



HAL
open science

Variabilité génétique du développement tissulaire. Apport des modèles génétiques

Gilles G. Renand, Pierre Sellier

► **To cite this version:**

Gilles G. Renand, Pierre Sellier. Variabilité génétique du développement tissulaire. Apport des modèles génétiques. *Productions Animales*, 1996, 9 (3), pp.212-216. hal-02685652

HAL Id: hal-02685652

<https://hal.inrae.fr/hal-02685652v1>

Submitted on 1 Jun 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.

pourraient par exemple être utilisés comme gènes marqueurs en sélection génétique sur la croissance musculaire. Il semblerait enfin intéressant de tenter d'établir un lien entre les travaux sur le développement musculaire

et sa réceptivité à des facteurs de croissance et les quelques gènes majeurs impliqués dans des défauts de qualité (gène halothane) ou des caractéristiques qualitatives du muscle (potentiel glycolytique, génotype culard).

G. RENAND,
P. SELLIER
INRA Station
de Génétique
Quantitative
et Appliquée 78352
Jouy-en-Josas Cedex

Variabilité génétique du développement tissulaire. Apport des modèles génétiques

Comme tout autre caractère zootechnique, la croissance musculaire observée au sein d'une même espèce varie considérablement d'un animal à l'autre. Les facteurs à l'origine de cette variabilité sont très nombreux.

Variabilité entre individus

Certains de ces facteurs, tels que l'âge de l'animal, son sexe, son régime alimentaire, etc, sont clairement identifiés et leurs effets peuvent être quantifiés. Leur étude permet d'analyser les mécanismes biologiques mis en jeu par l'animal en réponse à leurs variations. Toutefois, même avec un dispositif expérimental parfaitement maîtrisé, il subsiste une variabilité non négligeable entre individus soumis aux mêmes conditions de milieu, toutes choses étant égales par ailleurs. Cette variabilité entre individus (ou variabilité phénotypique) trouve son origine non seulement dans le patrimoine génétique des animaux, mais aussi dans les effets de tous les facteurs du milieu qui ne peuvent être ni identifiés, ni quantifiés, et qui interviennent dès la fécondation jusqu'au stade de la mesure expérimentale. La part relative de cette variabilité individuelle liée au déterminisme génétique est appréhendée par le coefficient d'héritabilité (h^2) égal au rapport de la variance génétique à la variance phénotypique (somme de la variance génétique et de la variance de milieu résiduelle).

La croissance musculaire dépend de l'expression d'un nombre élevé de gènes. Ceux-ci peuvent intervenir directement sur les mécanismes mis en jeu en modulant la durée et l'intensité des différentes transcriptions du message génétique. De plus, l'existence d'interactions entre fonctions biologiques implique qu'un nombre de gènes encore plus élevé est susceptible d'agir indirectement par leur action sur l'environnement cellulaire.

Origine de la variabilité génétique

La variabilité génétique trouve son origine dans l'existence d'une variabilité des messages transcrits au niveau d'un certain

nombre de gènes du fait de l'existence d'un polymorphisme moléculaire (au moins deux copies différentes ou allèles). Ce polymorphisme intervient sur la variabilité à travers l'amplitude des effets et la fréquence des différents allèles.

Modèle infinitésimal

Parmi tous les gènes qui peuvent intervenir sur l'expression d'un caractère, il suffit que certains soient polymorphes, même en nombre réduit, pour que l'ensemble des valeurs génétiques possibles présente une distribution proche de la normalité (figure 1). La génétique quantitative est fondée en règle générale sur un modèle polygénique infinitésimal qui suppose l'existence d'un nombre élevé de gènes, chacun ayant un effet de petite amplitude sur la valeur génétique finale. Dans un tel modèle, les valeurs génétiques se distribuent selon une loi normale.

