

Hypertrophie musculaire bovine : cartographie du gène *mh* et perspectives pour améliorer la production de viande

C. CHARLIER (1), M. GEORGES (1), P. LEROY (1), F. MENISSIER (2), C. MICHAUX (1)

(1) Université de Liège, Faculté de Médecine Vétérinaire, Département de Génétique,
Campus du Sart Tilman, B-4000 Liège 1, Belgique.

(2) INRA, Station de Génétique Quantitative et Appliquée, 78352 Jouy-en-Josas Cedex, France

RÉSUMÉ – Il est bien établi que l'hypertrophie musculaire bovine (HM), d'une part, a une incidence très favorable sur la valeur des carcasses et de la viande mais plutôt défavorable sur les qualités maternelles et, d'autre part, est déterminée par un gène majeur autosomal (*mh*). Il en résulte des stratégies raciales de sélection très différentes. Récemment (Charlier et al., 1995), à l'aide d'une carte bovine de marqueurs microsatellites détaillée et d'une famille informative pour la ségrégation du phénotype culard (back-cross à partir de taureaux Blanc-Bleu Belges culards et vaches Pie-noires normales), ce gène *mh* a été cartographié et localisé sur le chromosome 2 bovin à une distance de 2 cM du marqueur TGLA44. Dans l'attente du clonage du gène, ces marqueurs ouvrent des perspectives notamment pour l'étude des mécanismes de croissance musculaire et pour l'exploitation de l'HM selon des objectifs raciaux préalablement définis (sélection assistée). Tous ces aspects de l'HM sont évoqués.

Muscle hypertrophy in cattle : *mh* gene mapping and prospects to improve beef production

C. CHARLIER (1), M. GEORGES, P. LEROY, F. MENISSIER, C. MICHAUX

(1) Université de Liège, Faculté de Médecine Vétérinaire, Département de Génétique,
Campus du Sart Tilman, B-4000 Liège 1, Belgique.

SUMMARY – It is known that the bovine muscular hypertrophy (MH) is determined by an autosomal major gene (*mh*), and it is well established that this MH has a favourable effect on carcass traits but unfavourable on maternal ability. This explains the difference in breeding strategies adopted in a number of countries with respect to this gene. Recently (Charlier et al., 1995), using a panel of bovine microsatellite markers and an informative pedigree for segregation of the MH phenotype, the *mh* gene has been mapped to bovine chromosome 2, at two cM from the closest marker (TGLA44). These linked markers open the way for studies on the mechanisms of muscular development and for marker assisted selection in a given breeding scheme. All these aspects of muscular hypertrophy are addressed in this paper.

INTRODUCTION

Le caractère culard ou hypertrophie musculaire (HM), connu depuis fort longtemps, a été décrit dans de nombreuses races bovines et son origine génétique bien établie a permis de l'exploiter pour améliorer la production de viande bovine. Grâce aux travaux des généticiens de l'Université de Liège, le locus *mh* responsable de l'HM en race *Blanc-Bleu Belge* (BBB) vient d'être localisé (Charlier *et al.*, 1995). Ce texte fait le point sur ces connaissances et les perspectives offertes.

1. INCIDENCE, DÉTERMINISME ET UTILISATION DE L'HYPERTROPHIE MUSCULAIRE

1.1. INCIDENCE SUR LES PERFORMANCES (Tableau 1)

L'HM a un effet favorable important sur la valorisation des carcasses et de la viande (Ménissier, 1982a). Cette plus value résulte d'un meilleur rendement à l'abattage, d'une réduction des dépôts adipeux, d'une hypertrophie plus marquée des masses musculaires les mieux valorisées et d'une trame conjonctive réduite donnant une viande plus tendre et permettant un surcroît de reclassement des morceaux à la découpe (Hanset *et al.*, 1987 ; Hanset, 1991).

