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

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



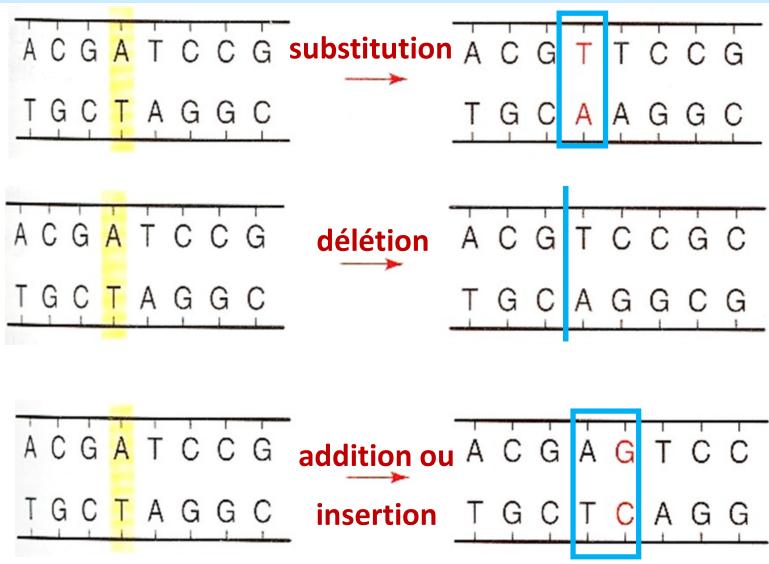
Comment surviennent les mutations ? Quelles sont leurs conséquences ?

- I. Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN
 - A. Nature et 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
- III. La diversité génétique d'une population permet de reconstituer son histoire

- I. Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN
 - A. Nature et 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
- III. La diversité génétique d'une population permet de reconstituer son histoire

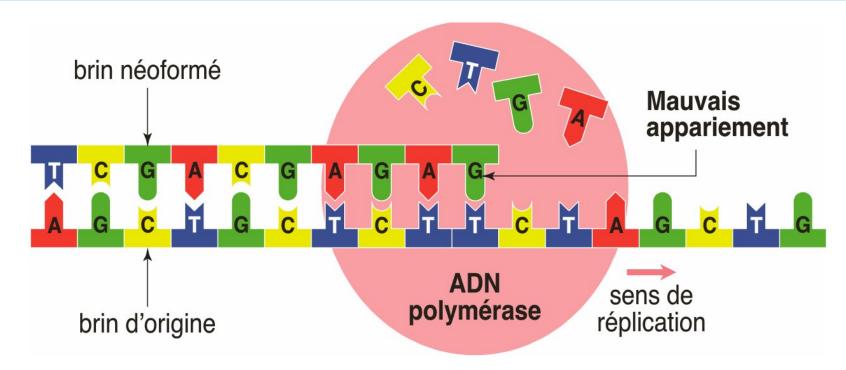
- I. Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN
 - A. Nature et origine des mutations
- 1. Trois types de mutations

3 types de mutations



- I. Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN
 - A. Nature et origine des mutations
- 1. Trois types de mutations
- 2. Origine des mutations

Origine des mutations



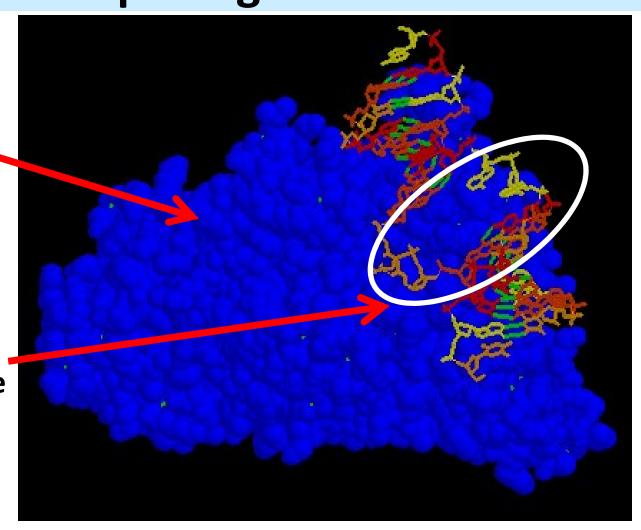
L'ADN polymérase commet 1 erreur sur 100 000 nucléotides (=1/10⁵)

Une « veille » suite au passage de la fourche

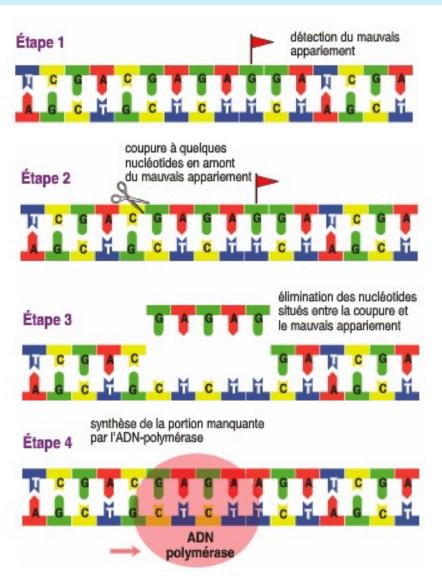
Endonucléase qui « vérifie » l'appariement des nucléotides

Mésappariement :

- Absence de liaisons H
- Déformation de la double hélice



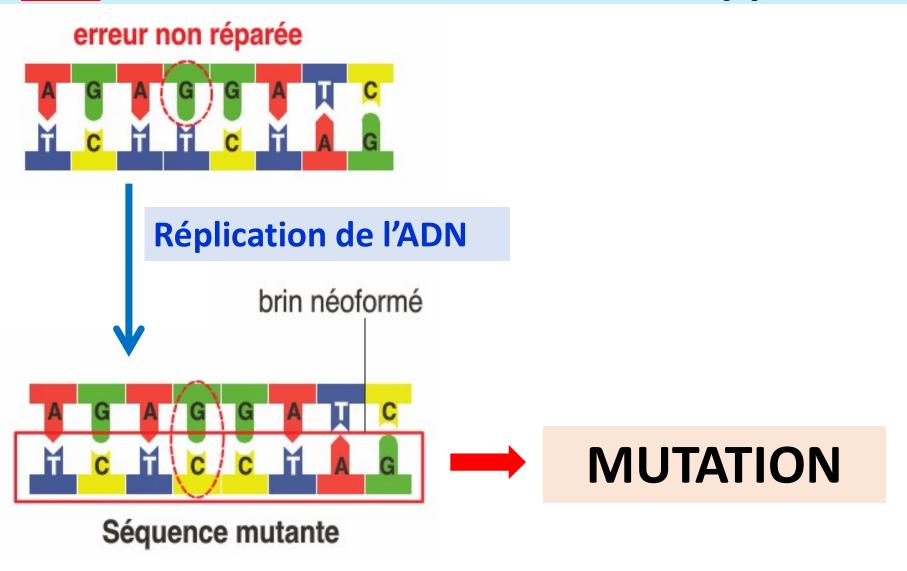
Correction des erreurs d'appariements



99,9 % de réparation

Le taux d'erreur passe de 1/10⁵ à 1/10⁹

PAS de correction des erreurs d'appariements



Mutations aléatoires ou provoquées par la sélection naturelle ? Expérience de Luria et Delbrück (1943)

Protocole expérimental:

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

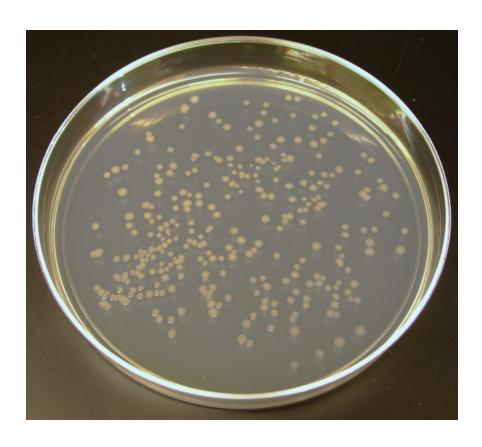


- A Les mutations permettant la résistance sont induites par la mise en contact avec le virus (= mutations « ciblées » en réponse au contact avec le virus)
- B Les mutations sont spontanées et **aléatoires**, elles préexistent à la mise en contact avec le virus

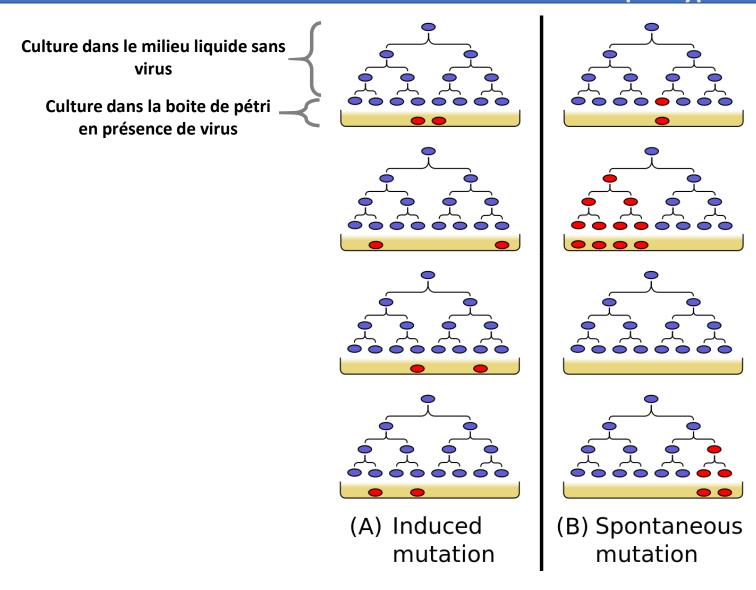


Expérience de Luria et Delbruck (1943)





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



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

La fréquence de mutants est constante dans chaque expérience -(A) Induced (B) Spontaneous mutation mutation

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

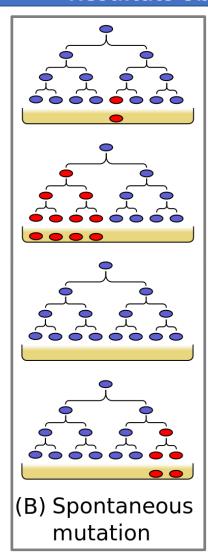
Expérience de Luria et Delbrück (1943):

