

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

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



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



Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

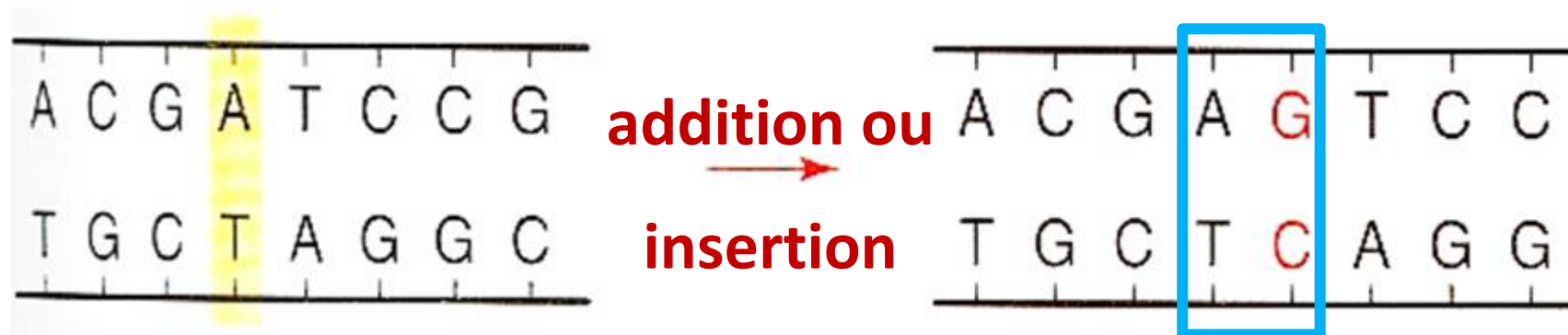
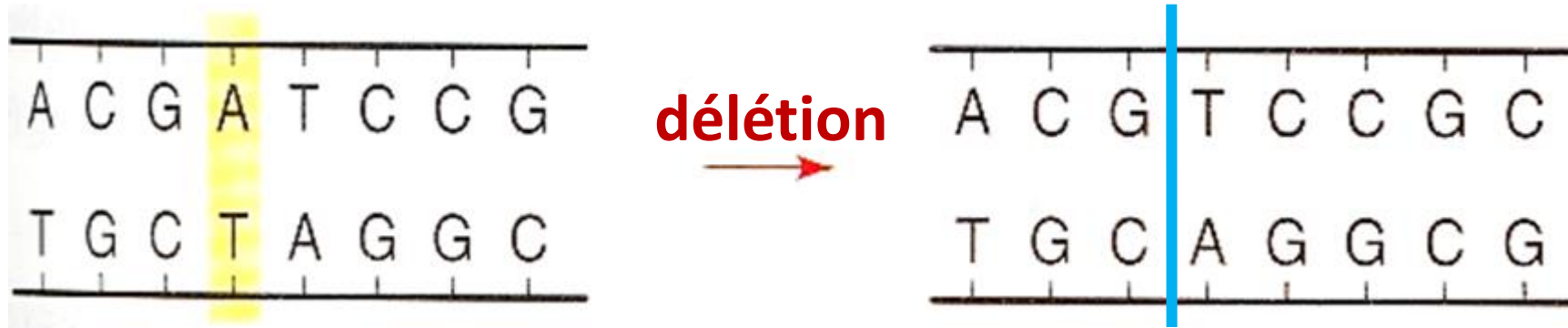
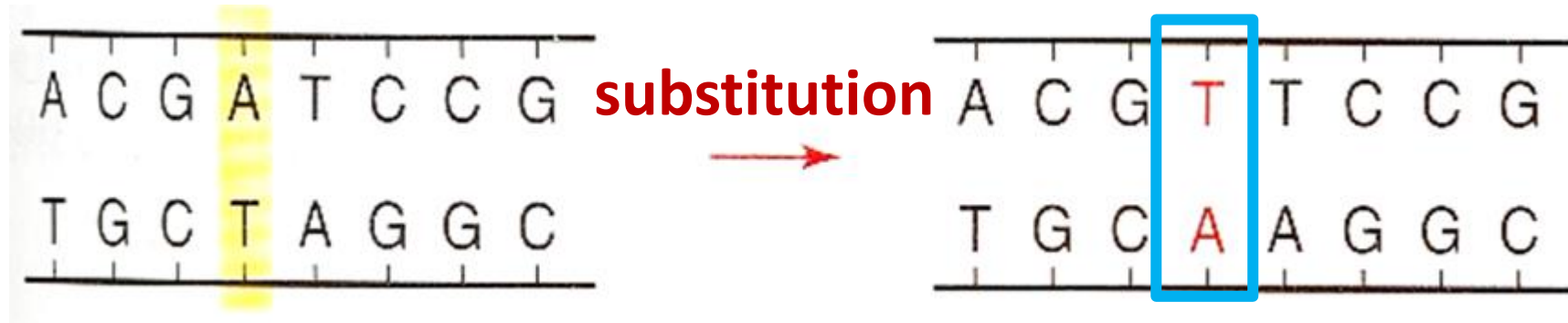
Pb : Comment surviennent les mutations et quelles sont leurs conséquences ?

I. Les mutations modifient la séquence des gènes.

A. Nature et origine des mutations.

1. Nature des mutations.

3 types de mutations



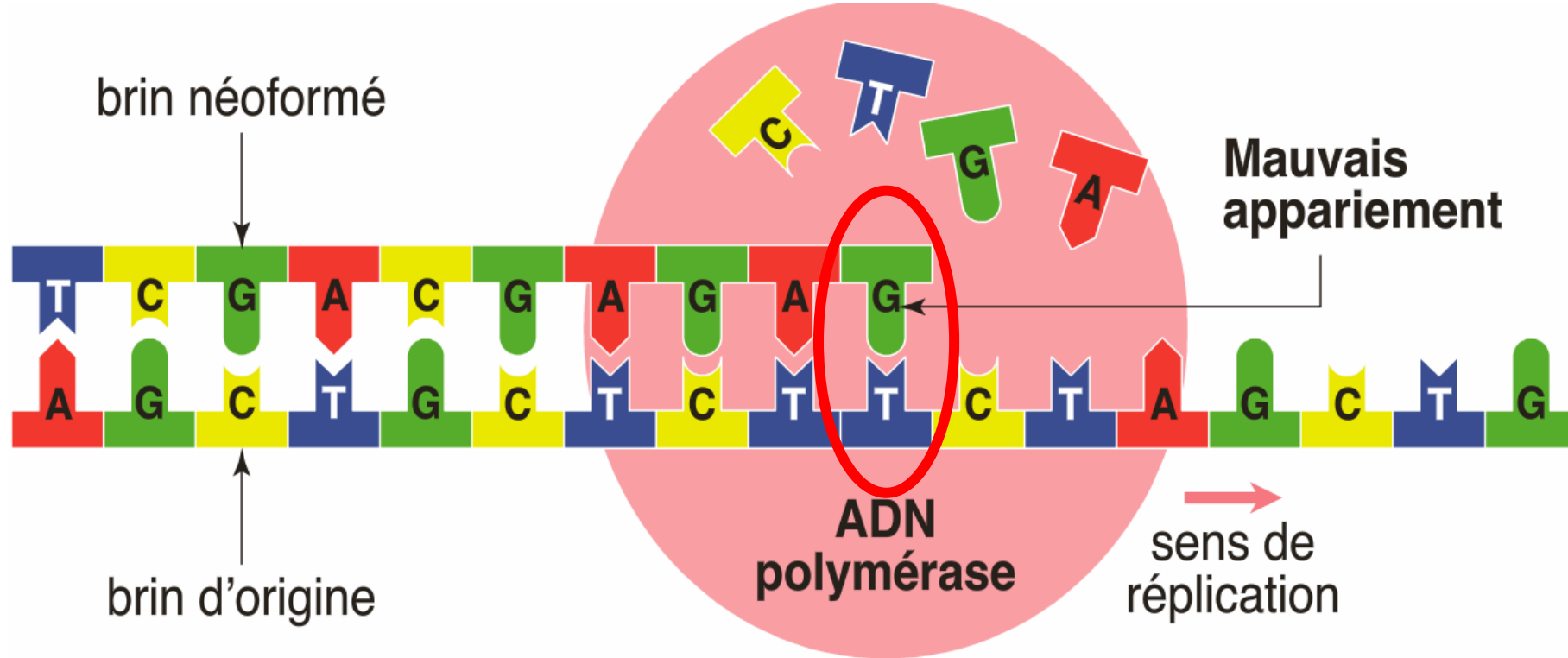
Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

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

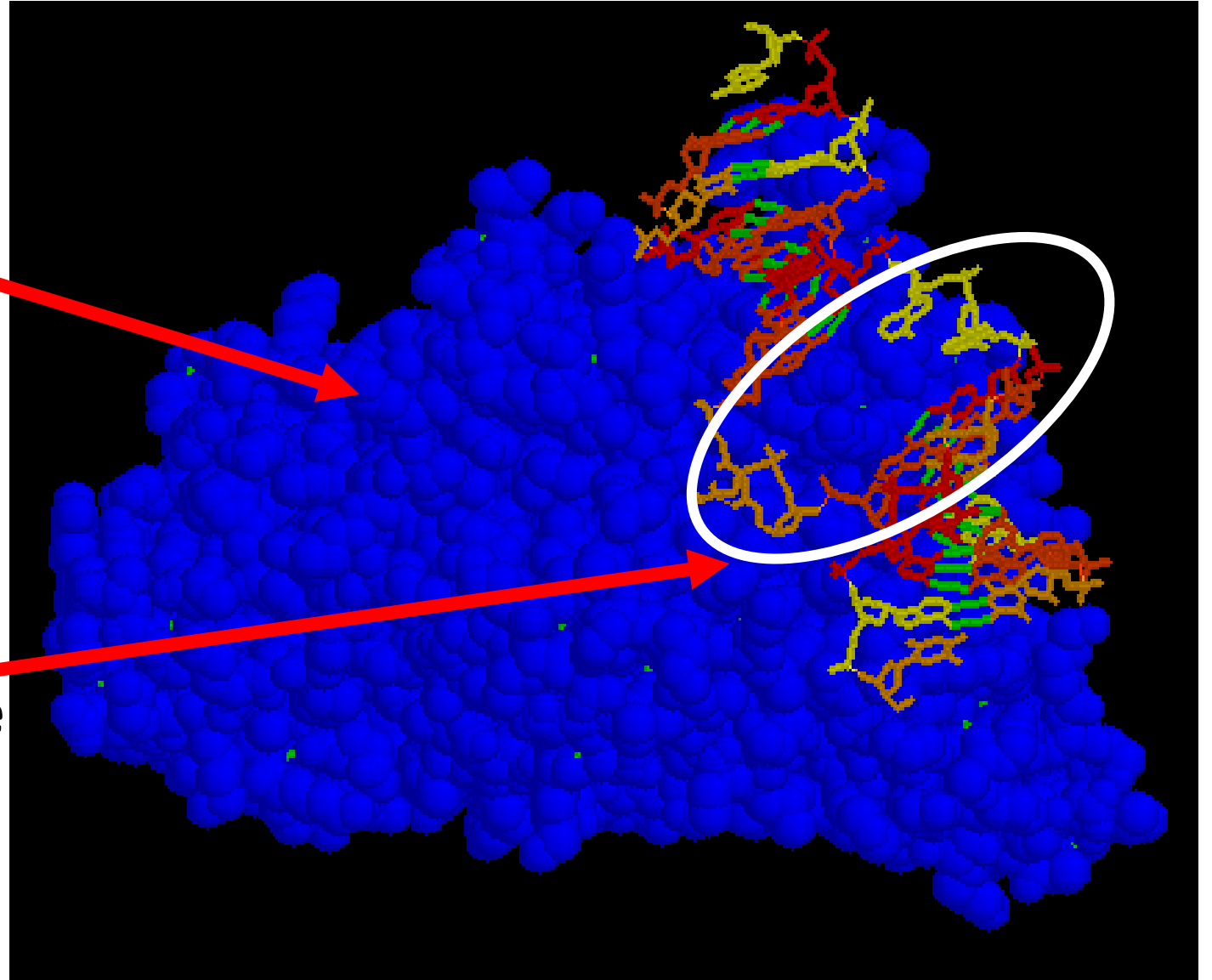


**L'ADN polymérase commet
1 erreur sur 100 000 nucléotides ($=1/10^5$)**

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

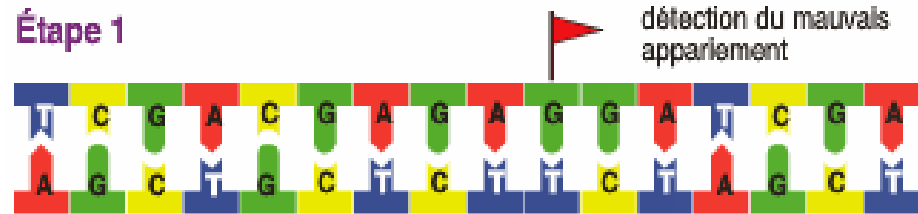
Mésappariement :

- Absence de liaisons H
- Déformation de la double hélice

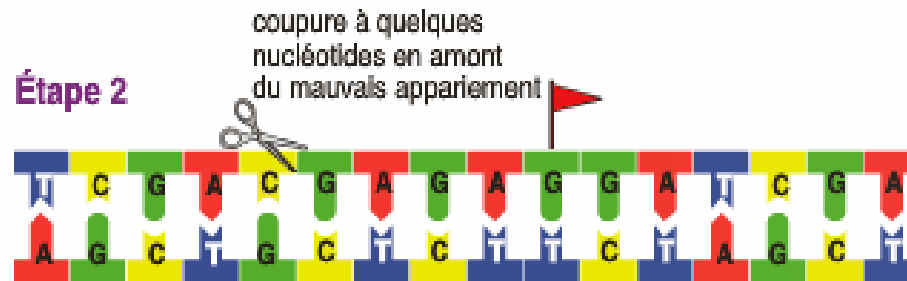


Correction des erreurs d'appariements

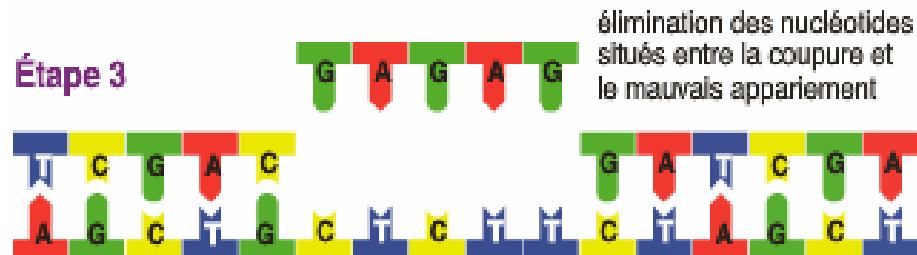
Étape 1



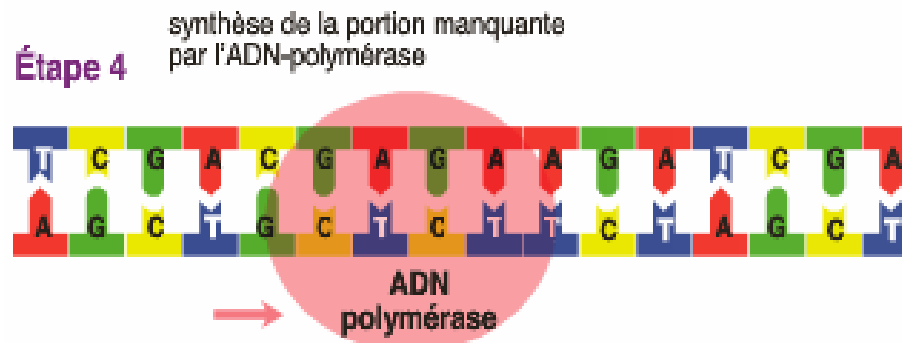
Étape 2



Étape 3



Étape 4



**99,99 % de
réparation**

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

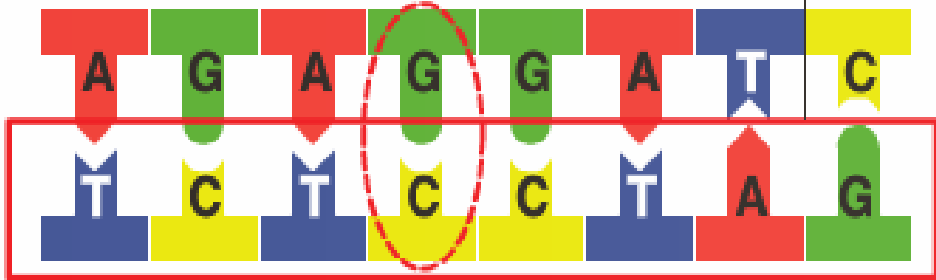
PAS de correction des erreurs d'appariements

erreur non réparée



Réplication de l'ADN

brin néoformé



Séquence mutante

**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

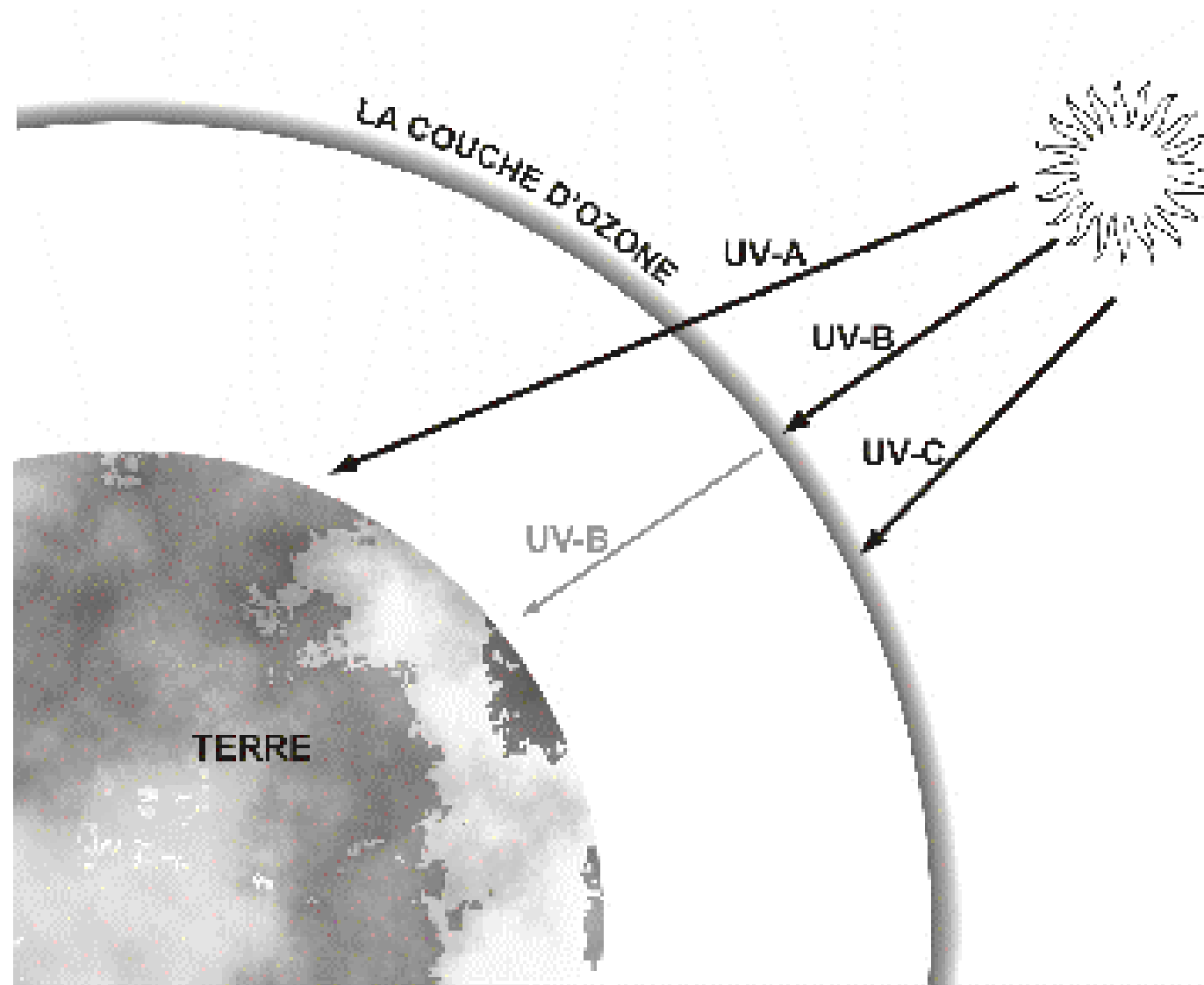
A. Nature et origine des mutations

1. Nature des mutations

2. Origine des mutations

B. Les agents mutagènes

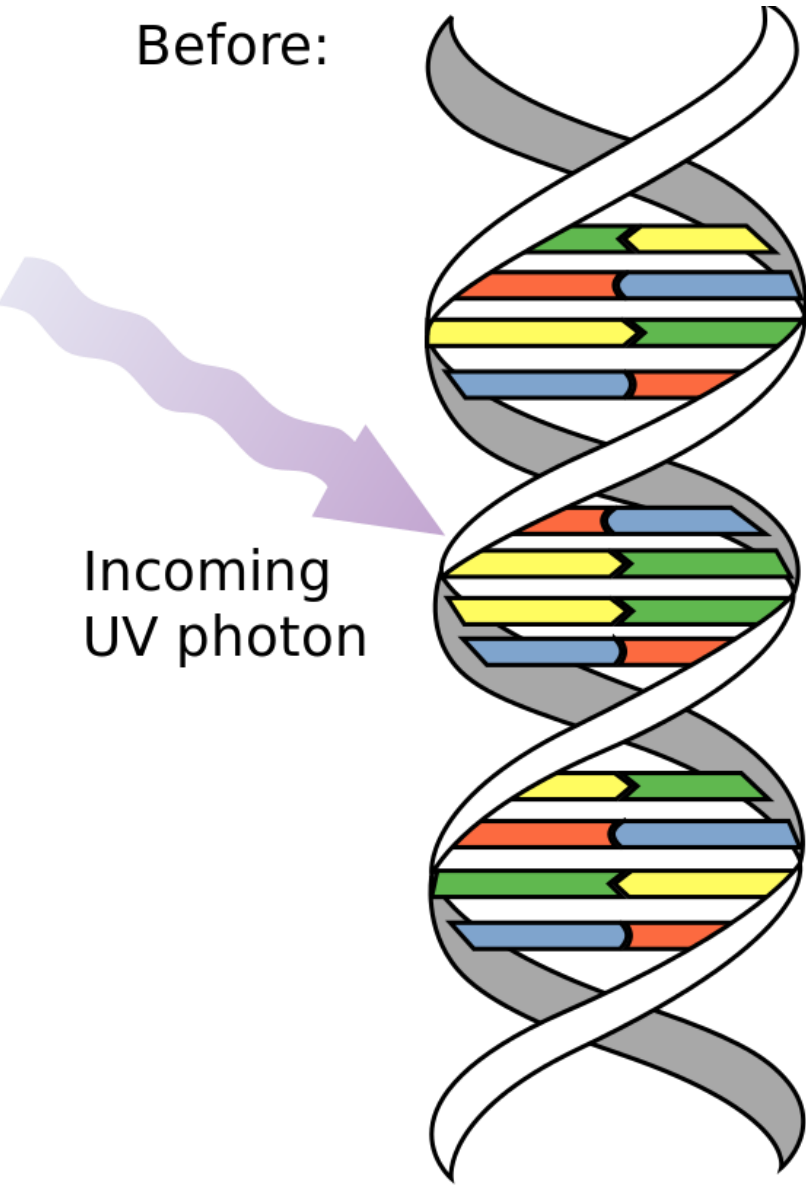
Les agents mutagènes **physiques** – ex les UV