Par contre, l'HM a des effets défavorables sur les caractères de reproduction et les qualités maternelles (subfertilité, difficultés de vêlage, ...) réduisant ainsi la productivité des vaches traitées ou allaitantes (Hanset *et al.*, 1989).

1.2. DÉTERMINISME GÉNÉTIQUE

L'interprétation des données bibliographiques (Figure 1 - Ménissier, 1982b) avait confirmé que l'hypothèse la plus

vraisemblable pour le déterminisme de l'HM était l'action pleiotropique d'un gène majeur autosomal dont l'expression serait conditionnée par des effets épistatiques de gènes modificateurs ; son mode d'action apparaissant comme récessif partiel.

Par analyse de ségrégation de croisements expérimentaux et dans la population BBB, en utilisant des mesures quantitatives du développement musculaire précoce (82 jours) en plus de la classification par expertise des animaux en deux types (*viandeux / conventionnel*), Hanset et Michaux (1985a et 1985b) ont alors postulé l'existence d'un locus autosomal *mh* où seraient en ségrégation deux allèles : l'un sauvage (+) et l'autre partiellement récessif (*mh*) responsable à l'état homozygote du phénotype culard. Ce gène a pu être qualifié de gène majeur (écart d'environ +4 écarts types sur le développement musculaire entre *mh/mh* et +/+). L'observation d'une bande d'empreinte génétique en coségrégation avec le phénotype culard chez les descendants d'un taureau hétérozygote *mh/+* (Georges *et al.*, 1990) a conforté la possibilité de cartographier ce locus.

1.3. UTILISATION EN SÉLECTION

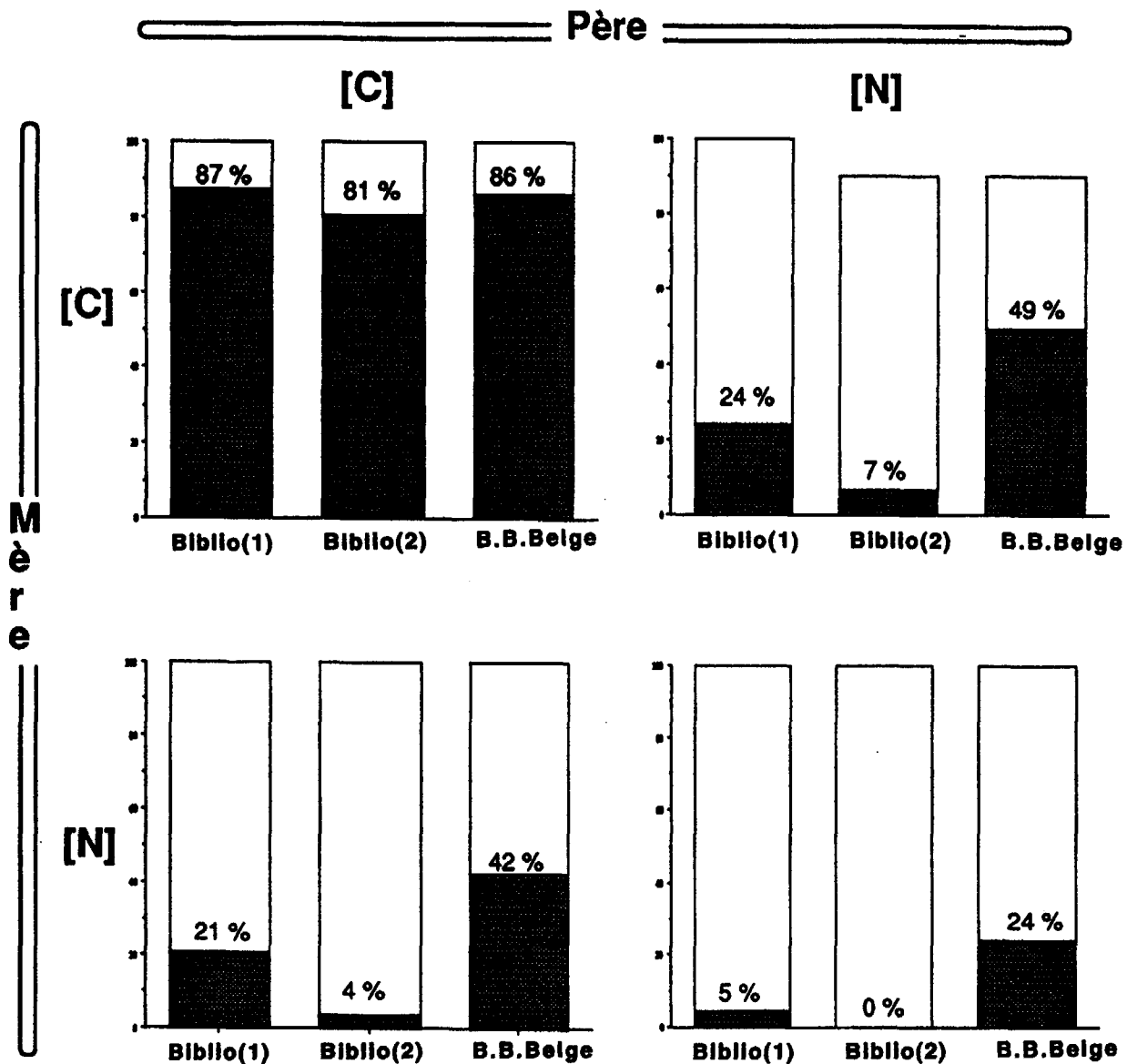
Au cours des dernières décennies, les stratégies raciales vis-à-vis de l'HM ont différé selon l'impact de celle-ci sur la plus value bouchère rapportée aux risques de moindre productivité des vaches face aux contraintes de leurs systèmes d'élevage. Ainsi, les races laitières spécialisées (*Holstein*) ont de fait éradiqué le caractère. Les races à viande allaitantes (spécialisées, rustiques, maternelles) ont exclu l'HM de leur objectif racial de sélection ; toutefois le caractère peut y subsister par l'utilisation de reproducteurs à fort développement musculaire, surtout s'ils servent aussi pour le croisement. Des races mixtes laitières, pour rapidement se spécialiser comme race

