

Le phénomène callipyge, une curiosité génétique

20/07/16

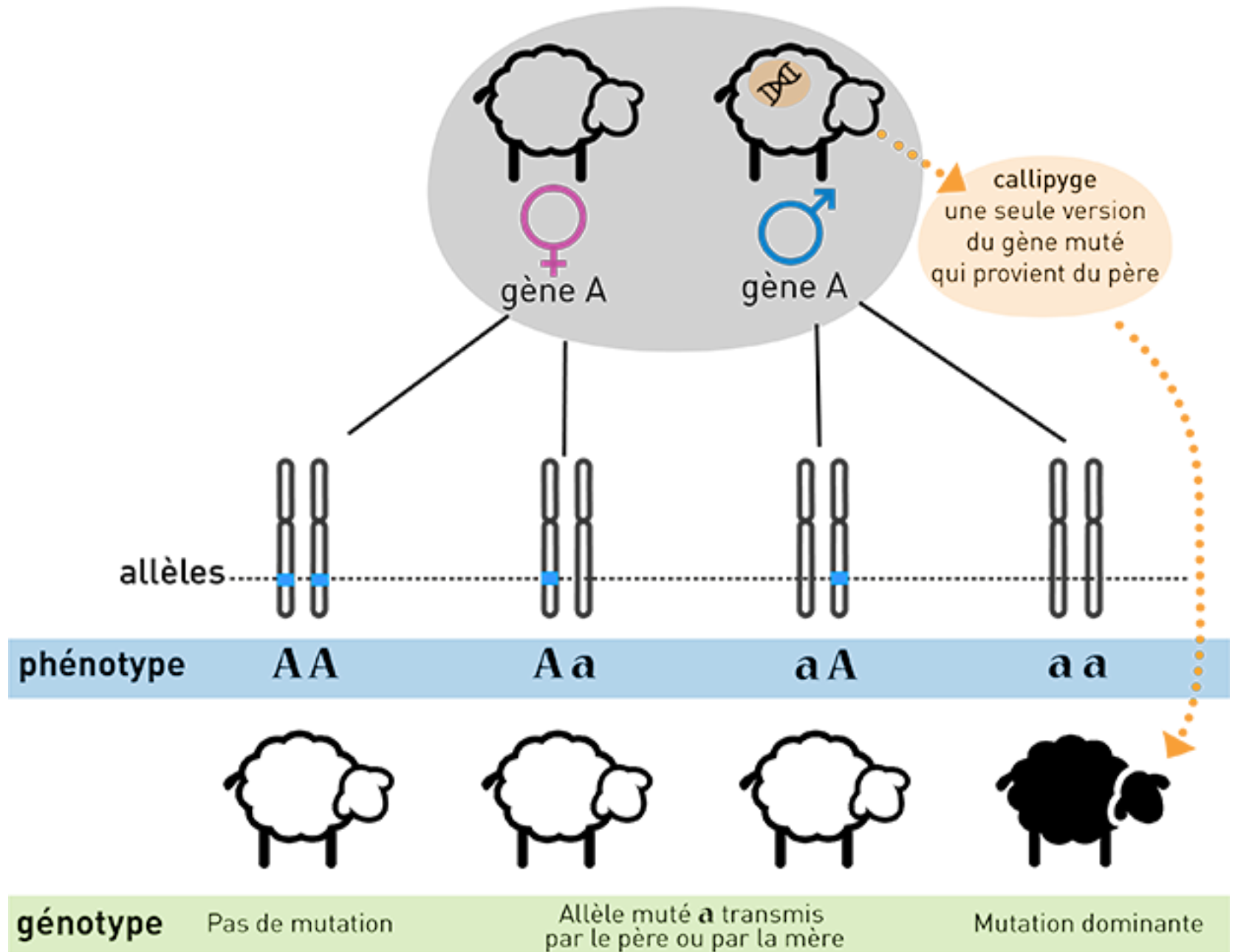
Défiant les lois mendéliennes de l'hérédité, le caractère callipyge observé chez certains moutons intrigue par son mode de transmission. Seuls les individus hétérozygotes, porteurs de la mutation responsable sur l'allèle paternelle présentent en effet les caractéristiques propres à ce phénotype: une hypertrophie musculaire. Ce phénomène est étudié depuis de nombreuses années au sein de l'Unité de Génétique Animale du GIGA de l'Université de Liège par l'équipe de Michel Georges. De nouveaux résultats ont été publiés dans la revue PLOS ONE.

