

LA LIAISON GENETIQUE

Quand on dit que 2 gènes sont liés on sous-entend qu'ils sont sur le même chromosome. Les allèles sur le même chromosome sont donc physiquement liés

I. DECOUVERTE DE LA LIAISON GENETIQUE

Au début du 20e siècle 2 chercheurs (Bateson et Punnett), étudiant l'expression des gènes sur les pois de senteur n'observaient pas le rapport 9:3:3:1 qu'on attend en génération F2 selon les rapports mendéliens dit d'assortiments indépendant. Ils observaient que certaines combinaisons d'allèles étaient beaucoup plus fréquentes que d'autre. Sans doute que ces gènes étaient liés physiquement.

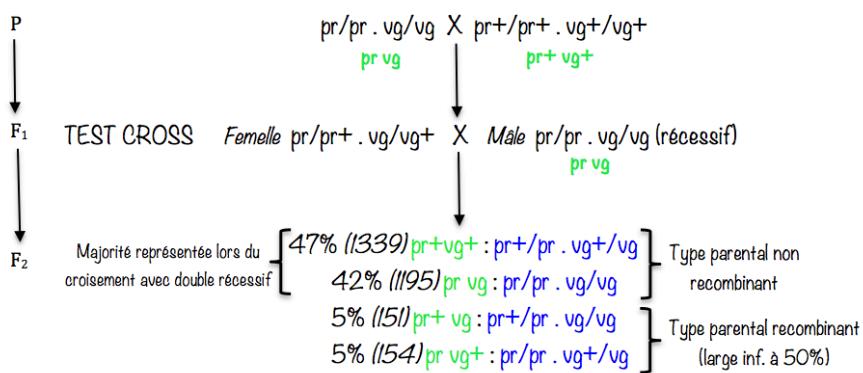
Morgan a étudié les gènes chez la drosophile pour expliquer ce phénomène de liaison entre les gènes.

Allèle pr : couleur pourpre [*pourpre*]

Allèle pr⁺ : [*rouge*]

Allèle vg : [*vestigial*]

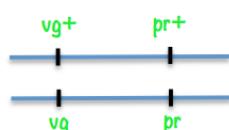
Allèle vg⁺ : [*normales*]



Conclusions :

La femelle a transmis beaucoup plus souvent les gamètes $\text{pr}^+ \text{vg}^+$ et $\text{pr} \text{vg}$. Quand on a ce genre de combinaison c'est qu'il y a liaison génétique

Chez la femelle, sur ses chromosomes elle a :



Si les gènes étaient non liés on obtiendrait 25% de chaque phénotype, mais pas du tout. Les résultats obtenus : 2 phénotypes sont beaucoup plus représentés = phénotypes parentaux, les 2 autres = phénotypes recombinés. Sur

2800 individus, 1339 sont de types sauvages (yeux rouges et ailes normales). Ces résultats montre qu'il y a un lien entre ces 2 gènes, (pas 25% pour chaque si on suivait le schéma selon Mendel) **les 2 gènes sont donc portés par le même chromosome.**

Il y a donc eu crossing-over car sinon la femelle aurait présenté des gamètes pr^+vg^+ et $prvg$

Les 2 classes les plus représentées = Type parental non recombinant

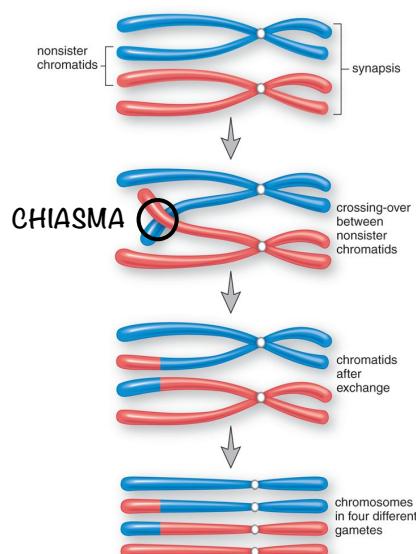
Les 2 classes les moins représentées = Type parental recombinant

La moitié des classes phénotypiques dits de non combinant (type parental) représente plus de 50% des individus et les 2 classes de recombinants représentent moins de 50%.

