



Eléments de base de génétique et sélection. Application à l'aviculture.

Sandrine Mignon-Grasteau, Catherine C. Beaumont

► To cite this version:

Sandrine Mignon-Grasteau, Catherine C. Beaumont. Eléments de base de génétique et sélection. Application à l'aviculture.. Master. MASTER Sciences, Technologies, Santé MENTION Biologie Intégrative et Agrosociétés SPECIALITE Qualité et environnement en productions animales FINALITE Professionnelle (Amélioration génétique), 2014. hal-02795852

HAL Id: hal-02795852

<https://hal.inrae.fr/hal-02795852>

Submitted on 5 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Éléments de base de génétique et sélection Application à l'aviculture



S. Mignon-Grasteau
Janvier 2014

Plan de l'exposé

Introduction (bref historique)

Introduction au modèle polygénique : notion d'héritabilité

Facteurs de variation de la réponse à la sélection sur UN critère

Facteurs de variation de la réponse indirecte à la sélection : notion de lignées

Notion de croisement-Organisation de la filière

Amélioration des méthodes d'évaluation

Développement du modèle d'hérédité mixte

Sélection assistée par marqueurs

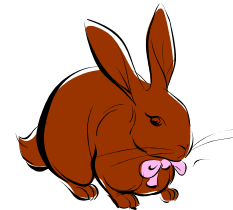
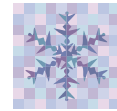
Sélection génomique

Génétique et sélection avicole

Sélection = « Choix d'animaux reproducteurs ayant les caractères ou les aptitudes que l'on souhaite perpétuer dans l'espèce »

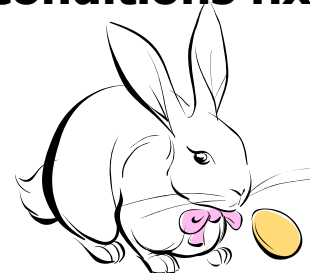
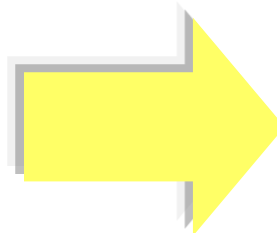
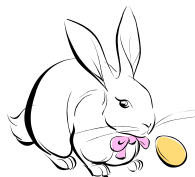
- **le plus souvent NATURELLE**

- Sélection du plus apte
- Evolution



- **Parfois ARTIFICIELLE**

- Depuis les débuts de la domestication ~ 10.000 ans
Un animal domestique « vit auprès de l'homme pour l'aider et le distraire. Son espèce, depuis longtemps *apprivoisée*, se reproduit dans les conditions fixées par l'homme »



Génétique et sélection avicole

- Début de la sélection
- Sélection sur la morphologie
- Sélection sur les aptitudes



**Sans bases scientifiques, avec un succès variable
... jusqu'au développement de la génétique**



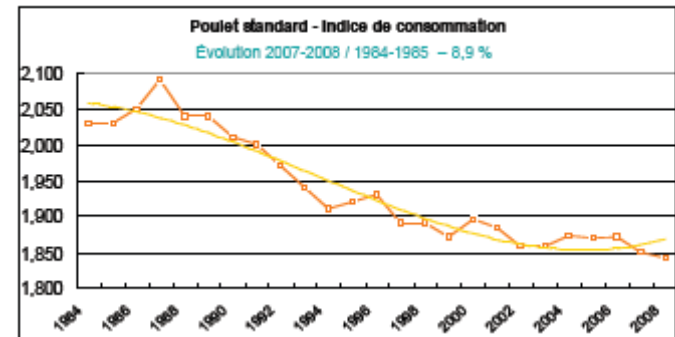
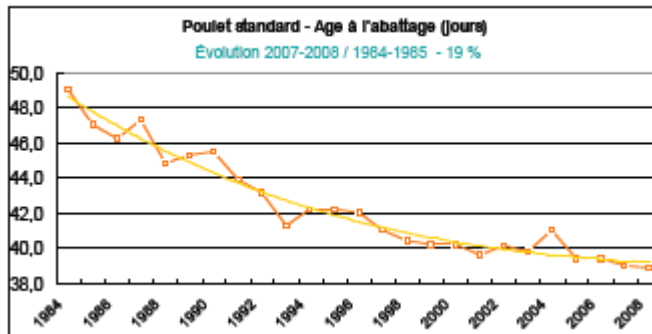
Evolution des performances en aviculture...



Augmentation annuelle moyenne du poids vif à 42 jours : 45 grammes

En 1947 : 1500 g avec 5.0 kg d'aliment en 120 j

En 2000 : 2200 g avec 3.5 kg d'aliment en 35 j



Augmentation annuelle moyenne du nombre d'œufs : 3 œufs

Nombre d'œufs/poule/an en 1930 : 100

Nombre d'œufs/poule/an en 2000 : 300

Evolution des performances en aviculture...

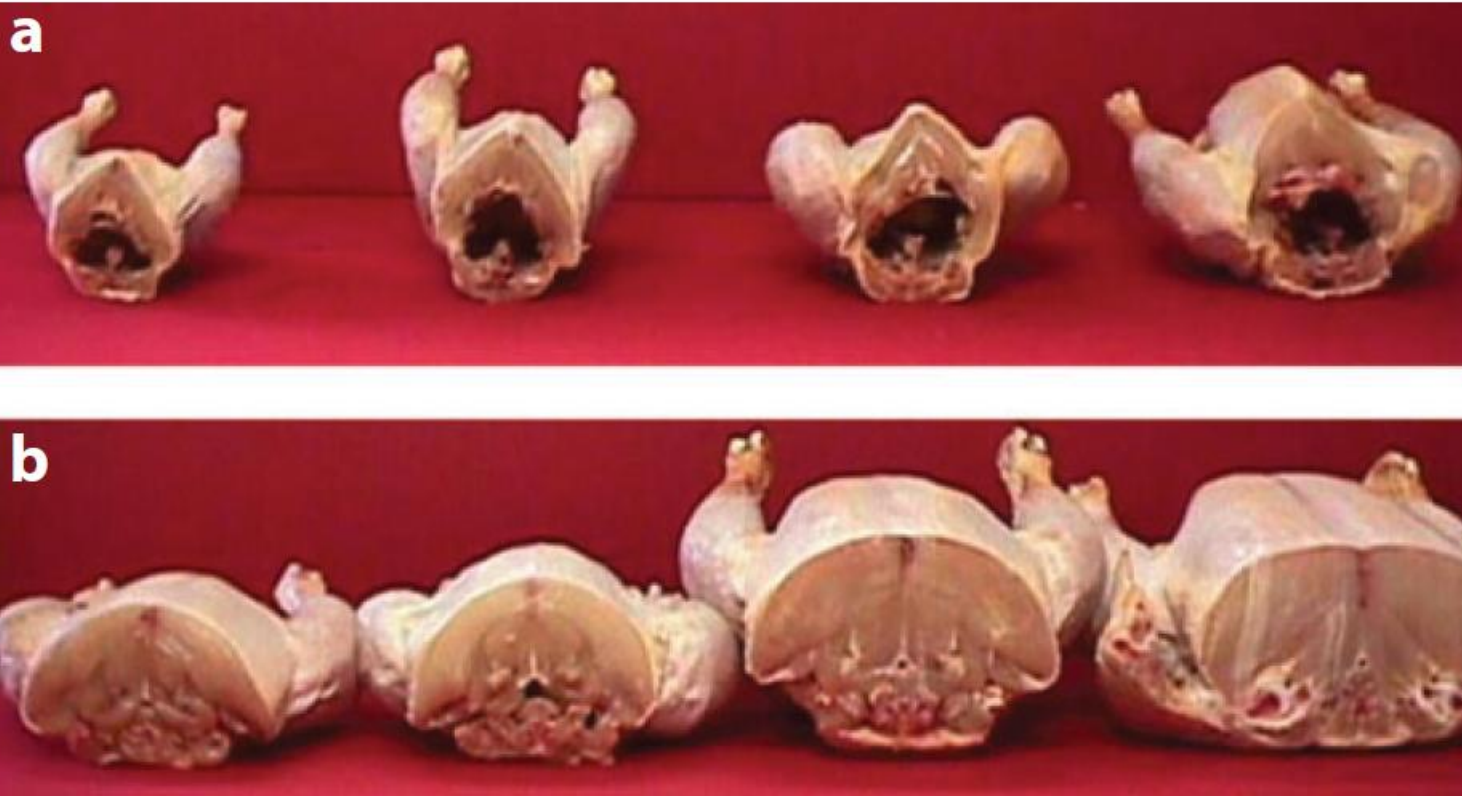


Figure 1

Contemporary comparison of (a) 1957 Control and (b) 2001 Selected broiler carcasses slaughtered at different ages (from left: 43, 57, 71, and 85 days). (Figure courtesy of G.A. Havenstein.)

Plan de l'exposé

Introduction (bref historique)

Introduction au modèle polygénique : notions d'héritabilité et de corrélation génétique

Facteurs de variation de la réponse à la sélection sur UN critère

Facteurs de variation de la réponse indirecte à la sélection : notion de lignées

Notion de croisement-Organisation de la filière

Amélioration des méthodes d'évaluation

Développement du modèle d'hérédité mixte

Sélection assistée par marqueurs

Sélection génomique

Génétique mendélienne

- ❖ Catégories distinctes et en faible nombre
- ❖ Influence du milieu négligeable
- ❖ Faible nombre de gènes en cause

Le Bleu Andalou



Gènes co-dominants



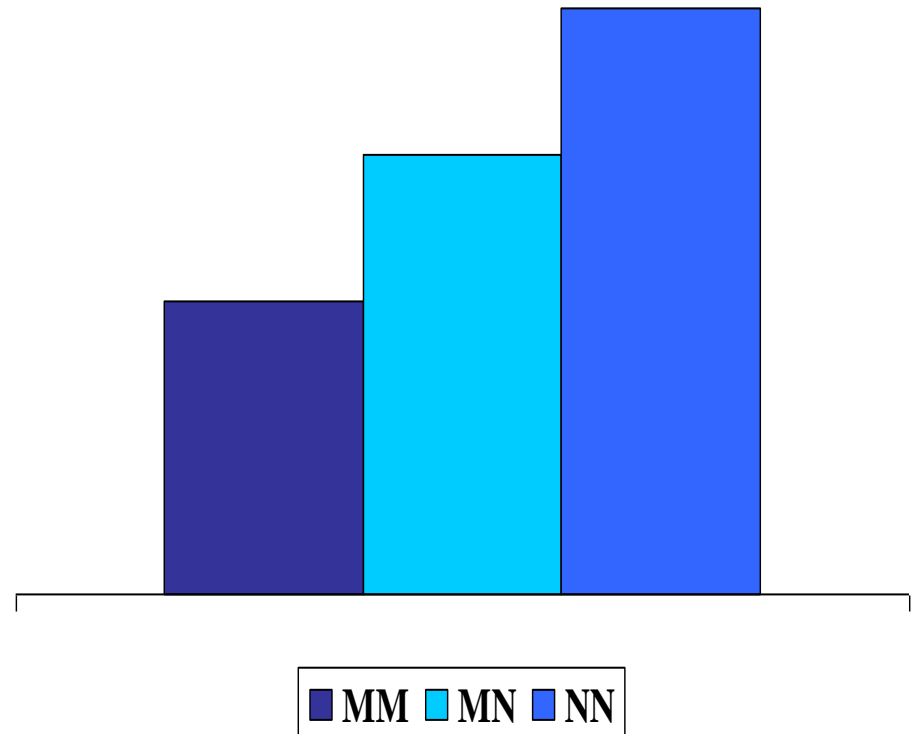
N/N



B/B



N/B



Génétique mendélienne

Gène
« Frisé »



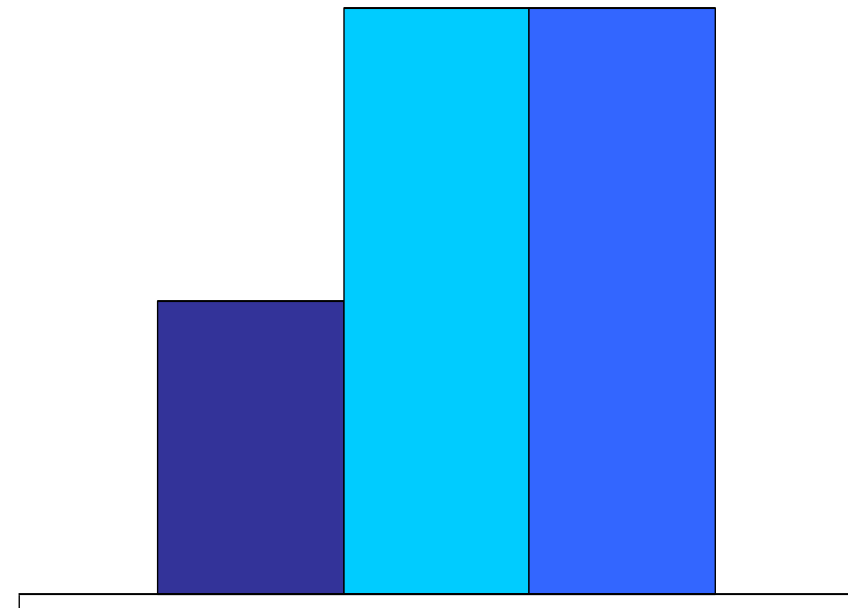
Gènes dominants/récessif

ff



FF, Ff

**M récessif
N dominant**



■ MM ■ MN ■ NN

Génétique mendélienne

Gène « Cou nu »



Gène à dominance incomplète



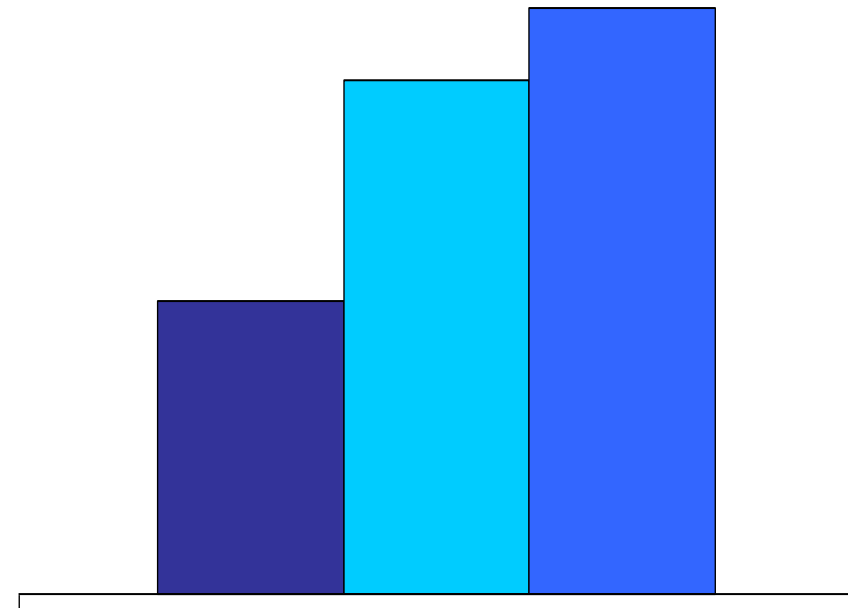
N/N

N/+



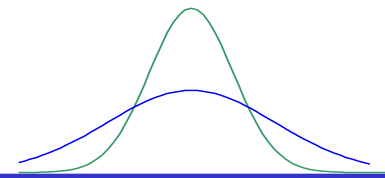
+/+

M récessif
N dominant



■ MM ■ MN ■ NN

Génétique quantitative



Supposons le poids déterminé par 3 gènes dont les effets moyens valent :

A	A1A1	2050 g
	A1A2	2000 g
	A2A2	1950 g

B	B1B1	2500 g
	B1B2	2200 g
	B2B2	1700 g

C	C1C1	2000 g
	C1C2	1750 g
	C2C2	1900 g

Fréquences

A1 : 0.5 ; A2 : 0.5

B1 : 0.6 ; B2 : 0.4

C1 : 0.7 ; C2 : 0.3

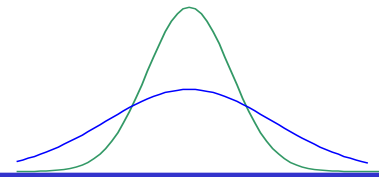


p



q

Génétique quantitative



Dans ces conditions la fréquence des génotypes dans la population est :

Gène A	
A1A1	: 25 %
A1A2	: 50 %
A2A2	: 25 %

Gène B	
B1B1	: 36 %
B1B2	: 48 %
B2B2	: 16 %

Gène C	
C1C1	: 49 %
C1C2	: 42 %
C2C2	: 9 %

p^2
 $2pq$
 q^2

Et la moyenne « μ » de la population vaut

$$\mu = p^2 X1X1 + 2pq X1X2 + q^2 X2X2$$



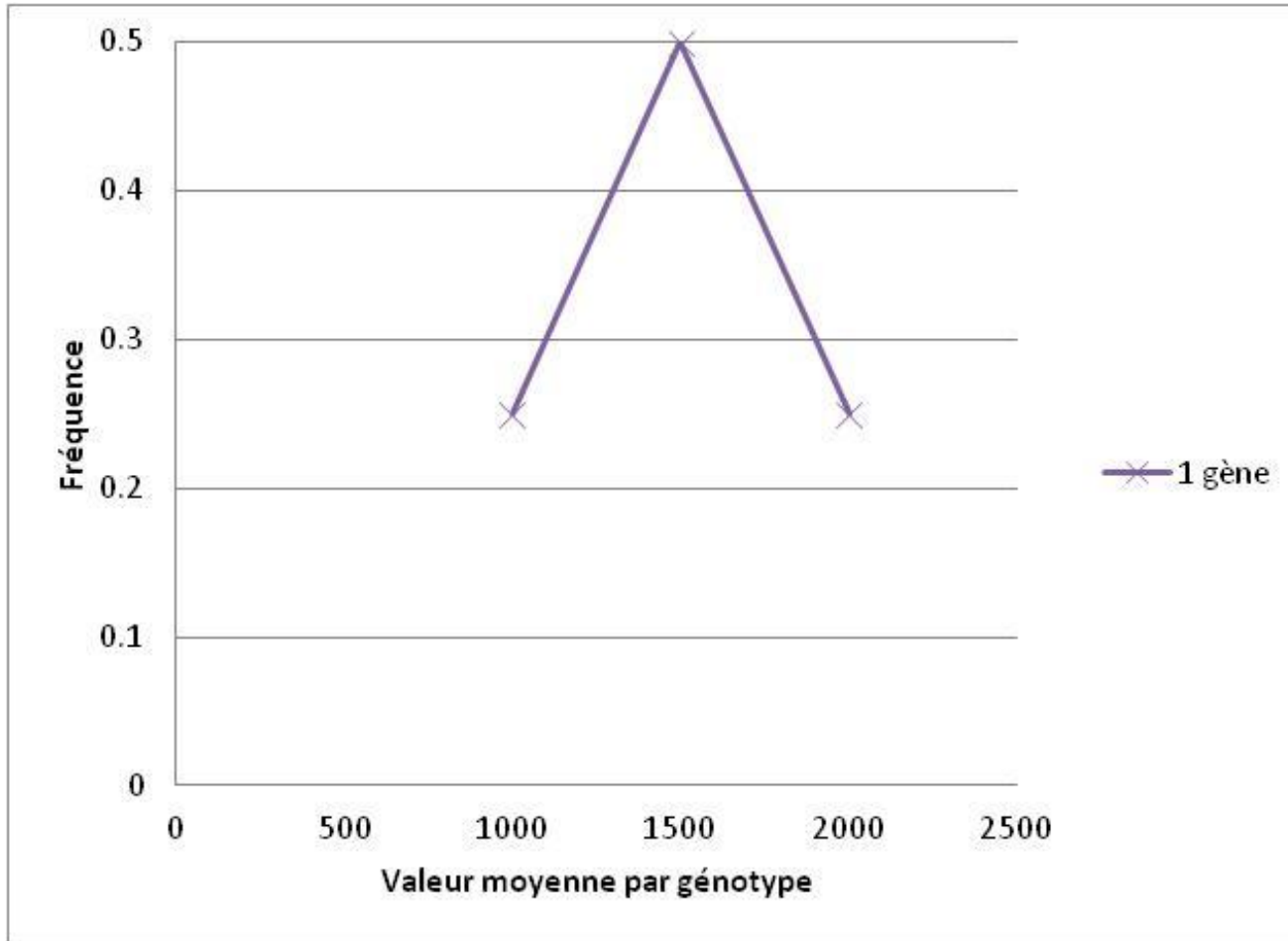
2000



2228



1886



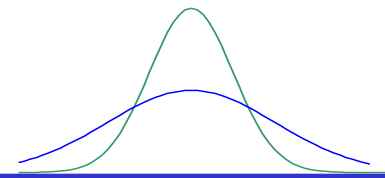
Nb de combinaisons possibles :
= $3^{\text{nb de gènes}}$



1 gène = 3

Uniquement des gènes à 2 allèles, de fréquences égales, avec pour chaque gène X: $X_1X_1=1000$; $X_1X_2=1500$; $X_2X_2=2000$

Génétique quantitative



Pour le gène « A », on peut calculer la valeur génotypique « a » et l'effet de dominance « d »:

A1A1 m + a
A1A2 m + d
A2A2 m - a

$$m = (A1A1 - A2A2) / 2$$
$$a = A1A1 - m$$
$$d = A1A2 - m$$

	Sans Dominance			Avec Dominance		
	A1A1	A1A2	A2A2	A1A1	A1A2	A2A2
Moyenne	2000	1500	1000	2000	1800	1000



$$m = (2000 - 1000) / 2 = 1500$$
$$a = 2000 - 1500 = 500$$
$$d = 1500 - 1500 = 0$$



$$m = (2000 - 1000) / 2 = 1500$$
$$a = 2000 - 1500 = 500$$
$$d = 1800 - 1500 = 300$$

Génétique quantitative : Hypothèses de base

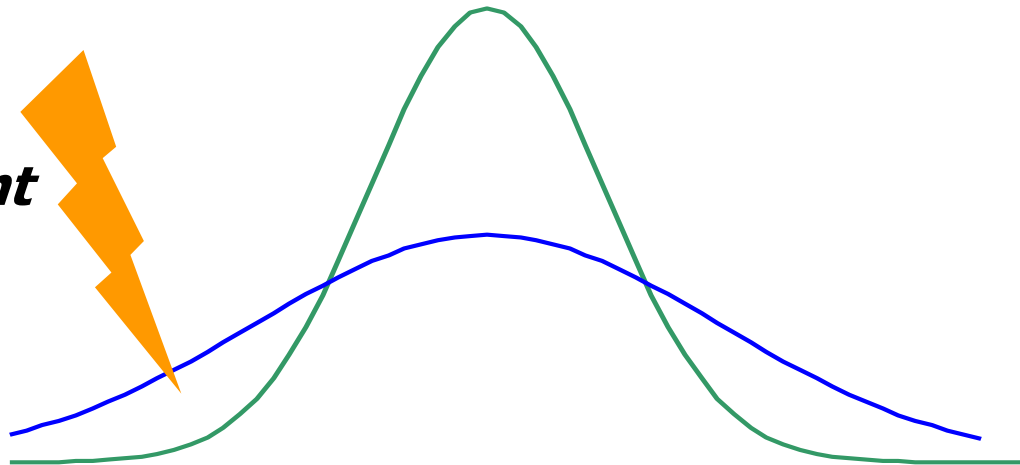


**Grand nombre de gènes en cause
Avec à chaque loci les mêmes règles
de transmission qu'en génétique mendélienne**



Modèle polygénique infinitésimal

***Effets de
l'environnement***



**Distribution normale des valeurs génétiques
et des performances**

Evaluation génétique des reproducteurs

Phénotype = **génétique** + **milieu** + **résidu**



Performance
Ex : poids, intensité de ponte...

