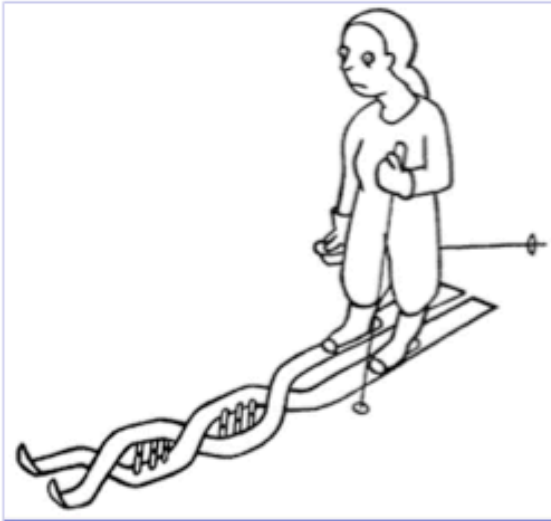




La Génétique humaine

- La génétique humaine est avant tout une discipline médicale.
- Le généticien expérimentateur peut mutagéniser, croiser....Le généticien humain observe la transmission des caractères et des mutations spontanées.
- Les espèces modèles ont une fécondité illimitée. Les fratries humaines sont de petite taille
- Bien qu'il existe de très nombreuses maladies génétiques, chacune prise isolément est une rareté. On ne les observe que dans des familles particulières (appel aux familles...)

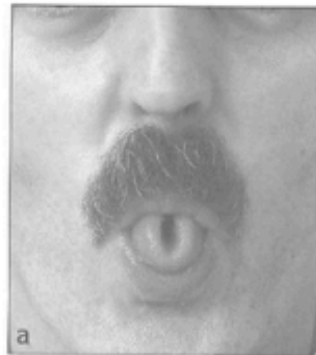
Une maladie congénitale

Une maladie congénitale est un trait présent à la naissance

La cause peut être:

- génétique (malformation due à un accident chromosomique éventuellement transmis)
- accidentelle (malformation due à une infection virale comme la rubéole)

Tongue rollers carry a dominant gene R



Tongue roller



Widow's peak

If you have a Widow's Peak, you have at least one dominant gene

Baldness will mask the expression of this gene

Free ear lobe



Attached ear lobe



The inheritance of a dominant gene results in the unattached earlobe

Some individuals can bend the last joint of the thumb backwards at about 45°. They are homozygous for a recessive gene



Hitch-hiker's thumb



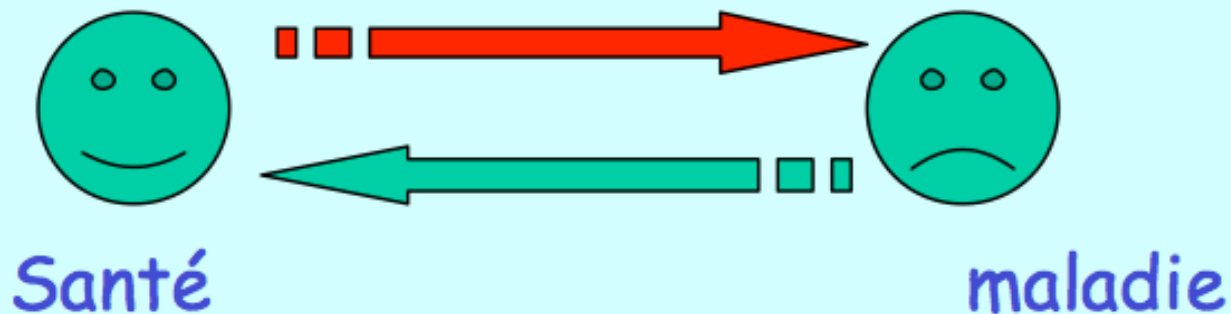
Bent little finger

A dominant gene causes the terminal bone of the little finger to angle toward the fourth finger

Constitution génétique/ environnement et maladies

Notre constitution génétique détermine notre risque de maladie

- prédisposition aux maladies: cancer, diabète..
- notre réponse à l'environnement: alimentation, infections..



Notre constitution génétique détermine notre réponse aux traitements: Métabolisme des médicaments

Détermination du sexe chez les animaux

♀

♂



36
+
XX



36
+
XY



76
+
ZW



76
+
ZZ



6
+
XX



6
+
XY

OR

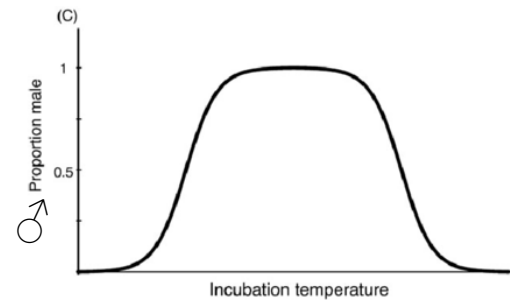
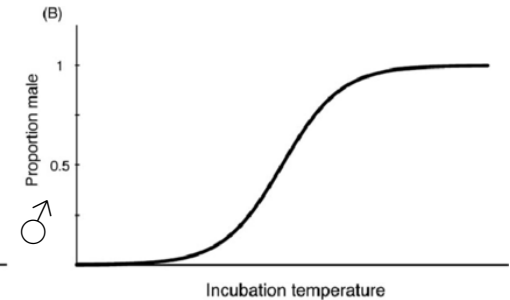
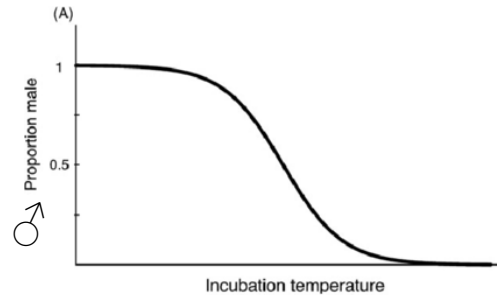
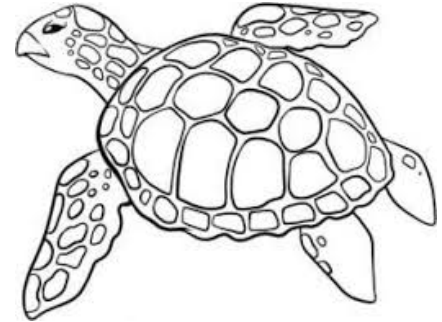
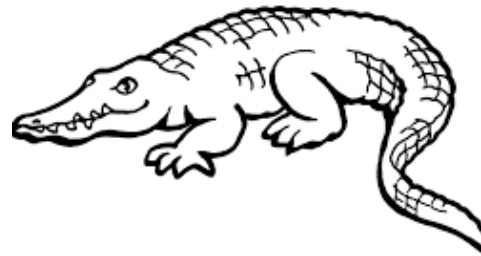
6
+
X0



22
+
XX



22
+
X



Génétique

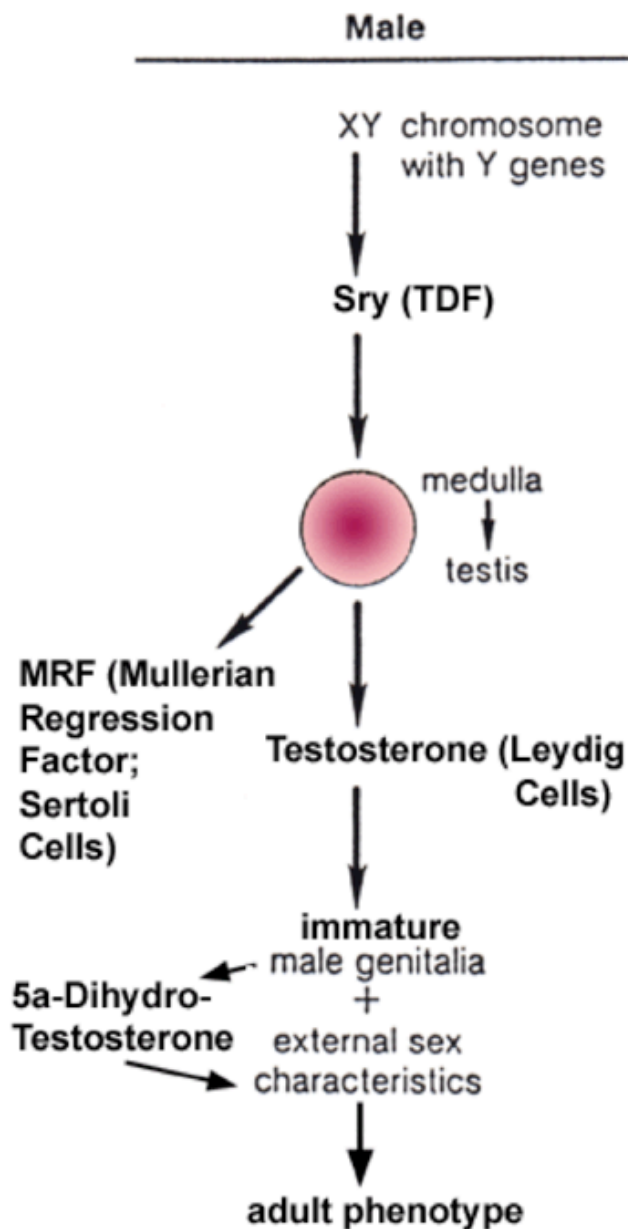
Environnementale

Détermination du sexe chez les mammifères

X Y



male

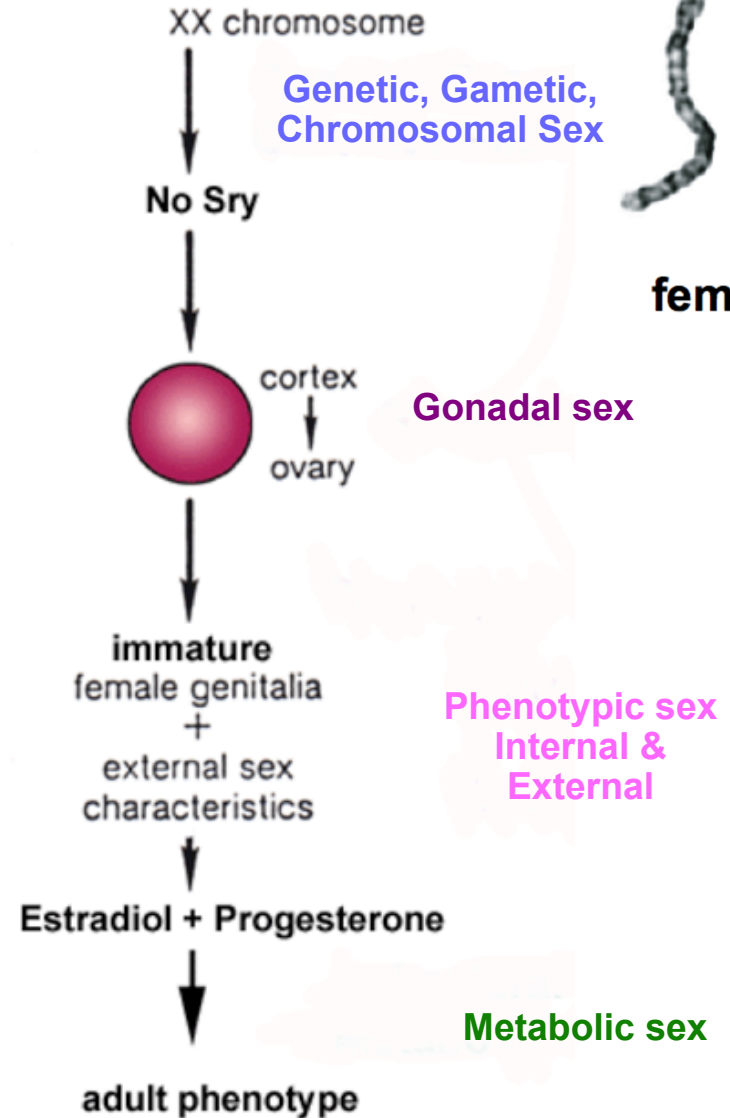


Female

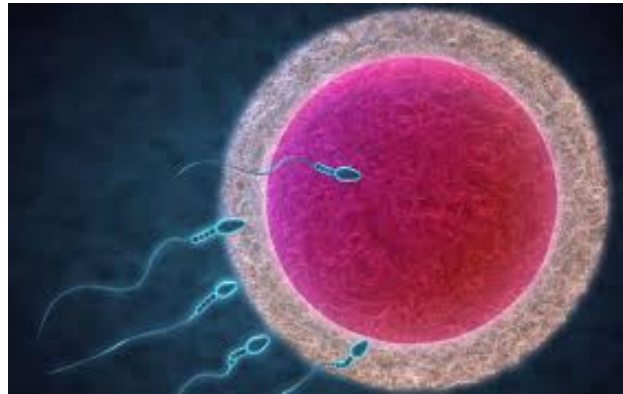
X X



female



$\frac{1}{2}$ génome
spermatozoïde



$\frac{1}{2}$ génome
ovule

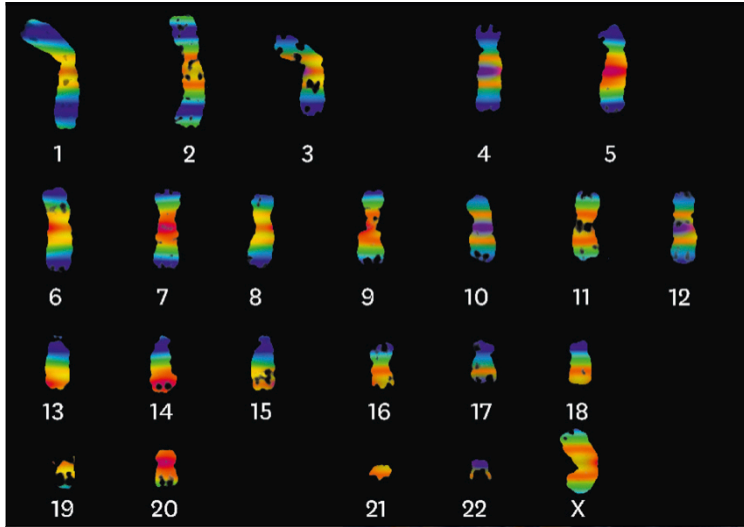
+/- 9 mois plus tard...



1 génome

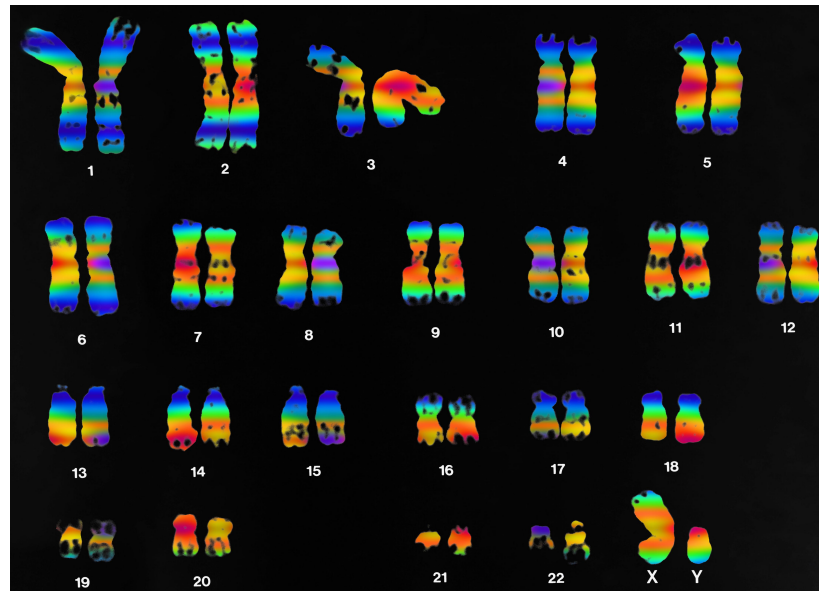
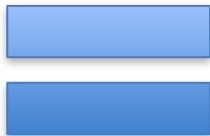
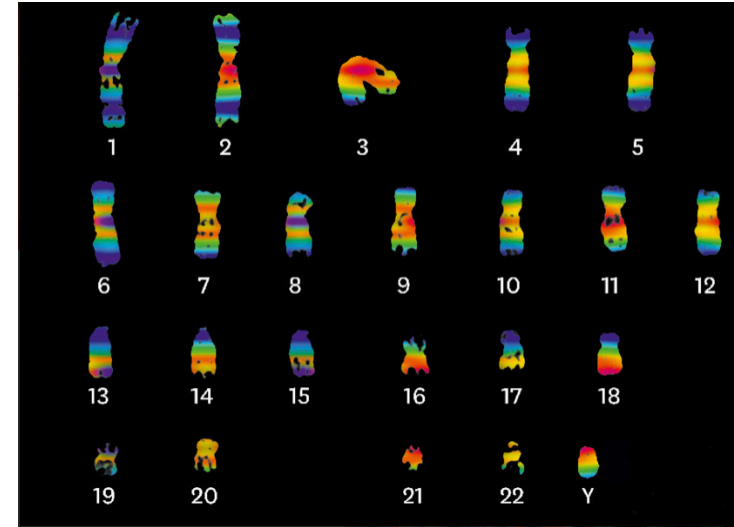
ovule

$\frac{1}{2}$ génome



spermatozoïde

$\frac{1}{2}$ génome



1 génome

46 chromosomes

23 paires

C'est un garçon !

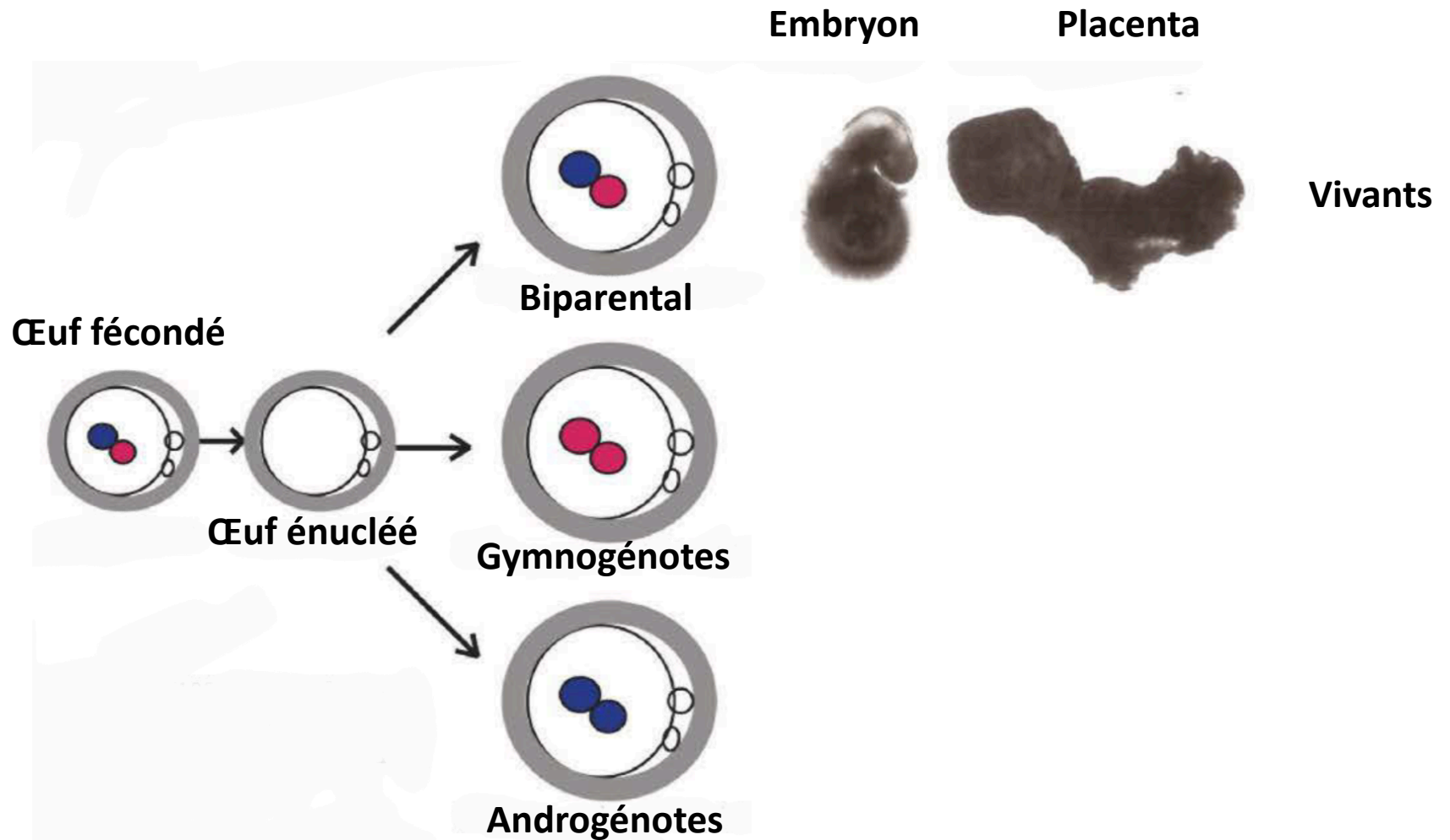
SI
 $\frac{1}{2}$ génome maternel
&
 $\frac{1}{2}$ génome paternel

sont physiquement EQUIVALENTS

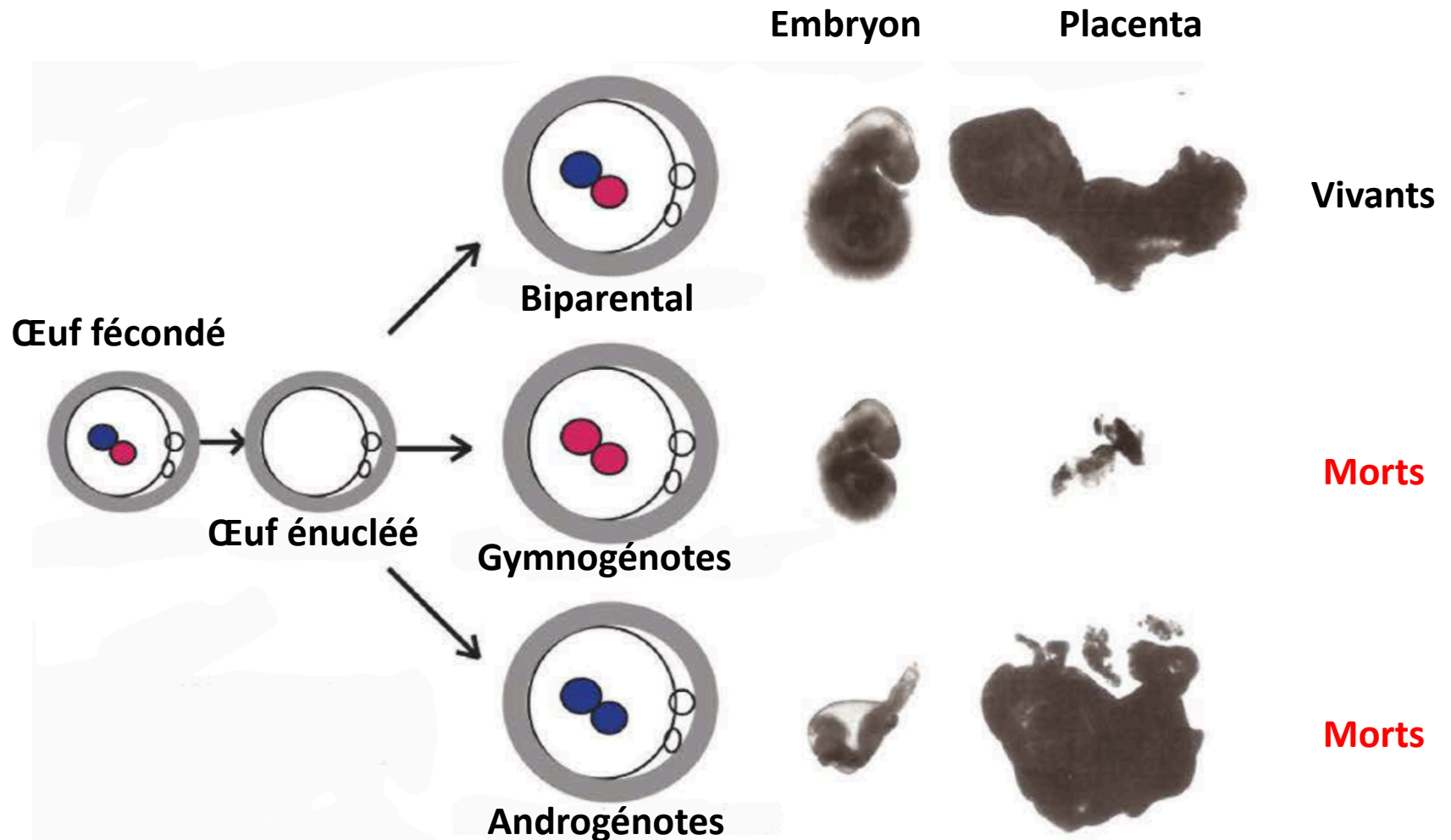
alors l'origine parentale maternelle ou paternelle n'a pas d'importance

VRAI ?

