

Estimation de la dépression de consanguinité dans une population de faible effectif à partir des *Runs Of Homozygosity* : le cas du Mérinos de Rambouillet

Anna-Charlotte Doublet^{1,2}

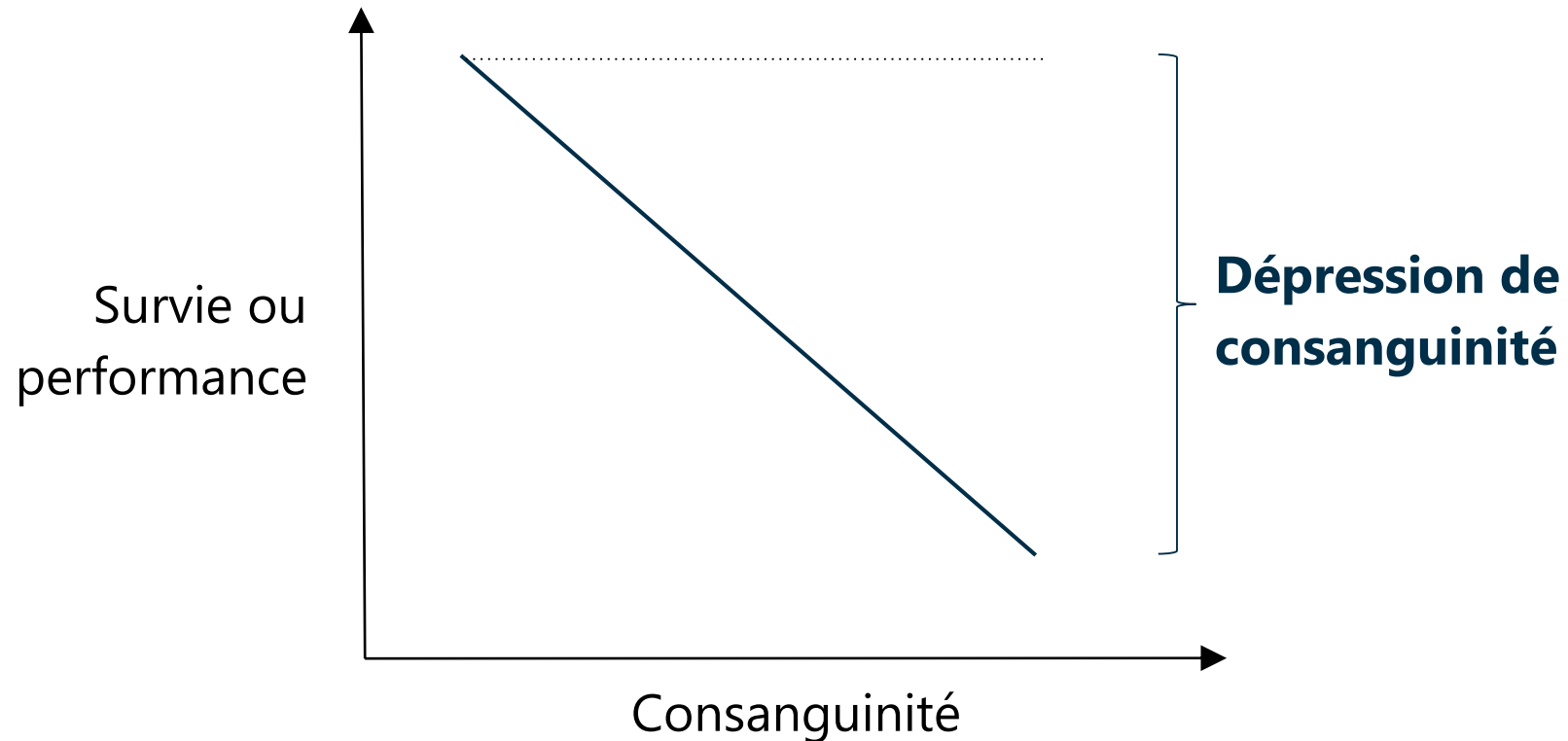
Gwendal Restoux¹, Coralie Danchin³

¹GABI, INRA, AgroParisTech, Université Paris-Saclay, 78350, Jouy-en-Josas, France

²Alice, Paris, France

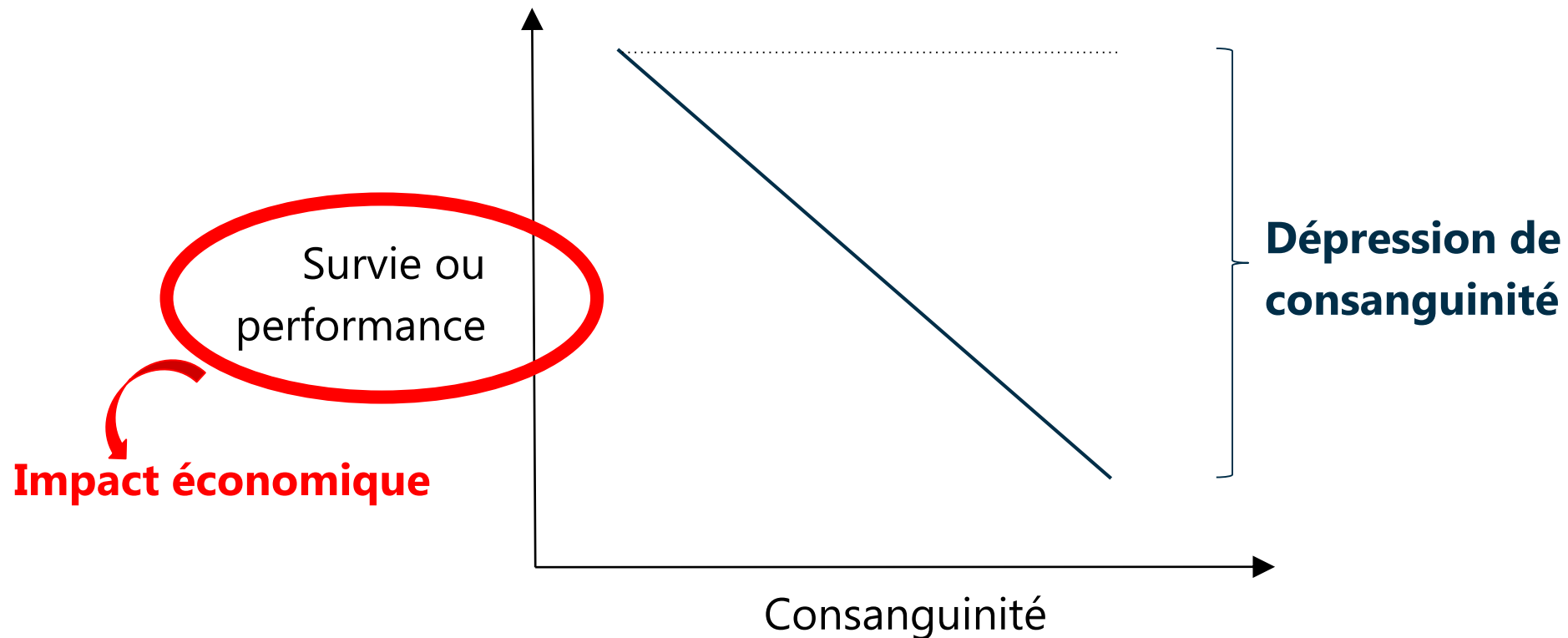
³Institut de l'Élevage, Paris, France

Dépression de consanguinité chez les espèces domestiques



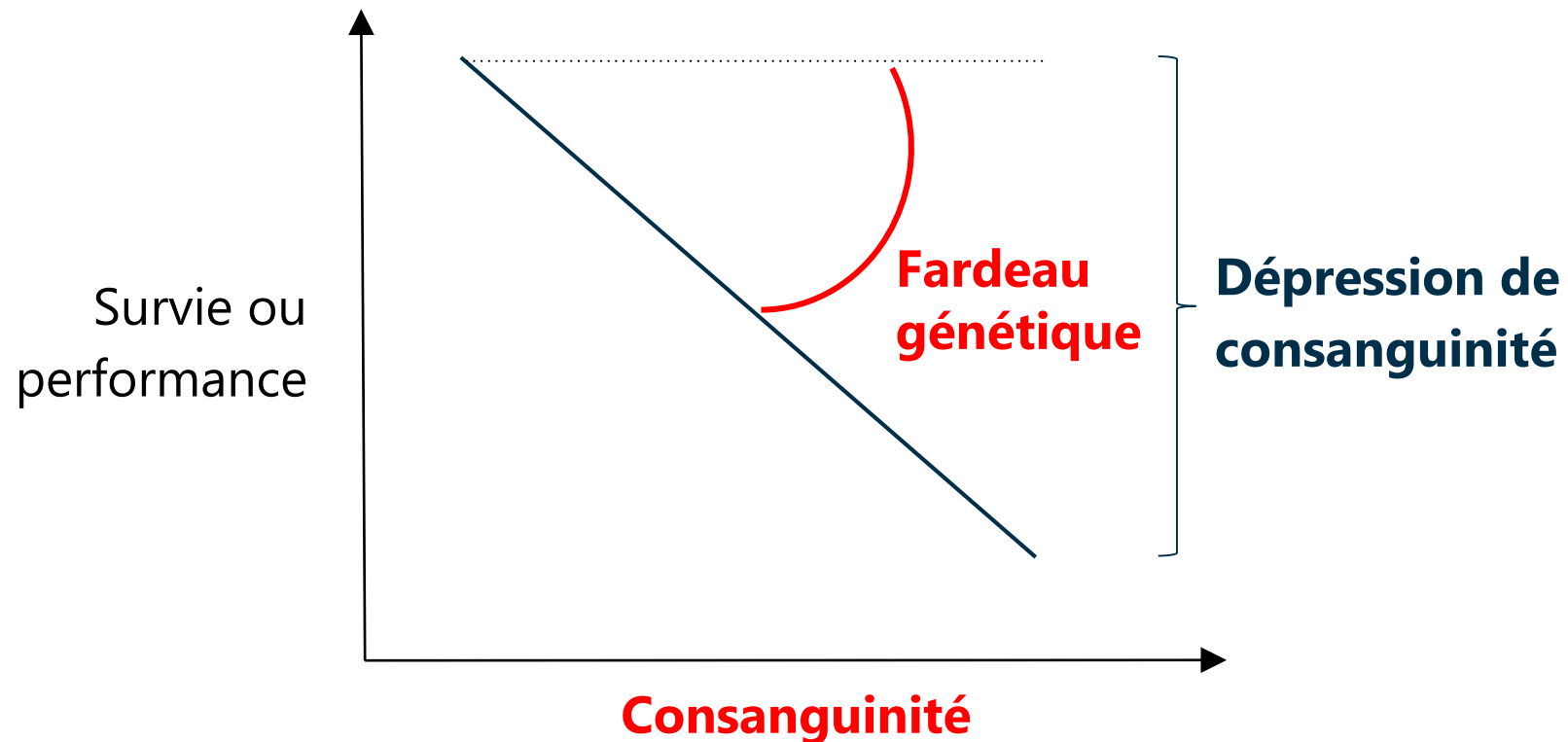
= proportion de génome autozygote (ou identique par ascendance), résultant de l'accouplement entre individus apparentés