Gènes majeurs

Toutefois il a été montré qu'un certain nombre de gènes pouvaient avoir un effet particulièrement marqué et pouvaient « expliquer » une part importante de la variabilité génétique d'un caractère. Ils ont été nommés gènes majeurs : la différence entre les individus homozygotes qui possèdent soit une double copie de l'allèle favorable au gène considéré, soit une double copie de l'allèle défavorable, peut être bien supérieure à l'écart-type phénotypique du caractère. Dans les espèces domestiques destinées à la production de viande, les gènes suivants ont été mis en évidence et éventuellement exploités : le gène du nanisme chez la poule (revue de Mérat 1990), le gène culard chez les bovins (revue de Ménissier 1982), le gène de la sensibilité à l'halothane (Ollivier *et al* 1975) et le gène de la « viande acide » (potentiel glycolytique du muscle très élevé, LeRoy *et al* 1990) chez le porc.

Variabilité génétique et sélection

L'exploitation de la variabilité génétique par les organismes de sélection consiste en fait à augmenter la fréquence des allèles favorables dans une population en ne retenant comme reproducteurs que les individus qui

présentent les meilleures valeurs génétiques individuelles. Pour les caractères liés à la croissance et à la composition corporelle, les valeurs relativement élevées des coefficients d'héritabilité ($h^2 > 0,30$) permettent d'expliquer les réponses significatives à la sélection pratiquée dans diverses populations sans pour autant qu'il soit possible d'expliquer les raisons de ces réponses au niveau moléculaire : quels allèles de quels gènes ? L'existence d'un gène majeur permet d'obtenir une réponse encore plus rapide si son effet est vraiment très marqué. Dans le cas d'un gène majeur à effet plus discret, une réponse accrue peut être obtenue si le gène peut être sélectionné directement (gène connu et allèles facilement détectables) ou sélectionné indirectement à l'aide d'un gène marqueur (gène lié dont les allèles sont facilement détectables).

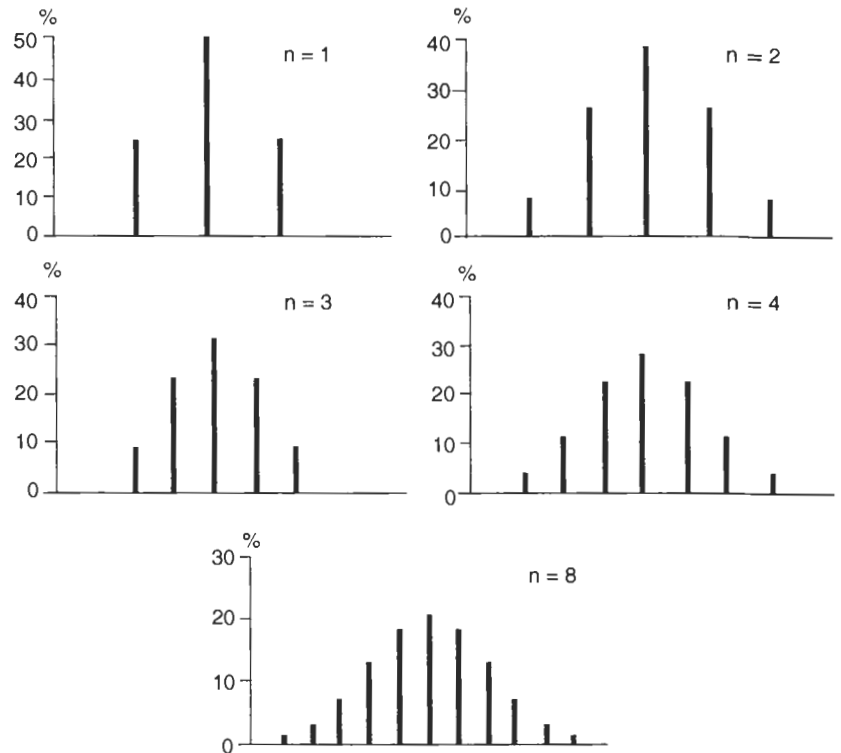
Prédiction des différences génétiques à partir des paramètres génétiques

