

GÉNÉTIQUE DES POPULATIONS

GÉNÉRALITÉS	
Population	Un groupe de reproduction dans lequel la majorité des individus choisit son conjoint à l'intérieur du groupe. Parfois, le terme « population » désigne une espèce.
Phénotype	- Sensu stricto (manifestation apparente du génotype) : trait morphologique, syndrome clinique, variation quantitative ou qualitative du produit final d'expression d'un gène (protéine)... - Sensu lato (combinaison du génotype) : combinaison du génotype (allèles, dominance, et épistasie) et de l'environnement (âge, conditions externes).
Importance de l'environnement : la phénylcétonurie	→ Maladie autosomique récessive → Déficiencia d'une enzyme, la phénylalanine (Pn) hydroxylase : - Bloque la transformation de la Pn en tyrosine - Aboutit à l'excès d'acide phényl pyruvique - Très toxique pour le développement des neurones >> les enfants développent une arriération mentale profonde → En cas de dépistage précoce néo-natal (test de Guthrie) : - Prescription de régime carencé en Phe - Préviend l'accumulation de produits toxiques - Permet maturation neurologique normale >> après quelques années, l'enfant reprend une alimentation normale
Polymorphisme génétique	Un locus (par ex un gène) est polymorphe s'il porte au moins 2 allèles (variants) dans la population - Les composantes moléculaires sont variables - Les conséquences sur le phénotype sont variables - Autrefois, les allèles de fréquence <1% étaient ignorés mais comme ce sont les plus abondants, ce n'est plus vrai ! On ignore parfois les singletons (erreur de séquençage)
Types de variants génétiques	- Remaniements : délétion, insertion, duplication... - Insertions/ délétions : mini et microsatellites (VNTR, souvent bcp d'allèles), petits « indels ». - Variation ponctuelle d'un nucléotide (SNP (même endroit chez tout le monde), souvent 2 allèles) : ➢ Épissage, codon stop prématuré ➢ Codant (synonyme ou non) ou non codant - Le projet 1.000 génomes. phase 3 (Nature 2015) : ➢ 2504 individus de 26 populations ➢ 84,7 10⁶ SNPs, 3,6 10⁶ petits indels, 60 10³ remaniements

CONSANGUINITÉ							
Unions non panmictiques (Les conjoints se choisissent au hasard)	- Homogamie : choix du conjoint sur la ressemblance phénotypique (et hétérogamie si choix fondé sur la dissemblance phénotypique). - Consanguinité : conjoint ayant un lien de parenté.						
Consanguinité	- Un individu est dit consanguin lorsque ses parents ont un lien de parenté, càd un ancêtre commun <u>récent</u> (2 ou 3 générations). - Plus grande probabilité d'avoir 2 allèles identiques et issus d'un même ancêtre : on parlera ici d'autozygotie au locus considéré. - Ceci est différent d'un ind homozygote, qui a 2 allèles identiques mais pas nécessairement issus d'un même ancêtre <u>récent</u>. On parle volontiers d'une union consanguine mais ici la consanguinité caractérise bien un individu.						
Coefficient de consanguinité	>> Coefficient de parenté p de 2 individus Probabilité de former un locus autozygote par union des gamètes >> Coefficient de consanguinité F_I d'un individu Probabilité d'autozygotie à 1 locus pris au hasard → fraction du génome autozygote. p des parents = F_I de leur enfant Pour les individus consanguins, on observe de grandes régions homozygotes (autozygotes).						
Calcul de F_I	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Calcul pour 1 ancêtre commun</th><th>Calcul pour plusieurs ancêtres communs</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td><td> </td></tr> <tr> <td> $F_I = (1/2)^{m+n+1}$ 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. </td><td> $F_I = \sum (1/2)^{m+n+1}$ F_I est la somme des coefficients de consanguinité correspondant à chaque ancêtre commun. </td></tr> </tbody> </table>	Calcul pour 1 ancêtre commun	Calcul pour plusieurs ancêtres communs			$F_I = (1/2)^{m+n+1}$ 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.	$F_I = \sum (1/2)^{m+n+1}$ F_I est la somme des coefficients de consanguinité correspondant à chaque ancêtre commun.
Calcul pour 1 ancêtre commun	Calcul pour plusieurs ancêtres communs						
$F_I = (1/2)^{m+n+1}$ 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.	$F_I = \sum (1/2)^{m+n+1}$ F_I est la somme des coefficients de consanguinité correspondant à chaque ancêtre commun.						

