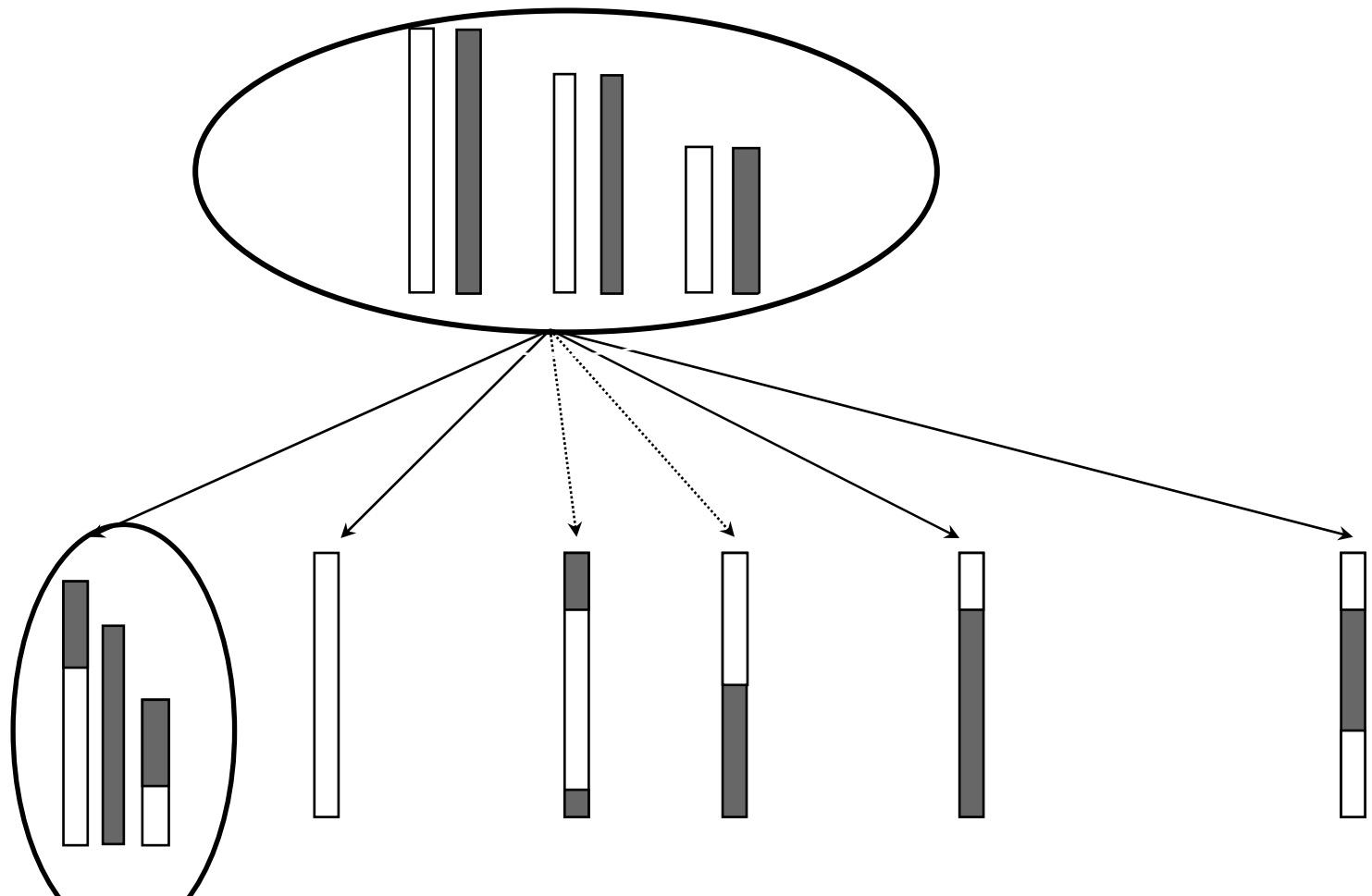


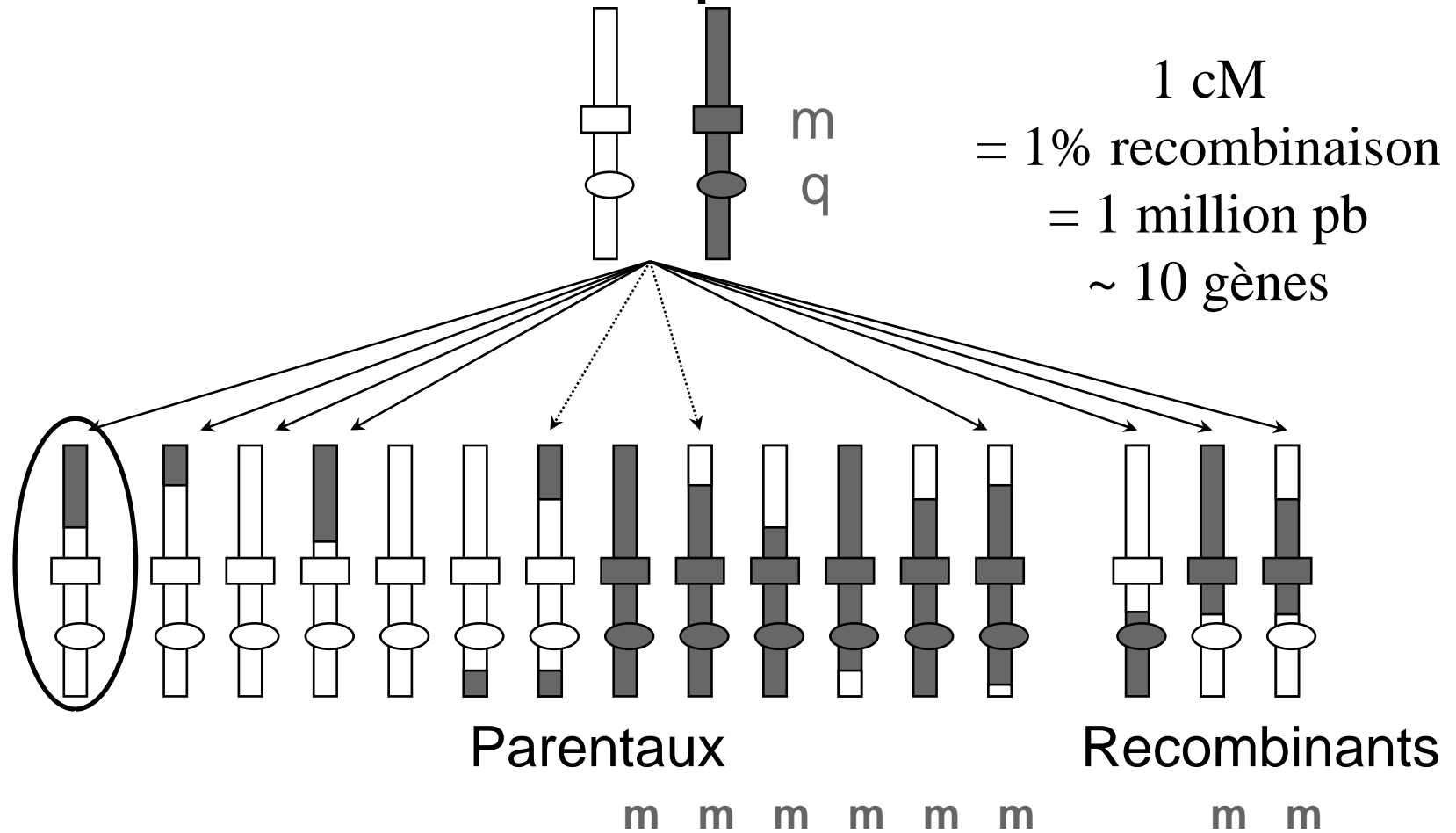
Sélection assistée par marqueurs

*Didier BOICHARD, François GUILLAUME,
Joaquim TARRES, Aurélia BAUR, André EGGEN,
Tom DRUET, Sébastien FRITZ*

Transmission des gènes entre générations



Association marqueur - QTL



Propriétés des marqueurs

- Le marqueur est « loin » du gène :
 - Recombinaisons assez fréquentes
 - Association intra famille uniquement
 - Sélection intra famille
- Le marqueur est très proche du gène
 - Recombinaisons rares
 - Association générale à l'échelle de la population
 - Déséquilibre de liaison populationnel
 - Sélection à l'échelle de la population

