

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

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



MUTATIONS de l'ADN



**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 ?

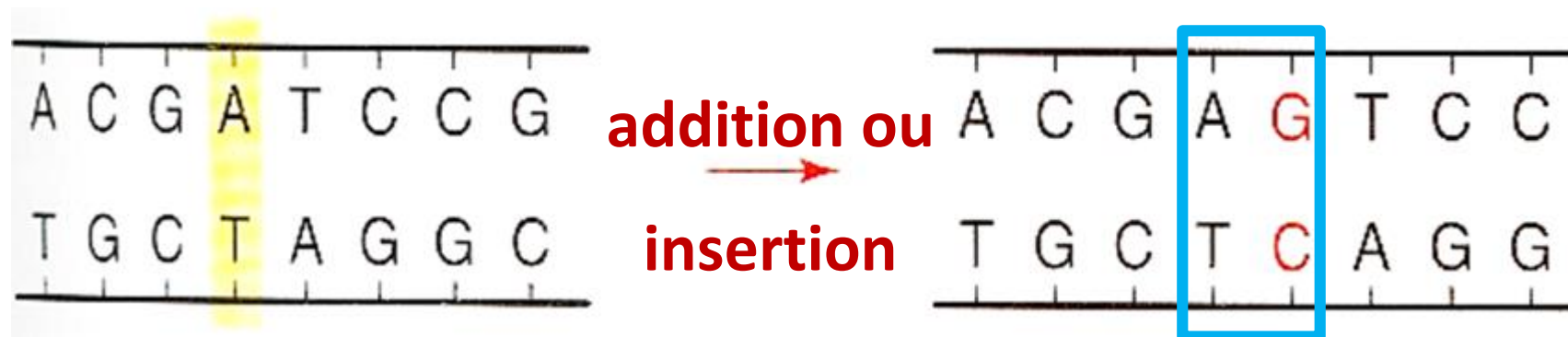
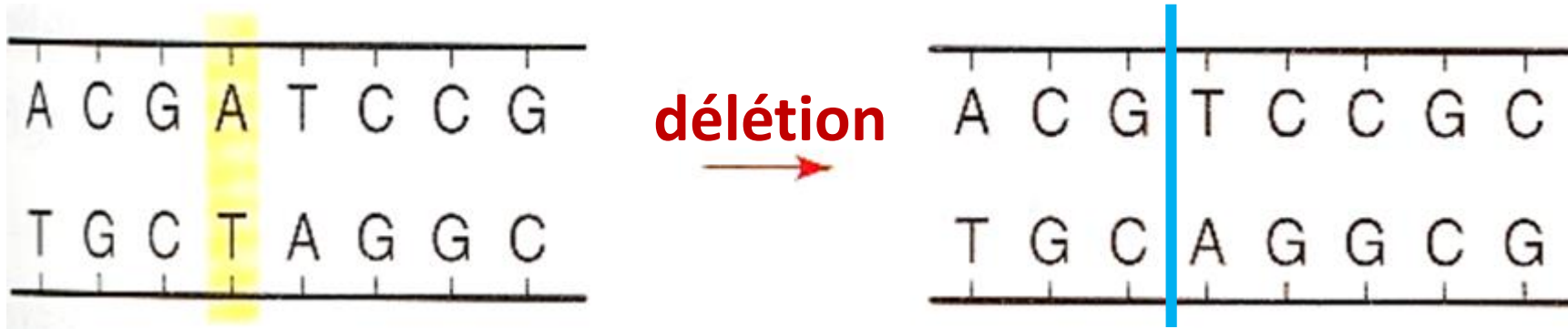
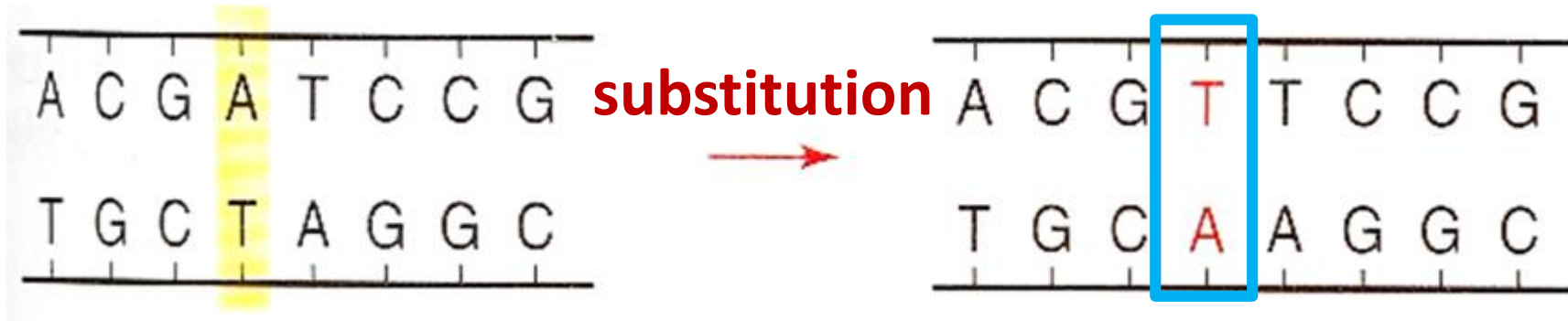
Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

I. Les mutations modifient la séquence des gènes.

A. Nature et origine des mutations.

1. Nature des mutations.

3 types de mutations



Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

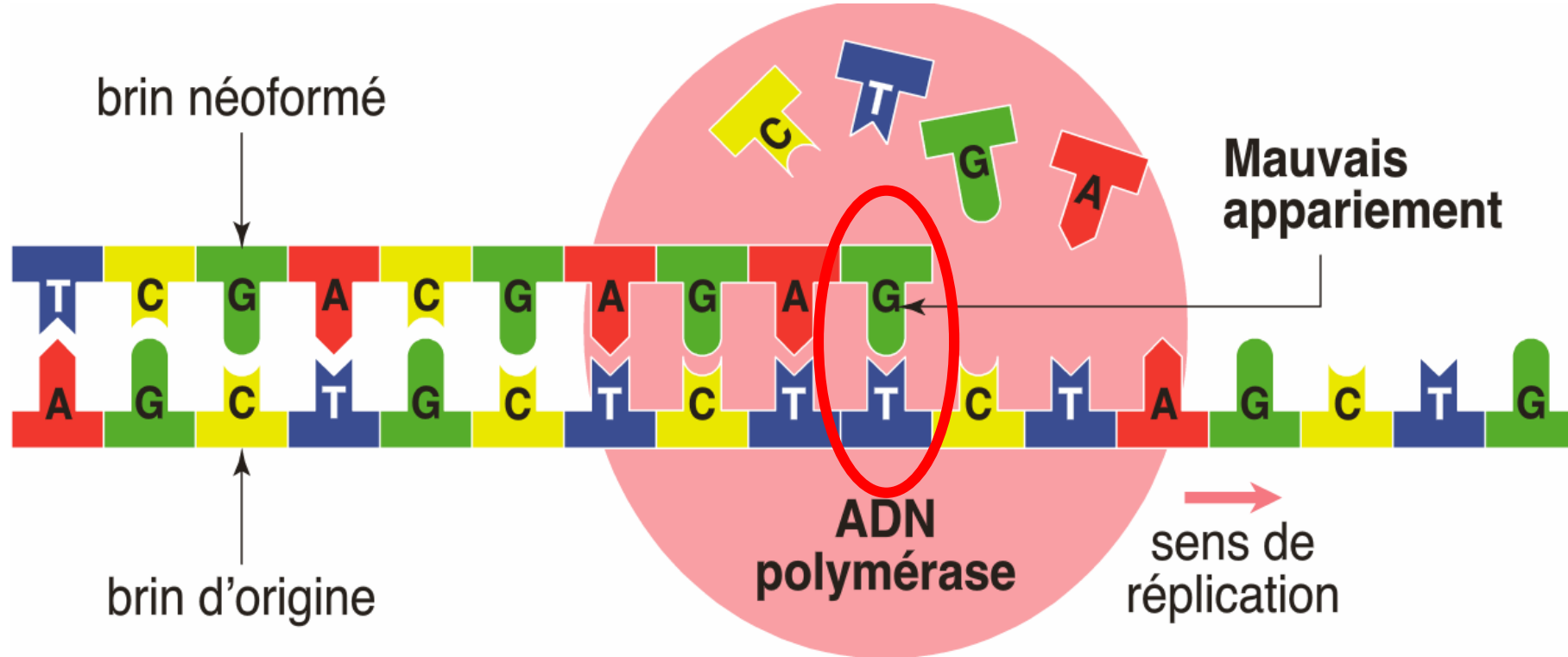
I. Les mutations modifient la séquence des gènes

A. Nature et origine des mutations

1. Nature des mutations

2. Origine des mutations

Origine des mutations



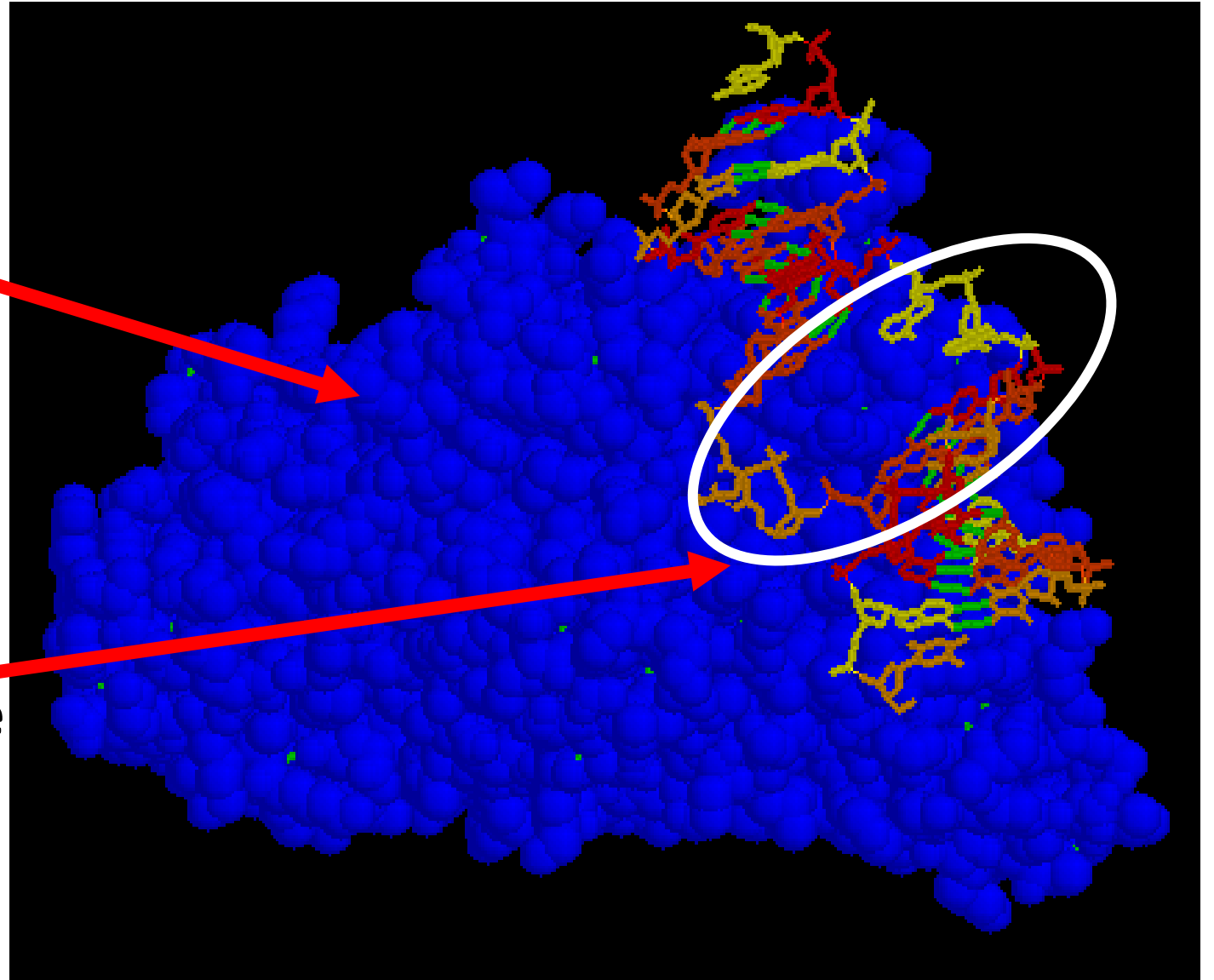
**L'ADN polymérase commet
1 erreur sur 100 000 nucléotides ($=1/10^5$)**

Une « veille » suite au passage de la fourche

Endonucléase qui
« vérifie » l'appariement
des nucléotides

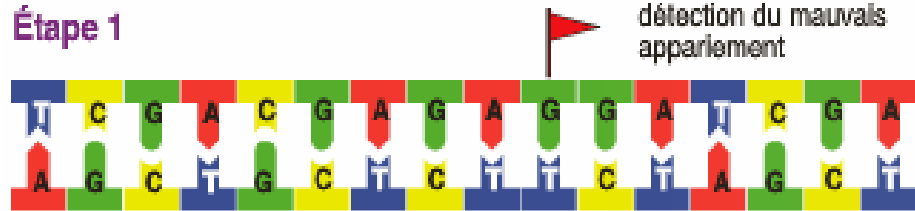
Mésappariement :

- Absence de liaisons H
- Déformation de la double hélice

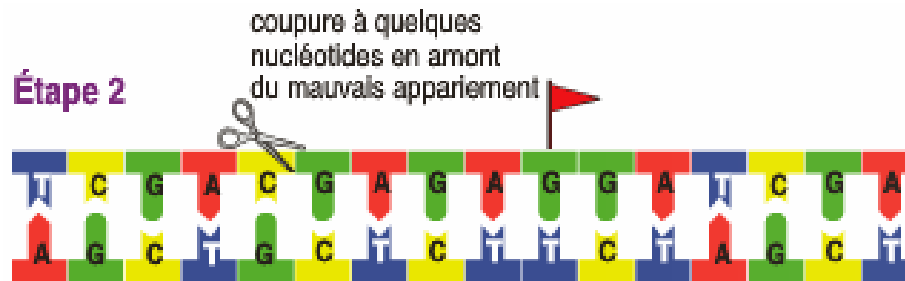


Correction des erreurs d'appariements

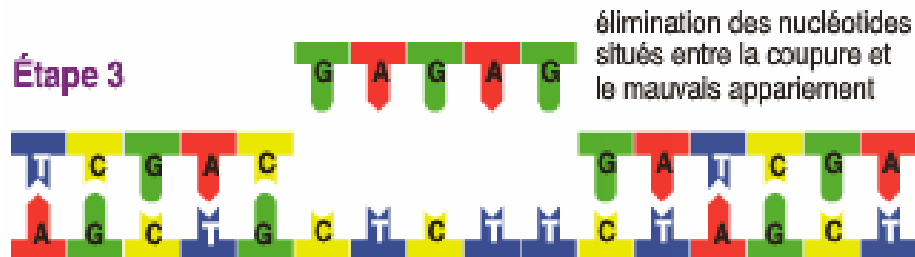
Étape 1



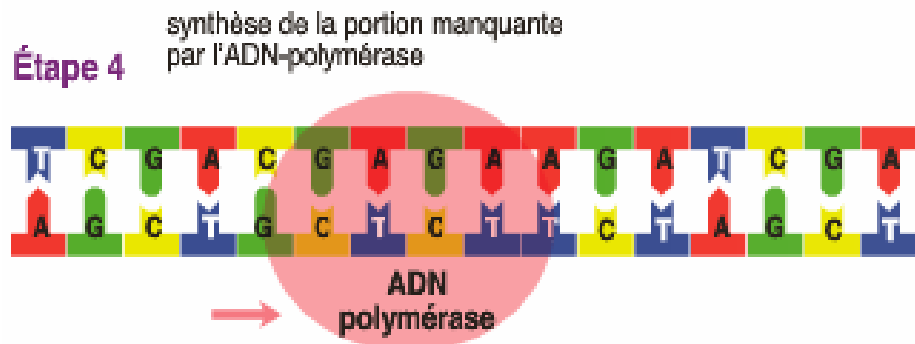
Étape 2



Étape 3



Étape 4



99,99 % de réparation

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

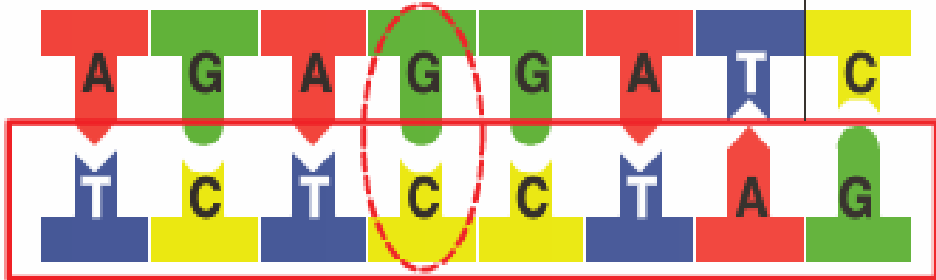
PAS de correction des erreurs d'appariements

