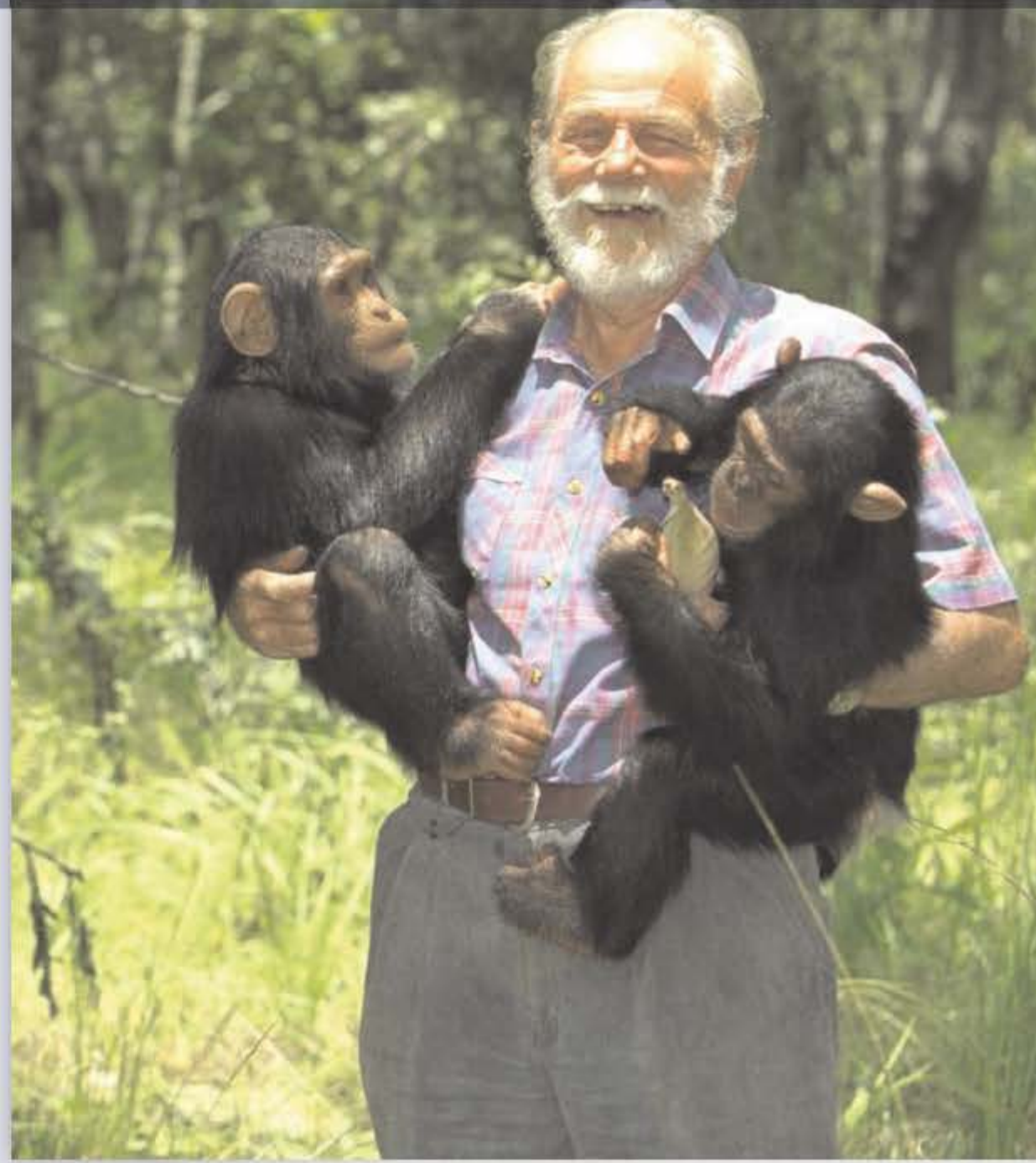


CHAPITRE 24

L'évolution des génomes

Aperçu du chapitre

- 24.1 Génomique comparative
- 24.2 Taille des génomes
- 24.3 Évolution à l'intérieur des génomes
- 24.4 Fonction et expression géniques
- 24.5 Appliquer la génomique comparative



Introduction

Les génomes contiennent la matière de base pour l'évolution, et de nombreux indices sur l'évolution sont cachés dans la nature toujours changeante des génomes. Comme de plus en plus de génomes ont été séquencés, le champ nouveau et passionnant de la génomique comparative a émergé et a fourni des résultats surprenants tout en soulevant des questions de plus en plus nombreuses. La comparaison de génomes entiers, et pas seulement de gènes individuels, renforce notre capacité de comprendre les rouages de l'évolution, d'améliorer des céréales et d'identifier les bases génétiques de maladie au point qu'il deviendra possible de développer des traitements plus efficaces avec des effets secondaires minimes. L'objectif de ce chapitre est la description du rôle de la génomique comparative afin d'améliorer notre compréhension de l'évolution des génomes; nous verrons aussi comment ces nouvelles connaissances pourront être appliquées pour améliorer nos conditions de vie.

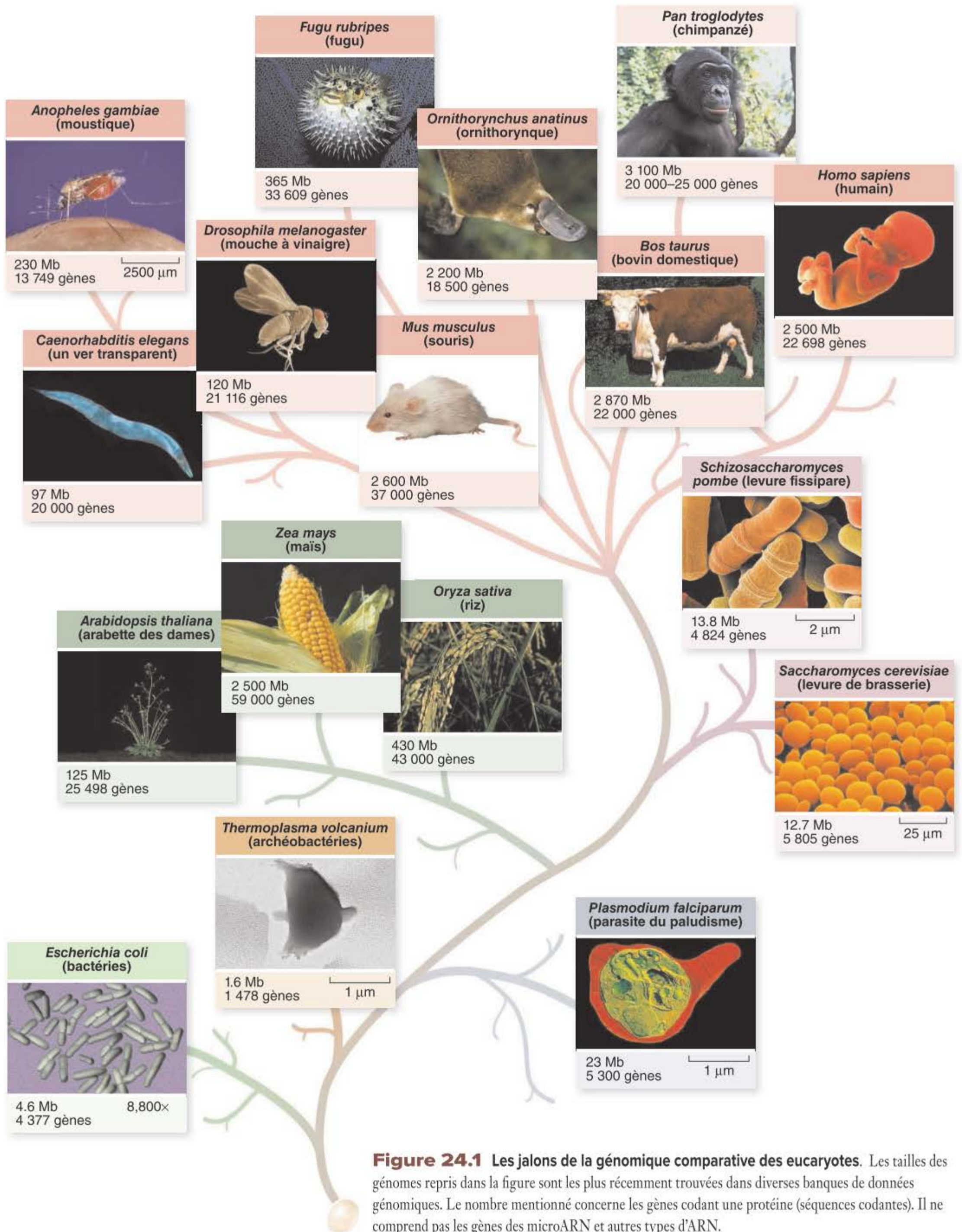
24.1 Génomique comparative

Objectifs

1. Décrire les types de différences qui peuvent être trouvées entre génomes.
2. Établir une relation entre l'échelle de temps et l'évolution du génome.
3. Expliquer pourquoi des génomes peuvent évoluer à des rythmes différents.

Un défi majeur de la biologie évolutive moderne est de trouver le moyen de lier l'évolution des séquences d'ADN, que nous sommes capables aujourd'hui d'étudier en grand détail, avec l'évolution des caractères morphologiques complexes que l'on a utilisés pour élaborer la phylogénie traditionnelle. De nombreux gènes différents contribuent au développement de structures complexes. Établir la connexion entre un changement particulier dans un des gènes et une modification d'un caractère morphologique est particulièrement difficile.

Comparer les génomes (les séquences entières d'ADN) de différentes espèces constitue un outil puissant pour explorer une divergence évolutive parmi des organismes afin de connecter les changements au niveau de l'ADN avec des différences morphologiques. Les génomes sont



plus que des modes d'emploi pour la construction et le maintien d'un organisme; ils contiennent d'abondantes informations sur l'histoire de la vie. Le nombre croissant de génomes séquencés, quel que soit le règne concerné, déclenche une révolution en biologie évolutive comparative (figure 24.1). Maintenant, on peut explorer de manière directe les différences génétiques entre espèces, en examinant une à une les empreintes laissées sur le chemin de l'évolution par les différentes espèces.

Des différences évolutives s'accumulent au cours de longues périodes

Les génomes des virus et les bactéries peuvent évoluer en quelques jours, alors que les espèces eucaryotes complexes évoluent au long de millions d'années. Pour illustrer ce point, nous comparons trois génomes de vertébrés: l'homme, le tétodon, (*Fugu rubripes*) et la souris (*Mus musculus*).

Comparaison entre les génomes de l'homme et du tétodon

La séquence préliminaire du tétodon (*fugu*, poisson globe, poisson lune ou *Fugu rubripes*) fut achevée en 2002; ce fut seulement le deuxième génome de vertébrés à être séquencé. Pour la première fois, on était à même de comparer les génomes de deux vertébrés, l'homme et le poisson globe. Ces deux espèces ont partagé un ancêtre commun il y a 450 millions d'années.

Certains gènes humains et ceux du tétodon ont été conservés durant l'évolution, alors que d'autres gènes sont propres à chaque espèce. Environ 25 % des gènes humains n'ont pas de contrepartie chez le *fugu*. De plus, des réarrangements importants sont survenus durant ces 450 millions d'années depuis que les mammifères et les poissons téléostéens ont divergé, indiquant un brassage considérable dans la disposition des gènes. Enfin, le génome humain comprend environ 50 % d'ADN répétitif, alors que celui-ci n'intervient que pour moins d'un sixième dans la séquence du *fugu*.

Comparaison entre les génomes de l'homme et de la souris

Plus tard en 2002, un consortium international de chercheurs a établi la séquence préliminaire du génome de la souris, ce qui a permis la première comparaison de deux génomes de mammifères. Au contraire des différences entre les génomes de l'homme et du tétodon, celles qui distinguent les deux génomes mammaliens sont minimales.

Le génome humain comporte environ 400 millions de nucléotides en plus que celui de la souris. Une comparaison des deux génomes révèle que tous deux ont environ 20 000 gènes et qu'ils partagent la plupart d'entre eux. En fait, le génome humain partage 99 % de ses gènes avec la souris. Les humains et les souris ont divergé, il y a environ 75 millions d'années, c'est-à-dire un sixième du temps qui sépare les humains du *fugu*. On ne compte que 300 gènes propres à chaque organisme, ce qui représente environ 1 % du génome. Même 450 millions d'années après le partage d'un ancêtre commun, 75 % des gènes trouvés chez l'homme ont leurs contreparties chez le *fugu*.

Le génome humain ressemble à celui de primates existants et éteints

Les humains et les chimpanzés, *Pan troglodytes*, ont divergé d'un ancêtre commun il y a seulement 4,1 millions d'années. La séquence du génome du chimpanzé a été établie en 2005, fournissant ainsi le moyen de nous comparer à notre parent vivant le plus proche. Des études comparatives

indiquent que les génomes de l'homme et du chimpanzé ne diffèrent que par 1,23 % en termes de substitution de nucléotides. À première vue, la plus grande différence entre nos génomes concerne des éléments transposables (voir chapitre 18). Chez l'homme, les éléments SINE (*short interspersed nuclear element*) ont été trois fois plus actifs que chez le chimpanzé, mais celui-ci a acquis deux éléments que l'on ne trouve pas dans le génome humain. Les différences dues à des insertions et délétions (indels) de bases sont plus rares que les substitutions, mais comptent pour environ 1,5 % de la séquence euchromatique se révélant uniques dans chaque génome.

En comparant les indels du chimpanzé et de l'homme à des groupes extérieurs, il est possible de déterminer si l'indel était présent chez l'ancêtre commun, et ainsi d'identifier quelle espèce en a hérité. Cinquante-trois des indels potentiellement spécifiques de l'homme conduit à des changements de perte de fonction qui pourraient corrélérer avec quelques-uns des traits qui nous distinguent des chimpanzés, notamment un plus grand crâne et l'absence de poils. Comme nous le verrons dans la section 24.4, des mutations responsables de différences dans les profils d'expression génique sont particulièrement importantes pour que nous puissions comprendre ce qui explique les différences phénotypiques entre humains et chimpanzés.

Les comparaisons des substitutions d'un seul nucléotide révèlent que seulement 2,7 % des deux génomes ont des différences constantes portant sur des nucléotides uniques. Des mutations dans l'ADN codant sont classés en deux groupes: celles qui altèrent les acides aminés codés dans la séquence (changements non synonymes) et ceux qui ne le font pas (changements synonymes). Par exemple, une mutation synonyme qui a changé UUU à UUC coderait encore la phénylalanine (utiliser le code génétique dans le tableau 15.1 pour voir si vous pouvez identifier des exemples de changements éventuels synonymes et non synonymes).

