

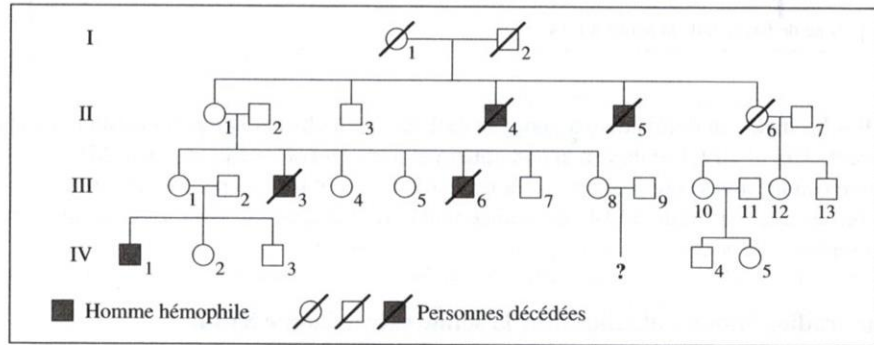
Analyse génétique prédictive dans une famille atteinte d'hémophilie A

En confrontant les informations apportées par l'analyse des documents 1 à 3 et vos connaissances, vous expliquerez :

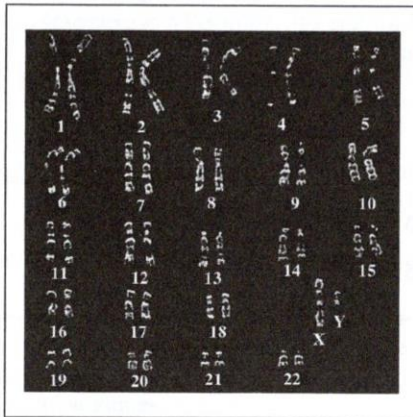
- que la seule analyse de l'arbre généalogique ne permet pas un diagnostic sûr concernant l'embryon porté par la femme III₈ ;
- que les tests génétiques réalisés permettent de lever les doutes relatifs à l'hémophilie de l'enfant porté par la femme III₈.

DOCUMENT 1.

Arbre généalogique d'une famille où s'exprime une maladie monogénique rare liée au sexe et récessive, l'hémophilie A ; cette maladie est due à une anomalie d'un facteur de coagulation du sang, le facteur VIII, expression d'un gène situé sur le chromosome X.

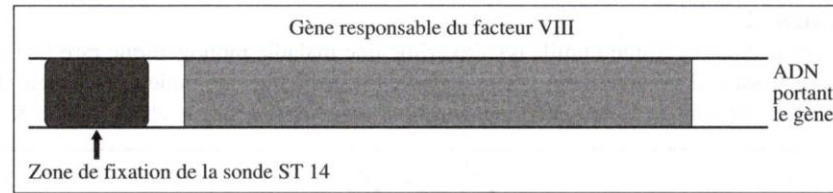


DOCUMENT 2. La jeune femme III₈ est enceinte de six semaines ; le médecin demande alors un caryotype du fœtus.



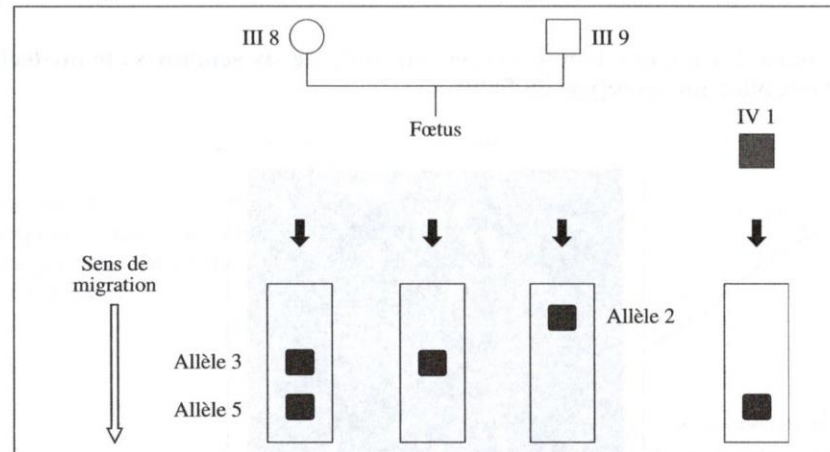
DOCUMENT 3.

3 A – On sait que le gène responsable du facteur VIII est de grande taille (186 kb) et présente une grande diversité de mutations ponctuelles. On ne dispose pas de sonde intragénique permettant de distinguer l'allèle morbide de l'allèle codant le facteur VIII. On utilise une sonde extragénique ST14 ; cette dernière repère une zone très polymorphe, très proche du gène VIII. Le polymorphisme de cette zone extragénique comporte une dizaine d'allèles numérotés (dans cette famille, les allèles 2, 3 et 5 sont présents). Compte tenu de la distance très faible entre cette zone extragénique et le gène codant le facteur VIII, on estime à 4 % le taux de recombinaison.



3 B – Le médecin demande une analyse de l'ADN du chromosome concerné pour les parents III₈ et III₉, l'embryon et son cousin malade IV₁. Des fragments d'ADN de ce chromosome, après action des enzymes de restriction, sont séparés par électrophorèse puis hybridés avec la sonde ST14 ; on réalise une autoradiographie dont les résultats sont présentés ci-dessous.

Autoradiogrammes obtenus avec la sonde extragénique ST14.



Quelques maladies monogéniques chez l'homme

Dans l'espèce humaine, le faible nombre de descendants par couple empêche toute analyse d'un arbre généalogique dans une famille. L'analyse de l'arbre généalogique permet d'apporter des informations et parfois de procéder à une évaluation du risque.

Type de transmission	Caractéristiques et exemples					
	Caractéristiques des arbres généalogiques	Exemple de maladie	Gène impliqué (chromosome porteur du gène)	Fonction de la protéine	Symptômes	Fréquence de la maladie à la naissance
Autosomique récessif	<ul style="list-style-type: none"> Autant de filles que de garçons touchés Pas de malade à toutes les générations 	Phénylcétonurie	PAH (Chr. 12)	Transformation de la phénylalanine en tyrosine	<ul style="list-style-type: none"> Accumulation de la phénylalanine Troubles cérébraux 	1/16 000
Autosomique dominante	<ul style="list-style-type: none"> Autant de filles que de garçons touchés Un des parents du malade est atteint 	Maladie de Huntington	HTT (Chr. 4)	Transport et expression d'un facteur impliqué dans la survie des neurones	Troubles moteurs, comportementaux et cognitifs	1/10 000
Gonosomale (liée à l'X) récessive	<ul style="list-style-type: none"> Garçons plus touchés que les filles Pas de malade à toutes les générations 	Hémophilie A	F8 (Chr. X)	Coagulation du sang	Hémorragies spontanées ou prolongées	♂ 1/5 000 ♀ très rare
Gonosomale (liée à l'X) dominante	<ul style="list-style-type: none"> Les deux sexes sont touchés Pas de transmission père/fils Malades à toutes les générations (si compatible avec la reproduction) 	Rachitisme hypophosphatémique dominant lié à l'X	PHEX (Chr. X)	Rôle dans la minéralisation osseuse	Déformations osseuses, petite taille	1/20 000

Les différents types de transmission des maladies monogéniques. Ces maladies génétiques trouvent leur origine dans la mutation d'un seul gène. Elles peuvent être à transmission autosomale ou gonosomale (en fonction du type de chromosome qui porte le gène impliqué), dominante (allèle muté dominant) ou récessive. Par l'étude des arbres généalogiques de familles de malades, il est possible de préciser le type de transmission.

