

Maxime Bonhomme

UMR 5546 LRSV, Toulouse, France

bonhomme@lrsv.ups-tlse.fr

Eléments de génétique quantitative

d'après le cours de **Christèle Robert-Granié** (GenPhySE, Toulouse, France)

Génétique Quantitative

La **génétique quantitative** est la génétique des caractères dont l'observation passe par une mesure.

Partie de la génétique qui étudie **la transmission des différences individuelles** à l'aide de modèles mathématiques et des statistiques.

A partir de l'estimation des variances imputables aux effets des gènes et à ceux de l'environnement, les modèles permettent d'estimer **l'influence respective de l'hérédité et du milieu**.

Nous nous intéressons à des **caractères à variation continue et à déterminisme complexe**, c'est-à-dire gouvernés par plusieurs facteurs génétiques et plusieurs facteurs non génétiques.

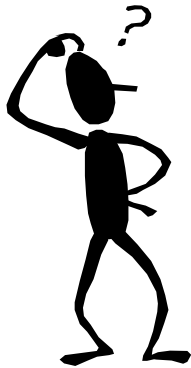
Plan du cours ...

1. Qu'est-ce qu'un caractère quantitatif ?
2. Déterminisme génétique des caractères quantitatifs
3. Décomposition $P = G + E$
4. Notion d'héritabilité d'un caractère
5. La ressemblance entre apparentés

1. Qu'est-ce qu'un caractère quantitatif ?

▶ Caractère qui se mesure de façon objective

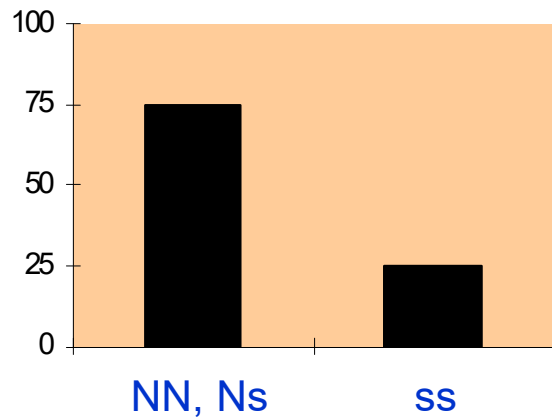
▶ Appréciation d'une aptitude (terme agronomique)



**Valeur observée, ou performance,
ou phénotype**

Caractères QUALITATIFS

Présence / absence de l'allèle sensible
Maladie (malade / sain)

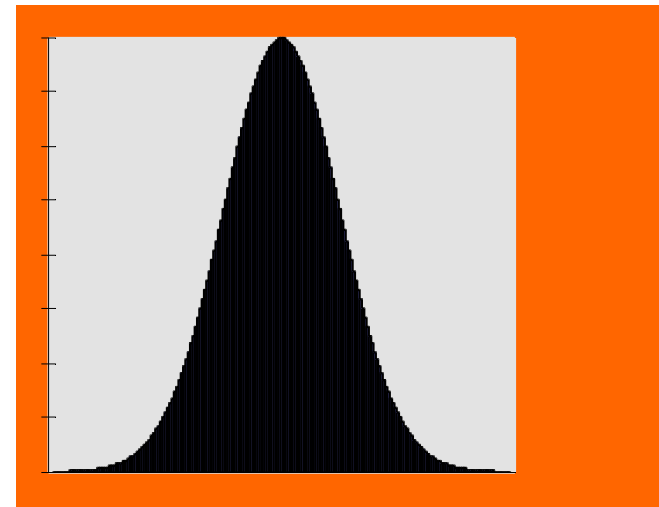


Exemple : Sensibilité (récessive) à un pathogène. Locus autosomal, 2 allèles : **N** (normal), **s** (sensible). Individus non sensibles: **NN, Ns**.

Variation discontinue/binaire

Caractères QUANTITATIFS

Poids de grain par épi (g)
Teneur en protéines du lait (g/Kg)
Diamètre de fibre (micron)
Taille (cm)

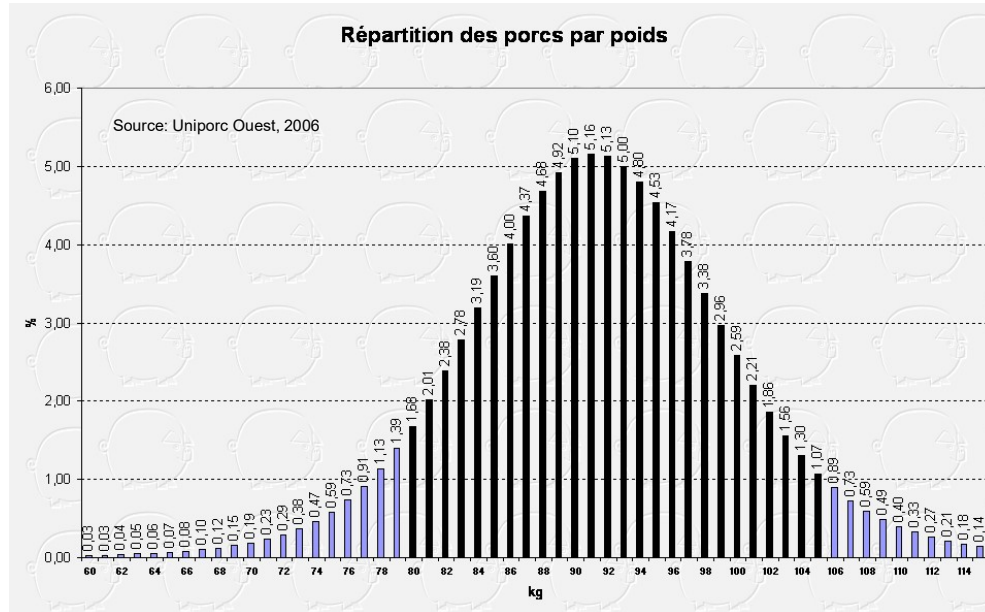


Variation continue

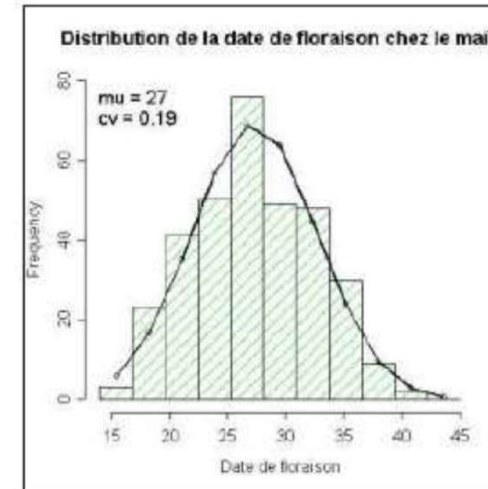
Exemples de caractères quantitatifs

- **Caractères biométriques**
 - Taille des individus, poids, croissance
 - Pression artérielle, taux de cholestérol, glycémie
- **Caractères agronomiques**
 - Taille de portée chez les animaux, production laitière
 - Teneur en huile chez le maïs
 - Nombre de grains par épi de blé
 - Date de floraison
- **Maladies multifactorielles**
 - Diabète, prédisposition à l'obésité
 - Résistance quantitative face aux pathogènes chez les plantes
- **Caractères impliqués dans l'adaptation**
 - Précocité de floraison, fertilité, tolérance à des facteurs du milieu (sécheresse, salinité, etc...)
- **etc ...**

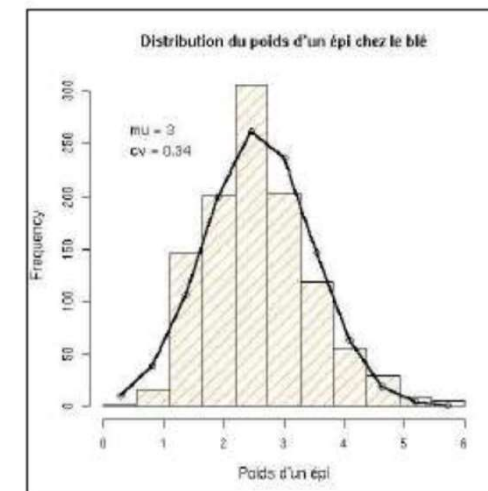
Exemples de caractères quantitatifs



La distribution de la variation suit une loi normale



Dillman & Hospital (2002)



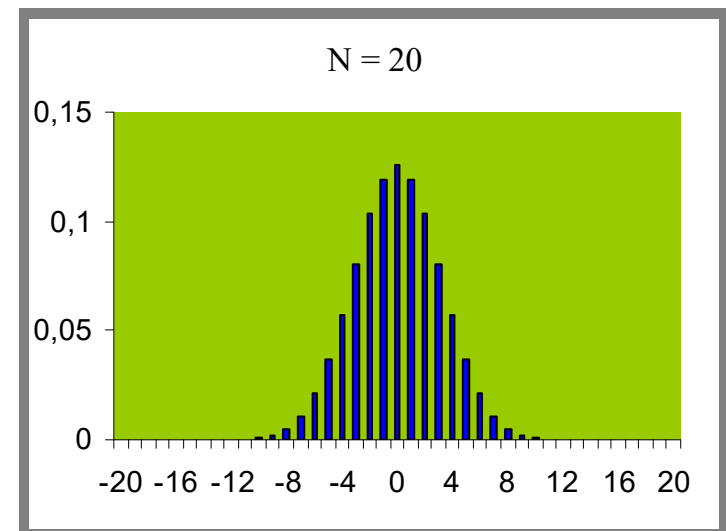
2. Déterminisme génétique des caractères quantitatifs

Origines de la continuité des caractères quantitatifs

➔ Facteurs d'environnement

- alimentation
- variations climatiques
- ...

➔ Facteurs génétiques Intervention de nombreux gènes



1 gène, 1 couple d'allèles : A et a

$$f(A) = 0,5$$

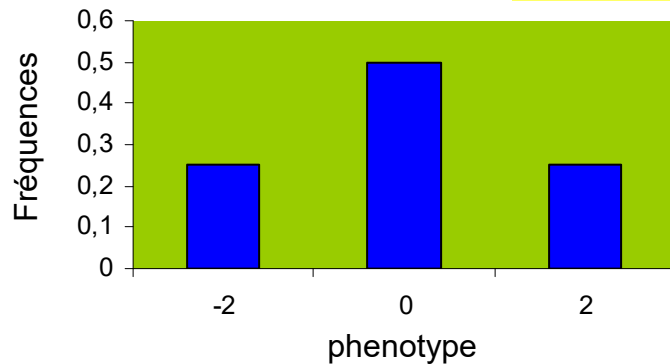
$$f(a) = 0,5$$

$effet(A) = +1$
 $effet(a) = -1$

(panmixie)

25%	AA	+2
50%	Aa	0
25%	aa	-2

1 gène



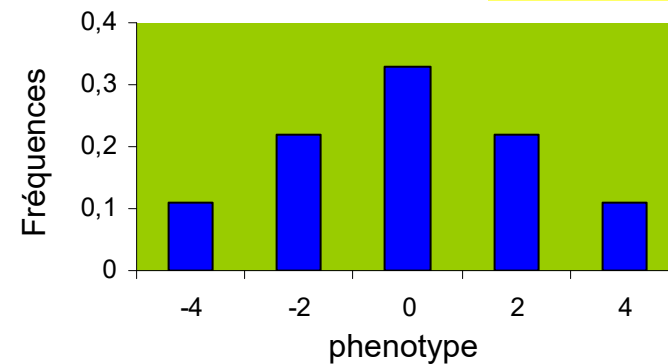
2 gènes, 2 couples d'allèles : A, a et B, b

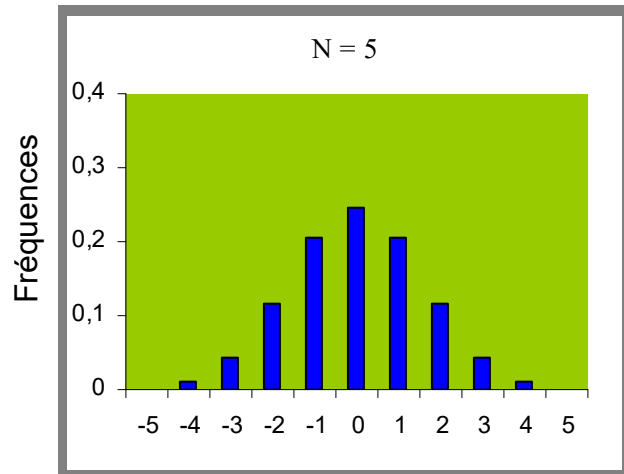
6,25%	AA, BB	+4
12,5%	AA, Bb	+2
6,25%	AA, bb	0
12,5%	Aa, BB	+2
25%	Aa, Bb	0
12,5%	Aa, bb	-2
6,25%	aa, BB	0
12,5%	aa, Bb	-2
6,25%	aa, bb	-4

