



HAL
open science

MÉMOIRE VEILLE SCIENTIFIQUE ET TECHNOLOGIQUE Déterminisme génétique du cornage chez la race ovine Noire du Velay

Léa Le Berre

► **To cite this version:**

Léa Le Berre. MÉMOIRE VEILLE SCIENTIFIQUE ET TECHNOLOGIQUE Déterminisme génétique du cornage chez la race ovine Noire du Velay. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. hal-04217825

HAL Id: hal-04217825

<https://hal.inrae.fr/hal-04217825v1>

Submitted on 26 Sep 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.



**Master 2
Biologie Moléculaire et Cellulaire**

Léa Le Berre

MÉMOIRE VEILLE SCIENTIFIQUE ET TECHNOLOGIQUE

**Déterminisme génétique du cornage chez la race ovine
Noire du Velay**

GenPhySE | Génétique Physiologie et Systèmes d'Élevage

Équipe GenROC « Génomique des Ruminants Ovins et Caprins »

Encadrement

Gwenola TOSSER-KLOPP

Directrice de recherche

1. Les cornes chez les bovidés

La famille des bovidés se caractérise par la présence de cornes permanentes dans la région frontale du crâne. Elle appartient à la famille plus vaste des ruminants et comprend plusieurs espèces actuellement utilisées pour l'élevage : bovins, chèvres et moutons. Avant la domestication par l'Homme, les cornes chez ces animaux jouaient un rôle important dans la défense contre les prédateurs (Stankowich, Caro 2009) et dans la reproduction des mâles (Emlen 2008). Lors des combats pour l'accès aux femelles, les mâles avec des cornes plus développées ont plus de chance de gagner face à leurs rivaux (Emlen 2008). Avec ce mode de vie, les cornes sont soumises en permanence à des chocs très violents. Ainsi, elles doivent être suffisamment solides pour rester intacts au cours du temps.

Les cornes sont constituées d'un noyau osseux entouré par une gaine extérieure de kératine dure, correspondant à plusieurs couches de kératinocytes morts remplies de filaments de kératine- α (Zhang et al. 2018) (Yang et al. 2022). D'une espèce à une autre, la taille, la forme, la composition en eau et les microstructures formées par les kératinocytes varient (Zhang et al. 2013) (Zhang et al. 2018).

La constitution des cornes se déroule en plusieurs étapes. Durant la gestation, il y a formation progressive de deux bourgeons de corne à la surface de la peau frontale du fœtus. Parallèlement, des faisceaux nerveux épais apparaissent dans le derme sous les bourgeons. A la fin de la gestation, deux protubérances sont observables sur la peau (Wiener et al. 2015). Après la naissance de l'animal, le noyau osseux se développe au sein du derme et de l'hypoderme sous le bourgeon, et va fusionner avec l'os frontal (Wiener et al. 2015). La gaine de kératine peut alors commencer à se constituer à partir de l'épiderme entourant le noyaux osseux (Zhang et al. 2018). Les kératinocytes au contact du noyaux osseux constituent un stock de cellules souches. Les plus distales se différencient en cellules productrices de kératines. En vieillissant, ces kératinocytes accumulent des filaments de kératine dans leurs cytoplasmes et sont progressivement poussés vers de l'extérieur de l'épiderme. Au moment de leurs morts, les kératinocytes sont remplis de filaments de kératine (Wang et al. 2016) et s'amassent à la surface de l'épiderme, ce qui permet le développement de la gaine de kératine.

2. Domestication et apparition de races ovines sans cornes

Le début de la domestication des animaux par l'Homme remonte au néolithique. Le mouton (*Ovis aries*) fait partie des premières espèces de bétails à avoir été domestiqué à partir de son ancêtre sauvage le mouflon (*Ovis orientalis*) (Su et al. 2020), initialement pour la production de viande et par la suite, pour la production de laine (Chessa et al. 2009), de lait et de cuir (Li et al. 2020).

L'Homme a très rapidement constaté qu'il était possible de modifier progressivement les capacités de production et les caractéristiques physiques des descendants en sélectionnant les bons animaux pour la reproduction. Ce qui a conduit à l'apparition de races chez le mouton domestique. Chaque race ayant son lot de caractéristiques propres.

