

UE11 –PARCOURS–Génétique- n°6 20/03/2019 Audrey Sabbagh	RT : Mathilde Landry, Lucie Laplagne RL : Come Lhussier
---	---

Les écarts à la panmixie

Plan :

- I. **Homogamie et Hétérogamie**
 - A- Homogamie génotypique totale
 - B- Homogamie génotypique partielle
 - C- Homogamie phénotypique

- II. **La consanguinité**
 - A- Coefficient de parenté
 - B- Coefficient de consanguinité

- III. **Exercice d'application**

Mot du RT : Ce cours est la suite du cours n°5. Quelques notions théoriques, mais surtout des exemples à bien comprendre pour pouvoir faire l'exercice.

I. Homogamie et Hétérogamie

Rappel du cours précédent : La panmixie est la reproduction de l'espèce humaine par des unions faites au hasard, en l'absence de sélection naturelle. Elle suppose également la répartition homogène des individus sur un territoire.

La panmixie entraîne forcément une pangamie, la condition de pangamie n'a pas besoin d'être dite si l'on est en situation de panmixie.

Chez l'homme il existe 2 types d'écarts à la panmixie :

- Choix du conjoint en fonction de la **ressemblance (homogamie)** ou **dissemblance (hétérogamie)** génotypique ou phénotypique.
Ex : taille, poids, couleur de peau

→ Ecart au modèle de Hardy-Weinberg pour **le ou les loci concerné(s)**

- Choix du conjoint en fonction de la **relation de parenté (consanguinité)**

→ Ecart au modèle de Hardy-Weinberg pour **tout le génome**

La grande différence entre ces deux types d'écarts à la panmixie est que la consanguinité va avoir une conséquence sur tous les loci du génome : quel que soit le locus testé dans une population consanguine on va donc avoir une non-conformité au modèle de Hardy-Weinberg. Cela se rapporte principalement à l'homogamie ou l'hétérogamie phénotypique car visuellement on ne peut pas savoir quel est le génotype d'un certain locus. Des études ont montré des liens entre des caractéristiques moléculaires et d'autres caractéristiques plus visibles.

Exemple 1 : groupe sanguin A/B/O et les types de caractères associés

Japanese Blood Type Personality Chart	
Type A	
Best Traits	Conservative, reserved, patient, punctual, perfectionist and good with plants.
Worst Traits	Introverted, obsessive, stubborn, self-conscious, and uptight
Type B	
Best Traits	Creative and passionate. Animal loving. Optimistic and flexible
Worst Traits	Forgetful, irresponsible, individualist
Type AB	
Best Traits	Cool, controlled, rational. Sociable and popular. Empathic
Worst Traits	Aloof, critical, indecisive and unforgiving
Type O	
Best Traits	Ambitious, athletic, robust and self-confident. Natural leaders
Worst Traits	Arrogant, vain and insensitive. Ruthless

Exemple 2 : Plusieurs études auraient établi une relation entre les différents allèles HLA et l'odeur corporelle. Le choix de l'odeur amène la plupart du temps à aller vers quelqu'un qui a des allèles HLA différents des siens (pas vrai pour toutes les populations). Cela alimenterait la diversité des gènes HLA et permettrait d'avoir des cellules immunitaires plus développées et une capacité plus grande à se défendre contre certains pathogènes. Le choix n'est donc pas aléatoire mais orienté par l'odeur !

