

III- Mécanisme de la variabilité génétique

Objectifs spécifiques :

- Connaître les origines de la mutation génétique
- Comprendre le brassage génétique lors de la méiose et la fécondation
- Connaître le mécanisme de la variabilité génétique

1- Introduction

Les organismes ne peuvent survivre que si leur ADN est soigneusement répliqué et protégé des altérations chimiques et physiques qui pourraient changer ses propriétés codantes.

La vie et la biodiversité résultent d'une balance subtile entre mutations et réparations. Les mutations introduisent une variabilité génétique nécessaire à l'évolution.

La biodiversité se définit à différents niveaux l'un d'eux correspond à la diversité des allèles (versions des gènes créés par mutations) au sein des individus d'une même espèce, chaque individu étant génétiquement différent des autres individus de l'espèce, à de rares exceptions près. Elle permet ainsi aux espèces de s'adapter à un environnement constamment changeant, de résister aux parasites et aux nouvelles maladies.

Les réparations de la molécule d'ADN sont permanentes, mais pas infaillibles. L'incidence de la non-réparation de la molécule donne des cancers (dans le cas des cellules du corps, cellules somatiques) ou peut, si les mutations touchent les cellules germinales aboutir à une destruction totale des espèces.

Il existe 2 sources importantes de mutations :

- Des erreurs de répllication de la molécule d'ADN
- Des lésions chimiques du matériel génétique pendant ou en dehors de la répllication

Rappel Pendant la réplication de l'ADN survient **des erreurs spontanées** et rares, dont la fréquence est augmentée par l'action d'agents mutagènes. L'ADN peut aussi être endommagé en dehors de la réplication. Le plus souvent l'erreur est réparée par des systèmes enzymatiques.

Quand elle ne l'est pas, si les **modifications** n'empêchent pas la survie de la cellule, il apparaît une mutation, qui sera transmise si la cellule se divise.

Une mutation survient soit dans **une cellule somatique** (elle est ensuite présente dans le clone issu de cette cellule) soit dans une cellule germinale (elle devient alors héréditaire). Les mutations sont la source aléatoire de la diversité des allèles, fondement de la biodiversité.

2. Les erreurs dues aux agents mutagènes.

Certains agents de l'environnement augmentent la fréquence des mutations, ils sont qualifiés d'agents mutagènes.

2.1. Les agents environnementaux

Les radiations solaires et cosmiques, les agents chimiques, les UV, les radiations alpha et gamma, les virus, les rayons X sont de nombreuses molécules ou entités qui augmentent la fréquence des dommages causés à la molécule d'ADN.

La plupart des agents cancérigènes sont aussi des agents mutagènes, c'est ainsi que Bruce Ames mis au point un test afin de déterminer le pouvoir potentiellement cancérigène de certains produits chimiques, ce test permet donc de déterminer le potentiel pouvoir mutagène de certaines molécules chimiques.

Pour cela, il utilise la bactérie *Salmonella typhimurium*. Le principe de cette expérience est simple, la souche bactérienne utilisée est incapable d'utiliser un acide aminé, l'histidine, pour se multiplier. Ces bactéries possèdent en effet une mutation qui altère la voie métabolique de synthèse de l'histidine.

De manière spontanée après mise en culture sur un milieu sans histidine certaines bactéries peuvent subir une réversion de mutation (inversion de cette mutation) qui leur permet alors de grandir sur un milieu sans histidine.

Dans le cas où dans le milieu des agents chimiques mutagènes (cancérigènes) sont ajoutés, la quantité de bactéries subissant l'inversion de la mutation est fortement augmentée. Elle est d'autant plus augmentée que l'agent est mutagène. Finalement en présence d'agents fortement mutagènes, des colonies de bactéries se développent sur des milieux sans histidine au départ.

2.2. Altération spontanée due à l'action de l'eau

L'hydrolyse agit fréquemment en modifiant les radicaux associés aux bases azotées des nucléotides. Toutes ces altérations provoquent la mise en place de bases azotées non naturelles (modifiées, tautomère) dans la molécule d'ADN et donc des paires de nucléotides non appariés.

