

Génétique des populations
(introduction)

Pr Jonathan LOPEZ



1

Posez vos questions pendant le cours



- 1 Allez sur wooclap.com
- 2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
IRLXFK



2

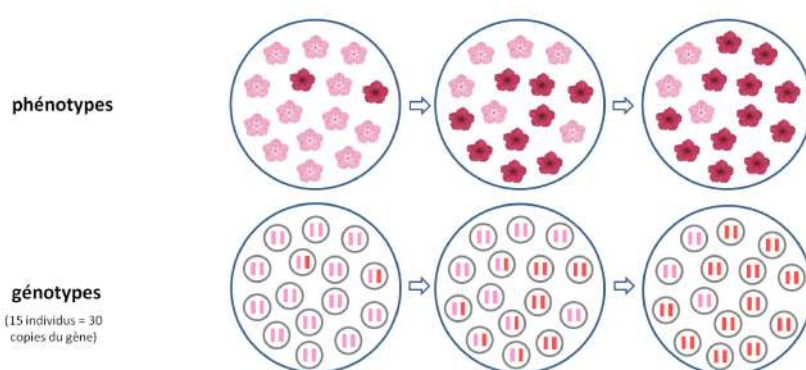
Génétique des populations ?

- Etude de la **distribution** et des **changements de la fréquence des versions d'un gène (allèles)** dans les **populations** d'êtres vivants, sous l'influence des **pressions évolutives** (sélection naturelle, dérive génétique, mutations, et migration)
- Objectifs :
 - **Descriptif** \Leftrightarrow génotypes, fréquences alléliques au sein d'une/de population(s)
 - **Explicatif** \Leftrightarrow comprendre et prédire leur évolution



3

Mesurer la variation génétique ?



Utilisation d'un **marqueur moléculaire** permettant de **distinguer les 2 allèles** (SNP, microsatellite...)

	n_A	2	2	2
mesures de la variation génétique	freq(RR)	0 (0/15)	0.27 (4/15)	0.8
	freq(Rr)=Ho	0.13 (2/15)	0.33 (5/15)	0
	freq(rr)	0.87 (13/15)	0.4 (6/15)	0.2

R rouge ; r rose



4

Plan

- Loi de Hardy-Weinberg
- Consanguinité
- Facteurs influençant les fréquences génétiques
- Causes du maintien des maladies génétiques



5

La loi de Hardy-Weinberg

- Relation entre les **fréquences génotypiques** et les **fréquences alléliques**
- \Rightarrow estimation de la fréquence des hétérozygotes pour les **maladies autosomiques récessives**



G. H. Hardy
(1877 - 1947)

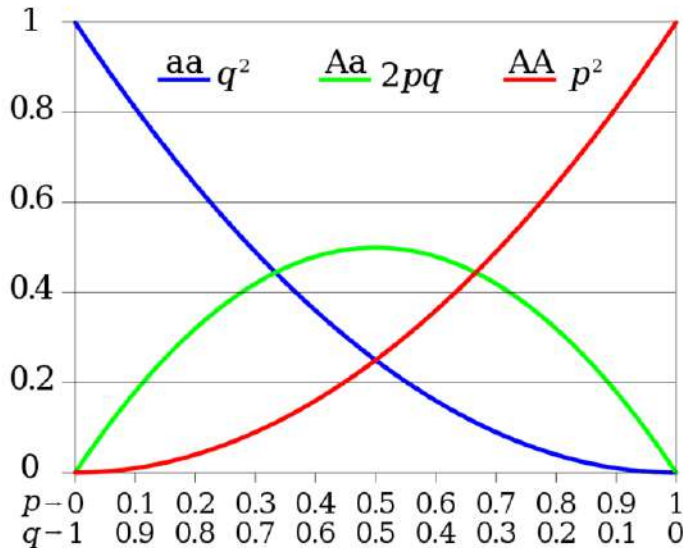


Wilhem Weinberg
(1862 - 1937)



6

La loi de Hardy-Weinberg



A : allèle dominant du gène A
p : fréquence de l'allèle A
p² : fréquence du **génotype homozygote AA**
a : allèle récessif du gène A
q : fréquence de l'allèle a
q² : fréquence du **génotype homozygote aa**
2pq : fréquence du **génotype hétérozygote Aa**



