

Chapitre 7- La variabilité du patrimoine génétique

Introduction : La biodiversité génétique

Tous les individus d'une espèce ne présentent pas le même phénotype (couleur du pelage, des yeux, groupe sanguin...). La biodiversité génétique (diversité allélique) est due à l'existence de différents allèles pour un même gène.

Problématique : Comment expliquer ces variations de l'information génétique ?

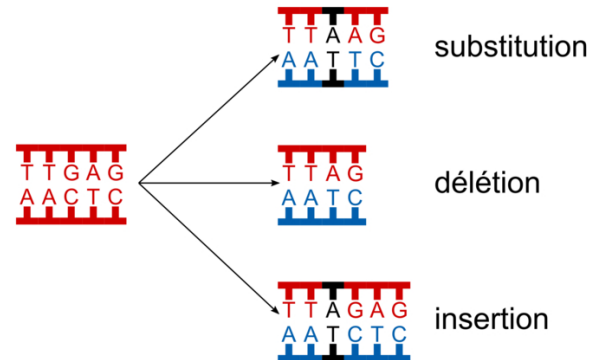
I) Les mutations à l'origine de la diversité génétique

A) Définition

Un **gène** (portion d'ADN qui transmet un caractère héréditaire) peut avoir plusieurs versions (plusieurs **allèles**). Par exemple le gène couleur des yeux peut avoir pour allèle bleu (yeux bleus) ou marrons (yeux marrons).

Les différents allèles d'un même gène ont une séquences de nucléotides différentes et ont pour origine des **mutations**.

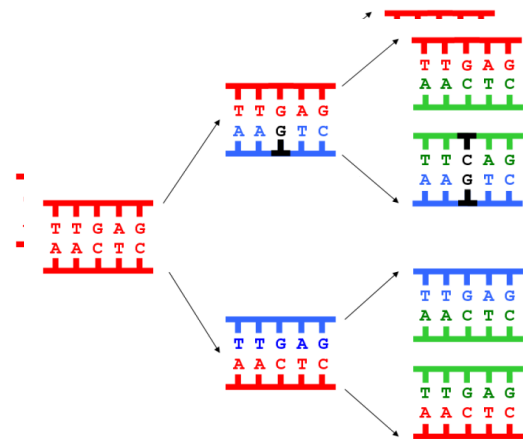
Mutation : modification ponctuelle d'une séquence de nucléotides. Il existe 3 types de mutations (**substitution**, **insertion**, **délétion**)



B) Des mutations spontanées au cours de la réplication

Des mutations se produisent spontanément lors de la **réplication**, à cause **d'erreurs** commises par l'**ADN polymérase** (erreurs d'appariement)

Cela reste un phénomène rare et aléatoire, impossible à prévoir (statistiquement : une erreur tous les 10^6 nucléotides)



C) Des mutations induites par des agents mutagènes

cf Activité 1

La fréquence des mutations peut être augmentée par l'action d'agents mutagènes (ex : UV)

Cela entraîne une modification de la structure de l'ADN (ex : dimères de thymine) et augmentation du risque d'erreurs de réplication

II) Le devenir d'une mutation

A) Les systèmes de réparation des mutations

Exercice : Xeroderma pigmentosum

⇒ **1^e système** : réparation des mauvais appariements (« *correcteur orthographique* »)

- Se produit directement après la réplication
- Des nucléases scannent l'ADN et détectent les paires de nucléotides mal appariées
- Suppression du nucléotide incorrect puis 2^e passage de l'ADN polymérase pour rétablir la bonne séquence

⇒ **2^e système** : excision et remplacement de groupes de nucléotides

- En phase G2, pour ne pas propager la mutation lors de la mitose
- Certaines enzymes (ex : XP) repèrent les zones endommagées

THEME 2 - EXPRESSION, TRANSMISSION ET VARIATION DU PATRIMOINE GENETIQUE

- Excision, puis réparation par une ADN polymérase

B) Conséquences cellulaires des mutations

Si il n'y a pas de réparation : la mutation sera transmise aux cellules filles de la cellule mutée par mitose.

Si la **mutation** a lieu dans une cellule **germinale** : alors elle sera héréditaire (transmissible à la descendance), et les descendants l'exprimeront dans toutes leurs cellules.