2.3. Cas particulier des UV.

L'action de radiations comme les ultra-violetts peut provoquer la fusion de deux thymines situées l'une à côté de l'autre sur un brin d'ADN (on parle de dimère de thymine). Les UV peuvent également provoquer la fusion d'une Thymine et d'une cytosine situées l'une à côté de l'autre sur le brin d'ADN (on parle alors de dimère Thymine-cytosine)

Dans le cas de formation de dimère, cela provoque une incapacité de ces nucléotides de se lier avec leur base complémentaire située sur le brin complémentaire de la molécule d'ADN. Cette absence d'appariements provoque l'arrêt de l'ADN polymérase lors de la réplication.

Une maladie génétique appelée **Xeroderma pigmentosum** rend les personnes affectées très sensibles à la lumière solaire et celles-ci souffrent de lésions de peau, de cancer cutané. Cette maladie est due à la mutation des gènes permettant la synthèse des protéines qui vont éliminer les dimères de thymine ou de Thymine-cytosine provoqués par l'action des UV.

2.4. Les radiations ionisantes

Les radiations ionisantes alpha et gamma provoquent le type de lésions les plus dangereuses pour l'ADN, c'est-à-dire la cassure des deux brins de la molécule provoquant ainsi la mort de la cellule si aucun mécanisme n'intervient.

C'est cette propriété qui est utilisée pour tuer les cellules cancéreuses dans le cas d'un cancer réactif au traitement ionisant (rayons X, gamma,...)

3. Transmission des mutations

Dans le cas où la mutation n'engendre pas des modifications qui empêchent la survie de la cellule, la mutation sera transmise si la cellule se divise.

La séquence des nucléotides au sein d'un gène constitue un message qui contrôle un caractère héréditaire. Une cellule mutée transmet son patrimoine génétique à ses cellules filles : on obtient alors un clone de cellules mutées.

La conséquence d'une mutation est différente selon le type de cellules qu'elle affecte :

A- Mutations somatiques

Les cellules somatiques (*soma*, « corps ») sont les cellules de l'ensemble du corps. Les mutations somatiques n'ont de conséquences qu'au niveau de l'organisme porteur de la mutation.

- Par exemple le mélanome ou cancer de la peau développé chez des personnes après des dizaines d'années de trop fortes expositions au soleil.

B- Mutations germinales

Les cellules germinales ou germes, sont issues des cellules souches et peuvent former les spermatozoïdes et ovules. Les mutations germinales peuvent donc se retrouver portées par une cellule œuf à l'origine d'un nouvel individu. Cette mutation va alors se transmettre de génération en génération.

3- Diversification au sein d'une espèce au cours de la reproduction sexuée

A) La méiose et la production des gamètes

La méiose est la succession de deux divisions cellulaires précédée d'une seule phase de réplication de l'ADN. Elle permet de produire 4 cellules haploïdes (les gamètes) à partir d'une cellule diploïde (les cellules souches de gamètes). La réduction du nombre de chromosome se produit lors de la première division de méiose.

