

# Module de Génétique Statistique: Introduction

Bertrand Servin

Laboratoire de Génétique Cellulaire, INRA Toulouse, France

Génétique mendélienne et génétique quantitative

Méiose et recombinaison

Cartographie de QTL

Génétique des populations

# Plan

Génétique mendélienne et génétique quantitative

Méiose et recombinaison

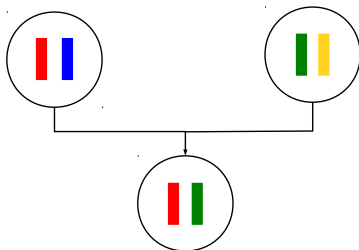
Cartographie de QTL

Génétique des populations

# Première loi de Mendel

## Transmission mendélienne

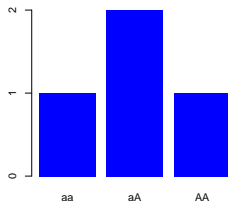
- ▶ A un gène (locus), un individu est porteur de deux copies (allèles) du gène.
- ▶ Il transmet à un descendant uniquement un de ses allèles, aléatoirement.
- ▶ La probabilité de transmission d'une copie est de  $1/2$ .



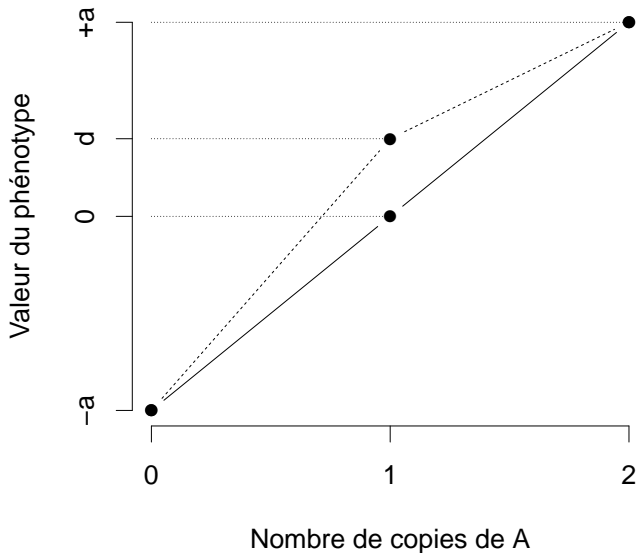
# Première loi de Mendel

## Distribution des génotypes dans la descendance

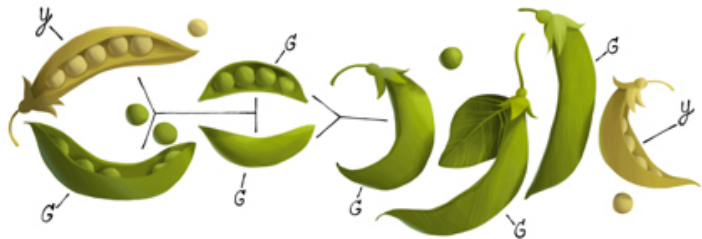
- ▶ Soit un gène ayant deux allèles possibles (a et A)
- ▶ Considérons un croisement entre deux individus **hétérozygotes (aA)**
- ▶ La distribution des génotypes dans la descendance suit une loi binomiale de paramètre  $1/2$



# Effet d'un gène sur un caractère (phénotype)

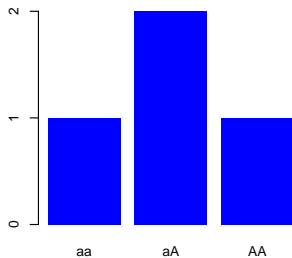


## Exemple de locus complètement dominant

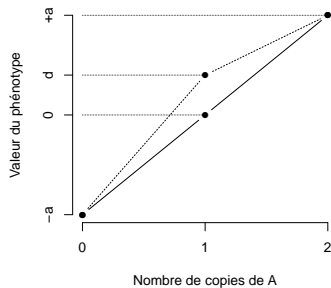


# Effet de plusieurs gènes sur un caractère

On suppose l'absence de dominance (pour simplifier)

