Ch. B7. Conservation et variation de l'information génétique

Introduction

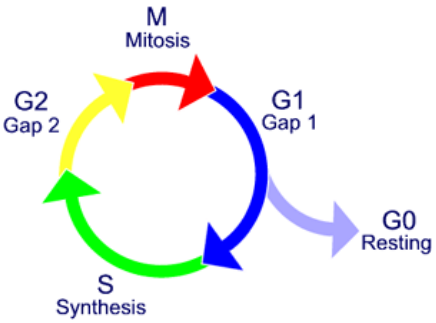
Comme nous l'avons vu dans le précédent chapitre, la génétique est la science de ce qui se transmet. On constate que d'une cellule à une autre, l'information génétique, dont l'ADN est le support, est transmise à l'identique ; cela signifie donc qu'elle est conservée. On peut faire la même constatation à l'échelle d'une population : l'information génétique est transmise à la descendance de façon fidèle. Nous nous intéresserons donc ici aux mécanismes qui permettent à l'ADN d'être copié et transmis aux cellules filles et/ou à la descendance.

Pour autant, la présence d'ADN comme support unique de l'information génétique chez l'ensemble des êtres vivants permet de postuler qu'ils soient tous issus d'un même ancêtre commun, nécessairement disparu. Or, il existe de grandes disparités entre les êtres vivants – ces disparités sont même au premier abord plus grandes que les ressemblances. Les individus auraient au cours du temps subi des modifications de leur ADN, permettant d'aboutir à la situation actuelle. Nous verrons dans un second temps les processus, contrôlés ou non, permettant à l'information génétique de varier.

I. L'interphase permet croissance cellulaire et réplication de l'ADN

1. Le cycle cellulaire et les phases de croissance

Le cycle cellulaire est la période de la vie de la cellule comprise entre sa naissance – par division cellulaire – et sa séparation en deux cellules, lors d'une nouvelle division cellulaire. La division cellulaire représente en général une petite partie du temps total du cycle cellulaire, et c'est l'**interphase** qui est la phase majoritaire.



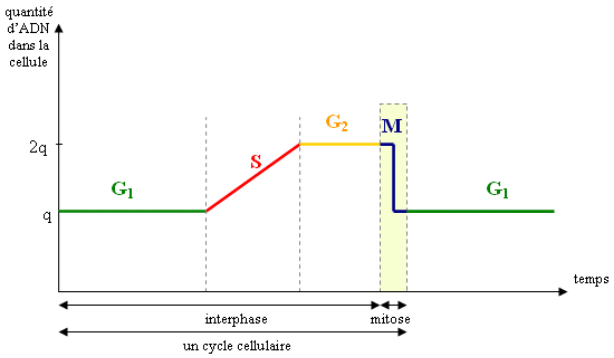
Document 1: Représentation schématique du cycle cellulaire

L'interphase consiste en particulier en deux phases de croissance, appelées G1 et G2 (de l'anglais *growth*), pendant lesquelles la cellule absorbe de l'eau et synthétise des composés chimiques, notamment des lipides membranaires et des protéines. Les phases G1 et G2 sont également des phases de division des plastes et des mitochondries (la division de ces organites semi-autonomes, on n'en sera pas surpris, est analogue et homologue de celle des bactéries, et se fait pas scissiparité).

Dans les types cellulaires qui ne se divisent jamais (neurones, cellules musculaires striées), la phase G0 dure jusqu'à la mort de la cellule, et se nomme alors G0 ; la cellule a alors une activité métabolique éventuellement intense, mais ne grandit pas.

2. La réplication du matériel génétique

L'interphase suit la division cellulaire, à l'issue de laquelle la cellule contient un génome à ploïdie normale (diploïde ou haploïde selon les caractéristiques du cycle de développement de l'organisme considéré), mais à **chromosomes monochromatidiens**. Or, la division cellulaire (mitose comme méiose) concerne les cellules à chromosomes **bichromatidiens**. C'est durant l'interphase qu'a lien la phase de **réplication de l'ADN**, qui permet de doubler la quantité d'ADN des cellules. Cette phase de réplication, aussi appelée phase de **synthèse**, est appelée **phase S**.



Document 2: Quantité d'ADN dans une cellule au cours du cycle cellulaire.

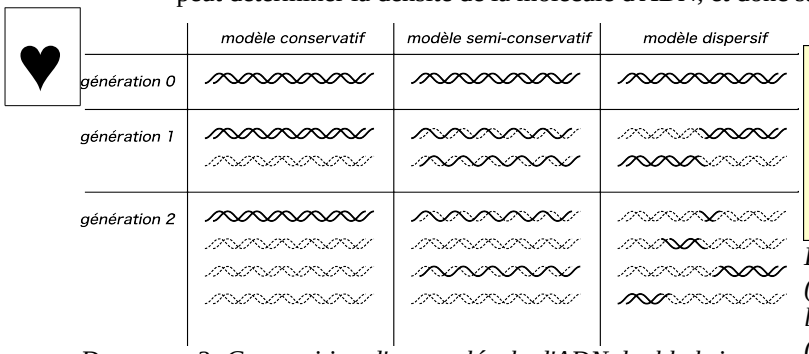
a) La réplication est semi-conservative

Déjà, en 1953, James Watson et Francis Crick, co-découvreurs de la structure de l'ADN, avaient postulé que la réplication de l'ADN était probablement semi-conservative, l'un des deux brins pouvant *potentiellement* servir de matrice pour l'autre. Pour autant, à la fin des années 1950, plusieurs hypothèses étaient jugée sérieuses :

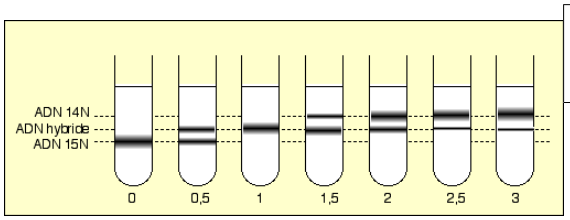
- le mode conservatif : la totalité de la molécule existante est conservée, et une 2e molécule d'ADN identique est créée.
- le mode semi-conservatif : les deux brins sont séparés, et chacun d'eux sert comme matrice pour la construction, **par complémentarité**, de l'autre brin. L'avantage de cette hypothèse est qu'elle exploite la complémentarité des bases, découverte seulement quelques années auparavant.
- le mode dispersif : la molécule d'ADN préexistante est morcelée, et les nouvelles molécules d'ADN contiennent toutes des fragments de la molécule initiale.

Comme toujours en science, lorsqu'une hypothèse est formulée, elle doit pouvoir être testée expérimentalement. C'est en 1958 que les généticiens américains Matthew Meselson et Franklin Stahl trouvent un moyen de tester ces hypothèses. Ils utilisent le protocole suivant :

- Des bactéries sont cultivées pendant plusieurs générations sur un milieu riche en azote 15 (^{15}N), un isotope **NON radioactif** de l'azote. Les molécules riches en ^{15}N se distinguent aisément de celles riches en azote « normal » (^{14}N) par leur densité plus élevée. L'ADN contenant de nombreux atomes d'azote, les bactéries auront à l'issue de la culture un ADN relativement dense, car riche en ^{15}N.
- Après des dizaines de générations, les bactéries sont placées sur un milieu **pauvre** en ^{15}N (et riche en ^{14}N).
- Les bactéries sont prélevées à l'issue de la première, puis de la 2e génération, puis de la 3e génération. Leur ADN est extrait, et **centrifugé sur gradient de chlorure de césium** (CsCl) : cette technique permet faire en sorte que la densité augmente avec la profondeur dans le tube de façon connue. Les molécules d'ADN migreront vers le bas jusqu'à ce que leur densité soit la même que celle de la solution de CsCl. Ce faisant, on peut déterminer la densité de la molécule d'ADN, et donc sa richesse relative en ^{14}N et ^{15}N.



Document 3: Composition d'une molécule d'ADN double brin après un ou deux cycles de réplication selon trois hypothèses (réplication conservative, semi-conservative, dispersive). Les molécules d'ADN initiales sont représentées en traits continus, et les molécules néosynthétisées en tirés. Production personnelle.



Document 4: Expérience de Meselson et Stahl (1958). Les bandes représentent la position de l'ADN léger (^{14}N), lourd (^{15}N) ou intermédiaire (ADN hybride) après ultracentrifugation après un nombre de cycles de réplication de 1 à 3, donné en dessous. D'après www.snv.jussieu.fr

- Le témoin est censé correspondre à l'analyse d'un ADN dense. Il permet d'avoir un moyen de comparaison pour les autres expériences.
- Le résultat de l'expérience après une génération montre la présence d'une unique bande, de **densité intermédiaire**. **Le mode conservatif est donc invalidé**, mais les deux autres modèles restent vraisemblables.
- Le résultat de l'expérience après deux générations montre la présence de deux bandes, l'une de même densité (intermédiaire) qu'à l'issue de la première génération, l'autre de densité faible. **Le mode dispersif est donc invalidé**, et ces résultats sont **compatibles avec le mode semi-conservatif**.

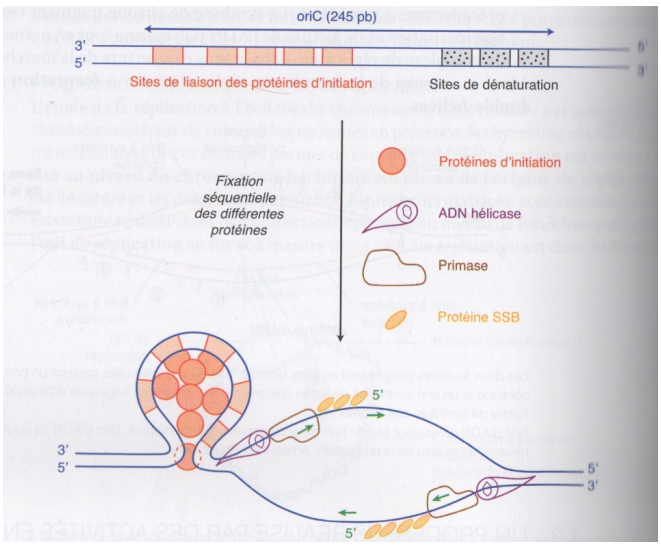
Meselson et Stahl valident donc le mode semi-conservatif de la réplication de l'ADN. Il sera par la suite confirmé par des expériences différentes.

b) Initiation : dénaturation et stabilisation de l'ADN

De nombreuses expériences complémentaires ont permis de découvrir les **mécanismes moléculaires** de la réplication

de l'ADN, avec notamment la figure du généticien américain Arthur Kornberg. Ils ne seront pas présentés ici.