Résultats observés

N° des tubes

Nb de clones bactériens résistant au virus dans chaque tube

	Citaque tane
20 cultures sép	parées de petit volume
5	0
6	
7	0
8	15/12/5/Liberto
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

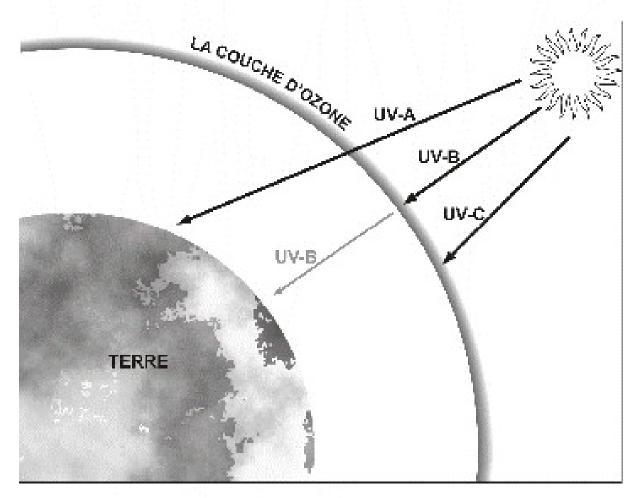


- -> très forte variabilité du nombre de mutants par tube
- -> les mutations se produisent indépendamment de la mise en contact avec le virus

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

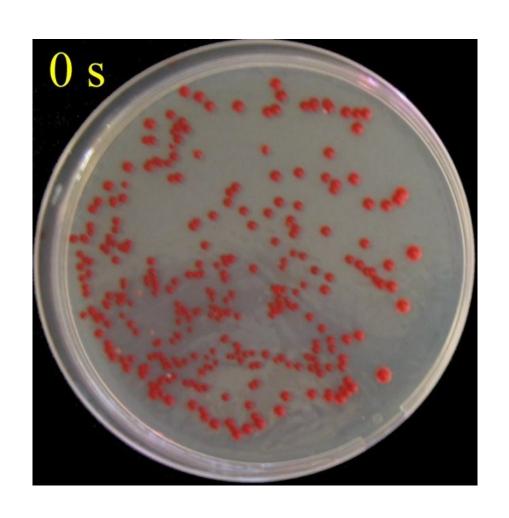
- I. Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN
 - A. Nature et origine des mutations
 - B. Les agents mutagènes
- II. Les mutations sont responsables de la diversité génétique des individus
 - A. Transmission des mutations
 - B. Mutations et diversité allélique
- III. La diversité génétique d'une population permet de reconstituer son histoire

Les agents mutagènes physiques – ex les UV



La couche d'ozone absorbe cenains 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

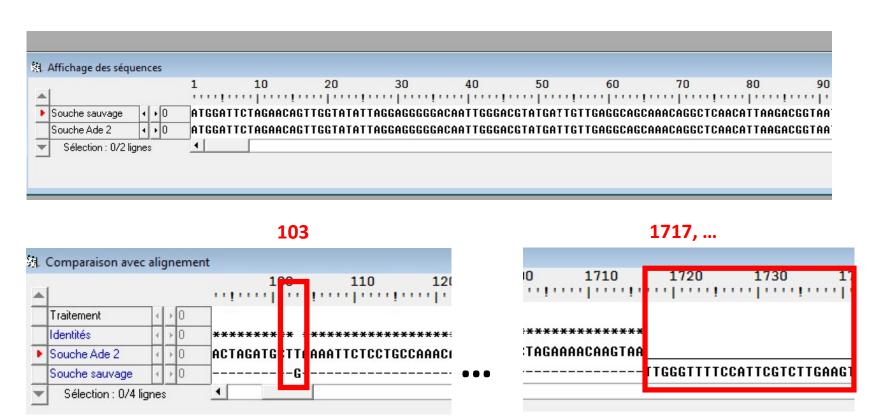
Diminution du nombre de colonies Apparition de colonies mutées



90 s d'exposition

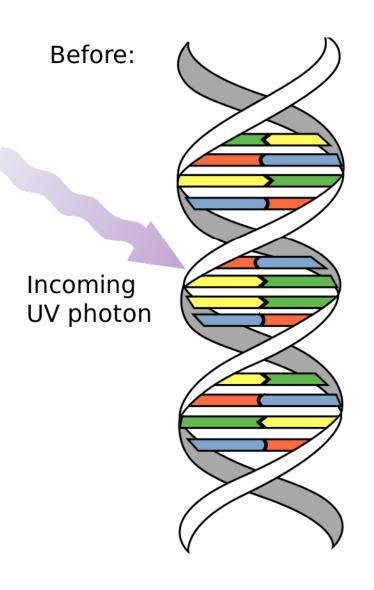
TP: effet des UV sur des levures

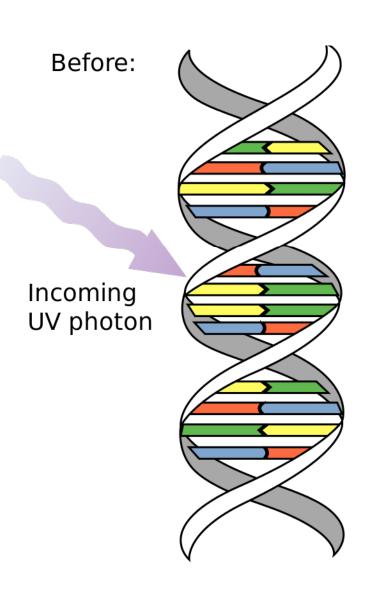
Comparaison des séquences du gène :

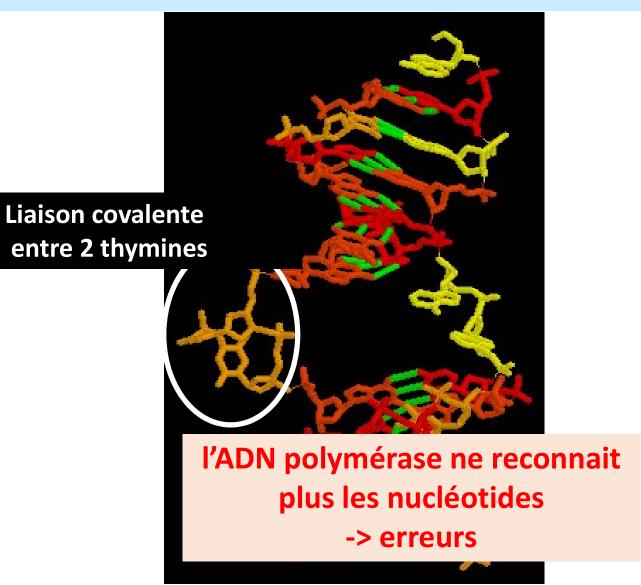


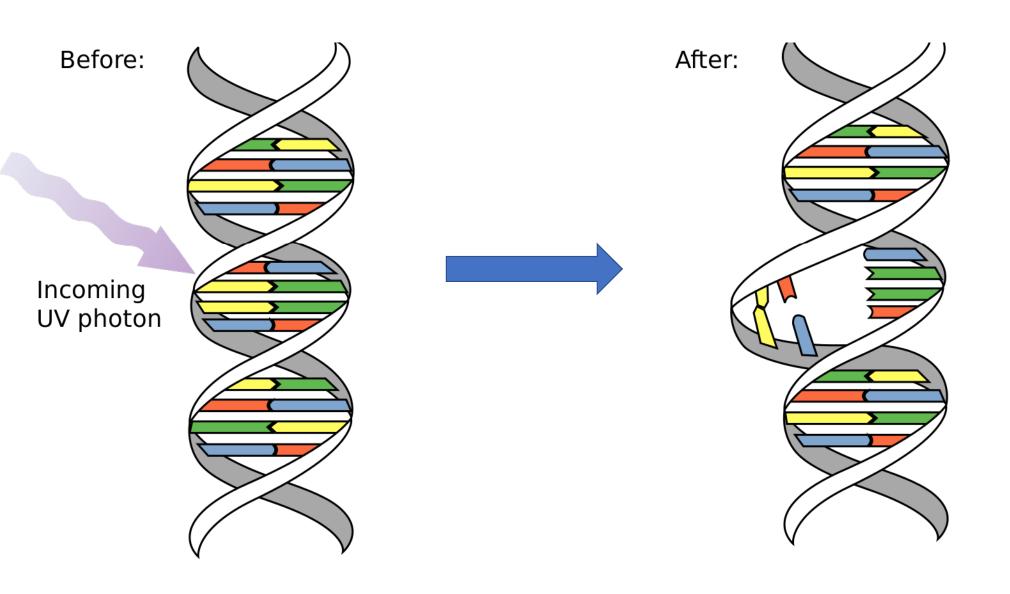
substitution

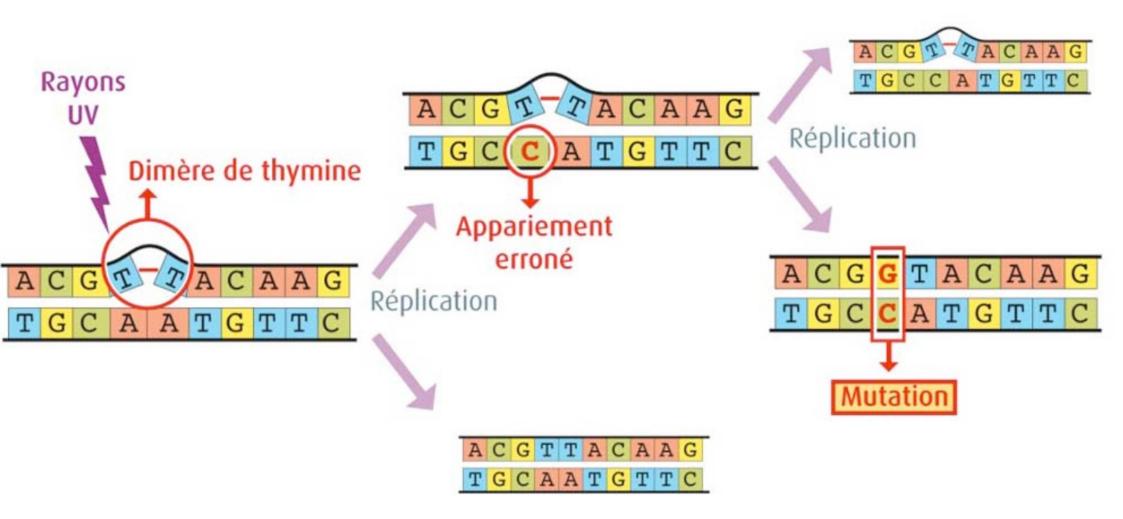
addition









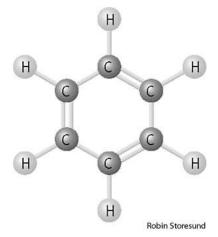


Les agents mutagènes chimiques

Formol

(désinfectant, conservateur)



