

**GENETIQUE**

**DES**

**POPULATIONS**

La génétique des populations étudie et cherche à définir

La fréquence des gènes

La fréquence des génotypes

Dans la population étudiée

Population groupe d'individus assez vaste vivants dans des conditions identiques

Climat

Socio économique

Culturel

Ces notions de fréquence des genes et des génotypes sont essentielles pour répondre aux questions et pour chiffrer les risques de maladie héréditaire et donc pour le **conseil génétique**

Elles permettent de répondre

Au risque général de toute grossesse

Au risque d'un couple particulier

Au risque concernant l'apparition d'une maladie particulière définie

Les différentes formes d'un gène sont ses formes alléliques

Un gène peut avoir un ou plusieurs allèles

Alleles de 1 à n

Donc formes alléliques variant de 1 à n

Le nombre total N de génotypes possibles dans cette population, est donc:

$$N = \frac{n(n+1)}{2}$$

allele peut être  
ou allele

**NORMAL**  
**PATHOLOGIQUE**

En génétique humaine système diallélique très souvent

**allele normal**

**A**

**allele pathologique**

**a**

# COMMENT REPERER UN GENE

Ceci dépend des notions acquises sur les genes et des progrès scientifiques

tantot gène connu localisé isolé séquencé

tantot gène connu localisé mais non séquencé

parfois gène connu mais non localisé

enfin gène non connu

Deux situations

**I favorable**      gene connu séquencé

1 analyse au niveau du **produit du gène**    soit normal soit pathologique

système de groupe sanguin système ABO ou MN

système d'étude des hémoglobines électrophorèse

repère Hb A et Hb S

permettant de définir un génotype

2 analyse au niveau du **gène lui-même** par analyse moléculaire

extraction d'ADN mise en évidence du gène ou de sa mutation

grâce aux polymorphismes

aux sondes du gène

ou au séquençage du gene qui permet de reperer la mutation causale

**II défavorable**      gène non connu

**Le phénotype** ou **caractère** est ce qui se voit

S'il dépend d'un **seul gène** il est dit **MONOGENIQUE**

Si l'expressivité fait appel à plusieurs gènes le phénotype est multi ou **PLURIGENIQUE**

Si l'expressivité fait intervenir un ou plusieurs gènes et des facteurs de l'environnement le phénotype est multifactoriel ou **PLURIFACTORIEL**

# CALCUL D'UNE FREQUENCE GENIQUE ALLELIQUE

# ET DE FREQUENCE DES GENOTYPES

## A - CARACTERE **CODOMINANT** AUTOSOMIQUE **D**IALLELIQUE

Le **calcul** peut être **direct** car tous les allèles sont repérables

Deux allèles ici M et N

Dans la population le locus est occupé par M avec une certaine fréquence, le nombre de fois ou le chromosome porte l'allèle M sera la fréquence de M, cette fréquence est appelée p

**p varie entre 0 et 1**

Dans la population existe des chromosomes porteurs de N avec une fréquence q  
**q qui varie de 0 à 1**

En outre comme il s'agit d'un système diallélique **exclusif** on a

$$\mathbf{p + q = 1}$$

Un anticorps anti M et un anticorps anti N existent, et peuvent être testés sur les globules rouges des individus:

il y a agglutination avec l'anti M , ou avec l'anti N, ou avec les deux.

Le **calcul direct** fait appel à un échantillon de la population

Dans ce système le phénotype donne le génotype; 100 sujets sont analysés

Phénotype	[M]	[MN]	[N]	
Génotype	MM	MN	NN	
Nombre de sujets	30	60	10	total 100
Proportion	P 0,3	H 0,6	Q 0,10	total 1
Nombre d'allèles M				
dans l'échantillon M	60	60	0	
Nombre d'allèles N	0	60	20	total 200