A connaître (gain de temps +++)	- <u>Demi-frère et demi-sœur</u> : $F_I = 1/8$ - <u>Oncle et nièce</u> : $F_I = 1/8$ - <u>Cousins germains</u> : $1/16$ - <u>Doubles cousins germains</u> : $F_I = 1/8$																		
Homozygotie, hétérozygotie, et pangamie	➤ <u>HOMOZYGOTIE</u> : - Soit un locus multi-allélique ayant des fréquences respectives ($p_1, p_2, p_n \dots$) dans la population - <u>L'homozygotie</u> est la probabilité que 2 allèles tirés au hasard soient identiques : $F_{\text{gène}} = \sum p_i^2$ - Dépend nombre et de <u>la fréquence</u> de chacun des allèles - Ce n'est PAS la fréquence observée des homozygotes dans la population mais celle attendue en cas de <u>PANGAMIE</u> (= 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> ➤ <u>HÉTÉROZYGOTIE</u> : - Mesure de <u>la diversité</u> au locus dans la population $H_{\text{gène}} = 1 - F_{\text{gène}}$ <table><tr><th>exemple</th><th>Fréquence allélique</th><th>Carré de la fréquence allélique</th></tr><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></table> Pour un locus bi-allélique, l'hétérozygotie maximale est 0,5 quand $p_1 = p_2 = 0,5$. Ce n'est PAS la fréquence des hétérozygotes, sauf en cas de panmixie stricte. (Fréquence attendue)	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																	
Consanguinité et maladies récessives	- Soit p la fréquence d'un allèle délétère - Soit F_I le coeff de consanguinité de l'individu ➤ <u>Probabilité d'être malade</u> - Si l'enfant est consanguin : $F_I p$ - Si l'enfant n'est pas consanguin : $(1-F_I) + p^2$ - <u>D'où</u> : $F_I p + (1-F_I) p^2$ soit $F_I p (1-p) + p^2$																		

Exemples de maladies récessives autosomiques	<table><tr><th>maladie</th><th>malades p^2</th><th>allèle p</th><th>Si parents cousins germains</th></tr><tr><td>Mucoviscidose</td><td>1/2500</td><td>1/50</td><td>4/2500</td></tr><tr><td>Amyotrophie spinale infantile</td><td>1/10000</td><td>1/100</td><td>7/10000</td></tr><tr><td>Ataxie de Friedreich</td><td>1/50000</td><td>1/223</td><td>15/50000</td></tr><tr><td>Ataxie télangiectasie</td><td>1/100000</td><td>1/316</td><td>20/100000</td></tr></table>	maladie	malades p^2	allèle p	Si parents cousins germains	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	Plus la maladie récessive est rare, plus la consanguinité accroît le risque d'être malade.
maladie	malades p^2	allèle p	Si parents cousins germains																			
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	A (F_A) B C B2, B3... C2, C3... P M I (F_I) • 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 $\frac{1}{2}$ 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] ⇔ 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] $P = (1-1/2N)^i \times 1/2N$	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)

Notations

Gène	Fréquence
Allèles	
A	→ p
a	→ 1-p (= q)
Génotype	
AA	→ P
Aa	→ H
aa	→ Q

Fréquences alléliques et phénotypiques

	AA	Aa	aa	
nb sujets	n_{AA}	n_{Aa}	n_{aa}	$\Sigma n = N$
nb allèles A	$2 n_{AA}$	n_{Aa}	-	
nb allèles a	-	n_{Aa}	$2 n_{aa}$	

On a $p = (2 n_{AA} + n_{Aa}) / 2N = n_{AA}/N + n_{Aa}/2N$
 De même $q = (2 n_{aa} + n_{Aa}) / 2N = n_{aa}/N + n_{Aa}/2N$
 Or $P = n_{AA}/N$ et $H = n_{Aa}/N$ et $Q = n_{aa}/N$
 D'où

$$p = P + 1/2 H$$

$$q = Q + 1/2 H$$

Panmixie des génotypes (génération 1)