Transplantation de noyaux chez la souris



Transplantation de noyaux chez la souris



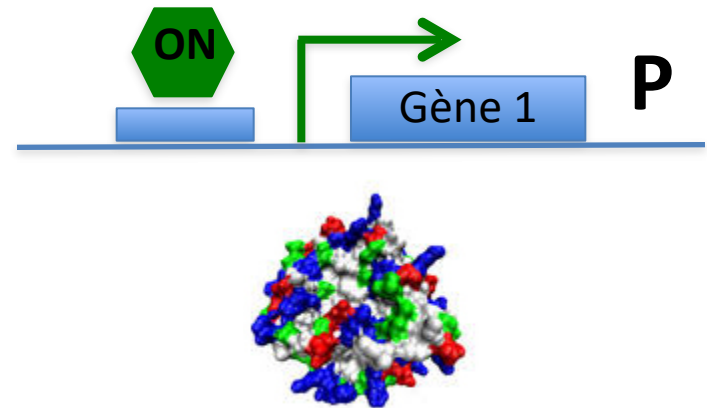
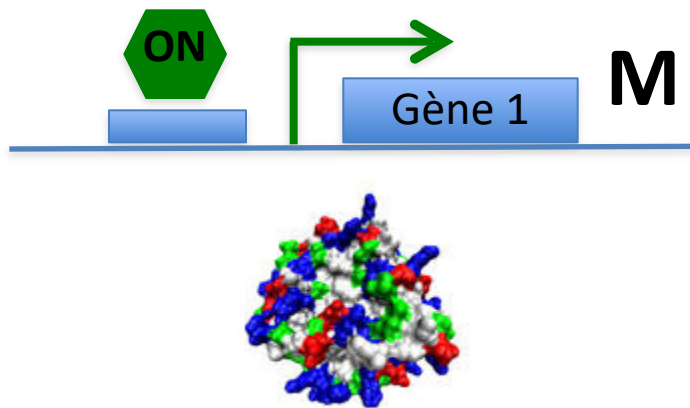
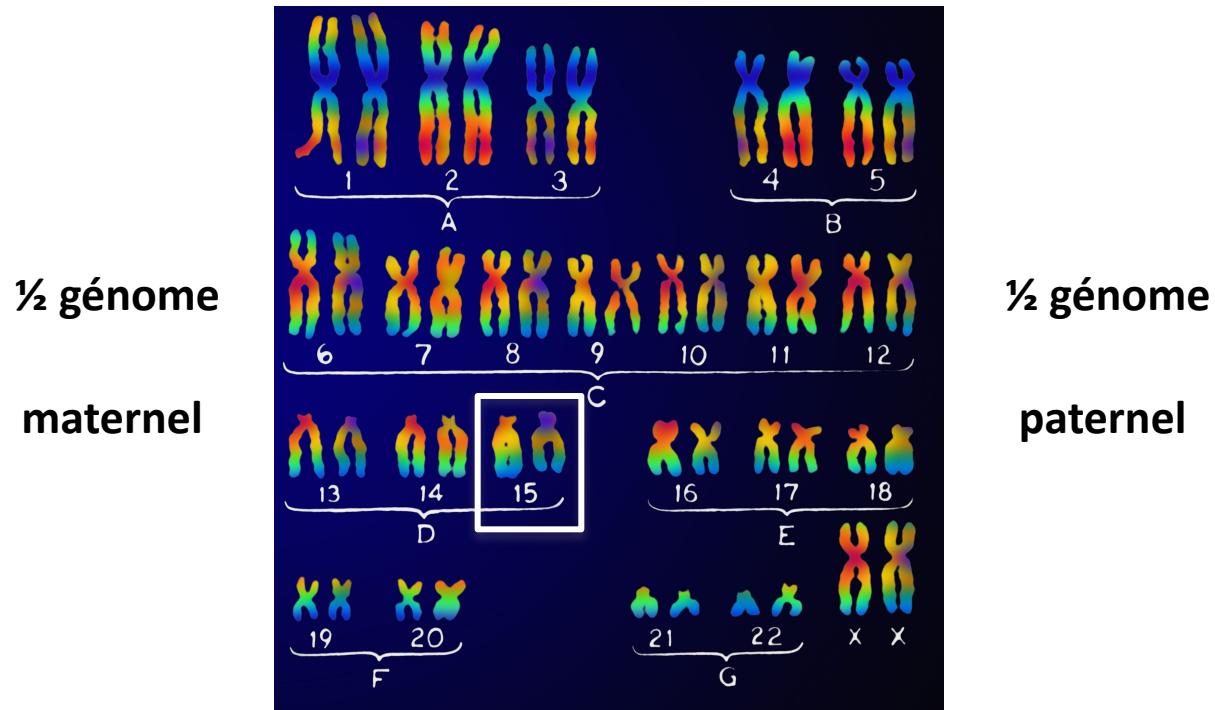
**$\frac{1}{2}$ génome maternel
&
 $\frac{1}{2}$ génome paternel**

sont physiquement EQUIVALENTS

mais

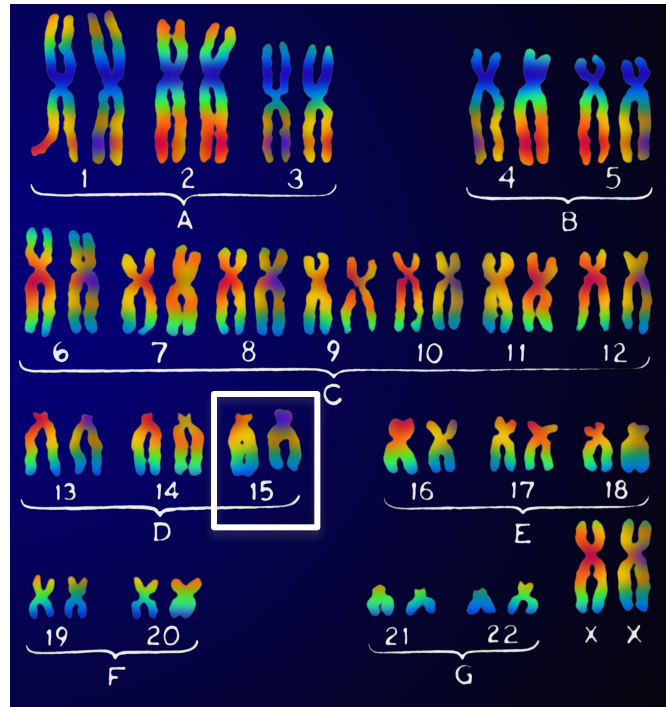
NE sont PAS fonctionnellement EQUIVALENTS

Expression à partir des deux chromosomes maternel & paternel : le cas général

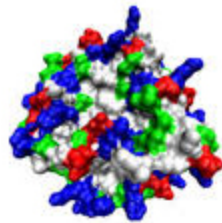


Expression à partir d'un seul deux chromosomes : MATERNEL

½ génome
maternel

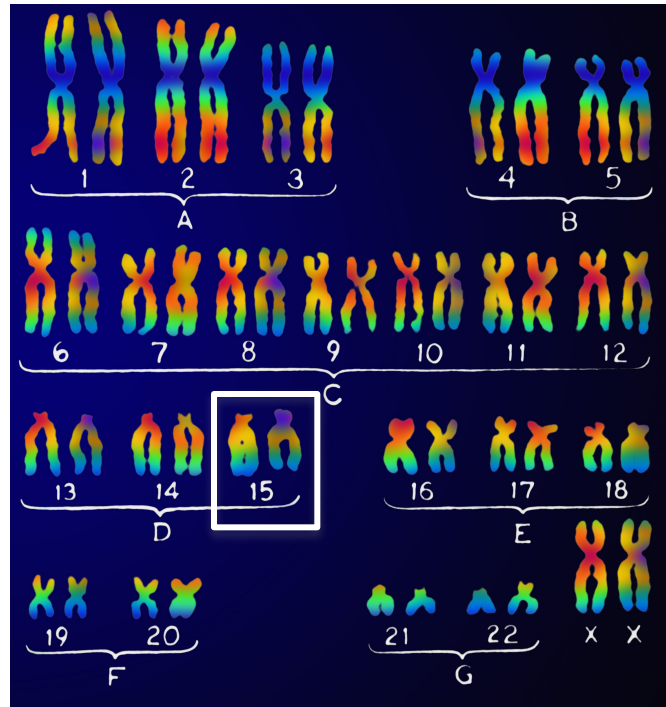


½ génome
paternel

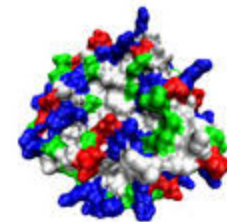


Expression à partir d'un seul deux chromosomes : PATERNEL

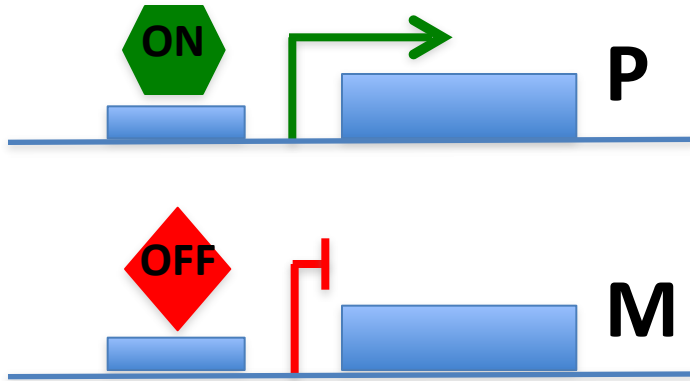
½ génome
maternel



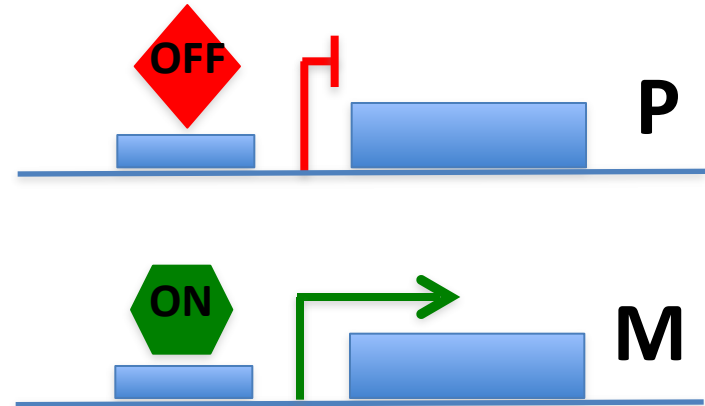
½ génome
paternel



Expression à partir d'UNE copie: paternelle



Expression à partir d'UNE copie: maternelle

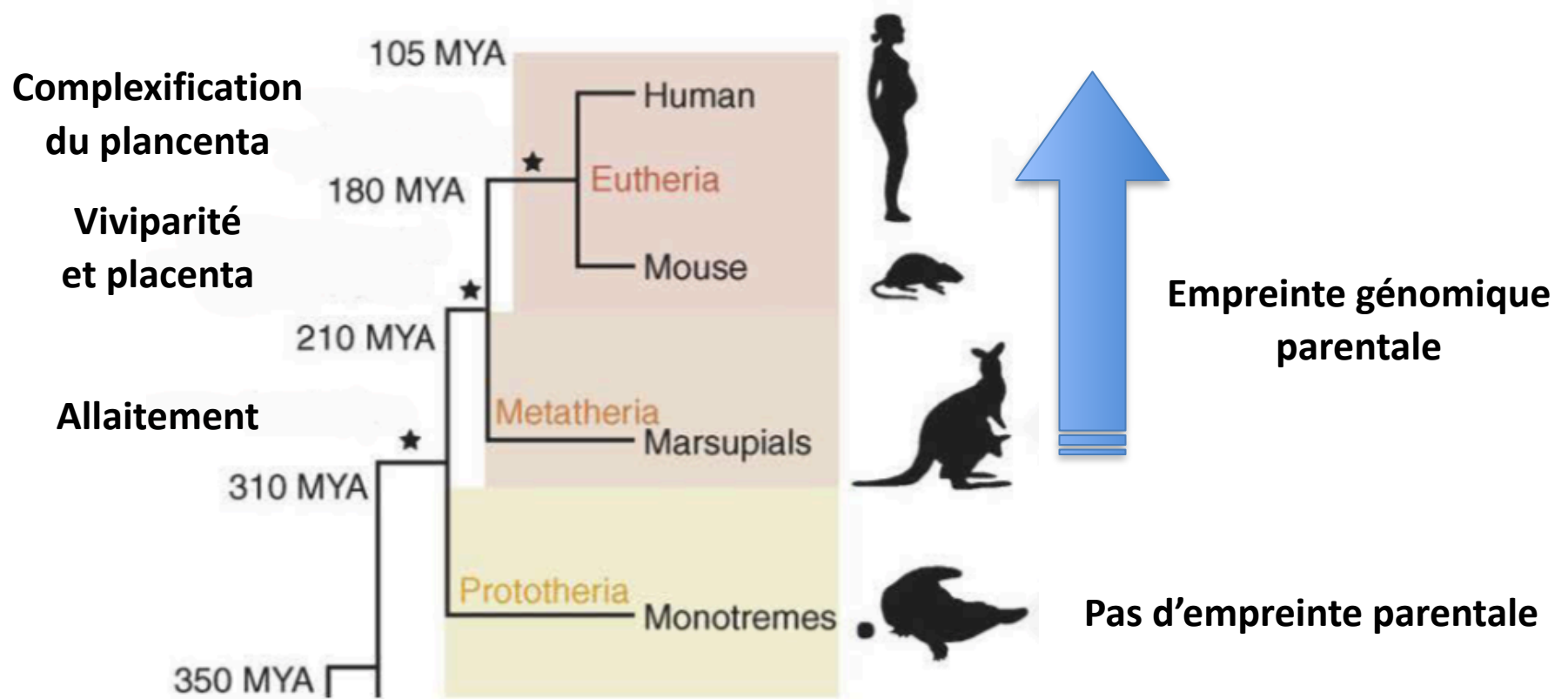


➤ **Empreinte génomique parentale : commutateur d'expression**

Gènes soumis à l'empreinte génomique parentale

~ 140 identifiés soumis à l'empreinte

Quand les gènes soumis à l’empreinte sont ils apparus ?



Pourquoi l'empreinte ?

Théorie du conflit parental : intérêts maternel et paternel antagonistes

Si polyandrie : les descendants peuvent être issus de mâles différents

- Intérêt maternel : tous les embryons sont de tailles équivalentes et se développent de la même manière
- Intérêt paternel: favoriser les embryons qui portent « ses gènes » au détriment des autres, embryons plus gros et plus compétitif

Ressources allouées par la mère gestante sont donc clefs pour la survie des embryons :

- Gènes soumis à l'empreinte à expression maternelle réduisent croissance



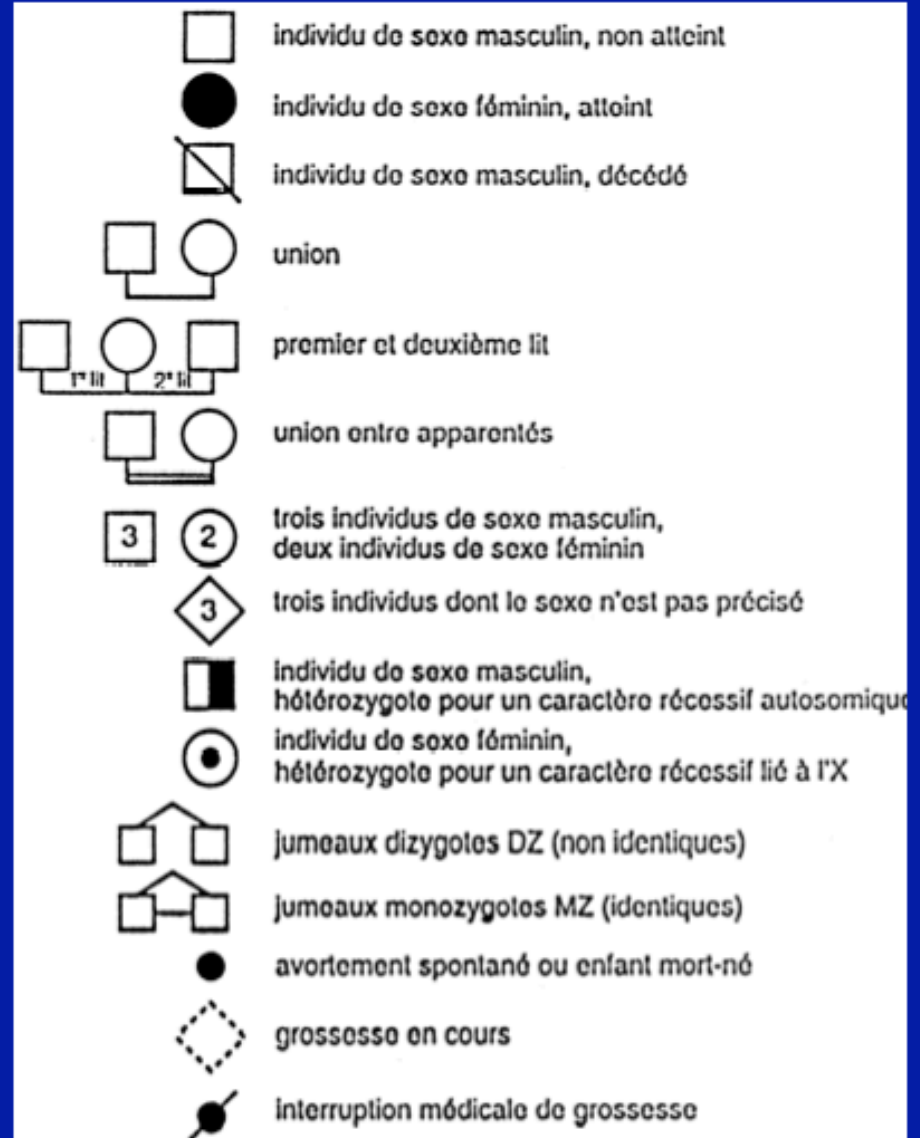
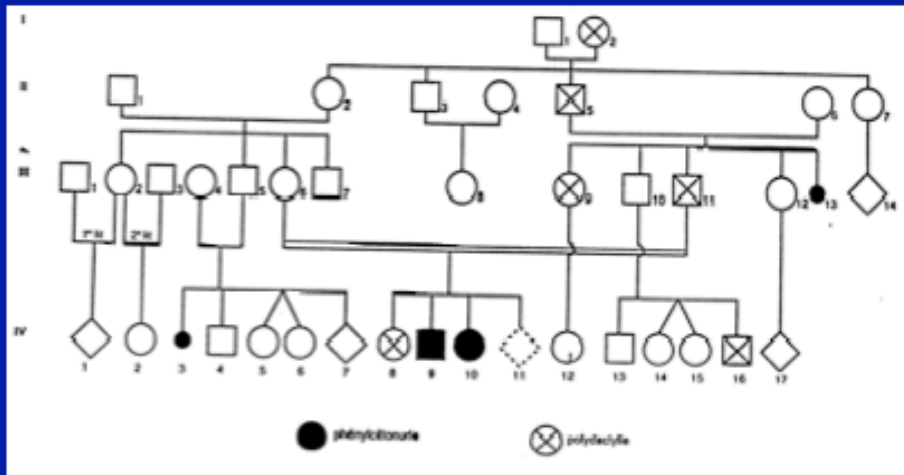
- Gènes soumis à l'empreinte à expression paternelle favorise la croissance



Etude de généalogies

**Etudes d'associations
génétiques**

Symboles



Fratrie: ensemble des enfants d'un couple
Enfants= germains

Les Maladies résultent de mutations géniques

mutations germinales mutations somatiques



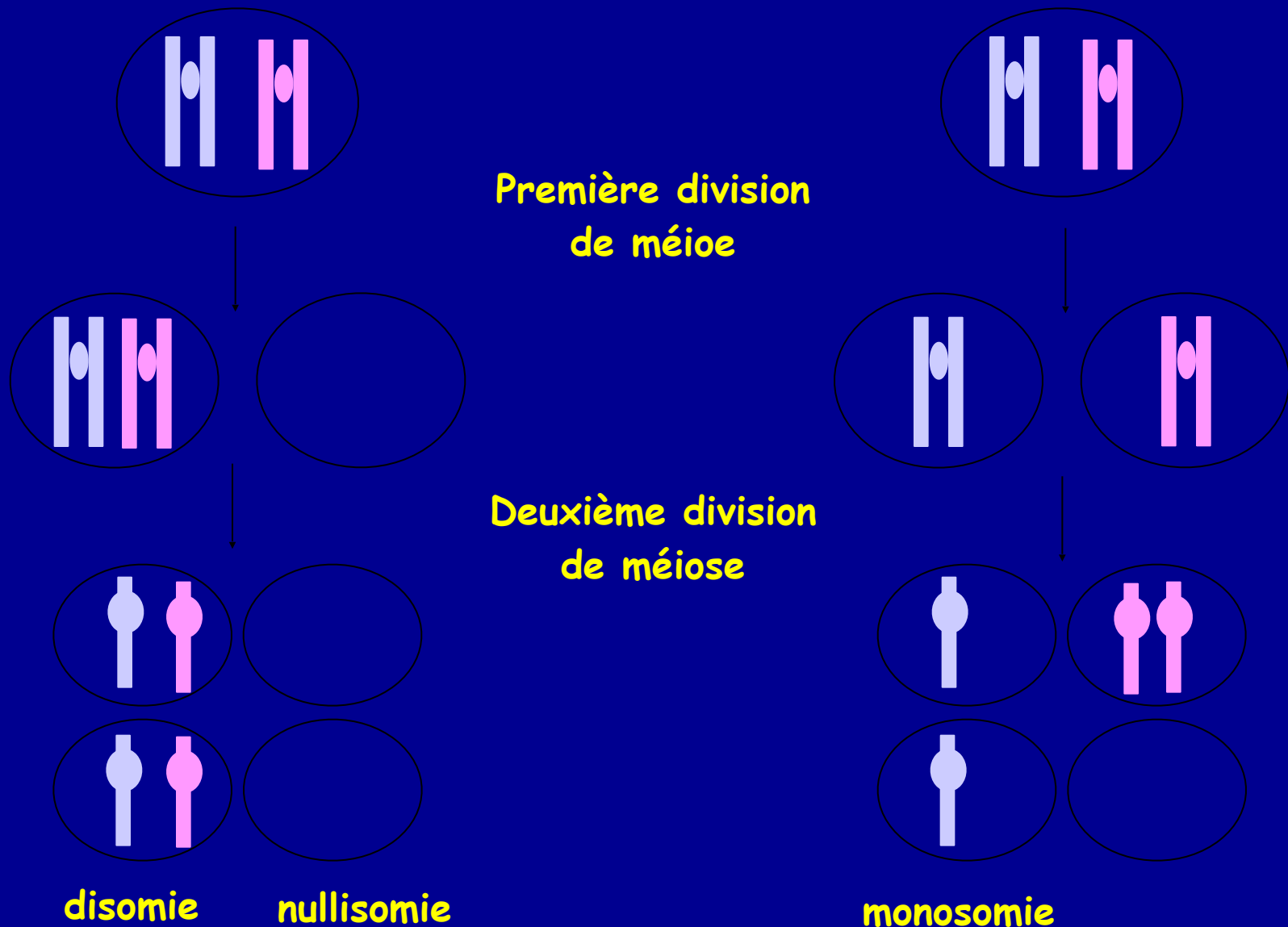
- Present oeuf ou sperme
- Héritable

- Touchent les tissus somatiques
- Non héritable

Mosaic Down Syndrome

- Some of the cells of mosaic Down's syndrome are trisomy 21 but others are normal.
- This is due to nondisjunction that occurs during mitosis (after fertilization).
- Mosaic Down Syndrome is likely to be less severe because some of the cells are normal.

