

16/03/2011

MIACGH

ORAL DE TP



Aurélien Palmyre

Pascal Portois

Juliette Pouch

GÉNÉRALITÉS SUR L'ANALYSE DE LIAISON GÉNÉTIQUE ENTRE DEUX MARQUEURS:

- Hypothèse nulle

H_0 : indépendance génétique ($\theta = 0,5$)

- Hypothèse alternative

H_1 : liaison génétique ($\theta \in [0; 0,5[$)

- Formule du LOD Score : $Z(\theta) = \log \frac{L(\theta i)}{L(\theta=0,5)}$



QUESTION 6 : RÉSULTATS DE L'ANALYSE DE LIAISON.

- Comment procéder ?

=> Utilisation du logiciel **Linkage**.

- Comment ça marche ?

=> Utilisation de certaines données des fichiers paramètre et famille.



FONCTIONNEMENT GÉNÉRAL DE LINKAGE

UTILISATION DE LINKAGE ORGANIGRAMME GENERAL

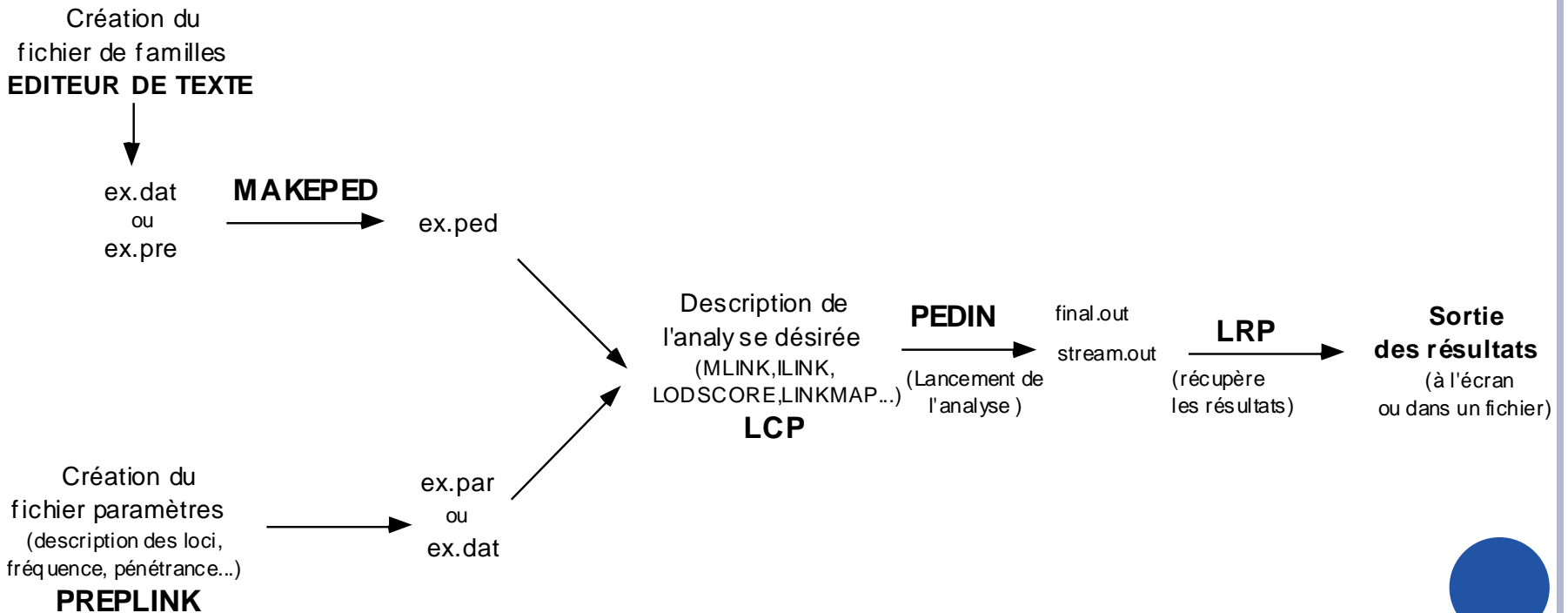


Illustration tirée du cours de MIACGH



DÉTAIL DES ÉTAPES

- => La Commande **LCP** (description de l'analyse désirée)
- 1^{er} écran
- **COMMAND** file name [pedin] : pedin
- **LOG** file name [final.out] : final.out
- **STREAM** file name [stream.out] : stream.out
- **PEDIGREE** file name [pedin.dat] : **ex1.ped**
- **PARAMETER** file name [datain.dat] :
ex1.par
- Secondary **PEDIGREE** file name:
- Secondary **PARAMETER** file name:



DÉTAIL DES ÉTAPES(2)

- 2^{ème} écran : le choix du pedigreee
- **General pedigreees**
- Three-generation pedigreees (plus efficace pour les familles du CEPH)



DÉTAIL DES ÉTAPES(3)

- 3^{ème} écran : le choix du programme
- **LODSCORE** => pour le calcul du LOD Score total.
- **ILINK** => permet d'estimer des "locations scores", entre un locus mobile et une carte de loci fixés.
- **LINKMAP** => Permet d'estimer par maximum de vraisemblance tous les taux de recombinaison entre plusieurs loci.
- **MLINK** => pour le calcul du LODscore pour deux loci.



