lapin a ainsi été séquencé une deuxième fois, de façon plus dense (OryCun2.0) (Carneiro *et al.*, 2014) et en incluant le séquençage de clones de grands fragments d'ADN (BAC) fournis par l'INRA. L'annotation du génome, c'est-à-dire la localisation et la description de la fonction biologique des gènes, a été réalisée par la plateforme génomique *Ensembl* en utilisant notamment le séquençage de brins d'ARN (RNA-Seq) de tissus de lapins fournis par l'INRA et l'annotation orthologue humaine (gènes similaires partagés par les deux espèces) (http://www.ensembl.org/Oryctolagus_cuniculus/Info/Annotation).

L'annotation du génome a permis d'identifier 19 203 gènes codant pour des protéines, 3 375 gènes non-codants et un total de 24 964 transcrits. L'université d'Uppsala (Suède) et l'université de Porto (Portugal) ont séquencé des lapins domestiques issus de 6 races et des lapins sauvages français et espagnols, appartenant aux deux sous-espèces *O. c. algirus* et *O. c. cuniculus* (Carneiro *et al.*, 2014). Ce séquençage a permis d'identifier 51 millions de marqueurs de type SNP (« *Single Nucleotide Polymorphism* »), c'est-à-dire des régions du génome qui présentent des différences entre individus pour une seule base de l'ADN ainsi que 5,6 millions de polymorphisme de type insertion/délétion. Les SNP représentent la source de variation la plus abondante du génome. Le génotypage est la discipline qui vise à déterminer la nature des allèles (variations) des marqueurs de chaque individu. La standardisation et la mécanisation des techniques de génotypage permettent aujourd'hui de connaître rapidement la séquence de plusieurs dizaines ou centaines de milliers de marqueurs SNP. Dans le cadre du projet Européen « *A Collaborative European Network on Rabbit Genome Biology – RGB-Net* », une puce commerciale Affymetrix, support de 200 000 marqueurs SNP, a été développée, offrant ainsi la possibilité de réaliser un génotypage à haut-débit du lapin. Elle a été mise sur le marché en 2016.

2. Études de l'évolution et de la domestication du lapin

Oryctolagus cuniculus est le seul mammifère domestiqué dont l'origine paléontologique se situe en Europe de l'Ouest. Les restes fossiles les plus anciens du genre sont datés d'environ 6,5 millions d'années et ont été retrouvés en Andalousie. Deux sous-espèces du genre naissent il y a environ deux millions d'années : *O. c. algirus*, dans le sud-ouest de la péninsule ibérique et *O. c. cuniculus* dans le nord-est. Les deux sous-espèces demeurent aujourd'hui différenciées, mais des échanges réciproques de gènes sont intervenus au cours des périodes interglaciaires et

depuis la fin de la dernière glaciation (Callou, 2003 ; Carneiro *et al.*, 2011). *O. c. algirus* est un lapin de petite taille (1 kg environ) et de pelage très sombre. *O. c. cuniculus* présente des dimensions plus grandes, un poids plus élevé (2 kg environ) et un pelage de type agouti.

Différents marqueurs génétiques (marqueurs mitochondriaux, marqueurs du chromosome Y, SNP) ont été utilisés récemment pour caractériser les populations sauvages et domestiques. Les études ont montré l'existence de deux lignées fortement divergentes, appelées A et B, qui s'apparentent en partie aux sous espèces *O. c. algirus* et *O. c. cuniculus* (Biju-Duval, 1991 ; Rogel-Gaillard *et al.*, 2009). Ces deux lignées partagent un ancêtre commun remontant à deux millions d'années. Les deux lignées sont encore aujourd'hui séparées géographiquement : les populations sauvages du Sud-ouest de la Péninsule ibérique appartiennent au groupe A, tandis que celles du Nord de l'Espagne, de France et de Tunisie sont du groupe B, comme le sont également toutes les races domestiques. La chaîne des Pyrénées semble avoir constitué une barrière génétique importante puisque la migration du Nord de l'Espagne vers le Nord des Pyrénées s'est traduite par une perte de variabilité de l'ordre de 12 % (Carneiro *et al.*, 2011). Les études génétiques les plus récentes confirment que toutes les races domestiques de lapin sont issues de la domestication de lapins sauvages de la sous espèce *O. c. cuniculus* présente en France au Moyen-âge. Bien que la variabilité génétique des races de lapins reste élevée en comparaison d'autres mammifères domestiques, le processus de domestication et la création des races se sont accompagnés d'un nouvel appauvrissement génétique de l'ordre de 21 %. Le génome de six races de lapins domestiques (Néo-Zélandais, Bélier Français, Lièvre Belge, Hollandais, Géant des Flandres et Argenté de champagne) a été comparé à celui de quatorze lapins sauvages prélevés dans le sud de la France et la péninsule ibérique (Carneiro *et al.*, 2014). Les résultats ne mettent en évidence aucun gène majeur de domestication, mais un nombre très élevé de polymorphismes (variations

du génome) répartis sur l'ensemble du génome qui touchent en particulier les régions de régulation des gènes. Ces polymorphismes affectent notamment des gènes impliqués dans le développement du cerveau et du système nerveux. Contrairement au lapin domestique, le lapin sauvage dispose d'une aptitude à prendre rapidement la fuite face à ses différents prédateurs (rapaces, renards, humains). Cette étude a montré que c'est l'accumulation de variations génétiques à petits effets mais sur de très nombreux gènes au cours de la domestication qui a progressivement inhibé cette aptitude, ce qui représente l'un des changements les plus importants dans l'histoire évolutive du lapin et lui confère la notion de domesticité

3. Recherche de QTL

Les études d'association et de liaisons génétiques ont pour objectif d'identifier des régions chromosomiques (QTL pour « *Quantitative Trait Loci* »), impliquées dans l'expression des caractères d'intérêt. Elles reposent sur la mise en évidence statistique d'un lien entre le génotype de certains marqueurs et la valeur phénotypique des caractères. La recherche de QTL est une des étapes de la recherche de mutations causales (cf. § 4). Une seule étude de recherche de QTL a été publiée à ce jour pour le lapin (Sternstein *et al.*, 2015). Elle a été rendue possible par l'utilisation des marqueurs microsatellites de la carte INRA précédemment décrite, auxquels les auteurs ont ajouté 78 nouveaux marqueurs microsatellites, développés par leur laboratoire. Cette étude portait sur les caractères de croissance et de qualité de la viande et de la carcasse dans une population 360 lapins obtenue par un double croisement (population de type F2) : un premier croisement entre des reproducteurs issus de deux races divergentes, le Géant des Flandres et le Néo-Zélandais ; un second croisement entre les individus F1 pour produire la population d'étude F2. Les 360 lapins F2 ont été génotypés pour 189 marqueurs microsatellite couvrant l'ensemble des 23 chromosomes. Les QTL les plus significatifs ont été identifiés

sur le chromosome 7 pour des caractères de croissance, sur le chromosome 9 pour le poids des os et sur le chromosome 12 pour la perte en eau au ressuyage. En raison du faible nombre de marqueurs utilisés, les régions du génome mises en évidence étaient trop larges pour pouvoir identifier précisément les gènes impliqués dans l'élaboration de ces caractères.