Dépression de consanguinité chez les espèces domestiques



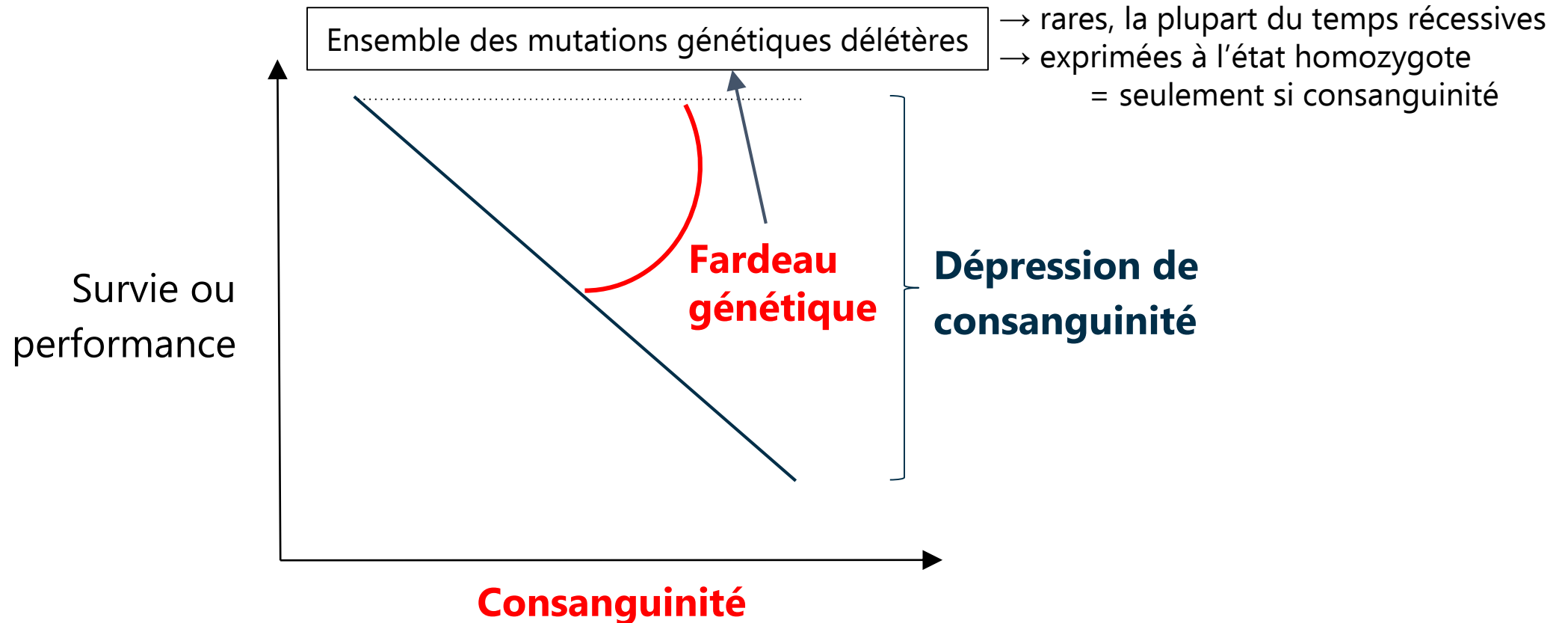
= proportion de génome autozygote (ou identique par ascendance), résultant de l'accouplement entre individus apparentés

Dépression de consanguinité chez les espèces domestiques



= proportion de génome autozygote (ou identique par ascendance), résultant de l'accouplement entre individus apparentés

Dépression de consanguinité chez les espèces domestiques



= proportion de génome autozygote (ou identique par ascendance), résultant de l'accouplement entre individus apparentés

Un bon modèle : le mouton Mérinos de Rambouillet

Mouton Mérinos de Rambouillet ⇒ laine



Un bon modèle : le mouton Mérinos de Rambouillet

Mouton Mérinos de Rambouillet ⇒ laine

- Population de petite taille (150 brebis et 20 béliers)



Un bon modèle : le mouton Mérinos de Rambouillet

Mouton Mérinos de Rambouillet ⇒ laine

- Population de petite taille (150 brebis et 20 béliers)
- Fermée depuis **1801** (pedigrees presque complets remontant jusqu'aux années 1870)



Un bon modèle : le mouton Mérinos de Rambouillet

Mouton Mérinos de Rambouillet ⇒ laine

- Population de petite taille (150 brebis et 20 béliers)
- Fermée depuis **1801** (pedigrees presque complets remontant jusqu'aux années 1870)
- Gestion de la consanguinité : pas toujours contrôlée



Un bon modèle : le mouton Mérinos de Rambouillet

Mouton Mérinos de Rambouillet ⇒ laine

- Population de petite taille (150 brebis et 20 béliers)
- Fermée depuis **1801** (pedigrees presque complets remontant jusqu'aux années 1870)
- Gestion de la consanguinité : pas toujours contrôlée

⇒ **faible diversité génétique + haut niveau de consanguinité** (52% Roy, 2000)



Un bon modèle : le mouton Mérinos de Rambouillet

Mouton Mérinos de Rambouillet ⇒ laine

- Population de petite taille (150 brebis et 20 béliers)
- Fermée depuis **1801** (pedigrees presque complets remontant jusqu'aux années 1870)
- Gestion de la consanguinité : pas toujours contrôlée

⇒ **faible diversité génétique + haut niveau de consanguinité** (52% Roy, 2000)
Grandes chances de souffrir de dépression de consanguinité ⇒ bon modèle



Détection de la dépression de consanguinité

Estimation de la consanguinité + mesure d'un caractère lié à la production ou à la survie

Détection de la dépression de consanguinité

Estimation de la consanguinité + mesure d'un caractère lié à la production ou à la survie

Dépression de consanguinité : oui ou non ?
Caractérisation du fardeau génétique

Détection de la dépression de consanguinité

Estimation de la consanguinité + mesure d'un caractère lié à la production ou à la survie

Dépression de consanguinité : oui ou non ?
Caractérisation du fardeau génétique

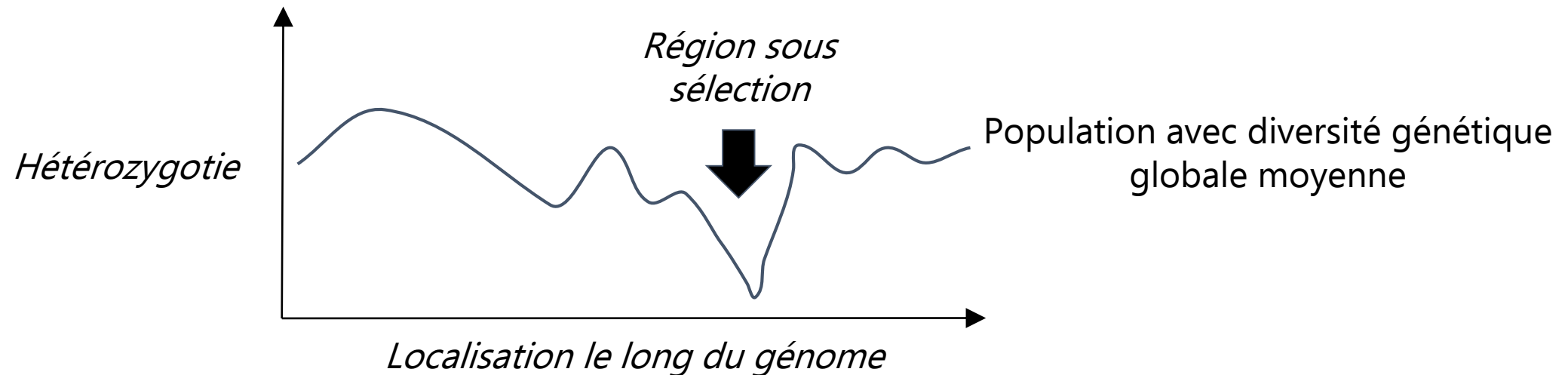
} Difficile si diversité génétique faible (peu de contraste)

Détection de la dépression de consanguinité

Estimation de la consanguinité + mesure d'un caractère lié à la production ou à la survie

Dépression de consanguinité : oui ou non ?
Caractérisation du fardeau génétique

} Difficile si diversité génétique faible (peu de contraste)

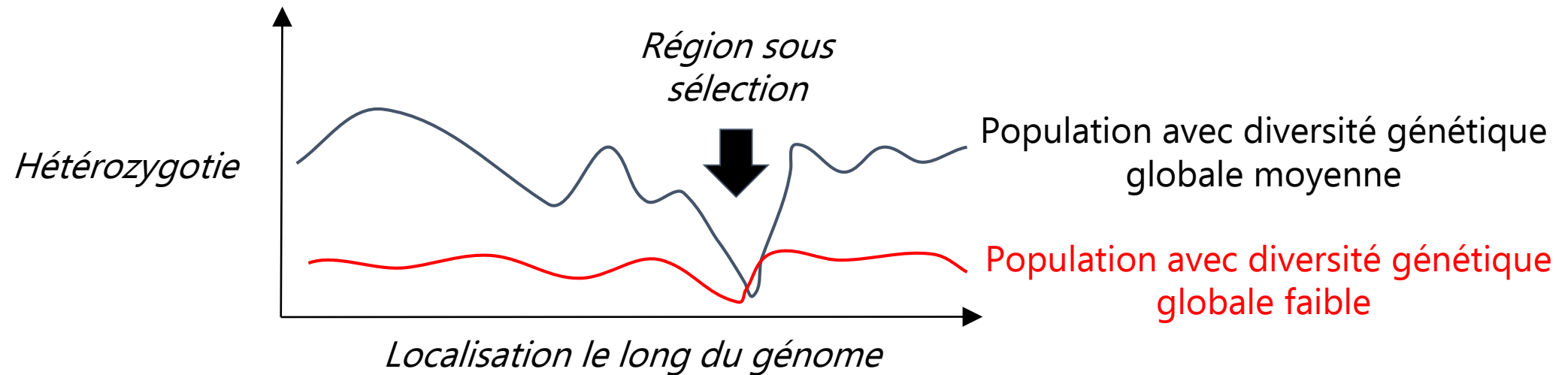


Détection de la dépression de consanguinité

Estimation de la consanguinité + mesure d'un caractère lié à la production ou à la survie

Dépression de consanguinité : oui ou non ?
Caractérisation du fardeau génétique

} Difficile si diversité génétique faible (peu de contraste)



1

Mesure de la consanguinité : quelle estimation ?

→ Estimations basées sur les *Runs Of Homozygosity* (ROH)

La dépression de consanguinité chez le Mérinos de Rambouillet

1

Mesure de la consanguinité : quelle estimation ?

→ Estimations basées sur les *Runs Of Homozygosity* (ROH)

2

Détection de la dépression de consanguinité ?

→ Quelle échelle ? Celle de l'individu ou du génome ?