PROGRAMME DU LODSCORE

- Paramètres du programme :

Ex: marqueurs 2 et 11.

- First locus set : **2**
- Second locus set : **11**
- Male recombination fraction [.1] : .1 (*taux de recombinaison qui permet d'initier les calculs*)



PROGRAMME DE MLINK

- **Specific evaluation**
- Lod Score table
- **Multiple pairwise Lod table**



PROGRAMME DE MLINK(2)

- Choix des paramètres :

Ex: marqueurs 7 et 12.

- First locus set: 7
- Second locus set: 12
- Recombination fractions [.0] : .0
- Other recomb. [.01 .05 .1 .2 .3 .4] : .



LANCEMENT DES ANALYSES

- => commande **PEDIN**
- 2 fichiers
 - final.out : fichier complet de l'analyse
 - Stream.out : fichier résumé de l'analyse



RÉCUPÉRATION DES RÉSULTATS

- => Commande **LRP** (linkage report program)
- Utilise le fichier Stream.out
- Permet un choix pour l'analyse des données:
 - Directement sur l'écran
 - Via un fichier



TABLEAU DES RÉSULTATS DE LINKAGE: MARQUEURS 2 ET 11

θ	0	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5
Total	-inf	-5,38	0.66	3.35	4.60	4.99	4.77	4.07	2.96	1.52	0
Fam 1	-inf	-7.93	-4.88	-3.22	-2.13	-1.37	-0.83	-0.45	-0.20	-0.05	0
Fam 2	-inf	-0.16	0.07	0.17	0.21	0.23	0.22	0.19	0.14	0.08	0
Fam 3	-inf	0.59	1.60	1.96	2.03	1.93	1.69	1.36	0.93	0.46	0
Fam 4	-inf	0.51	0.90	1.03	1.04	0.98	0.87	0.72	52	0.28	0
Fam 5	-inf	1.51	1.60	1.55	1.44	1.28	1.09	0.87	0.62	0.33	0
Fam 6	-inf	-1.93	-0.69	-0.08	0.26	0.43	0.50	0.48	0.39	0.23	0
Fam 7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fam 8	- inf	2,04	2,06	1,94	1,75	1,51	1,23	0,91	0,56	0,2	0

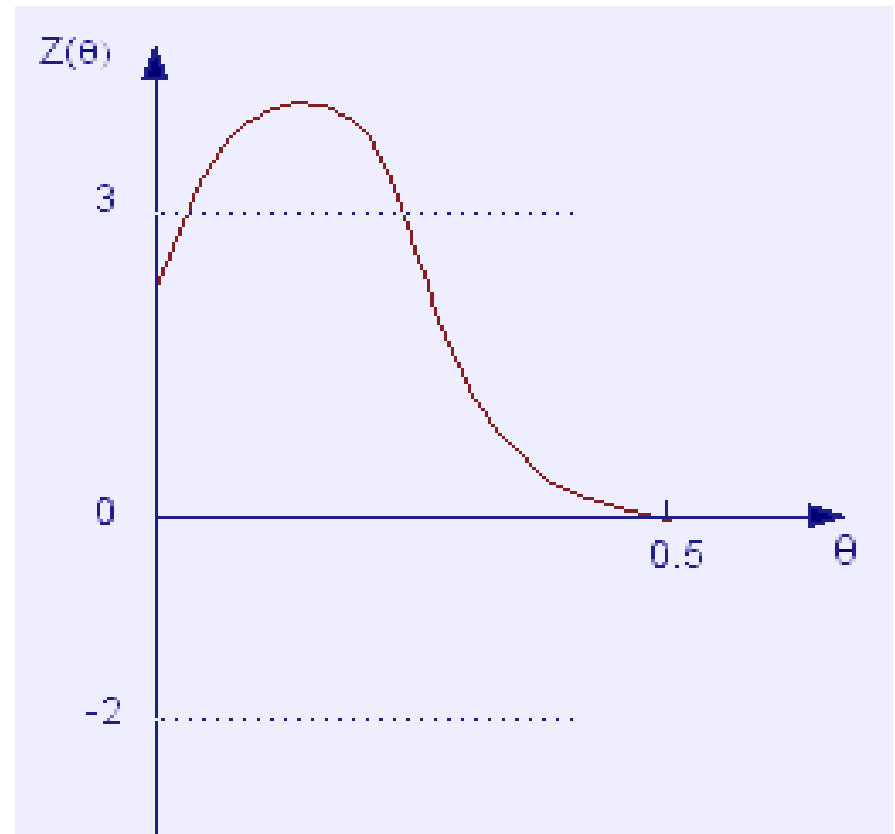
TABLEAU DES RÉSULTATS DE LINKAGE: MARQUEURS 7 ET 12

θ	0	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5
Tot	-inf	4,70	7,22	7,90	7,75	7,09	6,04	4,67	3,01	1,25	0,00
Fam 1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Fam 2	-inf	-0,1	0,78	1,13	1,27	1,26	1,16	0,98	0,72	0,40	0,00
Fam 3	-inf	1,2	2,12	2,,38	2,34	2,13	1,78	1,31	0,75	0,22	0,00
Fam 4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Fam 5	-inf	0,23	0,64	0,80	0,84	0,81	0,73	0,60	0,44	0,24	0,00
Fam 6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Fam 7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Fam 8	-inf	3,37	3,68	3,59	3,31	2,90	2,39	1,78	1,10	0,39	0,00

QUESTION 7: INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS PAR FAMILLE.

