# Génétique des populations
## (introduction)

Pr Jonathan LOPEZ



Lyon 1 Université Claude Bernard
Faculté de Médecine Lyon-Est

# Posez vos questions pendant le cours

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

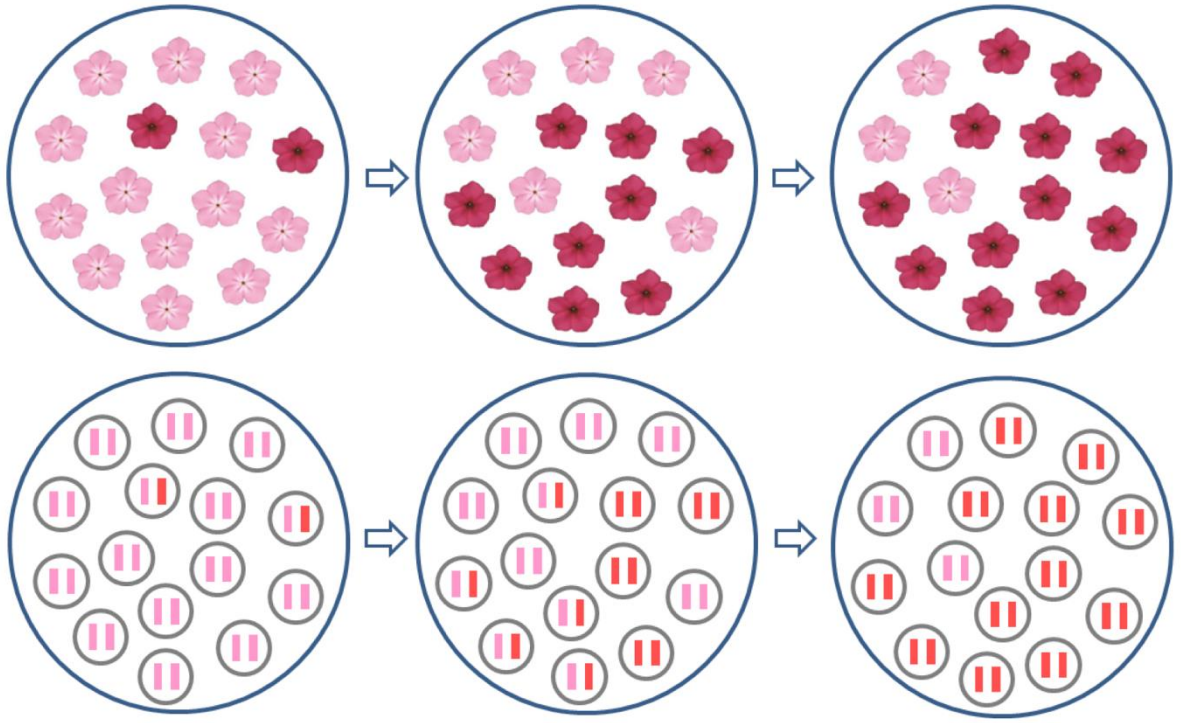
Code d'événement

**IRLXFK**

# 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** ⇨ génotypes, fréquences alléliques au sein d'une/de population(s)
  - **Explicatif** ⇨ comprendre et prédire leur évolution

# Mesurer la variation génétique ?




| | | | |
|---|---|---|---|
| $n_A$ | 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 |

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

R rouge ; r rose

Université de Lyon
Faculté de Médecine Lyon-Est

# Plan

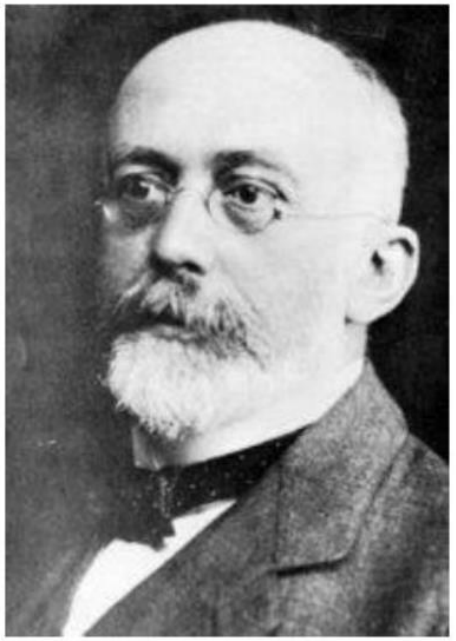
- Loi de Hardy-Weinberg
- Consanguinité
- Facteurs influençant les fréquences génétiques
- Causes du maintien des maladies génétiques

