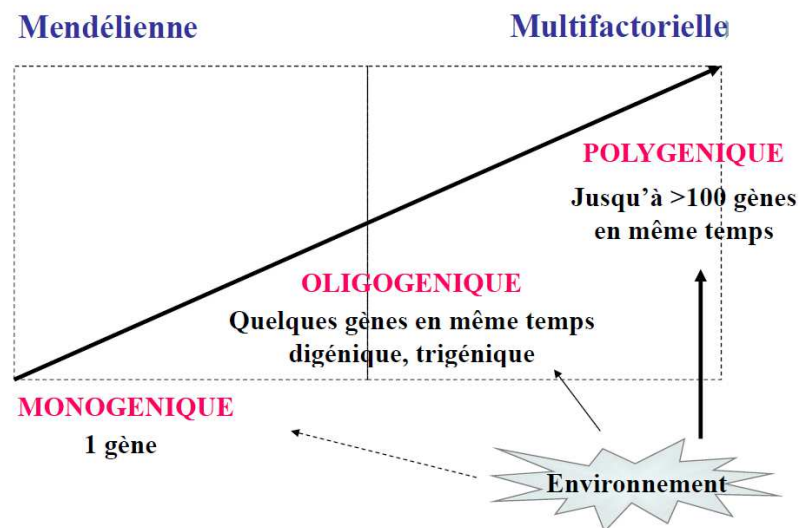


Hérédité multifactorielle et génétique des populations

Hérédité multifactorielle

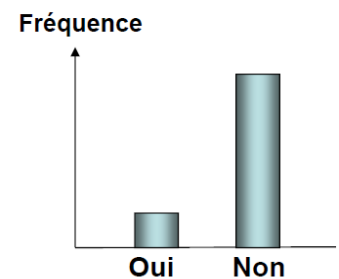
Introduction



Mendélienne : Qualitatif ++

- Caractère dichotomique : on a le trait ou non
- Phénotype discontinu

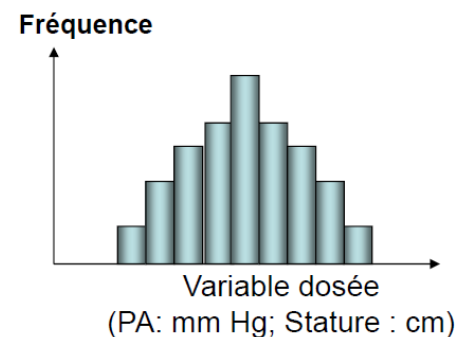
La population de chaque phénotype dépend de la fréquence des allèles.



Multifactorielle : Quantitatif ++

- Variation continue du phénotype
- Exemple : PA, taille, taux plasmatique d'une protéine ...

Aspect de courbe de Gauss



Les modèles génétiques

- **Distribution gaussienne**

Soit un trait :

- Sous la dépendance de 2 gènes bi-alléliques (Aa et Bb) non liés
- $f(A) = f(a)$ et $f(B) = f(b)$ [isofréquence]

Soit un couple de parents doubles hétérozygotes, calculer pour leur enfant :

- Fréquence des 3 génotypes possibles pour chaque gène ?

	a	A		b	B
a	1/4	1/4	b	1/4	1/4
A	1/4	1/4	B	1/4	1/4

Homozygotes = $\frac{1}{4}$,

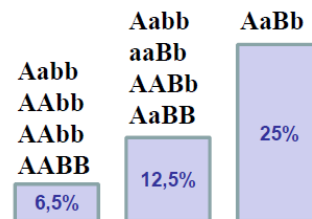
Hétérozygotes = $\frac{1}{2}$,

Homozygotes = $\frac{1}{4}$

- Répartition des combinaisons génotypiques possibles en ces 2 loci non liés?

	$\frac{1}{4}$ aa	$\frac{2}{4}$ Aa	$\frac{1}{4}$ AA
$\frac{1}{4}$ bb	$\frac{1}{16}$ 6,25%	$\frac{2}{16}$ 12,5%	$\frac{1}{16}$ 6,5%
$\frac{2}{4}$ Bb	$\frac{2}{16}$ 12,5%	$\frac{4}{16}$ 25%	$\frac{2}{16}$ 12,5%
$\frac{1}{4}$ BB	$\frac{1}{16}$ 6,25%	$\frac{2}{16}$ 12,5%	$\frac{1}{16}$ 6,5%