Tableau 1
Incidence de l'hypertrophie musculaire sur les aptitudes bouchères et les qualités maternelles en races bovines à viande.

	<i>Blanc-Bleu Belge</i>			<i>Charolaise</i>		
	[N]	$\Delta = [C] - [N]$	$\Delta \% [N]$	[N]	$\Delta = [C] - [N]$	$\Delta \% [N]$
Aptitudes Bouchères :	<i>taurillons de 12 mois</i> (Hanset <i>et al.</i> , 1987)			<i>taurillons de 15 mois</i> (a) (INRA, 1966)		
poids vif (kg)	483	- 12	- 2 %	544	- 33	- 6 %
rendement à l'abattage (%)	60,0	+ 4,8	+ 8 %	59,8	+ 5,0	+ 8 %
Composition :	(7ème côte)			(carcasse)		
% muscle	58,7	+ 11,8	+ 20 %	71,4	+ 9,0	+ 13 %
% gras	22,1	- 9,3	- 42 %	9,9	- 6,0	- 6 %
% os	19,2	- 2,5	- 13 %	13,9	- 2,3	- 17 %
Qualités Maternelles :	<i>troupeaux commerciaux</i> (Hanset <i>et al.</i> , 1989)			<i>troupeaux expérimentaux</i> (a) (Vissac <i>et al.</i> , 1973-74)		
Fertilité : % de gestation	-	-	-	93	- 26	- 28 %
% N.-Ret. (primip.)	- 62	- 5	- 8 %	-	-	-
Vêlage : % faciles (primipar.)	43	-34	-79 %	-	-	-
% faciles (ensemble)	-	-	-	57	- 42	- 74 %
Lactation (1ère) : kg	-	-	-	9,7	- 3,8	- 39 %
note	- 2,19	- 0,33	- 15 %	-	-	-

[N] : type normal ou conventionnel ; [C] : type culard ou viandeux. (a) Cf Ménissier, 1982a.

