

RENCONTRES

BOV'IDEE

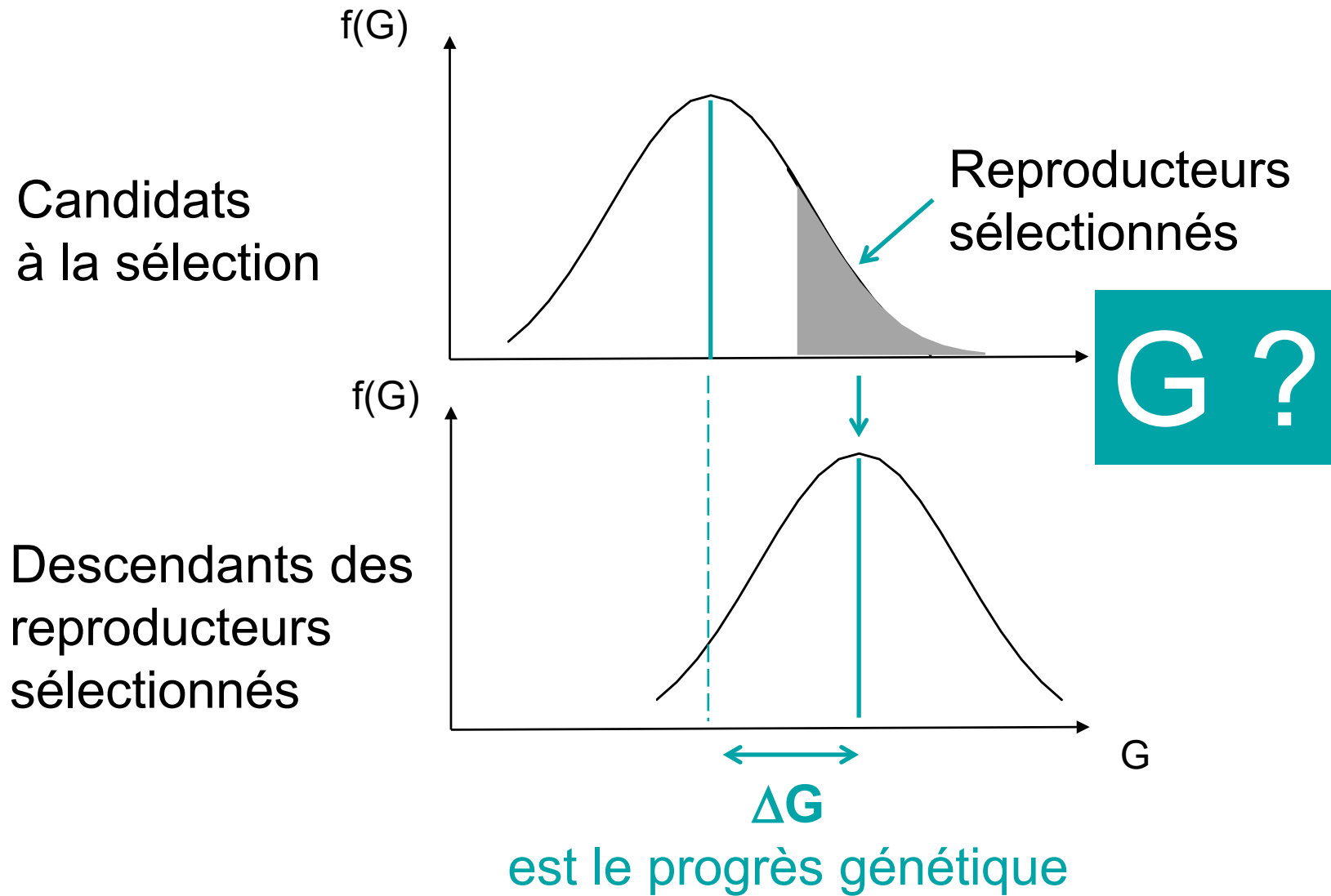
16 juin 2022

Génomique : Gains attendus et perspectives d'avenir

INRAE

➤ Le progrès génétique

- Qui dit sélection, dit évaluation génétique

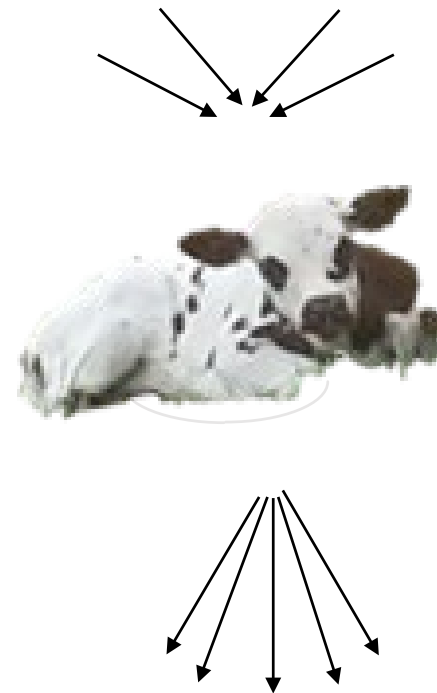


- L'évaluation génétique « classique »