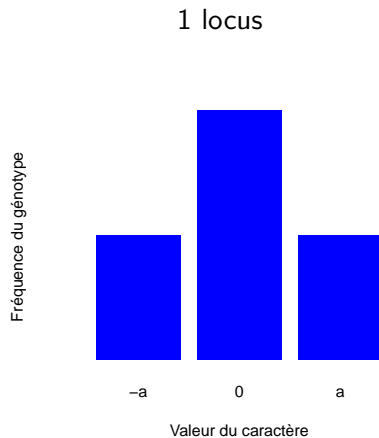


+

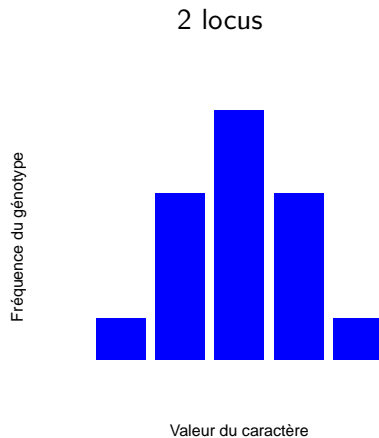




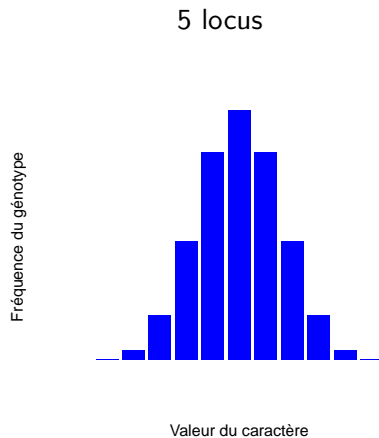
# Effet de plusieurs gènes sur un caractère



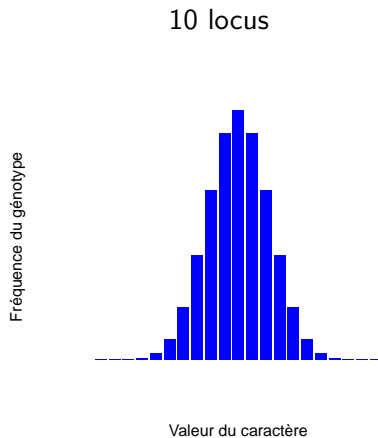
# Effet de plusieurs gènes sur un caractère



# Effet de plusieurs gènes sur un caractère

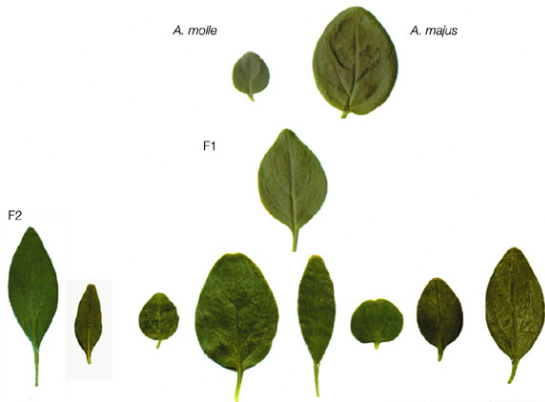


# Effet de plusieurs gènes sur un caractère



# Effet de plusieurs gènes sur un caractère

On aboutit à une distribution Gaussienne du caractère dans une population d'individus.



