

Génétique médicale de la population

1. Equilibre d'Hardy-Weinberg
2. Application de l'équilibre d'Hardy-Weinberg
3. Facteurs affectant l'équilibre d'Hardy-Weinberg
4. Coefficient de consanguinité

Equilibre de Hardy-Weinberg

Nous faisons les suppositions ci-dessous:

(1) Les génotypes peuvent être distingués sans équivoque, c'est-à-dire les fréquences des phénotypes sont identiques à celles des génotypes.

(2) Il n'y a pas de mutation, ni sélection, ni migration

(3) Il n'y a pas de mariage consanguin dans la population de taille infinitive

On suppose un locus avec deux allèles: A et a, A dominant et a récessif.

Les fréquences relatives de deux allèles sont respectivement p et q. Comme il y a seulement deux allèles, $p+q=1$, les spermatozoïdes des hommes et les ovocytes des femmes les contiendront dans les mêmes proportions.

Avec le mariage arbitraire, les différentes combinaisons des gamètes peuvent être représentées comme

		gamètes mâles	
		A	a
		(p)	(q)
gamètes	A(p)	AA(p^2)	Aa(pq)
femelles	a(q)	aA(qp)	aa(q^2)

Les fréquences de trois génotypes chez les descendants F1 sont p^2 (AA) $2pq$ (Aa) et q^2 (aa)

Maintenant, on considère que les descendants F1 se marient, les fréquences des différentes combinaisons peuvent être représentées comme

Fréquence génotypique des parents mâles

	AA (p^2)	Aa ($2pq$)	aa (q^2)
Fréquence génotypique des parents femelles	AA(p^2) (p^4)	AA × AA ($2p^3q$)	AA × Aa (p^2q^2)
	Aa($2pq$)	Aa × AA ($2p^3q$)	Aa × Aa ($4p^2q^2$)
		Aa × aa ($2pq^3$)	
	aa(q^2)	aa × AA (p^2q^2)	aa × Aa ($2pq^3$)

On groupe ensemble les unions réciproques, par exemple $AA \times Aa$ et $Aa \times AA$, et totalise leurs fréquences respectives. Nous obtenons 6 types d'unions et leurs fréquences.

Type de mariage	Fréquence
$AA \times AA$	p^4
$AA \times Aa$	$2p^3q + 2p^3q = 4p^3q$
$AA \times aa$	$p^2q^2 + p^2q^2 = 2p^2q^2$
$Aa \times Aa$	$4p^2q^2$
$Aa \times aa$	$2pq^3 + 2pq^3 = 4pq^3$
$aa \times aa$	q^4

Les proportions attendues de trois génotypes chez les progénitures de ces 6 unions peuvent être calculées d'après le taux de ségrégation.

F1

type de mariage	Fréquence	Génotype des progénitures F2		
		AA	Aa	aa
AA × AA	p^4	$1(p^4)$	-	-
AA × Aa	$4p^3q$	$1/2(4p^3q)$	$1/2(4p^3q)$	-
AA × aa	$2p^2q^2$	-	$1(2p^2q^2)$	-
Aa × Aa	$4p^2q^2$	$1/4(4p^2q^2)$	$1/2(4p^2q^2)$	$1/4(4p^2q^2)$
Aa × aa	$4pq^3$	-	$1/2(4pq^3)$	$1/2(4pq^3)$
aa × aa	p^4	-	-	$1(q^4)$

Nous avons la distribution de fréquence prédite des génotypes chez les progénitures F2 de tous les unions.

Fréquence d'AA

$$=p^4+2p^3q+p^2q^2$$

$$=p^2(p^2+2pq+q^2)$$

$$=p^2(p+q)^2$$

$$=p^2$$

Fréquence d'Aa

$$=2p^3q+4p^2q^2+2pq^3$$

$$=2pq(q^2+2pq+p^2)$$

$$=2pq(p+q)^2$$

$$=2pq$$

Fréquence d'aa

$$=p^2q^2+2pq^3+q^4$$

$$=q^2(p^2+2pq+q^2)$$

$$=q^2(p+q)^2$$

$$=q^2$$

Les fréquences relatives de trois génotypes chez les progénitures F2 sont identiques à ceux de la génération F1: $p^2(AA)$, $2pq(Aa)$ et $q^2(aa)$. Donc ce sont les fréquences géniques.

