

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



**Comment surviennent les mutations ?  
Quelles sont leur 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**

- 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

### A. Nature et origine des mutations

### B. Les agents mutagènes

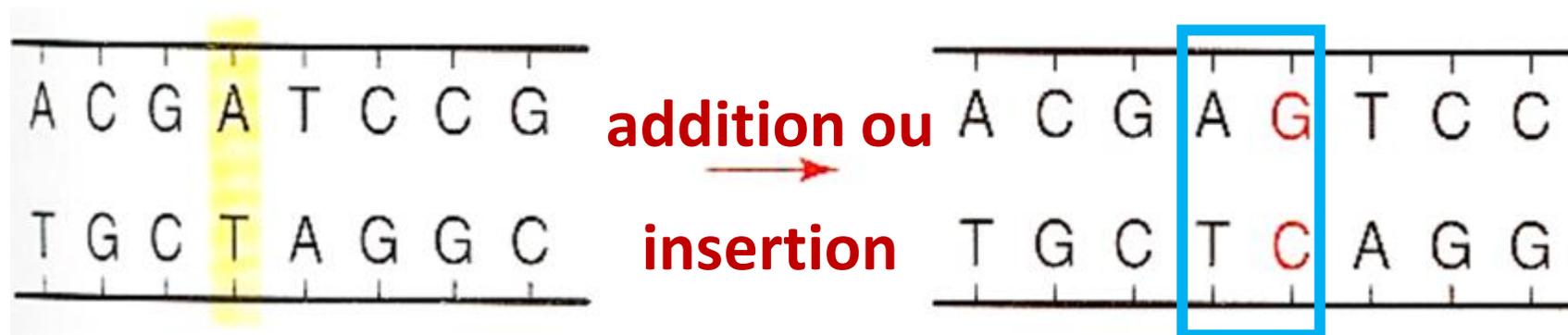
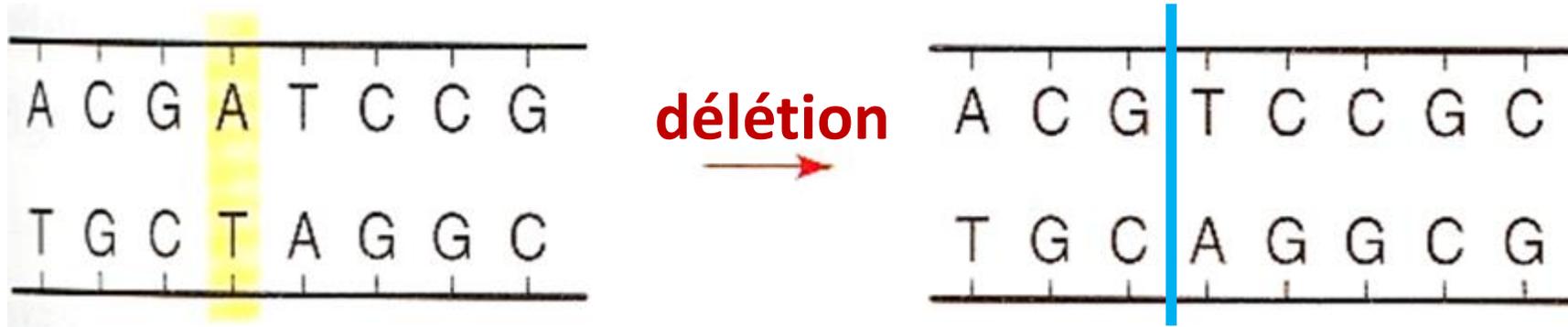
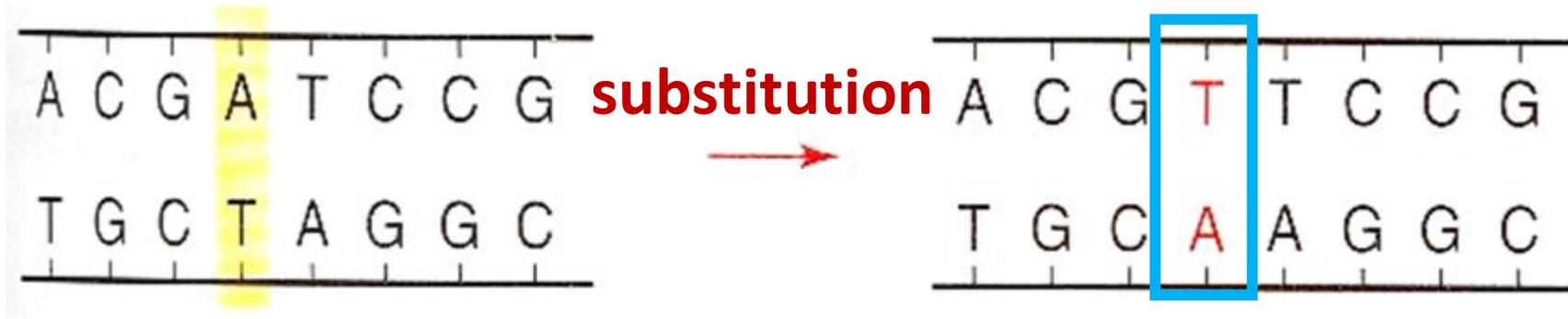
## II. Les mutations sont responsables de la diversité génétique des individus

### A. Transmission des mutations

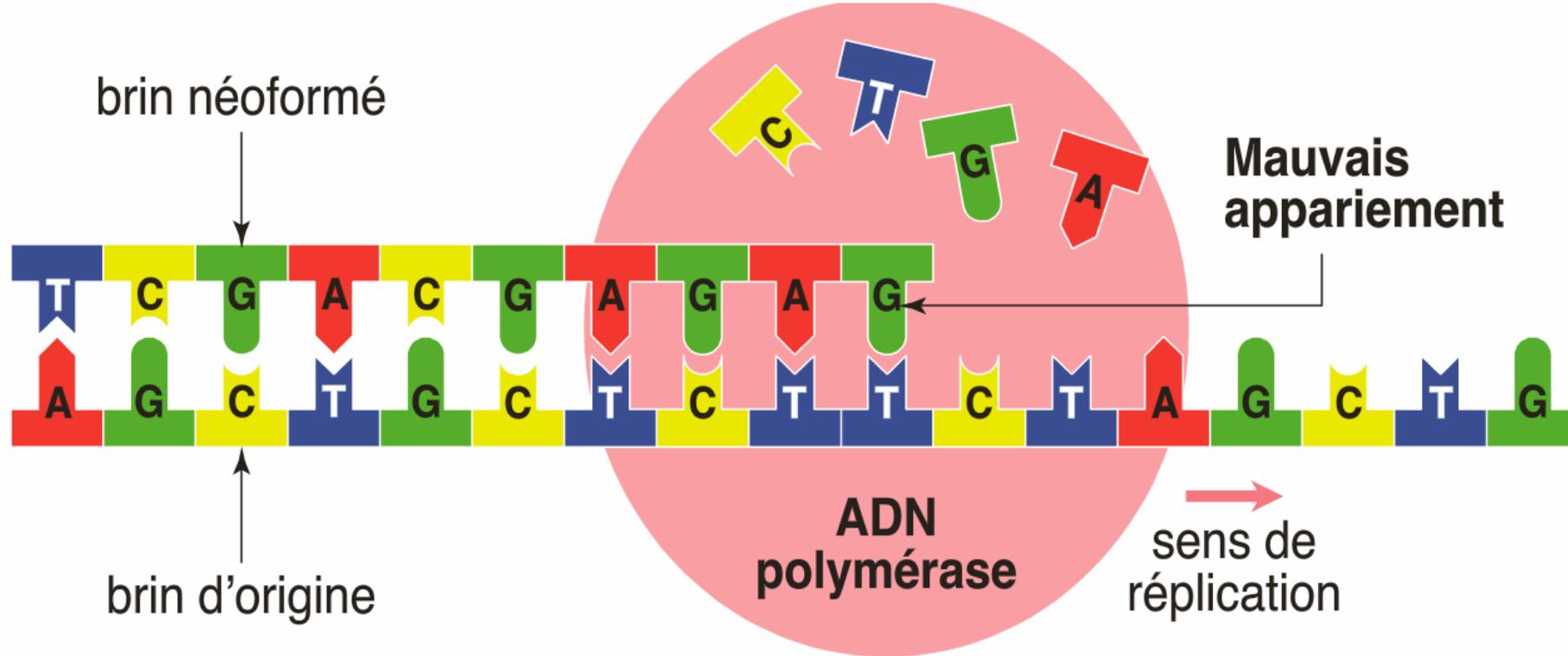
### B. Mutations et diversité allélique

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

# 3 types de mutations



# Origine des mutations



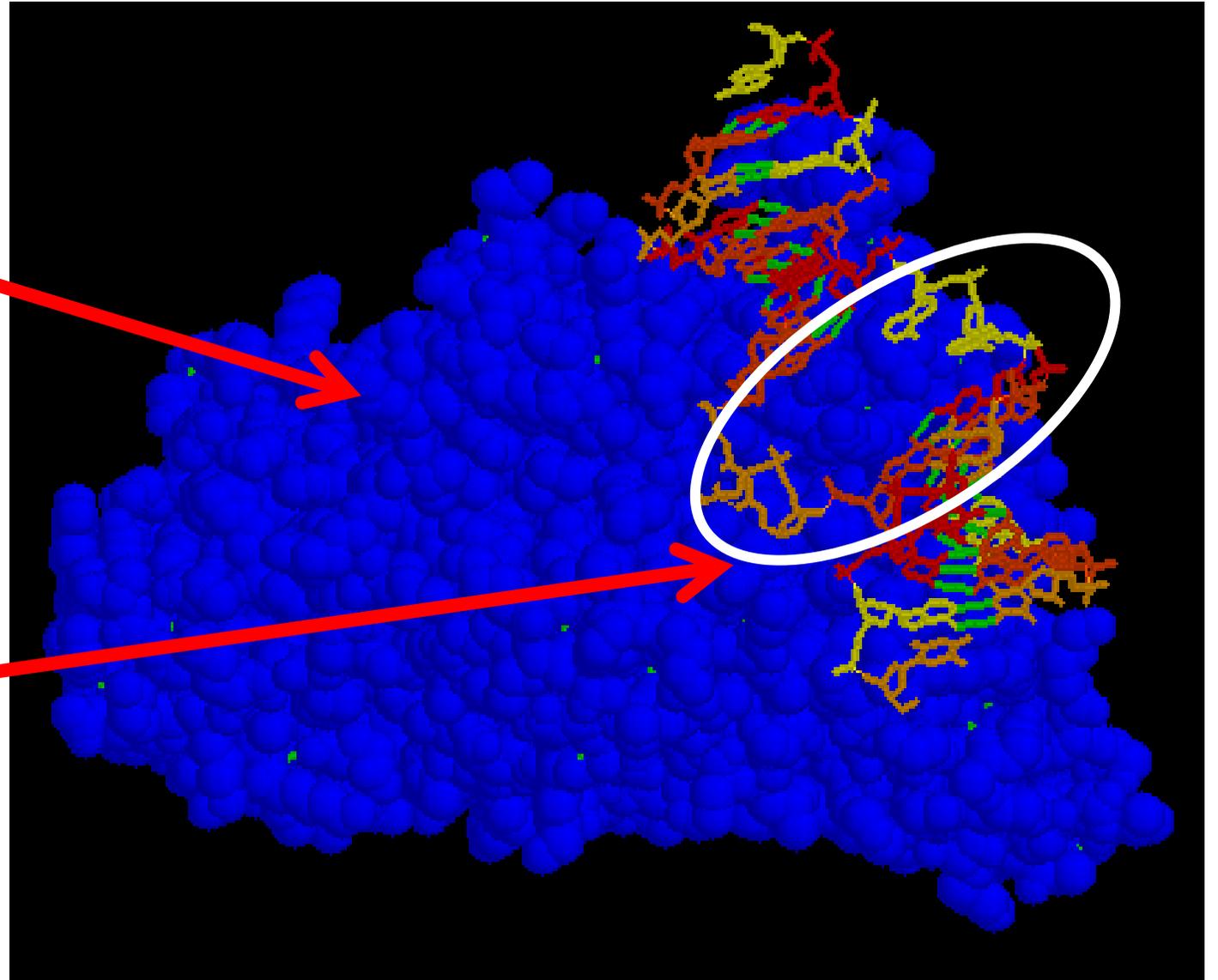
**L'ADN polymérase commet  
1 erreur sur 100 000 nucléotides (=1/10<sup>5</sup>)**

# Une « veille » suite au passage de la fourche

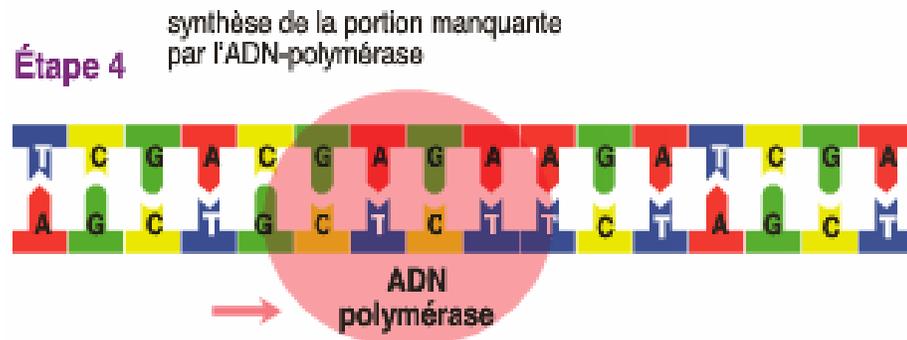
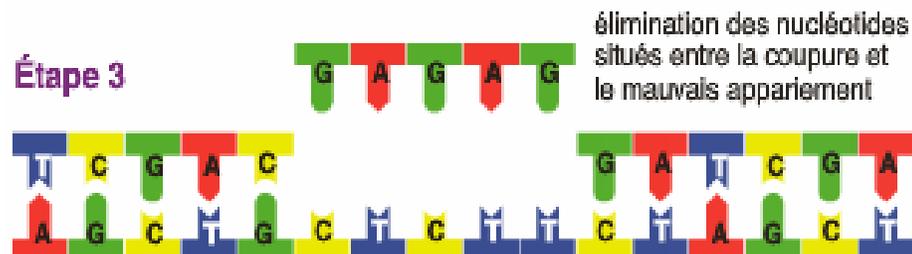
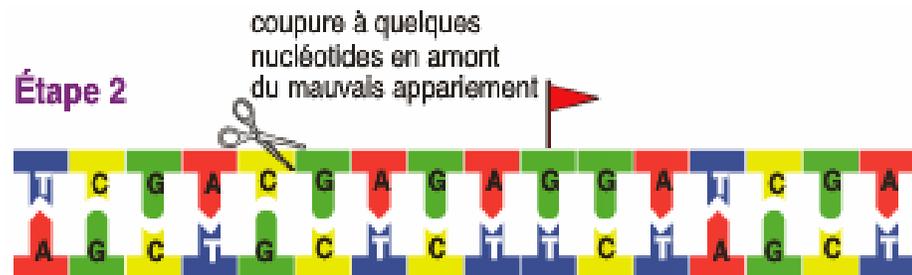
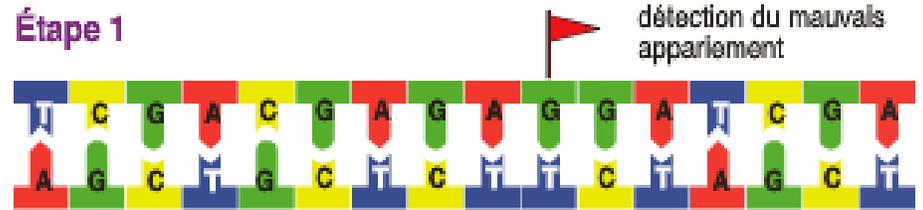
Endonucléase qui  
« vérifie » l'appariement  
des nucléotides

**Mésappariement :**

- Absence de liaisons H
- Déformation de la double hélice



# Correction des erreurs d'appariements

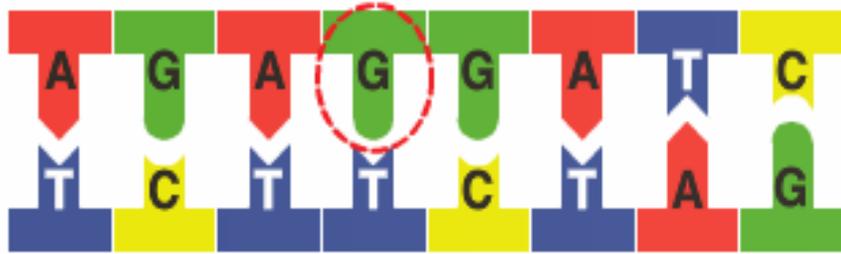


99,9 % de réparation

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

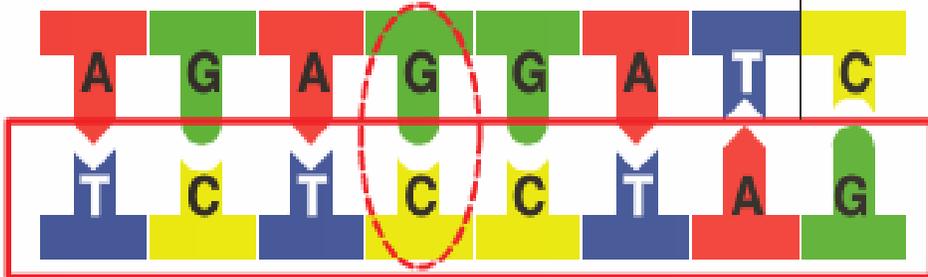
# PAS de correction des erreurs d'appariements

erreur non réparée



Réplication de l'ADN

brin néoformé



Séquence mutante

**MUTATION**

# 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

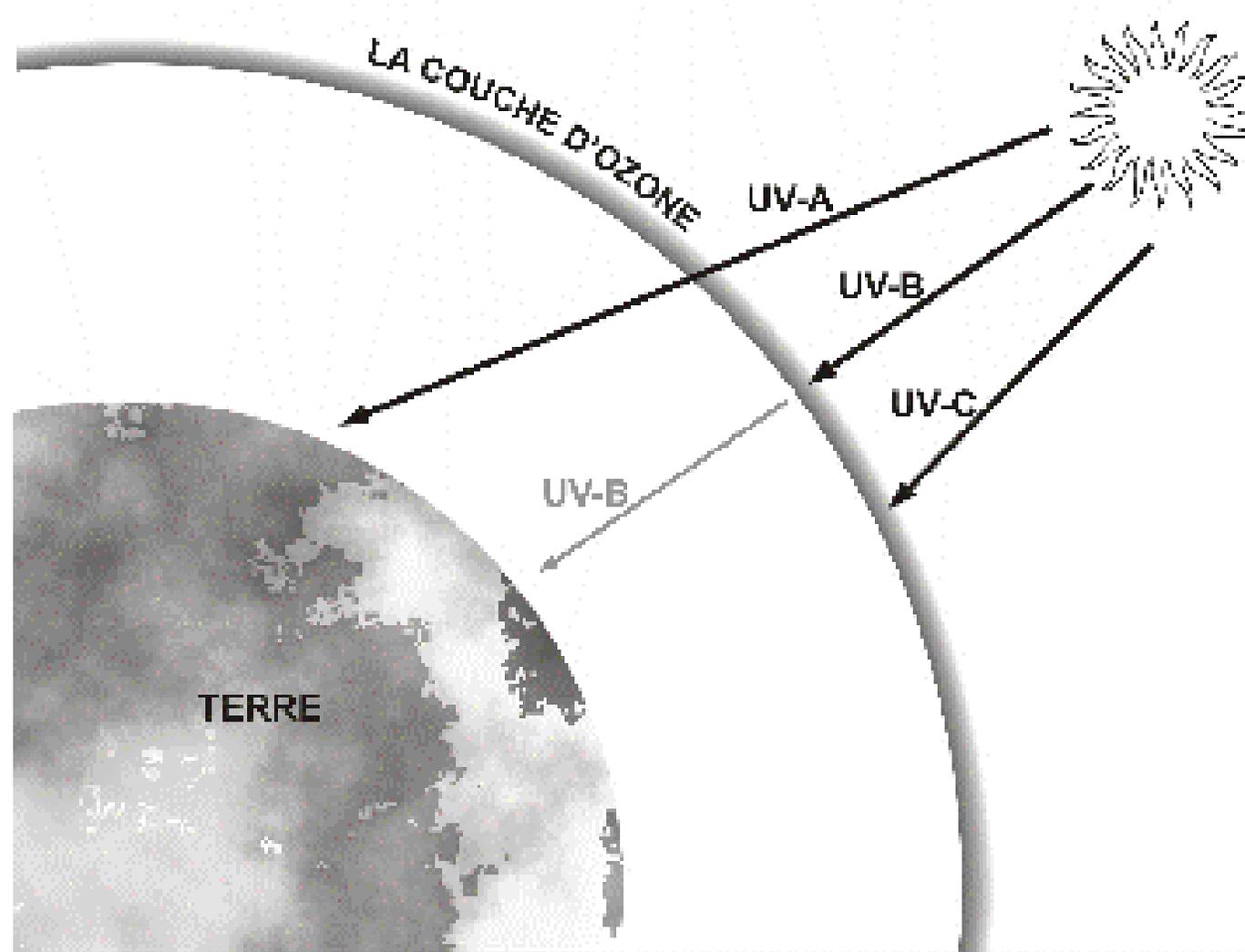
## II. Les mutations sont responsables de la diversité génétique des individus

### A. Transmission des mutations

### B. Mutations et diversité allélique

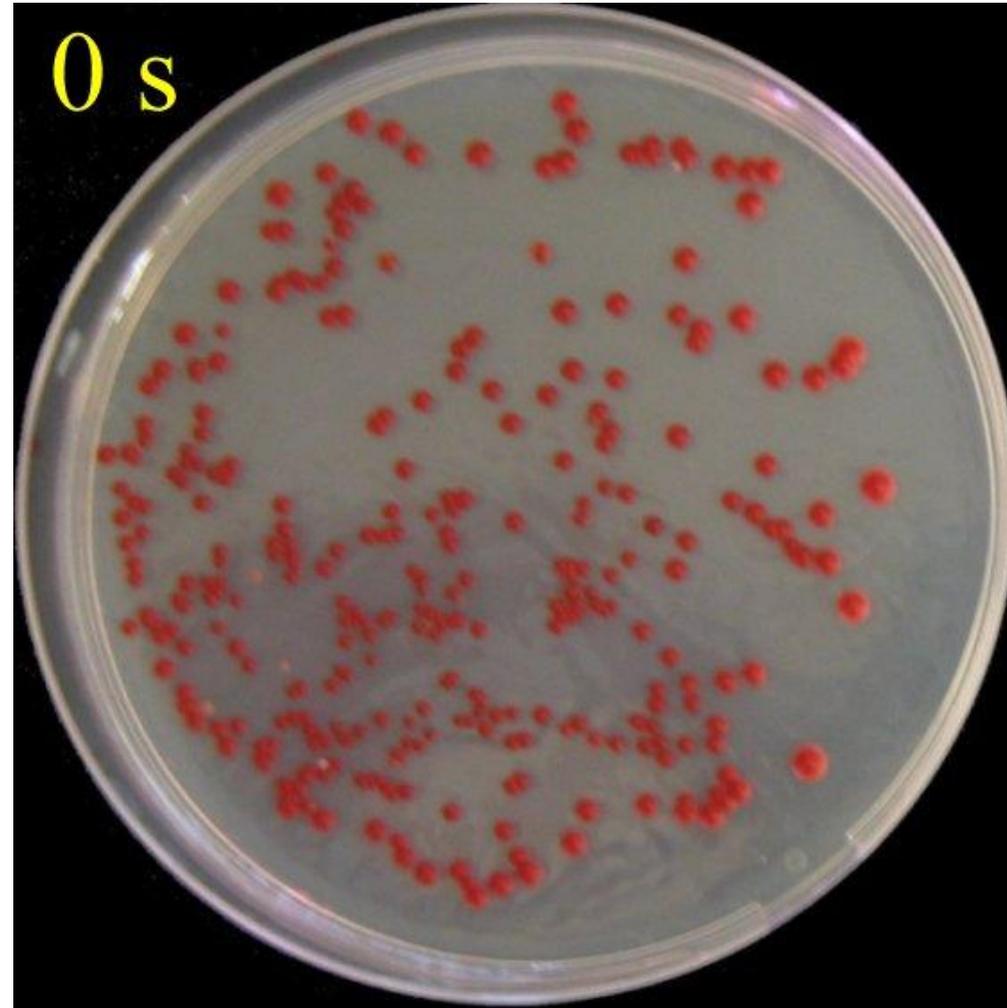
## III. La diversité génétique d'une population permet de reconstituer son histoire

# 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



90 s d'exposition

Diminution du nombre de colonies  
Apparition de colonies mutées

# 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 ACTAGATGTTAAATTCTCCTGCCAACI

Souche sauvage 0 G-----

Sélection : 0/4 lignes

substitution

1717, ...

