

# 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**

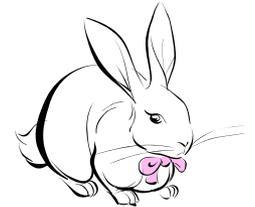
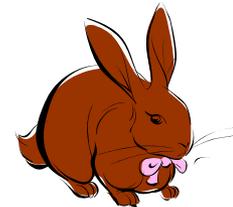
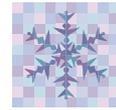
**Sélection génomique**

# Génétique et sélection avicole

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

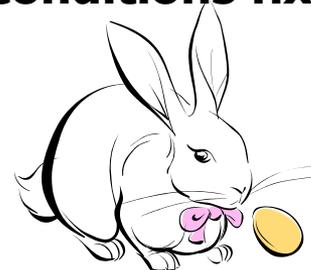
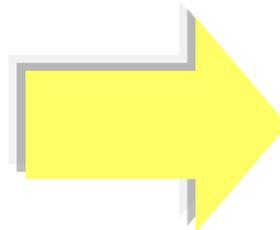
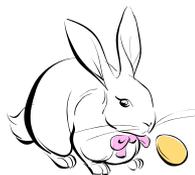
- **le plus souvent NATURELLE**

- 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**

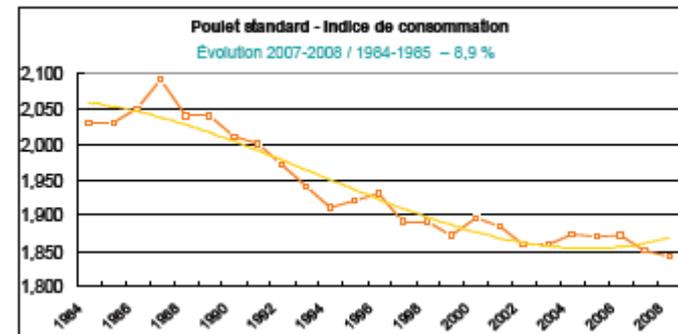
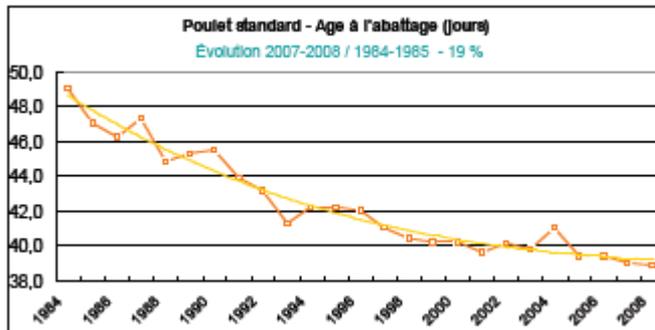


# Evolution des performances en aviculture...



## 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

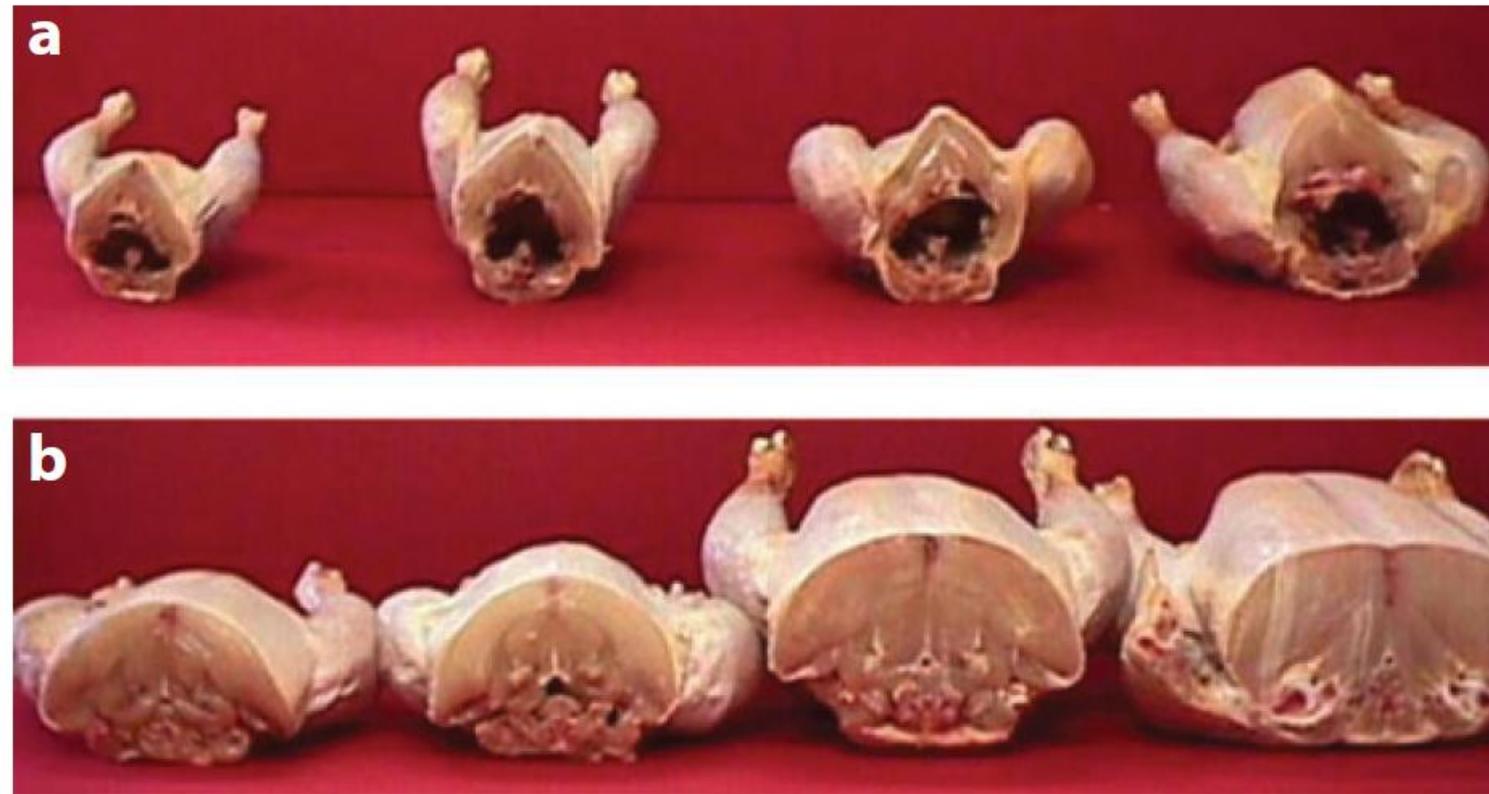


## Augmentation annuelle moyenne du nombre d'œufs : 3 œufs



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



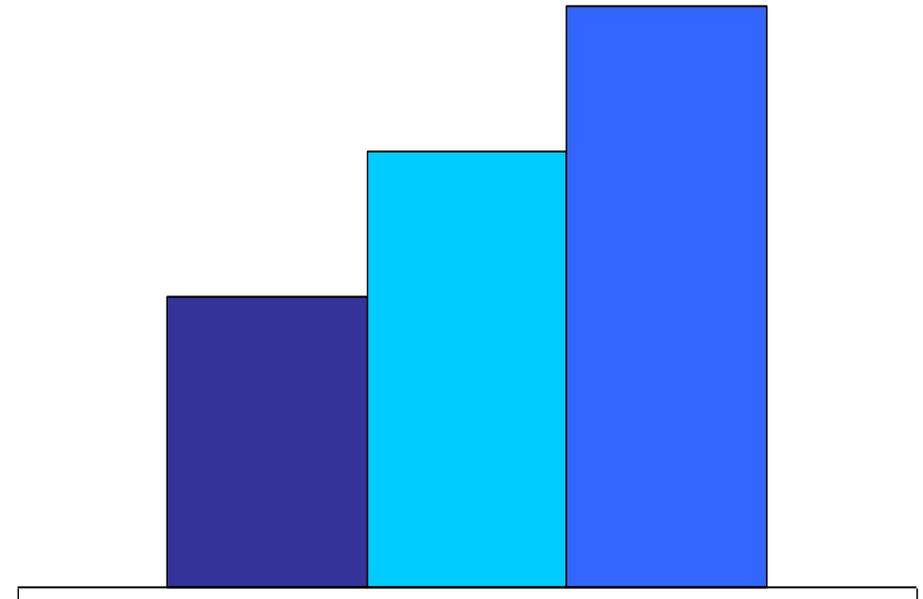
N/N



B/B



N/B



■ MM ■ MN ■ NN

# Génétique mendélienne

Gène  
« Frisé »



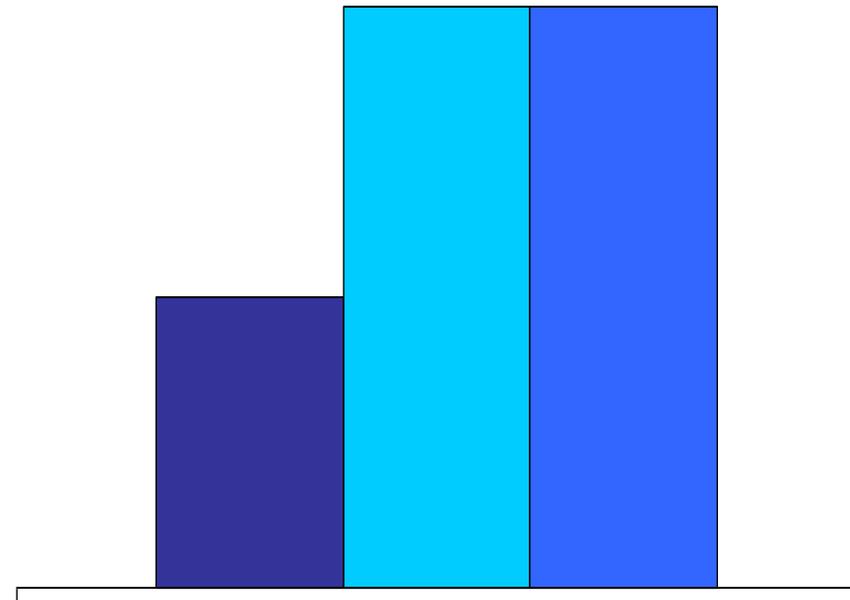
Gènes dominants/récessif

**ff**



**FF, Ff**

**M récessif**  
**N dominant**



■ MM ■ MN ■ NN

# Génétique mendélienne

Gène « Cou nu »

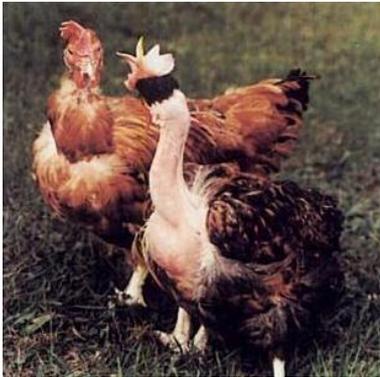


Gène à dominance incomplète



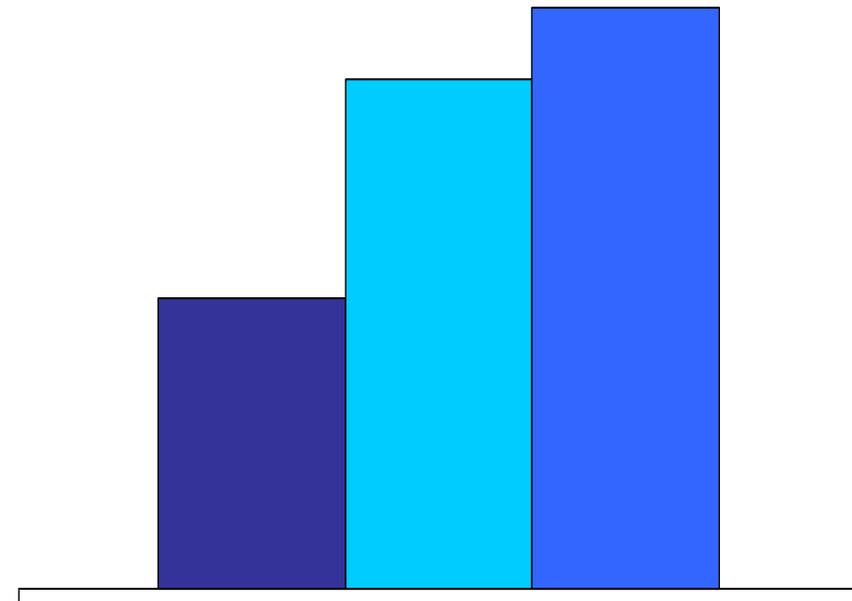
**N/N**

**N/+**



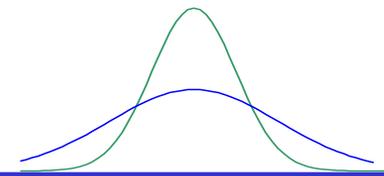
**+/+**

**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

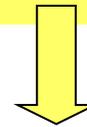
C	C1C1	2000 g
	C1C2	1750 g
	C2C2	1900 g

## Fréquences

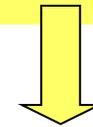
**A1 : 0.5 ; A2 : 0.5**

**B1 : 0.6 ; B2 : 0.4**

**C1 : 0.7 ; C2 : 0.3**

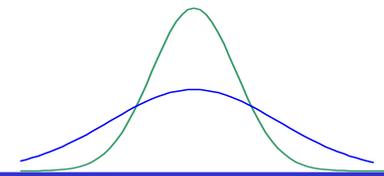


**p**



**q**

# Génétique quantitative



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

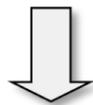
Gène A	
$p^2$	A1A1 : 25 %
$2pq$	A1A2 : 50 %
$q^2$	A2A2 : 25 %

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

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

Et la moyenne «  $\mu$  » de la population vaut

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



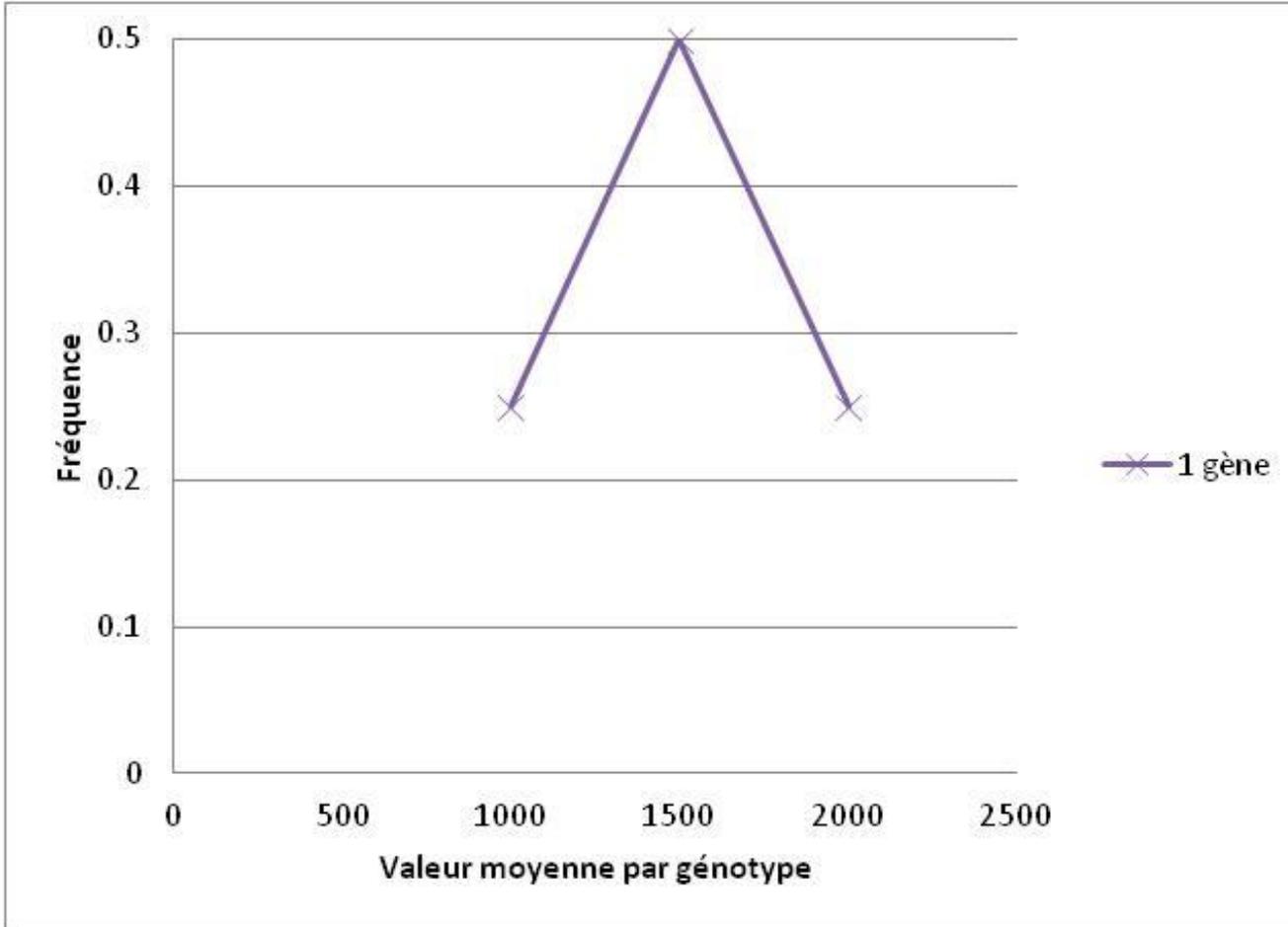
**2000**



**2228**



**1886**



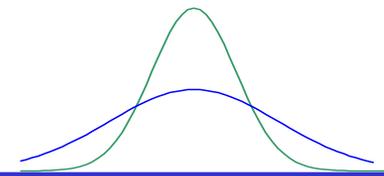
**Nb de combinaisons possibles :**  
**=  $3^{\text{nb de gènes}}$**



**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

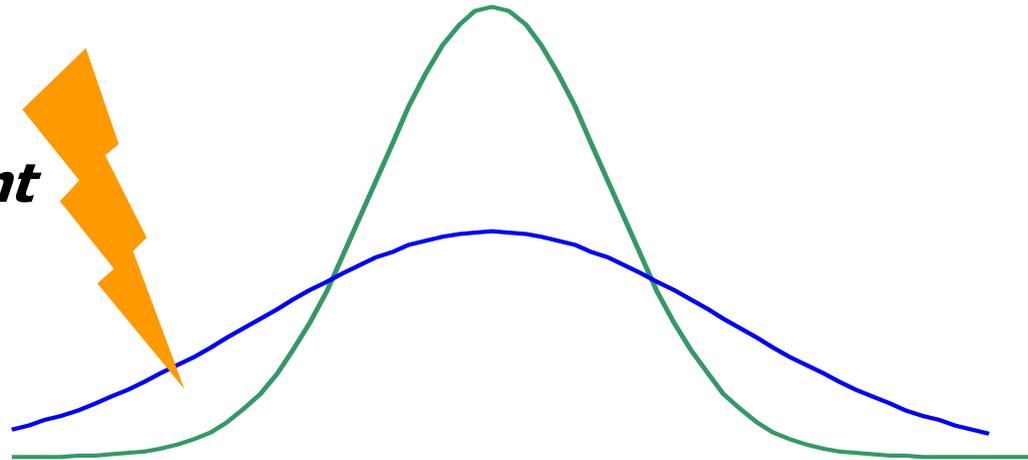


**Grand nombre de gènes en cause  
Avec à chaque loci les mêmes règles  
de transmission qu'en génétique mendélienne**



**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...

?

