

2^{ème} Année de Médecine
Année Universitaire 2020 - 2021
Module de Génétique

NOTIONS DE BASE
SUR
LA GÉNÉTIQUE DES POPULATIONS

Pr MAKRELOUF

1

PLAN DU COURS

I - GÉNÉRALITÉS

II - PRINCIPE DE LA LOI DE HARDY-WEINBERG

- Cas Des Maladies Autosomiques Recessives
- Cas Du Caractère Autosomique Dominant Pathologique
- Exemple Pour Les Maladies Liees Au Chromosome X

III - FACTEURS INFLUENCANT LES FREQUENCES GENIQUES

➤ LES MUTATIONS

➤ LA SELECTION NATURELLE

➤ DÉRIVE GENETIQUE

➤ CONSANGUINITE

✓ Calcul Du Coefficient De Consanguinité

✓ Effet De La Consanguinité Sur L'expression Des Allèles De Maladies Rares

2

I - GÉNÉRALITÉS

Une population = ensemble des individus d'une même espèce vivant au même endroit au même moment.

La génétique des populations étudie la distribution et les changements de la fréquence des gènes (allèles) et des génotypes dans les populations d'êtres vivants, sous l'influence des pressions évolutives :

- sélection naturelle
- dérive génétique
- mutations
- Migration

Ces notions de **fréquence des gènes et des génotypes** sont essentielles pour calculer le risque des **maladie héréditaires** dans le cadre d'un **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 dans la **population**.

3

Les différentes **formes d'un gène** sont ses **formes alléliques**.

Un gène peut avoir un ou plusieurs allèles au niveau de la population mais un individu ne possède que deux allèles d'un même gène

Le locus est le segment d'ADN situé dans le génome, occupé par un gène (allèle) donné : il **correspond à l'adresse du gène**.

Le génotype est la composition allélique d'un individu à un **locus** donné :

- génotype homozygote avec deux allèles identiques (AA ou aa) .
- génotype hétérozygote avec deux allèles différents (Aa).

la **variation génétique** au sein de cette population s'exprime par les **fréquences relatives** des différents **allèles** au sein de cette population.

En génétique humaine le système est très souvent diallélique.

En Génétique Médicale, l'allèle peut être normal ou pathologique :

- L'allèle **normal** est souvent désigné par la lettre **A**
- L'allèle **pathologique** est souvent désigné par la lettre **a**

4

Dans une population, **les individus ne sont pas identiques**. Ils sont **phénotypiquement différents**.

➤ Un **phénotype** = toute caractéristique **observable** d'un organisme :

- Caractère morphologique
- Propriétés physiologiques ou biochimiques
- Symptôme d'une maladie génétique, etc.

➤ Le **phénotype** ou le **caractère** dépend :

- soit d'un **seul gène** il est dit **MONOGÉNIQUE**.
- soit, il fait appel à l'expression de **plusieurs gènes** : il est dit **MULTIGÉNIQUE** ou **PLURIGÉNIQUE**
- Soit, il fait appel à l'expression d'un ou de plusieurs gènes et des facteurs de l'environnement : il est **MULTIFACTORIEL** ou **PLURIFACTORIEL**

5

Deux grands types de phénotypes

■ Caractères qualitatifs

- Contrôlés par un ou quelques gènes
- Pas ou peu d'effets de l'environnement



Génétique des populations

■ Caractères quantitatifs

- Contrôlés par de nombreux gènes (en général inconnus)
- Effet important de l'environnement



Génétique quantitative

6

II - PRINCIPE de LA LOI de HARDY-WEINBERG



G.H Hardy (1877-1947)
Mathématicien anglais

La loi de HW a été
Proposée en 1908
(**individuellement**)
par un **mathématicien**
anglais **Hardy**
et un **médecin**
allemand **Weinberg**



W. Weinberg (1863-1937)
Physicien et obstétricien-gynécologue

7

la loi de Hardy et Weinberg permet de définir les fréquences des génotypes dans la population à partir des fréquences alléliques.

Ces fréquences sont stables de génération en génération, si certaines conditions sont respectées :

- 1 - l'effectif de la population est illimité ou de très **grande taille**
- 2 - les mariages se font au hasard. On parle de **panmixie (population panmictique)**
- 3 - il n'y a **pas de migration** brutale de population
- 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 (nouvelle)** au sein de cette **population**.

8

Si ces conditions s'appliquent, les fréquences sont stables

- stabilité des fréquences **géniques** (alléliques)
- stabilité des fréquences des **génotypes** de génération en génération

La population est dite **en équilibre**

Dans le cas d'un locus occupé par deux allèles **A** et **a**, tels que :

- la proportion de gène **A** est **p**
- et la proportion de gène **a** est **q**.
- **q** est en général utilisé pour désigner l'allèle récessif.

La totalité des proportions est égale à 1, donc $p+q=1$ (100%).