Figure 1
Fréquence des veaux culards [C] selon le type d'accouplements : parents normaux [N] ou culards [C].



Biblio (1) : selon le phénotype des parents (bibliographie - Ménissier, 1982).
Biblio (2) : selon le génotype probable des parents (bibliographie - Ménissier, 1982).
B.B. Belge : selon le type des parents (en ferme - Hanset et Michaux, 1985).

à viande à partir des années 60, ont intégré l'HM par sélection du phénotype culard associé à une valorisation bouchère exceptionnelle (*Piémontese*, *BBB*, *Asturiana de los Valles*) ; ainsi en *BBB* plus de 85 % des vaches sont considérées comme homozygotes (*mh/mh*). La création et sélection de la lignée mâle synthétique cularde "INRA95" spécialisée pour le croisement terminal représente une stratégie originale très appréciée par les producteurs spécialisés de veaux de boucherie croisés (plus de 70.000 vaches inséminées / an en France dans le Sud-Ouest).

2. LOCALISATION ET CARTOGRAPHIE DU GÈNE MH EN RACE BLANC-BLEU BELGE

2.1. MATÉRIEL ANIMAL ET MÉTHODES D'ÉTUDE

2.1.1. pedigree et phénotypes des familles étudiées

En vue de cartographier le locus *mh*, une famille informative ("Sart-Tilman") a été construite expérimentalement :

6 taureaux *BBB* culards (génotype supposé *mh/mh*) ont été accouplés à des vaches *pie-noires* de type laitier (génotype supposé *+/+*) (Hanset, 1991). Les 41 femelles F1 procréées (génotype supposé *mh/+*) ont été croisées avec 4 autres taureaux *BBB* culards. La génération "back-cross" ainsi obtenue (génotype *mh/+* ou *mh/mh*), composée de 108 veaux se répartissant en type *conventionnel* (normal) ou type *viandeux* (culard), était dès lors informative pour la ségrégation des allèles au locus *mh*.

Pour vérification, 3 familles de demi-frères paternels ont été choisies dans des troupeaux commerciaux. Elles étaient constituées de 3 taureaux de type *conventionnel* supposés hétérozygotes *mh/+*, de leurs veaux de type *viandeux* (35, 17 et 9 respectivement) et des mères de ceux-ci, principalement de type *conventionnel*. Le génotype des mères étant inconnu, seuls les veaux culards étaient informatifs pour la ségrégation des allèles du locus *mh*.

2.1.2. typages moléculaires des familles

213 microsatellites répartis sur les 29 autosomes ont été choisis à partir de 3 cartes bovines récemment publiées (Barendse *et al.*, 1994 ; Bishop *et al.*, 1994 ; Georges *et al.*, 1995). Leur choix était basé sur leur localisation chromosomique ainsi que sur leur informativité, de manière à couvrir uniformément le génome bovin. Le génotype des familles a été déterminé de manière classique comme décrit par Georges *et al.* (1995).

2.1.3. analyse de liaisons génétiques

Les études de liaisons ont été réalisées sur une station de travail Sun SPARC classic à l'aide du logiciel LINKAGE (version 5.0). Le phénotype culard au niveau du locus *mh* a été considéré selon un modèle monogénique à deux allèles (*mh*, +) supposant une pénétrance complète pour le génotype *mh/mh* et nulle pour les deux autres génotypes.

