



HAL
open science

Évolution des espèces par mort de gènes

Valentin Di Gesu

► **To cite this version:**

Valentin Di Gesu. Évolution des espèces par mort de gènes. Médecine vétérinaire et santé animale. 2024. dumas-04788126

HAL Id: dumas-04788126

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04788126v1>

Submitted on 18 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ÉVOLUTION DES ESPÈCES PAR MORT DE GÈNES

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse
par*

DI GESU Valentin, Christian Daniel

Directeur de thèse : M. Philippe MONGET

JURY

PRESIDENTE :
Mme Nicole HAGEN

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ASSESEURS :
M. Philippe MONGET
M. Thomas FARAUT

Directeur de recherche à l'INRAE
Chargé de recherche à l'INRAE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*

PROFESSEURS 2^{ème} CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie-Thérapeutique*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*
M. **COMBARROS Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
M. **FERCHIOU Ahmed**, *Economie et gestion des entreprises vétérinaires agricoles*
M. **FUSADE-BOYER Maxime**, *Microbiologie et infectiologie*
M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, anatomie pathologique*
Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LE GRAVERAND Quentin**, *Alimentation animale*
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
M. **OTAVIANO DO REGO Renato**, *Chirurgie*
Mme **PIERRON Alix**, *Pharmacie-Toxicologie*
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales règlementées*
Mme **WARET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*
M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*
M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*
Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*
M. **DELPONT Mattias**, *Clinique Aviaire*
Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*
Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*
Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*
Mme **LAYSSOL-LAMOUR Catherine**, *Imagerie Médicale*
Mme **POUJADE Agnès**, *Anatomie pathologique Vétérinaire*
Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*
M. **RAMON PORTUGAL Felipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*
Mme **SAADA Chloé**, *Gestion intégrée de la santé des ruminants*

REMERCIEMENTS AU JURY

A Monsieur le Professeur Philippe MONGET

Directeur de recherche 1^{ère} classe à l'INRAE

Physiologie de la reproduction ; Evolution des espèces à travers celle de leur génome

Pour m'avoir encadré dans mon travail avec bienveillance et respect.

A Madame la Professeure Nicole HAGEN

Professeure de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologie de la Reproduction

Pour avoir accepté de présider le jury avec courtoisie.

A Monsieur le Professeur Thomas FARAUT

Chargé de recherche à l'INRAE

Unité génétique, physiologie et systèmes d'élevage

Pour avoir accepté de faire partie du jury.

SOMMAIRE :

I – L’Evolution des Espèces	6
A – Evolution du Concept d’évolution	6
B – Qu’est-ce qu’un gène ?	10
C – Les Mutations génétiques, moteur de l’évolution	12
II – Le Phénomène de Pseudogénisation	15
1 - Définition et Conceptualisation	15
2 - Catégorisation des Pseudogènes	16
A - Classification fonctionnelle des Pseudogènes	16
B – Les Pseudogènes épissés	17
C – Les Pseudogènes non épissés	18
3 – Evolution des Pseudogènes	19
4 – Pseudogènes et pertes de gène	21
5 – Etude des Pseudogènes	22
III – Les Pertes de gène dans l’évolution des espèces	26
1 – Les Pertes de gène chez les Bactéries	26
A – Les Pertes de gène chez les Bactéries	26
B – Les Pertes de gène en milieu aquatique	30
C – Les Pertes de gène en milieu obscur et/ou nocturne	37
D – Les Pertes de gène en milieu terrestre	41
3 – La Pseudogénisation en réponse à la nutrition	43
A – Distinction entre Carnivores et Herbivores	43
B – Adaptation à un régime spécifique	45
C – Le Régime hématophage, exemple du Vampire commun <i>Desmodus rotundus</i>	47
D – Récepteurs gustatifs, l’adaptation du goût	50
E – Récepteurs olfactifs, l’adaptation de l’odorat	5
4 – La Pseudogénisation comme source d’opportunités	54
A – L’apparition des Oiseaux	54
B – L’évolution de l’espèce humaine	55
Conclusion	60
Bibliographie	62

I – L'Evolution des espèces

A – Evolution du concept d'évolution

Sur la planète, il existe une multitude d'espèces vivantes, différentes les unes des autres, et ayant changé avec le temps. Le vivant a su coloniser de multiples environnements variés, que ce soit des déserts arides, des profondeurs abyssales, ou des forêts denses. Cette grande variété a amené les hommes à s'interroger sur l'origine de ces espèces, tout en observant, et ce, dès la Préhistoire, leur évolution, notamment à travers la domestication [1]. Au cours de l'histoire de l'être humain sera d'abord établie la théorie du Créationnisme. Cette théorie, allant de pair avec la notion de génération spontanée, stipule que les espèces sont des créations uniques et fixes, et interdit leur évolution. Ce courant de pensée est basé sur des fondements religieux et sera issu d'un manque de moyens pour étudier et observer le vivant avec attention et rigueur. Il restera dominant jusqu'au XIXème siècle malgré tout [1].

Au cours du XVIIIème siècle, Carl von Linné cherchera à établir une classification du vivant suite à de nombreuses observations permettant d'établir des liens entre les espèces. Il établira alors une première Classification naturelle et hiérarchisera des groupes d'espèces, appelés taxons [2]. Il instaurera également la nomenclature binominale, donnant des noms latins et uniques aux espèces, brisant les frontières du langage [3].

La découverte des fossiles au XVIème siècle, et la naissance de la paléontologie, permettent de mettre en lumière l'existence d'espèces éteintes, et va faire naître l'idée que les espèces évoluent. C'est ainsi que Lamarck finira par établir au XIXème siècle une théorie transformiste qui posera les bases de la théorie de l'évolution actuelle [4, 5]. En contradiction avec les idées de son époque, Lamarck formulera que les organes se développent en fonction du besoin de l'organisme et de l'utilisation qui en découle. Également, pour Lamarck, les caractères ainsi acquis, seront transmis aux descendants. Bien qu'imparfait, dû notamment à un manque de véritable travail scientifique, le Lamarckisme, comme il sera appelé, introduit la notion de transformation des espèces, processus lent et continu, ainsi que celle d'hérédité avec une transmission des caractères de génération en génération [5].

Durant le même siècle, Charles Darwin, suite à de nombreuses observations de par le monde, créa le tout premier arbre évolutif, mettant en évidence le concept de divergences évolutives et d'embranchements.

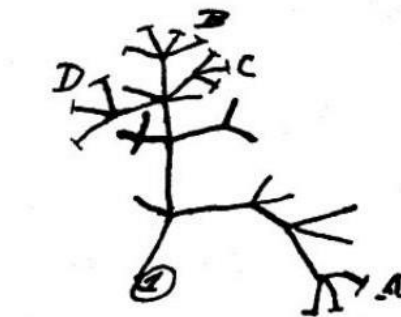


Figure 1 : Croquis d'arbre évolutif par Charles Darwin [6]

Il compila ses études dans une théorie de l'évolution pour tenter d'expliquer comment peuvent coexister tant d'espèces différentes sur cette planète, partageant néanmoins quelques similitudes, et comment elles peuvent être aussi adaptées à des milieux différents [7]. Comme Lamarck, il postule que les espèces se transforment et évoluent de génération en génération. Néanmoins, il diffère sur la manière dont cette évolution se produit. Sa théorie se base sur trois principes : les principes de variation, d'adaptation et d'hérédité. Pour Darwin, les individus d'une même espèce sont variables (il introduit ainsi la notion de hasard avant même la découverte des mutations génétiques). Parmi tous ces individus, les mieux adaptés à leur environnement seront sélectionnés et pourront transmettre leurs caractères innés à leur descendance. C'est l'apparition de l'idée de « Sélection naturelle » [7].

Ainsi, un exemple bien connu pour illustrer les deux théories est celui des girafes. Pour Lamarck et Darwin, les girafes actuelles sont issues d'ancêtres dotés d'un petit cou et qui se sont retrouvés dans un environnement où leur nourriture se trouvait au sommet de grands arbres. Pour Lamarck, face à cette situation, les ancêtres des girafes ont dû étirer leur cou pour atteindre les cimes des arbres, l'agrandissant, et ont transmis ce caractère à leurs descendants qui ont à leur tour continué à étirer leur cou jusqu'à ce qu'on arrive aux girafes actuelles. Or, pour Darwin, la population ancestrale des girafes était variable, et il y avait en son sein, des girafes nées avec un cou plus long que la normale. Ces girafes-là ont eu plus de facilité pour se nourrir et ont ainsi pu se reproduire davantage, transmettant leur long cou

inné à leurs descendants. Ainsi, de génération en génération, les girafes à long cou ont remplacé les girafes à petit cou car mieux adaptées.

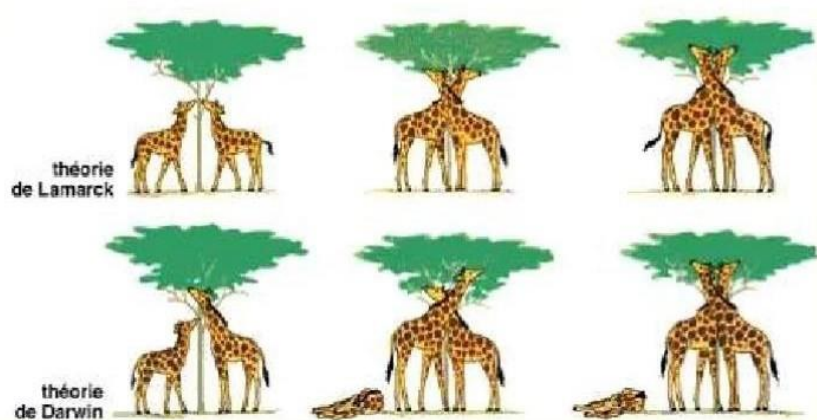


Figure 2 : Illustration des théories de Lamarck et de Darwin via l'exemple des girafes [8]

En parallèle et à seulement quelques années d'intervalle, un moine, Gregor Mendel, étudia la transmission de caractère morphologique des pois et découvrit les bases de la génétique. Il découvrit alors qu'un caractère peut se présenter sous plusieurs formes différentes (introduisant la notion d'allèles d'un gène), que chaque organisme diploïde possède deux facteurs génétiques pour un caractère, ainsi que les notions de caractère dominant ou récessif [9]. Il établit à partir de ses observations des lois dites « de Mendel », qui ont jeté les bases de la génétique mendélienne telle qu'on la connaît [1]. Ces lois mettent en lumière le fait que chaque parent diploïde cèdera un allèle à son enfant, et que les couples de caractères, c'est-à-dire les gènes, sont indépendants les uns des autres [9].

$\frac{1}{4}$ / $\frac{1}{4}$	RY	Ry	rY	ry
RY	RR YY ●	RR Yy ●	Rr YY ●	Rr Yy ●
Ry	RR Yy ●	RR yy ●	Rr Yy ●	Rr yy ●
rY	Rr YY ●	Rr Yy ●	rr YY ●	rr Yy ●
ry	Rr Yy ●	Rr yy ●	rr Yy ●	rr yy ●

Figure 3 : Illustration des travaux de Mendel et de la fécondation de deux individus hétérozygotes sur deux gènes (couleur et aspect) [10]

En 1878, Walther Flemming découvrit les chromosomes et, peu de temps après, l'importance de la fusion des spermatozoïdes avec un ovule pour la fécondation. Il sera postulé que les chromosomes contiennent les facteurs de l'hérédité. Tous ces travaux aboutirent à l'idée d'un réassortiment des gènes aléatoire à chaque génération [1].

Le terme de « génétique » naquit alors en 1906 pour nommer ces phénomènes de transmission et variations héréditaires [1] et le nom de « gène » naquit en 1909 pour nommer les parties des chromosomes contenant les codes de l'hérédité. Ce n'est qu'un peu plus tard que d'autres travaux démontrèrent que les chromosomes sont bien porteurs des gènes [11]. Dès lors, le XX^{ème} siècle vit l'approfondissement et la compréhension du fonctionnement du génome, ainsi que des mécanismes associés à la transmission héréditaire. Petit à petit, la structure de l'ADN et l'idée de code génétique émergèrent jusqu'à devenir ce qu'ils sont aujourd'hui.

En 1937, le généticien Theodosius Dobzhansky rédigea une synthèse des théories de l'évolution [12]. Cet ouvrage avait pour but de réconcilier les théories de l'évolution, tâchant d'expliquer la spéciation et les variations entre espèces grâce à la génétique qui peut fournir les outils nécessaires à cette compréhension. Il considéra ainsi que tous les phénomènes évolutifs résultent de variations génétiques dans les lignées qui sont soumises à la sélection naturelle. Il mit en accord la théorie Darwinienne avec l'hérédité Mendélienne et les nouvelles connaissances en génétique pour aboutir, avec le fruit d'autres généticiens à la théorie synthétique de l'évolution en 1942 par Julian Huxley. Ainsi, sous l'influence de la sélection naturelle, les groupes d'individus se transforment de par la variabilité de leurs caractères. Cette variabilité est issue de mutations génétiques qui peuvent apporter un bénéfice pour leur survie dans leur environnement. Des populations isolées acquièrent de nouveaux caractères indépendamment et divergent pour donner deux espèces différentes incapables de se reproduire entre elles. C'est ce qu'on appelle la « spéciation » [1].

Dans les années 1970, la découverte des enzymes de restriction, capables de couper l'ADN donne naissance à des techniques de séquençage de ce dernier, apportant de

nouvelles connaissances et offrant de nouvelles possibilités pour l'étude du génome. On peut ainsi découper des gènes pour les étudier individuellement et les caractériser.

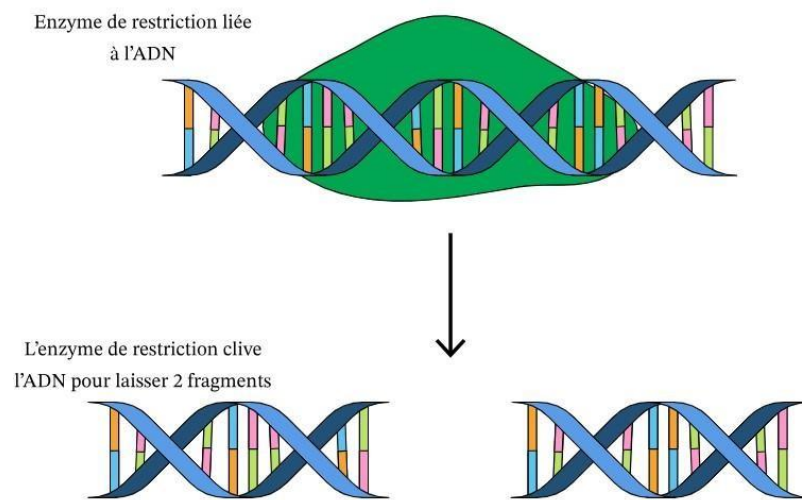


Figure 4 : Illustration du fonctionnement d'une enzyme de restriction [13]

Dans la deuxième moitié des années 1970, les premières méthodes de séquençage de l'ADN sont mises au point, amenant avec elles de nombreuses connaissances supplémentaires en biologie moléculaire et génétique. En outre, les progrès de l'informatique permettront d'archiver ces séquençages dans de grandes bases de données afin de pouvoir les conserver, et correctement les étudier grâce également à la mise en place d'algorithmes facilitant toujours plus le travail des chercheurs [1].

B – Qu'est-ce qu'un gène ?

Le support de l'hérédité et du code génétique est une molécule d'ADN, elle-même composée de nombreux gènes. L'ADN est une molécule stable dont la structure est une hélice à double brins. Dans le génome, chaque gène existe en deux exemplaires : les allèles, qui seront transmis aléatoirement à la descendance. Chaque allèle est porté sur un chromosome différent (un d'origine paternelle et un d'origine maternelle). Un gène est une séquence de nucléotides (parmi quatre différents : Adénine, Cytosine, Guanine et Thymine) de longueur variable, dotée d'une région régulatrice et d'une région codante. La région codante peut être composée d'exons et d'introns. Un gène codant pourra être traduit en

une protéine à travers sa transcription en ARN, une molécule simple brin similaire à l'ADN mais bien moins stable. L'ARN sera donc une suite de nucléotides, dont chaque triplet forme un codon codant un acide aminé. Au cours de la traduction, l'ARN formé est donc traduit en une protéine, codon par codon jusqu'à un signal d'arrêt, marqué par un codon stop. On obtient ainsi une protéine composée de divers acides aminés, issue d'un gène. Il existe de nombreux mécanismes de contrôle des gènes, régulant leur expression ou la modifiant, dans un but d'affiner leur traduction [1].

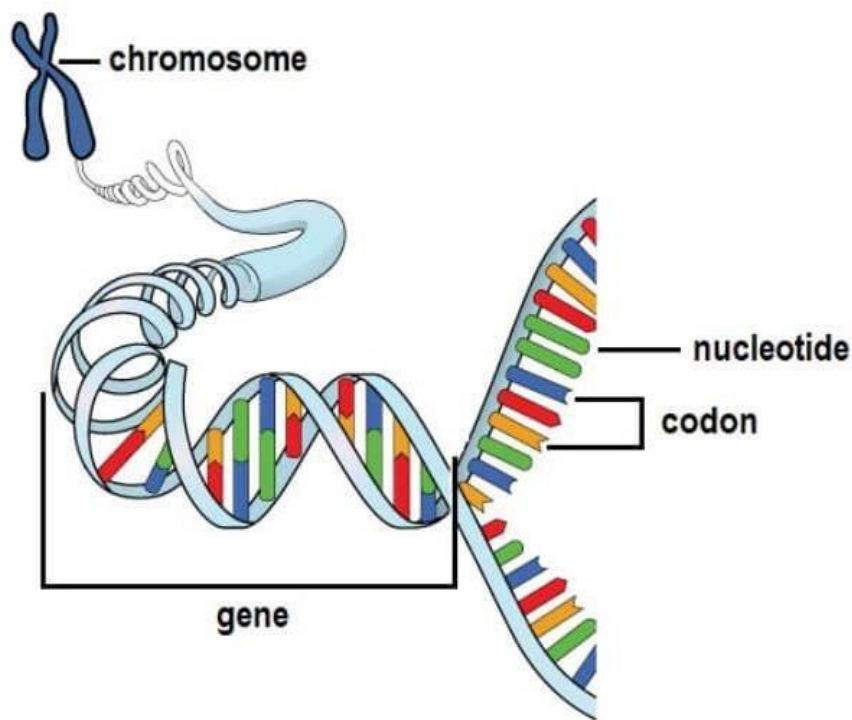


Figure 5 : Structure simplifiée de l'ADN [14]

Le génome est constitué d'un nombre variable de gènes selon les espèces (le nombre de gène n'étant pas corrélé à la complexité apparente de l'individu), mais pas seulement. En effet, les régions codantes sont minoritaires (à hauteur de 1,5% du génome total chez l'humain). Le reste va être composé d'éléments régulateurs, d'introns (des portions de gènes éliminées par des mécanismes contrôlés) ou de diverses séquences nucléotidiques non codantes [15].

De par sa stabilité, la molécule d'ADN permet d'assurer une conservation des caractères, et de les transmettre aux descendants. Les gamètes, supports de la fécondation, sont formés au cours de la méiose. Chaque gamète ne portera qu'un seul chromosome d'une paire donnée, de façon aléatoire, et ainsi ne posséder qu'un seul allèle de chaque gène. On a donc

là un premier brassage dit : brassage inter-chromosomique. Un brassage intra-chromosomique se produit également par le biais de crossing-over dans les gonades parentales, tout cela rajoutant une forte variabilité dans la transmission des caractères, en pouvant associer sur un chromosome deux allèles qui étaient préalablement séparés [1].

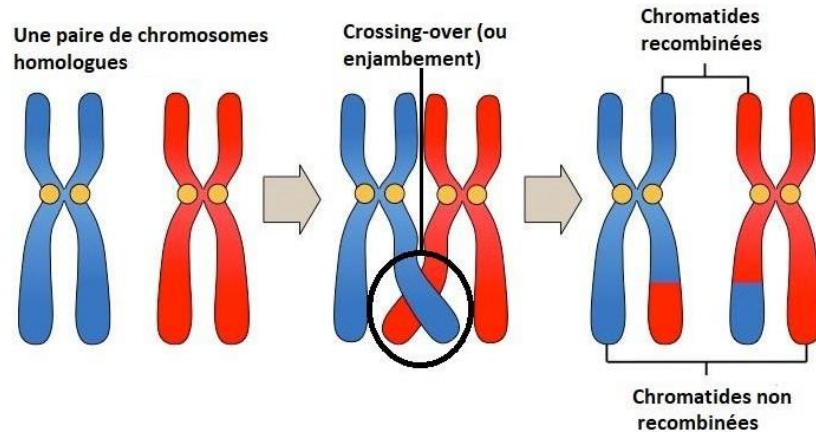


Figure 6 : Schématisation d'un Crossing-Over et brassage intra-chromosomique [16]

C – Les mutations génétiques, moteur de l'évolution :

Mais malgré sa stabilité, la molécule d'ADN n'est pas infaillible et il arrive que des séquences puissent être modifiées. Cela peut se faire de multiples manières. Quand cela se produit, ces modifications peuvent être transmises à la descendance, et ainsi altérer les caractéristiques du nouvel individu. Les mutations sont donc un important moteur de l'évolution, permettant l'apparition d'opportunités et rajoutant une part d'aléatoire dans la transformation des espèces, comme l'avait imaginé Darwin à son époque [1]. Une fois qu'une mutation apparaît, il peut y avoir plusieurs conséquences. Soit, elle est bénéfique pour l'individu et lui conférera un avantage sélectif. Dans ce cas, elle pourra se répandre dans la population au cours des générations jusqu'à y être fixée. Dans le cas contraire, si elle se révèle délétère, elle sera éliminée. Enfin, il est possible qu'une mutation n'apporte ni avantage, ni inconvénient. Sans influence sélective, elle va donc ainsi évoluer neutralement et évoluera aléatoirement dans la population.

Lors de la méiose, et du brassage intra-chromosomique, il peut se produire des recombinaisons à l'échelle d'un chromosome, modifiant ses gènes. On peut ainsi assister à des délétions, des duplications, voire des inversions. Mais on peut également assister à des modifications entre chromosomes issus de paires différentes, comme des translocations de deux portions, ou l'insertion d'une partie d'un chromosome dans un autre non homologue.