Non disjonction = trisomies

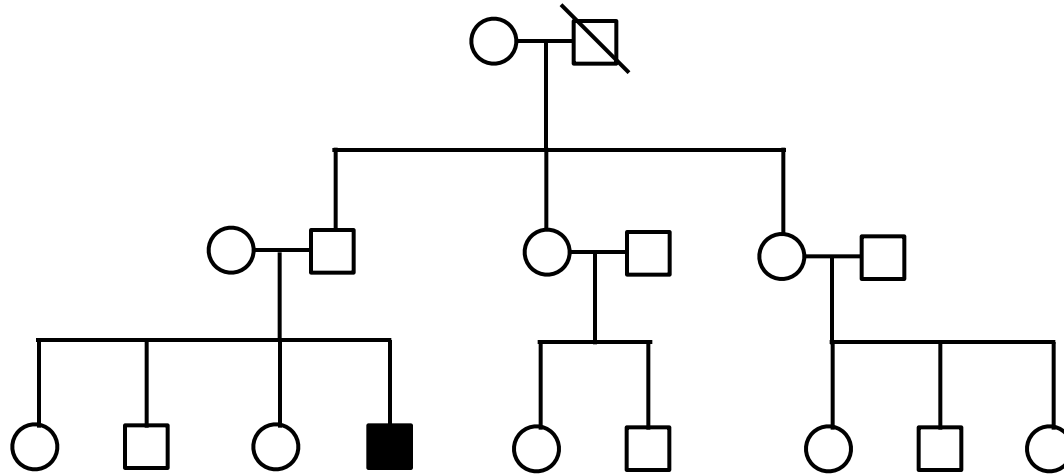




Fréquence de l'allèle muté dans la population: $2/20 = 10\%$

Fréquence des porteurs de l'allèle muté: $2/10 = 20\%$

Etude de pedigree



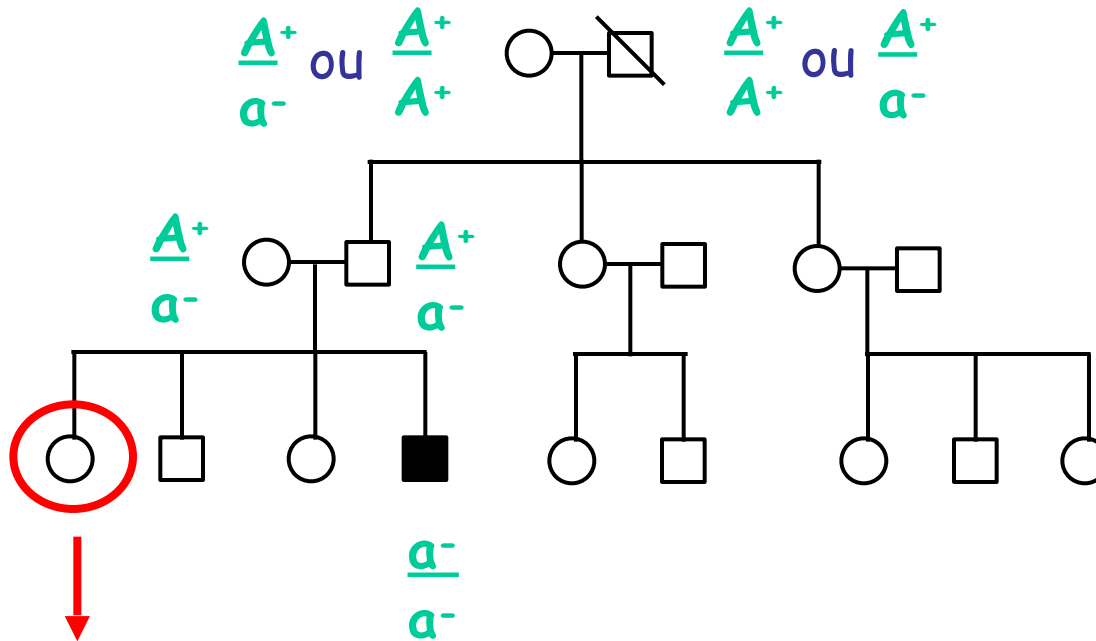
Hypothèse : 1 gène autosomal récessif, 2 allèles

-> allèle sain A^+

-> allèle malade a^-

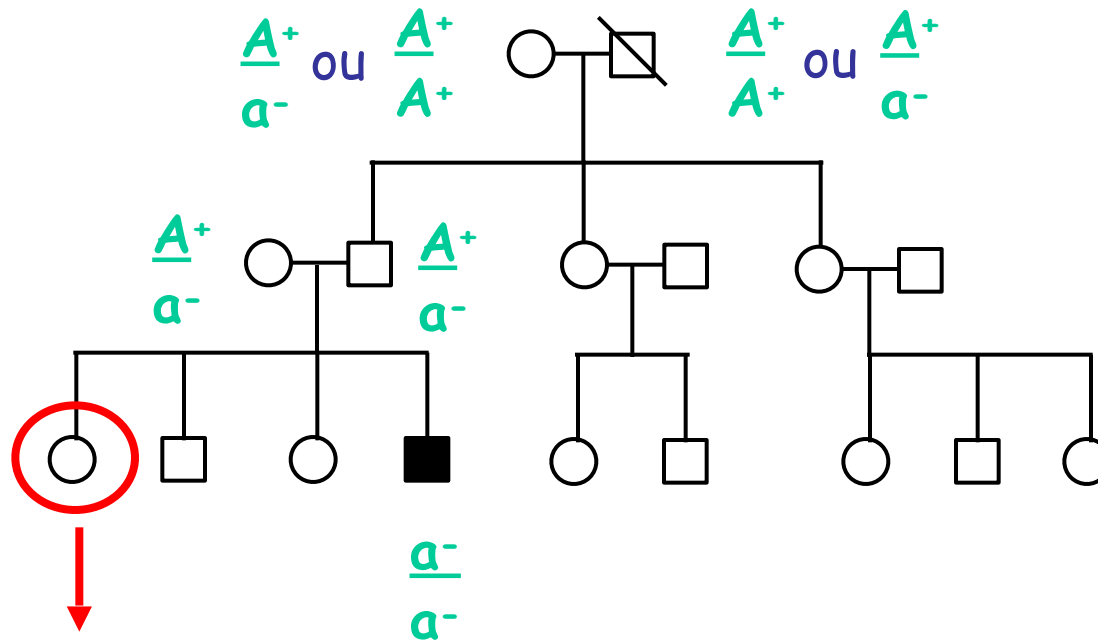
Hypothèse la plus probable !

Etude de pedigree



Probabilité pour cet individu de transmettre l'allèle délétère ?

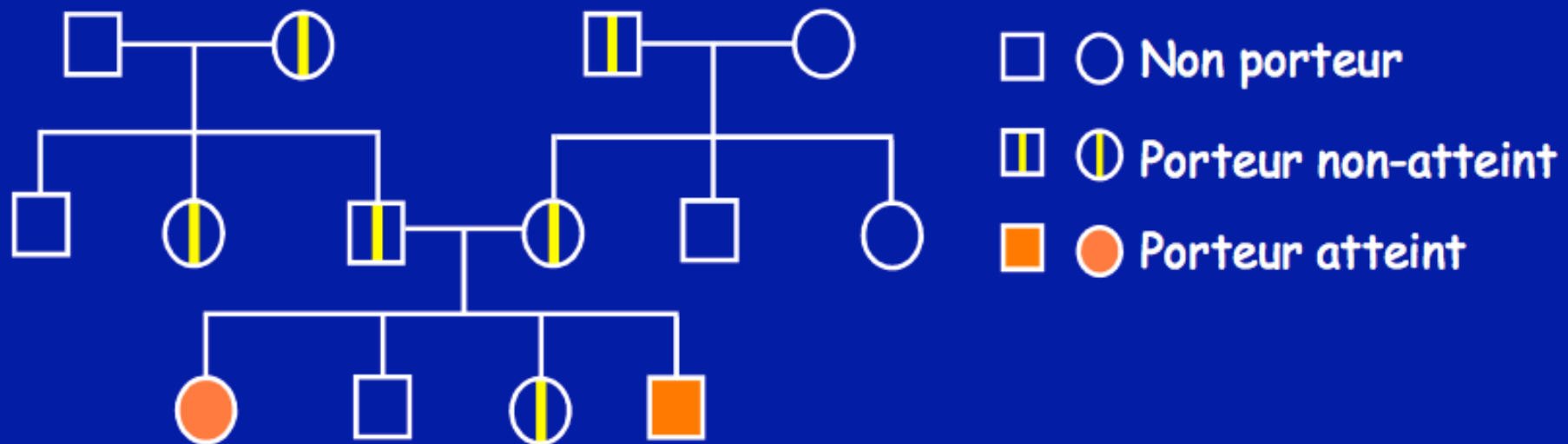
Etude de pedigree



	A^+	a^-
A^+	$\frac{A^+}{A^+}$	$\frac{A^+}{a^-}$
a^-	$\frac{A^+}{a^-}$	$\frac{a^-}{a^-}$

Probabilité d'être porteuse saine = 2/3

Transmission autosomale récessive



- Deux mutations germinales (une de chaque parent) sont nécessaire pour que la maladie se déclare. Homozygotie ou hétérozygotie composite
- Transmission par les hommes et les femmes

Ataxie de Friedreich : autosomale récessive

- Identification du gène impliqué par clonage positionnel
 - > Mutation du gène X25 locus 9q13
 - > Petite protéine de fonction inconnue : frataxine

Défaut en frataxine =

- * perturbe le métabolisme du fer au niveau mitochondrial
- * membrane des nerfs et muscles endommagés

Ataxie de Friedreich : autosomale récessive

- Identification du type de mutation

-> Expansion de triplet GAA dans un intron

allèle sauvage : 7 - 25 répétitions

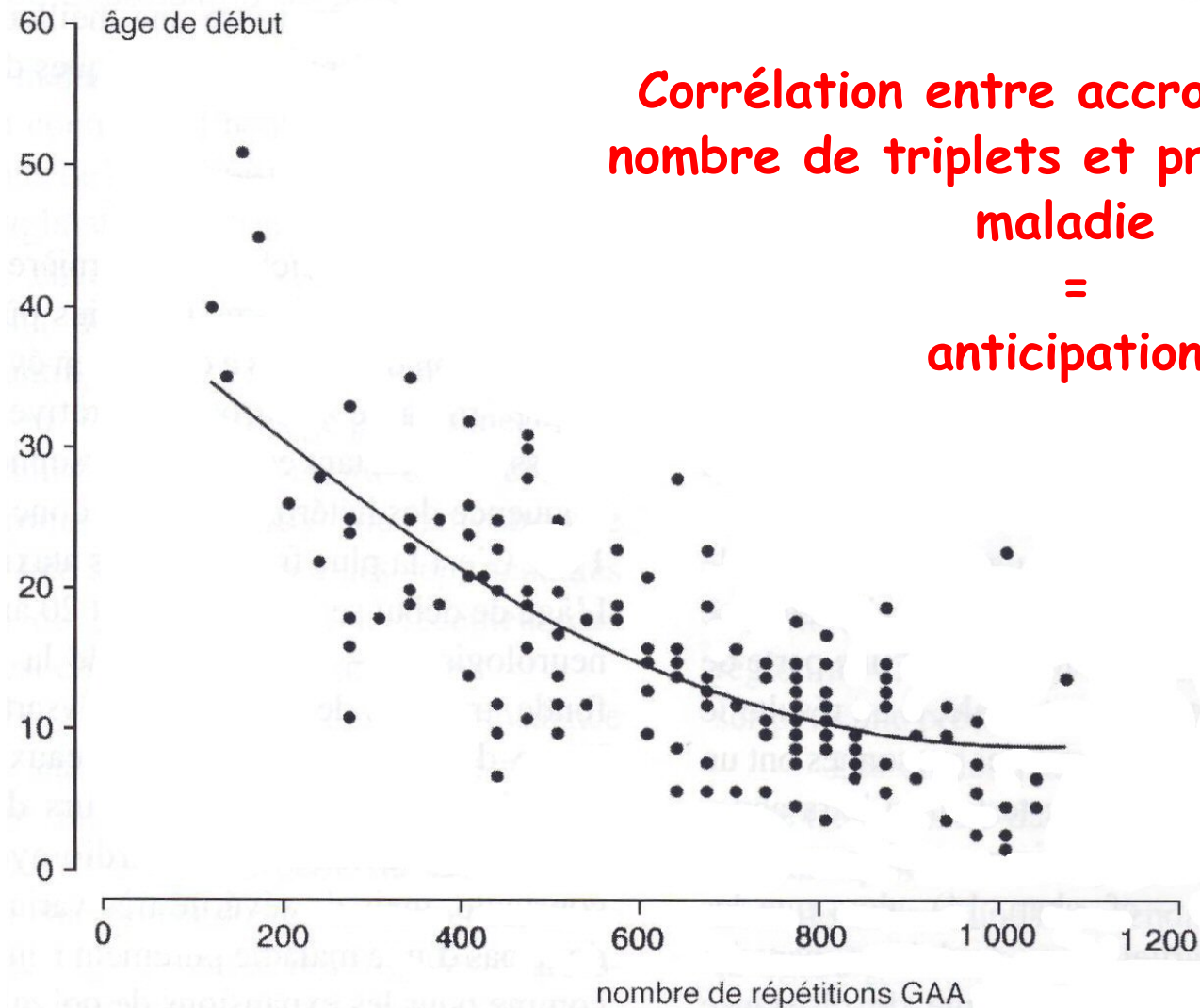
allèle mutant : 100 - 1000 répétitions

Conséquence de l'expansion de triplet => forte diminution de l'ARNm

- interférence transcription ?
- stabilité des ARNm ?

Mutation = PERTE de fonction

Amplification de triplets et apparition de l'ataxie



Intérêt identification gène muté et type de mutation

1- Diagnostique

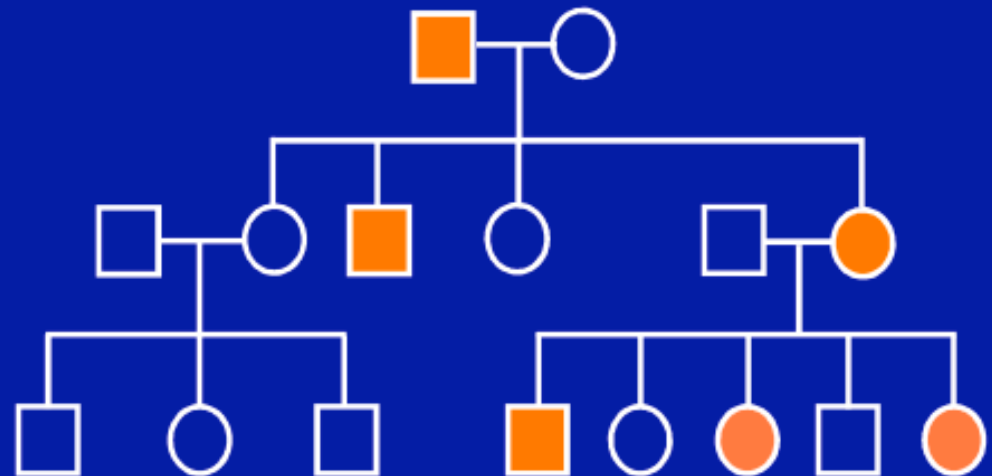
2 - Recherche -> thérapie ?

Mécanisme ???

- Mais pourquoi extension plutôt que contraction ???
- Comment le nombre seuil est-il déterminé ???

Transmission autosomale dominante

- Chaque enfant a un risque de 50% d'avoir hérité la mutation
- Pas de saut de génération
- Transmission par les hommes et les femmes



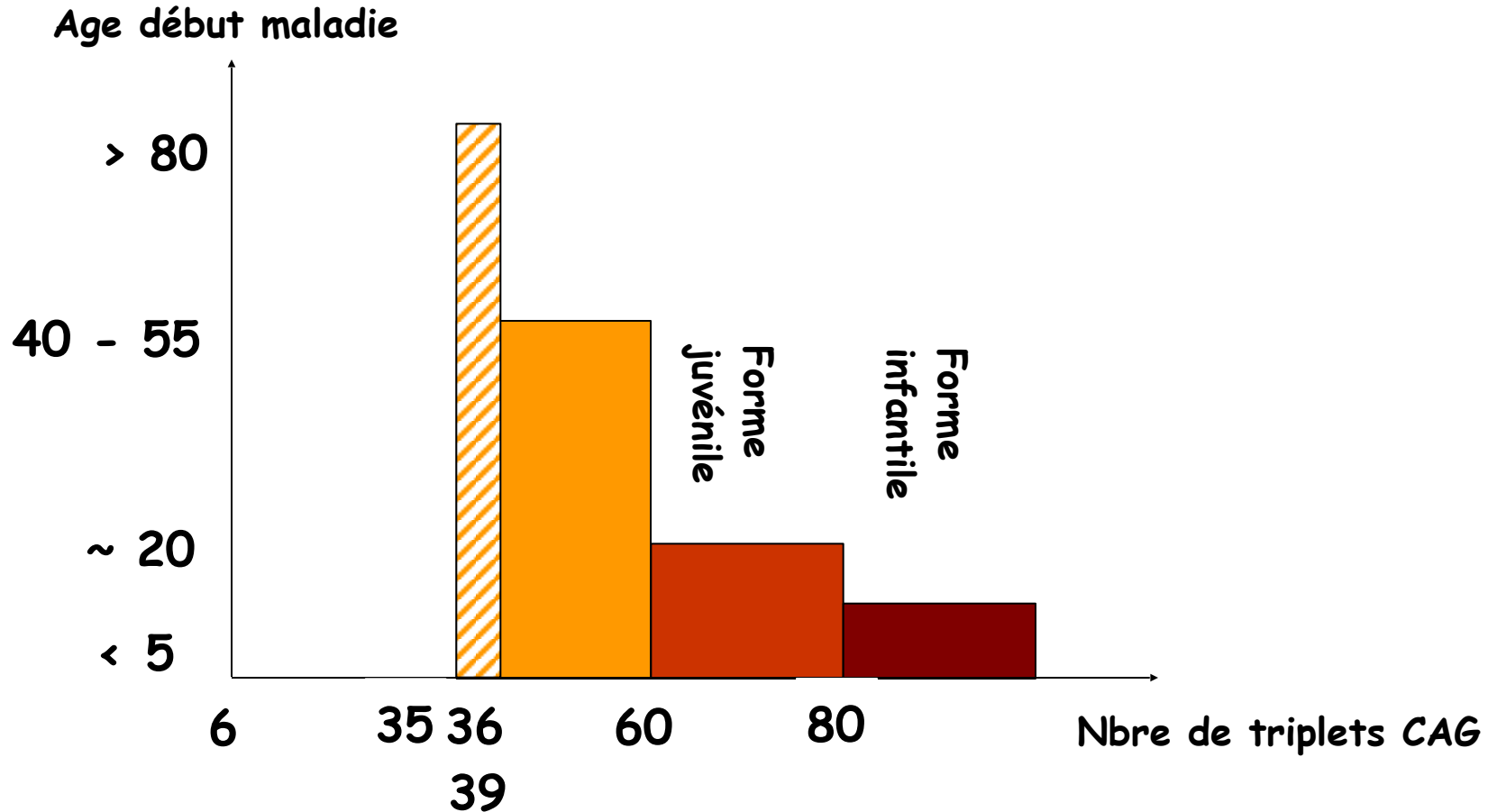
□ ○ Normal

■ ● Atteint

Chorée de Huntington : autosomale dominante

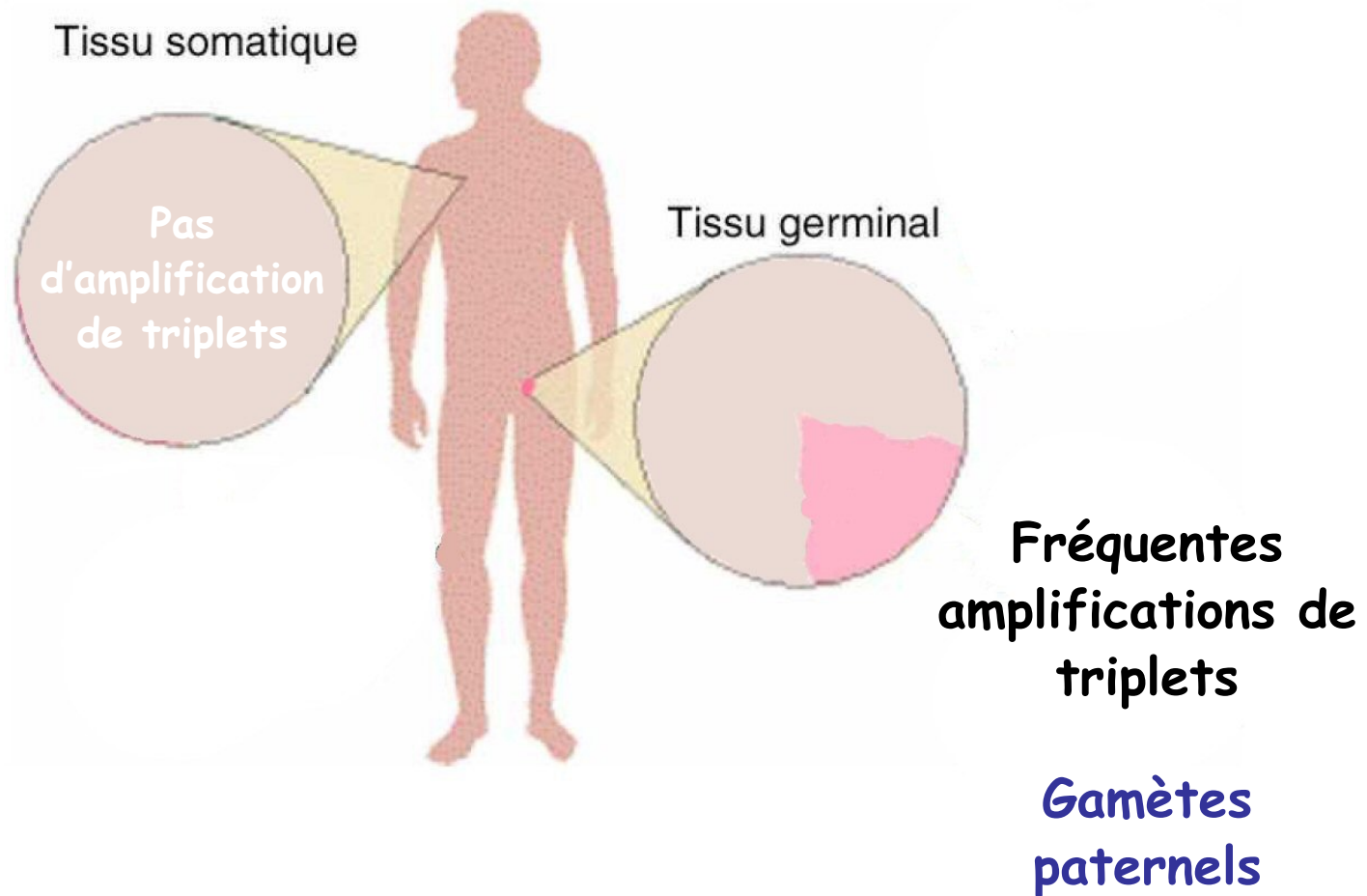
- Identification du gène impliqué par clonage positionnel
 - > Mutation du gène IT15 (HD) locus 4p16.3
 - > Très grande protéine de fonction inconnue :
huntingtine contient segment polyglutamine
 - Identification du type de mutation
 - > Expansion de triplet CAG 1er exon
 - allèle sauvage : 6 - 35 répétitions
 - allèle mutant : 36 - 120 répétitions
- Mutation = GAIN de fonction

Chorée de Huntington & anticipation



Pénétrance incomplète => « saut de génération » maladie autosomale dominante

Biais d'instabilité et de transmission



Formes juvéniles : jusqu'à + 10 CAG en une génération

Conséquences physiologiques de l'amplification CAG

- > Lésions dans le cerveau = atrophie et perte de neurones dans une région particulière (striatum)
- > Au microscope : inclusions dans le cytoplasme et les noyaux cellulaires contenant de la huntingtine.