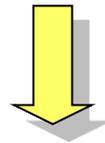


**Lot**  
**Aliment**  
**Pathogènes**  
**Congénères**  
**Homme ...**

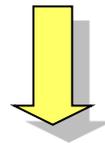
# Evaluation génétique des reproducteurs

---

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



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



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

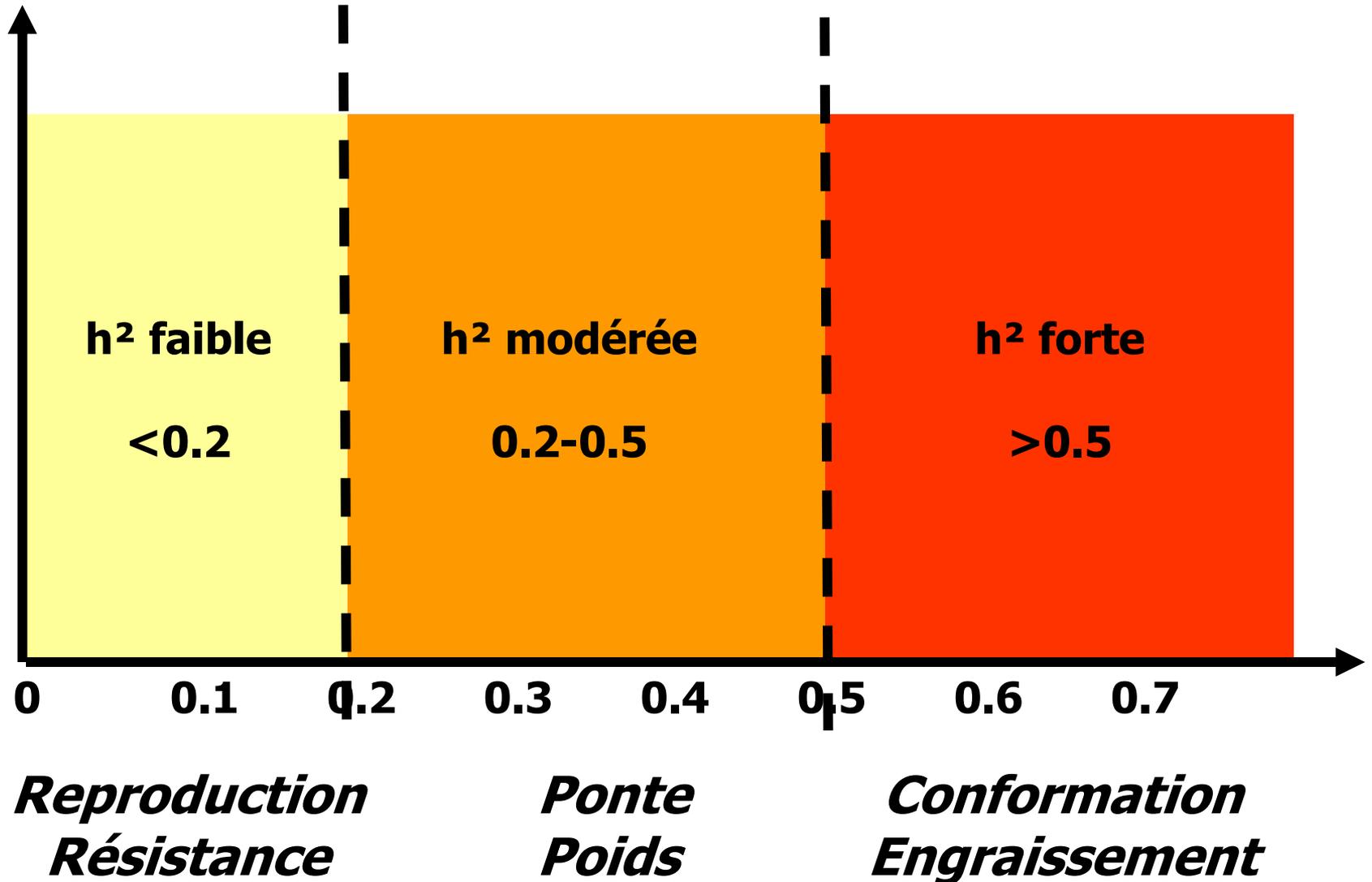
# Notion d'héritabilité

---

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

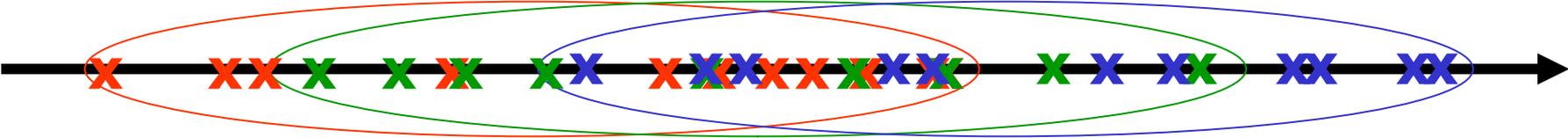
- paramètre variant de 0 à 1,
- qui permet de prédire (en partie) la réponse à attendre de la sélection,
- qui permet de prévoir les difficultés de l'évaluation des reproducteurs.

# Quelques valeurs d'héritabilité

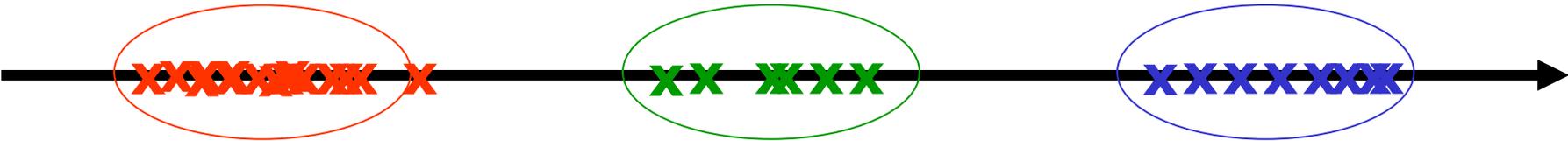


# Héritabilité : interprétation graphique (1)

**h<sup>2</sup> faible**



**h<sup>2</sup> forte**



**Père 1**

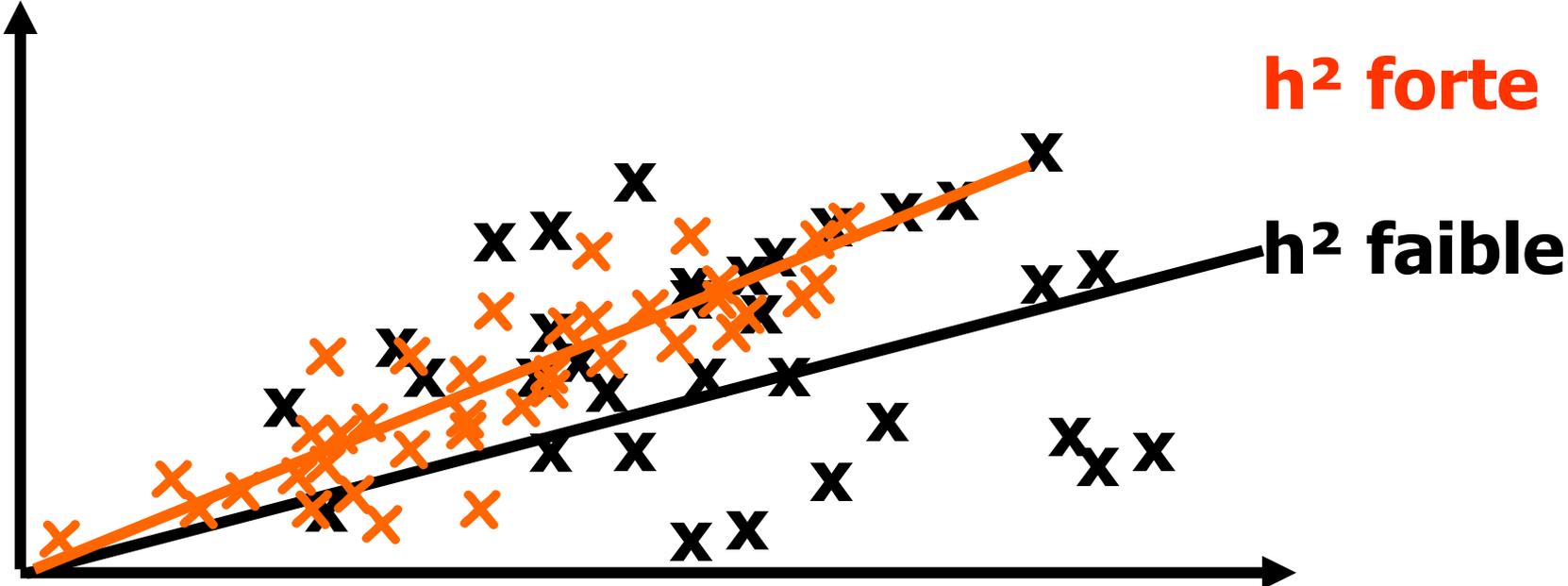
**Père 2**

**Père 3**

**Performances**

# Héritabilité : interprétation graphique (2)

Valeur génétique



**h<sup>2</sup> forte**

**h<sup>2</sup> faible**

**Performance**

# Corrélation génétique entre caractères

**Estime l'intensité du lien génétique entre 2 caractères**

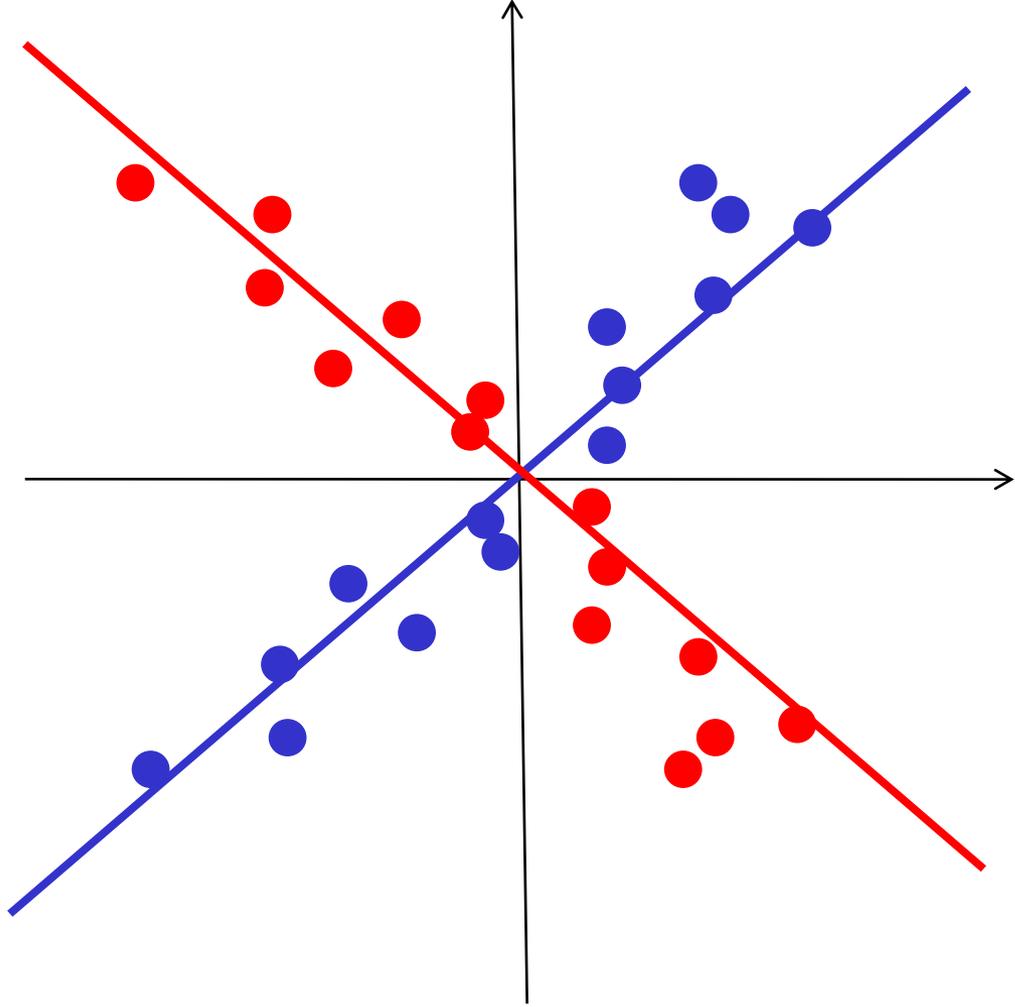
- **Varie entre -1 et +1**
- **Caractères non corrélés  $\Rightarrow 0$**
- **Caractères très corrélés  $\Rightarrow < -0.50$  ou  $> 0.50$**

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

# Corrélation génétique entre caractères

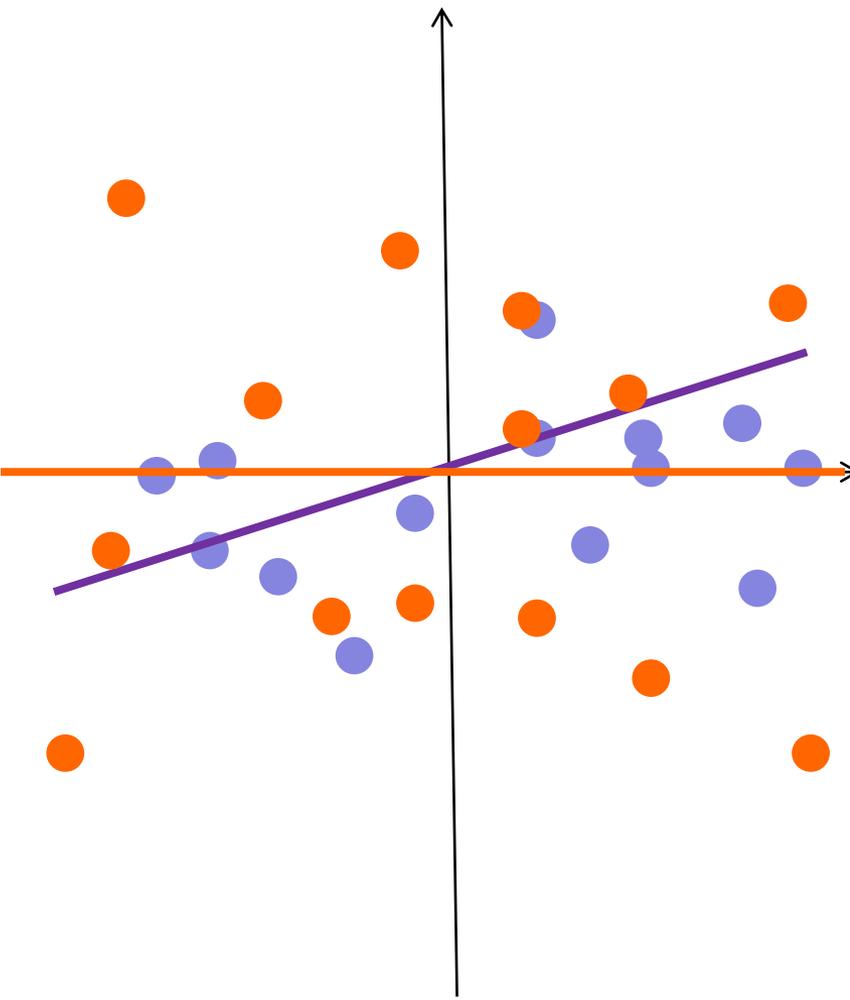
$r_g$  forte et positive

$r_g$  forte et négative



$r_g$  faible et positive

$r_g$  nulle



# Corrélation génétique entre caractères

---

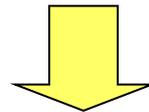
***Chromosome 1***



**Gène influençant le caractère A**

**Gène influençant le caractère B**

***Chromosome 2***



**Caractères A et B corrélés**

# Corrélation génétique entre caractères

---

*Chromosome 1*

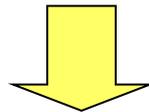


Gène influençant le caractère A

*Chromosome 2*



Gène influençant le caractère B



**Caractères A et B non corrélés**

# Corrélation génétique entre caractères

**Pléiotropie = un même gène influence 2 caractères**

*Chromosome 1*



Gène influençant  
les caractères A et B

*Chromosome  
2*

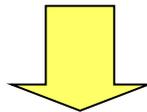


Gène influençant  
le caractère A

*Chromosome 3*



Gène influençant  
le caractère B



**Caractères A et B corrélés**

# Quelques valeurs de Corrélations génétiques

**Capacité à digérer le blé**

↕ Nul

**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**

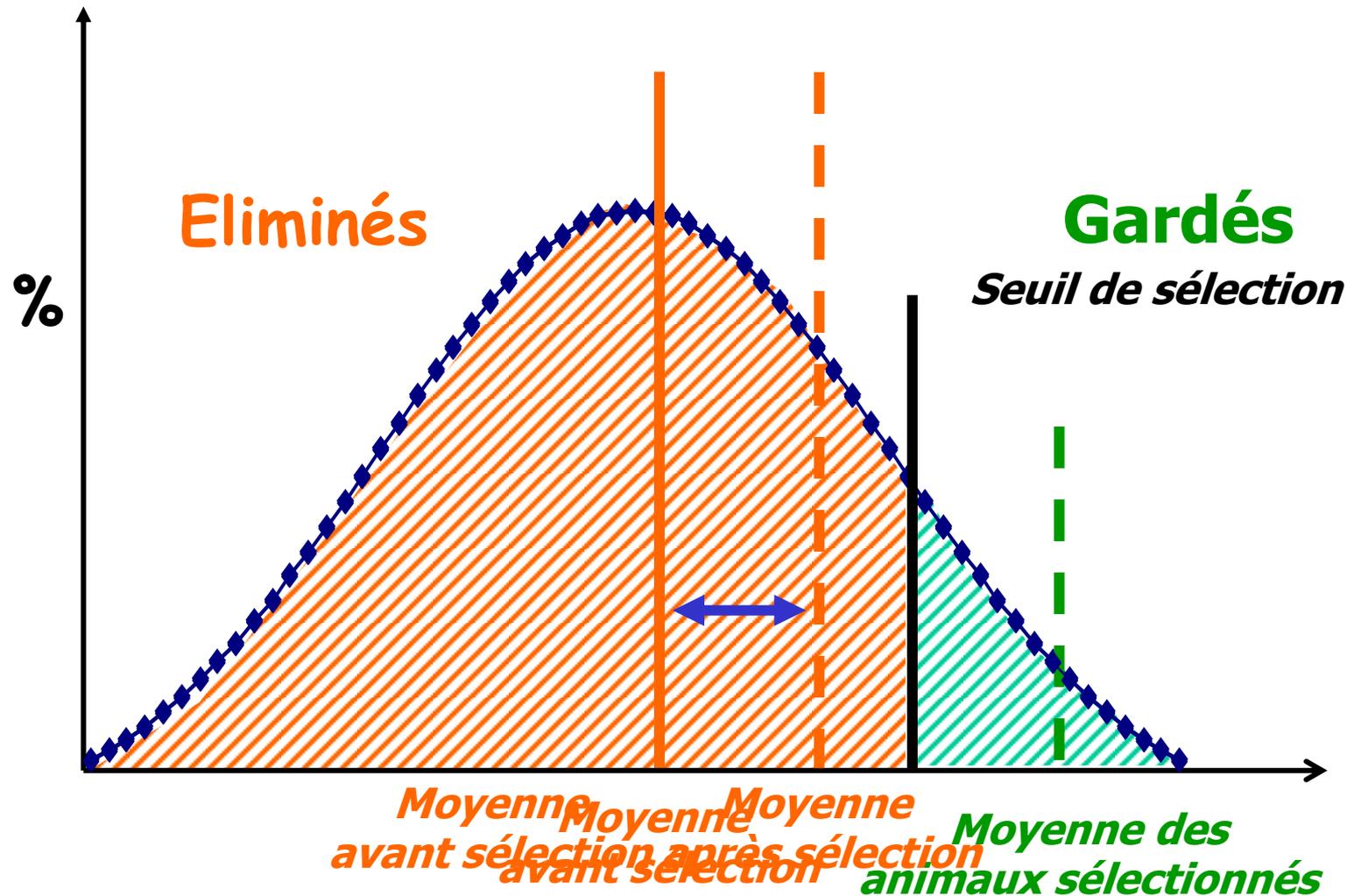
**Amélioration des méthodes d'évaluation**

