

### **TD N°3 : Génétique des populations, Loi de Hardy Weinberg**

La génétique des populations a pour objectif l'étude de la fréquence des gènes et des génotypes, et des facteurs susceptibles de modifier ces fréquences au cours des générations successives. Certains de ces facteurs comme la sélection, les mutations, la dérive génétique et les migrations peuvent changer la fréquence des gènes et des génotypes. La consanguinité (union entre sujets apparentés) peut modifier la fréquence des génotypes sans influencer la fréquence des gènes. La loi de Hardy-Weinberg décrit les relations entre les fréquences génotypiques et les fréquences alléliques. Elle permet l'estimation de la fréquence des hétérozygotes pour les maladies récessives autosomiques.

Fréquences alléliques et estimation de la fréquence des gènes à partir des génotypes Pour parler de fréquences géniques (ou plutôt alléliques), on se réfère à la notion de « pool » de gènes d'une population. Pour un gène autosomique, dans une population de N individus, il y a 2 N locus. Si l'on considère un locus avec deux allèles A et a, p définit la proportion d'allèles A et q la proportion d'allèles a.

L'estimation de la fréquence des gènes à partir des génotypes n'est possible que si tous les génotypes sont identifiables : les deux allèles sont codominants. La meilleure estimation de la fréquence de ces allèles est :

$$p = f(AA) + 1/2 f(AB)$$

$$q = f(BB) + 1/2 f(AB)$$

#### **La loi de Hardy-Weinberg**

Proposée en 1908 indépendamment par le mathématicien anglais Hardy et le médecin allemand Weinberg, la loi de Hardy-Weinberg se définit comme suit:

Dans une population de dimension infinie, où les unions se font au hasard (PANMIXIE), où il n'existe ni migration, ni sélection contre un phénotype particulier, et où le taux de mutations est constant, les proportions des différents génotypes restent constantes d'une génération à l'autre. Prenons l'exemple d'un locus qui peut être occupé par deux allèles A et a, tels que la proportion de gènes A est p et la proportion de gènes a est q :  $p+q = 1$  (q est en général utilisé pour désigner l'allèle récessif).

**TD de génétique de la 2<sup>ème</sup> Année de Médecine**

**La loi de Hardy-Weinberg**

	<b>Gamètes mâles</b>	
	<b>A (p) a (q)</b>	
<b>Gamètes A(p)</b>	AA (p <sup>2</sup> )	Aa (pq)
<b>Gamètes a (p)</b>	Aa (pq)	aa (q <sup>2</sup> )

Fréquence du génotype AA : p<sup>2</sup>

Fréquence du génotype aa : q<sup>2</sup>

Fréquence du génotype Aa : 2pq

f(A) = p<sup>2</sup> + pq = p ( p + q )= p

f(a) = q<sup>2</sup> + pq = q ( p + q )= q

Dans une population telle que définie précédemment, nous allons voir comment évolue la fréquence des gènes d'une génération à l'autre:

<b>Unions possibles</b>	<b>AA</b>	<b>Aa</b>	<b>aa</b>
<b>AA</b>	p <sup>4</sup>	2p <sup>3</sup> q	p <sup>2</sup> q <sup>2</sup>
<b>Aa</b>	2p <sup>3</sup> q	4p <sup>2</sup> q <sup>2</sup>	2pq <sup>3</sup>
<b>aa</b>	p <sup>2</sup> q <sup>2</sup>	2pq <sup>3</sup>	q <sup>4</sup>

**Fréquence des mariages** aa x Aa = 2pq<sup>3</sup> + 2pq<sup>3</sup> = 4 pq<sup>3</sup>

Types d'union	Fréquence	Génotypes des enfants		
		AA	Aa	aa
AA X AA	p <sup>4</sup>	p <sup>4</sup>		
AA X Aa	4p <sup>3</sup> q	2p <sup>3</sup> q	2p <sup>3</sup> q	
Aa X Aa	4p <sup>2</sup> q <sup>2</sup>	p <sup>2</sup> q <sup>2</sup>	2p <sup>2</sup> q <sup>2</sup>	p <sup>2</sup> q <sup>2</sup>
aa X aa	q <sup>4</sup>			q <sup>4</sup>
aa X Aa	4pq <sup>3</sup>		2pq <sup>3</sup>	2pq <sup>3</sup>
AA X aa	2p <sup>2</sup> q <sup>2</sup>		2p <sup>2</sup> q <sup>2</sup>	

**TD de génétique de la 2<sup>ème</sup> Année de Médecine**

$$\text{Total : } p^2+q^2+2pq=1 \quad f(A)=p, f(a)=q$$

$$AA : p^2 (p^2 + 2p^3q + p^2q^2) = p^2 (p^2 + 2pq + q^2) = p^2$$

$$Aa : 2pq (p^2 + 2p^3q + p^2q^2) = 2pq (p^2 + 2pq + q^2) = 2pq$$

$$aa : q^2 (p^2 + 2p^3q + p^2q^2) = q^2 (p^2 + 2pq + q^2) = q^2$$

$$AA = AA = p \times p = p^2$$

$$Aa = Aa+aA = pq+qp= 2pq$$

$$aa = aa = q \times q = q^2$$

La proportion des génotypes reste donc inchangée à la deuxième génération, c'est l'équilibre de Hardy-Weinberg.