Certains prions possèdent des segments de polyglutamine qui permettent justement l'agrégation de la forme prion infectieuse...

Au moins 6 autres maladies génétiques neurodégénératives à expansion de triplets identifiées

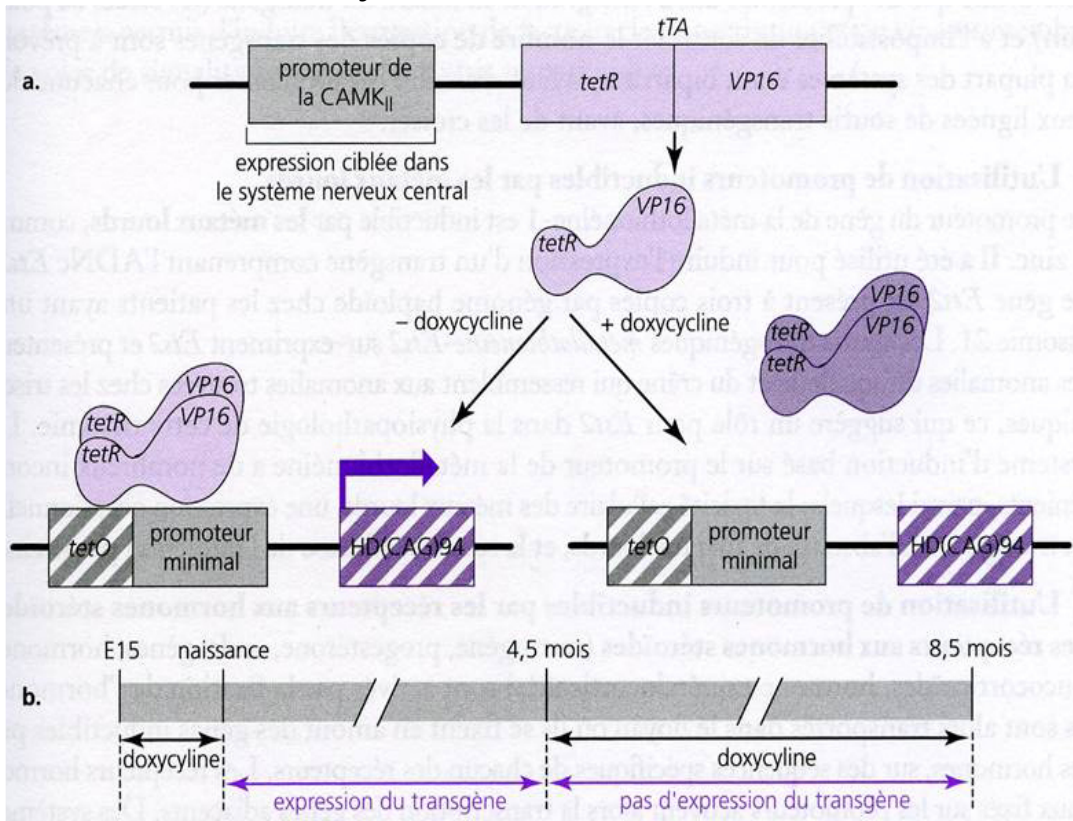
Souris modèle pour étudier la maladie de Huntington

Exon 1 de *HD* porte une succession de trinucléotides CAG (Glu) d'un nombre variable

Si nCAG < 35 individus sains

Si nCAG > 36 individus malades

système « tet-off »



- Une lignée transgénique tTA promoteur gène calcium/calmoduline kinase exprimé dans système nerveux central.

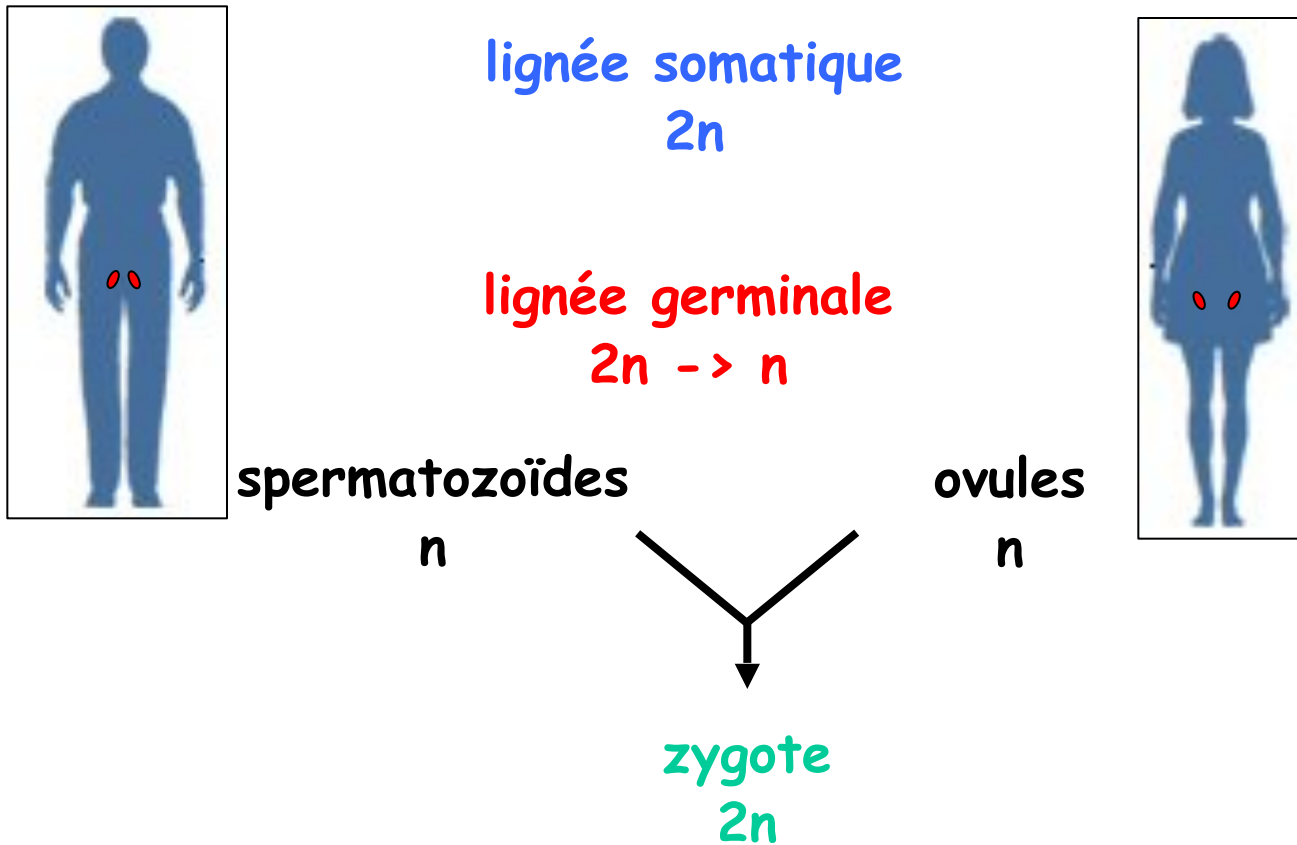
- Une lignée transgénique TetO + exon 1 du gène *HD* 94 répétitions CAG

Croisement -> souris possédant les 2 transgènes

⇒ souris développent chorée vers 5 mois

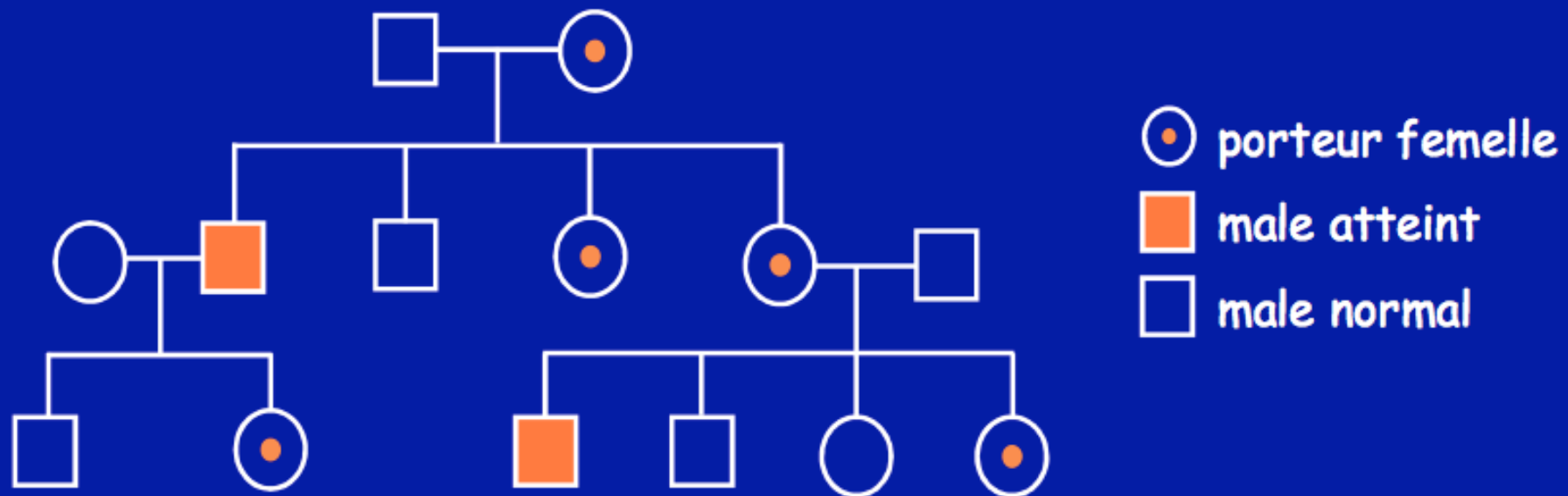
⇒ + tet effets réversibles !!!

Lignée germinale & lignée somatique



22 paires d'autosomes + XX ou XY

Transmission Recessive liée au chromosome X



- gènes mutants sont sur le chromosome X: Les femmes doivent hériter de 2 copies mutées pour être atteintes
- Tous les hommes qui ont hérité de la mutation sont atteints

Transmission liée à l'X

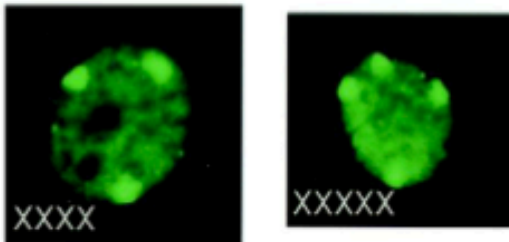
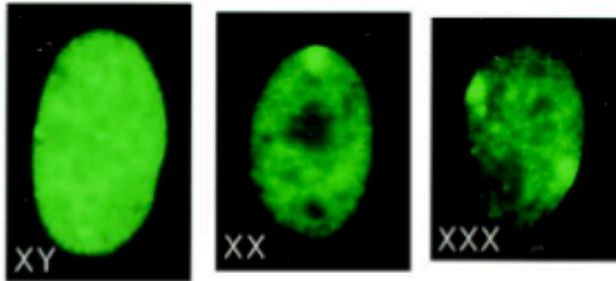
Exemples : **daltonisme** (dans les formes les plus courantes: déficits du rouge et du vert),, **hémophilie...** Les femmes sont conductrices, et les hommes présentent **la maladie**.

Parfois les femmes conductrices X^mX ont quelques signes cliniques à cause de la **lyonnisation** (situation d'inactivation du X sauvage).

En France, la proportion de daltoniens est d'environ 8% chez les hommes et 0,45% chez les femmes

X inactivation

A



X^{maternal}

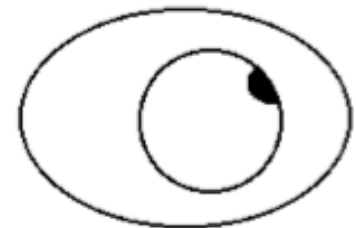
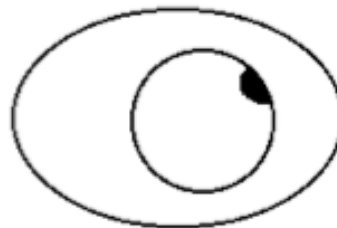
X^{paternal}

X^{maternal}

X^{paternal}

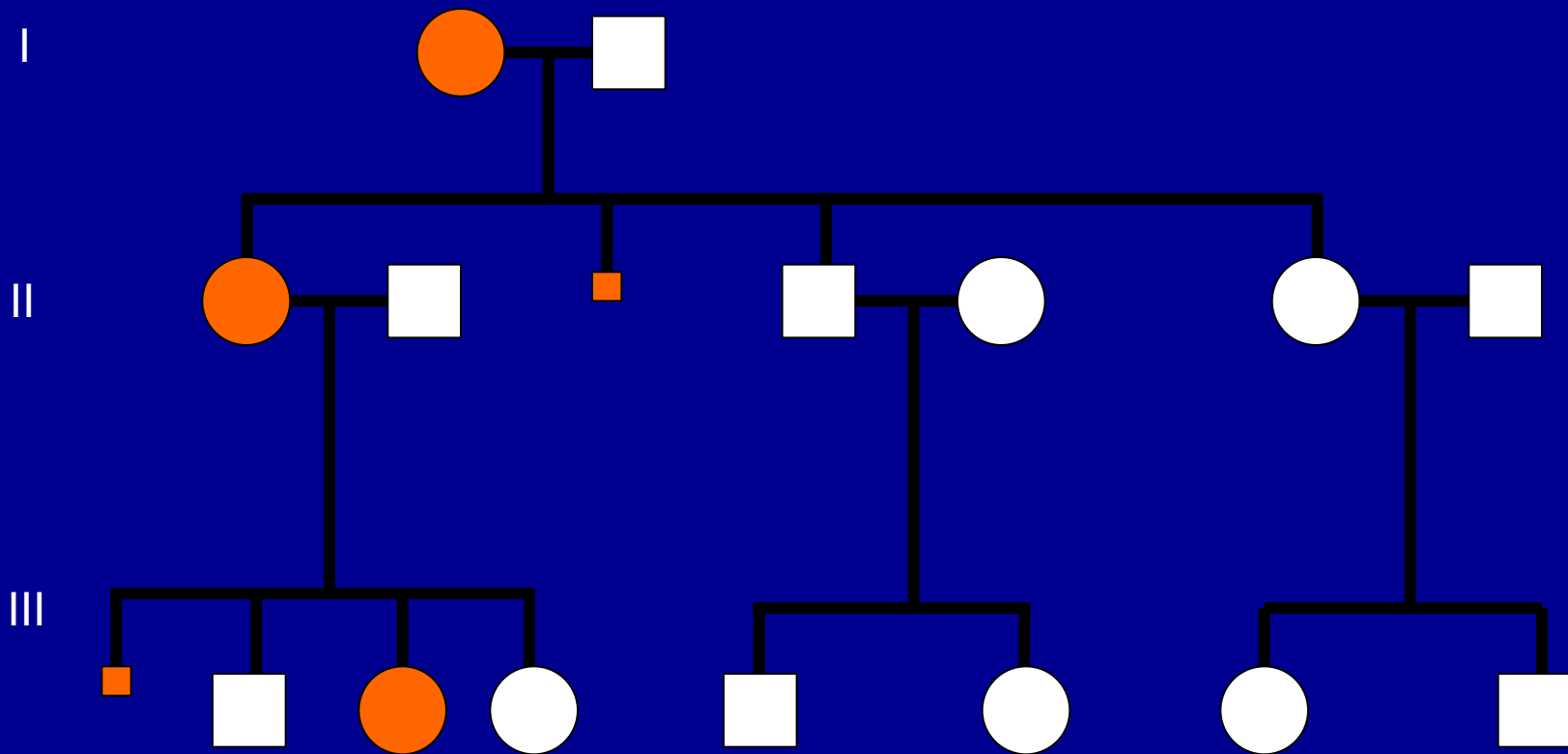
X^{maternal}

X^{paternal}



Trait dominant / co-dominant lié à l'X

XY : létal *in utero*



Les femmes survivent car elles sont hétérozygotes pour l'allèle porté par l'X.

✓ La notion de dominance en génétique humaine, est souvent, en réalité, de la co-dominance.

Pourquoi qualifie-t-on un allèle de dominant?

- Soit parce qu'il est rare et qu'on n'observe presque jamais d'homozygote, ne permettant pas ainsi de déterminer le phénotype correspondant**
- soit parce que les homozygotes (ou hémizygotes pour l'X) ne sont pas viables**

Dominance / récessivité : attention !

- 1. Certains effets dominants sont nettement plus marqués chez les homozygotes que chez les hétérozygotes**

Exemple : Achondroplasie

- hétérozygotes : stature réduite, espérance de vie réduite de 10 ans**
- homozygotes : mort précoce par insuffisance respiratoire**

- 2. La même maladie peut être dominante ou récessive suivant le type de mutation**

Exemple : IGDH (isolated familial growth hormone deficiency => stature réduite)

Gène de l'hormone de croissance GH

- mutation récessive : non-sens ou site d'épissage altèrent structure de l'hormone -> elle n'est plus sécrétée**
- mutation dominante : délétion du troisième exon -> dominant négatif**

- 3. Les termes “dominant” et “recessif” s'appliquent aux caractères et non aux gènes**

Attention!!!

Transmission dépendante du sexe

- Les caractères influencés par le sexe peuvent être dominant chez un sexe mais récessifs chez l'autre
- Cette différence peut être due aux différences d'environnements hormonaux entre les deux sexes.
- Les gènes dont l'expression est différentielle entre les deux sexes ne sont pas *nécessairement* localisés sur le chromosome X. Ne pas confondre avec la transmission liée au chromosome X.

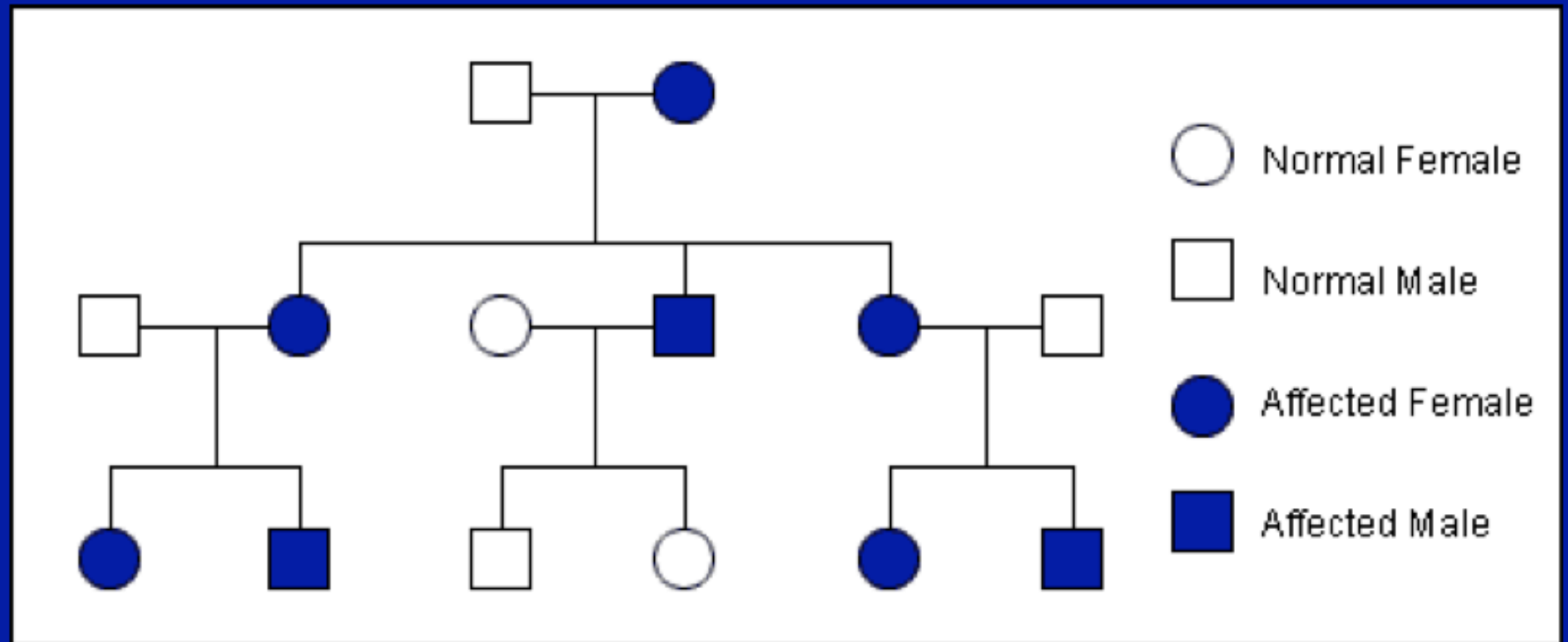
Exemples:

- calvitie, essentiellement mâle
- susceptibilité au cancer du sein
- index plus long que l'annulaire est un caractère 'femelle'
(modifié par testostérone *in utero*)

Hérédité mitochondriale

- le matériel génétique mitochondrial de tout individu est entièrement d'origine maternelle.
- C'est la raison pour laquelle des syndromes de ce type ne sont transmis que par la lignée maternelle. La maladie est souvent de plus en plus marquée à mesure que le nombre de générations au cours desquelles se sont produites les mutations mitochondriales augmente.
- Les filles d'une conductrice sont elles-mêmes conductrices du gène. Leurs fils jamais.

