

PROGRES DE LA CARTOGRAPHIE GENETIQUE CHEZ LA POULE

Vignal Alain

I.N.R.A. - Laboratoire de Génétique Cellulaire, 31326 Castanet-Tolosan

Résumé

Bien que le nombre de marqueurs génétiques développés au niveau international soit en progrès constant, la couverture homogène du génome de la poule n'est pas encore parfaite, en partie à cause d'une particularité du caryotype de cette espèce, qui présente un grand nombre de chromosomes dont beaucoup, appelés microchromosomes, sont de très petite taille. L'intensification des recherches, notamment dans le cadre du projet Européen ChickMap regroupant 7 laboratoires, se poursuit dans plusieurs directions. La couverture du génome doit être estimée correctement par une approche intégrée de développement des cartes génétique et cytogénétique. Parallèlement à l'approche au hasard, des stratégies complémentaires de développement de marqueurs dans des régions ciblées du génome devront être mises en œuvre afin de compléter la carte. Le développement d'outils nouveaux pour la localisation de gènes, aidant à la réalisation de cartes comparées entre espèces et permettant de bénéficier des avancées réalisées chez l'homme et la souris, sont également prévus.

Abstract

Progress in the chicken genetic map

Although the number of genetic markers developed at the international level is in constant progress, complete coverage of the chicken genome is not yet achieved, partly due to the particular caryotype of this specie, composed of a large number of chromosomes, amongst which many, called microchromosomes, are of a very small size. Further investigations, like those carried out in the framework of the European ChickMap Project involving 7 laboratories, are carried out. The genome coverage must be estimated correctly by an integrated approach of genetic and cytogenetic map development. Together with the random approach, strategies of targeted marker development towards specific regions of the genome will be used to complete the map. New tools aimed at the mapping of genes will be developed, helping in the establishment of compared maps between species, enabling to benefit from the detailed human and mouse genetic maps.

Introduction

Les marqueurs génétiques peuvent avoir plusieurs applications dans le domaine agronomique, dont les principales sont l'aide à la détection et à la localisation de gènes impliqués dans l'expression de caractères qualitatifs ou quantitatifs (QTL ou Quantitative trait Loci), l'aide à la sélection ou l'aide à l'introggression génique pour une espèce donnée (Tixier-Boichard et al., 1997). La méthode la plus couramment utilisée actuellement afin d'identifier les régions portant des gènes participant à l'expression de caractères définis, consiste à tester des marqueurs génétiques dans une population présentant des variations phénotypiques pour le caractère. La co-ségrégation d'allèles de certains des marqueurs avec des valeurs phénotypiques pourra indiquer une liaison génétique et, si la position sur le

génome du ou des marqueurs liés est connue, une localisation génétique pour le caractère pourra être suggérée. Afin de réaliser de telles recherches, il est nécessaire de pouvoir disposer d'un réseau de marqueurs génétiques informatifs, c'est à dire présentant des allèles différents et ségrégeant de manière mendélienne dans la population à étudier, espacés régulièrement sur tout le génome. Ce réseau de marqueurs compose la carte génétique de l'espèce, à chaque chromosome devant correspondre un groupe de marqueurs liés entre eux, appelé groupe de liaison. Grâce aux développements récents des techniques de biologie moléculaire, les marqueurs génétiques moléculaires actuellement employés détectent du polymorphisme, correspondant ou non à des gènes, au niveau même de l'ADN. Ces marqueurs permettent la réalisation de cartes génétiques à haute densité, telles que celles réalisées chez l'homme (Dib et al., 1996) ou

chez des espèces modèles en biologie comme la souris (Dietrich et al., 1994). Des cartes génétiques de densité moyenne ont également été réalisées pour les espèces mammifères bovines et porcines (Levéziel et al., 1995 ; Archibald et al., 1995) et des gènes, tels que le gène RN ayant un effet sur la qualité de la viande porcine (Milan et al., 1996) ou des QTLs agissant sur la croissance et l'engraissement chez le porc (Andersson et al., 1994) ou sur la production laitière chez la vache (Georges et al., 1995) ont été localisés grâce à l'utilisation de marqueurs provenant de ces cartes.