**Développement du modèle d'hérédité mixte**

**Sélection assistée par marqueurs**

**Sélection génomique**

# Sélection : principe de base



**Gain génétique**

# Facteurs de variation du progrès génétique

## Sur UN critère (1)

---

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

↑  
**Intensité de sélection**

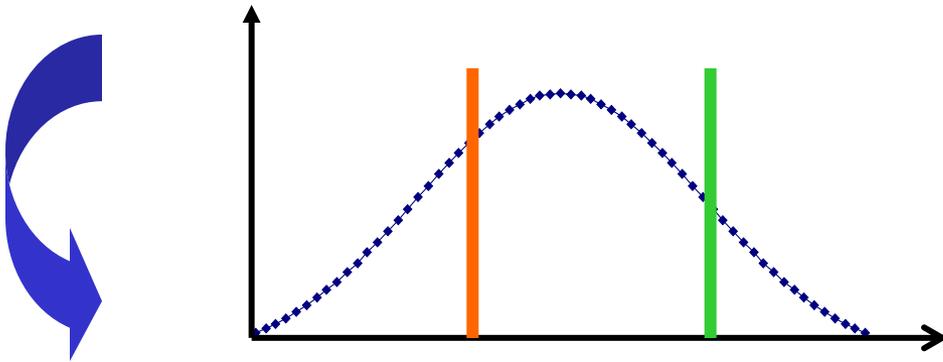
↑  
**Précision de l'évaluation**

↑  
**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**

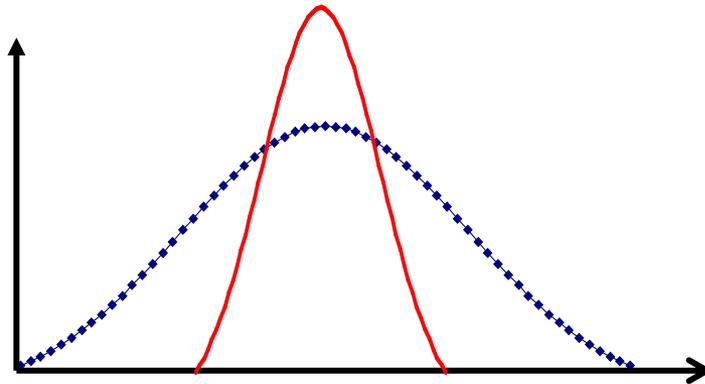


**Dispositif hiérarchisé**



# 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



**Eclosion**



**Pesée (4-5 semaines)**

**Reproduction et sélection**



*Pré-tri sur les  
valeurs génétiques  
de reproduction des parents*

# 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

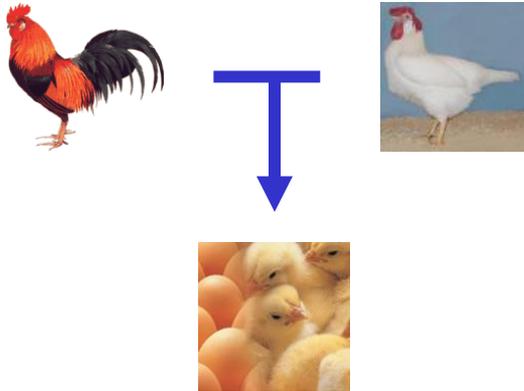
*Ex : adiposité en réponse à la sélection sur le poids  
reproduction en réponse à la sélection sur le poids*

## Spécialisation des lignées

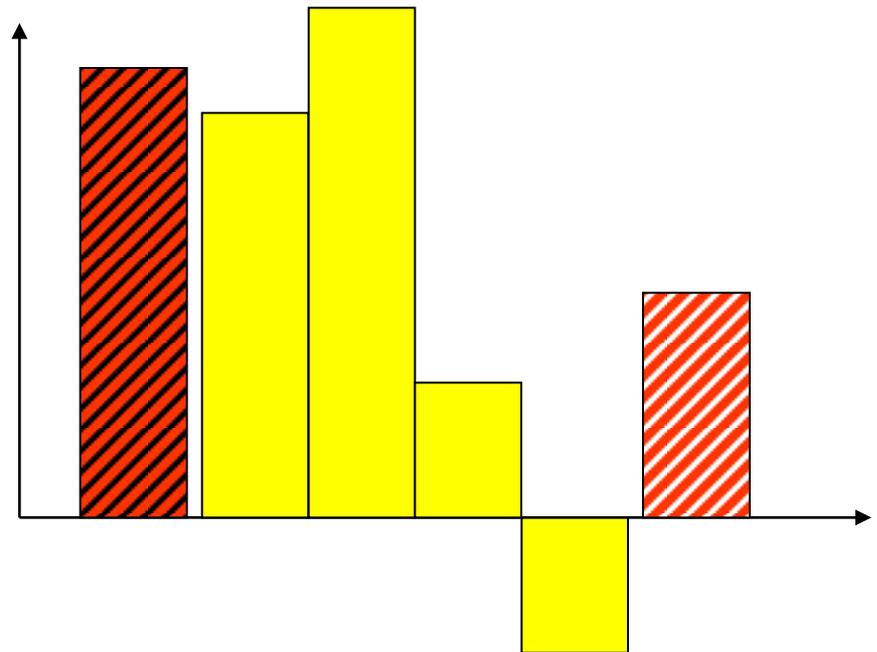
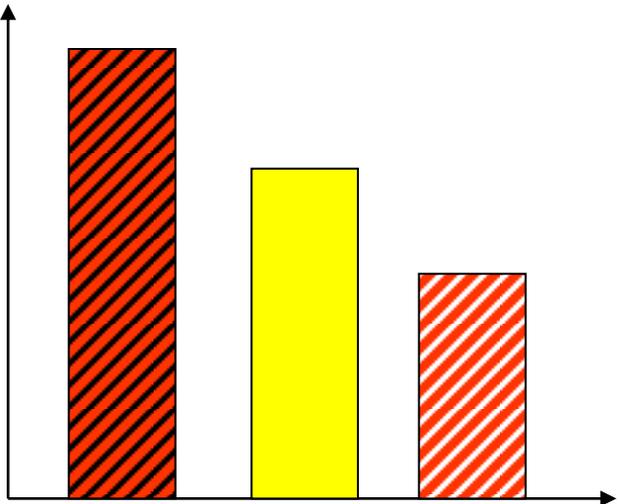
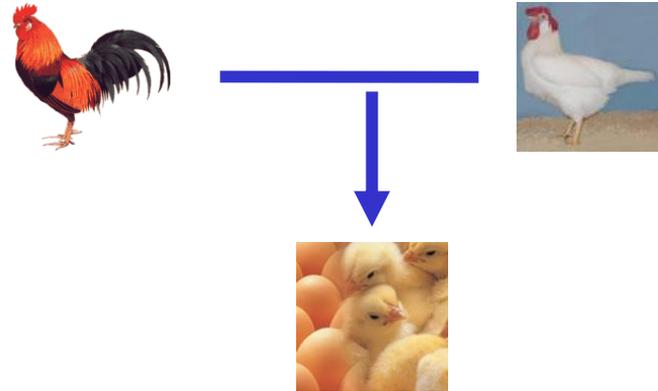
*Qui permet de bénéficier de l'hétérosis*

# Hétérosis

**Pas d'hétérosis**



**Avec hétérosis**

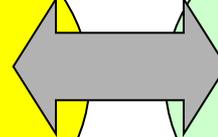


# Hétérosis



**Caractères  
de production**  
*Peu d'hétérosis*

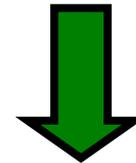
*Antagonisme*



**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**

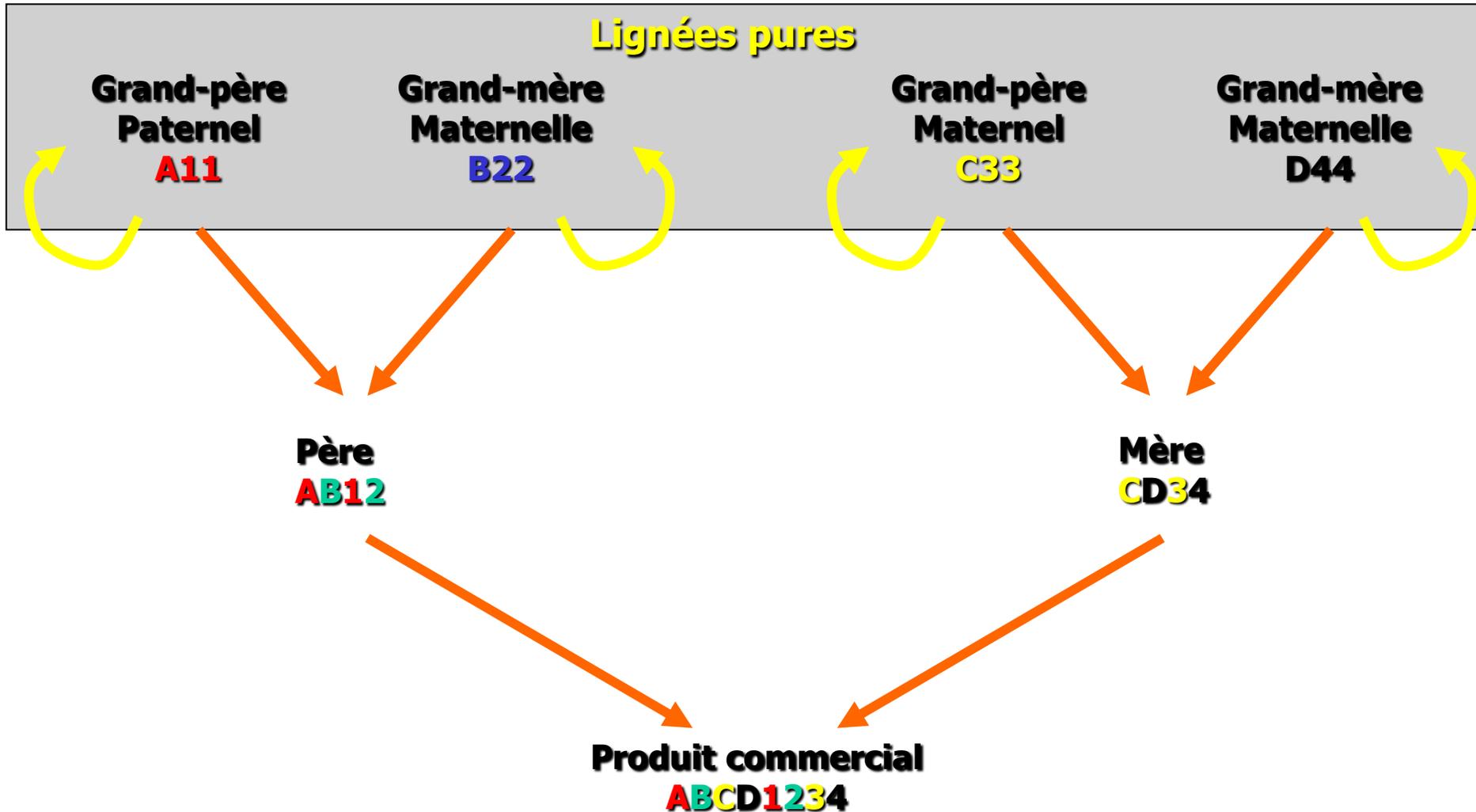
**Amélioration des méthodes d'évaluation**

**Développement du modèle d'hérédité mixte**

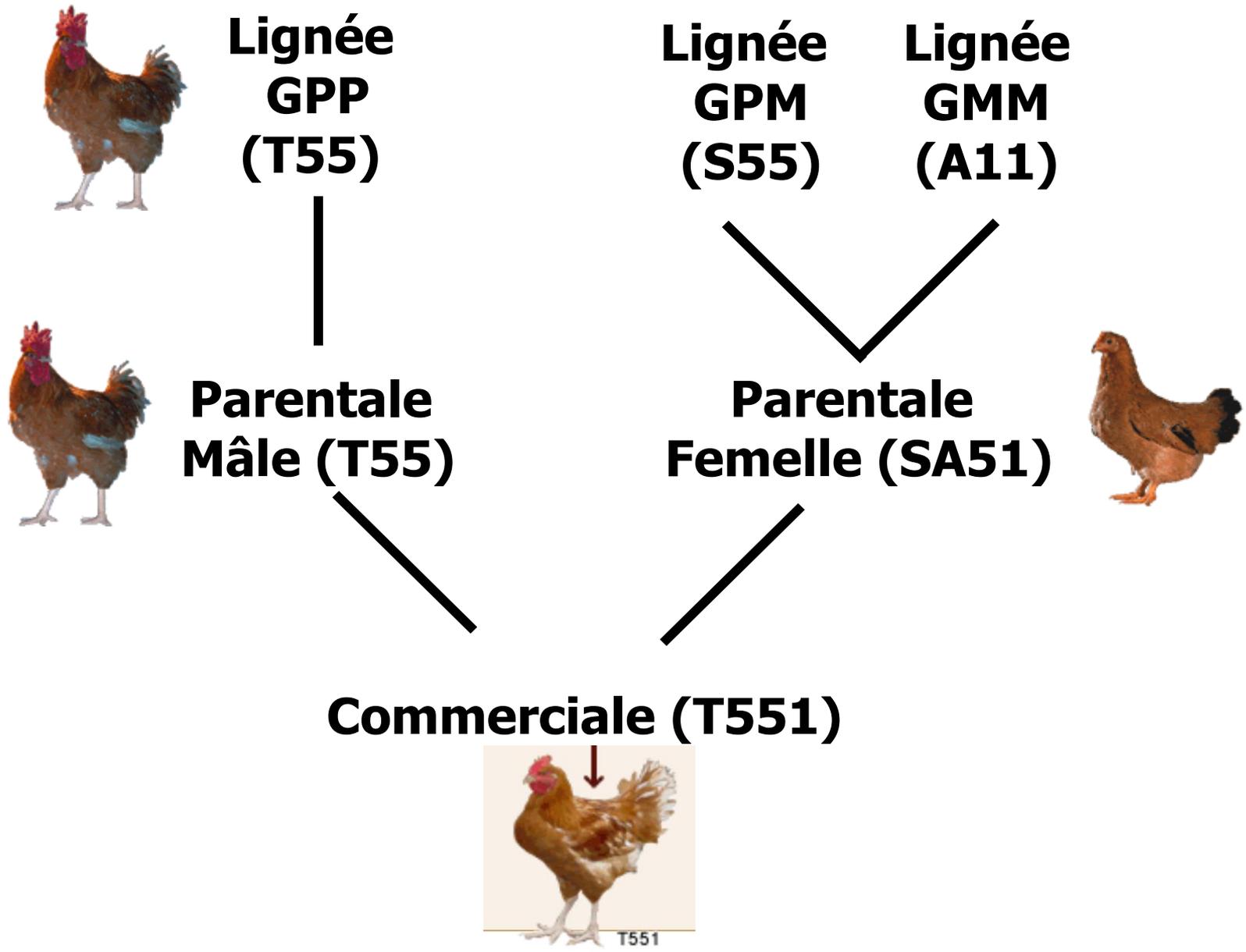
**Sélection assistée par marqueurs**

**Sélection génomique**

# Schéma de croisement



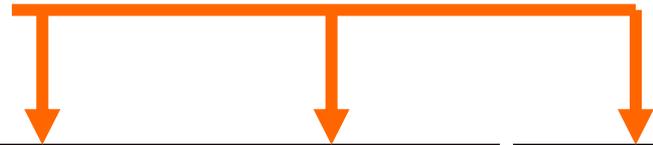
# Schéma de croisement (label)