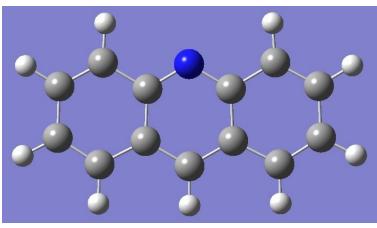


Benzène

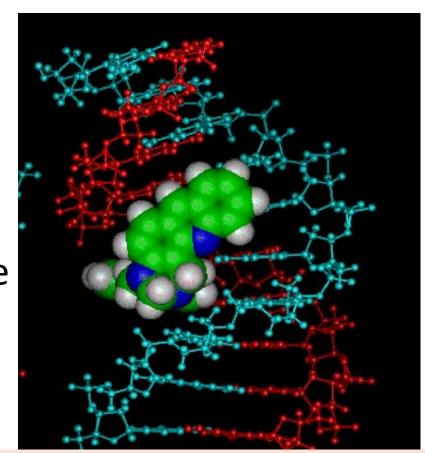
(solvant, précurseur de MO)

Acridine

(production de pigments, antiseptiques)



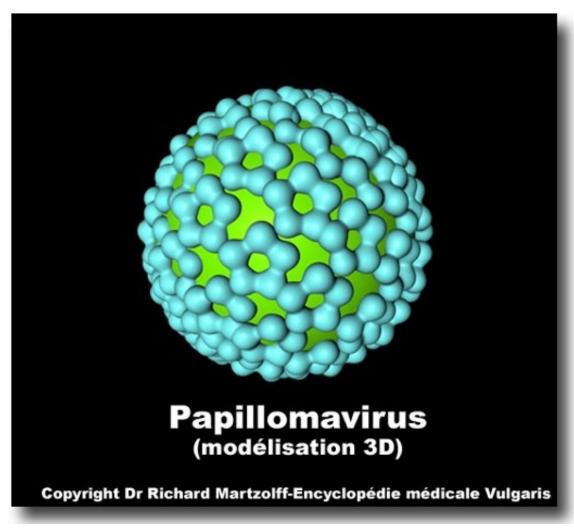
Les agents mutagènes chimiques



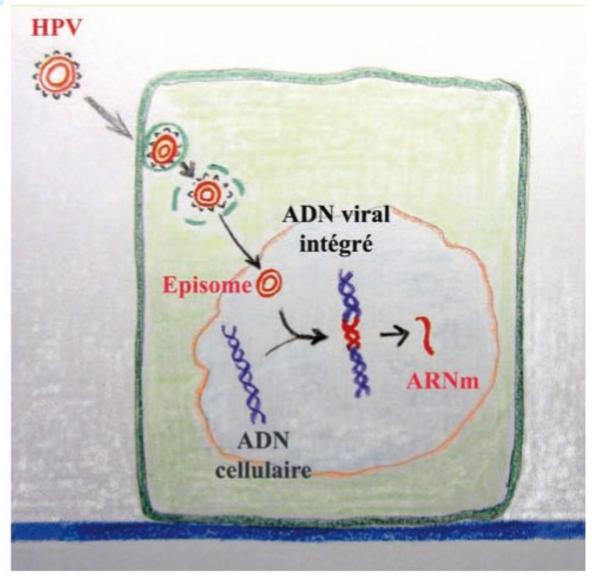
Dimère d'acridine

Déformation de la double hélice : Erreurs d'appariements

Les agents mutagènes biologiques

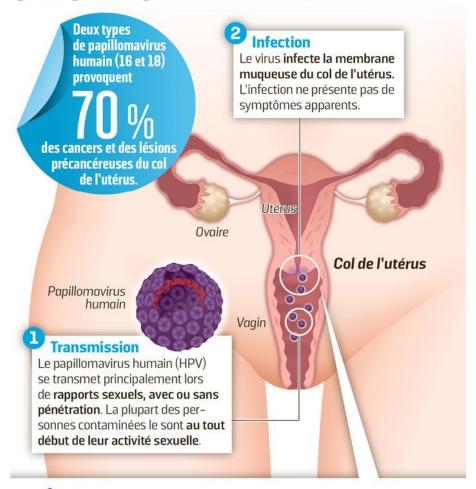


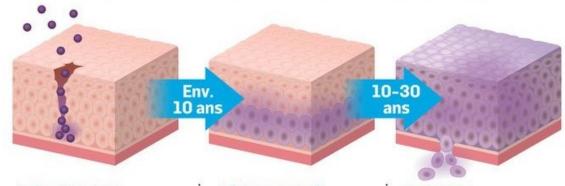
Les agents mutagènes biologiques



Les agents mutagènes biologiques

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

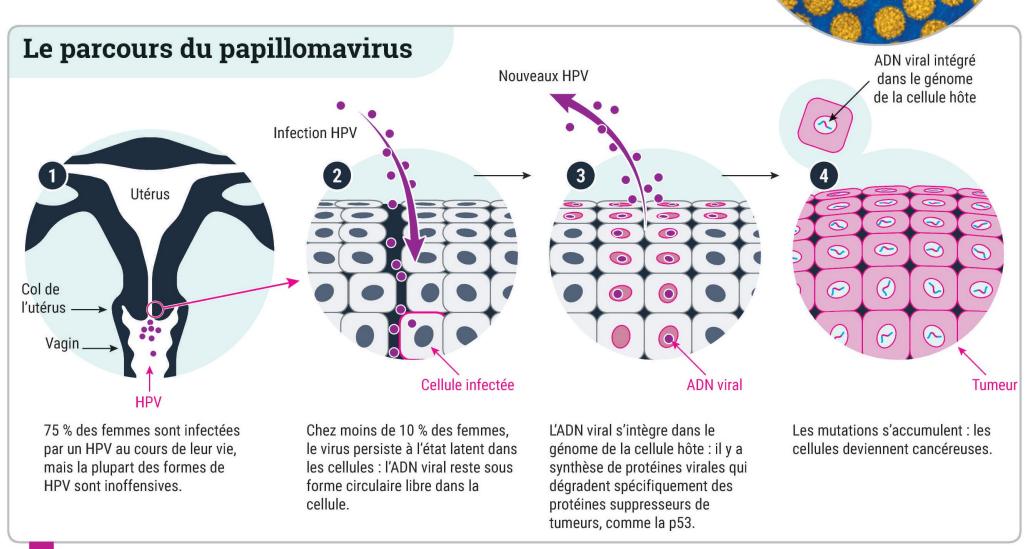
Dans 10 % des cas, le virus persiste et développe des lésions précancéreuses, traitables chirurgicalement si détectées.

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!

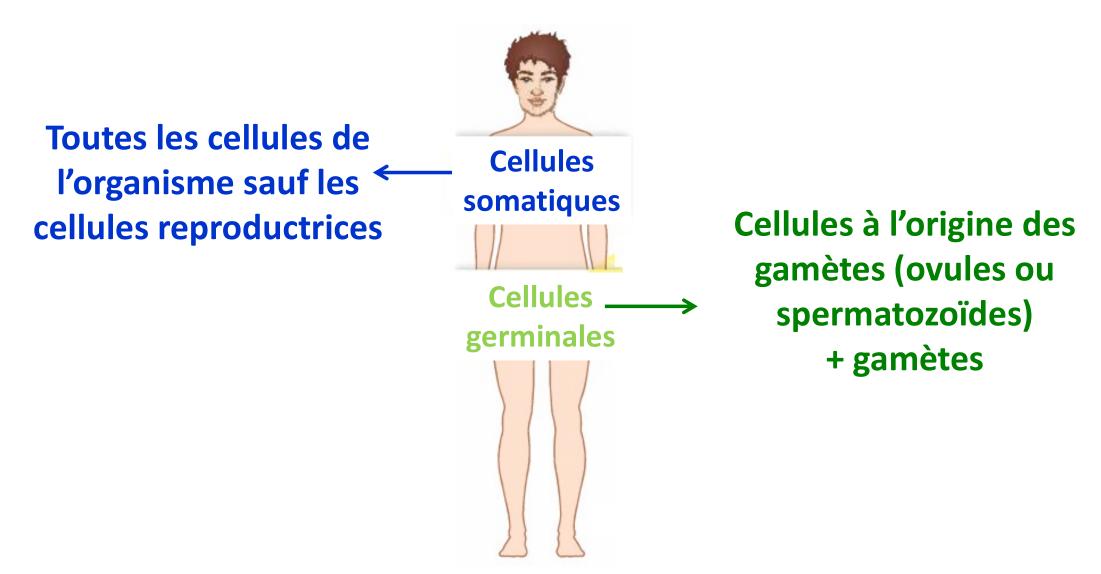


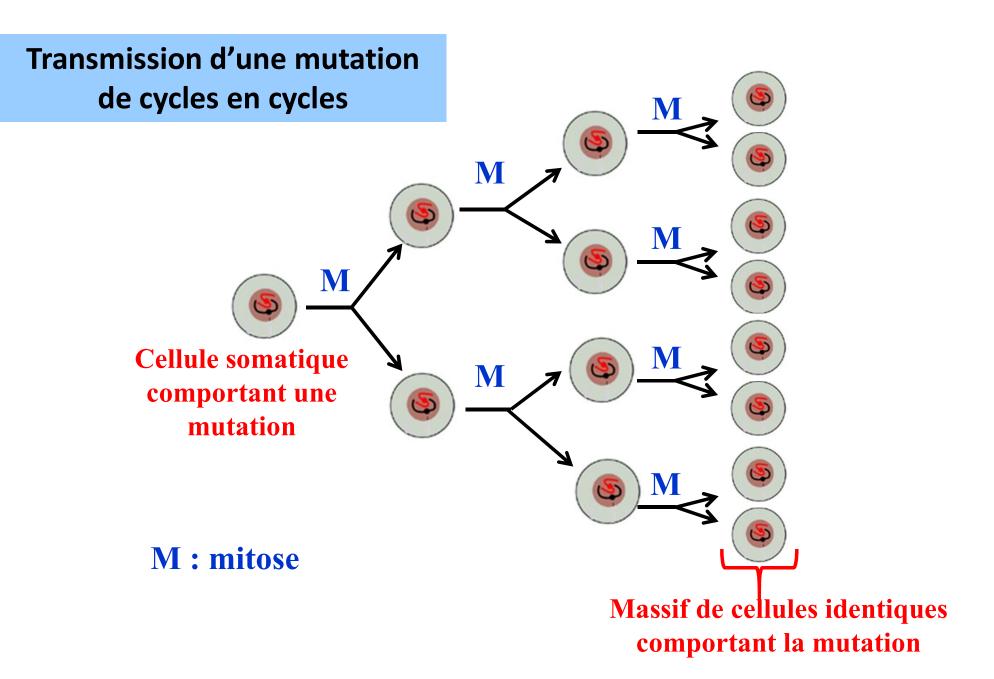
b De l'infection au HPV au cancer du col de l'utérus.