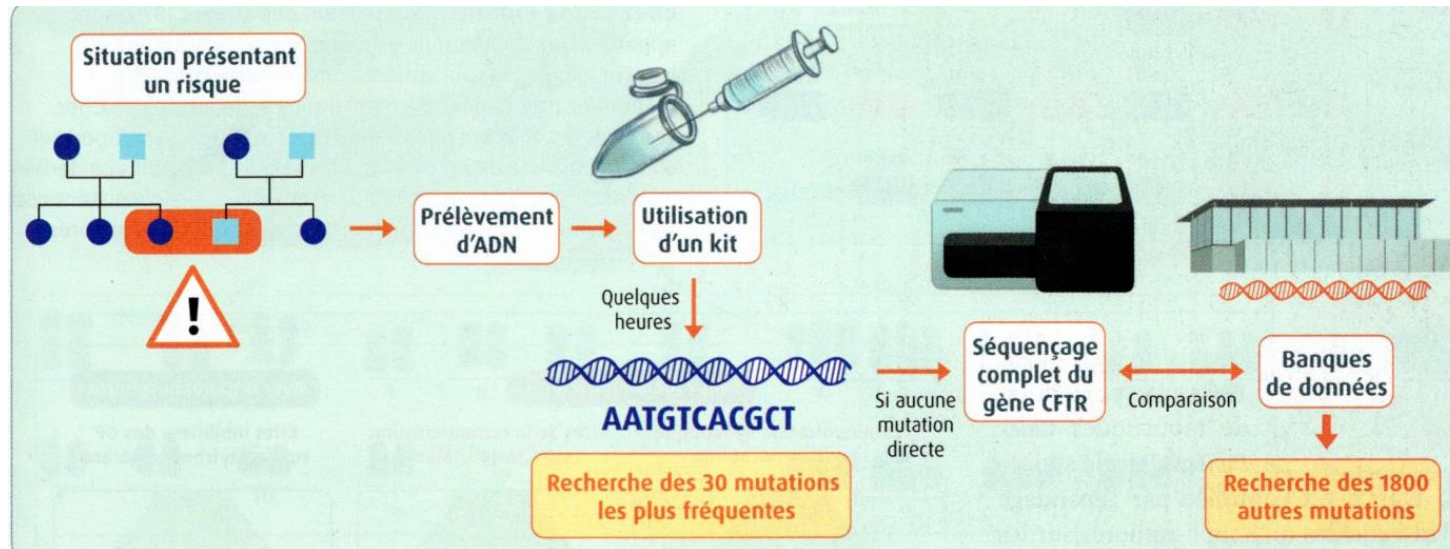
Séquençage des génomes et bio-informatique

Le séquençage de l'ADN, l'amplification d'une faible quantité d'ADN par PCR (polymerase chain reaction) permet un accès rapide à coût de plus en plus réduit aux données génétiques individuelles, Il est alors possible de quels sont les allèles présents pour des individus à risque.

Le stockage de ces informations dans des banques de données bio-informatiques facilite la recherche génétique et la prise en charge des patients mais pose aussi de problèmes de bioéthique.

Règle en triplets		525	530	535	540	545	550
Traitement	0	TGCCCACTAGAAGAGGGACATCTCCAAGTTTGCAGAGAAAGACAATATAGTTCTTGGAGAAGGTGGAAATCACACTGAGTGGAGGTCACGAGCAA					
CFTR-ref.Adn	0	T					
CFTR-R553X.Adn	0	CAA-T-GA---G--CAT-TC-AAGTTTGCA-AGA-AG-CA-T-TAG-TC--GGA-A--GT--AATC-CACTGAGTG-A--TCAA-G-GC-AG					
CFTR-DeltaF508.Adn	0	T					
Père-CFTR-AL1.Adn	0	CAA-T-GA---G--CAT-TC-AAGTTTGCA-AGA-AG-CA-T-TAG-TC--GGA-A--GT--AATC-CACTGAGTG-A--TCAA-G-GC-AG					
Père-CFTR-AL2.Adn	0	T					
Mère-CFTR-AL1.Adn	0	CAA-T-GA---G--CAT-TC-AAGTTTGCA-AGA-AG-CA-T-TAG-TC--GGA-A--GT--AATC-CACTGAGTG-A--TCAA-G-GC-AG					
Mère-CFTR-AL2.Adn	0	T					
Fils-III1-AL1.Adn	0	CAA-T-GA---G--CAT-TC-AAGTTTGCA-AGA-AG-CA-T-TAG-TC--GGA-A--GT--AATC-CACTGAGTG-A--TCAA-G-GC-AG					
Fils-III1-AL2.Adn	0	T					
Fille-III2-AL1.Adn	0	CAA-T-GA---G--CAT-TC-AAGTTTGCA-AGA-AG-CA-T-TAG-TC--GGA-A--GT--AATC-CACTGAGTG-A--TCAA-G-GC-AG					
Fille-III2-AL2.Adn	0	T					

Extrait de la comparaison des séquences nucléotidiques du gène de la CFTR

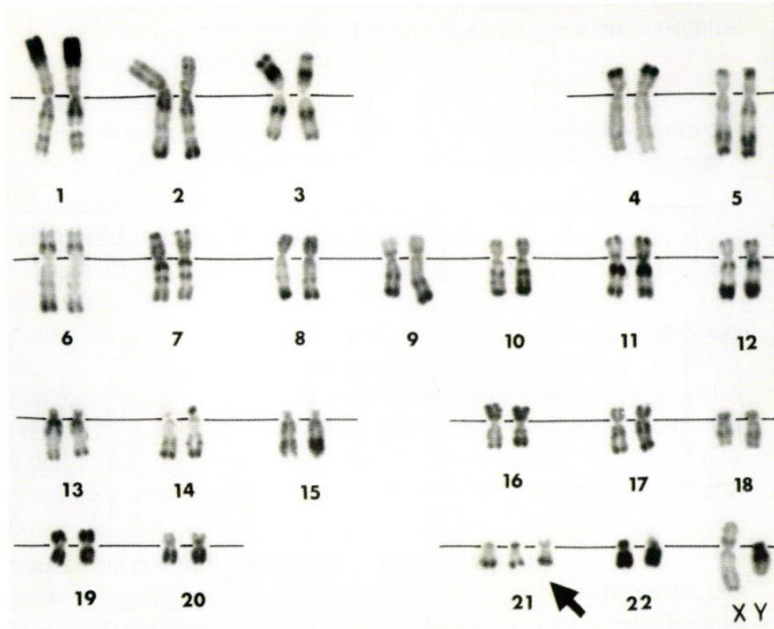


Anomalies chromosomiques

• Réalisation d'un caryotype

Les cellules sont cultivées *in vitro* en présence d'un stimulant de la mitose, puis de colchicine. Cette substance inhibe la formation du fuseau de division et bloque les cellules en **méta-phase**, c'est-à-dire au moment où l'ensemble des chromosomes, dupliqués et condensés, sont situés dans un même plan.

Les cellules sont alors placées dans un milieu particulier afin de les faire gonfler et éclater, ce qui permet l'étalement des **chromosomes**. Une coloration est réalisée de façon à faire apparaître des bandes sombres et claires caractéristiques de chaque chromosome. Les chromosomes sont alors observés au microscope, photographiés et **classés** par paires, en fonction de leur taille et de la position du centromère.



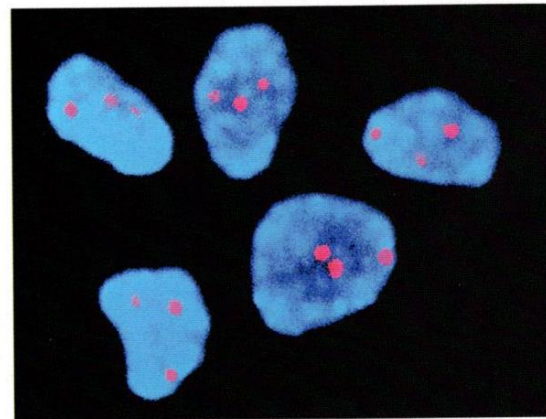
Diagnostic d'une trisomie 21 par réalisation d'un caryotype

• La technique FISH

L'hybridation *in situ* en fluorescence permet une détection rapide des anomalies chromosomiques. Cette technique est réalisée sur des cellules en **métaphase** et parfois même sur des cellules en **interphase**. Cette dernière possibilité présente l'avantage d'obtenir un résultat plus rapidement puisqu'il n'est pas nécessaire de cultiver les cellules.

Dans cette technique, on utilise une **sonde d'ADN** : il s'agit d'un brin d'ADN complémentaire d'une séquence d'ADN appartenant au chromosome dont on recherche la présence. Cette sonde est marquée par un **fluorochrome**, c'est-à-dire une substance qui réémet de la lumière fluorescente quand la préparation est éclairée. Les chromosomes sont tout d'abord dénaturés par la chaleur : les deux brins des molécules d'ADN sont ainsi dissociés. Ils sont ensuite mis en présence de la sonde. Les fragments de sonde se fixent alors sur l'ADN des chromosomes recherchés (c'est l'hybridation).

