

Cours 2 – Le Modèle génétique et le cas biallélique

Jemay Salomon

UMR GQE Le Moulon

Université Paris-Saclay, INRAE, CNRS, AgroParisTech

Outline

Rappel

Le modèle à un locus

Généralisation du modèle

Conséquences pour la pratique de l'amélioration génétique

Activité - 30 min

Outline

Rappel

Le modèle à un locus

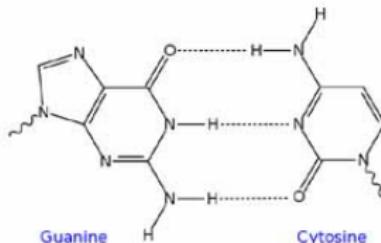
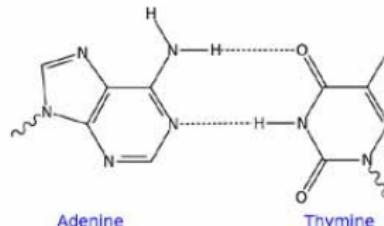
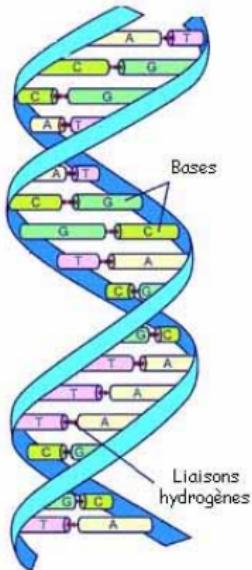
Généralisation du modèle

Conséquences pour la pratique de l'amélioration génétique

Activité - 30 min

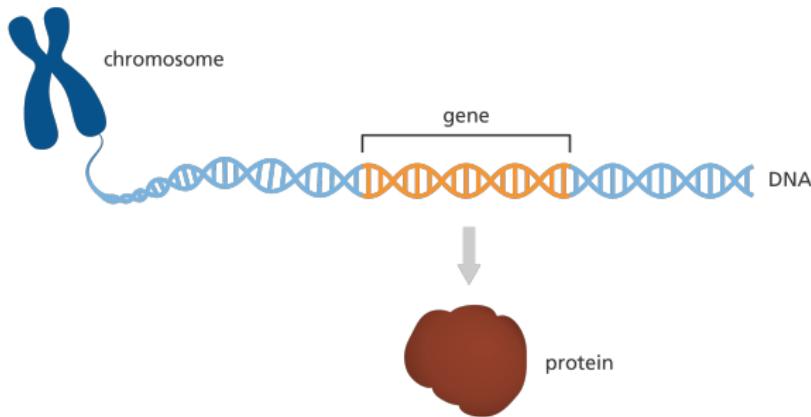
Rappel des concepts génétiques

ADN : support de l'information génétique.



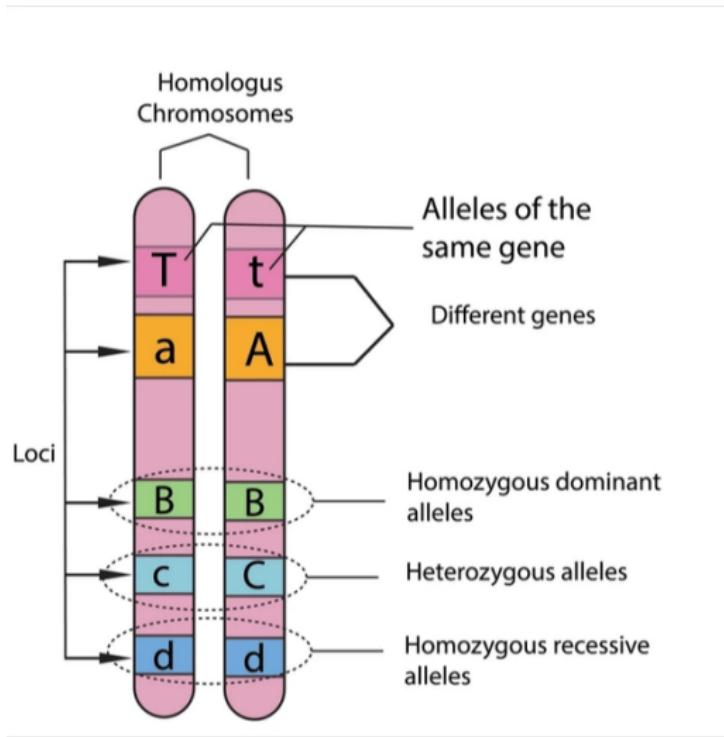
Rappel des concepts génétiques

Gène : unité fonctionnelle d'hérédité.