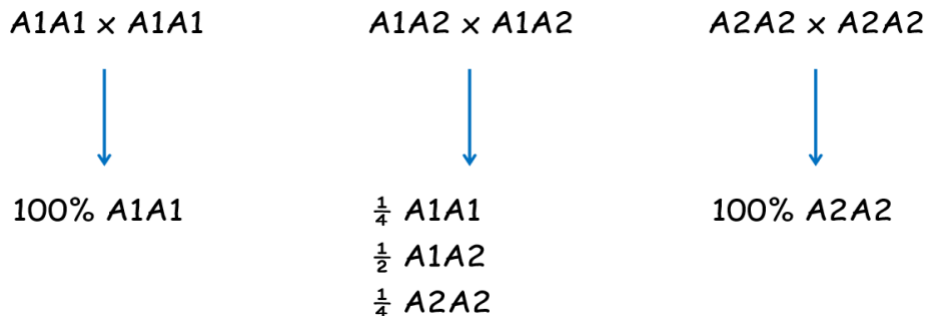
A- Homogamie génotypique totale

C'est lorsque les unions ne se font **qu'entre génotypes identiques**.

Exemple : pour un locus bi allélique

Composition génotypique de la population à la génération i			
Génotypes	A1/A1	A1/A2	A2/A2
Fréquences	D_i	H_i	R_i

Chaque type de génome ne se croise qu'avec des génomes identiques :



- 1) Les homozygotes A1A1 ne se croisent qu'avec des A1A1. La descendance ne sera donc qu'homozygote A1A1.
- 2) Pareil pour les homozygotes A2A2 qui ne donneront que des A2A2
- 3) Les hétérozygotes A1A2 eux, produisent $\frac{1}{4}$ A1A1 et $\frac{1}{4}$ A2A2 et $\frac{1}{2}$ A1A2

On peut donc en déduire les formules générales suivantes :

Composition génotypique de la population à la génération i+1		
$D_{i+1} = D_i + \frac{1}{4} H_i$	$H_{i+1} = \frac{1}{2} H_i$	$R_{i+1} = R_i + \frac{1}{4} H_i$

D'une génération à l'autre le nombre d'hétérozygotes est à chaque fois divisé par 2 car les A1A1 produits ne vont se croiser qu'avec des A1A1 (pareil pour A2A2) et il ne restera que la moitié d'hétérozygotes qui se recroiseront entre eux. **Le nombre d'hétérozygotes tend vers 0.**

Pour les homozygotes on cumule les A1A1 initiaux plus les $\frac{1}{4}$ des A1A1 issus des hétérozygotes (pareil pour les A2A2).

→ Ce système tend vers des lignées pures d'homozygotes A1A1 ou A2A2.

On se demande ensuite si la fréquence allélique est modifiée au fil des générations.

$$f(A1)_i = D_i + H_i/2$$

$$f(A1)_{i+1} = D_{i+1} + H_{i+1}/2 = (D_i + \frac{1}{4} H_i) + (1/2 H_i)/2 = D_i + \frac{1}{4} H_i + \frac{1}{4} H_i$$

$$f(A1)_{i+1} = D_i + H_i/2 = f(A1)_i$$

→ La fréquence allélique ne change pas. C'est la structure génotypique de la population qui change.

Modèle simple mais irréaliste : l'homogamie est la plupart du temps partielle.

B- Homogamie génotypique partielle

Une fraction λ des unions est homogame et une fraction $(1-\lambda)$ des unions est panmictique (aléatoire).

Composition génotypique de la population à la **génération $i+1$**

$$D_{i+1} = \lambda (D_i + \frac{1}{4} H_i) + (1-\lambda) p^2$$

$$H_{i+1} = \lambda (\frac{1}{2} H_i) + (1-\lambda) 2pq$$

$$R_{i+1} = \lambda (R_i + \frac{1}{4} H_i) + (1-\lambda) q^2$$

λ est mis en facteur devant la formule correspondant aux unions homogames. Le reste des unions se fait de manière panmictique, donc en conformité avec la relation de Hardy-Weinberg (cours précédent). On peut calculer les fréquences génotypiques avec cette relation : $p^2/2pq/q^2$ avec comme facteur cette fois ci $(1-\lambda)$.

L'évolution ne peut conduire à des lignées pures puisqu'il y a toujours un peu d'hétérogamie pour générer des hétérozygotes. En effet il y aura toujours des homozygotes qui vont se croiser avec des hétérozygotes.