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

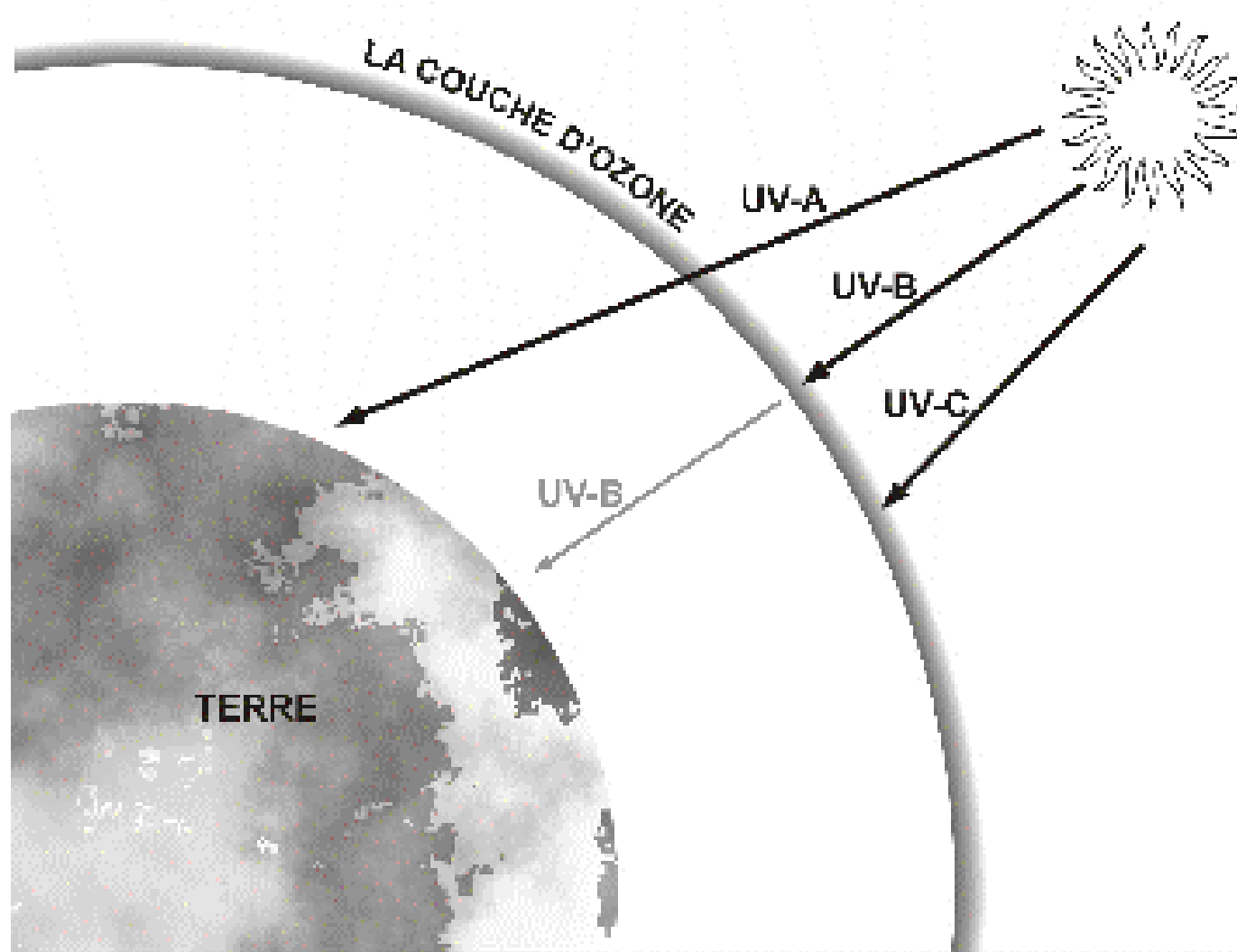
A. Nature et origine des mutations

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

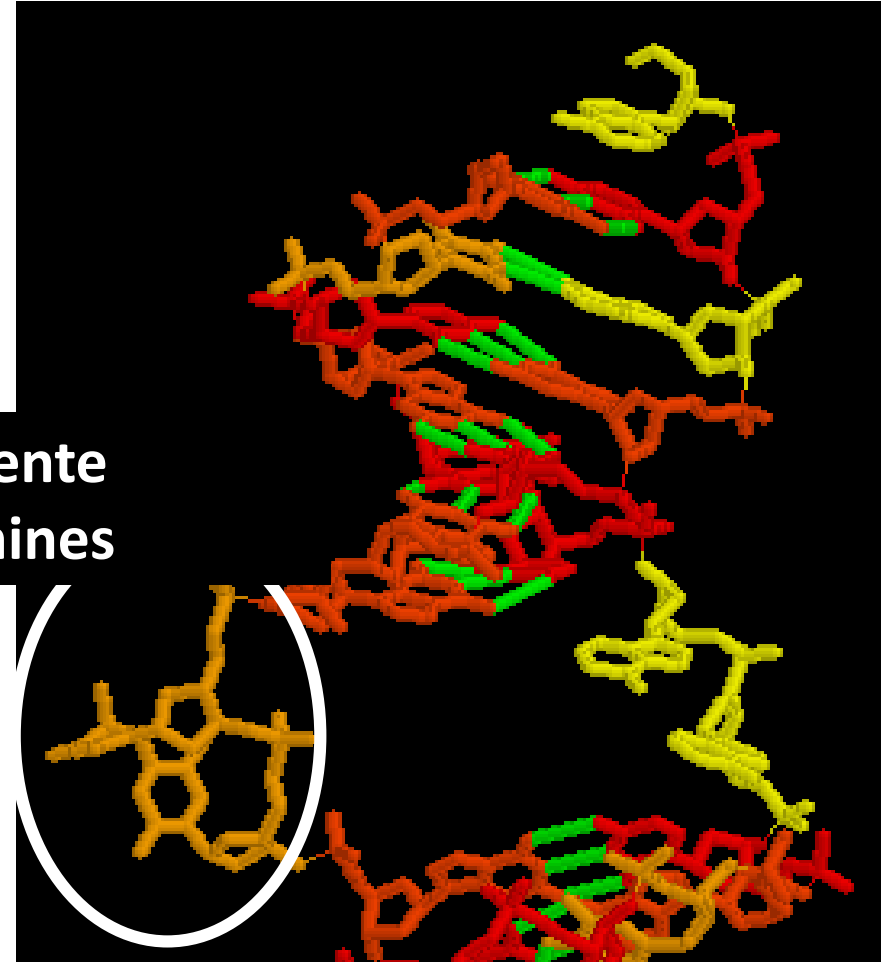
Before:



Incoming
UV photon



Liaison covalente
entre 2 thymines



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

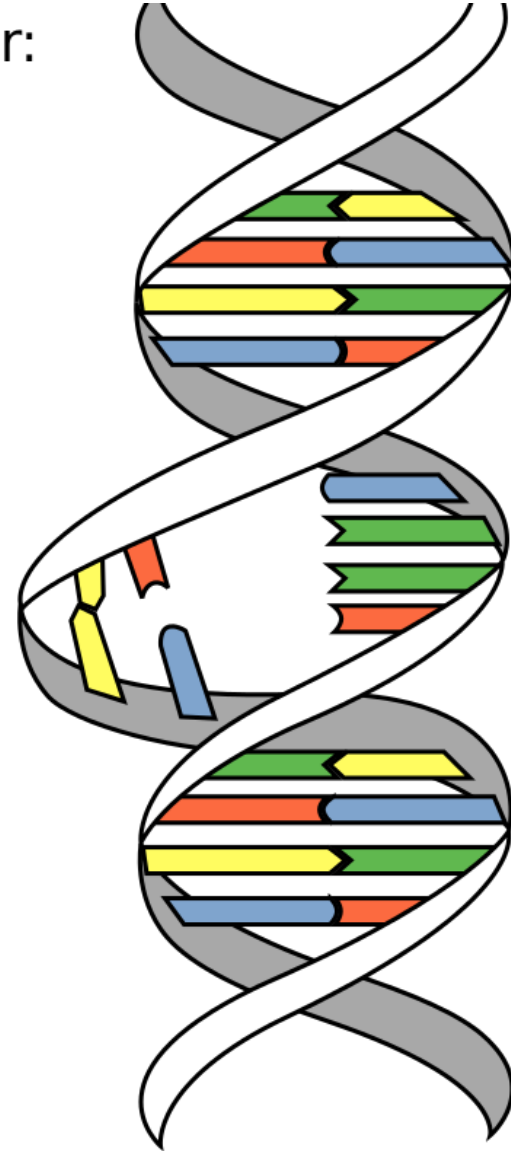
Effet des UV sur l'ADN

Before:

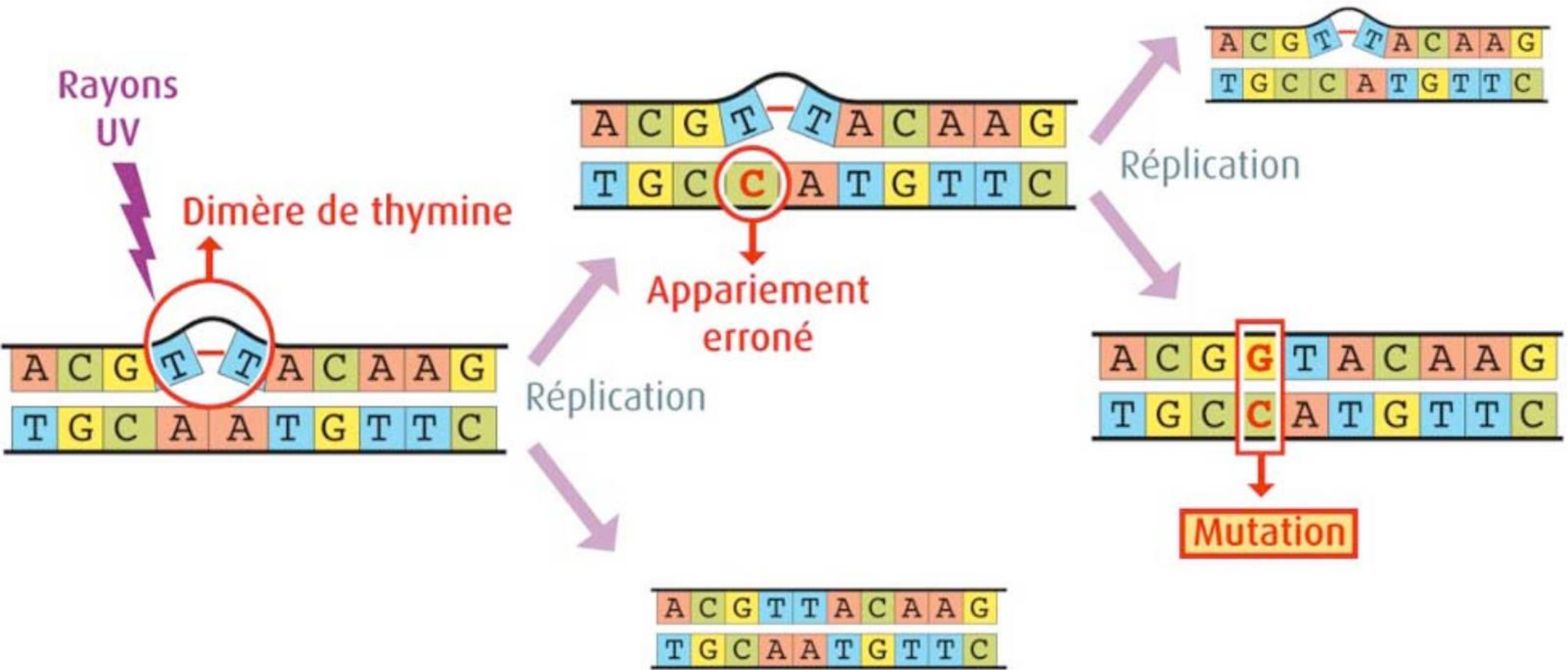
Incoming
UV photon



After:



Effet des UV sur l'ADN



=> Mutations induites

Les agents mutagènes chimiques

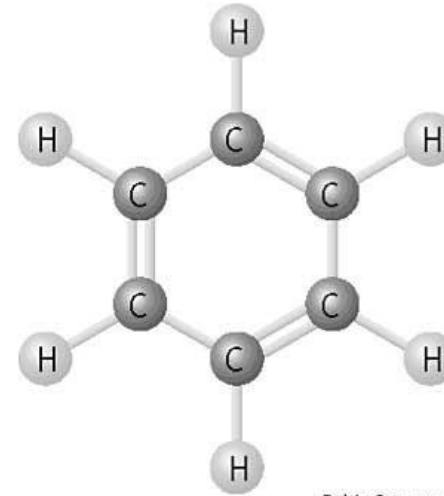
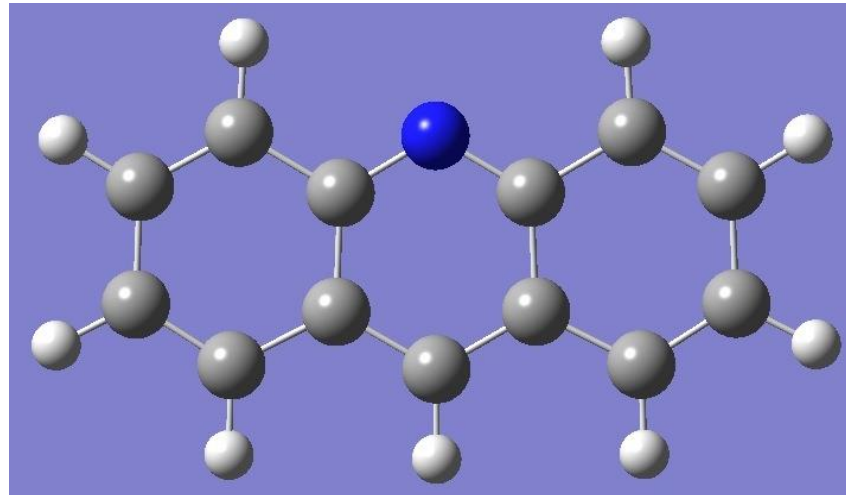
Formol

(désinfectant,
conservateur)



Acridine

(production de pigments,
antiseptiques)