	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

On a $P' = P^2 + 2 \times (P H / 2) + H^2 / 4 = (P+H/2)^2 = p^2$
 De même $Q' = Q^2 + 2 \times (Q H / 2) + H^2 / 4 = (Q+H/2)^2 = q^2$
 Et $H' = 1 - P' - Q' = 1 - p^2 - q^2 = 2 p q$

$$P' = p^2 \quad Q' = q^2 \quad H' = 2pq$$

Panmixie des gamètes

gamètes		Allèle A	Allèle a
femme		p	q
homme			
Allèle A	p	Génotype AA p^2	Génotype Aa pq
Allèle a	q	Génotype Aa pq	Génotype aa q^2

Panmixie des génotypes = panmixie des gamètes

Effet de la panmixie (génération 2 et plus)

Après une seconde génération de croisement en panmixie, on a

On a $P'' = (P' + H' / 2)^2 = (p^2 + pq)^2 = (p(p+q))^2 = p^2$
 De même $Q'' = (Q' + H' / 2)^2 = (q^2 + pq)^2 = (q(q+p))^2 = q^2$
 Et donc $H'' = 1 - P'' - Q'' = 2pq$

Donc, quels que soient P_0 , Q_0 et H_0 , on a, à la génération $n > 0$

$$P_{n+1} = P_n = p^2 \quad Q_{n+1} = Q_n = q^2 \quad H_{n+1} = H_n = 2pq$$

Équilibre de Hardy-Weinberg	La fréquence des génotypes est constante au cours des générations et l'équilibre est atteint en <u>une seule génération.</u> - Avec : ✓ $P = p^2$ ✓ $Q = q^2$ ✓ $H = 2pq$ - Hypothèses du modèle – Panmixie (croisement au hasard) – Faible (voire absence de) sélection – Faible (voire absence de) mutation – Faible (voire absence de) migration																												
Application de H-W	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)) Exemple du groupe sanguin MN, cette population est elle à l' équilibre de H-W? <table><tr><td>Groupe sanguin</td><td>[M] MM</td><td>[MN] MN</td><td>[N] NN</td></tr><tr><td>Effectif observé Total: 1000</td><td>350</td><td>500</td><td>150</td></tr><tr><td>Fréquence phénotype</td><td>0.35</td><td>0.50</td><td>0.15</td></tr></table> M et N sont co-dominants ⇔ fréquences génotypiques = fréquences phénotypiques Méthode : comparer les effectifs observés et les effectifs attendus sous le modèle de HW - Calcul des fréquences alléliques ($p = P + 1/2 H$ et $q = Q + 1/2 H$) $p = 0.35+0.25 = 0.6$ et $q = 0.4$ - Calcul des effectifs théoriques des génotypes sous le modèle ($P = p^2$, $Q = q^2$, $H = 2pq$) <table><tr><td>Groupe sanguin</td><td>[M] MM</td><td>[MN] MN</td><td>[N] NN</td></tr><tr><td>Effectif observé Total: 1000</td><td>350</td><td>500</td><td>150</td></tr><tr><td>Fréquence phénotype</td><td>0.35</td><td>0.50</td><td>0.15</td></tr><tr><td>Effectifs théoriques</td><td>$0.6*0.6*10^3=$ 360</td><td>$2*0.4*0.6*10^3=$ 480</td><td>$0.4*0.4*10^3=$ 160</td></tr></table> - Test du χ^2 (Pearson, 1900). $\chi^2 = \sum (\text{obs} - \text{théo})^2 / \text{théo} = (360-350)^2/360 + (480-500)^2/480 + (150-160)^2/160 = 1,736$ $\chi^2 \text{ calc} = 1,736 < \chi^2 \text{ limite}(5\%) = 3,84$; le modèle de HW n' est pas exclus à 5% Le modèle de HW est a priori « valide » (pour ce locus et cette population)	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	$0.6*0.6*10^3=$ 360	$2*0.4*0.6*10^3=$ 480	$0.4*0.4*10^3=$ 160
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	$0.6*0.6*10^3=$ 360	$2*0.4*0.6*10^3=$ 480	$0.4*0.4*10^3=$ 160																										
Pertinence de l'équilibre de HW	Les proportions des génotypes prédites par le modèle de HW s'appliquent à de très nombreux caractères mendéliens dans les « populations » humaines. → HW est assimilé à un modèle de référence pour le système de croisement Oui mais : consanguinité, homogamie, structuration, sélection...																												
SÉLECTION NATURELLE																													
Conséquences fonctionnelles des variants	<u>Conséquence quantitative</u> (ex. modification région régulatrice, duplication, protéine tronquée non stable ou non traduite...) <u>Conséquence qualitative</u> (ex. modification de la séq d'A.a) <u>Pas de conséquence</u> (SNP non codant ou « synonyme ») <u>Quel impact sélectif ?</u> délétère (pathologie), neutre (sans conséquence) ou bénéfique (adaptation)																												