4. Approche gènes candidats

L'approche gène candidat consiste à étudier l'association entre les allèles de certains gènes choisis sur la base de connaissances préalables et l'expression de phénotypes (couleur, croissance, reproduction, efficacité alimentaire, résistance aux maladies). Une variation du gène peut en effet affecter l'une des fonctions physiologiques clés de l'élaboration du phénotype. La première étape de cette approche consiste à sélectionner une liste de gènes dont les fonctions biologiques sont connues par des études réalisées chez l'espèce cible, ou dans d'autres espèces. La seconde étape consiste à identifier des variations de la séquence d'ADN de ces gènes. Ces variations sont identifiées par séquençage du génome. La troisième étape repose sur les études d'association qui permettront de vérifier statistiquement la liaison entre les variations du gène et le phénotype dans les populations étudiées. Cette stratégie présente l'avantage de rechercher très rapidement et à moindre coût les polymorphismes (variations des gènes) potentiellement intéressants. Son défaut est de se limiter à des gènes dont on ne connaît, a priori, ni la valeur de leur effet sur les caractères d'intérêt, ni leur variabilité dans la population étudiée. De nombreuses études de gènes candidats ont été conduites chez le lapin (Fontanesi, 2016). Elles peuvent être réparties en trois catégories correspondant aux groupes de caractères étudiés : *i*) les caractères de croissance et de production de viande, *ii*) les caractères de reproduction de la femelle, *iii*) les caractères de résistance aux maladies (tableau 1).

Tableau 1. Liste de gènes candidats par groupe de caractères étudiés et nombre de publications associées (d'après Fontanesi, 2015).

Caractères	Gènes	Nombre de publications
Croissance et carcasse	Myostatine	3
	Axe somatotrope (<i>GH1</i> , <i>GHR</i> , <i>IGF2</i>), mélanocortine (<i>MC4R</i> , <i>POMC</i>), <i>IRS1</i> , <i>NPY</i> , <i>PGAM2</i>	12
Reproduction	Récepteurs hormonaux (<i>OVGP1</i> , <i>PGR</i>) et enzyme (<i>TIMP1</i>)	3
Résistance aux maladies	Gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (<i>TLR4</i> , <i>Dectin-1</i> , <i>MyD88</i> , <i>NLRP12</i> , <i>JAK1</i> , <i>STAT3</i> , <i>CCR6</i>)	10

■ 4.1. Caractères de croissance et de carcasse

En raison de l'importance économique de la croissance et de la production de viande, la plupart des études de gènes candidats chez le lapin porte sur ce groupe de caractères. Fontanesi *et al.* (2011, 2012a), Fontanesi *et al.* (2012b, 2014) et Fontanesi *et al.* (2016) ont étudié le caractère de croissance le plus couramment enregistré et sélectionné dans les populations commerciales de production de viande, le poids à 70 jours. D'autres auteurs (Peng *et al.*, 2013 ; Zhang *et al.*, 2013a, 2013c ; Liu *et al.*, 2014 ; Wang *et al.*, 2015) ont étudié des caractères de croissance, de carcasse et de qualité de viande mesurés à des âges différents. Le gène de la myostatine (MSTN) a fait l'objet de nombreuses études chez le lapin en raison des effets bien connus des mutations de ce gène sur le développement du tissu musculaire. Les effets de l'hypermuscularité liés aux variations de ce gène ont été décrits chez la souris (McPherron *et al.*, 1997), le bovin (Grobet *et al.*, 1997 ; Kambadur *et al.*, 1997 ; McPherron et Lee, 1997) et le mouton (Cloup *et al.*, 2006). Cependant, aucun polymorphisme du gène MSTN affectant les caractères n'a été découvert à ce jour chez le lapin dans les races et lignées étudiées (Fontanesi *et al.*, 2011 ; Peng *et al.*, 2013 ; Sternstein *et al.*, 2014).

Les gènes impliqués dans le fonctionnement de l'axe somatotrope, et en particulier le gène de l'hormone de

croissance (GH1), du récepteur de l'hormone de croissance (GHR), du facteur de croissance analogue de l'insuline (IGF2) et le gène du récepteur de la mélanocortine peuvent avoir des effets importants sur la croissance ou les caractères de production. Ces effets ont été décrits chez le bovin (Lagziel *et al.*, 1996 ; Blott *et al.*, 2003) et le porc (Van Laere *et al.*, 2003). Le gène du récepteur de la mélanocortine (impliqué dans l'homéostasie énergétique et la régulation du comportement alimentaire) a des effets connus sur la croissance et l'obésité chez l'homme et le porc (Kim *et al.*, 2001). Des mutations et des effets significatifs de ces gènes ont été mis en évidence chez le lapin (Zhang *et al.*, 2012 ; Fontanesi *et al.*, 2012b ; Fontanesi *et al.*, 2013 ; Fontanesi *et al.*, 2016). La plupart de ces études met en évidence que l'allèle le plus favorable de ces gènes est également le plus fréquent dans les populations commerciales étudiées. Cette observation démontre l'effet de la sélection qui tend à accroître la fréquence des allèles favorables en sélectionnant à chaque génération les meilleurs animaux (porteurs de gènes favorables) pour les reproduire et constituer les générations suivantes.

■ 4.2. Caractères de reproduction

Les études de gènes candidats pour les caractères de reproduction sont toutes fondées sur une seule population expérimentale sélectionnée de façon divergente pour la capacité uté-

rine (nombre maximal de fœtus qu'une lapine peut porter lorsque le taux d'ovulation n'est pas facteur limitant) pendant 10 générations (Mocé *et al.*, 2004). Une association entre le polymorphisme de trois gènes (OVGP1, PGR et TIMP1) et quelques caractères de reproduction, incluant l'implantation embryonnaire et la taille de portée, a été mise en évidence dans cette population expérimentale (Estellé *et al.*, 2006 ; Peiró *et al.*, 2008 ; Peiró *et al.*, 2010 ; Argente *et al.*, 2010 ; García *et al.*, 2010).