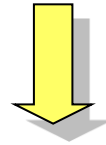
?



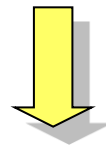
Lot
Aliment
Pathogènes
Congénères
Homme ...

Evaluation génétique des reproducteurs

$$\text{Phénotype} = \text{génétique} + \text{milieu} + \text{résidu}$$



$$P^* = \text{Phénotype} - \text{milieu} = \text{génétique} + \text{résidu}$$



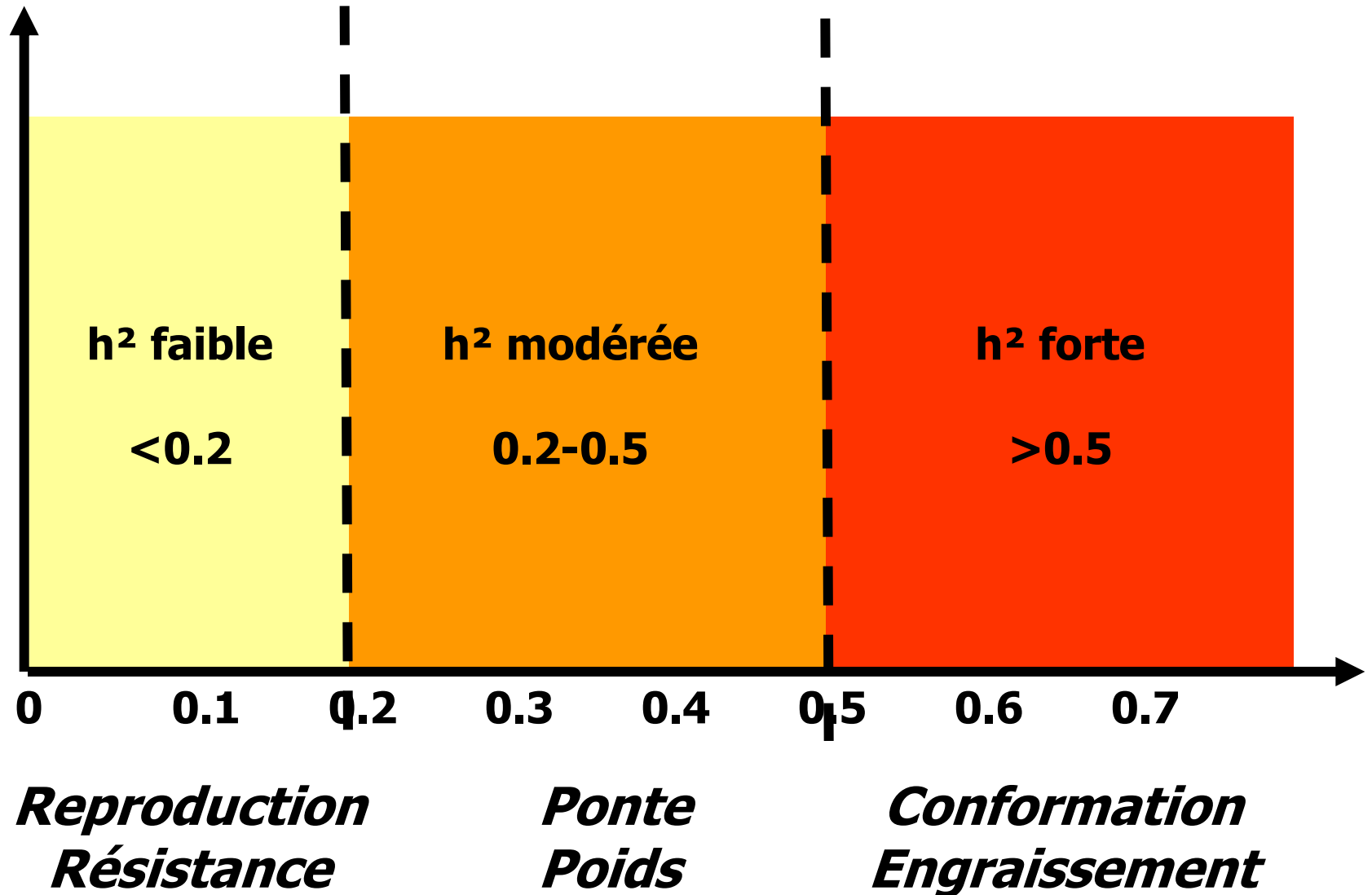
$$\text{Var}(P^*) = \text{Var}(G) + \text{Var}(R)$$

Notion d'héritabilité

$$h^2 = \frac{\text{Variance génétique additive}}{\text{Variance phénotypique}}$$

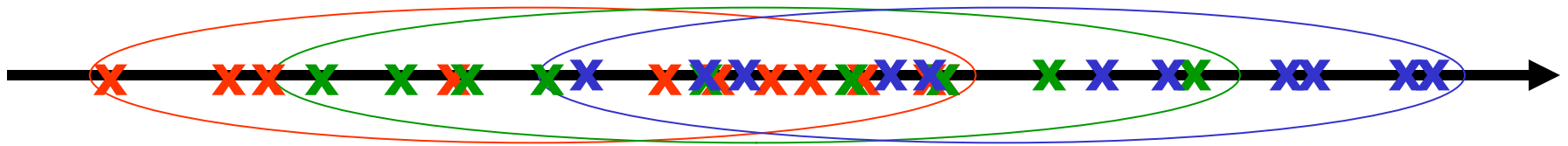
- paramètre variant de 0 à 1,
- qui permet de prédire (en partie) la réponse à attendre de la sélection,
- qui permet de prévoir les difficultés de l'évaluation des reproducteurs.

Quelques valeurs d'héritabilité

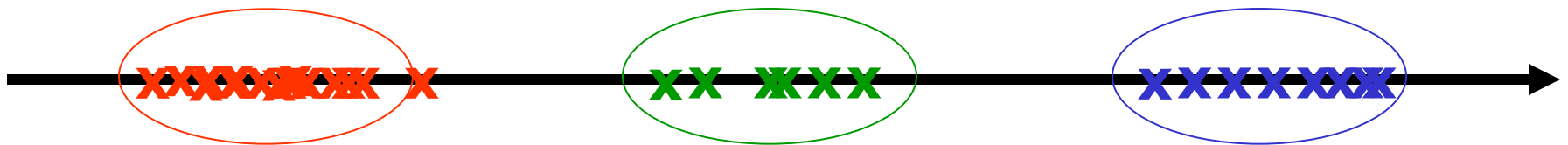


Héritabilité : interprétation graphique (1)

h^2 faible



h^2 forte



Père 1

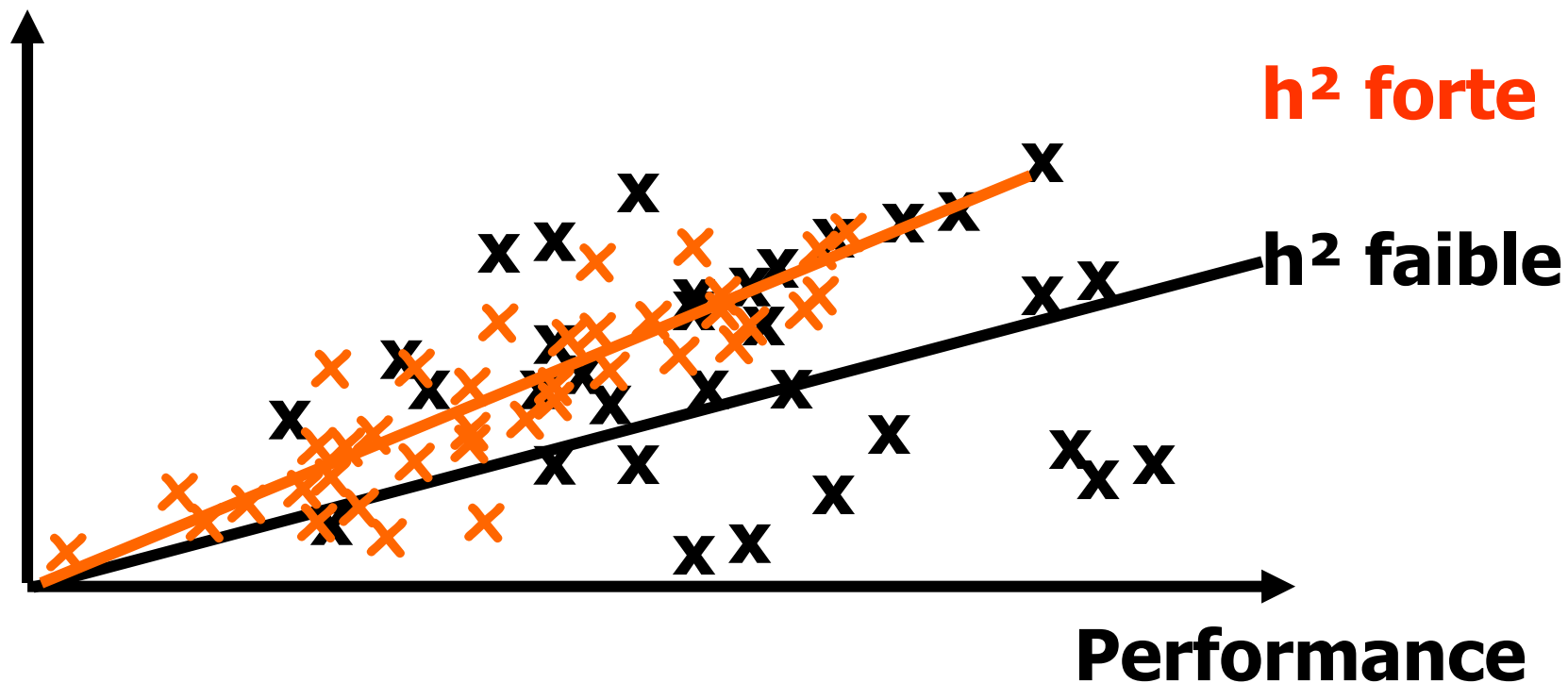
Père 2

Père 3

Performances

Héritabilité : interprétation graphique (2)

Valeur génétique



Corrélation génétique entre caractères

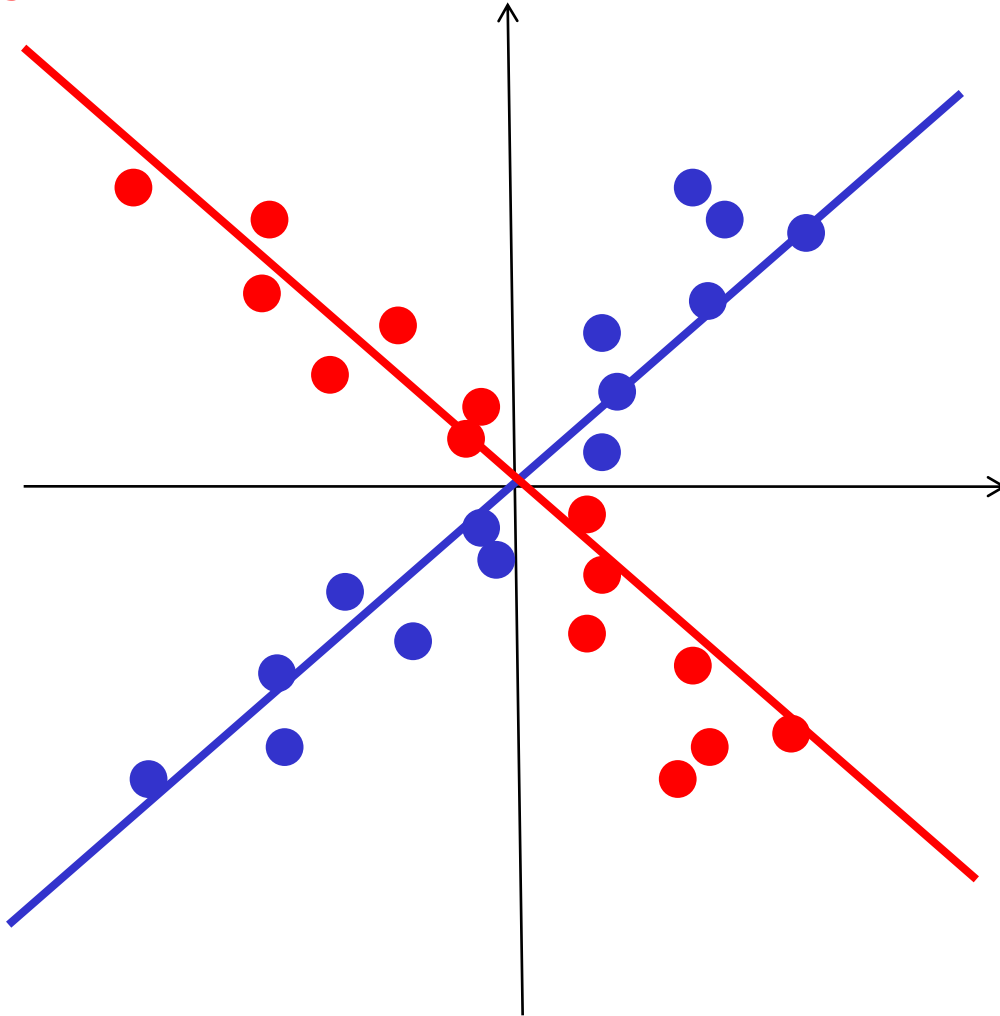
Estime l'intensité du lien génétique entre 2 caractères

- **Varie entre -1 et +1**
- **Caractères non corrélés $\Rightarrow 0$**
- **Caractères très corrélés $\Rightarrow < -0.50$ ou > 0.50**

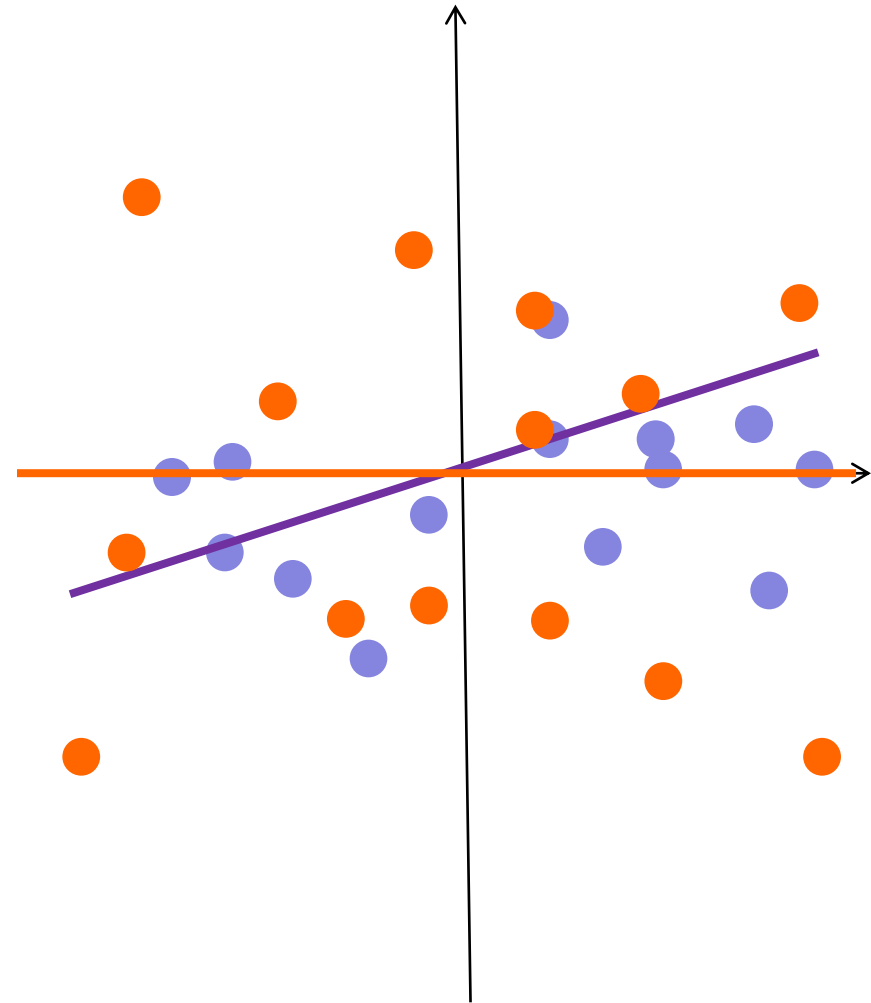
$$r_g(A, B) = \frac{\text{Covariance entre A et B}}{\sqrt{\text{Var}(A) \text{Var}(B)}}$$

Corrélation génétique entre caractères

r_g forte et positive
 r_g forte et négative



r_g faible et positive
 r_g nulle



Corrélation génétique entre caractères

Chromosome 1



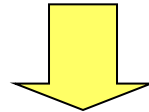
Gène influençant le caractère A



Gène influençant le caractère B



Chromosome 2



Caractères A et B corrélés

Corrélation génétique entre caractères

Chromosome 1

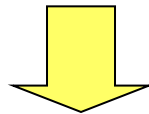


Gène influençant le caractère A

Chromosome 2



Gène influençant le caractère B



Caractères A et B non corrélés

Corrélation génétique entre caractères

Pléïotropie = un même gène influence 2 caractères

Chromosome 1



Gène influençant
les caractères A et B

*Chromosome
2*

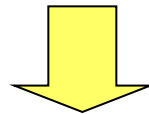


Gène influençant
le caractère A

Chromosome 3



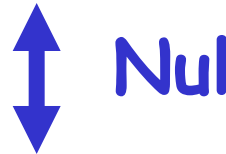
Gène influençant
le caractère B



Caractères A et B corrélés

Quelques valeurs de Corrélations génétiques

Capacité à digérer le blé



Croissance

Très positif



Engraissement

Très négatif



Reproduction

Plan de l'exposé

Introduction (bref historique)

Introduction au modèle polygénique : notion d'héritabilité et de corrélation

Facteurs de variation de la réponse à la sélection sur UN critère

Facteurs de variation de la réponse indirecte à la sélection : notion de lignées

Notion de croisement-Organisation de la filière

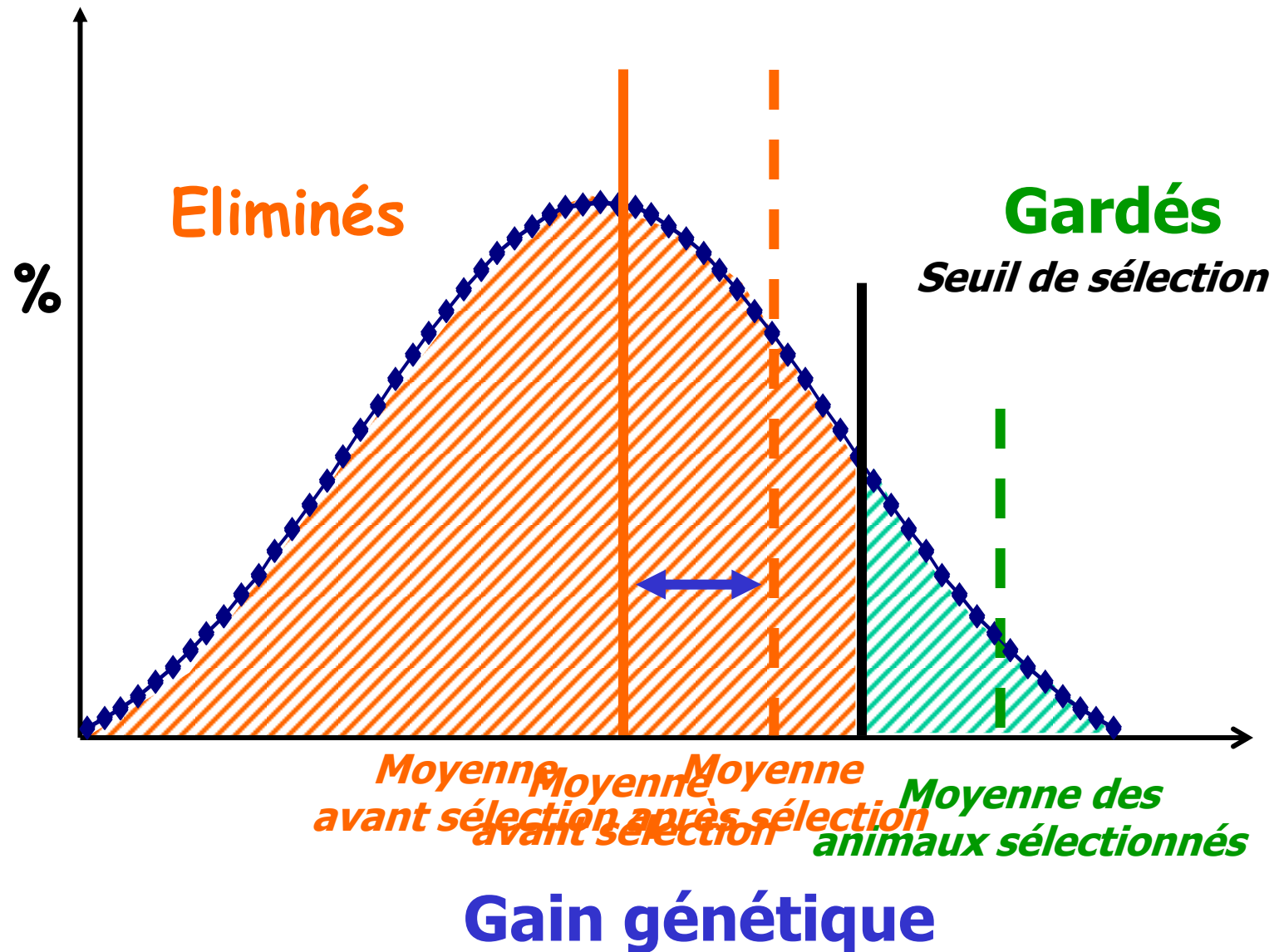
Amélioration des méthodes d'évaluation

Développement du modèle d'hérédité mixte

Sélection assistée par marqueurs

Sélection génomique

Sélection : principe de base



Facteurs de variation du progrès génétique

Sur UN critère (1)

$$E(\Delta G) = i \times \rho \times \sigma_a / \Delta T$$

Intensité de sélection

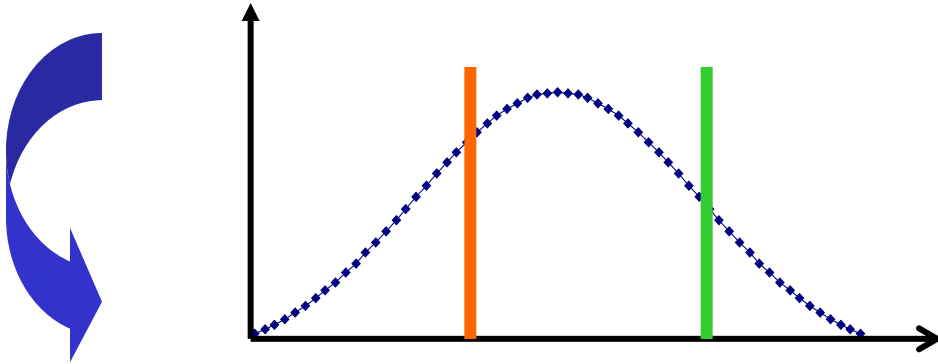
Précision de l'évaluation

Variance génétique additive

Intervalle de génération

Facteurs de variation du progrès génétique (2)