Principe de l'évaluation « phénotypique » :
Estimer G à partir
des phénotypes {apparentés} au candidat

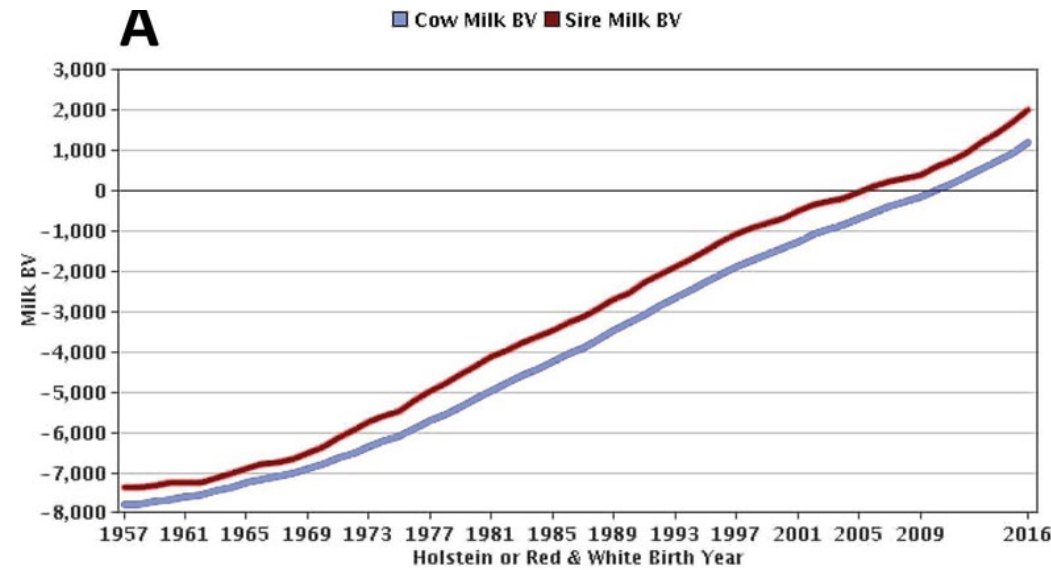
Génome

Génétique = 1/2



- Une représentation du progrès génétique :
l'évolution du G « moyen » au cours des générations

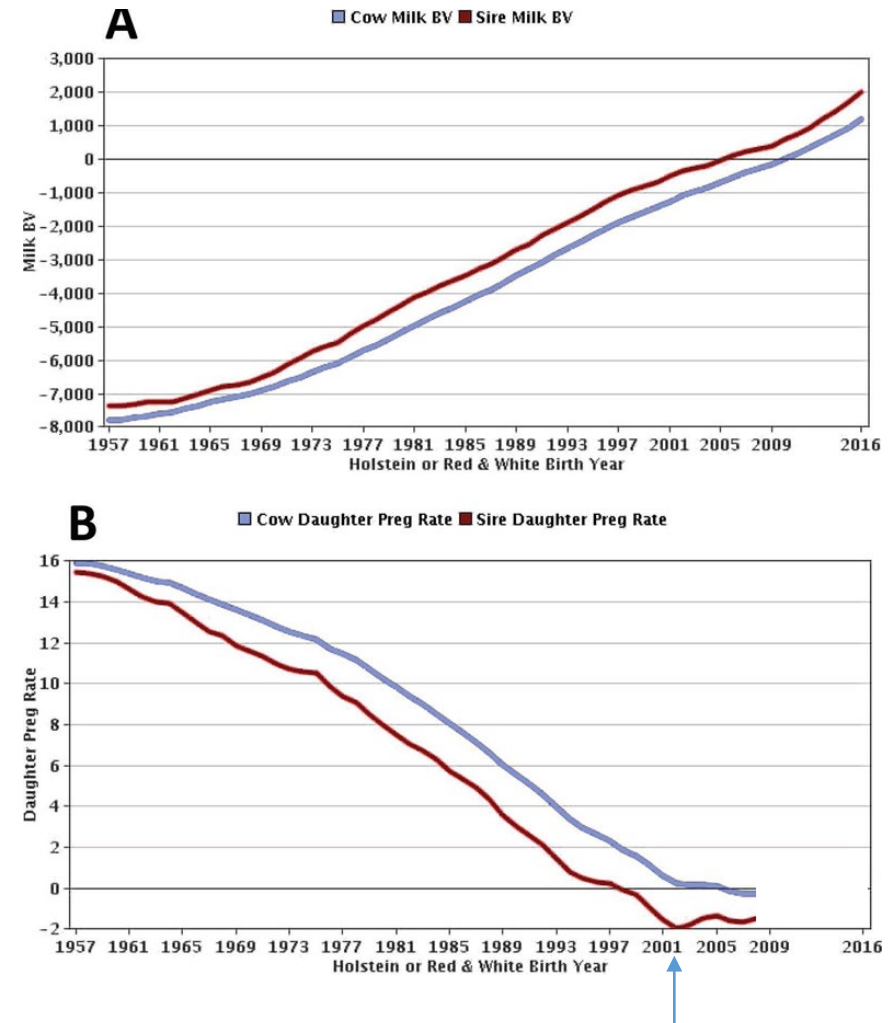
Ma et al., 2019



Exemple du progrès génétique sur la quantité de lait en race Holstein (données de l'USDA)