Le programme nous demande de nous pencher exclusivement sur les mécanismes de la réplication chez les Eubactéries. On mentionnera toutefois quelques particularités de la réplication des Eucaryotes, sachant que les grandes lignes des deux mécanismes sont proches.



Document 5: L'initiation de la réplication au niveau du site OriC chez Escherichia coli. *D'après Biologie BCPST, Segarra et al, 2014.*

La réplication débute grâce à des signaux d'entrée en phase S, et notamment l'association de la **Cdk2-cycline A** (cf. TP pour la définition et la découverte des cyclines, des Cdk et leur importance dans la régulation du cycle cellulaire). Elle débute au niveau d'une séquence de l'ADN appelée **origine de réplication**. Elle est unique sur le chromosome bactérien, et se nomme **OriC**. Il existe des dizaines d'origines de réplication sur les chromosomes eucaryotes. Des **protéines d'initiation** se lient à la séquences Oric, et **recrutent** en cascade des **hélicases**, des **primases** et des **protéines SSB**.

- Les **hélicases** sont des protéines permettant la dénaturation de l'ADN, c'est-à-dire la séparation des deux brins, grâce à l'hydrolyse d'un ATP.
- Une **primase** est une enzyme permettant de synthétiser une amorce (*primer* en anglais) d'**ARN**. On verra plus tard l'intérêt de cette amorce.
- Les **protéines SSB** (pour ***single strand binding*** = qui se fixe aux simples brins) sont des protéines se fixant aux ADN simple brin, **ce qui empêche la dénaturation**.

A l'issue de l'initiation, d'autres protéines interviennent, et permettent la réplication proprement dite.

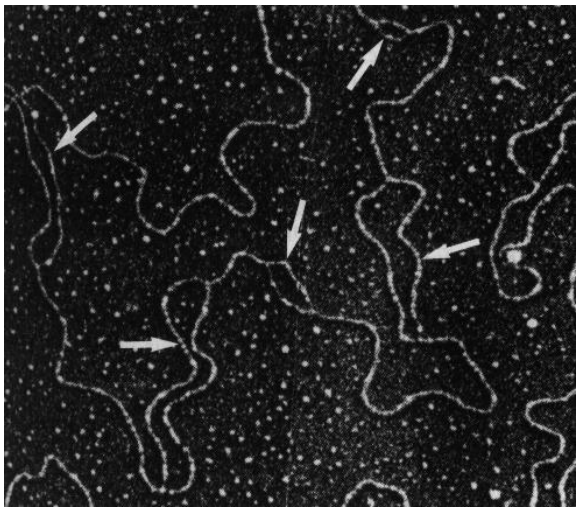
c) <u>Elongation par l'ADN-pol III</u>

La réplication de l'ADN consiste en l'ajout d'un nucléotide à une molécule en cours d'élongation. Cette réaction est **endergonique** si le nucléotide est monophosphate. On constate que ce sont des **désoxyribonucléotides triphosphates (dNTP)** qui sont utilisés, et l'énergie de la liaison entre le 1er et le 2e phosphate est suffisante pour permettre la **formation d'une nouvelle liaison phosphodiester**. C'est une enzyme, appelée **ADN-polymérase III** (ou pol III) qui catalyse cette réaction.

L'ADN-polymérase III fonctionne par **essai aléatoire** : un nucléotide triphosphate (dATP, dGTP, dTTP ou dCTP) est prélevé au hasard dans l'environnement, et sa complémentarité avec le brin matrice est testée. Si des liaisons hydrogènes permettent une configuration adéquate, l'ADN-polymérase III catalyse la formation de la nouvelle liaison :

- un **nucléotide supplémentaire est ajouté** ;
- un **pyrophosphate** (deux phosphates liés entre eux) est libéré.

Si les liaisons hydrogène entre le nucléotide testé et le brin matrice ne sont pas adéquates, le nucléotide est libéré.



*Document 6: Mise en évidence de multiples yeux de réplication chez un eucaryote (*Saccharomyces cerevisiae*). Observation réalisée au microscope à force atomique. 1 mm = 5 nm.*

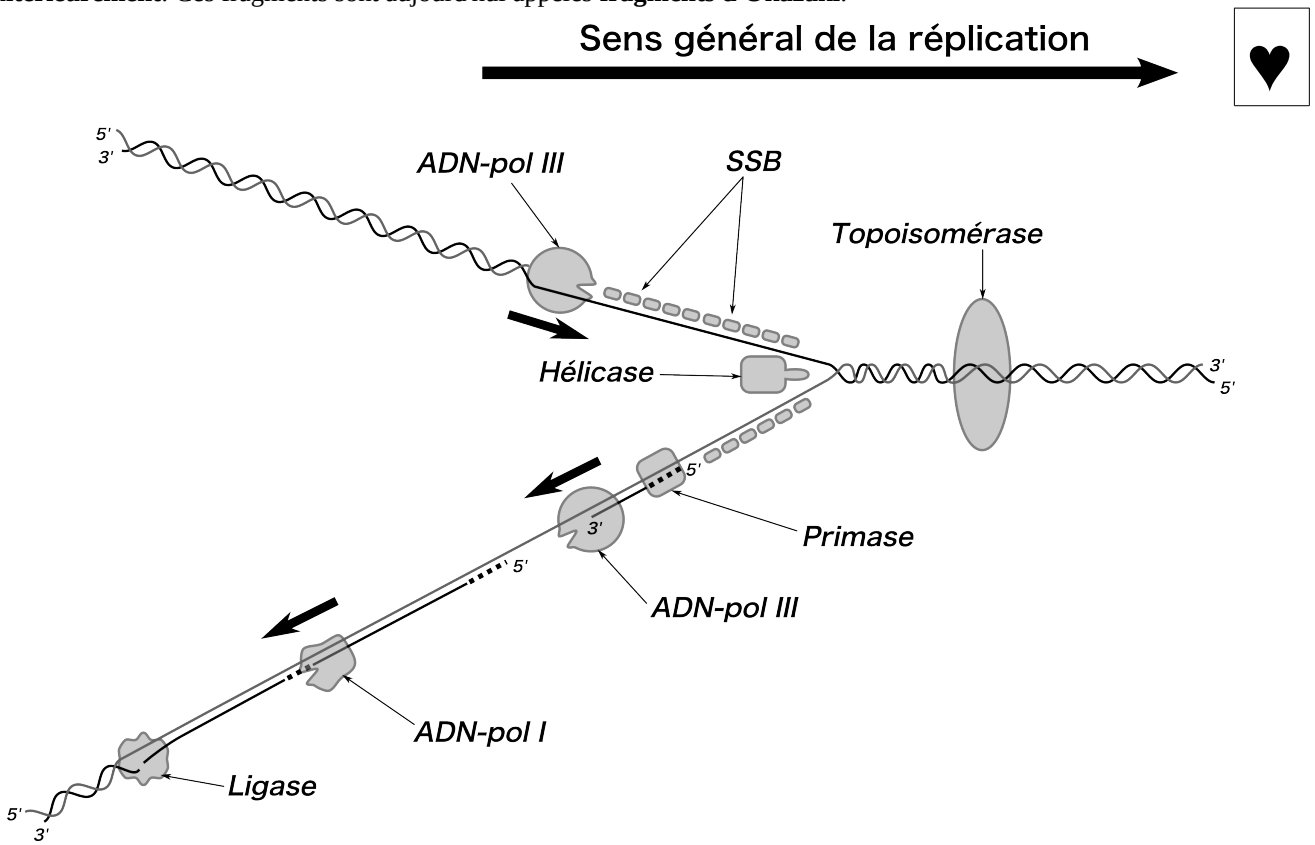
Juste après l'initiation, l'ADN-polymérase III ajoute un nucléotide directement à la suite de l'amorce d'ARN synthétisée préalablement. Les ADN-polymérases ont la particularité d'être **incapables de synthétiser un brin d'ADN sans amorce préexistante** (d'ADN ou d'ARN). Cette amorce, comme son nom l'indique, permet donc d'**amorcer la réplication**.

La réplication débute au site d'initiation, au fur et à mesure que l'ADN-polymérase III progresse, des hélicases séparent les brins latéralement, si bien que deux zones réplicatives progressent en parallèle formant deux **fourches de réplication**, délimitant un **œil de réplication**. Comme pour l'initiation, des **hélicases** dénaturent le double brin au fur et à mesure, et des **protéines SSB** stabilisent les brins fraichement dénaturés. Au fur et à mesure de la séparation des deux brins, l'ADN subit des contraintes de torsion, appelées **superenroulement positifs**. Ces contraintes, provoqueraient, si elle n'était pas diminuées, une cassure **double brin**, qui serait catastrophique pour l'intégrité du matériel génétique, ou un arrêt de la réplication. Des enzymes appelées **topoisomérases** utilisent l'énergie de l'ATP pour catalyser des cassures double brin et ligation après rotation de 360° selon l'axe de l'ADN, de façon à éliminer les superenroulement au fur et à mesure que la fourche de réplication progresse.

Toutes les polymérases connues, et notamment les ADN-polymérases, **procèdent dans le sens 5' → 3'**. On parle d'**activité polymérase 5' → 3'**. L'ADN-polymérase III ne fait pas exception (pensez à demander à votre professeur bien-aimé l'interprétation évolutive à ce sens imposé). L'ADN étant double brin, et **antiparallèle**, **l'une des deux molécules d'ADN au niveau d'une fourche de réplication n'est pas orientée dans un sens permettant sa synthèse**. Cette apparente contradiction, ou plutôt, cette difficulté conceptuelle, n'a pas échappé aux biochimistes des années 1950, qui ont très vite cherché quelle était la solution à ce problème.

d) <u>La synthèse d'un des deux brins est discontinue</u>

La biochimiste japonaise **Tsuneko Okazaki**, qui étudie la réplication de l'ADN, remarque en 1968 que si on dénature les molécules d'ADN en cours de réplication, on isole des molécules d'ADN de petite taille (quelques centaines de pb), en plus du brin matrice de grande taille, et du brin en cours d'élongation, de taille moyenne et croissante. Elle postule que l'un des deux brins subit une **élongation discontinue**, et que les fragments discontinus sont **liés entre eux ultérieurement**. Ces fragments sont aujourd'hui appelés **fragments d'Okazaki**.