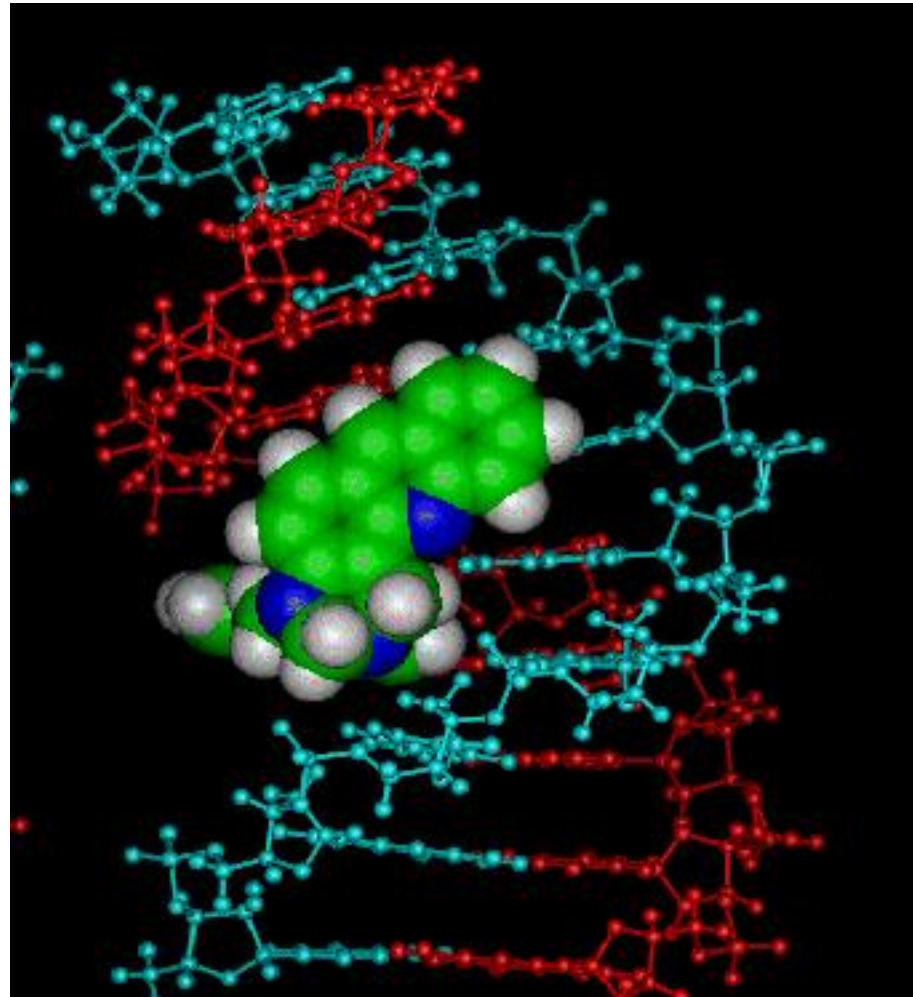
Robin Storesund

Benzène

(solvant, précurseur de
composés chimiques
organiques)

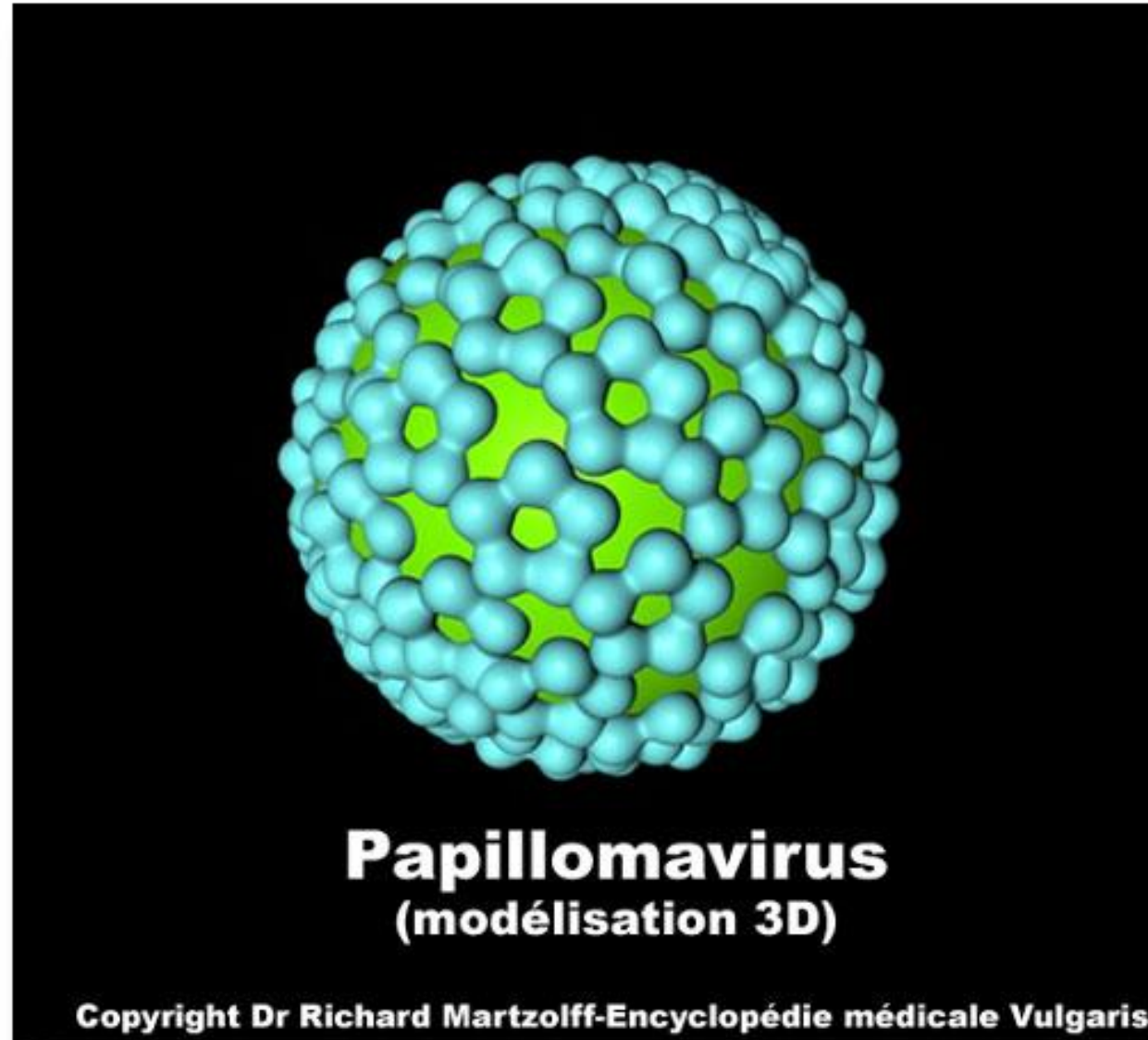
Les agents mutagènes chimiques

Dimère
d'acridine

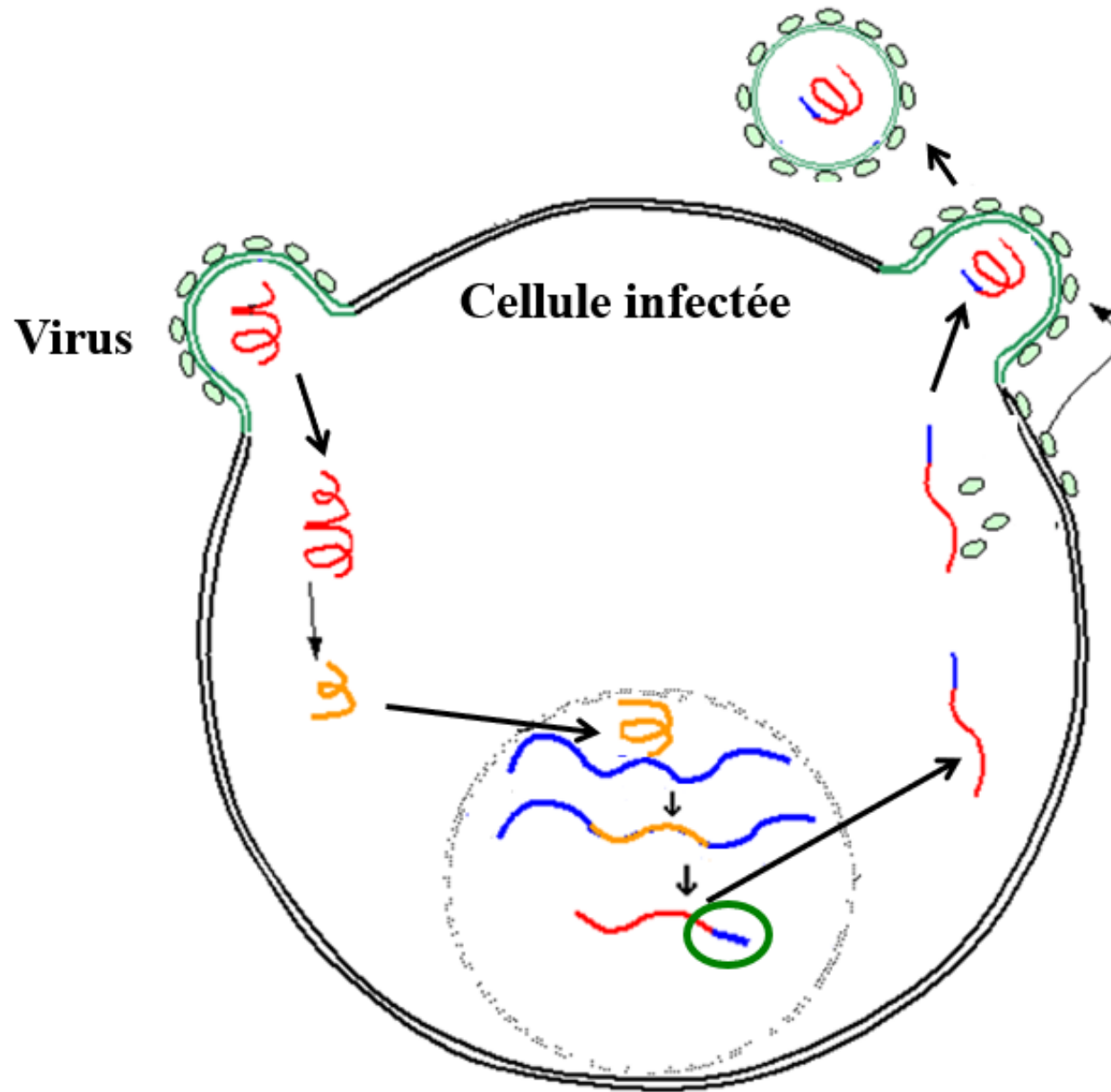


**Déformation de la double hélice :
Erreurs d'appariements**

Les agents mutagènes **biologiques**

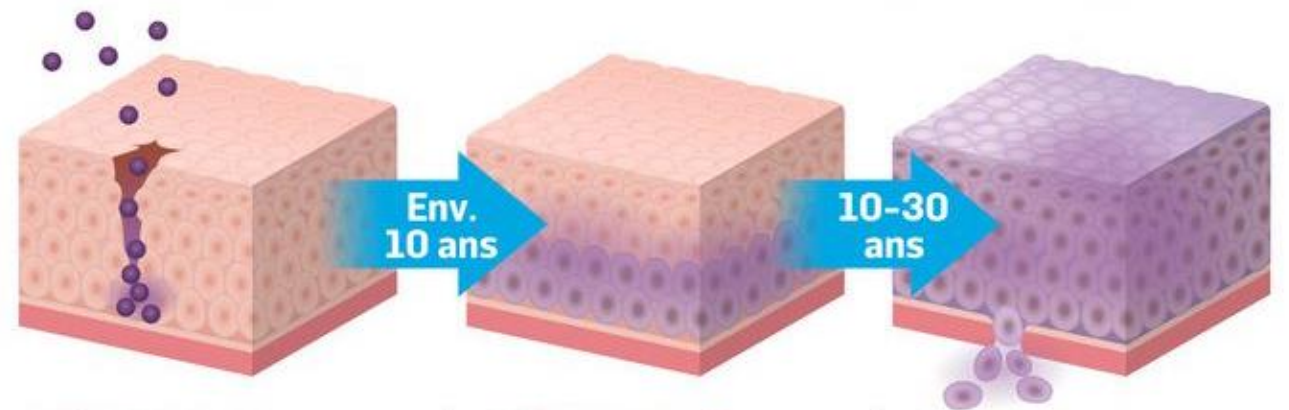
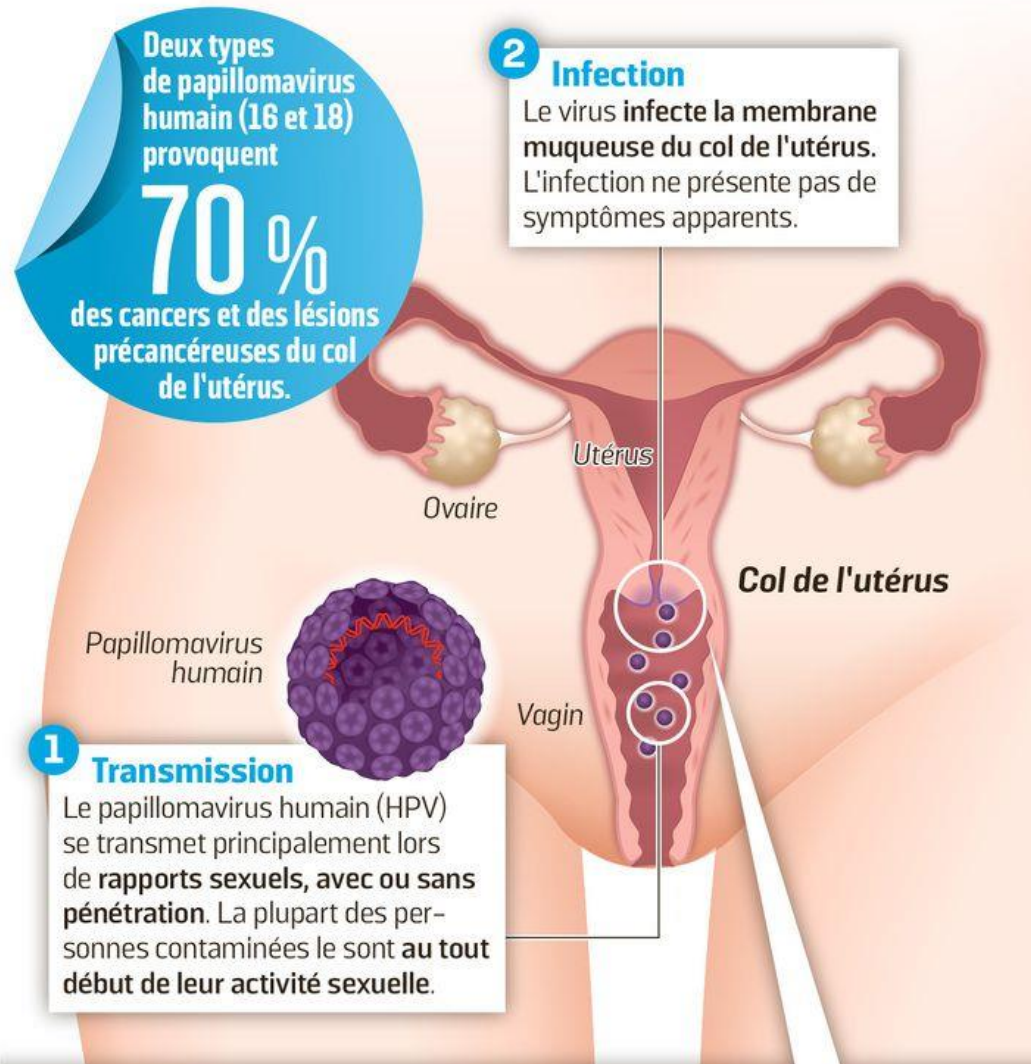


Les agents mutagènes biologiques



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 modifient la séquence des gènes