**Application de la loi de Hardy-Weinberg à l'estimation des Fréquences des gènes autosomiques :**

Si les hétérozygote ne sont pas reconnaissables (dominance complète d'un allèle), dans l'hypothèse où les génotypes sont en équilibre, les fréquences géniques et les fréquences de génotypes peuvent être estimées si la fréquence de l'homozygote rare est connue. Supposons une maladie récessive liée à des mutations homozygote d'un gène biallélique, A représentant l'allèle normal et a l'allèle muté.

Le phénotype des individus présentant les génotypes AA et Aa est identique. Par contre, la proportion d'individus aa correspond à  $q^2$ .

On peut donc en déduire  $q = \sqrt{q^2}$  ;  $p = 1 - q$

La fréquence des hétérozygotes Aa correspond à  $2pq$  et peut être calculée  $2pq = 2 \times \sqrt{q^2} \times (1 - \sqrt{q^2})$

Si  $q$  est très petit,  $1 - \sqrt{q^2}$  est très proche de 1, donc  $2pq \sim \sqrt{q^2}$

**Exemple:** la phénylcétonurie est une maladie récessive autosomique qui atteint un enfant sur 10 000.  $q = \sqrt{1 / 10\ 000} = 1 / 100$   $2pq = 2 \times 1/100 \times (1 - 1/100) = 1 - 1/100 = 99/100$  : très peu différent de 1 ; donc  $2pq \sim 2 \times 1/100 \sim 1/50$

**Pour les maladies liées 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.

**Maladie récessive liée au chromosome X**

<b>Maladie récessive liée au chromosome X</b>
---

**TD de génétique de la 2<sup>ème</sup> Année de Médecine**

	Garçon		Filles		
Phénotype	Sain	Malade	Sain	Saine	Malade
Génotype	<b>A</b>	<b>A(I)</b>	<b>AA</b>	<b>Aa(H)</b>	<b>aa</b>
Fréquence	<b>p</b>	<b>q</b>	<b>P<sup>2</sup></b>	<b>2pq</b>	<b>Q<sup>2</sup></b>

On connaît I, l'incidence de la maladie dans la population masculine = q La fréquence des filles hétérozygotes, H est donc égale à :  $2 \times q \times (1 - q)$  Si q est très petit :  $H = 2I$  (il y a deux fois plus de femmes hétérozygotes que de garçon atteints).

**Pour vérifier si la loi de Hardy-Weinberg s'applique à une population donnée pour un gène donné**

**1- On calcule les fréquences alléliques à partir des fréquences des génotypes**

Population N ---> nombre d'allèles = 2N

Nombre d'individus AA= x

Nombre d'individus BB= y

Nombre d'individus AB= z

Fréquence de l'allèle A :  $p = \frac{2x+z}{2N}$

Fréquence de l'allèle B :  $q = \frac{2y+z}{2N}$

**2- On compare les nombres attendus aux nombres observés**

Nombres attendus= AA:  $p^2 \times N$ ,

AB:  $2pq \times N$ ,

BB:  $q^2 \times N$

**Nombres observés= fréquence des phénotypes On fait un test de X<sup>2</sup>**

**En résumé**

La loi de Hardy-Weinberg concerne des caractères neutres. Lorsque les génotypes sont soumis à une sélection, les fréquences alléliques pourront varier d'une génération à l'autre. La sélection positive de génotypes favorables se traduit souvent dans les populations humaines comme l'élimination de mutations responsables de maladies.

Le principe de Hardy-Weinberg permet la prédiction des fréquences génotypiques.

**TD de génétique de la 2<sup>ème</sup> Année de Médecine**

L'équilibre de Hardy-Weinberg est atteint lorsque les fréquences génotypiques observées correspondent à la prédiction des fréquences calculées. Il est atteint uniquement lorsque les processus d'évolution n'interviennent pas en modifiant la distribution des allèles ou des génotypes dans la population.

Pour trouver des preuves du processus évolutifs, on peut recourir aux prévisions de Hardy-Weinberg.

Si les fréquences ne sont pas en équilibre de Hardy-Weinberg cela signifie que des processus évolutifs interviennent.