HAL
open science

Etablissement et utilisation de la carte génétique porcine

Jean Pierre Bidanel, Michel Bonneau, Patrick Chardon, Jean Michel Elsen, Joel Gellin, Pascale P. Le Roy, Denis Milan, Louis Ollivier

To cite this version:

Jean Pierre Bidanel, Michel Bonneau, Patrick Chardon, Jean Michel Elsen, Joel Gellin, et al.. Etablissement et utilisation de la carte génétique porcine. Productions Animales, 1996, 9 (4), pp.299-310. 10.20870/productions-animales.1996.9.4.4063 . hal-02694853

HAL Id: hal-02694853

https://hal.inrae.fr/hal-02694853v1

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.

INRA Prod. Anim.,
1996, 9 (4), 299-310

J.P. BIDANEL[1], M. BONNEAU[2], P. CHARDON[3], J.M. ELSEN[4], J. GELLIN[5], P. LE ROY[1], D. MILAN[5], L. OLLIVIER[1]

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

(2) INRA Station de Recherches Porcines 35590 Saint-Gilles

(3) INRA Laboratoire de Radiobiologie Appliquée 78352 Jouy-en-Josas Cedex

(4) INRA Station d'Amélioration Génétique des Animaux 31326 Castanet-Tolosan Cedex

(5) INRA Laboratoire de Génétique Cellulaire 31326 Castanet-Tolosan Cedex

Etablissement et utilisation de la carte génétique porcine

Les progrès de la génétique moléculaire ont permis de développer depuis quelques années des cartes génétiques dans les principales espèces d'animaux d'élevage. Ces cartes génétiques permettent aujourd'hui de détecter et de localiser de façon systématique les principaux gènes influençant les caractères d'intérêt économique. La connaissance de ces gènes permettra notamment d'introduire des allèles favorables dans les populations qui en sont dépourvues et, combinée à l'information sur les performances des animaux, d'améliorer l'efficacité de la sélection.

Des développements nouveaux en matière de gestion et d'amélioration génétique des espèces animales d'intérêt économique sont apparues depuis quelques années avec les progrès de la biologie moléculaire. Si les perspectives d'utilisation des techniques de transgénèse (Houdebine 1990, 1991) semblent aujourd'hui encore lointaines, les premières applications des travaux de cartographie des génomes animaux commencent d'ores et déjà à voir le jour. L'objet de cet article est de faire le point sur l'état d'avancement et les perspectives d'application des travaux réalisés dans ce domaine de recherche extrêmement actif.

Une première partie concerne les méthodes d'établissement des cartes génétiques. Après un rappel des principes généraux de la cartographie génétique, l'état d'avancement de la carte génétique porcine est présenté. Différentes perspectives d'utilisation des cartes génétiques sont ensuite évoquées, à savoir la détection, la localisation et l'identification de locus à effets quantitatifs (ou QTL = Quantitative Trait Locus) et la prise en compte de l'information apportée par les marqueurs dans les programmes d'amélioration génétique. Enfin, les principaux programmes de recherche utilisant la carte génétique porcine actuellement en cours à l'INRA sont évoqués.

Résumé

Des programmes de cartographie des génomes des principales espèces animales d'intérêt économique se sont développés depuis quelques années. Cet article fait le point sur l'état d'avancement et les perspectives d'utilisation de la carte génétique porcine. Après une présentation des principes généraux de la cartographie génétique, les résultats des principaux programmes de cartographie du génome porcin sont présentés. Différentes perspectives d'utilisation des cartes génétiques sont ensuite évoquées. Les possibilités et les modalités d'utilisation des marqueurs génétiques pour la détection et la localisation de locus à effets quantitatifs (QTL) sont présentées. L'intérêt de la cartographie comparée pour l'identification des QTL est illustré à partir de l'exemple du système majeur d'histocompatibilité. Quelques perspectives d'utilisation de l'information apportée par les marqueurs dans les programmes d'amélioration génétique (introgression d'un gène, sélection assistée par marqueurs) sont ensuite évoquées. Enfin, les principaux programmes de recherche utilisant la carte génétique porcine actuellement en cours à l'INRA (programmes de localisation de gènes RN et MU, programme de recherche des QTL responsables de la variabilité génétique entre les races Meishan et Large White) sont présentés.

1 / Méthodes d'analyse du génome

1.1 / Principes généraux de cartographie du génome

Une carte est une représentation du génome. La *carte physique* permet de localiser les gènes sur les chromosomes sur la base de repères visibles. La *carte génétique* permet quant à elle de situer les gènes les uns par rapport aux autres sur une échelle de dis-

tance basée sur la fréquence des recombinaisons entre chromosomes homologues lors de la gamétogénèse. L'établissement d'une carte génétique comporte 3 grandes étapes, qui peuvent se chevaucher (Gellin et Chevalet 1994) : 1) la constitution d'un réseau homogène et assez dense de marqueurs génétiques polymorphes (présentant plusieurs allèles en ségrégation) ; 2) la mise en évidence et la localisation de gènes ; 3) la caractérisation de ces gènes (détermination de la structure moléculaire et de la fonction biologique). Chez l'homme, les gènes recherchés sont notamment ceux responsables des quelque 5 000 maladies génétiques recensées à l'heure actuelle. Chez les animaux d'élevage ou les plantes cultivées, l'objectif est de mettre en évidence les gènes contribuant de façon importante à la variabilité des caractères d'intérêt économique.

a / Etablissement d'un réseau de marqueurs

L'objectif est d'obtenir un ensemble de locus marqueurs polymorphes et répartis de façon homogène sur l'ensemble du génome et délimitant autant de groupes de liaison que de chromosomes. Le niveau des liaisons entre marqueurs est quantifié par une distance génétique calculée à partir de la fréquence des recombinaisons (ou crossing-overs) qui se produisent entre les chromosomes homologues lors de la gamétogénèse. L'unité de distance est le Morgan (M), qui représente la distance sur laquelle, en moyenne, une recombinaison intervient chaque fois qu'un gamète est produit. On considère actuellement (Ollivier *et al* 1995, Rohrer *et al* 1996) que la longueur du génome porcin est comprise entre 2 000 et 3 000 centimorgans ou cM (1 M = 100 cM).

L'établissement d'une carte génétique nécessite tout d'abord de disposer d'une collection d'ADN génomique d'un certain nombre de familles appelées « familles de référence » afin de fournir à toutes les équipes de recherche impliquées dans le projet de cartographie un matériel de travail commun. L'étape suivante est la production de marqueurs. Un polymorphisme important, une répartition régulière sur l'ensemble du génome, ainsi que la facilité et les possibilités de les caractériser à grande échelle constituent les principales qualités recherchées en vue de constituer un réseau de marqueurs. Les microsatellites, séquences d'ADN constituées de répétitions en tandem de di – ou trinucléotides, sont actuellement les marqueurs les plus utilisés. Très nombreux et bien répartis sur le génome, les microsatellites présentent un polymorphisme important lié à une variation du nombre de répétitions du motif nucléotidique. Ce polymorphisme est mis en évidence en marquant les fragments d'ADN à l'aide d'éléments radioactifs ou de molécules fluorescentes, en les faisant migrer sur gel d'électrophorèse et en observant les différences de vitesse de migration liées aux variations de taille des fragments d'ADN. La lecture des gels peut être automatisée et permettre ainsi la réalisation de typages en grande série.

b / Etude de la position des gènes

La localisation physique des différents groupes de liaison est extrêmement utile pour déterminer le niveau de couverture de chaque chromosome par le réseau de marqueurs. Elle peut être réalisée par hybridation *in situ*, par hybridation cellulaire ou à partir d'un tri des chromosomes par cytométrie en flux. Dans la technique d'hybridation *in situ*, on utilise une sonde (séquence d'ADN que l'on cherche à localiser, marquée par radioactivité ou à l'aide d'une molécule fluorescente) qui s'associe à la séquence d'ADN complémentaire sur les 2 chromosomes homologues. Cette hybrida-

La Commission Spécialisée des Recherches Porcines de l'INRA rassemble des chercheurs de divers secteurs et départements de l'institut, des acteurs du développement et des professionnels de la filière porcine. Elle tient à intervalles réguliers des réunions sur des thèmes choisis qui visent à :
- susciter une réflexion commune entre chercheurs de l'INRA appartenant à des disciplines très diverses, mais qui ont en commun d'avoir le porc pour espèce de prédilection ;
- faciliter le dialogue entre les chercheurs de l'INRA et les utilisateurs des résultats de leurs études.

