

La Cartographie de QTL

Principe et Applications

Bernard Caromel

Unité de Génétique et Amélioration des Fruits et Légumes

INRA – Avignon

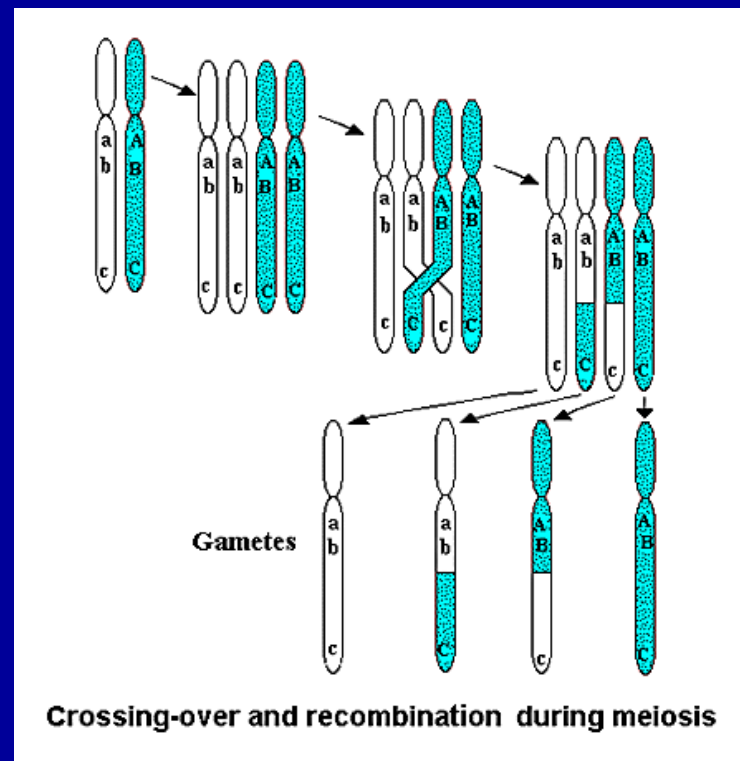
Bernard.Caromel@avignon.inra.fr

Plan du cours

- Principe de la cartographie
- La cartographie de QTL
- Les informations apportées par les QTL
- Exemples d'application
- Vers la caractérisation de QTL
- Conclusion

Principe de la cartographie

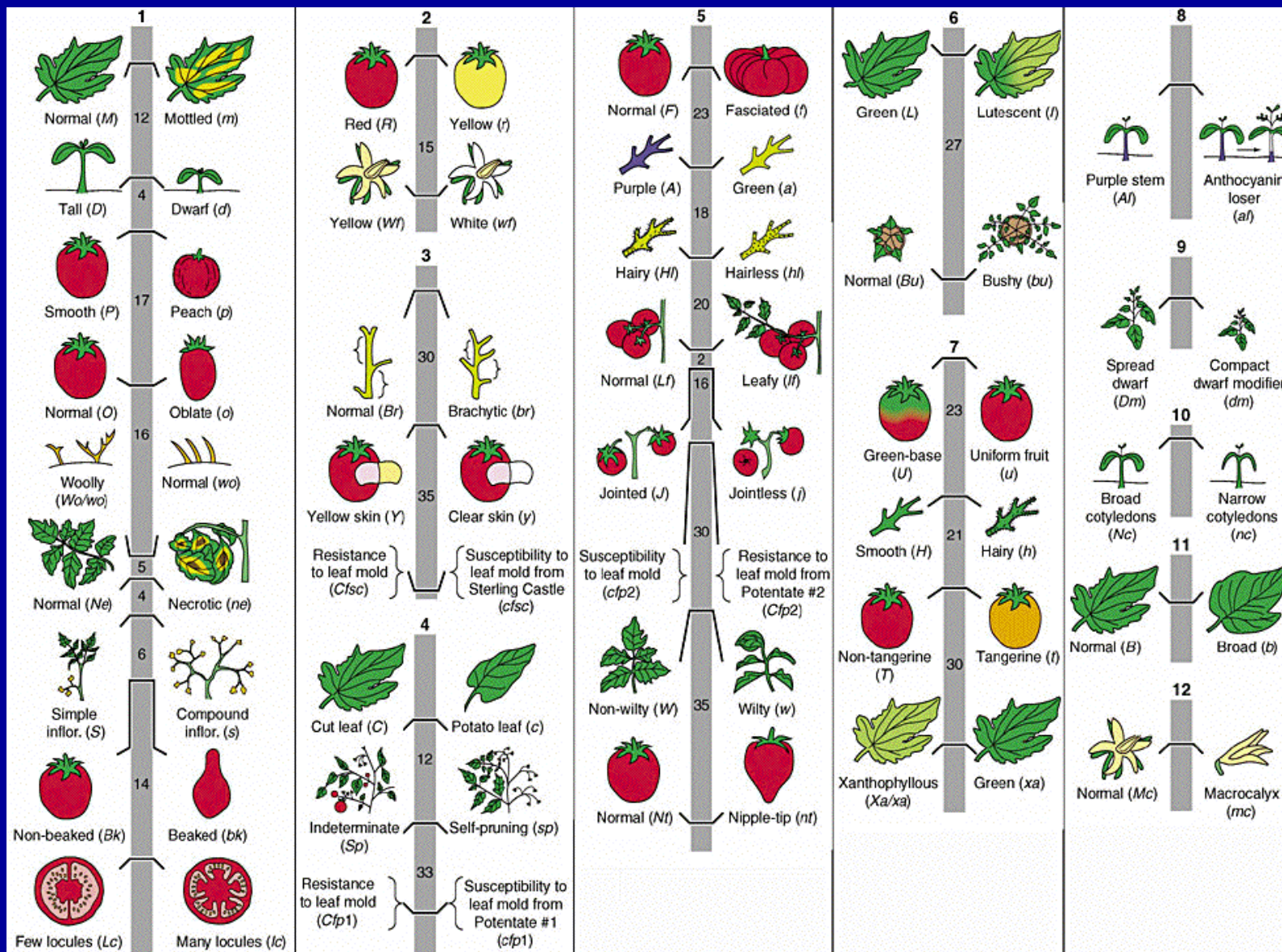
- La cartographie génétique utilise les propriétés de la recombinaison à la méiose



2 marqueurs
proches
plus souvent
ensemble

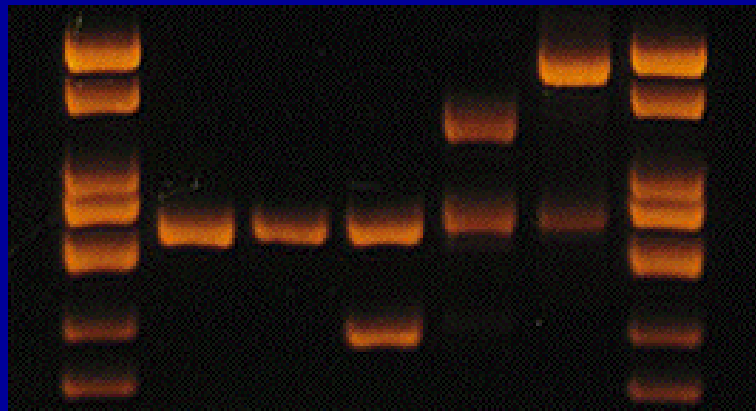
Introduction : Les cartes génétiques

Représentation d'un génome sous forme de balises



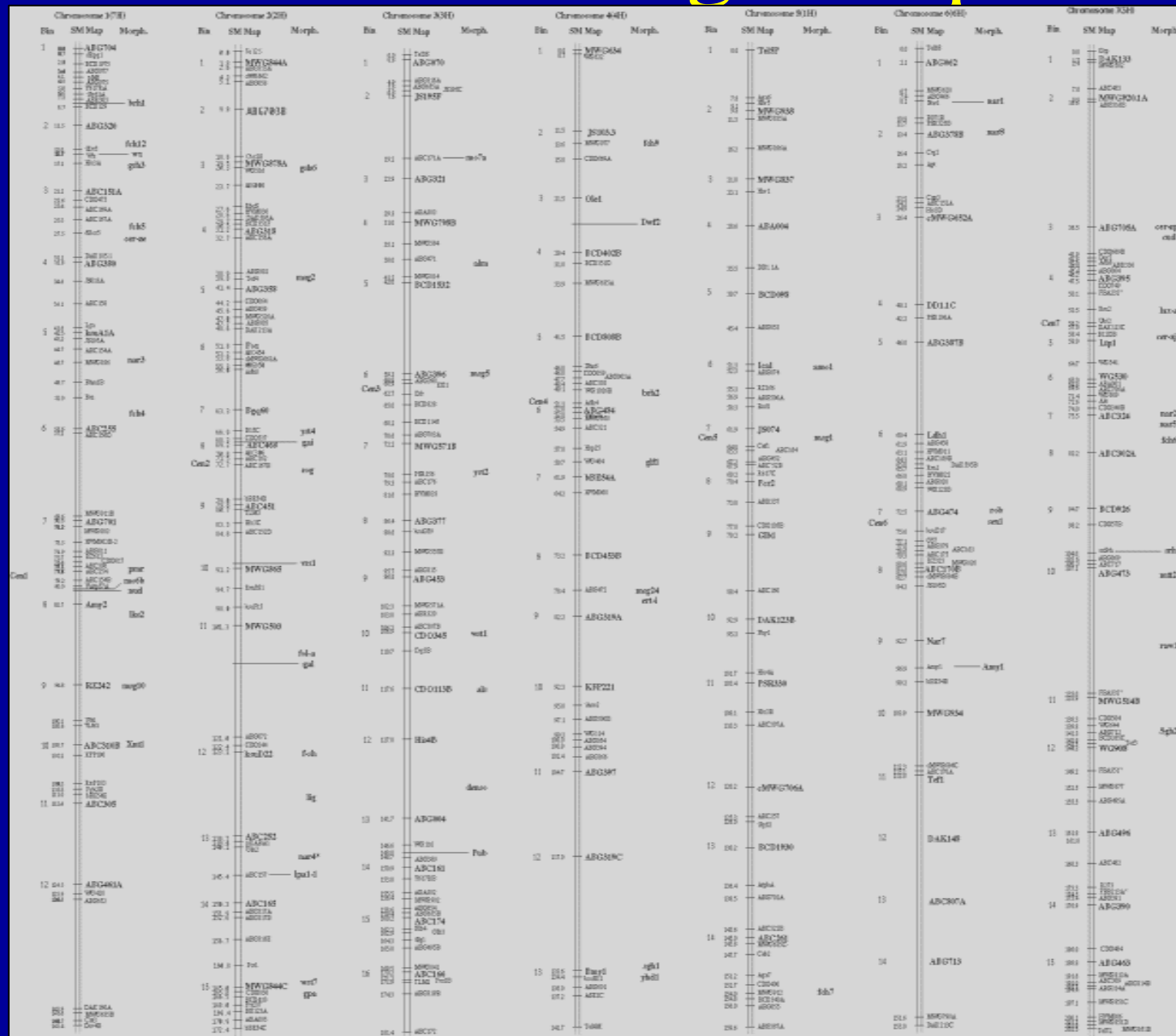
Utilité des marqueurs moléculaires:

- analyser directement la variation génétique au niveau de l'ADN : *du phénotype au génotype*
- s'affranchir des variations environnementales
- lecture exhaustive du génome



Introduction : Les cartes génétiques

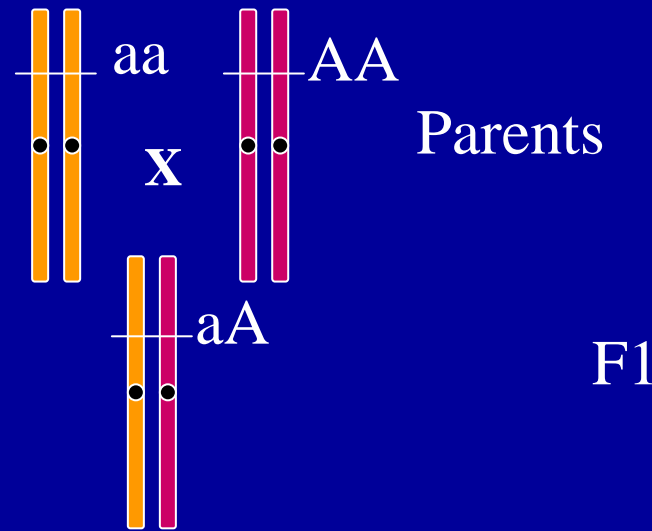
Carte =
Représentation
d'un génome
sous forme
de balises



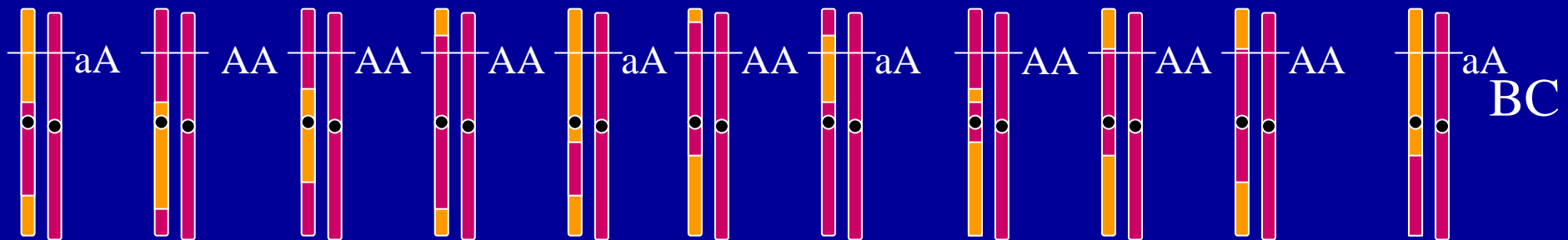
Pour la construction d'une carte, on a besoin :

- d'une population de gamètes en ségrégation
(> 100 individus BC, HD, F2, RIL...)

Les populations de
cartographie :
ex du Backcross



↪ x P2



Pour la construction d'une carte, on a besoin :

- d'une population de gamètes en ségrégation
(> 100 individus BC, HD, F2, RIL...)
- de marqueurs polymorphes \rightarrow Génotypage de tous les individus pour tous les marqueurs
- recherche des relations statistiques entre marqueurs :
le pourcentage de recombinaison (r) donne une idée de la distance génétique entre deux locus (d).

Des logiciels de cartographie

□ Mapmaker (E. Lander, WhiteHead Institute, USA)

Plate-forme PC, Unix, MacIntosh

Coût Gratuit

Populations traitées F2, BC, DH et SSD

Fonctions Haldane et Kosambi

Méthode Maximum de vraisemblance

Avantage Vaste gamme de possibilités

Inconvénient Plus de mises-à-jour

□ Autres logiciels spécifiques

Joinmap (hétérozygotes)

Carthagene (populations connectées)

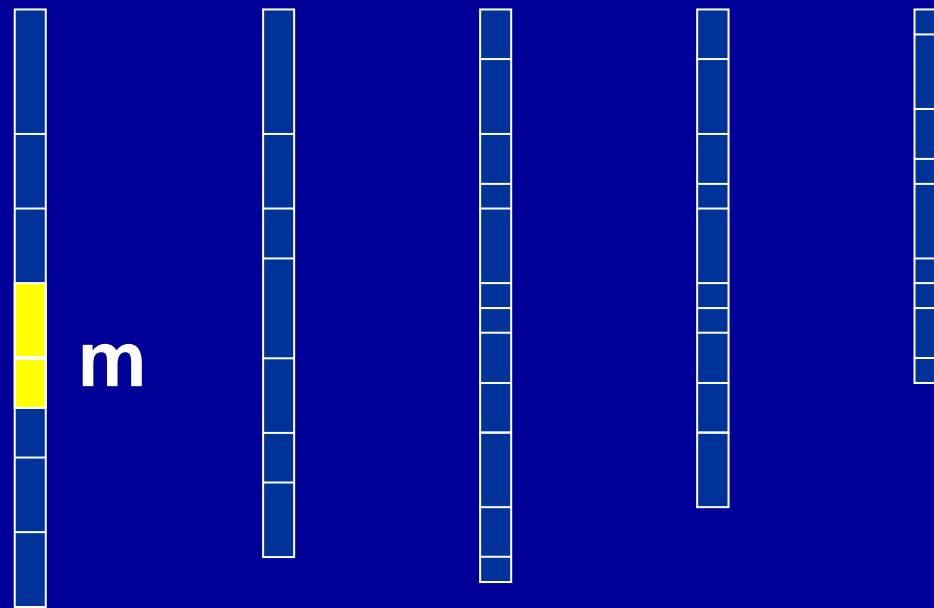
...