- **Intensité de sélection**



Limites :

- **Augmentation de la consanguinité**
- **Augmentation de l'intervalle entre générations**

Facteurs de variation du progrès génétique (2)

Intensité de sélection

Facilitée par la prolificité des espèces avicoles

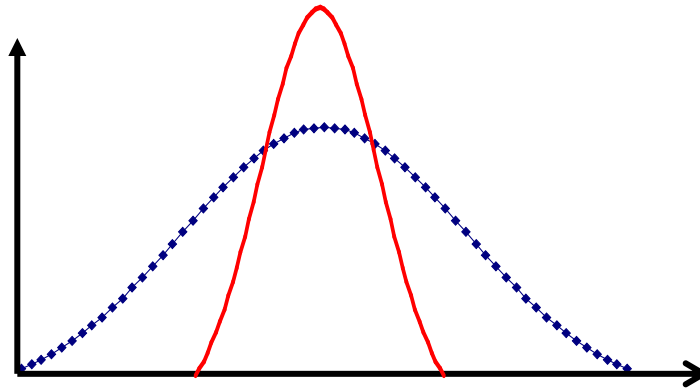


Dispositif hiérarchisé



Facteur de variation du progrès génétique

Variabilité génétique



Donnée de la population

Facteurs de variation du progrès génétique (3.1)

Précision de l'évaluation génétique

Phénotype = génétique + milieu + résidu



1. Homogénéiser le milieu



Grouper les éclosions

Mêmes conditions d'élevage pour tous les animaux d'un lot :
Bâtiment, aliment, programme lumineux, prophylaxie

Mêmes mesures pour tous les animaux d'un lot

Facteurs de variation du progrès génétique (3.2)

Précision de l'évaluation génétique

2. Avoir de grandes familles



Réaliser plusieurs lots d'éclosion



Dispositif hiérarchisé

en raison des capacités de conservation du sperme
dans les voies génitales femelle



Facteurs de variation du progrès génétique (3.3)

Précision de l'évaluation génétique

3. Suivre la généalogie



Identification pérenne des animaux (bagues)



Suivi (informatique) des animaux
Traçabilité



Démarche de type « Assurance qualité »

Facteurs de variation du progrès génétique (3.4)

Précision de l'évaluation génétique

4. Accumuler l'information



Grande quantité d'informations

Moyenne de famille \cong Valeur génétique des ascendants



**« Sélection familiale » des caractères
à faible héritabilité**



« Sélection combinée »

Facteurs de variation du progrès génétique (3.5)

Précision de l'évaluation génétique

Phénotype = génétique + milieu + résidu



**5. Utiliser les meilleures méthodes
d'évaluation génétique**



Best Linear Unbiased Predictor

Pour les caractères normalement distribués

Facteurs de variation du progrès génétique (3.3)

Best Linear Unbiased Predictor

Estimation simultanée des effets de milieu et des effets génétiques



Prise en compte des différences génétiques entre lots

Analyse simultanée de plusieurs générations



Augmentation de la quantité d'information

Analyse simultanée de plusieurs caractères



Augmentation de la quantité d'information
Calcul des réponses indirectes à la sélection

Facteur de variation du progrès génétique (4)

Intervalle de génération



Court en général en aviculture



Dépend des informations à acquérir



**Sélection sur les
performances du jeune**

Cycle court
9 mois

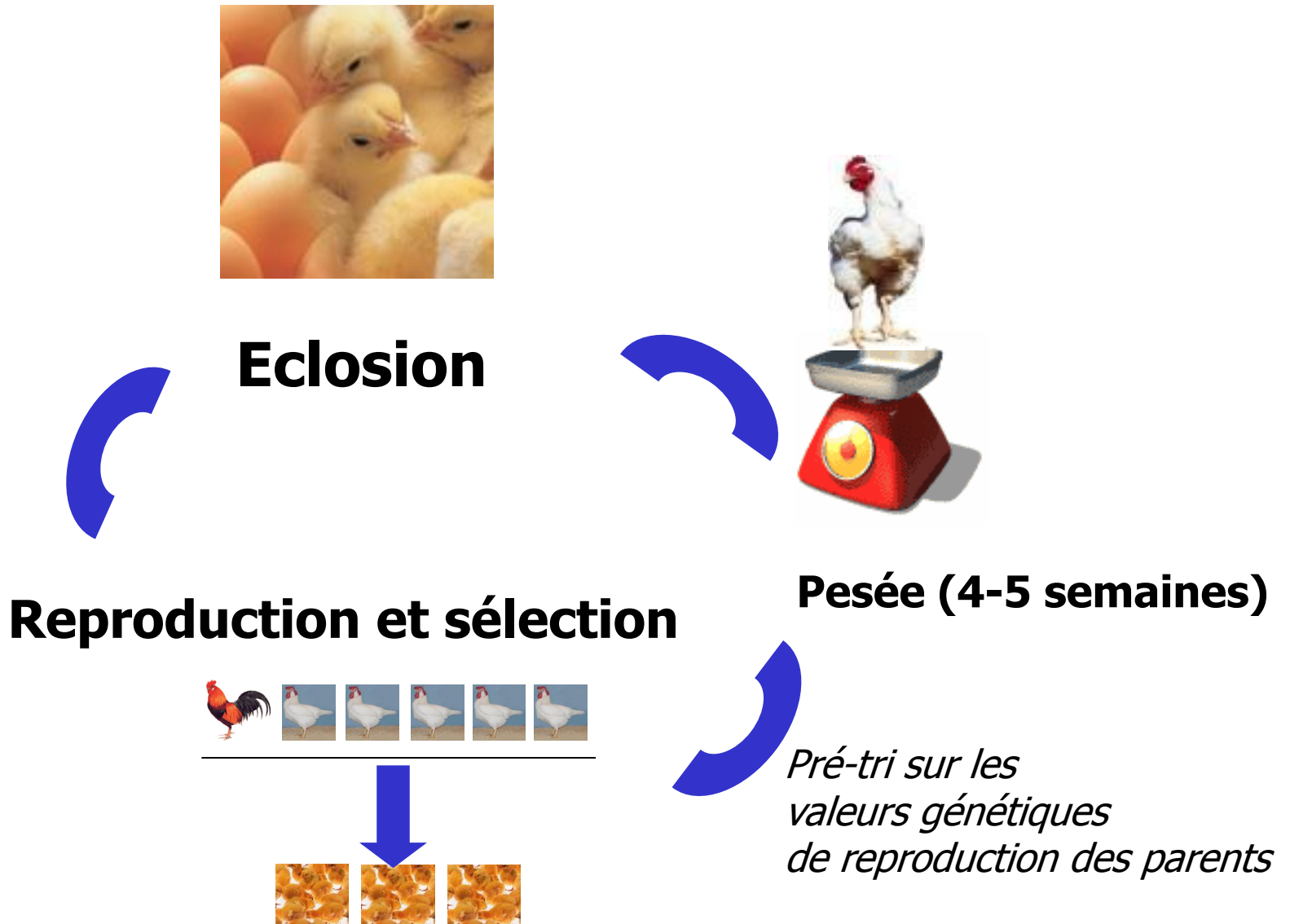


**Sélection sur
la reproduction**

Cycle « long »
18 mois



Sélection sur des performances du jeune



Sélection sur des performances de l'adulte

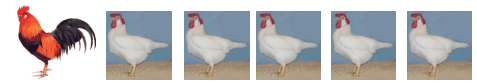


Eclosion



**Performances de ponte
(18 mois)**

Reproduction et sélection



Plan de l'exposé

Introduction (bref historique)

Introduction au modèle polygénique : notion d'héritabilité

Facteurs de variation de la réponse à la sélection sur UN critère

**Facteurs de variation de la réponse indirecte à la sélection :
notion de lignées**

Notion de croisement-Organisation de la filière

Amélioration des méthodes d'évaluation

Développement du modèle d'hérédité mixte

Sélection assistée par marqueurs

Sélection génomique

Réponse indirecte du caractère 2 à la sélection sur le caractère 1

$$E(\Delta G_{\text{indirecte du caractère 2}}) = i \times h_1 h_2 \times r_{12} / \Delta T$$

↑
Intensité de sélection

↑
**Produit des deux racines carrées de
l'héritabilité des caractères 1 et 2**

↑
**Corrélation génétique
entre caractères**

↑
**Intervalle de
génération**

Réponse indirecte du caractère 2 à la sélection sur le caractère 1

Possibilité de sélectionner un caractère non mesuré

*Ex : poids de filet via angle de poitrine
 intensité de ponte des mâles*

Risque de dégradation indirecte

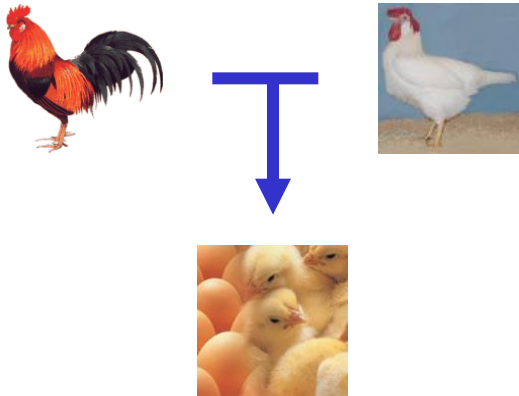
*Ex : adiposité en réponse à la sélection sur le poids
 reproduction en réponse à la sélection sur le poids*

Spécialisation des lignées

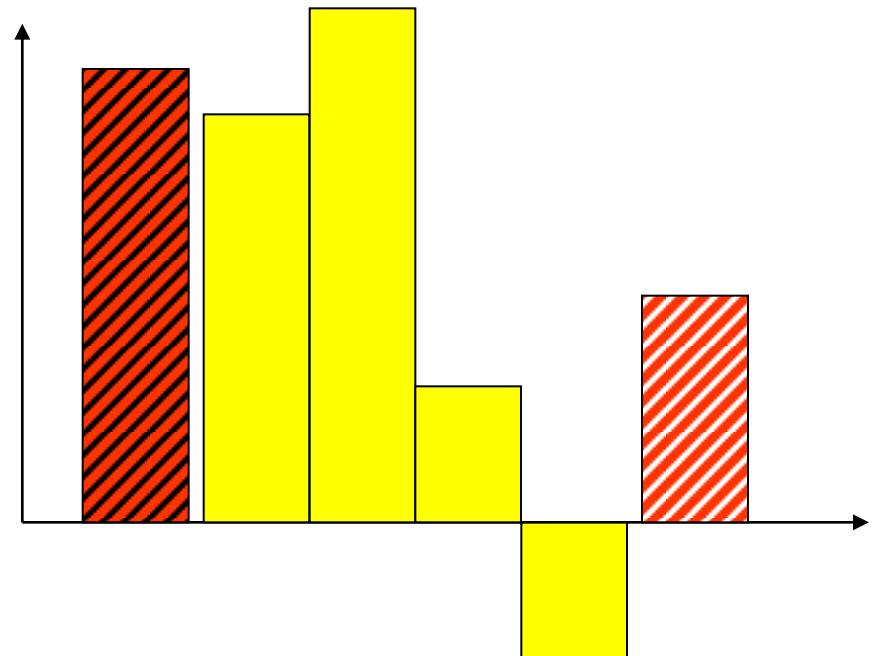
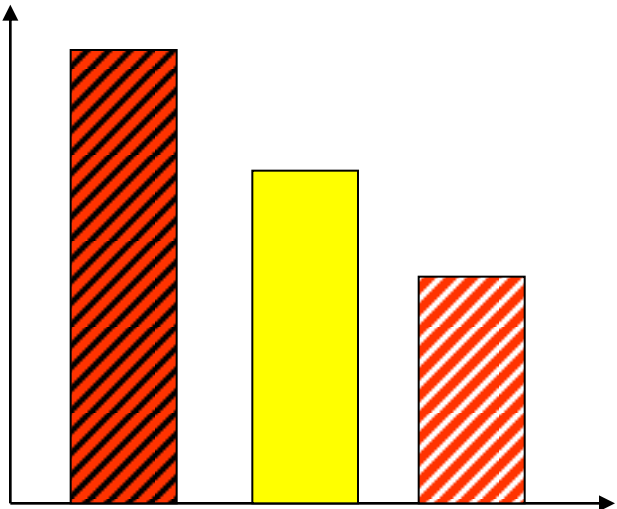
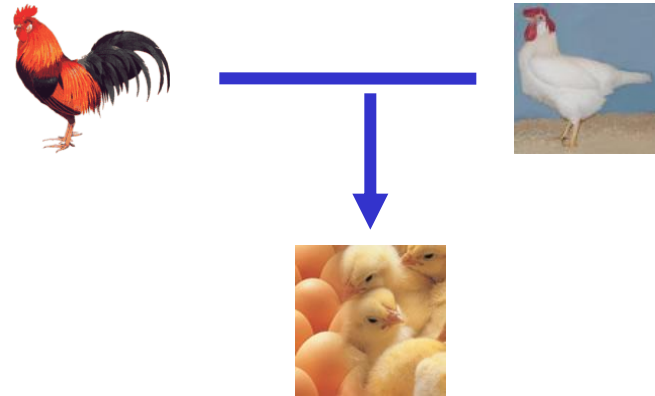
Qui permet de bénéficier de l'hétérosis

Hétérosis

Pas d'hétérosis



Avec hétérosis

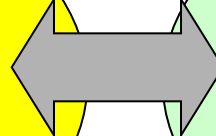


Hétérosis



**Caractères
de production**
Peu d'hétérosis

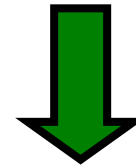
Antagonisme



**Caractères
de reproduction**
*Beaucoup
d'hétérosis*



**Croisement
peu utile**



**Croisement
Très utile**

Plan de l'exposé

Introduction (bref historique)

Introduction au modèle polygénique : notion d'héritabilité

Facteurs de variation de la réponse à la sélection sur UN critère

Facteurs de variation de la réponse indirecte à la sélection : notion de lignées

Notion de croisement-Organisation de la filière

Amélioration des méthodes d'évaluation

Développement du modèle d'hérédité mixte

Sélection assistée par marqueurs

Sélection génomique

Schéma de croisement

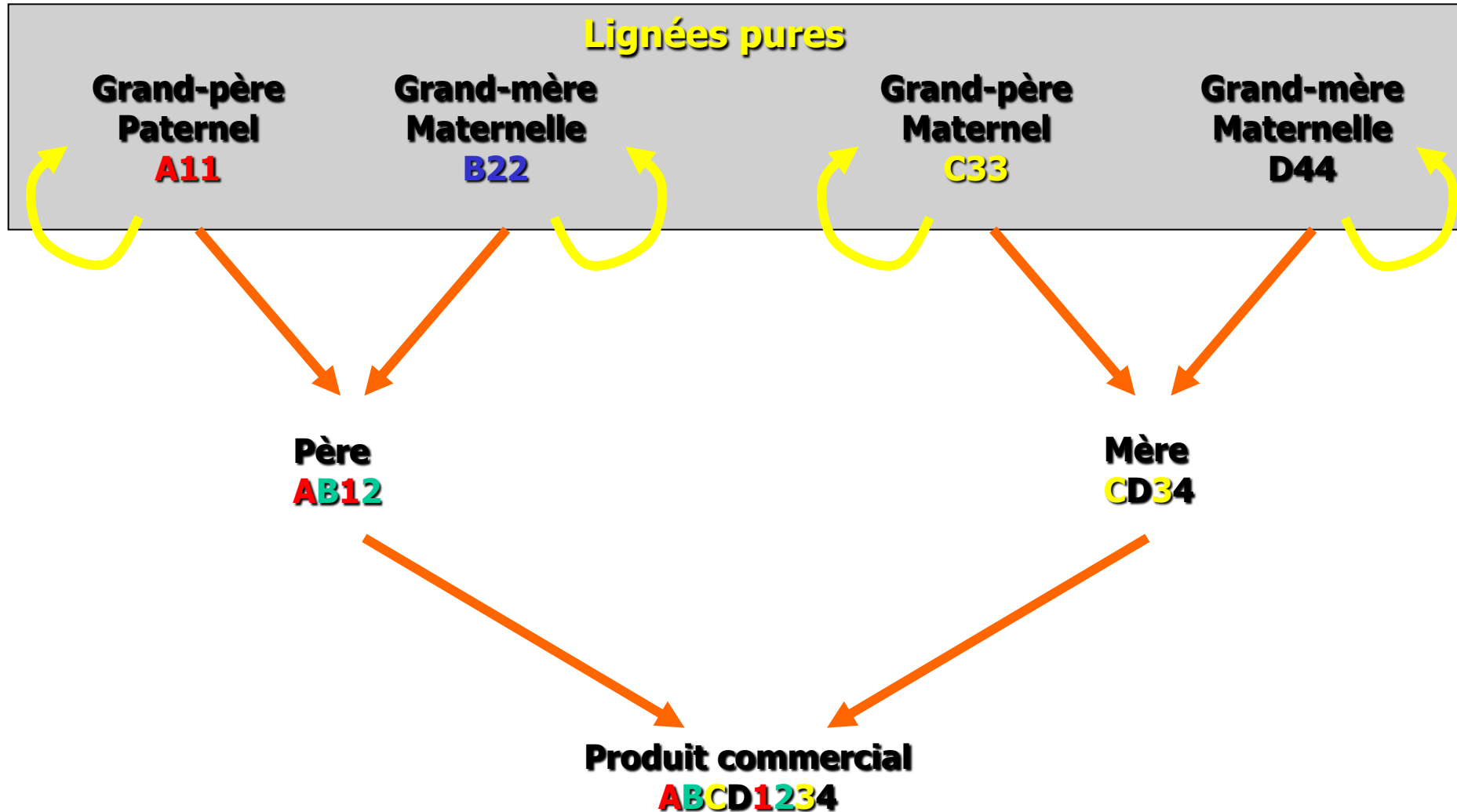


Schéma de croisement (label)

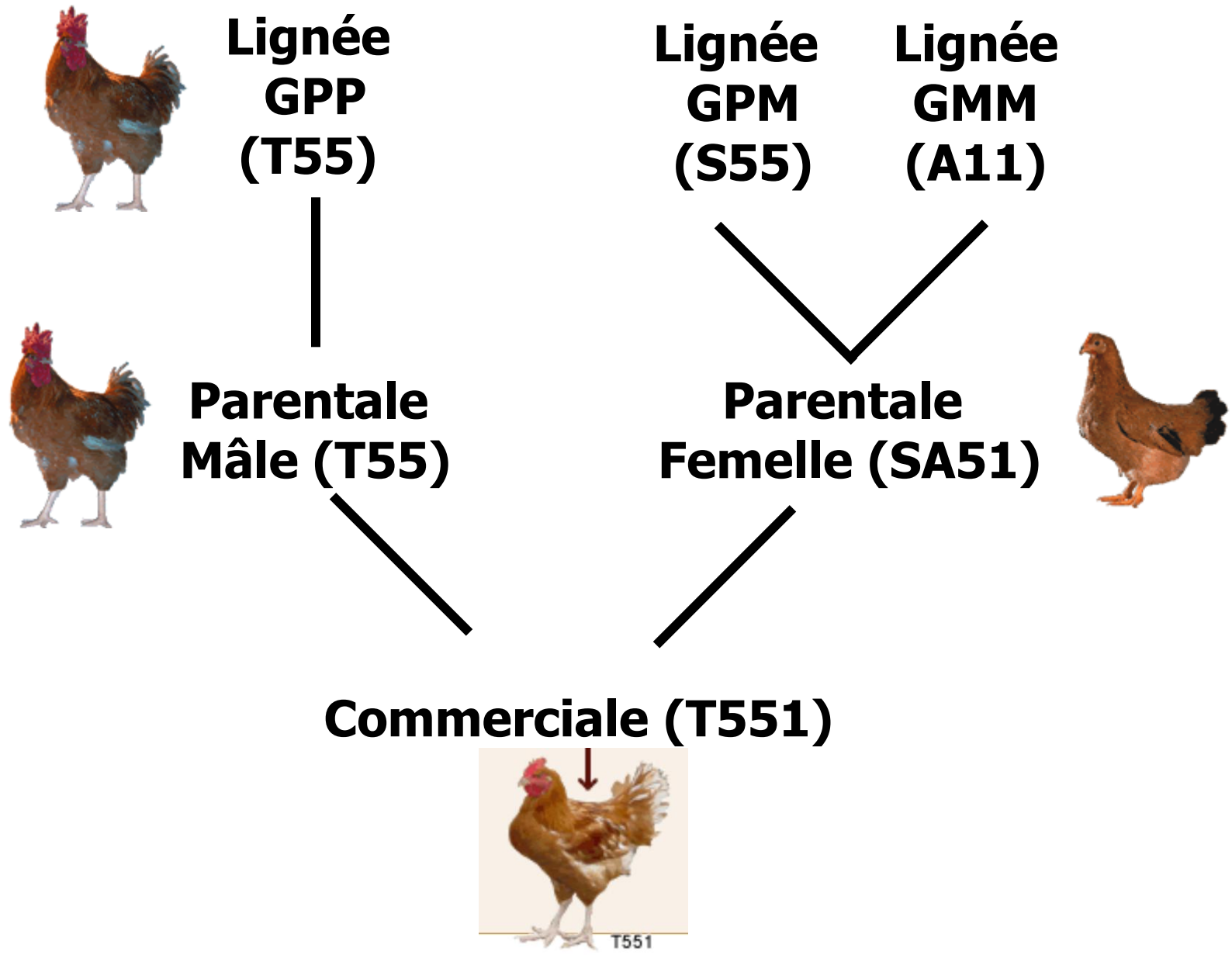
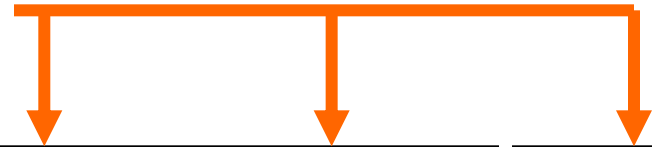


Schéma de croisement



**Reproduction
Rusticité
Viabilité**



I66



I657



Gris barré



*Redbro
cou nu*



Redbro



Color PAC JA



M99



Gris barré



*Red JA
cou nu*



Red JA



Color JA



JA957

Cas particulier du canard mulard



Canard de Barbarie
Cairina Moschata

×



Cane Pékin
Anas Platyrhyncos



Foie gras



Intérêts et limites des croisement

Intérêts

Hétérosis (vigueur de l'hybride)

Complémentarité des souches

Protection des souches

Possibilité de changer une souche à la fois

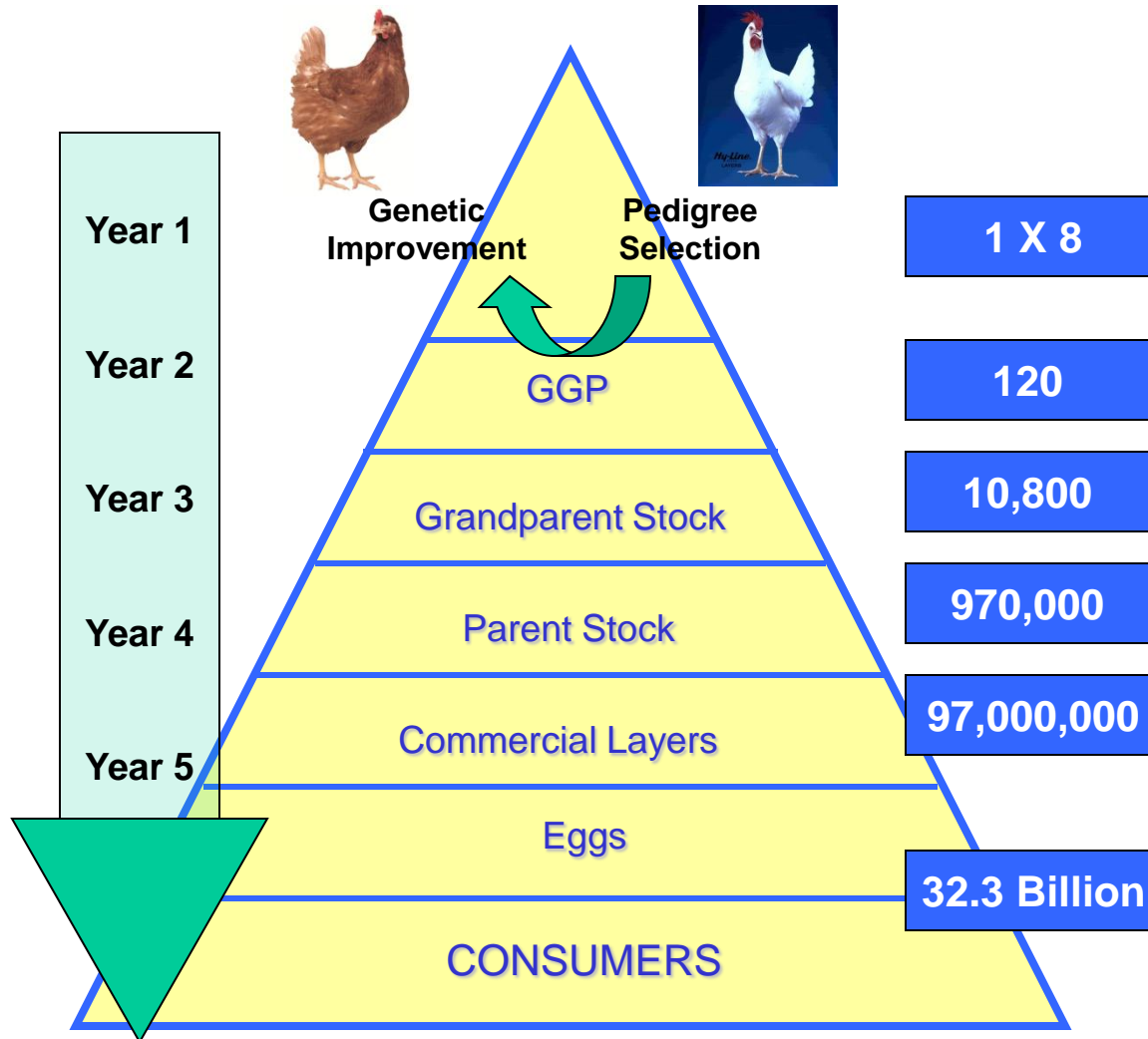
Limites

Coût d'entretien des lignées

Charge de travail

Maintien de la variabilité

Organisation de la sélection avicole



Concentration des sélectionneurs

Mais il subsiste une variété de produits (Standard, lourds ou légers, label, AOC, Races locales...)