Fréquence de M p dans l'échantillon

$$p = \frac{60 + 60}{200} = \frac{120}{200} = 0.6 = 0,3 + 1/2 \times 0,6$$

$$\text{donc } p = P + 1/2 H$$

Fréquence de M p dans l'échantillon

$$p = \frac{60 + 60}{200} = \frac{120}{200} = 0.6 = 0,3 + 1/2 \times 0,6$$

$$\text{donc } p = P + 1/2 H$$

Fréquence de N q dans l'échantillon

$$q = \frac{60 + 20}{200} = \frac{80}{200} = 0.4 = 0,2 + 1/2 \times 0,6$$

$$\text{donc } q = Q + 1/2 H$$

Donc calcul facile de la fréquence des allèles

p et q

et de la fréquence des génotypes

Ces génotypes se répartissent suivant la fréquence des allèles

Sous forme de MM  $p^2$

MN  $2pq$

NN  $q^2$

Ces fréquences sont la conséquence de la rencontre au hasard de gamètes qui portent les allèles avec les fréquences décrites dans la population grâce à la ségrégation indépendante des allèles

	M	M p	N q
F			
M p		MM $p^2$	MN pq
N q		MN pq	NN $q^2$

**MN** a une fréquence de **2 pq** ( deux modes de formation )

## LA LOI DE HARDY ET WEINBERG

Cette loi permet de définir les fréquences des génotypes dans la population à partir des fréquences alléliques

Et ces fréquences sont stables de génération en génération

Si les conditions sont respectées

## CONDITIONS POUR QUE LA LOI HW S'APPLIQUE

- 1 - l'effectif de la population est illimité ou de très grande taille
- 2 - les mariages se font au hasard, sans tenir compte du génotype  
on parle de panmixie
- 3 - il n'y a pas de migration brutale
- 4 - il n'y a pas de sélection naturelle : les différents génotypes sont également viables et féconds
- 5 - il n'y a pas de mutation
- 6 - la méiose se fait normalement: il y a ségrégation indépendante des allèles

Il n'y a pas de sélection au niveau des gamètes en fonction des allèles présents ils sont également fécondants et fécondables, et on suppose que les fréquences géniques sont identiques dans les deux sexes

On suppose que les gamètes portent A ou a dans les proportions des fréquences des allèles  $p$  et  $q$

Si les conditions s'appliquent

Les fréquences sont stables

stabilité des fréquences **géniques** et

stabilité des fréquences des **génotypes** de génération en génération

La population est dite en équilibre

Les fréquences des génotypes sont obtenues par le développement de  $(p + q)^2$

génotypes	AA	Aa	aa
fréquence	$p^2$	$2pq$	$q^2$
proportions	P	H	Q

Cette loi permet de calculer la fréquence des allèles et des génotypes

exemple

## Exemple:

Une maladie RA touche un enfant sur 10 000 qui sont homozygotes aa

$$\text{Donc } q^2 = 1 / 10\,000 \quad \text{donc} \quad q = 1 / 100$$

$$p = 1 - q = 1 - 1 / 100 = p = 99 / 100$$

Donc fréquence des allèles:  $p = 99 / 100$   $q = 1 / 100$

fréquence des génotypes:

aa les malades  $q^2 = 1 / 10\,000$

Aa les hétérozygotes  $2pq = 2 \times 99 / 100 \times 1 / 100 = \pm 1 / 50$

AA homozygotes sains  $p^2 = (99 / 100)^2 = 9801 / 10\,000$

Donc les hétérozygotes ont une fréquence de 1 / 50

si la maladie est rare les hétérozygotes sont fréquents

CERTAINES SITUATIONS FONT QUITTER L'EQUILIBRE ET  
**LA LOI DE HW NE S'APPLIQUE PLUS**

SELECTION NATURELLE

SURVENUE DE MUTATION

NON RESPECT DE LA PANMIXIE

## LA SELECTION NATURELLE

Une sélection naturelle existe contre les maladies génétiques

Elle correspond au fait que tous les génotypes **ne** sont **pas** également viables et féconds et donc ne participent pas à la génération suivante

De ce fait certains sujets ne vont pas se reproduire, ce qui entraîne une perte d'allèles pathologiques et donc une diminution de  $q$