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

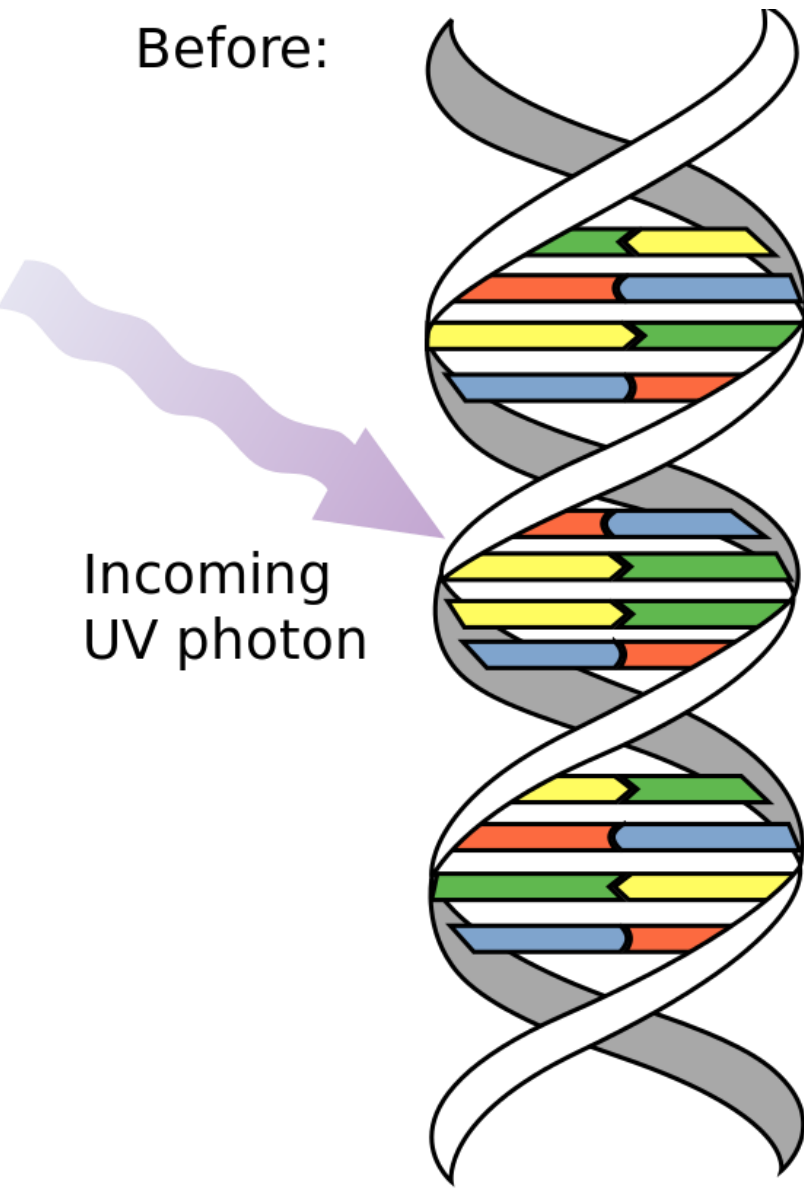
Effet des UV sur l'ADN

Before:

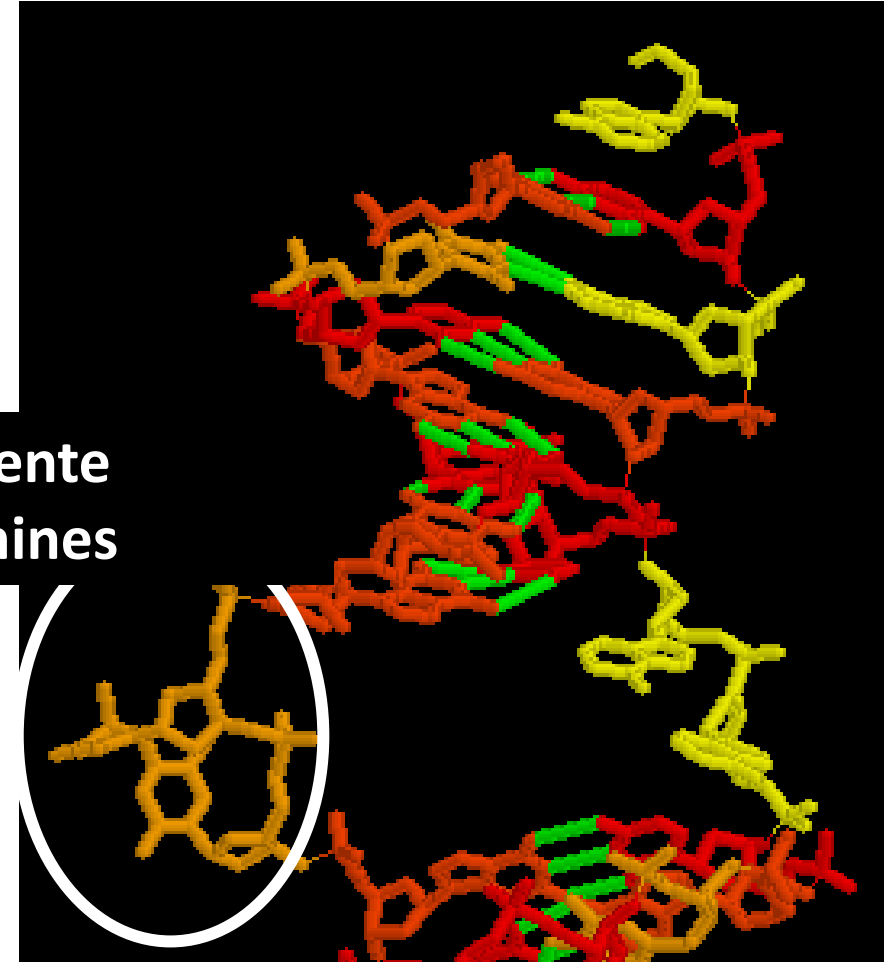


Incoming
UV photon

Effet des UV sur l'ADN

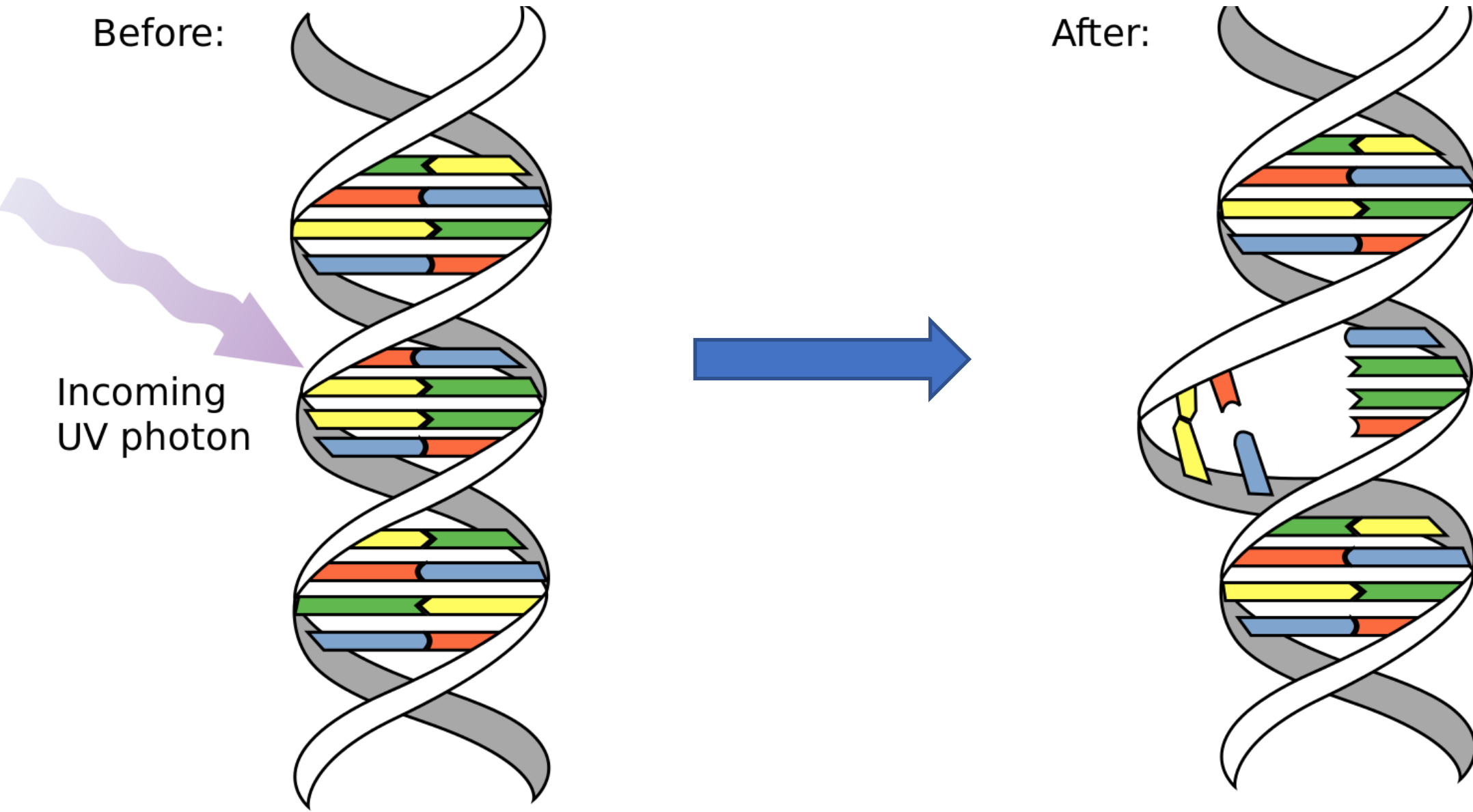


Liaison covalente
entre 2 thymines

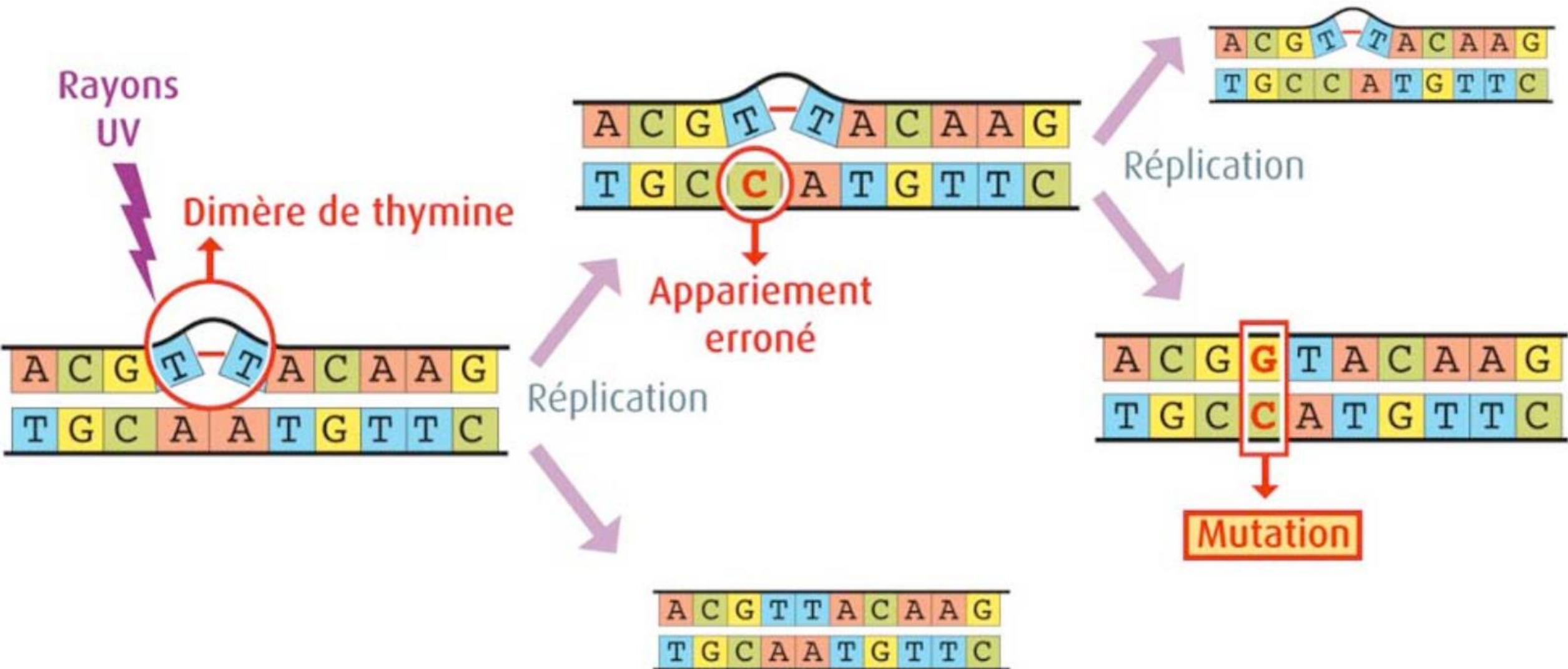


**l'ADN polymérase ne reconnaît
plus les nucléotides
-> erreurs**

Effet des UV sur l'ADN



Effet des UV sur l'ADN



=> Mutations induites

Les agents mutagènes chimiques

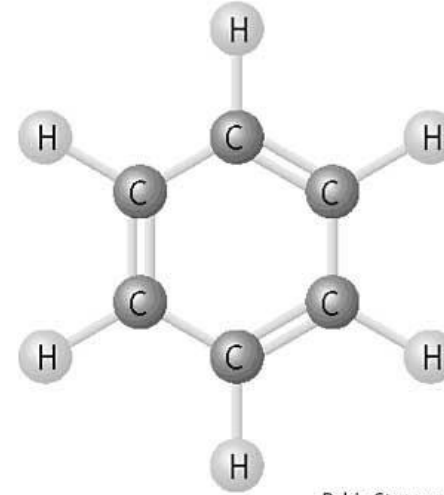
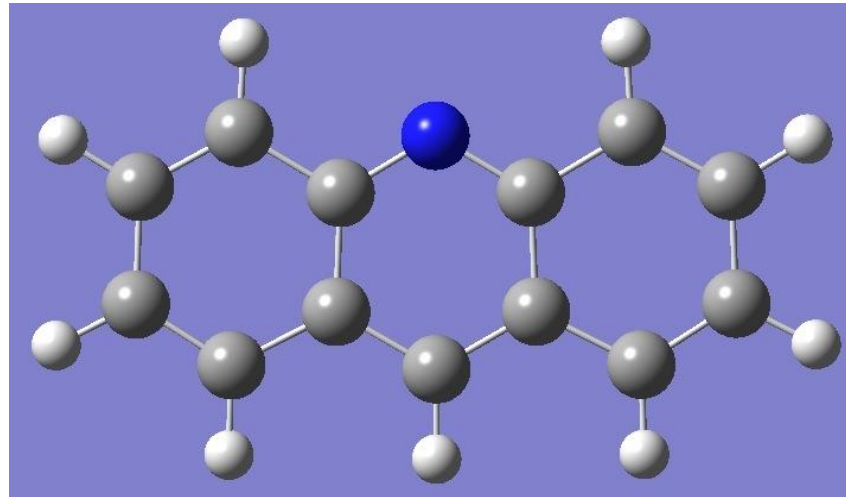
Formol

(désinfectant,
conservateur)



Acridine

(production de pigments,
antiseptiques)



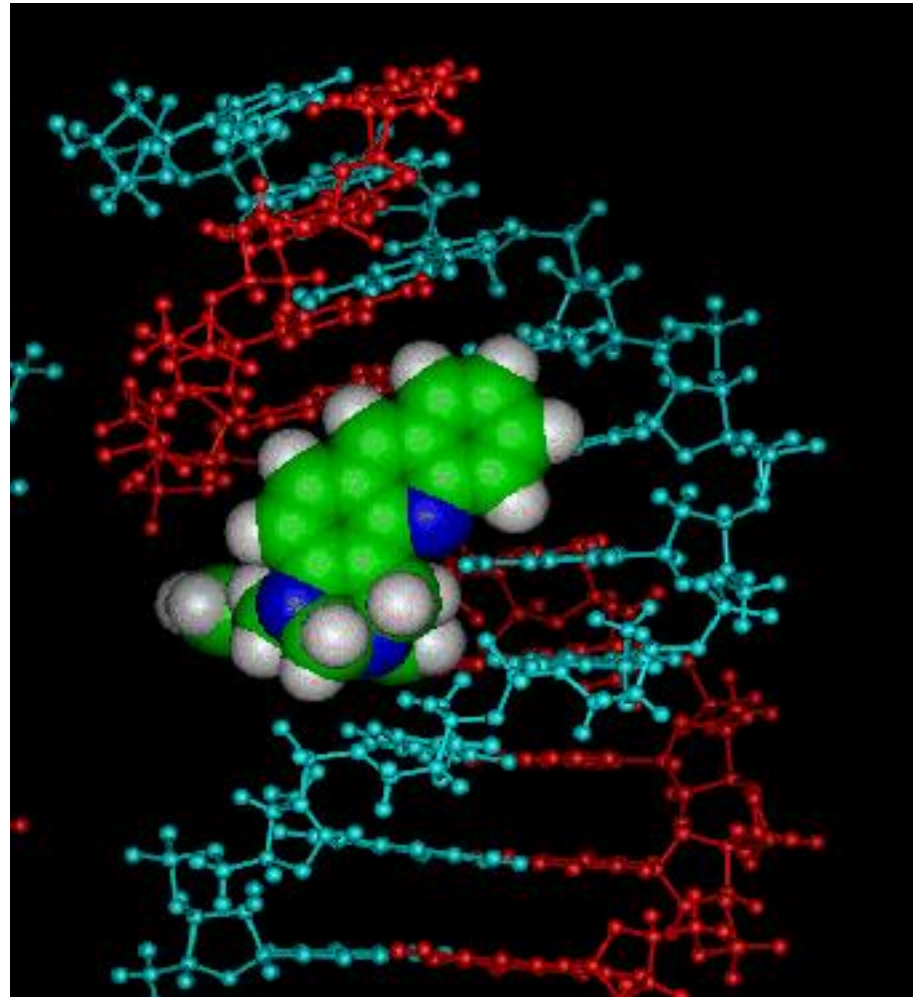
Robin Storesund

Benzène

(solvant, précurseur de
composés chimiques
organiques)

