

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



**Comment surviennent les mutations ?
Quelles sont leurs conséquences ?**

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

Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN

A. Nature et origine des mutations

B. Les agents mutagènes

. Les mutations sont responsables de la diversité génétique des individus

A. Transmission des mutations

B. Mutations et diversité allélique

I. La diversité génétique d'une population permet de reconstituer son histoire

Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN

A. Nature et origine des mutations

B. Les agents mutagènes

. Les mutations sont responsables de la diversité génétique des individus

A. Transmission des mutations

B. Mutations et diversité allélique

I. La diversité génétique d'une population permet de reconstituer son histoire

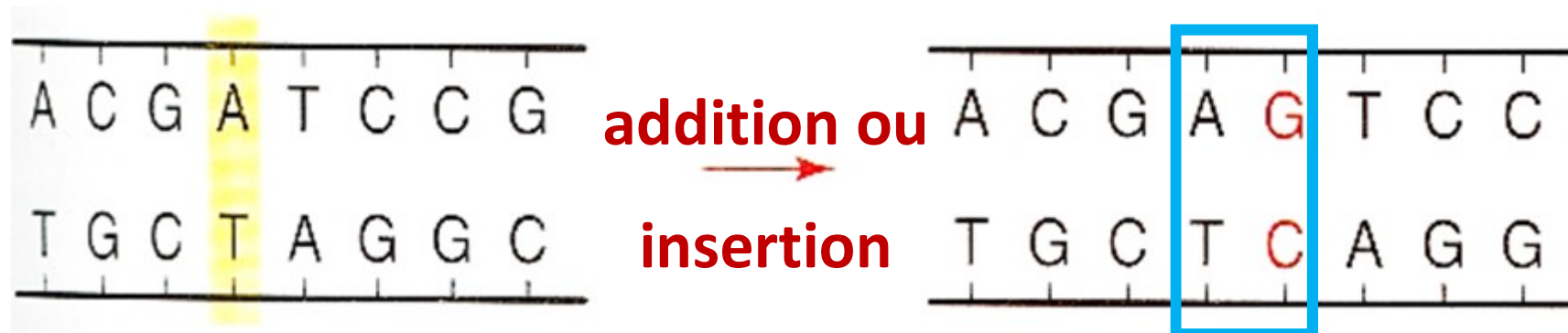
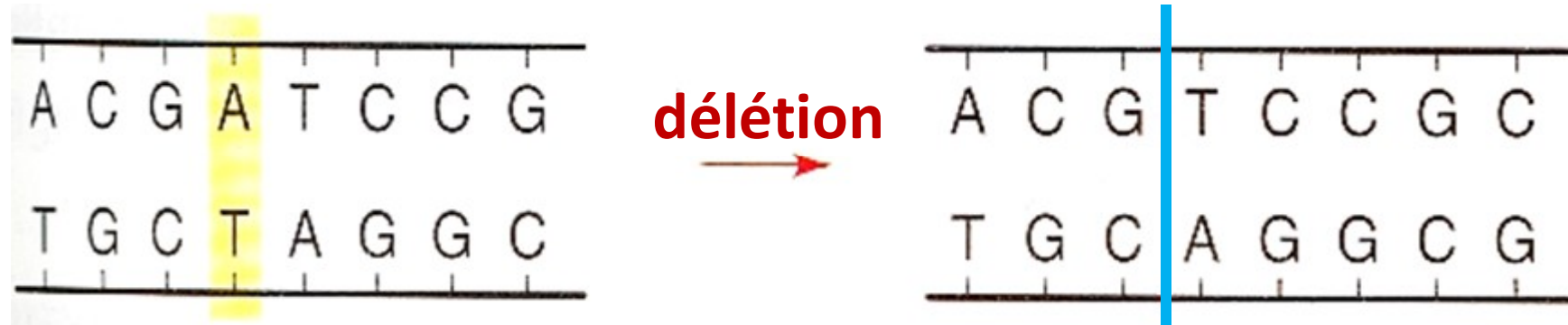
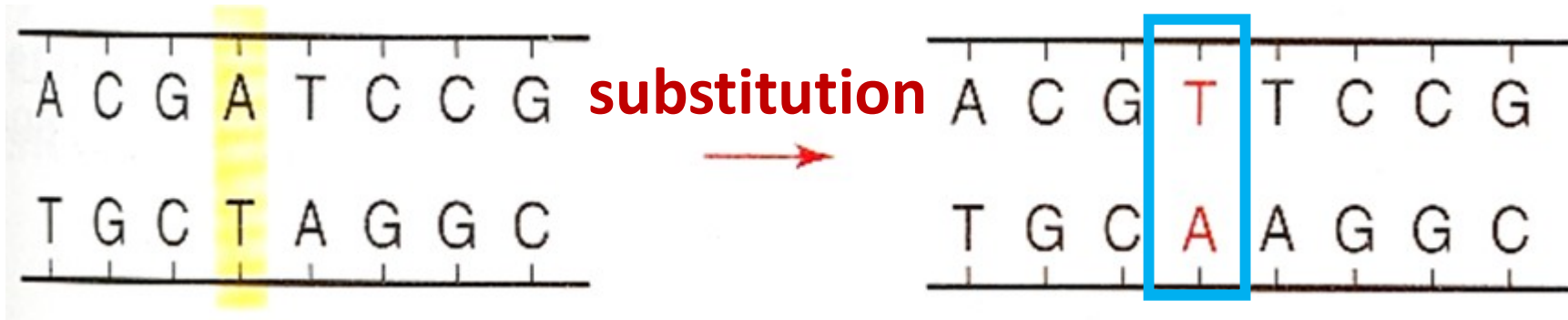
Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN

A. Nature et origine des mutations

1- Nature des mutations

3 types de mutations



Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

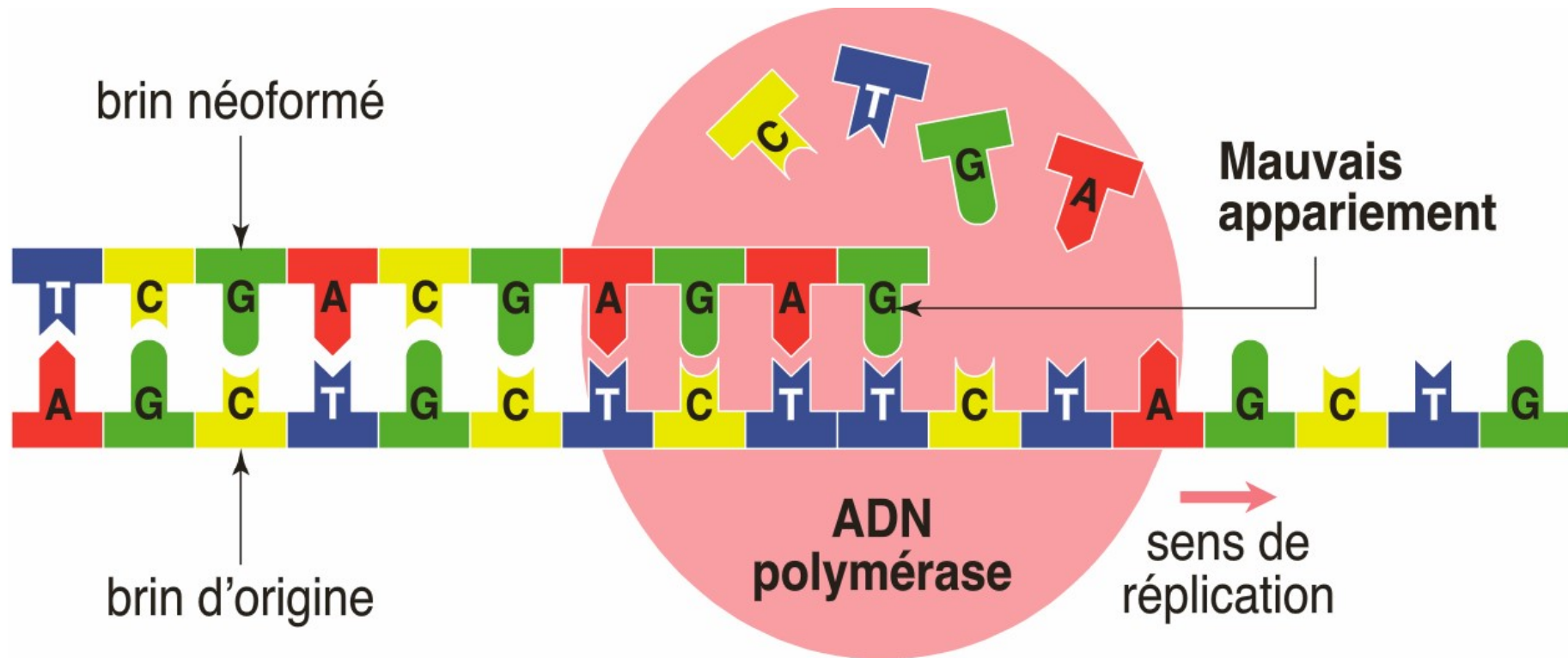
Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN

A. Nature et origine des mutations

1- Nature des mutations

2- Origines des mutations

Origine des mutations

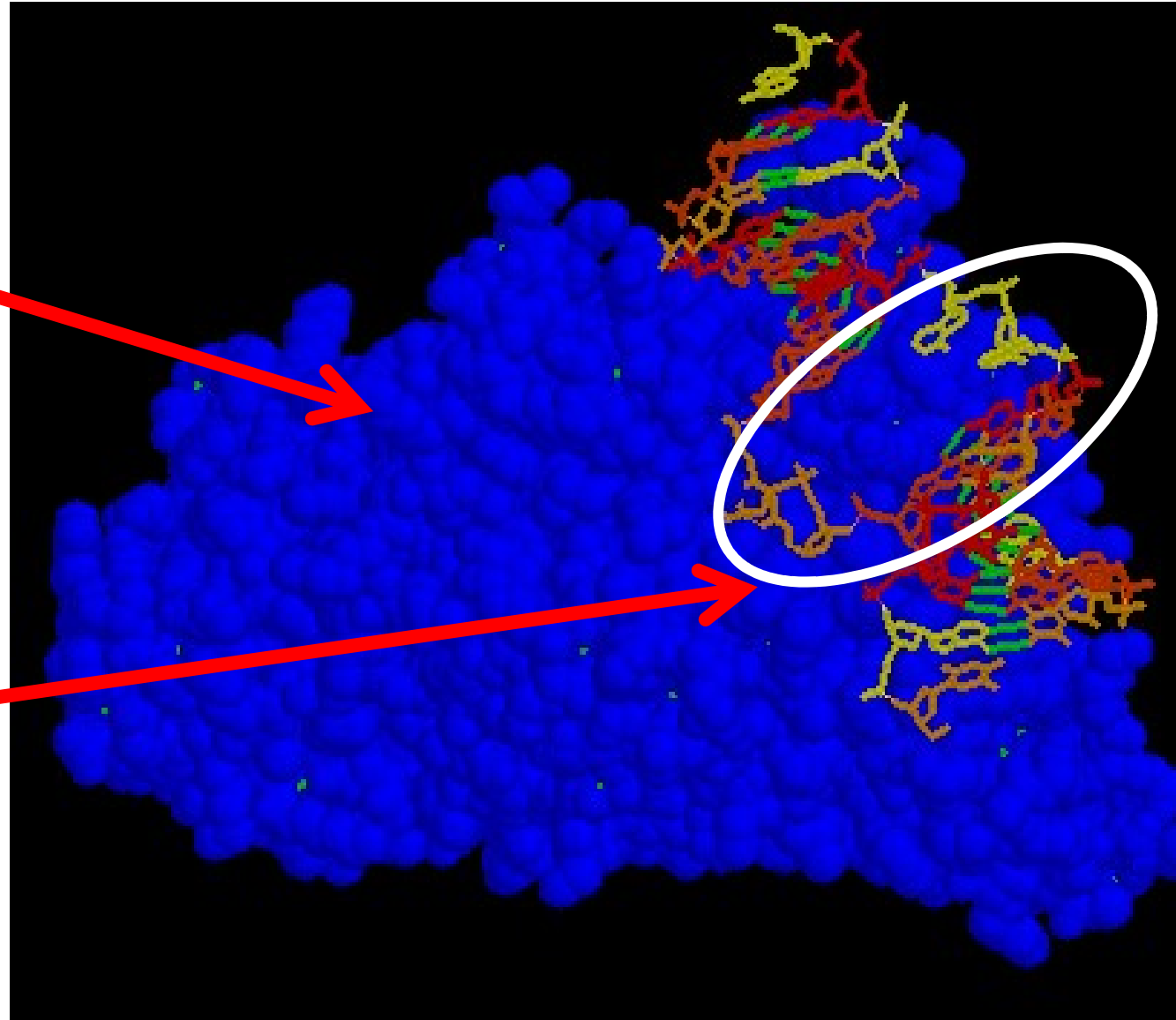


**L'ADN polymérase commet
1 erreur sur 100 000 nucléotides ($=1/10^5$)**

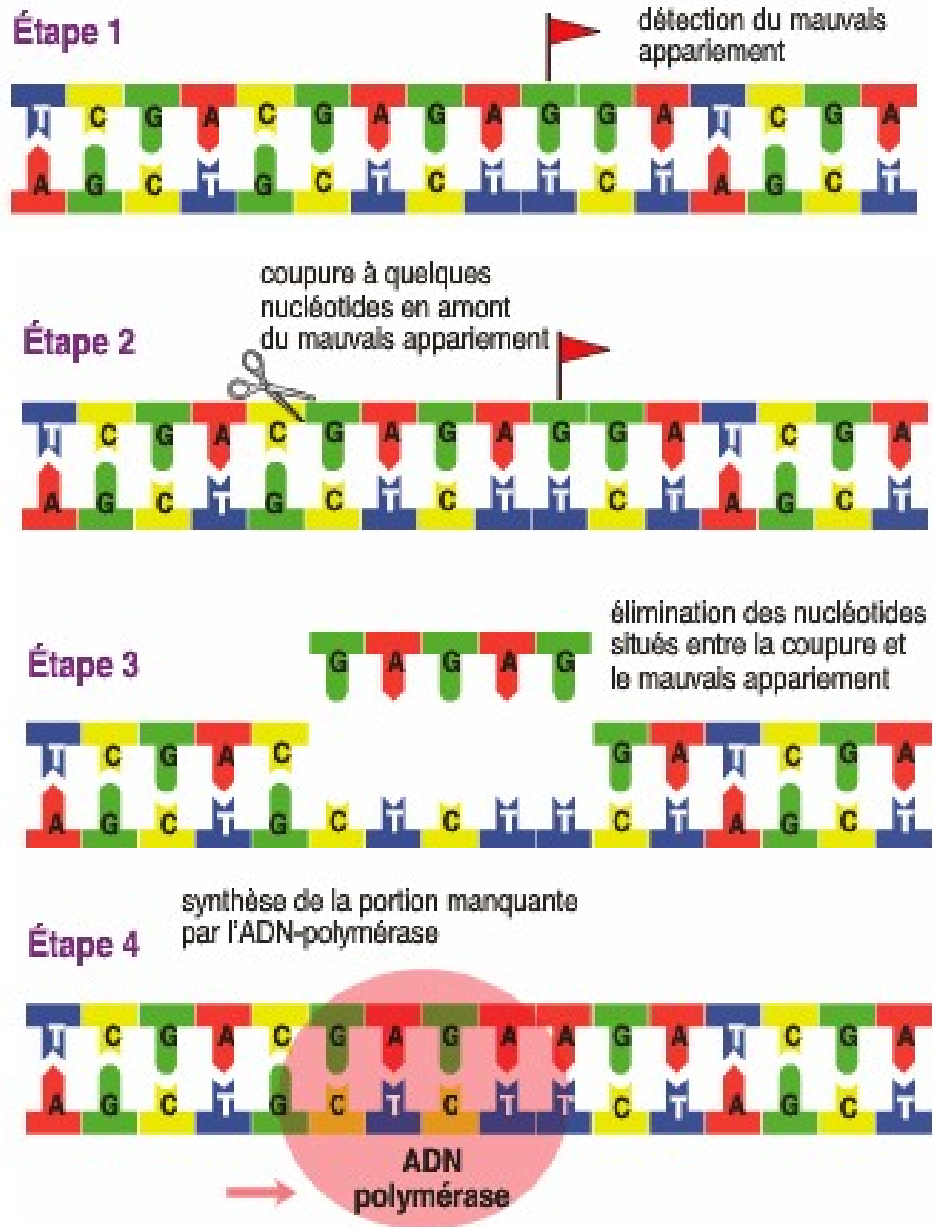
Une « veille » suite au passage de la fourche

Endonucléase qui
« vérifie » l'appariement
des nucléotides

Appariement :
absence de liaisons H
formation de la double hélice



Correction des erreurs d'appariements



99,9 % de réparation

Le taux d'erreur passe de $1/10^6$ à $1/10^9$

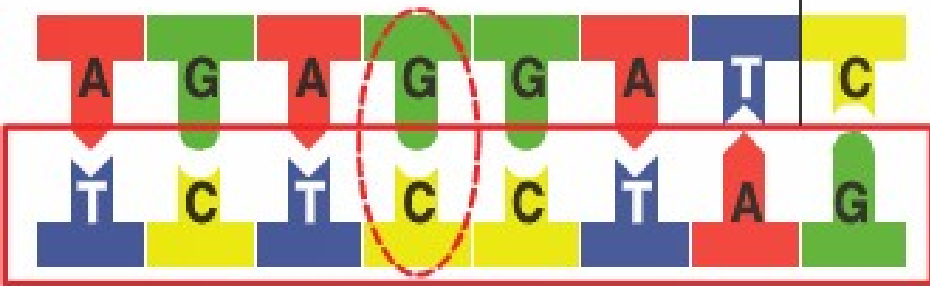
PAS de correction des erreurs d'appariements

erreur non réparée



Réplication de l'ADN

brin néoformé



Séquence mutante

MUTATION

Mutations spontanées ou provoquées par la sélection naturelle ?

Expérience de Luria et Delbrück (1943)

Protocole expérimental :

Recensement des bactéries après leur croissance sur des boîtes de culture contenant des bactériophages (virus)
Certaines mutations permettent aux bactéries de devenir résistantes au virus
L'expérience recommence plusieurs fois

Thèses testées :

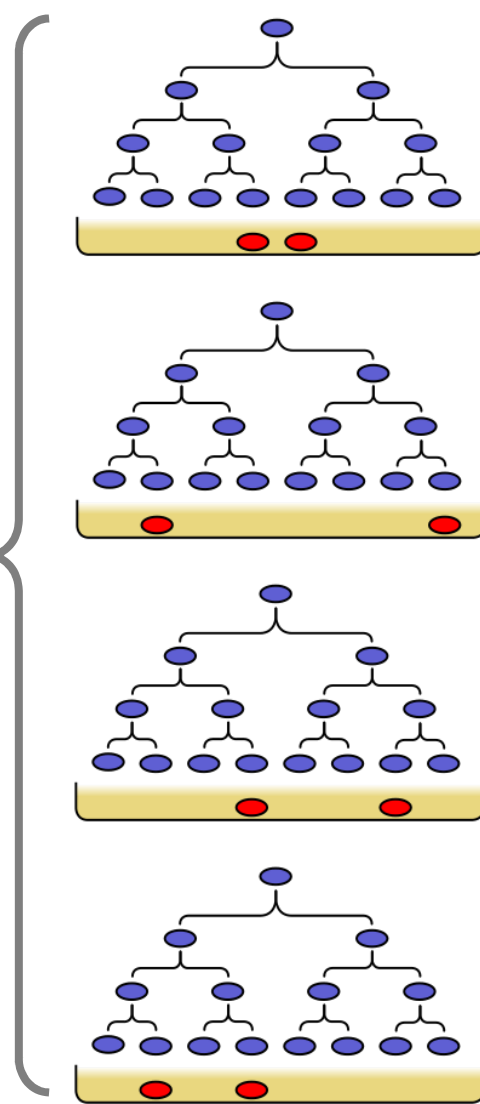
Les mutations permettant la résistance sont induites par la mise en contact avec le virus (mutations « **ciblées** » en réponse au contact avec le virus)

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

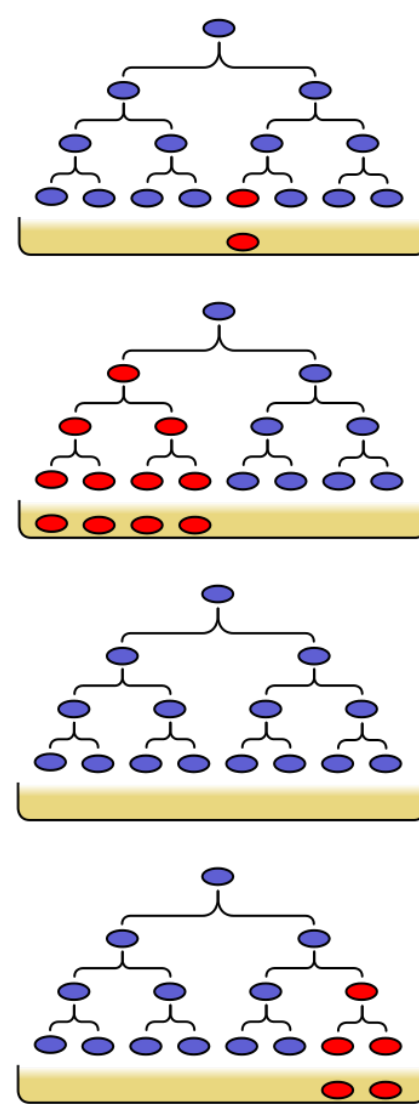


Expérience de Luria et Delbrück (1943) : Résultats attendus sous chaque hypothèse

La fréquence de mutants est
constante dans chaque
expérience



(A) Induced
mutation



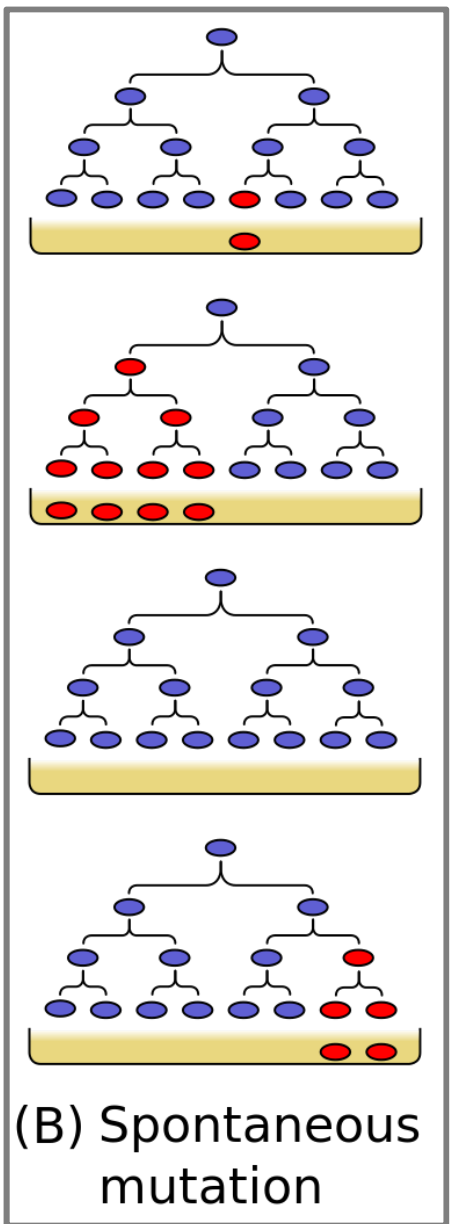
(B) Spontaneous
mutation

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

Expérience de Luria et Delbrück (1943) : Résultats observés

cultures séparées de petit volume

0
5
0
5
0
6
107
0
0
0
1
0
0
64
0
35
11,3
752,1



-> 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

Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN

A. Nature et origine des mutations

B. Les agents mutagènes

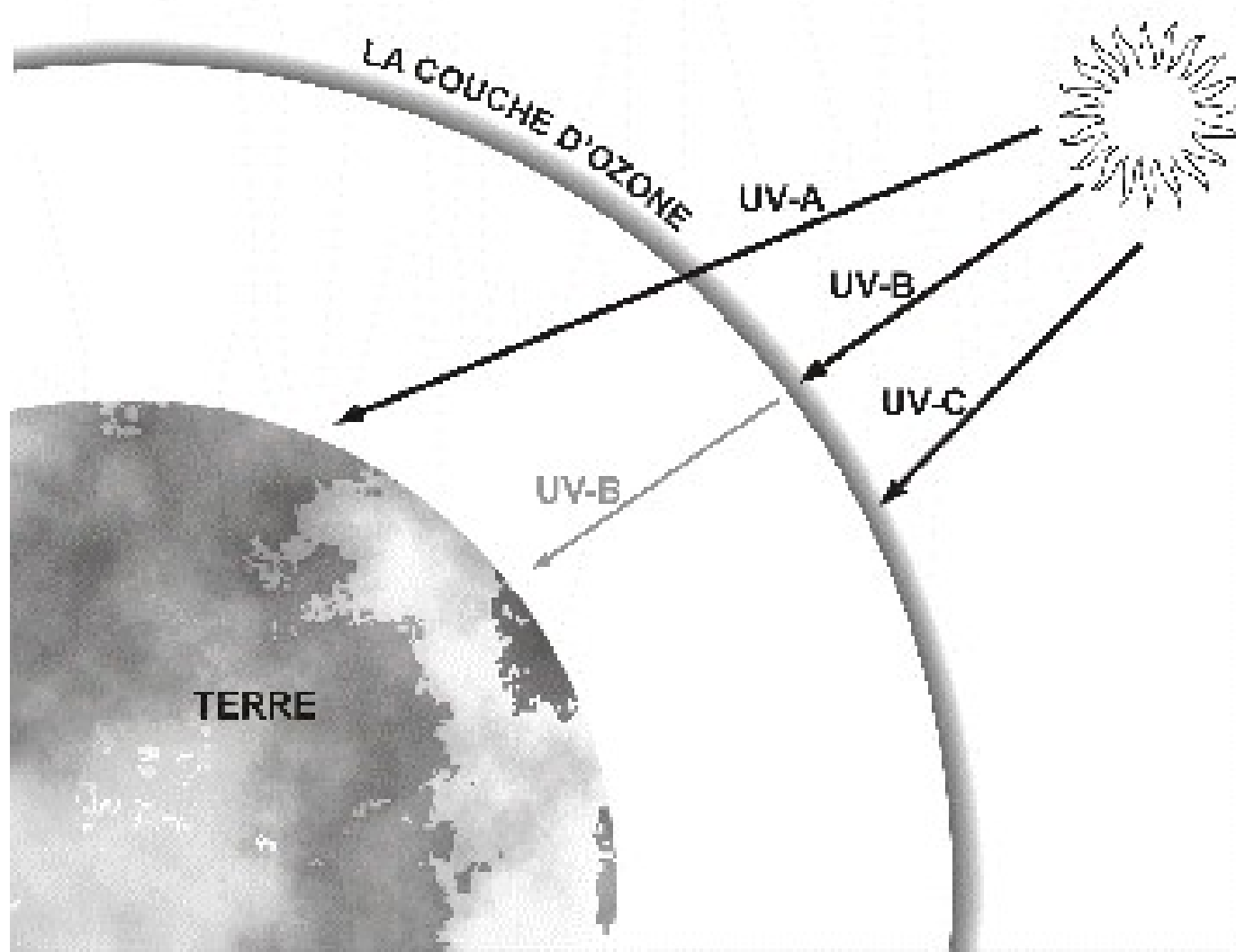
. Les mutations sont responsables de la diversité génétique des individus