La dépression de consanguinité chez le Mérinos de Rambouillet

- 1 Mesure de la consanguinité : quelle estimation ?**
→ Estimations basées sur les *Runs Of Homozygosity* (ROH)
- 2 Détection de la dépression de consanguinité ?**
→ Quelle échelle ? Celle de l'individu ou du génome ?
- 3 Caractérisation du fardeau génétique**

La dépression de consanguinité chez le Mérinos de Rambouillet

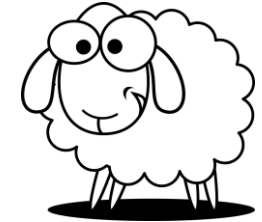
- 1 Mesure de la consanguinité : quelle estimation ?**
→ Estimations basées sur les *Runs Of Homozygosity* (ROH)
- 2 Détection de la dépression de consanguinité ?**
→ Quelle échelle ? Celle de l'individu ou du génome ?
- 3 Caractérisation du fardeau génétique**
- 4 Détection de la sélection**

Matériel

46 moutons Mérinos de Rambouillet

8 ♂ nés entre 1984 and 1990

19 ♂ et 19 ♀ nés entre 2005 and 2011



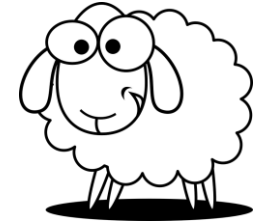
Matériel

46 moutons Mérinos de Rambouillet

8 ♂ nés entre 1984 and 1990

19 ♂ et 19 ♀ nés entre 2005 and 2011

} Aussi représentatifs que possible de la diversité de la population



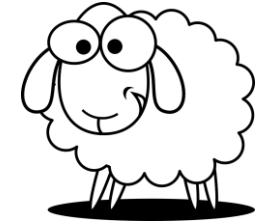
Matériel

46 moutons Mérinos de Rambouillet

8 ♂ nés entre 1984 and 1990

19 ♂ et 19 ♀ nés entre 2005 and 2011

} Aussi représentatifs que possible de la diversité de la population



Indices de viabilité (pour 19 ♀)

→ prolificité + survie (estimée par BLUP *Best Linear Unbiased Prediction*)

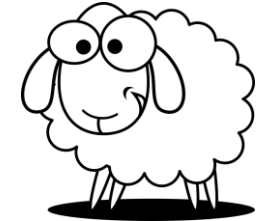
Matériel

46 moutons Mérinos de Rambouillet

8 ♂ nés entre 1984 and 1990

19 ♂ et 19 ♀ nés entre 2005 and 2011

} Aussi représentatifs que possible de la diversité de la population



Indices de viabilité (pour 19 ♀)

→ prolificité + survie (estimée par BLUP *Best Linear Unbiased Prediction*)

Autres races

Races apparentés : Mérinos d'Arles et Mourerous (Rochus *et al.* 2017)

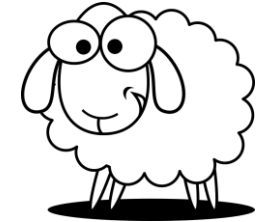
Matériel

46 moutons Mérinos de Rambouillet

8 ♂ nés entre 1984 and 1990

19 ♂ et 19 ♀ nés entre 2005 and 2011

} Aussi représentatifs que possible de la diversité de la population



Indices de viabilité (pour 19 ♀)

→ prolificité + survie (estimée par BLUP *Best Linear Unbiased Prediction*)

Autres races

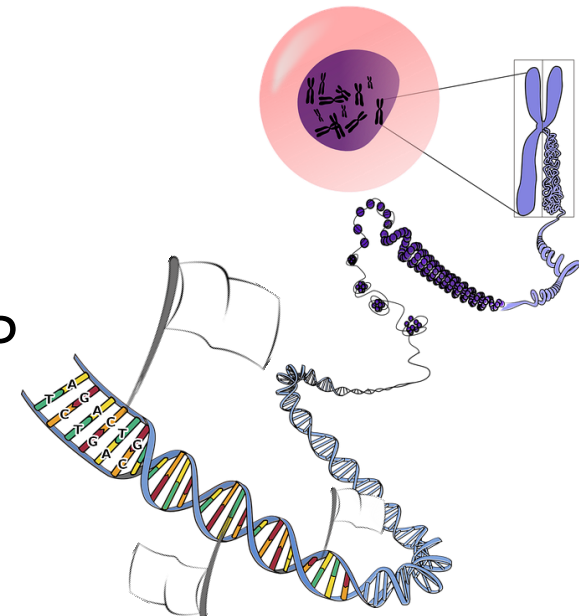
Races apparentés : Mérinos d'Arles et Mourerous (Rochus *et al.* 2017)

Données de génotypage

Génotypage Haute Densité → 600.000 marqueurs génétiques (SNP

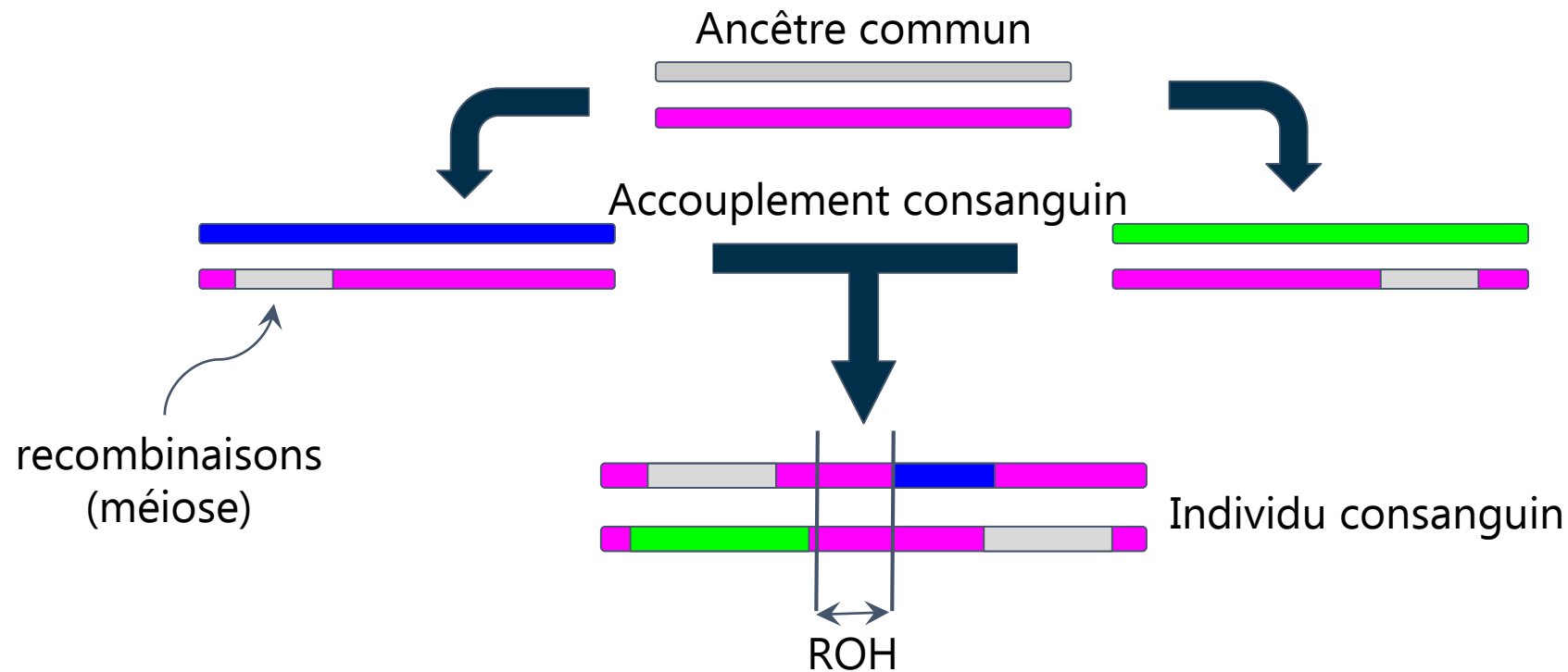
Single Nucleotide Polymorphisms)

⇒ filtrés pour garder les SNP autosomiques et polymorphes



Méthodes

- **Runs Of Homozygosity (ROH)** = segment génomique long (> 1 Mb) constitué de marqueurs (SNP) homozygotes consécutifs \Rightarrow segments autozygotes, identiques par ascendance

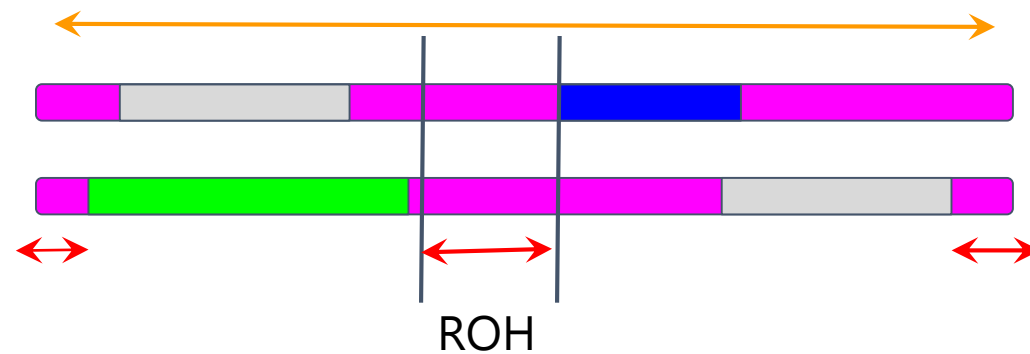


Méthodes

- **Runs Of Homozygosity (ROH)** = segment génomique long (> 1 Mb) constitué de marqueurs (SNP) homozygotes consécutifs \Rightarrow segments autozygotes, identiques par ascendance
- Estimation de la consanguinité réalisée F_{ROH} = proportion de génome autozygote

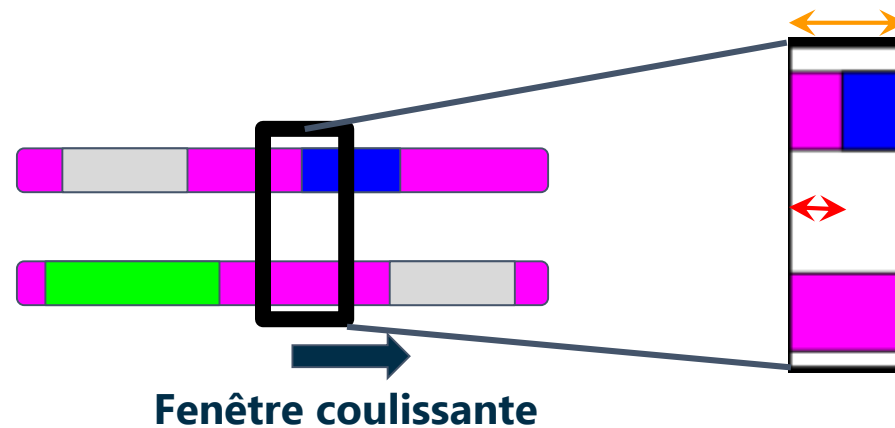
$$F_{ROH} = \frac{\text{Longueur du génome inclus dans des ROH}}{\text{longueur totale du génome}}$$

(McQuillan *et al*, 2008)



Méthodes

- **Runs Of Homozygosity (ROH)** = segment génomique long (> 1 Mb) constitué de marqueurs (SNP) homozygotes consécutifs \Rightarrow segments autozygotes, identiques par ascendance
- Estimation de la consanguinité réalisée F_{ROH} = proportion de génome autozygote
- Estimation de la dépression de consanguinité \rightarrow pour les femelles :
 - indices de viabilité = $f(F_{ROH})$
 - À l'échelle individuelle
 - Le long du génome $\rightarrow F_{ROH}$ local



