

Principes de détection et de localisation des gènes influençant les caractères d'intérêt économique à l'aide de marqueurs

D. BOICHARD (1), J.M. ELSEN (2), P. LE ROY(1), C. CHEVALET (3)

(1) INRA, Station de Génétique Quantitative et Appliquée, 78352 Jouy-en-Josas Cedex

(2) INRA, Station d'Amélioration Génétique des Animaux, BP27, 31326 Castanet Cedex

(3) INRA, Laboratoire de Génétique Cellulaire, BP27, 31326 Castanet Cedex

RÉSUMÉ – Grâce aux progrès de la génétique moléculaire, nous disposons depuis quelques années de marqueurs génétiques nombreux, polymorphes et bien répartis sur le génome. En général, ces marqueurs n'ont pas d'effet propre sur les caractères économiquement importants. Cependant, lorsqu'un marqueur est situé sur un chromosome à proximité d'un gène important, il a tendance à être transmis avec ce gène. L'association marqueur-performance permet alors de suivre le gène et de le localiser. Cet article présente les propriétés des marqueurs génétiques puis les différents protocoles de détection possibles, intra population ou en croisement, en fonction du but recherché et de la structure des populations disponibles.

Detection of and mapping quantitative trait loci with genetic markers

D. BOICHARD (1), J.M. ELSEN, P. LE ROY, C. CHEVALET

INRA, Station de Génétique Quantitative et Appliquée, 78352 Jouy-en-Josas Cedex

SUMMARY – Recent advances in molecular genetics made available many polymorphic markers evenly distributed over the whole genome. Usually these markers do not affect economic traits. However, if a marker is located close to an important gene on the same chromosome, it is likely to be transmitted with this gene from parent to progeny. By looking for an association between markers and performances, it is possible to trace the gene and to map it. The properties of genetic markers are presented. Several detection designs can be used, within population or in crossbreeding, according to the populations structure and to the goal of the study.

INTRODUCTION

Bien que les lois de Mendel soient connues depuis longtemps, il n'est généralement pas possible de les vérifier pour les caractères économiquement importants. Quelques gènes à effet majeur, comme le gène culard chez les bovins, le gène Booroola chez les ovins ou le gène de la caséine a_{s1} chez la chèvre, constituent pour l'instant des exceptions. En général, au niveau d'une population comme intra-descendance, les caractères zootechniques présentent souvent une distribution continue, plus ou moins normale, dans laquelle il n'est pas possible de différencier un nombre fini de génotypes. Le modèle le plus souvent employé et bien adapté à ces données est le modèle dit infinitésimal, qui suppose que le caractère est soumis à des effets de milieu et aux effets d'un grand nombre de gènes, non identifiables isolément. Si ce modèle infinitésimal, véritable boîte noire mathématique, s'avère opérationnel et performant, cela ne signifie pas qu'il est correct mais plutôt qu'il est robuste envers une réalité sans doute très différente. Autrement dit, même si on ne peut pas identifier les gènes agissant sur les caractères zootechniques, on peut supposer qu'ils existent et que leurs effets individuels peuvent être importants. Historiquement, la génétique animale s'est développée suivant plusieurs axes, longtemps indépendants et qui aujourd'hui tendent à se rejoindre. Tandis que les généticiens quantitatifs développaient les outils de sélection des populations animales, basés sur l'analyse des performances et des généalogies dans le cadre du modèle infinitésimal, les généticiens moléculaires étudiaient des gènes individualisés, à déterminisme mendélien : protéines du lait ou du sang, enzymes, groupes sanguins, système majeur d'histocompatibilité. Ils mettaient en évidence des formes différentes, ou allèles, d'un même gène. Dès les années 60, des associations ont été recherchées entre les différents allèles d'un gène et les performances zootechniques. Bien que les résultats aient été souvent décevants et peu répétables, ces études montrent que le concept de marqueur n'est pas nouveau. Cependant, grâce aux progrès de la génétique moléculaire, les marqueurs disponibles sont maintenant plus nombreux, plus polymorphes et mieux répartis sur le génome, relançant l'intérêt de ces études d'association.

