

Thème 1 : Transmission, variation et expression du patrimoine génétique.

Biodiversité intraspécifique = diversité génétique des individus d'une même espèce.



MUTATIONS de l'ADN



**Qu'est-ce qu'une mutation ?
Comment elle apparait ?
Quelles en sont les conséquences ?**



Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

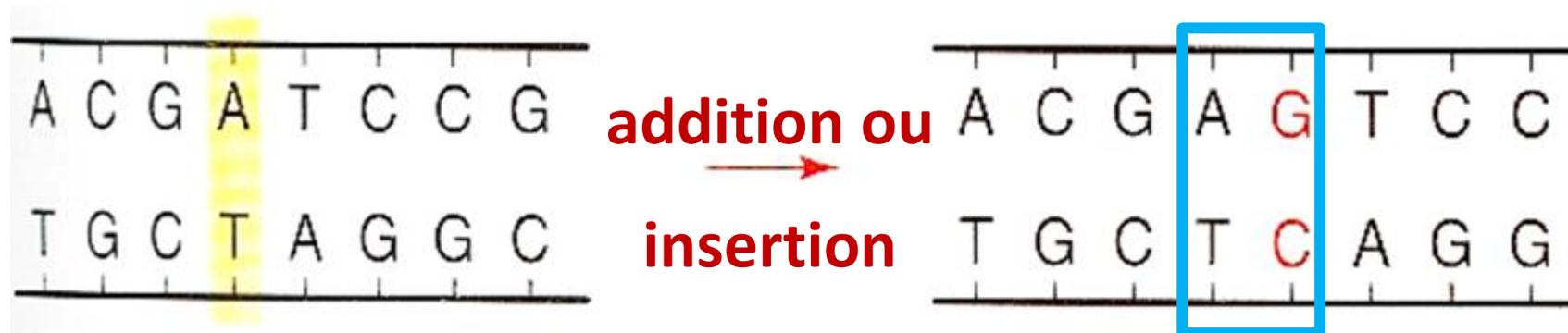
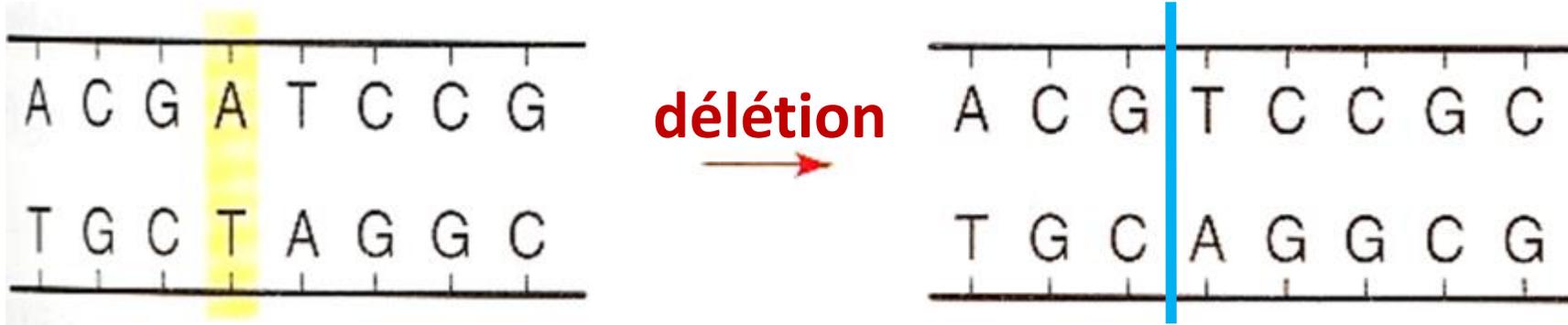
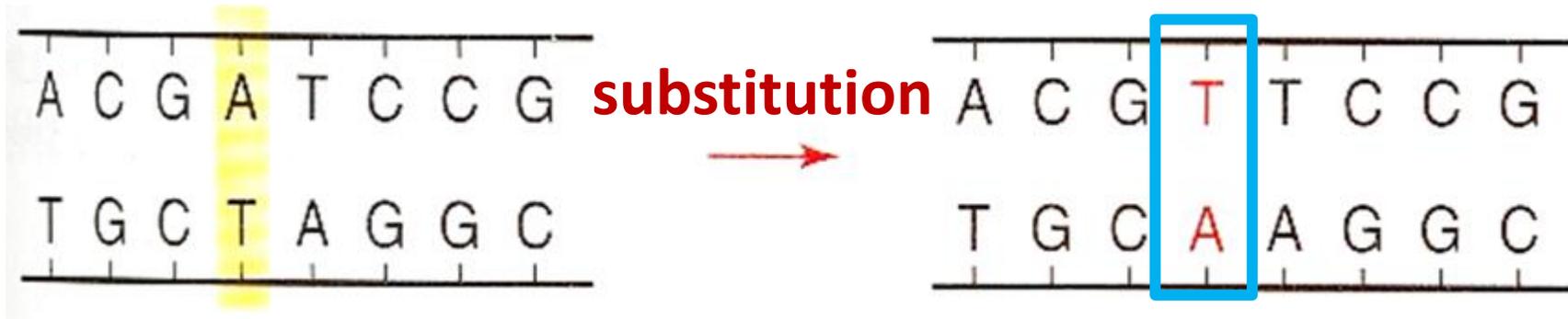
Pb : Comment surviennent les mutations et quelles sont leurs conséquences ?

I. Les mutations modifient la séquence de nucléotides des gènes.

A. Nature et origine des mutations.

1. Nature des mutations.

3 types de mutations



Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

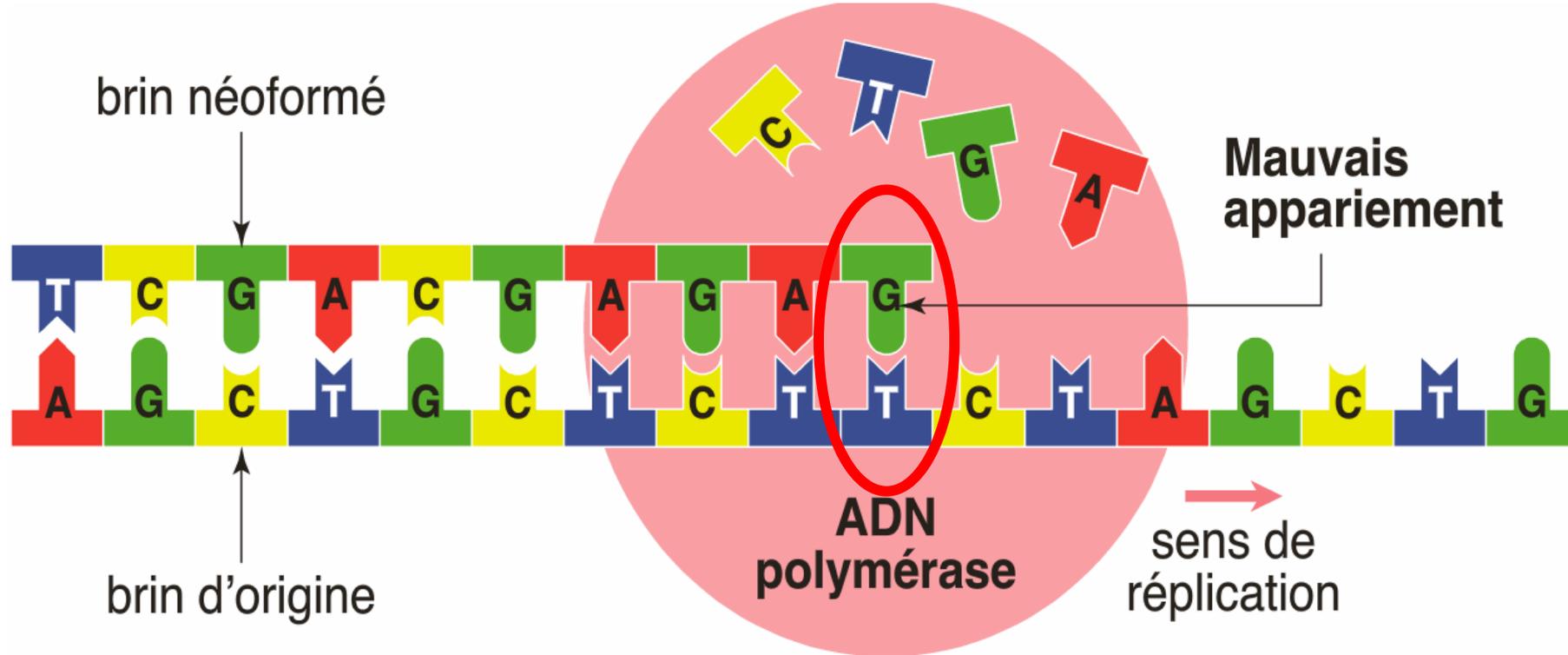
I. Les mutations modifient la séquence des gènes

A. Nature et origine des mutations

1. Nature des mutations

2. Origine des mutations

Origine des mutations

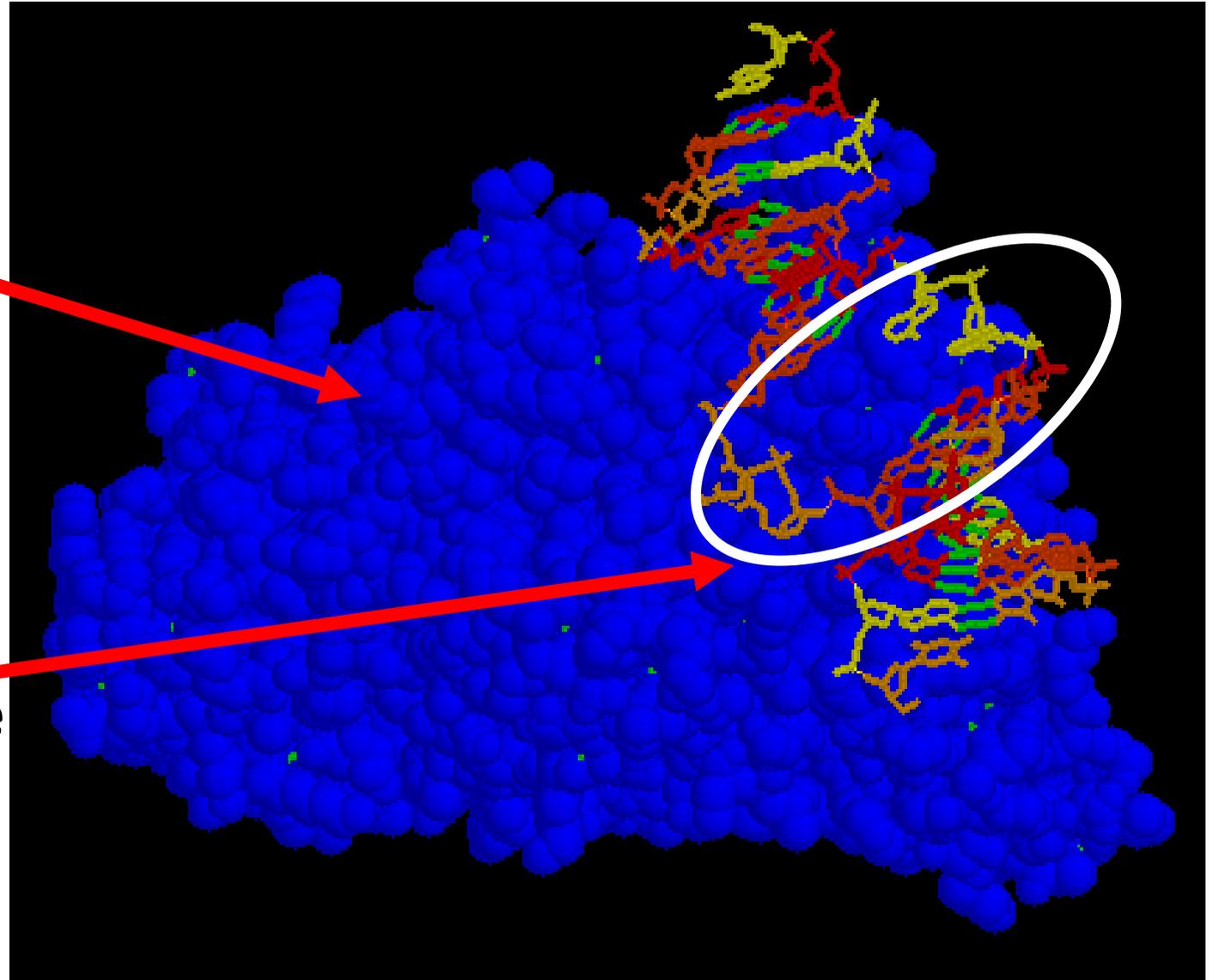


**L'ADN polymérase commet
1 erreur sur 100 000 nucléotides (=1/10⁵)**

**Endonucléase qui
« vérifie » l'appariement
des nucléotides**

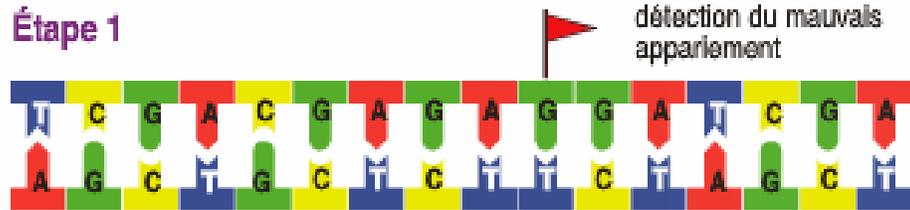
Mésappariement :

- Absence de liaisons H
- Déformation de la double hélice

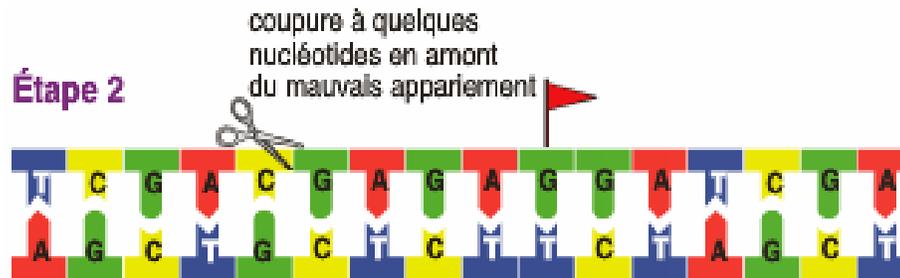


Correction des erreurs d'appariements

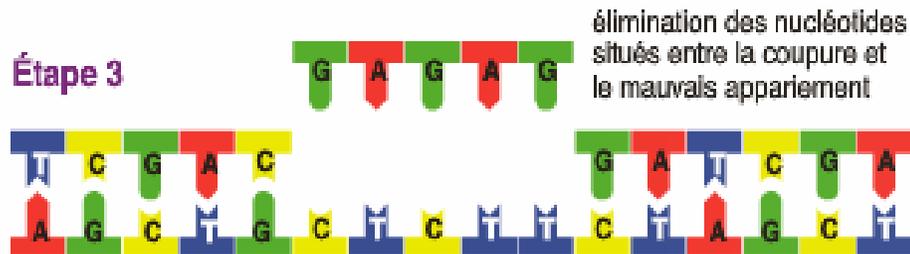
Étape 1



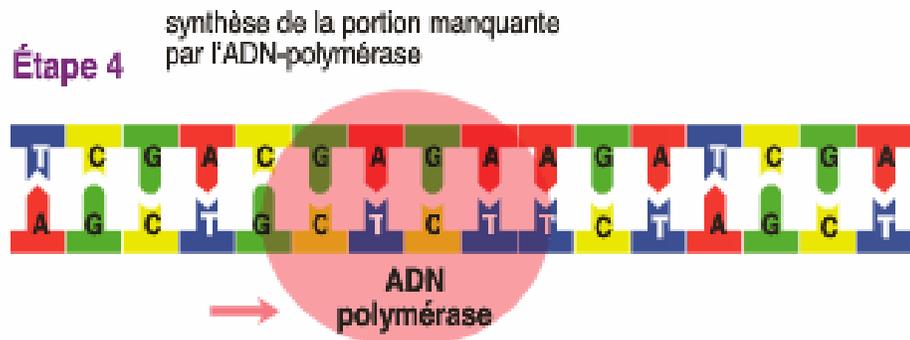
Étape 2



Étape 3



Étape 4

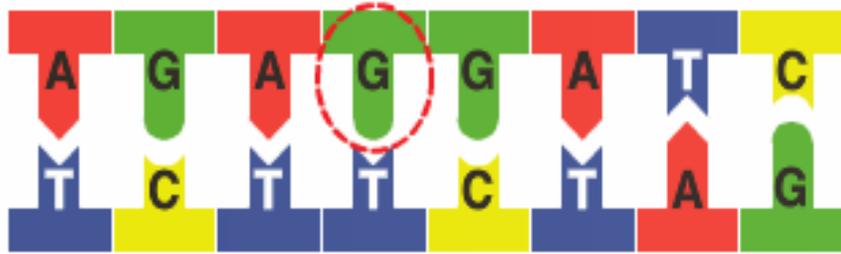


99,99 % de réparation

Le taux d'erreur passe de $1/10^5$ à $1/10^9$

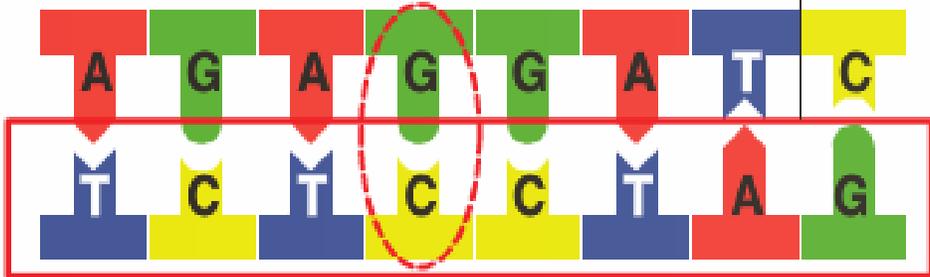
PAS de correction des erreurs d'appariements

erreur non réparée



Réplication de l'ADN

brin néoformé



Séquence mutante

→ erreur d'appariement (lors de la RSC) non corrigée qui => modification de la séquence de nucléotides sur les 2 brins

MUTATION

2 hypothèses

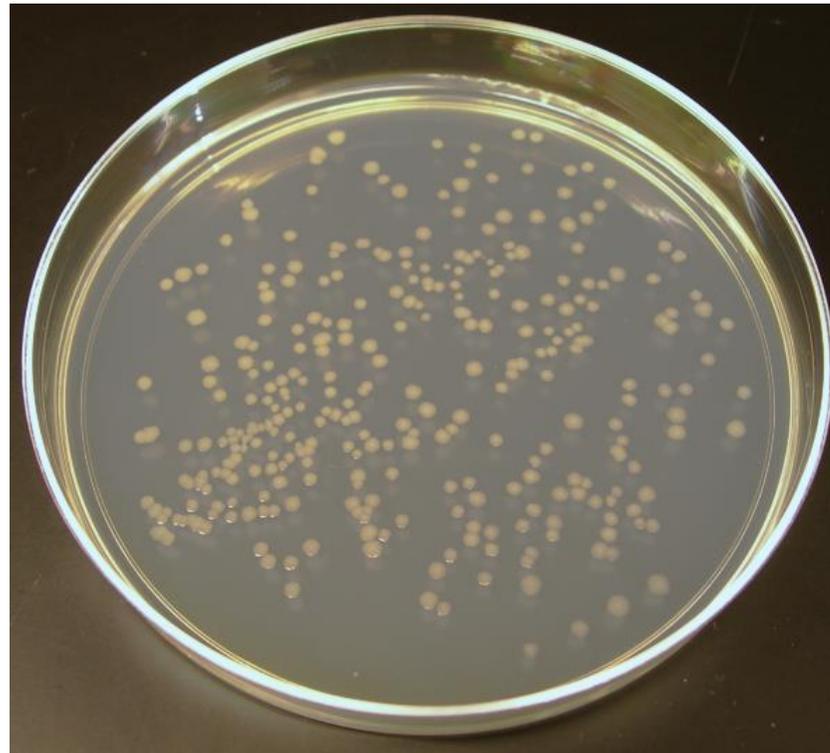
- 1. Les mutations sont provoquées par les changements de l'environnement => adaptation de l'individu à un changement de l'environnement**
- 2. Les mutations apparaissent indépendamment de l'environnement => elles sont spontanées et aléatoires**

Mutations spontanées ou provoquées par la sélection naturelle ?