Fréquence d A

$$=p^2+1/2(2pq)$$

$$=p^2+pq$$

$$=p(p+q)$$

$$=p$$

Fréquence d a

$$=q^2+1/2(2pq)$$

$$=q^2+pq$$

$$=q(q+p)$$

$$=q$$

La théorie d'Hardy-Weinberg suppose que:

Les mariages au hasard arrive en une génération à une distribution des fréquences génotypiques donnée par l'expansion de $[p(A)+q(a)]^2$:

$$p^2(AA)+2pq(Aa)+q^2(aa)$$

Un des plus importants caractères du loi de Hardy-Weinberg est qu'il nous facilite à exprimer la distribution des génotypes et des phénotypes dans une population.

Pour un locus de deux allèles. A et a, avec les fréquences géniques respectives p et q:

(1)Fréquences génotypiques relatives

$$p^2(AA)+2pq(Aa)+q^2(aa)=1$$

(2) Fréquences phénotypiques relatives, supposant complètement la dominance de A sur a:

$$(p^2+2pq)(\text{“A”})+q^2(\text{“a”})=1$$

le loi de Hardy-Weinberg peut être étendue facilement aux allèles multiples. Pour 3 allèles du locus ABO, L^A , L^B et I^0 , avec les fréquences géniques respectives p, q et r:

$$[p(L^A)+q(L^B)+r(I^0)]^2 \\ =p^2(L^A L^A)+q^2(L^B L^B)+r^2(L^0 L^0)+2pq(L^A L^B)+2pr(L^B L^0)$$

Systeme du groupe sanguin ABO: phénotypes et génotypes

phénotypes	génotypes	fréquences
A	$L^A L^A + L^A I^0$	$p^2 + 2pr$
B	$L^B L^B + L^B I^0$	$q^2 + 2qr$
O	$I^0 I^0$	r^2

Pour un locus ayant n allèles (A1, A2...An) avec les fréquences géniques respectives p1, p2, ...pn et $\sum P_i=1$, l'équilibre génétique du locus des mariages au hasard peut être exprimé comme:

$$[P_1(A_1)+P_2(A_2)+\dots+P_n(A_n)]^2$$

$$= \sum P_i^2(A_iA_i)+\sum_{i<j} 2P_iP_j(A_iA_j)$$

Quelques concepts dérivés de la théorie d'Hardy-Weinberg

1 Pour un gène dominant rare, p^2 est négligeable

$$\frac{2pq}{p^2+2pq} = 1$$

tous les individus atteints sont presque hétérozygotes

2 pour un gène récessif rare, q^2 est plus petit que p qui est proche d'1

$$2pq = 2(1-q)q = 2q - 2q^2 = 2q$$

Donc

$$q = (2pq)/2 \text{ ou } (2pq)/q = 2$$

La fréquence d'un gène récessif rare est près de la moitié de celle des hétérozygotes ou la fréquence hétérozygote est 2 fois plus que celle du gène récessif.