Le phénomène callipyge est un mystère qui passionne les spécialistes en génétique. Apparue pour la première fois en 1983 aux Etats-Unis, ce **phénotype** s'observe chez les moutons et se caractérise par une hypertrophie musculaire. Les animaux au phénotype callipyge - qui signifie "jolies fesses" en Grec - ont une masse musculaire augmentée de 30%! Ce phénomène apparaît chez les deux sexes lorsque les agneaux ont environs un mois et résulte d'une plus grande proportion et d'un plus grand diamètre des **fibres musculaires de type rapide**. Ces dernières ont une force de contraction élevée mais une résistance à la fatigue faible, contrairement aux **fibres musculaires lentes** qui sont mobilisées pour des contractions de faible niveau mais très résistantes à la fatigue. "*Les moutons callipyges seraient probablement de très bons sprinters*", s'amuse **Haruko Takeda**, post-doctorante au sein de l'**Unité de Génétique Animale du GIGA** de l'Université de Liège, dirigée par le Professeur **Michel Georges**. On pourrait également imaginer que les bêtes atteintes de ce phénomène représentent un avantage aux yeux des éleveurs vu la grande quantité de viande qu'elles offrent. "*Malheureusement, la viande des moutons callipyges n'est pas tendre et n'est donc pas un met de choix*", explique Haruko Takeda. Le phénomène callipyge n'intéresse donc pas pour des raisons économiques mais bien parce qu'il s'agit d'une curiosité scientifique.

Remonter du phénotype au génotype

Au début des années 90, une longue et fructueuse collaboration a démarré. Michel Georges, alors à Genmark aux Etats Unis avait été approché par le Dr Noelle Cockett de Utah State University aux Etats-Unis, pour l'aider à trouver le **gène** responsable du phénotype callipyge. Depuis lors, Michel Georges est rentré en Belgique mais la collaboration se poursuit encore aujourd'hui. Et pour cause: mettre le doigt sur les mécanismes génétiques à l'origine du phénomène callipyge n'est pas une mince affaire! Tout d'abord la mutation qui en est responsable est discrètement nichée au sein d'une grande zone non **codante** du **génome**. Cette mutation s'appelle CLPG et a été mise au jour en 2002 indépendamment par une équipe américaine et par l'équipe de Michel Georges. Mais, outre la difficulté de mettre le doigt sur cette mutation, le phénomène callipyge a une grande particularité: son mode unique de transmission héréditaire. C'est ce qui le rend si passionnant aux yeux des généticiens. Pour bien comprendre cette particularité, revenons brièvement sur le mode classique de transmission génétique connu sous le nom d'hérédité mendélienne. En simplifiant fort les choses, chaque individu possède deux versions ou **allèles** de chaque gène: la version maternelle et la version paternelle. Selon que les parents sont porteurs ou non d'une mutation sur un gène, quatre types de scénario sont possibles pour leurs descendants. Imaginons un gène "A" que l'on appellerait "a" dans sa version mutée. Quatre combinaisons (ou **génotypes**) sont possibles: "AA", "Aa", "aA" ou "aa". Chez les individus Aa, l'allèle muté a est transmis par le père ; chez les individus aA, l'allèle muté a est transmis par la mère. La mutation est donc absente chez les individus porteurs du génotype "AA" et présente dans les trois autres cas de figures. Si la mutation

a est dominante, les individus de génotype Aa, aA et aa exprimeront le phénotype associé. Si la mutation a est récessive, seuls les individus aa le feront.



Mais la génétique serait trop simple si cette règle était toujours appliquée à la lettre. Le phénomène callipyge a voulu se démarquer et faire les choses à sa sauce. Pour qu'un animal présente l'hypertrophie musculaire qui caractérise ce phénotype, il doit être porteur d'une seule version du gène muté et il faut que celle-ci provienne de son père. Ce mode d'hérédité n'avait jamais été observé avant sa découverte en 1996 et fut baptisé "surdominance polaire". Cette observation fut publiée par Noelle Cockett et Michel Georges dans la prestigieuse revue *Science*. Depuis lors, les spécialistes pensent que ce mode d'hérédité pourrait être

nettement plus fréquent que ce que l'on pouvait croire jusqu'ici. Il contribuerait même à la prédisposition à des maladies complexes communes chez les humains.