Evolution des marqueurs

- Jusqu'à récemment :
 - Quelques centaines de marqueurs microsatellites
 - Statistiquement, plusieurs cM entre le QTL et les marqueurs les plus proches
- Actuellement
 - Des dizaines de milliers de marqueurs SNP
 - Des marqueurs à proximité immédiate du QTL
 - ⇒ Cartographie fine des QTL
 - ⇒ Evolution des dispositifs de cartographie
 - ⇒ SAM de nouvelle génération

L'état de l'art : Les puces à SNP

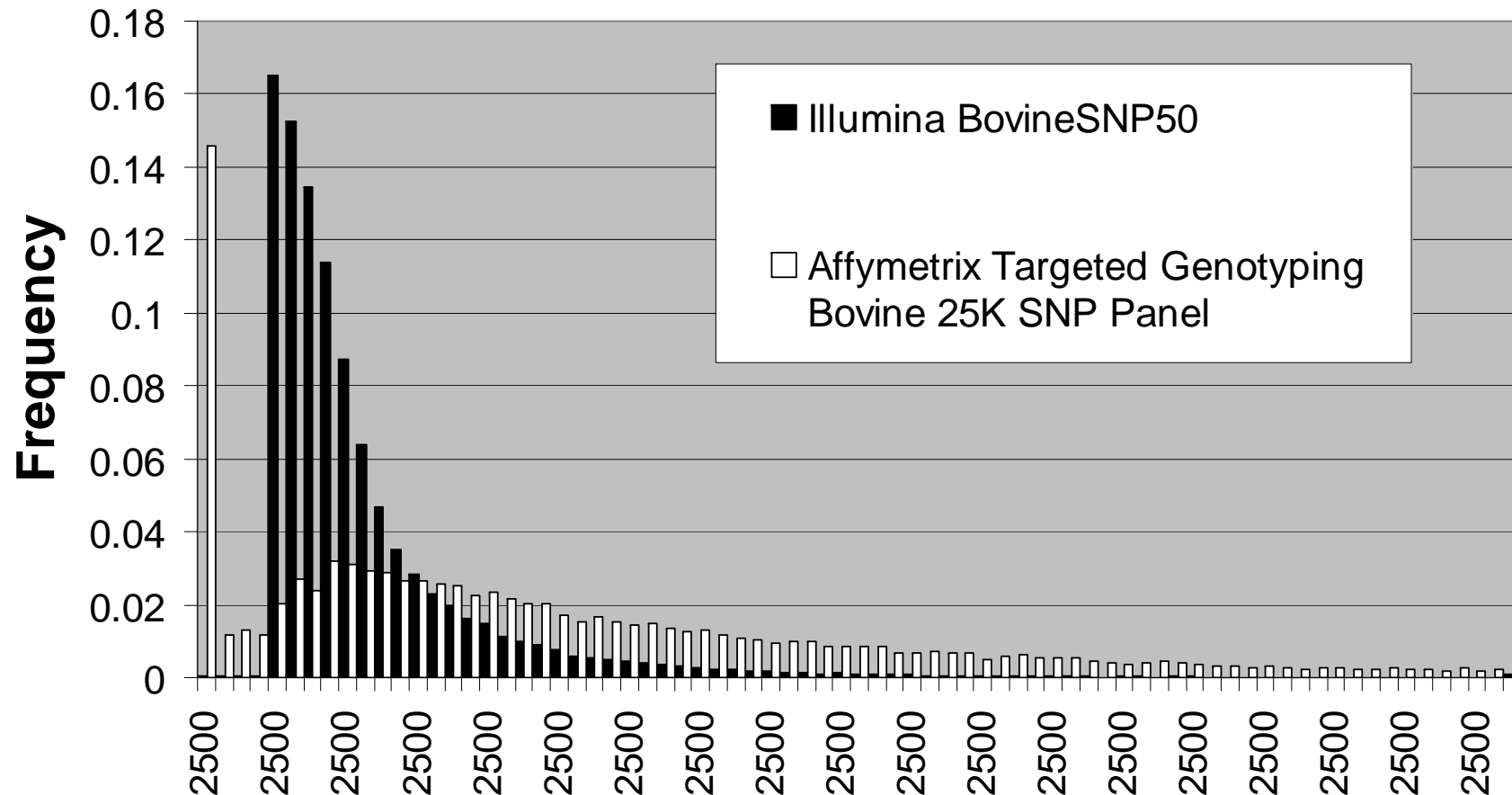
-



La puce SNP Illumina bovine

- 54 000 SNP répartis de façon homogène sur l'ensemble du génome bovin
- A un coût très raisonnable