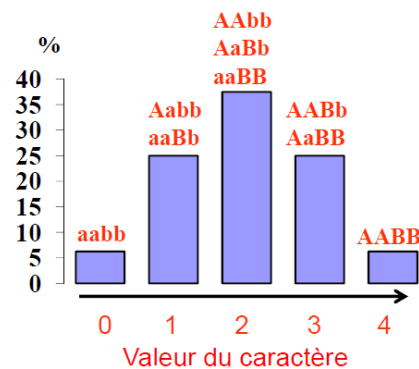
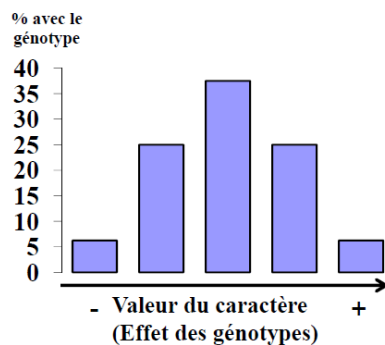
La Σ des fréquences de toutes les combinaisons possibles = 1



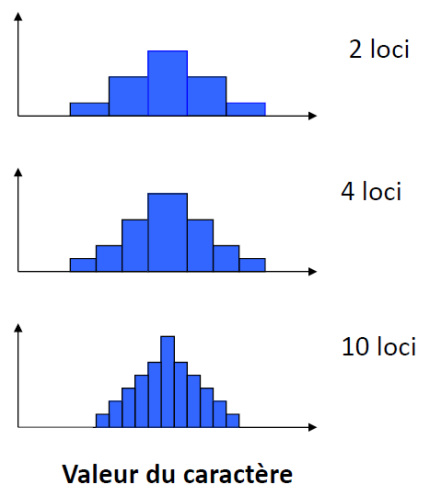
Effet quantitatif du génotype : valeur mesurable du caractère

Si effet de A = effet de B = 1 ; a et b aucun effet

⇒ Valeur du caractère ?

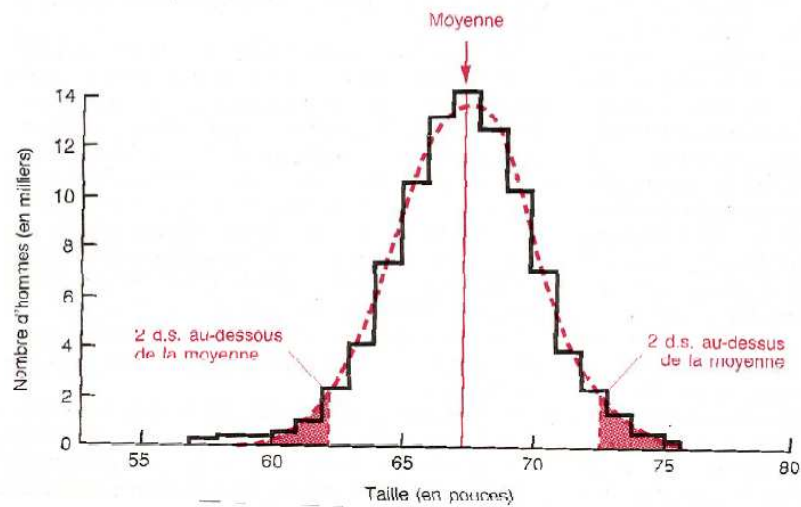


Plus le nombre de loci impliqués dans un trait est grand plus la distribution du trait est proche d'une courbe normale.
Forme modifiable par les facteurs environnementaux.



- **Répartition autour de la moyenne** (traits quantitatifs non pathologiques)

Exemple : stature (ou pression artérielle)



Expérience de Galton (1880-1890) : Observation de 204 couples et de leurs 928 enfants adultes

- ⇒ Taille enfants / taille parents = 1,08 (moyenne)
- ⇒ Coefficient de corrélation $r = 0,59$

H (enfants) = $\frac{1}{2}$ H moyenne population + $\frac{1}{2}$ H moyenne des parents				
		170cm		160cm 170cm 180cm
165cm	=	85cm	+	80cm
170cm	=	85cm	+	85cm
175cm	=	85cm	+	90cm

Conclusion : Il existe une tendance des enfants à se rapprocher de la moyenne

- Parents plus petits que la moyenne > Enfants tendent à être plus grands qu'eux
- Parents plus grands que la moyenne > Enfants tendent à être plus petits qu'eux

⇒ La taille ne dépend pas que du nombre (effet additif), mais aussi de l'interaction (épistasie) entre les gènes

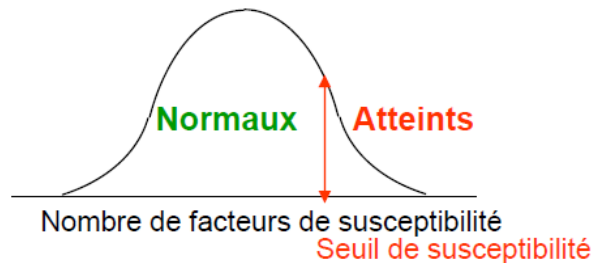
N gènes ?