$effet(A \text{ ou } B) = +1$
 $effet(a \text{ ou } b) = -1$

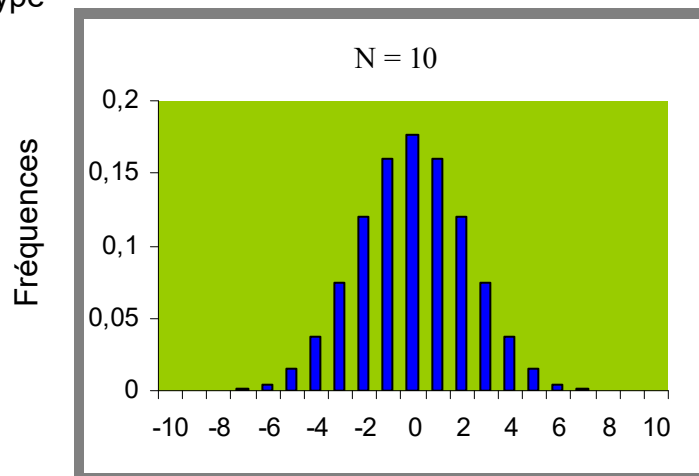
$+4: 6,25\%$
 $+2: 25\%$
 $0: 37,5\%$
 $-2: 25\%$
 $-4: 6,25\%$

2 gènes



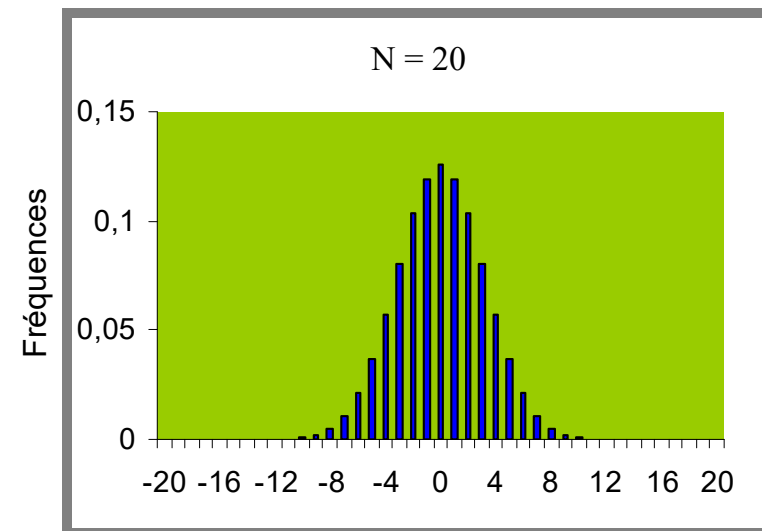


phenotype



phenotype

Distribution des valeurs
phénotypiques pour un
caractère gouverné par **N**
couples de gènes



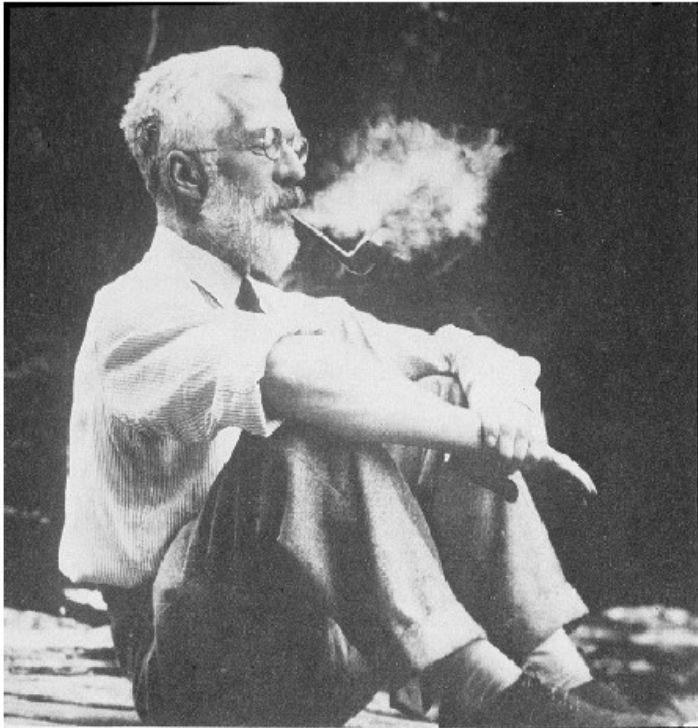
phenotype

**La distribution de la variation suit
une loi normale
(théorème central limite)**

cf annexe

Modèle Polygénique Infinitesimal

Modèle Infinitésimal de Fisher (1918)



Fisher, R.A. (1918). 'The correlation between relatives on the supposition of Mendelian inheritance', Transactions of the Royal Society of Edinburgh 52: 399-433. → [article FONDATEUR](#)

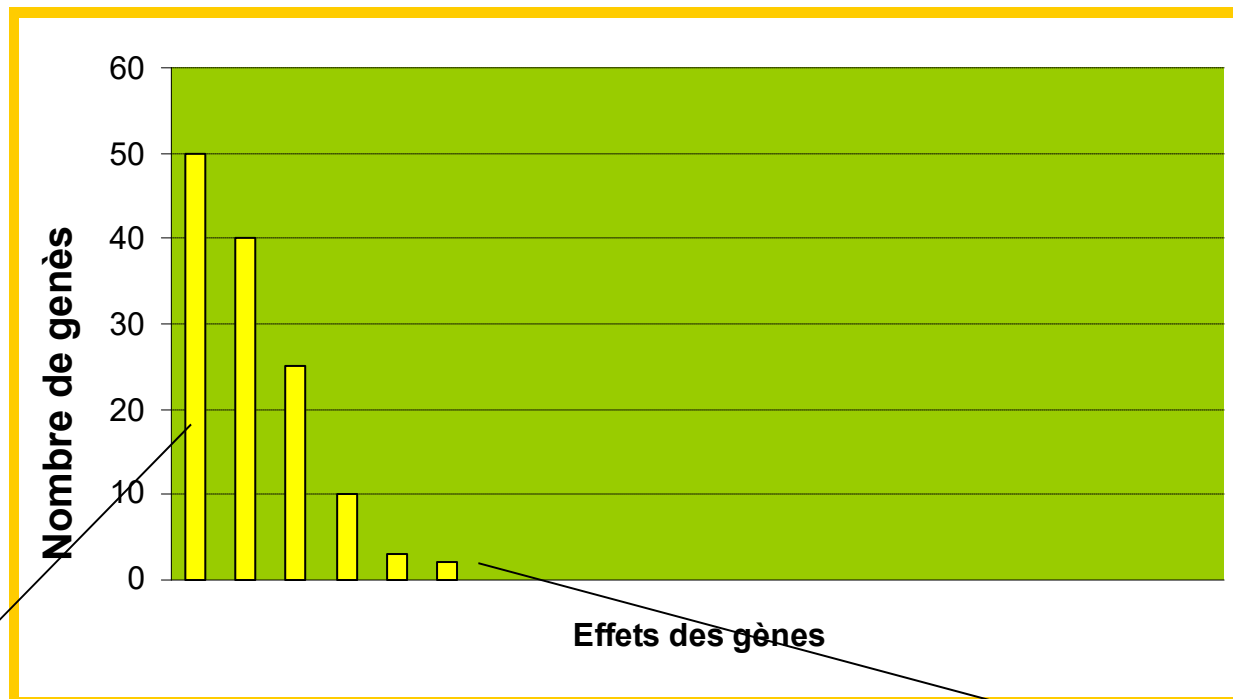
La **variation** observée pour les caractères quantitatifs est due à ...

- l'action combinée d'un grand nombre de gènes (infini) à hérédité "mendélienne" individuelle
- à l'effet de l'environnement

La **ressemblance entre individus** apparentés résulte du partage d'allèles en commun

Modèle Polygénique Infinitesimal

Le caractère est gouverné par une infinité (un très grand nombre) de gènes, chaque gène ayant un effet infinitésimal



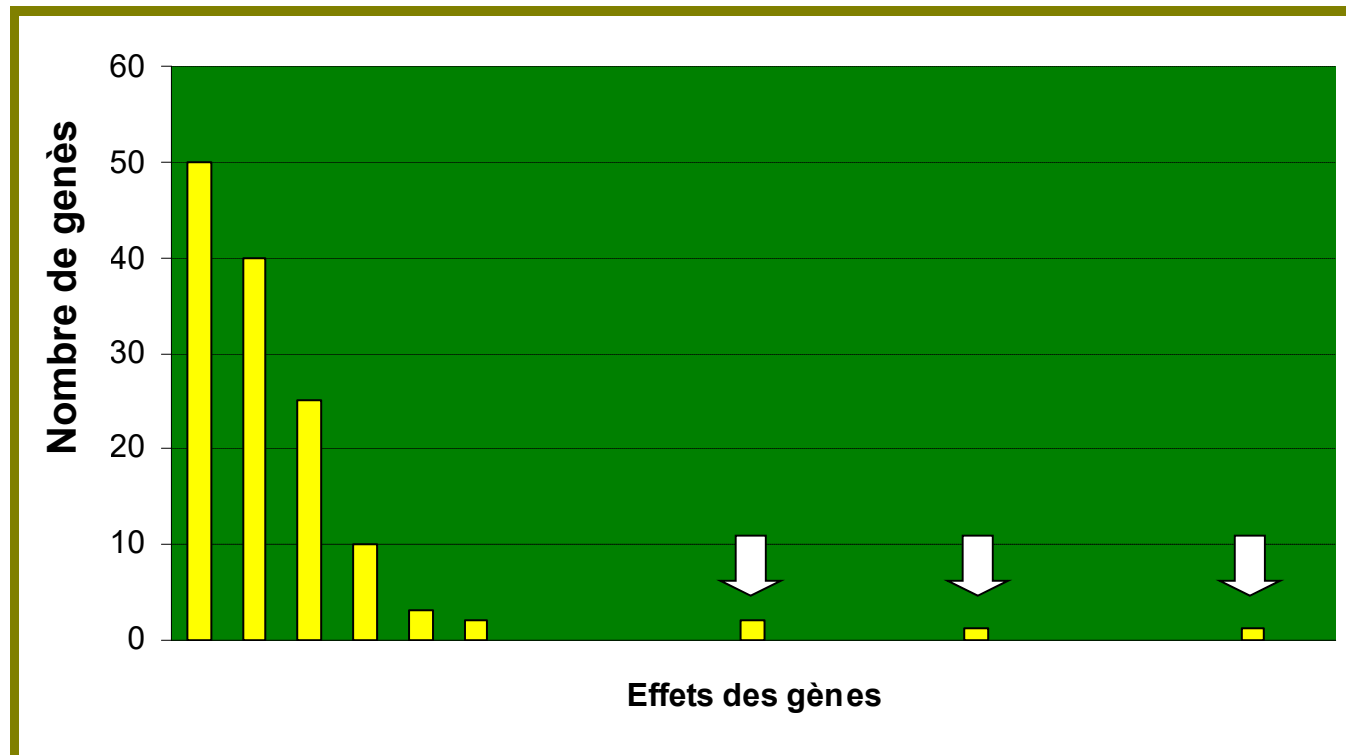
beaucoup de gènes avec des effets faibles

peu de gènes avec des effets moyennement forts

... mais aussi des QTL et gènes majeurs

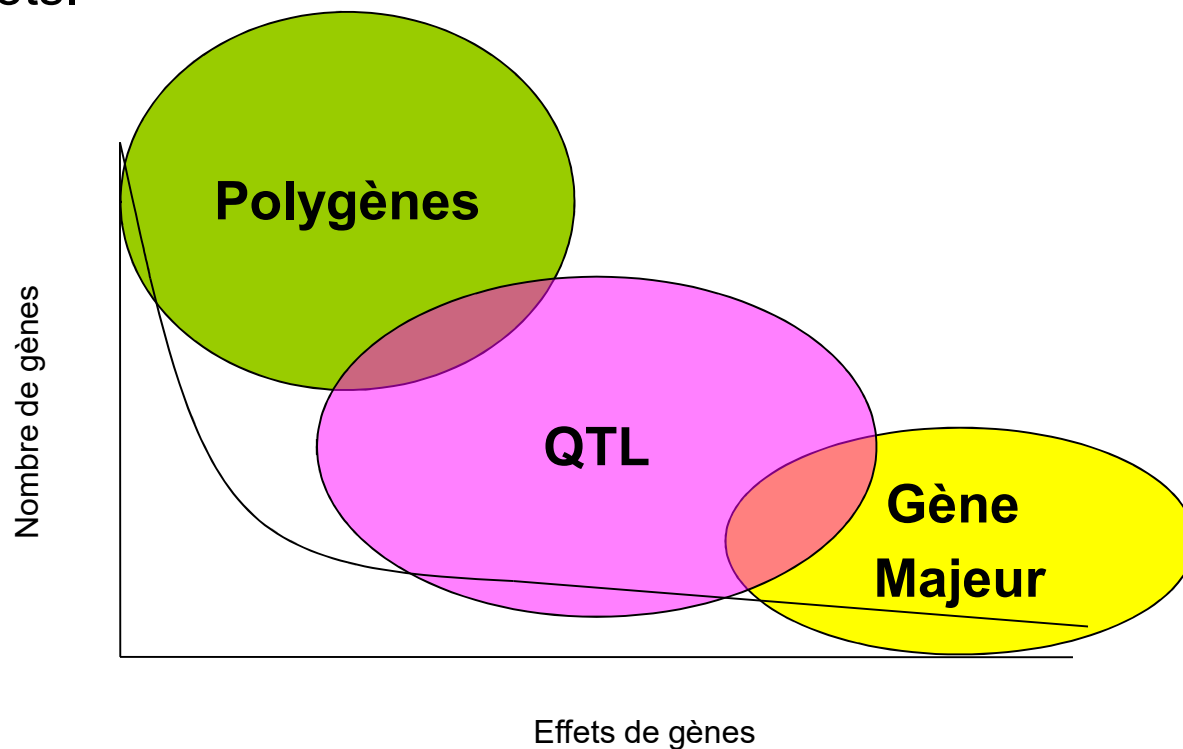
Pour certains caractères, on a pu mettre en évidence des **gènes à effet majeur**, ou des **QTLs**

