

# Chapitre 02 :

# Table des matières



<b>I - Chapitre 02 :La cartographie génétique.</b>	<b>3</b>
1. Introduction .....	3
2. La Cartographie génétique : .....	3
3. La recombinaison génétique : .....	4
3.1. Les recombinants et les non recombinants : .....	4
4. Premier cas de ségrégation (gènes indépendants) : .....	5
5. Deuxième cas de ségrégation (liaison génétique) : .....	6
6. Troisième cas de ségrégation (gènes liés) .....	6
7. La liaison génétique : .....	7
8. La distance génétique .....	7
9. Exercice : Exercice 1 :gène liés .....	8
10. Principe d'établissement de cartes génétiques : .....	8
11. La première carte génétique : .....	9
12. L'équivalence entre la distance génétique et la distance physique : .....	9
13. Détection et mesure de la liaison génétique : .....	10
14. Exercice : Exercice 02: gène liés .....	11
15. Exercice .....	11
16. Exercice .....	11
17. Exercice .....	11

# Chapitre 02 :La cartographie génétique.

I

## 1. Introduction

Cette approche repose sur **la cartographie de gènes** et de **marqueurs génétiques** en fonction de leur position relative sur les chromosomes. Elle est basée sur **la fréquence de la recombinaison génétique** entre ces marqueurs au cours de **la reproduction sexuée**.

**La distance** entre les **gènes** ou les **marqueurs** est **mesurée en unités génétiques** (*comme les centimorgans*) et permet de **créer une carte génétique**.

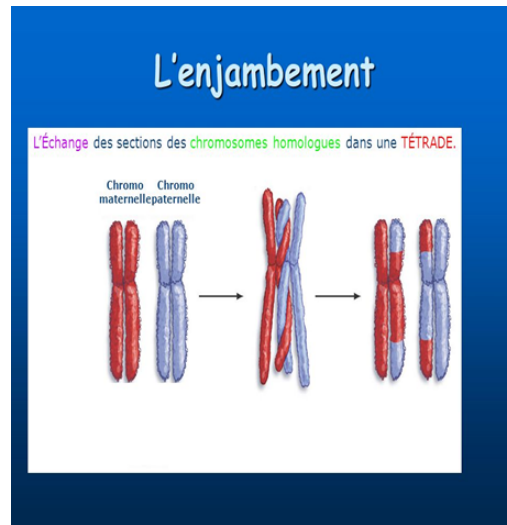
## 2. La Cartographie génétique :

- Permettant de **représenter l'emplacement des marqueurs** ou **des gènes** sur un chromosome,
- **la cartographie génétique** est une véritable révolution dans le domaine de la recherche médicale.
- Se présentant sous forme d'un graphique, **la carte génétique** démontre quelques différences par rapport à **la carte physique**.
- **La Cartographie génétique** est la construction d'une carte soit localisée autour d'un gène, soit à base large portant sur le génome entier.
- Plus généralement, c'est **la détermination de la position d'un locus** (*gène ou marqueur génétique*) sur un chromosome en fonction du **taux de recombinaison génétique**.
- Cette **fréquence de recombinaisons** méiotiques est utilisée pour estimer **les distances entre les marqueurs**.
- **La distance génétique** est une mesure statistique estimée en **centi-Morgan (cM)**.

*En effet, à la méiose :*

- **les chromosomes non homologues** ségrègent indépendamment.
- Il en est de même pour les gènes portés par ces chromosomes.
- En revanche, **des gènes portés par un même chromosome** ne ségrègent pas indépendamment, et **cela d'autant moins qu'ils sont plus proches**. Ce sont ces propriétés que l'on met à profit pour **estimer la position des marqueurs**.
- Lorsque des marqueurs **ne ségrègent pas indépendamment** dans une descendance, on dit qu'ils sont « **liés** ».

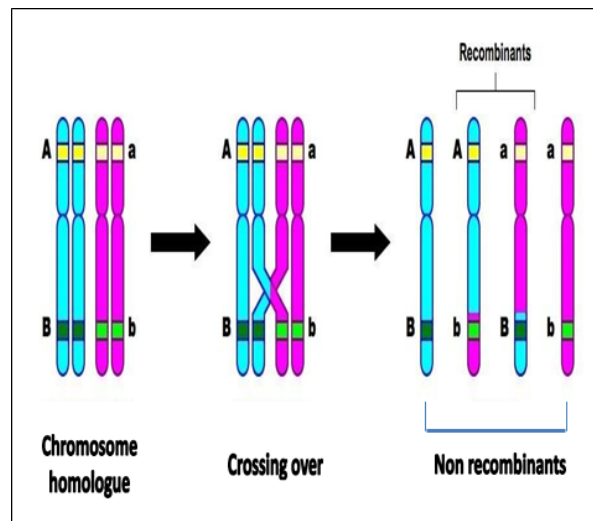
### 3. La recombinaison génétique :



La recombinaison génétique est un processus biologique fondamental qui se produit pendant la méiose, le processus de division cellulaire qui produit les cellules reproductrices (*les gamètes*) chez les organismes sexués.