# Schéma de croisement



**Reproduction  
Rusticité  
Viabilité**



*I66*



*I657*



*Gris barré*



*Redbro  
cou nu*



*Redbro*



*Color PAC JA*



*Gris barré*



*Red JA  
cou nu*



*Red JA*



*Color JA*



*M99*



*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**

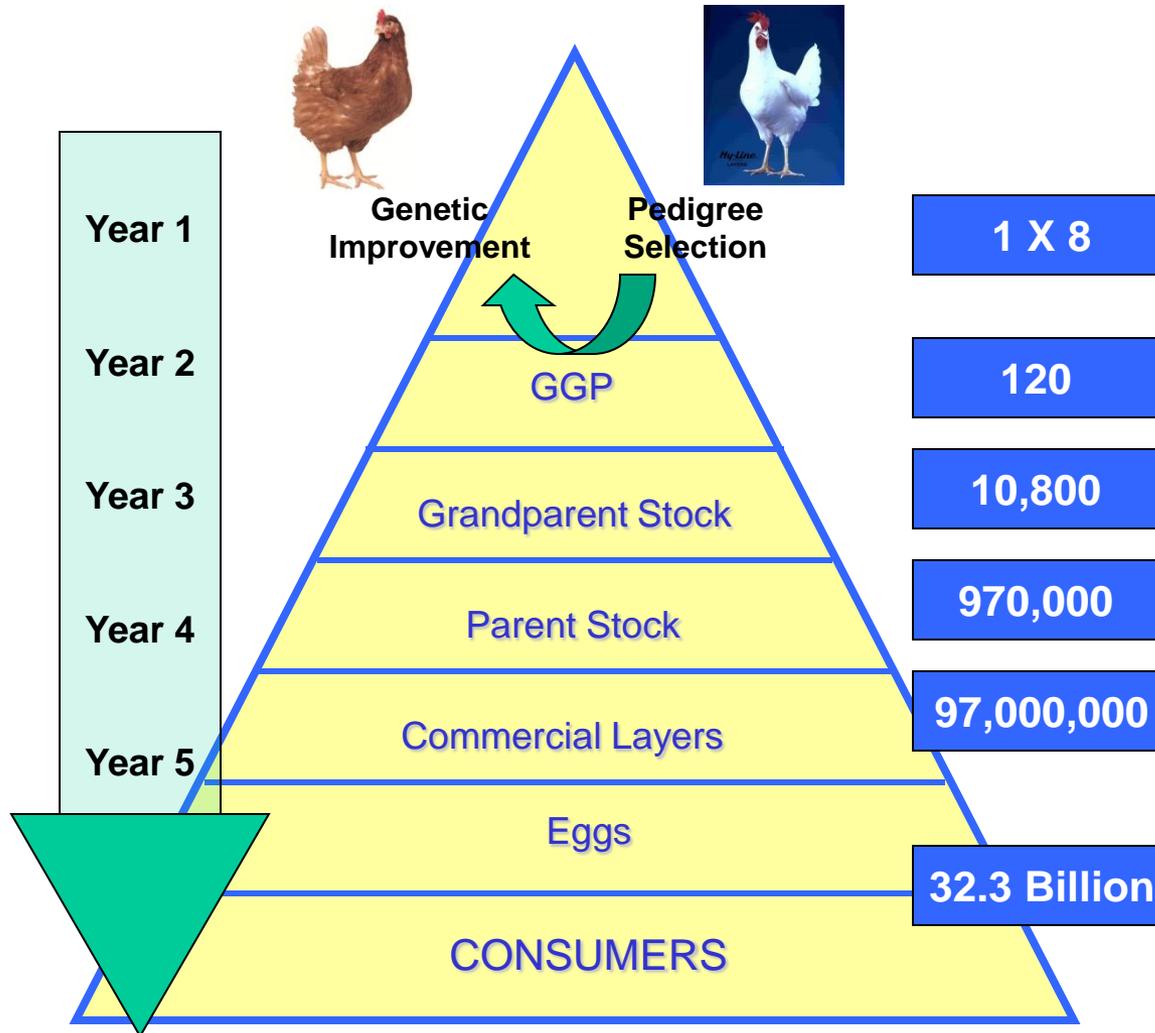
## Limites

**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...)*

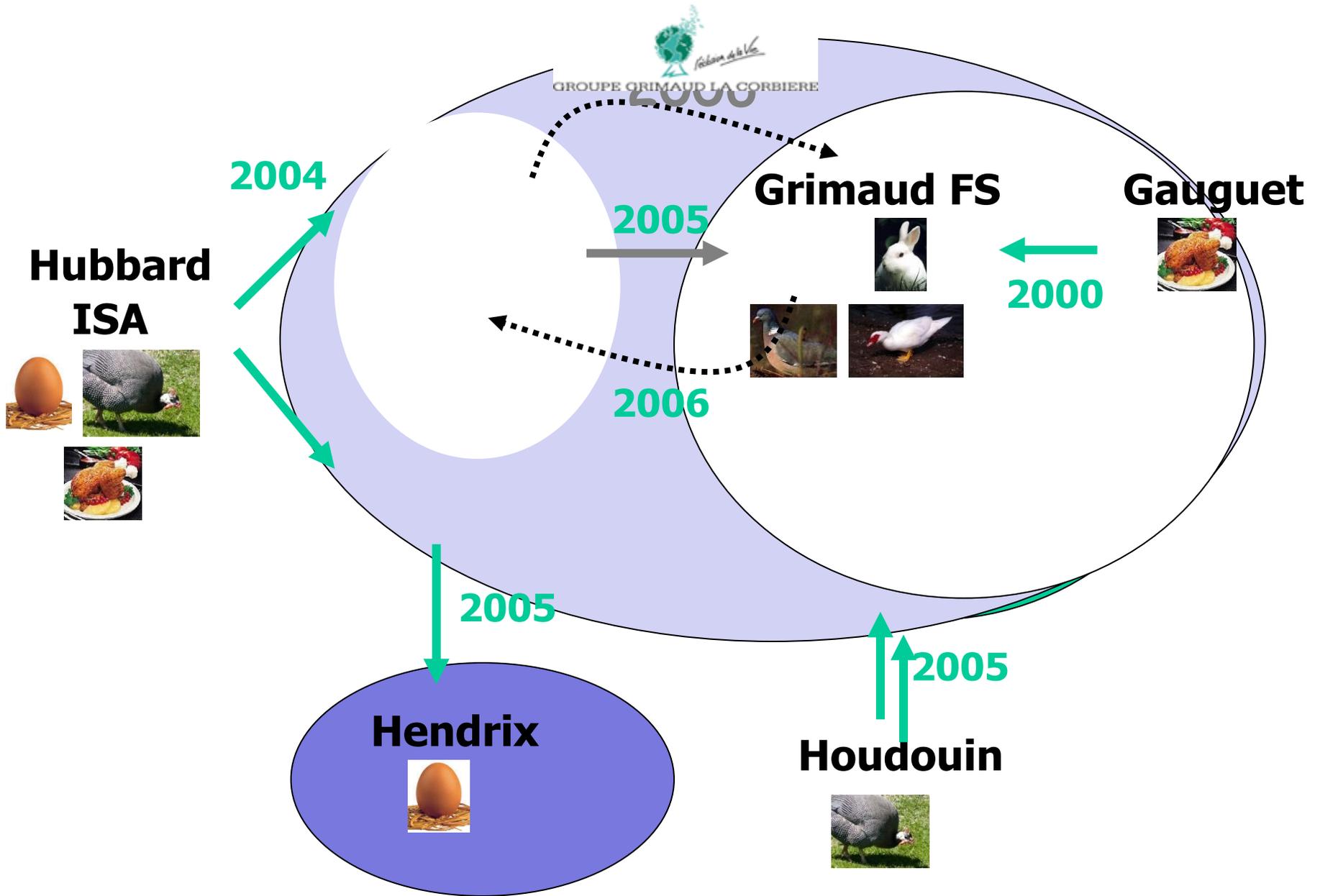
### – 4 grands groupements

- 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



# UN EXEMPLE CHAIR : GRIMAUD



2008

**NOVOGEN**



**Hubbard**



**Grimaud FS**



**Houdouin**



2013

**GALOR**



# 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**

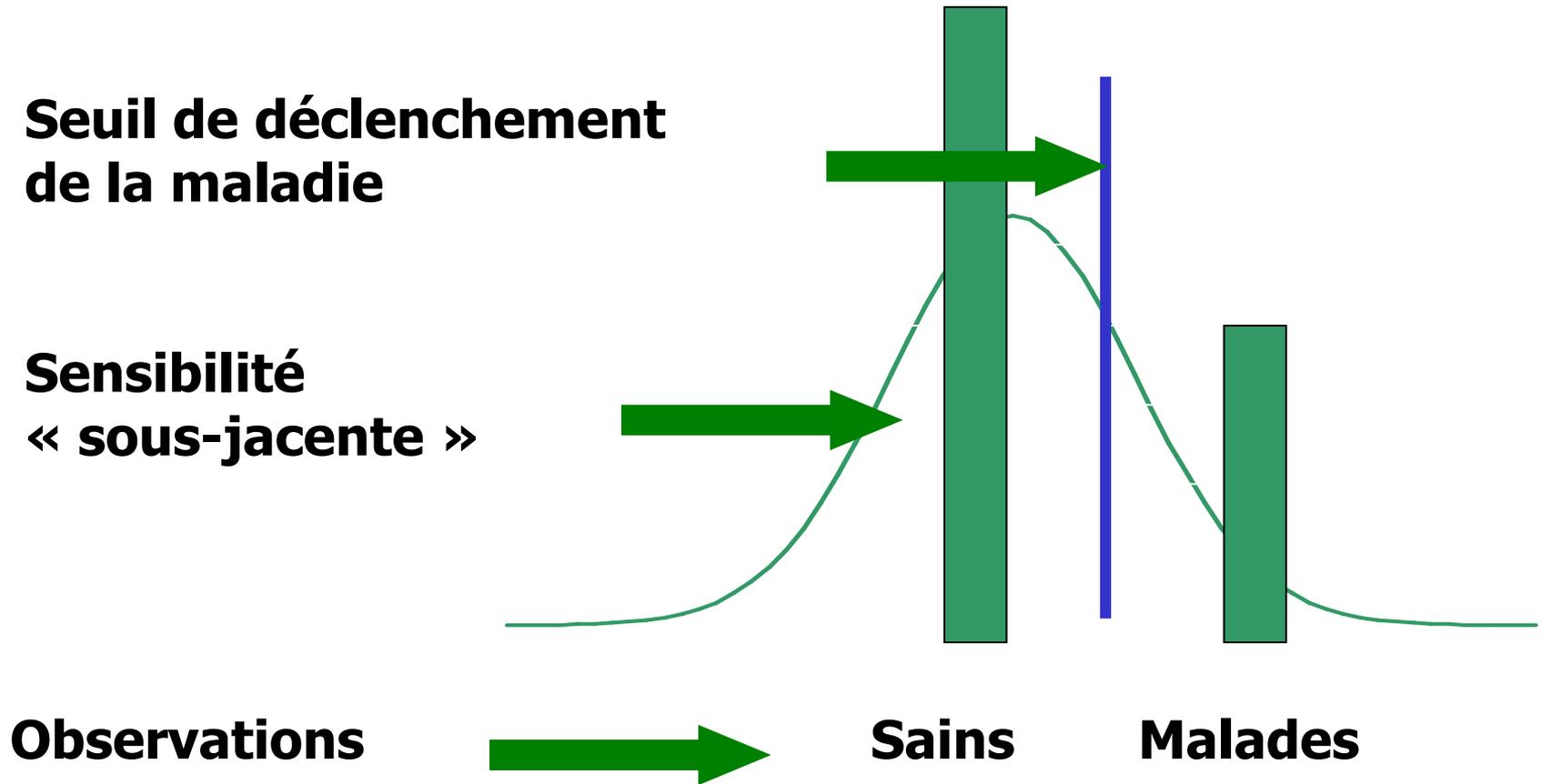
**Amélioration des méthodes d'évaluation**

**Développement du modèle d'hérédité mixte**

**Sélection assistée par marqueurs**

**Sélection génomique**

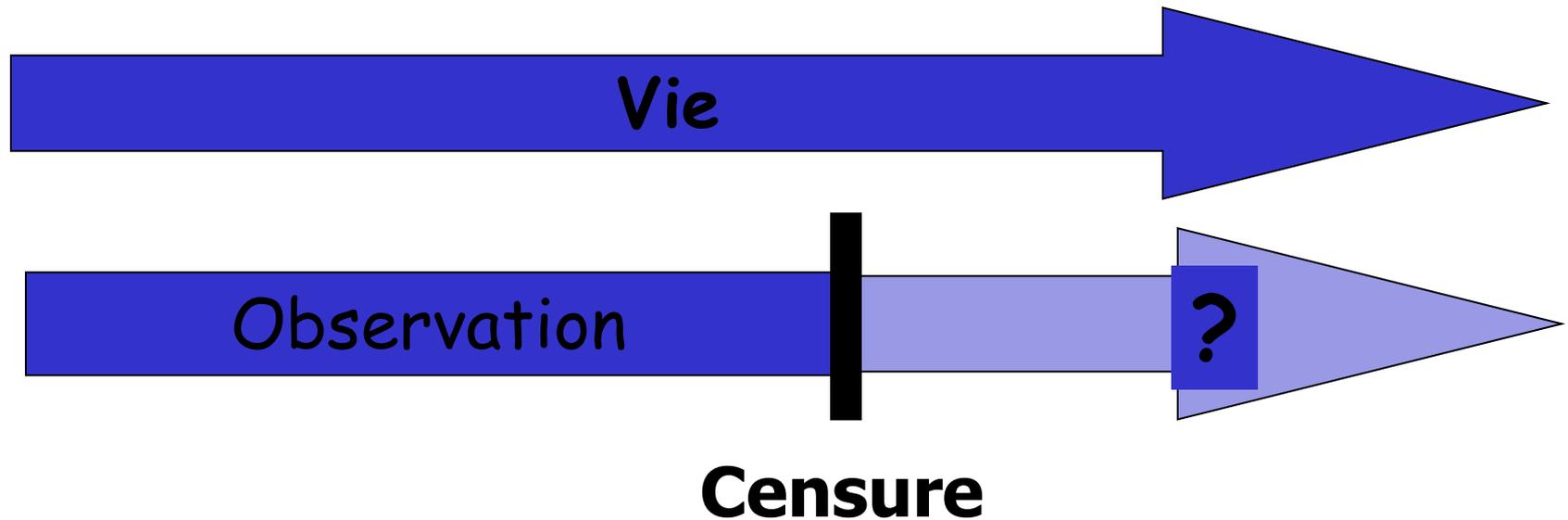
# Evolution des méthodes d'évaluation génétique: écarts à la normalité, ex: résistance aux maladies



# Evolution des méthodes : écarts à la normalité

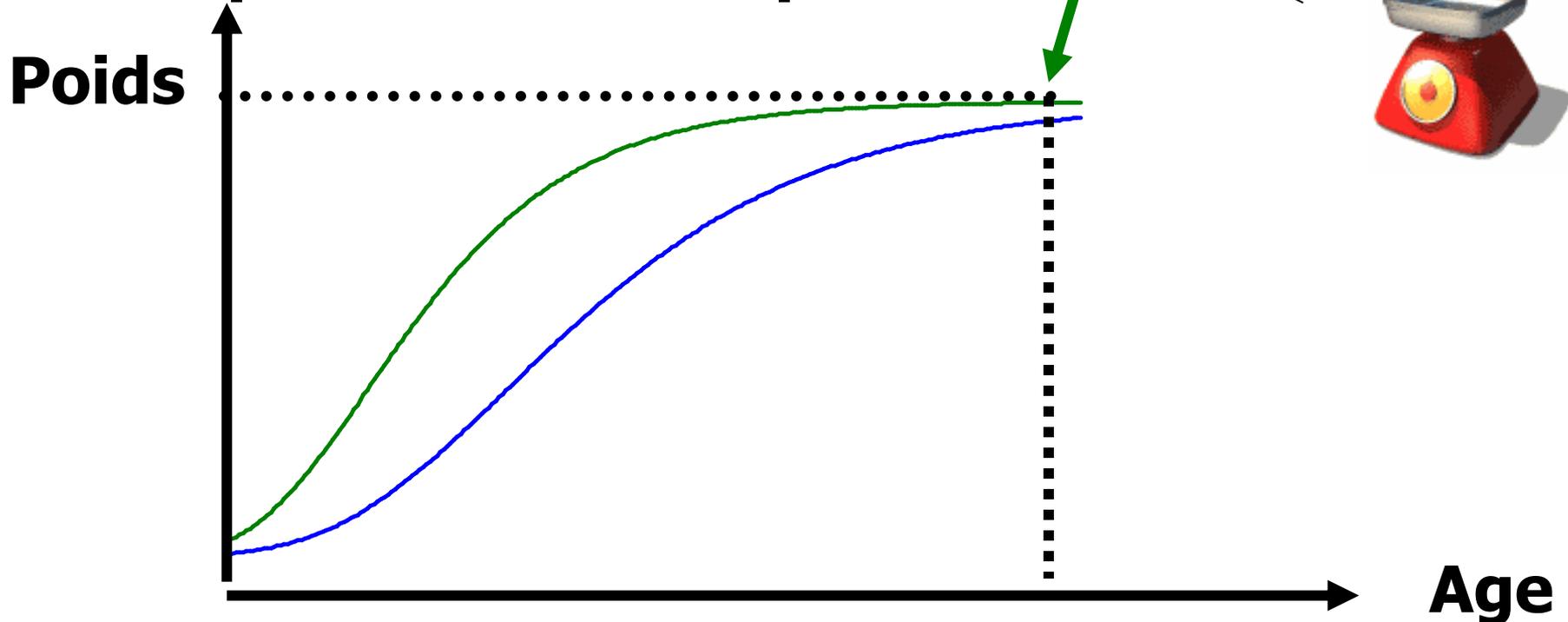
Données censurées : exemple de la survie