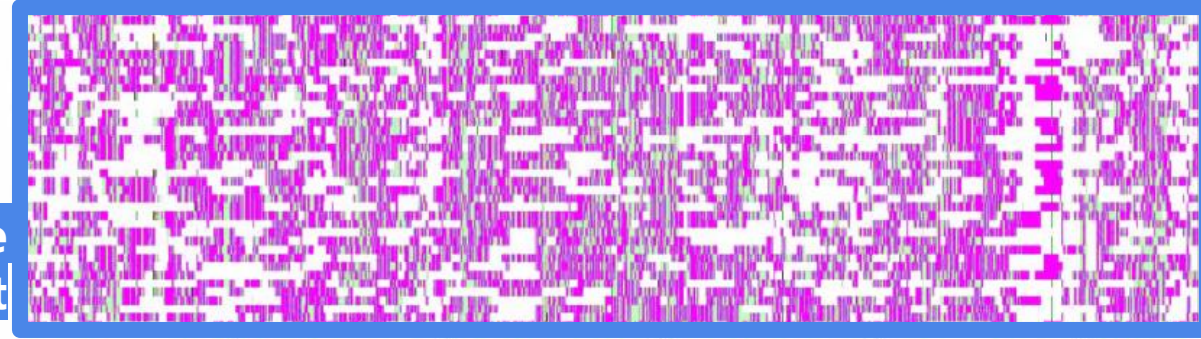
Méthodes

- ***Runs Of Homozygosity (ROH)*** = segment génomique long (> 1 Mb) constitué de marqueurs (SNP) homozygotes consécutifs \Rightarrow segments autozygotes, identiques par ascendance
- Estimation de la consanguinité réalisée F_{ROH} = proportion de génome autozygote
- Estimation de la dépression de consanguinité \rightarrow pour les femelles :
 - indices de viabilité = $f(F_{ROH})$
 - À l'échelle individuelle
 - Le long du génome $\rightarrow F_{ROH}$ local
- Détection de la sélection
 - Les ROH et la structure du génome

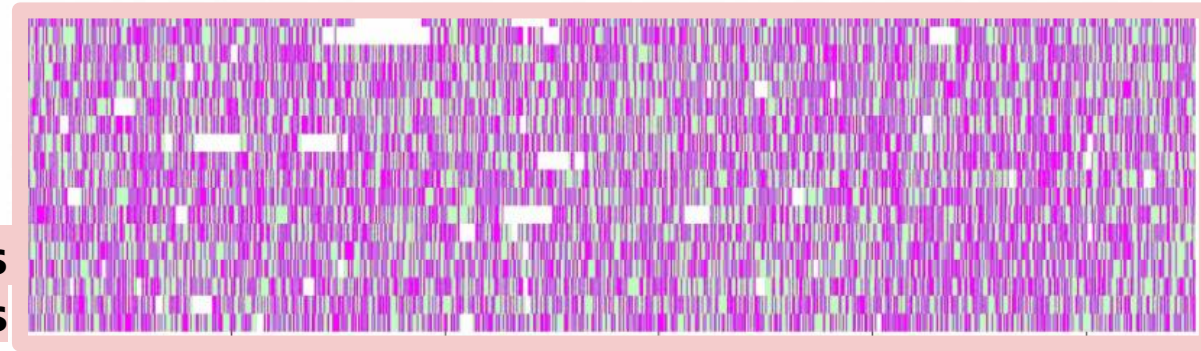
Résultats - Discussion (1/4) *Runs Of Homozygosity*

⇒ En blanc

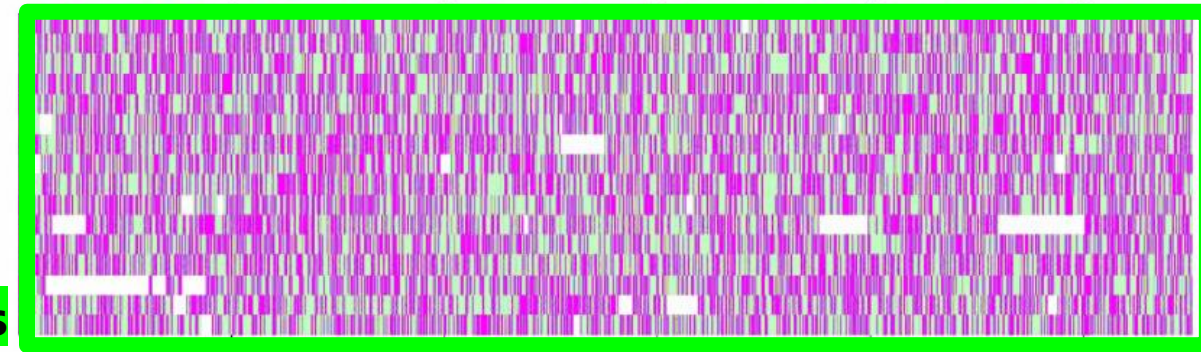
Mérinos de
Rambouillet



Mérinos
d'Arles



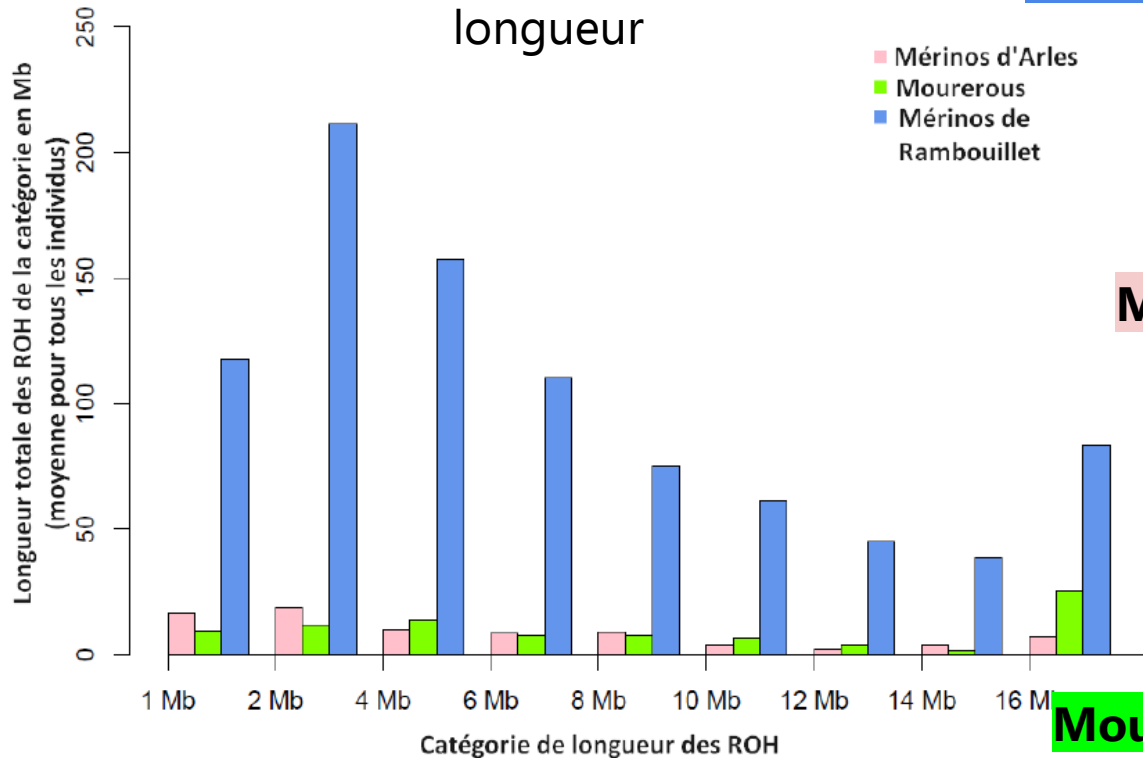
Mourerous



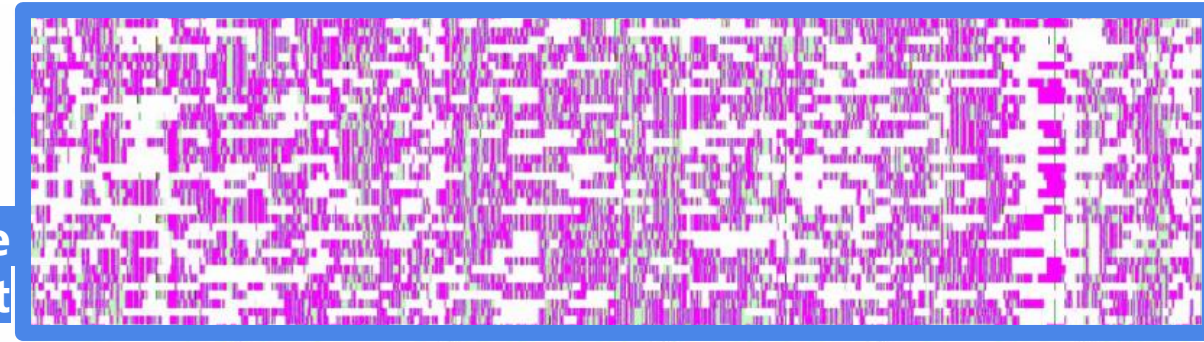
Résultats - Discussion (1/4) *Runs Of Homozygosity*

⇒ En blanc

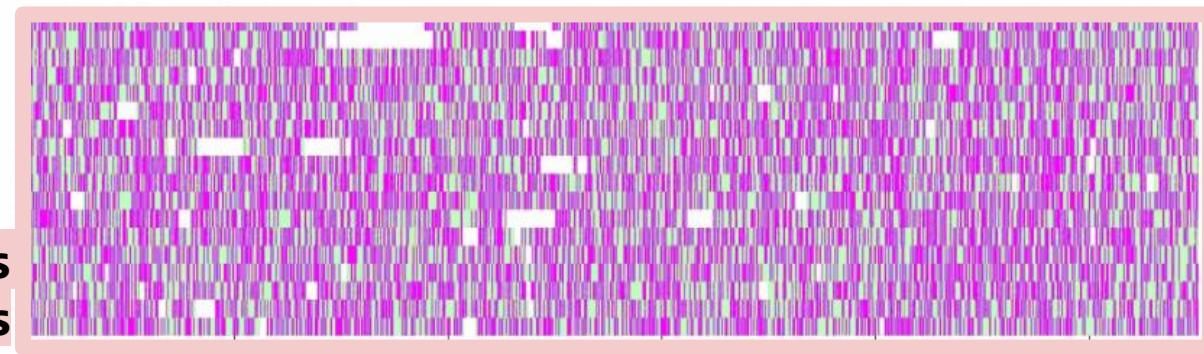
Longueur moyenne du génome inclus dans des ROH de différentes catégories de longueur