1. LES DIFFÉRENTES APPROCHES DE LA GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE.

La recherche d'un gène régissant un caractère peut se faire selon deux approches très différentes. La première approche, la plus intuitive, consiste à remonter la chaîne qui va du caractère à la protéine et au gène. Cette approche vise à vérifier l'effet réel d'un "gène candidat" a priori impliqué dans le déterminisme du caractère. Elle a parfois été utilisée avec succès, par exemple dans la compréhension de l'anomalie BLAD (bovine leucocyte adhesion deficiency) chez les bovins, mais ces quelques réussites spectaculaires ne doivent pas cacher les difficultés d'une telle approche, car pour les caractères complexes, le nombre de gènes candidats est très élevé.

La deuxième approche, souvent préférable dans un premier temps, est basée sur la coségrégation d'un caractère et d'un marqueur. Pour bien comprendre cette approche, il est utile de revenir à quelques notions de base de génétique : les animaux sont diploïdes, c'est-à-dire qu'ils ont $2n$ chromosomes, n reçus de chacun des deux parents. Les gamètes, qui ne contiennent que n chromosomes, sont constitués au cours de la méiose en tirant au hasard un chromosome dans chacune des n paires. Il en résulte que deux gènes situés sur deux paires de chromosomes différentes sont transmis indépendamment l'un de l'autre. Au contraire, deux gènes situés sur le même chromosome sont en général transmis ensemble, tandis que deux gènes situés sur les deux chromosomes homologues d'une même paire ne sont en général pas transmis ensemble. Cette règle générale est mise en défaut par l'existence d'échanges de matériel entre chromosomes homologues, appelés crossing-over. Ainsi, deux gènes situés initialement sur le même chromosome peuvent se retrouver sur les deux chromosomes homologues en cas de crossing-over. On dit qu'il y a recombinaison (figure 1). La fréquence de recombinaison entre deux gènes est surtout fonction de la distance entre ces deux gènes : deux gènes proches recombinent peu alors que deux gènes éloignés se comportent comme deux gènes indépendants. Le taux de recombinaison entre deux locus est d'ailleurs la méthode de mesure la plus courante de la distance entre deux gènes, dite distance génétique.

Figure 1.

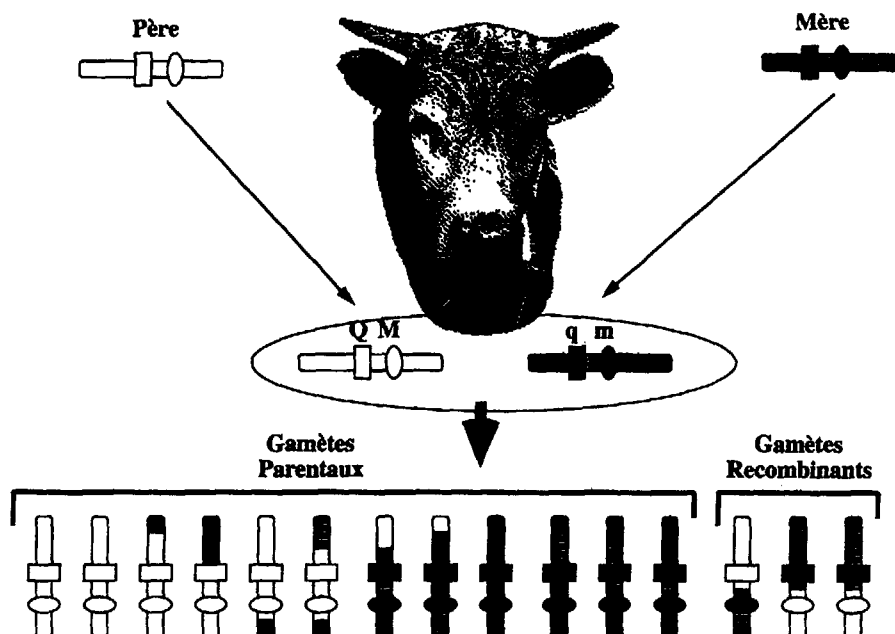


Tableau 1
Types de gamètes produits par un reproducteur MQ/mq.

