

Institut National Agronomique Paris-Grignon

FAITS ET CONCEPTS DE BASE

EN

GENETIQUE QUANTITATIVE

Etienne VERRIER[#], Philippe BRABANT^{*}, André GALLAIS^{*}

[#] : Département des sciences animales

^{*} : Département de biologie

Juillet 2001

SOMMAIRE

| | |
|--|-----|
| Quelques clefs de lecture | 3 |
| INTRODUCTION | 5 |
| I. LA VARIABILITE AU SEIN DES POPULATIONS | |
| A. Description d'une population pour un caractère | 9 |
| B. Description d'une population pour deux caractères | 14 |
| II. HEREDITE ET MILIEU | |
| A. Définitions | 19 |
| B. Mise en évidence des facteurs de variation génétiques | 21 |
| C. Modélisation de l'action du génotype et du micro-milieu | 30 |
| D. Action du macro-milieu et interaction génotype x milieu | 34 |
| III. EFFETS DES GENES SUR LES CARACTERES | |
| A. Le modèle à un locus | 43 |
| B. Généralisation du modèle | 53 |
| C. Moyennes des valeurs au sein d'une population | 56 |
| D. Intérêt prédictif de la notion de valeur génétique additive | 57 |
| E. Décomposition de la variance et paramètres génétiques | 61 |
| IV. LA RESSEMBLANCE ENTRE APPARENTES | |
| A. Observations statistiques dans des populations | 75 |
| B. Prédiction de la covariance entre apparentés | 84 |
| C. Interprétation de la notion d'héritabilité et estimation | 90 |
| D. Introduction à la notion de sélection | 94 |
| V. EFFETS DES REGIMES DE REPRODUCTION | |
| A. Définitions | 101 |
| B. Effets de la consanguinité | 105 |
| C. L'hétérosis | 110 |
| VI. LES APPORTS DES MARQUEURS MOLECULAIRES | |
| A. Définitions | 125 |
| B. Mise en évidence d'un QTL : un exemple simple | 126 |
| C. Autres situations et perspectives | 129 |
| Ouvrages de référence et quelques sites web | 133 |

QUELQUES CLEFS DE LECTURE

- 1) Le présent document est destiné aux étudiants de première et deuxième années de l'INA P-G et constitue un fonds pour les étudiants désireux de spécialiser dans l'analyse des caractères à déterminisme complexe en génétique humaine ou en génétique et sélection animales ou végétales. Seuls sont présentés les principes et les concepts de base de la génétique quantitative, en s'appuyant le plus possible sur des résultats concrets concernant aussi bien les végétaux et les animaux (espèces domestiques et espèces sauvages) que l'homme. Toutefois, l'exhaustivité n'est en pas recherchée, certains développements étant notamment du ressort d'un enseignement spécialisé de troisième cycle.
- 2) Cet enseignement débouche naturellement sur les enseignements d'amélioration des plantes et d'amélioration des animaux domestiques, où sont présentées les méthodes de l'amélioration des espèces domestiques.
- 3) Discipline de synthèse, la génétique quantitative s'appuie sur deux disciplines fondamentales : la génétique des populations et les statistiques. Lorsque cela est nécessaire, le lecteur est renvoyé aux enseignements correspondants, qui seront désignés de façon abrégée « GP » et « Stat » respectivement.
- 4) Afin de faciliter la lecture de ce polycopié et de susciter chez le lecteur des questions et des réflexions, son attention est attirée de place en place par les symboles suivants :



Résultat fondamental, conclusion importante et de portée générale.



Problèmes soulevés, difficultés à envisager et écueils à éviter.