Le génome d'un parent encore plus proche mais éteint, *Homo neanderthalensis* (Néandertal) est remarquablement semblable au nôtre. Il y a environ un demi-million d'années, les deux partageaient un ancêtre commun en Afrique. Alors, les néandertaliens ont migré vers le Nord pour résider finalement en Europe et en Asie avant de disparaître il y a environ 28 000 années. Les humains ont quitté l'Afrique plus tard et, durant environ 100 000 ans ont coexisté avec les néandertaliens en Europe. La preuve la plus convaincante qu'en Europe les humains et les néandertaliens se sont reproduits entre eux est l'observation que les Européens et les Asiatiques, mais pas les Africains, partagent 1 à 4 % de leur génome avec les néandertaliens (figure 24.2).

De l'ADN a pu être isolé d'os de néandertaliens datant de 38 000 et 44 000 ans et trouvés en Croatie. Les génomes ont été séquencés et reconstruits. Parmi les 10 millions d'acides aminés codés dans notre génome, seules 78 différences qui pouvaient changer la forme et/ou la fonction d'une protéine ont été trouvées systématiquement chez les humains et pas chez les néandertaliens. Plus de 200 autres régions du génome paraissent avoir évolué depuis que les humains et les néandertaliens se sont séparés, mais rien n'indique clairement quels sont les caractères propres aux humains.

Les génomes évoluent à des rythmes différents

Comme indiqué précédemment, les génomes de virus et bactéries peuvent évoluer en quelques jours. Les génomes d'insectes évoluent plus rapidement que ceux de mammifères, qui évoluent au cours de millions d'années. Le temps nécessaire aux diverses générations pourrait être responsable de ces différences de vitesse d'évolution. Cependant, même

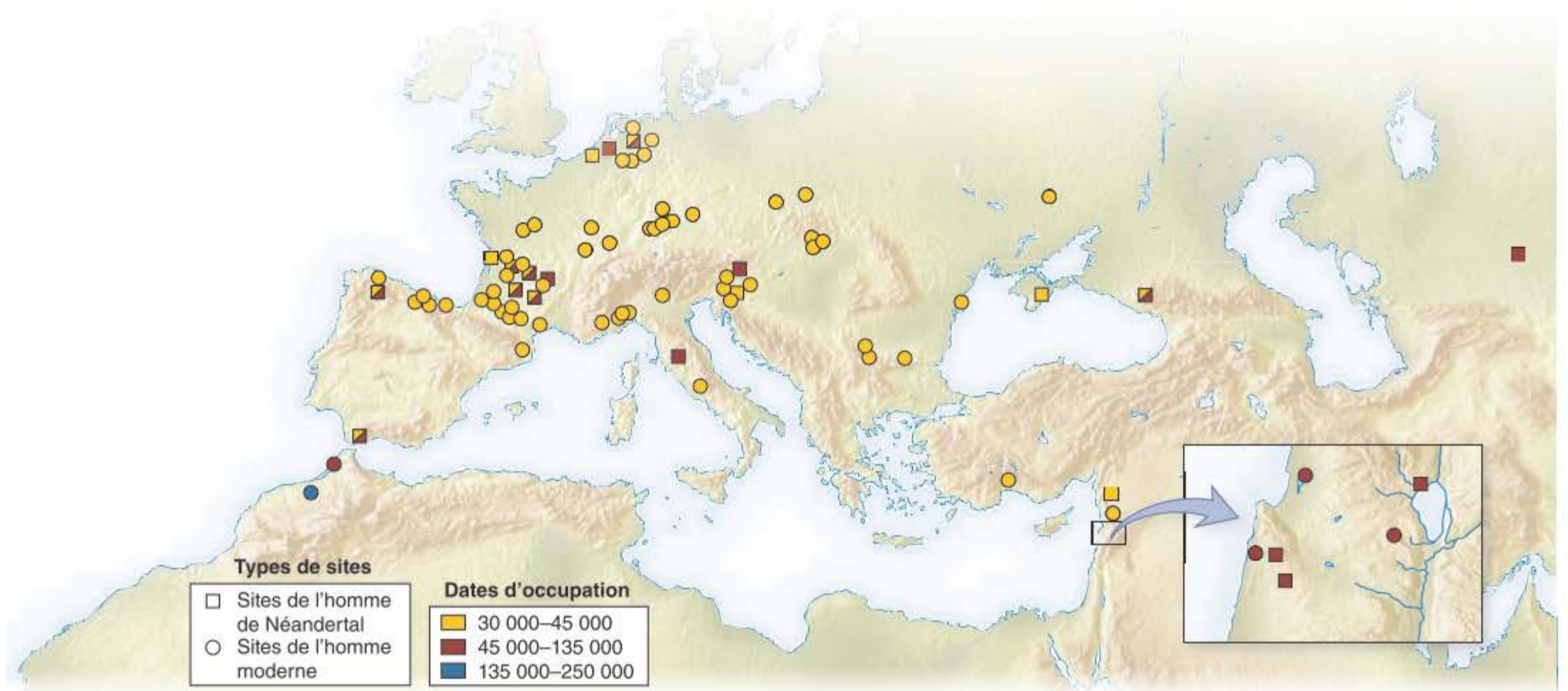


Figure 24.2 Les Européens et les Asiatiques, mais pas les Africains, partagent entre 1% et 4% de leur génome avec les néandertaliens. Il y a 30 000 à 45 000 ans, les humains et les néandertaliens coexistaient depuis 80 000 ans en Europe, et peut-être au Moyen Orient. Ils se sont probablement reproduits entre eux après que leurs ancêtres européens et asiatiques aient quitté l'Afrique.

dans certains organismes eucaryotes complexes, l'évolution du génome peut s'avérer plus rapide.

La comparaison des séquences de 30 génomes de plantes avec des génomes d'animaux a donné un résultat surprenant. Les génomes végétaux changent beaucoup plus rapidement que les génomes des animaux. Cela est particulièrement évident dans l'ADN non codant, qui a tendance à changer plus rapidement que l'ADN codant des protéines. De nombreuses régions non codantes conservées de l'ADN peuvent être identifiées quand les génomes d'un poisson et d'un primate sont alignés, même si les deux ont divergé il y a 400 millions d'années. Mais, très peu de similitudes sont observées entre l'ADN non codant d'*Arabidopsis* et du riz, *Oryza sativa*, même si les deux n'ont divergé que depuis 200 millions d'années. Le séquençage du génome du maïs a révélé que les différences entre deux variétés peuvent atteindre 20 %. Cela contraste avec les différences entre les génomes de l'homme et du chimpanzé.

Le changement génomique des plantes est si rapide que le généticien Detlef Weigel a conclu que les plantes font de « l'anarchie génomique ». Comment expliquer toutes les variations dans les génomes des plantes ? Les éléments transposables et autres éléments mobiles remodelent fréquemment le génome. Différents morceaux de gènes différents s'assemblent pour former de nouvelles combinaisons, et, en conséquence, de nouveaux éléments régulateurs sont créés.

Des génomes d'animaux, de champignons et de plantes ont des gènes uniques et des gènes partagés

Maintenant, nous remontons encore plus loin dans le temps et nous envisageons les différences génomiques parmi les règnes eucaryotes qui ont divergé bien avant les exemples dont il vient d'être question. Vous avez déjà vu que de nombreux gènes sont fortement conservés chez les animaux. Les gènes des plantes sont aussi hautement conservés, mais de nouvelles familles de gènes ont émergé à chaque stade de l'évolution des plantes.

Évolution de gènes spécifiques des plantes

Les séquences des génomes de plantes ouvrent une fenêtre sur un milliard d'années d'évolution. Le nombre de familles géniques partagées par toutes les plantes, des algues aux raisins et au maïs, s'élève à un total de 3814. Tous les éléments essentiels pour la photosynthèse se trouvent dans le génome de l'algue unicellulaire *Chlamydomonas reinhardtii*, avec un gène qui sert maintenant à la floraison des angiospermes. Bien que la multicellularité fût un pas gigantesque dans l'évolution, l'algue multicellulaire *Volvox* compte approximativement le même nombre de gènes que *Chlamydomonas*. Cette innovation majeure n'a donc pas requis de nombreux gènes supplémentaires.

Le passage sur la terre ferme est illustré par le génome de la mousse *Physcomitrella patens* qui est apparue il y a 450 millions d'années. De nouveaux gènes ont permis à la plante de survivre dans un environnement aride et ont entraîné le développement de 3006 nouvelles familles géniques. Bien que les mousses diffèrent fortement des angiospermes, produisant des spores au lieu de graines, elles partagent par exemple 80 % de l'assortiment de gènes du développement présents dans l'angiosperme *Arabidopsis*. La transition des mousses aux plantes avec des systèmes de transport interne a requis 516 familles géniques de plus. La transition vers les angiospermes, qui dominent maintenant la flore terrestre, a requis encore 1350 autres familles géniques. Il n'est donc pas surprenant que le plus grand changement génomique au cours des milliards d'années de l'histoire des plantes soit survenu dans les familles de gènes nécessaires à la colonisation des terres, un tout nouvel environnement.

Comparaison des plantes avec les animaux et les champignons

Environ un tiers des gènes d'*Arabidopsis* et du riz semblent être en quelque sorte propres aux végétaux, c'est-à-dire qu'on ne les retrouve pas dans les génomes séquencés à ce jour des animaux ou des champignons. Il s'agit notamment des milliers de gènes impliqués dans la photosynthèse et dans l'appareil photosynthétique. Cependant, peu de génomes de plantes ont été séquencés à ce jour.

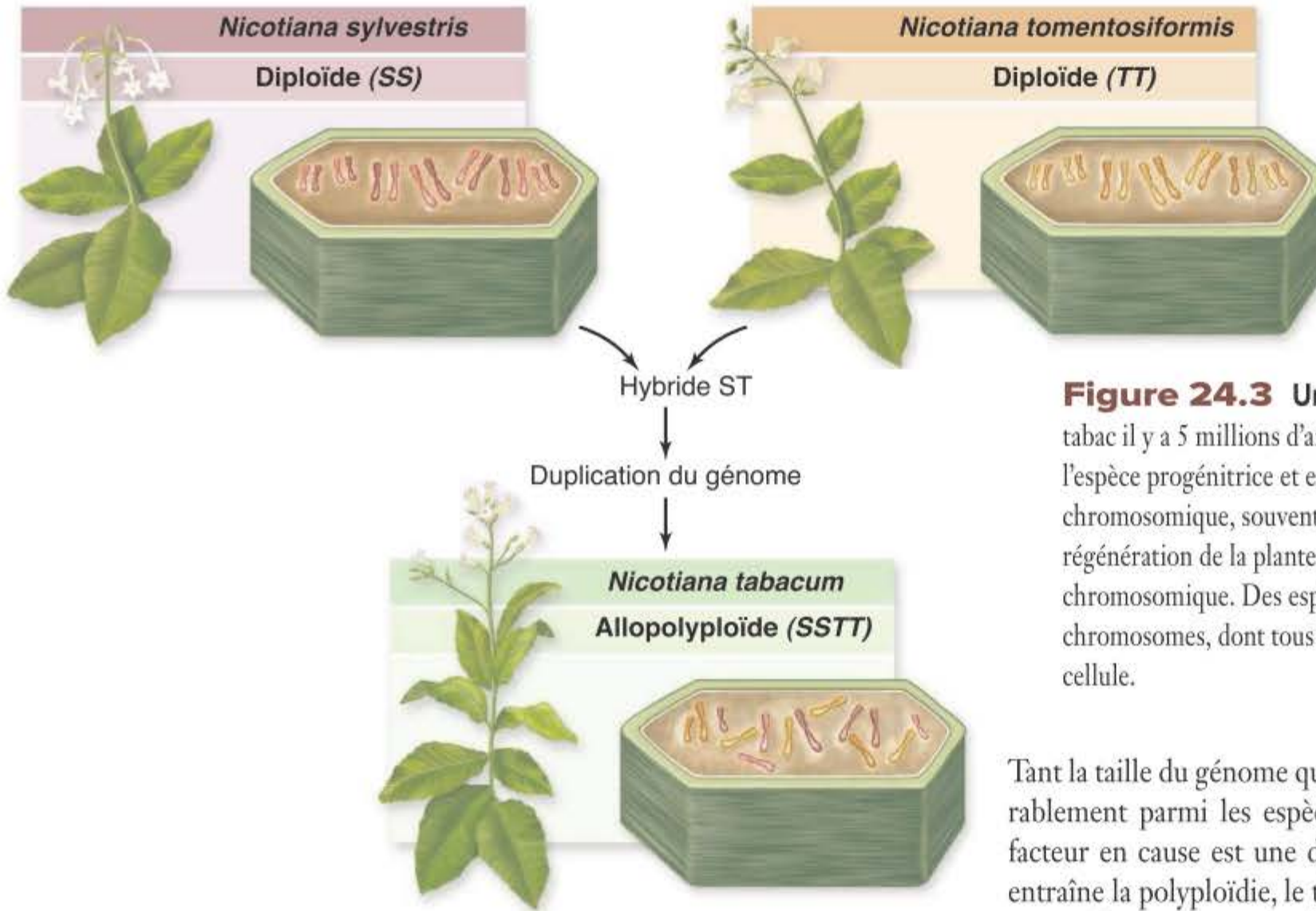


Figure 24.3 Une **allopolyploïdie** est survenue dans le tabac il y a 5 millions d'années, mais on peut l'imiter en croisant l'espèce progénitrice et en amorçant une duplication chromosomique, souvent en culture de tissu, suivie par la régénération de la plante, ce qui peut conduire à une duplication chromosomique. Des espèces de tabac ont de nombreux chromosomes, dont tous ne sont pas visibles sur un seul plan d'une cellule.

Parmi les autres gènes trouvés dans les plantes, nombreux sont ceux qui sont très semblables à ceux trouvés dans les génomes des animaux et des champignons, en particulier les gènes impliqués dans le métabolisme intermédiaire de base, dans la réplication et la réparation du génome et dans la transcription et la synthèse des protéines. Avant la disponibilité des séquences du génome entier, l'évaluation du degré de similitude et de différence génétiques entre divers organismes était très difficile.

Questions d'apprentissage 24.1

Des génomes varient par leur nombre de gènes semblables, la disposition des gènes, le nombre total de paires de bases et des différences entre paires de base. Des organismes étroitement apparentés comme les humains et les chimpanzés ont des génomes très semblables, mais une plus grande variation est observée dans les génomes des plantes.

- Vous attendez-vous à un haut degré de similitude entre des génomes d'un poisson osseux, comme l'espadon, et un poisson cartilagineux, comme le requin? Quels sont les gènes qui pourraient être différents?

Tant la taille du génome que le nombre de gènes varient considérablement parmi les espèces eucaryotes (voir figure 24.1). Un facteur en cause est une duplication du tout le génome, ce qui entraîne la polyploïdie, le thème de cette section. La seule duplication du génome, cependant, ne peut pas expliquer pourquoi le riz a environ 40.000 gènes répartis dans 370 Mb d'ADN, alors que dans les 3400 Mb du génome humain, on ne trouve que 20.000 gènes. Pour mieux comprendre la relation entre le nombre de gènes et la taille du génome chez les eucaryotes, l'ADN non codant doit également être considéré.