- $Z(\theta_i) \geq 3$

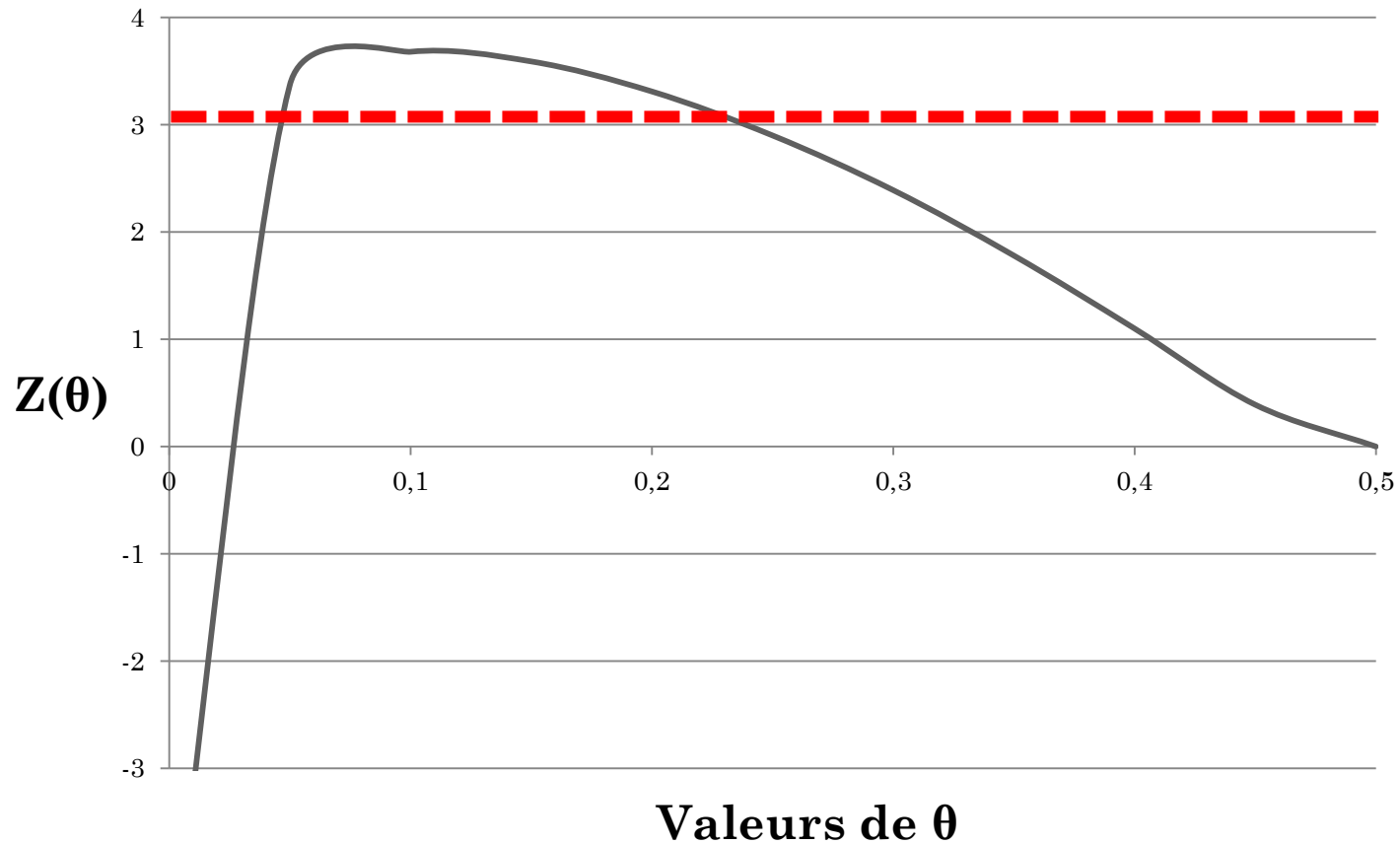
On conclut à la liaison génétique entre les deux marqueurs testés.



- Ex: Famille 102 pour les marqueurs 7 et 12.