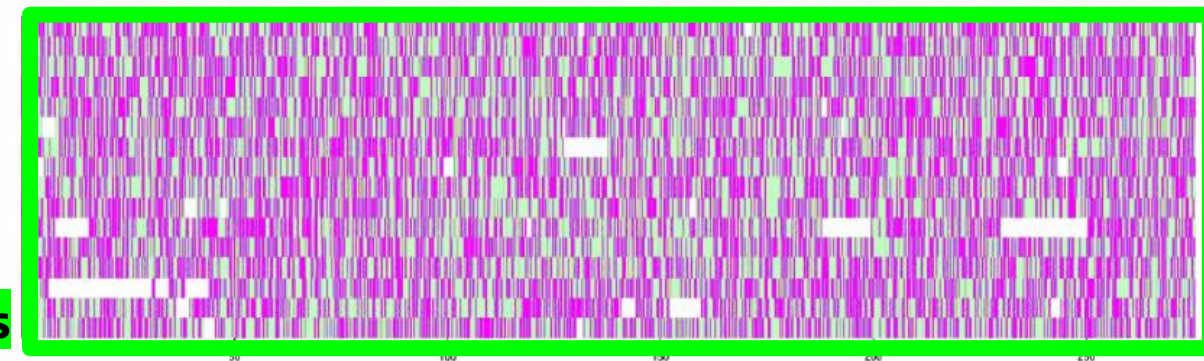
Mérinos de Rambouillet



Mérinos d'Arles

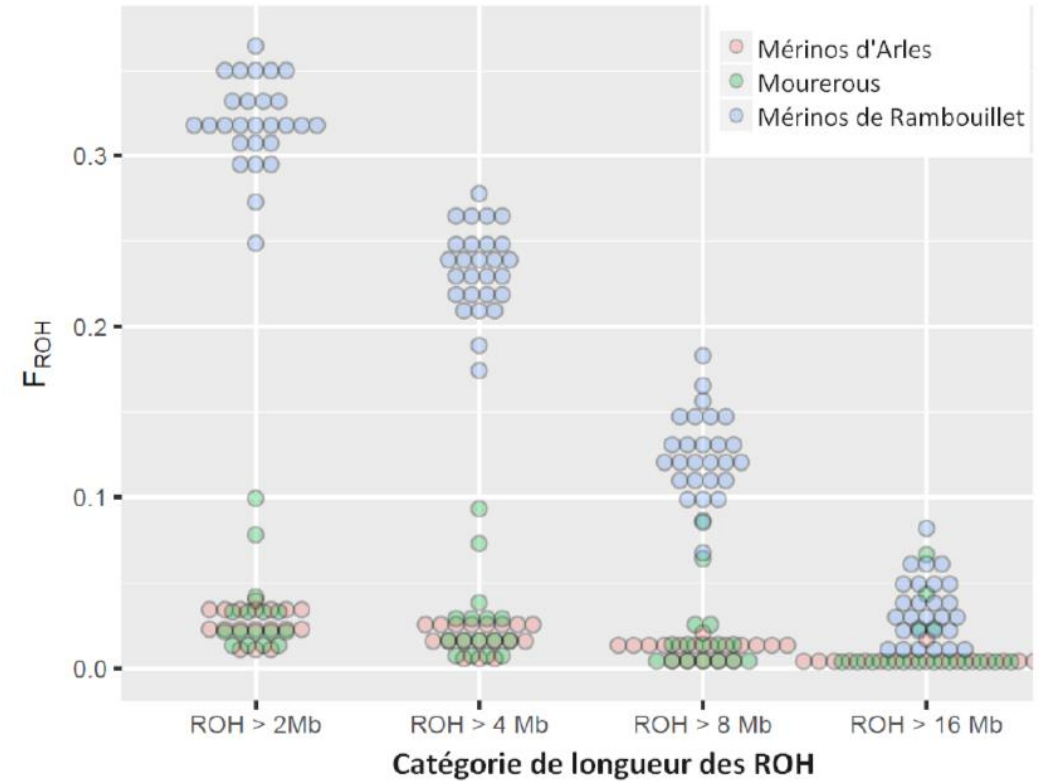


Mourerous



Résultats - Discussion (2/4) Estimation de la consanguinité à partir des ROH

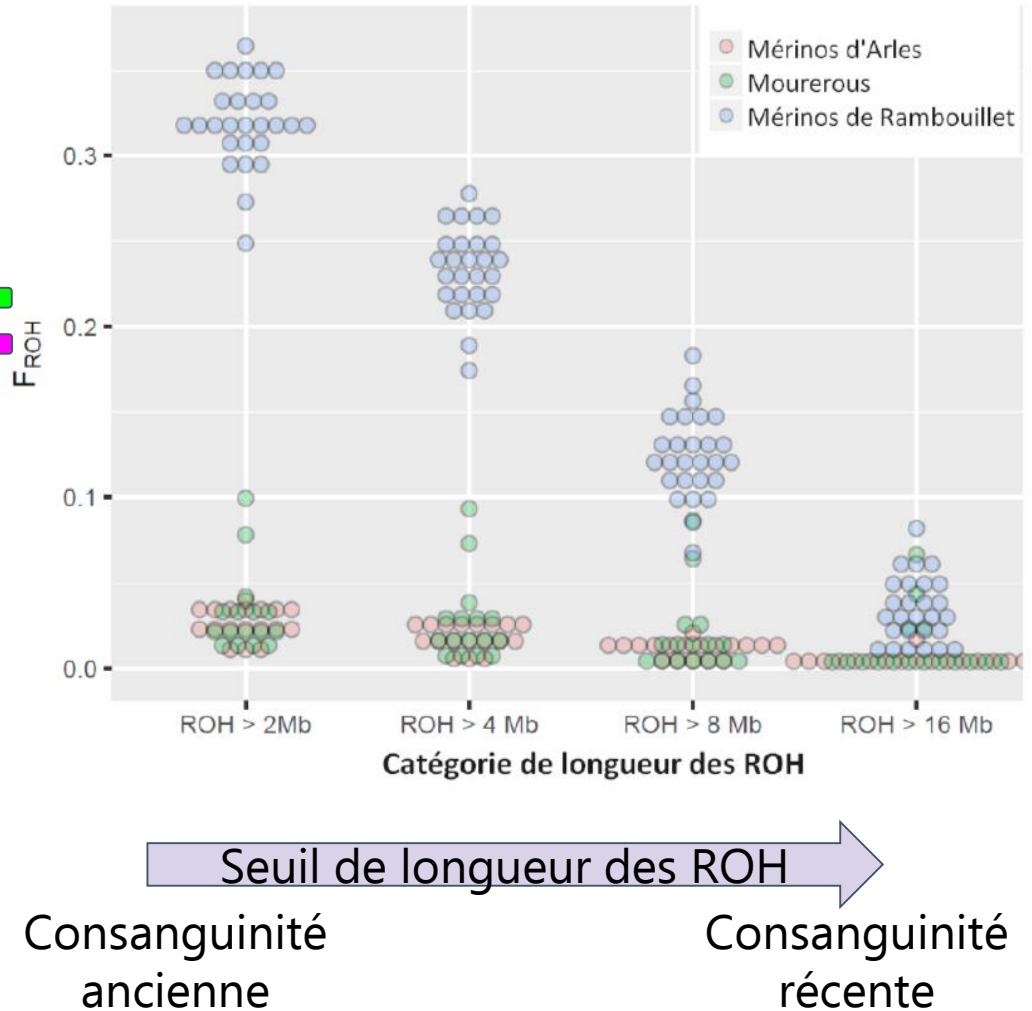
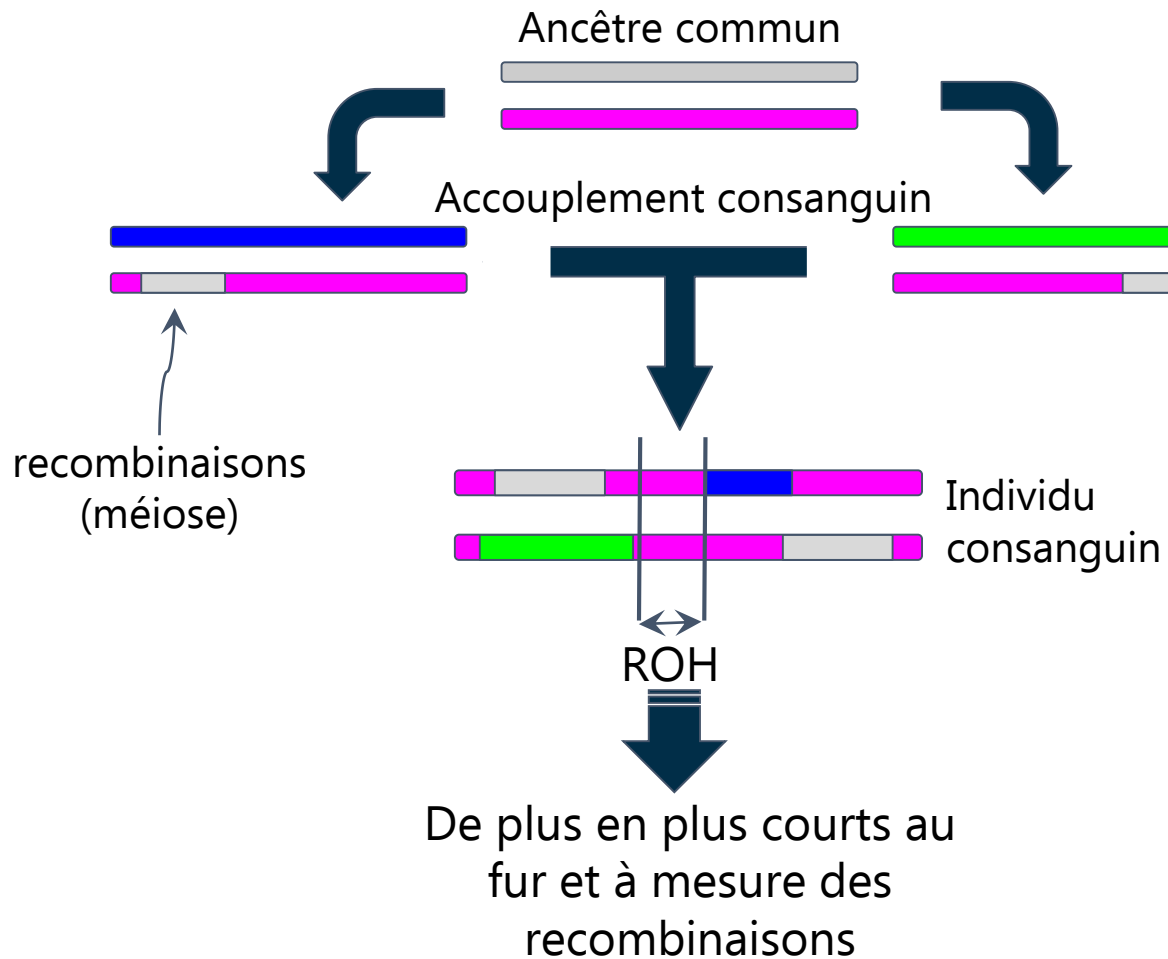
F_{ROH} avec différents seuils de longueur de ROH