Les acteurs de la filière porcine en retirent une meilleure connaissance des travaux de l'INRA. La remontée d'information en provenance de personnes en contact direct avec les différents niveaux de la filière (alimentation animale, amélioration génétique, production, abattage, découpe et transformation des viandes) permet de mieux cerner les besoins prioritaires de la filière porcine en matière de recherche qui relèvent du domaine de compétence de l'INRA.

La tenue de ces réunions est souvent l'occasion de faire le point des connaissances sur un thème intéressant la filière porcine. Il nous a semblé pertinent de ne pas restreindre cette information au seul cercle des membres de la commission, mais de lui assurer au contraire une large diffusion auprès des utilisateurs des recherches de l'INRA. La revue Productions Animales est sans conteste le meilleur support pour atteindre cet objectif. Il est dans notre intention de soumettre régulièrement dans ses colonnes la synthèse ou le résumé des présentations faites au cours de ces réunions. Le premier thème que nous proposons dans ce numéro concerne les travaux en cours à l'INRA qui visent à établir la carte génétique du porc et à utiliser cette carte pour l'amélioration génétique du porc. Un deuxième thème vous sera proposé dans un avenir proche, qui concerne les interactions Nutrition - Pathologie chez le porc.

Michel Bonneau
Animateur de la Commission spécialisée des Recherches porcines

tion est ensuite mise en évidence sur un caryotype en métaphase par l'intermédiaire des éléments radioactifs ou des molécules fluorescentes.

Les techniques d'hybridation cellulaire reposent sur le fait que des lignées cellulaires obtenues par hybridation interspécifique (par exemple entre le porc et le hamster) tendent à ne retenir qu'un petit nombre de chromosomes de l'une des espèces. Si l'on dispose d'un panel de lignées cellulaires ayant retenu chacune un chromosome porcin différent, la lignée cellulaire avec laquelle il y a hybridation permet de déterminer le chromosome concerné. Outre les difficultés techniques liées aux remaniements chromosomiques dans les cellules hybrides, les possibilités d'utilisation de cette technique chez le porc sont à l'heure actuelle limitées par le fait que le panel d'hybrides cellulaires disponible est incomplet.

La variabilité de taille des chromosomes porcins rend possible leur séparation par un trieur de cellules utilisant la technique de cytométrie en flux. La collaboration des équipes INRA avec le groupe de G. Frelat (CEA), maîtrisant la cytométrie en flux, permet de disposer d'échantillons ne contenant chacun qu'un chromosome porcin et rend aisée l'assignation précise d'une séquence quelconque d'ADN (Schmitz *et al* 1992).

1.2 / Etat d'avancement de la carte génétique porcine

Deux projets indépendants de cartographie génétique du porc existent à l'heure actuelle. Le premier est le projet européen PiGMaP, financé par la Commission des Communautés Européennes (division Biotechnologie) entre 1991 et 1994, qui associe 19 laboratoires européens de 9 pays différents, un laboratoire australien et un laboratoire américain. Le second est un projet américain réalisé à Clay Center (Nebraska) par l'USDA (United States Department of Agriculture). On peut y ajouter une carte scandinave réalisée par des équipes suédoises et danoises participant par ailleurs au projet PiGMaP. Une première carte américaine a été publiée en janvier 1994 (Rohrer *et al* 1994), suivie de peu par les cartes scandinave (Ellegren *et al* 1994) et européenne (Archibald *et al* 1995, Yerle *et al* 1995) puis, très récemment, par une seconde version de la carte américaine, beaucoup plus complète (Rohrer *et al* 1996).

a / Les familles de référence

Dans tous les cas, les familles de référence ont été obtenues par croisement entre des races présentant des divergences importantes sur le plan phénotypique de façon à maximiser la variabilité génétique et à permettre d'observer le plus grand nombre possible de recombinaisons. Les croisements réalisés impliquent le Large White ou le Piétrain d'une part, des races chinoises (Meishan) ou des sangliers d'autre part. De façon plus précise, les familles européennes comprennent 26 grands-parents fondateurs F0, 18 parents F1 et 118 descendants F2, produits dans 5 pays différents : l'Allemagne, la France, les Pays-Bas, le Royaume-Uni et la Suède (Ollivier *et al* 1995). Les familles américaines comprennent 2 pères de race pure, 8 mères F1 et 94 descendants de type « backcross ». Enfin, la carte suédoise est basée sur 200 animaux F2 issus de 26 animaux F1 produits par 2 sangliers mâles et 8 truies de race Large White.

Les cartes génétiques porcines ont été établies sur des familles de référence obtenues par croisement entre races de phénotypes très différents.

b / Les cartes génétiques

Une comparaison des quatre cartes génétiques porcines publiées à ce jour figure dans le tableau 1. La première carte américaine (Rohrer *et al* 1994) et la carte européenne (Archibald *et al* 1995) couvrent des longueurs totales très voisines (1890 cM contre 1836 cM). La carte scandinave couvre une longueur beaucoup plus réduite (1065 cM). La première carte américaine présente un nombre de marqueurs nettement supérieur à celui de la carte européenne et est donc plus dense, avec un

Tableau 1. *Comparaison des cartes génétiques porcines publiées à ce jour.*

	Rohrer *et al* 1994	Ellegren *et al* 1994	Archibald *et al* 1995	Rohrer *et al* 1996
Longueur (cM)				
assignée	1 608	1 029	1 815	2 286
non assignée	282	36	21	-
totale	1 890	1 065	1 836	2 286
Chromosomes marqués	15	18	20	20
Nombre de marqueurs				
type I	15	60	81	46
type II	368	68	152	996
total	383	128	233	1 042
Intervalles ⩾ 20cM				
nombre	13	15	25	6
% de la carte	17,8	40,3	38,1	7,0

nombre d'intervalles supérieurs à 20 cM plus faible (13 contre 25), mais ne couvre que 14 autosomes. Un essai de synthèse des 3 cartes à partir des marqueurs communs montre que, si la carte scandinave est pour l'essentiel incluse dans la carte européenne, la combinaison des cartes européenne et américaine permet une amélioration sensible de la couverture du génome, puisque la longueur totale du génome couverte est alors de 2315 cM (Ollivier *et al* 1995).

La deuxième carte américaine (Rohrer *et al* 1996) présente une nouvelle localisation de l'essentiel des marqueurs des trois premières cartes et de 536 nouveaux marqueurs, soit au total 1042 locus pour une longueur totale du génome couverte de 2286 cM. La localisation physique de 123 marqueurs permet de montrer que cette nouvelle carte couvre entièrement les chromosomes 1, 2, 6, 7, 8, 13 et 16, avec toutefois un intervalle supérieur à 20 cM sur chacun des chromosomes 6 et 16. Malgré l'absence de localisation physique de marqueurs dans les régions télomériques (extrémités), les chromosomes 3, 4, 5, 9, 10, 17 et X peuvent également être considérés comme couverts de façon satisfaisante (malgré un intervalle supérieur à 20 cM sur le 17). La couverture des chromosomes 11, 12, 15 et 18 est difficile à évaluer compte tenu du peu de marqueurs localisés physiquement. La seule localisation physique sur le chromosome 11 indique malgré tout un déficit de marqueurs à l'extrémité du bras court. La région du chromosome 14 proche du centromère est également dépourvue de marqueurs.

