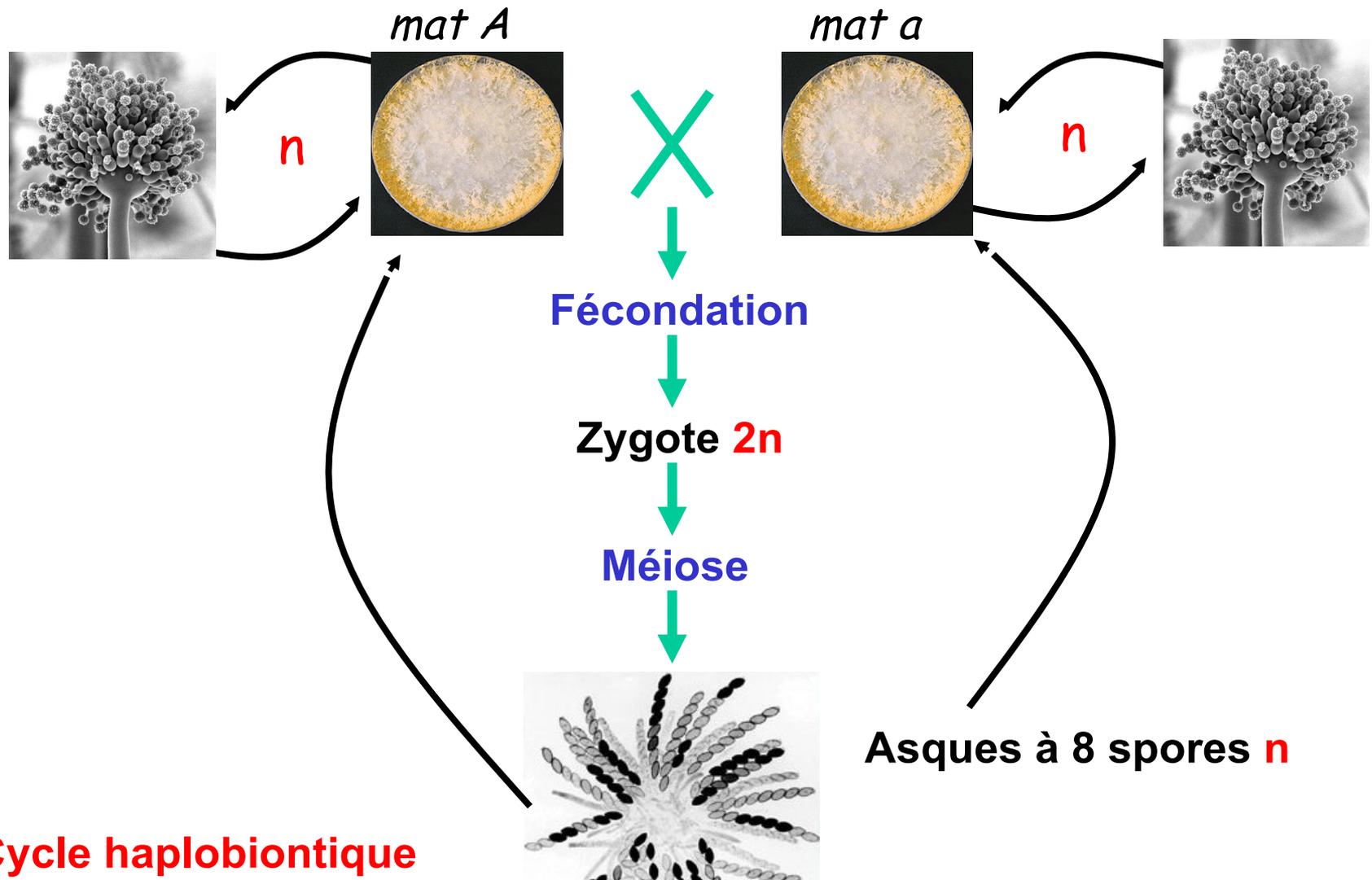


# Rappels de génétique mendélienne

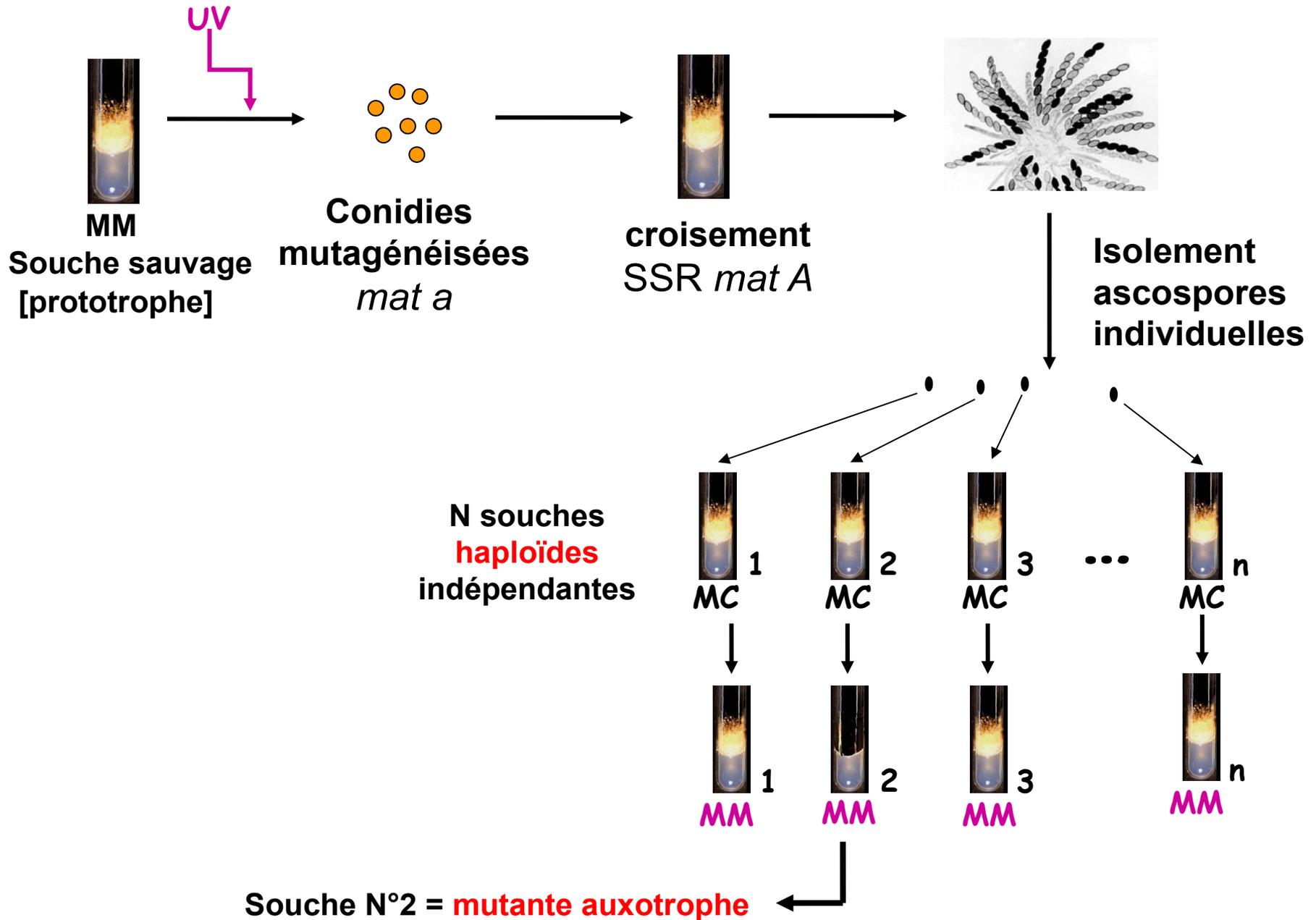
**Etablissement du paradigme :**  
**un gène - une enzyme**

**G. W. Beadle et E. L. Tatum (1941)**

# Cycle de vie *Neurospora crassa*



# Crible phénotypique



**Prototrophie:** capacité d'un organisme à croître sur un milieu minium (carbone, azote, sels minéraux dont P et vitamines)

**Auxotrophie:** incapacité d'un organisme à croître sur un milieu minium

**Autotrophie:** capacité d'un organisme à utiliser des éléments inorganiques pour synthétiser leurs propres constituants organiques

-> photoautotrophie, utilisation énergie lumineuse

-> chimioautotrophie, utilisation énergie chimique

**Hétérotrophie:** incapacité d'un organisme à effectuer la synthèse de leurs constituants à partir d'élément minéraux. Se nourrit de matière organique



Sélection de mutants => crible phénotypique



**Identification des gènes affectés  
pour chacun des mutants**



Modèles théoriques



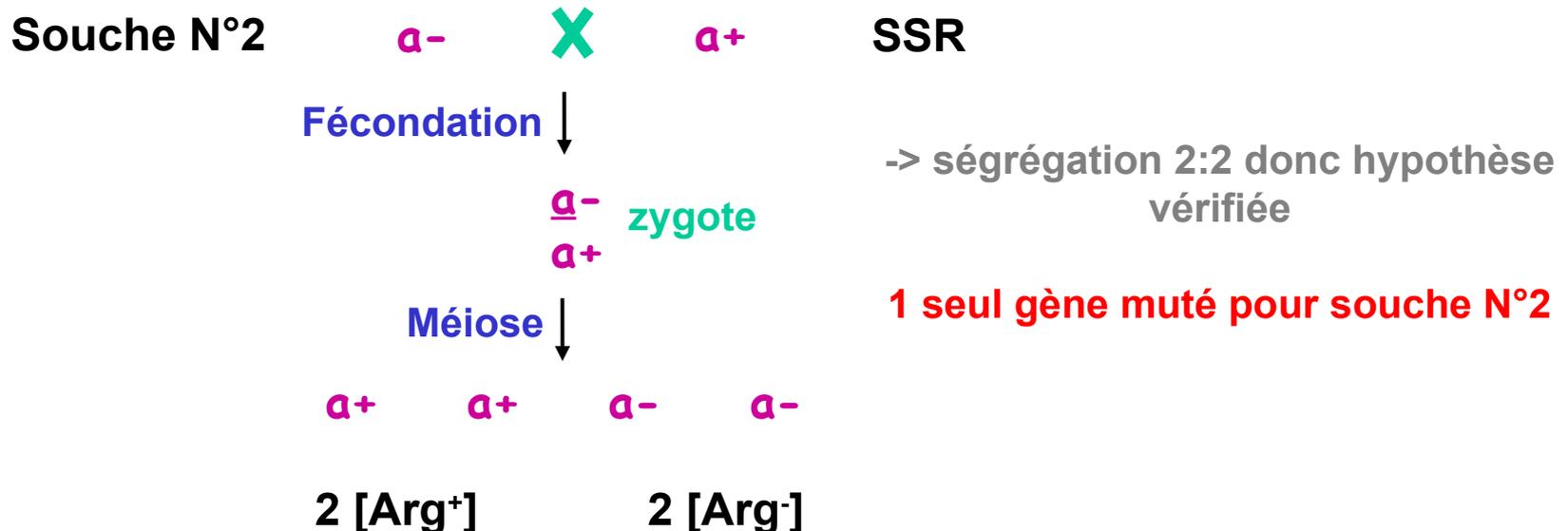
Hypothèses de travail



# Analyse génétique : combien de gènes sont mutés chez l'auxotrophe [Arg<sup>-</sup>] N°2 ?



Hypothèse : 1 seul gène muté, 2 allèles → allèle sauvage a<sup>+</sup> [arg<sup>+</sup>]  
 → allèle mutant a<sup>-</sup> [arg<sup>-</sup>]



 **Résultats du crible:**

**\* 3 mutants indépendants [arg<sup>-</sup>]**

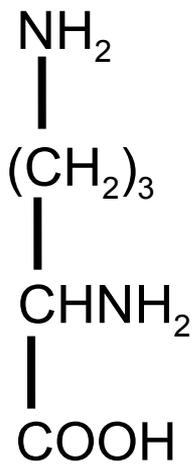
**arg-1**

**arg-2**

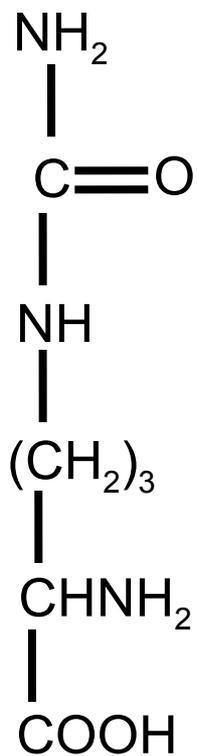
**arg-3**

**\* Pour chacun des mutants 1 seul gène touché**

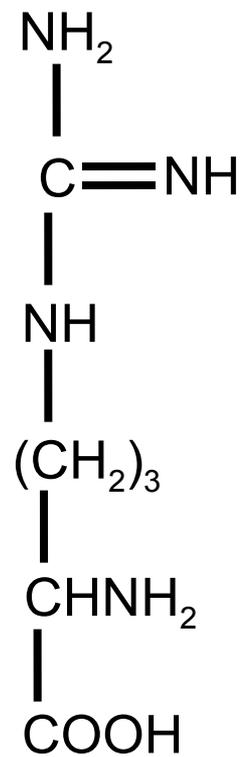
**Un seul gène codant l'enzyme de biosynthèse de l'arginine ?**



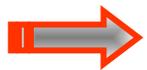
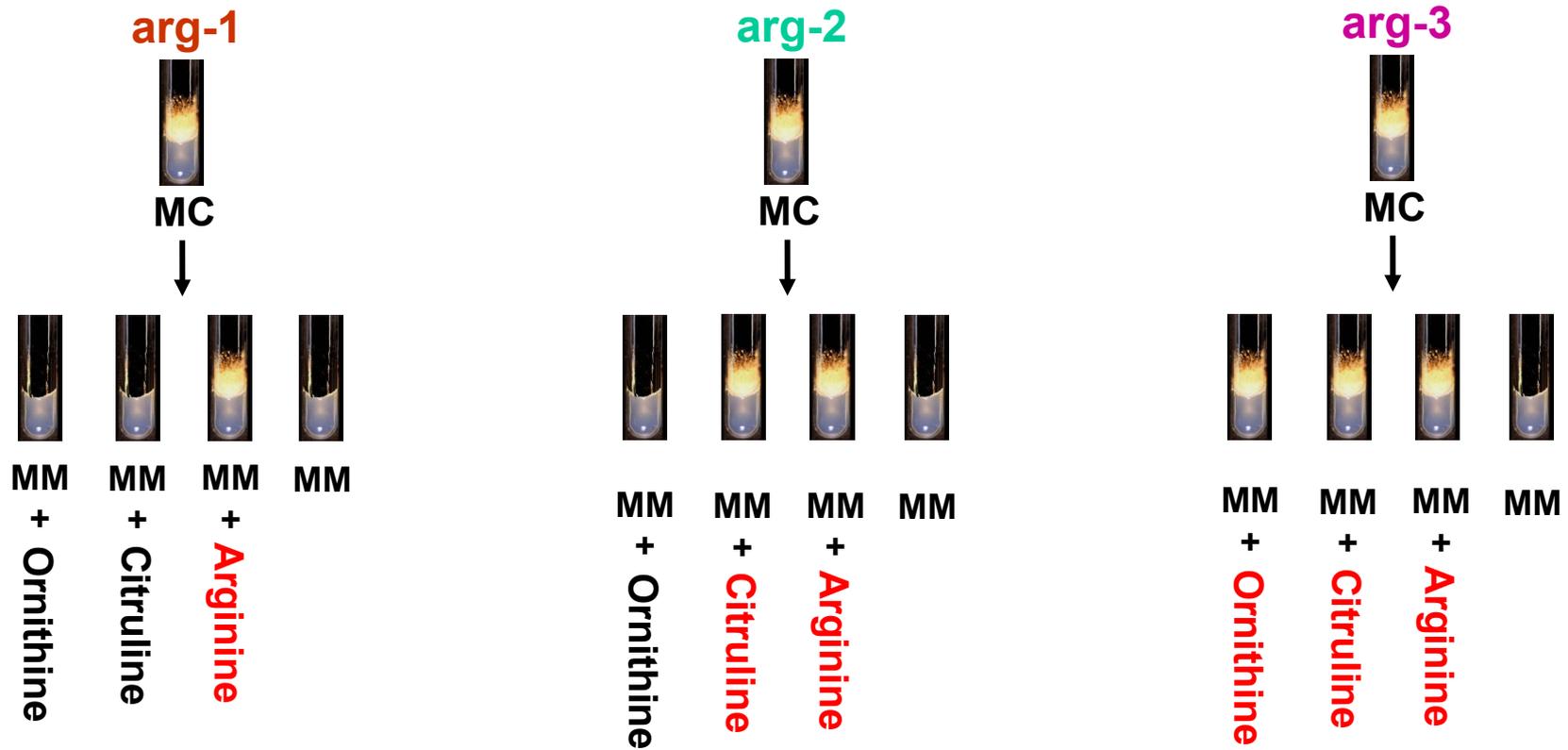
Ornithine