Nature Reviews | Genetics

# Ressemblance entre apparentés

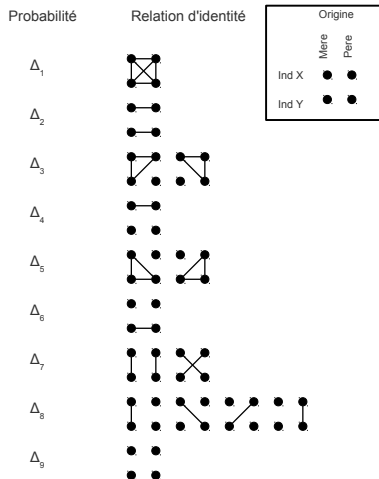


# Bases Génétiques

- ▶ Des individus apparentés (*i.e.* qui ont un ancêtre commun connu) partagent une partie de leur génome **identique par descendance** (IBD: Identical By Descent)
- ▶ Comme les gènes ont un effet sur les caractères visibles (phénotypes), des individus apparentés se ressemblent.
- ▶ La probabilité de tirer un allèle **identique par descendance** entre deux individus est appelé **coefficient de parenté**  $\Theta_{xy}$
- ▶ **Note:** La notion d'identité par descendance est toujours relative à un horizon donné (*i.e.* les fondateurs du pedigree considéré).

# Coefficients d'identité (Gillois, 1964 ; Jacquard, 1974)

Décrivent toutes les possibilités d'identité par descendance à un locus entre deux individus



- ▶ La valeur des coefficients dépend de la relation de parenté considérée
- ▶  $\Delta_1$  à  $\Delta_6$  : cas d'individus **consanguins**

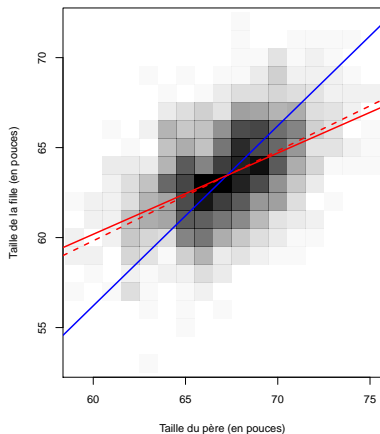
- ▶ Relation parent - enfant (non consanguins):  $\Delta_8 = 1$  les autres  $\Delta_i$  valent 0.

- ▶ Le coefficient de parenté entre deux individus est:

$$\Theta_{xy} = \Delta_1 + \frac{1}{2}(\Delta_3 + \Delta_5 + \Delta_7) + \frac{1}{4}\Delta_8$$



# Coefficient de parenté et phénotypes



- ▶ *Regression towards mediocrity in Hereditary Stature*
- ▶ La pente de régression est proportionnelle au **coefficient d'apparement** (égal à  $2\Theta_{xy}$ , ici  $1/2$ ) et à un coefficient appelé **héritabilité** qui est une mesure de l'importance des facteurs génétiques dans le déterminisme du caractère.

Données de Francis Galton (1886).

# Gènes et phénotypes

- ▶ Certains caractères sont déterminés par un ou peu de gènes (**monogéniques** ou **oligogéniques**):
  - ▶ Couleur des haricots
  - ▶ Couleur des yeux
  - ▶ Groupe Sanguin ...
- ▶ D'autres par de nombreux gènes et des facteurs environnementaux: caractères **multigéniques** ou **quantitatifs**: cf. cours de **génétique quantitative**.

# Compliquons (un peu) les choses

1. Les gènes sont portés par les chromosomes, des gènes proches sur un chromosome ne ségrègent pas indépendamment
2. Comment trouver les relations entre variabilité génétique et variabilité phénotypique ?
3. Si l'on élargit l'étude à un ensemble d'individus (population), quelles sont les propriétés de cet ensemble ?