---



# Evolution des méthodes : prise en compte des cinétiques

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

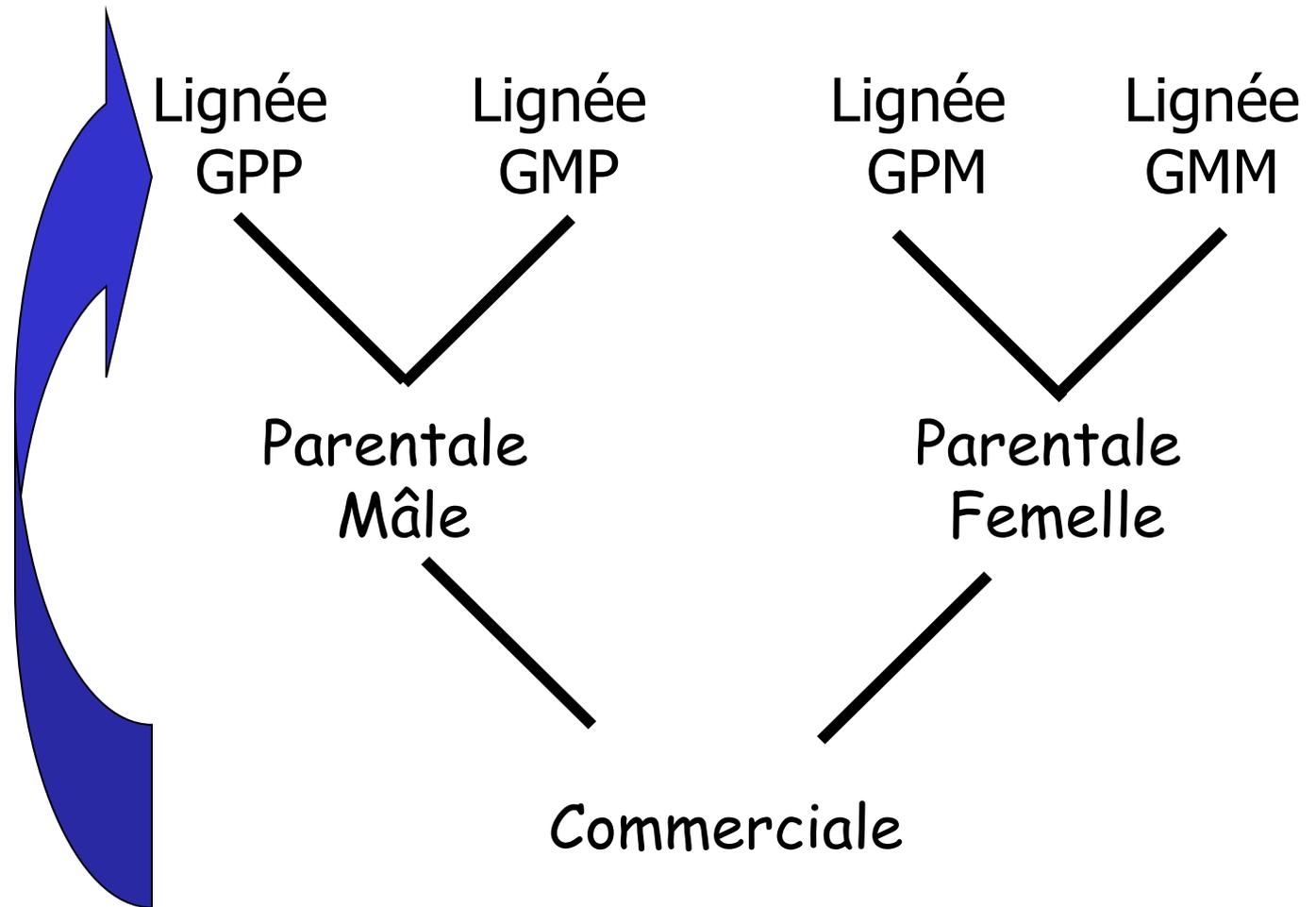


**....ou l'analyse des poids successifs...**

# Evolution de la sélection des schémas de croisement

**Sélection  
intra-lignée**

**Intégration  
en  
sélection  
des  
données  
de  
croisement**

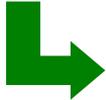


# Evolution des méthodes : Écarts à l'additivité des gènes

---

## Au niveau du croisement

### **Comparaison des croisements**

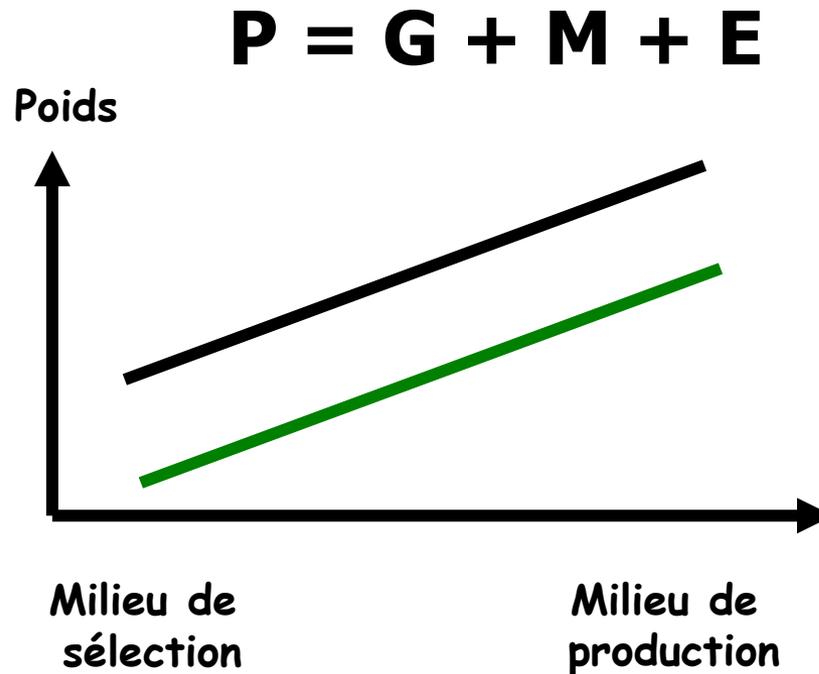
 Croisements optimaux

### **Estimation des paramètres de croisement**

 Aptitude au croisement d'une lignée

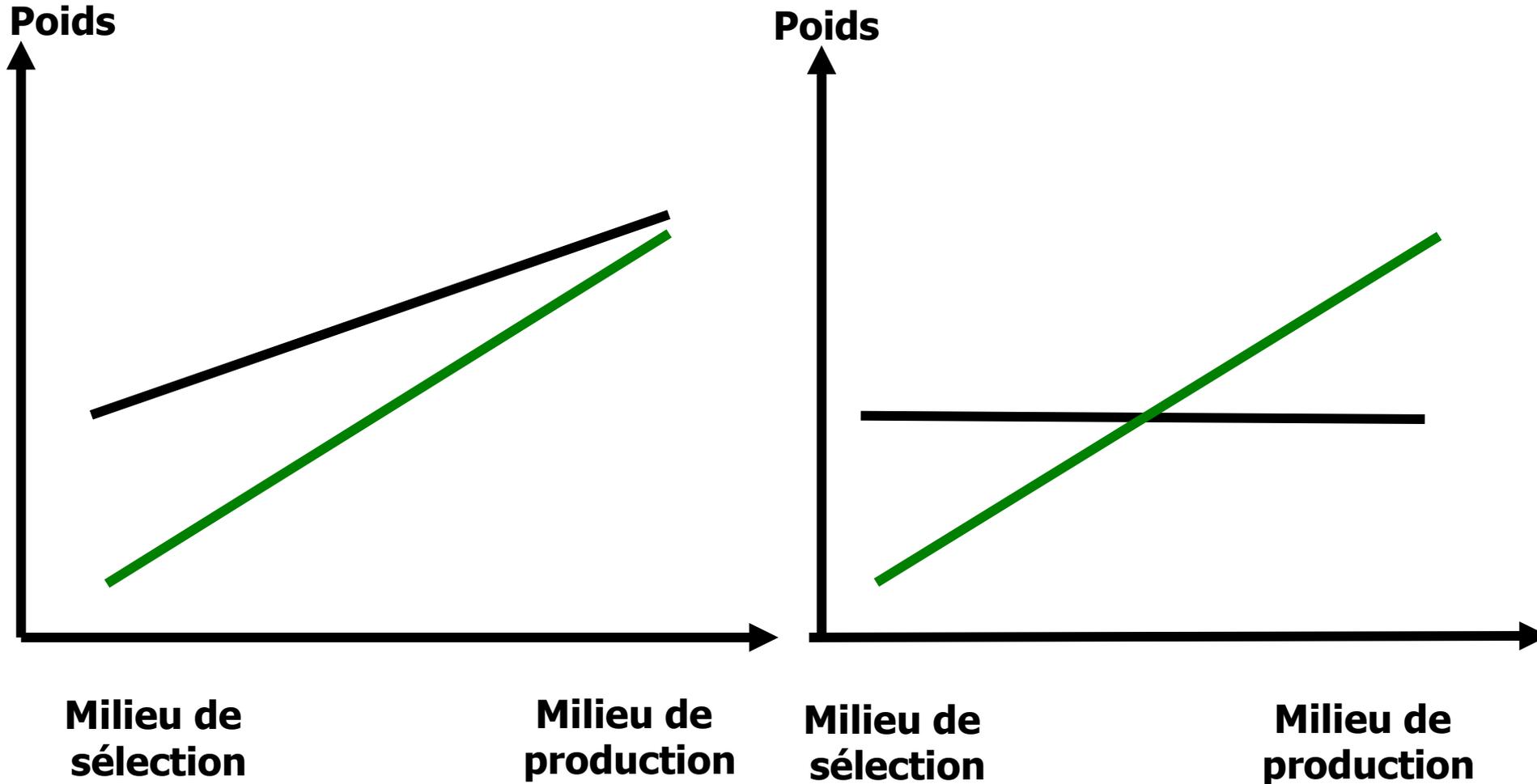
**Prédiction de l'hétérosis à partir des distances génétiques**

# Evolution des méthodes : interactions entre génotypes et milieu



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

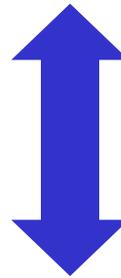
# Evolution des méthodes : interactions entre génotypes et milieu



# 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**

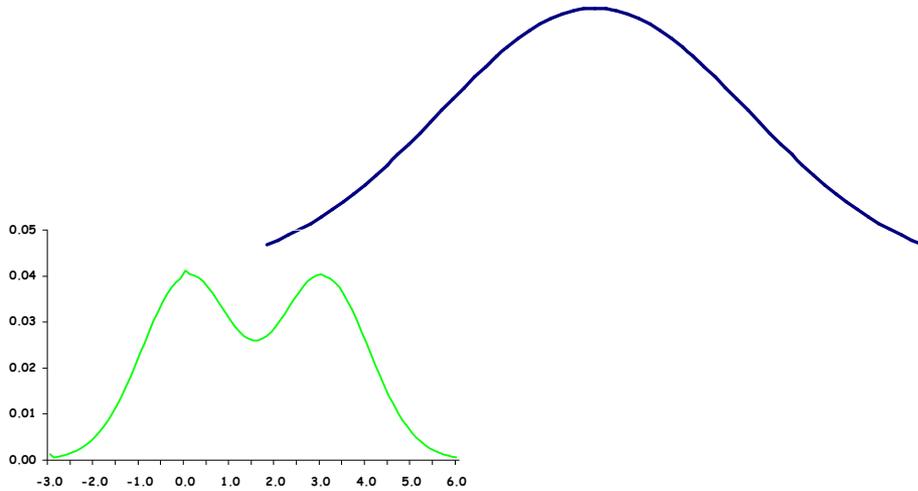
**Développement du modèle d'hérédité mixte**

**Sélection assistée par marqueurs**

**Sélection génomique**

# Evolution des méthodes : introduction (2)

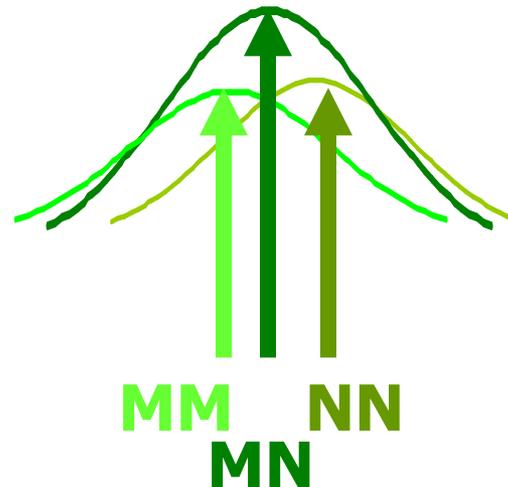
## Ecarts au modèle polygénique infinitésimal



**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 --- 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

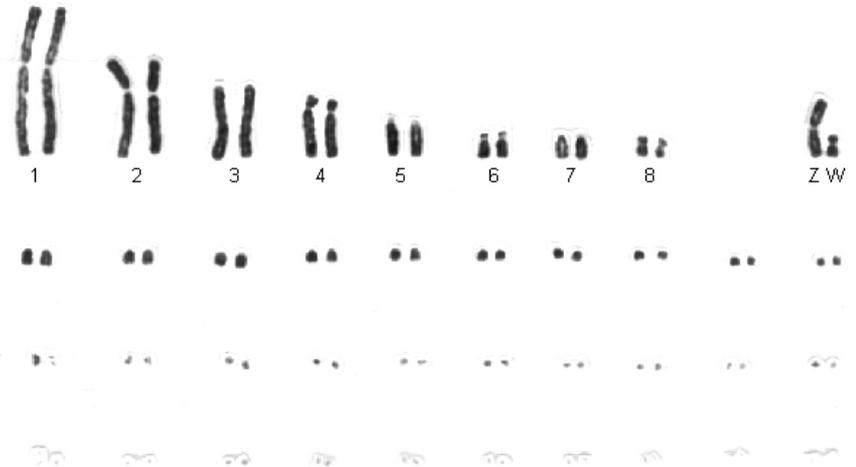
- 39 paires de chromosomes dont 30 microchromosomes
- Génome séquencé depuis 2004
- Puce à 600K disponible



1 2 3 4 5  
 6 7 8 9 10  
 11 12 13 14 15  
 16 17 18 19 20  
 21 22 23 24 25  
 26 27 28 29

(b)

x y

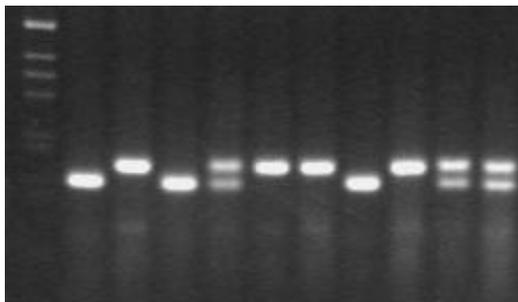


# Génotypage et construction d'une carte génétique

## 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
1/4	1/2	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)

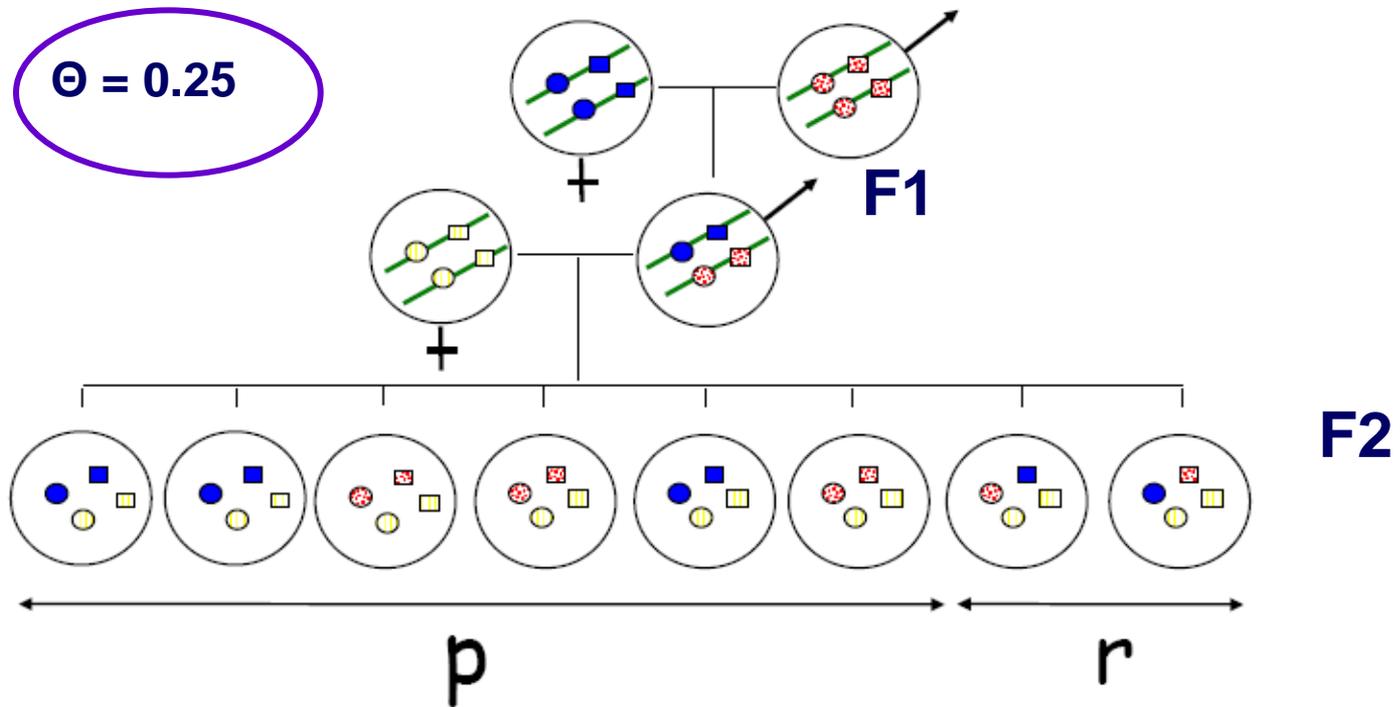
La distance physique couverte par 1 cM varie selon: l'espèce, la lignée, le croisement, le chromosome, et même la région chromosomique.

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

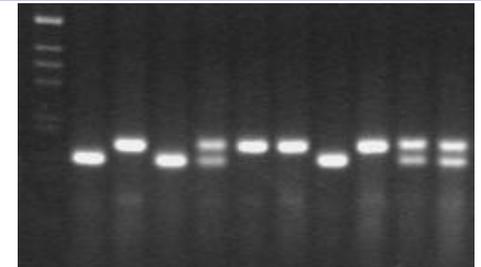
$$d = -1/2 \ln(1-2\theta)$$

# 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 :  
génétypage pour un marqueur microsatellite



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

recombinants ? recombinants ?

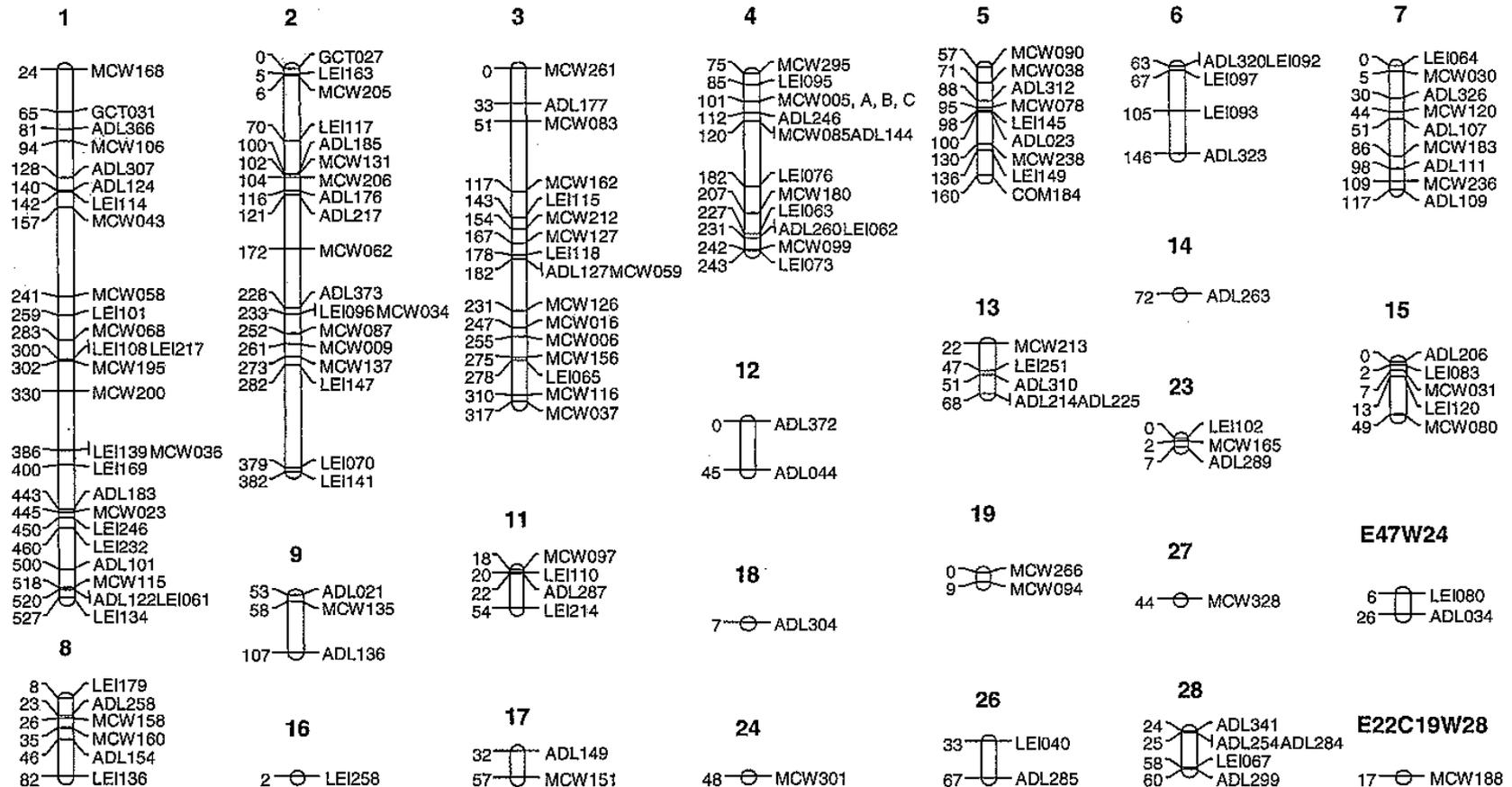
recombinants ?

- 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

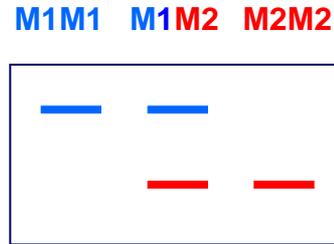
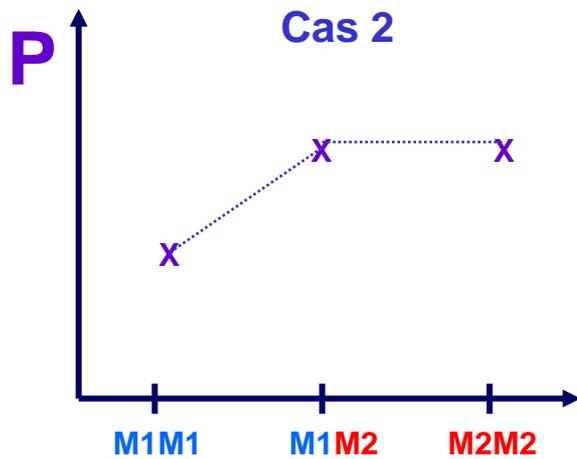
## Exemple de carte génétique



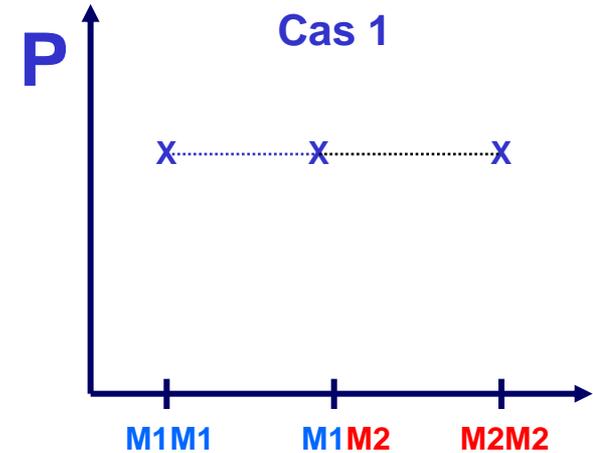
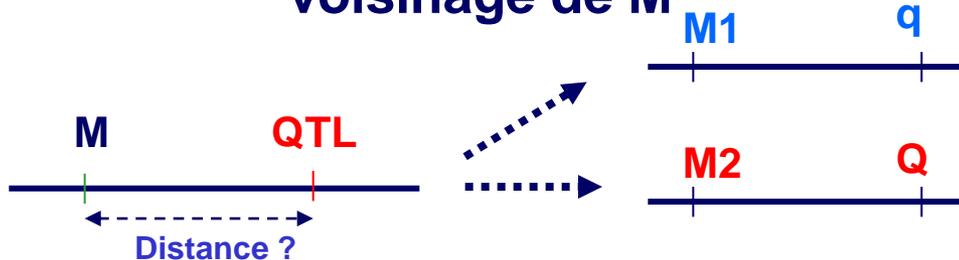
# Analyse marqueur par marqueur