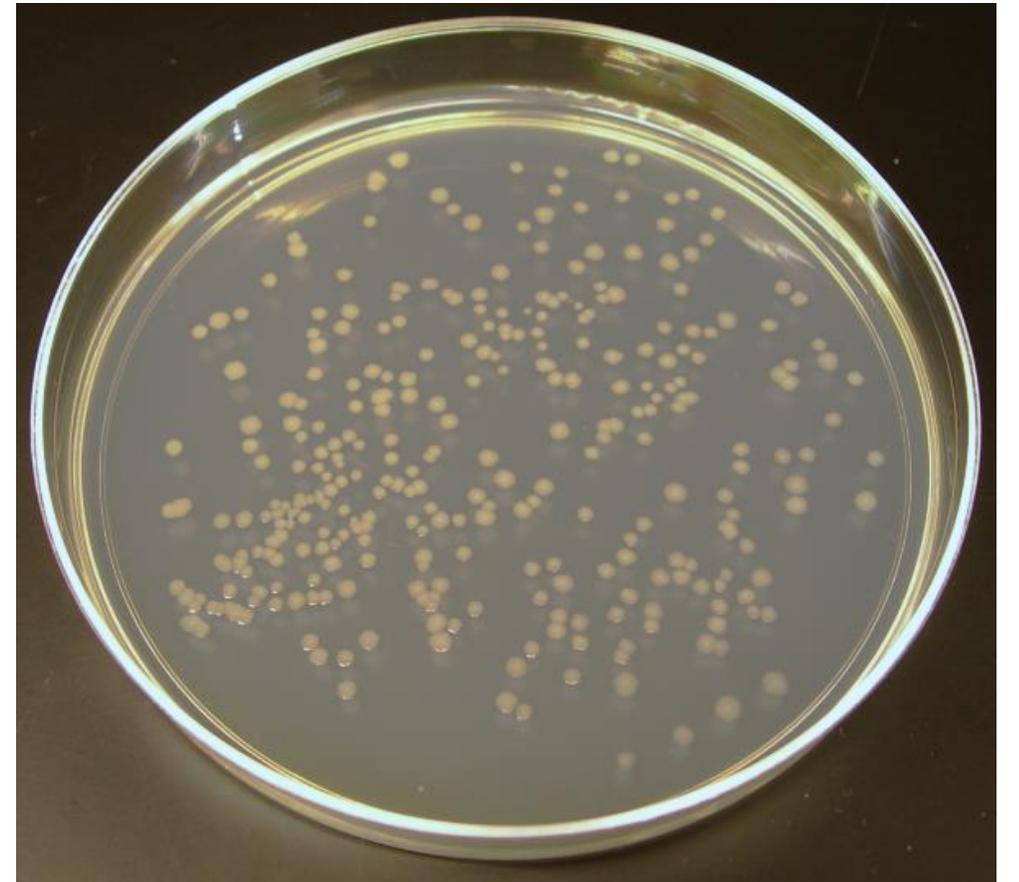
Expérience de Luria et Delbrück (1943)

Protocole expérimental :

- ils réalisent des cultures de bactéries en 2 temps
 - > dans un milieu liquide sans virus
 - > dans un milieu solide en présence d'un bactériophage (virus) qui tue les bactéries
- Certaines mutations permettent aux bactéries de devenir résistantes au virus
- On recommence l'expérience plusieurs fois



Expérience de Luria et Delbruck (1943)



Mutations spontanées ou provoquées par la sélection naturelle ?

Expérience de Luria et Delbrück (1943)

Protocole expérimental :

- On place des bactéries après leur croissance sur des boîtes de pétri contenant des bactériophages (virus)
- Certaines mutations permettent aux bactéries de devenir résistantes au virus
- On recommence l'expérience plusieurs fois

Hypothèses testées :

A - Les mutations permettant la résistance sont induites par la mise en contact avec le virus (= mutations « **ciblées** »). Dans ce cas elle apparaît après le contact avec le virus

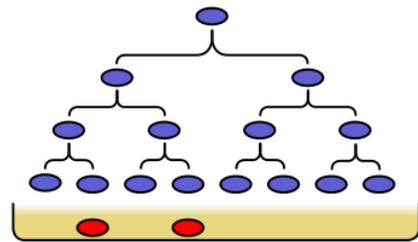
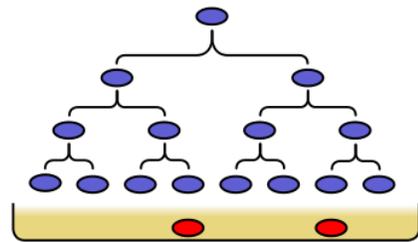
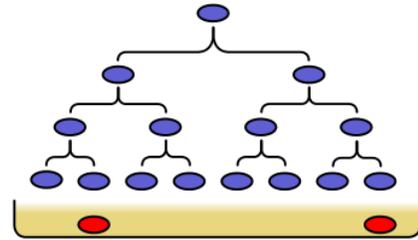
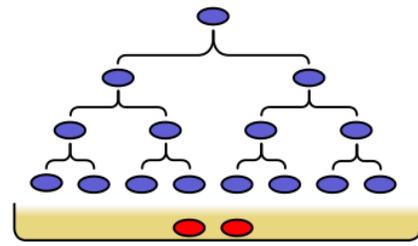
B - Les mutations sont spontanées et **aléatoires**, elles préexistent à la mise en contact avec le virus



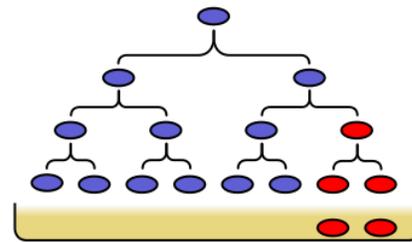
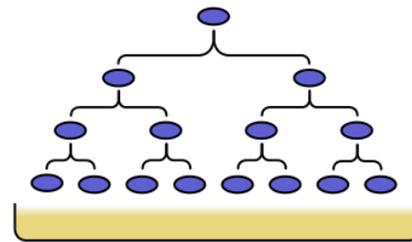
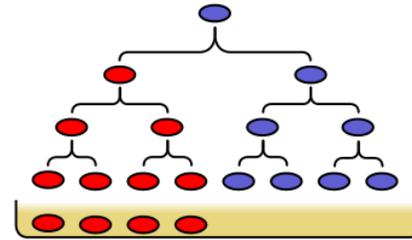
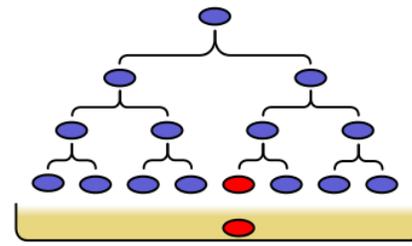
Expérience de Luria et Delbrück (1943) : Résultats attendus sous chaque hypothèse

Culture dans le milieu liquide sans virus

Culture dans la boîte de pétri en présence de virus



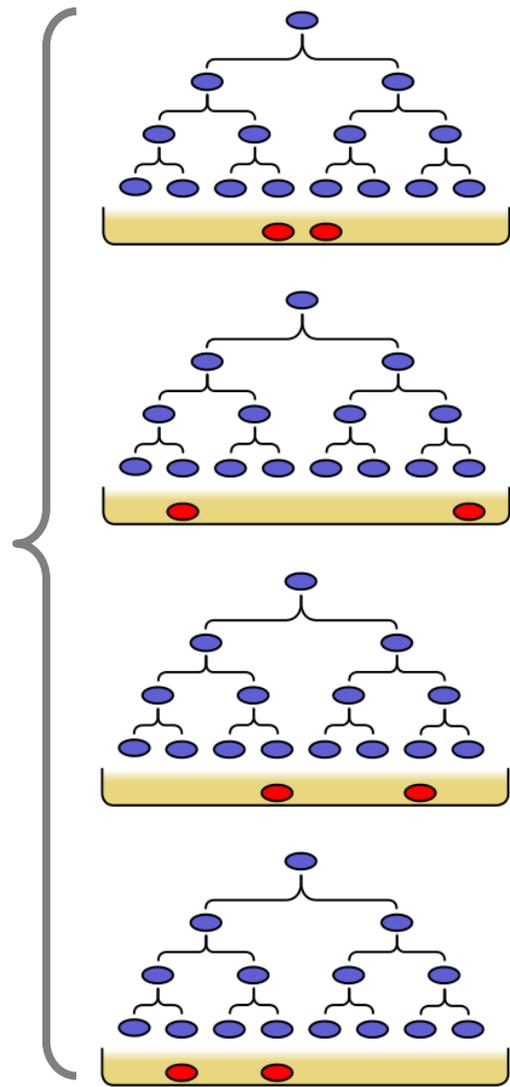
(A) Induced mutation



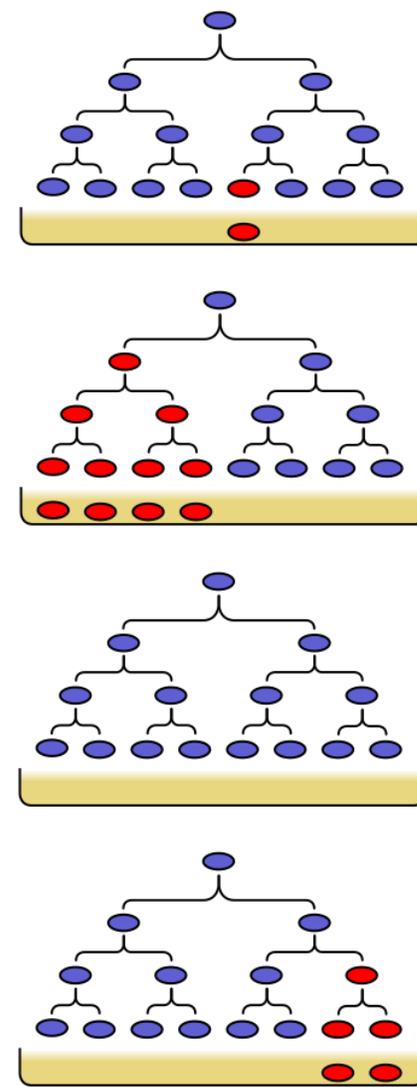
(B) Spontaneous mutation

Expérience de Luria et Delbrück (1943) : Résultats attendus sous chaque hypothèse

La fréquence de mutants est
constante dans chaque
expérience



(A) Induced
mutation



(B) Spontaneous
mutation

La fréquence de mutants
est très variable d'une
expérience à l'autre

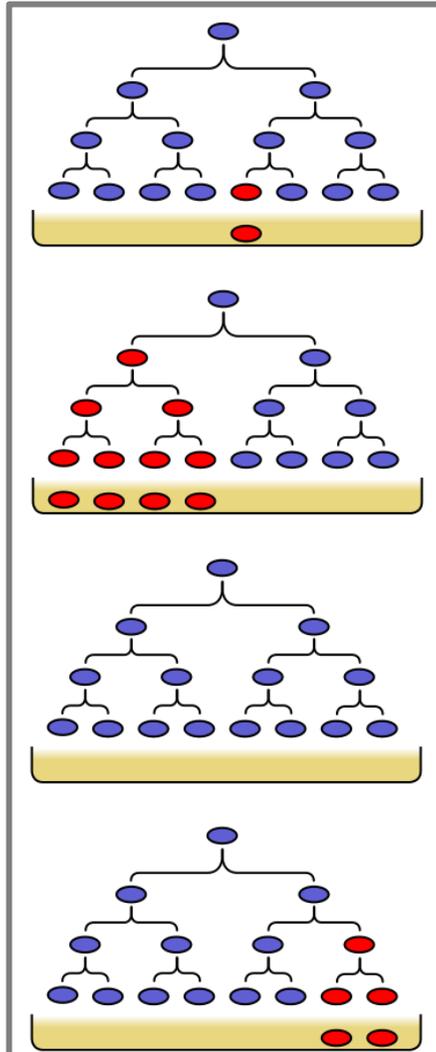
Expérience de Luria et Delbrück (1943) : Résultats observés

20 cultures séparées de petit volume

5	0
6	5
7	0
8	5
9	0
10	6
11	107
12	0
13	0
14	0
15	1
16	0
17	0
18	64
19	0
20	35

Moyenne 11,3

Variance 752,1



(B) Spontaneous
mutation

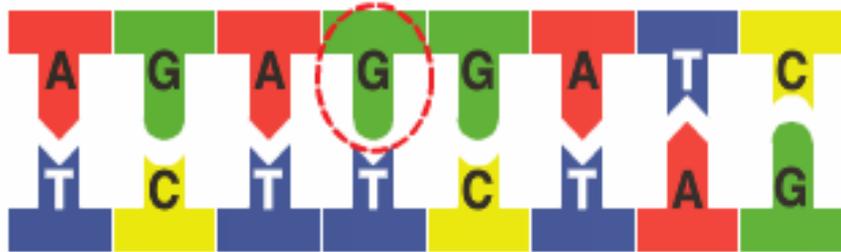
-> très forte variabilité du nombre de mutants par tube

-> les mutations se produisent indépendamment de la mise en contact avec le virus

-> les mutations se produisent aléatoirement, de façon non dirigée

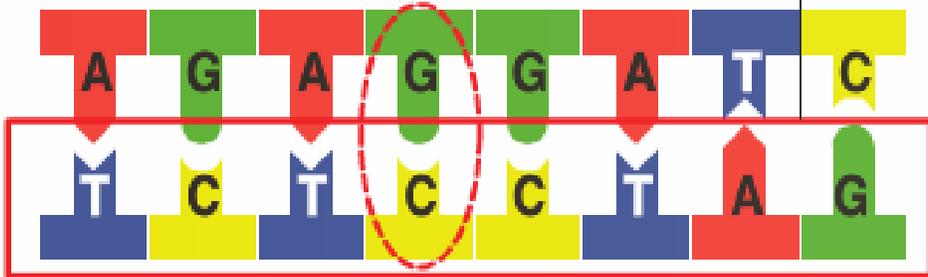
PAS de correction des erreurs d'appariements

erreur non réparée



Réplication de l'ADN

brin néoformé



Séquence mutante

Mutation spontanée

→ erreur d'appariement (lors de la RSC) non corrigée

→ **aléatoire**

MUTATION

Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

I. Les mutations modifient la séquence des gènes

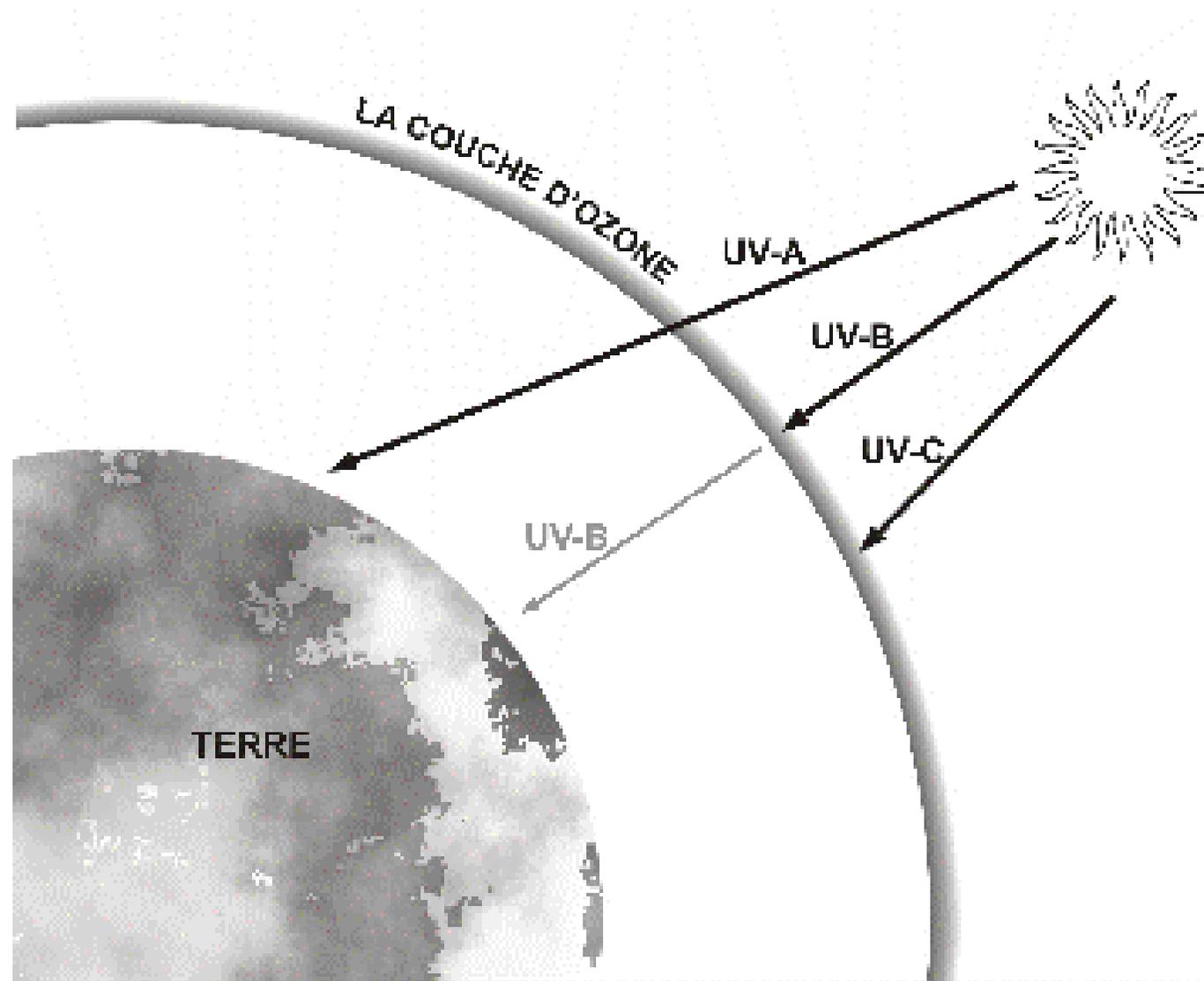
A. Nature et origine des mutations

1. Nature des mutations

2. Origine des mutations

B. Les agents mutagènes

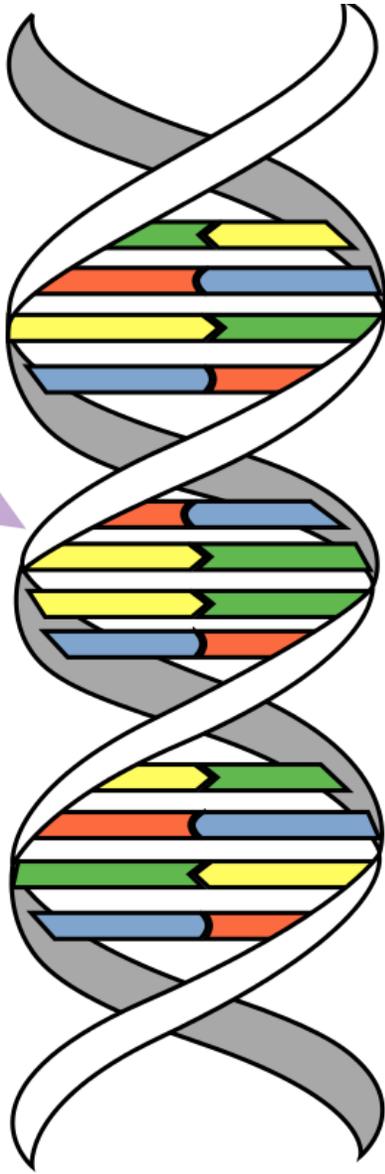
Les agents mutagènes **physiques** – ex les UV



La couche d'ozone absorbe certains types de rayons ultraviolets, mais pas tous.

Effet des UV sur l'ADN

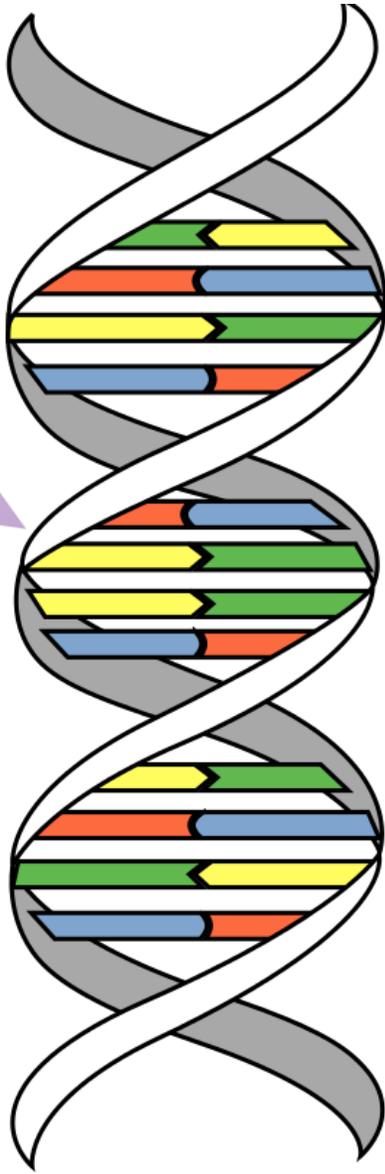
Before:



Incoming
UV photon

Effet des UV sur l'ADN

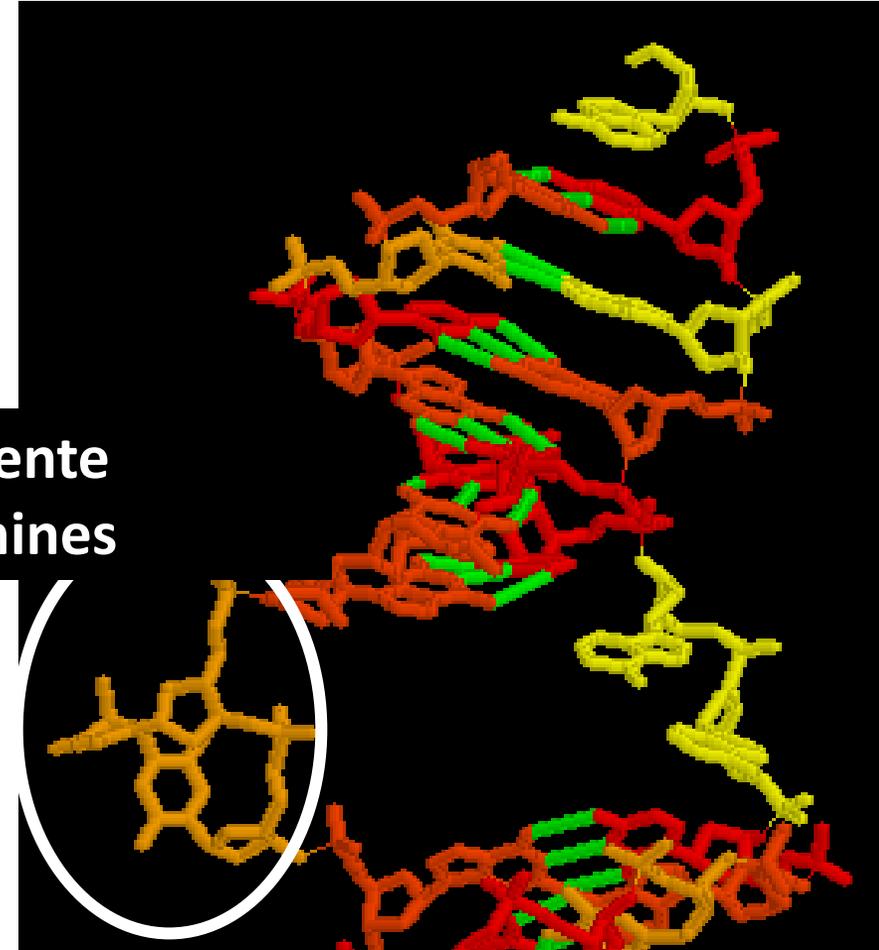
Before:



Incoming
UV photon



Liaison covalente
entre 2 thymines

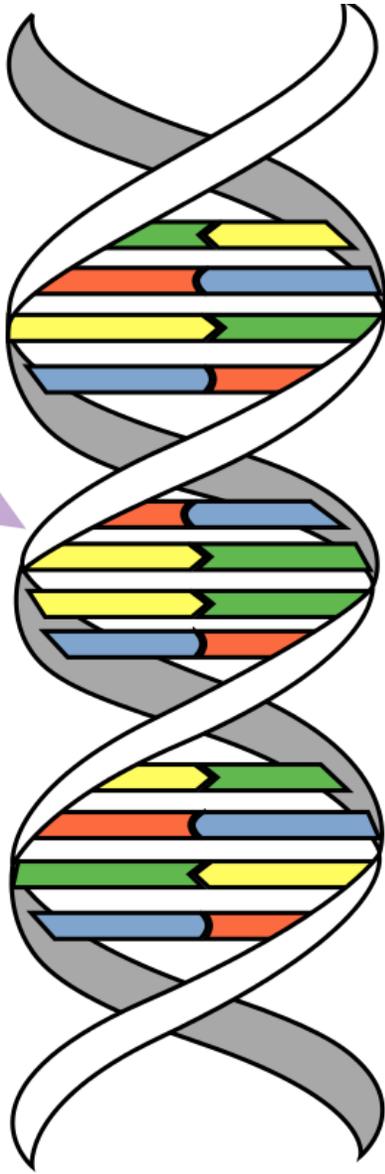


**l'ADN polymérase ne reconnaît
plus les nucléotides
-> erreurs**

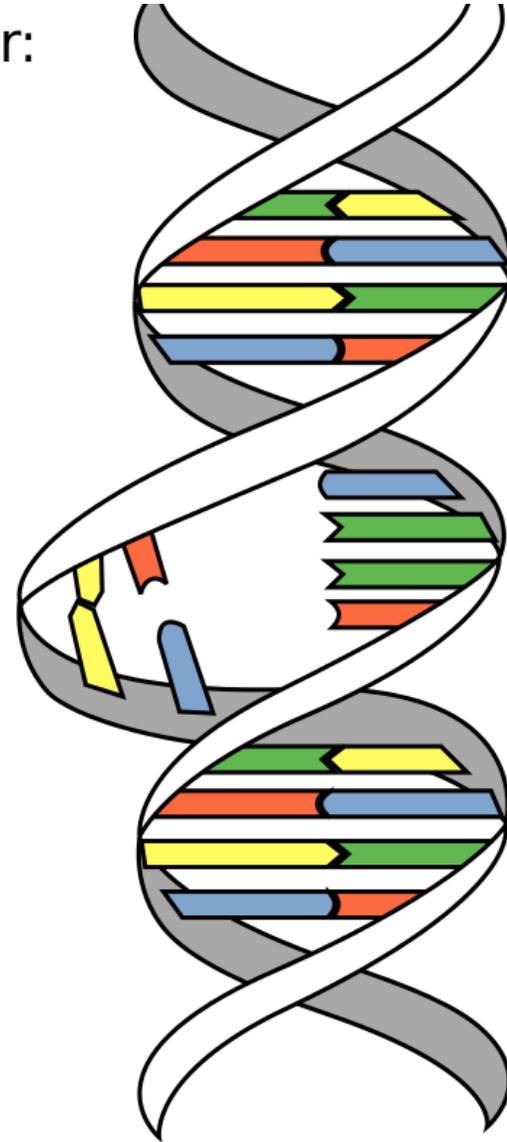
Effet des UV sur l'ADN

Before:

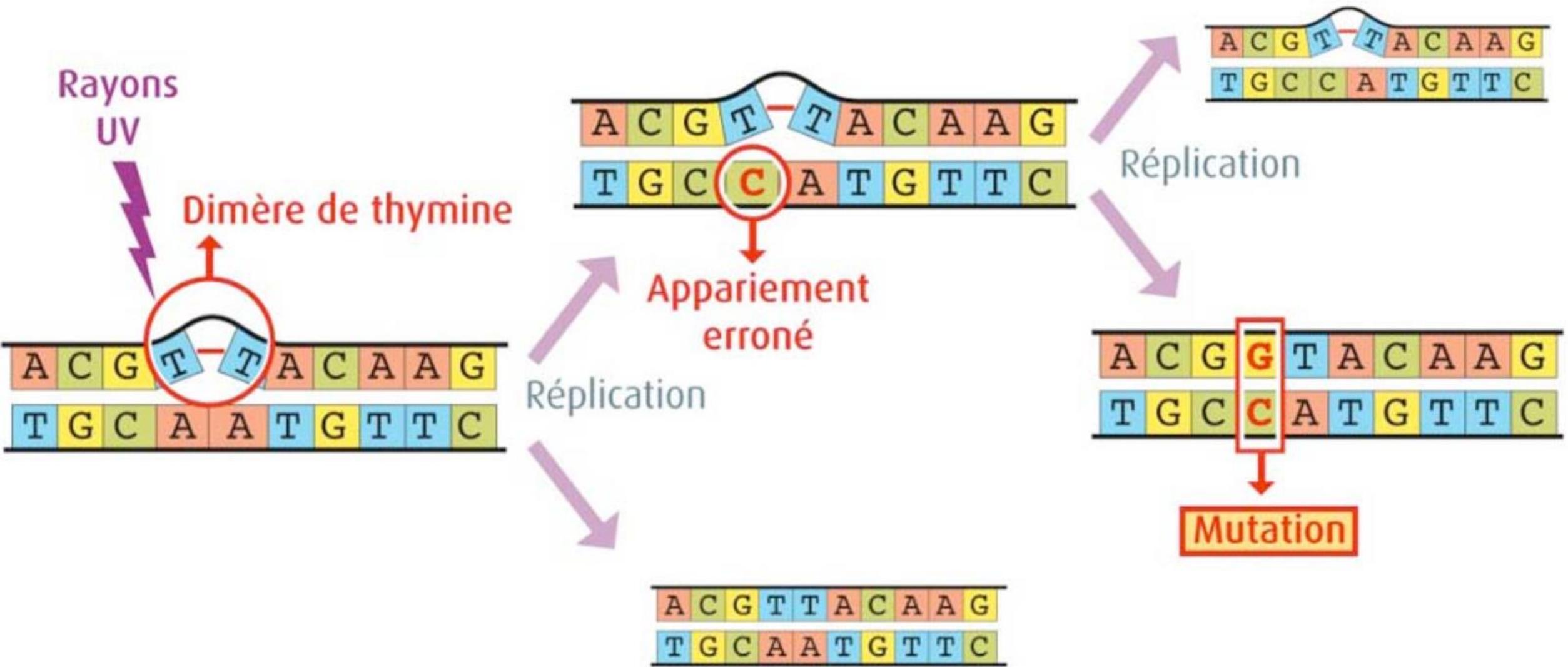
Incoming
UV photon



After:



Effet des UV sur l'ADN

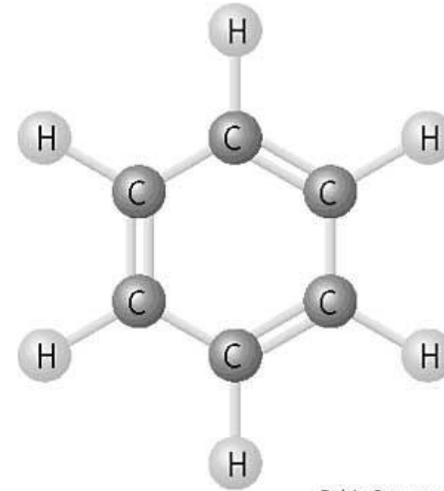


=> Mutations induites

Les agents mutagènes chimiques

Formol

(désinfectant,
conservateur)



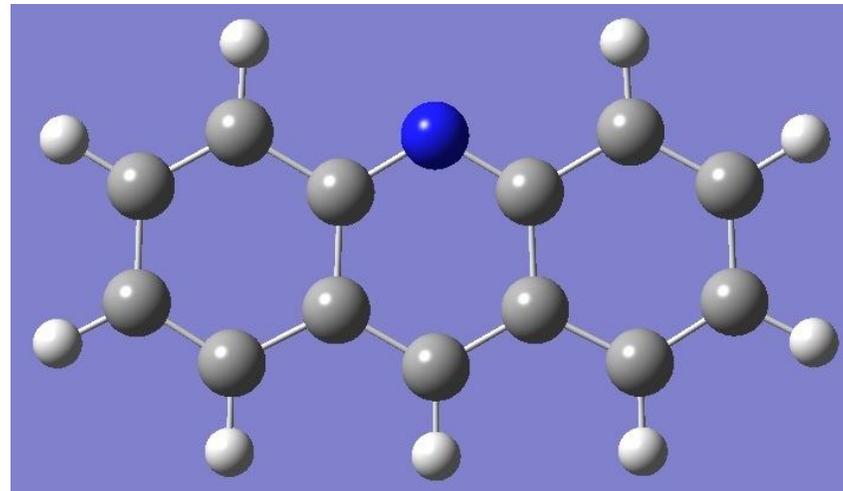
Benzène

(solvant, précurseur de
composés chimiques
organiques)

Robin Storesund

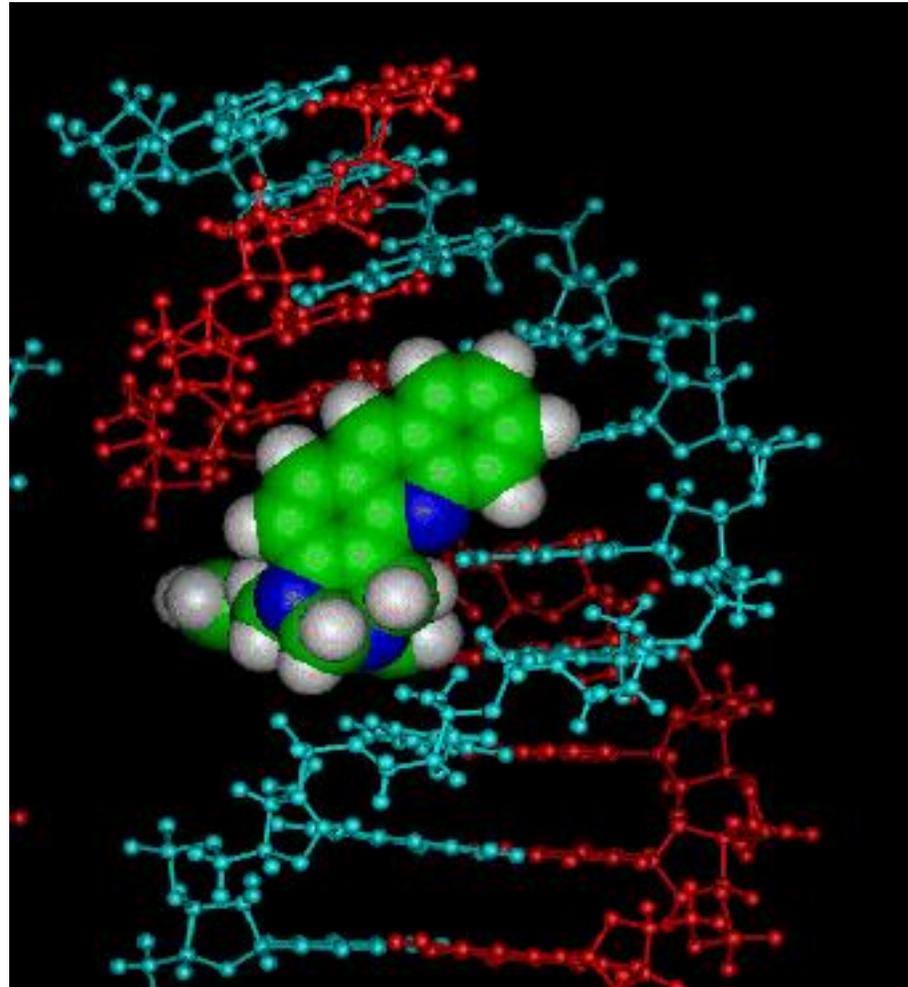
Acridine

(production de pigments,
antiseptiques)