Les corrélations génétiques entre caractères trouvent leur origine dans le fait que des gènes peuvent intervenir directement ou indirectement dans l'expression de plusieurs fonctions (effets pléiotropiques). Dans des populations soumises à la sélection, les corrélations génétiques sont également dues à l'existence de déséquilibres de liaison entre gènes : soit parce qu'il existe une liaison physique suffisamment étroite pour ne pas être systématiquement détruite par les recombinaisons chromosomiques, soit parce que la sélection ou la dérive génétique a modifié simultanément les fréquences alléliques de gènes a priori indépendants.

La prédiction des modifications possibles dans une population par la sélection des reproducteurs nécessite l'estimation des paramètres génétiques (coefficients d'héritabilité et corrélations génétiques) du caractère étudié et des composantes de la fonction biologique mise en jeu. Il est également possible de prédire les réponses corrélatives sur divers caractères non pris en compte dans la sélection grâce à l'estimation des variabilités génétiques conjointes de ces différents caractères. Cette démarche a été choisie pour connaître les éventuelles modifications des caractéristiques du muscle à la suite d'une sélection visant à accroître la croissance musculaire chez les bovins. En effet, ces caractéristiques musculaires à l'abattage étant en relation avec les qualités de la viande, il est important de savoir si la poursuite ou l'intensification de la sélection sur la croissance musculaire peut avoir des conséquences (favorables ou défavorables) dans nos races à viande spécialisées.

Deux expériences, soutenues par le programme « Agriculture-Demain », ont été menées en collaboration étroite avec le Laboratoire Croissance et Métabolisme des Herbivores. La première a porté sur 147 taurillons issus de 15 pères contrôlés sur descendance

Figure 1. Distribution des valeurs génétiques possibles pour un caractère en fonction du nombre de gènes (n) qui déterminent ce caractère (chaque gène possède 2 allèles de même fréquence, à effets additifs et égaux).