Document 7: Mécanisme général de la réplication. Production personnelle.

La synthèse du brin dit direct est simple, et a déjà été décrite précédemment. La synthèse du brin retardé est plus complexe :

- Une **primase** synthétise, dans le **sens 5' → 3'**, une **amorce d'ARN**. C'est la même primase que celle utilisée

lors de l'initiation.
- L'**ADN-polymérase III** utilise cette amorce pour commencer l'**élongation**, dans le **sens 5' → 3'** également. Ce faisant, **elle s'éloigne de la fourche de réplication**.
- Lorsqu'elle rencontre l'amorce d'ARN du précédent fragment, elle se détache de la molécule d'ADN : **l'ADN-polymérase III est incapable d'exciser l'ARN**.
- Une autre polymérase prend le relai : l'**ADN-polymérase I**, qui, en plus de posséder une **activité polymérase 5' → 3'**, possède une **activité exonucléasique 5' → 3'** : elle est capable d'**hydrolyser l'amorce d'ARN depuis son extrémité 5'**.
- En même temps que l'ADN-polymérase I hydrolyse l'amorce d'ARN, **elle ajoute des désoxyribonucléotides en remplacement**.
- Enfin, une **ligase** utilise l'énergie d'une molécule d'ATP pour catalyser la **ligation** des fragments d'Okazaki (c'est-à-dire la formation d'une nouvelle liaison phosphodiester), désormais uniquement formés d'ADN.

L'ensemble de ces étapes est à connaître parfaitement, et est donné dans le schéma <u>simplifié</u> (oui, ce n'est pas une blague) du document 7.

En plus de leur activités enzymatiques déjà décrites, les ADN-polymérases I et III ont une **activité exonucléasique 3' → 5'**, permettant, lorsqu'un nucléotide non complémentaire a été ajouté par erreur, de revenir en arrière et de l'hydrolyser, puis de le resynthétiser. Cette activité est aussi appelée ***proofreading***, c'est-à-dire **relecture**. Elle permet une **excellente fidélité de la réplication**, dont le taux d'erreur est de 10^{-7} environ (10^{-5} sans *proofreading*). La vitesse de réplication, *proofreading* compris, est de l'ordre de **1000 nucléotide par seconde**, ce qui est considérable vu la fidélité. *NB : Chez les eucaryotes, la fidélité est légèrement supérieure (10^{-9} environ) et la vitesse est moindre (50 nucléotides par seconde environ).*

La réplication de l'ADN est un processus de copie très fidèle du matériel génétique, qui a lieu pendant l'interphase, qui repose sur la complémentarité des bases azotées, et qui implique de nombreuses enzymes.

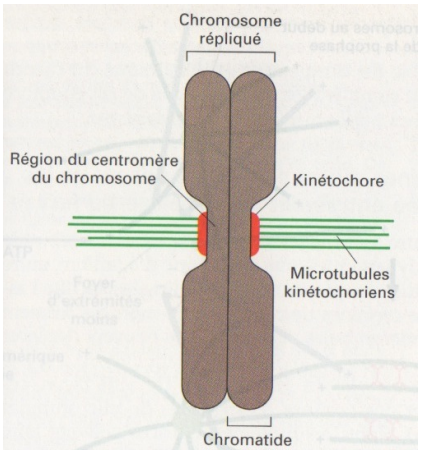
La réplication permet la synthèse d'une molécule d'ADN double brin de séquence identique à la première. Du point de vue chromosomique, elle permet de former des chromosomes bichromatidiens. C'est la **mitose** qui, chez les eucaryotes, permet la répartition de cette information génétique dupliquée dans deux cellules filles.

II. <u>La mitose répartit équitablement le matériel génétique</u>

La mitose est un mode de **division** cellulaire **spécifique des Eucaryotes**, et qui **répartit équitablement l'information génétique** de la cellules mère en deux cellules filles (contrairement à la **méiose**, qui est source de diversité).

1. <u>La mitose assure la conservation et la répartition de l'information génétique équitablement dans deux cellules filles</u>

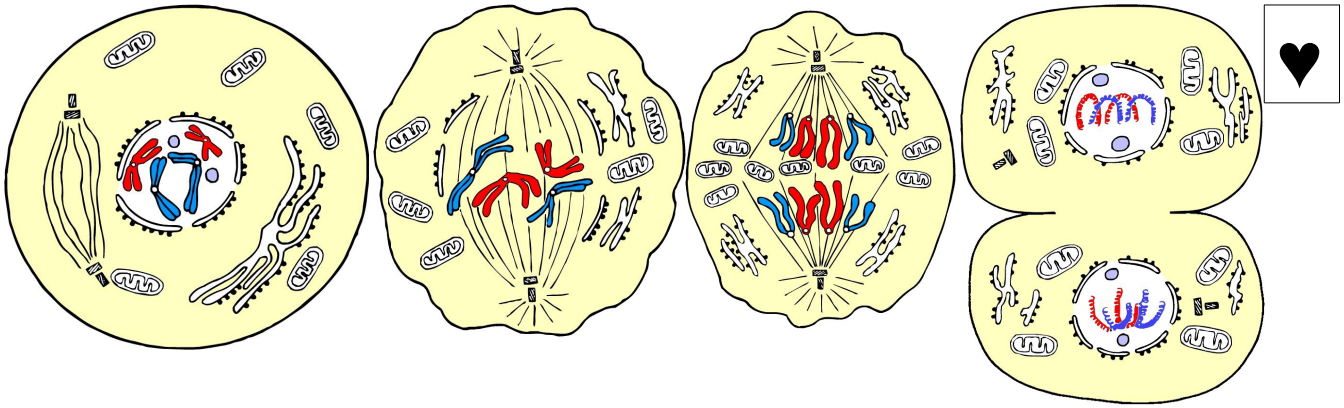
La mitose est une **phase du cycle cellulaire** (aussi appelée phase M). Comme toutes les phases importantes, elle est régulée par un couple CDK/cycline ; c'est le couple **cycline B-CDK1** qui, chez les mammifères, permet l'entrée en mitose.



Document 8: Liens entre microtubules et chromosome dans la région centromérique lors de l'anaphase, via le kinétochore. D'après Biologie moléculaire de la cellule, Alberts et al., 2004.

Diverses phases ont été décrites, pendant les quelles surviennent des événements importants dans le bon déroulement de la mitose :
- la **prophase** est une phase de transition entre l'interphase et la mitose proprement dite.
  - On constate une condensation très forte de le chromatine, qui laisse apparaître les **chromosomes**. La **condensine** est la une protéine importante impliquée dans la condensation de la chromatine.
  - Les protéines de la **lamina** subissent une phosphorylation, qui provoque leur dépolymérisation, dont la conséquence est une **dislocation de l'enveloppe nucléaire**, et la

disparition du noyau. *NB : cette disparition du noyau est observée chez la plupart des Eucaryotes, avec l'exception notable de certains champignons, dont la levure.*
  - On constate une **duplication des centrosomes**.
- la **métaphase** est définie par l'alignement des chromosomes sur un plan fictif, appelé **plan équatorial**, qui coupe la cellule en deux partie grossièrement égales.
  - A proximité de du centromère, une plaque protéique, appelée **kinétochore**, permet la fixation du chromosome au réseau de microtubules de la cellule.
  - La fixation des microtubules au kinétochore permet leur déplacement vers le plan équatorial.
- l'**anaphase** correspond au **déplacement des chromosomes** depuis le plan équatorial vers deux **pôles**, constitués par les centrosomes.
  - Les deux chromatides de chaque chromosome se séparent en deux partie égales, qui migrent chacune vers un pôle de la cellule.
- la **télophase** correspond à la division cellulaire proprement, et au retour en interphase.
  - La cytodiérèse est la séparation physique de la cellule mère en deux cellules filles. Cette cytodiérèse n'est pas systématique : elle peut être différée (c'est notamment courant lors du développement embryonnaire chez de nombreux groupes d'animaux, notamment les insectes) ou tout simplement absente (chez la plupart des champignons, où les cellules forment des syncytiums).
  - L'enveloppe nucléaire se reforme autour des deux matériels génétiques
  - Les chromosomes se décondensent, et la cellule entre alors en interphase.

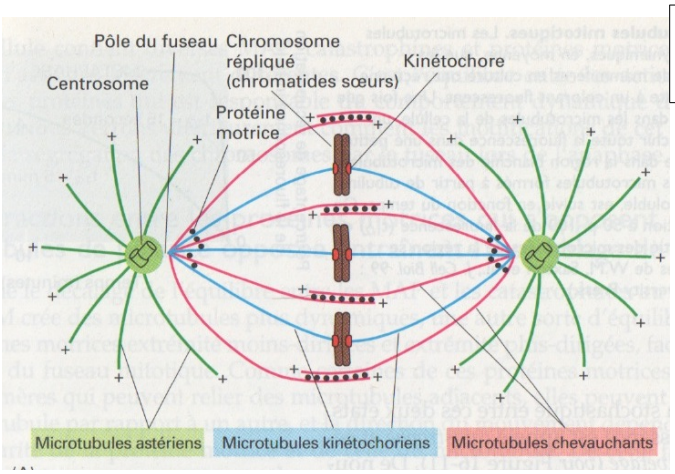


Document 9: Les quatre étapes de la mitose. De gauche à droite : prophase, métaphase, anaphase, télophase. D'après www.snv-jussieu.fr

La **condensation de la chromatine sous forme de chromosome** et **l'association des deux chromatides** permettent un tri extrêmement simple et efficace de l'information génétique lors de la mitose, qui assure par des mécanismes simple l'**équitable répartition de l'information génétique entre les deux cellules filles**.

2. Importance du cytosquelette dans la mitose

Le cytosquelette intervient à de nombreuses reprises lors de la mitose. Les **microtubules** (µT) en particulier, ont une organisation tout à fait singulière, mise à profit lors de l'anaphase. Elle est présentée dans le document 10.



Document 10: Organisation du réseau de microtubule lors de la métaphase. On distingue, en terme d'interrelations structurales, trois types de microtubules (µT) : les µT chevauchants, les µT kinétochoriens et les µT astériens.

