

GÉNÉTIQUE ET ÉVOLUTION

PREDICTION DES GÉNOTYPES DANS DEUX POPULATIONS TOUCHÉES PAR LA DRÉPANOCYTOSE EN UTILISANT LA LOI DE HARDY-WEINBERG

Thème

Thème 1 - La Terre, la vie et l'organisation du vivant

Note d'intention

Comprendre et identifier les facteurs éloignant de l'équilibre théorique de Hardy-Weinberg.

Mots-clés

Fréquence allélique – Fréquence génotypique – Loi de Hardy-Weinberg – Sélection – Dérive – Evolution

Références au programme

La Terre, la vie et l'organisation du vivant
Génétique et évolution

« Dans les populations eucaryotes à reproduction sexuée, le modèle théorique de Hardy-Weinberg prévoit la stabilité des fréquences relatives des allèles dans une population. Mais, dans les populations réelles, différents facteurs empêchent d'atteindre cet équilibre théorique : l'existence de mutations, le caractère favorable ou défavorable de celles-ci, la taille limitée d'une population (effets de la dérive génétique), les migrations et les préférences sexuelles. »

Connaissances

Proposée en 1908 indépendamment par le mathématicien anglais Hardy et le médecin allemand Weinberg, la loi de Hardy-Weinberg se définit ainsi :

dans une population de grand effectif, où les unions se font au hasard (= panmixie), où il n'existe ni migration, ni sélection naturelle, et où le taux de mutations est constant, les proportions des différents génotypes restent constantes d'une génération à l'autre.

Compétences

- Comprendre et identifier les facteurs éloignant de l'équilibre théorique de Hardy-Weinberg, notamment l'appariement non-aléatoire, la sélection, la population finie (dérive).
- Extraire, organiser et exploiter des informations sur l'évolution de fréquences alléliques dans des populations.

SOMMAIRE

Objectif et scénario	3
Documents possibles pour amorcer la séquence	3
Problématique	3
Hypothèses envisageables	3
Stratégie pour répondre à cette problématique	4
Déroulement de l'activité : prédiction des génotypes dans deux populations	4
Contextualisation	4
Consigne	5
Déroulé de la séance (environ 2h)	6
Commentaires et transférabilité	7
Un point sur les grands types de raisonnement	7
Documents d'activité et ressources	8
Sitographie scientifique	8
Bibliographie scientifique	8
Sitographie pédagogique	8
Documents ressources pour l'activité	8
Production attendue	12
Calcul des fréquences alléliques	12
Calcul des fréquences génotypiques théoriques	12
Calcul des fréquences génotypiques réellement observées	12
Analyse des résultats	13
Interprétation en utilisant les documents 2 et 3	13
Conclusion	13

Objectif et scénario

La loi générale de Hardy-Weinberg est énoncée par le professeur, dans une démarche explicative. Les élèves doivent comprendre les notions de fréquences alléliques et génotypiques. Ils remobilisent des acquis importants du cycle 4 lors de la construction de l'échiquier de croisement : la notion d'allèle, la formation de gamètes haploïdes et le rétablissement de la diploïdie par la fécondation. Les conditions d'application de la loi de Hardy-Weinberg sont l'occasion de réactiver des connaissances de seconde : la sélection naturelle et la dérive génétique.

L'activité est fondée sur **un raisonnement purement déductif : la loi générale doit pouvoir permettre de prévoir le réel**. Les élèves sont donc invités à vérifier de manière chiffrée si la loi s'applique à deux populations, l'une américaine, l'autre africaine, en travaillant sur la drépanocytose. Les données proviennent d'une étude menée sur un échantillon de 12387 individus pour lesquels le génotype a été identifié. Si ces populations répondent aux conditions d'application de la loi (panmixie, pas de dérive, pas de sélection...), alors les fréquences génotypiques peuvent être retrouvées par le calcul :

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Dans le cas proposé, les résultats vont mener les élèves à l'observation suivante : les fréquences génotypiques théoriques selon Hardy-Weinberg sont très proches des fréquences génotypiques réelles. Elles s'en écartent de façon significative seulement dans la population d'Afrique équatoriale. Un document sur le lien entre le paludisme et la drépanocytose leur permet de proposer une explication à ce résultat : l'avantage sélectif des hétérozygotes dans les régions touchées par le paludisme.