# La loi de Hardy-Weinberg

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

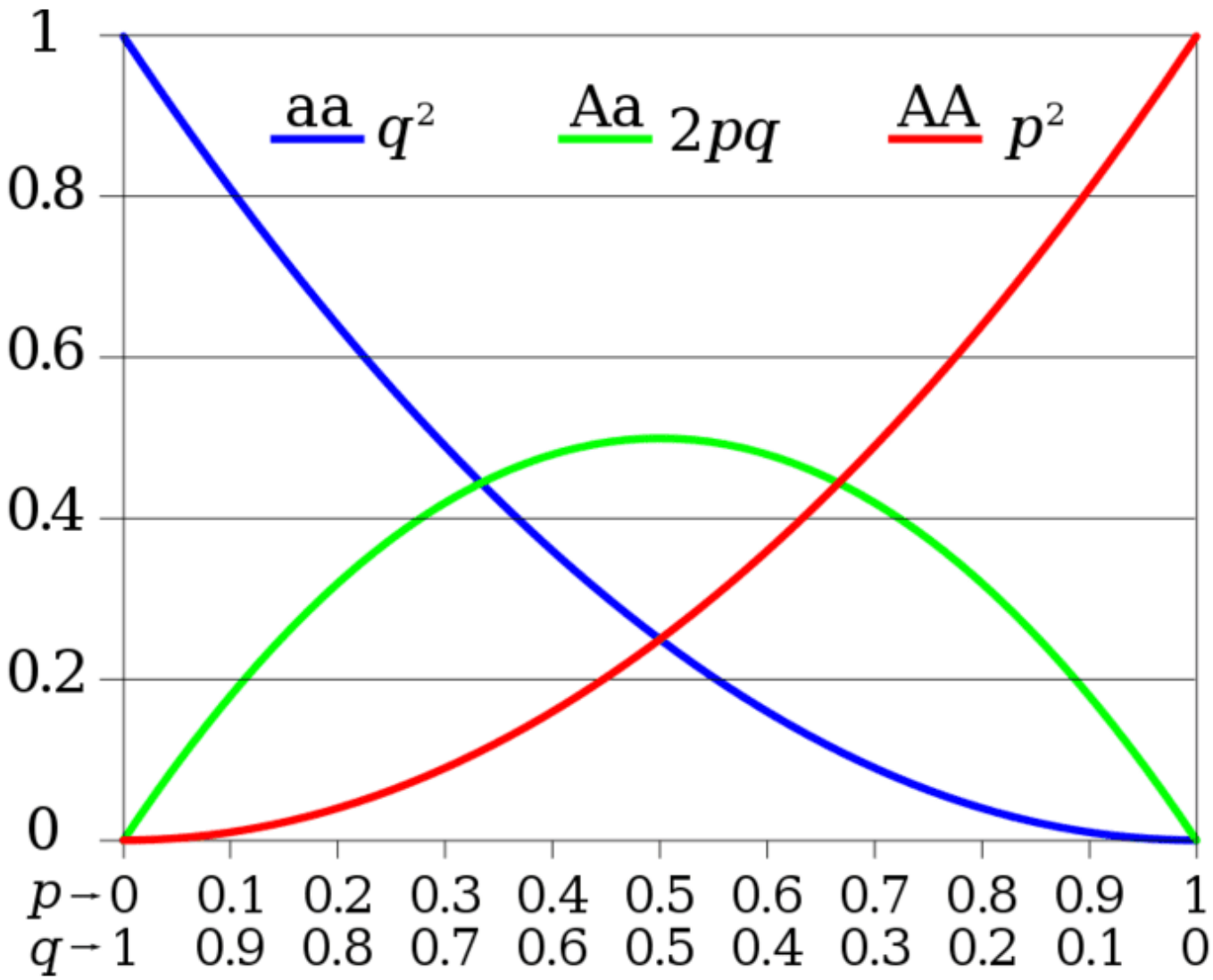


G. H. Hardy
(1877 - 1947)



Wilhem Weinberg
(1862 – 1937)