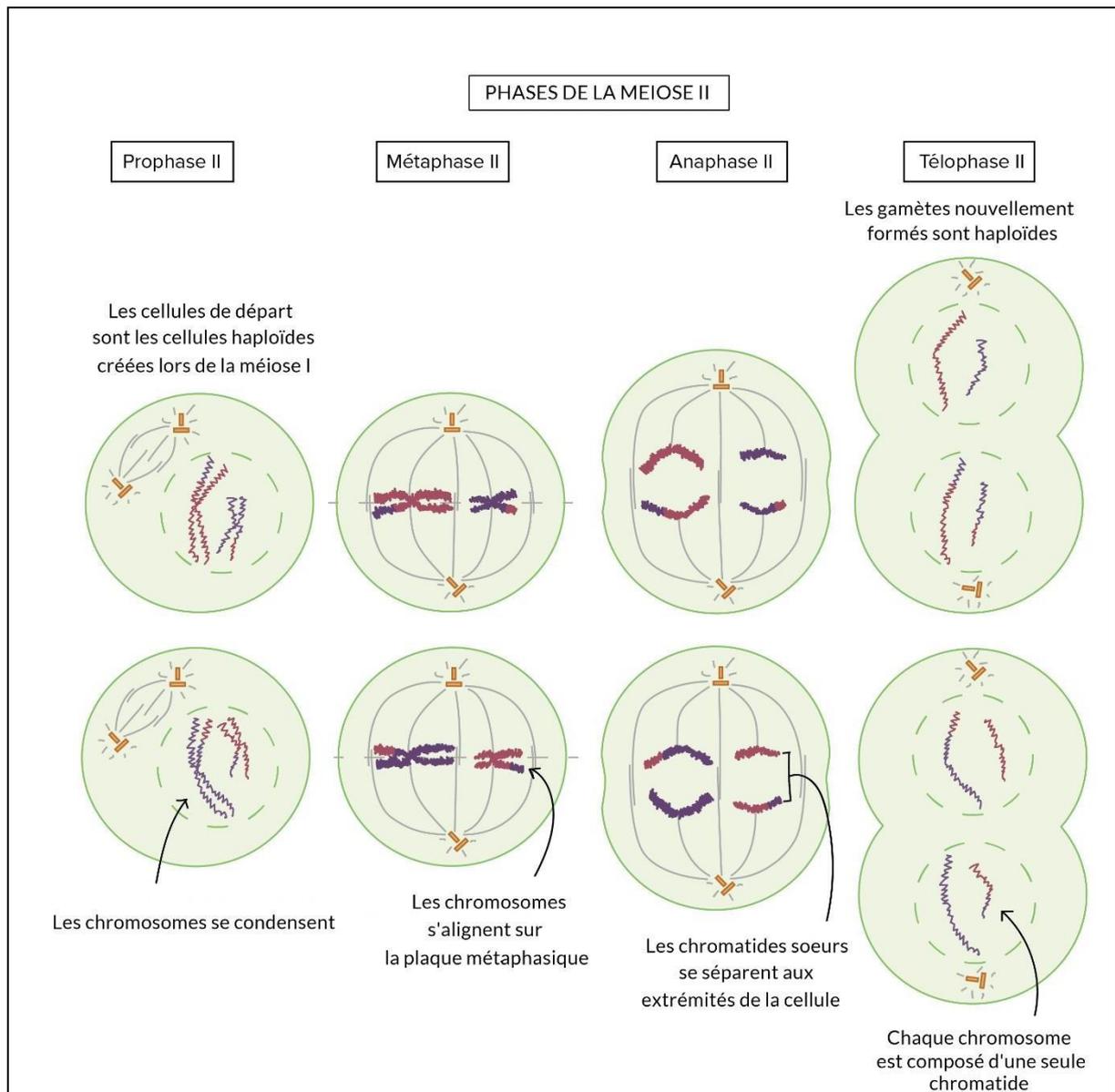


Figure 1 : la Méiose II

B. La fécondation et le rétablissement de la diploïdie

La fécondation permet le passage de la phase haploïde à la phase diploïde. Elle correspond à la fusion d'un gamète mâle et d'un gamète femelle conduisant à la formation d'une cellule œuf ou zygote.

C) Des brassages et des anomalies à l'origine de la diversité génétique

1) Comment la méiose et la fécondation permettent-elles d'aboutir à des individus différents ?
 La méiose et la fécondation sont deux phénomènes cellulaires à l'origine de la diversité des individus. Alors que la méiose permet un brassage génétique lors de la production des gamètes, la fécondation en réunissant aléatoirement les gamètes amplifie ce brassage.

Dans le cas du **dihybridisme** : La diversité des individus issus du croisement test (F1 double hétérozygote croisé avec un individu homozygote) est liée : Au **brassage intra-chromosomique** si obtention de quatre phénotypes dont deux majoritaires et deux minoritaires. Au brassage inter-chromosomique si obtention de quatre phénotypes équiprobables.

La diversité des individus de la F2 par rapport à la F1 double hétérozygote pour deux gènes 3 indépendants est liée à la méiose (**brassage interchromosomique**) et à la fécondation avec obtention de quatre phénotypes dans les proportions $9/16$ $3/16$ $3/16$ $1/16$.

4. Des anomalies de la méiose à l'origine d'un caryotype modifié ou anormale

- La trisomie 21 résulte d'une anomalie chromosomique : normalement, l'homme possède 46 chromosomes organisés en 23 paires. Dans la trisomie 21, le chromosome 21 est en trois exemplaires au lieu de deux.
- Le chromosome 21 est le plus petit des chromosomes, il compte environ 255 gènes. C'est la présence de ce chromosome supplémentaire qui déséquilibre l'ensemble du fonctionnement du génome et de l'organisme.
- Il existe plusieurs formes de trisomie 21. La plus fréquente est la trisomie 21 libre, complète et homogène : elle représente environ 93% des cas de trisomie 21. Contrairement à ce qui est souvent dit, il n'existe pas de degrés dans la trisomie 21. En revanche, les manifestations sont plus ou moins importantes selon les sujets.
- La trisomie 21 résulte dans la majorité des cas d'un accident. Mais, dans un petit pourcentage de cas, il existe un facteur de risque familial (translocation d'un chromosome 21 sur un autre chromosome par exemple).

