

# HEREDITE, GENETIQUE ET EVOLUTION

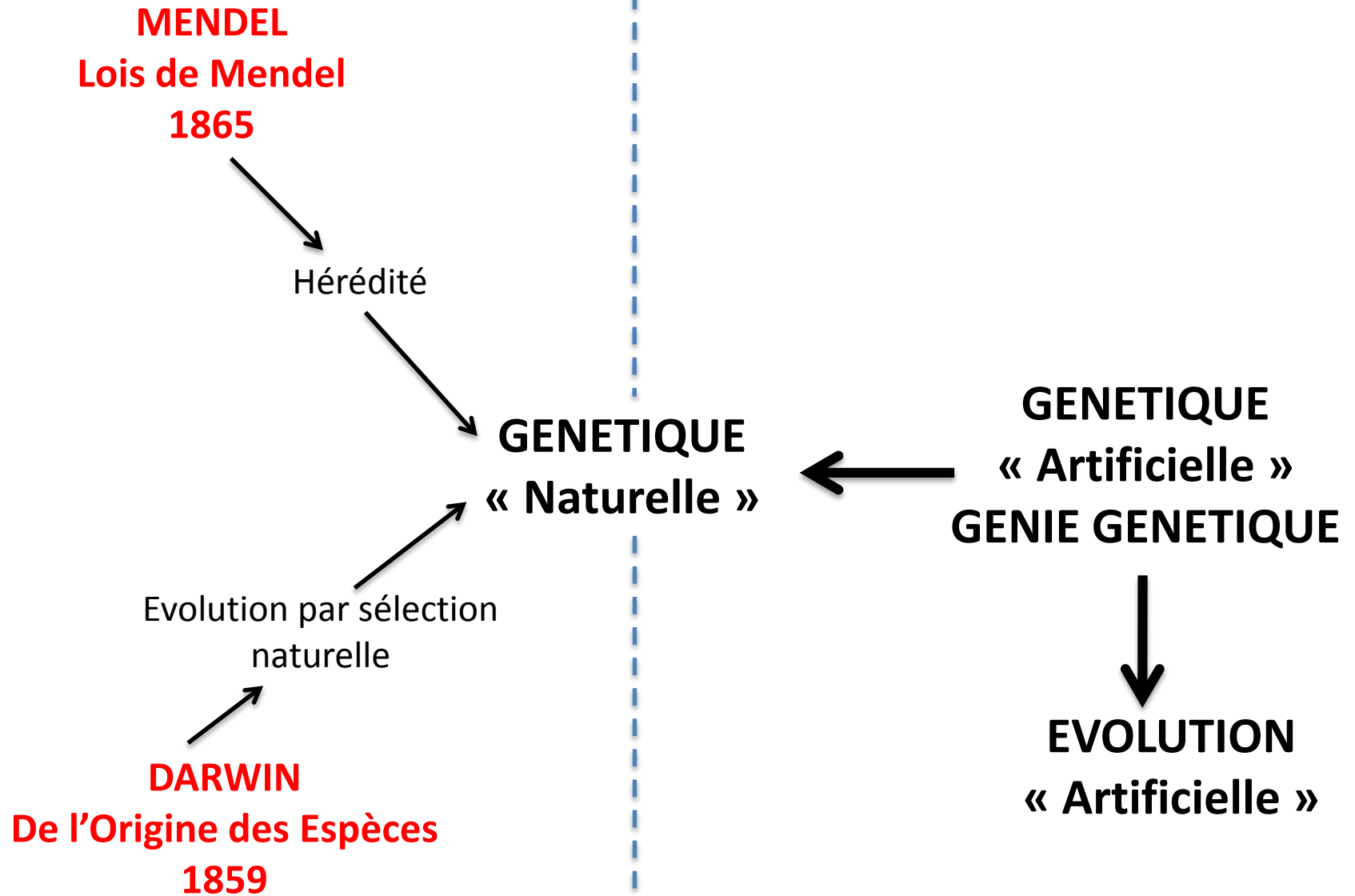
## Une réflexion historique et futuriste

Philippe Jeanteur  
Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier (IGMM)  
CNRS-Université de Montpellier  
Académie Nationale de Médecine

[philippe.jeanteur@yahoo.fr](mailto:philippe.jeanteur@yahoo.fr)

1er Février 2019

- Du Caractère au Gène
- De l'Hérédité à la Génétique
- De la Génétique à l'Evolution
  - L'évolution naturelle
  - La révolution du génie génétique
  - L'évolution artificielle



# 1<sup>ère</sup> PARTIE : HEREDITE

- Souvent confondues, hérédité et transmission ne sont pas synonymes
- Tout ce qui est transmissible n'est pas forcément génétique : argent, culture, religion, charges (souvent appelées héréditaires)