Analyse de données Estimez et comparez le nombre de gènes par million de paires de bases d'ADN génomique chez l'homme et le riz. Quels sont les génomes dans la figure 24.1 qui ressemblent le plus à ceux des humains quant au rapport des nombres de gènes et de paires de bases?

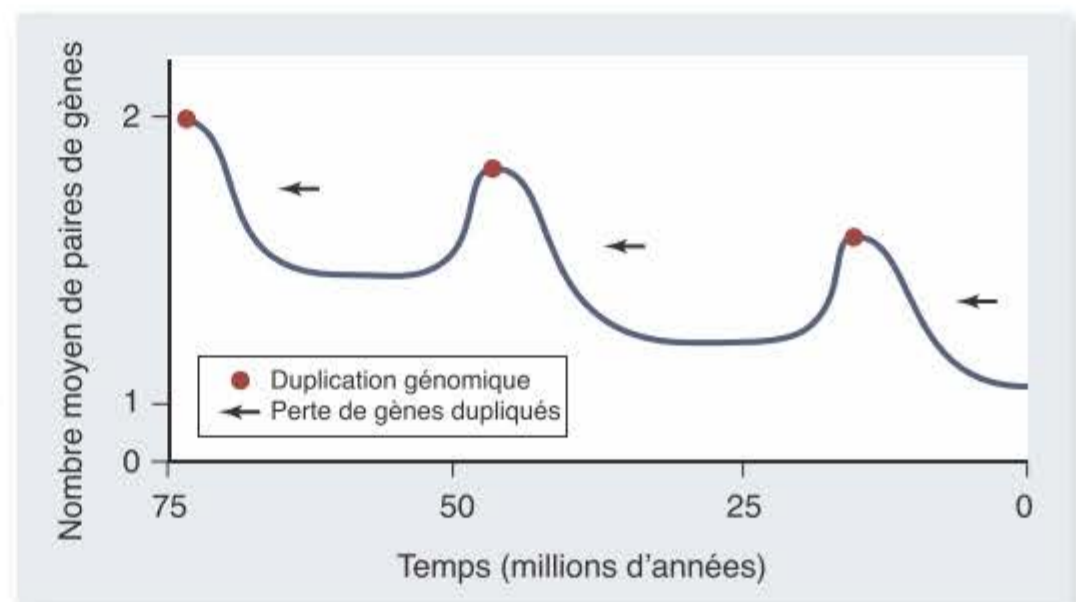


Figure 24.4 Des comparaisons de séquences de nombreux gènes dans un génome polyploïde nous disent quand des événements d'allopolyploïdie ou d'autopolyploïdie sont survenus. Des analyses complexes des divergences entre séquences parmi les paires de gènes dupliqués et une présence ou absence de paires de gènes dupliqués fournissent des informations sur l'époque où la duplication du génome et la perte génique sont survenues. Le graphique révèle de multiples événements de polyploïdie au cours de l'évolution.

24.2 Taille des génomes

Objectifs

1. Différencier l'autopolyploïdie de l'allopolyploïdie.
2. Expliquer pourquoi la plupart des croisements entre deux espèces n'aboutissent pas à une nouvelle espèce polyploïde.
3. Expliquer pourquoi on ne trouve pas de corrélation entre la taille d'un génome et le nombre de gènes.

Des polyploïdes anciens ou nouvellement créés guident les études de l'évolution génomique

La polyploïdie (trois, ou plus, assortiments chromosomiques) peuvent donner naissance à une nouvelle espèce, comme vous l'avez appris au chapitre 22. La polyploïdie peut résulter d'une duplication du génome dans une espèce ou de l'hybridation de deux espèces différentes. La duplication génomique est plus fréquente dans les plantes que chez les animaux. Chez les **autopolyploïdes**, le génome d'une espèce est dupliqué à la suite d'une erreur méiotique, aboutissant à quatre copies de chaque chromosome. Les **allopolyloïdes** sont le résultat de l'hybridation et de la duplication subséquente du génome de deux espèces différentes (figure 24.2). Les origines du blé, illustrées dans la figure 24.3, impliquent deux événements allopolyloïdes successifs.

Deux axes de recherche ont conduit à un aperçu fascinant des altérations du génome suite à la polyploïdisation. La première méthode étudie des polyploïdes anciens, appelés **paléopolyploïdes**.

Les comparaisons des séquences et des outils phylogénétiques établissent le déroulement au fil du temps des événements de polyploïdie (figure 24.4). La divergence des séquences entre homologues, ainsi que la présence ou l'absence de paires de gènes dupliqués à partir de l'hybridation, peut être utilisée pour les reconstructions historiques de l'évolution des génomes. Toutes les copies des paires de gènes dupliqués résultant d'une polyploïdie ne sont pas nécessairement retrouvées des milliers ou des millions d'années après la polyploïdisation. La perte de gènes dupliqués est considérée plus loin dans cette section.

La deuxième approche consiste à créer des **polyploïdes synthétiques** par croisement d'espèces les plus étroitement apparentées à l'espèce ancestrale, puis à induire chimiquement le doublement des chromosomes. À moins que le génome hybride ne soit dupliqué, la plante sera stérile, car il manque des chromosomes homologues qui doivent s'apparier durant la métaphase I de la méiose.

Puisque la méiose nécessite un nombre pair d'assortiments chromosomiques, les espèces avec des niveaux de ploïdie qui sont des multiples de deux peuvent se reproduire sexuellement. Toutefois, la méiose sera impossible dans un organisme $3n$, comme les bananes commerciales propagées de manière asexuée; en effet, trois ensembles de chromosomes ne peuvent pas être répartis également entre deux cellules. Des bananes triploïdes sont dépourvues de graines. Les ovules avortés apparaissent comme de petits points bruns au centre de toute tranche de banane.

Figure 24.5 Une polyploïdie est survenue de nombreuses fois dans l'évolution des angiospermes (les nombres indiquent les millions d'années passées – MYA).

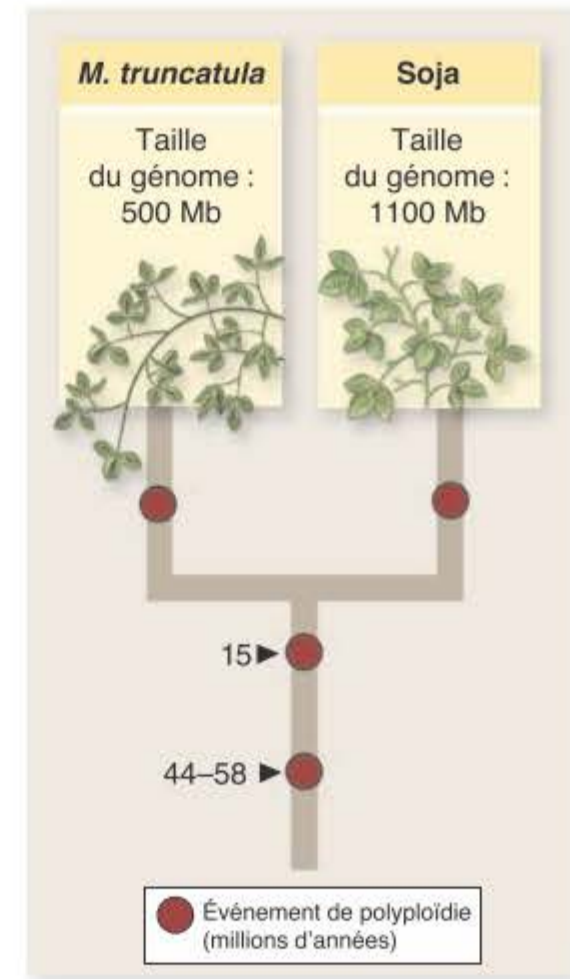
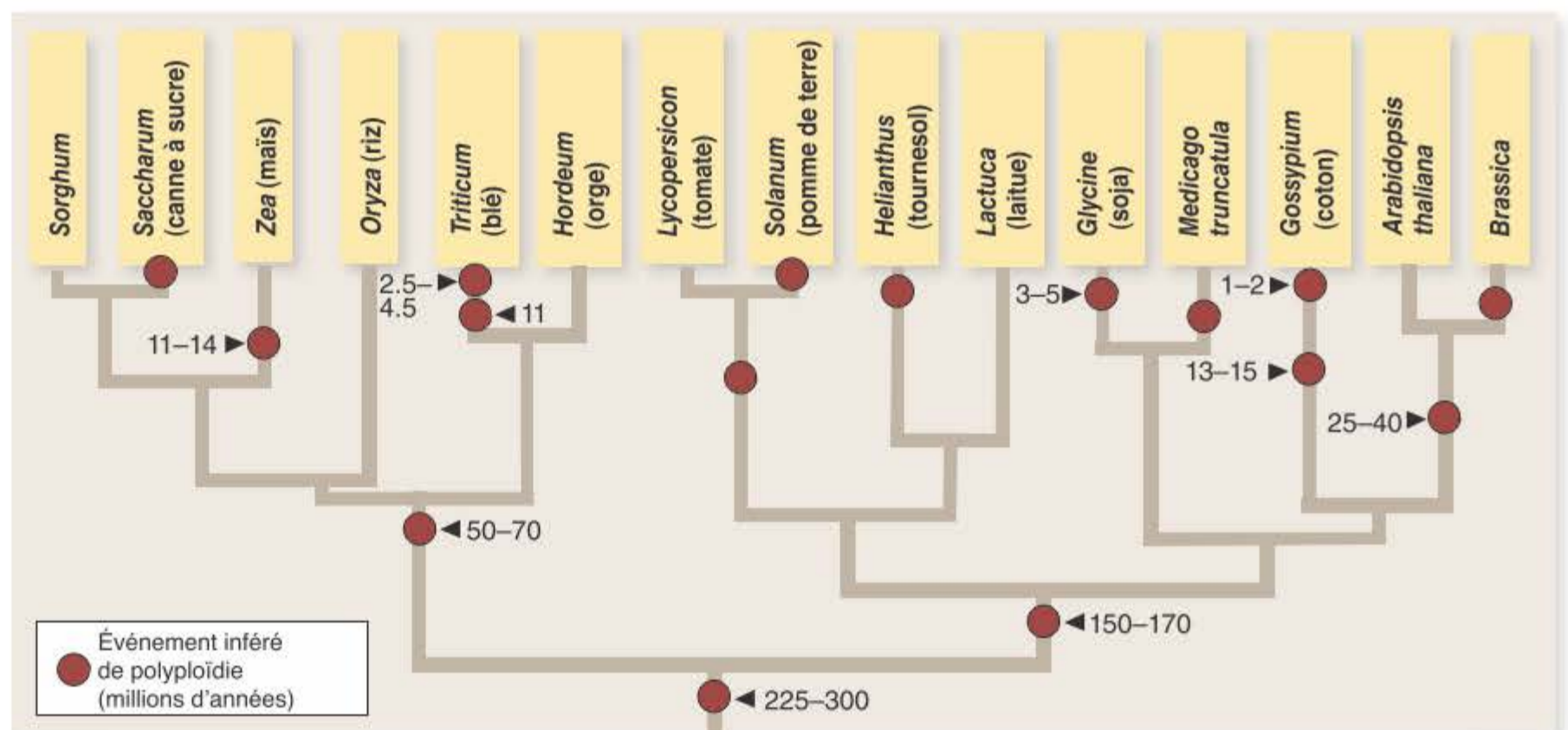


Figure 24.6 Réduction de la taille du génome. Le génome de *M. truncatula* a subi une réduction de taille.

Question Esquissez ce qui se passerait au cours de la méiose dans une cellule $3n$ de banane, en vous référant au chapitre 11 si nécessaire.

Dans les sections suivantes, nous examinons en outre l'effet de la polyploïdisation sur les génomes. Des exemples de plantes ont été sélectionnés pour illustrer les points clés dans cette section car la polyploïdisation survient plus fréquemment dans les plantes. Cependant, les découvertes quelque peu surprenantes ne sont pas limitées au règne végétal. Par exemple, les populations triploïdes de lézards à queue en fouet (*Cnemidophorus tessellatus*) vivent dans le sud-est du Colorado. Tous ces lézards sont femelles, et se reproduisent par parthénogenèse (voir chapitre 52). Autrement dit, les œufs triploïdes sont capables de produire une progéniture femelle triploïde identique, à travers la mitose, sans méiose ou fertilisation nécessaire à la reproduction.

Des génomes végétaux témoignent d'ancienne polyploïdisation

Une polyploïdie a eu lieu à de nombreuses reprises dans l'évolution des plantes à fleurs (figure 24.5). Le clade des légumineuses qui englobe le soja (*Glycine max*), la plante *Medicago truncatula* (une légumineuse fourragère souvent utilisée en recherche) et le petit pois (*Pisum sativum*) a subi un événement de polyploïdisation majeur il y a 44 à 58 millions d'années et à nouveau il y a 15 millions d'années.

Une comparaison rapide des génomes du soja et de *M. truncatula* révèle une énorme différence dans la taille du génome. En plus d'augmenter la taille du génome par la polyploïdisation, des génomes, comme

celui de *M. truncatula* se réduisent clairement au fil du temps. La taille totale d'un génome ne peut pas être expliquée uniquement sur la base de polyploïdisation.

Un nombre de duplications indépendantes du génome entier dans les plantes se concentre autour de 65 millions d'années, coïncidant avec un événement d'extinction de masse à la suite d'un changement catastrophique lié à un impact d'astéroïde ou à une augmentation de l'activité volcanique. Des polyploïdes peuvent avoir eu une meilleure chance de survivre à l'extinction grâce à l'augmentation du nombre de gènes et d'allèles disponibles pour la sélection.

Une polyploïdie induit une élimination de gènes dupliqués

La formation d'un allopolyploïde à partir de deux espèces différentes est souvent suivie d'une perte rapide de gènes (figure 24.7) ou même de chromosomes entiers. Chez certains polyploïdes, cependant, la perte d'une copie de plusieurs gènes dupliqués se passe sur une période beaucoup plus longue. Dans certaines espèces, une grande partie de la perte génique se produit dans les premières générations après la polyploïdisation.