Gamète	Type	Fréquence	Valeur génétique
MQ	parental	$(1-r)/2$	$a/2$
mq	parental	$(1-r)/2$	$-a/2$
Mq	recombinant	$r/2$	$-a/2$
mQ	recombinant	$r/2$	$a/2$

Si deux gènes sont proches l'un de l'autre sur un chromosome, l'un (Q) agissant sur un caractère (on parle alors de QTL pour "quantitative trait locus"), l'autre (M) neutre mais pouvant être observé et suivi au travers des générations, ils sont transmis ensemble et le deuxième (M) permet donc de suivre le premier (Q). Si le gène Q a un effet important, le gène M, bien que n'ayant pas d'effet propre, a un effet apparent pour l'observateur. On dit que M est un marqueur de Q. Sans rien connaître de la physiologie d'une fonction, il est donc possible de localiser les gènes qui agissent sur cette fonction, par simple proximité chromosomique.

2. LE CONCEPT DE MARQUEUR

Contrairement à un gène candidat, un marqueur n'a pas a priori d'effet propre sur les caractères étudiés. Pour qu'il ait un effet apparent et qu'il soit utilisable, plusieurs conditions doivent être remplies.

2.1 LE QTL EST POLYMORPHE

La première condition, et sans doute la plus importante, est que le QTL soit polymorphe, c'est-à-dire qu'il existe sous différentes formes dites allèles, et qu'il soit responsable d'une partie de la variabilité génétique, autrement dit que les différents allèles transmis chez les descendants induisent différents niveaux de performance.

2.2 LE MARQUEUR EST POLYMORPHE

Un allèle marqueur n'a un effet (apparent) que par comparaison avec un autre allèle dont on peut le distinguer. Généralement, un marqueur n'est même utile que s'il est polymorphe intra-reproducteur, c'est-à-dire si le reproducteur est hétérozygote au marqueur. Ainsi, chez un reproducteur hétérozygote M/m, M et m sont transmis aux descendants avec une probabilité de 0,5 et permettent de suivre le fragment de chromosome les entourant. Au contraire, chez un individu homozygote, le marqueur n'est pas informatif pour distinguer deux types de gamètes et donc deux types de descendants. Cependant, même à l'état hétérozygote chez le parent, un marqueur n'est pas informatif à 100%. D'une façon générale, on mesure l'informativité d'un marqueur par son aptitude à distinguer sans équivoque deux groupes de descendants selon l'allèle marqueur reçu du parent. La qualité d'un marqueur dans une population donnée se mesure par son PIC ("polymorphism information content") qui varie de 0 à 1 et qui mesure la proportion d'individus informatifs dans cette population. En moyenne, un marqueur est plus informatif lorsqu'il est codominant (c'est-à-dire quand tous les génotypes peuvent être déduits du phénotype), multiallélique et lorsque tous les allèles ont des fréquences identiques. Ainsi par exemple, lorsqu'un marqueur n'a que deux allèles M et m, une partie de l'in-

formation n'est pas utilisable : une proportion importante des parents est homozygote ; quand les deux parents et le produit sont hétérozygotes, on ne peut pas déterminer quel allèle le produit a reçu de chacun de ses parents.

2.3. LE MARQUEUR ET LE QTL SONT LIÉS

Considérons un individu double hétérozygote MQ/mq pour un marqueur et un QTL dont l'effet de substitution de q par Q sur le caractère est additif et vaut a. Le taux de recombinaison entre les deux locus est r. Cet individu produit quatre types de gamètes, dont les fréquences et valeurs génétiques sont au tableau 1.

En espérance, la différence de valeur entre les gamètes portant M et les gamètes portant m (c'est-à-dire la différence de performance entre les deux types de descendants issus de ces gamètes) est de a (1-2r). Si le marqueur et le QTL sont proches, donc si r est proche de 0, l'effet apparent du marqueur est proche de l'effet vrai du QTL. Au contraire, si marqueur et QTL sont indépendants (r = 0,5), l'effet apparent du marqueur est nul, de même que son efficacité pour suivre le QTL.

Pour qu'un QTL quelconque puisse être détecté, un marqueur doit être proche, si possible à moins de 10 cM (c'est-à-dire moins de 10 % de taux de recombinaison environ). Le QTL pouvant être n'importe où, les marqueurs doivent donc être nombreux et bien répartis sur le génome. La taille du génome étant d'environ 30 Morgans (3000 cM), une couverture complète requiert environ 150 marqueurs utiles, soit deux à trois fois plus en pratique. L'ensemble des marqueurs localisés les uns par rapport aux autres sur le génome constitue une carte génétique.