- La cellule, après la prophase, possède **deux centrosomes**, donc deux points de nucléation des µT. Ils sont particulièrement organisés chez les animaux, chez qui ils sont appelés **asters**.

- Les **µT kinétochoriens** sont reliés aux chromosomes via les kinétochores, au niveau de leur extrémité +. Cette extrémité est la fois un **site de liaison** aux chromosomes et un **site de dépolymérisation**, selon des modalités mal comprises actuellement.
- les **µT chevauchants** sont liés à un **aster** (extrémité –) et à un **autre µT chevauchant** (extrémité +) via des **moteurs moléculaires** (**kinésine**). L'activité de ces moteurs moléculaires provoque l'**éloignement des deux asters l'un de l'autre**, et donc l'éloignement des chromatides. Cet effet s'ajoute à celui de dépolymérisation des µT kinétochoriens.
- les **µT astériens** sont liés à la membrane plasmique (extrémité +), et participent à l'individualisation des deux pôles de la cellule.

La polymérisation **et** la dépolymérisation des µT sont toutes deux impliquées dans la mitose. On pouvait donc prévoir que les substances inhibant l'un ou l'autre de ces processus inhibent toutes deux la mitose.

- La **colchicine**, extraite du colchique (*Colchicum automnale*, famille des Colchicacées, anciennement des Liliacées), inhibe la polymérisation des microtubules. Elle est utilisée en recherche et en médecine, notamment lorsque l'inhibition de la mitose est recherchée.
- Le **taxol**, ou **paclitaxel**, extrait de l'if (Taxus sp., famille des Taxacées), inhibe la dépolymérisation des microtubules. Il est également très utilisé en recherche et en médecine.

Chez les végétaux, les **microtubules** interviennent également dans la **cytodiérèse**, par transport de vésicules golgiennes contenant des composés pariétaux (notamment des pectines), appelé **phragmoplaste**, vers le plan équatorial, grâce à la **kinésine**.

Chez les animaux, la **cytodiérèse** est permise par la formation d'un **anneau contractile d'actine sous-corticale**, c'est-à-dire située **juste sous la membrane plasmique** de la cellule et **lié à la membrane plasmique**. Il est constitué de **faisceaux de filaments d'actine**, liés entre eux par un **moteur moléculaire**, la **myosine**, qui provoque la formation d'un goulot d'étranglement, indispensable à la séparation de la cellule mère en deux cellules filles.

La mitose permet donc la répartition équitable de l'information génétique répliquée pendant la phase S en deux noyaux fils, dont l'information génétique est en théorie complètement identique.

III. Des mutations modifient les génomes

Si nous avons vu que divers processus – notamment la réplication et la mitose – permettent la conservation de l'information génétique, la parenté des êtres vivants (vue dans le chapitre précédent) suppose une modification de l'information génétique au cours de l'histoire du vivant. Ces modifications sont appelées **mutations**, et nous verrons dans cette partie les modalités d'apparition des principaux types de mutations, ainsi que quelques unes de leurs conséquences.

1. Altérations de l'ADN

Il faut faire distinction nette entre la notion d'**altération de l'ADN** et celle de **mutation**. Une altération de l'ADN est une modification chimique qui s'accompagne de la formation d'une **molécule d'ADN anormale**. Une **mutation**, en revanche, est la **modification de la séquence de nucléotides**, formant un **ADN parfaitement normal**, mais portant une **information génétique éventuellement différente**. On verra ici que les mutations sont la plupart du temps la **conséquence** d'altérations de l'ADN.

a) Erreurs de réplication

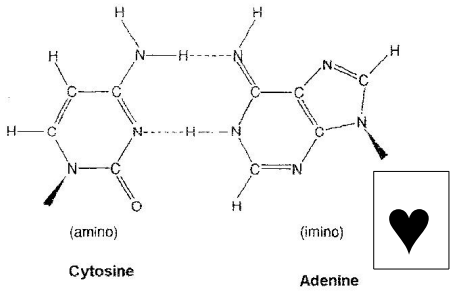
Comme nous l'avons vu, la fidélité de la réplication est basée sur le principe de l'essai aléatoire, la formation de la nouvelle liaison phosphodiester étant catalysée si et seulement si l'appariement est correct.

Chaque base azotée présente au moins deux **formes tautomères**, c'est-à-dire deux isomères, l'une des deux formes étant ultramajoritaire. L'équilibre entre les deux formes se fait de façon aléatoire. Les formes tautomères des bases sont, dans une certaine mesure, capable d'effectuer des liaisons hydrogène avec des bases différentes de celle qui lui est normalement complémentaire. Un phénomène de tautomérisation en cours de réplication **peut donc avoir comme**

conséquence l'intégration d'une base mal appariée (on parle alors de **mésappariement**). La réversion vers la forme majoritaire est rapide, mais le mésappariement est définitif si la liaison phosphodiester a été formée.

Le document 11 présente un tel mésappariement, formé par **tautomérisation de l'adénine** (forme amino) en sa forme tautomère, l'**imino-adénine**, qui est capable d'établir des liaisons H avec la **cytosine**.

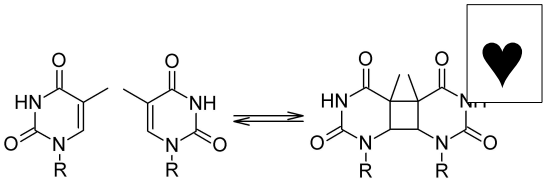
Lors de la réplication, il arrive que l'ADN polymérase intègre deux nucléotides au lieu d'un seul, ou au contraire qu'elle omette un nucléotide dans le répliquer.



Document 11: Formation d'une paire aberrante C-A par tautomérisation de l'adénine.

b) Modifications chimiques des nucléotides

La molécule d'ADN, bien que relativement stable, n'est pas à l'abri de modifications chimiques due à son environnement électromagnétique et chimique.



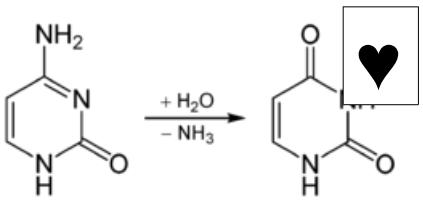
Document 12: Dimérisation de deux thymine sous l'effet du rayonnement UV.

Le soleil produit, entre autres rayonnements, des **rayons ultraviolets** (UV) qui appartiennent à la classe des rayonnement ionisant, en ce qu'ils interagissent fortement avec les liaisons chimiques et sont capables d'ioniser les molécules organiques, les rendant extrêmement réactives. L'interaction entre les rayonnements UV et les **pyrimidines** est là l'origine de leur **dimérisation covalente irréversible**, en particulier lorsque deux **thymines** se suivent sur un brin (document 12). Cette dimérisation a pour conséquence, on le verra plus tard, des mutations, qui sont responsables de la majeure partie des cancers de la peau (ou **mélanomes**). Elle explique notamment la dangerosité de l'exposition excessive de la peau à la lumière directe du soleil.

NB : la concentration de mélanine dans la peau constitue une protection naturelle génétique et partiellement modulable contre le rayonnement UV. Cette molécule absorbe efficacement les rayonnements ultraviolets, qui protègent donc l'ADN.

Les **espèces réactives de l'oxygène** sont des composés produits naturellement en petite quantité par le métabolisme respiratoire mitochondrial (O_2^-, $O_2^{\cdot}$, H_2O_2…). Elles ont une grande réactivité, et peuvent réagit avec l'ADN, avec diverses conséquences. On citera notamment :

- L'hydrolyse de la liaison osidique entre le désoxyribose et la base azotée, qui forme un **site abasique**.
- Les **désaminations** d'amines primaires de bases azotées, qui forment une **base anormale**. On citera notamment la désamination de la **cytosine**, qui par équilibre céto-énolique donne une **uracile**, détectée comme anormale car normalement absente de l'ADN.



Document 13: Désamination d'une cytosine en uracile par addition nucléophile sur le carbone 3. D'après Wikimedia Commons.

Divers stress (oxydatifs ou électromagnétiques) peuvent également avoir pour conséquences des **cassures double brin**.

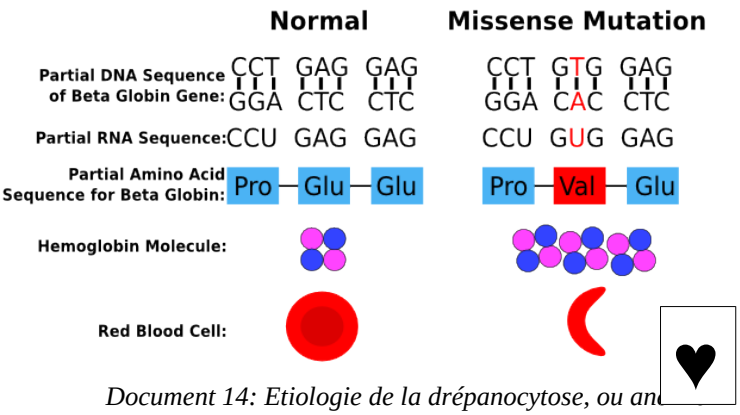
2. Mutations

Une mutation est une modification de la séquence d'une molécule d'ADN par rapport à une séquence de référence. On ne peut donc définir une mutation **que par comparaison à une séquence choisie comme référence**. On rappelle qu'une molécule d'ADN mutée a une **structure parfaitement normale**. Deux versions d'un **gène** ayant une **séquence presque identique**, mais **différant par une mutation** sont appelés **allèles**.

Les **délétions** et **additions** correspondent à une suppression et à un ajout, respectivement, d'une ou plusieurs paire(s) de bases par rapport à la référence. Les délétions et additions ponctuelles sont le plus souvent la conséquence d'une erreur de réplication. Certaines délétions ou additions peuvent avoir une étendue de plusieurs milliers de paires de bases. Elles sont en général la conséquence d'une cassure double brin mal réparée. Ce type de mutation provoque toujours une modification importante de l'information génétique, lorsqu'elles se produisent dans un gène.

