

**Prom. Nr. 3485**

**Recherches immuno- génétiques  
sur des substances spécifiques de groupes  
chez la poule et sur leur utilisation  
comme marqueurs de gènes dans l'élevage**

Thèse  
présentée  
à l'Ecole Polytechnique Fédérale à Zurich  
pour l'obtention du grade de Docteur ès sciences techniques

par

**JEAN-FRANÇOIS BOREL**

Ing.-agr. dipl. EPF  
de Couvet (NE) et Neuchâtel

Rapporteur: Dr. H. Lörtscher, Professeur à l'EPF  
Corapporteur: Dr. A. Hässig, Privat-docent à l'Université de Berne

Juris-Verlag Zürich  
1964

## VI. RÉSUMÉ

Le but de ce travail est double. Il consiste premièrement en une recherche de gènes marqueurs produisant un phénotype inaltérable, facilement identifiable et qui permette une caractérisation génétique de l'individu. Les gènes répondant à ces conditions sont les gènes responsables de l'expression des substances groupales présentes sur les globules, dans le sérum et dans l'oeuf. Le second objectif représente la suite logique du premier: observer l'influence de la sélection naturelle et artificielle sur le comportement des gènes marqueurs dans une population hétérogène. Suivant les résultats acquis, il peut devenir possible d'établir des corrélations entre ces gènes et certains facteurs physiologiques.

L'ampleur de la bibliographie tend à souligner l'importance générale de certains aspects des problèmes immuno-génétiques analysés dans ces expériences et à démontrer les nombreux parallèles qui existent entre les observations faites sur la poule et les recherches entreprises avec d'autres espèces, y compris l'homme.

A un exposé des principes chimiques et génétiques sur lesquels repose l'immuno-génétique, succède une présentation sommaire des travaux effectués sur les groupes sanguins des animaux domestiques et de quelques autres espèces.

Les techniques immunologiques en usage dans la détermination des substances groupales de la poule sont décrites en détail: certaines modifications inédites de méthodes utilisées pour d'autres espèces y sont également rapportées.

La troisième partie commence par une description complète des systèmes sanguins connus de la poule. Viennent ensuite les résultats de nos expériences, qui englobent d'une part des recherches sur la détermination des groupes sanguins classiques dans nos lignées consanguines et d'autre part les tentatives faites pour découvrir de nouveaux gènes marqueurs. Parmi ces essais figurent l'analyse sérologique des hématies traitées avec différentes enzymes (trypsine, papaïne et neuraminidase), la découverte d'un anticorps leucocytaire également présent sur les érythrocytes et finalement les recherches sur l'hérédité d'une estérase sérique.

L'identification des groupes sanguins dans la population hétérogène désignée par "X" a été réalisable grâce à l'emploi d'immunsérumsp spécifiques produits d'une part dans nos lignées consanguines et d'autre part dans des lignées étrangères. Il semble qu'en progressant par étapes et en suivant les divers procédés utilisés dans nos expériences, on puisse aboutir à la caractérisation génétique d'une population hétérogène. La population "X" intervient dans une expérience de sélection en sens opposés, le seul critère de sélection étant le poids moyen minimum et maximum des

dix premiers oeufs. Deux générations ( $F_1$  et  $F_2$ ) ont été intégralement caractérisées génotypiquement par les méthodes immunologiques décrites plus haut. La comparaison des fréquences géniques théorique et observée révèle que les différences entre les deux demi-lignées ne sont pas significatives, indiquant ainsi que ces recherches doivent s'étendre sur un plus grand nombre de générations.

La première moitié de la discussion est consacrée aux problèmes sérologiques. Les grandes difficultés que présente la détermination du groupe érythrocytaire B, dues à de nombreuses réactions croisées, sont discutées à la lumière des récentes connaissances sérologiques. Le problème de la décomposition d'un antigène complexe en déterminantes antigéniques est longuement considéré. Après une comparaison des réactions de toute une série d'immunsérum d'origines diverses dans plusieurs lignées très différentes les unes des autres, un certain nombre de propositions sont émises, visant à faciliter l'information grâce à des échanges de sérum plus fréquents et à une désignation plus uniforme des antigènes érythrocytaires.