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

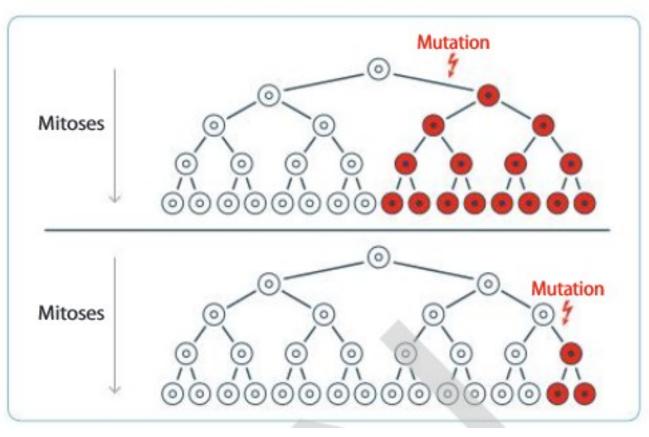
- I. Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN
 - A. Nature et origine des mutations
 - B. Les agents mutagènes
- II. Les mutations sont responsables de la diversité génétique des individus
 - A. Transmission des mutations
 - B. Mutations et diversité allélique
- III. La diversité génétique d'une population permet de reconstituer son histoire

Le devenir de la mutation dépend de la cellule mutée





Conséquences des mutations somatiques







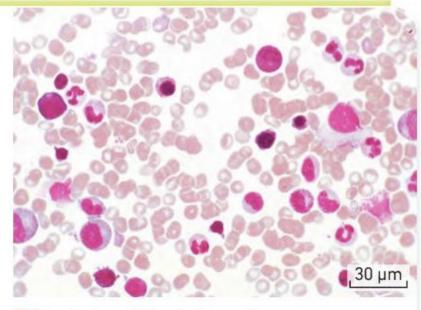
Diversité génétique d'un clone

3

La diversité génétique d'un clone cellulaire

La moelle osseuse contient des cellules souches qui se multiplient activement tout au long de la vie pour former les cellules du sang (A). Des chercheurs ont étudié la diversité génétique de ces clones cellulaires : en comparant 140 cellules sanguines d'un homme de 59 ans, ils ont identifié 129 582 mutations les différenciant les unes des autres.

En se fondant sur le partage des mutations, les chercheurs ont pu reconstituer un arbre de parenté (B): les cellules prélevées sont représentées par l'extrémité des branches. Chaque nœud correspond à une division qui a produit deux lignées de cellules. La longueur des branches est proportionnelle au nombre de mutations qui se sont accumulées au cours du temps.



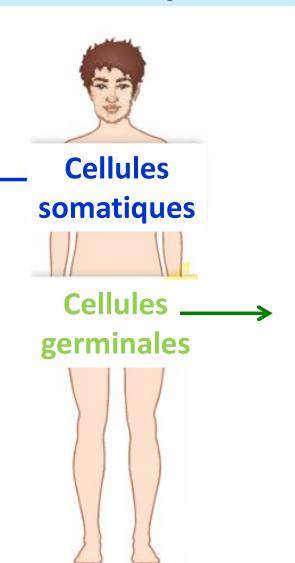
A Frottis de cellules de la moelle osseuse (microscopie optique).

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

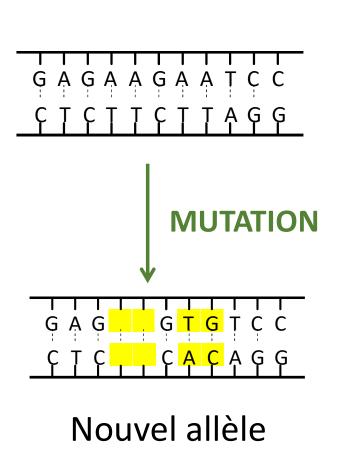


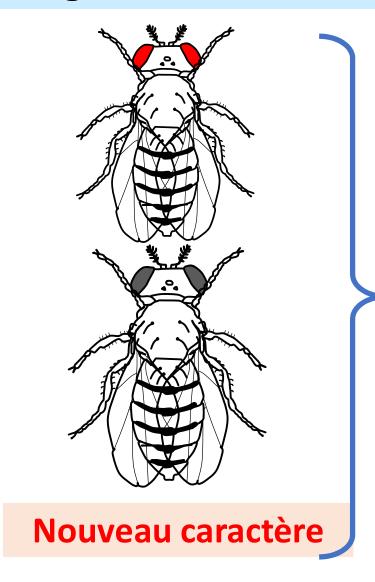
Cellules à l'origine des gamètes (ovules ou spermatozoïdes) + gamètes

Héréditaire

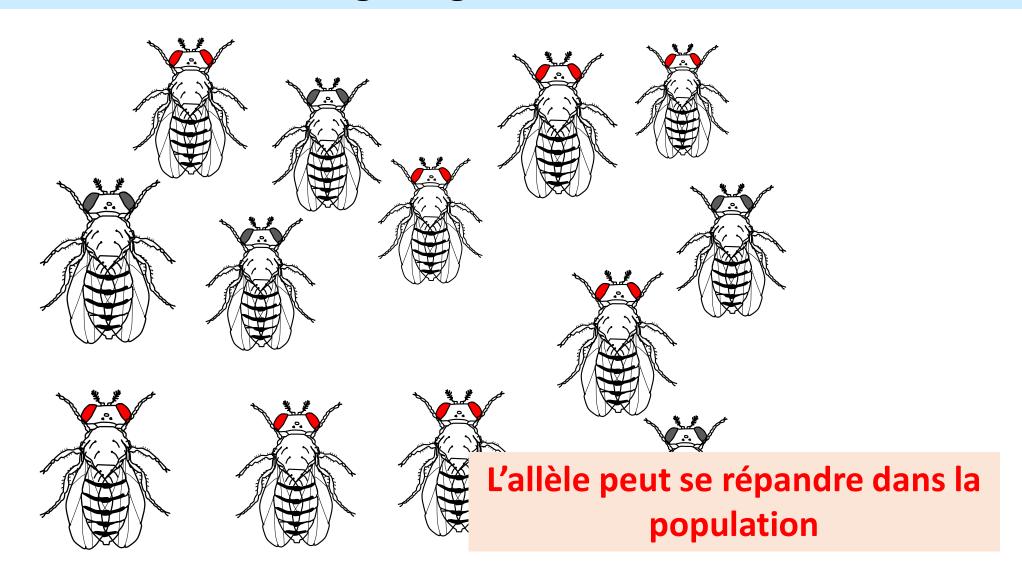
Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

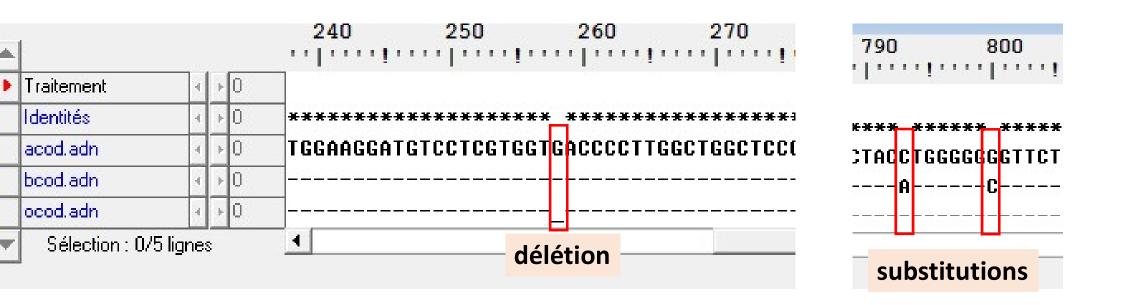
- I. Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN
 - A. Nature et origine des mutations
 - B. Les agents mutagènes
- II. Les mutations sont responsables de la diversité génétique des individus
 - A. Transmission des mutations
 - B. Mutations et diversité allélique
- III. La diversité génétique d'une population permet de reconstituer son histoire





Diversité intraspécifique





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

	Groupe A	Groupe B	Groupe AB	Groupe O
Hématies	marqueur	marqueur B		
Fréquence*	44 %	10 %	4 %	42 %

Diversité des individus d'une même espèce



MUTATION = mécanisme favorisant l'évolution

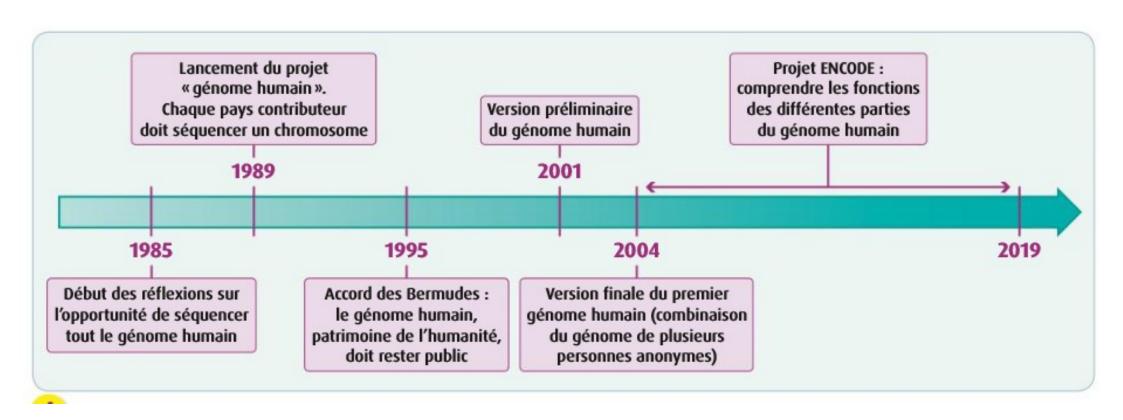
Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