On va tout de même tendre quelle que soit la valeur de λ vers des lignées pures sans jamais l'atteindre (diminution des hétérozygotes mais pas de disparition, qui se fait d'autant plus rapidement que λ est grand).

C- Homogamie phénotypique

- Pour les phénotypes co-dominants (lorsque les 3 génotypes possibles (A1A1 ; A1A2 ; A2A2) codent pour 3 phénotypes différents, sans qu'un allèle ait la dominance sur l'autre) : on note exactement la même évolution que pour l'homogamie génotypique totale ou partielle.
 - Pour des phénotypes dominants et récessifs :
 - Homogamie génotypique seulement pour des couples de phénotypes récessifs (aa)
 - Plus complexe pour les couples de phénotypes dominants qui peuvent être de génotypes homozygotes (AA) ou hétérozygotes (aA)
- Pour l'homogamie génotypique et phénotypique totale, la fréquence d'hétérozygotes tend vers 0 et donc on converge vers des lignées homozygotes pures, mais plus lentement pour l'homogamie phénotypique.
- Pour l'homogamie partielle phénotypique ou génotypique il y aura toujours des hétérozygotes, la lignée ne sera jamais homozygote pure.

II. La consanguinité

On distingue deux types de consanguinité :

- **Non aléatoire** : grande population où les unions entre apparentés sont favorisées
(ex : famille royale pour que le pouvoir reste dans la famille)
- **Aléatoire** : petite population isolée endogame
(ex : amish avec isolement culturel ou les islandais avec isolement géographique)

Deux sujets sont **apparentés** s'ils partagent au moins un ancêtre en commun proche (sinon on serait tous consanguins...)

Un **individu** est **consanguin** s'il est issu de l'union de sujets apparentés.

Le mariage consanguin est un abus de langage. Ce sont les enfants issus de cette union qui sont consanguins. La proportion de mariages consanguins est variable d'une population à l'autre en fonction des points de vue culturel ou politique.

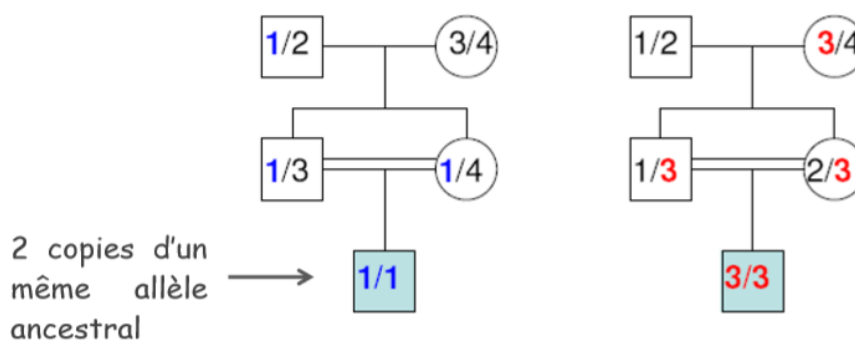
Ex : Mariages entre cousins germains interdit dans certains états des USA, alors qu'au MO ils représentent un mariage sur 2. En général le mariage entre apparentés ne dépasse pas 10% des unions.

Conséquences de la consanguinité :

Un individu peut se retrouver avec 2 allèles identiques provenant d'un ancêtre commun. Ils sont dits « identiques par descendance ». Les homozygotes par descendance sont appelés **autozygotes**.

- **Homozygotie** : un individu présente deux allèles identiques à un locus (identité allélique)
- **Autozygotie** : les deux allèles sont identiques par descendance.

Exemple : mariages entre frère et sœur



A- Coefficient de parenté $\Phi_{A,B}$

Pour deux individus A et B, il est défini comme la probabilité qu'un exemplaire d'un gène tiré au hasard chez A soit identique par descendance à un exemplaire du même gène, tiré au hasard chez B.

