

**The genetic background of bovine  $\alpha_{s1}$ - and  $\alpha_{s2}$ -casein phosphorylation**  
(Bases génétiques de la phosphorylation des caséines  $\alpha_{s1}$ - and  $\alpha_{s2}$  des bovins)

Thèse de Zih-Hua **FANG**

Analysée par Étienne **VERRIER**<sup>1</sup>

Directeur de thèse :

Patrice MARTIN INRA-UMR 1313 GABI Animal Breeding and Genomics Domaine de Vilvert,  
F-78352 Jouy en Josas

Co-Directrice de thèse :

Marleen VISKER, Researcher, Wageningen University & Research  
Droevendaalsesteeg 1,6708 PB, Wageningen, NL

Co-Directeur de thèse :

Henk BOVENHUIS, Professor, Wageningen University & Research  
Droevendaalsesteeg 1,6708 PB, Wageningen, NL

Mme Zih-Hua FANG a effectué sa thèse de doctorat en cotutelle entre AgroParisTech et l'Université de Wageningen (Pays-Bas), dans le cadre du programme Erasmus-Mundus *European Graduate School in Animal Breeding and Genetics* (EGS-ABG, coord. AgroParisTech). Dans un appel compétitif, elle a été classée 2<sup>ème</sup> parmi 150 candidats à l'obtention d'une bourse. Elle a effectué un séjour de 2 ans au sein de l'UMR Génétique animale et biologie intégrative, sur le centre INRA Ile-de-France Jouy-en-Josas, suivi d'un séjour de 2 ans au sein de l'*Animal Breeding and Genomics group* à Wageningen. Elle a soutenu sa thèse à Paris le 15 décembre 2017.

Après des décennies de sélection des bovins laitiers sur la production de matière protéique (entre autres caractères), au travers d'un indicateur simple de teneur en protéines du lait, l'analyse fine des composants protéiques et leur prise en compte en sélection sont devenus un enjeu majeur pour les filières laitières.

Les protéines du lait de vache sont constituées à 80% de quatre caséines, désignées  $\alpha_{s1}$ ,  $\alpha_{s2}$ ,  $\beta$  et  $\kappa$ . Sous l'effet de la présure et en interaction avec le phosphate de calcium, ces caséines forment des ensembles colloïdaux, les micelles, dont les caractéristiques de taille et de structure jouent un rôle essentiel dans les fabrications fromagères. Cette capacité d'interagir avec le phosphate de calcium dépend fortement du degré de phosphorylation des caséines, qui est une modification post-traductionnelle de ces protéines. L'objectif de la thèse a ainsi été d'explorer les variations du degré de phosphorylation des caséines  $\alpha_{s1}$  et  $\alpha_{s2}$  (les deux qui montrent le degré de phosphorylation le plus élevé) et d'en révéler les bases héréditaires.

---

<sup>1</sup> Membre correspondant de l'Académie d'agriculture de France, Professeur à AgroParisTech.

Pour conduire les travaux de recherche, deux corps de données ont été mobilisés, issus de deux séries d'échantillons. D'une part, le lait de 576 vaches Montbéliardes, de différentes parités et issues de 430 troupeaux de Franche-Comté ; le degré de phosphorylation  $y$  a été estimé par chromatographie liquide et spectrométrie de masse. D'autre part, le lait de 2000 vaches Holstein primipares issues de 398 troupeaux aux Pays-Bas ; le degré de phosphorylation  $y$  a été estimé par électrophorèse capillaire de zone.

La réalisation du projet de thèse a mobilisé des analyses de laboratoire "à la paillasse", d'une part, et le traitement de volumineux jeux de données et la mise en œuvre de méthodes statistiques élaborées, d'autre part. A l'évidence, la doctorante a contribué à ces deux volets du travail et a bien géré le va-et-vient entre les deux.

Les travaux ont tout d'abord permis d'identifier des isoformes de phosphorylation qui n'avaient jamais été décrits. Il a été montré que le degré de phosphorylation et la concentration en isoformes hautement phosphorylées tendent à décroître avec la parité et que, pour une parité donnée, ils décroissent sensiblement au cours de la lactation.

Des paramètres génétiques (héritabilités, corrélations) ont été estimés pour différents indicateurs dans les deux populations. En particulier, l'héritabilité du degré de phosphorylation a été estimée pour la caséine  $\alpha_{s1}$  à 0,37 en race Montbéliarde et 0,78 en race Holstein, et pour la caséine  $\alpha_{s2}$  à 0,23 en race Montbéliarde et 0,64 en race Holstein. On a pu montrer que la différence de méthode de mesure selon la race n'a eu que peu d'incidence sur les estimations et, donc, que les différences importantes de valeurs estimées entre Holstein et Montbéliarde traduisent essentiellement un effet de la race.

Des analyses d'association entre génotype et phénotype ont été effectuées en race Holstein. Ainsi, 10 régions génomiques, situées sur 10 chromosomes différents, se sont révélées impliquées dans les variations de concentration en certains isoformes et dans le degré de phosphorylation des caséines  $\alpha_{s1}$  et  $\alpha_{s2}$ . Les analyses de ces régions ont permis de suggérer que leurs effets sur le degré de phosphorylation sont liés à des modifications de la biosynthèse des constituants du lait et de la sécrétion de phosphore dans le lait. Ces résultats ouvrent sur des perspectives d'application en sélection génomique des bovins laitiers.

Les résultats issus de ce travail, jugés originaux et particulièrement intéressants par les rapporteurs indépendants chargés d'évaluer le manuscrit, ont été valorisés par trois articles publiés dans des revues à comité de lecture, un quatrième article ayant été soumis. Le manuscrit lui-même, rédigé entièrement en anglais pour cause de co-tutelle, est d'excellente facture et fournit une bonne introduction au domaine et un état de l'art actualisé. La candidate  $y$  décrit clairement ce qu'elle a fait et pourquoi elle l'a fait. En outre, elle montre un bon regard critique vis-à-vis des résultats obtenus.

Lors de la soutenance, en anglais devant un jury international, Zih-Hua FANG a présenté un exposé brillant et illustré, avec une attitude dynamique. Ses réponses à un grand nombre de questions, couvrant un large éventail de sujets, étaient bien documentées et structurées, montrant une très bonne maîtrise du sujet par la candidate.

En conclusion, Zih-Hua FANG a accompli avec brio un parcours de thèse particulièrement abouti, dans un contexte international, sur des questions scientifiques originales sous-tendues par des enjeux majeurs pour l'élevage et l'industrie laitière.