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



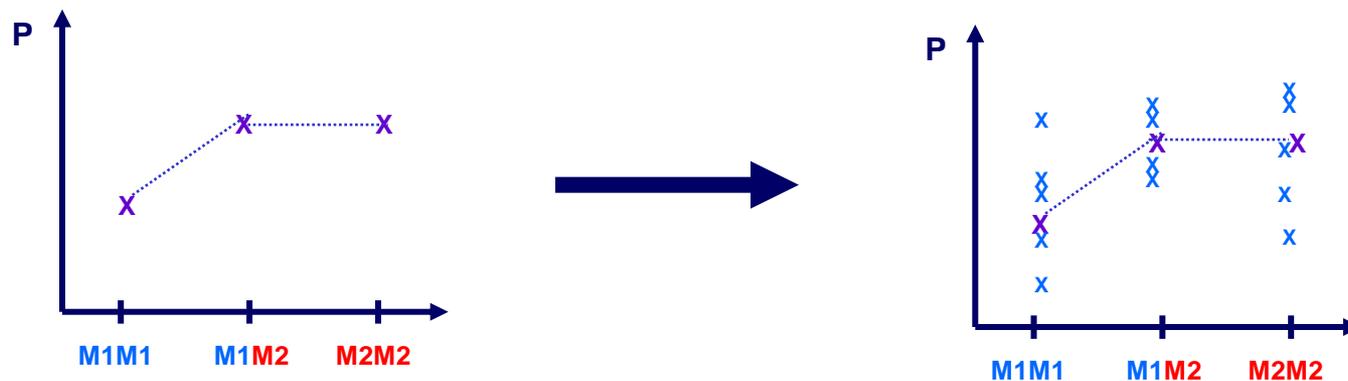
# Analyse marqueur par marqueur

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

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

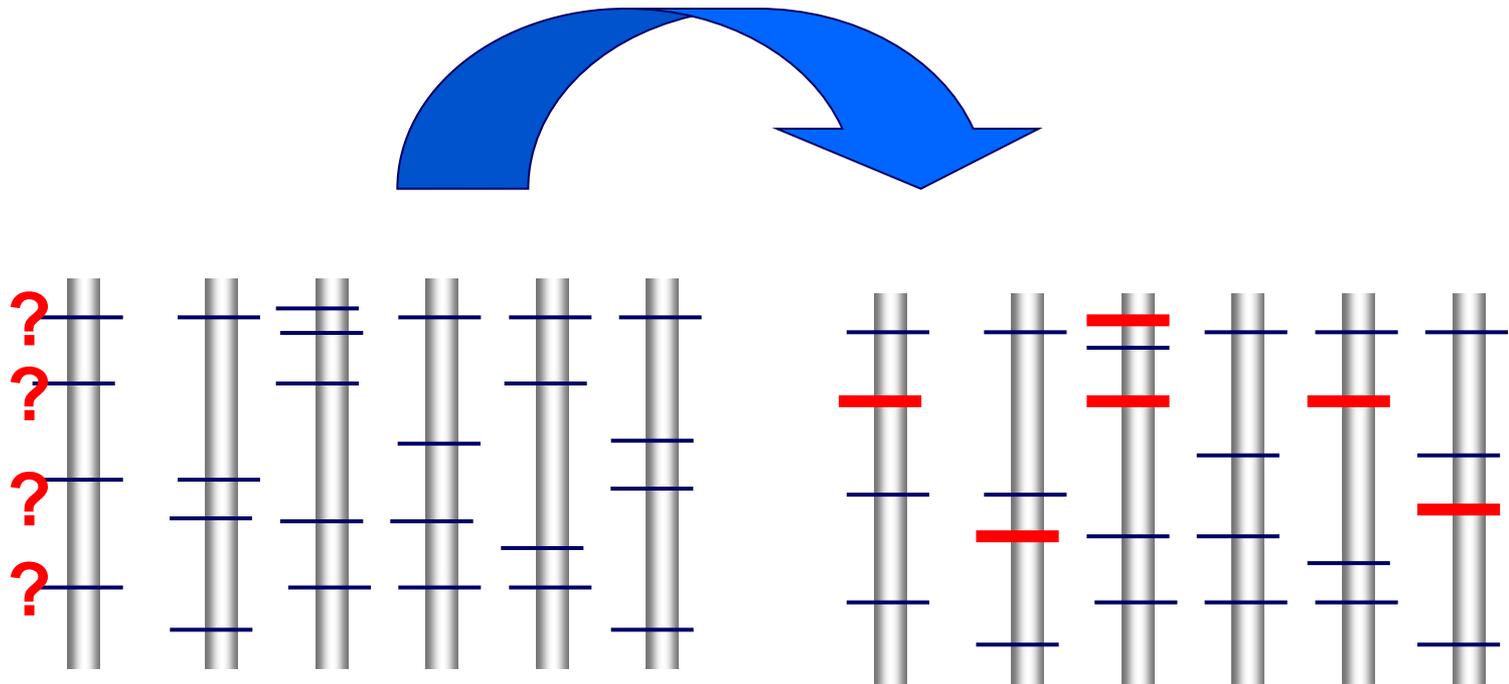
- Parfois, maximum de vraisemblance

## Pourquoi faut-il un test ?



# Analyse marqueur par marqueur

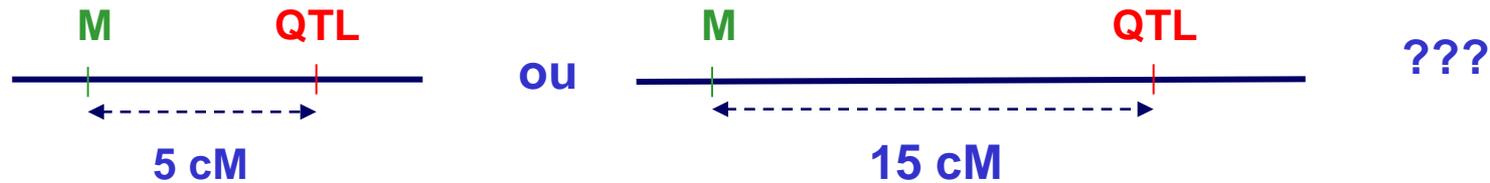
Avec cette méthode on peut effectuer un « scan » du génome:



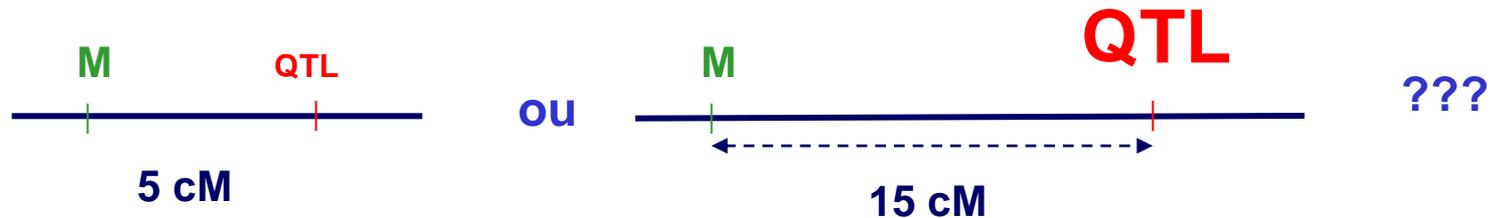
**Marqueurs  
associés à la**

# Analyse marqueur par marqueur: inconvenients

- 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).

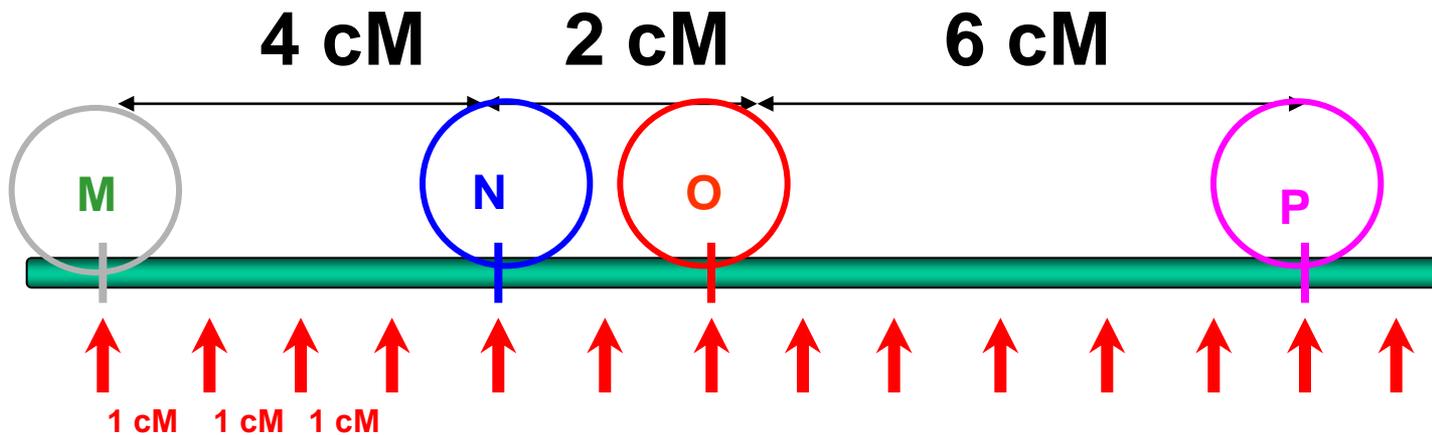
## Avantages

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.)

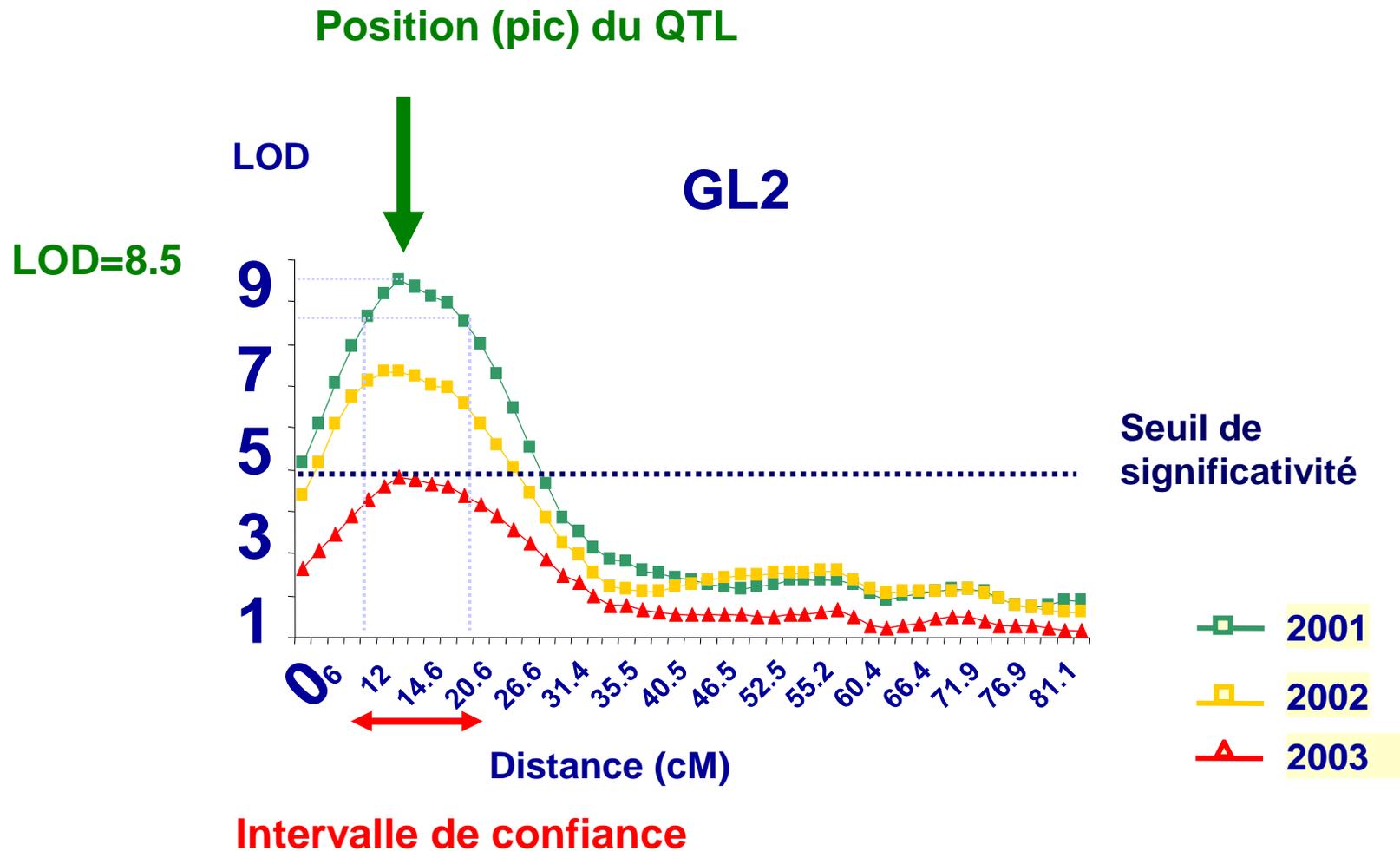
LODscore = 3 → l'hypothèse d'un QTL en ce point est 1000 fois plus vraisemblable que l'hypothèse qu'il n'y en a pas

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

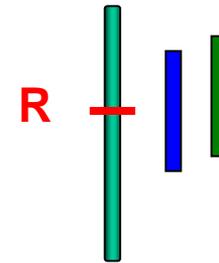
Exemple de résultat de détection de QTL sur un groupe de liaison



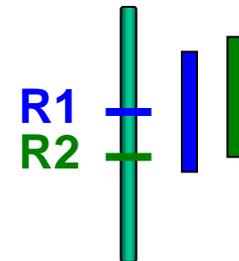
# Notion de co-localisation de QTL

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 !**

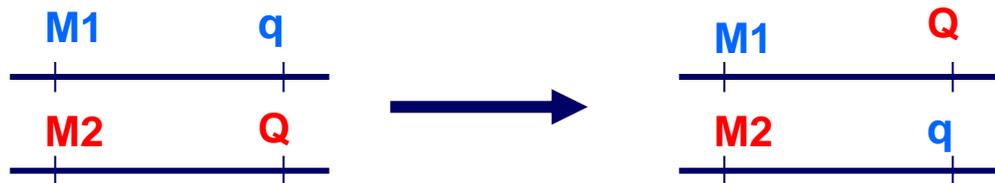
# Que faire des QTLs détectés ?

## 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.

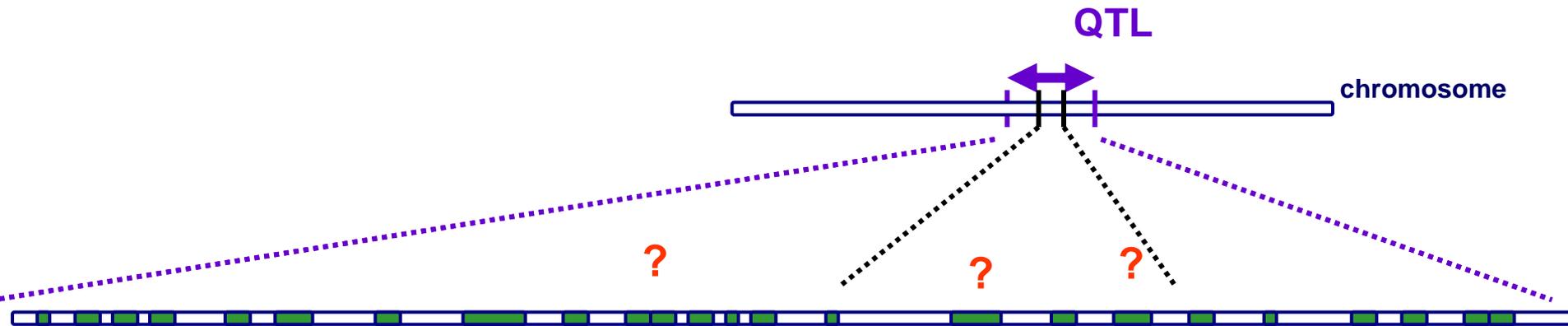
➔ Il faut vérifier que les QTL identifiés sont aussi présents dans les populations commerciales



# Que faire des QTLs détectés ?

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

Quels sont les gènes « cachés derrière les QTLs » ?

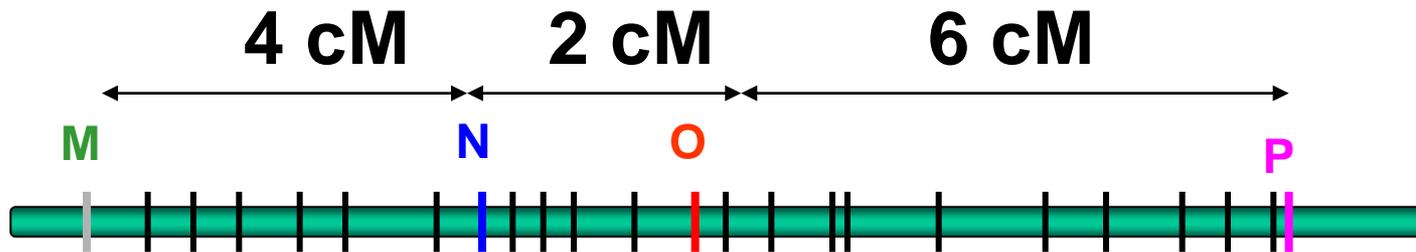


➡ Il y a trop de gènes dans l'intervalle de confiance du QTL! Lequel est le bon?

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

# Cartographie fine: méthode

## 1. Densifier la carte génétique en marqueurs

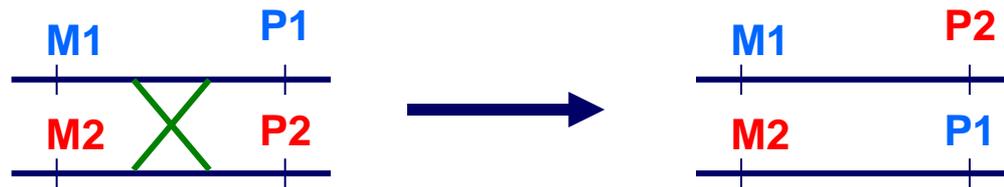


➡ On cible la région génomique (le QTL) qui nous intéresse particulièrement

# Cartographie fine: méthode

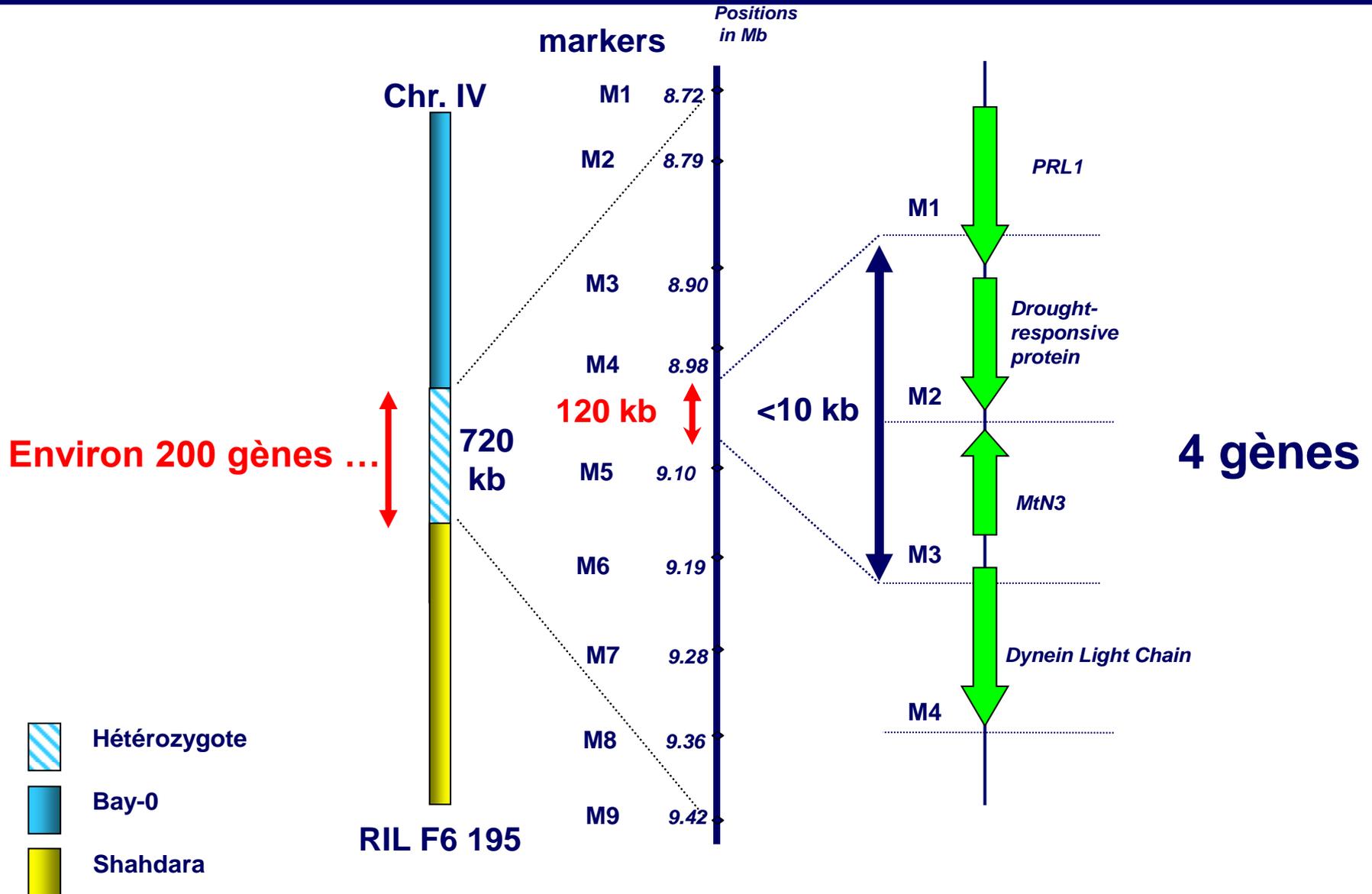
## 2. Etudier un plus grand nombre de recombinaisons génétiques dans la population étudiée