La recombinaison génétique se produit entre les chromosomes homologues, qui sont des paires de chromosomes contenant des versions similaires de gènes.

#### 3.1. Les recombinants et les non recombinants :



Les paires de chromosomes homologues s'apparient au cours de la méiose 1 subissent un certain nombre de recombinaisons; échangeant des sections homologues par **crossing-over (CO)** et créant de **nouvelles combinaisons d'allèles** dans les produits de la méiose.

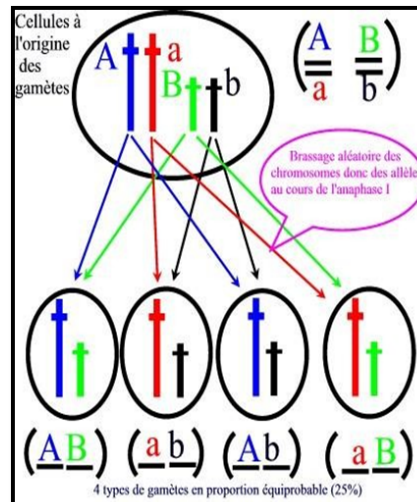
- Le **crossing-over** a lieu au moment de la **méiose** où il existe **quatre chromatides** (*tétrade*).
- chaque **crossing-over** implique seulement 2 des 4 chromatides.

- Pour chaque recombinaison, il existe quatre produits: deux qui sont **recombinants (R)** et deux **non recombinants (NR)** .

⚠ Attention : Il y a trois façons possibles pour une paire d'allèle de ségréger en méiose:

- Premier cas de ségrégation (**gènes indépendants**).
- Deuxième cas de ségrégation (**liaison génétique**).
- Troisième cas de ségrégation (**gènes liés**).

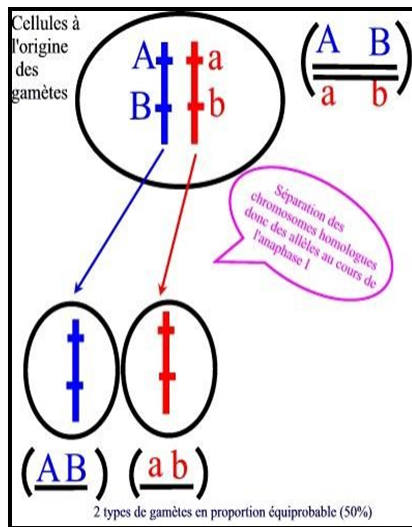
#### 4. Premier cas de ségrégation (gènes indépendants) :



Les allèles situés sur différents chromosomes se combinent de façon indépendante en méiose.

- Pour deux loci A et B avec les allèles A/a, et B/b, nous observons **quatre types de gamètes en proportions égales (25%)**, les deux gènes seront considérés comme **non liés** et la ségrégation devient de type **indépendant**.
- On dit que **deux gènes sont indépendants** quand leur **distance génétique** est **supérieure de 50 cM (D : 50 cM, P=R=50%)**.
- Ceci peut signifier que **les deux gènes sont sur des chromosomes différents** ou **très éloignés** sur le même chromosome .

## 5. Deuxième cas de ségrégation (liaison génétique) :



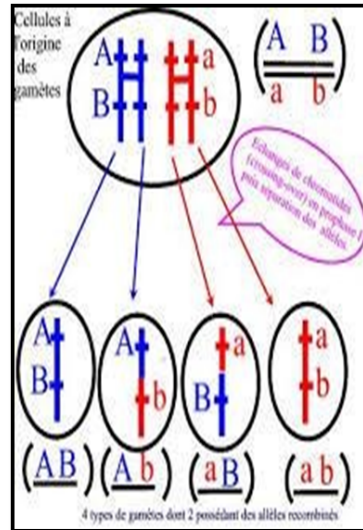
**Les gènes situés côte à côte sur le même chromosome sont transmis pratiquement toujours ensemble.**

- En conséquence, seuls deux des **combinaisons alléliques** possibles vont être observées dans la descendance; lesquelles dépendront de la combinaison particulière des chromosomes parentaux **AB** et **ab**.
- **L'assortissement ne sera pas indépendant et aucune recombinaison ne sera observée.**
- La probabilité d'avoir un **crossing-over** entre les deux gènes tend à s'annuler lorsqu'ils sont proches (**D < 10 cM**), il s'agit d'une **liaison totale (pas d'échange)**.