- Les lois de Mendel décrivent l'hérédité des caractères *observables*
- Ce qu'on appellera plus tard le *phénotype*
- Ce sont des propriétés intrinsèques de l'individu

# Que dit cette première loi ?

***Croisement : Pois à fleurs rouges X Pois à fleurs blanches (races pures)***

- Observations

➡ A la 1<sup>ère</sup> génération (hybrides), tous les ~~poissons rouges~~ pois sont rouges

***Croisement entre eux des hybrides (fleurs rouges)***

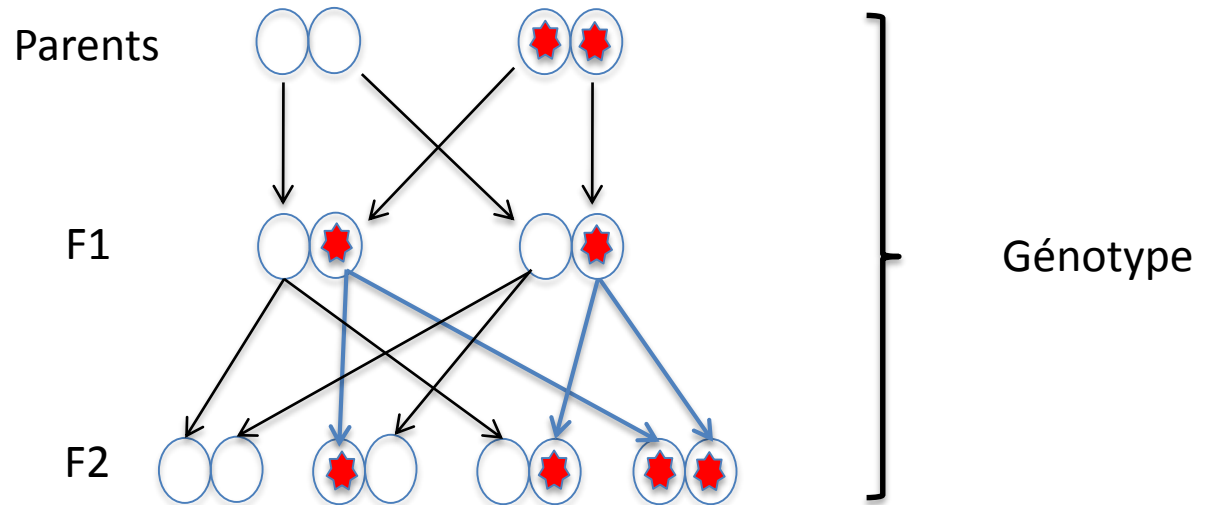
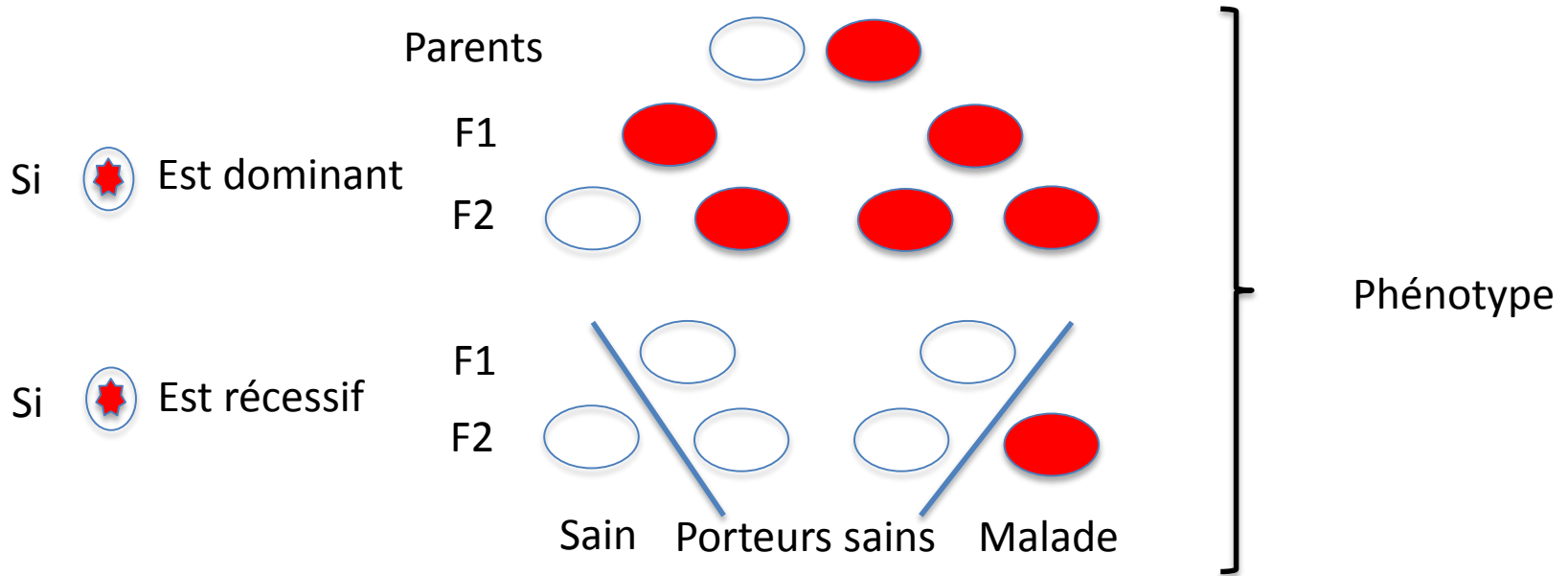
➡ Réapparition de fleurs rouges et de fleurs blanches dans la descendance