θ	0	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5
$Z(\theta)$	$-\infty$	3.37	3.68	3.59	3.31	2.90	2.39	1.78	1.10	0.39	0.00

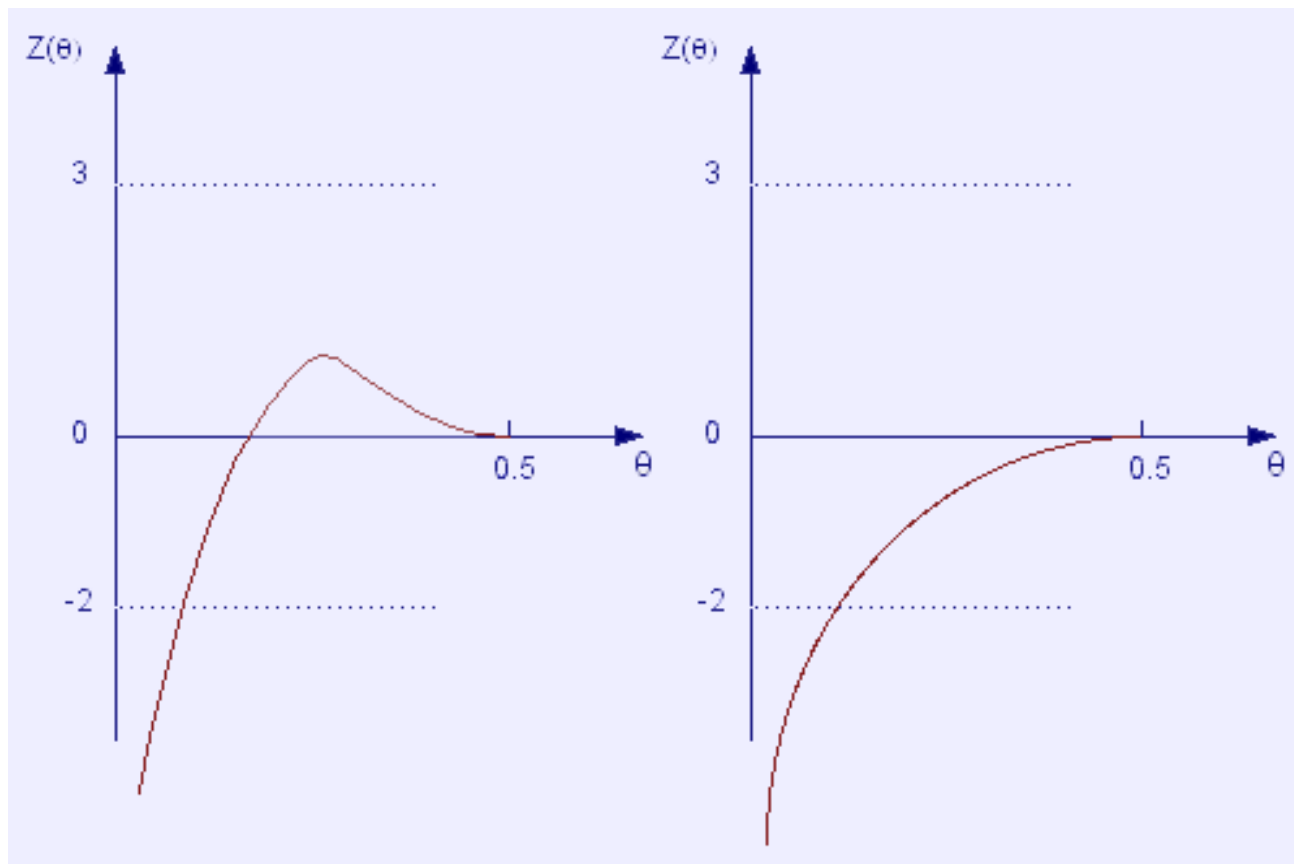
Courbe du LOD Score pour la famille 102



QUESTION 7: INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS PAR FAMILLE.

