

Fiche Génétique - COURS 3

# **GÉNÉTIQUE DES POPULATIONS**

Pr Guillaume Achaz

<b>GÉNÉRALITÉS</b>	
<b>Population</b>	Un groupe de reproduction dans lequel <b>la majorité des individus</b> choisit son conjoint à l'intérieur du groupe. Parfois, le terme « population » désigne une espèce.
<b>Phénotype</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b><u>Sensu stricto</u></b> (manifestation apparente du génotype) : trait morphologique, syndrome clinique, variation quantitative ou qualitative du produit final d'expression d'un gène (protéine)...</li> <li>- <b><u>Sensu lato</u></b> (combinaison du génotype) : combinaison du génotype (allèles, dominance, et épistasie) et de l'environnement (âge, conditions externes).</li> </ul>
<b>Importance de l'environnement : la phénylcétonurie</b>	<p>→ <b>Maladie autosomique récessive</b></p> <p>→ <b><u>Déficience d'une enzyme, la phénylalanine (Pn) hydroxylase :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bloque la transformation de la Pn en tyrosine</li> <li>- Aboutit à l'excès d'acide phényl pyruvique</li> <li>- Très toxique pour le développement des neurones</li> </ul> <p>&gt;&gt; <b>les enfants développent une arriération mentale profonde</b></p> <p>→ <b><u>En cas de dépistage précoce néo-natal (test de Guthrie) :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prescription de régime carencé en Phe</li> <li>- Prévient l'accumulation de produits toxiques</li> <li>- Permet maturation neurologique normale</li> </ul> <p>&gt;&gt; <b>après quelques années, l'enfant reprend une alimentation normale</b></p>
<b>Polymorphisme génétique</b>	<p><b>Un locus (par ex un gène) est polymorphe s'il porte au moins 2 allèles (variants) dans la population</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les <b>composantes moléculaires</b> sont variables</li> <li>- Les conséquences sur le phénotype sont variables</li> <li>- Autrefois, <b>les allèles de fréquence &lt;1%</b> étaient ignorés mais comme ce sont les plus abondants, ce n'est plus vrai ! On ignore parfois les singletons (erreur de séquençage)</li> </ul>
<b>Types de variants génétiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b><u>Remaniements</u></b> : délétion, insertion, duplication...</li> <li>- <b><u>Insertions/ délétions</u></b> : mini et microsatellites (VNTR, souvent bcp d'allèles), petits « indels ».</li> <li>- <b><u>Variation ponctuelle d'un nucléotide</u></b> (SNP (même endroit chez tout le monde), souvent 2 allèles) : <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Épissage, codon stop prématuré</li> <li>➢ Codant (synonyme ou non) ou non codant</li> </ul> </li> <li>- <b><u>Le projet 1.000 génomes. phase 3 (Nature 2015) :</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 2504 individus de 26 populations</li> <li>➢ 84,7 10<sup>6</sup> SNPSs, 3,6 10<sup>6</sup> petits indels, 60 10<sup>3</sup> remaniements</li> </ul> </li> </ul>

<b>CONSANGUINITÉ</b>							
<b>Unions non panmictiques</b> (Les conjoints se choisissent au hasard)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Homogamie</b> : choix du conjoint sur la ressemblance phénotypique (et hétérogamie si choix fondé sur la dissemblance phénotypique).</li> <li>- <b>Consanguinité</b> : conjoint ayant un lien de parenté.</li> </ul>						
<b>Consanguinité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Un individu est dit <b>consanguin</b> lorsque ses parents ont un lien de parenté, c'ad un ancêtre commun <u>récent</u> (2 ou 3 générations).</li> <li>- Plus grande probabilité d'avoir 2 allèles identiques et issus d'un même ancêtre : on parlera ici <b>d'autozygotie au locus considéré</b>.</li> <li>- Ceci est différent d'un ind homozygote, qui a 2 allèles identiques mais pas nécessairement issus d'un même ancêtre <u>récent</u>.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>On parle volontiers d'une union consanguine mais ici la consanguinité caractérise bien un individu.</b></p>						
<b>Coefficient de consanguinité</b>	<p>&gt;&gt; <b>Coefficient de parenté p</b> de 2 individus</p> <p>Probabilité de former un locus autozygote par union des gamètes</p> <p>&gt;&gt; <b>Coefficient de consanguinité <math>F_I</math></b> d'un individu</p> <p>Probabilité d'autozygotie à 1 locus pris au hasard → fraction du génome autozygote.</p> <p style="text-align: center;"><b>p des parents = <math>F_I</math> de leur enfant</b></p> <p>Pour les individus consanguins, on observe de grandes régions homozygotes (autozygotes).</p>						
<b>Calcul de <math>F_I</math></b>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #fff9c4;">Calcul pour 1 ancêtre commun</th> <th style="background-color: #e1eef6;">Calcul pour plusieurs ancêtres communs</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;"> </td> <td style="text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <math display="block">F_I = (1/2)^{m+n+1}</math> </div> <p>m : nombre de chaînons qui relient B à I, ou qui relient le père à l'ancêtre commun            n : nombre de chaînons qui relient C à I, ou qui relient la mère à l'ancêtre commun.</p> </td> <td style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <math display="block">F_I = \Sigma (1/2)^{m+n+1}</math> </div> <p><math>F_I</math> est la somme des coefficients de consanguinité correspondant à chaque ancêtre commun.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Calcul pour 1 ancêtre commun	Calcul pour plusieurs ancêtres communs			<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <math display="block">F_I = (1/2)^{m+n+1}</math> </div> <p>m : nombre de chaînons qui relient B à I, ou qui relient le père à l'ancêtre commun            n : nombre de chaînons qui relient C à I, ou qui relient la mère à l'ancêtre commun.</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <math display="block">F_I = \Sigma (1/2)^{m+n+1}</math> </div> <p><math>F_I</math> est la somme des coefficients de consanguinité correspondant à chaque ancêtre commun.</p>
Calcul pour 1 ancêtre commun	Calcul pour plusieurs ancêtres communs						
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <math display="block">F_I = (1/2)^{m+n+1}</math> </div> <p>m : nombre de chaînons qui relient B à I, ou qui relient le père à l'ancêtre commun            n : nombre de chaînons qui relient C à I, ou qui relient la mère à l'ancêtre commun.</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <math display="block">F_I = \Sigma (1/2)^{m+n+1}</math> </div> <p><math>F_I</math> est la somme des coefficients de consanguinité correspondant à chaque ancêtre commun.</p>						