- Conclusions

1) Le caractère couleur des fleurs existe en deux versions : rouge et blanche, l'une portée par le mâle, l'autre par la femelle

2) Le caractère rouge est *dominant*, le blanc *récessif*. La fleur rouge fabrique un pigment que la fleur blanche ne sait pas faire

# EXPLICATION



# BEAUCOUP DE CARACTERES HEREDITAIRES ONT ETE ETUDIES AVANT L'AVENEMENT DE LA GENETIQUE

- Les groupes sanguins (Landsteiner, 1900)
- Maladies de l'hémoglobine
- Etc...



# 2<sup>ème</sup> PARTIE : GENETIQUE

Et tout d'abord, la génétique  
« naturelle »,  
abstraction faite des  
« manipulations génétiques »

# DU CARACTERE AU GENE OU DE L'HEREDITE A LA GENETIQUE

- Hérité des petits pois : Mendel, 1865
- Théorie chromosomique de l'hérité : Morgan, 1920
- L'ADN est le support de l'hérité : Avery, 1944
- Structure de l'ADN : Watson et Crick, 1953
- Réplication de l'ADN

# LA DIVISION CELLULAIRE CHEZ LES PROCARYOTES (BACTERIES)

La bactérie mère grossit, s'allonge, réplique son ADN, se coupe en deux bactéries filles, chacune emportant une copie identique d'ADN

Et ainsi de suite...

La descendance d'une bactérie unique est faite de bactéries toutes identiques entre elles et à la mère

C'est un *clone*

# CHEZ LES CELLULES SOMATIQUES D'UN ORGANISME PLURICELLULAIRE (EUCARYOTE)

- Ici chaque chromosome existe en deux copies, l'une d'origine maternelle, l'autre d'origine paternelle
- Le doublement des paires de chromosomes se fait par un processus appelé *mitose*
- A nouveau, une cellule donne naissance à deux cellules filles identiques. La répétition de ce processus donne encore un *clone*

# DANS LES CELLULES GERMINALES (ovocytes, spermatozoïdes)

La réplication de l'ADN se fait par un mécanisme très particulier et très complexe :

la *meïose*

# 3<sup>ème</sup> PARTIE: EVOLUTION

Et tout d'abord, l'évolution « naturelle »

# LA LOI FONDAMENTALE DE L'EVOLUTION

Au départ une *diversité* des individus sur laquelle s'exerce une *sélection* des plus aptes face à un changement de l'environnement

*La diversité précède donc la sélection*

Plus la diversité est grande, plus grandes sont les chances pour la sélection de trouver l'individu le plus adéquat

Le problème est très différent selon les espèces  
(taille, temps de génération)

# ORIGINE DE LA VARIABILITE

- Chez les procaryotes (reproduction asexuée) : mutations de l'ADN :

*Transmission verticale (mais pas que...)*

- Chez les organismes à reproduction sexuée :
  - mutations de l'ADN *Transmission verticale*
  - brassage *horizontal* des caractères entre chromosomes maternels et paternels (*meïose*)



# LES MUTATIONS DE L'ADN

- Elles sont dues à des erreurs lors de la réplication qui relèvent du *HASARD*
- Auxquelles s'ajoutent des facteurs *environnementaux*

PHYSIQUES : rayons, soleil, etc...