170 1710 1720 1730 1740

\*\*\*\*\*

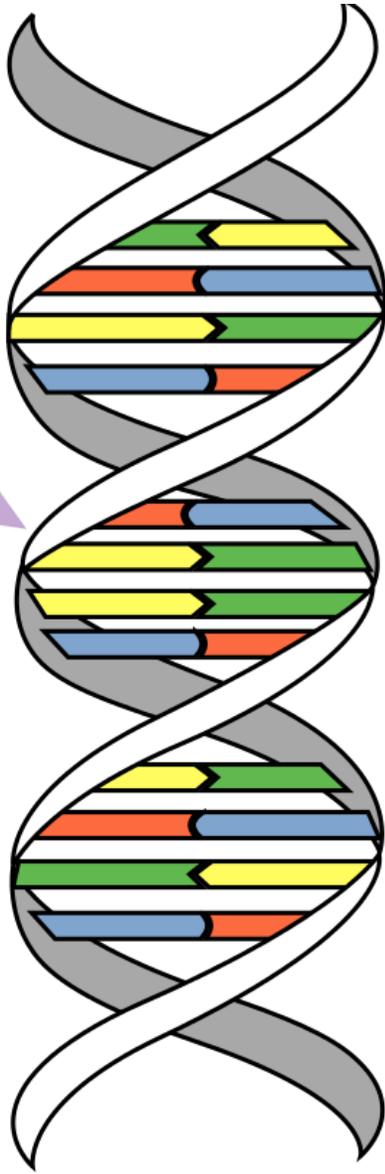
TAGAAAACAAGTAA

TGGGTTTTCCATTTCGTCTTGAAGT

addition

# Effet des UV sur l'ADN

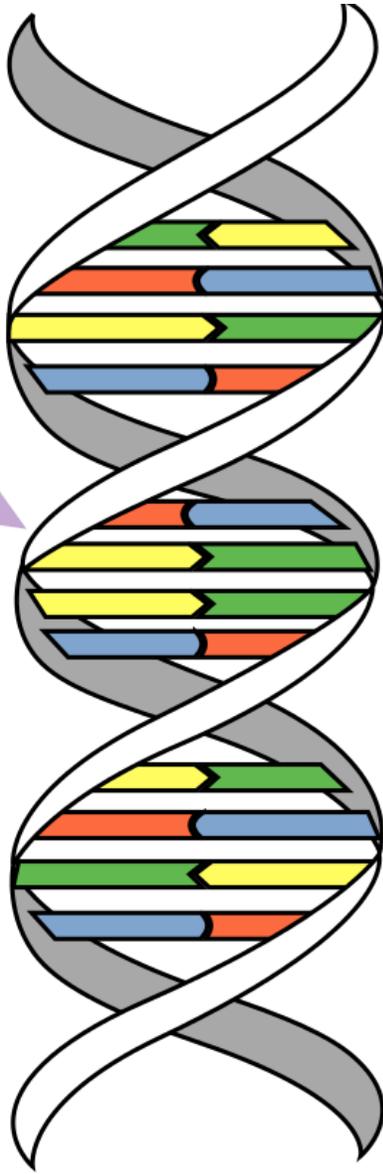
Before:



Incoming  
UV photon

# Effet des UV sur l'ADN

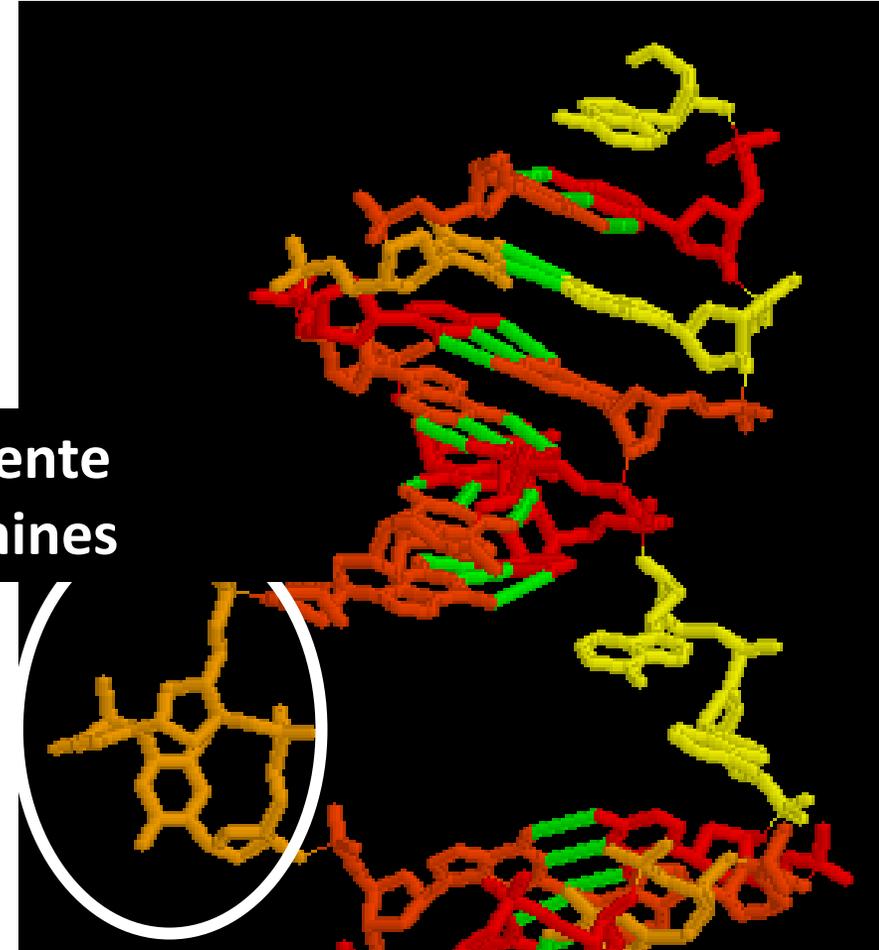
Before:



Incoming  
UV photon



Liaison covalente  
entre 2 thymines

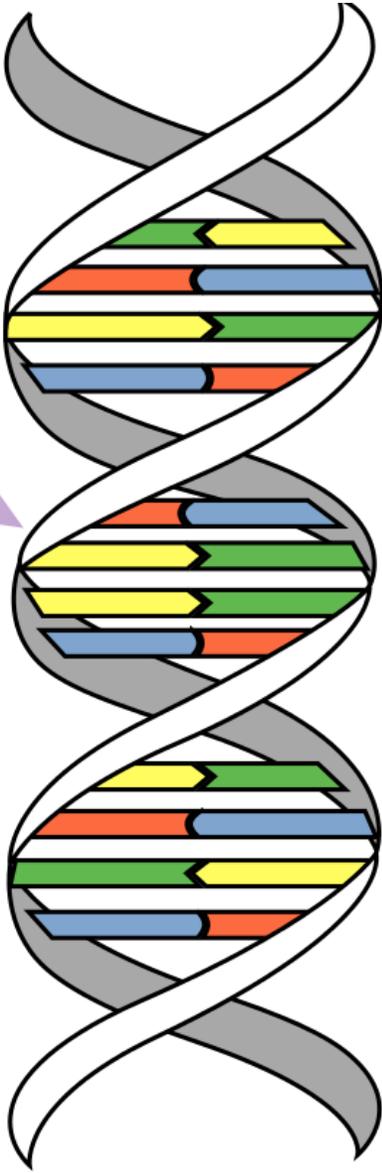


**l'ADN polymérase ne reconnaît  
plus les nucléotides  
-> erreurs**

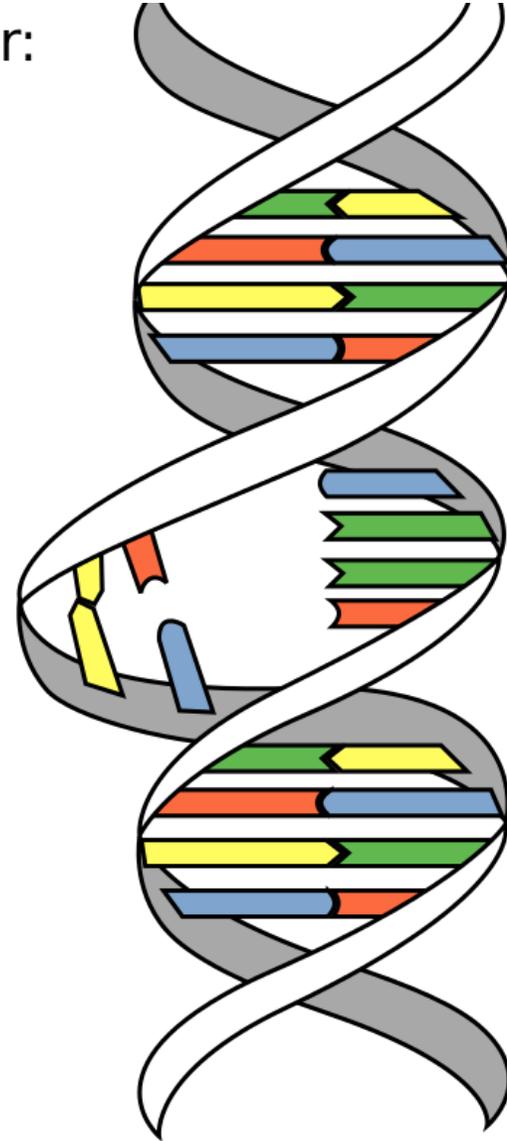
# Effet des UV sur l'ADN

Before:

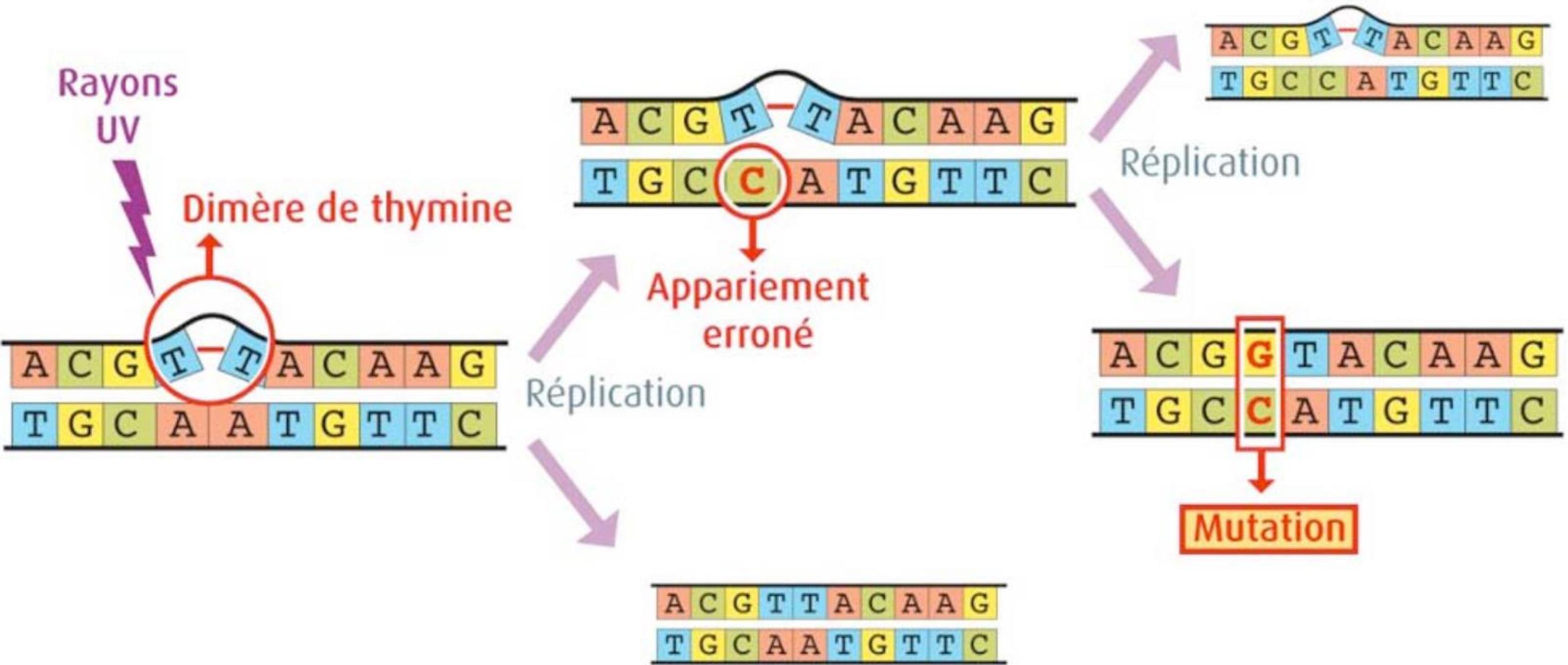
Incoming  
UV photon



After:



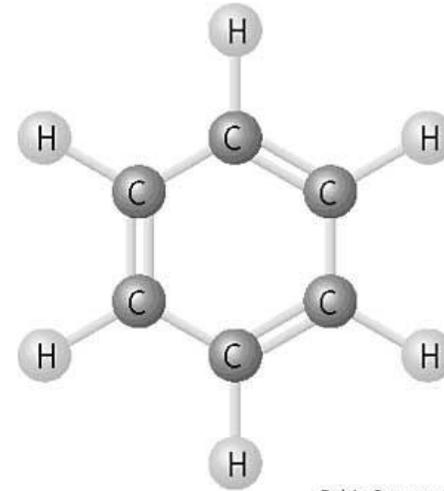
# Effet des UV sur l'ADN



# Les agents mutagènes chimiques

## Formol

(désinfectant,  
conservateur)



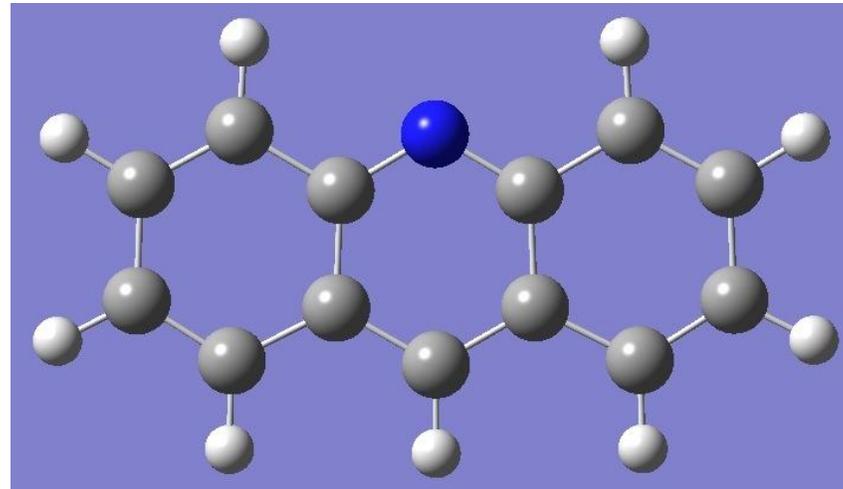
## Benzène

(solvant, précurseur  
de MO)

Robin Storesund

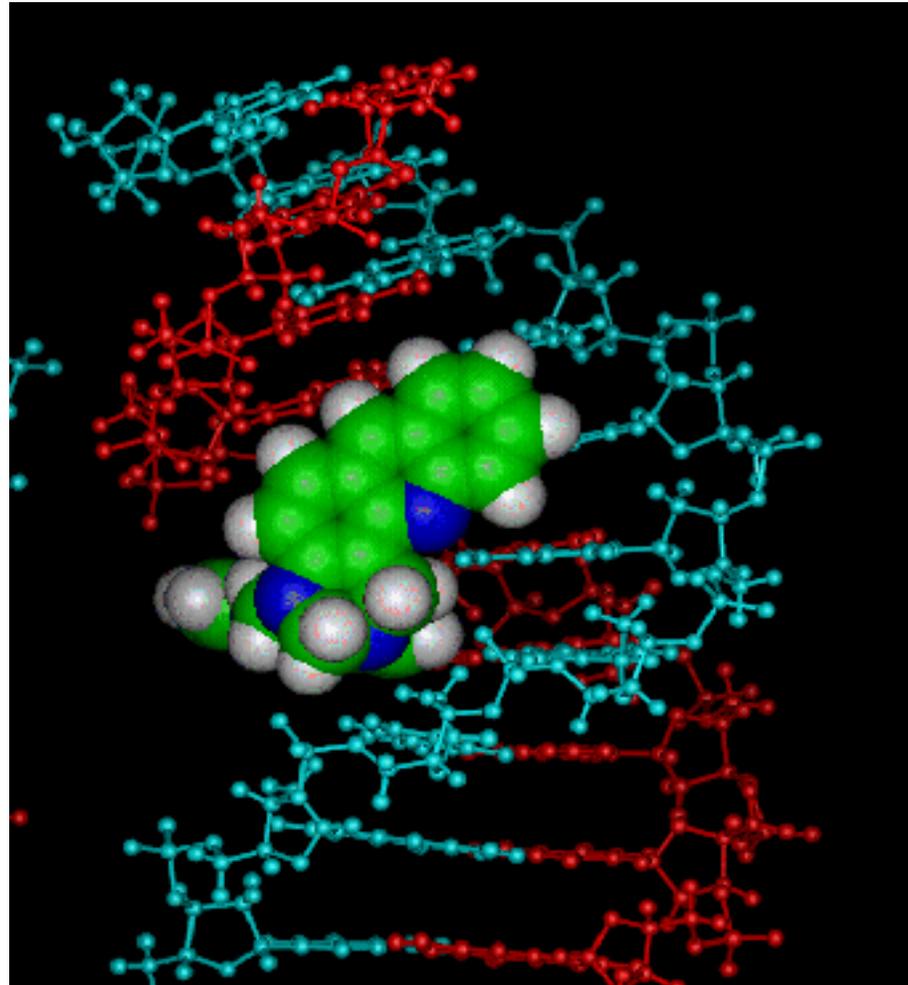
## Acridine

(production de pigments,  
antiseptiques)