- 5) Certains développements sont présentés dans des encadrés numérotés. Ils permettent d'explicitier en détail certains résultats évoqués dans le texte et ne sont donnés qu'à titre d'information. Leur lecture n'est pas obligatoire pour suivre le texte principal.
- 6) Des exercices sont proposés à la fin de chaque chapitre, qui visent à permettre aux étudiants de se familiariser avec les concepts présentés dans le cours. Ces exercices peuvent également être l'occasion de souligner un aspect particulier d'un problème donné et, dans ce cas, ils sont référencés dans le texte, à l'endroit correspondant.

INTRODUCTION

Les variations des caractères qui sont soumis à l'analyse génétique peuvent être soit discrètes soit continues. Dans le premier cas, le nombre de modalités différentes est fini, et même souvent faible. C'est ce que l'on observe, par exemple, pour l'aspect lisse ou ridé du grain chez le pois, la couleur des pétales de certaines fleurs, la couleur du pelage des bovins, la présence ou l'absence de cornes chez les bovidés, les groupes sanguins chez les animaux, etc. La nature elle-même discontinue des facteurs mendéliens s'accorde bien avec la nature discrète de l'expression de tels caractères et, le plus souvent, il existe une relation simple entre le phénotype (ce que l'on observe) et le génotype (ce qui nous intéresse). C'est d'ailleurs grâce à l'emploi de variétés de pois différant entre elles par des allèles à effets phénotypiques importants, que Mendel découvrit au XIX^{ème} siècle les lois qui portent aujourd'hui son nom.

Cependant, les variations observables chez des organismes vivants, qu'il s'agisse de l'homme, d'espèces domestiques ou d'espèces sauvages, sont très souvent continues. La taille, le poids corporel, la quantité de lait produit, le poids de mille grains, la teneur en éléments nutritifs d'une graine ou d'un fruit, la précocité de floraison, la vitesse à la course à pied, etc. sont des caractéristiques pour lesquelles les individus d'une population se répartissent de façon continue dans une certaine gamme de valeurs. L'interprétation génétique de la variation de ces caractères apparaît de prime abord plus compliquée que dans le cas précédent : on est souvent incapable de déceler des gènes en ségrégation responsables de la variation observée, et on ne peut pas associer sans ambiguïté un phénotype donné à un génotype particulier.

Ceci ne signifie pas que l'hérédité des caractères à variation continue repose sur des fondements différents de ceux concernant les gènes bien individualisés. C'est l'objet de la génétique quantitative de rendre compte de l'hérédité de ce type de caractère (au sens littéral, un caractère quantitatif est un caractère dont l'observation passe par une mesure).

Cette branche de la génétique est née dans la controverse au sujet de l'hérédité des caractères quantitatifs et des principes régissant leur évolution qui, au début du XX^{ème} siècle, opposa les « mutationnistes » et les « biométriciens ». Les premiers, dont le plus fameux fut William Bateson, considéraient que les lois de Mendel ne s'appliquaient pas aux caractères à variation

continue, du fait même de cette continuité jugée incompatible avec la ségrégation de facteurs mendéliens discontinus : ils étaient amenés à remettre en cause la théorie de Darwin (1859) selon laquelle les caractères quantitatifs avaient subi une évolution graduelle sous l'action de la sélection naturelle. Les seconds, emmenés par le statisticien Karl Pearson, soutenaient la théorie de Darwin et appréhendaient l'hérédité des caractères quantitatifs à travers l'analyse statistique des liaisons existant entre les valeurs mesurées chez des individus apparentés, mais sans pouvoir cependant interpréter leurs résultats à la lumière des lois de Mendel.

En fait, Mendel avait observé que, chez le haricot, le croisement de variétés à fleurs blanches et à fleurs rouges donnait « *toute une série de couleurs allant du pourpre au violet pâle et blanc* ». Pour expliquer ce phénomène, Mendel proposa de considérer que la couleur de la fleur du haricot est un mélange de caractères élémentaires, la transmission de chacun suivant les mêmes règles que celles mises en évidence chez le pois, suggérant ainsi ce qu'aujourd'hui nous décrivons comme l'intervention de plusieurs locus pour rendre compte de la variation continue de certains caractères. Plus tard, des sélectionneurs de plantes comme l'Américain East (1903) ou le Suédois Nielson Ehle (1908) firent des expériences étayant cette hypothèse multifactorielle. Il fallut cependant attendre 1918 pour que le statisticien anglais Ronald Fisher propose un modèle de synthèse, rendant à la fois compte des lois de Mendel et des relations biométriques entre apparentés. Ce modèle a fait l'objet de développements ultérieurs, mais reste le fondement actuel de la génétique quantitative.