Une espèce, plusieurs cartes

- Les distances entre 2 locus varient suivant :
le croisement, le sexe, l'environnement
- Les croisements inter-spécifiques donnent des longueurs de carte souvent plus faibles que les croisements intra-spécifiques

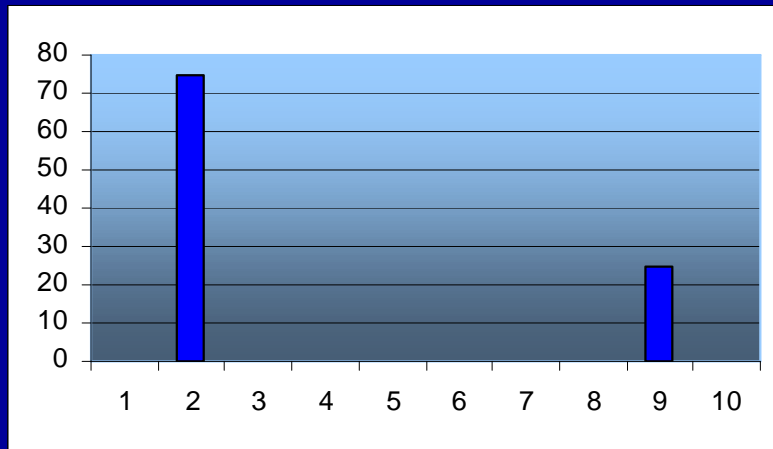
Intérêt des cartes génétiques

Positionner sur les chromosomes des locus d'intérêt agronomique, voire identifier les gènes

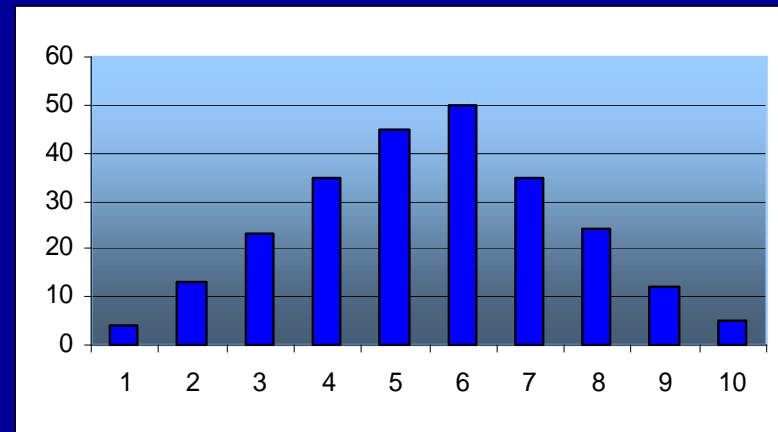


Utilisation des cartes génétiques pour étudier la génétique de caractères quantitatifs

- Variation continue



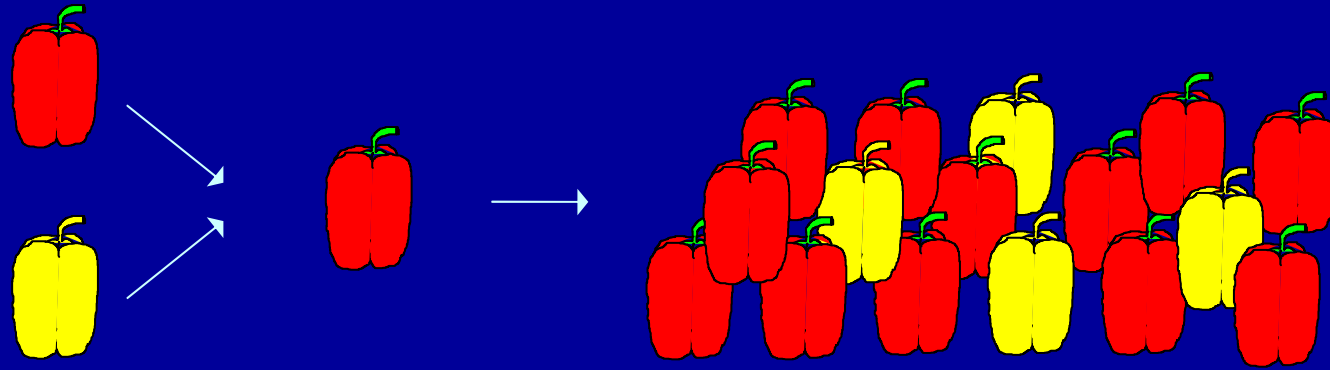
Variation discrète



Variation continue

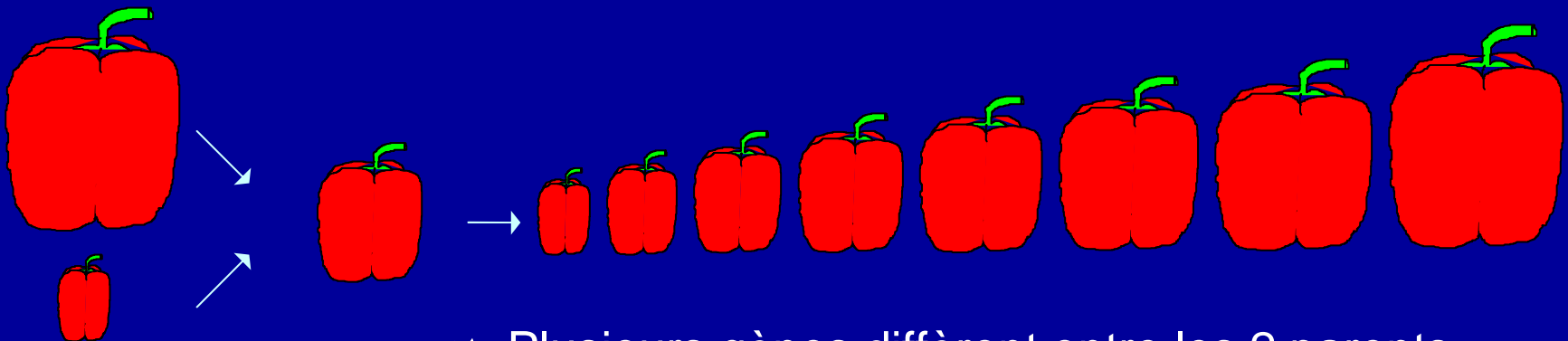
- $P = G + E + G \times E$
- Contrôlés par plusieurs gènes : **les QTL** (*Quantitative Trait Loci*), d'effets variables

Un caractère simple est un caractère qualitatif



▶ Un seul gène diffère entre les 2 parents.

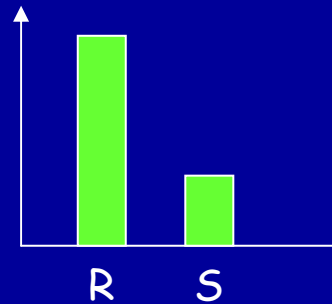
Un caractère complexe est un caractère quantitatif



▶ Plusieurs gènes diffèrent entre les 2 parents.

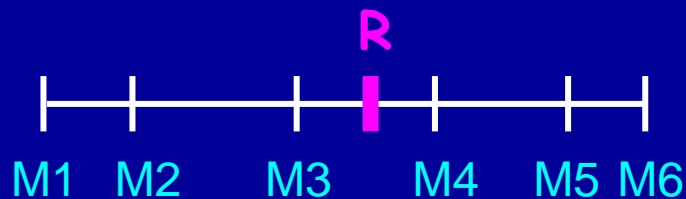
Cartographie des locus d'intérêt : 2 cas

effectif en F2

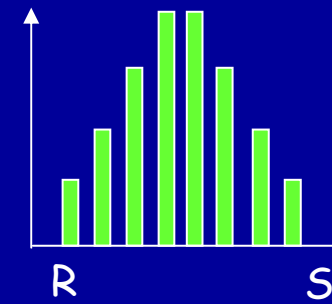


Ex: caractère simple

cartographie d'un locus :
gène majeur de résistance

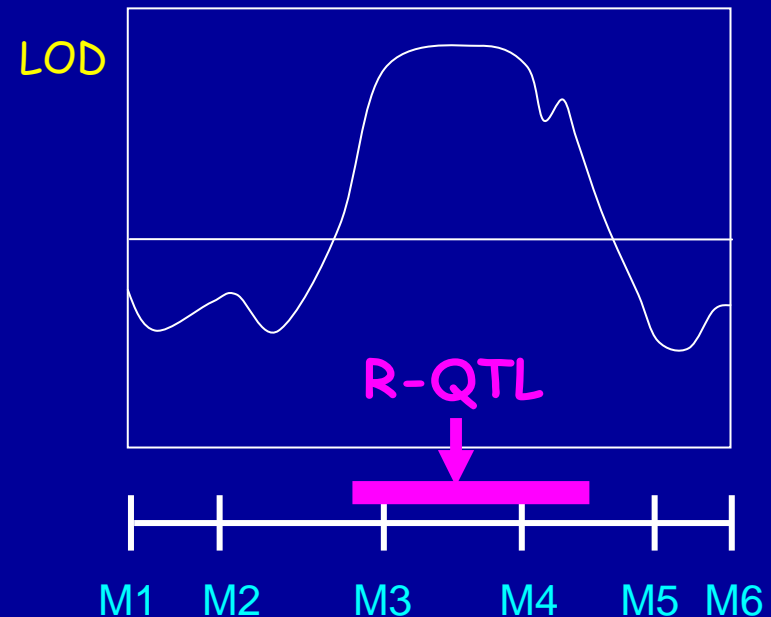


effectif en F2



Ex: caractère complexe

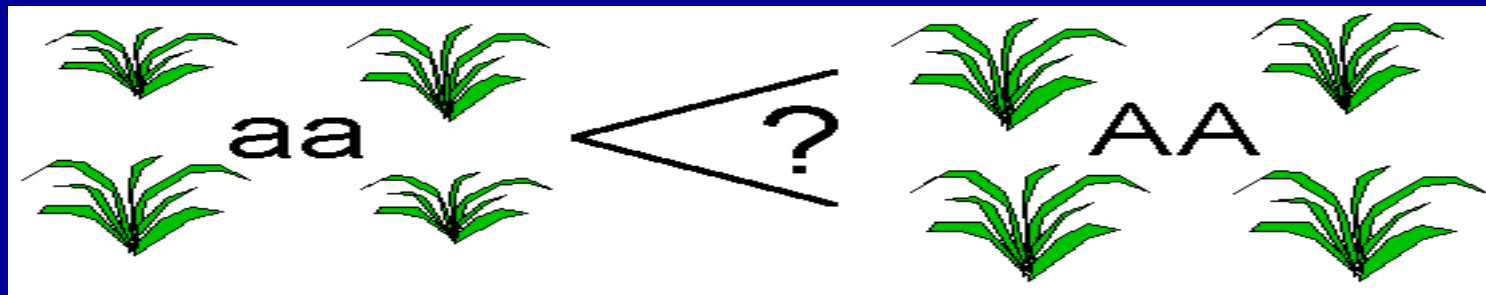
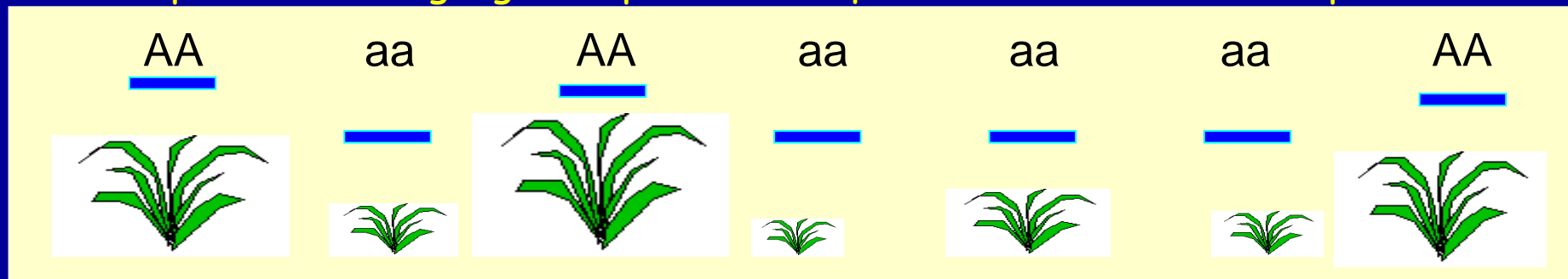
cartographie de QTL



Principe de l'analyse de QTL

On cherche s'il existe une liaison statistique entre les allèles aux marqueurs et le phénotype des plantes

Population en ségrégation pour le Marqueur A/a et la taille des plantes



On veut déterminer :

- le nombre de locus en cause,
- leur position dans le génome,
- leurs effets

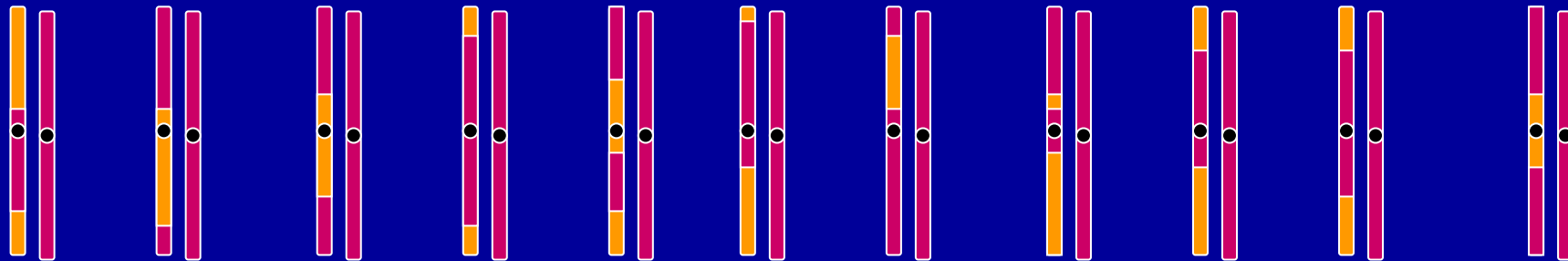
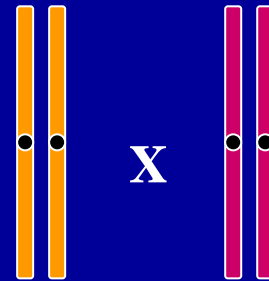
Éléments nécessaires à la détection de QTL

- Une descendance en ségrégation
- Une carte génétique de bonne qualité
- Une évaluation fiable du caractère

Les populations de
cartographie de QTL

BC

2 classes : AA et AB



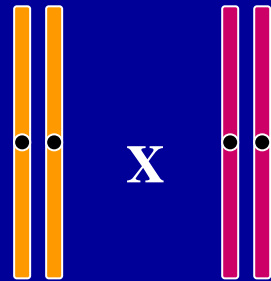
génotypage en BC

phénotypage en BC ou mélange de BC1S1

Les populations de
cartographie de QTL

HD

2 classes : AA et BB

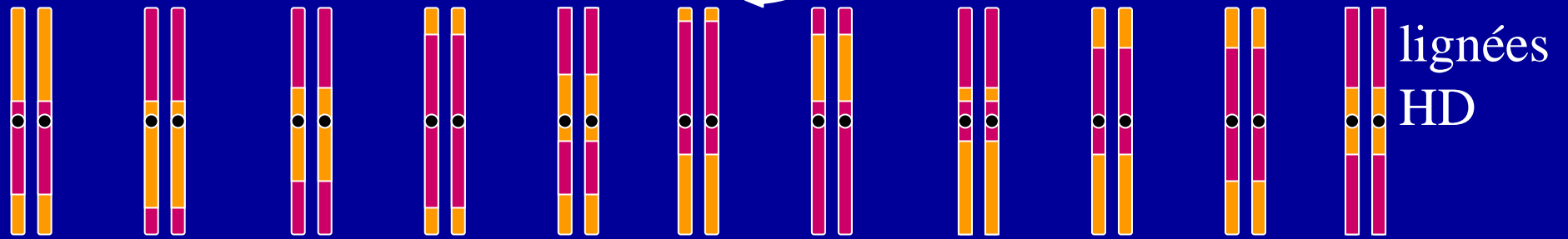


x



F1

Androgénèse

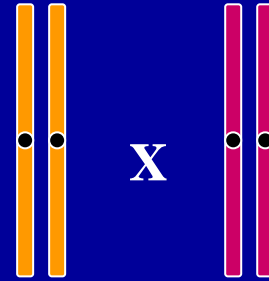


génotypage et phénotypage en HD

Les populations de
cartographie de QTL

F2

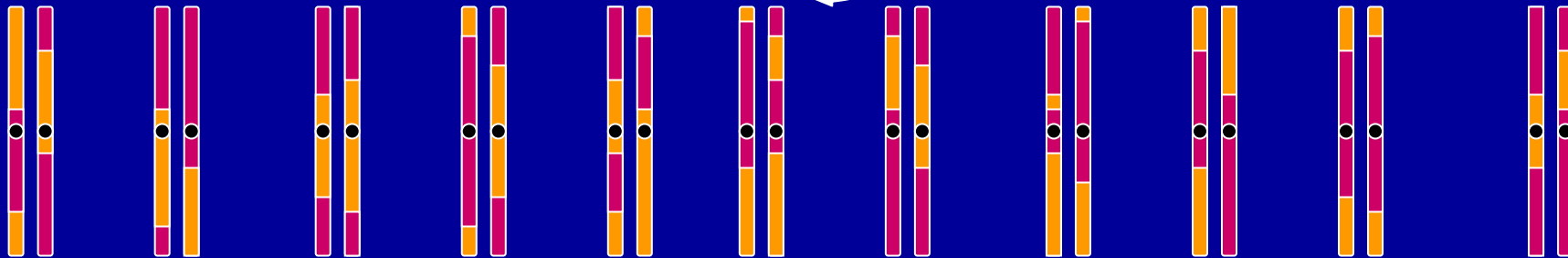
3 classes : AA, AB, BB



x



F1



génotypage en F2

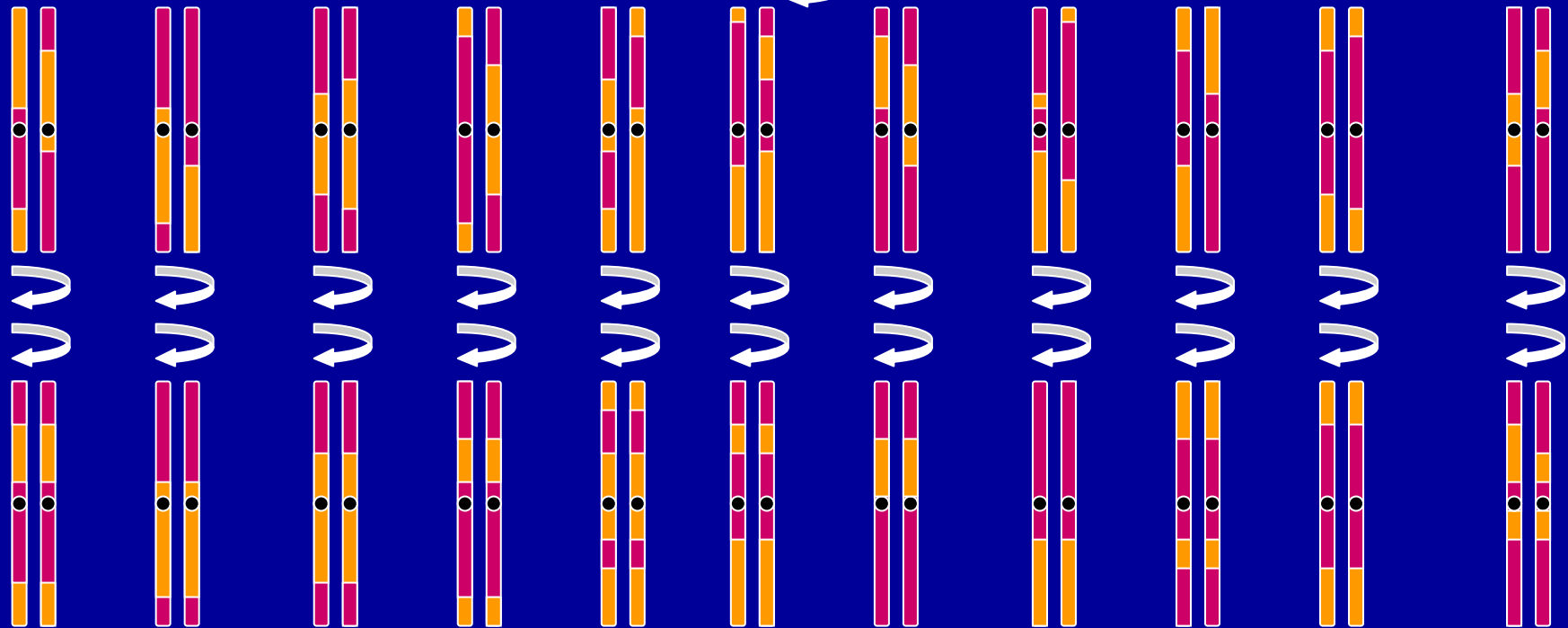
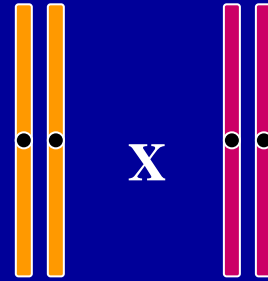
phénotypage en F2 ou mélange de F3