Chez la poule, la première carte génétique, composée de 18 locus répartis en 5 groupes de liaison, a été publiée par F. B. Hutt en 1936 (Hutt, 1936), constituant ainsi le premier exemple réalisé chez une espèce d'élevage. Cette première carte, appelée la carte classique, a été étendue et est composée actuellement d'une cinquantaine de marqueurs phénotypiques tels que le cou nu, la polydactylie ou les œufs bleus, mais aussi de marqueurs dont l'étude nécessite une analyse en laboratoire, tels que les groupes sanguins (Bitgood et Somes, 1993). Une carte génétique moléculaire de densité moyenne est également en cours de réalisation pour cette espèce, grâce à un effort de collaboration international, défini en 1992 lors du premier workshop international sur la cartographie de la poule de la Société Internationale de Génétique Animale (ISAG). En raison de la structure particulière de son caryotype, composé de quelques macrochromosomes et d'un grand nombre de microchromosomes, le développement de la carte génétique de la poule rencontre des difficultés spécifiques.

1. La cartographie des génomes : différentes échelles en fonction des applications

Tout comme il existe des cartes géographiques réalisées à des échelles différentes et portant des indications différentes, selon les applications auxquelles elles sont destinées, il existe différents types de cartes représentant un génome, chacune ayant son utilité, ses avantages et limites.

L'intégration de la carte génétique avec les différents autres types de cartes : cytogénétique, moléculaire, par hybrides somatiques interspécifiques ou par hybrides d'irradiation, permet d'augmenter sa puissance d'utilisation. Toutes ces cartes ayant des degrés de résolution et de facilité de mise en œuvre différents, elles permettent des applications spécifiques et sont donc complémentaires. Cette intégration entre les différentes cartes est réalisée grâce à certains des marqueurs, localisés dans plusieurs d'entre elles, et servant donc de liens. Dans ce même but d'utilisation

efficace des cartes, le plus grand nombre possible de gènes est intégré. Ceci permet la réalisation de cartes comparées entre espèces et de pouvoir proposer des gènes candidats sur des critères positionnels aussi bien que fonctionnels, lors de la localisation génétique de caractères phénotypiques.

1-1. La carte cytogénétique

La cytogénétique s'occupe de définir la représentation du complément chromosomique ou caryotype des espèces. Dans un caryotype, les chromosomes sont généralement représentés au stade de la métaphase et sont colorés par des techniques permettant de révéler des bandes spécifiques de chaque paire. L'utilisation de techniques d'hybridation *in situ* de fragments d'ADN sur métaphase, avec révélation radioactive ou fluorescente (FISH), permet leur localisation sur la carte cytogénétique. Cette carte permet donc d'avoir une vue d'ensemble de la localisation des gènes sur le génome, mais reste d'une résolution grossière. De plus, sa réalisation nécessite des sondes de taille suffisante pour pouvoir visualiser le signal d'hybridation.

1-2. La carte génétique

La carte génétique est construite par l'analyse de la ségrégation des allèles correspondant à des marqueurs dans des familles ou des croisements adaptés. Le paramètre ainsi mesuré est le taux de recombinaison méiotique entre les marqueurs. Ce taux est exprimé en centimorgans ou cM, qui est un centième de Morgan, unité correspondant à un intervalle statistique où se produit une recombinaison à chaque méiose. Plus deux marqueurs sont proches, plus la probabilité d'observer une recombinaison entre eux est faible et donc plus la distance en cM est faible. Inversement, entre deux marqueurs éloignés, le taux de recombinaison sera élevé. Une ségrégation indépendante des allèles de deux marqueurs pourra suggérer soit une distance physique très grande, soit une localisation sur deux chromosomes différents, soit l'existence d'un point chaud de recombinaison entre les deux marqueurs. De proche en proche, les marqueurs sont ainsi reliés entre eux en réseaux appelés groupes de liaison et le nombre de groupes de liaison pour une carte saturée doit correspondre au nombre de chromosomes. Afin d'assigner les groupes de liaison aux chromosomes, il est cependant nécessaire de développer des marqueurs pouvant être localisés à la fois sur la carte génétique et la carte cytogénétique.

L'intérêt de la carte génétique est qu'elle peut être composée aussi bien de marqueurs moléculaires que de marqueurs phénotypiques, la seule condition pour pouvoir utiliser un marqueur étant l'existence d'un polymorphisme avec des allèles ségrégeant dans la population étudiée. Par exemple, dans le cas d'une pathologie monogénique, les allèles ségrégeant pourront être la résistance ou la sensibilité et elle pourra ainsi être considérée comme un marqueur et être localisée génétiquement. Dans les cas plus complexes des pathologies mutigéniques et des caractères quantitatifs, la situation est plus compliquée, mais seule la cartographie génétique pourra mener à leur localisation.