La sélection naturelle	→ Définition : succès reproductif héritable (= chaque génotype à un même locus est associé à un nombre de descendants différent). - Cela peut concerner la production de gamètes, la viabilité du zygote, la fécondité de l'individu adulte ou autre - Différent de l'élimination aléatoire massive des gamètes/ individus (99% des ovules ne sont pas utilisés pour la production d'enfant) → Conséquence : modification progressive de la fréquence des allèles et donc des génotypes au fil des générations.
Sélection négative	→ Coefficient de sélection d'un génotype, noté s : – Fraction des individus ayant le génotype concerné sans descendant (évalue la perte de « fécondité » par rapport au génotype "sauvage"), avec $0 \leq s \leq 1$ – Ex : $s = 0,7 \rightarrow 70\%$ des individus avec le génotype ne se reproduiront pas. $s = 1 \rightarrow$ maladie létale. → Valeur reproductrice relative (fitness), notée w – $w = 1 - s$ – $w = 0$ si maladie 100% létale avant âge de la reproduction – $w = 1$ pour le génotype "sauvage"
Allèle délétère récessif	Fitness des génotypes AA : 1 Aa : 1 aa : 1-s Après une génération (panmixie+ sélection) $q_{n+1} = [H/2 + Q (1-s)] / [P + H + Q (1-s)]$ $= [q_n(1-q_n) + q_n^2 (1-s)] / [1 - s q_n^2]$ $\Delta q = q_{n+1} - q_n = [- s \cdot q_n^2 (1-q_n)] / [1 - s q_n^2]$ Pour une maladie rare ($q \ll 1$), on a : $\Delta q \sim - s q_n^2$
Allèle délétère dominant	Fitness des génotypes AA : 1 Aa : 1-s aa : 1-s Après une génération $q_{n+1} = (H/2 + Q) (1-s) / [P + (H + Q) (1-s)]$ $= [q_n (1-s)] / [1 - s q_n]$ $\Delta q = q_{n+1} - q_n = [- s \cdot q_n (1-q_n)] / [1 - s q_n]$ Pour une maladie rare ($q \ll 1$), on a : $\Delta q \sim - s q_n$