A. Nature et origine des mutations

1. Nature des mutations

2. Origine des mutations

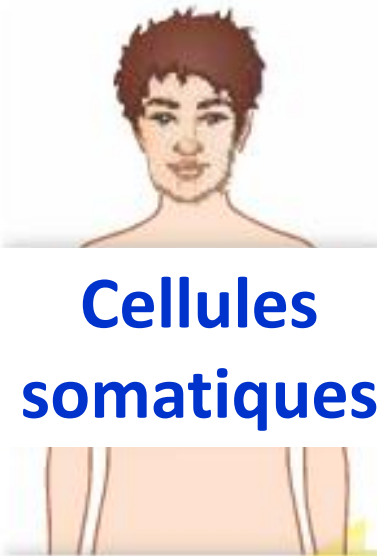
B. Les agents mutagènes

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

A. Transmission des mutations

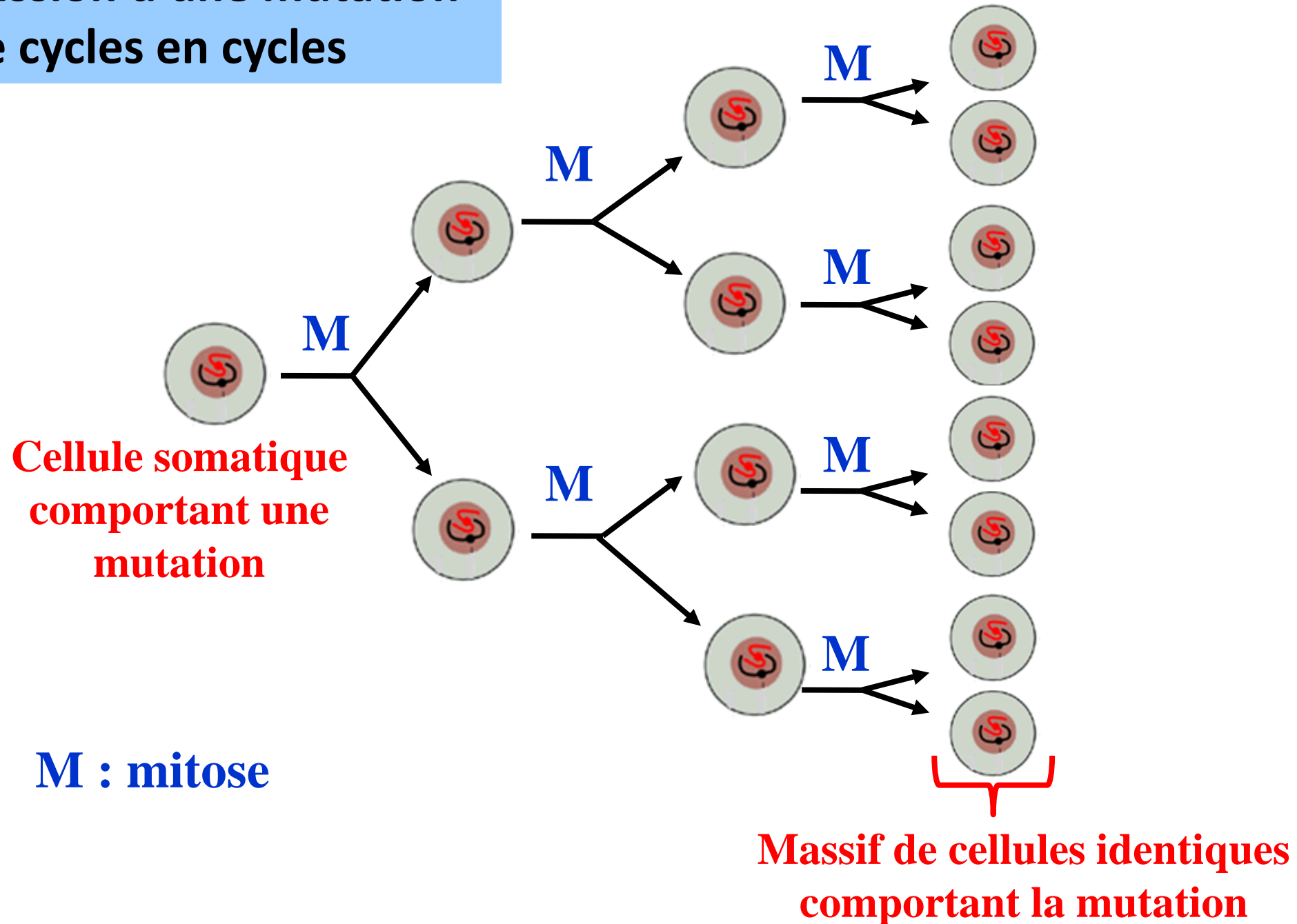
Le devenir de la mutation dépend de la cellule mutée

Toutes les cellules de l'organisme sauf les cellules reproductrices

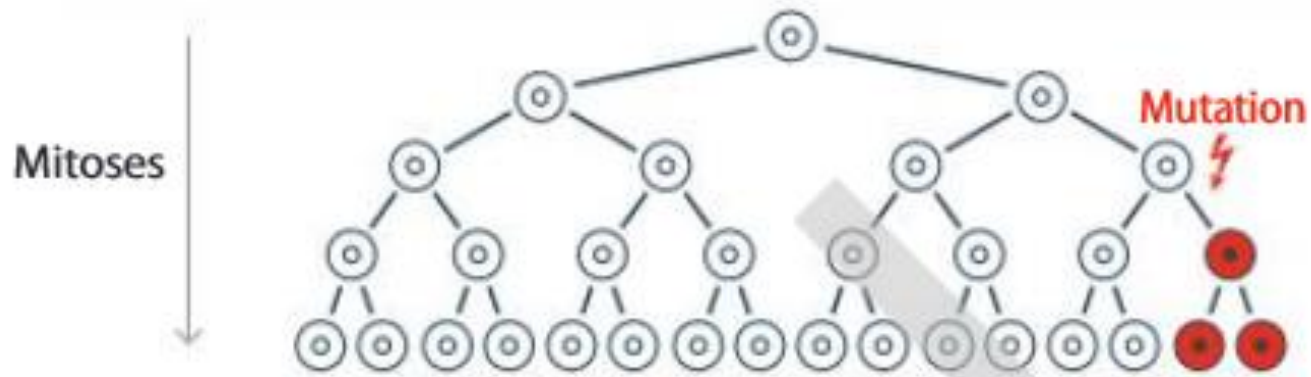
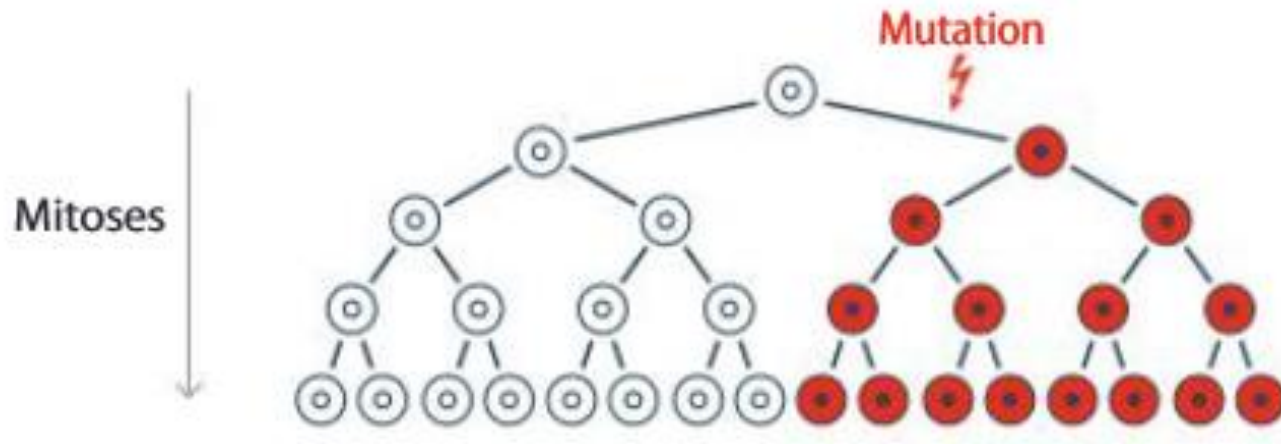


Cellules à l'origine des gamètes (ovules ou spermatozoïdes)
+ gamètes

Transmission d'une mutation de cycles en cycles

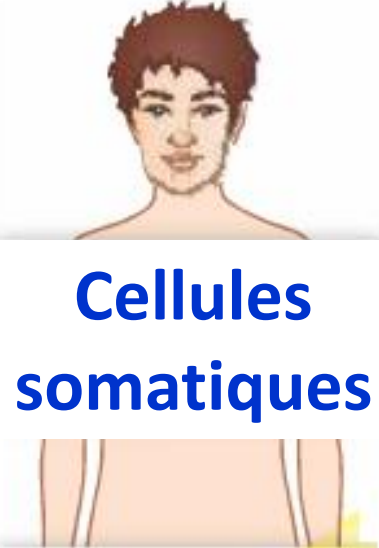


Conséquences des mutations somatiques



Le devenir de la mutation dépend de la cellule mutée

Toutes les cellules de l'organisme sauf les cellules reproductrices



Cellules somatiques

The diagram shows a human figure from the waist up. A white rectangular box is positioned over the upper torso, containing the text 'Cellules somatiques'. A blue arrow points from this box to the left, towards the text 'Toutes les cellules de l'organisme sauf les cellules reproductrices'.



Cellules germinales

The diagram shows a human figure from the waist down. A white rectangular box is positioned over the lower torso, containing the text 'Cellules germinales'. A green arrow points from this box to the right, towards the text 'Cellules à l'origine des gamètes (ovules ou spermatozoïdes) + gamètes'.

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

Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

I. Les mutations modifient la séquence des gènes

A. Nature et origine des mutations

1. Nature des mutations

2. Origine des mutations

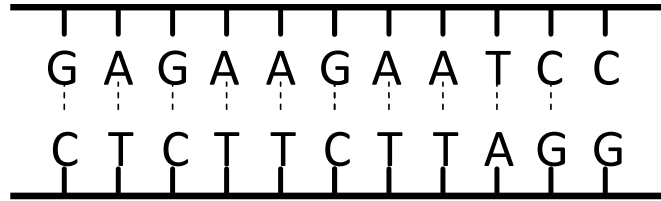
B. Les agents mutagènes

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

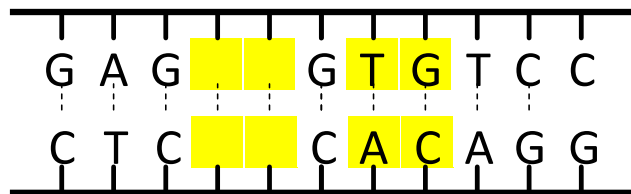
A. Transmission des mutations

B. Mutations et diversité allélique

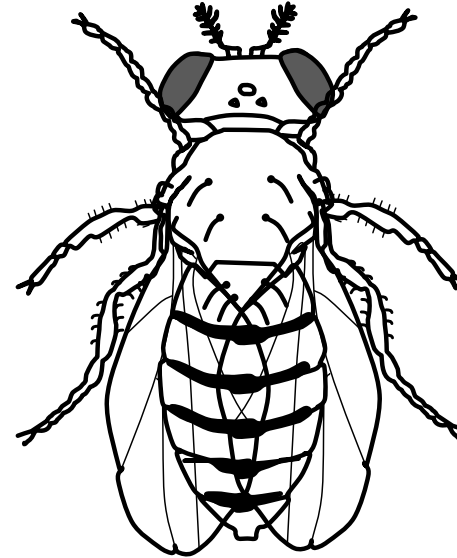
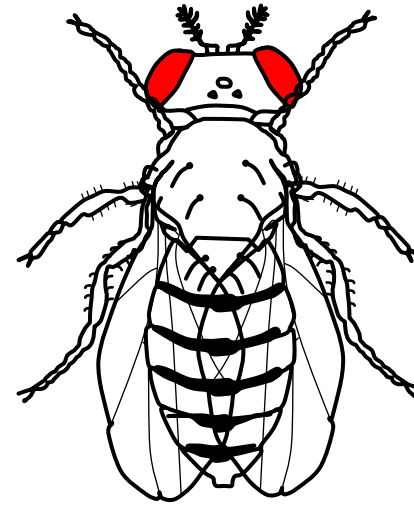
Une mutation dans la lignée germinale crée un nouvel **allèle**



MUTATION



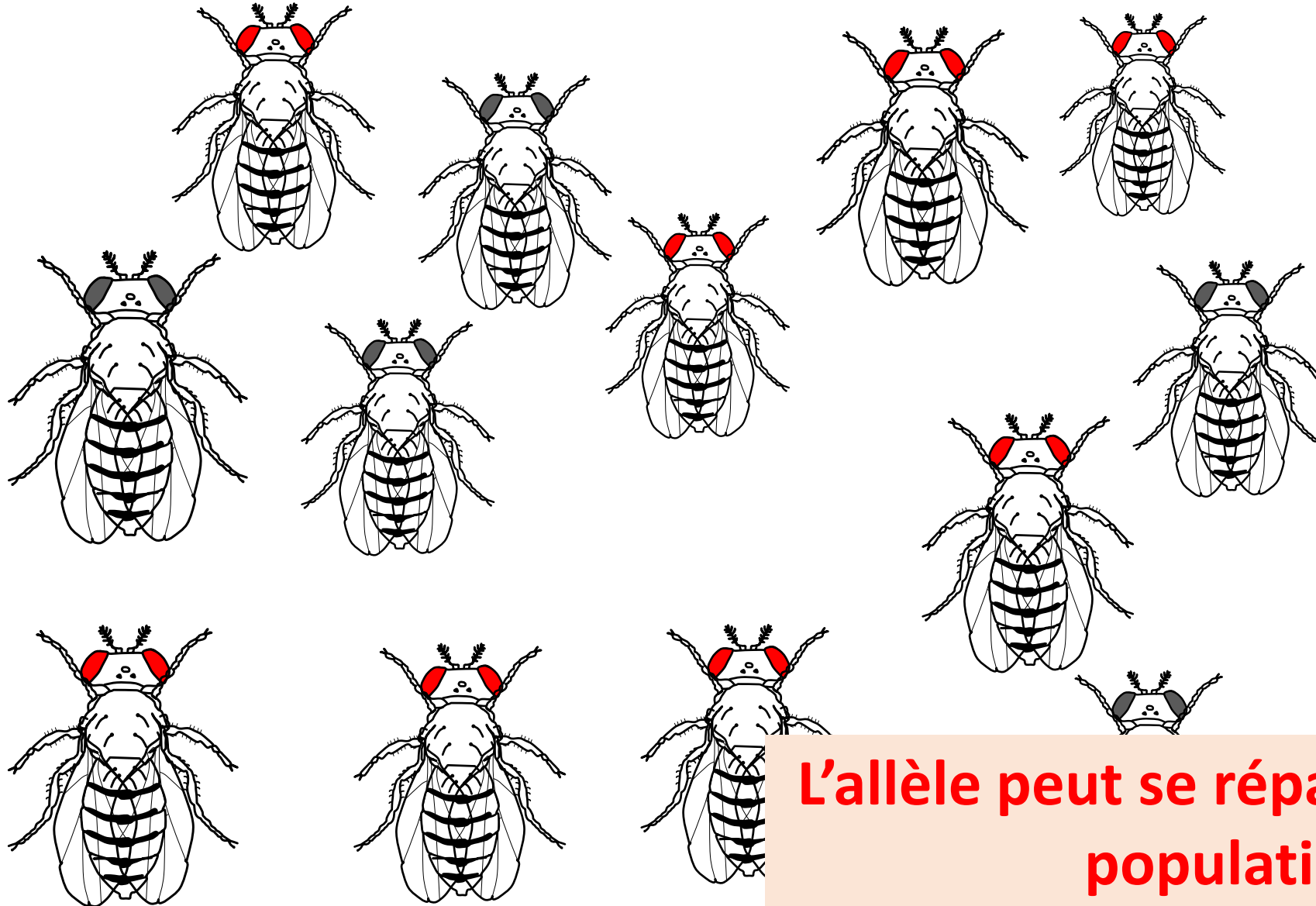
Nouvel allèle



**Diversité
intraspécifique**


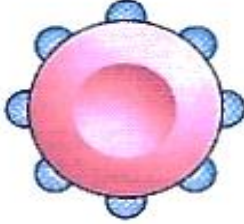


**Nouvelle version du
caractère**

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



L'allèle peut se répandre dans la population

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

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

* La fréquence est donnée pour la population française.

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

The image shows a screenshot of a sequence alignment tool. On the left, there is a control panel with a 'Traitement' button and a list of tracks: 'Identités', 'acod.adn', 'bcod.adn', and 'ocod.adn'. Below this, it says 'Sélection : 0/5 lignes'. The main area displays a sequence alignment. The top part shows positions 240, 250, 260, and 270. The sequence 'TGG AAGGATGTCCTCGTGGT GACCCCTTGGCTGGCTCC(' is shown, with a red box highlighting a 'G' at position 255. Below this, a label 'délétion' is placed. To the right, positions 790 and 800 are shown. The sequence 'CTACCTGGGGGGGTTCT' is shown, with red boxes highlighting 'A' at position 795 and 'C' at position 800. Below this, a label 'substitutions' is placed.

