



27 février 2002

Approche moléculaire des gènes de coloration

Rieder S.¹, Langlois B.², Guérin G.³

¹ École Polytechnique Fédérale de Zürich
Tannenstrasse 1, 8092 Zürich, Suisse.

² INRA Centre de Recherche de Jouy
Station de Génétique quantitative et appliquée
Département de Génétique animale, 78352, Jouy-en-Josas cedex.

³ INRA Centre de Recherche de Jouy
Laboratoire de Génétique biochimique et de Cytogénétique
Département de Génétique animale, 78352, Jouy-en-Josas cedex

Résumé

La couleur de robe des chevaux a toujours été un sujet soulevant les passions. Plus qu'une simple fantaisie, elle revêt une importance certaine dans la mesure où elle constitue l'un des éléments d'identification des animaux et où plusieurs races en font un critère d'appartenance. De nombreuses références bibliographiques proposent, d'après l'observation des phénotypes chez le cheval, des formules génotypiques par analogie avec des connaissances d'espèces modèle comme la souris. Nous avons entrepris l'étude des gènes de coloration afin d'identifier les gènes impliqués et de fournir des tests moléculaires identifiant les formules génotypiques des principales couleurs de robe. Nous proposons d'exposer les bases génétiques de la couleur des robes alezanes, baiées et noires, en prenant comme exemple nos récents travaux de génétique moléculaire qui ont conduit à la mise au point d'un test ADN au locus Agouti, responsable sous sa forme mutée, de la couleur noire récessive chez le cheval.

Mots clés : Génétique, Couleur de robe, Agouti, Extension

Summary

Coat colours have always fascinated horse breeders and owners. More than just a simple fantasy, coat colours became an important tool for e.g. the identification of and allocation to breeds and/or individual horses. Numerous references from the literature propose genotypes for specific horse coat colours based on phenotypic observation or data from model organisms such as mice. We studied genes involved in horse colour formation at the molecular level in order to establish molecular tests for the genotyping of basic horse coat colours. Here, the genetics of the chestnut, bay and black horses is presented, using our recent study on the Agouti locus as an example. Agouti is, in its mutated form, responsible for recessive black coat colour in horses.

Key words : Genetics, Coat colour, Agouti, Extension

INTRODUCTION

Nous sommes tous profondément influencés par le côté esthétique des choses. Qu'on le reconnaisse ou non, nos comportements d'appréciation et d'achat sont souvent basés sur un aspect visuel de forme, de texture ou de couleur.

La couleur de la robe peut simplement jouer un rôle esthétique, mais elle peut aussi recouvrir des aspects plus divers si l'on considère que la couleur peut influencer des caractères de performance ou de santé. L'existence de nombreuses assertions dans le monde du cheval sur ce dernier point souligne cet aspect. On trouve par exemple dans la littérature que « les bais sont résistants, les alezans rapides, les noirs mélancoliques et les gris souvent flegmatiques ».

La domestication a influencé la fréquence des couleurs de robe dans les populations. La sélection d'animaux domestiques à partir d'animaux sauvages a montré que les sujets les moins agressifs et les plus calmes, portaient une robe « non-sauvage » (non-agouti). Les interactions robe-environnement sont aussi bien connues. Il a été montré que les animaux à peau foncée, mais de robe claire sont mieux adaptés et protégés dans les zones de température élevée et à fortes irradiations UV par rapport à des animaux entièrement foncés. En plus, les animaux de robe claire sont moins attaqués par des parasites.

Aujourd'hui, les connaissances sur l'origine commune des cellules responsables de la coloration et, par exemple, des cellules du système nerveux, soulignent les liaisons possibles entre robe, caractère complexe et environnement.

Quoi qu'il en soit, et contrairement à d'autres espèces comme les bovins, les porcs, les volailles ou même les chiens, les standards de race de chevaux sont rarement basés sur une couleur unique de robe. Il existe néanmoins des exceptions comme par exemple le Frison et le Mérens (noir), le Haflinger (alezan crin lavé) et le Camargue (gris). Dans ces cas, la robe devient un moyen de distinction et de caractérisation de race ou de population. A l'avenir, on pourrait donc imaginer d'identifier les génotypes réels des robes, déterminés par des tests moléculaires, dans le contrôle de traçabilité de certains produits d'appellation contrôlée. Un autre aspect représente le commerce de chevaux. Il existe une demande non-négligable pour les robes rares et « exotiques » sur le marché.