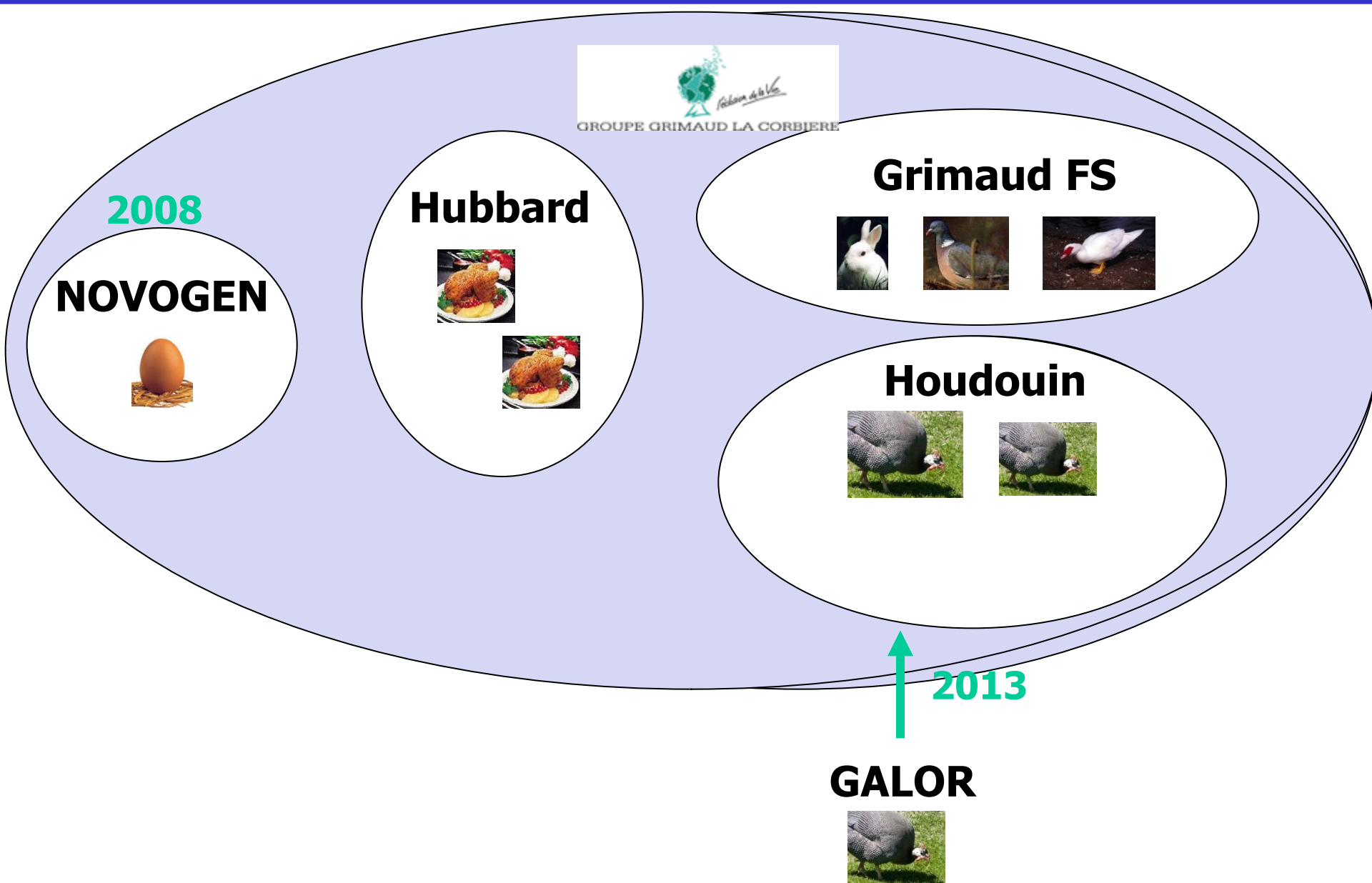
– 4 grands groupements

- Cobb-Vantress (USA) ⇒ *poulets Cobb, Avian Farms*
- Aviagen (USA+UK) ⇒ *poulets Ross, Lohmann, Arbor Acres, Babolna*
- Groupe Grimaud (France) ⇒ *poulets Hubbard, Gauguet*
- Euribrid : *Hybro (Pays Bas)*

– Quelques petits sélectionneurs sur des niches

- Kasher, coqs de combat : *Kabir chicks (Israël)*
- Poulets adaptés à la chaleur : *Anak breeders (Israël)*
- Marché de qualité supérieure : *SASSO, Bresse (France)*
- Marché clos : *Dominant Ltd. (Tchéquie)*

UN EXEMPLE CHAIR : GRIMAUD



Plan de l'exposé

Introduction (bref historique)

Introduction au modèle polygénique : notion d'héritabilité

Facteurs de variation de la réponse à la sélection sur UN critère

**Facteurs de variation de la réponse indirecte à la sélection :
notion de lignées**

Notion de croisement-Organisation de la filière

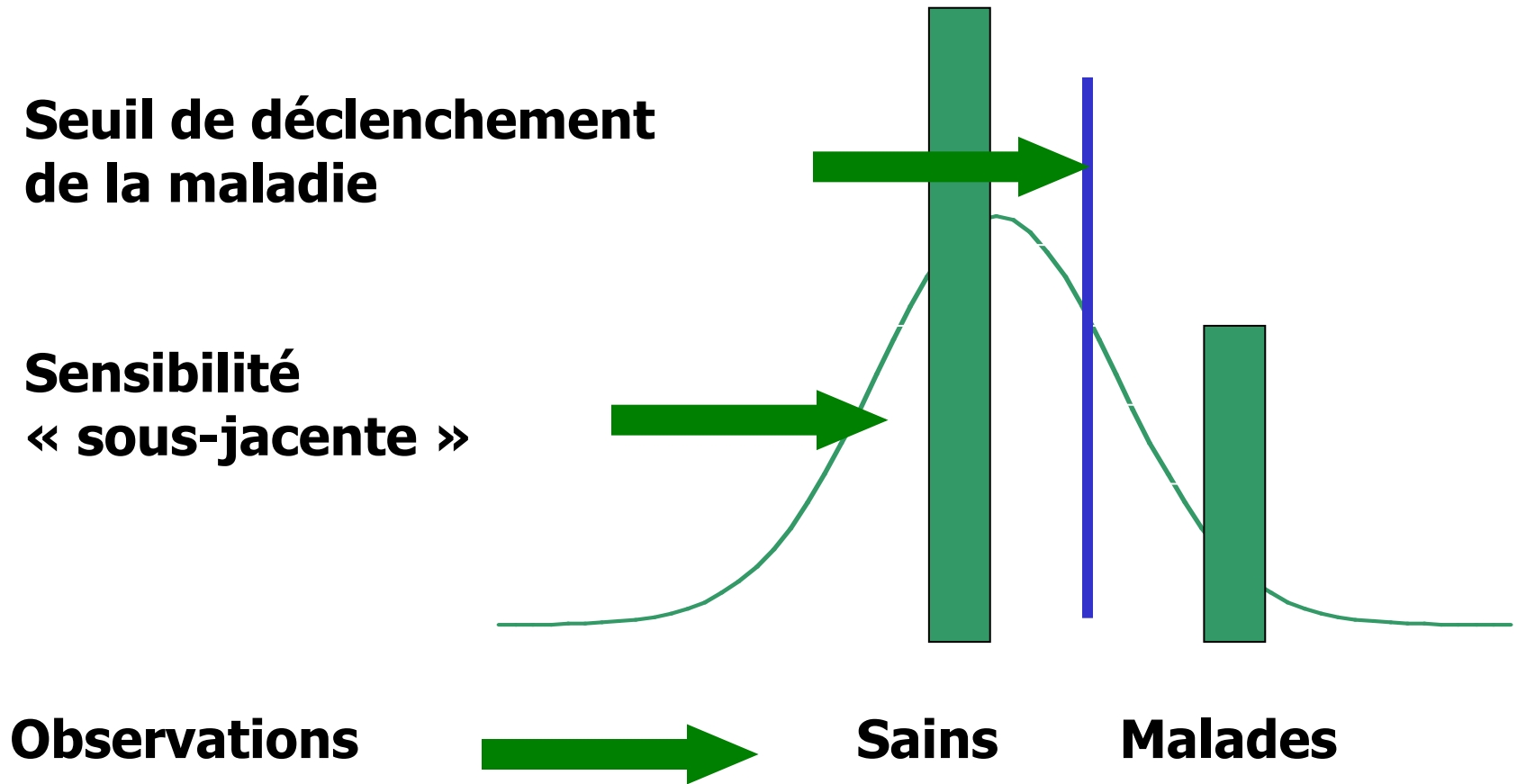
Amélioration des méthodes d'évaluation

Développement du modèle d'hérédité mixte

Sélection assistée par marqueurs

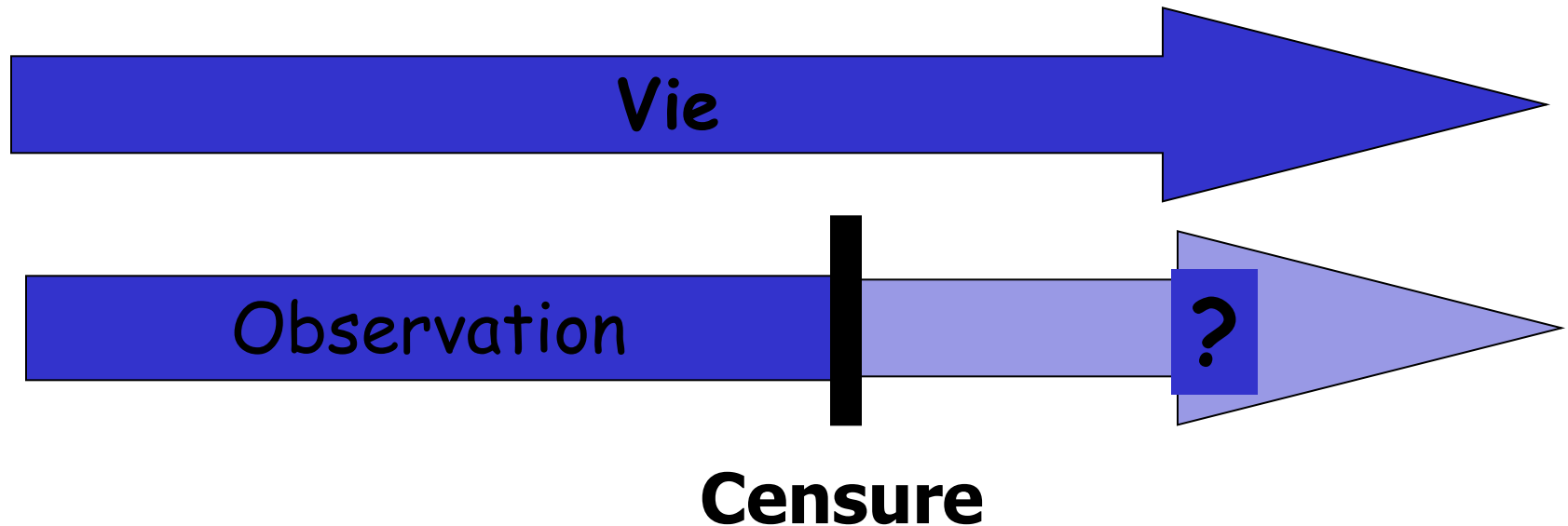
Sélection génomique

Evolution des méthodes d'évaluation génétique: écarts à la normalité, ex: résistance aux maladies



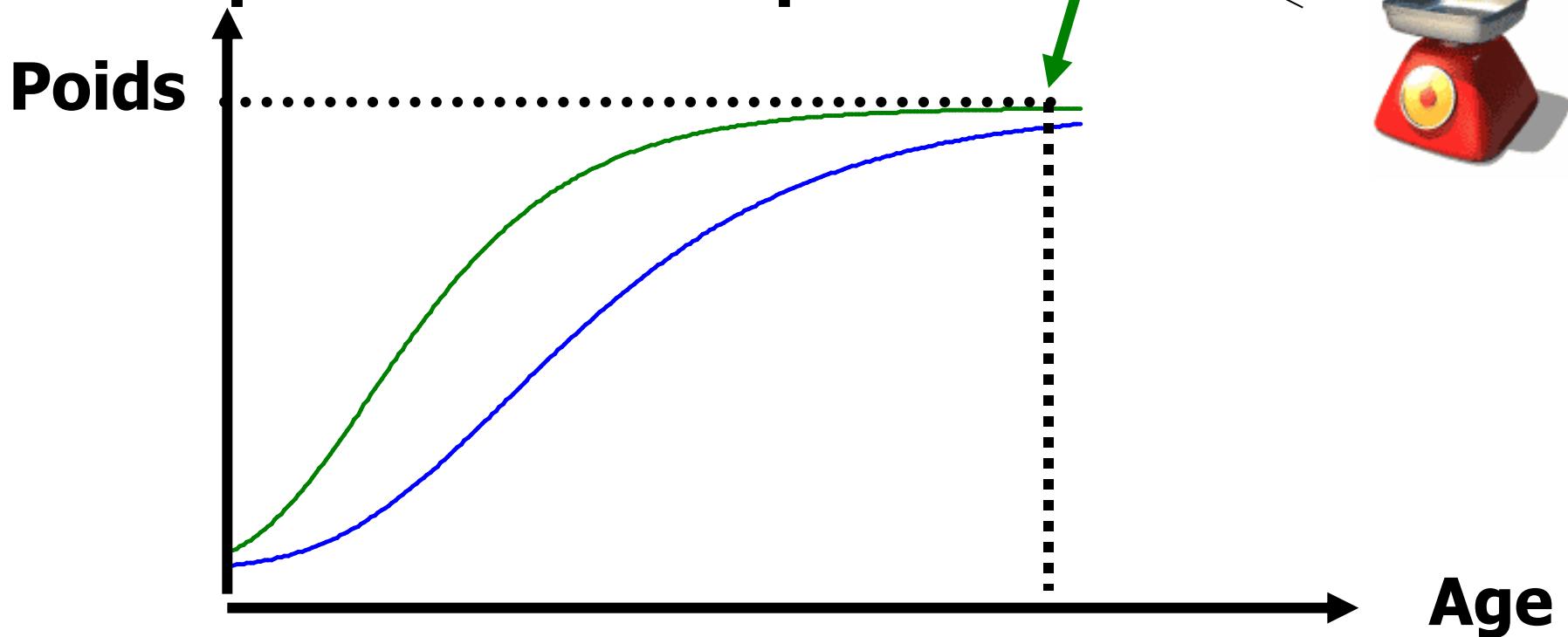
Evolution des méthodes : écarts à la normalité

Données censurées : exemple de la survie



Evolution des méthodes : prise en compte des cinétiques

**Remplacer l'analyse d'un poids
à un âge donné
par la courbe de poids**

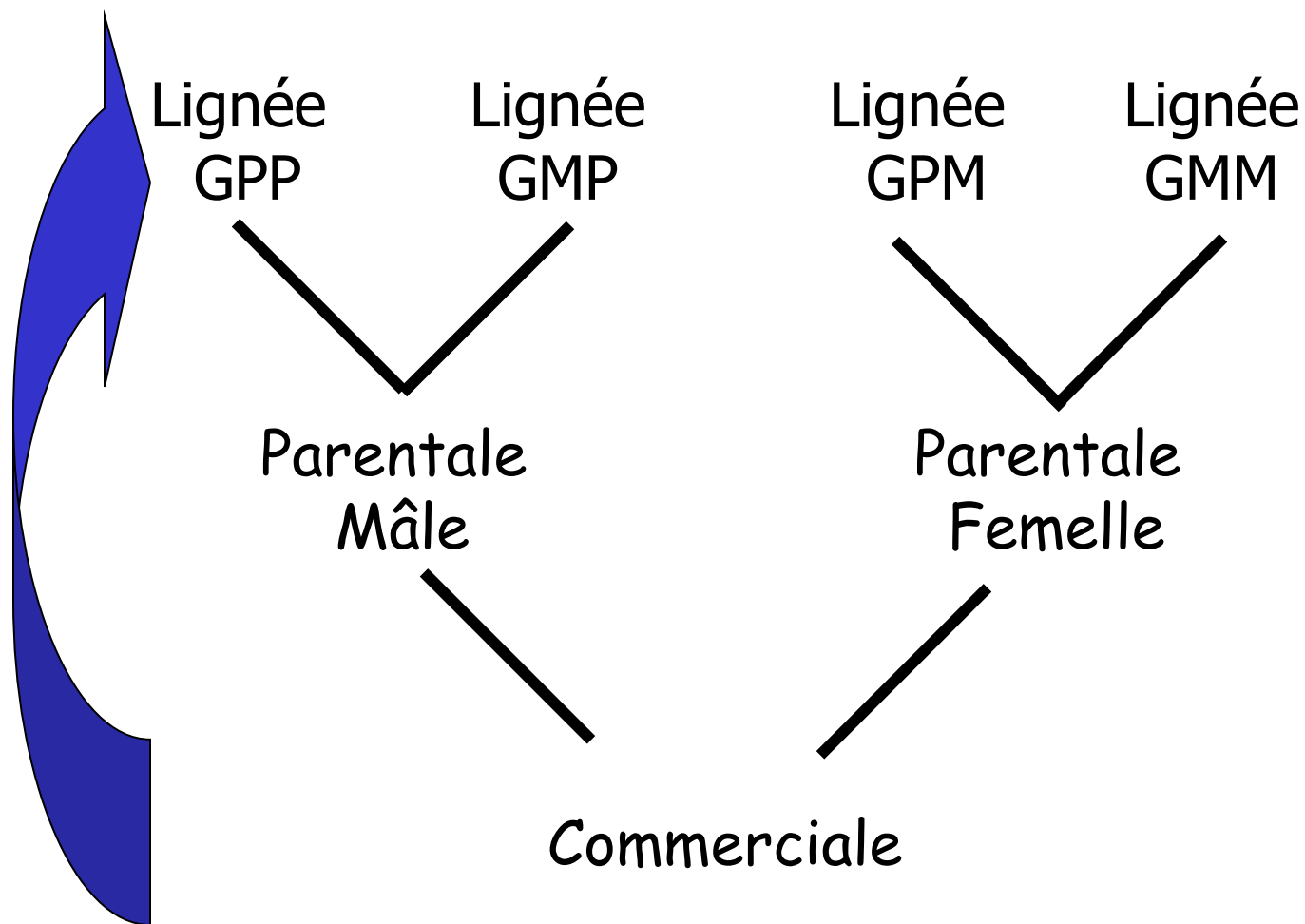


....ou l'analyse des poids successifs...