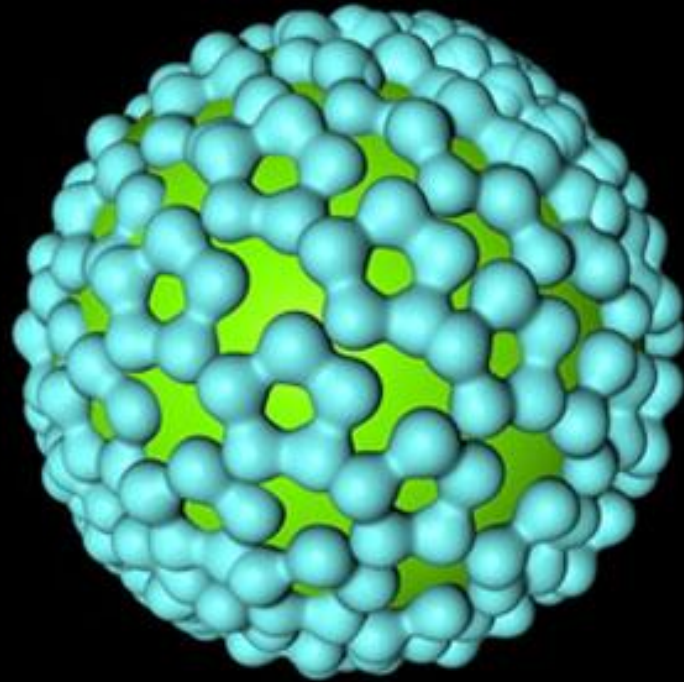
Les agents mutagènes chimiques

Dimère
d'acridine



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

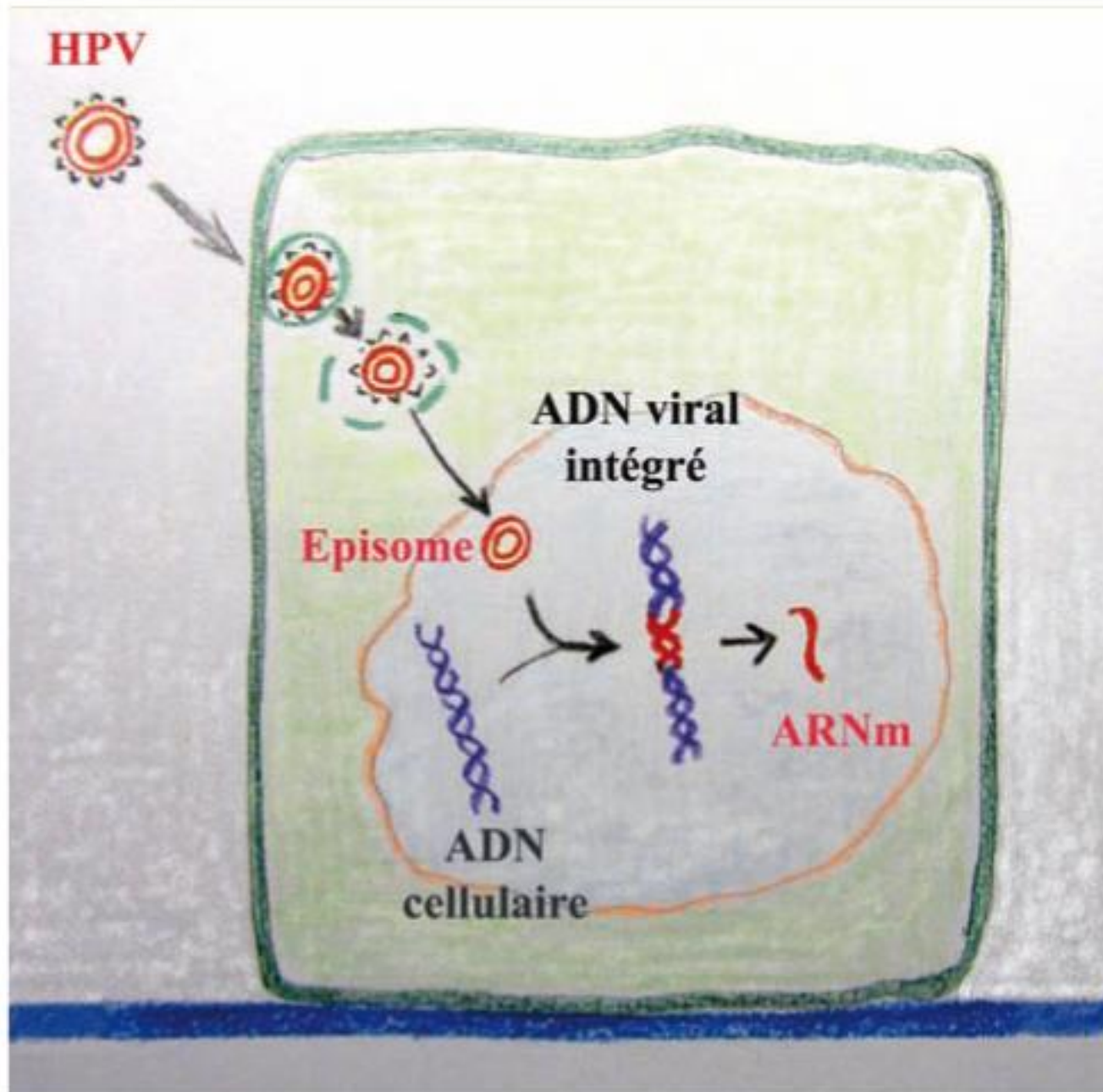
Les agents mutagènes **biologiques**



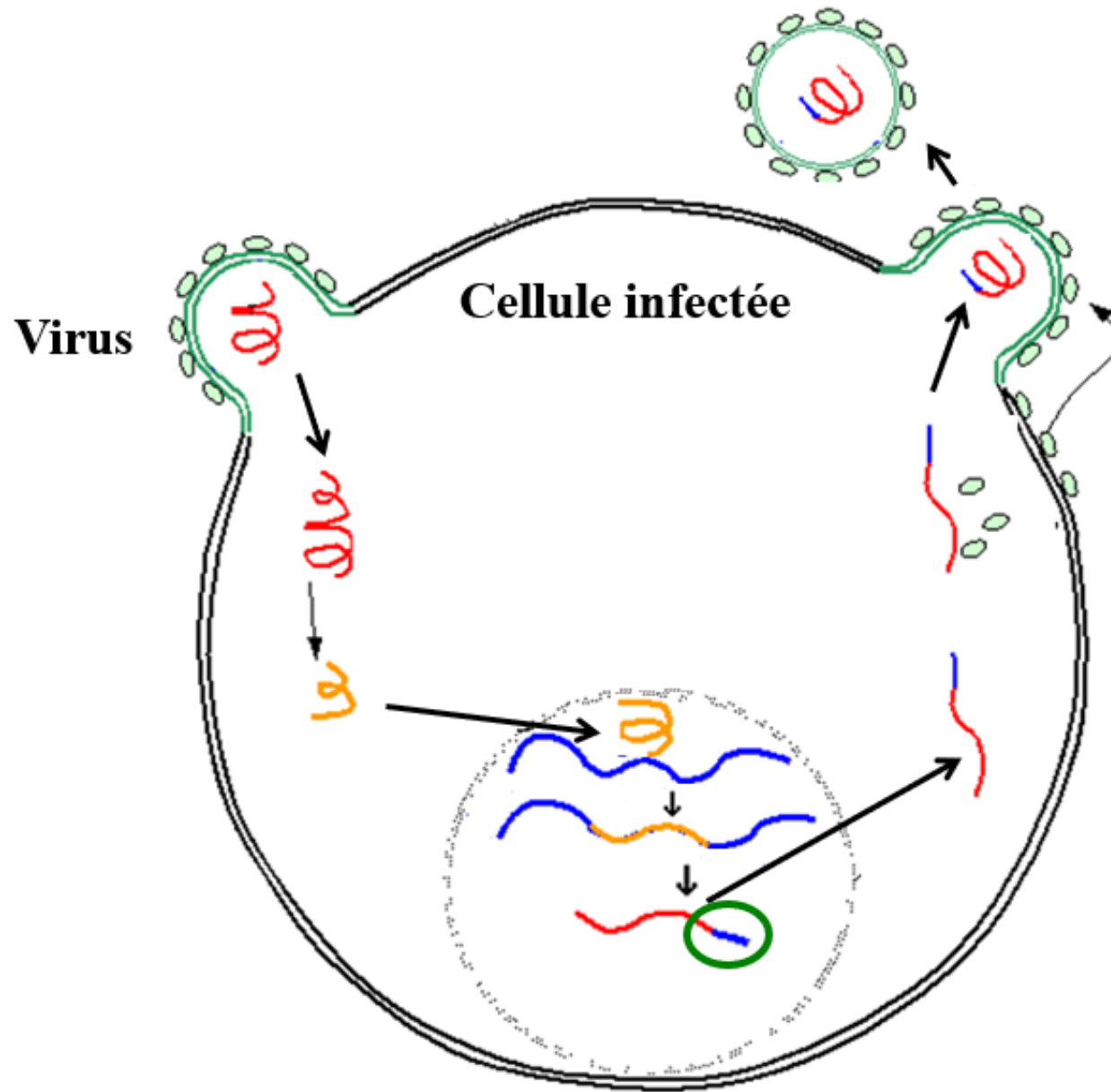
Papillomavirus
(modélisation 3D)

Copyright Dr Richard Martzloff-Encyclopédie médicale Vulgaris

Les agents mutagènes **biologiques**

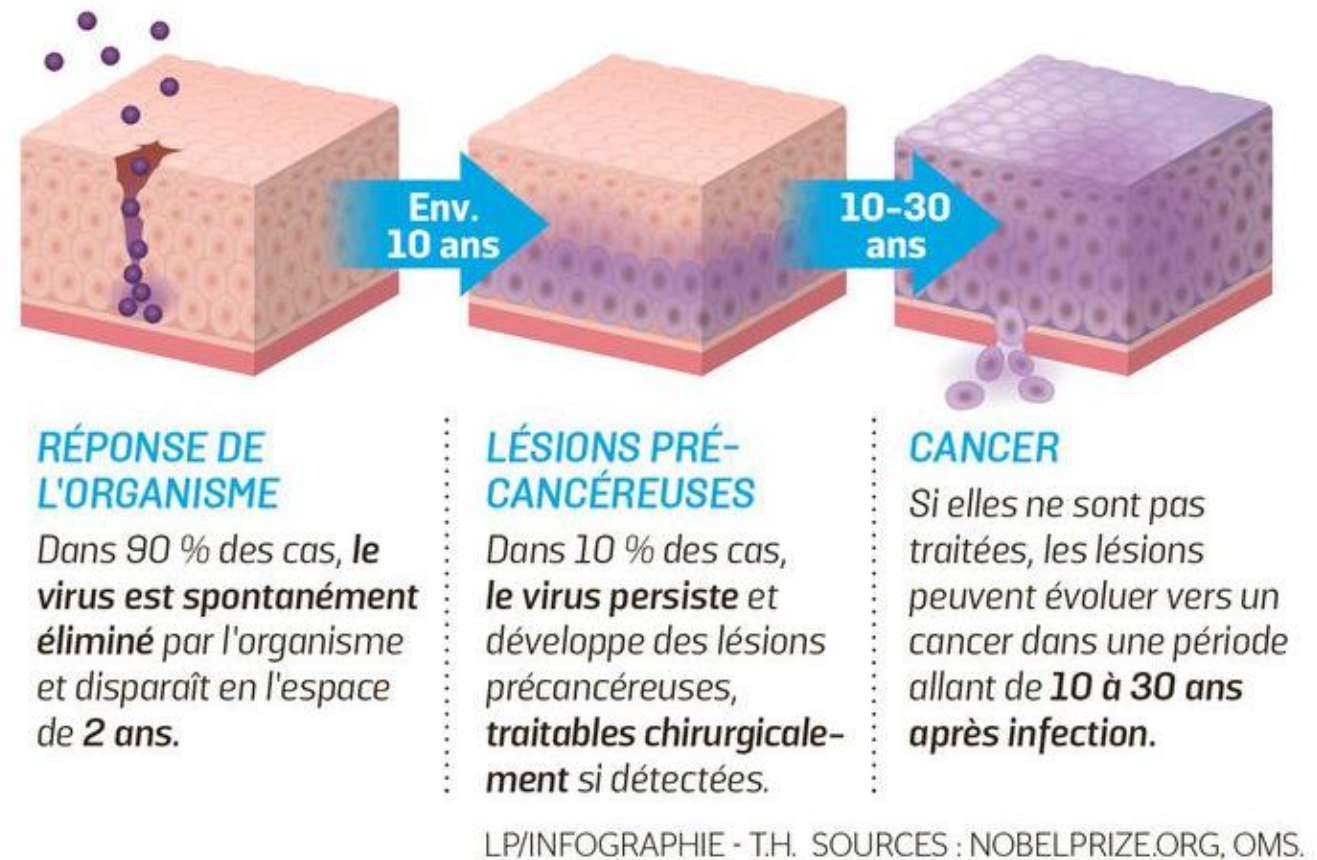
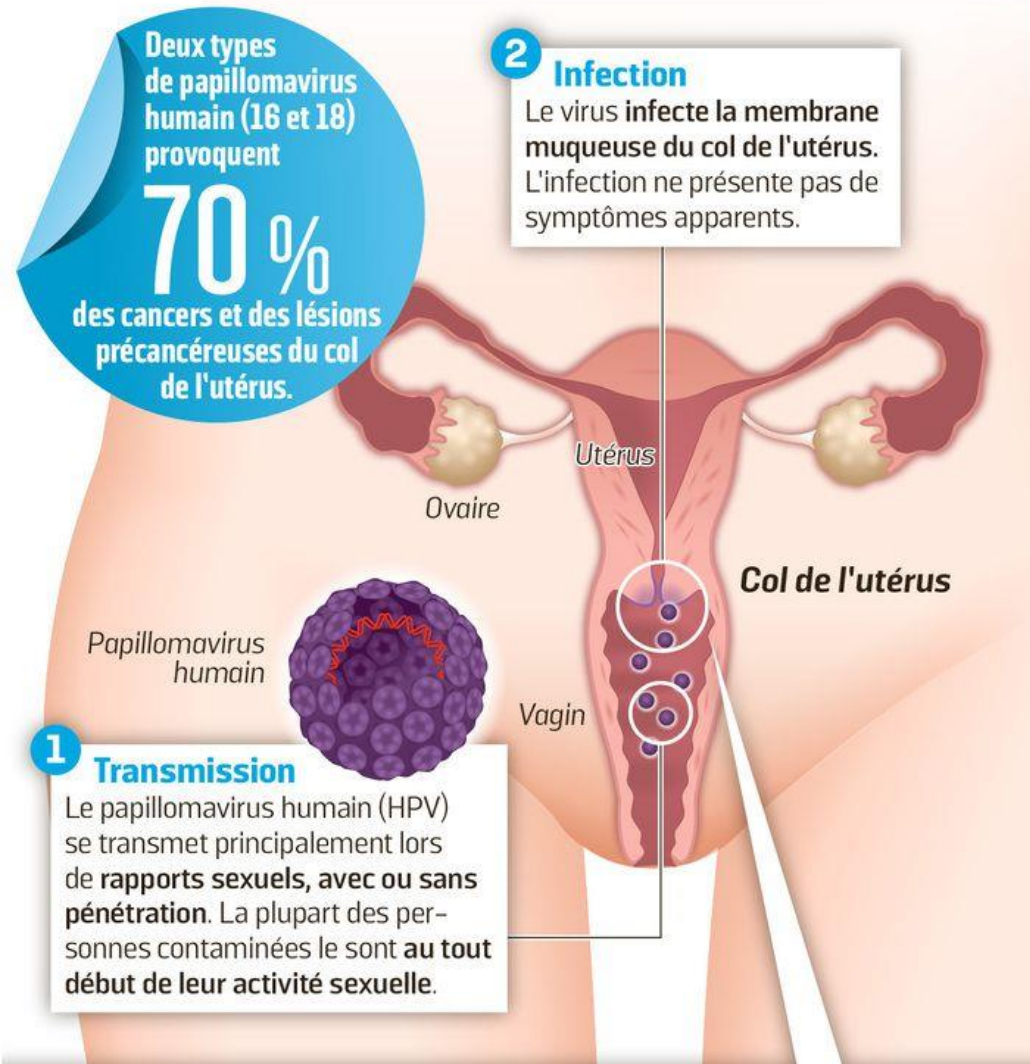


Les agents mutagènes **biologiques**



Les agents mutagènes biologiques

Comment le papillomavirus peut provoquer une tumeur



Importance du frottis chez les femmes !

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

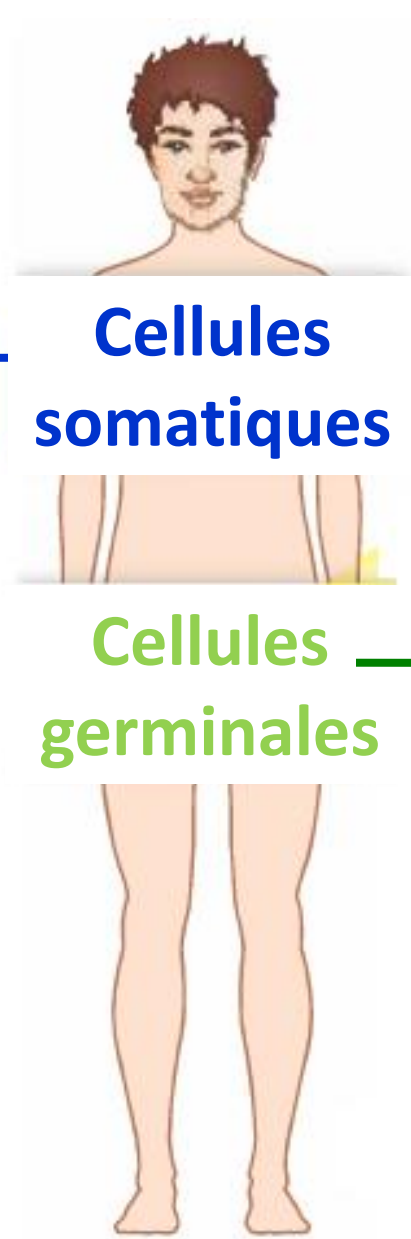
B. Les agents mutagènes

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

A. Transmission des mutations

Le devenir de la mutation dépend de la cellule mutée

Toutes les cellules de
l'organisme sauf les
cellules reproductrices



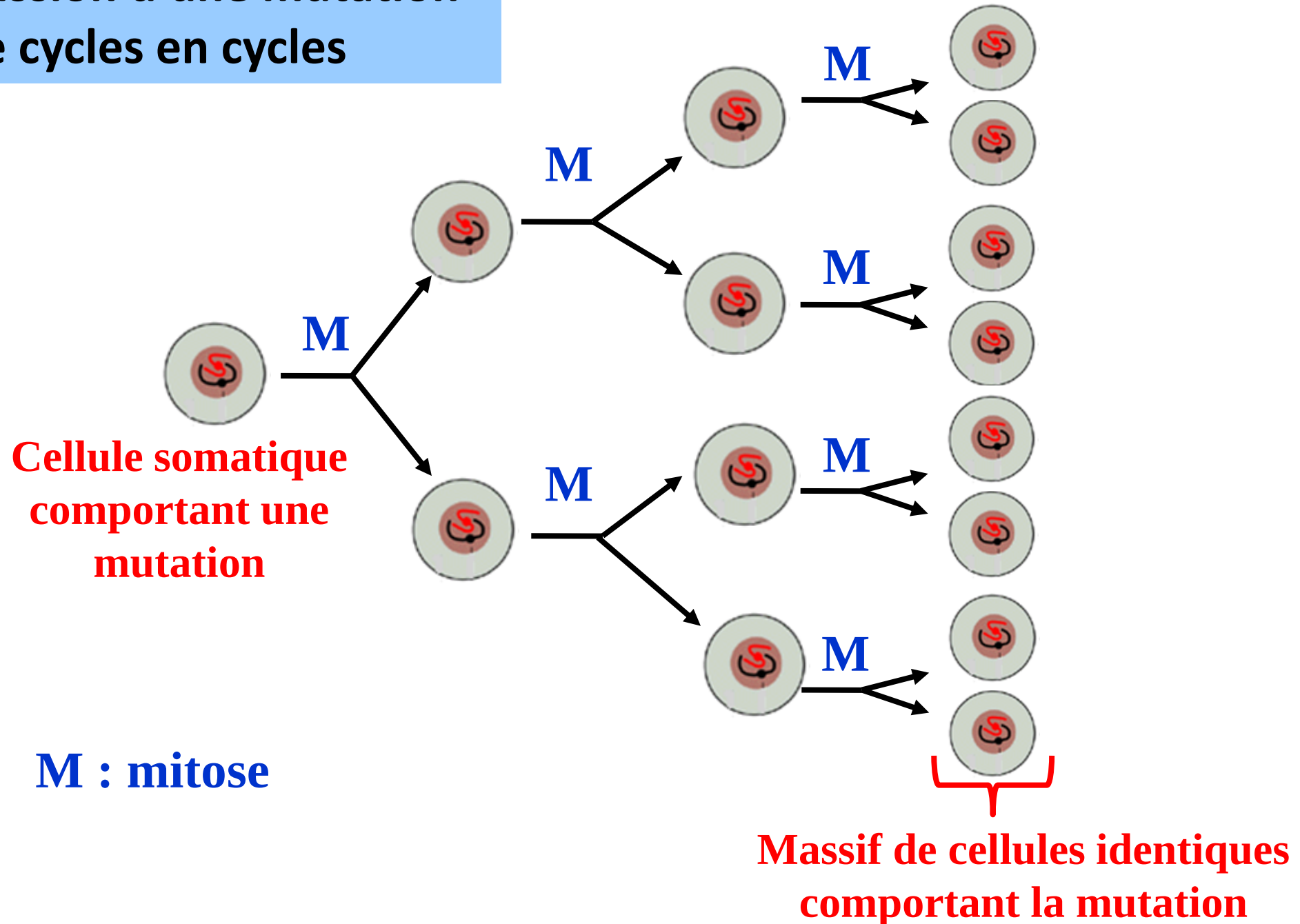
Cellules
somatiques

The diagram shows a human figure from the waist up and the legs. A white box labeled 'Cellules somatiques' is positioned over the upper body, 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 body, with a green arrow pointing right towards the text 'Cellules à l'origine des gamètes (ovules ou spermatozoïdes) + gamètes'.