QTL : Quantitative Trait Loci



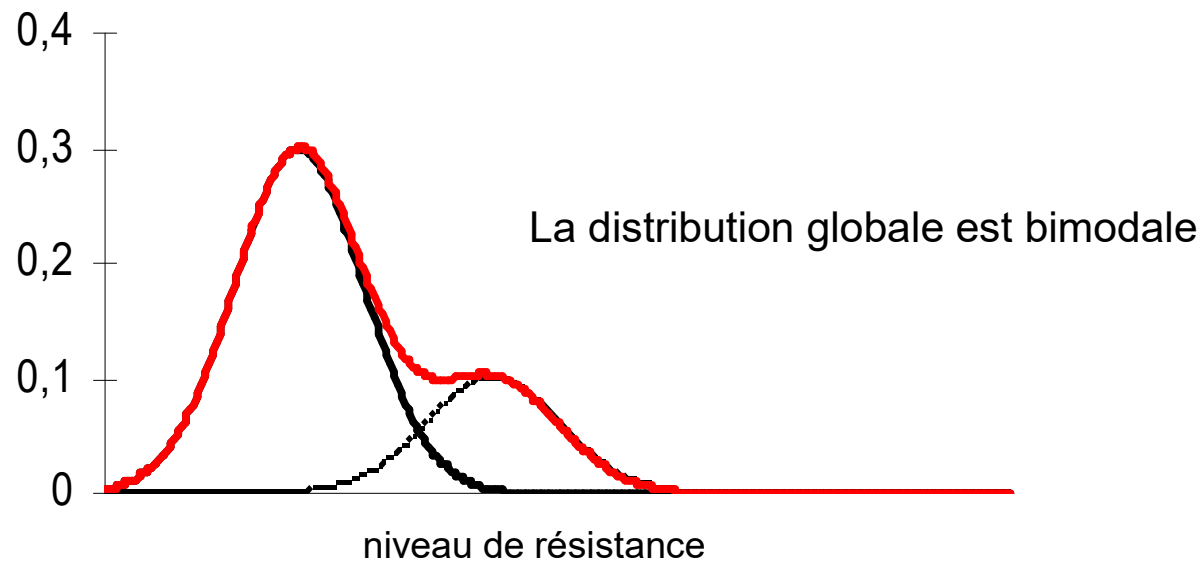
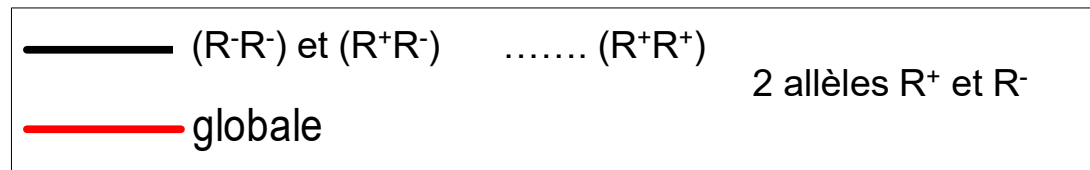
... mais aussi des QTL et gènes majeurs

La distinction entre gènes majeurs et polygènes repose sur l'importance de leurs effets.



Gène majeur

Exemple: l'allèle R^+ au gène R augmente la résistance à un pathogène chez une plante



L'existence d'un gène majeur n'exclut pas celle d'autres gènes induisant des variations pour le caractère étudié

3. Décomposition $P=G+E$

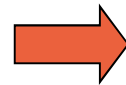
La *valeur phénotypique* (P) s'exprime comme ...


$$P = G + E$$

la *valeur génétique* (G) et l'effet de l'environnement (E), *milieu contrôlé et/ou non contrôlé*.

G de l'individu représente l'effet moyen du génotype sur un phénotype donné.

On va étudier **les différents allèles** d'un même locus.



modèle à un locus

puis on pourra généraliser le modèle à plusieurs loci

Modèle à un locus

Expression de la valeur génétique (G)

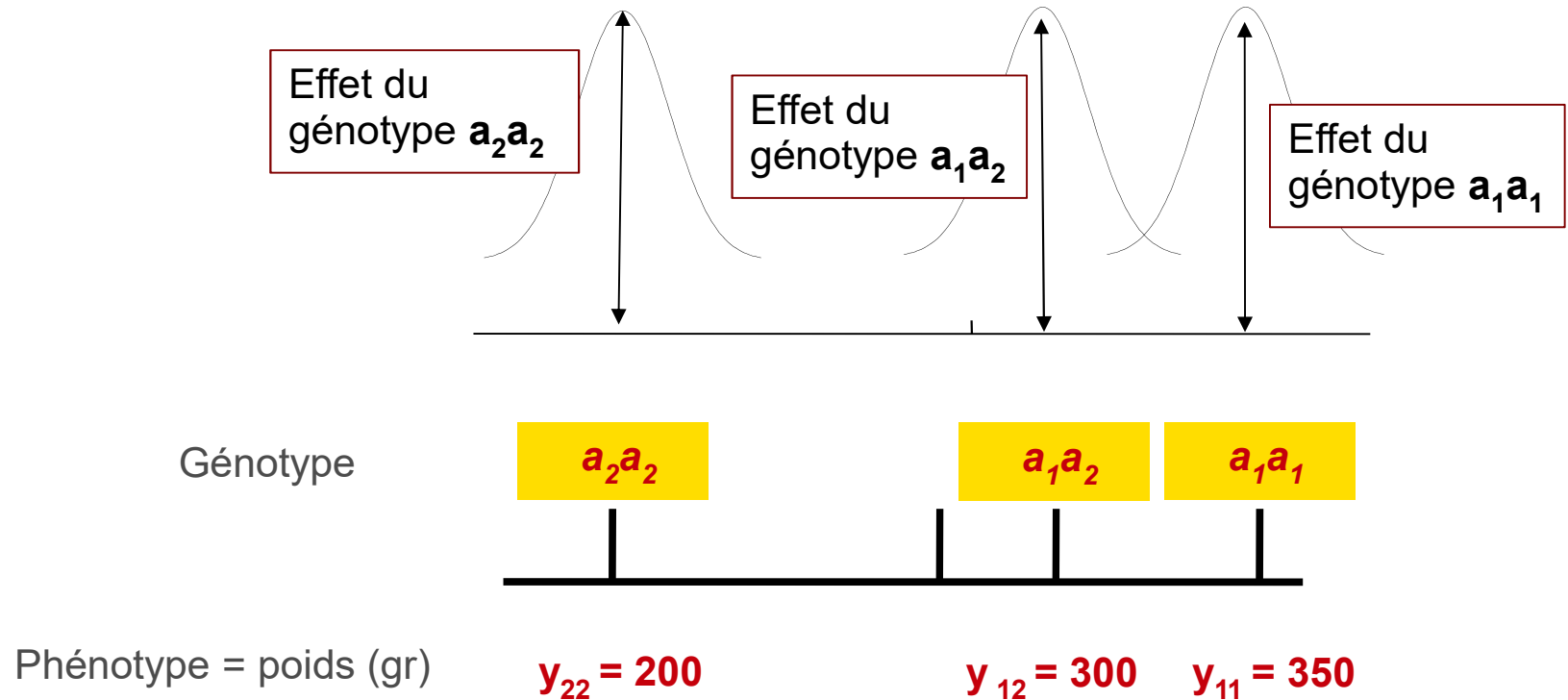
Considérons **un locus** avec **deux allèles** a_1 et a_2 en panmixie:



On suppose que l'on peut identifier le génotype de chaque individu au locus considéré, et calculer **la moyenne du poids de 1000 grains de maïs** (en grammes) pour chacun des génotypes sur un grand nombre de lots de 1000 grains.

Modèle à un locus

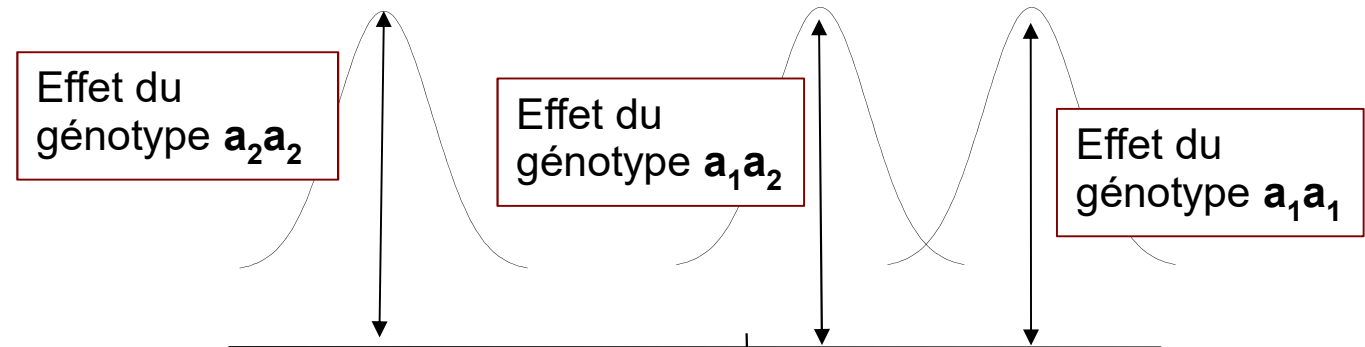
Expression de la valeur génétique (G)



la moyenne du poids de 1000 grains de maïs

Modèle à un locus

Expression de la valeur génétique (G)



Génotype

a_2a_2

a_1a_2

a_1a_1

Phénotype = poids (gr)

$y_{22} = 200$

$y_{12} = 300$

$y_{11} = 350$

Fréquence des génotypes
(en panmixie)

q^2

$2pq$

p^2

on notera $p=f(a_1)$
 $q=f(a_2)$
 $p+q=1$

Modèle à un locus

Expression de la valeur génétique (G)

Génotype	Fréq.	P	Fréq. x P
a_1a_1	p^2	$y_{11} = 350$	$p^2 y_{11}$
a_1a_2	$2pq$	$y_{12} = 300$	$2pq y_{12}$
a_2a_2	q^2	$y_{22} = 200$	$q^2 y_{22}$

La moyenne de la population (μ) dépend donc des fréquences p et q

$$\mu = p^2 y_{11} + 2pq y_{12} + q^2 y_{22}$$

Exemple de calcul de la moyenne :



$$p=0,5$$

$$\mu = (0,25 \times 350) + (2 \times 0,5 \times 0,5 \times 300) + (0,25 \times 200) = 287,5 \text{ g}$$

$$p=0,1$$

$$\mu = (0,01 \times 350) + (2 \times 0,1 \times 0,9 \times 300) + (0,81 \times 200) = 219,5 \text{ g}$$

On notera $p=f(a_1)$
 $q=f(a_2)$
 $p+q=1$

Modèle à un locus

Expression de la valeur génétique (G)

Génotype	Fréq.	P	G
a_1a_1	p^2	y_{11}	$y_{11} - \mu$
a_1a_2	$2pq$	y_{12}	$y_{12} - \mu$
a_2a_2	q^2	y_{22}	$y_{22} - \mu$

μ = la moyenne de la population

La **valeur génétique (G)** est une notion relative, elle dépend de la moyenne de la population dans laquelle on se trouve

Modèle à un locus

Expression de la valeur génétique (G)

Génotype	Fréq.	P	G
a_1a_1	p^2	y_{11}	$y_{11} - \mu$ ← G_{11}
a_1a_2	$2pq$	y_{12}	$y_{12} - \mu$ ← G_{12}
a_2a_2	q^2	y_{22}	$y_{22} - \mu$ ← G_{22}

Valeur génétique (G, en grammes) des 3 génotypes:

Pour $p=0,5$ (donc $\mu=287,5$):

$$G_{11} = (350 - 287,5) = 62,5$$

$$G_{12} = (300 - 287,5) = 12,5$$

$$G_{22} = (200 - 287,5) = -87,5$$

G_{11}	G_{12}	G_{22}
a_1a_1	a_1a_2	a_2a_2
62,5	12,5	-87,5

Modèle à un locus

Expression de la valeur génétique (G)

Génotype	Fréq.	P	G
a_1a_1	p^2	y_{11}	$y_{11} - \mu$ ← G_{11}
a_1a_2	$2pq$	y_{12}	$y_{12} - \mu$ ← G_{12}
a_2a_2	q^2	y_{22}	$y_{22} - \mu$ ← G_{22}