Citruline



Arginine



**arg-1, arg-2 et arg-3 affectés dans des étapes de synthèse différentes**

Sélection de mutants => crible phénotypique



Identification des gènes affectés  
pour chacun des mutants



Modèles théoriques



**Hypothèses de travail**

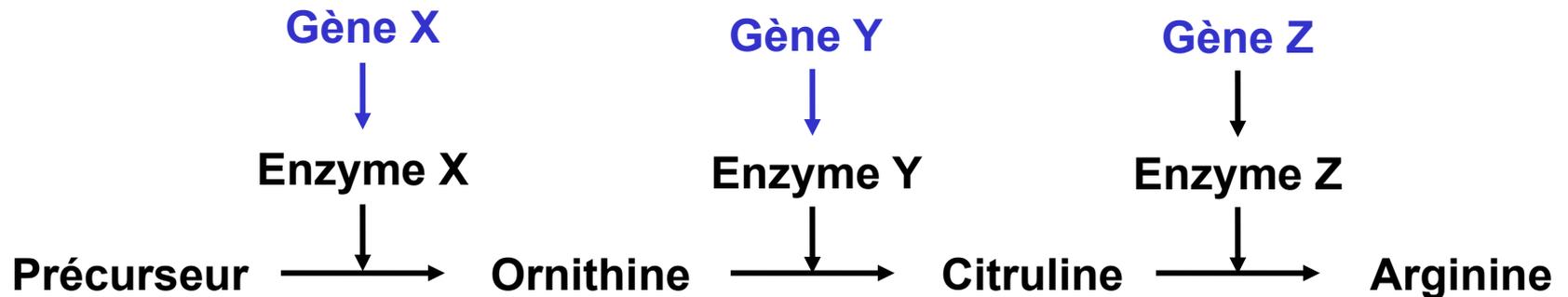


**Un seul gène codant l'enzyme de biosynthèse de l'arginine ?**

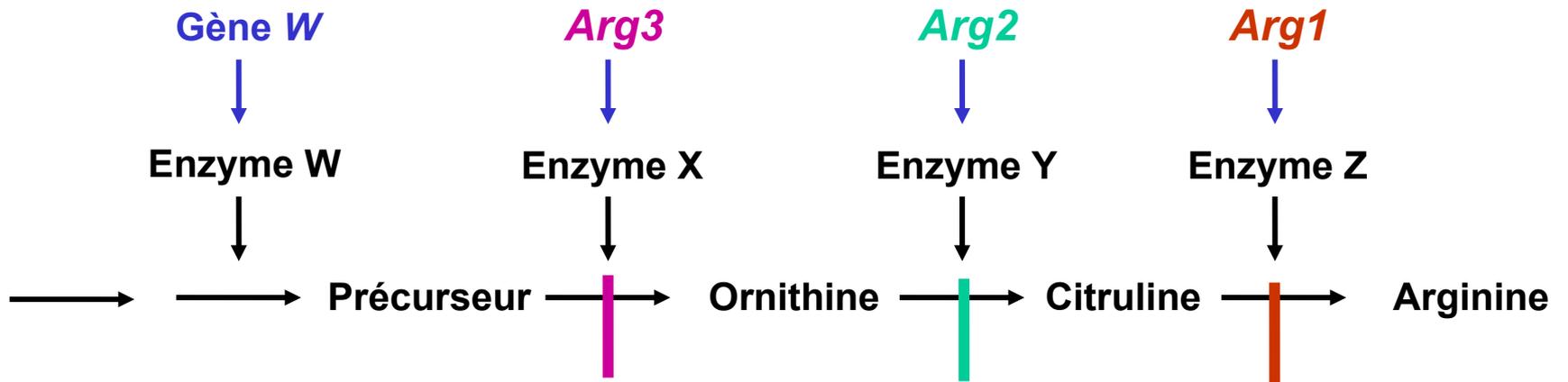
**NON !**

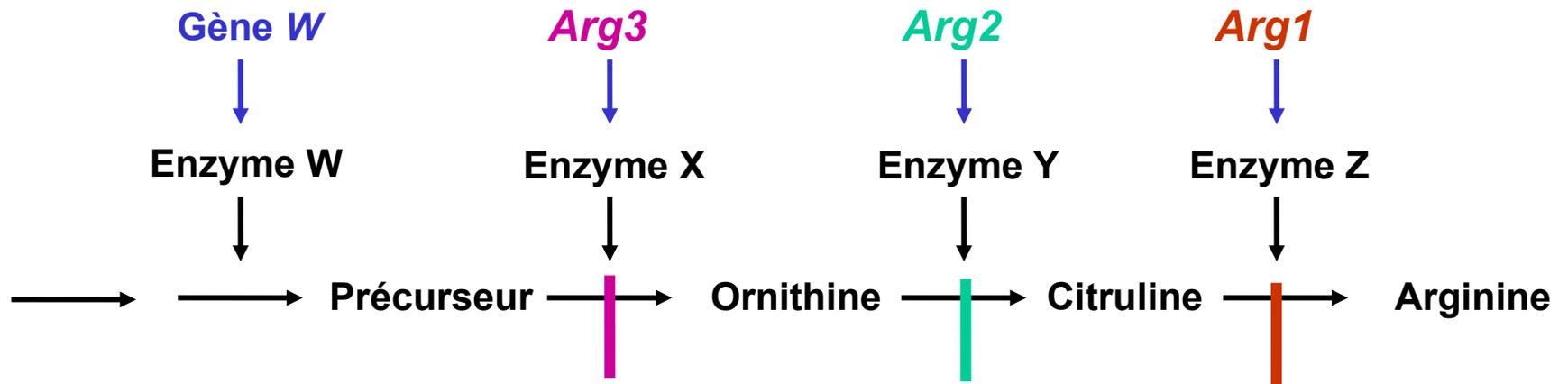
**3 étapes enzymatiques -> au moins 3 gènes**

**1 gène <-> 1 enzyme**



	Ornithine	Citruline	Arginine
<b>arg-1</b>	—	—	+
<b>arg-2</b>	—	+	+
<b>arg-3</b>	+	+	+



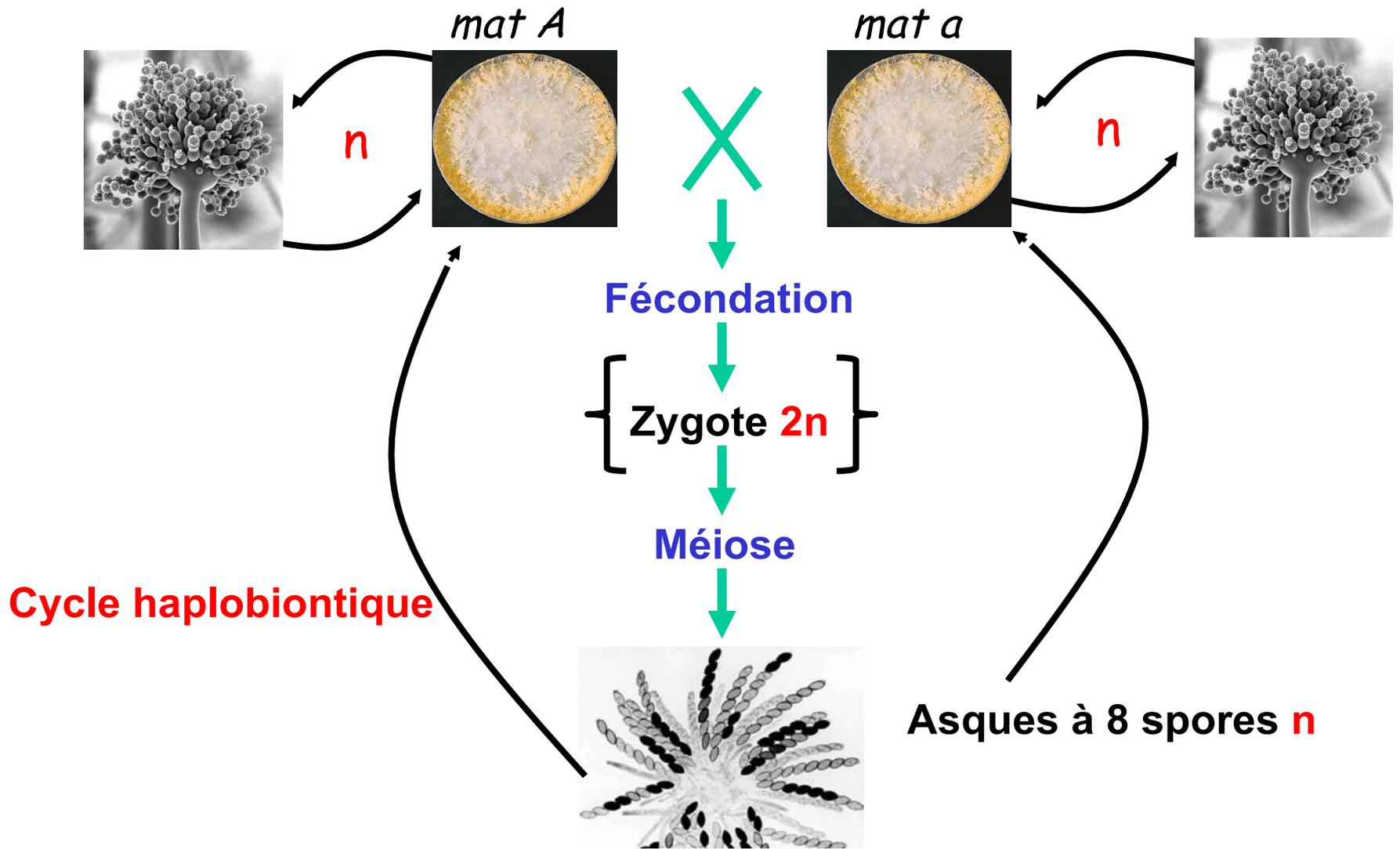


**Comment montrer génétiquement que les mutants  
arg-1  
arg-2  
arg-3  
sont affectés dans des gènes différents ?**

# Sites mutationnels

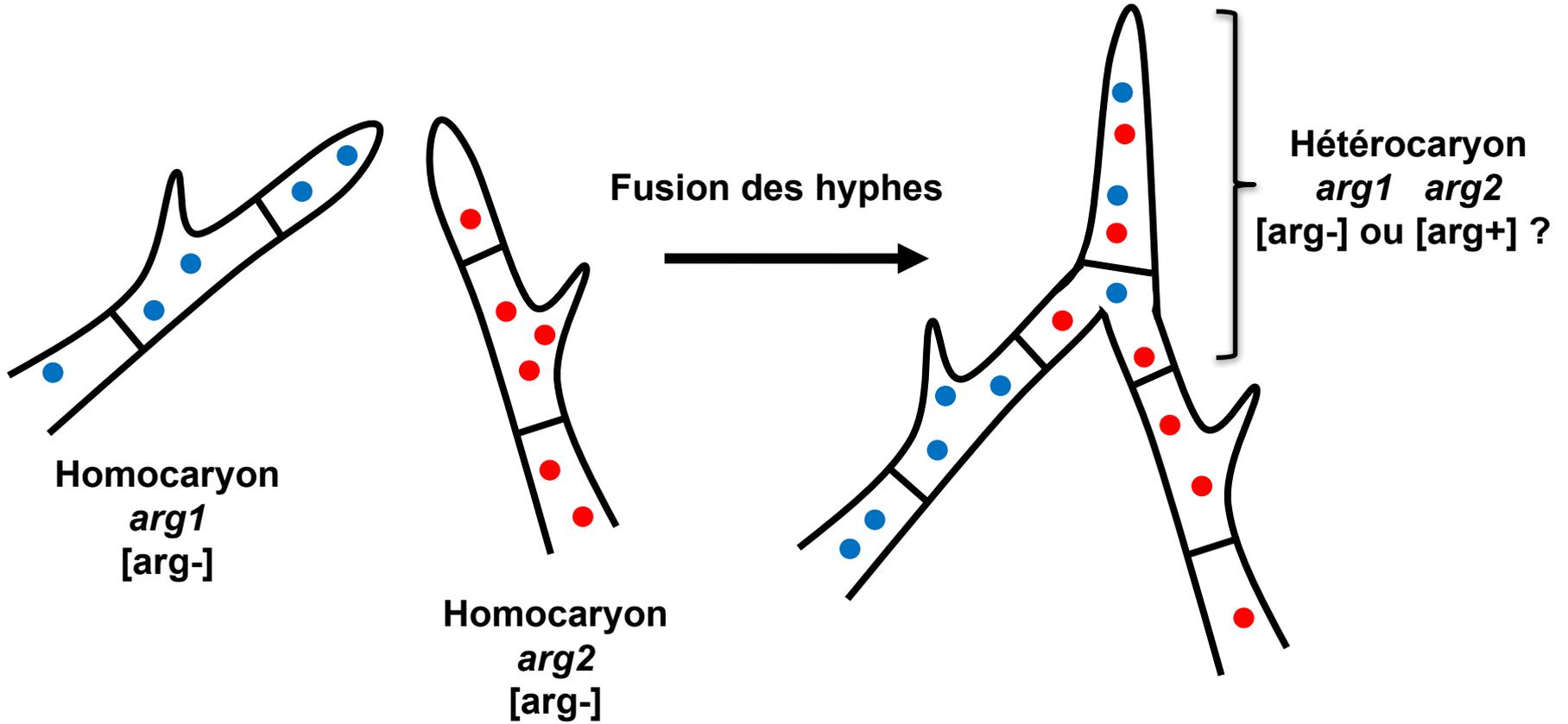
- **2 sites mutationnels dans un même gène**
- **2 sites mutationnels dans deux gènes différents**
- **1 même site mutationnel (délétion) dans deux ou trois gènes différents**

# Cycle de vie *Neurospora crassa*



Test de complémentation possible ?

# Formation d'hétérocaryons



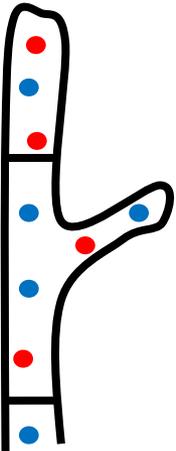
*arg1+* > *arg1*

*arg2+* > *arg2*

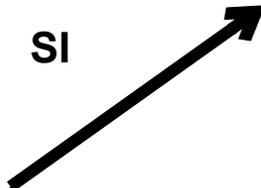
Hétérocaryon  
*arg1 arg2*



MC



SI



MM

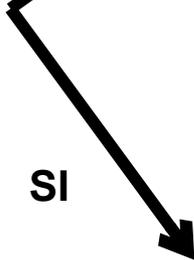
[arg-]

ALORS



mutants  
*arg-1* & *arg-2*  
affectés dans le  
MEME gène

SI



MM

[arg+]

ALORS



mutants  
*arg-1* & *arg-2*  
affectés dans DEUX  
gènes DIFFERENTS

Si test de complémentation impossible car pas de formation  
d'hétérocaryons ?