On a donc  $\Delta q = q_1 - q_0$  qui est négatif et tend à faire disparaître la mutation

On définit un coefficient d'adaptation (ou fitness) en fonction des génotypes

Il est de (1) si pas de trouble à la reproduction

Il est de (1 - s) si il y a un trouble à la reproduction avec une sélection s

Le coefficient de sélection s est défini par pathologie par observation

A - Selection **CONTRE** les caractères **dominants** autosomiques

La selection interesse les sujets malades qui sont des hétérozygotes Aa

Les homozygotes aa sont pratiquement inexistantes

Genotypes	AA	Aa	aa	
Fréquence	$p^2$	$2pq$	$q^2=0$	Somme
Coeff adaptation	1	$1-s$	0	$p^2+2pq=1$
Contribution				
Génération 1	$p^2$	$(1-s) 2pq$	0	$1 - 2spq$

Donc perte de gènes à partir de malades hétérozygotes, entraîne une baisse de q

$$\Delta q \text{ est négatif} \quad \Delta q = q_1 - q_0 \quad \Delta q = -1/2 \times 2spq = -spq = -sq$$

$$\Delta q = -sq$$

LA SELECTION NATURELLE EST **EFFICACE** ELLE FAIT RAPIDEMENT  
DISPARAÎTRE LES ALLELES DONNANT DES CARACTERES **DA**

B - Selection **CONTRE** les caractères **recessifs** autosomiques

Ici seuls les homozygotes aa sont malades, ils subissent la sélection

Genotypes	AA	Aa	aa	
Fréquence	$p^2$	$2pq$	$q^2$	Somme
Coeff adaptation	1	1	$(1-s)$	$p^2+2pq+q^2=1$
Contribution				
Génération 1	$p^2$	$2pq$	$(1-s) q^2$	$1 - sq^2$

LA SELECTION NATURELLE EST FAIBLE elle ne concerne que les homozygotes qui sont rares, les hétérozygotes se reproduisent et peuvent redonner des homozygotes malades

$$\Delta q = - sq^2$$

Donc LA SELECTION NATURELLE **NE PERMET PAS** D' ELIMINER LA MALADIE  
PAS PLUS QUE LE DEPISTAGE ANTENATAL

C - Parfois les **hétérozygotes** sont **FAVORISES**

Cas classique de la drépanocytose ou anémie à hématies falciformes Hb S

En effet deux sélections ont lieu

**A** Une contre les sujets malades SS très défavorisés et qui peuvent mourir de leur anémie avant de se reproduire (sélection  $s_2$ )

**B** Une autre concerne les homozygotes normaux AA en zone d'endémie palustre et qui sont sujets au paludisme (sélection  $s_1$ )

En revanche les hétérozygotes AS sont favorisés car ils résistent mieux au paludisme que les sujets normaux ( les GR avec Hb S sont moins favorables au développement du plasmodium)

Génotypes	AA	AS	SS
Fréquence	$p^2$	$2pq$	$q^2$
Coeff adaptation	$(1-s_1)$	1	$(1-s_2)$

Si le paludisme est éradiqué revient à selection contre caractère RA

1	1	$(1-s)$
---	---	---------

Ce phénomène a probablement facilité le développement de la drépanocytose

## LES MUTATIONS

Les mutations font sortir du cadre de la loi de HW

Il s'agit de la transformation d'un allele normal A en allèle pathologique a

Événement rare pour chaque locus par génération par gamète mais beaucoup de locus

De ce fait certains sujets vont présenter la mutation qui vient d'apparaître , ce qui entraine une augmentation des alleles pathologiques

Cet allèle muté est **stable** et se transmet à la génération suivante **sans changement**

**La réversion retour de a à A est négligé**

Le taux de mutation  $\mu = \mu p$  en fait comme p est proche de 1

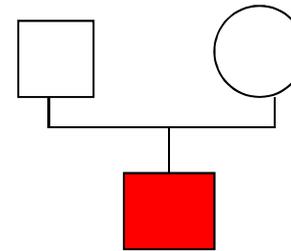
On admet que le **taux de mutation est  $\mu$**