A. Transmission des mutations

B. Mutations et diversité allélique

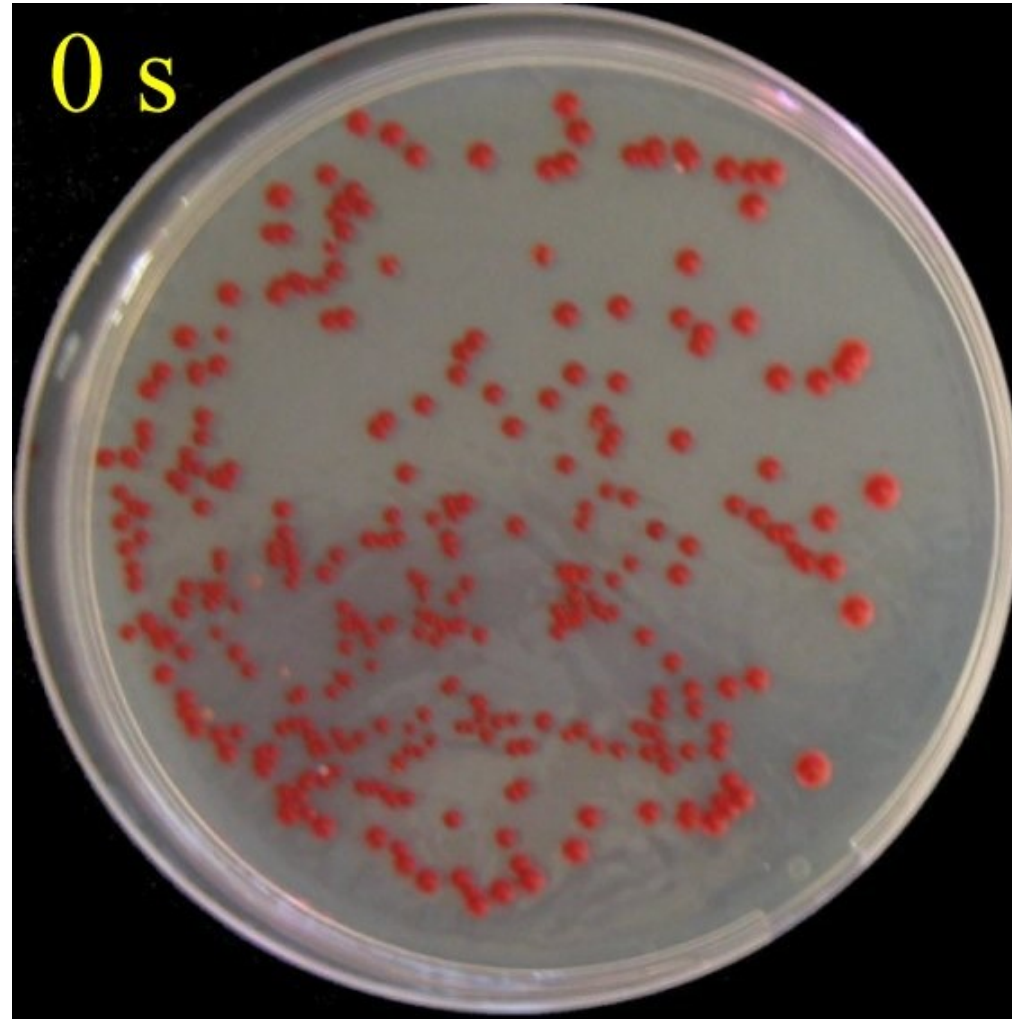
I. La diversité génétique d'une population permet de reconstituer son histoire

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

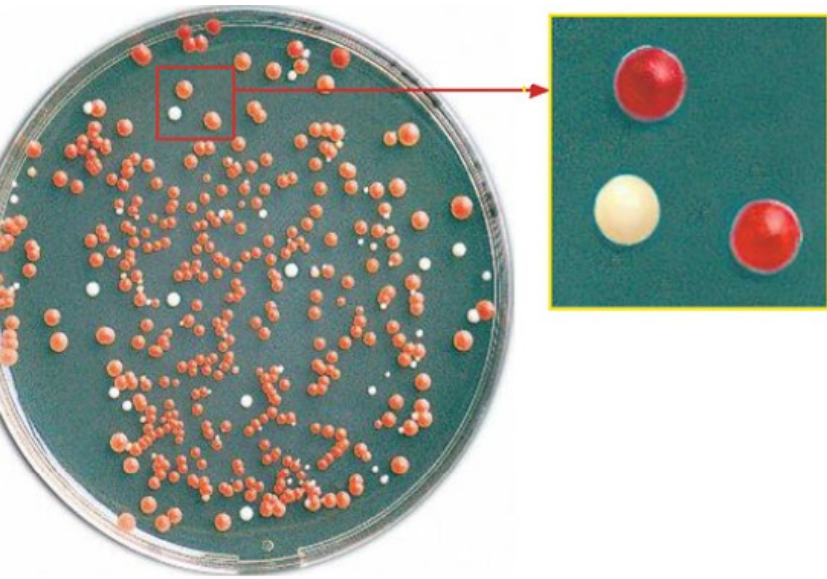


La couche d'ozone absorbe certains types de rayons ultraviolets, mais pas tous.

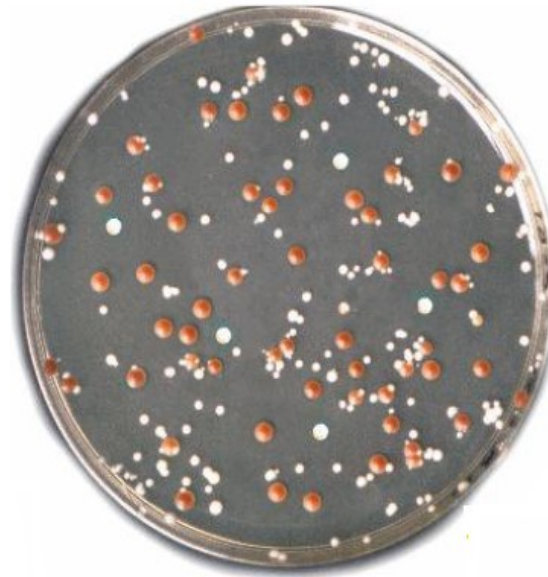
TP : effet des UV sur des levures



TP : effet des UV sur des levures



15 s d'exposition



45 s d'exposition

diminution du nombre de colonies
apparition de colonies mutées



90 s d'exposition

TP : effet des UV sur des levures

Comparaison des séquences du gène :

Affichage des séquences

1 10 20 30 40 50 60 70 80 90

Souche sauvage 0 ATGGATTCTAGAACAGTTGGTATATTAGGAGGGGGACAATTGGGACGTATGATTGTTGAGGCAGCAAACAGGCTCAACATTAAGACGGTAA

Souche Ade 2 0 ATGGATTCTAGAACAGTTGGTATATTAGGAGGGGGACAATTGGGACGTATGATTGTTGAGGCAGCAAACAGGCTCAACATTAAGACGGTAA

Sélection : 0/2 lignes

103

Comparaison avec alignement

100 110 120

Traitement 0

Identités 0

Souche Ade 2 0

Souche sauvage 0

Sélection : 0/4 lignes

ACTAGATGTTAAATTCTCCTGCCAAACI

.....G

substitution

1717, ...

1710 1720 1730 1740

.....

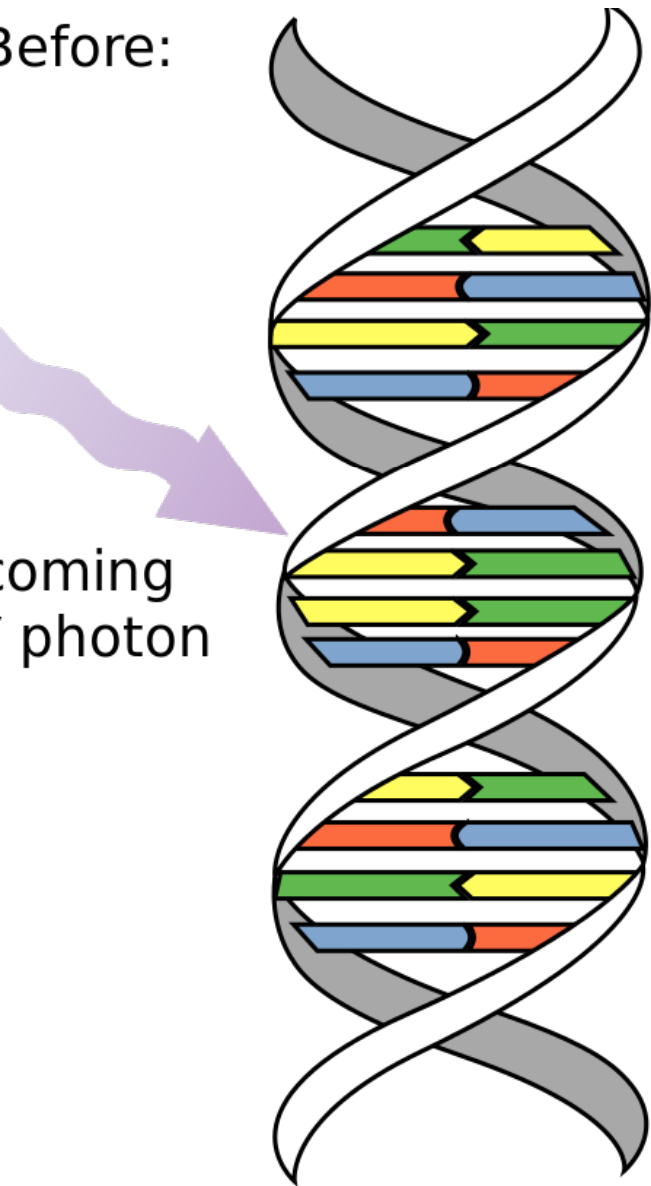
.....TAGAAAACAAGTAA

.....TGGGTTTTCCATTTCGTCTTGAAGT

addition

Effet des UV sur l'ADN

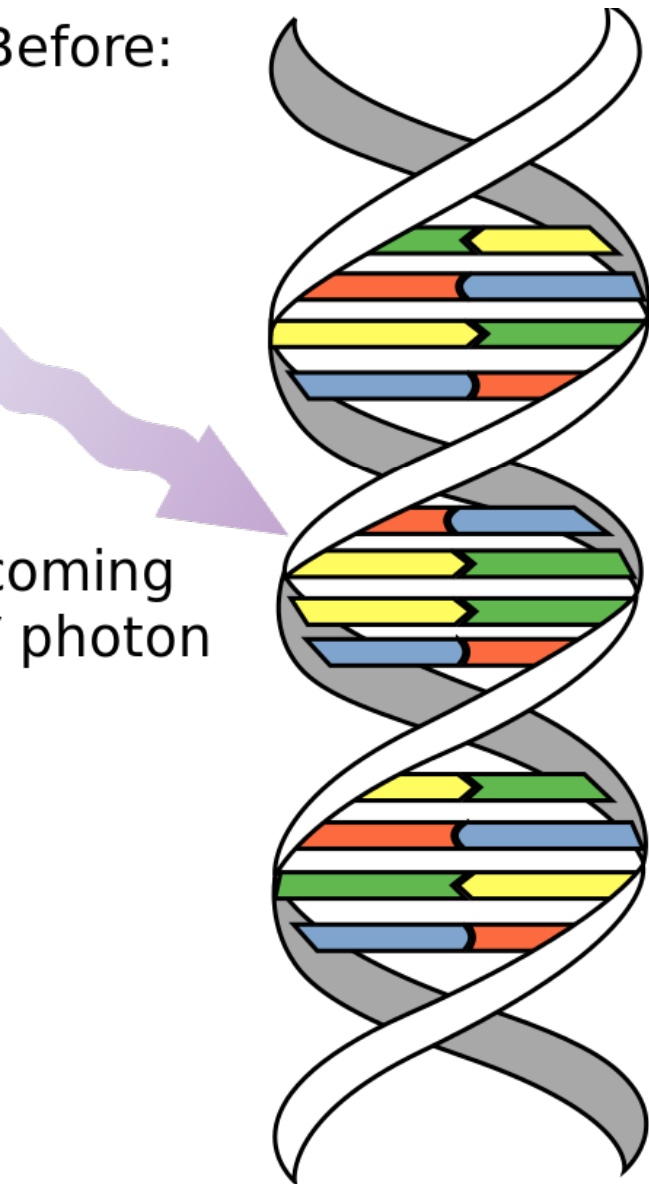
Before:



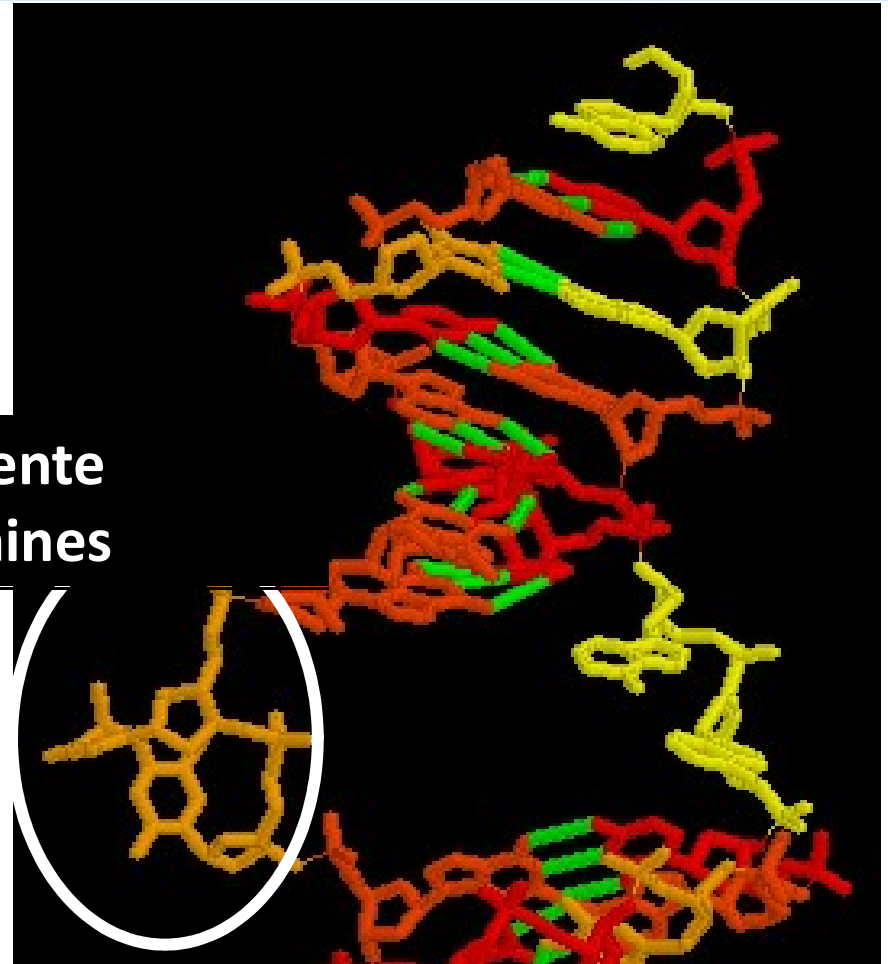
incoming
photon

Effet des UV sur l'ADN

Before:



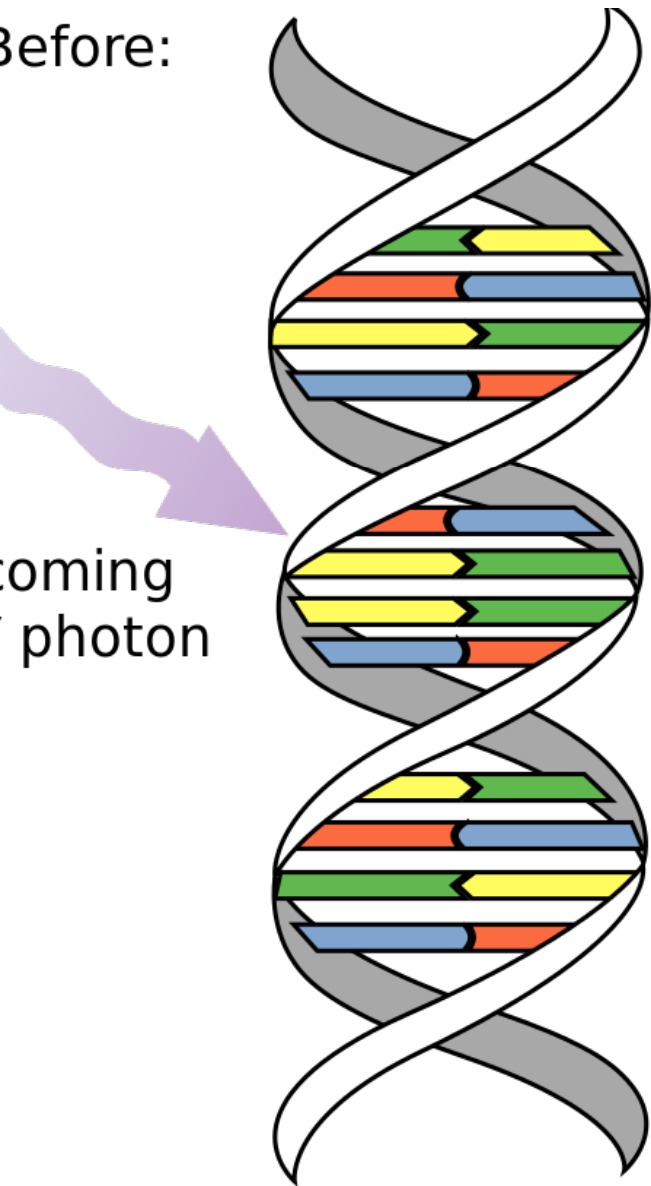
Liaison covalente
entre 2 thymines



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

Effet des UV sur l'ADN

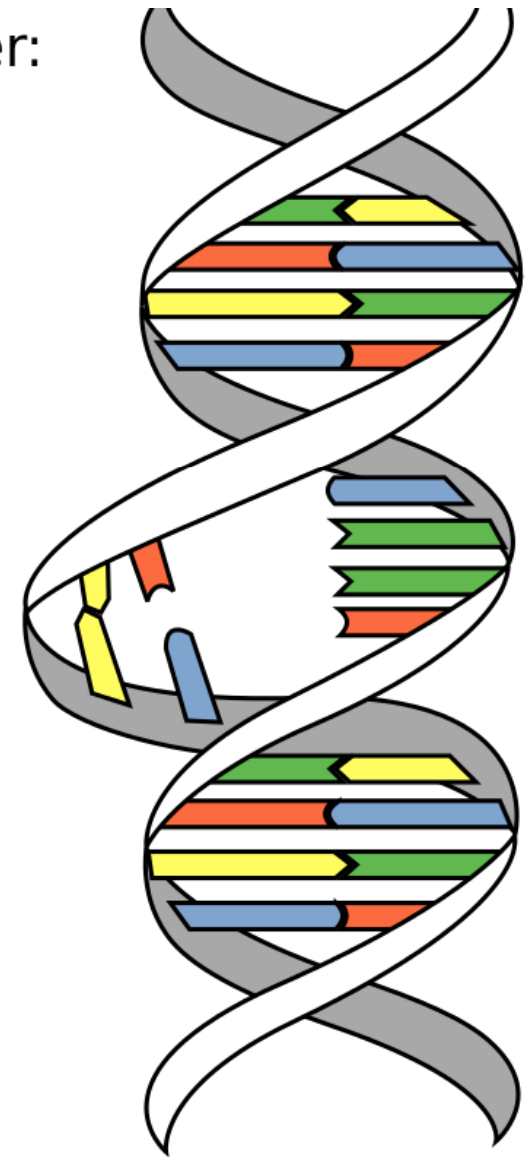
Before:



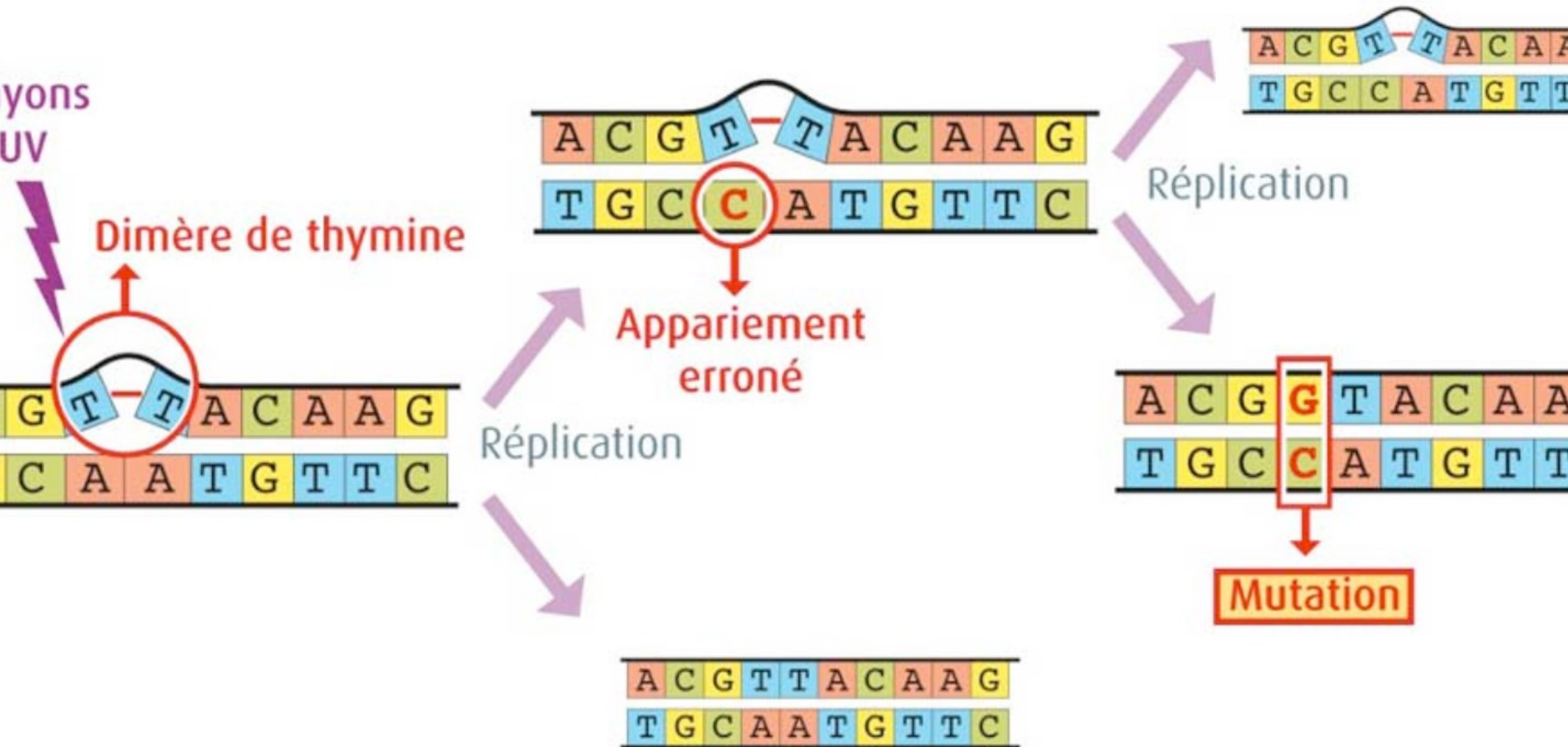
incoming
photon



After:



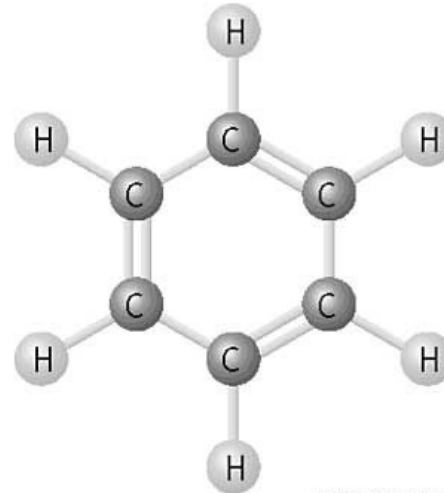
Effet des UV sur l'ADN



Les agents mutagènes chimiques

Formol

(désinfectant,
conservateur)



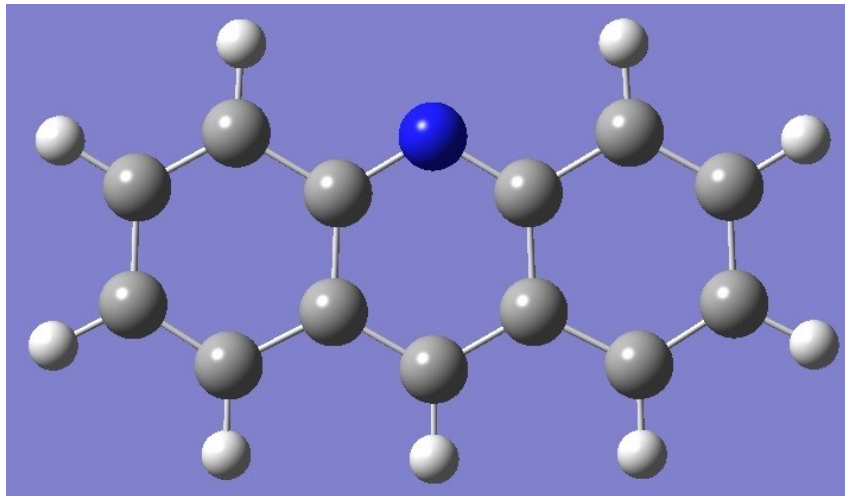
Benzène

(solvant, précurseur
de MO)

Robin Storesund

Acridine

(production de pigments,
antiseptiques)



AUTOPSIE D'UN MEURTRIER

ACÉTALDÉHYDE
(irritant des voies respiratoires)

ACROLÉINE
(irritant des voies respiratoires)

ACÉTONE
(dissolvant)

NAPHTYLAMINE ☠

MÉTHANOL
(carburant pour fusée)

PYRÈNE ☠

DIMÉTHYLNITROSAMINE

NAPHTALÈNE
(antimite)

NICOTINE
(utilisée comme herbicide et insecticide)

CADMIUM ☠
(utilisé dans les batteries)

MONOXYDE DE CARBONE
(gaz d'échappement)

BENZOPYRÈNE ☠

CHLORURE DE VINYLE ☠
(utilisé dans les matières plastiques, diminution de la libido)

MERCURE
(thermomètre)

ACIDE CYANHYDRIQUE
(était employé dans les chambres à gaz)

☠ **TOLUIDINE**

AMMONIAC
(détergent)

☠ **URÉTHANE**

TOLUÈNE
(solvant industriel)

ARSENIC
(poison violent)

☠ **DIBENZACRIDINE**

PHENOL

BUTANE

☠ **POLONIUM 210**
(élément radioactif)

STYRÈNE

DDT
(insecticide)

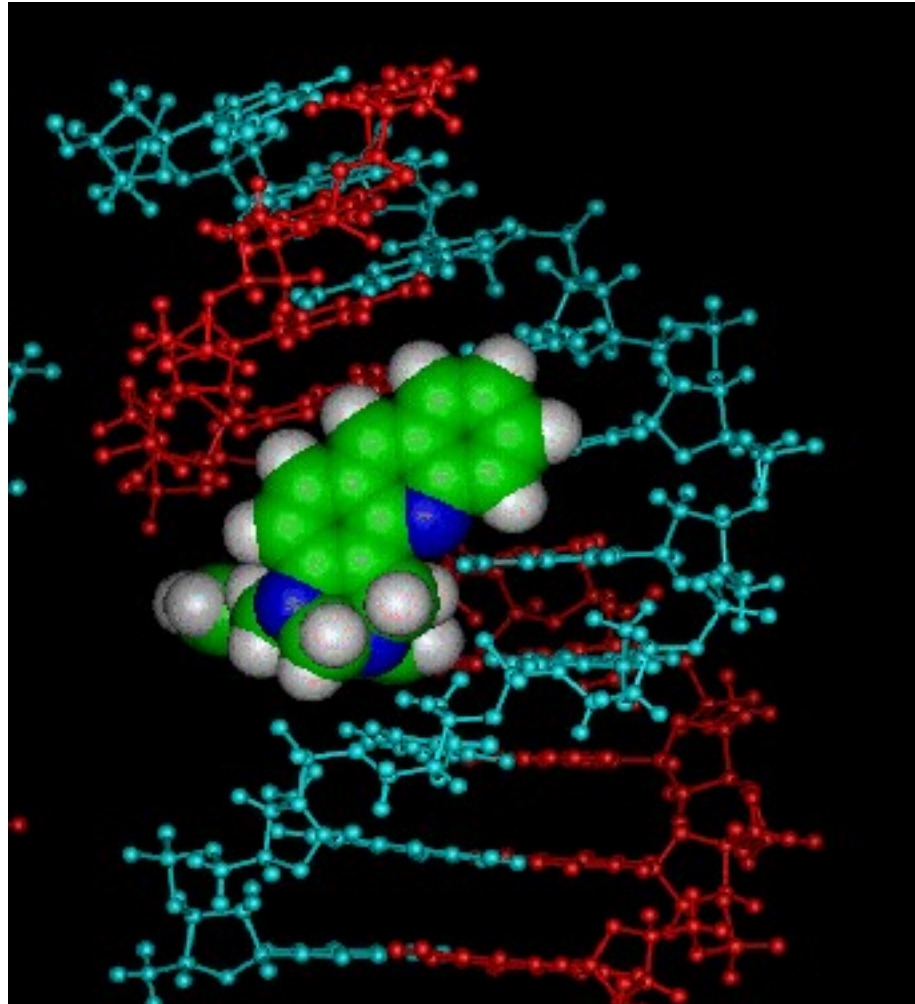
☠ **GOUDRONS**
(les plus cancérigènes)

PLOMB
(essence et gaz d'échappement)



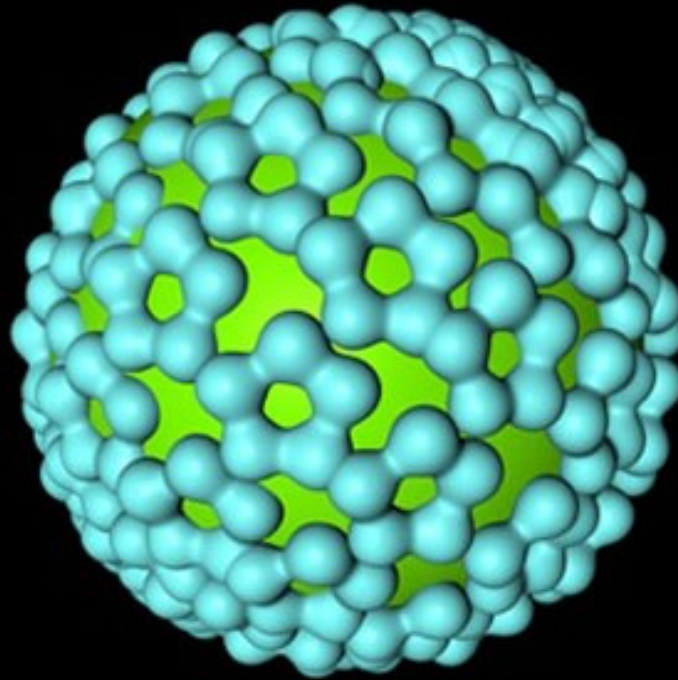
Les agents mutagènes chimiques

Dimère
d'acridine



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

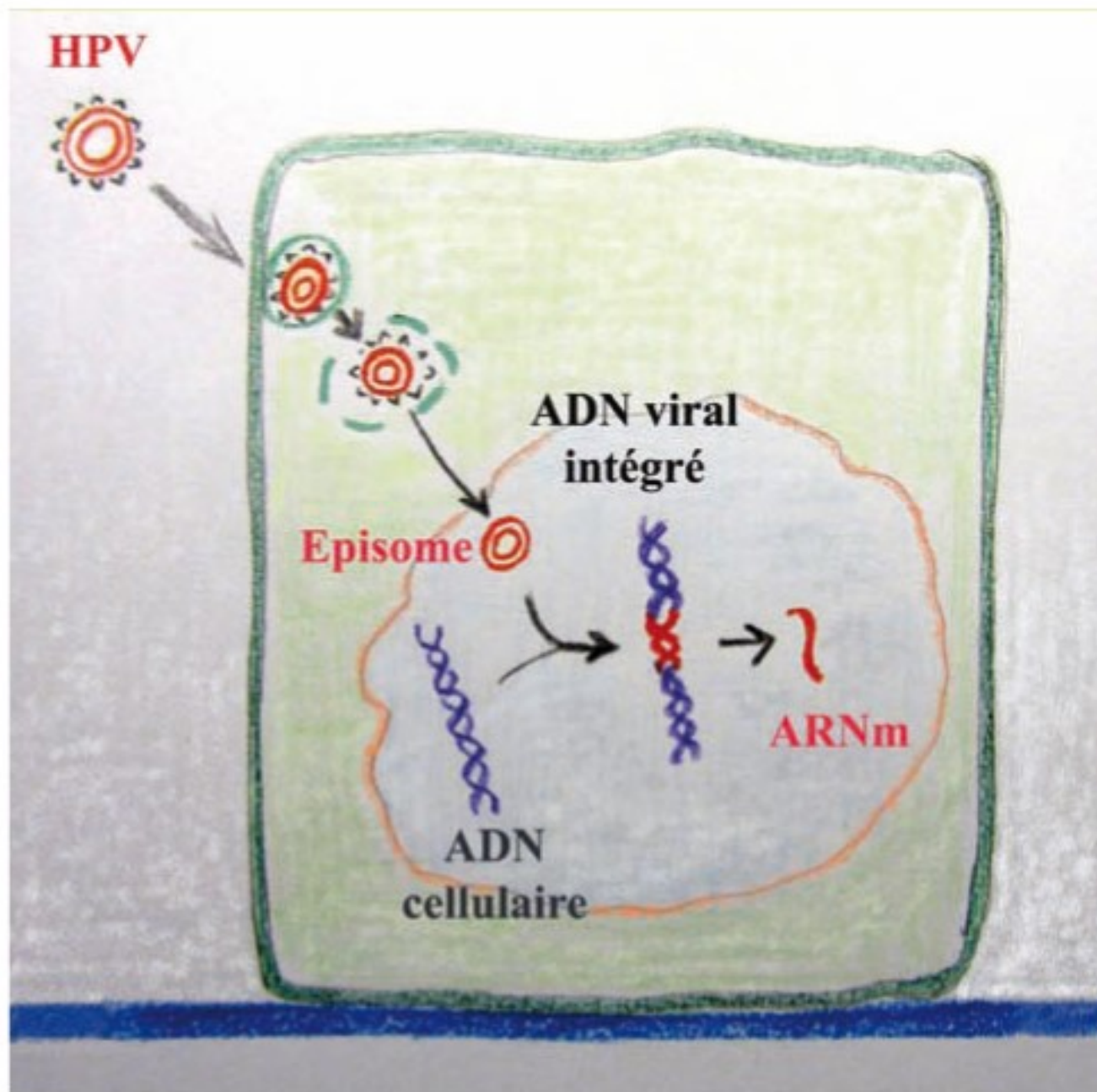
Les agents mutagènes **biologiques**



Papillomavirus
(modélisation 3D)

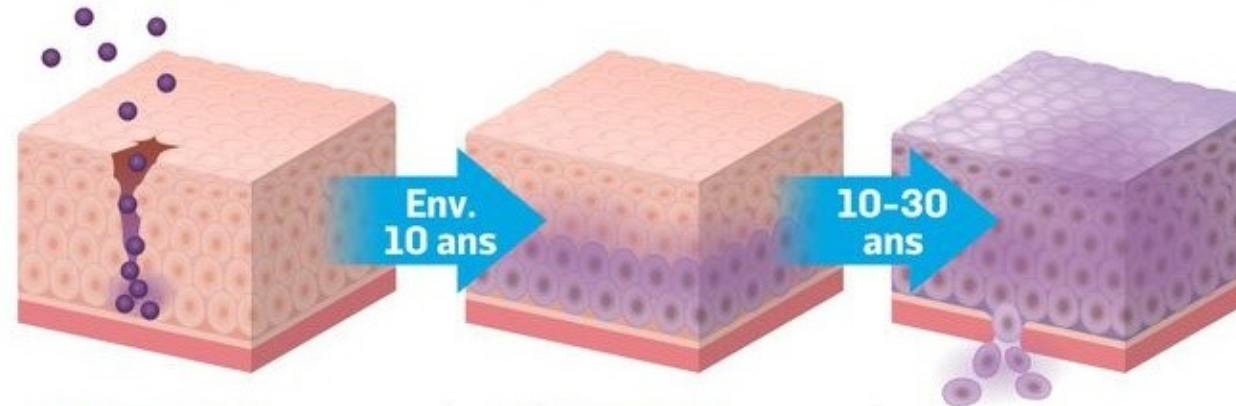
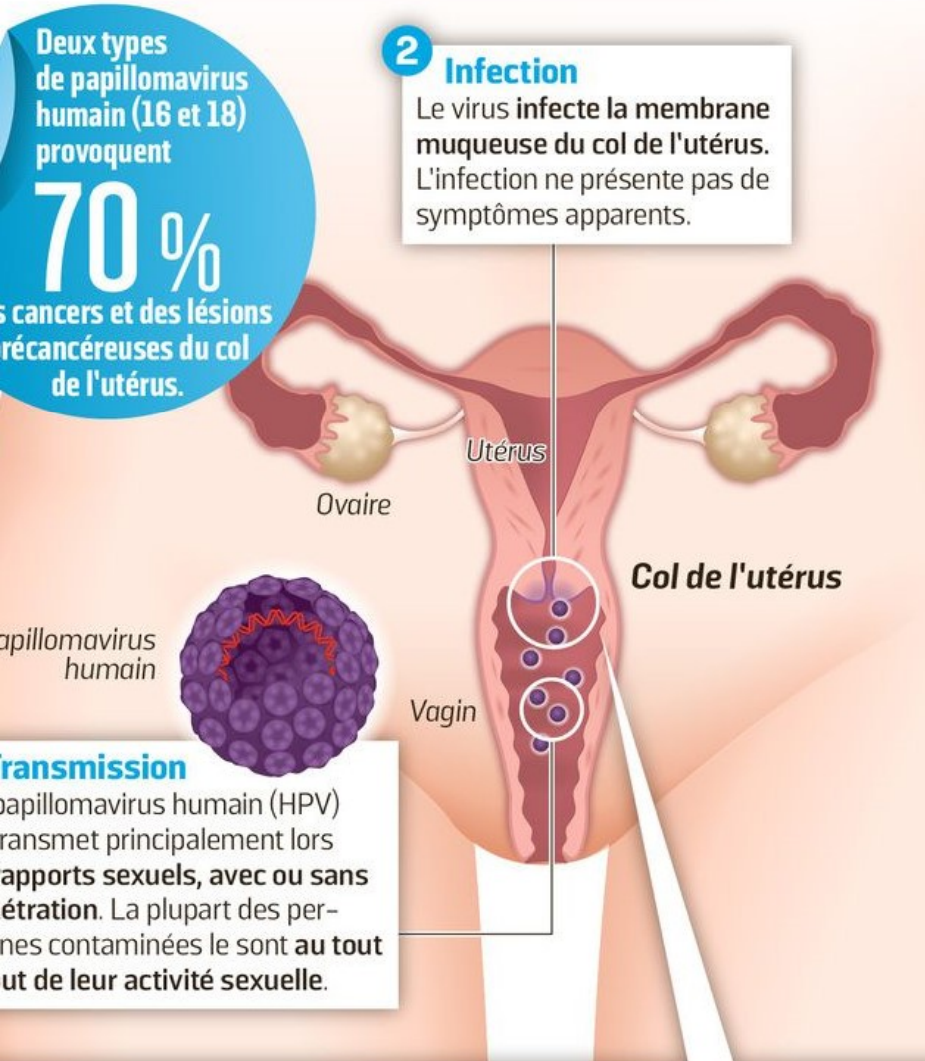
Copyright Dr Richard Martzloff-Encyclopédie médicale Vulgaris

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, C

Importance du frottis chez les femmes !

Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN

A. Nature et origine des mutations

B. Les agents mutagènes

. Les mutations sont responsables de la diversité génétique des individus

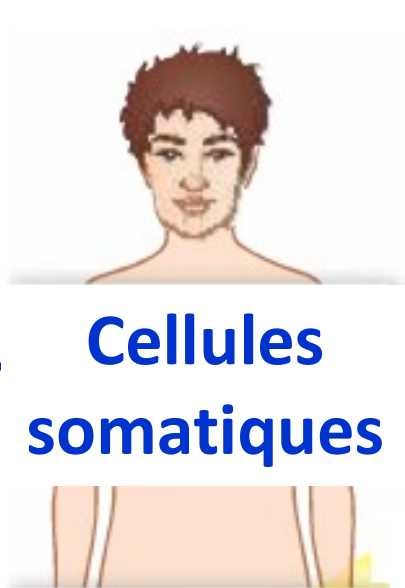
A. Transmission des mutations

B. Mutations et diversité allélique

I. La diversité génétique d'une population permet de reconstituer son histoire

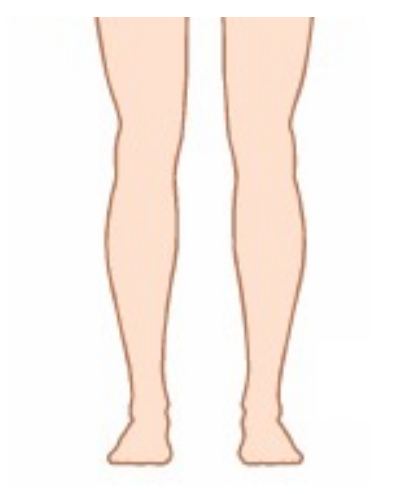
Le devenir de la mutation dépend de la cellule mutée

Toutes les cellules de l'organisme sauf les cellules reproductrices



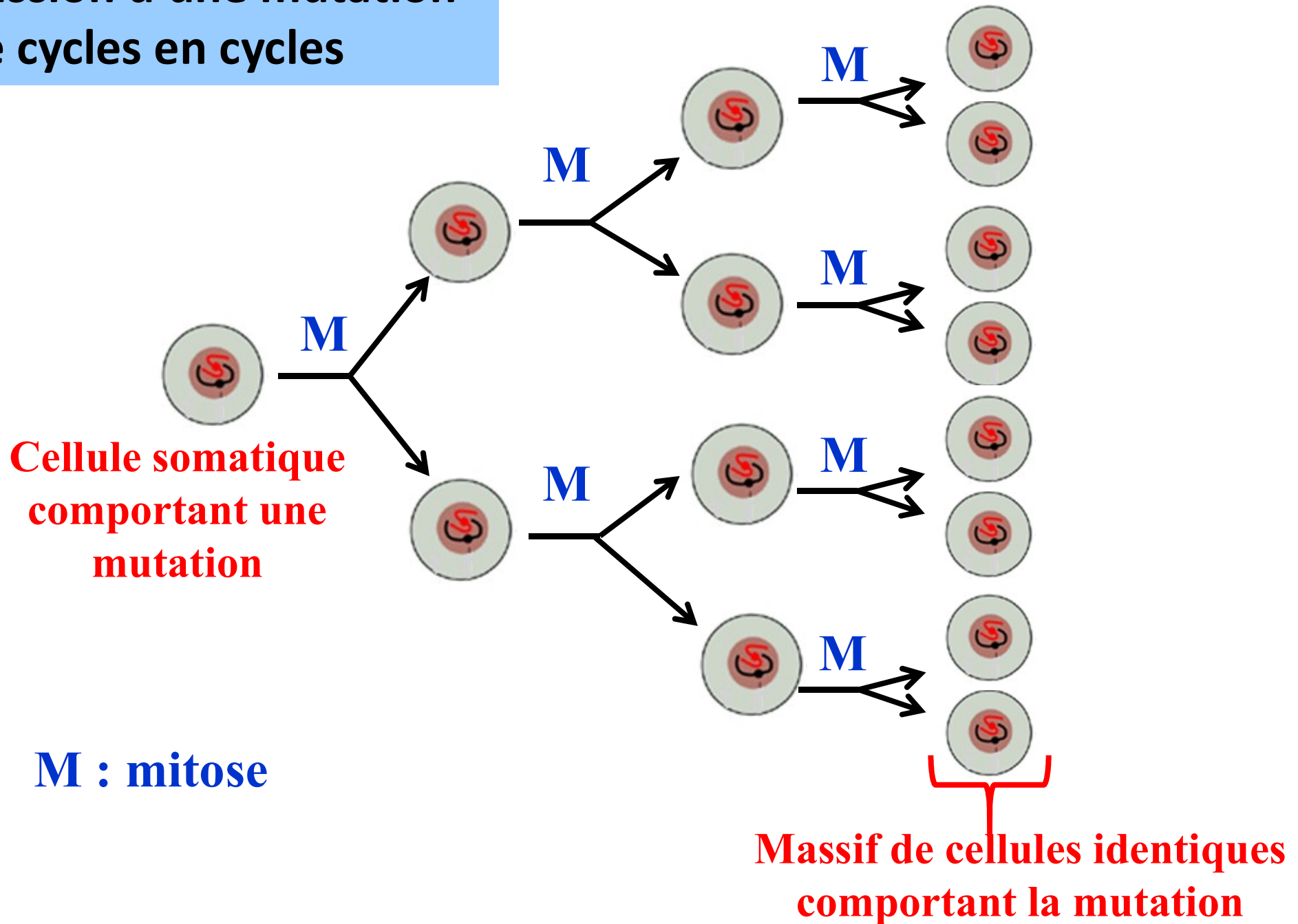
Cellules somatiques

Cellules germinales



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

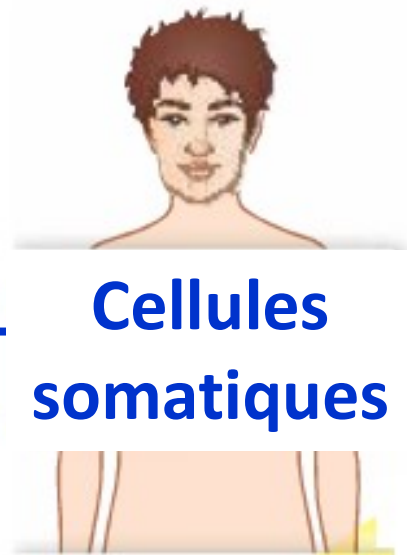
**Transmission d'une mutation
de cycles en cycles**



Le devenir de la mutation dépend de la cellule mutée

Toutes les cellules de l'organisme sauf les cellules reproductrices

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



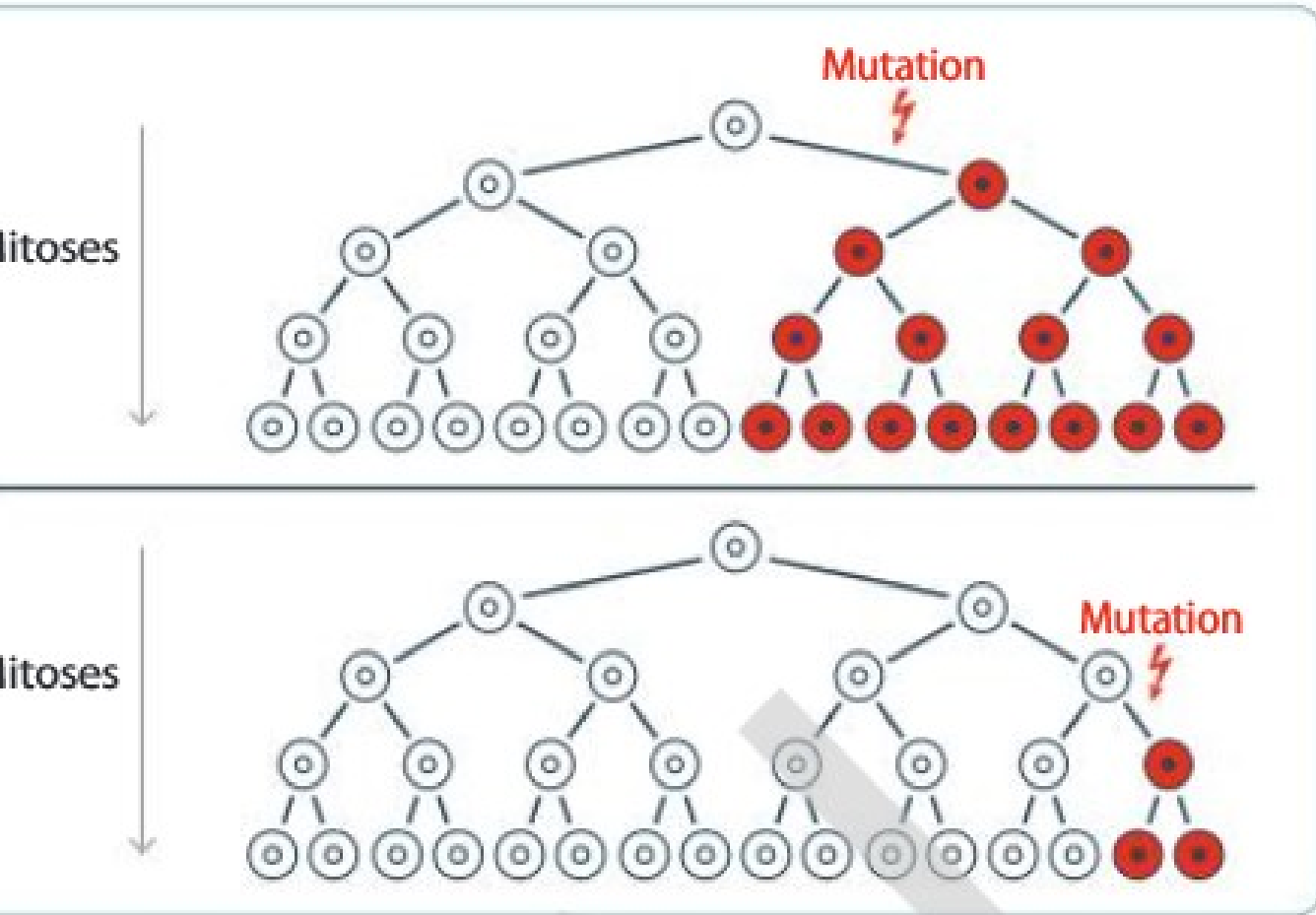
Cellules germinales



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

Héréditaire

Conséquences des mutations somatiques



Cancers consécutifs à des mutations du gène de la P53 dans la famille n°1

Séquence normale du gène de la P53

<i>n° de codon</i>		248	249
<i>allèle 1</i>	...	ATG AAC CGG AGG CCC ..	
<i>allèle 2</i>	...	ATG AAC CGG AGG CCC ..	