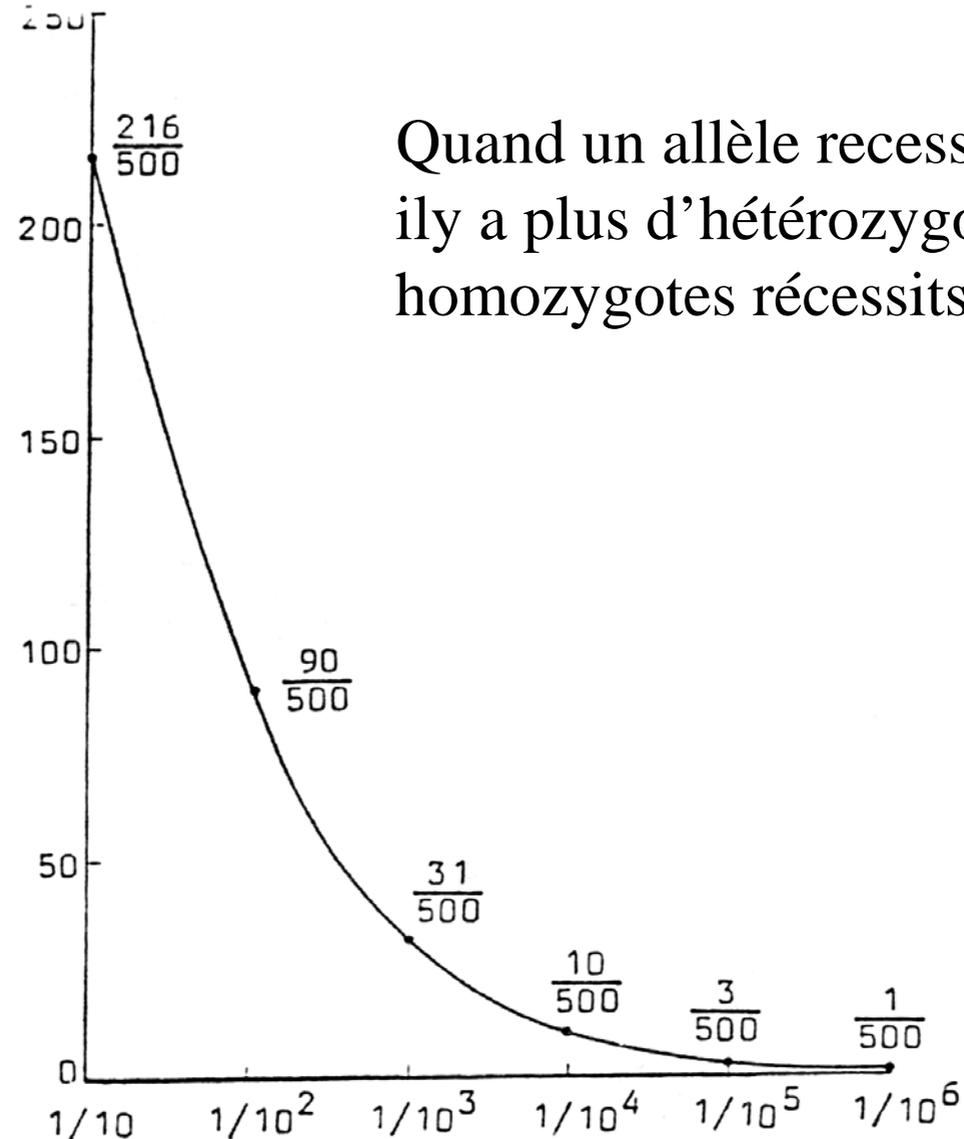
3 pour un gène récessif rare,, p est proche d'1

$$\frac{2pq}{q^2} = \frac{2p}{q} = \frac{2}{q}$$

Avec la diminution de la fréquence du gène récessif rare, le ratio de la fréquence hétérozygote sur celle d'homozygote récessif augmente.

Fréquence des hétérozygotes dessinant contre la fréquence des homozygotes récessifs

Fréquence des hétérozygotes/500 personnes



Quand un allèle récessif est rare, il y a plus d'hétérozygotes que les homozygotes récessifs

Fréquence des homozygotes récessifs

4. Pour un gène dominant lié à l'x rare, p est négligeable.

$$\frac{P}{P^2+2pq} = \frac{1}{P+2q} = \frac{1}{P+2(1-P)} = \frac{1}{2-P} \approx \frac{1}{2}$$