Evolution de la sélection des schémas de croisement

**Sélection
intra-lignée**

**Intégration
en
sélection
des
données
de
croisement**



Evolution des méthodes : Écarts à l'additivité des gènes

Au niveau du croisement

Comparaison des croisements

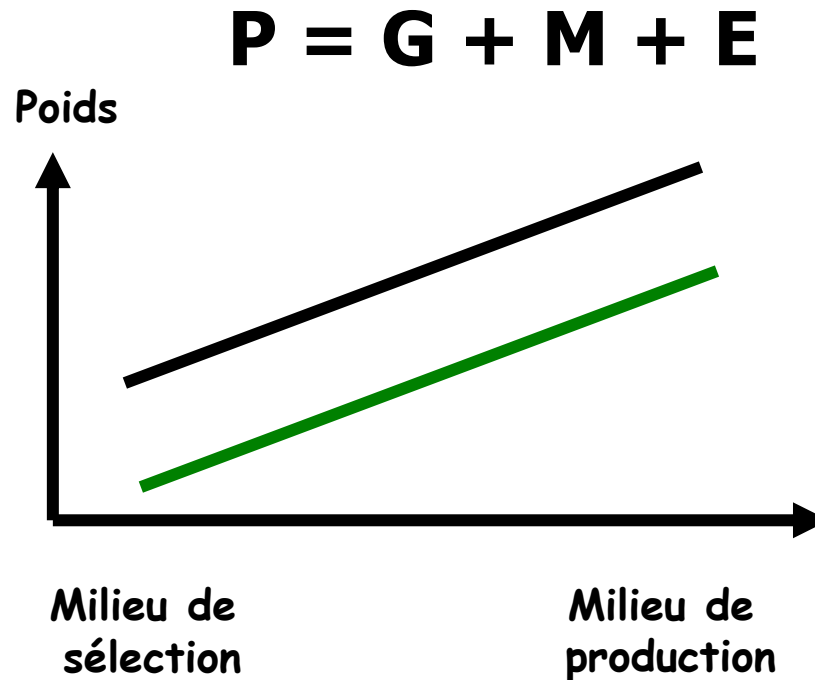
 Croisements optimaux

Estimation des paramètres de croisement

 Aptitude au croisement d'une lignée

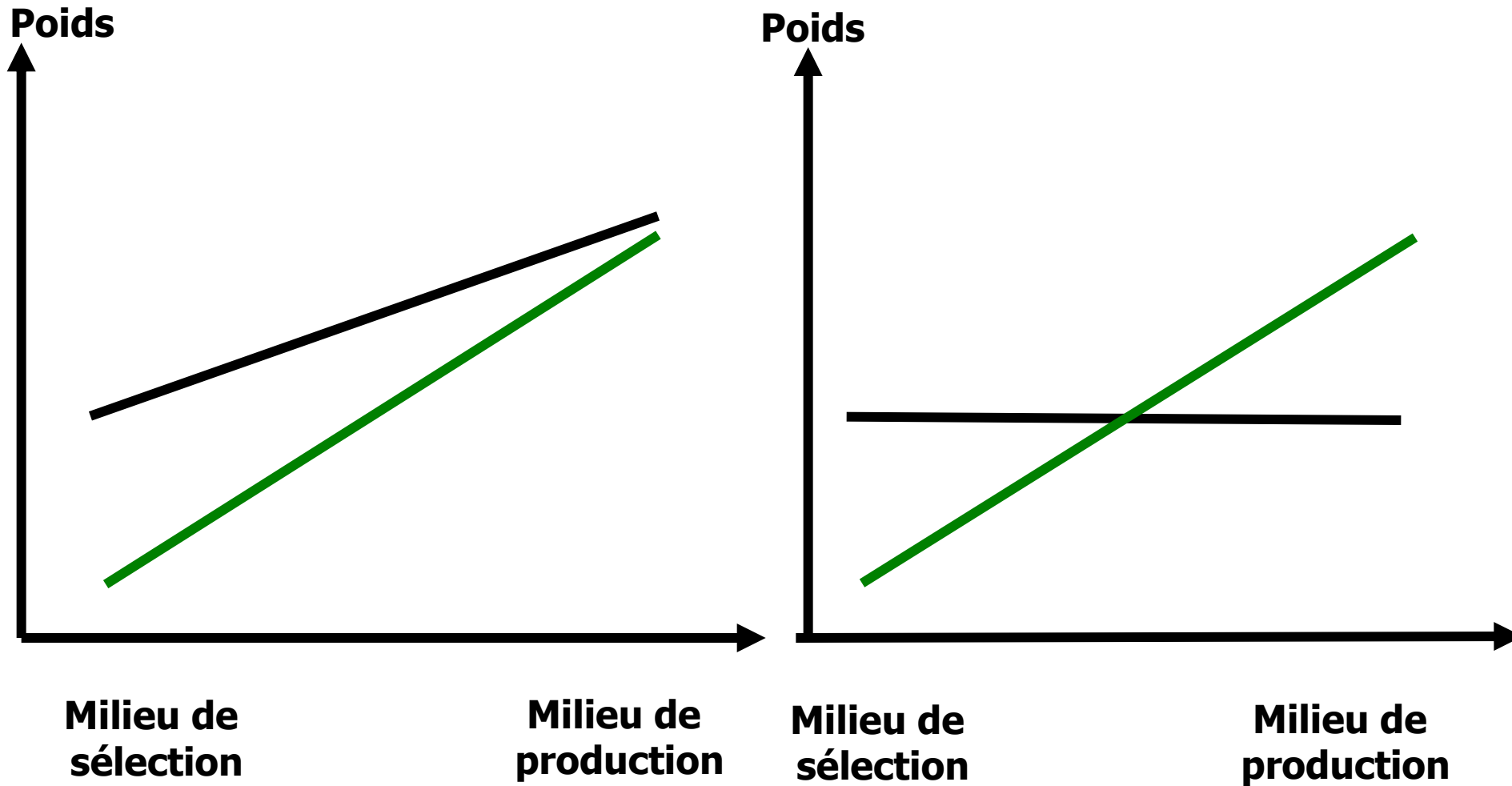
Prédiction de l'hétérosis à partir des distances génétiques

Evolution des méthodes : interactions entre génotypes et milieu



$$P = G + M + \text{GM} + E$$

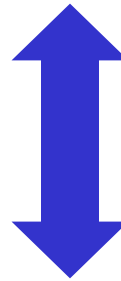
Evolution des méthodes : interactions entre génotypes et milieu



Evolution des méthodes : interactions entre génotypes et milieu



Sélection en milieu contrôlé



Elevage dans des conditions de plus en plus variées

Diversification



Elevage en pays chaud



Plan de l'exposé

Introduction (bref historique)

Introduction au modèle polygénique : notion d'héritabilité

Facteurs de variation de la réponse à la sélection sur UN critère

**Facteurs de variation de la réponse indirecte à la sélection :
notion de lignées**

Notion de croisement-Organisation de la filière

Amélioration des méthodes d'évaluation

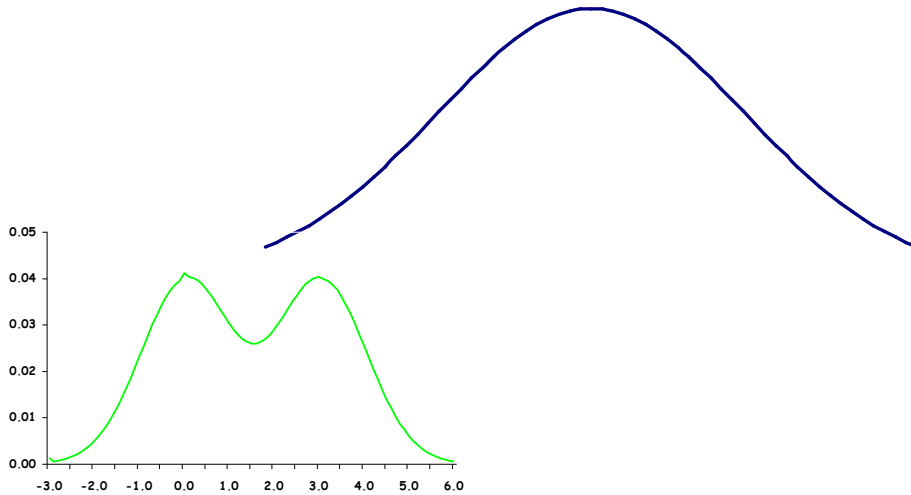
Développement du modèle d'hérédité mixte

Sélection assistée par marqueurs

Sélection génomique

Evolution des méthodes : introduction (2)

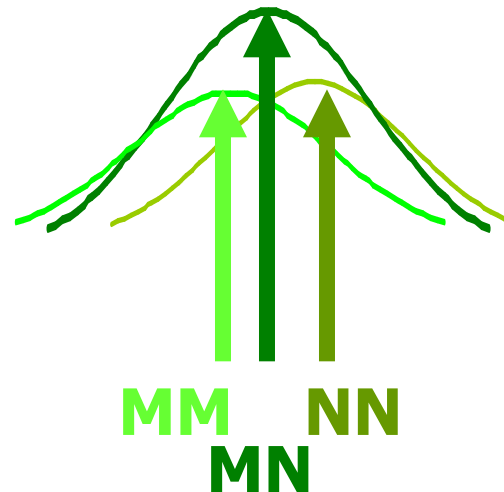
Ecarts au modèle polygénique infinitésimal



Gène majeur?



QTL?



**Quantitative
Trait
Loci**

ou

**Locus à effet
quantitatif**

Les différents types de marqueurs

Marqueur =

Zône du génome polymorphe

Aussi proche que possible du gène d'intérêt

Voire dans le gène lui-même

Si possible aisé à mettre en évidence et à utiliser

Microsatellites

A C G T C T C T C T C T C T C G A C T A A A G C
A C G T C T C T C ----- G A C T A A A G C
A C G T C T C T C T C ----- G A C T A A A G C
A C G T C T C T C T C T C T C --- G A C T A A A G C

AFLP

A A A A A T C C T G A G C T T A A G G A A A T C C G C T T A A
⇒ C T G A G C, G G A et C G C
A A A A A T C C T G A G C A T A A G G G A A T C C G C T T A A
⇒ C T G A G C A T A A G G G A A T C C G C

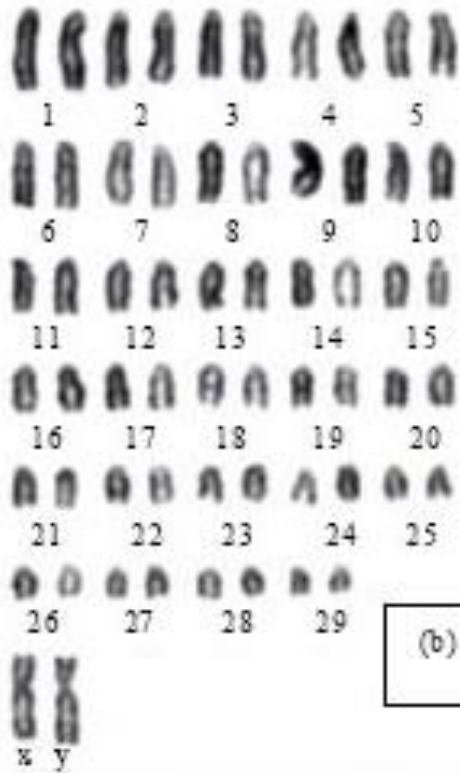
Les différents types de marqueurs

SNP

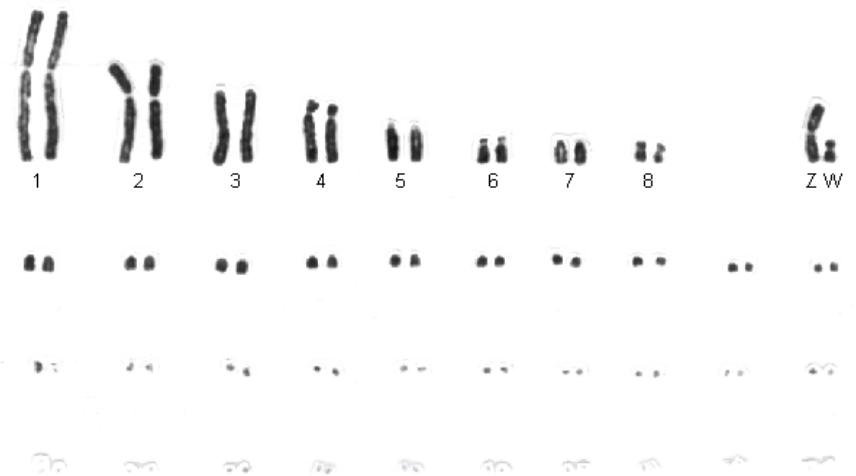
A	C	G	C	G	T	A	G	C	T	G	C	A	G	G	G	G	A	A	C	T	C	T	G	A
A	C	G	C	G	T	A	G	C	T	G	C	A	G	G	G	G	A	A	C	T	C	T	G	A
A	C	G	C	G	T	A	G	C	T	G	C	T	G	G	G	G	A	A	C	T	C	T	G	A
A	C	G	C	G	T	A	G	C	T	G	C	T	G	G	G	G	A	A	C	T	C	T	G	A

Carte génétique des volailles

- 39 paires de chromosomes dont 30 microchromosomes
- Génome séquencé depuis 2004
- Puce à 600K disponible



(b)

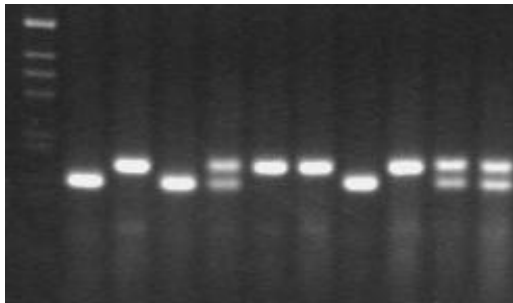


Génotypage et construction d'une carte génétique

Génotypage:

Génotyper un individu pour un marqueur, c'est définir quels sont ses allèles à ce marqueur.

ind2
ind1 ↓ ↓ ind3



Parents AA x BB

F1 AB x AB

F2

AA	AB	BB
$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$



Génotypage et construction d'une carte génétique

Calcul de distance génétique entre 2 marqueurs

Distance génétique : en *centimorgan* (cM)

Distance physique : en *nombre de bases* (pb/kb/Mb)

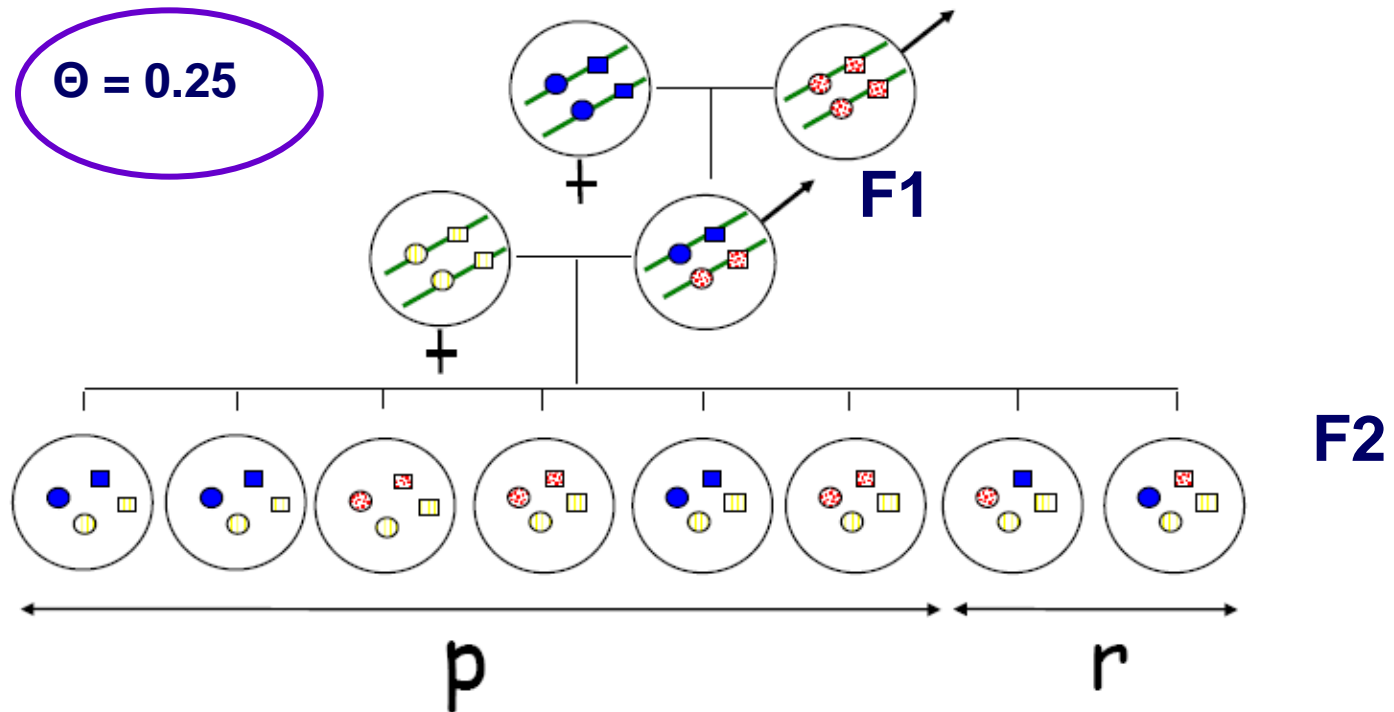
La distance physique couverte par 1 cM varie selon:
l'espèce, la lignée, le croisement, le chromosome, et même la région chromosomique.

La distance génétique entre 2 marqueurs est calculée en fonction du *taux de recombinaisons (%)* entre ces marqueurs observé dans la population étudiée

Pour la calculer, on a besoin d'une population en ségrégation pour ces 2 marqueurs

Génotypage et construction d'une carte génétique

Exemple de calcul de distance génétique



Le taux de recombinaison est de 0.25 (1/4)
On convertit ce taux en cM par le biais d'une
fonction de distance

Génotypage et construction d'une carte génétique

Les distances en % de recombinaison sont converties en cM en appliquant une fonction de distance

Les fonctions de distance

Morgan

$$d = \theta$$

Interférence
complète

Kosambi

$$d = 1/2 \log\left(-\frac{1+2\theta}{1-2\theta}\right)$$

Pas
d'interférence

Haldane

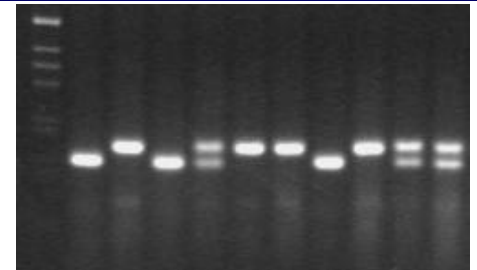
$$d = -1/2 \ln(1-2\theta)$$

Génotypage et construction d'une carte génétique

Pour construire une carte, il faut :

- Choisir des marqueurs répartis de façon homogène le long du génome
- Génotyper chaque individu de la population pour les marqueurs choisis

Ex :
génom
ge po
un
marque
microsatellite



Anima l	M1	M2	M3	Etc ...
1	AA			
2	BB			
3	AA			
4	AB			
5	BB			
6	BB			
7	AA			
Etc ...				

recombinants ? recombinants ?

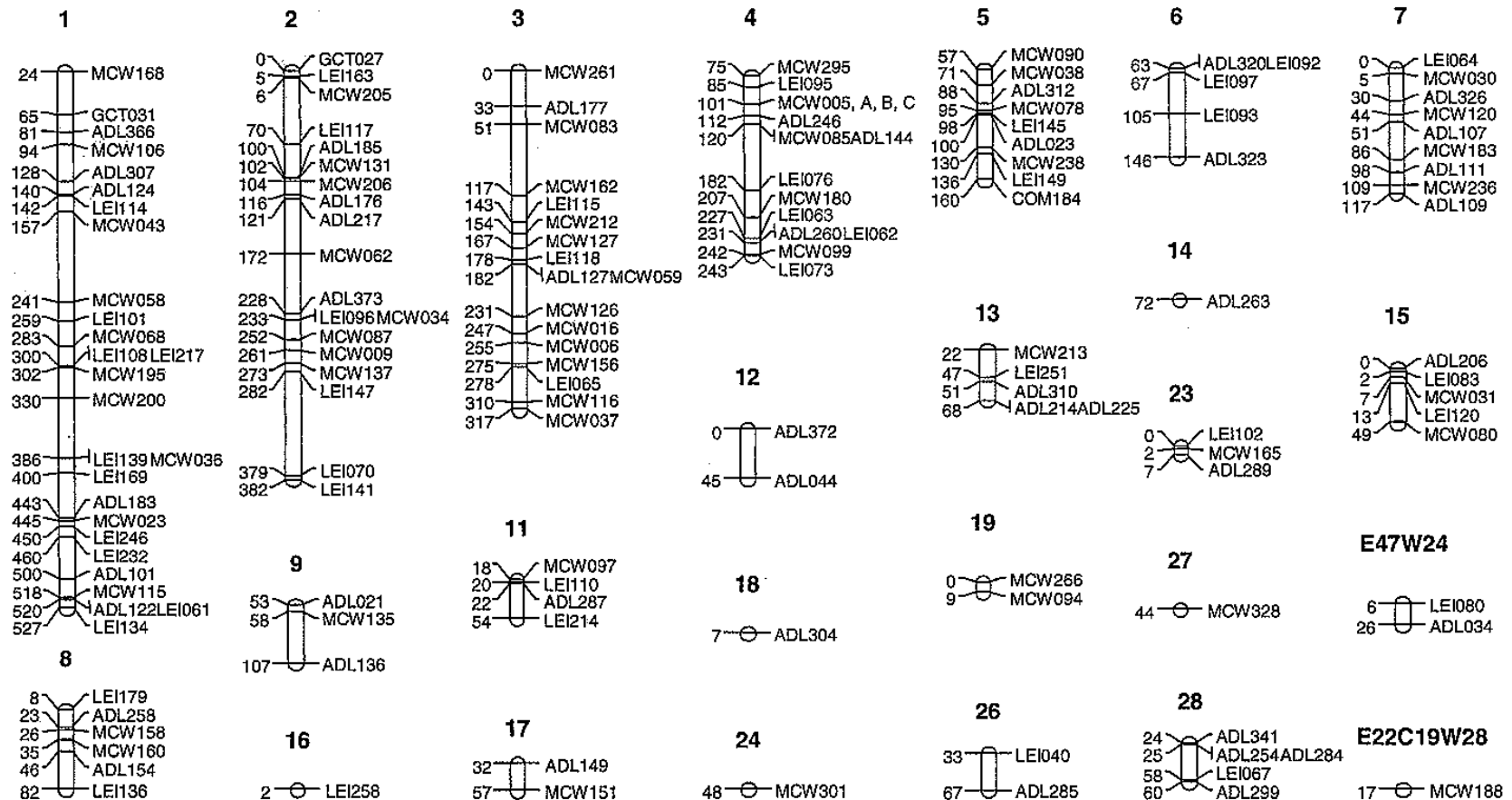
recombinants ?

- Calculer les taux de recombinaisons entre toutes les paires de marqueurs possibles... comment faire quand il y a 200 marqueurs ?

... des logiciels font ça !

Génotypage et construction d'une carte génétique

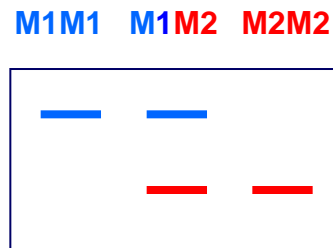
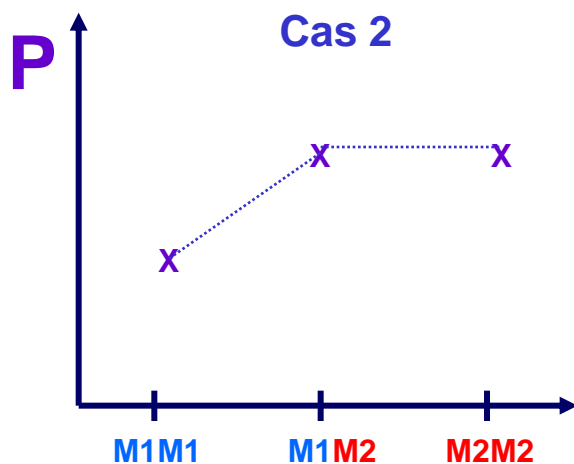
Exemple de carte génétique



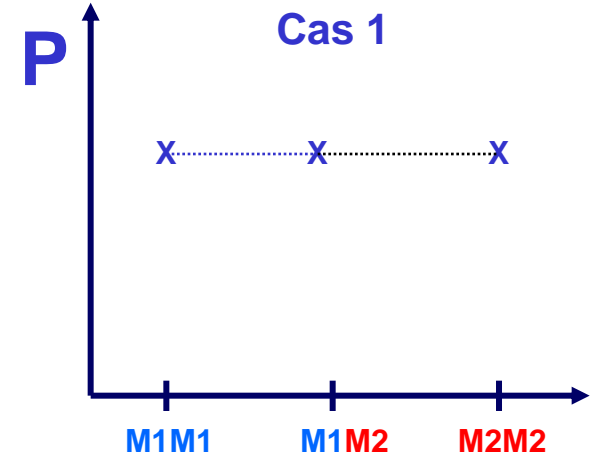
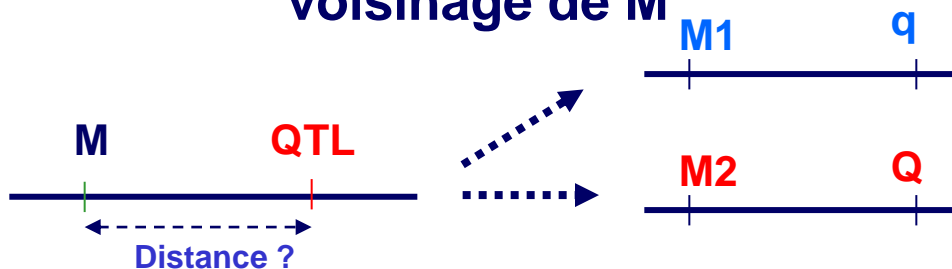
Analyse marqueur par marqueur

Pour chaque marqueur de la carte, on regarde si les différences alléliques (génétiques) sont associées à des différences phénotypiques.