Les populations de
cartographie de QTL

Lignées

recombinantes RIL

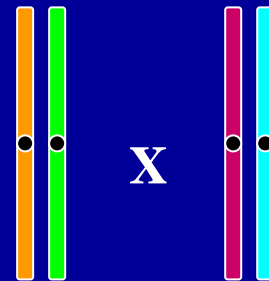
2 classes : AA et BB



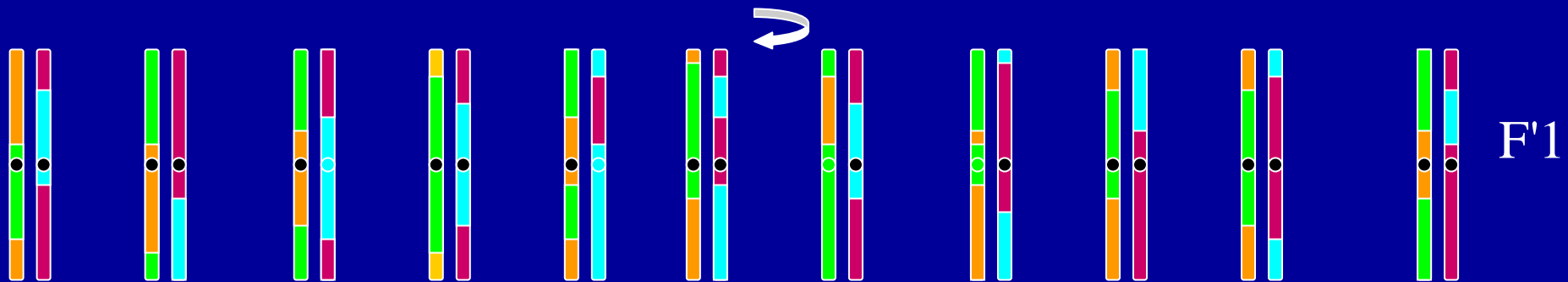
Les populations de cartographie de QTL

F'1

Parents
hétérozygotes



Parents



génotypage et phénotypage en F'1
une carte de chaque parent

Jusqu'à 4 classes : AC, AD, BC, BD

Eléments nécessaires à la détection de QTL

- Une descendance en ségrégation
- Une carte génétique de bonne qualité
 - pour chaque individu de la descendance, disposer du génotype à un ensemble de marqueurs régulièrement répartis sur les chromosomes (tous les 5-10 cM)
- Une évaluation fiable du caractère

Éléments nécessaires à la détection de QTL

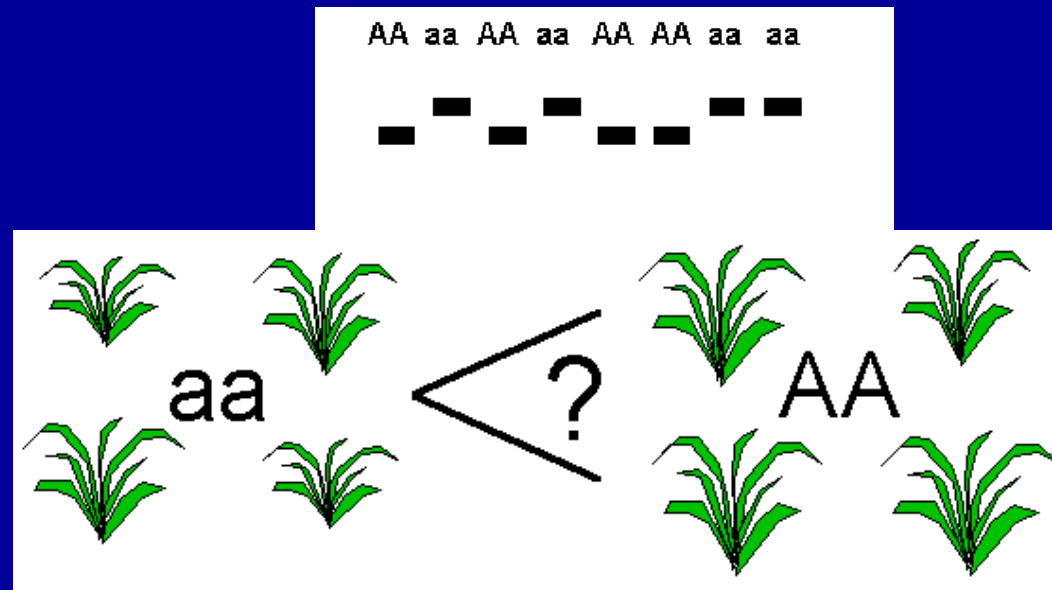
- Une descendance en ségrégation
- Une carte génétique de bonne qualité
- Une évaluation fiable du caractère
 - pour chaque individu de la descendance, disposer du phénotype pour le(s) caractère(s) considéré(s)
 - Dépend de l'héritabilité du caractère et la qualité de l'évaluation du caractère
 - Evaluation sur des familles (HD, S1, F3, TC, RIL)

La matrice de données

	Parents		Descendance				
	P1	P2	D1	D2	D3	D4.....	Dn
Marqueur 1	A	B	A	A	A	B	B
Marqueur 2	A	B	B	A	B	A	A
Marqueur 3	A	B	A	A	A	A	B
Marqueur 4	A	B	A	B	A	B	B
Marqueur 5	A	B	.	B	A	B	A
Caract. 1	18	35	10	23	13	22	23
Caract. 2	15	16	15	12	■	20	36
Caract. 3	150	167	134	156	178	260	160
Caract 3'	201	245	187	236	298	301	239

Question :

Existe-t-il une liaison statistique entre les allèles à certains marqueurs et le phénotype des plantes

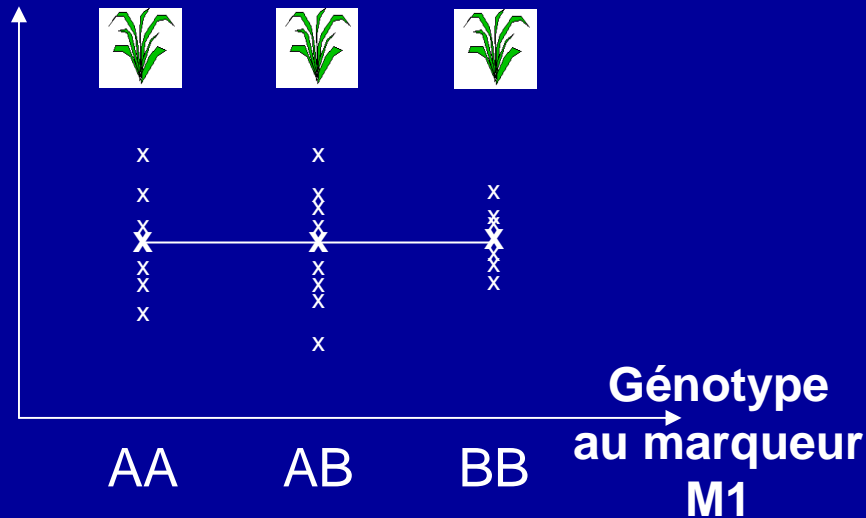


Analyse simple marqueur

Lignée	Allèle au marqueur 1	Taille de la plante	...Allèle au marqueur n	Taille de la plante
1	B	85	A	85
2	A	115	B	115
3	B	90	A	90
4	B	80	B	80
5	A	115	B	115
6	B	83	A	83
7	A	118	A	118
8	A	120	B	120
9	A	115	A	115
10	B	82	B	82
Moyenne	A	117	A	98
	B	84	B	102

Recherche de QTL par Analyse Simple Marqueur

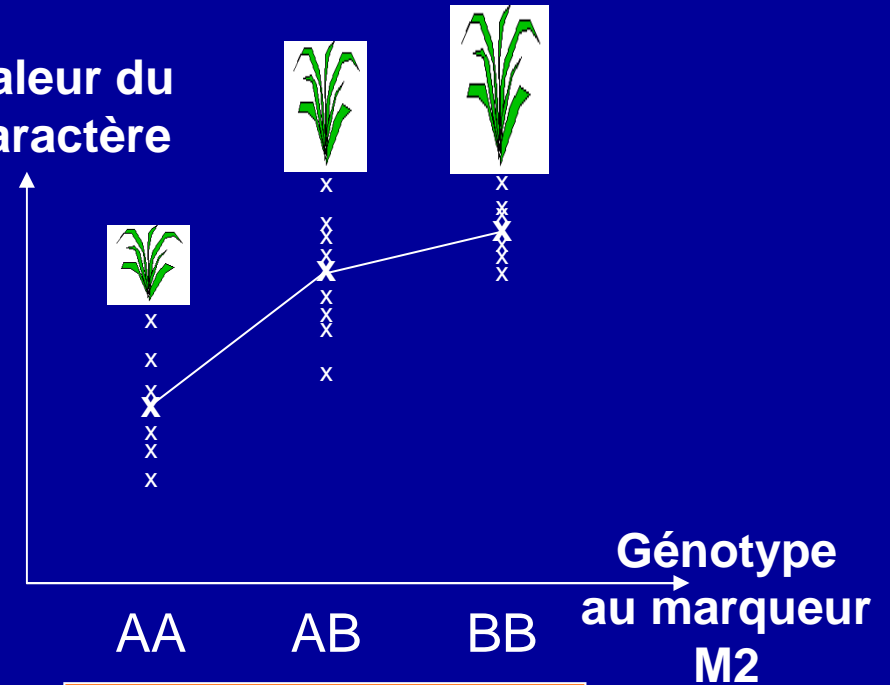
Valeur du caractère



$$\hat{\mu}_{AA} = \hat{\mu}_{AB} = \hat{\mu}_{BB}$$

Pas de QTL lié à M1

Valeur du caractère



$$\hat{\mu}_{AA} \neq \hat{\mu}_{BB}$$

1 QTL lié à M2

Les méthodes de détection de QTL

- **Analyse simple marqueur**
 - Analyse de variance, test de Student
 - Régression
- **Analyse par intervalle (interval mapping)**
 - maximum de vraisemblance
(Lander et Bostein, 1989, Genetics, 121:185-199)
 - régression
(Knapp et al, 1989, TAG 19:583-592 ou Haley et Knott, 1992, Heredity, 69:313-324)
- **Analyse par intervalle composite (CIM)**
 - *(Zheng, 1993, 1994; Stam et Jansen, 1993)*

Analyse simple marqueur

- Test t classique de comparaison de moyenne
- Analyse de variance

- Modèle:
$$Y_{ij} = \mu + \alpha_i + e_{ij}$$

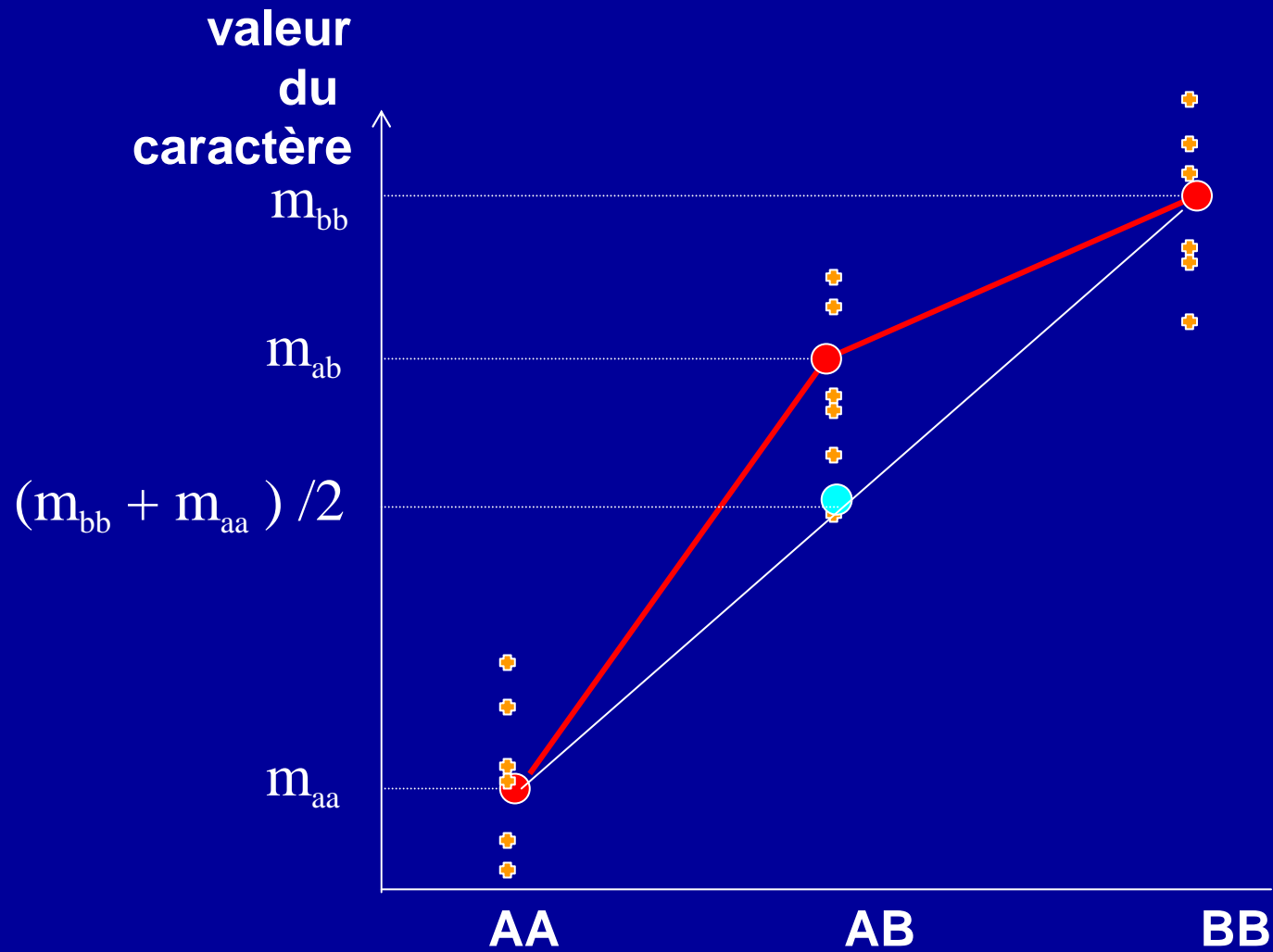
avec Y = phénotype de l'individu de la classe génotypique i au locus considéré

$i = 0, 1, 2$ pour 3 génotypes possibles (cas d'une F_2)

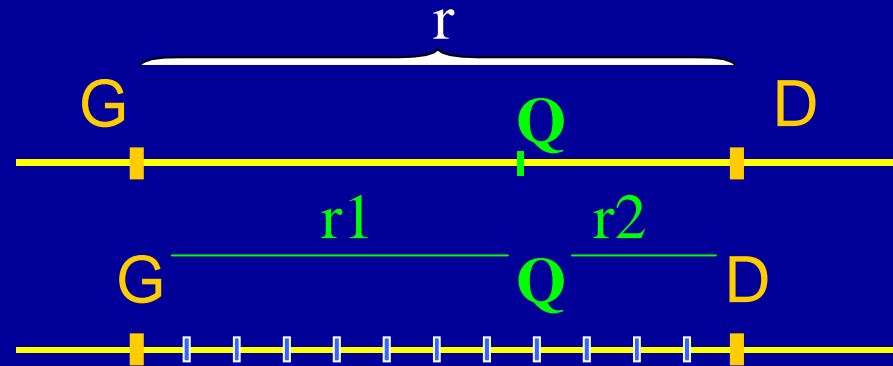
α = effet du locus marqueur de génotype i

– $R^2 = SC_M / (SC_M + SC_e)$: part de variation phénotypique expliquée par le marqueur au QTL

Dominance ?



Cartographie par intervalle (simple interval mapping ou SIM)

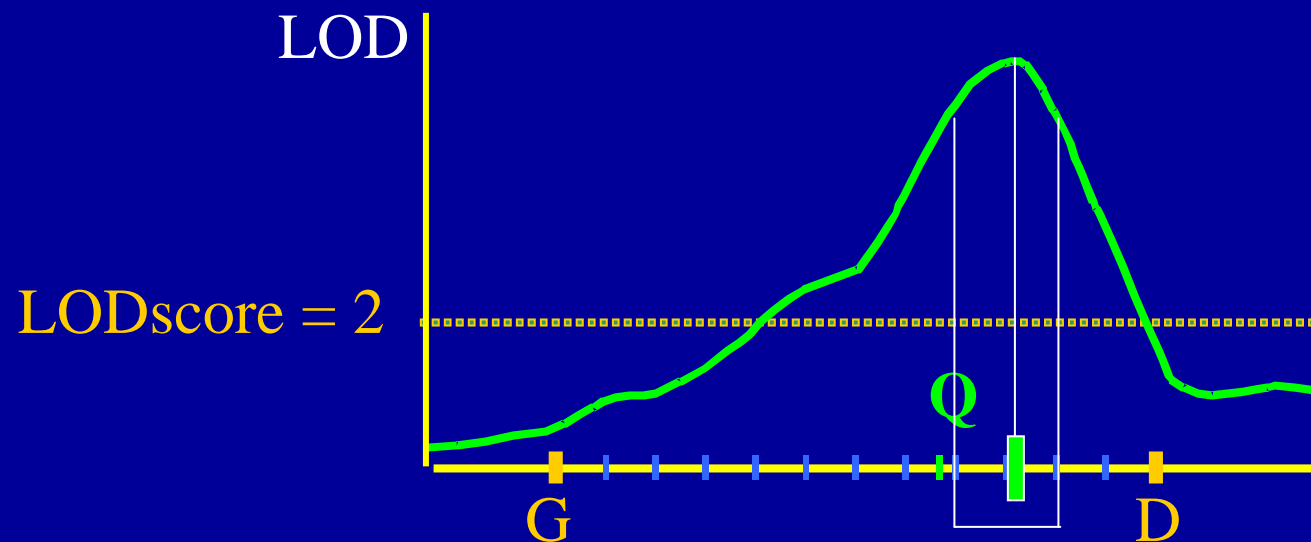


- En des points régulièrement espacés au sein d'un intervalle on calcule:
 - la vraisemblance de l'existence d'un QTL
 - son LODscore

$$\text{LOD} = \log_{10} \frac{V(\text{présence QTL})}{V(\text{absence QTL})}$$

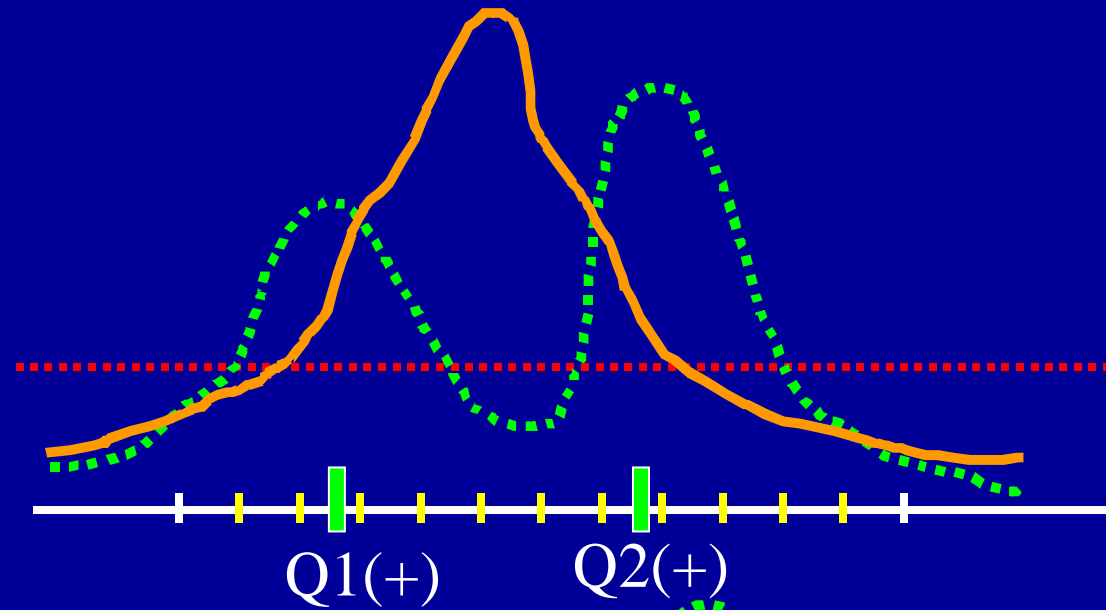
Cartographie par intervalle (simple interval mapping ou SIM)