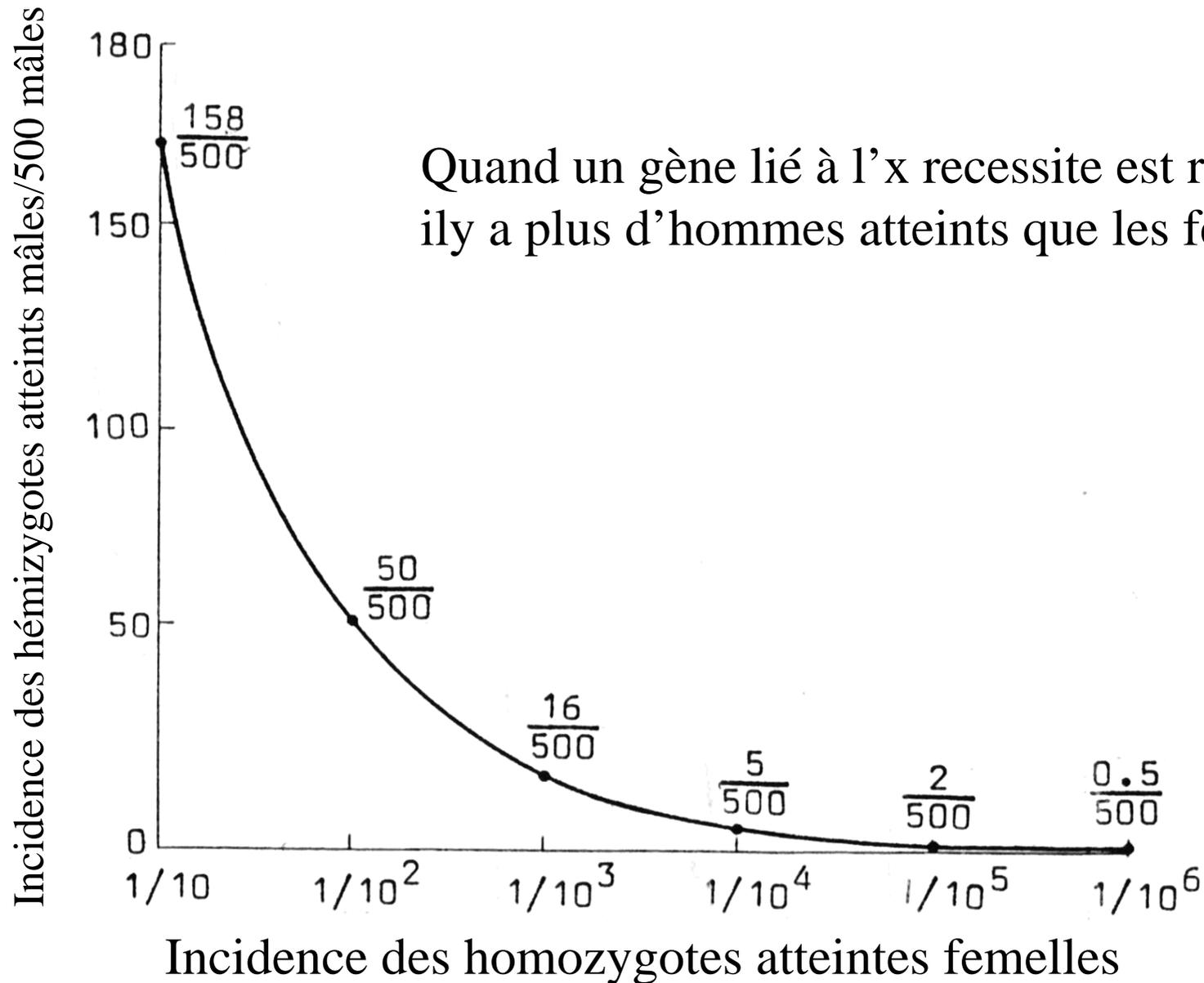
Le ratio des hommes atteints par rapport à celui des femmes atteintes est près de 1:2

5. Pour un gène récessif lié à l'x rare, il y a plus d'hommes atteints que les femmes atteintes

$$q/q^2=1/q$$

Avec la diminution de la fréquence du gène récessif lié à l'x rare, le ratio de la fréquence des hommes atteints sur celle des femmes atteintes augmente.

Incidence des hémizygotés mâles d'un gène lié à l'x récessif dessinant contive l'incidence des homozygotes récessifs femelles



Application de l'équilibre d'Hardy-Weinberg

1. Estimation de la fréquence génique et de la fréquence hétérozygote.

2. Test des hypothèses génétiques

Estimation de la fréquence génique et de la fréquence hétérozygote

1. Méthode pour estimer les fréquences des allèles codominants.

Groupe sanguin MN dans la population Han à Shanghai

Phénotype	Distribution	de génotype
	n	fréquence
M(+) N(-)	$\overline{MM}=397$	0.2220
M(-) N(+)	$\overline{NN}=530$	0.2964
M(+) N(+)	$\overline{MN}=861$	0.4816
Total	1788	1.0000

$$p = (2\overline{MM} + \overline{MN}) / 2n = 0.4628$$

$$q = (2\overline{NN} + \overline{MN}) / 2n = 0.5372$$

2.Méthode de racine carrée pour estimer la fréquence de l'allèle récessif quand il y a la dominance complète

1) Incidence de population de l'alcaptonurie

$$X=1/1,000,000$$

Nous avons

$$X=1/1,000,000=q^2$$

$$q=\sqrt{X}=1/\sqrt{1,000,000}=1/1,000$$

Donc

$$P=1-q=1-1/1,000=1$$

Puis nous avons la fréquence hétérozygote

$$2pq=2\cdot 1\cdot(1/1,000)=1/500$$

2) Le locus du groupe sanguin ABO a 3 allèles avec L^A et L^B codominant et I^0 récessif. D'après l'équilibre d'Hardy-Weinberg nous avons.