<p><b>A connaître (gain de temps +++)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b><u>Demi-frère et demi-sœur</u></b> : <math>F_I = 1/8</math></li> <li>- <b><u>Oncle et nièce</u></b> : <math>F_I = 1/8</math></li> <li>- <b><u>Cousins germains</u></b> : <math>1/16</math></li> <li>- <b><u>Doubles cousins germains</u></b> : <math>F_I = 1/8</math></li> </ul>																		
<p><b>Homozygotie, hétérozygotie, et pangamie</b></p>	<p>➤ <b><u>HOMOZYGOTIE</u></b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Soit <b>un locus multi-allélique</b> ayant des fréquences respectives (<math>p_1, p_2, p_n...</math>) dans la population</li> <li>- <b>L'homozygotie</b> est la probabilité que 2 allèles tirés au hasard soient identiques :</li> </ul> $F_{\text{gène}} = \sum p_i^2$ <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dépend nombre et de <b>la fréquence</b> de chacun des allèles</li> <li>- Ce n'est <b>PAS</b> la fréquence observée des homozygotes dans la population mais celle attendue en cas de <b>PANGAMIE</b> (= panmixie des gamètes). <i>De manière plus simple, ça correspond au nombre d'homozygotes qu'on attend si on a un mélange aléatoire des gamètes au sein de la population. Se rapproche de la notion de panmixie, mais ce n'est pas ça !! Panmixie = mélange des individus et pangamie = mélange des gamètes.</i></li> </ul> <p>➤ <b><u>HÉTÉROZYGOTIE</u></b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mesure de <b>la diversité</b> au locus dans la population</li> </ul> $H_{\text{gène}} = 1 - F_{\text{gène}}$ <table border="1" data-bbox="593 1144 1343 1375"> <thead> <tr> <th>exemple</th> <th>Fréquence allélique</th> <th>Carré de la fréquence allélique</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Allèle 1</td> <td>0.1</td> <td>0.01</td> </tr> <tr> <td>Allèle 2</td> <td>0.2</td> <td>0.04</td> </tr> <tr> <td>Allèle 3</td> <td>0.7</td> <td>0.49</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Homozygotie =</td> <td>0.54</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Hétérozygotie =</td> <td>0.46</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pour <b>un locus bi-allélique</b>, l'hétérozygotie maximale est 0,5 quand <math>p_1 = p_2 = 0,5</math>. Ce n'est <b>PAS</b> la fréquence des hétérozygotes, sauf en cas de panmixie stricte. (Fréquence attendue)</p>	exemple	Fréquence allélique	Carré de la fréquence allélique	Allèle 1	0.1	0.01	Allèle 2	0.2	0.04	Allèle 3	0.7	0.49		Homozygotie =	0.54		Hétérozygotie =	0.46
exemple	Fréquence allélique	Carré de la fréquence allélique																	
Allèle 1	0.1	0.01																	
Allèle 2	0.2	0.04																	
Allèle 3	0.7	0.49																	
	Homozygotie =	0.54																	
	Hétérozygotie =	0.46																	
<p><b>Consanguinité et maladies récessives</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Soit <math>p</math> la fréquence d'un allèle délétère</li> <li>- Soit <math>F_I</math> le coeff de consanguinité de l'individu</li> </ul> <p>➤ <b><u>Probabilité d'être malade</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si l'enfant est consanguin : <math>F_I p</math></li> <li>- Si l'enfant n'est pas consanguin : <math>(1-F_I) + p^2</math></li> <li>- <u>D'où</u> :</li> </ul> $F_I p + (1-F_I) p^2 \quad \text{soit} \quad F_I p (1-p) + p^2$																		

Exemples de maladies récessives autosomiques	maladie	malades $p^2$	allèle p	Si parents cousins germains	Plus la maladie récessive est rare, plus la consanguinité accroît le risque d'être malade.
	Mucoviscidose	1/2500	1/50	4/2500	
	Amyotrophie spinale infantile	1/10000	1/100	7/10000	
	Ataxie de Friedreich	1/50000	1/223	15/50000	
	Ataxie télangiectasie	1/100000	1/316	20/100000	

**Ancêtre commun consanguin**

•  $F_A$  est le coef de consanguinité de l' ancêtre A  
 • La probabilité que A transmette deux allèles identiques par descendance à B et C devient:  

$$F_A \times 1 + (1-F_A) \times 1/2 = F_A + 1/2 - (1/2 F_A)$$

$$= 1/2 F_A + 1/2$$

$$= 1/2 (1+ F_A)$$

D' où  $F_I = (1/2)^m \times (1/2)^n \times 1/2 (1+ F_A)$   
 soit:

$$F_I = (1/2)^{m+n+1} \times (1+ F_A)$$

**CONSAGUINITÉ MOYENNE**

**Combien d'ancêtres communs ?**

Chaque individu possède :