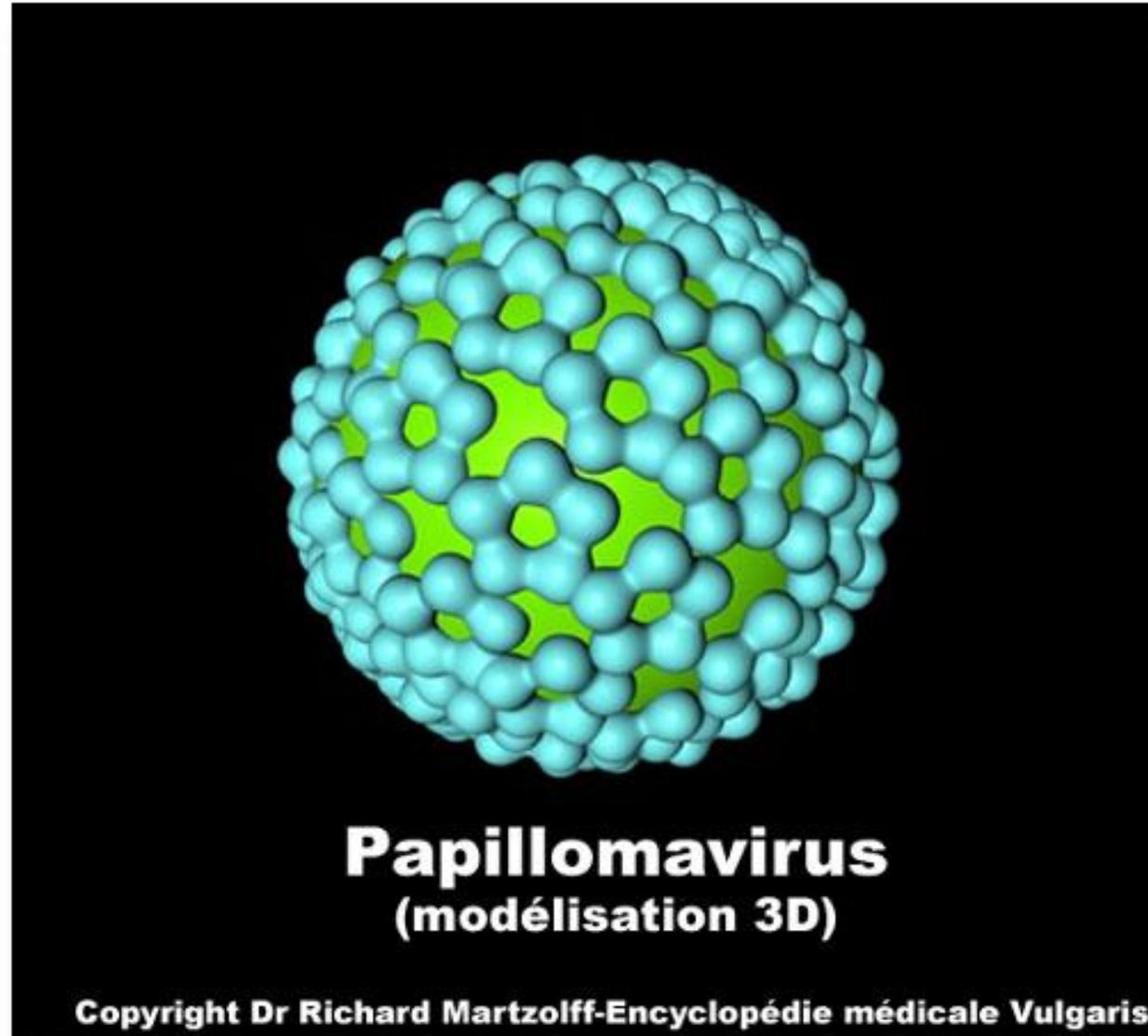
Les agents mutagènes chimiques

Dimère
d'acridine

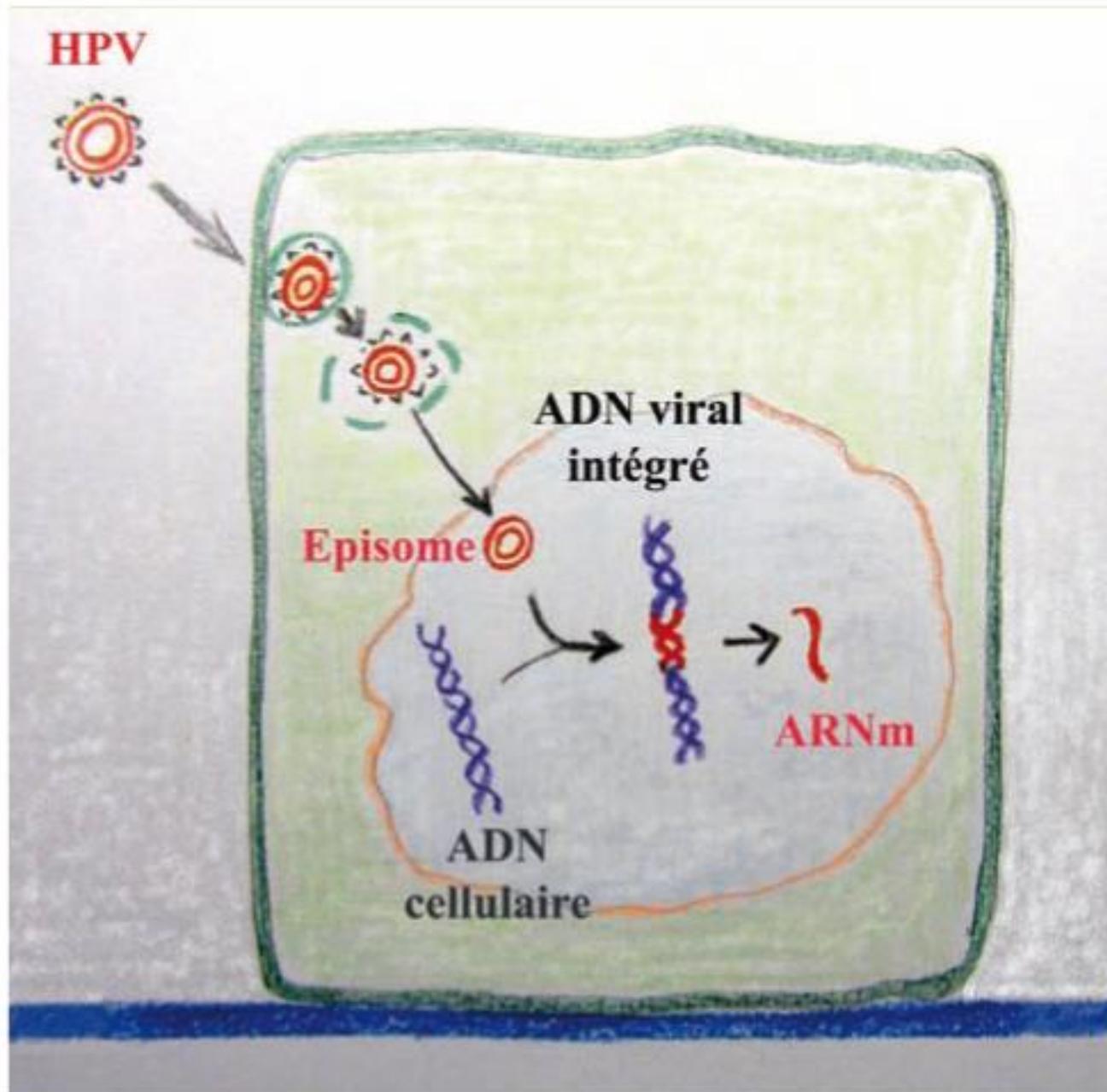


**Déformation de la double hélice :
Erreurs d'appariements**

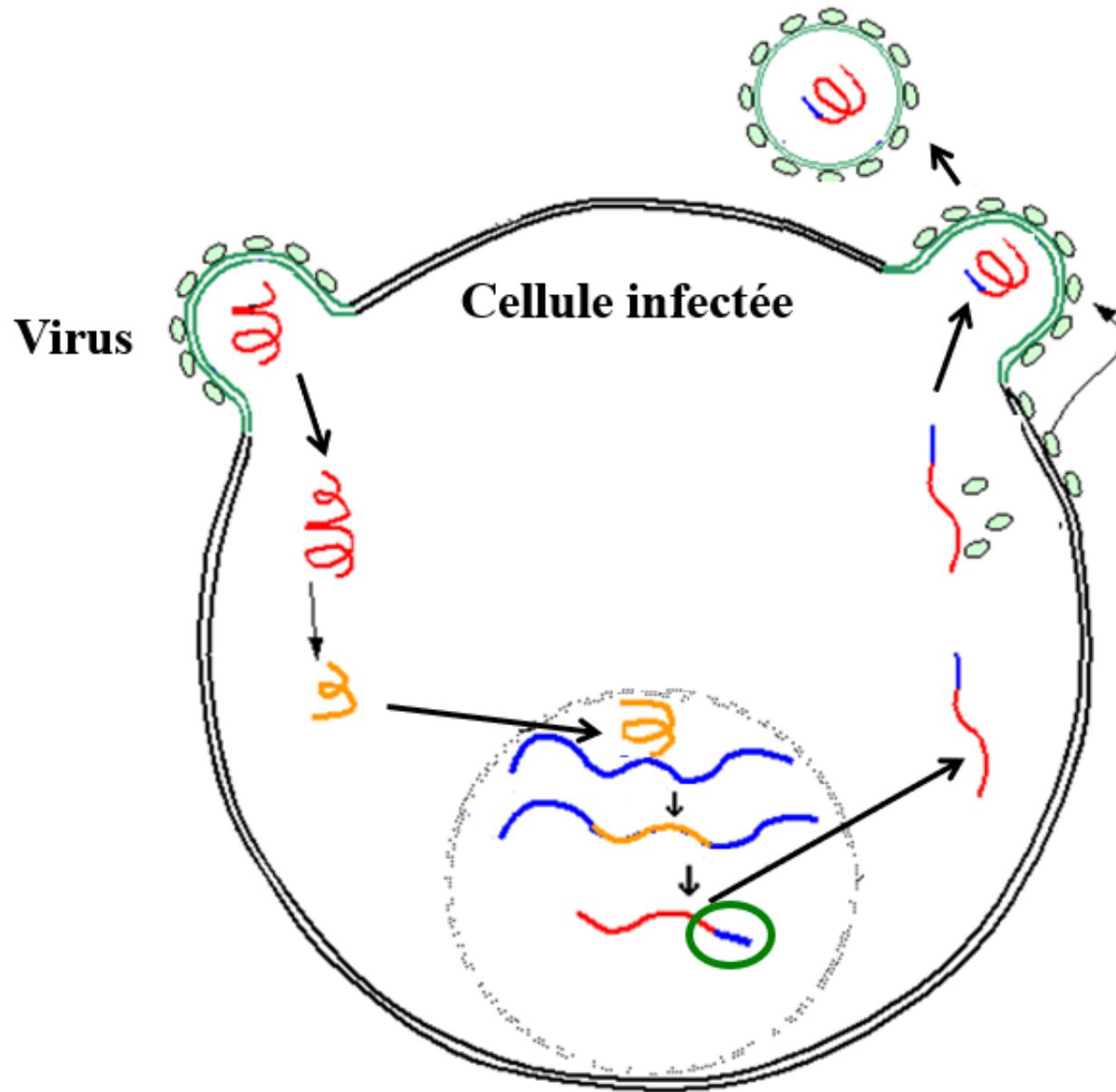
Les agents mutagènes **biologiques**



Les agents mutagènes biologiques

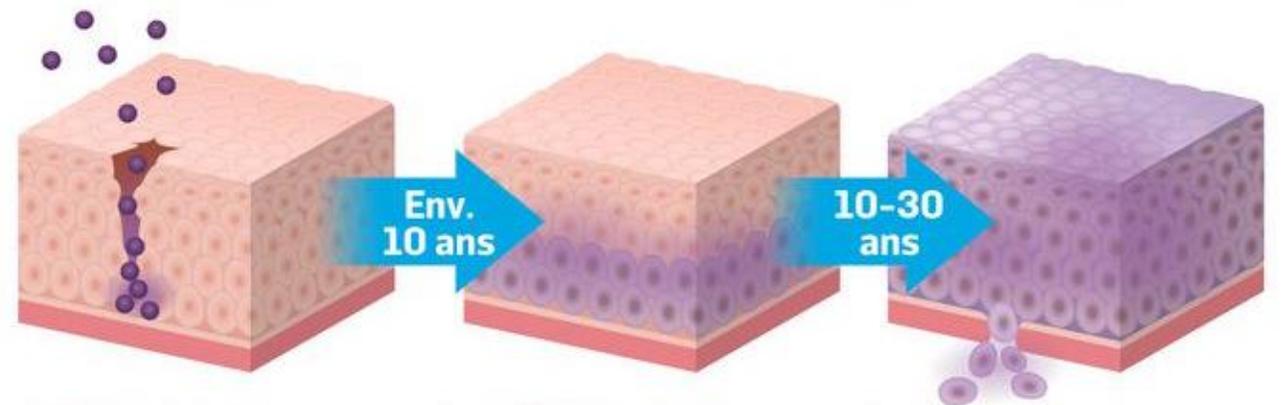
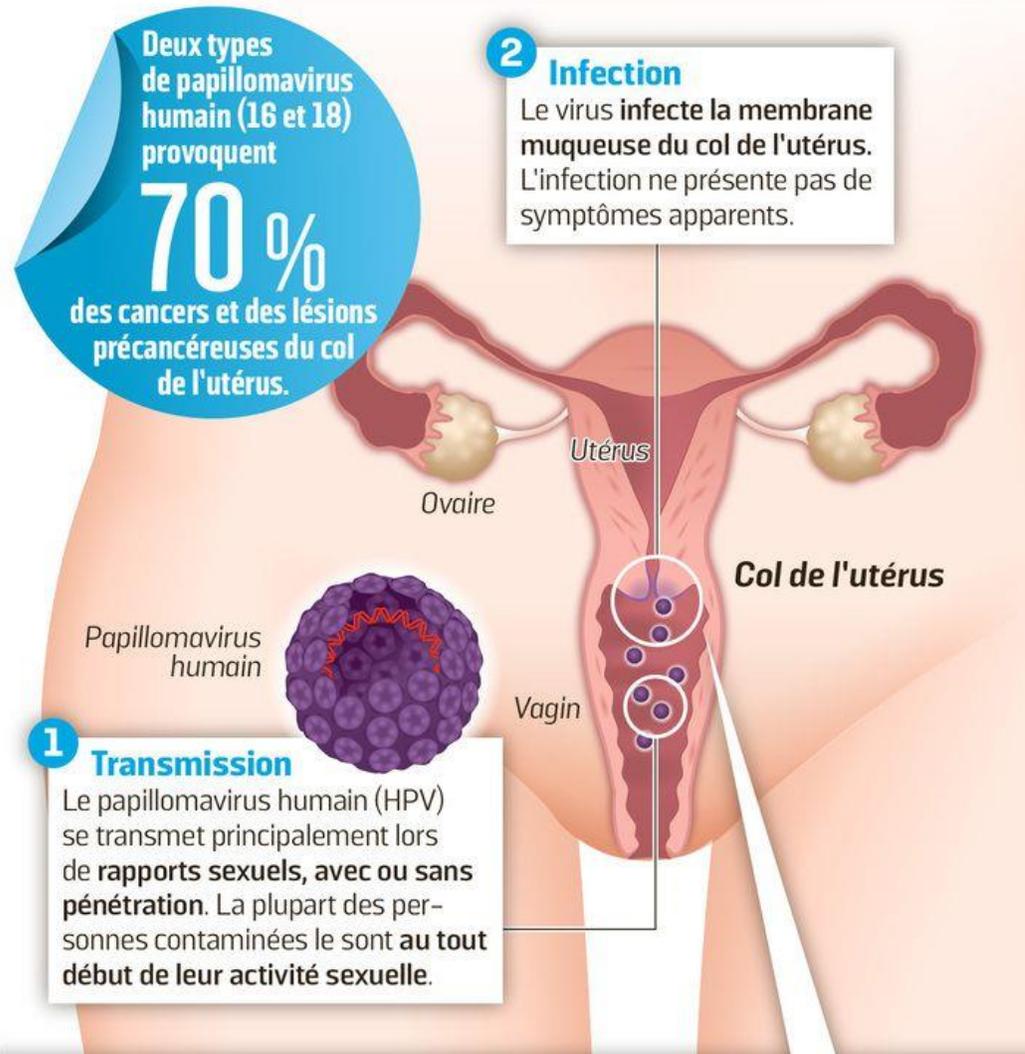


Les agents mutagènes biologiques



Les agents mutagènes biologiques

Comment le papillomavirus peut provoquer une tumeur



RÉPONSE DE L'ORGANISME

Dans 90 % des cas, le virus est spontanément éliminé par l'organisme et disparaît en l'espace de 2 ans.

LÉSIONS PRÉ-CANCÉREUSES

Dans 10 % des cas, le virus persiste et développe des lésions précancéreuses, **traitables chirurgicalement** si détectées.

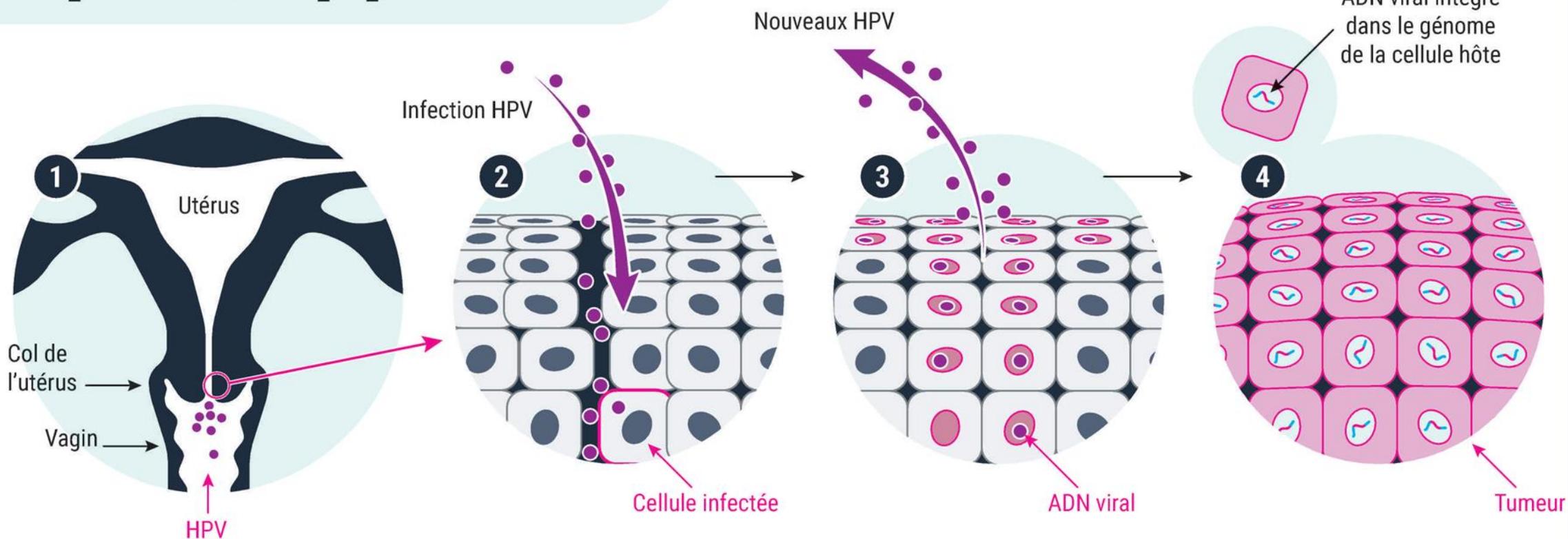
CANCER

Si elles ne sont pas traitées, les lésions peuvent évoluer vers un cancer dans une période allant de **10 à 30 ans** après infection.

LP/INFOGRAPHIE - T.H. SOURCES : NOBELPRIZE.ORG, OMS.

Importance du frottis chez les femmes !

Le parcours du papillomavirus



75 % des femmes sont infectées par un HPV au cours de leur vie, mais la plupart des formes de HPV sont inoffensives.

Chez moins de 10 % des femmes, le virus persiste à l'état latent dans les cellules : l'ADN viral reste sous forme circulaire libre dans la cellule.

L'ADN viral s'intègre dans le génome de la cellule hôte : il y a synthèse de protéines virales qui dégradent spécifiquement des protéines suppresseurs de tumeurs, comme la p53.

Les mutations s'accumulent : les cellules deviennent cancéreuses.

b De l'infection au HPV au cancer du col de l'utérus.

Ces étapes de cancérisation s'étalent généralement sur plus de 10 ans mais cela peut être beaucoup plus rapide.

Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

I. Les mutations modifient la séquence de nucléotides des gènes

A. Nature et origine des mutations

1. Nature des mutations

2. Origine des mutations

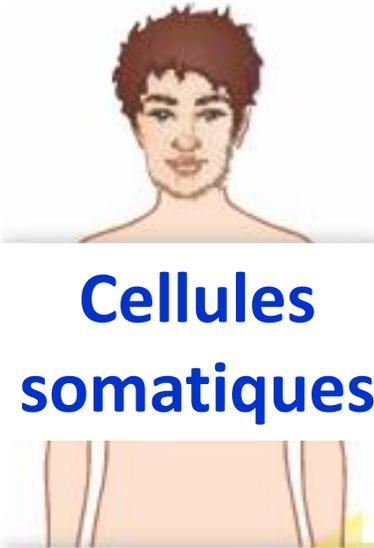
B. Les agents mutagènes

II. Les mutations sont responsables de la diversité génétique des individus

A. Transmission des mutations

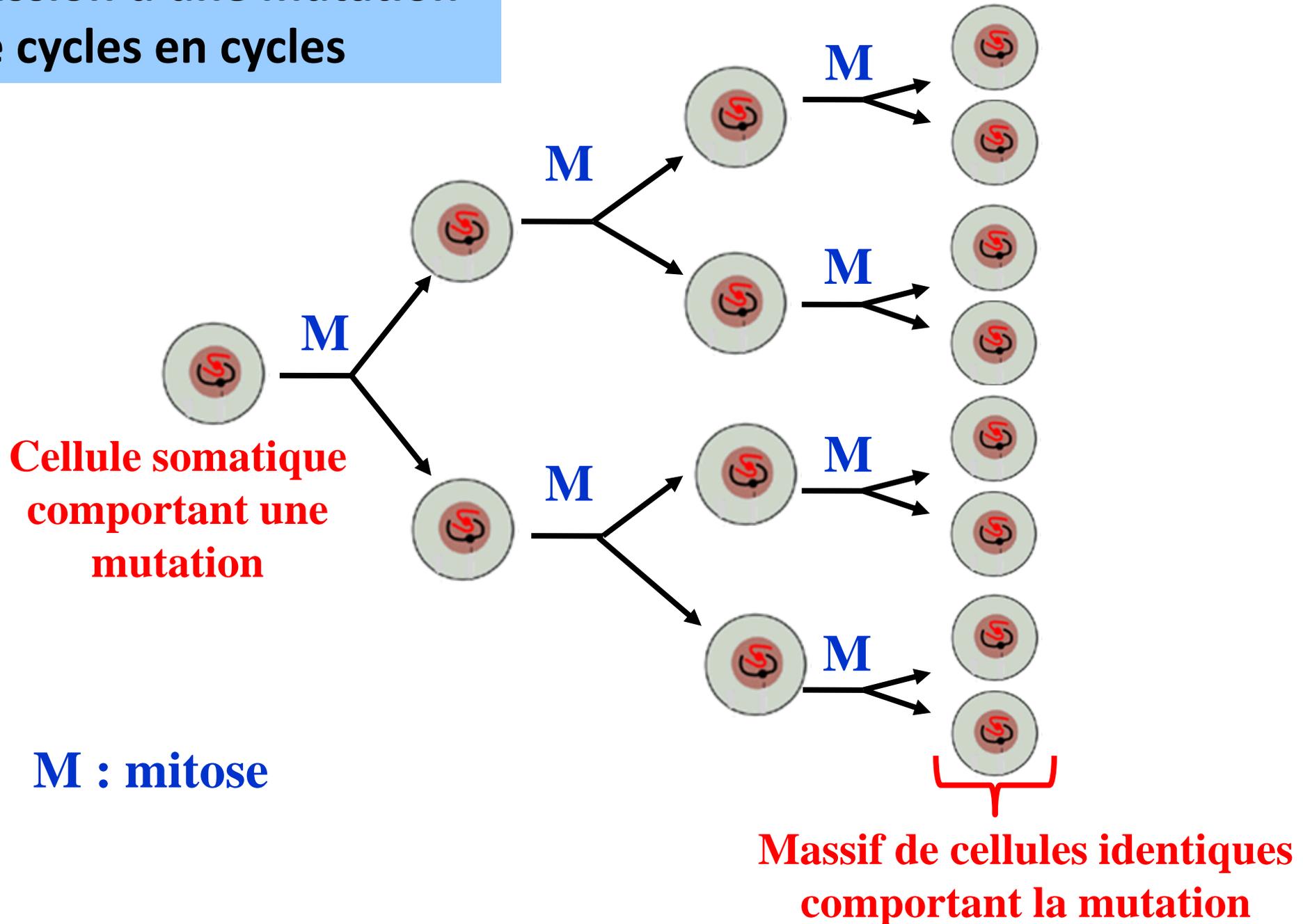
Le devenir de la mutation dépend de la cellule mutée

Toutes les cellules de l'organisme sauf les cellules reproductrices

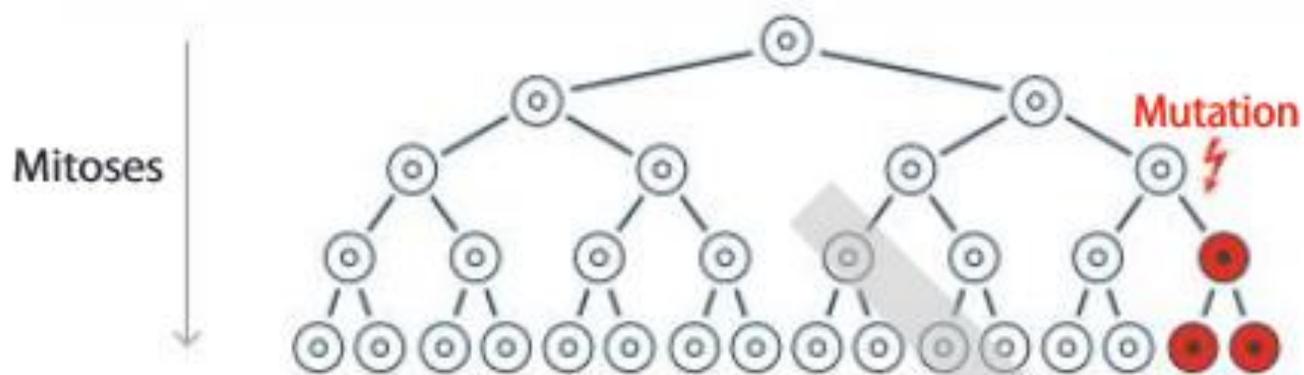
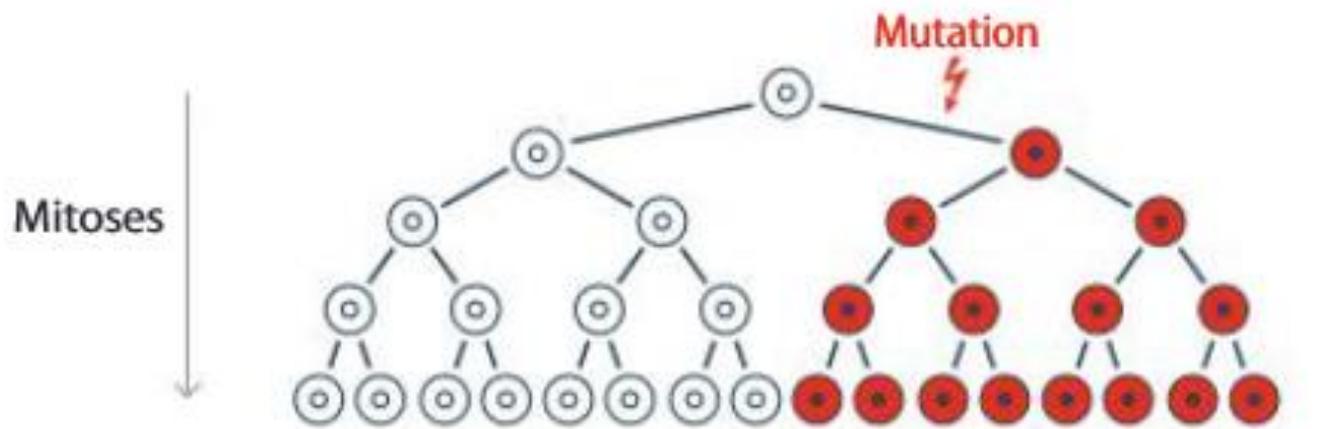


Cellules à l'origine des gamètes (ovules ou spermatozoïdes)
+ gamètes

Transmission d'une mutation de cycles en cycles

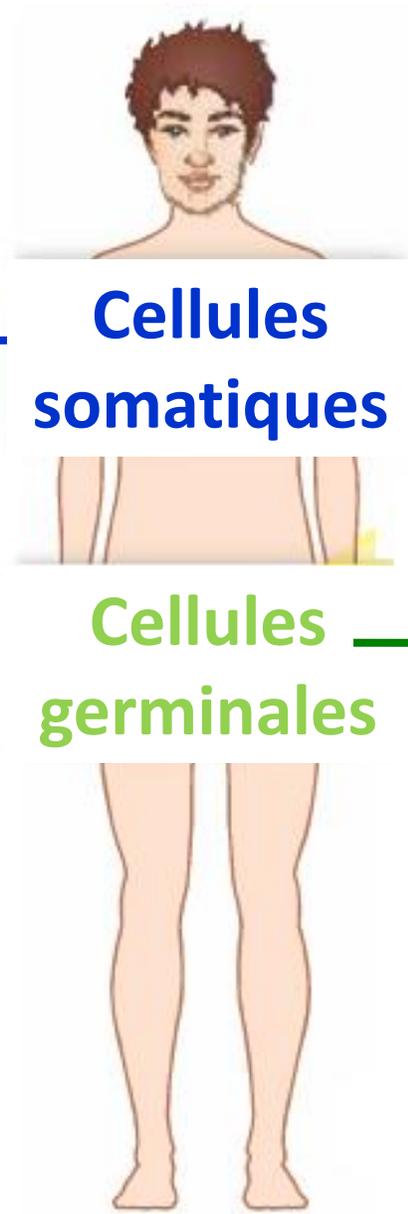


Conséquences des mutations somatiques



Le devenir de la mutation dépend de la cellule mutée

Toutes les cellules de l'organisme sauf les cellules reproductrices



Cellules somatiques

The diagram shows a human figure from the waist up and the legs. A white box labeled 'Cellules somatiques' is positioned over the upper torso, with a blue arrow pointing left towards the text 'Toutes les cellules de l'organisme sauf les cellules reproductrices'. Another white box labeled 'Cellules germinales' is positioned over the lower torso, with a green arrow pointing right towards the text 'Cellules à l'origine des gamètes (ovules ou spermatozoïdes) + gamètes'.