■ La sélection sur le lait a dégradé la fertilité

- 1957-2002 sélection sur le lait
- 2002 : ajout de la fertilité dans l'objectif de sélection (sélection « phénotypique »)



Ma et al., 2019



INRAE

Sélection Génomique

15 octobre 2020 / Pascale LE ROY

■ Pourquoi cette évolution ?

1957

L'antagonisme génétique entre production laitière et fertilité a provoqué une évolution génétique défavorable de la fertilité

[... Cela prouve que la variabilité génétique de la fertilité permet de la sélectionner ...]

2002

Mais l'héritabilité de la fertilité est faible (part de la variabilité de la fertilité d'origine génétique $\sim 2\%$ = très fort effet de l'environnement sur la fertilité)

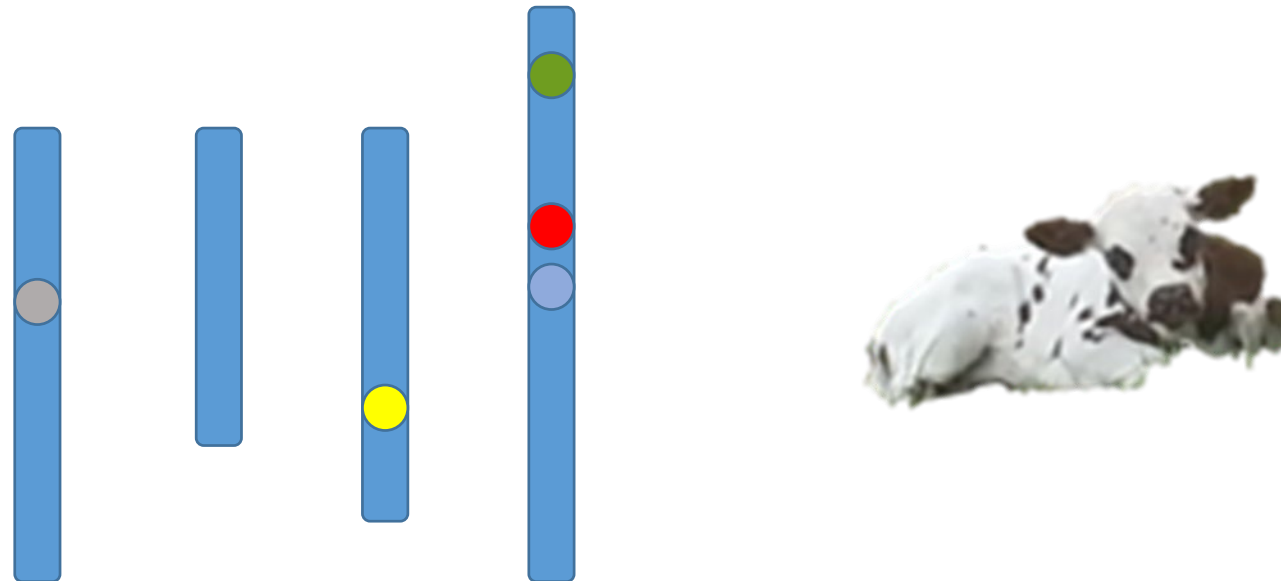
le phénotype renseigne mal sur G

→ Le progrès génétique par sélection « phénotypique » a été faible



- L'évaluation génomique

Principe de l'évaluation « génomique » :
Estimer G à partir
des effets des gènes portés par le candidat



■ Pourquoi cette évolution ?

1957

L'antagonisme génétique entre production laitière et fertilité a provoqué une évolution génétique défavorable de la fertilité

2002

L'héritabilité de la fertilité est faible (~2%)
c'est-à-dire que le phénotype renseigne peu sur G
→ Le progrès génétique par sélection « phénotypique » a été faible