Valeur génétique (G, en grammes) des 3 génotypes:

Pour $p=0,1$ (donc $\mu=219,5$):

$$G_{11} = (350 - 219,5) = 130,5$$

$$G_{12} = (300 - 219,5) = 80,5$$

$$G_{22} = (200 - 219,5) = -19,5$$

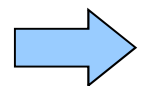
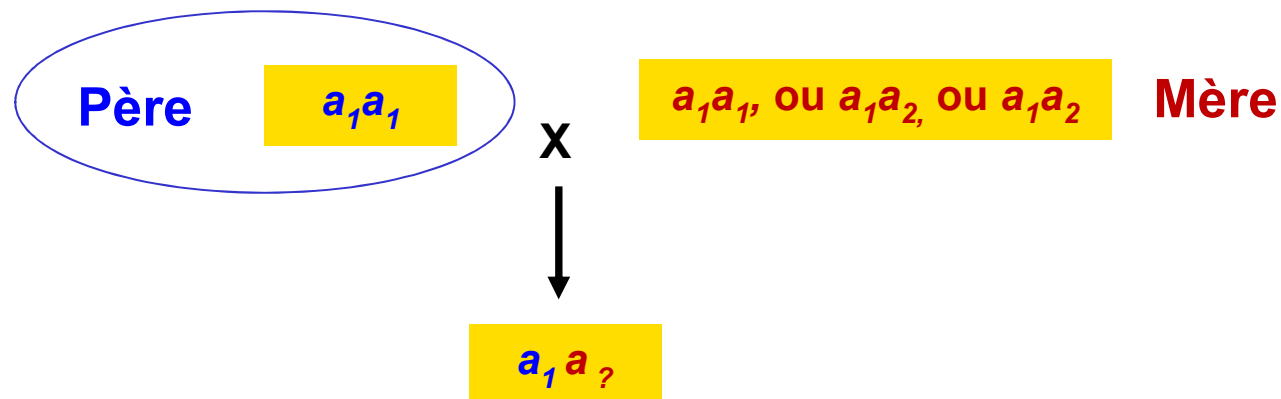
G_{11}	G_{12}	G_{22}
a_1a_1	a_1a_2	a_2a_2
130,5	80,5	-19,5

G_{11} est à +130,5 g par rapport à la moyenne

Modèle à un locus

Effet moyen d'un allele (α_j)

Si un génotype a une valeur G intéressante, il peut être utilisé en sélection pour générer une descendance qui héritera de l'allele. **Cependant**, de son génotype de valeur G , un individu ne transmet à sa descendance que la moitié des alleles



donc nécessité d'estimer l'effet moyen d'un allele, qui est la valeur G moyenne de ses descendants (\bar{G})

Modèle à un locus

Effet moyen d'un allele (α_j)

Si on considère que le père est a_1a_1

Génotype de la mère		Fréquence		Gamètes du père		Fréquence
		Gamètes de la mère		a_1		$\Sigma=1$
a_1a_1	p^2	a_1	p^2	a_1a_1	p^2	
a_1a_2	$2pq$	a_1	pq	a_1a_1	pq	
		a_2	pq	a_1a_2	pq	
a_2a_2	q^2	a_2	q^2	a_1a_2	q^2	

fréquences génotypiques des descendants

Desc.1 :

$$\begin{aligned} \text{freq}(a_1a_1) &= (p^2+pq=p(p+q)=p) \quad \text{pour } p=0,5 \\ \text{freq}(a_1a_2) &= (pq+q^2=q(p+q)=q) \end{aligned} \quad \longrightarrow$$

$$\begin{aligned} \bar{G}_{\text{Desc.1}} &= \alpha_{a1} = p G11 + q G12 \\ &= \alpha_{a1} = 0,5 \cdot 62,5 + 0,5 \cdot 12,5 \end{aligned} \quad = 37,5$$

Desc.2 : même processus en considérant que le père est a_2a_2

pour $p=0,5$ \longrightarrow

$$\begin{aligned} \bar{G}_{\text{Desc.2}} &= \alpha_{a2} = p G12 + q G22 \\ &= \alpha_{a2} = 0,5 \cdot 12,5 + 0,5 \cdot (-87,5) \end{aligned} \quad = -37,5$$

Modèle à un locus

Effet moyen d'un allele (α_j)

Définitions :

- L'effet moyen d'un allèle (α_j) est désigné comme « l' effet additif » d'un allèle = valeur transmissible

$$\alpha_{a_1} = \bar{G}_{\text{Desc.1}} = f_{a_1} \times G_{a_1a_1} + f_{a_2} \times G_{a_1a_2} = p G_{a_1a_1} + q G_{a_1a_2}$$

$$\alpha_{a_2} = \bar{G}_{\text{Desc.2}} = f_{a_1} \times G_{a_1a_2} + f_{a_2} \times G_{a_2a_2} = p G_{a_1a_2} + q G_{a_2a_2}$$

$$\alpha_i = \sum_{j=1}^n p_j G_{ij}$$

Modèle à un locus

La **valeur génétique (G)** ... en un locus est l'effet de la combinaison des deux allèles.

Pour un individu de génotype $a_i a_j$:

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

La **valeur génétique additive (A)** d'un individu est la somme des effets moyens des allèles qu'il possède.

L'effet d'interaction est appelé **valeur de dominance (D)**


$$G = A + D$$


$$P = G + E = A + D + E$$

Modèle à un locus

La valeur génétique additive (A) ...

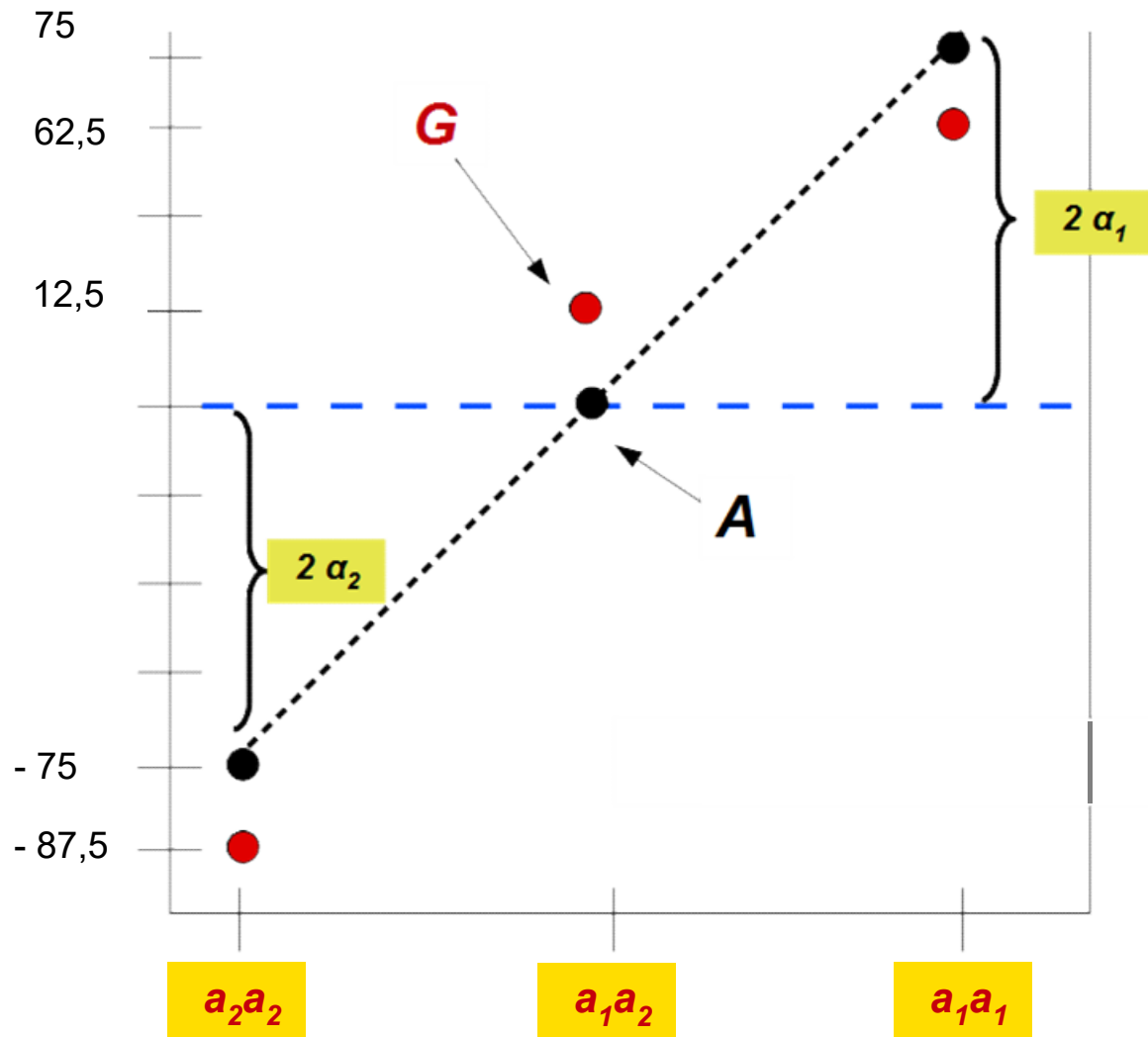
Génotype Valeur génétique additive (A)

a_1a_1	$2\alpha_1$
a_1a_2	$\alpha_1 + \alpha_2$
a_2a_2	$2\alpha_2$

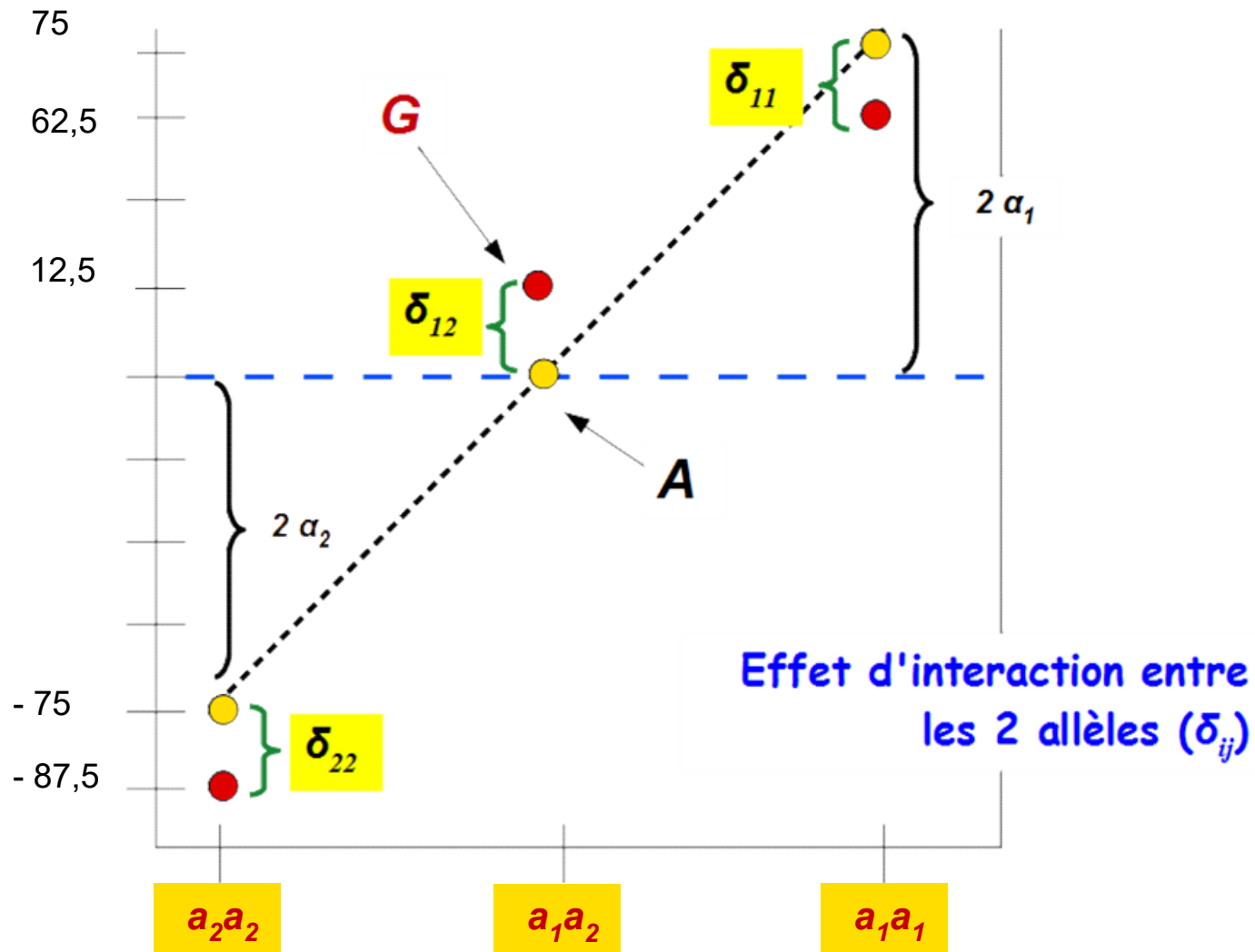
pour $p = 0,5$:
 $\alpha_1 = 37,5$
 $\alpha_2 = -37,5$

Génotype	a_1a_1	a_1a_2	a_2a_2
G	+ 62,5	+ 12,5	-87,5
A	+ 75	0	-75
on en déduit D (=G-A)	- 12,5	+ 12,5	-12,5

Modèle à un locus



Modèle à un locus



Modèle à un locus

Prédiction de la valeur génétique additive d'un descendant

La valeur génétique additive (A) représente la fraction de la valeur génétique (G) dont on peut prédire la transmission de parent à descendant.