Comme le signalent Ollivier *et al* (1995), ces cartes reposent sur un nombre relativement limité de méioses et restent donc relativement imprécises, avec des erreurs standard des taux de recombinaison au mieux égales à 4 cM. Cette précision réduite se traduit par des différences importantes de distances entre cartes. Ainsi, les distances entre marqueurs présentés dans la deuxième carte américaine sont en général nettement plus courtes que celles de la première carte américaine ou celles de la carte européenne. Seul un accroissement de la taille des familles de référence permettra d'améliorer la précision de l'estimation des distances entre marqueurs et d'ordonner de façon précise un ensemble de marqueurs très proches.

Des différences peuvent également traduire des différences de taux de recombinaison selon les populations étudiées, avec notamment, comme le suggère Ollivier (1995), une fréquence de crossing-overs peut-être plus élevée dans les populations sélectionnées de porcs domestiques que chez le sanglier. Les distances génétiques varient également de façon importante avec le sexe, les cartes femelles étant nettement plus longues que les cartes mâles (voir par exemple Archibald *et al* 1995), et la région chromosomique, avec des taux de recombinaison faibles à proximité des centromères et nettement plus élevés au niveau des télomères.

c / Les bases de données

La masse de données recueillie au cours des travaux de cartographie a nécessité le développement de bases de données permettant de gérer et de mettre rapidement cette information à la disposition d'un nombre important d'équipes de recherche. La base de données GEMMA, développée par le Laboratoire de Génétique Cellulaire de l'INRA, permet aux laboratoires de typage de gérer les informations sur les animaux, les stocks d'ADN, les marqueurs, les conditions expérimentales, la composition des gels d'électrophorèse (aide au choix automatisé des animaux et des marqueurs), de réaliser une reconnaissance automatique des allèles, de vérifier la conformité des résultats de typage avec les généalogies et de préparer les fichiers de données en vue des analyses de liaison ou de l'exportation vers les bases de données génétiques.

Les données de typage du programme PiGMaP sont centralisées dans la base de données ResPiG, gérée par l'Institut de Roslin (Edimbourg, Ecosse), qui effectue périodiquement des analyses de liaison et transmet les résultats aux laboratoires concernés. La base ResPiG n'est accessible qu'aux seuls laboratoires participant activement au typage des familles de référence PiGMaP. Une seconde base de données, PiGBASE, gérée conjointement par l'Institut de Roslin et l'Université d'Iowa (USA), contient les principaux résultats publiés sur la cartographie du porc, à savoir des informations sur les locus, les cartes génétiques et physiques, les références bibliographiques, les contacts avec différentes équipes de recherche, etc. Elle est publique et accessible sur WWW (World Wide Web) aux adresses suivantes : « http ://www.public.iastate.edu/~pigmap » ou « http ://www.ri.bbscr.ac.uk/pigmap/pigbase/pigbase.html ». Les données de la carte de l'USDA sont également disponible sur WWW à l'adresse : « http ://sol.marc.usda.gov/ ».

Enfin, une base de données interspécifique, MAP-GENA, est actuellement développée à l'INRA de façon à assurer la gestion de l'ensemble des données relevant des programmes de recherche de QTL et d'étude de la variabilité génétique des populations.

2 / Détection et localisation de gènes à effets quantitatifs

2.1 / Principes et méthodes classiques

Les gènes responsables de la variabilité génétique des caractères quantitatifs (souvent désignés par le sigle QTL pour « Quantitative Trait Locus ») ne sont en général pas connus. On suppose que cette variabilité génétique est due à un grand nombre de gènes à effets individuels faibles : c'est le modèle polygénique classiquement utilisé en génétique quantitative. Ce modèle présente un intérêt opération-

nel indéniable, mais ne reflète probablement que très rarement la réalité biologique. Des écarts à ce modèle polygénique sont connus dans la plupart des espèces d'élevage, certains caractères présentant une variabilité liée à la ségrégation d'un gène ayant un effet important sur le caractère, appelé gène majeur, et à d'autres gènes non identifiés qui sont à l'origine de la variabilité génétique non expliquée par l'existence d'une ségrégation au locus majeur et qualifiée de variabilité génétique résiduelle. On parle alors de déterminisme génétique mixte. Parmi les gènes majeurs connus, on peut citer le gène de la sensibilité à l'halothane ou le gène RN chez le porc, le gène de nanisme chez la poule, le gène culard chez les bovins et le gène Booroola chez les ovins.

Jusqu'à ces dernières années, deux types de démarche étaient utilisés pour tenter de mettre en évidence des effets de gènes individuels sur la variabilité génétiques des caractères quantitatifs. La première consistait à étudier les effets d'un « gène candidat » que l'on suppose impliqué dans le déterminisme génétique d'un caractère. C'est ainsi qu'a récemment été mis en évidence un effet du gène ESR (gène codant pour un récepteur aux œstrogènes) sur la prolificité des truies (Rothschild *et al* 1995). Cette approche reste malheureusement aléatoire dans la mesure où le nombre de gènes candidats est en général très élevé du fait de la complexité de la plupart des caractères d'intérêt économique. De plus, les effets mis en évidence ne sont *a priori* que des effets « apparents ». Il est ensuite nécessaire de vérifier que le gène candidat est bien le responsable de la variabilité mise en évidence et non pas un simple marqueur. La seconde démarche est basée sur l'étude de la distribution des caractères. Un écart à la normalité, une hétérogénéité des distributions entre familles ou une ségrégation se rapprochant des proportions mendéliennes constituent les principales sources d'information permettant de mettre en évidence un gène majeur en ségrégation. Dans le cas de données existantes, on cherche à tester l'hypothèse d'un déterminisme génétique mixte par rapport à celle d'un déterminisme purement polygénique à l'aide des techniques d'analyse de ségrégation (Le Roy 1989). Dans la mesure du possible, cette première analyse est complétée par une expérimentation consistant à croiser deux populations supposées avoir des fréquences alléliques différentes au locus recherché (dans le cas le plus favorable, un allèle différent est fixé dans chaque population). L'existence d'un gène majeur en ségrégation est ensuite testée dans les populations F2 ou « backcross ». Ce type de démarche a été utilisé avec succès ces dernières années à l'INRA pour la mise en évidence et l'étude du gène RN, qui présente un effet majeur sur la qualité technologique de la viande (Le Roy *et al* 1990a, 1995) et du gène MU, qui présente un effet majeur sur l'épaisseur de lard dorsal (Le Roy *et al* 1990b). Cependant, malgré son intérêt, ce type d'approche présente certaines limites en terme de puissance (seuls les gènes à effets importants peuvent être détectés) ou de robustesse vis-à-vis de la non-normalité des données et ne permet par ailleurs pas de localiser le gène.

2.2 / Utilisation des cartes génétiques pour la localisation de QTL

a / Principe

Le principe de l'utilisation de marqueurs génétiques pour la détection de locus à effets quantitatifs (QTL) repose sur l'observation de la coségrégation d'un marqueur et d'un caractère quantitatif. Le cas le plus simple concerne la localisation d'un gène majeur pour lequel les génotypes des reproducteurs ont pu être déterminés, par exemple à partir d'un contrôle de descendance. En réalisant des accouplements de type « backcross » entre des parents homozygotes et des parents hétérozygotes, on observera pour tout marqueur proche du gène majeur une association préférentielle entre certains allèles aux marqueurs et des faibles ou des fortes valeurs du caractère quantitatif. Ce type de dispositif a récemment été utilisé à l'INRA pour la localisation du gène RN (Milan *et al* 1995), qui présente des effets majeurs sur certains critères de qualité de la viande (figure 1).