- 2 parents
- 4 grands-parents
- 8 arrière-grands-parents
- 2 k, ancêtres il y a k générations
- 

⇒ Soit ~2.1015 ancêtres en l'an mille (20 ans/génération)  
 Or la population actuelle est bien plus petite ; celle du passé, bien plus encore.  
 ⇒ **Tous les individus d'une population sont donc "consanguins"**

**Nos « ancêtres communs »**

Chaque individu possède 2k ancêtres vivant il y a k générations

→ Les individus d'une population de taille constante N sont tous descendants de certains individus vivants il y a **environ  $\log_2(N)$  générations**

⇒ Village :  $\log_2(100) \sim 7$  générations (140 ans)  
 ⇒ Pays :  $\log_2(10^7) \sim 23$  générations (460 ans)  
 ⇒ Monde :  $\log_2(10^9) \sim 30$  générations (600 ans)

**Comme seul  $1/2$  du génome est transmis à un descendant, la plupart de ces ancêtres ne sont pas des ancêtres génétiques.**

**LA DÉRIVE GÉNÉTIQUE (CONSAGUINITÉ DE LA POPULATION)**

**Coalescence de 2 lignées**

Probabilité [ancêtre commun génétique à une génération précédente]  
 $\Leftrightarrow$   
 Probabilité [coalescence des 2 lignées à g=1]  
 $P = 1/2N$

Probabilité [coalescence des 2 lignées à g=2]  
 $P = (1-1/2N) \times 1/2N$

Probabilité [coalescence des 2 lignées à g=i]  
 $P = (1-1/2N)^{i-1} \times 1/2N$

En moyenne, il faut 2N générations pour un ancêtre génétique commun ( $2N \gg \log_2(N)$  pour un « ancêtre commun »).