- 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

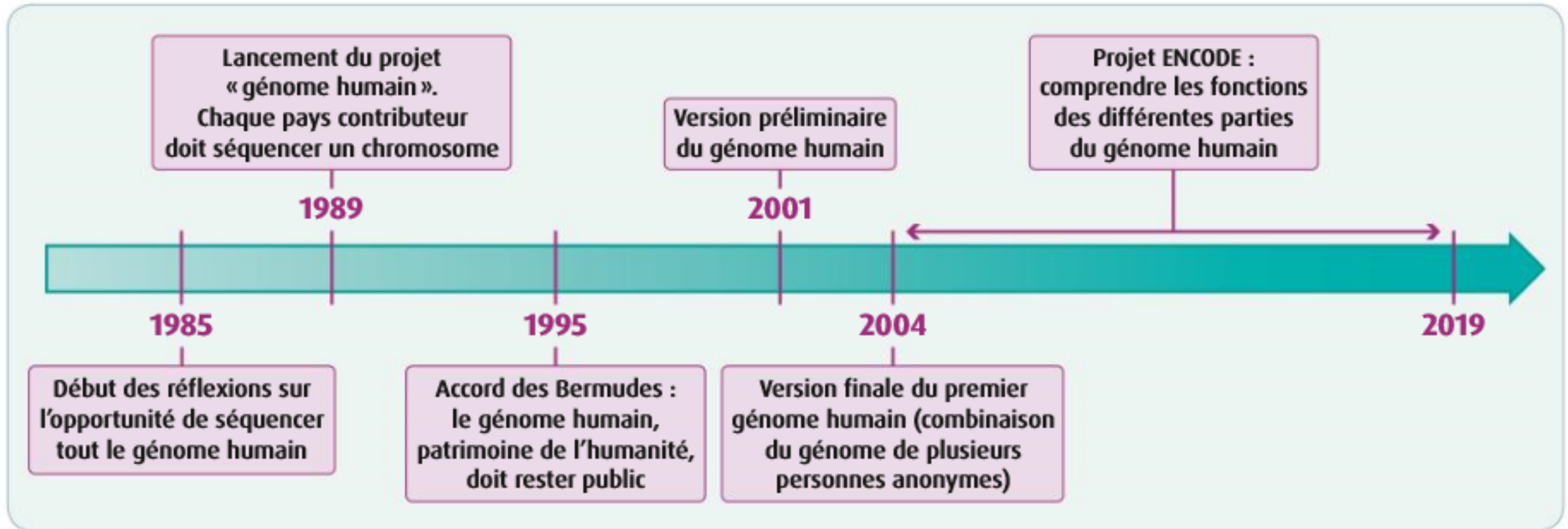


MUTATION = mécanisme favorisant l'évolution

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.**

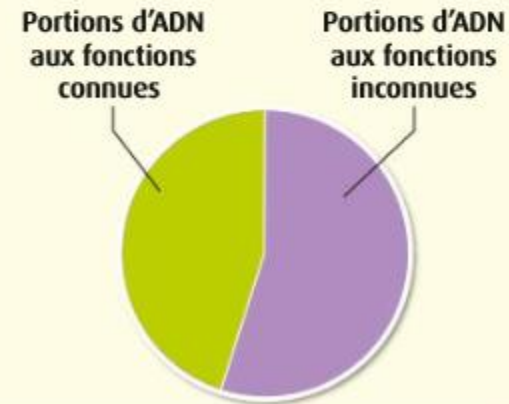
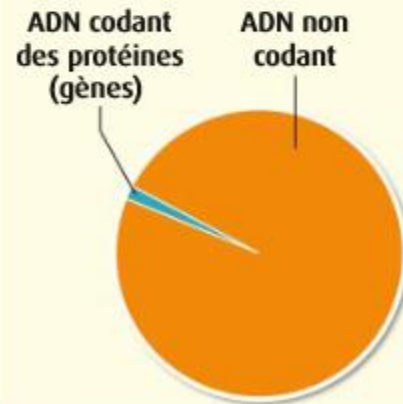
Le séquençage du génome humain



Quelques caractéristiques du génome humain

Fiche d'identité

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



Variabilité génétique au sein de l'espèce humaine

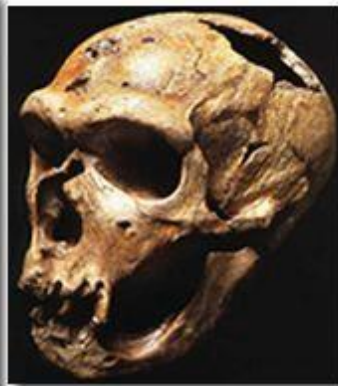


99,9 % de ressemblance
3 millions de nucléotides différents

Le séquençage est possible sur des fossiles



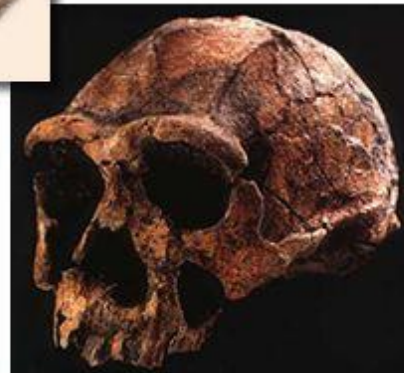
Homo sapiens
1450 à 1650 cm³



Homo neandertalensis
1600 cm³



Homo erectus
800 à 1250 cm³



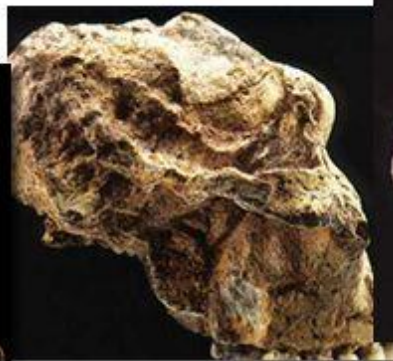
Homo ergaster
800cm³



Australopithecus afarensis
350 à 450 cm³



Australopithecus africanus
480 cm³



Australopithecus robustus
500 à 600 cm³

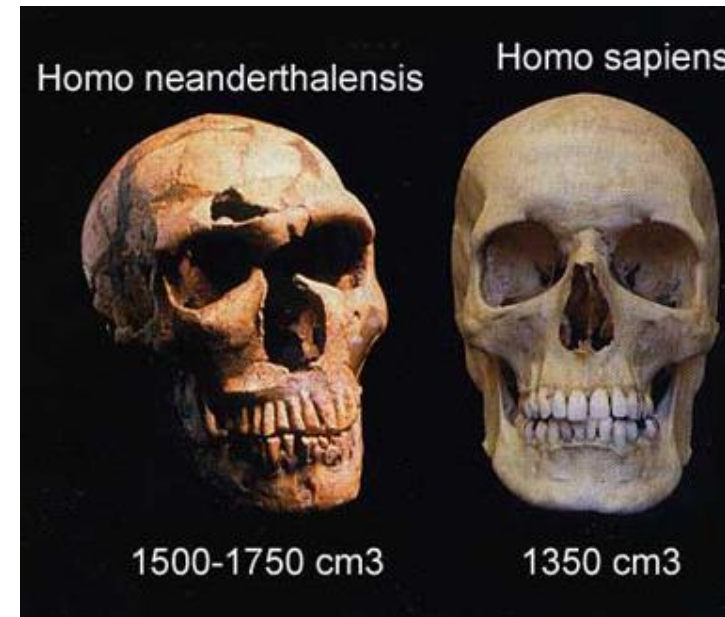
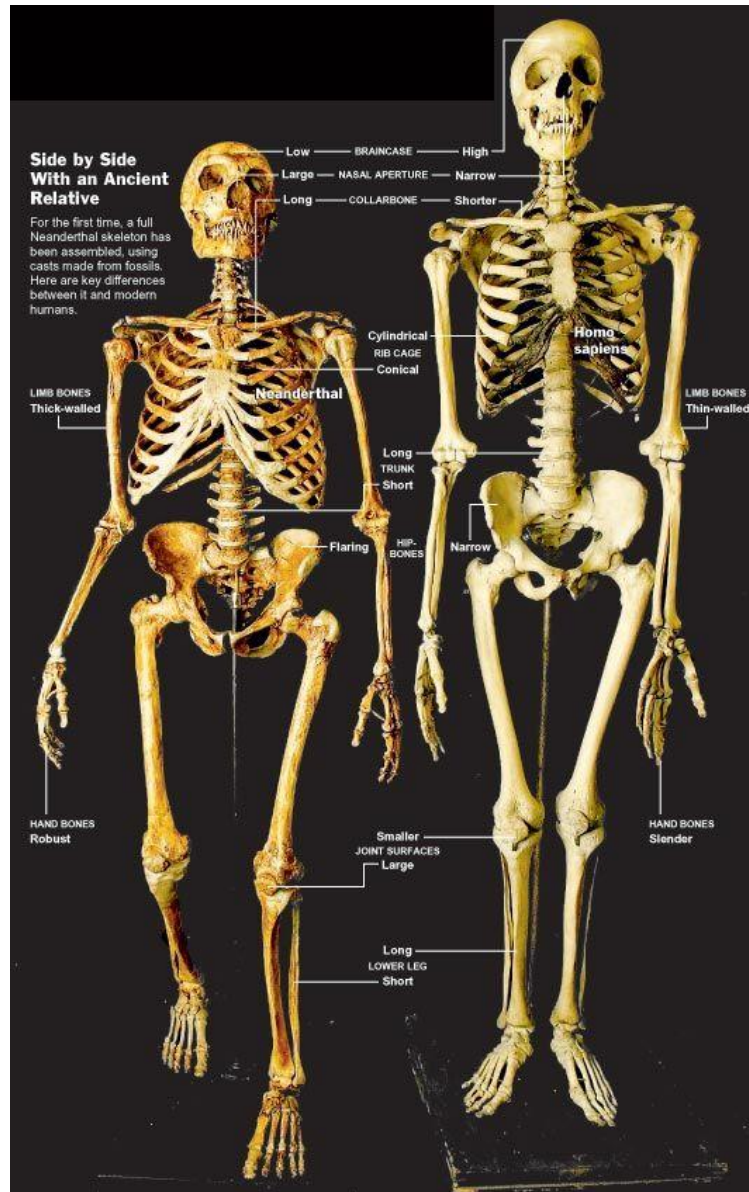


Homo habilis
600 à 700 cm³

Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

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

Un métissage avec l'Homme de Néandertal



Un métissage avec l'Homme de Denisova



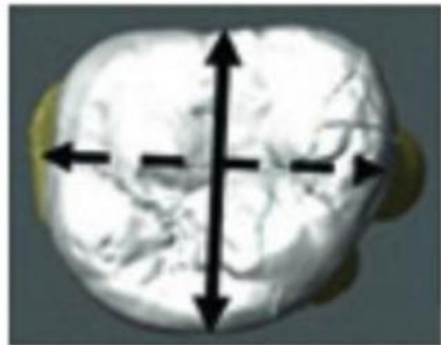
Métisse entre une femme néandertalienne
et un homme dénisovien **-90 000 ans**
(Sibérie)



Un métissage avec l'Homme de Denisova

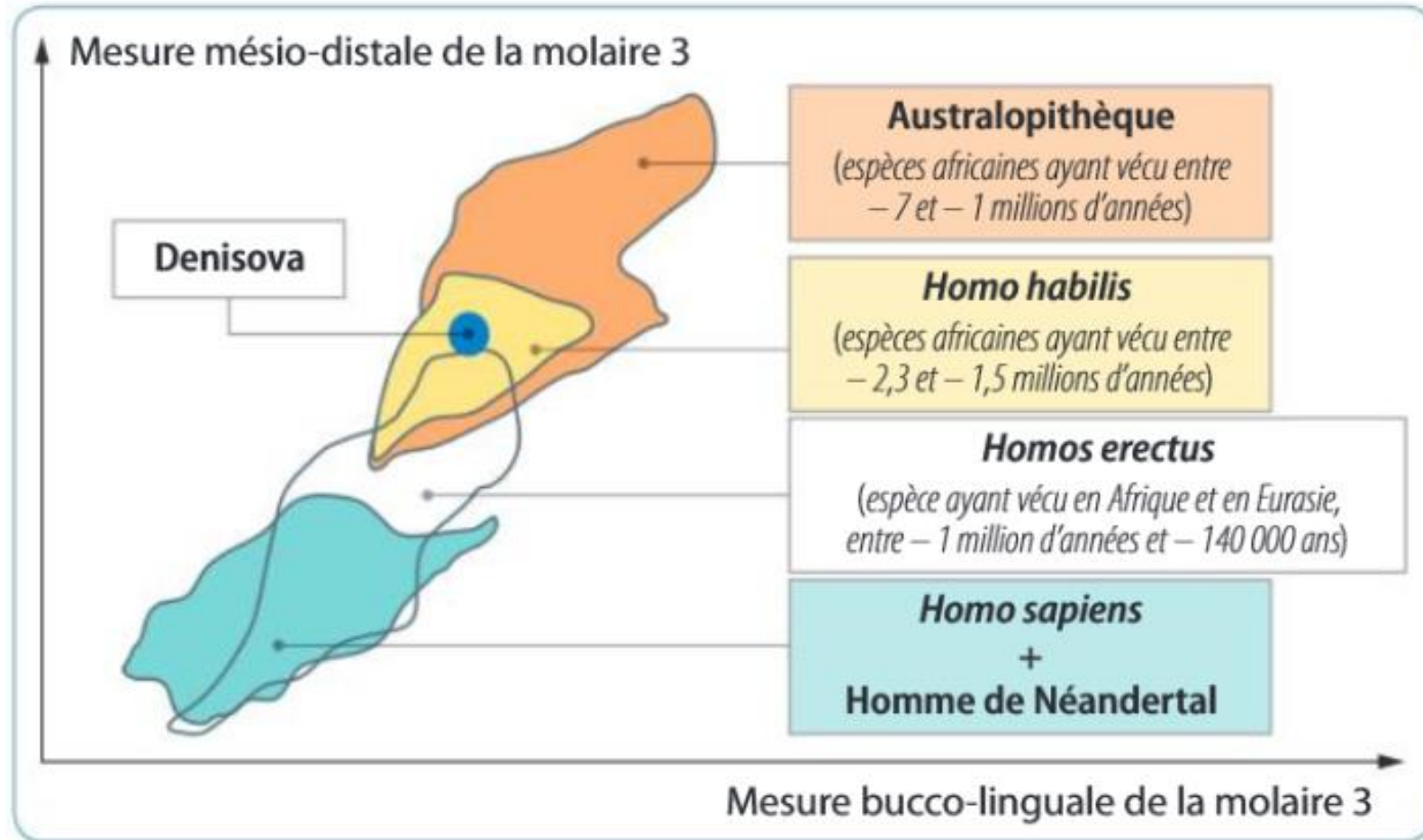
-30 000 ans
(Sibérie)

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

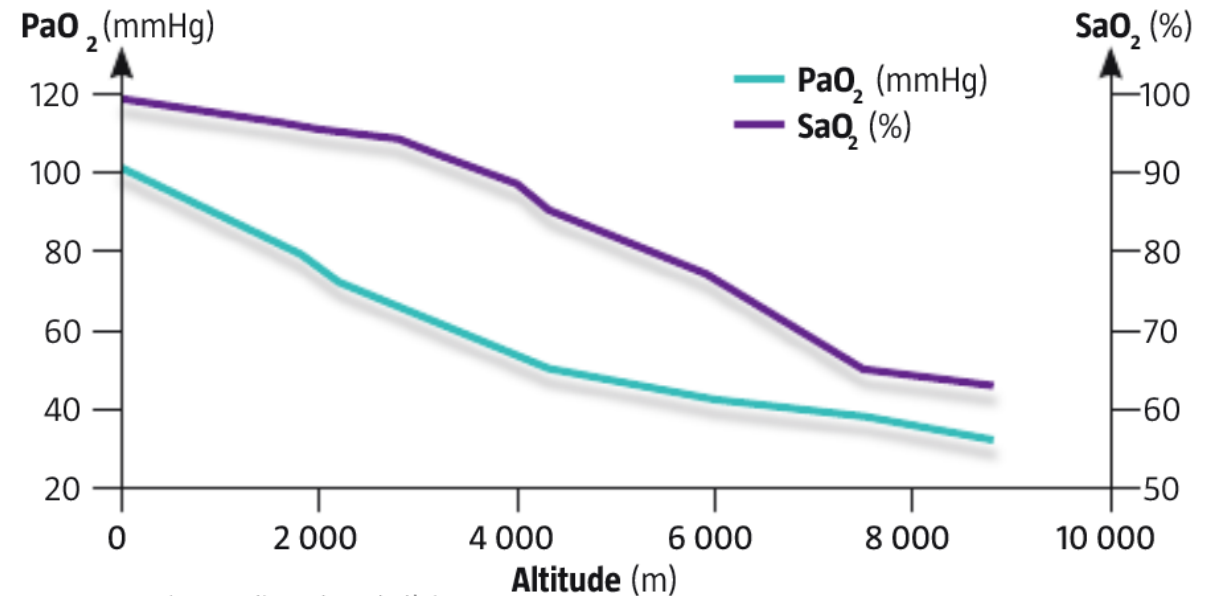
Doc. 1 Le mal des montagnes



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.