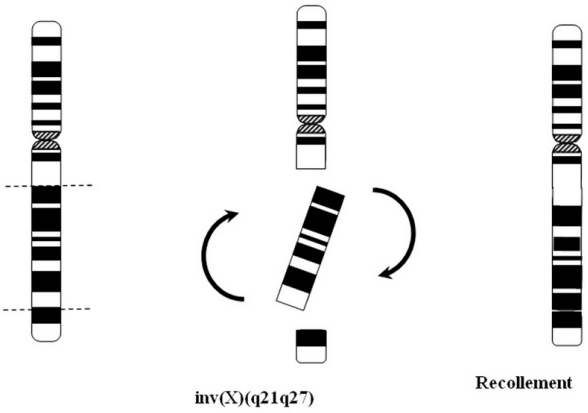
Une **substitution** est le remplacement d'une paire de bases par une autre. Quand elle est ponctuelle, elle est en général la conséquence d'un **mésappariement**. Les substitutions ont des conséquences très diverses sur les phénotypes. Lorsqu'elles ont lieu dans des séquences codantes des gènes :

- L'acide aminé peut ne pas être changé en raison de la redondance du code génétique (voir chapitre B8) : la substitution est dite **silencieuse**.
- L'acide aminé peut être transformé en un autre acide aminé de propriétés proches (exemple : glu → asp) : la substitution est dite **synonyme**.
- L'acide aminé peut être transformé en un autre acide de propriétés différentes (exemple : glu → ala) : la substitution est dite **faux-sens**. Les propriétés de la protéine codée par le gène considérés peuvent potentiellement changer de façon importante.
- La substitution peut faire apparaître un **codon stop** : la substitution est dite **non-sens**. La protéine est alors tronquée, et sa fonction en est profondément modifiée.



Document 14: Etiologie de la drépanocytose, ou anémie falciforme. Deux génotypes différents sont présentés pour le gène de la globine β. Gauche : génotype normal, et production d'une protéine normale. Droite : substitution faux-sens, causant la substitution de glu (acide) par val (apolaire), et la polymérisation de l'hémoglobine, formant des fibres. La conséquence en est une hématie en forme de faucille (ou falciforme), qui transporte plus mal le dioxygène et provoque des problèmes circulatoires graves.

Les **inversions chromosomiques** sont des inversions d'une région entière d'un chromosome (sans bien entendu changer l'ordre 5' → 3'), qui peut être la conséquence de **cassures double brin**. Souvent, elles ont assez peu de conséquences sur le phénotype ; cependant, un seul des deux chromosomes d'une paire étant habituellement concerné, elles peuvent causer des problèmes d'appariements des chromosomes homologues lors de la méiose, et causer une stérilité par incapacité à produire des gamètes.

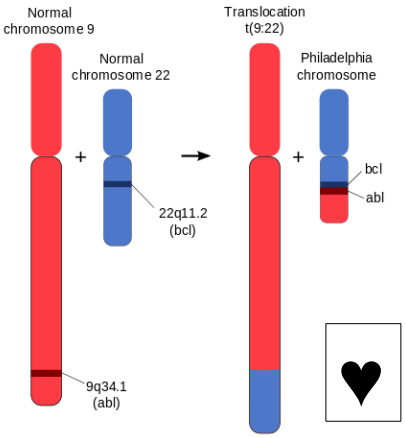


Document 15: Inversion paracentrique sur le chromosome X, entre les loci q21 et q27.

Les **duplications** sont une copie intégrale, avec réintégration en général dans une autre région du génome, d'une partie de l'ADN. Si cette partie contient un gène, la conséquence en est la duplication de ce gène, et donc la formation, par accumulation de mutations de façon indépendante, d'une **famille multigénique** (exemples : les gènes des opsines, codant les photorécepteurs de l'oeil des mammifères ; les gènes Hox).

Les **transposition** constituent diverses formes de déplacement d'un fragment d'ADN par excision et intégration. Les zones sujettes à transposition sont les transposons à ADN et rétrotransposons (qui utilisent un intermédiaire à ARN), donc certains peuvent contenir des gènes fonctionnels. Les éléments transposable (transposons et rétrotransposons) sont pour la majeure partie interprétés comme étant la conséquence d'anciennes infections virales.

Une **translocation** est une transposition à grande échelle, qui concerne habituellement des portions entières d'un chromosome (qui peut se transloquer sur le même chromosome, ou sur un autre chromosome). Les translocations sont en général la conséquence d'une **cassure double brin**. Les translocations peuvent être sans conséquences, mais peuvent également provoquer des maladies potentiellement graves. C'est le cas du **chromosome de Philadelphie**, correspondant à un chromosome 22 ayant échangé avec le



Document 16: Translocation à l'origine du chromosome de Philadelphie. D'après Wikimedia Commons.

chromosome 9 une portion d'ADN, provoquant la fusion de deux gènes, dont la conséquence est une augmentation forte du risque de développer une leucémie (cancer du sang).

Enfin, les **anomalies caryotypiques** sont des modifications du caryotype.

- On parlera d'**aneuploïdie** si le nombre de chromosome est différent du nombre normal.
- Une **trisomie** et une **monosomie** correspondent à la présence, respectivement, de **trois** ou **un** chromosome par paire dans une cellule diploïde. Chez les mammifères, la plupart des tri- et monosomies autosomiques sont létales, bien que certaines soient viable. La trisomie la moins grave est la trisomie du chromosome 21, causant le **syndrome de Down**. Les polysomies gonosomiques (concernant les chromosomes sexuels) sont souvent associées à des problèmes de fertilités, mais ont des conséquences relativement limitées par ailleurs.
- Une **polyploïdie** correspond au fait, pour une cellule, de posséder trois ou plus de trois copies de génome haploïde. Les polyploïdisations sont rares chez les animaux et toujours létales *in utero* chez les mammifères. Elles sont courantes chez les plantes. On notera l'exemple du blé tendre (*Triticum aestivum*), qui possède un génome **hexaploïde**, interprété comme étant la **somme de trois génomes diploïdes**.

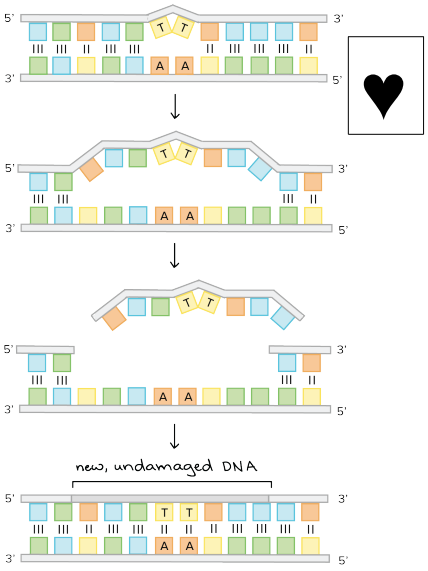
3. Des mécanismes de réparation limitent les mutations

Divers mécanismes de réparation des molécules d'ADN altérées permettent de limiter l'occurrence des mutations.

Le ***proofreading***, déjà évoqué, permet de limiter l'occurrence des mésappariements, mais également des bases répétées ou non répliquées.

La **réparation des mésappariements**, ou ***mismatch repair***, est une deuxième vérification de l'absence de mésappariement, après le ***proofreading***. Elle se traduit par une reconnaissance du brin néosynthétisé (grâce à son absence de méthylations : voir chapire B8), une excision du brin comportant la mutation, et une resynthèse par l'ADN-polymérase III.

La **réparation par excision de nucléotides** (***nucleotide excision repair***) est un système de réparation qui procède également par excision et resynthèse. Il concerne la plupart des altérations ponctuelles, comme par exemple les **dimères de thymine**. Une déficience génétique des protéines de réparation provoque chez l'Humain une maladie grave appelée ***Xeroderma pigmentosum***. Les individus atteints doivent se prémunir de toute exposition à la lumière du jour à cause de la formation de dimères de thymine non réparés, qui causent invariablement des cancers de la peau extrêmement précoces



Document 17: Réparation de l'ADN par excision de nucléotides.

La **réparation directe de la lésion par la photolyase**, qui concerne uniquement les dimères de thymine (**et uniquement chez les Eubactéries**).

La **réparation par excision de base** (***base excision repair***) consiste en l'hydrolyse de la liaison entre la base de le désoxyribose, puis l'excision du site abasique, puis la resynthèse du nucléotide.

La **réparation par jonction d'extrémités non homologues** (***non homologous end-joining***) est une réparation aléatoire des cassures double brin. Ce mode de réparation aléatoire permet de conserver l'intégrité du génome, **mais modifie profondément l'information génétique**. C'est le principal mode de réparation des cassures double brin. Elle constitue une réponse de la cellule à des cassures double brin relativement limitées ; dans le cas de cassures double brin majeures, la cellules entre le plus souvent en **apoptose** (mort cellulaire programmée). Le mécanisme de jonction d'extrémités non homologues est mis en jeu dans la **recombinaison génétique** dans le génome des lymphocytes, et il est responsable de la grande diversité des lymphocytes et de leurs anticorps.

La **réparation par recombinaison homologue** (***homologous recombination***) est un mode de réparation des cassures doubles brin qui est basée sur la reconnaissance de séquences de l'ADN homologues de celle qui a subi la cassure double brin. C'est le mode de réparation privilégié lors lors de la phase G2, où chaque molécule d'ADN est présente en deux exemplaires (suite à la réplication). C'est un mécanisme très **conservatoire**.

L'existence d'un grand nombre de **mécanismes de réparation** de l'ADN a pour conséquence que l'information génétique est très bien **conservée d'une génération à l'autre**, avec un **taux de mutation de l'ordre de 10^{-10}** (chez les Eucaryotes) d'une génération cellulaire à l'autre (une mutation sur dix milliards). Ce taux peut paraître extrêmement bas, mais il faut le mettre en relation avec le grand nombre de paires de bases d'un génome : avec 6.10^9 pb pour le génome humain diploïde, ce taux de mutation est associé, en moyenne, à **zéro à une mutation par division cellulaire**, ce qui a un impact considérable à l'échelle des populations et à l'échelle de l'évolution du vivant.

Divers processus altèrent l'ADN, qui est réparé de diverses manières, avec pour conséquences des mutations plus ou moins étendues, rares à l'échelle de l'individu, mais d'importance capitale à l'échelle des populations.

On verra dans la partie suivante que la variabilité des génomes ne se limite pas à des mutations aléatoires, mais que des échanges de gènes entre individus correspondent à une échelle supérieure de diversification des génomes.