Distribution des intervalles entre SNP



**Des SNP
suffisamment
polymorphes
pour être
informatifs
dans
différentes
races**

Agenae 24 novembre 2008

9

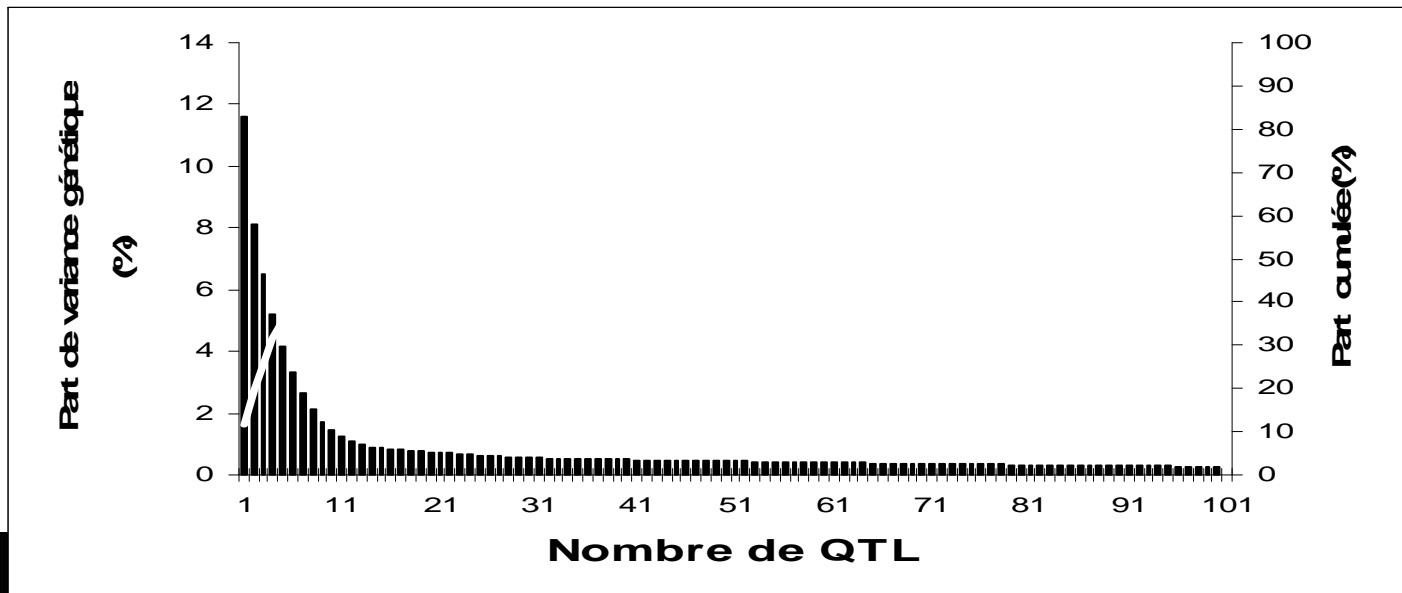
ALIMENTATION
AGRICULTURE
ENVIRONNEMENT

Puces commerciales disponibles

- Homme : 1 million et 384k
 - Bovin : Affymetrix 10k en 2005, Illumina 54k en 2007, plus forte densité en préparation
 - Cheval, Mouton, Porc : 50-60k
 - Poule, Souris prochainement...
- Prix catalogue : 200-250 euros, grosses remises sur volume

Le déterminisme génétique des caractères

- distribution « en L »
 - Peu de gènes à gros effet
 - Plusieurs gènes à effet intermédiaire (qq % V_g)
 - Beaucoup de gènes à petit effet



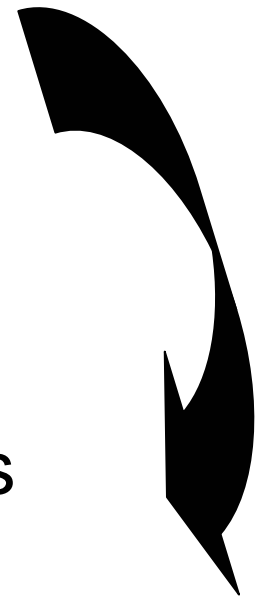
Sélection assistée par marqueurs

Un constat : on connaît très peu de mutations causales

- Sélection sur les principaux QTL (1 à quelques dizaines)
- Les QTL sont localisés, mais non identifiés
- On sélectionne sur des marqueurs proches
- Mais on ne sélectionne pas le reste du génome
- SAM1 et SAM2 (marqueurs très proches, DL)

Comment ça marche ?

