

Table des matières

| | |
|---|----|
| AVANT-PROPOS | XI |
| INTRODUCTION | I |
| CHAPITRE 1 • DÉFINITION ET MESURE DE LA DIVERSITÉ GÉNÉTIQUE CONSTITUTION GÉNÉTIQUE DES POPULATIONS | 5 |
| 1.1 Introduction | 5 |
| 1.2 Les différents types de polymorphismes utiles en génétique des populations | 6 |
| 1.2.1 Le polymorphisme génique | 6 |
| 1.2.2 Les marqueurs polymorphes de l'ADN : Indels, SNP, RFLP, STR | 8 |
| 1.2.3 Le polymorphisme chromosomique | 9 |
| 1.2.4 Les différents types et niveaux de perception du polymorphisme génétique | 12 |
| 1.2.5 Du génotype au phénotype : une relation souvent complexe | 15 |
| 1.3 Mesure de la diversité génétique et composition génétique d'une population | 18 |
| 1.3.1 La population | 18 |
| 1.3.2 Variables d'état de la diversité et composition génétique d'une population | 18 |
| 1.3.3 Codominance et dominance : les limites de la mesure de la diversité génétique | 19 |
| a) Phénotypes codominants : groupe sanguin MN | 19 |
| b) Phénotypes dominants et récessifs : groupe sanguin ABO | 21 |
| 1.3.4 Degré de polymorphisme et degré d'hétérozygotie | 22 |
| 1.4 La diversité génétique chez l'homme | 24 |
| 1.4.1 La question des races chez l'homme | 24 |
| 1.4.2 De la génétique des populations à l'origine de l'homme | 27 |
| 1.4.3 Annexes | 30 |
| a) L'étude de l'ADN mitochondrial et la théorie de l'Ève africaine | 30 |
| b) La reconstruction phylogénétique de l'homme moderne et sa traduction géographique | 31 |
| c) L'apport de la paléontologie sur les rapports entre néandertaliens et cro-magnons | 32 |

| | |
|--|----|
| CHAPITRE 2 • LE MODÈLE GÉNÉRAL DE HARDY-WEINBERG | 37 |
| 2.1 Le modèle de Hardy-Weinberg et la naissance de la génétique des populations | 37 |
| 2.2 Le transfert des gènes d'une génération à l'autre suit les étapes du cycle vital | 38 |
| 2.3 Le modèle de Hardy-Weinberg | 39 |
| 2.3.1 Établissement du modèle de Hardy-Weinberg par le cycle vital | 39 |
| a) Formation des couples : condition de panmixie | 39 |
| b) Probabilité et fréquences des événements : condition d'effectif infini de la population | 40 |
| c) Gaméto-genèse : condition d'absence de mutations | 40 |
| d) Fécondation : condition d'absence de sélection gamétique | 41 |
| e) Développement et croissance des descendants : condition d'absence de sélection zygotique | 41 |
| f) Fréquences des génotypes chez les adultes reproducteurs de la génération suivante : condition d'absence de sélection et de migration | 41 |
| 2.3.2 Établissement du modèle de Hardy-Weinberg par le schéma de l'urne gamétique | 42 |
| a) Panmixie et pangamie : schéma de l'urne gamétique | 42 |
| b) Conditions additionnelles | 42 |
| 2.3.3 Bilan du modèle de Hardy-Weinberg | 43 |
| a) La relation de Hardy-Weinberg | 43 |
| b) L'équilibre de Hardy-Weinberg | 44 |
| c) Les conditions de l'équilibre de Hardy-Weinberg | 44 |
| 2.3.4 Légitimité des conditions du modèle de Hardy-Weinberg | 44 |
| 2.3.5 L'équilibre de Hardy-Weinberg | 46 |
| a) Mise en évidence des situations d'équilibres allélique et génotypique | 46 |
| b) Établissement de l'équilibre quand les fréquences alléliques diffèrent entre sexes | 46 |
| c) L'équilibre de Hardy-Weinberg n'est pas une situation quelconque | 47 |
| d) Signification évolutive du modèle de Hardy-Weinberg | 47 |
| 2.4 Application du modèle de Hardy-Weinberg au calcul des fréquences alléliques pour les caractères présentant des phénotypes récessifs | 48 |
| 2.4.1 Estimation des fréquences alléliques d'un gène responsable de l'albinisme | 48 |
| 2.4.2 Estimation des fréquences alléliques et génotypiques d'un gène responsable d'une maladie mendélienne | 50 |
| a) Les maladies autosomiques récessives | 51 |
| b) Les maladies autosomiques dominantes | 52 |
| c) Les caractères ou les maladies génétiques liés au sexe | 54 |
| 2.5 Tests statistiques de vérification de la conformité au modèle de Hardy-Weinberg | 56 |
| 2.5.1 Exemple d'un gène responsable de phénotypes codominants | 56 |
| 2.5.2 Exemple d'un gène responsable de phénotypes dominants et récessifs | 59 |
| 2.5.3 Populations structurées et effet Walhund | 61 |
| Partie A : les tests statistiques | 63 |
| Partie B : modèle de Hardy-Weinberg | 67 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 3.1 | Introduction | 89 |
| 3.2 | Généralisation du modèle de Hardy-Weinberg à un gène pluri-allélique | 90 |
| 3.3 | Généralisation du modèle de Hardy-Weinberg à un gène porté par un hétérochromosome | 91 |
| 3.3.1 | Fréquences alléliques dans chacun des sexes et dans la population | 91 |
| 3.3.2 | Équilibre de Hardy-Weinberg pour un gène hétérosomique avec des fréquences alléliques égales dans chacun des sexes | 92 |
| 3.3.3 | Évolution de la composition génétique d'une population vers l'équilibre de Hardy-Weinberg quand les fréquences alléliques sont inégales entre les sexes | 93 |
| 3.4 | Généralisation du modèle de Hardy-Weinberg au cas des générations chevauchantes | 96 |
| 3.5 | Modèle de Hardy-Weinberg appliqué à l'analyse de la composition génétique d'une population pour deux gènes étudiés simultanément | 96 |
| 3.5.1 | Fréquences alléliques et fréquences gamétiques | 97 |
| 3.5.2 | Équilibre et déséquilibre gamétique | 97 |
| 3.5.3 | Genèse d'un déséquilibre gamétique | 98 |
| | a) Genèse d'un déséquilibre gamétique à la suite de migrations | 98 |
| | b) Genèse d'un déséquilibre gamétique à la suite d'une mutation | 99 |
| 3.5.4 | Évolution d'un déséquilibre gamétique et définition du déséquilibre de liaison | 101 |
| | a) Évolution d'un déséquilibre gamétique | 101 |
| | b) Déséquilibre gamétique et déséquilibre de liaison | 102 |
| 3.5 | Utilité du déséquilibre de liaison dans les analyses génétiques | 103 |
| 3.5.1 | Analyse de la diversité génétique des populations et de leurs parentés | 103 |
| 3.5.2 | Épidémiologie génétique | 104 |
| 3.5.3 | Dépistage et diagnostic génétique | 104 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 4.1 | Introduction | 115 |
| 4.2 | Choix du conjoint en fonction de la parenté et consanguinité | 116 |
| 4.2.1 | Trois définitions et une propriété | 116 |
| 4.2.2 | Mesure de la parenté et de la consanguinité | 118 |
| | a) Formule générale relative à un ancêtre | 118 |
| | b) Coefficients de parenté et de consanguinité en cas d'ancêtres multiples | 120 |
| | c) Réseaux généalogiques complexes | 120 |
| | d) Coefficients des parentés les plus courantes | 121 |
| | e) Le coefficient de parenté et la réalité biologique : définition des IBD | 123 |
| | f) Un exemple de généalogie complexe : la généalogie de la reine-pharaon Hatshepsout | 124 |
| 4.2.3 | Croisements consanguins systématiques | 128 |
| | a) Autofécondation totale | 128 |
| | b) Autofécondation ou autogamie partielle | 130 |
| | c) Croisements frère x sœur systématiques | 133 |