# Plan

Génétique mendélienne et génétique quantitative

Méiose et recombinaison

Cartographie de QTL

Génétique des populations

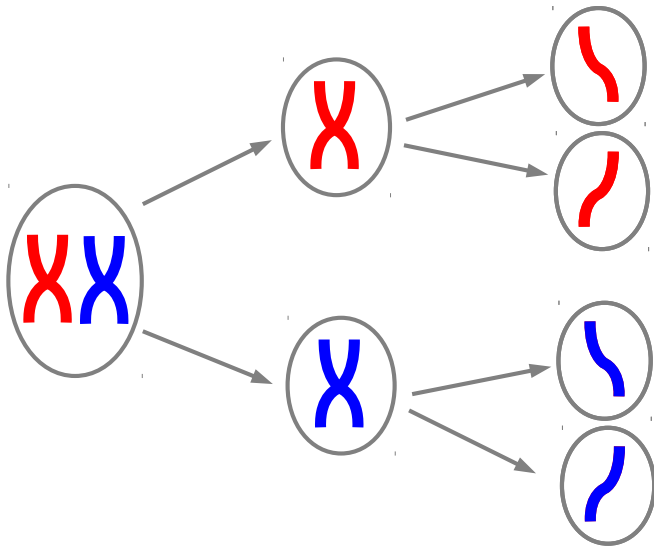
# Chromosomes: support de l'hérédité

- ▶ Au niveau moléculaire, les gènes sont portés par les chromosomes.
- ▶ Les chromosomes vont par paire. Dans une espèce donnée le nombre de paires est fixe (ex: 23 paires chez l'homme, 19 chez le porc, 10 chez le maïs ...)
- ▶ Pour une paire, l'un des chromosomes est fourni par le gamète maternel et l'autre par le gamète paternel (on retrouve la transmission mendélienne).
- ▶ Dans beaucoup d'espèces animales, une paire de chromosome particulière détermine le sexe de l'individu (ex. système XY (mammifères) ou ZW (oiseaux)). Ils sont appelés les **hétérochromosomes ou chromosomes sexuels**. Les autres chromosomes sont appelés **autosomes**.

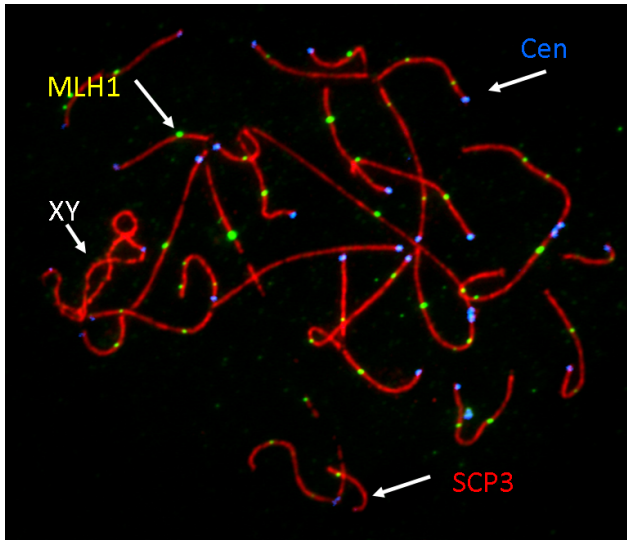
# Méiose

- ▶ Au cours de la formation des gamètes se produit une réduction du nombre de chromosomes des cellules germinales. Une cellule de  $2n$  chromosomes produit des gamètes : cellules portant  $n$  chromosomes.
- ▶ Ce phénomène est appelé **la méiose**.

# Méiose

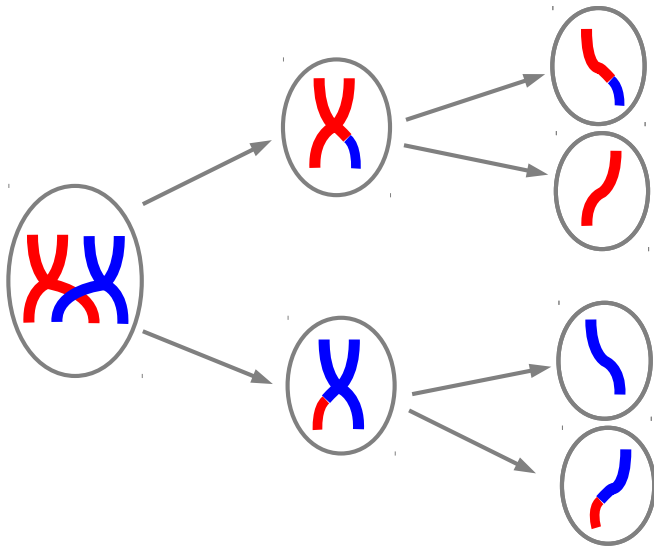


# Photographie d'une méiose mâle chez le bovin





# Méiose et crossing-over



# Crossing-over et recombinaison

- ▶ Au niveau des **chiasm** se créent des cassures doubles brins des molécules d'ADN des deux chromatides soeurs.
- ▶ Ces cassures sont ensuite réparées ce qui peut entraîner un **crossing-over**, c'est à dire un échange réciproque entre les deux chromatides.
- ▶ Si l'on considère deux locus situés de part et d'autre d'un segment de chromosome sur lequel survient un **nombre impair de crossing-over**, on dit qu'il y a **recombinaison** entre les deux locus.