Outre la compréhension de certains mécanismes de l'évolution, les applications essentielles de la génétique quantitative concernent, d'une part, l'épidémiologie génétique (chez l'homme) et, d'autre part, l'amélioration des plantes et des animaux domestiques.

Nul doute que l'homme a depuis des temps très anciens, voire dès les débuts de la domestication, mis en œuvre des procédures de sélection des espèces qu'il exploitait. Une référence fort respectable nous est donnée par la Bible, où l'on peut découvrir le procédé imaginé par Jacob, alors gardien des brebis de son beau-père Laban, afin de conserver pour lui-même les descendants des brebis les plus robustes et de ne laisser à Laban que la progéniture des brebis chétives (Genèse, chapitre 30, versets 32 à 43). Remontant moins loin dans le temps, on peut constater qu'aux siècles derniers, des procédures empiriques de

sélection avaient déjà permis d'individualiser des variétés ou des races améliorées : on peut citer, à titre d'exemple, la mise en place de la sélection généalogique chez la betterave par le français Vilmorin au milieu du XIX^{ème} siècle, ou la création de la race bovine Longhorn et de la race ovine Dishley par l'anglais Robert Bakewell au milieu du XVIII^{ème} siècle.

Il est cependant indéniable que l'amélioration des espèces domestiques a largement bénéficié de l'essor de la génétique quantitative, en même temps que du développement des expérimentations et de l'usage des statistiques. En effet, dans de très nombreuses espèces, les progrès génétiques se sont fortement accélérés dès lors que des méthodes rationnelles ont pu être généralisées dans le cadre de programmes intégrés (entre les deux guerres pour les plantes, à partir du lendemain de la seconde guerre mondiale pour les animaux). A ce titre, il faut souligner la contribution majeure de certains généticiens ou statisticiens, dont Kempthorne (USA), Lush (USA), Robertson (Ecosse) et Henderson (USA), qui ont, sur les fondements de la génétique quantitative, développé à partir du milieu de ce siècle des méthodologies aujourd'hui largement utilisées, tant en ce qui concerne l'estimation de certains paramètres génétiques, l'évaluation des reproducteurs et leur utilisation, que l'optimisation des procédures de sélection.



En reprenant l'expression de Kempthorne (1957), on peut dire que *« l'objectif de la génétique quantitative est de développer des modèles pour l'expression phénotypique, en face d'une impossibilité partielle d'identification des génotypes et des facteurs d'environnement »*. Après avoir rappelé quelques notions élémentaires de statistique (chapitre I), nous présentons au chapitre II certains résultats expérimentaux permettant de jeter les bases d'une modélisation et introduisons la notion de valeur génétique (en toute rigueur génotypique), ou effet moyen du génotype. Nous détaillons le modèle au chapitre III en introduisant la notion d'effet moyen d'un gène, dont nous dégagons l'utilité opérationnelle. Au chapitre IV, nous analysons de façon statistique un phénomène d'observation courante, la ressemblance entre apparentés, et nous envisageons la manière dont le modèle développé aux chapitres précédents permet de rendre compte des résultats de ces analyses ; ces développements débouchent sur une introduction à la sélection. Au chapitre V, nous analysons les effets des régimes de reproduction sur les caractères quantitatifs. Enfin, le chapitre VI est consacré à l'apport des marqueurs moléculaires dans l'analyse des caractères quantitatifs.