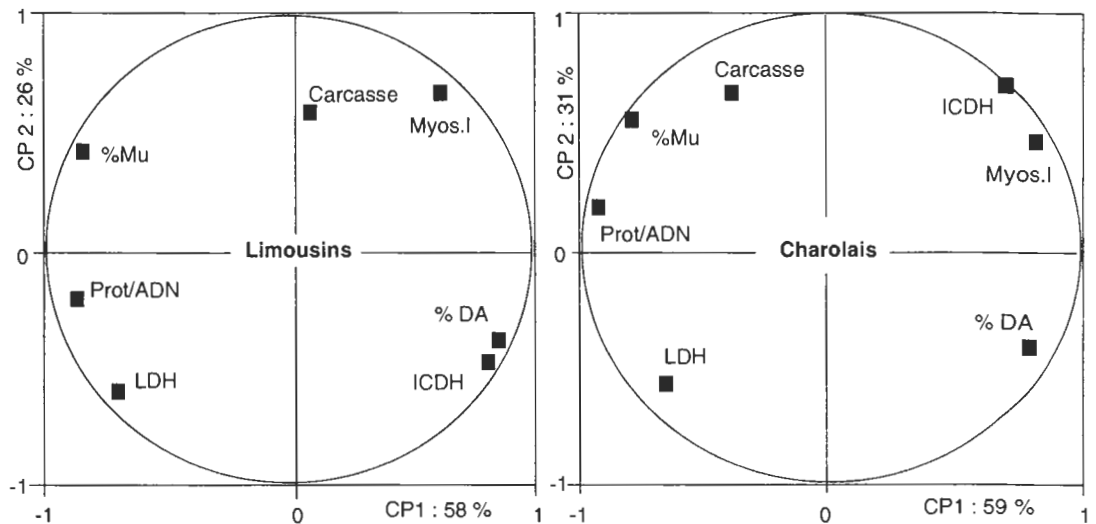


par une unité de sélection en race Limousine. La deuxième est actuellement réalisée en race Charolaise sur le domaine expérimental de Bourges (expérience « Vachotron II ») où, pour l'instant, 318 taurillons issus de 60 pères ont été contrôlés. Dans ces deux expériences, les performances de croissance et d'abattage ont été étudiées simultanément avec les caractéristiques musculaires suivantes : teneur en ADN et rapport protéines/ADN, activités enzymatiques du métabolisme glycolytique (LDH) et du métabolisme oxydatif (ICDH), type contractile avec la proportion de chaînes lourdes de la myosine de type I (lente). Malgré des effectifs relativement modestes, les deux expériences donnent des résultats proches sur la relation entre le type de fibres et la composition corporelle : la proportion de fibres rapides et glycolytiques augmente avec le rapport muscle/gras (Renand *et al* 1994 et 1995, figure 2).

Comparaison de sous-populations génétiquement distinctes

Pour étudier la croissance musculaire et les phénomènes biologiques qui lui sont associés, il est possible d'envisager non plus une approche quantitative de la variabilité mais une comparaison de deux échantillons d'individus qui se distinguent par des niveaux génétiques de croissance musculaire très différents. L'avantage d'une telle approche basée

Figure 2. Représentation des relations génétiques entre performances d'abattage (poids de la carcasse, %Mu : teneur en muscles et %DA : teneur en dépôts adipeux) et caractéristiques de différenciation du muscle long dorsal (rapport protéines/ADN, Myos.I : pourcentage de chaînes lourdes de la myosine de type I, ICDH : activité de l'isocitrate déshydrogénase et LDH : activité de la lactate déshydrogénase). Projection des variables sur les 2 premiers axes de l'analyse en composantes principales.



sur des moyennes et non pas des variances est de pouvoir travailler sur des effectifs de taille plus réduite. Il faut toutefois que la différence entre les deux échantillons soit nettement supérieure à la variabilité individuelle intra échantillon.

Comparaison de lignées sélectionnées divergentes

Ces deux échantillons peuvent être issus d'une expérience de sélection divergente dans deux lignées issues d'une même population initiale. Les différences observées peuvent être considérées a priori comme des réponses corrélatives à la sélection pratiquée. Des précautions doivent être prises car les réponses (directes ou corrélatives) à la sélection dépendent des allèles présents dans la population initiale et de la taille des lignées expérimentales : il peut y avoir des dérives aléatoires des fréquences alléliques qui ne sont pas forcément répétables d'une expérience de sélection à l'autre. A moins qu'il existe un gène à effet majeur en ségrégation dans la population initiale, les différences observées entre lignées résultent du cumul d'un nombre important d'allèles favorables sans qu'il soit possible de les identifier. De plus, cette démarche est forcément limitée car la comparaison des réponses corrélatives sur deux caractères distincts ne permet pas de conclure sur les relations entre ceux-ci : chacun d'eux ne peut être que rapporté au critère de sélection. Ces expériences étant forcément longues à mettre en place, il est difficile de les répéter pour étudier un nouveau critère de sélection.

Comparaison de races ou de souches

Pour s'affranchir de cette contrainte très forte liée à la réalisation préalable d'une expérience de sélection visant à créer une diffé-