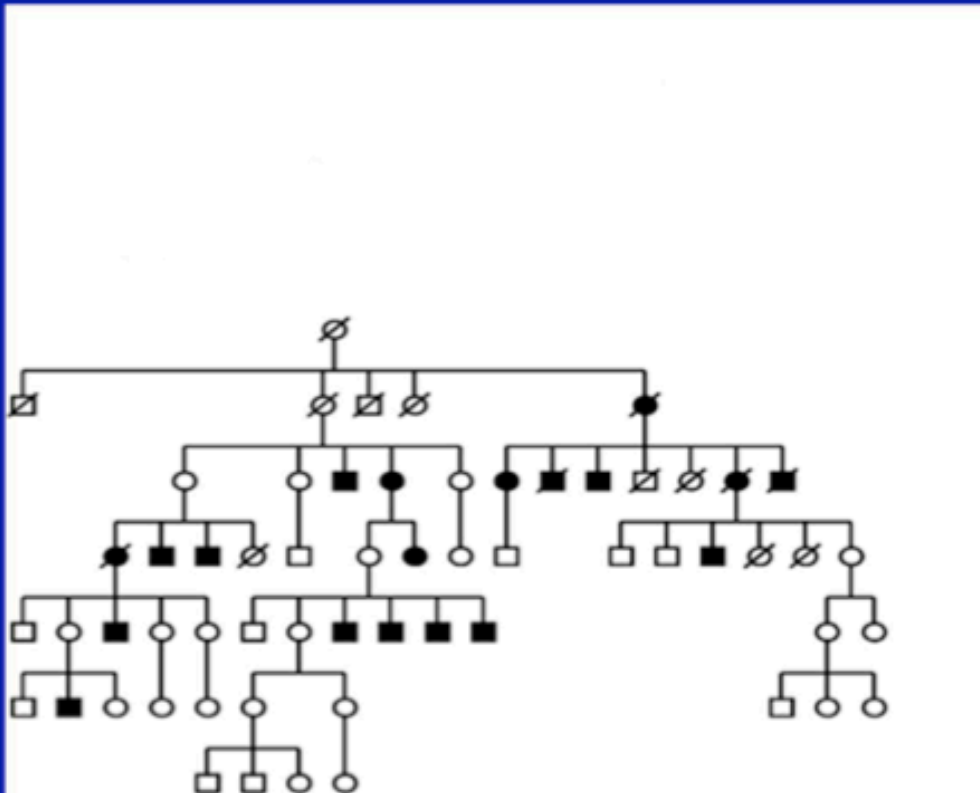
Transmission maternelle ou hérédité mitochondriale



La Neuropathie optique héréditaire de Leber

- Caractère de neuropathie optique familiale.
- La prévalence est d'environ 1 cas pour 55 000 habitants
- Due à des mutations de l'ADN mitochondrial maternel
- La transmission n'est donc pas mendélienne. On a constaté une pénétrance variable de la pathologie, peut-être en rapport avec l'imprégnation androgénique et la consommation tabagique.

Exemple d'une famille Finlandaise

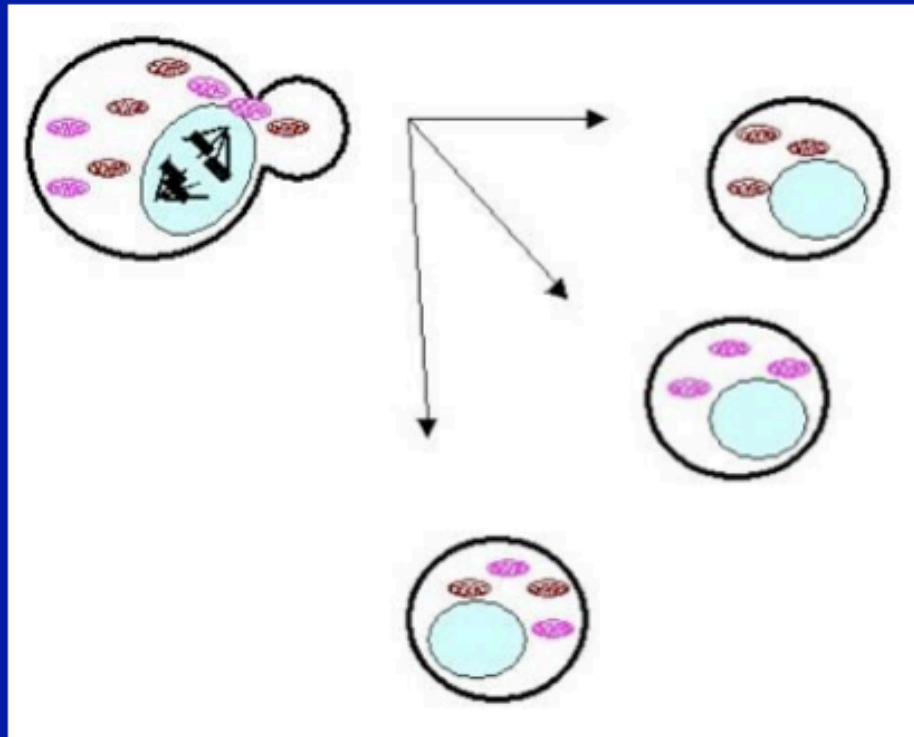


-Beaucoup plus d'hommes affectés, selon les études:
4 hommes pour 1 femme.

-Tous les enfants ne sont pas affectés.

Pourquoi tous les enfants ne sont pas affectés?

Répartition asymétrique des mitochondries au cours des divisions cellulaires :



Hétéroplasmie

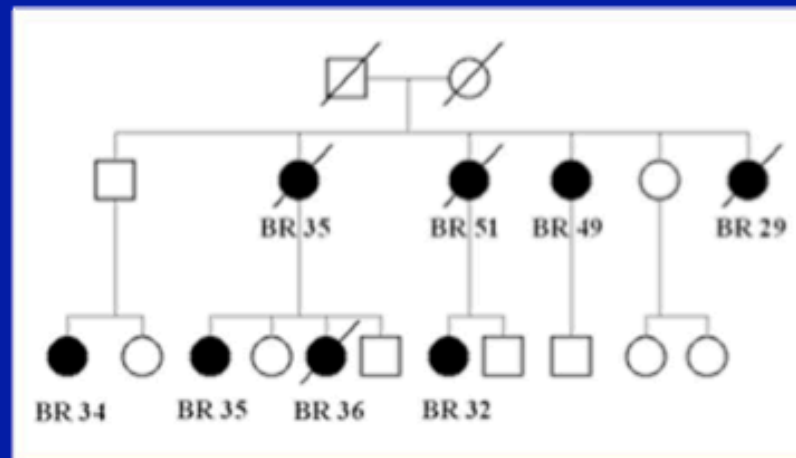
Pénétrance et agrégation familiale

La pénétrance: risque d'un sujet porteur d'une mutation de développer la maladie

EXEMPLE 1:

Une maladie affecte une personne/1000 dans la population générale (risque 1/1000)

Une mutation dominante augmente ce risque de 1000 fois $\Rightarrow$ une personne portant cette mutation sera atteinte par la maladie et la transmettra à un apparenté sur deux $\Rightarrow$ agrégation familiale



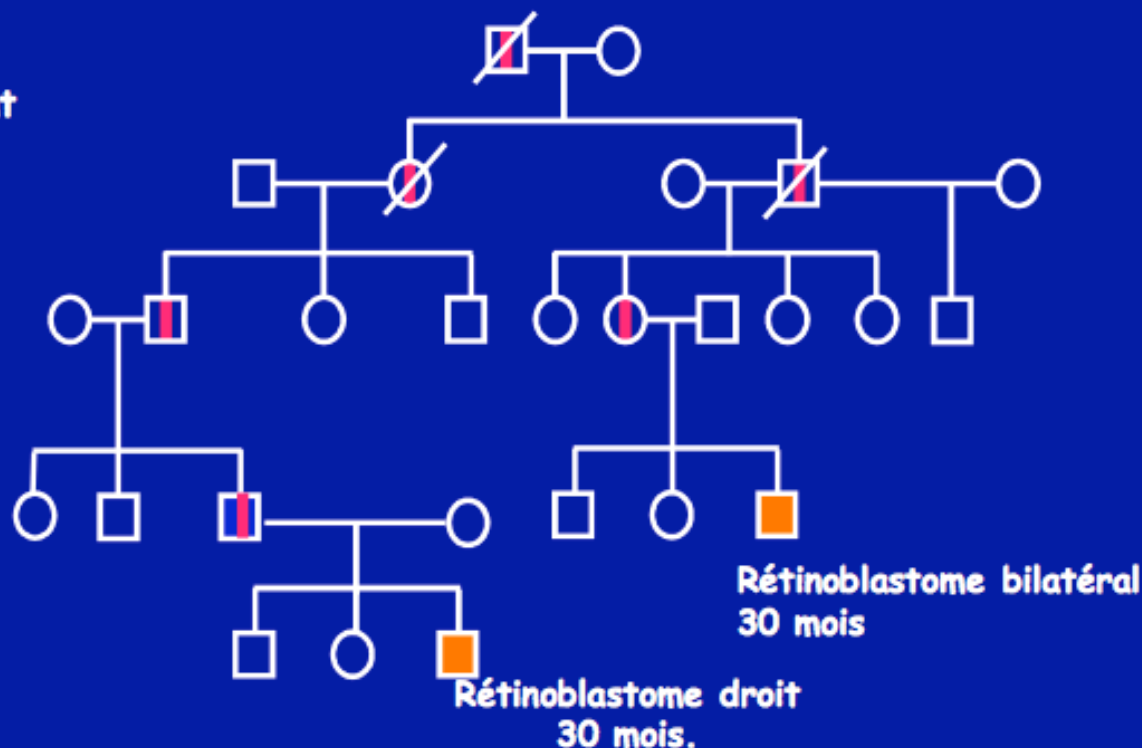
Pénétrance et agrégation familiale

EXEMPLE 2:

Une mutation dominante augmente le risque de 100 fois $\Rightarrow$ une personne portant cette mutation aura un risque de 1/10 d'être atteinte par la maladie et la transmettra à un apparenté sur deux.

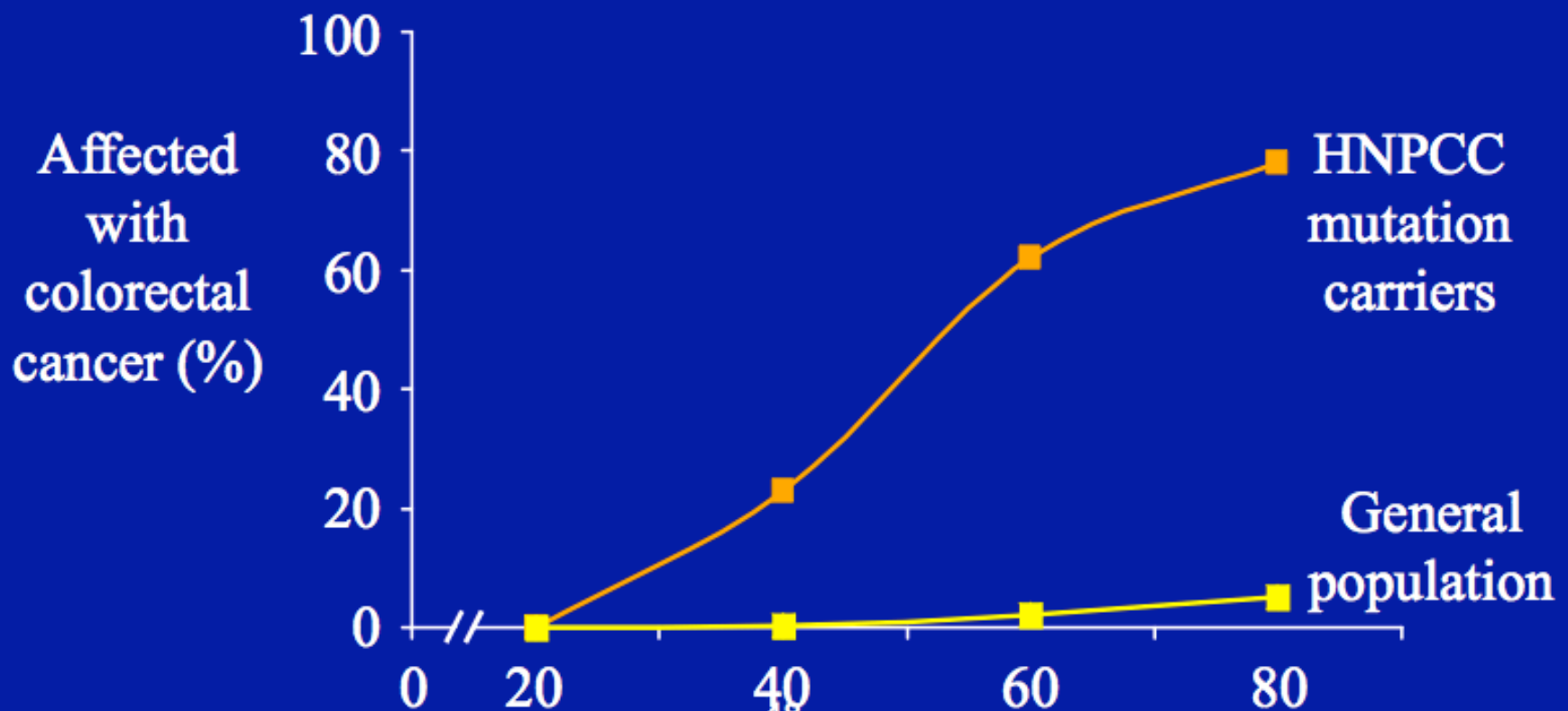
$\Rightarrow$ Un apparenté sur vingt sera atteint. Ceci ne se manifestera pas comme une agrégation familiale

- Sujet non porteur
- ◐ Porteur non atteint
- Sujet atteint



Age-Specific Penetrance

Percentage of individuals with an altered disease gene who develop the disease

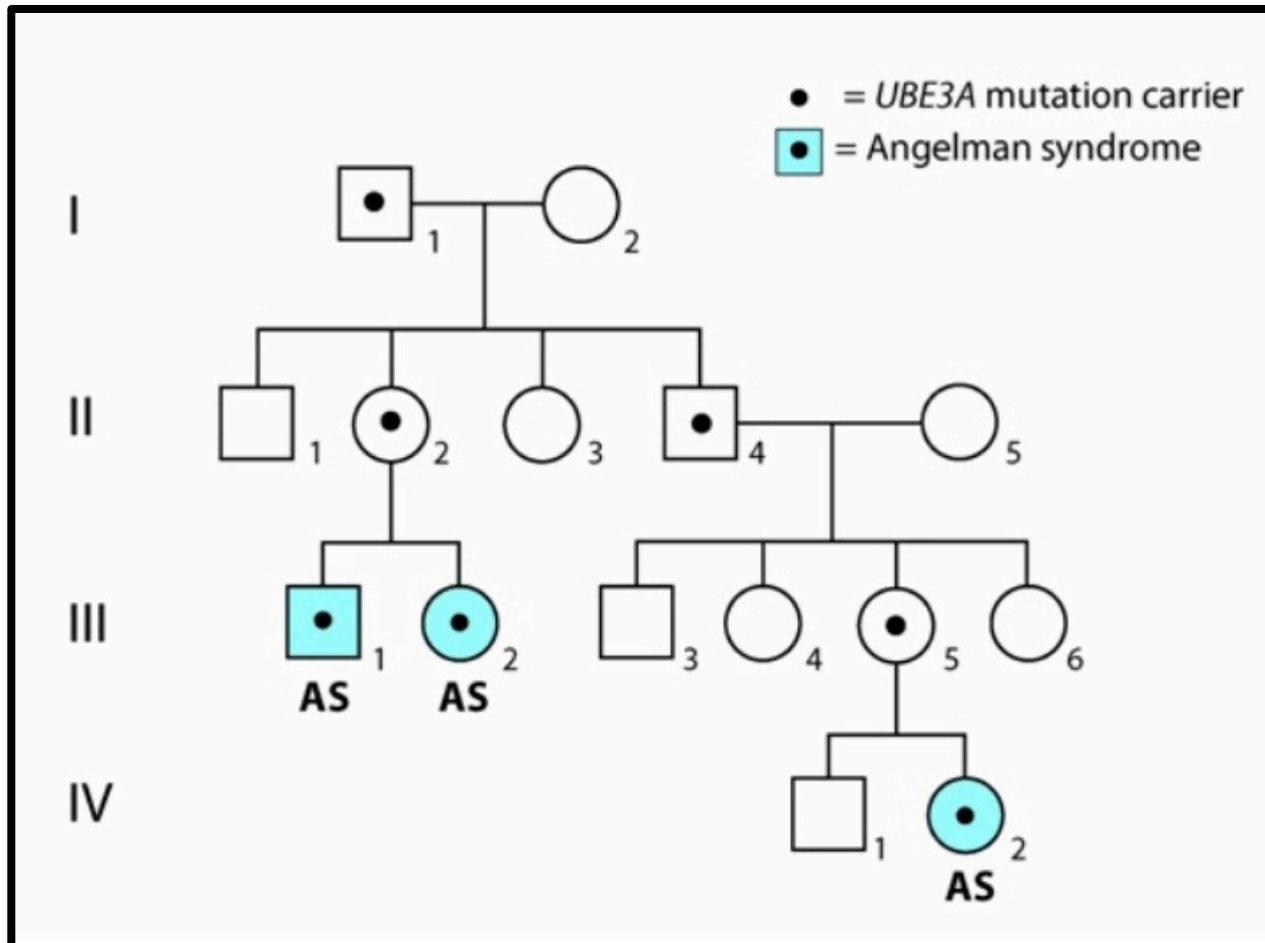


Empreinte parentale

Les génomes paternels et maternels ne fonctionnent pas toujours de façon interchangeable.

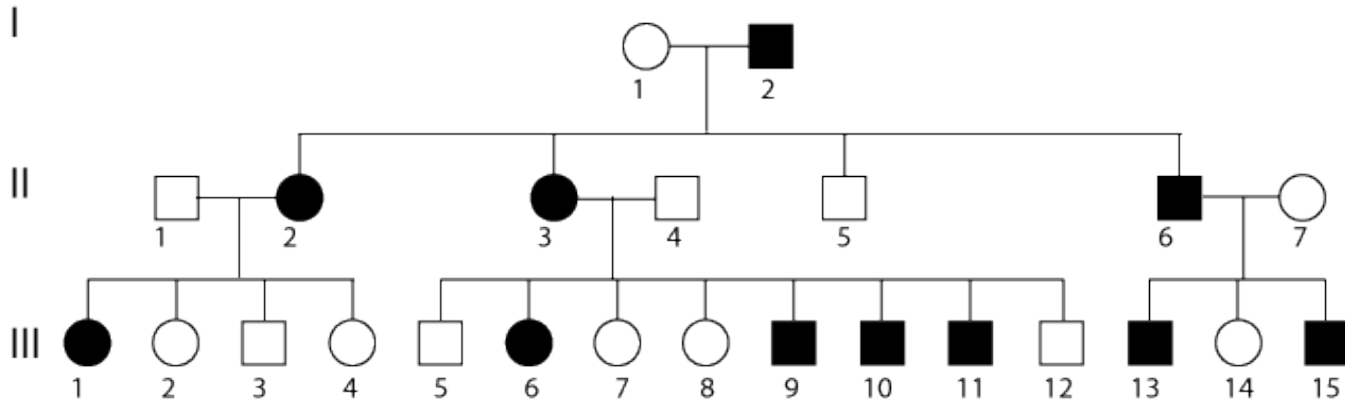
- La délétion 15q12 produit un syndrome de Prader-Willi sur le chromosome paternel (retard mental, hypotonie, obésité..)
- un syndrome d'Angelman sur le chromosome maternel (retard mental, retard de croissance, hyperactivité, rire inapproprié..)

Empreinte génomique parentale



**UBE3A inactivé/éteint lignée germinale mâle
Exprimé lignée germinale femelle**

Etude de pedigree



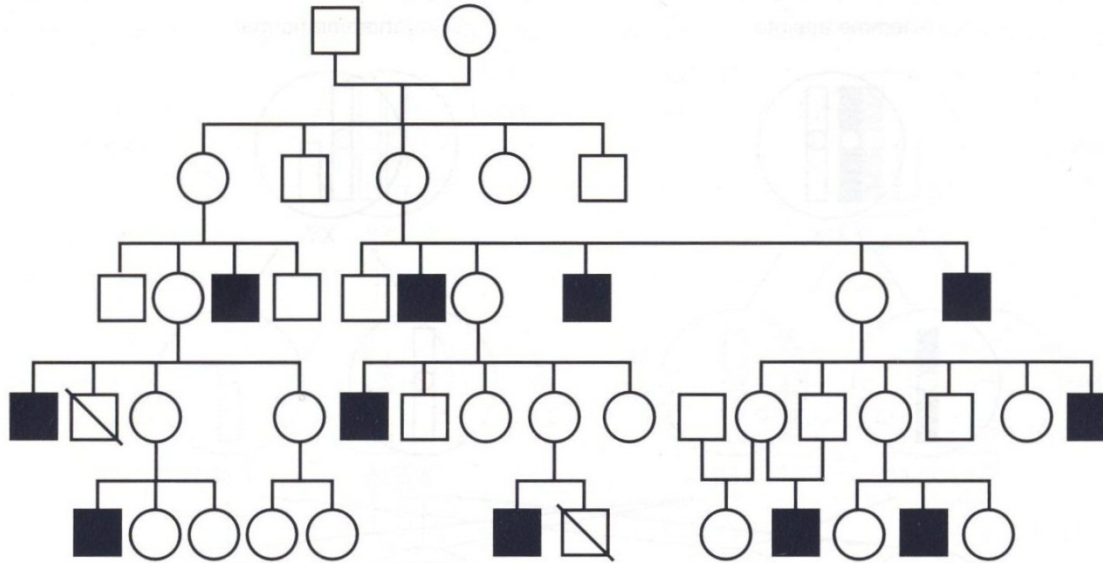
Hypothèse : 1 gène autosomal dominant, 2 allèles

-> allèle sain A^+

-> allèle malade a^-

Hypothèse la plus probable !