Transmise à toutes les cellules issues de la cellule mutée (clone).
Non transmise à la descendance

Cellules à l'origine des gamètes (ovules ou spermatozoïdes)
+ gamètes

Héréditaire

Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

I. Les mutations modifient la séquence des gènes

A. Nature et origine des mutations

1. Nature des mutations

2. Origine des mutations

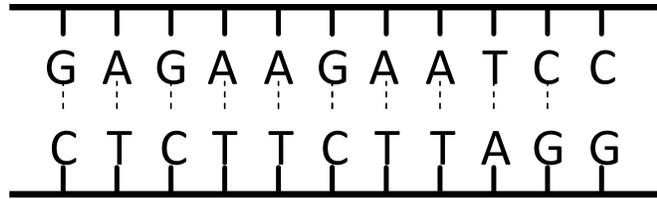
B. Les agents mutagènes

II. Les mutations sont responsables de la diversité génétique des individus

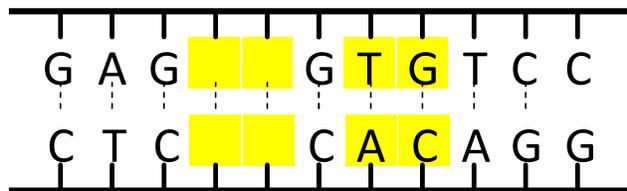
A. Transmission des mutations

B. Mutations et diversité allélique

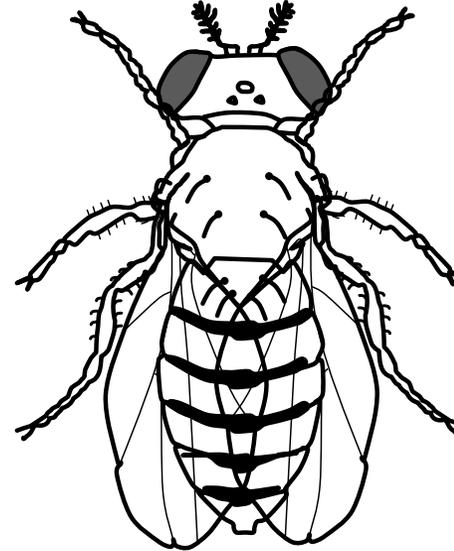
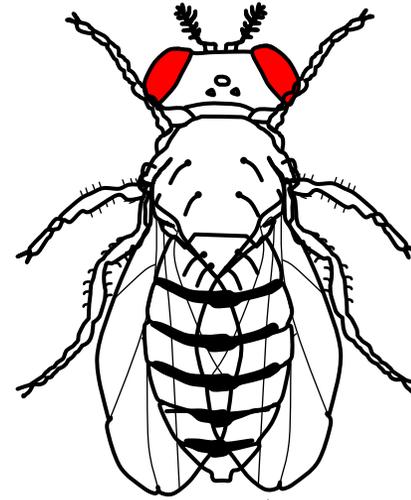
Une mutation dans la lignée germinale crée un nouvel **allèle**



MUTATION



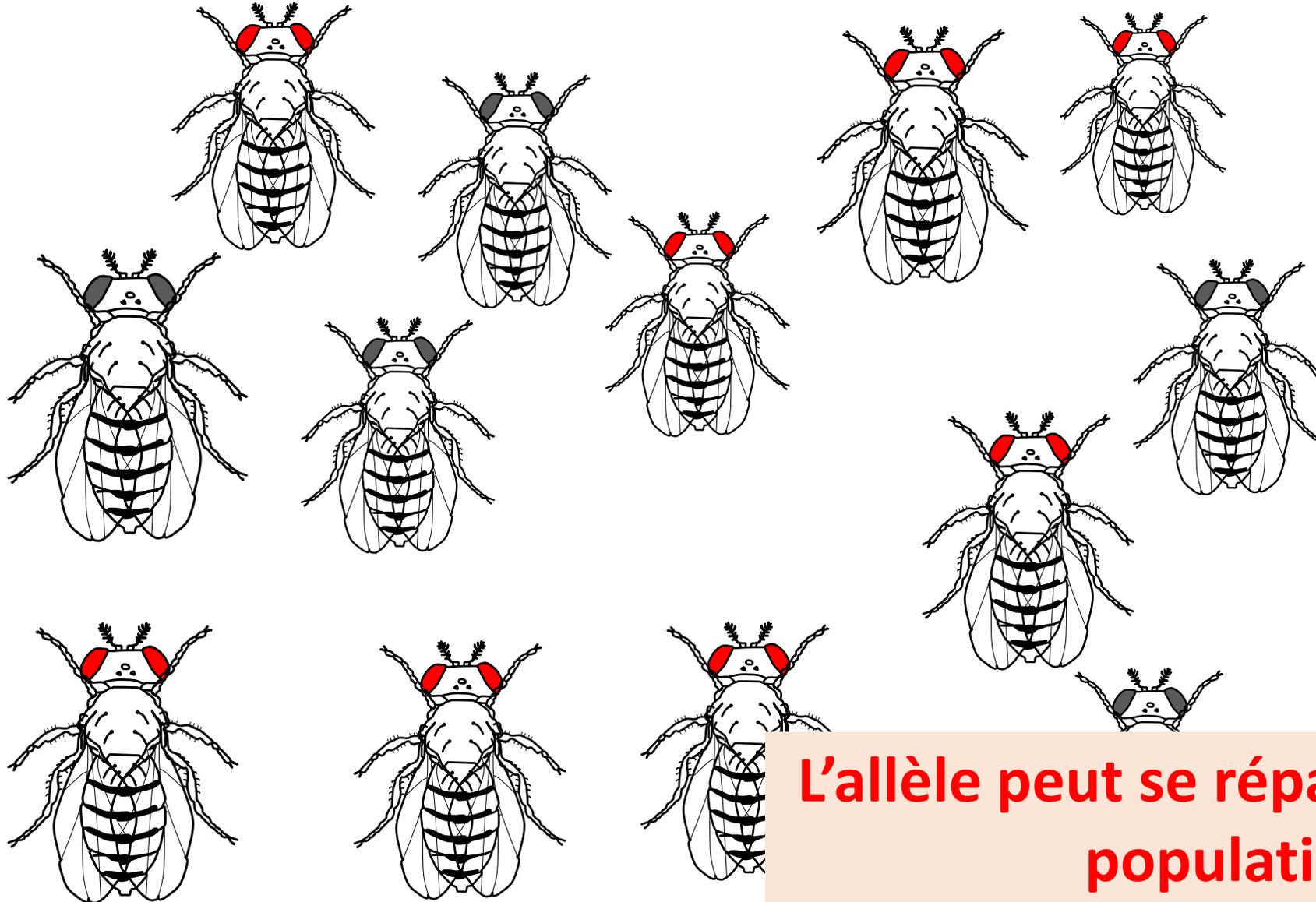
Nouvel allèle



Diversité
intraspécifique

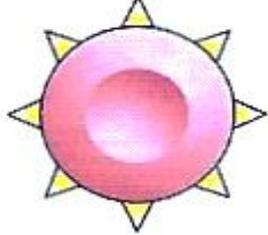
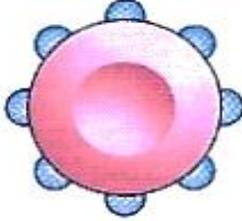
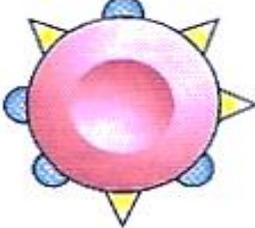
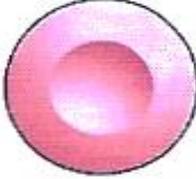
Nouvelle version du
caractère

Une mutation dans la lignée germinale crée un nouvel **allèle**



L'allèle peut se répandre dans la population

Une mutation dans la lignée germinale crée un nouvel **allèle**

	Groupe A	Groupe B	Groupe AB	Groupe O
Hématies	<p>marqueur A</p> 	<p>marqueur B</p> 		
Fréquence*	44 %	10 %	4 %	42 %

* La fréquence est donnée pour la population française.

Une mutation dans la lignée germinale crée un nouvel **allèle**

240 250 260 270

Traitement	0
Identités	0
acod.adn	0
bcod.adn	0
ocod.adn	0

Sélection : 0/5 lignes

TGG AAGGATGTCCTCGTGGT **G** ACCCCTTGGCTGGCTCC

délétion

Detailed description: This screenshot shows a sequence alignment interface. At the top, a scale bar indicates positions 240, 250, 260, and 270. Below it, a table lists alignment parameters: 'Traitement' (0), 'Identités' (0), 'acod.adn' (0), 'bcod.adn' (0), and 'ocod.adn' (0). A 'Sélection : 0/5 lignes' indicator is at the bottom left. The main area displays a sequence alignment. The top sequence is '***** TGG AAGGATGTCCTCGTGGT G ACCCCTTGGCTGGCTCC'. A red box highlights the 'G' at position 255, which is missing in the other sequences, labeled as 'délétion' (deletion).

790 800

)TACCTGGGGGGGTTCT

A C

substitutions

Detailed description: This screenshot shows a sequence alignment interface. At the top, a scale bar indicates positions 790 and 800. Below it, a table lists alignment parameters: 'Identités' (0), 'acod.adn' (0), 'bcod.adn' (0), and 'ocod.adn' (0). A 'Sélection : 0/5 lignes' indicator is at the bottom left. The main area displays a sequence alignment. The top sequence is '*****)TACCTGGGGGGGTTCT'. Two red boxes highlight 'A' at position 795 and 'C' at position 800, which are substitutions, labeled as 'substitutions'.

- Création de différentes versions d'un même gène (allèles A, B et O)
=> diversité génétique des populations.

Une mutation dans la lignée germinale crée un nouvel **allèle**

Diversité des individus d'une même espèce

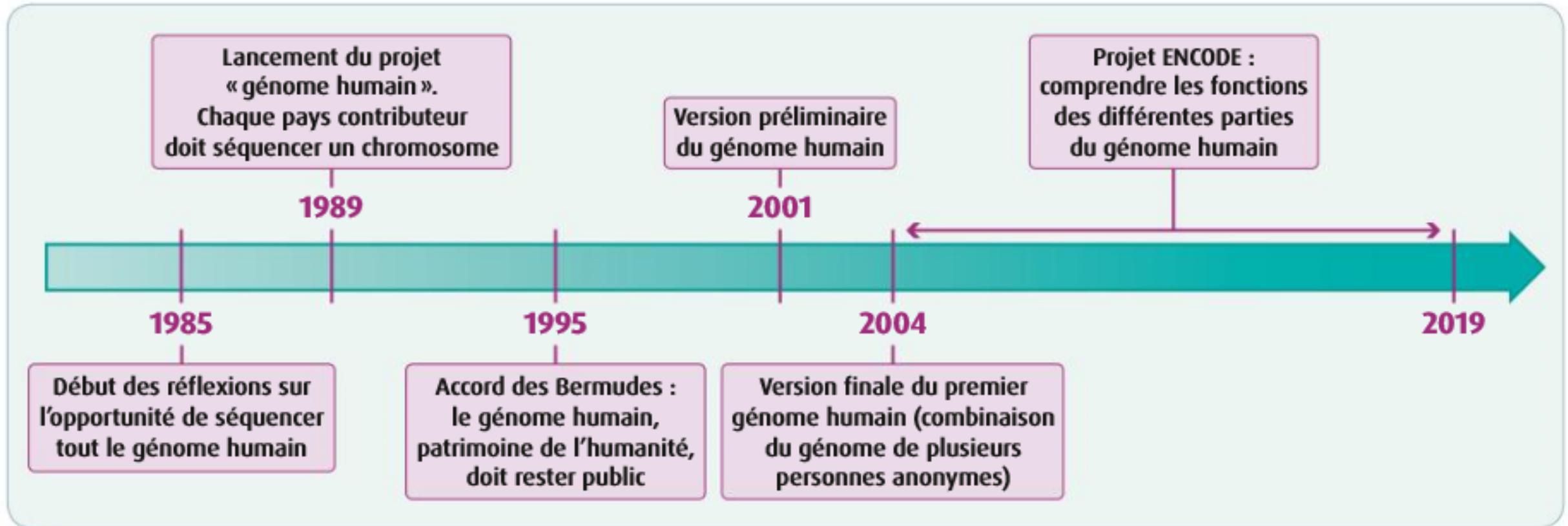


MUTATION = mécanisme favorisant l'évolution

Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

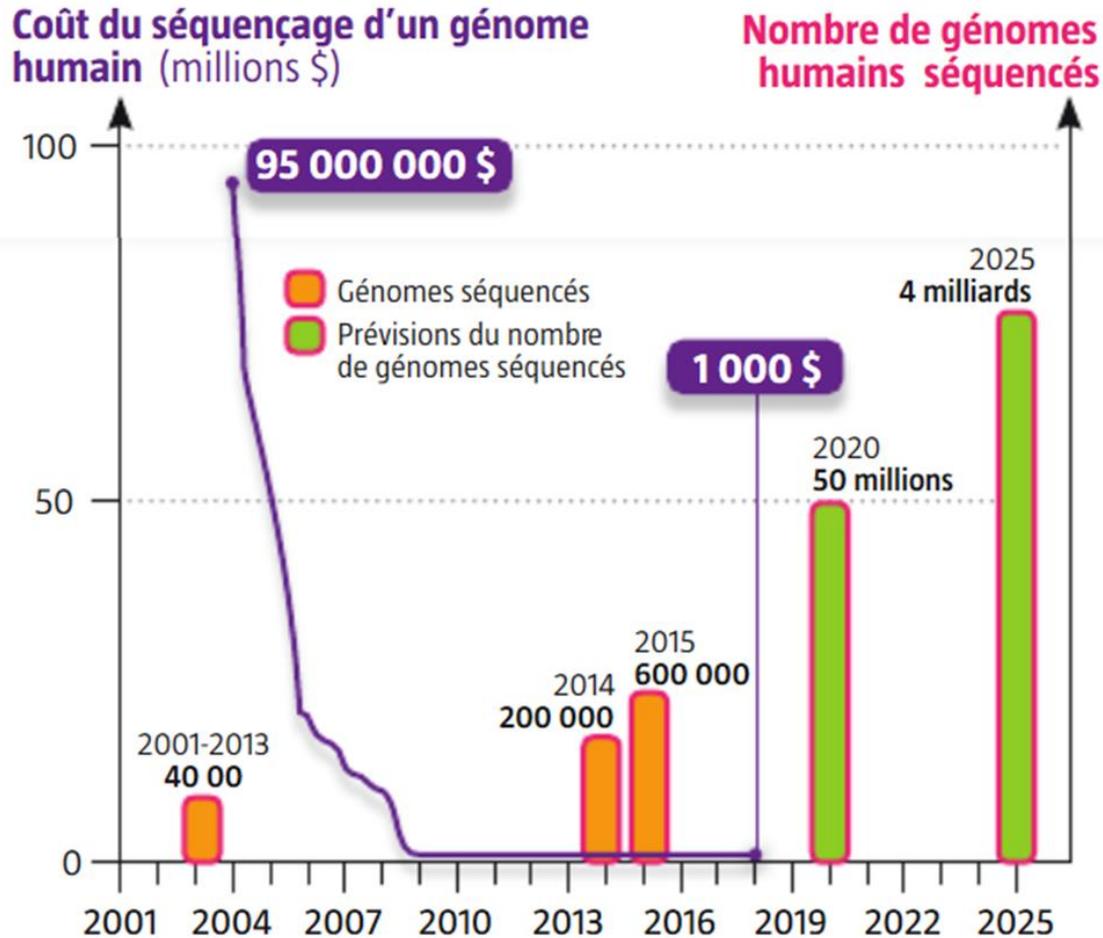
- I. Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN
- II. Les mutations sont responsables de la diversité génétique des individus
- III. La diversité génétique d'une population permet de reconstituer son histoire
 - A. Séquencer et comparer des génomes pour identifier la diversité génétique humaine.

Le séquençage du génome humain



Le séquençage du génome humain

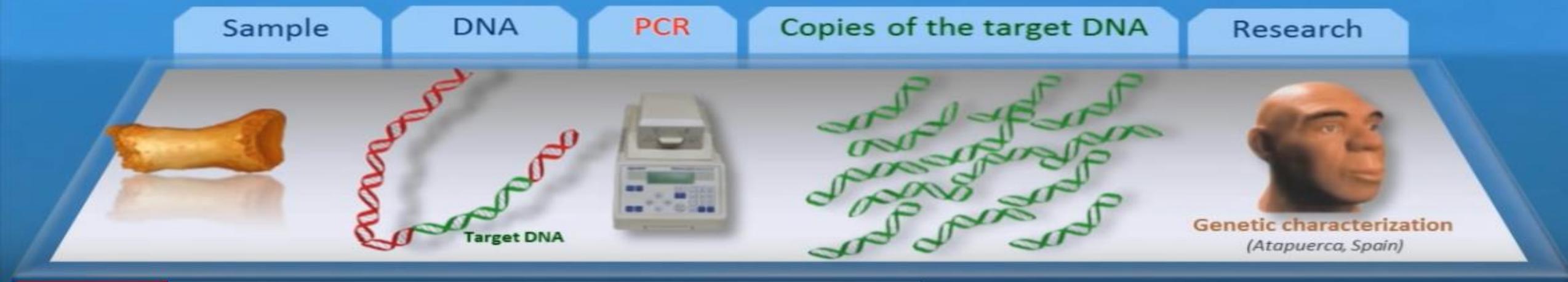
Doc. 3 Le séquençage du génome humain en chiffres



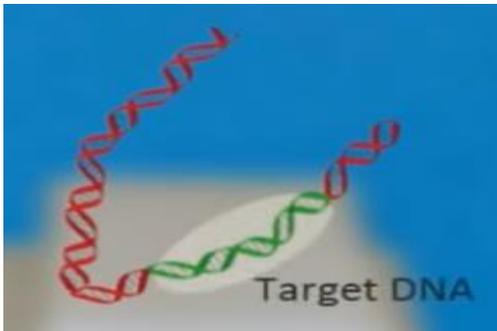
▲ Coût du séquençage et nombre de génomes humains séquencés.

Les techniques devenant toujours plus performantes, le coût du séquençage d'un génome humain est passé de 95 millions de dollars en 2002 à 1 000 dollars en 2017. De nos jours, plusieurs centaines de milliers de génomes sont séquencés.

Les acteurs de la Polymérase Chain Reaction ([vidéo ici](#))



Objectif : obtenir un nombre important de copies d'un segment d'ADN intéressant pour une étude ultérieure (pour nous, le séquençage).



ADN d'intérêt



Nucléotides
Précurseurs
(A, T, C et G)



amorces



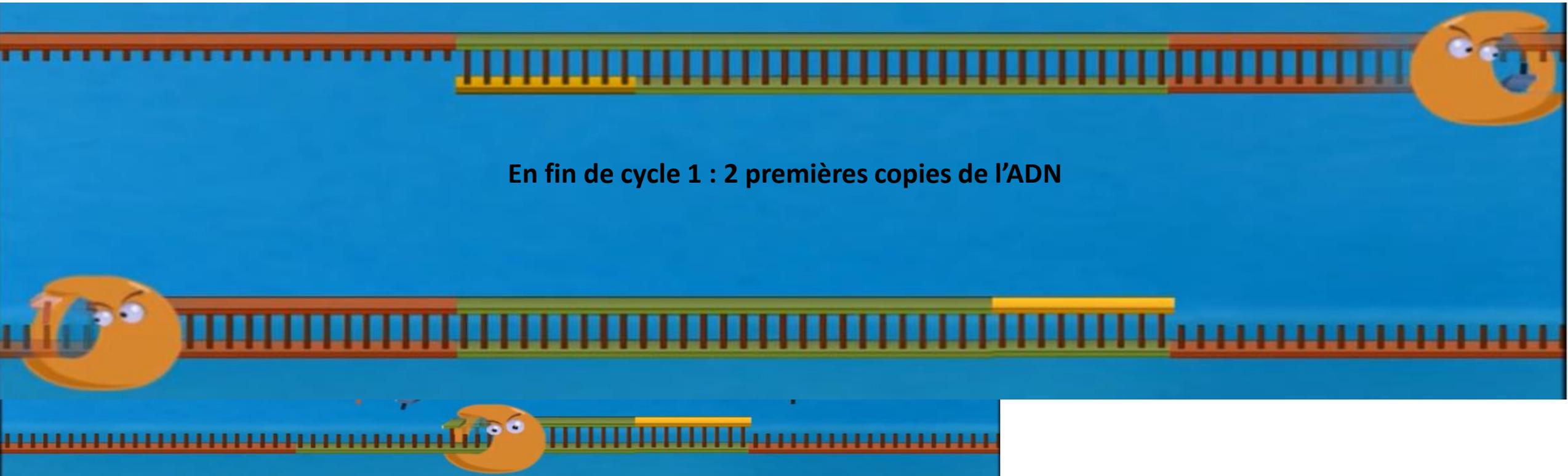
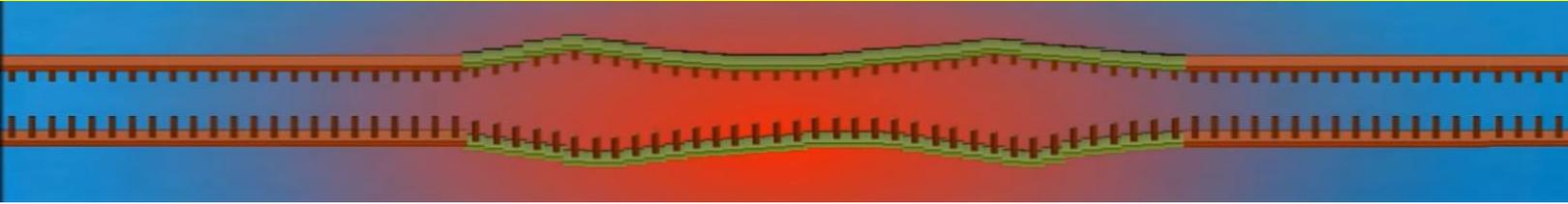
polymérases

En grandes quantités chacun

Le déroulement de la PCR : cycle 1

1°)

