



HAL
open science

Combiner analyse d'association et génomique fonctionnelle pour la recherche de gènes candidats

Sarah Djebali, Sophie Leroux, Katia Feve, Yann Labrune, Catherine Larzul, Juliette Riquet, Annie Robic, Thomas Faraut

► To cite this version:

Sarah Djebali, Sophie Leroux, Katia Feve, Yann Labrune, Catherine Larzul, et al.. Combiner analyse d'association et génomique fonctionnelle pour la recherche de gènes candidats. Journées scientifiques Département Génétique animale, Sep 2022, Bordeaux, France. hal-03936070

HAL Id: hal-03936070

<https://hal.inrae.fr/hal-03936070v1>

Submitted on 12 Jan 2023

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.

Combiner analyse d'association et génomique fonctionnelle pour la recherche de gènes candidats

Sarah Djebali *¹, Sophie Leroux², Katia Feve², Yann Labrune²,
Catherine Larzul², Juliette Riquet², Annie Robic², Thomas Faraut *

2

¹ Institut de Recherche en Santé Digestive – Université Toulouse III - Paul Sabatier, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale : U1220, Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement : UMR1416 – France

² Génétique Physiologie et Systèmes d'Élevage – Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, École nationale supérieure agronomique de Toulouse [ENSAT], Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement : UMR1388 – France

Des odeurs désagréables, qualifiées d'odeur de verrat, peuvent se manifester lors de la cuisson de la viande de porc mâle entier. C'est en partie ce phénomène qui motive la pratique de la castration à vif des porcelets mâles. Dans le but d'améliorer le bien-être des animaux d'élevage, la réglementation française interdit, depuis le 1er janvier 2022, cette pratique. C'est l'accumulation dans les tissus adipeux de composés tels que l'androsténone, stéroïde produit dans le testicule, qui est responsable de cette odeur désagréable. L'une des pistes pour faciliter la transition vers l'élevage de porcs non castrés est la sélection génétique d'animaux à faible teneur en androsténone. Cette stratégie est réaliste compte tenu de l'héritabilité élevée de ce caractère. Pour préciser le déterminisme génétique de l'odeur de verrat, deux régions QTL associées à ce caractère ont été retenues pour identifier des gènes candidats fonctionnels. Deux méthodologies de GWAS ont été utilisées. Le QTL du SSC2 a été localisé par les deux méthodes contrairement à celui du SSC6. Les GWAS ont permis de définir une première région de 4 Mb sur le SSC2 et une région de 5 Mb sur le SSC6, très riche en gènes. Afin de mieux caractériser ces régions, des analyses transcriptomiques par RNAseq ont été réalisées sur deux ensembles de 20 verrats, sélectionnés sur la base de leurs haplotypes à ces deux QTL. Pour chaque région QTL, 2 haplotypes ont été conservés, les animaux sélectionnés représentant les trois génotypes pour ces 2 haplotypes (homozygotes ou hétérozygotes). Pour la région située sur le chromosome 6, plusieurs gènes présentent une différence d'expression significative avec un niveau d'expression corrélé au génotype, extrêmes pour les homozygotes et intermédiaire pour l'hétérozygote. Nous présenterons ces résultats et discuterons d'éventuels biais méthodologiques de cette démarche de génomique fonctionnelle.

Mots-Clés: RNASeq, GWAS

*Intervenant

Combiner analyse d'association et génomique fonctionnelle pour la recherche de gènes candidats

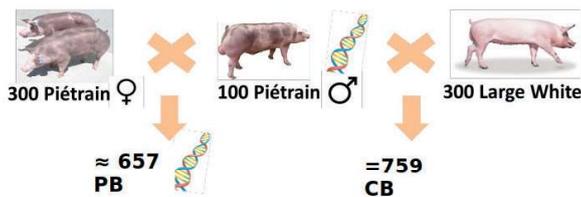
S Djebali, S Leroux, K Fève, Y Labrune, C Larzul, J Riquet, A Robic et T Faraut
Laboratoire GenPhySe, INRAE, Toulouse, France. Thomas.Faraut@inrae.fr

Contexte

Des odeurs désagréables, qualifiées d'odeur de verrat, peuvent se manifester lors de la cuisson de la viande de porc mâle entier. C'est en partie ce phénomène qui motive la pratique de la castration à vif des porcelets mâles. Dans le but d'améliorer le bien-être des animaux d'élevage, la réglementation française interdit cette pratique depuis le 1er janvier 2022. C'est l'accumulation dans les tissus adipeux de composés tels que l'androsténone, stéroïde produit dans le testicule, qui est responsable de cette odeur désagréable. L'une des pistes pour faciliter la transition vers l'élevage de porcs non castrés est la sélection génétique d'animaux à faible teneur en androsténone. Cette stratégie est réaliste compte tenu de l'héritabilité élevée de ce caractère. Pour préciser le déterminisme génétique de l'odeur de verrat, deux régions QTL associées à ce caractère ont été retenues pour identifier des gènes candidats fonctionnels.