Le principe de la détection et de la localisation d'un QTL est assez proche de celui décrit ci-dessus et réside également dans l'observation de différences de performances moyennes entre les groupes de descendants d'un reproducteur définis par l'allèle au locus marqueur reçu de celui-ci. Soit un reproducteur (par exemple un père) hétérozygote M1M2 à un

Figure 1. *Recherche de marqueurs d'un gène majeur - exemple du gène RN. RN – = allèle dominant conduisant à de faibles valeurs du Rendement Technologique Napole (RTN = rendement à la cuisson d'un morceau de jambon), rn+ = allèle récessif conduisant à des valeurs élevées de RTN. M1, M2 = allèles à un locus marqueur M associé au locus RN, x = allèle au locus marqueur inconnu.*

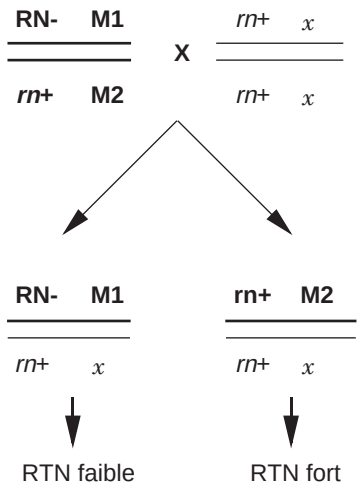
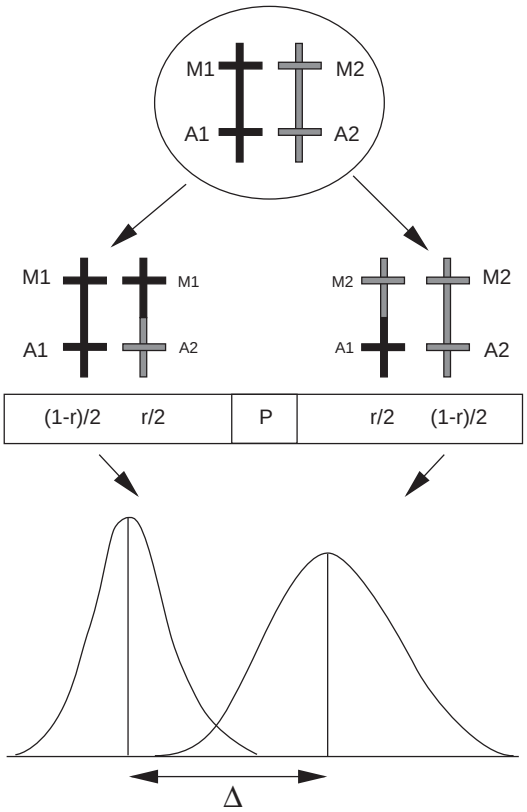


Figure 2. *Utilisation de marqueurs (M) pour la détection de QTL (A). M1, M2 = allèles au locus marqueur, A1, A2 = allèles au QTL, P = fréquences gamétiques, r = taux de recombinaison.*

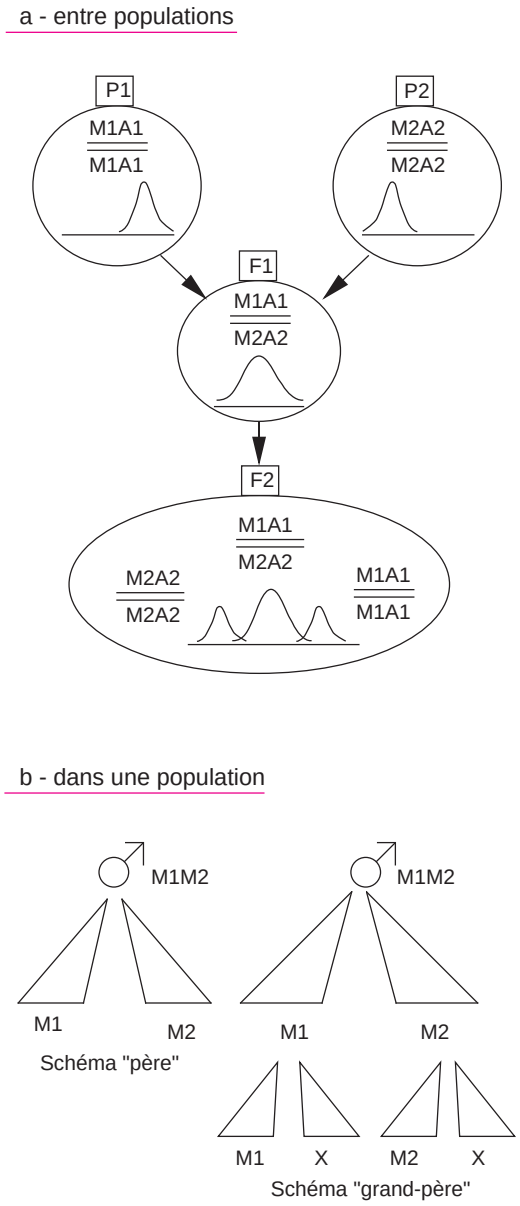


locus marqueur M. Supposons qu'un QTL avec deux allèles, A et a, soit situé à proximité de M. Si le père est hétérozygote au QTL et que M1 est associé à A et M2 à a, les descendants de ce mâle seront préférentiellement de génotype M1A/– et M2a/– (– indique que le génotype des mères n'est pas connu). Si, de plus, A a un effet important sur un caractère y, la moyenne (ou de façon plus générale la distribution) pour ce caractère des descendants ayant reçu M1 différera de celle des descendants ayant reçu M2 du fait de la liaison entre les locus M et A (figure 2). La différence Δ entre les groupes de descendants dépend bien entendu de l'effet du QTL, mais également de la fréquence des produits recombinants, l'augmentation du nombre de recombinaisons tendant à réduire cette différence. L'avantage d'une détection à l'aide de marqueurs par rapport à la seule analyse des distributions décrite ci-dessus réside dans le fait que des groupes de descendants peuvent être constitués sans ambiguïté, ce qui permet d'accroître non seulement la puissance, mais également la robustesse des dispositifs expérimentaux, notamment lorsque les distributions intra-génotype ne sont pas normales.

b / Dispositifs expérimentaux

Il existe deux grands types de dispositifs expérimentaux de recherche de QTL assistée par marqueurs. Le premier est un dispositif de croisement entre deux populations différant entre elles aussi bien pour les marqueurs que pour le niveau de performances. Le second est un dispositif intra-population. Les protocoles de croisement ont tout d'abord été développés chez les plantes avec des lignées parentales fortement homozygotes (Paterson *et al* 1988). Leur principe est schématisé sur la figure 3a. Des allèles différents sont supposés fixés au locus marqueur et au QTL dans les populations P1 et P2. Leur croisement donne une F1 double hétérozygote et engendre une association systématique (déséquilibre de liaison) entre les allèles au locus marqueur et au QTL. Dans les populations F2 ou « backcross », des différences dans la distribution du caractère en fonction de l'allèle marqueur reçu sont attendues si le locus marqueur est proche d'un QTL. Ce dispositif peut être étendu à des croisements entre des populations non consanguines. La puissance du

Figure 3. *Dispositifs expérimentaux pour la détection de QTL. M1, M2 = allèles au locus marqueur, A1, A2 = allèles au QTL, x = génotype non connu.*



dispositif diminue lorsque les allèles au locus marqueur et/ou au QTL sont en ségrégation dans les populations que l'on croise, et ce d'autant plus que les différences de fréquences géniques entre ces populations sont faibles (Beckman et Soller 1988). En pratique, on cherche à maximiser ces différences en utilisant des populations aussi divergentes que possible sur le plan phénotypique. Ce type de dispositif est celui utilisé dans le cadre du projet « PiGMaP QTL ».