Les couleurs de robe sont déterminées par la présence dans le poil et la peau de deux pigments, l'eumélanine de couleur noir/brun foncé et la phéomélanine de couleur rouge/jaune, synthétisés par des cellules spécifiques, les mélanocytes. Ces cellules reçoivent un signal hormonal par la mélanocortine (MSH), qui active un récepteur membranaire (MSHR ou MC1R, Melanocortin 1 Receptor) du mélanocyte déclenchant la synthèse d'eumélanine noire. Une autre protéine (ASIP pour Agouti Signaling Protein) joue un rôle antagoniste en se fixant également sur le récepteur MC1R incitant le mélanocyte à synthétiser la phaeomélanine rouge (tableau 1).

La fonctionnalité de la protéine agouti et celle du récepteur MC1R vont entraîner des modifications drastiques de la couleur de la robe en agissant comme des interrupteurs de production des pigments. Le déterminisme de cette coloration a un caractère plutôt paradoxal. Il peut paraître simple car il dépend d'un petit nombre de gènes avec chacun peu de formes variables (les allèles) ; mais en fait, il peut s'avérer complexe car ces gènes interagissent entre eux et leur action se situe à divers niveaux de la chaîne déterminant la présence de l'un ou de l'autre pigment dans le poil et la peau. C'est donc l'analyse de chacun des gènes puis celle de leurs interactions qui nous aidera à comprendre les mécanismes de la coloration et leur nuances. Cette approche est facilitée dans la mesure où ce sont généralement les mêmes gènes qui définissent les patrons de coloration chez les mammifères bien qu'il existe des différences notables ; on peut donc se servir des données des espèces les plus étudiées, comme par exemple la souris, pour élaborer des hypothèses génétiques dans une autre espèce, comme dans notre cas, le cheval.

On classe généralement les couleurs de robe des chevaux en trois catégories : les couleurs de base, les couleurs diluées et les taches blanches. A cela il faut ajouter le blanc dominant (né blanc) qui supprime toutes les autres couleurs, et le grisonnement qui augmente avec l'âge et qui s'observe sur toutes les couleurs, sauf bien évidemment, sur le né blanc. Les couleurs de base sont le bai, l'alezan et le noir. Nous allons considérer

que ces trois couleurs résultent de l'action de deux loci, le locus Extension (code le récepteur MC1R) et le locus Agouti (code la protéine ASIP). L'observation des phénotypes de couleur de robe et leur transmission dans les familles de chevaux permettent d'avancer l'hypothèse quantitative de l'existence de trois allèles au locus Extension : E^E (production d'eumélanine et de phéomélanine, allèle dominant), E^D (production constitutive d'eumélanine, allèle dominant) et E^e (production de phéomélanine, allèle récessif). La présence de E^D qui correspondrait au noir dominant reste incertaine pour deux raisons. L'existence même du noir dominant chez le cheval n'est pas entièrement établie, et l'analyse moléculaire du locus Extension par séquençage n'a pas montré de variation dans la partie codante du récepteur MC1R (gène Extension) entre les chevaux noirs et les bais. Par contre, pour l'alezan, l'unique substitution d'un acide aminé dans la protéine qui en compte 318 (une Lysine remplace une Phénylalanine en position 83) joue un rôle apparemment fondamental en inactivant le récepteur. Les chevaux alezans doivent posséder obligatoirement les deux allèles mutés pour avoir un récepteur inactif, ils sont homozygotes et la mutation est dite récessive. Il s'ensuit une des deux règles d'incompatibilité de filiation basées sur la couleur : deux parents alezans ne peuvent engendrer qu'un produit alezan. La découverte de cette mutation de l'ADN a permis la mise au point d'un test moléculaire détectant les individus porteurs. Ce test offre donc la possibilité de contrôler et de gérer la fréquence de l'allèle alezan dans des populations où il n'est pas forcément désiré. Une particularité de ce gène Extension est qu'à l'état homozygote pour l'allèle alezan (E^e/E^e), il annule l'action de l'autre locus majeur des robes de base, le locus Agouti, on le dit épistatique (tableau 2). Les individus bais ou noirs possèdent obligatoirement l'allèle E^E en simple (E^E/E^e état hétérozygote) ou en double dose, (E^E/E^E - état homozygote). La distinction bai ou noir dépend alors du gène Agouti. Ce nom provient d'un rongeur sud-américain dont le pelage est constitué de poils à bandes noire et « rouge/jaune ». La transmission des phénotypes (hypothèse quantitative) suggère l'existence de deux allèles à ce locus. L'allèle dominant sauvage A^A est porté par les bais, et l'allèle A^a récessif est supposé présent en double dose chez les individus noirs (tableau 3).