2.2. RÉSULTATS

2.2.1. ségrégation mendélienne du phénotype culard dans les croisements expérimentaux

Comme attendu, toutes les vaches F1 étaient de type *conventionnel*. Sur les 108 veaux de la génération "back-cross", 55 étaient de type *conventionnel* et 53 de type *culard*. Les deux types se retrouvaient en même proportion dans chacun des sexes. Tout ceci est en accord avec l'hypothèse d'un modèle monogénique autosomal récessif utilisée pour les analyses de liaisons.

2.2.2. cartographie du locus de *mh* sur le chromosome 2 bovin

Après typage des familles expérimentales avec 102 marqueurs microsatellites répartis sur 23 autosomes, aucune liaison avec le locus *mh* n'avait pu être mise en évidence. Un

groupe de 7 marqueurs du chromosome 2 fut alors testé. Pour 2 de ces marqueurs, une liaison hautement significative a été détectée (TGLA431 : lodscore = 7,9 et TGLA44 : lodscore = 15,8). Des lodscores positifs ont également été obtenus pour 3 autres marqueurs de ce chromosome (TGLA377, ETH121 et BM4440).

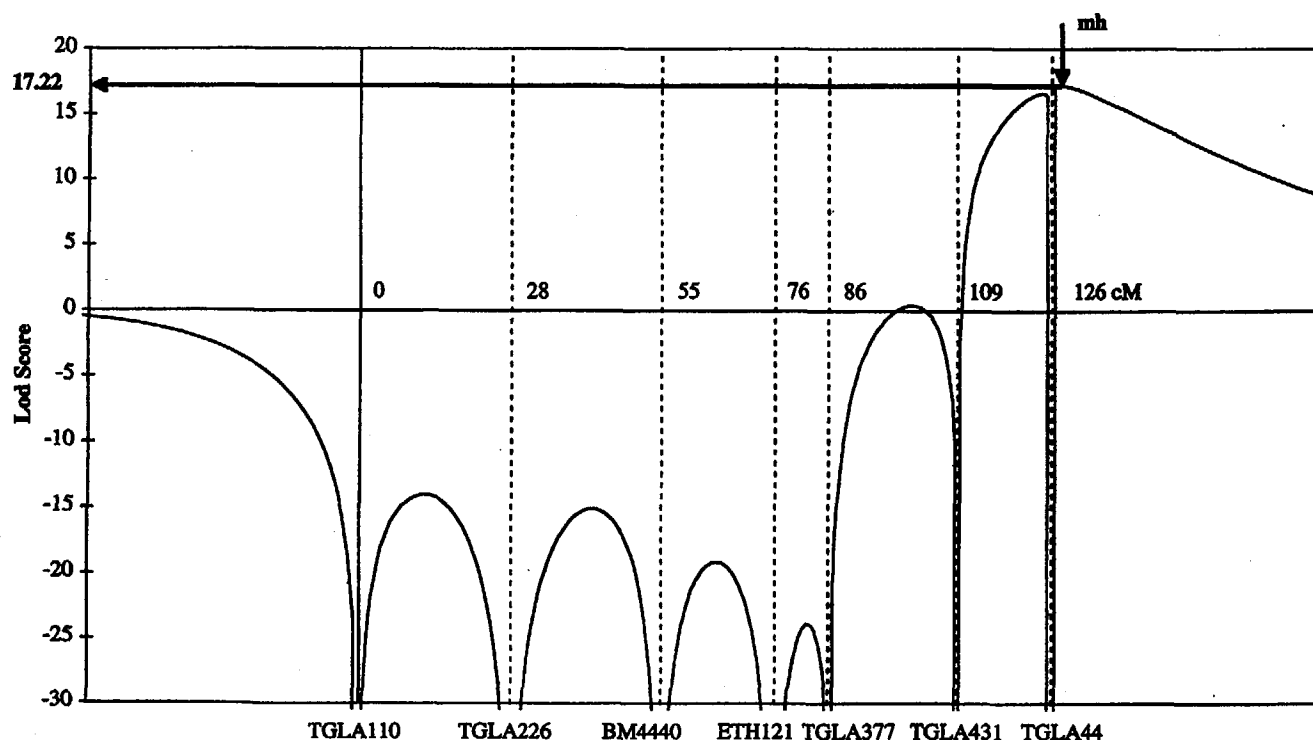
Une carte du chromosome 2 a donc été établie à l'aide du programme CILINK en utilisant les génotypes des familles expérimentales. La carte des marqueurs ainsi que les pourcentages de recombinaison respectifs entre marqueurs adjacents sont les suivants : (tel) TGLA110-(0,14)-TGLA226-(0,26)-BM4440-(0,16)-ETH121-(0,09)-TGLA377-(0,18)-TGLA431-(0,16)-TGLA44-(cen). L'ordre obtenu était en accord avec celui des cartes publiées (Barendse *et al.*, 1994 ; Bishop *et al.*, 1994 ; Georges *et al.*, 1995). Après transformation des pourcentages de recombinaison en centimorgan selon la formule de Haldane, cette carte couvre 126 cM du chromosome 2 bovin.