Un parent transmet, en moyenne, la moitié de sa valeur génétique additive

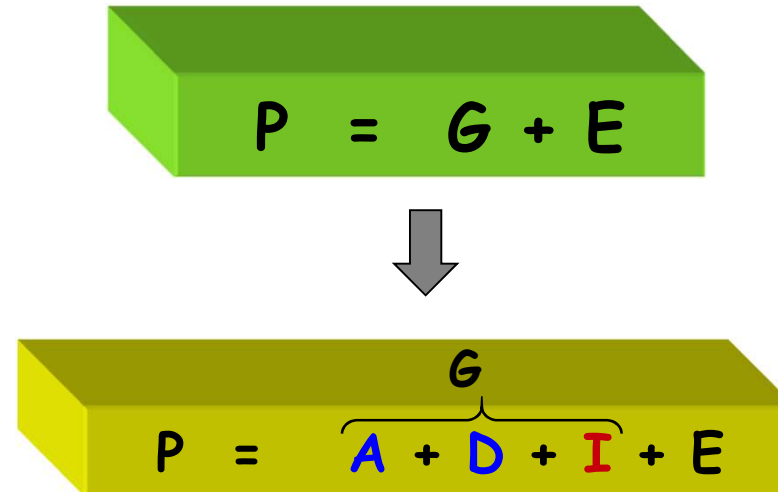
Valeur génétique additive d'un descendant
connaissant celles de ses parents

$$A_{desc} = \frac{1}{2} A_{mère} + \frac{1}{2} A_{père}$$

1/2 valeur génétique additive de la mère
(la mère transmet la moitié de ses gènes)

idem père

On revient au Modèle Polygénique Infinitesimal



➔ pour plusieurs loci chez un individu, on fait la somme des effets sur les loci

Pour L loci : $G = \sum_L G_{Lij} = A = \sum_L (\alpha_{Li} + \alpha_{Lj}) + D = \sum_L \delta_{Lij} + I$

A = Valeur génétique additive **D** = Valeur de dominance **I** = Epistasie

A = Σ des effets moyens de chaque allèle

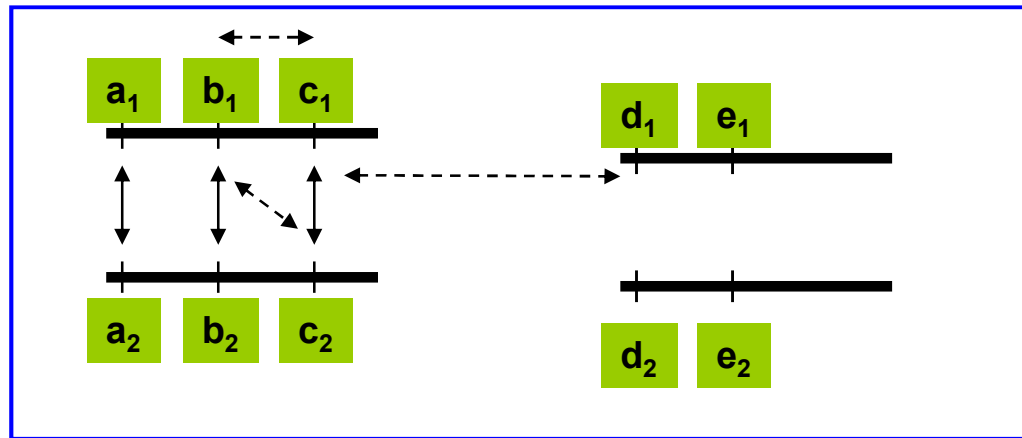
D = Σ des effets produits par l'interaction des allèles présents au même locus

I = Σ des effets produits par l'interaction des allèles présents à des loci différents

Modèle Polygénique Infinitesimal

Locus: a b c

d e





→ a₁, a₂, b₁, b₂, ...etc...

contribuent à **A** (additive)

→ 

contribuent à **D** (dominance)

→  

contribuent à **I** (épistasie)

Modèle Polygénique Infinitesimal

Décomposition de la valeur génétique

Principe de l'amélioration génétique
chez les plantes et les animaux



On veut améliorer **G**

$$P = G + E$$

$$G = A + D (+ I)$$

Améliorer A

Exploiter la variabilité
intra-race



SELECTION

Améliorer D

Exploiter la variabilité
inter-race



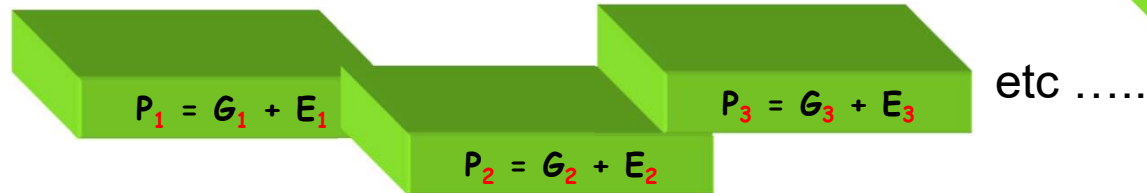
CROISEMENT



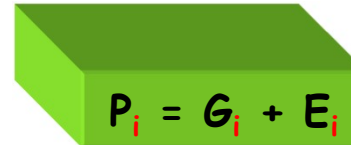
Ces 2 stratégies sont
complémentaires !

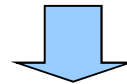
Modèle Polygénique Infinitesimal

Pour chaque individu i (1,2,3,...) d'une population:


$$P_1 = G_1 + E_1$$
$$P_2 = G_2 + E_2$$
$$P_3 = G_3 + E_3$$

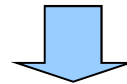
etc


$$P_i = G_i + E_i$$



... à l'échelle de la population on pourra calculer la **variance** de chaque terme

$$\text{Var}(\mathbf{P}) = \text{Var}(\mathbf{G}) + \text{Var}(\mathbf{E})$$



$$\text{ou } \text{Var}(\mathbf{A})$$

En l'absence d'interaction
génotype x environnement, on a : $\text{Cov}(\mathbf{G}, \mathbf{E}) = 0$




Notion d'héritabilité

4. Notion d'héritabilité d'un caractère

L'héritabilité au sens large

$$H^2 = \frac{V_G}{V_P}$$

L'héritabilité au sens étroit


$$h^2 = \frac{V_A}{V_P}$$

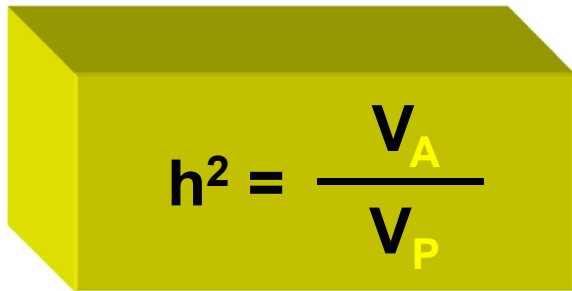
L'héritabilité (h^2) d'un caractère représente la proportion de la variance des valeurs pour ce caractère qui est de nature additive.

Elle est comprise entre 0 et 1.

Proportion de la variation phénotypique d'une population qui est d'origine génétique: elle mesure les contributions relatives des différences génétiques et des différences dues à l'environnement dans la variation phénotypique totale des individus.

Notion d'héritabilité

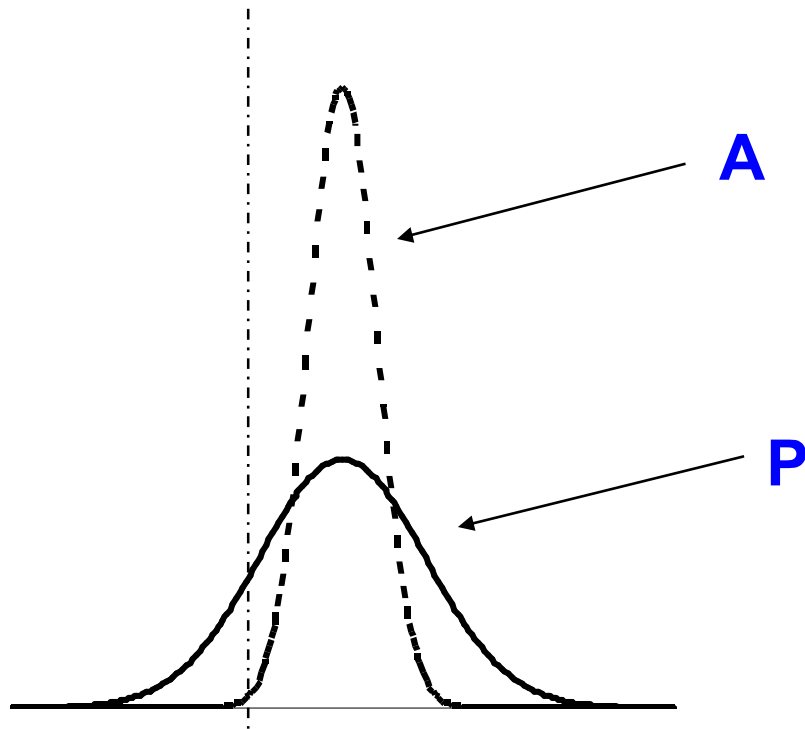
L'héritabilité au sens étroit


$$h^2 = \frac{V_A}{V_P}$$

Comme toute composante de la variance, l'héritabilité est un **paramètre spécifique du caractère** étudié et de la **population observée** et de son milieu.

Caractères fortement héritable	$h^2 > 0,4$
Caractères moyennement héritable	$0,2 < h^2 < 0,4$
Caractères peu héritable	$h^2 < 0,20$

Notion d'héritabilité



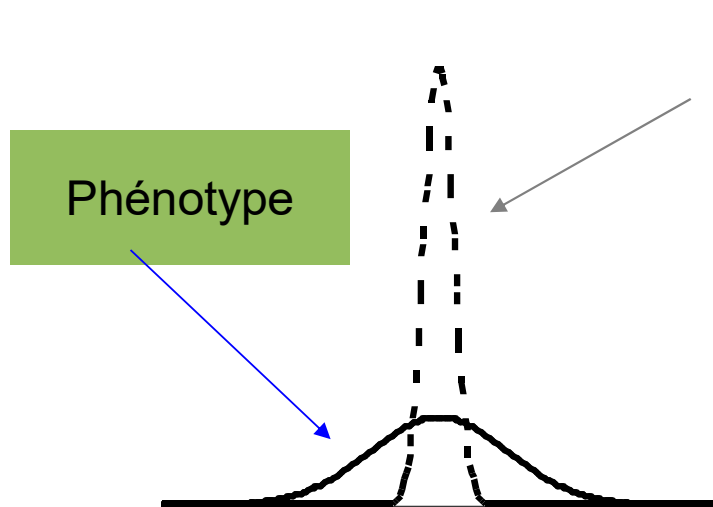
$$h^2 = \frac{V_A}{V_P}$$

L'**héritabilité** au sens étroit permet de prédire si l'amélioration génétique par sélection sera efficace

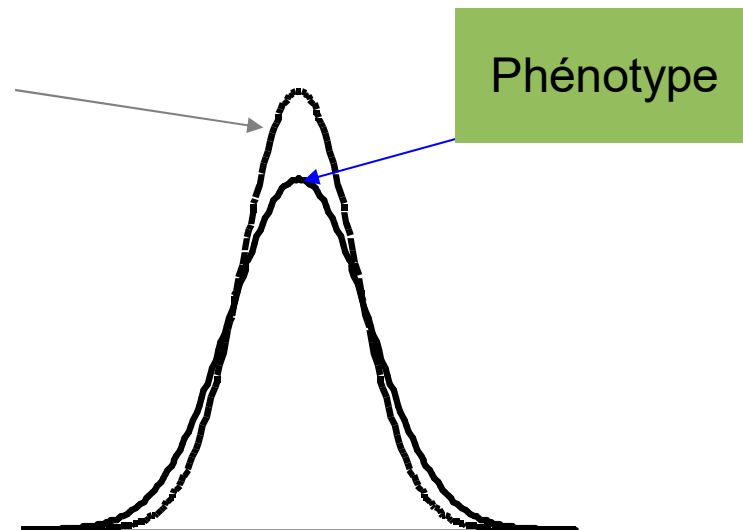
La **SELECTION** exploite la variabilité génétique additive intra-population

Notion d'héritabilité

$h^2 = 0,1$



$h^2 = 0,8$



Partition de la variance et hérabilité chez *Drosophila melanogaster*

		Nb. de soies abdominales	Longueur du thorax	Taille des ovaires	Nb. d'œufs pondus / 4 jours
Phénotypique (totale)	$\text{Var}(P)$	100	100	100	100
Additive	$\text{Var}(A)$	52	43	30	18
Non additive	$\text{Var}(D) + \text{Var}(I)$	9	6	35	44
Environnementale	$\text{Var}(E)$	39	51	35	38
H^2		0.61	0.49	0.65	0.62
h^2		0.52	0.43	0.30	0.18

tiré de Falconer & Mackay, 1996

H^2 : hérabilité au sens large

h^2 : hérabilité au sens étroit

Notion d'héritabilité: remarques

- L'héritabilité est utilisée pour **séparer les composantes génétiques et environnementales produisant de la variation phénotypique**.
- La variance génétique est due à des différences entre génotypes: **Il n'y a pas de variance génétique dans une population génétiquement homogène**.
- La variance environnementale est due à des différences dans **l'environnement de vie, de croissance et de développement** des individus.
- **L'héritabilité au sens large** est une évaluation relative de la variation génétique présente, incluant les effets de dominance et d'épistasie.
- **L'héritabilité au sens strict** est une évaluation relative de la variation génétique dite additive, transmissible, accessible à la sélection naturelle ou artificielle (dirigée par l'homme).
- L'héritabilité d'un caractère est une **notion relative à une population** étudiée **dans un milieu donné**: ce n'est pas une mesure absolue pour un caractère et une espèce.
- Pour une population donnée, **l'héritabilité évolue au cours du temps** en fonction des changements de l'environnement, de l'effet de la sélection, de la perte ou du gain de diversité génétique (mutation, migration)...

