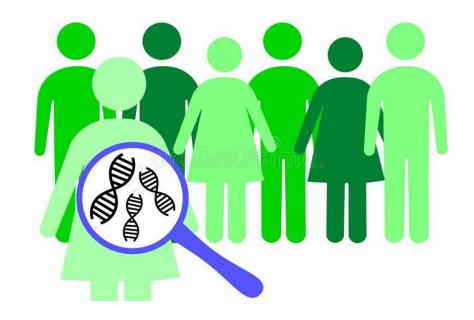
# Génétique des populations (introduction)

Pr Jonathan LOPEZ





# Posez vos questions pendant le cours



Allez sur wooclap.com



Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur Code d'événement IRLXFK

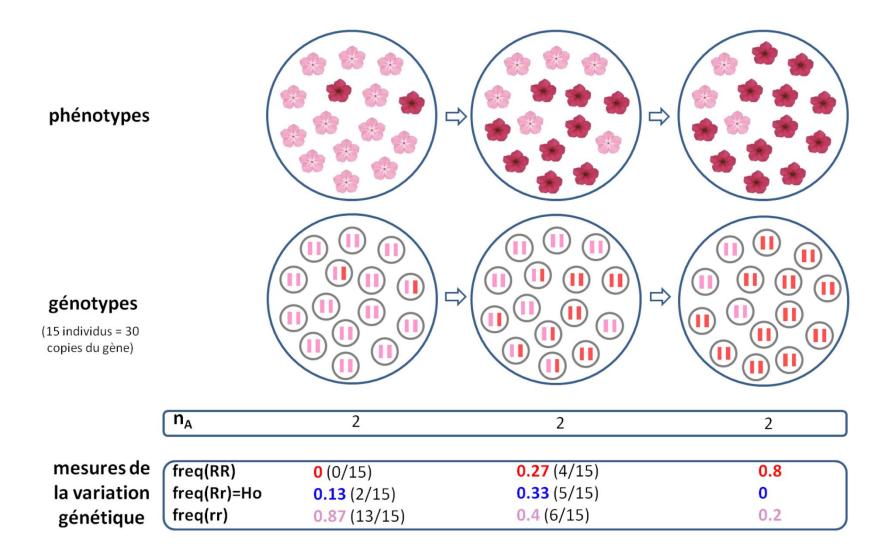


# Génétique des populations ?

- 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:



### Mesurer la variation génétique ?



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



#### Plan

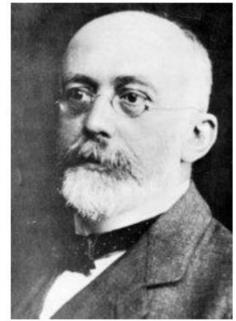
- Loi de Hardy-Weinberg
- Consanguinité
- Facteurs influençant les fréquences génétiques
- Causes du maintien des maladies génétiques



- Relation entre les fréquences génotypiques et les fréquences alléliques
- sestimation de la fréquence des hétérozygotes pour les maladies autosomiques récessives

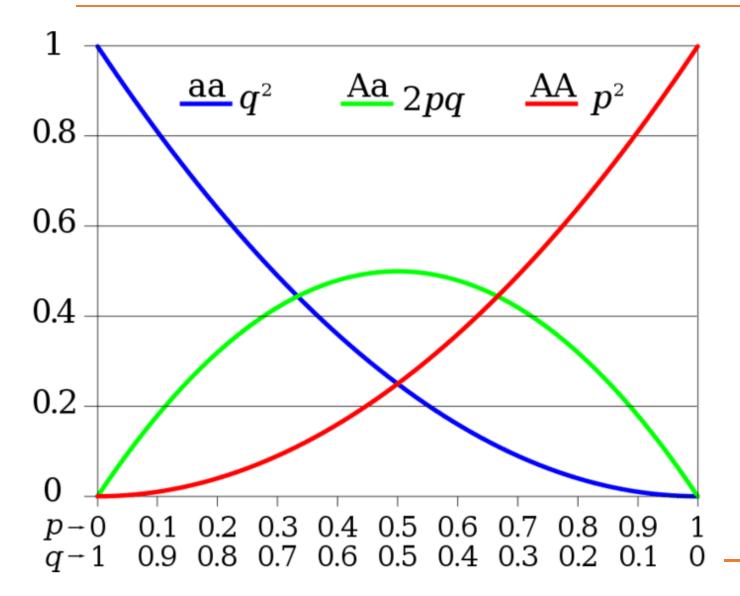


G. H. Hardy (1877 - 1947)



Wilhem Weinberg (1862 – 1937)