$$\bar{B} = q^2 + 2q^2$$

$$\bar{O} = r^2$$

Donc

$$\bar{B} + \bar{O} = q^2 + 2q^2 + r^2 = (q+r)^2 = (1-p)^2$$

$$\sqrt{\bar{B} + \bar{O}} = 1-p$$

puis nous avons

$$p = 1 - \sqrt{\bar{B} + \bar{O}}$$

Nous avons similairement

$$\bar{A} = p^2 + 2pr$$

$$\bar{O} = r^2$$

Donc

$$\bar{A} + \bar{O} = p^2 + 2pr + r^2 = (p+r)^2 = (1-q)^2$$

$$\sqrt{\bar{A} + \bar{O}} = 1-q$$

puis nous avons

$$q = 1 - \sqrt{\bar{A} + \bar{O}}$$

tout droit

$$r = \sqrt{\bar{O}}$$

Groupe sanguin ABO dans la population Han à Shanghai

Phénotype	distribution	phénotypique Fréquence
A	A=12n, 831	0.3131
B	B=11, 501	0.2806
AB	AB=4, 002	0.0977
O	O=12, 6464	0.3086
Total	40,980	1.0000

Estimes de L^A , L^B et L^O dans les Hans à Shanghai

$$q=1- \sqrt{\bar{A}+\bar{O}}=1- \sqrt{0.3131+0.3086}=0.2115$$

$$p=r- \sqrt{\bar{B}+\bar{O}}=1- \sqrt{0.2806+0.3086}=0.2324$$

$$r=O= \sqrt{0.3086}=0.5555$$

3) Le locus du groupe sanguin X_g est lié à l' X et a 2 allèles avec X_g^a dominant sur x_g

(1) Dans la population mâle, les fréquences géniques sont identiques à ceux de phénotype

Groupe sanguin X_g chez les Caucasiens masculins

phénotype	Distribution phénotypique		Génotype	
	n	fréquence	(Fréquence)	
$X_g(a+)$	188	0.6309	$X_g^{ar}(p)$	$p=0.639$
$X_g(a-)$	110	0.3691	$X_g^{ar}(q)$	$q=0.3691$
Total	298	1.0000		

(2) Dans la population féminine, les fréquences géniques peuvent être estimées par la méthode de racine carrée.

Groupe sanguin X_g chez les Caucasiennes

Phénotype	Distribution phénotypique		Génotype	
	n	fréquence	(Fréquence)	
$X_g(a+)$	260	0.8935	$X_g^a X_g^a (p^2)$	$q = \sqrt{0.1065} = 0.3263$
			$X_g^a X_g (2pq)$	$p = 1 - 0.3263 = 0.6737$
$X_g(a-)$	31	0.1065	$X_g X_g (q^2)$	
Total	291	1.0000		

Test de chi carré pour l'analyse de la convenance des données observées avec l'équilibre d'Hardy-Weinberg d'après une hypothèse génétique donnée

1. Test des hypothèses génétiques avec les données de la population

2. Test des hypothèses avec les données familiales

Test des hypothèses génétiques du système MN avec les données de la population

1. Donnée de la population observés

Groupe sanguin MN dans les Hans à Shanghai

<u>Phénotype</u>	<u>Distribution observée</u>
M(+) <u>N(-)</u>	397
M(-) <u>N(+)</u>	530
<u>M(+)<u>N(+)</u></u>	<u>861</u>
<u>Total</u>	<u>1788</u>

2. Hypothèse génétique et distribution phénotype attendue

(1) L'hypothèse génétique est que le groupe sanguin MN est contrôlé par un locus avec 2 allèles dominants L^M et L^N

(2) Estimation des fréquences géniques avec la méthode comptable génique

$$p_M = 0.4628 \qquad q_N = 0.5372$$

(3) Calcul de distribution phénotypique expectée

Individus expectés du phénotype M(+)	$N(-) = n(p^2) = 1788(0.4682)^2 = 382.96$
--------------------------------------	---

Individus expectés du phénotype M(-)	$N(+) = n(q^2) = 1788(0.5372)^2 = 515.99$
--------------------------------------	---

Individus expectés du phénotype M(+)	$N(+) = n(2pq) = 1788(2 \times 0.4682 \times 0.5372) = 889.05$
--------------------------------------	--

Groupe sanguin MN chez les Hans à Shanghai

phénotype	Distribution observée	Distribution expectée
M(+) N(-)	397	382.96
M(-) N(+)	530	515.96
M(=) N(+)	861	889.05
Total	1788	1788.00

3. Test de chi carré pour l'analyse de la convenance

$$\begin{aligned} X^2 &= \frac{\sum (O-E)^2}{E} \\ &= \frac{(397-382.96)^2}{382.96} + \frac{(530-515.99)^2}{515.99} + \frac{(861-889.05)^2}{889.05} \\ &= 1.77 \end{aligned}$$