■ 4.3. Caractères de résistance aux maladies

Des études de gènes candidats ont été menées par des équipes chinoises de l'université agricole du Sichuan, à Chengdu, sur différentes races locales et importées, pour des caractères de résistance aux troubles digestifs. Ces équipes ont mis en évidence l'implication de différents gènes codant pour des récepteurs participant à la reconnaissance des pathogènes : TLR4 (« *Toll-like receptor 4* » ; Zhang *et al.*, 2011), NOD2 (« *Nucleotide-binding oligomerization domain 2* » ; Zhang *et al.*, 2013c), Dectin-1 (« *Dendritic-cell associated C-type lectin 1* » ; Zhang *et al.*, 2013b). Ils ont aussi mis en évidence les gènes suivant : MyD88 (« *Myeloid differentiating factor 88* ») codant pour une protéine qui a un rôle central dans l'activation de l'immunité innée et adaptative (Chen *et al.*, 2013) ; NLRP12 (« *NLR Family Pyrin Domain Containing 12* ») qui joue un rôle dans la régulation de l'inflammation (Liu *et al.*, 2013) ; JAK1 (« *Janus Kinase* ») une molécule de signalisation intracellulaire, STAT3 (« *Signal transducer and activator of transcription 3* ») un facteur de transcription et de différenciation des cellules immunitaires (Fu *et al.*, 2014) et CCR6 (« *Chemokine receptor 6* ») une protéine contrôlant le mouvement des leucocytes (Liu *et al.*, 2017).

■ 4.4. Autres caractères

Par une approche gène candidat Strychalski *et al.* (2015) ont identifié une délétion de 3 bases nucléotidiques dans le gène bêta-carotène oxygénase 2 (BCO2) qui détermine la couleur du gras du lapin. Ce gène code pour une enzyme qui intervient dans

le métabolisme des caroténoïdes et donne une coloration jaune au gras, comme chez les bovins et les ovins (Tian *et al.*, 2010 ; Våge et Boman, 2010).

La lignée de lapins hypercholestérolémiques Watanabe est un modèle animal particulièrement apprécié pour étudier l'athérosclérose et les maladies liées à l'hypercholestérolémie. Cette lignée présente une mutation naturelle (délétion de 4 bases) du gène du récepteur de la lipoprotéine de basse densité qui affecte le transport de ce récepteur à la surface des cellules, provoquant l'hyperglycémie (Yamamoto *et al.*, 1986).

Le déterminisme génétique du lapin nain est également de type monogénique. Carneiro *et al.* (2017) ont identifié une mutation de type délétion du gène *HMGA2* qui code pour une protéine facteur de transcription du groupe de haute mobilité (HMG) conduisant à l'inactivation de ce gène. Il en résulte une altération de la croissance générale et du développement crano-facial. Le gène muté est dominant : les animaux hétérozygotes présentent le phénotype de nanisme. Le gène muté est également létal récessif : les homozygotes mutants (phénotype « *peanut* ») ne sont pas viables (tableau 2 et figure 1).

5. Identification de mutations causales

La mutation causale est la variation de la séquence d'un gène qui détermine le caractère étudié. La découverte de la mutation causale, ou à défaut de marqueurs très proches de cette mutation, autorise une sélection très efficace, qui s'affranchit de la mesure du phénotype. La connaissance de la mutation causale permet également de mieux comprendre en quoi cette mutation affecte le fonctionnement du gène et donc le phénotype associé. L'identification de mutations causales est généralement réalisée par cartographie fine au sein du locus trouvé associé. L'identification de la mutation causale est réalisée par séquençage de régions préalablement identifiées par la détection de QTL. La mutation causale possible étant identifiée, on cherche ensuite à la valider,

Tableau 2. Résultats de génotypage pour la mutation de type délétion de 12,1 Kb du gène *HMGA2* (Carneiro *et al.*, 2017).

Phénotype	Nombre de races	Nombre d'individus	Génotype <i>HMGA2</i> : Délétion (Del) ou sauvage (+)		
			Del/Del	Del/+	+/+
Peanut †	3	19	19	0	0
Nain	1	20	0	16	4
Normal	6	40	0	0	40

d'une part par le génotypage des individus portant les deux types de variants et des tests statistiques permettant de mettre en évidence l'effet du gène, d'autre part avec des arguments fonctionnels qui décrivent les effets biologiques de la mutation.

■ 5.1. Mutations affectant la couleur du pelage

Chez les mammifères, la coloration est déterminée par les mélanines, responsables de pigmentation des téguments. L'eumélanine (pigments noir/marron) et la phéomélanine (pigments jaune/rouge) sont synthétisées dans les cellules appelées mélanocytes avec le concours de l'enzyme tyrosinase. Chez la souris, plus de 300 loci affectant la couleur du poil ont été mis en évidence. Ces loci interviennent sur le développement, les fonctions ou la régulation de l'activité enzymatique des mélanocytes (Bennett et Lamoreux, 2003). La production et la proportion relative des eumélanines et des phéomélanines sont principalement déterminées par les loci *extension* et *agouti*. L'allèle dominant du locus *extension* provoque la sécrétion d'eumélanine (couleur grise, noire ou marron) tandis que l'allèle récessif provoque une extension du pigment jaune dans le poil, qui remplace plus ou moins le pigment noir ou marron. Les races jaunes ou rouge sont homozygotes récessives. Au contraire l'allèle dominant du locus *agouti* détermine la production de phéomélanines tandis que l'allèle récessif conduit à la production de pigments eumélaniques noirs. Ces deux loci interagissent entre eux (relations épistatiques) : l'expression des allèles *agouti* est conditionnée

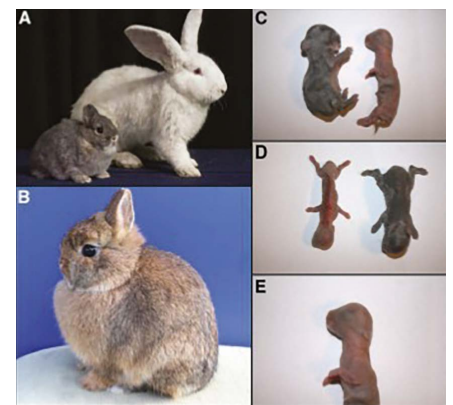
Figure 1. Phénotypes de lapins nains et sauvages (Carneiro *et al.*, 2017 ; Photos : (A) Sara Gutiérrez Albarran, (B-E) Javier Lopez)

(A) Lapin nain et lapin de race Néo-Zélandais de phénotype « sauvage ».

(B) Lapin nain. Le lapin nain pèse généralement moins de 1 kg, présente un corps compact et arrondi, un nez très court et de petites oreilles.

(C et D) Lapereaux de phénotype nain (génotype Del/+) et de phénotype « peanut » (génotype Del/Del) issus de la même portée. Le lapereau de phénotype « peanut » est plus petit que le lapereau de phénotype nain et présente une tête en forme de cône et des yeux proéminents.