- $Z(\theta) \leq -2$

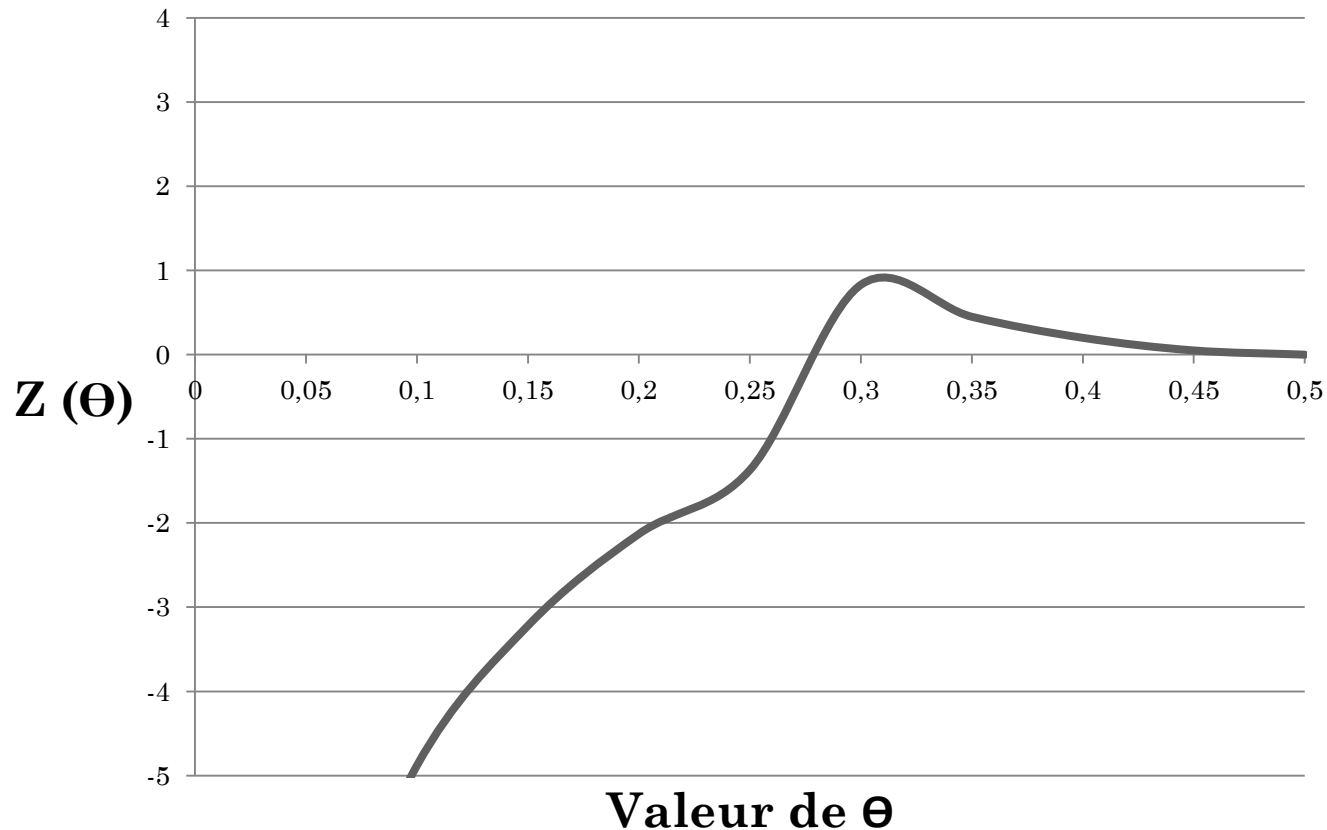
On conclut à l'indépendance génétique.



- Ex: Famille 1884 pour les marqueurs 2 et 11.

θ	0	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5
Z(θ)	-10	-7,93	-4,88	-3,22	-2,13	-1,37	0,83	0,45	0,2	0,05	0

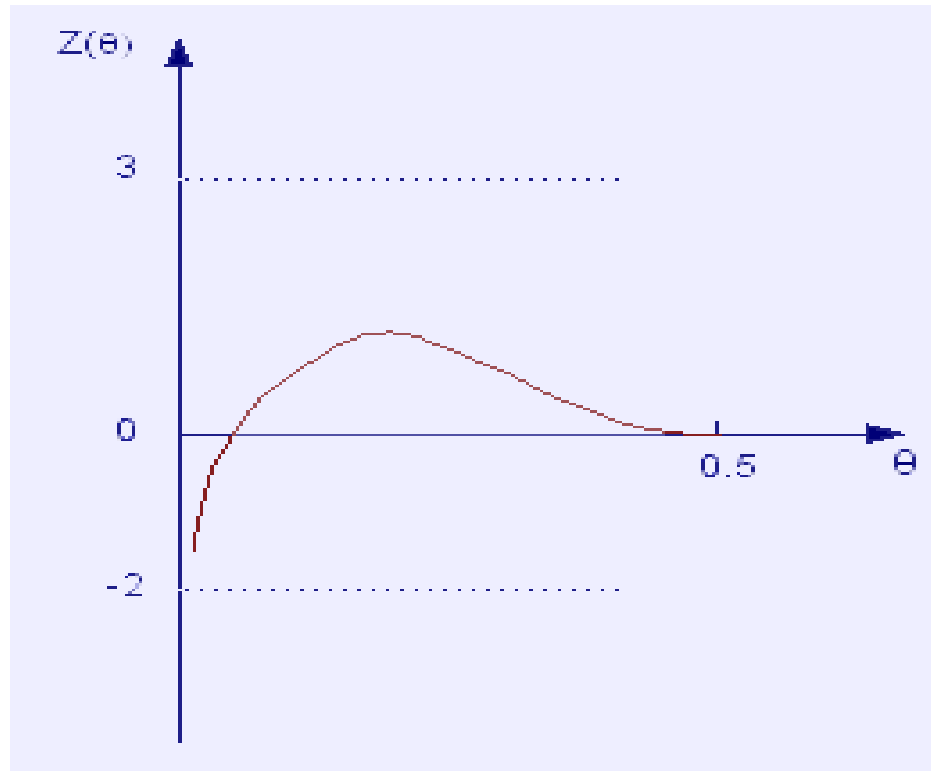
Courbe du LOD Score pour la famille 1884



QUESTION 7: INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS PAR FAMILLE.