A : allèle dominant du gène A

p : fréquence de l'allèle A

p<sup>2</sup>: fréquence du génotype

homozygote AA

a : allèle récessif du gène A

q : fréquence de l'allèle a

q<sup>2</sup>: fréquence du génotype

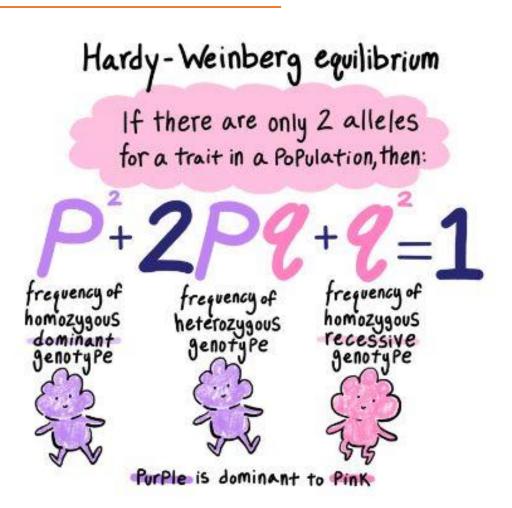
homozygote aa

2pq: fréquence du génotype hétérozygote Aa

# Hardy-Weinberg equilibrium If there are only 2 alleles for a trait in a Population, then: frequency of dominant allele frequency of recessive allele

Fréquence des allèles

Purple is dominant to Pink



Fréquence des génotypes



- Conditions de validité

  - 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

stabilité des fréquences alléliques au cours des générations



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

- 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  $2pq \simeq 2*1*1/100 \simeq 1/50$



# 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



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

- Système de groupe sanguin ABO
  - Groupe O  $\rightleftharpoons$  fréquence(phénotype) = fréquence(O//O)=o<sup>2</sup>=0.435  $\rightleftharpoons$  o= $\sqrt{0.435}$ =0.6595

  - Groupe AB 

     ⇒ fréquence(phénotype) = fréquence (A//B)=2ab=0,036





# 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 

    → 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



# 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=p²\*N; aa=q²\*N; Aa=2pq\*N
  - Observés : nb réel d'individus

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

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



# 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 ?



# 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	p <sup>2</sup> *N <sub>pop</sub> =0,525 <sup>2</sup> *1482= <b>408</b>	
MN	2pq*N <sub>pop</sub> =2*0,525*0,475*1482= <b>739</b>	
NN	$q^{2}N_{pop}=0,475^{2}*1482=408=334$	

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





# Posez vos questions pendant le cours



Allez sur wooclap.com



Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur Code d'événement IRLXFK



#### Plan

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



- 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)



# Coefficient de consanguinité

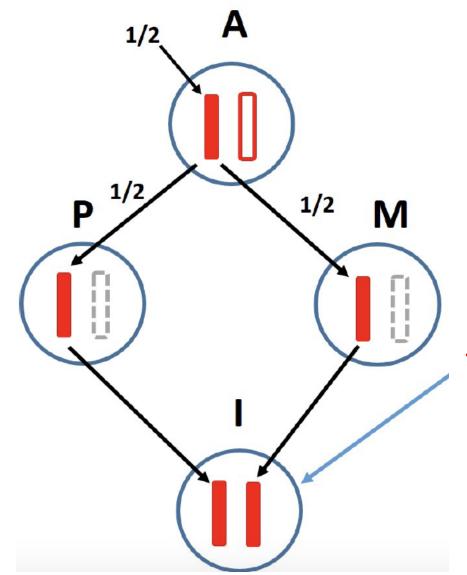
Coefficient de consanguinité (f<sub>I</sub>) = probabilité que les 2 versions du gène chez I proviennent de l'ancêtre commun A

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

 $n_i$  = 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.



# Calcul du coefficient de consanguinité



#### Demi-frères/soeurs

1 chaîne de parenté (P-A-M)