1-3. La cartographie par hybrides somatiques inter-spécifiques

Une troisième méthode de cartographie utilise la technologie des hybrides somatiques inter-spécifiques. Une cellule donneuse d'une espèce est fusionnée avec une cellule receveuse d'une autre espèce, généralement hamster ou souris. Seuls certains chromosomes ou fragments de chromosomes de la cellule donneuse sont retenus dans les cellules hybrides obtenues. Une collection de cellules hybrides peut ainsi être constituée et caractérisée pour le contenu chromosomique provenant des cellules donneuses. Par test de la présence ou absence du fragment d'ADN contenant le gène étudié, une localisation régionale grossière peut ainsi facilement être obtenue.

1-4. La cartographie par hybrides d'irradiation

De la technologie des hybrides somatiques inter-spécifiques a été dérivée celle des hybrides d'irradiation. La différence réside dans le fait que la cellule donneuse est irradiée aux rayons X avant la fusion et les chromosomes sont ainsi cassés. Les fragments retenus dans la lignée hybride sont alors de petite taille. Pour réaliser la cartographie par hybrides d'irradiation, un panel d'une centaine de lignées cellulaires hybrides est constitué. La cartographie de marqueurs à l'aide de ce type de panel se fait par test de présence ou absence des fragments d'ADN correspondant dans les lignées. Si deux marqueurs sont proches, la probabilité de l'existence d'un point de cassure entre eux est faible et ils seront le plus souvent soit présents ensemble, soit absents ensemble dans les lignées. La fréquence de cassure entre deux marqueurs sera ainsi un indicateur de leur distance. Les distances sont exprimées en centiRays ou cR. La cartographie à l'aide des hybrides d'irradiation ne permet d'utiliser que des marqueurs

moléculaires, mais elle permet d'obtenir une résolution supérieure à celle de la carte génétique et elle permet d'intégrer dans la même carte, des marqueurs polymorphes et monomorphes, facilitant ainsi la cartographie de gènes

1-5. La carte physique moléculaire

Il s'agit du degré le plus fin de cartographie des génomes. Cette carte se situe à l'échelle moléculaire et consiste en l'ordonnement de clones chevauchants, contenant des portions d'ADN. Un groupe de clones chevauchants est appelé contig. Sauf dans le cas du génome humain où une première génération de ce type de carte a été réalisée pour le génome entier, des contigs ne sont réalisés que pour des régions précises qui représentent un intérêt particulier, généralement dans le but d'identifier le ou les gènes présents.

1-6 La cartographie comparée

Les groupes de synténie sont des groupes de gènes ou de marqueurs présents ensemble sur un même chromosome. Le but de la cartographie comparée est de localiser des gènes homologues dans des espèces différentes, afin de mettre en évidence l'éventuelle conservation de groupes de synténie. Comme on peut supposer que l'ordre des gènes à l'intérieur d'un groupe de synténie conservé entre deux espèces, sera également conservé, la cartographie comparée permet de faire bénéficier à une espèce, des avancées réalisées dans une autre.

2. Les outils pour la réalisation de la carte génétique chez la poule

2-1. Les familles de référence

Pour déterminer la distance génétique entre deux marqueurs, il est nécessaire d'étudier la ségrégation de leurs allèles sur les mêmes méioses et donc dans les mêmes familles. Ainsi, bien que les marqueurs soient développés par différents laboratoires, leur ségrégation allélique est analysée sur des familles de référence. Celles-ci sont au nombre de deux pour la cartographie de la poule, sont toutes deux de type back-cross et ont été reconnues lors du premier workshop international sur la cartographie de la poule. L'une a été réalisée à Compton (U. K.), entre deux lignées de Leghorn blanche différant pour la résistance à la salmonellose et comporte 56 descendants (Burnstead et Palyga,

