

UE11 – Parcours Génomique n°8 – 10/04/2019 Audrey SABBAGH audrey.sabbagh@parisdescartes.fr	RT : Aurélie MANGIN & Matthieu Glaser RL : Lucas KOSTIC
---	---

**Génétique des populations cours 4 : Diversité
génétique et structure des populations humaines :
conséquences en médecine et en santé publique**

Plan :

- I. **Origine de l'Homme et histoire du peuplement humain**
 - A. Les différentes disciplines
 - B. Classification de l'Homme
 - C. Évolution de l'Homme

- II. **Caractéristiques de la diversité des populations**
 - A. Quantification des différences génétiques entre les populations : le Fst
 - B. Peut-on définir des races au sein de l'espèce humaine

- III. **Conséquences en santé publique et médecine**
 - A. Épidémiologie génétique
 - B. Les maladies monogéniques
 - C. Les maladies complexes
 - D. Effet fondateur et maladies

Mot du RT

Ce cours a commencé avec la fin du cours précédent.

A la fin du cours, la prof a corrigé une partie de l'annale 2016-2017. Je vous ai mis les réponses à la fin, mais je vous invite à aller voir le diapo de ce cours, disponible sur le moodle, qui contient la correction en détail. La prof nous invite à lui envoyer des mails, si on a des questions à lui poser.

Bon courage 😊

Suite du cours précédent

I. La Sélection directionnelle

Au cours précédent on avait vu la **sélection directionnelle**. C'est le fait que si un allèle confère un avantage à son porteur, il augmente en fréquence au cours du temps et inversement.

Exemple : Le variant délétère dans le gène qui code pour la protéine **CCR5** qui est une des portes d'entrée pour des pathogènes comme le VIH

- **Le trait de persistance de la lactase**

Tous les mammifères consomment du lait durant les premières années de leur vie mais ils n'en consomment normalement pas après le sevrage. On trouve dans le lait un sucre, le **lactose**, métabolisé par la **lactase** qui le coupe en 2 molécules. La lactase est exprimée durant les premières années de la vie **puis son expression diminue**. Or on trouve, **uniquement chez l'Homme, le trait de persistance de la lactase** due à mutation en amont du gène (dans une **zone régulatrice**) qui code pour cette enzyme. On n'a alors pas de diminution d'expression de la lactase. Ce trait ne se retrouve que chez humains car nous sommes les seuls à consommer du lait à l'âge adulte. C'est un trait **autosomique dominant** récent, arrivé il y a 10 000 ans, quand on a commencé à domestiquer les animaux.

Plusieurs études de génétique des populations ont montré qu'il y avait différentes mutations responsables de cette persistance entre les différentes populations, il y a eu un phénomène de convergence évolutive c'est-à-dire des populations qui n'avaient aucun contact entre elles, se sont adaptés indépendamment à une même situation qui a abouti à cette persistance.

Le trait de persistance est très fréquent en Europe et rare dans d'autres régions du monde comme l'Afrique. Néanmoins, dans ces régions certaines populations ont une fréquence élevée de ce trait car ce sont des **populations pastorales nomades** dont la subsistance repose beaucoup sur la consommation de lait (en Asie centrale, Amérique du nord, Afrique). On a pu établir une corrélation entre ce trait de persistance de la lactase et le niveau de consommation de lait. Ce n'est pas la consommation de lait qui a entraîné la mutation mais la mutation qui est devenu avantageuse dans cet environnement, notamment en Europe (du nord), car la capacité à digérer le lait conférait un avantage sélectif, notamment en période de pénurie. Cette évolution s'est faite en quelques milliers d'années, cela montre une pression de sélection assez forte.

II. La Sélection balancée

A. Généralités

La **sélection balancée** est un autre type de sélection. Dans ce cas ce n'est pas un allèle qui va donner un avantage ou un désavantage mais des génotypes qui vont avoir des coefficients de sélection (ou valeur de fitness) différents. Une des formes les plus fréquentes de sélection balancée est **l'avantage de l'hétérozygote**.

Prenons l'exemple, d'un locus bi allélique avec 3 génotypes possibles nommés 11, 12 et 22, les deux homozygotes ayant une même valeur sélective mais l'hétérozygote ayant un avantage. Si on fait des simulations à partir de différentes fréquences initiales des allèles, on obtient une convergence vers une fréquence de 0,5 pour chacun des allèles. L'évolution des populations va converger vers un maintien du polymorphisme à ce locus. Contrairement à la sélection directionnelle ou la dérive génétique, on n'a pas de perte d'allèles mais un **maintien des différents allèles** car il y a un avantage à être hétérozygote.