# Crossing-over et recombinaison

- ▶ Le **taux de recombinaison** entre deux locus d'un même chromosome est la probabilité qu'un nombre impair de crossing-overs aient eu lieu entre les deux locus au cours d'une méiose.
- ▶ Plus les locus sont proches, plus cette probabilité est faible: le taux de recombinaison est donc une mesure de la distance qui sépare deux locus sur les chromosomes.
- ▶ Pour des locus portés par des chromosomes différents le taux de recombinaison est de  $1/2$ .
- ▶ cf. cours / TP de cartographie génétique.

# Plan

Génétique mendélienne et génétique quantitative

Méiose et recombinaison

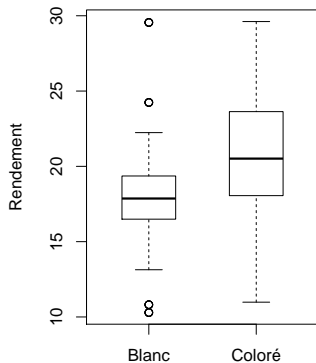
Cartographie de QTL

Génétique des populations

# Principe

- ▶ localiser sur le génome les gènes influençant le déterminisme des caractères
- ▶ Etude de la coïncidence entre la transmission mendélienne à des locus sur le génome (marqueurs) et la valeur des individus pour un caractère.

## Exemple: Expérience de Karl Sax (1923)



- ▶ Croisement de variétés de haricots colorés à grosses graines et blancs à petites graines
- ▶ Constate que les descendants de ces croisements reproduisent les associations parentales
- ▶ Le facteur déterminant la couleur et celui affectant le poids des graines ont tendance à être transmis ensemble
- ▶ cf. chapitre *cartographie de gènes*

# Plan

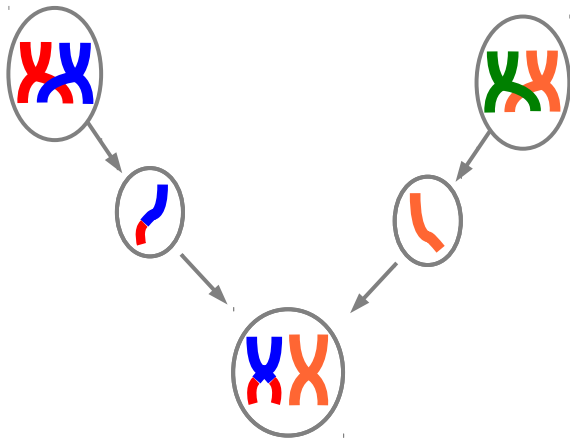
Génétique mendélienne et génétique quantitative

Méiose et recombinaison

Cartographie de QTL

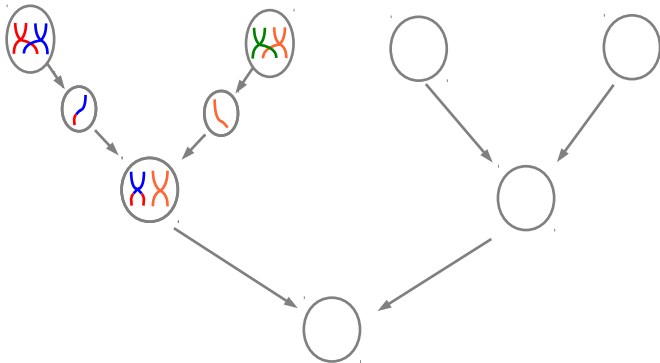
Génétique des populations

Un peu de recul ...