Degré de liberté

= Numéro des phénotypes - Numéro des allèles

= 1

Consultez la table X^2 $0.22 > P > 0.10$

Les données de la population observées renforcent l'hypothèse génétique

Test de l'hypothèse génétique de la sensibilité au PTC avec les données familiaux

PTC sensibles et insensibles dans les familles caucasiennes

Phénotype de mariage	Numéro des familles	Descendants		
		n	sensibles	insensibles
sensibles x sensibles	425	1059	929	130
sensibles x insensibles	289	701	483	278

2. Hypothèse génétique et distribution de phénotype attendue chez les descendants

(1) L'hypothèse génétique est que la sensibilité au PTC (phénylthiocarbamide) est contrôlé par un locus avec 2 allèles: T dominant sur t

(2) Les taux de Snyder

Comme T est dominant sur t quelles sont les proportions estimées du phénotype récessif (fréquence des non- goûteurs) chez les descendants des mariages de sensible \times sensible et sensible \times insensible?

A sensible \times sensible

3 Mariages de génotypes chez sensible \times sensible

Génotype	Fréquence de mariage	Descendants	
		sensible	insensible
TT \times TT	$p^2 - p^2 = p^4$	1(P ⁴)	0
TT \times Tt	$2p^2 \times 2pq = 4p^3q$	1(4p ³ q)	0
Tt \times Tt	$2pq \times 2pq = 4p^2q^2$	$(3/4) \times (4p^2q^2)$	$(1/4) \times (4p^2q^2)$

La fréquence de mariage totale

$$= p^4 + 4p^3q + 4p^2q^2 = p^2(p^2 + 4pq + q^2)$$

$$= p^2(p + 2q)^2 = p^2(1 + q)^2$$

La proportion totale des récessifs chez les descendants

$$\frac{p^2q^2}{p^2(1+q)^2} = \frac{q^2}{(1+q)^2} = \left(\frac{q}{1+q}\right)^2$$

B sensible \times insensible

2 mariages de génotypes chez sensible \times insensible

Génotype	Fréquence de mariage	Descendants	
		sensible	insensible
TT \times tt	$2p^2q^2=2p^2q^2$	$1(2p^2q^2)$	0
Tt \times tt	$2 \times 2pq \times q^2=4pq^3$	$(1/2)(4pq^3)$	$(1/2)(4pq^3)$

La fréquence de mariage total

$$= 2p^2q^2 + 4pq^3 = 2pq^2(p + 2q)$$

$$= 2pq^2(1 + q)$$

La proportion totale des récessifs chez les descendants

$$= \frac{2pq^3}{2pq^2(1+q)} = \frac{q}{1+q}$$

(3) Estimation de q par les données de la population

Phénotype	Distribution	
	Phénotypique	Fréquence
sensible	2557	0.7019
insensible	1086	0.2981
Total	3643	1.0000

$$q = \sqrt{0.2981} = 0.5460$$

(4) Distribution phénotypique attendue chez les descendants calculées avec le taux de Snyder

La proportion totale des récessifs chez les descendants de sensible \times sensible

$$= \left(\frac{q}{1+q}\right)^2 = \left(\frac{0.5460}{1+0.5460}\right)^2 = 0.125$$

Récessifs expectés = $1059 \times 0.125 = 132.375$

Dominants expectés = $1059 \times (1 - 0.125) = 926.625$

La proportion totale des récessifs chez les descendants de sensible \times insensible

$$= \frac{q}{1+q} = \frac{0.5460}{1+0.5460} = 0.353$$

Récessifs expectés = $761 \times 0.353 = 268.633$

Dominants expectés = $761 \times (1 - 0.353) = 492.367$

Les sensible et insensible observés et expectés chez les descendants

Descendances

Phénotype de mariage	sensible		insensible	
	O	E	O	E
sensible × sensible	929	926.625	130	132.375
sensible × insensible	483	492.36	278	268.633