2.4. LE MARQUEUR ET LE QTL SONT EN DÉSÉQUILIBRE DE LIAISON

Deux locus sont en équilibre de liaison si dans l'ensemble des gamètes de la population considérée et pour tout allèle M du marqueur et pour tout allèle Q du QTL, la fréquence p_{MQ} de l'haplotype MQ est égale au produit $p_M p_Q$ des fréquences alléliques. Dans ce cas, au sein de la population considérée, et même si marqueur et QTL sont liés, l'effet apparent du marqueur est nul. Au contraire, on dit qu'il y a déséquilibre de liaison entre deux locus quand pour au moins un couple d'allèles, la fréquence de l'haplotype n'est pas égale au produit des fréquences alléliques dans la population des gamètes. Pour illustrer ce phénomène, considérons une situation extrême correspondant au croisement de deux lignées homozygotes MQ/MQ et mq/mq. Le déséquilibre de liaison est maximal, puisqu'il n'y a pas de gamètes Mq ni mQ. La population F1 issue du croisement est homogène MQ/mq. Les gamètes issus de la F1 sont de quatre types : les deux types parentaux MQ et mq, de fréquence $(1-r)/2$; les deux types recombinants mQ et Mq, de fréquence r/2. Le déséquilibre n'est plus com-

plet, et ce d'autant plus que r est élevé. Avec l'accumulation des générations (F2, F3...) et donc des recombinaisons, les fréquences des quatre types de gamètes tendent progressivement vers l'équilibre de liaison.

L'équilibre de liaison entre marqueur et QTL est la situation (défavorable) la plus probable dans les populations fermées de grande taille. On estime en effet que tout déséquilibre originel, dû à une mutation, une migration ou à la dérive génétique, est progressivement détruit au cours des générations. Un déséquilibre au niveau global n'est donc envisageable que pour une mutation récente (ou récemment introduite) et des locus très proches. Cette hypothèse d'équilibre est très défavorable car elle implique qu'un allèle marqueur n'a pas d'effet apparent au niveau de la population. En effet, même si le marqueur est lié à un QTL, l'un quelconque de ses allèles n'est pas préférentiellement lié à l'un ou l'autre des allèles du QTL. Pour mettre en évidence cette liaison, il est alors nécessaire d'étudier les transmissions intra-famille. Ainsi, chez un parent hétérozygote MQ/mq, il y a nécessairement déséquilibre de liaison dès lors que les deux locus sont liés, et ce indépendamment de la population à laquelle cet individu appartient. Ce parent est alors analogue à une population F1. L'inconvénient d'une telle situation est que le résultat acquis dans une famille n'est pas généralisable aux autres. Ainsi, l'allèle M, qui est favorable chez le parent MQ/mq, est défavorable chez Mq/mQ, sans effet apparent chez MQ/mQ, non informatif chez MQ/Mq...

Même en cas d'équilibre de liaison dans une population, on peut utiliser les déséquilibres de liaison entre deux locus liés existant intra-famille. Le déséquilibre de liaison n'est donc pas une condition nécessaire pour qu'un locus soit un marqueur mais il détermine le type de protocole à mettre en place, ainsi que le mode d'utilisation ultérieure des marqueurs intéressants.

2.5. FACILITÉ DE TYPAGE

Compte tenu du nombre très important de typages à réaliser en pratique si on veut utiliser les marqueurs à grande échelle, la détermination du génotype au marqueur doit être possible chez tout animal sans limite d'âge, de sexe ou d'état physiologique, elle doit être peu coûteuse et automatisable.