- Choix d'un seuil de LOD, au delà duquel l'existence d'un QTL est fortement probable
 - $\text{LOD} = 2$: existence d'un QTL 100 fois plus probable que son absence

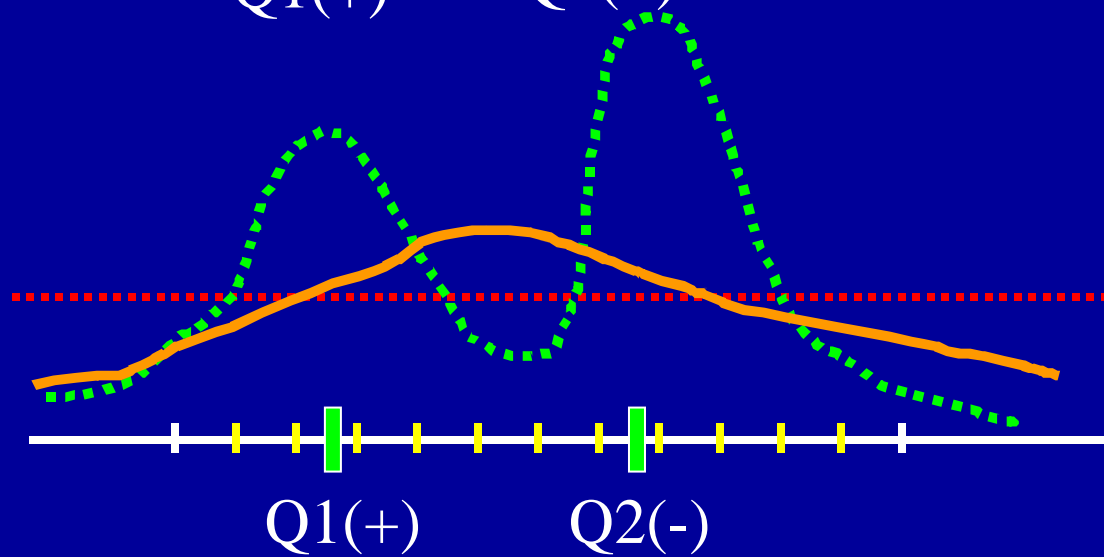


Limites de la SIM: hyp 1 QTL par groupe *si 2 QTLs proches*

Situation en
“coupling”



Situation en
répulsion



Cartographie par intervalle composite (composite interval mapping ou CIM)

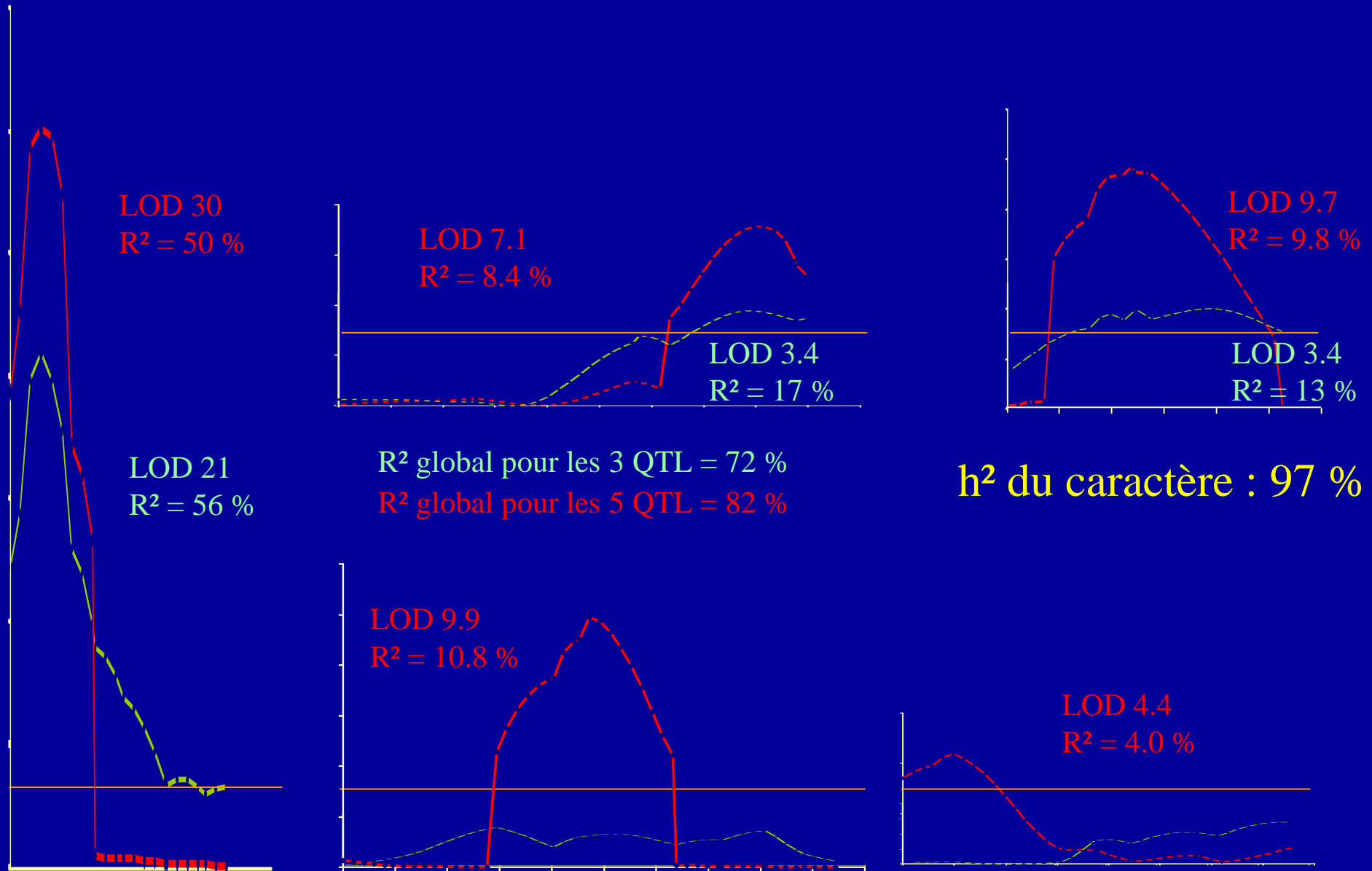
- Principe:
 - élimination de l'impact des QTLs importants
- En pratique:
 - première analyse: définition des “gros” QTL (regression pas à pas, ascendante ou descendante)
 - choix des cofacteurs parmi les marqueurs de ces QTL
 - ré-analyse plus détaillée

Cartographie par intervalle composite (composite interval mapping ou CIM)

- Avantages:
 - Précision de localisation des QTL
(cas de 2 QTL sur le même intervalle)
 - Se libérer de l'effet des gènes majeurs

Intérêt de la CIM/SIM :

Plus on détecte de QTL, meilleure est l'estimation de leur effet



Epistasie

Comparaison de toutes les paires
de marqueurs 2 à 2

pb de seuils

ex : 100 marqueurs → 5000 tests

$\alpha = 1\%$: 50 faux positifs

$\alpha = 0.01\%$: 0.5 faux positifs,

mais seulement les effets très forts

ex : HD	M1 A	M1 B
M2 A	m ^{AA}	m ^{BA}
M2 B	m ^{AB}	m ^{BB}

Les logiciels de cartographie de QTL

- QTLCartographer (RL, SIM, CIM)
F2, BC1, RIL, F'1, BC2
- Mapmaker/QTL (SIM) F2, BC1, RIL
Couplé à la cartographie

(Paterson et al, 1989)

- Nombreux autres plus spécifiques

Les paramètres essentiels du dispositif
= les effectifs, les seuils, les populations

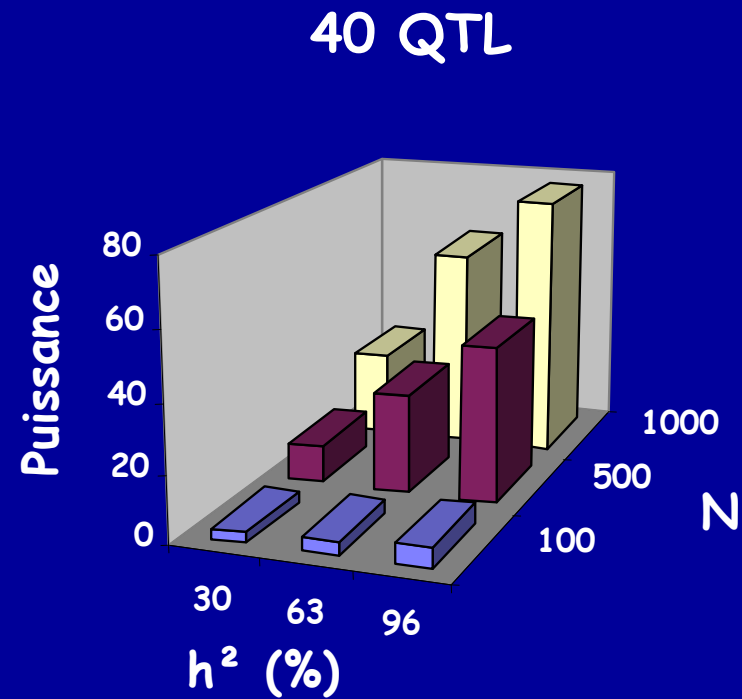
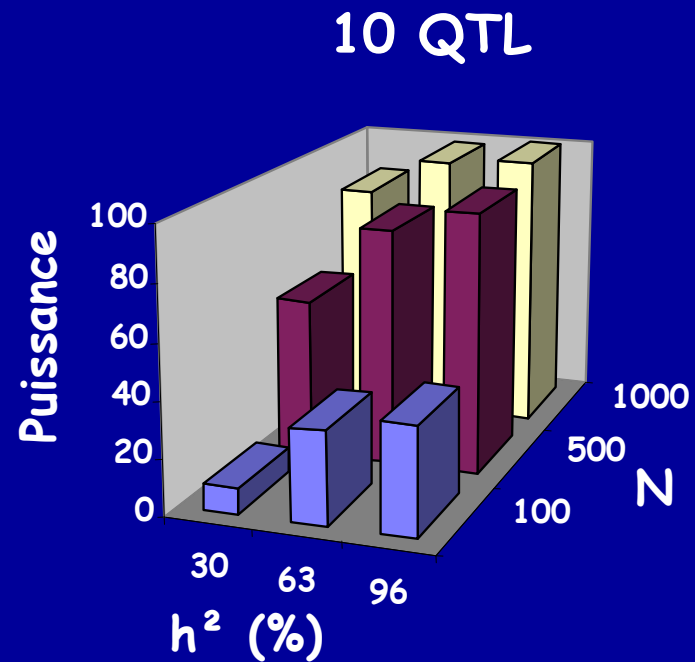
si possible augmenter le nombre
d'individus plutôt que le nombre de
répétitions par génotype

=> plutôt 1 rep/génotype dans
plusieurs environnements que un seul
environnement précis

Puissance de détection des QTL?

- A effectif fixé, la puissance de détection d'un QTL varie:
 - avec l'effet additif du QTL
 - avec la variance intra-classe (classes génotypiques)
 - fonction de l'effet du milieu
 - fonction d'autres QTL contrôlant le caractère
 - fonction de la distance du QTL aux marqueurs
- La puissance de détection et la précision des estimations augmente avec la taille de la population

Puissance de détection de QTL en fonction de l'héritabilité et de la taille de la population

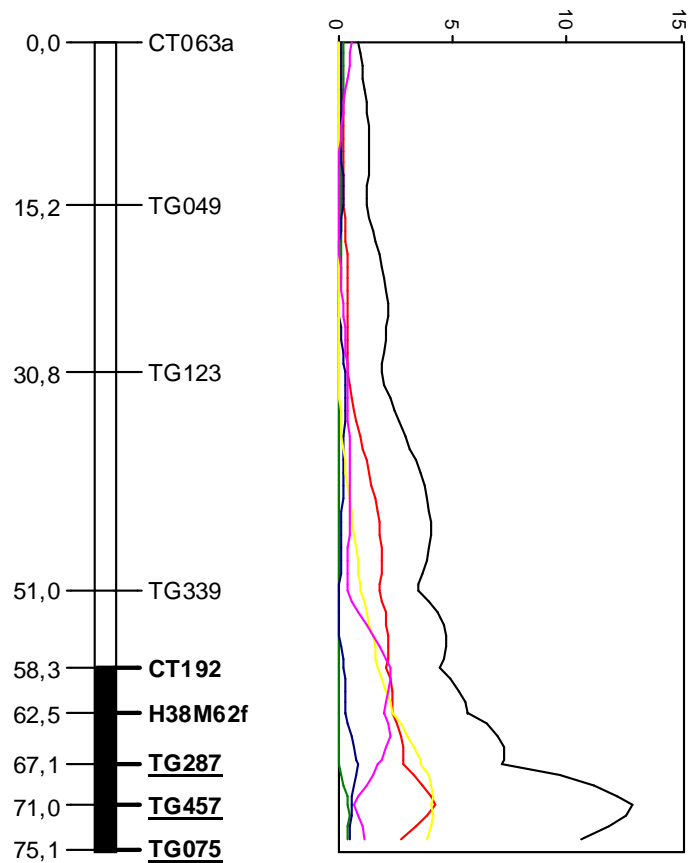


d'après Beavis et al, 1988

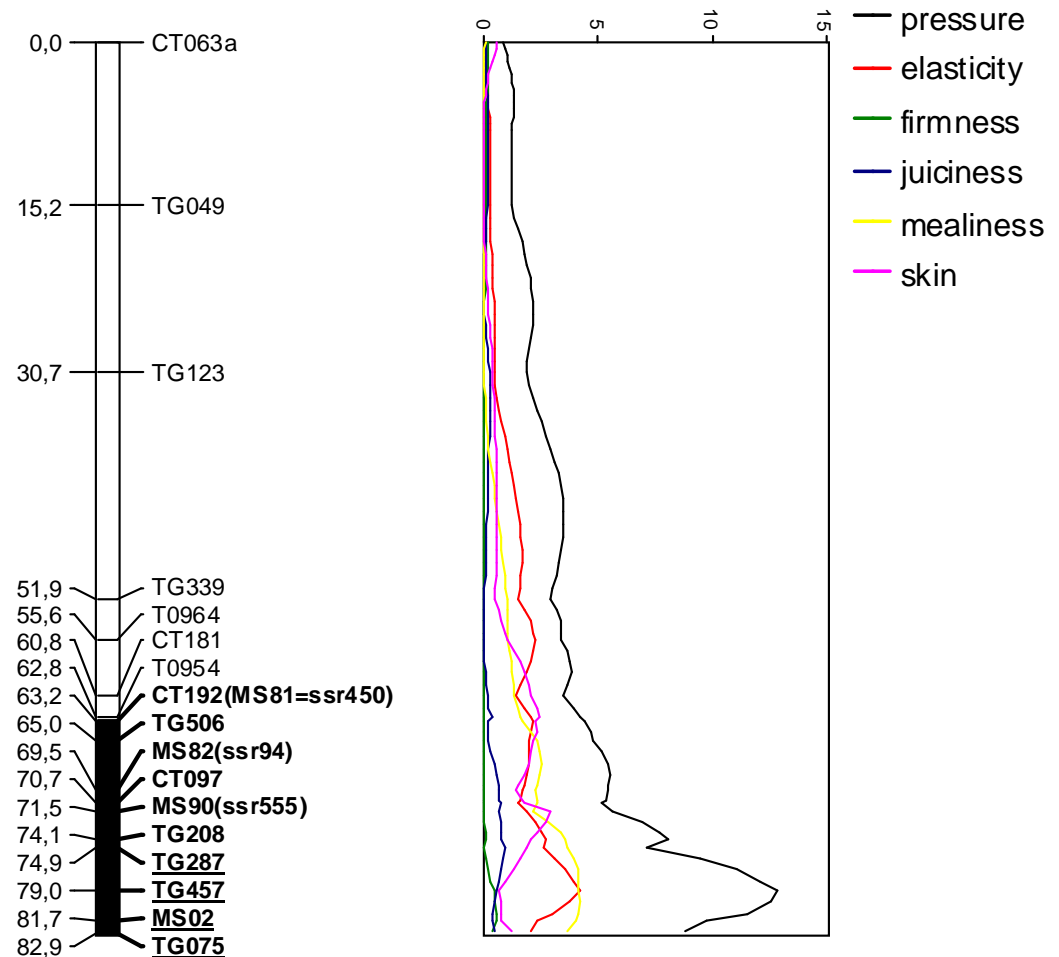
Au-delà d'une densité minimale, l'ajout de marqueurs n'apporte pas plus de précision

Chromosome 4a

initial

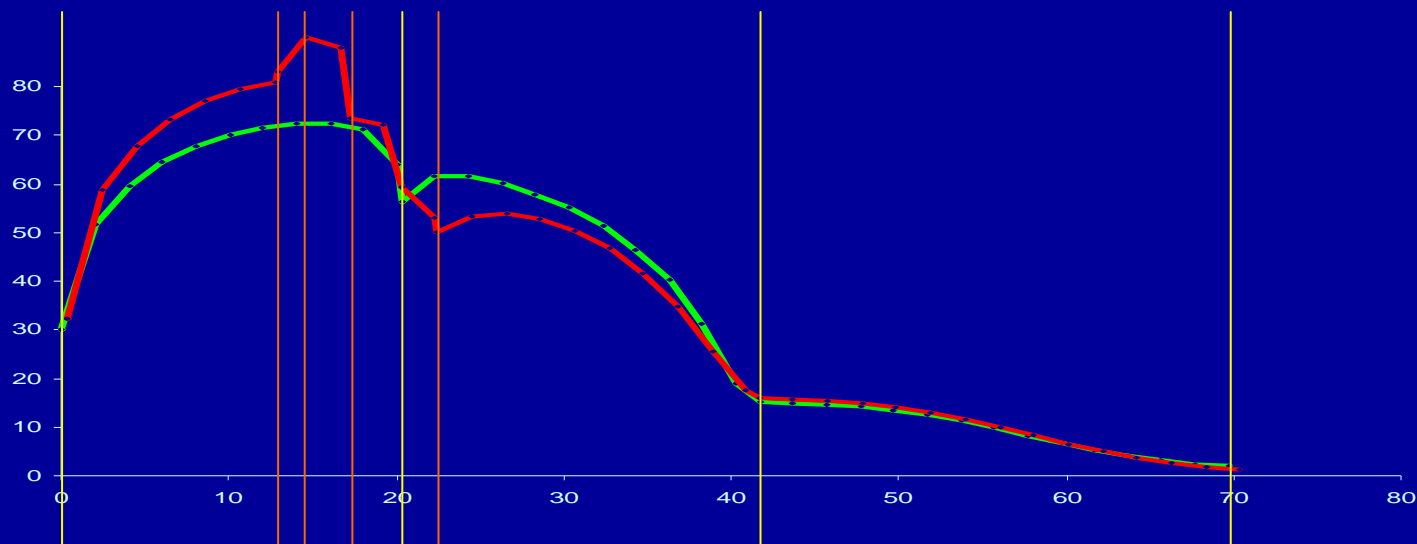


final



En deçà d'une densité minimale en marqueurs

- QTL non détectés
 - Surtout si effet faible
- 2 QTL liés au lieu d'un si effet fort



Les paramètres essentiels du dispositif = les seuils

- LOD_{score} seuil = 2 - 3 ?
- abaques de seuils suivant le nb de GL
- Tests de permutations \rightarrow LOD_{score} seuil
tenant compte :
 - de la matrice de génotypage (nb ind x nb mk)
 - de la variance entre individus d'une même classe génotypique.