Nous avons très récemment confirmé le rôle du locus Agouti dans la couleur noire et montré l'existence, par séquençage systématique, d'une délétion de 11 nucléotides dans la partie codante du gène qui a pour effet principal de modifier la longueur de la protéine agouti, la rendant vraisemblablement inactive. Ainsi, la protéine agouti ne régule plus le récepteur MC1R fonctionnel qui transmet alors un signal de production élevé d'eumélanine noire au mélanocyte. Un test moléculaire a été mis au point pour détecter les individus porteurs le « l'allèle noir » en simple (A^a/A^a) ou double dose (A^a/A^a). On peut ainsi distinguer les individus véritablement noirs de ceux bai brun très foncés ou alezans brûlés. Le typage systématique des populations noires devrait en outre vérifier ou, plus vraisemblablement, infirmer l'hypothèse de l'existence du noir dominant chez le cheval. Une combinaison des analyses moléculaires de « l'allèle rouge » au locus Extension et de « l'allèle noir » au locus Agouti doit faciliter la fixation de la couleur noire dans les races où c'est un critère fondamental de discrimination.

L'identification moléculaire des mutations responsables des autres couleurs de robe est en cours. Elle est basée sur les interprétations phénotypiques établies chez les chevaux et sur les homologues fonctionnelles entre espèces. En effet, les mêmes gènes ont globalement la même fonction chez tous les mammifères, mais il existe néanmoins des différences et l'extrapolation doit être utilisée avec précaution. La génétique de la souris est une source importante de renseignements mais il faut savoir l'adapter au modèle équin et construire les outils de génétique moléculaire indispensables à ce type d'études. C'est ce que nous avons entrepris à l'INRA dans le cadre de la cartographie du génome des espèces domestiques et à l'Ecole polytechnique fédérale de Zürich. La découverte des mutations responsables des principales couleurs de robes devrait fournir aux éleveurs et aux amateurs de chevaux des analyses moléculaires leur permettant de vérifier la base génétique de la couleur observée et de mieux gérer l'obtention de certains patrons de coloration par des croisements appropriés.

BIBLIOGRAPHIE

Bowling AT and Ruvinsky A (2000) *The Genetics of the Horse*. CABI Publishing, CAB International, Oxen UK