2007

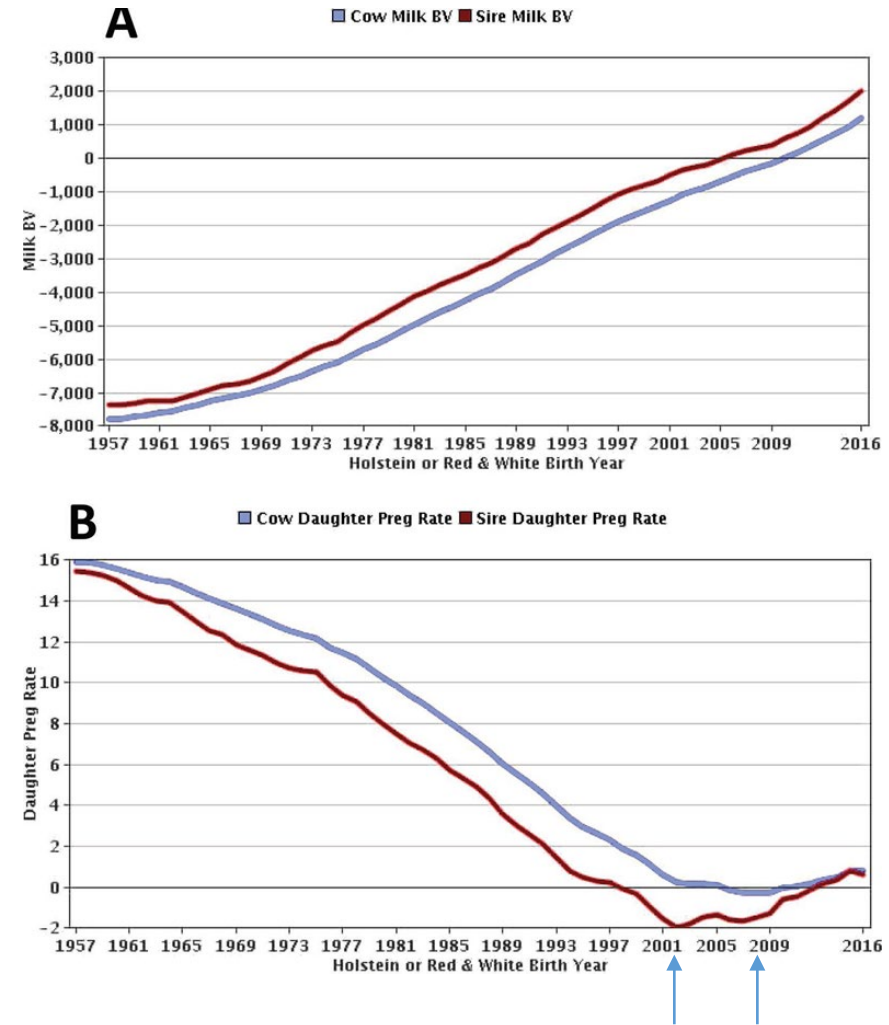
L'évaluation génomique libère l'estimation de G du rapport entre variabilité du phénotype et variabilité génétique

→ Le progrès génétique par sélection « génomique » a pu redémarrer

■ La sélection sur le lait a dégradé la fertilité

3 périodes :

- 1957-2002 sélection sur le lait
- 2002-2007 ajout de la fertilité dans l'objectif de sélection
- à partir de 2007 sélection génomique



Ma et al., 2019



INRAE

Sélection Génomique

15 octobre 2020 / Pascale LE ROY

■ Le progrès génétique

↗ i: intensité de sélection
f(nb repro/nb candidats)

↗ ρ : précision
cor(VraieG, GEstimée)
f(héritabilité)

$$\Delta G = \frac{i \rho \sigma_g}{t}$$

σ_g : variabilité
génétique

↘ t: intervalle de génération

■ Apports de la sélection génomique

↗ i : intensité de sélection
 f (taux de sélection)