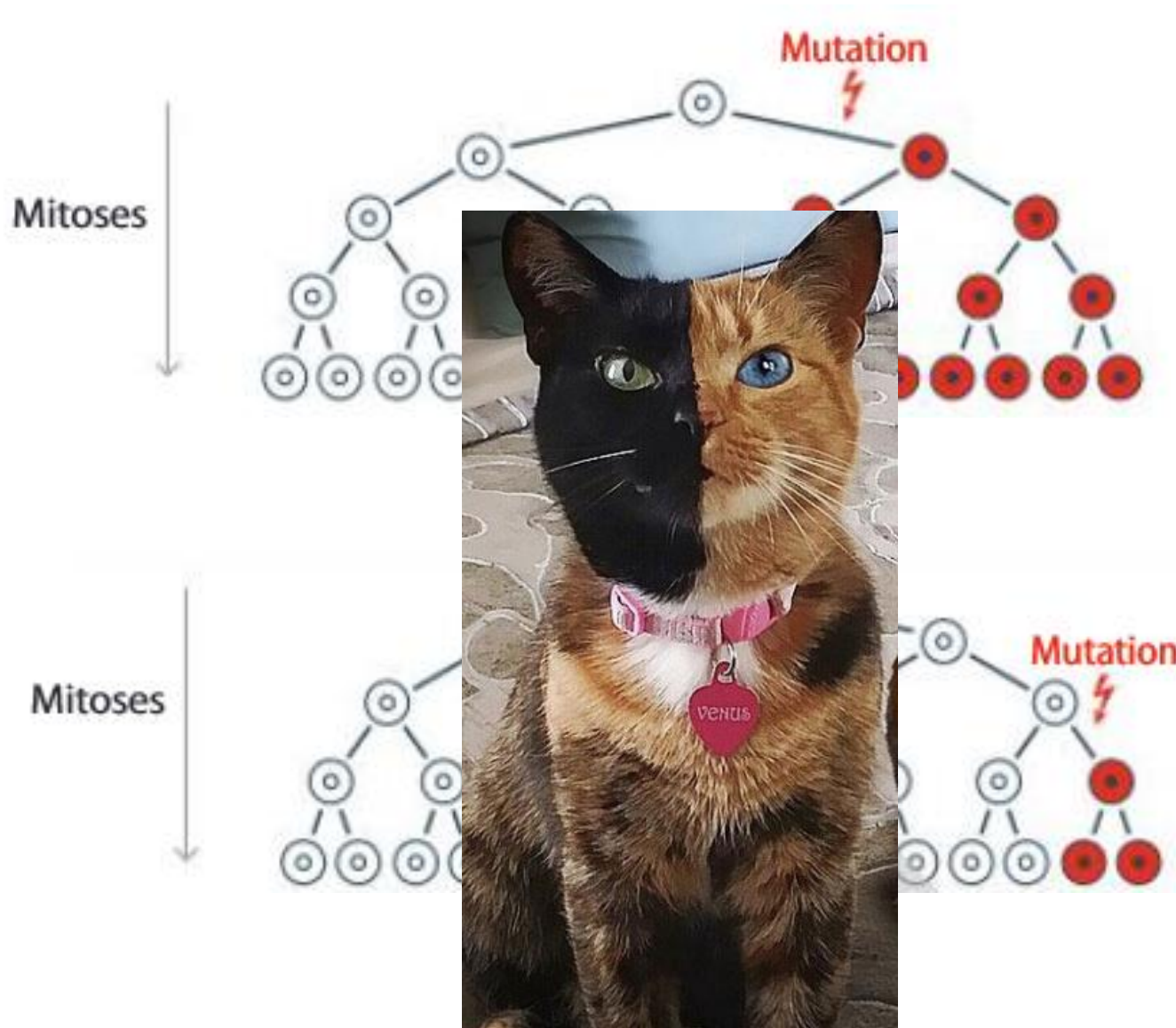
Cellules
germinales

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

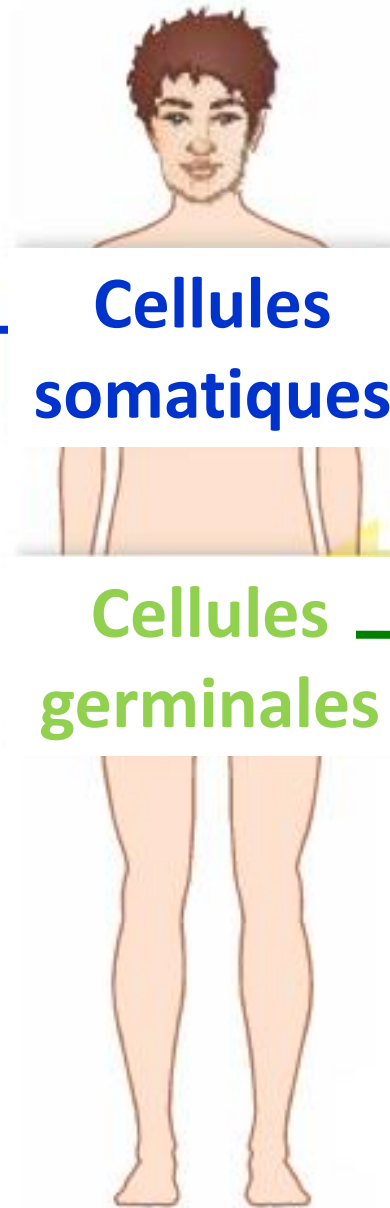
Cellules somatiques

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

Cellules germinales

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

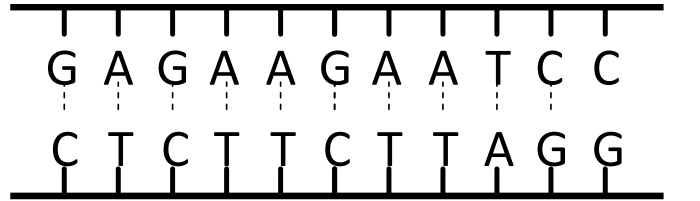
B. Les agents mutagènes

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

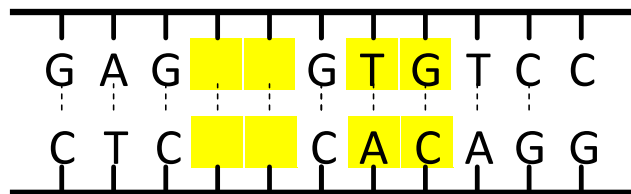
A. Transmission des mutations

B. Mutations et diversité allélique

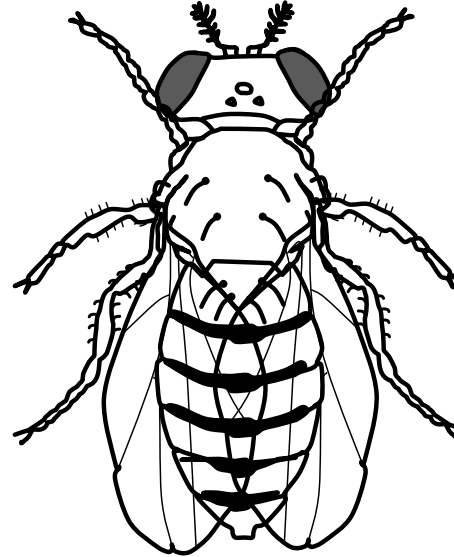
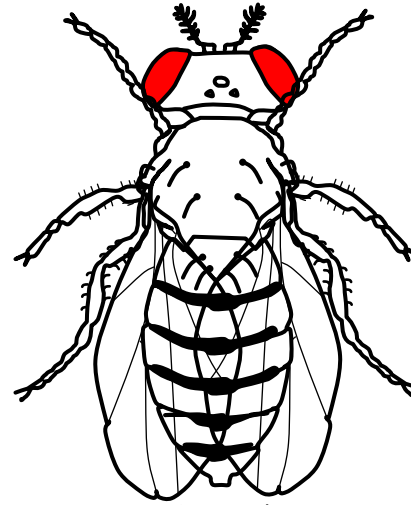
Une mutation dans la lignée germinale crée un nouvel **allèle**



MUTATION



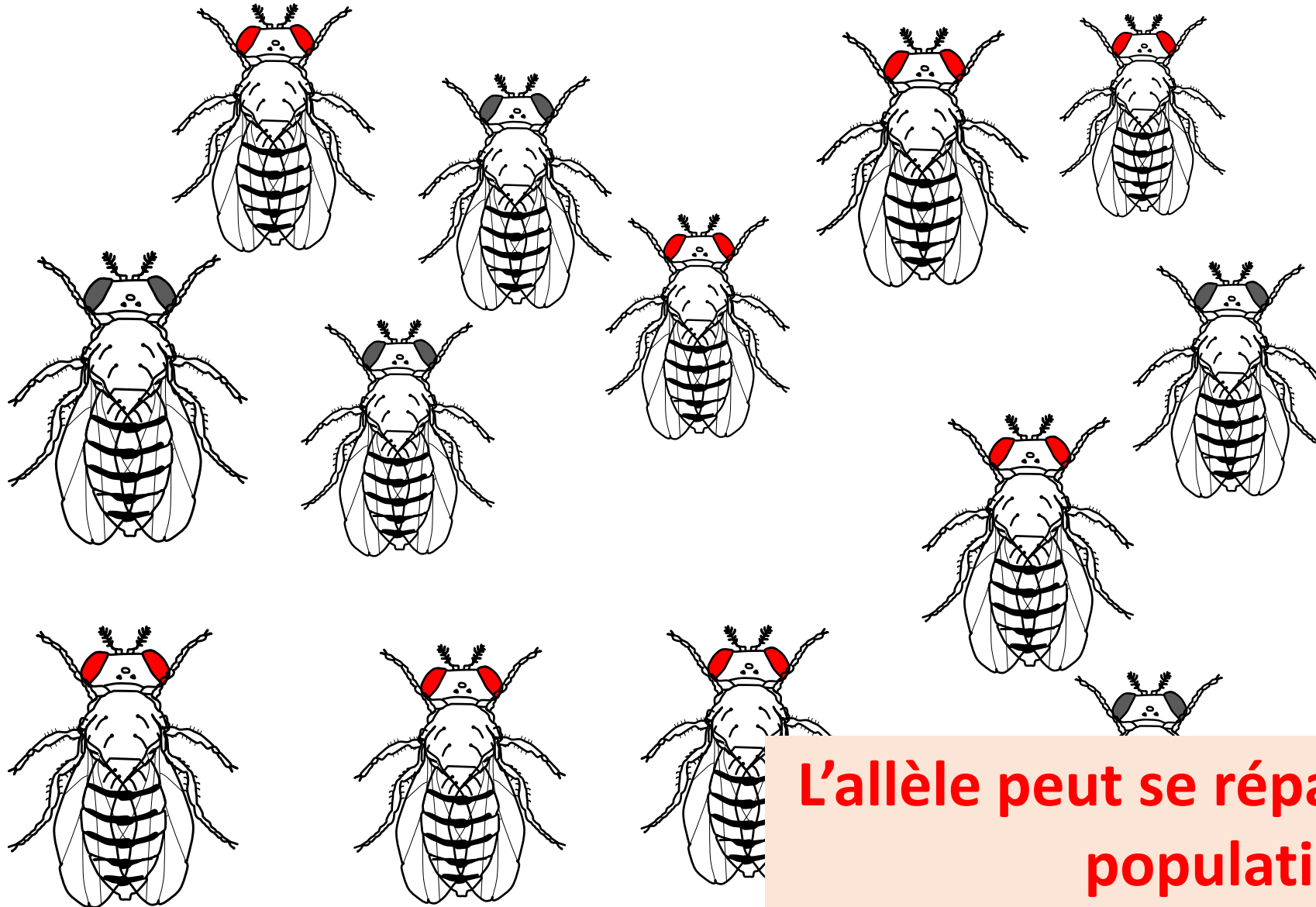
Nouvel allèle



**Diversité
intraspécifique**

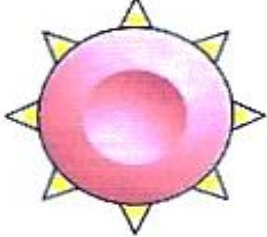
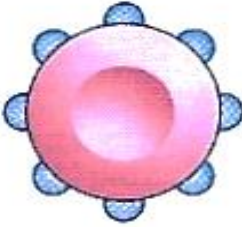
**Nouvelle version du
caractère**

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	marqueur A 	marqueur B 		
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

TGGAAGGATGTCCTCGTGGT**G**ACCCCTTGGCTGGCTCC

délétion

790 800

CTACCTGGGGGGGTTCT

A C

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

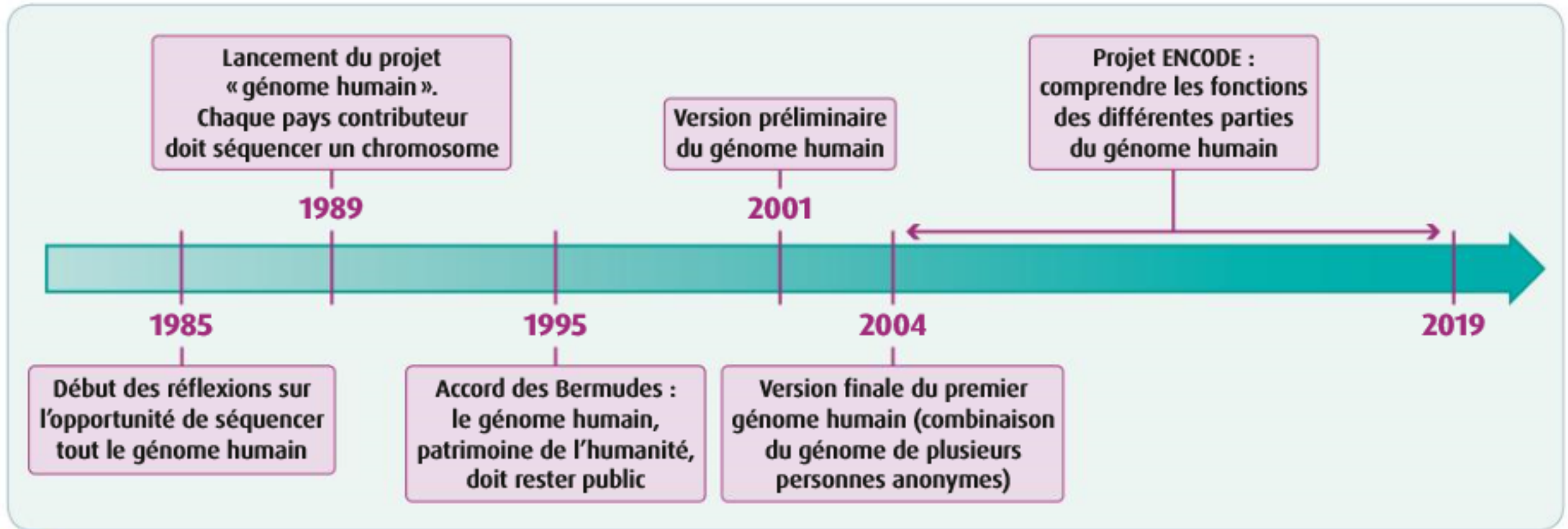


MUTATION = mécanisme favorisant l'évolution

Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

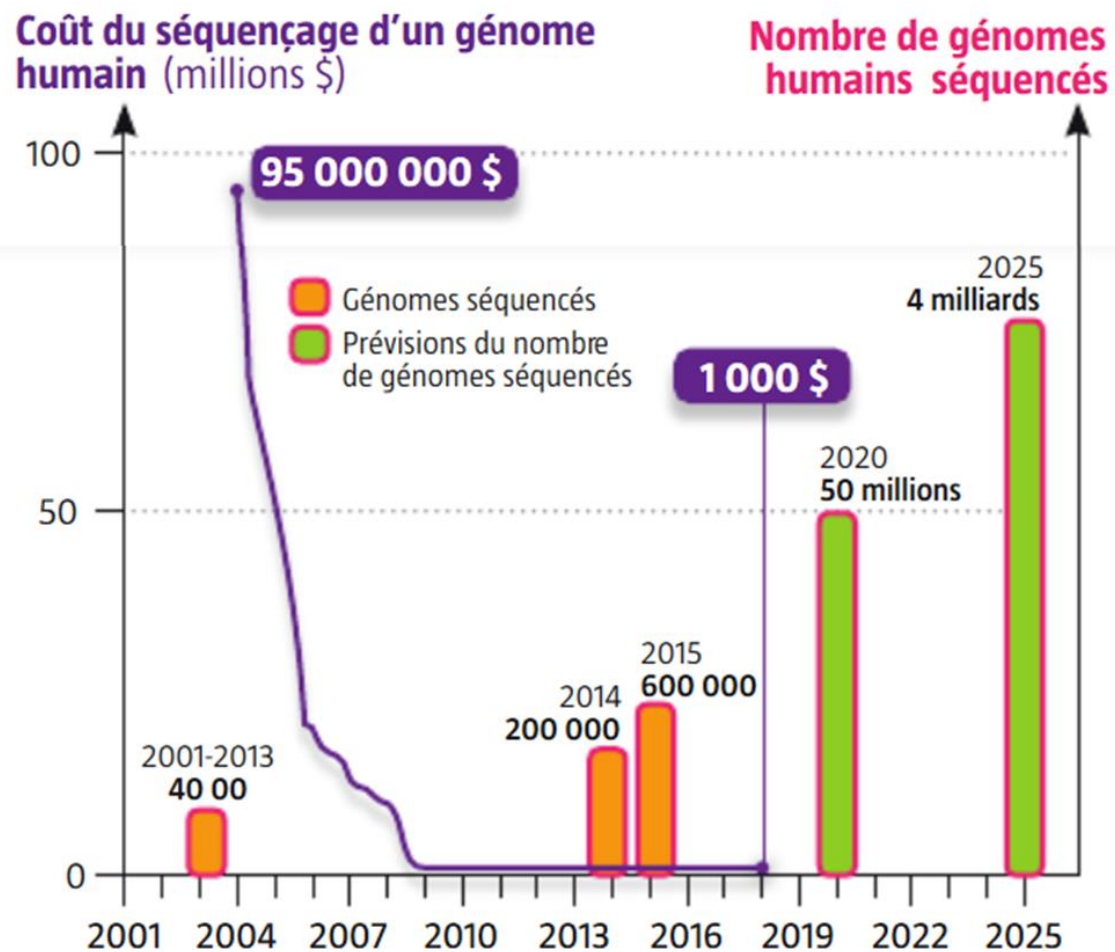
- I. Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN
- II. Les mutations sont responsables de la diversité génétique des individus
- III. La diversité génétique d'une population permet de reconstituer son histoire
 - A. Séquencer et comparer des génomes pour identifier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

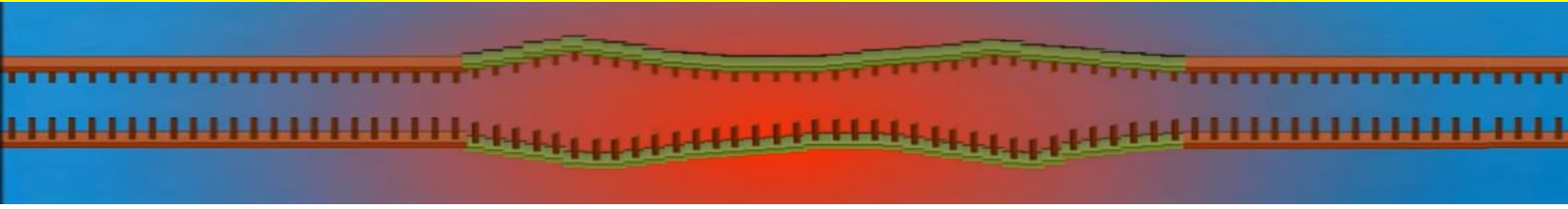


En grandes quantités chacun

Le déroulement de la PCR : cycle 1

1°)

