

Leçon 1 : la conservation des génomes, stabilité génétique et évolution clonale

I. Les causes de la diversité génétique clonale :

En l'absence d'échanges génétiques avec l'extérieur de l'organisme, la diversité génétique dans un clone cellulaire résulte des mutations qui peuvent se produire successivement dans les différentes cellules. Nous connaissons les causes de ces mutations à savoir les erreurs de l'ADN polymérase lors de la réPLICATION ainsi que les agents mutagènes. La première cellule qui va développer une mutation va la transmettre à toutes les cellules qui vont dériver de ses mitoses. L'ensemble de ces cellules va constituer un clone génétiquement différent de celui qui contient toutes les autres cellules de l'organisme. On parle alors de sous-clone. C'est le cas des cellules qui développent une mutation du gène P53, un gène suppresseur de tumeur. Cette mutation, si elle est présente sur les 2 allèles de la cellule, va la transformer en cellule cancéreuse. Le phénotype cellulaire est donc modifié.

En plus des mutations classiques, certaines cellules subissent des modifications génétiques encore plus spectaculaires comme nos lymphocytes. Afin de pouvoir se défendre contre la grande diversité des Ag (antigènes), nos LT (lymphocytes T) avec leur TCR (récepteurs des lymphocytes T) et nos LB (lymphocytes B) avec leur Ig (immunoglobulines = anticorps + récepteurs des lymphocytes B soit BCR) doivent avoir un phénotype moléculaire très variable. Ceci est dû au réarrangement de leur ADN qui revient à perdre des gènes ! Chaque lymphocyte va avoir sa propre organisation des gènes codant pour les Ac, les BCR et les TCR avec en plus un fort taux de mutation de ces gènes. Lors de la sélection d'un lymphocyte donné puis de son amplification, ce réarrangement de l'ADN, devenu définitif, va être transmis au sous-clone.

Tous ces événements génétiques qu'ils soient bénéfiques ou maléfiques sont irréversibles et deviennent donc pérennes pour toute la lignée cellulaire qui dérive du mutant.

CONCLUSION : La diversité génétique clonale a 2 causes principales : les mutations et le réarrangement de l'ADN de certaines cellules.

II. Les conséquences phénotypiques des mutations à l'origine de la diversité génétique clonale :

En première, nous avons vu que le code génétique, c'est-à-dire la correspondance entre les codons ARN et les acides aminés constitutifs des protéines, est redondant. Cela signifie que plusieurs codons différents peuvent coder pour le même acide aminé. Ainsi, si une mutation est une substitution d'un nucléotide par un autre et que cette substitution change le codon ARN sans changer l'acide aminé qui lui correspond, alors cette mutation n'aura aucune conséquence phénotypique. On parle de mutation silencieuse.

Deuxièmement, seule une infime partie de notre ADN est codante pour les protéines via les ARNm ou codante pour d'autres ARN divers (dont les ARNt qui transportent les acides aminés jusqu'aux ribosomes lors de la traduction et les ARNr qui sont constitutifs des ribosomes). Notre génome, défini comme l'ensemble du matériel génétique codé sous forme d'ADN, est constitué à 98.5% de matériel non codant. Seul 1.5% de notre génome représenté par les exons est réellement codant. Donc, statistiquement les mutations touchent beaucoup plus fréquemment des séquences non codantes et elles n'ont donc théoriquement aucune conséquence phénotypique.

Mais la réalité est un peu plus complexe. Ceci peut être illustré par le cas de petits poissons, les épinoches, que l'on retrouve, en particulier, dans les grands lacs d'Amérique ainsi que sur les côtes océaniques. Les formes lacustres diffèrent des formes marines entre autres par la réduction des deux nageoires pelviennes épineuses.

La mise en place des nageoires pelviennes épineuses ou non dépend d'un gène appelé PITX1. Mais, les différents phénotypes de ces nageoires ne sont pas dus à une ou des mutations de ce gène.

Ils sont dus à la mutation (délétion) d'une séquence régulatrice située en amont de ce gène et nommé Pel. Quand Pel est mutée, il n'y a pas d'expression du gène PITX1 car les facteurs de transcription qui devraient venir se fixer sur Pel ne peuvent plus. L'ARN polymérase ne peut donc pas se rendre compte qu'elle doit transcrire le gène PITX1. Pel n'est pas un gène donc ne fait pas partie des séquences codantes de l'ADN. Ainsi, selon les individus, l'intensité de l'expression de PITX1 varie entraînant les différents phénotypes observés.