L'autre grande catégorie de dispositifs expérimentaux vise à détecter des QTL en ségrégation dans une population. On ne peut alors plus supposer l'existence d'un déséquilibre de liaison entre locus marqueur et QTL. L'effet apparent d'un marqueur est susceptible de varier selon la famille, de sorte qu'il est nécessaire d'analyser les données intra-famille. Les résultats peuvent ensuite être combinés en estimant la proportion de la variabilité génétique expliquée par le QTL. On distingue deux types de dispositifs selon le nombre de générations considérées (figure 3b). Le schéma « père » proposé par Soller et Génizi (1978) comporte deux générations. Il repose sur la comparaison des distributions des performances des descendants ayant reçu des allèles différents de leur parent commun (en général le père) au(x) locus marqueur(s) considéré(s). Seules les familles pour lesquelles le parent est hétérozygote au locus marqueur et au QTL supposé peuvent être utilisées (elles sont dites informatives). Ce dispositif nécessite le typage des parents et de l'ensemble des descendants mesurés. Dans le schéma « grand-père » proposé par Weller *et al* (1990), le génotype est déterminé comme dans un schéma « père » sur deux générations. Par contre, les performances ne sont plus mesurées sur la première génération de descendants, mais sur la deuxième. On compare alors non plus la distribution des performances des descendants de première génération ayant reçu l'un ou l'autre allèle au locus marqueur, mais la distribution des performances moyennes de leurs produits. Comme dans le schéma « père », seules les familles issues de parents hétérozygotes aux locus marqueurs et au QTL supposé sont informatives. Le schéma « père » est plus puissant que le schéma « grand-père » pour un même nombre de performances mesurées. Il est par contre nettement moins puissant pour un nombre fixé de typages dès lors qu'un grand nombre de mesures est disponible par descendant de première génération. Le schéma « grand-père » est particulièrement bien adapté aux populations bovines laitières dans lesquelles les taureaux font l'objet d'un contrôle de la descendance à partir d'un grand nombre de filles. Les protocoles intra-population sont également moins puissants que les protocoles en croisement pour un même nombre de performances mesurées, du fait d'un nombre plus élevé de parents homozygotes au QTL, mais également parce que, le plus souvent, seul le père est réellement informatif, le nombre de descendants par mère étant trop faible.

2.3 / L'accès aux gènes

La mise en évidence d'un QTL à partir d'un réseau de marqueurs permet, comme nous le verrons, d'envisager des applications dans les programmes d'amélioration génétique. Parallèlement, il semble assez naturel de chercher à se rapprocher du QTL étudié, avec pour objectif ultime l'identification du gène et de la (des) mutation(s) responsable(s) de la variabilité du caractère étudié (mutation causale). En effet, outre son intérêt fondamental, la connaissance d'un gène permet sur un plan pratique d'améliorer la qualité du typage en supprimant les imprécisions liées aux recombinaisons entre marqueurs et QTL.

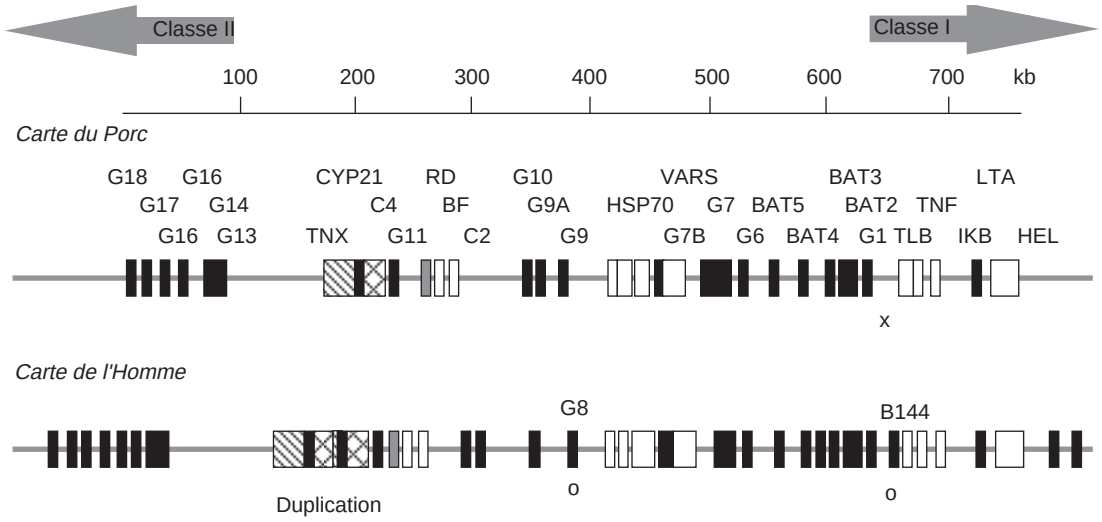
La comparaison des cartes génétiques de l'homme et de différentes espèces animales permet de mettre en évidence une conservation du génome entre espèces. Ainsi, une comparaison des cartes humaine et porcine a mis en évidence l'existence d'une cinquantaine de réarrangements majeurs, la longueur moyenne des groupes de liaison conservés étant de 29,6 cM. Cette longueur moyenne n'est plus que de 16,6 cM lorsque l'on compare les cartes porcine et murine, qui présentent environ 110 réarrangements majeurs. L'un des intérêts majeurs de la cartographie comparée est de pouvoir désigner des gènes candidats connus dans une région du génome d'une autre espèce ayant une équivalence avec celle où un QTL porcin a été localisé. Cette approche, qui bénéficie de l'avancement considérable de la connaissance de la carte humaine, nécessite de progresser dans la comparaison systématique des cartes. Elle peut s'envisager à partir de la localisation physique de sondes homologues (présentant la même séquence de nucléotides) de gènes connus chez l'homme ou par hybridation hétérologue d'ADN humain spécifique d'un chromosome et des chromosomes porcins (Gellin et Chevalet 1994).

La comparaison entre espèces des cartes génétiques met en évidence les zones de similitude et permet de désigner des gènes candidats à partir de ceux connus dans une autre espèce.

Ce type d'approche est actuellement utilisé pour l'étude de la région du chromosome 7 où a été localisé le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) du porc (SLA). Des associations entre l'haplotype SLA et des caractères quantitatifs, notamment la réponse immune, les teneurs en gras de la carcasse ou intramusculaire et certains caractères de reproduction, ayant été mises en évidence à plusieurs reprises (Renard *et al* 1988, 1992), il semblait intéressant d'identifier les gènes responsables de ces associations. Pour ce faire, les gènes localisés dans la partie centrale du complexe SLA ont été recherchés de façon systématique et la carte physique détaillée du segment de chromosome a été tracée (figure 4). La construction de cette carte a grandement été facilitée par la bonne conservation de l'organisation génétique de la région du complexe SLA entre espèces, qui a permis l'emploi de sondes moléculaires humaine chez le porc.

A l'heure actuelle, la carte obtenue couvre environ 750 000 nucléotides et positionne trente locus (figure 4). La comparaison des cartes humaine et porcine montre effectivement une excellente conservation des cartes,

Figure 4. *Comparaison de l'organisation génétique de la région centrale du complexe majeur d'histocompatibilité chez le porc et chez l'homme. Les boîtes blanches ou grisées représentent des gènes de fonctions connues, les boîtes noires des gènes de fonction inconnue.*
kb = 1000 nucléotides, HEL = ARN hélicase, IKB = facteur de transcription, TNF = facteur nécrosant des tumeurs, LTA, LTB = leucotoxines A et B, BAT = transcrit associé au locus B, G = transcrit inconnu, VARS = vanyl ARNt synthétase, HSP70 = protéine de choc thermique, C2, C4 et BF = facteurs d'activation du complément sanguin, TNX = Tenascine X (protéine de la matrice extra-cellulaire), CYP21 = 21 hydroxylase (enzyme du métabolisme de glococorticoïdes).



x : locus décrit uniquement chez le Porc
o : locus décrit uniquement chez l'Homme

tant en ce qui concerne l'ordre des gènes, que leur orientation ou la distance entre locus. La principale différence réside dans un segment qui porte les locus du facteur C4 du complément sanguin (C4), de l'enzyme 21 hydroxylase (CYP21) et de la tenascine X (TNX) qui ont une disposition particulière puisque les deux derniers gènes sont chevauchants. Si la même organisation est retrouvée dans les deux espèces, ces gènes sont en un seul exemplaire chez le porc et dupliqués chez l'homme. D'autres différences concernent deux gènes de l'homme, de fonction inconnue, situés à proximité des locus de la cytokine TNF (facteur nécrosant des tumeurs) et des protéines de choc thermique (HSP70), qui semblent absents chez le porc. A l'inverse, un troisième locus est détecté jusqu'à présent uniquement chez le porc.