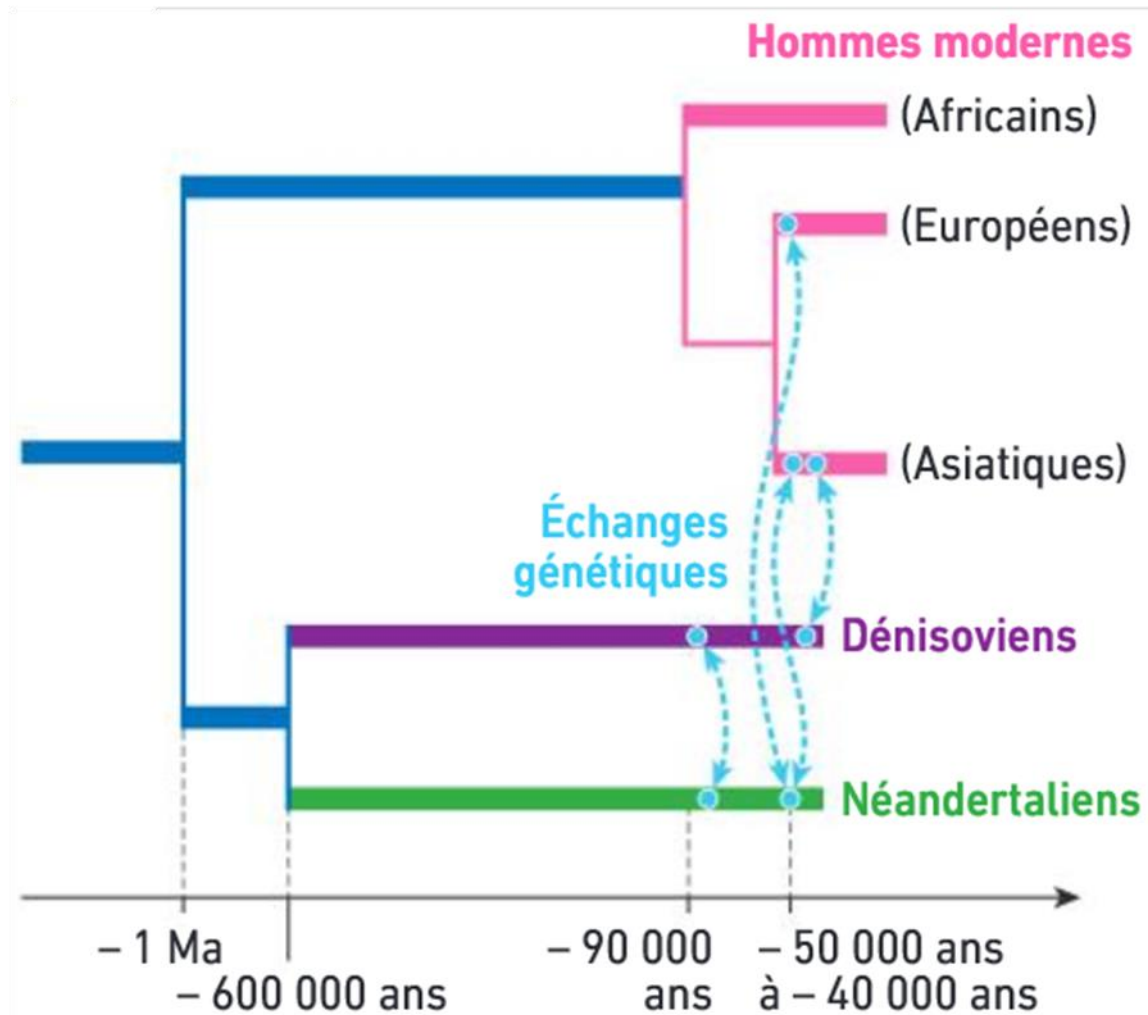


PaO₂ : pression en dioxygène de l'air

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

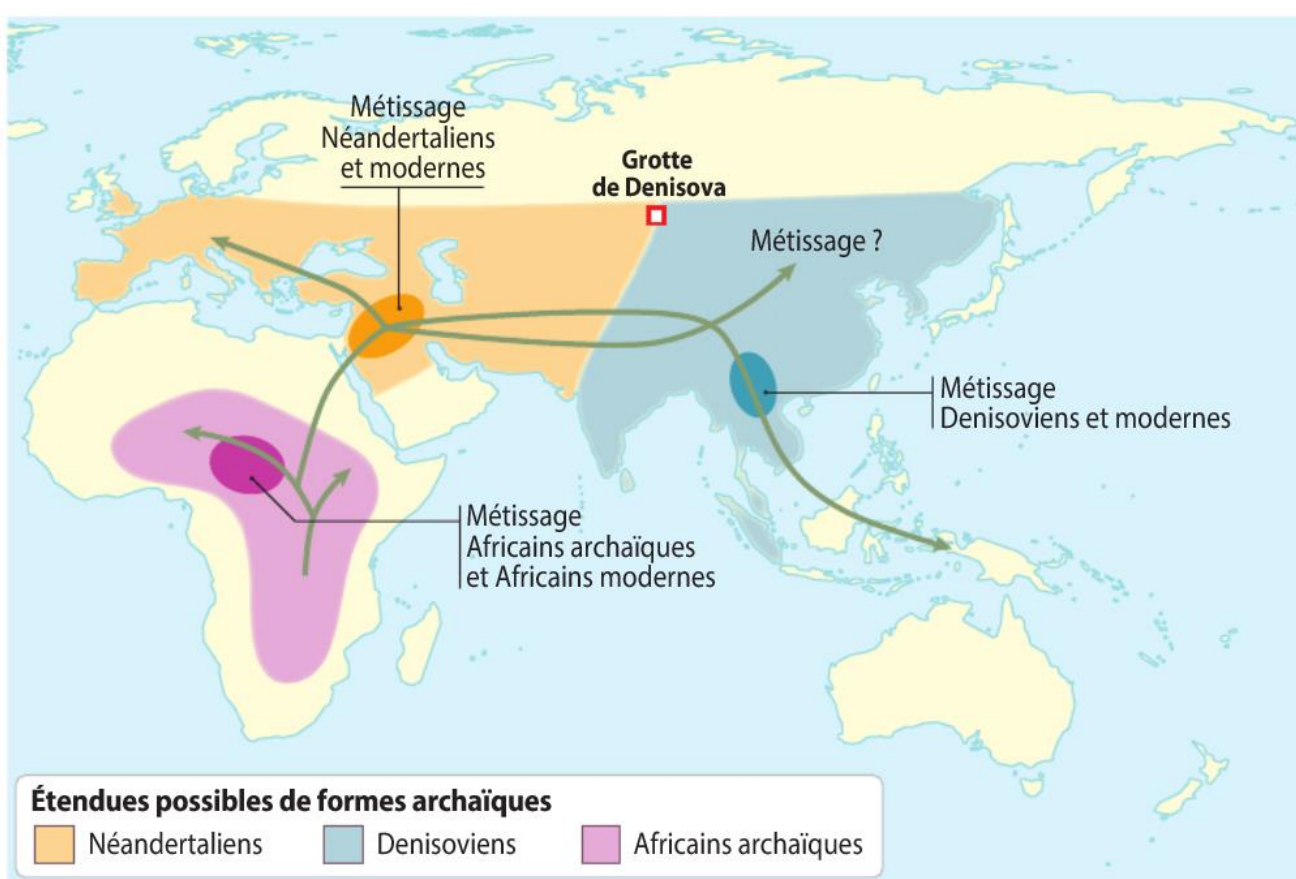
▲ **Variation de la saturation en dioxygène chez les *Homo sapiens* (non acclimatés) en fonction de l'altitude.**

Un métissage avec l'Homme de Denisova

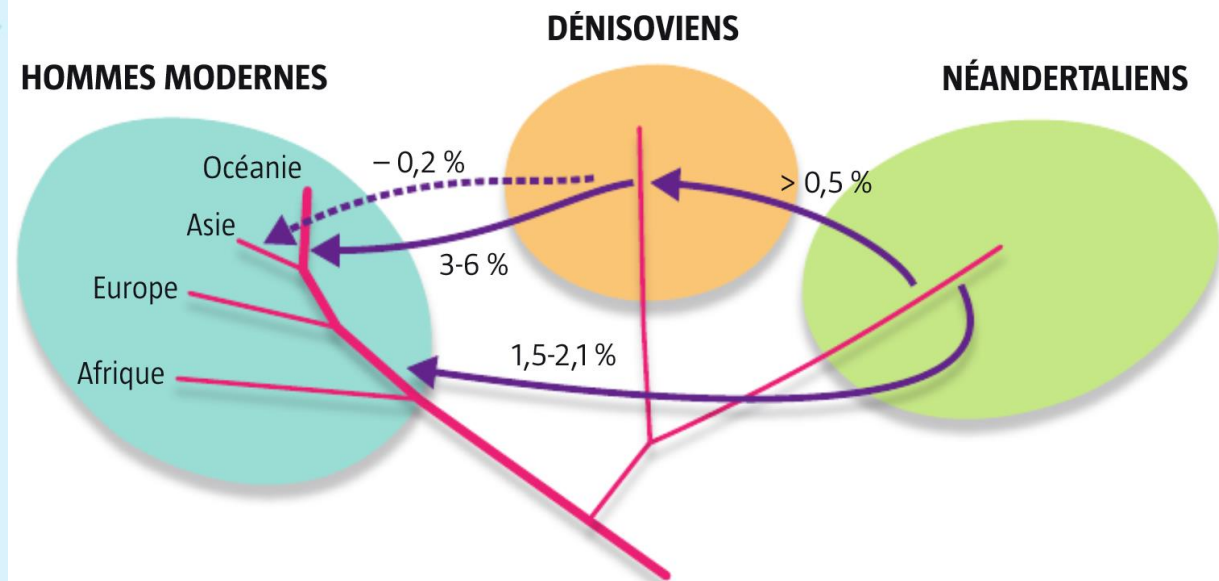


A Hypothèses d'hybridations entre Dénisoviens, Néandertaliens et *Homo sapiens*.

Carte des métissages



▲ Carte des métissages.



Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

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

Sélection naturelle

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



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



Plus de descendants auxquels il transmet cet allèle avantageux



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

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



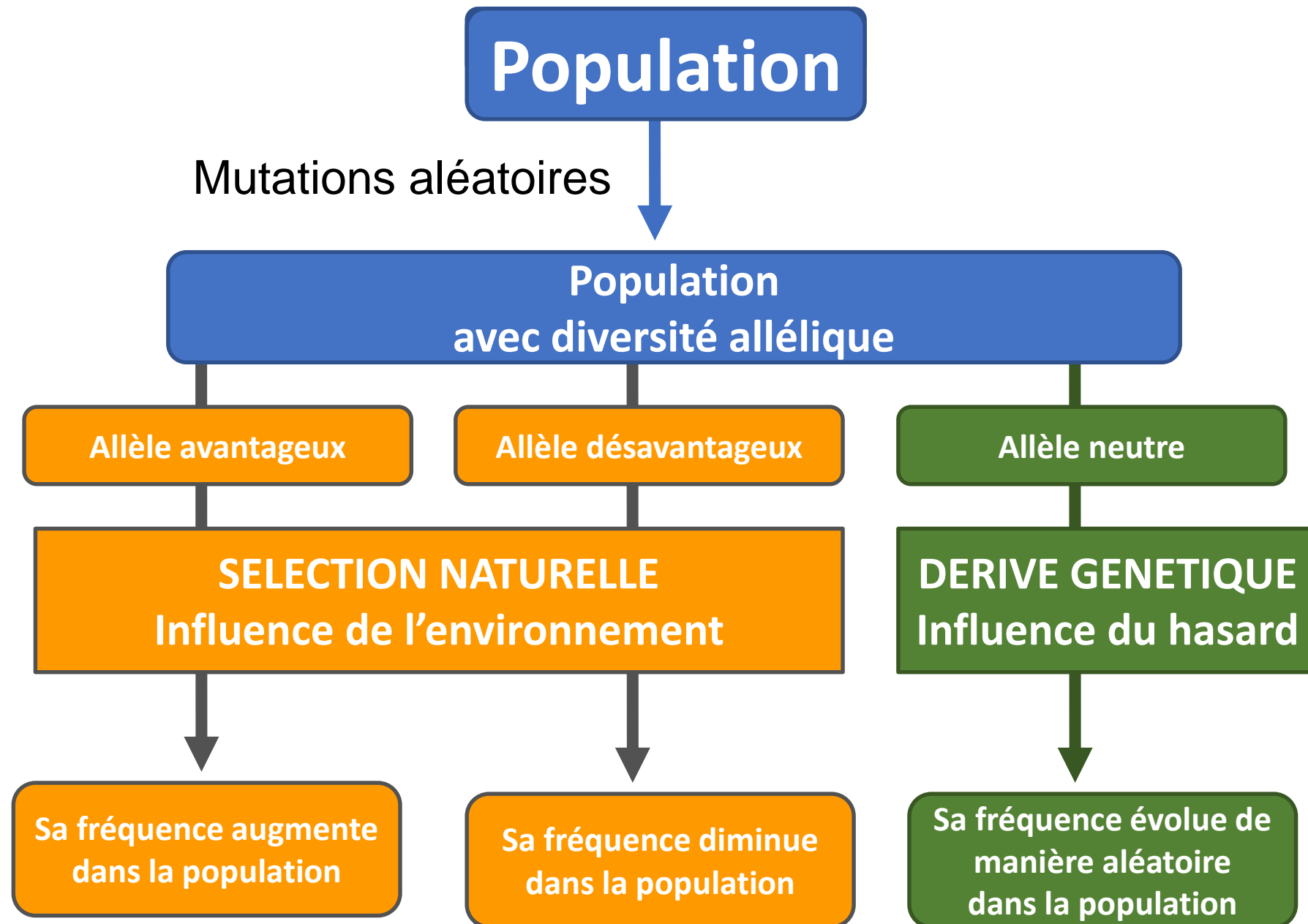
Cet individu a **moins de chance** de survivre et de se reproduire