7

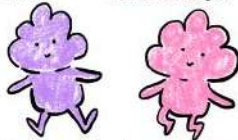
La loi de Hardy-Weinberg

Hardy-Weinberg equilibrium

If there are only 2 alleles for a trait in a Population, then:

$$P + q = 1$$

frequency of dominant allele frequency of recessive allele



Purple is dominant to Pink

Fréquence des **allèles**

Hardy-Weinberg equilibrium

If there are only 2 alleles for a trait in a Population, then:

$$P^2 + 2Pq + q^2 = 1$$

frequency of homozygous dominant genotype frequency of heterozygous genotype frequency of homozygous recessive genotype



Purple is dominant to Pink

Fréquence des **génotypes**

8

La loi de Hardy-Weinberg



- **Conditions de validité**
 - population de **taille infinie** \Leftrightarrow fréquences observées \simeq probabilités (loi des grands nombres)
 - **panmixie** : les couples se forment au hasard
 - **pangamie** : les gamètes se rencontrent au hasard
 - **pas de chevauchement entre les générations**
 - **pas de sélection naturelle, ni de mutation, ni de migration, ni de dérive génétique**

\Leftrightarrow stabilité des fréquences alléliques au cours des générations



9

Exemple d'application de la loi de HW (1)

- **Phénylcétonurie** \Leftrightarrow maladie récessive autosomique affectant 1 enfant sur 10.000
- Calculer la fréquence des **porteurs hétérozygotes** dans la population
- **Fréquence des malades = fréquence du génotype (a//a)**
donc $q^2=1/10.000$ et $q=1/100$
- donc $p=1-q=99/100 \simeq 1$
- Donc **fréquence des hétérozygotes**
 $2pq \simeq 2 \cdot 1 \cdot 1/100 \simeq 1/50$



10

Exemple d'application de la loi de HW (2)

- **Système de groupe sanguin ABO**
 - **Groupe A**, fréquence **0.437**,
2 génotypes possibles (A//A) et (A//O)
 - **Groupe B**, fréquence **0.092**,
2 génotypes possibles (B//B) et (B//O)
 - **Groupe AB**, fréquence **0.036**, 1 seul génotype (A//B)
 - **Groupe O**, fréquence **0.435**, 1 seul génotype (O//O)
- Calculer les fréquences alléliques **a**, **b**, **o** respectives des allèles A, B, O

**Codominance
et 3 allèles**

$$\Rightarrow a+b+o=1$$



11

Exemple d'application de la loi de HW (2)

- **Système de groupe sanguin ABO**
 - **Groupe O** \Leftrightarrow fréquence(phénotype) =
fréquence(O//O)= $o^2=0.435 \Rightarrow o=\sqrt{0.435}=0.6595$
 - **Groupe A** \Leftrightarrow fréquence(phénotype) =
fréquence(A//A)+fréquence(A//O)= $a^2+2ao=0.437$
 \Leftrightarrow équation de type $ax^2+bx+c=0$ où x est la fréquence de l'allèle A $\Rightarrow a=0.2743$
 - **Groupe B** $\Leftrightarrow b=1-o-a=0.0662$
 - **Groupe AB** \Leftrightarrow fréquence(phénotype) =
fréquence (A//B)= $2ab=0,036$



12

Comment vérifier que la loi de HW s'applique à une population donnée pour un gène donné ?

- 1/ Calcul des **fréquences alléliques à partir des fréquences des génotypes (connues)**
 - Population N \Rightarrow nb d'allèles=2N (**diploïde**)
 - Nb d'individus de génotype AA=x; aa=y; Aa=z
 - Freq allèle A= $p=(2x+z)/2N$
 - Freq allèle a= $q=(2y+z)/2N$



13

Comment vérifier que la loi de HW s'applique à une population donnée pour un gène donné ?

- 1/ Calcul des **fréquences alléliques à partir des fréquences des génotypes**
- 2/ Comparaison entre le nb d'individus attendus et le nb d'individus observés par un **test de khi 2 de Pearson**
 - **Théoriques** (selon HW): AA= $p^2 \cdot N$;
aa= $q^2 \cdot N$;
Aa= $2pq \cdot N$
 - **Observés** : nb réel d'individus

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - T)^2}{T}$$

(1ddl, $\alpha=0,05 > 3,84$)

14

Exemple de test de conformité à la loi de HW (panmixie)

- Étude d'un gène codant des molécules à la surface des globules rouges existant s/f de **2 allèles (M et N)**
- Une étude menée en 1958 au Japon révèle la répartition suivante des **génotypes dans la population étudiée**

Génotype	Nb d'individus
MM	406
MN	744
NN	332
Total	1482

Cette population respecte-t-elle l'équilibre d'HW pour ce gène ?