Dénaturation par la température

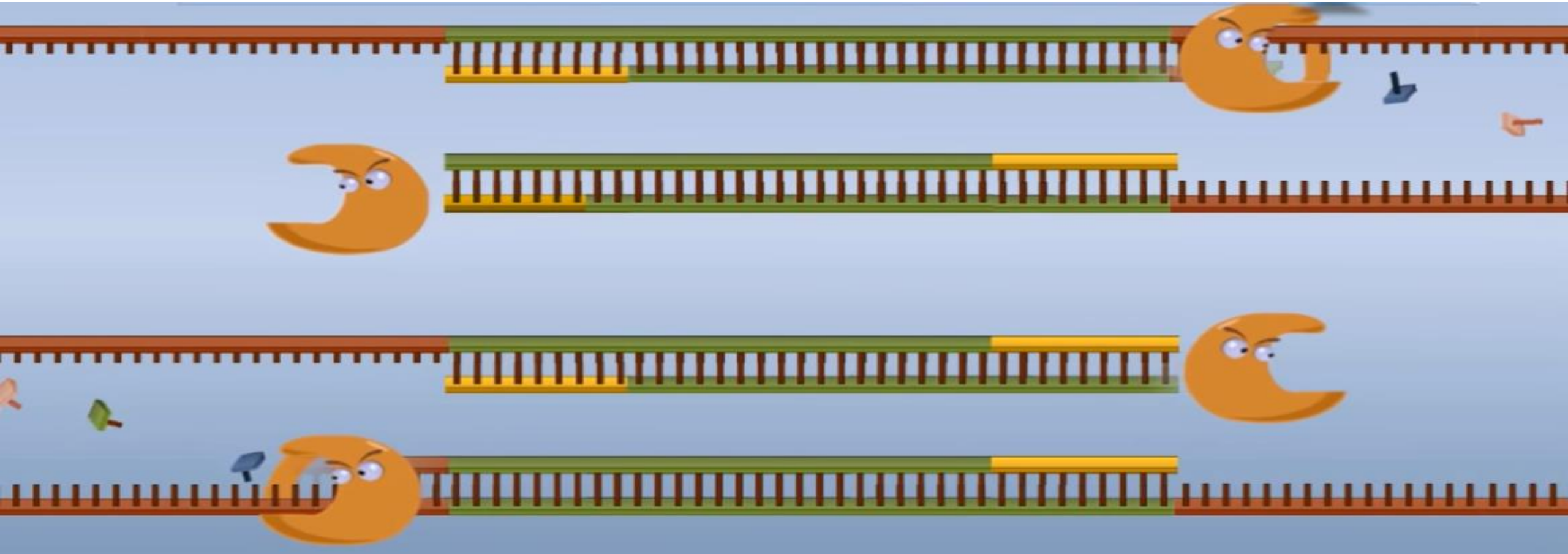


En fin de cycle 1 : 2 premières copies de l'ADN



Le déroulement de la PCR : cycle 2

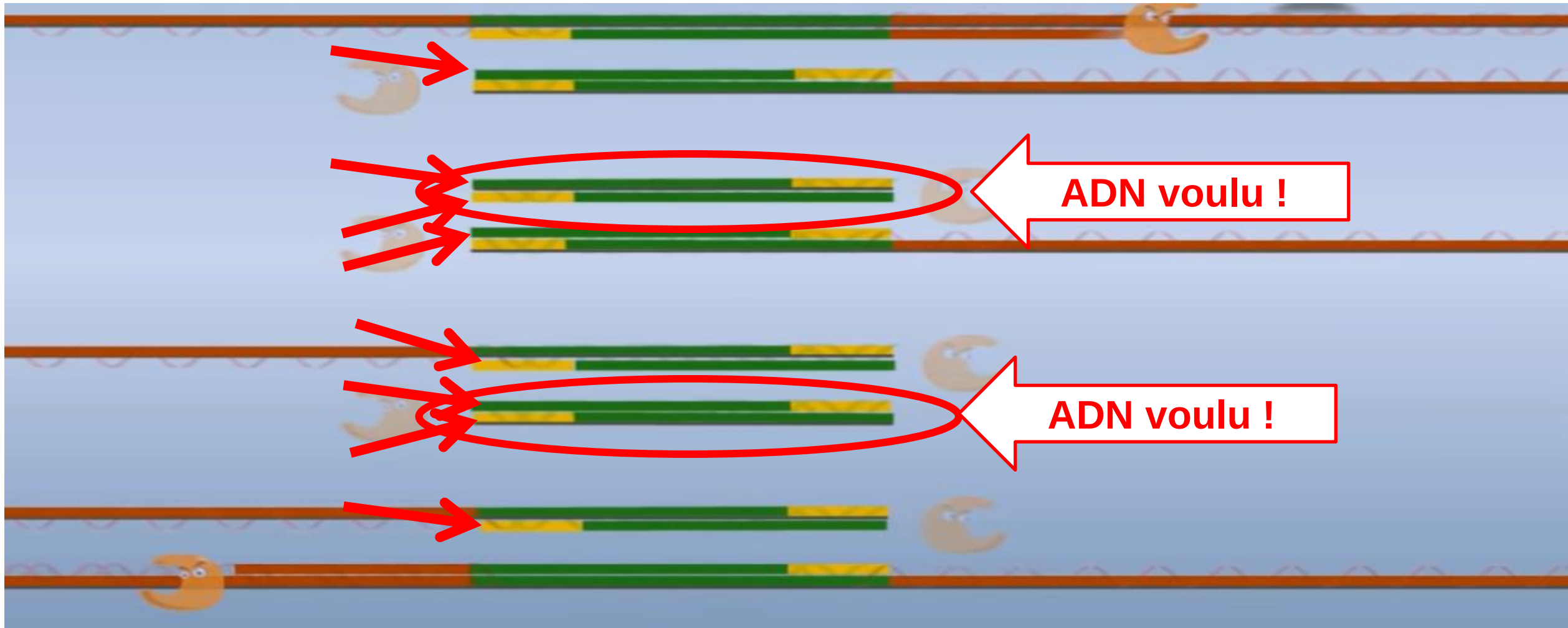
Même déroulement : Dénaturation / appariement des amorces / élongation



**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

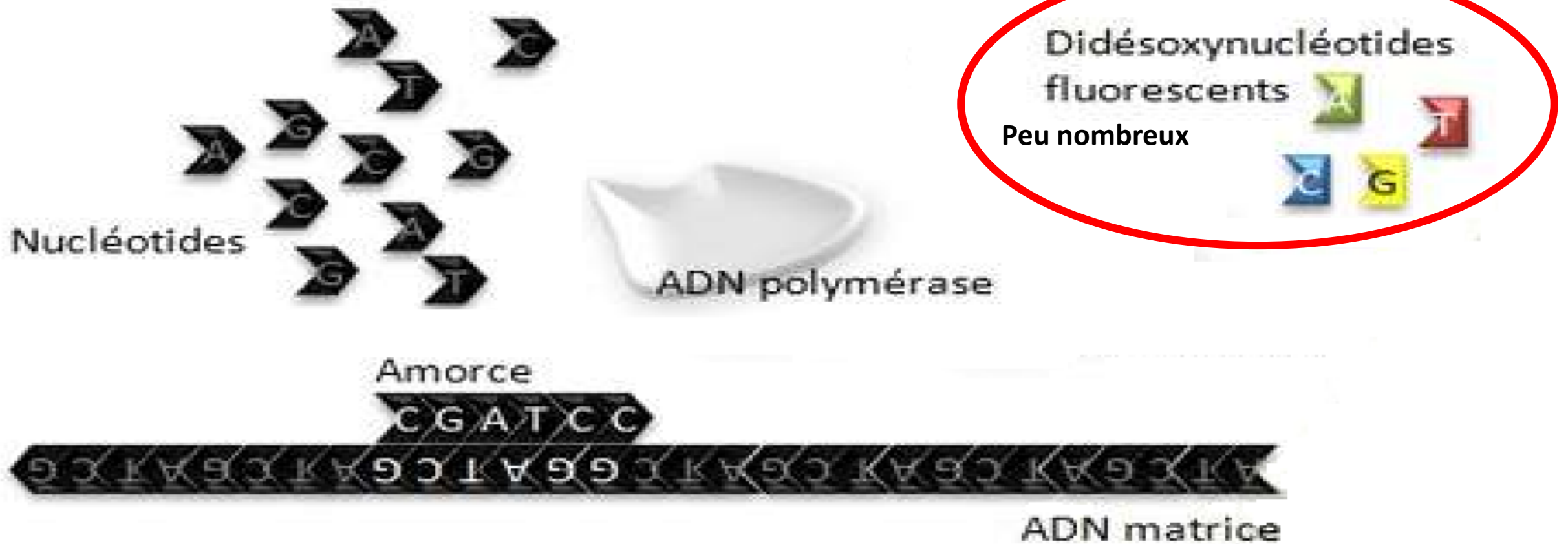


En fin de cycle 3 : 2 copies identiques à celui qu'on veut

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

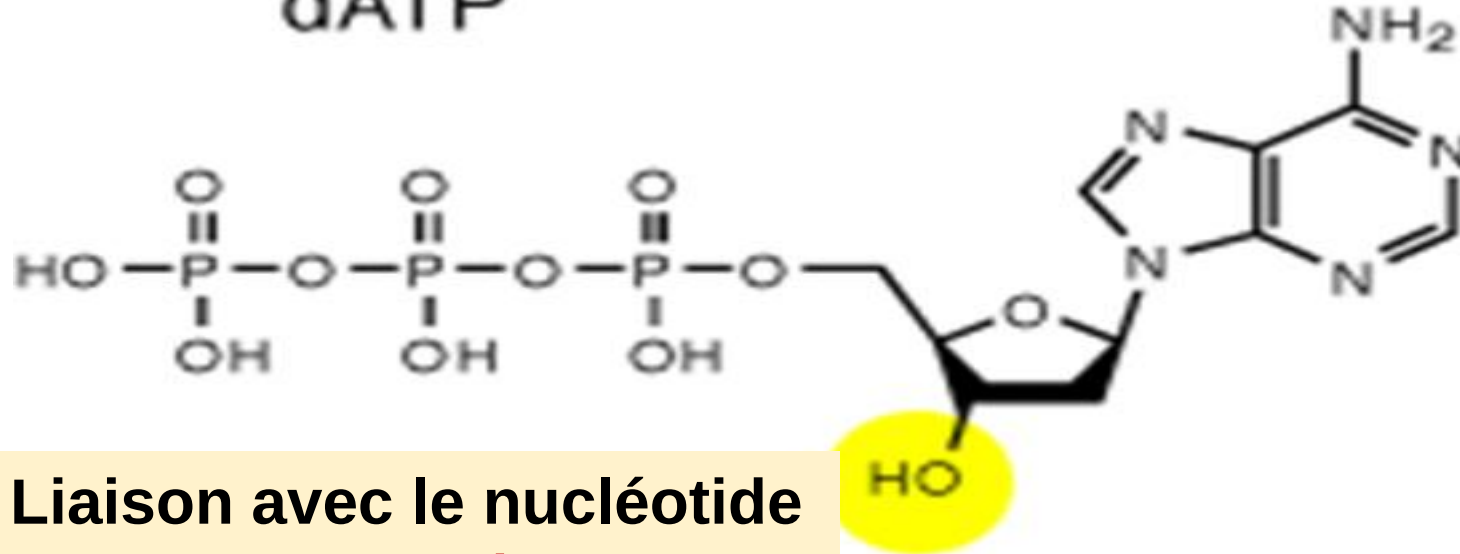
Le déroulement de la PCR : cycles suivants		
n° du cycle	Nombre de copies fidèles (deux brins)	Durée approx. (heures)
3	2	
4	8	
5	22	0.5
6	52	
10	1004	1
20	1.048.536	
25	33.554.382	
30	1.073.741.764	4
n	2 ⁿ -2n	
L'amplification de la quantité d'ADN est considérable. La durée nécessaire est quasiment ridicule.		

Les acteurs du séquençage



Désoxyribonucléotides de l'ADN et didésoxyribonucléotides artificiels

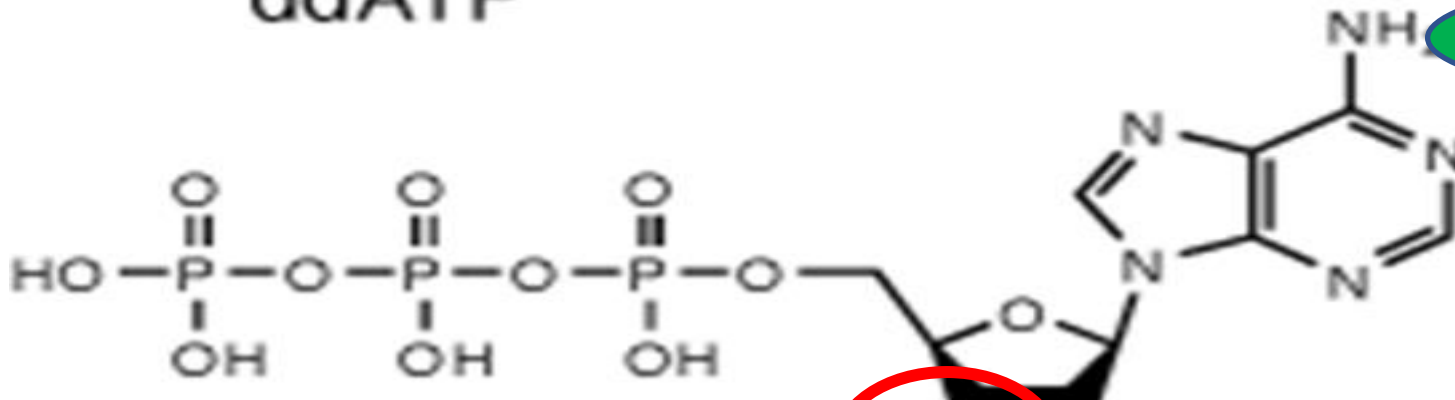
dATP



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

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

ddATP



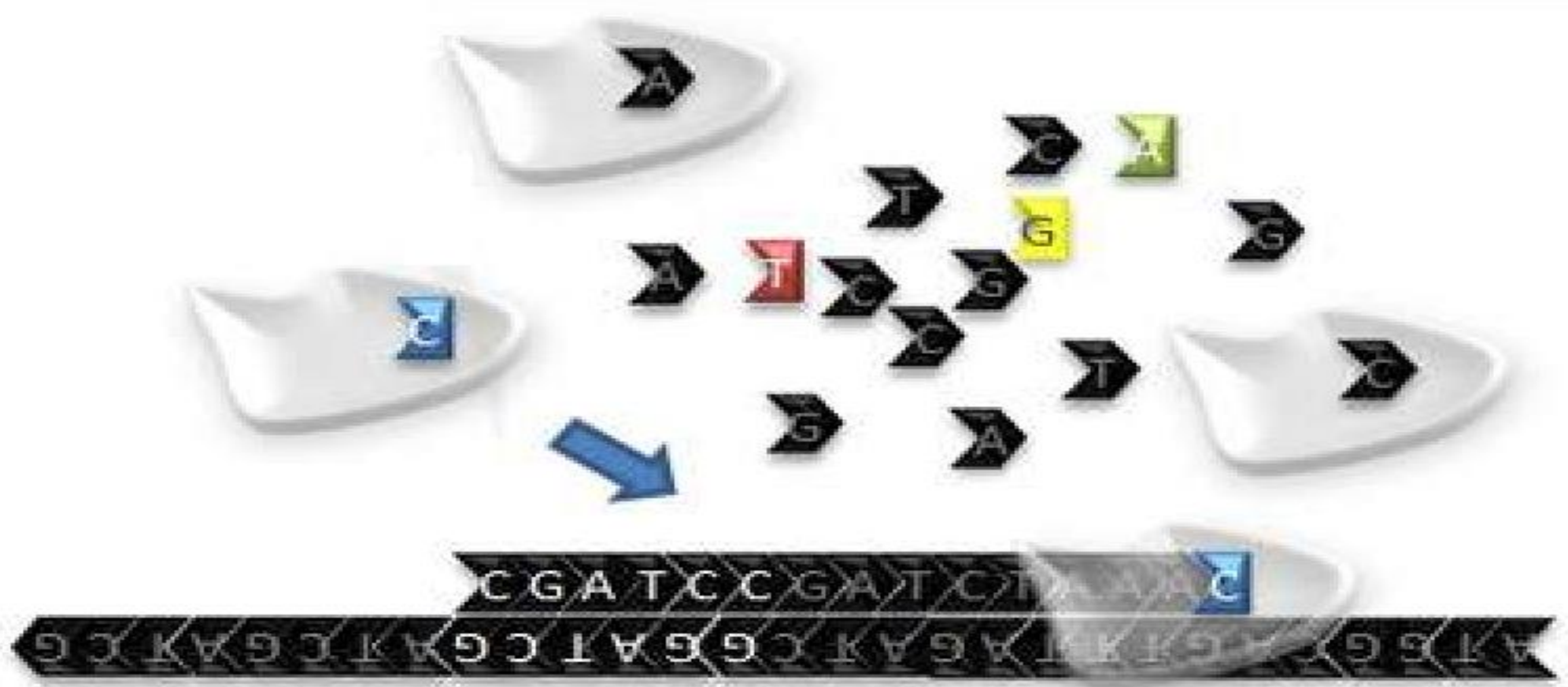
Fluorescence

ddnucléotide rendu fluorescent.
Il interrompt la RSC !

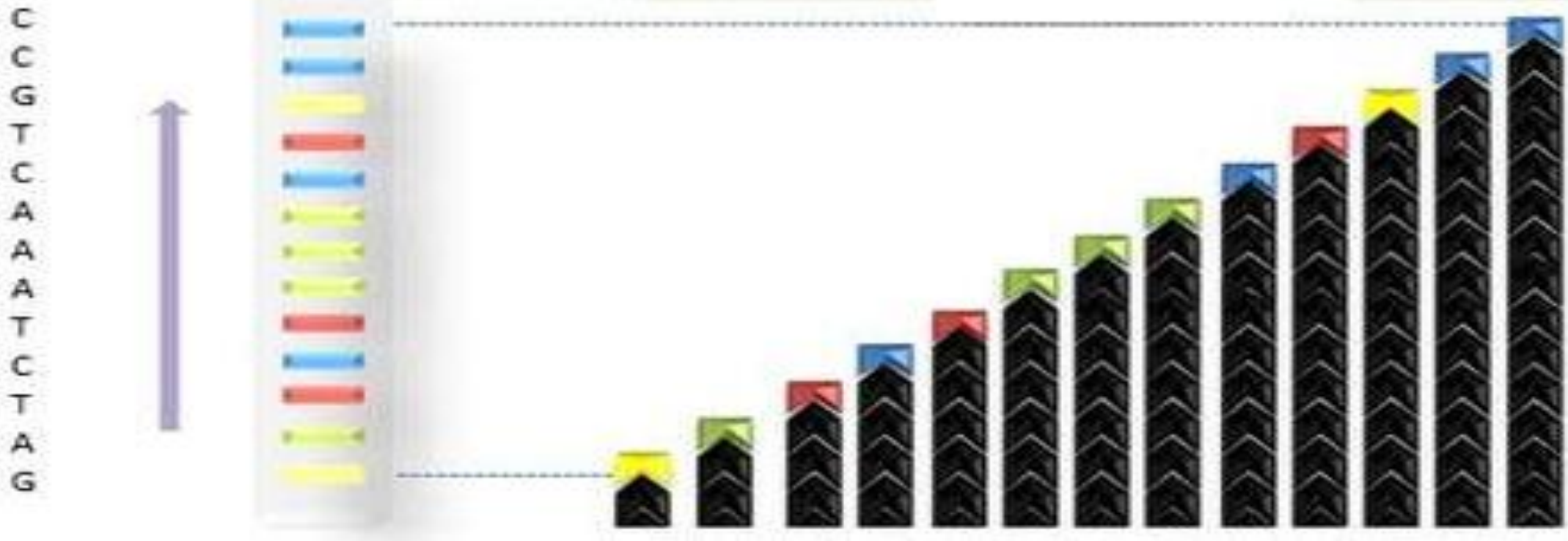
Arrêt de l'élongation



Le blocage de l'élongation par les didésoxyribonucleotides



La lecture des résultats

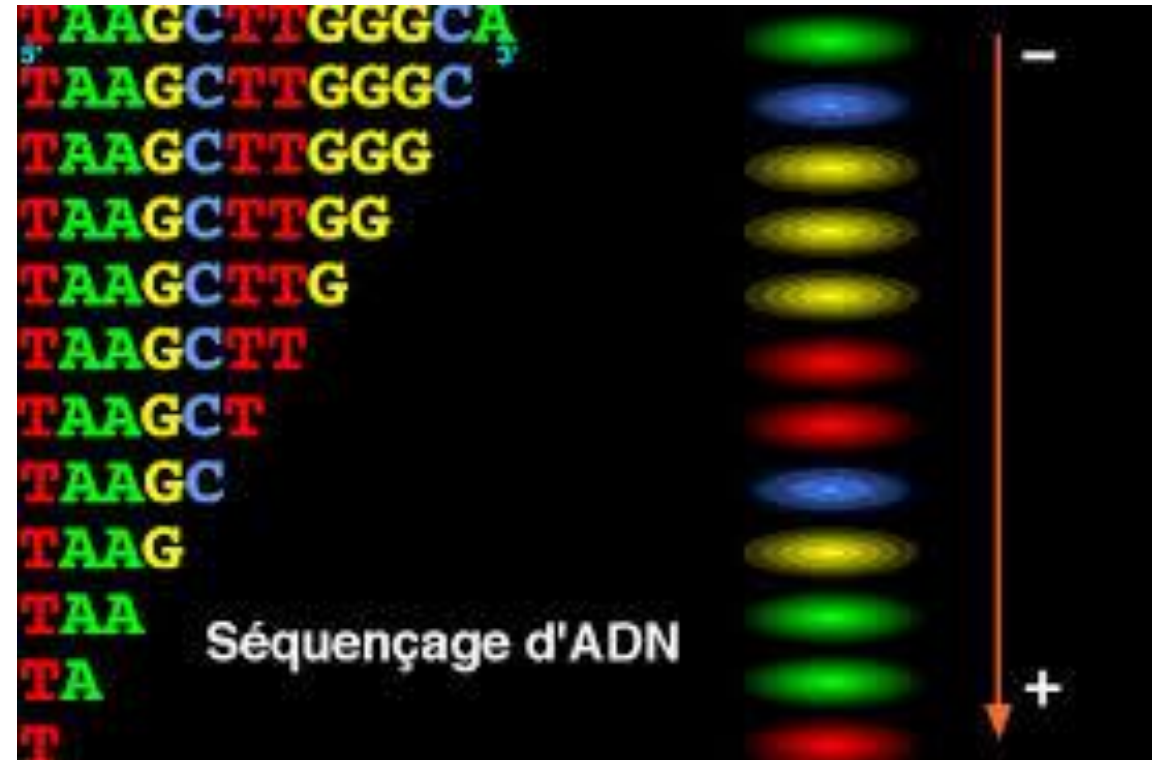
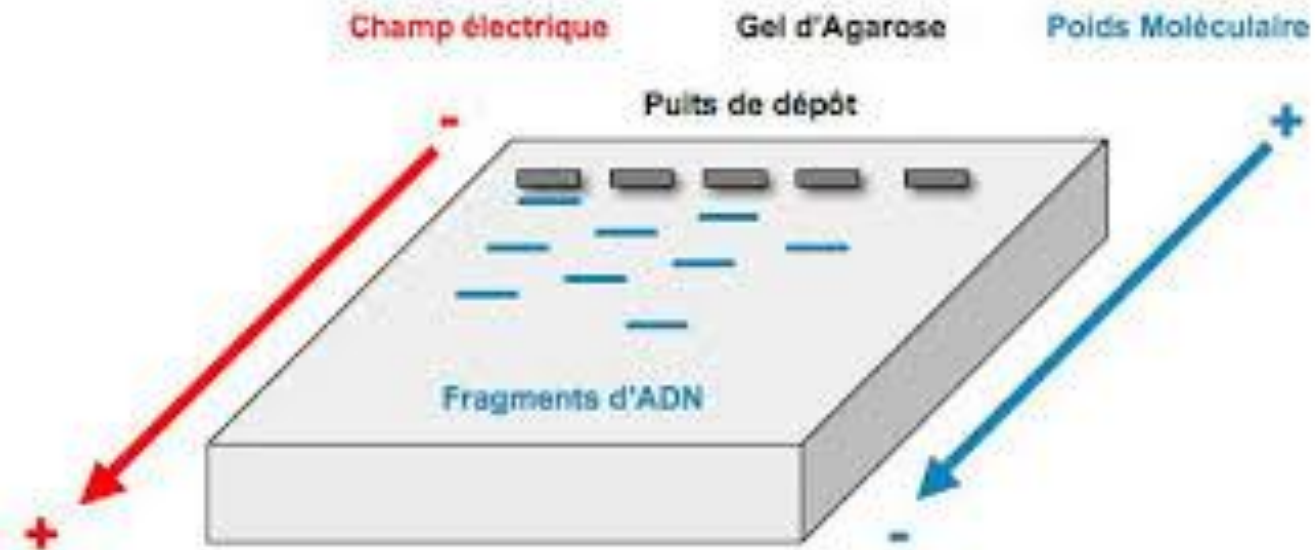


On obtient des fragments de taille aléatoire tous terminés par un ddnt de couleur.