Seuil de longueur des ROH →
Consanguinité ancienne Consanguinité récente

Résultats - Discussion (2/4) Estimation de la consanguinité à partir des ROH

F_{ROH} avec différents seuils de longueur de ROH

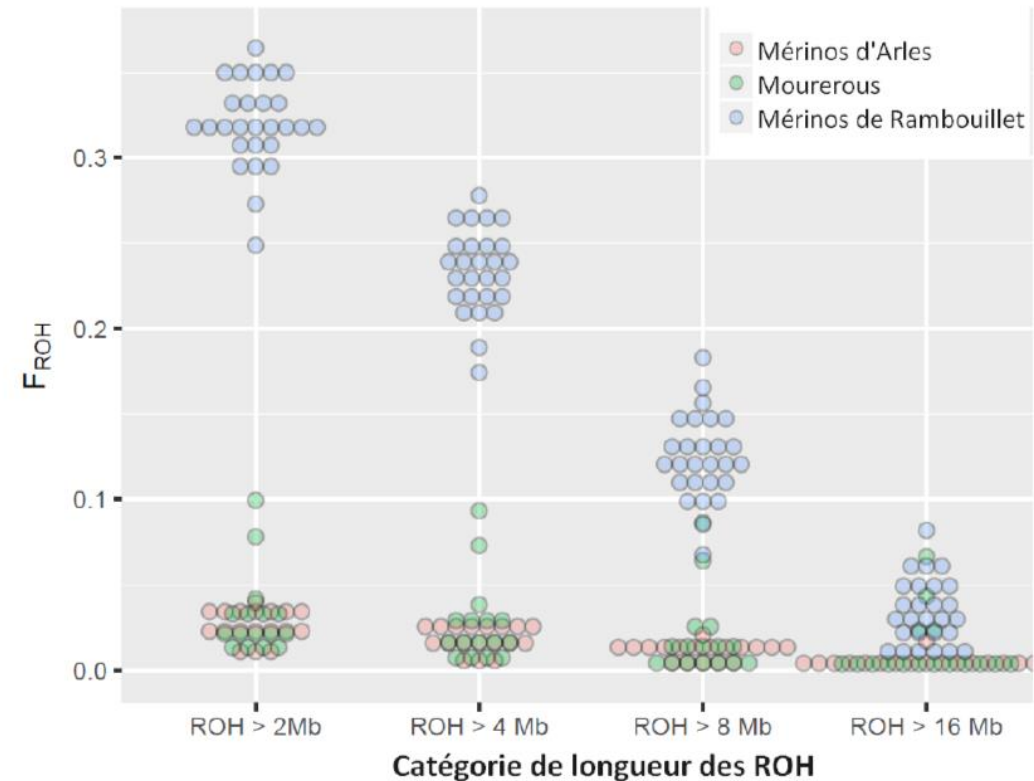


Résultats - Discussion (2/4) Estimation de la consanguinité à partir des ROH

F_{ROH} avec différents seuils de longueur de ROH

Mérinos de Rambouillet plus consanguins que les deux autres races

Faible consanguinité récente : bonnes pratiques de gestion du troupeau + plan d'accouplements efficace



Seuil de longueur des ROH →

Consanguinité ancienne Consanguinité récente

Résultats - Discussion (2/4) Estimation de la consanguinité à partir des ROH

F_{ROH} avec différents seuils de longueur de ROH

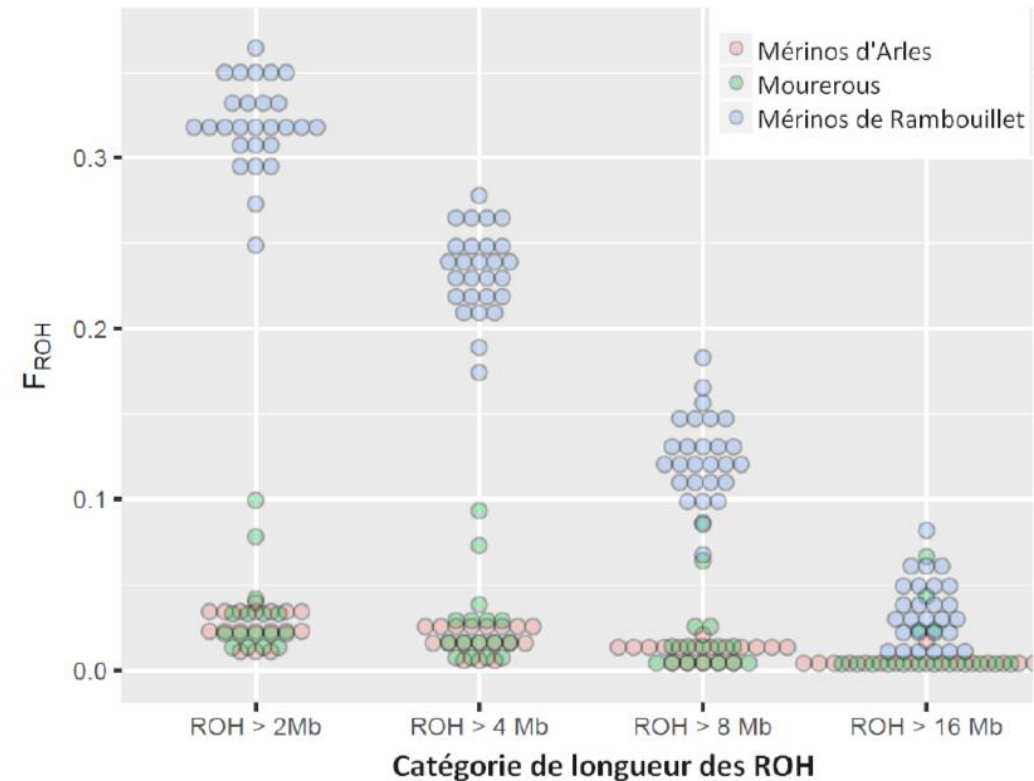
Mérinos de Rambouillet plus consanguins que les deux autres races

Faible consanguinité récente : bonnes pratiques de gestion du troupeau + plan d'accouplements efficace

$F_{ped} - F_{ROH}$

Bonne cohérence avec la consanguinité ancienne mais pas si l'on remonte seulement 20 générations

→ **On néglige des ancêtres communs plus anciens avec des contributions élevées :**
5 mâles avec > 50% de contribution marginale dans les années 40-50 (à partir des pedigrees)



Seuil de longueur des ROH →
Consanguinité ancienne Consanguinité récente

Résultats - Discussion (2/4) Estimation de la consanguinité à partir des ROH

F_{ROH} avec différents seuils de longueur de ROH

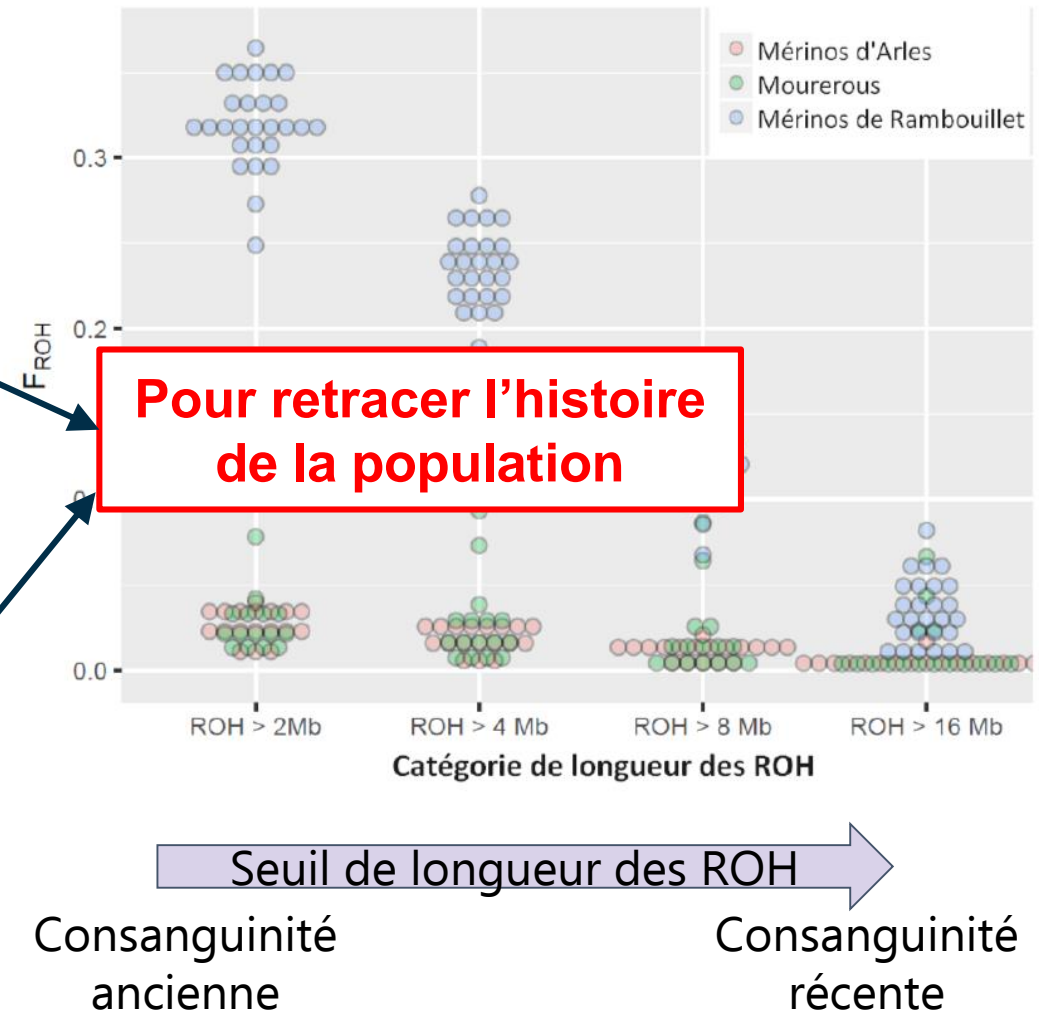
Mérinos de Rambouillet plus consanguins que les deux autres races

Faible consanguinité récente : bonnes pratiques de gestion du troupeau + plan d'accouplements efficace

$F_{ped} - F_{ROH}$

Bonne cohérence avec la consanguinité ancienne mais pas si l'on remonte seulement 20 générations

→ **On néglige des ancêtres communs plus anciens avec des contributions élevées :**
5 mâles avec > 50% de contribution marginale dans les années 40-50 (à partir des pedigrees)



