

Ch 4 : LIAISON GENETIQUE

Intro :

Mendel et la ségrégation de 2 caractères indépendants.

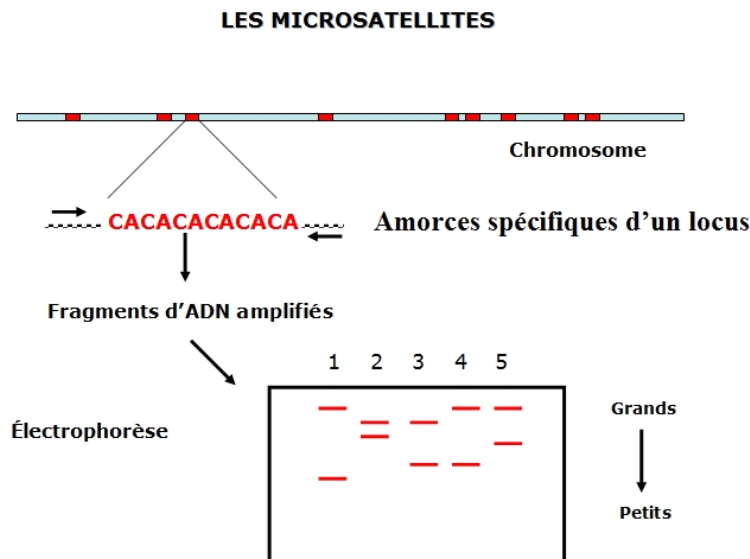
Morgan et la drosophile.

I – Les marqueurs génétiques

Ce sont des variations de séquence de l'ADN (polymorphismes) généralement neutres qui permettent de distinguer les allèles :

- SNP : polymorphismes de substitution d'un nucléotide
- Microsatellites : séquence d'ADN constituées de motifs répétés de 2,3,4 nucléotides
→ nombre variable de répétitions

Les fragments sont amplifiés par PCR puis subissent une électrophorèse :



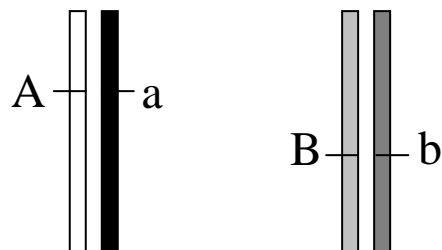
1 bande → homozygote

2 bandes → hétérozygote

II – Analyse de ségrégation

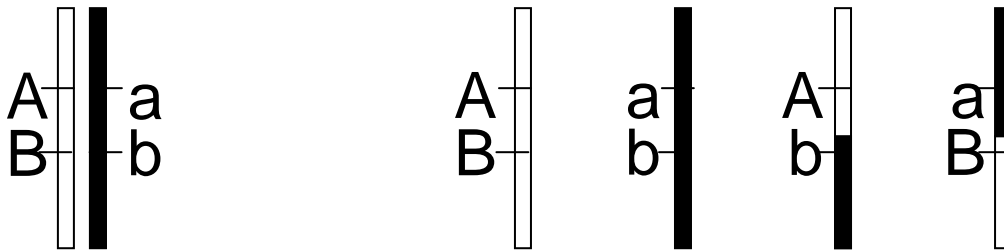
Soit 2 marqueurs bialléliques (Aa pour M1 et Bb pour M2). Il y a 4 combinaisons possibles de ces allèles parmi les gamètes transmis par un individu : AB, Ab, aB et ab.

- M1 et M2 sur des chromosomes non homologues (pas de recombinaison possible) mais ségrégation indépendante
→ 4 types de gamètes qui ont la même probabilité (25 %) d'être transmis



- M1 et M2 sur le même chromosome: 2 cas selon les combinaisons des allèles sur les chromosomes de la paire (phase).