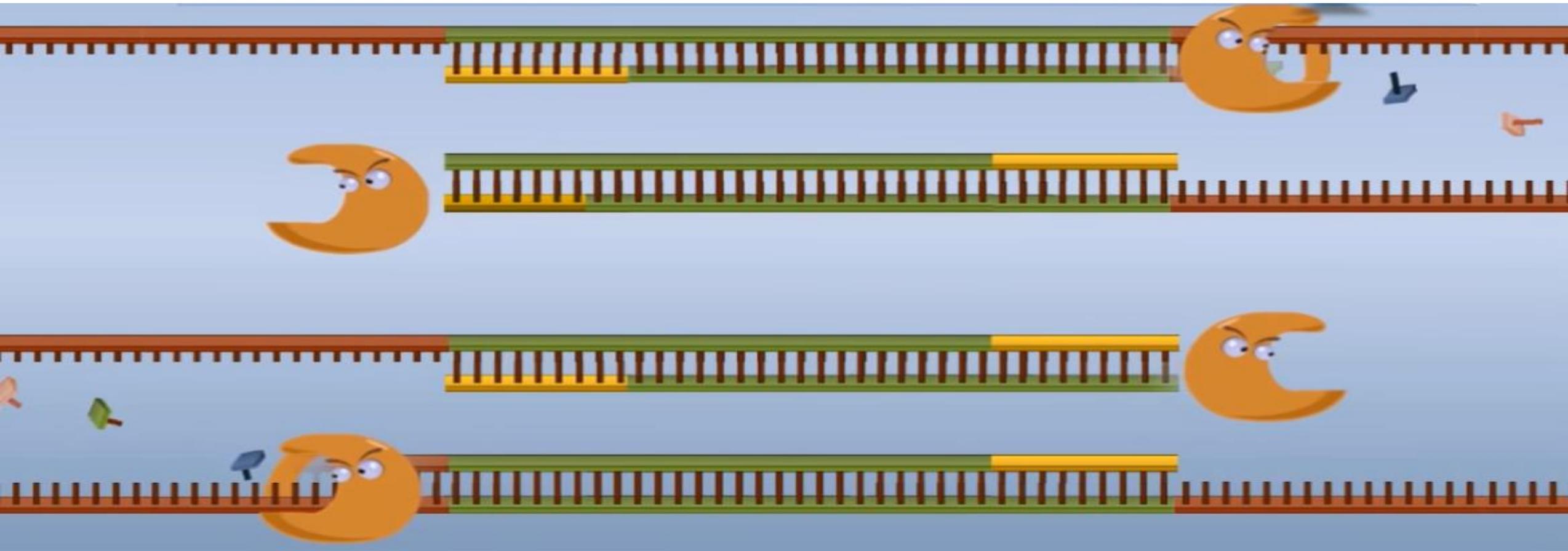
Dénaturation par la température



En fin de cycle 1 : 2 premières copies de l'ADN

Le déroulement de la PCR : cycle 2

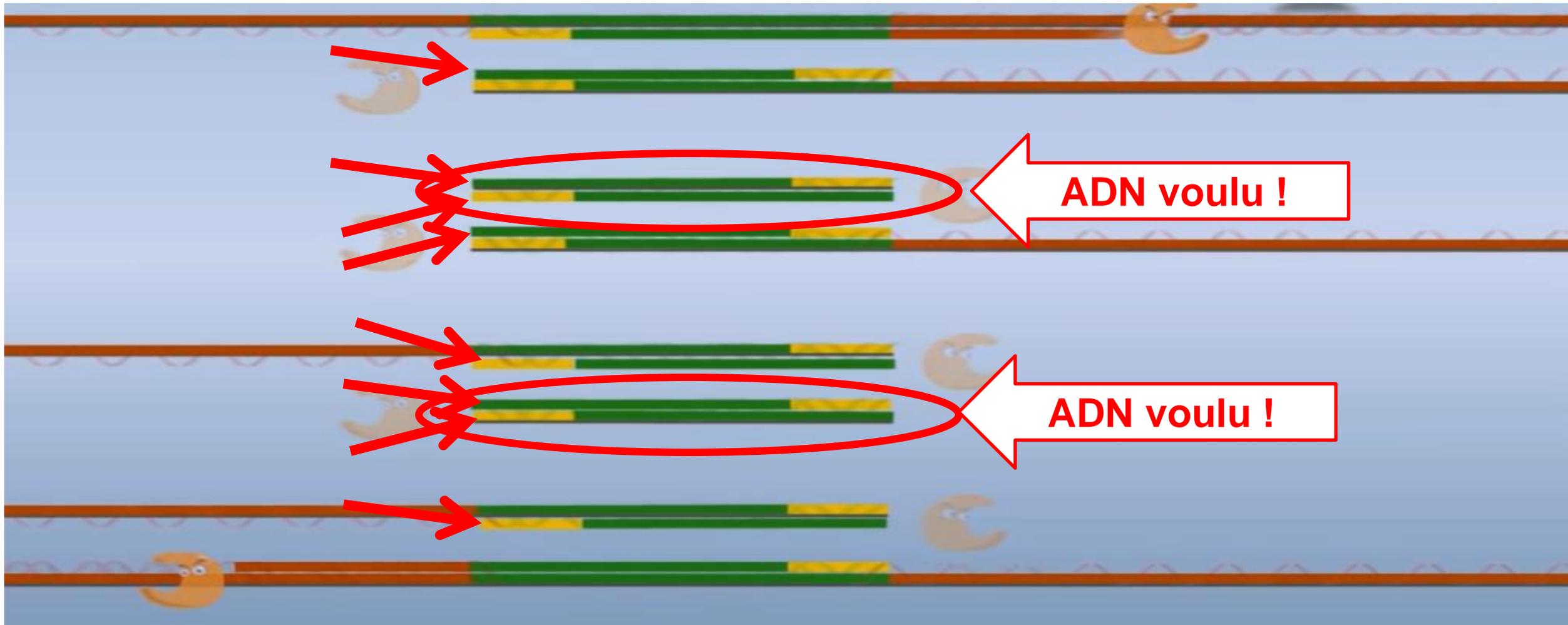
Même déroulement : Dénaturation / appariement des amorces / élongation



**En fin de cycle 2 : 4 copies de l'ADN
(pas encore identique à celui qu'on veut)**

Le déroulement de la PCR : cycle 3 et 4

Même déroulement : Dénaturation / appariement des amorces / élongation



En fin de cycle 3 : 2 copies identiques à celui qu'on veut

En fin de cycle 4 : 8 copies identiques à celui qu'on veut

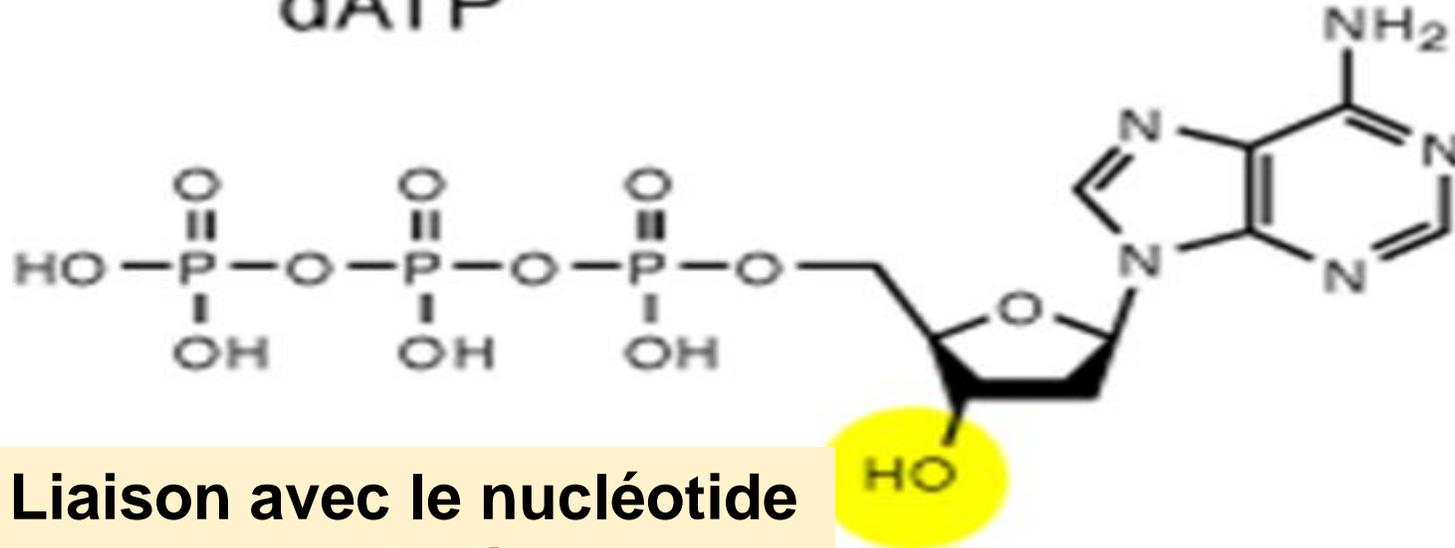
Le déroulement de la PCR : cycles suivants

n° du cycle	Nombre de copies fidèles (deux brins)	Durée approx. (heures)
3	2	
4	8	
5	22	0.5
6	52	
10	1004	1
20	1.048.536	
25	33.554.382	
30	1.073.741.764	4
n	$2^n - 2n$	

L'amplification de la quantité d'ADN est considérable.
La durée nécessaire est quasiment ridicule.

Désoxyribonucléotides de l'ADN et didésoxyribonucléotides artificiels

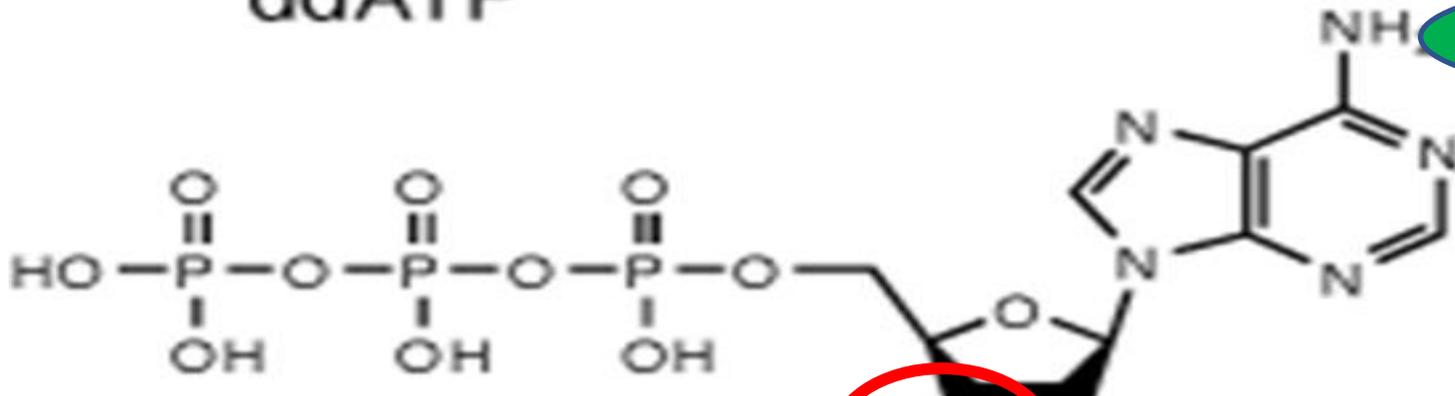
dATP



DéoxyriboNucléotide
précurseur naturel de l'ADN,
reconnu par l'ADN polymérase

Liaison avec le nucléotide
suivant sur le brin (**élongation**)

ddATP



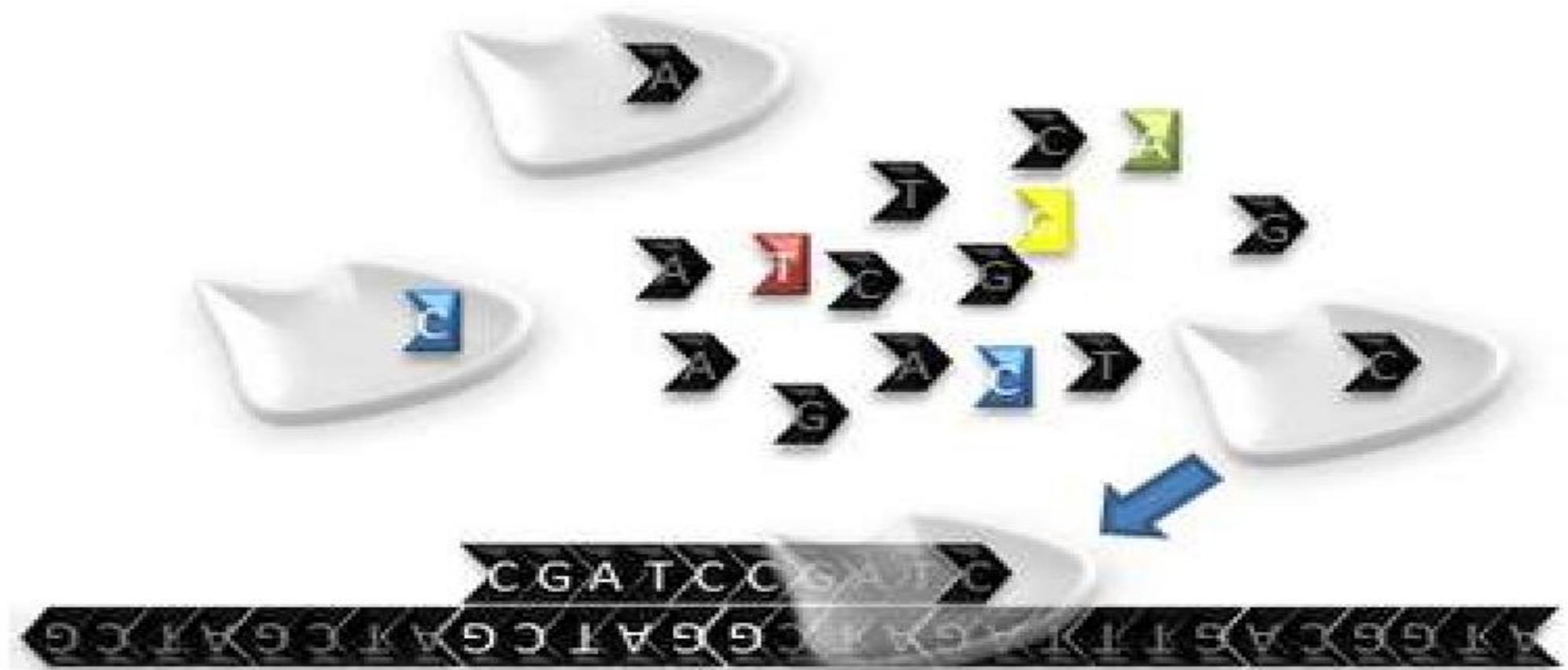
Fluorescence

ddnucléotide rendu fluorescent.
Il interrompt la RSC !