(E) Détail d'un lapereau de phénotype « peanut ».



par la présence des allèles sauvages du locus *extension*. Le locus *extension* code pour le récepteur 1 de la mélanocortine (*MC1R*), une hormone qui stimule la synthèse d'eumélanine. Le locus *agouti* code pour la protéine signal Agouti (*ASIP*). Cette protéine bloque la production de la mélanocortine et accroît la production de phéomélanine au détriment de l'eumélanine (Bultman *et al.*, 1992). Fontanesi *et al.* (2006) ainsi que Fontanesi *et al.* (2010b) ont séquencé le gène *MC1R* dans plusieurs races de

lapins présentant des couleurs différentes et ont caractérisés sur le plan moléculaire les principaux allèles du locus *extension*. Deux variants de l'allèle sauvage (E^+) ont été identifiés : Trois délétions (deux de six bases nucléotidiques et une de 30 bases) caractérisent respectivement l'allèle dominant noir (E^D), l'allèle récessif cendré japonais (e^l) et l'allèle récessif fauve (e). Deux mutations du locus *agouti* ont également été identifiées par les mêmes auteurs (Fontanesi *et al.*, 2010a) en séquençant le gène *ASIP*. La séquence de l'allèle a' diffère de l'allèle sauvage (A) par deux mutations non-sens (remplacement d'un codon codant pour un acide aminé par un codon-stop). L'allèle récessif noir non-agouti (a) est caractérisé par une insertion dans le premier exon codant du gène *ASIP*. Le séquençage du gène *TYR* a également permis d'identifier plusieurs mutations non-sens au locus *albinos* (C) correspondant aux allèles *Chinchilla* (C^{ch}), *Himalayan* (C^h) et *albinos* (c). Le locus *English spotting* (En) est responsable de la coloration panachée particulière de la race Papillon. Les individus homozygotes pour l'allèle récessif (en/en) sont de couleur unie, les hétérozygotes En/en présentent une robe blanche tachetée de noir (conforme au standard des différentes races de Papillons) et les homozygotes EN/EN sont presque entièrement blancs. Les individus EN/EN sont par ailleurs non viables en raison d'un caecum et d'un colon très dilaté (maladie du mégacolon). Fontanesi *et al.* (2014) ont identifié un SNP du gène *KIT* qui explique à la fois le patron de coloration des papillons et, chez les homozygotes EN/EN , une altération des cellules de Cajal (cellules ganglionnaires qui assurent le contrôle des muscles qui entourent le colon). Le même symptôme est observé chez l'homme dans le cas de la maladie héréditaire appelée mégacolon aganglionique.

■ 5.2. La mutation Rex

La fourrure du lapin Rex se caractérise par une diminution du nombre et de la longueur des jarres, donnant à la fourrure des poils plus courts, plus compacts et plus doux. La mutation causale de ce caractère a été identifiée (Diribarne *et al.*, 2011). Il s'agit d'une

délétion d'une base nucléotidique dans l'exon 9 (1362delA) du gène *LIPH* se traduisant par une protéine *LIPH* tronquée. La protéine *LIPH* est une enzyme qui catalyse la production d'acide 2-acyl lysophosphatidique (LPA), qui est un médiateur lipidique avec diverses propriétés biologiques qui incluent l'agrégation plaquettaire, la contraction des muscles lisses et la stimulation de la prolifération cellulaire. Le niveau d'expression de *LIPH* dans la peau et le follicule pileux est trois fois plus faible chez les Rex que chez le lapin commun.

6. La sélection génomique

La sélection génomique repose sur une méthode d'évaluation génétique des animaux candidats à la sélection. Son principe est d'utiliser l'information d'un très grand nombre de marqueurs SNP (en général par l'utilisation d'une puce SNP à haut débit), d'estimer l'effet de chacun de ces marqueurs sur les caractères d'intérêt dans une population de référence phénotypée et génotypée, puis de calculer la valeur génomique des animaux candidats en sommant les effets estimés des marqueurs portés par ces candidats. En comparaison avec une sélection classique utilisant le BLUP (« *Best Linear Unbiased Predictor* »), il est attendu de la sélection génomique un accroissement du progrès génétique en réduisant l'intervalle de génération (la sélection des candidats peut être réalisée très tôt, à la suite de leur génotypage), en augmentant l'intensité de sélection (la sélection inclut davantage de candidats) et la précision de l'évaluation génétique (grâce à l'apport d'information moléculaire à forte densité). Ce gain de précision dépend lui-même de la taille effective de la population en sélection, de l'héritabilité du caractère, de la taille de la population de référence et de la distance génétique entre les candidats à la sélection et les animaux de la population de référence.

Avec la disponibilité de la puce commerciale Affymetrix à 200 000 marqueurs SNP, la sélection génomique du lapin est désormais possible. Son intérêt réside essentiellement dans l'amélioration de la précision de la

sélection car l'intervalle de génération, déjà très court, serait peu impacté, les intensités de sélection étant déjà très élevées. La sélection génomique présente également un intérêt pour les caractères difficiles à mesurer chez des candidats à la sélection, comme la résistance aux maladies, la mesure du phénotype (infection naturelle ou expérimentale) portant seulement sur les animaux de la population de référence. Plusieurs contraintes rendent toutefois la sélection génomique difficile à mettre en place dans les schémas génétiques cuniques. Une population de référence de plusieurs milliers d'individus est nécessaire pour obtenir une précision d'évaluation génétique au moins égale à celle obtenue avec les dispositifs actuels. Or la taille des noyaux de sélection cunicle est généralement faible (une à quelques centaines de femelles) et permet difficilement de générer autant d'individus en contrôle. De plus, les populations de référence devront être renouvelées fréquemment pour préserver la qualité de l'estimation des valeurs génomiques et cela d'autant plus que l'intervalle de génération est très court chez le lapin. Le coût d'un génotypage était encore relativement élevé pour le lapin en 2017 (120 euros). Chez les bovins laitiers la mise en place de la sélection génomique, en se substituant à un testage sur descendance très coûteux (40 000 euros par candidat mâle testé en France), a permis de réaliser des économies considérables couvrant les frais de génotypage. Le gain le plus intéressant est la réduction d'intervalle de génération avec une diminution de cinq années par rapport au schéma basé sur le testage sur descendance. Actuellement, chez le lapin, le seul gain de progrès génétique espéré par la sélection génomique couvrira difficilement ces coûts. On peut toutefois espérer une baisse des prix du génotypage ou l'utilisation de puces dédiées à faible densité, et donc moins coûteuses, dans un avenir proche. La valeur marchande d'un reproducteur de cette espèce est faible mais, compte tenu de l'organisation pyramidale de la production cunicle et du pouvoir de diffusion de l'espèce, le progrès génétique réalisé dans les noyaux de sélection de dimension limitée se diffuse

rapidement et à grande échelle. Bien qu'il n'existe à ce jour aucune étude économique pour la chiffrer, la sélection génomique pour la résistance aux maladies du lapin s'annonce très intéressante pour la filière, compte tenu de la sensibilité de cette espèce aux pathologies.

7. Projets et perspectives

La disponibilité de la puce SNP Affymetrix 200K ouvre de nouvelles perspectives pour la connaissance du déterminisme génétique des caractères d'intérêt et pour l'amélioration génétique du lapin. Les projets dans ce domaine s'orientent préférentiellement vers les caractères les plus coûteux ou difficiles à mesurer, la mesure du phénotype portant seulement sur les animaux de la population de référence. Les caractères retenus pour ces projets sont la résistance aux maladies qui nécessite l'inoculation des animaux et l'efficacité alimentaire qui nécessite un enregistrement individuel des quantités d'aliment ingérées.