IV. Des échanges de gènes modifient les génomes

Les transferts de gènes, chez les Eucaryotes, concernent en premier lieu les transferts par l'hérédité, permis par la reproduction sexuée, mais nous verrons que des transferts plus rares, mais importants à l'échelle de l'évolution, se font hors sexualité.

1. La reproduction sexuée diversifie les génomes

La **reproduction sexuée** désigne, au sens strict, un mode de reproduction dans lequel deux génomes parentaux **sont partagés en deux** (lors de la **méiose**), et **mis en commun** (lors de la **fécondation**). C'est une **synapomorphie des Eucaryotes**, bien que certains eucaryotes se reproduisent de façon obligatoire ou accessoire par une reproduction non sexuée. On abordera ici les **aspects purement génétiques** du mode sexué de reproduction. Pour les structures anatomiques et les comportements liés à la reproduction sexuée, voir le chapitre consacré (chapitre B13).

a) La méiose est une division cellulaire partageant quelques similitudes avec la mitose

La **méiose** est une division cellulaire qui, à partir d'**une cellule diploïde à chromosomes bichromatidiens**, forme **quatre cellules haploïdes à chromosomes monochromatidiens**.

La **première division de méiose** (ou **méiose I**, ou **division réductionnelle**) est divisé, comme la mitose, en 4 étapes majeures :

- Prophase I : la chromatine se condense en chromosomes, le noyau disparaît, selon les mêmes modalités que pour la mitose, le centrosome se duplique. A la fin de la prophase, les **chromosomes homologues** apparaissent entrelacés, dans des structures appelées **chiasmas**.
- Métaphase I : les microtubules s'accrochent aux kinétochores des chromosomes, selon des modalités différentes de la mitose : chaque kinétochore est relié par un faisceau de microtubules à **un seul pôle de la cellule**. Les chromosomes se placent sur un plan équatorial, et les **chromosomes homologues sont côte à côte**.

Document 18: Micrographie (MET) montrant les chiasmas résiduels à la fin de la prophase de la méiose I. Barre d'échelle : 1 µm

- Anaphase I : à la différence de la mitose, **les paires de chromosomes homologues sont séparées**, mais **chaque chromosome garde ses deux chromatides**. Les modalités des mouvements sont les mêmes que pour la mitose (trois classes de microtubules, moteurs moléculaires).
- Télophase I : comme pour la mitose, l'enveloppe nucléaire se forme à nouveau, la chromatine se décondense, et, la plupart du temps, les deux cellules se séparent (cytodiérèse).

A l'issue de la méiose I, la cellule est donc **haploïde à deux chromatides**, les deux chromatides étant, *a priori*, identiques. C'est la raison pour laquelle cette première division est appelée **division réductionnelle** : elle **réduit la ploïdie**, tout en gardant le nombre de chromatides. On verra par la suite que ce n'est pas tout à fait vrai.

La deuxième division de méiose (ou **méiose II**, ou **division équationnelle**) comporte également quatre étapes, avec de

nombreuses similitudes avec la mitose.

- Prophase II : la chromatine se condense en chromosomes, le noyau disparaît, selon les mêmes modalités que pour la mitose et la méiose I, le centrosome se duplique.
- Métaphase II : les microtubules s'accrochent aux kinétochores des chromosomes, selon les mêmes modalités que pour la mitose (chacune des deux chromatides de chaque chromosome est relié, via les kinétochores, à un des deux pôles de la cellule).
- Anaphase II : selon les mêmes modalités que la mitose, les chromatides sœurs sont séparées en deux, et migrent vers chacun des pôles de la cellule.
- Télophase II : comme pour la mitose et la méiose I, l'enveloppe nucléaire se forme à nouveau, la chromatine se décondense, et, la plupart du temps, les deux cellules se séparent (cytodiérèse).

A l'issue de la méiose II, la cellule est **haploïde à une chromatide**. C'est la raison pour laquelle cette première division est appelée **division équationnelle** : **elle conserve la ploïdie**, divise les chromatides en deux lots *a priori* identiques. On verra par la suite que ce n'est pas tout à fait vrai.

b) Recombinaison et brassage intrachromosomique

Des structures particulières, et connues depuis le début du XXe siècle, ont été notées en fin de prophase I : les chiasmas. L'intérêt de ces structures a été compris par des expériences, réaliées par **Thomas Hunt Morgan** sur la drosophile.

Morgan a identifié chez la drosophile deux gènes, notés VG et B, comportant chacun deux allèles.

- **VG** code la **morphologie alaire**. Deux allèles ont été retenus : **vg+, qui code des ailes normales** (phénotype [vg+]), et qui est l'allèle sauvage ; et **vg–, qui code des ailes vestigiales** (phénotype [vg–]), et qui est l'allèle mutant.
- **B** code la **couleur du corps**. Deux allèles ont été retenus : **b+, qui code un corps clair** (phénotype [b+]), et qui est l'allèle sauvage ; **b–, qui code un corps sombre** (phénotype [b–]), et qui est l'allèle mutant.

Deux souches sont étudiées : une **lignée pure sauvage** (notée PS, pour parental sauvage) et une **lignée pure mutante** pour les deux gènes (notée PM pour parentale mutante). Leur **génotype** est donc $\frac{vg+}{vg+}\frac{b+}{b+}$ et $\frac{vg-}{vg-}\frac{b-}{b-}$ respectivement. NB : on ne sait pas encore si les gènes sont liés ou non. On réalise un **croisement**, appelé **F1**, entre **PS et PM**. Le résultat est le suivant : **100 % des individus sont de phénotype [vg+] [b+]**, alors que leur génotype de forcément **hétérozygote** pour les deux gènes. On en déduit que **vg+ et b+ sont dominants**, et que **vg– et b– sont récessifs**.

On réalise alors un deuxième croisement, noté **F2**, appelé **test cross**. Il s'agit d'un croisement **entre la génération F1 et les parents homozygotes récessifs PM**. Morgan, qui sait déjà que les gènes peuvent être liés (c'est-à-dire sur le même chromosome) ou indépendants (c'est-à-dire sur des chromosomes différents), prévoit le résultat des croisement sous ces deux hypothèses (gènes liés ou non). Les hypothèses ainsi que le résultat expérimental sont donnés dans le document 19.

A l'issue du croisement, la majeure partie des individus ont un phénotype **parental**, c'est à dire *[vg+][b+] ou [vg-][b-]*, mais certains (17 % en tout) ont un phénotype intermédiaire, dit **recombiné**. Le fait que les pourcentages pour chacun des quatre phénotypes soit très différent de 25 permet à Morgan de **rejeter l'hypothèse selon laquelle les gènes seraient indépendants**. Ils seraient donc liés, mais avec **possibilité d'échanges entre deux chromosomes homologues**. Morgan vient d'énoncer le concept de **recombinaison homologue méiotique**.

Des expériences ultérieures montrent que le pourcentage de phénotypes recombinés (non parentaux) est corrélée à la distance entre les deux loci (un locus est une position sur un chromosome). On définit une **distance génétique de 1 cM** (centimorgan) comme une **distance théorique** sur le chromosome **telle que le pourcentage de recombinants soit de 1 %**.

On sait aujourd'hui que cette recombinaison est se produit pendant la prophase I, et que les chiasmas visibles en fn de prophase sont la traduction morphologique d'un échange de chromatides qui s'est produit plus tôt au cours de la prophase.

PM → F1↓	$\underline{vg^- b^-}$	fréquence et phénotype théoriques
$\underline{vg^+ b^+}$	$\frac{vg^+ b^+}{vg^- b^-}$	50 % *[vg+][b+]*
$\underline{vg^- b^-}$	$\frac{vg^- b^-}{vg^- b^-}$	50 % *[vg–][b–]*

Hypothèse 1 : gènes liés

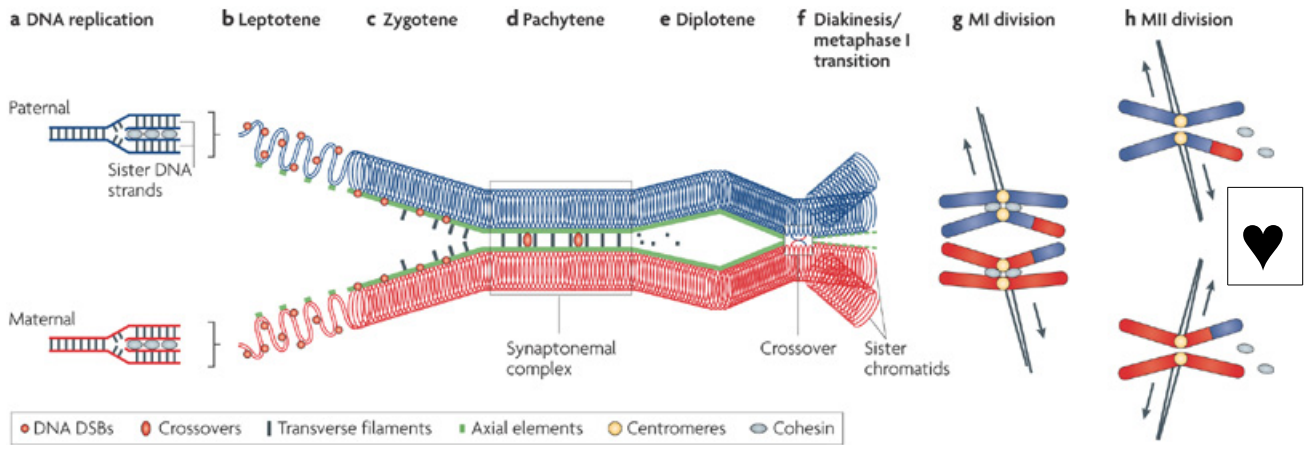
PM → F1↓	$\underline{vg^- b^-}$	fréquence et phénotype théoriques
$\underline{vg^+ b^+}$	$\frac{vg^+}{vg^-}\frac{b^+}{b^-}$	25 % *[vg+][b+]*
$\underline{vg^+ b^-}$	$\frac{vg^+}{vg^-}\frac{b^-}{b^-}$	25 % *[vg+][b–]*
$\underline{vg^- b^+}$	$\frac{vg^-}{vg^-}\frac{b^+}{b^-}$	25 % *[vg–][b+]*
$\underline{vg^- b^-}$	$\frac{vg^-}{vg^-}\frac{b^-}{b^-}$	25 % *[vg–][b–]*

Hypothèse 2 : gènes non liés

phénotype	fréquence mesurée
[vg+][b+]	41,5 %
[vg–][b–]	41,5 %
[vg+][b–]	8,5 %
[vg–][b+]	8,5 %

Résultat expérimental

Document 19: Prévision du croisement de la F2 (test cross) sous l'hypothèse que les gène sont liés (gauche) ou liés (milieu), et résultat expérimental (droite).