Quand les allèles entrent en guerre

Haruko Takeda a rejoint l'équipe de Michel Georges en 2002 et, depuis neuf ans, se concentre plus précisément sur l'étude des mécanismes qui sous-tendent la surdominance polaire du phénotype callipyge. Pourquoi un individu qui hérite de la mutation de son père exprime le phénotype mais pas un individu qui hérite de cette même mutation de sa mère? Pourquoi un individu héritant de la mutation de son père et de sa mère ne présente pas les caractéristiques propres au phénotype callipyge? C'est à ces questions que les scientifiques tentent de répondre au mieux depuis des années. Les découvertes à ce propos sont fascinantes et les mécanismes étonnants. Les chercheurs ont notamment mis au jour l'implication d'un domaine du génome soumis à ce qu'on appelle "l'empreinte parentale". *"Les gènes soumis à cette empreinte sont des gènes dont seule la version paternelle ou la version maternelle est exprimée"*, explique Haruko Takeda. *"La mutation CLPG - qui est responsable du phénomène callipyge - affecte l'expression de deux gènes (DLK1 et PEG11) codant pour des protéines à partir du **chromosome** paternel et un grand nombre de gènes non codants à partir du chromosome maternel"* poursuit la chercheuse. *"Au fil du temps nous avons démontré que la surdominance polaire est en fait le reflet d'une guerre entre les allèles maternel et paternel et au cours de laquelle les **micro-ARN** produits à partir de l'allèle maternel ciblent les gènes codant pour les protéines produits à partir de l'allèle paternel"*. C'est la raison principale pour laquelle les individus porteurs de deux allèles mutés CLPG n'expriment pas le phénotype callipyge: la mutation située sur l'allèle paternel est neutralisée par l'excès de micro-ARN produits par l'allèle muté maternel.

Aller jusqu'au bout du mystère

Haruko Takeda et ses collègues ont récemment publié de nouveaux résultats dans la revue **PLOS ONE** (1). *"Nous avons déjà mis en évidence que l'expression du gène DLK1 entraîne une hypertrophie musculaire chez des souris transgéniques. Mais nous ne savions pas encore si le second gène (PEG11) affecté par la mutation CLPG joue également un rôle dans l'apparition du phénotype"*, indique la scientifique. Pour vérifier cela, les chercheurs ont créé une lignée de souris transgéniques exprimant la protéine PEG11 au niveau des **muscles squelettiques** des souriceaux. *"Nous avons ainsi pu démontrer, grâce à des mesures et des analyses histologiques des muscles, que ces souris présentaient clairement une hypertrophie musculaire"*, révèle Haruko Takeda. Ces résultats suggèrent que le gène PEG11 tient un rôle non négligeable dans le phénotype callipyge observé chez les moutons. D'ailleurs des résultats ultérieurs, que les chercheurs n'ont pas encore publiés, suggèrent que les deux gènes DLK1 et PEG11 pourraient agir en synergie. Malgré des dizaines d'années de recherches et de découvertes sur le phénotype callipyge, ce dernier garde encore son lot de secrets. *"Nous voudrions notamment comprendre quels sont les processus intermédiaires qui mènent à l'hypertrophie musculaire à partir de l'expression des gènes DLK1 et PEG11"*, continue Haruko Takeda. *"Mais aussi plus largement, nous aimerions savoir à quel point la surdominance polaire est un phénomène génétique fréquent, quelle est sa contribution dans la sélection naturelle ou dans la prédisposition à des maladies chez les humains?"*. Une curiosité scientifique le phénomène callipyge? Certainement, mais une curiosité dont l'étude pourrait apporter des éclairages insoupçonnés en génétique.

(1) Xuewen Xu, Fabien Ectors, Erica E. Davis, Dimitri Pirottin, Huijun Cheng, Frédéric Farnir, Tracy Hadfield, Noelle Cockett, Carole Charlier, Michel Georges, Haruko Takeda. Ectopic Expression of Retrotransposon-Derived PEG11/RTL1 Contributes to the Callipyge Muscular Hypertrophy. PLOS ONE.10.1371/journal.pone.0140594