Dans ce cas, on aboutit à un **équilibre polymorphe** avec des fréquences identiques mais si on modifie les coefficients de sélection, on aura un équilibre polymorphe avec une fréquence plus élevée pour l'allèle avec le plus grand coefficient de sélection.

Dans la sélection balancée on a donc un maintien du polymorphisme sur plus longue période de temps attendu que sur une hypothèse de neutralité. La sélection directionnelle a pour conséquence de réduire la diversité génétique, c'est l'inverse pour la sélection balancée.

B. Exemple de la drépanocytose

L'exemple le plus fréquent est la **drépanocytose**. Le gène HBB codent pour une chaîne Beta de l'hémoglobine (notée Hb) et il existe une mutation dans ce gène qui va donner une Hb au lieu d'une Hba, et donc produire une Hb qui a des caractéristiques différentes. Elle va être plus fragile, on va donc se retrouver avec des **GR plus fragiles et plus rigides**. Or quand les GR traversent la rate, ils doivent pouvoir se déformer pour pouvoir passer. Les individus porteurs de GR trop rigide peuvent donc avoir des hémolyses importantes avec des anémies.

Il existe des sujets hétérozygotes A/S, ils peuvent produire une certaine quantité d'hématies « falciforme » (qui portent l'Hbs). Mais on considère qu'il y a un **phénotype normal pour les A/A et A/S** et un **phénotype délétère pour les S/S**, avec 80% qui meurent avant d'atteindre l'âge de reproduction en absence de traitement.

Vu la pression de sélection importante qui s'exerce sur les individus porteurs de cette mutation, on peut penser que cette mutation va être présente à des fréquences très faibles. Mais dans certaines populations, elle est élevée (jusqu'à 0,2) notamment dans certaines régions d'Afrique.

On a remarqué dès les années 70 une très forte corrélation entre le paludisme et une fréquence élevée de cet allèle. C'est dans les zones fortement impaludées qu'on avait des fréquences élevées de cette mutation. Il y avait donc un avantage pour les porteurs de l'HBs pour résister au paludisme. Les individus S/S, très protégés du paludisme, sont en revanche très désavantagés par la drépanocytose ; l'avantage est donc majeur pour les hétérozygotes car la drépanocytose est une **maladie récessive**.

La fréquence de l'allèles S n'est pas la même dans les populations de Tanzanie entre les nourrissons et les adultes. Il est plus fréquent chez les adultes ce qui montre l'avantage sélectif en une seule génération. On a testé l'équilibre de **Hardy Weinberg** en 1956 à partir de la distribution génotypique observée chez les nourrissons, et on obtient bien une conformité alors que pour les adultes on a un écart significatif au modèle car on se retrouve à l'âge adulte avec un excès d'hétérozygote. À partir de la fréquence observée chez les adultes et chez les enfants, on en a déduit une valeur de fitness absolue puis relative, on en a ensuite déduit le coefficient de sélection qui est nul pour les hétérozygotes, plus importantes chez les A/A et d'autant plus chez les S/S.

Donc en zone d'endémie, on a la drépanocytose qui induit une **pression de sélection** important sur les individus S/S, et le paludisme qui exerce une pression de sélection importante bien plus chez les A/A que chez les A/S. Ces deux pressions de sélection aboutissent finalement à un **avantage de l'hétérozygote**. Cela est valable pour des populations d'Afrique subsaharienne (d'endémie). Si on observe ce qui se passe dans une zone où il y a des personnes d'origine africaine où il n'y a pas cette pression de sélection du paludisme mais où il y toujours une pression de sélection par la drépanocytose chez les individus S/S, on bascule vers une sélection directionnelle (et non balancée). Le changement d'environnement sélectif et les échanges de matériel génétique avec des populations non africaine font qu'il y a alors une dilution de la fréquence de l'allèle HBs qui ne sert plus à rien en terme de résistance palustre et qui ne contribue qu'à produire des GR falciformes.

Début du cours n°8

I. Origine de l'Homme et Histoire du peuplement humain

A. Les différentes disciplines

Plusieurs disciplines peuvent donner des informations sur l'évolution de notre espèce et l'histoire du peuplement humain. La **paléontologie** (la **paléoanthropologie** en particulier), **l'archéologie**, la **linguistique historique** et la **génétique évolutive** qui permet de faire des inférences sur le passé à partir de ce qu'on connaît aujourd'hui. Les travaux concernant l'origine de l'homme sont multidisciplinaires et font la synthèse des données collectés dans ces domaines. En fonction du domaine d'études on peut remonter plus ou moins loin.