15

Exemple de test de conformité à la loi de HW (panmixie)

- Nb d'allèles total : $1482 * 2 = 2964$
- **Fréquence p de l'allèle M (observée) =**
 $(2 * 406 + 744) / 2964 = 0,525$
- **Fréquence q de l'allèle N (observée) =**
 $(2 * 332 + 744) / 2964 = 0,475$
- **Selon HW (théorique)**

Génotype	Nb d'individus
MM	406
MN	744
NN	332
Total	1482

Génotype	Nb d'individus
MM	$p^2 * N_{pop} = 0,525^2 * 1482 = 408$
MN	$2pq * N_{pop} = 2 * 0,525 * 0,475 * 1482 = 739$
NN	$q^2 * N_{pop} = 0,475^2 * 1482 = 408 = 334$



16

Posez vos questions pendant le cours



1 Allez sur
wooclap.com

2 Entrez le code
d'événement
dans le
bandeau
supérieur

Code
d'événement
IRLXFK



17

Plan

- Loi de Hardy-Weinberg
- **Consanguinité**
- Facteurs influençant les fréquences génétiques
- Causes du maintien des maladies génétiques



18

Consanguinité

HW=panmixie

- Individus apparentés = au moins un ancêtre commun vérifiable
- **Individus nés d'une union entre apparentés : « consanguins »**
- **Coefficient de consanguinité** = probabilité que, chez un individu I, en un locus autosomique donné, les deux allèles soient identiques par descendance mendélienne (proviennent de l'ancêtre commun A)



19

Coefficient de consanguinité

Coefficient de consanguinité (f_i) =
probabilité que les 2 versions du gène chez I
proviennent de l'ancêtre commun A

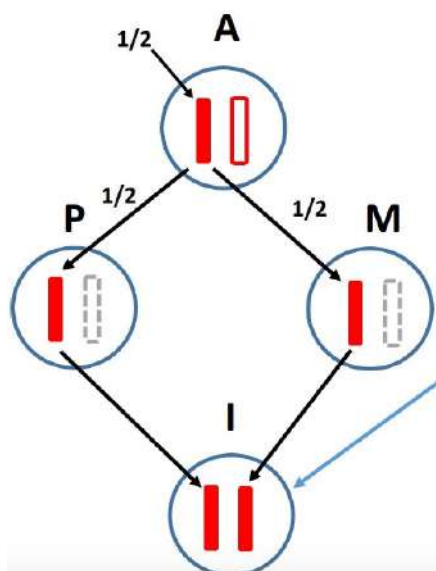
$$f_i = \phi_{PM} = \sum_i \left(\frac{1}{2}\right)^{n_i+1} (1 + f_A)$$

n_i = nombre de maillons de la chaîne de parenté i entre P et M (passant par un ancêtre commun, et pas deux fois par le même individu), f_A = coefficient de consanguinité de l'ancêtre commun.



20

Calcul du coefficient de consanguinité



Demi-frères/soeurs

1 chaîne de parenté (P-A-M)

$n_i=2$

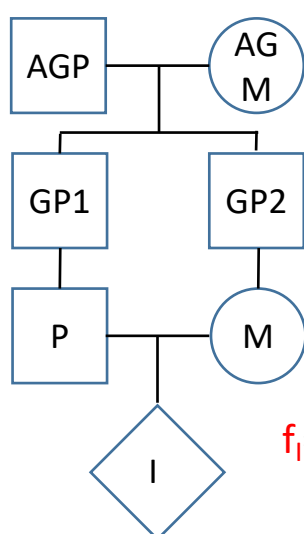
$f_A=0$

$$f_i = (1/2)^{2+1} * (1 + f_A) = 1/8 = 0,125$$



21

Coefficient de consanguinité



Cousins-germains

2 chaînes de parenté

(P-GP1-AGP-GP2-M)

(P-GP1-AGM-GP2-M)

$n_i=4$ pour chaque chaîne

$f_{AGP}=f_{AGM}=0$

$$f_i = (1/2)^{4+1} + (1/2)^{4+1} = 2 * 1/32 = 1/16 = 0,0625$$

AGP: arrière grand-père ; AGM: arrière grand-mère ; GP: grand-pères



22

Risque lié à la consanguinité

- **Phénylcétonurie** \Leftrightarrow maladie **récessive autosomique affectant 1 enfant sur 10.000** $\Leftrightarrow q=1/100$
- Risque R d'avoir un enfant atteint pour un couple de **cousins germains** ?