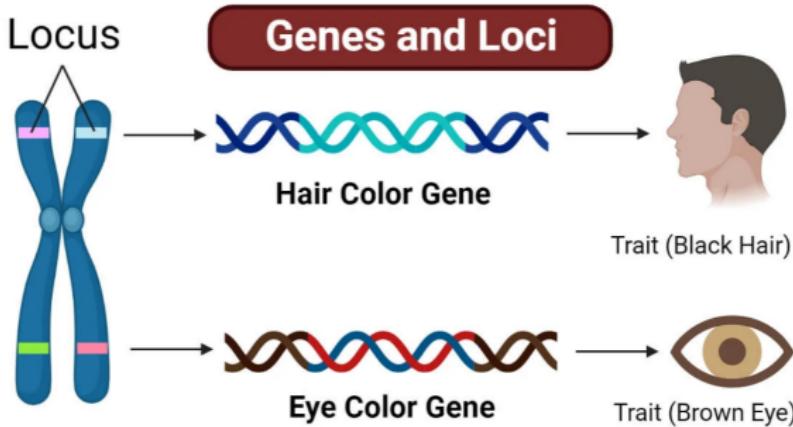
Rappel des concepts génétiques

Allèle : version alternative d'un même gène.



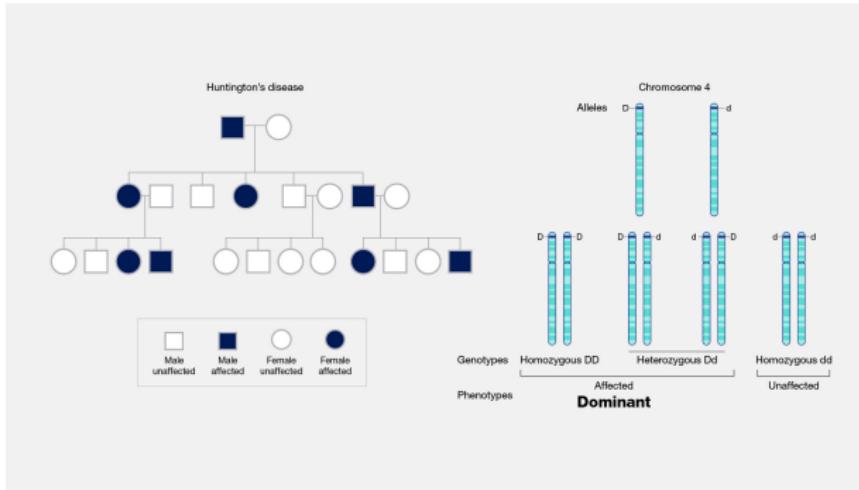
Rappel des concepts génétiques

Locus : position d'un gène ou allèle sur le génome.



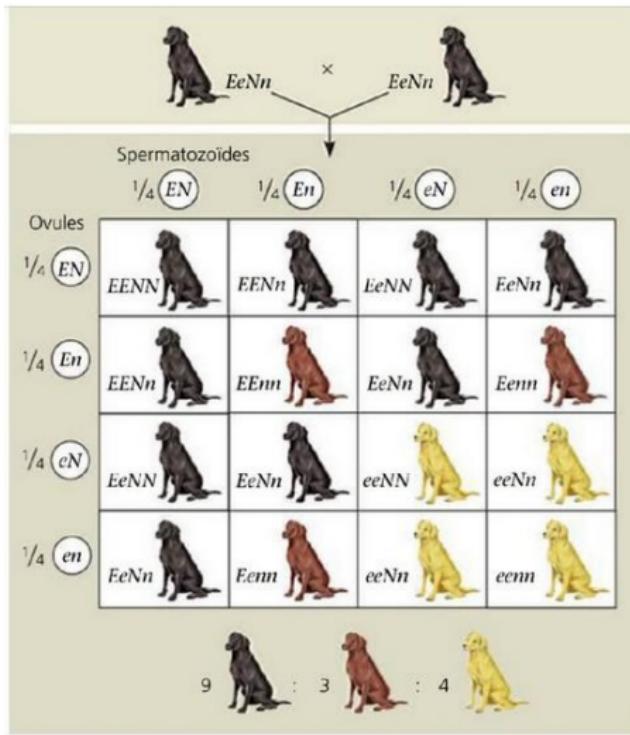
Rappel des concepts génétiques

Dominance : interaction entre allèles d'un même gène.