La linguistique permet de remonter le moins loin (6000 ans) et la génétique évolutive le plus loin, jusqu'aux origines de la vie. L'archéologie et la paléontologie nous permet de remonter il y a plusieurs millions d'années.

B. Classification de l'Homme moderne

On classe **l'Homme moderne** parmi les **animaux**. C'est **Linné** qui établit en premier une classification rigoureuse des espèces en incluant l'Homme. L'Homme est un **mammifère**, il appartient à l'ordre des **primates**, c'est un **grand singe** et on a aujourd'hui beaucoup de données moléculaires qui permettent d'estimer plus précisément la date de divergence avec d'autres primates.

Exemple : Quand on avait seulement les données de la paléontologie, on avait daté la divergence avec le chimpanzé il y a 20 millions d'années (on trouvait ça déjà récent à l'époque) alors qu'aujourd'hui on l'estime à 5 millions.

C. Évolution de l'Homme

Pendant longtemps on a eu un schéma très simple, linéaire de l'évolution de l'Homme comme s'il n'y avait eu qu'une seule espèce du genre homo à la fois. Aujourd'hui on sait qu'il y a toujours eu plusieurs hominidés qui ont cohabité sur Terre et que la présence d'une seule espèce d'homme date de quelques dizaines de milliers d'années. L'homo erectus est la première espèce du genre homo à quitter le continent africain pour peupler l'Europe et l'Asie.

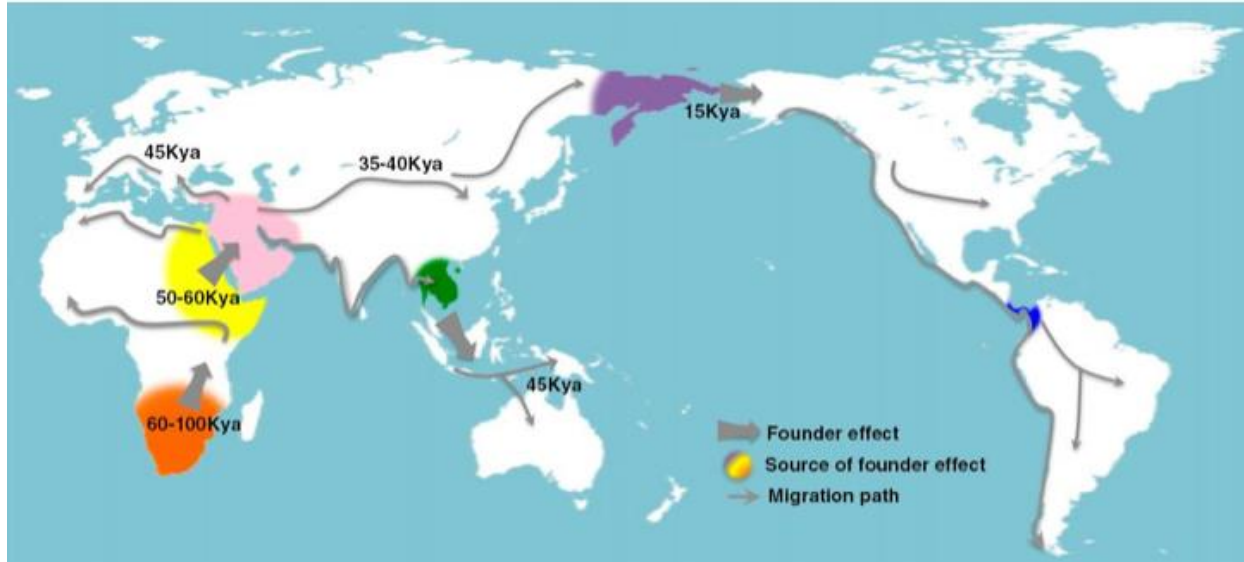
Il y a eu pendant longtemps deux modèles du peuplement humain qui s'opposaient :

- **Le modèle polycentrique** : Les différentes populations actuelles d'homo sapiens dérivait de différentes populations d'homo erectus. C'est-à-dire qu'il y avait eu plusieurs événements de spéciation au cours du temps d'homo erectus en homo sapiens et que les populations d'homo sapiens d'Asie par exemple dérivait de populations d'homo erectus d'Asie.