Toutes ces remarques expliquent pourquoi les recherches de QTL ont été peu fructueuses jusqu'à la fin des années 80. En effet, bien que les marqueurs traditionnels (gènes visibles, polymorphisme de protéines, anomalies héréditaires...) gardent tout leur intérêt, ils sont en général peu nombreux, peu polymorphes et mal répartis. Les progrès de la génétique moléculaire donnent accès à de nouveaux types de marqueurs, plus nombreux et de meilleure qualité. A l'heure actuelle, les microsatellites sont considérés comme les marqueurs de choix. Les microsatellites sont des séquences d'ADN très courtes (1 à 3 bases) répétées, le polymorphisme résidant dans le nombre variable de répétitions. Le locus est défini de façon univoque par les séquences flanquantes, qui sont des séquences uniques dans le génome. Ils sont nombreux (plus de 50 000 sur le génome bovin), bien répartis, très polymorphes. Le typage d'un microsatellite est réalisable chez tout animal par amplification PCR (Réaction en Chaîne par la Polymérase).

3. LA DÉTECTION DES QTL À L'AIDE DE MARQUEURS

Elle permet de localiser les régions génomiques responsables de la variabilité génétique d'un caractère. Bien qu'elle ne permette pas de déterminer le gène responsable ni son mode d'action, elle facilite considérablement la recherche d'un gène candidat en fournissant sa position sur la carte génétique. D'autre part, même si la nature du QTL reste inconnue, sa localisation par des marqueurs permet son utilisation, par exemple par "sélection assistée par marqueurs" ou par "introgression".

Le principe de détection est assez simple et découle de ce qui a déjà été dit. Il repose sur l'observation chez les descendants de la coségrégation d'un marqueur et d'un caractère quantitatif. La figure 2 présente la distribution des performances des produits d'un reproducteur double hétérozygote à un QTL et à un marqueur lié. Le niveau de performance est partiellement déterminé par l'allèle Q ou q du QTL reçu du parent. La différence de moyennes entre les deux groupes est d'autant mieux expliquée que le marqueur est plus proche du QTL et que les produits recombinants sont plus rares.

Dans le cas d'une carte génétique saturée et assez dense, où tout le génome est couvert de marqueurs à intervalles réguliers, on peut analyser la liaison d'un QTL non pas avec chacun des marqueurs pris un par un mais avec des couples de marqueurs adjacents, voire des groupes de liaison. L'intérêt de cette approche est double :

- si le QTL est situé entre deux marqueurs, l'efficacité du marquage est plus forte, car la probabilité est faible que le QTL soit séparé de ses deux marqueurs par un double crossing-over. En conséquence, la puissance de détection est plus élevée.

- en analysant un seul marqueur à la fois, il est souvent difficile de différencier un petit QTL proche d'un gros QTL éloigné, les deux donnant au marqueur le même effet apparent. Au contraire, l'analyse avec deux marqueurs simultanément permet de mieux localiser le QTL et d'en estimer l'effet.

Deux types de dispositif sont envisagés : dans le premier cas, on procrée des reproducteurs hétérozygotes et l'on engendre ainsi des déséquilibres de liaison entre marqueurs et QTL dans la population étudiée ; au contraire, dans le deuxième cas, on utilise les déséquilibres intra-famille existant dans la population chez la fraction des reproducteurs hétérozygotes.

3.1 PROTOCOLE DE CROISEMENT

Un déséquilibre dans l'ensemble de la population est obtenu en croisant deux lignées différant entre elles aussi bien pour les marqueurs que pour le niveau de performance. Cette méthode a été initialement développée chez les plantes (Paterson et al, 1988), les lignées parentales étant consanguines, donc homozygotes. La F1 obtenue est homogène. Le déséquilibre de liaison est mis à profit en deuxième génération (F2 ou back-cross) pour établir des liaisons entre caractères et marqueurs. La puissance de tels dispositifs est en général très bonne, ne dépendant que de la taille du QTL, de la distance marqueur QTL et de l'effectif en deuxième génération. Des expérimentations impliquant moins de 500 individus sont souvent suffisantes.

En l'absence de lignées consanguines, très difficiles à obtenir chez les ruminants, le même principe peut être appliqué

en croisant des races différentes, ou des lignées différentes, voire des lignées sélectionnées de façon divergente. Toutefois, la puissance d'un tel dispositif est diminuée, essentiellement du fait que les populations parentales ne sont plus homogènes : le polymorphisme résiduel aux marqueurs limite leur informativité ; le polymorphisme au QTL dans les populations parentales réduit la différence attribuable au QTL entre ces populations ; enfin, une variabilité polygénique résiduelle affectant le caractère nuit à la précision de l'analyse, qui doit être réalisée intra famille. Du fait de ces pertes de charge multiples, la puissance est plus faible et les dispositifs conçus doivent être plus importants, de l'ordre de 1000 animaux.