L'observation au microscope permet de repérer une **tache de fluorescence** au niveau de chacun des exemplaires du chromosome recherché.



Diagnostic de la trisomie 21 par FISH sur des cellules en interphase. Dans le cas d'un caryotype normal, on n'observe que deux taches fluorescentes par cellule.

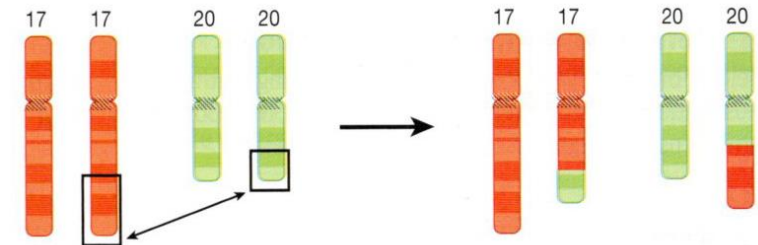
Les trisomies ou monosomies ne sont pas les seules anomalies pouvant résulter d'accidents survenant au cours de la **méiose**.

Par exemple, il peut arriver, au cours de la prophase de première division de méiose, que des **crossing-over** se produisent entre **chromosomes non homologues**. Les deux chromosomes échangent alors des portions de chromosomes : on parle de **translocation réciproque**.

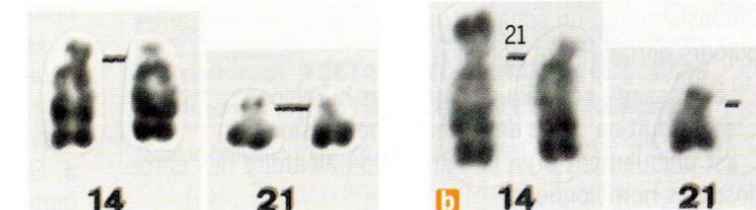
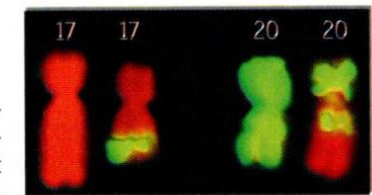
Dans d'autres cas, on constate une **fusion** de deux chromosomes (on parle alors de translocation robertsonienne).

Le porteur d'une telle translocation possède l'intégralité de l'information génétique, et l'anomalie n'est repérable qu'au niveau du caryotype.

Cependant, la ségrégation des chromosomes en anaphase de première division de méiose génère des gamètes pouvant présenter une **garniture anormale**. Des risques de trisomie ou monosomie partielle ou totale existent donc pour les descendants. De tels accidents ont joué un rôle dans l'**évolution** des espèces



Mise en évidence par FISH d'une translocation réciproque entre les chromosomes 17 et 20. le chromosome 20 est coloré par une sonde fluorescente verte.



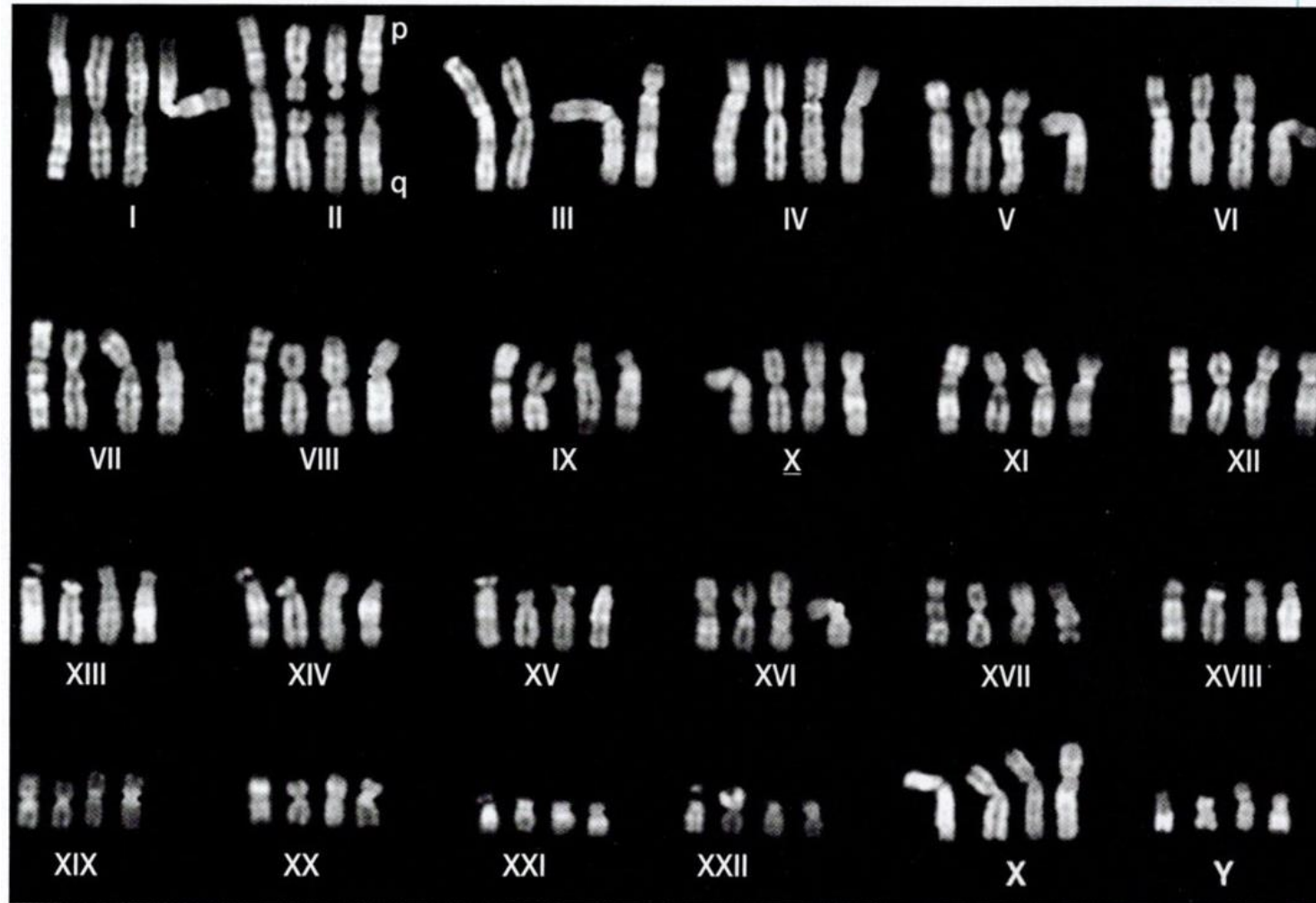
Paires de chromosomes 14 et 21 : caryotype normal (a) et translocation robertsonienne (b).

Comparaison des caryotypes de quelques Primates

Cette photographie est un montage : pour chaque type chromosomique (repéré par son numéro), on a juxtaposé les chromosomes de quatre espèces, dans l'ordre suivant (de la gauche vers la droite) :

- Homme ;
- Chimpanzé ;
- Gorille ;
- Orang-outan.

Remarque : chez les trois grands singes, on observe deux chromosomes, notés II p et II q, à la place du chromosome II humain



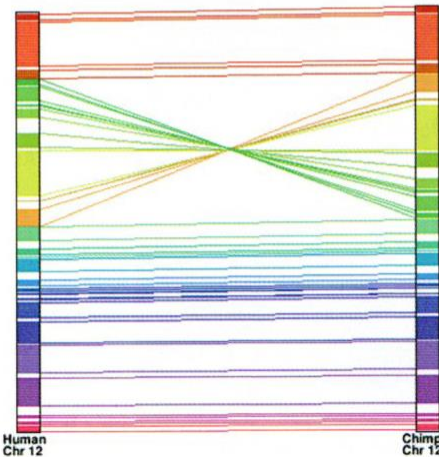
Diversification des génomes et évolution des espèces

L'analyse des génomes permet de repérer des groupes de gènes homologues entre les deux espèces (couleurs sur le doc. B).