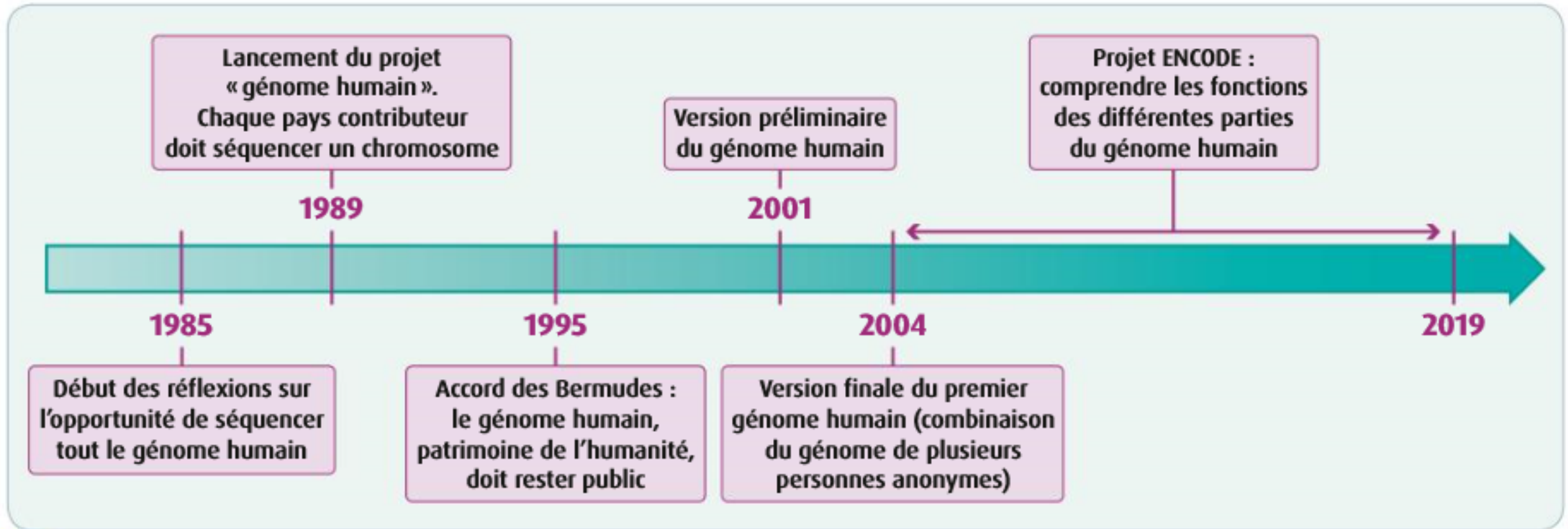
On sépare et on trie les fragments selon leur taille par électrophorèse.

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

Séparation des fragments d'ADN par électrophorèse



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.



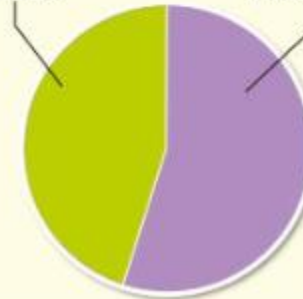
ADN codant
des protéines
(gènes)

ADN non
codant



Portions d'ADN
aux fonctions
connues

Portions d'ADN
aux fonctions
inconnues



Variabilité génétique au sein de l'espèce humaine



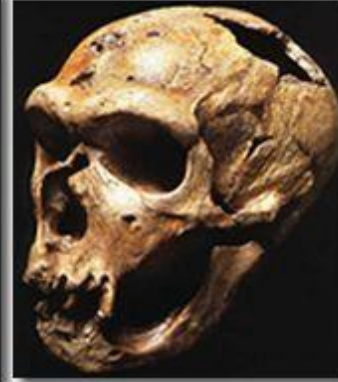
99,9 % de ressemblance

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



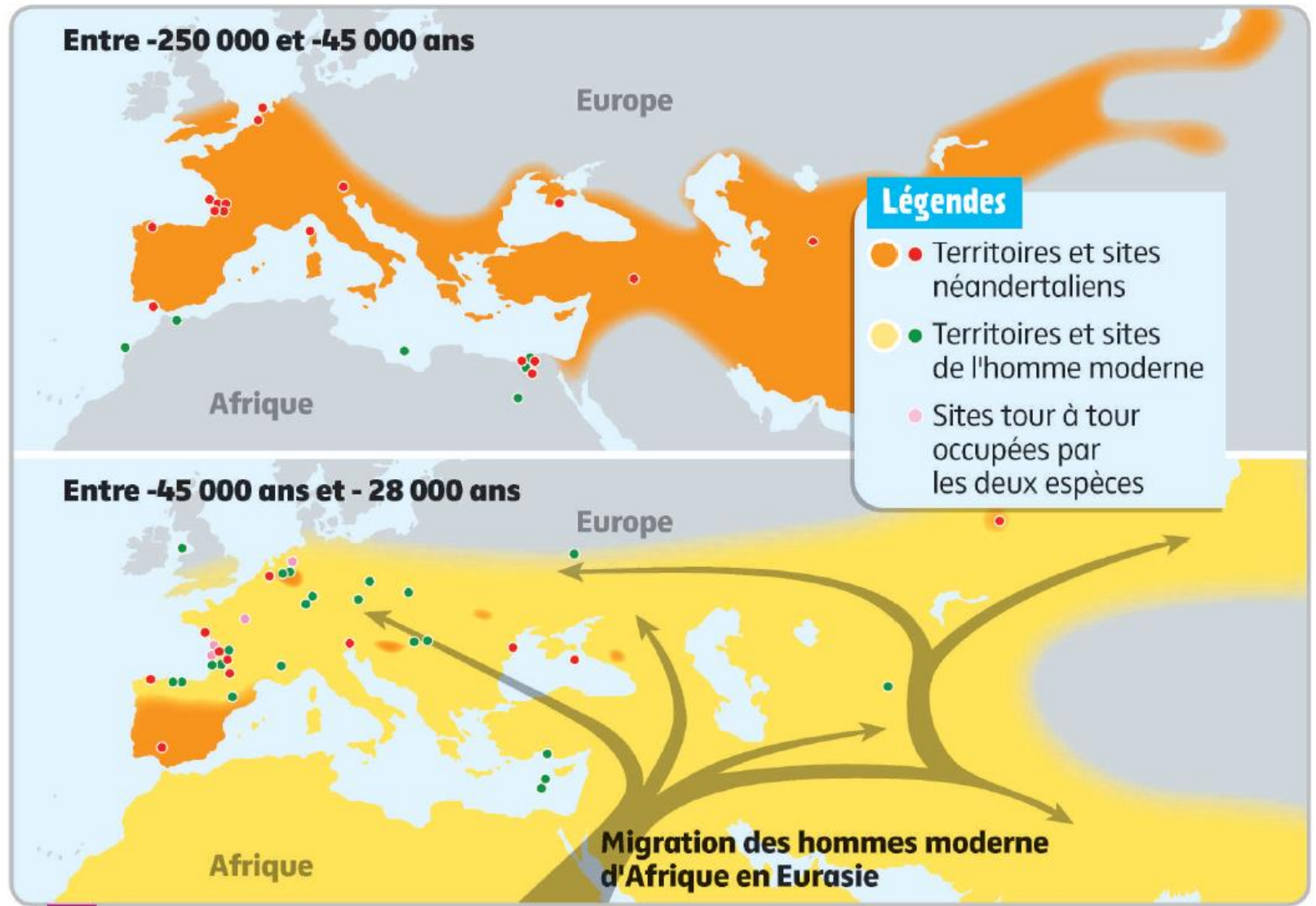
Homo habilis
600 à 700 cm³

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.

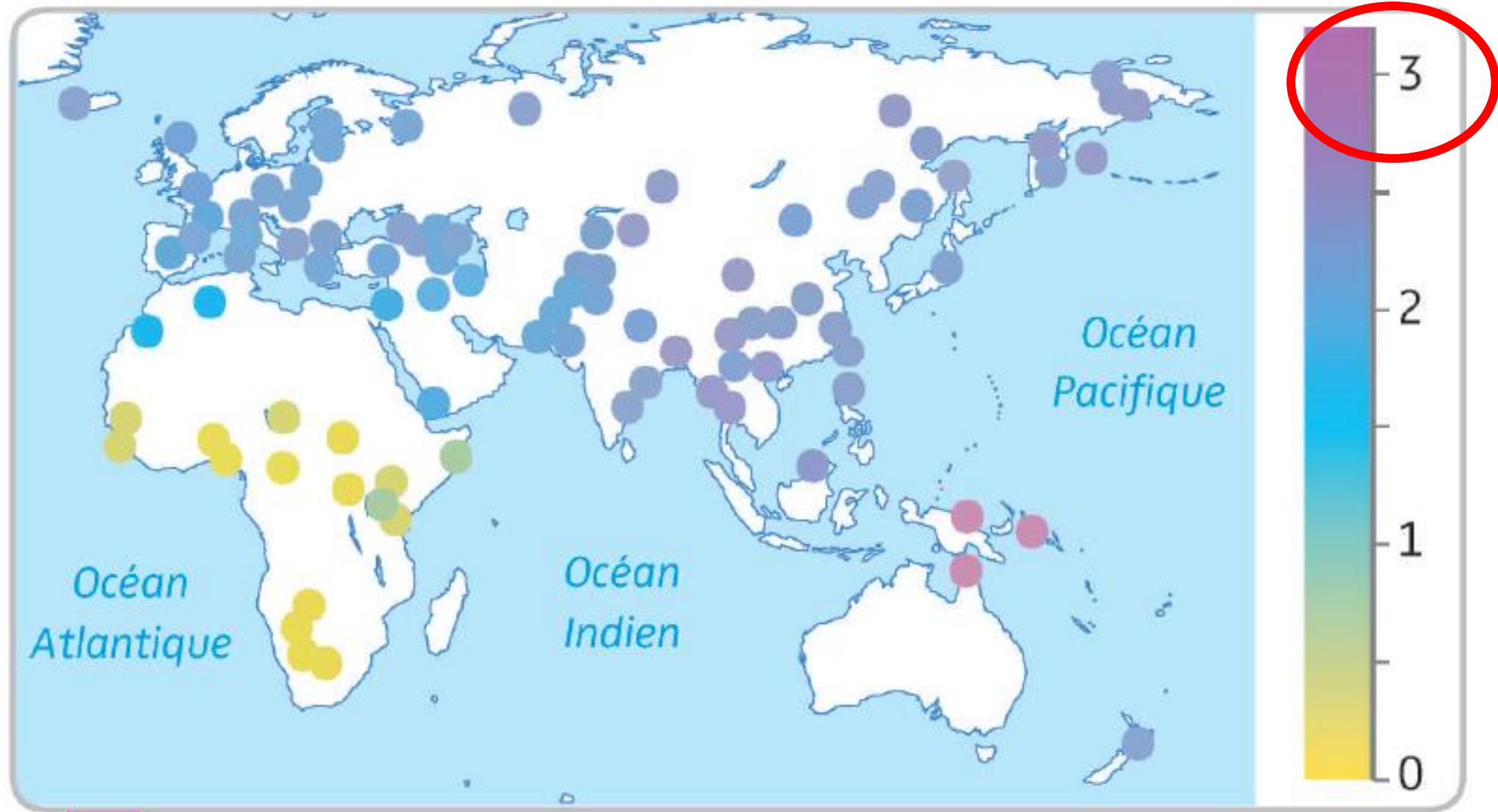
Un métissage avec l'Homme de Néandertal

- 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

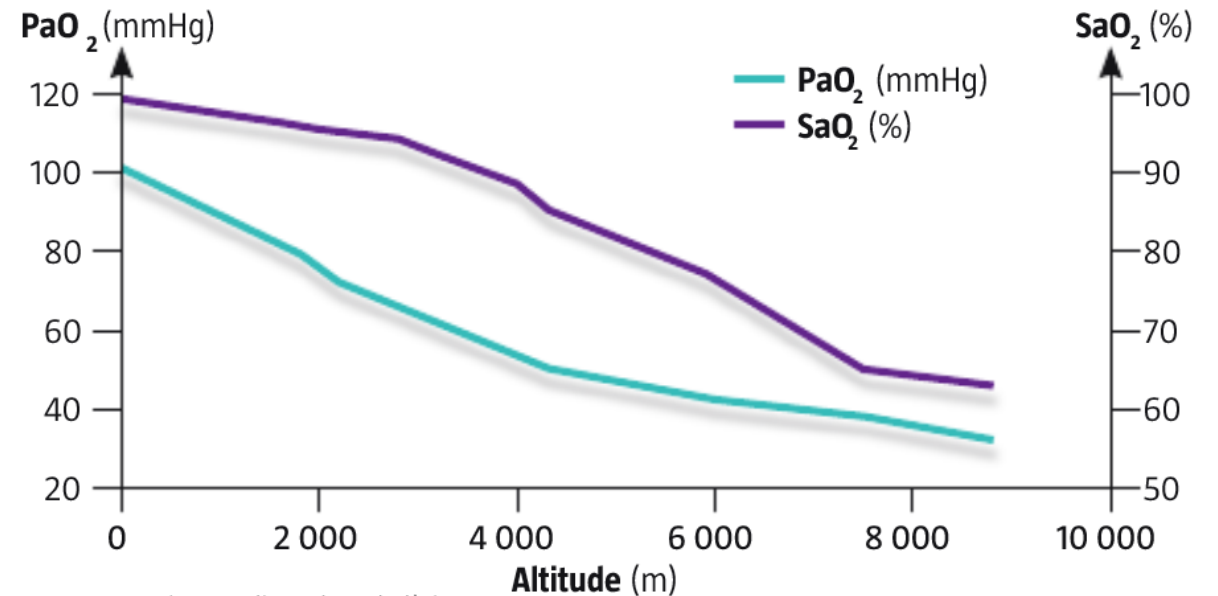
Doc. 1 Le mal des montagnes



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.

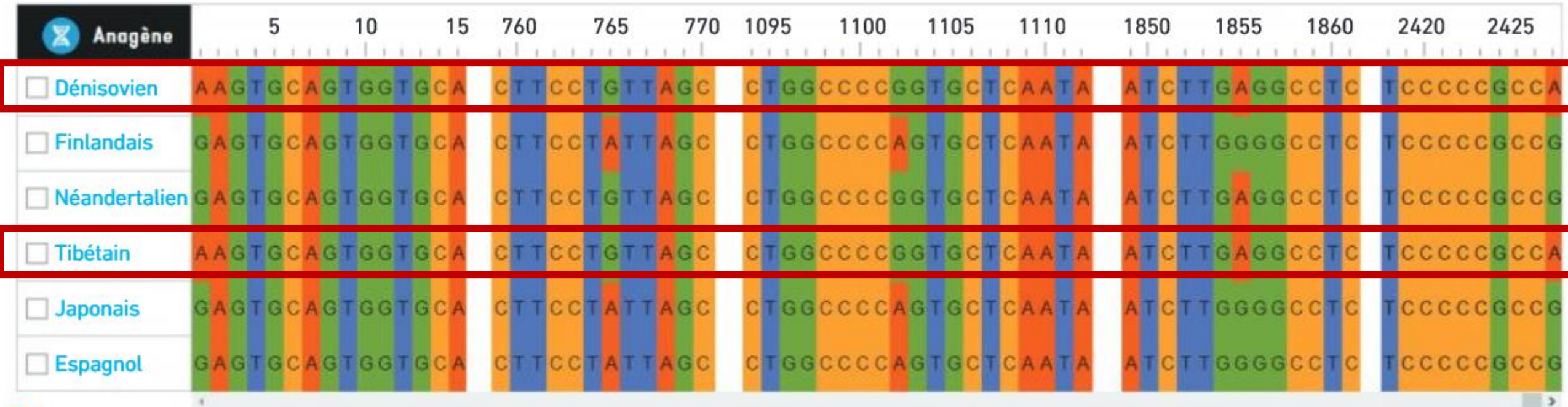


PaO₂ : pression en dioxygène de l'air

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

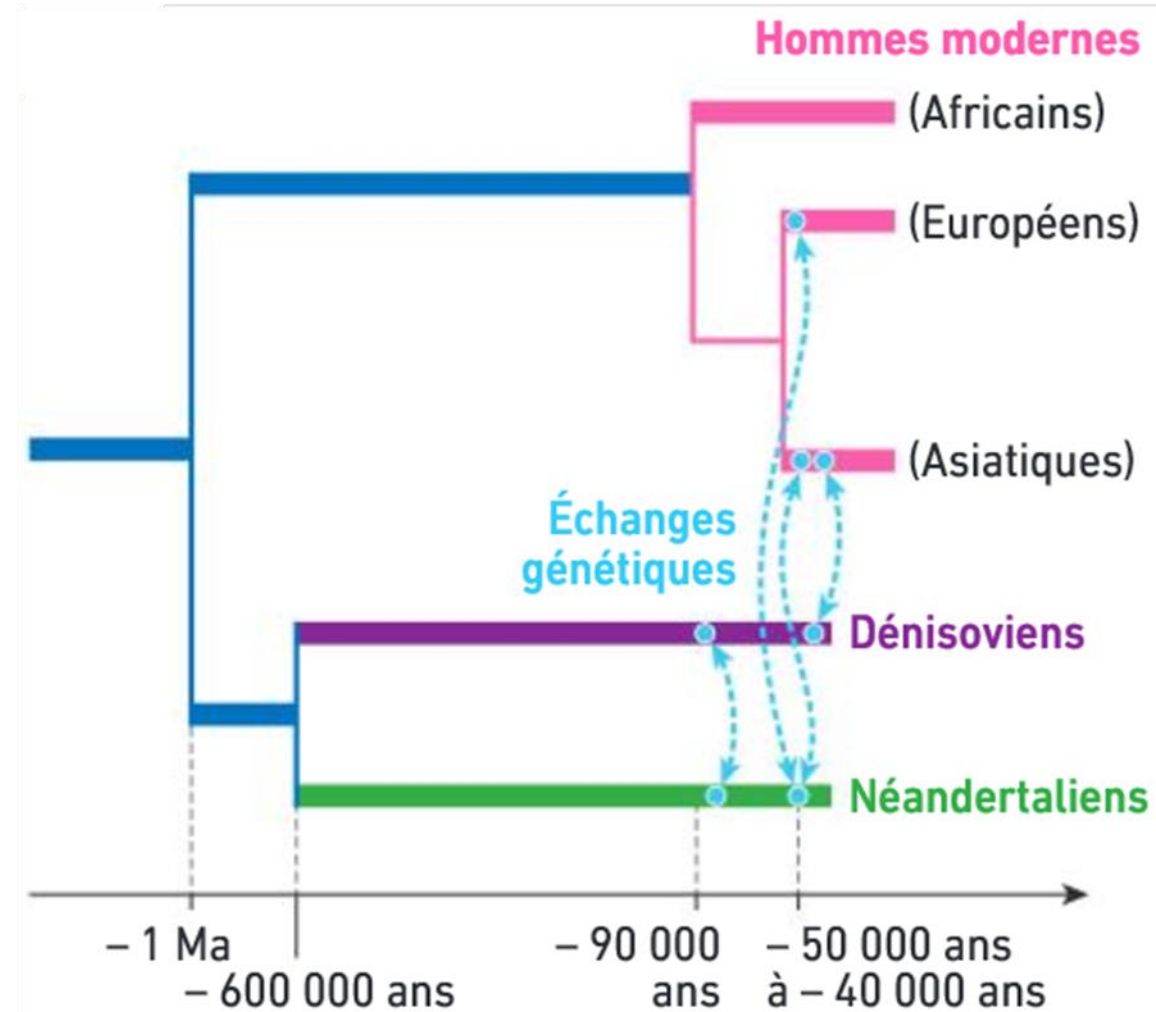
▲ **Variation de la saturation en dioxygène chez les *Homo sapiens* (non acclimatés) en fonction de l'altitude.**