TABLEAU 1

Les marqueurs génétiques moléculaires

	Facilité de Développement	Utilisation	Reproductibilité	Couverture du génome	Polymorphisme	Spécificité vis à vis d'un locus
RAPD	+++	+++	+	++	+	+
AFLP	++	++	+++	+++	+	+
RFLP	++	++	+++	+++	+	+++
IRS-PCR	++	++	+	++	++	+
Minisatellite	++	++	+++	+	+++	+++
Microsatellite	+	+++	+++	+++	+++	+++

1992).; l'autre à été réalisée à East Lansing (U. S. A.), entre une lignée de Leghorn blanche et une lignée de poule de Jungle et comporte 52 descendants (Crittenden et al., 1993). Ce dernier croisement à été optimisé par l'utilisation de lignées très différentes, afin d'augmenter les chances de trouver du polymorphisme pour les marqueurs étudiés. L'utilisation de ces deux familles pour localiser les marqueurs génétiques a permis d'établir deux cartes, appelées carte de East Lansing et carte de Compton. Les deux cartes sont reliées entre-elles grâce à des marqueurs qui ont été analysés dans les deux croisements.

2-2. Les marqueurs utilisés

Il existe différents types de marqueurs génétiques moléculaires, pouvant être utilisés pour réaliser des cartes génétiques, chacun ayant des caractéristiques rendant leur utilisation appropriée à des applications différentes (tableau 1). Les marqueurs de type RAPD (Random Amplified Polymorphic DNA), AFLP (Amplified Fragment Length Polymorphism) ou IRS-PCR (Interspersed Repeat Sequences-Polymerase Chain Reaction) sont tous trois basés sur des méthodes permettant l'analyse simultanée de plusieurs locus dans une population donnée, sans sélection a priori des locus polymorphes et sans utilisation d'outils préalablement développés permettant de reconnaître ces locus. Ils permettent donc l'analyse rapide de la ségrégation de locus polymorphes dans une population, mais ne permettent que très difficilement de transposer les résultats à une autre population. En revanche, les marqueurs de type RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism), minisatellites (dans le cas de l'utilisation de sondes spécifiques) ou microsatellites, sont spécifiques d'un locus déterminé sur le génome et permettent donc généralement de réaliser des liens entre des cartes développées dans différentes populations ou entre les

différents types de cartes (cytogénétique, génétique ou autre). Une étape préalable de développement d'une sonde (RFLP, minisatellite) ou d'un couple d'amorces spécifiques pour la PCR (microsatellites) est nécessaire. Malgré leur informativité faible, limitant leur utilisation dans un grand nombre de populations, les marqueurs RFLP présentent l'intérêt de pouvoir correspondre à des gènes, si ils ont été développés par l'utilisation de sondes ADNc.

La tendance actuelle pour développer les cartes génétiques moléculaires consensus pour les génomes animaux, est d'utiliser les marqueurs de type microsatellite, hautement informatifs et co-dominants, spécifiques chacun d'un locus et d'utilisation facile et automatisable par PCR et analyse sur séquenceurs à ADN. L'étape la plus lourde du développement initial de chaque marqueur est répartie entre les différents laboratoires participant à la construction de la carte, chaque laboratoire développant une fraction des marqueurs. L'avantage des microsatellites par la suite est la grande probabilité d'observer du polymorphisme à un locus d'intérêt dans différentes populations, grâce au nombre élevé d'allèles que ces marqueurs permettent de mettre en évidence.

Pour la recherche de liaison avec des caractères quantitatifs ou qualitatifs dans des croisements, l'utilisation de marqueurs de type AFLP commence à se généraliser, car ils permettent l'étude rapide et sans développement spécifique préalable, d'un nombre important de locus, tout en présentant des caractéristiques de reproductibilité satisfaisantes. Ainsi, bien que le taux de polymorphisme pour chaque locus anonyme analysé soit faible, leur grand nombre visualisé simultanément permet de générer une quantité appréciable de données de cartographie. Cependant, il est difficile actuellement d'effectuer une analyse en co-dominance de la transmission des allèles des marqueurs AFLP, limitant leur utilisation optimale aux rétrocroisements. Une utilisation des marqueurs AFLP se fera toujours conjointement avec

des marqueurs spécifiques de locus, généralement microsatellites, afin de pouvoir se repérer sur la carte génétique.