- I. Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN
 - A. Nature et 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
- III. La diversité génétique d'une population permet de reconstituer son histoire

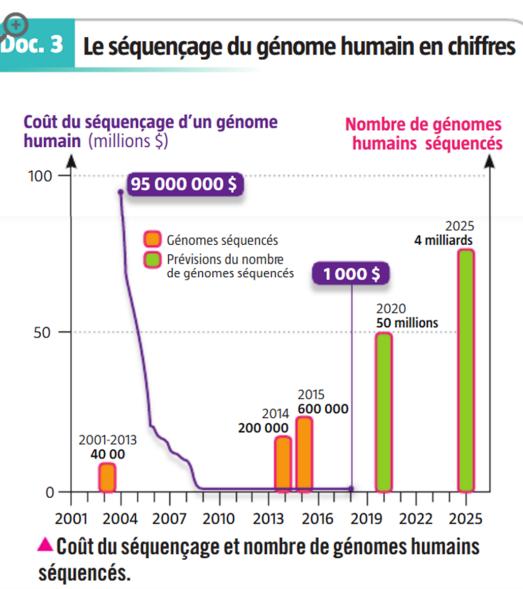
Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

- 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

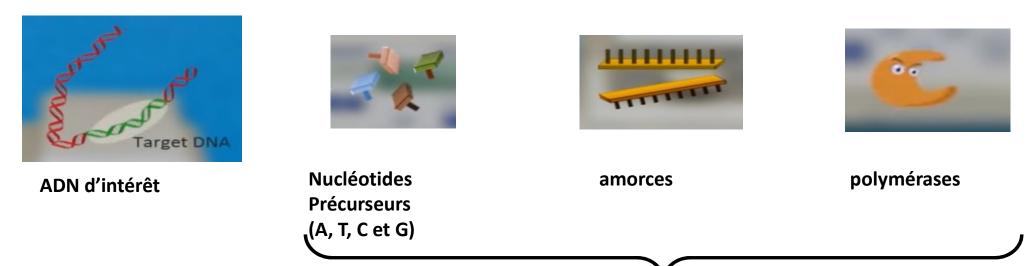


Les techniques devenant toujours plus performantes, le coût du séquençage d'un génome humain est passé de 95 millions de dollars en 2002 à 1000 dollars en 2017. De nos jours, plusieurs centaines de milliers de génomes sont séquencés.

Les acteurs de la Polymérase Chain Reaction (vidéo ici)

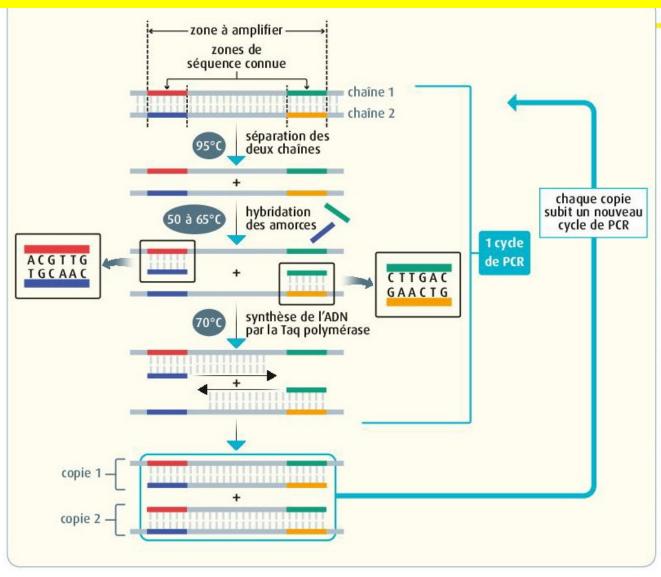


Objectif : obtenir un nombre important de copies d'un segment d'ADN intéressant pour une étude ultérieure (pour nous, le séquençage).



En grandes quantités chacun

Le principe de la PCR



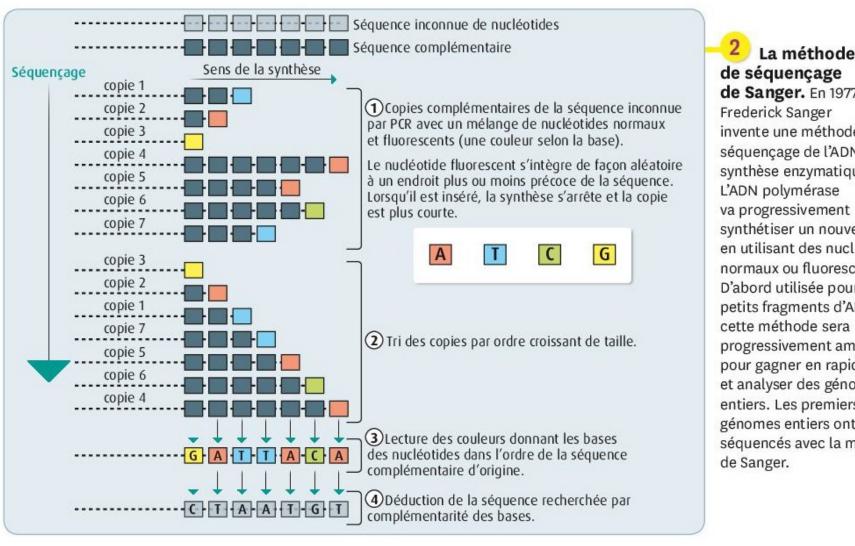
⁵ Le principe de

la PCR. La PCR est fondée sur le fait qu'au-delà d'une certaine température, qui dépend notamment de la longueur de la molécule, les deux chaînes de l'ADN se séparent. Si la température diminue, elles s'associent à nouveau. Une PCR comprend de 10 à 30 cycles. Pour amplifier la séquence d'ADN, on utilise des fragments d'ADN dont la séquence est connue: les amorces. Elles permettent de délimiter la zone amplifiée et elles sont indispensables à la polymérase pour commencer la synthèse. Cette «photocopieuse» à ADN permet d'obtenir un grand nombre de copies de la portion d'ADN comprise entre les amorces. Elle est utilisée en routine dans les laboratoires de biologie et de police scientifique.

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.

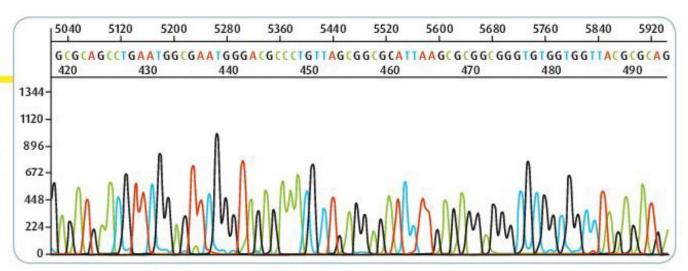
Le séquençage de l'ADN par la méthode de Sanger



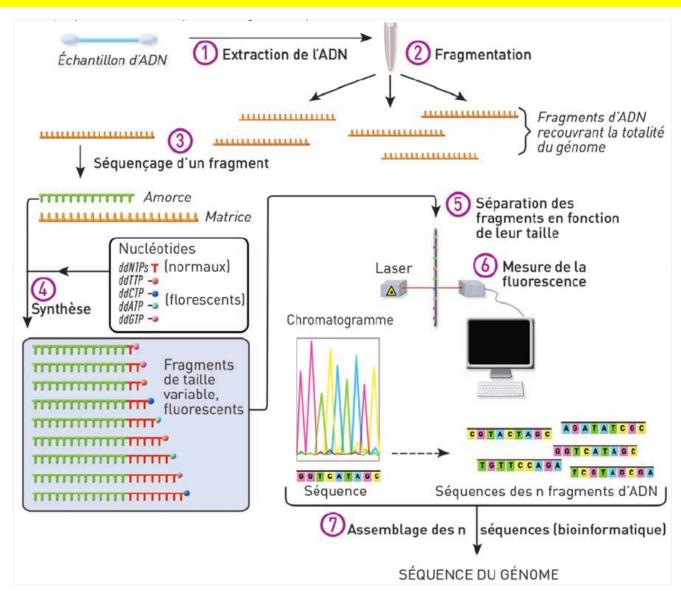
La méthode de Sanger. En 1977, invente une méthode de séquençage de l'ADN par synthèse enzymatique. synthétiser un nouveau brin en utilisant des nucléotides normaux ou fluorescents. D'abord utilisée pour des petits fragments d'ADN, progressivement améliorée pour gagner en rapidité et analyser des génomes entiers. Les premiers génomes entiers ont été séquencés avec la méthode

Le séquençage de l'ADN par la méthode de Sanger

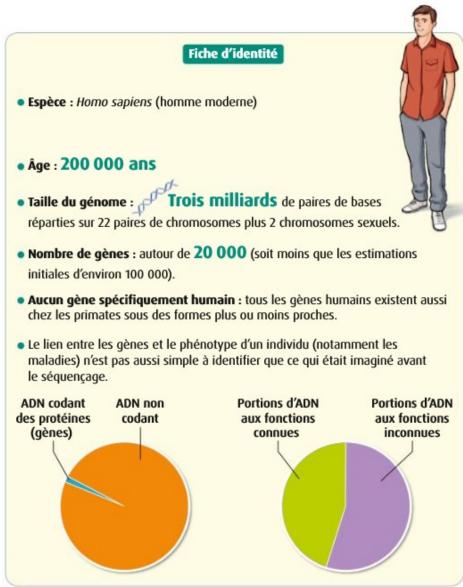
a pu être automatisée dans des machines appelées séquenceurs analysant 1000 séquences à la fois. Les séquences obtenues peuvent se présenter comme une succession de pics de fluorescence. L'ordre de ces pics donne la séquence.