Le projet RELAPA (génomique pour la Résistance des LAPins à la Pasteurellose), co-financé par l'interprofession CLIPP, le Syselaf et l'institut Carnot Santé Animale, est le premier projet ayant pour but d'utiliser l'information génomique pour identifier des régions du génome associées à la résistance à la pasteurellose, et posant les bases de la sélection génomique pour ce type de caractères. Une population d'un millier de lapins représentative de populations commerciales françaises a été inoculée expérimentalement avec une souche de *Pasteurella multocida*. La réponse à l'infection a été finement caractérisée, et tous les lapins ont été génotypés avec la puce commerciale Affymetrix 200K. Les analyses en cours laissent présager l'existence d'un déterminisme génétique de la résistance à la Pasteurellose (Gunia *et al.*, 2017). Ces résultats obtenus dans des conditions d'infection expérimentale confirment

ceux déjà obtenus dans des conditions d'infection naturelle (Eady *et al.*, 2007 ; Gunia *et al.*, 2015).

Un second projet nommé Microrabbits a été lancé par l'INRA en 2014 et se poursuit dans le cadre du programme Européen H2020 « Feed-a-Gene ». Ce projet est fondé sur un protocole d'adoptions croisées entre une lignée sélectionnée pour l'efficacité alimentaire et une lignée témoin non sélectionnée. Trois cents lapereaux de chaque lignée ont été contrôlés pour leur croissance et leur consommation d'aliment entre le sevrage et 63 jours d'âge, puis génotypés avec la puce Affymetrix 200 K. Des études de recherche de QTL vont permettre d'identifier les régions du génome du lapin impliquées dans l'efficacité alimentaire. Parallèlement, un échantillon de contenu caecal a été collecté sur chacun des lapereaux. La composition du microbiote intestinal des animaux sera décrite par la méthode du séquençage de la région variable du gène de l'ARNr 16S qui permet d'identifier et d'évaluer la proportion des différentes familles microbiennes (Combes *et al.*, 2011). Les objectifs du projet sont de déterminer la part relative de la variabilité de l'efficacité alimentaire expliquée par le microbiote, transmis par la mère, et celle expliquée par le génotype de l'hôte pour proposer des critères et des méthodes afin de sélectionner conjointement l'hôte et son microbiote.

Au-delà des caractères d'efficacité alimentaire et de résistance à la pasteurellose, les projets de génomique pourront s'étendre aux caractères maternels (fertilité, productivité numérique, qualités maternelles contribuant à la survie du jeune) car leur importance économique est forte et leur héritabilité est généralement faible. La sélection génomique de ces caractères a déjà été mise en place pour les mêmes raisons dans les races porcines françaises (Landrace Français en 2017 et Large White en 2017). Elle permet des gains de précision de 30 à 50 %

pour des caractères comme la prolificité des truies (Bouquet *et al.*, 2017).

Le lapin est également très largement utilisé pour les recherches biomédicales et l'industrie biopharmaceutique. Le marché Européen de la production d'anticorps de lapin est estimé à trois milliards d'euros tandis que plus de 400 000 lapins sont utilisés comme animaux de laboratoire chaque année en Europe. Le lapin est en effet un très bon modèle pour certaines maladies humaines (hyperglycémie, athérosclérose, obésité, asthme, tuberculose) en raison d'une plus forte proximité génétique et embryologique avec les primates que les rongeurs. L'utilisation des outils de génomique va permettre une meilleure connaissance du déterminisme génétique de ces maladies et doit contribuer à l'élaboration de nouveaux traitements thérapeutiques.

Conclusion

Le lapin est véritablement entré dans l'ère de la génomique avec le séquençage de son génome, qui a ouvert la voie à des travaux permettant de mieux comprendre l'histoire évolutive de cette espèce. Les gènes caractérisant le pelage sont les mieux connus chez le lapin, d'autres gènes affectant la croissance, la reproduction et la résistance aux troubles digestifs ont pu être caractérisés depuis 2010. La création d'une puce à 200 000 marqueurs SNP pour le lapin en 2016 marque un second tournant pour l'espèce. Cet outil va permettre d'approfondir la connaissance des gènes et régions du génome liés aux caractères d'intérêt et ouvre la porte à de nouvelles stratégies de sélection utilisant l'information génomique.

Remerciements

Les auteurs remercient Claire Rogel-Gaillard pour sa lecture attentive et les améliorations qu'elle a apportées à cet article.