## 6. Troisième cas de ségrégation (gènes liés)

Entre ces deux extrêmes, les allèles de deux loci localisés à une certaine distance l'un de l'autre sur le même chromosome tendent à être transmis ensemble, au moins qu'une recombinaison au cours de la méiose ne crée une nouvelle combinaison.

- Dans ce cas, nous observons quatre combinaisons d'allèles dans la descendance.
- Les proportions relatives de ces combinaisons dépendront de fréquence de recombinaison entre les deux loci.
- On dit que deux gènes sont liés quand leur distance est inférieure à **50cM (P > 50% et R < 50%)**.
- **Ceci signifie que les gènes sont proches sur le même chromosome.**

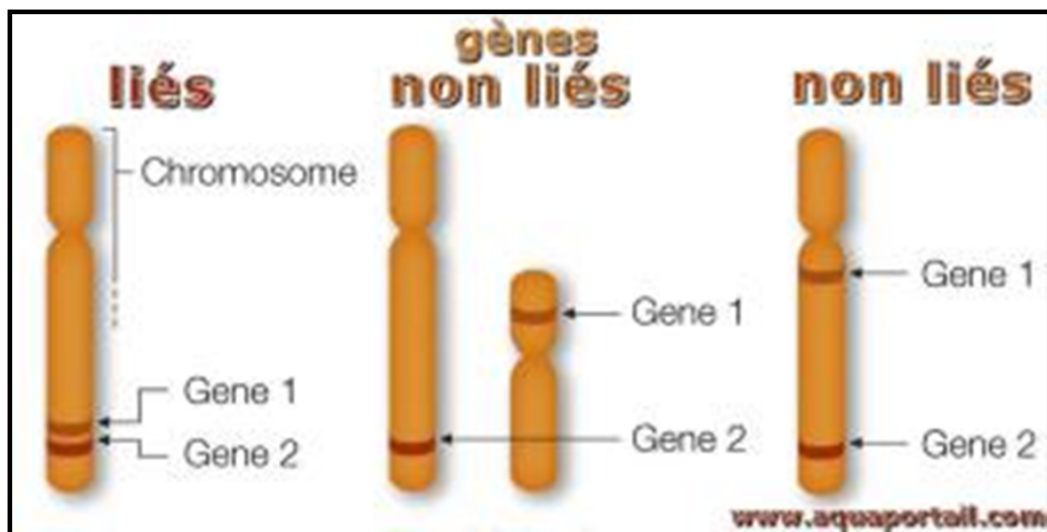


## 7. La liaison génétique :

La **liaison génétique** peut être définie comme la tendance pour deux allèles situés proches l'un de l'autre sur le même chromosome d'être transmis ensemble comme une seule unité au cours de la **méiose**.

La **force de liaison** peut alors être utilisée comme **unité de mesure** permettant d'estimer la **proximité de deux loci distincts**.

Cette unité de mesure est un reflet de la **distance physique**.



## 8. La distance génétique

- La **distance génétique (D)** est la distance qui sépare deux loci sur un chromosome.
- La **distance entre deux loci** peut être déduite en estimant la **fréquence de recombinaisons** survenant dans les familles.
- **1cM** est approximativement égal à **une fréquence de recombinaison de 1%**.
- La **distance génétique** est proportionnelle à la **fréquence de recombinaison** entre deux gènes liés.

- **L'unité de la distance génétique est le centiMorgan (cM).**

$$D(A-B) = \text{fréquence des gamètes recombinants pour les gènes A et B} \times 100$$
$$D = \frac{\text{Nombre de recombinants}}{\text{Nombre total de descendants}} \times 100$$

*Comment calculer La distance génétique :*

*Pour en savoir plus sur le Centimorgan : "Centimorgan (cM) "*

**(Utilisé pour la 1ère fois par Morgan et Sturtevant en 1913).** Unité de mesure de la distance sur la carte génétique.

Lors de la méiose, des marqueurs situés sur un même chromosome peuvent être séparés s'il se produit un crossing-over dans la région qui les sépare.