Le tabac moderne, *Nicotiana tabacum*, provient d'une hybridation et d'une duplication du génome à la suite d'un croisement entre *Nicotiana sylvestris* (parent femelle) et *N. tomentosiformis* (parent mâle) (voir figure 24.2). Pour compléter l'analyse fondée sur un croisement qui s'est produit il y a plus de 5 millions d'années, les chercheurs ont généré *N. tabacum* de manière artificielle et ont observé la perte chromosomique qui a suivi. Curieusement, la perte de chromosomes n'est pas équilibrée. Plus de chromosomes de *N. tomentosiformis* ont été éliminés que ceux de *N. sylvestris*. Une perte chromosomique asymétrique semblable a été observée dans le blé synthétique hybride, dans lequel 13 % du génome de l'un des parents est perdu contre 0,5 % du génome de l'autre parent. Une comparaison des espèces étroitement apparentées, *Arabidopsis thaliana* et *Arabidopsis lyrata*, a montré que *A. lyrata* a 500 gènes en plus que *A. thaliana*. Durant les 10.000 ans de divergence de ces deux espèces, des centaines de milliers de petites régions du génome de *A. thaliana* ont été supprimées. Il est possible que différents taux de réplication du génome pourraient expliquer les différences de perte, comme c'est le cas pour des cultures de cellules hybrides artificielles homme-souris.

Question Pourquoi le nombre de gènes dupliqués diminue-t-il après de multiples cycles de polyploïdisation ?

Une polyploïdie peut modifier l'expression génique

Une découverte frappante est le changement dans l'expression des gènes qui se produit dans les premières générations après la polyploïdisation. Ce qui pourrait s'expliquer en partie par une augmentation de la méthylation des cytosines de l'ADN. Comme décrit au chapitre 16, les gènes méthylés ne peuvent pas être transcrits. Autrement dit, la polyploïdisation peut conduire à une extinction à court terme de certains gènes. Au cours des générations suivantes, la méthylation diminue.

Des transposons « sautent » d'un site à l'autre à la suite d'une polyploïdisation

Barbara McClintock, dans le travail qui lui a valu le prix Nobel sur des éléments génétiques mobiles (éléments transposables), appelait *éléments*

RÉFLEXION SCIENTIFIQUE

Hypothèse : certains gènes dupliqués peuvent être éliminés après une polyploïdie.

Prédiction : plus de gènes dupliqués seront présents lorsque l'allopolyploïdie surviendra quelques générations plus tard.

Test : produire un polyploïde synthétique à partir de deux espèces de *Nicotiana* et examiner les chromosomes au microscope alors et après 3 générations de descendance par autofécondation.

The diagram shows two diploid parents, *Nicotiana sylvestris* and *Nicotiana tomentosiformis*, each with two chromosomes (one purple, one orange). They undergo polyploidization to form *Nicotiana tabacum*, an allopolyploid with four chromosomes (two purple, two orange). Over time, there is an asymmetric loss of duplicated genes, with more orange chromosomes being lost than purple ones, resulting in a final *Nicotiana tabacum* with two purple chromosomes and one orange chromosome.

Résultat : avec le temps, des chromosomes de *N. tomentosiformis* sont perdus ou raccourcis.

Conclusion : des chromosomes et des gènes sont préférentiellement éliminés à la suite de la polyploïdie.

Expériences supplémentaires : pourquoi des chromosomes et des gènes d'une espèce pourraient-ils être éliminés préférentiellement ? Comment pourriez-vous tester votre explication ?

Figure 24.7 Une polyploïdie peut être suivie par une perte inégale de gènes dupliqués à partir des génomes combinés.

de contrôle ces régions d'ADN « sauteur ». Elle a émis l'hypothèse que les transposons pourraient répondre à un choc génomique et sauter dans une nouvelle position dans le génome. Selon l'endroit où la transposon s'est déplacé, de nouveaux phénotypes pourraient émerger.

Des travaux récents sur l'activité des transposons à la suite d'une hybridation soutient l'hypothèse de McClintock. Encore une fois, pendant les premières générations qui suivent un événement de polyploïdisation, de nouvelles insertions de transposons se produisent en raison d'un processus de transposition particulièrement actif.

Ces nouvelles insertions peuvent causer des mutations, des changements dans l'expression génique et des réarrangements chromosomiques, ce qui produit une variation génétique supplémentaire sur laquelle l'évolution pourrait agir.

Le nombre relatif des éléments transposables d'une espèce peut influencer sur la rapidité de l'évolution du génome, qu'il y ait ou non hybridation. Le génome de l'orang-outan a évolué plus lentement que celui des espèces apparentées, que ce soit les humains ou les chimpanzés. Les comparaisons du génome récemment séquencé de l'orang-outan avec ceux du chimpanzé et de l'homme ont montré beaucoup moins d'éléments transposables chez l'orang-outan.

La polyploïdie seule ne peut pas expliquer les variations de taille du génome

Il est difficile d'expliquer toutes les variations de taille du génome par la polyploïdie. Même avec l'élimination de gènes ou d'un chromosome après hybridation, il est peu probable que la polyploïdie aboutisse à une telle diversité de rapports entre le nombre de gènes et la taille du génome. Les humains ont neuf fois la quantité d'ADN trouvée dans le génome du tétodon qui compte $3,65 \times 10^8$ pb, mais environ le même nombre de gènes. Les plantes ont une gamme encore plus vaste de tailles de génome. Jusqu'à une différence de 200 fois a été trouvée, alors que toutes ces plantes possèdent environ 24.000 à 60.000 gènes. Les tulipes, par exemple, ont 170 fois plus d'ADN que *Arabidopsis*.

L'ADN non codant augmente la taille du génome

Pourquoi les humains ont-ils tellement d'ADN supplémentaire par rapport au tétodon? Une grande partie semble être sous la forme d'introns, des segments non codants (ADNnc) au sein de la séquence d'un gène; les introns sont beaucoup plus abondants que chez le tétodon. Chez celui-ci, le génome ne contient qu'une poignée de gènes « géants » contenant de longs introns; les étudier devrait donner un aperçu des forces évolutives qui ont poussé le changement de la taille du génome au cours de l'évolution des vertébrés.

De grandes étendues de rétrotransposons contribuent aux différences de taille entre génomes de diverses espèces. Mais, une partie du génome, l'ADNnc, ne contient pas de gènes dans le sens habituel du terme. Comme autre exemple, *Drosophila* a moins d'ADNnc que *Anopheles*, mais la force évolutive amenant cette réduction de régions non codantes n'est pas connue.

Le génome du riz de 370 Mb et le génome du maïs de 2 Gb ont été maintenant entièrement séquencés. Les deux ont 40.000 gènes, soit environ deux fois le nombre de gènes du génome humain. Le maïs contient beaucoup d'ADN répétitif, qui a augmenté sa teneur en ADN, mais sans contenu génique. Les comparaisons entre les génomes du riz, du maïs et du blé devraient fournir des indices sur le génome de leur

ancêtre commun et l'équilibre dynamique évolutif entre les forces opposées qui augmentent la taille du génome (polyploïdie, prolifération d'éléments transposables et duplication génique) et celles qui réduisent la taille du génome (perte par mutation).

Questions d'apprentissage 24.2

Des autopolyploïdes proviennent de duplication du génome d'une espèce; des allopolyploïdes surviennent lors de l'hybridation de deux espèces. À moins que le nombre de chromosomes ne double, un allopolyploïde sera probablement stérile en raison de l'absence de paires homologues à la méiose. La polyploïdisation peut conduire à des changements majeurs dans la structure du génome, notamment une perte de gènes, une modification de l'expression des gènes, une augmentation de la motilité des transposons et des réarrangements chromosomiques. La polyploïdie est considérée comme importante dans la production de la biodiversité et l'adaptation, en particulier pour les plantes, mais elle ne peut expliquer pourquoi il n'existe pas de corrélation entre les augmentations ou diminutions de la taille génomique et le nombre de gènes. Il est évident que le contenu en ADN n'est pas le même que le contenu en gènes. La polyploïdie dans les plantes n'explique pas par elle-même les différences de taille des génomes. Souvent une plus grande quantité d'ADN s'explique par la présence d'introns et de séquences non codantes plutôt que par des duplications géniques.

- Comment un génome avec un petit nombre de gènes et un petit nombre de paires de bases peut-il se transformer au cours de l'évolution en un génome avec le même petit nombre de gènes, mais un génome mille fois plus grand?

24.3 Évolution à l'intérieur des génomes

Objectifs

1. Définir les termes: duplication segmentée, réarrangement génomique et pseudogène.
2. Expliquer pourquoi un transfert génique horizontal peut compliquer des hypothèses évolutives.

Les génomes peuvent évoluer par duplication complète ou limitée à certaines parties. Des changements évolutifs sont observés à tous les niveaux, des gènes individuels jusqu'à des réarrangements chromosomiques. Une duplication d'une région génomique dans un chromosome ou s'étendant à un autre chromosome offre aux gènes exerçant la même fonction des opportunités de diverger, car une "paire de sauvegarde" est en place. Après duplication, un gène peut perdre sa fonction puisque son double compense son inactivité. Le gène muté ne subit pas une contre-sélection en raison de l'existence d'un autre gène fonctionnel, pas seulement un allèle. Le gène dupliqué peut aussi diverger et acquérir de nouvelles fonctions, puisque l'original persiste.



Figure 24.8 Duplication segmentaire sur le chromosome Y humain. Chaque région orange a 98 % de similitude de séquence avec une séquence d'un chromosome humain différent. Chaque région en bleu foncé à 98 % de similitude de séquence avec une séquence ailleurs sur le chromosome Y.

Des chromosomes individuels peuvent être dupliqués

Par **aneuploïdie**, on désigne la duplication ou la perte d'un chromosome individuel plutôt que d'un génome entier. L'incapacité d'une paire de chromosomes homologues ou de chromatides sœurs de se séparer pendant la méiose est la cause la plus commune d'aneuploïdie. En général, les plantes sont mieux à même de tolérer l'aneuploïdie que les animaux, mais cette différence reste inexplicable.

Des segments d'ADN peuvent être dupliqués

Un des mécanismes les plus importants de production de caractères nouveaux dans les génomes est une duplication de segments d'ADN. Au sein d'un organisme, deux gènes qui trouvent leur origine dans une duplication d'un gène unique chez un ancêtre sont appelés paralogues. En revanche, les orthologues reflètent la conservation d'un seul gène à partir d'un ancêtre commun, un gène conservé.

Quand un gène se duplique, les destins les plus probables du gène dupliqué sont: (1) une perte de fonction par mutation ultérieure, (2) l'acquisition d'une nouvelle fonction par mutation subséquente et (3) la répartition de la fonction totale du gène ancestral entre les deux copies. Des familles de gènes croissent par duplication génique. En réalité, cependant, la plupart des gènes dupliqués perdent leur fonction.

Comment alors les chercheurs peuvent-ils affirmer que la duplication génique est une force évolutive majeure créatrice d'innovation génique (gain d'une nouvelle fonction)? On peut trouver une partie de la réponse en notant où la duplication des gènes est le plus susceptible de se produire dans le génome. Chez l'homme, les taux les plus élevés de répétition ont eu lieu dans les trois chromosomes les plus riches en gènes. Les sept chromosomes avec le moins de gènes montrent le moins de duplications. (Rappelez-vous qu'avoir moins de gènes ne signifie pas avoir moins d'ADN.)

Observation encore plus convaincante, certains types de gènes humains tendent à être plus souvent dupliqués. Ce sont les gènes de la croissance, du développement, du système immunitaire et des récepteurs de surface cellulaire. Finalement, et c'est important, on pense qu'une duplication génique est une force évolutive majeure pour l'innovation génique puisque les gènes dupliqués ont différents profils d'expression (voir des exemples au chapitre 25). Par exemple, les deux copies peuvent être exprimées dans des tissus et organes différents ou qui se chevauchent.

Figure 24.9 Grands singes vivants. Chez tous les grands singes vivants, le nombre haploïde de chromosomes est de 24. Chez l'homme, il est de 23 ; il n'a pas perdu un chromosome, mais ce sont deux chromosomes plus petits qui ont fusionné pour n'en faire qu'un.

Environ 5 % du génome humain consiste en duplications segmentaires, c'est-à-dire qui portent sur des blocs de gènes (figure 24.8). Des différences entre l'homme et le chimpanzé peuvent s'expliquer par des duplications segmentaires, qui sont en effet spécifiques d'espèce et contiennent souvent des gènes exprimés de manière différente entre espèces. Une explication simple serait que plus de copies de gènes seraient exprimées, mais des résultats expérimentaux montrent qu'il est plus probable que l'ADN régulateur près de la copie soit différent.

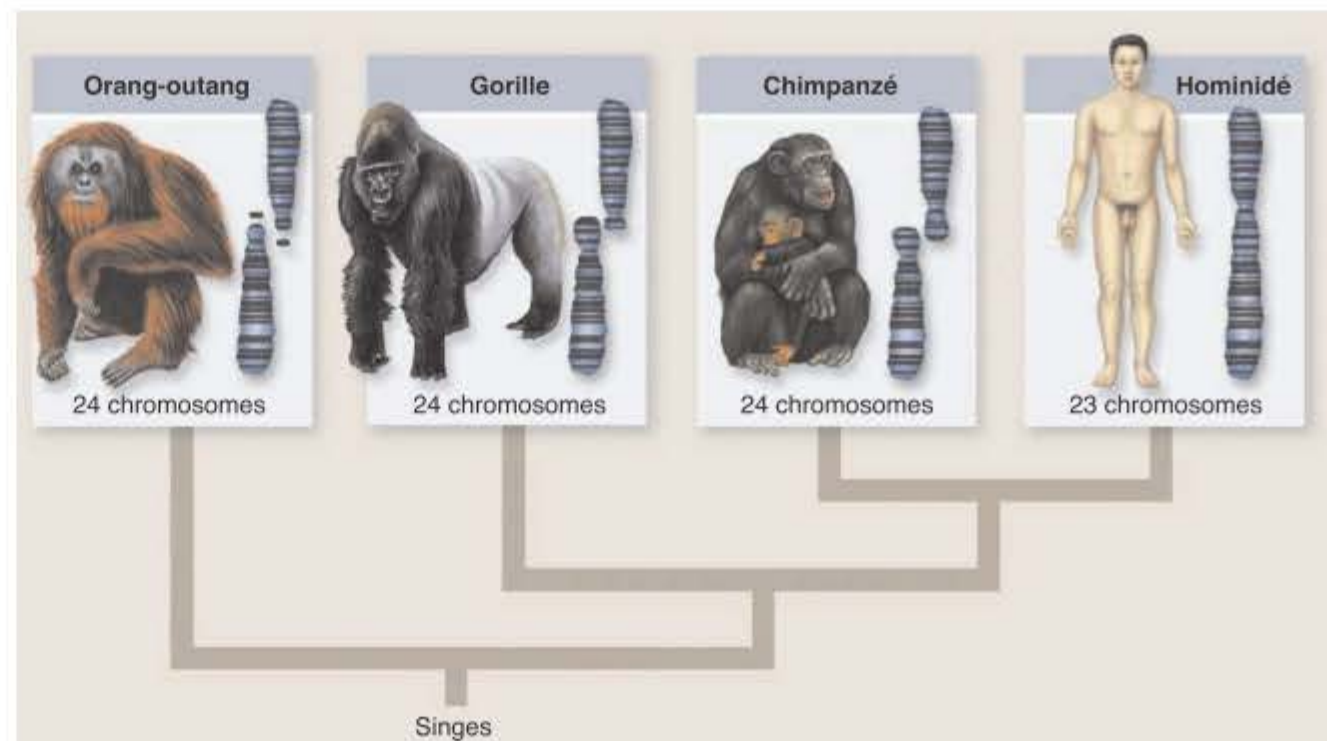
Les familles géniques (multiples copies légèrement divergentes d'un gène) du riz et d'*Arabidopsis* ont des *nombre de copies* plus élevés que celles des animaux ou des champignons, ce qui suggère que ces plantes ont subi de nombreux épisodes de duplication segmentaire pendant les 150 à 200 millions d'années depuis leur divergence à partir d'un ancêtre commun. Comme des duplications du génome entier ont également eu lieu depuis qu'ils ont divergé, des analyses supplémentaires seront nécessaires pour déterminer les effets relatifs de la polyploïdie et des duplications segmentaires dans l'évolution des plantes.