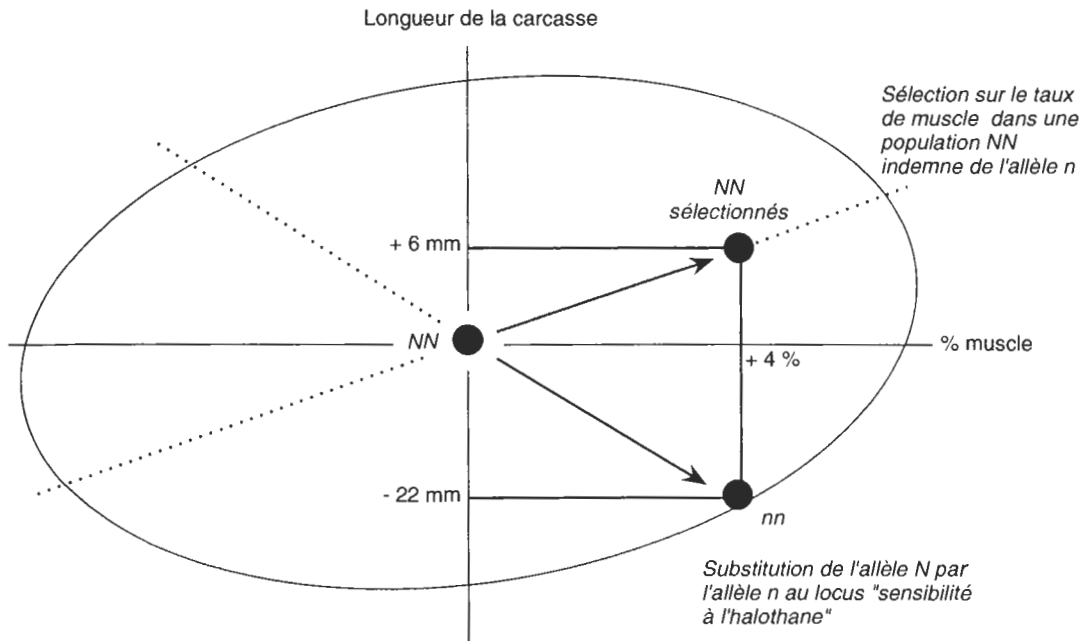
rence sur un caractère donné, les échantillons sont parfois choisis dans des races ou des souches déjà existantes qui se distinguent nettement quant à leur performances de croissance ou de composition corporelle. Même s'il est possible de procéder à une description minutieuse des différences, leur interprétation reste problématique puisque chaque race ou souche résulte d'un processus de sélection différent à partir de populations initiales différentes. Il est ainsi difficile d'établir une relation entre les divers caractères contrôlés : ils peuvent avoir évolué différemment en réponse à des critères de sélection différents. Les différences observées risquent d'être d'une utilité limitée pour prédire l'évolution des composantes de la croissance et des caractères associés si une sélection est appliquée dans une population.

Comparaison de génotypes différents pour un gène majeur

Enfin, il est possible d'utiliser des animaux qui se distinguent par des génotypes différents pour un gène majeur en comparant les homozygotes extrêmes. Dans ce cas, l'étude détaillée des fonctions biologiques impliquées doit permettre la mise en évidence du gène et de la mutation responsable du polymorphisme. Ce type d'analyse nécessite la localisation de la région du génome impliquée à l'aide d'études de ségrégation conjointe du gène majeur et de gènes marqueurs afin de restreindre le champ des gènes candidats possibles. Cette double approche a permis de mettre en évidence la mutation à l'origine de la sensibilité à l'halothane chez le porc (gène codant pour le récepteur de la ryanodine, Fujii *et al* 1991) et les mutations responsables du nanisme chez la poule (gène codant pour le récepteur de l'hormone de croissance, Burnside *et al* 1991). La recherche des gènes res-

On peut mettre en évidence les mécanismes d'expression de la croissance musculaire en comparant des populations génétiquement très différentes.

Figure 3. Représentation des effets d'un gène majeur (sensibilité à l'halothane) et de ceux d'une sélection du taux de muscle chez le porc, sur ce taux et sur la longueur de la carcasse (génotype normal : NN, génotype sensible : nn).



ponsables de la « viande acide » chez le porc et de l'hypertrophie musculaire chez les bovins est en cours grâce à l'établissement des cartes génétiques chez ces deux espèces. Le premier a été localisé sur le chromosome 15 du porc (Milan *et al* 1995) et le second sur le chromosome 2 des bovins (Charlier *et al* 1995).