Exemples de valeurs d'héritabilité pour des espèces animales et végétales domestiquées

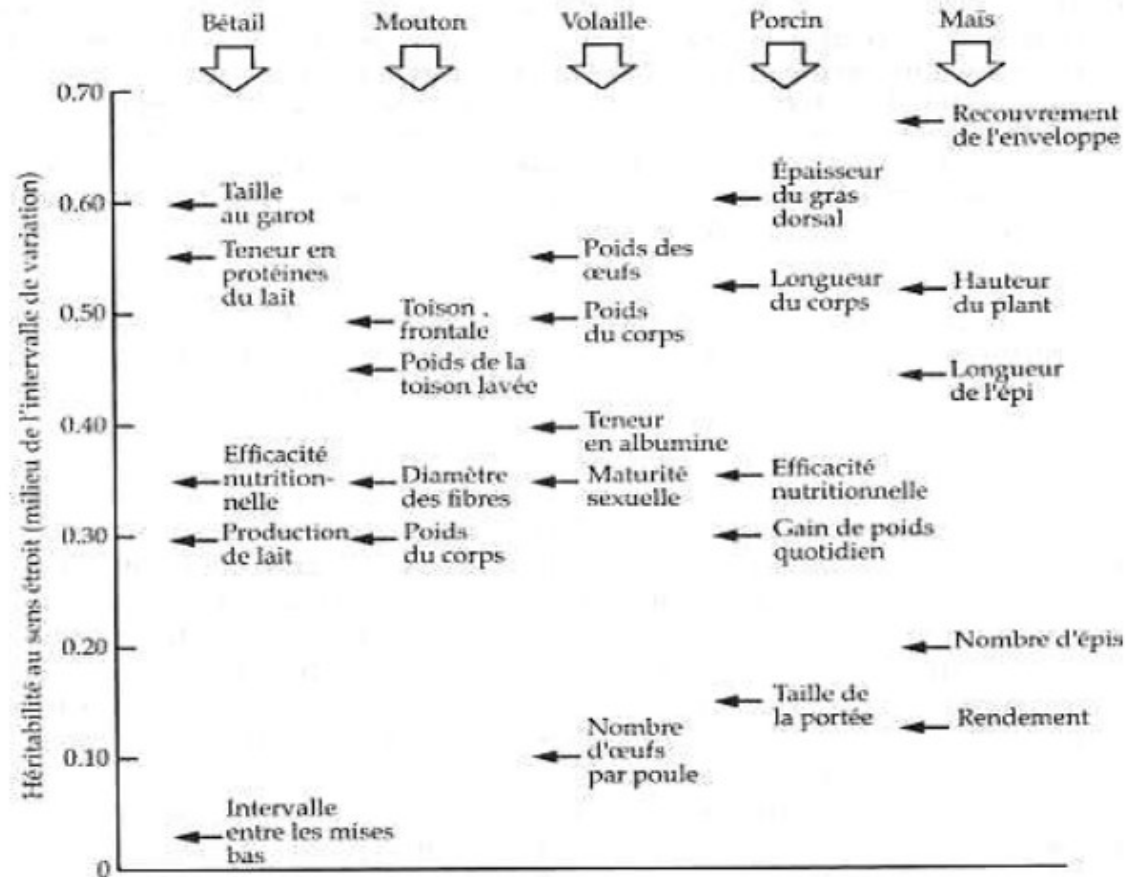


Figure 20. Héritabilités au sens étroit pour des caractères représentatifs chez des plantes et des animaux. Les caractères très liés à la valeur sélective (intervalles entre les mises bas, nombre d'œufs par poule, taille des portées chez le porc, production et nombre de grains dans un épi de maïs) ont tendance à montrer de faibles héritabilités. (Les données sur les animaux proviennent de Pirchner, 1969, qui donne les intervalles de variation de l'héritabilité dans de nombreuses études ; on a indiqué ici le milieu de l'intervalle. Données sur le maïs d'après Robinson et al., 1949.)

Valeurs d'héritabilité de traits chez l'homme

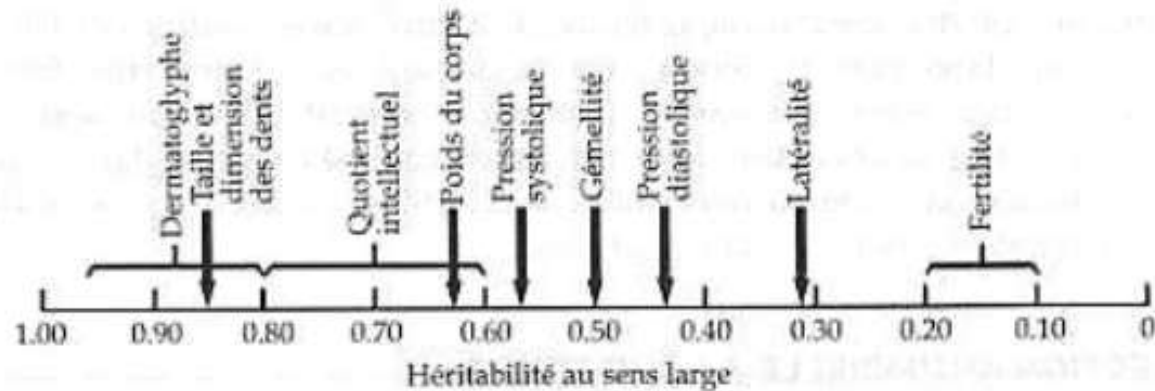


Figure 21. Héritabilités au sens large et intervalles des héritabilités de quelques traits chez l'homme. (Données d'après Smith 1975.)

tiré de Hartl, 1994

Valeurs d'héritabilité de traits chez les animaux d'élevage

0
0,10
0,20

Reproduction (fertilité, prolificité ...)
Viabilité, résistance aux maladies

0,30
0,40
0,50

Croissance,
Efficacité alimentaire

0,60
0,70
0,80

Composition des produits
(% muscle, ...)

Classification des caractères en fonction de leur héritabilité

En amélioration génétique, on distingue trois principales catégories de caractères selon la valeur de l'héritabilité:

- **Caractères à variation peu héritable ($h^2 < 0.2$):** essentiellement des caractères liés aux aptitudes de reproduction et de viabilité des jeunes. D'une part, ces caractères sont très sensibles aux conditions de milieu ($\text{Var}(E)$ très élevée) et, d'autre part, des phénomènes génétiques non additifs (notamment des interactions de dominance) induisent probablement d'importantes variations sur ces caractères ($\text{Var}(D)$ élevée).
- **Caractères à variation moyennement héritable ($0,2 < h^2 < 0,4$):** essentiellement des caractères liés à l'intensité d'une production.
- **Caractères à variation fortement héritable ($h^2 > 0,4$):** essentiellement des caractères liés aux caractéristiques qualitatives des produits, notamment leur composition, qui sont beaucoup moins sensibles aux variations liées au milieu que les précédents ou bien des caractères qui n'ont pas fait l'objet d'une sélection intense.

5. La ressemblance entre apparentés

Les notions de **parenté** (et de **consanguinité**) sont anciennes et centrales en génétique des populations et en génétique quantitative.

Elles permettent :

- de décrire la constitution génétique d'une population
- d'estimer la variation phénotypique d'origine génétique (héritabilité)

RAPPELS:

Deux individus sont apparentés s'ils possèdent au moins un ancêtre commun.

Un individu est consanguin si ses deux parents sont apparentés.

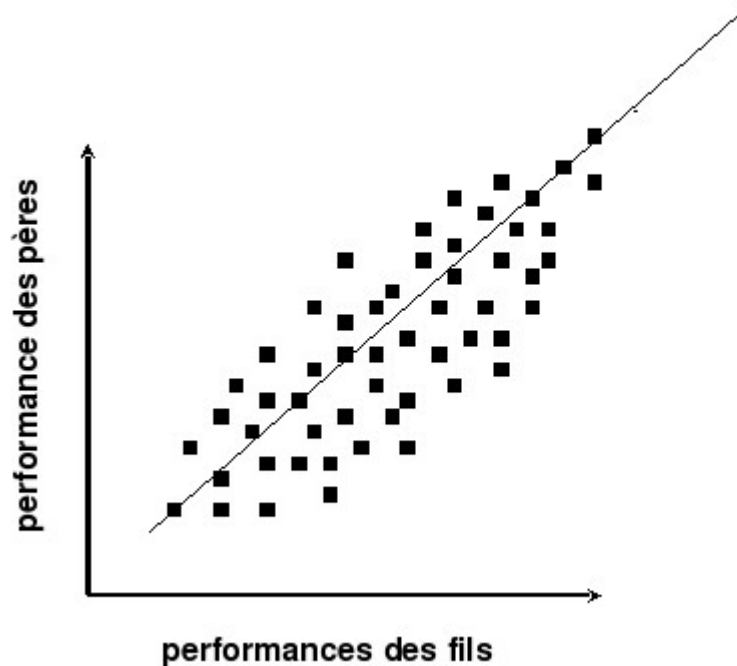
La parenté concerne des paires d'individus. On est apparenté, ou non, à quelqu'un.

La consanguinité concerne des individus. On est consanguin (à un certain degré) ou on ne l'est pas.

La ressemblance entre apparentés

Covariance entre apparentés

Deux individus qui partagent un ou deux parents en commun se ressemblent, sans leur être identiques

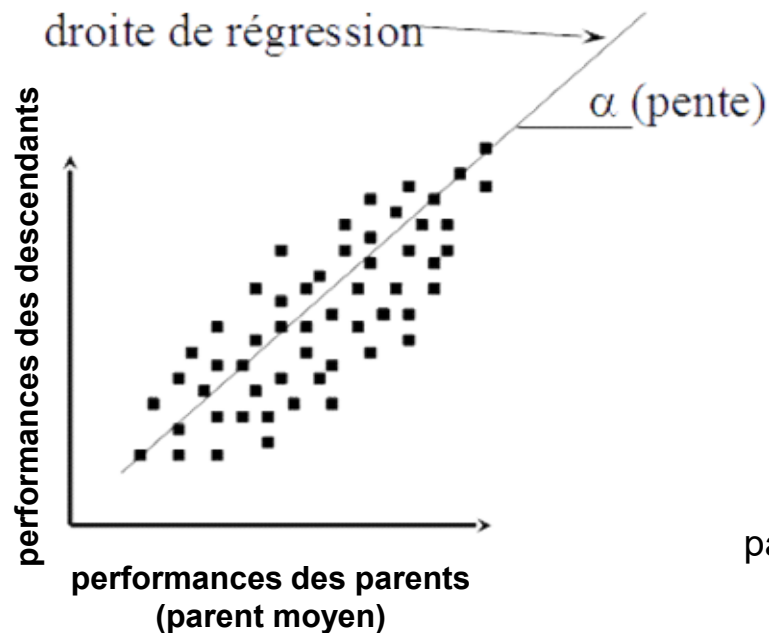


- Le degré de ressemblance phénotypique dépend du **lien de parenté** et du **caractère étudié**
- A partir de la ressemblance observée (phénotypique) entre individus apparentés, on peut estimer la **variance génétique additive**