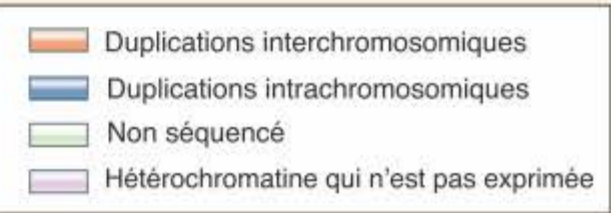
Des génomes peuvent être réarrangés

Les humains ont un chromosome de moins que les chimpanzés, les gorilles, et les orangs-outans (figure 24.9). Nous n'avons pas perdu un chromosome. Au contraire, à un moment donné, deux chromosomes ancestraux de taille moyenne ont fusionné pour constituer ce qui est maintenant le chromosome 2 humain, le deuxième chromosome le plus long de notre génome.

La fusion aboutissant à la constitution du chromosome 2 humain est un exemple du type de réorganisation génomique qui a eu lieu dans de nombreuses espèces. De tels réarrangements peuvent fournir des indices sur l'évolution, mais ils ne prouvent pas toujours qu'il existe une parenté étroite entre deux espèces.

Considérez l'organisation d'orthologues connus partagés par les humains, les poulets et les souris. Une étude a estimé que 72 réarrange-





ments chromosomiques ont eu lieu depuis que le poulet et l'homme ont partagé un ancêtre commun. Ce nombre est considérablement moindre que les 128 réarrangements estimés entre le poulet et la souris, et les 171 entre la souris et l'homme.

Cela ne signifie pas que les poulets et les humains sont plus étroitement liés que les souris et les humains ou les souris et les poulets. Ce que ces données montrent en fait est que les réarrangements chromosomiques sont survenus à une fréquence beaucoup plus faible dans les lignées qui ont conduit à l'homme et aux poulets que dans les lignées qui ont abouti aux souris. Chez les ancêtres de cette espèce, les réarrangements chromosomiques semblent être survenus à un taux deux fois supérieur à celui observé dans la lignée humaine. Ces différents taux de changements aident à contrer l'idée que l'homme existe depuis des centaines de millions d'années.

Des génomes qui ont subi des changements chromosomiques relativement lents sont les plus utiles pour la reconstruction des génomes hypothétiques des vertébrés ancestraux. Si, au cours des 300 derniers millions d'années, des régions chromosomiques ont peu changé chez des vertébrés apparentés de loin, alors nous pouvons raisonnablement en déduire que l'ancêtre commun de ces vertébrés ont des similitudes génomiques.

Une variation dans l'organisation génomique intrigue tout autant que des différences de séquences géniques. Des réarrangements chromosomiques sont fréquents, encore que sur de longs segments de chromosomes, l'ordre linéaire des gènes de la souris et de l'homme soit le même; la séquence ancestrale commune a été préservée dans les deux espèces. Cette conservation de la synténie (voir chapitre 18) avait été prévue à partir d'études antérieures de cartographie génique; elle fournit des preuves solides que l'évolution dirige activement l'organisation du génome des eucaryotes. Comme on le voit dans la figure 24.10, la conservation de la synténie permet aux chercheurs de localiser plus facilement un gène dans une espèce différente en utilisant des informations sur la synténie, soulignant ainsi la puissance d'une approche génomique comparative.

Une inactivation génique aboutit à la formation de pseudogènes

La perte de la fonction des gènes est un autre moyen important par lequel les génomes évoluent. Considérez les gènes des récepteurs olfactifs (RO) responsables de l'odorat. Ces gènes codent des récepteurs qui se lient aux substances odorantes, déclenchant une cascade d'événements de signalisation qui mènent finalement à notre perception des odeurs.

Une inactivation génique semble être la meilleure explication de notre sens de l'odorat réduit par rapport à celui des grands singes et d'autres mammifères. Les souris ont environ 1500 gènes de RO, la plus grande famille de gènes chez les mammifères. Les souris ont environ 50% de gènes de RO en plus que les humains. Seulement 20% des gènes de RO de la souris sont des pseudogènes inactifs, alors que 63% le sont chez l'homme. Les **pseudogènes** sont des séquences d'ADN très similaires à celles des gènes actifs, mais qui ne produisent pas un produit fonctionnel, car ils contiennent des codons stop prématurés, des mutations faux-sens ou des délétions qui empêchent la production d'une protéine active. La moitié des gènes de RO du chimpanzé et du gorille fonctionnent de manière efficace, et plus de 95% des gènes de RO chez les singes du Nouveau Monde et probablement la plupart des gènes de RO de la souris fonctionnent très bien. L'explication la plus probable de ces différences est que les humains sont venus à utiliser davantage les autres sens, et ont ainsi réduit la pression de sélection contre la perte de fonction des gènes de RO par mutation aléatoire.

Un problème plus ancien à propos de la possibilité de sélection positive pour des gènes de RO chez les chimpanzés a été résolu par le séquençage du génome du chimpanzé. Une analyse minutieuse a indiqué que les humains et les chimpanzés perdent progressivement des gènes de RO au profit de pseudogènes et qu'aucune donnée ne vient à l'appui d'une sélection positive pour l'un des gènes de RO chez le chimpanzé.

De l'ADN réarrangé peut acquérir de nouvelles fonctions

Des erreurs lors de la méiose qui réarrangent des parties de gènes créent le plus souvent des pseudogènes, mais de temps en temps un morceau cassé d'un gène peut se retrouver dans un nouvel endroit dans le génome où il acquiert une nouvelle fonction. Un des exemples les plus intrigants est celui d'une famille de poissons dans le sous-ordre Notothenioidae vivant dans l'océan Antarctique. Ces poissons, dits des glaces, survivent aux températures glaciales de l'Antarctique, en partie parce qu'une protéine dans leur sang fonctionne comme un antigel. Une reconstruction

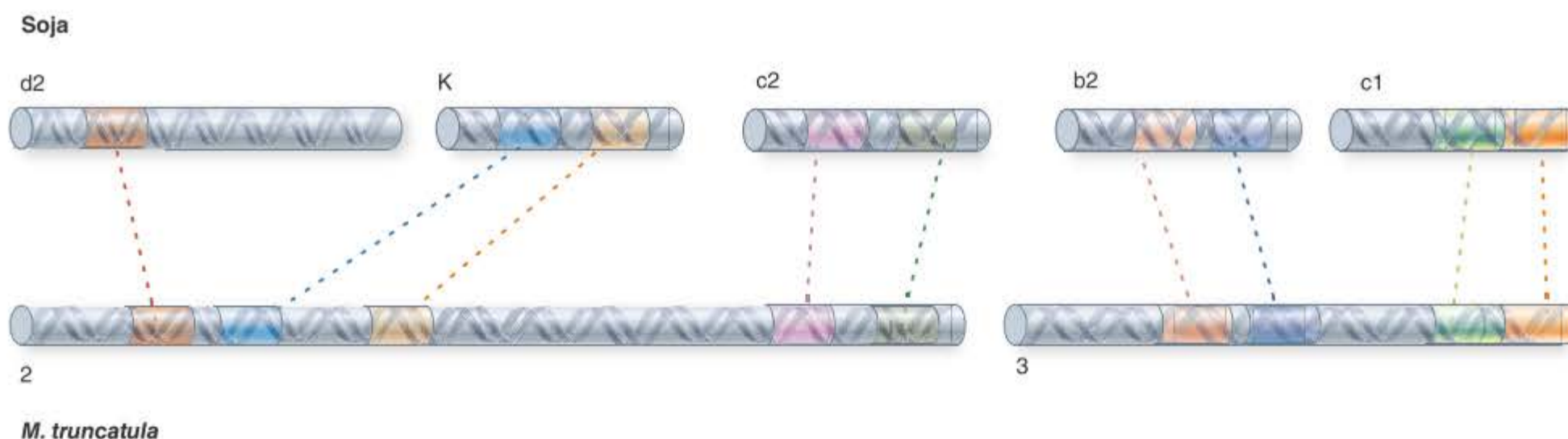


Figure 24.10 Synténie et identification des gènes. Des gènes séquencés dans la légumineuse, *Medicago truncatula*, peuvent servir à l'identification de gènes homologues dans le soja, *Glycine max*, car de vastes régions des génomes sont synténiques comme montré pour certains des groupes de liaison (chromosomes) des deux espèces. Des régions de même couleur représentent des gènes homologues.

de l'histoire évolutive par génomique comparative a révélé que 9 pb d'un gène codant une enzyme digestive a évolué pour coder une partie de la protéine antigène. La série d'erreurs qui ont donné naissance à la protéine nouvelle n'a persisté que parce que le changement a coïncidé avec un refroidissement massif des eaux de l'Antarctique. La sélection naturelle a agi sur cette mutation au cours de millions d'années.

L'ADN non codant peut acquérir des fonctions régulatrices

Jusqu'à présent, nous avons surtout comparé des gènes qui codent des protéines. Avec le nombre croissant de génomes séquencés, nous apprenons qu'une grande partie du génome est composée d'ADNnc. L'ADN répété est souvent composé de rétrotransposons, contribuant pour près de 30 % aux génomes des animaux et pour 40-80 % aux génomes des plantes. (Reportez-vous au chapitre 18 pour plus d'informations sur l'ADN répété dans les génomes.) Pourtant, en supposant qu'il n'y avait pas de fonction associée, il apparaît que des régions conservées non codantes (CNC) évoluent beaucoup plus lentement que prévu. Une analyse des CNC chez 40 vertébrés ont conduit à la conclusion que le taux de substitution de paires de bases a ralenti au cours de l'évolution et que ces CNC ont commencé à réguler l'expression de facteurs de transcription, des gènes qui influencent spécifiquement le développement, et des gènes qui codent des protéines se liant à des récepteurs et donc importantes pour la signalisation.

Un transfert génique horizontal complique les choses

Les biologistes évolutionnistes ont construit des phylogénies en pensant que les gènes étaient transmis de génération en génération par un processus de **transfert génique vertical** (TGV). Cependant, l'intégration de gènes d'autres espèces, selon le processus dit de **transfert génique horizontal** (TGH), appelé parfois transfert génique latéral, peut conduire à une complexité phylogénétique. Le TGH était probablement beaucoup plus actif au début de l'histoire de la vie, lorsque les frontières entre les cellules individuelles et les espèces semblaient avoir été moins hermétiques que celles d'aujourd'hui et lorsque de l'ADN pouvait plus facilement s'échanger entre différents organismes. Même si cet échange de gènes entre espèces a prévalu au début de l'histoire de la vie, le TGH continue aujourd'hui chez les procaryotes et les eucaryotes. Un exemple intéressant et récent de TGH est celui qui est survenu entre la mousse et une plante à fleurs; il est décrit au chapitre 31.

Échange de gènes dans des lignées précoces

Ce fréquent brassage génique entre organismes primitifs a incité de nombreux chercheurs à reconsidérer la base de l'arbre de la vie. Les premières phylogénies fondées sur les séquences de l'ARN des ribosomes (ARNr) indiquent qu'un procaryote a donné naissance à deux groupes majeurs, les bactéries et les archées. De l'une de ces lignées, les eucaryotes ont émergé, après avoir acquis leurs organelles en ingérant des procaryotes spécialisés.

Cette phylogénie basée sur l'ARNr est actuellement remaniée en fonction des nouvelles séquences disponibles de génomes microbiens. En 2015, les banques de données du National Center for Biotechnology Information (NCBI) contenait 33.543 génomes de procaryotes. Avec la nouvelle technologie de séquençage, il faut moins d'un jour pour séquencer un génome microbien. Selon les phylogénies construites à

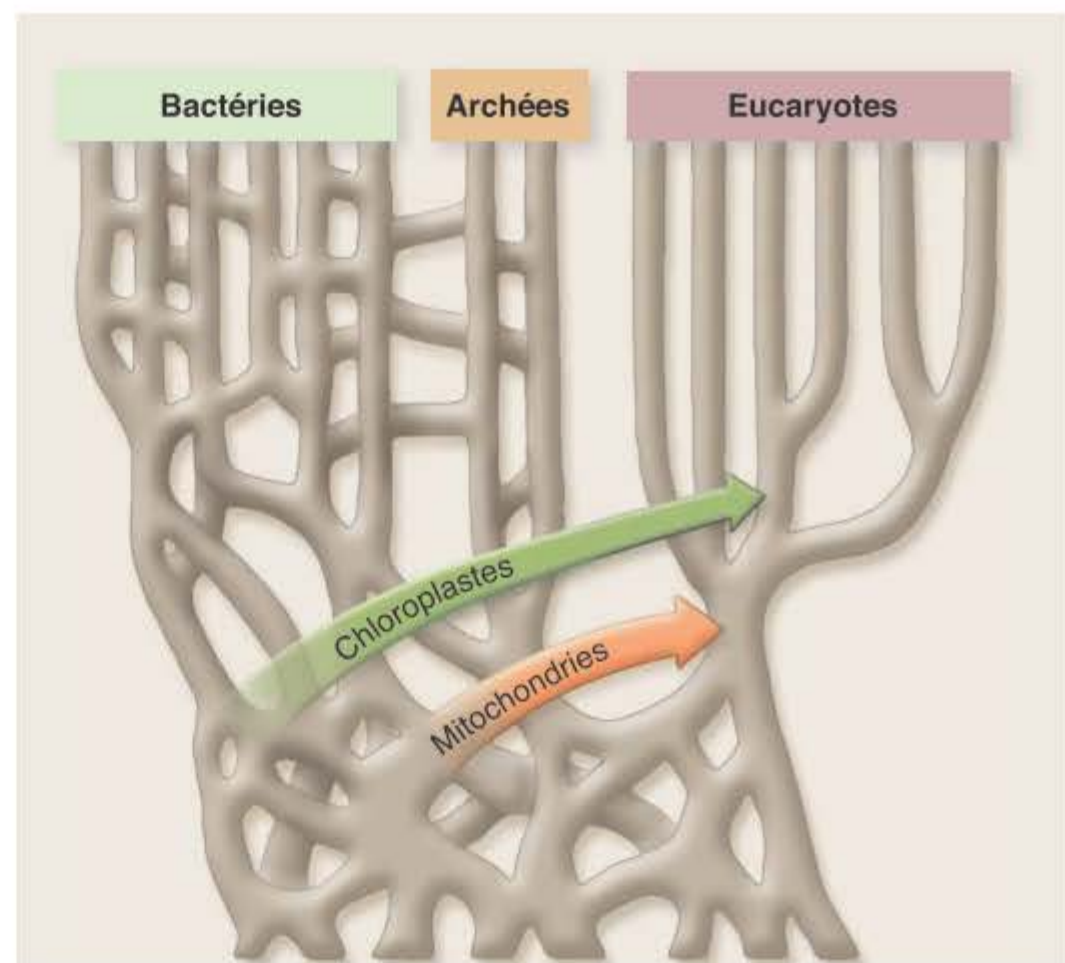


Figure 24.11 Transfert génique latéral. Au début de l'histoire de la vie, les organismes ont pu échanger des gènes librement en plus de multiples événements endosymbiotiques. Dans une moindre mesure, ce transfert continue aujourd'hui. L'arbre de vie pourrait ressembler davantage à une trame ou à un réseau.

partir des séquences d'ARNr, les archées seraient apparentées plus étroitement aux eucaryotes qu'aux bactéries. Cependant, avec l'augmentation du nombre de génomes microbiens séquencés, on voit apparaître des gènes communs aux archées et aux bactéries dans le même organisme! La conclusion la plus probable est que les organismes ont échangé des gènes, peut-être même en absorbant l'ADN par voie alimentaire. Aussi, il vaut peut-être mieux imaginer la base de l'arbre de la vie comme une trame plutôt que sous forme de ramifications (figure 24.11).