# La loi de Hardy-Weinberg



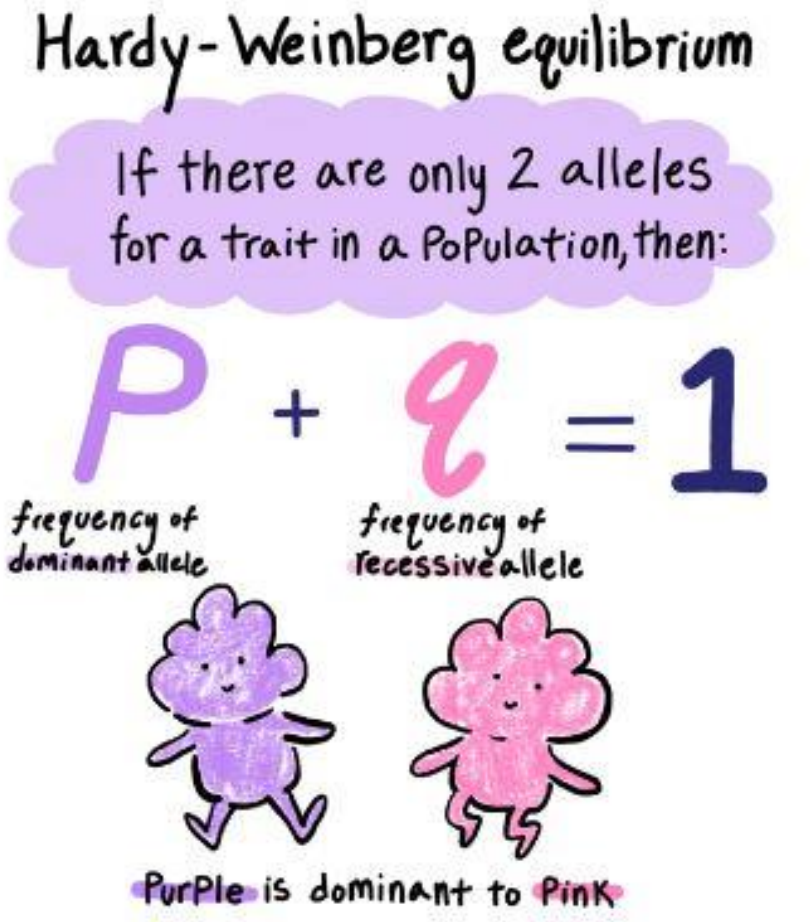

**A : allèle dominant** du gène A
**p : fréquence de l'allèle A**
**$p^2$ : fréquence du génotype homozygote AA**

**a : allèle récessif** du gène A
**q : fréquence de l'allèle a**
**$q^2$ : fréquence du génotype homozygote aa**

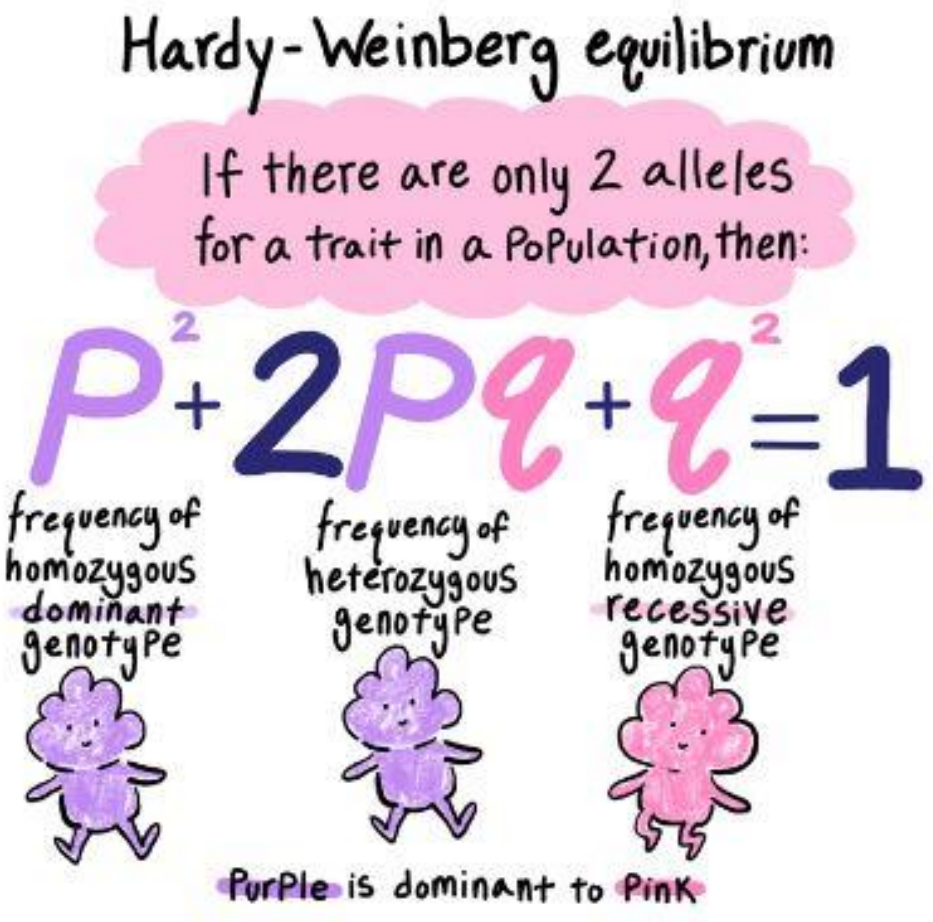
**2pq : fréquence du génotype hétérozygote Aa**