3. Test de chi carré pour l'analyse de la convenance

1) sensible × sensible

$$\begin{aligned}
 \chi^2 &= \sum \frac{(O-E)^2}{E} \\
 &= \frac{(929-926.625)^2}{926.625} + \frac{(130-132.375)^2}{132.375} \\
 &= 0.0487
 \end{aligned}$$

df=1 0.90 > 0.05

Les données familiales observées (P > 0.05) renforcent l'hypothèse génétique

2) sensible \times insensible

$$\begin{aligned} X^2 &= \frac{10-E^1}{E} \\ &= \frac{|483-492.367|^2}{492.367} + \frac{|278-268.633|^2}{268.633} \\ &= 0.5048 \end{aligned}$$

df=1 0.50 > 920.30

Les familiales observées ($P > 0.05$) renforcent l'hypothèse génétique

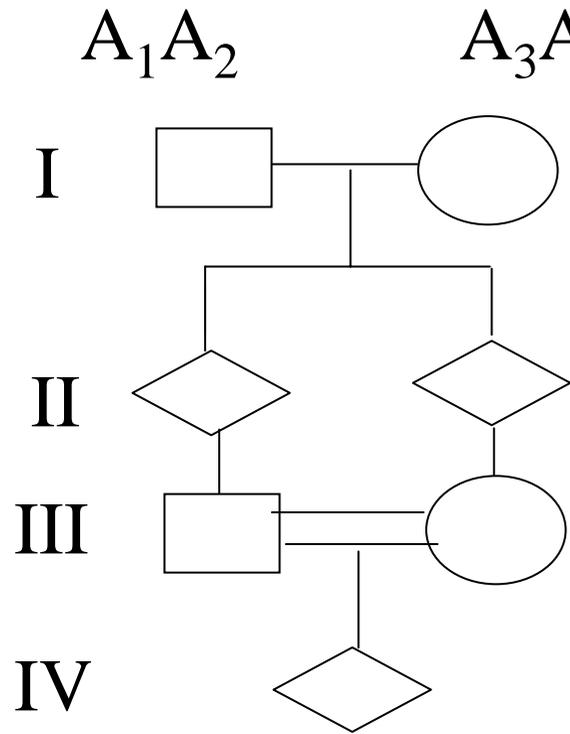
Facteurs influençant l'équilibre d'Hardy-Weinberg

1. Déviation des mariages arbitraires
2. Mutation
3. Sélection
4. Migration
5. Drift arbitraire génétique

Coefficient de consanguinité

Le coefficient de consanguinité (I, F) est la probabilité qu'un individu reçoit dans un locus donné 2 gènes qui sont identiques par la descendance

Exemples illustrant le calcul de coefficient de consanguinité



1. Coefficient de consanguinité pour un locus autosomique chez les progénitures de mariage entre 1^{er} cousins

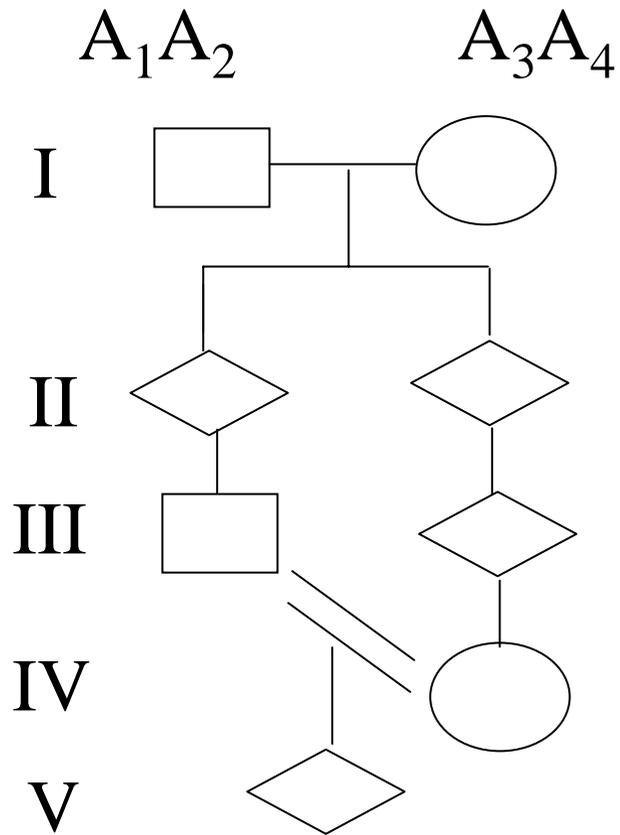
La descente pour une génération contribue 1/2