La probabilité qu'un tel événement se produise est proportionnelle à la distance qui sépare ces marqueurs.

La fréquence de recombinaison reflète donc des distances entre marqueurs et l'unité de distance est le centiMorgan (cM) : **1 cM est égal à 1% de crossing-over (1 crossing-over pour 100 méioses).**

## 9. Exercice : Exercice 1 :gène liés

Deux races pures de lapins sont croisées. L'une à poil court (C+) et de couleur uniforme (U). L'autre à pelage angora (C) et dont la robe est panachée de blanc (U+). Toute la génération F1 est composée d'animaux à poils courts et à robe panachée. La F2 obtenue par croisement des F1 par une souche à pelage uniforme et angora est constituée de :

- 7 panachés à poils courts.
- 190 panachés, angora.
- 9 uniformes, angora.
- 194 uniformes à poils courts.

Interprétez ces résultats (relation de dominance et de récessivité, nombre de gènes, liaison des gènes, distance, représentation du croisement).

## 10. Principe d'établissement de cartes génétiques :

- D'établir des ponts d'ancrage pour **la carte physique**.
- D'identifier la région et le gène responsables d'une **maladie monogénique** donnée (par clonage positionnel).



- La densité des marqueurs sur la carte peut également permettre de localiser les régions impliquées dans **les maladies multifactorielles**.
- D'étudier certaines particularités de la méiose, telle que la variation de fréquence des recombinaisons :
- en fonction du sexe
- en fonction de la région du génome

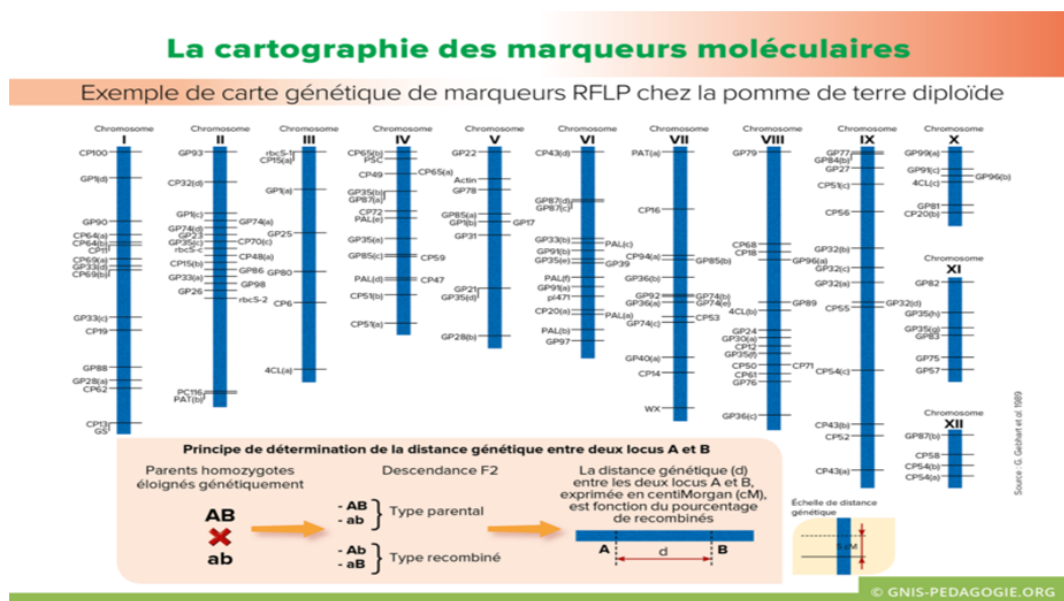
**Exemple**

on a constaté que la carte génétique humaine chez la femme est plus grande que chez l'homme (d'environ 40%) car les événements de recombinaison en méioses femelles sont en moyenne plus fréquents qu'en méioses mâles, particulièrement dans les régions centromériques.

Trois types de marqueurs sont préférentiellement utilisés : **les RFLP**, **les microsatellites** et plus récemment, **les SNP**.

### 11. La première carte génétique :

- La première carte génétique est réalisée en 1913 par **Thomas Hunt Morgan et Alfred Sturtevant** sur le **chromosome X** de la drosophile.
- La première plante cartographiée est le **maïs** en 1935 grâce à la technique de marqueurs moléculaires.



La figure représente une carte génétique de la pomme de terre obtenue à partir de marqueurs RFLP. Les marqueurs RFLP utilisés sont répartis sur les 12 chromosomes de la pomme de terre.