Effet de la dominance	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Allèle Récessif</th><th>Allèle Dominant</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Maladie rare</td><td>Maladie rare</td></tr> <tr> <td>$\Delta q \sim -s q^2$</td><td>$\Delta q \sim -s q$</td></tr> <tr> <td>Maladie létale</td><td>Maladie létale</td></tr> <tr> <td>$q_n = q_0 / (1 + n q_0)$</td><td>$q_n = 0$</td></tr> </tbody> </table>	Allèle Récessif	Allèle Dominant	Maladie rare	Maladie rare	$\Delta q \sim -s q^2$	$\Delta q \sim -s q$	Maladie létale	Maladie létale	$q_n = q_0 / (1 + n q_0)$	$q_n = 0$
Allèle Récessif	Allèle Dominant										
Maladie rare	Maladie rare										
$\Delta q \sim -s q^2$	$\Delta q \sim -s q$										
Maladie létale	Maladie létale										
$q_n = q_0 / (1 + n q_0)$	$q_n = 0$										
EQUILIBRE MUTATION-SÉLECTION											
Pourquoi les pathologies génétiques ?	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 ?										
La mutation	- Apparition de nouveaux allèles (néomutations ou mutations de novo) dans la lignée germinale (gamétogenèse ou autre). - Mutation et sélection forment l'essence de la théorie de Darwin (L'origine des espèces, 1859). - Les mutations génèrent des allèles délétères, bien qu'ils soient ensuite purgés par la sélection (équilibre mutation sélection).										
Taux de mutation	• Soit un locus à deux allèles, A et a, dont les fréquences sont p et q. • Le taux de mutation μ d'un locus est assimilé (pour $\mu \ll 1$) 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) $\begin{matrix} \mu \\ A \rightarrow a \end{matrix}$ NB ici l'allèle « a » est l'allèle délétère Et la réversion de la mutation (de a vers A) est négligée										
Quelques valeurs de μ	<table border="0"> <tr> <td> Le taux de mutation μ: • Varie selon le locus considéré • Parfois selon le sexe • Parfois avec l'âge du père • Il est souvent entre 10^{-4} et 10^{-6} </td><td> Quelques exemples: • Trisomie 21: $6 \cdot 10^{-4}$ • Neurofibromatose 1: $5 \cdot 10^{-5}$ • Polypose adénomateuse: $1 \cdot 10^{-5}$ • Hémophilie A: $4 \cdot 10^{-5}$ • Hémophilie B: $3 \cdot 10^{-6}$ • Rétinoblastome: $5 \cdot 10^{-6}$ • Taux de mutation ponctuelle $1.2 \cdot 10^{-8}$ / base / génération </td></tr> </table>	Le taux de mutation μ: • Varie selon le locus considéré • Parfois selon le sexe • Parfois avec l'âge du père • Il est souvent entre 10^{-4} et 10^{-6}	Quelques exemples: • Trisomie 21: $6 \cdot 10^{-4}$ • Neurofibromatose 1: $5 \cdot 10^{-5}$ • Polypose adénomateuse: $1 \cdot 10^{-5}$ • Hémophilie A: $4 \cdot 10^{-5}$ • Hémophilie B: $3 \cdot 10^{-6}$ • Rétinoblastome: $5 \cdot 10^{-6}$ • Taux de mutation ponctuelle $1.2 \cdot 10^{-8}$ / base / génération								
Le taux de mutation μ: • Varie selon le locus considéré • Parfois selon le sexe • Parfois avec l'âge du père • Il est souvent entre 10^{-4} et 10^{-6}	Quelques exemples: • Trisomie 21: $6 \cdot 10^{-4}$ • Neurofibromatose 1: $5 \cdot 10^{-5}$ • Polypose adénomateuse: $1 \cdot 10^{-5}$ • Hémophilie A: $4 \cdot 10^{-5}$ • Hémophilie B: $3 \cdot 10^{-6}$ • Rétinoblastome: $5 \cdot 10^{-6}$ • Taux de mutation ponctuelle $1.2 \cdot 10^{-8}$ / base / génération										
L'équilibre mutation-sélection	- Les fréquences observées des allèles délétères résultent d'un équilibre entre le flux entrant (mutation) et le flux sortant (sélection) - L'équilibre est atteint qu'asymptotiquement.										

Pour une maladie dominante	- Le flux entrant de mutation est : μp_n - Si l' allèle délétère est rare, le flux sortant est : $- s q_n$ - En une génération, la variation de fréquence est donc : $\Delta q = - s q_n + \mu p_n$ comme $p \sim 1$ $\Delta q = - s q_n + \mu$ A l' <u>équilibre</u> : $\Delta q = 0$ $\mu = s q_{eq} \Leftrightarrow q_{eq} = \mu / s$																														
Estimer le taux de mutation du rétinoblastome	- Maladie dominante - La prévalence de la maladie est de 1/ 100.000 - Autrefois (avant toute thérapie) la maladie était létale avant reproduction ($s = 1$) - Quel est le taux de néomutation ? Sous le modèle de H-W, on a : $H = 2pq = 1/100.000 \rightarrow q = 5.10^{-6}$ et $\mu = qs$ avec $s = 1$ d' où $\mu = 5.10^{-6}$																														
Effet dysgénique de la médecine ?	- Aujourd'hui, le traitement permet souvent de guérir ces enfants : $s = 0,1$ - Il va s'ensuivre une augmentation de fréquence des allèles délétères dans la population au cours des générations - Quel sera la fréquence de l'allèle délétère quand l'équilibre sera atteint ? A l' équilibre : $q = \mu / s$ d' où $q = 5.10^{-6} / 0,1$ d' ou $q = 5.10^{-5}$ Et fréquence de la maladie ($2pq$) = 10^{-4} 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 (> 1 million d'années). Pas de fantasme à avoir sur l'effet dysgénique de la médecine !																														
SUR-DOMINANCE																															
Degré de dominance	<table><tr><td>Génotype</td><td>AA</td><td>Aa</td><td>aa</td><td></td></tr><tr><td>Fitness</td><td>w_{AA}</td><td>w_{AA}</td><td>w_{aa}</td><td>A dominant</td></tr><tr><td></td><td>w_{AA}</td><td>w_{aa}</td><td>w_{aa}</td><td>A récessif</td></tr><tr><td></td><td>w_{AA}</td><td>$w_{AA} < w_{Aa} < w_{aa}$</td><td>w_{aa}</td><td>A/a codominant</td></tr><tr><td></td><td>w_{AA}</td><td>$w_{AA} > w_{Aa} < w_{aa}$</td><td>w_{aa}</td><td>Sous-dominance</td></tr><tr><td></td><td>w_{AA}</td><td>$w_{AA} < w_{Aa} > w_{aa}$</td><td>w_{aa}</td><td>Sur-dominance</td></tr></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}	Sur-dominance
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}	Sur-dominance																											
L'avantage sélectif des hétérozygotes	Pour les maladies génétiques récessives, on peut penser à « l'avantage sélectif des hétérozygotes » = surdominance																														