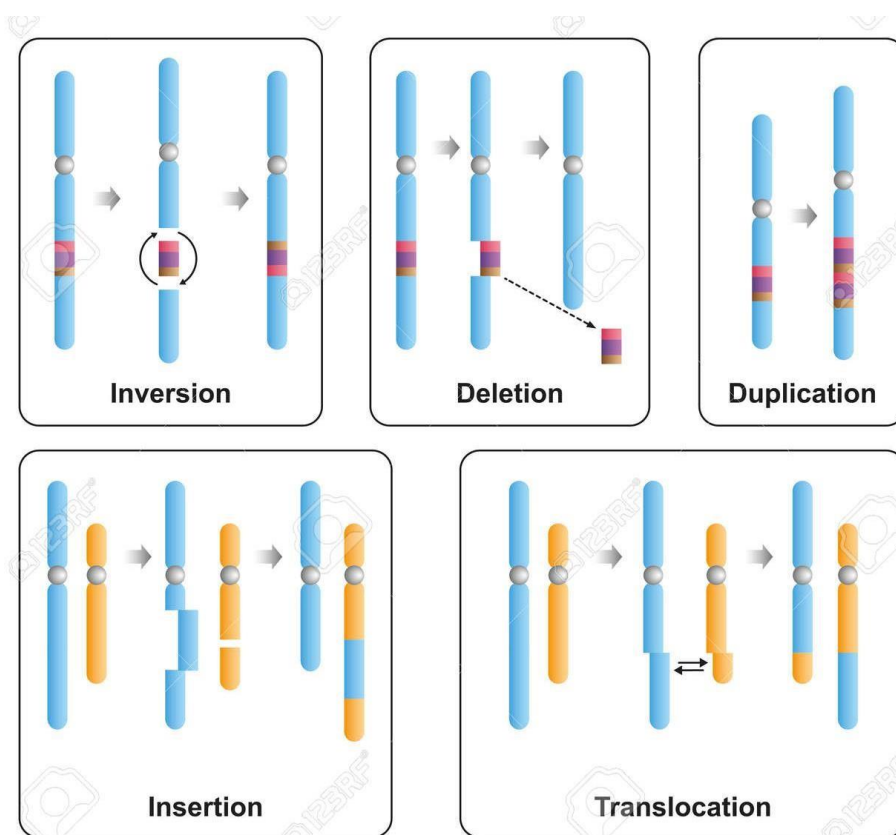


Figure 7 : Illustration de mutations chromosomiques éventuelles [17]

Les mutations peuvent aussi être issues d'erreurs de réplication (1 erreur tous les 10^9 nucléotides après contrôle et réparation par des mécanismes cellulaires), induites (par des substances exogènes par exemple comme les rayons UV), ou bien spontanées des suites d'instabilité moléculaire [1]. Un dernier type de mutation est la transposition, c'est-à-dire, l'intégration dans le génome d'un élément nommé transposon. Certains sont notamment des rétrovirus qui s'insèrent dans le génome afin de pouvoir se reproduire [1].

Au final, à l'échelle d'un gène, ces mutations peuvent se manifester de différentes manières. On peut ainsi avoir la substitution d'un ou plusieurs nucléotides, la délétion ou l'insertion de nouveaux [1].

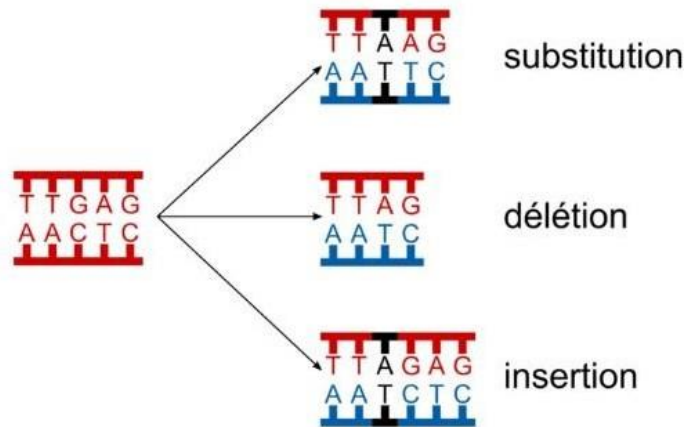


Figure 8 : Illustration de mutations génétiques ponctuelles éventuelles [18]

Cependant, une mutation n'a pas toujours de conséquences. Même si elle se produit dans une séquence codante, la redondance du code génétique permet à plusieurs codons d'aboutir au même acide aminé. Les seules exceptions étant le tryptophane (TGG) et la méthionine (ATG). Ainsi, une modification d'une base sur le troisième nucléotide du codon n'a souvent aucune conséquence sur l'effet du gène. On parle alors de mutation silencieuse. Les mutations peuvent également se produire sur des séquences non codantes, ou modifier un acide aminé qui ne joue pas un rôle important dans l'organisme [18]. Mais il arrive que ces mutations aient un impact. En changeant les bases, ou en modifiant le cadre de lecture de l'ADN, elles peuvent remplacer un acide aminé par un autre qui aura, de par ses caractéristiques, un nouvel effet, ou tout simplement interrompre précocement la traduction de l'ARNm, en créant un codon stop prématuré [19].

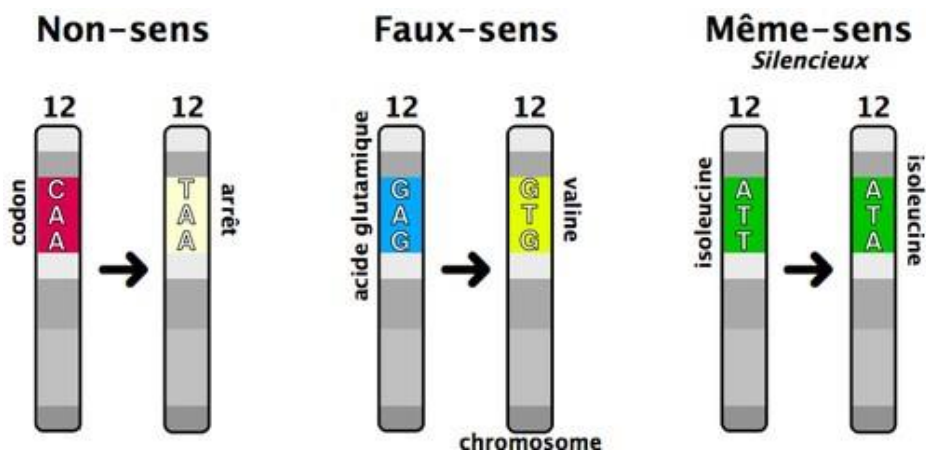


Figure 9 : Illustration des différentes conséquences possibles d'une mutation [19]

II – Le Phénomène de pseudogénéisation

1 -Définition et conceptualisation :

La notion de pertes de gènes devient flagrante quand on compare les génomes de différentes espèces. Ainsi, le génome de *Drosophila melanogaster* contient approximativement 15 000 gènes. Or, entre le groupe des invertébrés (auquel appartient cette espèce) et celui des vertébrés, il y aurait eu deux événements de duplications de génome [82]. Il revient donc que les mammifères devraient avoir environ 60 000 gènes. Or, la plupart n'en possèdent qu'environ 20 000 [40]. Or, il faut considérer que dans chaque embranchement séparant ces deux groupes, des gènes ont été gagnés. Ainsi, au vu de ces valeurs, il devient évident que notre génome, comme celui de nombreuses espèces, a perdu de nombreux gènes au cours de l'évolution.

Le concept de pseudogénéisation apparaît ainsi pour la première fois en 1972, suite aux travaux de Ohno qui émet l'hypothèse que les nombreuses séquences non transcrites ou non traduites du génome sont les « fossiles » d'anciens gènes ayant perdu leur fonction [20]. Le processus de pertes de gènes n'est alors plus vu comme un phénomène délétère pour l'organisme.

C'est dans la fin des années 1970 qu'apparaît véritablement le terme de « pseudogène » avec la découverte du tout premier chez *Xenopus laevis* [21]. Il s'agit alors d'une séquence homologue à celle d'un gène et en étant presque une copie parfaite, mais n'aboutissant pas à la production d'ARN. Il apparaît alors qu'un pseudogène est une séquence similaire à un gène fonctionnel mais ayant subi des mutations empêchant la création d'un produit fonctionnel [22]. L'avancée des recherches au cours des années a pu mettre en évidence l'existence de nombreux pseudogènes, mais a également révélé la difficulté de juger la non-fonctionnalité d'un gène [22].

Les pseudogènes peuvent alors être définis comme une séquence génomique issue d'un gène fonctionnel mais n'encodant pas le même type de produit fonctionnel [22]. Une définition plus large, n'excluant pas la possibilité qu'un pseudogène puisse être transcrit, ou fonctionnel, même si ces exemples restent rares.

2 -Catégorisation des pseudogènes :

A –Classification fonctionnelle des pseudogènes :

Selon leur état fonctionnel, les pseudogènes peuvent être regroupés en deux catégories distinctes [22] :

-Les pseudogènes morts, n'ayant plus aucune activité fonctionnelle et évoluant sous la neutralité. Ces pseudogènes ne sont plus transcrits et sont inactifs dans le génome. C'est le cas par exemple du gène de la L-Gulon- γ -lactone oxydase (GULO), une enzyme permettant la synthèse de la vitamine C mais disparue chez l'espèce humaine [25].

-Les pseudogènes fantômes, se trouvant dans un état transitoire entre un gène « vivant » et un pseudogène « mort ». Ces pseudogènes fantômes ont une fonctionnalité intermédiaire et sont transcrits. Ils peuvent même parfois conserver une fonction biochimique [24]. Ces pseudogènes fantômes peuvent eux-mêmes être divisés en plusieurs sous catégories, telles que les pseudogènes dits « mourant » ou les pseudogènes exaptés (de l'anglicisme « exaptation », définissant une adaptation sélective où la fonction remplie diffère de la fonction initiale).

Les pseudogènes mourants constituent des pseudogènes sans fonction mais étant toujours transcrits. Par exemple, chez *Homo sapiens sapiens*, le pseudogène TCP-10 a conservé la structure de son gène parental de six exons et cinq introns. Il possède cependant une mutation dans le quatrième pseudo-exon qui décale le cadre de lecture. Toutefois, les quatre premiers pseudo-exons sont intacts et transcrits [26].

Les pseudogènes exaptés quant à eux sont toujours transcrits et possèdent une nouvelle fonction, principalement dans la régulation du génome. Chez *Lymnaea stagnalis* par exemple, la grande limnée, un pseudogène de la oxyde nitrique synthase (*NOS*) est exprimé dans le système nerveux de l'individu et agit comme un régulateur de l'expression de l'enzyme malgré la présence de codons stop prématurés et l'absence de traduction en protéine [27].

Cependant, la fonctionnalité d'un pseudogène est difficile à caractériser. De nombreux pseudogènes ont été identifiés chez de nombreuses espèces de par leur structure, mais il faudrait étudier au cas par cas pour savoir si la séquence pseudogénique est belle et bien non fonctionnelle, ou si elle possède une fonction régulatrice, ou autre [34]. Ainsi, il existe une autre classification des pseudogènes, se concentrant davantage sur leurs caractéristiques séquentielles et leur origine, et ce, peu importe leur fonctionnalité avérée [24] :

-Les Pseudogènes épissés, ou rétro-pseudogènes.

-Les Pseudogènes non épissés. Ces derniers peuvent également être séparés en deux sous-catégories : les pseudogènes dupliqués, et les pseudogènes unitaires [28].

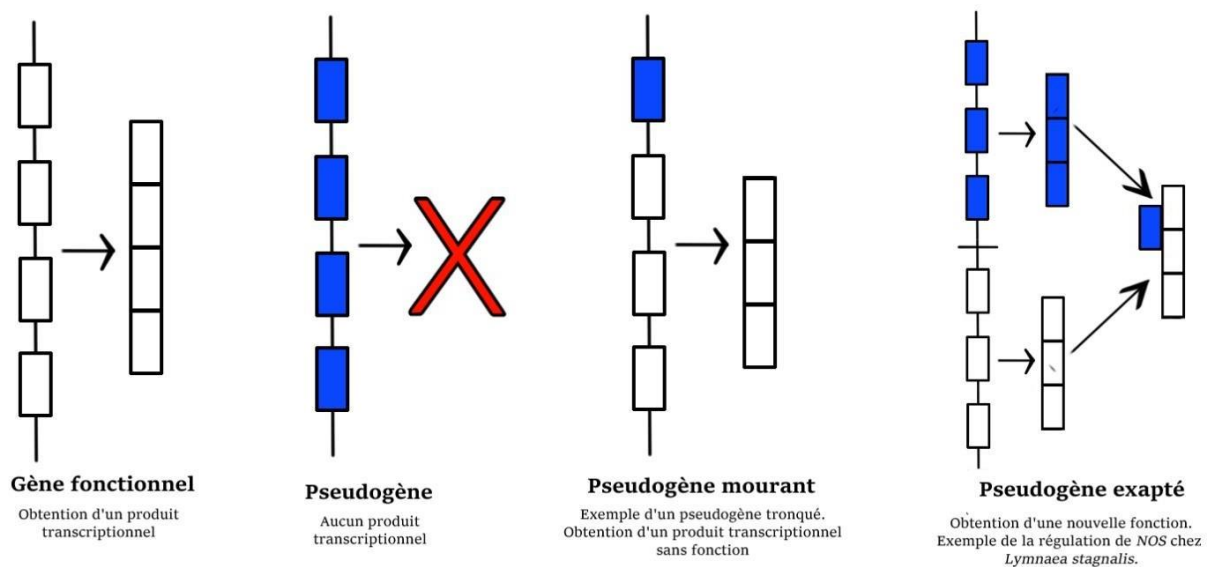


Figure 10 : Différents pseudogènes selon leur fonctionnalité [22]

B –Les pseudogènes épissés :

L'épissage est un processus génétique par lequel les ARN transcrits à partir d'ADN peuvent subir des étapes d'éliminations des introns.

Les rétro-pseudogènes proviennent de la transcription inverse d'ARN messagers (ARNm) épissés, aboutissant à la création d'ADN codant à partir d'un ARN simple brin [24]. Ils

forment ainsi des rétrotransposons qui seront réinsérés aléatoirement dans le génome [23]. Les pseudogènes épissés sont ainsi caractérisés par l'absence de séquence promotrice et d'introns, et par la présence d'une queue poly-A et de séquences répétées de quelques paires de bases encadrant le pseudogène [23, 29]. Ils sont assimilés à des gènes « mort-nés » [1, 24], car ils ne possèdent pas les éléments nécessaires à leur fonctionnalité, comme les séquences régulatrices.

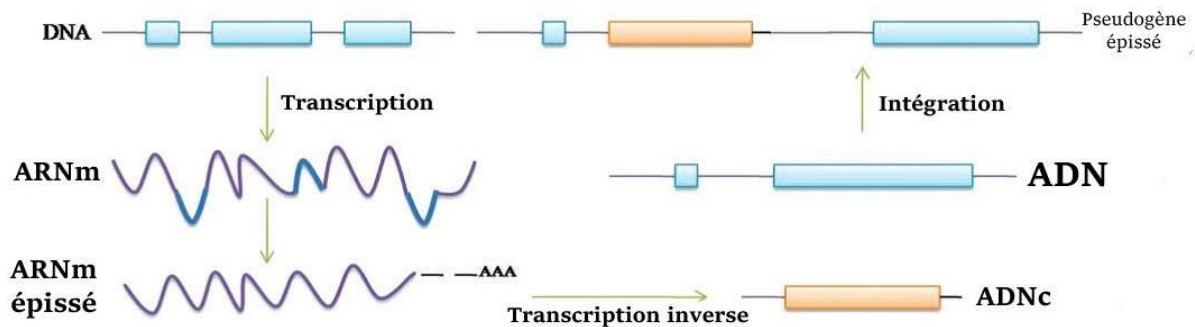


Figure 11 : Origine des Pseudogènes épissés [24]

C –Les pseudogènes non épissés :

De là, il apparaît qu'un pseudogène non épissé (ou « non processé » du terme anglais [1]) correspond à une séquence non séparée de ses introns. Parmi les pseudogènes non épissés, se trouvent les pseudogènes dupliqués et les pseudogènes unitaires.

Les pseudogènes dupliqués sont issus de la duplication d'un gène, suivi de mutations non délétères (insertions, délétions, codons stop mal placés, ...) aboutissant à leur non fonctionnalité [23, 24]. Ainsi ces pseudogènes possèdent toujours des séquences régulatrices, des introns et des exons intacts et ne subiront pas le processus d'épissage. Ces pseudogènes se retrouvent fréquemment adjacents aux gènes fonctionnels paralogues, même s'il arrive qu'ils puissent être insérés au sein d'un chromosome différent. [23].

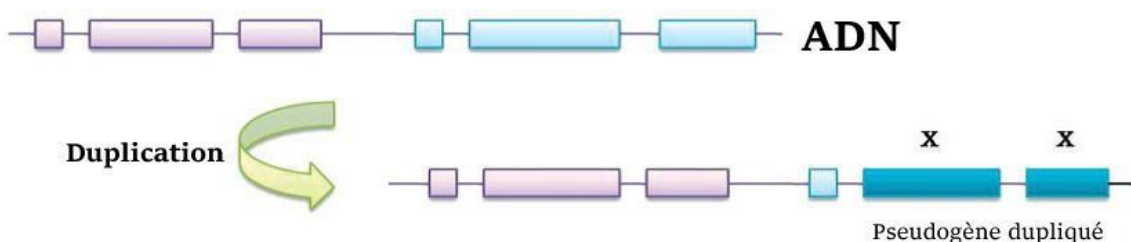


Figure 12 : Origine des Pseudogènes dupliqués [24]

Les pseudogènes unitaires sont issus directement de mutations génétiques et aléatoires sur un gène aboutissant à son changement de fonction. Ils correspondent à des pseudogènes non épissés mais sans paralogue fonctionnel [30]. Ils sont ainsi, plus que les autres, des reliques de gènes disparus [24]. Ils reflètent les conséquences de changement de pression de sélection et permettent d’appréhender l’histoire évolutive des espèces. Ces pseudogènes sont minoritaires au sein du génome [30]. De surcroit, il est ardu de les analyser correctement, car leur structure est similaire à celle d’un pseudogène dupliqué. Il est primordial de connaître l’histoire évolutive du gène pour pouvoir les différencier [1].



Figure 13 : Origine des Pseudogènes unitaires [24]

Au final, seuls les pseudogènes unitaires correspondent à une perte de fonction du gène d’origine. Les autres phénomènes aboutissant à la création d’un pseudogène permettant de conserver le gène d’origine (qu’il ait une fonction ou non). A noter qu’un pseudogène peut être issu de la duplication d’un autre pseudogène [23, 31].

3 –Evolution des Pseudogènes :

Les pseudogènes ne sont pas marginaux dans le génome. Bien qu’il ne soit pas évident de quantifier précisément leur nombre, même après un séquençage, ils semblent être présents en quantité non négligeable. De plus, le nombre de pseudogènes pour un gène paralogue peut varier d’aucun à plusieurs [23]. Par exemple, les gènes des protéines de ribosome possèdent de multiples pseudogènes épissés paralogues [32].

Une fois intégrés dans le génome, les pseudogènes persistent et continuent généralement d’évoluer sous la neutralité. Ces derniers accumulent aléatoirement de plus en plus de mutations à fur et à mesure que le temps passe [24]. Ne subissant à priori aucune pression de sélection, ils évoluent plus rapidement que leurs paralogues [23]. Il est possible d’obtenir

une estimation de l'âge d'un pseudogène en fonction du nombre de mutations que l'on parvient à identifier [28], en gardant à l'esprit que d'une espèce à l'autre, les génomes évoluent à des vitesses différentes. Ainsi, les mutations aléatoires sont plus fréquentes chez les muridés que chez l'homme par exemple [33]. Au bout d'un certain nombre de générations, la dérive génétique subie par le pseudogène devient telle que son signal d'origine finit par être effacé, rendant le pseudogène non reconnaissable si trop ancien [24]. Ce qui rajoute une difficulté pour identifier les pseudogènes d'un organisme et le cheminement évolutif de son génome.

Enfin, la découverte de pseudogènes ayant une utilité fonctionnelle (dans la régulation principalement) a amené à se questionner sur leur véritable neutralité. Des études chez *Gallus gallus* ont ainsi mis en évidence des caractéristiques non attendues chez certains pseudogènes d'immunoglobulines. En réalisant des simulations d'évolution de génome en considérant que les pseudogènes évoluent sous la neutralité, et en comparant les résultats avec la réalité, il en ressort une différence notable [34]. Selon les simulations, ces pseudogènes devraient accumuler plusieurs mutations les dénaturant, notamment des codons stop prématurés. Or, il ressort que beaucoup de ces pseudogènes ne contiennent qu'une seule véritable mutation, et que leur structure aurait été conservée au cours de l'évolution. Ainsi, il existerait une force évolutive qui exercerait une pression de sélection sur certains pseudogènes. La relaxation ne serait donc pas le seul facteur expliquant l'évolution des pseudogènes pour certains cas. On peut alors se demander en quoi consiste ce phénomène et quels sont les critères sélectionnant un pseudogène et pas un autre. Les pseudogènes pourraient ainsi jouer un rôle dans le génome et être plus que de l'ADN « poubelle » [34].

Le phénomène de pseudogénisation n'est pas un événement instantané, car la mutation qui aboutit à la mort du gène doit se fixer dans la population. On peut ainsi retrouver des gènes polymorphes possédant un allèle pseudogénisé, c'est-à-dire qui inclut des mutations qui aboutissent à la perte de sa fonction, dans le génome humain. Une étude en a retrouvé 11 en tout, appartenant à diverses familles (FBXL21 (gène impliqué dans la régulation du cycle circadien), FCGR2C (un récepteur à immunoglobulines, impliqué dans la phagocytose, GPR33 (un récepteur orphelin qui pourrait être impliqué dans le chimiotactisme cellulaire), SEC22B (protéine jouant un rôle dans le transport vésiculaire), SERPINB11 (inhibiteur

d'endopeptidase), TAAR9 (récepteur orphelin des amines traces), CASP12 (une caspase impliquée dans la régulation de l'inflammation), KRTAP7-1 (protéine associée à la kératine), PSAPL1 (protéine prosaposine-like, impliquée dans la dégradation des sphingolipides), TMEM158 (protéine transmembranaire du cerveau) et TPSB2 (tryptase bêta, impliquée dans l'immunité) [30]. Ces allèles sont dilués dans la population et pourraient être amenés à se fixer ou à disparaître. Il est intéressant de remarquer que parmi ces 11 pseudogènes spéciaux, deux d'entre eux sont totalement inactivés chez d'autres espèces de primates.