Le gène majeur étudié peut avoir des effets pléiotropiques sur différents caractères qui induisent des relations entre ces derniers lorsqu'on compare les génotypes, mais ces relations peuvent être différentes des relations dues à la variabilité polygénique. A titre d'illustration, chez le porc, l'animal homozygote au gène de sensibilité à l'halothane (nn) présente une teneur en muscles plus élevée (+4 %) et une carcasse plus courte (-22 mm) que l'animal homozygote (NN), alors que les valeurs des corrélations génétiques estimées montrent qu'une sélection

pour accroître la teneur en muscles de 4 % doit simultanément accroître la longueur de la carcasse de 6 mm (Tibau i Font et Ollivier 1984, Gueblez *et al* 1995, figure 3). Ainsi, si l'effet d'un gène à effet majeur peut être précisément décrit, il est imprudent d'extrapoler systématiquement les résultats obtenus pour expliquer la variabilité génétique dans une population donnée.

En conclusion, si la comparaison de sous-populations génétiquement distinctes ainsi que l'étude des modes d'action de certains facteurs de variation du milieu, sont d'un intérêt indéniable pour mettre en évidence les mécanismes mis en jeu dans l'expression de la croissance musculaire, seule l'estimation des paramètres génétiques des composantes de cette croissance musculaire permet de quantifier leur possible évolution lors d'un processus de sélection dans une population.

Mais, dans les populations sélectionnées, l'estimation des paramètres génétiques reste indispensable pour prédire l'évolution des performances.

Références bibliographiques

Burnside J., Shuenn S.L., Cogburn L.A., 1991. Molecular cloning of the chicken growth hormone receptor complementary deoxyribonucleic acid : mutation of the gene in sex-linked dwarf chicken. *Endocr.*, 128, 3183-3192.

Charlier C., Coppieters W., Farnir F., Grobet L., Leroy P.L., Michaux C., Mni M., Schwens A., Vanmanshoven P., Hanset R., Georges M., 1995. The *mh* gene causing double-muscling in cattle maps to bovine Chromosome 2. *Mammalian Genome*, 6, 788-792.

Fujii J., Otsu K., Zorgato F., DeLeon S., Khanna V.K., Weiler J.E., O'Brien P.J., MacLennan D.H., 1991. Identification of a mutation in porcine ryanodine receptor associated with malignant hyperthermia. *Science*, 253, 448-451.

Gueblez R., Pabœuf F., Sellier P., Bouffaud M., Boulard J., Brault D., Le Tiran M.H., Petit G., 1995. Effet du génotype halothane sur les performances d'engraissement, de carcasse et de qualité de la viande du porc charcutier. *Journées Rech. Porcine en France*, 27, 155-164.

LeRoy P., Naveau J., Elsen J.M., Sellier P., 1990. Evidence for a new major gene influencing meat quality in pigs. *Genet. Res.*, 55, 33-40.

Ménissier F., 1982. Present state of knowledge about the genetic determination of muscular hypertrophy or the double muscled trait in cattle. *Current Topics Vet. Med. Anim. Sci.*, 16, 387-428.

Mérat P., 1990. Effets associés et utilisation de gènes majeurs réduisant la taille chez la poule domestique. *INRA Prod. Anim.*, 3, 151-158.

Milan D., LeRoy P., Woloszyn N., Caritez J.C., Elsen J.M., Sellier P., Gellin J., 1995. The RN locus for meat quality maps to pig chromosome 15. *Genet. Sel. Evol.*, 27, 195-199.

Ollivier L., Sellier P., Monin G., 1975. Déterminisme génétique du syndrome d'hyperthermie maligne chez

le porc de Piétrain. *Ann. Génét. Sél. Anim.*, 7, 159-166.

Renand G., Berge P., Picard B., Robelin J., Geay Y., Krauss D., Ménissier F., 1994. Genetic parameters of beef production and meat quality traits of young Charolais bulls progeny of divergently selected sires. 5th Worl Congress Genet. applied Livest. Prod., 19, 446-449.