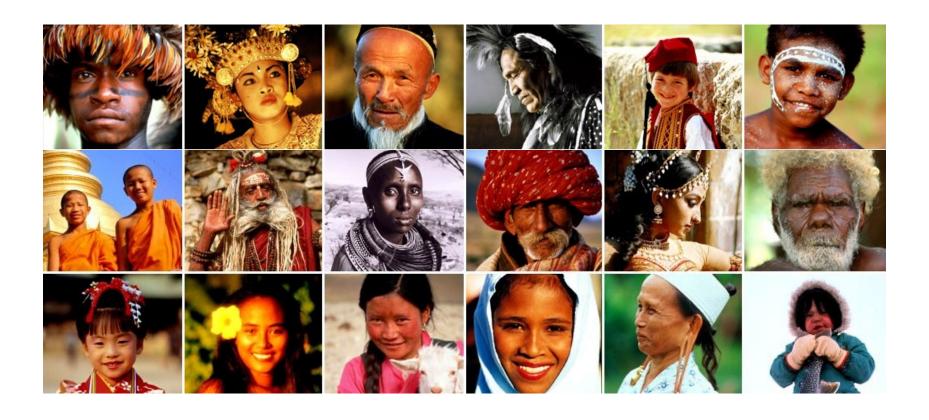
Le séquençage d'un génome



Quelques caractéristiques du génome humain



Variabilité génétique au sein de l'espèce humaine

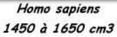


99,9 % de ressemblance 3 millions de nucléotides différents

Le séquençage est possible sur des fossiles









Homo neandertalensis 1600 cm3



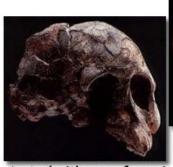
Homo erectus 800 à 1250 cm3











Australopithecus afarensis 350 à 450 cm3



Australopithecus africanus 480 cm3



Australopithecus robustus 500 à 600 cm3



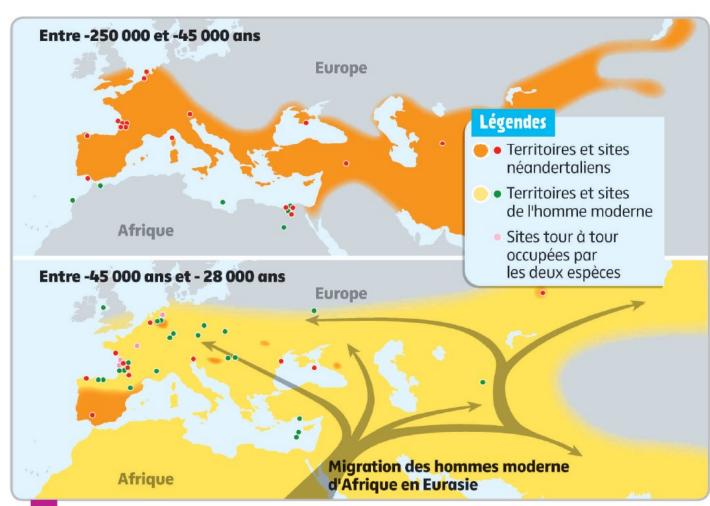
Homo habilis 600 à 700 cm3

Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

- 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

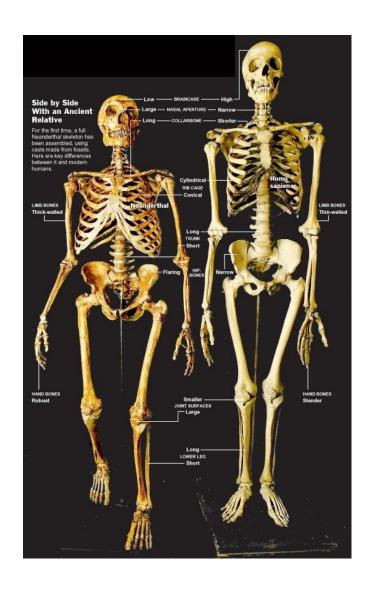
- L'homme migre d'Afrique vers le continent eurasiatique il y a environ 50 000 ans. Cela concerne environ 2 000 individus.
- L'expansion humaine s'effectue petit à petit vers l'est et l'ouest sur des territoires déjà occupés par d'autres populations, comme les Néandertaliens dont le nombre total n'a 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 inexpliquée des Néandertaliens, il y a 28 000 ans.
- Une autre population humaine, les Dénisoviens, peuplait également l'Europe (voir exercice 1).

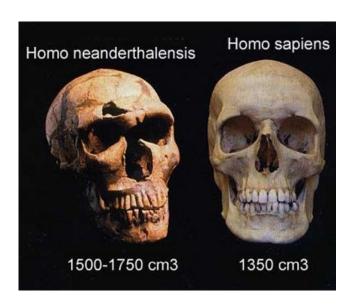


Carte des territoires occupés par les Néandertaliens et carte des migrations de l'homme moderne à partir du continent africain vers l'Eurasie.

Chaque point représente un site fossilifère.

Un métissage avec l'Homme de Néandertal

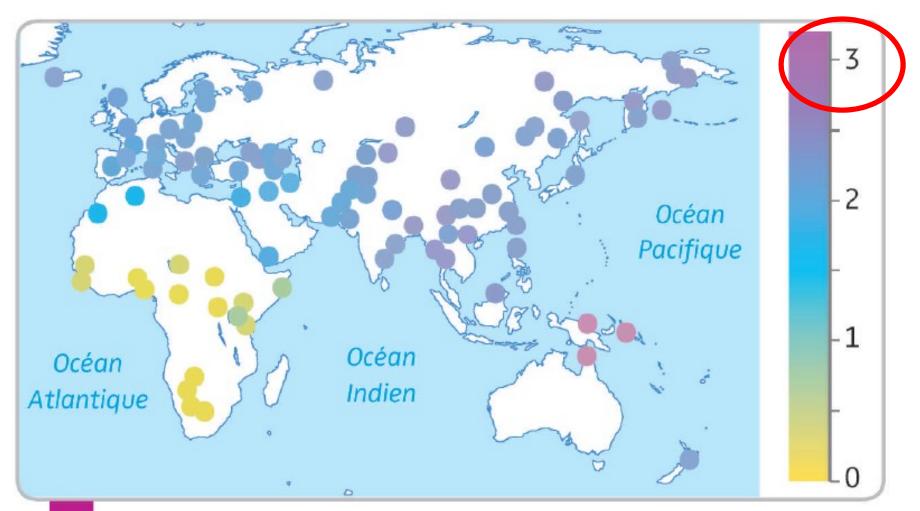








Un métissage avec l'Homme de Néandertal

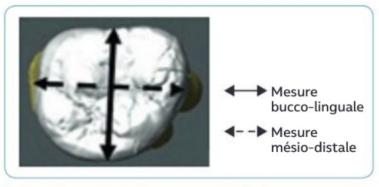


Pourcentage d'ADN néandertalien identifié dans différentes populations actuelles.

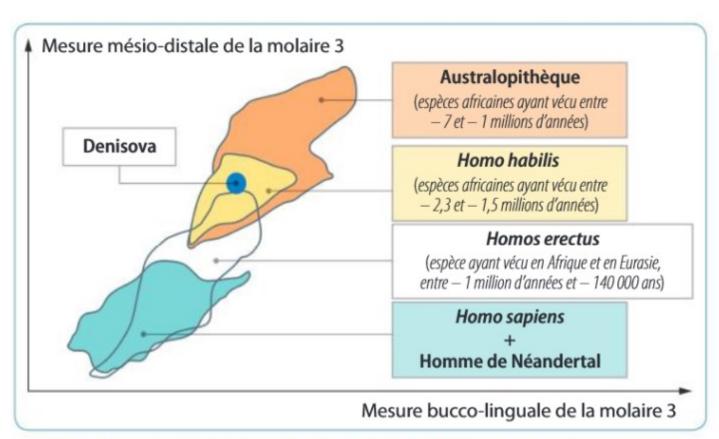




Dent de Dénisovien.



b. Les deux types de mesures réalisées



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

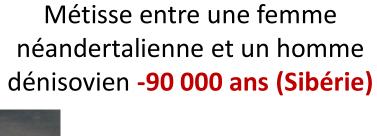
Source: Nature, 468 (2010)



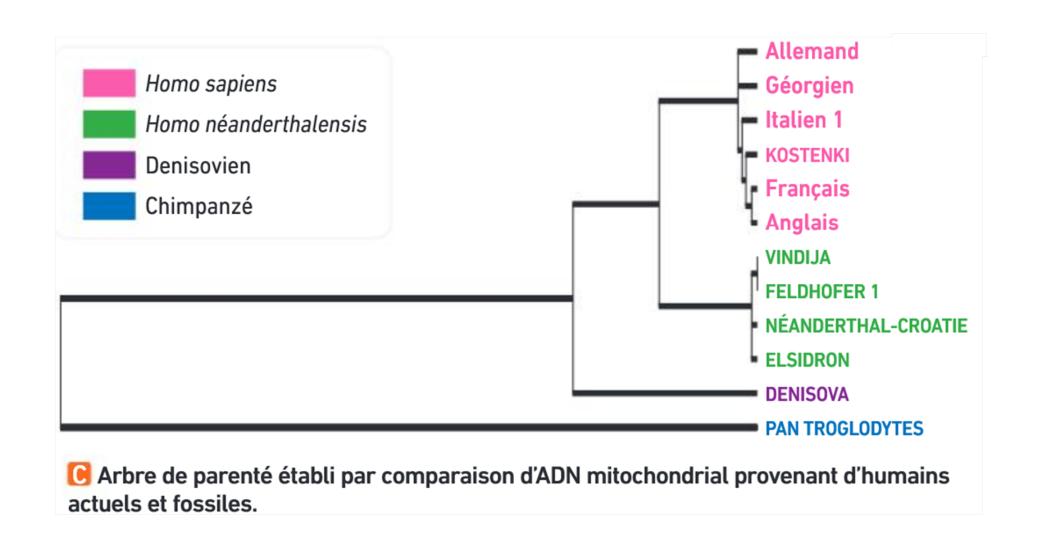












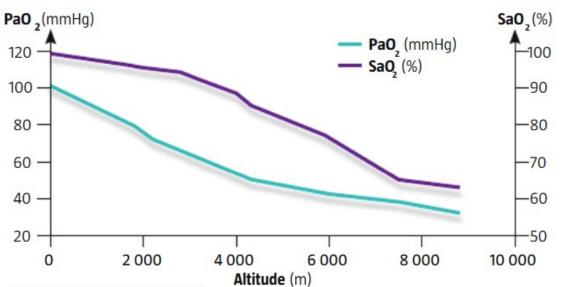
Doc. 1 Le mal des montagnes



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

divers 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.