Actuellement, deux hypothèses peuvent expliquer ce phénomène. Une première implique que le polymorphisme du gène soit très ancien et daterait d'avant la divergence entre l'humain et les primates en question. Le polymorphisme aurait ainsi persisté chez l'espèce humaine, mais le pseudogène se serait fixé chez les primates non humains. La seconde hypothèse suggère que ces deux pseudogènes seraient en phase d'être ressuscités chez l'espèce humaine, depuis un pseudogène qui s'était fixé dans une espèce ancestrale [30]. Cette deuxième hypothèse reste très improbable, étant donné le caractère aléatoire des mutations ponctuelles nécessaires pour ressusciter un gène, mais des phénomènes similaires ont pu être observés, légitimant le fait de se poser la question [83].

Enfin, dans le cas des pseudogènes unitaires, le gène subissant la dérive génétique étant le gène assurant lui-même une fonction, cela peut entraîner une perte de gène unitaire, c'est-à-dire une perte du dernier représentant d'un gène ancestral établi, n'ayant aucun paralogue fonctionnel détecté [1], et donc impliquer la perte de ladite fonction pour l'individu.

4 – Pseudogènes et pertes de gènes

La perte de gènes unitaires est un événement très riche en information pour comprendre l'évolution des espèces. On peut alors se demander quel est l'intérêt d'une telle perte ? Les pertes observées sont fixées dans le génome et donc conservées par l'évolution. Elles peuvent éventuellement poser la question de si on peut en retirer un avantage sélectif. [30, 35]. Les pseudogènes, en restant ainsi fixés dans le génome, vont se révéler de fantastiques outils pour mener des études phylogénétiques [28].

Ainsi, les pseudogènes unitaires concernent des gènes ayant eu une importance ancestrale, mais dont la fonction est devenue non essentielle pour l'espèce moderne [35].

Les pertes de gènes unitaires sont des phénomènes importants, mis en lumière au travers de nombreux exemples dans de nombreuses espèces différentes, procaryotes et eucaryotes. [1, 37, 38, 39, 40].

Elles peuvent être liées à des changements environnementaux, qui vont entraîner un relâchement de la sélection d'un gène n'étant plus utile, ou bien une sélection négative sur un gène devenu handicapant pour l'individu. Par exemple, la vie souterraine de certains mammifères a rendu certains gènes de récepteurs visuels non nécessaires, et ainsi ils ont peu à peu été perdus par relaxation [41, 42].

Elles peuvent également être liées à des changements non environnementaux, par l'apparition d'un gène analogue, ou par un changement à l'échelle de l'individu rendant le gène inutile. Ainsi, le régime très frugivore des ancêtres de l'homme ont rendu le gène *GULO*, synthétisant la vitamine C, redondant et probablement inutile [25]. De même, la disparition d'un récepteur de phéromones *V2R* chez l'homme a probablement entraîné la pseudogénéisation d'un autre gène, *MUP* qui codait un ligand de ce récepteur [30].

Ainsi, s'il reste presque impossible de savoir si une perte va être la conséquence d'une relaxation, ou bien un moteur énergétique ou génétique, l'étude des pertes de gènes unitaires permet de comprendre les changements de l'organisme et de son environnement [1], et ainsi d'illustrer l'évolution d'une espèce. Par ailleurs, en étudiant différentes lignées indépendantes, c'est-à-dire, éloignées d'un point de vue évolutif, et en analysant les pertes de gènes unitaires qu'elles ont subies, il peut être possible de définir des facteurs adaptatifs communs, et de détecter des convergences évolutives, ou des coévolutions [1].

5 -Etude des pseudogènes :

Le séquençage génomique de plusieurs espèces a permis de mettre en place de la génomique comparative entre différentes lignées évolutives [1]. Plusieurs techniques ont été développées afin de repérer dans une espèce A, un pseudogène qui correspondrait au

gène fonctionnel d'une espèce B. Différents algorithmes ont été mis au point permettant de repérer les séquences similaires au sein de deux génomes, et ainsi mettre en évidence les potentiels pseudogènes [1]. Parmi les pseudogènes ainsi mis en évidence, il reste à identifier les véritables pseudogènes unitaires en effectuant un tri se basant sur la structure de leurs séquences, ainsi que la conservation de la synténie [30]. La conservation de la synténie passe par le maintien autour du pseudogène de séquences génomiques présentes également autour du gène fonctionnel de l'espèce de référence. [1, 43].

En analysant plus en détail la séquence du pseudogène ainsi identifié, il est possible d'identifier les mutations délétères subies (en recherchant la présence de codons stop, ou bien un décalage du cadre de lecture, ...). [30]. Il est également possible d'estimer l'âge relatif de non-fonctionnalisation du gène en question, ce qui peut être un excellent outil pour comprendre la chronologie évolutive d'une lignée donnée [30, 44].

Une méthode de datation décrite part du principe qu'une fois qu'un gène ait subi une mutation qui en fait un pseudogène, sa séquence de nucléotides n'est plus soumise à une pression de sélection. Ainsi, des substitutions non synonymes se sont accumulées à taux de mutation neutre. Ces substitutions sont des changements de nucléotides qui modifient la séquence protéique. Ce taux de mutation est alors le même que celui des substitutions synonymes qui n'influent pas sur les acides aminés, de par la redondance du code génétique. Or, en parallèle, chez des individus proches, où le gène étudié est toujours actif, la pression de sélection va la plupart du temps favoriser les substitutions synonymes aux non synonymes [44]. En considérant donc le taux de mutation neutre k , on peut écrire le taux de substitutions non synonymes d'un gène fonctionnel $f_n k$, où f_n est la fraction des substitutions neutres. Cette valeur est inférieure à 1, et dépend de l'importance fonctionnelle des gènes. Lorsqu'un gène devient un pseudogène, f_n vaut alors 1 car toutes les substitutions deviennent neutres, et donc le taux $f_n k$ vaut k . En définissant alors t , le temps écoulé depuis la divergence entre l'espèce étudiée et celle de référence, et t_1 le temps écoulé depuis l'inactivation du gène, il revient donc que le nombre de substitutions non synonymes sur une séquence est égal à :

$$f_n k \times (t - t_1) + k \times t_1$$

Il ne reste qu'à estimer les valeurs f_n et k , et cela peut se faire à partir de gènes orthologues fonctionnels chez d'autres espèces [44]. Ainsi, cette méthode permet, en sachant la date de la divergence entre deux espèces, de calculer quand a eu lieu la pseudogénéisation d'un gène, à partir des différentes mutations nucléotidiques qu'il a subi. Néanmoins, il reste une incertitude étant donné que ce calcul part du postulat que les pseudogènes évoluent sous la neutralité [34].

Cependant, cette méthode d'analyse présente ses limites. Tout d'abord, on ne peut comparer que quelques espèces à la fois, et les résultats seront d'autant plus probants que les espèces comparées sont proches phylogénétiquement [1].

De surcroît, selon les espèces utilisées, les résultats de comparaison peuvent différer. Par exemple, pour identifier les pseudogènes unitaires du génome humain, il est possible d'utiliser des génomes de souris ou de chimpanzé. Selon si la perte de gène a lieu après la divergence chimpanzé-humain, ou entre cette dernière et la divergence rongeurs-primates, différents pseudogènes peuvent être identifiés [30]. Le gène orthologue auquel comparer le pseudogène doit être présent dans le génome de référence pour relever la similarité. Des pertes de gène antérieures à la divergence entre l'espèce étudiée et l'espèce de référence peuvent ainsi ne pas être détectées [30].

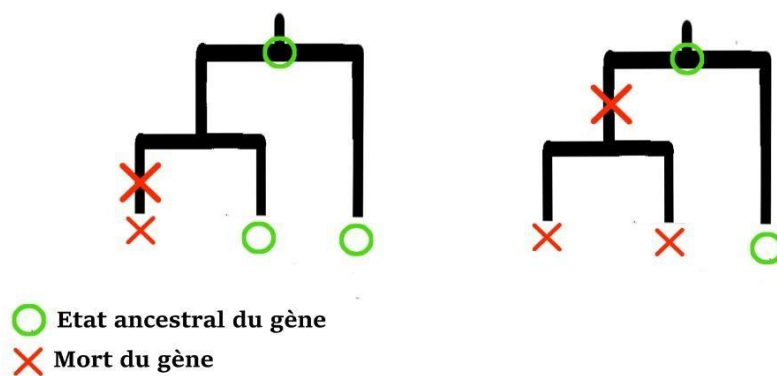


Figure 14 : Différents scénarios de perte de gène [30]

De plus, la conservation de la synténie entre un pseudogène dans une espèce et son orthologue fonctionnel dans une autre est primordiale car il ne suffit pas que deux

séquences soient similaires pour qu'elles soient orthologues. Il est donc nécessaire de définir la relation entre les deux [30].

Enfin, une autre limite de ces études est que pour identifier la mort d'un gène, il est nécessaire d'identifier son « cadavre », c'est-à-dire un pseudogène. Or, cela n'est pas toujours possible, car le pseudogène peut avoir disparu en étant complètement remanié par le temps, par exemple. Ces méthodes d'analyses sont donc limitées par notre aptitude à identifier ces pseudogènes [43].

Différentes recherches ont toutefois montré que les récentes pertes de gène unitaire sont liées à des pseudogénisations [30, 43]. Au sein du génome humain, aucune perte de gène détectée ne fut associée à une délétion complète de la séquence codante d'un gène [45]. Toutes les pertes identifiées ont laissé derrière elles des pseudogènes et résidus de séquence [45]. D'autres études sur d'autres lignées comme celle menant à *Drosophila melanogaster* ont révélé plusieurs gènes perdus sans trace de pseudogénisation. Cependant, beaucoup de ces gènes ont été perdus il y a plusieurs millions d'année, ce qui implique qu'il est possible que les pseudogènes aient simplement subi l'épreuve du temps [43, 45].

Il convient donc de garder à l'esprit ces limites et de noter que ces méthodes ne sont pas très adaptées dans des lignées évoluant rapidement (comme les lignées de *Drosophila* par exemple [43]). Cependant, les erreurs consistent quasi-exclusivement en des faux négatifs, des pseudogènes non détectés. [43].

III – Les Pertes de gène dans l'évolution des espèces :

1 – La pseudogénéisation en réponse à l'environnement

A – Les Pertes de gène chez les bactéries

Généralement, les bactéries peinent à croître lorsqu'elles sont confrontées à un nouvel environnement. Cela s'explique par un manque de propriétés biochimiques ou biophysiques adaptées, ou bien par une expression inappropriée de ces caractéristiques. Toutefois, les bactéries sont capables d'évoluer afin d'exploiter les structures spatiales et temporelles de leur environnement. Elles s'adaptent ainsi en acquérant de nouvelles fonctions, ou en développant leur système de régulation pour que ce dernier puisse déployer les capacités phénotypiques de l'individu de façon appropriée [46]. Différents moyens sont à leur disposition pour générer une fonction manquante, tels que le transfert horizontal de gènes [47], la survenue de mutations sur des régions codantes [48], ou l'amplification de gène [49] pouvant conduire à une néo-fonctionnalisation.

La perte de fonction est un phénomène pouvant également permettre la survie et la croissance d'individus partiellement adaptés qui pourraient ensuite évoluer et mieux s'adapter. Différents cas ont été recensés aboutissant à une valeur sélective avantageuse, montrant que le phénomène de mort de gène a pu également jouer un rôle dans le développement et l'évolution des bactéries [46]. Ce phénomène peut notamment permettre, outre le retrait d'une caractéristique délétère pour l'organisme, de reconfigurer les caractéristiques de l'individu pour lui permettre de s'adapter de façon optimale [46].

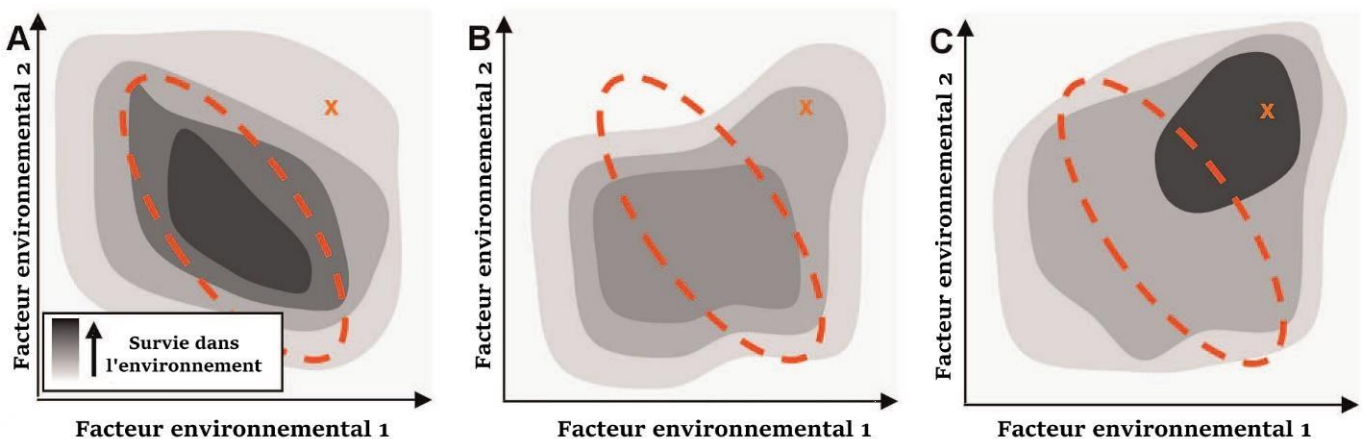


Figure 15 : Réadaptation d'un individu dans un nouvel habitat [46]

La Figure 15 illustre ce phénomène. On retrouve une bactérie, dont l'optimum est représenté avec des nuances de gris de plus en plus sombre, dans un environnement défini par deux facteurs environnementaux dont la valeur est celle de la croix rouge. En A, l'individu n'est pas adapté au nouvel environnement. Une perte de gène peut conduire à augmenter la niche écologique de l'individu en diminuant sa spécificité (B) pour lui permettre d'acquérir de nouvelles fonctions en C, afin d'améliorer sa fitness. Ainsi, la perte de gène en elle-même peut difficilement fournir des compétences optimales pour la survie, mais peut permettre à l'individu de régresser à un niveau d'évolution moins spécifique, lui autorisant une adaptation optimale [46]. Pour ce faire, la perte de gène peut aboutir au retrait d'une protéine ou d'une enzyme ou bien modifier tout un flux métabolique en altérant des régulateurs de gènes, ou en changeant certaines voies métaboliques en altérant les enzymes associées [46].

C'est ce qu'illustre la figure 16 ci-après. Une bactérie se trouvant dans un environnement natif va nécessiter de hautes concentrations en protéine S ou en métabolite M5. Mais en arrivant dans un nouvel environnement, il lui sera plus avantageux de posséder de hautes concentrations en métabolite M2. Il peut y avoir différentes pertes potentielles de gènes aboutissant à une amélioration de sa fitness, que ce soit une perte directe des gènes codant la protéine S ou des enzymes impliquées dans la formation des différents métabolites, ou bien en ayant une perte des gènes régulateurs de ces protéines. Dans cette illustration, la perte de l'enzyme E2 va améliorer la fitness de la bactérie de manière indirecte en retirant une voie métabolique annexe qui réduit la formation du métabolite M2 par consommation de son précurseur M1.

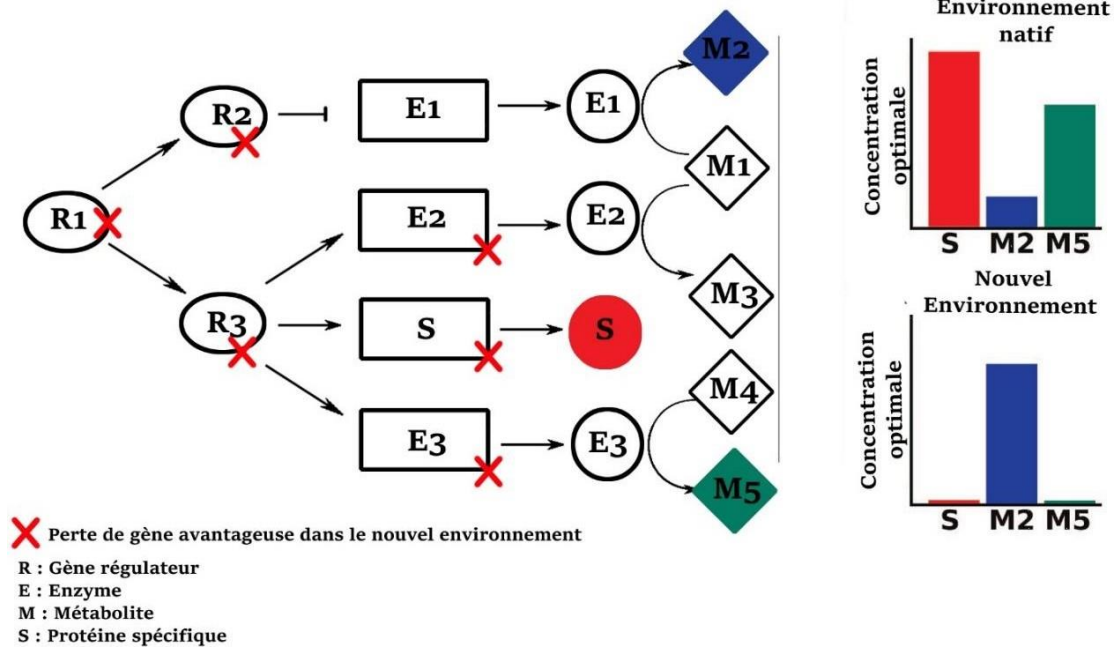


Figure 16 : Différentes pertes de gène bénéfiques dans un nouvel environnement [46]

Concrètement, un exemple est celui de l'éthanol. Il s'agit d'un sous-produit de la fermentation qui est toxique pour les bactéries en altérant leur intégrité membranaire. Cependant, il a été montré que la perte du gène de la transglycosylase lytique soluble (*slt*), une enzyme de recyclage des peptidoglycanes permet d'augmenter la tolérance à l'éthanol des bactéries en altérant leur structure cellulaire [50].

Une étude a comparé les pertes de gènes apparues à travers 144 nouvelles conditions environnementales et en a ressorti que beaucoup de ces mutations (bénéfiques ou non) se sont manifestées sur des gènes régulateurs ou d'enzyme sans qu'il n'y ait aucun lien apparent entre les différentes conditions. Six de ces gènes se sont même révélés bénéfiques dans au moins dix environnements différents, sur sept gènes totaux [46]. Cette même étude a montré que sur les 144 expériences, au moins une perte de fonction s'est produite à chaque fois (sauf dans cinq cas de figure) révélant l'importance de ces mutations.

La perte d'enzyme peut altérer la physiologie bactérienne en supprimant des sous-produits indésirables, ou modifiant certains métabolismes [46]. Les mutations régulatrices, quant à elles, jouent un important rôle dans l'adaptation des individus [51]. Parmi ces mutations, il a été montré que les mutations par perte de fonction occupent une place importante, facilitant l'émergence de nouveaux phénotypes [46]. Ainsi, le nombre potentiel

d'environnement dans lesquels les bactéries ont la capacité de survivre sur plusieurs générations, dépasse largement le nombre d'environnement dans lesquels elles peuvent être productives à un instant précis. Pour illustrer, il arrive que des bactéries possèdent de quoi survivre en condition extrême, mais ne parviennent pas à déployer leurs ressources et à exprimer ce dont elles ont besoin. Dans ces situations, les mutations régulatrices (dont bon nombre de pertes de fonctions) peuvent aboutir à l'expression de ces phénotypes [46]. De surcroît, plusieurs mutations peuvent se cumuler pour accroître leur effet au niveau du phénotype de l'individu [50].

Ces mutations, qui peuvent être reproduites en laboratoire par des délétions de gènes, ne sont pas que des artéfacts, mais sont belles et bien retrouvées naturellement :

Escherichia coli peut être maintenu en culture sans nutriment, avec un apport seul d'eau distillé pour maintenir le volume et l'osmolarité pendant cinq années. C'est ce qu'on appelle la phase stationnaire à long terme [52]. Au cours de cette phase, on observe un fort dynamisme bactérien avec des « naissances » et « morts » équilibrées. On constate notamment des modifications génétiques, le phénotype GASP (« Growth Advantage in Stationary Phase », soit l'avantage de croissance en phase stationnaire) devient alors prédominant. [52]. Ce phénotype est exprimé chez toutes les cultures à partir de dix jours d'incubation, mais rarement avant huit jours, associé donc à un environnement stationnaire. Les bactéries exprimant ce phénotype, une fois mêlées avec des bactéries plus « jeunes », et donc n'exprimant pas le GASP, vont croître et dominer, témoignant d'un avantage adaptatif au milieu. Plusieurs mutations associées à ce phénotype ont été relevées [52]. Parmi elles, on retrouve une délétion de trois paires de bases du gène de la protéine régulatrice sensible à la leucine (*Irp*), codant une protéine régulatrice impliquée dans le métabolisme bactérien, conduisant à sa perte de fonction [53].

Bacillus anthracis est notamment caractérisé par une perte de fonction du gène *plcR*, suite à une mutation non-sens. Ce gène est un activateur de la transcription dont la perte entraîne une baisse significative de sécrétion d'enzymes et de facteurs de virulence, tels que l'hémolysine BL responsable de maladies digestives, créant ainsi une divergence avec *Bacillus cereus* depuis un ancêtre commun [46, 54]. Chez *B. anthracis*, le gène *plcR* interfère également avec sa sporulation, une autre caractéristique la différenciant d'autres *Bacillus*. Une théorie postule donc que la non-fonctionnalisation du gène *plcR* s'est produite après

l'acquisition de la capacité à sporuler. De même, on pourrait mentionner des souches pathogènes de *Shigella*, divergeant d'un ancêtre *Escherichia coli* suite à des pertes de fonctions de gènes anti-virulence, empêchant la formation de cadavérine et de quinolinate, des molécules inhibitrices de la pathogénicité de *Shigella* [46]. De même, la perte de fonction du gène de la spermidine acétyltransférase (*speG*) permet l'accumulation de spermidine, permettant la survie de *Shigella* dans les macrophages [46]. En analysant le locus de ce gène chez différentes souches de *Shigella*, on observe qu'il est inactivé chez toutes, par des mutations ponctuelles ou parfois même des délétions complètes du gène. Ces résultats suggèrent ainsi une forte pression de sélection poussant à la mort de ce gène [55].

La modification ou l'élimination d'un gène peut également contribuer à augmenter la pathogénicité de certaines bactéries. On parle alors de mutations patho-adaptatives [53]. *Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie pouvant envahir les poumons d'individus. Ces infections peuvent devenir chroniques avec l'émergence de mutants surproduisant de l'alginate suite à une non-fonctionnalisation du gène *muCA* [56]. Ce paramètre leur procure un phénotype hautement résistant aux mécanismes d'élimination pulmonaire.