Moins de descendants donc il transmettra moins cet allèle désavantageux



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



Variabilité génétique et digestion du lactose – voir TP6

Comparaison avec alignement

30 40 50 60 70 80 90 100 110 120

e séquences d'ADN

Traitement 0

Identités 0

Allele-LNP 0

Allele-LP-1 0

Allele-LP-2 0

Allele-LP-3 0

Sélection : 0/6 lignes

GAAGTTACCATTTAATACCTTTCATTTCAGGAAAATGTACTTAGACCCTACAATGTACTAGTAGGCCTCTGCGCTGGCAATACAGATAAGATAATATACCCCT

C

G

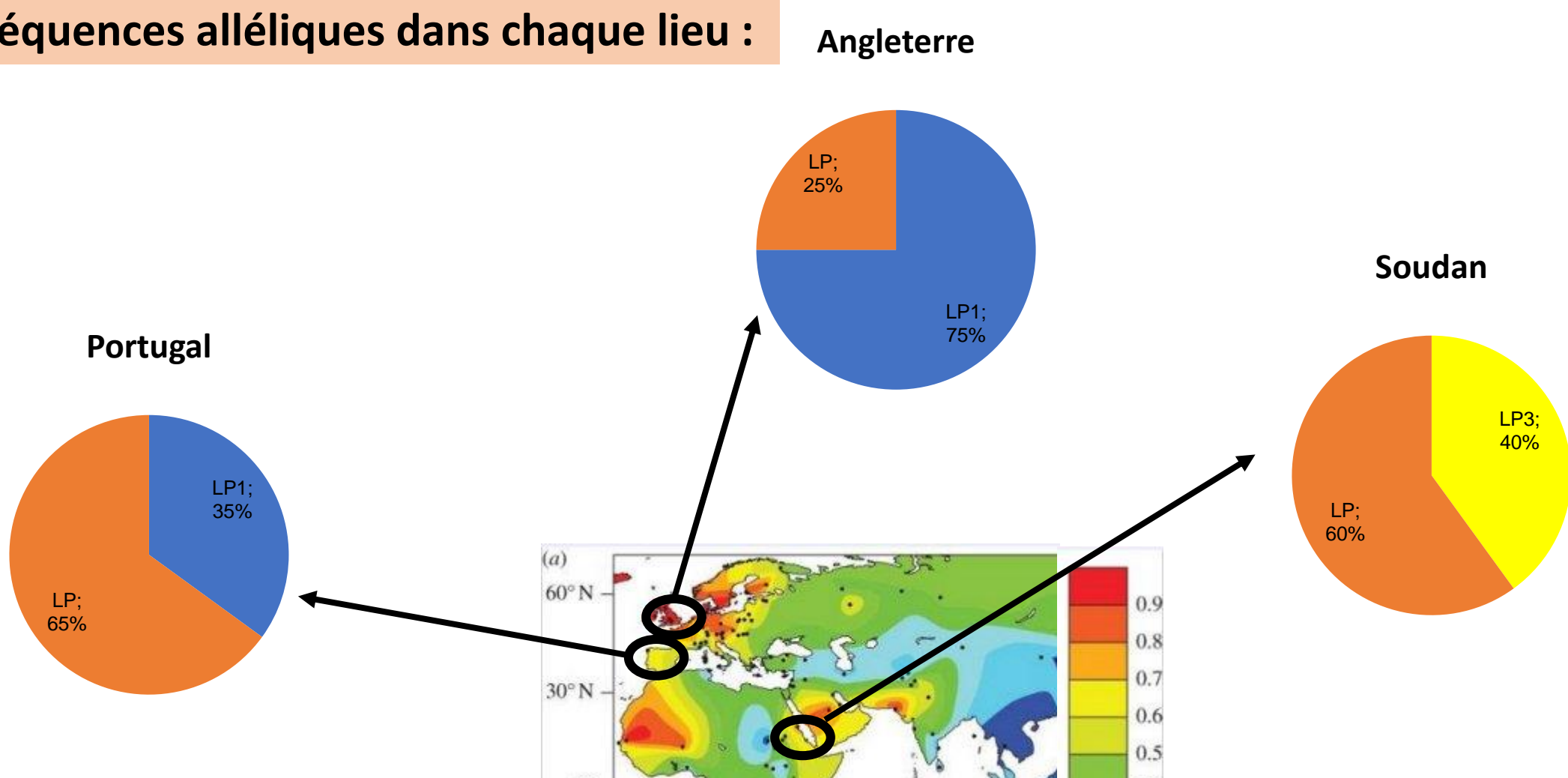
T

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

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

Variabilité génétique et digestion du lactose – voir TP6

Fréquences alléliques dans chaque lieu :



- 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
AAAGACGTAAGTTACCATTTAATACCTTTCATTTCAGGAAAATGTA CT TAGACCCTACAATGTA CT TAGG CCTCTGCGCTGGCAATACAGATAAGATAATGTAGCCCTGGC

Allele-LP-1 0
-----C-----

Allele-LP-2 0
-----T-----

Allele-LP-3 0
-----G-----

Lactase_chimpanze 0

Lactase_gorille 0

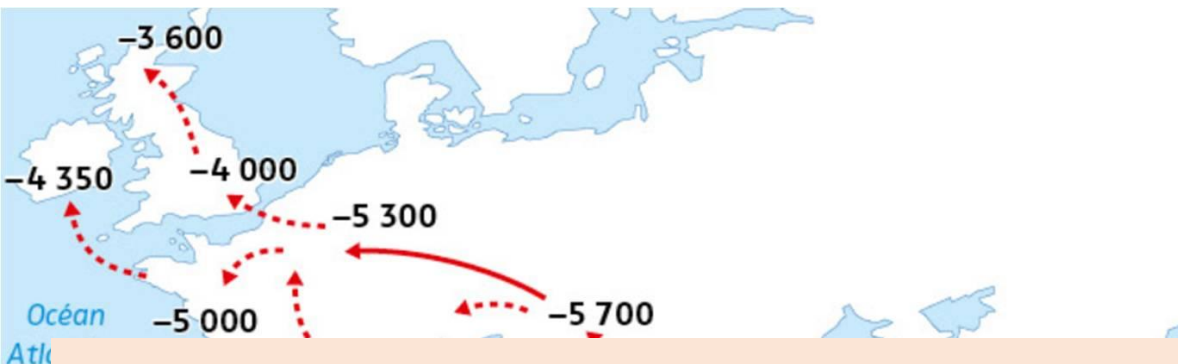
Lactase_orang-outar 0

Lactase_Otzi 0

Sélection : 0/10 lignes

- 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]



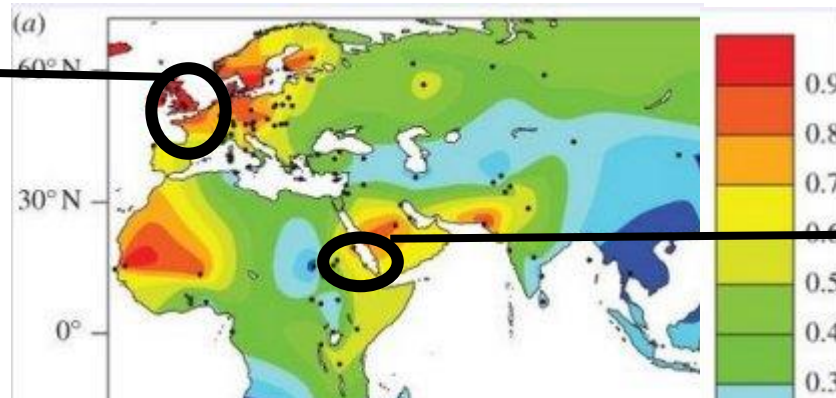
Ressemble à de la **sélection naturelle**... dans ce cas quels sont les avantages d'un phénotype lactase persistante ?



Variabilité génétique et digestion du lactose – voir TP6

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

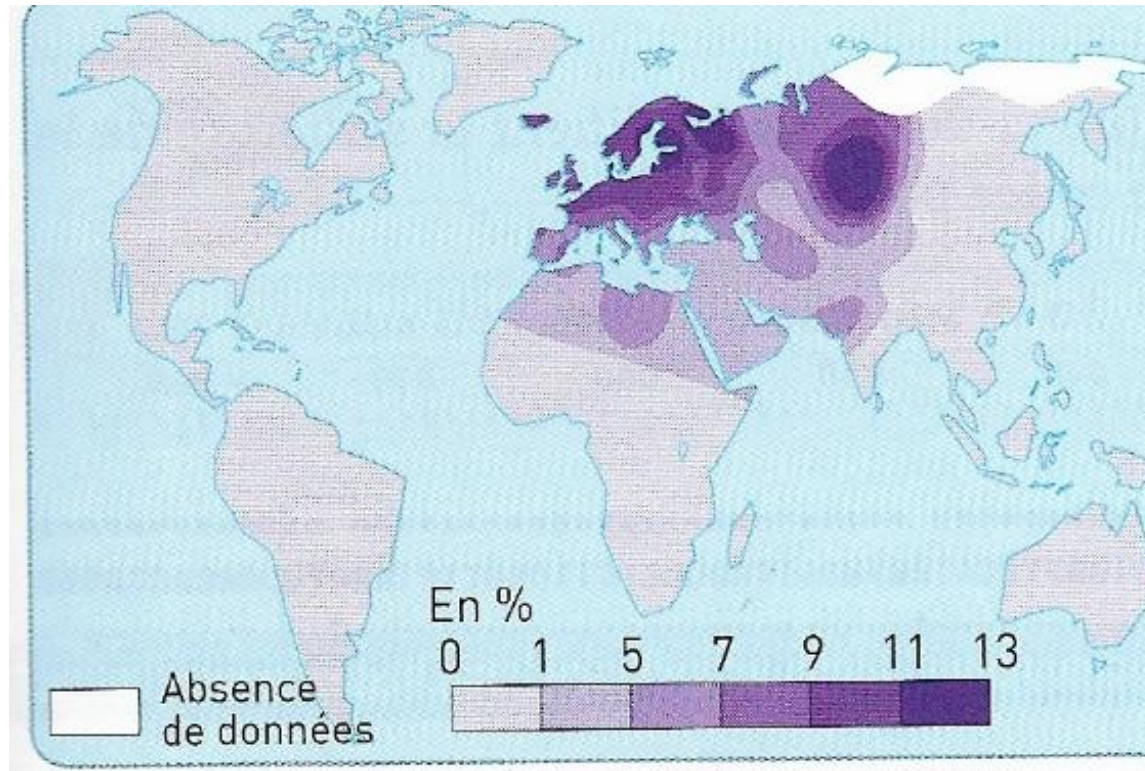
Meilleure assimilation
du calcium (région à
faible ensoleillement)



Lutte contre la
déshydratation
eau non polluée

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

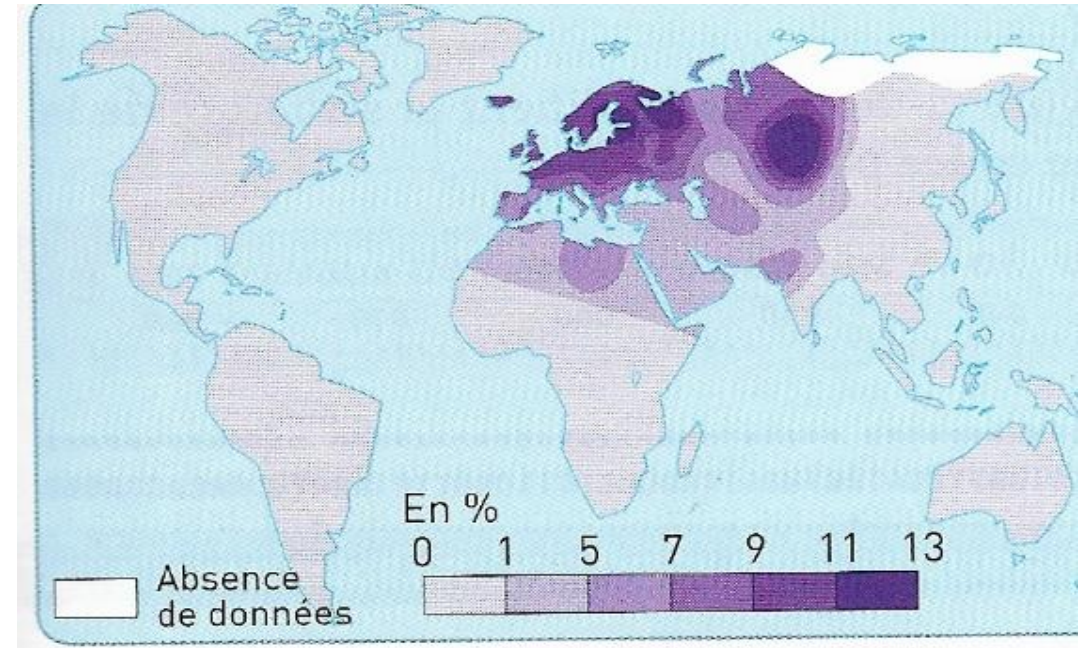
A partir de l'exploitation des documents et de vos connaissances, proposer une explication à la répartition mondiale de l'allèle $ccr5\Delta32$.



Doc 1 : Fréquence de la mutation $ccr5\Delta32$ dans les populations d'*Homo sapiens*

A partir de l'exploitation des documents et de vos connaissances, proposer une explication à la répartition mondiale de l'allèle $ccr5\Delta32$.

Doc 1 : Fréquence de la mutation $ccr5\Delta32$ dans les populations d'*Homo sapiens*

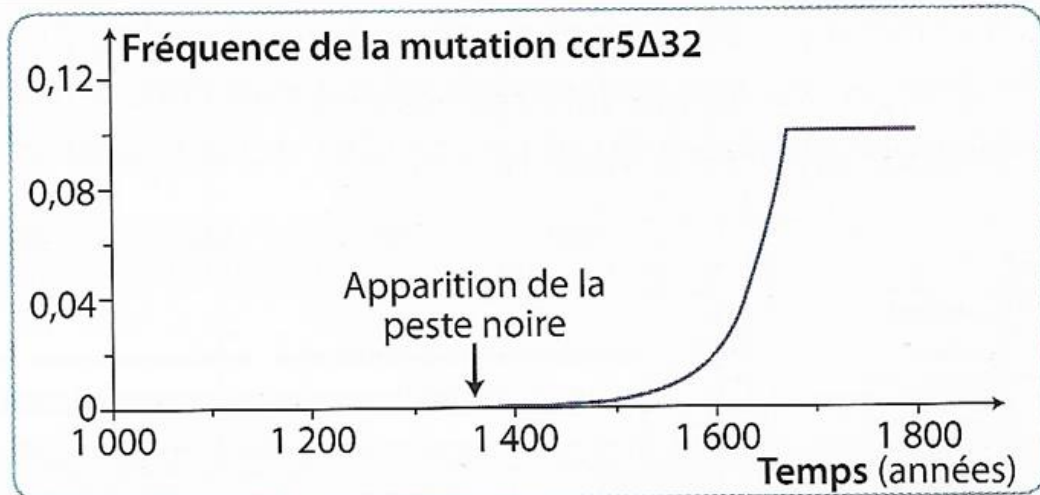


Doc 1 : - L'allèle $ccr5\Delta32$ est beaucoup plus répandu en Europe (entre 7 et 13 %) que dans le reste du monde (entre 0 et 1 %)

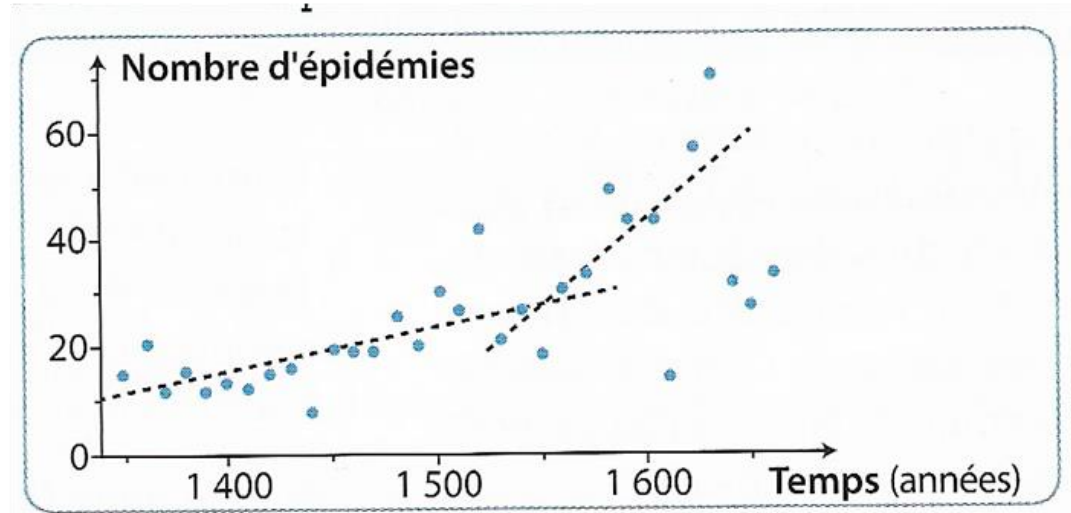
- l'allèle $ccr5\Delta32$ est apparu par mutation (délétion de 2 nucléotides) il y a 2500 ans (doc 2)

- Cet allèle permet de résister à la peste et au VIH car, en sa présence, le VIH et la bactérie de la peste ne peuvent pas pénétrer dans la cellule (=> pas d'infection malgré la contamination)

- Une épidémie de peste a sévi en Europe entre 1347 et 1352 et a décimé 30 à 50 % de la population européenne



A Modèle prédictif des variations de la fréquence de la mutation $ccr5\Delta32$ entre 1357 et 1670