Ex : Marqueur génétique M; allèles **M1** et **M2**



Il y a un QTL (allèles Q et q) au voisinage de M



Pas de QTL au voisinage de M



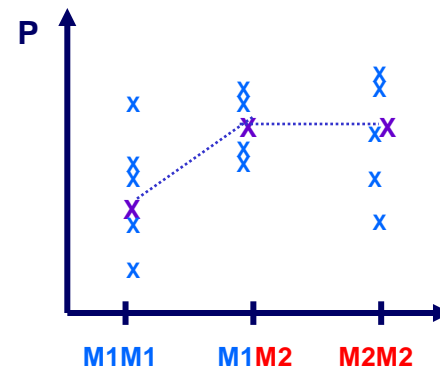
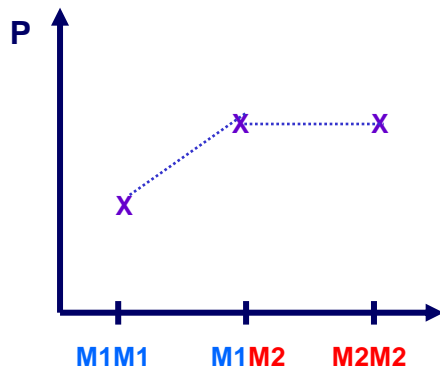
Analyse marqueur par marqueur

Tests statistiques employés pour les analyses « marqueur par marqueur »:

En général, analyse de variance (ANOVA) pour comparer les moyennes phénotypiques

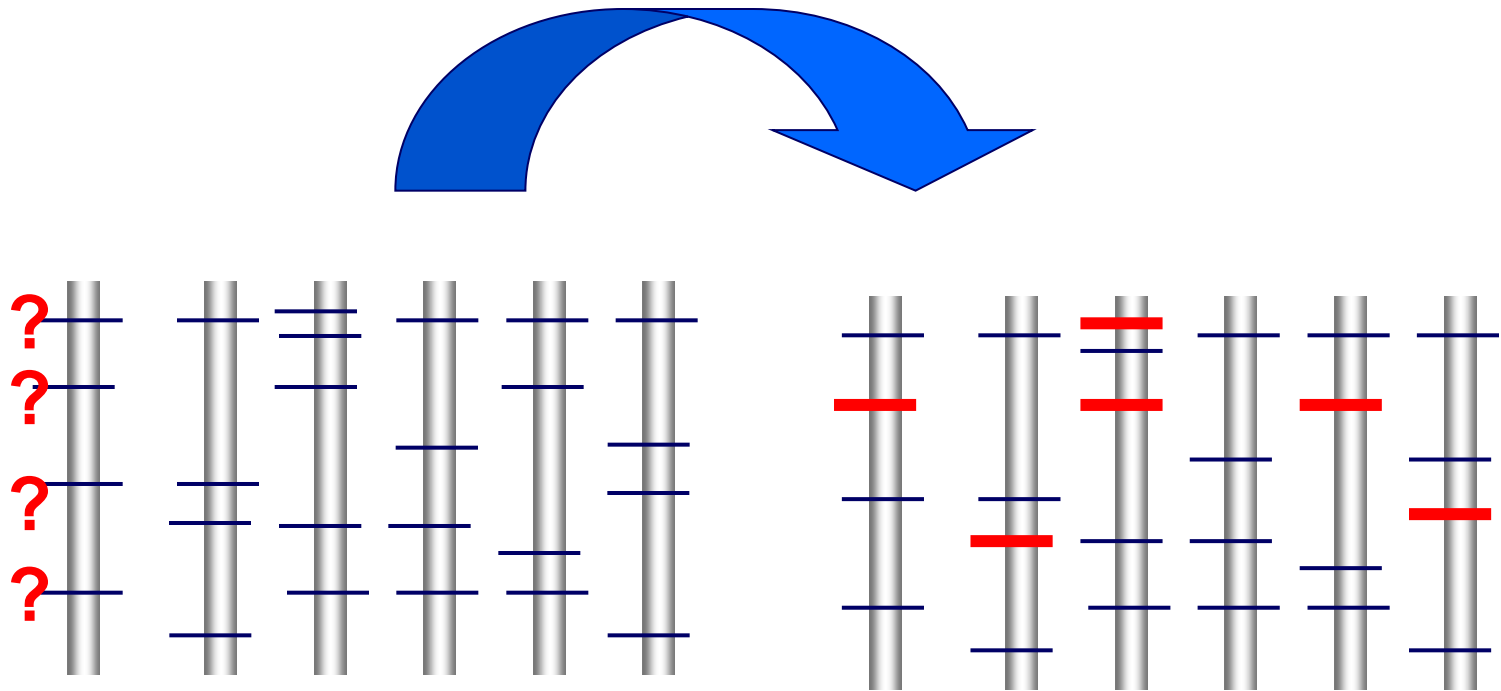
- Parfois, maximum de vraisemblance

Pourquoi faut-il un test ?



Analyse marqueur par marqueur

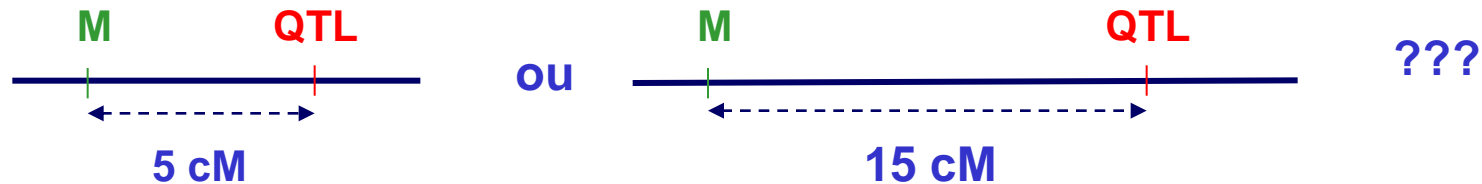
Avec cette méthode on peut effectuer un « scan » du génome:



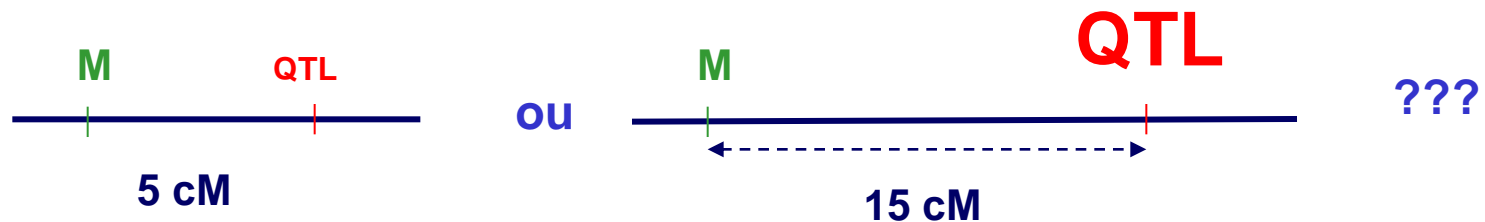
**Marqueurs
associés à la**

Analyse marqueur par marqueur: inconvénients

- La localisation des QTL est peu précise



- Impossible d'évaluer l'effet du QTL



On détecte avec la même puissance un QTL à petit effet tout près d'un marqueur et un QTL à gros effet loin du même marqueur, à cause des recombinaisons entre le marqueur et le QTL, dont le nombre augmente avec la distance génétique

Cartographie d'intervalle (interval mapping)

Principe

On teste la présence d'un QTL non seulement à chaque marqueur, mais aussi entre deux marqueurs (dans chaque intervalle).

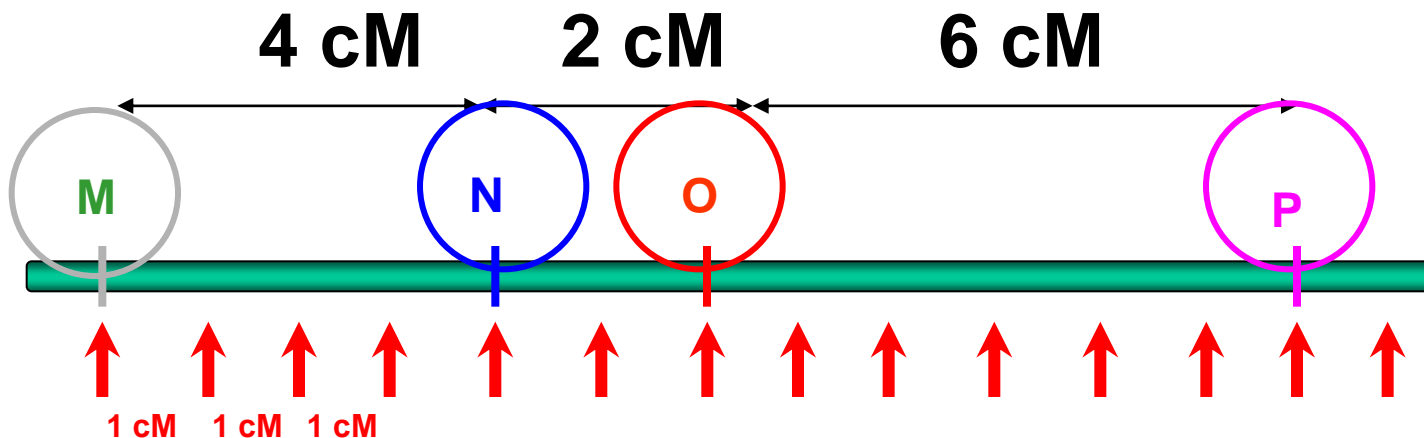
Avantages

on peut situer le QTL plus précisément et évaluer l'importance de son effet

Cartographie d'intervalle (interval mapping)

On choisit un **pas** = un intervalle en cM (par ex. 1 cM)

Le logiciel effectue un test statistique en chaque point, défini par le **pas** choisi le long du génome: y a t'il un QTL à cette position ?



Pour chaque test, le logiciel tire parti des informations fournies par les marqueurs flanquants

Cartographie d'intervalle (interval mapping)

Il existe 2 principales méthodes statistiques pour tester la présence d'un QTL en un point par cartographie d'intervalle :

- Régression linéaire
- Maximum de vraisemblance: la plus fréquente

De nombreux logiciels, dont certains sont librement disponibles sur internet, exploitent l'une ou l'autre de ces méthodes.

Ex : **QTLexpress** <http://qtl.cap.ed.ac.uk/> Régression linéaire

QTLMap (logiciel développé par l'INRA) : maximum de vraisemblance

Chaque logiciel est aussi adapté à un type de population (F2, BC, F1, etc) et au règne animal ou végétal

Détection de QTL par utilisation du maximum de vraisemblance

Vraisemblance

Probabilité d'observer une distribution phénotypique connaissant les génotypes des marqueurs flanquants et les phénotypes associés.

Test

Vrais (présence du QTL) / Vrais (absence du QTL)

Calcul du LOD score : logarithm of odds ratio

Log [Vrais (présence d'un QTL) / Vrais (absence de QTL)]

Détection de QTL par utilisation du maximum de vraisemblance

Un LODscore est calculé en chaque point (défini par le pas choisi, chaque cM par ex.)

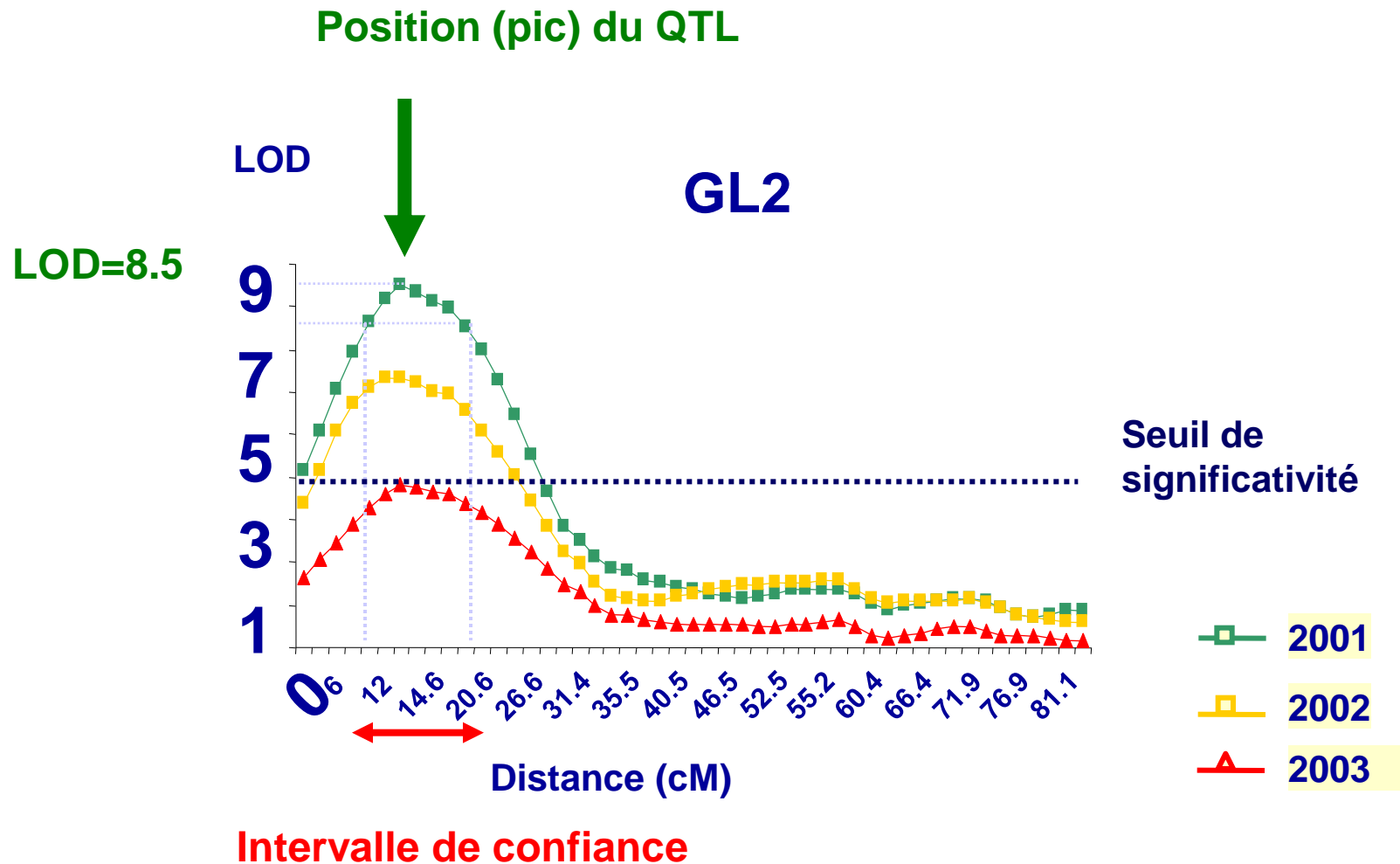
LODscore = 3 → l'hypothèse d'un QTL en ce point est 1000 fois plus vraisemblable que l'hypothèse qu'il n'y en a pas

LODscore = 2 → l'hypothèse d'un QTL en ce point est 100 fois plus vraisemblable que l'hypothèse qu'il n'y en a pas

On fixe un seuil de LODscore pour considérer que le test est significatif

Détection de QTL par utilisation du maximum de vraisemblance

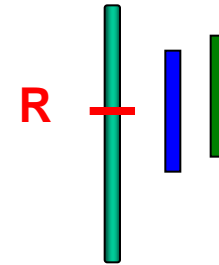
Exemple de résultat de détection de QTL sur un groupe de liaison



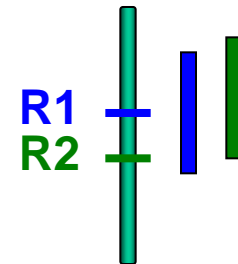
Notion de co-localisation de QTL

2 caractères, un QTL... 2 possibilités

1. Un seul gène agit sur les variations des 2 caractères étudiés : il est **pléiotrope**



2. Deux gènes situés dans le même segment chromosomique expliquent chacun les variations d'un caractère



Conclusion

Une expérience de détection de QTL permet de :

dénombrer, localiser sur une carte génétique et quantifier les effets des principales régions génomiques faisant varier le caractère étudié ***dans la population étudiée.***

Les QTLs identifiés dans une population ne seront pas forcément retrouvés dans une autre; si ils le sont, ils peuvent ne pas avoir les mêmes effets.

Comment les QTL causent-ils les effets observés (des différences phénotypiques entre individus) ?

Tous les types de polymorphisme allélique sont possibles

TCTCTCTCTCTCT **G** CTTTCGATCGATCG

SNP

etc.

TCTCTCTCTCTCT **A** CTTTCGATCGATCG
TCTCTCTCTCTCTGCTTTCGATCGATCGATA

Délétion/insertion

TCTCTCTCTCTCT ----- ATCGATA

Différences d'expression

Quantitatives, dans le temps,
dans différents tissus, en
réponse à différents stress, etc

Pas de différences d'expression

Différences de conformation
protéique

Différences d'activités
enzymatiques

Schéma non exhaustif : les possibilités sont nombreuses !

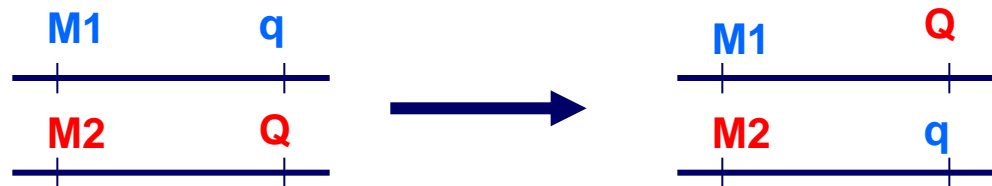
Que faire des QTLs détectés ?

D'un point de vue pratique: la sélection assistée par marqueurs (SAM)

Pour augmenter la fréquence d'individus porteurs de l'allèle favorable au QTL dans une population

Quelques limites de la SAM:

1. il faut un intervalle de confiance pas trop grand, sinon des recombinaisons peuvent avoir lieu et fausser la sélection



➡ Il faut en général effectuer une cartographie plus fine

Que faire des QTLs détectés ?

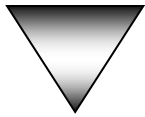
Quelques limites de la SAM:

2. Les QTL sont souvent identifiés dans des lignées expérimentales, mais en pratique la sélection s'effectue sur des lignées commerciales, souvent très différentes phénotypiquement et génétiquement.

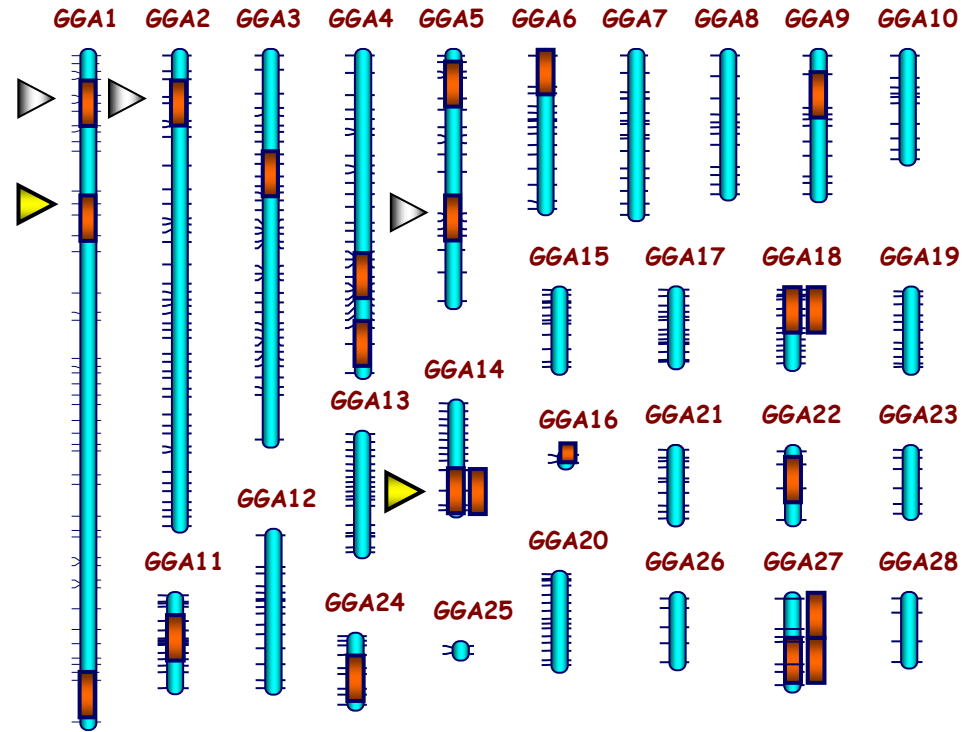
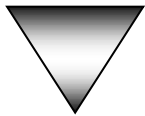
➡ Il faut vérifier que les QTL identifiés sont aussi présents dans les populations commerciales

Architecture génétique de la résistance au portage de Salmonelles

Détection de QTL dans des lignées consanguines - F2 Nx6



Un contrôle génétique complexe: nombreux QTL d'effets faibles à modérés répartis dans le génome



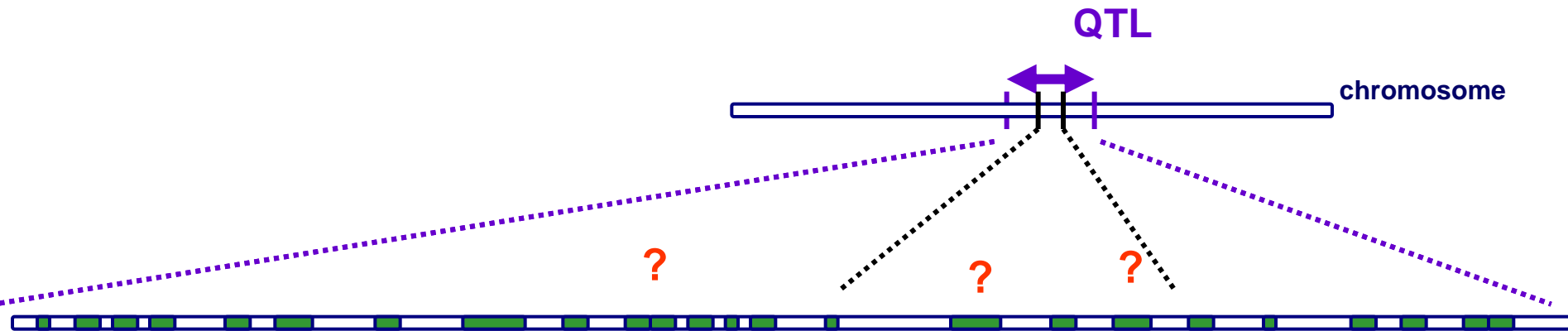
Test de régions QTL dans une lignée commerciale

- 2 QTL impliqués
- Possibilités de transfert des résultats entre des lignées même éloignées

Que faire des QTLs détectés ?