La fonction présumée d'un certain nombre de gènes de la partie centrale du complexe SLA est déduite de celle de leurs homologues humains. Néanmoins, même chez l'homme, une grand partie des gènes répertoriés dans la région ont un rôle inconnu, en particulier tous les gènes de la série BAT ou G (figure 4). Certains de ces gènes constituent des candidats sérieux pour expliquer les associations observées entre le complexe SLA et des caractères d'intérêt économique. Ainsi, pour la cytokine TNF, qui joue un rôle important dans le métabolisme des lipides et les mécanismes de différenciation des adipocytes, on peut envisager que des modifications de la structure de la molécule ou de son expression aient des conséquences sur la composition de la carcasse. Cette hypothèse pourrait être validée par la recherche d'un polymorphisme au niveau de la séquence du gène et la recherche de liaisons avec les caractères de composition corporelle.

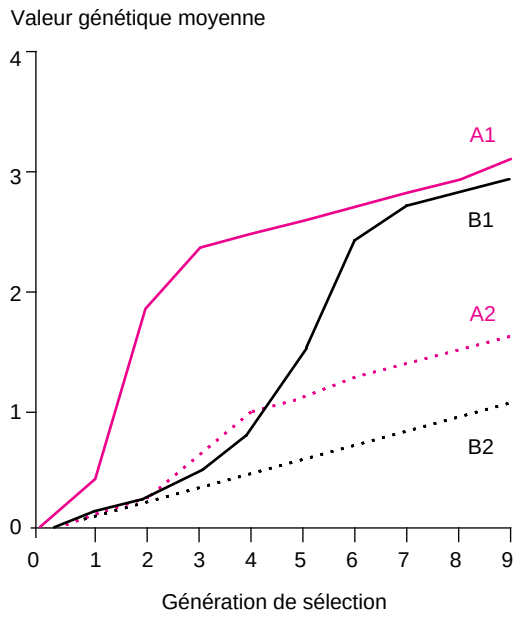
3 / Utilisation des marqueurs dans les programmes d'amélioration génétique

La cartographie ne se limite pas à la mise en évidence de QTL en vue d'identifier les gènes responsables de la variabilité des caractères quantitatifs. Des perspectives extrêmement prometteuses existent également dans des domaines tels que le contrôle des filiations ou l'étude et la gestion de la variabilité génétique intra – ou entre populations : voir les articles de Chevalet (1992) ou Elsen *et al* (1995) pour une présentation de ces aspects. D'autre part, l'identification d'un QTL ne constitue pas un préalable indispensable à l'utilisation raisonnée des allèles favorables dans les programmes d'amélioration génétique. La connaissance de marqueurs associés à un QTL peut améliorer l'efficacité d'un transfert de gènes entre populations (introgression), permettre de mieux choisir les futurs reproducteurs sur leur valeur génétique (sélection assistée par marqueurs) ou prédire l'hétérosis dans un croisement futur.

3.1 / Introgression

L'objectif d'un programme d'introgression est d'introduire un gène favorable à un locus majeur ou à un QTL dans une population receveuse, tout en conservant le reste du génome de la population receveuse (Hospital *et al* 1992). Après production d'animaux F1, une série de croisements en retour successifs est réalisée de façon à revenir vers le génome de la race receveuse. A chaque génération, la détection et la sélection des animaux porteurs du gène que l'on souhaite introgresser permet de maintenir sa fréquence à une valeur égale à 0,5 en espérance. Une dernière génération, produite par « intercross » (accouplement des parents sélectionnés de la dernière génération de croisement en retour), permet d'obtenir des animaux homozygotes pour le gène introgressé. Si le gène n'est pas identifiable, l'utilisation de marqueurs liés au gène introgressé facilite l'opération. L'utilisation d'un réseau de marqueurs permet également d'assurer un retour plus rapide vers le génome de la race receveuse en sélectionnant, intra-génération, les individus porteurs de la plus grande proportion du génome receveur selon un index combinant des informations sur des marqueurs dispersés sur le génome. Au total, l'utilisation de marqueurs permet un gain d'environ deux générations (Hospital *et al* 1992).

Figure 5. *Evolution de la valeur génétique moyenne d'une population sous l'effet de la sélection selon que le gène majeur est considéré (A) ou non (B). L'allèle favorable est récessif, a un effet de 2 écart-types phénotypiques et une fréquence génique initiale de 0,1 dans le cas 1 ; un effet de 0,5 écart-type phénotypique et une fréquence génique de 0,01 dans le cas 2.*



3.2 / Sélection assistée par marqueurs

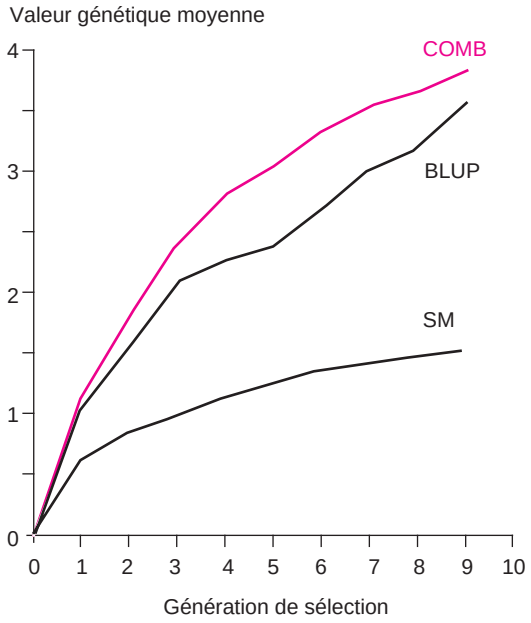
Les méthodes classiques de sélection sont basées sur l'hypothèse d'un déterminisme purement polygénique. En présence d'un QTL, on peut tout d'abord se demander si une sélection classique ignorant l'existence de ce QTL ne conduira pas à sélectionner l'allèle favorable de façon aussi efficace qu'en prenant en compte l'information au QTL. Comme le montre l'exemple de la figure 5, la prise en compte de l'information au locus majeur se traduit le plus souvent par une fixation plus rapide de l'allèle favorable et, malgré un relâchement concomitant de la pression de sélection sur la valeur polygénique, à une certaine supériorité de ces schémas par rapport aux schémas ignorant l'existence du gène majeur.

En l'absence de possibilité d'identification du génotype au QTL, la sélection assistée par marqueurs vise à accroître la fréquence des gènes favorables en sélectionnant les allèles aux locus marqueurs qui leur sont associés. Dans la situation favorable où des déséquilibres de liaison entre les allèles aux locus marqueurs et aux QTL existent au niveau de la population, il suffit d'identifier à chaque génération les allèles aux locus marqueurs associés aux allèles favorables aux QTL et de sélectionner les individus porteurs de ces allèles favorables. L'intérêt d'une sélection assistée par marqueurs dans ce cas de figure est présenté par Lande et Thompson (1990), avec un doublement voire un triplement du progrès génétique par rapport à une sélection phénotypique dans les situations les plus favorables (caractères à faible héritabilité et part importante de la variabilité génétique expliquée par un QTL). Ces résultats ignorent malheureusement le fait que les déséquilibres de liaison tendent à disparaître au cours des générations du fait des recombinaisons. La prise en compte de ce phénomène, couplée à l'utilisation d'une évaluation génétique de type « BLUP-modèle animal », conduit à des conclusions moins favorables (figure 6).