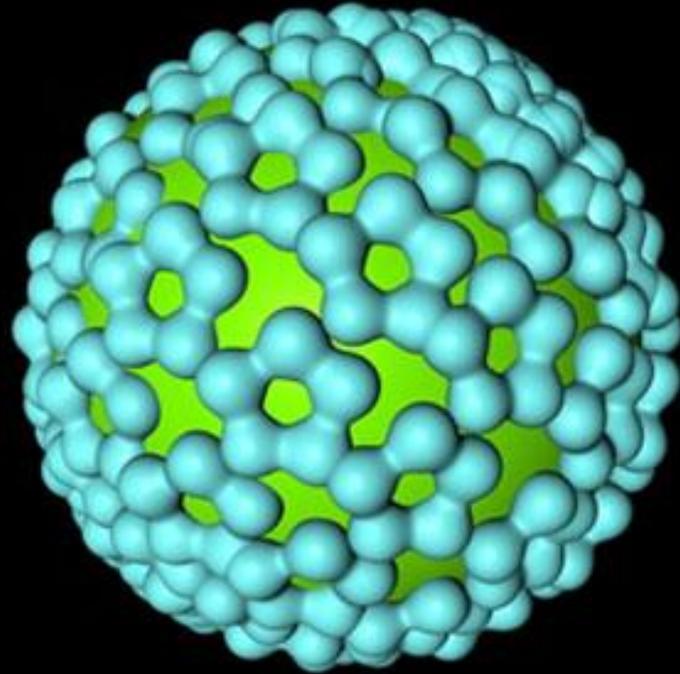
# Les agents mutagènes chimiques

Dimère  
d'acridine



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

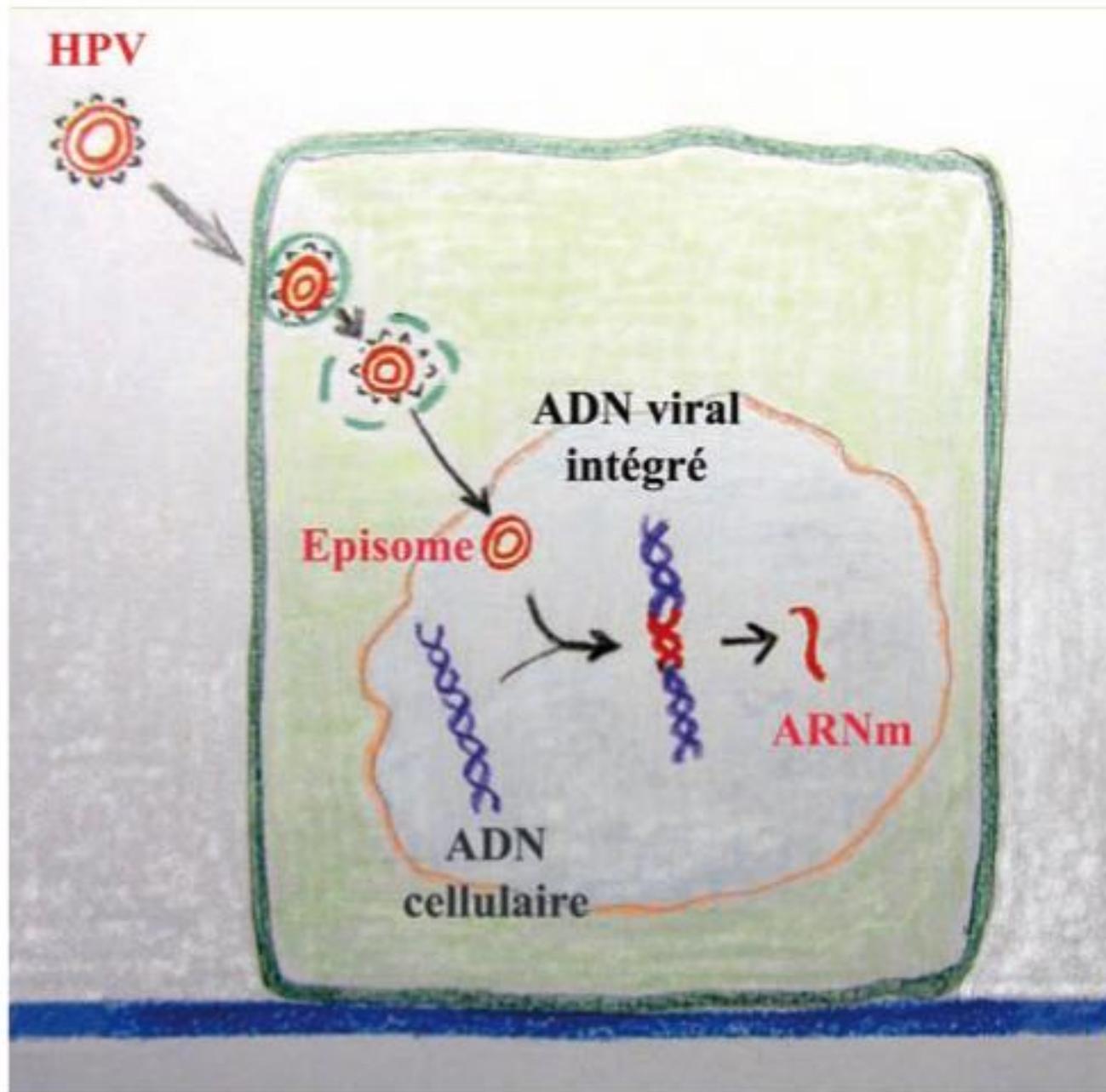
# Les agents mutagènes **biologiques**



**Papillomavirus**  
(modélisation 3D)

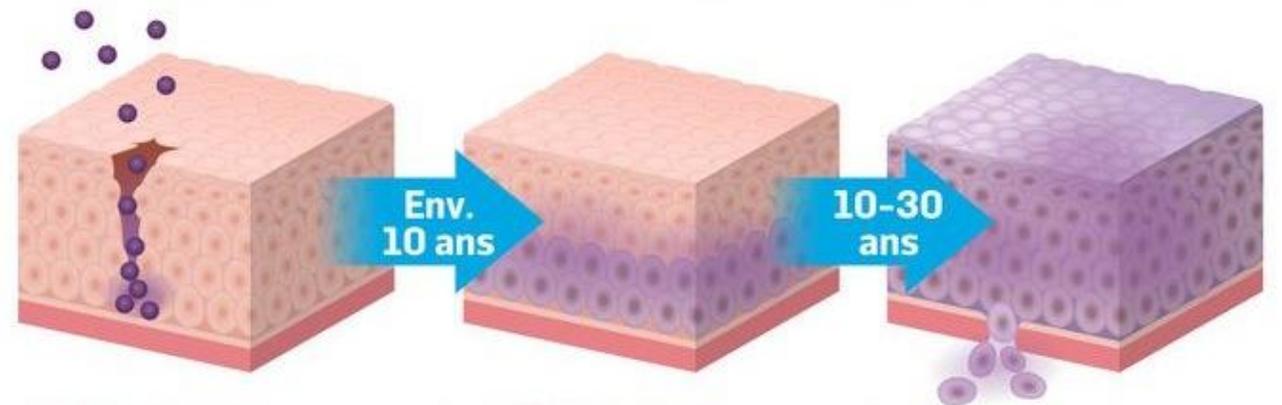
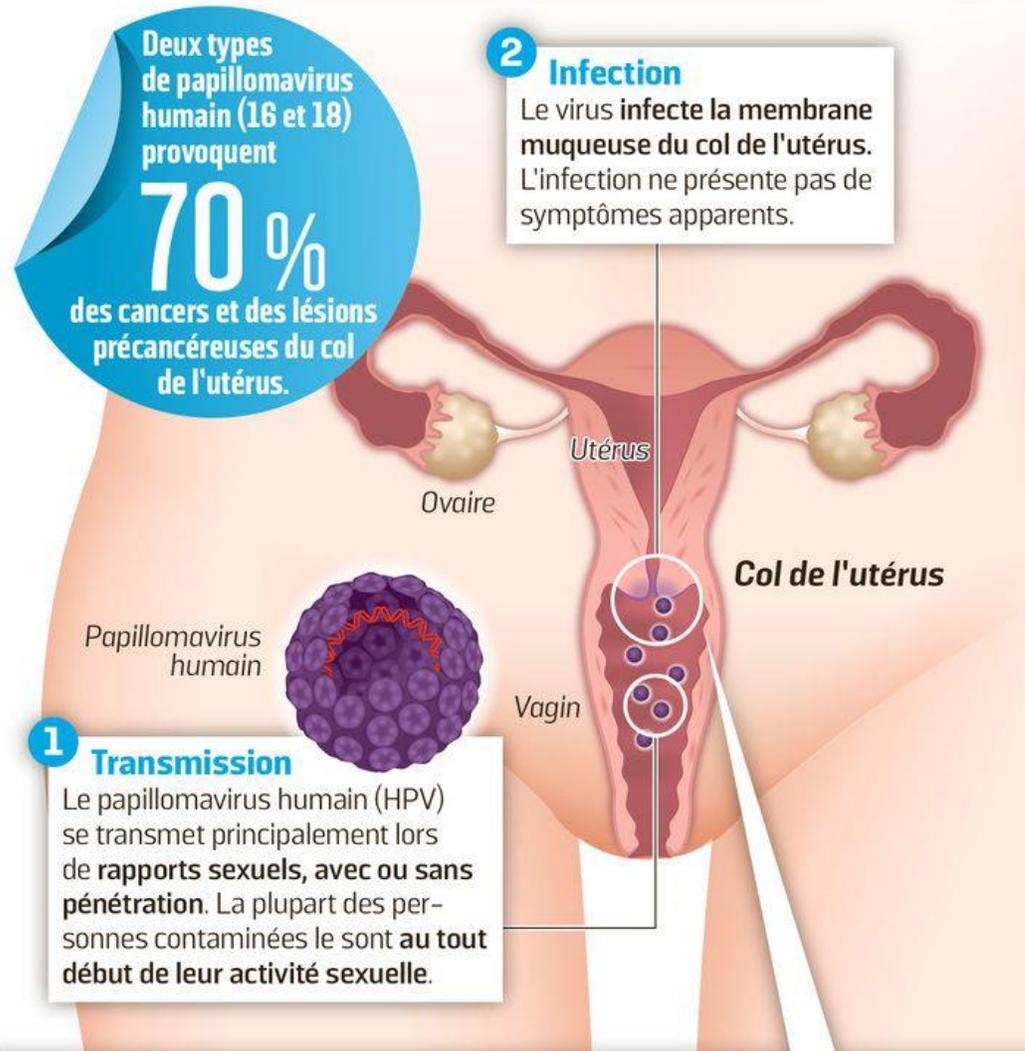
Copyright Dr Richard Martzloff-Encyclopédie médicale Vulgaris

# 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, OMS.

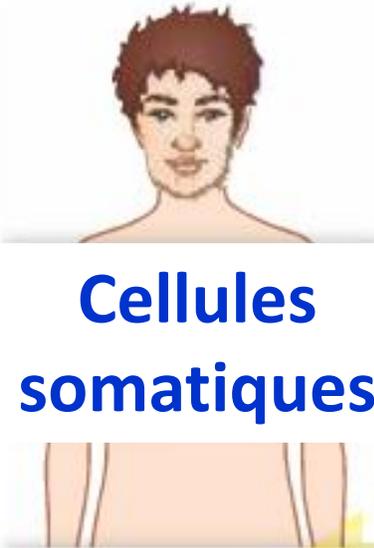
**Importance du frottis chez les femmes !**

## 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

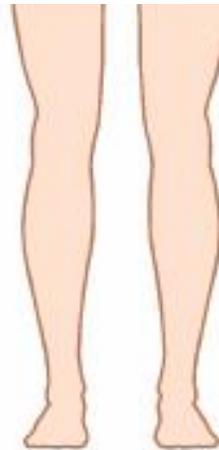
# Le devenir de la mutation dépend de la cellule mutée

Toutes les cellules de l'organisme sauf les cellules reproductrices

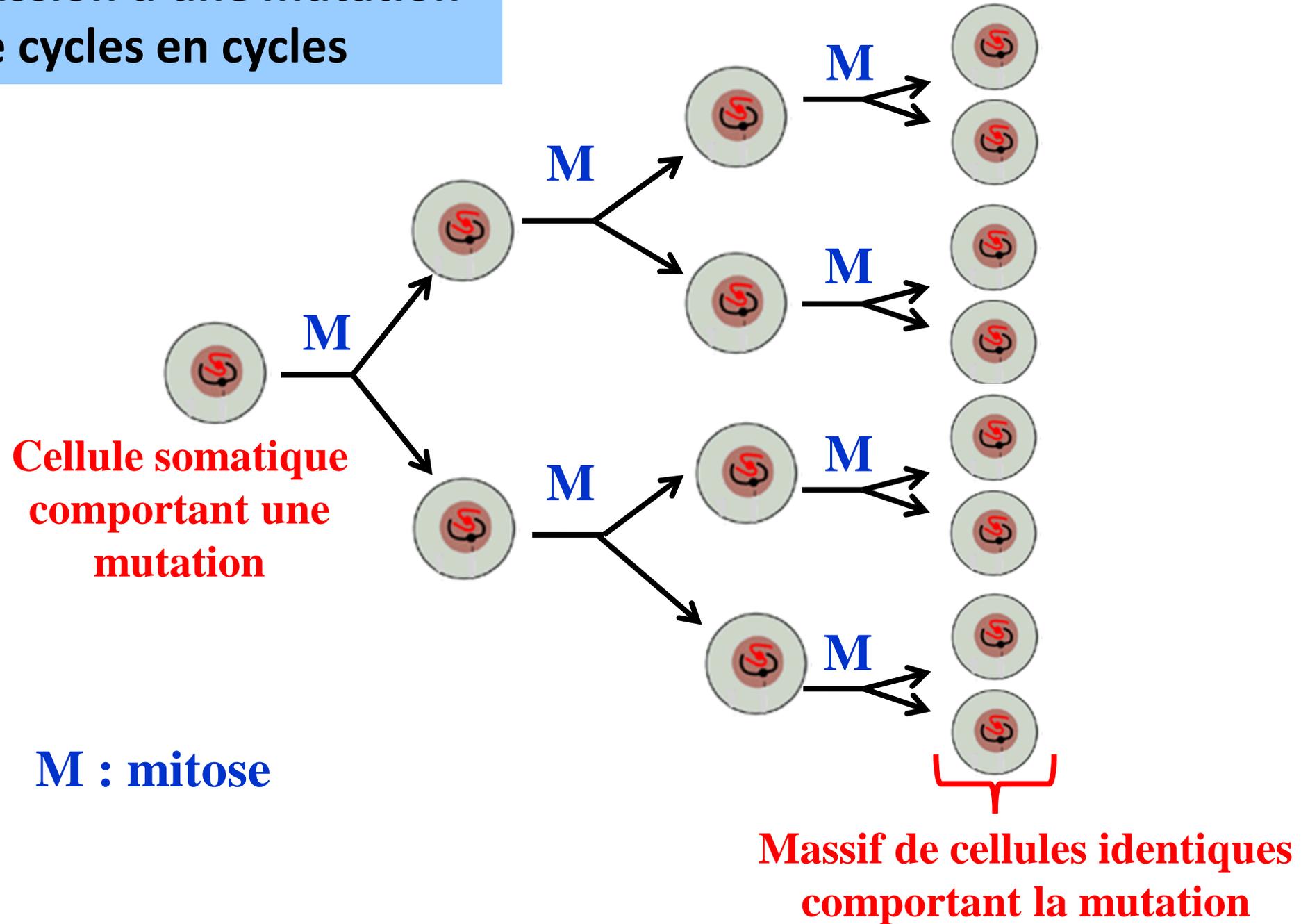


Cellules germinales

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

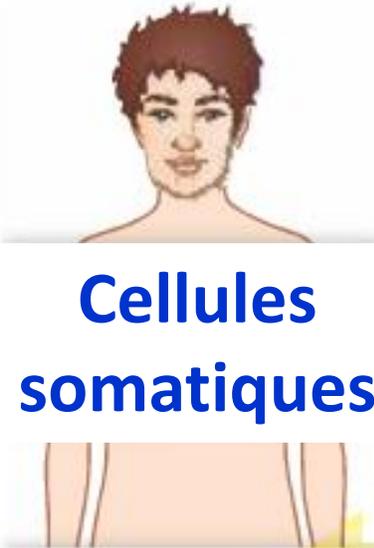


# Transmission d'une mutation de cycles en cycles



# Le devenir de la mutation dépend de la cellule mutée

Toutes les cellules de l'organisme sauf les cellules reproductrices

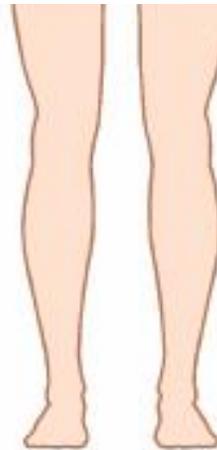


Cellules germinales

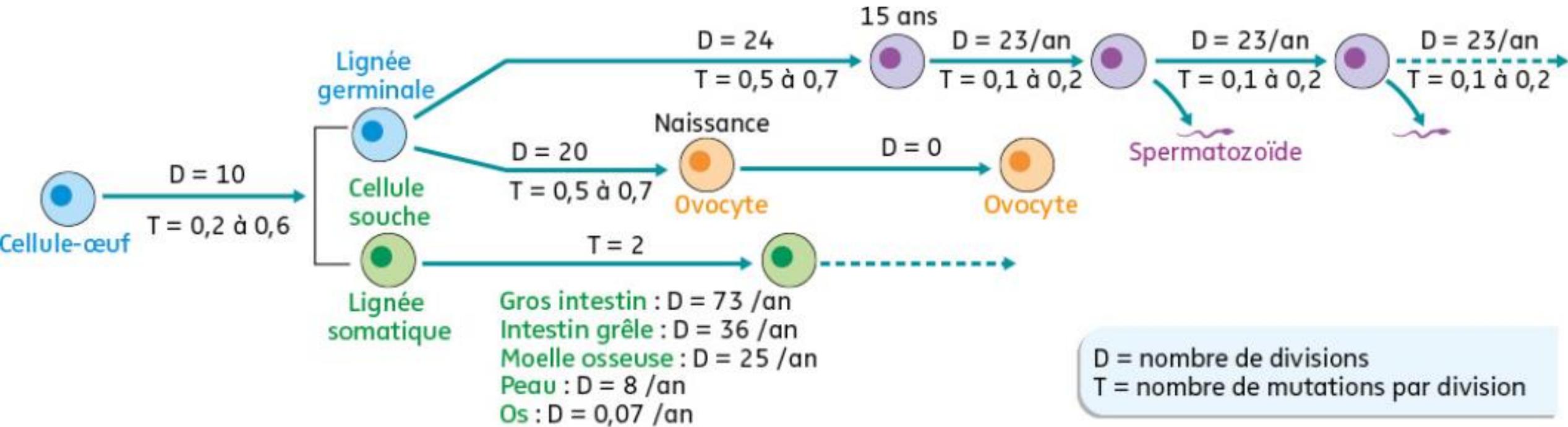
Cellules à l'origine des gamètes (ovules ou spermatozoïdes)  
+ gamètes

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

Héréditaire

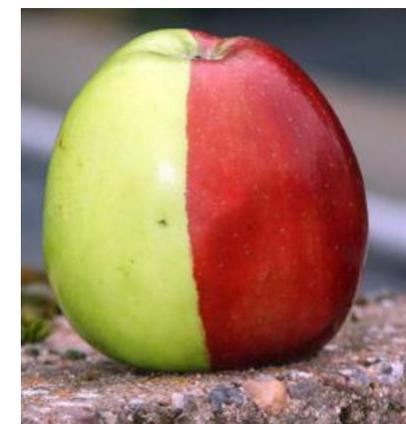
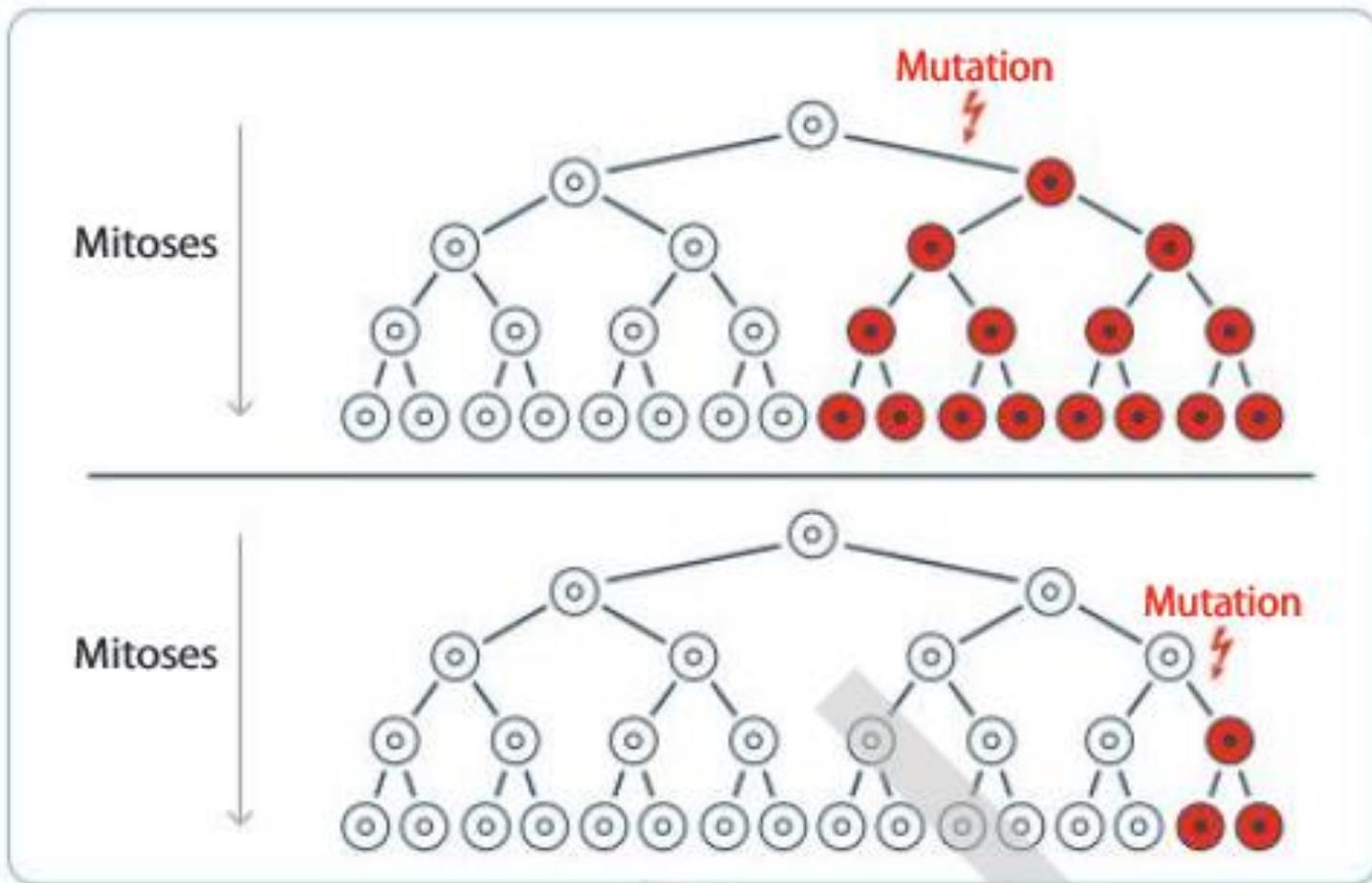


# Taux de mutations selon les lignées cellulaires



**C** **Nombre de divisions et taux de mutation selon les lignées cellulaires.** Les taux de mutation sont établis à partir du séquençage complet et de la comparaison des génomes de cellules des différents organes. Selon les lignées cellulaires et selon l'âge, on peut déterminer le nombre de mutations accumulées par cellule.