Activité pratique

À l'aide d'une banque de données comme *Cinteny*, il est possible de comparer l'organisation du génome des deux espèces :

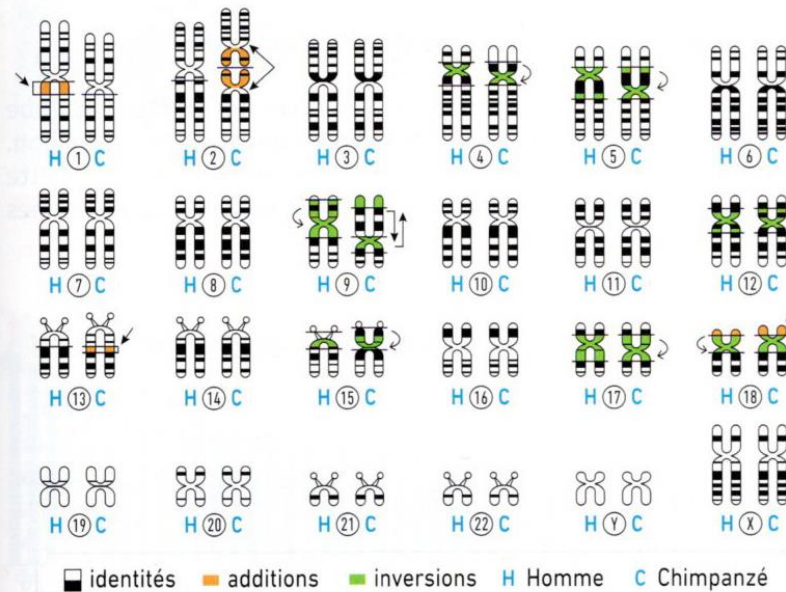
- Sélectionner les génomes des deux espèces.
- Choisir deux chromosomes.
- Comparer les régions homologues.



B Comparaison de l'organisation du chromosome 12 de l'Homme et du chimpanzé.

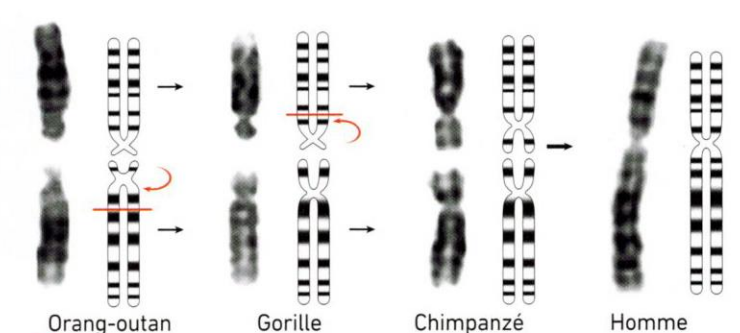
Q1: Comparez les caryotypes de l'homme et du chimpanzé, ainsi que le chromosome 2 des différentes espèces d'hominoïdes
 Q2: Expliquez comment les anomalies chromosomiques peuvent contribuer à la diversité des génomes et à l'évolution

L'être humain et les chimpanzés sont des espèces apparentées qui dérivent d'un ancêtre commun datant de 7 millions d'années environ. La comparaison de leurs génomes révèle une très grande proximité génétique : on considère que ces espèces partagent 94,6 % de leurs gènes. Cependant, le chimpanzé possède 48 chromosomes (comme tous les grands singes hominoïdes*, excepté l'Homme). La comparaison de leur caryotype révèle d'autres différences. Le document (A) a été obtenu en comparant un chromosome de chacune des paires pour les deux espèces (la paire numérotée 2 compare le chromosome 2 de l'Homme avec les chromosomes 2 et 3 du chimpanzé).



A Comparaison des caryotypes de l'Homme et du chimpanzé.

Ces remaniements chromosomiques, même s'ils conservent le nombre de gènes, perturbent l'appariement des chromosomes homologues et empêchent la recombinaison intrachromosomique. Cette réduction des flux géniques différencie les populations et peut constituer une **barrière entre populations*** et à terme, conduire à une spéciation*. Ces phénomènes jouent ainsi un rôle important dans l'évolution biologique : l'histoire évolutive des hominoïdes est jalonnée par une succession de tels remaniements de leurs génomes (C).

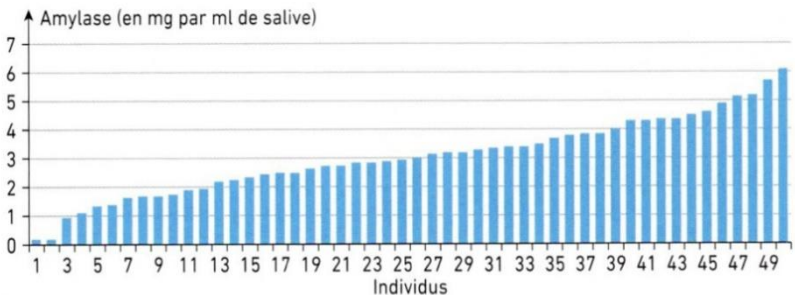


C Reconstitution de l'histoire du chromosome 2.

Duplication génique et impact évolutif



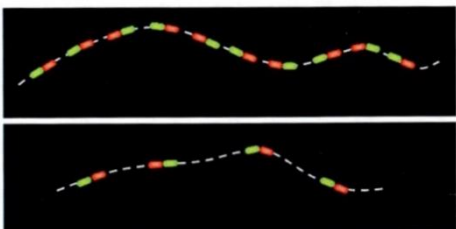
L'amylase salivaire est une enzyme* permettant d'amorcer dès le début du tube digestif la digestion d'un composant majeur de l'alimentation humaine, l'amidon. Une étude cherchant à caractériser la variation individuelle de la sécrétion de cette enzyme a mesuré la quantité d'amylase présente dans la salive de 50 personnes américaines d'origine européenne (B).



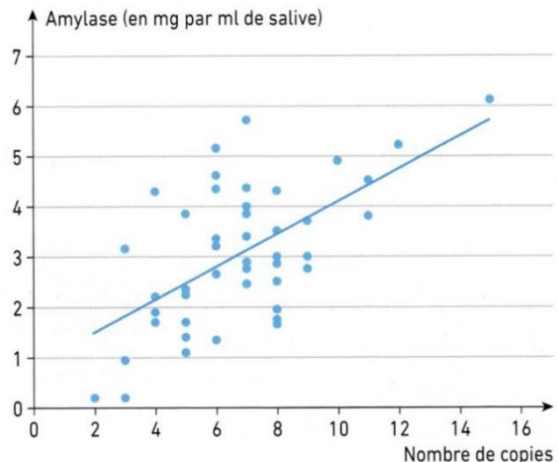
A Dans ce village indien, le riz est l'aliment principal.

B Quantité d'amylase salivaire mesurée chez 50 individus nord-américains.

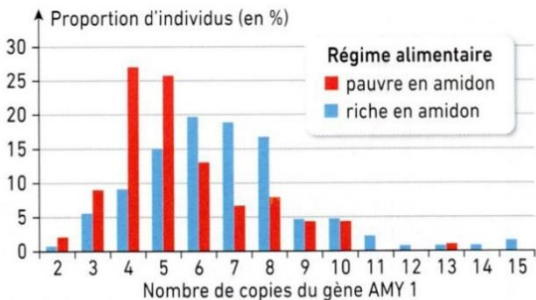
Le gène AMY1, qui permet la synthèse de l'amylase salivaire, est localisé sur le chromosome 1. Des chercheurs ont constaté une variation du nombre de copies de ce gène (C). Ils ont alors recherché l'existence d'une corrélation entre la sécrétion d'amylase salivaire, le nombre de copies du gène et les habitudes alimentaires (D et E).



C Mise en évidence chez un individu asiatique du nombre de copies du gène AMY1 sur ses deux chromosomes 1 (chaque association des deux sondes, rouge et verte, identifie une copie du gène).



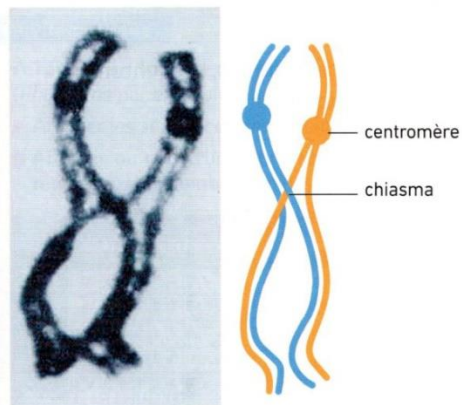
D Quantité d'amylase salivaire en fonction du nombre de copies du gène AMY1 pour les 50 individus nord-américains.