Si la **mutation** a lieu dans une cellule **somatique** : la mutation est non héréditaire, elle s'exprime uniquement chez l'individu qui en est le porteur (plus ou moins marqué selon le moment où a eu lieu la mutation dans le développement de l'individu).

III) Diversité allélique : l'histoire humaine lue dans son génome

A) Le séquençage du génome humain

La méthode est initialement développée par **Frederick Sanger** (1977, UK) :

- Etape 1 : initiation de la polymérisation avec une amorce (complémentaire du fragment d'ADN à séquencer)
- Etape 2 : élongation de l'ADN avec une ADN polymérase, et des désoxyribonucléotides libres classiques (A, T, C, G)
- Etape 3 : dans chaque tube, ajout d'un didésoxyribonucléotide (ddA, ddT, ddC, ddG) qui terminent la réplication
- Etape 4 : traceur fluorescent pour la détection
- Etape 5 : séparation des fragments en fonction de leur taille par électrophorèse

⇒ Mais cette méthode est longue et fastidieuse ! Avec l'avènement de la bioinformatique, des méthodes de séquençage plus efficaces (mais toutes inspirées de Sanger) permettent en 2003 de finaliser le séquençage du génome humain (projet Génome Humain, commencé en 1988)

- 3 milliards de paires de bases.
- France : séquençage du chromosome 14

Animation séquençage du génome : <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/le-sequençage-des-genomes#chap2>

B) Génomique et diversité humaine

A diffuser d'abord : https://www.youtube.com/watch?v=GgK_DCBxLM

Après avoir fait un séquençage du génome humain : on peut ensuite comparer la diversité des génomes humains, par exemple pour deux individus (test de paternité, enquête policière)

Les variations alléliques entre humains sont nombreuses, mais très ciblées : deux génomes humains tirés au hasard ne diffèrent qu'au niveau de 0,1% de leur séquence d'ADN

Il y a deux formes de variations alléliques utilisées pour la comparaison des génomes :

- les **SNP** (*Single Nucleotide Polymorphism*) : variation d'un seul nucléotide, puces à ADN
- les **microsatellites** (répétition continue d'un motif court, 1 à 4 nucléotides)

3 principaux domaines d'exploration du séquençage d'ADN :

- la généalogie et la recherche d'ancêtres
- la santé et la prédisposition aux maladies génétiques
- l'origine biogéographique

En France, l'**analyse génétique « récréative » est interdite**, susceptible de causer plusieurs dérives :

- problématiques de vie privée (révélations familiales douloureuses, sans aucun soutien psychologique)

THEME 2 - EXPRESSION, TRANSMISSION ET VARIATION DU PATRIMOINE GENETIQUE

- angoisses ou réassurances inappropriées
- multiplication d'examens médicaux très onéreux

Additionné à tout ça il peut y avoir des dérives futures possibles : discrimination sur la base de certaines caractéristiques génétiques (emploi, assurances)

⇒ On peut utiliser l'analyse génétique, sous prescription, pour :

- poser un diagnostic, adapter une prise en charge
- faire un diagnostic prénatal ou préimplantatoire
- la justice pour différentes enquêtes ou identifier un nouveau suspect

Les tests sont vendus à l'étranger, mais possèdent de sérieuses **limites scientifiques** :

- La qualité et taille de la base de référence (*pour un échantillon d'ADN, résultats différents dans plusieurs labos*)
- L'utilisation de populations contemporaines (et non ancestrales) pour révéler d'où vient l'ADN de notre passé

Mais l'étude génétique des populations peut en revanche nous apprendre beaucoup sur la diversité humaine lorsqu'elle est **ciblée** (sans analyse du génome entier)

⇒ *exemple de la tolérance au lactose*

C) Génomique et histoire de l'humanité

Il est possible d'étudier l'histoire de l'humanité grâce à l'étude de fossiles contenant encore des traces d'ADN (notamment les dents)

La comparaison entre les ADN passés et actuels : on peut estimer la parenté entre *H.sapiens* et le reste de la lignée humaine en considérant le taux de mutation comme fixe

⇒ Théorie de l'horloge moléculaire (L'horloge moléculaire est, en génétique, une hypothèse qui permet de dater la distance temporelle qui sépare deux espèces de leur ancêtre commun.)

L'étude des migrations de population et des métissages : exemple de l'adaptation à l'altitude des Tibétains (héritée des Denisoviens)

Vidéo : <https://www.youtube.com/watch?v=eEkDhgplTjw>