La ressemblance entre apparentés

Interprétation de l'héritabilité

Soit P_i la valeur phénotypique d'un descendant, P_p et P_m celles de son père et sa mère. Les parents s'unissent au hasard. Il n'y a pas d'effet d'environnement commun entre parent et descendant. Considérons la valeur du "parent moyen" $P = (P_p + P_m) / 2$



$$\text{cov}(P_i, P) = \frac{1}{2} [\text{cov}(P_i, P_p) + \text{cov}(P_i, P_m)]$$

$$\text{cov}(P_i, P) = \frac{1}{2} [\frac{1}{2} V_A + \frac{1}{2} V_A] = \frac{1}{2} V_A$$

$$\text{Var}(P) = \frac{1}{4} \text{Var}(P_p) + \frac{1}{4} \text{Var}(P_m) = \frac{1}{2} V_P$$

parent moyen

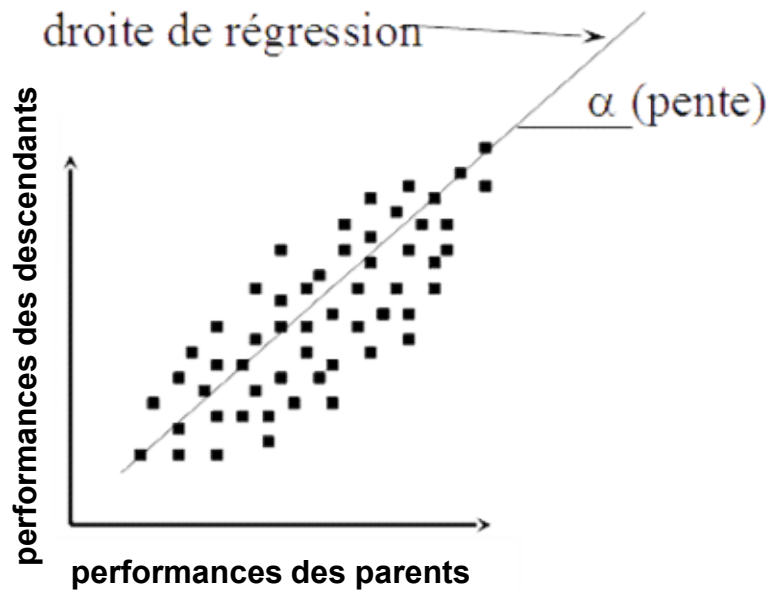
$$\text{Var}(\frac{1}{2} P_p) = \frac{1}{4} \text{Var}(P_p)$$

$$\text{Var}(\frac{1}{2} P_m) = \frac{1}{4} \text{Var}(P_m)$$

La ressemblance entre apparentés

Interprétation de l'héritabilité

On déduit la valeur du coefficient de régression du descendant sur son « parent moyen »



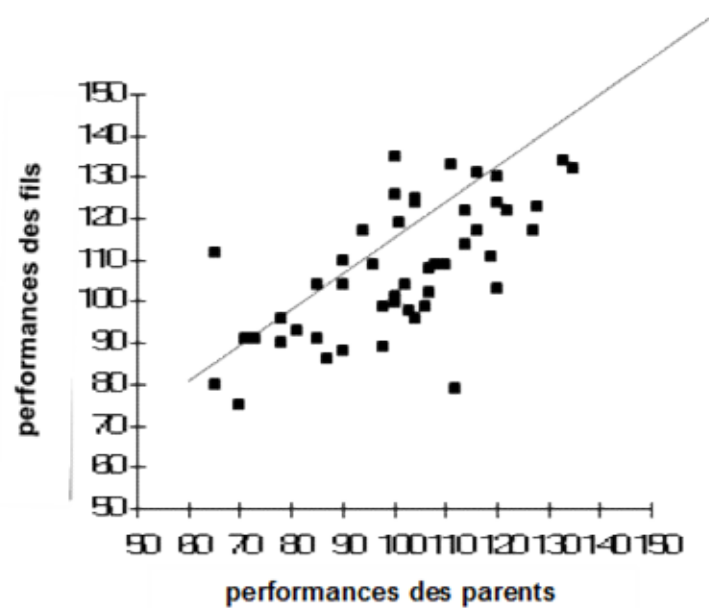
$$\alpha = \frac{\text{cov}(P_i, P)}{\text{Var}(P)} = \frac{1/2 V_A}{1/2 V_P} = h^2$$

L'héritabilité au sens étroit s'interprète comme le coefficient de régression de la valeur phénotypique du descendant sur celle du parent moyen

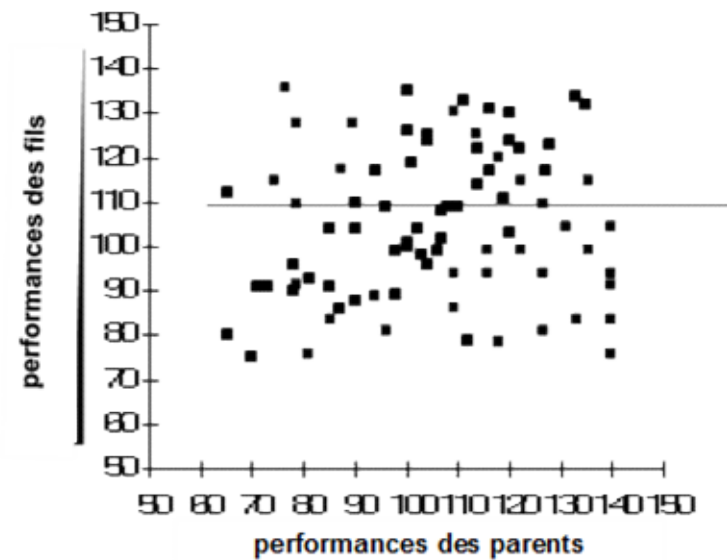
La ressemblance entre apparentés

Estimation de l'héritabilité : régression parents-descendants

$$h^2 = 0.6$$



$$h^2 = 0.1$$



La ressemblance entre apparentés

Covariance entre apparentés: généralisation

Soit 2 individus i et j appartenant à la même population et G et E sont non corrélés:

$$P_i = G_i + E_i \quad P_j = G_j + E_j$$

En admettant l'absence d'effet d'environnement commun ($\text{cov}(E_i, E_j) = 0$), l'expression de la covariance entre valeurs phénotypiques est:

$$\text{cov}(P_i, P_j) = \text{cov}(G_i, G_j)$$

$$\text{cov}(G_i, G_j) = \text{cov}(A_i, A_j) + \text{cov}(D_i, D_j) = a_{ij} V_A + d_{ij} V_D$$

→ $\text{cov}(P_i, P_j) = a_{ij} V_A$ (si l'on ne s'intéresse qu'aux effets transmissibles)

$a_{ij} = 2 \phi_{ij}$ (avec ϕ_{ij} = coefficient de parenté entre i et j)

a_{ij} = coefficient de relation génétique additive (= % d'allèles en commun)

La ressemblance entre apparentés

Pour estimer l'héritabilité (au sens strict, $h^2 = V_A/V_P$) d'un caractère dans une population ou un pedigree, il nous faut V_P (facile) et V_A (plus difficile):

Pour calculer V_A , on peut utiliser la relation:

$$\text{cov}(P_i, P_j) = a_{ij} V_A$$

- 1- On estime la covariance phénotypique entre deux séries d'individus ($\text{Cov}(P_i, P_j)$) ayant le même coefficient de parenté (père-fils par exemple)
- 2- On calcule $V_A = \text{Cov}(P_i, P_j) / a_{ij}$
- 3- On calcule la variance brute phénotypique (V_P)
- 4- On calcule l'héritabilité du caractère comme étant : V_A/V_P

La ressemblance entre apparentés

Pour estimer l'héritabilité (au sens strict, $h^2 = V_A/V_P$) d'un caractère dans une population ou un pedigree, il nous faut V_P (facile) et V_A (plus difficile):

Pour calculer V_A , on peut utiliser la relation:

$$\text{cov}(P_i, P_j) = a_{ij} V_A$$

1- On estime la covariance phénotypique entre deux séries d'individus ($\text{Cov}(P_i, P_j)$) ayant le même coefficient de parenté (**père-fils par exemple**)

2- On calcule $V_A = \text{Cov}(P_i, P_j) / a_{ij}$

3- On calcule la variance brute phénotypique (V_P)

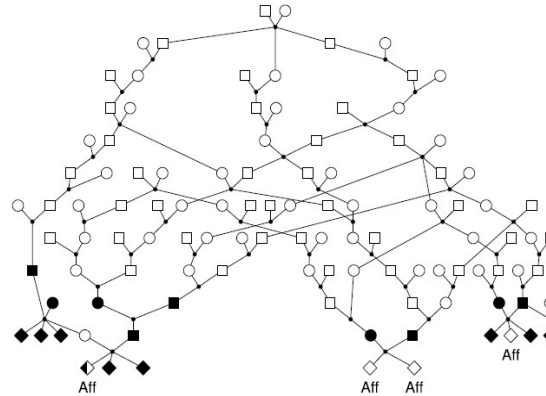
4- On calcule l'héritabilité du caractère comme étant : V_A/V_P

- Ici cas simple, cependant les individus n'ont pas toujours le même coefficient de parenté, ou l'on ne connaît pas toujours les relations de parenté
- Comment quantifier a_{ij} ($= 2 \Phi_{ij}$)?

La ressemblance entre apparentés

Comment quantifier a_{ij} ?

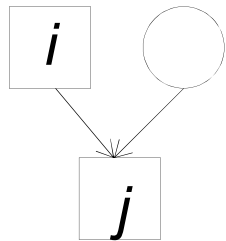
- **Si on connaît la généalogie du pedigree**, on peut aisément calculer le coefficient de parenté (cf. cours de génétique des populations)



- **Si on ne connaît pas la généalogie du pedigree (ex: populations naturelles)**, on peut utiliser les marqueurs ADN pour estimer l'apparentement via la ressemblance moléculaire

Coefficient de parenté et généalogie

Quelques valeurs courantes de coefficients de parenté Φ_{ij} (sans consanguinité)



$$\Phi_{ij} = \sum_i \left(\frac{1}{2}\right)^{n_i+1} (1 + f_i)$$

$$\Phi_{ij} = \left(\frac{1}{2}\right)^{(1+1)} (1 + f_i) \quad (\text{on suppose } f_i = 0)$$

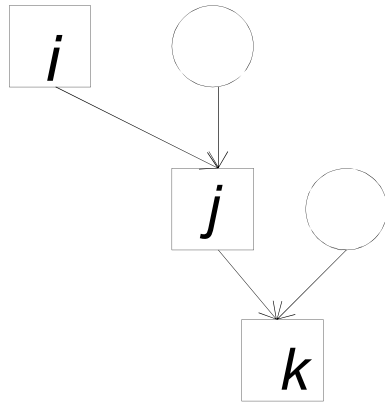
$$\Phi_{ij} = \left(\frac{1}{2}\right)^2 = \frac{1}{4}$$

↳ aussi = au coeff de consanguinité du potentiel enfant de i et j

Lien de parenté	Coefficient	Coefficient (%)
Parent-descendant	1/4	25
Grand-parent – petit(e)-fils(fille)	1/8	12,5
Oncle (tante) – neveu (nièce)	1/8	12,5
Pleins frères-soeurs	1/4	25
Demi frères-soeurs	1/8	12,5
Cousins germains	1/16	6,25

Coefficient de parenté et généalogie

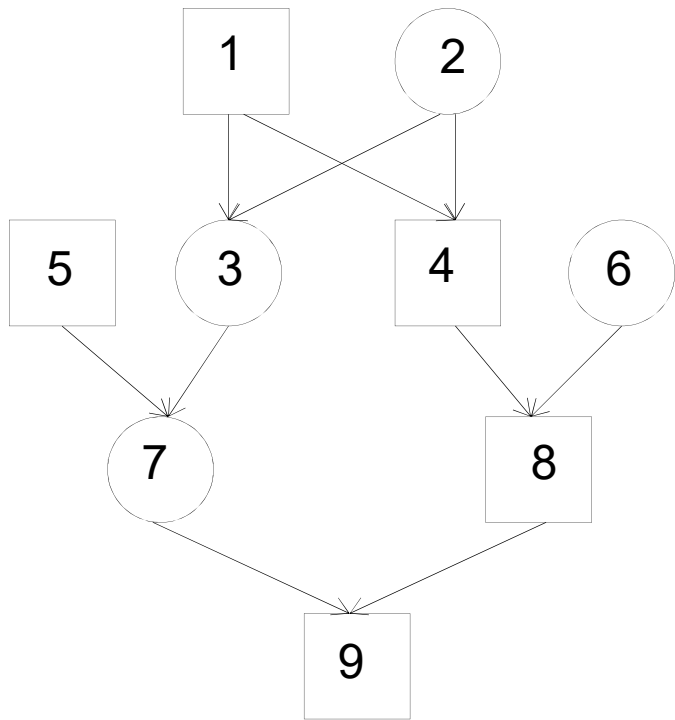
La matrice de parenté ou matrice des relations additives $a_{ij} (= 2 \Phi_{ij})$



	<i>i</i>	<i>j</i>	<i>k</i>
<i>i</i>	1	0.5	0.25
<i>j</i>	0.5	1	0.5
<i>k</i>	0.25	0.5	1

Coefficient de parenté et généalogie

La matrice de parenté ou matrice des relations additives $a_{ij} (= 2 \Phi_{ij})$