A - Mutation **DONNANT** un caractère **Dominant Autosomique**

Elle est souvent facile à repérer, si les naissances sont surveillées

Méthode DIRECTE en comptant les enfants atteints  $m$ , parmi l'ensemble des enfants nés de parents sains  $N$  ps

L'enfant atteint est hétérozygote  $Aa$ , il porte un seul allèle pathologique donc une seule mutation



$$\mu = 1 / 2 \times m / Nps$$

Exemple pour l'achondroplasie huit enfants atteints sur 100 000 naissances chez des parents non atteints

On peut calculer  $\mu$

$$\mu = \frac{1}{2} \times \frac{8}{100\,000} = \frac{8}{200\,000} = 4 \times 10^{-5}$$

on parle de NEO MUTATION

## LA CONSANGUINITE

La consanguinité fait sortir du cadre de la loi de HW,

il n'y a plus respect de la panmixie

Il s'agit de situation où l'enfant à naître est issu d'un (ou n) ANCETRE COMMUN.

Cet ancêtre commun peut avoir transmis un même allèle pathologique aux deux parents de l'enfant, et ceux-ci l'ont transmis à l'enfant, qui alors est malade

Ces situations amènent à l'apparition de pathologies **inattendues** dans les familles

ce peut être des maladies récessives autosomiques

des malformations obéissant au modèle multifactoriel

Le **coefficient de consanguinité** :  $F$  définit la probabilité pour un sujet d'être **homozygote** à un locus par transmission familiale

Si les deux allèles proviennent d'un ancêtre commun ce locus est dit **autozygote**

**Tout d'abord** : Quelle est la probabilité de transmettre deux fois le même gène à deux enfants pour un ancêtre A ???

\*\* Si l'on est homozygote pour cet allèle on transmet toujours celui-ci

La probabilité peut être  $F_A$  le coefficient de consanguinité de la personne

\*\* Si l'on n'est pas consanguin et donc porteur de  $A_1$  et  $A_2$  on transmet 2 fois le même gène

$$2 \text{ fois } A_1 : 1/2 \times 1/2 = 1/4$$

$$2 \text{ fois } A_2 : 1/2 \times 1/2 = 1/4$$

Au total: 2 fois le même gène :  $1/4 + 1/4 = 1/2$

Une personne peut avoir un coeff ( $F_A$ ) ou pas ( $1 - F_A$ )

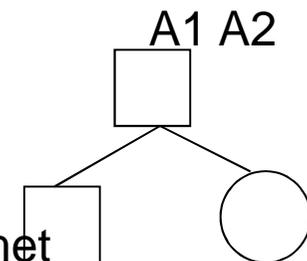
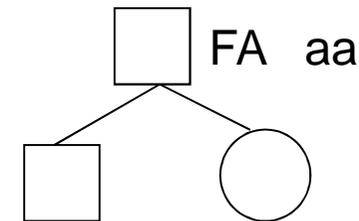
Donc **on transmet deux fois le même gène** avec une probabilité de:

$$\begin{aligned} F_A + (1 - F_A) 1/2 &= F_A + 1/2 - 1/2 F_A = 1/2 + 1/2 F_A = \\ &= 1/2 (1 + F_A) \end{aligned}$$

**2 fois le même gène :  $1/2 (1 + F_A)$**

Si A est non consanguin, alors  $F_A$  est égal à 0 et donc transmet

**2 fois le même gène :  $1/2 (1 + 0) = 1/2$**



Quelle est la **probabilité d'être homozygote** pour une maladie récessive autosomique ???  $\Pr(aa) =$

$$Fq + (1-F)q^2 = Fq + q^2 - Fq^2 = q^2 + Fq(1-q) = q^2 + Fpq$$

$$\text{Proba}(aa) = q^2 + Fpq$$

La consanguinité augmente la probabilité d'être homozygote

pour un allele normal

pour un allele pathologique

(Si pas de consanguinité  $F=0$  et donc la proba (aa) est :  $q^2 + 0 \times pq$

proba est donc :  $q^2$  )