## LA PANMIXIE (EQUILIBRE DE HARDY-WEINBERG)

<b>Notations</b>	<p style="text-align: center;">Gène                      Fréquence</p> <p style="color: green;">Allèles</p> <p style="margin-left: 40px;">A                      →                      p</p> <p style="margin-left: 40px;">a                      →                      1-p (= q)</p> <p style="color: green;">Génotype</p> <p style="margin-left: 40px;">AA                    →                    P</p> <p style="margin-left: 40px;">Aa                    →                    H</p> <p style="margin-left: 40px;">aa                    →                    Q</p>																																
<b>Fréquences alléliques et phénotypiques</b>	<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">AA</td> <td style="text-align: center;">Aa</td> <td style="text-align: center;">aa</td> <td rowspan="3" style="padding-left: 10px; vertical-align: middle;"><math>\Sigma n = N</math></td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">nb sujets</td> <td style="text-align: center;"><math>n_{AA}</math></td> <td style="text-align: center;"><math>n_{Aa}</math></td> <td style="text-align: center;"><math>n_{aa}</math></td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">nb allèles A</td> <td style="text-align: center;"><math>2 n_{AA}</math></td> <td style="text-align: center;"><math>n_{Aa}</math></td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">nb allèles a</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;"><math>n_{Aa}</math></td> <td style="text-align: center;"><math>2 n_{aa}</math></td> <td></td> </tr> </table> <p style="margin-left: 40px;">On a                    <math>p = (2 n_{AA} + n_{Aa}) / 2N = n_{AA}/N + n_{Aa}/2N</math></p> <p style="margin-left: 40px;">De même            <math>q = (2 n_{aa} + n_{Aa}) / 2N = n_{aa}/N + n_{Aa}/2N</math></p> <p style="margin-left: 40px;">Or                      <math>P = n_{AA}/N</math> et <math>H = n_{Aa}/N</math> et <math>Q = n_{aa}/N</math></p> <p style="margin-left: 40px;">D'où</p> <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; margin-left: 80px; display: inline-block;"> <math>p = P + 1/2 H</math>  <math>q = Q + 1/2 H</math> </div>		AA	Aa	aa	$\Sigma n = N$	nb sujets	$n_{AA}$	$n_{Aa}$	$n_{aa}$	nb allèles A	$2 n_{AA}$	$n_{Aa}$	-	nb allèles a	-	$n_{Aa}$	$2 n_{aa}$															
	AA	Aa	aa	$\Sigma n = N$																													
nb sujets	$n_{AA}$	$n_{Aa}$	$n_{aa}$																														
nb allèles A	$2 n_{AA}$	$n_{Aa}$	-																														
nb allèles a	-	$n_{Aa}$	$2 n_{aa}$																														
<b>Panmixie des génotypes (génération 1)</b>	<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">femme</td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">AA</td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">Aa</td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">aa</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px; text-align: center;">homme</td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px; text-align: center;">AA</td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">100% AA</td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">50% AA 50% Aa</td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">100% Aa</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px; text-align: center;">Aa</td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">50% AA 50% Aa</td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">25% AA, 25% aa 50% Aa</td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">50% Aa 50% aa</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px; text-align: center;">aa</td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">100% Aa</td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">50% Aa 50% aa</td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">100% aa</td> </tr> </table> <p style="margin-left: 40px;">On a                    <math>P' = P^2 + 2 \times (P H / 2) + H^2 / 4 = (P+H/2)^2 = p^2</math></p> <p style="margin-left: 40px;">De même            <math>Q' = Q^2 + 2 \times (Q H / 2) + H^2 / 4 = (Q+H/2)^2 = q^2</math></p> <p style="margin-left: 40px;">Et                      <math>H' = 1 - P' - Q' = 1 - p^2 - q^2 = 2 p q</math></p> <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; margin-left: 80px; display: inline-block;"> <math>P' = p^2 \quad Q' = q^2 \quad H' = 2pq</math> </div>		femme						AA	Aa	aa	homme					AA		100% AA	50% AA 50% Aa	100% Aa	Aa		50% AA 50% Aa	25% AA, 25% aa 50% Aa	50% Aa 50% aa	aa		100% Aa	50% Aa 50% aa	100% aa		
	femme																																
		AA	Aa	aa																													
homme																																	
AA		100% AA	50% AA 50% Aa	100% Aa																													
Aa		50% AA 50% Aa	25% AA, 25% aa 50% Aa	50% Aa 50% aa																													
aa		100% Aa	50% Aa 50% aa	100% aa																													
<b>Panmixie des gamètes</b>	<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">Allèle A</td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">Allèle a</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">femme</td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">p</td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">q</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px; text-align: center;">homme</td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px; text-align: center;">Allèle A</td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">Génotype AA</td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">Génotype Aa</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px; text-align: center;">p</td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">p<sup>2</sup></td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">pq</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px; text-align: center;">Allèle a</td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">Génotype Aa</td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">Génotype aa</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px; text-align: center;">q</td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">pq</td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">q<sup>2</sup></td> </tr> </table> <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; margin-left: auto; margin-right: auto; display: inline-block;">                 Panmixie des génotypes = panmixie des gamètes             </div>			Allèle A	Allèle a		femme	p	q					homme				Allèle A		Génotype AA	Génotype Aa	p		p <sup>2</sup>	pq	Allèle a		Génotype Aa	Génotype aa	q		pq	q <sup>2</sup>
		Allèle A	Allèle a																														
	femme	p	q																														
homme																																	
Allèle A		Génotype AA	Génotype Aa																														
p		p <sup>2</sup>	pq																														
Allèle a		Génotype Aa	Génotype aa																														
q		pq	q <sup>2</sup>																														
<b>Effet de la panmixie (génération 2 et plus)</b>	<p style="text-align: center;">Après une seconde génération de croisement en panmixie, on a</p> <p style="margin-left: 40px;">On a                    <math>P'' = (P' + H' / 2)^2 = (p^2 + pq)^2 = (p(p+q))^2 = p^2</math></p> <p style="margin-left: 40px;">De même            <math>Q'' = (Q' + H' / 2)^2 = (q^2 + pq)^2 = (q(q+p))^2 = q^2</math></p> <p style="margin-left: 40px;">Et donc              <math>H'' = 1 - P'' - Q'' = 2pq</math></p> <p style="text-align: center;">Donc, quels que soient <math>P_0, Q_0</math> et <math>H_0</math>, on a, à la génération <math>n &gt; 0</math></p> <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; margin-left: auto; margin-right: auto; display: inline-block;"> <math>P_{n+1} = P_n = p^2 \quad Q_{n+1} = Q_n = q^2 \quad H_{n+1} = H_n = 2pq</math> </div>																																

<b>Équilibre de Hardy-Weinberg</b>	<p>La fréquence des génotypes est constante au cours des générations et l'équilibre est atteint en <b><u>une seule génération.</u></b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 200px;"> <p>• Avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <math>P = p^2</math></li> <li>✓ <math>Q = q^2</math></li> <li>✓ <math>H = 2pq</math></li> </ul> </div> <div style="width: 300px;"> <p>• <b>Hypothèses du modèle</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Panmixie (croisement au hasard)</li> <li>– Faible (voire absence de) sélection</li> <li>– Faible (voire absence de) mutation</li> <li>– Faible (voire absence de) migration</li> </ul> </div> </div>
------------------------------------	---