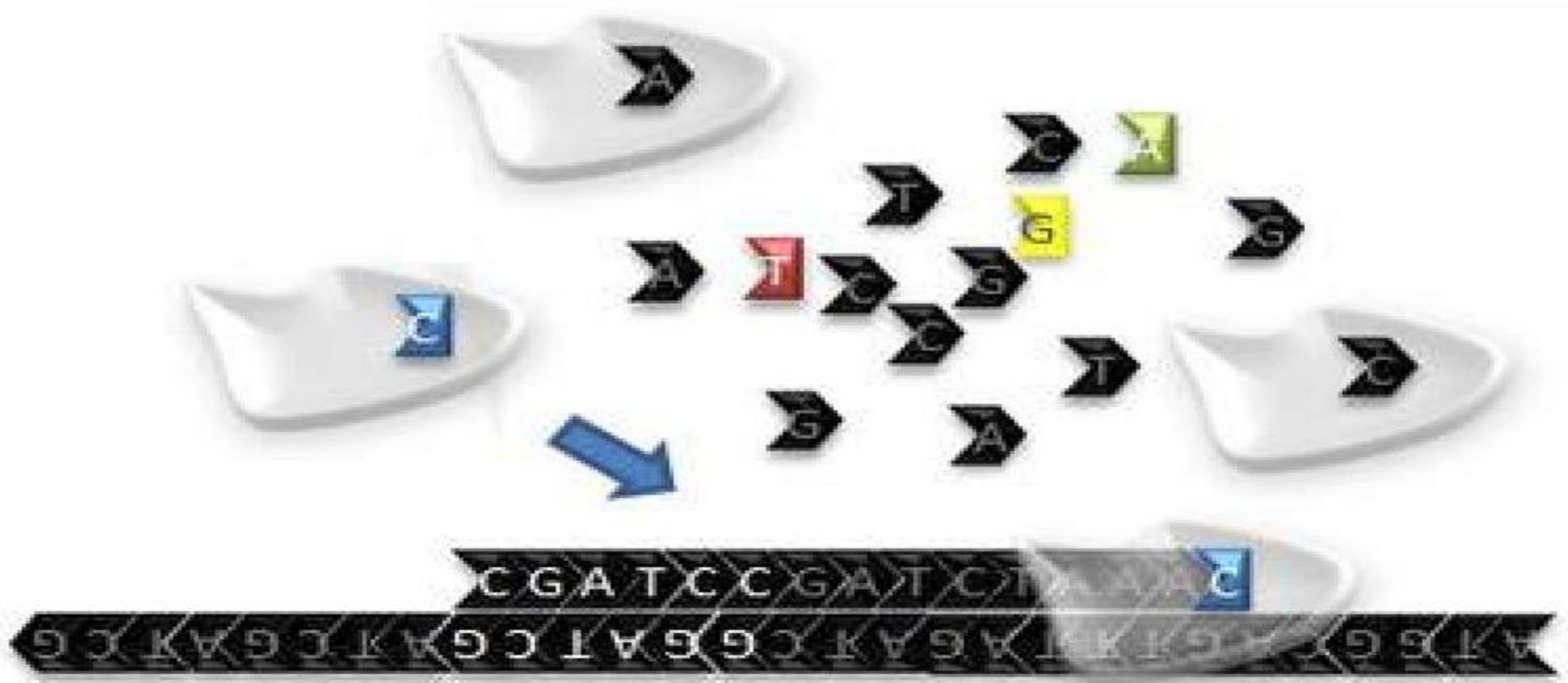
Arrêt de l'élongation



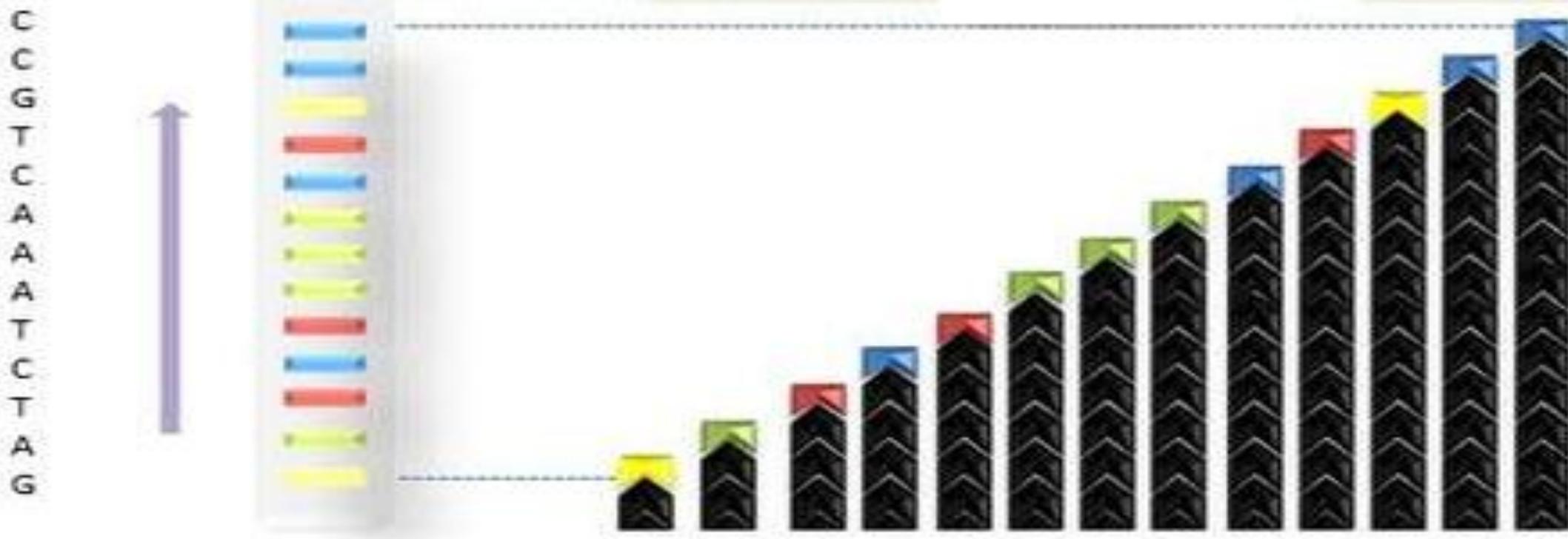
L'élongation lors du séquençage



Le blocage de l'élongation par les didésoxyribonucleotides



La lecture des résultats

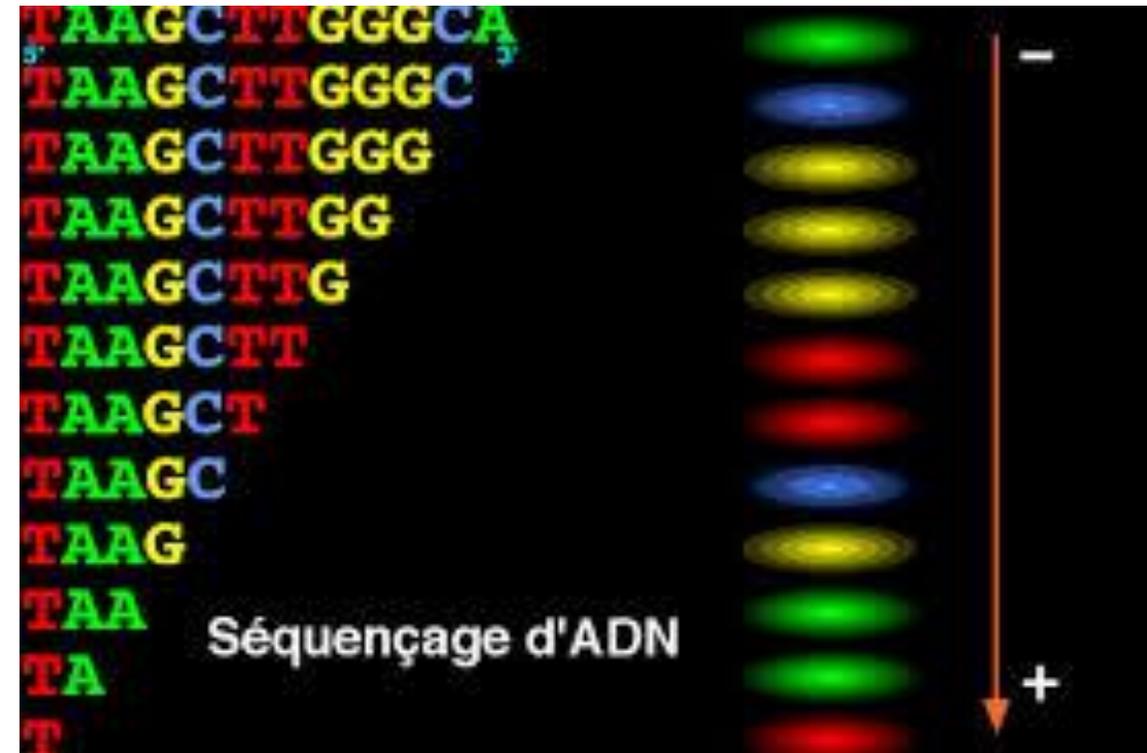
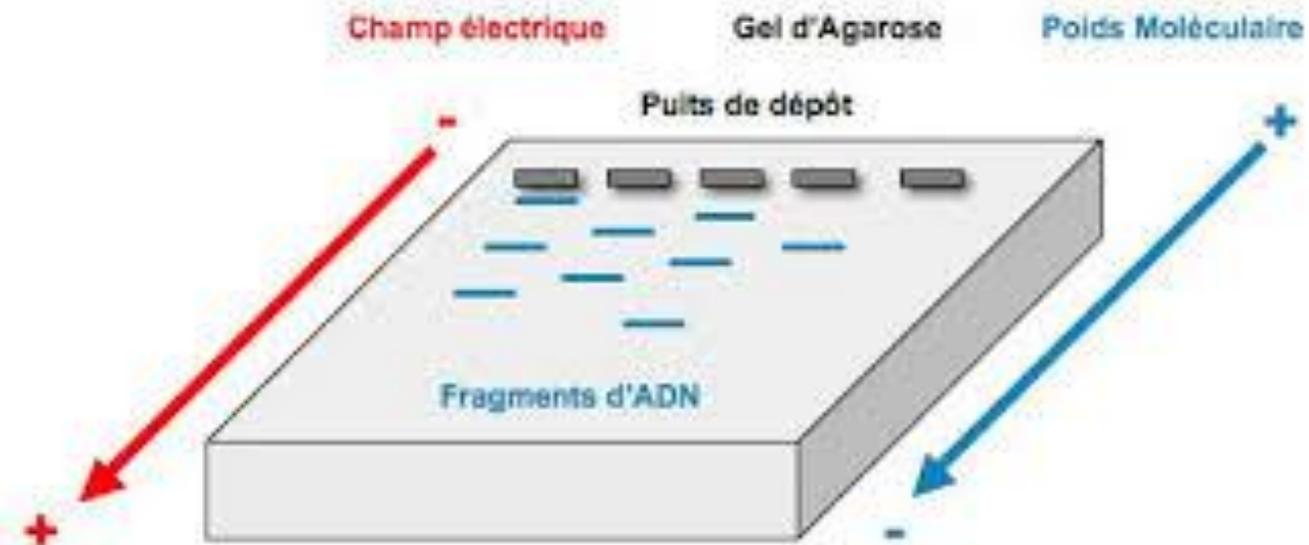


On obtient des fragments de taille aléatoire tous terminés par un ddnt de couleur.

On sépare et on trie les fragments selon leur taille par électrophorèse.

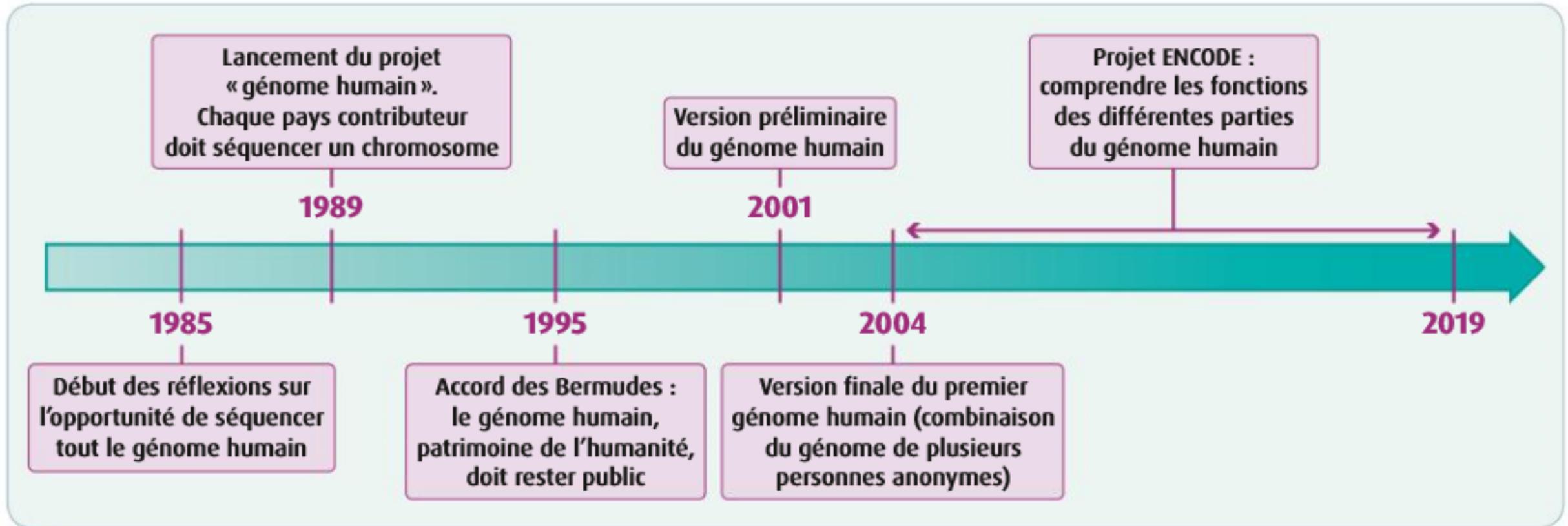
La succession des couleurs donne la succession des nucléotides c'est-à-dire la **séquence**.

Séparation des fragments d'ADN par électrophorèse



Séquençage d'ADN

Le séquençage du génome humain



Quelques caractéristiques du génome humain

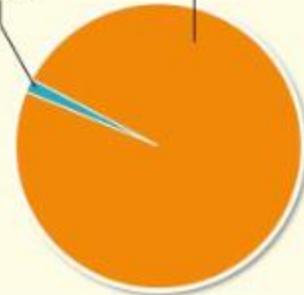
Fiche d'identité



- **Espèce** : *Homo sapiens* (homme moderne)
- **Âge** : **200 000 ans**
- **Taille du génome** :  **Trois milliards** de paires de bases réparties sur 22 paires de chromosomes plus 2 chromosomes sexuels.
- **Nombre de gènes** : autour de **20 000** (soit moins que les estimations initiales d'environ 100 000).
- **Aucun gène spécifiquement humain** : tous les gènes humains existent aussi chez les primates sous des formes plus ou moins proches.
- Le lien entre les gènes et le phénotype d'un individu (notamment les maladies) n'est pas aussi simple à identifier que ce qui était imaginé avant le séquençage.

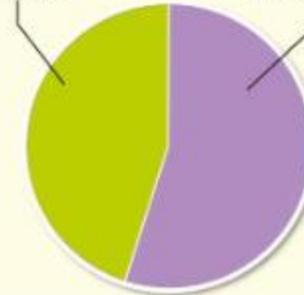
ADN codant
des protéines
(gènes)

ADN non
codant



Portions d'ADN
aux fonctions
connues

Portions d'ADN
aux fonctions
inconnues



Variabilité génétique au sein de l'espèce humaine



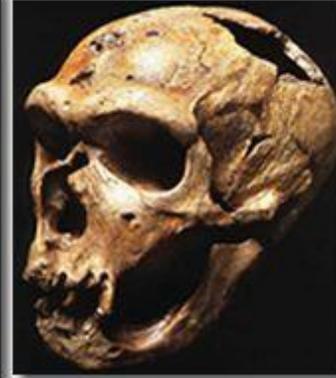
99,9 % de ressemblance

3 millions de nucléotides différents

Le séquençage est possible sur des fossiles



Homo sapiens
1450 à 1650 cm³



Homo neandertalensis
1600 cm³



Homo erectus
800 à 1250 cm³

Homo ergaster
800cm³



Australopithecus afarensis
350 à 450 cm³



Australopithecus africanus
480 cm³



Australopithecus robustus
500 à 600 cm³

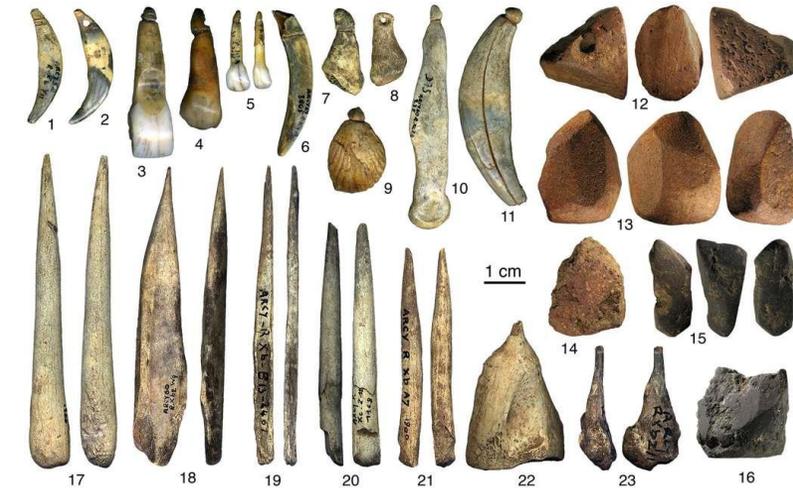
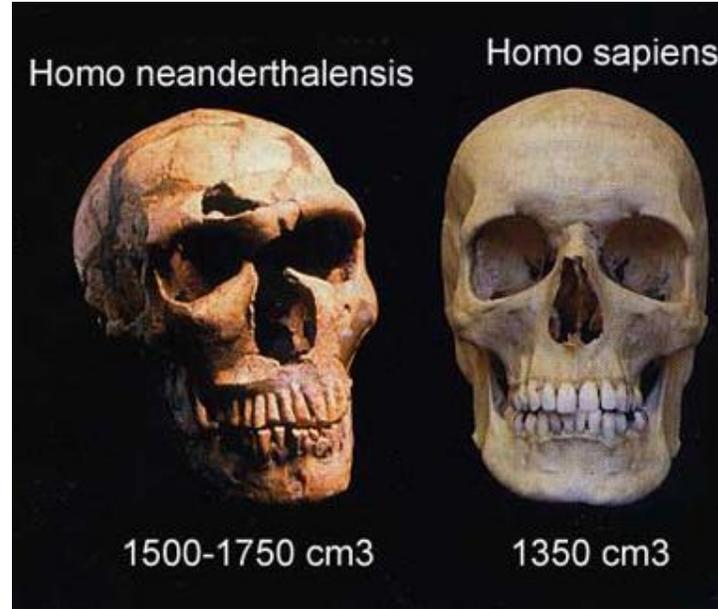
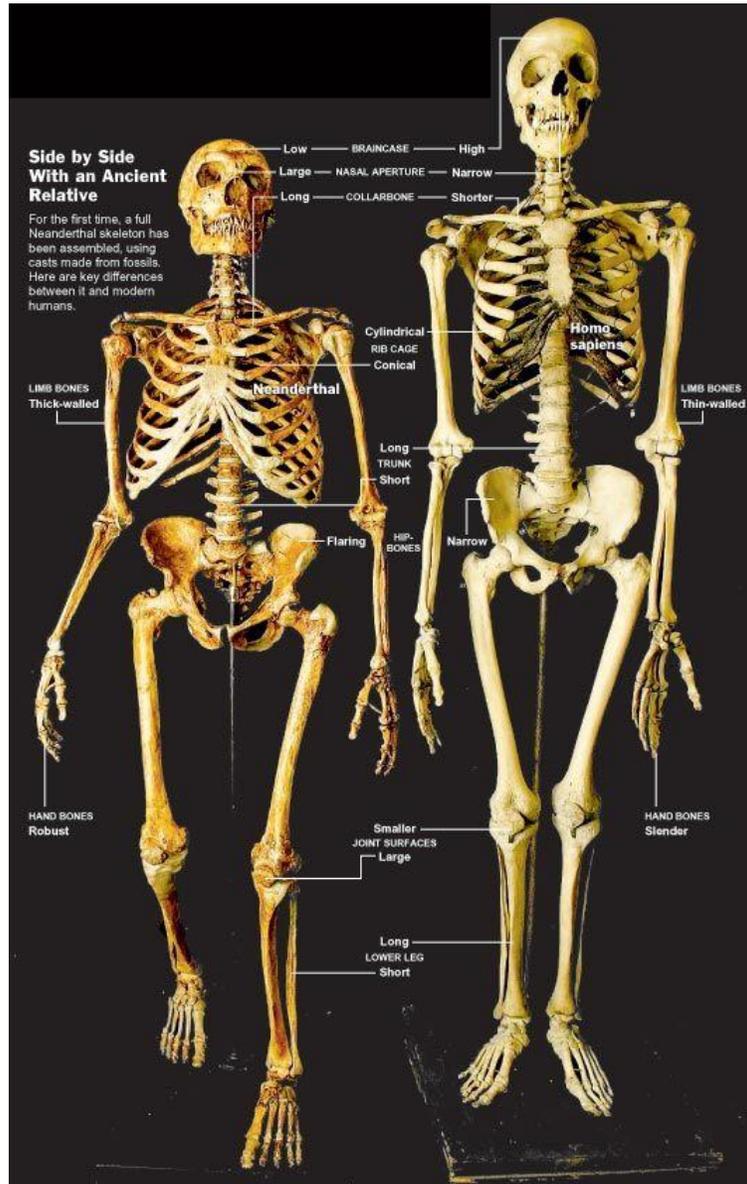


Homo habilis
600 à 700 cm³

Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

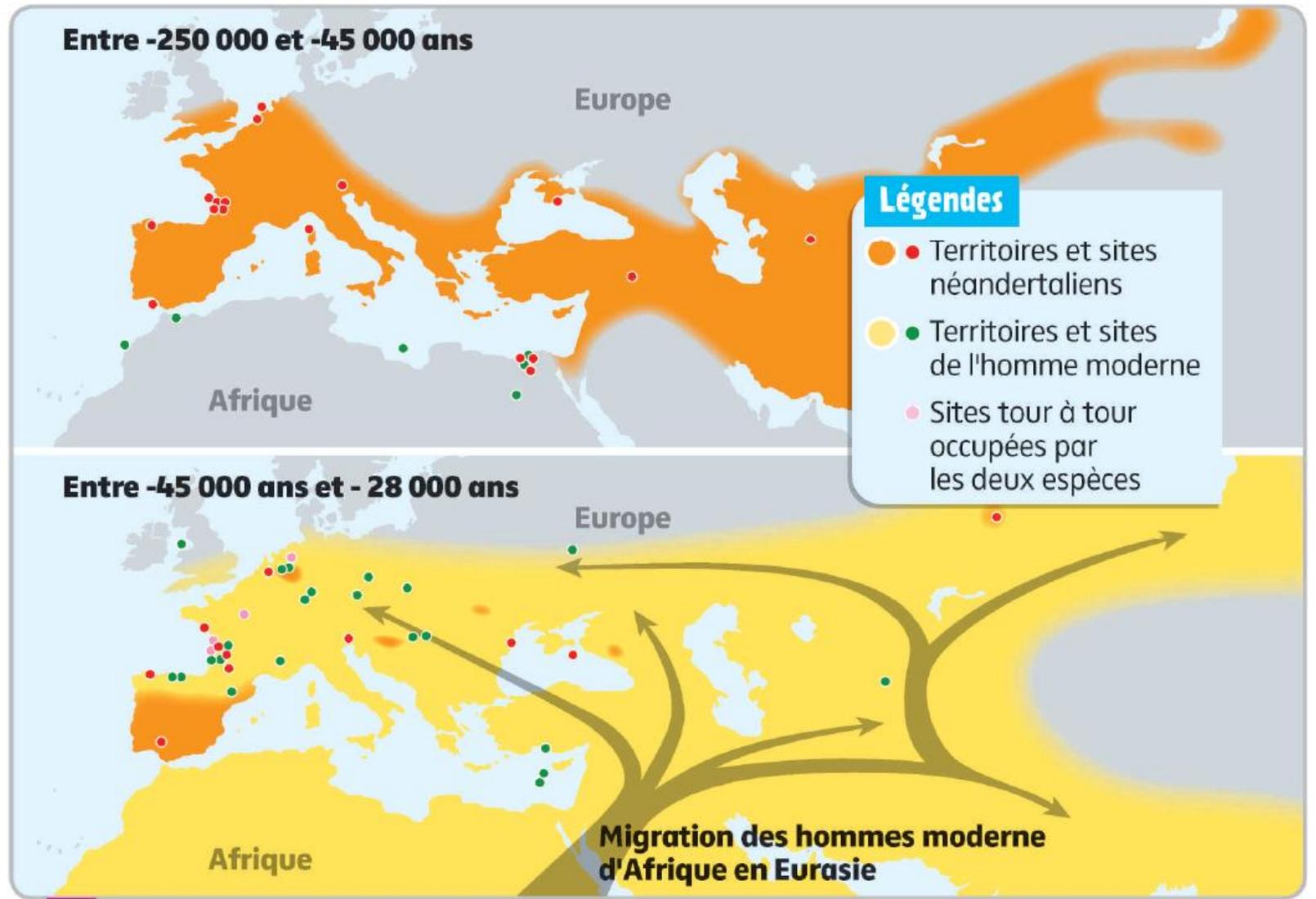
- I. Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN
- II. Les mutations sont responsables de la diversité génétique des individus
- III. La diversité génétique d'une population permet de reconstituer son histoire
 - A. Séquencer et comparer des génomes pour identifier la diversité génétique humaine.
 - B. L'histoire humaine révélée par son génome.
 - 1. Des traces de métissage entre l'Homme moderne et des espèces archaïques.

Un métissage avec l'Homme de Néandertal



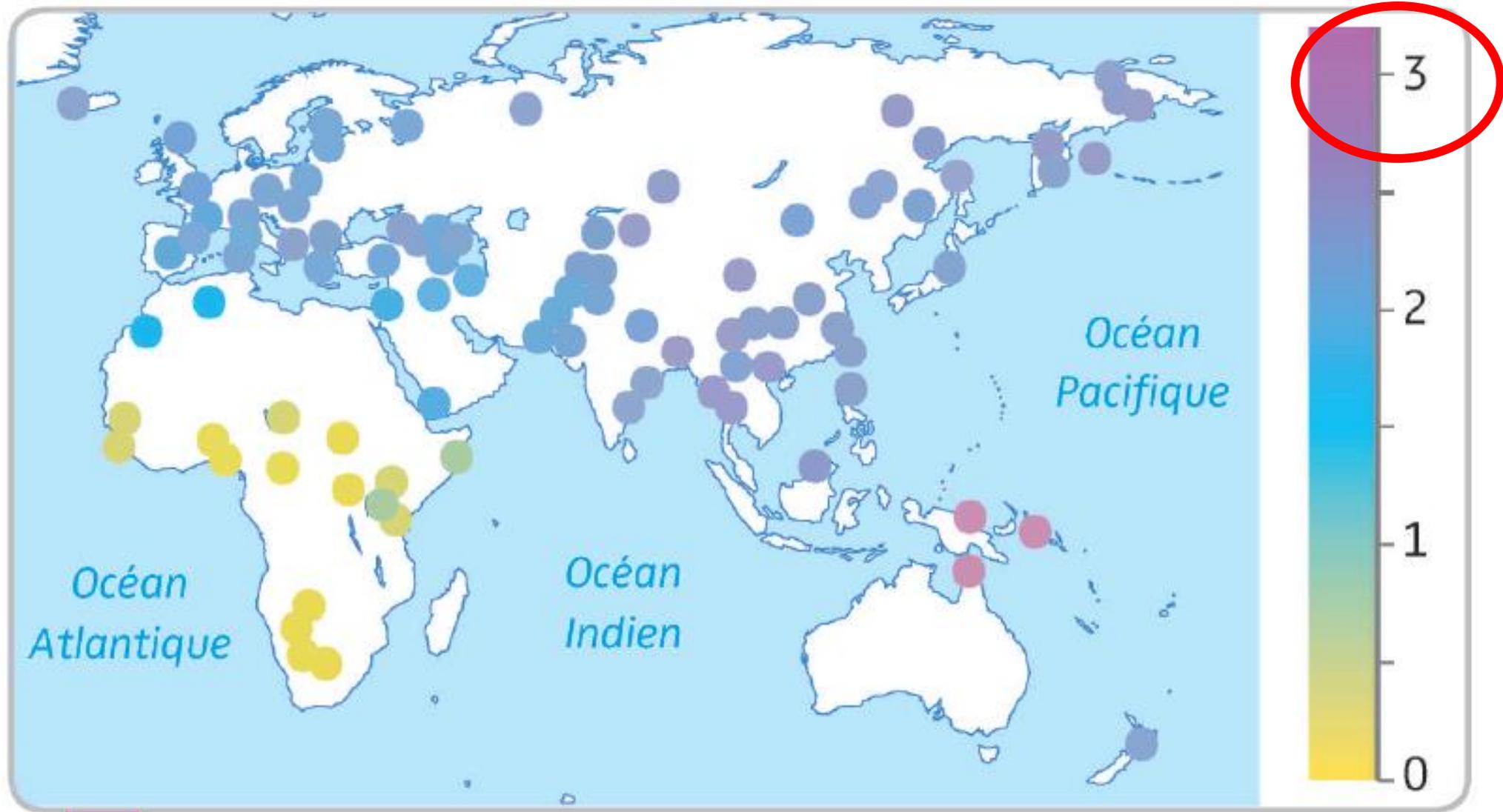
Un métissage avec l'Homme de Néandertal

- L'homme migre d'Afrique vers le continent eurasiatique il y a environ 50 000 ans. Cela concerne environ 2 000 individus.
- L'expansion humaine s'effectue petit à petit vers l'est et l'ouest sur des territoires déjà occupés par d'autres populations, comme les Néandertaliens dont le nombre total n'a pas dépassé les 70 000 individus.
- Néandertaliens et hommes, dits « modernes », sont issus d'un ancêtre commun africain mais sont séparés depuis 500 000 ans. Ils ont cohabité en Europe, suite aux migrations des hommes modernes, avant l'extinction inexplicable des Néandertaliens, il y a 28 000 ans.
- Une autre population humaine, les Denisoviens, peuplait également l'Europe (voir exercice 1).



a Carte des territoires occupés par les Néandertaliens et carte des migrations de l'homme moderne à partir du continent africain vers l'Eurasie. Chaque point représente un site fossilifère.