Les paramètres essentiels du dispositif = le type de population

- génotypes répétables
(HD, RIL, espèces à multiplication végétative...)
- variance intra-famille faible
(pb pour F3, S1, ...)
- évaluation de la dominance en F2

Ce qu'apporte l'analyse de QTL

- Permet de connaître:
 - le nombre minimum de locus en cause
 - leur position dans le génome
 - leurs effets sur la variation du caractère
 - leurs caractéristiques génétiques (additivité, dominance, épistasie...)
 - leur stabilité (suivant l'environnement, ...)

Stabilité des QTL?

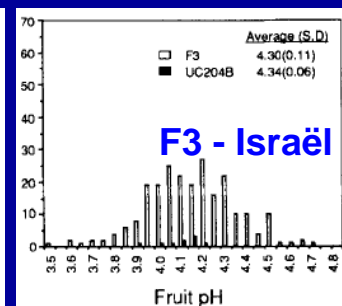
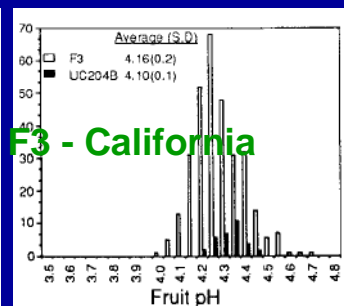
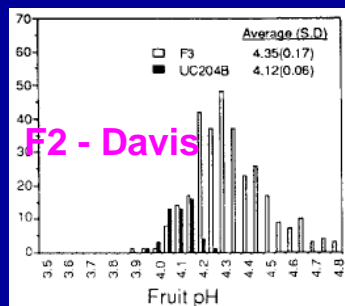
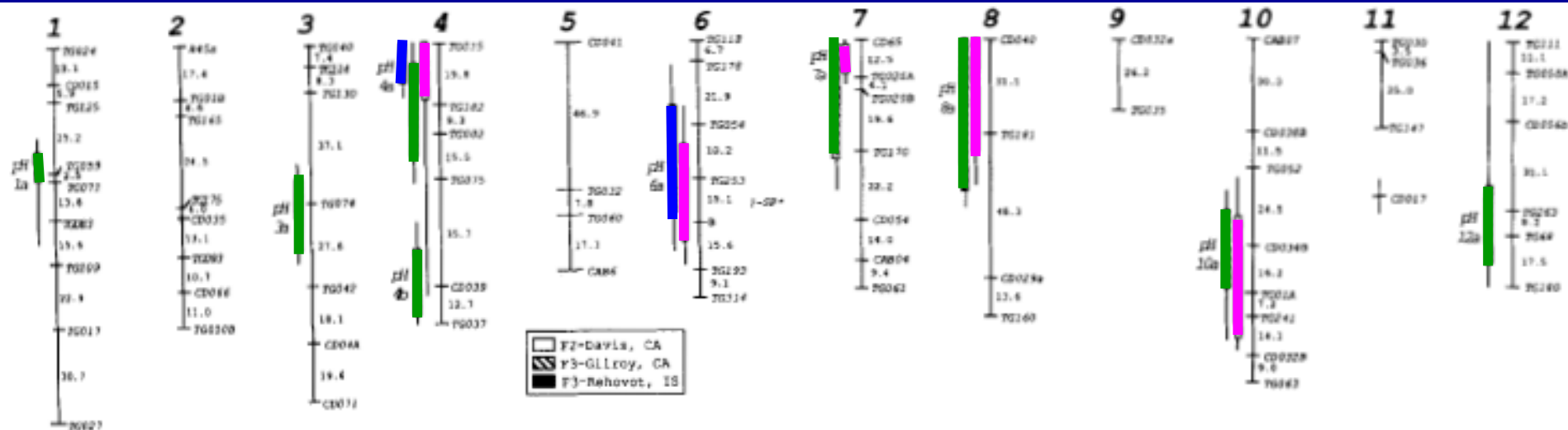
- Il existe des interactions QTL x Environnement
 - Affectent l'ampleur des effets observés, éventuellement la détection des QTL

Effet de l'environnement et de la génération sur la détection de QTL

Copyright © 1991 by the Genetics Society of America *Genetics* 127: 181-197 (January, 1991)

Mendelian Factors Underlying Quantitative Traits in Tomato: Comparison Across Species, Generations, and Environments

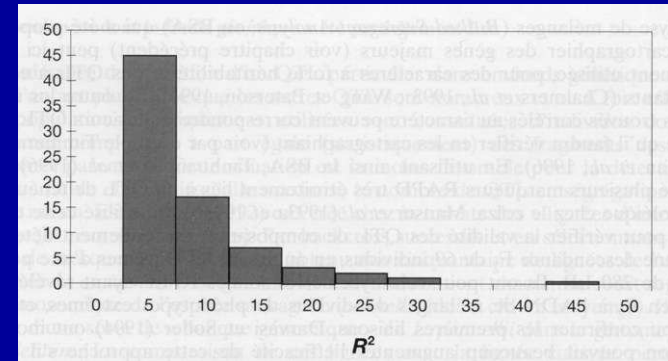
Andrew H. Paterson,^{*,1} Susan Damon,[†] John D. Hewitt,^{†,‡} Daniel Zamir,[§] Haim D. Rabinowitch,[§] Stephen E. Lincoln,^{**} Eric S. Lander,^{**††} and Steven D. Tanksley^{*,2}



Combien de QTL?

- Distribution le plus souvent “en L” des effets des QTL impliqués dans un même caractère

- Plusieurs à effet faible
- Quelques QTL à effet fort



- Il y a en réalité plus de QTL que ceux que l'on détecte
 - Effets faibles non détectés
 - QTL liés
 - QTL monomorphes ne ségrégeant pas / population étudiée
- Des QTLs à effet négatif et positif cohabitent

Les informations apportées par la cartographie de QTL

Quelques exemples

Effet de 2 QTL de résistance à
Globodera pallida
issus de *Solanum sparsipilum*



Bernard Caromel

UGAFL - Avignon



Nématodes à kyste = ravageurs importants de la pomme de terre en région tempérée

- 2 espèces de nematode à kyste
 - *Globodera pallida*
 - *Globodera rostochiensis*
- Dommages sévères : jusqu'à 70% de chute du rendement
- Parasite de quarantaine en Europe
- Résistance oligogénique de haut niveau chez des espèces apparentées (e.g. *Solanum sparsipilum*)



Cycle de développement des nématodes à kyste

La 1ère mue dans l'œuf. J2 en diapause.

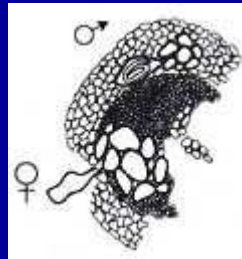


Mort et enkystement des femelles. Plusieurs centaines d'œufs dans un kyste.

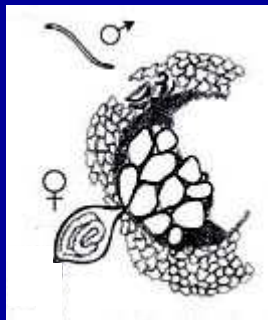


Les femelles représentent le potentiel reproducteur de la population de nématodes

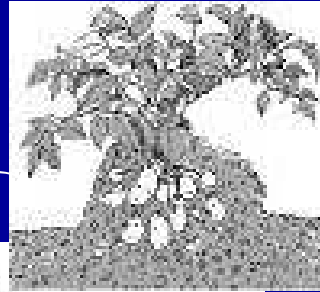
Développement des J4. Les corps des femelles font éclater l'épiderme des racines



Mobilité des mâles. Fécondation des femelles.



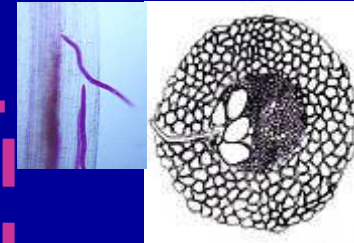
Éclosion des J2, stimulée par les exsudats racinaires de pomme de terre.



Pénétration dans les racines.

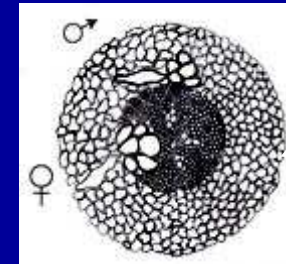


Migration des J2 vers le cylindre central. Induction d'un syncytium.



Détermination du sexe soumise aux conditions environnementales

Développement des J3 sexués.



2 QTLs de *Solanum sparsipilum* chr. V et XI



S. tuberosum
Caspar H3 (2x)

S

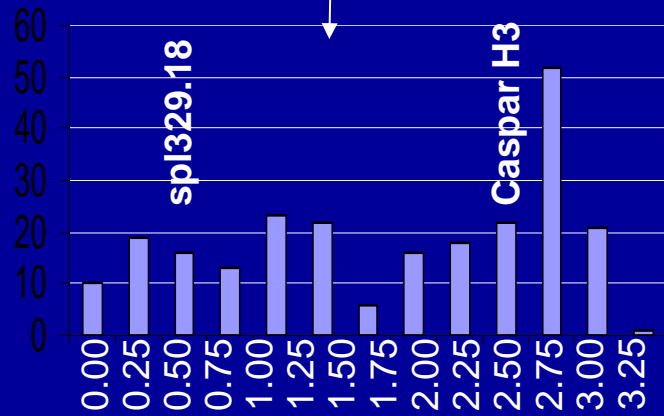


S. sparsipilum
spl329.18 (2x)

R

239 pseudo-F1 clones (2x)

Artificial inoculation

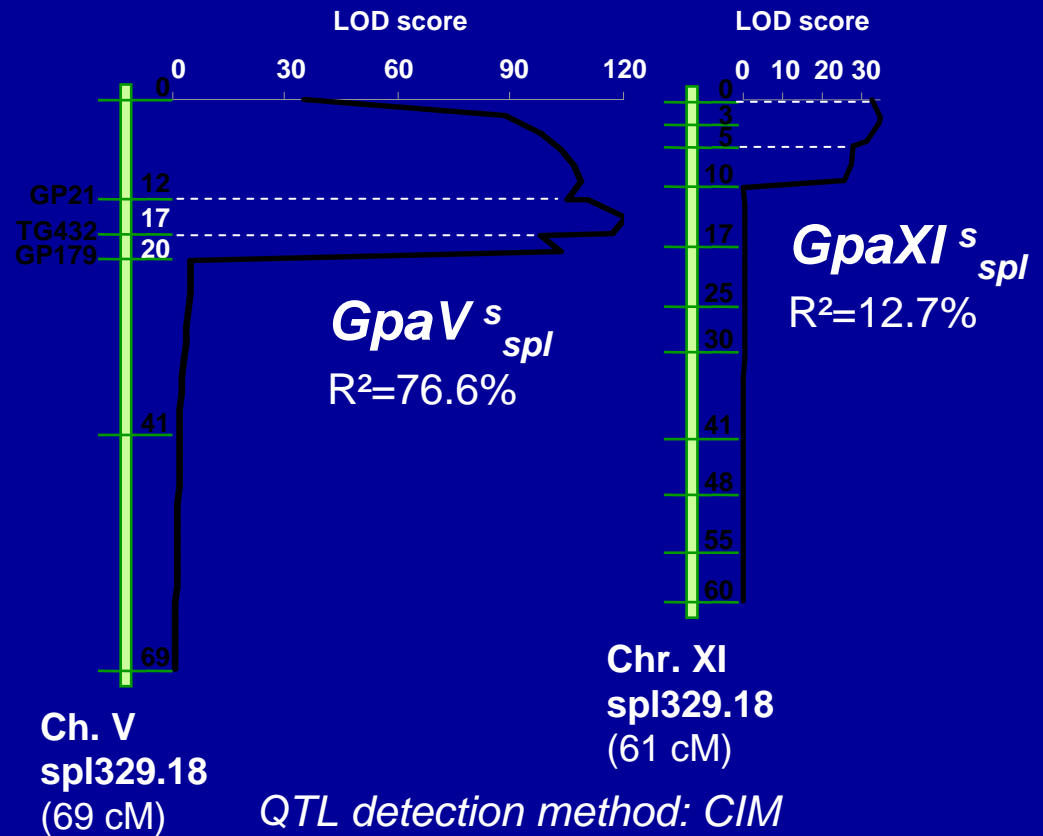


Log₁₀(Number of cysts + 1)

$h^2_b = 0.96$

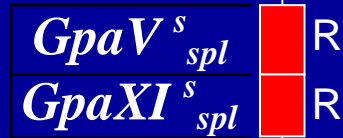
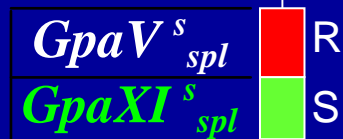
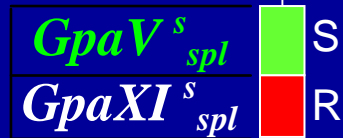
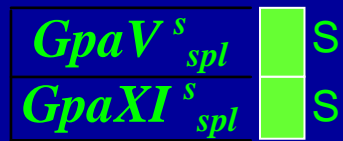
G. pallida population Chavornay

Caromel et al, 2005, MPMI

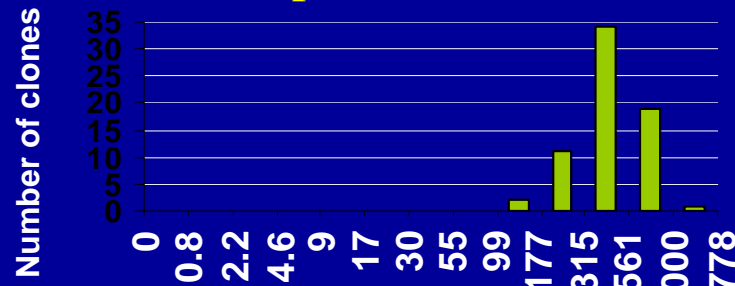


Pas de QTL sur la
carte Caspar H3

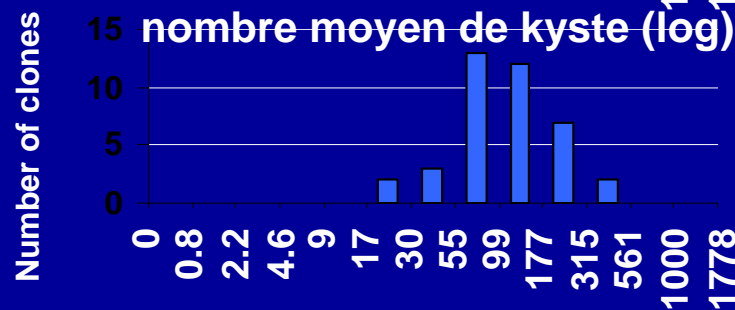
$GpaV^s_{spl}$ et $GpaXI^s_{spl}$ ont un effet additif



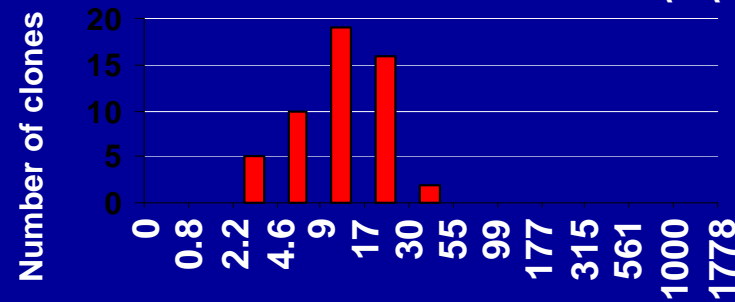
Alleles aux QTLs



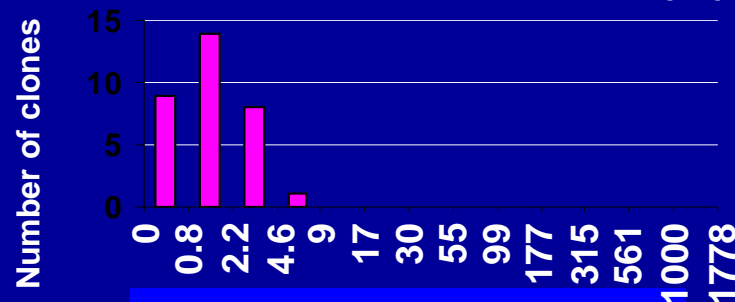
M = 475.0 kystes
N=67



M = 126.6 kystes
N=39



M = 14.5 kystes
N=52



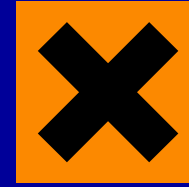
M = 1.7 kystes
N=32

nombre moyen de kyste (log)

Effets mécanistiques des QTL

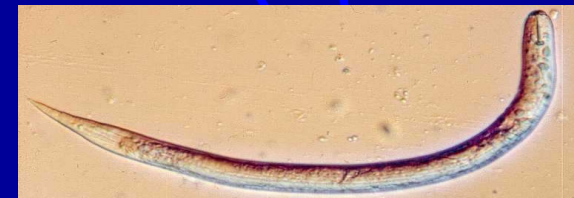
- ✓ Effet sur le développement du parasite
- ✓ Spectre d'action
- ✓ Réseau de gènes régulés

Quelle étape du cycle du nématode est affectée par les QTL ?