D'un point de vue scientifique: comment aller plus loin

Quels sont les gènes « cachés derrière les QTLs » ?

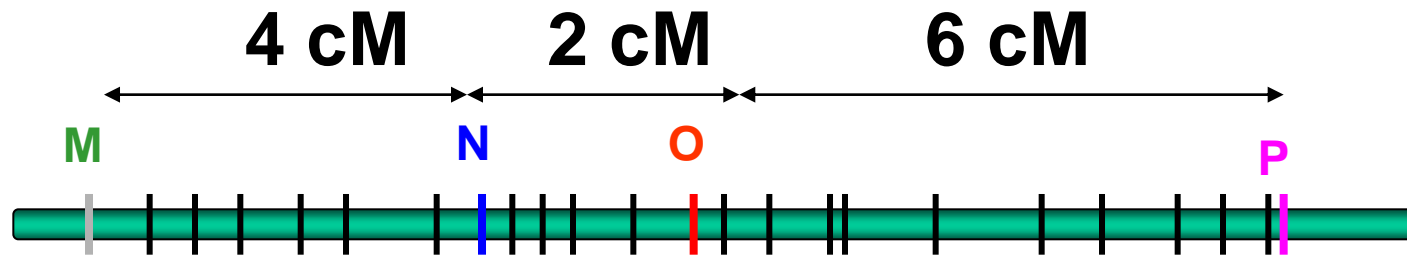


➡ Il y a trop de gènes dans l'intervalle de confiance du QTL! Lequel est le bon?

➡ une cartographie plus fine s'impose pour réduire la liste de candidats possibles

Cartographie fine: méthode

1. Densifier la carte génétique en marqueurs

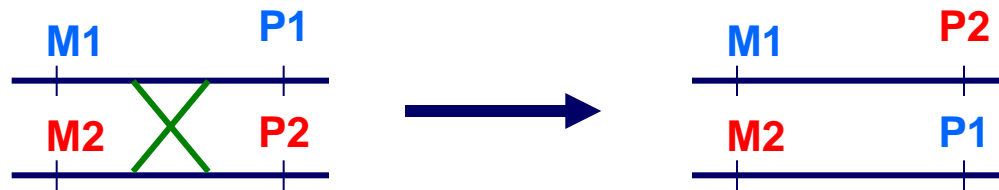


➡ On cible la région génomique (le QTL) qui nous intéresse particulièrement

Cartographie fine: méthode

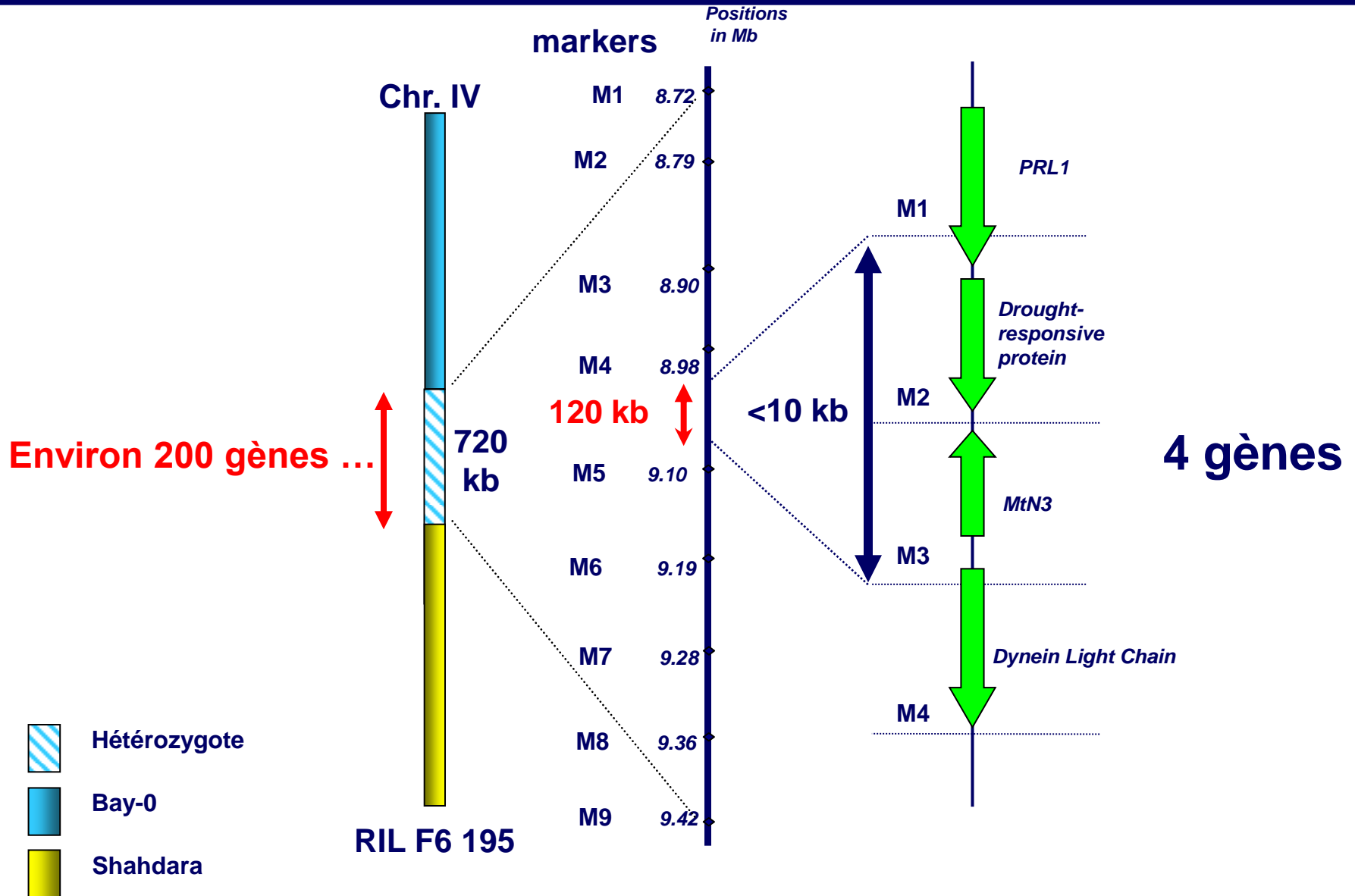
2. Etudier un plus grand nombre de recombinaisons génétiques dans la population étudiée

Rappel : sans les recombinaisons, pas d'information sur les distances entre marqueurs



Concrètement : étudier des descendances de très grande taille
Problème : il faut un très grand nombre d'animaux (plusieurs milliers!)

Exemple: cartographie fine d'un QTL de teneur en fructose chez Arabidopsis



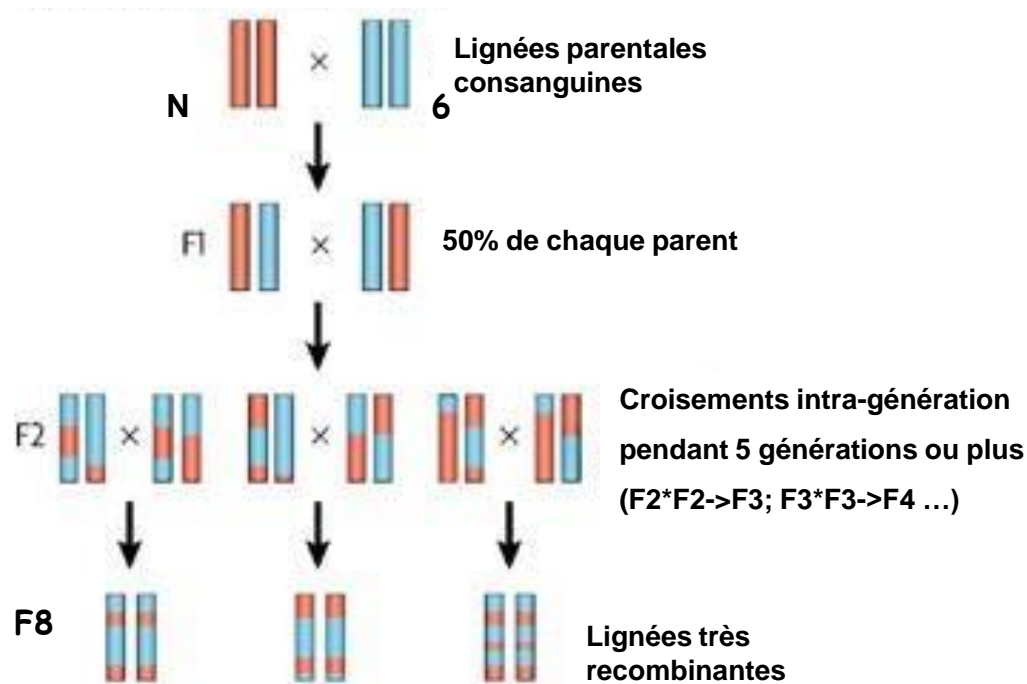
On cherche à diminuer la taille de la région QTL (l'intervalle de confiance du QTL) pour:

- **faciliter la sélection,**
- **tenter d'identifier les véritables gènes aux QTL.**

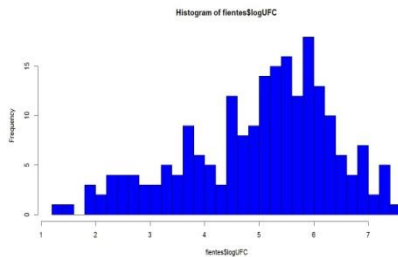
**Pour celà, il faut étudier une population cumulant un très grand nombre de recombinaisons génétiques;
deux méthodes souvent rencontrées:**

- **produire une population de très très grande taille (ex: 2000 animaux)**
- **produire une poulation dite "AIL"**

Utilisation de lignées AIL: advanced intercross lines

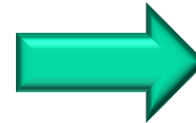


250 animaux génotypés avec ... 57 000 SNP (puce)



+

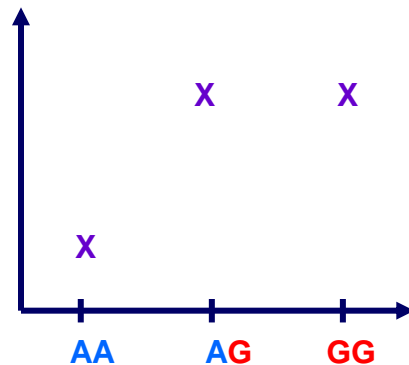
Animal 1	SNP1	G	G
Animal 1	SNP2	G	G
Animal 1	SNP3	G	G
Animal 1	SNP4	G	G
Animal 1	SNP5	G	G
Animal 1	SNP6	A	A
Animal 1	SNP7	G	G
Animal 2	SNP1	G	G
Animal 2	SNP2	A	G
Animal 2	SNP3	G	G
Animal 2	SNP4	A	A
Animal 2	SNP5	A	A
Animal 2	SNP6	A	A
Animal 2	SNP7	G	G
Animal 3	SNP1	A	A
Animal 3	SNP2	A	G
Animal 3	SNP3	A	A
Animal 3	SNP4	A	A
Animal 3	SNP5	A	A
Animal 3	SNP6	A	G
Animal 3	SNP7	A	A



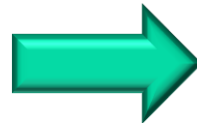
plink
Analyse
d'association

<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/>

Log(cfu)



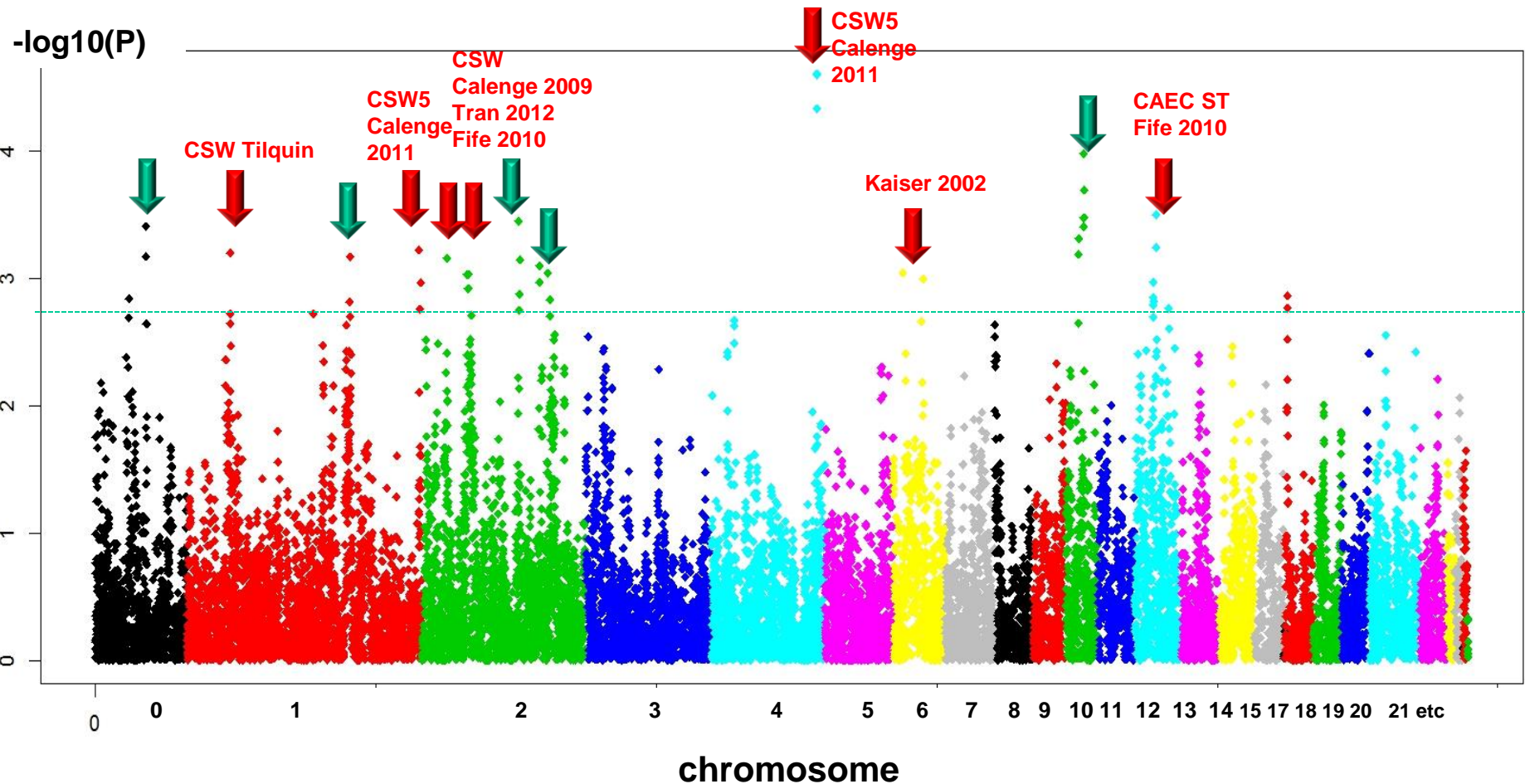
Ex: SNP1



Test de Wald

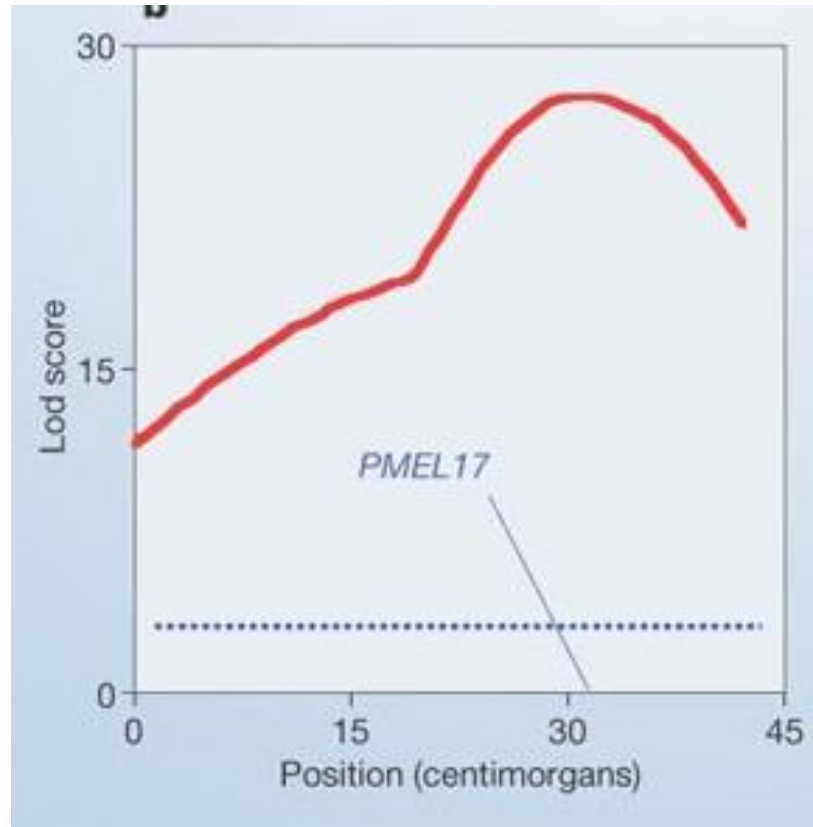
Variations alléliques de SNP1
significativement associées aux
variations du caractère ($P < \text{seuil}$)

Quantité de salmonelles (*S. Enteritidis*) dans les fientes (4 semaines pi)

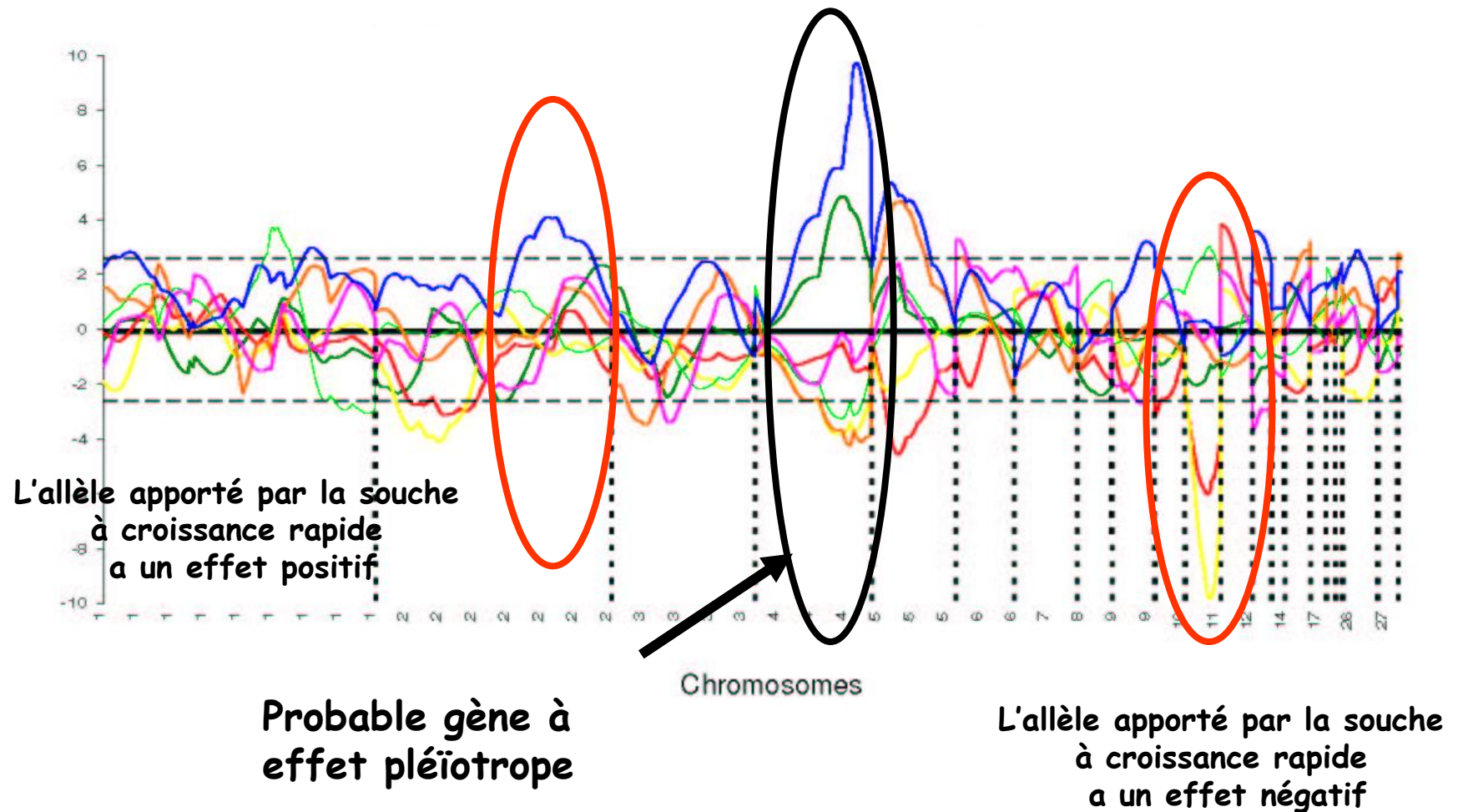


Identification des gènes

Génomique positionnelle (*recherche des zones en cause*)



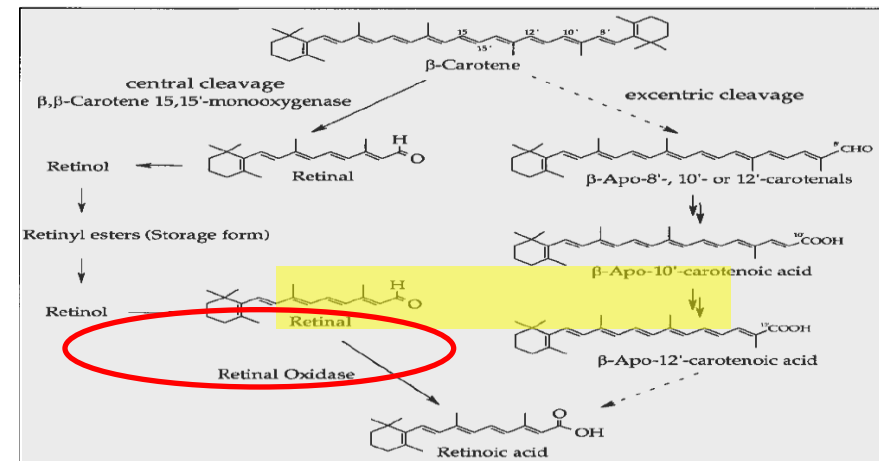
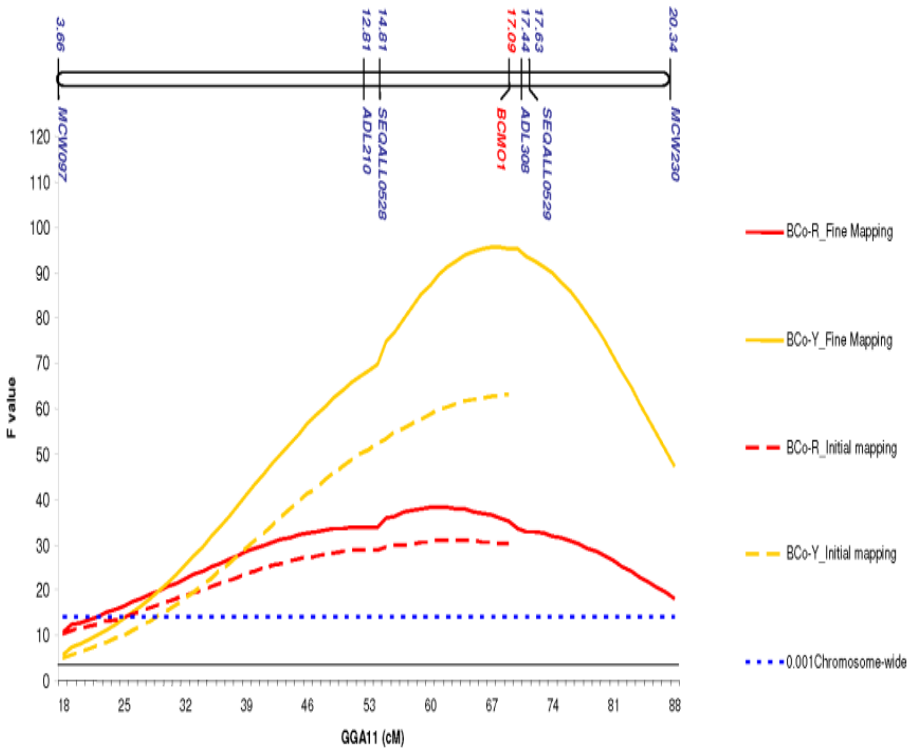
Détection de QTL en pratique : effet du marqueur