Université de Lyon
Faculté de Médecine Lyon-Est

# La loi de Hardy-Weinberg




Fréquence des **allèles**




Fréquence des **génotypes**

# La loi de Hardy-Weinberg




- **Conditions de validité**
  - **population de taille infinie** ⇨ fréquences observées ≃ 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**

**⇨ stabilité des fréquences alléliques au cours des générations**

Université de Lyon
Faculté de Médecine Lyon-Est

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

- **Phénylcétonurie** ⇨ 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≃**1**
- Donc **fréquence des hétérozygotes** **2pq** ≃ 2*1*1/100 **≃ 1/50**

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

**Codominance et 3 allèles**

- **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

⇨ **a+b+o=1**

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

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

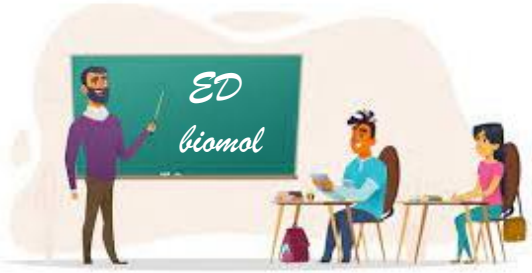
- 1/ Calcul des **fréquences alléliques théoriques à partir des fréquences des génotypes connues**
  - Population N ⇨ nb d'allèles=2N (**diploïde**)
  - Nb d'individus de génotype AA=x; aa=y; Aa=z
  - Freq allèle A=**p=(2x+z)/2N**
  - Freq allèle a=**q=(2y+z)/2N**

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

- 1/ Calcul des **fréquences alléliques théoriques à partir des fréquences des génotypes connues**
- 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=$\mathbf{p^2}$*N;
    aa=$\mathbf{q^2}$*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 ?

Université de Lyon
Faculté de Médecine Lyon-Est

# 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** |



Université de Lyon — Faculté de Médecine Lyon-Est

# 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**

# Plan

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

# 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)

# Coefficient de consanguinité

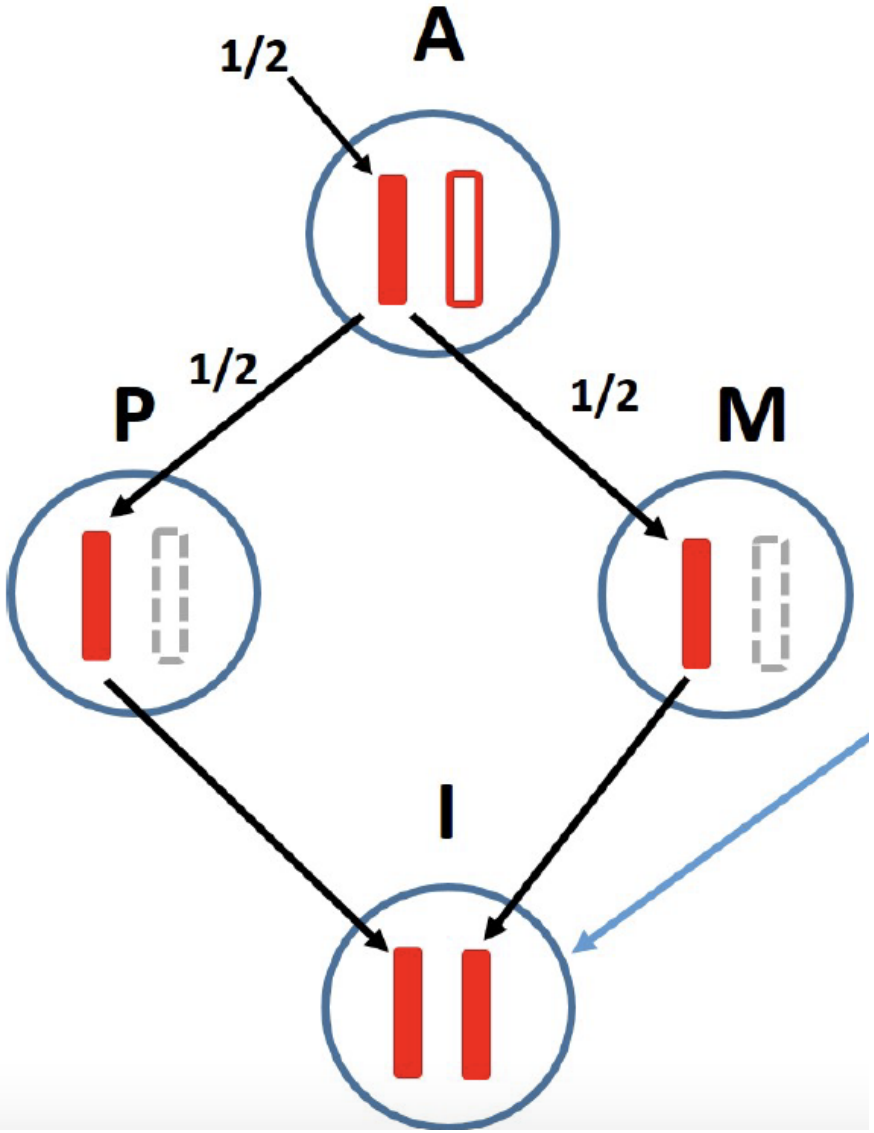
Coefficient de consanguinité ($f_I$) =
probabilité que les 2 versions du gène chez I
proviennent de l'ancêtre commun A