Toutes les cellules de l'organisme possèdent le même génotype



Famille n°1

Aucune information pour cette famille de l'origine de l'agent mutagène.

sujets : II.2 et III.2

génotype d'une cellule normale

<i>n° de codon</i>		248
<i>allèle 1</i>	...	ATG AAC CGG AGG CCC ..
<i>allèle 2</i>	...	ATG AAC CTG AGG CCC ..

génotype d'une cellule cancéreuse

<i>n° de codon</i>		248
<i>allèle 1</i>	...	ATG AAC CGG AGG CCC ..
<i>allèle 2</i>	...	ATG AAC CTG AGG CCC ..

sujets : I.1, I.2, II.1, II.3 et II.4

génotype de toutes les cellules (normales)

<i>n° de codon</i>		248
<i>allèle 1</i>	...	ATG AAC CGG AGG CCC ..
<i>allèle 2</i>	...	ATG AAC CGG AGG CCC ..

sujet : III.1

génotype de toutes les cellules (normales)

<i>n° de codon</i>		248
<i>allèle 1</i>	...	ATG AAC CGG AGG CCC ..
<i>allèle 2</i>	...	ATG AAC CTG AGG CCC ..

Cancers consécutifs à des mutations du gène de la P53 dans la famille n°2

Séquence normale du gène de la P53

n° de codon		248	249
allèle 1	...	ATG AAC CGG AGG CCC ..	
allèle 2	...	ATG AAC CGG AGG CCC ..	

1 ère
génération



génotypes coexistent chez le même individu

3 ème
génération



Femme ayant eu un cancer du foie

Homme ayant eu un cancer du foie

Individus ne souffrant pas de cancer

Famille n°2

Arbre généalogique d'une famille de l'Asie du Sud-Est (Qidong, province de la République de Chine). Dans cette famille, tous les membres de la famille partagent les mêmes repas. Présence d'un agent mutagène alimentaire.

sujets : I.1, II.1 et III.1

génotype d'une cellule normale

n° de codon		249
allèle 1	...	ATG AAC CGG AGG CCC ..
allèle 2	...	ATG AAC CGG AGG CCC ..

génotype d'une cellule cancéreuse

n° de codon		249
allèle 1	...	ATG AAC CGG AGG CCC ..
allèle 2	...	ATG AAC CGG AGT CCC ..

sujets : I.2, II.2, II.3 et III.2

génotype de toutes les cellules (normales)

n° de codon		249
allèle 1	...	ATG AAC CGG AGG CCC ..
allèle 2	...	ATG AAC CGG AGG CCC ..

Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN

A. Nature et origine des mutations

B. Les agents mutagènes

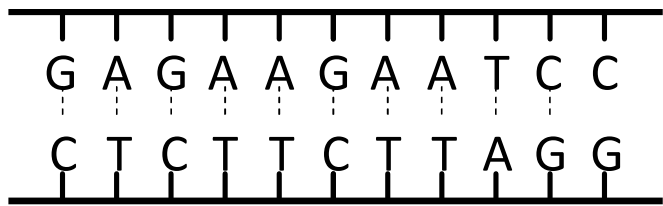
. Les mutations sont responsables de la diversité génétique des individus

A. Transmission des mutations

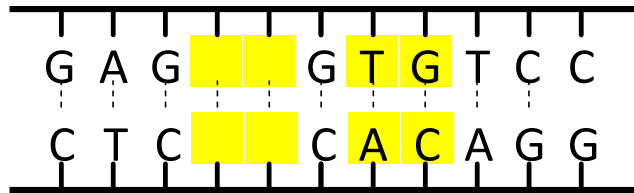
B. Mutations et diversité allélique

I. La diversité génétique d'une population permet de reconstituer son histoire

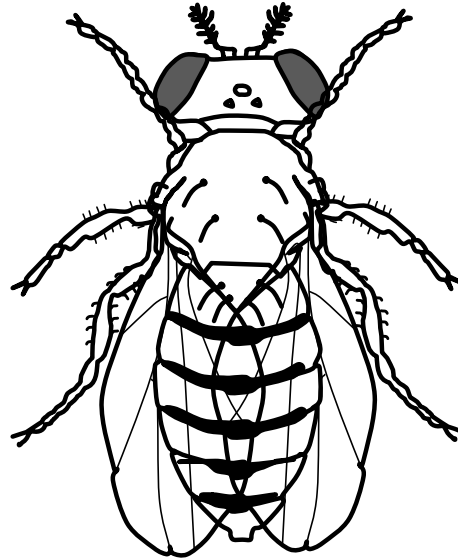
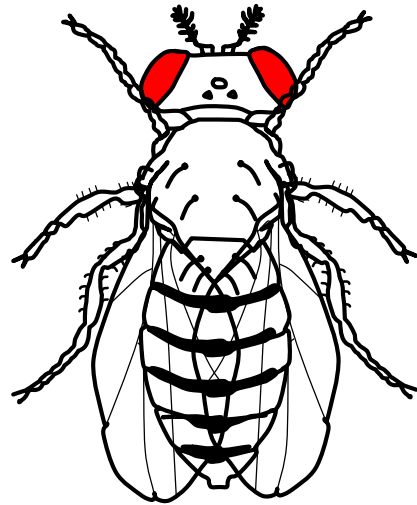
Une mutation dans la lignée germinale crée un nouvel **allèle**



MUTATION



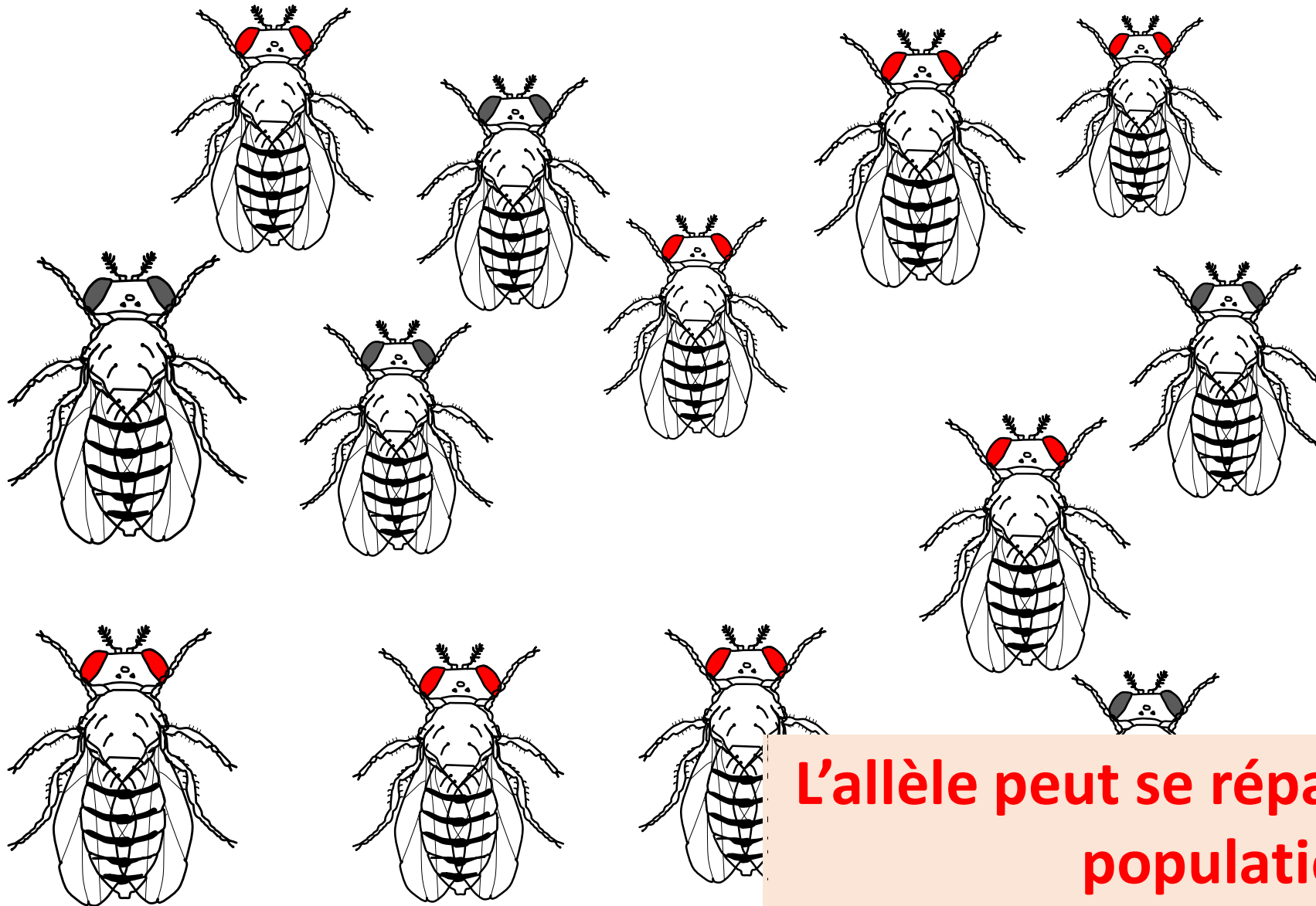
Nouvel allèle



**Diversité
intraspécifique**


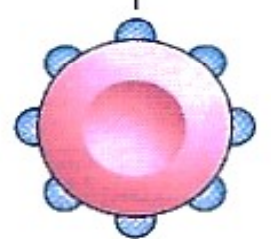
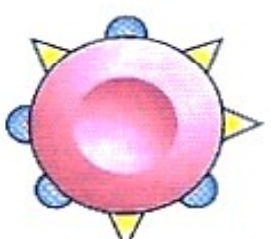

Nouveau caractère

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

ment < > 0

és < > 0

adn < > 0

adn < > 0

adn < > 0

lection : 0/5 lignes

TGGAAGGATGTCCTCGTGGT**G**ACCCCTTGGCTGGCTCC

délétion

790 800

CTACCTGGGGGGGTTCC

A C

substitutions

Création de différentes versions d'un même gène (allèles A, B et C)
=> 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

Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN

A. Nature et origine des mutations

B. Les agents mutagènes

. Les mutations sont responsables de la diversité génétique des individus

A. Transmission des mutations

B. Mutations et diversité allélique

I. La diversité génétique d'une population permet de reconstituer son histoire

Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

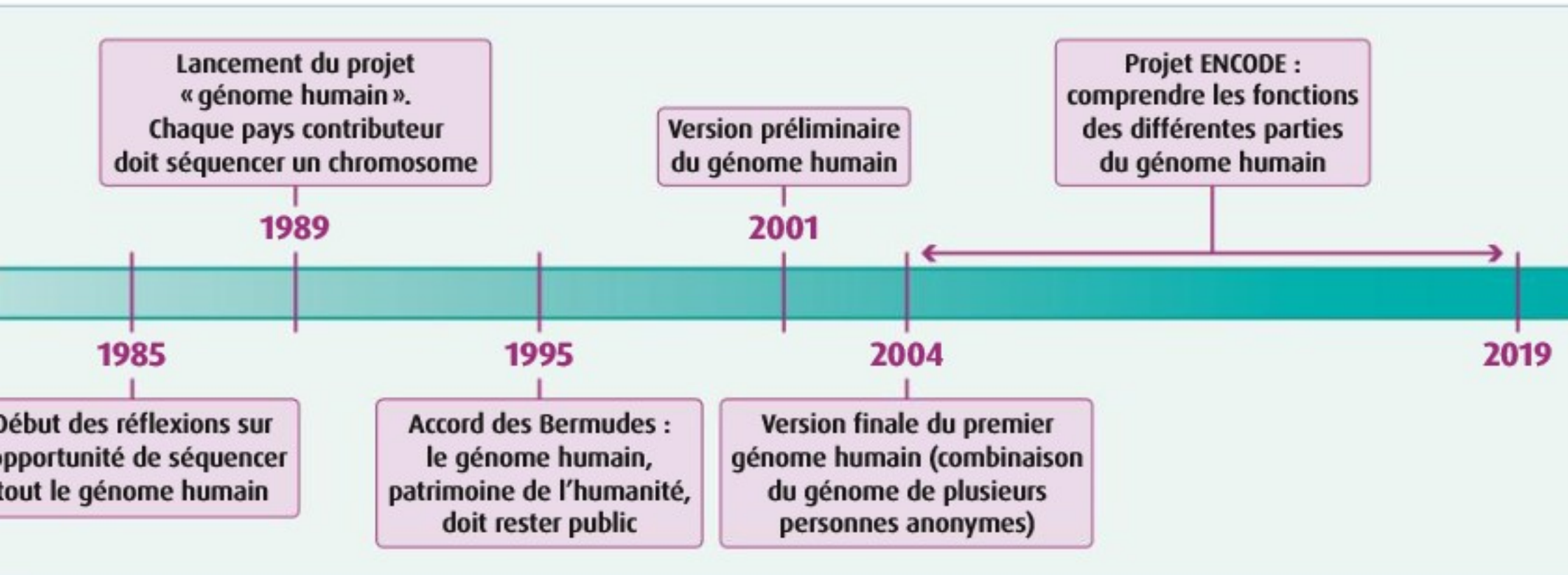
Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN

. Les mutations sont responsables de la diversité génétique des individus

I. La diversité génétique d'une population permet de reconstituer son histoire

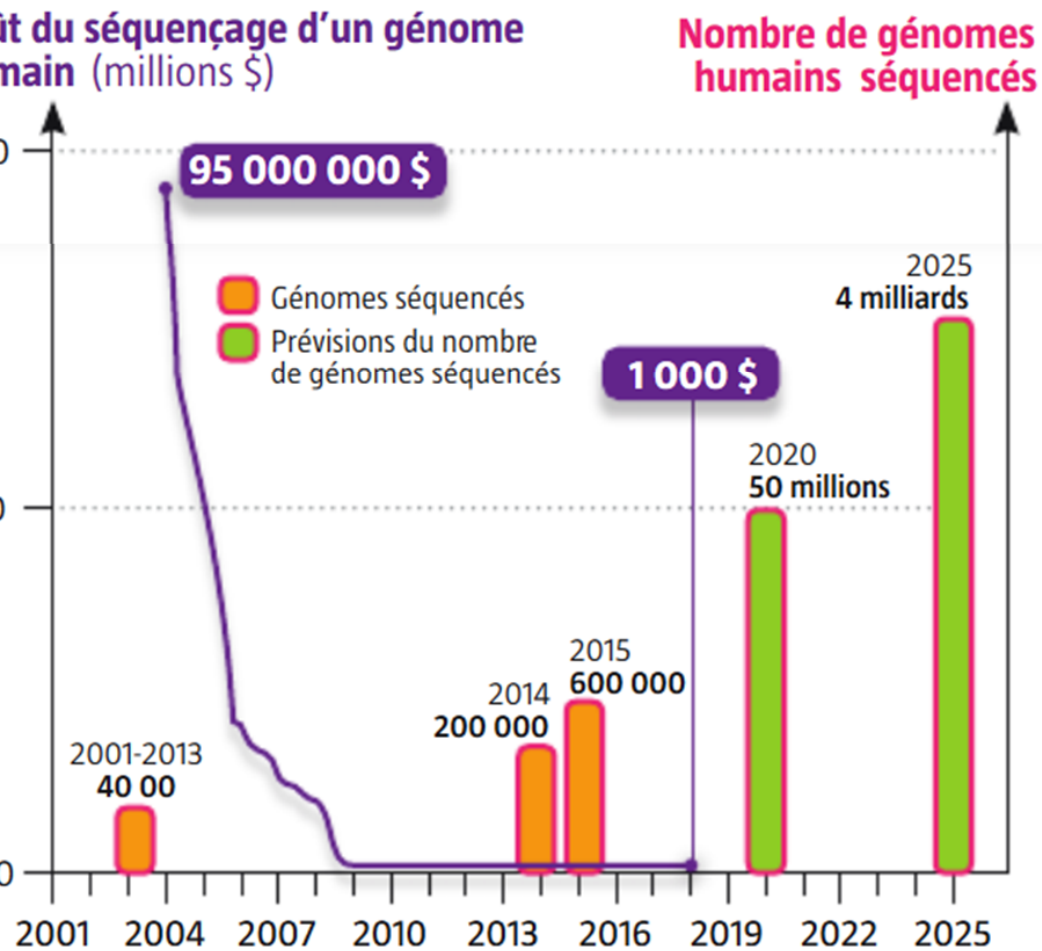
A. Séquencer et comparer des génomes pour identifier la diversité génétique humaine.

Le séquençage du génome humain



Le séquençage du génome humain

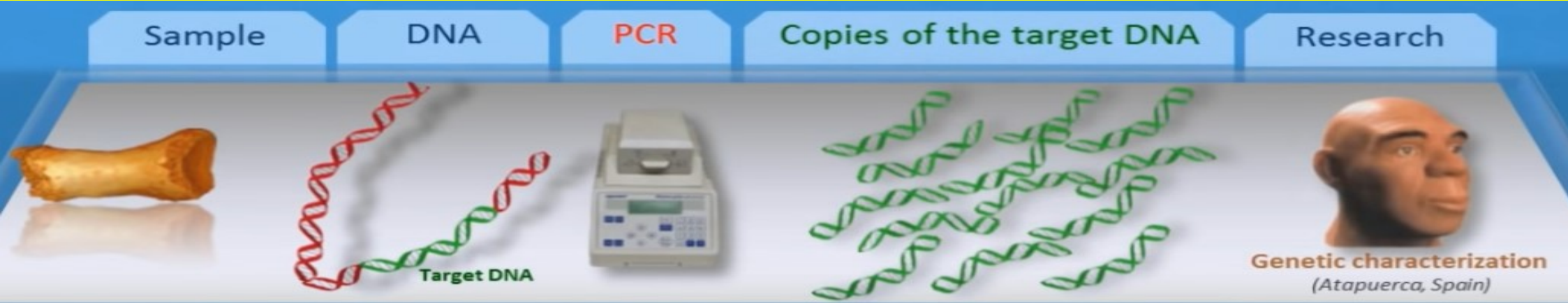
3 Le séquençage du génome humain en chiffres



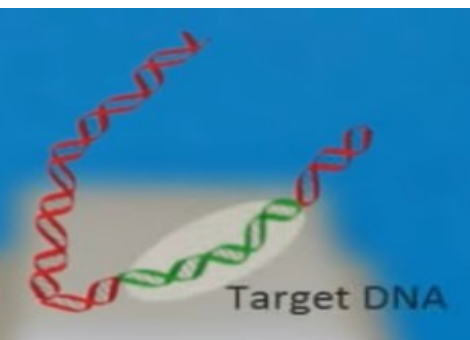
Coût du séquençage et nombre de génomes humains séquencés.

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 2020. De nos jours, plusieurs centaines de milliers de génomes sont séquencés.

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



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



ADN d'intérêt



Nucléotides
Précurseurs
(A, T, C et G)



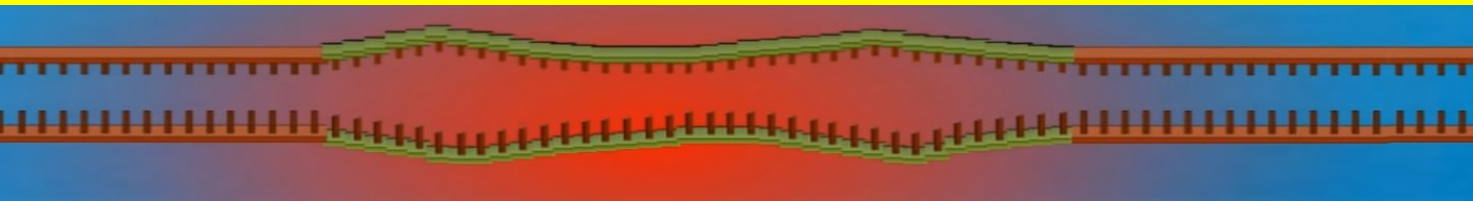
amorces



polymérase

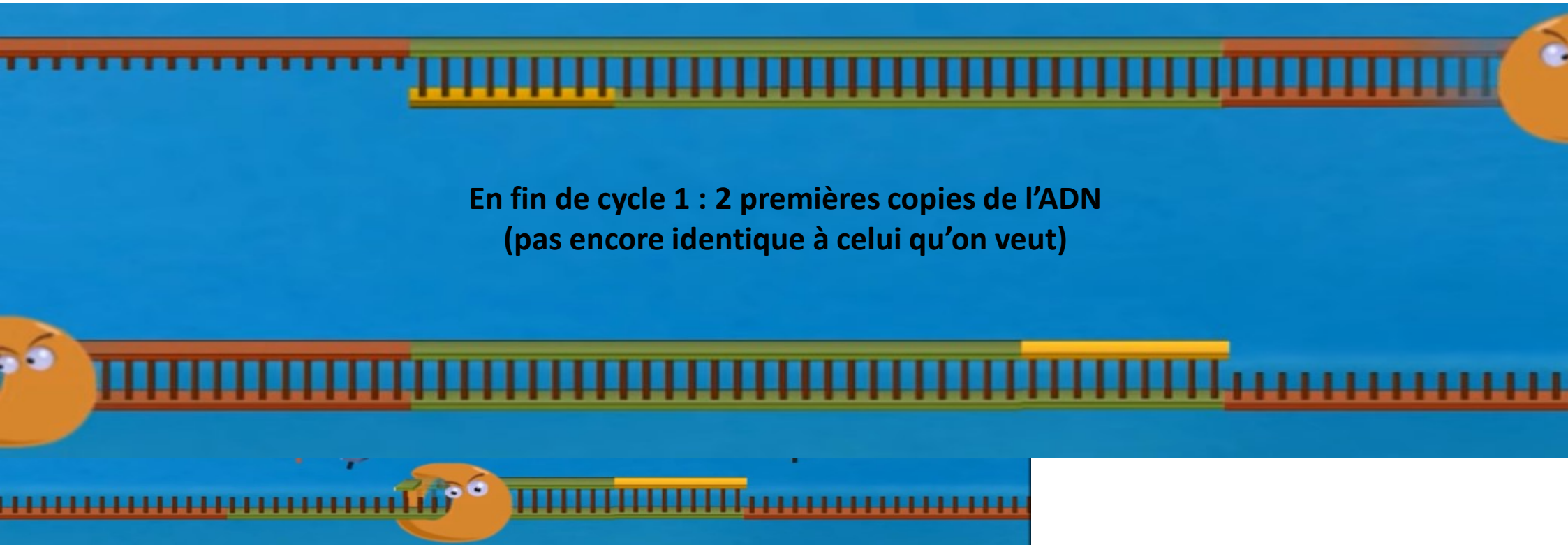
En grandes quantités chacun

Le déroulement de la PCR : cycle 1



1°)