Remarque : les écarts sont suffisamment importants dans la population vivant en Afrique équatoriale pour que les élèves en concluent que la population ne remplit pas tout à fait les conditions d'application de la loi de Hardy-Weinberg (panmixie, pas de sélection, pas de dérive génétique). Il serait intéressant de préciser, sans développer, que les scientifiques utilisent des outils mathématiques (le test du Chi²) pour savoir si les écarts sont significatifs ou pas.

Documents possibles pour amorcer la séquence

- Un document sur la drépanocytose expliquant brièvement ses symptômes, son origine génétique (avec Anagène par exemple), son mode de transmission.
- Une carte de répartition de la maladie montrant les zones étudiées.

Problématique

Retrouvons-nous par le calcul les fréquences de chaque génotype dans ces populations ?

Hypothèses envisageables

- H1 : oui si les populations répondent aux conditions d'application de la loi de Hardy-Weinberg. Dans ce cas les fréquences génotypiques théoriques seront les mêmes que les fréquences génotypiques observées dans la population.
- H2 : non si les populations ne répondent pas aux conditions d'application de la loi de Hardy-Weinberg. Dans ce cas les fréquences génotypiques théoriques s'éloigneront de manière significative des fréquences génotypiques observées dans la population.

Retrouvez éducol sur



Stratégie pour répondre à cette problématique

- Calculer les fréquences alléliques p et q à partir des effectifs observés.
- Utiliser la loi de Hardy-Weinberg (document 1) pour calculer les fréquences génotypiques théoriques.
- Calculer les fréquences génotypiques observées à partir des effectifs mentionnés par l'étude afin de les comparer aux fréquences génotypiques théoriques dans chaque population.
- Utiliser les documents 2 et 3 pour proposer une explication aux résultats obtenus.

Il est évidemment souhaitable que la stratégie soit proposée par les élèves eux-mêmes. Pour cela, le professeur doit laisser un temps suffisant pour les accompagner dans un raisonnement logique hypothético-déductif.

Remarque : le document 3 met en lien le paludisme et l'allèle HbS sans rentrer dans les explications et **sans évoquer la notion de sélection naturelle**. C'est un choix délibéré, justifié par le fait que les mécanismes en jeu sont complexes¹ et surtout qu'ils ne sont pas du tout un objectif de séance. L'élève doit croiser les documents 2 et 3 pour donner une explication logique à cet éloignement de l'équilibre de Hardy-Weinberg dans la population vivant en Afrique équatoriale : **la sélection naturelle des hétérozygotes dans une zone où sévit le paludisme**.