| | | |
|---|--|-----|
| 4.3 | Composition génétique des populations consanguines | 136 |
| 4.3.1 | Choix du conjoint en fonction de la parenté et composition génétique de la population | 136 |
| | a) Coefficient moyen de parenté et de consanguinité dans une population non panmictique | 136 |
| | b) Composition génétique des populations consanguines | 136 |
| | c) Cas d'un gène pluri-allélique | 139 |
| | d) Calcul des fréquences alléliques dans une population consanguine | 139 |
| 4.3.2 | Consanguinité, effet Walhund et « statistiques F » de Wright | 140 |
| | a) Écart à la panmixie associé à l'effet Walhund | 140 |
| | b) Statistiques « F » de Wright | 142 |
| 4.3.3 | Consanguinité, conseil génétique et santé publique | 143 |
| | a) Consanguinité, risque familial et conseil génétique | 144 |
| | b) Consanguinité, risque collectif et santé publique | 145 |
| 4.3.4 | Consanguinité et cartographie des gènes : « homozygosity mapping » | 146 |
| 4.4 | L'homogamie | 148 |
| 4.4.1 | L'homogamie génotypique totale | 148 |
| 4.4.2 | L'homogamie génotypique partielle | 149 |
| 4.4.3 | L'homogamie phénotypique | 150 |
| 4.4.4 | Homogamie et maintien du polymorphisme | 150 |
| CHAPITRE 5 • LA DÉRIVE GÉNÉTIQUE | | 171 |
| 5.1 | Introduction | 171 |
| 5.2 | Fluctuation des fréquences alléliques | 171 |
| 5.2.1 | Approche intuitive de la dérive génétique | 171 |
| 5.2.2 | Formulation mathématique de la dérive génétique | 172 |
| 5.2.3 | Conséquences génétiques de la dérive sur la diversité génétique | 174 |
| 5.2.4 | L'effet fondateur | 174 |
| 5.3 | Augmentation récurrente de la consanguinité | 175 |
| 5.3.1 | Approche intuitive | 175 |
| 5.3.2 | Formulation mathématique de l'augmentation récurrente de la consanguinité résultant de la limitation de l'effectif | 175 |
| 5.3.3 | Limite du processus d'augmentation récurrente de la consanguinité | 178 |
| 5.3.4 | Vitesse du processus d'augmentation récurrente de la consanguinité | 178 |
| 5.3.5 | Signification de l'effectif efficace | 180 |
| 5.3.6 | Effectif efficace et variance de la fréquence allélique | 181 |
| 5.3.7 | Variation de l'effectif efficace dans le temps | 182 |
| 5.4 | Rôle de la dérive dans l'histoire génétique des populations | 182 |
| 5.4.1 | Dérive et différenciation ethnique chez l'homme | 183 |
| 5.4.2 | Dérive et spéciation | 183 |
| 5.4.3 | Dérive et migrations | 184 |