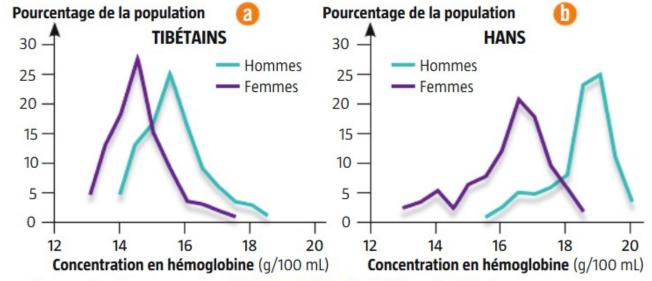
PaO₂: pression en dioxygène de l'air SaO₂: saturation en dioxygène de l'individu qui traduit la quantité d'O₂ fixée par les hématies au niveau des alvéoles pulmonaires

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

Ooc. 2 Génotype comparé des Hans et des Tibétains

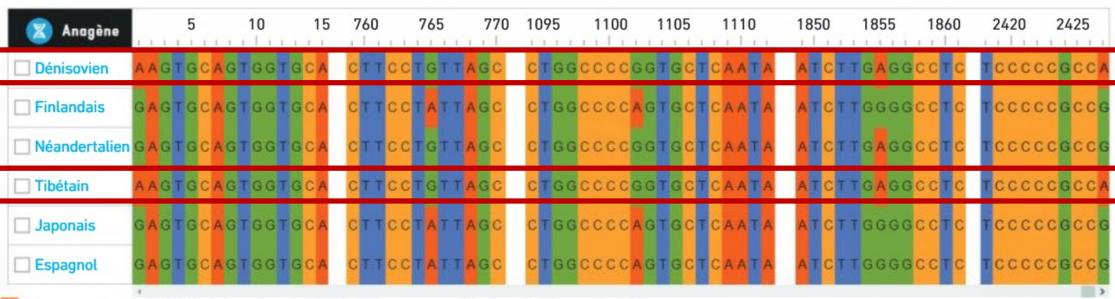
Génotype	Nombre de Tibétains présentant le génotype	Nombre moyen d'hématies (millions/mm³)
Présence de l'allèle C	94	5,6
Présence de l'allèle G	354	5,3

▲ Tableau présentant le génotype associé au phénotype de 366 individus tibétains.

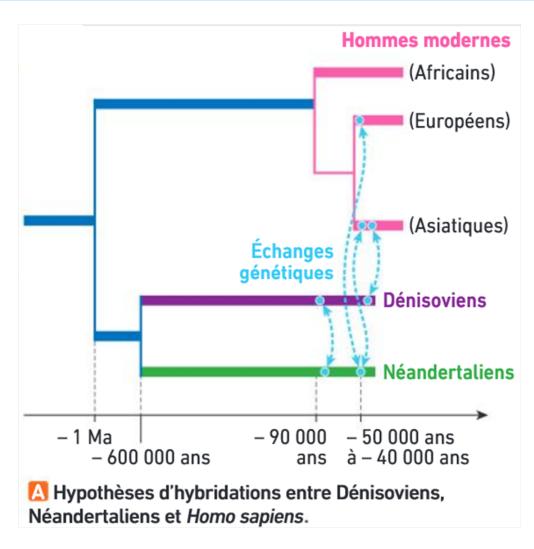


▲ Concentration sanguine d'hémoglobine à 4 000 m d'altitude chez les Tibétains ② et chez les Hans ⑴.

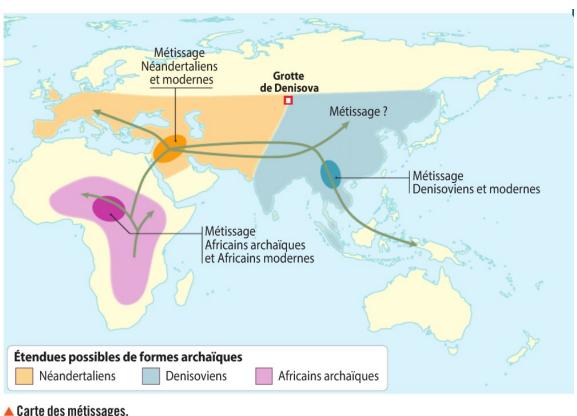
En comparant les génomes de la population tibétaine à celle des Hans (population chinoise venant de Pékin, situé à une altitude de 50 m), les scientifiques ont constaté que la fréquence de la majorité des allèles est la même, hormis pour le gène EPAS1. Ce dernier est impliqué dans la production des cellules sanguines, et donc des hématies. Il existe sous plusieurs allèles dont l'allèle C (présent chez 91% des Hans) et l'allèle G.

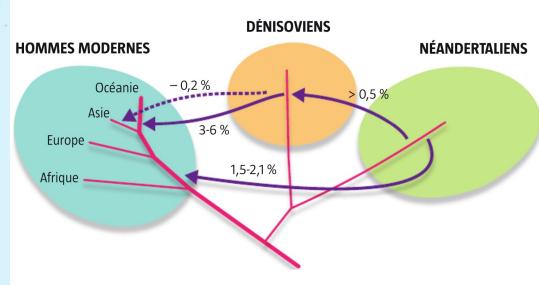


Comparaison de l'ADN du gène EPAS1 d'Hommes actuels, de Néandertalien et de Dénisovien (logiciel Anagène en ligne).



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



Plus de descendants auxquels il transmet cet allèle avantageux

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

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



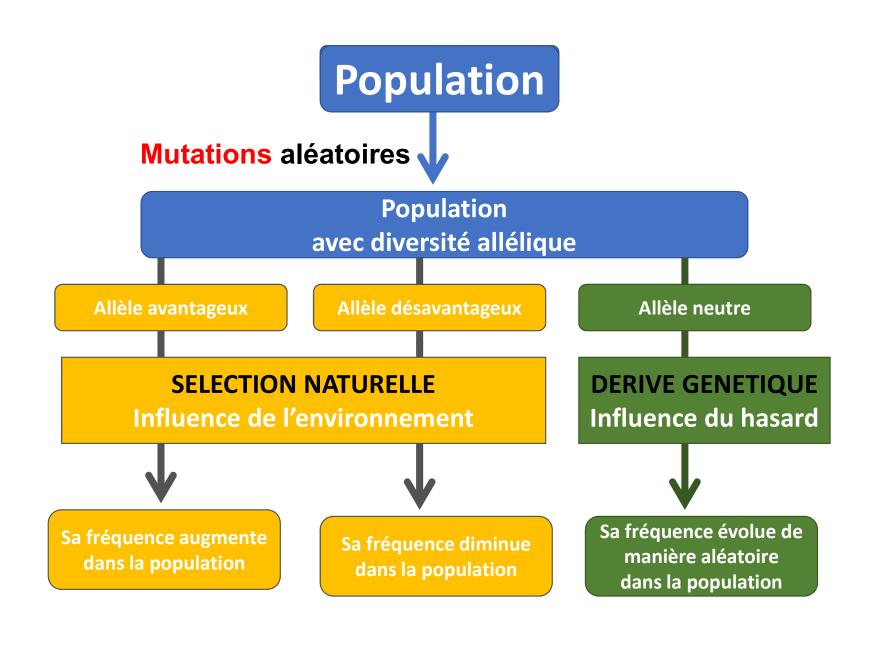
Cet individu a moins de chance de survivre et de se reproduire

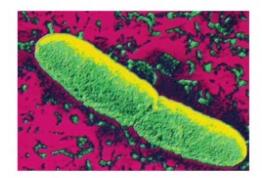


Moins de descendants donc il transmettra moins cet allèle désavantageux



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



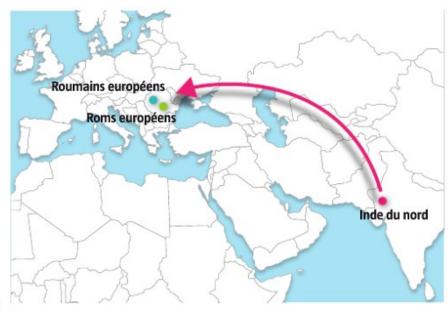


▲ Yersinia pestis, bactérie responsable de l'épidémie de peste.

- Des chercheurs ont comparé le génome des Roms européens qui ont émigré d'Inde au xiesiècle, 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 TLR 10. 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.

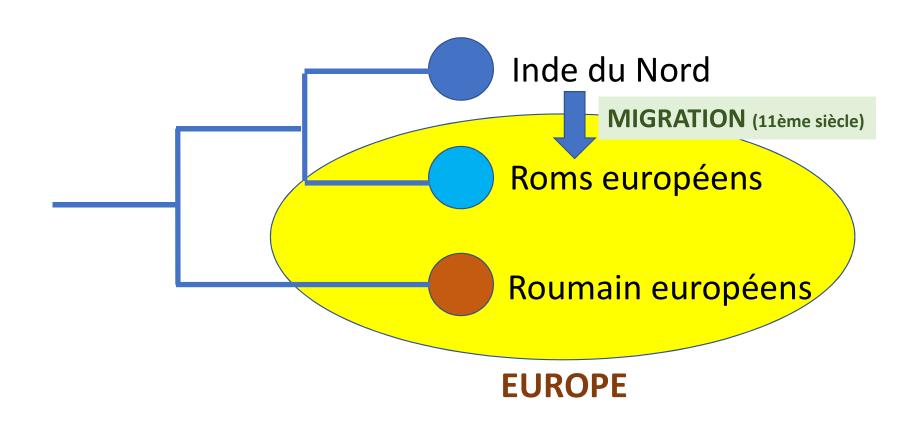
La Peste noire

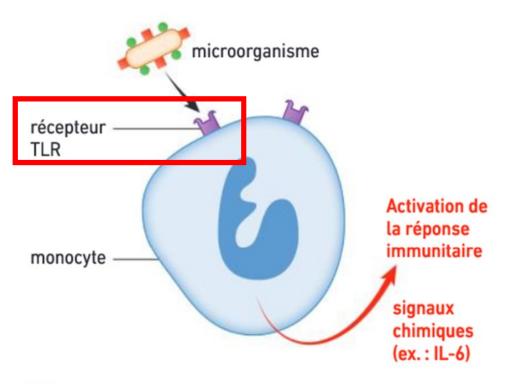
La peste noire est causée par la bactérie *Yersinia pestis*. Venue d'Orient, elle se propage dans toute l'Europe entre 1346 et 1349. Contagieuse et incurable, la peste provoque la mort d'un tiers des Européens en moins de cinq ans.



Localisation géographique des populations étudiées.

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





	Allèle rs4833103	Allèle imm_4_38475934
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.

Rôle des protéines TLR dans la réponse immunitaire.