Remarque: si 2 gènes sont liés on note : $pr^+ vg^+/pr vg$ (on respecte l'ordre)

II. LE CROSSING-OVER

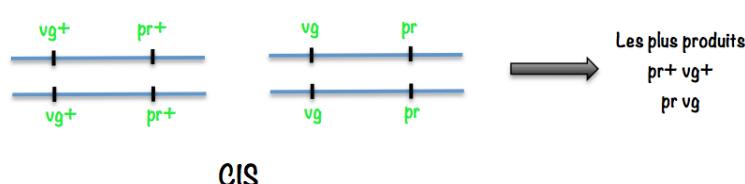
Ce qu'on observe quand on a un crossing-over :



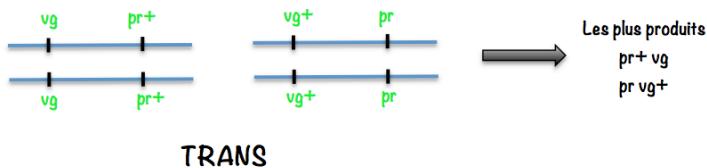
Croisement de 2 chromatides = CHIASMA

Les gènes liés chez un individu dihybride peuvent exister dans 2 conformations élémentaires :

- Soit les allèles dominants ou sauvages sont présents sur le même homologue : configuration CIS



- Soit ce n'est pas le cas : configuration TRANS



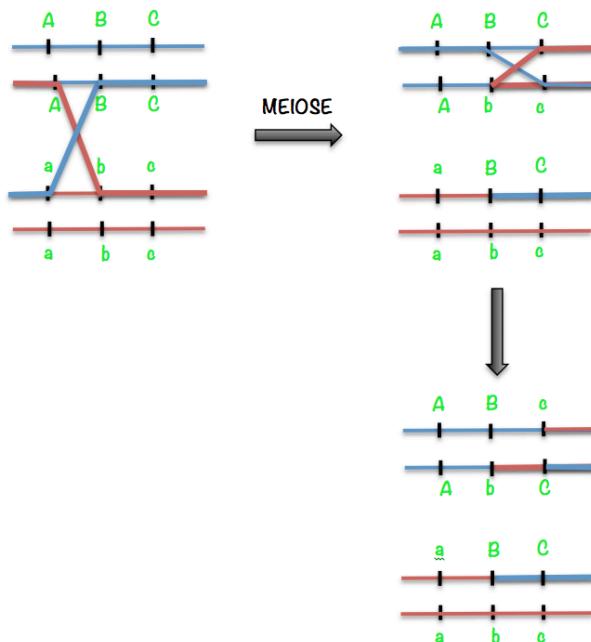
III. LES CROSSING-OVER MULTIPLES

Lors de crossing-over multiples il y a échange de matériel appartenant à plus de 2 chromatides

Exemple : 3 gènes ABC : cas simple : double crossing-over

ABC/abc (configuration cis) : si pas de crossing-over on obtiendrait ABC et abc

Or on obtient : ABc, AbC, aBC et abc (trois gènes donc 8 gamètes car nombre de gamètes = N^g avec N = nombre d'allèles et g = nombre de gènes). Cela est du au double crossing-over



IV. LA CARTOGRAPHIE DES CHROMOSOMES GRACE AUX FREQUENCES DE RECOMBINAISON

Cette cartographie repose sur les fréquences de recombinants produits par crossing-over. Plus des gènes sont éloignés sur un même chromosome, la probabilité qu'un crossing-over se produise est grande et plus la proportion de produits recombinants est élevée. Par conséquent la proportion de recombinants que l'on obtient donne une bonne estimation de la distance qui sépare 2 gènes.