Le locus *mh* a été placé sur cette carte en utilisant le programme CMAP. Un lodscore maximum de 17,2 a été obtenu à 2 cM de TGLA44, vers le centromère (Figure 2) ; un intervalle de confiance ($Z_{max} - 1$) de 12 cM a été défini autour de ce marqueur. Notons qu'il ne subsiste qu'un seul recombinant obligé entre TGLA44 et le locus *mh* dans ce matériel expérimental.

2.2.3. confirmation de la localisation de *mh* avec les familles de troupeaux commerciaux

Les analyses de liaisons réalisées sur les typages des marqueurs du chromosome 2 dans ces 3 familles confirment la localisation du locus *mh* près de TGLA44. Deux de ces 3 familles sont informatives pour TGLA44 et conduisent à un lodscore combiné de 12,3 à 0% de recombinaison.

Figure 2
Courbe de loadscore obtenue en déplaçant le locus *mh* sur la carte du chromosome 2, les distances entre marqueurs (cM) étant fixées. (Charlier *et al.*, 1995)



2.3. INTERPRÉTATION

La localisation du locus *mh* prouve donc qu'un gène majeur autosomal récessif est responsable du phénotype culard en race *BBB*. Le fait que toute la variance phénotypique soit contrôlée par la ségrégation du marqueur le plus proche (un seul recombinant quelque soit le matériel animal étudié), suppose une homogénéité génétique (même allèle) de déterminisme du caractère culard dans cette race. Reste à caractériser cette (ou ces) mutation(s) (allèle *mh*), c'est à dire à cloner le gène.

3. PERSPECTIVES D'UTILISATION DES MARQUEURS DU GÈNE MH

En pratique l'utilisation de ces marqueurs réside dans l'identification quasiment sans équivoque du génotype d'un animal au locus d'HM (*mh/mh*, *mh/+*, *+/+*) quelque soit son âge et la variabilité d'expression du caractère culard ; toutefois la facilité de mise en oeuvre dépendra du déséquilibre de liaison existant entre les marqueurs et le gène *mh* dans les diverses situations concernées (Elsen *et al.*, 1995). Outre des applications comme la certification commerciale du statut des reproducteurs, semences ou embryons, quelques perspectives méritent d'être particulièrement soulignées.

3.1. DÉTERMINISME GÉNÉTIQUE DE L'HYPERTROPHIE MUSCULAIRE

Dans les races où le caractère culard est en ségrégation, plusieurs faits plaident en faveur de l'unicité de locus (Ménissier, 1982a et 1982b) plutôt que d'un groupe hétérogène de phénocopies : homologie biologique et de ségrégation, migrations ancestrales entre populations, rapports de ségrégation phénotypique en croisements entre races compatibles avec l'implication d'un locus commun. La récessivité partielle de l'allèle *mh* donnant un avantage sélectif à l'hétérozygote (*mh/+*) comparé à l'homozygote (*+/+*), pourrait expliquer qu'une telle mutation ancestrale se soit maintenue au cours des générations. Ainsi les marqueurs mis en évidence permettront de vérifier ces hypothèses.