Beaucoup de ces races actuelles n'ont pas de cornes du fait de la sélection des animaux sans cornes pour la reproduction. En effet, la présence de cornes chez les animaux fait partie des caractéristiques défavorables aux bonnes conditions d'élevage, puisqu'elles favorisent les risques de blessure chez l'éleveur et entre les animaux. On est donc passé d'une population ancestrale avec une minorité d'animaux sans cornes (caractéristique défavorable à la survie de l'animal dans son milieu naturel) à une population où la nouvelle norme est l'absence de cornes.

Chez les races encore pourvues de cornes, la pratique de l'écornage est très souvent réalisée, notamment chez les bovins. Elle consiste à amputer les bourgeons de corne (pas encore soudés à l'os frontal) chez les jeunes animaux afin d'empêcher la formation des cornes. Mais cela reste extrêmement contraignant pour l'éleveur, puisqu'il est nécessaire de recommencer à chaque génération. En outre, cette procédure peut être très douloureuse et stressante pour l'animal. Ainsi, l'utilisation de races génétiquement sans cornes présente de nombreux avantages pour l'élevage

3. Implication du gène *RXFP2* dans le déterminisme génétique du cornage chez les ovins

3.1. Découverte d'une mutation dans le gène *RXFP2* à l'origine du phénotype sans cornes

En 2015, Wiedemar et Drögemüller ont travaillé sur le déterminisme du cornage chez 7 races ovines suisses (avec et sans cornes) et ont découvert la mutation causale à l'origine de la perte

des cornes chez les ovins (Wiedemar, Drögemüller 2015). Il s'agit d'une insertion de 1833pb dans la région 3'UTR (non codante) du gène *RXFP2* (*relaxin/insulin-like family peptide receptor 2*).

Ce gène est situé sur le chromosome 10 et code pour un récepteur couplé aux protéines G, de la famille des récepteurs peptidiques à la relaxine. Il est très connu pour sa forte expression dans les testicules et pour son implication dans la descente des testicules. Son ligand principal est l'hormone INSL3 (*insulin-like peptide 3*) majoritairement sécrétée par les cellules testiculaires de Leydig (Ferlin et al. 2008).

Le génotypage à grande échelle des animaux des 7 races ovines suisses a permis de montrer que tous les animaux avec des cornes sont homozygotes sans l'insertion et que les animaux sans cornes sont soit hétérozygotes, soit homozygotes avec l'insertion (Figure 1). Par la suite, de nouvelles puces de génotypage ont été développées avec des marqueurs en déséquilibre de liaison avec l'insertion/délétion, ce qui a énormément facilité la détection de cette mutation et a permis d'observer des résultats similaires ou quasiment similaires chez de nombreuses autres races ovines. Les différences observées étant la présence de cornes chez les hétérozygotes.

Ces résultats ne sont pas surprenants. Peu de temps auparavant, l'implication de *RXFP2* dans la différenciation des bourgeons de corne avait été montrée chez les bovins (Allais-Bonnet et al. 2013). En effet, des analyses RT-qPCR avaient prouvé l'expression de *RXFP2* dans les bourgeons de corne en développement chez les fœtus, et il avait été constaté une corrélation entre la baisse d'expression de *RXFP2* et le mauvais développement des bourgeons de corne. De plus, *INSL3* et *RXFP2* sont également connus chez l'Homme et la souris pour être impliqués dans le métabolisme osseux, en modulant la physiologie des ostéoclastes et des ostéoblastes (Ferlin et al. 2008) (Pepe et al. 2009).

3.2. Caractérisation de la mutation

En poursuivant leurs recherches, Wiedemar et Drögemüller se sont rendu compte que la séquence de l'insertion était identique à celles de 2 exons du gène *EEF1A1* (*eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 1*) chez le mouton (Wiedemar, Drögemüller 2015). Ce gène est exprimé de manière ubiquitaire chez le mouton et il est connu chez l'Homme pour favoriser la liaison des ARNt aminoacylés au ribosome (Lund et al. 1996). Jusqu'à présent, son

implication dans le développement des cornes n'avait jamais été observée chez aucune autre espèce bovidé.