- **Le modèle de l'origine unique africaine** : On fait l'hypothèse d'un seul événement de spéciation en Afrique avec apparition de l'homo sapiens puis peuplement des différents continents à partir de cette population africaine d'homo sapiens.

Ces deux modèles ont des conséquences différentes. Dans le modèle polycentrique, on fait l'hypothèse qu'il y a eu un premier peuplement du monde par l'homo erectus et que les différentes populations en Europe, Asie etc... ont évoluées pour donner les homos sapiens de chaque continent avec éventuellement des échanges génétiques entre ces différentes populations continentales. Cela veut dire que la séparation des populations des différents continents date de **1,8 millions d'années**. On s'attendrait donc à avoir **une importante diversité génétique intra espèces et une forte différenciation génétique des populations humaines**.

Dans l'origine unique, on fait l'hypothèse qu'il y a eu un seul évènement de spéciation. Donc que toutes les populations actuelles descendent d'une seule population commune assez récente (200 000 an). Dans ce cas on s'attend à avoir **une faible diversité inter espèces** et une **faible différenciation génétique des populations humaines** mais aussi **une plus grande diversité entre les populations en Afrique du fait d'une multiplication des effets fondateurs**.



On estime la première migration de l'Homme hors d'Afrique à environ 60 mille ans.

II. Caractéristiques de la diversité des populations humaines

Une comparaison de la diversité intra et inter espèce entre des populations humaines et des primates non humains a été réalisée. Des populations de chimpanzés, d'orang-outans, de gorilles et d'humains ont été étudié par le biais d'un arbre. Cet arbre représente les distances génétiques entre les individus. Plus les branches de l'arbre sont longues, plus la différence génétique est importante.

On voit ainsi que ces branches ont tendance à être beaucoup plus longues chez les primates non humains que chez les humains.

Ensuite, un premier séquençage du génome entier de 80 individus appartenant à 6 espèces de grands singes a été réalisé afin d'évaluer la diversité intra espèce. On a identifié 90 millions de variants, soit 2 fois plus que le nombre de variants identifiés quand on a séquencé plus de 1000 humains.

Différents paramètres d'évaluation de la diversité génétique ont été mesurés : un des paramètres est l'hétérozygotie qui permet de mesurer le niveau de polymorphisme à un locus donné. Sur le niveau d'hétérozygotie moyen, on observe une diversité très variable entre les différentes espèces de grands singes.

Il y a aussi une différence de diversité dans la population humaine, entre la population africaine et non africaine, mais avec tout de même un niveau de diversité moyen très faible par rapport à des espèces de singes même très limitées géographiquement.

Ainsi, il y a **plus de variétés génétiques chez les chimpanzés qui vivaient à quelques dizaines de km que chez l'Homme réparti sur l'ensemble du globe.**

Quand on a commencé à s'intéresser à la diversité génétique humaine, on s'attendait à observer une diversité génétique comparable à la diversité phénotypique. C'est-à-dire que si on considère que pour un locus il y a 3 allèles (allèle 1, 2 et 3), on pensait observer l'allèle 1 chez les « blancs », le 2 chez les « jaunes » et le 3 chez les « noirs ». Or, on retrouve dans toutes les populations humaines les mêmes jeux d'allèles mais avec des fréquences différentes.

Donc les différences entre les populations humaines sont plus d'ordre quantitatives que qualitatives. Il arrive qu'un allèle soit spécifique d'une population du fait de la dérive génétique notamment, mais très souvent, c'est juste que l'allèle est très rare et que l'échantillon étudié est trop petit.

On a aussi étudié les marqueurs microsatellites autosomaux (très étudiés en génétique car très polymorphes) de près de 1000 individus appartenant à 50 populations dans 7 régions du monde. On voit ainsi que **la majorité des allèles sont présents dans toutes les régions du monde ou presque, on observe très peu d'allèles que l'on retrouve uniquement dans quelques régions.**

C'est le cas pour n'importe quel système génétique étudié présentant un certain polymorphisme. On a une fréquence allélique qui varie de façon continue d'une population humaine à l'autre (par exemple ABO Rhésus, HLA-A...)

A. Quantification des différences génétiques entre les populations : le Fst

Le Fst :

- varie de 0 à 1

- 0 = pas de différences génétiques entre les populations humaines, les fréquences alléliques sont identiques

- peut augmenter progressivement jusqu'à atteindre 1 quand les fréquences alléliques sont totalement opposées

- Il varie aux alentours de **0,10-0,13** chez l'Homme (valeur à retenir), il y a donc environ 10-13% de variabilité inter-populationnelle et 87-90% de variabilité intra-populationnelle. Cette variabilité inter-populationnelle est 2 à 3 fois plus élevée chez le chimpanzé et le gorille.