A travers ces différents exemples, on peut ainsi voir que la mort des gènes peut se révéler jouer une importance chez les bactéries, que ce soit pour coloniser de nouveaux environnements ou modifier leurs caractéristiques pour répondre à de nouvelles contraintes.

B – Les Pertes de gène en milieu aquatique :

La mort des gènes a pu jouer un rôle important au cours de l'évolution des espèces. En effet, la perte fonctionnelle de certains gènes peut en définitive apporter des avantages, et les mammifères marins en sont une bonne illustration. On retrouve parmi ces derniers les cétacés et les siréniens (dugong et lamantins), au mode de vie pleinement aquatique, et les pinnipèdes (phoques, morses, ...) [57]. Leurs ancêtres sont ainsi passés d'un milieu terrestre à un mode de vie maritime, étape estimée à environ 50 millions d'années pour les cétacés [58].

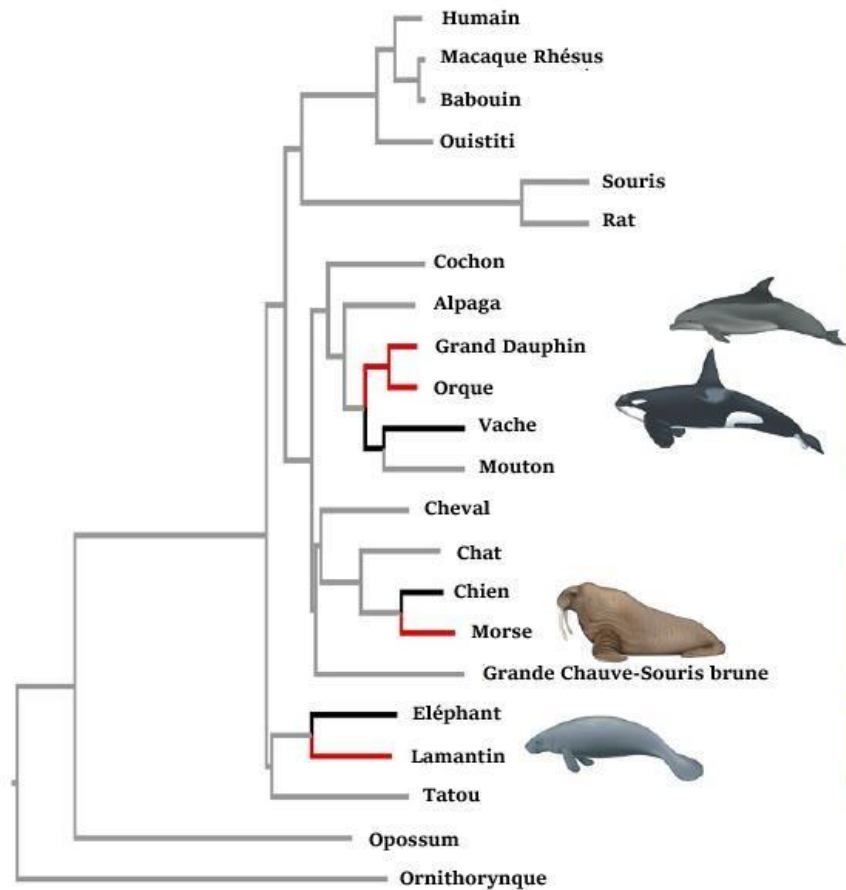


Figure 17 : Classification phylogénétique des mammifères marins (en rouge) [59]

La transition survint accompagnée de profonds changements anatomiques, physiologiques et comportementaux. On pourra citer, entre autres, la perte des membres postérieurs, de la fourrure, l'épaississement de la peau ou des adaptations respiratoires pour l'apnée, ...) [58]. Ces adaptations ont pu être permises grâce à la sélection positive sur de nouveaux gènes, mais également grâce à des pertes de gènes, pouvant être une conséquence d'un abaissement de pression de sélection sur un gène obsolète. Ainsi, 85 pseudogènes ont pu être identifiés chez les cétacés modernes (*Tursiops truncatus*, *Orcinus orca*, *Physeter catodon*, *Balaenoptera acutorostrata scammoni*) [58]. Ces pseudogènes, exclusifs aux cétacés, ont pu être étudiés et se révèlent jouer un rôle dans de nombreux aspects de la vie aquatique.

On retrouve notamment deux facteurs de coagulation : *F12* et *KLKB1*. Ces deux facteurs se révèlent avoir un rôle initiateur dans la formation de thrombus. Leur inactivation protège ainsi les individus d'une thrombose induite, sans impacter l'hémostase. Or, la plongée sous-marine provoque une réponse systémique de l'organisme. On observe une bradycardie ainsi qu'une vasoconstriction périphérique qui augmente le risque de formations de thrombus. Ainsi, la perte de ces deux facteurs va favoriser la plongée des cétacés, et leur adaptation à leur mode de vie [58].

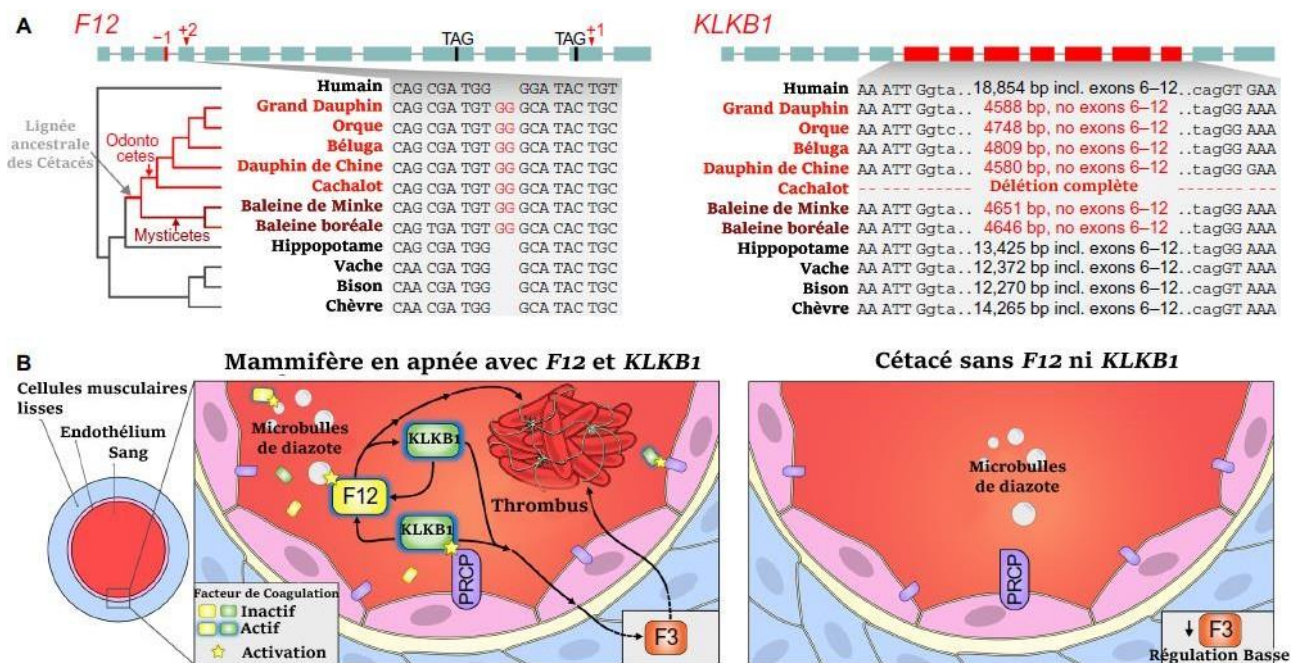


Figure 18 : Perte des facteurs de coagulation *F12* et *KLKB1* chez les cétacés [58]

La figure 18-B illustre l'activation de *F12* et *KLKB1* au contact de microbulles de diazote se formant pendant la plongée en apnée, et conduisant à la formation de thrombus. En revanche, en absence de ces deux facteurs, non seulement on n'observe aucune diminution de la cicatrisation, mais on a une diminution du risque de formation de thrombus en réduisant l'expression des facteurs de coagulation et en retirant l'activation des microbulles de diazote. La figure 18-A compare les séquences de ces gènes avec d'autres mammifères et fait le lien avec l'arbre phylogénétique, suggérant que les mutations non-sens se sont produites à la racine de la lignée des cétacés.

Toujours concernant la plongée, une autre étude a pu mettre en évidence la perte du gène de l'adénosine mono-phosphate désaminase 3 (*AMPD3*) chez *Physeter macrocephalus*, le grand cachalot. En procédant à un knock-out de ce gène chez la souris, on observe une

augmentation par trois de la quantité d'ATP dans les érythrocytes. Or, l'ATP est un effecteur allostérique qui stabilise l'hémoglobine désoxygénée. Ainsi, cela conduit à une affinité réduite pour l'oxygène de l'hémoglobine. La résultante de la perte de *AMPD3* est un relargage facilité de l'oxygène fixé à l'hémoglobine aux différents tissus qui en ont besoin [60]. Cette adaptation permet à *Physeter macrocephalus* de plonger plus longtemps et plus profondément que les autres espèces. Cette perte a été estimée s'être produite peu après la divergence des cachalots avec les autres odontocètes [60]. Il est intéressant de noter que les crocodiles, également capables de rester immergés pendant de longues périodes, présentent aussi une moindre affinité de l'oxygène à l'hémoglobine, même si le mécanisme est différent, témoignant donc d'une convergence évolutive. Enfin, on peut également mentionner la perte du gène de la métalloprotéinase matricielle (*MMP12*), impliqué dans la dégradation de la matrice extracellulaire et dont la disparition impacte l'élasticité pulmonaire, toujours chez les mêmes espèces de mammifères marins. L'absence de ce gène chez ces derniers leur procure l'aptitude de renouveler une grande partie de leur air (environ 90%) en une seule respiration, un avantage pour la vie aquatique [61]. Ces quelques illustrations, non exhaustives, permettent déjà de montrer que les pertes de gènes peuvent se révéler avantageuses de diverses manières pour une seule et même fonction (ici, la plongée sous-marine). Mais l'adaptation à un milieu aquatique implique d'autres contraintes auxquelles la mort de gènes a pu apporter une solution.

Plusieurs gènes ayant des fonctions liées aux poils se retrouvent également sous la forme de pseudogènes chez les cétacés [60]. En réalisant un knock-out de ces gènes chez des souris de laboratoire, on observe une perte de poils ainsi qu'un épaissement de l'épiderme, des caractéristiques clés des cétacés [60]. Également des gènes codant des composés de desmosome et impliqués dans la médiation de l'adhésion cellulaire de l'épiderme sont retrouvés à l'état de pseudogènes, expliquant un haut taux de renouvellement du stratum corneum. De surcroît, en cherchant à dater les pertes de fonction, on se rend compte qu'elles coïncident avec la période estimée de la divergence de l'ancêtre des cétacés. Ainsi, ces morts de gènes ont pu participer au remaniement de la morphologie épidermique des cétacés, facilitant leur adaptation au mode de vie marin [60]. Les particularités de la peau des cétacés, sans follicules pileux, et avec une forte capacité de régénération ont amené à étudier le gène *Lyg* codant le lysozyme de type G [62]. Il s'agit

d'une protéine retrouvée dans divers taxons (vertébrés et invertébrés), impliquée dans l'activité antimicrobienne par hydrolyse des constituants pariétaux des bactéries. Chez les mammifères, on retrouve deux paralogues, *Lyg1* et *Lyg2*, issus d'une duplication d'un même gène. Si *Lyg1* est exprimé dans différents organes, et est associée aux réponses immunes tumorales chez les humains, *Lyg2* est retrouvé au niveau de la peau et des follicules pileux. Malgré tout, les fonctions de ces deux gènes ne sont pas encore bien définies [62]. Il est courant d'observer chez le vivant la perte d'un des deux paralogues, pouvant s'expliquer par une complémentarité de leurs rôles, encore non comprise. Cependant, les cétacés et les siréniens constituent le seul groupe (à l'exception du tarsier) ayant perdu les deux simultanément. *Lyg2* ayant un rôle supposé de défense antibactérienne au niveau de l'épiderme, les cétacés, de par leur mode de vie et la capacité de régénération de leur peau, ont pu voir un besoin réduit en ce gène, entraînant sa perte. La perte de *Lyg1* n'est pas encore bien expliquée, mais pourrait être une coïncidence suite à un relâchement de pression. Il est intéressant de noter que *Lyg2* se retrouve également sous forme de pseudogènes chez d'autres espèces sans poils, tels certaines chauve-souris ou le tatou [61]. Enfin, de manière générale, il a été observé que les mammifères marins possèdent en moyenne trois fois plus de pseudogènes parmi les gènes codant les α -kératines et protéines associées composant les poils que les mammifères terrestres [57].

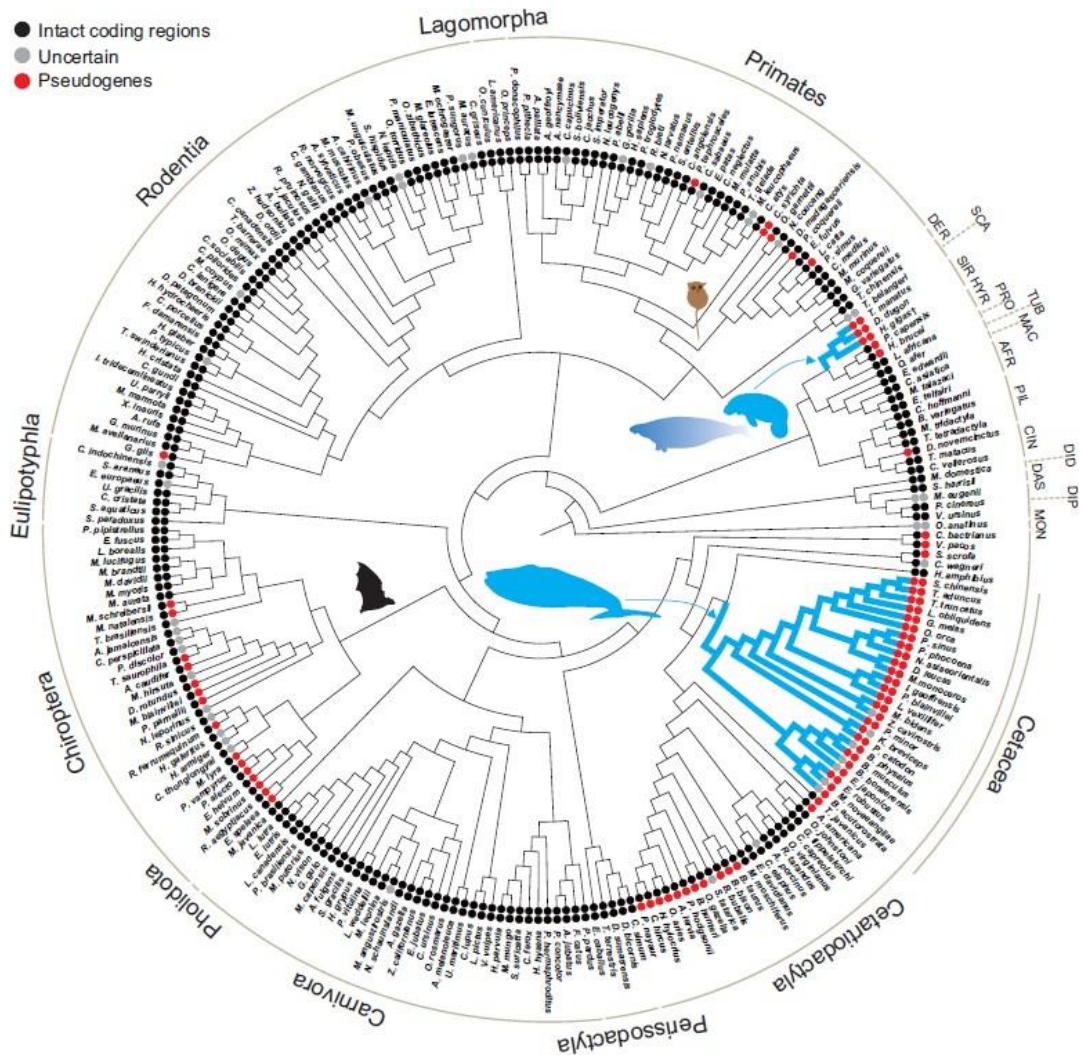


Figure 19 : Etat des gènes *Lyg1* (cercles extérieurs) et *Lyg2* (cercles intérieurs) chez les mammifères [62]

Un cercle rouge signifie une perte du gène

La salive joue également un rôle peu important en milieu aquatique. Ayant une fonction lubrifiante, ainsi que fournissant des enzymes, l'eau abondante du milieu marin lubrifie de base les aliments, et dilue les enzymes que la salive pourrait apporter. La perte de *SLCA9*, un gène participant à la sécrétion salivaire, n'est donc ici pas surprenante. De plus, *SLCA9* joue également un rôle dans la réabsorption rénale du chlorure de sodium. Cette double fonction est probablement tout autant moins importante pour les cétacés qui peuvent ingérer de l'eau salée par inadvertance. Ainsi, la perte de ce gène, probablement des suites d'un relâchement de pression de sélection, peut également expliquer la forte concentration urinaire en sodium et chlorure des cétacés (en comparant avec l'urine des bovins) [58].

Enfin, la vie aquatique nécessite des adaptations comportementales : le sommeil notamment, qui doit être interrompu pour retourner régulièrement à la surface, ainsi que le besoin perpétuel de produire de la chaleur. Les cétacés sont ainsi les seuls mammifères à pouvoir dormir de manière uni-hémisphérique. Cela signifie qu'un hémisphère cérébral dort, tandis que l'autre reste actif pour coordonner le mouvement et la production de chaleur. Le rythme circadien du sommeil, instauré par la mélatonine, est également obsolète en milieu marin. Ainsi, le gène de l'aralkylamine N-acétyltransférase (*AANAT*), une enzyme clé intervenant dans la synthèse de la mélatonine, se retrouve perdu chez les cétacés. Il en est de même pour trois autres gènes : l'acétylsérotinine O-méthyltransférase (*ASMT*), une autre enzyme dans la même voie métabolique, ainsi que deux récepteurs de la mélatonine (*MTNR1A* et *MTNR1B*), témoignant d'une co-élimination de gènes liés entre eux fonctionnellement. Les cétacés semblent donc avoir perdu tous les gènes nécessaires pour la synthèse de mélatonine [58]. La perte de cette hormone aurait ainsi deux bénéfices pour les cétacés : découpler les périodes de sommeil avec la lueur du jour, leur permettant ainsi d'adopter un sommeil uni-hémisphérique, distribué équitablement entre le jour et la nuit, ainsi que la perte d'un mécanisme de baisse de température (de fortes concentrations de mélatonine provoquant une réduction de la température), qui serait délétère pour ces espèces vivant en environnement thermiquement éprouvant [58].

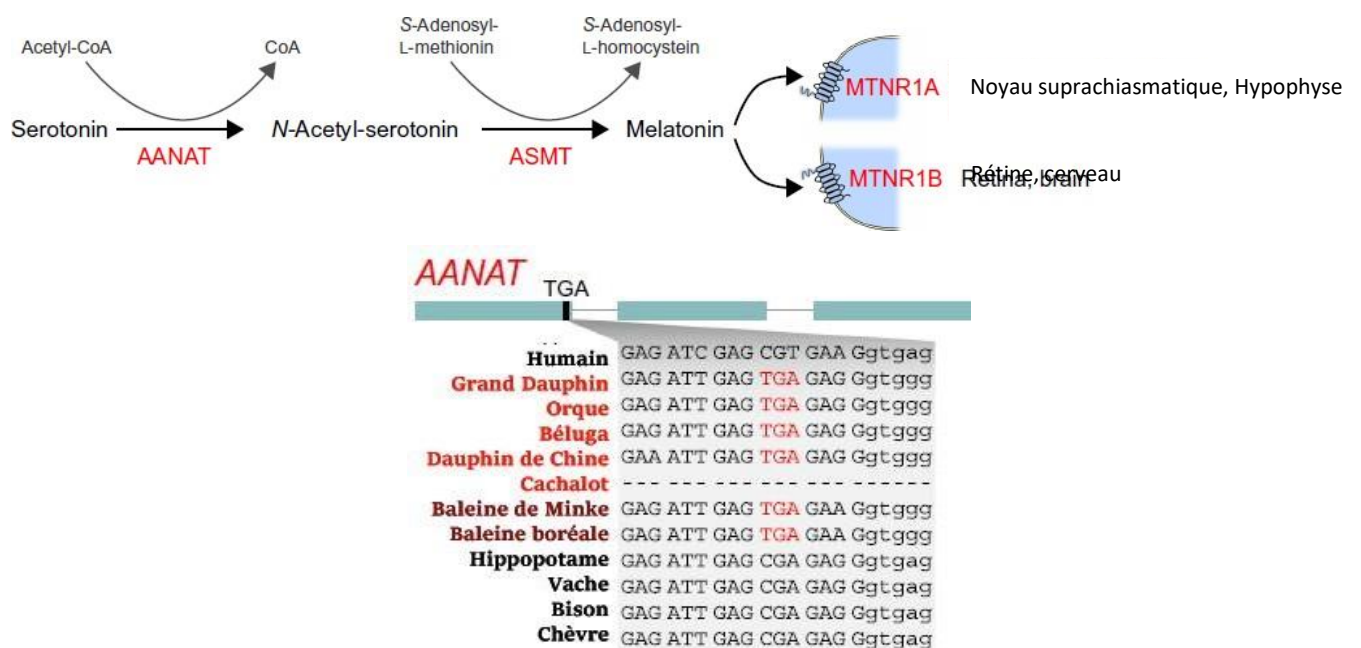


Figure 20 : Gènes liés à la mélatonine perdus (en rouge en haut) et comparaison des séquences du gène *AANAT* chez différents mammifères [58]

En comparant les génomes des cétacés et des siréniens, deux groupes de mammifères pleinement aquatiques, de nombreuses convergences peuvent être observées. Ces deux groupes ont évolué indépendamment mais partagent des changements phénotypiques similaires. Plusieurs des 85 pseudogènes identifiés chez les cétacés sont également inactivés chez le lamantin [58, 60]. Ces signes de convergence évolutive entre deux lignées montrent donc que la perte de gènes est un phénomène évolutif à part entière, capable de « sculpter » les génomes, au même titre que le gain de nouveaux gènes.

C – Les Pertes de gène en milieu obscur et/ou nocturne

La vue est un des sens les plus importants dans la survie d'un individu. Elle est utilisée pour chercher de la nourriture, éviter les prédateurs et reconnaître de potentiels partenaires sexuels. La vision de la couleur est conférée par des photorécepteurs, les cônes, composés d'une protéine transmembranaire de la classe des opsines. Il existe au sein des vertébrés une diversité quant aux propriétés et à l'arrangement des photorécepteurs, reflétant une malléabilité du système en réponse à divers challenges spécifiques [63].