CHIMIQUES : tabac, amiante, alcool,

# LES ERREURS LORS DE LA REPLICATION

- La réplication de l'ADN est extrêmement fidèle  $10^{-10}$  (une erreur pour 10 milliards de nucléotides) chez les bactéries
- Mais... cela fait quand même 400.000 mutations pour un milliard de colibacilles (environ 1 mg)

# CHEZ LES ORGANISMES SUPÉRIEURS (L'HOMME ?)

Les mutations spontanées (hasard) sont de grandes  
pourvoyeuses de variabilité

$10^{-11}$  erreur par nucléotide répliqué  
(Une pour 100 milliards)

*Ca semble très peu.....*

# MAIS C'EST ENCORE BEAUCOUP

- Elles touchent un gène sur un million à chaque division de cellule soit une mutation pour 40 cellules
- Pour les seuls globules rouges, cela fait 60 milliards de mutations par jour ...
- Sans oublier que des facteurs extérieurs peuvent en augmenter la fréquence

# TOUTES CES ERREURS NE SONT PAS FORCEMENT DELETERES ELLES PEUVENT ETRE :

- **Neutres**, sans effet notable. C'est le cas le plus fréquent. On les appelle polymorphismes.
- **Délétère** voire létale. Une mutation létale dominante est sans conséquence évolutive puisqu'elle ne sera pas transmise
- **Bénéfiques** d'où un rôle moteur dans l'évolution
- **Délétères ou bénéfiques** en fonction de l'environnement
- Importance de la **dominance/récessivité**

# DEUX EXEMPLES

- Anomalies de l'hémoglobine :
  - effets délétères : maladies invalidantes dans nos climats tempérés
  - effets bénéfiques : protection contre l'anophèle (vecteur du paludisme)
  
- Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase :
  - effets délétères : intolérance aux fèves (favisme) et à certains médicaments
  - effets bénéfiques : protection contre l'anophèle (vecteur du paludisme)

# LA TRANSMISSION HORIZONTALE EST POSSIBLE AUSSI CHEZ LES PROCARYOTES

Par exemple : Passage de facteurs de résistance aux  
antibiotiques d'une bactérie à l'autre  
engendrant des **bactéries multi-résistantes**

# UN BOND POUR L'ÉVOLUTION : LA REPRODUCTION SEXUÉE

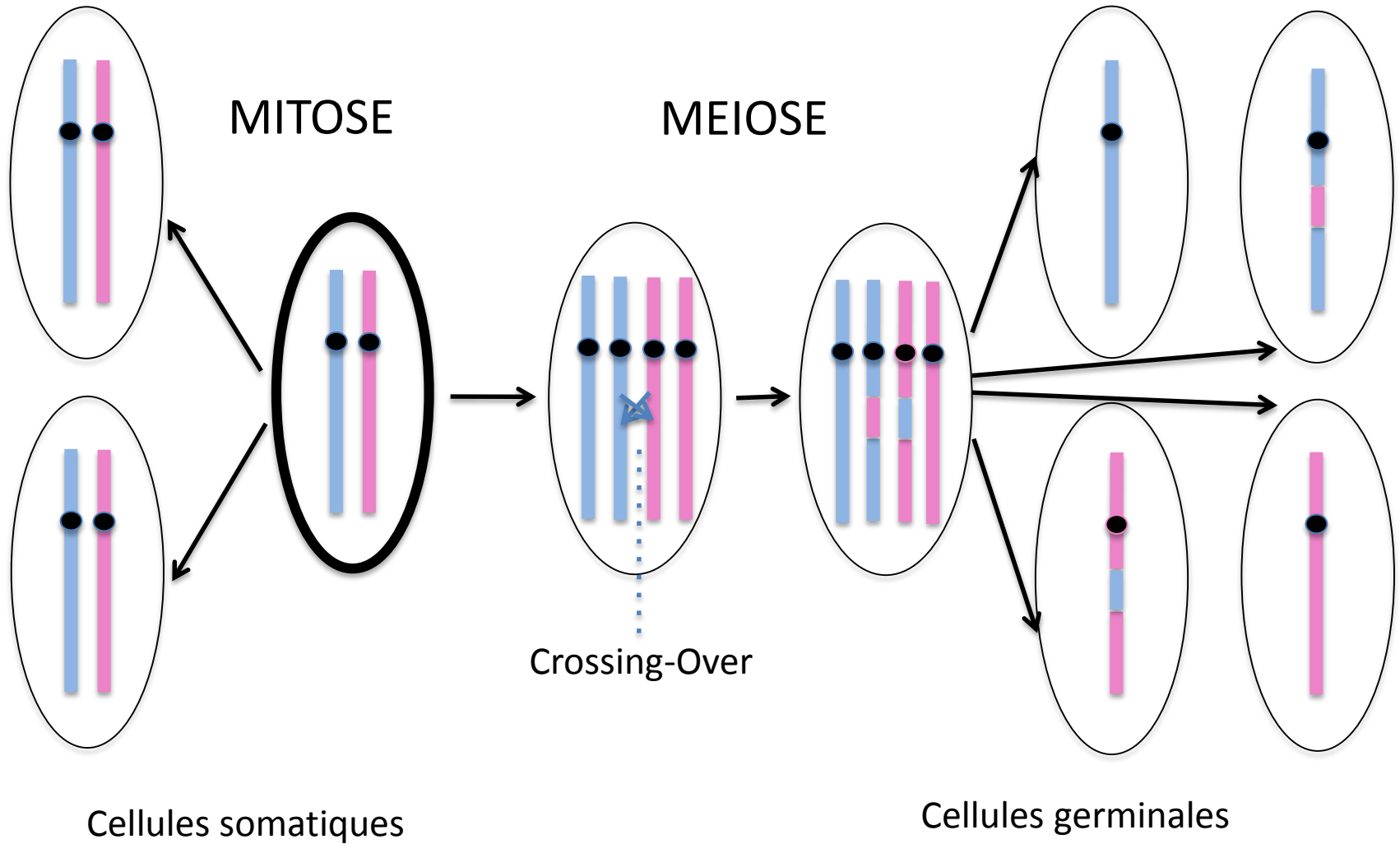
Le brassage des caractères maternels et paternels