### 12. L'équivalence entre la distance génétique et la distance physique :

- **1 cM** est une unité de longueur génétique sur laquelle on observe une recombinaison une fois sur 100.
- La longueur totale du génome a été estimée à 3000 cM sur la base du nombre de chiasmas observés au cours de la méiose 1 dans la spermatogenèse.
- Puisque le génome haploïde (gamète) correspond à une longueur physique d'environ  $3 \times 10^9$  pb donc 1cM est équivalent à environ 1 million de pb.
- **1cM = 10 6 pb**
- Selon cette estimation, il est suggéré qu'un chromosome moyen est long de **100 à 300 cM**.

- On s'attend par conséquent à observer en moyenne **1 à 3 recombinaisons par chromosome, par méiose**. Cependant, il ne s'agit que d'une relation très approximative.
- Plusieurs facteurs sont susceptibles d'influencer **le taux de CO**:
  - les CO sont environ 1,5 fois plus fréquents au cours de l'ovogenèse que pendant la spermatogenèse
  - les CO tendent à être plus fréquents à proximité des télomères des chromosomes que dans les régions des centromères.
- certaines régions chromosomiques montrent des taux de CO particulièrement plus élevés, ces régions sont qualifiées de points chauds de recombinaison (hot spot); les séquences Alu semblent particulièrement sujettes à des CO.

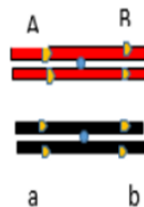
### 13. Détection et mesure de la liaison génétique :

Il y a deux conditions importantes pour procéder à l'analyse de liaison:

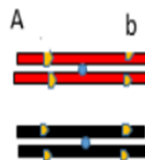
- **une famille informative** pour les loci qui sont considérés, la nécessité qu'un parent soit hétérozygote à la fois pour le locus morbide et le locus marqueur.
- **la connaissance de la phase** : la disposition particulière des allèles chez les parents aux deux loci doit être connue ou doit pouvoir être déterminée.

**NB** : La phase de liaison est la façon selon laquelle se dispose **un couple de gènes liés** sur une paire chromosomique homologue. **Liaison en couplage (cis)** et **liaison en répulsion (trans)**.

Si les 2 gènes dominant AB ou récessif ab sont sur un même chromosome chez le parent, on dit que les 2 gènes sont en phase de couplage.



Lorsque le chromosome comporte un gène dominant de l'un des couples de gène et un gène récessif de l'autre couple, on dit que les 2 gènes sont en phase de répulsion.



#### Remarque

Il est évident que pour la détection d'une liaison génétique, de très grandes familles sont plus utiles que de petites familles; de même les familles de trois générations sont plus utiles que les familles de 2 générations, mais dans les études de liaison de maladies génétiques, de telles familles ne sont pas toujours disponibles.

## Méthode

Il existe **deux approches** parallèles et apparentées pour l'étude de **la liaison en génétique humaine**:

- **Développer une carte de liaison génétique** détaillée avec une batterie de très grandes **familles de malades**, de trois générations.
  - L'objectif de cet effort est de mesurer de façon aussi exacte et aussi précise les relations de liaison entre plusieurs **loci informatifs**, en particulier **des marqueurs**.
- **Établir la liaison de loci chez des familles normales** et ne manifestant aucune maladie génétique connu. Il est important d'avoir à sa disposition **une carte génétique normale détaillée** pour comparaison.

### 14. Exercice : Exercice 02: gène liés

Chez le maïs le gène récessif sh est responsable de la production de grains à albumen rétracté, l'allèle dominant sh+ donne des grains pleins. Un autre gène contrôle la couleur de l'albumen: l'allèle dominant c+ permet sa coloration, l'allèle récessif c provoque une absence de couleur. On croise 2 plantes homozygotes. La F1 est homogène à grains pleins et colorés. L'analyse de la F1 par test cross donne une descendance formée de:

- 149 grains rétractés et colorés
  - 4035 rétractés non colorés.
  - 152 pleins non colorés.
  - 4032 pleins colorés.
- a) Quels sont les génotypes et les phénotypes des parents ?
  - b) Quel est le type d'association des gènes dans la F1 ?
  - c) Estimer la distance séparant sh de c

### 15. Exercice

-« la cartographie génétique » c'est la détermination de la position d'un locus (gène ou marqueur génétique) sur un chromosome en fonction du..... ?

### 16. Exercice

Cette fréquence de recombinaisons méiotiques est utilisée pour estimer..... ???

### 17. Exercice

Lorsque des marqueurs ne ségrégent pas indépendamment dans une descendance, on dit qu'ils sont... ???