Chacun des deux conjoints A et B peut alors transmettre au descendant I une copie, identique par descendance, du gène ancestral et l'enfant peut donc se retrouver homozygote pour cet allèle.

B- Coefficient de consanguinité f_I

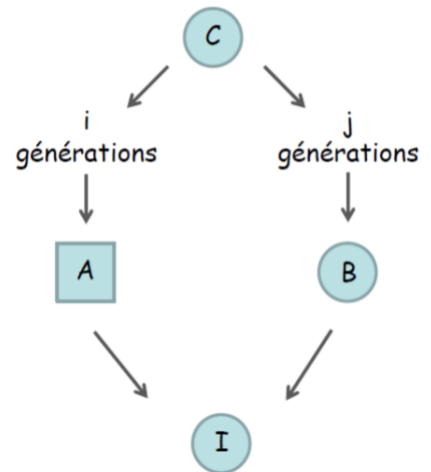
C'est la probabilité que les 2 allèles d'un locus quelconque soient identiques par descendance. Il varie de 0 à 1.

Plus la parenté des parents est élevée, plus la consanguinité de leur enfant le sera également. Par conséquent le coefficient de parenté des parents est identique au coefficient de consanguinité de leur enfant.

$$f_I = \Phi_{A,B}$$

Nous allons donc, dans la suite du cours, nous intéresser au calcul du coefficient de consanguinité dans diverses situations. Il est dans chaque cas plus facile de raisonner après avoir rapidement dessiné un arbre de parenté adapté à la situation.

Dans le **cas général**, on utilise l'arbre ci-contre. **C** est l'ancêtre commun aux parents **A** et **B**. **i** est le nombre de générations séparant **A** et **C**. **j** est le nombre de générations séparant **B** et **C**. f_C est le coefficient de consanguinité de **C**.



On utilise la formule suivante :

$$f_I = \Phi_{A,B} = (1/2)^{i+j} (1/2 + 1/2 \times f_C)$$

Si f_C est inconnu, on considère alors que $f_C=0$. Cela permet de simplifier la formule.

$$f_I = \Phi_{A,B} = (1/2)^{i+j+1}$$

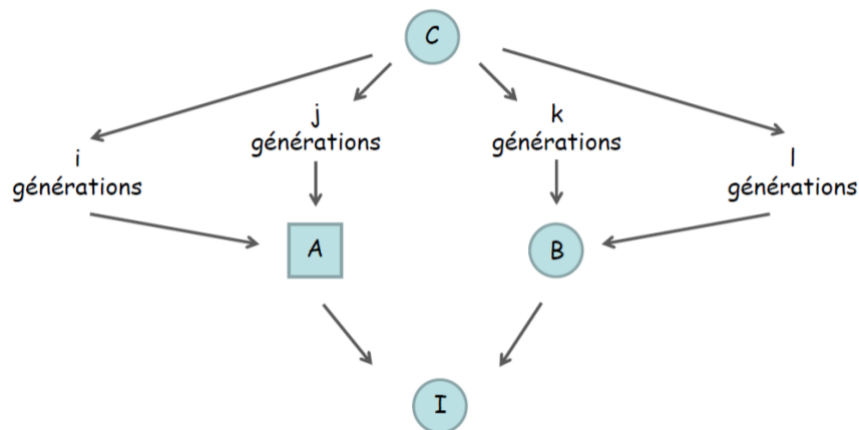
Si les deux individus **A** et **B** ont **plusieurs ancêtres communs** C_k , les coefficients de parenté relatifs à chacun des ancêtres s'additionnent pour donner la parenté totale du couple considéré.

$$f_I = \Phi_{A,B} = \sum_k (1/2)^{i_k+j_k} (1/2 + 1/2 \times f_{C_k})$$

Encore une fois, on peut simplifier la formule si les f_{C_k} sont inconnus donc nuls.