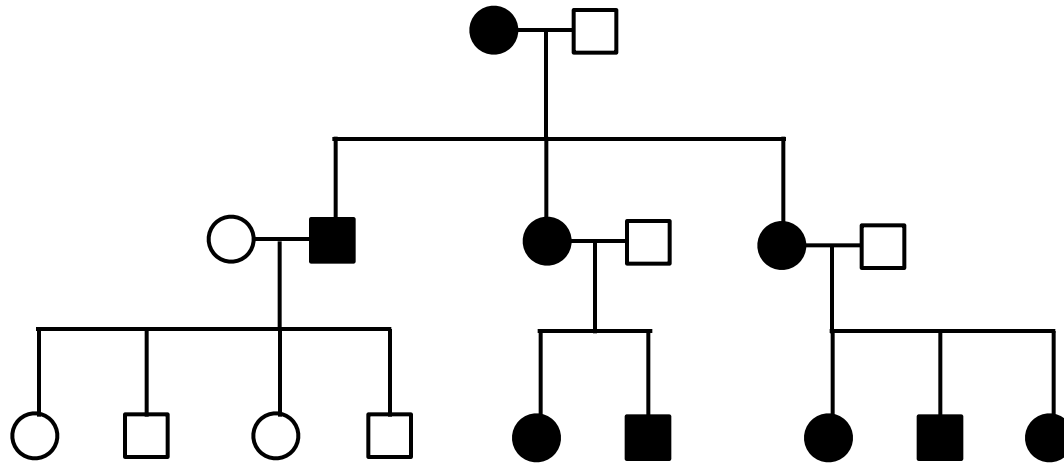
Etude de pedigree



Hypothèse : 1 gène porté par X récessif, 2 allèles
-> allèle sain A^+
-> allèle malade a^-

Hypothèse la plus probable !

Etude de pedigree



Hypothèse : hérédité non mendelienne, cytoplasmique
1 gène porté par l'ADN mitochondrial, 2 allèles
-> allèle sain A^+
-> allèle malade a^-

Hypothèse la plus probable !

LOCALISER UN NOUVEAU GÈNE

- Obtenir une carte balisant le génome avec un ensemble de **marqueurs** connus.

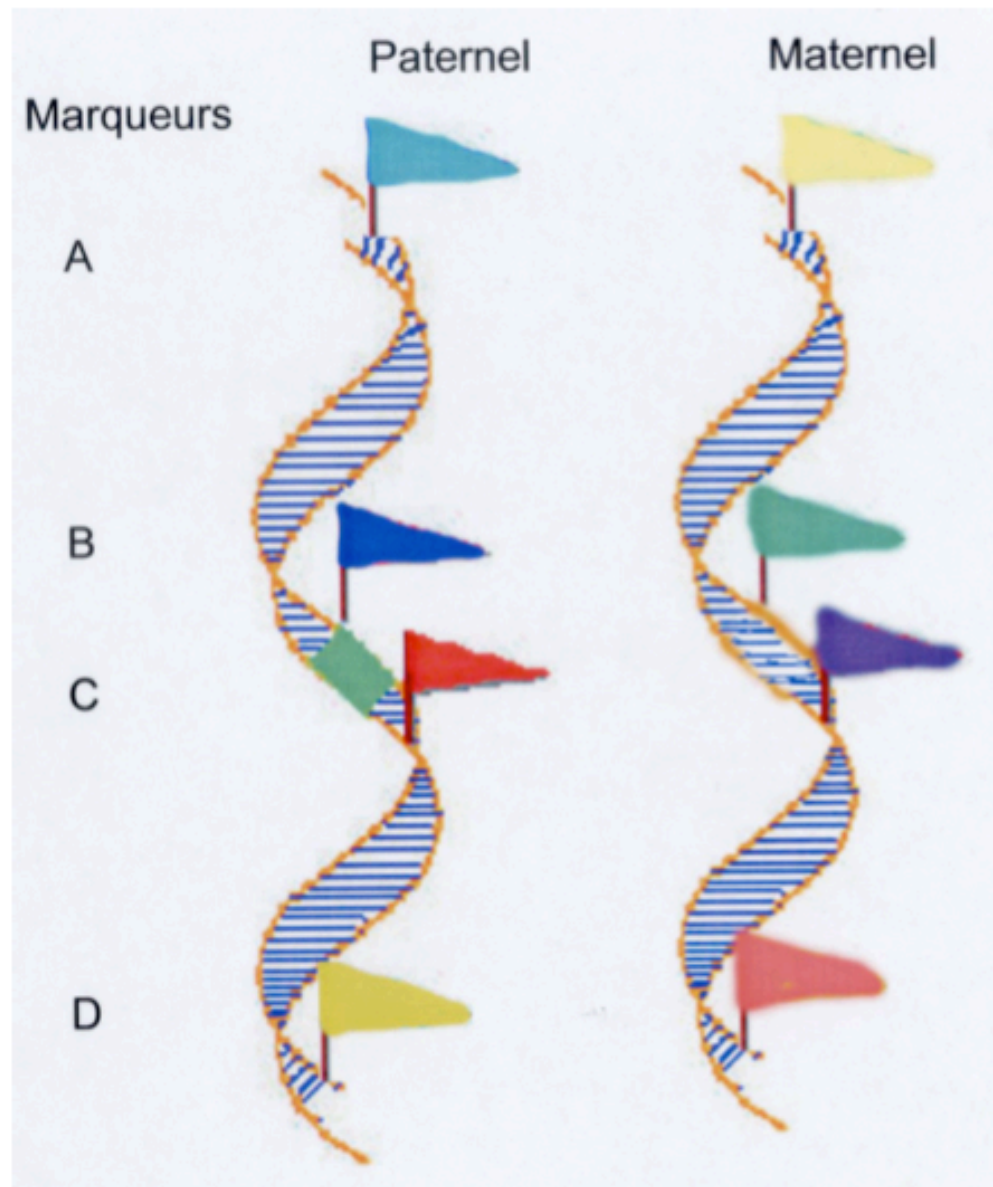
→ Carte génétique

- Dans un modèle mendélien, plus un marqueur est proche du gène responsable de la maladie, plus il est fréquemment co-transmis avec la maladie... →

Etudes de liaison

Etudes d'association

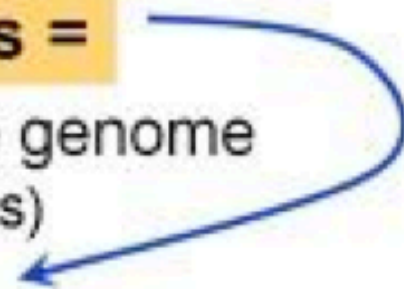
Marqueurs



Single Nucleotide Polymorphism

SNiPs or SNPs =

sites of variation in the genome
(spelling mistakes)



Karen	AGCTTGAC	TCCA	TGATGATT
Debo	AGCTTGAC	GCCA	TGATGATT
Jose	AGCTTGAC	TCCC	TGATGATT
Thomas	AGCTTGAC	GCCC	TGATGATT
Anupriya	AGCTTGAC	TCCA	TGATGATT
Robert	AGCTTGAC	GCCA	TGATGATT
Michelle	AGCTTGAC	TCCC	TGATGATT
Zhijun	AGCTTGAC	GCCC	TGATGATT

In human genome: 1 SNP every 500 bp → ~6 million

The DNA of any two people is 99.9% identical



A
G
C
:
:
T
G
A
:
:
G
A



A
G
C
:
:
T
C
A
:
:
G
C

Human Diversity: each variant arose only once



A	A	A	A	A	A	A	A	A
T	G	G	G	G	G	T	G	T
C	C	C	C	C	C	C	C	C
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
T	T	T	T	T	T	T	T	T
G	C	G	G	C	G	G	G	G
A	A	A	A	A	A	A	A	A
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
G	G	G	G	G	G	G	G	G
C	C	A	A	C	A	C	A	C

Grouping people based on common haplotypes



A	A	A	A	A	A	A	A	A
G	G	G	G	G	G	T	T	T
C	C	C	C	C	C	C	C	C
...	...	...	...	...	...	...	...	...
T	T	T	T	T	T	G	G	G
C	C	G	G	G	G	A	A	A
A	A	A	A	A	A	A	A	A
...	...	...	...	...	...	...	...	...
G	G	G	G	G	G	G	G	G
C	C	A	A	A	A	C	C	C

microsatellites

(ou *STR: Short Tandem Repeats*)

Définition : un motif nucléotidique, composé de 1 à 10 nucléotides, répété plusieurs fois en tandem et localisé dans un point unique du génome.

Exemple :

- Le marqueur D21 localisé sur le bras court du **chromosome 21**
- Contient le motif **(GA)_n**



Allèle#1:

GAGAGA

$n = 3$

Allèle#2:

GAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGA

$n = 10$

Génotype de l'individu #1 pour ce marqueur : **3 , 10**

microsatellites

(ou *STR: Short Tandem Repeats*)

Définition : un motif nucléotidique, composé de 1 à 10 nucléotides, répété plusieurs fois en tandem et localisé dans un point unique du génome.

Exemple :

- Le marqueur D21 localisé sur le bras court du **chromosome 21**
- Contient le motif **(GA)_n**



Allèle#1:

GAGAGA

$n = 3$

Allèle#2:

GAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGA

$n = 10$

Génotype de l'individu #1 pour ce marqueur : **3 , 10**



Allèle#1:

GAGAGAGA

$n = 4$

Allèle#2:

GAGAGAGAGAGA

$n = 6$

Génotype de l'individu #2 pour ce marqueur : **4 , 6**

microsatellites

(ou *STR: Short Tandem Repeats*)

Définition : un motif nucléotidique, composé de 1 à 10 nucléotides, répété plusieurs fois en tandem et localisé dans un point unique du génome.

Exemple :

- Le marqueur D21 localisé sur le bras court du **chromosome 21**
- Contient le motif **(GA)_n**

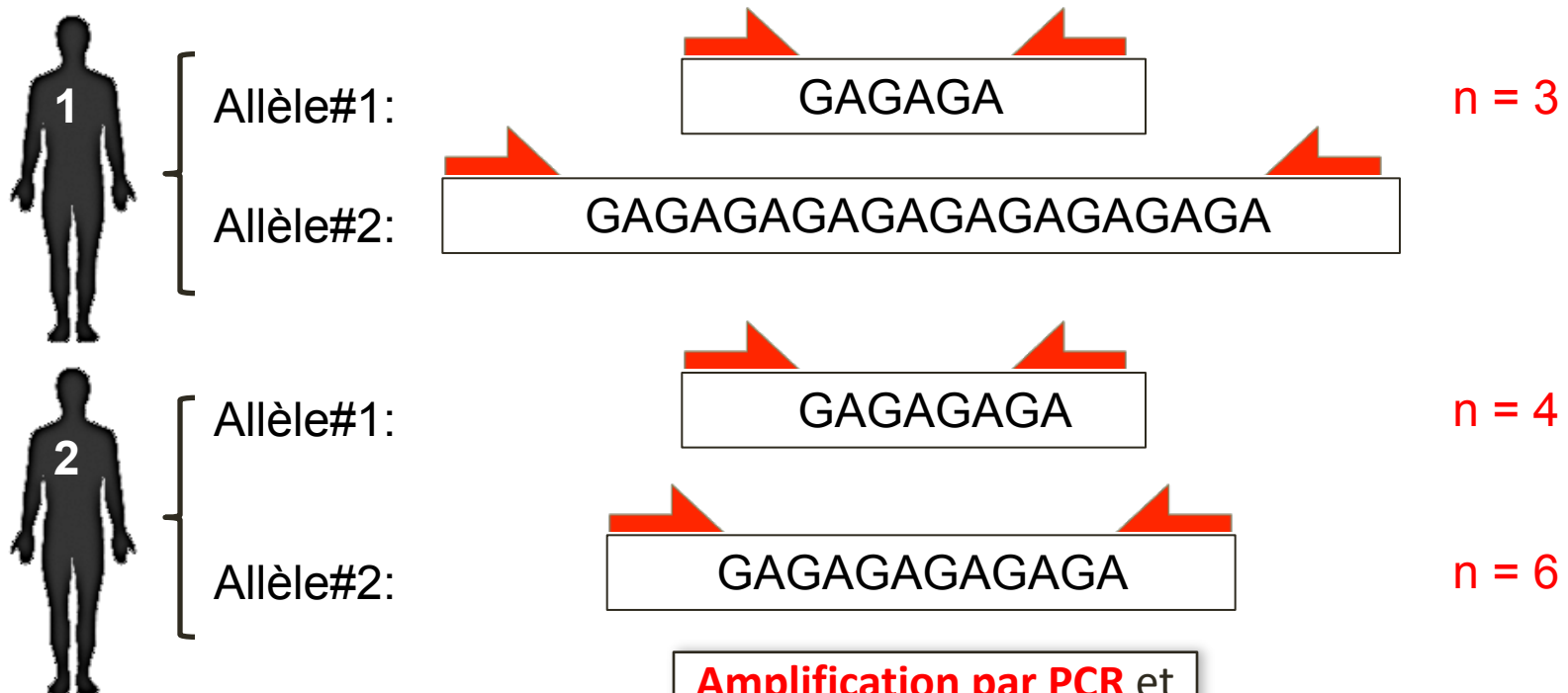


Génotype de l'individu #1 pour ce marqueur : **3 , 10**



Le nombre **n** de répétitions du motif **(GA)** dans le marqueur D21 permet de discriminer génétiquement l'individu #1 de l'individu #2

Génotype de l'individu #2 pour ce marqueur : **4 , 6**

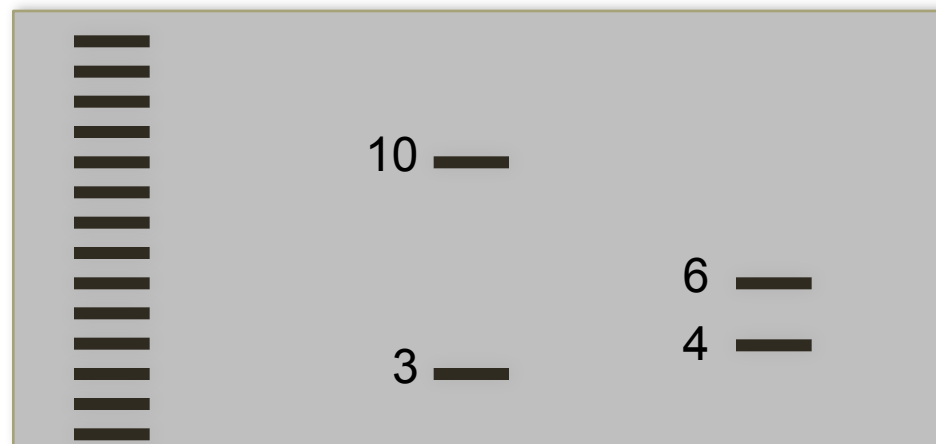


Amplification par PCR et
Migration sur gel

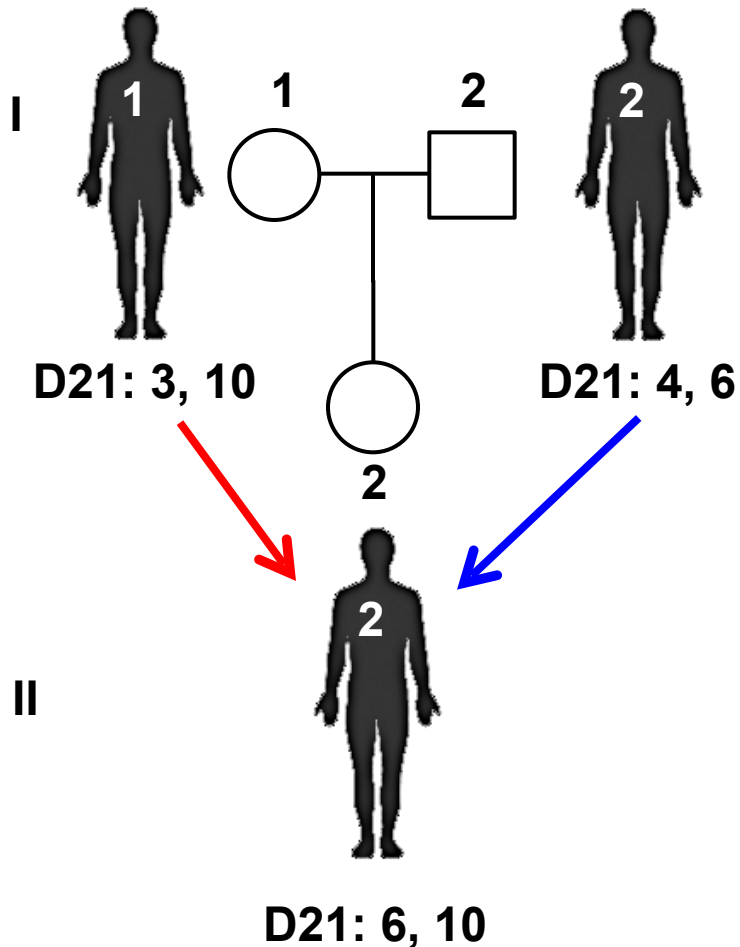
Marqueur
de taille

individu
1

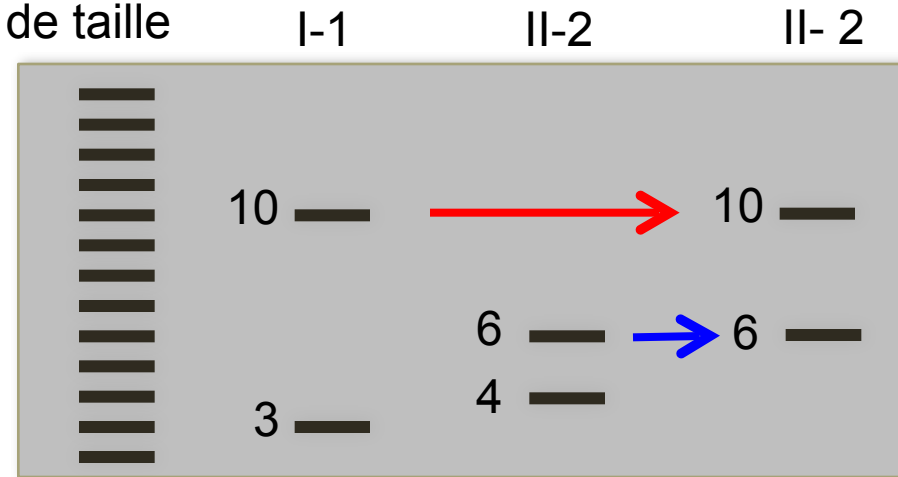
individu
2



Hérédité des microsatellites



Marqueur
de taille



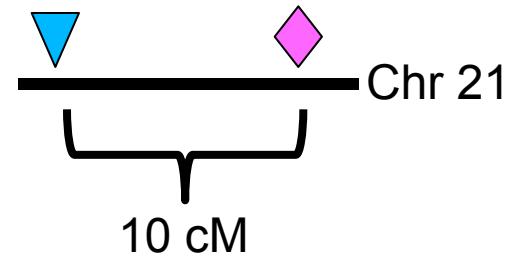
Hérédité des microsatellites : haplotypes

Deux marqueurs associés = génétiquement lié (soit $d \ll 50\text{cM}$)

Le marqueur **D21** et **R3** sont localisés sur le bras court du **chromosome 21**

• D21 = **(GA)_n** ▼

• R3 = **(TC)_n** ◆



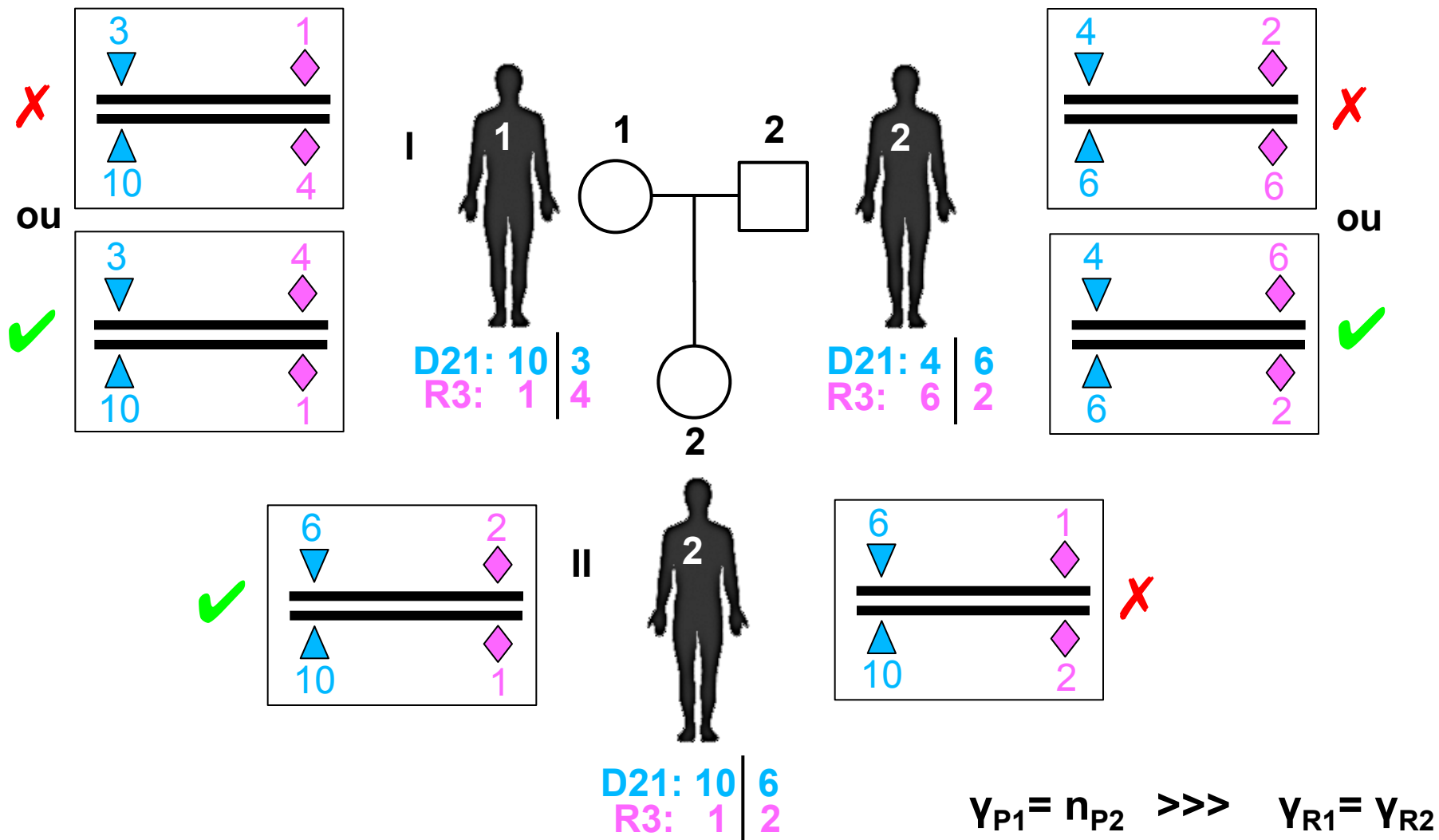
$$Y_{P1} = n_{P2} \gg Y_{R1} = Y_{R2}$$

(Voir chapitre liaison génétique)

	I-1	I-2	II-1	II-2	III-1	III-2	III-3	III-4	III-5	III-6
D21 ▼	3, 10	4, 6	6, 10	2, 5	5, 6	5, 10	2, 6	2, 6	2, 10	5, 10
R3 ◆	1, 4	2, 6	1, 2	3, 5	2, 5	1, 5	2, 3	2, 3	1, 3	1, 3