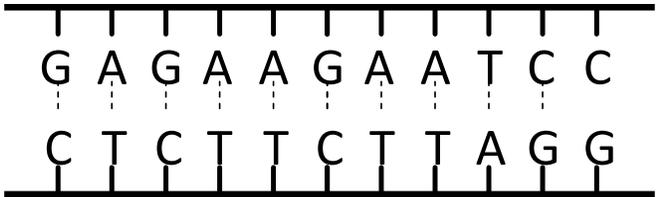
# Conséquences des mutations somatiques



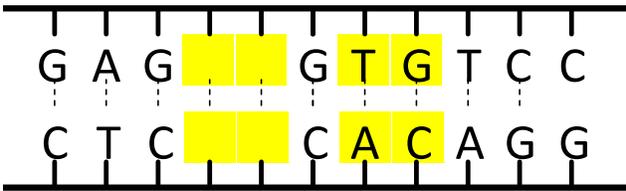
## Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

- 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

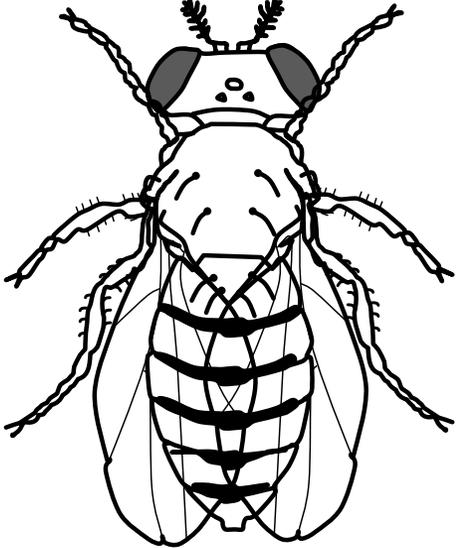
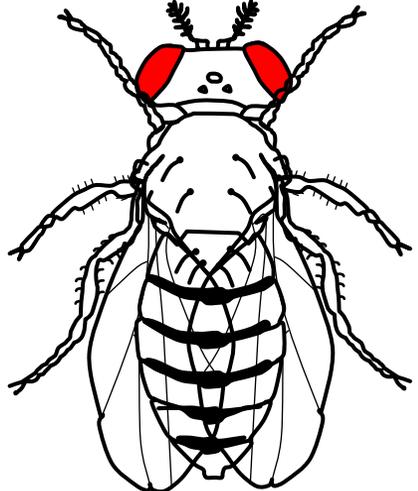
# Une mutation dans la lignée germinale crée un nouvel **allèle**



MUTATION



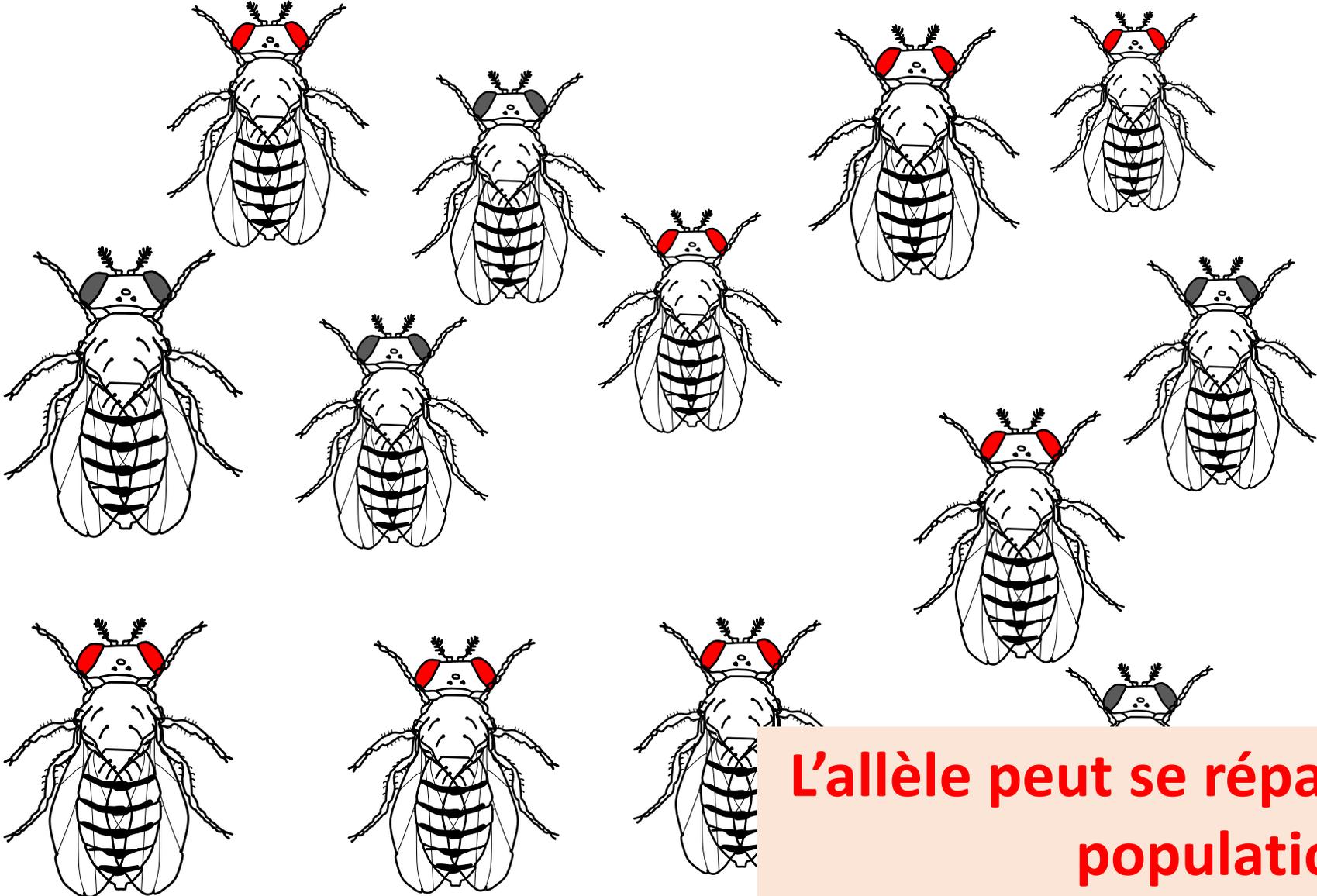
Nouvel allèle



Diversité intraspécifique

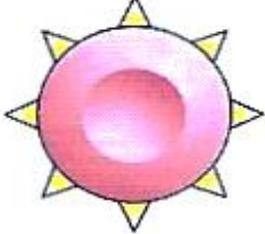
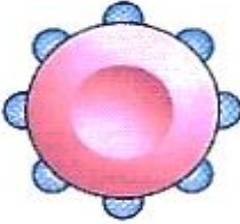
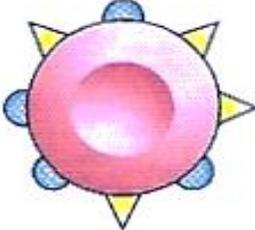
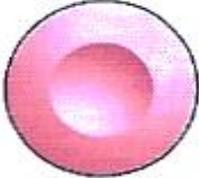
Nouveau caractère

# 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

TGG AAGGATGTCCTCGTGGT GACCCCTTGGCTGGCTCC

délétion

790 800

...TACCTGGGGGGGTTCT

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**

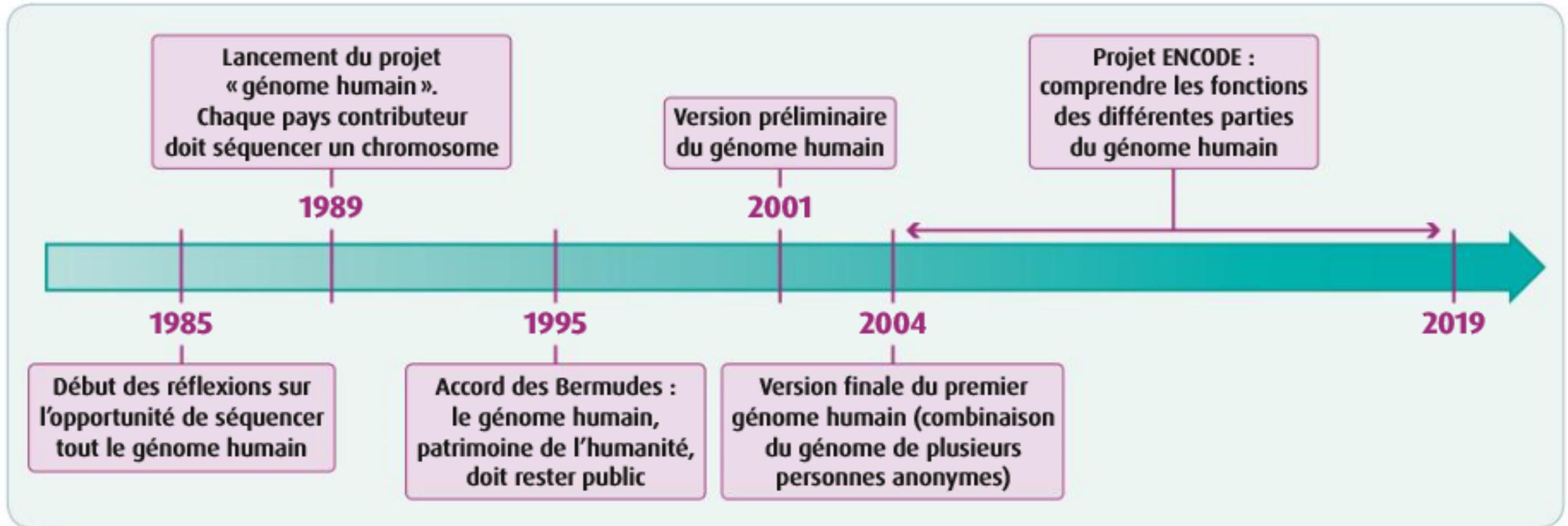
## **Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique**

- I. Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN**
  - 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

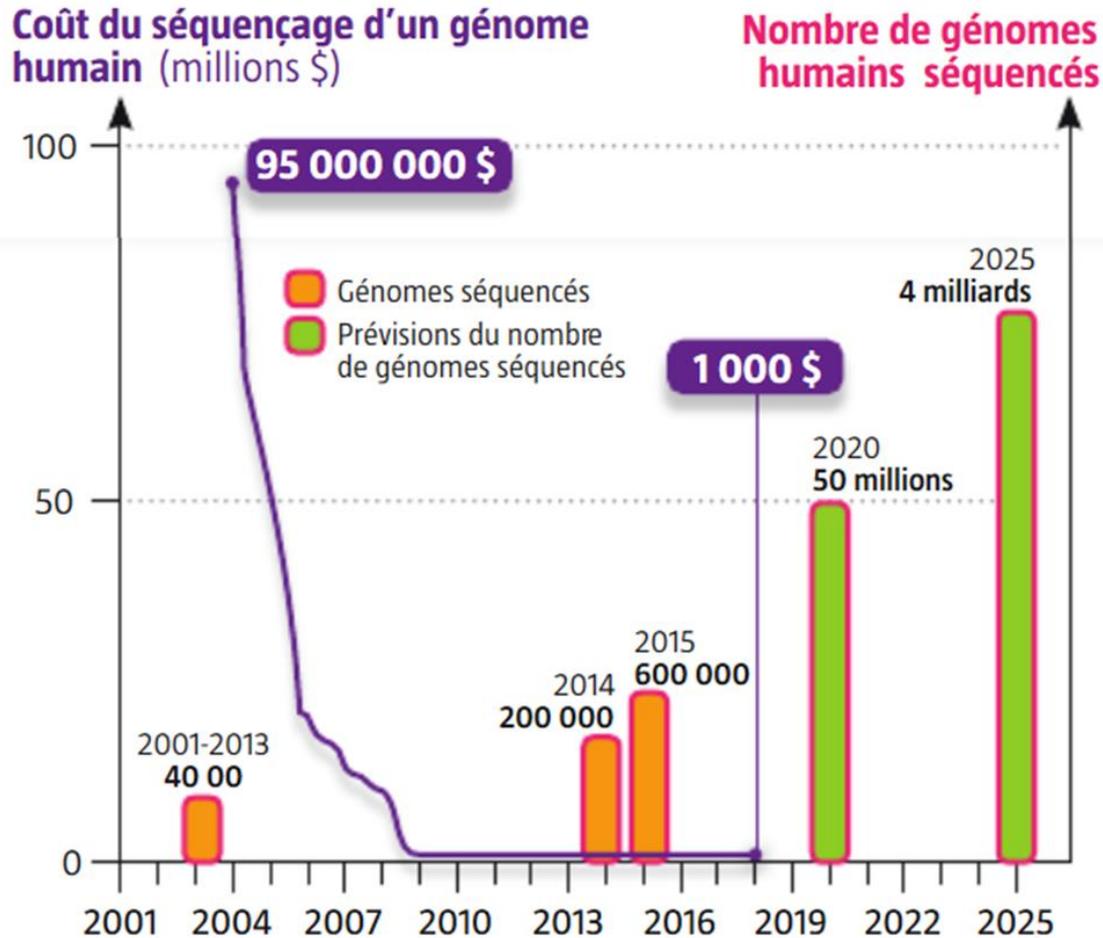
- I. Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN
- II. Les mutations sont responsables de la diversité génétique des individus
- III. La diversité génétique d'une population permet de reconstituer son histoire
  - A. Séquencer et comparer des génomes pour identifier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

# Le séquençage du génome humain



# Le séquençage du génome humain

## Doc. 3 Le séquençage du génome humain en chiffres



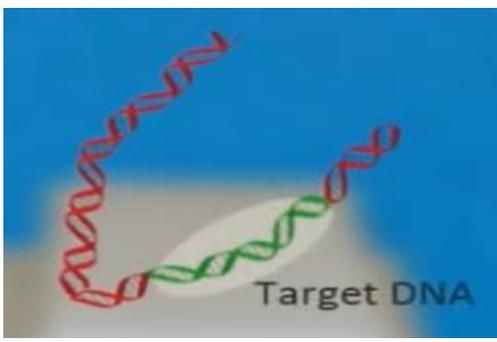
▲ Coût du séquençage et nombre de génomes humains séquencés.

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

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



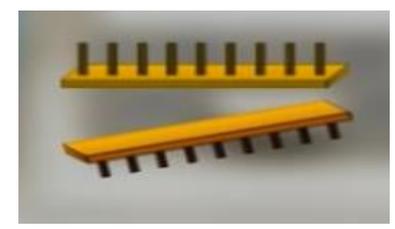
Objectif : obtenir un nombre important de copies d'un segment d'ADN intéressant pour une étude ultérieure (pour nous, le séquençage).



ADN d'intérêt



Nucléotides  
Précurseurs  
(A, T, C et G)



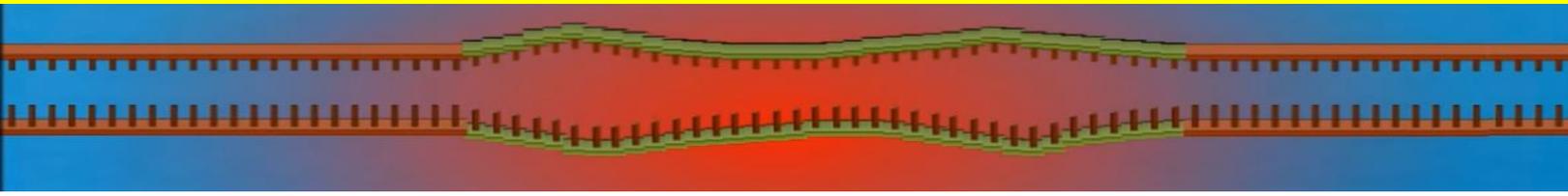
amorces



polymérases

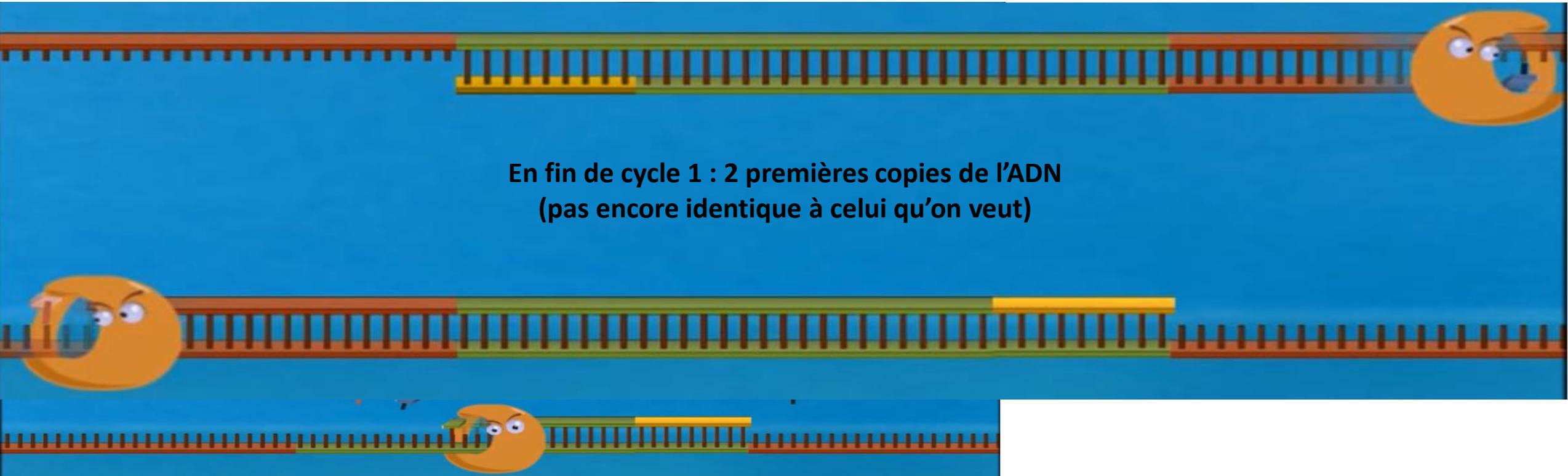
En grandes quantités chacun

# Le déroulement de la PCR : cycle 1



1°)

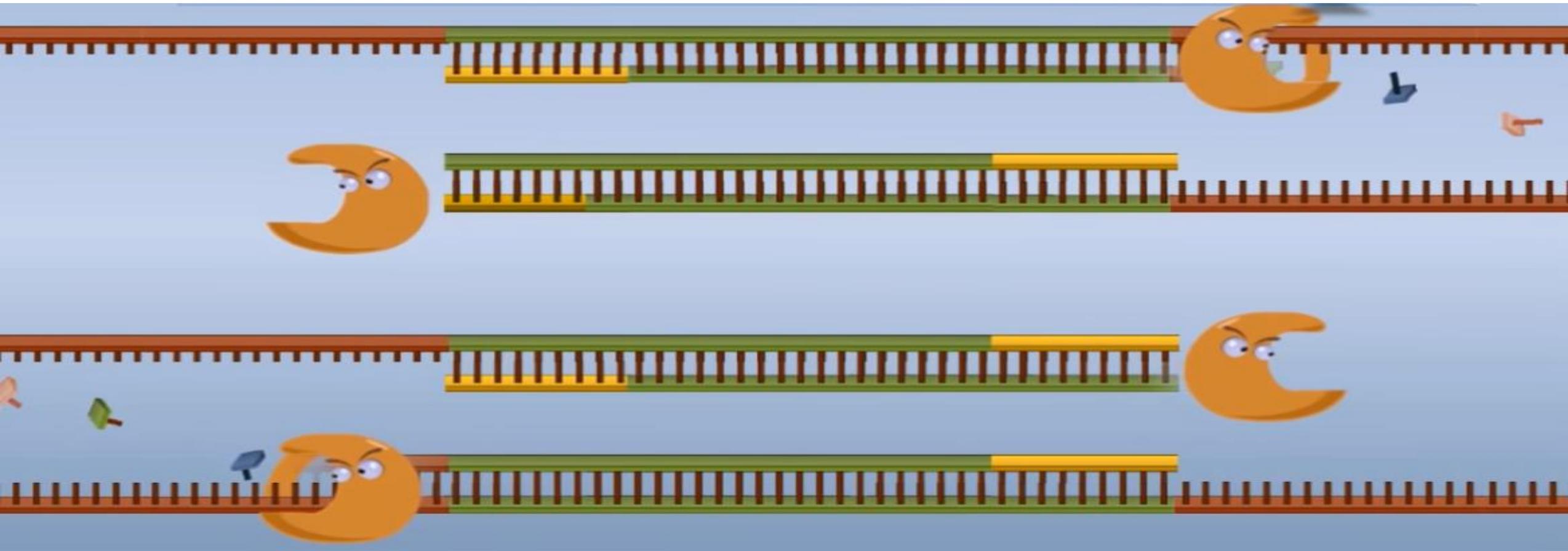
Dénaturation par la température



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

# Le déroulement de la PCR : cycle 2

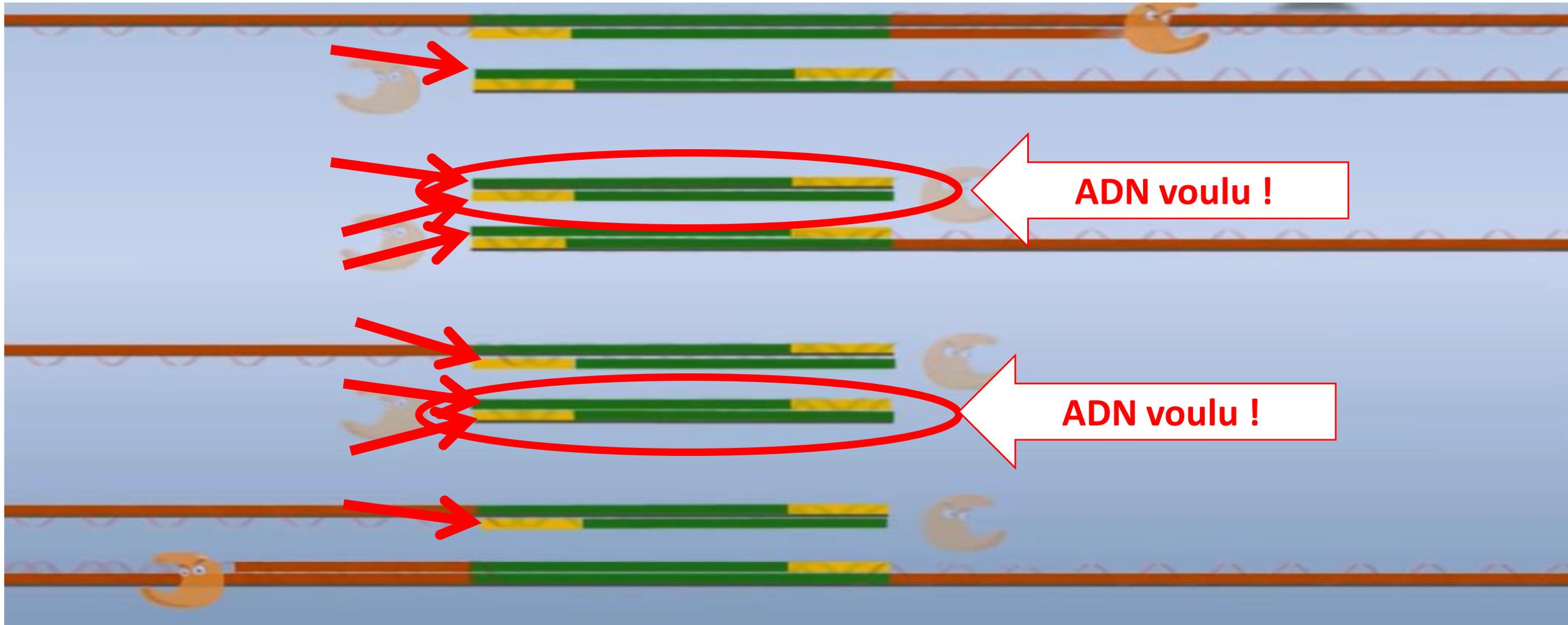
Même déroulement : Dénaturation / appariement des amorces / élongation