Le dispositif UtoPige

Les animaux, génotypes et phénotypes proviennent du programme UtoPige, 2116 animaux au total génotypés sur la puce 60K, 77 caractères mesurés sur 120 animaux dont l'androsténone. Les analyses portent sur les F1 657 piétraïns purs (PB) et 759 croisés piétraïns Large White (CB), tous mâles.

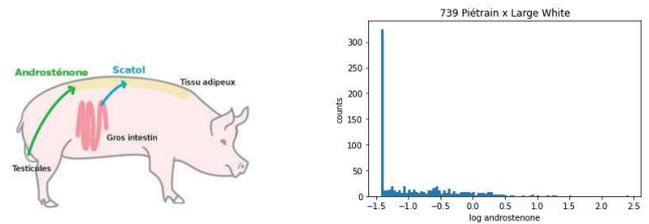


Approche

Des analyses GWAS ont été réalisées sur les descendants du dispositif UtoPige, conjointement puis séparément sur les deux types de croisement, piétraïns purs et piétraïns × Large White (cf dispositif). Deux QTL forts ont été identifiés, une première région de 4 Mb sur le SSC2 pour les piétraïns, et une région de 5 Mb sur le SSC6 pour les croisés. Pour chacune de ces régions, 20 animaux ont été sélectionnés sur la base de leurs haplotypes au QTL pour réaliser des analyses transcriptomiques par RNA-seq sur tissu testiculaire. Cette sélection sur haplotype a pour objectif d'homogénéiser les régions chromosomiques dans la région des QTL au sein des groupes définis pour l'analyse différentielle, ceux porteurs de l'haplotype favorable (homozygote ou hétérozygotes) et les autres. Une différence d'expression entre ces deux groupes pouvant être la signature d'une implication de l'expression de ce gène dans la construction du phénotype.

Le phénotype

Teneur en androsténone mesurée dans le lard dorsal après abattage.



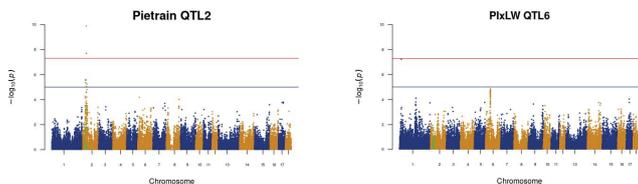
Le seuil de détection de l'androsténone est fixé à 0.24 expliquant la concentration pour cette valeur ($\log(0.24) = -1.42$)

Gwas

Linear Mixed Model (LMM)

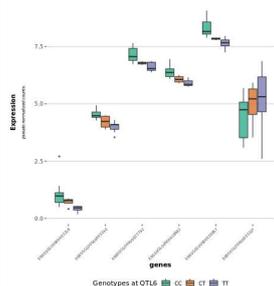
$$y = 1_n \mu + X \beta + u + \epsilon \quad u \sim \mathcal{N}(0, \lambda \tau^{-1} K), \quad \epsilon \sim \mathcal{N}(0, \tau^{-1} I_n)$$

n individuals, p markers, X $n \times p$ genotypes, $K = XX^t / p$ $n \times n$ kinship, β $p \times 1$ marker effects

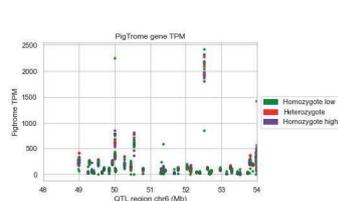


Résultats (QTL6)

Gènes différemment exprimés de la région



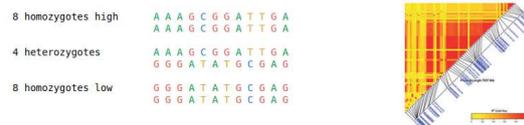
Tous les gènes de la région (TMM)



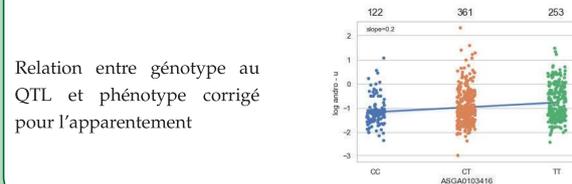
- Sur les 26 gènes différemment exprimés ($FDR < 3\%$), 5 se trouvent dans la région du QTL

Sélection des animaux (QTL6)

Les animaux sont sélectionnés sur la base de leurs haplotypes au QTL. Pour ce QTL, deux haplotypes majoritaires ont été sélectionnés et les animaux pour les 3 génotypes (20 au total) ont fait l'objet d'une analyse d'expression.



Il existe un fort déséquilibre de liaison dans la région du QTL



Relation entre génotype au QTL et phénotype corrigé pour l'apparentement

Conclusion

- Le principe de sélection d'animaux sur la base des haplotypes au QTL6 a permis d'identifier des gènes différemment exprimés dans la région du QTL
- Sur les 26 gènes différemment exprimés ($FDR < 3\%$), 5 se trouvent dans la région du QTL
- Cependant, aucun des gènes identifiés ne sont des candidats fonctionnels
- La question d'un biais méthodologique résultant du grand déséquilibre de liaison de la région se traduisant par des cis-QTL avec des génotypes qui coïncident avec les génotypes au QTL et peut donc générer cette confusion