- Yq (H homme = H femme + 12cm en moyenne)
- gène SHOX (short stature homeobox), région pseudo autosomique commune aux gonosomes X et Y (découvert en 1997)
- ⇒ Deux copies actives chez les hommes et les femmes
- XO (Turner) : plus petites
- XXX (Triplo-X) : plus grandes

- **Modèle à seuil**

Maladies congénitales ou de la vie adulte

En général, les facteurs de susceptibilité sont des polymorphismes fonctionnels, dont l'effet isolé est très faible.



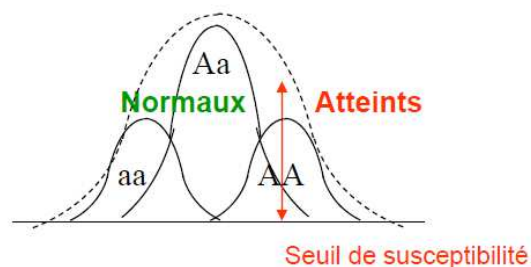
Exemple : Maladies des artères coronaires

Facteurs génétiques	Facteurs non génétiques
Sexe ♂ Historique familial Anomalies monogéniques des lipoprotéines et des lipides Pathologies associées avec une composante génétique : stress, hypertension, obésité, diabète sucré	Age augmenté Tabac Sédentarité Stress

- **Modèle mixte**

Un gène majeur + facteurs de susceptibilité

Intermédiaire entre monogénique et multifactoriel



Exemple : Maladie de Crohn

Héritabilité

- **Définition**

Héritabilité (H^2) détermine l'influence des facteurs génétiques dans l'apparition d'un phénotype P

Variance phénotypique = var P

Var P = var Génotype + var Environnement

$H^2 = \text{var G} / \text{var P}$

- $H^2 \rightarrow 1$: caractère essentiellement génétique
- $H^2 \rightarrow 0$: caractère essentiellement déterminé par E

- **Caractérisation**

1. Prouver l'excès de cas familiaux : risque de récurrence
2. Montrer que cet excès est une composante héréditaire
3. Analyser cette composante héréditaire

Risque de récurrence

Récurrence familiale (ou concentration familiale) : mesurée par le calcul du Risque Relatif

$$RR = \frac{\text{Prévalence de la maladie chez les apparentés du sujet malade}}{\text{Prévalence dans la population générale}}$$

Décroit en fonction du type d'apparentés (1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème} degré...)

Ex : fentes labiales : 3-5% chez 1er degré; 1/1000 population générale

Evaluation de la composante génétique

Etudes des jumeaux

Quel est le taux de concordance ?

- Jumeaux monozygotes : discordance = environnement
- Jumeaux dizygotes (faux) : discordance = environnement + héréditaire

⇒ DiZygote – MonoZygote = héréditaire

Ex : Schizophrénie concordance : MZ = 65% ; DZ = 12%

Etudes d'adoption

Permet de dissocier les composantes Génétique et Environnementales

⇒ Comparaison de la fréquence de la pathologie chez les parents biologiques selon que l'adopté présente ou non la pathologie

Ex : maniaco-dépression

- 28 % des parents biologiques d'enfants adoptés atteints sont atteints
- 2 % des parents biologiques d'enfants adoptés sains sont atteints

Modélisation

Etudes de ségrégation familiale

Permet de déterminer le mode héréditaire

- Maladie mono, di ou polygénique ? Multifactorielle ?
- Si monogénique : dominant ou récessif ?
- Si multifactorielle : un gène majeur ?

Méthode statistique informatisée

Nécessite la connaissance de la structure des familles

Ex : maladie d'Alzheimer

Il existe une sous entité mendélienne (formes à début précoce)

Génétique des populations

Introduction

Etudie

- La distribution des gènes à l'intérieur des populations
- Les facteurs qui maintiennent ou modifient la fréquence des gènes ou des génotypes d'une génération à une autre

Il s'agit là d'un problème central de :

- L'étude de l'évolution
- La génétique médicale : permet des conseils génétiques et des dépistages génétiques

Loi de Hardy Weinberg

Soit un locus autosomique à 2 allèles A et a de fréquence p et q respectivement

		<u>Gamètes paternels</u>	
		A (p)	a (q)
<u>Gamètes maternels</u>	A (p)	AA (p^2)	Aa (pq)
	a (q)	Aa (pq)	aa (q^2)

- $p + q = 1$
- Fréquence des homozygotes = p^2 et q^2
- Fréquence des hétérozygotes = $2pq$

Ce concept explique pourquoi :

- Les traits dominants ne supplantent pas les traits récessifs
- Les fréquences des allèles et des génotypes ne varient pas au cours des générations

Avec la fréquence des malades, on peut en déduire la fréquence des allèles morbides.