- **à partir de 0,25**, les différences génétiques sont suffisamment importantes pour qu'on puisse parler de sous espèces ou de races au sein d'une espèce.

Une des caractéristiques de la population humaine, et ce pour une grande majorité des locus étudiés, est une plus grande diversité génétique en Afrique sub-saharienne. Ceci est dû à une forme extrême de **l'effet fondateur**, lors du peuplement du monde par homosapiens. Les régions du monde peuplées en dernier ont subies le plus d'effets fondateurs et concentrent donc une diversité génétique plus faible. On a une perte progressive de la diversité génétique initiale.

Conclusion :

Les principales caractéristiques de la diversité génétique des populations humaines sont :

- faible diversité intra espèce
- variation continue des fréquences alléliques entre populations
- variabilité génétique majoritairement présente à l'intérieur des populations et faible différenciation inter populationnelle
- plus grande diversité en Afrique sub saharienne, avec une perte progressive de la diversité plus on s'éloigne de l'Afrique
- conformité au modèle de l'isolement par la distance

➔ Caractéristiques compatibles avec le modèle de l'origine unique africaine

Aujourd'hui on a accès à des populations entières qui datent de plusieurs dizaines de milliers d'années, grâce au séquençage à haut débit, à la paléogénétique. On peut faire des inférences plus fines quant au peuplement du territoire notamment. On a repoussé l'âge des individus dont on peut séquencer l'ADN.

On s'est d'ailleurs longtemps posé la question s'il y avait eu accouplement et échange de matériel génétique entre l'homo sapiens et l'homo neandertalis étant donné leur coexistence pendant une dizaine de milliers d'années, on a ainsi montré ce phénomène d'introgession et qu'environ 2% du génome humain actuel ressemblait beaucoup au génome de l'homme de Néandertal, ce qui reflète effectivement un accouplement.

Il y a donc apparition il y a à peu près 300000 ans de l'Homme moderne, puis, il y a 60000 ans, première sortie du territoire africain, puis coexistence avec différentes autres populations humaines et phénomène d'introgession (échange de matériel génétique) à différents endroits du globe.

B. Peut-on définir des races au sein de l'espèce humaine ?

Races = sous espèce = subdivision de l'espèce zoologique en différents groupes qui sont génétiquement homogènes.

Une question s'est posée à un moment, qui est de savoir si on pouvait subdiviser l'espèce humaine en différentes sous-espèces. Définir des races revient à diviser les populations humaines en un petit nombre de groupes discrets et homogènes.

Ce sont des théories qui ont été développées surtout au moment où on avait seulement accès au phénotype extérieur. On pensait qu'il y avait suffisamment de différences pour définir des races.

- remonte au 15^{ème} siècle avant JC : on définit 4 espèces différentes « rouge, jaune, noir, blanc » mais pas encore trop de hiérarchie établie

- du 16^{ème} jusqu'au 18^{ème} siècle, des classificateurs naturalistes (dont Linné) ont essayé de définir 5 sous-espèces = monstrosus (individus avec malformations congénitales), puis 4 types « géographiques » : europaeus, asiaticus, americanus, africanus. Cette classification non objective, est défini selon des critères non pas moléculaires ni morphologiques, mais liés à la culture, aux comportements, avec des qualificatifs favorables pour les européens qui le sont moins pour autres populations. On définit alors une hiérarchie.

- Arthur de Gobineau au 19^e siècle a également établi une hiérarchie entre 3 races humaines qui seraient inégales. Pour lui, le mélange entre les races est responsable du déclin de l'humanité par la disparition de la race blanche.

- Il y a aussi une classification des races humaines selon Haeckel (12 espèces et 36 races) avec différents scénarios de peuplements humains.

- Carleton Coon définit 5 races ayant évoluées indépendamment depuis le Pléistocène : caucasoïdes, mongoloïdes, congoides, capoïdes, australoïdes (termes retrouvés dans la littérature scientifique dans les années 60-70)

Rejet du concept de « races » au 20^{ème} siècle

On a une absence de discontinuité entre les populations humaines mais des variations continues aussi bien au niveau des caractéristiques génétiques et physiques, il est donc impossible de définir des groupes discrets. De plus la majorité de la variabilité génétique est surtout à l'intérieur des populations et non entre les populations (cf. Fst) et il y a donc une faible différenciation génétique des grands groupes continentaux.