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

$n_i$ = 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.

Université de Lyon
Faculté de Médecine Lyon-Est

# Calcul du coefficient de consanguinité




**Demi-frères/soeurs**

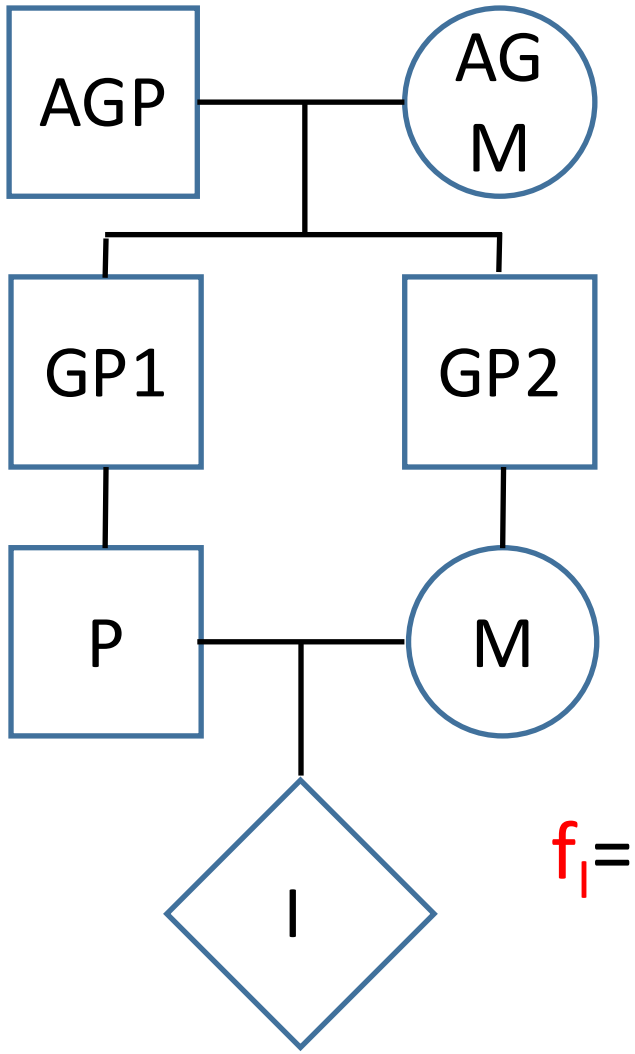
1 chaîne de parenté (P-A-M)