Les fréquences des génotypes sont obtenues par le développement de la formule : $(p+q)^2=1$, $p^2 + 2pq + q^2 = 1$

génotypes :	AA	Aa	aa
fréquence :	p^2	$2pq$	q^2

La loi de HW permet de calculer la fréquence des allèles et des génotypes

Dans les pathologies **récessives autosomiques**, les **malades** sont des **homozygotes**. L'allèle **normal** est **A**, l'allèle **pathologique** est **a**

On a donc trois **génotypes** possibles au niveau des zygotes

1. AA Phénotype **normal**
2. Aa Phénotype **normal**
3. aa Phénotype **malade**

La fréquence du génotype aa (malade) peut facilement **se calculer** si l'on étudie **les naissances**: il faut compter les malades parmi les naissances : leur nombre correspond à q^2 .

Mais souvent on ne peut différencier les homozygotes sains (AA) des **hétérozygotes** (Aa) qui sont porteurs de l'**allèle pathologique**.

Il est pourtant essentiel de connaître **la fréquence des hétérozygotes**

C'est l'intérêt de la loi de Hardy et Weinberg

A. CAS DES MALADIES AUTOSOMIQUES RECESSIVES (AR)

Dans ces cas, on ne peut distinguer les homozygotes sains (**AA**) des hétérozygotes (**Aa**) qui **ne sont pas malades** (maladie AR) mais sont porteurs sains qui **peuvent transmettre** la maladie.

Ex: La **phénylcétonurie** est une maladie héréditaire de transmission **autosomique récessive**, qui touche un enfant sur 10 000 (1/10 000). Les enfants atteints sont donc homozygotes **aa = q²**

Donc ce cas la fréquence des malades est **q² = 1 / 10 000** donc **q = 1 / 100**

On peut calculer : p + q = 1 => p = 1 - q = 1 - 1/100, p = 99 / 100

fréquence des génotypes:

➤ fréquence les malades (**aa**) : **q² = 1 / 10 000**

➤ fréquence des hétérozygotes (**Aa**) : **2pq = 2 x 99/100 x 1/100 = ± 1 / 50**

➤ fréquence homozygotes sains (**AA**) : **p² = (99 / 100)² = 9801 / 10 000**

Même lorsqu'une maladie est rare, les hétérozygotes sont fréquents : 1/50

11

B. CAS DU CARACTÈRE AUTOSOMIQUE DOMINANT PATHOLOGIQUE

Dans les pathologies **autosomiques dominantes**, les **hétérozygotes** sont des **malades**. On peut, donc, les **distinguer** des individus sains.

Dans la population trois génotypes possibles au niveau des zygotes :

AA = sujet Normal; **Aa** = sujet Malade ; **aa** sujet très malade (génotype inexistant ou très faible car **ces sujets** ne sont généralement **pas viables** = ± 0).

La **fréquence du génotype** malade peut **facilement se calculer en comptant les malades** parmi les **naissances**. Les malades sont donc presque **tous hétérozygotes** donc ont **un seul allèle muté**

Donc la **fréquence du gène pathologique q** = La moitié de la proportion des hétérozygotes (H), **q = 1 / 2 H**. **Pas besoin d'appliquer l'équation HW.**

C. CAS DES MALADIES LIEES AU CHROMOSOME X

La situation est plus simple : Les hommes ne possédant qu'un seul chromosome X, la fréquence de l'allèle morbide est égale à la proportion de garçons qui sont atteints.

12

A. LES MUTATIONS

Les mutations **font sortir** du cadre de la **loi de HW**

➤ Il s'agit de la transformation d'un allèle normal **A1** en allèle pathologique **A2**.

➤ Si la mutation est **unique ou très rare** (très peu de mutants), la **probabilité qu'elle disparaisse est très grande** du fait des fluctuations d'échantillonnage :

➤ Il s'agit souvent d'une mutation **non récurrente**.

➤ Si la mutation **est récurrente**, on parle de pression de mutation. De ce fait certains sujets vont présenter la mutation qui vient d'apparaître, ce qui entraîne une augmentation des allèles pathologiques. L'allèle **A1** tend à diminuer au profit de allèle **A2**.

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

Pour maintenir l'équilibre, il y a un autre mécanisme, la **sélection**.

13

B. 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**.

Exemple de l'anémie falciforme (drépanocytose causée par mutation du gène des chaînes bêta de l'hémoglobine)

Dans les zones impaludées (plasmodium) :

➤ Homozygote pour la maladie : espérance de vie réduite : réduction de **q²**

➤ Homozygote « sain » : susceptible au paludisme

➤ Hétérozygote : résistant à la malaria : augmentation de **pq** = augmentation de **q** : maintien de la proportion de **q**.

➤ la drépanocytose confère un avantage sur la survie dans les zones d'endémie palustre.