La seconde moitié traite des problèmes que soulève l'utilisation des gènes marqueurs en tant que moyen d'analyse de l'évolution génétique dans des populations subissant l'influence de la sélection naturelle ou artificielle. Les importantes expériences faites sur des populations de poules sont passées en revue et les possibilités d'utilisation des gènes marqueurs dans l'élevage sont discutées. Les mécanismes génétiques qui favorisent la valeur sélective de certaines configurations génotypiques au détriment d'autres sont étudiés à l'aide de résultats similaires obtenus sur différentes espèces. Il est encore impossible, dans la majorité des cas, d'expliquer, sans recourir à des hypothèses, les raisons de l'existence évidente de certaines corrélations entre des facteurs apparemment sans relations causales entre eux, comme p. ex. l'association de certains facteurs sanguins avec des caractères physiologiques.

## ZUSAMMENFASSUNG

Diese Arbeit verfolgt zwei Ziele. Das erste liegt in der Bestimmung von Markiergenen, die einen unveränderlichen, leicht erfassbaren Phänotyp bewirken und dadurch eine genetische Charakterisierung des Einzeltieres erlauben. Diese Bedingungen werden von den für den Ausdruck der spezifischen Gruppensubstanzen auf den Blutkörperchen, im Serum und im Ei verantwortlichen Genen erfüllt.

Das zweite Ziel bildet die logische Weiterführung des ersten: nämlich den Einfluss der natürlichen und der künstlichen Selektion auf das Verhalten der Markergene in einer heterogenen Population zu beobachten. Je nach den Ergebnissen können Korrelationen zwischen diesen Markiergenen und anderen physiologischen Merkmalen festgestellt werden.

Das umfassende Literaturverzeichnis soll lediglich dazu dienen, die Allgemeingültigkeit der in diesen immuno-genetischen Versuchen aufgetauchten Problematik zu unterstreichen, sowie die vielen Parallelen zwischen Untersuchungen beim Huhn und bei andern Gattungen, einschliesslich des Menschen, aufzuzeigen.

Als dann werden die chemischen und genetischen Grundzüge der Immunogenetik aufgeführt, gefolgt von einer kurzen Darstellung der Blutgruppenliteratur von Haustieren und einiger anderen Gattungen.

Die für die Hühnerblutgruppenbestimmung üblichen Methoden sind genau beschrieben, einschliesslich einiger Anpassungen von Techniken, die besonders bei andern Tierarten Verwendung finden.

Der dritte Teil beginnt mit einer vollständigen Beschreibung aller bis heute bekannten Blutgruppensysteme beim Huhn. Darauf folgen die Versuchsergebnisse, die sich einerseits in die Blutgruppenbestimmung unserer Inzuchlinien und andererseits in die Erforschung von neuen Markiergenen gliedern. Es seien folgende Versuche erwähnt: die serologische Untersuchung von enzymatisch behandelten Erythrozyten (Behandlung mit Trypsin, Papain und Neuraminidase), die Entdeckung eines inkompletten Antikörpers, der Nachweis eines leukozytären Antigens, das ebenfalls auf den Erythrozyten vorkommt, und ferner Untersuchungen über die Vererbung einer Serum-Esterase.

Die Blutgruppengenotypen innerhalb einer heterogenen Population, die als Population "X" bezeichnet wird, konnten mittels spezifischer, in unsrern Inzucht- und fremden Linien gewonnener Immunseren bestimmt werden. Die genetische Charakterisierung einer Mischpopulation anhand der Blutgruppen scheint möglich, wenn schrittweise und unter Berücksichtigung der hier verwendeten Verfahren vorgegangen wird. Die Population "X" ist das Objekt eines Selektionsexperimentes in entge-

gengesetzter Richtung, wobei als einziges Selektionskriterium das mittlere Egewicht der ersten zehn Eier berücksichtigt wird. Mittels der oben beschriebenen Methoden wurde eine genaue Blutgruppenbestimmung an zwei Generationen ( $F_1$  und  $F_2$ ) durchgeführt. Die Unterschiede zwischen den erwarteten und den beobachteten Genfrequenzen in den beiden Halblinien sind bedeutungslos, woraus sich ergibt, dass diese Untersuchungen über mehrere Generationen weitergeführt werden müssen, um wertvolle Ergebnisse hervorzubringen.