$$R = f_i * q = (1/16) * (1/100) = \mathbf{1/1600}$$

- Risque relatif RR d'avoir un enfant atteint par rapport à la population générale ?

$$RR = (1/1600) / (1/10.000) = \mathbf{6,25}$$



23

Plan

- Loi de Hardy-Weinberg
- Consanguinité
- **Facteurs influençant les fréquences génétiques**
 - Mutations
 - Sélection
 - Dérive génétique
 - Migration
- Causes du maintien des maladies génétiques



24

Evolution : définitions

- **Echelle de temps : plusieurs générations**
- Changement au sein d'une population
 - des **fréquences alléliques**
 - des **caractéristiques phénotypiques**
- Processus qui conduit à des **changements héréditaires** et se transmettant à la descendance sur plusieurs générations



25

Evolution : mécanismes

1/Mutation



2/Migration

3/Dérive



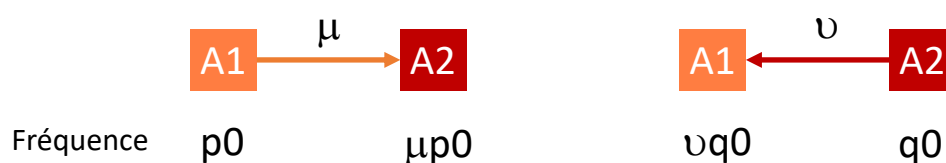
4/Sélection



26

Mutations (altérations)

- Mutations non-récurrentes : unique ou très rare
⇒ probabilité de disparition +++
- **Mutations récurrentes : pression de mutations**



En général $\nu \ll \mu$

A_1 **A_2**

MAIS...

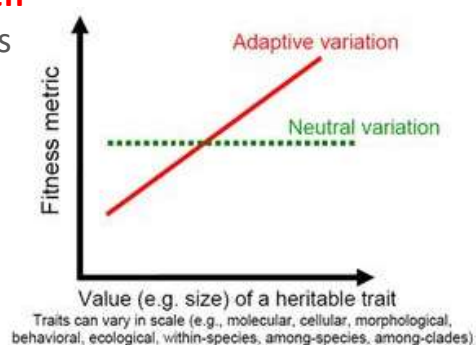
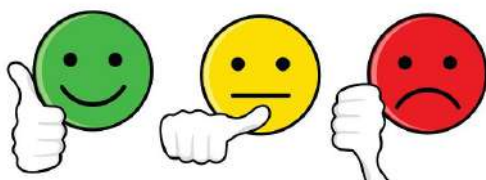


27

Sélection

La plupart des mutations sont **délétères** ou **neutres**.

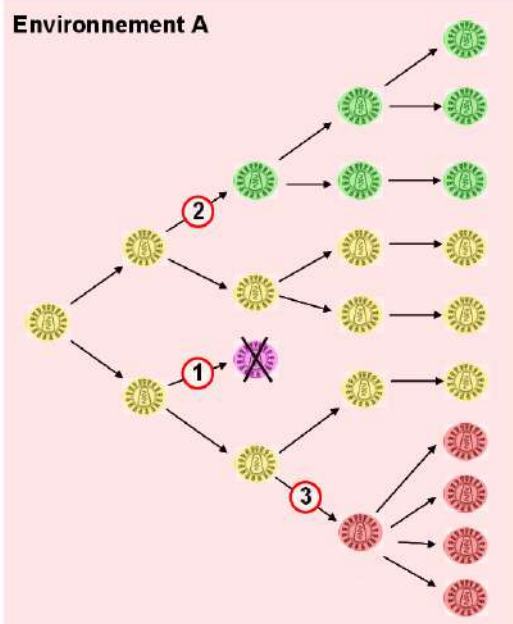
Dans de rares cas certaines sont **bénéfiques en terme de fitness** et seront propagées au cours des générations



28

Exemple de l'évolution du VIH

- (1) **Variant délétère** : le variant affecté est contre-sélectionné et disparaît.
- (2) **Variant neutre** : le variant est différent au niveau génétique mais se comporte de la même façon que la souche mère
- (3) **Variant bénéfique** : le variant est favorisé (meilleure capacité à combattre le système immunitaire du patient et donc à s'y multiplier) et se répand dans la population