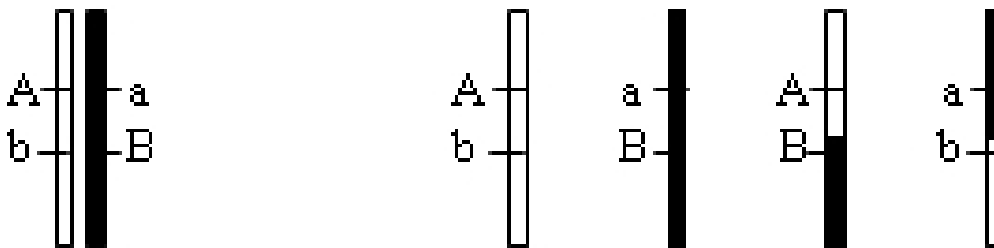
- A et B situés sur le même chromosome (coupling)



→ production de 4 types de gamètes:

- gamètes parentaux (A,B et a,b)
- gamètes recombinés (A,b et a,B)

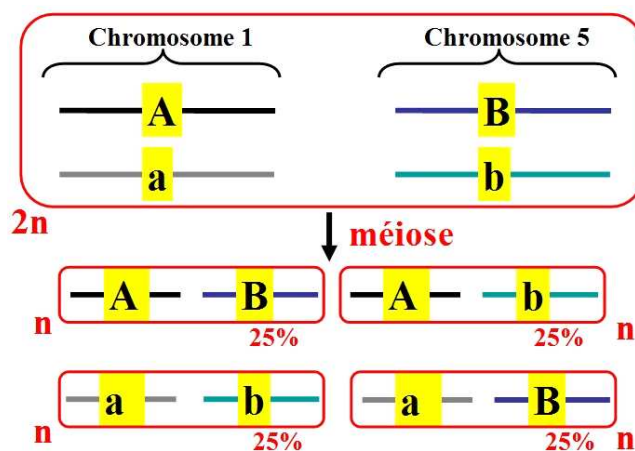
- A et B situés chacun sur les chromosomes différents de la paire (répulsion)



→ production de 4 types de gamètes:

- gamètes parentaux (A,b et a,B)
- gamètes recombinés (A,B et a,b)

1°) A et B sont sur des chromosomes différents



Ségrégation indépendante → 4 types de gamètes qui ont la même probabilité (25%)

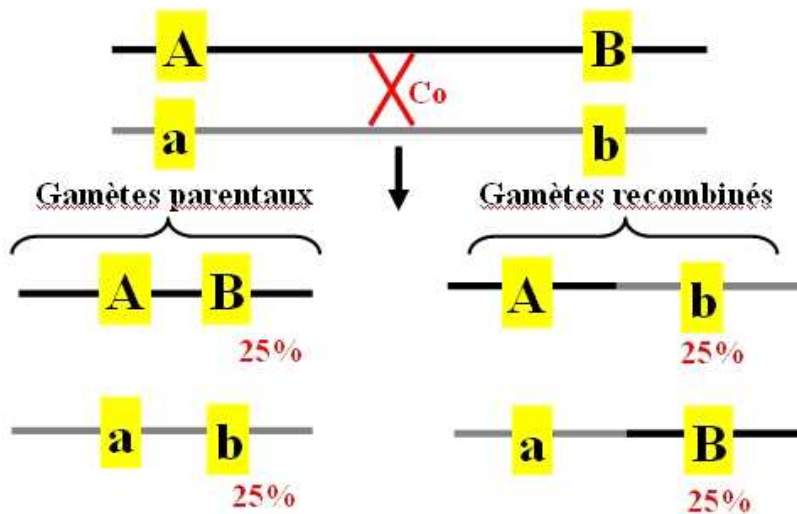
2°) A et B sont sur le même chromosome

Le pourcentage des gamètes recombinés dépend de la fréquence de recombinaison.
La distance génétique entre deux sites est dépendante de la fréquence des crossing-over.