III. Conséquences en santé publique et en médecine

Il y a une répartition de la variabilité génétique dans les populations humaines sous l'effet des forces évolutives qui sont la mutation, la migration, la sélection naturelle et la dérive génétique (dont l'effet fondateur).

Ceci explique les différences de prévalence des maladies (épidémiologie génétique), les différences de réponses aux médicaments et aux agents de l'environnement (pharmacologie génétique et écogénétique).

Exemple : polymorphisme modifiant les enzymes digérant l'alcool, les folates...

A. Epidémiologie génétique

La fréquence de nombreuses maladies varie de façon importante entre les populations humaines. Ces différences de prévalence peuvent s'expliquer par des facteurs génétiques ou des facteurs environnementaux (dont culturels ou comportementaux) ou, le plus souvent, par une interaction des deux.

On peut expliquer les différences de prévalence des maladies en regardant uniquement la différence de répartition des facteurs génétiques dans certains cas de maladies ayant un déterminisme simple.

Certaines maladies sont par exemple très rares dans la plupart des populations, mais sont retrouvées à une fréquence plus importante dans une population (mucoviscidose, phénylcétonurie surtout en Europe, drépanocytose surtout en Afrique sub-saharienne, les Amish et les Juifs ashkénazes ont également un certain nombre de maladie qui leur sont propres).

B. Les maladies monogéniques

Dans le cas des maladies monogéniques, on observe le plus souvent une corrélation importante entre la prévalence de la maladie et la répartition des allèles morbides, du fait du déterminisme simple (un gène associé à une maladie donnée et un nombre limité de mutations).

Exemples :

- la drépanocytose :

Maladie hémolytique chronique liée à la production d'une hémoglobine anormale. Une unique mutation autosomique récessive dans le gène HbB abouti à la formation d'une hémoglobine plus fragile, et à un globule rouge moins déformable.

Cette mutation est retrouvée sur des haplotypes différents (=sur un contexte allélique du chromosome différent), cela signifie qu'il y a eu plusieurs apparitions indépendantes de cette mutation, dans des régions géographiques différentes.

En fonction du contexte haplotypique, on peut avoir différentes expressions de la maladie (cas de drépanocytose plus sévères que d'autres).

Cette distribution mondiale de la drépanocytose concorde fortement avec les foyers d'infection par le paludisme. La présence élevée de cette maladie dans certaines régions du monde est due à l'action de la sélection naturelle : avantage des hétérozygotes (porteurs sains) dans les régions impaludées.

- la mucoviscidose :

Maladie autosomique récessive, trouble du fonctionnement de l'ensemble des glandes exocrines de l'organisme, sécrétion d'un mucus anormalement épais qui conduit à l'obstruction chronique des bronches. Elle est due à une mutation dans le gène *CF* qui entraîne un défaut dans la protéine CFTR qui intervient dans la régulation du transport des ions chlore.

Plus de 1000 mutations différentes ont été observées. La mutation la plus fréquente (70%) est la mutation **ΔF508** qui correspond à une délétion d'une phénylalanine.

Cette maladie est présente quasiment exclusivement en Europe, avec des différences de prévalence au sein de l'Europe. La différence de prévalence entre les continents s'explique par une fréquence élevée de la mutation majeure en Europe.

Ceci est dû à une combinaison de force évolutives, à la fois déterministe et stochastiques :

- **un effet fondateur** (au moment du peuplement de l'Europe) avec par hasard l'apparition de la mutation, et la portant à une fréquence élevée,

- **un élément sélectif** maintenant cette fréquence élevée, par un phénomène compensateur (avantage de l'hétérozygote qui peut alors résister à certaines maladies infectieuses).

Comment expliquer la différence de fréquence de cet allèle à travers l'Europe ?

La plus faible proportion de cette mutation dans les pays du sud de l'Europe reflèterait une plus grande hétérogénéité génétique de ces populations, la fréquence a été diluée par l'introduction d'autres mutations du gène *CF* en Europe, lors de migrations. Ce phénomène de migration étant plus atténué dans les pays du nord-ouest, la mutation serait restée largement prédominante dans ces populations.

- maladie de Huntington :

Maladie autosomique dominante, correspond à une dégénérescence neuronale affectant les fonctions motrices et cognitives et aboutissant à une démence.