⇒ Programmes de dépistage des couples hétérozygotes

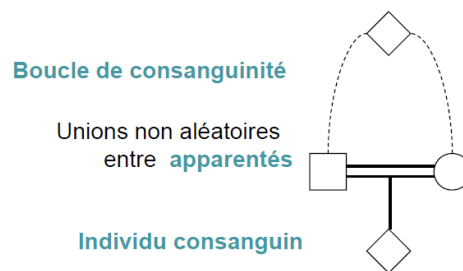
La loi de Hardy Weinberg est vraie dans des **populations théoriques** dites « en équilibre de HW » ou panmixie parfaite :

Déviations :

- | | | |
|---------------------|---|--------------------------|
| - Population vaste | → | Dérivé génétique |
| - Unions aléatoires | → | Consanguinité |
| - Pas de sélection | → | Effet de l'environnement |
| - Pas de mutation | → | Modification génétique |
| - Pas de migration | → | Flux génétique |

Facteurs affectant l'équilibre de Hardy-Weinberg

- Consanguinité



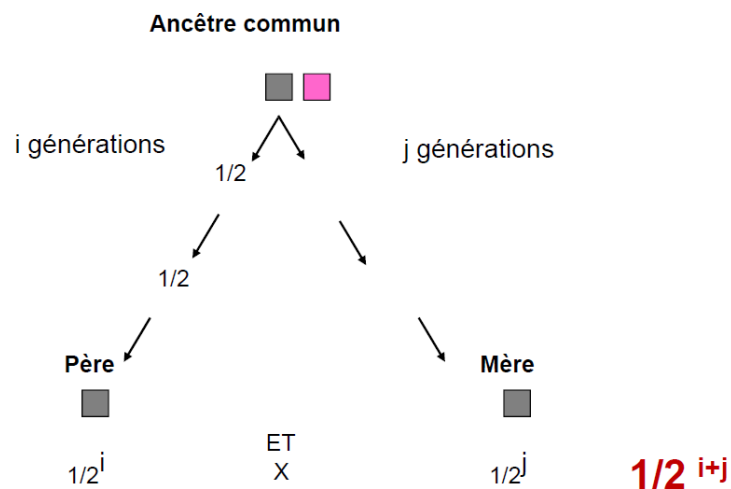
Coefficient de consanguinité F = probabilité qu'un individu issu d'une union entre apparentés ait :

- Hérité d'un ancêtre commun : $1/2^{i+j}$
- Deux copies identiques d'un gène : $1/2$

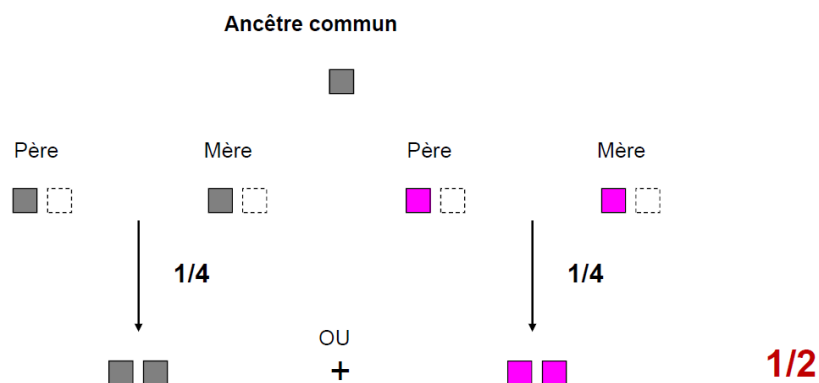
$$F = (1/2)^{i+j+1}$$

Pour n ancêtres possibles : $F = n \cdot (1/2)^{i+j+1}$

P = Hérité d'un ancêtre commun (identité de provenance)



P = Identité de copie sachant l'identité de provenance



Intérêt en génétique médicale

	Probabilité d'être atteint de maladie RA pour un enfant issu de :		
	Population Générale (= q^2)	Cousins Germain = Fq	Oncle Nièce = Fq
Phénylcétonurie ($q = 1/10^2$)	1/10 ⁴	1/1600	1/800
		X 12,5	
Mucoviscidose ($q = 1/60$)	1/3600	1/960	1/480
		X 7,5	

La consanguinité a pour conséquence d'augmenter la proportion d'homozygotes dans la population donc augmentation des maladies récessives rares.