Un métissage avec l'Homme de Denisova



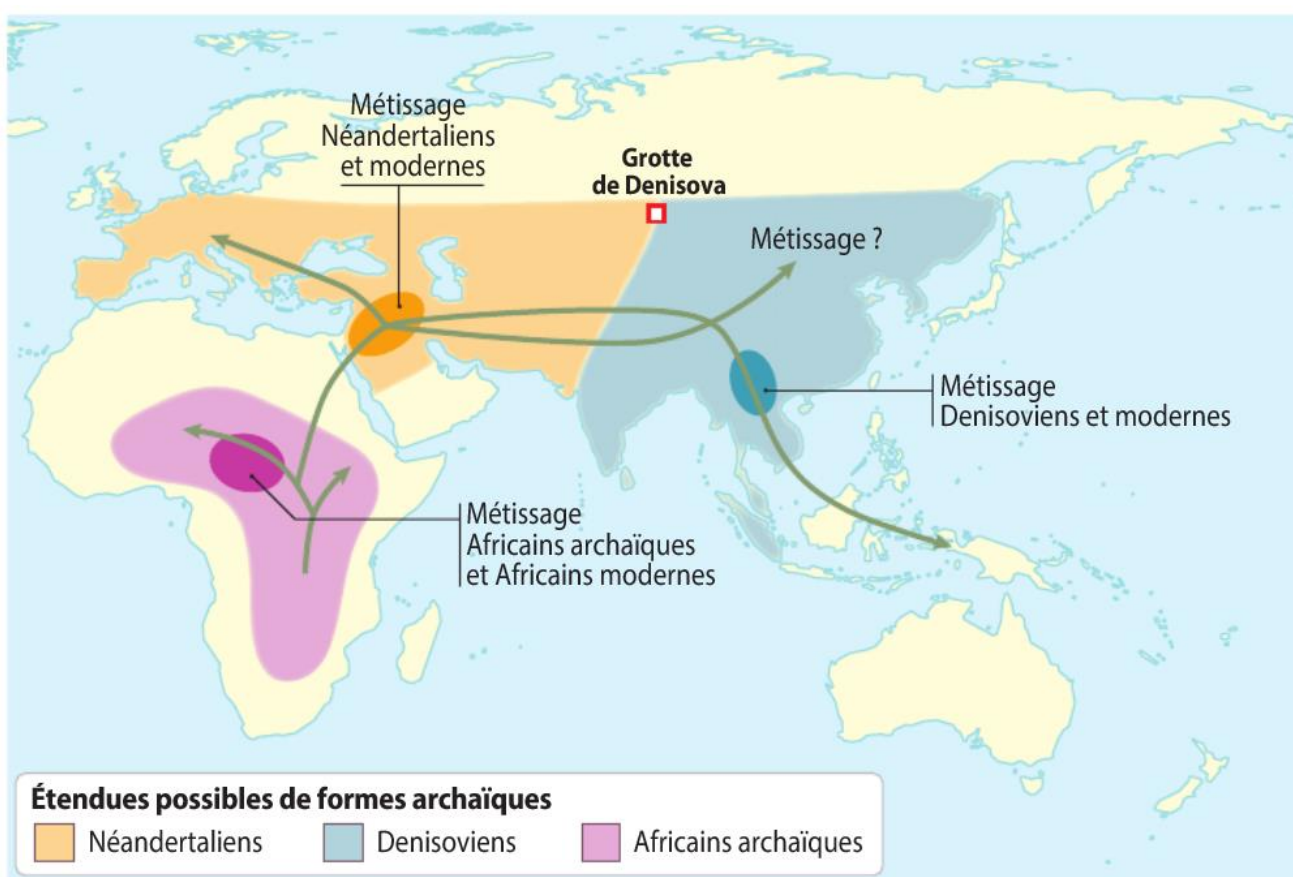
B Comparaison de l'ADN du gène EPAS1 d'Hommes actuels, de Néandertalien et de Dénisovien (logiciel Anagène en ligne).

Un métissage avec l'Homme de Denisova

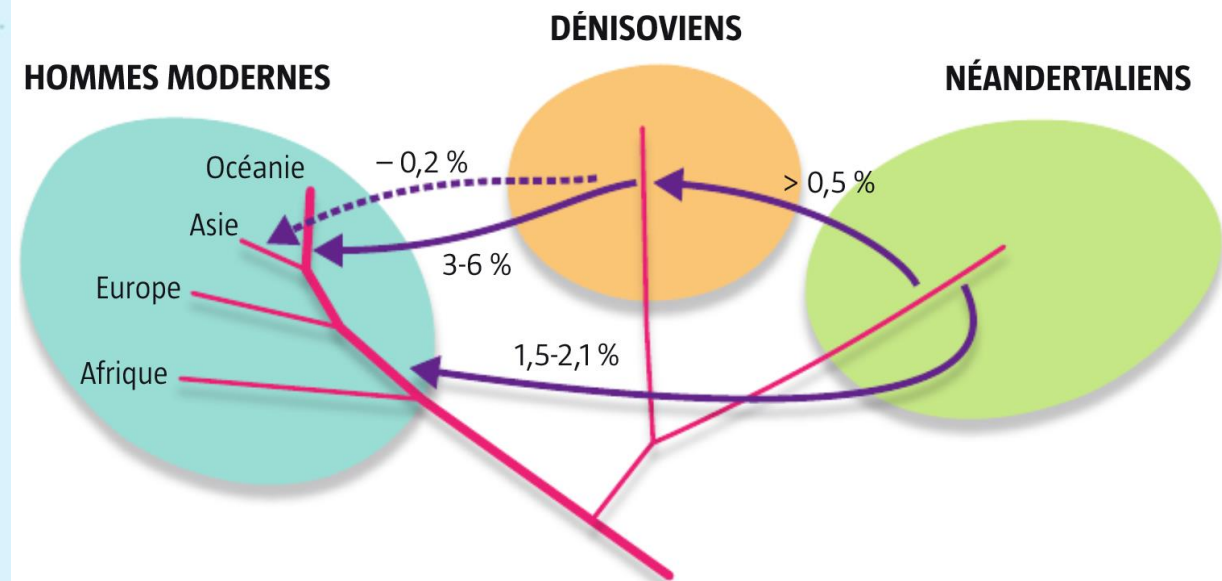


A Hypothèses d'hybridations entre Dénisoviens, Néandertaliens et *Homo sapiens*.

Carte des métissages



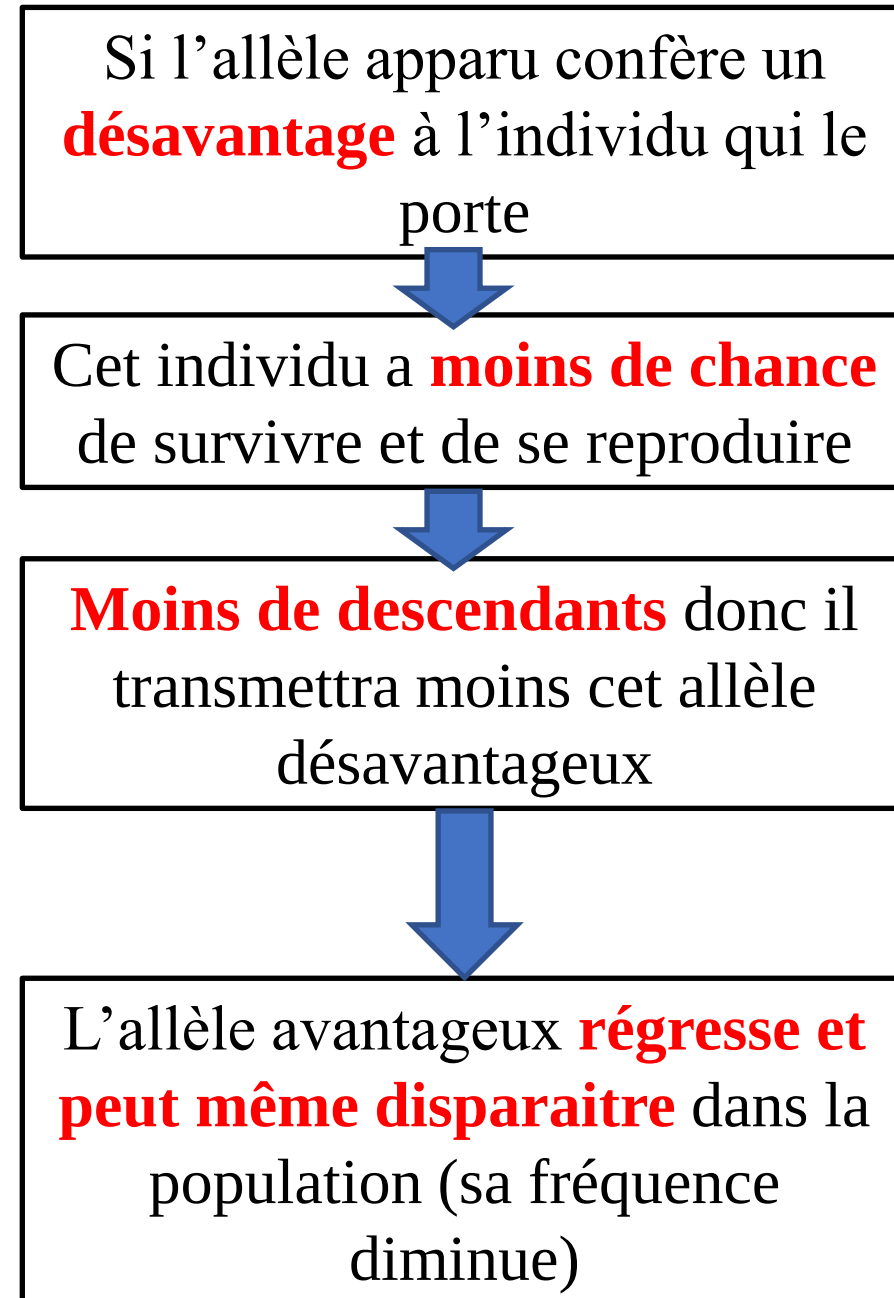
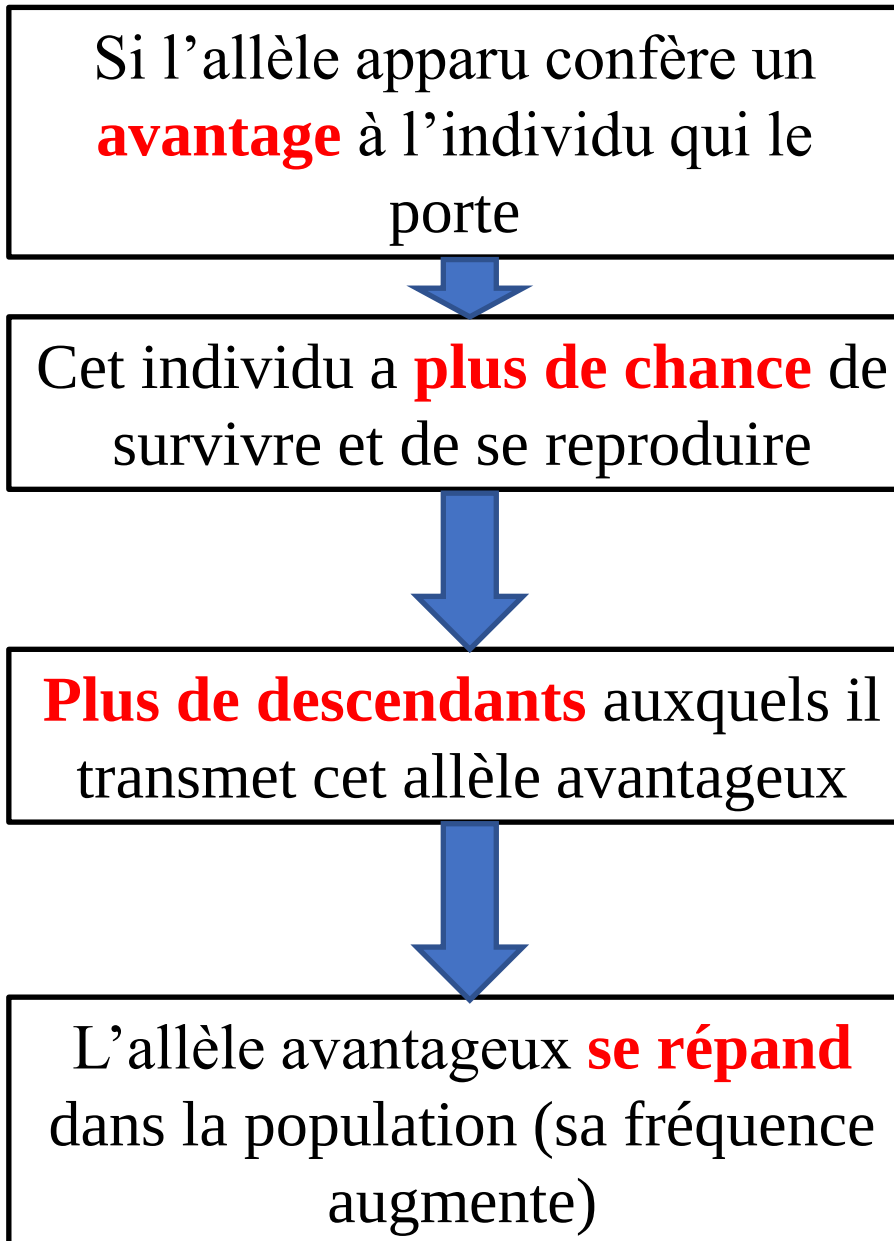
▲ Carte des métissages.

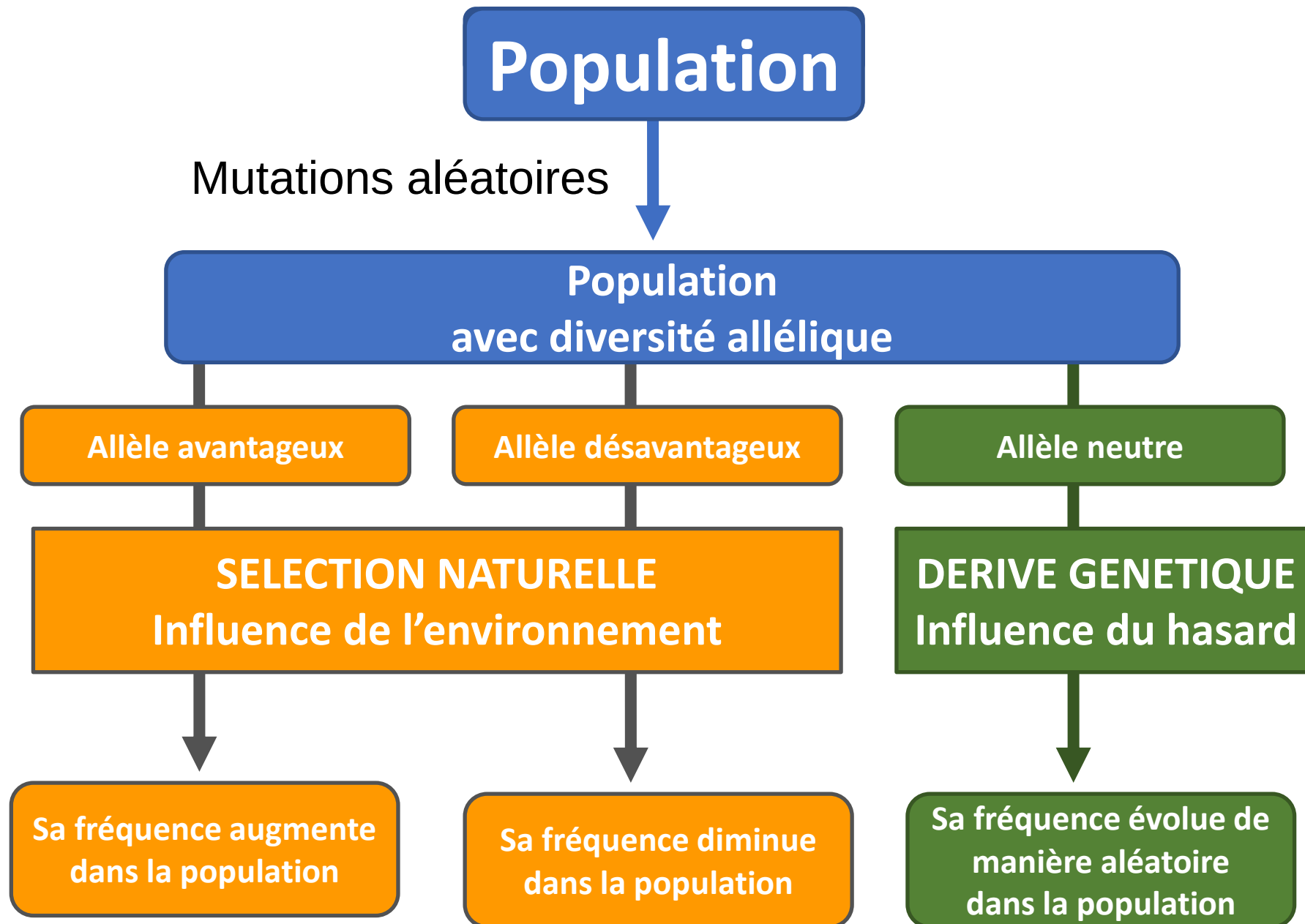


Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

- 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





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	Identités
Allele-LNP	GAAG AAGTTACCATTTAATACCTTTCATT CAGGAAAAATGTACTTAGACCCTACAATGTACTAGTAGGCCTCTGCGCTGGCAATACAGATAAGATA TTAGCCCT
Allele-LP-1	-----
Allele-LP-2	-----
Allele-LP-3	-----

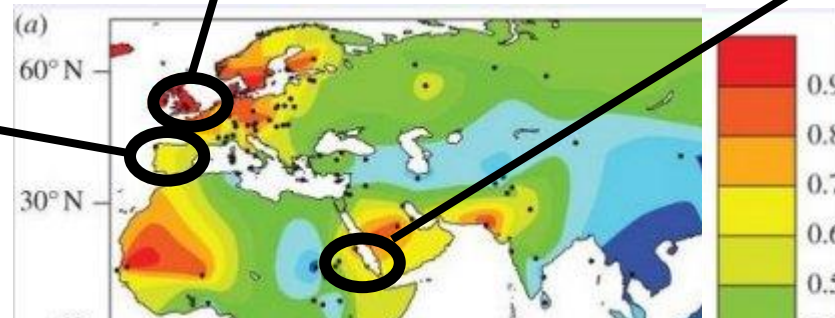
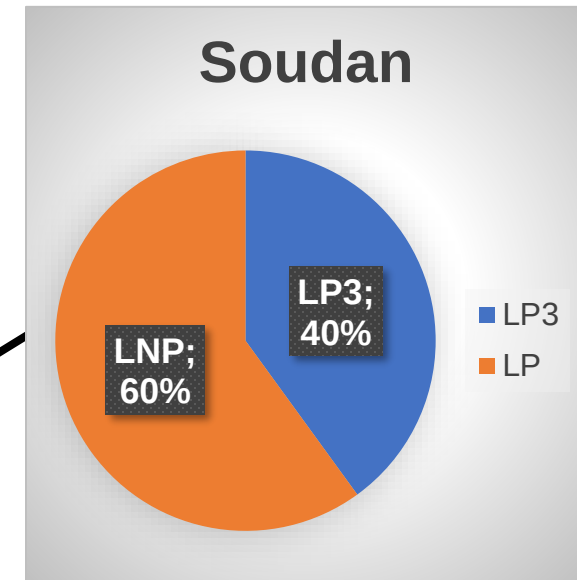
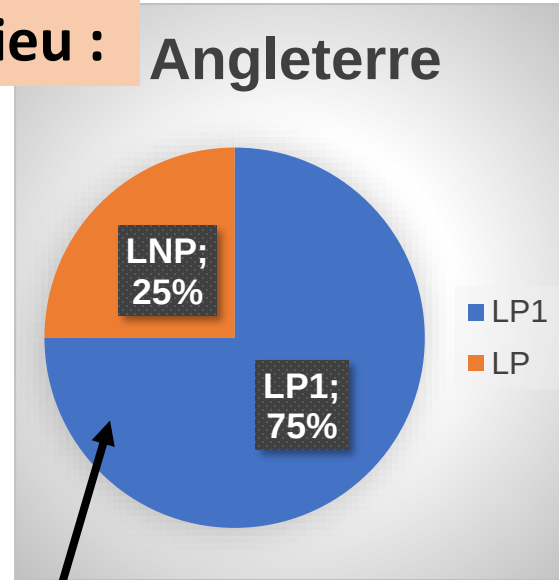
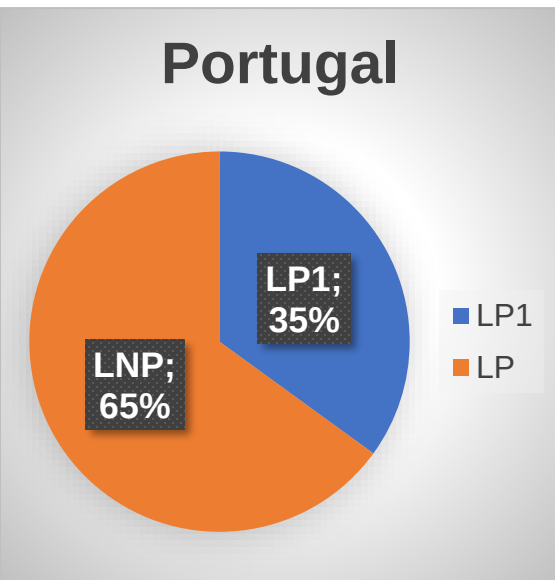
Sélection : 0/6 lignes