3. Le génome de la poule et la cartographie

3-1. Les particularités du génome de la poule

Comme chez la plupart des espèces d'oiseaux, le caryotype de la poule présente un grand nombre de chromosomes, dont seuls quelques-uns peuvent être reconnus facilement. En effet, seules les huit plus grandes paires de chromosomes, ainsi que les chromosomes sexuels Z et W, ont été décrits dans le caryotype international en bandes G et sont appelés macrochromosomes (K. Ladjali et al., 1993). Les 30 autres paires de chromosomes, appelés microchromosomes, sont difficiles à distinguer dans les préparations de métaphases pour la cartographie cytogénétique et sont de ce fait classés arbitrairement par ordre décroissant de taille. Malgré leur petite taille, les microchromosomes ont une importance considérable dans le génome de la poule, car les îlots CpG, qui sont des séquences d'ADN riches en dinucléotides CpG non méthylés, présentes dans la région 5' de beaucoup de gènes de vertébrés, y sont majoritairement concentrés (McQueen et al., 1996). La densité de gènes serait donc supérieure dans les microchromosomes que dans les macrochromosomes. La structure du génome de la poule, avec ses chromosomes présentant des différences de taille si importantes, pose plusieurs problèmes pour la réalisation de la carte génétique.

3-2. La carte génétique de la poule

Pour l'espèce poule, plusieurs cartes génétiques ont été publiées, réalisées à l'aide de différents types de marqueurs, soit RFLP (Bumstead et Palyga, 1992), soit RAPD, RFLP et IRS-PCR (Levin et al., 1994), soit intégrant un nombre croissant de marqueurs microsatellites (Cheng et al., 1995 ; Crooijmans et al., 1996). La carte consensus actuelle, réalisée sur les deux familles de référence de East Lansing et de Compton, contient 648 marqueurs, dont 143 correspondent à des gènes de fonction connue ou inconnue et 248 sont des marqueurs de type microsatellite (Mariani et al., 1996) (tableau 2). Cependant, d'autres cartes sont générées par des programmes de recherche de QTLs réalisés par génotypage de populations adaptées. Ainsi, des marqueurs non localisés à l'aide des familles de

TABEAU 2 Marqueurs de la carte génétique de la poule

Marqueurs	Nombre
Gènes exprimés, identifiés ou non	143
Microsatellites	248
Minisatellites	39
Rétrovirus endogènes	30
RFLP, RAPD ou autre	188
Total	648

référence, le sont souvent grâce à l'étude de ces croisements, pour lesquels le nombre de méioses informatives peut varier entre 100 et près de 1000, selon l'informativité du marqueur (Groenen et al., 1996). Le nombre supplémentaire de marqueurs ainsi cartographiés peut être estimé à plus de 150, portant le nombre total de marqueurs de type microsatellite placés sur les cartes génétiques de la poule à plus de 400.

Si la cartographie génétique des macrochromosomes ne pose pas de problèmes particuliers par rapport à celle de chromosomes de mammifères, il n'en va pas de même pour celle des microchromosomes. En effet, la stratégie habituelle de réalisation des cartes génétiques passe par un développement au hasard de marqueurs, qui sont ensuite localisés les uns par rapport aux autres. Cette stratégie appliquée à la construction de la carte génétique de la poule a généré quelques grands groupes de liaison correspondant aux macrochromosomes et un bien plus grand nombre de petits groupes de liaison et des marqueurs indépendants, dont l'appartenance chromosomique est difficile à établir, mais dont la plupart correspondent vraisemblablement à des microchromosomes (Tableau 3).

Si l'on considère les marqueurs indépendants comme faisant partie d'un groupe de liaison composé d'un seul marqueur, le nombre de groupes de liaison de la carte génétique, qui est de 71 pour la carte de East Lansing et 61 pour la carte de Compton (Tableau 3), est largement supérieur au nombre de paires chromosomiques, qui n'est que de 38 plus les chromosomes sexuels. Beaucoup de ces groupes de liaison doivent donc être synténiques, c'est à dire appartenir à un même chromosome. Ceci a pu être démontré pour les plus grands groupes de liaison correspondant aux macrochromosomes, soit par

TABEAU 3 Taille et nombre de groupes de liaison des cartes de East Lansing et de Compton