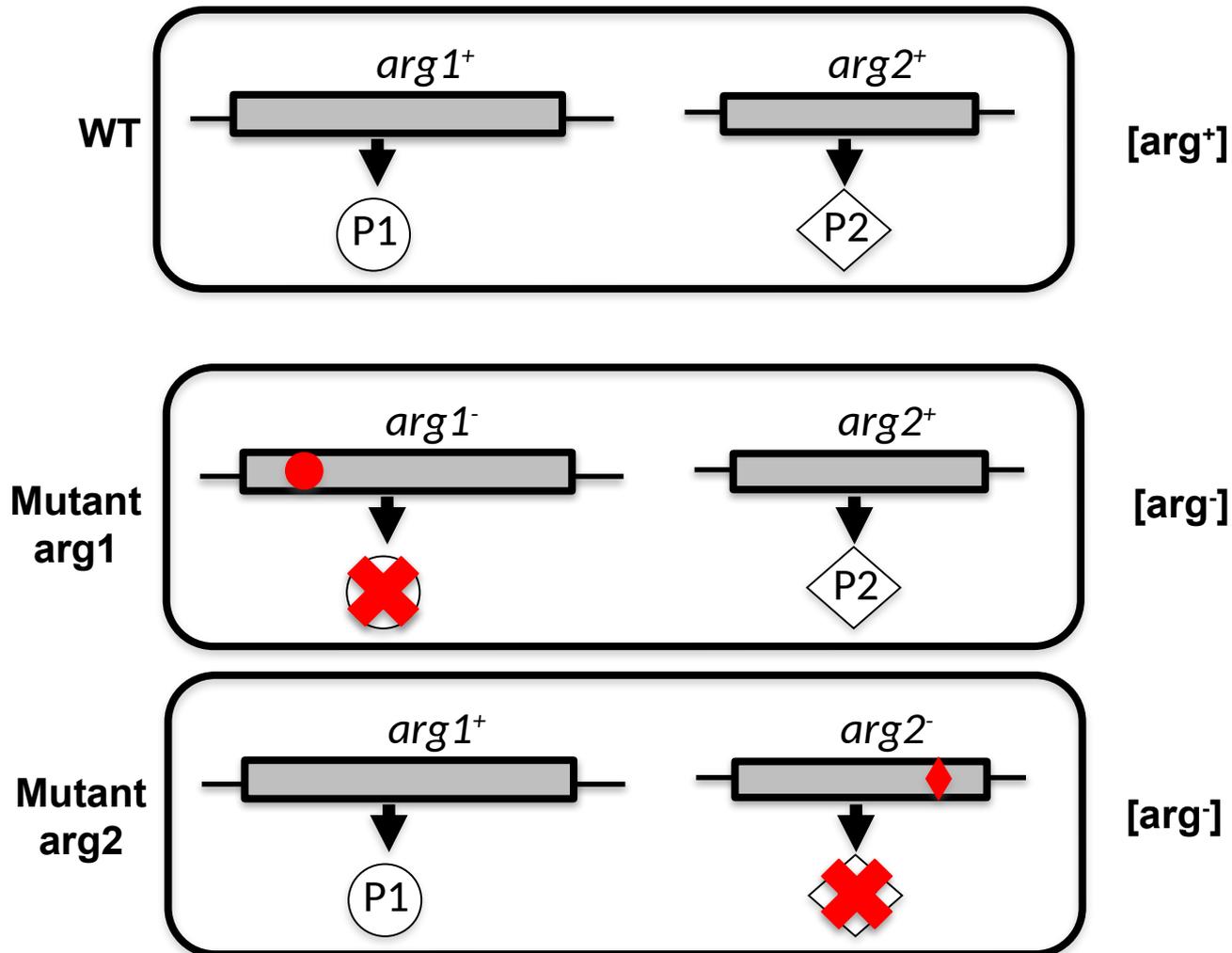
Test de recombinaison :

Hypothèse 1: Mutants *arg1* et *arg2*, simples mutants, affectés dans  
**deux gènes** différents

- **1 gène** *arg1*, 2 allèles -> allèle sauvage *arg1+* [*arg*<sup>+</sup>]  
-> allèle mutant *arg1-* [*arg*<sup>-</sup>] (1 site muté)
- **1 gène** *arg2*, 2 allèles -> allèle sauvage *arg2+* [*arg*<sup>+</sup>]  
-> allèle mutant *arg2-* [*arg*<sup>-</sup>] (1 site muté)

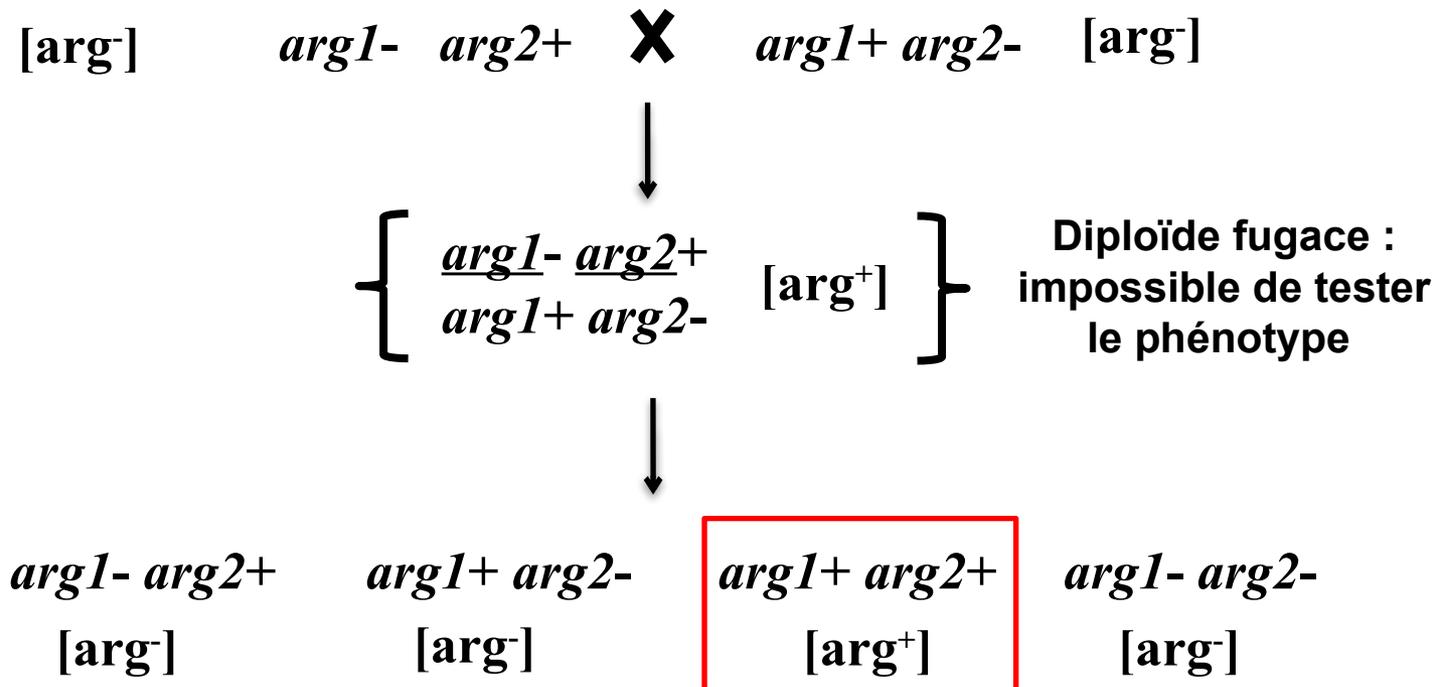
[*arg*<sup>-</sup>]      *arg1-* *arg2+*    **X**    *arg1+* *arg2-*    [*arg*<sup>-</sup>]

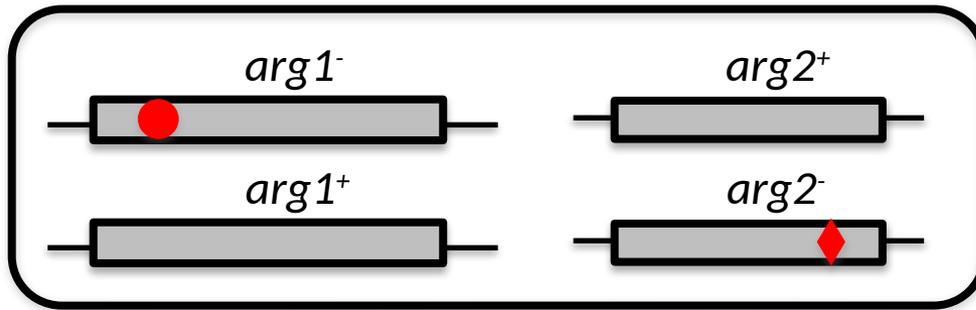
Hypothèse 1: Mutants *arg1* et *arg2*, simples mutants,  
affectés dans **deux gènes** différents



# Test de recombinaison

Mutants *arg1* et *arg2* sont affectés dans deux gènes différents

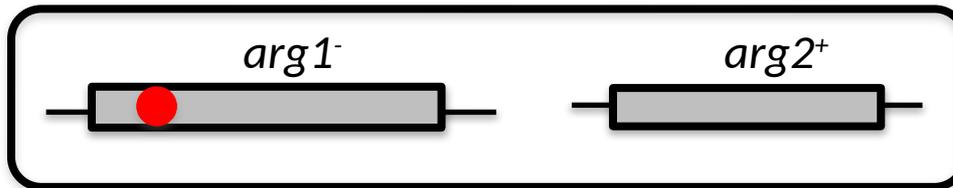




Diploïde fugace :  
impossible de tester  
le phénotype

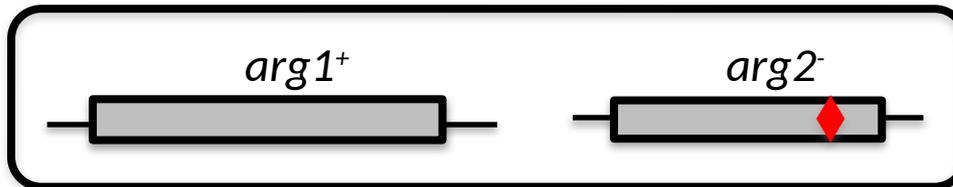
↓ méiose

Mutant  
arg1



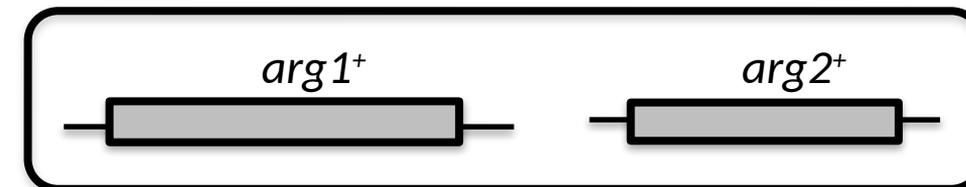
[arg<sup>-</sup>]

Mutant  
arg2



[arg<sup>-</sup>]

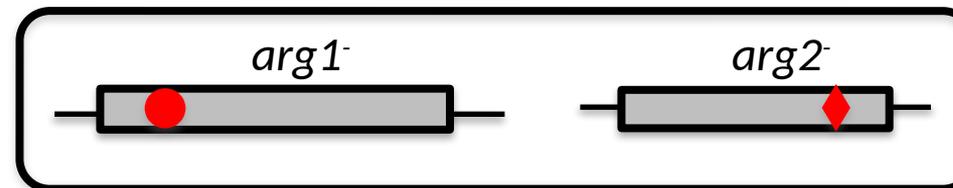
WT



[arg<sup>+</sup>]



Mutant  
Arg1 & arg2



[arg<sup>-</sup>]

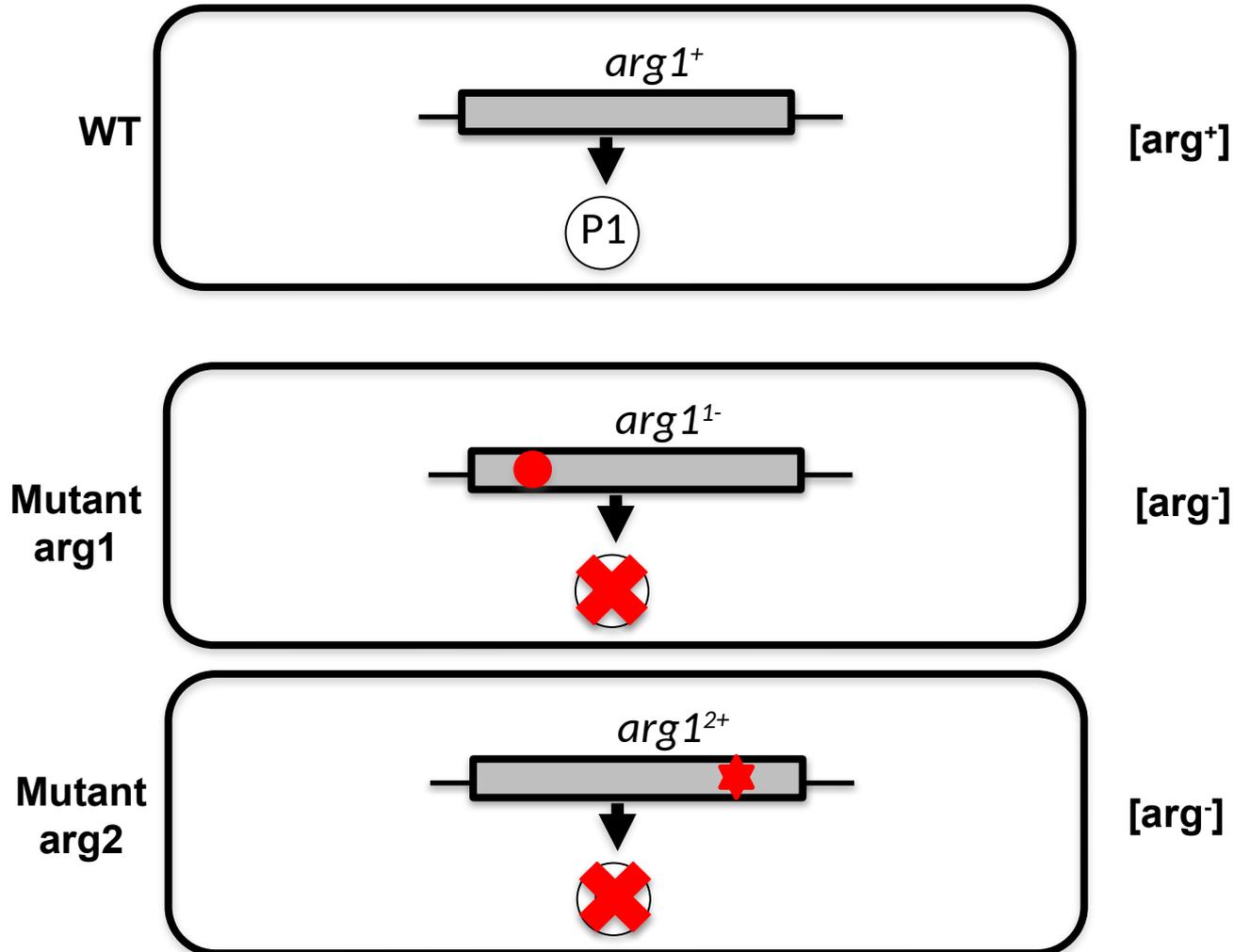
# Test de recombinaison

Hypothèse 2: Mutants *arg1* et *arg2*, simples mutants, affectés dans **le même gène**

- **1 gène** *arg1*, 3 allèles -> allèle sauvage *arg1+* [*arg*<sup>+</sup>]  
-> allèle mutant *arg1*<sup>1-</sup> [*arg*<sup>-</sup>] (1 site muté)  
-> allèle mutant *arg1*<sup>2-</sup> [*arg*<sup>-</sup>] (1 site muté)

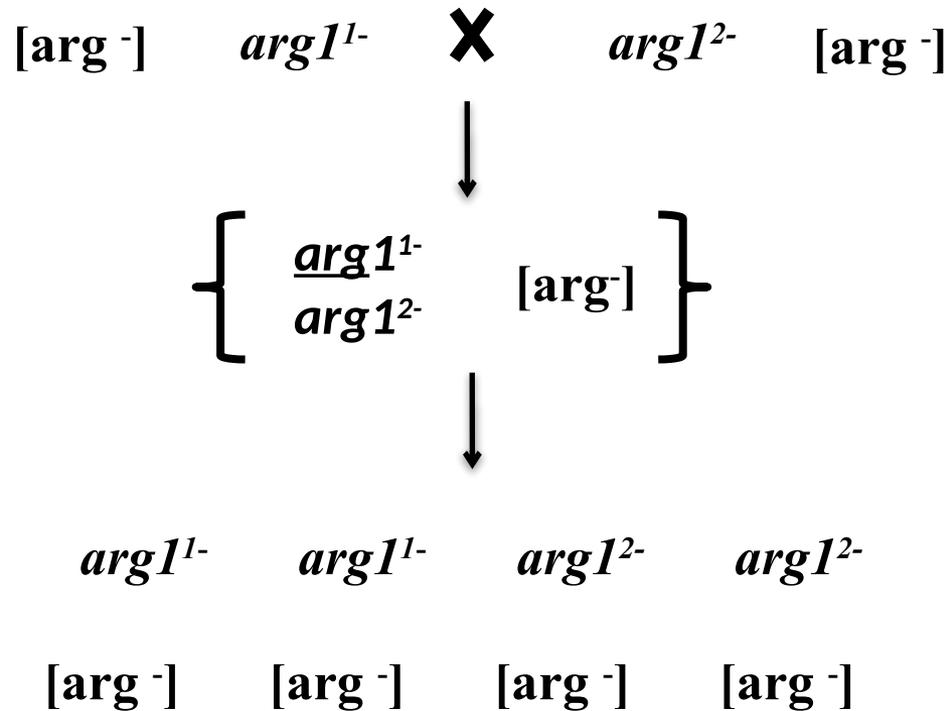
[*arg*<sup>-</sup>]    *arg1*<sup>1-</sup>    **X**    *arg1*<sup>2-</sup>    [*arg*<sup>-</sup>]

## Hypothèse 2: Mutants *arg1* et *arg2*, simples mutants, affectés dans **le même gène**

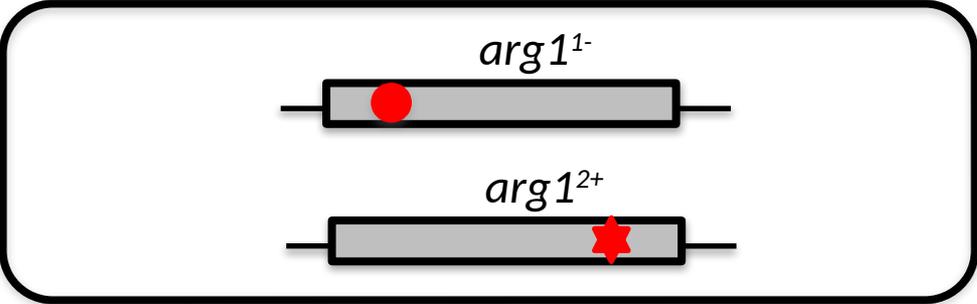


# Test de recombinaison

*arg1*<sup>1-</sup> et *arg1*<sup>2-</sup> deux allèles mutants du même gène *arg1*