$n_i=2$

$f_A=0$

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

# 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

# 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** ?

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

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

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

Université de Lyon
Faculté de Médecine Lyon-Est

# 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**




| Fréquence | p0 | μp0 | υq0 | q0 |
|---|---|---|---|---|

En général $\upsilon << \mu$

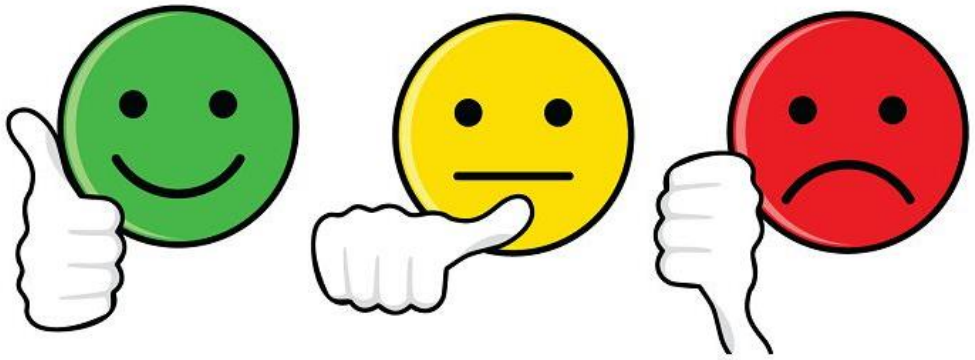


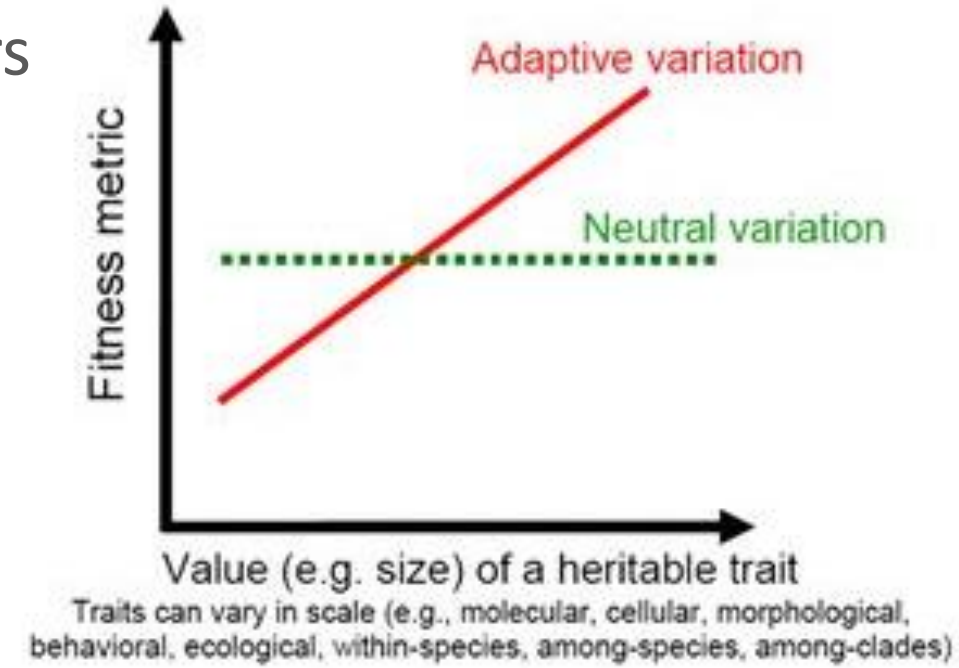

MAIS…

# 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



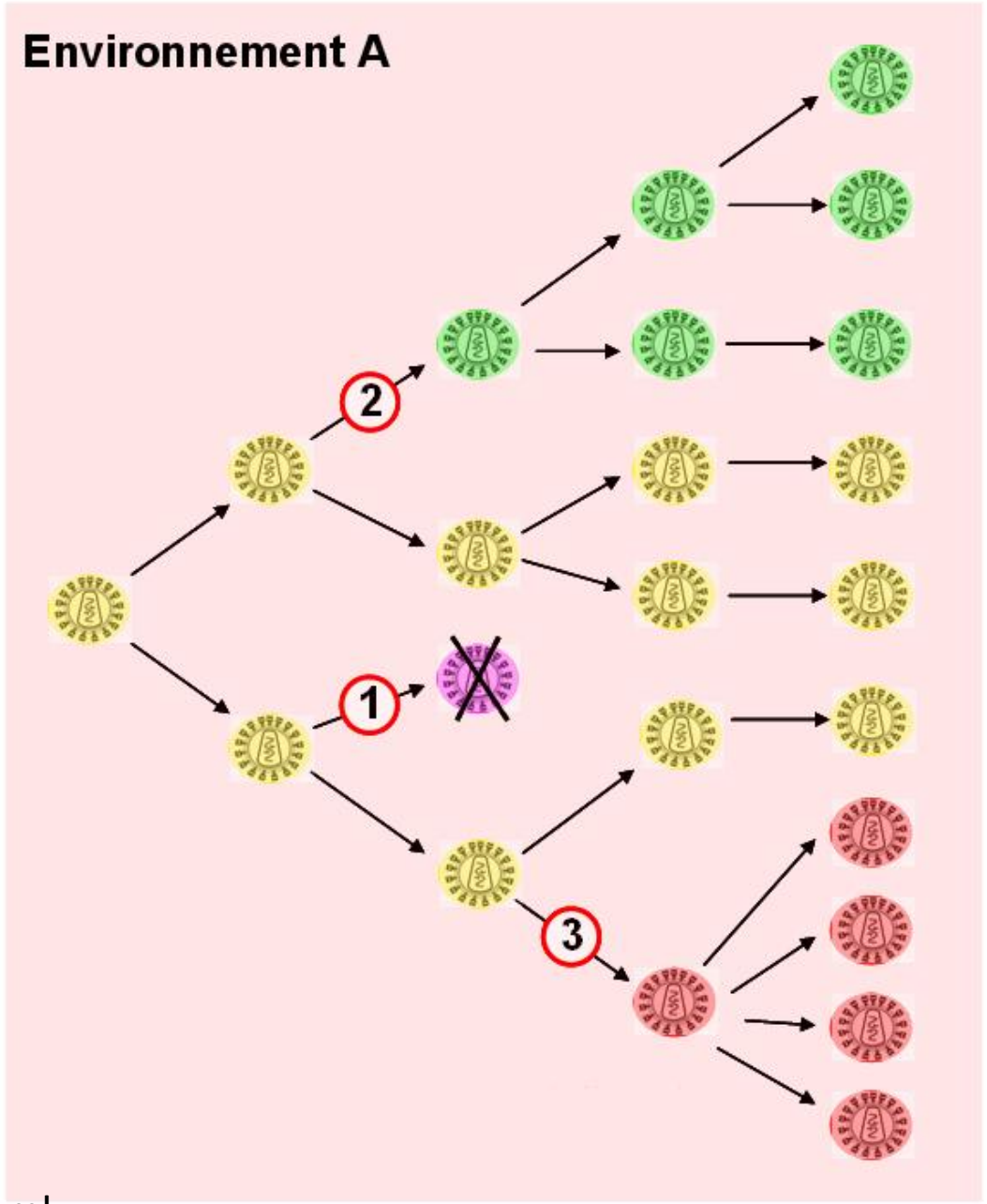