Références

- Argente M.J., Merchán M., Peiró R., García M.L., Santacreu M.A., Folch J.M., Blasco A., 2010. Candidate gene analysis for reproductive traits in two lines of rabbits divergently selected for uterine capacity. *J. Anim. Sci.*, 88, 828-836.
- Bennett D.C., Lamoreux M.L., 2003. The color loci of mice – a genetic century. *Pigment Cell Res.*, 16, 333-344.
- Blott S., Kim J.J., Moisis S., Schmidt-Küntzel A., Cornet A., Berzi P., Cambisano N., Ford C., Grisart B., Johnson D., Karim L., Simon P., Snell R., Spelman R., Wong J., Vilkki J., Georges M., Farnir F., Coppieters W., 2003. Molecular dissection of a quantitative trait locus: a phenylalanine-to-tyrosine substitution in the transmembrane domain of the bovine growth hormone receptor is associated with a major effect on milk yield and composition. *Genetics*, 163, 253-266.
- Bouquet A., Canaple M., Brenaut P., Bellec T., Flatres-Grall L., Ligonesche B., Larzul C., 2017. Mise en place de la sélection génomique dans le schéma de sélection de la population Landrace Français. *J. Rech. Porcine*, 49, 31-36.
- Bultman S.J., Michaud E.J., Woychik R.P., 1992. Molecular characterization of the mouse agouti locus. *Cell*, 71, 1195-1204.
- Callou C., 2003. De la garenne au clapier: étude archéozoologique du lapin en Europe occidentale. *Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris*, 358p.
- Carneiro M., Afonso S., Gerales A., Garreau H., Bolet G., Boucher S., Tirczaz A., Queney G., Nachman M.W., Ferrand N., 2011. The genetic structure of domestic rabbits. *Mol. Biol. Evol.*, 28, 1801-1816.
- Carneiro M., Rubin C.J., Di Palma F., Albert F.W., Alföldi J., Barrio A.M., Pielberg G., Rafati N., Sayyab S., Turner-Maier J., Younis S., Afonso S., Aken B., Alves J.M., Barrell D., Bolet G., Boucher S., Burbano H.A., Campos R., Chang J.L., Duranthon V., Fontanesi L., Garreau H., Heiman D., Johnson J., Mage R.G., Peng Z., Queney G., Rogel Gaillard C., Ruffier M., Searle S., Villafuerte R., Xiong A., Young S., Forsberg-Nilsson K., Good J.M., Lander E.S., Ferrand N., Lindblad-Toh K., Andersson L., 2014. Rabbit genome analysis reveals a polygenic basis for phenotypic change during domestication. *Science*, 345, 1074-1079.
- Carneiro M., Hu D., Archer J., Feng C., Afonso S., Chen C., Blanco-Aguir J.A., Garreau H., Boucher S., Ferreira P.G., Ferrand N., Rubin Andersson L., 2017. Dwarfism and Altered Craniofacial Development in Rabbits Is Caused by a 12.1 kb Deletion at the HMGA2 locus. *Genetics*, 205, 955-965. DOI: 10.1534/genetics.116.196667
- Clop A., Marcq F., Takeda H., Pirotin D., Tordoir X., Bibé B., Bouix J., Caiment F., Elsen J.M., Eycheenne F., Larzul C., Laville E., Meish F., Milenkovic D., Tobin J., Charlier C., Georges M., 2006. A mutation creating a potential illegitimate microRNA target site in the myostatin gene affects muscularity in sheep. *Nat. Genet.*, 38, 813-818.
- Chantry-Darmon C., Urien C., Hayes H., Bertaud M., Chadi-Taourit S., Chardon P., Vaiman D., Rogel-Gaillard C., 2005. Construction of a cytogenetically anchored microsatellite map in rabbit. *Mamm. Genome*, 16, 442-59. PubMed PMID: 16075371.
- Chantry-Darmon C., Urien C., de Rochambeau H., Allain D., Pena B., Hayes H., Grohs C., Cribiu E.P., Deretz-Picoulet S., Larzul C., Save J.C., Neau A., Chardon P., Rogel-Gaillard C., 2006. A first-generation microsatellite-based integrated genetic and cytogenetic map for the European rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) and localization of angora and albino. *Anim. Genet.*, 37, 335-341. PubMed PMID: 16879342.
- Chen S.Y., Zhang W.X., Zhang G.W., Peng J., Zhao X.B., Lai S.J., 2013. Case-control study and mRNA expression analysis reveal the MyD88 gene is associated with digestive disorders in rabbit. *Anim. Genet.*, 44, 703-710.
- Combes S., Fortun-Lamothe L., Cauquil L., Gidenne T., 2011. Piloter l'écosystème digestif du lapin : pourquoi, quand et comment ? *J. Rech. Cunicoles*, 14, 33-48.
- Diribarne M., Mata X., Chantry-Darmon C., Vaiman A., Auvinet G., Bouet S., Deretz S., Cribiu E., De Rochambeau H., Allain D., Guerin G., 2011. A Deletion In Exon 9 Of The LIPH Gene Is Responsible For The Rex Hair Coat Phenotype In Rabbits (*Oryctolagus Cuniculus*). *PloS ONE*, 6, e19281.
- Eady S.J., Garreau H., Gilmour A.R., 2007. Heritability of resistance of bacterial infection in meat rabbits. *Livest. Sci.*, 112, 90-98.
- Estellé J., Sastre Y., Merchán M., Peiró R., Santacreu M.A., Folch J.M., 2006. TIMP-1 as candidate gene for embryo survival in two divergent lines selected for uterine capacity in rabbits. *Mol. Reprod. Dev.*, 73, 678-684.
- Fontanesi L., 2016. The rabbit in the genomics era: applications and perspectives in rabbit biology and breeding. In: 11th World Rabbit Congress, Qingdao, China, 3-18.
- Fontanesi L., Tazzoli M., Beretti F., Russo V., 2006. Mutations in the melanocortin 1 receptor (MC1R) gene are associated with coat colours in the domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Anim. Genet.*, 37, 489-493.
- Fontanesi L., Forestier L., Allain D., Scotti E., Beretti F., Deretz-Picoulet S., Pecchioli E., Vernesi C., Robinson T.J., Malaney J.L., Russo V., Oulmouden A., 2010a. Characterization of the rabbit agouti signaling protein (ASIP) gene: transcripts and phylogenetic analyses and identification of the causative mutation of the nonagouti black coat colour. *Genomics*, 95, 166-175.
- Fontanesi L., Scotti E., Colombo M., Beretti F., Forestier L., Dall'Olio S., Deretz S., Russo V., Allain D., Oulmouden A., 2010b. A composite six bp in-frame deletion in the melanocortin 1 receptor (MC1R) gene is associated with the Japanese brindling coat colour in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *BMC Genet.*, 11, 59.
- Fontanesi L., Scotti E., Frabetti A., Fornasini D., Piccone A., Russo V., 2011. Identification of polymorphisms in the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) myostatin (MSTN) gene and association analysis with finishing weight in a commercial rabbit population. *Anim. Genet.*, 42, 339.
- Fontanesi L., Dall'Olio S., Spaccapaniccia E., Scotti E., Fornasini D., Frabetti A., Russo V., 2012a. A single nucleotide polymorphism in the rabbit growth hormone (GH1) gene is associated with market weight in a commercial rabbit population. *Livest. Sci.*, 147, 84-88.
- Fontanesi L., Mazzoni G., Bovo S., Frabetti A., Fornasini D., Dall'Olio S., Russo V., 2012b. Association between a polymorphism in the IGF2 gene and finishing weight in a commercial rabbit population. *Anim. Genet.*, 43, 651-652.
- Fontanesi L., Scotti E., Cisarova K., Di Battista P., Dall'Olio S., Fornasini D., Frabetti A., 2013. A missense mutation in the rabbit melanocortin 4 receptor (MC4R) gene is associated with finishing weight in a meat rabbit line. *Anim. Biotechnol.*, 24, 268-277.
- Fontanesi L., Vargiolu M., Scotti E., Latorre R., Faussone Pellegrini M.S., Mazzoni M., Asti M., Chiocchetti R., Romeo G., Clavenzani P., De Giorgio R., 2014. The KIT gene is associated with the English spotting coat locus and congenital megacolon in Checked Giant rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *PLoS One*, 9, e93750.
- Fontanesi L., Sparacino G., Utzeri V.J., Scotti E., Fornasini D., Dall'Olio S., Frabetti A., 2016. Identification of polymorphisms in the rabbit Growth Hormone Receptor (GHR) gene and association with finishing weight in a commercial meat rabbit line. *Anim. Biotechnol.*, 27, 77-83.
- Fu L., Yang Z.J., Chen S.Y., Wang J., Lai S.J., 2014. Investigation of JAK1 and STAT3 polymorphisms and their gene-gene interactions in nonspecific digestive disorder of rabbits. *Genetics*, 194, 8-14.
- García M.L., Peiró R., Argente M.J., Merchán M., Folch J.M., Blasco A., Santacreu M.A., 2010. Investigation of the oviductal glycoprotein 1 (OVGP1) gene associated with embryo survival and development in the rabbit. *J. Anim. Sci.*, 88, 1597-1602.
- Grobet L., Royo Martin L.J., Poncelet D., Pirotin D., Brouwers B., Riquet J., Scheberlein A., Dunner S., Ménéssier F., Massabanda J., Fries R., Hanset R., Georges M., 1997. A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-muscling phenotype in cattle. *Nature Genet.*, 17, 71-74.
- Gunia M., David I., Hurtaud J., Maupin M., Gilbert H., Garreau H., 2015. Resistance to infectious diseases is a heritable trait in rabbits. *J. Anim. Sci.*, 93, 5631-5638.
- Gunia M., Lantier F., Babilliot J.M., Balmisse E., Bed'hom B., Belmonte E., Bertagnoli S., Boucher S., Breton S., Chambellon E., Chaumeil T., Coisne F., Delaunay R., Fadeau A., Guitton E., Helies V., Hurtaud J., Jaret D., Kempf F., Lantier I., Lavillate S., Le Cren D., Lenoir G., Le Normand B., Marais C., Maupin