Mutant  
arg1



Diploïde fugace :  
impossible de tester  
le phénotype

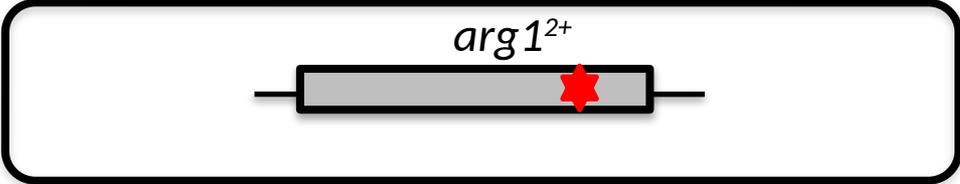
↓ méiose

Mutant  
arg1



[arg<sup>-</sup>]

Mutant  
arg2

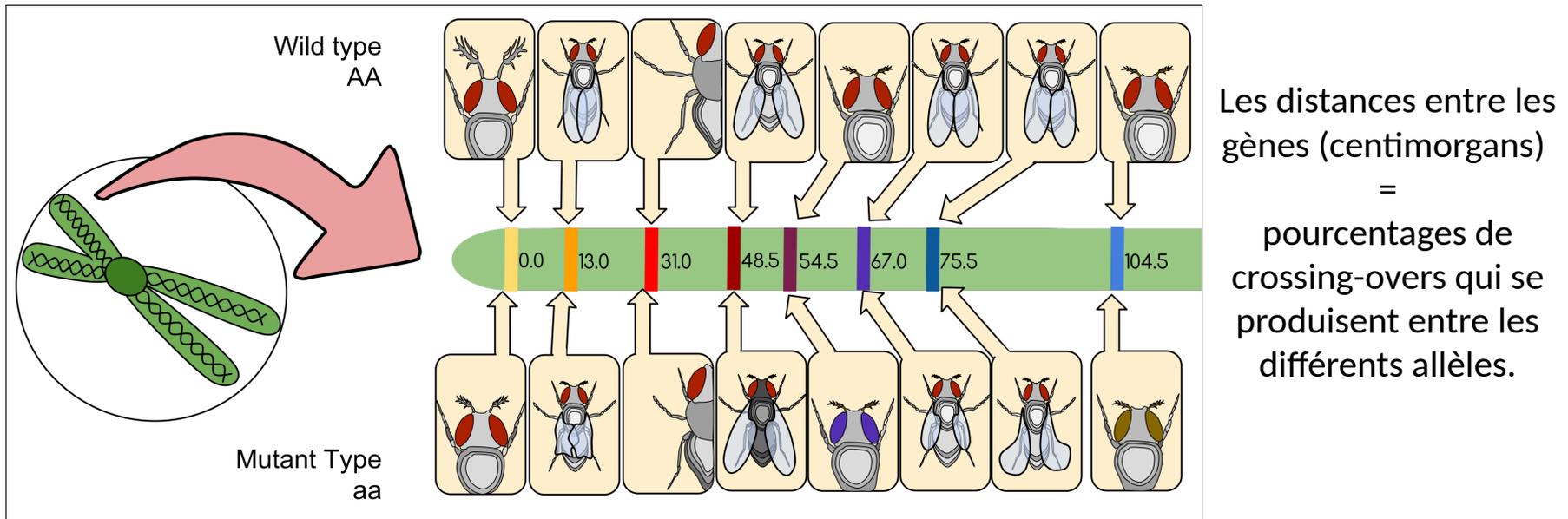


[arg<sup>-</sup>]

# Liaison génétique et test trois points

# Pourquoi caractériser la liaison génétique ?

- les organismes ont beaucoup plus de gènes que de chromosomes (*Drosophila melanogaster* : 13 000 gènes pour 4 chromosomes)
- Un grand nombre de gènes sont alignés sur chaque chromosome et certains sont très proches les uns des autres.



**=> Cela affecte-t-il la façon dont les gènes sont hérités ?  
Dans certains cas, oui co-ségrégation : liaison génétique !**

# Indépendance génétique

S1:  $a^1b^1$  [arg<sup>-</sup>, B] x SSR  $a^+b^+$  [arg<sup>+</sup>, N]

Fusion des spores

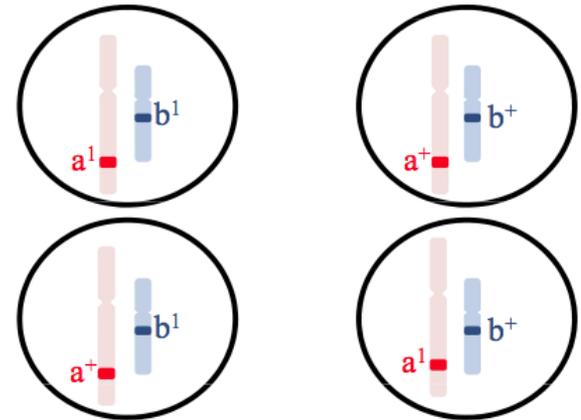
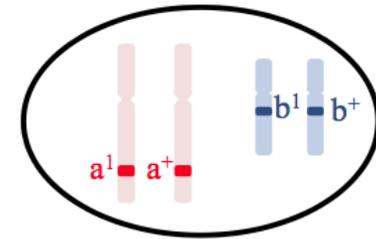
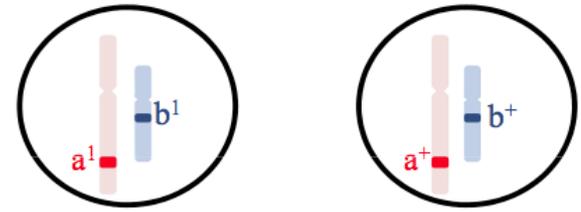
diploïdes :  $\frac{a^+}{a^1} \frac{b^+}{b^1}$

Méiose

$a^+b^+$  [arg<sup>+</sup>, N] : 25%     $a^+b^1$  [arg<sup>+</sup>, B] : 25%  
 $a^1b^1$  [arg<sup>-</sup>, B] : 25%     $a^1b^+$  [arg<sup>-</sup>, N] : 25%

Association parentale  
50%

Association recombinée  
50%



# Indépendance génétique

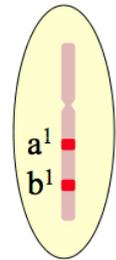
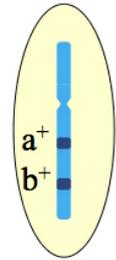
**Attention !**

**si indépendance génétique alors associations  
« recombinées » ne nécessitent pas forcément  
d'évènements de recombinaison (crossing-over)  
Il peut s'agir seulement du résultat de la distribution  
aléatoire des chromosomes**

**Associations recombinées = associations non-parentales**

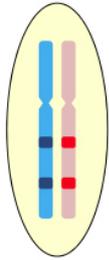
# Liaison génétique

SSR

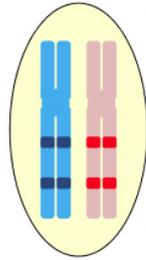


S1

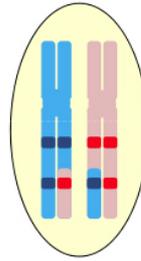
Fusion



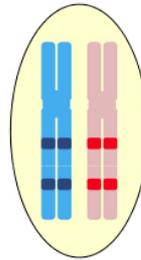
Réplication



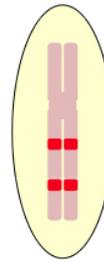
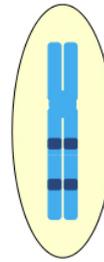
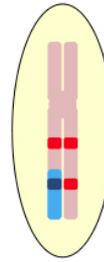
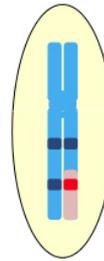
1 co



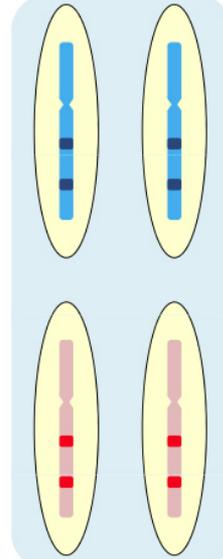
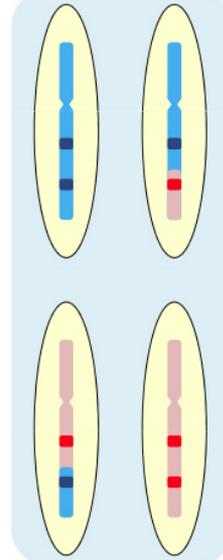
0 co



1<sup>ère</sup> division de méiose



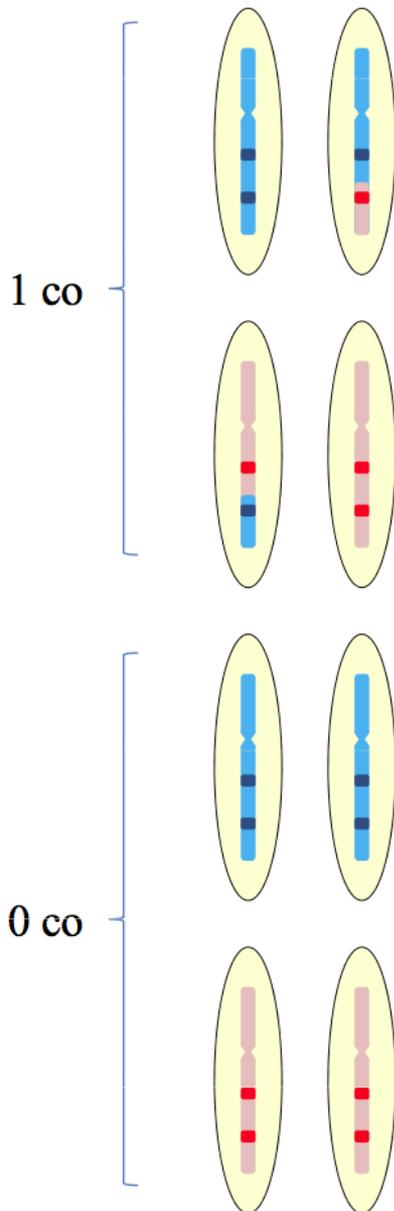
2<sup>ème</sup> division de méiose



$a^+b^+$  [arg<sup>+</sup>, N]  
 $a^+b^1$  [arg<sup>+</sup>, B]  
 $a^1b^+$  [arg<sup>-</sup>, N]  
 $a^1b^1$  [arg<sup>-</sup>, B]

$a^+b^+$  [arg<sup>+</sup>, N]  
 $a^+b^+$  [arg<sup>+</sup>, N]  
 $a^1b^1$  [arg<sup>-</sup>, B]  
 $a^1b^1$  [arg<sup>-</sup>, B]

# Liaison génétique



P1 : a<sup>+</sup>b<sup>+</sup> [arg<sup>+</sup>, N]  
 P2 : a<sup>1</sup>b<sup>1</sup> [arg<sup>-</sup>, B]  
 R1 : a<sup>+</sup>b<sup>1</sup> [arg<sup>+</sup>, B]  
 R2 : a<sup>1</sup>b<sup>+</sup> [arg<sup>-</sup>, N]

association allélique parentale  
 association allélique parentale  
 association allélique recombinée  
 association allélique recombinée

$$n_{P1} = n_{P2}$$

$$n_{R1} = n_{R2}$$

$$n_{P1} = n_{P2} \gg \gg n_{R1} = n_{R2}$$

P1 : a<sup>+</sup>b<sup>+</sup> [arg<sup>+</sup>, N]  
 P1 : a<sup>+</sup>b<sup>+</sup> [arg<sup>+</sup>, N]  
 P2 : a<sup>1</sup>b<sup>1</sup> [arg<sup>-</sup>, B]  
 P2 : a<sup>1</sup>b<sup>1</sup> [arg<sup>-</sup>, B]

association allélique parentale  
 association allélique parentale  
 association allélique parentale  
 association allélique parentale

**Freq<sub>rec a-b</sub> ≤ 0,5**

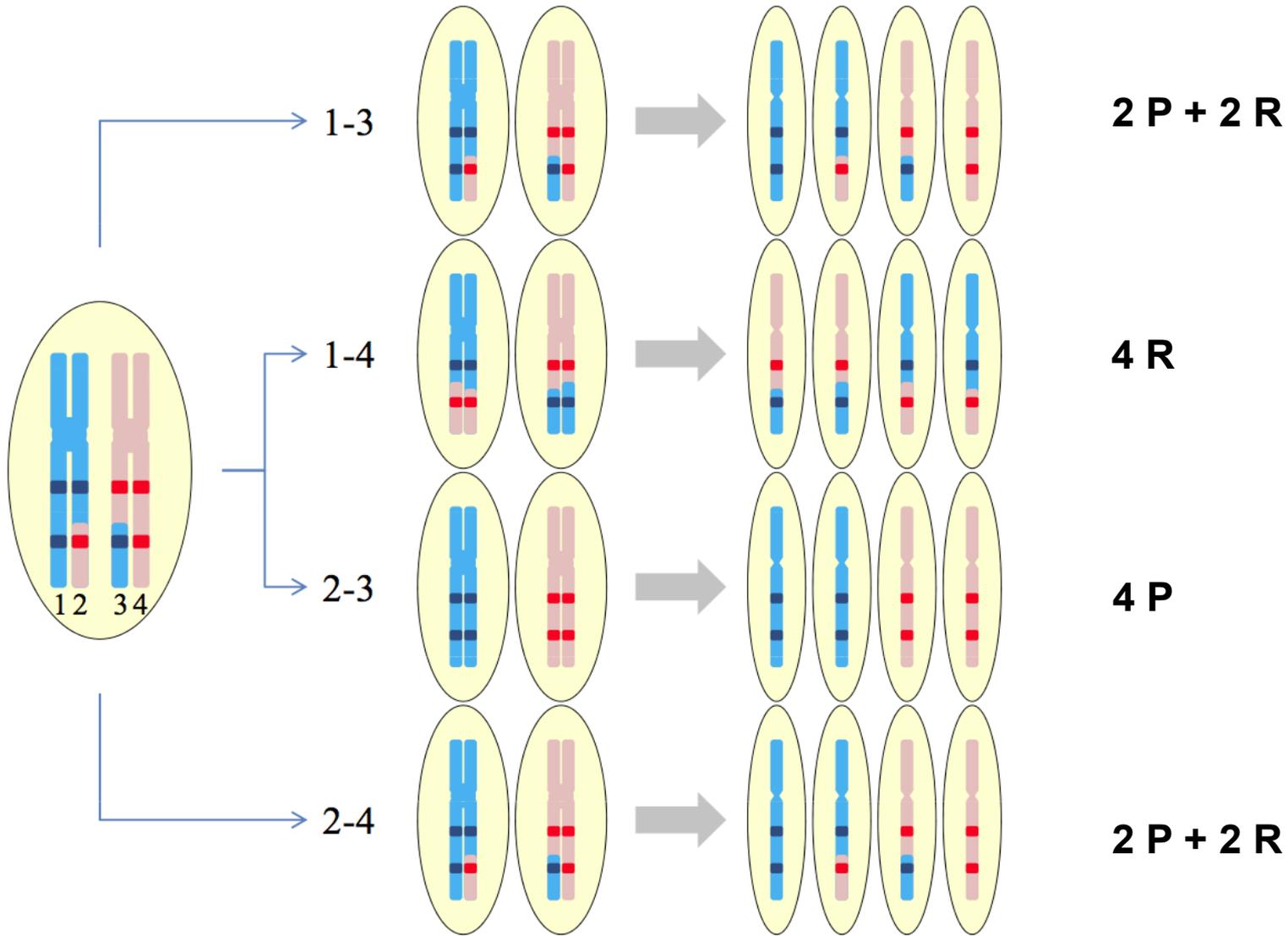
# Liaison génétique

**Attention !**

**si liaison génétique alors associations « recombinaées »  
nécessitent au moins un évènements de recombinaison  
(crossing-over)**