À l'échelle individuelle

Indices de viabilité = $f(F_{ROH}) \Rightarrow$ pas de relation significative

→ **pas de dépression de consanguinité détectée**

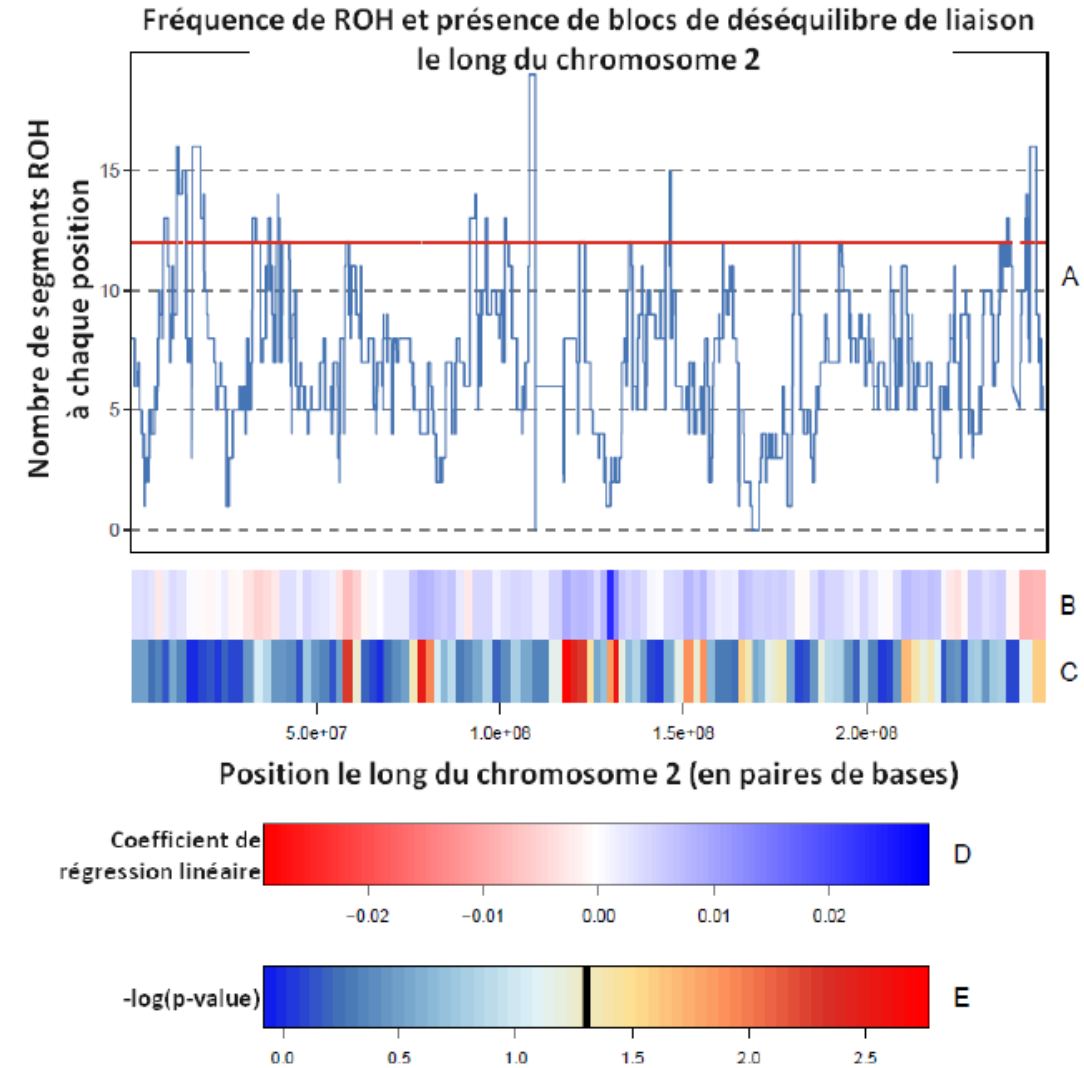
Résultats - Discussion (3/4) Détection de la dépression de consanguinité

À l'échelle individuelle ✘

Le long du génome ✔

Fenêtre coulissante 592 SNP : chaque fenêtr
→ indices de viabilité = $f(F_{ROH} \text{ local})$

Régions avec coefficients de régression positifs ou négatifs



Résultats - Discussion (3/4) Détection de la dépression de consanguinité

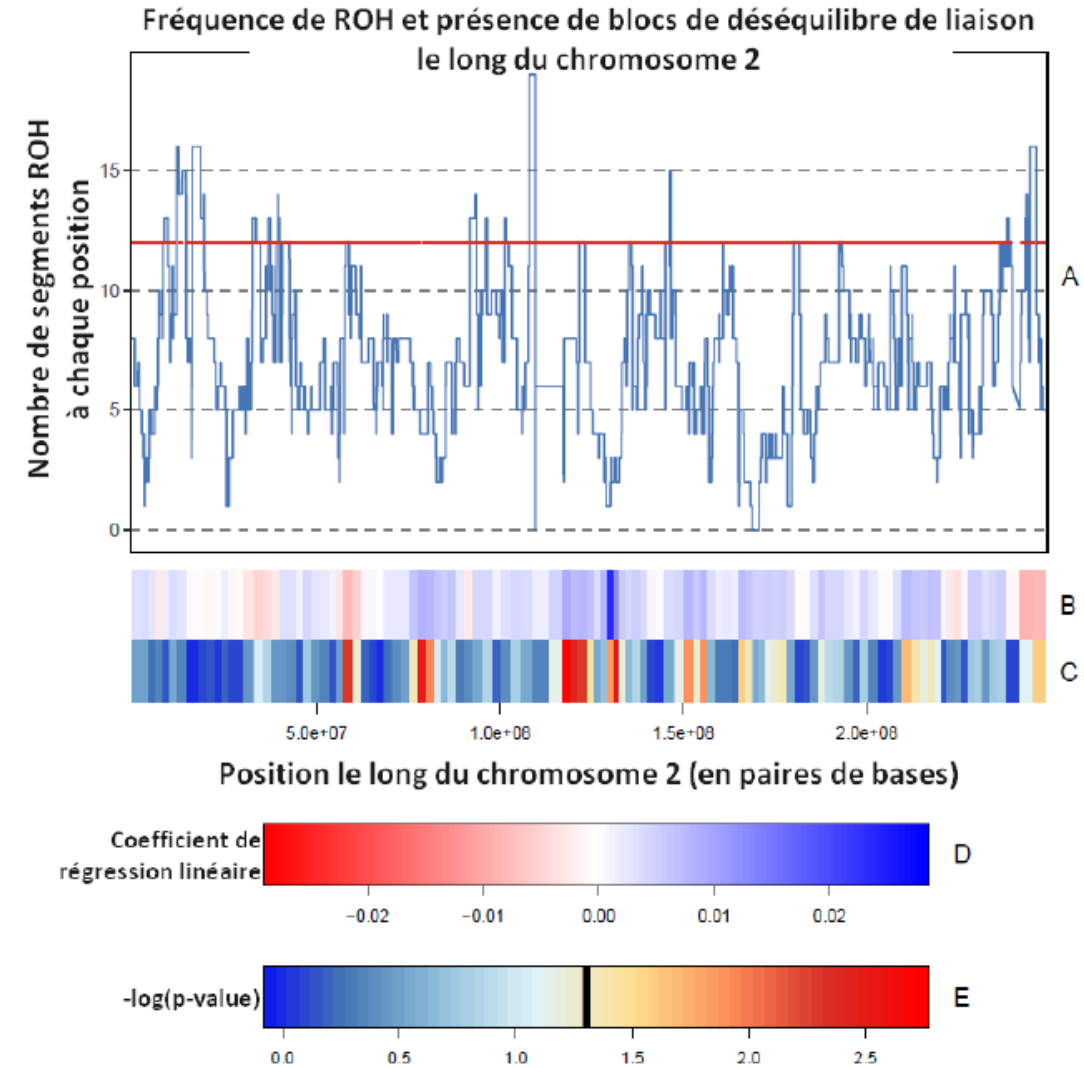
À l'échelle individuelle ✖

Le long du génome ✔

Fenêtre coulissante 592 SNP : chaque fenêtre
→ indices de viabilité = $f(F_{ROH} \text{ local})$

Régions avec coefficients de régression positifs ou négatifs

→ Régions purgées ? → Fardeau génétique ?



Résultats - Discussion (3/4) Détection de la dépression de consanguinité

À l'échelle individuelle ✖

Le long du génome ✔

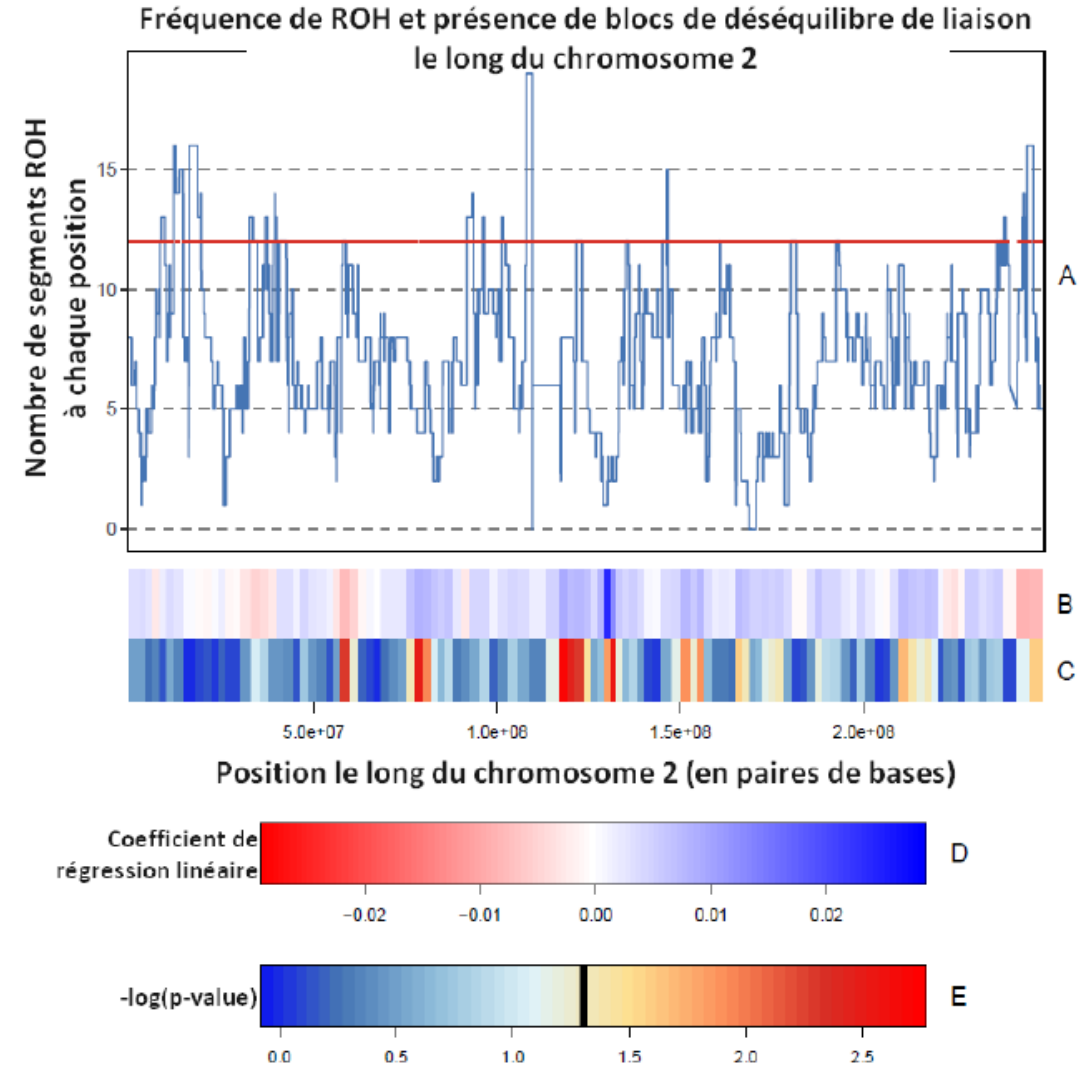
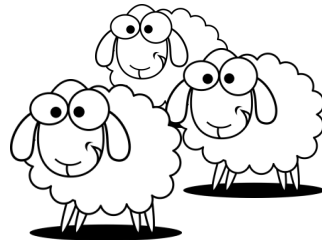
Fenêtre coulissante 592 SNP : chaque fenêtre
→ indices de viabilité = $f(F_{ROH} \text{ local})$

Régions avec coefficients de régression positifs ou négatifs

↪ Régions purgées ?
↪ Fardeau génétique ?