<https://planet-terre.ens-lyon.fr/ressource/selection-VIH-pinsons-Darwin.xml>









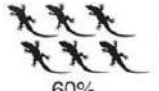
29

Sélection

- **Sélection naturelle** si les différents **génotypes** ne sont pas également viables et féconds
 - Coefficient de sélection (s) compris entre 0 et 1
 - **Maladie létale ou empêchant la reproduction** $\Leftrightarrow s=1$
- **Valeur adaptative (fitness, f)** d'un génotype = **efficacité à produire des descendants**
 - $s=1-f$
 - **génotype optimum** : $f=1$ et $s=0$
 \Leftrightarrow conservé chez 100% des descendants

30

Sélection naturelle

Effect of Color Mutations on Lizard Survival			
Initial Population	Generation 10	Generation 20	Generation 30
 80%	 80%	 70%	 40%
 10%	0%	0%	0%
 10%	 20%	 30%	 60%



31

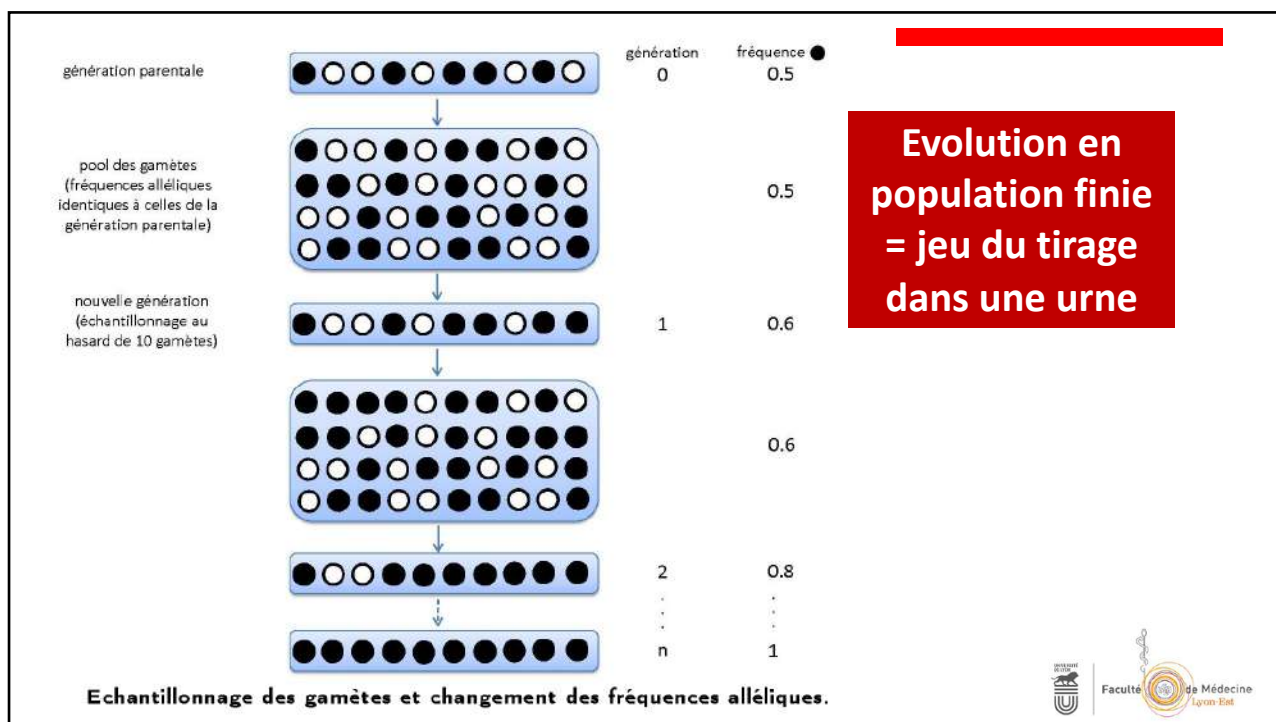
Dérive génétique

HW=population de taille infinie

- **Grandes populations** : variations liées au hasard du nb d'enfants par des individus de génotypes différents
⇒ pas d'effet significatif sur la fréquence des gènes
- Attention en **population finie** quand un **allèle n'est présent que chez peu d'individus**
⇒ forte variation de fréquence allélique d'une génération à l'autre et risque +++ de **perte aléatoire de cet allèle**



32



33

Dérive génétique et effet fondateur

- **Dérive génétique** peut « fixer » en quelques générations un allèle très rare présent parmi les fondateurs
- Explique la fréquence élevée de maladies très rares dans certaines petites populations