○ $-2 < Z(\theta) < 3$

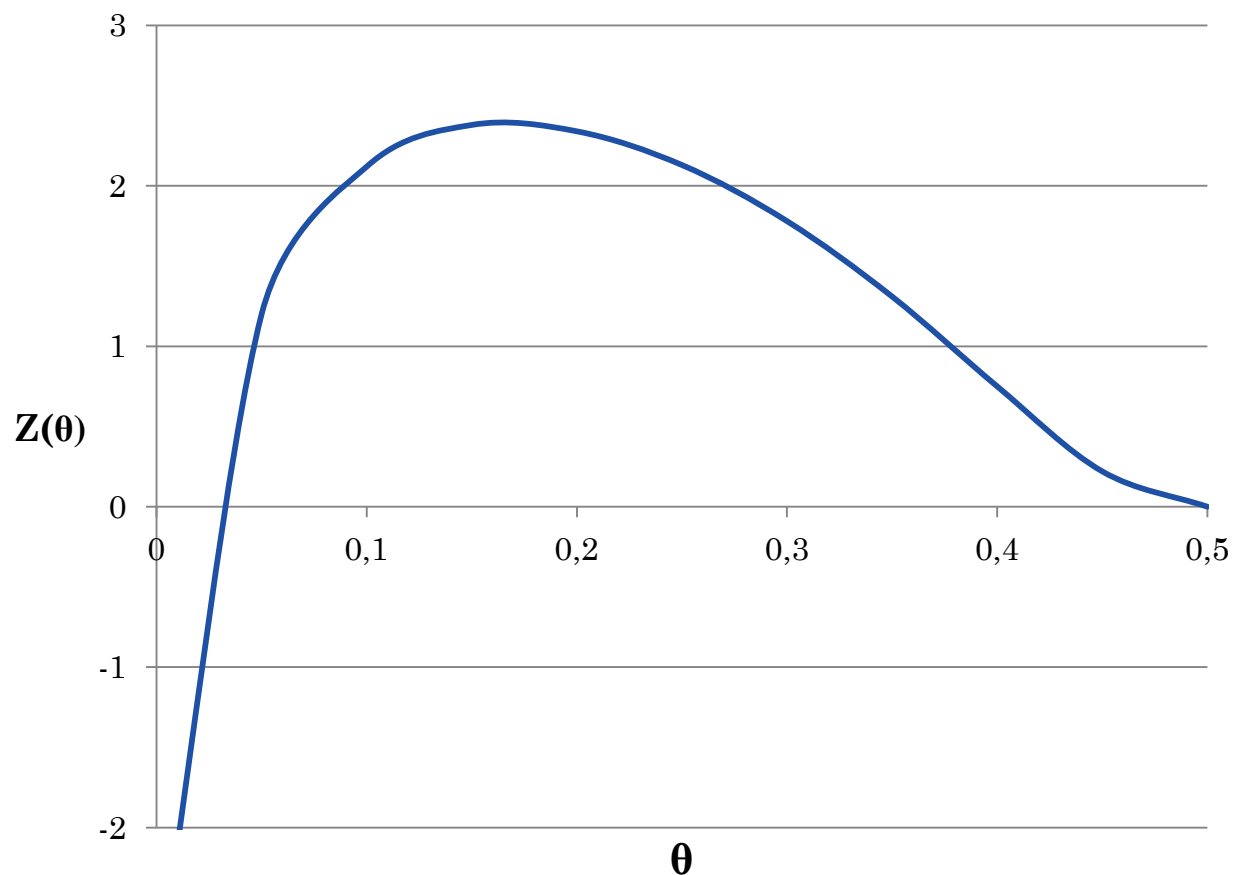
Pas assez d'informations: on ne peut pas conclure sur la liaison génétique.



Ex: Famille 1413 pour les marqueurs 7 et 12.

θ	0	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5
$Z(\theta)$	$-\infty$	1.2	2.12	2.38	2.34	2.13	1.78	1.31	0.75	0.22	0.00