E Répartition du nombre de copies du gène AMY1 dans deux populations à régime alimentaire différent.

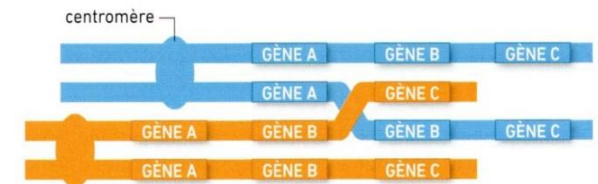
D'après George H. Perry & Al. Nature Genetics - 2007.

Crossing-over anormal et duplication génique



A Crossing-over normal.

Le crossing-over (voir p. 28) correspond à un échange de portions homologues de chromatides entre deux chromosomes appariés lors de la prophase I de méiose. Pour que cet échange n'entraîne ni perte ni gain de matériel génétique, il faut que les deux chromosomes appariés soient parfaitement alignés (A), ce qui n'est pas toujours le cas. Un **crossing-over inégal*** peut en effet se produire (B) : les portions de chromatides échangées ne sont alors pas de même longueur.



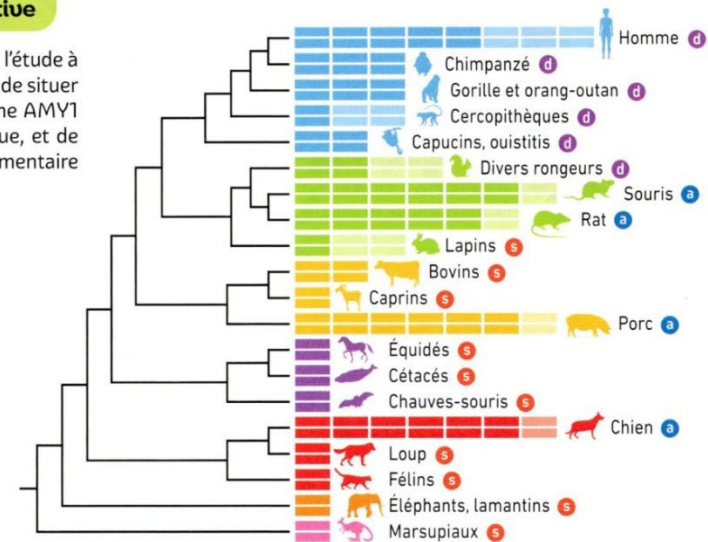
B Une anomalie : le crossing-over inégal.

Une grande importance évolutive

Une autre équipe de chercheurs a élargi l'étude à 84 espèces de mammifères, dans le but de situer les phénomènes de **duplication*** du gène AMY1 survenus au cours de l'évolution génique, et de les mettre en relation avec le régime alimentaire des espèces étudiées.

- Les mammifères ont été rangés dans trois groupes :
- régime alimentaire spécialisé pauvre en amidon (s) ;
 - régime alimentaire diversifié contenant une quantité significative d'amidon (d) ;
 - régime alimentaire riche en amidon (a). Il s'agit d'espèces domestiquées ou vivant dans l'entourage de l'Homme.

D'autres études ont montré que de nombreux gènes ont été l'objet de ce phénomène de duplication : chez l'Homme, environ 12 % du génome est concerné.



Arbre phylogénétique* de quelques mammifères indiquant le nombre de copies du gène AMY1. Les rectangles plus clairs correspondent à des variantes dans le nombre de copies. *D'après P. Pajic & Al. eLife, mai 2019.*

Q1: montrez que la duplication génique de l'amylase est une innovation qui a pu constituer un avantage sélectif
 Q2: faites un schéma pour montrer les conséquences d'un crossing-over inégal au cours de la formation des gamètes puis sur les zygotes

Origine des gènes apparentés ou familles multigéniques

Q: à l'aide des documents, déterminez les processus génétiques qui ont pu permettre à certains primates d'avoir une vision trichromatique.

La vision trichromatique retrouvée des primates

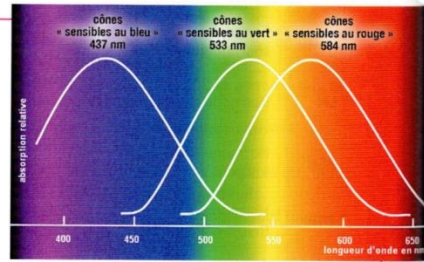
La vision des couleurs repose sur la possession d'une diversité de pigments photosensibles, appelés opsines. La diversité de la vision des couleurs constatée chez les vertébrés illustre la grande plasticité du génome : si les mammifères se distinguent des autres vertébrés par la perte de la capacité à bien discerner les couleurs, certaines espèces du groupe des primates ont pu retrouver une bonne perception des couleurs.

1 La capacité à percevoir des couleurs

La rétine des vertébrés comporte deux types de cellules photoréceptrices :

- les cônes, cellules possédant une opsine, pigment sensible à une longueur d'onde spécifique du spectre de la lumière ;
- les bâtonnets, cellules possédant de la rhodopsine, très sensible à la lumière mais ne permettant pas de distinguer les couleurs.

L'Homme et d'autres primates possèdent trois types de cônes, se différenciant par l'opsine qu'ils contiennent : l'opsine S sensible au bleu, l'opsine M sensible au vert et l'opsine L sensible au rouge. Cette vision, dite trichromatique, permet de percevoir une très grande diversité de nuances colorées.

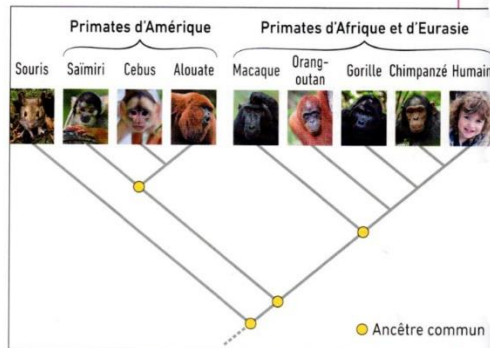


2 Une diversification des opsines chez les primates

Le tableau ci-dessous indique les différents pigments rétinien présents chez certains primates. La souris, mammifère qui ne fait pas partie du groupe des primates, sert de référence.

	Opsine L	Opsine M	Opsine S	Rhodopsine
Homme	Présente	Présente	Présente	Présente
Chimpanzé	Présente	Présente	Présente	Présente
Gorille	Présente	Présente	Présente	Présente
Orang-outan	Présente	Présente	Présente	Présente
Macaque	Présente	Présente	Présente	Présente
Alouate	Présente	Présente	Présente	Présente
Cebus	Présente	Absente	Présente	Présente
Saimiri	Présente	Chez certaines femelles	Présente	Présente
Souris	Présente	Absente	Présente	Présente

La comparaison de la séquence des acides aminés de l'opsine S a été utilisée pour construire l'arbre phylogénétique ci-dessous. Celui-ci est cohérent avec la phylogénie des primates établie par comparaison d'autres molécules ou à partir de caractères anatomiques.

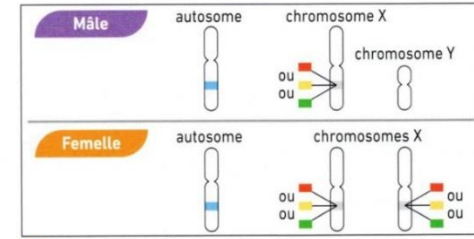


Arbre phylogénétique établi par comparaison de l'opsine S.