14

C. DÉRIVE GÉNÉTIQUE

Dans **les grandes populations**, les variations (liées au hasard) du nombre d'enfants produits par des individus de **génotypes différents**, n'ont pas d'effet significatif sur la fréquence des gènes.

Cependant, dans les **petites populations**, ces variations peuvent avoir un **effet considérable**:

➤-si un gène particulier n'est retrouvé que chez un petit nombre d'individus, qui n'ont pas d'enfants ou, que par chance (hasard), leurs enfants n'héritent pas de ce gène, le gène en question va complètement disparaître de la population (sa fréquence = 0) et son allèle va devenir fixe (fréquence = 1).

➤ce phénomène est appelé **effet fondateur** : ce phénomène explique la fréquence élevée de certaines maladies très rares dans des petites populations.

➤La part de la **dérive génique aléatoire dépend de la taille de la population** : elle est **plus grande** dans les **petites populations** où les variations dans la fréquence des gènes peuvent être considérables d'une génération à l'autre.

15

D. CONSANGUINITE

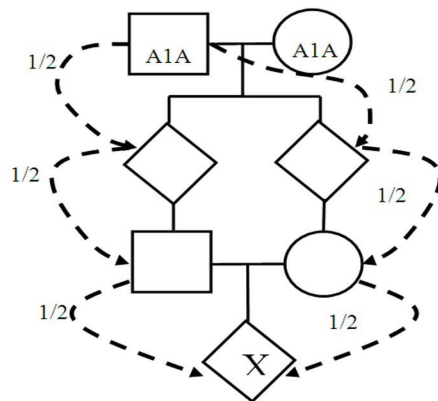
Deux personnes sont dits **apparentées** lorsqu'ils ont **au moins un ancêtre commun vérifiable**.

Les individus nés d'une union entre apparentés sont qualifiés de **consanguins**. Par extension on parle **une union consanguine**.

le **coefficient de consanguinité f** est la probabilité, chez un individu, en un locus autosomique donné, que les **deux allèles soient identiques et proviennent d'un allèle que possédait un ancêtre commun à son père et à sa mère**.

16

Calcul du coefficient de consanguinité



L'individu X a :

Une probabilité de $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{8}$ d'avoir reçu l'allèle A1 au locus paternel

Une probabilité de $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{8}$ d'avoir reçu l'allèle A1 au locus maternel

Une probabilité de $\frac{1}{8} \times \frac{1}{8} = \frac{1}{64}$ d'être homozygote pour cet allèle A1

Selon le même raisonnement, il a une probabilité de $\frac{1}{64}$ d'être homozygote pour A2, pour A3 ou pour A4

La probabilité qu'il soit homozygote pour l'un des 4 allèles ancestraux est donc de $\frac{1}{64} \times 4 = \frac{1}{16}$

1/16 : coefficient de consanguinité d'un individu issu de parents cousins germains

➤ Pour chaque allèle, X a $(1/2)^{m+p+2}$ chances d'être homozygote,

➤ m = nombre de chaînons qui relient la mère à l'ancêtre commun

➤ p = nombre de chaînons qui relient le père à l'ancêtre commun

Pour chaque ancêtre, X a $1/2^{(m+p+1)}$ (= $2 \times 1/2^{(m+p+2)}$) chances d'être homozygote.

Coefficient de consanguinité $F = \sum 1/2^{(m+p+1)}$

Σ = somme (on calcule $1/2^{(m+p+1)}$ pour chaque ancêtre)

17

Effet de la consanguinité sur l'expression des allèles de maladies rares

Dans une population panmictique la probabilité d'être homozygote aa est q^2 .

Si l'on s'intéresse à l'enfant de cousins germains cette probabilité augmente du fait de la consanguinité $P_{aa} = q^2 + Fq$, $F=1/16$ (F = coefficient de consanguinité)

Exemple de la Mucoviscidose (maladie AR) $q^2 = 1/2500$ $q = 1/50$

si parents cousins germains, le risque est $= 1/2500 + 1/16 \times 1/50 =$

$1/2500 + 1/800 = 4/2500$ donc le **risque est multiplié par 4**

Si la maladie est plus rare phénylcétonurie $q^2 = 1/10\,000$ $q = 1/100$

➤ si parents cousins germains le risque est $= q^2 + Fq$

$1/10\,000 + 1/16 \times 1/100 = 1/10\,000 + 1/1600 =$

$1/10\,000 + 6/10\,000 = 7/10\,000$ au lieu de $1/10\,000$

donc **le risque est multiplié par 7**

Plus la maladie est rare plus la consanguinité augmente le risque de sa survenue

Plus une maladie est rare plus elle se manifeste chez les enfants de sujets apparentés.

Il y a donc un accroissement de la fréquence des homozygotes, et une diminution de la fréquence des hétérozygotes. (**fréquences génotypiques**)

En revanche, les fréquences alléliques restent inchangées

18