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



Concrètement : étudier des descendance 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:**

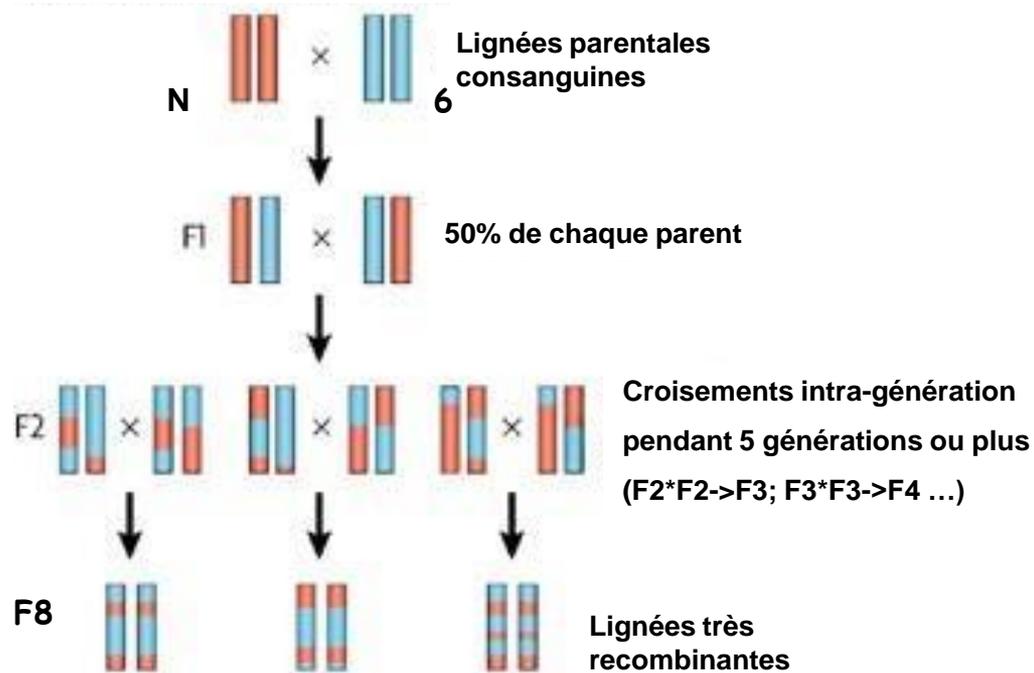
- **faciliter la sélection,**
- **tenter d'identifier les véritables gènes aux QTL.**

**Pour celà, il faut étudier une population cumulant un très grand nombre de recombinaisons génétiques;**

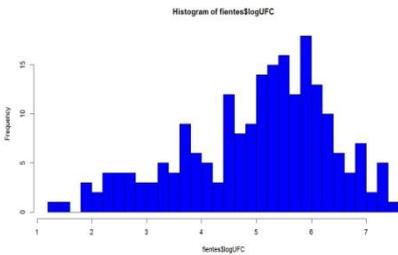
**deux méthodes souvent rencontrées:**

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

## Utilisation de lignées AIL: advanced intercross lines

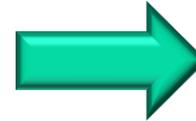


**250 animaux génotypés avec ... 57 000 SNP (puce)**



+

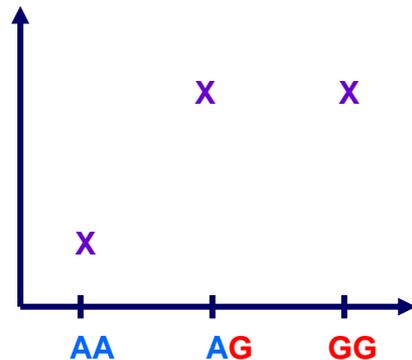
Animal 1	SNP1	G	G
Animal 1	SNP2	G	G
Animal 1	SNP3	G	G
Animal 1	SNP4	G	G
Animal 1	SNP5	G	G
Animal 1	SNP6	A	A
Animal 1	SNP7	G	G
Animal 2	SNP1	G	G
Animal 2	SNP2	A	G
Animal 2	SNP3	G	G
Animal 2	SNP4	A	A
Animal 2	SNP5	A	A
Animal 2	SNP6	A	A
Animal 2	SNP7	G	G
Animal 3	SNP1	A	A
Animal 3	SNP2	A	G
Animal 3	SNP3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



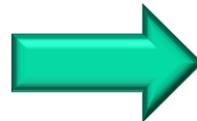
**plink**  
Analyse  
d'association

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

Log(cfu)



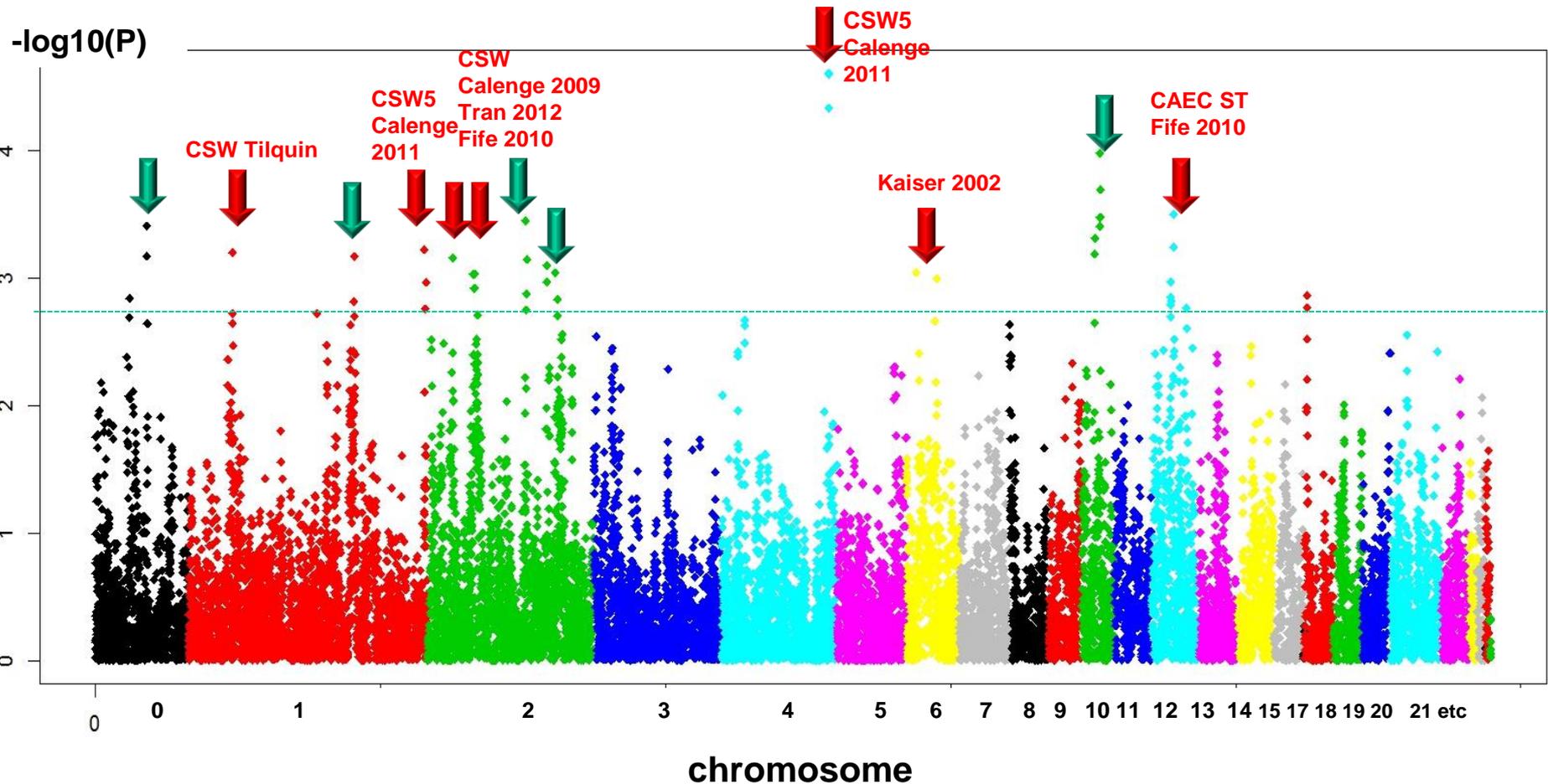
Ex: SNP1



**Test de Wald**

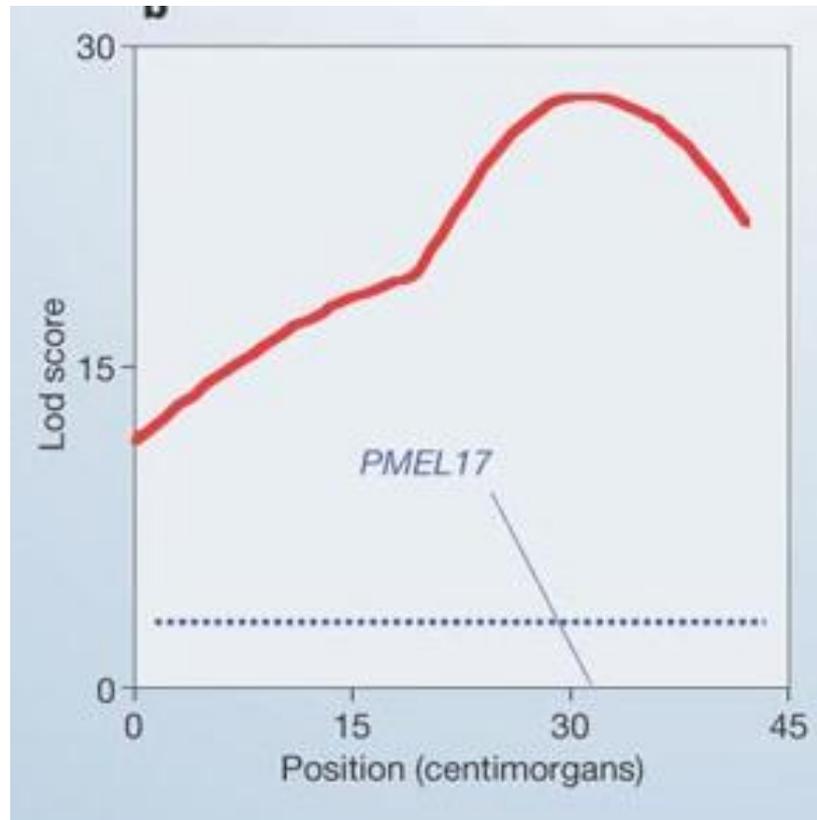
Variations alléliques de SNP1  
significativement associées aux  
variations du caractère ( $P < \text{seuil}$ )

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

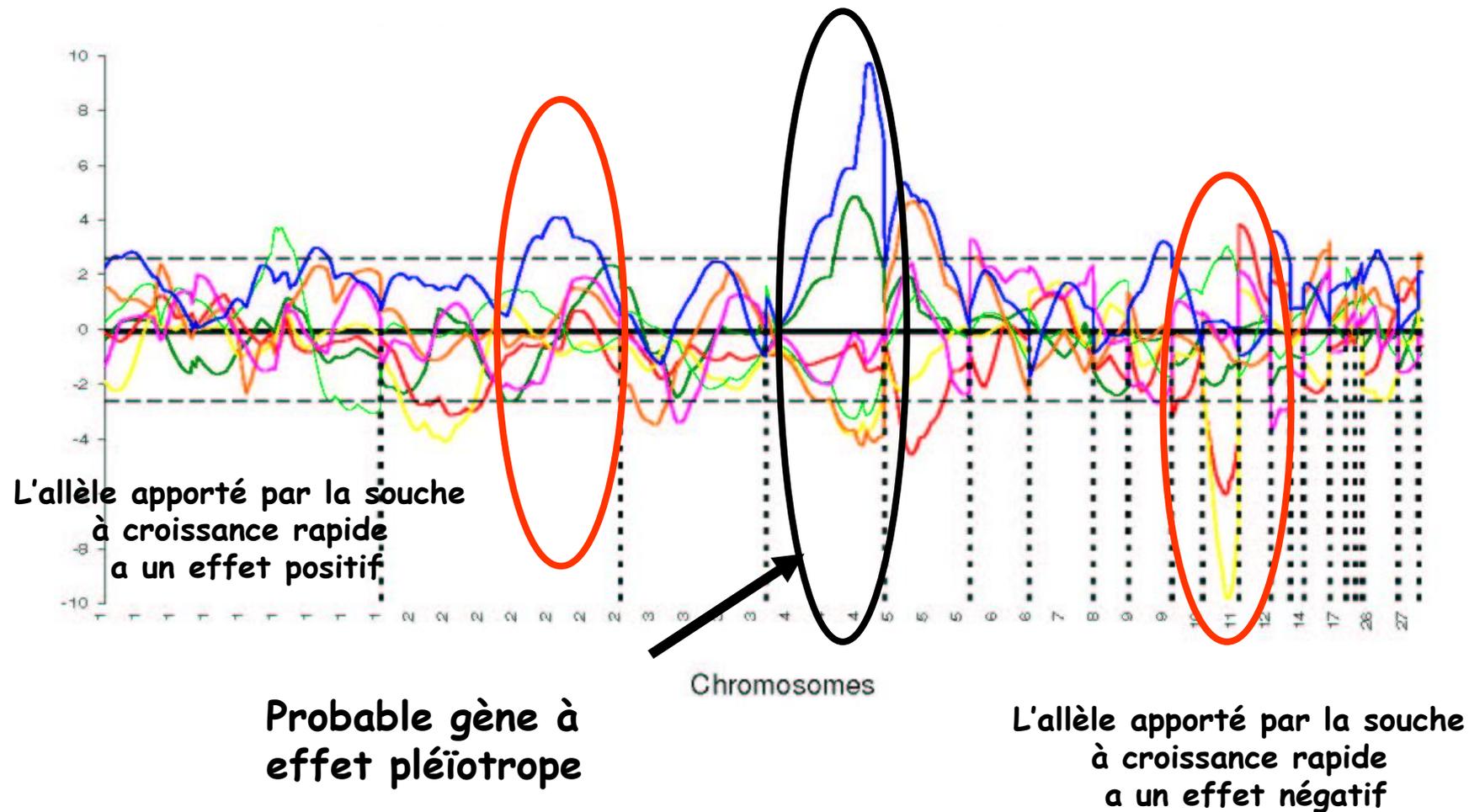


# Identification des gènes

## Génomique positionnelle (*recherche des zones en cause*)



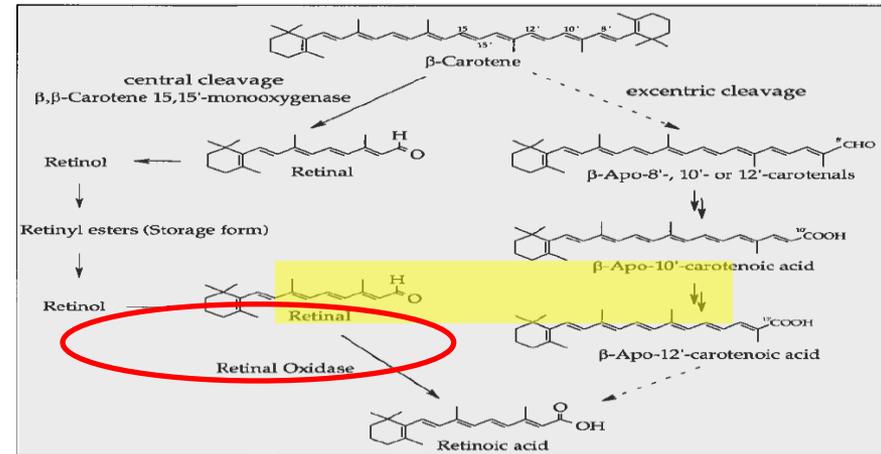
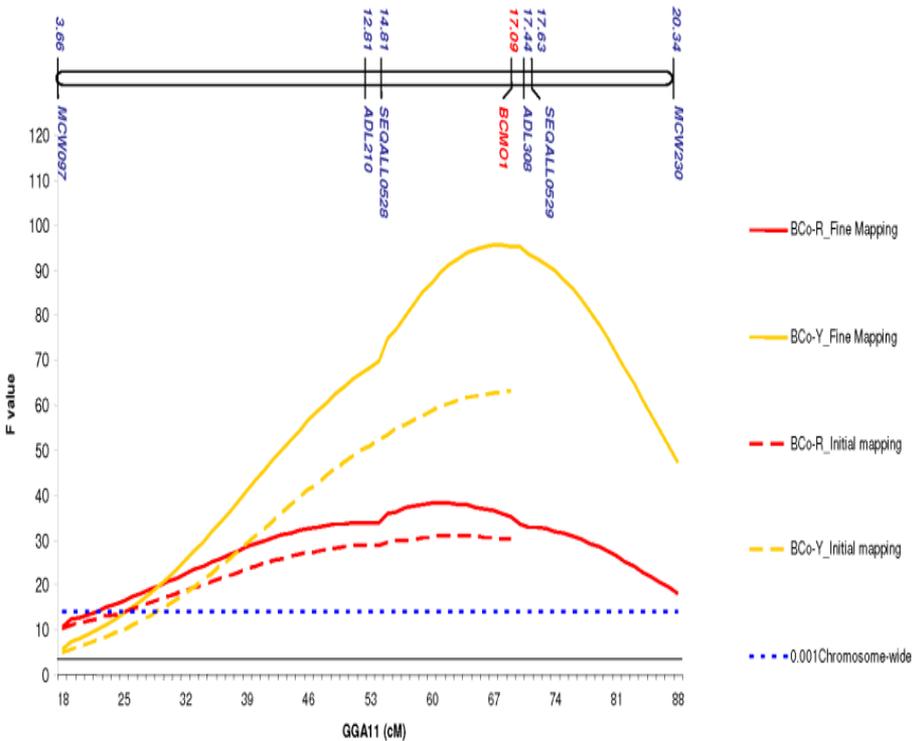
# Détection de QTL en pratique : effet du marqueur