Le brin utilisé pour la transcription de ces 2 gènes n'est pas le même. Chez les animaux sans cornes, la région 3'UTR de l'ARNm de *RXFP2* contient une séquence antisens de l'ARNm de *EEF1A1* (appelée asEEF1A1) (Wiedemar, Drögemüller 2015). Wiedemar et Drögemüller ont formulé les hypothèses suivantes : les 2 ARNm sont capables de s'hybrider chez les animaux non cornus et cela conduit à la diminution de leurs traductions (Wiedemar, Drögemüller 2015) (Figure 2). L'absence de cornes chez les animaux aurait pour origine une diminution de l'activation de la voie de signalisation du cornage par manque de récepteurs RXFP2 dans les bourgeons de corne.

Ces hypothèses n'ont jamais été validées par des analyses fonctionnelles mais elles sont tout à fait plausibles. En effet, un mécanisme similaire a été observé chez le mouton, expliquant les différences de toisons entre les races ancestrales et domestiques (Demars et al. 2017). Les moutons domestiques avec une toison courte et laineuse sont porteurs d'une insertion dans la région 3'UTR du gène *IRF2BP2*, correspondant à un rétrogène antisens de *EIF2S2*. Alors que les moutons ancestraux ne le sont pas. Dans cette étude, l'interaction entre les 2 ARNm et la diminution de leurs traductions a été prouvée chez les moutons domestiques.

4. Étude du cornage chez la race ovine Noire du Velay

Durant mon stage, je vais participer à l'action 4 (Déterminisme génétique des anomalies) du projet PRESAGE de construction d'un observatoire des anomalies génétiques chez les petits ruminants (ovins et caprins) en travaillant sur un cas pilote portant sur l'étude du déterminisme génétique du cornage chez la race ovine Noire du Velay. Un tel observatoire est déjà en place pour l'espèce bovine.

Cette race allaitante originaire des départements de la Haute-Loire et de la Loire est facilement reconnaissable avec sa peau et sa toison noire, et a pour particularité de ne pas posséder des cornes. Afin de conserver ses caractéristiques propres à la race et d'améliorer les capacités de production laitières chez les descendants, les béliers pour la reproduction sont sélectionnés de manière très stricte en fonction de leurs phénotypes et de leurs potentiels génétiques. Ainsi, les béliers reproducteurs ne sont jamais cornus. Malgré cela, on observe de plus en plus de

descendants cornus dans les élevages, ce qui restreint fortement le choix des reproducteurs possibles. Il est donc important d'acquérir une meilleure connaissance sur le déterminisme du cornage chez cette race afin de diminuer et de contrôler le nombre de béliers cornus.

Chez la Noire du Velay le déterminisme du cornage est différent des autres races, puisque l'insertion dans le gène *RXFP2* est présente à la fois chez les animaux avec et sans cornes (Ben Braiek 2022). En outre, les cornes sont beaucoup moins développées que chez les autres races (Figure 3), ce qui laisse supposer que la voie de signalisation du cornage est partiellement rétablie.

Il y a de fortes chances que l'origine soit génétique et non environnementale. Au vu des résultats précédemment évoqués, l'hypothèse la plus probable est une diminution de l'interaction entre les ARNm de *EEF1A1* et *RXFP2* causée par l'apparition d'une ou plusieurs mutations dans la séquence antisens *EEF1A1* de *RXFP2* ou dans les 2 exons de *EEF1A1*. Cette hypothèse a été testée pour *RXFP2* avant mon arrivée dans l'équipe, en comparant les séquences d'animaux cornus et non cornus au niveau de l'insertion, et aucune différence notable a été observée. Au final, une multitude d'autres hypothèses peuvent être formulées car n'importe quel maillon de la voie de signalisation du cornage peut être impliqué.

Pour la suite de cette étude, il a été décidé de réaliser une analyse tout génome (Figure 4), car il est impossible de tester toutes ces hypothèses unes à unes et il existe un risque trop important de manquer une ou plusieurs mutations causales. Dans un premier temps, je vais réaliser une première étude d'association basée sur une approche cas/contrôle (comparaison des génotypes des animaux cornus et non cornus), en utilisant 72 015 marqueurs réparties sur tout le génome. Cela va permettre de réduire la zone de recherche à une région génomique. Dans un second temps, je vais faire une deuxième analyse d'association en densifiant ma nouvelle zone de recherche avec de nouveaux marqueurs, pour identifier le locus de la mutation. Pour finir, le séquençage des génomes complets de quelques animaux cornus et non cornus permettra d'identifier les mutations de manière précise.