<b>Application de H-W</b>	<p><u>Déterminer si la population considérée satisfait à la loi de H-W (et donc qu'il y a panmixie + faible (ou absence de) sélection, mutation et migration)</u></p> <p style="text-align: center;">Exemple du groupe sanguin MN, cette population est elle à l'équilibre de H-W?</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Groupe sanguin</th> <th>[M] MM</th> <th>[MN] MN</th> <th>[N] NN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Effectif observé Total: 1000</td> <td style="text-align: center;">350</td> <td style="text-align: center;">500</td> <td style="text-align: center;">150</td> </tr> <tr> <td>Fréquence phénotype</td> <td style="text-align: center;">0.35</td> <td style="text-align: center;">0.50</td> <td style="text-align: center;">0.15</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center; font-size: small;">M et N sont co-dominants ⇔ fréquences génotypiques = fréquences phénotypiques</p> <p style="text-align: center; color: green; font-weight: bold;">Méthode : comparer les effectifs observés et les effectifs attendus sous le modèle de HW</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Calcul des fréquences alléliques (<math>p = P + 1/2 H</math> et <math>q = Q + 1/2 H</math>)  <math>p = 0.35 + 0.25 = 0.6</math> et <math>q = 0.4</math></li> <li>2. Calcul des effectifs théoriques des génotypes sous le modèle (<math>P = p^2</math>, <math>Q = q^2</math>, <math>H = 2pq</math>)</li> </ol> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Groupe sanguin</th> <th>[M] MM</th> <th>[MN] MN</th> <th>[N] NN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Effectif observé Total: 1000</td> <td style="text-align: center;">350</td> <td style="text-align: center;">500</td> <td style="text-align: center;">150</td> </tr> <tr> <td>Fréquence phénotype</td> <td style="text-align: center;">0.35</td> <td style="text-align: center;">0.50</td> <td style="text-align: center;">0.15</td> </tr> <tr> <td>Effectifs théoriques</td> <td style="text-align: center;"><math>0.6 \cdot 0.6 \cdot 10^3 =</math> <b>360</b></td> <td style="text-align: center;"><math>2 \cdot 0.4 \cdot 0.6 \cdot 10^3 =</math> <b>480</b></td> <td style="text-align: center;"><math>0.4 \cdot 0.4 \cdot 10^3 =</math> <b>160</b></td> </tr> </tbody> </table> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Test du <math>\chi^2</math> (Pearson, 1900).  <math>\chi^2 = \sum (\text{obs} - \text{théo})^2 / \text{théo} = (360-350)^2/360 + (480-500)^2/480 + (150-160)^2/160 = 1,736</math>  <math>\chi^2 \text{ calc} = 1,736 &lt; \chi^2 \text{ limite}(5\%) = 3,84</math> ; le modèle de HW n'est pas exclus à 5%  <b>Le modèle de HW est a priori « valide » (pour ce locus et cette population)</b></li> </ol>	Groupe sanguin	[M] MM	[MN] MN	[N] NN	Effectif observé Total: 1000	350	500	150	Fréquence phénotype	0.35	0.50	0.15	Groupe sanguin	[M] MM	[MN] MN	[N] NN	Effectif observé Total: 1000	350	500	150	Fréquence phénotype	0.35	0.50	0.15	Effectifs théoriques	$0.6 \cdot 0.6 \cdot 10^3 =$ <b>360</b>	$2 \cdot 0.4 \cdot 0.6 \cdot 10^3 =$ <b>480</b>	$0.4 \cdot 0.4 \cdot 10^3 =$ <b>160</b>
Groupe sanguin	[M] MM	[MN] MN	[N] NN																										
Effectif observé Total: 1000	350	500	150																										
Fréquence phénotype	0.35	0.50	0.15																										
Groupe sanguin	[M] MM	[MN] MN	[N] NN																										
Effectif observé Total: 1000	350	500	150																										
Fréquence phénotype	0.35	0.50	0.15																										
Effectifs théoriques	$0.6 \cdot 0.6 \cdot 10^3 =$ <b>360</b>	$2 \cdot 0.4 \cdot 0.6 \cdot 10^3 =$ <b>480</b>	$0.4 \cdot 0.4 \cdot 10^3 =$ <b>160</b>																										

<b>Pertinence de l'équilibre de HW</b>	<p><b>Les proportions des génotypes prédites par le modèle de HW s'appliquent à de très nombreux caractères mendéliens dans les « populations » humaines.</b></p> <p>→ HW est assimilé à un modèle de référence pour le système de croisement          Oui mais : consanguinité, homogamie, structuration, sélection...</p>
--	---

**SÉLECTION NATURELLE**

<b>Conséquences fonctionnelles des variants</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b><u>Conséquence quantitative</u></b> (ex. modification région régulatrice, duplication, protéine tronquée non stable ou non traduite...)</li> <li>- <b><u>Conséquence qualitative</u></b> (ex. modification de la séq d'A.a)</li> <li>- <b><u>Pas de conséquence</u></b> (SNP non codant ou « synonyme »)</li> <li>- <b><u>Quel impact sélectif ?</u></b> délétère (pathologie), neutre (sans conséquence) ou bénéfique (adaptation)</li> </ul>
---	--

<p><b>La sélection naturelle</b></p>	<p>→ <b>Définition : succès reproductif héritable</b> (= chaque génotype à un même locus est associé à un nombre de descendants différent).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cela peut concerner la production de gamètes, la viabilité du zygote, la fécondité de l'individu adulte ou autre</li> <li>- Différent de l'élimination aléatoire massive des gamètes/ individus (99% des ovules ne sont pas utilisés pour la production d'enfant)</li> </ul> <p>→ <b>Conséquence</b> : modification progressive de la fréquence des allèles et donc des génotypes au fil des générations.</p>
<p><b>Sélection négative</b></p>	<p>→ <b>Coefficient de sélection</b> d'un génotype, noté <math>s</math> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fraction des individus ayant le génotype concerné sans descendant (évalue la perte de « fécondité » par rapport au génotype "sauvage"), avec <math>0 \leq s \leq 1</math></li> <li>- Ex : <math>s = 0,7 \rightarrow 70\%</math> des individus avec le génotype ne se reproduiront pas. <math>s = 1 \rightarrow</math> maladie létale.</li> </ul> <p>→ <b>Valeur reproductrice relative (fitness), notée <math>w</math></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>w = 1 - s</math></li> <li>- <math>w = 0</math> si maladie 100% létale avant âge de la reproduction</li> <li>- <math>w = 1</math> pour le génotype "sauvage"</li> </ul>
<p><b>Allèle délétère récessif</b></p>	<p>Fitness des génotypes AA : 1    Aa : 1    aa : <b>1-s</b></p> <p>Après une génération (panmixie+ sélection)</p> $q_{n+1} = [ H/2 + Q (1-s) ] / [ P + H + Q (1-s) ]$ $= [ q_n(1-q_n) + q_n^2(1-s) ] / [ 1 - sq_n^2 ]$ $\Delta q = q_{n+1} - q_n = [ -s \cdot q_n^2(1-q_n) ] / [ 1 - sq_n^2 ]$ <p>Pour une maladie rare (<math>q \ll 1</math>), on a : <math>\Delta q \sim -s q_n^2</math></p>
<p><b>Allèle délétère dominant</b></p>	<p>Fitness des génotypes AA : 1    Aa : <b>1-s</b>    aa : <b>1-s</b></p> <p>Après une génération</p> $q_{n+1} = ( H/2 + Q ) (1-s) / [ P + ( H + Q ) (1-s) ]$ $= [ q_n (1-s) ] / [ 1 - s q_n ]$ $\Delta q = q_{n+1} - q_n = [ -s \cdot q_n (1-q_n) ] / [ 1 - s q_n ]$ <p>Pour une maladie rare (<math>q \ll 1</math>), on a : <math>\Delta q \sim -s q_n</math></p>