Échange de gènes dans le génome humain

Venons-en maintenant au génome humain, qui est criblé d'ADN étranger, correspondant souvent à des transposons. Les nombreux transposons du génome humain fournissent des informations paléontologiques couvrant plusieurs centaines de millions d'années.

Comparer les diverses versions d'un transposon qui a été dupliqué à de nombreuses reprises permet aux chercheurs de construire un « arbre généalogique » menant à l'identification de la forme ancestrale du transposon. Le pourcentage de divergences de séquence dans les segments dupliqués reflète le temps écoulé depuis l'entrée de ce transposon particulier dans le génome humain. Chez l'homme, la plus grande partie de l'ADN ainsi accumulé semble avoir été pris en charge il y a des millions d'années dans des génomes ancestraux très anciens.

Notre génome contient de nombreux transposons anciens, ce qui le différencie fortement des autres génomes connus, comme ceux de la drosophile, de *C. elegans* et d'*Arabidopsis*. On attribue le taux bas de transposons détectés chez la drosophile à sa capacité de débarrasser rapidement son génome de l'ADN inutile; elle le ferait 75 fois plus vite que l'homme. Notre génome lui a continué à accumuler l'ADN étranger.

Cependant, alors que l'activité des transposons a été minimale dans le génome humain depuis 50 millions d'années, les souris ont continué à acquérir de nouveaux éléments transposables. C'est ce qui expliquerait en partie pourquoi l'organisation chromosomique a changé plus rapidement chez les souris que chez l'homme.

Questions d'apprentissage 24.3

Dans la duplication de segments, une partie d'un chromosome et les gènes qu'il contient sont dupliqués. Lors d'un réarrangement du génome, des segments de chromosomes peuvent changer de place ou des chromosomes peuvent fusionner avec un autre. Des pseudogènes ont été inactivés au cours de l'évolution, mais persistent dans le génome. Tous ces changements ont des conséquences évolutives. Un transfert génique horizontal a conduit à un mélange inattendu de gènes entre les organismes, ce qui suscite de nombreuses questions phylogénétiques.

- Comment déterminer qu'un gène était un pseudogène ou un exemple de transfert génique horizontal?

24.4 Fonction et expression géniques

Objectifs

1. Expliquer comment des espèces avec des gènes presque identiques paraissent si différentes.
2. Décrire l'action du gène *FOXP2* dans diverses espèces.

Une fonction génique peut être inférée par comparaison des gènes d'espèces différentes. Vous avez vu que les fonctions de 1000 gènes humains avaient été élucidées à la suite du séquençage du génome de la souris. Un des mystères principaux en génomique comparative est que des organismes de formes très différentes peuvent partager de si nombreux gènes conservés dans leur « trousse à outils » génomique.

Pourquoi une souris se transforme en une souris et non pas en un être humain? La meilleure explication est qu'un ou plusieurs gènes, identiques ou similaires, sont exprimés à des moments différents, dans différents tissus, et en différentes quantités ou combinaisons. Par exemple, le gène de la fibrose kystique (*CFTR*, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), qui a été identifié dans les deux espèces et qui conditionne la fonction d'un canal ionique chlorure, illustre ce point. Des défauts du gène *CFTR* humain a des effets dévastateurs sur les poumons, mais les souris porteuses du gène *CFTR* muté n'ont pas de symptômes pulmonaires. Peut-être, des variations dans l'expression de *CFTR* entre la souris et l'homme expliquent la différence des symptômes pulmonaires lorsque *CFTR* est défectueux.

La transcription génique est différente chez l'homme et le chimpanzé

Les humains et les chimpanzés ont divergé d'un ancêtre commun il y a seulement environ 4,1 millions d'années, trop peu pour qu'une forte différenciation génétique se soit développée, mais suffisamment pour que d'importantes différences morphologiques et comportementales se soient établies. Les comparaisons de séquences indiquent que l'ADN du chimpanzé est à 98,7 % semblable à l'ADN humain. Si seules les séquences des gènes codant des protéines sont prises en compte, la similitude passe à 99,2 %. Comment deux espèces peuvent-elles différer tellement par leur morphologie et leur comportement, alors qu'elles sont pourvues d'ensembles de gènes quasi identiques?

Une réponse possible à cette question est basée sur l'observation que les génomes du chimpanzé et de l'homme montrent des différences importantes dans l'activité de transcription génique, du moins dans les cellules du cerveau. Les chercheurs ont utilisé des puces contenant jusqu'à 18.000 gènes humains pour analyser l'ARN isolé à partir de cellules prélevées dans plusieurs régions du cerveau de chimpanzés et d'humains (voir chapitre 18). L'ARN est lié à un marqueur fluorescent, puis incubé avec les puces à ADN dans des conditions permettant la formation d'hybrides ADN-ARN si les séquences étaient complémentaires. Si le transcrite d'un gène particulier est présent dans les cellules, alors la tache dans la puce correspondant à ce gène s'éclaire sous la lumière UV. Plus il y a de copies de l'ARN, plus intense est le signal.

Puisque le génome du chimpanzé ressemble fortement à celui des humains, la puce détecte l'activité des gènes du chimpanzé raisonnablement bien. Alors que les mêmes gènes sont transcrits dans les cellules du cerveau des deux espèces, les profils et les niveaux de transcription varient. Pour une grande part, la différence entre les cerveaux de l'homme et du chimpanzé réside à la fois dans la nature des gènes transcrits ainsi que les moments ou les sites où ils le sont.

? **Question** On vous donne une puce à ADN contenant des gènes de singe et de l'ARN de cellules du cerveau de l'homme et du singe. En utilisant la technique expérimentale décrite pour la comparaison des deux espèces, à quoi vous attendez-vous en termes de gènes transcrits? Qu'en est-il des niveaux de transcription?

Des différences post-transcriptionnelles peuvent également jouer un rôle dans la formation d'organismes distincts à partir de génomes similaires. Avec la recherche qui continue à repousser les frontières de la protéomique et de la génomique fonctionnelle, un tableau plus détaillé des différences subtiles dans les processus embryonnaires et physiologiques

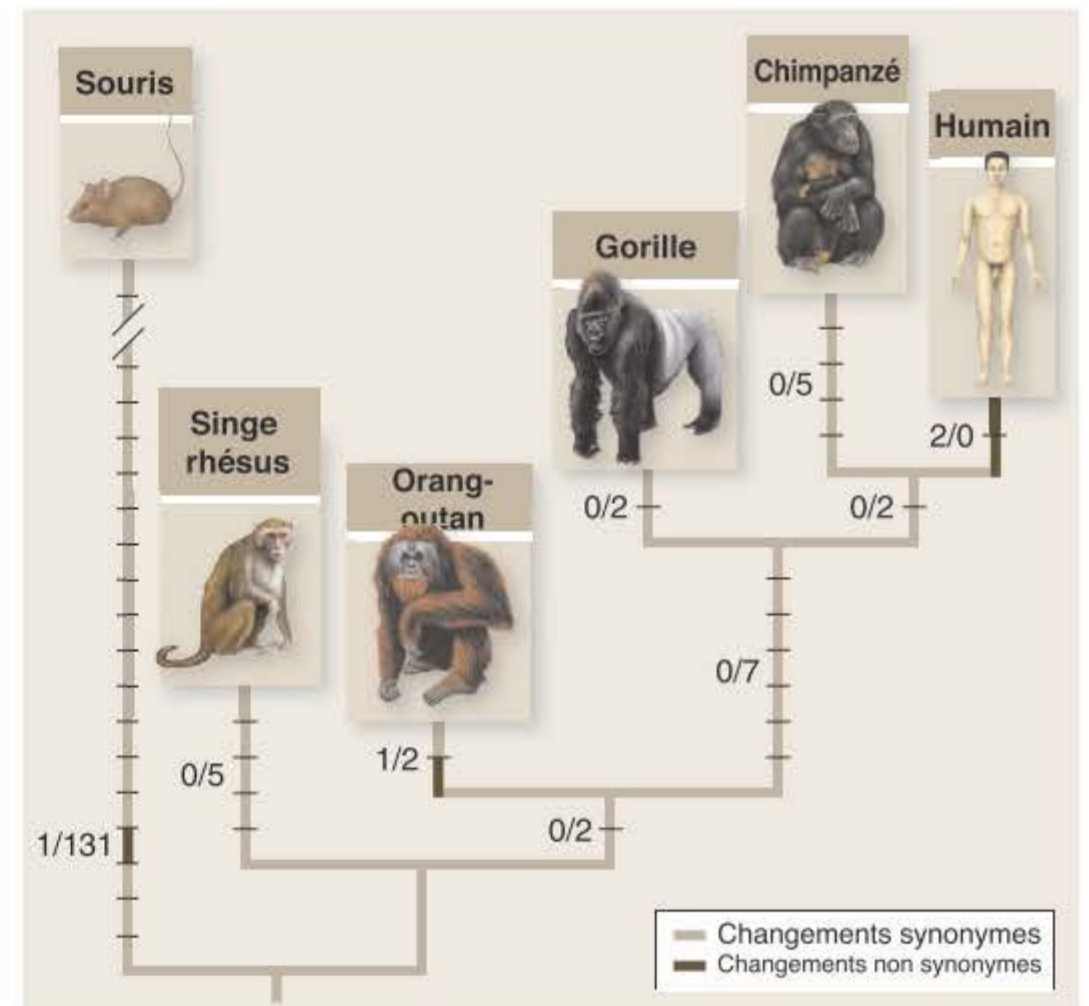


Figure 24.12 Évolution de *FOXP2*. Des comparaisons de changements synonymes ou non synonymes dans les gènes *FOXP2* de la souris et des primates indiquent que changer deux acides aminés dans le gène correspond à l'émergence du langage humain. Des barres beiges représentent des changements synonymes et des barres brunes représentent des changements non synonymes.

24.5 Applications de la génomique comparative

d'espèces étroitement apparentées sera révélé. L'intégration du développement et de l'évolution génomique est explorée en détail au chapitre 25.

La parole est propre à l'homme: un exemple d'expression complexe

Le développement de la culture humaine est étroitement lié à l'expression orale permise par la capacité de contrôler le larynx et la bouche. Les êtres humains avec une seule mutation ponctuelle dans le gène du facteur de transcription *FOXP2* ont une déficience de la parole et de la grammaire, mais n'ont pas de peine à comprendre un langage.

Le gène *FOXP2* est également trouvé chez les chimpanzés, les gorilles et les orangs-outans, les macaques rhésus et même la souris, mais aucun de ces mammifères ne parlent (figure 24.12). Le gène est exprimé dans les zones du cerveau qui affectent la fonction motrice, y compris la coordination complexe nécessaire à la création des mots.

Chez les souris et les humains, la protéine *FOXP2* ne diffère que par trois acides aminés, alors que la différence se limite à un acide aminé entre la souris et des primates comme le chimpanzé, le gorille et le macaque rhésus, qui tous ont une séquence d'acides aminés identique pour *FOXP2*. Deux autres différences en acides aminés existent entre la séquence humaine et celle que le chimpanzé, le gorille et le macaque partagent. Une différence de deux acides aminés entre le *FOXP2* humain et celui des autres primates semble avoir permis au langage de se développer. Les faits suggèrent qu'une forte pression sélective a été exercée en faveur des deux mutations de *FOXP2* qui ont permis au cerveau, au larynx et à la bouche de se coordonner afin de permettre l'expression orale.

Est-il possible que deux changements d'acides aminés conduisent à la parole, au langage et, finalement, à la culture humaine? Il faudra probablement beaucoup de temps pour élucider ce mystère, mais des indices suggèrent que les changements sont liés à la signalisation et à l'expression génique. Les deux acides aminés modifiés peuvent changer la capacité du facteur de transcription *FOXP2* d'être phosphorylé. Une manière d'opérer des voies de signalisation passe par une phosphorylation qui active ou inactive un facteur de transcription.

En génomique comparative, on s'efforce maintenant d'étendre les études au-delà des primates et l'on a proposé un rôle pour *FOXP2* dans le chant des oiseaux et l'apprentissage vocal. Les souris communiquent par de petits cris, qui prennent un caractère plus aigu lorsqu'ils sont émis par des souriceaux éloignés de leur mère. Des mutations de *FOXP2* laissent les souris aphones. Pour les souris et les oiseaux chanteurs, il est exagéré de prétendre que *FOXP2* est un gène du langage, mais il est probablement impliqué dans la voie neuromusculaire qui permet l'émission de sons.

Questions d'apprentissage 24.4

Pour comprendre les différences fonctionnelles entre les gènes partagés par des espèces, il faut regarder au-delà des similarités de séquence. Des modifications de l'expression génique dans le temps et le lieu peuvent conduire à des différences marquées dans le phénotype. à titre d'exemple, le facteur *FOXP2* paraît être impliqué dans la production de sons chez les souris, les chimpanzés, les gorilles, les macaques et les humains, et seules de très petites différences peuvent avoir conduit à la parole humaine.

- Comment une différence d'un seul nucléotide dans un gène peut-il conduire à un phénotype nettement différent? Donnez des exemples.