Elle est due à une mutation du gène *HTT*, sur le chromosome 4 provoquant une expansion de triplet (répétition de la séquence du trinucleotide CAG). La taille normale est une répétition de moins de 26 fois.

Il existe une corrélation entre le nombre de répétitions du trinucleotide et la probabilité de développer la maladie (sévérité et âge aussi).

Il y a une variation importante de la prévalence de cette maladie entre les populations (l'Europe étant la plus touchée car les populations européennes contiennent un plus grand nombre de répétitions du triplet).

C. Les maladies complexes

Pour les maladies complexes ou multifactorielles, il est plus difficile d'établir un lien entre la prévalence des maladies et la répartition des allèles morbides. On a une multitude de facteurs génétiques et non génétiques qui interagissent entre eux donc le déterminisme est moins évident.

Différentes conditions environnementales peuvent être la cause de variations dans la prévalence de maladies entre des populations ayant le même fond génétique. Par exemple, on observe une augmentation de la prévalence de maladies coronariennes et de cardiopathies chez les immigrants japonais en Californie et à Hawaï par rapport aux Japonais dans leur pays d'origine. La migration étant récente, il n'y a pas eu de modification du fond génétique, la différence de prévalence est donc due à l'environnement seul.

L'influence de la variation génétique dans la susceptibilité à des maladies complexes peut être déterminée en comparant la prévalence des maladies dans des populations génétiquement différentes mais vivant dans un environnement similaire.

D. Effet fondateur et maladies

L'effet fondateur peut expliquer la diffusion importante, au hasard, de certains allèles pourtant délétères, dans des populations particulières.

- les juifs ashkénazes ont connu un effet fondateur important non pas du fait d'un phénomène de migration sur un nouveau territoire, mais à cause de la Seconde Guerre Mondiale entraînant une baisse importante de la diversité génétique de la population. Des variants alléliques délétères se sont retrouvés par hasard dans la population.

- la porphyrie variegata en Afrique du Sud

Maladie retrouvée à une fréquence très importante dans la population d'origine Hollandaise en Afrique du Sud, en reconstituant les arbres généalogiques, on a remarqué que parmi les 40 familles qui avaient immigré en Afrique du Sud, les $\frac{3}{4}$ descendait d'un seul hollandais portant le variant responsable de la maladie.

- la population du Saguenay lac Saint Jean au Québec

Cette population a cumulé 3 effets fondateurs puisque à trois reprises des individus provenant d'un bassin de population spécifique se sont déplacés pour former une nouvelle communauté. On a donc une prévalence importante de certaines pathologies.

Ainsi certaines maladies héréditaires sont **spécifiques** à la région alors qu'elles sont quasi inexistantes ailleurs au Québec et dans le monde. Certaines maladies héréditaires, sans être propres à la région, sont proportionnellement **plus présentes** dans la région qu'ailleurs dans la province ou dans le monde. Certaines maladies héréditaires présentes au Québec sont **quasi inexistantes** dans la région.

- les Amish d'Amérique du Nord :

Cette population a été constituée à partir d'une trentaine d'individus fondateurs suisses allemands qui ont décidé de rejeter le progrès technologique. Un des individus fondateurs avait le syndrome de Ellis-van Crevald, qui entraîne une petite taille, des doigts supplémentaires et des pathologies cardiaques.

Aujourd'hui, un Amish sur 200 est homozygote pour l'allèle responsable de ce syndrome, alors que ce dernier reste très rare dans le reste du monde.

On a donc un **effet de la consanguinité** en plus de l'effet fondateur.

Réponses aux questions 1 à 15 de l'examen 2016-2017

Q1 : B

Q2 : A

Q3 : A

Q4 : C

Q5 : A

Q6 : B

Q7 : B

Q8 : A

Q9 : B

Q10 : B

Q11 : C

Q12 : C

Q13 : A

Q14 : AC

Q15 : AC

Fiche récapitulative : Génétique des population et impacts

I- Suite du dernier cours :

Il existe un équilibre entre les mutations qui génèrent de la diversité génétique et la sélection qui augmentent la fréquence d'un allèle déjà présent de par l'avantage sélectif. Il existe 2 modalités de sélections : directionnelle (ex : persistance de la lactase chez les populations pastorales nomades qui permet de se nourrir de lait en cas de pénuries) ou balancée (sélection d'un génotype via des coefficient de sélection : ex de la sélection de l'hétérozygotie du gène qui code l'hémoglobine S de la drépanocytose dans les zones endémiques palustres).