Chaque descendant est un individu nouveau qui n'est la copie conforme d'aucun des parents

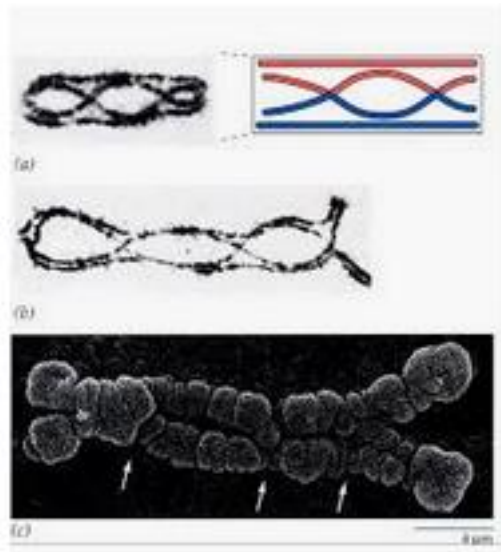
Apparition de la sélection par préférence sexuelle



# DEUX MODES DE DIVISION



# Chaque chromosome subit de multiples événements de Crossing-Over



# NOTION DE CO-EVOLUTION

Aucune espèce n'évolue indépendamment :

- De son environnement (physique, chimique, etc...)
- Des autres espèces qui l'entourent : prédateurs, proies, mais aussi échanges de matériel génétique

Pour qu'une mutation ait une chance de se propager, il faut déjà qu'elle touche un nombre suffisant d'individus

# UNE PETITE RÉFLEXION EN PASSANT

Le cancer aussi est causé par des mutations

Pas de mutations, pas de cancer, pas d'évolution

Le cancer serait-il le prix à payer pour l'évolution  
?

# 4<sup>ème</sup> PARTIE : LA REVOLUTION DU GENIE GENETIQUE

- Abolition de la barrière d'espèce : possibilité de transférer des gènes de n'importe quelle espèce vers n'importe quelle autre
- Chez les organismes à reproduction non sexuée (bactéries), la création de lignées modifiées est extrêmement simple
- Chez les organismes à reproduction sexuée, la création de lignées transformées (**transgéniques**) est déjà beaucoup plus compliquée

# QU'EST-CE QU'UN ORGANISME TRANSGENIQUE ?

- C'est un organisme (animal ou végétal) dont le génome a été modifié *artificiellement*
- Et de façon *HEREDITAIRE*
- Cela relevait donc déjà d'une évolution artificielle mais...

La technologie de construction d'un animal transgénique est très compliquée et très longue  
(plusieurs générations)

Au point que l'application à l'homme était  
jusqu'à présent complètement inimaginable