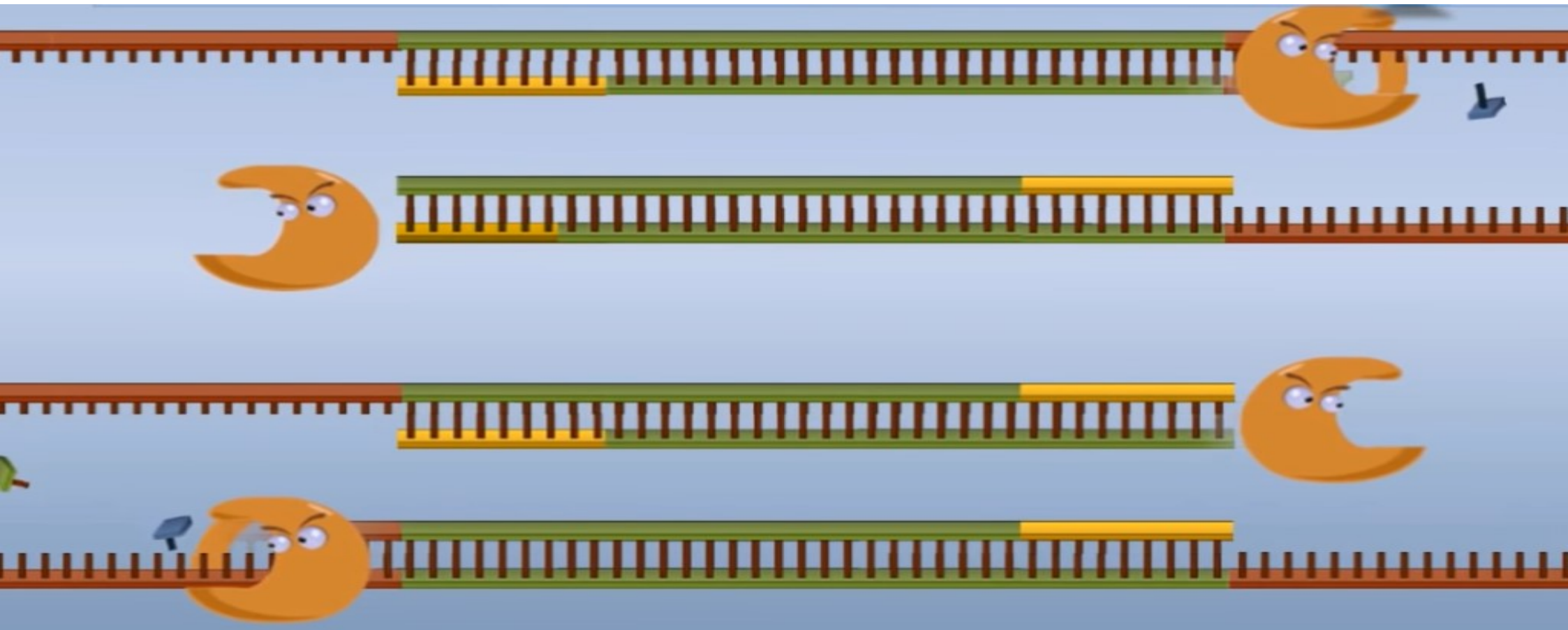
Dénaturation par la température



En fin de cycle 1 : 2 premières copies de l'ADN
(pas encore identique à celui qu'on veut)

Le déroulement de la PCR : cycle 2

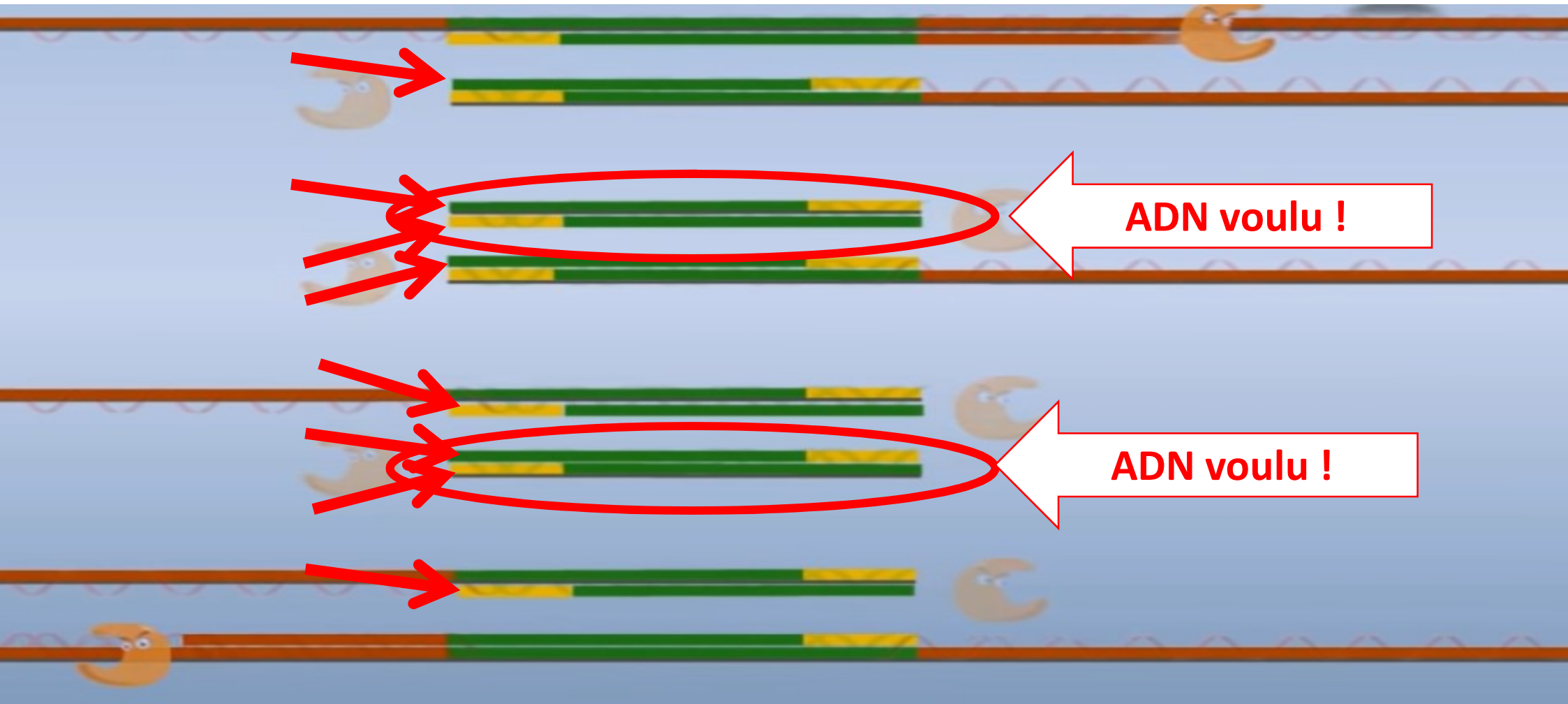
déroulement : Dénaturation / appariement des amorces / élongation



**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

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

Le 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	$2^n - 2n$	

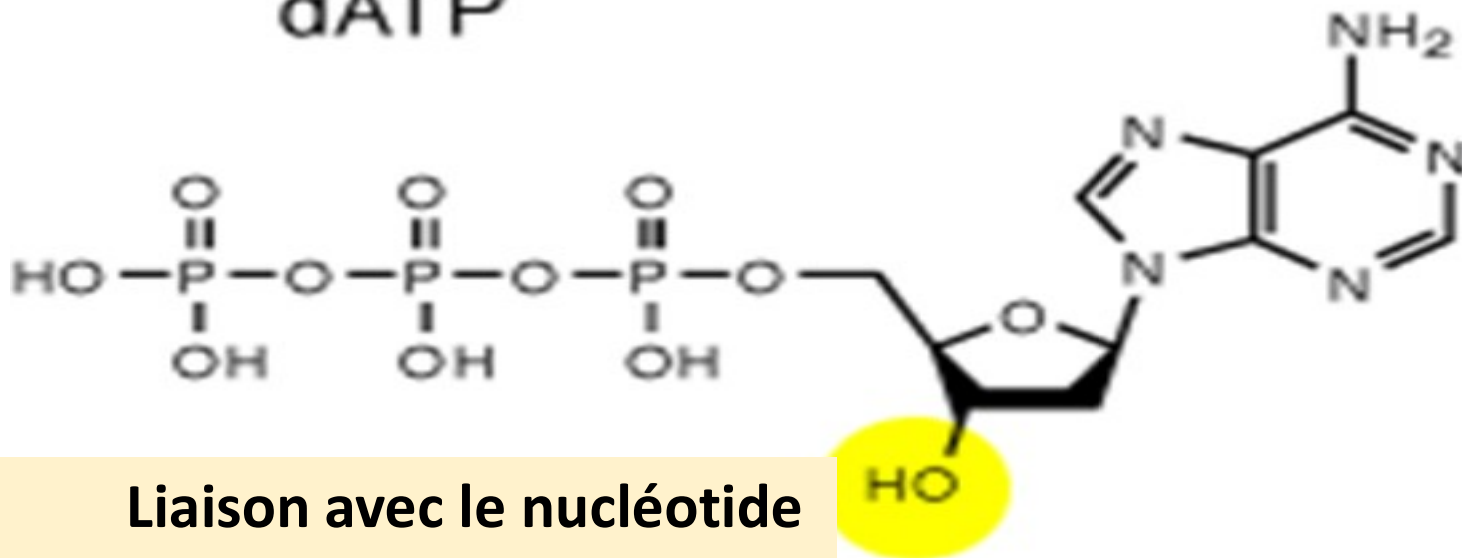
**L'amplification de la quantité d'ADN est considérable.
La durée nécessaire est quasiment ridicule.**

Les acteurs du séquençage



soxyribonucléotides de l'ADN et didésoxyribonucléotides artificiels

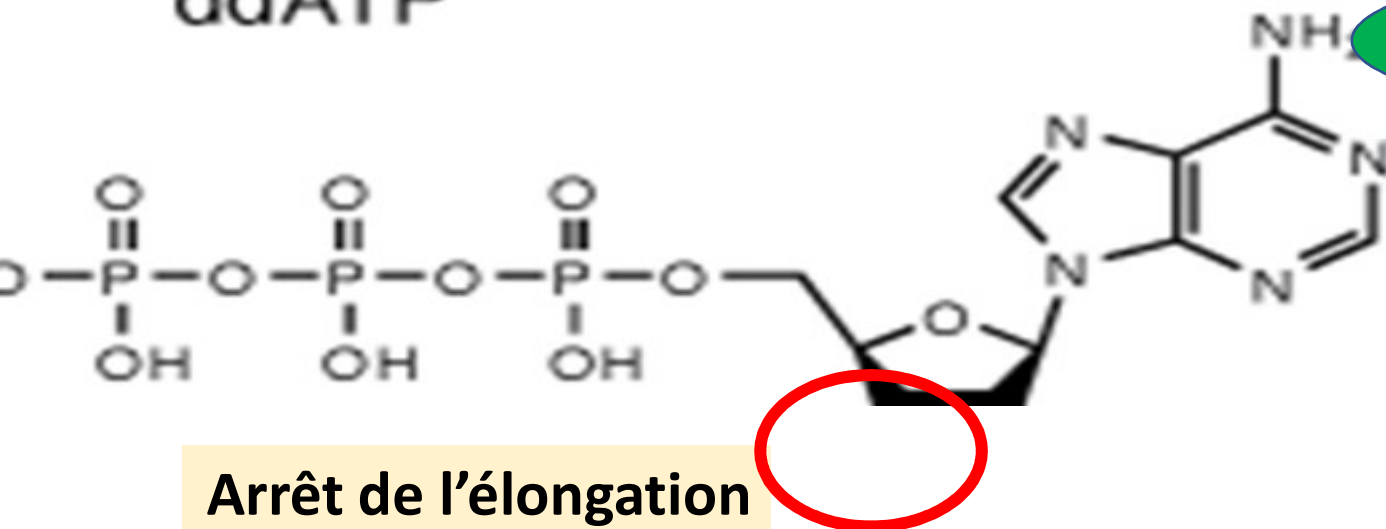
dATP



DésoxyriboNucléotide
précurseur naturel de l'ADN
reconnu par l'ADN polymé

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

ddATP

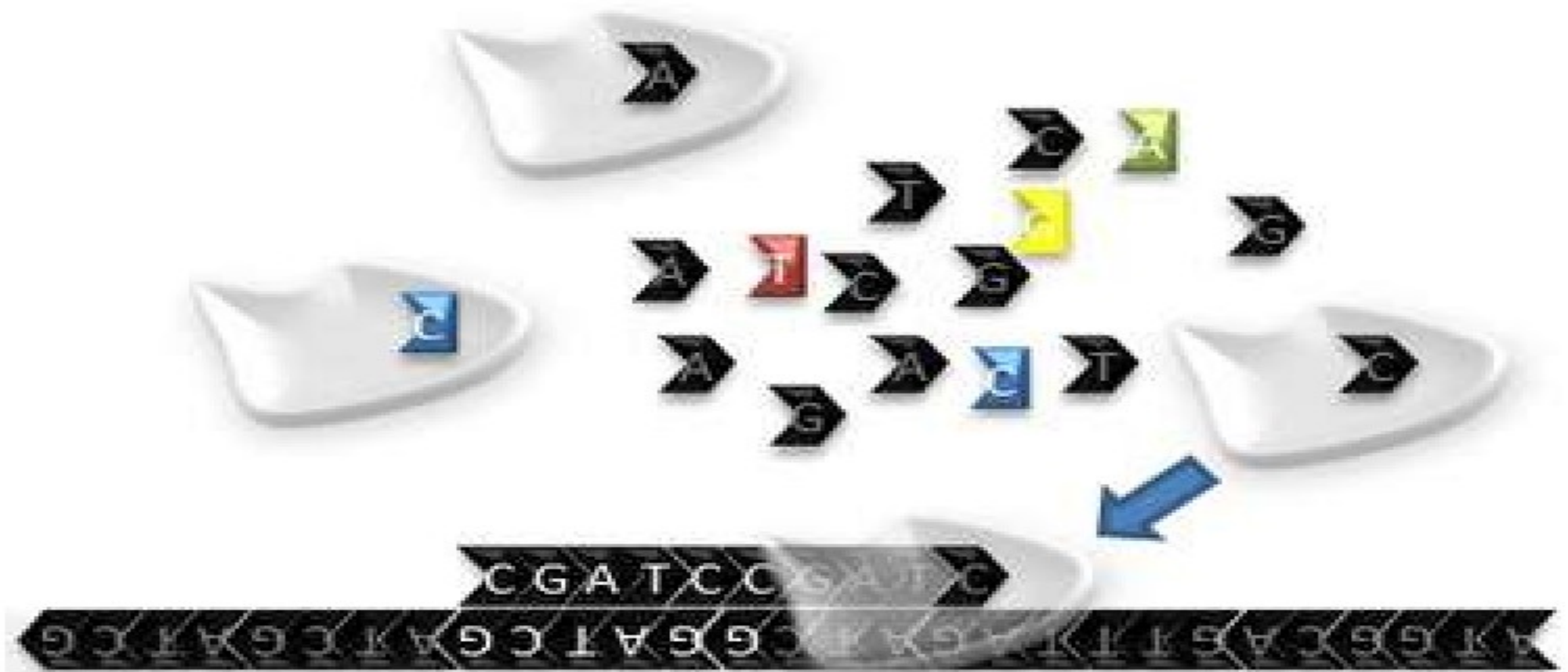


Fluorescence

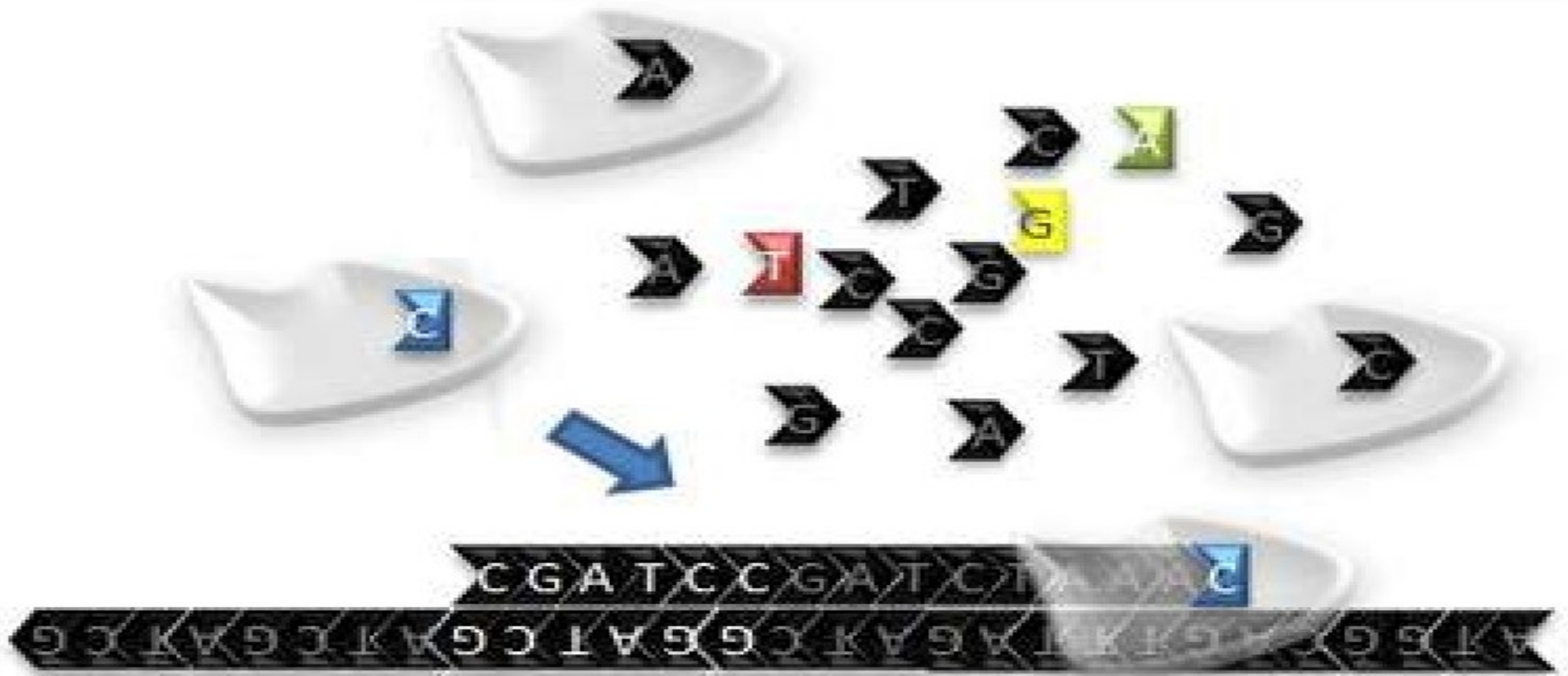
ddnucléotide rendu fluorescen
Il interrompt la RSC !

Arrêt de l'élongation

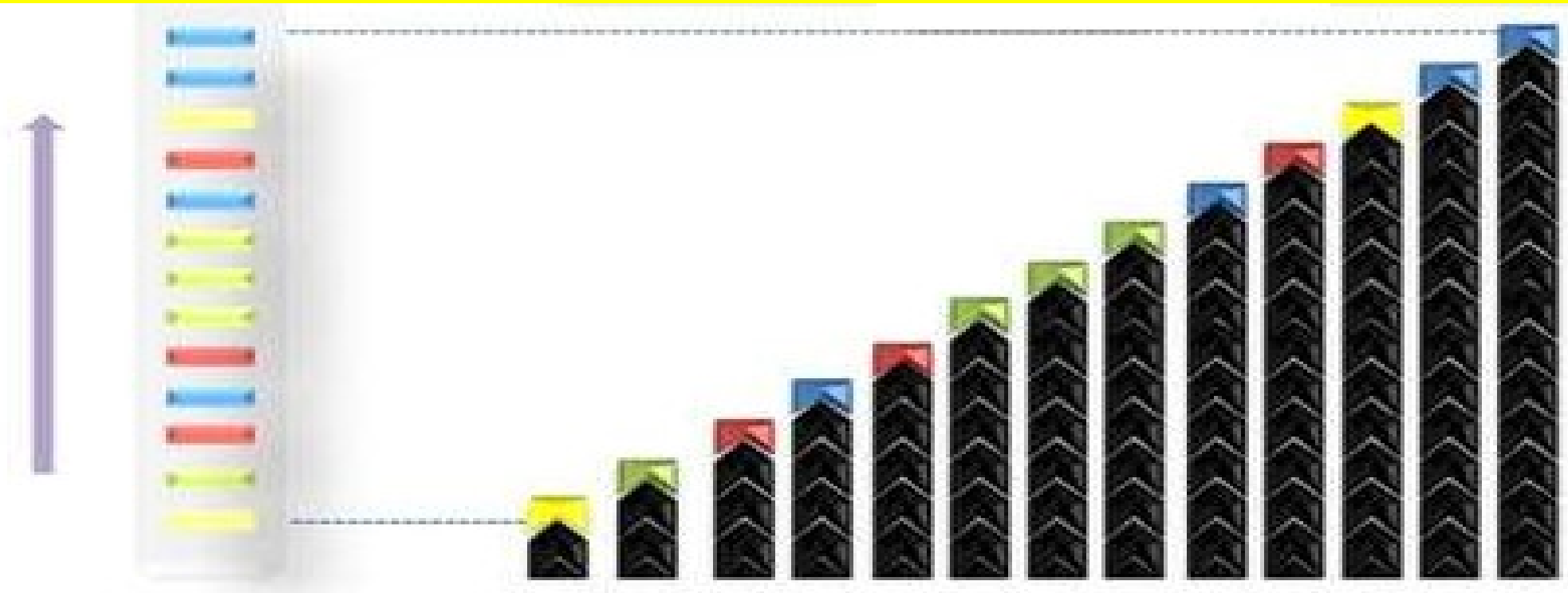
L'élongation lors du séquençage



Le blocage de l'élongation par les didésoxyribonucléotides



La lecture des résultats

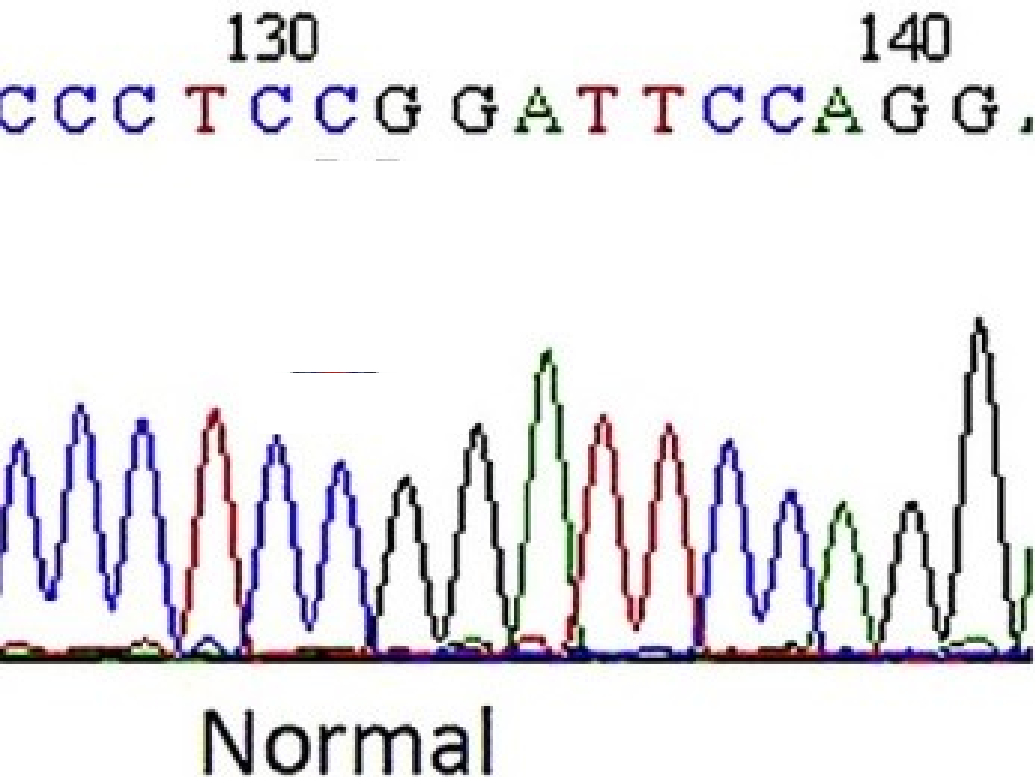


Obtient des fragments de taille aléatoire tous terminés par un ddnt de couleur

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

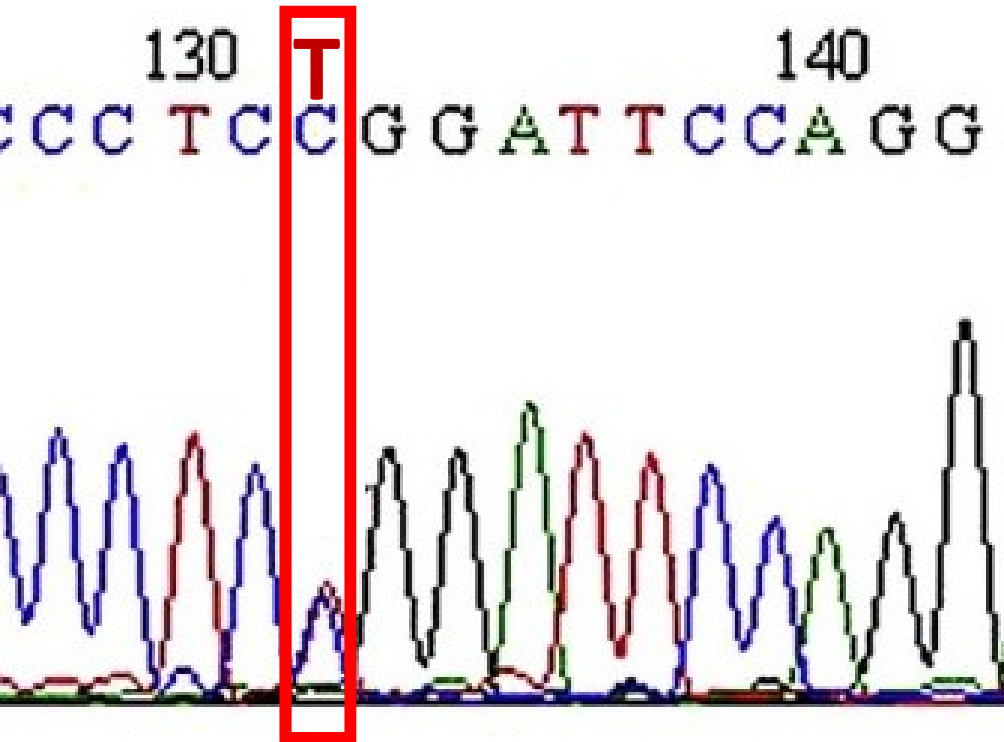
La succession des couleurs donne la succession des nucléotides c'est-à-dire la séquence.