3.2. ANALYSE INTRA POPULATION

Quand on suppose qu'il y a équilibre de liaison entre marqueurs et QTL, seule une analyse intra famille est pertinente. L'effet apparent d'un marqueur n'est défini qu'intra famille et il est susceptible de varier d'une famille à l'autre. Les résultats sont combinés entre familles en déterminant la part de la variabilité génétique totale expliquée par une région chromosomique donnée. Ce type de protocole, souvent mieux adapté aux contraintes des populations animales, est cependant toujours moins puissant que les dispositifs de croisement, et ce pour deux raisons principales. Le nombre de parents homozygotes au QTL, inutiles et alourdissant le protocole, est plus élevé qu'en croisement, et souvent incontrôlable. Comme il est souvent difficile de constituer de grandes familles de pleins frères-soeurs, un seul parent, le père, est réellement informatif, et les différences recherchées entre génotypes sont en moyenne deux fois plus faibles que dans les protocoles de croisement.

Deux protocoles sont classiquement proposés, basés sur l'analyse de deux ou trois générations successives. Le protocole proposé par Soller et Genizi (1978) consiste à analyser des familles de produits issus de pères hétérozygotes

aux marqueurs et à un QTL supposé, et à comparer intra-père les moyennes de production des deux groupes de descendants ayant reçu l'un ou l'autre allèle marqueur. L'inconvénient de ce dispositif est le nombre élevé, en général plusieurs milliers, d'individus à typer et à mesurer, pour assurer une bonne puissance de détection.

Un schéma alternatif dit schéma petites-filles, proposé par Weller et al (1990), est particulièrement bien adapté au cas des populations bovines laitières, pour lesquelles le schéma de Soller et Genizi est considéré comme trop coûteux. Il utilise l'information existante et cumule les données sur trois générations : le grand-père hétérozygote au marqueur et à un QTL supposé, a des fils d'insémination artificielle typés pour le marqueur et caractérisés par des index de valeur génétique sur descendance à partir des données de 50 à 80 filles mesurées mais non typées (figure 3). L'index se comporte comme un caractère de haute héritabilité : du fait du nombre important de produits, les effets aléatoires non liés au taureau sont fortement réduits. Grâce au meilleur contrôle de cette variabilité résiduelle, et bien que l'effet apparent du marqueur soit deux fois plus faible que dans le protocole de Soller et Genizi, la puissance de détection est sensiblement plus élevée à nombre de typages identique, et ce d'autant plus que l'héritabilité du caractère est faible. En pratique, les protocoles de ce type impliquent 1000 à 1500 taureaux typés et testés sur descendance. L'intégration de ce protocole dans les schémas de sélection en détermine à la fois les avantages et les limites : à l'exception des typages, toutes les données existent déjà et le coût marginal d'un tel projet est relativement limité ; les résultats sont immédiatement utilisables, puisqu'obtenus sur la population en sélection ; par contre, l'analyse est restreinte aux caractères déjà mesurés.

Figure 2.