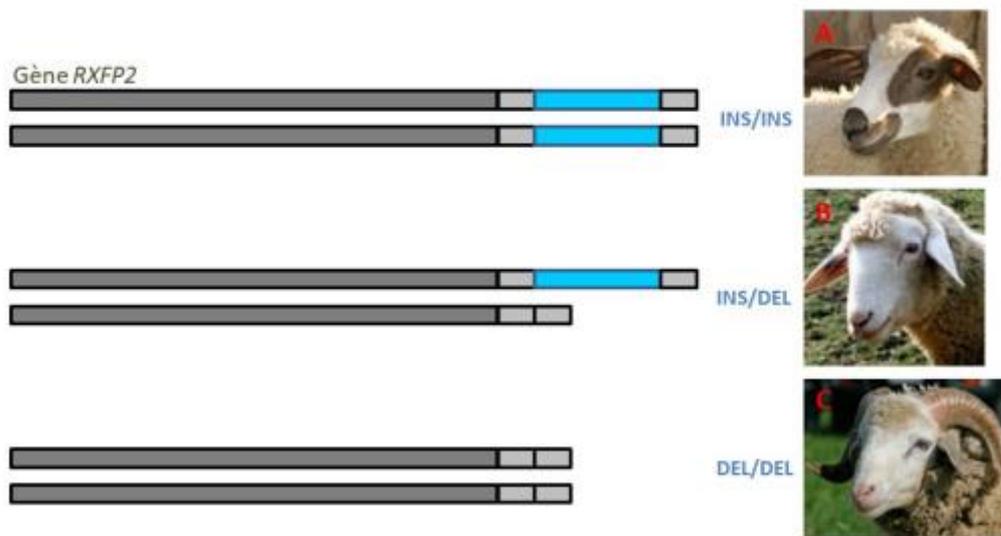


Figure 1. Impact de l'insertion/délétion de 1833pb dans la région 3'UTR du gène RXP2 sur le développement des cornes chez 3 races ovines suisses : (A) Swiss Mirror (sans cornes), (B) Bündner Oberländer (sans cornes), (C) Bündner Oberländer (avec cornes). Adapté à partir de (Wiedemar, Drögemüller 2015)



Figure 2. Représentation schématique de la possible hybridation entre les ARNm de RXP2 et de EEF1A1 à l'origine du phénotype sans corne chez les ovins. Selon Wiedemar et Drögemüller, la présence d'une séquence antisens de l'ARNm de EEF1A1 (notée asEEF1A1) dans la région 3'UTR du gène RXP2, pourrait conduire à l'hybridation des ARNm de ces 2 gènes et à la diminution de leurs traductions chez les animaux sans cornes (Wiedemar, Drögemüller 2015).



Figure 3. Comparaison de la taille des cornes chez deux races ovines françaises. (A) Noire du Velay (race allaitante), (B) Manech Tête Rousse (race laitière)