Nombre de marqueurs	Nombre de groupes de liaison East Lansing	Nombre de groupes de liaison Compton
1 (marqueurs indépendants)	30	21
2	6	6
3	5	11
4	6	4
5	3	3
6	1	0
7	5	1
8	0	2
9	0	1
10	0	1
11-20	7	5
21-40	4	3
41-100	4	2
Total groupes ≥ 2 marqueurs	41	39
Total groupes	71	61

intégration entre les cartes génétiques et la carte cytogénétique, soit grâce aux données d'intégration entre les cartes de East Lansing et de Compton. Ainsi, le chromosome 1 est couvert par deux groupes de liaison de la carte de East Lansing et par trois groupes de liaison de la carte de Compton (Figure 1). Pour six autres cas, il a été démontré que deux groupes de liaison de la carte de Compton appartiennent à un même chromosome. L'absence de liaison forte entre des groupes de liaison synténiques, peut être due soit à des points chauds de recombinaison dans les régions chromosomiques concernées, soit à un manque de marqueurs dans la zone, soit à des erreurs de génotypage affectant les calculs de distances génétique. En tenant compte de ces données, le nombre de groupes de synténie connus de la carte génétique, contenant deux ou plus de marqueurs est de 39 pour la carte de East Lansing et de 31 pour la carte de Compton. Si l'on inclut les marqueurs indépendants, ce nombre est de 69 et 52 respectivement, ce qui indique que de nouvelles synténies entre groupes de

liaison et marqueurs indépendants doivent encore être trouvées.

La complétion de la couverture en marqueurs de la carte génétique de la poule commence à être réalisée, notamment en ce qui concerne la fraction des macrochromosomes. La taille des cartes de East Lansing et de Compton est respectivement de 2500 et 3400 cM environ. Si l'on tient compte des extrémités des groupes de liaison et des marqueurs indépendants, on peut estimer que la couverture est bien supérieure à 4000 cM pour les deux cartes. Cette taille importante de la carte génétique, relativement à la taille physique du génome, est vraisemblablement due aux recombinaisons dans les microchromosomes, qui sont particulièrement nombreuses, compte tenu de leur faible contenu en ADN (Rodionov, 1996). Ainsi, comme le rapport entre la taille génétique et la taille physique est plus élevé pour les microchromosomes que pour les macrochromosomes, et que le

FIGURE 1 Intégration des cartes génétiques et de la carte cytogénétique

La position des marqueurs sur la carte cytogénétique est indiquée par les traits verticaux placés en regard de l'idéogramme représentant le chromosome. Les groupes de liaison de la carte génétique sont représentés par des traits verticaux, chaque trait court horizontal représentant la position d'un marqueur ou d'un groupe de marqueurs. Les traits obliques représentent les liens entre les deux cartes génétiques et entre les cartes génétiques et la carte cytogénétique.

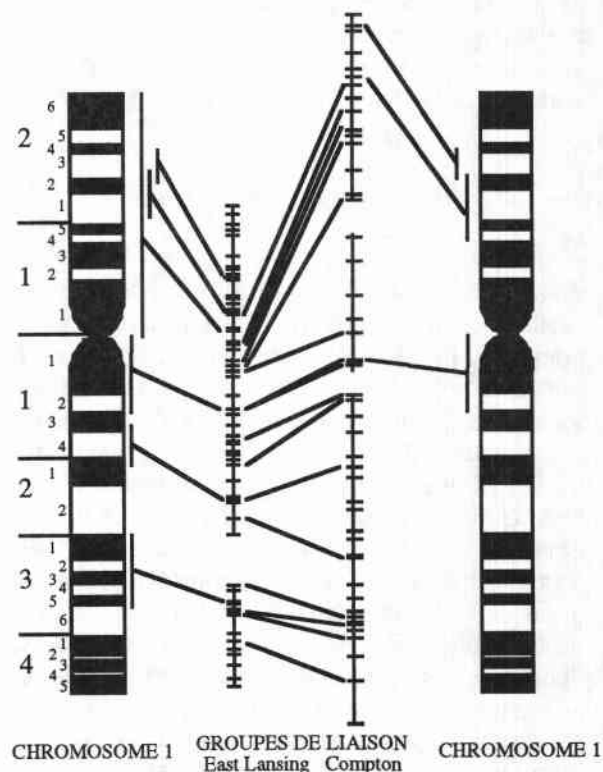
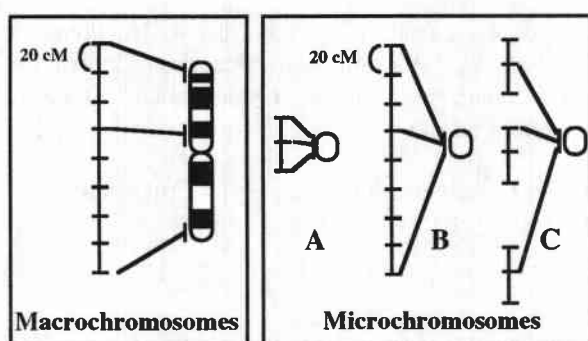