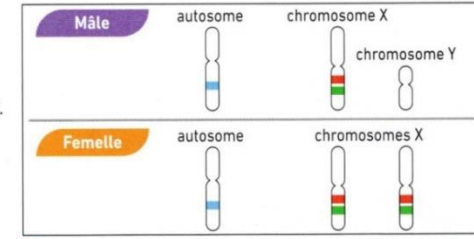
3 La vision des couleurs chez les primates du « Nouveau Monde »

Chez les primates d'Amérique, il existe une diversité de la capacité à percevoir les couleurs. Ceci s'explique par le déterminisme génétique de la production des opsines. Dans la plupart de ces groupes de primates, les mâles sont toujours dichromates, tandis que certaines femelles sont trichromates, avec des profils différents. Il n'existe dans ces groupes que deux gènes gouvernant la synthèse des opsines :

- le gène gouvernant la production de l'opsine S est situé sur un autosome, et on ne connaît qu'un seul allèle de ce gène ;
 - l'autre gène est situé sur le chromosome X et ce gène existe sous la forme de trois allèles différents, codant pour des opsines aux propriétés différentes (maximum d'absorption à 535, 550 et 562 nm). Chez les femelles hétérozygotes, c'est, suivant les cellules, soit l'un soit l'autre des deux allèles portés par X qui s'exprime (phénomène d'inactivation d'un des deux chromosomes X).
- Dans le groupe des alouates (singes hurleurs), mâles et femelles sont tous trichromates. Les alouates possèdent en effet trois gènes codant pour des opsines différentes :
- un gène codant pour l'opsine S, situé sur un autosome ;
 - deux gènes codant respectivement pour les opsines M et L, situés sur le chromosome X.



A Gènes codant pour les opsines chez les singes du genre Cebus.



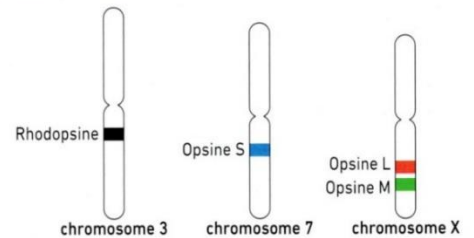
B Gènes codant pour les opsines chez les alouates.

4 La vision trichromatique chez les primates de l'« Ancien Monde »

Chez l'Homme, comme chez tous les singes d'Afrique et d'Eurasie dont la vision des couleurs a pu être étudiée, la vision est trichromatique et il existe trois gènes gouvernant la synthèse des opsines S, M et L. Comme chez tous les mammifères, il existe par ailleurs un gène codant pour la rhodopsine.

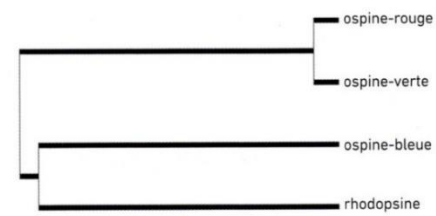
Des variations minimales (un seul nucléotide) dans les séquences des gènes codant pour les opsines peuvent induire des déplacements dans le spectre d'absorption du pigment.

Afin de déterminer dans quelle mesure ces gènes sont apparentés, on a comparé deux à deux les séquences d'acides aminés de la rhodopsine et des différentes opsines de l'espèce humaine.



A Localisation chromosomique des gènes des opsines et de la rhodopsine dans l'espèce humaine.

	opsine-bleue	rhodopsine	opsine-rouge	opsine-verte
opsine-bleue	0	53.8	58.2	57
rhodopsine		0	57.3	56.1
opsine-rouge			0	4.39
opsine-verte				0



B Matrice des distances entre les différentes protéines humaines impliquées dans la vision et arbre phylogénétique correspondant (valeurs indiquées en pourcentage d'acides aminés différents).

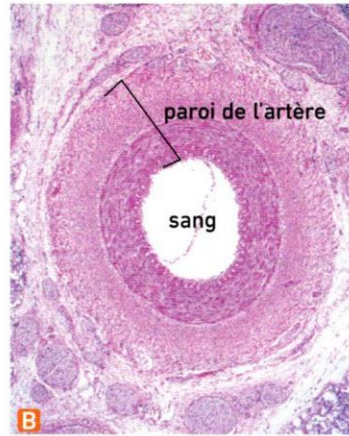
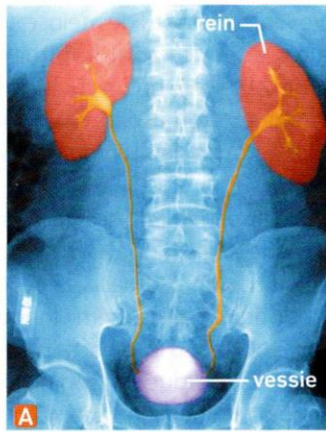
De nouveaux gènes qui confèrent de nouvelles fonctions

L'hypophyse, petite glande située à la base du cerveau des vertébrés, est responsable de la production de nombreuses hormones. Trois d'entre elles sont codées par trois gènes situés sur le chromosome 20.

• **L'hormone antidiurétique (ADH)** limite les pertes d'eau en activant une réabsorption de l'eau au niveau du rein (A), réduisant la quantité d'urine produite.

• **La vasotocine (AVT)** intervient dans le contrôle de la pression sanguine en provoquant la contraction des muscles de la paroi des artères (B).

• **L'ocytocine (OT)** provoque la contraction des muscles des voies génitales femelles. Elle déclenche les contractions de l'utérus (C) lors de la mise bas chez les mammifères.



• Ces trois hormones sont des **peptides*** formés de neuf acides aminés seulement.

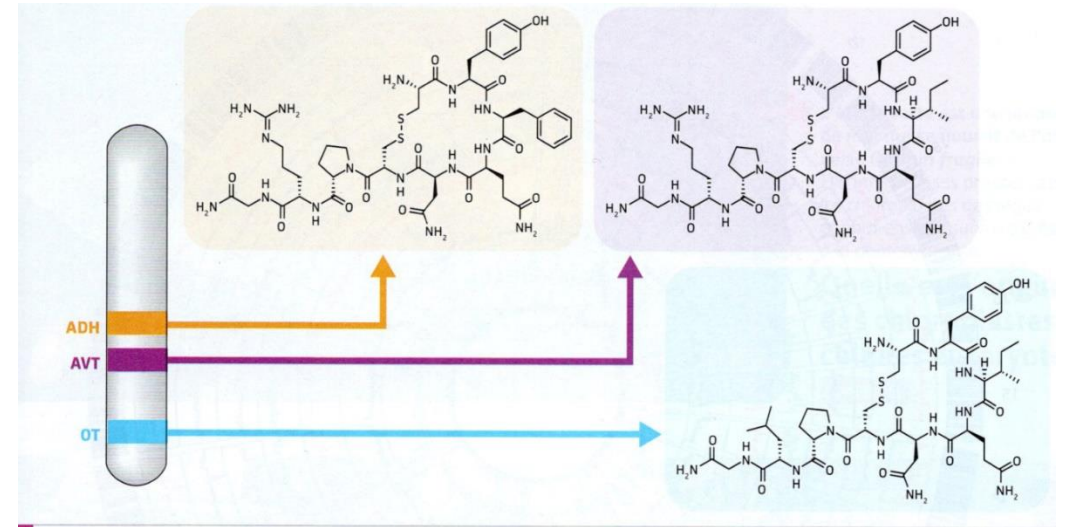
	1	5	10
Vasotocine.pro	Cys	Tyr	IleGlnAsnCysProArgGly
Ocytocine.pro	Cys	Tyr	IleGlnAsnCysProLeuGly
ADH.pro	Cys	Tyr	PheGlnAsnCysProArgGly

	1	10	20
Vasotocine.adn	TGCTACATCCAGAACTGCCCCCGGGT		
Ocytocine.adn	TGCTACATCCAGAACTGCCCCCTGGGA		
ADH.adn	TGCTACTTCCAGAACTGCCCGAGGGC		

D Séquences d'acides aminés des trois hormones et séquences de nucléotides des trois gènes qui les codent.

	Hormones			Âge du plus ancien fossile connu (en Ma)
	ADH	AVT	OT	
Poissons à nageoires rayonnées	-	+	-	420
Amphibiens	-	+	+	360
Sauropsidés	-	+	+	320
Mammifères	+	+	+	220

E Hormones présentes chez différents groupes de vertébrés (+ : hormone présente, - : hormone absente) et âge des plus anciens fossiles connus.



Q1: déterminez en % et en nombre les similitudes en nucléotides et en acides aminés entre ces trois molécules.
 Q2: quel est l'ordre d'apparitions de ces 3 molécules au cours de l'évolution.
 Q3: montrez que ces gènes constituent une famille multigénique et reconstituez-en l'histoire.