↗ ρ : précision
 $\text{cor}(\text{VG}, \text{VGE})$

↘ t : intervalle de génération

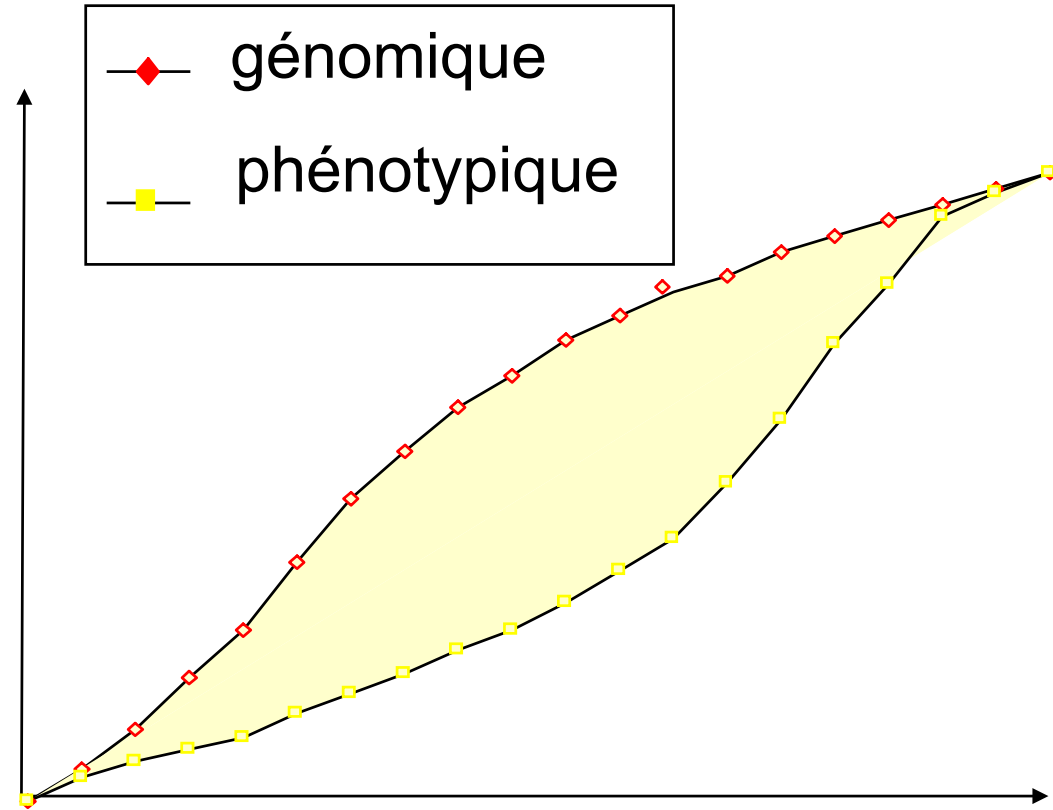
- Caractères difficiles à mesurer :
Résistance aux maladies
Qualité des produits
Efficacité alimentaire

- Caractères faiblement héritables :
Fertilité

- Caractères évalués sur collatéraux ou sur descendance :
Mesures « femelles »
Mesures post mortem
Mesures sur croisés

■ Objectif de sélection

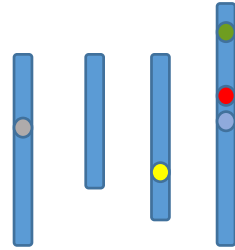
L'important n'est pas le point d'arrivée mais le chemin



INRAE

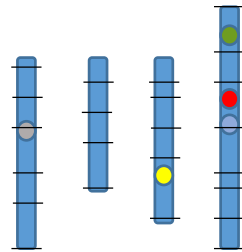
➤ Le principe de l'évaluation génomique

- Pister tout le génome



Estimer G
à partir des effets des gènes
portés par le candidat

On ne connaît pas les gènes qui affectent le caractère
→ On trace **tOUS** les segments du génome
grâce à des marqueurs génétiques



■ Une étape essentielle : le séquençage des génomes des espèces d'élevage

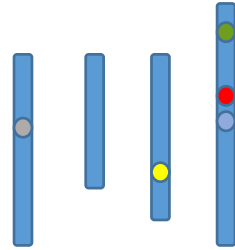
- Après l'homme (2001) et la souris, séquençage des génomes complets de la poule (2004), du chien (2005), du bovin (2006), du cheval (2007), du porc (2009), du mouton, du lapin ...
- Entièrement dans le domaine public
- Séquençage comparé de différents individus => mise en évidence des différences = polymorphismes

➤ Détection de “bons” marqueurs, bien répartis sur le génome et faciles à génotyper, les Single Nucleotide Polymorphisms (SNP)

3,2 millions de SNP référencés en 2006, >100 millions aujourd'hui

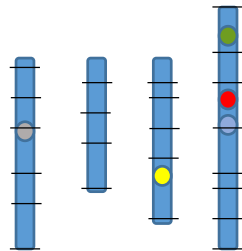


■ Pister tout le génome

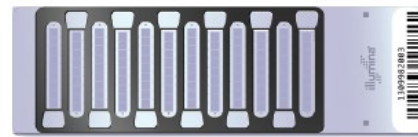


Estimer G
à partir des effets des gènes
portés par le candidat

On ne connaît pas les gènes qui affectent le caractère
→ On trace **tOUS** les segments du génome
grâce à des marqueurs génétiques



Exemple :