| | |
|---|-----|
| CHAPITRE 6 • MUTATIONS ET MIGRATIONS | 191 |
| 6.1 Introduction | 191 |
| 6.2 Mutations réciproques | 191 |
| 6.2.1 Définition et approche intuitive | 191 |
| 6.2.2 Formulation mathématique | 192 |
| 6.2.3 Limite du processus et conséquences génétiques | 193 |
| 6.2.4 Vitesse du processus | 193 |
| 6.3 Migrations unidirectionnelles | 195 |
| 6.3.1 Définition et approche intuitive | 195 |
| 6.3.2 Formule de récurrence | 195 |
| 6.3.3 Limite du processus et conséquences génétiques | 197 |
| 6.3.4 Vitesse du processus | 197 |
| 6.3.5 L'exemple de la population noire des États-Unis | 198 |

| | |
|---|-----|
| CHAPITRE 7 • LA SÉLECTION | 207 |
| 7.1 Introduction | 207 |
| 7.2 Modèle général de sélection à coefficients constants | 208 |
| 7.2.1 Définitions et approche intuitive | 208 |
| 7.2.2 Développement mathématique | 210 |
| a) Effet de la sélection sur les fréquences alléliques : composition de l'urne gamétique | 210 |
| b) Variation des fréquences alléliques d'une génération à l'autre | 212 |
| c) Limite du processus sélectif | 212 |
| 7.2.3 Valeurs limites des fréquences alléliques sous l'effet de la sélection | 213 |
| a) Relations d'ordre entre valeurs sélectives | 213 |
| b) Allèles favorables et défavorables : relations d'ordre 1 et 2 | 213 |
| c) Avantage ou désavantage de l'hétérozygote, ou ce que le darwinisme n'avait pas prévu | 216 |
| d) La drépanocytose, exemple le plus évident d'avantage de l'hétérozygote | 218 |
| e) L'avantage de l'hétérozygote : aspects génétiques et philosophiques | 220 |
| f) Le désavantage de l'hétérozygote : conséquences génétiques et théoriques | 221 |
| 7.2.4 Vitesse du processus sélectif pour les maladies létales récessives | 224 |
| 7.2.5 Le fardeau génétique | 227 |
| 7.3 Autres modèles de sélection | 229 |
| 7.3.1 Introduction | 229 |
| 7.3.2 Modèles à coefficients variables fonction des fréquences alléliques | 229 |
| 7.3.3 Modèles à niches écologiques multiples | 230 |
| 7.4 Le paysage adaptatif | 230 |

| | |
|--|------------|
| CHAPITRE 8 • EFFET COMBINÉ DE PLUSIEURS FACTEURS DÉTERMINISTES ET NON DÉTERMINISTES | 239 |
| 8.1 Introduction | 239 |
| 8.2 Équilibres sélection-mutation | 240 |
| 8.2.1 Définition et approche intuitive | 240 |
| 8.2.2 Changement de formalisme pour les valeurs sélectives | 240 |
| 8.2.3 Équilibre sélection-mutation pour un allèle défavorable à effet sélectif « dominant » | 241 |
| a) Effet de la sélection | 242 |
| b) Effet des mutations | 242 |
| c) Équilibre sélection-mutations de novo | 242 |
| d) Application à la mesure des taux de mutation | 243 |
| d) L'effet dysgénique de la médecine | 243 |
| 8.2.4 Équilibre sélection-mutation pour un allèle défavorable à effet sélectif « récessif » | 245 |
| a) Effet de la sélection | 245 |
| b) Effet des mutations | 246 |
| c) Équilibre sélections-mutations | 246 |
| d) Application aux maladies génétiques récessives chez l'homme | 246 |
| e) Les paradoxes de la mucoviscidose | 247 |
| 8.2.5 Équilibre sélection-mutation pour un gène « lié au sexe » : la règle de Haldane | 248 |
| 8.3 Action combinée de facteurs déterministes et stochastiques | 250 |
| 8.3.1 Approche intuitive | 250 |
| 8.3.2 Effet combiné dérive-sélection | 251 |
| a) Dérive et fixation d'un allèle favorable | 251 |
| b) Petite population et fixation d'une mutation défavorable | 251 |
| 8.3.3 Effet combiné dérive-mutation : le polymorphisme transitoire | 252 |
| 8.4 Conclusion : du déterminisme sur une courte durée au hasard sur une longue durée | 254 |