Rappel des concepts génétiques

Épistasie : interaction entre gènes situés à des loci différents.



Outline

Rappel

Le modèle à un locus

Généralisation du modèle

Conséquences pour la pratique de l'amélioration génétique

Activité - 30 min

Décomposition de la valeur génétique (G)

Population : panmictique, taille infinie, reproduction sexuée.

Un seul locus A influence la valeur génétique.

Génotypes : A_iA_j avec $A_iA_j = A_jA_i$.

Décomposition de la valeur génétique (G)

Population : panmictique, taille infinie, reproduction sexuée.

Un seul locus A influence la valeur génétique.

Génotypes : A_iA_j avec $A_iA_j = A_jA_i$.

- ▶ P : Phénotype

Décomposition de la valeur génétique (G)

Population : panmictique, taille infinie, reproduction sexuée.

Un seul locus A influence la valeur génétique.

Génotypes : A_iA_j avec $A_iA_j = A_jA_i$.

- ▶ P : Phénotype
- ▶ μ : Moyenne de la population

Décomposition de la valeur génétique (G)

Population : panmictique, taille infinie, reproduction sexuée.

Un seul locus A influence la valeur génétique.

Génotypes : A_iA_j avec $A_iA_j = A_jA_i$.

- ▶ P : Phénotype
- ▶ μ : Moyenne de la population
- ▶ G : Valeur génétique

Décomposition de la valeur génétique (G)

Population : panmictique, taille infinie, reproduction sexuée.

Un seul locus A influence la valeur génétique.

Génotypes : A_iA_j avec $A_iA_j = A_jA_i$.

- ▶ P : Phénotype
- ▶ μ : Moyenne de la population
- ▶ G : Valeur génétique
- ▶ E : Effet de l'environnement

Décomposition de la valeur génétique (G)

Population : panmictique, taille infinie, reproduction sexuée.

Un seul locus A influence la valeur génétique.

Génotypes : A_iA_j avec $A_iA_j = A_jA_i$.

- ▶ P : Phénotype
- ▶ μ : Moyenne de la population
- ▶ G : Valeur génétique
- ▶ E : Effet de l'environnement

$$P = \mu + G + E$$

Décomposition de la valeur génétique (G)

Valeur génétique d'un génotype A_iA_j :

$$G_{ij} = \alpha_i + \alpha_j + \beta_{ij}$$

$$\begin{aligned} G = & \text{ effet moyen du gène paternel} & + \\ & \text{ effet moyen du gène maternel} & + \\ & \text{ effet d'interaction entre (dominance)} \end{aligned}$$

où :

Décomposition de la valeur génétique (G)

Valeur génétique d'un génotype A_iA_j :

$$G_{ij} = \alpha_i + \alpha_j + \beta_{ij}$$

$$\begin{aligned} G = & \text{ effet moyen du gène paternel} & + \\ & \text{ effet moyen du gène maternel} & + \\ & \text{ effet d'interaction entre (dominance)} \end{aligned}$$

où :

- ▶ α_i : effet additif de l'allèle A_i

Décomposition de la valeur génétique (G)

Valeur génétique d'un génotype A_iA_j :

$$G_{ij} = \alpha_i + \alpha_j + \beta_{ij}$$

$$\begin{aligned} G = & \text{ effet moyen du gène paternel} & + \\ & \text{ effet moyen du gène maternel} & + \\ & \text{ effet d'interaction entre (dominance)} \end{aligned}$$

où :

- ▶ α_i : effet additif de l'allèle A_i ;
- ▶ α_j : effet additif de l'allèle A_j

Décomposition de la valeur génétique (G)

Valeur génétique d'un génotype A_iA_j :

$$G_{ij} = \alpha_i + \alpha_j + \beta_{ij}$$

$$\begin{aligned} G = & \text{ effet moyen du gène paternel} & + \\ & \text{ effet moyen du gène maternel} & + \\ & \text{ effet d'interaction entre (dominance)} \end{aligned}$$

où :