$$f_I = \Phi_{A,B} = \sum_k (1/2)^{i_k+j_k+1}$$

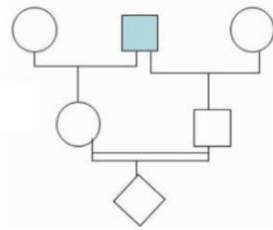
Enfin, si plusieurs chemins relient l'individu **A** ou **B** à l'ancêtre commun, on est dans le cas d'un **réseau généalogique complexe**.



$$f_I = \Phi_{A,B} = [(1/2)^{i+k} + (1/2)^{i+l} + (1/2)^{j+k} + (1/2)^{j+l}] (1/2 + 1/2 \times f_C)$$

Exemples :

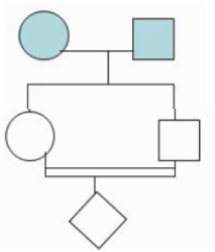
- Demi germains = demi-frère/sœur



Une génération sépare A et B de l'ancêtre commun.
Donc $i=j=1$

$$f_I = \Phi_{A,B} = (1/2)^{i+j+1} \\ = (1/2)^3 \\ = 1/8$$

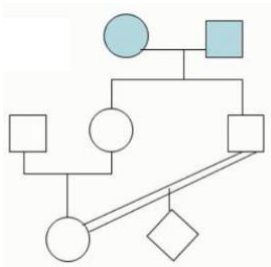
- Germains = frère/sœur



Une génération sépare A et B des 2 ancêtres communs.
Donc $i=j=1$, et on fait la somme des deux ancêtres communs.

$$f_I = \Phi_{A,B} = (1/2)^{i+j+1} + (1/2)^{i+j+1} \\ = (1/2)^3 + (1/2)^3 \\ = 1/4$$

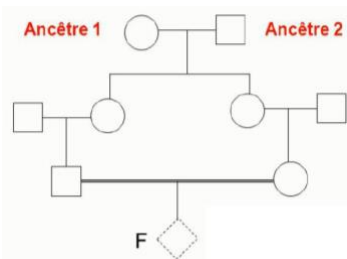
- Oncle/niece (tante/neveu)



Il y a deux ancêtres communs.
A est séparé par 2 générations des ancêtres communs. $i=2$
B est séparé par une génération des ancêtres communs. $j=1$

$$f_I = \Phi_{A,B} = (1/2)^{i+j+1} + (1/2)^{i+j+1} \\ = (1/2)^4 + (1/2)^4 \\ = 1/8$$

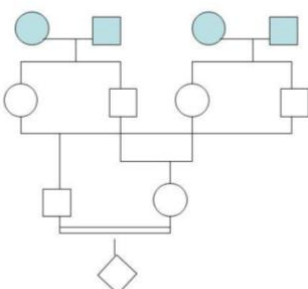
- Cousins germains



Il y a deux ancêtres communs.
A est séparé par 2 générations des ancêtres communs. $i=2$
B est séparé par 2 générations des ancêtres communs. $j=2$

$$f_I = \Phi_{A,B} = (1/2)^{i+j+1} + (1/2)^{i+j+1} \\ = (1/2)^5 + (1/2)^5 \\ = 1/16$$

- Doubles cousins germains (schématiquement 2 frères épousent 2 sœurs)



Il y a 4 ancêtres communs.
A est séparé par 2 générations des ancêtres communs. $i=2$
B est séparé par 2 générations des ancêtres communs. $j=2$

$$f_I = \Phi_{A,B} = (1/2)^{i+j+1} + (1/2)^{i+j+1} \\ + (1/2)^{i+j+1} + (1/2)^{i+j+1} \\ = (1/2)^5 \times 4 \\ = 1/8$$

Voilà un petit tableau récapitulatif des coefficients de consanguinité selon les liens de parenté des parents.