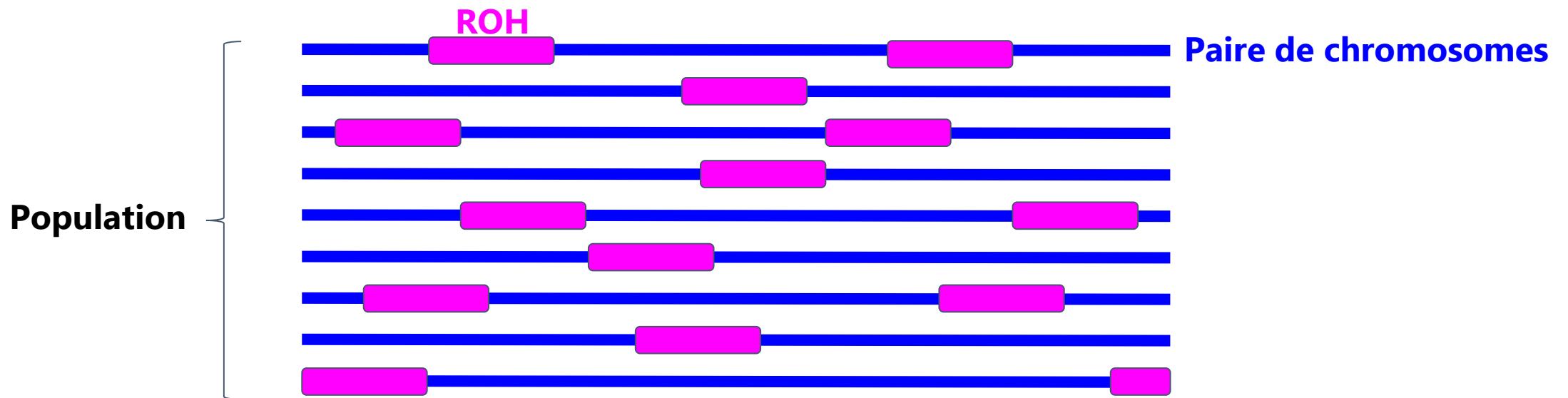
Fonctions biologiques associées ?

Phénotype mammalien : **gènes associés à la lactation et à la fertilité**



Résultats - Discussion (4/4) Détection de la sélection : analyse d'enrichissement

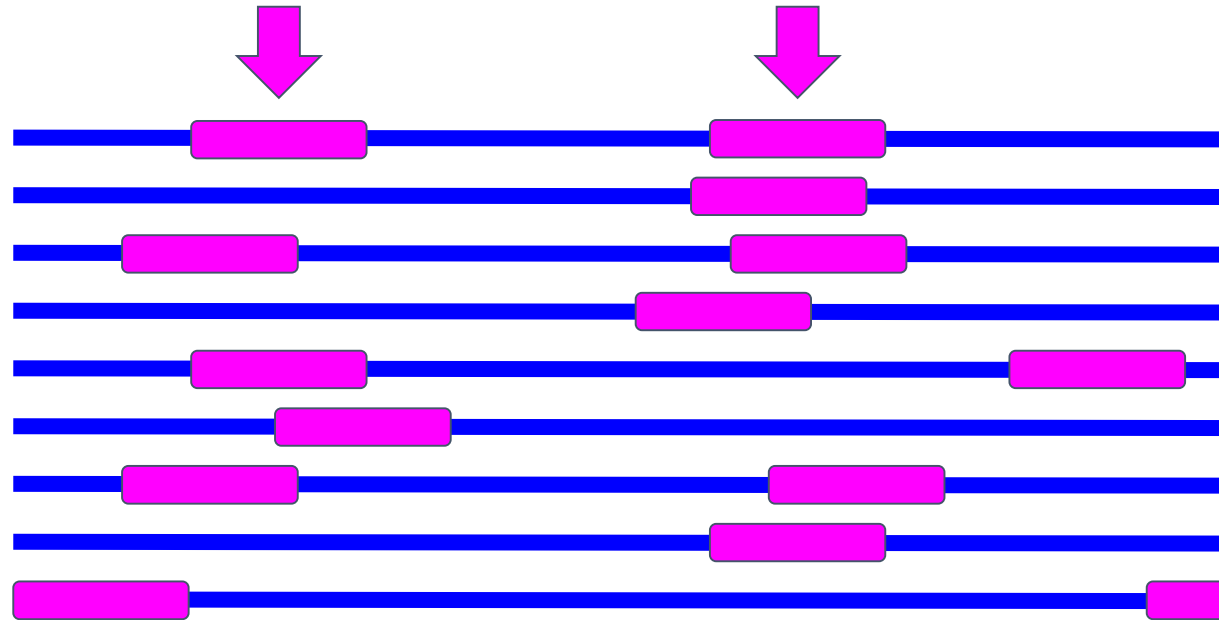
- Hypothèse nulle H_0 : distribution aléatoire des ROH le long du génome



Résultats - Discussion (4/4) Détection de la sélection : analyse d'enrichissement

- Hypothèse nulle H_0 : distribution aléatoire des ROH le long du génome

→ Certains locus ont une plus **proportion plus élevée** de ROH qu'attendu sous l'hypothèse H_0 à l'échelle de la population



- Hypothèse nulle H_0 : distribution aléatoire des ROH le long du génome

→ Certains locus ont une plus **proportion plus élevée** de ROH qu'attendu sous l'hypothèse H_0 à l'échelle de la population

Enrichissement en ROH → augmentation locale homozygotie = contraste avec l'ensemble du génome, même si l'homozygotie globale est élevée
⇒ faibles taux de recombinaison ou **traces de sélection**

- Hypothèse nulle H_0 : distribution aléatoire des ROH le long du génome

→ Certains locus ont une plus **proportion plus élevée** de ROH qu'attendu sous l'hypothèse H_0 à l'échelle de la population

Enrichissement en ROH → augmentation locale homozygotie = contraste avec l'ensemble du génome, même si l'homozygotie globale est élevée
⇒ faibles taux de recombinaison ou **traces de sélection**

ROH = utilisables pour détecter des traces de sélection récente
Le déséquilibre de liaison est une trace de sélection plus durable

Conclusion

ROH = bonnes estimations de la consanguinité similaires à celles obtenues via les pedigrees

- retracer l'histoire de la population



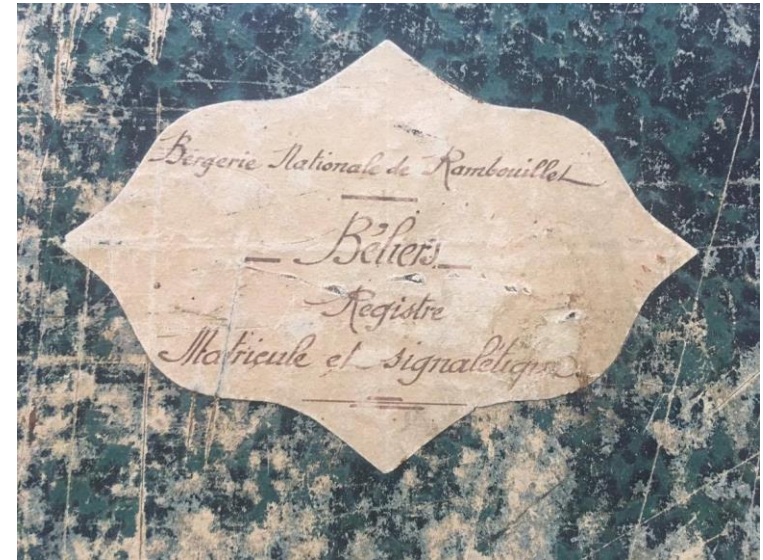
Conclusion

ROH = bonnes estimations de la consanguinité similaires à celles obtenues via les pedigrees

- retracer l'histoire de la population

ROH → utilisés pour caractériser des gènes

- analyse d'enrichissement
- approches de la dépression de consanguinité



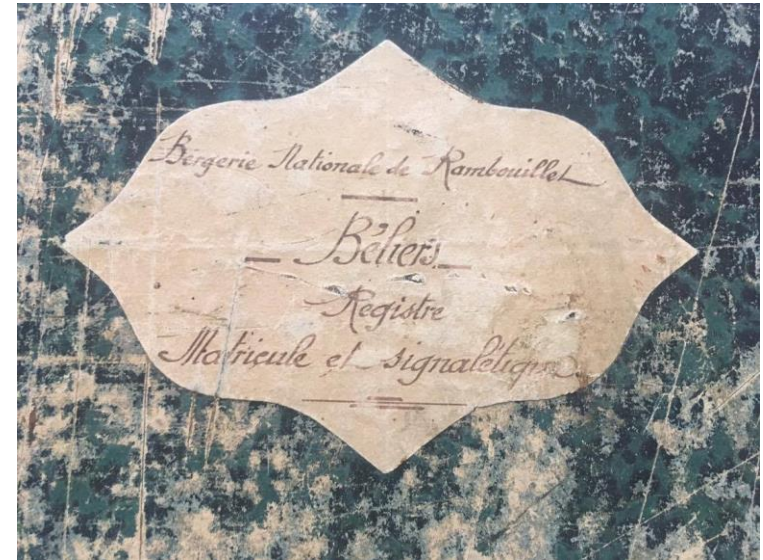
Conclusion

ROH = bonnes estimations de la consanguinité similaires à celles obtenues via les pedigrees

- retracer l'histoire de la population

ROH → utilisés pour caractériser des gènes

- analyse d'enrichissement
- approches de la dépression de consanguinité



Estimations basées sur les ROH= **robustes** dans les populations avec niveau de diversité extrêmement faible et hauts niveaux de consanguinité comme pour le Mérinos de Rambouillet

Perspectives

Simulation d'une distribution nulle des ROH (longueur et nombre)

- validation des résultats + ajustements des critères de définition des ROH
- Meilleure compréhension des relations entre ROH et LD



Perspectives

Simulation d'une distribution nulle des ROH (longueur et nombre)

- validation des résultats + ajustements des critères de définition des ROH
- Meilleure compréhension des relations entre ROH et LD

Utilisation des ROH : prometteurs en sélection génomique

- matrices d'apparentement
- Détection du fardeau génétique, intégré aux évaluations génomiques



Perspectives

Simulation d'une distribution nulle des ROH (longueur et nombre)

- validation des résultats + ajustements des critères de définition des ROH
- Meilleure compréhension des relations entre ROH et LD

Utilisation des ROH : prometteurs en sélection génomique

- matrices d'apparentement
- Détection du fardeau génétique, intégré aux évaluations génomiques

Mérinos de Rambouillet : **bon modèle d'étude de la consanguinité**
(application à d'autres races ou espèces (conservation))



Perspectives

Simulation d'une distribution nulle des ROH (longueur et nombre)

- validation des résultats + ajustements des critères de définition des ROH
- Meilleure compréhension des relations entre ROH et LD

Utilisation des ROH : prometteurs en sélection génomique

- matrices d'apparentement
- Détection du fardeau génétique, intégré aux évaluations génomiques

Mérinos de Rambouillet : **bon modèle d'étude de la consanguinité**
(application à d'autres races ou espèces (conservation))

Merci de votre attention

Remerciements

Projet GenImpact

Coralie Danchin
Gwendal Restoux
France Génétique Elevage



Bergerie Nationale de Rambouillet

Roland Delon

GenPhyse

INRA Occitanie-Toulouse
Carole Moreno-Romieux
Dominique François
Bertrand Servin
Simon Boitard

GABI PSGen

INRA Jouy-en-Josas
Toute l'équipe