Aussi un consensus pour la bannir s'est-il imposé  
très facilement

# JUSQU'À RECEMMENT....

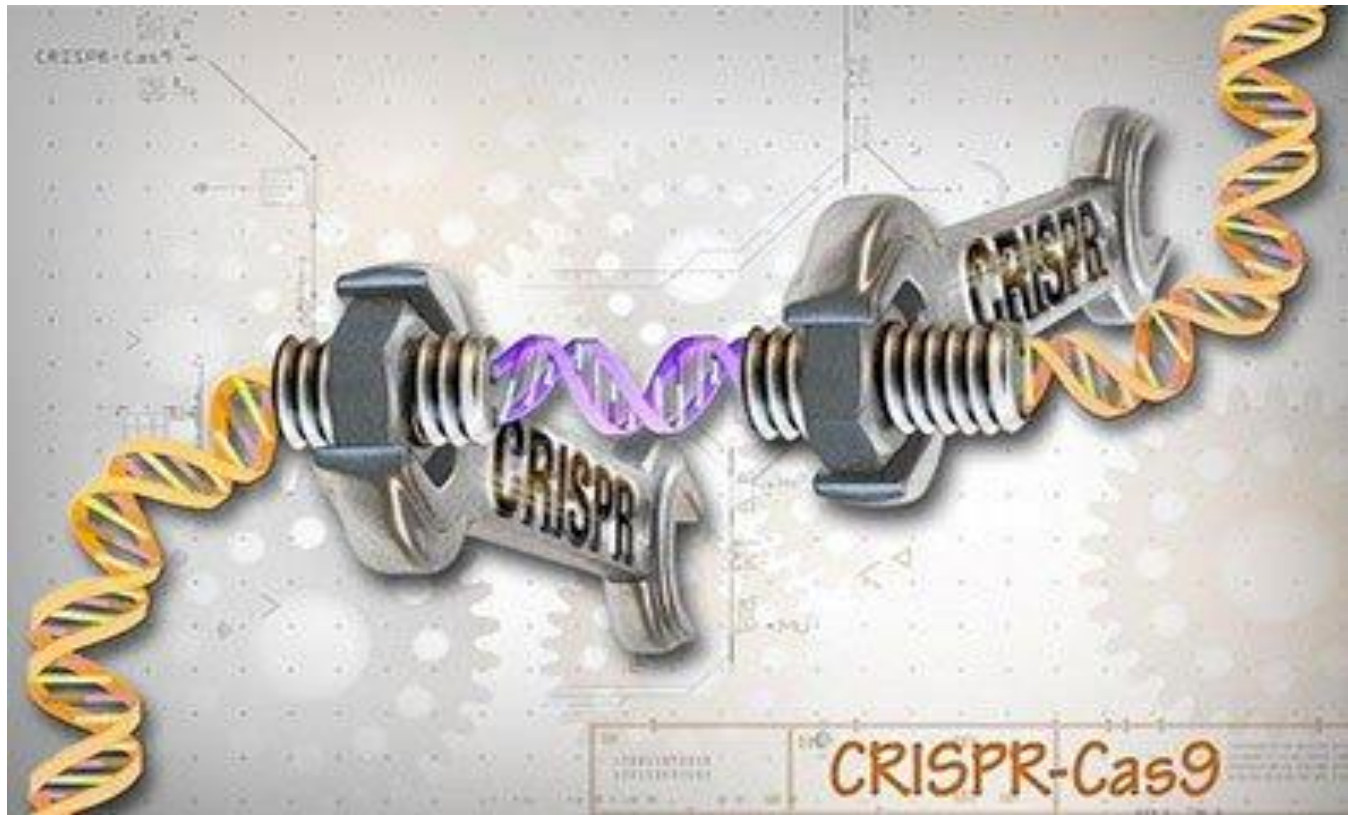
La situation a radicalement changé depuis 3-4 ans grâce à la découverte d'un nouvel outil moléculaire *CRISPR-Cas9* qui bouleverse complètement les données pratiques du problème

Et ouvre l'ère de *l'Evolution artificielle*



# L'OUTIL CRISPR-Cas9

(Clustered Regularly Interspersed Palindromic Repeats-Crispr ASSociated protein 9)



## 5<sup>ème</sup> PARTIE : L'ÉVOLUTION « ARTIFICIELLE »

- *La thérapie génique germinale* est devenue envisageable à court terme chez l'homme
- *Le « forçage génétique » (gene drive)*
- *L'évolution dirigée in vitro*

# THERAPIE GENIQUE SOMATIQUE

- Elle consistait à introduire un gène thérapeutique dans les cellules de l'organe malade. La transmission de la correction se faisait bien verticalement de cellule-mère à cellules-filles mais restait donc confinée dans le même organe.
- Ne touchant pas les cellules sexuelles, elle ne se transmettait pas à la descendance de l'individu. Il ne s'agissait donc pas de transmission héréditaire.
- Cela posait donc peu de problèmes éthiques et il commence à y avoir des succès scientifiquement bien établis.

# THERAPIE GENIQUE GERMINALE

- Pour devenir héréditaire, la thérapie doit toucher les cellules sexuelles
- Pour cela un seul moyen : traiter directement l'œuf fécondé de façon à atteindre toutes les lignées cellulaires y compris les lignées sexuelles
- L'outil CRISPR-Cas9 est donc appliqué directement sur l'œuf fécondé pour effectuer la modification génétique avant implantation dans l'utérus
- La transmission héréditaire d'une modification génique ouvre la voie à l'éradication d'une maladie génétique dans la descendance mais aussi à des abus : *transhumanisme, eugénisme*

# QUOI DE NEUF AVEC LE FORCAGE GENETIQUE ?

Au lieu que ce soit simplement l'**outil CRISPR-Cas9** qui soit introduit dans l'oeuf fécondé, où il ne servirait qu'une fois