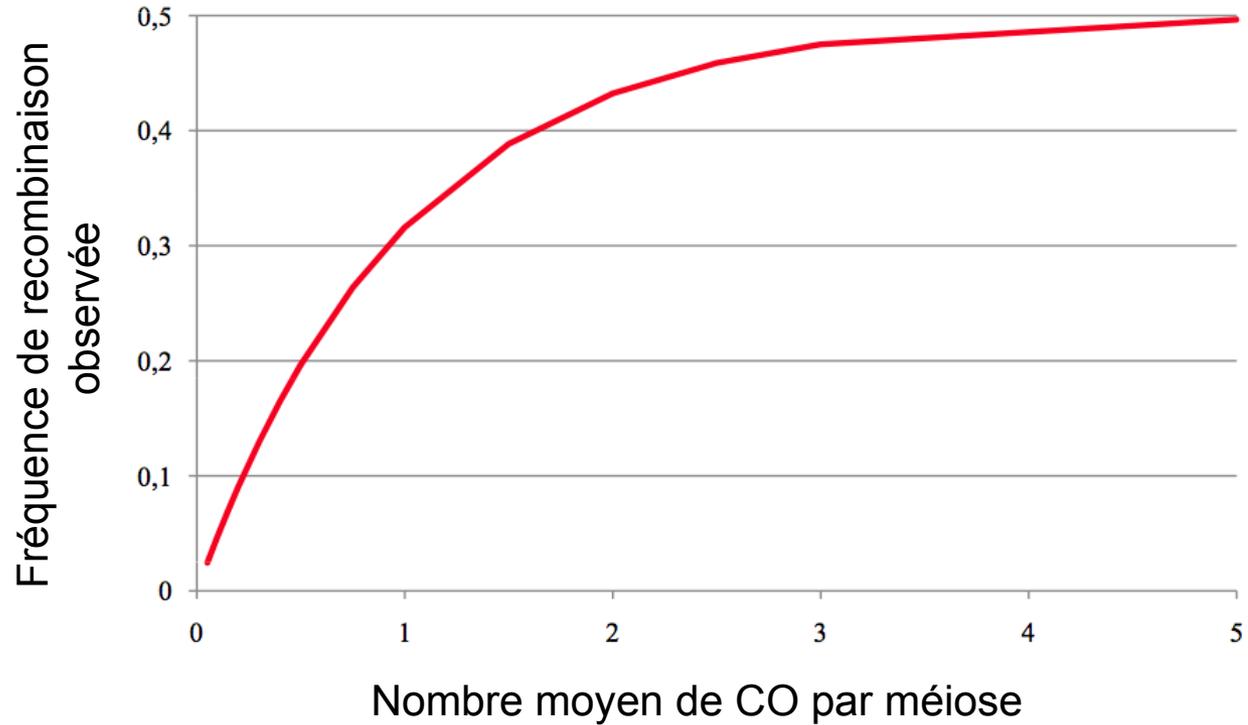
**Plus la distance génétique est petite, moins le nombre de  
CO est grand**

# Liaison physique n'implique pas liaison génétique



$$8P + 8R \rightarrow \text{Freq}_{\text{rec a-b}} = 0,5$$

# Liaison génétique



Quand le nombre moyen de CO  $\rightarrow + \infty$   $\text{Freq}_{\text{rec}} \rightarrow 0,5$

# Liaison génétique

Cas N°2 :  $F_{\text{rec a-b}} = 0,5$

-> sites a et b sont génétiquement indépendants

-> sites a et b peuvent se trouver sur le même chromosome ou sur deux chromosomes différents



Pas de calcul de distance

Cas N°1 :  $F_{\text{rec a-b}} < 0,5$

-> sites a et b sont génétiquement liés

-> sites a et b sont sur le même chromosome



**Estimation de la distance génétique a-b**

Estimation distance a-b  $D_{a-b} \approx \frac{R1 + R2}{P1 + P2 + R1 + R2} \times 100$  centiMorgan (cM)

1 cM  $\approx$  1% de gamètes représentant une association allélique recombinée

	Levure	Nématode	Drosophile	Arabette	Homme
Taille physique (Mb)	13	100	180	125	3 000
Taille moyenne d'un cM (kb)	3	500	300	220	800

# Liaison génétique

❖  $f(0 \text{ CO}) > f(1 \text{ CO}) > f(2 \text{ CO})$



Plus les sites  $a$  et  $b$  sont éloignés, plus  $D_{a-b}$  est grande



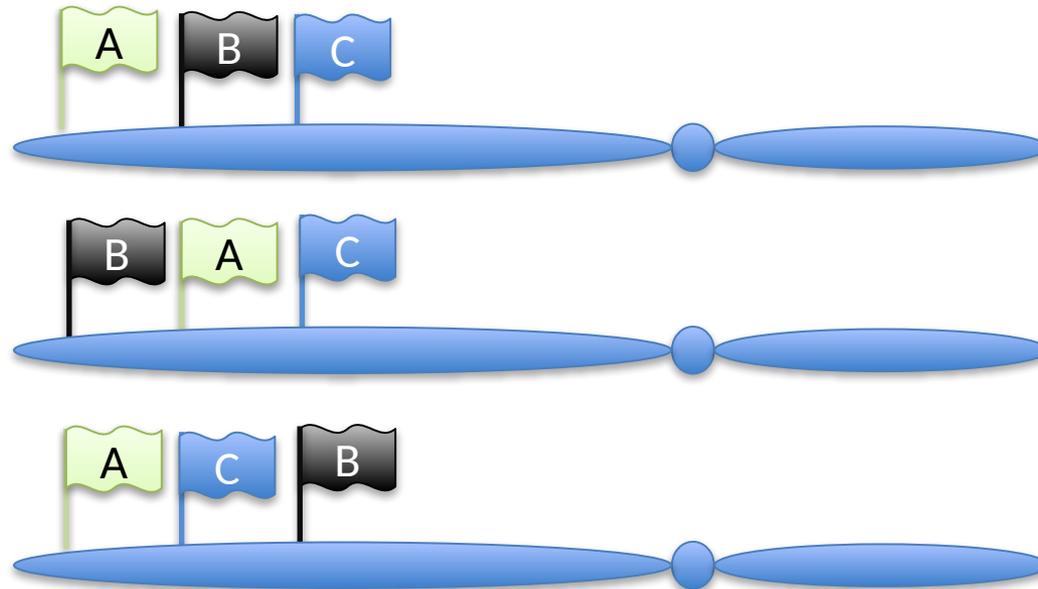
Plus les sites  $a$  et  $b$  sont proches, plus  $D_{a-b}$  est faible

❖ **Estimation de la distance en fonction de la fréquence de recombinaison**

- ✓ Si distance entre sites est réduite, multiples COs sont très rares ( $N \geq 2$ )
- $F(r) \approx$  distance génétique
  
- ✓ Lorsque distance entre sites s'accroît, multiples COs ( $N \geq 2$ ) deviennent fréquents: individus de phénotypes parentaux peuvent résulter de multiples COs
- $f(r) \neq$  distance génétique (sous-estimée)

# Ordonner des marqueurs liés : test trois points

- Tests classiques : marqueurs deux à deux, trois croisements
- Test trois points : un seul croisement pour déterminer la localisation des marqueurs sur le chromosome et la distance génétique qui les séparent



# Ordonner des marqueurs liés (chromosome 2): test trois points

Caractère aile

$[vg^+]$  et  $[vg]$

$vg^+ > vg^1$



Caractère couleur du corps :

$[b^+]$  et  $[b]$

$b^+ > b^1$



Caractère couleur de l'œil

$[cn^+]$  et  $[cn]$

$cn^+ > cn^1$



fem  $[b, cn^+, vg]$  X mâle  $[b^+, cn, vg^+]$

F1 :  $[+]$

fem [b, cn<sup>+</sup>, vg] X mâle [b<sup>+</sup>, cn, vg<sup>+</sup>]

F1 : [+]

Fem F1 [+]  
X mâle [b, cn, vg] (test cross)

F2	[b <sup>+</sup> cn vg <sup>+</sup> ]	: 125	<b>Si indépendance génétique</b>  <b>⇒ toutes les catégories phénotypiques sont équiprobables</b>  <b>Ségrégation au hasard</b>
	[b cn <sup>+</sup> vg]	: 127	
	[b cn vg <sup>+</sup> ]	: 120	
	[b <sup>+</sup> cn <sup>+</sup> vg]	: 125	
	[b cn <sup>+</sup> vg <sup>+</sup> ]	: 124	
	[b <sup>+</sup> cn vg]	: 131	
	[b cn vg]	: 123	
	[b <sup>+</sup> cn <sup>+</sup> vg <sup>+</sup> ]	: 125	

fem [b, cn<sup>+</sup>, vg] X mâle [b<sup>+</sup>, cn, vg<sup>+</sup>]

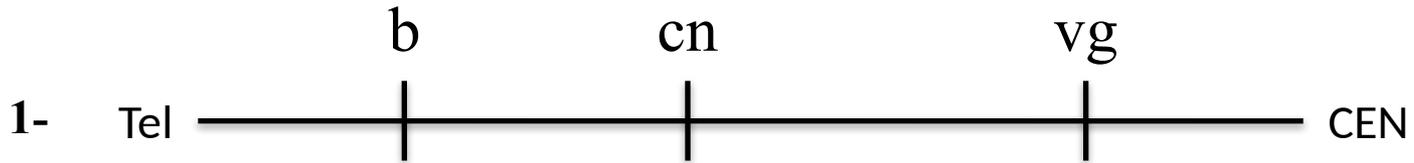
F1 : [+]

Fem F1 [+] X mâle [b, cn, vg] (test cross)

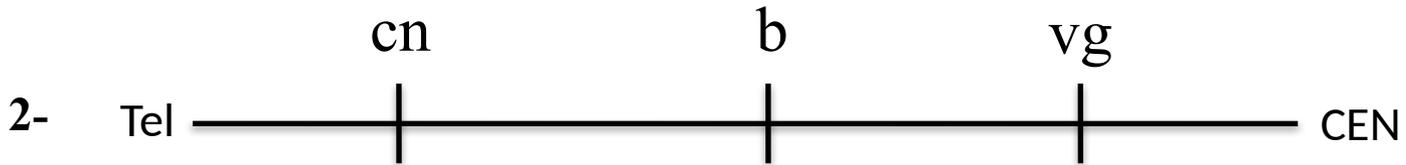
	[b <sup>+</sup>	cn	vg <sup>+</sup>	: 382	
	[b	cn <sup>+</sup>	vg]	: 379	
	[b	cn	vg <sup>+</sup>	: 48	
F2	[b <sup>+</sup>	cn <sup>+</sup>	vg]	: 44	<b>toutes les catégories phénotypiques NE sont PAS équiprobables</b>
	[b	cn <sup>+</sup>	vg <sup>+</sup>	: 67	
	[b <sup>+</sup>	cn	vg]	: 69	
	[b	cn	vg]	: 5	<b>=&gt; LIAISON GENETIQUE</b>
	[b <sup>+</sup>	cn <sup>+</sup>	vg <sup>+</sup>	: 6	

**Ordre des marqueurs, distances génétiques ?**

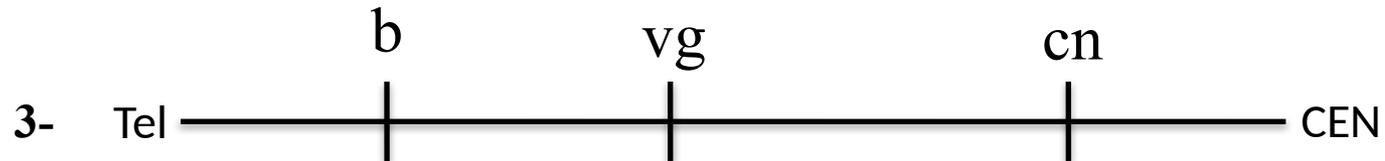
## Ordre des marqueurs, distances génétiques ?



OU



OU



Fem F1 [+]

X

mâle [b, cn, vg]

	b <sup>+</sup>	b <sup>1</sup>
b <sup>1</sup>	b <sup>+</sup> /b <sup>1</sup>	b <sup>1</sup> /b <sup>1</sup>

499 [b]

501 [b<sup>+</sup>]

1 seul gène pour  
ce caractère

[b<sup>+</sup> cn vg<sup>+</sup>] : 382

[b cn<sup>+</sup> vg] : 379

[b cn vg<sup>+</sup>] : 48

[b<sup>+</sup> cn<sup>+</sup> vg] : 44

[b cn<sup>+</sup> vg<sup>+</sup>] : 67

[b<sup>+</sup> cn vg] : 69

[b cn vg] : 5

[b<sup>+</sup> cn<sup>+</sup> vg<sup>+</sup>] : 6

Fem F1 [+]

X

mâle [b, cn, vg]

b <sup>+</sup>	cn <sup>1</sup>	vg <sup>+</sup>
<hr/>		
b <sup>1</sup>	cn <sup>+</sup>	vg <sup>1</sup>

b <sup>1</sup>	cn <sup>1</sup>	vg <sup>1</sup>
<hr/>		
b <sup>1</sup>	cn <sup>1</sup>	vg <sup>1</sup>

		b <sup>1</sup> , cn <sup>1</sup>	
<b>P1</b>	b <sup>+</sup> , cn <sup>1</sup>	[b <sup>+</sup> , cn]	382 + 69
<b>P2</b>	b <sup>1</sup> , cn <sup>+</sup>	[b, cn <sup>+</sup> ]	379 + 67
<b>R1</b>	b <sup>+</sup> , cn <sup>+</sup>	[b <sup>+</sup> , cn <sup>+</sup> ]	44 + 6
<b>R2</b>	b <sup>1</sup> , cn <sup>1</sup>	[b, cn]	48 + 5

[b <sup>+</sup>	cn	vg <sup>+</sup> ]	: 382
[b	cn <sup>+</sup>	vg]	: 379
[b	cn	vg <sup>+</sup> ]	: 48
[b <sup>+</sup>	cn <sup>+</sup>	vg]	: 44
[b	cn <sup>+</sup>	vg <sup>+</sup> ]	: 67
[b <sup>+</sup>	cn	vg]	: 69
[b	cn	vg]	: 5
[b <sup>+</sup>	cn <sup>+</sup>	vg <sup>+</sup> ]	: 6

$$D_{b-cn} = ((44+6+48+5)/1000) * 100 = 10,3 \text{ uR}$$

Fem F1 [+]

X

mâle [b, cn, vg]

b <sup>+</sup>	cn <sup>1</sup>	vg <sup>+</sup>
<hr/>		
b <sup>1</sup>	cn <sup>+</sup>	vg <sup>1</sup>

b <sup>1</sup>	cn <sup>1</sup>	vg <sup>1</sup>
<hr/>		
b <sup>1</sup>	cn <sup>1</sup>	vg <sup>1</sup>

		cn <sup>1</sup> , vg <sup>1</sup>	
<b>P1</b>	cn <sup>+</sup> , vg <sup>1</sup>	[cn <sup>+</sup> , vg]	379 + 44
<b>P2</b>	cn <sup>1</sup> , vg <sup>+</sup>	[cn, vg <sup>+</sup> ]	382 + 48
<b>R1</b>	cn <sup>+</sup> , vg <sup>+</sup>	[cn <sup>+</sup> , vg <sup>+</sup> ]	67 + 6
<b>R2</b>	cn <sup>1</sup> , vg <sup>1</sup>	[cn, vg]	69 + 5

[b <sup>+</sup>	cn	vg <sup>+</sup> ]	: 382
[b	cn <sup>+</sup>	vg]	: 379
[b	cn	vg <sup>+</sup> ]	: 48
[b <sup>+</sup>	cn <sup>+</sup>	vg]	: 44
[b	cn <sup>+</sup>	vg <sup>+</sup> ]	: 67
[b <sup>+</sup>	cn	vg]	: 69
[b	cn	vg]	: 5
[b <sup>+</sup>	cn <sup>+</sup>	vg <sup>+</sup> ]	: 6

$$D_{cn-vg} = ((67+6+69+5)/1000) * 100 = 14,7 \text{ uR}$$

Fem F1 [+]

X

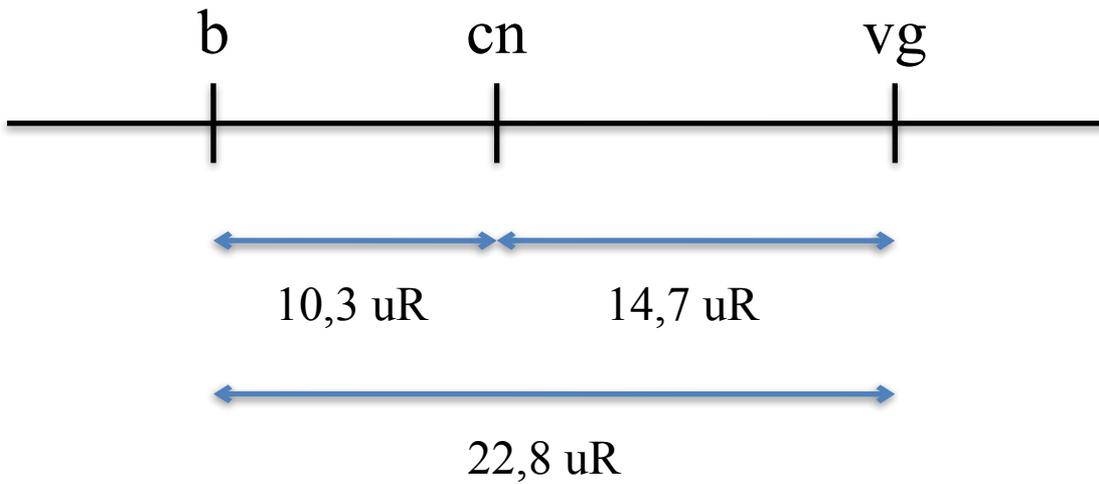
mâle [b, cn, vg]

b <sup>+</sup>	cn <sup>1</sup>	vg <sup>+</sup>
<hr/>		
b <sup>1</sup>	cn <sup>+</sup>	vg <sup>1</sup>

b <sup>1</sup>	cn <sup>1</sup>	vg <sup>1</sup>
<hr/>		
b <sup>1</sup>	cn <sup>1</sup>	vg <sup>1</sup>

		b <sup>1</sup> , vg <sup>1</sup>		[b <sup>+</sup> cn vg <sup>+</sup> ]	: 382
				[b cn <sup>+</sup> vg]	: 379
<b>R1</b>	b <sup>+</sup> , vg <sup>1</sup>	[b <sup>+</sup> , vg]	44 + 69	[b cn vg <sup>+</sup> ]	: 48
<b>R2</b>	b <sup>1</sup> , vg <sup>+</sup>	[b, vg <sup>+</sup> ]	48 + 67	[b <sup>+</sup> cn <sup>+</sup> vg]	: 44
<b>P1</b>	b <sup>+</sup> , vg <sup>+</sup>	[b <sup>+</sup> , vg <sup>+</sup> ]	382 + 6	[b cn <sup>+</sup> vg <sup>+</sup> ]	: 67
<b>P2</b>	b <sup>1</sup> , vg <sup>1</sup>	[b, vg]	379 + 5	[b <sup>+</sup> cn vg]	: 69
				[b cn vg]	: 5
				[b <sup>+</sup> cn <sup>+</sup> vg <sup>+</sup> ]	: 6

$$D_{b-vg} = ((44+69+48+67)/1000) * 100 = 22,8 \text{ uR}$$



$$10,3 + 14,7 = 25 \text{ uR}$$

**Les distances génétiques ne sont pas additives !**

Fem F1

X

mâle [b, cn, vg]