Puce 50k SNP

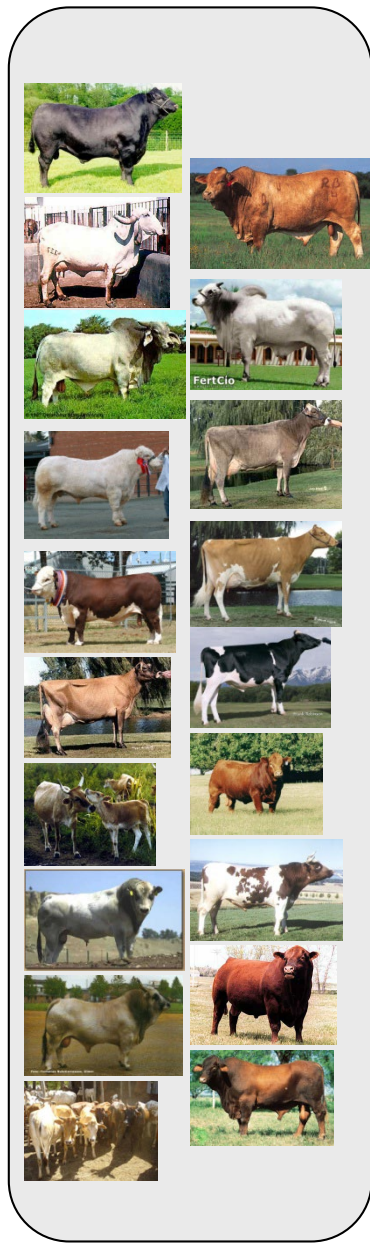


TABLE 3: BOVINESNP50 BEADCHIP CONTENT VALIDATION

BREED	SAMPLES	POLYMORPHIC LOCI*	MEAN MAF†	MEDIAN MAF†
Angus	60	41,491	0.21	0.21
Beefmaster	24	42,925	0.22	0.21
Bos indicus Gir	24	23,971	0.11	0.02
Bos indicus Nelore	21	25,814	0.11	0.02
Brahman	25	30,284	0.13	0.08
Brown Swiss	24	36,347	0.19	0.17
Charolais	26	42,589	0.22	0.21
Guernsey	21	38,632	0.19	0.17
Hereford	32	42,992	0.20	0.23
Holstein	64	42,730	0.22	0.22
Jersey	28	35,976	0.18	0.14
Limousin	45	42,821	0.22	0.22
N'Dama	25	29,049	0.14	0.08
Norwegian Red	21	42,782	0.22	0.21
Piedmontese	24	42,185	0.22	0.21
Red Angus	15	40,188	0.21	0.20
Romagnola	24	38,830	0.20	0.19
Santa Gertrudis	24	42,064	0.22	0.21
Sheko	20	35,726	0.17	0.12
Outgroup‡	18	11,206	0.05	0.00
Overall	565	47,545	0.25	0.24

*MAF > 0.05

†Across all 54,001 loci

‡*Bos bison*, *Bos gaurus*, *Bos grunniens*, *Bos javanicus*, *Bubalus depressicornis*, and *Syncerus caffer*.

La mise au point d'outils de génotypage = puces SNP : choix de SNP suffisamment polymorphes pour être informatifs dans différentes races