Facteurs favorisants :

- Psychologiques
- Géographiques : rural > ville
- Culturels +++
 - o Italie du sud : Fille donnée à l'oncle maternel
 - o Inde et Japon : mariages « arrangés »

• Sélection

Effet de l'environnement sur un phénotype particulier :

- Positive (avantage sélectif) ou négative
- Induit des différences dans l'indice de fertilité → évolution des fréquences génotypiques
- **Gènes dominants** : effet direct et rapide
Les patients décèdent avant de procréer : diminution de la fréquence allèle muté
- **Gènes récessifs** : effet sur les hétérozygotes et lent ($2pq > q^2$)
Meilleure résistance au paludisme : augmentation de la fréquence allèle drépanocytose

• Mutations

Modification du matériel génétique

Fréquence = $\mu = 10^{-6}$ à 10^{-5} / locus/gamète / génération

Evaluation plus facile pour les maladies autosomiques dominantes

Ex : Maladie de von Recklinghausen (NF1) et myopathie de Duchenne, $\mu = 10^{-4}$

Explique la persistance de pathologies graves qui auraient du disparaître du fait de la diminution du taux de fécondité de ces patients.

- **Migrations**

Migrations de populations dans de **nouvelles régions** et mariages mixtes

Exemples :

- Groupe sanguin B décroît de l'Asie vers l'Europe de l'ouest
- Aux USA : 25 % des gènes des sujets noirs sont d'origine caucasienne (comparaison noirs Afrique de l'ouest / noirs USA / blancs USA)

- **Dérive génétique**

Dans chacune des 160 îles du Pacifique, un couple s'installe sur chaque île.

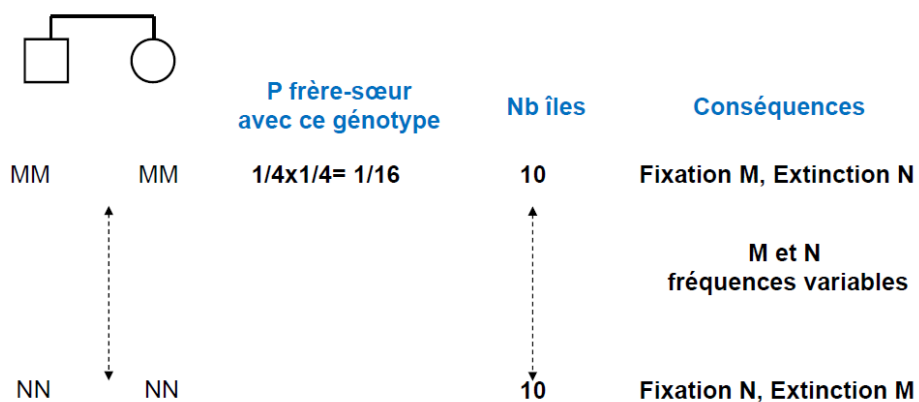
Les 320 individus ont un groupe sanguin hétérozygote MN.

Chaque couple a un garçon et une fille, qui seront les ancêtres des habitants de l'île par unions incestueuses.

Génotypes attendus en F1 et leur proportion respective ?

	M	N
M	MM	MN
N	NM	NN

Proportion attendue pour chaque couple de germains (frères-soeurs) ?



HASARD

La dérives génétique est l'ensemble des fluctuations génétiques entre la fixation d'allèle (effet fondateur) et l'extinction d'allèles.

Effet fondateur : fréquence **élevée** d'un allèle dans une petite population, ayant pour origine un ancêtre porteur de cet allèle par **hasard**

Isolats : populations de petite taille

- Géographiques (îles)
- Religieux (endogamie)
- Culturels (associations de malades)

Conséquences en santé publique :

Modification de la fréquence des maladies héréditaires rares

Si effet fondateur = mutation → augmentation de la fréquence de la maladie

- Mal de Méléda (Croatie)
- Porphyrie variegata (Afrikaners). Un ancêtre hollandais
- Mucoviscidose (Canadiens français, bretons)
- Tay-Sacchs (Canada, Juifs Ashkenazes)

Politique de santé publique = dépistage massif des couples hétérozygotes

Si allèle éteint = mutation → diminution de la fréquence de la maladie

- Mucoviscidose et Tay-Sacchs (Finlande)