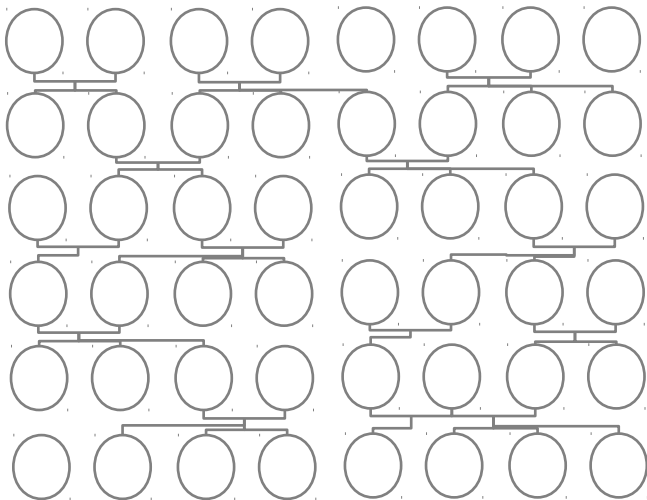




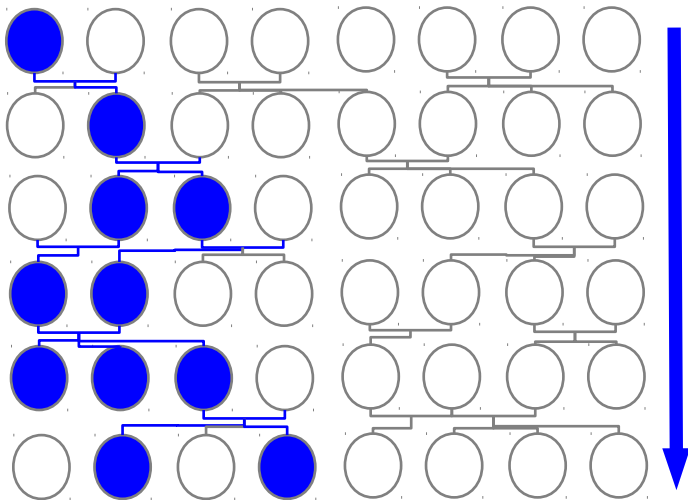
## Un peu de recul ...



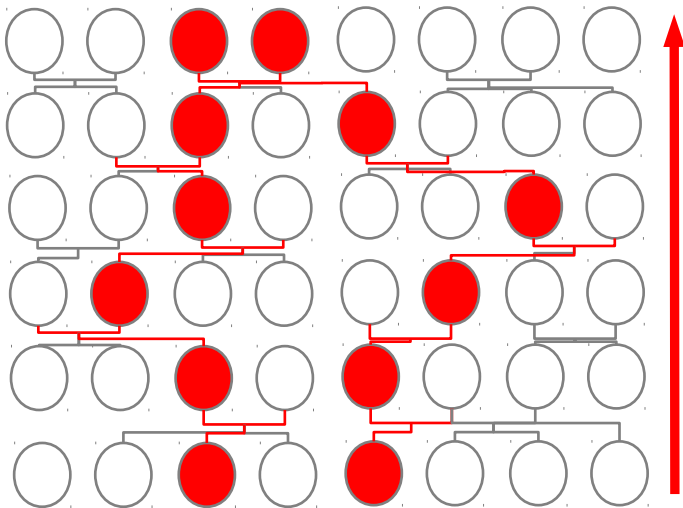
## Un peu de recul ...



# Devenir d'un allèle au cours des générations



# Ancêtres communs



# Contenu du module de génétique statistique

- Cartes du génome** Ordonner des locus (gènes, marqueurs) sur le génome pour produire des cartes chromosomiques.
- Génétique des populations** Etude de l'évolution de la composition génétique des populations dans le temps / l'espace.
- Génétique Quantitative** Caractérisation de la composante génétique des caractères par l'analyse des corrélations phénotypiques entre individus apparentés.
- Localisation de gènes influençant des caractères Quantitative** Trait Locus (QTL). Analyse de liaison (ségrégation dans des familles). Analyse d'association (corrélation génotype / phénotype dans des populations).