Un métissage avec l'Homme de Néandertal



c Pourcentage d'ADN néandertalien identifié dans différentes populations actuelles.

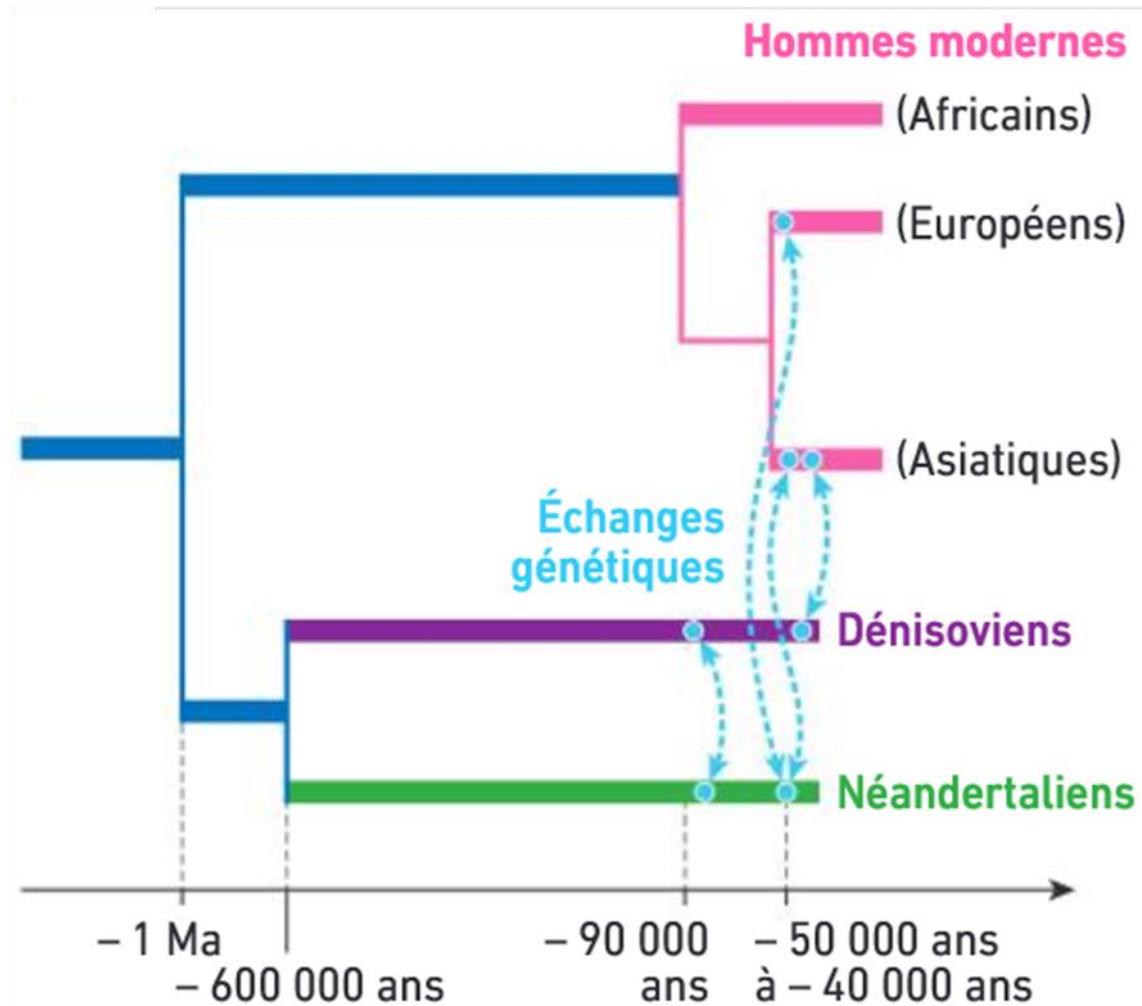
Un métissage avec l'Homme de Denisova



Métisse entre une femme néandertalienne et un homme dénisovien **-90 000 ans** (Sibérie)

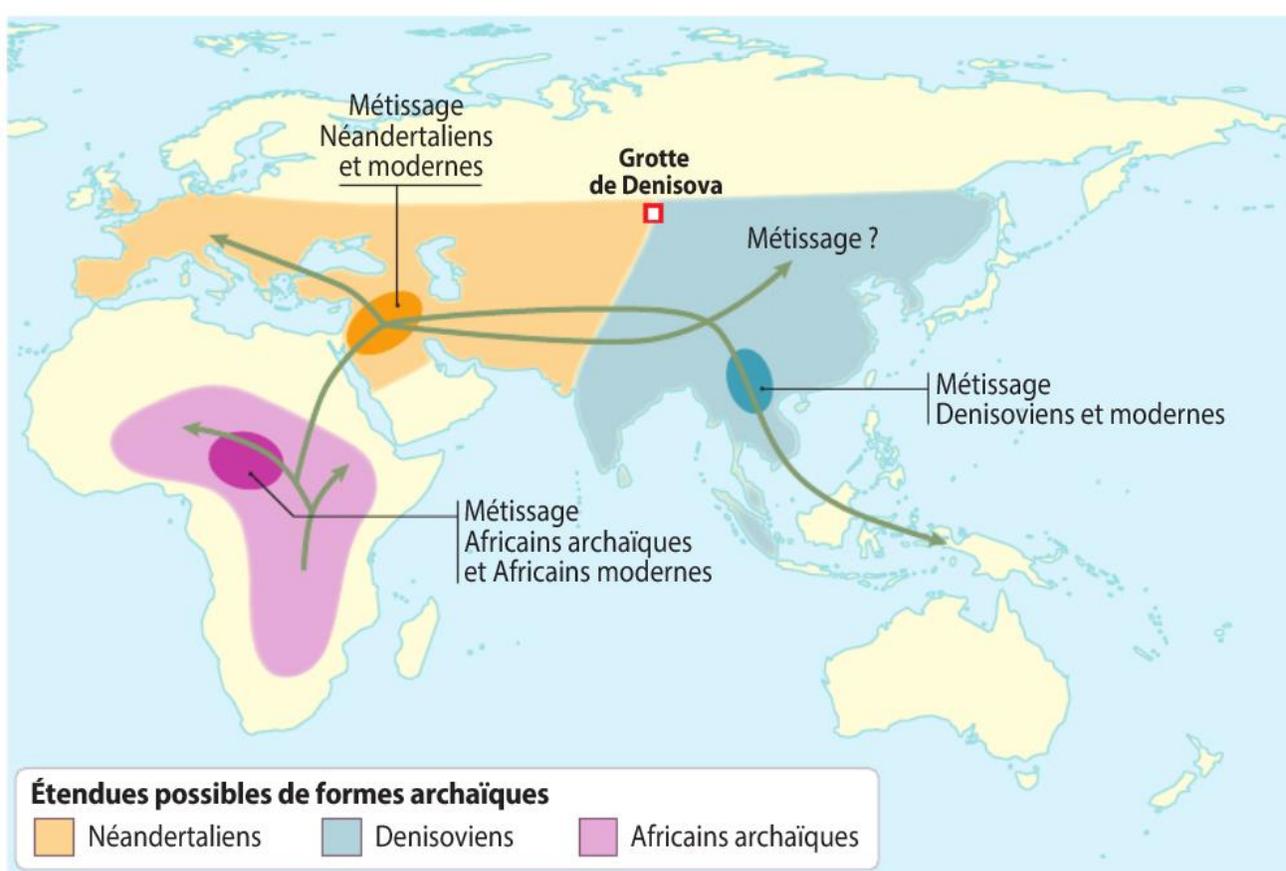


Un métissage avec l'Homme de Denisova

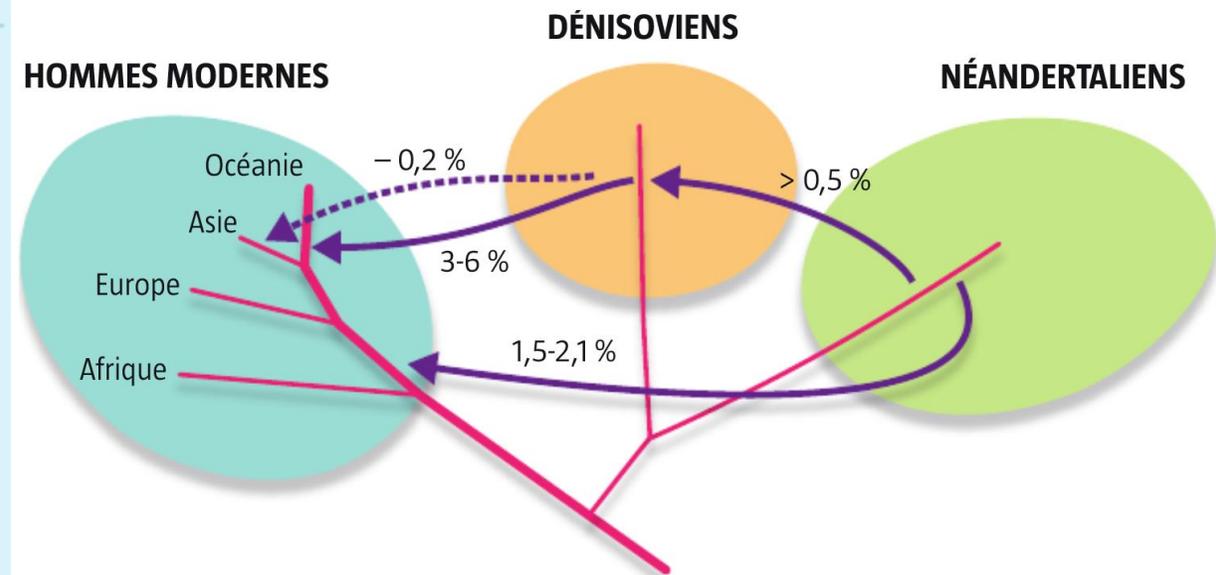


A Hypothèses d'hybridations entre Dénisoviens, Néandertaliens et *Homo sapiens*.

Carte des métissages

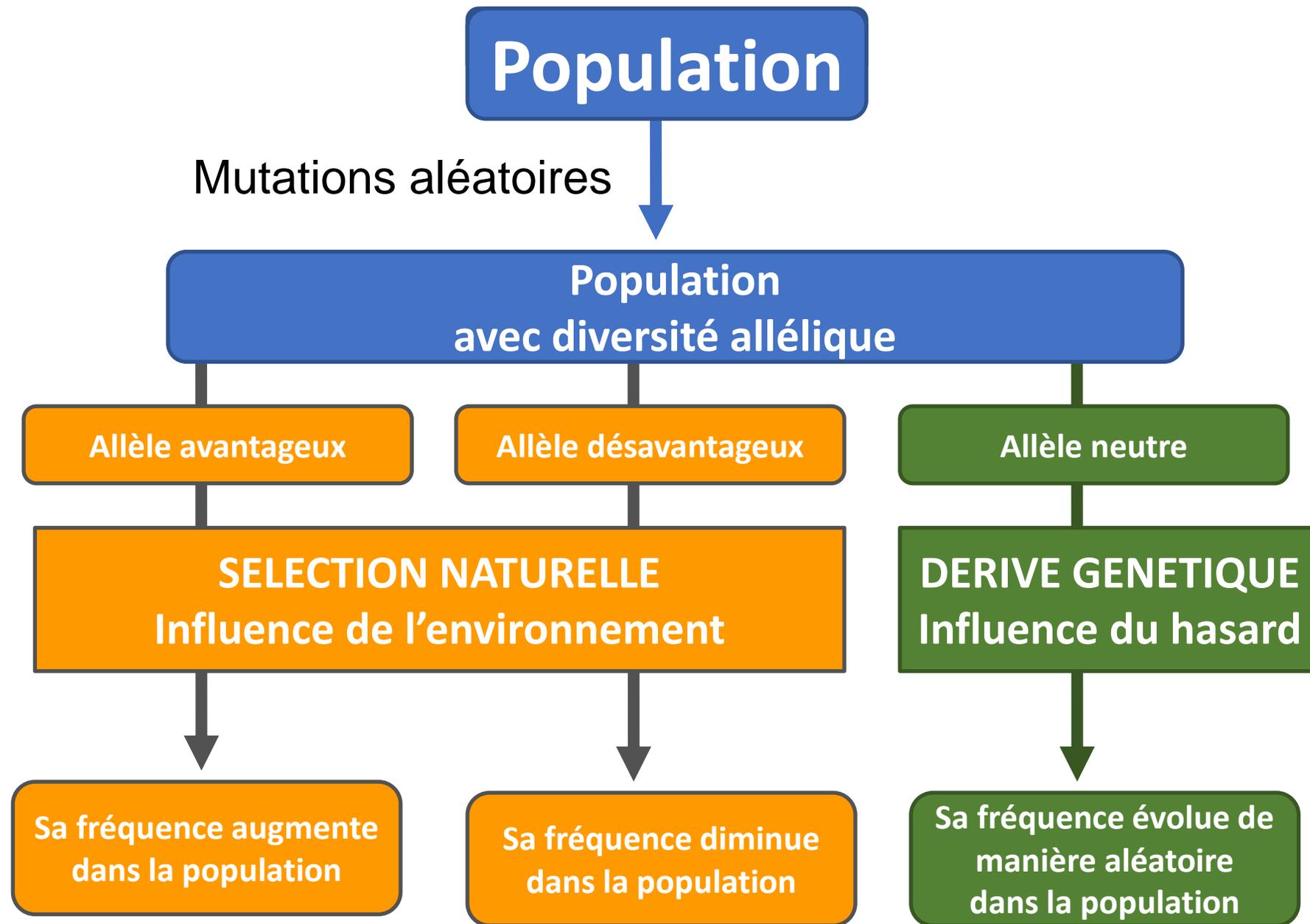


▲ Carte des métissages.



Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

- I. Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN**
- II. Les mutations sont responsables de la diversité génétique des individus**
- III. La diversité génétique d'une population permet de reconstituer son histoire**
 - A. Séquencer et comparer des génomes pour identifier la diversité génétique humaine.**
 - B. L'histoire humaine révélée par son génome.**
 - 1. Des traces de métissage entre l'Homme moderne et des espèces archaïques.**
 - 2. Des traces de la sélection naturelle.**

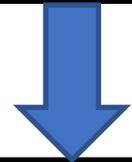


Sélection naturelle

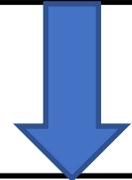
Si l'allèle apparu confère un **avantage** à l'individu qui le porte



Cet individu a **plus de chance** de survivre et de se reproduire



Plus de descendants auxquels il transmet cet allèle avantageux



L'allèle avantageux **se répand** dans la population (sa fréquence augmente)

D'une région à l'autre, la fréquence de certains allèles varie. Cette **variation de la fréquence des allèles peut être due à la sélection naturelle** ayant eu lieu dans le passé.

Variabilité génétique et digestion du lactose – voir TP6

Comparaison avec alignement

30 40 50 60 70 80 90 100 110 120

e séquences d'ADN

Traitement 0

Identités 0

Allele-LNP 0

Allele-LP-1 0

Allele-LP-2 0

Allele-LP-3 0

Sélection : 0/6 lignes

GAAGTTACCATTTAATACCTTTCATTTCAGGAAAATGTACTTAGACCCTACAATGTACTAGTAGGCCTCTGCGCTGGCAATACAGATAAGATAATATAGCCCT

C

G

T

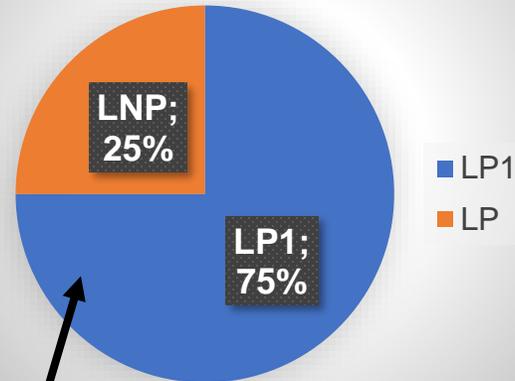
En comparant avec LNP, je remarque 3 mutations (**substitutions**) qui expliquent l'existence des allèles LP :

- LP1 : à la position 125, T remplace C
- LP2 : à la position 25, C remplace G
- LP3 : à la position 120, G remplace T

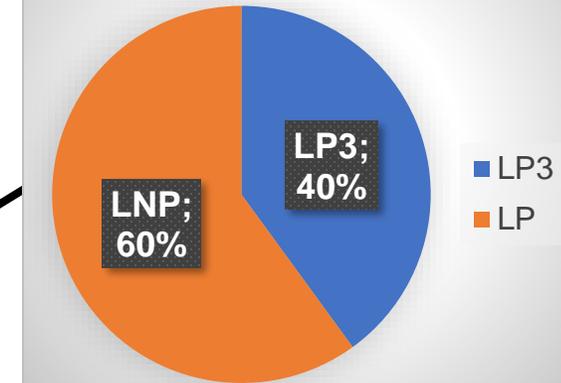
Variabilité génétique et digestion du lactose – voir TP6

Fréquences alléliques dans chaque lieu :

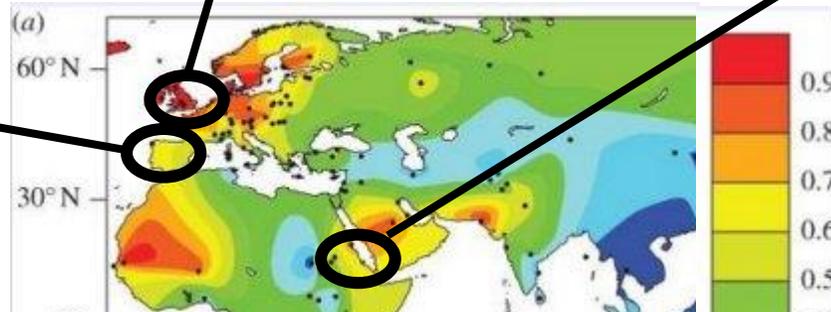
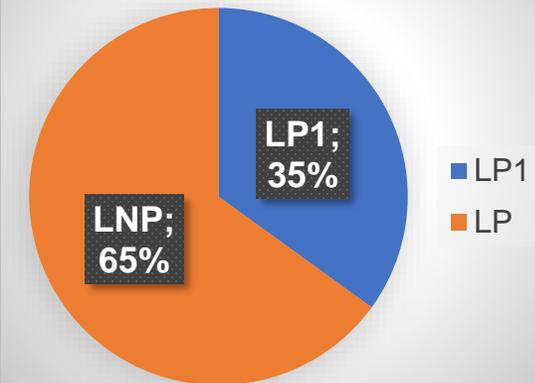
Angleterre



Soudan



Portugal



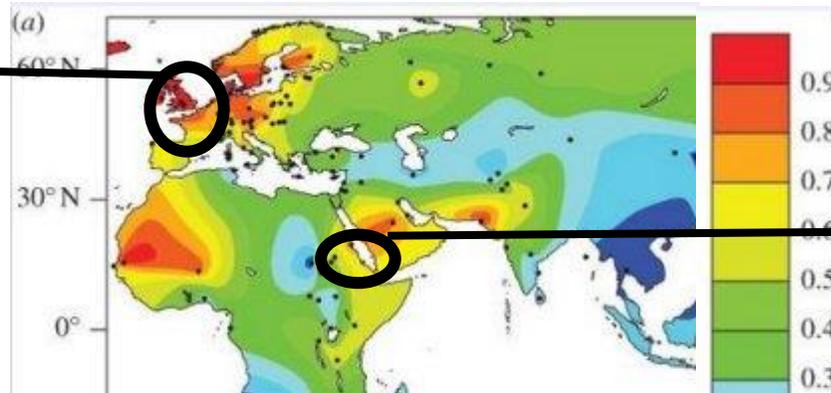
- Lien entre la fréquence du phénotype et la fréquence des allèles.
- Plusieurs allèles aboutissent au même phénotype.
- Cohérence géographique (allèles LP \neq entre le Soudan et l'Europe)



Variabilité génétique et digestion du lactose – voir TP6

- Accès à une ressource énergétique riche (glucides, lipides, ou protides)
- Apport de Calcium et Vitamines D.

Meilleure assimilation
du calcium (région à
faible ensoleillement)



Lutte contre la
déshydratation
eau non polluée

Sélection indépendante de deux allèles LP, dans deux environnements différents
(convergence) - **SELECTION NATURELLE**