Document 20: Représentation schématique des principaux événements génétiques lors de la prophase I (et transition avec les phases précédentes et suivantes). Les DNA DSBs sont des protéines se liant aux doubles brins. La cohésine est une protéine impliquée dans la liaison des deux chromatides sœurs, et qui permet à la fois leur liaison au cours de l'anaphase I, et leur ségrégation au cours de l'anaphase II. Les filaments transverses et éléments axiaux sont des parties du complexe synaptonémal. Les crossovers désignent à la fois les échanges effectifs entre deux molécules d'ADN, et les protéines impliqués dans ces échanges, au niveau du complexe synaptonémal au stade pachytène.

La **prophase de méiose I** est également divisée en plusieurs stades :

- **Stade leptotène** (de *lepto-* qui signifie *fin, étroit*, en grec) : c'est le tout début de la méiose. La chromatine se condense. Les chromatines de chromosomes homologues se rapprochent.
- **Stade zygotène** (de *zygo-*, qui signifie *lié* en grec) : les **parties homologues des chromosomes** commencent à s'apparier. On voit apparaître une structure appelée **complexe synaptonémal**, qui lie entre elles les parties séquences homologues.
- **Stade pachytène** (de *pachy-*, qui signifie *épais* en grec) : c'est au stade pachytène qu'a lieu la **recombinaison** (ou ***crossing-over***) proprement dite. Le **nodule de recombinaison** (un ensemble de protéines faisant partie du complexe synaptonémal) a une activité enzymatique, qui catalyse des hydrolyses double brin de l'ADN, et permet des **échange des portions de chromatides**, qui sont ensuite liées par des ligases. Cette phase peut durer **plusieurs jours**.
- **Stade diplotène** (de *diplo-*, qui signifie *double* en grec) : les chromosomes subissent une **légère décondensation** de leur chromatine. La transcription peut reprendre. Les chromosomes apparaissent alors **liés par des chiasmas** (on rappelle que le crossing-over a déjà eu lieu lorsque les chiasmas apparaissent). **Cette**

phase dure plusieurs années chez les vertébrés femelles (de la fin du développement embryonnaire à la maturité sexuelle).

- **Diacinèse** : cette phase est une transition vers la métaphase. L'enveloppe nucléaire disparaît, les chromosomes se condensent à nouveau. Les chiasmas sont toujours observables.

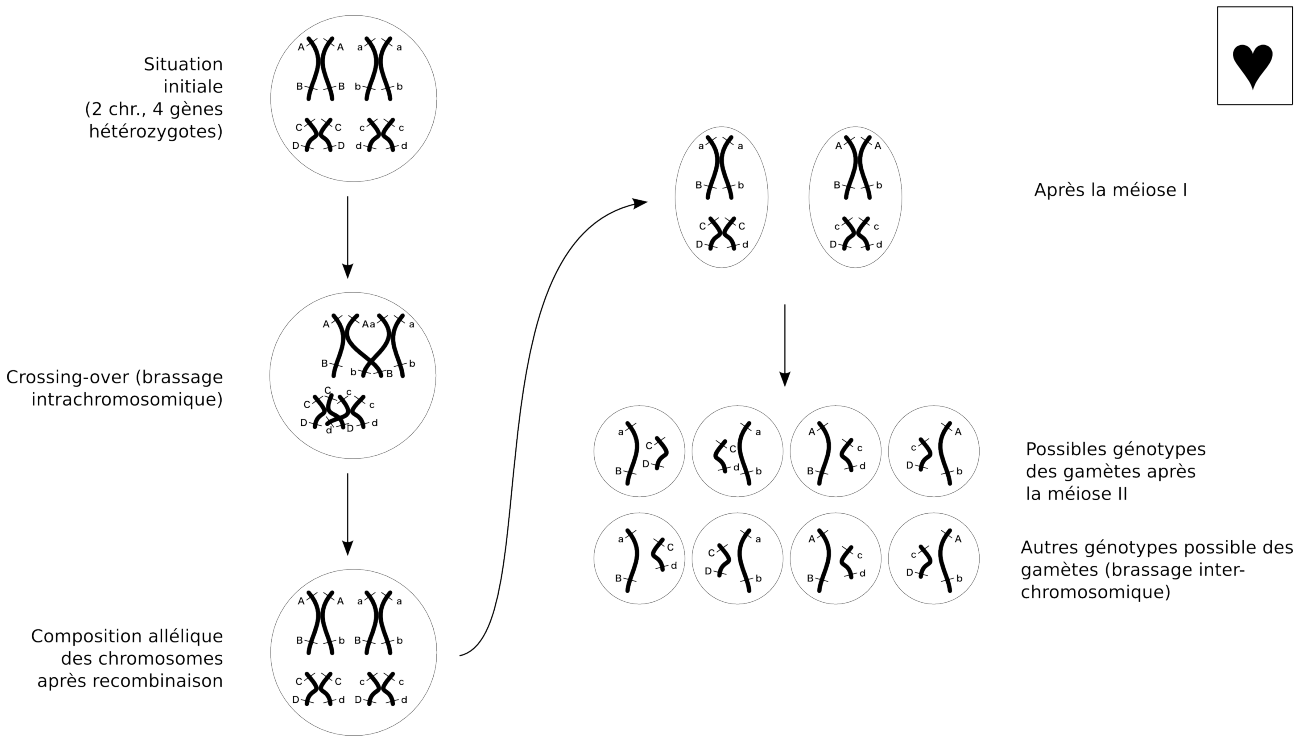
Une conséquence importante des événements de recombinaison au cours de la méiose est la possibilité de créer chez la descendance des **combinaisons d'allèles originales**, qui n'étaient **pas présentes chez les parents**. Elle participe donc à la **diversité de la descendance** par rapport aux parents.

c) Les brassages au cours de la méiose

La distribution aléatoire des chromosomes homologues dans chacun des deux pôles de la cellule constitue une forme de brassage, dite **interchromosomique**, puisqu'elle consiste en un tri aléatoire des chromomosomes les uns par rapport aux autres, créant ainsi des **combinaisons aléatoires d'allèles**. Au sens strict, c'est l'anaphase I qui effectue ce brassage. En réalité, les *crossing-over* font que les **deux chromatides sœur d'un chromosome donné** après méiose I **sont en réalité différentes**. L'anaphase II participe donc aussi à ce brassage interchromosomique.

L'échange aléatoire des allèles entre chromosomes homologues constitue quant à lui une forme de brassage dite **intrachromosomique**, puisqu'elle consiste en un échange d'allèles **au sein d'un chromosome**.

Chacune de ces deux formes de brassage font de la méiose un processus conservateur des gènes, mais générateur d'une grande diversité, par la multiplicité des possibilités de combinaisons entre allèles. Il sera vu en 2e année que les individus possédant une grande diversité génétique, notamment par un fort taux d'hétérozygotie, sont plus à même de s'adapter à des environnement variables.



Document 21: Représentation schématique des événements chromosomiques de la méiose à partir d'un cas hypothétique d'une cellule à 2 paires de chromosomes. Production personnelle.

d) La fécondation brasse les génomes

La fécondation est la **fusion des gamètes**, qui aboutit à un **zygote** par **rétablissement de la diploïdie**. Chez la majeure partie des Eucaryotes, les gamète mâles, et parfois aussi les gamètes femelles, sont en grand nombre, et **la fécondation est donc aléatoire** : elle constitue une **forme de brassage**. Le hasard du brassage de la fécondation s'ajoute au hasard des brassages inter- et intrachromosomique, et fait de la reproduction sexuée (méiose suivie de fécondation) un

processus générateur de diversité.

Divers processus permettent, chez de nombreux Eucaryotes, de favoriser les **allofécondations**, c'est-à-dire la reproduction entre deux individus différents.

Le cas le plus simple et probablement un des plus courants est celui de la séparation des sexes. On parlera de **gonochorisme** chez les animaux, et de **dioécie** chez les végétaux. On pourra citer les exemples suivants :

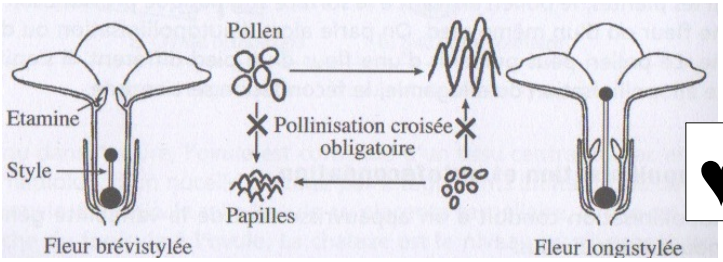
- L'ensemble des **mammifères**, des **oiseaux**, et la plupart des **arthropodes** sont **gonochoriques**.
- Les **Saules** (*Salix*) et **Peupliers** (*Populus*), les **Figuiers** (*Ficus*) et le **Houblon** (*Humulus*) sont des plantes dioïques.

Chez de nombreuses espèces **hermaphrodites**, c'est-à-dire des espèces où les organes mâles et femelles sont portés par les mêmes individus, diverses adaptations favorisent l'allofécondation. Chez les Angiospermes, de nombreuses espèces sont dites **monoïques**, c'est à dire que les deux sexes sont sur la même plante, mais dans des fleurs différentes. C'est le cas notamment pour

- les Fagacées : chêne (*Quercus*), hêtre (*Fagus*), châtaignier (*Castanea*)
- certaines Poacées : le maïs (*Zea*)
- les Bétulacées : le bouleau (*Betulus*), l'aulne (*Alnus*)

On observe également chez certaines espèces un décalage dans le temps de la floraison. Si les structures mâles apparaissent les premières, on parlera de **protandrie**, sinon, de **protogynie**. C'est le cas notamment des Carex, plantes herbacées de la famille des cypéracées.