La proportion des recombinants donne une bonne idée de la distance qui sépare 2 gènes sur une carte chromosomique

Si on détermine la fréquence de recombinaison on peut en déduire une mesure de la distance qui sépare les gènes

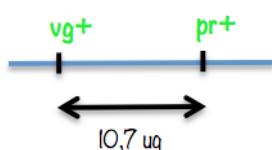
Unité utilisée : ug (internationale) et cM (centiMorgan) → 1 ug = 1 cM

1 ug est définie comme la distance entre 2 gènes pour laquelle un produit de méiose sur 100 est un recombinant

Exemple : 2839 individus

- $\text{Pr}/\text{pr} \cdot \text{vg}/\text{vg} \rightarrow 1195$ (42.1%)
 - $\text{pr}^+/\text{pr}^+ \cdot \text{vg}^+/\text{vg}^+ \rightarrow 1339$ (47.2%)
 - $\text{Pr}/\text{Pr} \cdot \text{vg}^+/vg \rightarrow 151$ (5.3%)
 - $\text{Pr}^+/\text{pr} \cdot \text{vg}/\text{vg} \rightarrow 154$ (5.4%) soit 10,7 % de recombinants
- $305/2839 \times 100 = 10,7 \%$

=> La distance entre les 2 gènes est donc de 10,7 ug sur le chromosome femelle

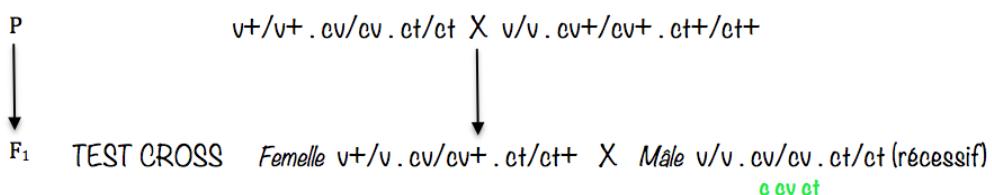


V. LE TEST-CROSS A TROIS POINTS

Il est couramment utilisé pour l'analyse de liaison génétique. Son but est de déduire si 3 gènes sont liés et si c'est le cas de déterminer l'ordre et la distance génétique qui les sépare

Exemple : chez la drosophile

- Gène couleur des yeux : allèle v⁺ [rouge] et allèle v [vermillion]
- Gène veine ailes : allèle cv⁺ [présence] et allèle cv [absence veine transversale]
- Gène forme ailes : allèle ct⁺⁺ [ailes normales] et allèle ct [ailes coupées]



Pour déterminer le nombre de gamètes on prend le nombre d'allèles et on met à la puissance du nombre de gènes étudiés : $A^g = 2^3 = 8$ gamètes

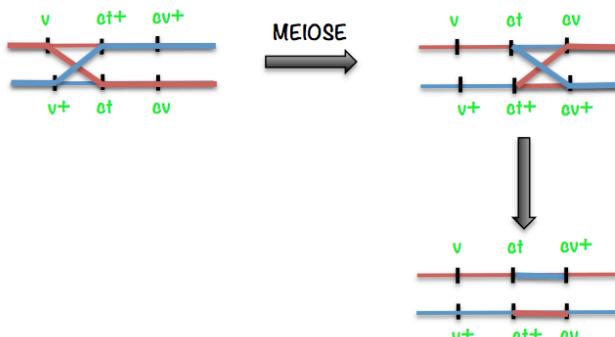
Il n'y a pas de crossing-over chez les mâles drosophiles contrairement à la femelle drosophile. Chez l'homme les crossing-over sont de fréquence beaucoup moins élevée que chez la femme

Recombinant pour les locus				
Gamètes	Nombre	v et cv	v et ct	cv et ct
v cv+ ct+	580			
v+ cv ct	592			
1 crossing-over	v cv ct+	45		x
	v+ cv+ ct	40		x
1 crossing-over	v cv ct	89	x	
	v+ cv+ ct+	94	x	
<u>2 crossing-over</u>	v cv+ ct	3	x	x
	v+ cv ct+	5	x	x
1448		191	93	
				1172 (81%)
				276 (19%)