Courbe du LOD Score pour la famille 1413

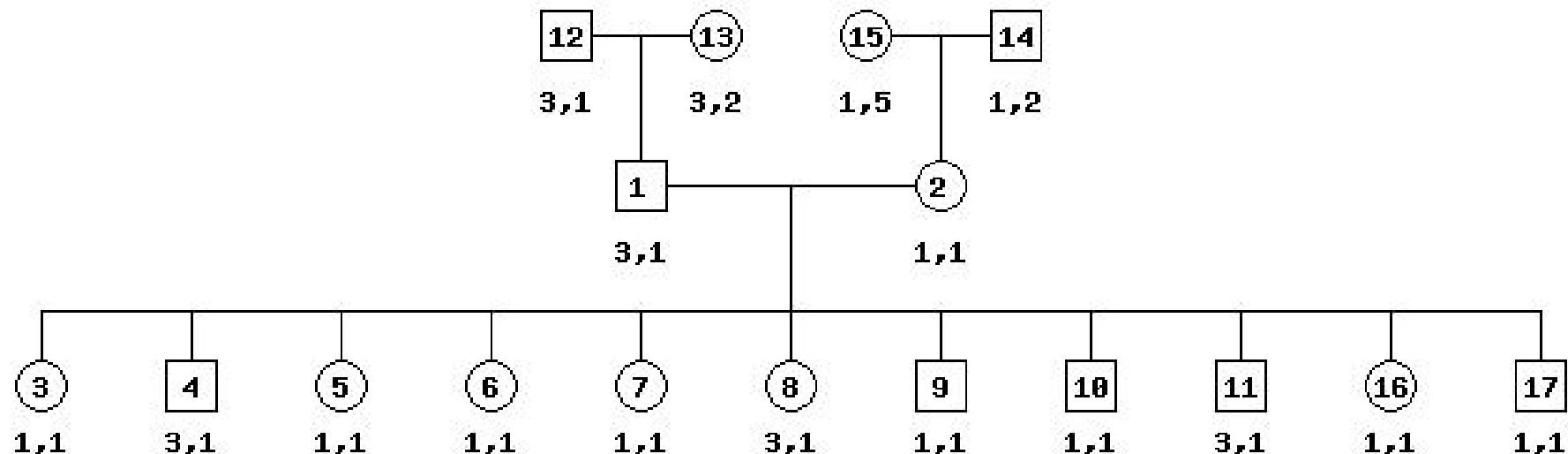


QUESTION 7: INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS PAR FAMILLE.

- Certaines familles ne sont pas informatives car le LOD Score est égal à 0 pour toutes les valeurs de θ testées.
- Ceci peut s'expliquer par le fait que les méioses d'un ou des deux parents ne sont pas informatives.

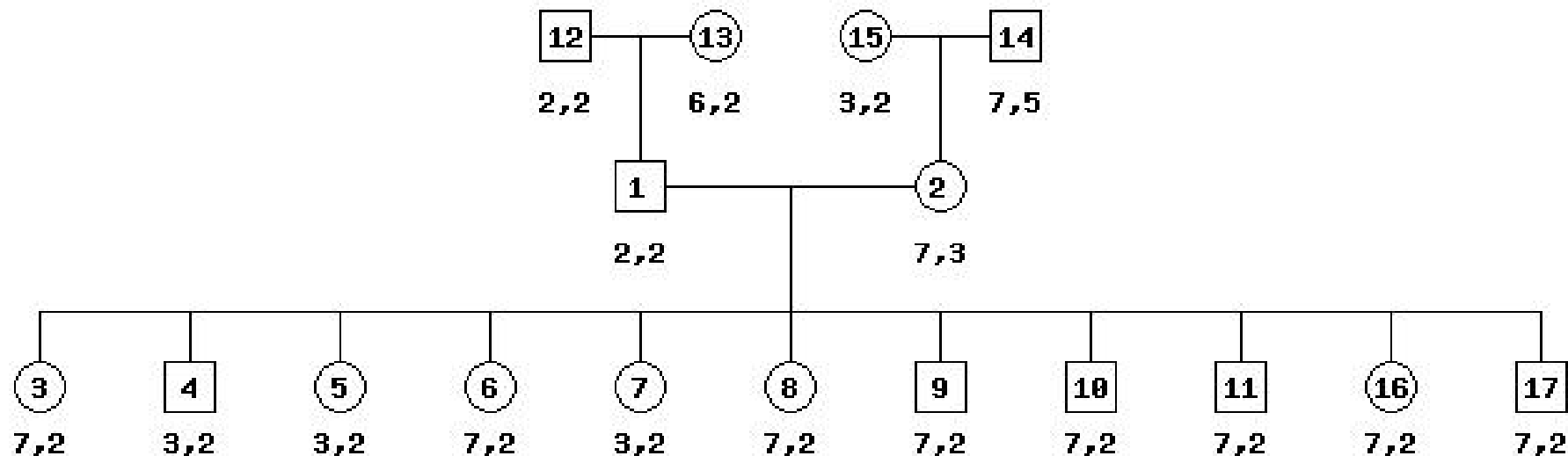


CEPH Family 1331 genotypes for marker AFM112xa1 / (AC)n



Pour le marqueur 2, la méiose de la mère n'est pas informative (homozygote).
Pour le marqueur 11, la méiose du père n'est pas informative (homozygote).

CEPH Family 1331 genotypes for marker AFM273yf9 / (AC)n



QUESTION 7: INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS PAR FAMILLE.