- M., Morin H., Poncet C., Pujol S., Robert R., Rossignol C., Ruesche J., Sarce F., Thiebot C., Helloin E., Garreau H., 2017. Premiers résultats du projet relapa : génomique pour la résistance génétique des lapins à la pasteurellose. *J. Rech. Cunicoles*, 17, 151-154.
- Hayes H., Rogel-Gaillard C., Zijlstra C., De Haan N.A., Urien C., Bourgeaux N., Bertaud M., Bosma A.A., 2002. Establishment of an R-banded rabbit karyotype nomenclature by FISH localization of 23 chromosome-specific genes on both G- and R-banded chromosomes. *Cytogenet. Genome Res.*, 98, 199-205. PubMed PMID: 12698004.
- Kambadur R., Sharma M., Smith T.P.L., Bass J.J., 1997. Mutations in myostatin (GDF8) in double-muscling Belgian Blue and Piedmontese cattle. *Genome Res.*, 7, 910-915.
- Kim K.S., Larsen N., Short T., Plastow G., Rothschild M.F., 2001. 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.
- Korstanje R., O'Brien P.C.M., Yang F., Rens W., Bosma A.A., Van Lith H.A., Van Zutphen L.F.M., Ferguson-Smith M.A., 1999. Complete homology maps of rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) and human by reciprocal chromosome painting. *Cytogenet. Cell Genet.*, 86, 317-322.
- Korstanje R., Gillissen G.F., Versteeg S.A., Van Oost B.A., Bosma A.A., Rogel-Gaillard C., Van Zutphen L.F.M., Van Lith, H.A., 2003. Mapping of rabbit microsatellite markers using chromosome-specific libraries. *J. Hered.*, 94, 161-169.
- Lagziel A., Lipkin E., Soller M., 1996. Association between SSCP haplotypes at the bovine growth hormone gene and milk protein percentage. *Genetics*, 142, 945-951.
- Lindblad-Toh K., Garber M., Zuk O., Lin M.F., Parker B.J., Washietl S., Kheradpour P., Ernst J., Jordan G., Mauceli E., Ward L.D., Lowe C.B., Holloway A.K., Clamp M., Gnerre S., Alföldi J., Beal K., Chang J., Clawson H., Cuff J., Di Palma F., Fitzgerald S., Flicek P., Guttman M., Hubisz M.J., Jaffe D.B., Jungreis I., Kent W.J., Kostka D., Lara M., Martins A.L., Massingham T., Moltke I., Raney B.J., Rasmussen M.D., Robinson J., Stark A., Vilella A.J., Wen J., Xie X., Zody M.C.; Broad Institute Sequencing Platform and Whole Genome Assembly Team, Baldwin J., Bloom T., Chin C.W., Heiman D., Nicol R., Nusbaum C., Young S., Wilkinson J., Worley K.C., Kovar C.L., Muzny D.M., Gibbs R.A.; Baylor College of Medicine Human Genome Sequencing Center Sequencing Team, Cree A., DiHn H.H., Fowler G., Jhangiani S., Joshi V., Lee S., Lewis L.R., Nazareth L.V., Okwuonu G., Santibanez J., Warren W.C., Mardis E.R., Weinstock G.M., Wilson R.K.; Genome Institute at Washington University, Delehaunty K., Dooling D., Fronik C., Fulton L., Fulton B., Graves T., Minx P., Sodergren E., Birney E., Margulies E.H., Herrero J., Green E.D., Haussler D., Siepel A., Goldman N., Pollard K.S., Pedersen J.S., Lander E.S., Kellis M., 2011. A high-resolution map of human evolutionary constraint using 29 mammals. *Nature*, 478, 476-482.
- Liu Y.F., Zhang G.W., Xiao Z.L., Yang Y., Deng X.S., Chen S.Y., Wang J., Lai S.J., 2013. Single Nucleotide Polymorphisms of NLRP12 Gene and Association with Non-specific Digestive Disorder in Rabbit. *Asian-Australas J. Anim. Sci.*, 26, 1072-1079.
- Liu W.C., Chen S.Y., Jia X.B., Wang J., Lai S.J., 2014. Effects of variants in proopiomelanocortin and neuropeptide y genes on growth, carcass, and meat quality traits in rabbits. *Asian-Australas J. Anim. Sci.*, 27, 609-615.
- Liu W.C., Zeng Y., Chen S.Y., Jia X. B., Lai S.J., 2017. The polymorphism and gene expression of chemokine receptor 6 is associated with digestive disorders in rabbits. *Indian J. Anim. Res.*, 51, 269-274.
- McPherron A.C., Lee S.J., 1997. Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 12457-12461.
- McPherron A.C., Lawler A.M., Lee S.J., 1997. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- superfamily member. *Nature*, 387, 83-90.
- Miller I., Rogel-Gaillard C., Spina D., Fontanesi L., de Almeida A.M., 2014. The rabbit as an experimental and production animal: from genomics to proteomics. *Curr Protein Pept Sci.*, 134-145.
- Peng J., Zhang G.W., Zhang W.X., Liu Y.F., Yang Y., Lai S.J., 2013. Rapid genotyping of mstn gene polymorphism using high-resolution melting for association study in rabbits. *Asian-Australas J. Anim. Sci.*, 26, 30-35.
- Peiró R., Merchán M., Santacreu M.A., Argente M.J., García M.L., Folch J.M., Blasco A., 2008. Identification of single-nucleotide polymorphism in the progesterone receptor gene and its association with reproductive traits in rabbits. *Genetics*, 180, 1699-1705.
- Peiró R., Herrler A., Santacreu M.A., Merchán M., Argente M.J., García M.L., Folch J.M., Blasco A., 2010. Expression of progesterone receptor related to the polymorphism in the PGR gene in the rabbit reproductive tract. *J. Anim. Sci.*, 88, 421-427.
- Rogel-Gaillard C., Piumi F., Billault A., Bourgeaux N., Save J.C., Urien C., Salmon J., Chardon P., 2001. Construction of a rabbit bacterial artificial chromosome (BAC) library: application to the mapping of the major histocompatibility complex to position 12q.1.1. *Mamm. Genome*, 12, 253-255.
- Rogel-Gaillard C., Chantry-Darmon C., Hayes H., 2008. Les données récentes sur le génome du lapin. *Biofutur*, 287, 28-31.
- Rogel-Gaillard C., Ferrand N., Hayes H., 2009. Rabbit. In: *Genome Mapping and Genomics in Domestic Animals*. Cockett N.E., Kole C. (Eds). Springer Berlin Heidelberg, 165-230.
- Sternstein I., Reissmann M., Maj D., Bieniek J., Brockmann G.A., 2014. A new single nucleotide polymorphism in the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) myostatin (MSTN) gene is associated with carcass composition traits. *Anim. Genet.*, 45, 4, 596-599.
- Sternstein I., Reissmann M., Maj D., Bieniek J., Brockmann G.A., 2015. A comprehensive linkage map and QTL map for carcass traits in a cross between Giant Grey and New Zealand White rabbits. *BMC Genet.*, 16, 16.
- Strychalski J., Brym P., Czarnik U., Gugolek A., 2015. A novel AAT-deletion mutation in the coding sequence of the BC02 gene in yellow-fat rabbits. *J. Appl. Genet.*, 56, 535-537.
- Tian R., Pitchford W.S., Morris C.A., Cullen N.G., Bottema C.D., 2010. Genetic variation in the beta, beta-carotene-9', 10'-dioxygenase gene and association with fat colour in bovine adipose tissue and milk. *Anim. Genet.*, 41, 253-259.
- Våge D.I., Boman I.A., 2010. A nonsense mutation in the beta-carotene oxygenase 2 (BCO2) gene is tightly associated with accumulation of carotenoids in adipose tissue in sheep (*Ovis aries*). *BMC Genet.*, 11, 10.
- 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.
- Wang J., Li G., Elzo M. A., Yan L., Chen S., Jia X., Lai S., 2015. A novel single nucleotide polymorphism of the POU1F1 gene associated with meat quality traits in rabbits. *Ann. Anim. Sci.*, 15, 611-620.
- Yamamoto T., Bishop R.W., Brown M.S., 1986. Deletion in cysteine-rich region of LDL receptor impedes transport to cell surface in WHHL rabbit. *Science*, 232, 1230-1237.
- Zhang G.W., Wang H.Z., Chen S.Y., Li Z.C., Zhang W.X., Lai S.J., 2011. A reduced incidence of digestive disorders in rabbits is associated with allelic diversity at the TLR4 locus. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 144, 482-486.
- Zhang W.X., Zhang G.W., Peng J., Lai S.J., 2012. The polymorphism of GHR gene associated with the growth and carcass traits in three rabbit breeds. In: *10th World Rabbit Congress*, 2012, Sharm El-Sheikh, Egypt, 75-78.
- Zhang G.W., Gao L., Chen S.Y., Zhao X.B., Tian Y.F., Wang X., Deng X.S., Lai S.J., 2013a. Single nucleotide polymorphisms in the FTO gene and their association with growth and meat quality traits in rabbits. *Gene*, 527, 553-557.
- Zhang G.W., Zhang W.X., Chen S.Y., Yoshimura Y., Isobe N., Lai S.J., 2013b. Dectin-1 gene polymorphism is associated with susceptibility to nonspecific digestive disorders and cytokine expression in rabbits. *J. Anim. Sci.*, 91, 4051-4059.
- Zhang W.X., Zhang G.W., Peng J., Zhang J.L., Yang Y., Lai S.J., 2013c. A synonymous mutation in NOD2 gene was significantly associated with non-specific digestive disorder in rabbit. *Gene*, 516, 193-197.