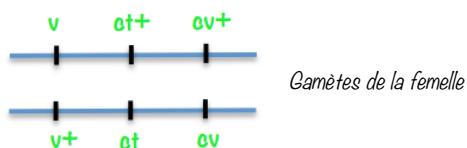
Phénotype parent

Gamètes recombinants

Pour savoir l'ordre des gènes il faut regarder les types parentaux et les doubles recombinants : on regarde la paire d'allèles qui change et cela donne l'allèle du milieu



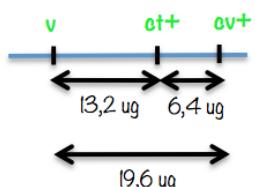
Conclusion : Gamètes de la femelle = dans l'ordre



$$FR\ v\ ct = (191/1448) \times 100 = 13,5\% \text{ avec } FR = \text{Fréquence de recombinaison}$$

$$FR\ cv\ ct = (93/1448) \times 100 = 6,4\%$$

La fréquence de recombinaison reflète directement la distance séparant les gènes



VI. L'INTERFÉRENCE

Le fait qu'il y ait déjà eu un crossing-over, cela va diminuer la chance qu'il y en ait un autre à côté

De manière théorique les crossing-over sont des événements dû au hasard, mais le fait que deux crossing-over aient lieu dans deux régions adjacentes ne sont pas des événements indépendants.

Un crossing-over qui a lieu dans une région tend à inhiber la probabilité qu'un autre crossing-over ait lieu à côté (diminuer la probabilité) : ce phénomène s'appelle l'**interférence**.

La règle du produit : c'est la probabilité que 2 événements indépendants se produisent conjointement, (pour estimer la fréquence des doubles recombinants). La probabilité est donc le produit de la probabilité de chaque événement. Par exemple la probabilité de faire un double 6 est $1/36$ (événement indépendant, jet de deux dés, l'un ne dépend pas de l'autre)

La règle de la somme : la probabilité que l'un ou l'autre de 2 événements mutuellement exclusifs se produisent, c'est donc la somme des probabilités respectives. Probabilité d'avoir un double 6 OU un double 5 : $1/36 + 1/36 = 1/18$

La question de l'on ce pause : Quel est la proba d'avoir un double recombinant?

On reprend l'exemple précédent

$$FR_{ct} = 0,132$$

$$FR_{cv} = 0,064$$

Donc la FR du double recombinant est : $0,132 \times 0,064 = 0,0084 = 0,84\%$

On l'applique au nombre d'individu : $1448 \times 0,0084 = 12$. Il y a donc 12 recombinants théoriques. Or on en observe que 8 d'où des interférences

Cdc = coefficient de coïncidence = fréquence de double recombinant observé / Fréquence de double recombinant théorique

$$\text{Ici } cdc = 8/12 = 2/3$$

Interférence = $1 - cdc = 1 - 2/3 = 1/3$ soit 33,3%

On observe donc dans la descendance 33% de moins de double recombinant qu'on aurait pu observé sans le phénomène d'interférence

Les régions où on lieux les interférences sont des régions chromosomiques où les double recombinant sont inexistant

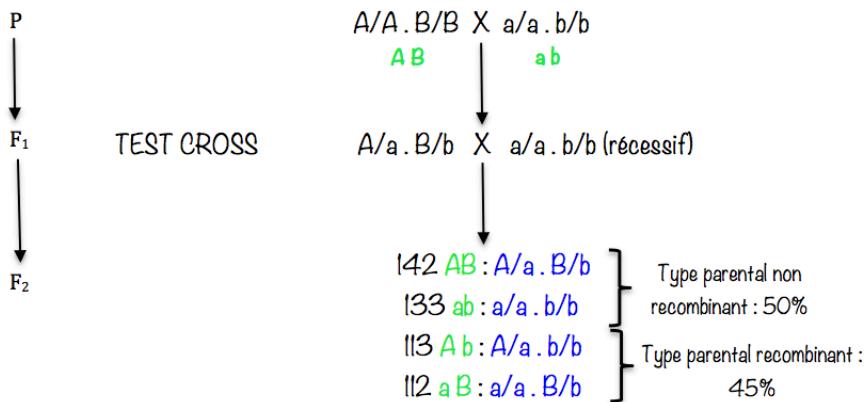
Plus l'interférence tend vers 0, plus on a de chances d'avoir de double crossing-over