La lecture des résultats : exemple



Un seul type de fluorescence associé à chaque position :
-> individu **homozygote** pour le gène étudié.

La lecture des résultats : exemple



Un double signal (nt=133)

-> individu **heterozygote**


MISE EN EVIDENCE DE LA **VARIABILITE GENETIQUE**

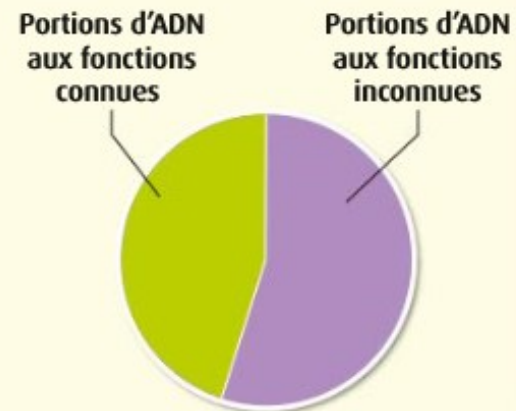
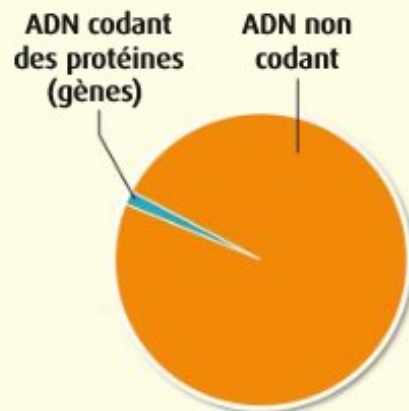
(Ici **polymorphisme** = plusieurs allèles pour un gène)

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.



Variabilité génétique au sein de l'espèce humaine

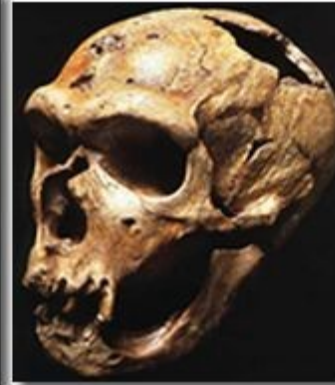


99,9 % de ressemblance
3 millions de nucléotides différents

Le séquençage est possible sur des fossiles



Homo sapiens
1450 à 1650 cm³



Homo neandertalensis
1600 cm³



Homo ergaster
800cm³

Homo erectus
800 à 1250 cm³



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

- Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN
- Les mutations sont responsables de la diversité génétique des individus
- I. 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.

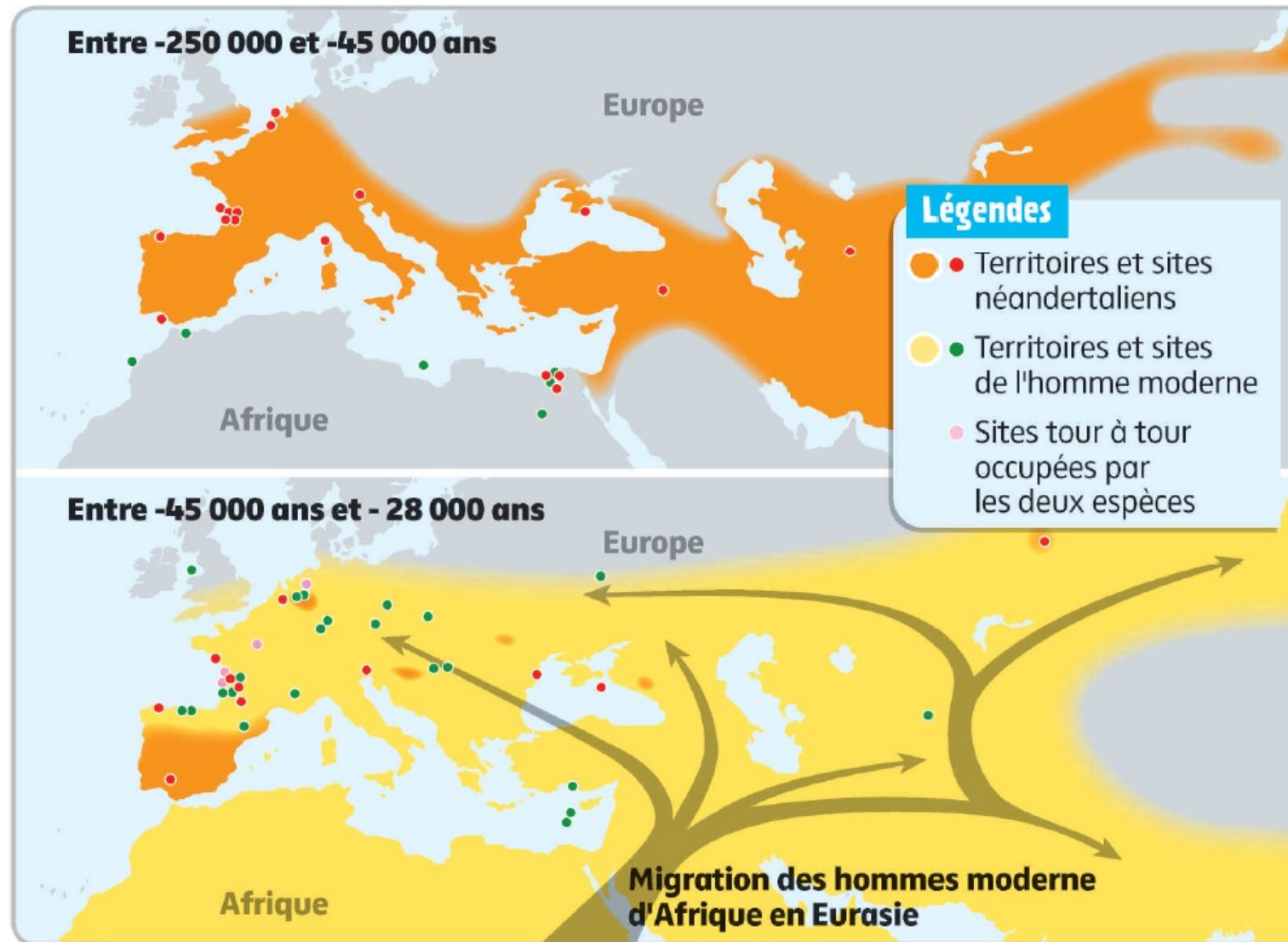
Un métissage avec l'Homme de Néandertal

omme migre d'Afrique vers le
nent eurasiatique il y a environ
00 ans. Cela concerne environ
0 individus.

ansion humaine s'effectue petit à
vers l'est et l'ouest sur des terri-
s déjà occupés par d'autres popu-
ns, comme les Néandertaliens dont
mbre total n'a pas dépassé les
00 individus.

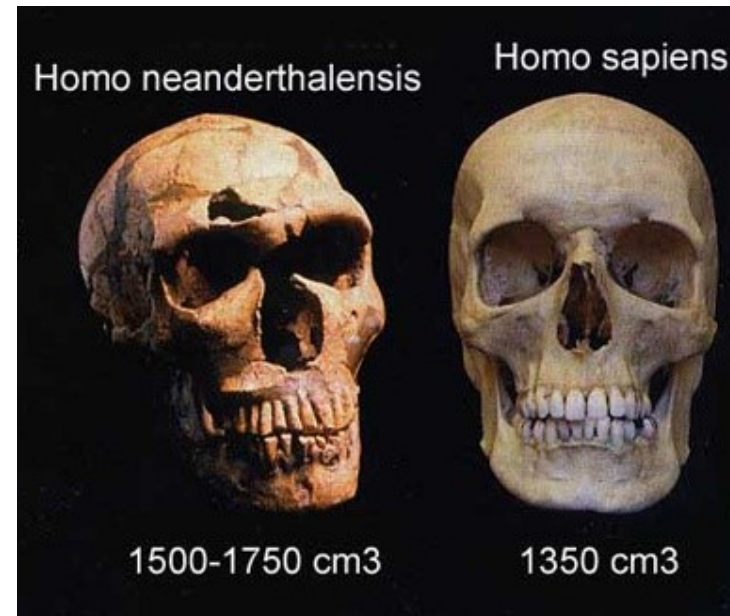
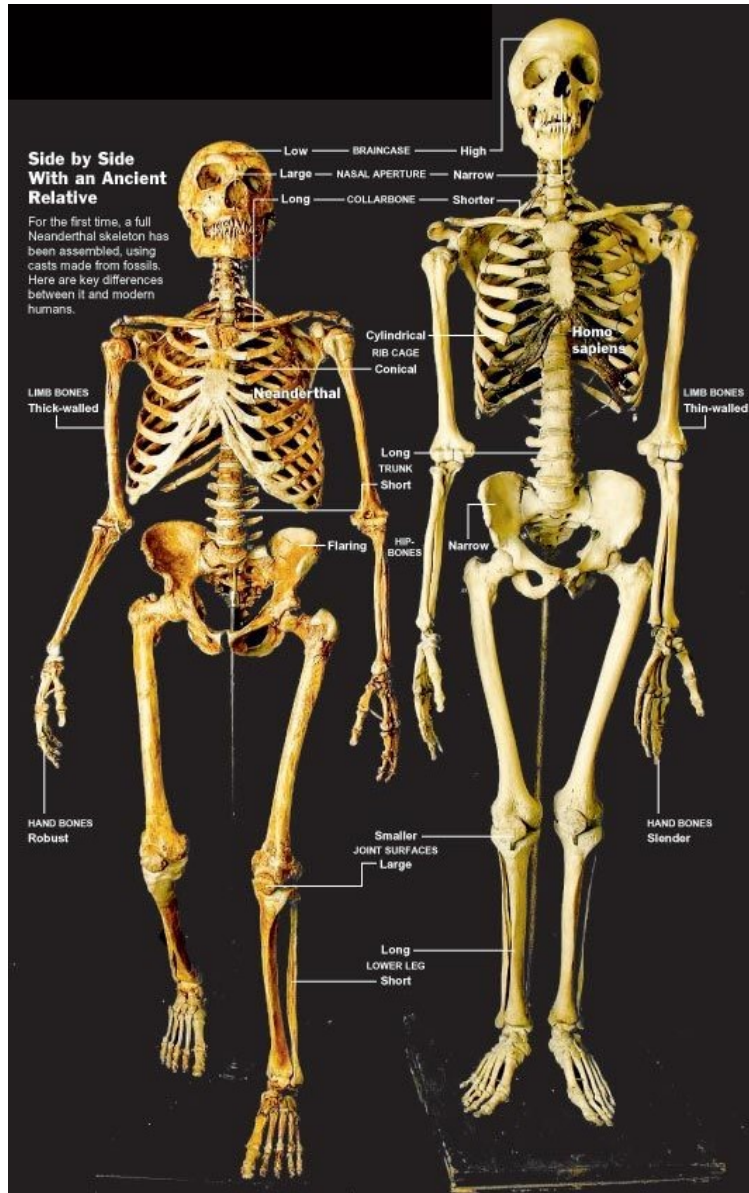
ndertaliens et hommes, dits
dernes », sont issus d'un ancêtre
mun africain mais sont séparés
is 500 000 ans. Ils ont cohabité
urope, suite aux migrations des
mes modernes, avant l'extinction
bliquée des Néandertaliens, il y a
00 ans.

autre population humaine, les
soviens, peuplait également l'Eu-
(voir exercice 1).

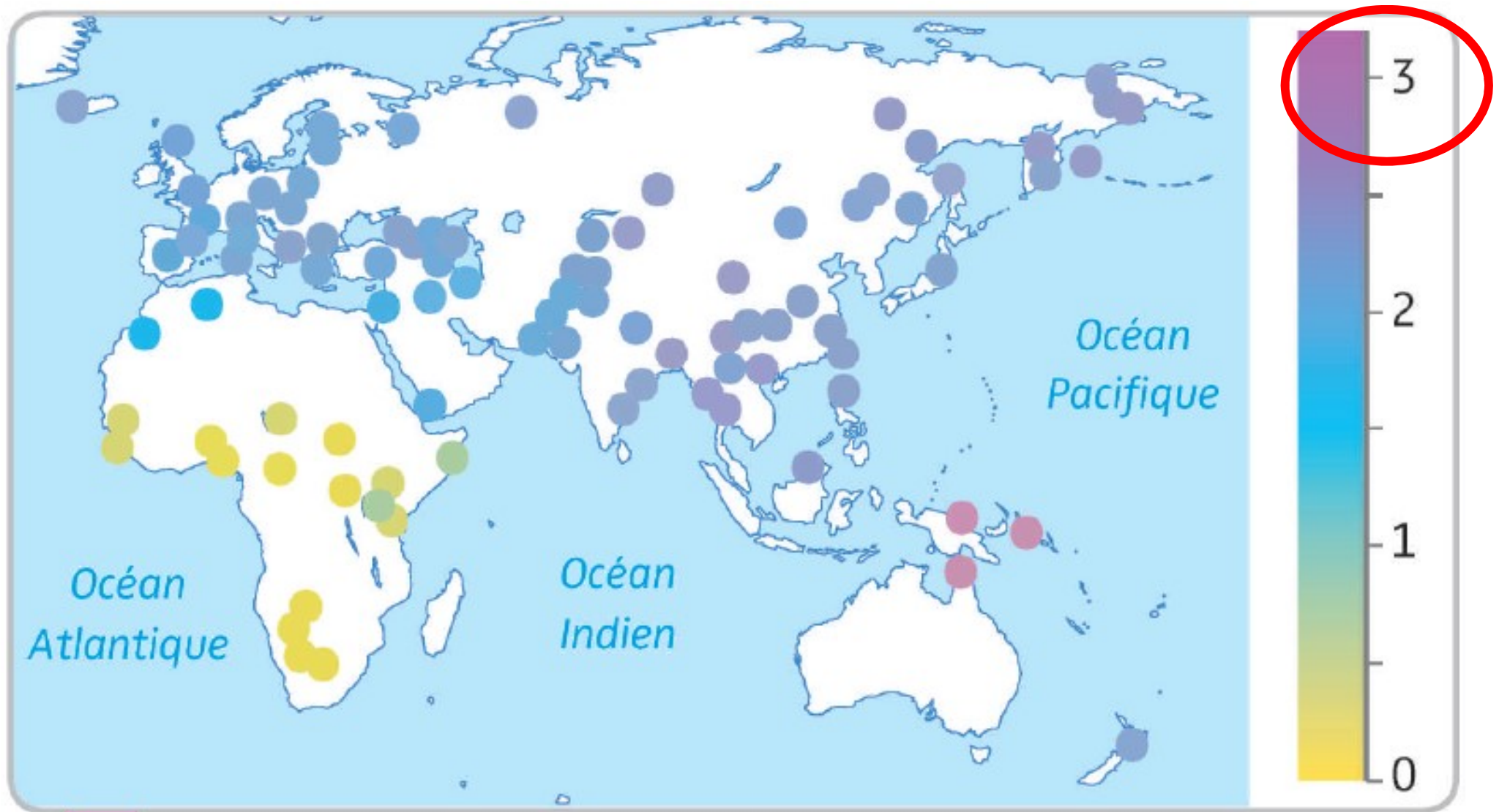


a Carte des territoires occupés par les Néandertaliens et carte des migrations de l'homme moderne à partir du continent africain vers l'Eurasie. Chaque point représente un site fossilifère.

Un métissage avec l'Homme de Néandertal

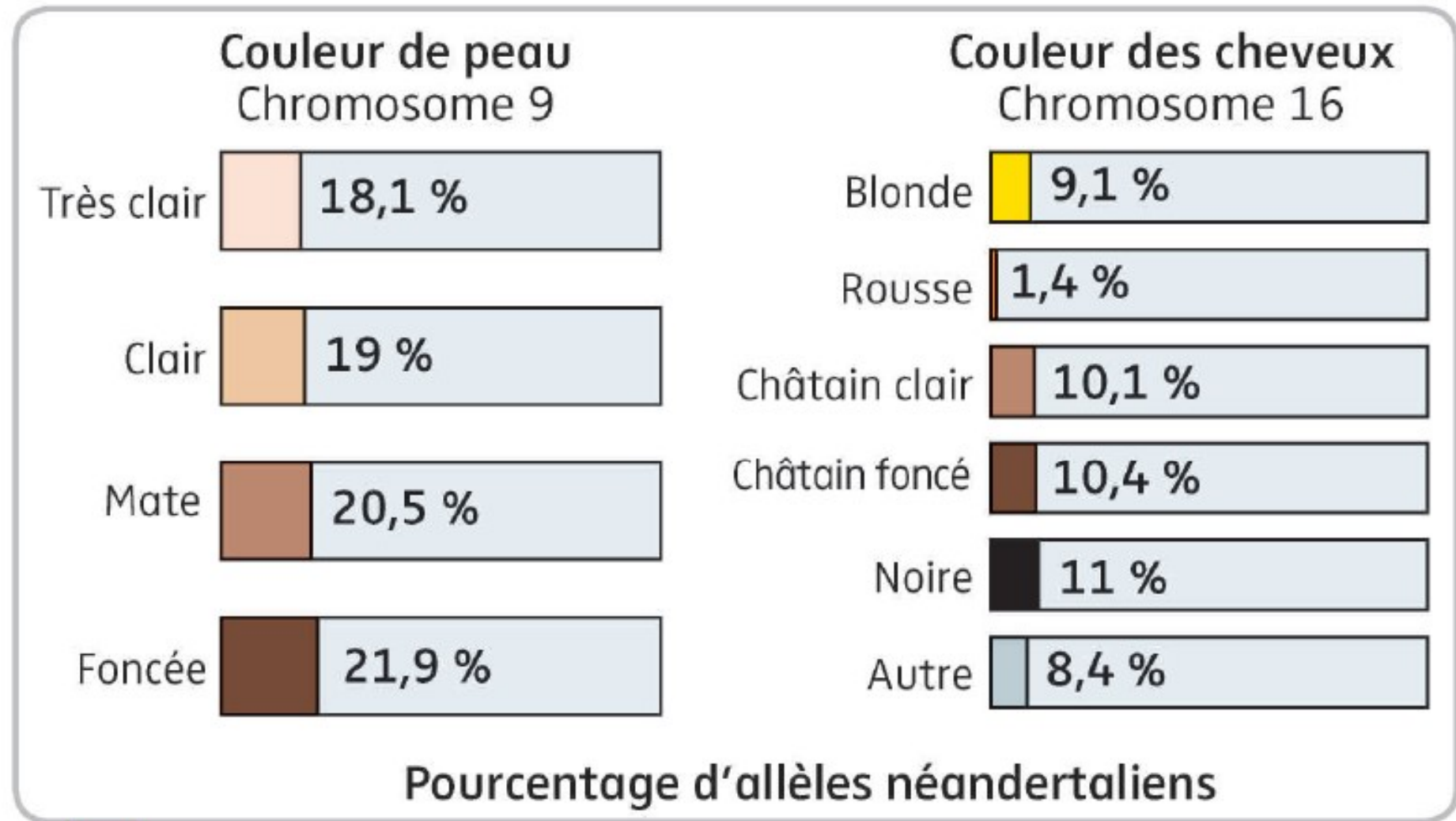


Un métissage avec l'Homme de Néandertal



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

Un métissage avec l'Homme de Néandertal



f

Fréquence d'allèles néandertaliens pour des gènes impliqués dans la couleur de la peau et des cheveux.

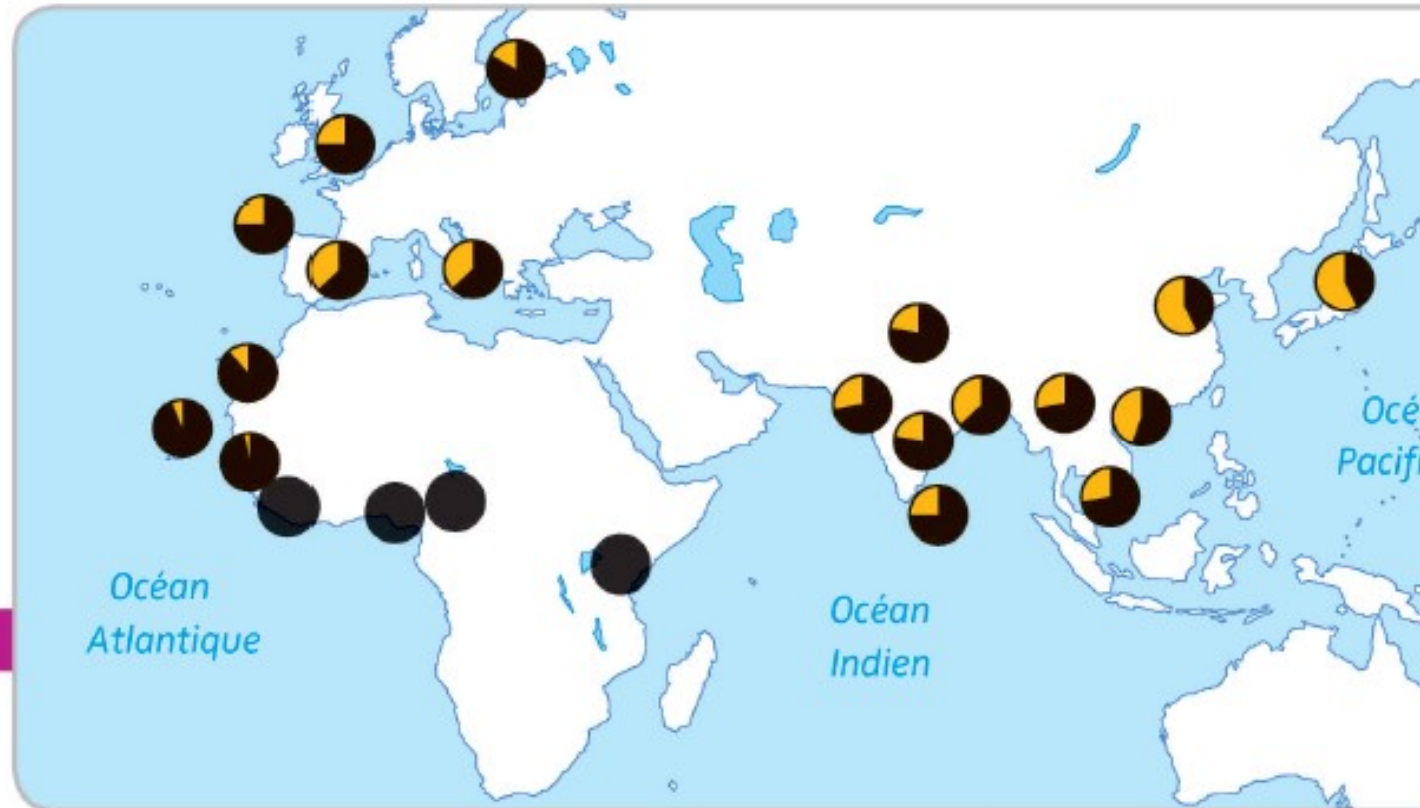
Un métissage avec l'Homme de Néandertal

évalué pour trois gènes *TLR*, la fréquence des allèles d'origine néandertalienne pour différentes populations.

allèles d'origine néandertalienne sont liés à une résistance plus importante aux pathogènes. On suppose que les Néandertaliens étaient adaptés aux pathogènes locaux.

Fréquence des allèles dans différentes populations.
En orange, les allèles néandertaliens et en noir, les allèles non archaïques.