II- Origine de l'Homme et histoire du peuplement humain :

Plusieurs outils d'étude : la paléontologie, l'archéologie, la linguistique historique et la génétique évolutive => complémentaires et permettent de remonter plus ou moins loin. Ex : la génétique permet de remonter jusqu'à l'origine de la vie il y a 3,5 milliards d'années.

Classification de l'Homme moderne : par Linné, règne animal, classe des mammifères, ordre des primates et famille des grands singes. Divergence homme/chimpanzé datée par la génétique à moins de 5 millions d'années.

Evolution NON linéaire : il y a eu une coexistence de nombreuses espèces du genre homo.

Théories du peuplement :

Modèle polycentrique : ancêtre commun des hommes modernes daté à 1,8 million d'années, date d'apparition d'Homo erectus en Afrique, puis migration et colonisation entraînant des événements de spéciation indépendants => importante diversité génétique intra-espèce, forte différenciation génétique des pops humaines

Modèle de l'origine unique dite « out of Africa » : ancêtre commun daté à 200 000 ans, date d'apparition d'Homo Sapiens en Afrique avant de migrer et de coloniser les autres parties du monde => faible diversité génétique intra-espèce, faible différenciation génétique des pops humaines, plus grande diversité génétique en Afrique => modèle le plus compatible selon les généticiens.

III- Caractéristiques de la diversité génétique des populations humaines

-Faible diversité intra-espèce

-Absence de variants alléliques spécifiques de chaque population (africaine, européenne, asiatique, ...) MAIS variation continue des fréquences alléliques d'une pop à l'autre => différences quantitatives plutôt que qualitatives

-Variabilité génétique majoritairement présente à l'intérieur des pops et faible différenciation inter-populationnelle

-Plus grande diversité en Afrique sub-Saharienne, avec une perte progressive qd on s'en éloigne, ce qui est dû à une accumulation d'effets fondateurs.

-Conformité au modèle d'isolement par la distance

-Paramètre F_{st} quantifie les différences génétiques entre pops : de 0 (pas de différences) à 1 (fréquences alléliques opposées). Il vaut environ 10% chez l'homme.

=> Tous ces éléments sont en conformité avec le modèle « out of Africa »

-L'analyse des génomes anciens a ainsi permis de retracer les étapes de la colonisation du monde par l'Homo sapiens, scénario qui ne cesse de se peaufiner grâce aux nouvelles technologies

-Peut-on parler de sous-espèces ou de races chez l'Homme ? Au début, certains pensaient que oui à cause des variations phénotypiques, ex : la classification de Linné établissant 5 sous- espèces (Homo Sapiens Monstrosus réunissant ceux avec des malformations congénitales et 4 grands types géographiques sur la base de critères culturels). Aujourd'hui, on estime que non car absence de discontinuité entre les pops et valeur seuil du Fst de 25% à partir de laquelle on parle de sous-espèce non franchie.

IV- Conséquences en santé publique et en médecine

Différentes forces évolutives (migration, dérive, sélection) responsables d'une répartition de la variabilité génétique au sein et entre les populations => épidémiologie génétique observe la répartition des maladies génétiques au sein des populations ainsi que les différences de réponse aux médicaments. Ex : différences géographiques de la prévalence de certaines maladies autosomiques récessives (drépanocytose, mucoviscidose, etc.)

2 cas de figure :

-**Maladies monogéniques** : corrélation simple entre déterminisme génétique et prévalence de la maladie

-**Maladies complexes** impliquant plusieurs facteurs : nécessité d'évaluer l'impact de l'environnement ET génétique, soit par comparaison de la prévalence d'une maladie chez des pops génétiquement différentes mais vivant dans des environnements similaires, soit l'inverse

Exemples :

-Mucoviscidose et drépanocytose : la répartition et la prévalence de ces maladies s'expliquent par des facteurs stochastique (dérive génétique) et déterministe (sélection naturelle) à la différence que le facteur de sélection est inconnu dans le cas de la mucoviscidose

-Maladie de Huntington : prévalence et gravité corrélées au nombre de répétitions du triplet CAG, plus élevé dans les pops européennes

Effet fondateur essentiel pour expliquer les différences de prévalences de maladies entre les populations, notamment dans le cas d'une maladie très rare qui a une fréquence étonnamment élevée au sein d'une population qui a des antécédents de migration -> ex des Amish. Provoque un goulot démographique qui augmente brusquement la fréquence de certains allèles parfois délétères. (ex : génocide de la WWII, migration d'un petit groupe hollandais en Afrique du sud..)