Plus l'interférence tend vers 100%, moins on a de chance d'avoir de double crossing-over

Lorsque la distance entre 2 gènes est supérieure à 30 ug, la probabilité d'avoir un double crossing-over est de 100%

VII. TEST DU KHI 2 DANS L'ANALYSE DE LA LIAISON GENETIQUE

Soit au total : 500, on obtient les proportions 55% (phénotype homozygote), et 45% (phénotype hétérozygote).



Au vu des chiffres, on ne peut pas savoir si c'est vraiment lié ou pas. Nous n'avons pas les distances entre les deux gènes donc on ne peut pas calculer la fréquence de doubles recombinants.

→ Calcul des valeurs théoriques qui devraient être observées :

Le test du Khi 2 consiste à comparer les valeurs théoriques aux valeurs observées. L'hypothèse nulle H0 est « les 2 gènes sont indépendants ». Si on considère que les gènes sont indépendants, nous avons des proportions identiques pour les 4 phénotypes différents. Au départ il y a un biais car on considère que tous les allèles ont la même fréquence. Or la fréquence de certains allèles est plus importante par rapport à d'autres. Donc on estime les valeurs théoriques par rapport aux valeurs observées

→ Règle de l'assortiment indépendant des caractères.

Tableau des valeurs observées

		Ségrégation de A et a		TOTAL	
		A	a		
Ségrégation de B et b	B	142	112	254	$254/500 = 0,508$
	b	113	133	246	$246/500 = 0,492$
TOTAL		255	245	500	
		$255/500 = 0,51$	$245/500 = 0,49$		

Quelle est la fréquence des allèles :

$$\text{FR}(A) = 255/500 = 0,51 \quad (51\% \text{ de chance d'avoir l'allèle A contre } 49\% \text{ d'avoir a})$$

$$\text{FR}(a) = 245/500 = 0,49$$

$$\text{FR}(B) = 254/500 = 0,508$$

$$\text{FR}(b) = 246/500 = 0,492$$

Tableau des valeurs théoriques

On calcule les valeurs théoriques par rapport aux valeurs observées

		Ségrégation de A et a		TOTAL	
		A	a		
Ségrégation de B et b	B	(0,51 x 0,508) x 500 = 129,54	(0,508 x 0,49) x 500 = 124,46	254	254/500 = 0,508
	b	(0,492 x 0,51) x 500 = 125,46	(0,492 x 0,49) x 500 = 120,54	246	246/500 = 0,492
TOTAL		255	245	500	

Calcul du Khi 2 = $\sum (O-T)^2 / T$

	Obs	Théorique	$(O-T)^2 / T$
AB	142	129,54	1,198
ab	133	120,54	1,247
Ab	113	125,46	1,288
aB	112	124,46	1,237
	500	500	4,97

$$\text{Khi deux} = 1,198 + 1,288 + 1,237 + 1,247 = 4,97$$

Conclusion

- Pour un Khi 2 de 4,97, le nombre de ddl = 1
 - Nb ddl = (C-1) (L-1) = (2-1) (2-1) = 1
- $p = 0,025$
 - On la trouve en utilisant la table de Khi (avec le nombre de ddl et la valeur de Khi 2 trouvée)
 - En génétique on considère toujours un risque de 5%
 - Pour un Khi 2 de 4,97, la valeur la plus proche dans la table est 5,024 qui est associée à une probabilité de $p = 0,025$ soit 2,5%. On a 2,5% de chances que les gènes soient liés (très faible probabilité)
- Si une probabilité est supérieure à 0,05 (5%) on va accepter HO ($p > 0,05$)
- Ici, $p < 0,05$ donc on rejette l'hypothèse HO, ce qui veut dire qu'il y a une liaison entre les gènes
- Les gènes A et B sont donc liés