Distance génétique en cM (centi-Morgan) = % de gamètes recombinés

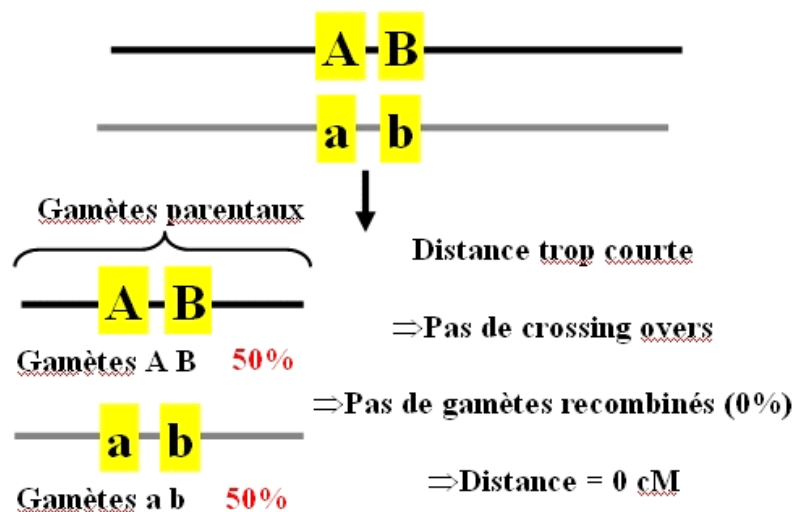
a) indépendance génétique

- sur des chromosomes différents → physiquement (et génétiquement) indépendant (1°)
- sur le même chromosome, mais suffisamment éloignés l'un de l'autre → génétiquement indépendant



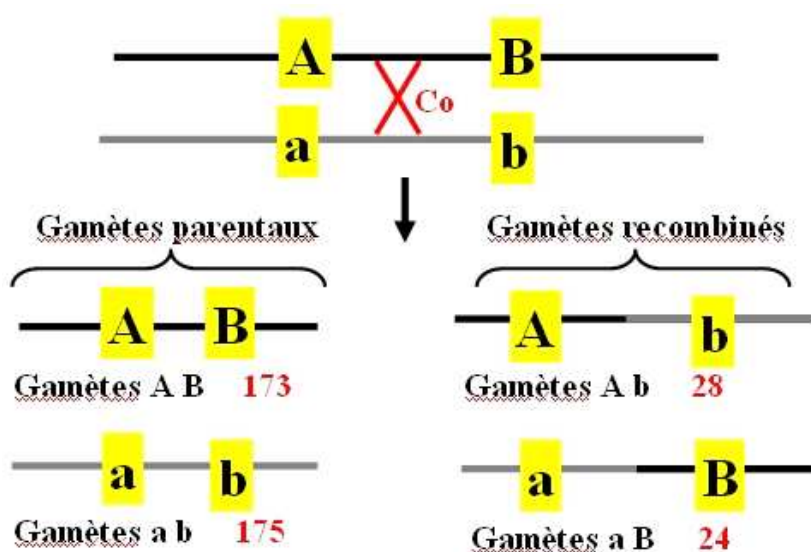
On observe autant de gamètes parentaux que de gamètes recombinés (50%).
(on ne dit pas 50cM car si la distance entre A et B est de 50, la distance entre un autre gène C plus éloigné serait aussi de 50)

b) Liaison génétique : OcM



Les locus sont très proches et il ne peut y avoir de CO → aucun gamètes recombinés.

c) Liaison génétique : $0 < cM < 50$



N = 400

Gamètes parentaux: A B = 173
a b = 175

Gamètes recombines: a B = 28
A b = 24

%Rec = $(28 + 24 / 400) \times 100 = 13\% \rightarrow d(A, B) = 13 \text{ cM}$

$\Theta = 0,13$

III - Cartographie génétique chez l'homme: étude de grandes familles

- 1- Génotypage de tous les individus pour déterminer les allèles présents pour les marqueurs étudiés chez ces individus.
- 2- Calcul des fréquences de recombinaison entre les marqueurs.

Ces études permettent d'établir des cartes génétiques.

IV - L'identification des gènes des maladies

Lorsque l'on suspecte une maladie génétique, on réalise une analyse de ségrégation. Peut-on mettre en évidence l'effet d'un gène (dit « gène majeur ») et caractériser cet effet (correspondance phénotype-génotype) ?

1°) Gène candidat

- gène codant pour une enzyme en aval d'un métabolite qui s'accumule
- modèle animal présentant un phénotype similaire

On effectue une prise de sang et on isole l'ADN.
 → amplification spécifique des exons du gène par PCR
 → séquençage de chaque exon pr chercher une éventuelle anomalie.