Déroulement de l'activité : prédiction des génotypes dans deux populations

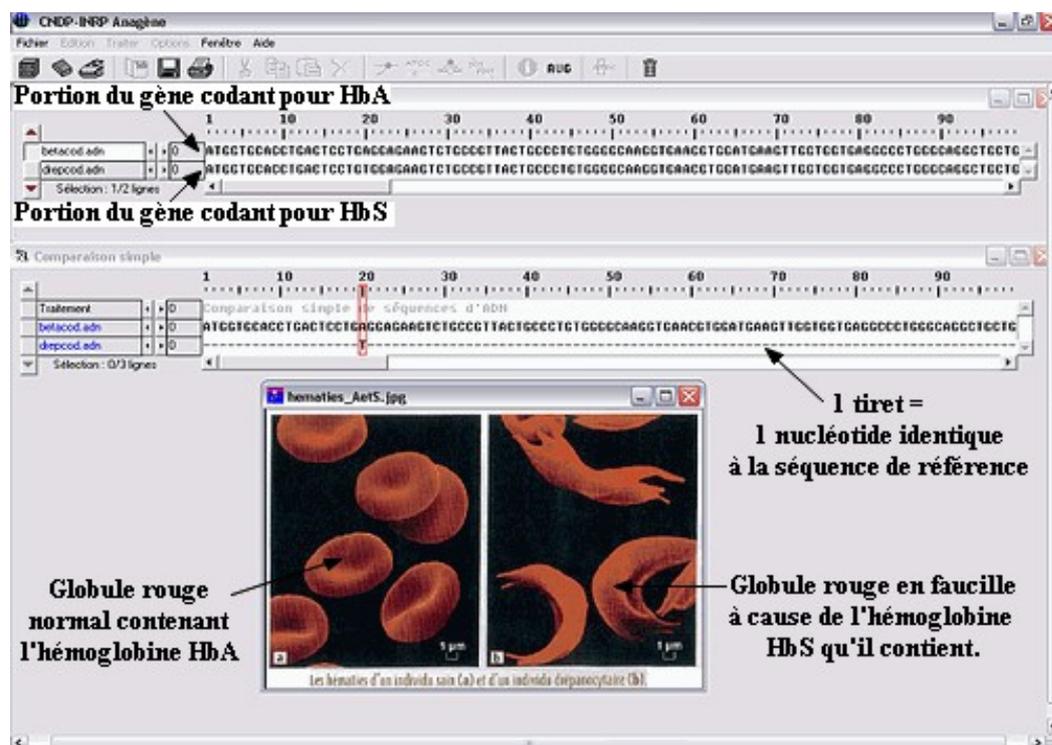
Contextualisation

La drépanocytose est la plus fréquente des maladies de l'hémoglobine. Elle touche des millions d'individus dans le monde (notamment en Afrique équatoriale et au sein de la population noire des Etats Unis) et des milliers en France. Extérieurement, rien ne distingue un sujet malade d'un individu sain. Les principales manifestations sont :

- une grave anémie chronique, liée à une diminution du taux d'hémoglobine, entrecoupée de crises d'anémie aiguë avec brusque augmentation du volume de la rate ;
- des crises douloureuses en particulier au niveau des articulations.

L'examen au microscope révèle que les globules rouges sont en nombre normal, mais qu'ils présentent une allure aplatie en forme de faucille (falciforme). Ils sont également plus rigides. De ce fait, ils ont tendance à bloquer les vaisseaux sanguins et gênent la circulation sanguine. L'aplatissement des globules rouges est lié à la synthèse d'une molécule d'hémoglobine HbS légèrement différente d'une molécule d'hémoglobine normale HbA. Le logiciel Anagène permet de comparer la séquence de nucléotides du gène codant pour cette protéine chargée du transport de l'oxygène dans le sang :

1. L'hypothèse avancée jusqu'à présent était que la drépanocytose modifie la façon dont le Plasmodium infecte les globules rouges, réduisant ainsi la charge parasitaire. L'équipe de Miguel Soares a mis en évidence qu'il n'en était rien. La protection conférée par la drépanocytose ne passe pas par une interaction directe avec la capacité du parasite à infecter les hématies de l'hôte, mais par un phénomène de tolérance vis-à-vis du Plasmodium via le système Nrf2/HO-1. Source : « Cell », 145, 398-409, 29 avril 2011.



Document construit à partir du logiciel Anagène

Une étude a été menée sur deux populations, l'une vivant en Afrique équatoriale, l'autre vivant aux Etats Unis, pour estimer la prévalence de l'allèle HbS, responsable de la drépanocytose. 12387 individus ont ainsi pu connaître leur génotype. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Afrique équatoriale		USA	
Génotypes	Effectifs observés	Génotypes	Effectifs observés
(HbA//HbA)	9365	(HbA//HbA)	11272
(HbS//HbA)	2993	(HbS//HbA)	1109
(HbS//HbS)	29	(HbS//HbS)	6

Consigne

Mettre en œuvre une stratégie pour vérifier si les fréquences génotypiques réelles correspondent aux fréquences génotypiques théoriques attendue en appliquant la loi de Hardy-Weinberg. Discuter des résultats à la lumière des informations apportées par les documents 2 et 3.

Déroulé de la séance (environ 2h)

Temps 1 (15 minutes) : évaluation diagnostique sur les acquis de seconde (allèle, fréquence allélique, dérive génétique et sélection naturelle) par le biais d'un quiz Plickers par exemple.

Attendus

Cette évaluation doit permettre au professeur de bien identifier les difficultés, les points de blocage et aux élèves, de remobiliser leurs connaissances (vocabulaire, concepts) indispensables à la compréhension du nouveau problème.

Remarque : pour être efficace, le quiz doit être court (3 ou 4 questions maximum) et ne doit pas durer plus de 5 minutes afin de laisser un temps pour les rappels ou les mises au point.