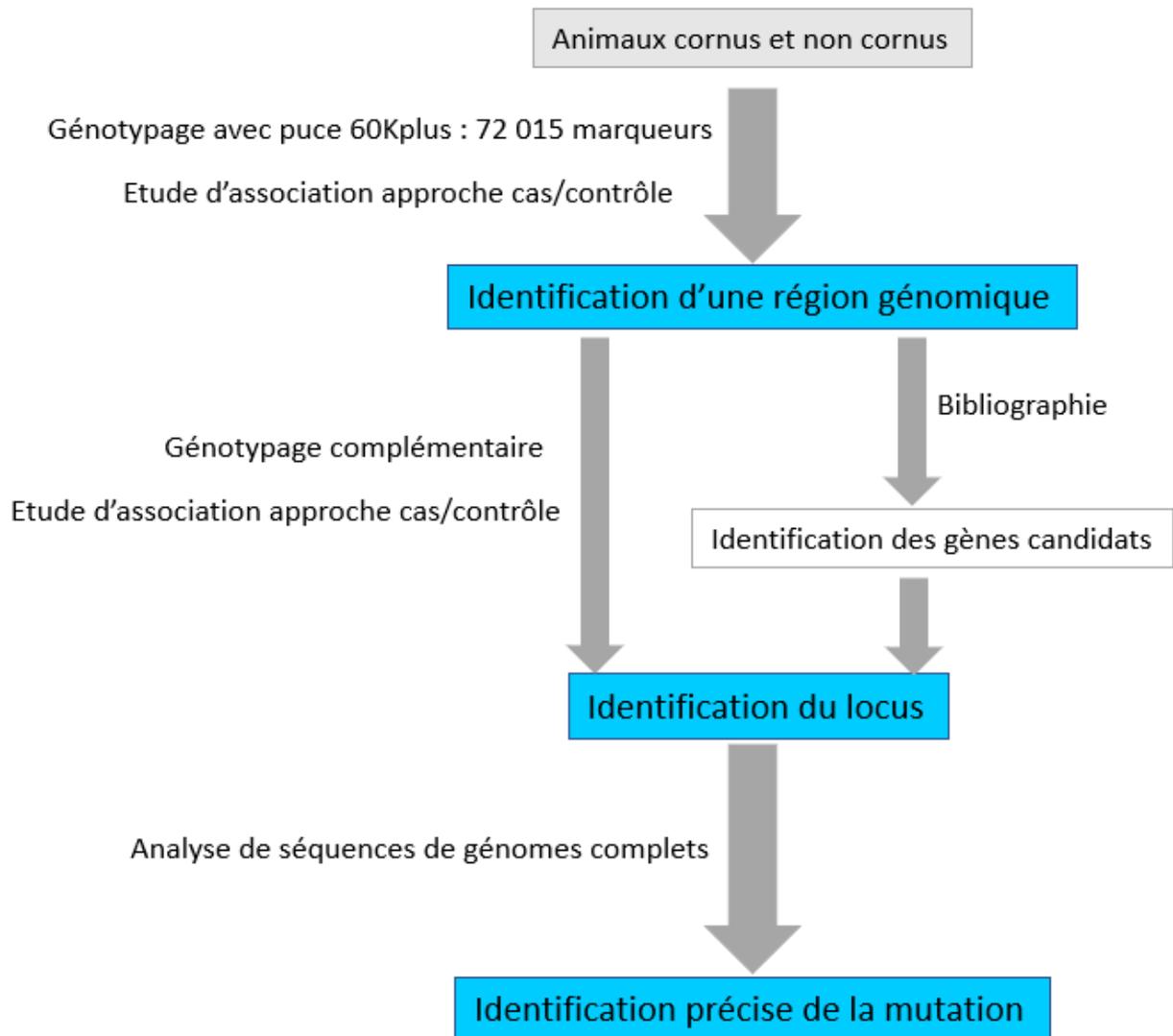


Figure 4. Diagramme des différentes étapes nécessaires pour identifier la mutation à l'origine du phénotype cornu chez la race ovine Noire du Velay

Références bibliographiques :

ALLAIS-BONNET, Aurélie, GROHS, Cécile, MEDUGORAC, Ivica, KREBS, Stefan, DJARI, Anis, GRAF, Alexander, FRITZ, Sébastien, SEICHTER, Doris, BAUR, Aurélie, RUSS, Ingolf, BOUET, Stéphane, ROTHAMMER, Sophie, WAHLBERG, Per, ESQUERRÉ, Diane, HOZE, Chris, BOUSSAHA, Mekki, WEISS, Bernard, THÉPOT, Dominique, FOUILLOUX, Marie-Noëlle, ROSSIGNOL, Marie-Noëlle, VAN MARLE-KÖSTER, Este, HREIÐARSDÓTTIR, Gunnfríður Elín, BARBEY, Sarah, DOZIAS, Dominique, COBO, Emilie, REVERSÉ, Patrick, CATROS, Olivier, MARCHAND, Jean-Luc, SOULAS, Pascal, ROY, Pierre, MARQUANT-LEGUIENNE, Brigitte, LE BOURHIS, Daniel, CLÉMENT, Laetitia, SALAS-CORTES, Laura, VENOT, Eric, PANNETIER, Maëlle, PHOCAS, Florence, KLOPP, Christophe, ROCHA, Dominique, FOUCHET, Michel, JOURNAUX, Laurent, BERNARD-CAPEL, Carine, PONSART, Claire, EGGEN, André, BLUM, Helmut, GALLARD, Yves, BOICHARD, Didier, PAILHOUX, Eric et CAPITAN, Aurélien, 2013. Novel Insights into the Bovine Polled Phenotype and Horn Ontogenesis in Bovidae. YUE, Junming (éd.), *PLoS ONE*. 22 mai 2013. Vol. 8, n° 5, pp. e63512. DOI 10.1371/journal.pone.0063512.