4.1. La trisomie libre

La trisomie libre touche environ 95 % des personnes ayant une trisomie 21. Elle est le résultat d'une erreur de distribution des chromosomes, qui se produit lors de la première division cellulaire. Elle affecte toutes les cellules du corps humain.

4.2. La trisomie mosaïque

La trisomie mosaïque se produit lors de la deuxième division cellulaire et touche environ 2 % de la population des personnes ayant une trisomie 21. Dans ce cas, il y a combinaison de cellules qui ont 46 chromosomes et de cellules qui en ont 47.

Les personnes ayant une trisomie mosaïque présentent parfois des différences comparativement aux autres personnes ayant une trisomie libre : traits physiques moins apparents, potentiel cognitif plus présent, etc. Il faut toutefois éviter de conclure que ces

personnes seront moins affectées par la trisomie, car on ne peut savoir quelles cellules comportent un troisième chromosome.

4.3. La trisomie par translocation

Dans ce type, on dénombre environ 3 % de personnes ayant la trisomie 21.

La trisomie par translocation signifie qu'il y a eu bris d'une partie du chromosome 21. Dans ce cas, l'enfant reçoit ce chromosome transloqué dans son bagage génétique de l'un des parents, qui est lui-même porteur, bien qu'il ne soit pas affecté par le syndrome.