Résumé

L'évolution récente des technologies de séquençage et l'apport de la génomique a révolutionné nos connaissances sur les génomes et leurs polymorphismes, et permis d'élaborer des outils de génotypage qui accélèrent l'identification de polymorphismes causaux et contribuent à améliorer significativement le progrès génétique réalisé chez certaines espèces d'élevage, en particulier les bovins laitiers. Le séquençage complet du génome du lapin réalisé par le « Broad Institute » (Boston, USA), avec l'appui d'un consortium international auquel a contribué l'INRA, a été publié en 2014. Les résultats obtenus ont apporté un éclairage nouveau sur l'évolution et la domestication du lapin. En 2016, dans le cadre d'un projet Européen (COST Action TD1101 « A Collaborative European Network on Rabbit Genome Biology – RGB-Net »), une puce de génotypage avec 200000 SNP (« Single-Nucleotide Polymorphism ») a été développée, permettant de renouveler les approches de génétique chez le lapin. L'objet de cette synthèse est de faire le point sur les connaissances relatives au génome du lapin et d'établir un inventaire des gènes ou régions génomiques liés à certaines fonctions ou caractères d'intérêt dans cette espèce. Nous décrivons ici le principe des outils (cartes génétiques, puces SNP, séquençage) et des méthodes (détection de QTL, approche gènes candidats, identification de mutations causales) qui ont déjà été appliqués chez le lapin. Nous illustrons les perspectives d'utilisation des outils maintenant disponibles pour la sélection avec deux projets de recherche portant sur la résistance aux maladies et l'efficacité alimentaire. Une réflexion prospective sur la sélection génomique est également proposée.

Abstract

The genomics of the rabbit: advances, applications and prospects

The last development of sequencing technologies and of novel genomic approaches have revolutionized our knowledge of livestock genomes and have significantly improved the selection of some domestic species, especially dairy cattle. With the full sequencing of the rabbit genome, achieved by the Broad Institute (Boston, USA), together with the development of a commercial high-density SNP (single-nucleotide polymorphism) markers chip, achieved in 2016 in the frame of a European project (COST Action TD1101 "A Collaborative European Network on Rabbit Genome Biology – RGB-Net), the rabbit entered the genomic era. This aim of this review is to provide updated knowledge on the rabbit genome and to make an inventory of published genes or genomic regions associated with functions or traits of interest. We are describing here the principle of genomic tools (genetic maps, SNP chip, and sequencing) and methods (QTL detection, candidate gene analyses, and identification of causal mutations) already applied in the rabbit. These novel approaches give a new insight into the evolution and domestication of rabbits. We also describe two research projects based on these methodologies to investigate disease resistance and feed efficiency. A prospective view of the genomic selection (a new method based on high-density molecular information) is also proposed. This review was previously published in the Journées de la Recherche Cunicole congress in November 2017.

GARREAU H., GUNIA M., 2018. La génomique du lapin : avancées, applications et perspectives. INRA Prod. Anim., 31, 13-22.