Bilan: accidents génétiques et diversification des génomes

Des accidents chromosomiques peuvent survenir au cours de la méiose.

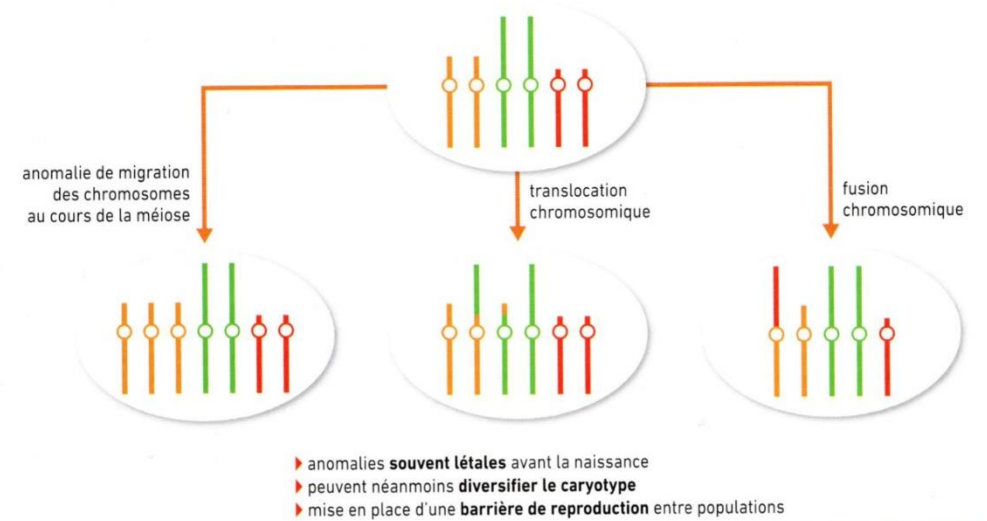
- migration anormale à l'origine des anomalies du nombre de chromosomes (trisomie, monosomie parfois incompatible avec la vie)

- fusion, fission, inversion, translocation

Ces mécanismes sont une source de diversification des caryotypes et jouent un rôle important dans l'évolution des espèces et la spéciation.

Suite à un crossing-over inégal, la méiose engendre aussi des duplications géniques. Ces gènes dupliqués peuvent muter et acquérir ou non une nouvelle fonction: ils constituent une famille multigénique

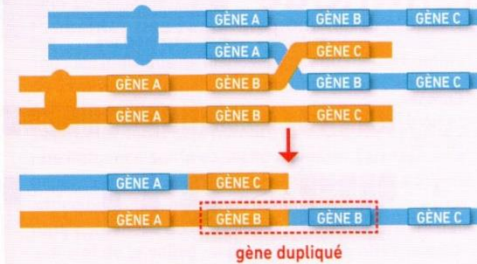
Des accidents générateurs d'une diversification du caryotype



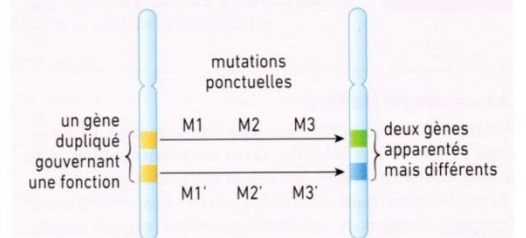
Des mécanismes génétiques qui enrichissent les génomes

Un mécanisme qui multiplie les gènes

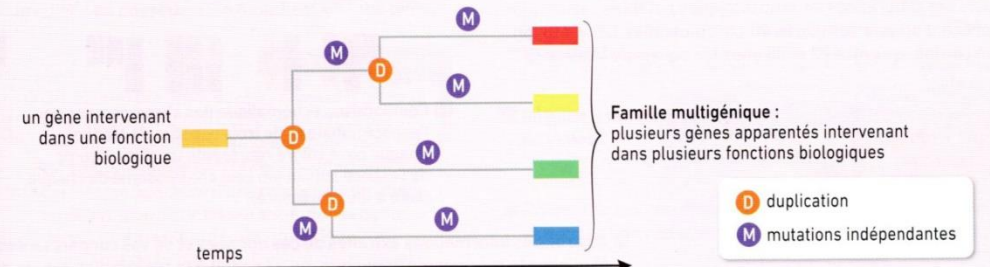
crossing-over inégal

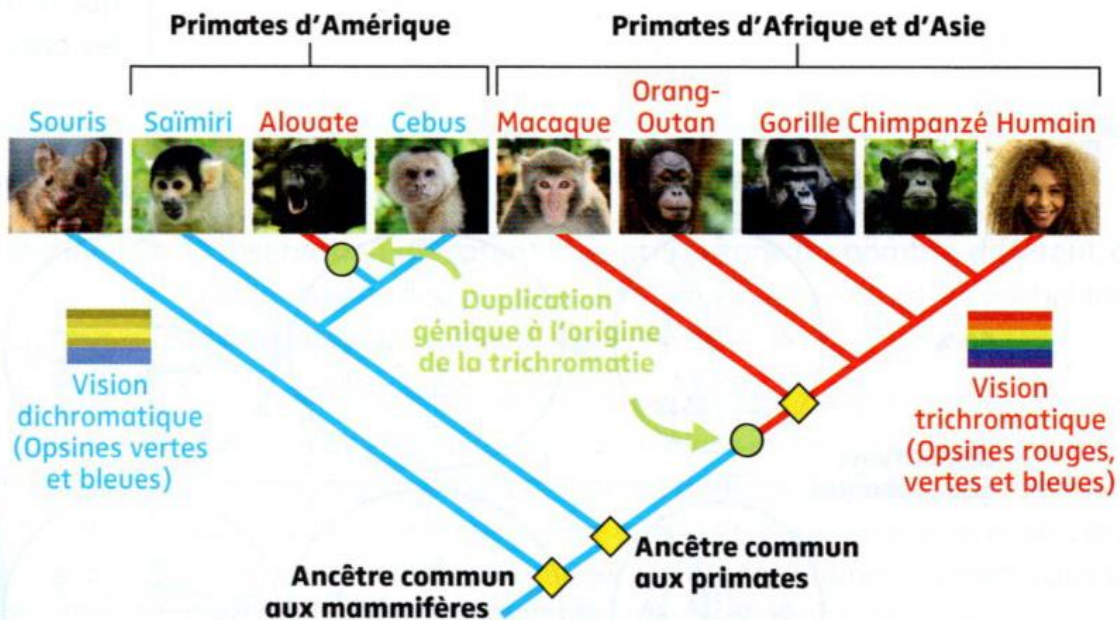


Des gènes apparentés qui se différencient au cours du temps



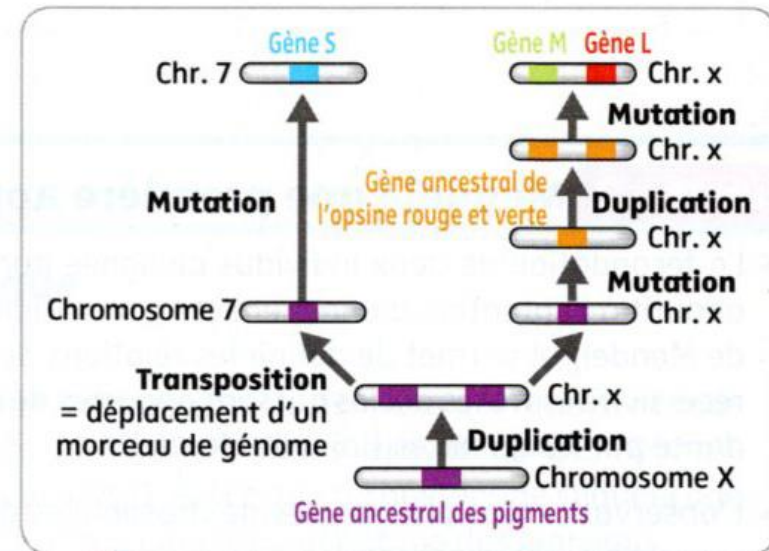
De nouveaux gènes qui confèrent de nouvelles fonctions





Arbre phylogénétique des primates en lien avec leur vision.

La duplication d'un gène est à l'origine de nouveautés dans la vision des couleurs. Elle est favorable à l'évolution biologique.