Objectifs

1. Décrire comment la génomique comparative peut révéler les bases génétiques d'une maladie.
2. Expliquer comment des comparaisons génomiques entre un agent pathogène et son hôte peut contribuer au développement de médicaments.
3. Décrivez comment la génomique comparative peut être utile lorsque l'on étudie des espèces menacées

Des comparaisons entre génomes humains individuels continuent à fournir des informations sur la détection de maladie génétique et leur meilleur traitement. Un éventail encore plus large de possibilités s'ouvre lorsque les comparaisons sont faites entre espèces. Il est avantageux de comparer les génomes de deux espèces qu'elles soient apparentées de près ou de loin, ainsi d'ailleurs que les génomes d'un agent pathogène et de son hôte. Des comparaisons de génomes aident aussi les biologistes qui veillent à la conservation des espèces à développer des programmes d'élevage. Les avantages fournis par chaque type de comparaison génomique sont illustrés ci-après.

Des génomes apparentés de loin offrent des indices quant aux causes de maladie

Les séquences qui sont conservées entre l'homme et le poisson globe fournissent de précieux indices qui permettent la compréhension des bases génétiques de nombreuses maladies humaines. Les acides aminés essentiels à la fonction des protéines tendent à être conservés au cours de l'évolution, et les changements dans de tels sites à l'intérieur des gènes sont plus susceptibles de provoquer une maladie.

Il est difficile de distinguer les sites fonctionnellement conservés lors de la comparaison de protéines humaines avec celles d'autres mammifères, car il ne s'est pas écoulé assez de temps pour que des changements suffisants se soient accumulés. Une exception prometteuse est l'ornithorynque (*Ornithorhynchus anatinus*), qui a divergé des autres mammifères il y a environ 166 millions d'années et dont le génome fournit des indices sur l'évolution du système immunitaire. Étant donné que le génome du poisson globe n'a qu'un rapport lointain avec les humains, les séquences conservées sont beaucoup plus faciles à distinguer, même par rapport à celles de l'ornithorynque.

Des organismes étroitement apparentés sont utiles à la recherche médicale

Puisque des études chez l'homme doivent être strictement contrôlées pour des raisons éthiques, il est beaucoup plus facile de concevoir des expériences pour identifier la fonction d'un gène dans un système expérimental comme la souris plutôt que chez l'homme. Une comparaison des génomes de la souris et de l'homme a rapidement révélé la fonction de 1000 gènes humains jusqu'alors non identifiés. Les effets de ces gènes peuvent être étudiés chez la souris, et les résultats utilisés en vue de traitements potentiels de maladies humaines.

Un séquençage préliminaire du génome du rat a été achevé, et des découvertes plus intéressantes sur l'évolution des génomes de mammifères pourraient émerger des comparaisons de ces espèces. Un des aspects les plus passionnants de la comparaison des génomes du rat et de la souris est la possibilité de profiter des recherches approfondies sur la physiopathologie du rat, en particulier sur les maladies cardiaques, et de la longue histoire de la génétique chez la souris. Établir des liens entre les gènes et une maladie est devenu beaucoup plus facile.

Comme décrit à la section 24.3, le génome humain contient des duplications segmentaires qui sont absentes chez le chimpanzé. Certaines de ces duplications contiennent des gènes avec des allèles responsables de maladies humaines. Par exemple, certaines des régions dupliquées uniquement chez l'homme ont été impliquées dans le syndrome de Prader-Willi et l'amyotrophie spinale. On ignore la signification de ces observations, mais on s'intéresse fortement à l'analyse de ces régions qui diffèrent entre les humains et des espèces étroitement apparentées.

Des différences génomiques entre un agent pathogène et son hôte révèlent des cibles thérapeutiques

Avec les séquences génomiques à leur disposition, les chercheurs ont plus de chance de trouver des cibles thérapeutiques appropriées en vue de l'élimination des agents pathogènes sans nuire à l'hôte. Des maladies dans de nombreux pays en développement, notamment le paludisme et la maladie de Chagas, ont deux hôtes, l'homme et un insecte. Ces infections sont causées par des protistes (voir chapitre 29) et l'intérêt de la génomique comparative pour la découverte de médicaments capables de traiter ces maladies est illustré plus loin dans cette section.

Paludisme

Le moustique vecteur du paludisme, *Anopheles gambiae*, ainsi que le parasite protiste, *Plasmodium falciparum*, qu'il transmet ont ensemble un impact énorme sur la santé humaine, causant 1,7 à 2,5 millions de décès chaque année. Les génomes d'*Anopheles* et de *Plasmodium* ont été séquencés en 2002.

Plasmodium falciparum, qui cause le paludisme, a un génome relativement petit, de $2,33 \times 10^7$ pb, qui s'est avéré très difficile à séquencer.

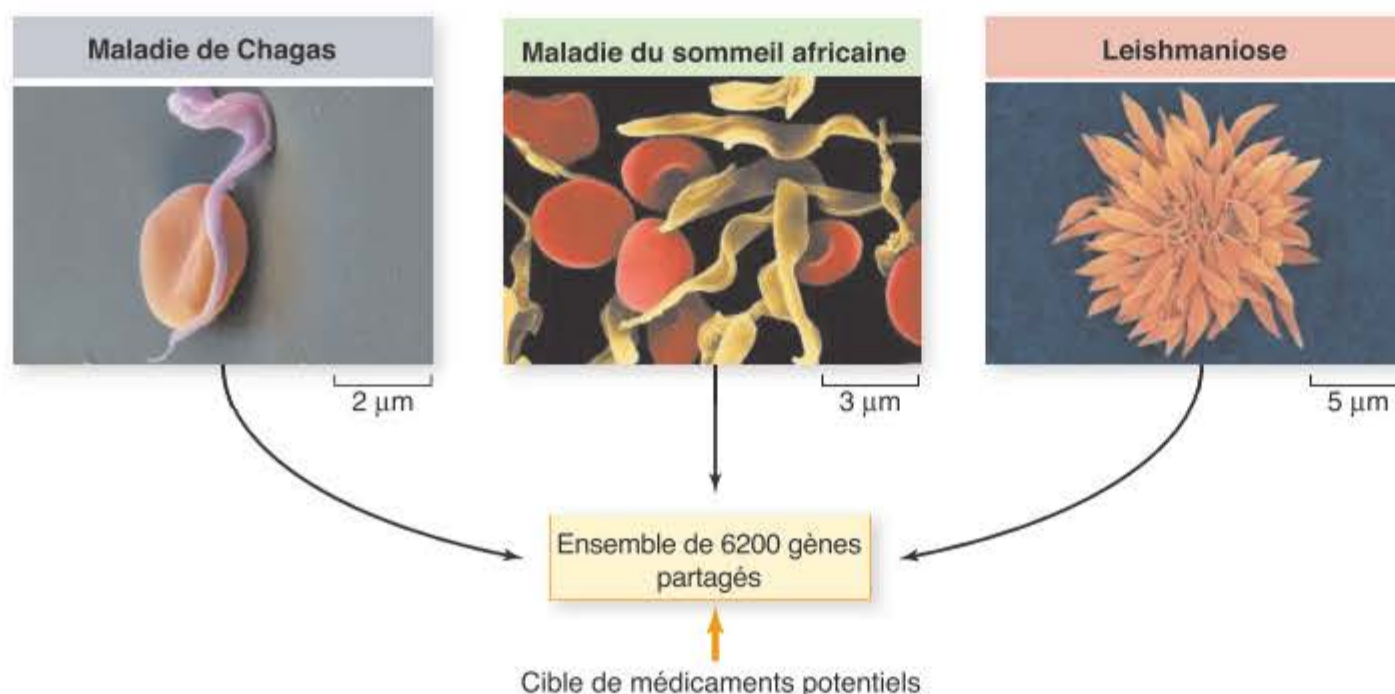


Figure 24.14 La génomique comparative peut aider au développement de médicaments.

Les organismes qui causent la maladie de Chagas, la maladie du sommeil africain et la leishmaniose, qui emportent, chaque année, des millions de vies dans les pays en développement, partagent un ensemble de 6200 gènes. Le développement de médicaments visant les protéines codées par ces gènes communs pourrait procurer un traitement unique pour les trois maladies.

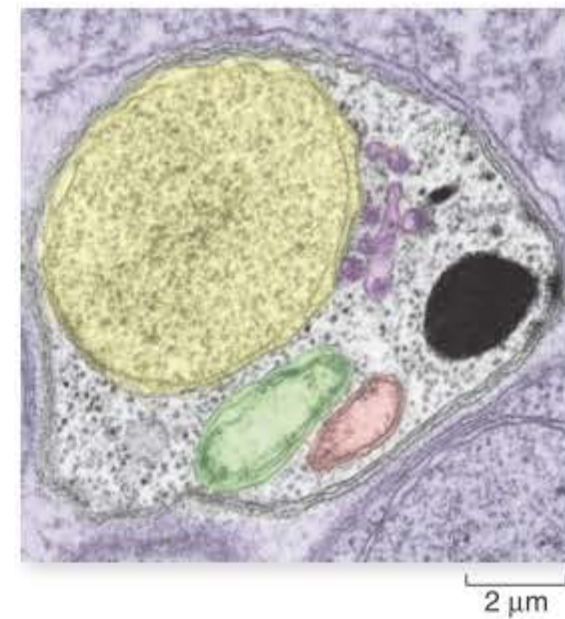


Figure 24.13 Apicoplaste de *Plasmodium*. Des médicaments visant des enzymes utilisées pour la biosynthèse des acides gras dans les apicoplastes de *Plasmodium* (en vert foncé) offrent un espoir de traitement du paludisme.

Il a une proportion inhabituellement élevée d'adénine et de thymine, ce qui rend difficile la distinction d'une partie du génome de la suivante. Le travail a pris cinq ans. *P. falciparum* semble avoir environ 5500 gènes, ceux exerçant des fonctions apparentées étant regroupés, ce qui suggère qu'ils pourraient partager le même ADN de régulation.

P. falciparum est un organisme particulièrement astucieux qui échappe à notre système immunitaire en se cachant dans les globules rouges, changeant régulièrement les protéines qu'il présente à la surface des globules rouges. Ce camouflage a rendu particulièrement difficile le développement d'un vaccin ou d'un autre traitement du paludisme.

Récemment, un lien vers des structures apparentées aux chloroplastes dans *P. falciparum* a soulevé l'espoir de nouvelles possibilités thérapeutiques. Un organe intracellulaire inattendu appelé apicoplast, présent seulement dans *Plasmodium* et des protistes apparentés, semble être dérivé d'un chloroplaste d'algues dont l'ancêtre du parasite se serait approprié par ingestion (figure 24.13).

L'analyse du génome de *Plasmodium* révèle qu'environ 12 % de toutes les protéines du parasite, codées par le génome nucléaire, gagnent l'apicoplaste. Là, ces protéines interviennent dans la production des acides gras. L'apicoplaste est le seul endroit où le parasite produit ses acides gras, ce qui suggère que des médicaments ciblant cette voie biochimique pourraient être très efficaces contre le paludisme.

Une autre possibilité de prévention des maladies est l'étude des herbicides spécifiques des chloroplastes; ils pourraient tuer le *Plasmodium* en visant l'apicoplaste dérivé du chloroplaste. En association à un vaccin plus récent, ce traitement pourrait réduire substantiellement l'incidence du paludisme.

Maladie de Chagas

Trypanosoma cruzi, un protozoaire transmis par des insectes, tue chaque année environ 21.000 personnes en Amérique centrale et du Sud. Pas moins de 18 millions de personnes souffrent de cette infection, appelée maladie de Chagas, dont les symptômes sont dus à des lésions cardiaques et d'autres organes. Le séquençage du génome de *T. cruzi* a été achevé en 2005.

Une découverte surprenante et prometteuse est celle d'un noyau commun de 6200 gènes partagés par *T. cruzi* et deux autres agents patho-



Figure 24.15 La DFTD (*devil facial tumour disease*) est une maladie fatale pour les diables de Tasmanie. Les tumeurs empêchent de manger, et ces animaux meurent dans les quelques mois qui suivent les premières manifestations des lésions.

gènes propagés par des insectes: *T. brucei* et *Leishmania major*. *T. brucei* cause la maladie du sommeil africaine, et les infections par *L. major* entraînent des lésions cutanées sur les membres et le visage. Ces gènes communs sont considérés comme des cibles potentielles pour des traitements médicamenteux.

Actuellement, pour ces maladies, aucun vaccin efficace n'est disponible et les quelques médicaments actuels ont une efficacité limitée. Les similitudes génomiques pourraient servir non seulement à orienter le développement de médicaments, mais pourraient aussi aboutir à une thérapie ou à un vaccin efficace à la fois contre ces trois maladies dévastatrices (figure 24.14).

Des comparaisons génomiques informent la biologie de conservation

Les génomes d'espèces en voie d'extinction sont exploités, car ils pourraient fournir des informations susceptibles de contribuer à réduire les maladies et soutenir les efforts de conservation. Ici, nous décrivons l'application de la génomique à trois espèces menacées, le diable de Tasmanie (*Sarcophilus harrisi*), le panda géant (*Ailuropoda melanoleura*) et l'ours polaire (*Ursus maritimus*).

Le diable de Tasmanie, un marsupial de l'île australienne de Tasmanie, est menacé de décimation par une tumeur faciale, appelée DFTD (*devil facial tumour disease*) (figure 24.15). Près de 90 % de la population est touchée, et, depuis 1996, 60 % de ces animaux ont disparu à cause de cette maladie. Une comparaison des génomes de deux d'entre eux, nommé Cedric et Spirit, provenant de coins éloignés de la Tasmanie a révélé une diversité génétique extrêmement faible qui remonte à 100 ans avant le déclenchement de la DFTD. Seul le tigre de Tasmanie, maintenant disparu, avait moins de diversité génétique (figure 24.16). Des programmes d'élevage peuvent utiliser l'information génomique pour préserver ce qui reste de diversité dans la population.

Le séquençage du génome du panda géant a offert des nouvelles plus prometteuses au plan de la diversité de la population (voir figure 24.16). Presque trois fois plus de SNP (2,7 millions) ont été identifiés chez le panda que chez le diable de Tasmanie. Le bambou est l'aliment principal du panda, et la destruction de l'habitat est un des facteurs responsables du déclin des pandas. Curieusement, des espèces apparentées au panda sont des carnivores, et les pandas ont conservé des gènes propres

aux carnivores. En outre, ils n'ont pas les gènes codant les enzymes nécessaires à la digestion complète du bambou. L'attention est maintenant concentrée sur la flore intestinale du panda qui digère le bambou. Collectivement, cette information peut aider les écologistes à éviter une chute de la population sous le niveau actuel de 2500-3000 individus.