3.2. SÉLECTION ASSISTÉE PAR MARQUEURS

L'utilisation de ces marqueurs pour une sélection assistée, rend maîtrisable l'utilisation de l'HM selon des objectifs préalablement définis pour une race ou une souche. Il pourra s'agir soit d'éliminer le caractère culard (éradication certaine du gène), soit d'introduire le caractère en conservant les caractéristiques de la population d'accueil (introgression du gène facilitée), soit de maintenir l'allèle *mh* à faible fréquence malgré un avantage de production des reproducteurs hétérozygotes (gestion possible des accouplements pour le renouvellement).

3.3. MÉCANISMES DE CROISSANCE MUSCULAIRE

Ces mêmes marqueurs sont un outil expérimental pertinent pour étudier les effets primaires du gène sur la croissance et la différenciation tissulaires notamment des fibres musculaires chez l'embryon (Picard, 1994) et pour vérifier si toute sélection sur le développement musculaire met en jeu les mêmes mécanismes biologiques.

CONCLUSION

La localisation du gène *mh* confirme clairement les hypothèses émises sur le déterminisme génétique de l'HM, caractère à incidence complexe. C'est un exemple concret des apports de la génétique moléculaire. Cette recherche n'est qu'une étape vers le clonage positionnel du gène *mh* en vue de caractériser la ou les mutation(s) responsable(s) et ainsi permettre un "génotypage" direct des individus. D'ici là, les marqueurs disponibles, offrent déjà des perspectives certaines tant pour l'acquisition des connaissances (croissance musculaire) que pour la gestion de races souhaitant exploiter l'HM de façon limitée (sélection assistée).

REMERCIEMENTS

Le travail de cartographie du gène *mh* a été subventionné par l'I.R.S.I.A. (Belgique).

RÉFÉRENCES

- CHARLIER C., COPPIETERS W., FARNIR F., GROBET L., LEROY P., MICHAUX C., MNI M., SCWERS A., VALMANSHOVEN P., HANSET R., GEORGES M., 1995. *Mammalian Genome*, (sous presse).
- BARENDSE W. *et al.* (23 auteurs), 1994. *Nature Genetics*, **6**, 227-235.
- BISHOP M.D. *et al.* (11 auteurs), 1994. *Genetics*, **136**, 619-639.
- ELSEN J.M., COLLEAU J.J., CHEVALET C., MOAZAMI GOUDARZI K., BOSHER M.Y., 1995. *Renc. Rech. Ruminants*, **2**, 00-00.
- GEORGES M. *et al.* (12 auteurs), 1995. *Genetics*, **139**, 907-920.
- GEORGES M. *et al.* (8 auteurs), 1990. *Genomics*, **6**, 461-474.
- HANSET R., 1991. In "Breeding for Disease Resistance in Farm Animals", J.B. OWEN & R.F.E. AXFORD (Editors). C.A.B. International, 467-478.
- HANSET R., MICHAUX C., 1985a et 1985b. *Génét. Sél. Evol.*, **17**, 359-368, 369-386.
- HANSET R., MICHAUX C., DETAL G., 1989. *Livest. Prod. Sci.*, **23**, 79-96.
- HANSET R., MICHAUX C., STASSE A., 1987. *Génét. Sél. Evol.*, **19**, 225-248.
- MENISSIER F., 1982a et 1982b. In "Muscle hypertrophy of genetic origin and its use to improve beef production", J.W.B. KING & F. MENISSIER (Editors). M. Nijhoff, The Hague, 23-53, 387-428.
- PICARD B., 1994. *Renc. Rech. Ruminants*, **1**, 193-196.