Renand G., Jurie C., Robelin J., Picard B., Geay Y., Ménissier F., 1995. Genetic variability of muscle biological characteristics of young Limousin bulls. *Genet. Sel. Evol.*, 27, 287-298.

Tibau i Font J., Ollivier L., 1984. La sélection en station chez le porc. *Bull. Tech. Dép. Génét. Anim.* n° 37, INRA, Versailles, 69 p.

N.C. STICKLAND
The Royal Veterinary
College, University of
London, London, U.K.

Rôles de la génétique et de l'environnement dans la variabilité du développement musculaire chez le porc et le cobaye

Dans de nombreuses espèces et notamment chez le porc, les souches à croissance rapide se caractérisent par un nombre plus important de fibres musculaires que les souches à croissance lente. Une étude récente sur la variabilité intra population du développement musculaire chez le porc (Dwyer *et al* 1993) montre que le taux de croissance journalier jusqu'à 25 kg de poids vif est corrélé avec le poids à la naissance, mais pas avec le nombre de fibres des muscles. Par contre, de 25 à 80 kg de poids vif, le taux de croissance journalier est corrélé avec le nombre de fibres musculaires, mais pas avec le poids à la naissance. De plus, au cours de cette période, il existe une corrélation significative entre l'efficacité alimentaire et le nombre de fibres musculaires. Le nombre de fibres musculaires est déterminé au cours de la vie fœtale avant la naissance et résulte des processus de différenciation myogénique en terme de générations primaire et secondaire de myofibrilles. La connaissance de ces

processus est déterminante pour identifier les facteurs susceptibles de contrôler le nombre de fibres à la naissance.

Les fibres musculaires se développent avant la naissance en deux populations distinctes. Les fibres primaires résultent de la fusion des myoblastes à un stade très précoce et fournissent une trame pour la formation d'une population plus importante de myotubes secondaires. Les techniques de révélation histo-chimique de l'activité ATPasique permettent de classer les fibres primaires en fibres de type lent et les fibres secondaires en fibres de type rapide (photo 2). Au cours du développement fœtal tardif et d'une partie de la croissance post-natale, certaines fibres secondaires deviennent de type lent et ainsi apparaissent des faisceaux de fibres lentes (provenant chacun d'une seule fibre primaire) entourés de fibres rapides (photo 1). Cet agencement en faisceaux de fibres persiste au cours de la croissance post-natale du porc et, en consé-

Photo 1

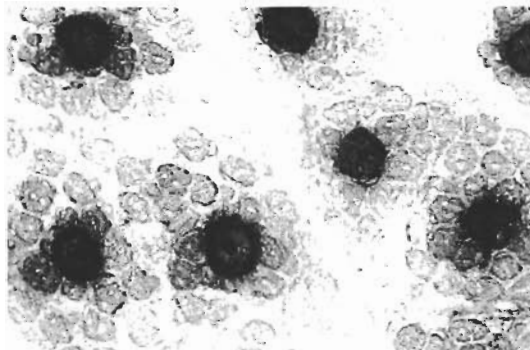
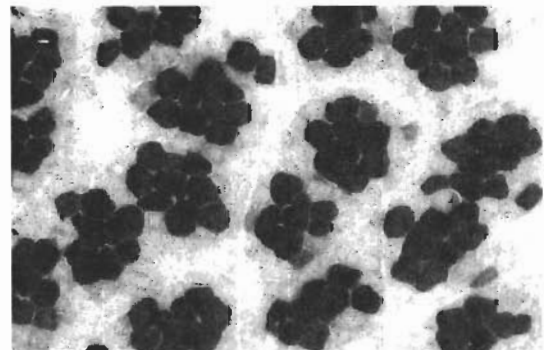


Photo 2



Coupe transversale de muscle de porc à un stade fœtal (photo 1) et à la taille commerciale (photo 2). Activité actomyosine ATPasique révélée après pré-incubation à pH basique permettant de révéler les fibres de type rapide.