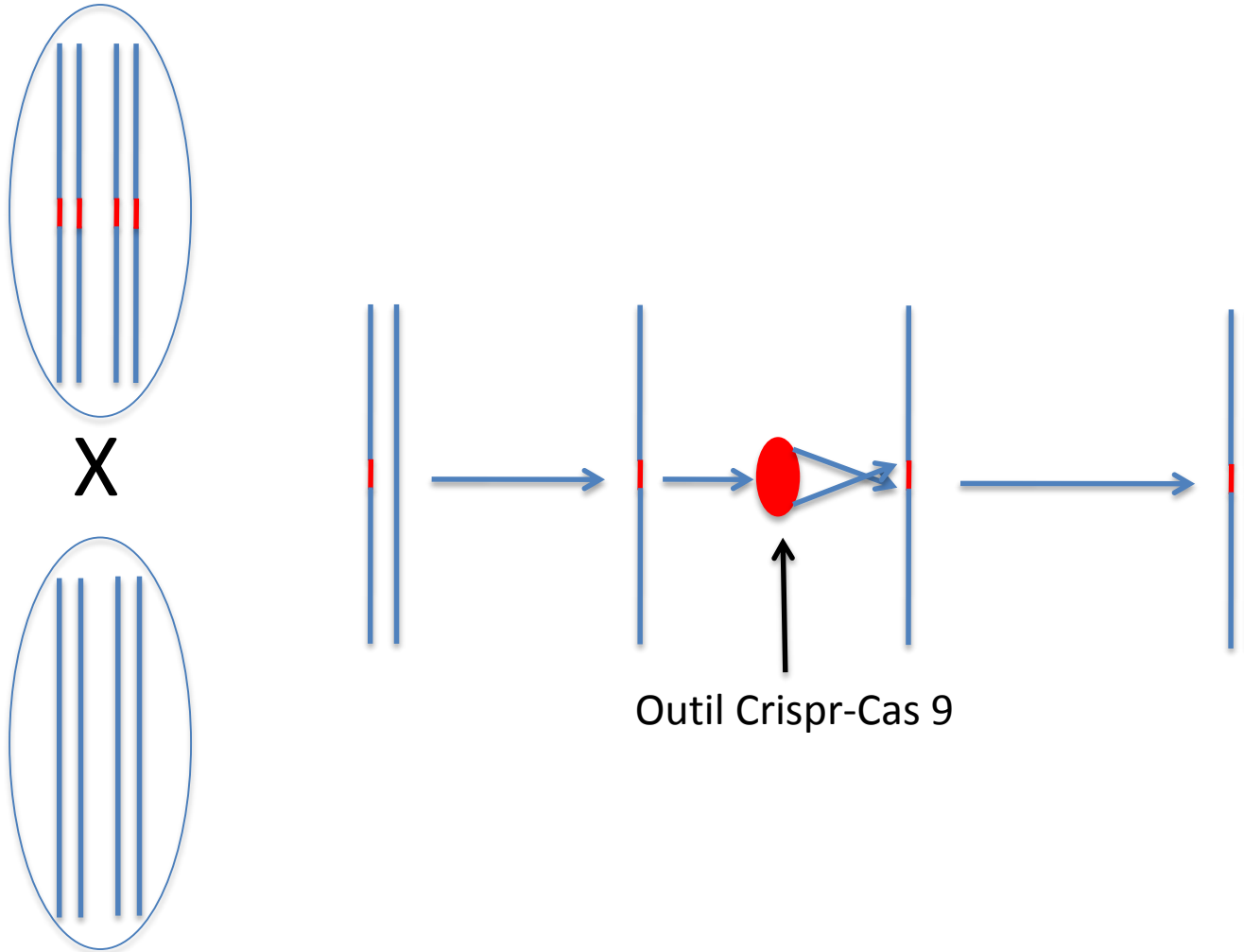
C'est le **gène codant CRISPR-Cas9** qui est introduit dans la lignée germinale d'un des parents où il produira à son tour mais de façon définitive l'**outil CRISPR-Cas9**,

Lequel, mis en présence du chromosome correspondant de l'autre parent après fécondation, pourra « **convertir** » ce dernier

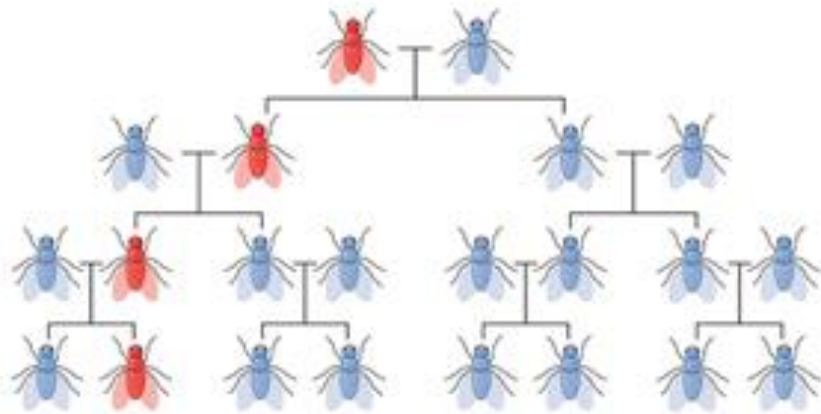
# FORCAGE GENETIQUE vs HEREDITE CLASSIQUE