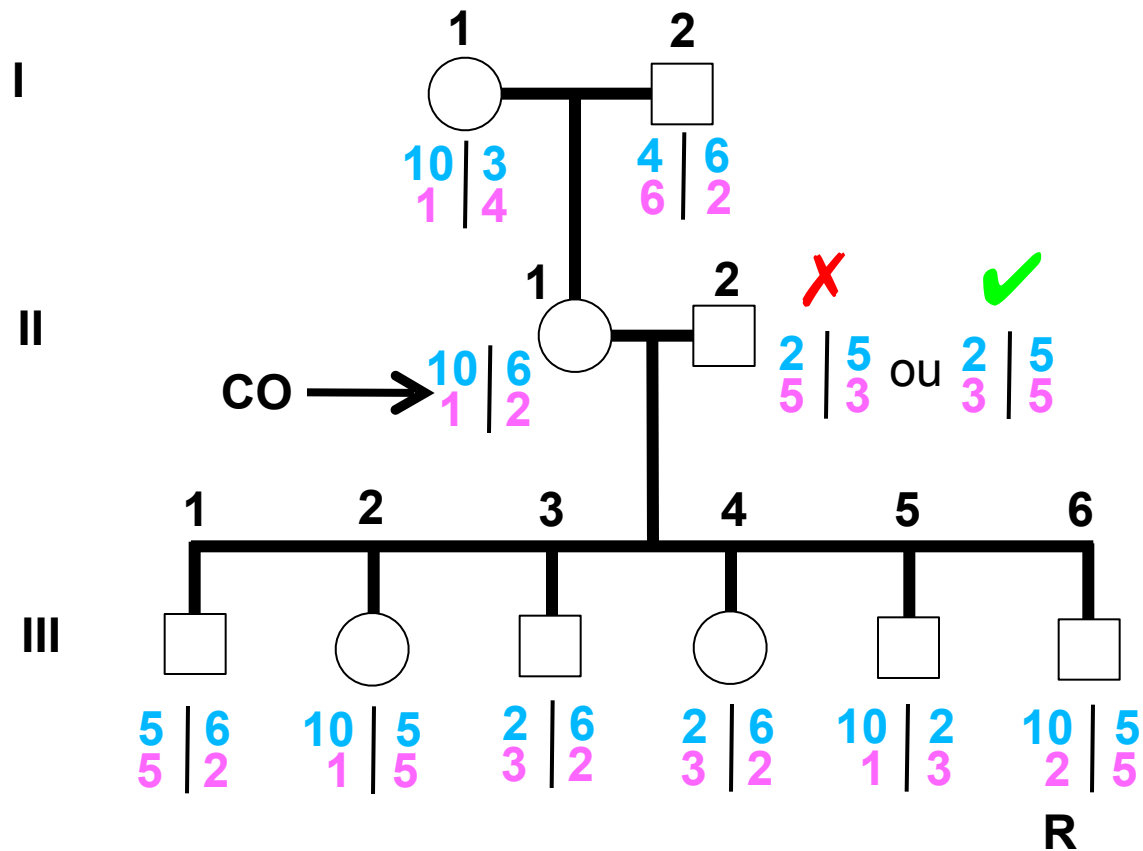
Haplotypes : associations des allèles de marqueurs génétiquement liés, le long d'un segment de chromosome (= 'phase')

	I-1	I-2	II-1	II-2	III-1	III-2	III-3	III-4	III-5	III-6
D21 ▽	3, 10	4, 6	6, 10	2, 5	5, 6	5, 10	2, 6	2, 6	2, 10	5, 10
R3 ◇	1, 4	2, 6	1, 2	3, 5	2, 5	1, 5	2, 3	2, 3	1, 3	1, 3

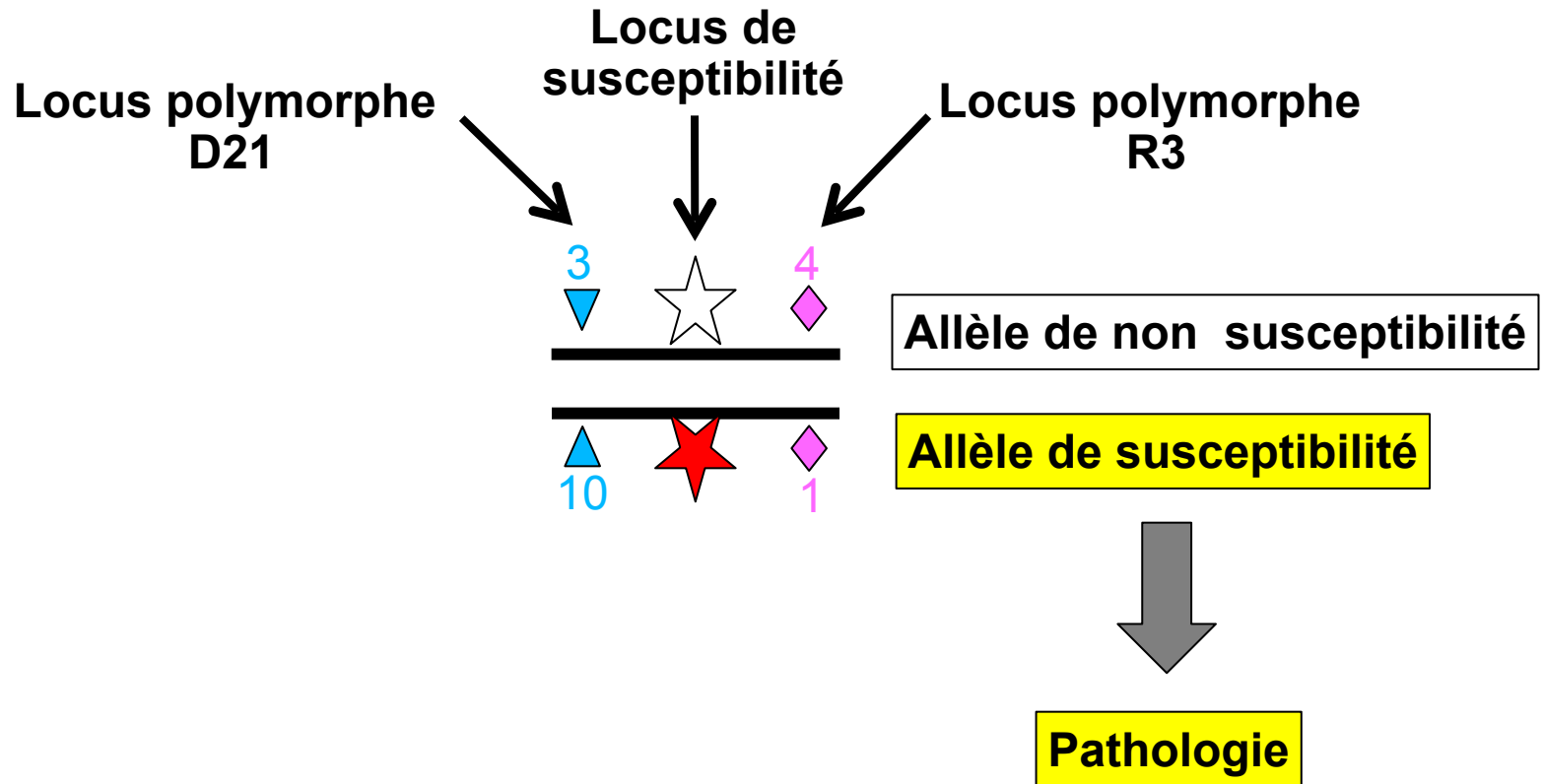


Haplotypes

	I-1	I-2	II-1	II-2	III-1	III-2	III-3	III-4	III-5	III-6
D21 ▽	3, 10	4, 6	6, 10	2, 5	5, 6	5, 10	2, 6	2, 6	2, 10	5, 10
R3 ◇	1, 4	2, 6	1, 2	3, 5	2, 5	1, 5	2, 3	2, 3	1, 3	2, 5



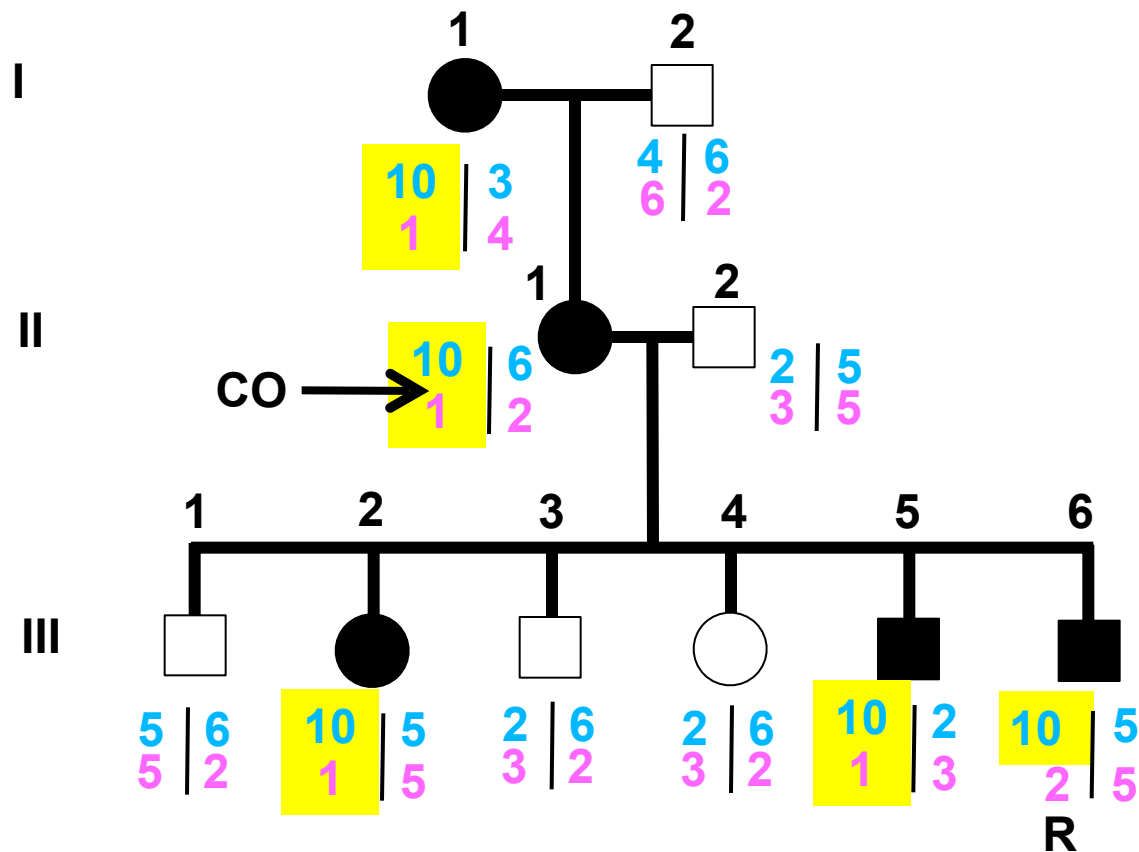
Haplotypes et gènes de susceptibilité à des maladies génétiques



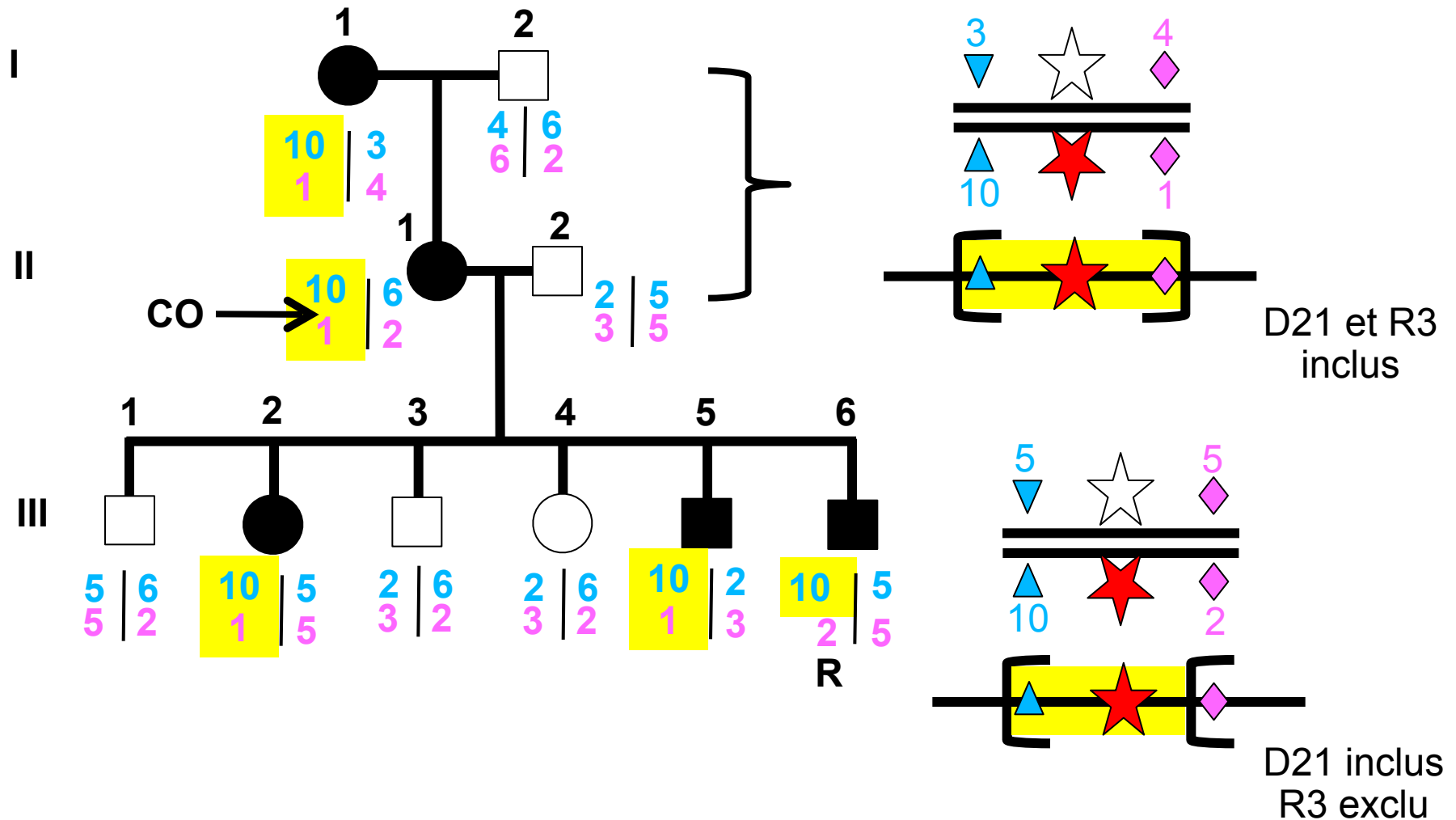
Etudes de liaison génétique : localisation d'un locus de susceptibilité et pronostique génétique en fonction des haplotypes

Haplotypes et gènes de susceptibilité à des maladies génétiques

	I-1	I-2	II-1	II-2	III-1	III-2	III-3	III-4	III-5	III-6
D21 ▼	3, 10	4, 6	6, 10	2, 5	5, 6	5, 10	2, 6	2, 6	2, 10	5, 10
◆ R3	1, 4	2, 6	1, 2	3, 5	2, 5	1, 5	2, 3	2, 3	1, 3	2, 5



Haplotypes et gènes de susceptibilité à des maladies génétiques



Liaison génétique : suivre la co-localisation des marqueurs

Populations expérimentales

- Lignées pures = génotypes parentaux connus
- Croisements dirigés
- Possibilité d'obtenir un grands nombres de descendants
- Possibilité d'enchaîner les générations

Populations naturelles

- Pas de lignées pures = haplotypes parentaux inconnus
- Pas de croisements dirigés
- Effectifs des descendance faibles
- Pas de possibilité d'enchaîner les générations

Liaison génétique ? → LOD scores (logarithms of odds)

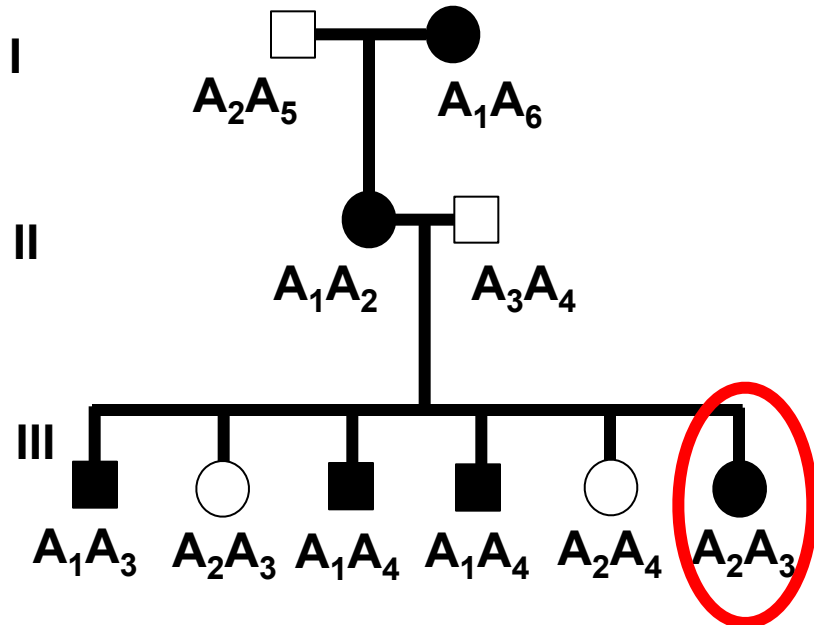
Les loci sont liés, avec θ , la fréquence de recombinaison

- Probabilité de méiose sans recombinaison ($1-\theta$)
- Probabilité de méiose avec recombinaison θ

Si les loci ne sont pas liés, équiprobabilité de méiose sans recombinaison ($1/2$), avec recombinaison ($1/2$)

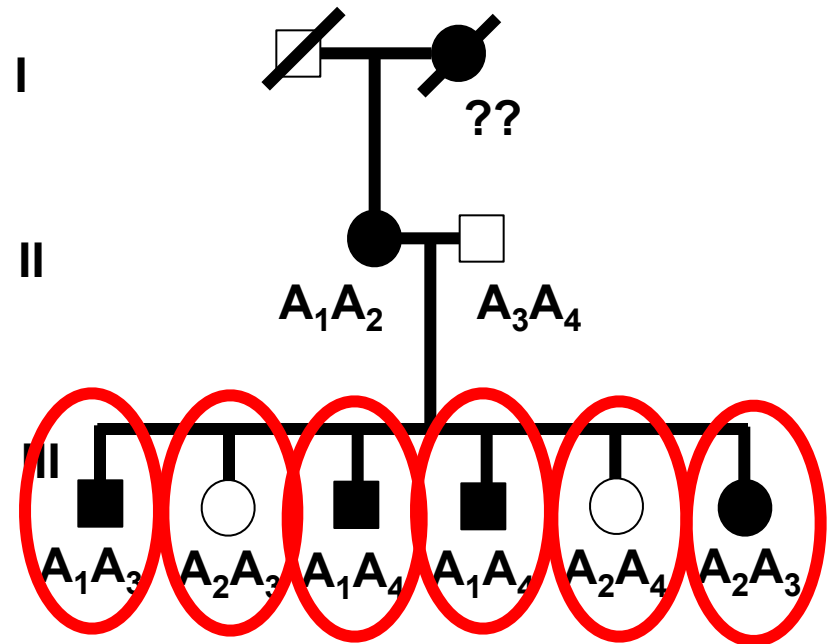
Maladie dominante autosomale

A : phase connue
 $A_1 \rightarrow$ lié à maladie



5 non recombinants (parentaux III-1 $\rightarrow$ III-5)
 1 recombinant (non parental III-6)

B : phase inconnue
 A_1 ou $A_2 \rightarrow$ lequel est lié à maladie ?

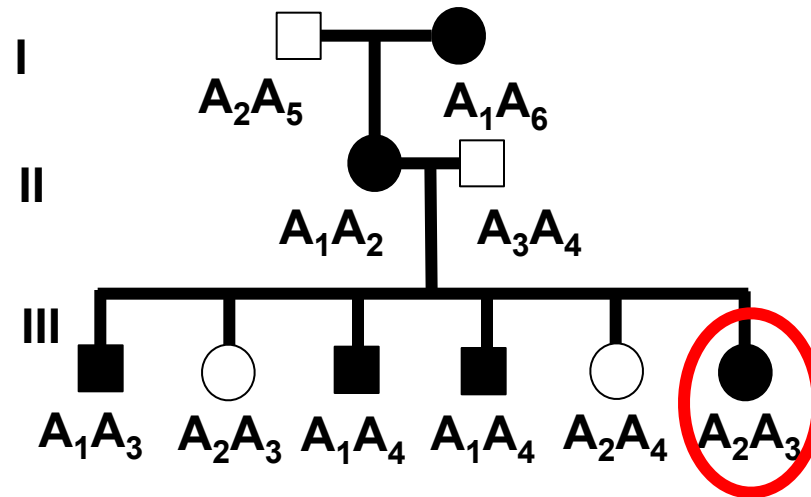


• Si A_1 est affecté :
 5 non recombinants et 1 recombinant

• Si A_2 est affecté
 5 recombinants et 1 non recombinant

Lod score = $\log_{10}$ (vraisemblance liaison / vraisemblance absence de liaison)

A : phase connue
A₁ -> lié à maladie



5 non recombinants (parentaux III-1 -> III-5) & 1 recombinant (non parental III-6)

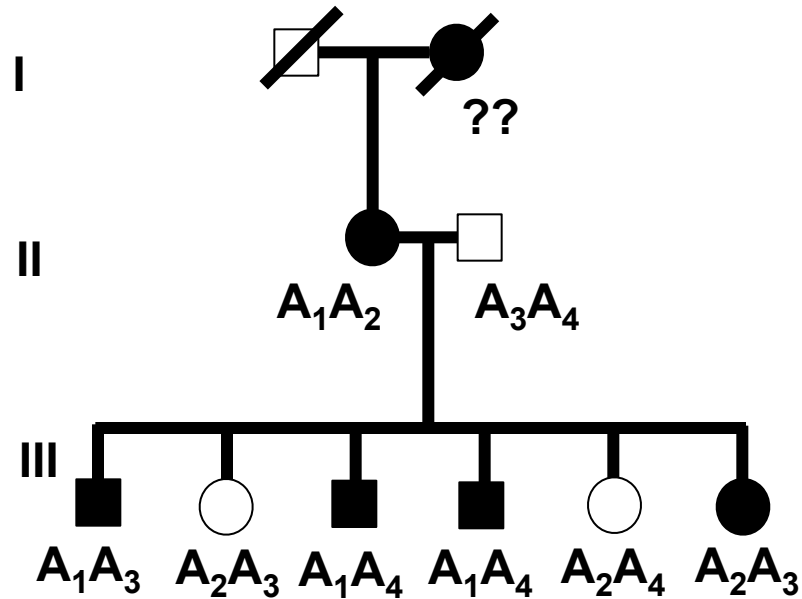
- vraisemblance de la liaison, $(1-\theta)^5 \cdot \theta^1$
- vraisemblance d'absence de liaison $(1/2)^6$

-> Rapport de vraisemblance de liaison $(1-\theta)^5 \cdot \theta / (1/2)^6$

$$\text{Lod score } Z = \log_{10} [(1-\theta)^5 \cdot \theta / (1/2)^6]$$

θ	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Z	∞	0,577	0,623	0,509	0,299	0