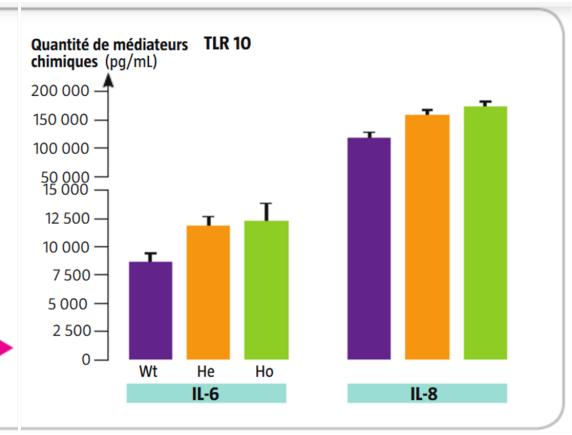


Augmentation commune de la fréquence de certains allèles des récepteurs LTR (en Europe)

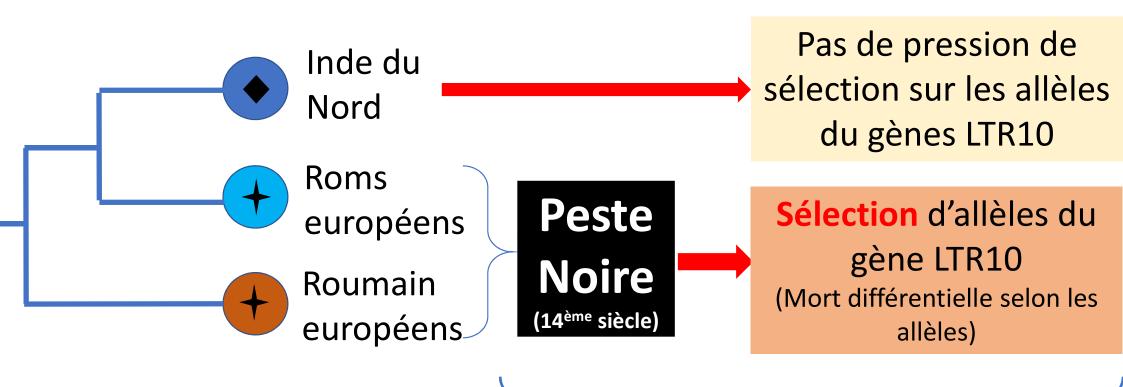
Doc. 4 Récepteurs TLR et résistance à la peste

- Les chercheurs ont prélevé des cellules immunitaires portant le récepteur TLR 10 de volontaires sains homozygotes (Ho), hétérozygotes (He) ou non porteurs (Wt) des mutations ponctuelles 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 le pathogène.

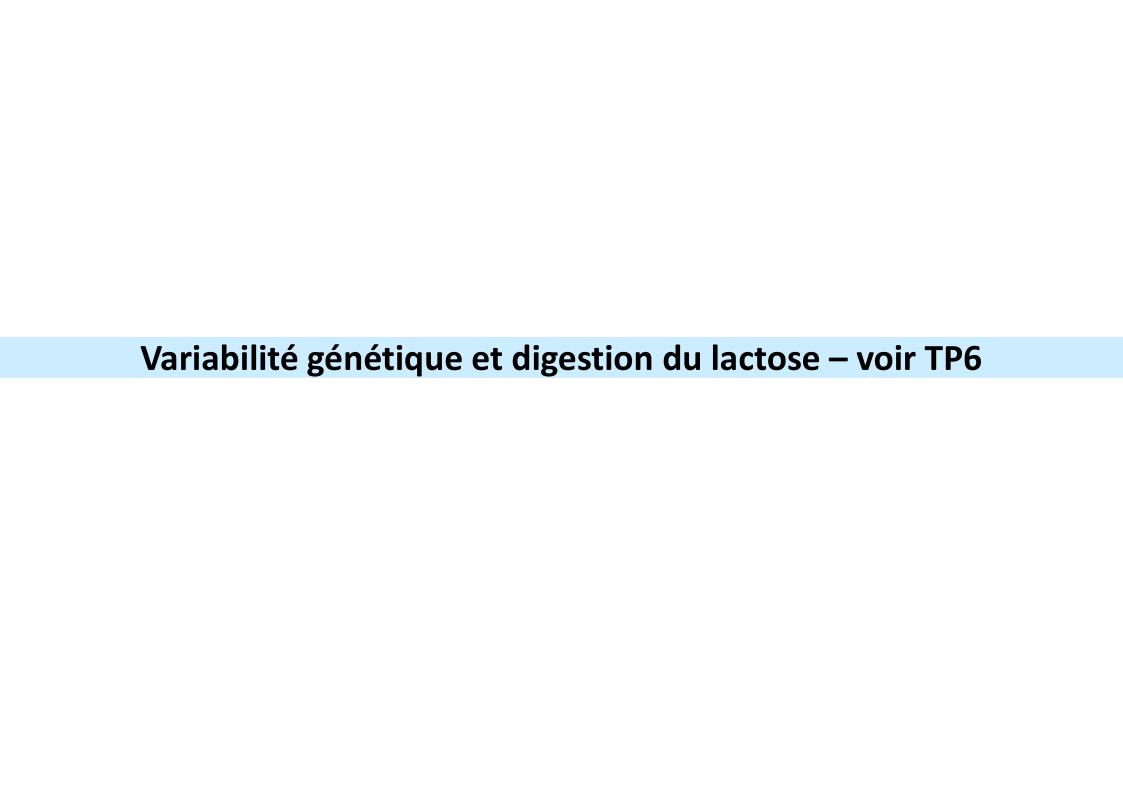
Synthèse des interleukines IL-6 et IL-7 par des cellules immunitaires placées en présence de *Y. pestis*.

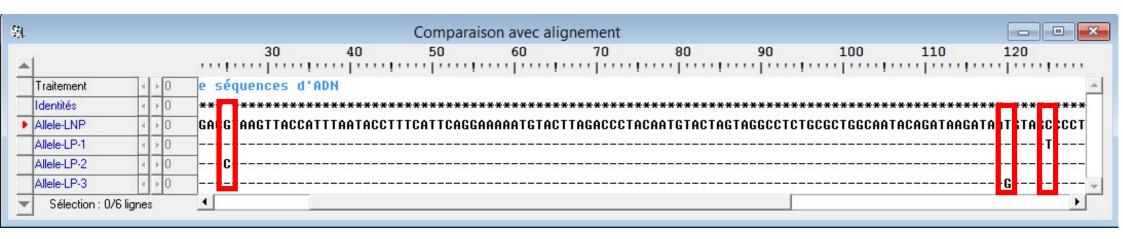


Les allèles surreprésentés (= sélectionnés) permettent une réponse plus importante du système immunitaire suite à un contact avec la bactérie



Même environnement = même pression de sélection





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

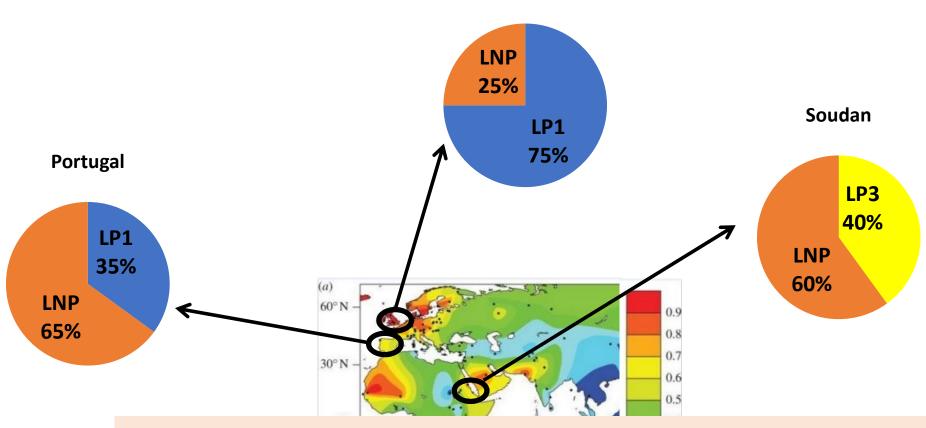
- LP1: à la position 125, Tremplace C

- LP2: à la position 25, C remplace G

- LP3: à la position 120, G remplace T

Fréquences alléliques dans chaque lieu :

Angleterre

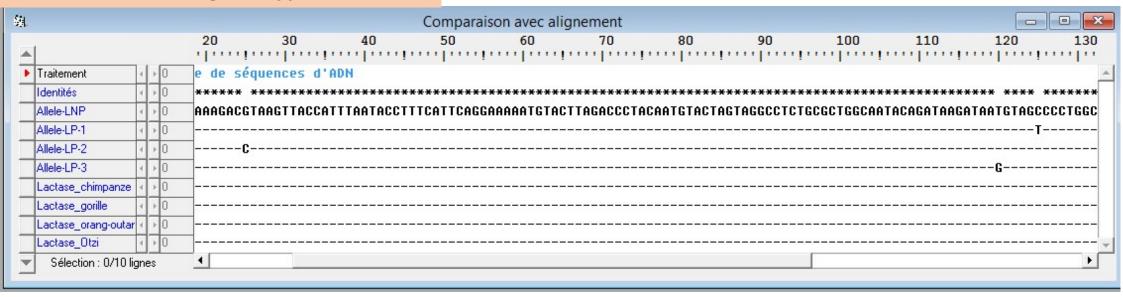


- Lien entre la fréquence du phénotype et la fréquence des allèles.



- Plusieurs allèles aboutissent au même phénotype.
- Cohérence géographique (allèles LP ≠ entre le Soudan et l'Europe)

Identification du génotype ancestral



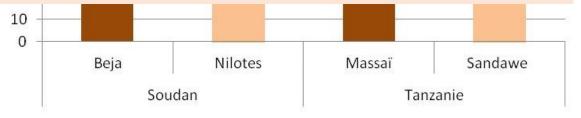
- -L'allèle ancestral est de type LNP
- Les allèles LP1/LP2/LP3 sont apparus tardivement, après la séparation avec l'ancêtre homme/chimpanzé
- Sûrement après 5300 ans (âge d'Otzi)
- le génotype ancestral est LNP//LNP, et le phénotype est lactose non persistant



- -Modification de la pratique humaine : élevage, donc possibilité de consommer du lait en permanence
- Actuellement, on voit une corrélation entre la vie pastorale et surreprésentation du phénotype [lactase persistante]



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



- -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