2°) Localisation par la liaison génétique

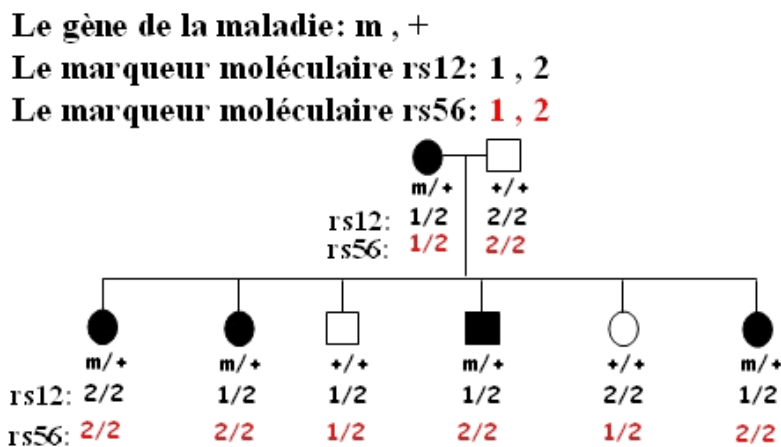
Le phénotype observé permet de déduire le génotype (qui repose sur le mode de transmission) du locus de la maladie (locus D).

→ Etudes de liaison: observation des méioses dans des familles, analyse de la ségrégation de deux locus (locus D et locus M) d'une génération à la suivante (recherche sur l'ensemble du génome car pas d'hypothèse à priori sur le locus D en cause).

D : disease
 M : marqueur

Exemple: Dominant à pénétrance complète.

Y a t-il co-ségrégation entre les marqueurs moléculaires et le gène de la maladie?



→ rs56 est lié à la maladie (pas de recombinaisons observées)

Principe du maximum de vraisemblance :

- on calcule la vraisemblance des observations familiales sous différents modèles
- vraisemblance d'une observation= probabilité d'une observation sous l'hypothèse considérée

LOD (Logarithm of the odds) SCORE (Z):

Il s'agit d'une mesure statistique. C'est le logarithme du rapport des vraisemblances entre l'hypothèse de liaison génétique et l'hypothèse contraire (pas de liaison).

$$Z(\theta_i) = \log_{10} [L(\theta_i)/L(\theta=1/2)]$$

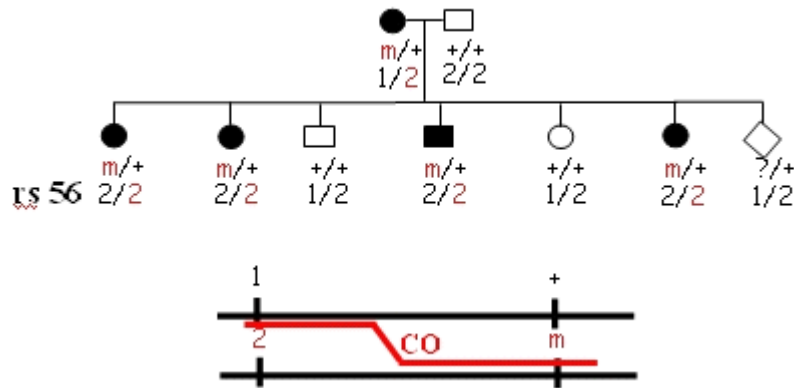
L(θ_i) : liaison

L($\theta=1/2$) : pas de liaison

On identifie ensuite le gène (étude de tous les gènes situés dans un intervalle de localisation). Succès de la génétique « positionnelle » par étude de liaison (identification des gènes dans plusieurs centaines de maladies monogéniques).

Limites: taille des familles, hétérogénéité de locus.
 Complémentarité des approches (liaison, gène candidat).

Dans certains cas, les marqueurs génériques peuvent être utilisés pour des diagnostics.
Exemple:



Si la mutation est à 0 cM du site polymorphe rs 56 => L'enfant n'est pas porteur de la mutation.

Si la mutation est à 2 cM de rs56 => 2% de risque d'être malade.