<p><b>Effet de la dominance</b></p>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center; border-right: 1px solid black; padding: 10px;"> <p style="color: green;"><b>Allèle Récessif</b></p> <p>Maladie rare</p> <p><math>\Delta q \sim -s q^2</math></p> <p>Maladie létale</p> <p><math>q_n = q_0 / (1 + n q_0)</math></p> </td> <td style="width: 50%; padding: 10px;"> <p style="color: green;"><b>Allèle Dominant</b></p> <p>Maladie rare</p> <p><math>\Delta q \sim -s q</math></p> <p>Maladie létale</p> <p><math>q_n = 0</math></p> </td> </tr> </table>	<p style="color: green;"><b>Allèle Récessif</b></p> <p>Maladie rare</p> <p><math>\Delta q \sim -s q^2</math></p> <p>Maladie létale</p> <p><math>q_n = q_0 / (1 + n q_0)</math></p>	<p style="color: green;"><b>Allèle Dominant</b></p> <p>Maladie rare</p> <p><math>\Delta q \sim -s q</math></p> <p>Maladie létale</p> <p><math>q_n = 0</math></p>
<p style="color: green;"><b>Allèle Récessif</b></p> <p>Maladie rare</p> <p><math>\Delta q \sim -s q^2</math></p> <p>Maladie létale</p> <p><math>q_n = q_0 / (1 + n q_0)</math></p>	<p style="color: green;"><b>Allèle Dominant</b></p> <p>Maladie rare</p> <p><math>\Delta q \sim -s q</math></p> <p>Maladie létale</p> <p><math>q_n = 0</math></p>		
<b>EQUILIBRE MUTATION-SÉLECTION</b>			
<p><b>Pourquoi les pathologies génétiques ?</b></p>	<p>La sélection tend à faire disparaître les génotypes défavorables et donc tend à faire disparaître les maladies génétiques. Alors pourquoi en observe-t-on ? Elles réapparaissent continuellement par mutation ?</p>		
<p><b>La mutation</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Apparition de nouveaux allèles</b> (néomutations ou mutations de novo) dans la lignée germinale (gamétogenèse ou autre).</li> <li>- <b>Mutation et sélection</b> forment l'essence de la théorie de Darwin (L'origine des espèces, 1859).</li> <li>- Les mutations génèrent <b>des allèles délétères</b>, bien qu'ils soient ensuite purgés par la sélection (équilibre mutation sélection).</li> </ul>		
<p><b>Taux de mutation</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Soit un locus à deux allèles, A et a, dont les fréquences sont p et q.</li> <li>• Le <b>taux de mutation <math>\mu</math></b> d'un locus est assimilé (pour <math>\mu \ll 1</math>) à une probabilité de mutation de l'allèle A vers l'allèle a, à chaque génération (c-a-d la fraction de A qui mute en a)</li> </ul> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;"> <math display="block">\begin{matrix} \mu \\ A \rightarrow a \end{matrix}</math> </div> <p style="font-size: small;">NB ici l'allèle « a » est l'allèle délétère Et la réversion de la mutation (de a vers A) est négligée</p>		
<p><b>Quelques valeurs de <math>\mu</math></b></p>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>Le taux de mutation <math>\mu</math>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Varie selon le locus considéré</li> <li>• Parfois selon le sexe</li> <li>• Parfois avec l'âge du père</li> <li>• <b>Il est souvent entre <math>10^{-4}</math> et <math>10^{-6}</math></b></li> </ul> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>Quelques exemples:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trisomie 21: <math>6 \cdot 10^{-4}</math></li> <li>• Neurofibromatose 1: <math>5 \cdot 10^{-5}</math></li> <li>• Polypose adénomateuse: <math>1 \cdot 10^{-5}</math></li> <li>• Hémophilie A: <math>4 \cdot 10^{-5}</math></li> <li>• Hémophilie B: <math>3 \cdot 10^{-6}</math></li> <li>• Rétinoblastome: <math>5 \cdot 10^{-6}</math></li> <li>• Taux de mutation ponctuelle <math>1.2 \cdot 10^{-8}</math> / base /génération</li> </ul> </td> </tr> </table>	<p>Le taux de mutation <math>\mu</math>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Varie selon le locus considéré</li> <li>• Parfois selon le sexe</li> <li>• Parfois avec l'âge du père</li> <li>• <b>Il est souvent entre <math>10^{-4}</math> et <math>10^{-6}</math></b></li> </ul>	<p>Quelques exemples:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trisomie 21: <math>6 \cdot 10^{-4}</math></li> <li>• Neurofibromatose 1: <math>5 \cdot 10^{-5}</math></li> <li>• Polypose adénomateuse: <math>1 \cdot 10^{-5}</math></li> <li>• Hémophilie A: <math>4 \cdot 10^{-5}</math></li> <li>• Hémophilie B: <math>3 \cdot 10^{-6}</math></li> <li>• Rétinoblastome: <math>5 \cdot 10^{-6}</math></li> <li>• Taux de mutation ponctuelle <math>1.2 \cdot 10^{-8}</math> / base /génération</li> </ul>
<p>Le taux de mutation <math>\mu</math>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Varie selon le locus considéré</li> <li>• Parfois selon le sexe</li> <li>• Parfois avec l'âge du père</li> <li>• <b>Il est souvent entre <math>10^{-4}</math> et <math>10^{-6}</math></b></li> </ul>	<p>Quelques exemples:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trisomie 21: <math>6 \cdot 10^{-4}</math></li> <li>• Neurofibromatose 1: <math>5 \cdot 10^{-5}</math></li> <li>• Polypose adénomateuse: <math>1 \cdot 10^{-5}</math></li> <li>• Hémophilie A: <math>4 \cdot 10^{-5}</math></li> <li>• Hémophilie B: <math>3 \cdot 10^{-6}</math></li> <li>• Rétinoblastome: <math>5 \cdot 10^{-6}</math></li> <li>• Taux de mutation ponctuelle <math>1.2 \cdot 10^{-8}</math> / base /génération</li> </ul>		
<p><b>L'équilibre mutation-sélection</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les fréquences observées des <b>allèles délétères</b> résultent d'un équilibre entre le flux entrant (mutation) et le flux sortant (sélection)</li> <li>- L'équilibre est atteint qu'asymptotiquement.</li> </ul>		