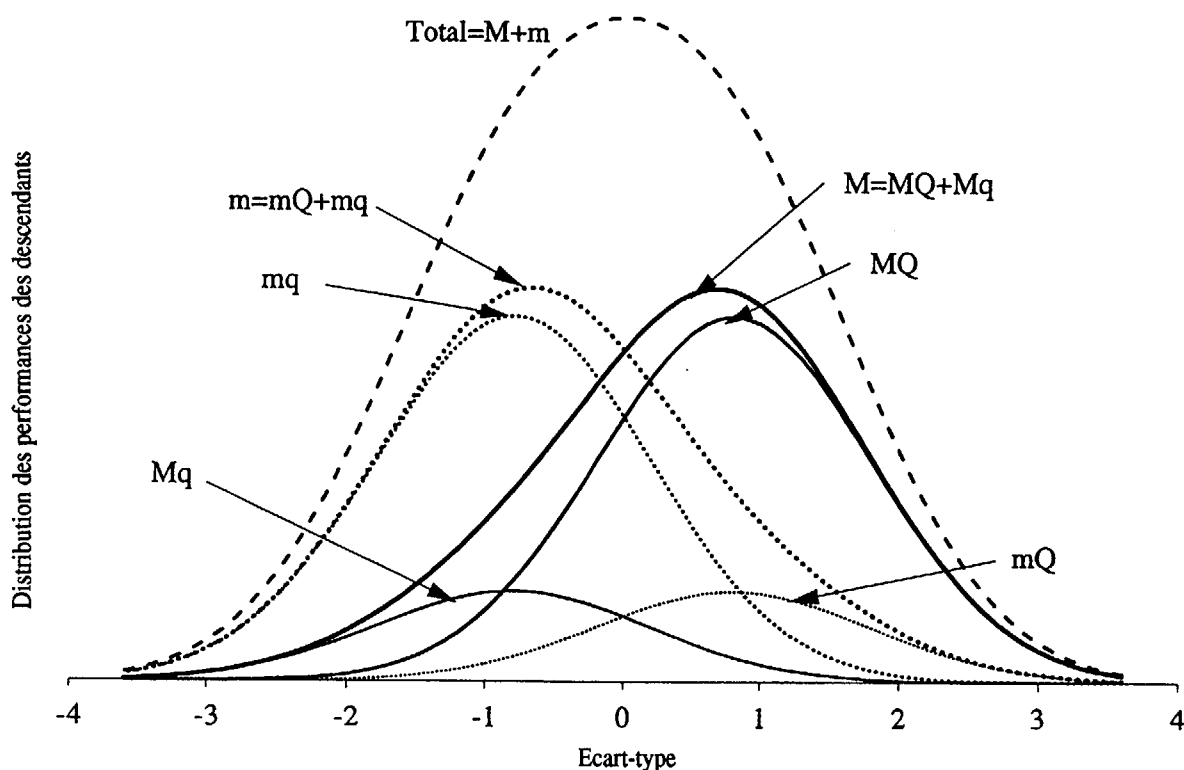
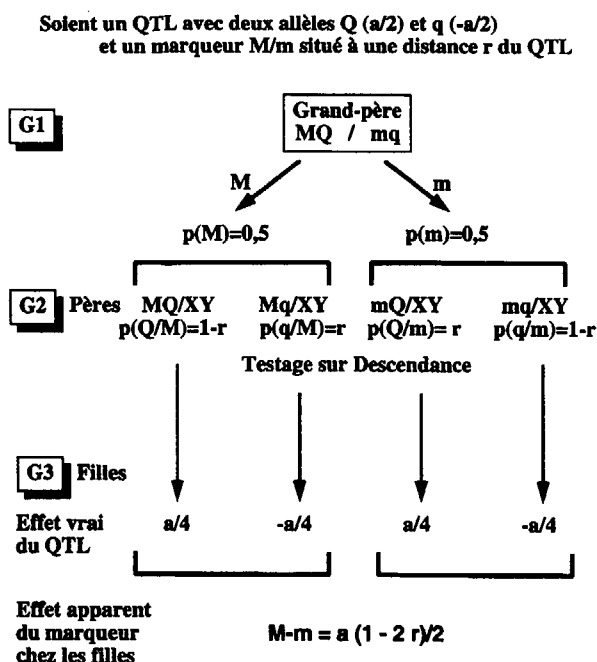


Figure 3.



Le choix de la méthode et du matériel animal dépendent de l'usage attendu de ces localisations de QTL. La première approche basée sur le déséquilibre de liaison dans la population croisée constitue la méthode de choix pour déterminer les gènes qui différencient deux populations. Elle ne permet pas forcément d'étendre ce résultat à la variabilité intra population, même si les régions détectées constituent des candidats naturels. Elle est donc particulièrement adaptée à l'introgression d'un gène d'une population dans une autre, et plus généralement à la construction d'un génotype par croisement successifs. La seconde méthode révèle les régions chromosomiques expliquant la variabilité génétique intra population, étape préalable à une sélection assistée par marqueurs.