— Poids à 9 semaines — pHu — pH15 — gras — couleur jaune — couleur rouge

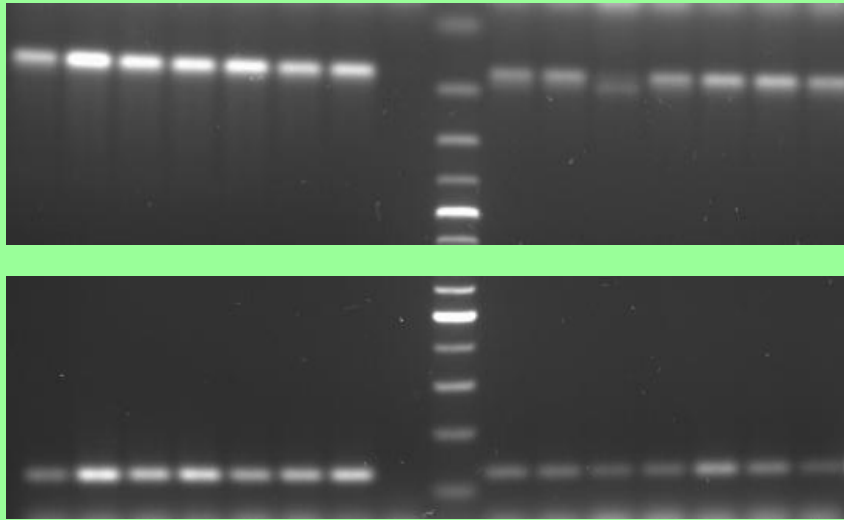
Identification d'un marqueur génétique de qualité de la viande

Identification par bioinformatique d'un gène candidat



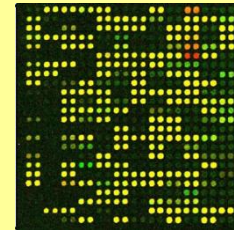
Génomique expressionnelle

Résistantes Sensibles



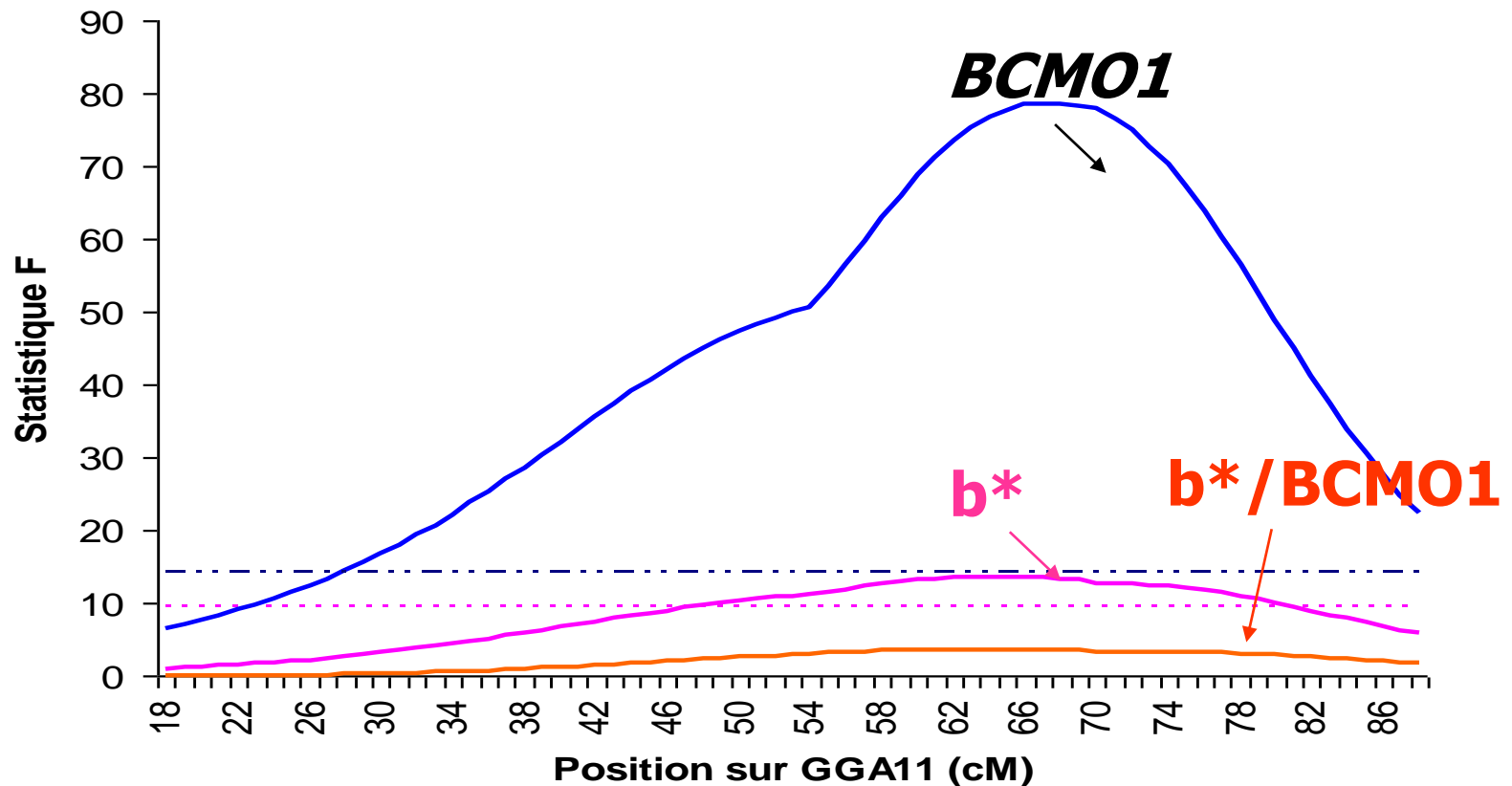
e-QTL

**L'expression du gène
devient le caractère**



Identification d'un marqueur génétique de qualité de la viande

Confirmation par eQTL du rôle causal



Utilisation de marqueurs moléculaires en sélection

Père

M1R
M2S

Mère

M3R
M4S

M1R
M3R

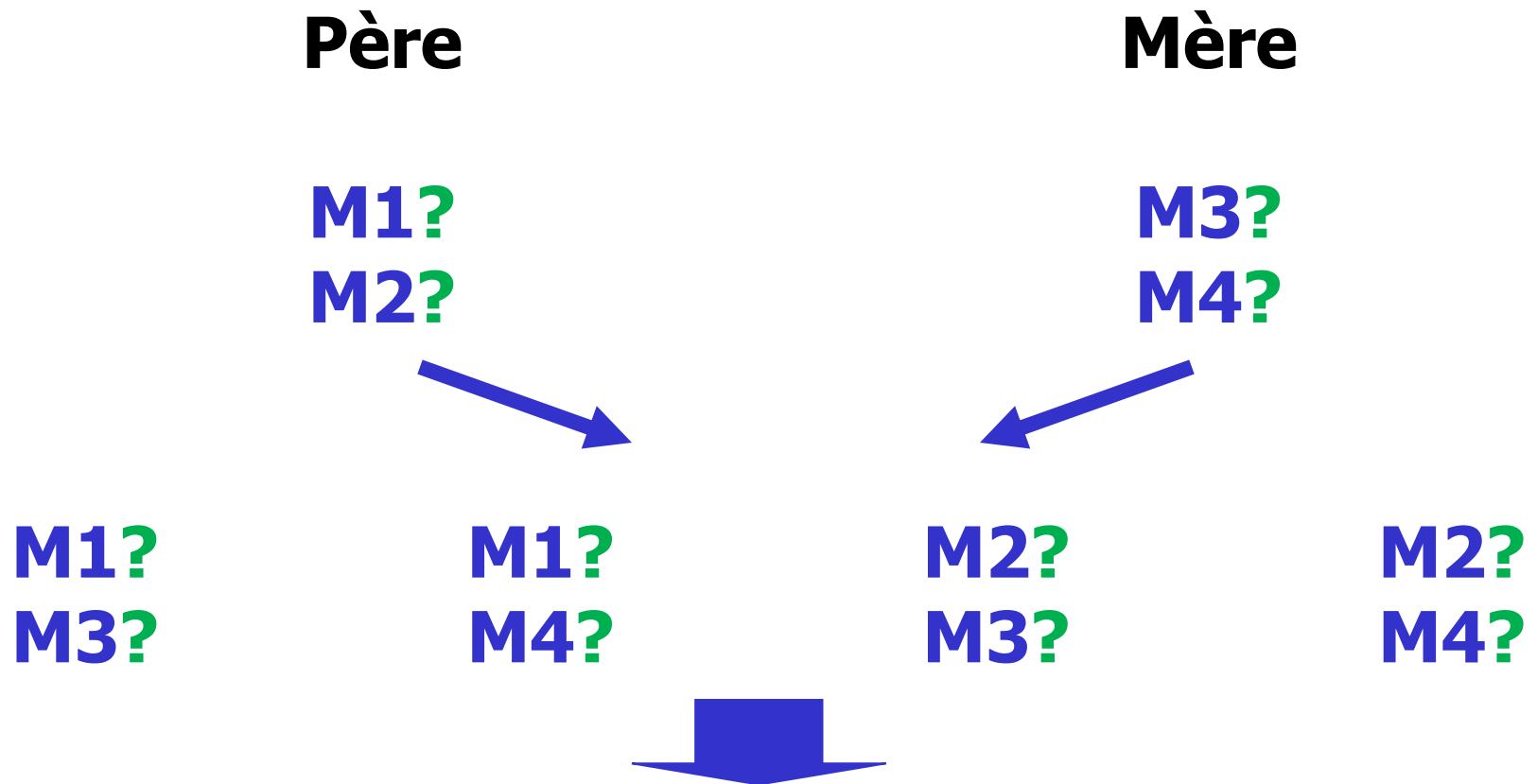
M1R
M4S

M2S
M3R

M2S
M4S

... en l'absence de recombinaison

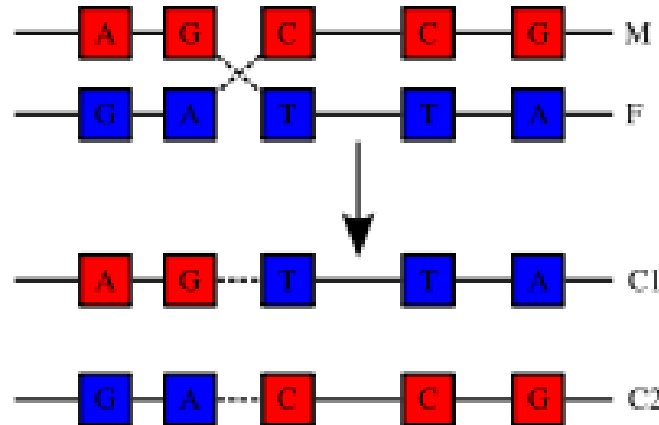
Principe de la sélection assistée par marqueur (2)



**Nécessité de préciser la « phase »
sauf dans le cas de déséquilibre de liaison
Intérêt d'identifier la mutation causale
M1=R et M2=S**

Taux de recombinaison (R%)

R% d'erreur dues aux recombinaisons



Nécessité de vérifier phase régulièrement



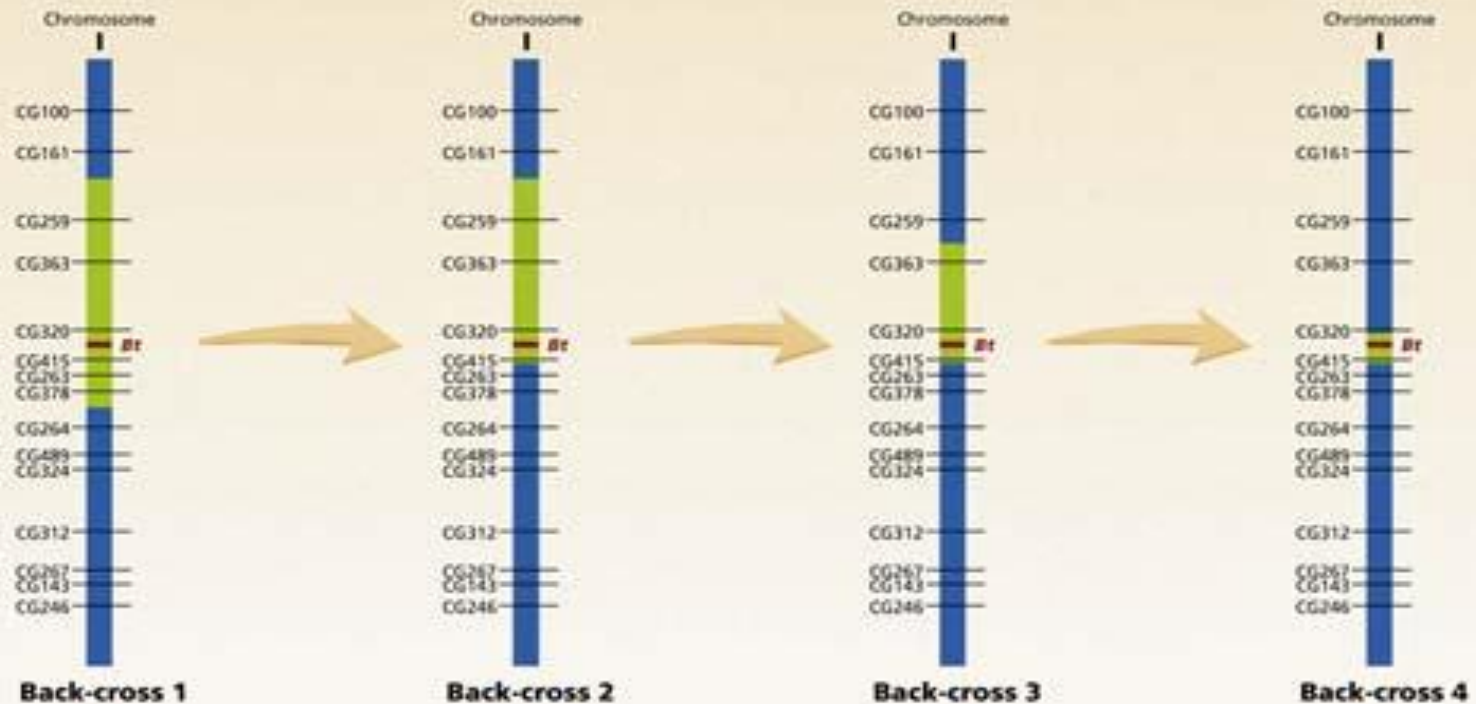
**Sélection d'une partie de génome (distance R)
Intérêt d'identifier la mutation causale**

M1=R

M2=S

Exemple de sélection assistée par marqueur chez le maïs

Exemple de l'introgression du gène *Bt* chez le maïs



■ Lignée élite

■ Segment chromosomique provenant de la lignée donneuse

Sélection génomique

Evolution de la SAM

Rendue possible grâce à des évolutions technologiques très rapides

- Séquençage génome (2004 pour la poule)



Nouveaux marqueurs « SNP »
Single nucleotide polymorphism

AACTG**G**TCTA
AACTG**T**TCTA

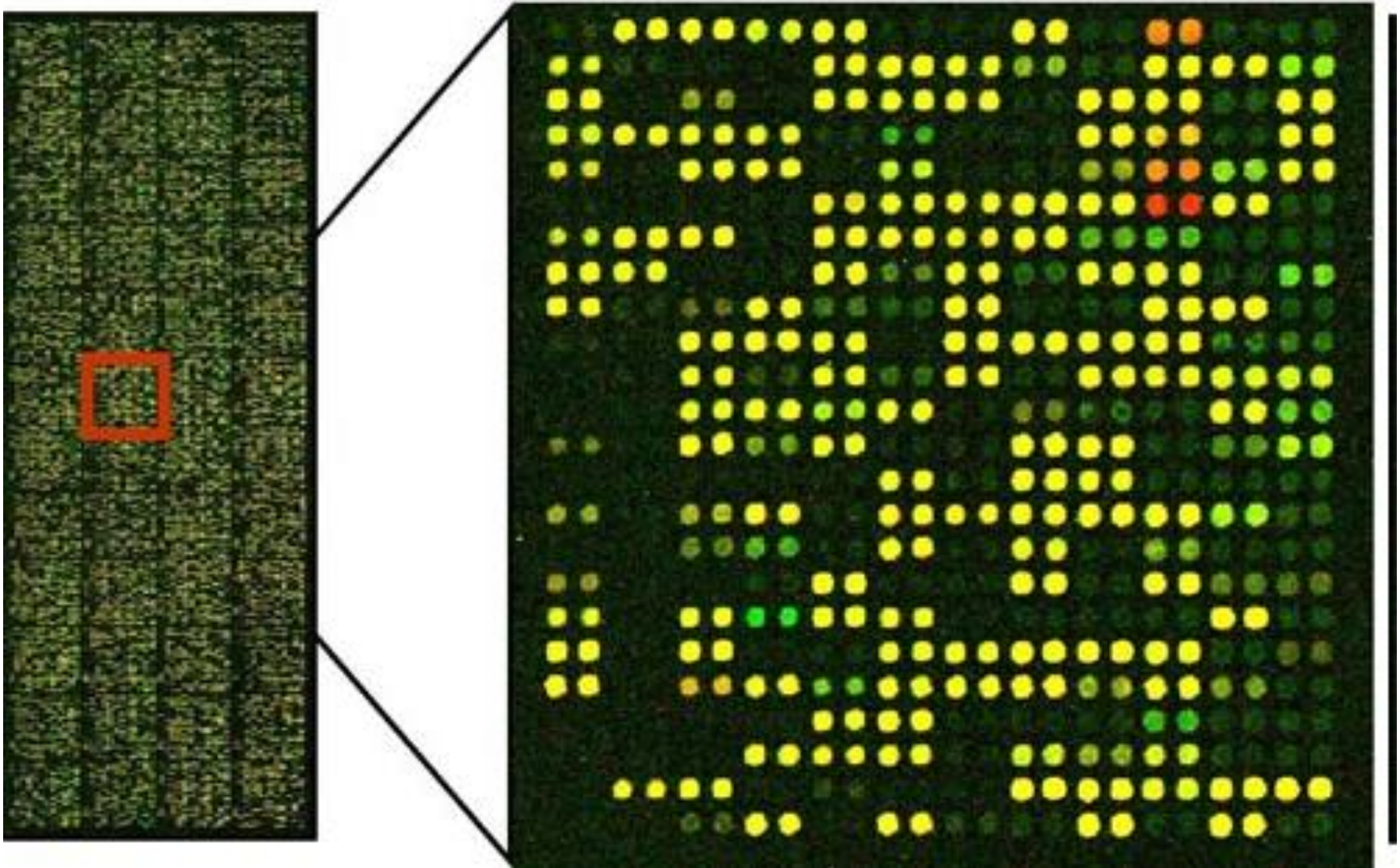


600000 marqueurs (poule), 1000000 bovins



1 marqueur toutes les 0.5 kb

Puces à ADN



Sélection génomique ou SAM ?

Localiser les QTL

... les + gros

Individu = QTL1 + ... + QTLn +
fonds polygénique

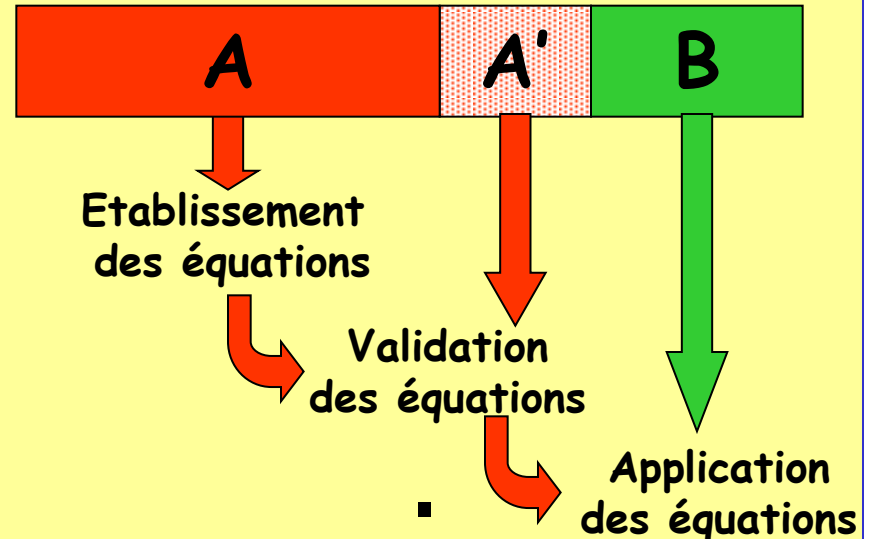
Programme Cartofine



=> 30 QTL / caractère

Rechercher sur l'ensemble des QTL

Purement statistique
(Relation entre SSNP et
caractère)



Quel gain attendre de la Sélection génomique ?

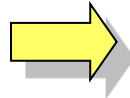
Caractères étudiés

- Coûteux à mesurer
- Longs à mesurer
- Nécessitant d'abattre l'animal
- Peu héritables

Sources d'information

- Autres races
- Animaux issus de croisements

$$\Delta g = \frac{i \times R \times \sigma_g}{T}$$



Gain de rapidité

- Evaluation de l'animal dès la naissance
- Utilisation du reproducteur dès la maturité sexuelle

Précision

- Sur les femelles

Intensité, précision ↑

Intervalle ↓

Gain × 2, coût / 2

Sélection génomique en poulet?

Coût puce élevé par rapport au reproducteur

- Puce : 100 €
- Coq : 100 €
- Taureau > 3000 €

Rapidité de reproduction

- Gain limité sur l'intervalle de reproduction

Mais diffusion du progrès très large

- 1 coq = 84000 poulets (petits-fils)

Mais gain réel en poule pondeuse