Chez les Angiospermes, la fécondation a lieu selon des modalités précises qui seront vues dans le chapitre B13. Elle nécessite la **germination du grain de pollen** lorsqu'il arrive sur le stigmate. Chez beaucoup d'espèces, ce pollen est apporté par des insectes pollinisateurs, comme des Hyménoptères (abeilles notamment) ou des Lépidoptères (papillons). La **primevère** est une plante de la famille des Primulacées, qui dispose de **fleurs hermaphrodites**, mais présentant, à l'échelle de la population, deux morphotypes, présentés dans le document 21 :



*Document 22: Deux morphotypes de la fleur, du pollen et du stigmate chez la primevère (*Primula sp.*), empêchant l'autofécondation.*

- Les fleurs **brévistylées** ont un style court portant un stigmate à petites papilles, et des étamines hautes produisant un pollen de grand diamètre.
- Les fleurs **longistylées** ont un style long portant un stigmate à grandes papilles, et des étamines basses produisant un pollen de petit diamètre.
- Ces deux morphotypes sont **codés génétiquement**.
- On peut montrer que **la fécondation n'est possible qu'entre individus de morphotypes différents**.

On interprète cette **autoincompatibilité** de la façon suivante :

- le **pollen de grand diamètre** ne peut germer sur un **stigmate à petites papilles**, et vice-versa.
- la **position haute des étamines** des fleurs **brevistylées** permet un dépôt de pollen sur **l'abdomen des insectes** pollinisateurs, qui déposent ce pollen uniquement sur les **styles hauts** des fleurs **longistylées**, et vice-versa.

Il s'agit d'un **mécanisme morphologique d'autoincompatibilité**.

Des mécanismes génétiques d'autoincompatibilité ont également été décrits chez les Angiospermes. Le pollen, aussi appelé **gamétophyte mâle**, est entouré par deux parois :

- l'intine, produite par le pollen, **le pollen étant haploïde**.
- l'exine, produite par l'étamine de la plante mère, **la plante mère était diploïde**.

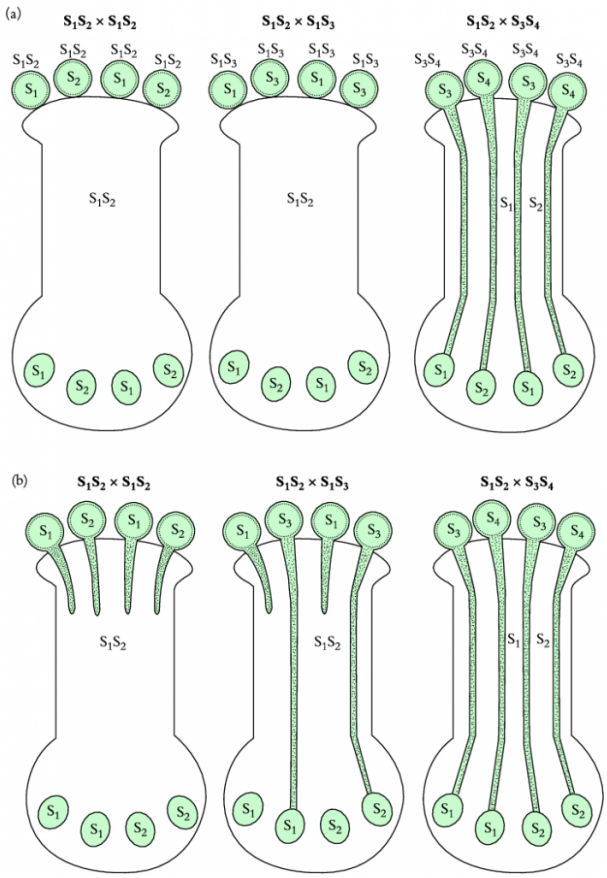
Lors de sa germination sur le stigmate, on constate trois cas de figure :

- Le pollen germe et permet la fécondation même s'il provient de la même plante que le stigmate : **il n'y a pas d'autoincompatibilité génétique**.
- Le pollen germe dans les cas où les plantes sont éloignées génétiquement, mais ne germe pas dans le cas contraire. On parlera alors d'**autoincompatibilité sporophytique**. C'est le cas du Sénéçon (*Senecio*, famille des Astéracées).

- Le pollen germe dans tous les cas, mais le tube pollinique avorte avant la fécondation dans les cas où les deux plantes sont proches génétiquement. On parlera alors d'**autoincompatibilité gamétophytique**. C'est le cas du Pavot (*Papaver*, famille des Papavéracées).

Les **autoincompatibilités génétiques** sont expliquées par des gènes.

- **Autoincompatibilité sporophytique** : dans le cas où le génome du sporophyte (plante adulte) ayant engendré le grain de pollen a un allèle en commun avec la plante portant le stigmate, le pollen est rejeté, **même si le pollen** (haploïde) **ne porte pas cet allèle**.
- **Autoincompatibilité gamétophytique** : dans le cas où le génome du gamétophyte (le pollen) a un allèle en commun avec la plante portant le stigmate, le tube pollinique est rejeté.



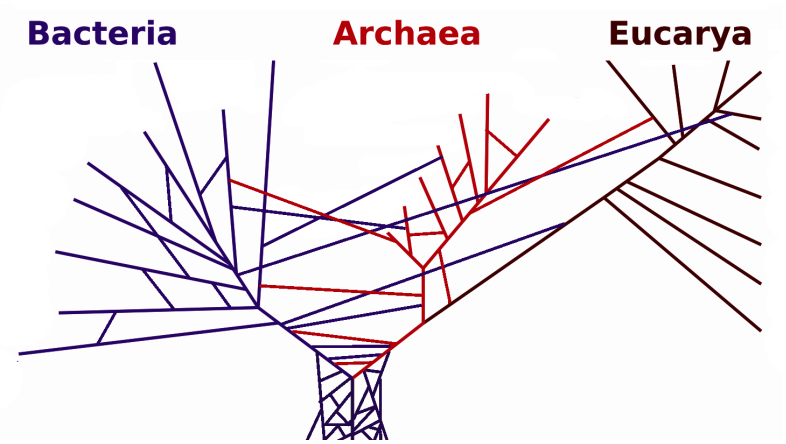
Document 23: Les mécanismes moléculaires de l'auto-incompatibilité sporophytique (en haut) et gamétophytique (en bas) chez les angiospermes. S_1, S_2, S_3 et S_4 désignent 4 allèles du gène S.

2. Des transferts horizontaux diversifient les génomes

En dehors de la reproction sexuée, on a pu montrer que des transferts de gènes, dits **horizontaux** (par opposition aux transferts **verticaux** que constitue la filiation) existaient, et avaient une grande importance à l'échelle de l'évolution.

De tels transfert ont été mis en évidence notamment par l'expérience de Avery, MacLeod et McCarty : **la transformation est un transfert d'information génétique hors filiation**.

De nombreux virus (VIH par exemple) et certaines bactéries (*Agrobacterium* notamment) sont capables d'intégrer leur génome dans le génome de leur hôte (l'humain pour le VIH, des plantes pour *Agrobacterium*). Dans certains cas, ces séquences peuvent se transmettre aux cellules sexuelles, et être **transmises à la descendance**. On rappelle l'importance des séquences d'origine virale dans le génome non codant des mammifères.



Document 24: Arbre simplifié et schématique du vivant montant les transferts horizontaux.

On peut montrer qu'une grande partie du génome des mitochondries et de plastes, aujourd'hui largement insuffisant pour rendre ces organites autonome, a été transféré au noyau des cellules Eucaryotes. La plupart des protéines mitochondriales sont produites par expression génétique de gènes nucléaires, mais d'origine ancestralement mitochondriale. La détection de ces séquences se fait par analyse **bioinformatique**, en repérant des similitude de séquence entre des **gènes nucléaires** et des **gènes bactériens** (les mitochondries étant d'origine bactérienne).

L'arbre du vivant doit donc être vu comme fait de **ramifications horizontales**, qui s'ajoutent aux **ramifications verticales des filiations**.

On notera que les transfert horizontaux ont été mis à profit par l'humain dans le développement des techniques de **transgénèse**, qui n'est rien d'autre qu'un **transfert horizontal contrôlé.**

La reproduction sexuée, et dans une moindre mesure, les transferts horizontaux, redistribuent les gènes et allèles dans les populations et participent à une diversification des êtres vivants.

Conclusion

La **complémentarité des bases azotées**, découverte en 1953, avait permis de postuler l'existence de **mécanismes de copie fidèles de l'information génétique**. La **réplication de l'ADN**, mais également la majeure partie des phénomènes de **réparation de l'ADN**, utilisent effectivement ce principe de la complémentarité spécifique des bases. Ils permettent une **conservation extrêmement fidèle** de l'information génétique au cours du cycle cellulaire, donc également au cours des générations. Malgré la fidélité de ces systèmes conservatoires, des **mutations** diverses apparaissent, et peuvent potentiellement être responsables de **maladies** ; à l'échelle de l'évolution, elles sont cependant **responsables de la diversification des êtres vivants** et de l'état actuel de la biodiversité. La **reproduction sexuée**, une **synapomorphie des Eucaryotes**, participe à un **brassage de la diversité allélique** existant dans une population, grâce à des **phénomènes aléatoires**, mais cependant **rigoureusement contrôlés**. De nombreuses adaptations permettent aux êtres vivant de **favoriser les événements diversificateurs**, en **limitant** notamment **l'autofécondation**. L'ensemble de ces événements permettent une **conservation fondamentale de l'information génétique**, tout en la rendant **légèrement variable**, rendant donc les êtres vivants qui la portent plus **adaptables à leur environnement**. **Conservation et variation de l'information génétique sont un concept essentiel à la compréhension de l'évolution du vivant**.

Annexe : ne pas confondre la mitose et la méiose. On présente dans le document ci-dessous quelques caractéristiques importantes de la mitose et de la méiose, qui permettront d'éviter les écueils courants.

	Mitose	**Méiose**
Etapes	*prophase, métaphase, anaphase, télophase*	*prophase, métaphase, anaphase, télophase*
Nombre de cellules produites	*deux*	*quatre*
Cellules filles génétiquement identiques	*oui*	*non*
L'anaphase sépare…	*les chromatides de chaque chromosome*	*les paires de chromosomes homologues (anaphase I) ; les chromatides de chaque chromosome (anaphase II)*
Les chromosomes homologues sont appariés	*non*	*oui*
Crossing-over	*non*	*oui*
Brassages	*non*	*oui*
Chez tous les Eucaryotes	*oui*	*oui*
Chez les Eubactéries	*non*	*non*