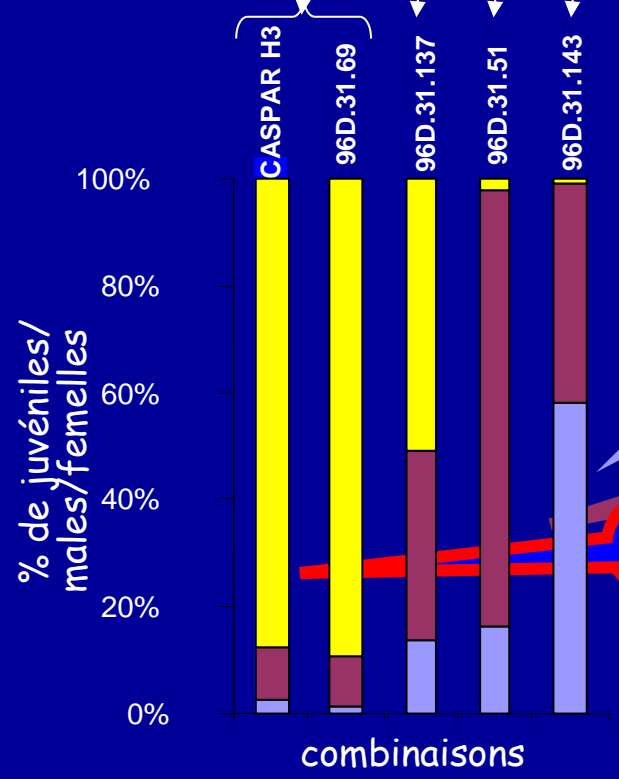
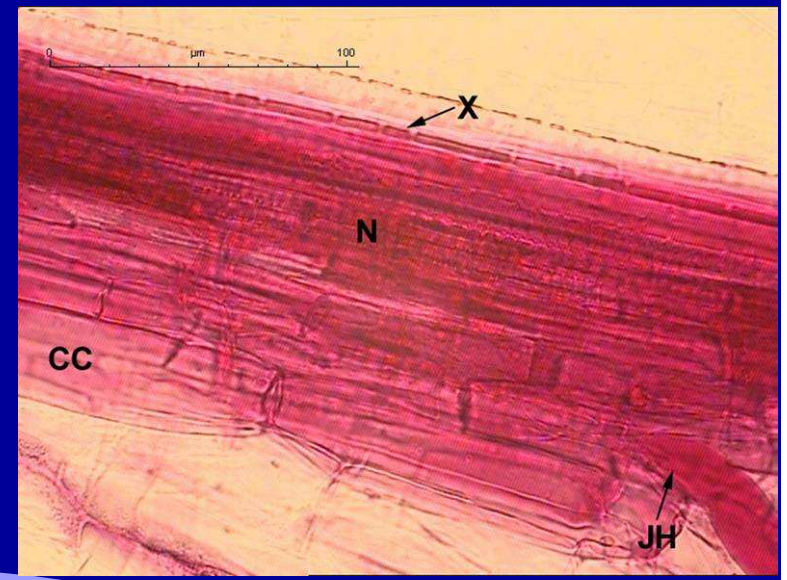
Danger, Femelles !!
potentiel reproductif

- clones avec les 4 combinaisons alléliques aux QTLs
- Inoculation en boîte de *Petri*
- Dissection des racines 15 jours après inoculation et comptage
 - nombre de femelles ; nombre de males ; nombre de juvéniles



$GpaV^{s}_{spl}$ et $GpaXI^{s}_{spl}$ affectent le développement et le sex-ratio de *G. pallida*

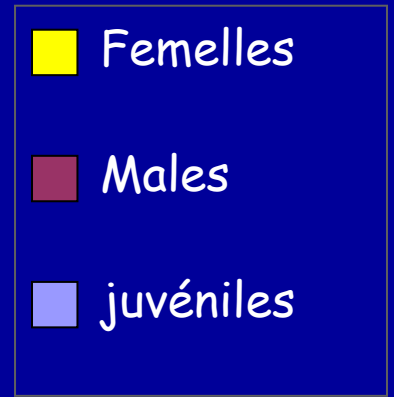
Alleles aux QTLs:
■ Sensible
■ Résistant



58% juvéniles
 % Males >> % Femelles
 + NECROSE

% males augmente avec R^2 du QTL

~ 90 % de femelles



Evaluation du spectre d'action des QTL

$GpaV^s_{spl}$ et $GpaXI^s_{spl}$



Lufness

Dudington

Grown East Craig

Rookmaker

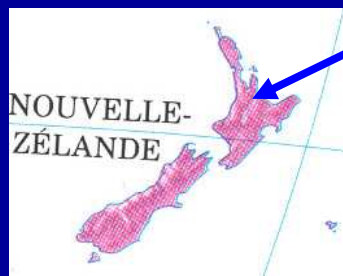
Audierne

Chavornay

Perpignan

Pukekoé

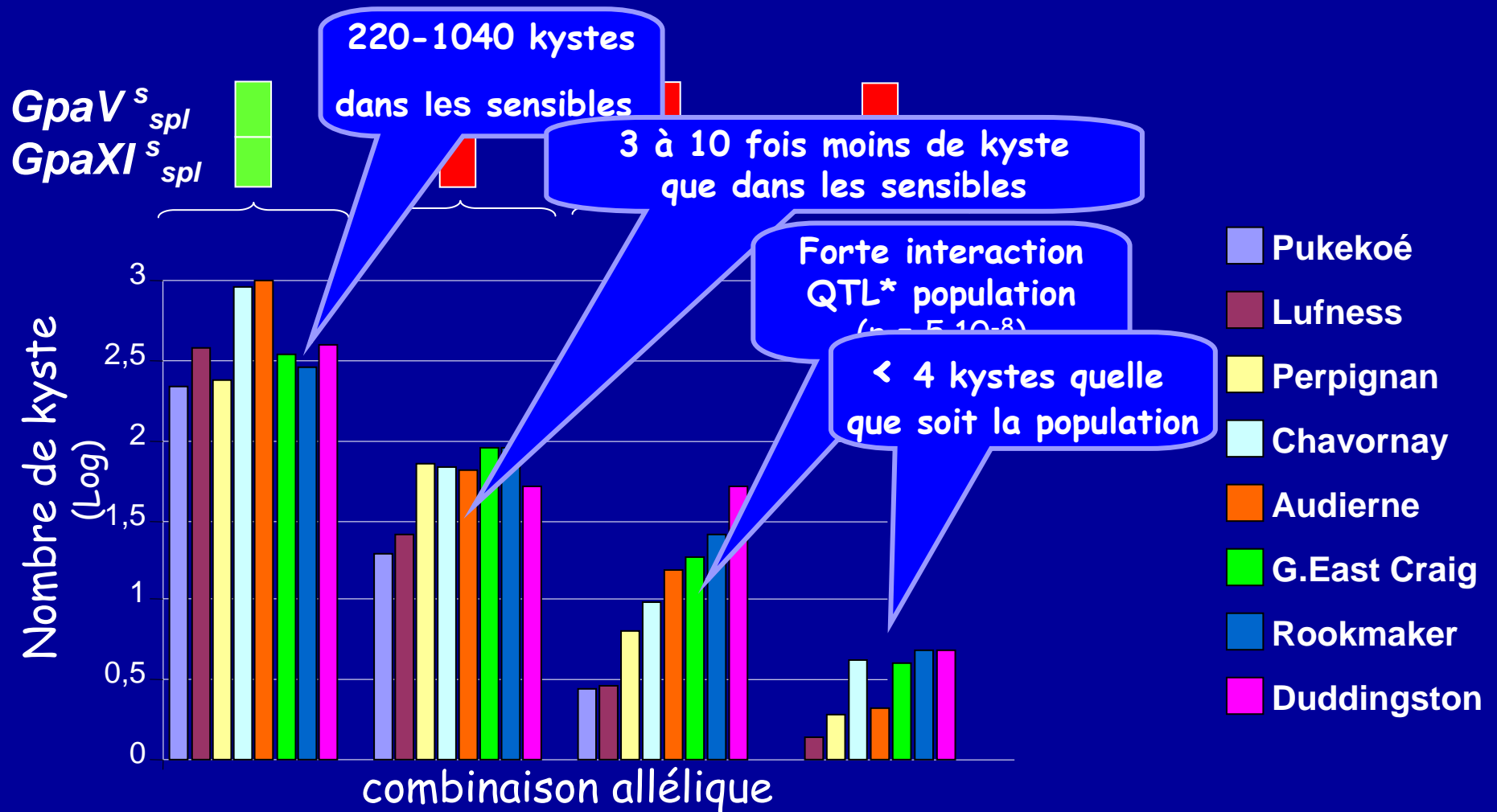
8 populations
G. pallida



- ✓ 2 à 3 clones par combinaison aux 2 QTLs
- ✓ Inoculation avec 5 kystes par plante
- ✓ Comptage des kystes formés 4 mois après inoculation

Les 2 QTL ensemble maintiennent un faible nombre de kyste quel que soit la population de *G. pallida*

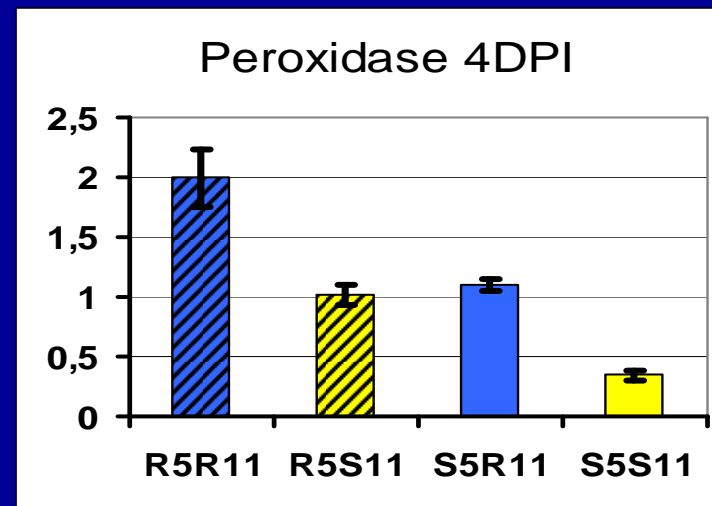
Allele aux QTLs: ■ Sensible
■ Résistant



Identification de gènes régulés par les QTL

- Analyses transcriptomiques cDNA-AFLP + Q-RT-PCR
 - 30 TDF identifiés
 - 7 gènes régulés lors de l'interaction *G. pallida* / *GpaV_{spl}-R* et/ou *GpaXI_{spl}-R*
 - Régulation dépendante des combinaisons de QTL

Jolivet *et al* 2007
Claverie *et al* in prep



Conclusion

- Malgré son faible effet (12.7 %), le QTL $GpaXI^s_{spl}$
 - Modifie le mécanisme conféré par le QTL majeur $GpaV^s_{spl}$
 - Amplifie et stabilise l'action du QTL majeur $GpaV^s_{spl}$
 - Augmente le spectre d'action du QTL $GpaV^s_{spl}$

→ Cumuler les deux QTL dans une même variété

- Des marqueurs PCR flanquant les deux QTL ont été développés pour la SAM



La qualité du fruit de tomate

UGAFL M. Causse

Mécontentement des consommateurs

La tomate comme modèle pour les fruits charnus

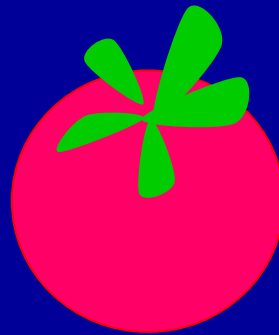
De nombreuses composantes

- Taille, forme, couleur, fermeté
- Composition du Fruit (sucres, acides, arômes)
- Qualité Sensorielle (saveur, arôme, texture)
- Valeur santé (pigments, vitamines)



**Cartographie
de QTL**

Cartographie de QTLs de qualité du fruit de tomate



dans une descendance
intraspécifique

Descendance intraspécifique

Pds = 7 g
SSC = 8.8 °Bx
AT=11.8 meq
aromatique



Cervil

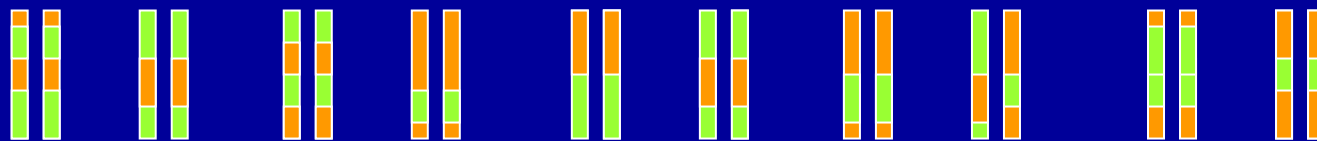
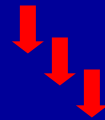
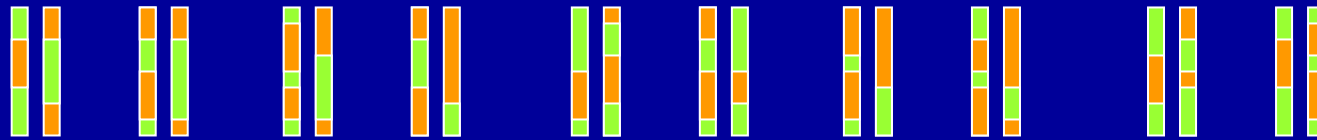


X

Levovil



Pds = 125 g
SSC = 5 °Bx
AT=5.1 meq



150 Lignées Recombinantes

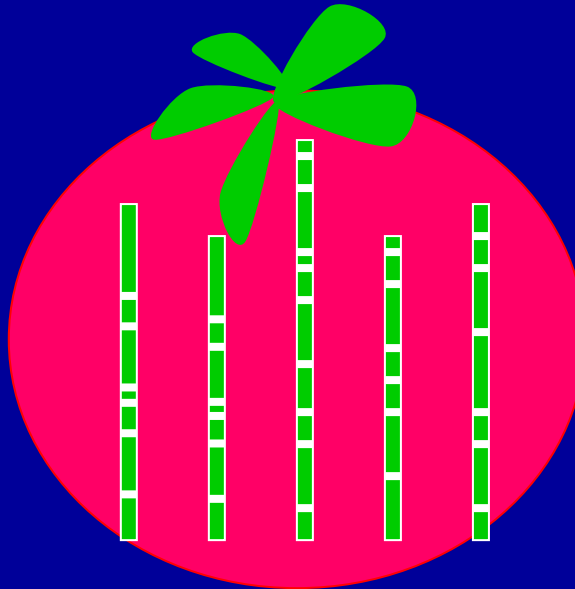


Recombinant Inbred Lines

Carte Génétique

- 90 RFLP
- 30 RAPD
- 170 AFLP

→ 85 % du génome



Saliba-Colombani et al., Genome (2000)



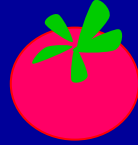
Mesures Instrumentales



Composantes physiques et chimiques

- poids du fruit, fermeté, couleur
- sucres, acides, caroténoïdes
- 18 composés volatils aromatiques