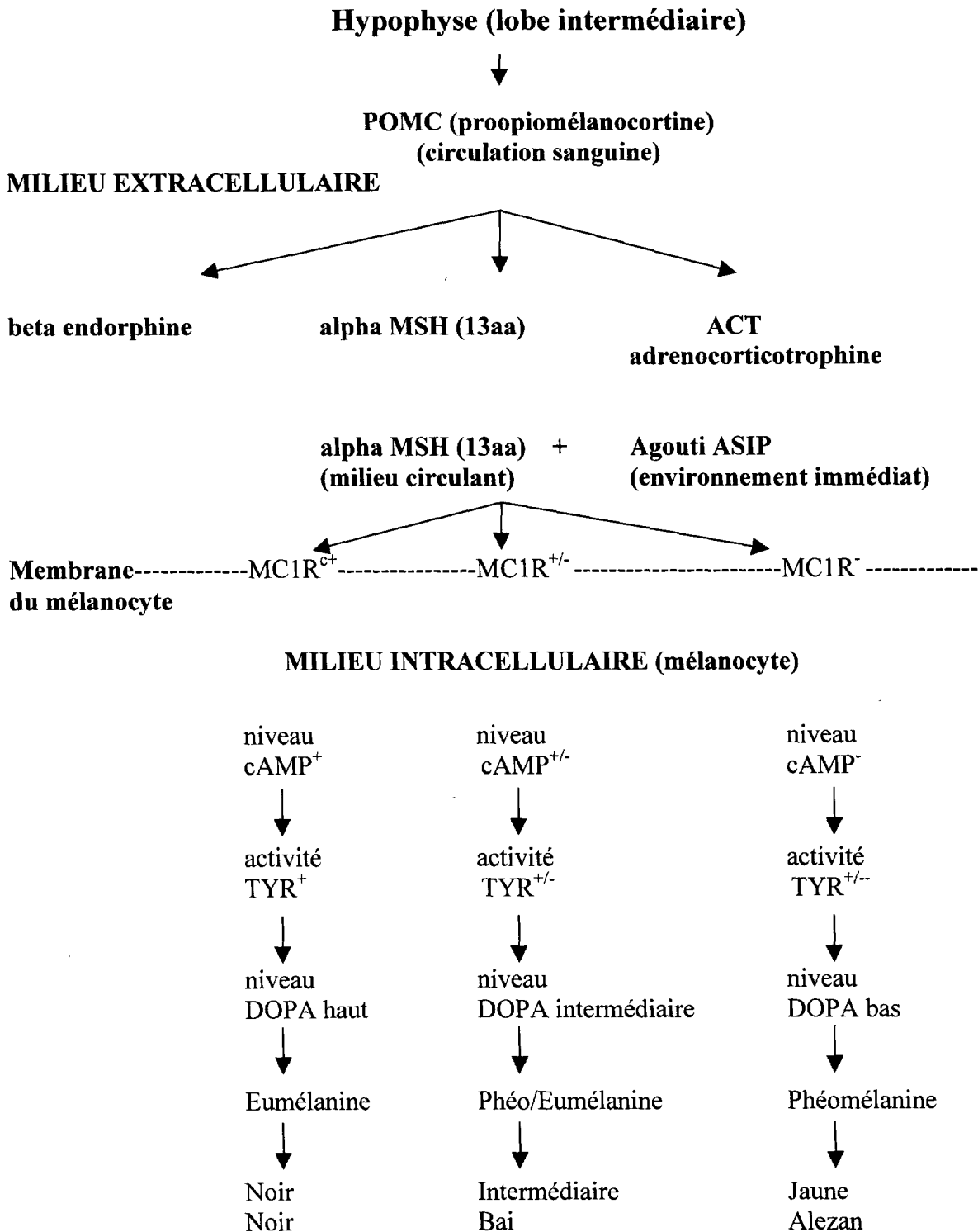
Marklund S, Moller MJ, Sandberg K and Andersson L (1996) A missense mutation in the gene for melanocyte-stimulating hormone receptor (MC1R) is associated with the chestnut coat color in horses. *Mammalian Genome*, 7:12, 895-899

Rieder S, Taourit S, Mariat D, Langlois B and Guérin G (2001) Mutations in the Agouti (ASIP), the Extension (MC1R) and the Brown (TYRP1) Loci and their Association to Coat Color Phenotypes in Horses. *Mammalian Genome*, 12: 6, 450-455

Sponenberg DP (1996) *Equine color genetics*. Iowa State University Press, Ames Iowa USA

Tableau 1

La synthèse des pigments



cAMP = AMP cyclique

DOPA = dihydroxyphénylalanine

+ = actif

- = inactif

Tableau 2

Les interactions entre gènes de coloration : l'épistasie. Cinq situations déterminent la couleur de la robe de base en fonction de l'état des protéines agouti et du récepteur membranaire MC1R. L'alpha MSH est considérée invariable

I	II	III	IV	V
alpha MSH	alpha MSH	alpha MSH	alpha MSH	alpha MSH
Etat de la protéine agouti :				
Agouti ⁺	Agouti ⁺	Agouti ⁺ sauvage dominant	Agouti ⁻ perte de fonction récessif	Agouti ⁻ perte de fonction
Etat du récepteur :				
MC1R ^{C+} gain de fonction surdominant	MC1R ⁺ « sauvage » dominant	MC1R ⁻ perte de fonction récessif hyperstasie	MC1R ⁺ « sauvage » dominant	MC1R ⁻ perte de fonction
Bovin, Mouton Porc, Renard, Souris	Cheval	Cheval	Cheval Renard	Cheval
Couleur observée dans les différentes espèces suivie de la terminologie utilisée chez le cheval.				
Noir	Autre	Jaune/Roux	Noir	Jaune/Roux
(Noir)	Autre (bai)	Alezan	Noir	Alezan

+ = actif

- = inactif

Tableau 3

Les couleurs de robe de base

Génotype	Phénotype
$E^E/-, A^A/-$	Bai
$E^E/-, A^a/A^a$	Noir
$E^e/E^e, -/-$	Alezan

E : locus extension

A : locus agouti

A^a = "allèle noir" (à l'état homozygote)

E^e = "allèle alezan" (à l'état homozygote)

- = allèle indifférent