- Evènement de recombinaison

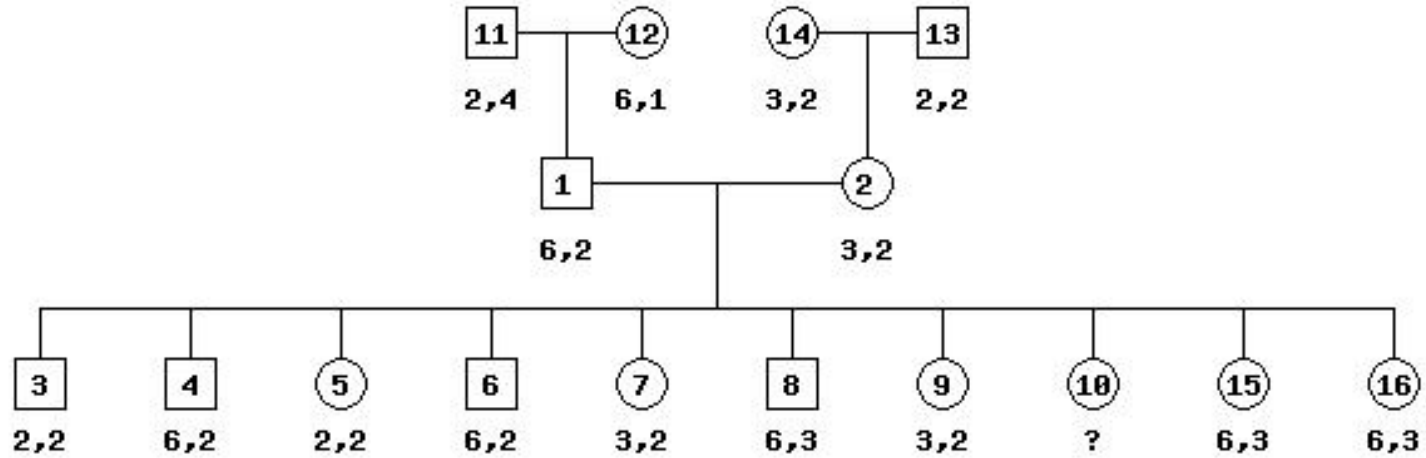
Certaines familles ont un LOD Score qui tend vers $-\infty$ pour $\theta=0$.

Cela signifie que la probabilité que les marqueurs soient confondus est quasi nulle: il y a sûrement eu un événement de recombinaison.

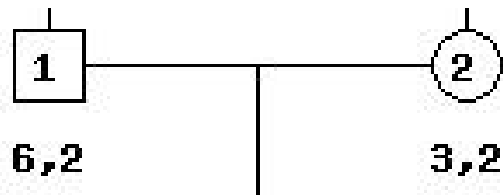


Family tree

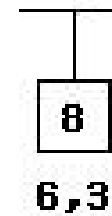
CEPH Family 1416 genotypes for marker AFMb298wh9 / (AC)n



Parents:



Enfant:

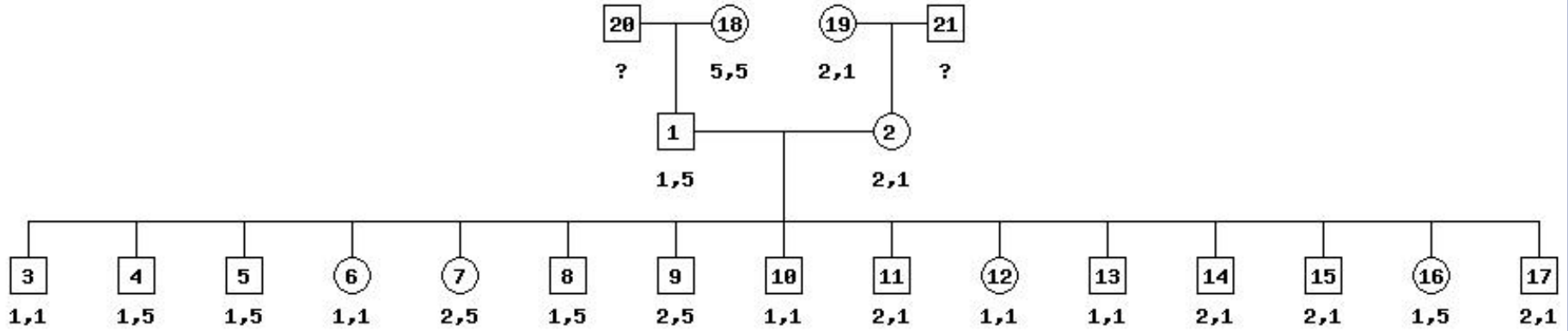


RECOMBINAISON

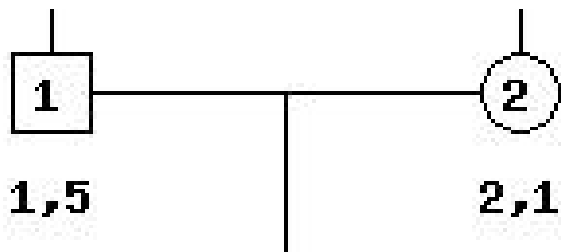


Family tree

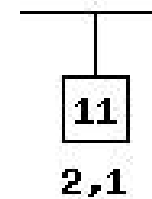
CEPH Family 1413 genotypes for marker AFMa216zc9 / (AC)_n



Parents:



Enfant:



RECOMBINAISON



Merci de votre attention!