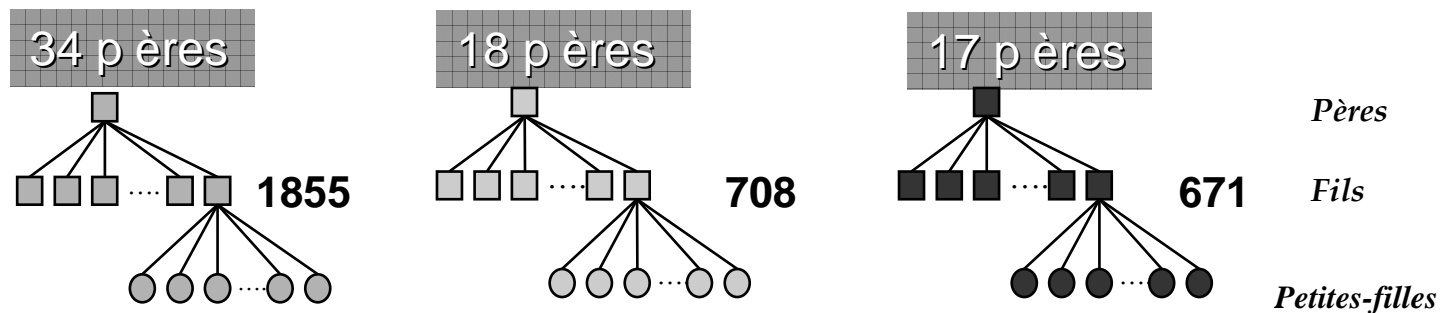
- Population de référence :
 - Population avec phénotypes et génotypes
 - Estimation des effets des marqueurs
 - L'efficacité dépend de la taille !
- Population des candidats à la sélection
 - Génotypes
 - Prédiction de la valeur à partir des effets estimés



Apports de la SAM par rapport à la sélection classique

- Ne nécessite pas de phénotype chez le candidat (caractères non mesurables, invasifs, tardifs...)
- Efficace même si h^2 basse, si les effets sont bien estimés
- Progrès mieux équilibré sur les différents caractères de l'objectif de sélection
- Estimation précoce => diminution des coûts, diminution de l'intervalle de génération, augmentation de l'intensité de sélection
- Permet de prendre en compte des caractères nouveaux