4. QUELQUES CONSIDÉRATIONS SUR LA TAILLE DES DISPOSITIFS

La taille d'un dispositif de détection, c'est-à-dire le nombre d'animaux à produire et à mesurer et le nombre de typages à réaliser, dépend surtout de la taille de l'effet des gènes à détecter et du degré d'informativité de chaque donnée. En première approximation, l'effectif de produits nécessaire est proportionnel à $V / iD^2(1-2r)^2$, avec D la différence entre génotypes au QTL (variable suivant les protocoles), r le taux de recombinaison maximal entre marqueur et QTL, i la probabilité qu'une donnée soit informative, et V la variance résiduelle de la performance. Il en résulte que l'effectif nécessaire s'accroît très rapidement (autrement dit que la puissance de détection décroît) lorsque l'effet du gène recherché décroît rela-

tivement à la variabilité résiduelle, que le marqueur est plus éloigné du QTL et que les produits sont moins informatifs.

Ainsi, la localisation d'un gène majeur, dont l'effet est important et en général déjà connu, demande un protocole assez réduit : la taille de l'effet recherché autorise un maillage de marqueurs assez lâche (40 cM) ; grâce à la planification des accouplements, les animaux sont souvent tous informatifs ; 100-150 individus et 60-80 marqueurs (soient 10000 typages) sont généralement suffisants. Au contraire, la recherche à l'aveugle de QTL supposés à effets modérés demande en général des protocoles coûteux et complexes : les effets recherchés sont a priori plus faibles, le maillage de marqueurs doit être plus serré (20 cM). Ainsi, un protocole de croisement F2 implique en général 500-1000 animaux typés sur 100-150 marqueurs, soit plus de 100 000 typages à réaliser. Intra population, la méconnaissance a priori des génotypes au QTL ne permet pas de sélectionner des parents hétérozygotes, ce qui induit une perte de charge importante (D diminue). Dans un protocole 'petites-filles', la très bonne maîtrise de la variance résiduelle (V) permet cependant de diminuer le nombre d'individus à typer, par rapport au protocole de Soller et Genizi.

CONCLUSION : LES TRAVAUX EN COURS EN FRANCE ET DANS LE MONDE

Depuis que des cartes génétiques denses et précises sont disponibles chez les bovins, ovins et caprins, diverses études sont lancées pour détecter des QTL. Le protocole varie selon le but recherché. On peut distinguer les études à grande échelle, visant à analyser de nombreux caractères, des études ciblées sur la recherche d'un gène.

Chez les bovins laitiers, suite aux travaux de Georges et al (1995) montrant la faisabilité pratique d'un protocole petites-filles, au moins 6 projets similaires ont été lancés dans le monde. Le projet français vise à analyser plus de 20 caractères (production, morphologie, reproduction, résistance aux mammites, vitesse de traite) chez 1500 taureaux issus de 12 familles en races Holstein, Normande et Montbéliarde. Par ailleurs, les gènes expliquant les différences entre races sont recherchés dans des protocoles de croisement : croisement Holstein x Normande au domaine du Pin à l'INRA, croisement Holstein x Charolais en Ecosse. Les études ciblées, plus nombreuses, reposent généralement sur l'hypothèse (ou la certitude) qu'un gène majeur explique l'essentiel de la variabilité du caractère, le but étant alors de le localiser. Chez les bovins, le gène "sans cornes", le gène culard en race Blanc Bleue, le facteur rouge en race Holstein ou le gène du syndrome Weaver en race Brune ont déjà été localisés. En France, on peut citer entre autres la recherche du gène Booroola et d'un gène de résistance à la salmonellose chez les ovins, et celles du gène d'intersexualité et du gène de débit de traite chez les caprins.

RÉFÉRENCES

- GEORGES M., NIELSEN D., MACKINNON M., MISHRA A., OKIMOTO R., PASQUINO A.T., SARGEANT L.S., SORENSEN A., STEELE M.R., ZHAO X., WOMACK J.E., HOESCHELE I., 1995. *Genetics*, 139, 907-920
- SOLLER M., GENIZI A., 1978. *Biometrics*, 34, 7-55.
- PATERSON A.H., LANDER E.S., HEWITT J.D., PATERSON S., LINCOLN S.E., TANKSLEY S.D., 1988. *Nature*, 335, 721-726.
- WELLER J.I., KASHI Y., SOLLER M., 1990. *J. Dairy Sci.*, 73, 2525-2537.