C



Un métissage avec l'Homme de **Denisova**



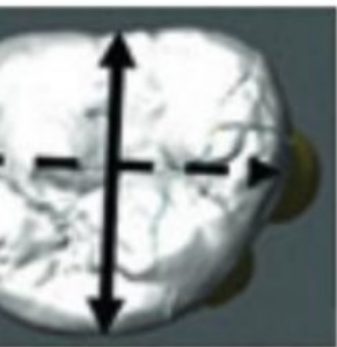
Métisse entre une femme néandertalienne et un homme dénisovien **-90 000 ans (Sibé**



Un métissage avec l'Homme de Denisova

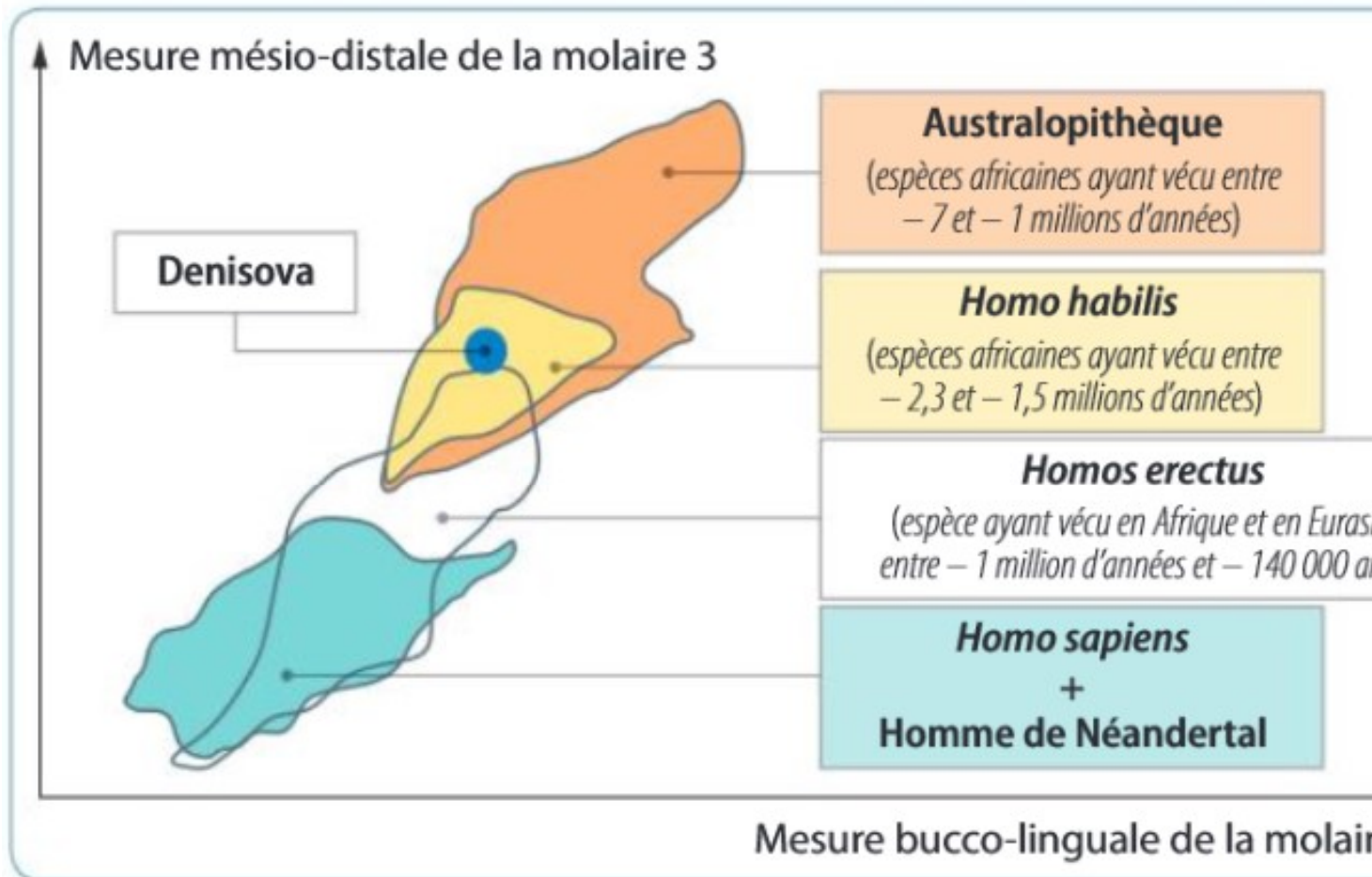
130 000 ans
(Sibérie)

B Dent
de Dénisovien.



↔ Mesure
bucco-linguale
↔ Mesure
mésio-distale

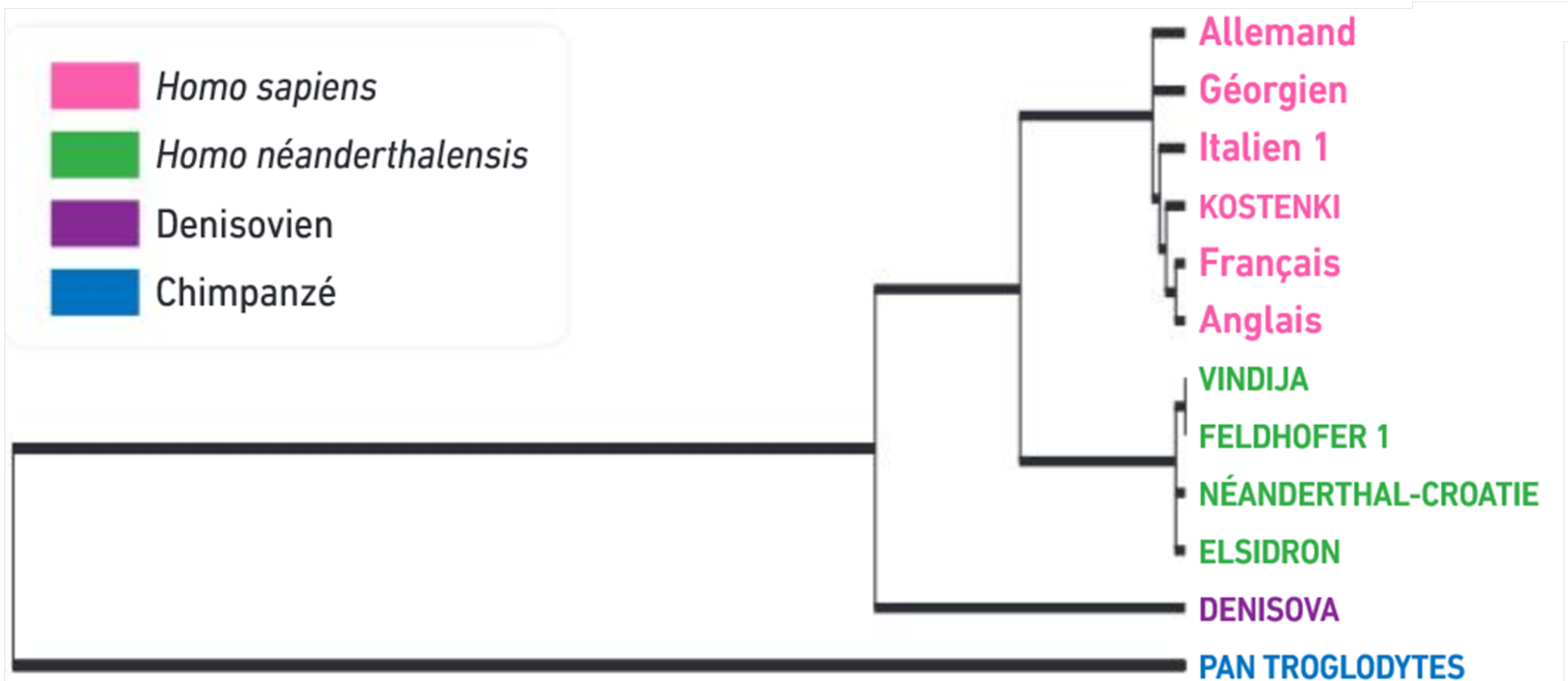
Deux types de mesures réalisées



c. Dimensions des molaires 3 des individus de différentes espèces d'Hominidés

Source : *Nature*, 468 (2010)

Un métissage avec l'Homme de Denisova



C Arbre de parenté établi par comparaison d'ADN mitochondrial provenant d'humains actuels et fossiles.

Un métissage avec l'Homme de Denisova

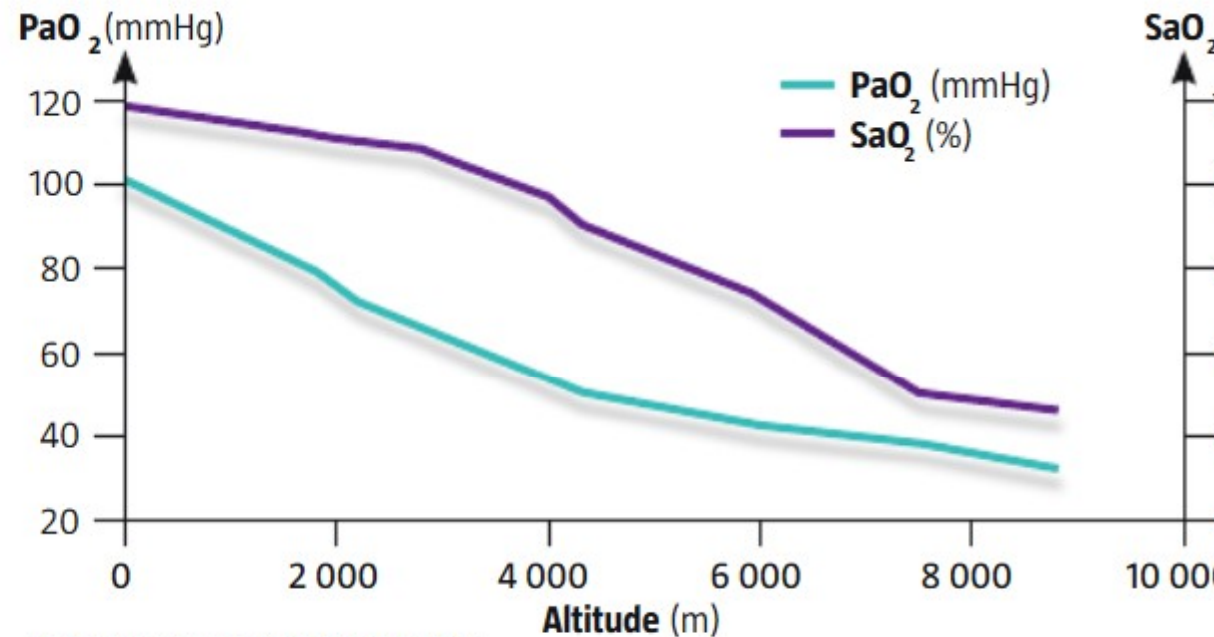
1 Le mal des montagnes



Le nombre d'hématies des êtres humains qui séjournent en altitude augmente. À long terme, cette augmentation rend le sang plus visqueux et se traduit par des troubles

et un risque accru d'accidents cardiovasculaires (mal chronique des montagnes).

Les tibétains vivant en permanence entre 3 000 et 4 500 m d'altitude sont capables de faire des efforts intenses et ne souffrent pas du mal chronique des montagnes.



PaO₂ : pression en dioxygène de l'air

SaO₂ : saturation en dioxygène de l'individu qui traduit la quantité d'O₂ fixée par les hématies au niveau des alvéoles pulmonaires

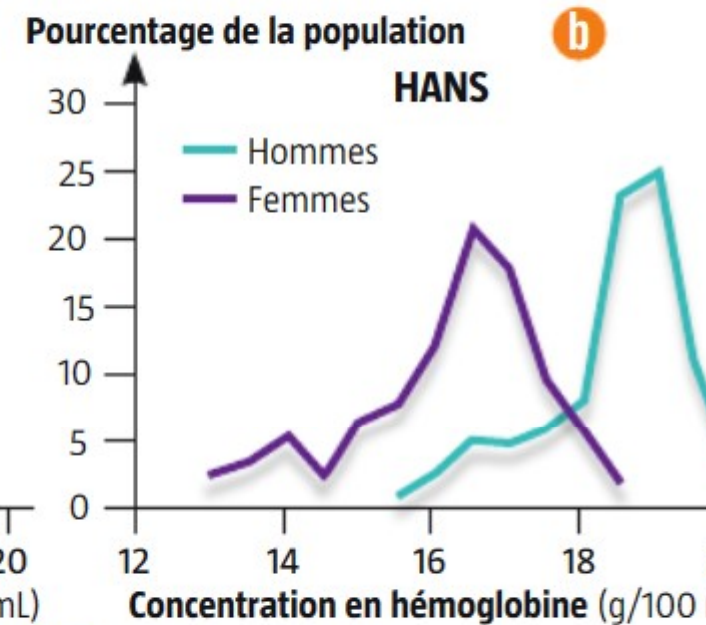
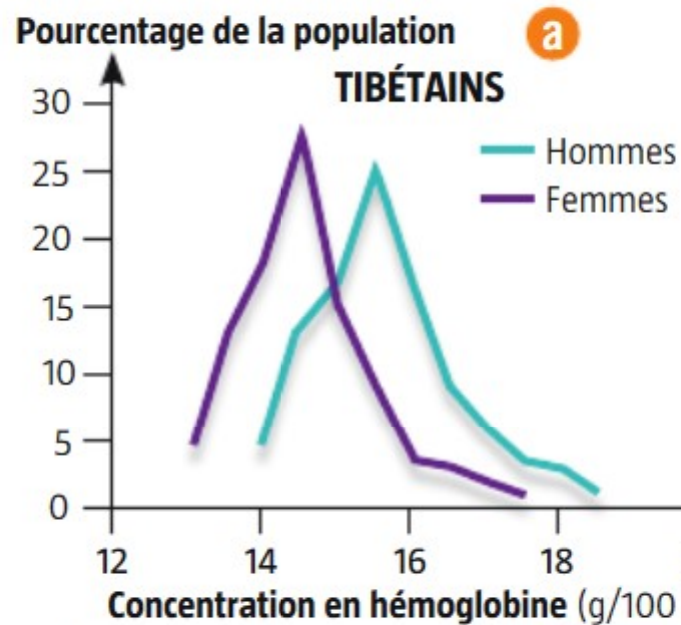
▲ **Variation de la saturation en dioxygène chez les *Homo sapiens* (non acclimatés) en fonction de l'altitude.**

Un métissage avec l'Homme de Denisova

2 Génotype comparé des Hans et des Tibétains

Génotype	Nombre de Tibétains présentant le génotype	Nombre moyen d'hématies (millions/mm ³)
Présence de l'allèle C	94	5,6
Présence de l'allèle G	354	5,3

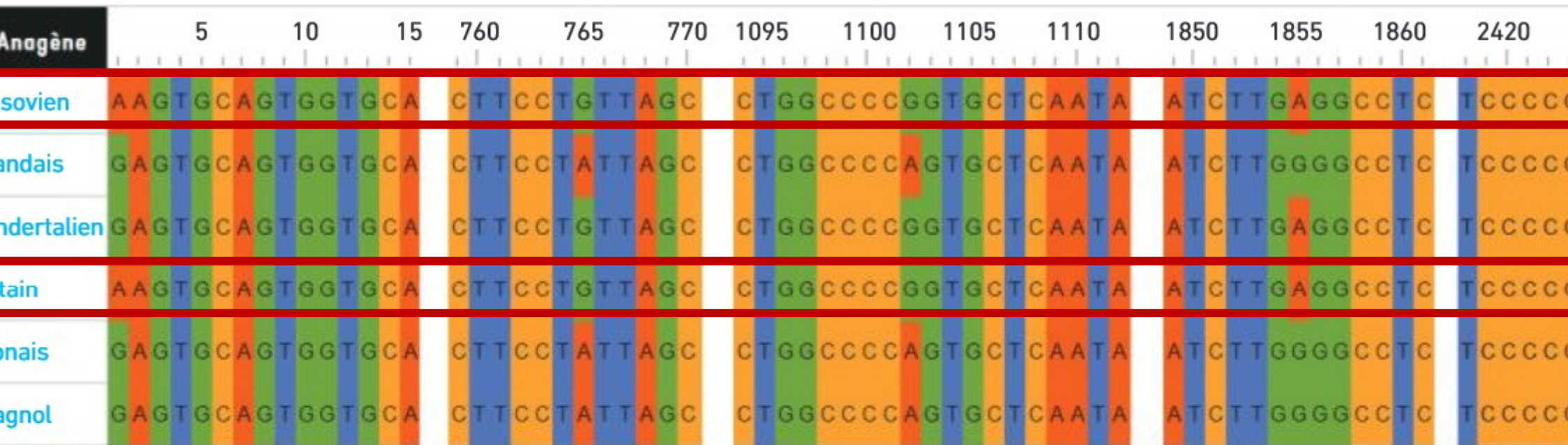
Tableau présentant le génotype associé à l'allèle C et l'allèle G chez les Tibétains. Le génotype de 366 individus tibétains.



▲ Concentration sanguine d'hémoglobine à 4 000 m d'altitude chez les Tibétains **a** et chez les Hans **b**.

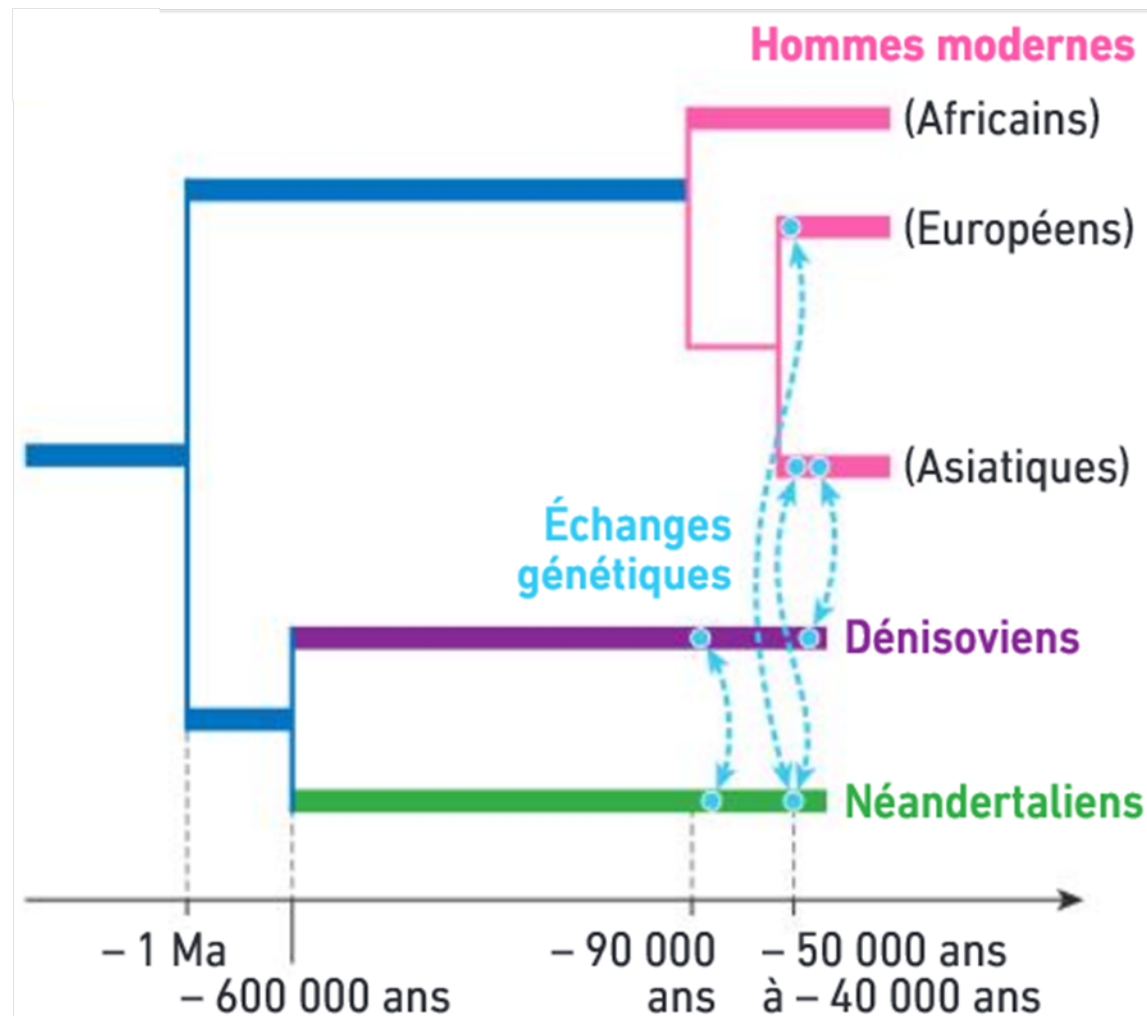
En comparant les génomes de la population tibétaine à celle des Hans (population chinoise venant de Pékin, située à une altitude de 4 000 m), les scientifiques ont constaté que la fréquence de la majorité des allèles est la même, hormis pour le gène EPAS1. Ce dernier est impliqué dans la production des cellules sanguines, et donc des hématies. Il existe sous plusieurs allèles dont l'allèle C (présent chez 91% des Hans) et l'allèle G.

Un métissage avec l'Homme de Denisova



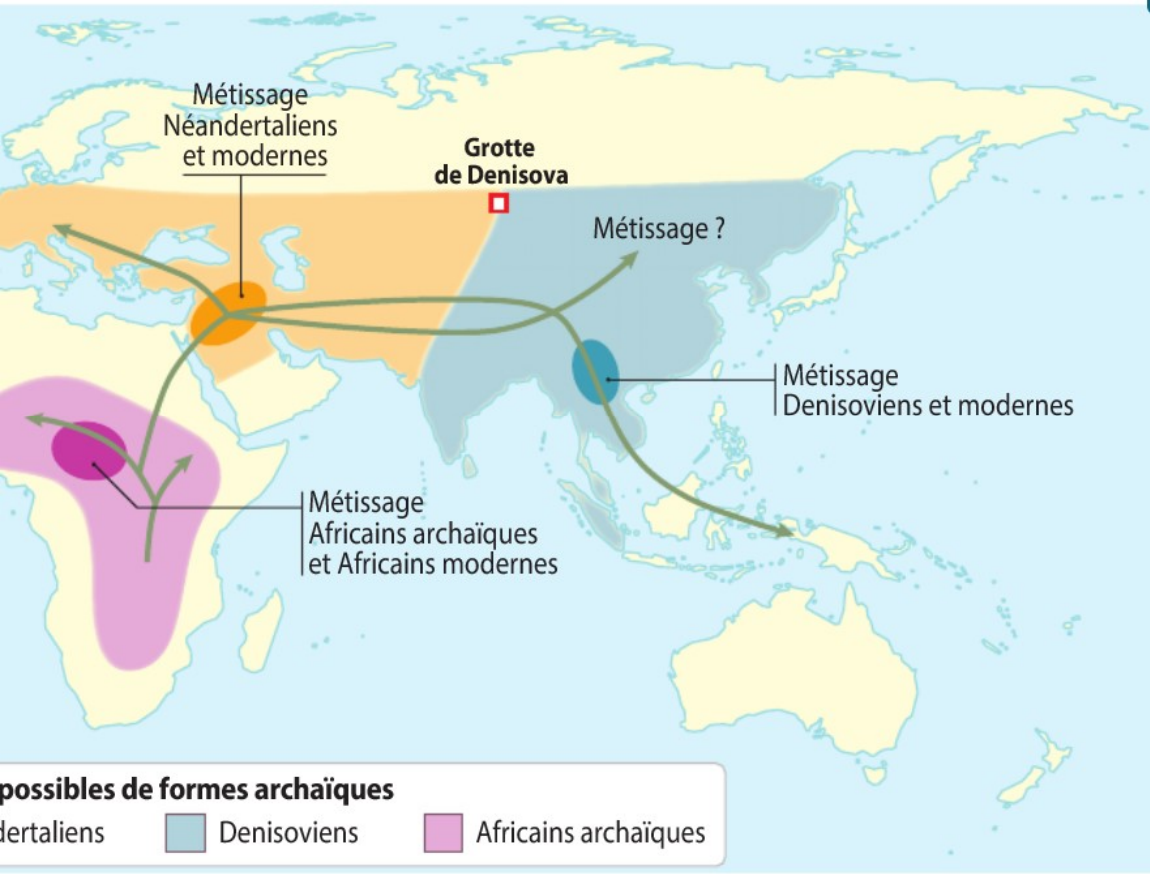
Comparaison de l'ADN du gène EPAS1 d'Hommes actuels, de Néandertalien et de Denisovien (logiciel Anagène en ligne).