FIGURE 2 Rapport entre les tailles génétique et physique pour les macrochromosomes et les microchromosomes

Les recombinaisons dans les microchromosomes semblent être un phénomène obligatoire, comme le laisse supposer le comptage de chiasmats ou de nodules de recombinaison (Rodionov, 1996). Dans cette hypothèse, le rapport entre la taille de la carte génétique et celle de la carte physique est plus élevé que pour les macrochromosomes (B). A cause du manque de marqueurs génétiques sur les microchromosomes, la carte n'est pas saturée à ce jour (C).



développement au hasard de marqueurs permet une couverture physique régulière du génome, le résultat est une densité moindre de la carte génétique des microchromosomes (Figure 2).

Des groupes de synténie contenant les marqueurs indépendants et la plupart des petits groupes de liaison doivent encore être construits par intégration entre les cartes génétiques et la carte cytogénétique, permettant l'assignation des groupes de liaison à des chromosomes définis. Mais surtout, la saturation de la carte, obtenue en développant de nouveaux marqueurs, soit de manière aléatoire, soit en concentrant les efforts sur des régions spécifiques, permettra à terme d'obtenir un groupe de liaison par chromosome. Ces deux approches devront être menées en concentrant les efforts sur la fraction des microchromosomes.

3-3. Conservation avec les mammifères

En comparant la carte de la poule avec celles de mammifères, la conservation de 19 groupes de synténie a été observée, impliquant entre 2 et 6 locus (Burt et al., 1996). La conservation de groupes de synténie peut concerner les microchromosomes (Pitel et al., 1997).

4. Futurs développements ; le projet Européen ChickMap

Le projet ChickMaP, coordonné par D. Burt (Roslin Institute) et financé par la CEE pour trois ans, regroupe sept laboratoires Européens dont deux français, et vise à développer chez la poule les outils nécessaires aux projets de localisation génétique de QTLs, de cartographie fine des régions mises en évidence et finalement d'identification des gènes les gouvernant par les méthodes du clonage positionnel.

Les objectifs majeurs du projet sont :

- De développer une carte de marqueurs microsatellites couvrant le génome complet et de développer des collections de marqueurs utilisables sur séquenceurs automatiques.
- D'intégrer la carte génétique et cytogénétique afin de s'assurer de la couverture complète du génome, ce qui est particulièrement complexe dans le cas du poulet, à cause de l'existence des microchromosomes, difficiles à distinguer en cytogénétique.
- De développer des méthodes pour isoler des marqueurs supplémentaires dans des régions précises du génome.
- De développer une carte comparative avec les génomes de mammifères, afin de définir des zones de synténie conservées, permettant d'utiliser les données particulièrement denses des cartes humaines et de souris.
- De développer une collection d'hybrides d'irradiation, permettant de faciliter la cartographie de gènes.

Notre implication au laboratoire se situe plus particulièrement dans la cartographie fine des microchromosomes en développant une collection de sondes permettant de les identifier en cytogénétique (Fillon et al., 1997) et en intégrant les groupes de liaison de la carte génétique avec ces microchromosomes ainsi identifiés. Nous participons également au développement de marqueurs microsatellites, en dirigeant nos efforts sur la fraction des microchromosomes.

Conclusion

La densité en marqueurs de la carte génétique de la poule est dès à présent satisfaisante et permet d'initier des travaux de recherche de QTLs dans des croisements appropriés. Cependant, les efforts de développement doivent encore être poursuivis, afin de combler les régions déficientes en marqueurs, qui sont plutôt situées sur les microchromosomes. L'introduction de techniques complémentaires telle que celle des hybrides d'irradiation sera un atout supplémentaire

pour approfondir la connaissance du génome, permettant d'augmenter l'efficacité des programmes de recherche de gènes.