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

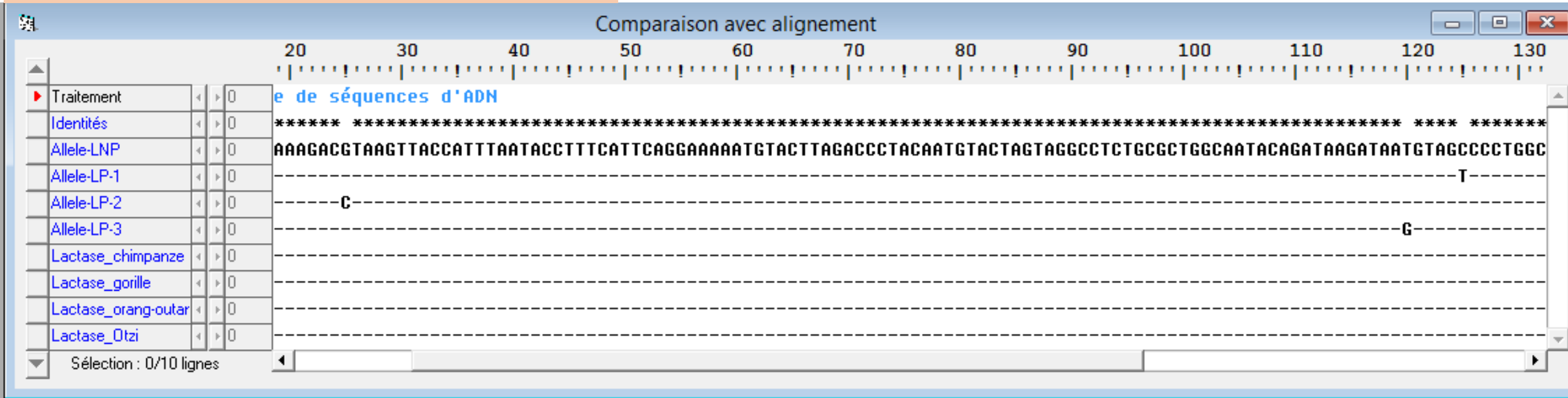
Fréquences alléliques dans chaque lieu :



- 
- 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)

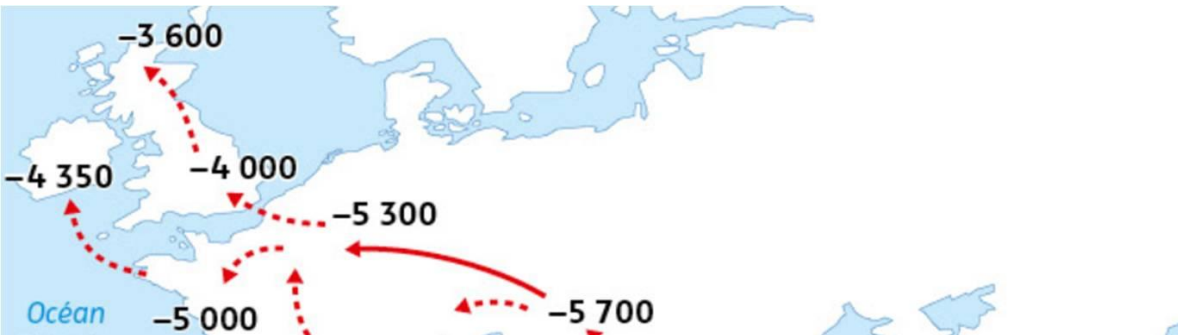
Variabilité génétique et digestion du lactose – voir TP6

Identification du génotype ancestral

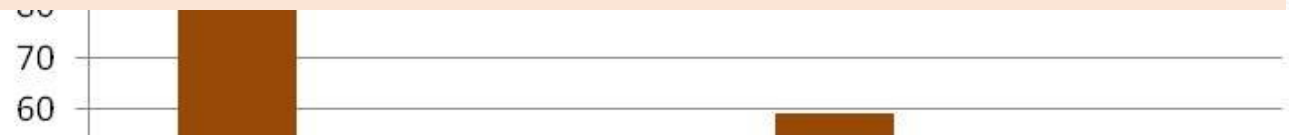


- L'allèle **ancestral** est de type LNP
- Les allèles LP1/LP2/LP3 sont apparus tardivement, après la séparation avec l'ancêtre homme/chimpanzé
- Sûrement après 5300 ans (âge d'Otzi)

Variabilité génétique et digestion du lactose – voir TP6



- 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]



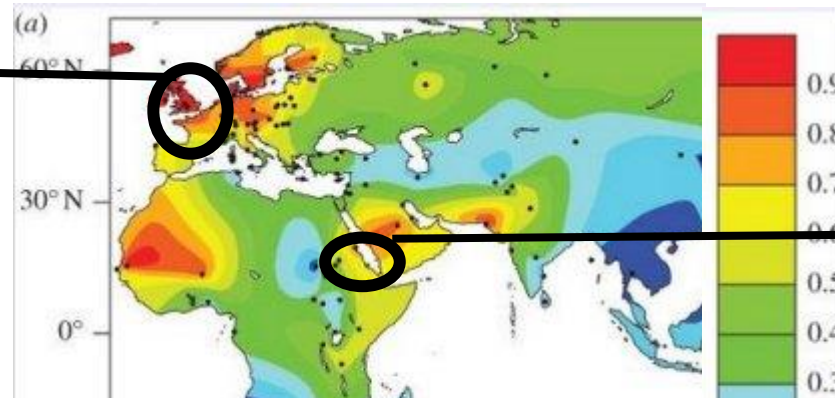
Ressemble à de la **sélection naturelle**... dans ce cas quels sont les avantages d'un phénotype lactase persistante ?



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)

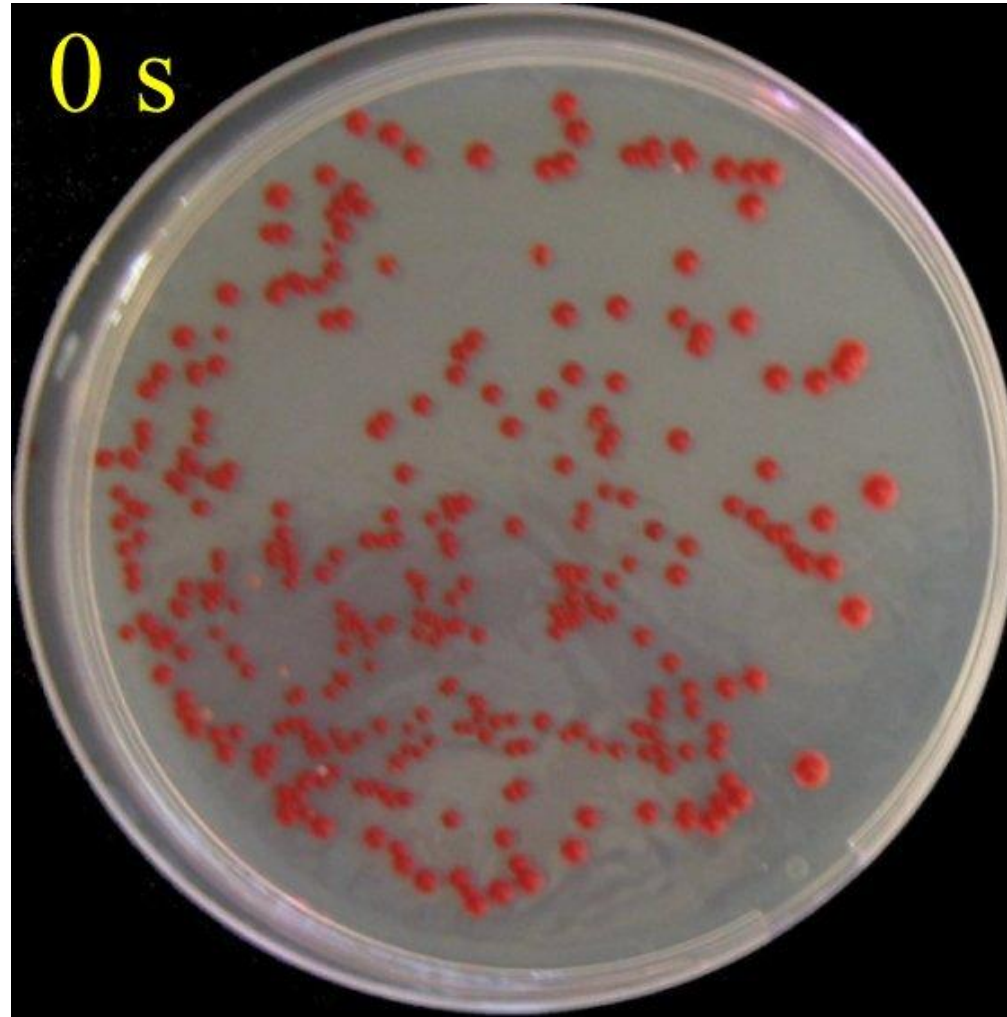


Lutte contre la
déshydratation
eau non polluée

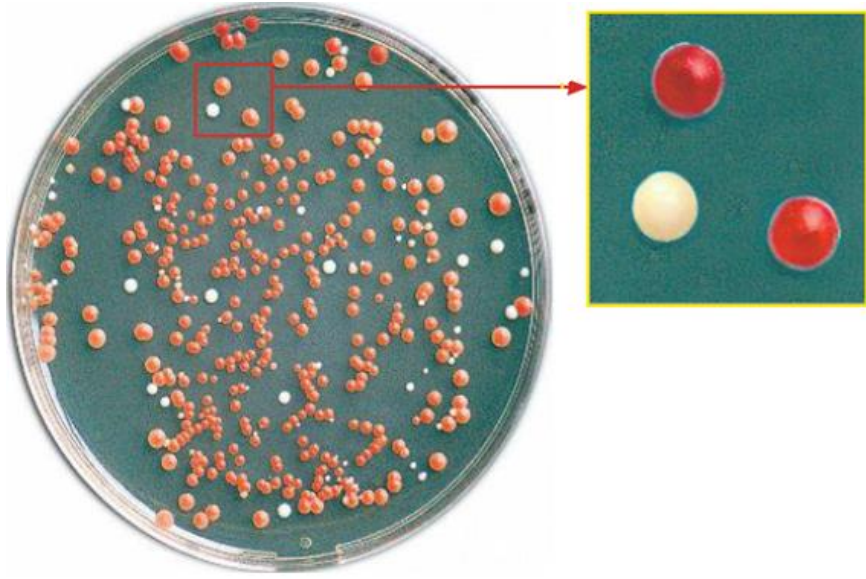
Sélection indépendante de deux allèles LP, dans deux environnements différents
(convergence) - **SELECTION NATURELLE**

Correction du TP sur la mutagenèse des levures

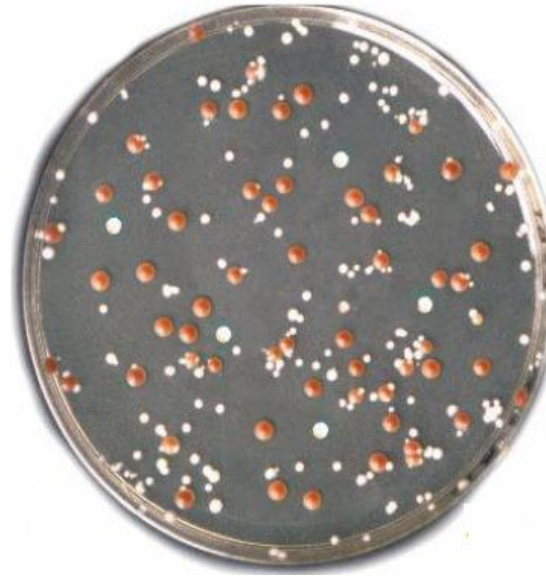
TP : effet des UV sur des levures



TP : effet des UV sur des levures



15 s d'exposition



30 s d'exposition

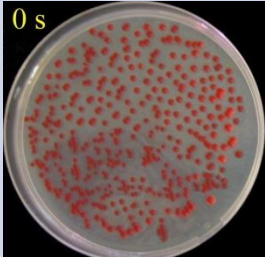
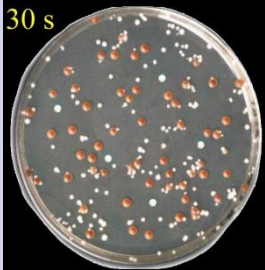


60 s d'exposition

Diminution du nombre de colonies
Apparition de colonies mutées

TP : effet des UV sur des levures

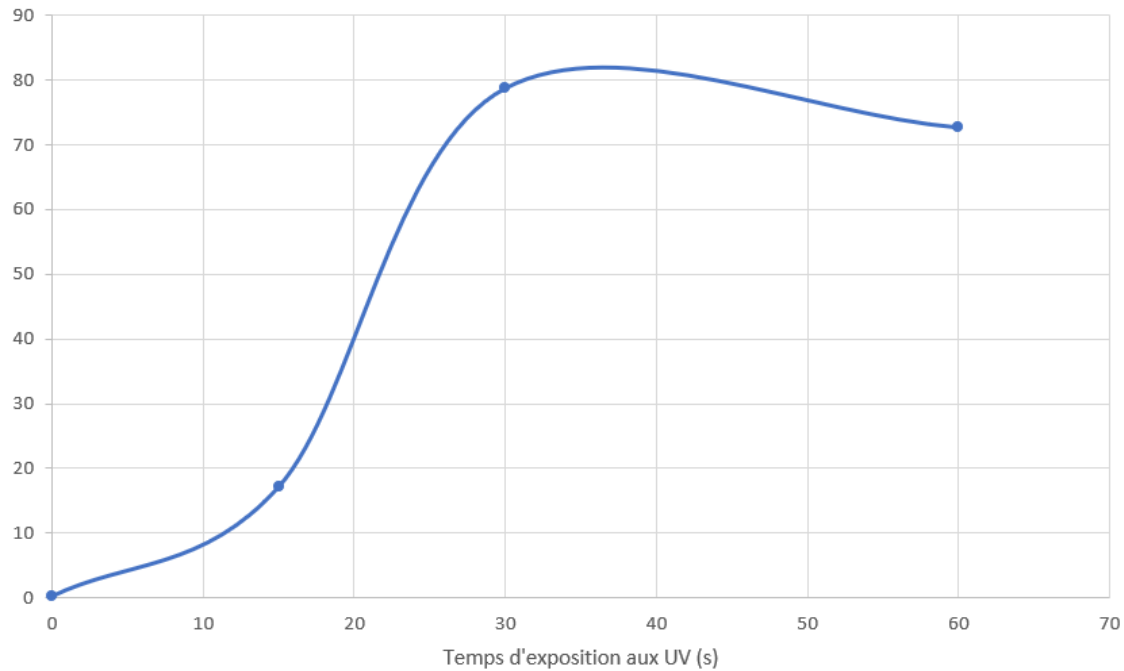
Résultats de l'expérience d'irradiation de levures rouges

Temps d'exposition aux UV		Nombre total de colonies	% de colonies blanches (mutantes)
0s		450	0,22
15s		426	17,13
30s		264	78,78
60s		33	72,73

TP : effet des UV sur des levures

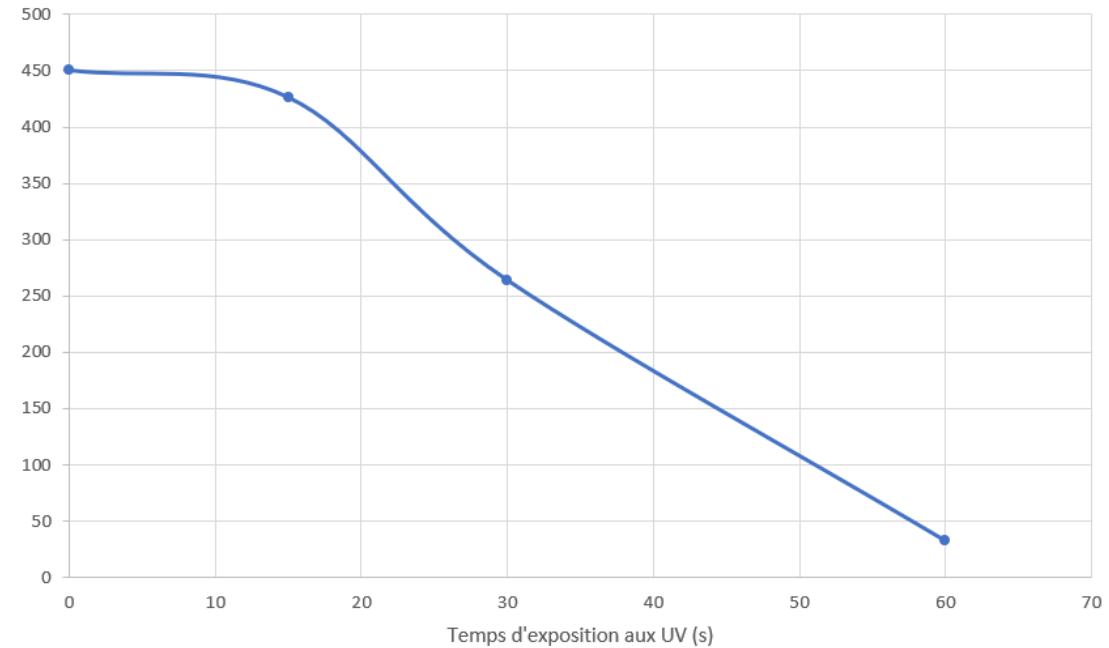
Graphique montrant l'évolution du pourcentage de levures mutantes en fonction du temps d'irradiation

% de levures blanches



Graphique montrant l'évolution du nombre de colonies de levures en fonction de la durée d'irradiation

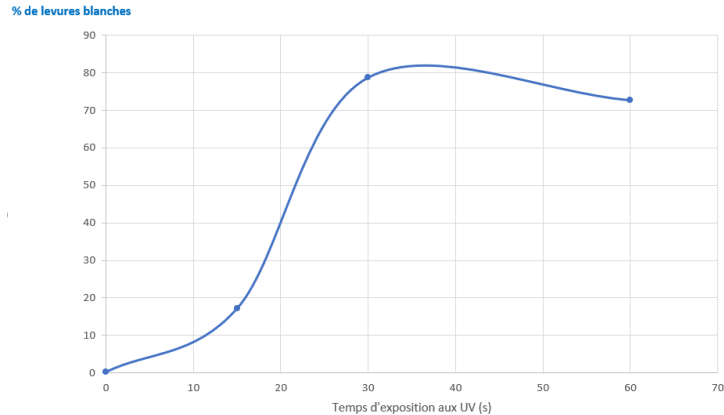
Nombre de colonies de levures



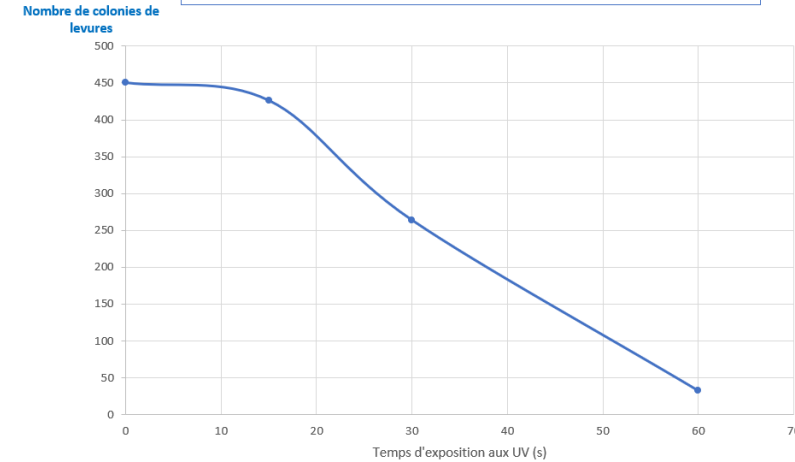
Graphiques présentant les résultats de l'expérience d'irradiation de levures rouges

Exploitation des résultats

Graphique montrant l'évolution du pourcentage de levures mutantes en fonction du temps d'irradiation



Graphique montrant l'évolution du nombre de colonies de levures en fonction de la durée d'irradiation



Graphiques présentant les résultats de l'expérience d'irradiation de levures rouges

Des levures rouges ont étéensemencées. **Je vois** que la proportion de levures blanches augmente avec la durée d'irradiation **or je sais** que des mutations peuvent modifier la couleur des levures, **j'en déduis** que plus le temps d'irradiation est important, plus la fréquence des mutations qui modifient la couleur des levures augmente

Je vois que la mortalité des levures augmente avec la durée d'irradiation **or je sais** que de nombreuses mutations sont létales et provoquent la mort des cellules. **J'en déduis** que le nombre de mutations a augmenté avec la durée d'irradiation

Conclusion : Plus la dose d'UV augmente, plus la fréquence des mutations augmente => l'effet mutagène des UV est bien dose dépendant

TP : effet des UV sur des levures

Comparaison des séquences du gène :