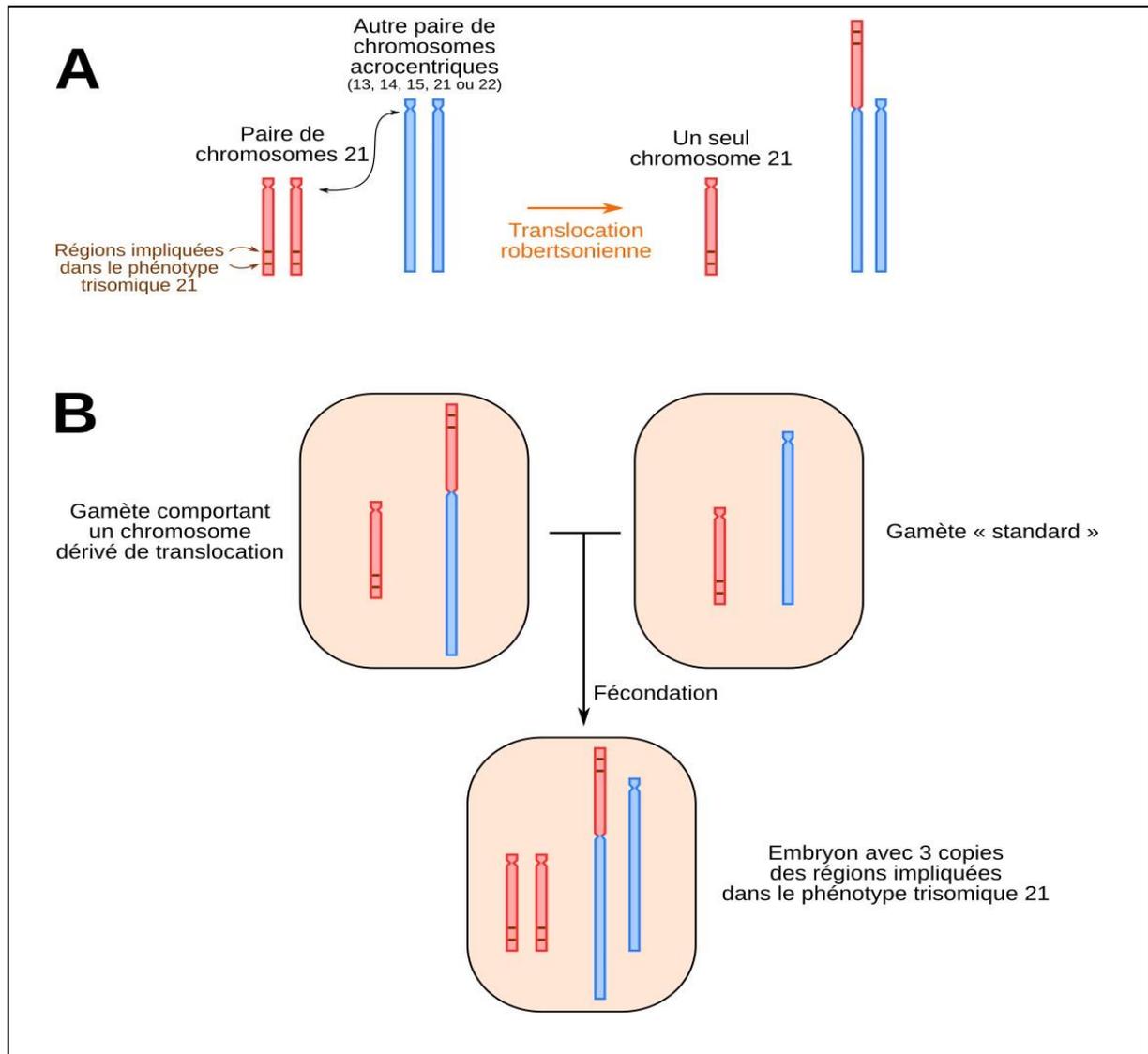


Figure 2 : Schéma exemple de la trisomie 21

Note : Lors de la prophase I, les chromosomes homologues sont étroitement appariés : leurs chromatides s'enchevêtrent et forment des chiasmats. A leur niveau, des échanges de fragments de chromatides appelés crossing-over se produisent quelquefois entre chromosomes homologues.

- Chez les individus hétérozygotes pour un allèle donné, de nouvelles combinaisons d'allèles apparaissent alors sur les chromatides remaniés, on parle de **remaniements intrachromosomiques**. A l'issue de la méiose, on peut ainsi obtenir des gamètes recombinés.
- **Un brassage interchromosomique** : séparation aléatoire des chromosomes homologues Lors de **l'anaphase I**, chaque chromosome d'une paire de chromosomes homologues peut migrer aléatoirement, et de façon indépendante pour chaque paire, vers l'un ou l'autre des pôles de la cellule.

Une diversité de gamètes est alors produite par la méiose. Lors de la fécondation, le caractère aléatoire de la rencontre entre gamètes conduit à une immense diversité génétique de zygotes : chacun contient une combinaison unique et nouvelle d'allèles. Seule une fraction de ces zygotes est viable et se développe

Des anomalies peuvent survenir au cours de la méiose : Un crossing-over inégal aboutit parfois à une duplication de gènes. Un mouvement anormal de chromosomes produit une cellule présentant un nombre inhabituel de chromosomes.

Ces mécanismes, souvent sources de troubles (trisomie, monosomie, zygotes non viables) sont aussi parfois source de diversification du vivant (exemple : familles multigénique)

5. D'autres mécanismes génétiques à l'origine de la diversification du vivant

- Au cours de l'évolution, le génome de nombreuses espèces s'est enrichi de gènes nouveaux provenant d'autres espèces. Ainsi, les transferts horizontaux de gènes entre espèces différentes sont à l'origine de l'acquisition de caractères phénotypiques nouveaux (exemple de l'acquisition du placenta chez les mammifères).
- Les hybridations entre espèces différentes suivies de polyploïdisation (multiplication du nombre de chromosomes homologues) entraînent aussi la modification des génomes et donc une certaine diversification.
- En n, s'agissant des gènes impliqués du développement, des formes vivantes variées peuvent résulter de différences dans la chronologie (moment auquel s'exprime le gène) et l'intensité d'expression de ces gènes communs, plus que d'une différence entre ces gènes.

Gène du développement : gène qui s'exprime dans des régions données de l'embryon pendant une période donnée et avec une certaine intensité. C'est l'expression de ces gènes qui est à l'origine de la mise en place du plan d'organisation.

6. La diversification du vivant sans modification du génome

A) Des associations bénéfiques : les symbioses

Les organismes sont capables de s'associer de manière pérenne (longtemps) en tirant bénéfice de l'association. Il s'agit de symbiose. Ces associations sont sources de diversité en conférant aux organismes de nouveaux caractères sans modifier leur information génétique.

Symbiose : Association biologique durable et réciproquement profitable entre deux organismes vivants (Algue et Champignon).

B) Acquisition de comportements chez les vertébrés

Chez les vertébrés, des comportements sont transmis de manière non génétique et sont aussi source de diversité. Ils ne sont ni innés, ni propres à l'espèce, ils s'acquièrent par un apprentissage auprès des congénères.

Congénères : se dit d'un animal d'une plante qui appartient au même genre, à la même espèce.