Temps 2 (35 minutes) : démarche explicative du professeur qui expose la loi de Hardy-Weinberg (résumée dans le document 1)

Attendus

C'est un temps d'écoute où les élèves reçoivent l'information. Ils prennent des notes et peuvent intervenir en posant des questions pour demander plus d'éclaircissements mais ce n'est pas un temps de co-construction du savoir. Le document 1 résumant l'explication est donnée aux élèves qui auraient eu des difficultés dans leur prise de notes (différenciation).

Remarque : c'est l'occasion pour le professeur de faire un peu d'histoire des Sciences. Il est important que l'élève ait des repères chronologiques et qu'il réalise que cette loi est énoncée au début du XX^{ème} siècle : la notion de génotype venait de naître avec les travaux de Sutton entre autres.

Temps 3 (10 minutes) : problématisation à partir des documents de contextualisation présentant l'objet d'étude, formulation d'hypothèses et réflexion à une stratégie pour vérifier si les populations remplissent les conditions d'application de la loi de Hardy-Weinberg.

Attendus

Un échange à l'oral entre le professeur et les élèves pour exprimer des hypothèses de travail et proposer une stratégie.

Temps 4 (25 minutes) : séparation de la classe en deux. Une moitié d'élèves travaille sur la population d'Afrique équatoriale, l'autre sur la population américaine (travail en mode coopératif)

Attendus

Les élèves travaillent individuellement et ne possèdent pas encore les documents 2 et 3 pour se concentrer sur leurs calculs. Le professeur adopte alors une posture d'accompagnement.

Temps 5 (25 minutes) : réunion des élèves de chaque groupe pour former des binômes et distribution des documents 2 et 3 (travail de groupe en mode collaboratif)

Attendus

Les élèves doivent comparer leurs calculs et trouver ensemble une explication à leurs résultats en utilisant les documents 1 et 2. La production demandée peut être un oral ou/et un écrit en fonction des compétences que le professeur aura choisi de travailler.

Commentaires et transférabilité

La pratique de raisonnements déductifs est devenue moins courante dans les classes où l'on privilégie les raisonnements inductifs qui placent davantage les élèves dans une démarche d'investigation. Le raisonnement inductif est issu de l'empirisme : c'est l'accumulation des observations de cas singuliers qui donne la loi générale. En classe, le nombre d'exemples est forcément limité et glisser du particulier au général n'est pas toujours chose aisée. La « démarche d'investigation », telle que nous l'entendons dans les classes, prend racine dans ce mode de raisonnement et donne une place importante au tâtonnement et à la découverte d'un savoir qui n'est pas d'emblée exposé par le professeur mais qu'il faut aller chercher. A cette pratique pédagogique, on oppose souvent le cours magistral descendant au cours duquel le professeur énonce les principes, les lois et ne cherche pas à les faire reconstruire par l'élève. Les démarches explicatives ne sont pas réservées aux cours magistraux. Dans l'exemple présenté, la loi et ses limites sont posées par le professeur avant la présentation de l'objet d'étude et la problématisation : c'est le temps de l'écoute, de la prise de notes et des questions pour vérifier que la notion est comprise. C'est dans un deuxième temps que l'élève va travailler sur un exemple d'application concret et se poser des questions, non pas pour valider le modèle ou la loi énoncée mais bien pour ancrer le nouveau concept. La conclusion d'un raisonnement déductif n'est valide que si la règle générale de départ est exacte ou si elle véritablement générale : le but de l'activité n'est pas de mettre à l'épreuve la loi de Hardy-Weinberg !

Le raisonnement déductif permet d'exploiter un modèle, une loi, une théorie pour expliquer un fait ou anticiper un événement. Il se prête donc à beaucoup de situations, en biologie comme en géologie : la tectonique des plaques par exemple permet de déduire la présence d'une zone de subduction dans un secteur géographique donné par l'analyse des roches volcaniques en surface ou l'analyse de la profondeur des foyers sismiques.