<b>P1</b>	b <sup>+</sup>	cn <sup>1</sup>	vg <sup>+</sup>
<b>P2</b>	b <sup>1</sup>	cn <sup>+</sup>	vg <sup>1</sup>

b <sup>1</sup>	cn <sup>1</sup>	vg <sup>1</sup>
b <sup>1</sup>	cn <sup>1</sup>	vg <sup>1</sup>

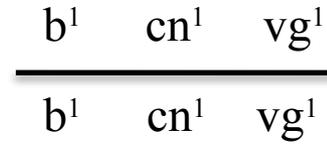
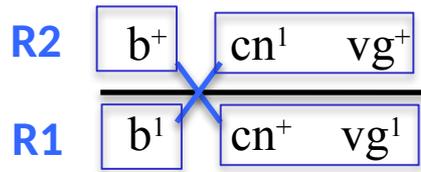
[b <sup>+</sup>	cn	vg <sup>+</sup>	: 382	<b>P1</b>	} 0 CO
[b	cn <sup>+</sup>	vg]	: 379	<b>P2</b>	
[b	cn	vg <sup>+</sup>	: 48	<b>R</b>	} 1 CO
[b <sup>+</sup>	cn <sup>+</sup>	vg]	: 44	<b>R</b>	
[b	cn <sup>+</sup>	vg <sup>+</sup>	: 67	<b>R</b>	
[b <sup>+</sup>	cn	vg]	: 69	<b>R</b>	
[b	cn	vg]	: 5	<b>R</b>	} 2 CO
[b <sup>+</sup>	cn <sup>+</sup>	vg <sup>+</sup>	: 6	<b>R</b>	

$$D_{b-vg} = (((44+69+48+67) + 2*(5+6))/1000) * 100 = 25 \text{ uR}$$

Fem F1

X

mâle [b, cn, vg]



[b+    cn    vg+]	: 382	P1	} 0 CO
[b    cn+    vg]	: 379	P2	
[b    cn    vg+]	: 48	R1	} 1 CO
[b+    cn+    vg]	: 44	R2	
[b    cn+    vg+]	: 67	R	
[b+    cn    vg]	: 69	R	
[b    cn    vg]	: 5	R	} 2 CO
[b+    cn+    vg+]	: 6	R	

$$D_{b-vg} = (((44+69+48+67) + 2*(5+6))/1000) * 100 = 25 \text{ uR}$$

Fem F1

X

mâle [b, cn, vg]

R4	b <sup>+</sup>	cn <sup>1</sup>	vg <sup>+</sup>
R3	b <sup>1</sup>	cn <sup>+</sup>	vg <sup>1</sup>

b <sup>1</sup>	cn <sup>1</sup>	vg <sup>1</sup>
b <sup>1</sup>	cn <sup>1</sup>	vg <sup>1</sup>

[b <sup>+</sup>	cn	vg <sup>+</sup>	: 382	P1	} 0 CO
[b	cn <sup>+</sup>	vg]	: 379	P2	
[b	cn	vg <sup>+</sup>	: 48	R1	} 1 CO
[b <sup>+</sup>	cn <sup>+</sup>	vg]	: 44	R2	
[b	cn <sup>+</sup>	vg <sup>+</sup>	: 67	R3	
[b <sup>+</sup>	cn	vg]	: 69	R4	
[b	cn	vg]	: 5	R	} 2 CO
[b <sup>+</sup>	cn <sup>+</sup>	vg <sup>+</sup>	: 6	R	

$$D_{b-vg} = (((44+69+48+67) + 2*(5+6))/1000) * 100 = 25 \text{ uR}$$

Fem F1

X

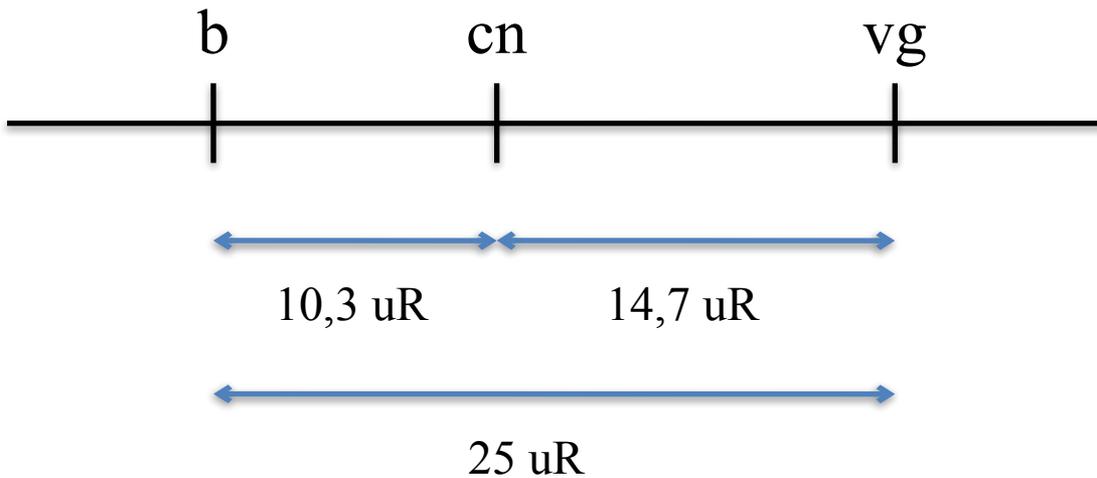
mâle [b, cn, vg]

<b>R5</b>	b <sup>+</sup>	cn <sup>1</sup>	vg <sup>+</sup>
<b>R6</b>	b <sup>1</sup>	cn <sup>+</sup>	vg <sup>1</sup>

b <sup>1</sup>	cn <sup>1</sup>	vg <sup>1</sup>
b <sup>1</sup>	cn <sup>1</sup>	vg <sup>1</sup>

[b <sup>+</sup> cn    vg <sup>+</sup> ]	: 382	<b>P1</b>	} 0 CO
[b    cn <sup>+</sup> vg]	: 379	<b>P2</b>	
[b    cn    vg <sup>+</sup> ]	: 48	<b>R1</b>	} 1 CO
[b <sup>+</sup> cn <sup>+</sup> vg]	: 44	<b>R2</b>	
[b    cn <sup>+</sup> vg <sup>+</sup> ]	: 67	<b>R3</b>	
[b <sup>+</sup> cn    vg]	: 69	<b>R4</b>	
[b    cn    vg]	: 5	<b>R5</b>	} 2 CO
[b <sup>+</sup> cn <sup>+</sup> vg <sup>+</sup> ]	: 6	<b>R6</b>	

$$D_{b-vg} = ((1*(44+69+48+67) + 2*(5+6))/1000) * 100 = 25 \text{ uR}$$



$$10,3 + 14,7 = 25 \text{ uR}$$

**Test trois points : prise en compte des doubles CO**

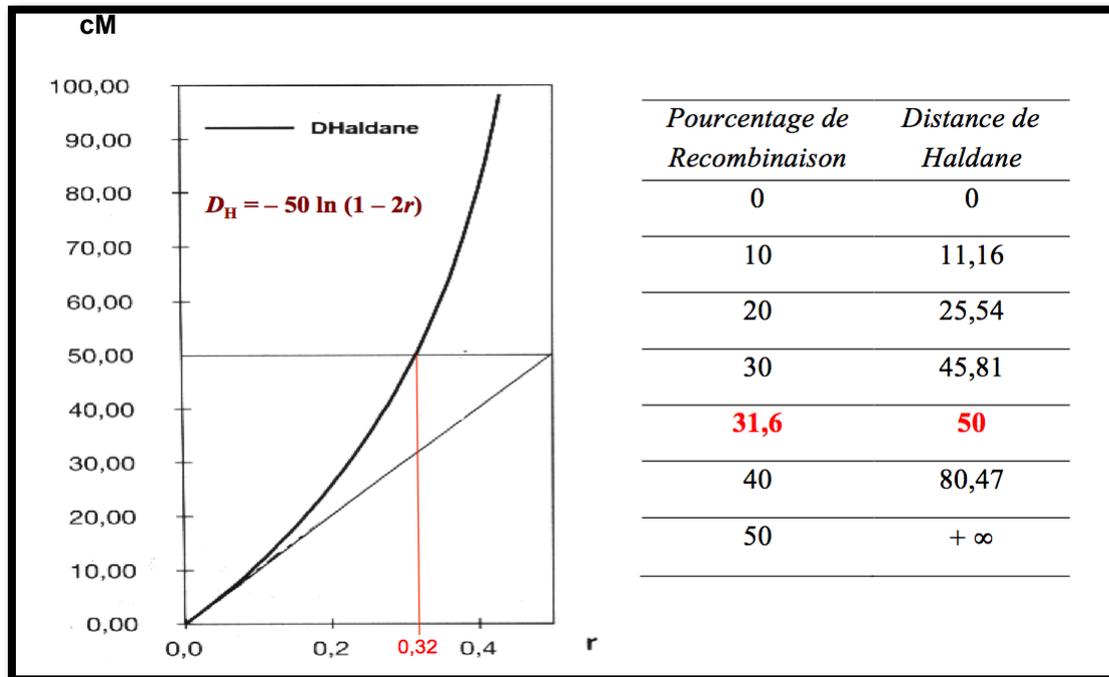
**=> meilleure estimation de la distance génétique**

# Liaison génétique : distance de Haldane (cM)

Les taux de recombinaison ne sont pas additifs:

- les crossing-over multiples: plus la distance entre deux locus augmente, plus la probabilité de multiples COs augmente et si nombre pair de COs entre 2 locus considérés => phénotype parental (sous-estimation distance physique)
- Interférence : restreint la probabilité d'un second CO à proximité d'un premier CO
- ❖ Distance de Haldane : fonction  $f(r)$  prend en compte les CO multiples dans un même intervalle et respecte additivité distances soit

$$d = -1/2 \ln(1-2r)$$



$$F(r)=0,32$$

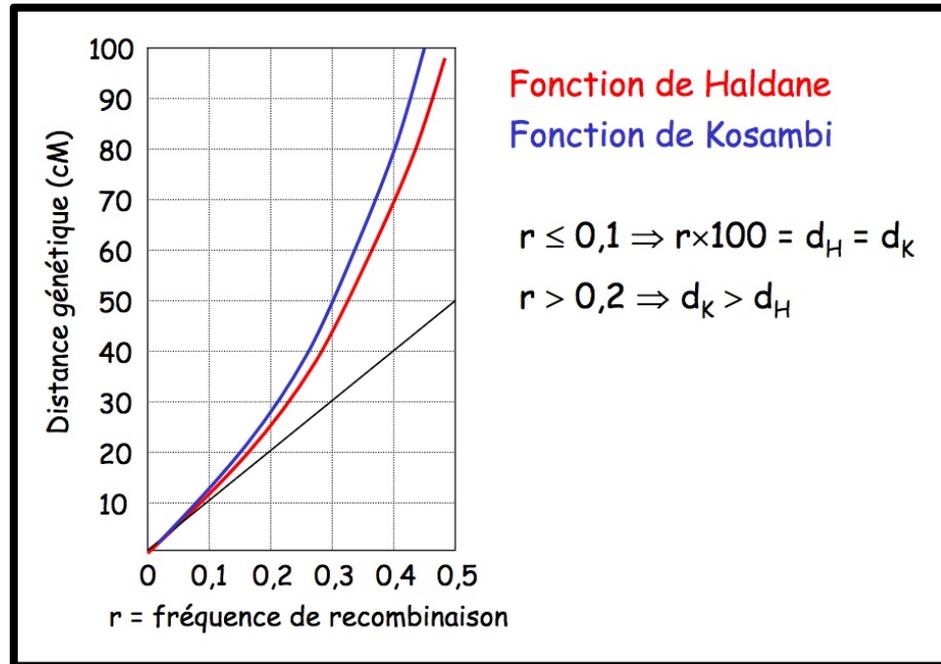


$$d_H=50cM$$

# Liaison génétique : distance de Kosambi (cM)

Les taux de recombinaison ne sont pas additifs:

- les crossing-over multiples: plus la distance entre deux locus augmente, plus la probabilité de multiples COs augmente et si nombre pair de COs entre 2 locus considérés => phénotype parental (sous-estimation distance physique)
- Interférence : restreint la probabilité d'un second CO à proximité d'un premier CO
- ❖ Distance de Kosambi : fonction  $f(r)$  prend en compte les CO multiples dans un même intervalle et l'interférence soit
$$d = -1/4 \ln[(1-2r)/(1+2r)]$$



# Analyse en tétrades

## Analyse en asque $\neq$ analyse en vrac

### ❖ 4 produits de méiose groupés dans un asque

- ✓ Possibilité d'analyser des événements individuels de méiose
- ✓ Phénotypes de létalité immédiatement visibles
- ✓ Distance entre un gène et le centromère du chromosome sur lequel celui-ci se trouve

- Si diploïde à 4 paires de chromosomes  $\Rightarrow 2^4 = 16$  combinaisons possibles
- Si ségrégation observée en vrac  $\Rightarrow 16$  combinaisons **équiprobables** de gamètes
- Si ségrégation en asques : chaque asque propose UNE SEULE des combinaisons possibles

# Analyse de spores en vrac

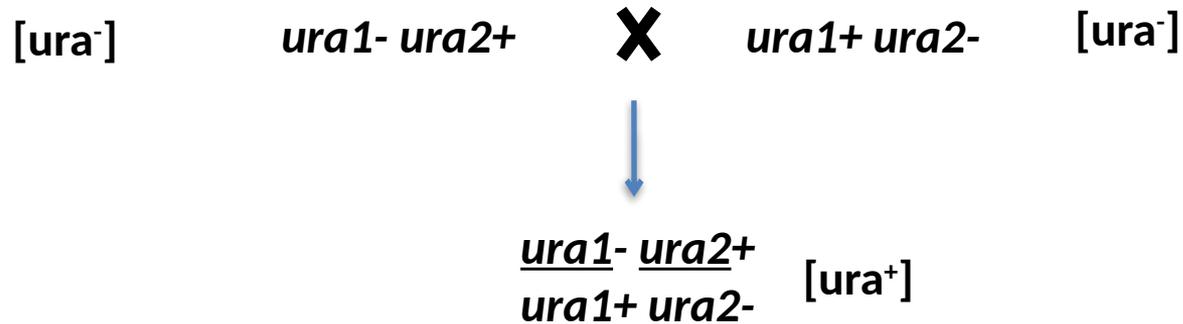
Soit deux gènes génétiquement indépendant, nécessaires à la biosynthèse de l'uracile chez la levure *S. cerevisiae*

*ura1*-> allèle sauvage *ura1+* [*ura*<sup>+</sup>]  
-> allèle mutant *ura1-* [*ura*<sup>-</sup>]

*ura1+* > *ura1-*

*ura2*-> allèle sauvage *ura2+* [*ura*<sup>+</sup>]  
-> allèle mutant *ura2-* [*ura*<sup>-</sup>]