Les protéines opsine sont classées en différentes catégories selon qu'elles sont sensibles aux faibles longueurs d'onde (sensibles au bleu et violet) (cône S) ou bien aux moyennes et longues (sensibles au rouge et vert) (cône LM). La plupart des mammifères possèdent les deux types. Il existe néanmoins des exceptions, comme par exemple *Heterocephalus glaber*, le rat taupe nu, ou les cétacés qui ont perdu le gène codant l'opsine sensible aux faibles longueurs d'onde. Une perte pouvant s'expliquer par une baisse de la pression de sélection de ce gène dans un environnement pauvre en lumière [63]. La particularité de toutes ces espèces où une perte du cône S a été mise en évidence est qu'il s'agit d'espèces nocturnes [41]. De plus, ces espèces dites « monochromatiques » sont relativement isolées dans leur déficit quand on compare avec des espèces phylogénétiques proches. Ainsi chez les Procyonidae, *Procyon lotor* et *Potos flavus* (le raton-laveur et le kinkajou), deux espèces nocturnes, présentent cette perte de gène, mais *Nasua nasua*, le coati roux, une espèce diurne, possède bien ce gène [41]. Dans le groupe des Platyrrhini, *Aotus trivirgatus*, le « singe hibou » est la seule espèce nocturne du groupe, et la seule où une perte des cônes S

a été observée [41]. Il a donc été conclu de ces observations que la perte des cônes S est arrivée indépendamment plusieurs fois au cours de l'évolution des mammifères, probablement par relâchement de pression suite à une vie nocturne dans un environnement où voir convenablement les couleurs est superflu.

Si pour les mammifères terrestres, la perte du cône S reste malgré tout une exception, c'est la règle chez les mammifères marins. Une étude réalisée sur 13 cétacés et 10 pinnipèdes a ainsi révélé la pseudogénéisation des gènes des cônes S chez chacune de ces espèces [41]. Il s'agit là d'un autre exemple de convergence, à la fois pour une adaptation à un milieu marin, mais également à un milieu monochromatique où la vision des couleurs ne revêt pas beaucoup d'importance. Un léger paradoxe ressort néanmoins de cette histoire. Dans la mer, les cônes S auraient été plus adaptés que les cônes ML. Ils perçoivent mieux le contraste et la luminosité du milieu. Mais en étudiant les cônes ML de ces mammifères marins, il en ressort qu'ils peuvent percevoir des longueurs d'onde plus courtes que ceux des mammifères terrestres [41]. De là, on peut émettre l'hypothèse que les cônes S auraient été perdus dans une période précoce de leur évolution, probablement quand ils vivaient dans des eaux côtières où les propriétés lumineuses sont différentes [41].

Pour les vertébrés vivant en milieu obscur (des grottes ou un milieu souterrain), il n'est pas rare d'observer ce qu'on caractérise d'évolution régressive. Il s'agit de la dégradation de structures anatomiques anciennement utiles. On peut y associer également la perte de gènes [42]. Il est attendu qu'une régression morphologique soit associée à la perte des gènes associés. Un exemple serait l'albinisme de certaines espèces adaptées à l'obscurité. Une étude a été menée sur des poissons troglodytes du genre *Astyanax*. On retrouve différentes populations dans des grottes du Mexique, dont certaines sont encore interfécondes ensemble [64]. On retrouve notamment des populations souterraines, avec un phénotype adapté (peu de pigments, régression des yeux, narines plus larges, ...) et des populations vivant à la surface.

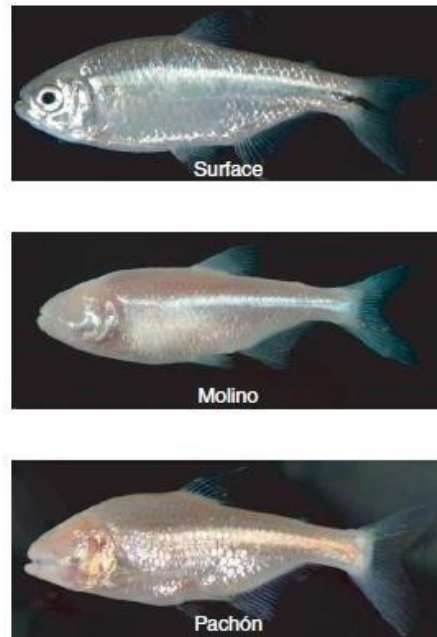


Figure 21 : Différents phénotypes d'*Astyanax* [64]

Molino et *Pachon* sont des populations issues de grottes mexicaines

L'étude a révélé que l'albinisme des populations souterraines était causé par une mutation du gène *Oca2*, causant une perte de fonction. La fonction de ce gène est actuellement inconnue, mais il s'agit du gène le plus souvent mis en cause dans des cas d'albinisme humain [64] et jouerait un rôle dans la pigmentation. Pour les *Astyanax*, ce gène aurait par ailleurs muté indépendamment dans chacune des populations albinos, révélant une convergence évolutive. La raison de cette mort peut s'expliquer par un avantage sélectif inconnu, apporté par sa disparition. Mais il est également possible que si ce gène ait été perdu, contrairement à d'autres pigments, c'est peut-être car sa perte n'a aucun effet délétère, et a simplement des conséquences visuelles [64].



Figure 22 : Représentation du gène *Oca2* chez *Astyanax* [64]

Les astérisques représentent des changements d'acides aminés. Des délétions sont observées chez les phénotypes *Pachon* et *Molino*.

De même, les génomes de trois mammifères souterrains ont été étudiés : *Chrysochloris asiatica*, *Heterocephalus glaber* et *Condylura cristata* (la Taupe dorée du Cap, le Rat-taupe nu et le Condylure étoilé respectivement). Ces trois espèces sont associées à trois superordres différents mais ont un mode de vie convergent. Ainsi, *Condylura cristata* vit sous et aussi sur terre, *Heterocephalus glaber* vit constamment sous terre mais possède des yeux qu'il peut ouvrir à la lumière, et *Chrysochloris asiatica* a un mode de vie complètement souterrain et possède des yeux sous-cutanés. En étudiant les gènes associés à la rétine de ces espèces, soit 65 gènes, on observe un certain nombre de pseudogènes différents pour chacune d'entre elles. Ainsi, *Chrysochloris asiatica* possède 17 pseudogènes (associés à la phototransduction, le cycle visuel et d'autres protéines rétiniennes). On en retrouve 12 chez *Heterocephalus glaber* et seulement 6 pour *Condylura cristata*. En se basant sur l'anatomie et le comportement de ces espèces, il revient que la pseudogénéisation des gènes rétiniens est corrélée avec le degré de régression visuelle correspondant à l'exposition rétiniennne. Pour dire autrement, on observe une diminution du nombre de pseudogènes chez les espèces étant le plus exposées à la lumière [42].

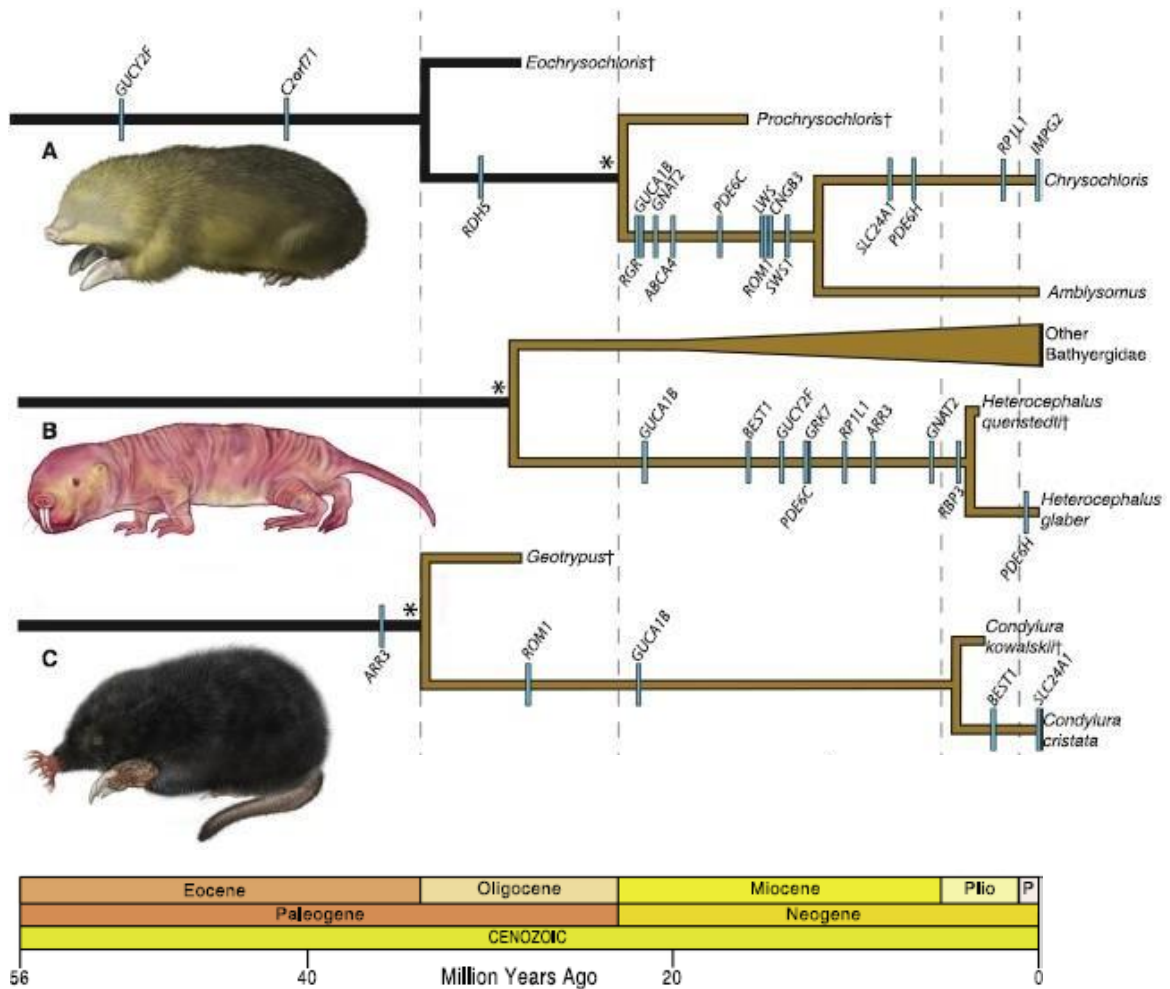


Figure 23 : Pseudogénisations des gènes rétiens chez des espèces souterraines [42]

A : *Chrysochloris asiatica* ; B : *Heterocephalus glaber* ; C : *Condyliura cristata*

* : Transition à un milieu souterrain

D – Les Pertes de gène en milieu terrestre

Plusieurs études ont également étudié la famille des gènes codant les protéines de la zone pellucide des vertébrés. La zone pellucide est une matrice extracellulaire que l'on retrouve autour de l'ovocyte chez les vertébrés. Elle possède notamment la fonction de sélectionner les spermatozoïdes grâce à l'intervention de nombreuses protéines de reconnaissance, ce qui permet d'éviter une fécondation inter-espèces. Il en ressort qu'au cours de leur évolution, on note une disparition progressive des gènes associés, pseudogénisés par des mutations leur faisant perdre leur fonction [40]. Ainsi, chez les téléostéens, on retrouve huit à douze gènes de protéines de la zone pellucide. On en

retrouve six chez la poule et entre trois et quatre chez les primates et mammifères [40]. Or, si la fécondation se fait ex vivo chez les poissons, nécessitant des barrières qui évitent les fécondations inter-espèces voire même inter-genre, l'arrivée en milieu terrestre des vertébrés s'est accompagné de la mise en place de nouvelles barrières comportementales pour une fécondation dans les voies génitales femelles. Il y a donc eu un relâchement de contraintes de la barrière zygotique pouvant expliquer ces pertes de fonction [40].

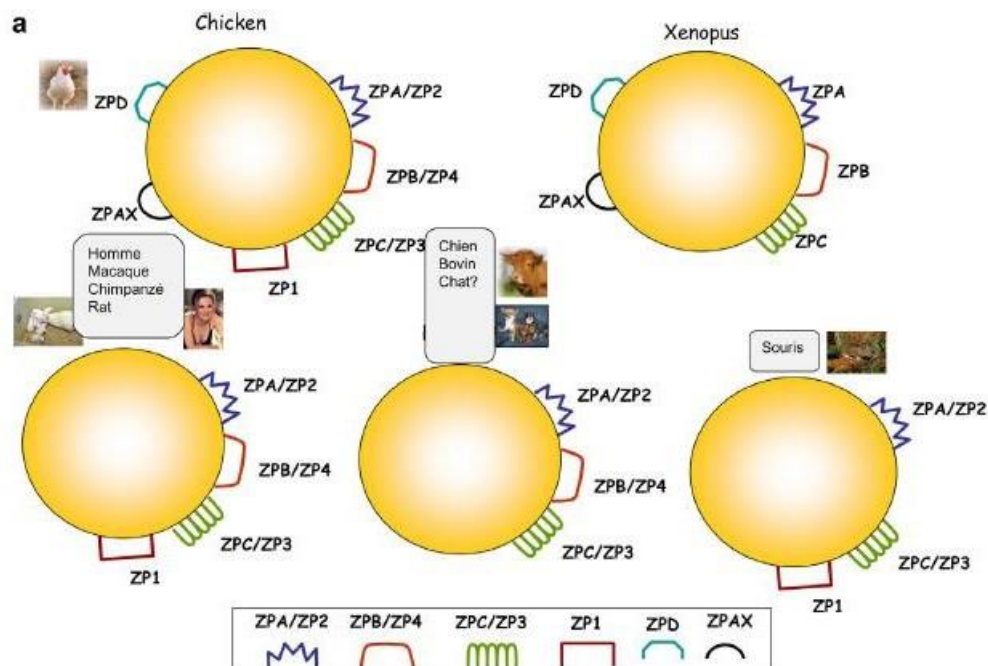


Figure 24 : Représentation des protéines de ZP chez différentes espèces [40]

2 – La pseudogénéisation en réponse à la nutrition

A – Distinction entre carnivores et herbivores

Les mammifères peuvent être grossièrement regroupés en carnivores, herbivores et omnivores, même si le régime alimentaire de chaque espèce est hautement spécifique. La spécialisation diététique est associée à de nombreux traits. Par exemple, les herbivores possèdent souvent un tractus digestif plus large pour augmenter la rétention alimentaire et faciliter la fermentation bactérienne [65]. Les études des génomes ont permis de montrer des différences entre herbivores et carnivores au niveau des gènes. Parfois même, des inactivations de gènes ont pu être identifiées.

Le pancréas exocrine joue un important rôle digestif en sécrétant des enzymes dans l'intestin. Chez les herbivores, deux gènes pancréatiques sont retrouvés inactivés : le gène de la syncolline (*SYCN*) et d'une protéine associée à la lipase pancréatique (*PNLIPRP1*). Le gène *SYCN* a été perdu indépendamment dans six lignées différentes. Lors de la sécrétion enzymatique, les cellules pancréatiques vont former des granules de zymogènes qui, par exocytose, vont être excrétées dans le canal pancréatique. Un mécanisme de fusion secondaire va augmenter quantitativement la sécrétion en faisant fusionner plusieurs granules ensemble. Ainsi, l'excrétion d'un granule entraînera une forte sécrétion d'enzymes. La perte de *SYCN* résulte en la perte de ce mécanisme de fusion secondaire, et ainsi en une capacité sécrétrice réduite de la part du pancréas. En corroborant au comportement des herbivores, qui passent énormément de temps à paître, et sécrètent ainsi en continu de faibles quantités, il convient de relier la perte de ce gène avec la non nécessité d'une haute capacité sécrétrice pancréatique [65]. Contrairement aux carnivores qui vont avoir des repas irréguliers, et ainsi avoir un besoin de sécrétion augmenté lors de leur repas. En parallèle, *PNLIPRP1* est inactivé dans 8 lignées herbivores et deux carnivores (deux cétacés en l'occurrence). *PNLIPRP1* code un inhibiteur compétitif de la lipase triglycéride pancréatique, qui agit en se liant à la colipase, nécessaire pour sa stabilisation. La perte de ce gène résulte en une capacité augmentée de la digestion des triglycérides, une capacité bénéfique pour les herbivores qui ont un régime pauvre en graisse [65]. Si on étudie les deux carnivores chez qui la perte de ce gène a été observée, on peut noter que leur régime alimentaire est essentiellement composé de céphalopodes et de krills, pauvres en graisse [65].

De manière similaire, on peut aussi retrouver des gènes inactivés chez les carnivores. Il s'agit des gènes Insuline-like 5 (*INSL5*) et de son récepteur *RXFP4*. La paire aurait un rôle dans la régulation de l'appétit. En effet, les concentrations plasmatiques de l'hormone dépendent de l'apport alimentaire. Elles augmentent pendant une restriction calorique et diminuent après le repas. En se liant à son récepteur, *INSL5* régule ainsi l'apport alimentaire en jouant le rôle d'hormone orexygène. Le fait que ces deux gènes aient été perdus chez les carnivores pourrait être liée au fait qu'ils se nourrissent à des intervalles irréguliers, contrairement aux herbivores, et qu'une sensation de faim grandissante régulièrement pourrait être délétère [65]. Également, on a pu observer la pseudogénéisation chez plusieurs lignées carnivores du gène *NR113*, codant un récepteur xénobiotique associé à la détoxification. Une fonction particulièrement utile pour les herbivores dont le régime à base de plante les expose davantage que les carnivores à des risques d'intoxication [65].

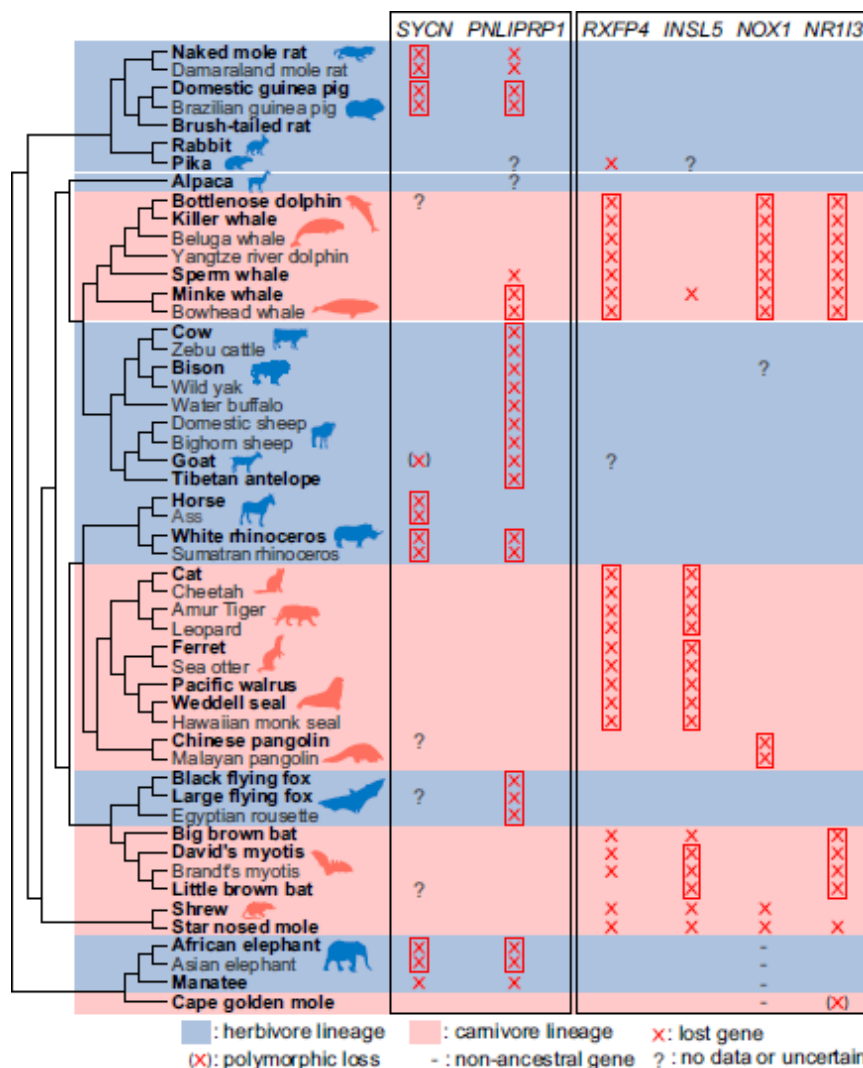


Figure 25 : Pertes de gènes liées à la nutrition chez des lignées herbivores (en bleu) et carnivores (en rouge) [65]

Une autre différence entre les carnivores et les herbivores se retrouve dans leur flore intestinale. Les carnivores ont ainsi perdu le gène *NOX1* qui code une protéine transmembranaire du colon impliquée dans la défense immunitaire antibactérienne. La perte de ce gène témoignerait de la flore carnivore plus restreinte, et donc d'une exposition moindre à des communautés bactériennes [65].

Ainsi, ces exemples permettent d'illustrer trois aspects de la spécialisation diététique que sont la composition du régime, le mode d'alimentation et la diversité de la flore intestinale.

B – Adaptation à un régime spécifique

A un niveau plus précis, de nombreuses pertes de gènes ont pu être associées à des spécificités alimentaires et illustrer l'évolution du régime des espèces. Ainsi, un exemple très documenté est la pseudogénéisation du gène codant la L-Gulono- γ -lactone oxydase (GULO) chez les primates, les chauves-souris, et les cochons d'Inde, notamment. En effet, la plupart des espèces sont capables de synthétiser le L-Acide ascorbique, soit la vitamine C, à partir du D-Glucose [25]. La vitamine C est un nutriment essentiel pour le métabolisme, impliquée dans la croissance des tissus, ainsi que leur réparation, et est requise dans l'alimentation des vertébrés pour leur bonne santé [66]. La pseudogénéisation du gène codant pour GULO condamne les espèces à devoir trouver la vitamine C dans leur alimentation. Un déficit en cette vitamine peut avoir des conséquences néfastes sur les individus comme notamment, le scorbut [25]. La perte de ce gène chez les primates peut être successive à l'introduction massive de fruits dans le régime alimentaire, ayant rendu l'enzyme inutile.