Un point sur les grands types de raisonnement

« Partant de l'idée que la cognition regroupe les divers processus mentaux de perception, de mémorisation et de raisonnement, Festinger (1957) a fait une importante contribution quand il différencie quatre types de raisonnement cognitifs : raisonnement déductif, raisonnement inductif, raisonnement abductif et raisonnement par analogie, pour lesquels nous présentons une brève définition :

- un raisonnement déductif implique de déduire la connaissance à partir des connaissances antérieures. Le sujet déduit les nouvelles connaissances à partir des connaissances déjà acquises. C'est un processus de fiabilité totale car l'individu utilise l'abstraction, la recombinaison et la connaissance ;
- un raisonnement inductif se produit à partir des observations du concret. A travers l'induction, l'élève peut arriver à la généralisation. Le sujet généralise une idée à partir des observations effectuées ;
- un raisonnement abductif est un procès réversible où les résultats sont toujours impliqués aux causes et vice-versa. Le sujet cherche les causes des situations ;
- un raisonnement par analogie est un processus à partir d'associations. Le sujet interprète une nouvelle situation en la comparant avec une situation 'voisine' ou semblable.

Ces quatre types de raisonnement sont plus ou moins adaptés à chaque situation. Néanmoins, nous raisonnons toujours en cherchant le moyen le plus rapide et le moins coûteux. C'est le principe de l'économie cognitive. D'après ce principe, le raisonnement par analogie est le plus économique, ce qui fait de lui le plus utilisé au quotidien.

À partir de ces idées, dans une recherche précédente (Braga, 2005), nous avons fait un tableau à partir des idées de Festinger pour analyser les types de raisonnement par rapport à la rapidité, le coût et la fiabilité pour résoudre un problème ».

	Rapidité	Coût	Fiabilité
Analogie	++	-	+-
Adductif	-	+	+
Inductif	+	++	+
Déductif	-	+++	++

Caractéristique des types de raisonnement

« L'économie cognitive est liée à l'aspect motivationnel dans le processus fonctionnel du raisonnement, ce qui est très important dans l'apprentissage. Les études sur les types de raisonnement montrent qu'un travail qui est économique donne plus de motivation à l'individu et cette motivation implique plus de travail, ce qui est exécuté de façon plus économique.»

Documents d'activité et ressources

Sitographie scientifique

- [Document sur la drépanocytose](#) du site acces.ens-lyon.fr
- [Document sur le trait drépanocytaire](#) du site medecinetropicalefree.fr
- [Premier document sur le lien entre le paludisme et la drépanocytose](#) du site ncbi.nlm.nih.gov
- [Second document sur le lien entre le paludisme et la drépanocytose](#) du site pasteur.fr

Bibliographie scientifique

- Manuel d'anatomie et de physiologie humaines De Gerard J Tortora, Bryan Derrickson
- Sickle Cell Anemia : History and Epidemiology by Frédéric B. Piel & Thomas N. Williams

Sitographie pédagogique

- [Premier document sur les raisonnements inductifs et déductifs](#) du portail académique SVT – académie de Bordeaux
- [Premier document sur les raisonnements inductifs et déductifs](#) du site thèses de l'Université Lyon 2

Documents ressources pour l'activité

Document 1 : la loi de Hardy-Weinberg

Proposée en 1908 indépendamment par le mathématicien anglais Hardy et le médecin allemand Weinberg, la loi de Hardy-Weinberg se définit ainsi :

Dans une population de grand effectif, où les unions se font au hasard (= panmixie), où il n'existe

Retrouvez éducol sur



ni migration, ni sélection naturelle, et où le taux de mutations est constant, les proportions des différents génotypes restent constantes d'une génération à l'autre.

Soient p la fréquence de l'allèle A et q la fréquence de l'allèle a : $p+q=1$
(q est en général utilisé pour désigner l'allèle récessif).

	Gamète femelle A (p)	Gamète femelle a (q)	Fréquence de AA = p^2 (Homozygote) 1/4
Gamète mâle A (p)	AA (p^2)	Aa (pq)	Fréquence de Aa = $2pq$ (Hétérozygotes) 1/2
Gamète mâle a (q)	Aa (pq)	aa (q^2)	Fréquence de aa = q^2 (Homozygote) 1/4