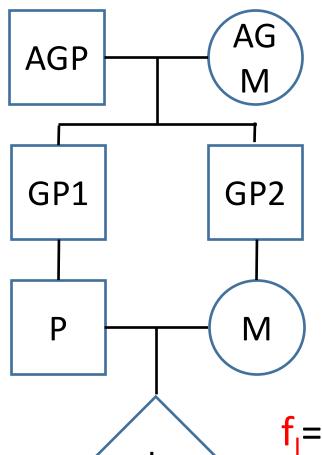
$$n_i=2$$

$$f_{\Delta}=0$$

$$f_1 = (1/2)^{2+1} * (1+f_A) = 1/8 = 0,125$$



# Coefficient de consanguinité



#### **Cousins-germains**

2 chaînes de parenté

n<sub>i</sub>=4 pour chaque chaîne

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

 $f_1 = (1/2)^{4+1} + (1/2)^{4+1} = 2*1/32 = 1/16 = 0,0625$ 



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

# Risque lié à la consanguinité

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

$$R = f_1 * q = (1/16)*(1/100) = 1/1600$$

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

$$RR = (1/1600)/(1/10.000) = 6,25$$



#### Plan

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



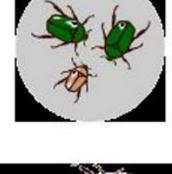
#### Evolution: définitions

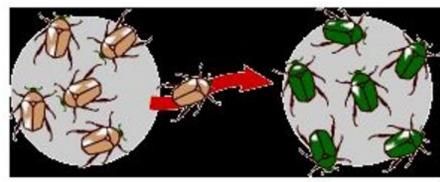
- Echelle de temps : plusieurs générations
- Changement au sein d'une population
  - des fréquences alléliques
  - des caractéristiques phénotypiques
- Processus qui conduit à des changements héritables et se transmettant à la descendance sur plusieurs générations



# Evolution: mécanismes

1/Mutation





2/Migration

#### 3/Dérive





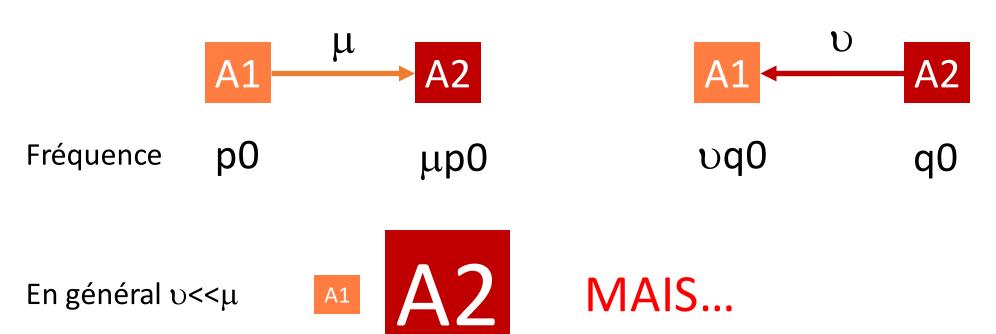
4/Sélection



# Mutations (altérations)

- Mutations non-récurrentes : unique ou très rare

   ⇒ probabilité de disparition +++
- Mutations récurrentes : pression de mutations

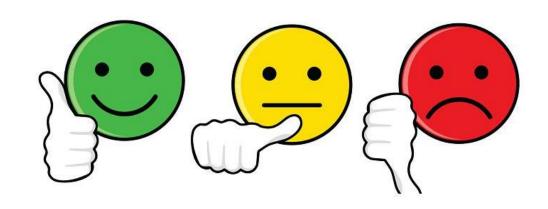


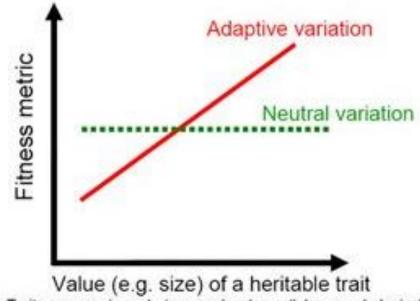


#### Sélection

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



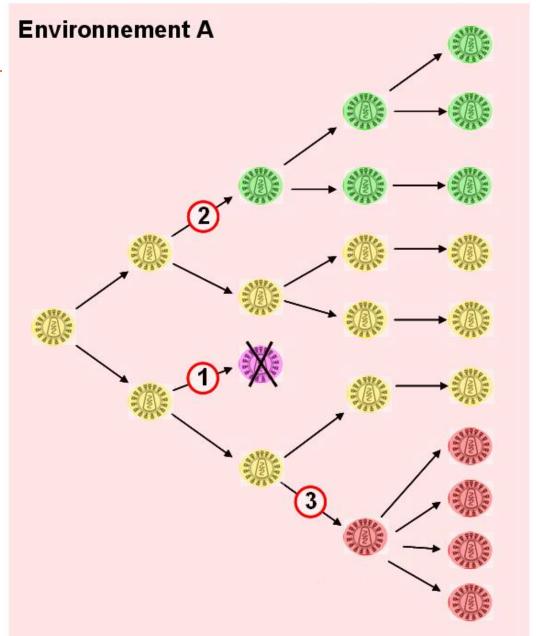


Traits can vary in scale (e.g., molecular, cellular, morphological, behavioral, ecological, within-species, among-species, among-clades)



# 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



#### Sélection

- Sélection naturelle si les différents génotypes ne sont pas également viables et féconds
  - Coefficient de sélection (s) compris entre 0 et 1
- Valeur adaptive (fitness, f) d'un génotype = efficacité à produire des descendants
  - s=1-f
  - génotype optimum : f=1 et s=0