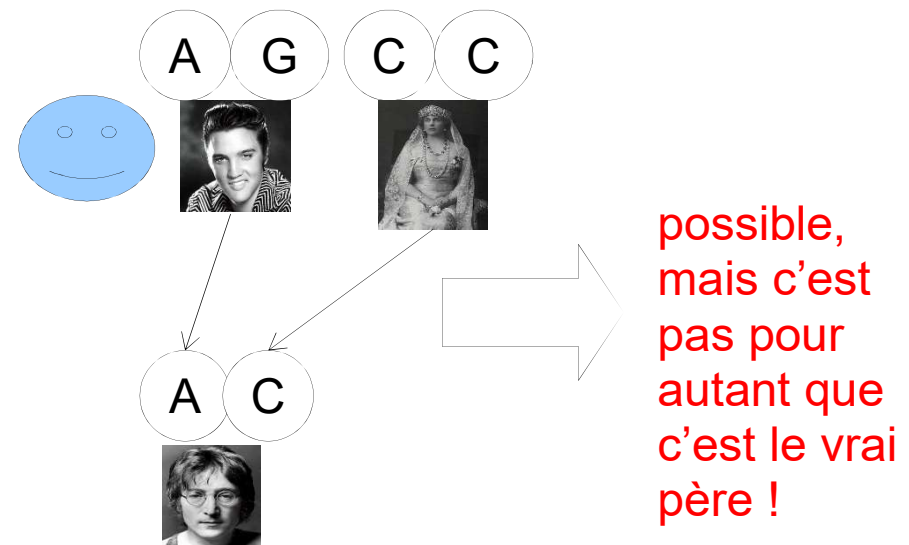
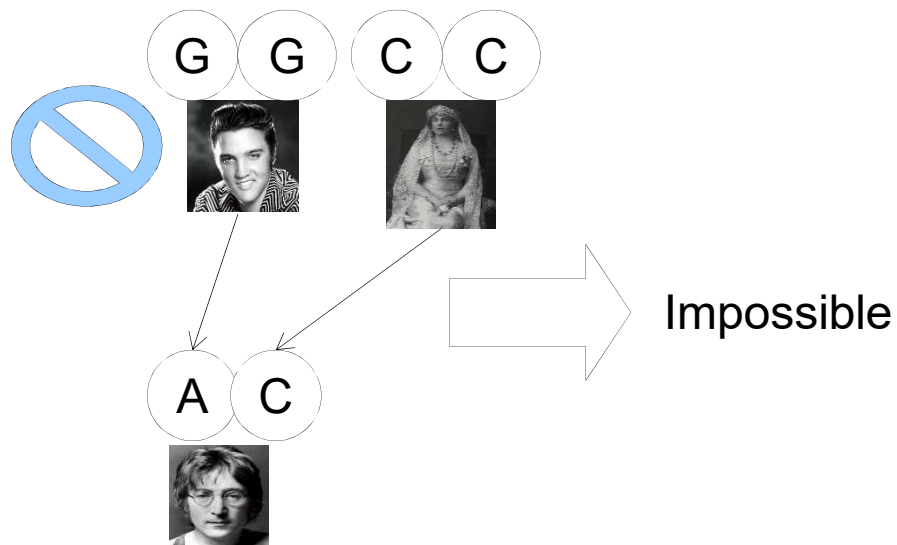


1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	0	0,5	0,5	0	0	0,25	0,25	0,25
0	1	0,5	0,5	0	0	0,25	0,25	0,25
0,5	0,5	1	0,5	0	0	0,5	0,25	0,375
0,5	0,5	0,5	1	0	0	0,25	0,5	0,375
0	0	0	0	1	0	0,5	0	0,25
0	0	0	0	0	1	0	0,5	0,25
0,25	0,25	0,5	0,25	0,5	0	1	0,125	0,5625
0,25	0,25	0,25	0,5	0	0,5	0,125	1	0,5625
0,25	0,25	0,375	0,375	0,25	0,25	0,5625	0,5625	1,0625

Marqueurs ADN et parenté moléculaire

Si on ne connaît pas la généalogie

Exemple de la vérification de paternité: on génotype l'individu et un (ou deux) de ses parents potentiels pour un marqueur (biallélique ou autre). Exemple d'un cas où l'on connaît la mère:



Deux individus peuvent être identiques « par état » sans l'être « par descendance »

Solution : utiliser plusieurs marqueurs.

Marqueurs ADN et parenté moléculaire

Utilisation de la parenté moléculaire

Avec les nouvelles technologies de séquençage/génotypage, on peut aujourd'hui génotyper des milliers de marqueurs SNP

- on utilise des **coefficients de parenté « moléculaires »**
- on va calculer les coefficients de parenté avec les marqueurs sans passer par une généalogie

Marqueurs ADN et parenté moléculaire

Utilisation de la parenté moléculaire



Soit un indicateur de l'identité par état, le « coefficient de parenté moléculaire » ou « coefficient d'identité par état » Φ_{Mij} ($= a_{ij}$)

Sont-elles apparentées ?



	A	a
A	Oui	Non
a	Non	Oui

$$\Phi_{Mij} = 2/4 = 0,5$$

On peut le moyenner sur plusieurs loci...

	Individual i	Individual j	Φ_{Mij}
Locus 1	AA	AA	4/4=1
Locus 2	Bb	Bb	2/4=0,5
Locus 3	Cc	CC	2/4=0,5
Locus 4	dd	Dd	2/4=0,5
Locus 5	ee	ee	4/4=1
Locus /	ll	LL	0/4=0

$$\Phi_{Mij} = \frac{\sum_L \Phi_{l(i,j)}}{L}$$

$$\Phi_{Mij} = 3,5/6 = 0,583$$

avec L: nb loci

Bibliographie

. Falconer D, Mackay T: Introduction to quantitative genetics New York: Longman; 1996.
[Il existe une version en français]

. Compléments sur la génétique quantitative, en particulier la parenté et la consanguinité

.<http://www.agroparistech.fr/svs/genere/uvf/index.htm>

ANNEXES

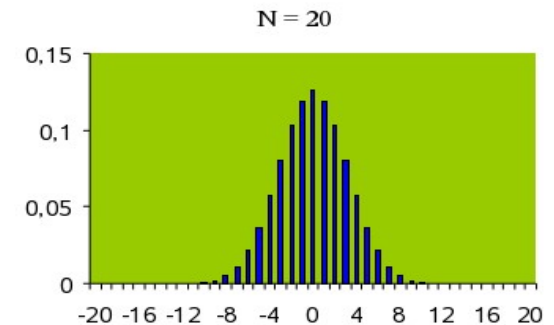
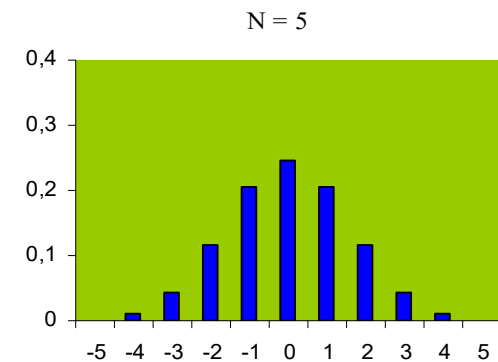
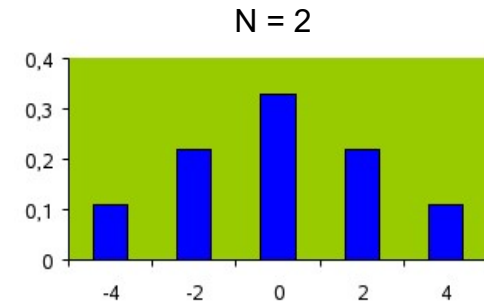
Origine génétique de la variation quantitative: Théorème central limite

Soient X_1, X_2, \dots, X_N des variables aléatoires indépendantes, pas forcément de même loi, d'espérance μ et de variance σ^2 .

Soit Y la variable aléatoire définie comme la somme des N variables X_N .

Si $N \rightarrow \infty$, alors Y tend vers une loi normale

La loi normale est employée comme référence en génétique quantitative

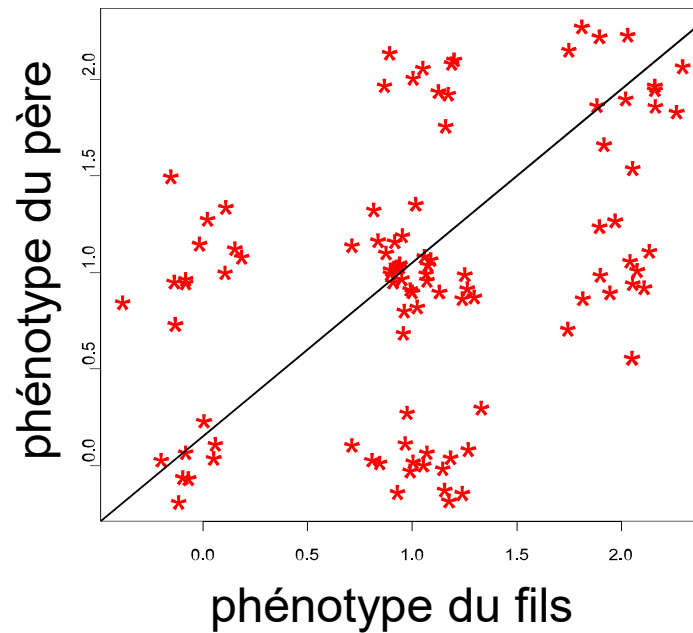


La ressemblance entre apparentés

Ressemblance génétique et phénotypique + déterminisme génétique

$h^2 = 0,95$ (pente de la droite)
 $r = 0,5$ (% d'allèles en commun)

↑
coefficient de
corrélation de
Pearson



1 locus

On voit bien tous les
génotypes possibles du
père et fils

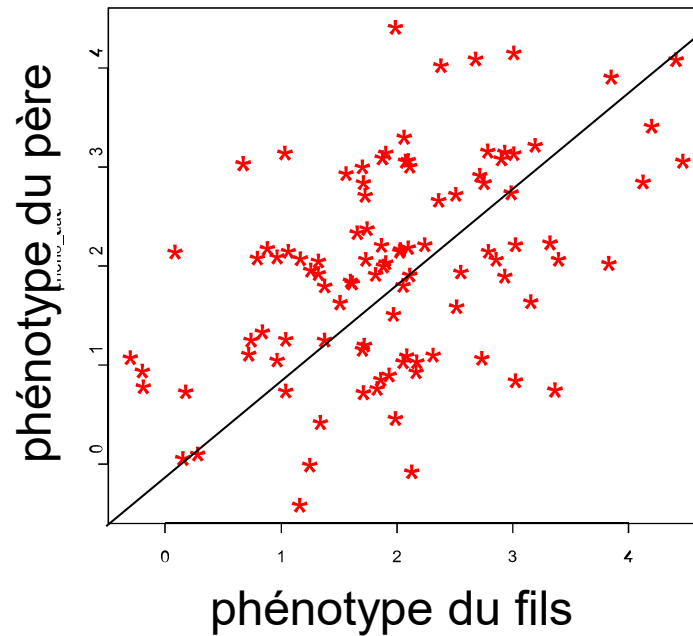
La ressemblance entre apparentés

Ressemblance génétique et phénotypique + déterminisme génétique

$h^2 = 0,95$ (pente de la droite)
 $r = 0,5$ (% d'allèles en commun)

↑
coefficient de
corrélacion de
Pearson

2 loci

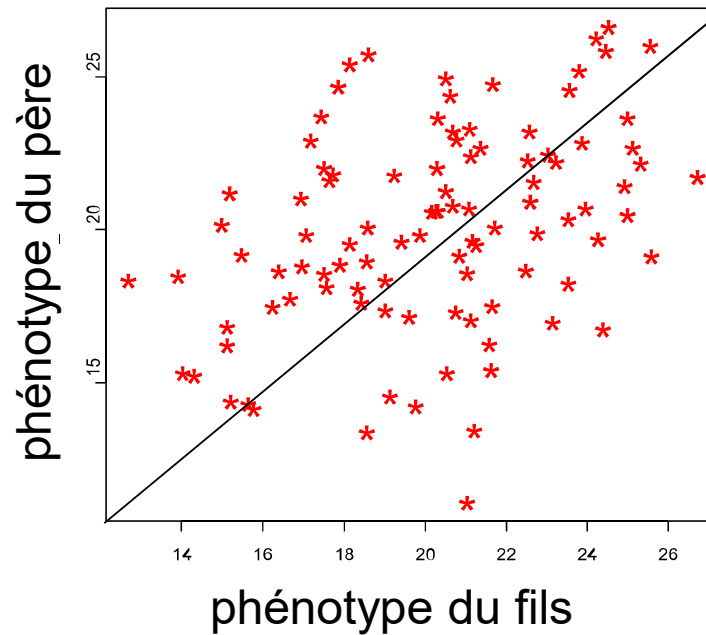


La ressemblance entre apparentés

Ressemblance génétique et phénotypique + déterminisme génétique

$h^2 = 0,95$ (pente de la droite)
 $r = 0,5$ (% d'allèles en commun)

↑
coefficient de
corrélacion de
Pearson



20 loci

On ne voit plus rien...
néanmoins la corrélation
est toujours de 0.5