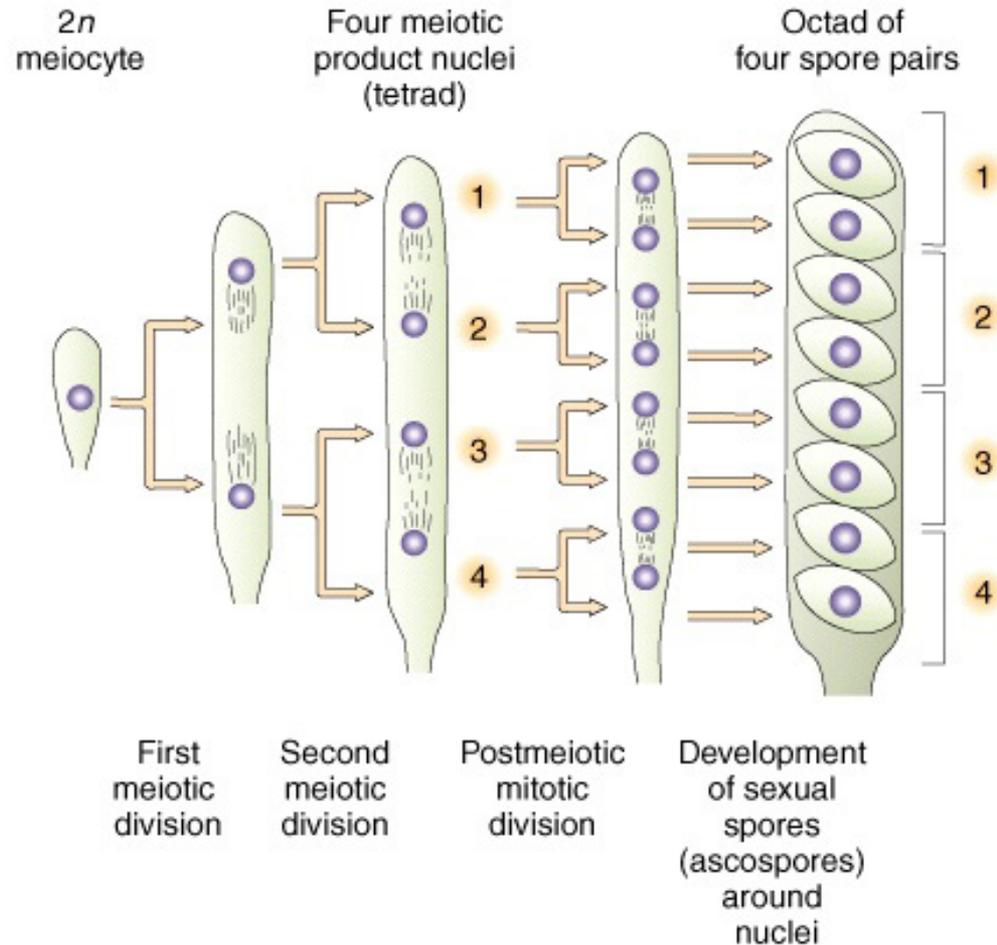
*ura2+* > *ura2-*



Analyse  
en vrac

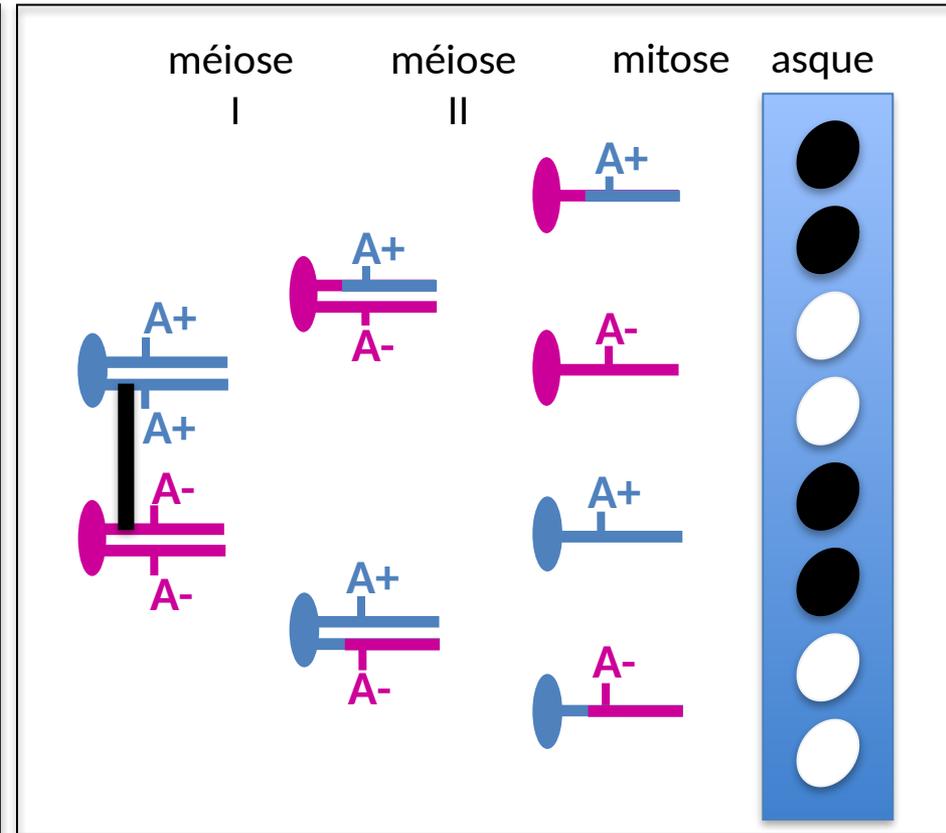
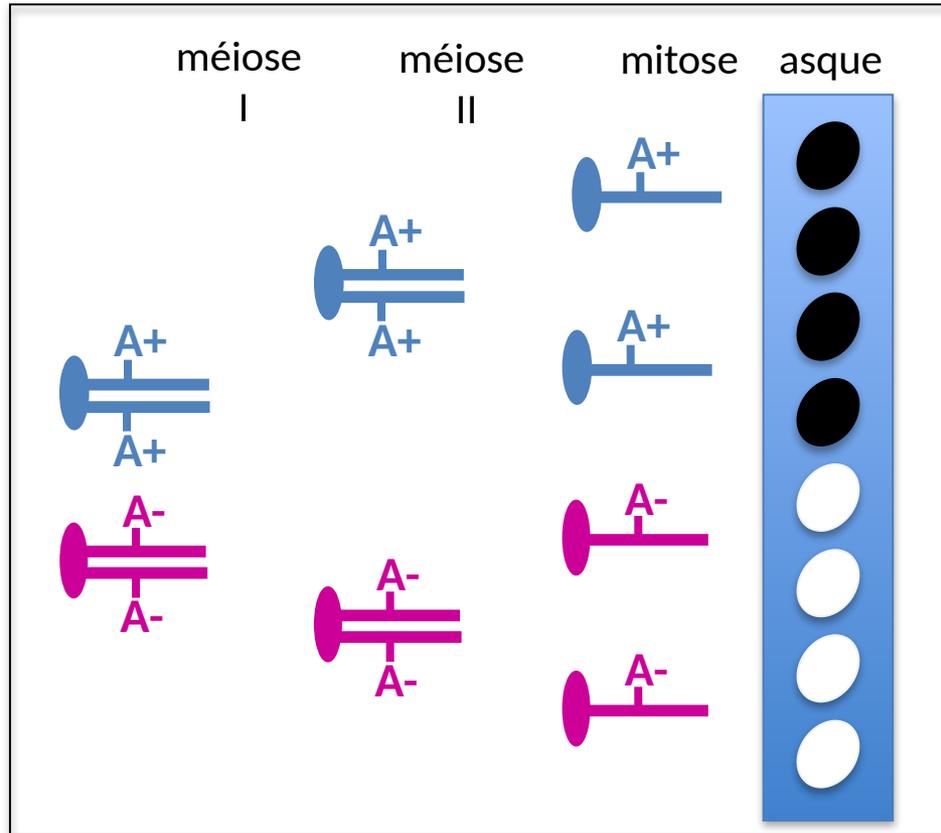
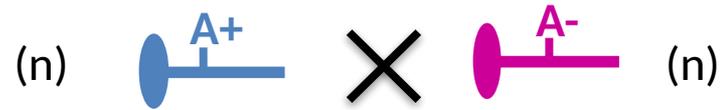
<i>ura1-</i> <i>ura2+</i>	<i>ura1+</i> <i>ura2-</i>	<i>ura1+</i> <i>ura2+</i>	<i>ura1-</i> <i>ura2-</i>
[ <i>ura</i> <sup>-</sup> ]	[ <i>ura</i> <sup>-</sup> ]	[ <i>ura</i> <sup>+</sup> ]	[ <i>ura</i> <sup>-</sup> ]
25%	25%	25%	25%

# Analyse en tétrades ordonnées *Neurospora crassa*



- ✓ Permet de visualiser les ségrégations et conversion génique
- ✓ Permet de déterminer la distance entre un gène et le centromère du chromosome qui le porte

# Analyse en tétrades ordonnées *Neurospora crassa*



Ségrégation en 1<sup>ère</sup> division de méiose

asque pré-réduit

Ségrégation en 2<sup>ème</sup> division de méiose

Exemple d'asque post-réduit

## Analyse de tétrades ordonnées, en résumé:

1°) Si ségrégation 2:2 dans chaque asque => caractère gouverné par un seul gène

2°) Nombre d'asques pré et post réduits dépend de la fréquence de CO entre un gène et son centromère :

$$d_{\text{a-centromère}} \approx (\text{nombre d'asques post-réduits}) / 2 \times N_{\text{tot}} \times 100 \text{ cM}$$

3°) Si gène très proche de son centromère fréquence<sub>rec</sub>  $\approx 0$

4°) Si gène très éloigné de son centromère :

si 0 CO: 100% d'asques pré-réduits

si 1 CO: 100% d'asques post-réduits

si 2 CO: 50 % d'asques pré-réduits et 50 % d'asques post-réduits

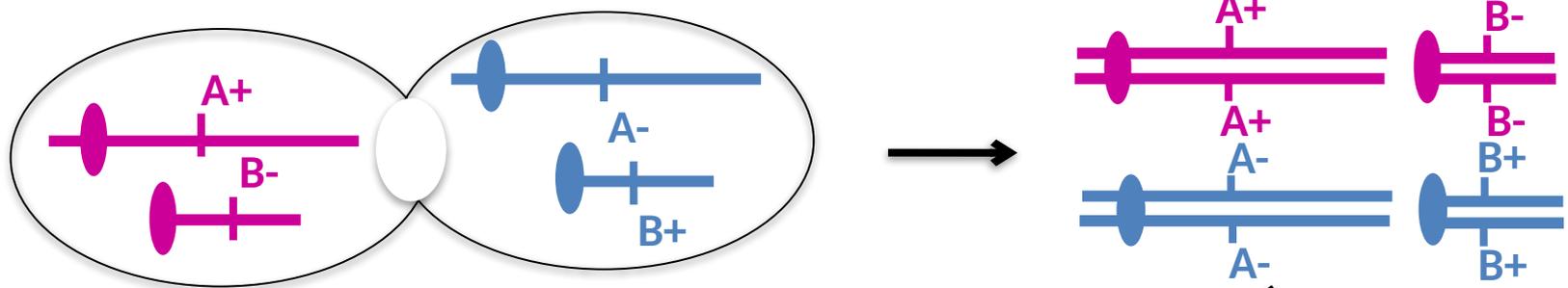
si nombre de CO très grand, post-réduction tend vers 66%

=> le gène considéré ségrége indépendamment de son centromère

donc si  $d_{\text{a-centromère}} < 66\%$  -> liaison génétique

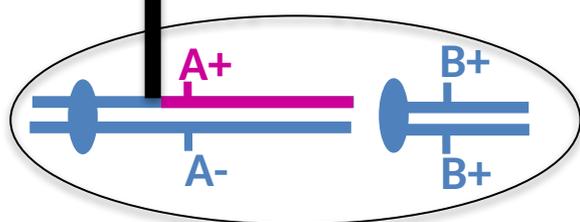
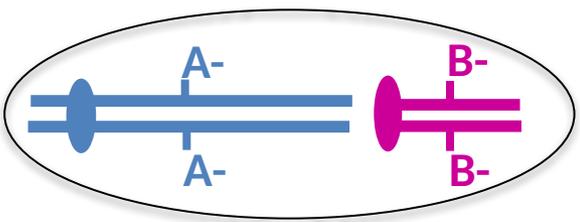
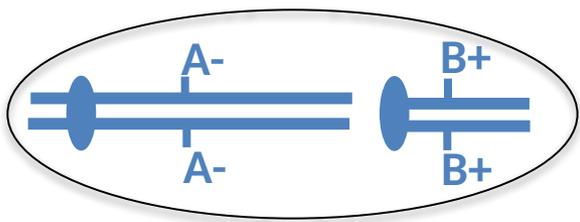
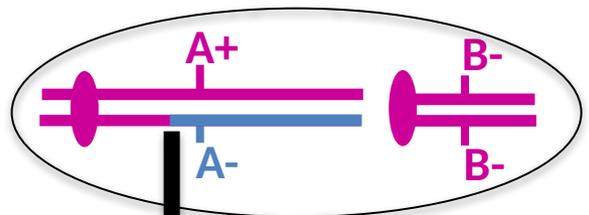
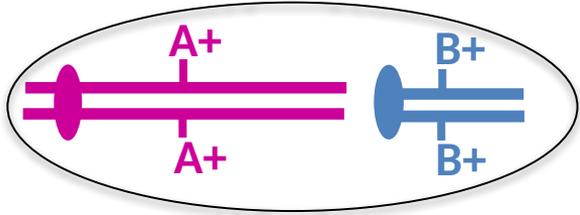
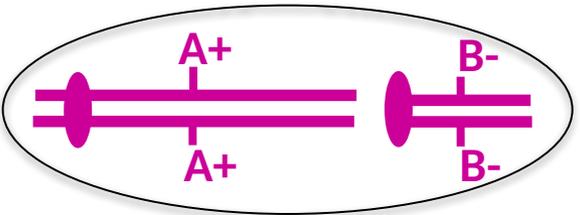
# Analyse en tétrades non ordonnées

Soit les gènes A et B portés par deux chromosomes différents



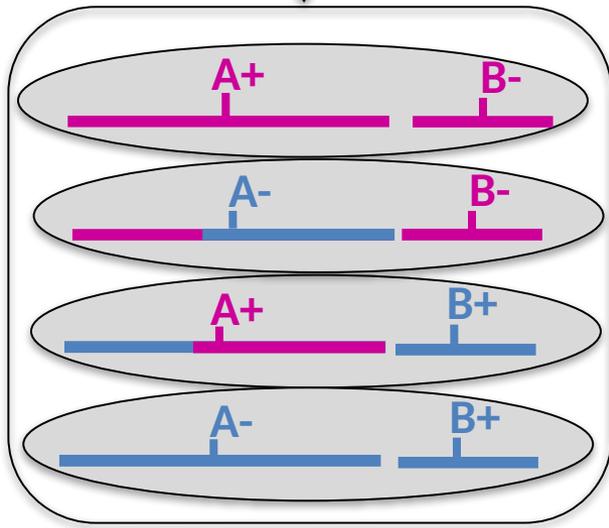
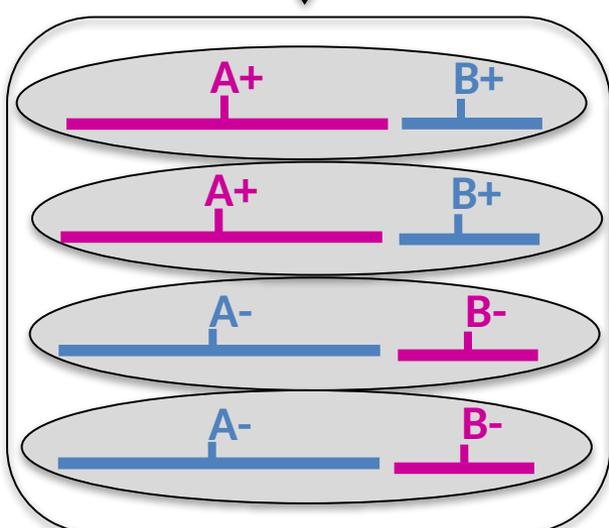
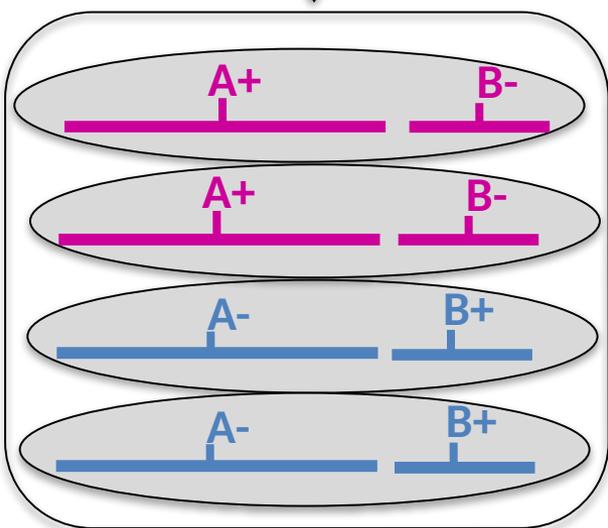
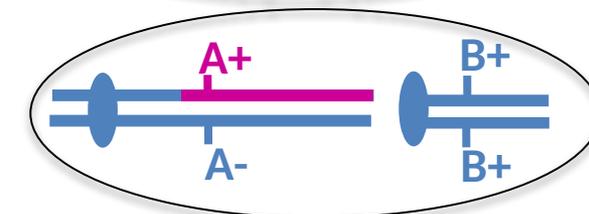
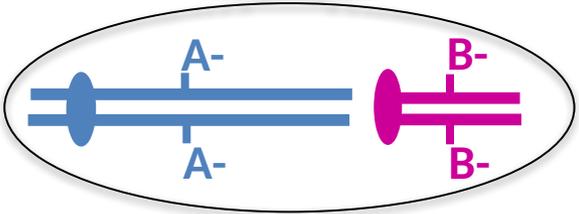
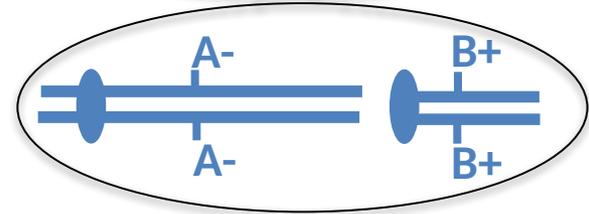
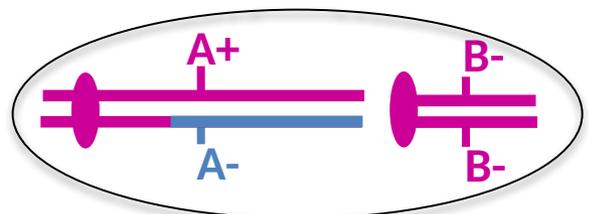
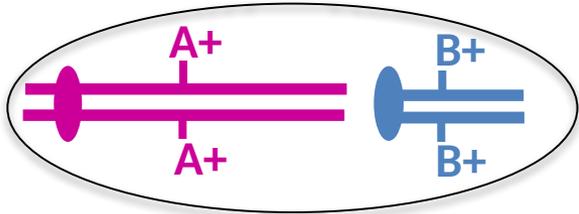
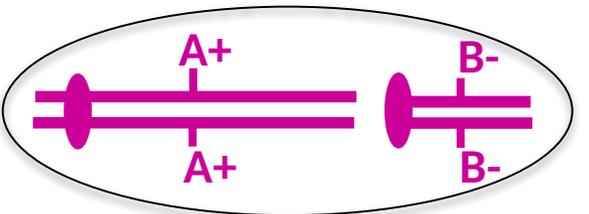
0 CO