# Exemple de l'évolution du VIH

**(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

# 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 ⇨ s=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% |  30% |  60% |

# Dérive génétique

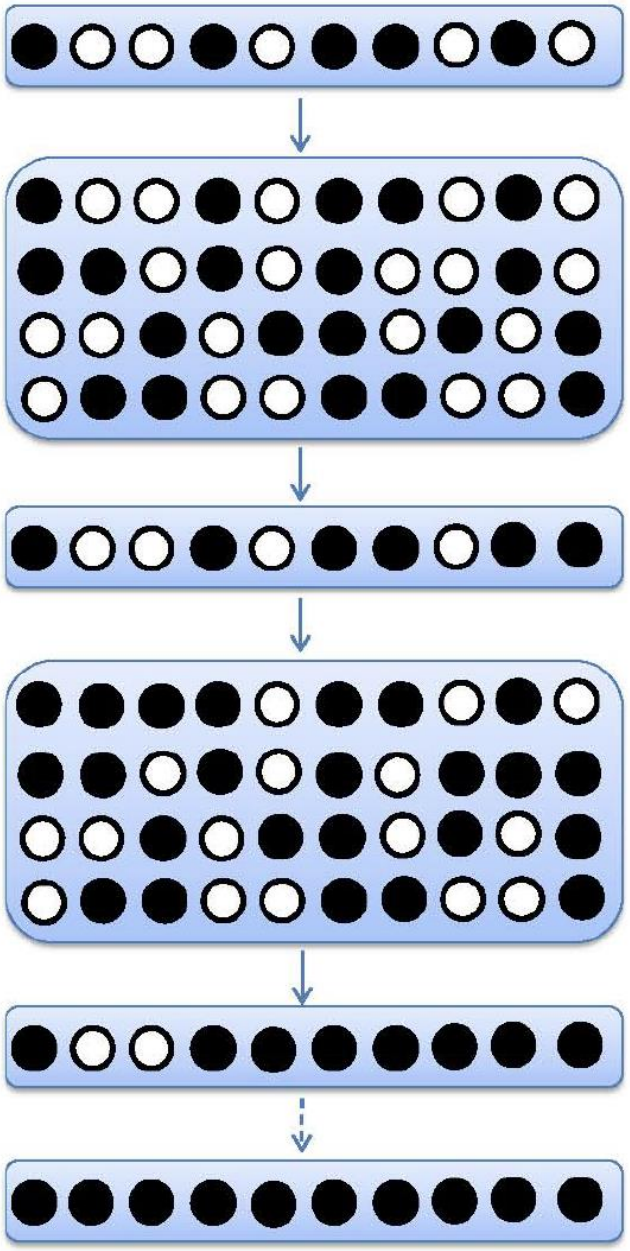
**HW=population de taille infinie**

- **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**

génération parentale

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

nouvelle génération (échantillonnage au hasard de 10 gamètes)



| génération | fréquence ● |
|---|---|
| 0 | 0.5 |
| | 0.5 |
| 1 | 0.6 |
| | 0.6 |
| 2 | 0.8 |
| . | . |
| . | . |
| . | . |
| n | 1 |