**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	$2^n - 2$	

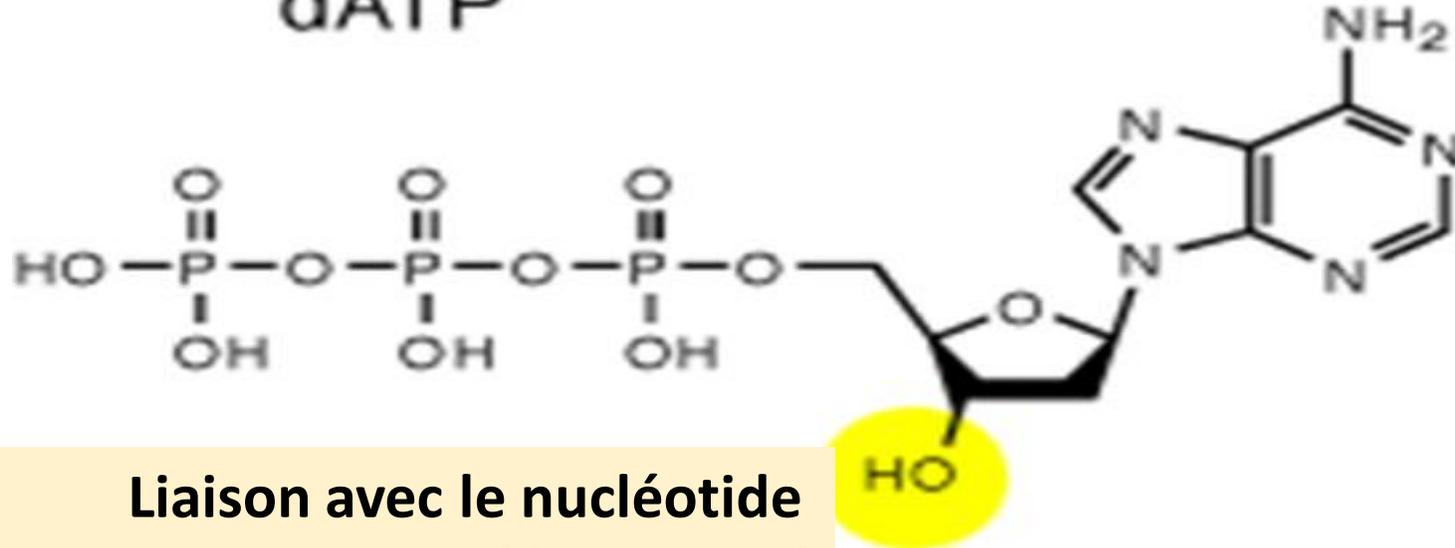
**L'amplification de la quantité d'ADN est considérable.**

**La durée nécessaire est quasiment ridicule.**



# Désoxyribonucléotides de l'ADN et didésoxyribonucléotides artificiels

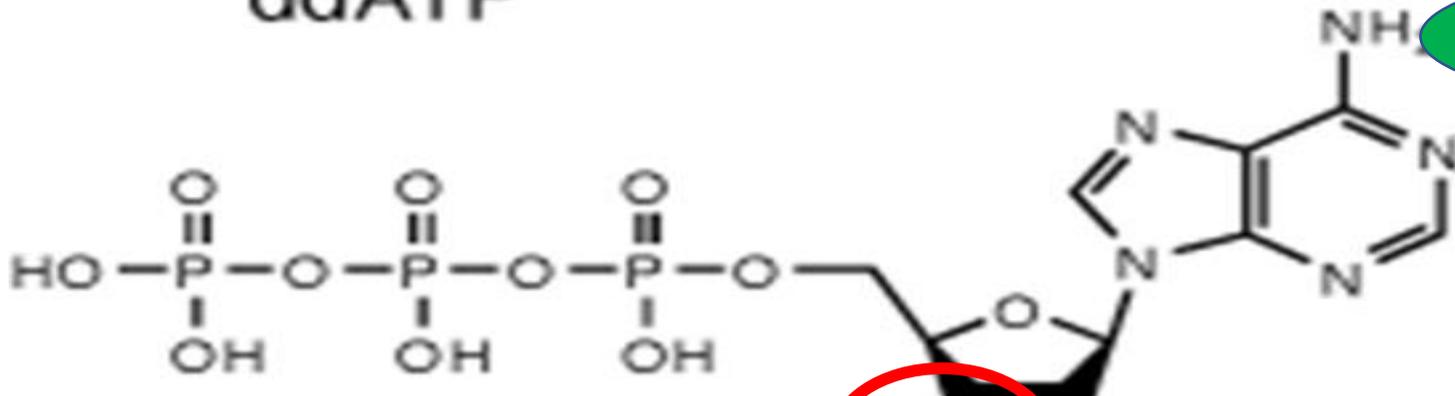
dATP



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

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

ddATP

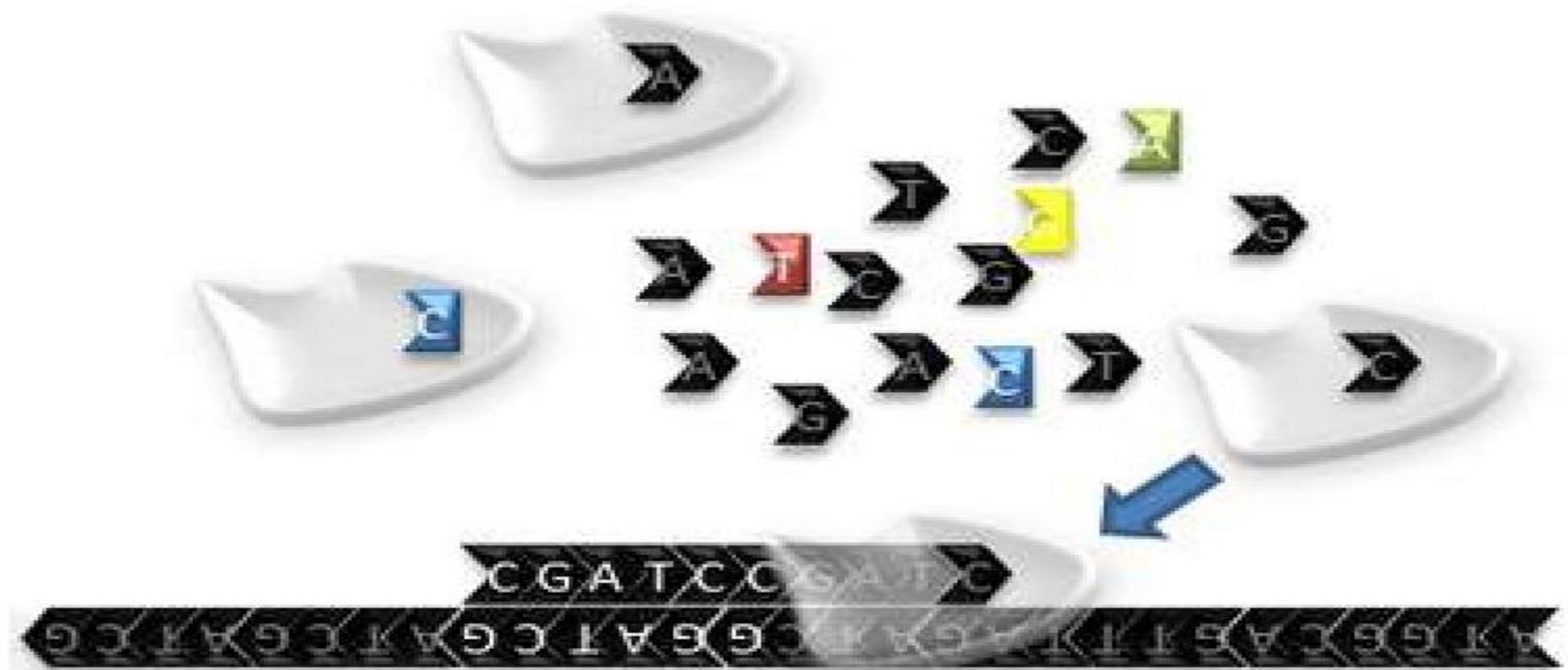


**Fluorescence**

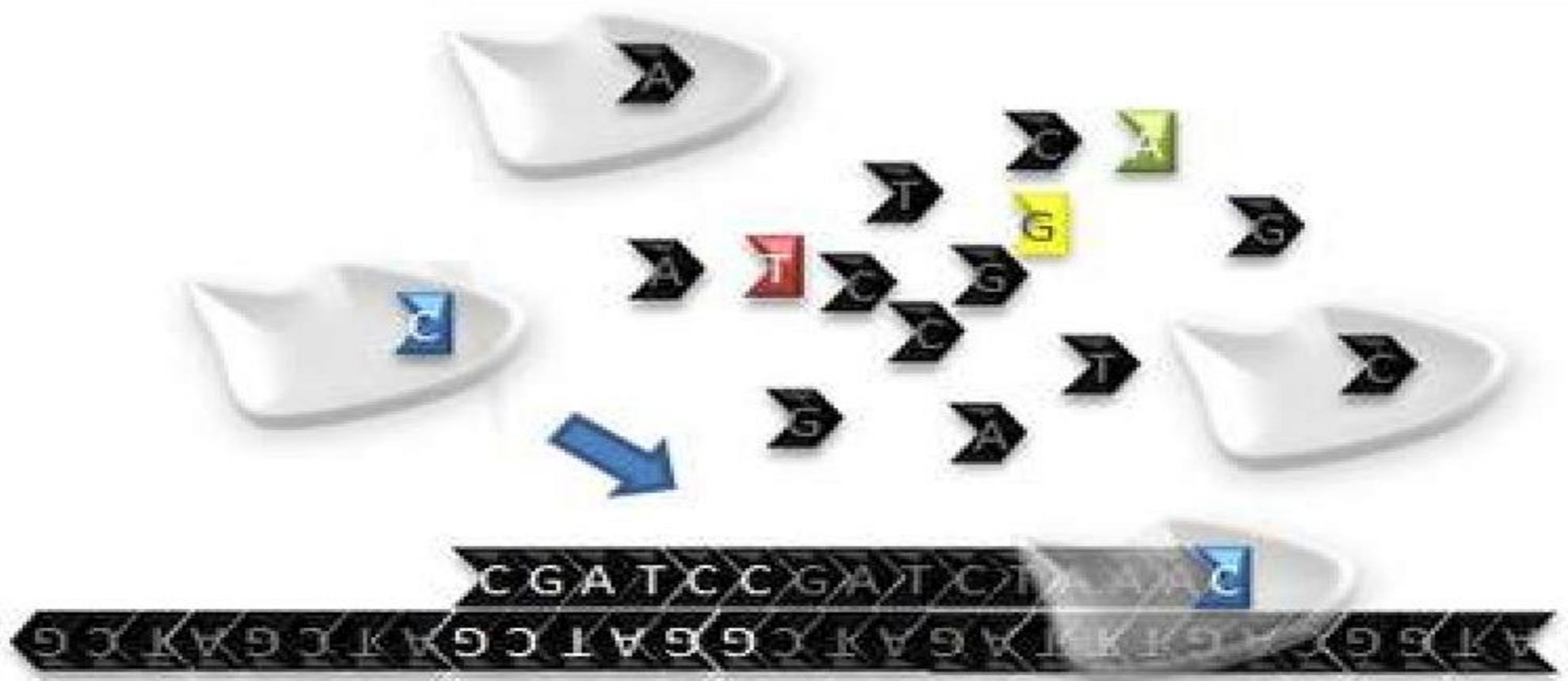
ddnucléotide rendu fluorescent.  
Il interrompt la RSC !

Arrêt de l'élongation

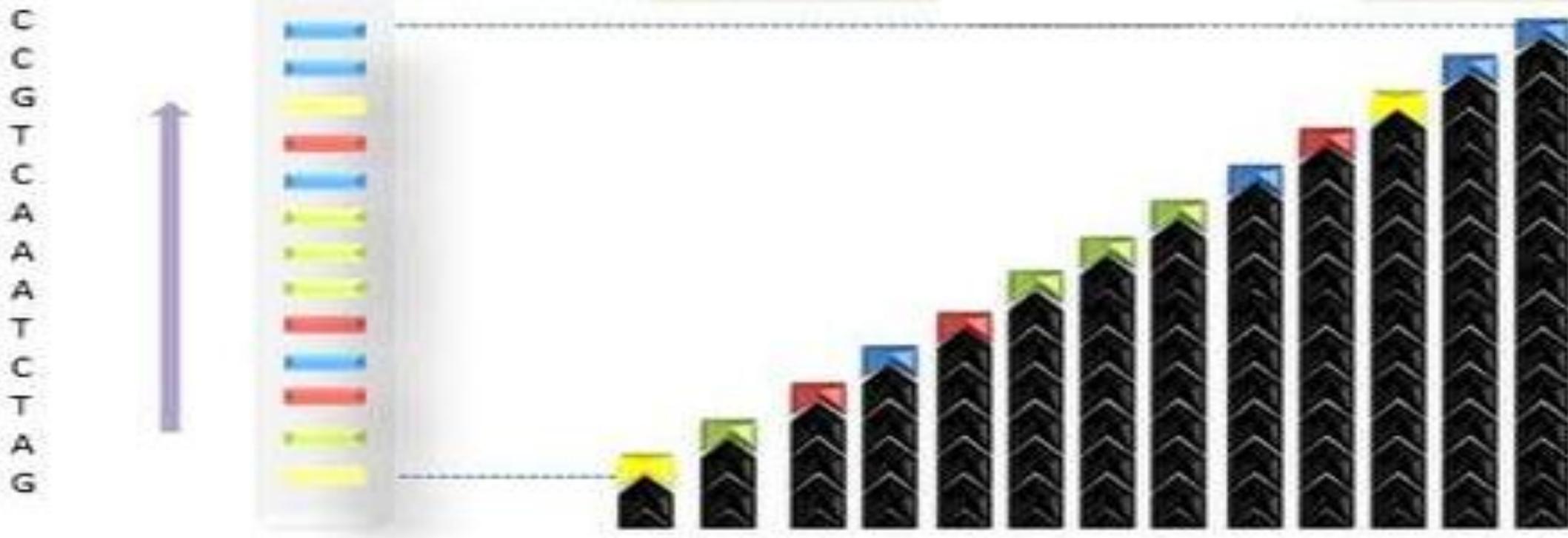
# L'élongation lors du séquençage



# Le blocage de l'élongation par les didésoxyribonucleotides



# La lecture des résultats

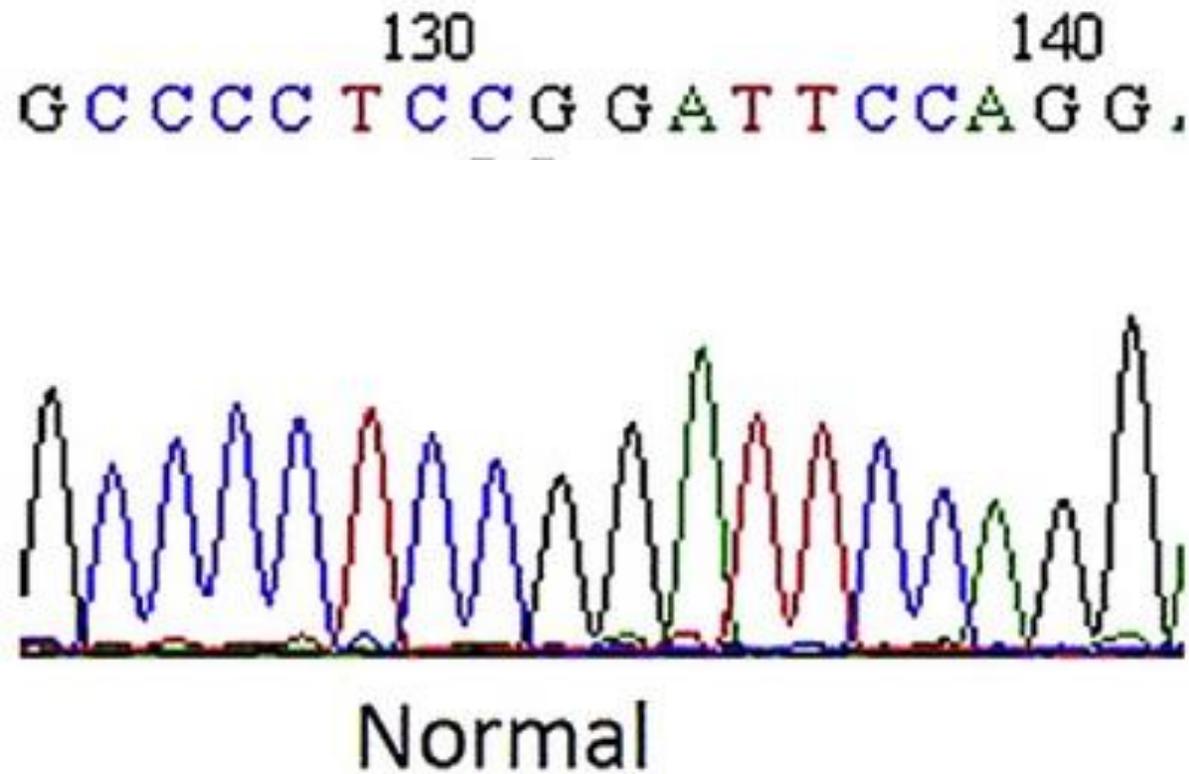


On obtient des fragments de taille aléatoire tous terminés par un ddnt de couleur.

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

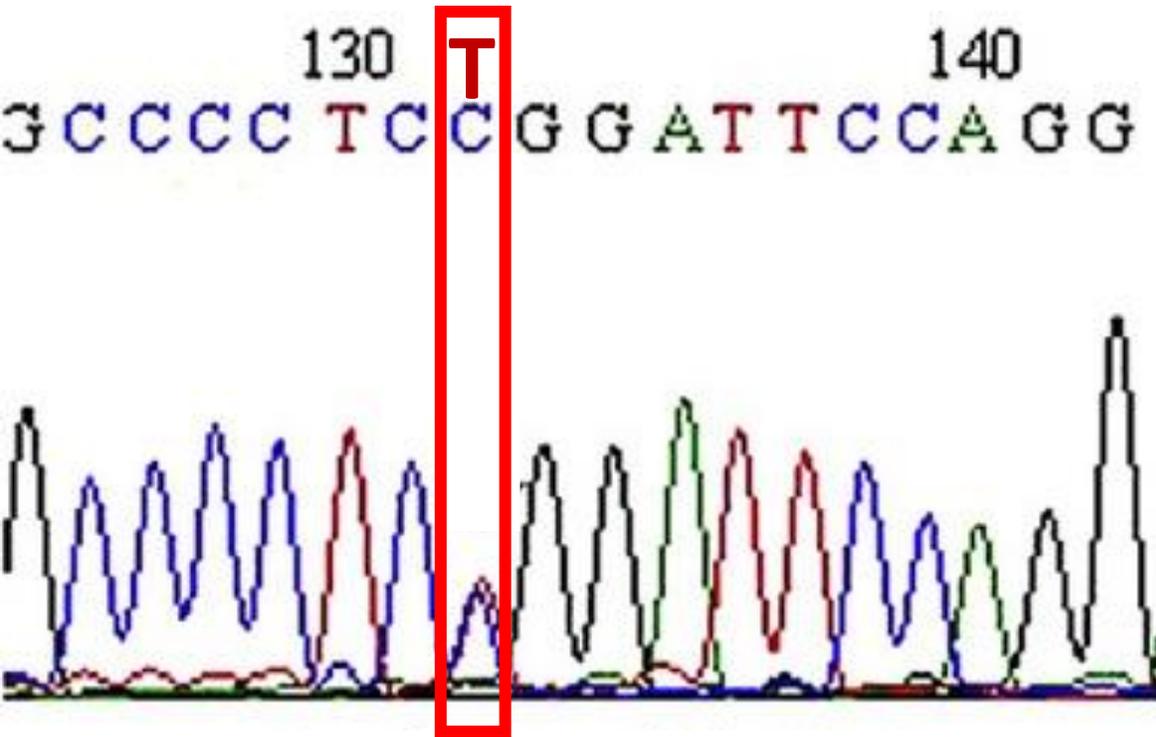
La succession des couleurs donne la succession des nucléotides c'est-à-dire la **séquence**.

## 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=132)

-> individu **hétérozygote**

MISE EN EVIDENCE DE LA **VARIABILITE GENETIQUE**

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

# Quelques caractéristiques du génome humain

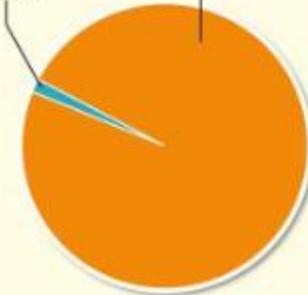
## Fiche d'identité



- **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.