Type de mariage	Coefficients de consanguinité des enfants
Père-fille / mère-fils	1/4
Frère/Sœur	1/4
Demi-frère/demi-sœur	1/8
Oncle-nièce/tante-neveu	1/8
Cousins germains	1/16
Cousins issus de germains	1/64
Cousins issus de germains	1/256

Coefficient moyen de consanguinité

Dans une population humaine, les modalités de rencontre entre conjoints peuvent être hétérogènes. Une partie des unions sera panmictique et l'autre partie se fera de façon préférentielle entre individus apparentés.

On définit donc F_i comme la moyenne des coefficients de parenté des différents couples à la génération i .

Cela représente le coefficient de parenté d'un couple tiré au hasard à la génération i , mais également le coefficient de consanguinité d'un enfant tiré au hasard à la génération $i+1$.

Exemples :

- Calculez le coefficient moyen de parenté d'une population où 16% des unions se font entre cousins germains, les autres unions (84%) se faisant de façon panmictique.

Il s'agit de la moyenne des coefficients de consanguinité d'enfants issus d'unions entre cousins germains (1/16) et d'enfants issus d'unions panmictiques (0), pondérés par la fréquence de ces unions dans la population étudiée.

$$\text{On a donc } F = 0,16 \times (1/16) + 0,84 \times 0 = 1/100$$

On n'a donc même pas besoin de prendre en compte les 84% d'unions panmictiques, puisque leur coefficient de consanguinité est nul.

- Calculez le coefficient moyen de parenté d'une population où 18% des unions se font entre cousins germains, 3% entre doubles cousins germains et 5% entre oncle et nièce.

$$F = 0,18 \times (1/16) + 0,03 \times (1/8) + 0,05 \times (1/8) = 0,021$$

Conséquences de la consanguinité

Soit un locus autosomal à deux allèles A et a de fréquences respectives p et q.

Fréquences génotypiques attendues en présence de consanguinité (F) :

$$\text{Freq}(AA) = p^2 + Fpq$$

$$\text{Freq}(Aa) = 2pq - 2Fpq$$

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

La consanguinité a pour conséquence **d'augmenter la fréquence des homozygotes** et de **diminuer celle des hétérozygotes**.

Un individu consanguin aura donc une plus grande probabilité d'être homozygote pour un allèle morbide.

Le risque de naissance d'un enfant atteint d'une maladie génétique récessive est égal au **risque panmictique q^2 augmenté du supplément de risque fpq** associé à la parenté f du couple.

A l'échelle de la famille, on note augmentation assez faible de la fréquence de maladies, celle-ci est concentré sur une ou deux maladies.

A l'échelle de la population on remarque une augmentation de la fréquence de toutes les maladies.

III. Exercice d'application

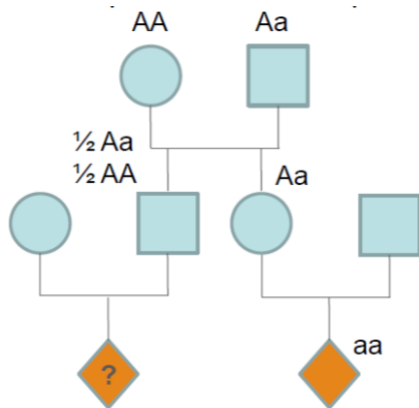
On considère une population dans laquelle une maladie génétique autosomique récessive touche un nouveau-né sur 4900.

1. Quelle est la fréquence f des porteurs sains ?
2. Quelle est la probabilité qu'un couple ait un enfant atteint, sachant que l'un des membres de ce couple a une sœur ayant un enfant atteint et un parent sain non porteur ?
3. Que devient cette probabilité quand une analyse moléculaire atteste que cette personne est, comme sa sœur, porteuse saine ?
4. Quel serait le risque, pour un couple de cousins germains, dans la population générale, d'avoir un enfant atteint ?