Élaboration d'un modèle d'histoire évolutive des gènes des opsines.

Synthèse

AVT, OT et ADH sont des peptides codés par 3 gènes \neq , situés sur le chromosome 20. L'étude des similitudes entre ces 3 gènes montre une forte identité (\rightarrow matrice de comparaison)(toujours $>$ à 92%, ce qui témoigne d'un fort lien de parenté qui ne peut être dû au hasard. Ces 3 gènes dérivent d'un gène ancestral commun par 2 duplications successives et des mutations indépendantes.

AVT étant apparu chez les vertébrés les plus anciens, on peut penser qu'il s'agit du gène le plus proche du gène ancestral (420MA) qui aurait subi une duplication. 1 des 2 duplicatas, toujours sur le chromosome 20, a subi des mutations (substitutions) et donner naissance au gène OT, existant depuis 360 MA.

Une deuxième duplication de AVT s'est produite il y a 200 MA, chez les premiers mammifères et a donné, suite à 4 mutations ponctuelles le gène ADH (le plus récent).

Ces 3 gènes constituent une famille multigénique.

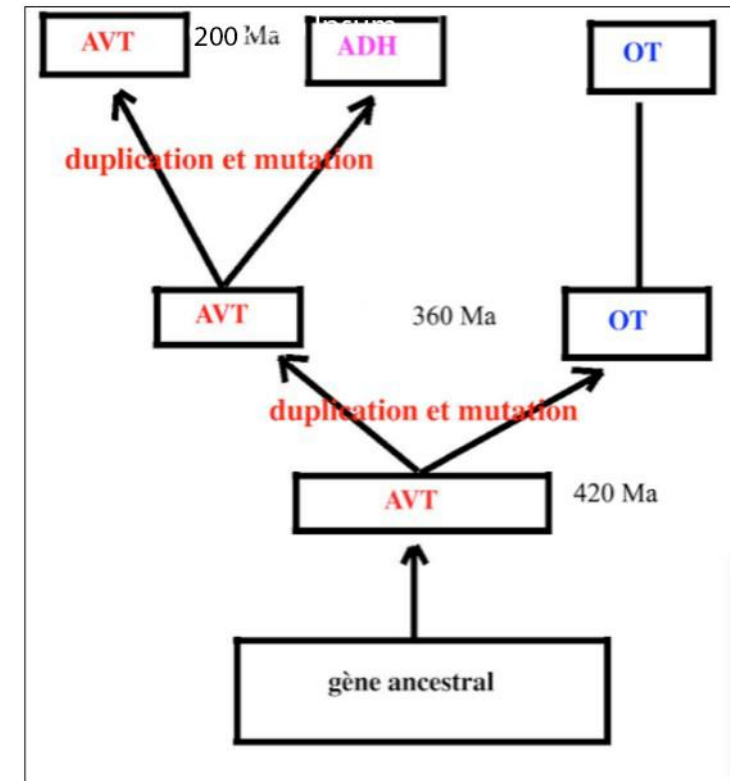
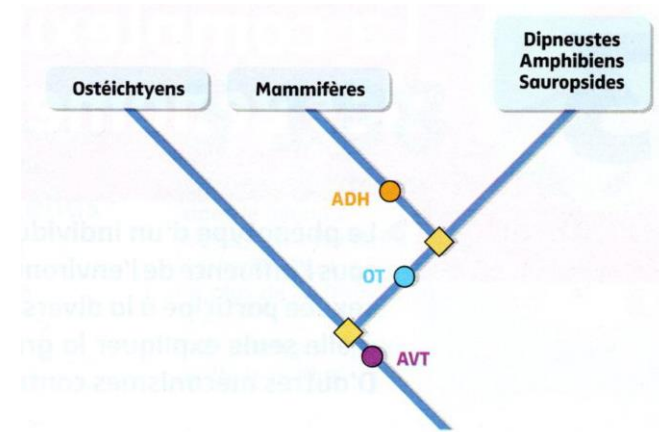
En considérant que l'AVT est le peptide de référence, on constate, l'existence d'une mutation **faux-sens** entre AVT et OT (LEU à la place de ARG) et d'une mutation faux-sens entre AVT et ADH (PHE à la place de ILE). Il existe par contre deux différences entre OT et ADH.

Ces modifications de la séquence du peptide ont pu se traduire par des modifications de forme et donc de fonction

Ces nouvelles fonctions ont pu être sélectionnées car apportant des avantages physiologiques aux groupes qui les possédaient. Cette diversification des hormones hypophysaires a permis une meilleure adaptation aux conditions du milieu. Par ex, ADH est présente uniquement chez les Mammifères. chez qui elle permet de diminuer les pertes hydriques. Ceci correspond à une adaptation à un mode de vie essentiellement terrestre. Une telle hormone n'aurait pas d'utilité chez les poissons ou amphibiens liés à un milieu aquatique.

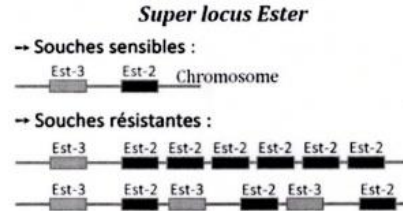
Conclusion:

On assiste dans cet exemple à une **complexification du génome**. Il n'existait qu'une seule hormone il y a 420 Ma : AVT. Après **duplications et mutations** de AVT, il existe maintenant chez les mammifères 3 gènes codant pour 3 hormones hypophysaires. On peut conclure sur un schéma montrant les duplications, mutations et transpositions sur le même chromosome.



Document 3 : amplification des estérases chez certaines souches du moustique Culex pipiens.

En plus de l'acétylcholinestérase, les moustiques produisent naturellement des enzymes, appelées estérases, qui hydrolysent les liaisons chimiques ester, notamment celles des molécules insecticides organophosphorées, les rendant inactives. Il existe chez Culex, 2 sortes d'estérases, A et B, codées respectivement par les gènes *Est-3* et *Est-2*. Ces deux gènes sont très proches dans le génome et forment le "super locus" *Ester*.



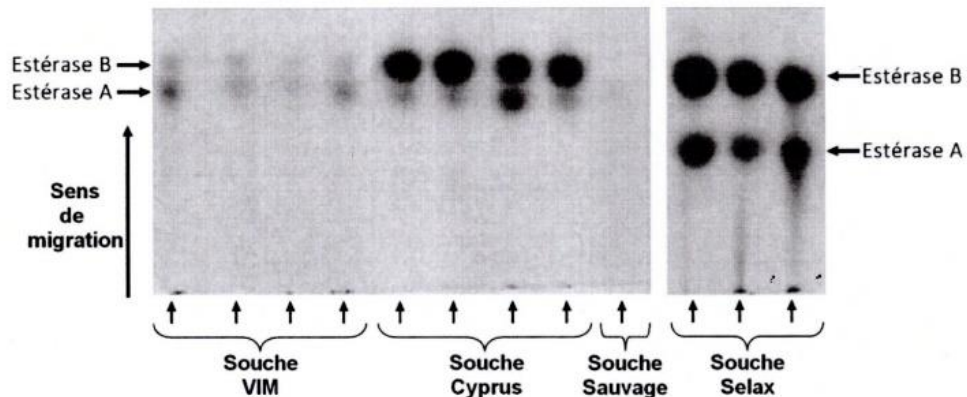
Souches de Culex pipiens	Nombre de copies des gènes d'estérases*	
	<i>Est-3</i>	<i>Est-2</i>
Sauvage (Sensible)	1	1
Selax (Résistante)	40,8 ± 7,4	32,4 ± 0,1
VIM (Résistante)	5,4 ± 0,6	5,4 ± 0,6
Cyprus (Résistante)	43,3 ± 0,7	60,2 ± 3,3

*Calculé à partir d'une technique de biologie moléculaire (dot blot)

Source : D'après Cui F. - Insect Biochemistry and Molecular Biology (2007)

Document 4 : électrophorèses sur gel d'amidon des protéines de différentes souches du moustique Culex pipiens.

Une équipe de recherche s'est intéressée aux estérases produites par les moustiques. Chaque flèche correspond à un dépôt d'extrait protéique issu d'un moustique d'une souche particulière. La superficie des taches est proportionnelle à la concentration en protéines.



Source : D'après Poirié M. - Biochem. Genet (1992)