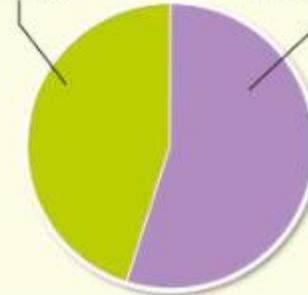
ADN codant  
des protéines  
(gènes)

ADN non  
codant



Portions d'ADN  
aux fonctions  
connues

Portions d'ADN  
aux fonctions  
inconnues



# Variabilité génétique au sein de l'espèce humaine

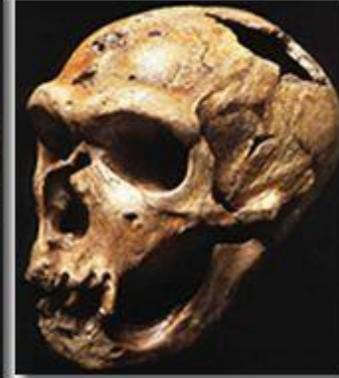


**99,9 % de ressemblance**  
**3 millions de nucléotides différents**

# Le séquençage est possible sur des fossiles



*Homo sapiens*  
1450 à 1650 cm<sup>3</sup>



*Homo neandertalensis*  
1600 cm<sup>3</sup>



*Homo erectus*  
800 à 1250 cm<sup>3</sup>

*Homo ergaster*  
800cm<sup>3</sup>



*Australopithecus afarensis*  
350 à 450 cm<sup>3</sup>



*Australopithecus africanus*  
480 cm<sup>3</sup>



*Australopithecus robustus*  
500 à 600 cm<sup>3</sup>

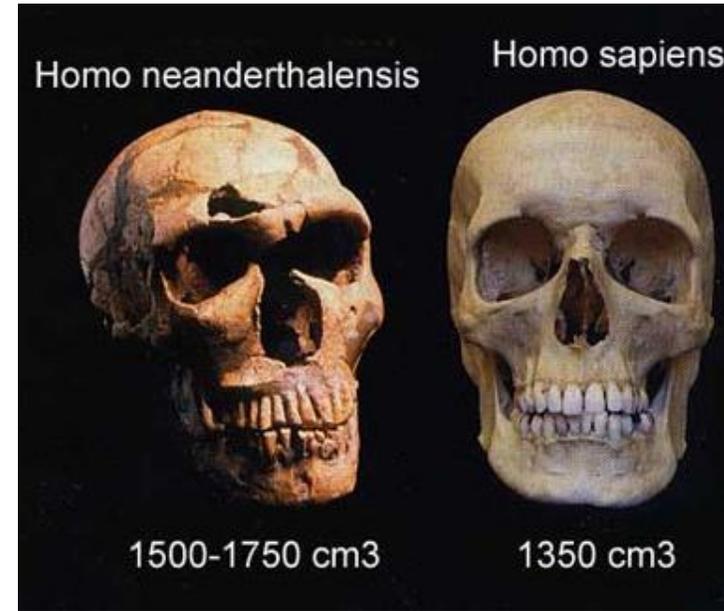
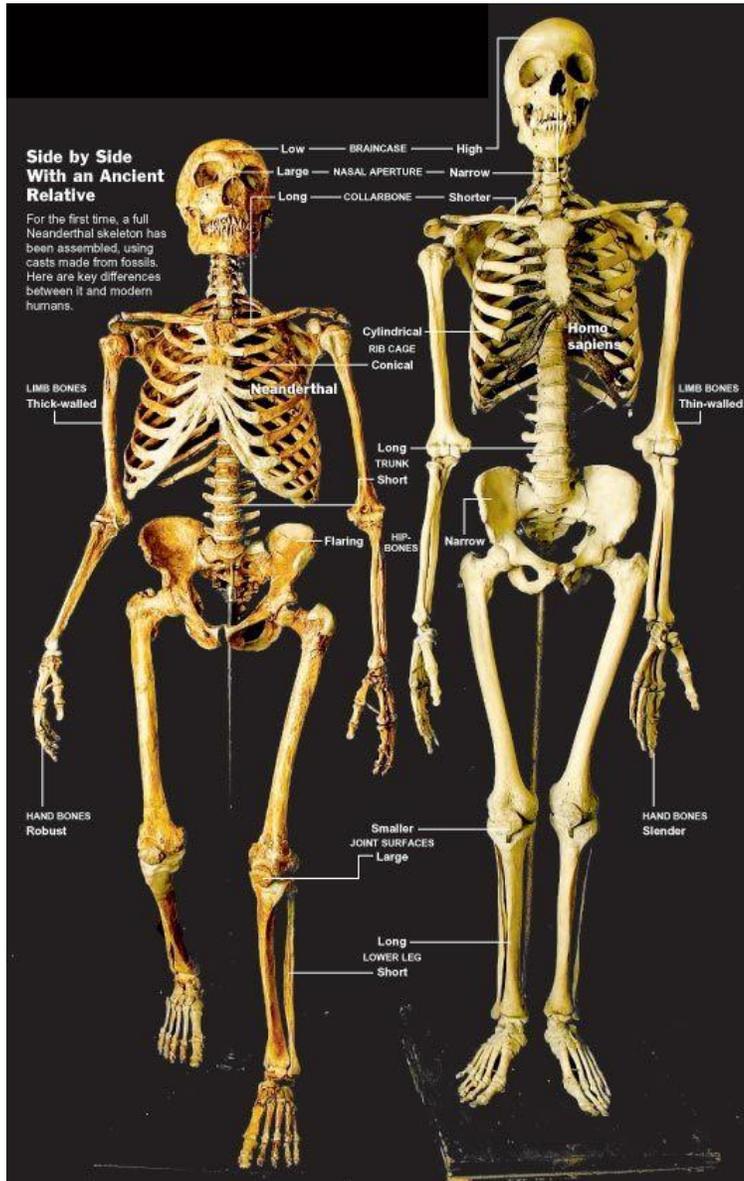


*Homo habilis*  
600 à 700 cm<sup>3</sup>

## Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

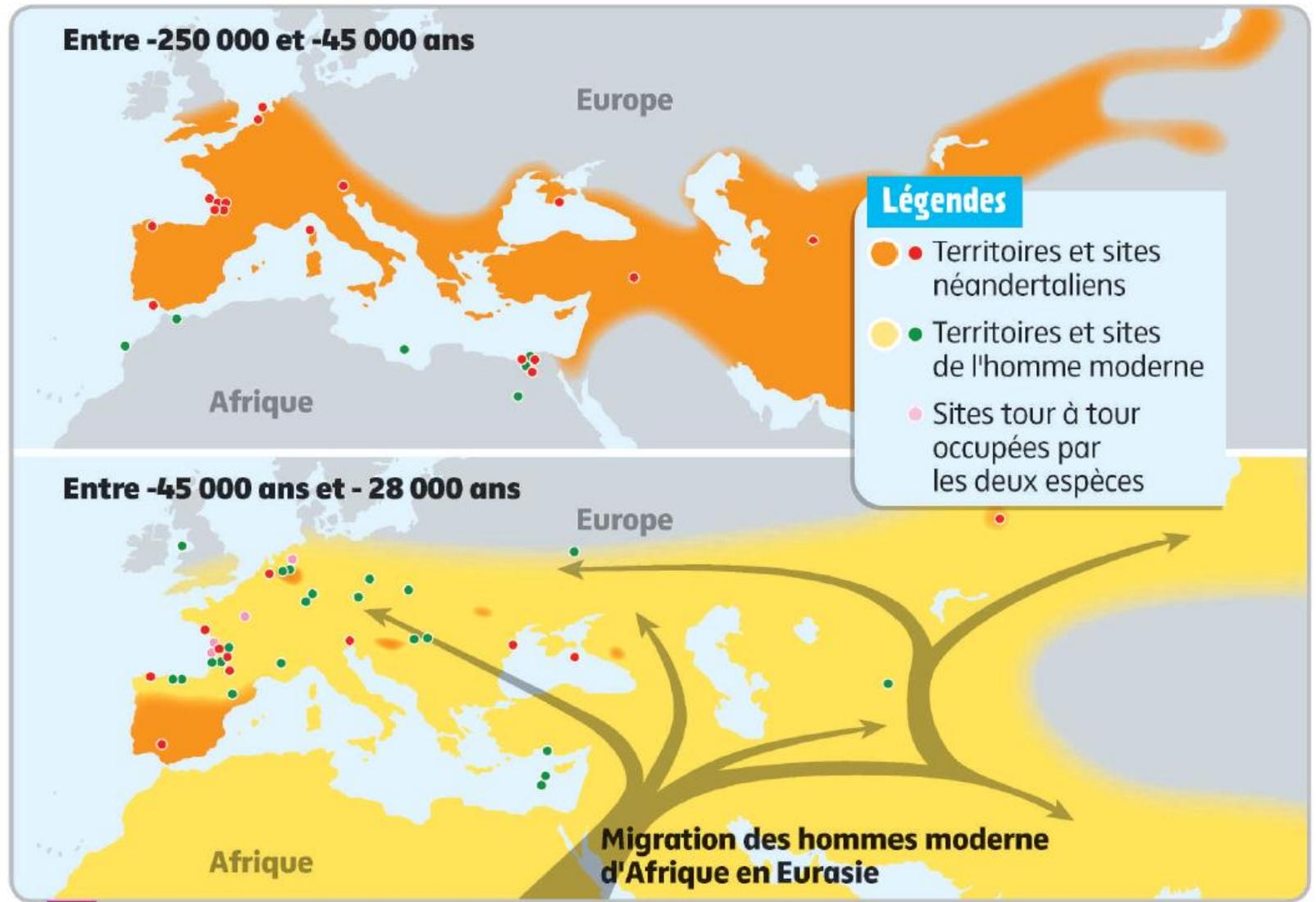
- I. Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN
- II. Les mutations sont responsables de la diversité génétique des individus
- III. La diversité génétique d'une population permet de reconstituer son histoire
  - A. Séquencer et comparer des génomes pour identifier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

# Un métissage avec l'Homme de Néandertal



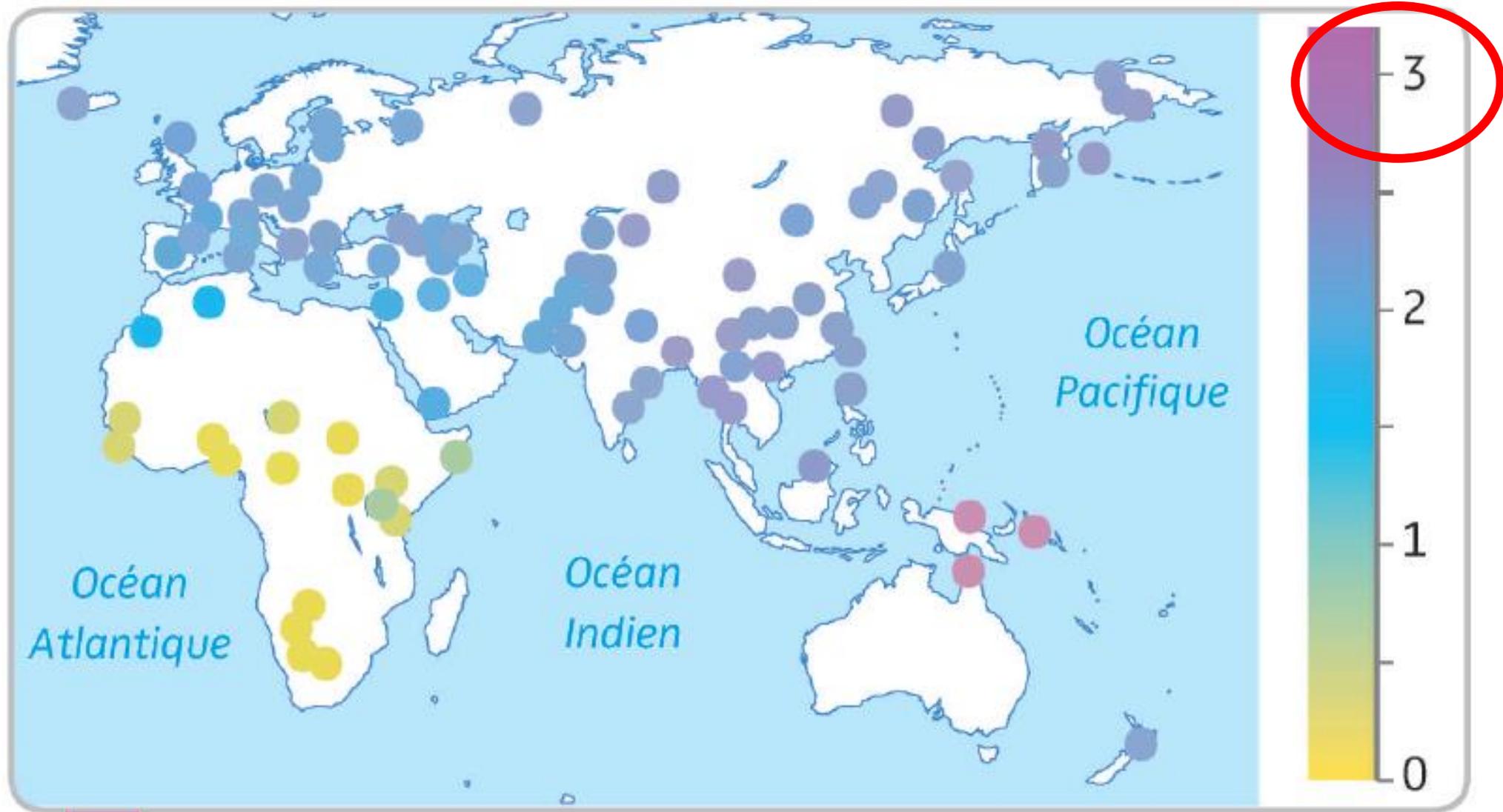
# Un métissage avec l'Homme de Néandertal

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



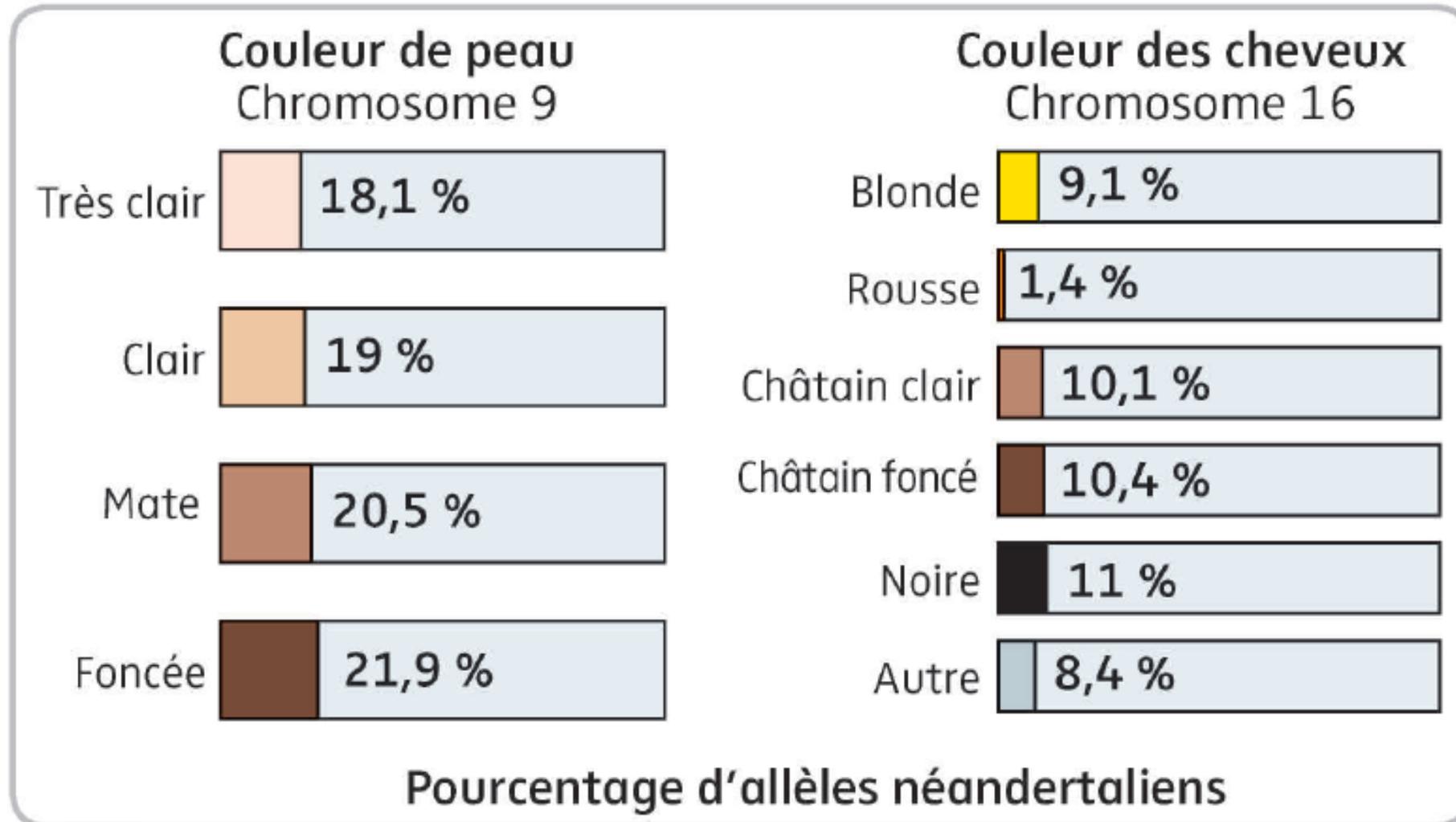
**a** Carte des territoires occupés par les Néandertaliens et carte des migrations de l'homme moderne à partir du continent africain vers l'Eurasie. Chaque point représente un site fossilifère.

# Un métissage avec l'Homme de Néandertal



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

# Un métissage avec l'Homme de Néandertal



**f**

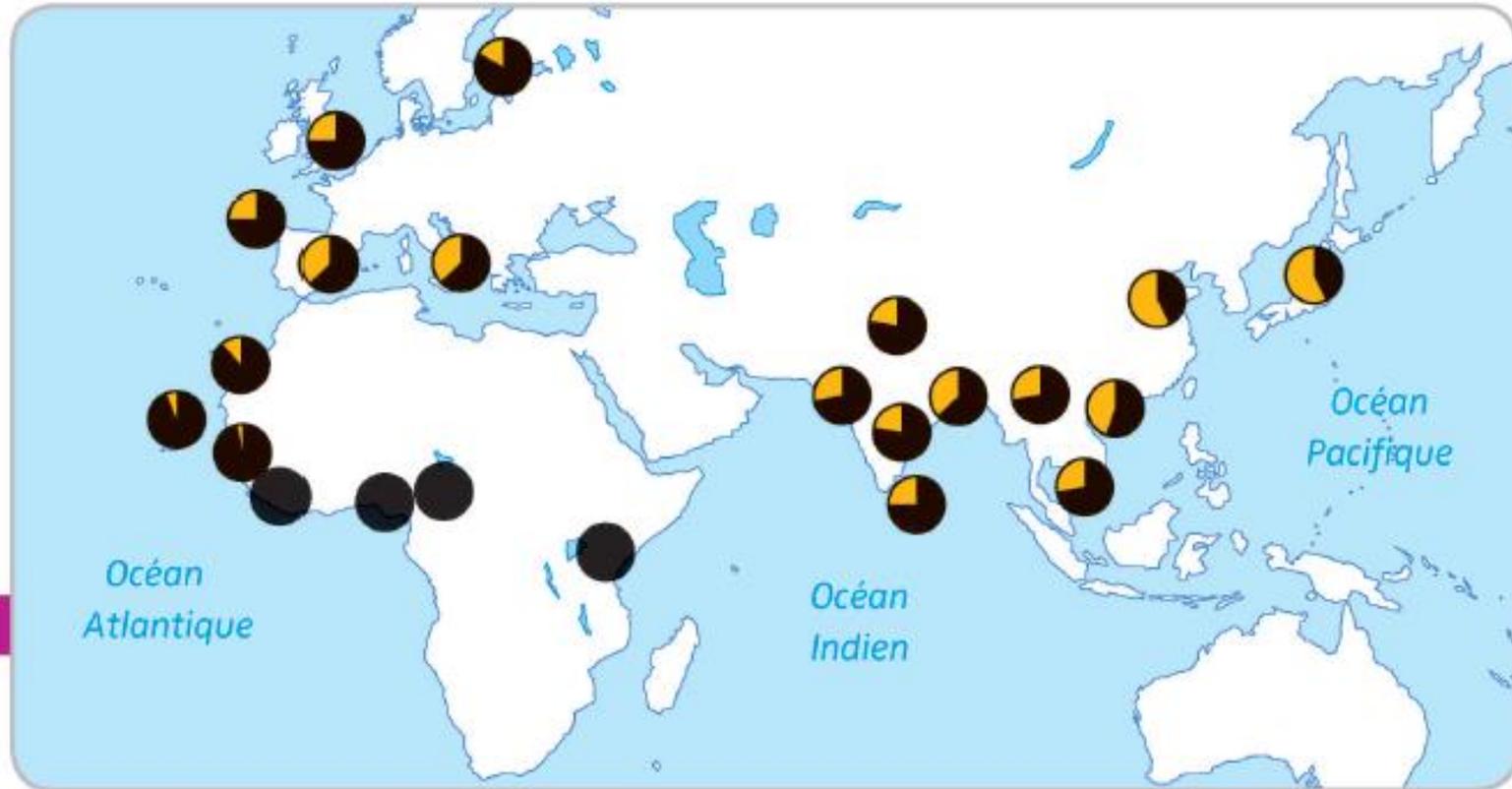
Fréquence d'allèles néandertaliens pour des gènes impliqués dans la couleur de la peau et des cheveux.