Le programme ANR Cartofine



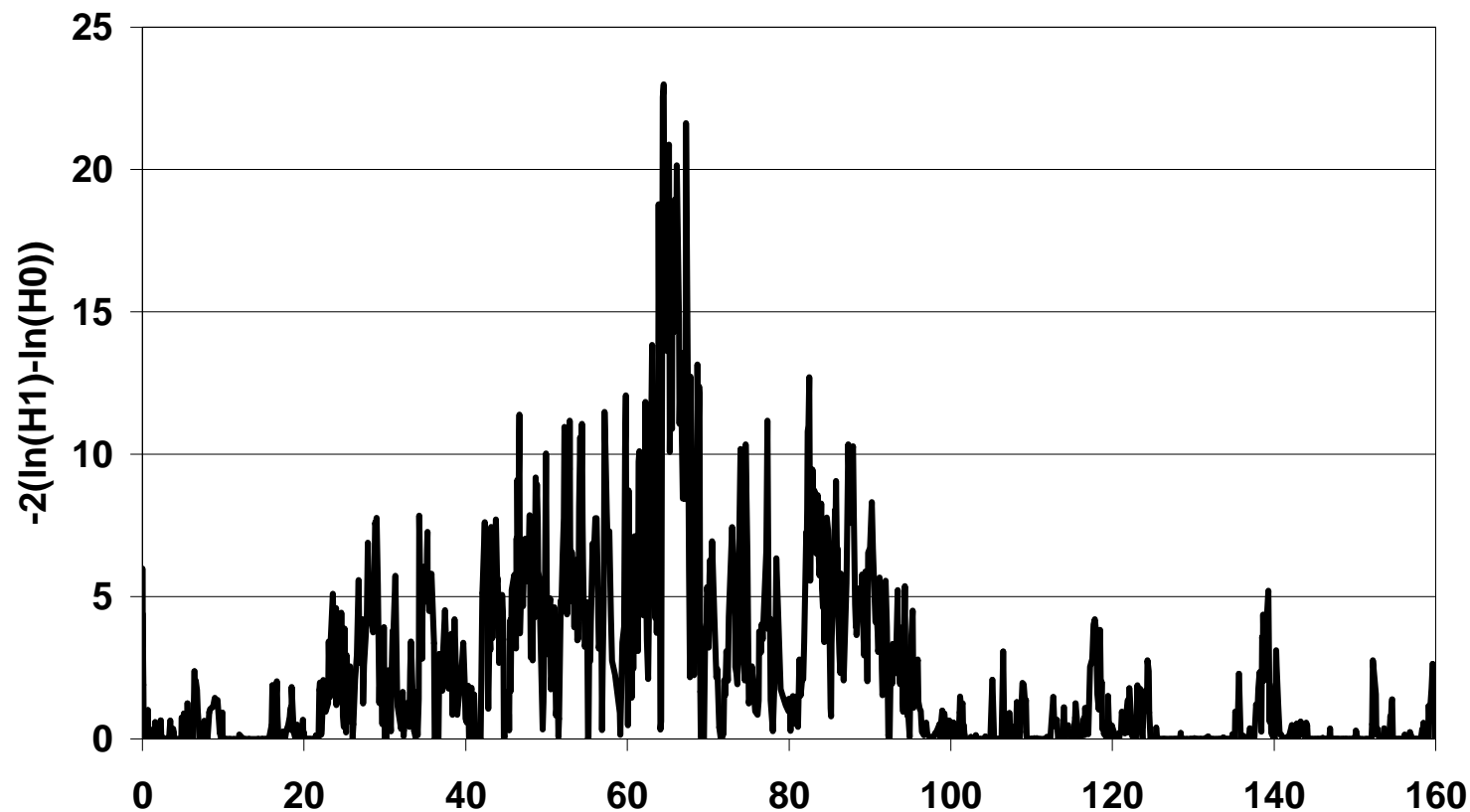
- ~3200 taureaux génotypés avec la puce 54k SNP
- testage sur descendance (100 filles avec phénotype)
- 25 caractères : production et composition du lait, fertilité, résistance aux mammites, facilité de naissance-mortinatalité, vitesse de traite, morphologie mamelle, corps, membres, ...

Analyse LDLA (Meuwissen et al, 2000)

- Linkage Disequilibrium and Linkage Analysis
- Linkage analysis = analyse de liaison intra famille (de père)
=> puissance, robustesse, mais localisation peu précise
- LD analysis = analyse d'association, utilisant toute l'information (surtout maternelle)
=> puissance, manque de robustesse, mais localisation très précise
- LDLA combine les deux approches, assurant robustesse et précision de localisation

Résultats

Un exemple de profil : Lait, chrom 1, race Montbéliarde



Bilan des résultats

- Plusieurs dizaines de QTL détectés par caractère
- Holstein : 342 QTL,
Normande : 282 QTL,
Montbéliarde : 301 QTL
(dont environ 10% faux positifs...)
- Une localisation très fine (souvent IC < 1-2 cM)
- Plus de 50% de part de variance génétique expliqués par caractère

Mise en place de la SAM de 2ème génération

- SAM de seconde génération, basée sur des SNP et une cartographie fine des QTL
- Prédiction précoce de la valeur des jeunes reproducteurs potentiels, à partir de leur génotype aux marqueurs
- 10 000 animaux génotypés par an (Labogena)
- Méthode actuelle de prédiction (octobre 2008) : BLUP monocaractère, multiQTL (jusqu'à 25), avec DL entre fondateurs, avec des haplotypes de 6 à 10 marqueurs et clustering

$$g_i = u_i + \sum_k (q_{ik1} + q_{ik2})$$

- Comparaison avec la sélection génomique courant 2009

Méthode

- Population : génotypés + 2 générations d'ancêtres
- Phénotype = sous produit de l'évaluation génétique polygénique (DYD et YD)

$$g_i = u_i + \sum_k (q_{ik1} + q_{ik2})$$

- valeur polygénique, $\text{var}(u) = A \sigma_g^2$
- Valeur qtl : $\text{var}(q) = G \sigma_q^2$
- G constitué des probabilités IBD au QTL, conditionnellement à l'haplotype de 6 à 10 marqueurs (Meuwissen et al, 2000)
- Nécessite la reconstruction préalable des phases
 $m1 \ m2 \ n1 \ n2 \Rightarrow (m1 \ n1) \ (m2 \ n2) \ \text{ou} \ (m1 \ n2) \ (m2 \ n1)$
- Clustering : regroupement des haplotypes sur la base de leur proba IBD

