

## DÉLiSus : variabilité haplotypique et phénotypage haut-débit chez le porc

Présenté par : Denis MILAN

Courriel : denis.milan@toulouse.inra.fr

**DELISUS, An integrated study of the haplotypic variability at the whole genome level on animals finely phenotyped from French porcine populations** (2008-10) Denis MILAN<sup>1</sup> et Magali SAN CRISTOBAL<sup>1</sup>, Hélène GILBERT<sup>2</sup>, Yvo GUT<sup>3</sup> et Diana ZELENICA<sup>3</sup>, Christophe KLOPP<sup>4</sup>, Marcel BOUFAUD<sup>5</sup>, Claire ROGEL-GAILLARD<sup>6</sup>, Marie-José MERCAT<sup>7</sup>.

*Projet soutenu dans le cadre de l'édition 2007 de l'appel à projets GENANIMAL  
Projet cofinancé par Bioporc*

<sup>1</sup>INRA UMR444 Laboratoire de Génétique Cellulaire ; <sup>2</sup>INRA UR 337 Station de Génétique Quantitative et Appliquée ; <sup>3</sup>Commissariat à l'Energie Atomique ; <sup>4</sup>INRA UPR 875 Biométrie et Intelligence Artificielle ; <sup>5</sup>INRA UE 450 Unité expérimentale Testage Porcs ; <sup>6</sup>INRA UMR 314, Laboratoire de Radiobiologie et Etude du Génome ; <sup>7</sup>Bioporc

**Mots clefs** : Déséquilibre de liaison, porc, génotypage haut débit, génétique d'association, génétique des populations, phénotypes fins

### Résumé

Le projet DÉLiSus est un projet intégré ayant pour but l'étude de la variabilité haplotypique du génome porcin à haute densité (puce SNP 60k). Les principales races françaises, et les races synthétiques dérivées détenues par les sélectionneurs de BIOPORC sont étudiées. Les animaux des races principales sont phénotypés au sein de la station de contrôle du Rheu. Outre les paramètres zootechniques détaillés et une analyse métabolomique du sérum, une mesure de paramètres de la réponse immune est réalisée sur certains animaux.

L'analyse des hapotypes permet une analyse très détaillée de la diversité génétique des principales races françaises et la détection de traces de sélection révélant des régions ayant répondu à la sélection. Une analyse d'association est réalisée pour estimer les effets des hapotypes sur les différents caractères mesurés.

Le projet inclut également la détection in silico de SNP à partir des séquences disponibles (notamment 1 million de séquences réalisées au CNS), le stockage et la gestion des données dans le système d'information de SIGENAE.

### Principaux résultats obtenus et applications envisageables

Le projet a permis de réaliser la collecte d'un grand nombre d'informations sur un grand nombre d'animaux : 60 000 polymorphismes génomiques, 44 000 expressions géniques (non initialement prévues), profils métabolomiques, 50 phénotypes de production.

Le pouvoir prédictif des profils métabolomiques est accru s'ils ont fait l'objet d'un traitement du signal approprié (transformation en ondelettes). De plus, une procédure de rééchantillonnage couplée à une approche classique de recherche d'un sous ensemble minimal de variables prédictrices (LASSO) améliore encore la prédiction des phénotypes sur la base des profils métabolomiques.

Une méthode de détection de signatures de sélection adaptée à la structure des populations de DÉLiSus a été développée (Bonhomme et al. 2010). Elle s'avère plus puissante que les tests classiques.

Un tour d'horizon des logiciels adéquats pour les analyses d'association de ce projet (structure des données, temps de calcul) a permis de s'orienter vers le logiciel GRAMMAR notamment.

Suite à l'obtention tardive des géotypages, seuls les premiers résultats d'analyse sont disponibles. L'analyse globale de la diversité génétique de l'ensemble des populations de DéLiSus met en lumière une séparation claire entre races européennes et chinoises, les lignées sino-européennes se plaçant entre les deux. La population Duroc apparaît également comme très différente des autres grandes races européennes. Les données SNP semblent confirmer l'existence de migrations passées entre populations asiatiques et populations européennes.

### Perspectives

Après haplotypage, toutes les analyses d'association vont être entreprises, pour les phénotypes de production et les phénotypes fins. En génétique des populations, la détection des traces de sélection va débiter. La diversité observée à chaque strate, du génome au phénotype, les liens observés entre toutes les variables biologiques observées, nous fournira un éclairage nouveau sur la relation génotype-phénotype des caractères complexes.

### Publications issues des travaux soutenus dans le cadre du projet ANR

Ramos AM, Crooijmans RP, Affara NA, Amaral AJ, Archibald AL, Beever JE, Bendixen C, Churcher C, Clark R, Dehais P, Hansen MS, Hedegaard J, Hu ZL, Kerstens HH, Law AS, Megens HJ, Milan D, Nonneman DJ, Rohrer GA, Rothschild MF, Smith TP, Schnabel RD, Van Tassel CP, Taylor JF, Wiedmann RT, Schook LB, Groenen MA. Design of a high density SNP genotyping assay in the pig using SNPs identified and characterized by next generation sequencing technology. PLoS One 4(8)

Bonhomme M, Chevalet C., Servin S., Boitard S., Abdallah J., Blott S., and SanCristobal M. (2010) Detecting selection in population trees: the Lewontin and Krakauer test extended. Genetics 186, 241-262.

Martien A.M. Groenen , Richard P.M.A. Crooijmans , Antonio M. Ramos , Andreia J. Amaral , Hinri Kerstens , Christian Bendixen , Jakob Hedegaard , Gary Rohrer , Tim Smith , Curt Van Tassel , Jeremy F. Taylor , Max Rothschild , Hu Zhiliang , Dan Nonneman , Jon Beever , Alan Archibald , Andy Law , Denis Milan , Mark Hansen , Larry Schook (2009) Design Of The Illumina Porcine 50K+ SNP Iselect™ Beadchip And Characterization Of The Porcine HapMap Population. PAG XVII (San Diego 10-14 Janvier 2009)

Milan D. (2009) An integrated physical map of the pig genome Pig Genome III Conference (Cambridge, 2-4 Nov 2009)

Milan D. (2010) Assembly of the Pig Genome. PAG XVIII (San Diego 9-13 Janvier 2010)

Rohart F, Villa-Vialaneix N, Paris A, Canlet C, Molina J, Milan D, Laurent B and SanCristobal M. (2010) Phenotypic prediction based on metabolomic data: LASSO vs BOLASSO, primary data vs wavelet transformation. 9th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production (WCGALP), August 1-6 2010, Leipzig, Germany)

Bonhomme M, Chevalet C, Servin B, Boitard S, Abdallah J, Blott S, San Cristobal M. Detecting selection in population trees: an extension of the Lewontin and Krakauer test with an application to pig. 9<sup>th</sup> WCGALP

Bonhomme M, J. Abdallah, P. Sellier, D. Milan, C. Chevalet, S. Boitard, M. SanCristobal (2010) Effective population sizes and historical divergence of Western pig breeds estimated from microsatellite data. Annual meeting of the Society for Molecular Biology and Evolution, July 4-8 2010, Lyon, France

Schneider MP, Gilbert H (2010) Linkage Disequilibrium Based Methods To Map QTL In Pig Familial Populations, A Simulation Study. 9<sup>th</sup> WCGALP