BEN BRAIEK, Maxime, 2022. *Détection de mutations homozygotes létales chez les petits ruminants*. . Institut National Polytechnique (Toulouse).

CHESSA, Bernardo, PEREIRA, Filipe, ARNAUD, Frederick, AMORIM, Antonio, GOYACHE, Félix, MAINLAND, Ingrid, KAO, Rowland R., PEMBERTON, Josephine M., BERALDI, Dario, STEAR, Michael J., ALBERTI, Alberto, PITTAU, Marco, IANNUZZI, Leopoldo, BANABAZI, Mohammad H., KAZWALA, Rudovick R., ZHANG, Ya-ping, ARRANZ, Juan J., ALI, Bahy A., WANG, Zhiliang, UZUN, Metehan, DIONE, Michel M., OLSAKER, Ingrid, HOLM, Lars-Erik, SAARMA, Urmas, AHMAD, Sohail, MARZANOV, Nurbiy, EYTHORSÐOTTIR, Emma, HOLLAND, Martin J., AJMONE-MARSAN, Paolo, BRUFORD, Michael W., KANTANEN, Juha, SPENCER, Thomas E. et PALMARINI, Massimo, 2009. Revealing the History of Sheep Domestication Using Retrovirus Integrations. *Science*. 24 avril 2009. Vol. 324, n° 5926, pp. 532-536. DOI 10.1126/science.1170587.

DEMARS, Julie, CANO, Margarita, DROUILHET, Laurence, PLISSON-PETIT, Florence, BARDOU, Philippe, FABRE, Stéphane, SERVIN, Bertrand, SARRY, Julien, WOLOSZYN, Florent, MULSANT, Philippe, FOULQUIER, Didier, CARRIÈRE, Fabien, ALETRU, Mathias, RODDE, Nathalie, CAUET, Stéphane, BOUCHEZ, Olivier, PIRSON, Maarten, TOSSER-KLOPP, Gwenola et ALLAIN, Daniel, 2017. Genome-Wide Identification of the Mutation Underlying Fleece Variation and Discriminating Ancestral Hairy Species from Modern Woolly Sheep. *Molecular Biology and Evolution*. juillet 2017. Vol. 34, n° 7, pp. 1722-1729. DOI 10.1093/molbev/msx114.

EMLÉN, Douglas J., 2008. The Evolution of Animal Weapons. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*. 1 décembre 2008. Vol. 39, n° 1, pp. 387-413. DOI 10.1146/annurev.ecolsys.39.110707.173502.

FERLIN, Alberto, PEPE, Anastasia, GIANESELO, Lisa, GAROLLA, Andrea, FENG, Shu, GIANNINI, Sandro, ZACCOLO, Manuela, FACCIOLLI, Arianna, MORELLO, Roy, AGOULNIK, Alexander I et FORESTA, Carlo, 2008. Mutations in the Insulin-Like Factor 3

Receptor Are Associated With Osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 4 février 2008. Vol. 23, n° 5, pp. 683-693. DOI 10.1359/jbmr.080204.

LI, Xin, YANG, Ji, SHEN, Min, XIE, Xing-Long, LIU, Guang-Jian, XU, Ya-Xi, LV, Feng-Hua, YANG, Hua, YANG, Yong-Lin, LIU, Chang-Bin, ZHOU, Ping, WAN, Peng-Cheng, ZHANG, Yun-Sheng, GAO, Lei, YANG, Jing-Quan, PI, Wen-Hui, REN, Yan-Ling, SHEN, Zhi-Qiang, WANG, Feng, DENG, Juan, XU, Song-Song, SALEHIAN-DEHKORDI, Hosein, HEHUA, Eer, ESMAILIZADEH, Ali, DEGHANI-QANATQESTANI, Mostafa, ŠTĚPÁNEK, Ondřej, WEIMANN, Christina, ERHARDT, Georg, AMANE, Agraw, MWACHARO, Joram M., HAN, Jian-Lin, HANOTTE, Olivier, LENSTRA, Johannes A., KANTANEN, Juha, COLTMAN, David W., KIJAS, James W., BRUFORD, Michael W., PERIASAMY, Kathiravan, WANG, Xin-Hua et LI, Meng-Hua, 2020. Whole-genome resequencing of wild and domestic sheep identifies genes associated with morphological and agronomic traits. *Nature Communications*. 4 juin 2020. Vol. 11, n° 1, pp. 2815. DOI 10.1038/s41467-020-16485-1.