- ▶ α_i : effet additif de l'allèle A_i ;
- ▶ α_j : effet additif de l'allèle A_j ;
- ▶ β_{ij} : déviation due à la dominance (interaction A_iA_j)

Effet moyen associé à un allèle (α_i)

L'effet moyen de l'allèle A_i (average effect, Fisher) est défini comme :

$$\alpha_i = E_j(G_{ij}) = \sum_j p_j G_{ij}$$

- ▶ p_j : fréquence de l'allèle A_j
- ▶ Panmixie : j est tiré indépendamment de i
- ▶ α_i a par construction une **moyenne nulle** dans la population

Effet de dominance (β_{ij})

L'effet de dominance est défini comme l'interaction entre les deux allèles :

$$\beta_{ij} = G_{ij} - \alpha_i - \alpha_j$$

- ▶ Moyenne nulle : $E_j(\beta_{ij}) = 0$
- ▶ Par construction, α_i et β_{ij} sont **indépendants**
- ▶ Covariances nulles entre effets tirés indépendamment :

$$\text{cov}(\alpha_i, \beta_{ij}) = 0, \quad \text{cov}(\beta_{ij}, \beta_{ik}) = 0$$

Indépendance des effets alléliques

Sous panmixie, les deux allèles i et j d'un individu sont tirés indépendamment :

$$\text{cov}(\alpha_i, \alpha_j) = 0$$

De même :

$$E(\alpha_j) = E(\beta_{ij}) = 0$$

Variance génétique

La variance génétique d'un génotype est :

$$V_G = V(G_{ij}) = V(\alpha_i) + V(\alpha_j) + V(\beta_{ij}) \quad (\text{covariances nulles})$$

$$V_G = 2V(\alpha) + V(\beta)$$

On définit :

$$V_A = 2V(\alpha) = 2E(\alpha_i^2) \quad (\text{variance additive})$$

$$V_D = V(\beta) = E(\beta_{ij}^2) \quad (\text{variance de dominance})$$

Donc :

$$V_G = V_A + V_D$$

Héritabilité au sens strict

L'héritabilité au sens strict (h_{ss}^2) est la proportion de la variance phénotypique due à la **variance génétique additive** :

$$h_{ss}^2 = \frac{V_A}{V_P}$$

où V_P est la variance phénotypique totale.

Outline

Rappel

Le modèle à un locus

Généralisation du modèle

Conséquences pour la pratique de l'amélioration génétique

Activité - 30 min

Généralisation à plusieurs locus

$$G_{I_{ij}} = \alpha_{I_i} + \alpha_{I_j} + \beta_{I_{ij}}$$

- ▶ α_{I_i} : effet additif de l'allèle i au locus I
- ▶ α_{I_j} : effet additif de l'allèle j au locus I
- ▶ $\beta_{I_{ij}}$: déviation due à la dominance ij au locus I

Généralisation à plusieurs locus

- ▶ En l'absence d'épistasie et pour des loci en équilibre de liaison : **les variances s'additionnent** pour un caractère quantitatif.
- ▶ Variance additive totale :

$$V_A = 2 \sum_{\text{locus}} V(\alpha_{\text{loc}}) = 2 \sum_{\text{locus}} E(\alpha_{i,\text{loc}}^2)$$

- ▶ Variance de dominance totale :

$$V_D = \sum_{\text{locus}} V(\beta_{\text{loc}}) = \sum_{\text{locus}} E(\beta_{ij,\text{loc}}^2)$$

Signification génétique des effets additifs

- ▶ **Effet moyen d'un allèle** : valeur moyenne d'un allèle en combinaison avec tous les autres.
- ▶ Dépend de l'effet biologique propre et des **fréquences alléliques**.
- ▶ Les variances **diffèrent selon la population** et au cours du temps.
- ▶ On peut utiliser un **modèle biologique** pour fixer les contributions des allèles/génotypes.