L'étude du gène GULO chez les chauves-souris a pu mettre en évidence différentes variations du gène. En effet, sur 16 espèces différentes, on retrouve un gène intact chez certaines espèces, et un gène pseudogénéisé chez d'autres [66]. En comparant les mutations, il a été observé que plus les espèces sont phylogénétiquement anciennes, et moins elles comportent de mutations, ce qui supporte l'hypothèse que chez les chauves-souris, la synthèse de vitamine C devient de moins en moins importante. C'est un phénomène relativement récent puisque la datation a permis de montrer que les chauves-souris du genre *Pteropus* ont perdu le gène au cours des trois derniers Millions d'années [66].

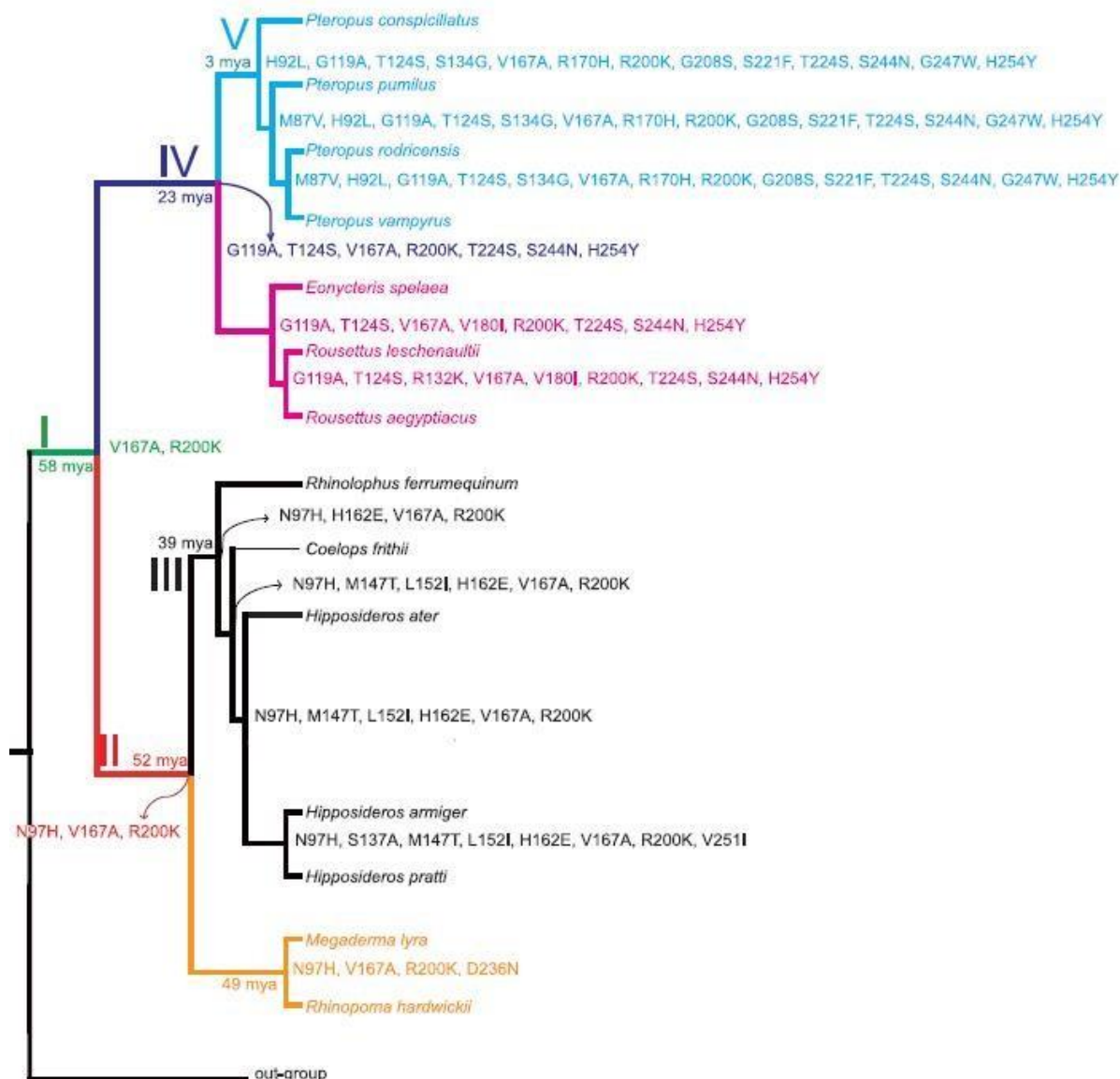


Figure 26 : Représentation des différentes mutations du gène GULO des chauves-souris [66]

Le cachalot est également le seul mammifère où une perte du gène de la Béta-carotène oxygénase 1 (*BCO1*) a été objectivée. Ce gène code une enzyme transformant le bêta-carotène en une forme de vitamine A. Or, la vitamine A se trouve naturellement dans son régime alimentaire à base de calmars. La perte de ce gène peut ainsi s'expliquer comme la conséquence d'une sélection relâchée [60].

D'autres pertes de gènes associées indirectement au régime alimentaire sont à noter comme par exemple la perte de fonction de trois gènes codant des transporteurs rénaux participant à l'osmolarité, chez *Pteropus alecto*, une espèce de chauve-souris frugivore. La perte de ces trois gènes réduit l'osmolarité urinaire des individus, leur permettant de produire une urine très diluée. Cette adaptation physiologique répond ainsi à leur régime

alimentaire à base de jus de fruit, et autorise l'excrétion d'eau en excès en préservant les quelques électrolytes qu'ils peuvent trouver [60].

C - Le régime hématoophage, exemple du Vampire commun *Desmodus rotundus*

La lignée de *Desmodus rotundus* est la seule lignée tétrapode hématoophage [67]. Il s'agit d'une spécialisation diététique unique se reflétant dans la biologie, la physiologie, la morphologie et le comportement de ces espèces. Beaucoup de spécialisations génétiques y sont associées, et notamment la perte spécifique de 13 gènes. [67]

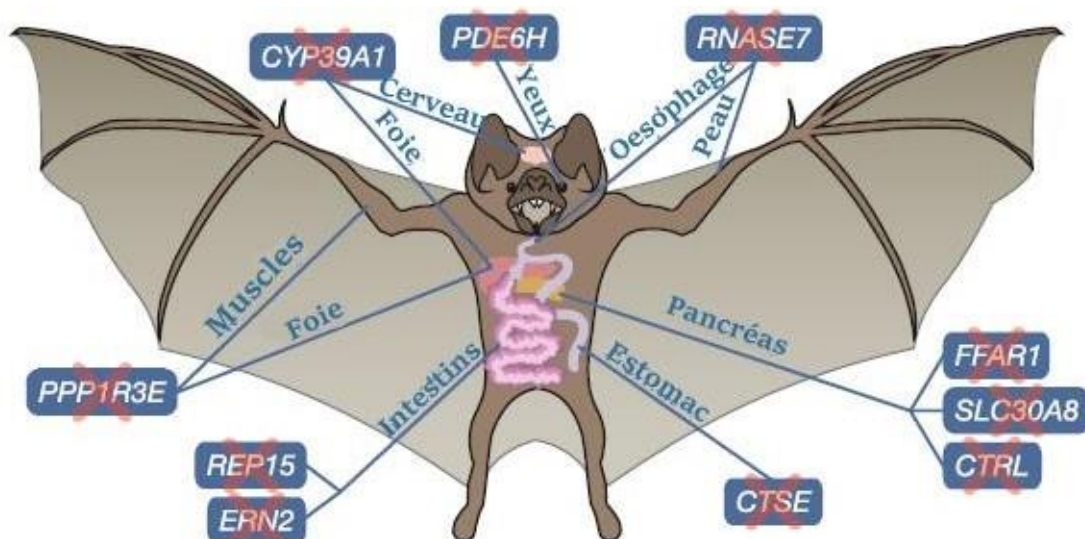


Figure 27 : Organes affectés par des pertes de gène chez *Desmodus rotundus* [67]

Parmi ces gènes, on retrouve trois récepteurs gustatifs, conduisant à une réduction des sens de l'individu pour les goûts sucré et acide. Les dix autres gènes sont liés à un certain nombre d'adaptations à ce régime spécifique.

On retrouve le gène *Rep15* sous forme de pseudogène. Il s'agit d'un gène impliqué dans la régulation de l'absorption cellulaire de fer. Cet élément possède son importance, mais son excès peut avoir des conséquences néfastes pour l'organisme. Or, suite à son alimentation, le Vampire commun voit ses concentrations sanguines de fer supérieures à la moyenne des autres espèces. Des mécanismes sont donc nécessaires pour pouvoir baisser

ces concentrations et pour cela, un phénomène d'excrétion du fer est réalisé. Dans le sang, le fer se lie à la transferrine qui est reconnue par des récepteurs cellulaires au niveau du tractus digestif. Se forment alors des vacuoles contenant le fer qui seront endocytées dans les cellules digestives. Ces vacuoles sont ensuite excrétées dans la lumière du tube digestif, débarrassant l'organisme du fer superflu. Il a été montré que *Rep15* participe à la régulation de ce mécanisme en diminuant le nombre de transferrines à la surface des cellules. Plus particulièrement, Rep15 exerce un rétrocontrôle négatif sur le recyclage des récepteurs à transferrine. Ainsi, la mort de ce gène chez le Vampire commun suggère que l'accumulation de fer dans les cellules digestives est augmentée par rapport aux autres espèces, afin de maximiser son excrétion [67].

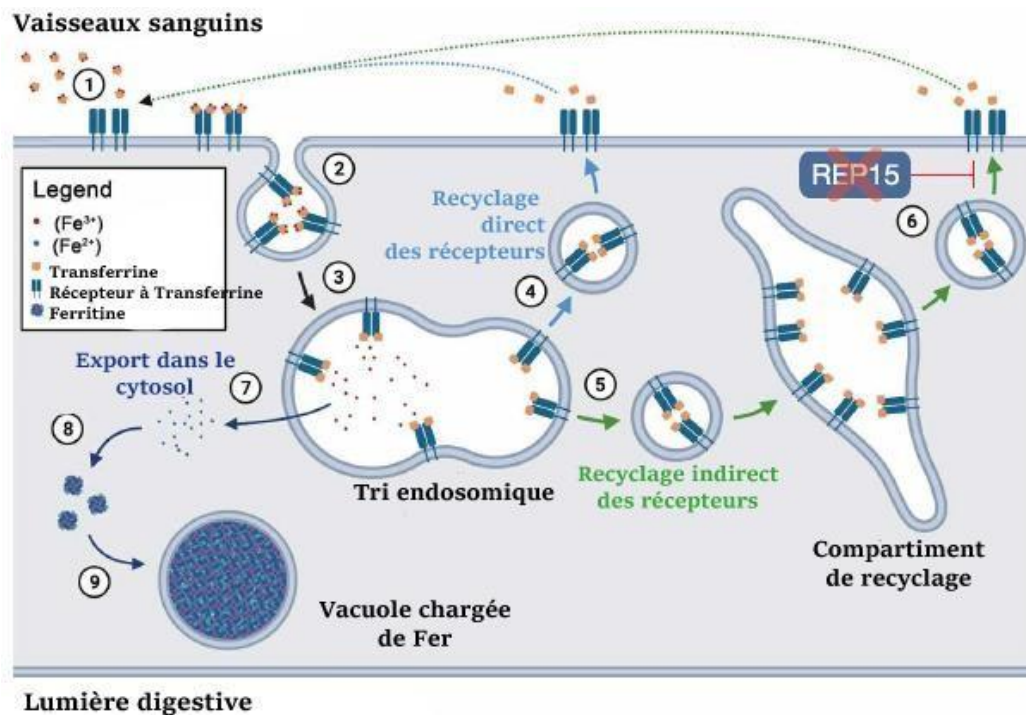


Figure 28 : Excrétion du fer chez *D. rotundus* et rôle de *Rep15* [67]

Un récepteur pancréatique, le récepteur 1 des acides gras libres (*FFAR1*) est également perdu chez *Desmodus rotundus*. Sa déficience baisse la sécrétion d'insuline. En effet, au contact d'acides gras, les récepteurs codés par ce gène stimulent la sécrétion d'insuline du pancréas. La perte de ce gène peut s'expliquer par l'absence du ligand (les acides gras) dans le régime alimentaire, ainsi que la non-nécessité d'une sécrétion d'insuline importante pour un régime faible en sucre. En accord, on retrouve chez les chauves-souris

vampire de plus faibles concentrations d'insuline que les autres mammifères, et quand elles sont exposées à du glucose, elles restent en hyperglycémie prolongée. Cette mort de gène permet ainsi d'éviter l'hypoglycémie en maintenant au maximum le glucose dans le flux sanguin. On peut mettre en relief la perte de ce gène avec la perte de *FFAR3* chez des chauves-souris frugivores. *FFAR3* inhibe la sécrétion d'insuline, et la perte de ces deux gènes illustre que deux phénotypes opposés (un régime riche en sucre et un régime pauvre en sucre), voient une perte de deux gènes aux effets opposés [67]. En effet, un régime riche en sucre va avoir un besoin accru en hormone hypoglycémisante, et réciproquement, induisant des pertes soit pour l'inhibition de l'insuline, soit pour sa stimulation. Parallèlement, on peut constater chez *Desmodus rotundus* la perte du gène *SLC30A8* codant un transporteur du Zinc, le Zinc servant à protéger l'insuline de la dégradation. La perte de fonction de ce gène peut ainsi être une conséquence de la faible sécrétion d'insuline de la chauve-souris, tout comme il aurait pu également l'induire et contribuer à l'émergence d'un phénotype sécrétant peu de cette hormone [67].

L'estomac des chauves-souris vampire a subi des modifications le transformant d'un organe compact et musculeux impliqué dans une digestion chimique et mécanique à une structure extensible dont l'utilité première est le stockage en grande quantité de sang, et étant un site majeur d'absorption de fluides [67]. Chez *Desmodus rotundus*, les invaginations sont enrichies en fer. Il y a donc eu une modification de cellules sécrétrices d'acide chlorhydrique à des cellules excrétrices en Fer, rendant le gène de la cathépsine E (*CTSE*), codant une protéase impliquée dans la sécrétion, dispensable, d'où sa mort [67].

Un autre gène perdu est celui d'un cytochrome (*CYP39A1*), codant une enzyme digestive hépatique et également exprimé dans le cerveau où il s'agit de la seule enzyme capable de dégrader un des métabolites du cholestérol, le 24S-hydroxycholestérol. Ce métabolite est produit afin d'éliminer le cholestérol du cerveau, et peut traverser, contrairement au cholestérol, la barrière hémato-méningée. Ainsi, en perdant *CYP39A1*, on retrouve de grandes concentrations systémiques de ce métabolite dans l'organisme. C'est ce qui est observé chez des humains dont l'allèle est inactivé [67]. Or, le 24S-hydroxycholestérol joue un rôle neurologique important. Lorsqu'il est reconnu par les récepteurs adéquats, notamment dans l'hippocampe, il abaisse le seuil stimulant de l'induction de la potentialisation. Concrètement, le 24S-hydroxycholestérol améliore les

capacités cognitives d'apprentissage et de la mémoire, comme observé sur des souris lors de multiples expériences [67]. Or, les vampires communs se démarquent d'autres espèces par un comportement social et des capacités cognitives exceptionnelles. Elles forment des liens sociaux durables dans le temps, partagent leur nourriture avec les plus démunis. Il s'agit en outre de la seule lignée où une perte de *CYP39A1* a été objectivée, et donc la seule avec une concentration élevée en 24S-hydroxycholestérol. Ainsi, la perte d'un gène, pour une raison encore inconnue, a pu contribuer au développement de capacités cognitives et à l'évolution sociale de l'espèce *Desmodus rotundus*.

D – Récepteurs gustatifs, l'adaptation des goûts

La nutrition est un facteur environnemental important et le goût en est une composante essentielle apportant de nombreuses informations. Il existe cinq goûts chez les mammifères : sucré, salé, aigre, amer et umami. Pour chacun d'eux il existe plusieurs récepteurs dont les gènes forment une famille multigénique [68]. Une famille multigénique est un groupe de gènes paralogues, qui partagent des séquences d'ADN semblables et remplissent des fonctions similaires dans l'organisme [72]. Différentes études ont montré que les récepteurs gustatifs étaient sujets à l'évolution, et que les pseudogénisations étaient répandues chez les mammifères et liées à l'alimentation [69].

Chez les mammifères, le répertoire de gènes de la famille *TAS2R*, récepteur du goût amer est sujet à de grandes variations de taille [69]. Une étude a été réalisée chez l'homme et la souris. On retrouve des pseudogènes de ces récepteurs chez les deux espèces (huit chez l'espèce humaine et trois chez la souris) mais non orthologues entre eux. Ainsi, ces deux espèces auraient subi un processus de pseudogénisation indépendant, chose que l'on peut hypothétiquement étendre à tous les mammifères [70]. Un rôle important de ce gène, et donc du goût amer, est d'identifier les substances toxiques et dangereuses. Des modifications de ce gène pourraient donc affecter le comportement alimentaire. Il a été mis en évidence que les espèces carnivores ont davantage de pseudogènes que les espèces herbivores, car ce sont souvent les plantes qui sont toxiques, donc amères. Il a été conclu que le nombre de gènes *TAS2R* fonctionnels d'une espèce est corrélé à la fraction de plantes dans son régime alimentaire [69].

Chez les cétacés, (12 espèces différentes) tous les récepteurs des goûts sucré, umami et amer, sont des pseudogènes, soit treize gènes différents. Parmi ces derniers, on retrouve le même codon stop prématuré sur dix gènes [68], témoignant de la perte massive de ces gènes chez l'ancêtre commun des cétacés. On retrouve également un pseudogène d'un récepteur au goût aigre. Toutes ces analyses suggèrent ainsi une perte répandue du goût chez les cétacés, avec néanmoins une conservation du salé. Trois hypothèses différentes sont soulevées pour expliquer ces pertes [68].

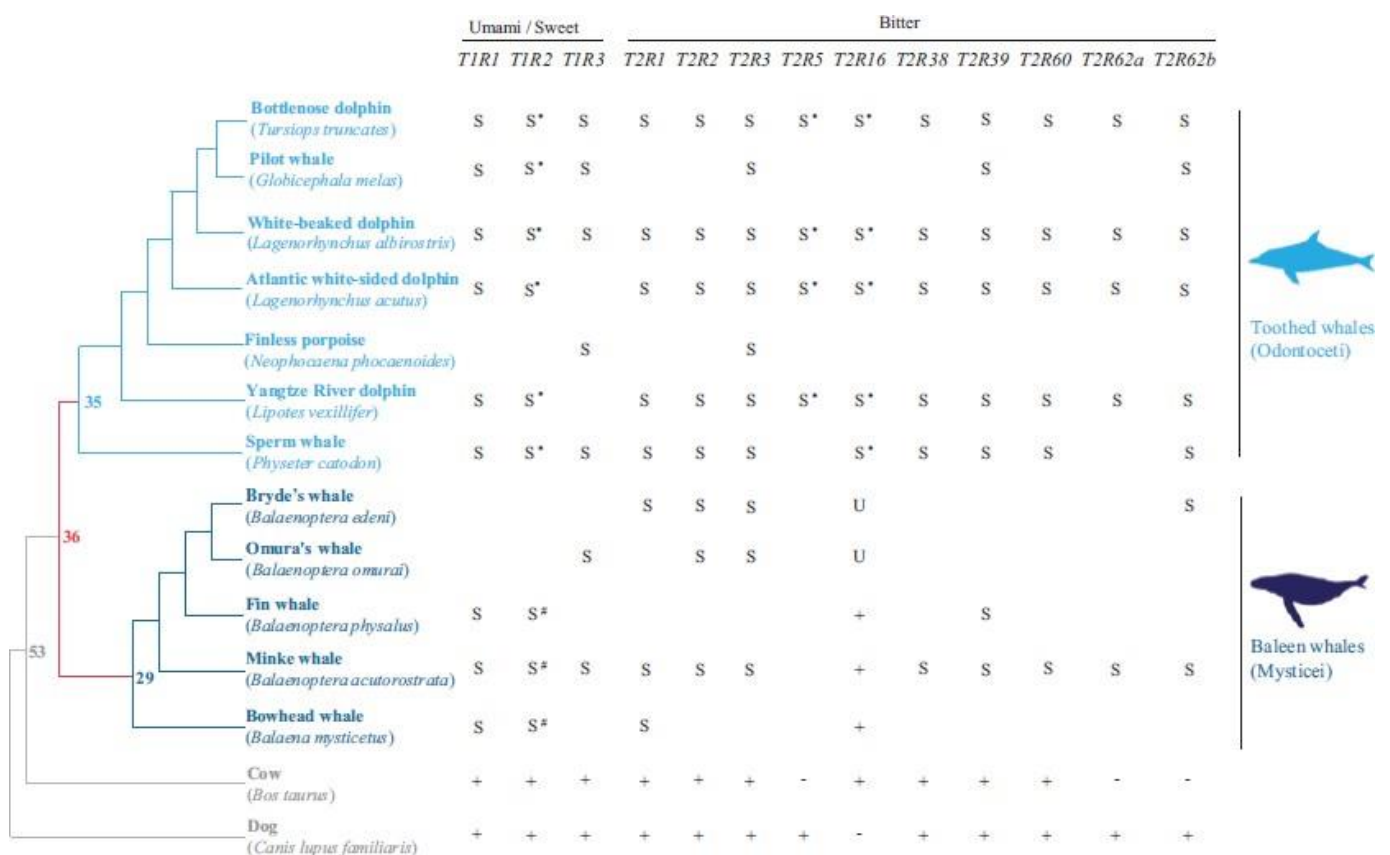


Figure 29 : Pseudogénéisation des récepteurs gustatifs chez les cétacés [68]

S signifie une mutation commune chez tous les cétacés, S' chez les Odontocètes (différentes espèces de dauphins, marsouins et cachalots), S'' chez les Mysticètes (différentes espèces de baleines à fanon) et U une mutation unique à l'espèce.

Tout d'abord, les baleines ont la particularité d'avaler directement leurs proies sans mastiquer, ce qui rendrait le sens du goût inutile, et expliquerait ainsi la perte de ces récepteurs. Il est également possible que la forte teneur en sodium de l'eau puisse diluer les agents gustatifs, diminuant ainsi fortement les stimuli de la nourriture, à l'exception des récepteurs salés. Enfin, ils pourraient également être l'héritage d'une transition alimentaire ancestrale d'un régime végétarien à un régime carnivore, la viande contenant très peu de composés sucrés et amers [68].

De la même manière, on retrouve chez les pingouins des pseudogènes témoignant d'une perte ancestrale des récepteurs aux goûts amer, umami et sucré. Les hypothèses quant à cette perte recourent celle des cétacés, les pingouins gobant leurs aliments, sans mastication préalable, et la viande n'étant pas sucrée ou umami [71].