B Nombre de lieux en Europe ayant été touchés par une épidémie de peste par décennie, de 1350 à 1660

Doc 2a : - La fréquence de l'allèle $ccr5\Delta32$ devait être très faible avant l'apparition de la peste : jusqu'en 1340 (fréquence proche de 0) et a fortement augmentée après les épidémies de peste : augmentation de la fréquence jusqu'à 0,1 = 10% en 1700

Doc 2b : - il y a eu de nombreuses épidémies de peste entre 1350 et 1700

Apport des connaissances :

La sélection naturelle modifie la fréquence des allèles qui confèrent un avantage ou un désavantage aux individus qui les portent : un individu qui porte un allèle avantageux a plus de chance de survivre donc de se reproduire et de transmettre son allèle avantageux à sa descendance => la fréquence de cet allèle augmente dans la population au cours du temps

Dans cet exercice, il s'agit d'expliquer pourquoi l'allèle $CCR5\Delta32$ est très répandu en Europe et très peu répandu dans le reste du monde

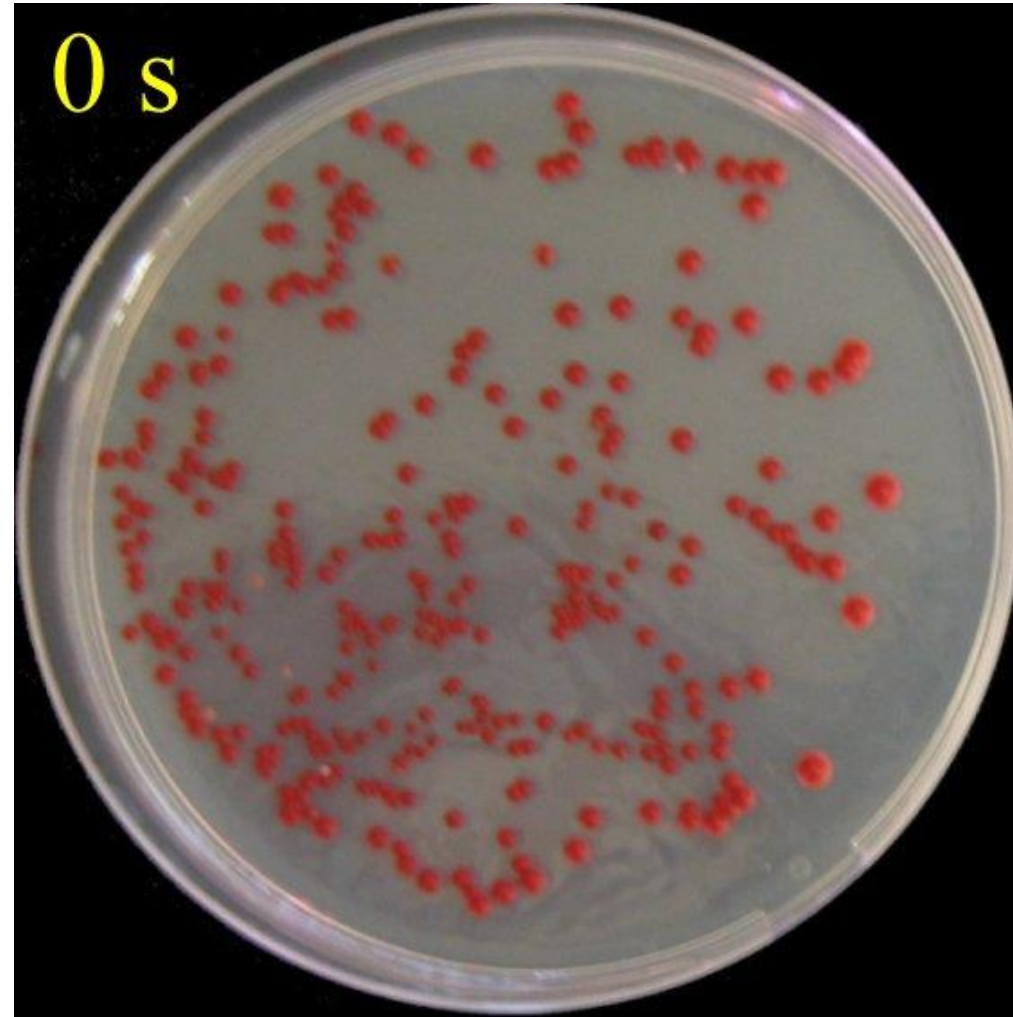
La fréquence de l'allèle $CCR5\Delta32$ apparu par mutation il y a 2500 ans est beaucoup plus élevée en Europe que dans le reste du monde (freq = 10% en Europe contre moins de 1 % dans le reste du monde) car entre 1350 et 1700 l'Europe a été soumise à de nombreuses épidémies de peste.

Durant ces épidémies, l'allèle $CCR5\Delta32$ conférait un avantage car il permettait de résister à la peste en empêchant la bactérie de pénétrer dans les cellules. **Les individus qui portaient cet allèle avaient plus de chance de survivre, de se reproduire et de transmettre cet allèle avantageux à leur descendance.** Pendant la période où sévissait la peste (Entre 1350 et 1700) la fréquence de cet allèle a alors fortement augmenté dans la population sous l'effet de **la sélection naturelle.**

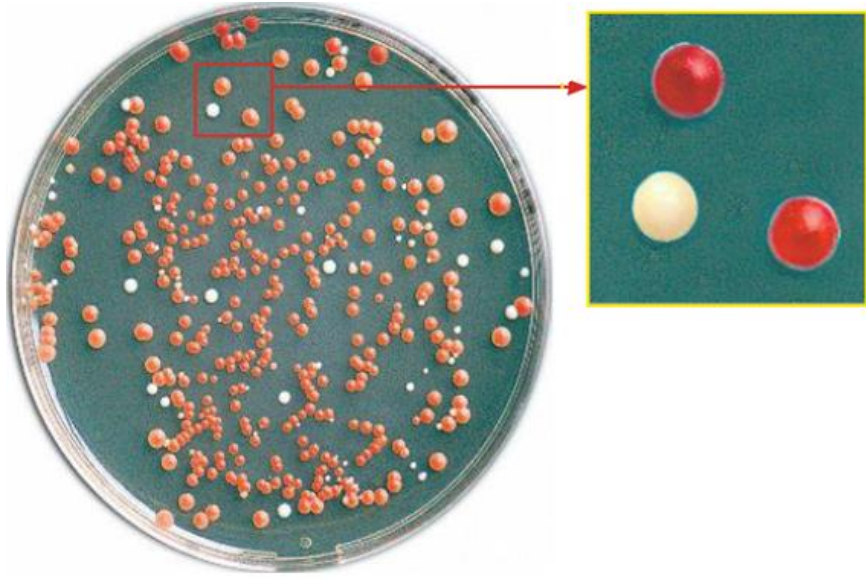
Comme il n'y a pas eu d'épidémies de peste dans le reste du monde, cet allèle n'a pas été soumis à la sélection naturelle et sa fréquence est restée faible dans les populations.

CCI: C'est l'effet de la sélection naturelle qui explique la répartition de cet allèle à la surface du globe : dans les régions où cet allèle a conféré un avantage, (en Europe pendant la période où sévissait la peste), cet allèle s'est répandu dans la population au cours du temps. Dans les régions où cet allèle ne conférait pas d'avantage, la fréquence de cet allèle est restée faible (peut être sous l'effet de la dérive génétique)

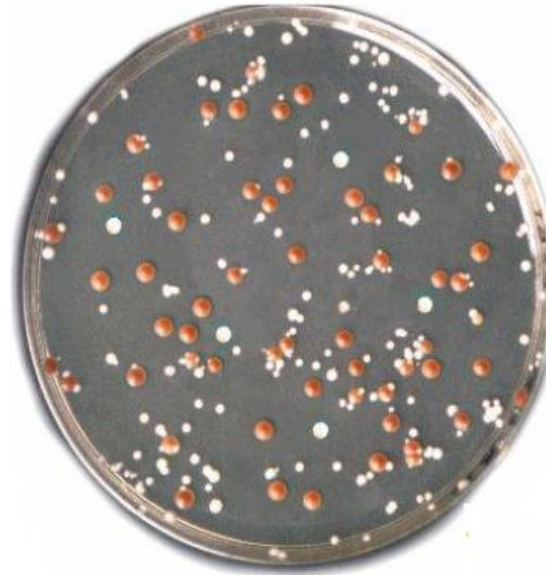
TP : effet des UV sur des levures



TP : effet des UV sur des levures



15 s d'exposition



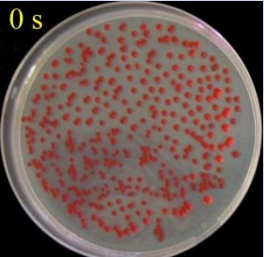

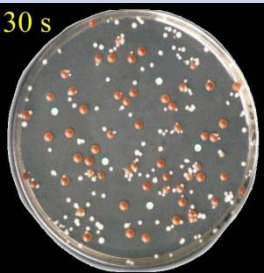

30 s d'exposition



60 s d'exposition

TP : effet des UV sur des levures

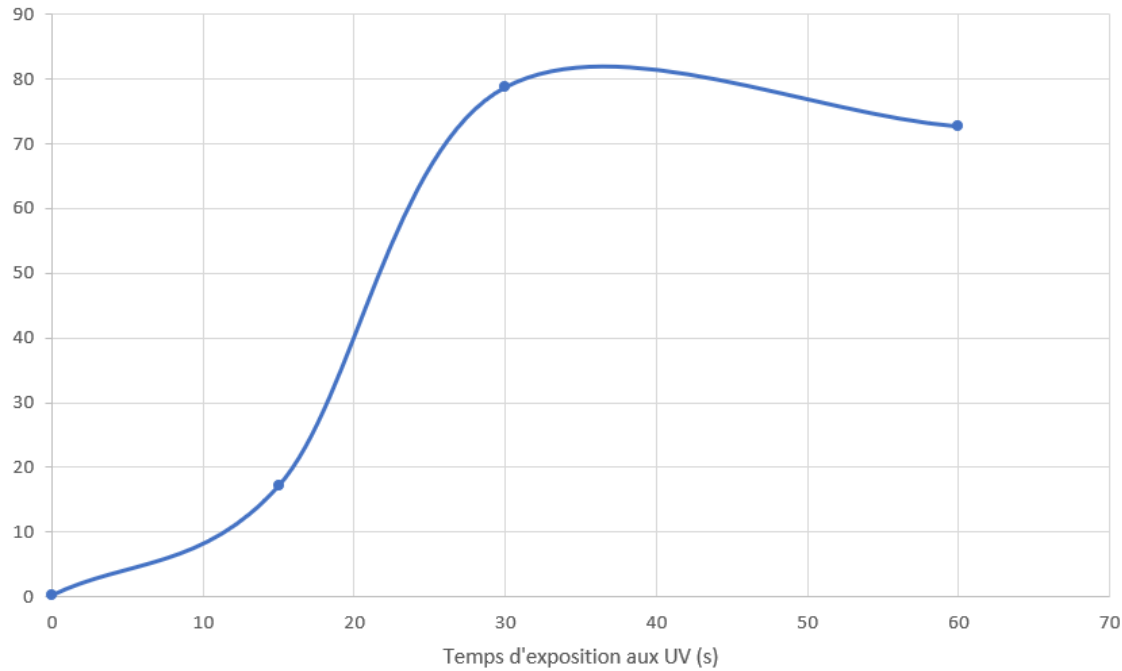
Résultats de l'expérience d'irradiation de levures rouges

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

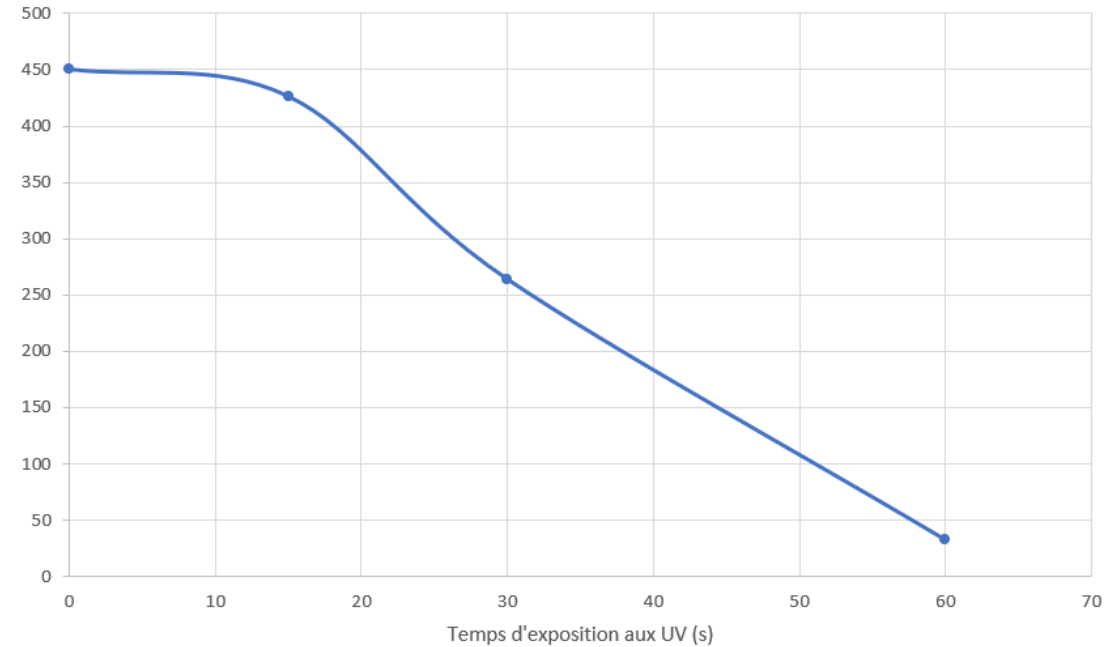
Graphique montrant l'évolution du pourcentage de levures mutantes en fonction du temps d'irradiation

% de levures blanches



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

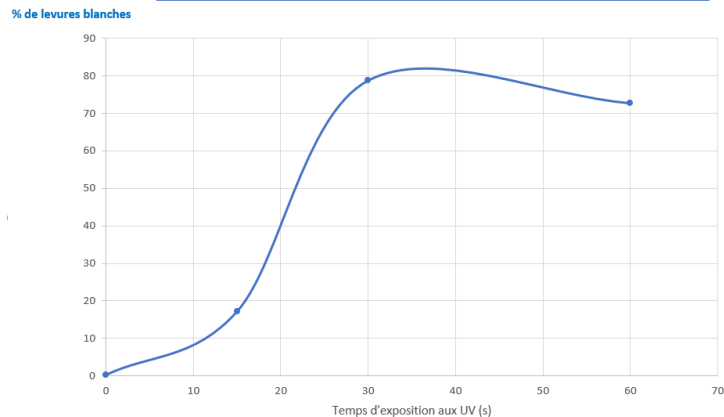
Nombre de colonies de levures



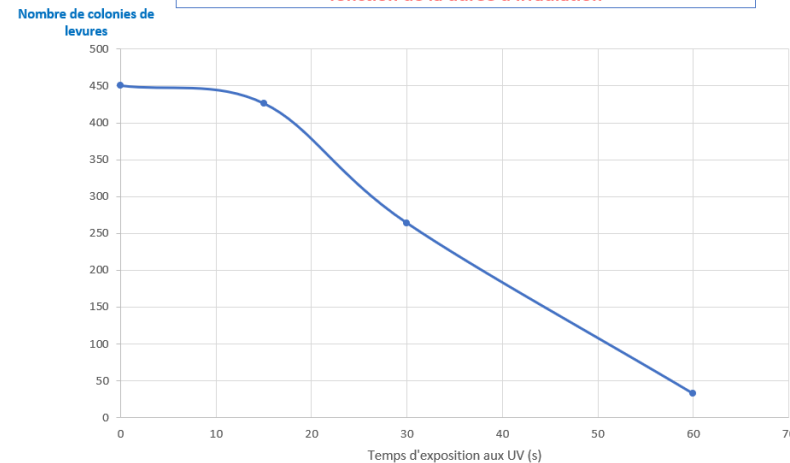
Graphiques présentant les résultats de l'expérience d'irradiation de levures rouges

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