Le séquençage des génomes mitochondriaux des ours polaires et des ours bruns, actuels et fossiles (notamment l'ADN de la mâchoire d'un ours polaire datant de 110.000 à 130.000 ans), a révélé un fait inattendu. Les généticiens ont été surpris de constater que la lignée maternelle des ours polaires, qui ont évolué il y a environ 150.000 ans, remontait à un ours brun vivant en Irlande il y a 20.000 à 50.000 ans. Malgré l'étroite parenté avec l'ours brun et la possibilité de croisement, cette observation n'offre pas beaucoup d'espoir pour les ours polaires en voie d'extinction alors que, sous des températures de plus en plus chaudes, les glaces marines, son habitat, sont en train de fondre. Il est prévu que les températures moyennes pour les 50 prochaines années seront beaucoup plus chaudes que celles que les ours polaires ont connues durant les 150.000 années depuis leur apparition ou les 20.000 dernières années depuis leur croisement avec des ours bruns.

Questions d'apprentissage 24.7

Les séquences d'ADN conservées au cours de l'évolution paraissent bien être celles qui sont essentielles pour la fonction des protéines et la survie. Les variations de ces séquences conservées peuvent fournir des indices sur les maladies ayant une composante héréditaire. Connaître le génome d'un organisme pathogène et ses différences par rapport à celui de l'hôte pourrait permettre de diriger des médicaments et de vaccins vers des cibles propres à l'envahisseur sans affecter l'hôte. La génomique comparative au sein des espèces peut fournir des informations sur la diversité des populations d'espèces menacées. Des biologistes de la conservation peuvent utiliser ces informations pour développer des stratégies d'élevage.

- *Un agent pathogène produit une protéine essentielle qui diffère de la version humaine par seulement sept acides aminés. Quelles approches pourraient conduire à un médicament efficace contre le pathogène? Quels sont les inconvénients qui pourraient être rencontrés?*

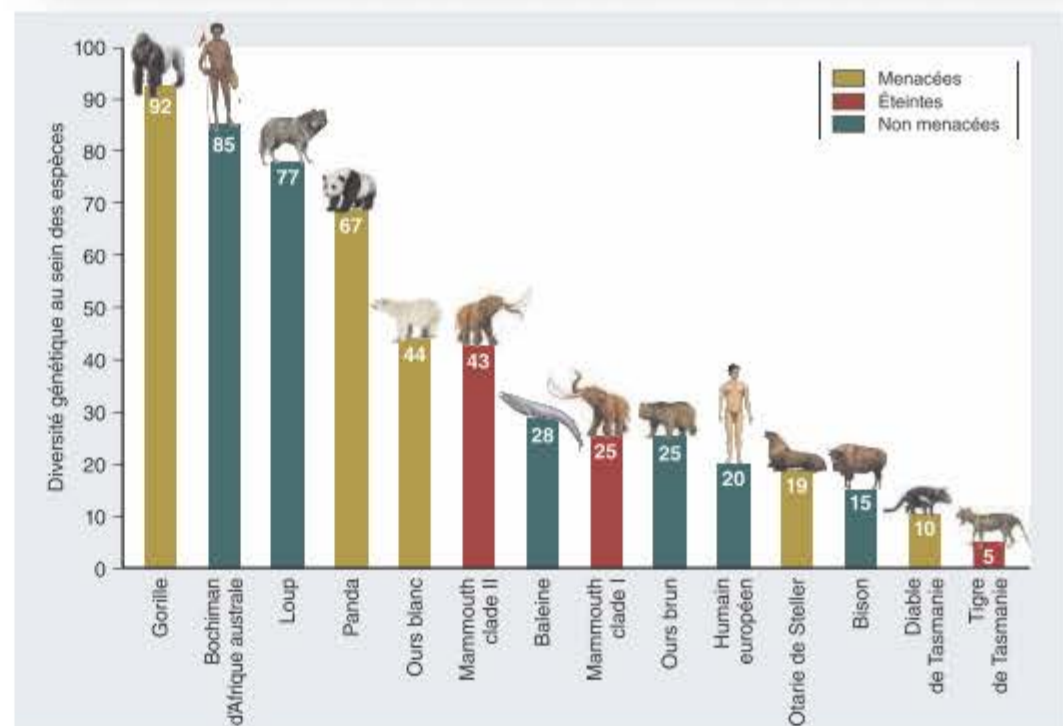


Figure 24.16 Diversité génétique des génomes mitochondriaux basée sur le nombre moyen de différences entre paires d'individus dans les populations indiquées.



24.1 Génomique comparative

Des différences évolutives s'accumulent au cours de longues périodes.

Des espèces même apparentées de loin peuvent souvent avoir de nombreux gènes en commun. Des changements dans des codons d'ADN qui ne modifient pas l'acide aminé correspondant sont qualifiés de synonymes.

Le génome humain ressemble à celui de primates existants et éteints

Diverses comparaisons des génomes humains et du chimpanzé ont montré des substitutions de nucléotides ; de petites insertions et délétions atteindraient environ 1,5 %. Une comparaison avec la séquence du génome de l'homme de Néandertal indique que chez les Européens et les Asiatiques, mais pas chez les Africains, 1 à 4 % de leur génome provient des néandertaliens.

Les génomes évoluent à des rythmes différents.

Les génomes des virus, des bactéries et même des insectes évoluent plus rapidement que les génomes mammaliens. Les génomes des plantes changent plus rapidement que les génomes animaux, peut-être à la suite d'un remodelage génomique massif par transposition étendue d'éléments mobiles.

Des génomes d'animaux, de champignons et de plantes ont des gènes uniques et des gènes partagés.

Les génomes des plantes ont changé beaucoup plus rapidement que les génomes des animaux. Il apparaît qu'environ un tiers des gènes de plantes leur sont propres. Parmi les deux tiers restants, beaucoup se trouvent également dans les génomes des animaux et des champignons et sont nécessaires au métabolisme et à l'expression génique.

24.2 Taille des génomes

Des polyploïdes anciens ou nouvellement créés guident les études de l'évolution génomique.

Une autopolyploïdie provient d'une anomalie méiotique qui conduit à une duplication génomique ; une allopolyploïdie est la conséquence d'une hybridation entre deux espèces (voir figure 24.3)

Des génomes végétaux témoignent d'ancienne polyploïdisation.

Une polyploïdie est survenue de nombreuses fois au cours de l'évolution des plantes à fleurs et la réduction de taille des génomes est fréquente.

Une polyploïdie induit une élimination de gènes dupliqués.

La réduction de taille d'un génome polyploïde peut être due à une perte inégale de gènes dupliqués (figure 24.7).

Une polyploïdie peut modifier l'expression génique.

Une polyploïdisation peut aboutir à court terme à la mise sous silence de gènes par méthylation de cytosines dans l'ADN.

Des transposons « sautent » d'un site à l'autre à la suite d'une polyploïdisation.

Des transposons deviennent hautement actifs après polyploïdisation ; leur insertion dans de nouvelles positions peut conduire à de nouveaux phénotypes.

La polyploïdie seule ne peut pas expliquer les variations de taille du génome.

On ne peut expliquer par la seule polyploïdie la gamme très vaste des rapports entre le nombre de gènes et la taille du génome, même dans des espèces étroitement apparentées.

L'ADN non codant augmente la taille du génome.

La taille du génome est le plus souvent agrandie en raison de la présence d'introns et de séquences ne codant pas de protéines. La taille du génome ne corrèle pas avec le nombre de gènes. Certaines espèces ont très peu d'ADN non codant, alors que d'autres en contiennent beaucoup, souvent sous forme de rétrotransposons. Deux espèces, comme le riz et le maïs, peuvent varier considérablement par leur contenu en ADNnc et, malgré cela, avoir un nombre semblable de gènes.

24.3 Évolution à l'intérieur des génomes

Des chromosomes individuels peuvent être dupliqués.

L'aneuploïdie, la duplication ou la perte de chromosomes individuels, est la conséquence d'erreurs au cours de la méiose. Elle est mieux tolérée dans les plantes que chez les animaux.

Des segments d'ADN peuvent être dupliqués (figure 24.8).

De l'ADN dupliqué est fréquent pour des gènes impliqués dans la croissance, le développement, l'immunité et les récepteurs de surface cellulaire. Les gènes ancestraux dupliqués sont appelés paralogues, alors que les gènes ancestraux conservés sont appelés orthologues.

Des génomes peuvent être réarrangés.

Des génomes peuvent être réarrangés par des déplacements de gène à l'intérieur d'un chromosome ou par la fusion de deux chromosomes.

Par conservation synténique, on entend le maintien de longs segments de séquences chromosomiques ancestrales identifiables dans une espèce apparentée (figure 24.10).

Une inactivation génique aboutit à la formation de pseudogènes.

Certains gènes ancestraux sont inactivés à la suite de mutation, et sont alors appelés pseudogènes.

De l'ADN réarrangé peut acquérir de nouvelles fonctions.

Parfois, une partie d'un gène peut aboutir dans un nouveau site du génome où sa fonction change.

Un transfert génique horizontal complique les choses.

Un transfert génique horizontal suscite de nombreuses questions phylogénétiques, comme les origines des trois domaines principaux (voir figure 24.11).

24.4 Fonction et expression géniques

La transcription génique est différente chez l'homme et le chimpanzé.

Même lorsque des espèces ont des gènes très semblables, l'expression de ces gènes peut varier fortement. Des différences post-transcriptionnelles peuvent aussi contribuer aux différences entre espèces.

La parole est propre à l'homme: un exemple d'expression complexe.

De petits changements évolutifs dans la protéine FOXP2 et son expression peuvent conduire au langage humain (figure 24.12).

24.5 Applications de la génomique comparative

Des génomes apparentés de loin offrent des indices quant aux causes de maladie.

Des changements dans des séquences d'acides aminés de protéines essentielles constituent des causes probables de maladies, et ces différences peuvent être identifiées par des comparaisons génomiques.

Des organismes étroitement apparentés sont utiles à la recherche médicale.

En comparant des organismes apparentés, les chercheurs peuvent se concentrer sur des gènes responsables de maladies et concevoir des traitements potentiels.

Des différences génomiques entre un agent pathogène et son hôte révèlent des cibles thérapeutiques.

Une analyse des génomes des organismes pathogènes peut conduire à de nouveaux traitements et vaccins (figure 24.14).

Des comparaisons génomiques informent la biologie de conservation

La génomique comparative à l'intérieur des espèces peut fournir des informations sur la diversité des populations d'espèces menacées. Les

biologistes de la conservation peuvent utiliser ces informations pour développer des stratégies d'élevage.

COMPRÉHENSION

- Les humains et les poissons globes ont divergé d'un ancêtre commun il y a environ 450 millions d'années, et ces deux génomes ont
 - très peu des mêmes gènes en commun.
 - tous les mêmes gènes.
 - une grande proportion de gènes en commun.
 - pas de divergence des nucléotides.
 - Des comparaisons génomiques ont suggéré que l'ADN de souris a muté environ deux fois plus vite que l'ADN humain. Quelle est l'explication possible de cette différence ?
 - Les souris sont beaucoup plus petites que les humains.
 - Les souris vivent dans de plus mauvaises conditions sanitaires que les humains et sont donc exposées à un plus large éventail de substances mutagènes.
 - Les souris ont un génome de plus petite taille.
 - Les souris ont un temps de génération beaucoup plus court.
 - La polypléidie dans les plantes
 - n'est survenue qu'une fois; elle est donc très rare.
 - ne se produit naturellement que lors d'un événement d'hybridation entre deux espèces.
 - est fréquente, mais ne se produit jamais chez les animaux.
 - est fréquente, et survient chez certains animaux.
 - Des gènes homologues dans des organismes éloignés peuvent souvent être facilement localisés sur les chromosomes en raison
 - du transfert horizontal de gènes.
 - de la conservation synténique.
 - de l'inactivation de gènes.
 - des pseudogènes.
 - Tous les événements suivants sont censés contribuer à la diversité génomique parmi les différentes espèces, à l'exception
 - de la duplication génique.
 - de la transcription génique.
 - du transfert latéral de gènes.
 - de réarrangements chromosomiques.
 - Quel est le sort de la plupart des gènes dupliqués ?
 - le gène est inactivé.
 - une nouvelle fonction est acquise par mutation ultérieure.
 - ils sont transférés à un nouvel organisme par transfert génique latéral.
 - ils deviennent orthologues.
- Elles ne peuvent pas être expliquées par la théorie génétique actuelle.
 - Elles sont causées par des effets aléatoires au cours du développement.
- On vous offre une possibilité d'effectuer une recherche durant l'été qui vous permettra d'étudier une région de l'ADNnc du maïs. Un ami sourit poliment et vous dit que seuls les étudiants des cycles supérieurs peuvent entreprendre un travail sur les régions codantes de l'ADN. Comment réagiriez-vous à la déclaration de votre ami ?
 - L'ami marque un point; l'ADNnc est de type « poubelle » et donc pas très important.
 - L'ADNnc produit des protéines grâce à des mécanismes autres que la transcription.
 - La plupart de l'ADNnc est généralement traduit.
 - Souvent, l'ADNnc produit des transcrits d'ARN qui exercent eux-mêmes une fonction de régulation.
 - Le génome de *Medicago truncatula* a été réduit par rapport à la légumineuse ancestrale dont elle dérive. Quelle est l'observation compatible avec cette conclusion ?
 - Medicago* a une diminution proportionnelle du nombre de gènes.
 - Medicago* a une augmentation proportionnelle du nombre de gènes.
 - Medicago* a une augmentation de la quantité d'ADN.
 - Medicago* a une diminution de la quantité d'ADN.
 - Pourquoi un herbicide qui cible le chloroplaste est-il efficace contre le paludisme ?
 - Parce que *Plasmodium* a besoin d'un apicoplaste fonctionnel
 - Parce que le principal vecteur du paludisme est une plante
 - Parce que les moustiques se nourrissent des feuilles
 - Parce que les mitochondries de *Plasmodium* ressemblent fort à des chloroplastes

RÉVISION

- Le gène *FOXP2* est associé à la parole chez les humains. On le trouve également chez les chimpanzés, gorilles, orangs-outans, les macaques rhésus, et même la souris, mais aucun de ces mammifères ne parle. Proposez une hypothèse qui explique pourquoi *FOXP2* permet la parole chez les humains, mais pas chez d'autres mammifères.
- Une des idées fausses à propos des projets de séquençage (en particulier le très médiatisé Human Genome Project) est que la connaissance de la séquence complète de l'ADN mènera directement aux traitements des maladies d'origine génétique. Compte tenu de la similitude de pourcentage dans l'ADN entre les humains et les chimpanzés, ce point de vue simpliste est-il justifié ? Expliquez.
- Comment le transfert génique horizontal (TGH) complique-t-il l'analyse phylogénétique ?

APPLICATION

- Les séquences d'ADN du génome entier du chimpanzé et de l'homme diffèrent d'environ 1,23 %. Choisissez celle des explications suivantes qui vous paraît la plus compatible avec les différences notables de morphologie et de comportement entre les deux espèces.
 - Les différences sont dues en grande partie à l'expression génique.
 - Elles sont dues exclusivement à des variations environnementales.