E – Récepteurs olfactifs, l'adaptation de l'odorat

Le sens olfactif est utilisé par les vertébrés pour obtenir des informations sur leur environnement (nourriture, prédateurs, territoires, partenaires, ...). La perception des odeurs fonctionne grâce à la liaison de molécules odorantes à des récepteurs couplés à des protéines G (GPCR) exprimés dans l'épithélium nasal [74]. Ces récepteurs sont codés par une famille multigénique complexe contenant de nombreux gènes de récepteurs olfactifs, ce qui autorise une grande variété d'odeurs perceptibles. Les récepteurs olfactifs forment la plus grande famille de gènes des mammifères (environ 800 gènes chez *Homo sapiens sapiens* [72]). Les études phylogénétiques ont identifié neuf classes monophylétiques de récepteurs (alpha, bêta, gamma, delta, ... kappa) divisés en type I et type II [74]. Parmi les récepteurs de type I, les groupes alpha et gamma sont capables de reconnaître des odeurs aéroportées, tandis que les autres peuvent percevoir celles solubles dans l'eau [74].

Des études comparatives ont montré que le nombre de copies de gènes de récepteurs olfactifs peut fortement varier chez les vertébrés et ce, même entre des lignées phylogénétiquement proches. De manière générale, la proportion de pseudogènes de récepteurs olfactifs est élevée (entre 20 et 60% selon les espèces) [74]. Par exemple, 50% des 800 gènes de récepteurs olfactifs des humains sont à l'état de pseudogènes [73]. Chez la

souris, on retrouve 1400 gènes dont 20 à 25% de pseudogènes [73]. Néanmoins, malgré la forte différence interspécifique, l'organisation des clusters reste conservée [73].

ORDRE	ESPECE	Gènes fonctionnels	Gènes tronqués	Pseudogènes	Total	Fraction de pseudogènes (%)
Monotremata	Ornithorynque	265	83	370	718	51.5
Marsupialia	Opossum	1,188	10	294	1,492	19.7
Cetartiodactyla	Vache	970	182	977	2,129	45.9
Camivora	Chien	811	11	278	1,100	25.3
Rodentia	Souris	1,035	28	328	1,391	23.6
	Rat	1,207	52	508	1,767	28.7
Primates	Macaque	309	17	280	606	46.2
	Humain	387	0	415	802	51.7

Figure 30 : Gènes de récepteurs olfactifs chez huit espèces de mammifères [73]

Cette forte variabilité peut s'expliquer par le besoin d'une espèce de s'adapter à un environnement particulier. Ainsi, l'olfaction semble moins importante chez les primates doués de vision trichromatique car elle aurait remplacé ce sens dans la perception des signaux environnementaux [73]. C'est ce qu'on observe chez le groupe des primates Catarrhini, mais également chez le Singe-Ecureuil, seul Platyrrhini doté d'une vision améliorée par duplication d'opsine et un haut taux de pseudogènes des récepteurs olfactifs [75]. Cette constatation pose toutefois encore la question de l'utilité de cette perte ? S'agit-il simplement de la conséquence d'une relaxation sur un gène moins essentiel, ou bien y a-t-il un autre intérêt derrière la pseudogénéisation ?

Enfin, dans le cas d'un changement d'environnement plus drastique, les cétacés auraient fortement perdu leur sens olfactif au profit de l'écholocation tandis que les ornithorynques, vivant en milieu semi-aquatique et dotés d'un sixième sens (l'électroréception) ont également un nombre moindre de ces gènes fonctionnels [73].

Toutefois, l'olfaction ne semble pas non plus déterminée exclusivement par le nombre de récepteurs olfactifs, le développement du cerveau jouant également un rôle [72], et il faut rester prudent en corrélant le taux de pseudogénéisation de ces derniers avec l'odorat de l'espèce [73].

4 – La pseudogénération comme source d’opportunités

A – L’apparition des Oiseaux

Le taxon des oiseaux est caractérisé par la forte différenciation de sa musculature squelettique, plus qu’aucun autre taxon de vertébrés. Une hypothèse existe comme quoi une telle hyperplasie musculaire et le développement squelettique associé sont la conséquence de l’origine du taxon [77]. Les oiseaux seraient ainsi issus d’une population ancestrale ayant subi plusieurs épisodes de pertes de gène associés à la thermogénèse, la myogénèse et la squelettogénèse. Cette hypothèse postule que le groupe ancestral qui a donné naissance aux oiseaux est resté endotherme par adaptation biochimique et morphologique des muscles pour générer de la chaleur. Cette hypothèse suggère même que les oiseaux non volants ne seraient pas phylogénétiquement passés par un stade volant, et que l’acquisition du vol aurait été postérieure à la divergence entre différentes espèces d’oiseau [77].

Pour étayer cette hypothèse, on peut considérer la perte du gène *UCP1* codant la thermogénine. Il s’agit d’une molécule présente chez tous les vertébrés, sauf les reptiles [77]. Chez les mammifères, la thermogénine découple la phosphorylation oxydative dans la mitochondrie, bloquant la production d’ATP au profit de chaleur, au sein du tissu adipeux brun. On parle alors de thermogénèse sans frisson. La thermogénine agit alors comme un moyen de protection essentiel contre l’hypothermie [77]. Le gène est absent de tous les génomes séquencés aviens, mais on retrouve chez les cellules de la poule domestique *Gallus gallus* les mécanismes permettant la différenciation du tissu brun adipeux, et l’expression du gène *UCP1*. De plus, on retrouve des orthologues de ce gène dans des génomes de poisson et de grenouille, impliquant que le gène aurait été perdu chez les oiseaux plutôt qu’acquis de novo chez les mammifères [77]. Or, on note également l’absence de ce gène dans le génome des lézards. La perte se serait donc produite au niveau de l’ancêtre commun des oiseaux et des lézards [77].

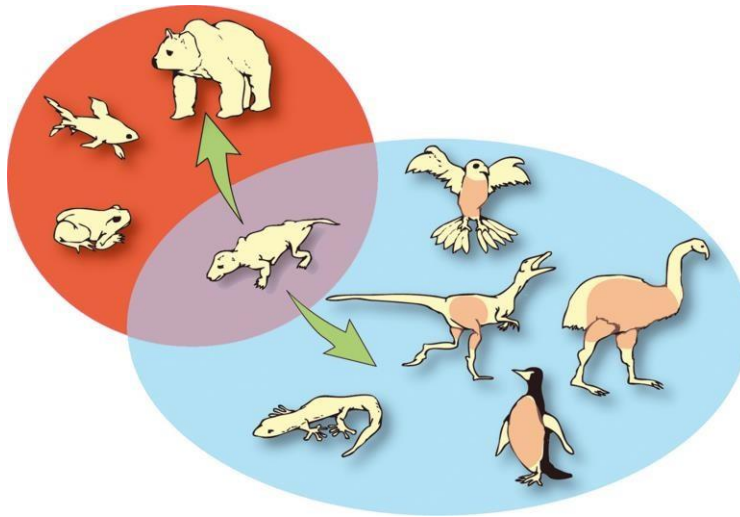


Figure 31 : Schéma d'illustration de la divergence du gène *UCP1* [77]

Ainsi, cette hypothèse propose trois lignées majeures distinctes [77] :

- Les endothermes (ancêtres directs des mammifères), ayant conservé *UCP1* et donc la thermogénèse sans frisson grâce au tissu adipeux brun.

- Un groupe d'espèces issu de la sous-population ayant perdu *UCP1*, ectotherme et qui donnera naissance aux reptiles non-aviens. Pour ces espèces, la perte d'*UCP1* n'aurait pas conduit à un désavantage.

- La lignée ancestrale des théropodes et des oiseaux, ayant perdu *UCP1* mais étant endotherme. Cette lignée aurait ainsi survécu grâce à des innovations passant notamment par l'expansion des muscles squelettiques. Ce fort développement musculo-squelettique aurait ainsi pu conduire à l'acquisition du vol chez de nombreuses espèces d'oiseaux [77].

Ainsi, des phénomènes de pertes de gène auraient pu contribuer à l'évolution des oiseaux tels qu'on les connaît aujourd'hui.

B – L'Evolution de l'espèce humaine

La lignée des primates ainsi que l'espèce humaine sont particulièrement bien étudiées au niveau génétique. Des études de génomique comparative ont révélé que des

pseudogénisations se sont passées à toutes les étapes de l'évolution des primates [30], des ancêtres communs des primates jusqu'à la lignée humaine, où l'on peut retrouver des gènes dont certains allèles dans la population sont pseudogénisés [30].

Chez l'homme, 76 pseudogènes unitaires ont été recensés par rapport à l'ancêtre commun avec la souris [30], dont 11, spécifiques à l'humain, ont été datés après la divergence avec le Chimpanzé, plus proche cousin [30]. En estimant les dates de pseudogénisations de ces gènes, en supposant un taux de mutation neutre, il n'en ressort aucun phénomène de pseudogénisation massif chez l'espèce humaine [30].

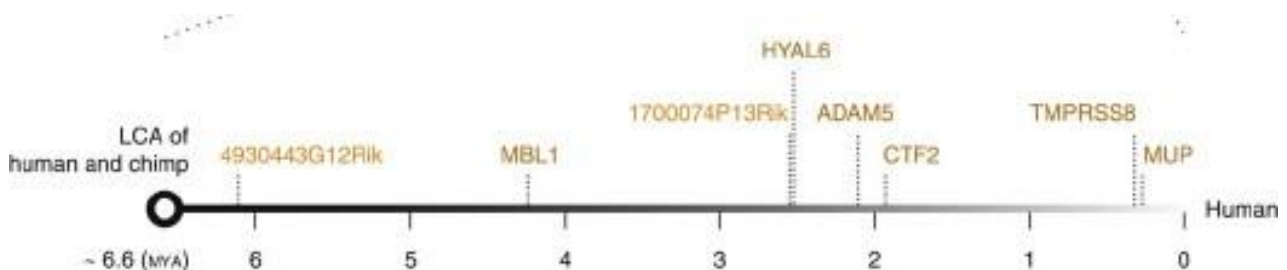


Figure 32 : Datation de pseudogénisations dans la lignée humaine depuis la divergence avec le Chimpanzé [30]

Plusieurs pertes de gènes spécifiques à l'humain ont été observées qui pourraient avoir fourni à l'espèce humaine des opportunités adaptatives.

Ainsi, la pseudogénisation de la chaîne lourde de myosine 16 (*MYH16*), à l'émergence du genre *Homo* a pu provoquer la réduction de la taille des muscles masticateurs de ces espèces. Le gène *MYH16* codant pour une chaîne lourde de myosine est exprimé dans ces muscles, et a été retrouvé inactivé par une mutation ayant conduit à un décalage du cadre de lecture. Cette dernière a été estimée à entre 3 et 7 Millions d'années [78, 79], soit dans la période autour de la divergence avec le Chimpanzé, mais avant l'apparition de la taille moderne du corps humain et l'émigration de *Homo* de l'Afrique [78]. La perte de cette protéine a donc pu conduire à la réduction des fibres musculaires et des muscles masticateurs. On retrouve ce gène chez la plupart des primates, dont le gorille et le chimpanzé, mais également parmi des hominidés tels *Australopithecus* et *Paranthropus*. Or, le genre *Homo* (tant l'espèce moderne que les espèces fossiles) est caractérisé, entre autres,

par des muscles masticateurs bien plus petits [78]. Mais là où l'importance est plus grande, c'est que la disparition de cette force masticatrice, et de cette masse crâniale, coïncide avec une augmentation de la capacité crânienne du genre *Homo*. Ainsi, il est possible que la pseudogénéralisation de *MYH16* ait pu participer à l'évolution de l'encéphalisation de ces espèces (c'est-à-dire l'augmentation de la taille du cerveau), et avoir ainsi des répercussions majeures sur leurs capacités d'apprentissage, de communication, etc ... [78]. C'est une théorie appuyée par l'anatomie [78].

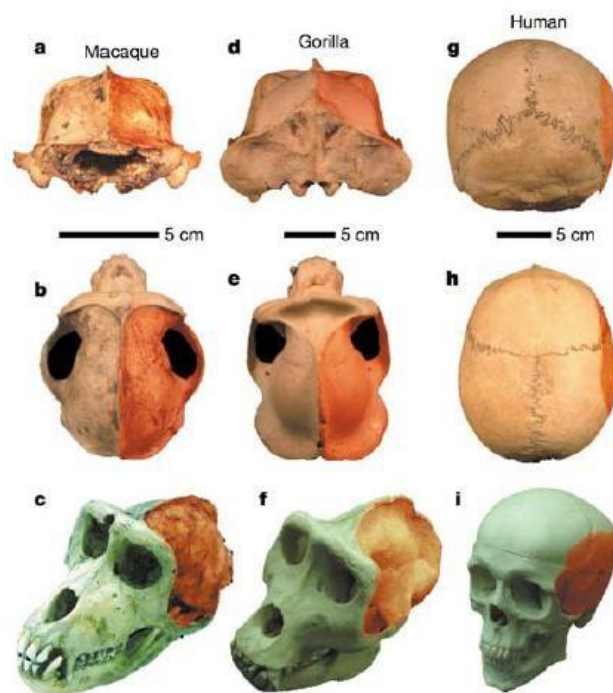


Figure 33 : Comparaison des crânes de *Macaca fascicularis*, *Gorilla gorilla* et *Homo sapiens* [78]

Une autre inactivation ayant pu jouer un important rôle dans le développement de l'espèce humaine est celle de la cytidine monophosphate-acide N-acétylneuraminique hydroxylase (*CMAH*) [80, 81]. Les membranes de nombreuses cellules de mammifères sont recouvertes par des chaînes glucidiques, terminées par des molécules nommées acides sialiques [81]. Dans la plupart des tissus des mammifères, on retrouve ainsi l'acide N-Glycolylneuraminique (Neu5Gc), mais il est difficilement détectable sur les cellules humaines [81]. Par ailleurs, cet acide provoque une réaction immunitaire chez les adultes de l'espèce humaine [81]. La synthèse de cet acide sialique est permise par une enzyme : *CMAH*. Cette enzyme va transformer un autre acide sialique, l'acide N-acétylneuraminique (Neu5Ac), en

Neu5Gc en lui transférant un oxygène. Or, chez l'espèce humaine, le gène *CMAH* a été pseudogénisé, entraînant donc une perte enzymatique, et donc la perte de Neu5Gc [81].

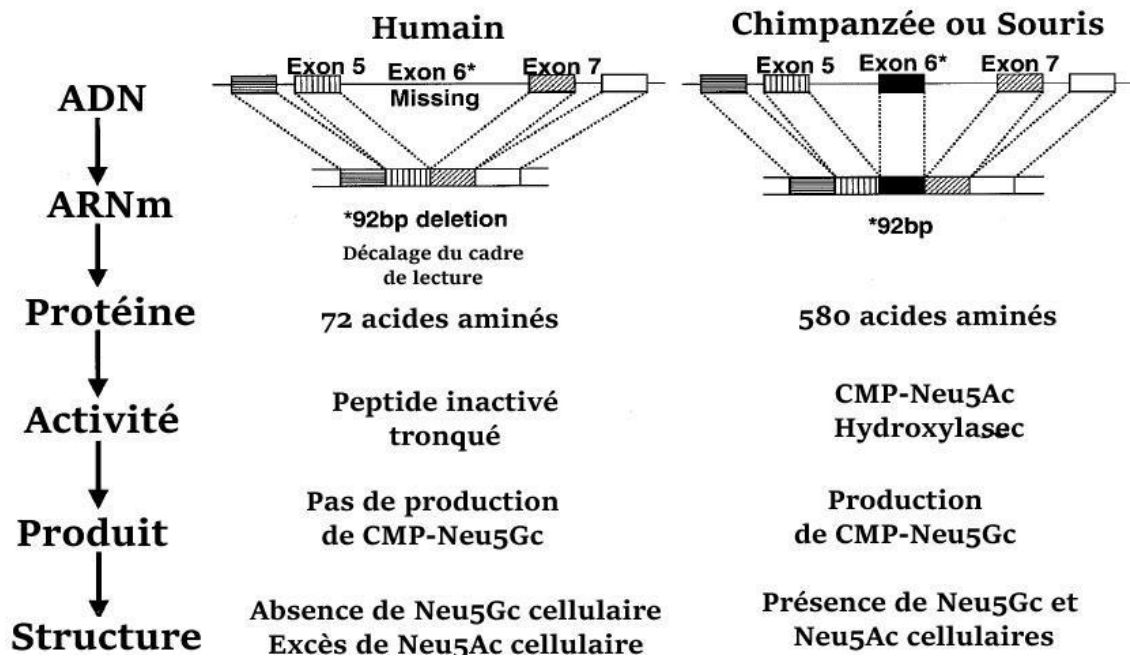


Figure 34 : Pseudogénisation de Neu5Gc chez *Homo sapiens* [81]

Il s'agit ici d'une pseudogénisation dans le génome de l'espèce humaine estimée à entre 2 et 6 Millions d'année, soit après la divergence avec le Chimpanzé [81]. Là où cette perte revêt une importance majeure, est que bon nombre de pathogènes viraux ou bactériens infectent les cellules et leurs hôtes en s'attachant aux acides sialiques des surfaces cellulaires. Cette particularité permet d'émettre des hypothèses sur la perte de ce gène. Il y aurait pu y avoir une sélection d'un génome mutant, résistant à un pathogène se fixant à Neu5Gc et donc favorisé [81]. Mais surtout, cette perte aurait pu fournir une protection contre des pathogènes animaux, se fixant sur le Neu5GC présent chez ces mammifères, comme plusieurs micro-organismes causant des maladies diarrhéiques chez les bovins et porcins [81]. On peut supposer que ce phénomène aurait facilité la domestication des espèces en limitant les zoonoses, les humains et les autres mammifères ne partageant pas les mêmes récepteurs pour les pathogènes, et aurait donc pu participer au développement de l'espèce humaine [81].

Il est donc intéressant d'identifier les pertes de gènes spécifiques aux humains. Ces deux exemples restent minoritaires parmi le nombre total de pseudogènes humains malgré tout [80].

Conclusion :

Ainsi, il est possible d'observer dans le vivant de très nombreux exemples de pseudogénisations, témoignant de l'importance non négligeable de la mort des gènes dans l'évolution des espèces. Une perte de gène pouvant avoir des répercussions phénotypiques plus ou moins conséquentes. Cependant, la question de la raison de ces pertes reste toujours présente. L'intérêt adaptatif de ces pertes n'est pas encore parfaitement compris. En effet, les pseudogènes restent de simples marqueurs de la présence passée d'un gène dans une espèce ancestrale d'une lignée. Il est toutefois impossible de savoir si ces gènes « fossiles » sont les conséquences d'un phénomène, ou bien la cause. La perte du gène GULO chez l'humain a-t-elle favorisé l'émergence d'un régime plus frugivore ou bien ce régime a-t-il abaissé la pression de sélection d'un gène obsolète jusqu'à le faire disparaître ? Qu'est-ce que les espèces ont à retirer de ces morts génétiques ? Pour reprendre l'exemple de l'odorat chez les primates, il est postulé que ce sens ait été impacté suite à l'apparition de la vision trichromatique. Mais n'aurait-il pas pu y avoir un bénéfice à être doté d'une perception des couleurs ainsi que d'un fort odorat ? La perte des récepteurs olfactifs est-elle seulement due à une baisse de sélection, ou bien aurait-elle également un autre avantage encore inconnu ? Les recherches tendent à montrer que les pseudogènes n'évoluent pas forcément sous la neutralité comme cela a pu être pensé. Toute adaptation vient avec son coût énergétique, et peut-être que cela intervient dans la sélection d'un pseudogène ? La redondance génétique et l'apparition d'innovations pourraient imposer le « sacrifice » d'anciennes capacités trop coûteuses pour l'organisme par rapport à leur nécessité ? Il est aussi possible que l'apparition d'une innovation génétique doive remplacer une ancienne capacité car le cerveau n'a pas assez de place pour tout gérer correctement. Egalement, le rôle fonctionnel des pseudogènes pourrait être sous-estimé et il est possible que leur disparition se produise dans un but d'aider l'organisme à se développer et améliorer ses performances au détriment de certaines fonctions. L'étude des pseudogènes est ainsi, loin d'être terminée.

Bibliographie :

[1] : DAINAT, Jacques, 2012. *Étude du processus de perte de gènes et de pseudogénéisation. Intégration et informatisation des concepts de l'évolution biologique. Application à la lignée humaine depuis l'origine des Eucaryotes* [en ligne]. These de doctorat. Aix-Marseille.

Disponible à l'adresse : <https://www.theses.fr/2012AIXM4742>

[2] : LINNE, Carl von, 1735. *Caroli Linnaei, Sveci, Doctoris Medicinae systema naturae, sive, Regna tria naturae systematice proposita per classes, ordines, genera, & species*. [en ligne].

Lugduni Batavorum [Leiden, the Netherlands] : Apud Theodorum Haak :Ex Typographia

Joannis Wilhelmi de Groot,. [Consulté le 6 février 2024]. Disponible à l'adresse :

<http://archive.org/details/mobot31753002972252>

[3] : LINNÉ, Carl von, LINNÉ, Carl von et SALVIUS, Lars, 1758. *Caroli Linnaei...Systema naturae per regna tria naturae :secundum classes, ordines, genera, species, cum characteribus,*

differentiis, synonymis, locis [en ligne]. Holmiae : Impensis Direct. Laurentii Salvii. Disponible

à l'adresse : <https://www.biodiversitylibrary.org/item/10277>

[4] : LAMARCK, Jean-Baptiste de Monet de, 1809. *Philosophie zoologique*

[5] : LAMARCK, Jean-Baptiste de Monet de, 1815. *Histoire naturelle des animaux sans vertèbres*.

[6] : DARWIN, Charles, (1837) *Transmutation of species*

[7] : DARWIN, Charles, (1859) *De l'origine des espèces*.

[8] : *Qu'est-ce que l'Evolution?*, [sans date]. *evolution* [en ligne]. [Consulté le 6 février 2024].

Disponible à l'adresse : <https://rmathilde60.wixsite.com/evolution/blank-mainPage>

[9] : ABBOTT, Scott et FAIRBANKS, Daniel J, 2016. *Experiments on Plant Hybrids by Gregor Mendel*. *Genetics*. 1 octobre 2016. Vol. 204, n° 2, pp. 407-422.

[10] : *Lois de Mendel*, 2023. *Wikipédia* [en ligne]. [Consulté le 6 février 2024]. Disponible à

l'adresse : https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Lois_de_Mendel&oldid=210206434

[11] : MORGAN, T. H., STURTEVANT, A. H., MULLER, H. J., et BRIDGES, C. B. (1915) *The mechanism of Mendelian heredity*

[12] : DOBZHANSKY, T. G. (1937) Genetics and the Origin of Species.