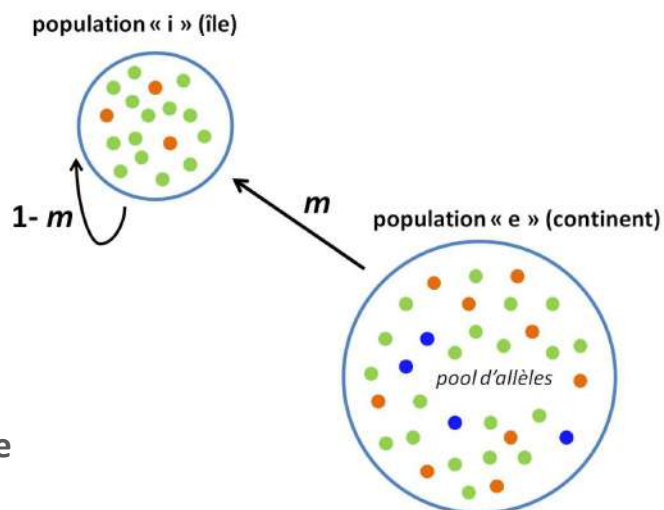
Ex : 13% de la population Amish de Pennsylvanie est atteinte du **syndrome d'Ellis van Creveld** (nanisme, polydactylie) alors qu'il est exceptionnel dans le reste du monde.



34

Migration

- Echange d'individus entre sous-populations \Leftrightarrow **modification de la fréquence allélique**
 - m =taux de migration (fraction des allèles provenant des immigrants)
 - $1-m$ =fraction des allèles remplacée sur l'île à chaque génération



35

Plan

- Loi de Hardy-Weinberg
- Consanguinité
- Facteurs influençant les fréquences génétiques
- **Causes du maintien des maladies génétiques**

36

Causes du maintien des maladies génétiques

- **Sélection** \Leftrightarrow non transmission d'allèles délétères à la génération suivante \Leftrightarrow disparition du pool d'allèles
- MAIS les maladies génétiques se maintiennent à une **fréquence stable** dans la population



37

Causes du maintien des maladies génétiques

- **Équilibre mutation-sélection**
- \Leftrightarrow **Mutations *de novo*** compensent la perte des allèles
- Dans les **maladies dominantes génétiquement létales** (fertilité nulle) \Leftrightarrow Tous les cas sont liés à des **mutations *de novo***

Nanisme thanatophore lié à des mutations de *FGFR3* renforçant son action inhibitrice de la prolifération osseuse



38

Causes du maintien des maladies génétiques

- Dans certaines **maladies dominantes la fertilité est diminuée** (durée de vie moyenne réduite, moins d'enfants...)
 - ⇒ % de cas liés à des **mutations de novo** d'autant plus élevé que la fertilité est faible

Achondroplasie
(forme la + commune de nanisme)
⇒ **80% des enfants naissent de parents non atteints**



39

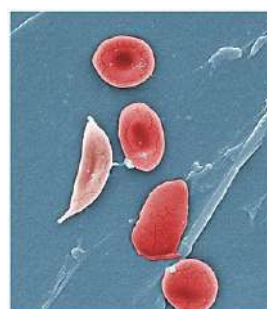
Causes du maintien des maladies génétiques

- Dans les **maladies récessives rares**
 - ⇒ **sélection à l'encontre des homozygotes**
 - ⇒ **maintien des allèles délétères dans la population par les hétérozygotes (non atteints)**

40

Causes du maintien des maladies génétiques

- **Avantage sélectif des hétérozygotes** dans les **maladies récessives fréquentes** \Leftrightarrow fertilité supérieure à celle des homozygotes normaux) contrebalançant la sélection à l'encontre des homozygotes mutés
- Ex : **drépanocytose** très répandue en Afrique \Leftrightarrow résistance au paludisme



Faculté de Médecine
Lyon-Est

41

L'essentiel

- La loi de **Hardy-Weinberg** permet de calculer les fréquences alléliques des maladies récessives autosomiques (ssi grande population et panmixie)
- La **consanguinité** augmente +++ le risque relatif
- Les **forces évolutives** (mutations, sélection, dérive et migration) modifient les fréquences alléliques
- La **fréquence des maladies génétiques** se maintient (mutations de novo, avantage sélectif des hétérozygotes)

Faculté de Médecine
Lyon-Est

42

Posez vos questions pendant le cours



1 Allez sur wooclap.com

2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
IRLXFK



43

Evaluez-vous !



1 Allez sur wooclap.com

2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
IRLXFK



44