B : phase inconnue



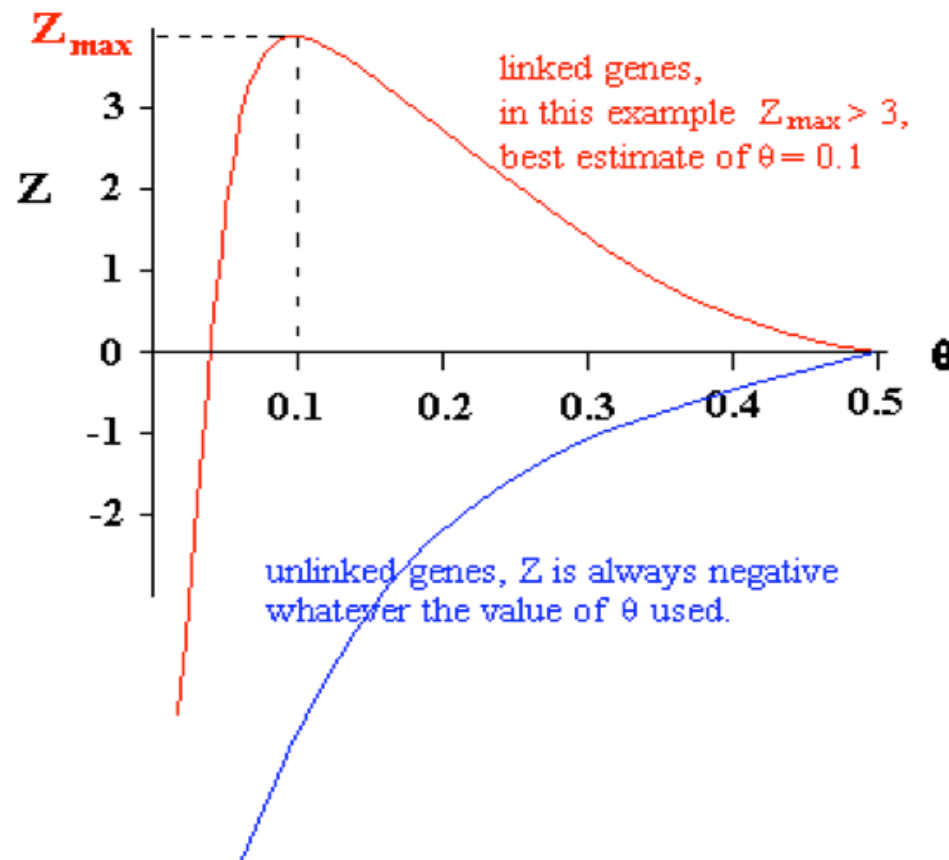
- Si A1 est affecté : 5 non recombinants et 1 recombinant
- Si A2 est affecté : 5 recombinants et 1 non recombinant

Les deux phases sont possibles alors rapport de vraisemblance :

$$\frac{1}{2} (1-\theta)^5 \cdot \theta / (1/2)^6 + \frac{1}{2} (1-\theta) \cdot \theta^5 / (1/2)^6$$

$$\text{Lod score } Z = \log_{10} [\frac{1}{2} (1-\theta)^5 \cdot \theta / (1/2)^6 + \frac{1}{2} (1-\theta) \cdot \theta^5 / (1/2)^6]$$

θ	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Z	∞	0,276	0,323	0,222	0,076	0



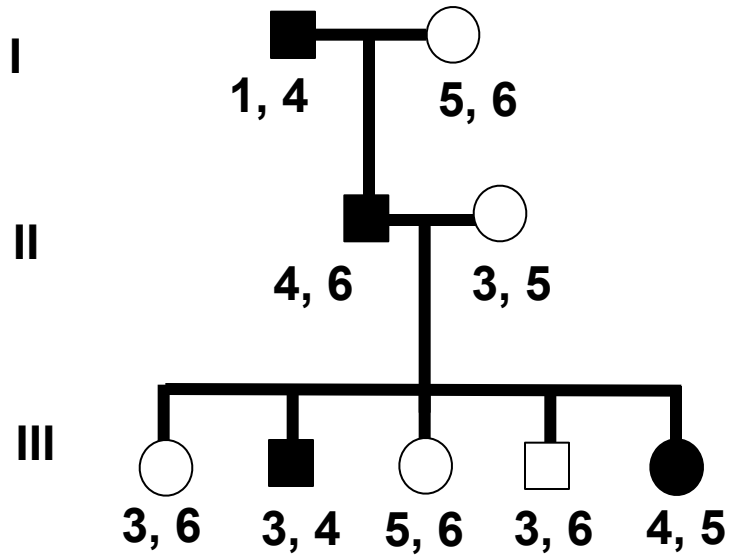
$Z = 3 \Rightarrow$ liaison

$3 > Z > -2$ incertitude, effectif trop faible

$Z < -2$ absence de liaison

Un marqueur : allèles 1, 2, 3, 4, 5 & 6

Famille A

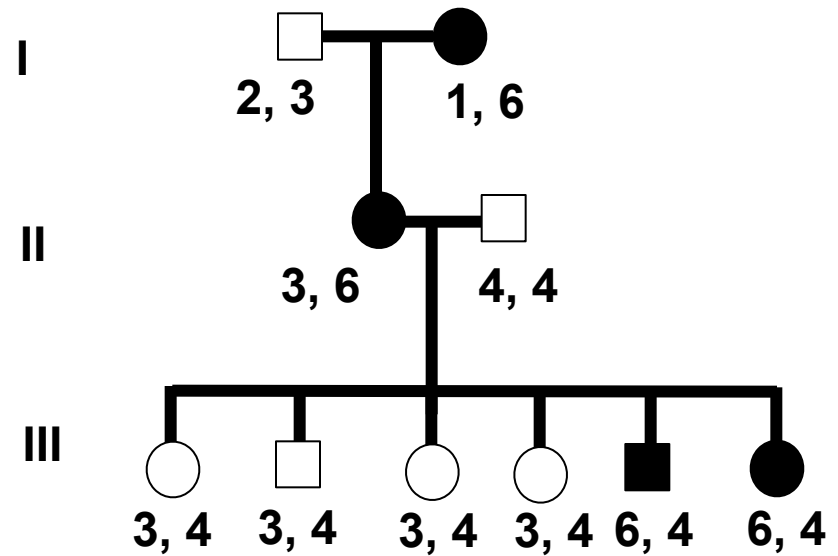


4 -> lié à maladie
Pas de recombinant

Lod score $Z = 1,5$

Famille A -> pas informatif

Famille B



6 -> lié à maladie
Pas de recombinant

Lod score $Z = 1,8$

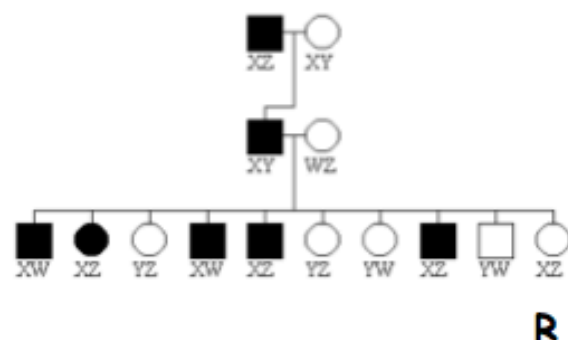
Famille B -> pas informatif

Pour un même marqueur : additivité des LOD scores

Lod score $Z = 1,5 + 1,8 = 3,3$ informatif -> liaison

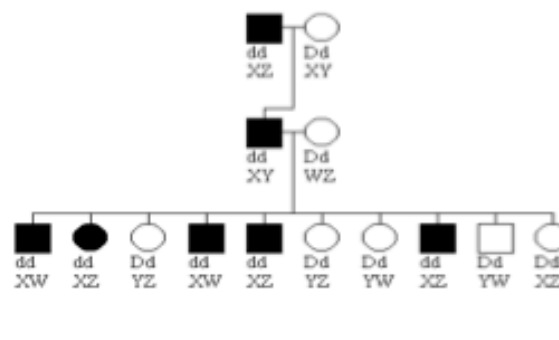
EFFET DU MODÈLE DE TRANSMISSION SUR LE LOD SCORE

dominant



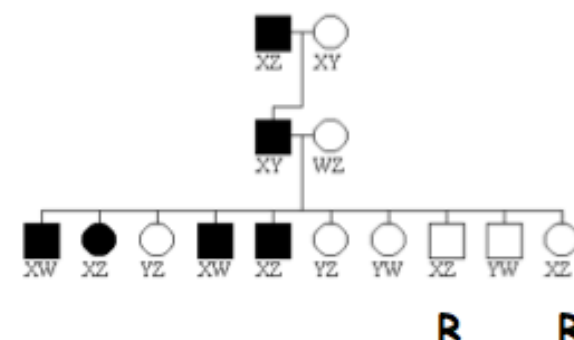
$$Z = 1.6 \quad \theta = 0.1.$$

récessif



$$Z < -2$$

dominant
pénétrance variable



Pénétrance complète
 $Z = 0,84 \quad \theta = 0.2$
Pénétrance: 0,8
 $Z = 1,14 \quad \theta = 0.02$

Le déséquilibre de liaison, ou déséquilibre gamétique est l'association privilégiée d'allèles à des loci différents dans une population.

Soit le cas simple de deux sites génomiques A et B, existant chacun sous deux formes alléliques, respectivement A1 et A2, et B1 et B2, dont les fréquences alléliques sont égales
 $f(A1)=f(A2)$ et $f(B1)=f(B2)$

Si les deux sites ne sont pas en déséquilibre de liaison, il y a dans la population, autant de A1B1 que de A1B2, et que de A2B1 et A2B2.
 $f(A1B1)=f(A2B2)=f(A1B2)=f(A2B1)$

Si il existe un déséquilibre de liaison, l'allèle A1 sera plus souvent associé à l'allèle B1, par exemple, qu'à l'allèle B2.

On trouvera, dans la population, plus souvent l'haplotype A1B1, que l'haplotype A1B2.

Le déséquilibre de liaison sert à cartographier des traits, puisque, si une mutation est récente dans une population, elle sera apparue dans un haplotype donné, et se transmettra avec lui pendant un certain temps.

Un déséquilibre de liaison entre loci peut aussi ne pas signifier leur liaison génétique, en cas d'épistasie entre allèles.

Une fois apparus, que deviennent les nouveaux allèles dans une population d'individus ?

Glycophorine A (GPA) -> porte les antigènes M ou N

Populations	Génotypes			Fréquences alléliques	
	M/M	M/N	N/N	p(M)	q(N)
Esquimaux	0,835	0,156	0,009	0,913	0,087
Aborigènes	0,024	0,304	0,672	0,176	0,824
Nigériens	0,301	0,495	0,204	0,548	0,452

$$\begin{array}{ll}
 \text{Fréquence de M} & p(M) = 0,835 + 0,156/2 = 0,913 \\
 \text{Fréquence de N} & q(M) = 0,009 + 0,156/2 = 0,087
 \end{array}
 \left. \vphantom{\begin{array}{l} p(M) \\ q(M) \end{array}} \right\} p(M) + q(N) = 1$$

Evolution de la fréquence des polymorphismes au cours des générations ?

=> **Loi d'Hardy-Weinberg**

Hypothèse de panmixie : lors de la reproduction sexuée ($2n$), les croisements s'effectuent au hasard pour les génotype considérés (1 locus à 2 allèles dont les fréquences alléliques sont identiques chez les mâles et les femelles.)

Ecart à la panmixie => consanguinité

Génération n

✓ Fréquences alléliques des gamètes : $f_n(M) = p$ & $f_n(N) = q = 1 - p$

	M (p)	N (q)
M (p)	MM (p^2)	MN (pq)
N (q)	MN (pq)	NN (q^2)

Si évènements indépendants

✓ Fréquences des zygotes : $f_n(MM) = p^2$ $f_n(MN) = 2pq$ $f_n(NN) = q^2$

Génération n +1

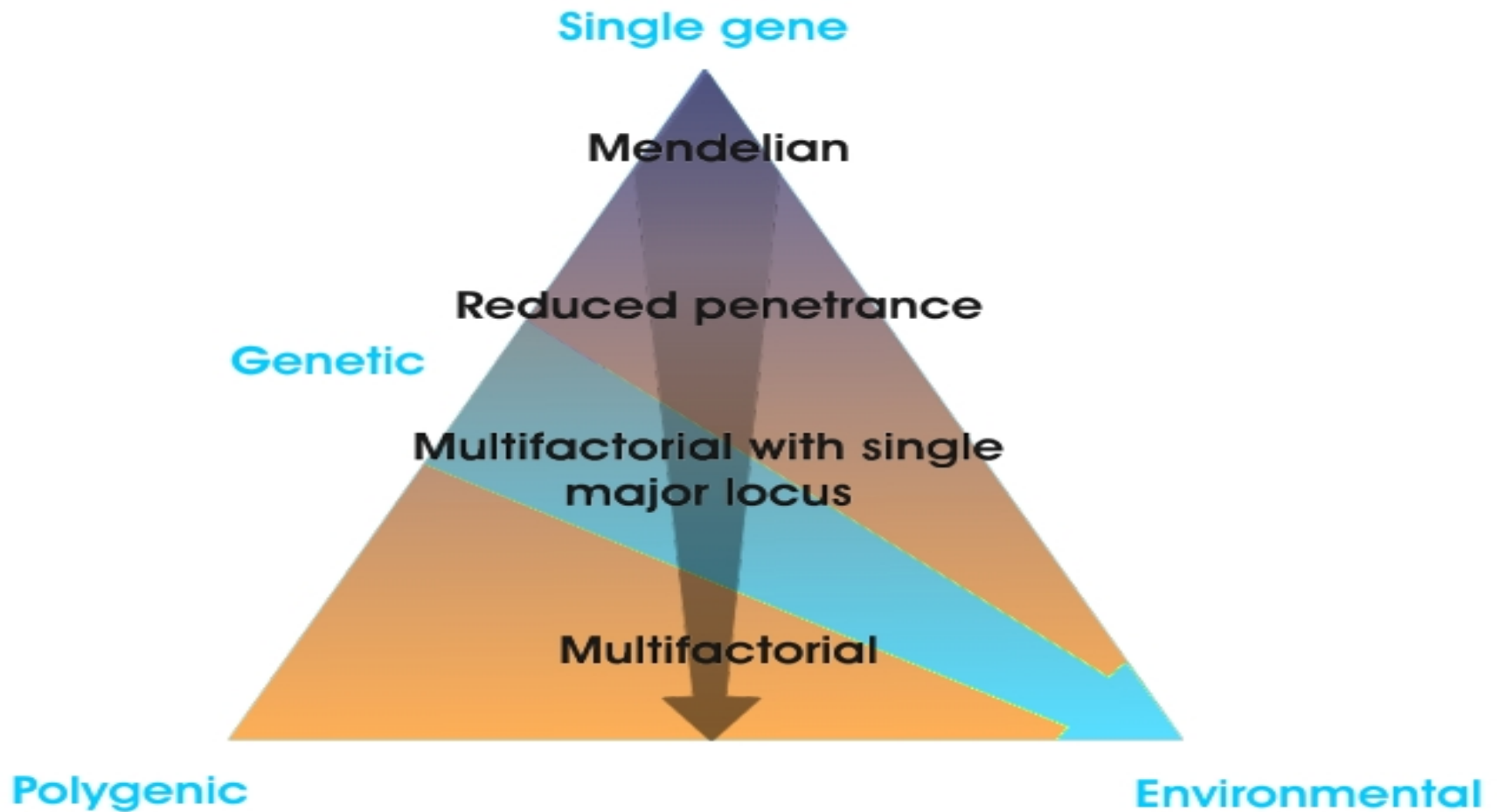
Fréquences

Individus :	MM = p^2	MN = $2pq$ = $2(p \cdot 1-p)$	NN = q^2 = $(1-p)^2$	
Gamètes :	100% M	50% M 50% N	100% N	
				
Allèles :	$f_{n+1}(M) = (p^2 + 0,5 \cdot (2pq))$		$f_{n+1}(N) = (q^2 + 0,5 \cdot (2pq))$	
	$f_{n+1}(M) = (p^2 + 0,5 \cdot (2p(1-p)))$		$f_{n+1}(N) = (q^2 + 0,5 \cdot (2(1-q)q))$	
	$f_{n+1}(M) = p$		$f_{n+1}(N) = q$	
	$f_{n+1}(M) = f_n(M)$		$f_{n+1}(N) = f_n(N)$	

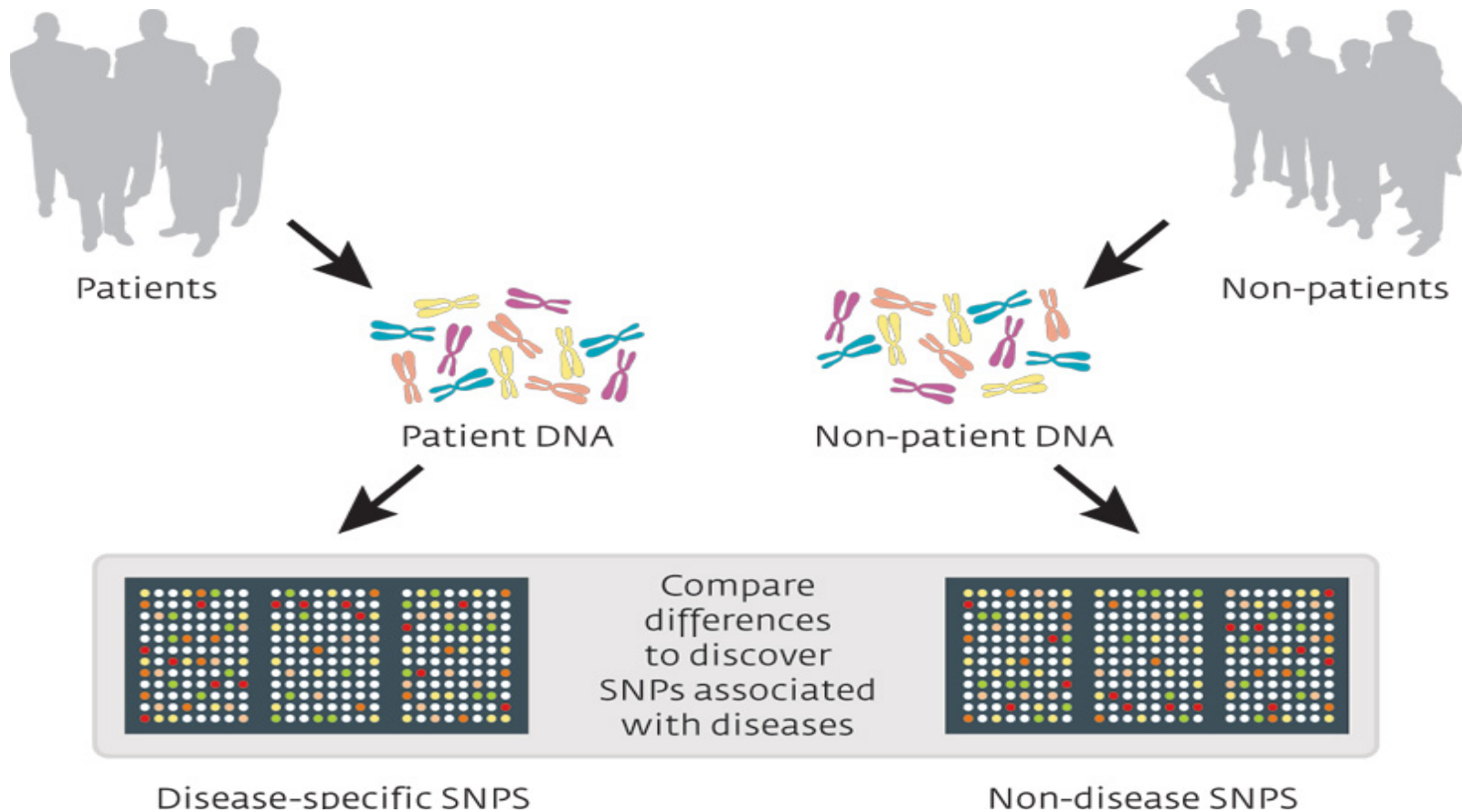
=> en 1 génération : population en équilibre de Hardy-Weinberg

En absence de phénomène de sélection, de migration ou d'apparition de nouvelles mutations, les fréquences alléliques des polymorphismes **ne varient pas** au cours des générations

Complex/quantitative traits



Genome-wide association studies (GWAS)



1000 Genomes

A Deep Catalog of Human Genetic Variation

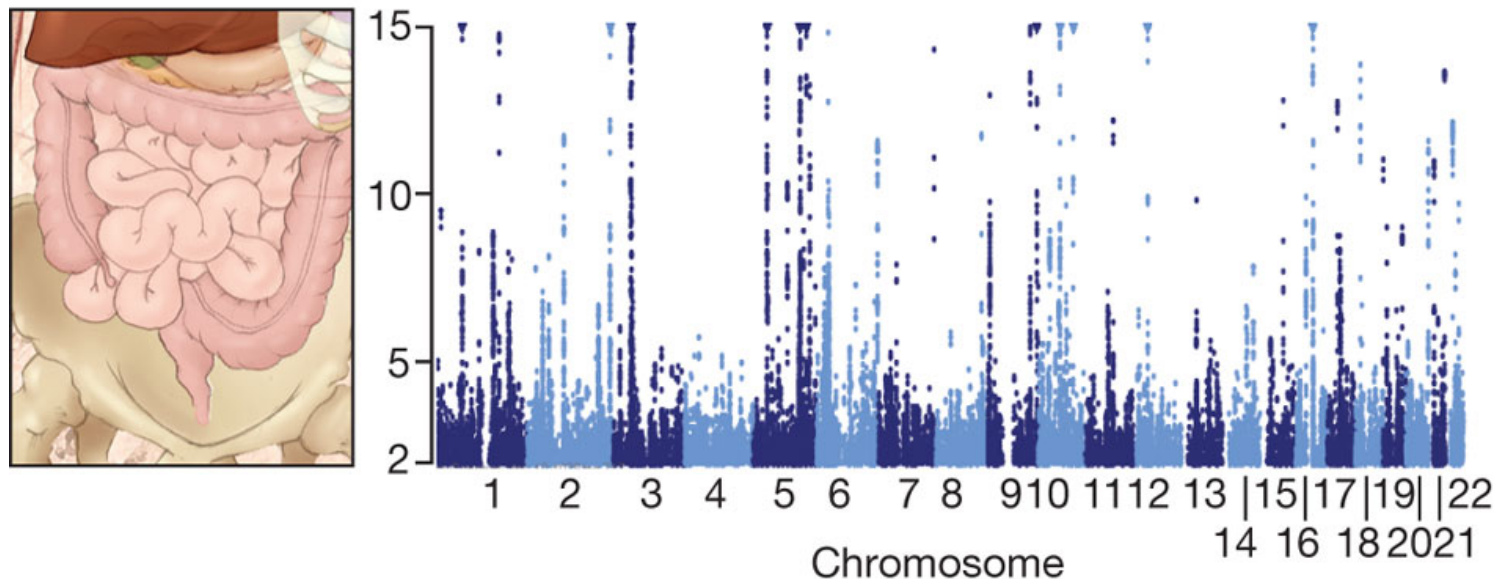
[Home](#) [About](#) [Data](#) [Analysis](#) [Participants](#) [Contact](#) [Browse](#)

International
HapMap
Project



GWAS: Disease association maps

Irritable Bowel syndrome



E S. Lander. Nature **470**, 187–197 (2011) doi:10.1038/nature09792