Analyses sensorielles



56 juges sélectionnés et entraînés

→ saveur

- sucrée, acide, intensité aromatique

→ arômes

- citron, citrus, bonbon,
- pharmaceutique

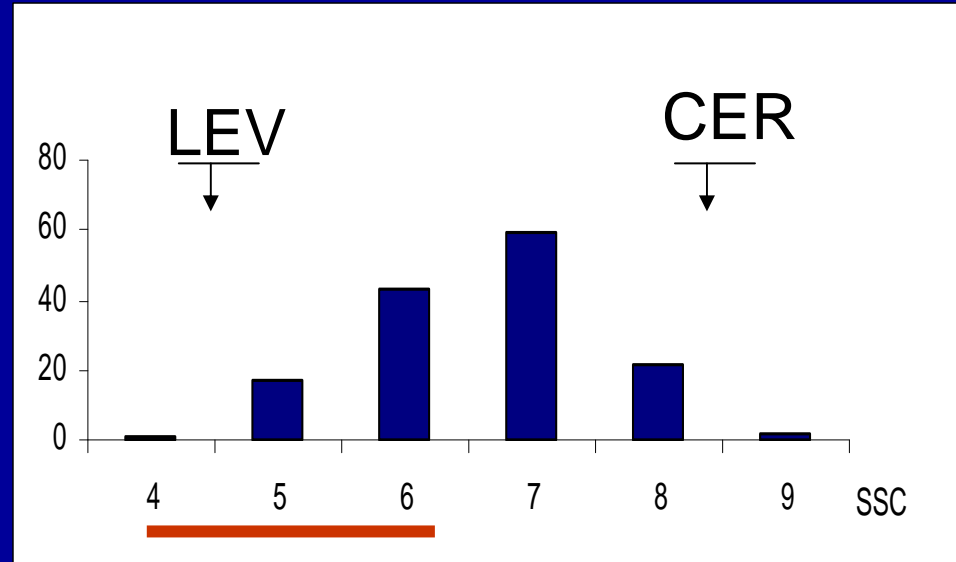
→ texture

- ferme, fondante, farineuse, juteuse
- peau difficile à avaler

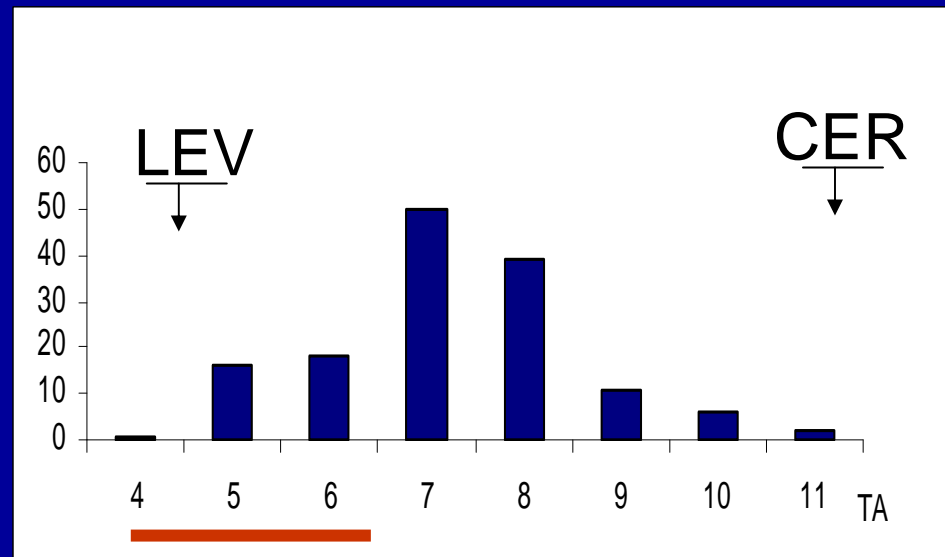


Variation dans la descendance

SSC



TA



Cartographie de QTL



Localisations

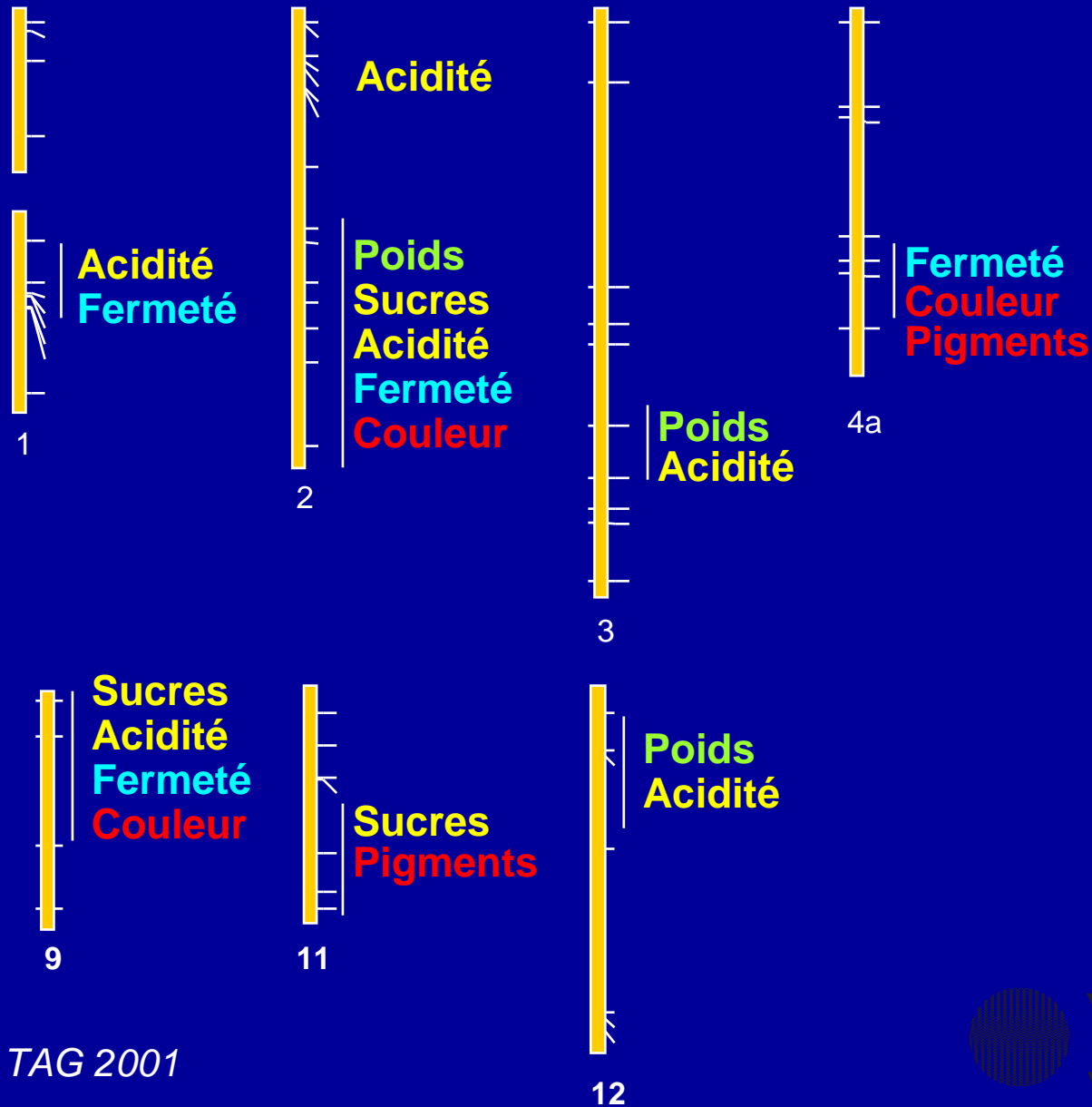


Effets

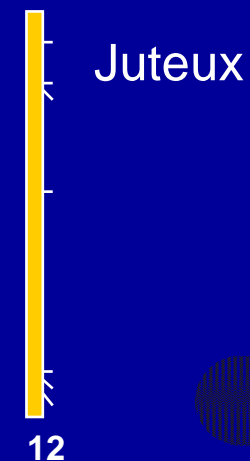
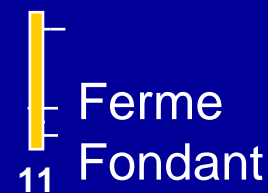
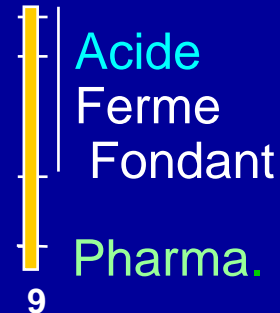
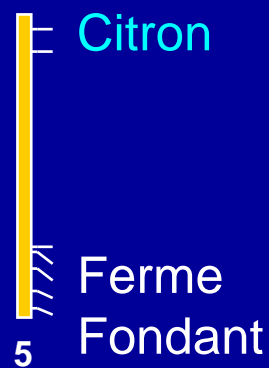
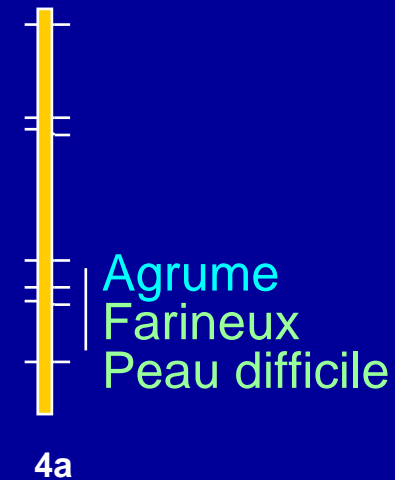
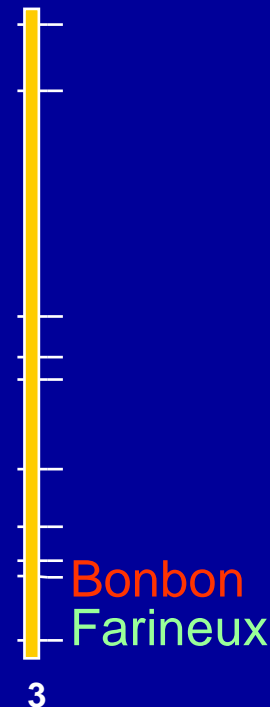
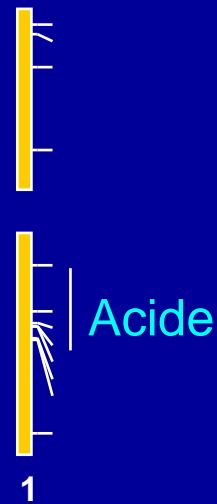


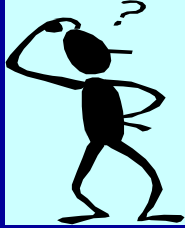
Relations entre composantes

QTLs de composantes Physiques et Chimiques

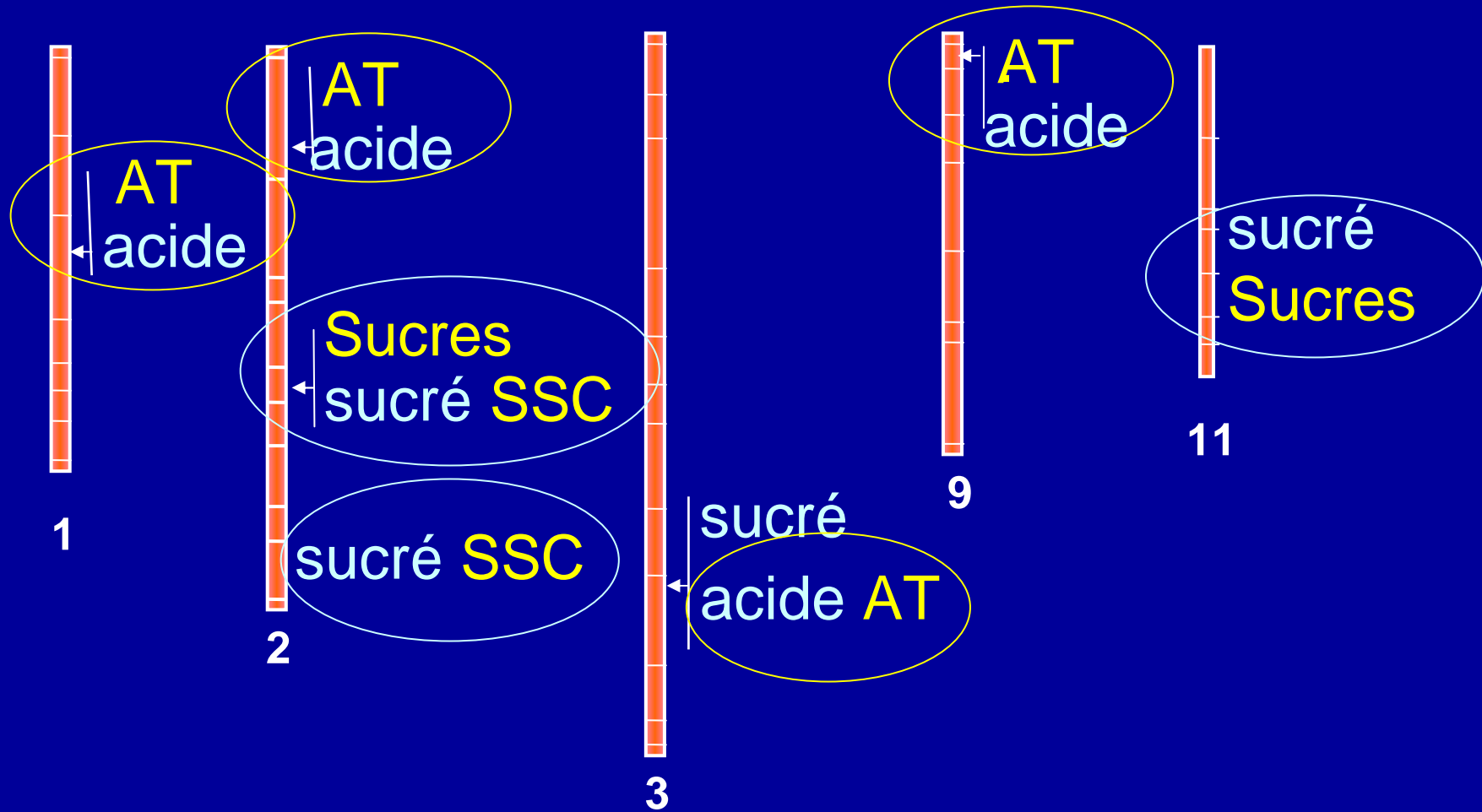


QTLs de caractéristiques sensorielles





Les mesures instrumentales peuvent-elles remplacer les mesures sensorielles ?



Conclusion : Des QTL ...

→ Pour la majorité des caractères

- De 1 à 6 QTL par caractère
Malgré la variation entre juges
- Des regroupements de QTL
Sensoriel & Instrumental
Mais les mesures sont complémentaires
- Des QTL à effets forts
Les allèles Cervil apportent les fortes valeurs de qualité

Sélection assistée par marqueurs

Dans quels cas la SAM est-elle avantageuse

- Expression tardive du caractère
- Influence des conditions environnementales et/ou d'infection
- Difficultés de conservation du pathogène
- Expression récessive de certains gènes
- Complexité d'expression combinée de plusieurs gènes (effet de masquage)

Solution

La sélection assistée par marqueurs permet le suivi des gènes et le tri précoce des plantes après croisement naturel

Utilisation de gènes ou QTL de résistance en sélection

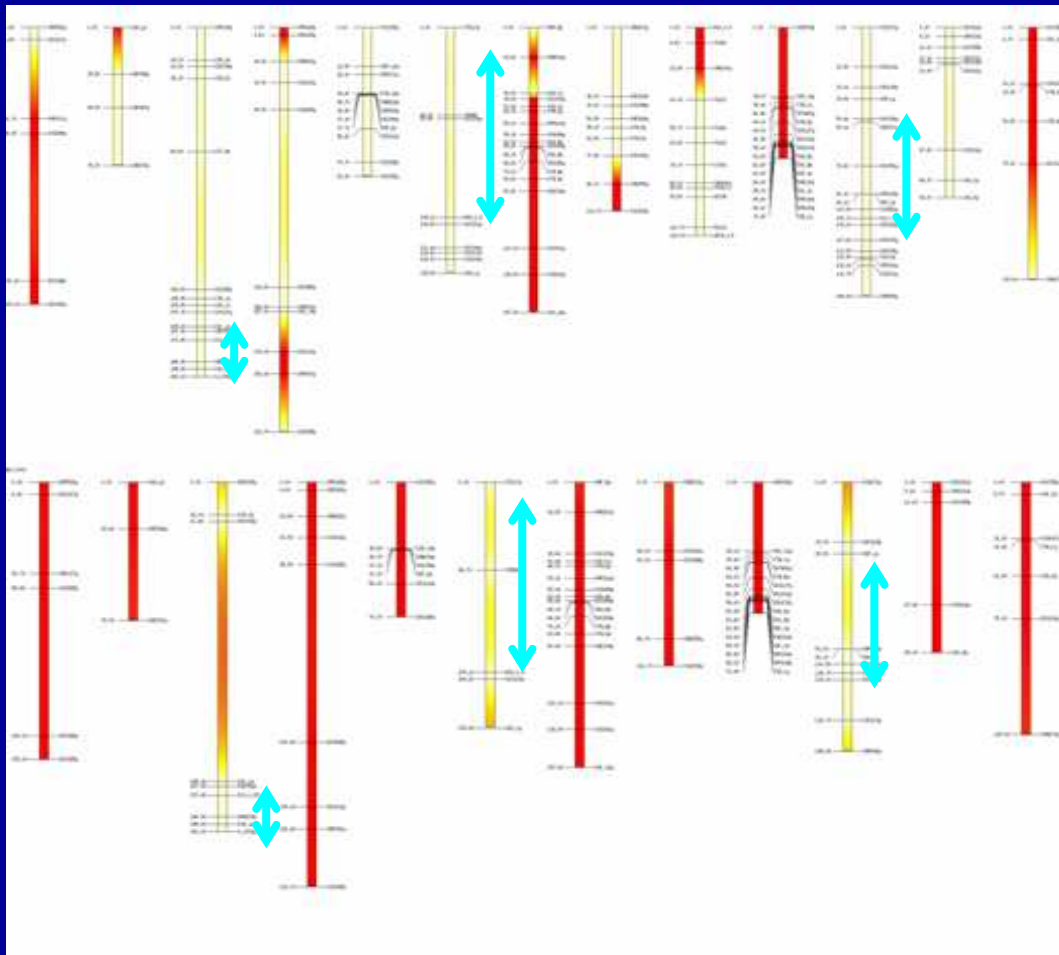
- **Cumuler les gènes de différentes sources de résistance**
 - ↳ étudier leur complémentarité
- **Combiner différents mécanismes de résistance à un même parasite**
 - ↳ durabilité de la résistance
- **Associer les allèles favorables des géniteurs résistants et sensibles**
 - ↳ transgressions, épistasies
- **Cumuler des résistances à plusieurs parasites**
- **Gérer les liaisons défavorables entre caractères agronomiques et résistance**
- etc...

Marker assisted selection : transfert + recombination of QTLs from different genitors (resistance to *Phytophthora capsici*)

 Recipient genome

 Donor genome

 QTL confidence interval



 3 MAB cycles



L'utilisation des marqueurs permet une sélection plus précise et plus exhaustive des facteurs génétiques favorables et connus.