Cas d'une population biallélique (Fisher)

- ▶ Population panmictique, 1 locus, 2 allèles : B et b, fréquences p et q
- ▶ Trois génotypes possibles :

$$BB : p^2, \quad Bb : 2pq, \quad bb : q^2$$

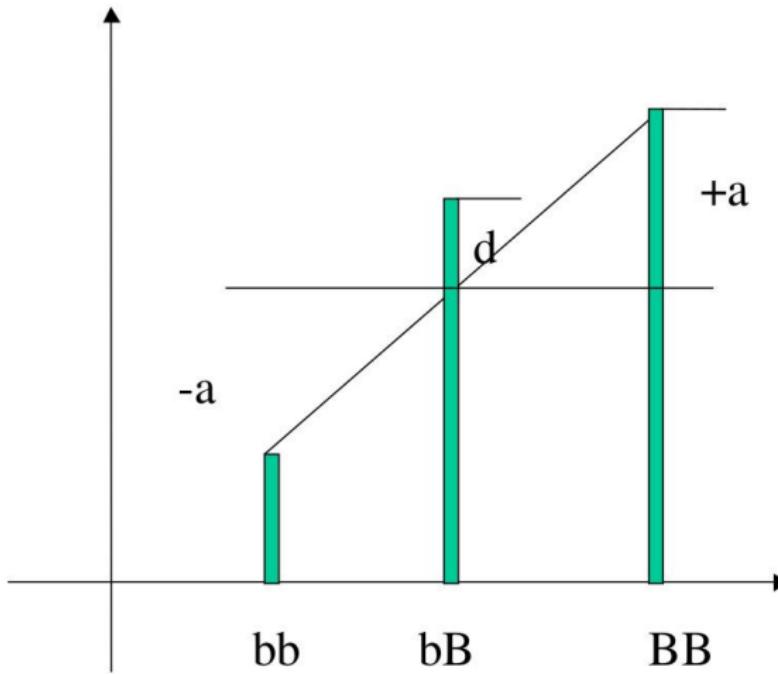
- ▶ Valeurs phénotypiques moyennes arbitraires mais fixes :
 Y_{BB}, Y_{Bb}, Y_{bb}

Cas d'une population biallélique (Fisher)

$$c = \frac{Y_{BB} + Y_{bb}}{2}, \quad a = \frac{Y_{BB} - Y_{bb}}{2}, \quad d = Y_{Bb} - c$$

- ▶ d : paramètre lié à la **dominance** de B sur b
- ▶ Degré de dominance : d/a
 - ▶ $d/a = 1$: dominance complète
 - ▶ $0 < d/a < 1$: dominance partielle
 - ▶ $d/a > 1$: superdominance

Cas d'une population biallélique (Fisher)



Phénotype et valeur génétique

$$Y_{BB} = \mu + G_{BB} = \mu + 2\alpha_B + \beta_{BB}$$

$$Y_{Bb} = \mu + G_{Bb} = \mu + \alpha_B + \alpha_b + \beta_{Bb}$$

$$Y_{bb} = \mu + G_{bb} = \mu + 2\alpha_b + \beta_{bb}$$

$$\mu = p^2 Y_{BB} + 2pq Y_{Bb} + q^2 Y_{bb} = c + a(p - q) + 2pqd$$

Effets moyens (α_B, α_b)

$$\alpha_B = pY_{BB} + qY_{Bb} - \mu = q\alpha, \quad \alpha_b = -p\alpha$$

- ▶ **Remarque :** L'effet moyen dépend des fréquences alléliques
- ▶ Même allèle, même effet biologique, peut avoir un **effet moyen différent** selon la population

Termes de dominance (β_{ij})

$$\beta_{BB} = -2q^2d, \quad \beta_{Bb} = 2pqd, \quad \beta_{bb} = -2p^2d$$

- ▶ Déviation entre valeurs **additives prédictives** et **valeurs réelles**
- ▶ Mesure de la dominance dans le modèle génétique