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

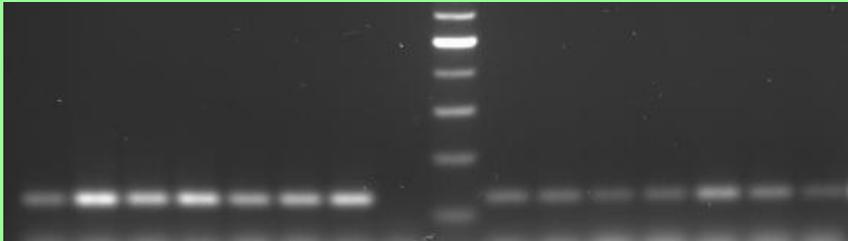
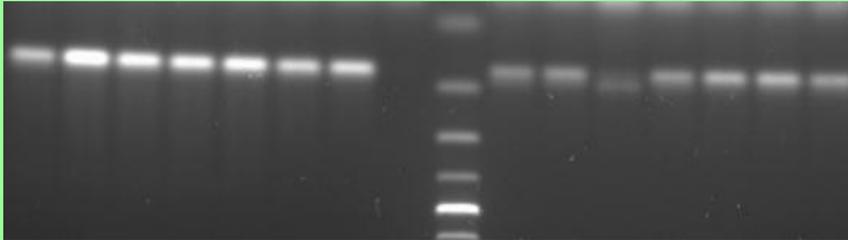
# Identification d'un marqueur génétique de qualité de la viande

## Identification par bioinformatique d'un gène candidat



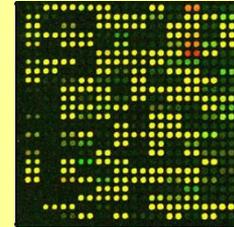
# Génomique expressionnelle

**Résistantes Sensibles**



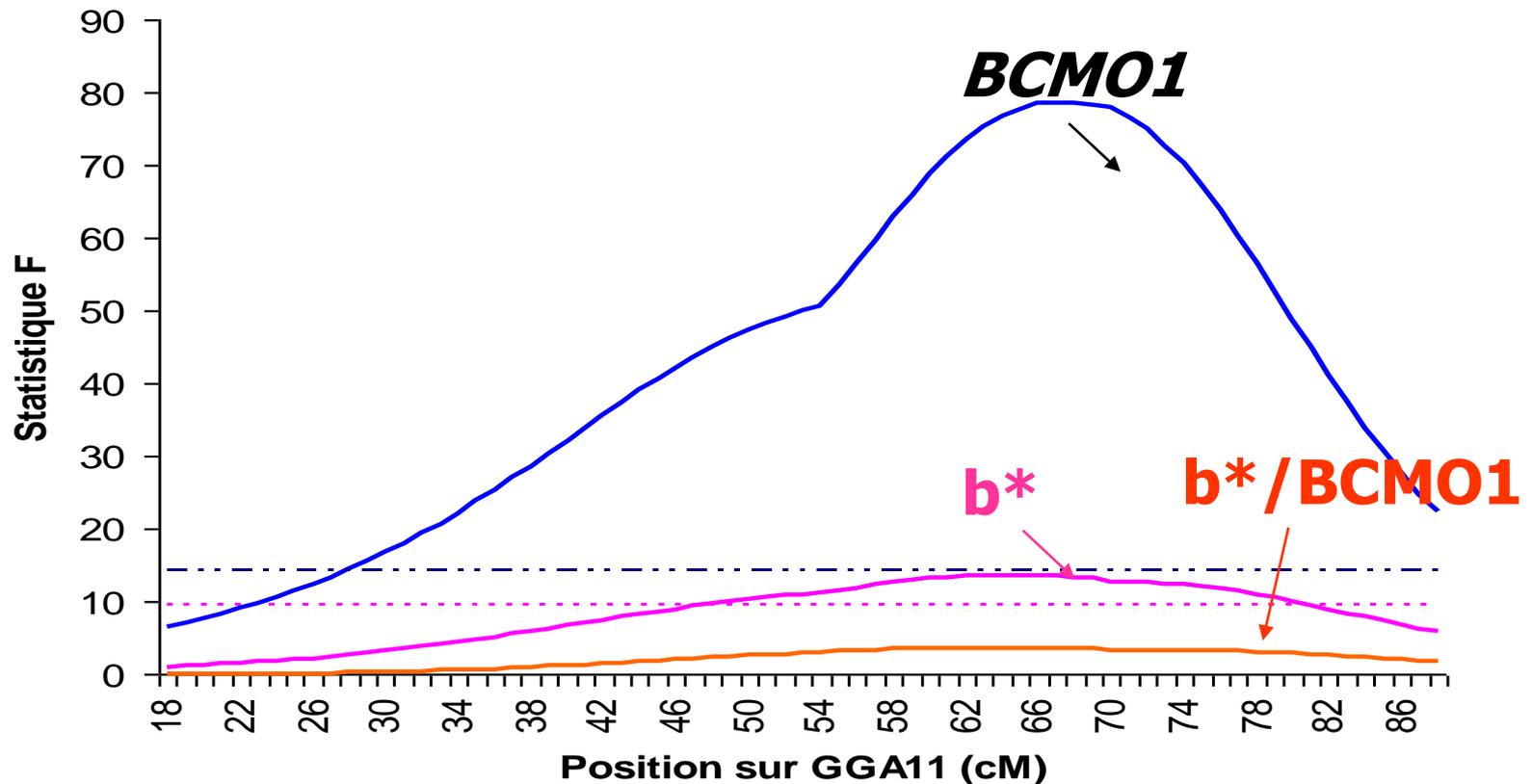
**e-QTL**

**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**



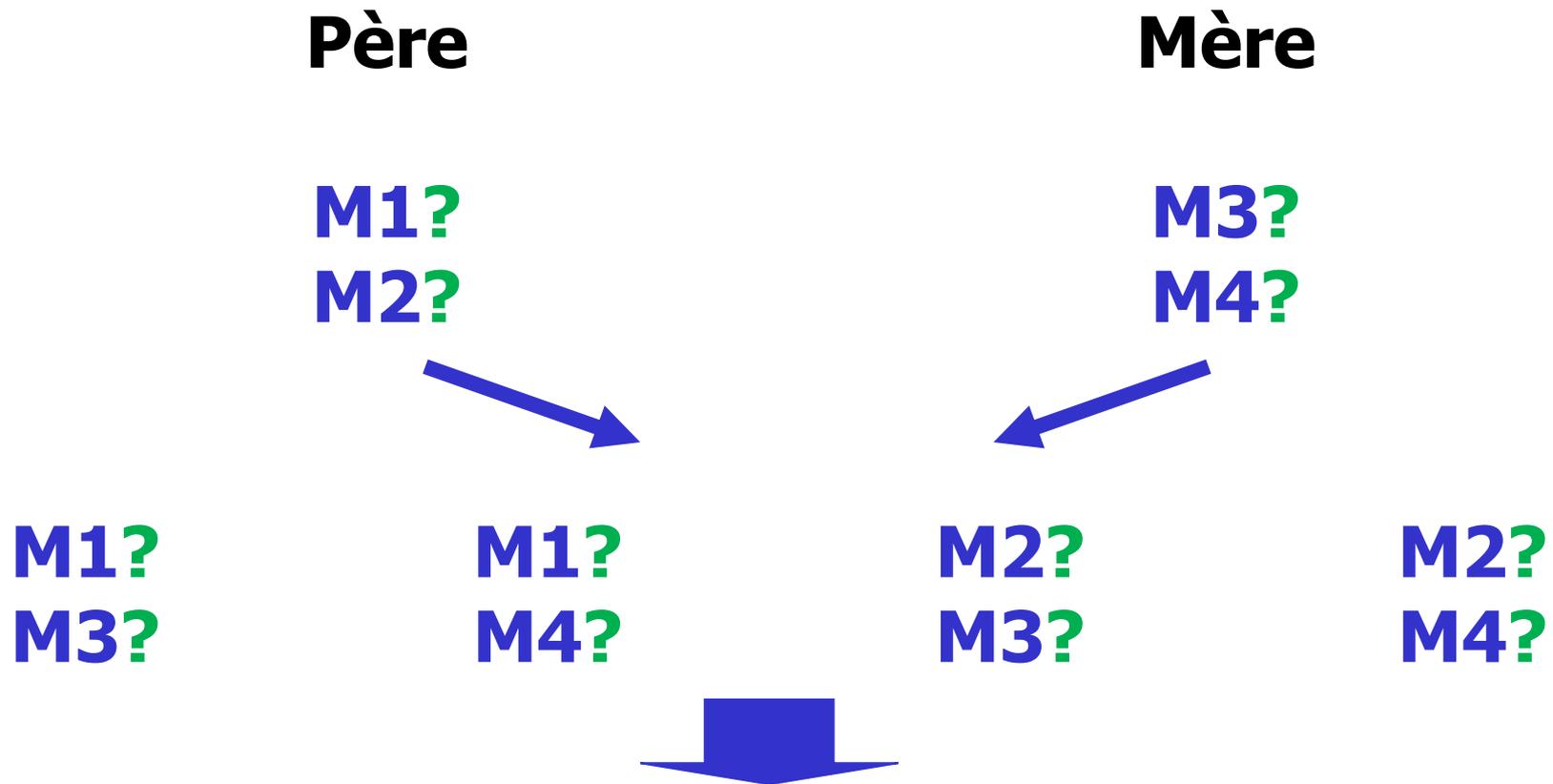
**M1R**  
**M4S**

**M2S**  
**M3R**



**... en l'absence de recombinaison**

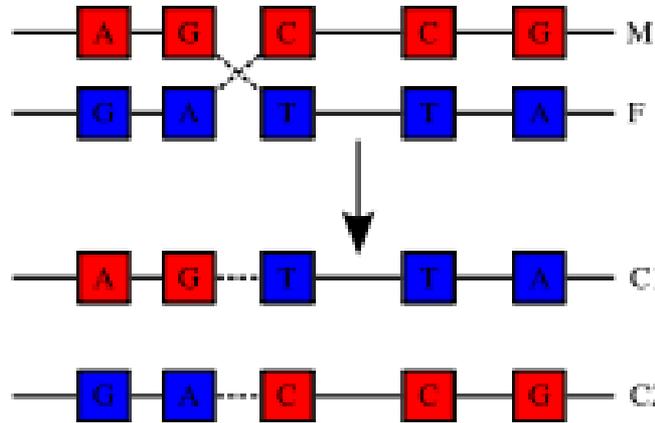
# Principe de la sélection assistée par marqueur (2)



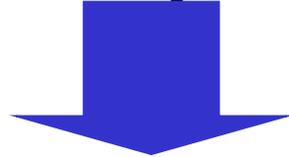
**Nécessité de préciser la « phase »  
sauf dans le cas de déséquilibre de liaison  
Intérêt d'identifier la mutation causale  
M1=R et M2=S**

# Taux de recombinaison (R%)

## R% d'erreur dues aux recombinaisons



**Nécessité de vérifier phase régulièrement**



**Sélection d'une partie de génome (distance R)**

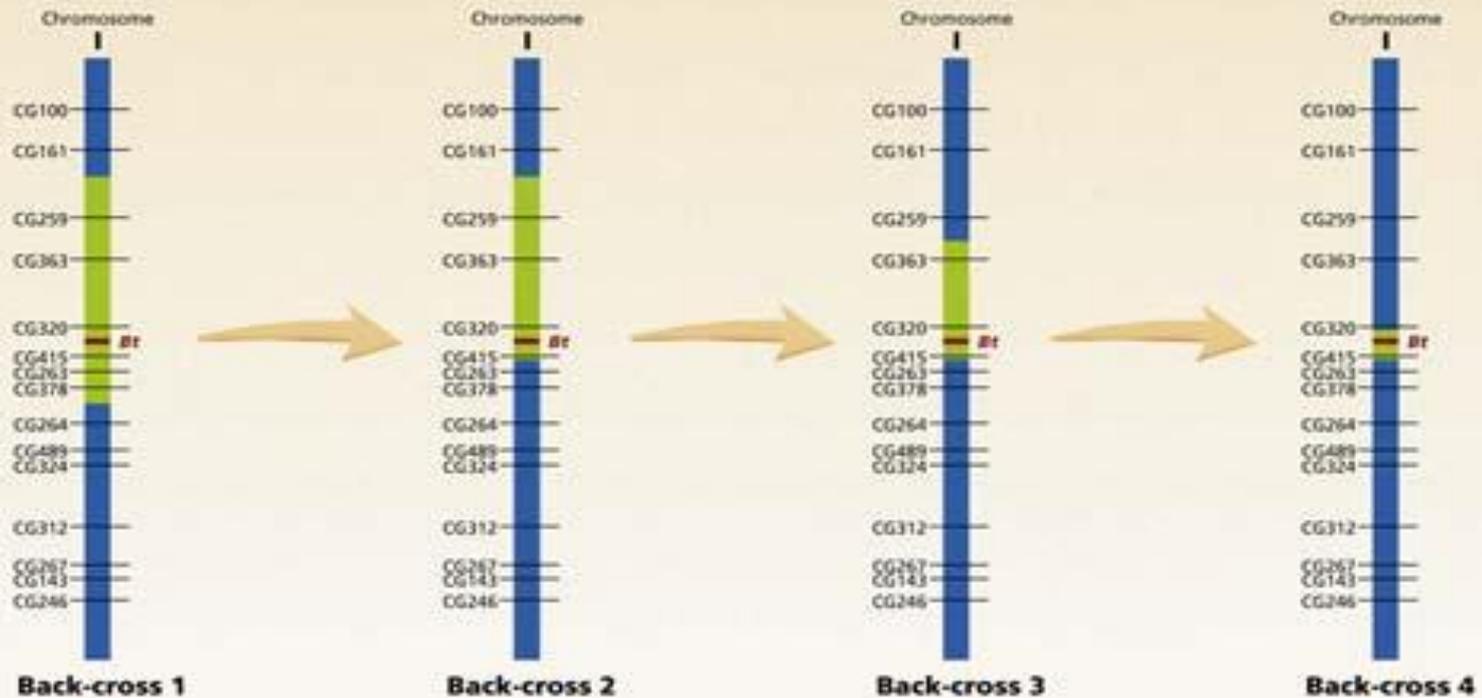
**Intérêt d'identifier la mutation causale**

$$M1=R$$

$$M2=S$$

# Exemple de sélection assistée par marqueur chez le maïs

Exemple de l'introggression 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

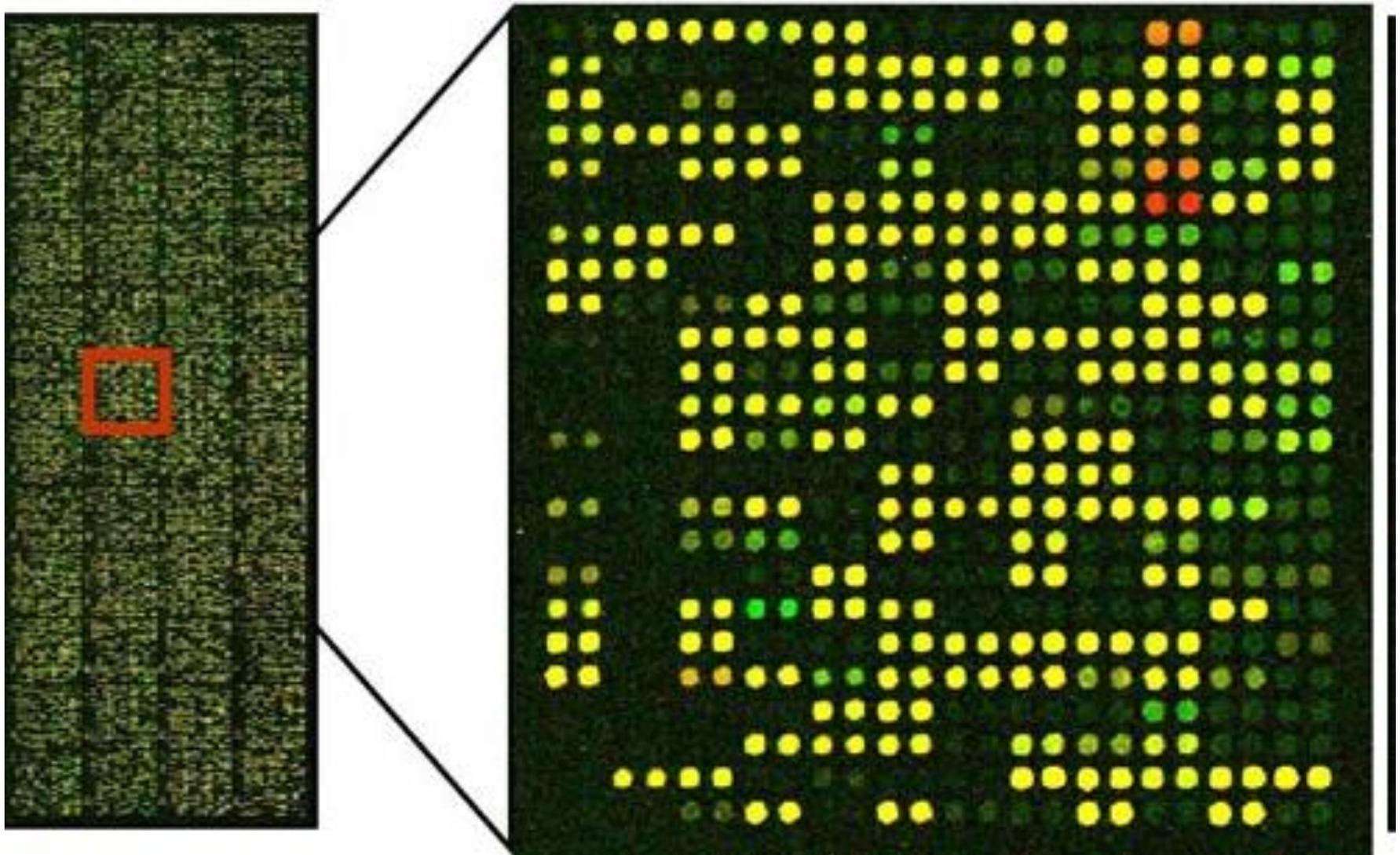


600000 marqueurs (poule), 1000000 bovins



1 marqueur toutes les 0.5 kb

# Puces à ADN



# Sélection génomique ou SAM ?

## Localiser les QTL

... les + gros

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

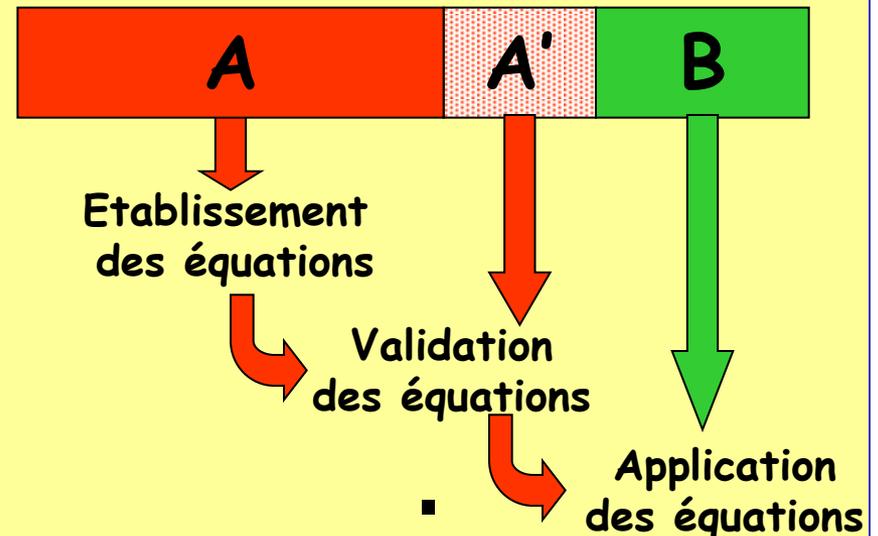
Programme Cartofine



=> 30 QTL / caractère

## Rechercher sur l'ensemble des QTL

Purement statistique  
(Relation entre SSNP et  
caractère)



# Quel gain attendre de la Sélection génomique ?

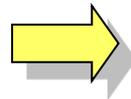
## Caractères étudiés

- 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 €

**Mais diffusion du progrès très large**

- 1 coq = 84000 poulets (petits-fils)

**Rapidité de reproduction**

- Gain limité sur l'intervalle de reproduction

**Mais gain réel en poule pondeuse**