Un métissage avec l'Homme de Denisova

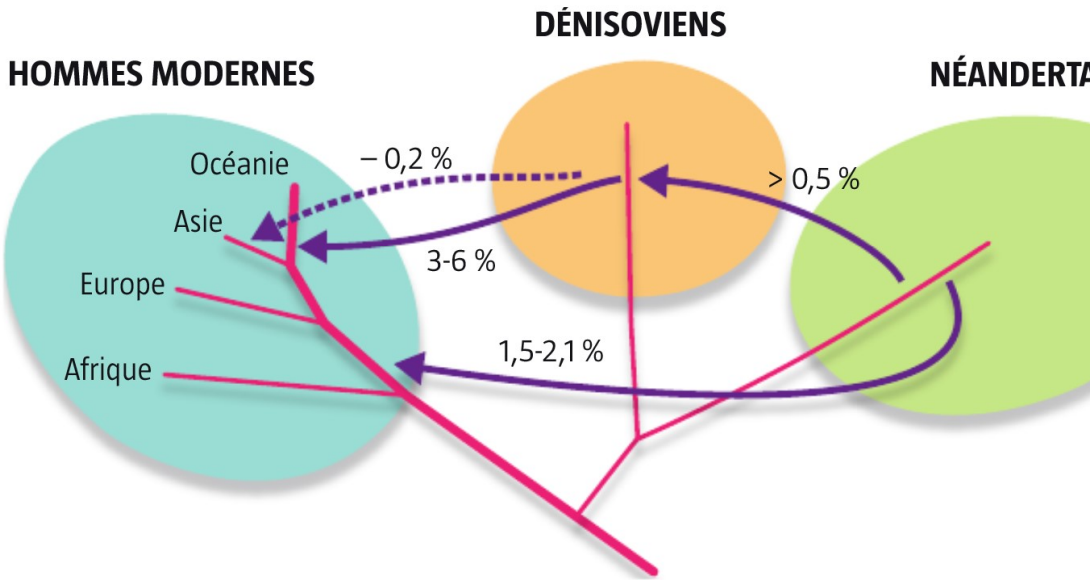


A Hypothèses d'hybridations entre Dénisoviens, Néandertaliens et *Homo sapiens*.

Carte des métissages



métissages.



Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

- Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN
- . Les mutations sont responsables de la diversité génétique des individus
 - I. 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 apparue 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)

Si l'allèle apparue confère un **désavantage** à l'individu qui le porte



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



Moins de descendants donc il transmettra moins cet allèle désavantageux



L'allèle désavantageux **régresse** et **peut même disparaître** dans la population (sa fréquence diminue)

Population

Mutations aléatoires

**Population
avec diversité allélique**

Allèle avantageux

Allèle désavantageux

Allèle neutre

SELECTION NATURELLE
Influence de l'environnement

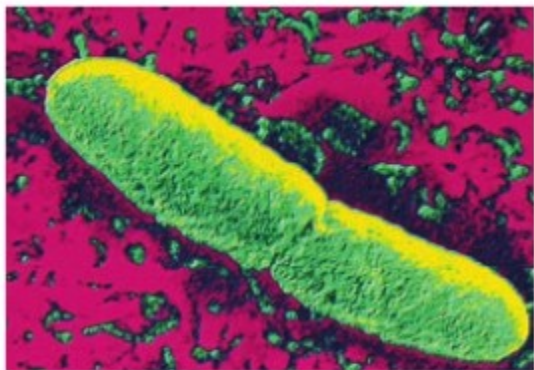
DERIVE GENETIQUE
Influence du hasard

Sa fréquence augmente
dans la population

Sa fréquence diminue
dans la population

Sa fréquence évolue de
manière aléatoire
dans la population

Variabilité génétique et résistance à la peste noire



▲ *Yersinia pestis*, bactérie responsable de l'épidémie de peste.

► Des chercheurs ont comparé le génome des Roms européens qui ont émigré d'Inde au ^{xi}e siècle, à celui des Roumains européens et à celui d'individus vivant toujours au nord de l'Inde. L'étude révèle que même après mille ans de séparation, les génomes des Roms européens sont peu différents de ceux de la population du nord de l'Inde à l'exception d'un ensemble de gènes portant des mutations ponctuelles retrouvées également dans les génomes des Roumains européens.

► Celles-ci affectent des gènes codant des récepteurs portés par certaines cellules du système immunitaire. Parmi eux, le gène codant le récepteur TLR10. Comme les Roms se sont peu croisés avec les autres populations européennes, les chercheurs en ont déduit qu'ils ont été soumis à un même facteur de **pression de sélection**.

La Peste noire

La peste noire est causée par la bactérie *Yersinia pestis*. Venue d'Orient, elle se propage dans toute l'Europe entre 1346 et 1349. Contagieuse et incurable, la peste provoque la mort d'un tiers des Européens en moins de cinq ans.

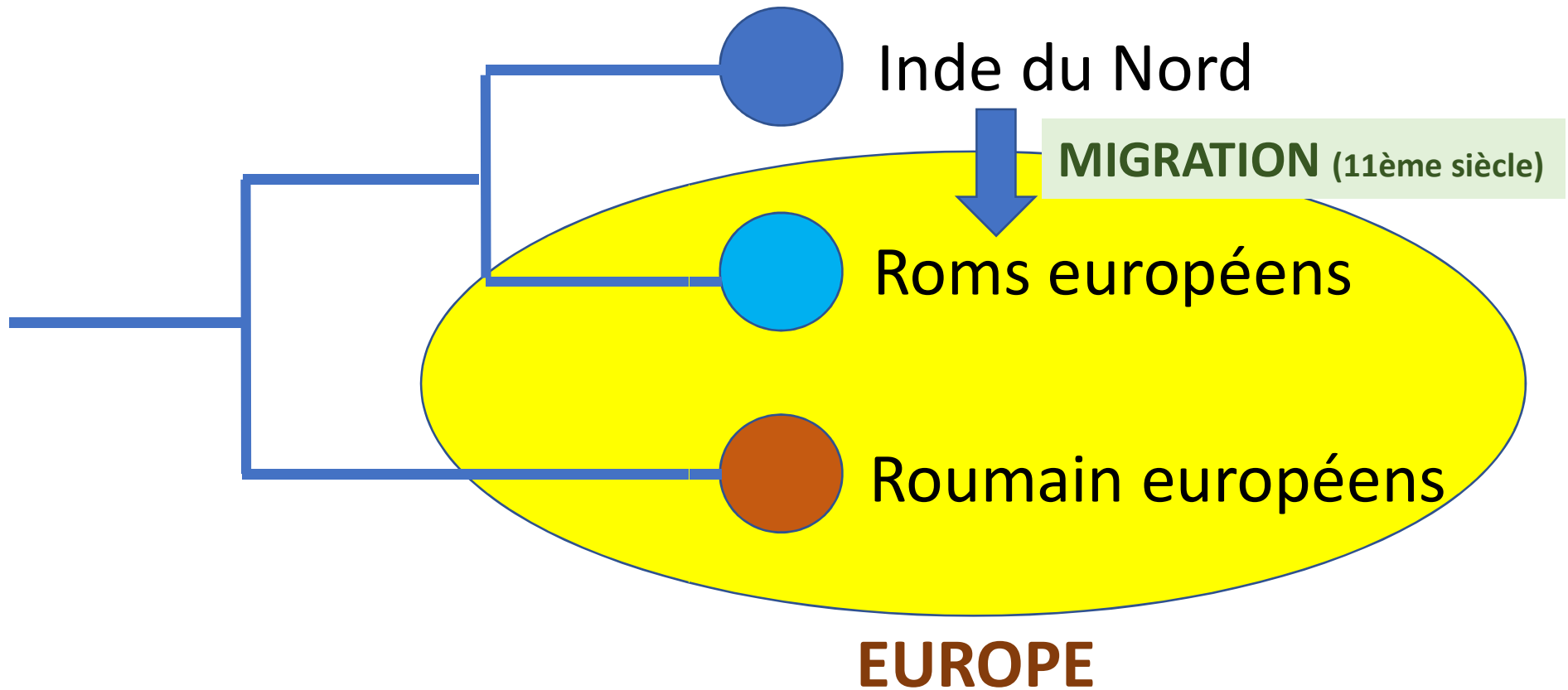


▲ Localisation géographique des populations étudiées.

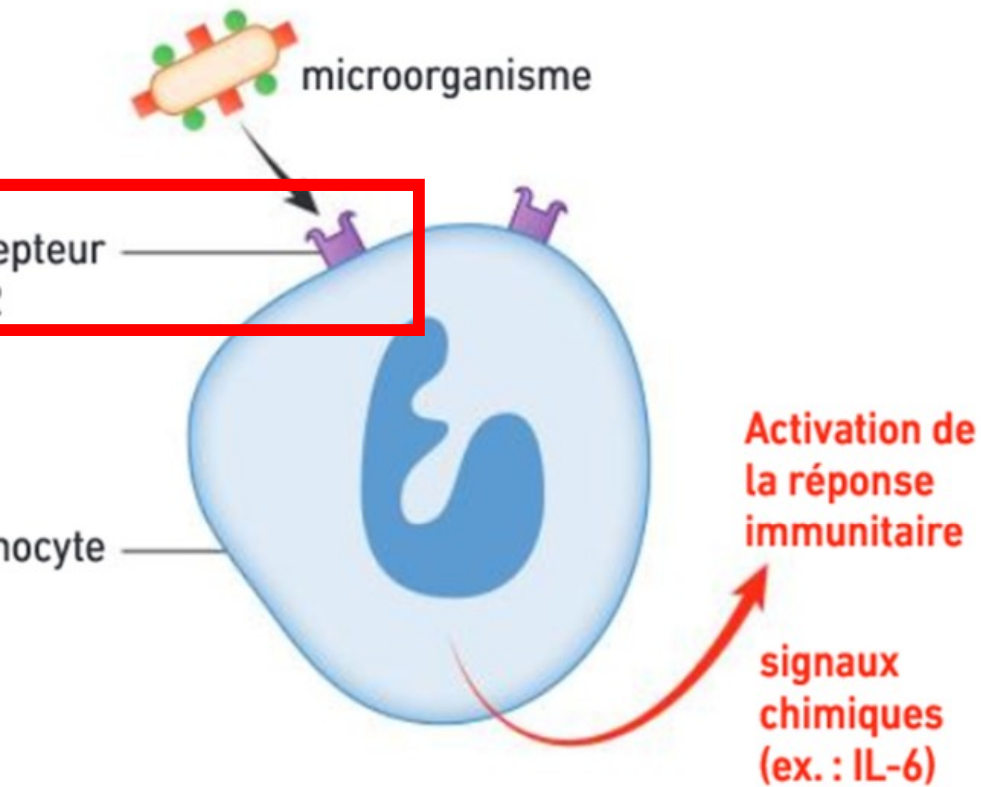
TLR : récepteur membranaire qui se fixe sur les bactéries pathogènes et déclenche une réaction immunitaire.

Variabilité génétique et résistance à la peste noire

Proximité génétique globale
entre les génomes des
populations étudiées



Variabilité génétique et résistance à la peste noire



Rôle des protéines TLR dans la réponse immunitaire.

	Allèle rs4833103	Allèle imm_4_38475
Roumains de langue roumaine	30 %	4 %
Roumains de langue Rom	50 %	5 %
Indiens du nord de l'Inde	2 %	0,7 %

Fréquence des deux allèles de gènes TLR.

➔ **Augmentation commune de la fréquence de certains allèles des récepteurs LTR (en Europe)**

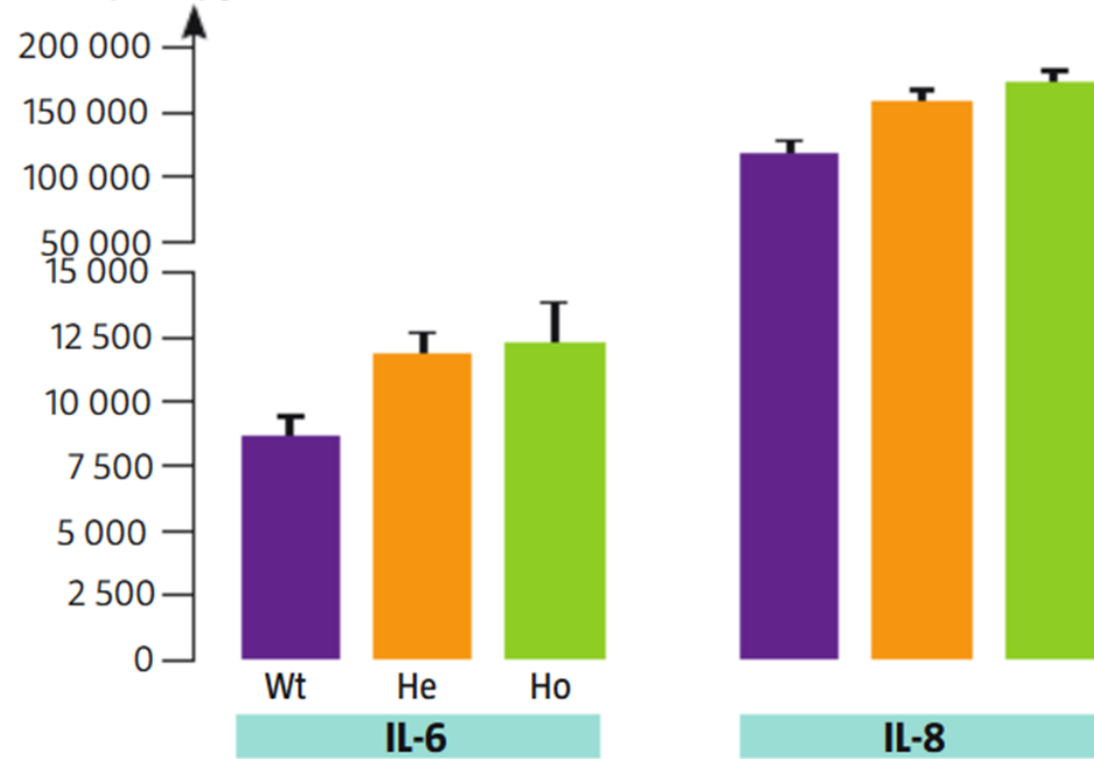
Variabilité génétique et résistance à la peste noire

Récepteurs TLR et résistance à la peste

Des chercheurs ont prélevé des cellules immunitaires portant le récepteur TLR 10 de volontaires sains homozygotes (Ho), hétérozygotes (He) ou non porteurs (Wt) des mutations récessives du gène TLR 10 et les ont mis en contact *in vitro* avec le bacille *Y. pestis*. Ils ont ensuite mesuré la quantité de deux médiateurs chimiques sécrétés par ces cellules (IL-6 et IL-8), traduisant ainsi l'intensité de la réponse immunitaire en réponse au contact avec l'antigène.

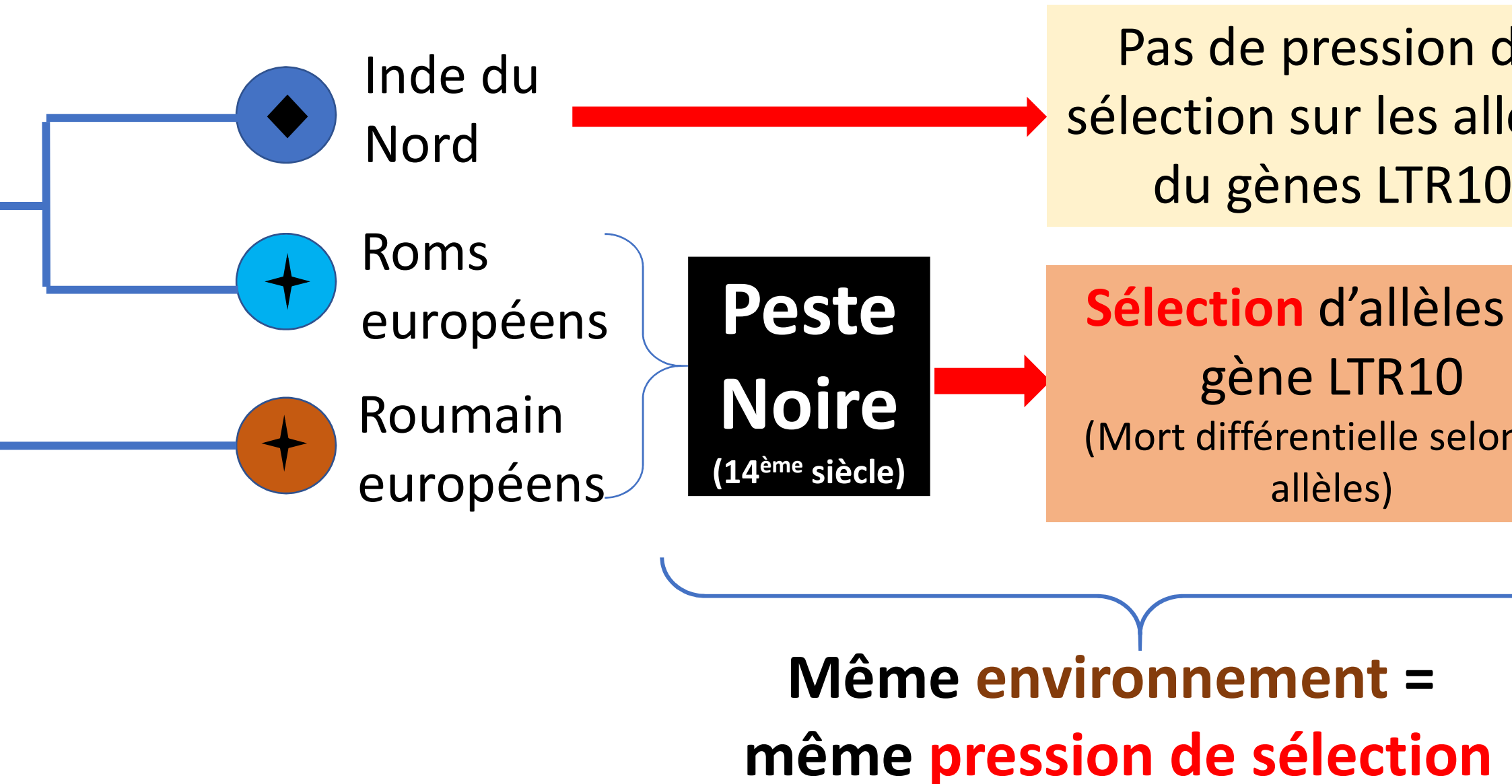
Synthèse des interleukines IL-6 et IL-8 par des cellules immunitaires placées en présence de *Y. pestis*.

Quantité de médiateurs chimiques (pg/mL) TLR 10



Les allèles surreprésentés (= sélectionnés) permettent une réponse importante du système immunitaire suite à un contact avec la bactérie.

Variabilité génétique et résistance à la peste noire



Variabilité génétique et digestion du lactose – voir TP6

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

```
** *****  
LNP G AAGTTACCATTTAATACCTTTCATTTCAGGAAAAATGTACTTAGACCCTACAATGTACTAGTAGGCCTCTGCGCTGGCAATACAGATAAGATA T T A C  
P-1 -----  
P-2 C -----  
P-3 ----- G -----
```

selection : 0/6 lignes

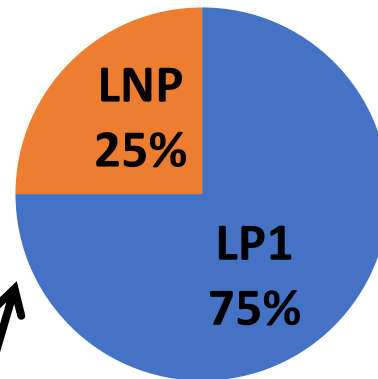
en comparant avec LNP, je remarque 3 mutations (**substitutions**) qui expliquent l'existence des allèles LP :

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

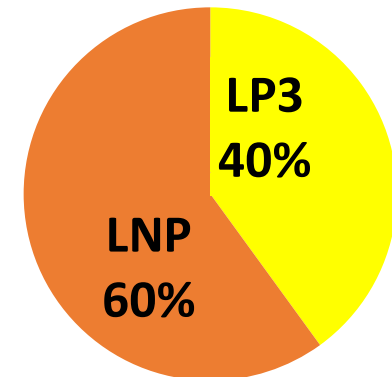
Variabilité génétique et digestion du lactose – voir TP6

Fréquences alléliques dans chaque lieu :

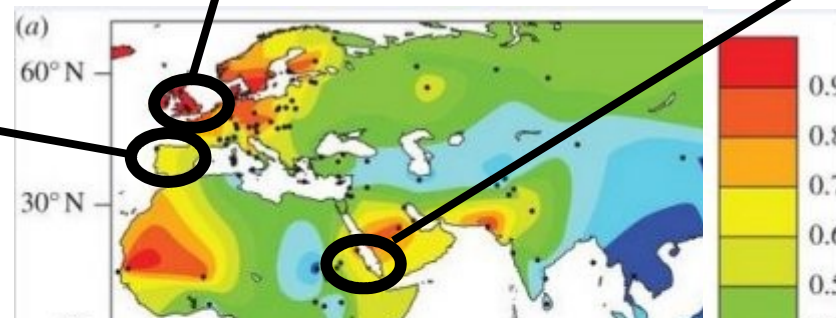
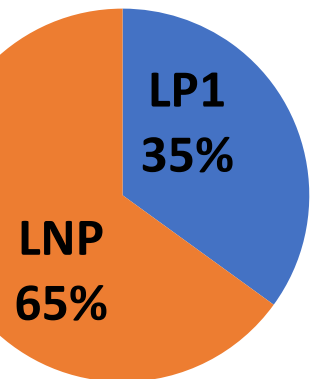
Angleterre



Soudan



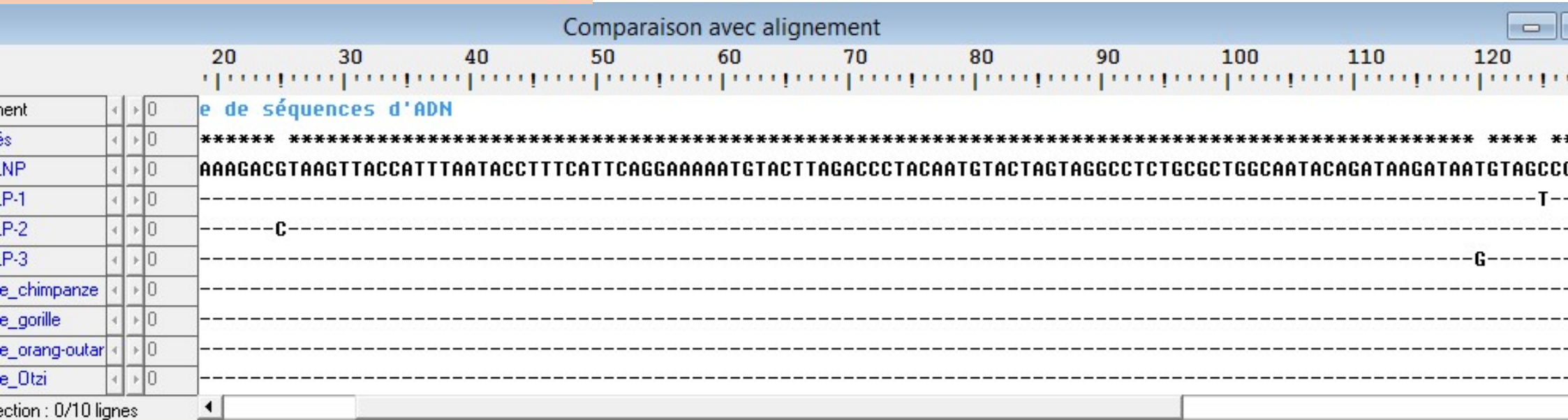
Portugal



- 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

Identification du génotype ancestral



l'allèle **ancestral** est de type LNP

Les allèles LP1/LP2/LP3 sont apparus tardivement, après la séparation avec l'ancêtre homme/chimpanzé

Sûrement après 5300 ans (âge d'Otzi)

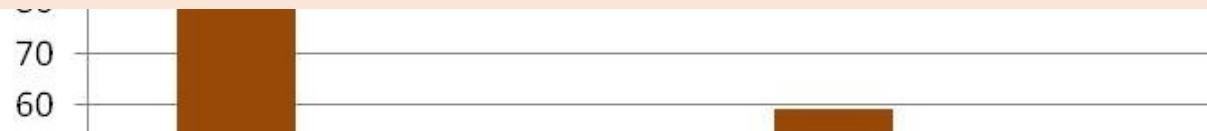
le génotype ancestral est LNP//LNP, et le phénotype est lactose non persistant

Variabilité génétique et digestion du lactose – voir TP6



Modification de la pratique humaine : élevage, donc possibilité de consommer lait en permanence

actuellement, on voit une corrélation entre la vie pastorale et la représentation du phénotype [lactase persistante]



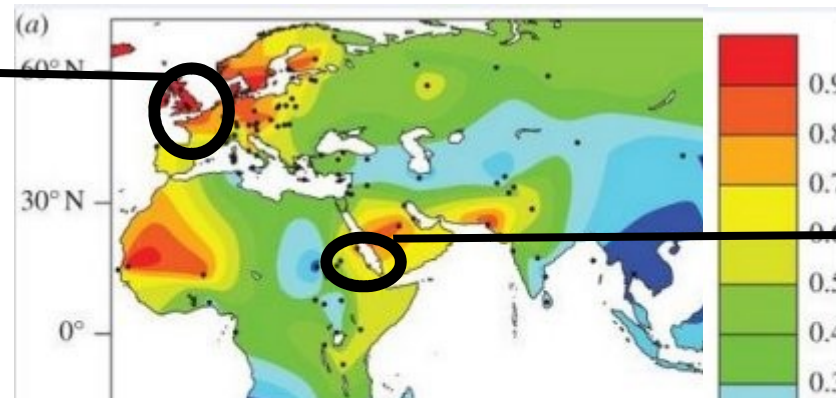
semble à de la **sélection naturelle**... dans ce cas quels sont les avantages d'un phénotype lactase persistante ?



Variabilité génétique et digestion du lactose – voir TP6

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

leure assimilation
alcium (région à
e ensoleillement)



Lutte contre la
déshydratation
eau non polluée

Sélection indépendante de deux allèles LP, dans deux environnements différents

(convergence) - **SELECTION NATURELLE**