# Un métissage avec l'Homme de Néandertal

- On a évalué pour trois gènes *TLR*, la fréquence des allèles d'origine néandertalienne pour différentes populations.
- Ces allèles d'origine néandertalienne sont associés 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 (Sibérie)**

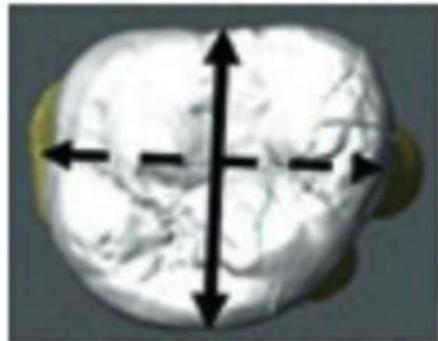


# Un métissage avec l'Homme de Denisova

-30 000 ans  
(Sibérie)

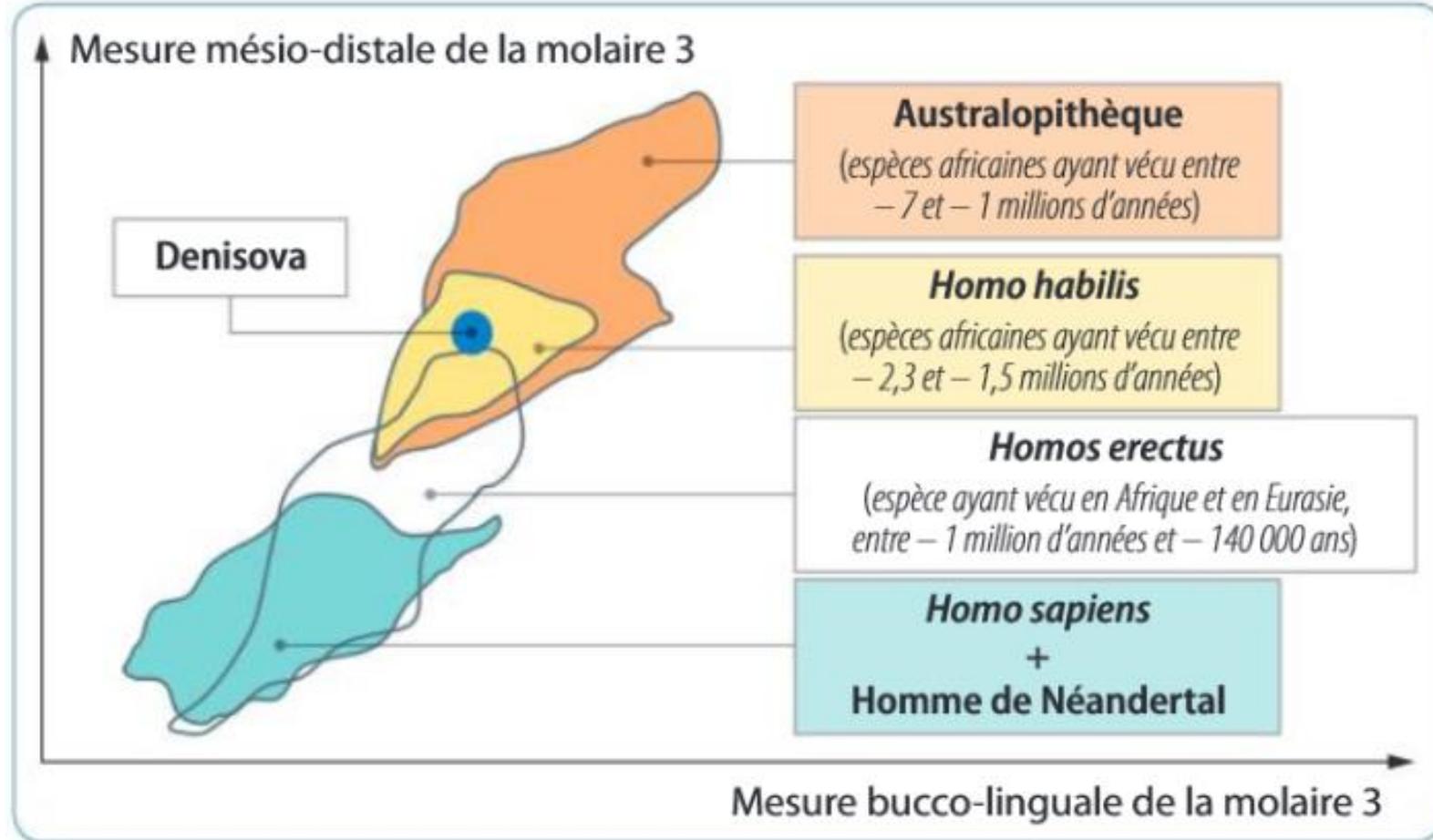


**B** Dent de Dénisovien.



← → Mesure bucco-linguale  
← - - → Mesure mésio-distale

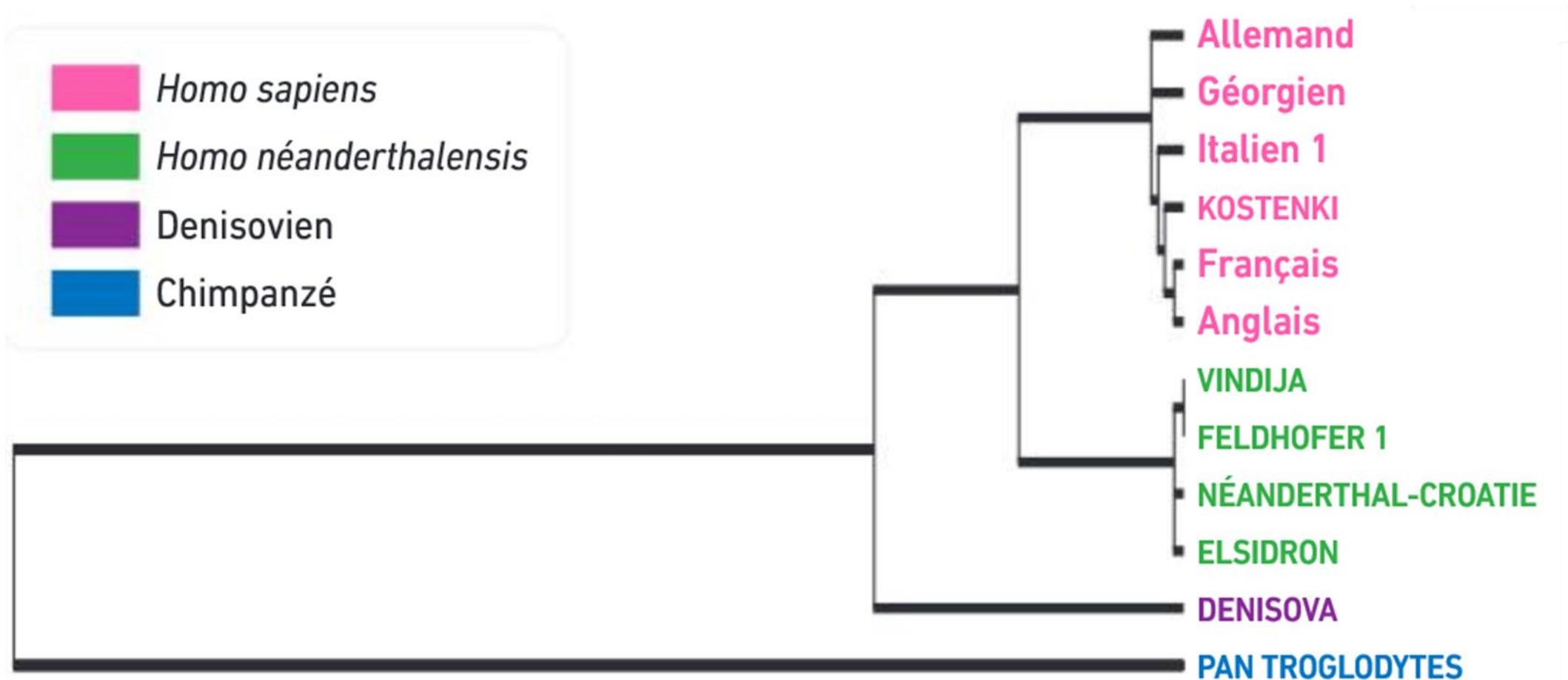
**b.** Les deux types de mesures réalisées



**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

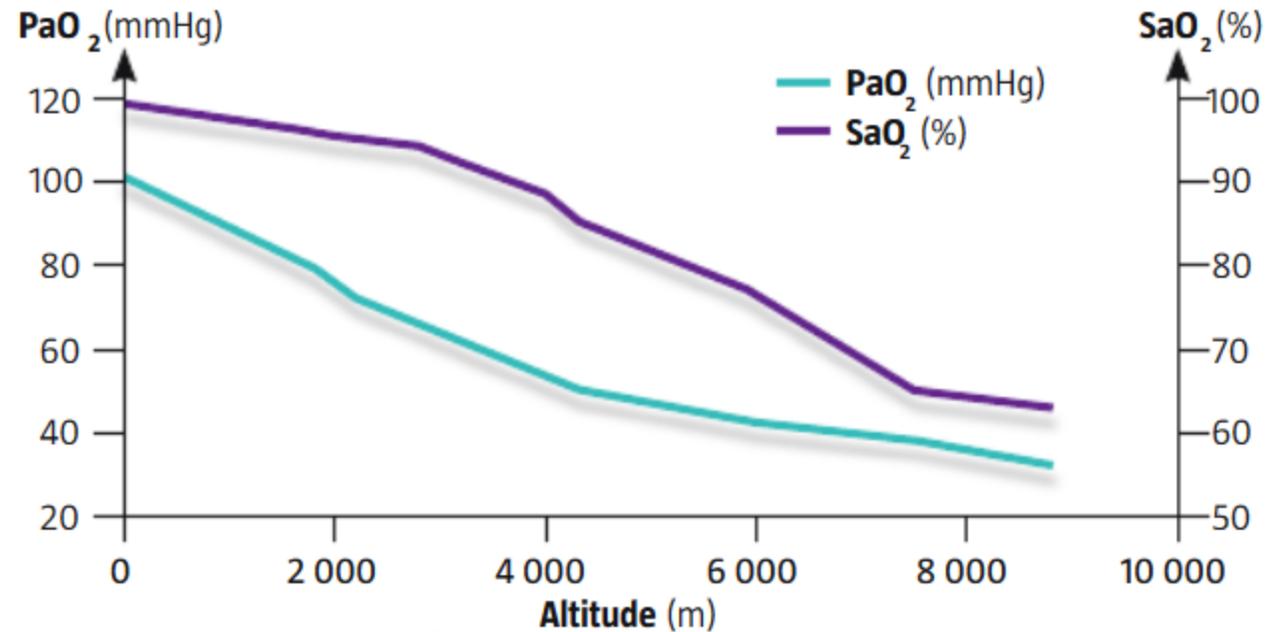
## Doc. 1 Le mal des montagnes



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.



PaO<sub>2</sub> : pression en dioxygène de l'air

SaO<sub>2</sub> : saturation en dioxygène de l'individu qui traduit la quantité d'O<sub>2</sub> 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.**

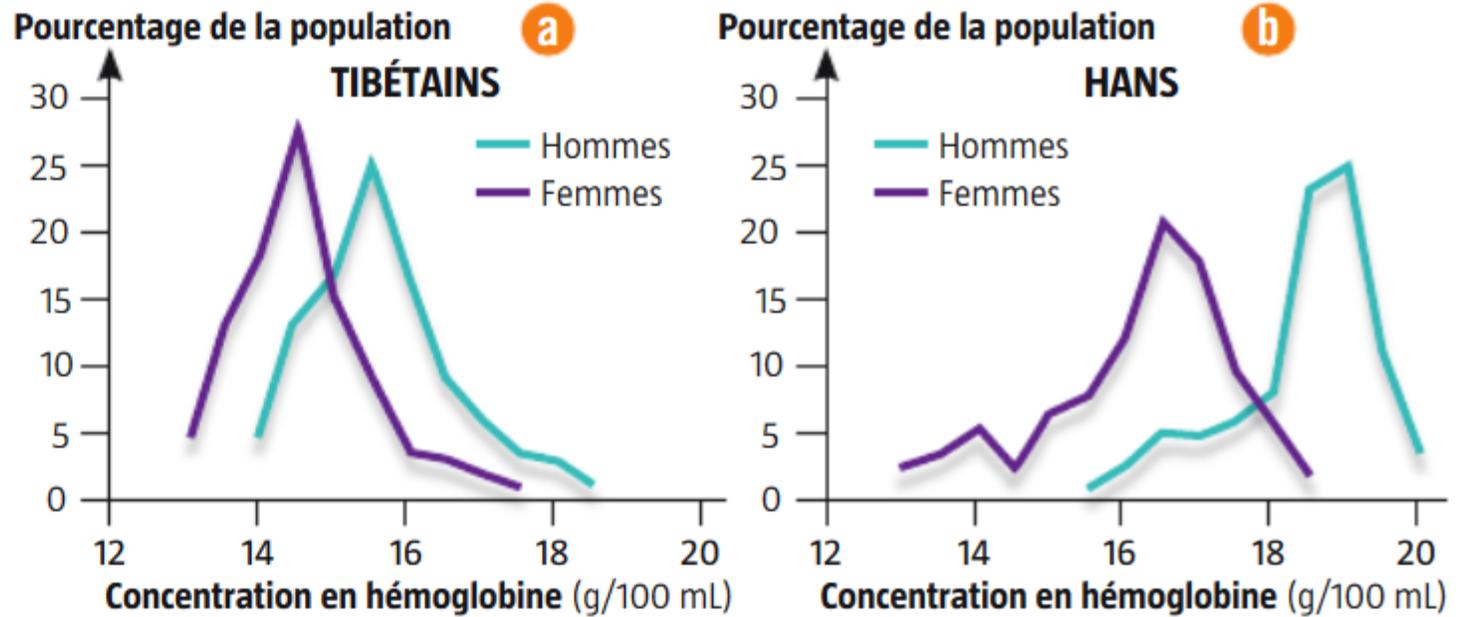
# Un métissage avec l'Homme de Denisova



## Doc. 2 Génotype comparé des Hans et des Tibétains

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

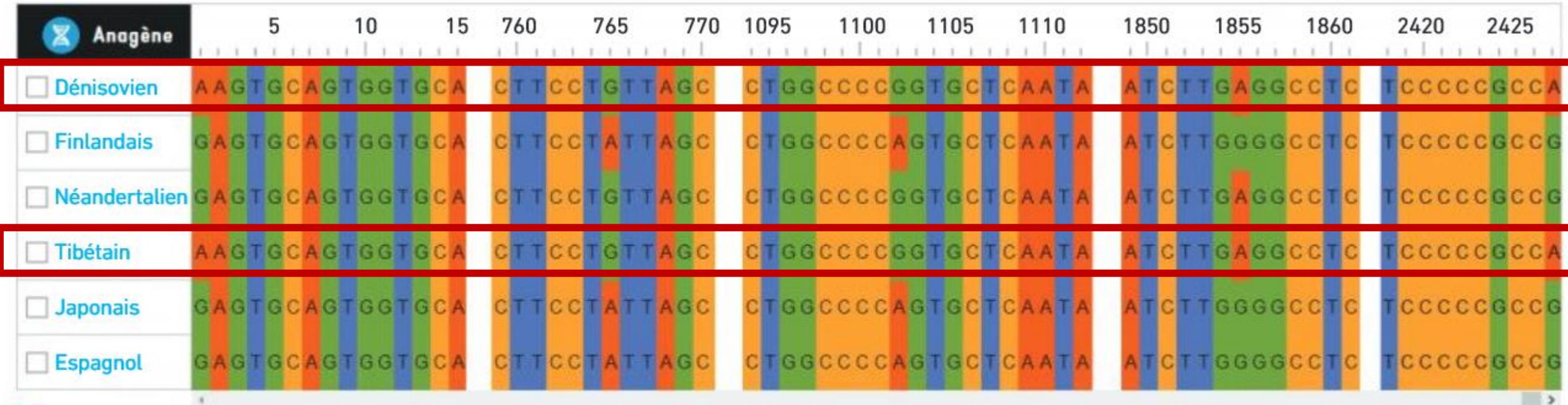
▲ Tableau présentant le génotype associé au phénotype de 366 individus tibétains.



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

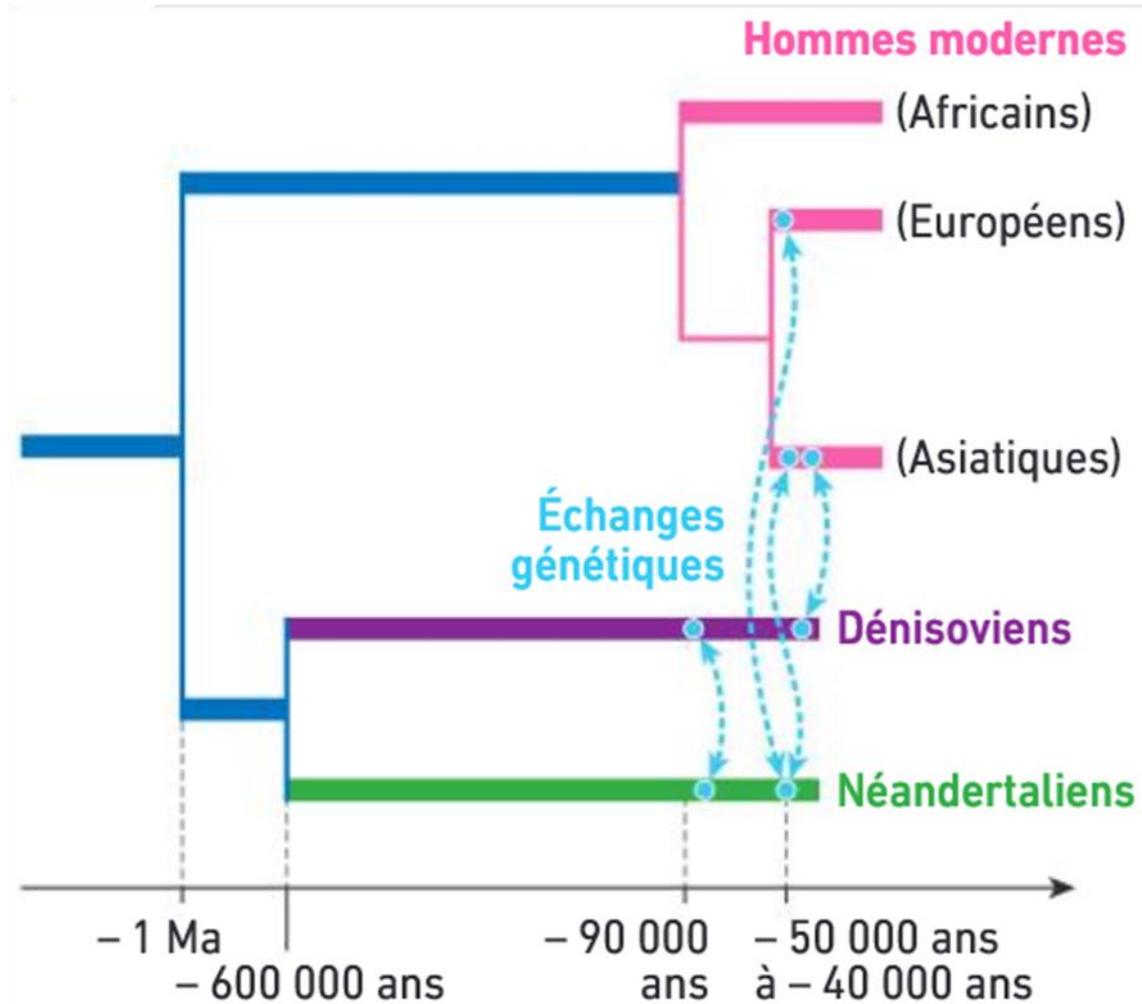
En comparant les génomes de la population tibétaine à celle des Hans (population chinoise venant de Pékin, situé à une altitude de 50 m), les scientifiques ont constaté que la fréquence de la majorité des allèles est la même, hormis pour le gène EPAS1. Ce dernier est impliqué dans la production des cellules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

# Un métissage avec l'Homme de Denisova



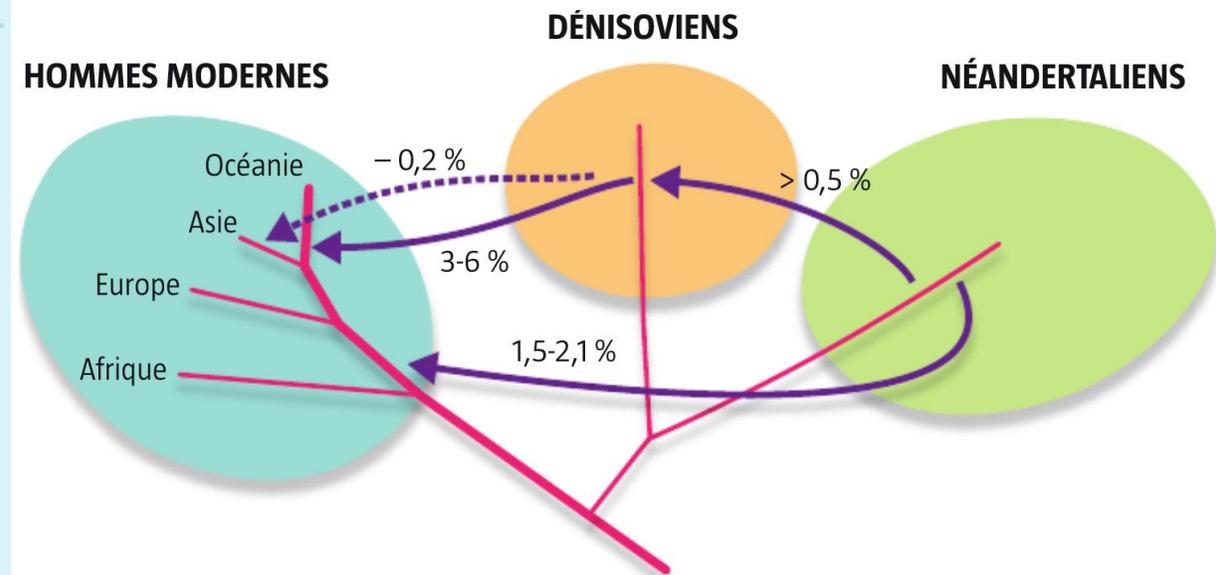
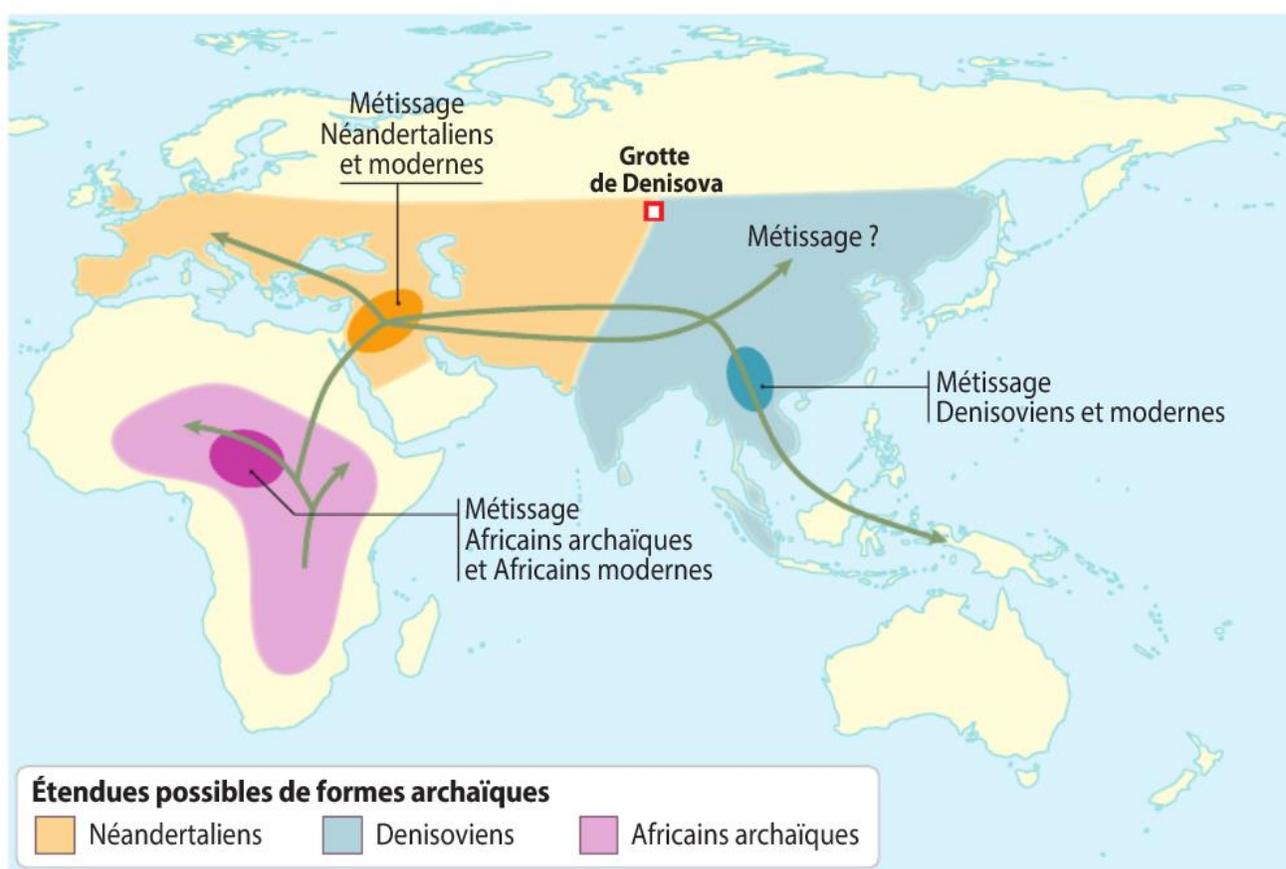
**B** Comparaison de l'ADN du gène EPAS1 d'Hommes actuels, de Néandertalien et de Denisovien (logiciel Anagène en ligne).