Lorsqu'il n'y a pas de déséquilibres de liaison entre les marqueurs et les QTL, on ne peut plus associer un effet quantitatif à un allèle marqueur au niveau de la population, mais on peut réaliser une sélection assistée par marqueurs intra-famille. En pratique, si l'information sur les performances et les marqueurs est disponible de façon simultanée, une utilisation de l'ensemble de cette information selon une démarche initialement proposée par Fernando et Grossman (1989) permet, dans certaines situations, d'améliorer l'efficacité de la sélection par rapport à une sélection de type « BLUP-modèle animal » (Ruane et Colleau 1995). Des gains plus notables peuvent être envisagés pour des caractères ne s'exprimant que dans un sexe ou tardivement dans la vie de l'animal, ou encore nécessitant l'abattage des animaux (Meuwissen et Van Arendunk 1992, Brascamp *et al* 1993).

La prise en compte d'un gène majeur dans la sélection permet en général de fixer plus rapidement l'allèle favorable.

Figure 6. *Comparaison de l'efficacité de trois méthodes de sélection utilisant ou non l'information apportée par les marqueurs (d'après Zhang et Smith 1992). SM = sélection uniquement sur les marqueurs, BLUP = sélection de type « BLUP modèle animal » sur les performances uniquement, COMB = sélection combinant l'information sur les performances et les marqueurs.*



4 / Les programmes INRA

Comme indiqué ci-dessus, l'INRA participe activement au programme PiGMaP de cartographie génétique et physique du génome porcin. Une attention toute particulière a été portée dès le démarrage de ces programmes au développement d'outils de typage automatisés permettant de réaliser dans les meilleures conditions les grands nombres de typages liés aux programmes de détection de QTL (de l'ordre de 100 000 à 200 000 typages). L'utilisation de cet outil et d'un premier réseau de marqueurs a permis, dans le cadre d'un programme visant à confirmer l'existence et à estimer les effets du gène RN (Le Roy *et al* 1995), la localisation de ce gène RN sur le chromosome 15 du porc.

Un programme plus vaste de détection de QTL pour les principaux caractères quantitatifs d'intérêt économique au sein d'une population F2 issue d'un croisement entre la race Large White et la race chinoise Meishan est également en cours à l'INRA. L'utilisation d'un croisement entre ces deux races fortement divergentes sur le plan phénotypique (Bidanel *et al* 1990) permet de se rapprocher de la situation idéale dans laquelle des allèles différents sont fixés dans les deux populations parentales pour chacun des QTL et des marqueurs. La taille du dispositif expérimental est fixée à 500 mesures pour chacun des caractères étudiés. Compte tenu du fait que certains caractères ne s'expriment que dans un seul sexe, environ 1 000 animaux F2 (500 mâles et 500 femelles) issus de six pères et d'une vingtaine de mères F1 seront produits dans le cadre du projet. Ce dispositif, qui constitue un compromis entre l'effectif requis pour disposer d'une puissance suffisante d'une part, la capacité et le coût de contrôle et de typage des animaux d'autre part, permettra de détecter avec une puissance de 70 à 80 % un QTL unique ayant un allèle différent fixé dans chacune des races parentales et un effet supérieur à environ 0,5 écart-type phénotypique. Le choix des caractères étudiés a été réalisé sur la base de leur importance économique et de l'existence d'une variabilité importante entre races, avec le souci d'étudier un nombre maximum de fonctions biologiques et d'en approfondir les mécanismes physiologiques sous-jacents. Cet objectif est rendu possible grâce à la collaboration d'un nombre important d'équipes de recherche spécialistes de chacune des fonctions biologiques étudiées. Outre les équipes du Département de Génétique Animale, quatre stations ou laboratoires de recherche (la Station de Recherches Porcines, le Laboratoire de Psychobiologie des Comportements Adaptatifs, le Laboratoire d'Ecologie et Physiologie du Système Digestif et le Laboratoire de Biotechnologie de l'Université de Limoges) participent au projet. Les principaux groupes de caractères étudiés concernent les mécanismes de la croissance des tissus musculaire et adipeux (évolution des concentrations plasmatiques des IGFs et de leurs protéines de liaison, régulation de la sécrétion de GH), la qualité de la viande (teneur en androsténone des graisses, taux de lipides intramusculaires), la reproduction (établissement de la fonction sexuelle, composantes de la prolificité), la réactivité comportementale, neurovégétative et neurœndocrinienne du porcelet, la résistance à la diarrhée néonatale du porcelet, ainsi que divers paramètres sanguins (concentrations et volumes des globules rouges et des plaquettes, teneur en fer).

Par ailleurs, l'INRA participe au développement des outils statistiques et informatiques nécessaires à l'analyse des programmes de détection de QTL, que ce soit de façon interne au sein du groupe de travail MMM (Mathématiques et Marqueurs Moléculaires - Goffinet *et al* 1994) ou dans le cadre d'un réseau européen. Des travaux sont également en cours pour optimiser l'utilisation de l'information apportée par les marqueurs dans les programmes d'amélioration génétique (Hospital *et al* 1992, Ruane et Colleau 1995).

La cartographie du génome a permis de lancer les programmes de détection des QTL dont les résultats permettront de mieux contrôler et utiliser la variabilité génétique.

Conclusion

La connaissance du génome porcin a évolué de façon considérable au cours de ces dernières années sous l'impulsion des programmes de cartographie génétique. Les cartes génétiques, mêmes si elles sont encore imparfaites, existent et ont d'ores et déjà permis le lancement de programmes de détection

des locus responsables de la variabilité génétique des principaux caractères d'intérêt économique. Les premiers résultats de ces programmes de détection de QTL seront selon toute vraisemblance disponibles au cours des deux ou trois prochaines années. Cette meilleure connaissance du génome permettra sans aucun doute de contrôler et d'utiliser de façon plus efficace la variabilité génétique des populations animales. Certaines applications, comme la vérification des paternités, l'étude de la variabilité génétique des populations ou la valorisation de gènes à effets majeurs, sont déjà opérationnelles. D'autres valorisations, comme l'utilisation de l'information apportée par les marqueurs dans les programmes de sélection ou de croisement, seront envisageables dans les prochaines années. L'intérêt et la rentabilité de ces opérations devront toutefois être confirmés au cas par cas. Il est cependant clair que ces nouveaux outils ne peuvent être considérés comme une alternative aux méthodes actuelles, basées sur les généalogies et les performances, mais comme un outil complémentaire permettant de contrôler plus efficacement l'évolution génétique des populations animales d'intérêt économique.

Références bibliographiques

Archibald A.L., Brown J.F., Couperwhite S., Mc Queen H.A., Nicholson D., Haley C.S., Coppieters W., Van de Weghe A., Stratil A., WinterÖ A.K., Fredholm M., Larsen N.J., Nielsen V.H., Milan D., Woloszyn N., Robic A., Dalens M., Riquet J., Gellin J., Caritez J.C., Hue D., Burgaud G., Ollivier L., Bidanel J.P., Vaiman M., Renard C., Geldermann H., Davoli R., Ruyter D., Versteger E.J.M., Grœnen M.A.M., Davies W., HÖyheim B., Keiserud A., Andersson L., Ellegren H., Johansson M., Marklund L., Miller J.R., Anderson Dear D.V., Signer E., Jeffreys A.J., Moran C., Le Tissier P., Rothschild M.F., Tuggle C.K., Vaske D., Helm J., Liu H.C., Rahman A., Yu T.P., Larson R.G., Schmitz C.B., 1995. The PiGMaP consortium linkage map of the pig *(Sus scrofa)* Mammalian Genome, 6, 157-175.

Beckmann J.S., Soller M., 1988. Detection of linkage between marker loci and loci affecting quantitative traits in crosses between segregating populations. Theor. Appl. Genet., 76, 228-236.

Bidanel J.P., Caritez J.C., Legault C., 1990. Ten years of experiments with Chinese pigs in France. 1. Breed evaluation. Pig News & Information, 11, 345-348.