1. Sous l'hypothèse du modèle de Hardy-Weinberg :

$$q^2 = 1/4900 \text{ donc } q = \sqrt{1/4900} = 1/70 = 0,015$$

$$f = 2pq = 2 \times 69/70 \times 1/70 = 0,028$$



2. Probabilité pour le membre du couple dont la sœur a un enfant atteint d'être porteur sain (Aa) = $1/2$

Probabilité pour l'autre membre, venant de la population générale, d'être porteur sain = $2pq = 0,028$.

$$\text{Risque final} = 1/2 \times 0,028 \times 1/4 = 0,0035.$$

3. Probabilité pour le membre du couple dont la sœur a un enfant atteint d'être porteur sain (Aa) = 1

Probabilité pour l'autre membre, venant de la population générale, d'être porteur sain = $2pq = 0,028$.

$$\text{Risque final} = 1 \times 0,028 \times 1/4 = 0,007.$$

4. Risque panmictique (q^2) augmenté du supplément de risque dû à la parenté des parents (Fpq):

$$q^2 + Fpq = 1/4900 + (1/16) \times 69/70 \times 1/70$$

$$= 1/4900 + 1/16 \times 69/4900$$

$$= 1/4900 + 4,3/4900$$

$$= 5,3/4900$$

$$= 0,0011$$

Il y a donc une multiplication du risque par 5 par rapport au risque panmictique.

FICHE RECAPITULATIVE

I. Homogamie et Hétérogamie

- La panmixie entraîne forcément une pangamie.
- Chez l'homme il existe 2 types d'écarts à la panmixie :
 - L'écart pour **le ou les loci** concernés, lorsque le choix du conjoint est fait selon la ressemblance (homogamie) ou la dissemblance (hétérogamie) génotypique ou phénotypique
 - L'écart pour **tout le génome**, lorsque le choix du conjoint est fait selon la relation de parenté (consanguinité)
- Dans un modèle d'homogamie génotypique totale, (unions qu'entre génotypes identiques) on a :

Composition génotypique de la population à la **génération i+1**

$$D_{i+1} = D_i + \frac{1}{4} H_i \qquad H_{i+1} = \frac{1}{2} H_i \qquad R_{i+1} = R_i + \frac{1}{4} H_i$$

Avec D les homozygotes $A1/A1$; H les hétérozygotes $A1/A2$; R les homozygotes $A2/A2$

→ D'une génération à l'autre le nombre d'hétérozygotes est à chaque fois divisé par 2 donc le nombre d'hétérozygotes tend vers 0, sans pour autant que la fréquence allélique ne change. Ce modèle est donc simpliste mais irréaliste.

- Dans un modèle **d'homogamie partielle** on a :

Composition génotypique de la population à la **génération i+1**

$$D_{i+1} = \lambda (D_i + \frac{1}{4} H_i) + (1-\lambda) p^2$$

$$H_{i+1} = \lambda (\frac{1}{2} H_i) + (1-\lambda) 2pq$$

$$R_{i+1} = \lambda (R_i + \frac{1}{4} H_i) + (1-\lambda) q^2$$

Avec une fraction λ des unions qui est homogame et une fraction $(1-\lambda)$ des unions qui est panmictique (aléatoire).

→ On va donc tout de même tendre quelle que soit la valeur de λ vers des lignées pures sans jamais l'atteindre

- Pour **l'homogamie phénotypique**, on a une homogamie génotypique s'il s'agit de phénotypes co-dominants ou récessifs (aa). En ce qui concerne les phénotypes dominants cela est plus complexe, ces derniers pouvant correspondre à un génotype homozygote (AA) ou hétérozygote (Aa).