- Hérédité classique (mendélienne)
  - Chaque descendant n'a qu'une chance sur deux d'avoir la mutation
  - En absence d'avantage sélectif, celle-ci est rapidement **diluée au cours des générations**
- Forçage génétique
  - La mutation souhaitée est introduite artificiellement chez un individu en même temps qu'une cassette « CRISPR-Cas9 » capable de « **convertir** » tous les chromosomes partenaires rencontrés
  - Tous les descendants vont recevoir la mutation
  - En quelques générations, celle-ci aura **envahi toute la population**

# FORCAGE GENETIQUE : LE MECANISME

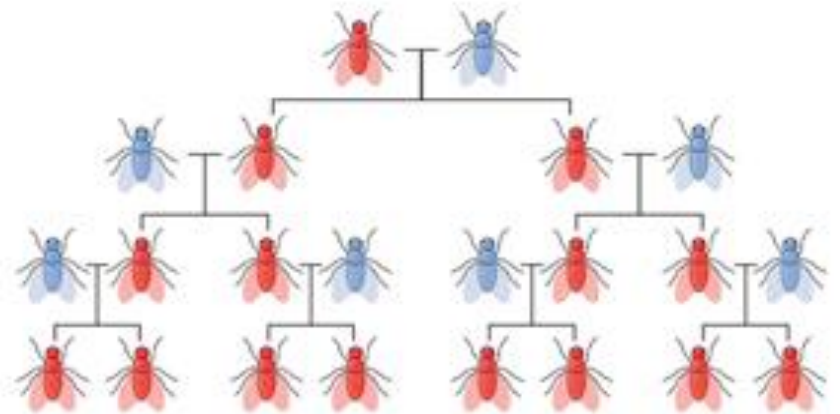


# Hérédité classique



Dilution de la mutation  
(en absence de phénomène  
de dominance)

# Forçage génétique



Envahissement de la population



# L'ERADICATION DE LA MALARIA : UNE APPLICATION POSSIBLE DU FORCAGE GENETIQUE ?

Le parasite (*Plasmodium*) étant transporté par un moustique (*Anophèle*), plusieurs stratégies sont envisagées :

- Mutation rendant les moustiques incapables de transporter le parasite : **toute la population de moustiques est modifiée**
- Mutation rendant les femelles stériles : **toute la population de moustiques est éradiquée**

Le pouvoir disséminateur du forçage génétique ouvre la possibilité d'éliminer une population entière, voire une espèce...

Ce qui soulève de graves problèmes éthiques et environnementaux

D'où les très grandes réserves que rencontre l'application de cette technologie

# EVOLUTION IN VITRO

- Elle est dirigée vers un but : obtenir un organisme produisant une protéine améliorée ou même dotée de propriétés entièrement nouvelles
- Elle passe par les étapes incontournables de l'évolution : diversité suivie de cycles itératifs de sélection
- Le tout s'opérant dans des organismes à renouvellement très rapide (en général bactéries ou levures)

# UNE EXPERIENCE TYPE D'EVOLUTION DIRIGEE IN VITRO

- Objectif : obtention d'une protéine capable de reconnaître un nouveau substrat
- Choix d'un gène produisant une protéine aux propriétés proches de celle recherchée
- Introduction de ce gène dans une bactérie ou une levure
- Mutagénèse ciblée de ce gène pour obtenir un très grand nombre de mutants
- Sélection des premiers mutants possédant un faible niveau de la propriété recherchée
- Répétition de ce cycle de façon à augmenter progressivement l'activité recherchée

# EXEMPLES D'APPLICATION DE L'EVOLUTION DIRIGEE IN VITRO

- Amélioration des propriétés de protéines existantes (par exemple stabilité à haute température ou dans des solvants organiques)
- Améliorer certaines propriétés d'anticorps thérapeutiques
- Modifier la spécificité d'enzymes pour les diriger vers de nouveaux substrats
- Ces applications sont d'un grand intérêt pour les industriels

Le prix Nobel de chimie 2018 a été attribué  
à Frances H. Arnold pour ses travaux sur  
l'évolution dirigée

# REVONS UN PEU

Et si on remontait le cours de l'évolution ?

Faire revivre des espèces disparues ?

La « mammouthisation »  
du génome d'éléphant est en cours

# MERCI POUR VOTRE ATTENTION

Le diaporama de cette conférence sera  
disponible sur le site de l'UTT

Ou en me le demandant directement par mail

[philippe.jeanteur@yahoo.fr](mailto:philippe.jeanteur@yahoo.fr)