**Evolution en population finie = jeu du tirage dans une urne**

**Echantillonnage des gamètes et changement des fréquences alléliques.**

Université de Lyon

Faculté de Médecine Lyon-Est

# Dérive génétique et effet fondateur

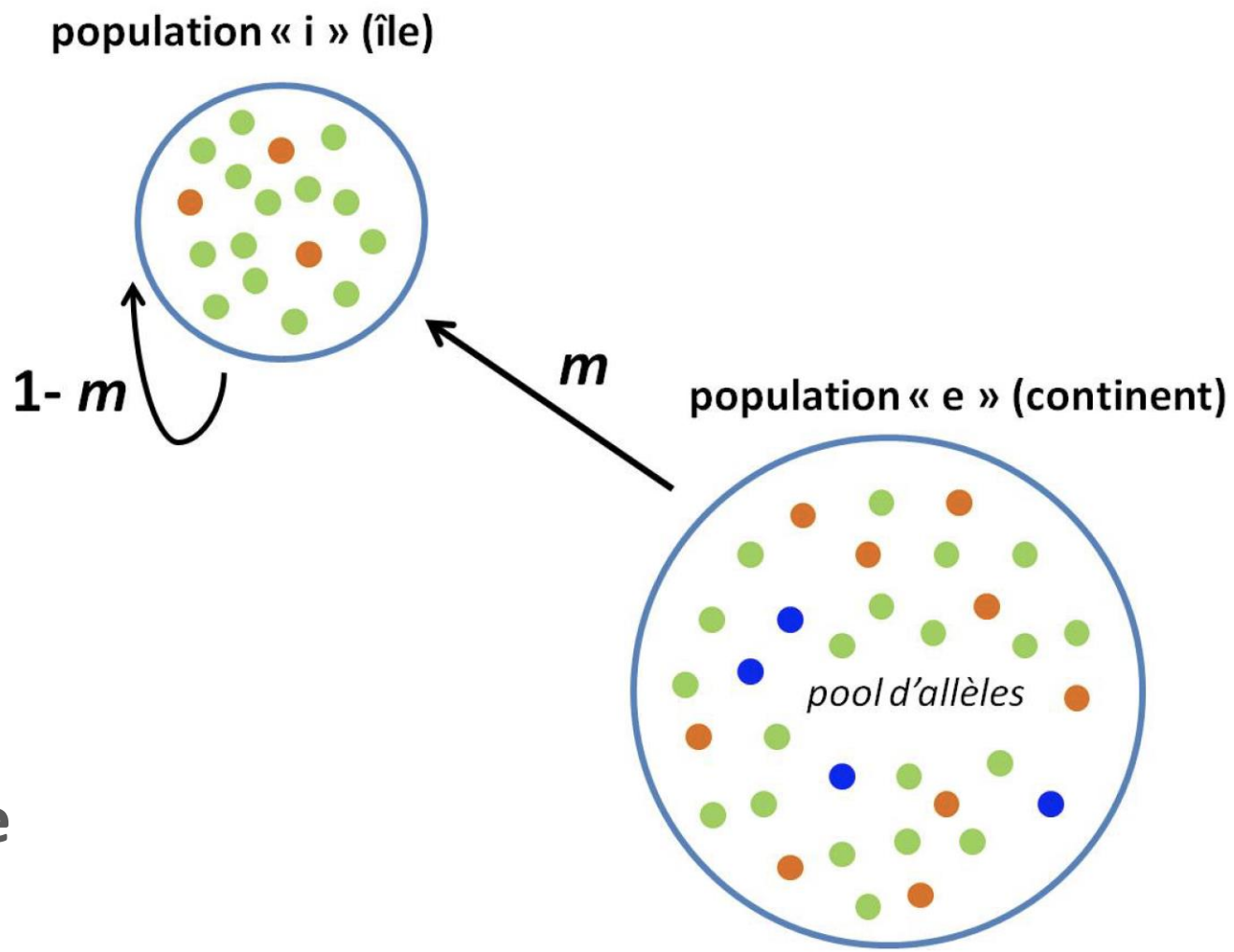
- **Dérive génétique peut « fixer » en quelques générations un allèle très rare présent parmi les fondateurs**
- Explique la **fréquence élevée de maladies très rares dans certaines petites populations**

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**

# Causes du maintien des maladies génétiques

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



# Causes du maintien des maladies génétiques

- **Équilibre mutation-sélection**

⇨ **Mutations *de novo*** compensent la perte des allèles

- 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




Faculté de Médecine Lyon-Est

# 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**



# 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)**

# Causes du maintien des maladies génétiques

- **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 des porteurs hétérozygotes



de Médecine
Lyon-Est

# 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

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

Code d'événement

**IRLXFK**

# Evaluez-vous !



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

Code d'événement

**IRLXFK**

# Merci de votre attention