Méthode (exemple pour 2 QTL q_1 et q_2)

$$y = 1'\mu + X_1 q_1 + X_2 q_2 + Z u + e,$$

$$\text{var}(q_1) = G_1 \sigma_{q1}^2, \text{var}(q_2) = G_2 \sigma_{q2}^2, \text{var}(u) = A \sigma_g^2, \text{var}(e) = W^{-1} \sigma_e^2$$

NB : réduction de q et G , après clustering

$$\begin{bmatrix} 1'W1 & 1'WX_1 & 1'WX_1 & 1'WZ \\ X_1'W1 & X_1'WX_1 + G_1^{-1}\lambda_1 & X_1'WX_2 & X_1'WZ \\ X_2'W1 & X_2'WX_1 & X_2'WX_2 + G_2^{-1}\lambda_2 & X_2'WZ \\ Z'W1 & Z'WX_1 & Z'WX_2 & Z'WZ + A^{-1}\lambda \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{\mu} \\ \hat{q}_1 \\ \hat{q}_2 \\ \hat{u} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1'Wy \\ X_1'Wy \\ X_2'Wy \\ Z'Wy \end{bmatrix}$$

Précision de g déduite de l'inverse de 

Validation de la SAM2

~900 Candidats mis au testage, recevant leurs premières estimations de valeur sur descendance en 2008

Prédiction de leur valeur sans leur phénotype

Comparaison * Descendance vs Ascendance
 * Descendance vs SAM2

Lait prim'Holstein

Cas polygénique

Corrélation = 0.40 $CD_{2004} < 0,30$

Lait prim'Holstein

Cas SAM2

Corrélation = 0.64 $CD_{2004} > 0,50$

Agénæ 24 novembre 2008

24

ALIMENTATION
AGRICULTURE
ENVIRONNEMENT

TP prim'Holstein

Cas polygénique

Corrélation = 0,52 $CD_{2004} \sim 0,35$

Agénæ 24 novembre 2008

25

ALIMENTATION
AGRICULTURE
ENVIRONNEMENT

TP prim'Holstein

Cas SAM2

Corrélation = 0,77 $CD_{2004} > 0,70$

Agénæ 24 novembre 2008

26

ALIMENTATION
AGRICULTURE
ENVIRONNEMENT

Quelle différence entre MAS et SG ?

- Nombre de QTL pris en compte
- Ciblage des QTL dans la SAM, sans a priori en SG
- Souvent SNP seuls en SG, haplotypes en SAM

MAIS Convergence entre SAM et SG si :

- la SAM inclut beaucoup de QTL
- la SG vérifie les QTL utilisés a posteriori
- la SG travaille avec des haplotypes

Conclusions

- Le programme SAM2 est opérationnel depuis octobre 2008 et remplace le programme SAM1 (2000-2008)
- Il sera comparé à la SG en 2009.
- Le programme SAM utilise un outil de génotypage, la puce 54k d'Illumina, qui s'avère d'excellente qualité => le nombre d'individus typés va croître très rapidement
- La précision de localisation va s'accroître avec la taille de la population typée, facilitant également la caractérisation des QTL
- Les conséquences en sélection des bovins laitiers sont énormes : sans doute l'arrêt du testage sur descendance et une réforme importante de la diffusion du progrès génétique.
- Synergie entre caractérisation de QTL et sélection

Collaborations

Financement : ANR, ApisGene, Inra, Entreprises de sélection

Partenaires

INRA-SGQA : D Boichard, T Druet, J Tarres

INRA-LGBC : A Eggen, M Gautier, S Ben Jemaa, M Boussaha, C Grohs

CNG : I Gut, A Boland, D Zelenika

UNCEIA : S Fritz, A Baur, A Malafosse, L Journaux

Institut de l'Elevage : F Guillaume

Labogena : MY Boscher, Y Amigues, L Genestout

8 entreprises de sélection : CREA VIA, GDO, AMELIS, DYNAM'IS,
MIDATEST, GNA, UMOTEST et Jura Bétail