<b>Pour une maladie dominante</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le flux entrant de mutation est : <math>\mu p_n</math></li> <li>Si l'allèle délétère est rare, le flux sortant est : <math>-s q_n</math></li> <li>En une génération, la variation de fréquence est donc :  <math display="block">\Delta q = -s q_n + \mu p_n</math> </li> </ul> <p>comme <math>p \sim 1</math> <span style="border: 1px solid red; padding: 2px;"><math>\Delta q = -s q_n + \mu</math></span></p> <p>A l'équilibre : <math>\Delta q = 0</math>  <math>\mu = s q_{eq} \Leftrightarrow q_{eq} = \mu / s</math></p>
-----------------------------------	---

<b>Estimer le taux de mutation du rétinoblastome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maladie dominante</li> <li>La prévalence de la maladie est de 1/ 100.000</li> <li>Autrefois (avant toute thérapie) la maladie était létale avant reproduction (<math>s = 1</math>)</li> <li>Quel est le taux de néomutation ?</li> </ul> <p style="text-align: center; color: blue;">Sous le modèle de H-W, on a :</p> <p style="text-align: center; color: blue;"><math>H = 2pq = 1/100.000 \rightarrow q = 5.10^{-6}</math></p> <p style="text-align: center; color: blue;">et</p> <p style="text-align: center; color: blue;"><math>\mu = qs</math> avec <math>s = 1</math> d'où <math>\mu = 5.10^{-6}</math></p>
--	---

<b>Effet dysgénique de la médecine ?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aujourd'hui, le traitement permet souvent de guérir ces enfants : <math>s = 0,1</math></li> <li>Il va s'ensuivre une augmentation de fréquence des allèles délétères dans la population au cours des générations</li> <li>Quel sera la fréquence de l'allèle délétère quand l'équilibre sera atteint ?</li> </ul> <p style="text-align: center;">A l'équilibre : <math>q = \mu / s</math>      d'où <math>q = 5.10^{-6} / 0,1</math>      d'où <math>q = 5.10^{-5}</math>  Et fréquence de la maladie (<math>2pq</math>) = <math>10^{-4}</math></p> <p>Donc la fréquence de l'allèle et de la maladie vont être multiplié par 10, mais  – cela reste faible  – l'équilibre ne sera approché qu'en environ 55 000 générations (&gt; 1 million d'années).  Pas de fantasme à avoir sur l'effet dysgénique de la médecine !</p>
--	---