Intérêts

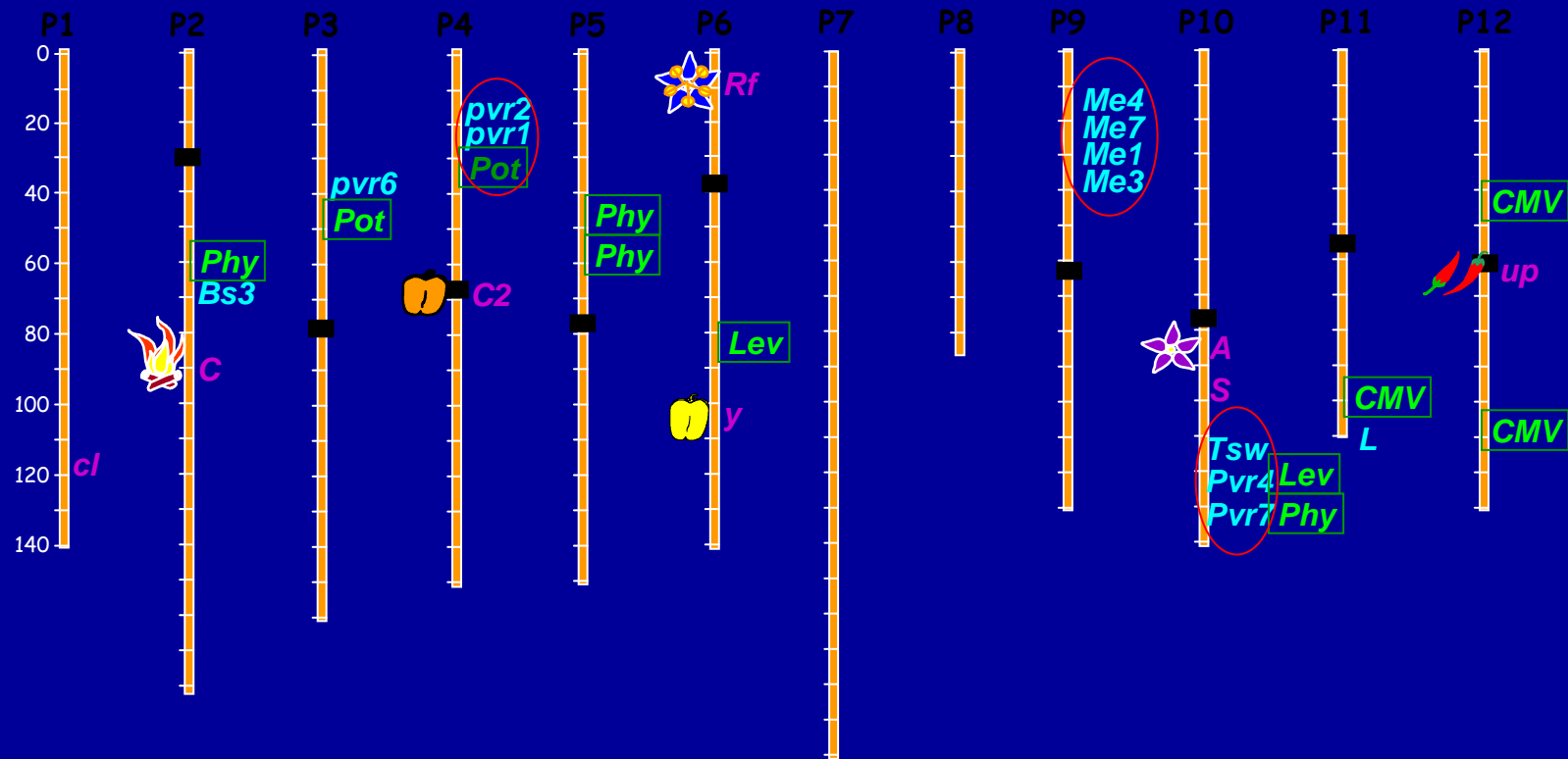
- Construction de génotypes « sur mesure »
→ certaines constructions ne sont pas réalisables par évaluation phénotypique (effet masquage de gènes)
- Gain de temps
- Possibilité de sélectionner contre parasite exotique ou de quarantaine (contrôle de la résistance *a posteriori*)

Limites

- Investissement préliminaire plus important :
→ analyse phénotypique + moléculaire des descendance
- On ne construit que ce que l'on connaît *a priori*
- Nouvelles contraintes liées au marquage moléculaire
- Ne permet pas de sélectionner pour de nombreux caractères complexes
→ sélection récurrente phénotypique + marqueurs

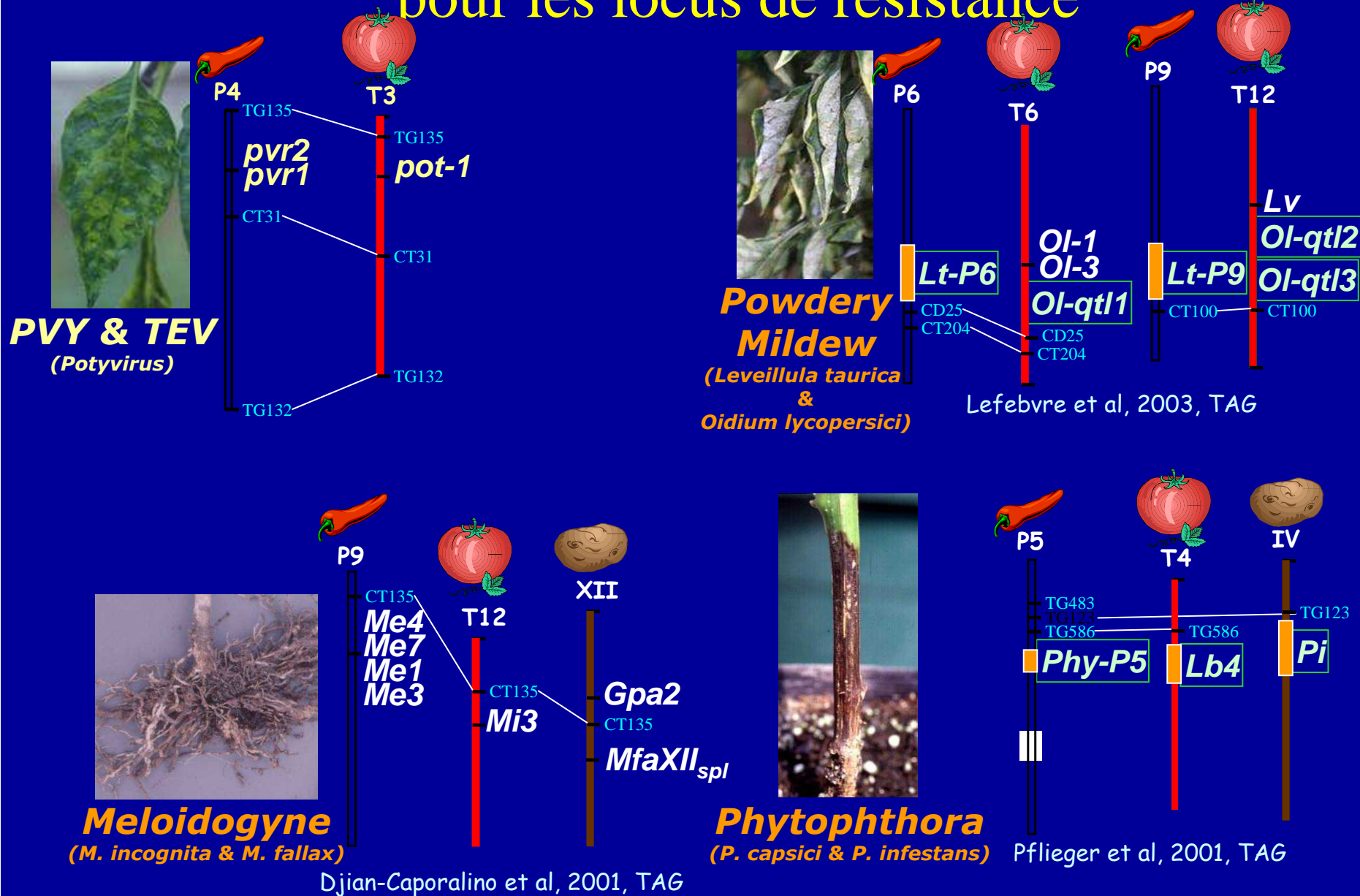
Synthèse des QTL et synténie

Organisation génomique des locus de résistance chez le piment



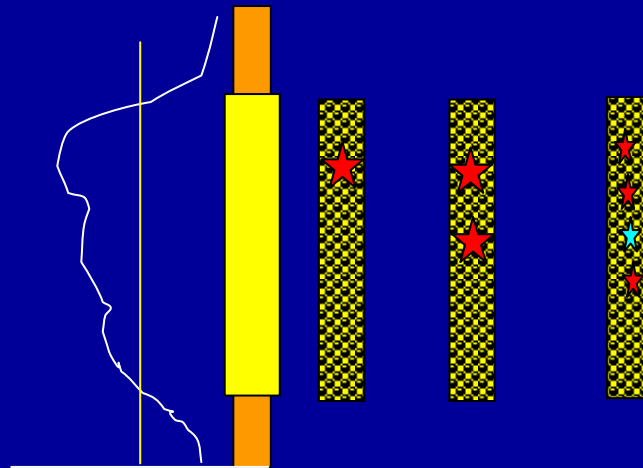
- ❑ **Résistances monogéniques** TMV, TSWV, Potyvirus, *Meloidogyne*, *Xanthomonas*
 - Clusters de gènes récessifs ou dominants
- ❑ **Résistances polygéniques:** *Phytophthora*, *Leveillula*, CMV, Potyvirus

Synténie chez les Solanaceae pour les locus de résistance



Combien de gènes dans un QTL ?

- un QTL = un intervalle sur une carte génétique
- si 1000 cM = 40.000 gènes, 1 cM ~ 40 gènes
→ 10 cM ~ 400 gènes
- Parmi ces 400 gènes, 1 à n sont **variables** et **agissent** sur le caractère



Vers la caractérisation des QTL

- Cartographie fine de QTL
- Clonage de gènes/QTL
 - exemple chez le riz: QTL pour photopériode = facteur de transcription
 - exemple chez la tomate: Lin5 = invertase
- Utilisation de gènes candidats
 - problème du choix des gènes
 - si positif: forme de validation du QTL
 - à compléter par des études biochimiques et de transformation

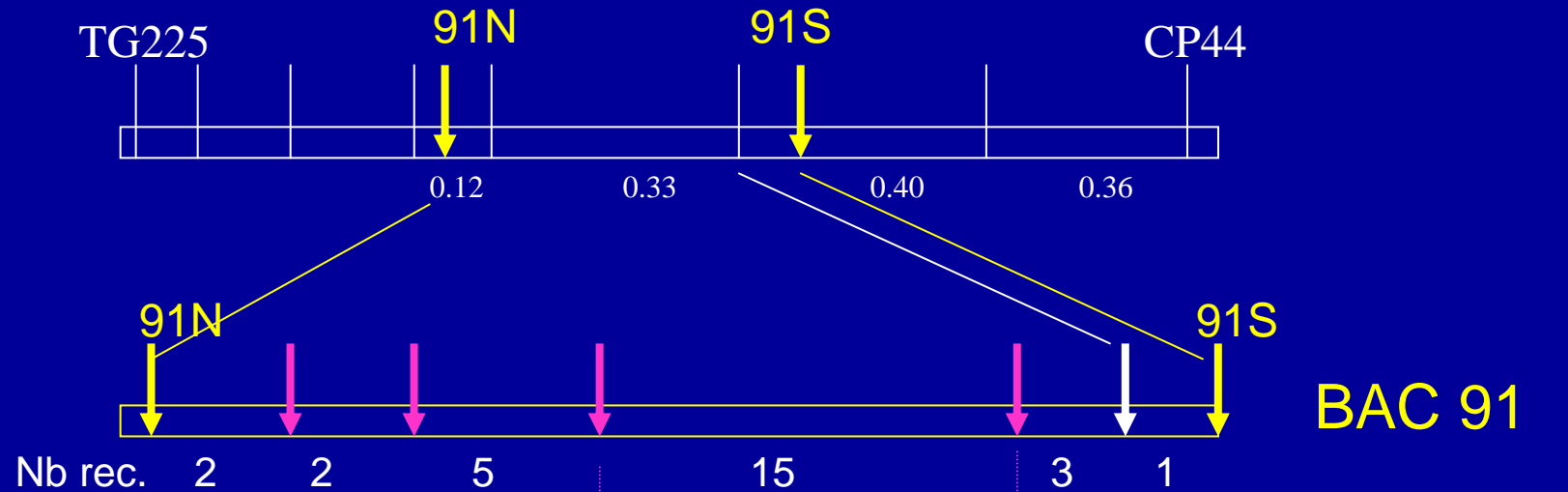
Example of QTL cloning : Lin5

- **Brix9-2-5** : a major QTL controlling soluble solid content in fruit
Brx9 : ($R^2 \sim 20\%$)
stable over the years
- **Fine mapping and cloning of Lin5**
 - Screen 7000 F2 : IL9-2-5 x *L. esculentum*
 - 145 recombinants & screen new markers in the region
 - Precisely map the QTL
within a recombination hotspot of 484 bp
carrying an invertase gene (Lin5)

Brix9-2-5 = Lin5

Fridman et al. 2000

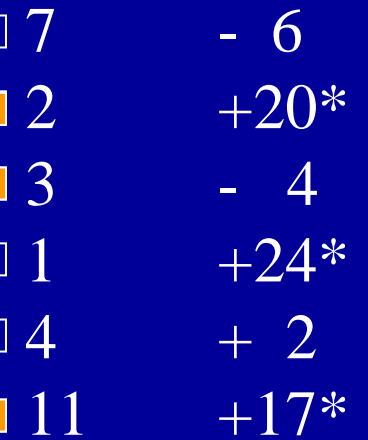
Example of QTL cloning : Lin5



Rec groups



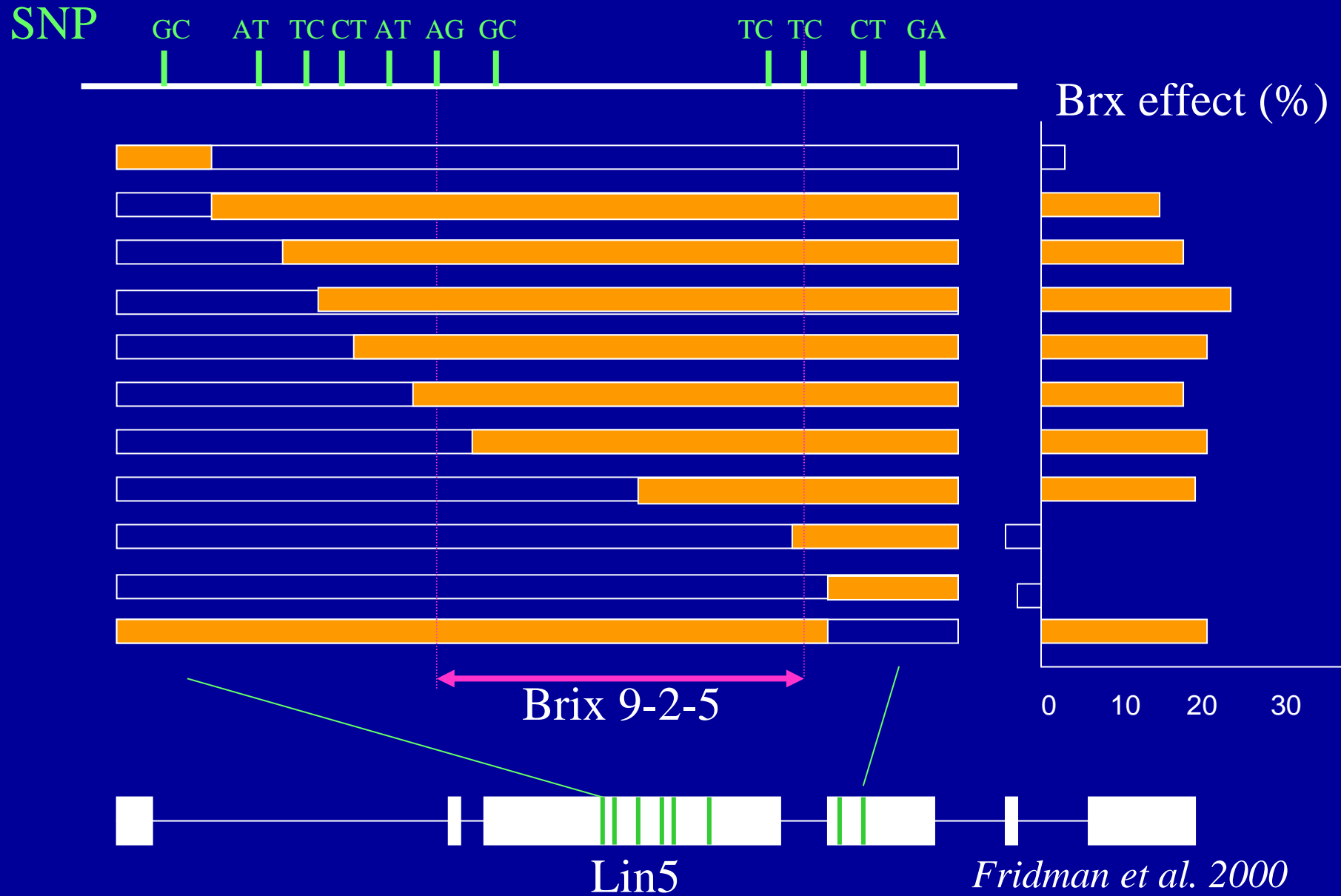
Nb rec effect



Brix 9-2-5

Fridman et al. 2000

Example of QTL cloning : Lin5



Conclusion



De nombreuses études de recherche de QTL, MAIS:

- des dispositifs souvent peu puissants (effectifs, nb de méioses, environnements)
 - des effets surestimés; pb de stabilité des QTL
- des colocalisations fréquentes de QTL (pléiotropie ou linkats) → carto. fine
- Epistasie rarement détectée dans les populations; mais fréquente en NILs (fonds génétique; effets moins qu'additifs)
- Un coût de développement important

Believe it or not, QTLs are accurate!

Adam H. Price

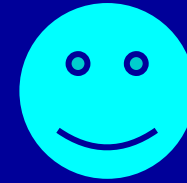
Table 1. The distance between original QTL peak position and subsequently tagged or cloned genes in plant species

Species	Trait	Gene or tagged locus	Mapping population ^a	Distance to original LOD peak (cM)	Refs
Major QTLs					
Tomato	Fruit size	<i>fw2.2</i>	264 BC ₁ s	<1.6	[9,10]
Tomato	Fruit shape	<i>Ovate</i>	82 F ₂ s	0.0	[11,12]
<i>Arabidopsis</i>	Flowering time	<i>FLW1</i>	98 RILs	0.0	[13]
<i>Arabidopsis</i>	Flowering time	<i>CRY2</i>	162 RILs	0.1 ^b	[14,15]
<i>Arabidopsis</i>	Transpiration	<i>ERECTA</i>	100 RILs	<1.0	[16]
Wheat	Frost tolerance	<i>Cbf3</i>	74 RILs	0.1 ^b	[17]
Wheat	Grain protein	<i>GPC</i>	85 RICLs	0.2	[18,19]
Barley	Photoperiod response	<i>Ppd-H1</i>	94 DH	1.9	[20–22]
Soybean	Flowering time	<i>FT1</i>	156 RILs	0.4	[23,24]
Brassica	Flowering time	<i>COL1</i>	88 BC ₁ s	1.0	[25,26]
Brassica	Euric acid content	<i>E1</i>	184 F ₂ s	1.0	[27]
Small QTLs					
Maize × teosinte	Shoot morphology	<i>tb1</i>	290 F ₂ s	0.6 ^b	[28–30]
Rice	Heading date	<i>Hd1</i>	186 F ₂ s	0.5	[31,33]
Rice	Heading date	<i>Hd2</i>	186 F ₂ s	0.3	[31,33]
Rice	Heading date	<i>Hd3</i>	186 F ₂ s	0.0	[31,33]
Rice	Heading date	<i>Hd4</i>	186 F ₂ s	2.6	[30,32]
Rice	Heading date	<i>Hd5</i>	186 F ₂ s	1.2	[30,32]
Rice	P uptake	<i>Pup1</i>	98 BILs	1.0	[34,35]
Rice	Grain weight	<i>gw3.1</i>	258 BC ₂ F ₂ s	<1.6	[36,37]
Potato	Sugar content	<i>inv/GE</i>	146 F ₁ s	<3.0	[38,39]

^aAbbreviations: BC₁, backcross 1; BC₂F₂, selfed backcross 2; BIL, backcross inbred lines; DH, double haploids; RICL, recombinant inbred chromosome lines; RIL, recombinant inbred lines. Note, because potato is inbreeding, an F₁ is a segregating population.

^bPosition based on mean position of multiple traits or trait screens.

Conclusion



- Une génétique remise au goût du jour par le développement des marqueurs moléculaires
- Un pont entre la génétique quantitative et la génétique mendélienne
- Des problèmes bio-statistiques complexes
- Un apport dans l'analyse fonctionnelle des génomes
- Des promesses importantes pour la sélection assistée par marqueurs (SAM)