$$P(\text{IV est } A_1A_1) = (1/2)^3(1/2)^3 + 1/64$$

$$I = P(\text{IV est } A_1A_1, A_2A_2, A_3A_3, \text{ ou } A_4A_4)$$

$$= 4(1/2)^3(1/2)^3$$

$$= 1/16$$

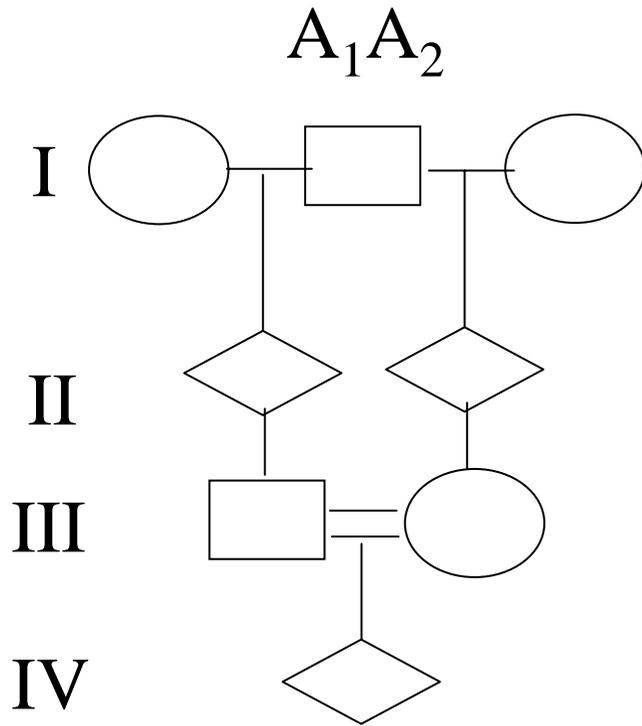


1. Coefficient de consanguinité pour un locus autosomique chez les progénitures de mariage entre 1^{er} cousins moins un

$$P(V \text{ est } A_1A_1) = (1/2)^3(1/2)4 = 1/128$$

$$I = P(V \text{ est } A_1A_1, A_2A_2, A_3A_3, \text{ ou } A_4A_4)$$

$$= 4(1/2)^3(1/2)4 = 1/32$$



1. Coefficient de consanguinité pour un locus autosomique chez les progénitures de mariage entre demis 1^{er} cousins

$$I = P(\text{IV est } A_1A_1 \text{ ou } A_2A_2)$$

$$= 2(1/2)^3(1/2)^3$$

$$= 1/32$$

2. Coefficient de consanguinité pour un locus autosomique chez les progénitures des cousin moins un.

3. Coefficient de consanguinité pour un locus autosomique dans les mariages consanguins

Coefficient de consanguinité pour le locus autosomique dans les mariages consanguins

Type de mariage	coefficient de consanguinité	
	tout-germain	demi-germain
frère-soeur	1/4	1/8
oncle-nièce; tante-neveu	1/8	1/16
1 ^{er} cousin	1/16	1/32
1 ^{er} cousin moins un	1/32	1/64
2 ^{ème} cousin	1/64	1/28
2 ^{ème} cousin moins un	1/128	1/256
3 ^{ème} cousin	1/256	1/512

Application du coefficient de consanguinité

2. Evaluation de l'effet délétère des mariages consanguins

(1) La probabilité totale qu'un mariage entre les 1^{er} cousins produira un homozygote récessif pour un gène "a" avec la fréquence q

= La probabilité que les gènes vont ensemble de leurs ancêtres communs + La probabilité que les gènes vont ensemble d'autres sources

$$=(1/16)q+(15/16)q^2$$

$$=q(1+15q)/16$$

(2) La probabilité qu'un mariage arbitraire produira un homozygote récessif pour un gène "a" avec la fréquence $q=q^2$

(3) L'effet délétère du mariage de 1^{er} cousin

$$= [q(1+15q)/16]/q^2$$

$$=(1+15q)/16q$$

(4) Suggestion par l'effet délétère des mariages consanguins

Si une maladie est rare, une incidence élevée des mariages consanguins des parents est considérée comme une évidence

A elle est héréditaire

B Le gène responsable est un homozygote récessif
comparaison des probabilités qu'un homozygote est né d'un mariage entre cousins ou d'un mariage au hasard.

Fréquence génique q	P(aa/mariage arbitraire)q ²	P(aa/1er cousin q ² +(pq/16))	Taux $\frac{1+15q}{16q}$
0.20	0.0400	0.0500	1.25
0.10	0.0100	0.015625	1.56
0.04	0.0016	0.0040	2.50
0.02	0.0004	0.001625	4.06
0.01	0.0001	0.000719	7.19
0.001	0.000001	0.0000635	63.50