**SUR-DOMINANCE**

<b>Degré de dominance</b>	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="color: green;">Génotype</th> <th style="color: blue;">AA</th> <th style="color: blue;">Aa</th> <th style="color: blue;">aa</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="color: green;">Fitness</td> <td><math>W_{AA}</math></td> <td><math>W_{AA}</math></td> <td><math>W_{aa}</math></td> <td>A dominant</td> </tr> <tr> <td></td> <td><math>W_{AA}</math></td> <td><math>W_{aa}</math></td> <td><math>W_{aa}</math></td> <td>A récessif</td> </tr> <tr> <td></td> <td><math>W_{AA}</math></td> <td><math>W_{AA} &lt; W_{Aa} &lt; W_{aa}</math></td> <td><math>W_{aa}</math></td> <td>A/a codominant</td> </tr> <tr> <td></td> <td><math>W_{AA}</math></td> <td><math>W_{AA} &gt; W_{Aa} &lt; W_{aa}</math></td> <td><math>W_{aa}</math></td> <td>Sous-dominance</td> </tr> <tr> <td></td> <td><math>W_{AA}</math></td> <td><math>W_{AA} &lt; W_{Aa} &gt; W_{aa}</math></td> <td><math>W_{aa}</math></td> <td><b>Sur-dominance</b></td> </tr> </tbody> </table>	Génotype	AA	Aa	aa		Fitness	$W_{AA}$	$W_{AA}$	$W_{aa}$	A dominant		$W_{AA}$	$W_{aa}$	$W_{aa}$	A récessif		$W_{AA}$	$W_{AA} < W_{Aa} < W_{aa}$	$W_{aa}$	A/a codominant		$W_{AA}$	$W_{AA} > W_{Aa} < W_{aa}$	$W_{aa}$	Sous-dominance		$W_{AA}$	$W_{AA} < W_{Aa} > W_{aa}$	$W_{aa}$	<b>Sur-dominance</b>
Génotype	AA	Aa	aa																												
Fitness	$W_{AA}$	$W_{AA}$	$W_{aa}$	A dominant																											
	$W_{AA}$	$W_{aa}$	$W_{aa}$	A récessif																											
	$W_{AA}$	$W_{AA} < W_{Aa} < W_{aa}$	$W_{aa}$	A/a codominant																											
	$W_{AA}$	$W_{AA} > W_{Aa} < W_{aa}$	$W_{aa}$	Sous-dominance																											
	$W_{AA}$	$W_{AA} < W_{Aa} > W_{aa}$	$W_{aa}$	<b>Sur-dominance</b>																											

<b>L'avantage sélectif des hétérozygotes</b>	Pour les maladies génétiques récessives, on peut penser à « l'avantage sélectif des hétérozygotes » = surdominance
--	--

<p><b>Exemple de la drépanocytose</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La <b>drépanocytose</b> (anémie falciforme), maladie autosomique récessive, existe avec une fréquence élevée en Afrique noire.</li> <li>- Les homozygotes développent une forme grave, avec mortalité infantile majeure. Les hétérozygotes ont une forme mineure.</li> <li>- Malgré le désavantage considérable des homozygotes, la maladie se maintient au fil des générations, avec jusqu'à 20% d'hétérozygotes dans ces régions.</li> <li>- <b>Explication avancée</b> : le paludisme sévit dans ces mêmes régions et les hétérozygotes pour la drépanocytose présentent une protection vis à vis du paludisme, d'où une fécondité plus grande et une plus grande transmission du génotype à la descendance.</li> </ul>																												
<p><b>La sélection dite « balancée »</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pourrait expliquer en partie le maintien de certaines maladies récessives (ex : drépanocytose, mucoviscidose)</li> <li>- Se manifeste dans un environnement particulier (interaction génotype-environnement) : un allèle avantageux dans un contexte particulier, peut être neutre ou défavorable dans un autre.</li> <li>- La fréquence d'une maladie maintenue par un tel mécanisme s'équilibre à un niveau donné (équilibre stable).</li> <li>- Explication possible pour le maintien de la diversité au sein des espèces vivantes (grand débat des années 1960-1980).</li> </ul>																												
<p><b>Sélection et maladies héréditaires</b></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Maladie</th> <th>Modèle de sélection</th> <th>Génotype</th> <th>Coefficient d'adaptation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Autosomique dominant</td> <td rowspan="3">Contre hétérozygotes et homozygotes</td> <td>AA sains</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Aa malades</td> <td><math>1 - s_1</math></td> </tr> <tr> <td>aa malades</td> <td><math>1 - s_2</math> avec <math>s_2 &gt; s_1</math></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Autosomique récesssive</td> <td rowspan="3">Contre homozygotes</td> <td>AA sains</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Aa sains</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>aa malades</td> <td><math>1 - s</math></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Autosomique récesssive</td> <td rowspan="3">Avantage sélectif des hétérozygotes</td> <td>AA sains</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Aa adaptés</td> <td><math>1 + s_1</math></td> </tr> <tr> <td>aa malades</td> <td><math>1 - s_2</math></td> </tr> </tbody> </table>	Maladie	Modèle de sélection	Génotype	Coefficient d'adaptation	Autosomique dominant	Contre hétérozygotes et homozygotes	AA sains	1	Aa malades	$1 - s_1$	aa malades	$1 - s_2$ avec $s_2 > s_1$	Autosomique récesssive	Contre homozygotes	AA sains	1	Aa sains	1	aa malades	$1 - s$	Autosomique récesssive	Avantage sélectif des hétérozygotes	AA sains	1	Aa adaptés	$1 + s_1$	aa malades	$1 - s_2$
Maladie	Modèle de sélection	Génotype	Coefficient d'adaptation																										
Autosomique dominant	Contre hétérozygotes et homozygotes	AA sains	1																										
		Aa malades	$1 - s_1$																										
		aa malades	$1 - s_2$ avec $s_2 > s_1$																										
Autosomique récesssive	Contre homozygotes	AA sains	1																										
		Aa sains	1																										
		aa malades	$1 - s$																										
Autosomique récesssive	Avantage sélectif des hétérozygotes	AA sains	1																										
		Aa adaptés	$1 + s_1$																										
		aa malades	$1 - s_2$																										
<p><b>Conclusion</b></p>	<p>→ La fréquence <b>des allèles et génotypes</b> sont le fruit de différents facteurs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- certains augmentent la diversité : mutation, avantage des hétérozygotes...</li> <li>- D'autres baissent la diversité : sélection, consanguinité, dérive...</li> </ul> <p>→ Ces facteurs rendent compte de <b>l'évolution</b> des génomes portés par les espèces sur des petites échelles de temps</p> <p>→ Les génomes d'aujourd'hui sont le fruit de <b>leur histoire</b>.</p>																												