Exemple de la drépanocytose	- La drépanocytose (anémie falciforme), maladie autosomique récessive, existe avec une fréquence élevée en Afrique noire. - Les homozygotes développent une forme grave, avec mortalité infantile majeure. Les hétérozygotes ont une forme mineure. - Malgré le désavantage considérable des homozygotes, la maladie se maintient au fil des générations, avec jusqu'à 20% d'hétérozygotes dans ces régions. - Explication avancée : 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.																
La sélection dite « balancée »	- Pourrait expliquer en partie le maintien de certaines maladies récessives (ex : drépanocytose, mucoviscidose) - Se manifeste dans un environnement particulier (interaction génotype-environnement) : un allèle avantageux dans un contexte particulier, peut être neutre ou défavorable dans un autre. - La fréquence d'une maladie maintenue par un tel mécanisme s'équilibre à un niveau donné (équilibre stable). - Explication possible pour le maintien de la diversité au sein des espèces vivantes (grand débat des années 1960-1980).																
Sélection et maladies héréditaires	<table><tr><th>Maladie</th><th>Modèle de sélection</th><th>Génotype</th><th>Coefficient d'adaptation</th></tr><tr><td>Autosomique dominant</td><td>Contre hétérozygotes et homozygotes</td><td>AA sains Aa malades aa malades</td><td>1 1 - s₁ 1 - s₂ avec s₂ > s₁</td></tr><tr><td>Autosomique récessive</td><td>Contre homozygotes</td><td>AA sains Aa sains aa malades</td><td>1 1 1 - s</td></tr><tr><td>Autosomique récessive</td><td>Avantage sélectif des hétérozygotes</td><td>AA sains Aa adaptés aa malades</td><td>1 1 + s₁ 1 - s₂</td></tr></table>	Maladie	Modèle de sélection	Génotype	Coefficient d'adaptation	Autosomique dominant	Contre hétérozygotes et homozygotes	AA sains Aa malades aa malades	1 1 - s ₁ 1 - s ₂ avec s ₂ > s ₁	Autosomique récessive	Contre homozygotes	AA sains Aa sains aa malades	1 1 1 - s	Autosomique récessive	Avantage sélectif des hétérozygotes	AA sains Aa adaptés aa malades	1 1 + s ₁ 1 - s ₂
Maladie	Modèle de sélection	Génotype	Coefficient d'adaptation														
Autosomique dominant	Contre hétérozygotes et homozygotes	AA sains Aa malades aa malades	1 1 - s ₁ 1 - s ₂ avec s ₂ > s ₁														
Autosomique récessive	Contre homozygotes	AA sains Aa sains aa malades	1 1 1 - s														
Autosomique récessive	Avantage sélectif des hétérozygotes	AA sains Aa adaptés aa malades	1 1 + s ₁ 1 - s ₂														
Conclusion	→ La fréquence des allèles et génotypes sont le fruit de différents facteurs - certains augmentent la diversité : mutation, avantage des hétérozygotes... - D'autres baissent la diversité : sélection, consanguinité, dérive... → Ces facteurs rendent compte de l'évolution des génomes portés par les espèces sur des petites échelles de temps → Les génomes d'aujourd'hui sont le fruit de leur histoire.																