Ce qui est observé chez les Epinoches est généralisable à toutes les espèces. Tous les gènes sont précédés d'une séquence régulatrice qui, si elle est mutée et bien qu'elle soit non codante, peut avoir des conséquences phénotypiques en faisant varier le degré d'expression des gènes en intensité mais aussi parfois dans le temps (certaines cellules vont exprimer le gène avant d'autres) ou même dans l'espace (certaines cellules vont exprimer le gène mais pas d'autres)

CONCLUSION : Les mutations relativement nombreuses qui se produisent lors du développement d'un individu n'ont pas forcément de conséquences phénotypiques car elles peuvent être silencieuses quand elles touchent les parties codantes de notre génome mais aussi parce qu'elles touchent statistiquement plus fréquemment les parties non codantes de ce génome. Mais attention, parfois, des mutations qui touchent des parties non codantes peuvent avoir des conséquences phénotypes en impactant l'expression des gènes...

BILAN : Les phénomènes de la réplication et de la mitose ont comme conséquence un maintien du caryotype et du génome et donc la formation de clones cellulaires. Cette stabilité génétique n'est pourtant pas absolue car des mutations et des réarrangements de l'ADN peuvent toucher certaines cellules entraînant une diversité génétique au sein même d'un individu et donc constituer une forme d'évolution clonale. Il peut en résulter des conséquences phénotypiques au niveau moléculaire (divers Ig), cellulaire (cellules cancéreuses) et macroscopique (nageoires épineuses ou pas). Cependant, ces modifications du génome n'ont pas toujours de conséquences phénotypiques du fait de l'existence des mutations silencieuses et de la faible part de notre ADN qui est réellement codante.

Leçon 2 : Le brassage des génomes à chaque génération, la reproduction sexuée des eucaryotes

I. La fécondation et le rétablissement de la diploïdie :

Lorsque les spermatozoïdes (spz) sont éjaculés dans le vagin, leur méiose est terminée depuis longtemps. Lors de l'ovulation, c'est un ovocyte 2 qui est expulsé c'est-à-dire une cellule issue de la première division méiotique. La méiose n'est donc pas terminée. Cet ovocyte va descendre dans une des trompes de Fallope en attendant la fécondation.

Les spz remontent les voies génitales féminines, de nombreux meurent en route et seuls quelques-uns arrivent jusqu'à l'ovocyte. Là, ils traversent des couches protectrices entourant l'ovocyte (corona radiata et zone pellucide) et un seul d'entre eux atteint sa membrane plasmique. Des processus chimiques empêchent les autres spz de progresser davantage. Les membranes plasmiques des 2 gamètes fusionnent après des battements vigoureux du flagelle du spz. Ceci déclenche la fin de la méiose de l'ovocyte 2 qui devient un ovule.

Le noyau du spermatozoïde appelé pronucléus mâle entre alors dans le cytoplasme du gamète femelle. Les pronucléi mâle et femelle se mettent ensuite à gonfler, signe de la réplication qui aboutit à la formation de chromosomes (ch) à 2 chromatides. Ce n'est qu'après cela que les 2 pronucléi fusionnent : c'est la caryogamie.

Il y a ainsi formation d'un zygote diploïde qui possède, pour chaque paire de ch, un ch d'origine paternelle et un autre d'origine maternelle. Etant donné que chacun des 2 parents n'a donné qu'un seul allèle pour chaque gène, le zygote possède donc un allèle maternel et un allèle paternel pour chaque paire d'allèles d'un gène. Si ces 2 allèles sont identiques on parle d'homozygotie ; s'ils sont différents, on parle d'hétérozygotie.

CONCLUSION : La fécondation permet le rétablissement de la diploïdie grâce à la mise en commun des n ch de chaque gamète par caryogamie. Il y a ainsi réunion de 2 génomes d'origine indépendante apportant chacun un lot d'allèles.

II. Interprétation d'une expérience de monohybridisme suivie d'un test-cross :

Le monohybridisme désigne une expérience de croisement entre 2 populations qui ne diffèrent que d'un caractère. C'est le cas entre nos P1 et nos P2.

D'après ce que l'on sait de la méiose, chaque individu de ces populations ne produit qu'un seul type de gamètes. On obtient donc après fécondation, en F1, des individus hétérozygotes ($vg+/vg$) mais présentant le phénotype $[vg+]$ car $vg+$ est l'allèle dominant.

Un test-cross consiste à croiser une population hétérozygote au phénotype dominant avec une population homozygote au phénotype récessif, de générations différentes.

C'est le cas entre nos F1 et nos P2. Là encore, avec ce que l'on sait de la méiose et de la fécondation, on obtient 50% de $[vg+]$ et 50% de $[vg]$ en F2 car les F1 produisent 2 types de gamètes et les P2 toujours qu'1 seul. On ne peut aboutir ainsi qu'à 2 types de zygotes. Tout ceci est cohérent avec les résultats réels que nous avons simulés sur Netbiodyn.

CONCLUSION : Les phénomènes caractéristiques de la reproduction sexuée, à savoir la méiose et la fécondation, suffisent à expliquer les résultats des expériences de monohybridisme et les tests-cross associés.