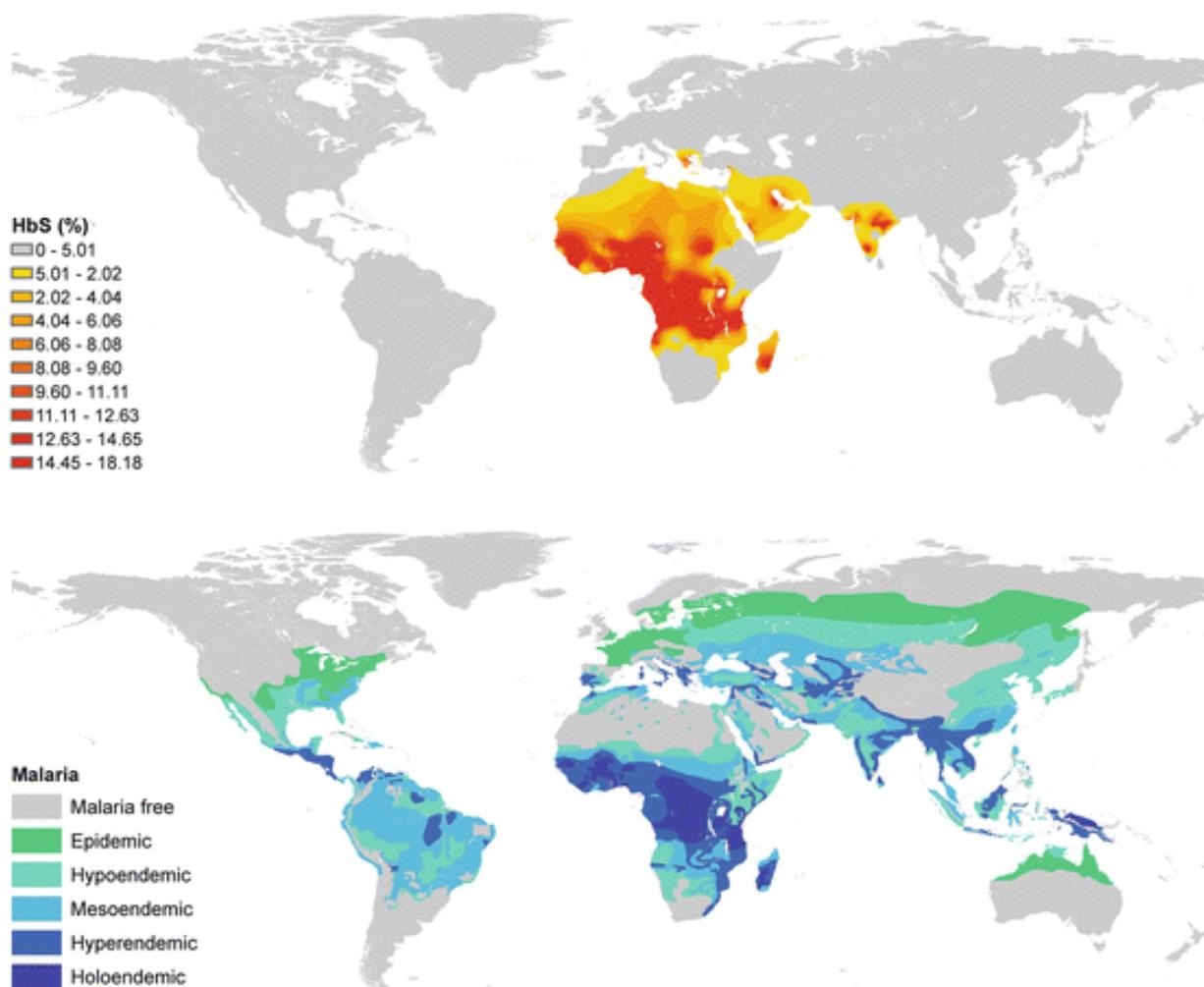
Document 2 : la drépanocytose, un exemple de dominance incomplète chez l'être humain

Dans la dominance incomplète, aucun des allèles d'une paire n'est dominant par rapport à l'autre. L'hétérozygote possède un phénotype intermédiaire entre l'homozygote dominant et l'homozygote récessif. La transmission de la drépanocytose est un exemple de dominance incomplète chez l'humain. Les personnes qui possèdent le génotype (HbA//HbA) produisent 100 % d'hémoglobine normale, tandis que celles qui possèdent le génotype (HbS//HbS) produisent 100 % d'hémoglobine falciforme responsable de graves anémies. Bien qu'ils soient normalement en bonne santé, les individus hétérozygotes (HbA//HbS) produisent 40 à 45% d'hémoglobine falciforme : on dit qu'ils ont le « trait drépanocytaire » qui peut d'ailleurs poser problème dans certains cas : au cours d'exercices intenses ou prolongés, en altitude, voire en cas d'asthme.