1 CO



0 CO

1 CO

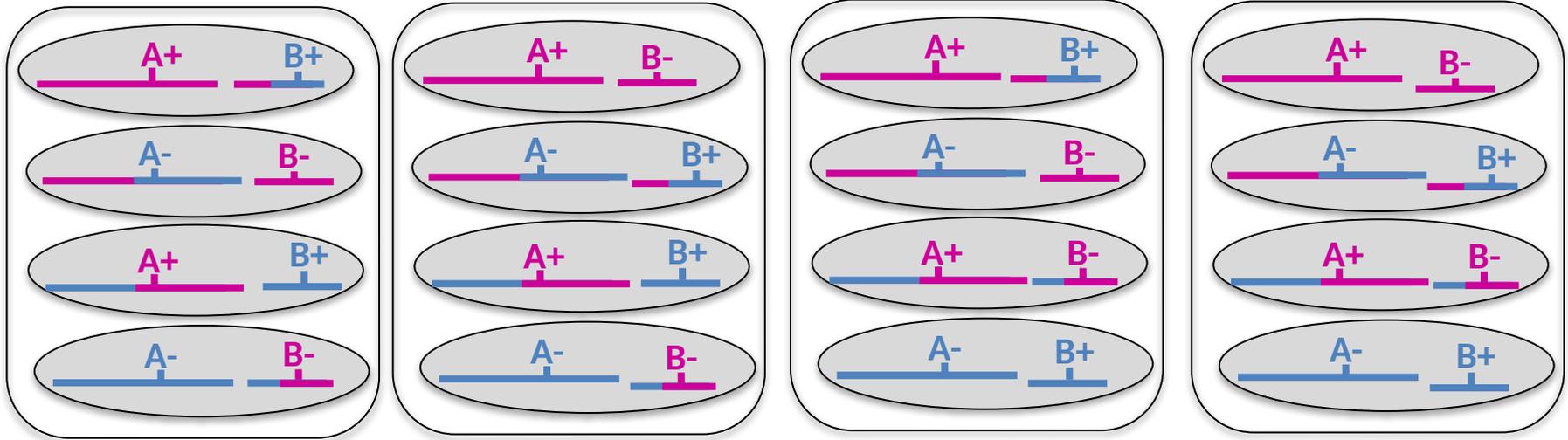
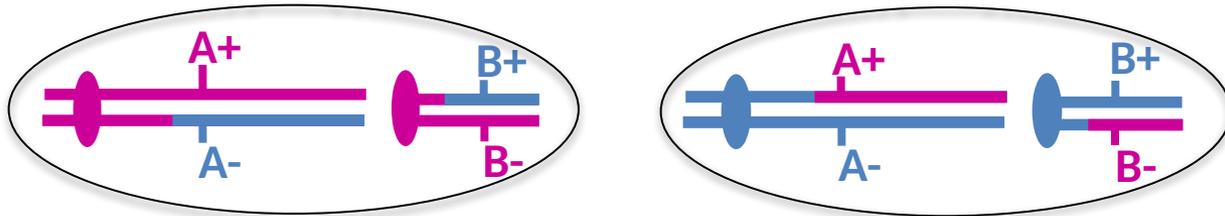
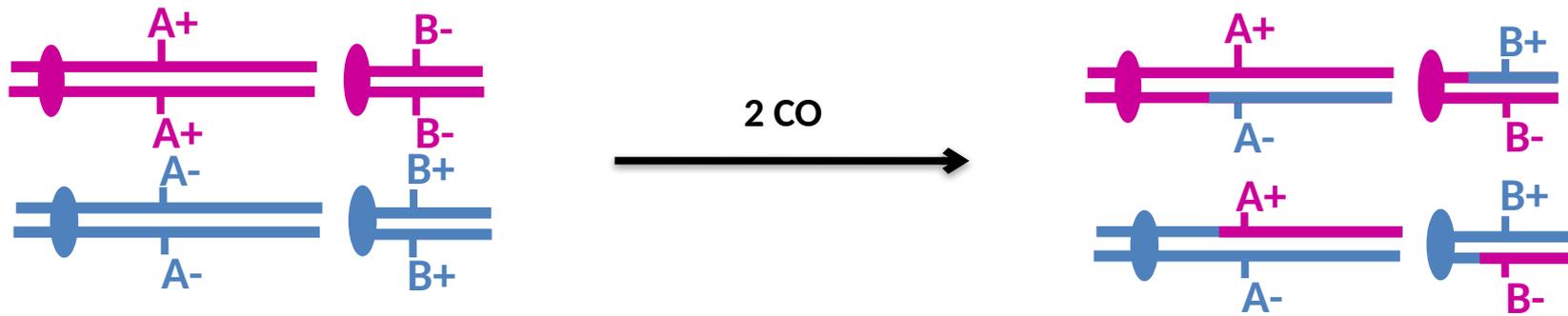


**DP = ditypes parentaux**  
4 spores parentales

**DR = ditypes recombinés**  
4 spores recombinées

**TT = tétratypés**  
2 spores parentales  
2 spores recombinées

DP = DR



DR

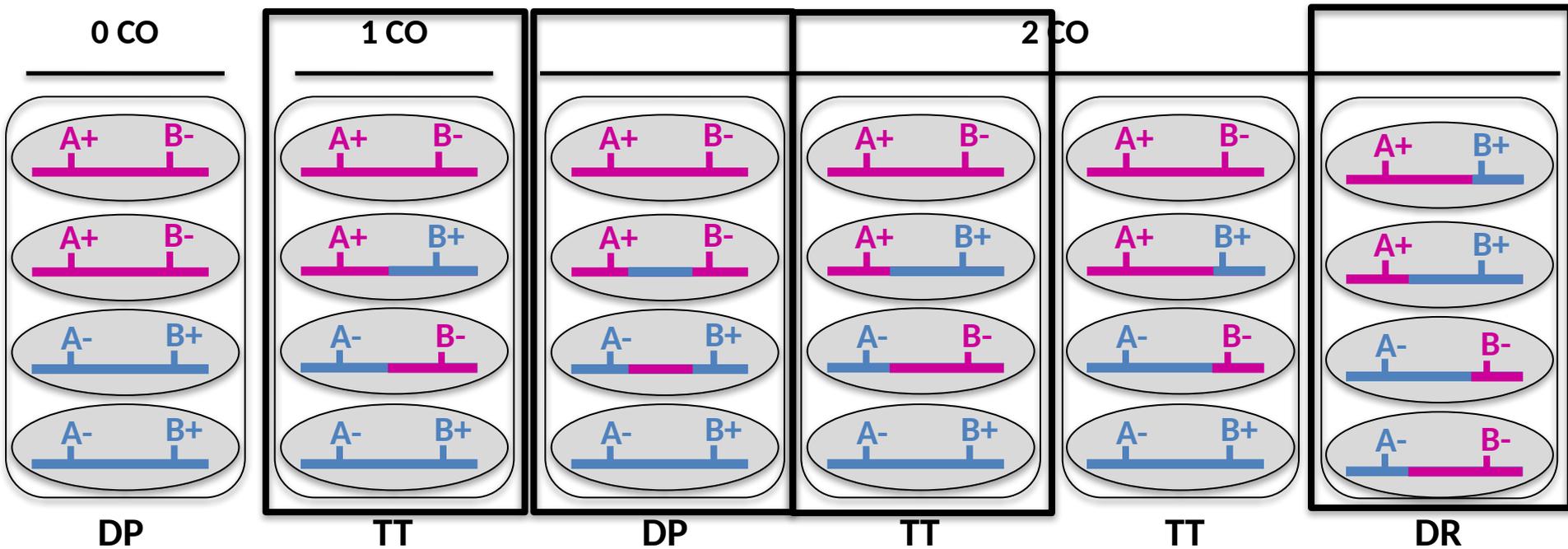
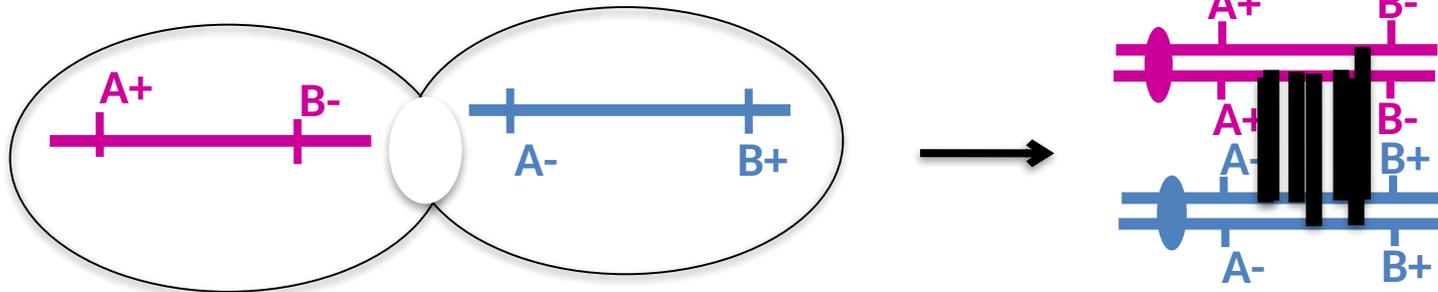
TT

TT

DP

si 2 CO =>  $\frac{1}{4}$  DP =  $\frac{1}{4}$  DR et  $\frac{1}{2}$  TT

Soit les gènes A et B portés par le même chromosome



si liaison génétique DP >> DR

$$\text{Distance A-B} \approx \frac{(\text{TT} + 6 \text{DR}) \times 100 \text{ centiMorgan (cM)}}{2 \times \text{Ntot}}$$

0 CO  $\longrightarrow$  DP<sub>0CO</sub>

1 CO  $\longrightarrow$  TT<sub>1CO</sub>

2 CO  $\longrightarrow$   $\left\{ \begin{array}{l} \text{DP} \\ \text{TT}_{2\text{CO}} \\ \text{TT}_{2\text{CO}} \\ \text{DR}_{2\text{CO}} \end{array} \right.$

fréquence  
équiprobable

si 2 CO :

chaque DR<sub>2CO</sub> visible correspond à 1\*DP<sub>2CO</sub> + 2\*TT<sub>2CO</sub>

Alors gamètes formées à partir de 2 CO équivalent à 4\*DR<sub>2CO</sub>

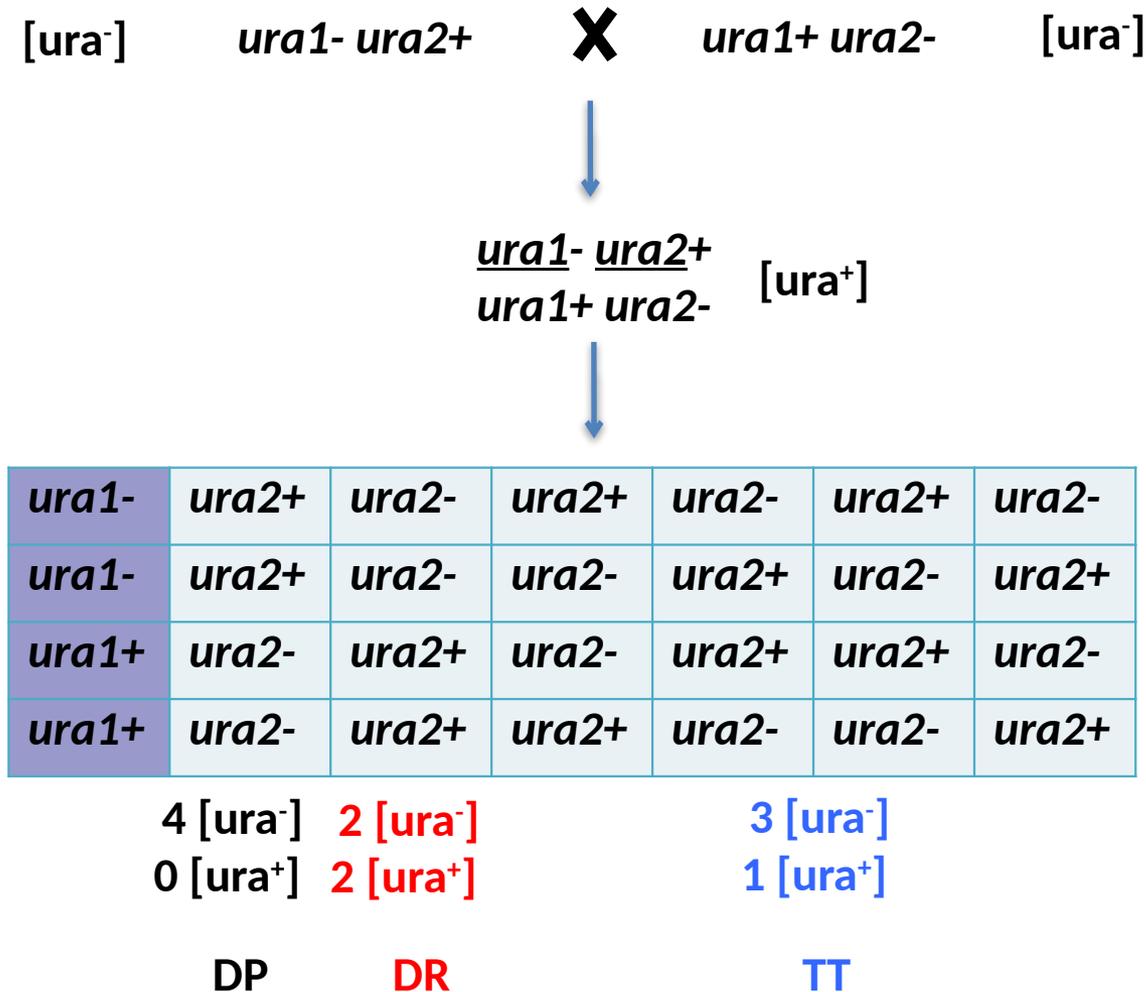
❖ Si n représente le nombre moyen de CO par méiose dans l'intervalle considéré A-B :

$$\left. \begin{array}{l} 1 \text{ CO} \Rightarrow \text{TT}_{1+2\text{CO}} - \text{TT}_{2\text{CO}} = \text{TT}_{1+2\text{CO}} - 2 * \text{DR}_{2\text{CO}} \\ 2 \text{ CO} \Rightarrow 4 * \text{DR}_{2\text{CO}} \end{array} \right\} \begin{array}{l} n = 1 \text{ CO} + 2 \text{ CO} = 1 * (\text{TT} - 2\text{DR}) + 2 * 4\text{DR} \\ n = \text{TT} + 6\text{DR} \end{array}$$

❖ Comme 1 CO produit 50% de recombinants :

$$\text{Distance A-B} \approx \frac{(\text{TT} + 6 \text{DR}) \times 100}{2 \times \text{Ntot}} \text{ centiMorgan (cM)}$$

Si gènes *ura1* & *ura2* très éloignés de leur centromère respectif => très grand nombre de CO



1/6 DP = ditypes parentaux

1/6 DR = ditypes recombinés

2/3 TT = tétratypes

## Analyse de tétrades non ordonnées, en résumé:

1°)  $DP = DR$  alors les deux gènes sont indépendants

- si la fréquence de tétratypés est inférieure à 66%, les gènes sont sur des chromosomes différents

- si la fréquence de tétratypés est égale à 66%, on ne peut pas conclure

2°)  $DP > DR$  alors les deux gènes sont liés

on peut calculer la distance  $d \approx (T + 6 DR) / 2 \times N_{tot} \times 100$  cM

# Analyse tétrade 2 couples d'allèles en ségrégation