# Un métissage avec l'Homme de Denisova



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

# Carte des métissages



▲ 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 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

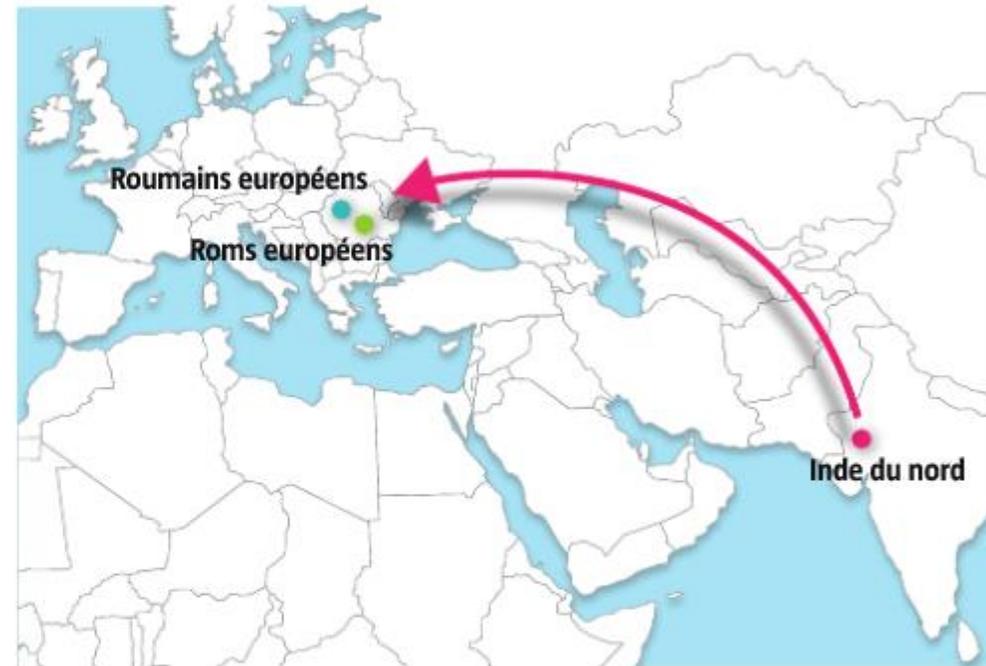


▲ *Yersinia pestis*, bactérie responsable de l'épidémie de peste.

- Des chercheurs ont comparé le génome des Roms européens qui ont émigré d'Inde au <sup>x</sup><sup>e</sup> 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 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.

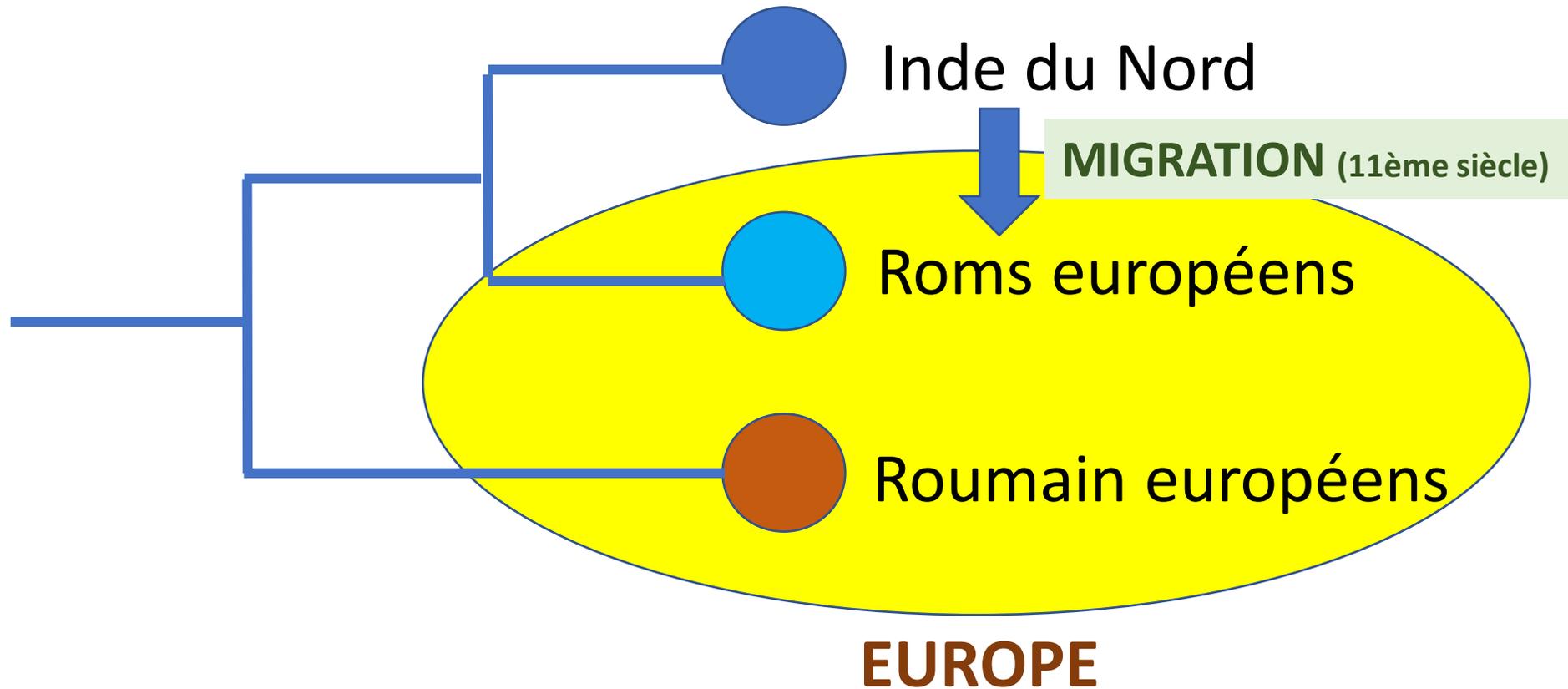


▲ Localisation géographique des populations étudiées.

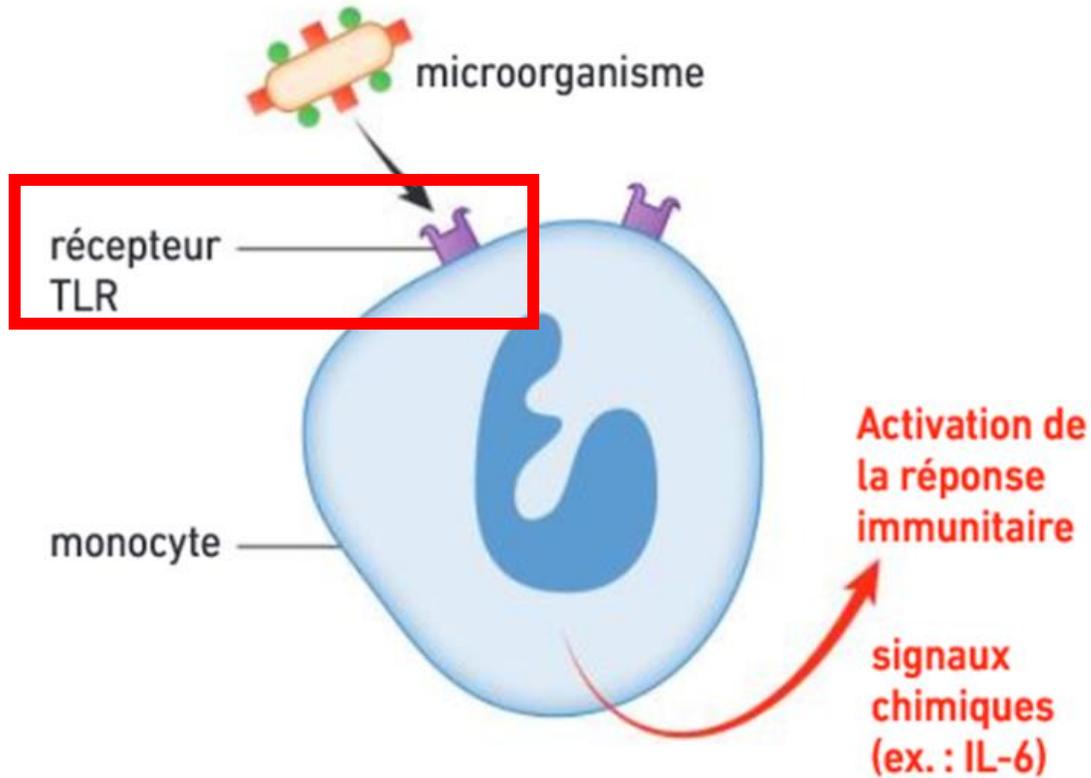
**TLR** : récepteur membranaire qui se fixe sur les bactéries pathogènes et déclenche une réaction immunitaire.

# 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



**A** Rôle des protéines TLR dans la réponse 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.



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

# Variabilité génétique et résistance à la peste noire

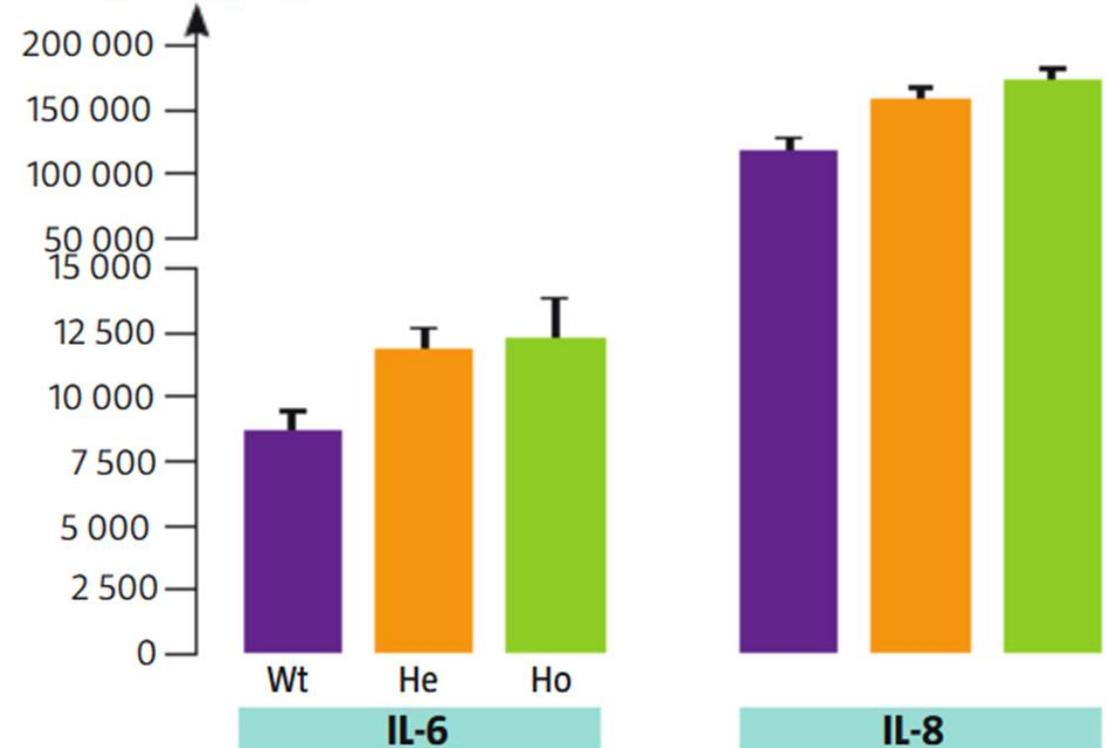
## Doc. 4 Récepteurs TLR et résistance à la peste

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.

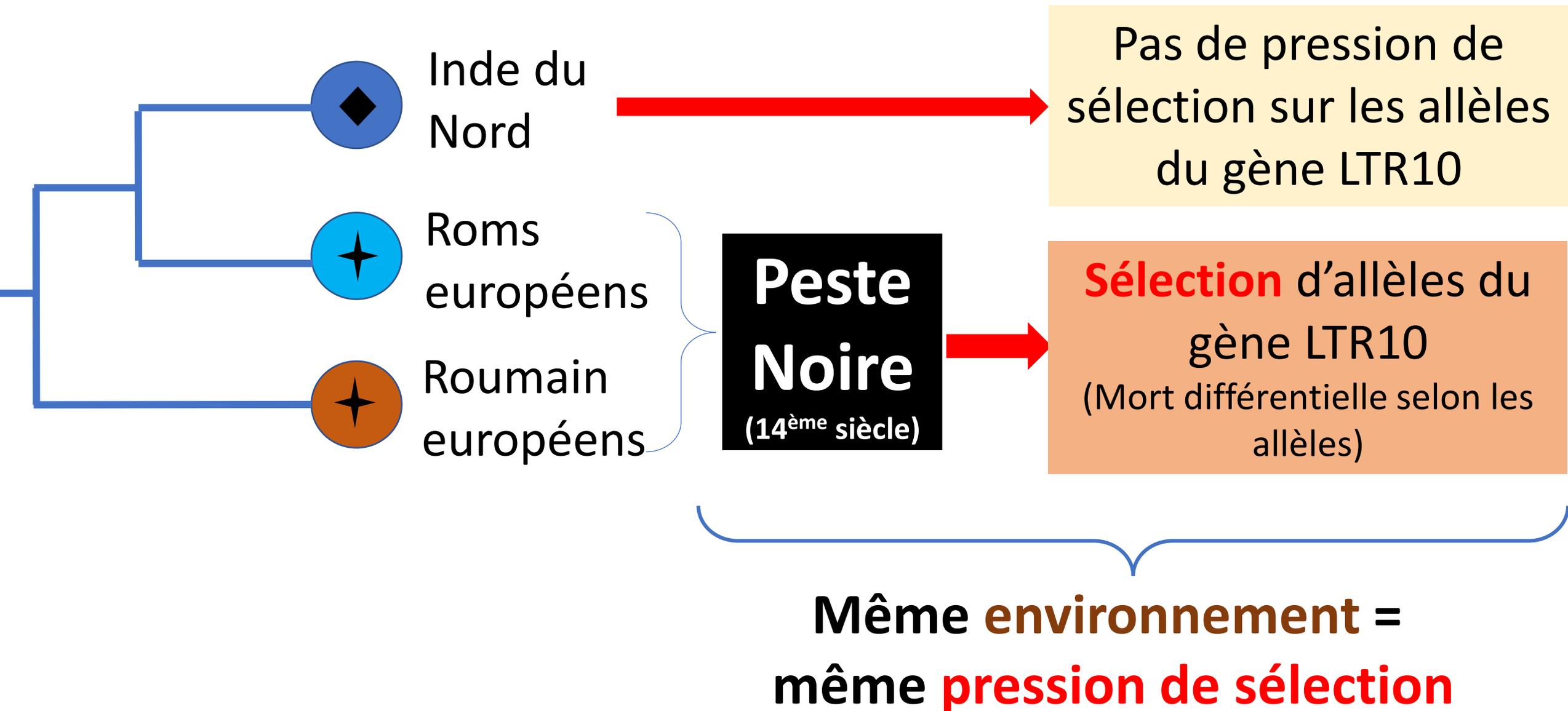
Synthèse des interleukines IL-6 et IL-7 par des cellules immunitaires placées en présence de *Y. pestis*.

Quantité de médiateurs chimiques (pg/mL) TLR 10



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

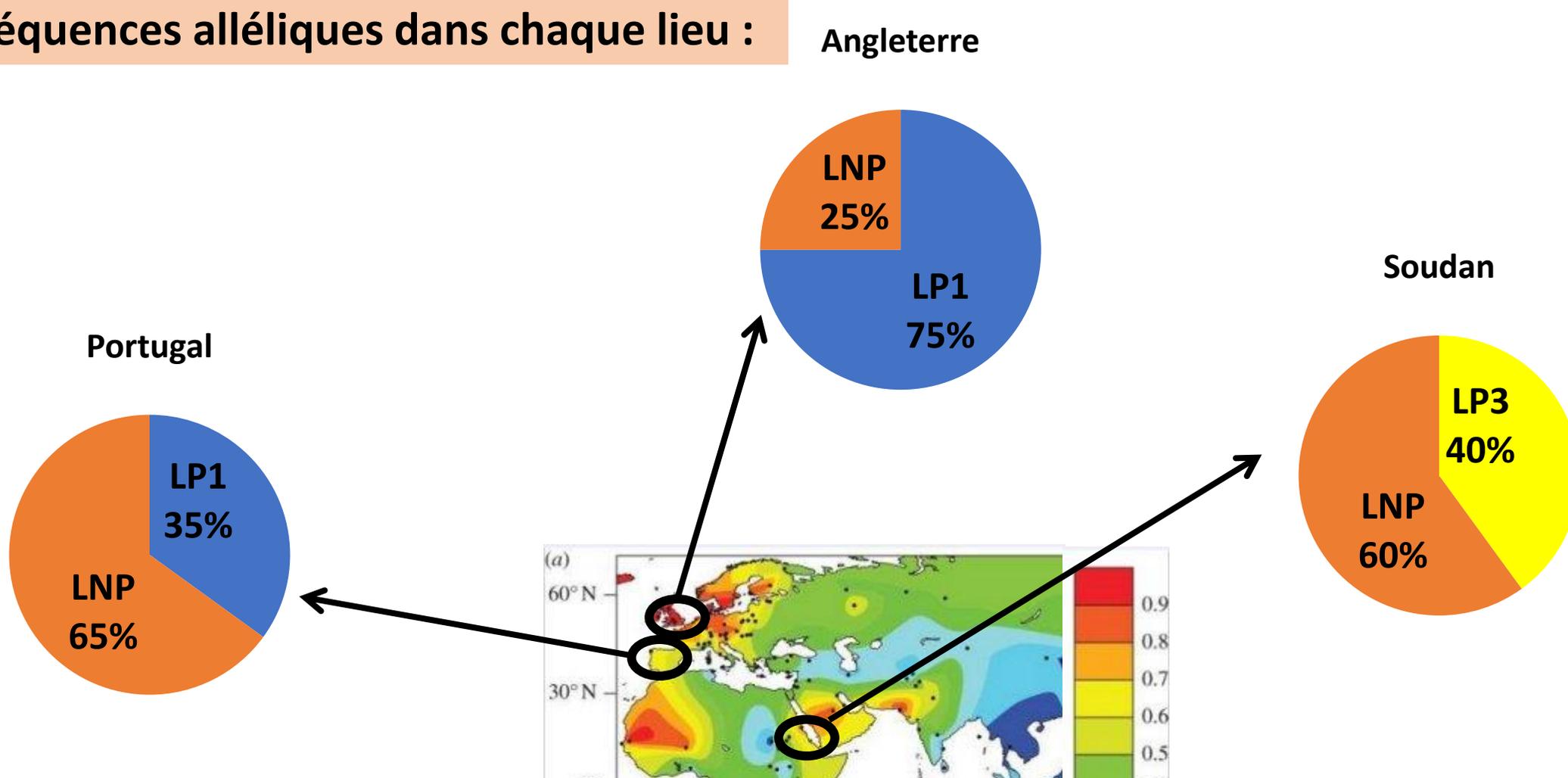
# Variabilité génétique et résistance à la peste noire





# Variabilité génétique et digestion du lactose – voir TP6

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

Comparaison avec alignement

20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130

Traitement 0

Identités 0

Allele-LNP 0

Allele-LP-1 0

Allele-LP-2 0

Allele-LP-3 0

Lactase\_chimpanze 0

Lactase\_gorille 0

Lactase\_orang-outar 0

Lactase\_Otzi 0

Sélection : 0/10 lignes

e de séquences d'ADN

\*\*\*\*\*

AAAGACGTAAGTTACCATTTAATACCTTTCATTTCAGGAAAATGTACTTAGACCCTACAATGTACTAGTAGGCCTCTGCGCTGGCAATACAGATAAGATAATGTAGCCCCTGGC

-----T-----

-----C-----

-----G-----

- 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 du lait en permanence
- Actuellement, on voit une corrélation entre la vie pastorale et surreprésentation du phénotype [lactase persistante]



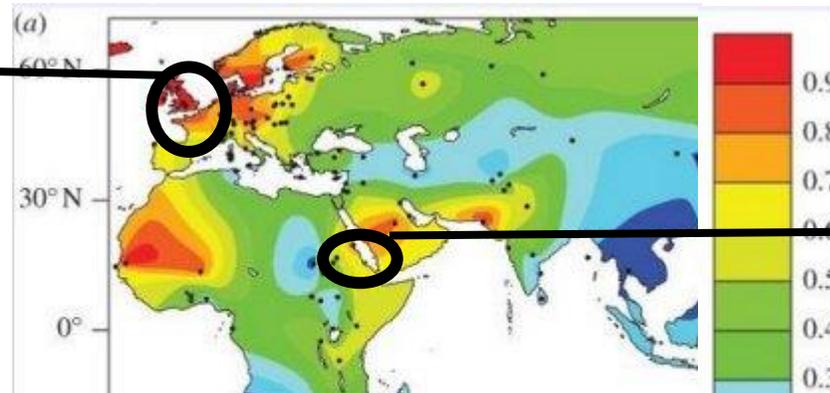
Ressemble à de la **sélection naturelle**... dans ce cas quels sont les avantages d'un phénotype lactase persistante ?



# 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**