     ⇒ conservé chez 100% des descendants



# 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%	<b>**</b> ** 30%	** * * ** * * *		



# Dérive génétique

#### **HW**=population de taille infinie

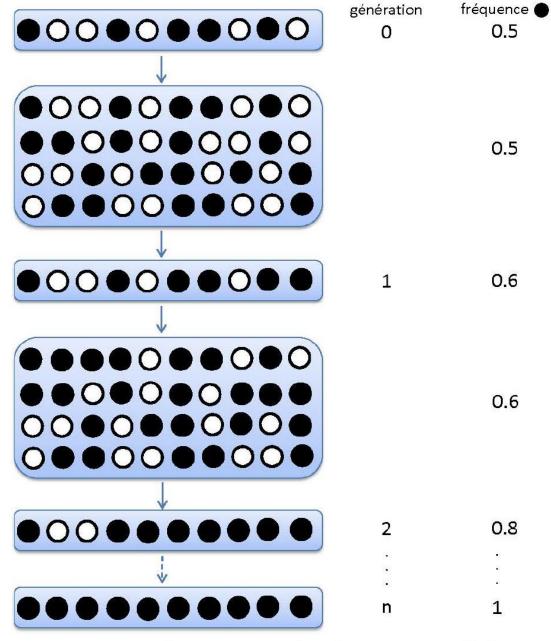
- Grandes populations: variations liées au hasard du nb d'enfants par des individus de génotypes différents
   ⇒ pas d'effet significatif sur la fréquence des gènes
- Attention en population finie quand un allèle n'est présent que chez peu d'individus



génération parentale

pool des gamètes (fréquences alléliques identiques à celles de la génération parentale)

nouvelle génération (échantillonnage au hasard de 10 gamètes)



Evolution en population finie = jeu du tirage dans une urne



Echantillonnage des gamètes et changement des fréquences alléliques.

# Dérive génétique et effet fondateur

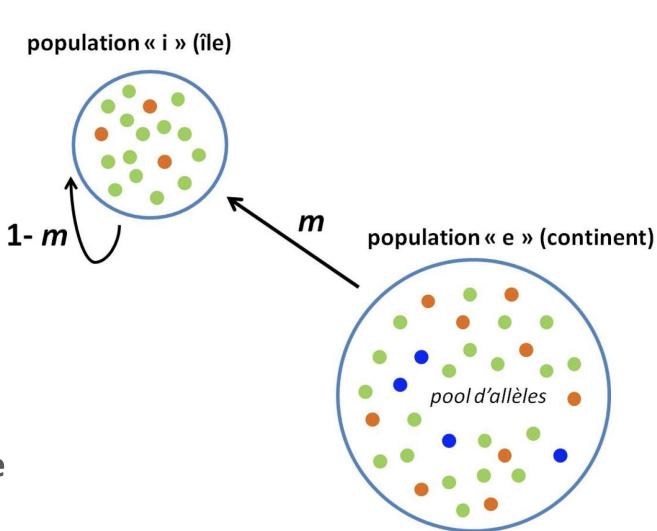
- Dérive génétique peut « fixer » en quelques générations un allèle très rare présent parmi les fondateurs
- Explique la fréquence élevée de maladies très rares dans certaines petites populations

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.



# Migration

- Echange d'individus entre sous-populations => 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



#### Plan

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



- MAIS les maladies génétiques se maintiennent à une fréquence stable dans la population





- Équilibre mutation-sélection
- Dans les maladies dominantes génétiquement létales (fertilité nulle) 

   Tous les cas sont liés à

des mutations de novo

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



Dans certaines maladies dominantes la fertilité est diminuée (durée de vie moyenne réduite, moins d'enfants...) mutations de novo d'autant plus élevé que la fertilité est faible



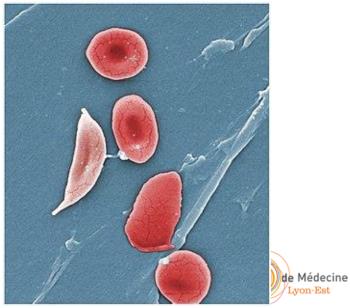
- Dans les maladies récessives rares
  - sélection à l'encontre des homozygotes
  - maintien des allèles délétères dans la population par les hétérozygotes (non atteints)



- Avantage sélectif des hétérozygotes dans les maladies récessives fréquentes 

   fertilité supérieure à celle des homozygotes normaux) contrebalançant la sélection à l'encontre des homozygotes mutés
- Ex : drépanocytose très répandue en Afrique 

   résistance au paludisme



#### 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)

# Posez vos questions pendant le cours



Allez sur wooclap.com



Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur Code d'événement IRLXFK



#### **Evaluez-vous!**



Allez sur wooclap.com



Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur Code d'événement IRLXFK