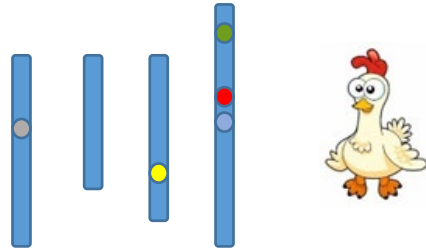


INRAE

Sélection Génomique

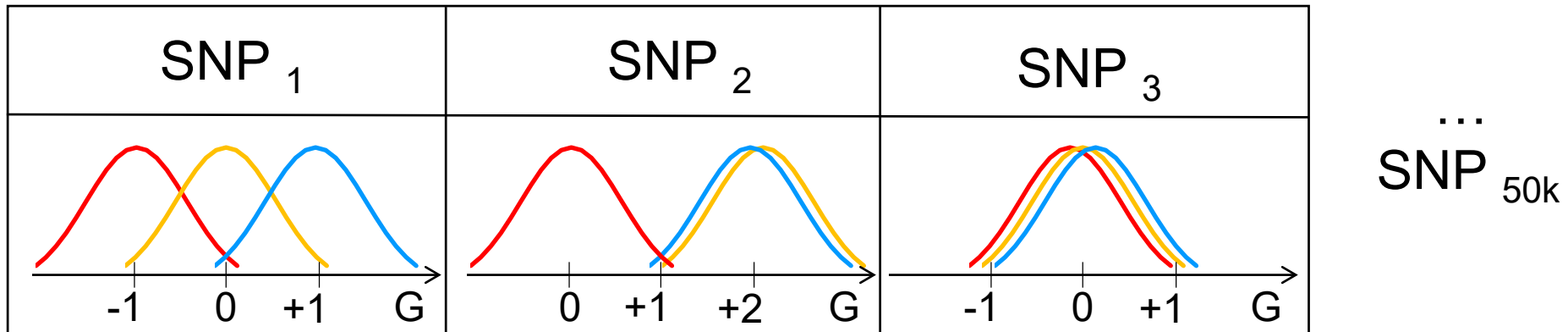
15 octobre 2020 / Pascale LE ROY

- Etablir une table de correspondance

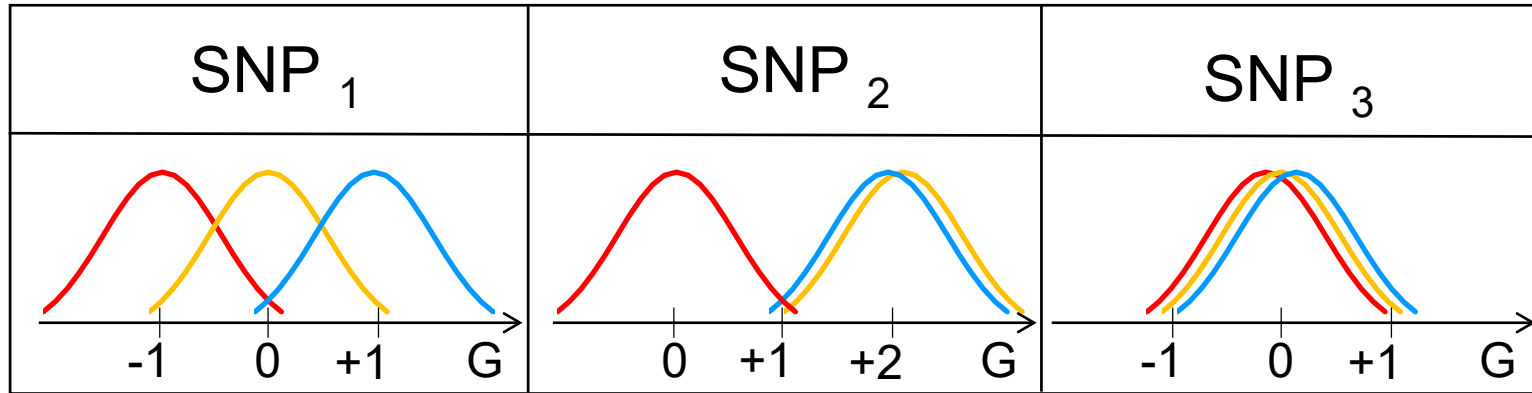


Estimer G
à partir des effets des gènes
portés par le candidat

On ne connaît pas les effets des gènes sur le caractère
 → On va utiliser une population de calibration pour
 estimer les effets apparents des marqueurs



- Appliquer la table de correspondance



...
SNP_{50k}

Génotype du candidat :

$$\text{SNP}_1 = 1\ 1$$

$$\text{SNP}_2 = 2\ 2$$

$$\text{SNP}_3 = 1\ 2$$

...

$$\text{SNP}_{50k} = 1\ 1$$



$$\hat{G} = -1 + 2 + 0 + \dots + (\text{SNP})_{50k}$$

- Les SNP ne sont que des marqueurs

L'association génotype au marqueur-génotype au gène qui agit sur le caractère (le Déséquilibre de Liaison), change au cours des générations à cause des recombinaisons au moment de la méïose

→ La table de correspondance devient fausse

Il faut régulièrement ré estimer
les effets des SNP sur le caractère

=

Maintenir la population de calibration à jour

=

Continuer à enregistrer des phénotypes



■ La population de calibration bovine

L'idée a été de d'abord utiliser les ressources existantes

Les grandes races disposent de nombreux taureaux
d'insémination testés sur descendance :

La moyenne des performances de leurs descendantes est
équivalente à leur vraie G
(indépendamment de l'héritabilité du caractère)

Certaines races sont internationales et ont vu la constitution
de consortiums partageant leurs pop de calibration

Ex: Eurogenomics en race Holstein : 16000 taureaux dès 2009, 35000 en 2019
Intergenomics en race Brune, 7 pays



INRAE

➤ Perspectives



■ Des évolutions techniques d'ores et déjà engagées

- La SG va se généraliser à toutes les populations bovines
- Le passage à l'information sur les gènes a commencé
- Les programmes de sélection seront optimisés pour : ajouter des caractères fonctionnels, mieux gérer la consanguinité, éradiquer les anomalies génétiques, utiliser le croisement

■ Mais aussi un changement de paradigme facilité

Evolution des objectifs de sélection vers plus de robustesse et de résilience : prise en compte des interactions génotype x environnement



- Quel animal pour quel(s) système(s) d'élevage ?

Les systèmes d'élevage évoluent et se diversifient, pour être plus respectueux de l'environnement et du bien-être des animaux, et être plus autonomes