Références

- Andersson L., Haley C., Ellegren H., Knott S. A., Johansson M., Andersson K., Andersson-Eklund L., Edfors-Lilja I., Fredholm M., Hansson I., Håkansson J., Lundström K., 1994. *Science*, 263, 1771-1774.
- Archibald A. L., Brown J. F., Couperwhite S., McQueen H. A., Nicholson D., Haley C. S., Coppieters W., Van de Veghe A., Stratil A., Wintero 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., Groenen M. A. M., Davies W. B. H., 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. *Mamm. genome*, 6, 157-175.
- Bumstead N. et Palyga J., 1992. *Genomics*, 13, 690-697.
- Burt D. W., Jones C. T., Morrice D. R., Paton I. R., 1996. *Anim. Genet.*, 27 (Suppl 2), 66.
- Cheng H. H., Levin I., Vallejo R. L., Khatib H., Dodgson J. B., Crittenden L. B., Hillel J., 1995. *Poult. Sci.*, 74, 1855-1874.
- Crittenden L. B., Provencher L., Santangelo L., Levin I., Abplanalp H., Briles R. W., Briles W. E., Dodgson J. B., 1993. *Poult. Sci.*, 72, 334-348.
- Crooijmans R. P. M. A., Van Oers P. A. M., Strijk J. A., Van Der Poel J. J., Groenen M. A. M., 1996. *Poult. Sci.*, 75, 746-754.
- Dib C., Fauré S., Fizames C., Samson D., Drouot N., Vignal A., Millasseau P., Marc S., Hazan J., Seboun E., Lathrop M., Gyapay G., Morissette J., Weissenbach J., 1996. *Nature*, 380, 152-154.
- Dietrich W. F., Miller J. C., Steen R. G., Merchant M., Damron D., Nahf R., Gross A., Joyce D. C., Wessel M., Dredge R. D., Marquis A., Stein L. D., Goodman N., Page D. C., Lander E. S., 1994. *Nat. Genet.*, 7 (Special Issue), 220-345.
- Fillon, V., Morisson, M., Zoorob, R., Auffray, C., Douaire, M., Vignal, A., 1997, 2èmes journées de la Recherche Avicole, Tours, 8-10 Avril.
- Georges M., Nielsen D., Mackinnon M., Mishra A., Okimoto R., Pasquino A. T., Sargeant S., Sorensen A., Steele M. R., Zhao X., Womack J. E., Hoeschle I., 1995. *Genetics*, 139, 907-920.
- Groenen M. A. M., Veendendaal A., Crooijmans R. P. M. A., Strijk J. A., Dijkhof R. J. M., Vanhala T., Van Der Poel J. J., 1996. *Anim. Genet.*, 27 (supplement 2), 66.
- Hutt, F. B., 1936. *In Genetics of the fowl* (Vol. VI), Duerst Festschrift, ed. 105-112.
- Ladjali K., Bitgood J. J., Schoffner R. N., Ponce de Leon F. A., 1993, 8th North American Colloquium on Domestic Animals Cytogenetics, (Guelph, Ontario, Canada).
- Levin I., Santangelo L., Cheng H., Crittenden L. B., Dodgson J. B., 1994. *J. Hered.*, 85, 79-85.
- Levéziel H., 1995. *Biofutur*, Juin, 63-67.
- Mariani P., Crittenden L. B., Cheng H., Wain H. M., Vignal A., Bumstead N., 1996. *Anim. Genet.*, 27 (supplement 2), 67.
- McQueen H. A., Fantes J., Cross S. H., Clark V. H., Archibald A. L., Bird A. P., 1996. *Nat. Genet.*, 12, 321-324.
- Milan D., Woloszyn N., Yerle M., Le Roy P., Bonnet M., Riquet J., Lahbib-Mansais Y., Caritez J.-C., Robic A., Sellier P., Elsen J.- M., Gellin J., 1996. *Mamm. Genome*, 7, 47-51.
- Pitel, F., Fillon, V., Le Fur, N., Vignal, A., 1997. 2èmes journées de la Recherche Avicole, Tours, 8-10 Avril.
- Rodionov A. V., 1996. *Russian J. Genet.*, 32 (5), 517-527.
- Tixier-Boichard, M., Douaire, M., Beaumont, C., Elsen, J.- M., 1997. 2èmes journées de la Recherche Avicole, Tours, 8-10 Avril.