Der erste Teil der Diskussion behandelt die serologischen Probleme. Im Lichte der neueren serologischen Erkenntnisse werden die besonderen Schwierigkeiten erläutert, die bei der Bestimmung des B-Blutgruppensystems auftreten und durch die zahlreichen Kreuzreaktionen bedingt sind. Die Möglichkeit einer Antigenaufteilung in verschiedene Antigen-Determinanten wird eingehend diskutiert. Die Reaktionen einer Anzahl Immunseren verschiedenster Herkunft in mehreren, voneinander sehr verschiedenen Linien werden verglichen. Aus dieser Nebeneinanderstellung ergibt sich, dass der Informationsaustausch auf Grund eines regelmässigen Serenaustausches und einer einheitlichen Erythrozytenantigenbezeichnung wesentlich erleichtert werden könnte.

Die zweite Hälfte behandelt die Probleme, welche die Verwendung von Markiergenen zum Zwecke der genetischen Untersuchung von unter natürlichem und künstlichem Selektionseinfluss stehenden Populationen mit sich bringt. Die bei Hühnern schon ziemlich umfangreichen derartigen Versuche werden erörtert, und die Möglichkeiten der Anwendung dieser Markiergene für die Zucht untersucht. Die genetischen Vorgänge, welche gewisse Genotypen gegenüber anderen in ihrem Selektionswert bevorzugen, sind im Zusammenhang mit ähnlichen Ergebnissen bei andern Tierarten besprochen. Es ist jedoch in den meisten Fällen unmöglich, ohne Zuhilfenahme von Hypothesen, die deutlichen Korrelationen zwischen scheinbar unzusammenhängenden Eigenschaften zu erklären, wie sie z. B. zwischen gewissen Blutgruppenfaktoren und physiologischen Merkmalen bestehen.

## SUMMARY

The first major purpose of the present work is a search for marker genes producing constant and easily determinable phenotypes, thus allowing genetic characterisation of the individual animal. Examples of such genes are those involved in the determination of specific group substances on the blood cells, and in the serum and the egg. The second purpose is a logical continuation of the first, namely a genetic analysis of the behaviour of these marker genes in a heterogeneous population exposed to natural and artificial selection. This might lead to the establishment of genetic correlations between such genes and other physiological factors.

In the bibliography emphasis is placed upon the general importance of several immunogenetical problems, and on the similarities of the findings in chickens as well as in other species, including the human. The fundamental chemical and genetical principles of the science of immunogenetics are explained, and comments made on papers concerned with blood group research in domestic animals and some other species.

The immunological techniques as used for the identification of specific group substances in the chicken are described in detail, together with some new modifications of methods used in other species.

The third part begins with a comprehensive description of all the known blood group, serum and egg-white systems in the chicken. The results of the present experiments are then given, including bloodtyping our own inbred lines and attempts to identify new genetic systems. Among the latter are a serological analysis of enzyme-treated erythrocytes (trypsin, papaïn and neuraminidase), the discovery of an incomplete antibody, the identification of a leucocyte antigen also present on the red blood cells and finally a study of the inheritance of a serum esterase.

A heterogeneous population, designated as population "X", was successfully blood-typed using highly specific immune sera produced partly in our own inbred lines and partly in foreign lines. This suggests that a successful genetical characterisation of very heterogeneous populations can be achieved, if one proceeds stepwise as in these experiments. The population "X" underwent two-way selection for two generations, the selection criteria being either high or low average egg weight of the first ten eggs. The first two selected generations were completely blood-typed, but comparison of the theoretical and the observed gene frequencies revealed no significant differences between the two sublines.

The first part of the discussion deals with serological problems, in particular difficulties arising in the determination of the B blood group antigens due to the numerous cross-reactions. Attempts to analyse complex antigens into different antigenic components are discussed. A comparison is made of the reaction patterns of a series of immune sera from widely different origins in widely differing lines and it is suggested that this approach could provide a basis for a more standardised designation of red cell antigens. This would facilitate exchange of informations between different laboratories, and give extra usefulness to exchanges of specific anti-sera.

The second part deals with problems in the use of marker genes for the study of genetical changes taking place in populations subjected to natural or artificial selection. The extensive research work already done in the chicken is reviewed, and the use of marker genes as a new tool in animal breeding is discussed. Consideration is given to the likely genetical mechanisms involved in the selective advantages of some genotypes over others, and it is concluded that in most cases it still seems impossible - without the aid of speculative theories - to give reasons for the existence of certain correlations between factors having no apparent causal connections, in particular the association of blood group genes with some physiological characters.