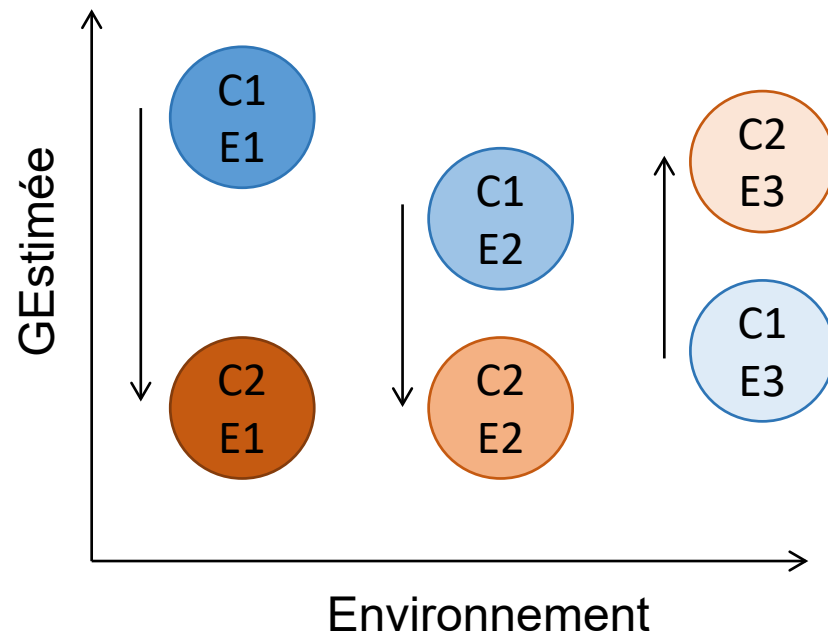


Les animaux sont élevés dans des environnements moins artificialisés et plus fluctuants

Les programmes de sélection animale évoluent vers la procréation et la diffusion d'animaux plus robustes et plus résilients

■ L'impact des interactions génotype x environnement sur l'évaluation génétique

Le classement des candidats à la sélection peut être différent selon l'environnement d'élevage :



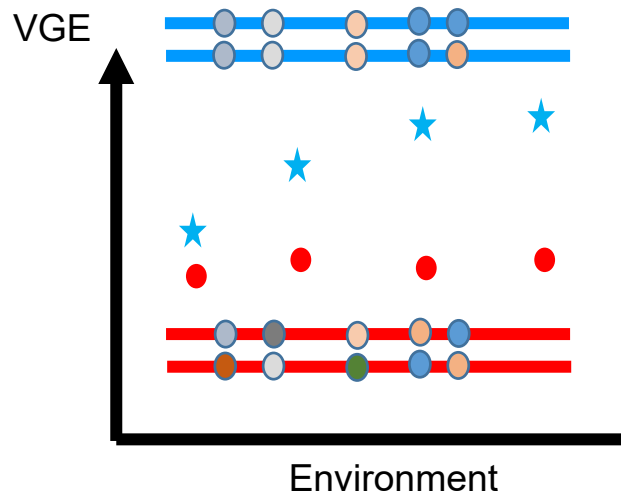
Evaluation phénotypique : il faut avoir des mesures des caractères sur des apparentés des candidats placés dans les différents environnements envisagés

Evaluation génomique : il faut « simplement » estimer les effets des gènes dans différents environnements (déconnecter phénotype et génotype)

■ Les mécanismes explicatifs des G x E

L'hétérozygotie

(porter 2 formes différentes à une position sur le génome)



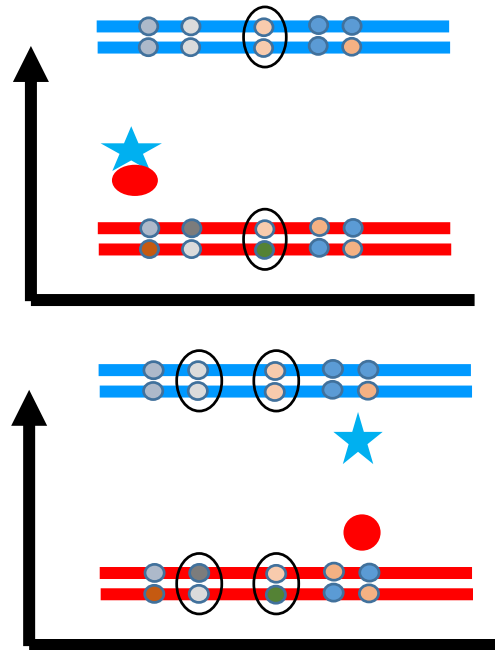
Plus l'animal est hétérozygote, plus il a de possibilités d'utiliser différentes voies métaboliques quand l'environnement varie



La sélection « directionnelle » diminue la robustesse
Le croisement l'augmente

■ Les mécanismes explicatifs des G x E

La régulation de l'expression des gènes



Ce ne sont pas toujours les mêmes gènes qui s'expriment pour déterminer la valeur d'un caractère :
lorsque l'environnement change, certains gènes « s'éteignent » alors que d'autres « s'allument »



Ce chat est génétiquement noir

Conclusion

- La sélection génomique a d'ores et déjà permis d'améliorer des caractères de reproduction difficiles à sélectionner auparavant
- La généralisation et l'extension de cette stratégie est en cours
- Cela implique(ra) des changements organisationnels notables dans les programmes de sélection (plus complexes, plus de caractères, plus de technologies)

Conclusion

- Les interactions G*E n'ont jusqu'alors que rarement été prises en compte dans la sélection
- La forte diversification des systèmes d'élevage impliquera probablement leur prise en compte dans l'avenir
- La première étape consistera à évaluer leur impact en fonction des systèmes et des caractères
- Il existe différents mécanismes moléculaires pouvant les expliquer : leur connaissance permettra d'orienter les choix d'amélioration génétique