PEPE, Anastasia, FERLIN, Alberto, GIANESELO, Lisa, FACCIOLLI, Arianna, AGOULNIK, Alexander I. et FORESTA, Carlo, 2009. INSL3 Plays a Role in the Balance between Bone Formation and Resorption. *Annals of the New York Academy of Sciences*. avril 2009. Vol. 1160, n° 1, pp. 219-220. DOI 10.1111/j.1749-6632.2008.03785.x.

STANKOWICH, Theodore et CARO, Tim, 2009. Evolution of weaponry in female bovids. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 22 décembre 2009. Vol. 276, n° 1677, pp. 4329-4334. DOI 10.1098/rspb.2009.1256.

SU, Rui, QIAO, Xian, GAO, Yun, LI, Xiaokai, JIANG, Wei, CHEN, Wei, FAN, Yixing, ZHENG, Bingwu, ZHANG, Yanjun, LIU, Zhihong, WANG, Ruijun, WANG, Zhiying, WANG, Zhixin, WAN, Wenting, DONG, Yang et LI, Jinquan, 2020. Draft Genome of the European Mouflon (*Ovis orientalis musimon*). *Frontiers in Genetics*. 19 novembre 2020. Vol. 11, pp. 533611. DOI 10.3389/fgene.2020.533611.

WANG, Bin, YANG, Wen, MCKITTRICK, Joanna et MEYERS, Marc André, 2016. Keratin: Structure, mechanical properties, occurrence in biological organisms, and efforts at bioinspiration. *Progress in Materials Science*. mars 2016. Vol. 76, pp. 229-318. DOI 10.1016/j.pmatsci.2015.06.001.

WIEDEMAR, Natalie et DRÖGEMÜLLER, Cord, 2015. A 1.8-kb insertion in the 3'-UTR of *RXFP2* is associated with polledness in sheep. *Animal Genetics*. août 2015. Vol. 46, n° 4, pp. 457-461. DOI 10.1111/age.12309.

WIENER, Dominique Judith, WIEDEMAR, Natalie, WELLE, Monika Maria et DRÖGEMÜLLER, Cord, 2015. Novel Features of the Prenatal Horn Bud Development in Cattle (*Bos taurus*). CHAVATTE-PALMER, Pascale (éd.), *PLOS ONE*. 20 mai 2015. Vol. 10, n° 5, pp. e0127691. DOI 10.1371/journal.pone.0127691.

YANG, Kang, QIN, Nannan, ZHOU, Changgeng, WANG, Bing, YU, Haotian, LI, Haotong, YU, Haiyun et DENG, Hailiang, 2022. The Study of Mechanical Behaviors of Caprinae Horn Sheath under Pendulum Impact. *Polymers*. 11 août 2022. Vol. 14, n° 16, pp. 3272. DOI 10.3390/polym14163272.

ZHANG, Quan-bin, LI, Chun, PAN, Yan-ting, SHAN, Guang-hua, CAO, Ping, HE, Jia, LIN, Zhong-shi, AO, Ning-jian et HUANG, Yao-xiong, 2013. Microstructure and mechanical properties of horns derived from three domestic bovines. *Materials Science and Engineering: C*. décembre 2013. Vol. 33, n° 8, pp. 5036-5043. DOI 10.1016/j.msec.2013.08.034.

ZHANG, Yuchen, HUANG, Wei, HAYASHI, Cheryl, GATESY, John et MCKITTRICK, Joanna, 2018. Microstructure and mechanical properties of different keratinous horns. *Journal of The Royal Society Interface*. juin 2018. Vol. 15, n° 143, pp. 20180093. DOI 10.1098/rsif.2018.0093.