Retrouvez éduscol sur



Document 3 : un lien entre le paludisme et la drépanocytose



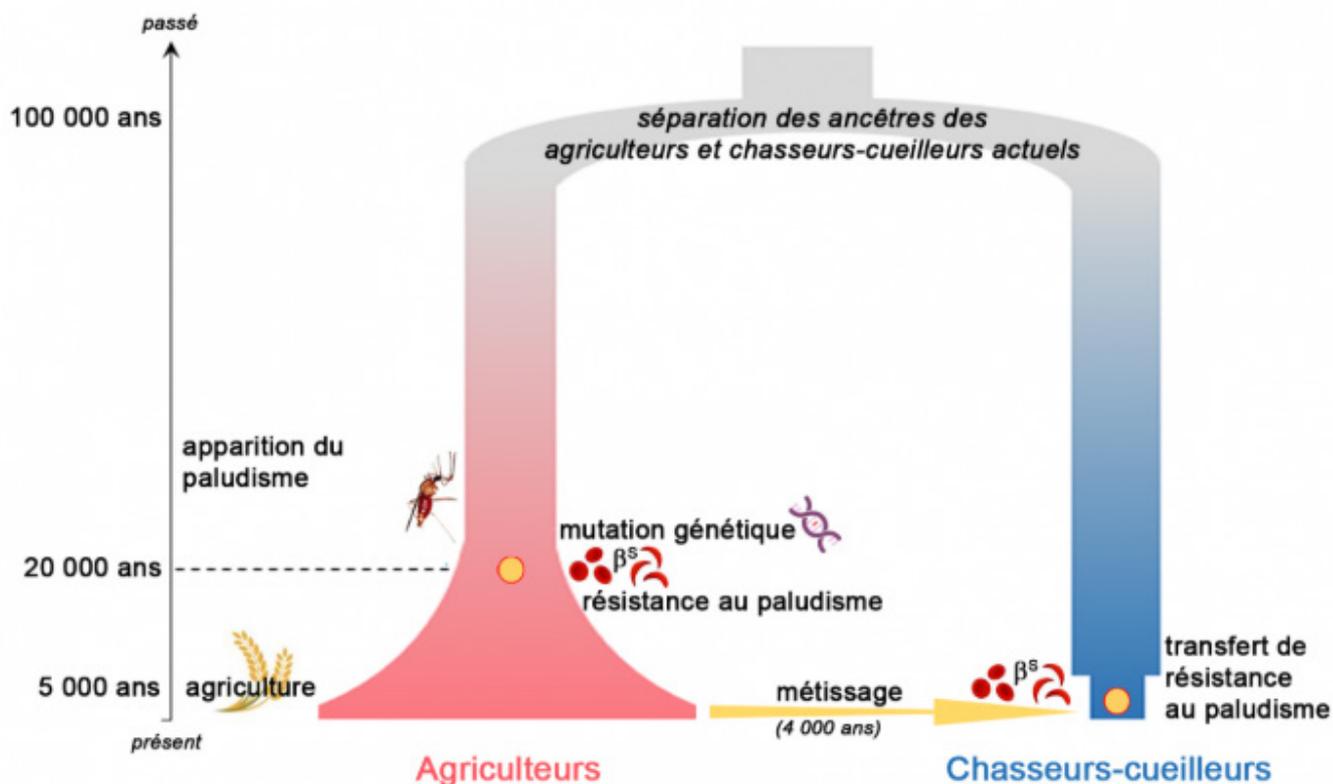
Source : Sickle Cell Anemia : History and Epidemiology by Frédéric B. Piel & Thomas N. Williams

Le paludisme, responsable de centaines de milliers de décès chaque année, essentiellement des enfants et plus particulièrement en Afrique, est une des plus fortes causes de mortalité provoquée par un agent infectieux, le parasite *Plasmodium falciparum*. La mutation génétique entraînant une anémie falciforme (drépanocytose), maladie chronique souvent mortelle chez les enfants de moins de cinq ans, a très tôt attiré l'attention de la communauté scientifique pour la protection que cette mutation confère contre le paludisme. Grâce à une étude approfondie de la mutation β^S réalisée par l'intermédiaire du séquençage complet du gène de la globine Beta, couplé à une vaste analyse génomique menée sur 479 individus issus de 13 populations d'Afrique subsaharienne, les chercheurs de l'Institut Pasteur et du CNRS ont pu révéler que le paludisme serait apparu en Afrique il y a au moins 20 000 ans, et non il y a 4 000 – 5 000 ans au moment de l'apparition de l'agriculture.