Brascamp E.W., Van Arendunk J.A.M., Grœn A.F., 1993. Economic appraisal of the utilization of genetic markers in dairy cattle breeding. J. Dairy. Sci., 76, 1204-1213.

Chevalet C., 1992. Utilisation de marqueurs pour la sauvegarde de la variabilité génétique des populations. INRA Prod. Anim., hors série « Eléments de génétique quantitative et application aux populations animales », 295-297.

Ellegren H., Chowdhary B., Johansson M., Andersson L., 1994. A primary linkage map of the porcine genome reveals a low rate of recombination. Genetics, 137, 1089-1100.

Elsen J.M., Colleau J.J., Chevalet C., Moazami Goudarzi K., Boscher M.Y., 1995. Utilisation des marqueurs pour l'amélioration génétique des animaux. Renc. Rech. Ruminants, 2, 145-154.

Fernando R.L., Grossman M., 1989. Marker assisted selection using best linear unbiased prediction. Genet. Sel. Evol., 21, 467-477.

Gellin J., Chevalet C., 1994. Stratégie d'établissement des cartes géniques. Genet. Sel. Evol., 26, 35s-51s.

Goffinet B., Beckmann J., Boichard D., Causse M., Charcosset A., Chevalet C., Christophe C., Colleau J.J., Demenais F., Durel C.E., Elsen J.M., Foulley J.L., Gallais A., GÖtz K.U., Hospital F., Kremer A., Lorieux M., Lefort-Buson M., Le Roy P., Loisel P., Mangin B., Maurice A., Perrier X., Pons O., Rebaï A., Rodolphe F., San Christobal M., Vu Tien Khang J., 1994. Méthodes mathématiques pour l'étude des gènes contrôlant des caractères quantitatifs. Genet. Sel. Evol., 26, Suppl. 1, 9s-20s.

Hospital F., Chevalet C., Mulsant P., 1992. Using markers in gene introgression breeding programs. Genetics, 132, 1199-1210.

Houdebine L.M., 1990. Les manipulations génétiques : comment améliorer la croissance. INRA Prod. Anim., 3, 207-214.

Houdebine L.M., 1991. Les biotechnologies animales. INRA Prod. Anim., 4, 81-88.

Lande R., Thompson R., 1990. Efficiency of marker assisted selection in the improvement of quantitative traits. Genetics, 124, 743-756.

Le Roy P., 1989. Méthodes de détection de gènes majeurs. Applications aux animaux domestiques. Thèse de Docteur en Science, Université de Paris-Sud, 229 p.

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

Le Roy P., Elsen J.M., Naveau J., 1990b. Etude de la variabilité génétique de l'adiposité dans la lignée Laconie. Journées Rech. Porcine en France, 22, 11-16.

Le Roy P., Caritez J.C., Billon Y., Elsen J.M., Talmant A., Vernin P., Lagant H., Monin G., Sellier P., 1995. Etude de l'effet du locus RN sur les caractères de croissance et de carcasse : premiers résultats. Journées Rech. Porcine en France, 27, 165-170.

Meuwissen T.H.E., Van Arendunk J.A.M., 1992. Potential improvements in rate of genetic gain from marker assisted selection in dairy cattle breeding schemes. J. Dairy Sci., 75, 1651-1659.

Milan D., Le Roy 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., 1995. Genetic differences in recombination frequency in the pig *(Sus scrofa)*. Genome, 38, 1048-1051.

Ollivier L., Gellin J., Milan D., Popescu P., Vaiman M., Yerle M., 1995. La cartographie du génome porcin : état présent et pespectives. Journées Rech. Porcine en France, 27, 127-134.

Paterson A.H., Damon S., Hewitt J.D., Zamir D., Rabinovich H.D., Lincoln S.E., Lander E.S., Tanksley S.D., 1988. Resolution of quantitative traits into Mendelian factors by using a complete RFLP linkage map. Nature, 335, 721-726.

Renard C., Bidanel J.P., Palovics A., Vaiman M., Guérin G., Runavot J.P., 1988. Relations entre des marqueurs génétiques et les caractères de production. Journées Rech. Porcine en France, 20, 315-320.

Renard C., Mourot J., GÖtz K., Caritez J.C., Bidanel J.P., Vaiman M., 1992. Analyse des liaisons génétiques entre les marqueurs SLA et les caractères de croissance et d'adiposité chez le porc. Journées Rech. Porcine en France, 24, 9-16.

Rohrer G.A., Alexander L.J., Keele J.W., Smith T.P.L., Beattie C.W., 1994. A microsatellite linkage map of the porcine genome. Genetics, 136, 231-245.

Rohrer G.A., Alexander L.J., Hu Z., Smith T.P.L., Keele J.W., Beattie C.W.,1996. A comprehensive map of the porcine genome. Genome Res., (sous presse).

Rothschild M., Jacobson C., Vaske D., Tuggle C., Wang L., Short T., Eckardt G., Sasaki S., Vincent A., McLaren D., Southwood O., Van der Steen H., Mileham A., Plastow G., 1995. The estrogen receptor locus is associated with a major gene influencing litter size in pigs. Proc. Natl. Acad. Sci., 93, 201-205.

Ruane J., Colleau J.J., 1995. Marker assisted selection for genetic improvement of animal populations when a single QTL is marked. Genet. Res. Camb., 66, 71-83.

Schmitz A., Chaput B., Fouchet P., Guilly M.N., Frelat G., Vaiman M., 1992. Swine chromosomal DNA quantification by bivariate flow karyotyping and karyotype interpretation. Cytometry, 13, 703-710.

Soller M., Genizi A., 1978. The efficiency of experimental designs for the detection of linkage between a marker locus and a locus affecting a quantitative trait in segregating populations. Biometrics, 34, 47-55.

Weller J.I., Kashi Y., Soller M., 1990. Power of daughter and granddaughter designs for determining linkage between marker loci and quantitative trait loci in dairy cattle. J. Dairy Sci., 73, 2525-2537.

Yerle M., Gouveau A., Gellin J., Le Tissier P., Moran C.,1994. Rapid mapping of cosmid clones on pig chromosomes by fluorescence in situ hybridization. Mammalian Genome, 5, 34-37.

Yerle M., Lahbib-Mansais Y., Mellink C., Goureau A., Pinton P., Echard G., Gellin J., Schmitz A., Chaput B., Frelat G., Zijlstra C., De Haan N., Bosma A.A., Chowdhary B.P., Gu F., Gustavsson I., Thomsen P.D., Christensen K., Rettenberger G., Hameister H., 1995. Consortium cytogenetic map of the domestic pig *(Sus scrofa domestica)*. Mammalian Genome, 6, 176-185.

Zhang W., Smith C., 1992. Computer simulation of marker-assisted selection utilizing linkage desequilibrium. Theor. Appl. Genet., 83, 813-820.

Abstract

The pig genetic map.

Genome mapping programs have been developed for all the main farm animal species over the last few years. This article describes the present status of the pig genetic map and the prospects for using it in genetic improvement programs. At first, the basic principles of genetic mapping and the main results of the main pig genome mapping programs are presented. Various possible applications of the pig genetic map are then described. The principles and methods involved in the use of genetic markers to detect quantitative trait loci (QTL) are presented. The interest of comparative mapping for QTL identification is illustrated from an example involving the genes of the major histocompatibility complex. Some possible uses of the genetic marker information in genetic improvement programs such as the introgression of major genes or marker assisted selection, are then mentioned. Finally, the main research programs involving the pig genetic map which are currently being conducted at INRA are presented (localisation of RN and MU major genes, detection of QTLs explaining genetic differences between Meishan and Large White breeds).

BIDANEL J.-P., BONNEAU M., CHARDON P., ELSEN J.-M., GELLIN J., LE ROY P., MILAN D., OLLIVIER L., 1996. Etablissement et utilisation de la carte génétique porcine. INRA Prod. Anim., 9 (4), 299-310.