II. La consanguinité

- On distingue deux types de consanguinité :
 - **Non aléatoire** : grande population où les unions entre apparentés sont favorisées
 - **Aléatoire** : petite population isolée endogame
- **Deux sujets** sont **apparentés** s'ils partagent au moins un ancêtre en commun proche tandis qu'un **individu** est **consanguin** s'il est issu de l'union de sujets apparentés.
- Conséquences de la consanguinité :
Un individu peut se retrouver avec 2 allèles identiques provenant d'un ancêtre commun. Ils sont dits « identiques par descendance ». Les homozygotes par descendance sont appelés **autozygotes**.

- Le **coefficient de parenté** définit la probabilité qu'un exemplaire d'un gène tiré au hasard chez A soit identique par descendance à un exemplaire du même gène, tiré au hasard chez B.
- Le **coefficient de consanguinité** est la probabilité que les 2 allèles d'un locus quelconque soient identiques par descendance.
→ Ainsi, plus la parenté des parents est élevée, plus la consanguinité de leur enfant le sera également. Par conséquent le coefficient de parenté des parents est identique au coefficient de consanguinité de leur enfant.
- On utilise la formule suivante pour calculer le coefficient de consanguinité :

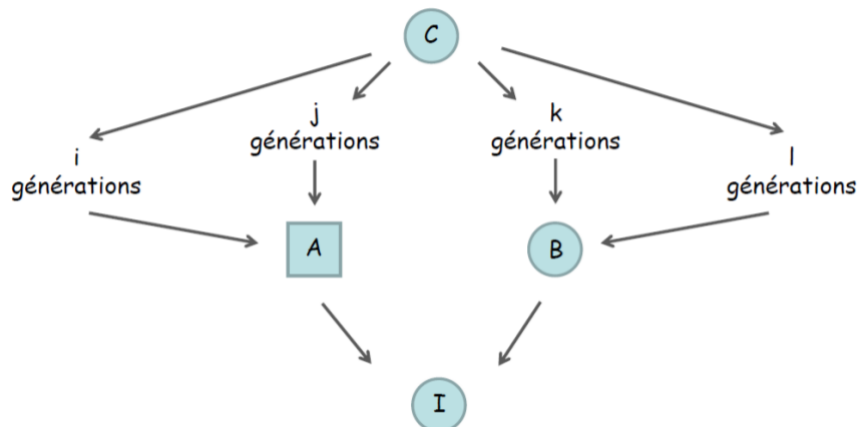
$$f_I = \Phi_{A,B} = (1/2)^{i+j} (1/2 + 1/2 \times f_C)$$

Avec A et B les parents de C ; f_C étant le coefficient de consanguinité de l'enfant.
Si le coefficient de consanguinité est inconnu (la plupart du temps), alors $f_C=0$

Si les deux individus A et B ont **plusieurs ancêtres communs** C_k , les coefficients de parenté relatifs à chacun des ancêtres s'additionnent pour donner la parenté totale du couple considéré :

$$f_I = \Phi_{A,B} = \sum_k (1/2)^{i_k+j_k} (1/2 + 1/2 \times f_{C_k})$$

Enfin, si plusieurs chemins relient l'individu A ou B à l'ancêtre commun, on est dans le cas d'un **réseau généalogique complexe**.



$$f_I = \Phi_{A,B} = [(1/2)^{i+k} + (1/2)^{i+l} + (1/2)^{j+k} + (1/2)^{j+l}] (1/2 + 1/2 \times f_C)$$

Conséquences de la consanguinité :

La consanguinité a pour conséquence **d'augmenter la fréquence des homozygotes** et de **diminuer celle des hétérozygotes**.

Le risque de naissance d'un enfant atteint d'une maladie génétique récessive est égal au risque panmictique q^2 augmenté du supplément de risque fpq associé à la parenté f du couple.

A l'échelle de la famille, on note augmentation assez faible de la fréquence de maladies, celle-ci est concentré sur une ou deux maladies.

A l'échelle de la population on remarque une augmentation de la fréquence de toutes les maladies.