« Nous montrons que la fameuse mutation β^S conférant une résistance au paludisme aurait pu être amenée par les populations agricultrices venues au contact de ces populations de chasseurs cueilleurs lors de la grande migration Bantoue, quand les agriculteurs ont traversé la forêt équatoriale, pour ensuite suivre des routes migratoires vers l'est et le sud de l'Afrique subsaharienne » commente Guillaume Laval, premier auteur de l'étude.

Retrouvez éducol sur





© Institut Pasteur

Source : « [La date d'apparition du paludisme en Afrique remise en question](#) » du site de l'Institut Pasteur

Ces travaux ont été publiés le 28 février 2019 dans la revue *The American Journal of Human Genetics*.

Retrouvez éducol sur



Production attendue

Calcul des fréquences alléliques

Soient p la fréquence de l'allèle HbA et q la fréquence de l'allèle HbS

Afrique équatoriale	USA
$p = \frac{2 \times 9365 + 2293}{2 \times 12387}$	$p = \frac{2 \times 11272 + 1109}{2 \times 12387}$
$p = 0,877$	$p = 0,955$
$p+q = 1 \text{ donc } q = 0,123$	$p+q = 1 \text{ donc } q = 0,045$

Calcul des fréquences génotypiques théoriques

Afrique équatoriale	USA
(HbA//HbA) → $p^2 = 0,769$ soit 76,9 %	(HbA//HbA) → $p^2 = 0,912$ soit 91,2 %
(HbA//HbS) → $2pq = 0,216$ soit 21,6 %	(HbA//HbS) → $2pq = 0,086$ soit 8,6 %
(HbS//HbS) → $q^2 = 0,015$ soit 1,5 %	(HbS//HbS) → $q^2 = 0,002$ soit 0,2 %
$p^2 + 2pq + q^2 = 1$	$p^2 + 2pq + q^2 = 1$

Calcul des fréquences génotypiques réellement observées

Afrique équatoriale	USA
(HbA//HbA) → $9365/12387 = 0,756$ soit 75,6 %	(HbA//HbA) → $11272/12387 = 0,910$ soit 91 %
(HbA//HbS) → $2993/12387 = 0,242$ soit 24,2 %	(HbA//HbS) → $1109/12387 = 0,0895$ soit 8,95 %
(HbS//HbS) → $29/12387 = 0,002$ soit 0,2 %	(HbS//HbS) → $6/12387 = 0,0005$ soit 0,05 %
$p^2 + 2pq + q^2 = 1$	$p^2 + 2pq + q^2 = 1$

Retrouvez éduscol sur



Analyse des résultats

Les fréquences génotypiques théoriques sont plus proches des fréquences génotypiques réelles dans la population vivant aux Etats-Unis que dans la population vivant en Afrique équatoriale : une des conditions d'application de la loi de Hardy-Weinberg n'est peut-être pas remplie dans cette dernière population : dérive génétique ? Sélection naturelle ? Croisements non aléatoires ?...

Interprétation en utilisant les documents 2 et 3

Le document 2 nous apprend que les hétérozygotes, bien qu'en bonne santé, ont un phénotype particulier, le « trait drépanocytaire » parce que l'allèle HbS s'exprime : ils produisent 40 à 45 % d'hémoglobine falciforme.

Le document 3 nous apprend qu'un lien a été établi entre la possession d'un allèle HbS et le paludisme. Les hétérozygotes sont avantagés face au paludisme, ce qui explique les écarts constatés entre les fréquences génotypiques théoriques et réelles.

Conclusion

La loi de Hardy-Weinberg s'applique moins bien en Afrique équatoriale à cause de la sélection naturelle des porteurs d'allèles HbS qui ont le trait drépanocytaire. Dans cette région, plus fortement touchée par le paludisme que les Etats-Unis d'après la carte, les hétérozygotes ont plus de chances de survivre et donc de transmettre et maintenir l'allèle HbS.

Retrouvez éduscol sur