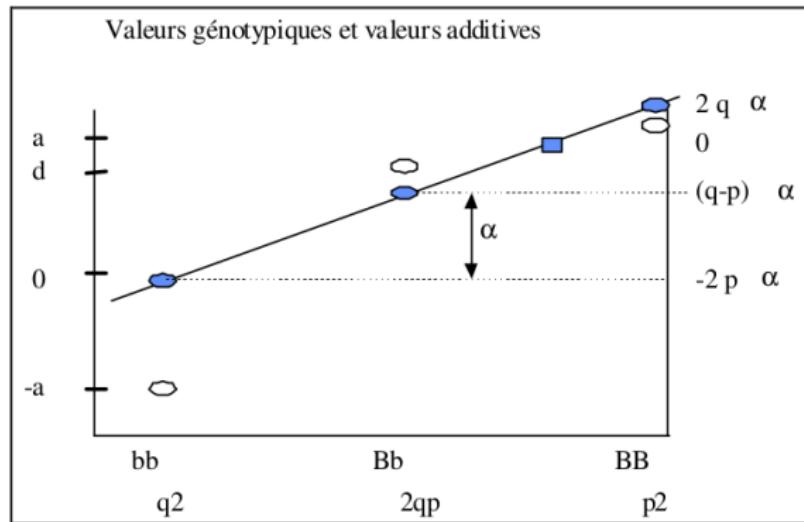
Régression géno-phénotypique

- ▶ Dose d'allèle B : 0 (bb), 1 (Bb), 2 (BB)
- ▶ Approximation additive :

$$\text{phénotype prédit} = 2\alpha \times \text{dose}$$

- ▶ **Pente de la régression** = $\alpha = \alpha_B - \alpha_b$
- ▶ La droite de régression passe près des génotypes les plus fréquents

Régression géno-phénotypique



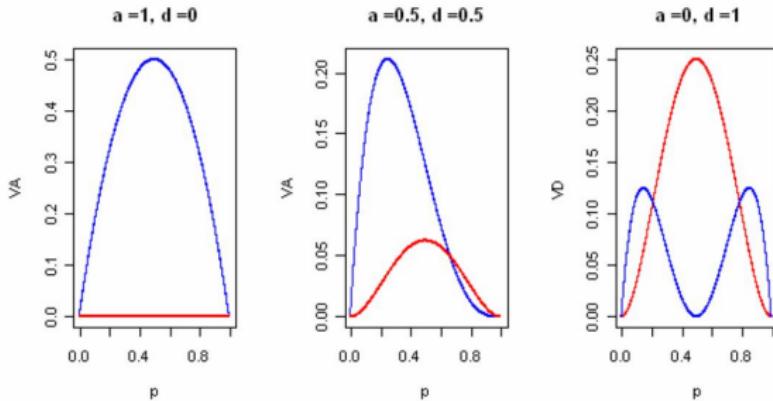
Composantes de la variance

$$\sigma_A^2 = 2E(\alpha_i^2) = 2(p\alpha_B^2 + q\alpha_b^2) = 2pq\alpha^2$$

$$\sigma_D^2 = E(\beta_{ij}^2) = 4p^2q^2d^2$$

Composantes de la variance

Ci-dessous quelques exemples de changement des différentes composantes de la variance en fonction des fréquences alléliques



- ▶ La variance additive est en bleu, la variance de dominance est en rouge.

Interprétation et implications

- ▶ Variance additive maximale lorsque les fréquences sont équilibrées
- ▶ Superdominance ou dominance complète : variance peut s'annuler
- ▶ Relation **modèle biologique vs modèle statistique** n'est pas triviale
- ▶ Importance pour la **cartographie génétique, QTL, et prédition de valeur génomique**

Outline

Rappel

Le modèle à un locus

Généralisation du modèle

Conséquences pour la pratique de l'amélioration génétique

Activité - 30 min

Conséquences pour la pratique de l'amélioration génétique

Conséquences pour la pratique de l'amélioration génétique

- ▶ Sélection sur la valeur génétique additive : Rechercher les individus ayant la meilleure valeur additive

Conséquences pour la pratique de l'amélioration génétique

- ▶ Sélection sur la valeur génétique additive : Rechercher les individus ayant la meilleure valeur additive
- ▶ Sélection sur les effets d'interaction : Rechercher les couples dont la descendance présentera des effets de dominance ou d'interaction maximaux

Conséquences pour la pratique de l'amélioration génétique

- ▶ **Sélection sur la valeur génétique additive** : Rechercher les individus ayant la meilleure valeur additive
- ▶ **Sélection sur les effets d'interaction** : Rechercher les couples dont la descendance présentera des effets de dominance ou d'interaction maximaux
- ▶ **Complémentarité des deux voies** : Dans la pratique, ces deux approches se complètent. Exemple :
 1. Sélection des parents à forte valeur additive
 2. Recherche des meilleurs couples/parents parmi les génératrices retenues

Outline

Rappel

Le modèle à un locus

Généralisation du modèle

Conséquences pour la pratique de l'amélioration génétique

Activité - 30 min

Activité

- Code R