[13] : NAGWA, Fiche explicative de la leçon. [en ligne]. [Consulté le 6 février 2024].

Disponible à l'adresse : <https://www.nagwa.com/fr/explainers/947179145028/>

[14] : ELISABETH, 2018. Notions de base de l'ADN, Chapitre 3 : L'expression de l'ADN. *Blog MyHeritage* [en ligne]. 13 septembre 2018. [Consulté le 6 février 2024]. Disponible à l'adresse : <https://blog.myheritage.fr/2018/09/notions-de-base-de-ladn-chapitre-3-lexpression-de-ladn/>

[15] : LANDER, E. S., et al , 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 15 février 2001. Vol. 409, n° 6822, pp. 860-921.

[16] : Brassage interchromosomique et intrachromosomique en génétique, [sans date].

[en ligne]. [Consulté le 6 février 2024]. Disponible à l'adresse :

<https://www.profexpress.com/exercices-en-ligne/svt/brassage-interchromosomique-et-intrachromosomique-en-genetique/>

[17] : Conception scientifique de types de mutations chromosomiques. inversion, délétion, duplication, insertion et translocation. symboles colorés. illustration vectorielle., [sans date]. *123RF* [en ligne]. [Consulté le 6 février 2024]. Disponible à l'adresse :

[https://fr.123rf.com/photo_190943377_conception-scientifique-de-types-de-mutations-chromosomiques-inversion-délétion-duplication.html](https://fr.123rf.com/photo_190943377_conception-scientifique-de-types-de-mutations-chromosomiques-inversion-delétion-duplication.html)

[18] : Mutations de l'ADN et variabilité génétique, l'histoire humaine lue dans son génome - Assistance scolaire personnalisée et gratuite - ASP, [sans date]. [en ligne].

[Consulté le 6 février 2024]. Disponible à l'adresse :

https://www.assistancescolaire.com/eleve/1re/sciences-de-la-vie-et-de-la-terre/reviser-le-cours/1_t_03/print?print=1&printSheet=1

[19] : Mutation ponctuelle, 2022. *Wikipédia* [en ligne]. [Consulté le 6 février 2024].

Disponible à l'adresse :

https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Mutation_ponctuelle&oldid=198909934

[20] : OHNO, S., 1972. So much « junk » DNA in our genome. *Brookhaven Symposia in Biology*. 1972. Vol. 23, pp. 366-370.

- [21] : JACQ, C., MILLER, J.R. et BROWNLEE, G.G., 1977. A pseudogene structure in 5S DNA of *Xenopus laevis*. *Cell*. septembre 1977. Vol. 12, n° 1, pp. 109-120.
- [22] : ZHENG, Deyou et GERSTEIN, Mark B., 2007. The ambiguous boundary between genes and pseudogenes: the dead rise up, or do they? *Trends in Genetics*. mai 2007. Vol. 23, n° 5, pp. 219-224.
- [23] : MIGHELL, A.J., SMITH, N.R., ROBINSON, P.A. et MARKHAM, A.F., 2000. Vertebrate pseudogenes. *FEBS Letters*. 25 février 2000. Vol. 468, n° 2-3, pp. 109-114.
- [24] : SEN, K. et GHOSH, T. C., 2013. Pseudogenes and their composers: delving in the « debris » of human genome. *Briefings in Functional Genomics*. 1 novembre 2013. Vol. 12, n° 6, pp. 536-547.
- [25] : NISHIKIMI, M., FUKUYAMA, R., MINOSHIMA, S., SHIMIZU, N. et YAGI, K., 1994. Cloning and chromosomal mapping of the human nonfunctional gene for L-gulonogamma-lactone oxidase, the enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in man. *Journal of Biological Chemistry*. mai 1994. Vol. 269, n° 18, pp. 13685-13688.
- [26] : ZHENG, Deyou et GERSTEIN, Mark B, 2006. A computational approach for identifying pseudogenes in the ENCODE regions. *Genome Biology*. 2006.
- [27] : KORNEEV, Sergei A., PARK, Ji-Ho et O'SHEA, Michael, 1999. Neuronal Expression of Neural Nitric Oxide Synthase (nNOS) Protein Is Suppressed by an Antisense RNA Transcribed from an NOS Pseudogene. *The Journal of Neuroscience*. 15 septembre 1999. Vol. 19, n° 18, pp. 7711-7720.
- [28] : TUTAR, Yusuf, 2012. Pseudogenes. *Comparative and Functional Genomics*. 2012. Vol. 2012, pp. 1-4.
- [29] : VANIN, E. F., 1985. Processed pseudogenes: characteristics and evolution. *Annual Review of Genetics*. 1985. Vol. 19, pp. 253-272.
- [30] : ZHANG, Zhengdong D, FRANKISH, Adam, HUNT, Toby, HARROW, Jennifer et GERSTEIN, Mark, 2010. Identification and analysis of unitary pseudogenes: historic and contemporary gene losses in humans and other primates. *Genome Biology*. 2010. Vol. 11, n° 3, pp. R26.

- [31] : CLEARY, M. L., SCHON, E. A. et LINGREL, J. B., 1981. Two related pseudogenes are the result of a gene duplication in the goat beta-globin locus. *Cell*. octobre 1981. Vol. 26, n° 2 Pt 2, pp. 181-190.
- [32] : ZHANG, Z., 2003. Millions of Years of Evolution Preserved: A Comprehensive Catalog of the Processed Pseudogenes in the Human Genome. *Genome Research*. 1 décembre 2003. Vol. 13, n° 12, pp. 2541-2558.
- [33] : OPHIR, Ron et GRAUR, Dan, 1997. Patterns and rates of indel evolution in processed pseudogenes from humans and murids. *Gene*. décembre 1997. Vol. 205, n° 1-2, pp. 191-202.
- [34] : BALAKIREV, Evgeniy S. et AYALA, Francisco J., 2003. Pseudogenes: Are They “Junk” or Functional DNA? *Annual Review of Genetics*. décembre 2003. Vol. 37, n° 1, pp. 123-151.
- [35] : OLSON, Maynard V., 1999. When Less Is More: Gene Loss as an Engine of Evolutionary Change. *The American Journal of Human Genetics*. janvier 1999. Vol. 64, n° 1, pp. 18-23.
- [36] : BROSIUS, J et GOULD, S J, 1992. On « nomenclature »: a comprehensive (and respectful) taxonomy for pseudogenes and other « junk DNA ». *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 15 novembre 1992. Vol. 89, n° 22, pp. 10706-10710.
- [37] : HUGHES, Austin L. et FRIEDMAN, Robert, 2005. Loss of ancestral genes in the genomic evolution of *Ciona intestinalis*. *Evolution & Development*. mai 2005. Vol. 7, n° 3, pp. 196-200.
- [38] : ARAVIND, L., WATANABE, Hidemi, LIPMAN, David J. et KOONIN, Eugene V., 2000. Lineage-specific loss and divergence of functionally linked genes in eukaryotes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 10 octobre 2000. Vol. 97, n° 21, pp. 11319-11324.
- [39] : WYDER, Stefan, KRIVENTSEVA, Evgenia V, SCHRÖDER, Reinhard, KADOWAKI, Tatsuhiko et ZDOBNOV, Evgeny M, 2007. Quantification of ortholog losses in insects and vertebrates. *Genome Biology*. 2007. Vol. 8, n° 11, pp. R242.
- [40] : MONGET, P., 2019. L'évolution des espèces à travers celle de leur génome – exemples des gènes impliqués dans la reproduction des mammifères. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. mai 2019. Vol. 203, n° 3-4, pp. 223-234.

- [41] : PEICHL, Leo, 2005. Diversity of mammalian photoreceptor properties: Adaptations to habitat and lifestyle? *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*. novembre 2005. Vol. 287A, n° 1, pp. 1001-1012.
- [42] : EMERLING, Christopher A. et SPRINGER, Mark S., 2014. Eyes underground: Regression of visual protein networks in subterranean mammals. *Molecular Phylogenetics and Evolution*. septembre 2014. Vol. 78, pp. 260-270.
- [43] : COSTELLO, James C., HAN, Mira V. et HAHN, Matthew W., 2008. Limitations of Pseudogenes in Identifying Gene Losses. In : NELSON, Craig E. et VIALETTE, Stéphane (éd.), *Comparative Genomics* [en ligne]. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg. pp. 14-25. Lecture Notes in Computer Science. ISBN 978-3-540-87988-6.
- [44] : CHOU, Hsun-Hua, HAYAKAWA, Toshiyuki, DIAZ, Sandra, KRINGS, Matthias, INDRIATI, ETTY, LEAKEY, Meave, PAABO, Svante, SATTA, Yoko, TAKAHATA, Naoyuki et VARKI, Ajit, 2002. Inactivation of CMP- *N*-acetylneuraminic acid hydroxylase occurred prior to brain expansion during human evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 3 septembre 2002. Vol. 99, n° 18, pp. 11736-11741.
- [45] : SCHRIDER, Daniel R., COSTELLO, James C. et HAHN, Matthew W., 2009. All Human-Specific Gene Losses Are Present in the Genome as Pseudogenes. *Journal of Computational Biology*. octobre 2009. Vol. 16, n° 10, pp. 1419-1427.
- [46] : HOTTES, Alison K., FREDDOLINO, Peter L., KHARE, Anupama, DONNELL, Zachary N., LIU, Julia C. et TAVAZOIE, Saeed, 2013. Bacterial Adaptation through Loss of Function. MATIC, Ivan (éd.), *PLoS Genetics*. 11 juillet 2013. Vol. 9, n° 7, pp. e1003617.
- [47] : WIEDENBECK, Jane et COHAN, Frederick M., 2011. Origins of bacterial diversity through horizontal genetic transfer and adaptation to new ecological niches. *FEMS Microbiology Reviews*. septembre 2011. Vol. 35, n° 5, pp. 957-976.
- [48] : JACOB, F., 1977. Evolution and tinkering. *Science (New York, N.Y.)*. 10 juin 1977. Vol. 196, n° 4295, pp. 1161-1166.
- [49] : ANDERSSON, Dan I. et HUGHES, Diarmaid, 2009. Gene Amplification and Adaptive Evolution in Bacteria. *Annual Review of Genetics*. 1 décembre 2009. Vol. 43, n° 1, pp. 167-195.

- [50] : GOODARZI, Hani, BENNETT, Bryson D, AMINI, Sasan, REAVES, Marshall L, HOTTES, Alison K, RABINOWITZ, Joshua D et TAVAZOIE, Saeed, 2010. Regulatory and metabolic rewiring during laboratory evolution of ethanol tolerance in *E. coli*. *Molecular Systems Biology*. janvier 2010. Vol. 6, n° 1, pp. 378.
- [51] : WRAY, Gregory A., 2007. The evolutionary significance of cis-regulatory mutations. *Nature Reviews Genetics*. mars 2007. Vol. 8, n° 3, pp. 206-216.
- [52] : FINKEL, Steven E., 2006. Long-term survival during stationary phase: evolution and the GASP phenotype. *Nature Reviews Microbiology*. 1 février 2006. Vol. 4, n° 2, pp. 113-120.
- [53] : ZINSER, Erik R. et KOLTER, Roberto, 2000. Prolonged Stationary-Phase Incubation Selects for *Irp* Mutations in *Escherichia coli* K-12. *Journal of Bacteriology*. août 2000. Vol. 182, n° 15, pp. 4361-4365.
- [54] : MIGNOT, T., MOCK, M., ROBICHON, D., LANDIER, A., LERECLUS, D. et FOUET, A., 2001. The incompatibility between the PlcR- and AtxA-controlled regulons may have selected a nonsense mutation in *Bacillus anthracis*. *Molecular Microbiology*. décembre 2001. Vol. 42, n° 5, pp. 1189-1198.
- [55] : BARBAGALLO, Marialuisa, DI MARTINO, Maria Letizia, MARCOCCI, Lucia, PIETRANGELI, Paola, DE CAROLIS, Elena, CASALINO, Mariassunta, COLONNA, Bianca et PROSEDA, Gianni, 2011. A New Piece of the Shigella Pathogenicity Puzzle: Spermidine Accumulation by Silencing of the *speG* Gene. ADLER, Ben (éd.), *PLoS ONE*. 10 novembre 2011. Vol. 6, n° 11, pp. e27226.
- [56] : SOKURENKO, Evgeni V., HASTY, David L. et DYKHUIZEN, Daniel E., 1999. Pathoadaptive mutations: gene loss and variation in bacterial pathogens. *Trends in Microbiology*. mai 1999. Vol. 7, n° 5, pp. 191-195.
- [57] : SUN, Xiaohui, ZHANG, Zepeng, SUN, Yingying, LI, Jing, XU, Shixia et YANG, Guang, 2017. Comparative genomics analyses of alpha-keratins reveal insights into evolutionary adaptation of marine mammals. *Frontiers in Zoology*. décembre 2017. Vol. 14, n° 1, pp. 41.
- [58] : HUELSMANN, Matthias, HECKER, Nikolai, SPRINGER, Mark S., GATESY, John, SHARMA, Virag et HILLER, Michael, 2019. Genes lost during the transition from land to water in

cetaceans highlight genomic changes associated with aquatic adaptations. *Science Advances*. 6 septembre 2019. Vol. 5, n° 9, pp. eaaw6671.

[59] : FOOTE, Andrew D, et al, 2015. Convergent evolution of the genomes of marine mammals. *Nature Genetics*. mars 2015. Vol. 47, n° 3, pp. 272-275.

[60] : SHARMA, Virag, HECKER, Nikolai, ROSCITO, Juliana G., FOERSTER, Leo, LANGER, Bjoern E. et HILLER, Michael, 2018. A genomics approach reveals insights into the importance of gene losses for mammalian adaptations. *Nature Communications*. 23 mars 2018. Vol. 9, n° 1, pp. 1215.

[61] : MARTÍNEZ SOSA, Francelly et PILOT, Małgorzata, 2023. Molecular Mechanisms Underlying Vertebrate Adaptive Evolution: A Systematic Review. *Genes*. 5 février 2023. Vol. 14, n° 2, pp. 416.

[62] : ZHANG, Xiaoqing, CHI, Hai, LI, Gang, IRWIN, David M, ZHANG, Shuyi, ROSSITER, Stephen J et LIU, Yang, 2021. Parallel Independent Losses of G-Type Lysozyme Genes in Hairless Aquatic Mammals. STORZ, Jay (éd.), *Genome Biology and Evolution*. 1 septembre 2021. Vol. 13, n° 9, pp. evab201.

[63] : ZHAO, Huabin, ROSSITER, Stephen J., TEELING, Emma C., LI, Chanjuan, COTTON, James A. et ZHANG, Shuyi, 2009. The evolution of color vision in nocturnal mammals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2 juin 2009. Vol. 106, n° 22, pp. 8980-8985.

[64] : PROTAS, Meredith E, HERSEY, Candace, KOCHANNEK, Dawn, ZHOU, Yi, WILKENS, Horst, JEFFERY, William R, ZON, Leonard I, BOROWSKY, Richard et TABIN, Clifford J, 2006. Genetic analysis of cavefish reveals molecular convergence in the evolution of albinism. *Nature Genetics*. janvier 2006. Vol. 38, n° 1, pp. 107-111.

[65] : HECKER, Nikolai, SHARMA, Virag et HILLER, Michael, 2019. Convergent gene losses illuminate metabolic and physiological changes in herbivores and carnivores. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 19 février 2019. Vol. 116, n° 8, pp. 3036-3041.

[66] : CUI, Jie, YUAN, Xinpu, WANG, Lina, JONES, Gareth et ZHANG, Shuyi, 2011. Recent Loss of Vitamin C Biosynthesis Ability in Bats. FENTON, Brock (éd.), *PLoS ONE*. 1 novembre 2011. Vol. 6, n° 11, pp. e27114.

- [67] : BONTEMPO, Mariella et LUIZA, Ana, 2022. Gene losses in the common vampire bat illuminate molecular adaptations to blood feeding. *SCIENCE ADVANCES*. 2022.
- [68] : FENG, Ping, ZHENG, Jinsong, ROSSITER, Stephen J., WANG, Ding et ZHAO, Huabin, 2014. Massive Losses of Taste Receptor Genes in Toothed and Baleen Whales. *Genome Biology and Evolution*. juin 2014. Vol. 6, n° 6, pp. 1254-1265.
- [69] : SHAN, Lei, WU, Qi, WANG, Le, ZHANG, Lei et WEI, Fuwen, 2018. Lineage-specific evolution of bitter taste receptor genes in the giant and red pandas implies dietary adaptation. *Integrative Zoology*. mars 2018. Vol. 13, n° 2, pp. 152-159.
- [70] : GO, Yasuhiro, SATTA, Yoko, TAKENAKA, Osamu et TAKAHATA, Naoyuki, 2005. Lineage-Specific Loss of Function of Bitter Taste Receptor Genes in Humans and Nonhuman Primates. Sequence data from this article have been deposited with the EMBL/GenBank Data Libraries under accession nos. AB198983, AB199308. *Genetics*. 1 mai 2005. Vol. 170, n° 1, pp. 313-326.
- [71] : ZHAO, Huabin, LI, Jianwen et ZHANG, Jianzhi, 2015. Molecular evidence for the loss of three basic tastes in penguins. *Current Biology*. février 2015. Vol. 25, n° 4, pp. R141-R142.
- [72] : NEI, Masatoshi et ROONEY, Alejandro P., 2005. Concerted and Birth-and-Death Evolution of Multigene Families. *Annual Review of Genetics*. 1 décembre 2005. Vol. 39, n° 1, pp. 121-152.
- [73] : NIIMURA, Yoshihito et NEI, Masatoshi, 2007. Extensive Gains and Losses of Olfactory Receptor Genes in Mammalian Evolution. HAHN, Matthew (éd.), *PLoS ONE*. 8 août 2007. Vol. 2, n° 8, pp. e708.
- [74] : SILVA, Mónica C, CHIBUCOS, Marcus, MUNRO, James B, DAUGHERTY, Sean, COELHO, M Manuela et SILVA, Joana C, [sans date]. OPEN Signature of adaptive evolution in olfactory receptor genes in Cory's Shearwater supports molecular basis for smell in procellariiform seabirds. .
- [75] : HOLLEY, André, 2006. Système olfactif et neurobiologie. *Terrain. Anthropologie & sciences humaines*. 1 septembre 2006. N° 47, pp. 107-122.

- [76] : OTA, T., SITNIKOVA, T. et NEI, M., 2000. Evolution of vertebrate immunoglobulin variable gene segments. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2000. Vol. 248, pp. 221-245.
- [77] : NEWMAN, Stuart A., MEZENTSEVA, Nadezhda V. et BADYAEV, Alexander V., 2013. Gene loss, thermogenesis, and the origin of birds. *Annals of the New York Academy of Sciences*. juin 2013. Vol. 1289, n° 1, pp. 36-47.
- [78] : STEDMAN, Hansell H., KOZYAK, Benjamin W., NELSON, Anthony, THESIER, Danielle M., SU, Leonard T., LOW, David W., BRIDGES, Charles R., SHRAGER, Joseph B., MINUGH-PURVIS, Nancy et MITCHELL, Marilyn A., 2004. Myosin gene mutation correlates with anatomical changes in the human lineage. *Nature*. 25 mars 2004. Vol. 428, n° 6981, pp. 415-418.
- [79] : PERRY, George H., VERRELLI, Brian C. et STONE, Anne C., 2005. Comparative Analyses Reveal a Complex History of Molecular Evolution for Human MYH16. *Molecular Biology and Evolution*. mars 2005. Vol. 22, n° 3, pp. 379-382.
- [80] : WANG, Xiaoxia, GRUS, Wendy E et ZHANG, Jianzhi, 2006. Gene Losses during Human Origins. HURST, Laurence D. (éd.), *PLoS Biology*. 14 février 2006. Vol. 4, n° 3, pp. e52.
- [81] : VARKI, Ajit, 2001. Loss of N-glycolylneuraminic acid in humans: Mechanisms, consequences, and implications for hominid evolution. *American Journal of Physical Anthropology*. 2001. Vol. 116, n° S33, pp. 54-69.
- [82] : MAKAŁOWSKI, Wojciech, 2001. Are We Polyploids? A Brief History of One Hypothesis. *Genome Research*. 5 janvier 2001. Vol. 11, n° 5, pp. 667-670.
- [83] : TRABESINGER-RUEF, Nathalie, JERMANN, Thomas, ZANKEL, Todd, DURRANT, Barbara, FRANK, Gerhard et BENNER, Steven A., 1996. Pseudogenes in ribonuclease evolution: a source of new biomacromolecular function? *FEBS Letters*. 1996. Vol. 382, n° 3, pp. 319-322.

Evolution des espèces par mort de gène

Auteur : DI GESU Valentin

Résumé

Au cours de l'évolution des espèces, de nombreux gains de gènes, apportant innovations ont pu être observées, permettant au vivant de s'adapter et survivre à de nombreux environnements. Cependant, il est également remarquable de constater que de très nombreux gènes ont été perdus. On peut retrouver des traces de ces gènes perdus dans le génome des êtres vivants au travers de pseudogènes. L'objectif de ce travail bibliographique est de préciser ce phénomène de pseudogénéisation et d'explorer, au travers de ce dernier, les informations que l'on peut en tirer concernant l'évolution des individus. Il en ressort que la pseudogénéisation est répandue dans tout le vivant, et que ce processus évolutif peut mettre en lumière diverses adaptations fournies par les espèces, bien qu'il ne soit jamais aisé de savoir s'il s'agit de cause, ou de conséquence. Ces pseudogènes, longtemps considérés comme de l'ADN « poubelle », pourraient également conserver une fonction génomique et être soumis à une sélection. La perte de gène serait donc un phénomène moteur de l'évolution.

Mots-Clés : Pseudogène, Evolution, Phylogénétique, Génétique,

Evolution of species by death of gene

Author : DI GESU Valentin

Abstract

During the evolution of species, many births of gene, bringing innovations, were observed, allowing life to adapt and survive in many environments. However, it is also remarkable that numerous genes have been lost. Traces of these genes lost in the genome of living beings can be found through pseudogenes. The objective of this bibliographical work is to clarify this phenomenon of pseudogenisation and to explore, through it, the information that can be obtained concerning the evolution of individuals. It is clear that pseudogenisation is widespread throughout the living, and that this evolutionary process can highlight various adaptations provided by species, although it is never easy to know whether it is cause or consequence. These pseudogenes, long considered as « junk » DNA, could also retain a genomic function and be subject to selection. The loss of gene would therefore be a driving phenomenon of evolution.

Keywords : Pseudogene, Evolution, Phylogenetic, Genetic