

THÈME : TRANSMISSION, VARIATION ET EXPRESSION DU PATRIMOINE GÉNÉTIQUE

Chapitre : Réplication de l'ADN et variabilité génétique

Les chromosomes obtenus à l'issue d'une division cellulaire (mitose ou méiose) ne contiennent plus qu'une seule chromatide, donc une seule molécule d'ADN. La duplication des chromosomes est donc nécessaire pour permettre d'autres divisions cellulaires.

Problématique : Quelles transformations moléculaires affectent l'ADN quand les chromosomes se dédoublent ?

I. Les divers aspects de l'ADN dans les cellules

A) L'ADN, une molécule présente en grande quantité dans l'ensemble des cellules

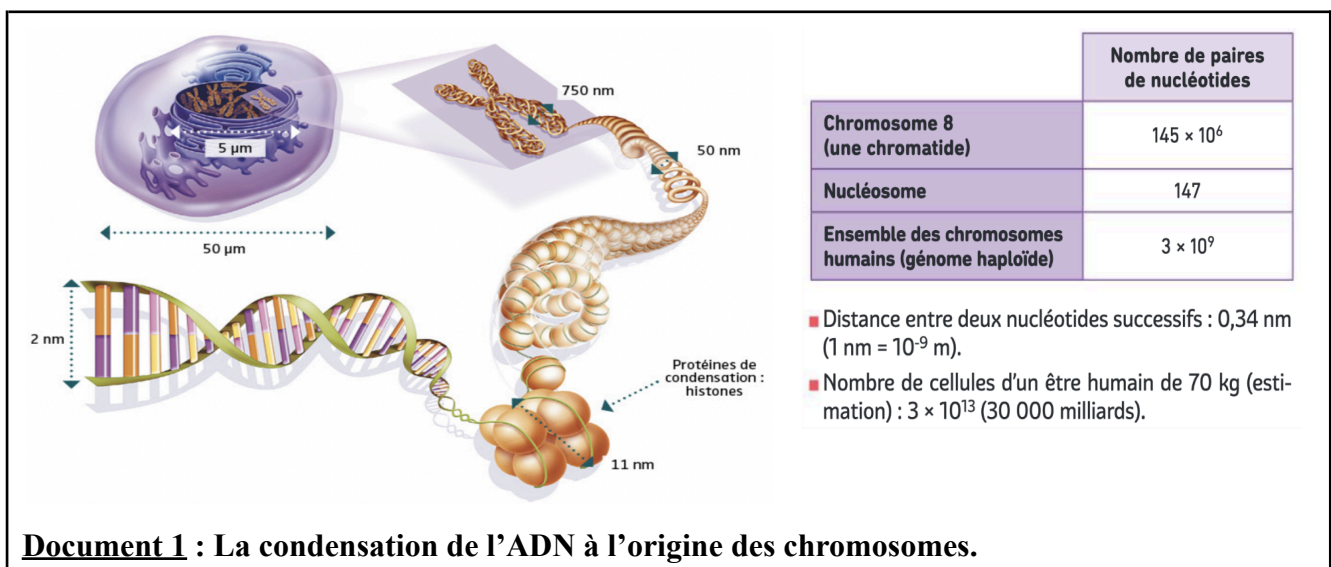
Chaque cellule somatique d'un organisme pluricellulaire contient l'intégralité de l'information génétique. Pour se représenter la quantité d'ADN à laquelle cela correspond, il faut savoir qu'un chromosome simple, donc à 1 seule chromatide, comporte une molécule d'ADN. Or, le génome humain (diploïde) est constitué de 46 chromosomes, soit 46 molécules d'ADN, totalisant environ 6 milliards de paires de nucléotides. La longueur moyenne de la molécule d'ADN d'un chromosome est ainsi d'environ 4,5 cm, ce qui fait plus de 2 m d'ADN par cellule !

Il faut cependant garder à l'esprit que l'ADN est une molécule très fine (2 nm de diamètre).

B) L'ADN, une molécule possédant une forte capacité à se compacter

L'ADN est une longue molécule filamenteuse qui a la capacité de s'enrouler autour de protéines structurantes, les histones. Il se forme ainsi une sorte de « collier de perles », constitué d'ADN et d'histones, appelés nucléosomes, qui peut s'enrouler ou se replier sur elle-même. C'est dans cet état que se trouvent les molécules d'ADN en interphase, formant dans le noyau des amas diffus auxquels on a donné le nom de chromatine.

Au début d'une division cellulaire, la chaîne nucléosomique (l'ensemble des nucléosomes) s'enroule sur elle-même en plusieurs niveaux successifs : l'ADN est alors très condensé, ce qui se traduit par un raccourcissement et un épaississement de la structure : une molécule d'ADN de 8 cm de long ainsi compactée formera un chromosome de 7 μm de longueur seulement et de 0,7 μm d'épaisseur. Une conséquence de cette condensation est que chaque chromosome occupant un espace restreint, tous les chromosomes d'une cellule sont bien individualisés, séparés les uns des autres.



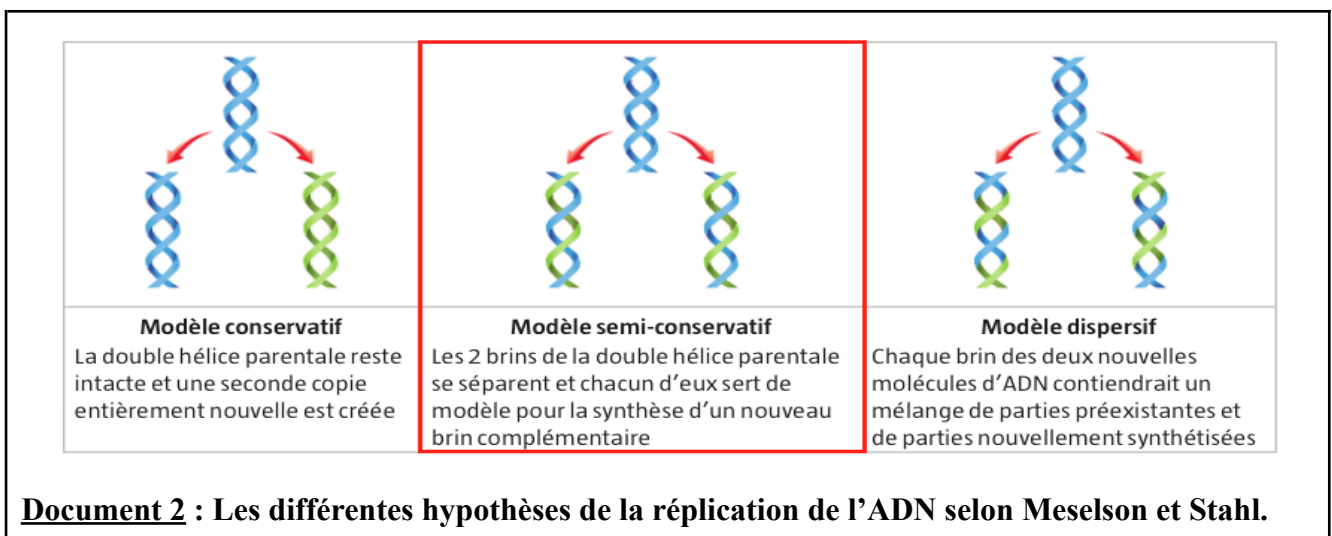
Bilan : Une chromatide est constituée d'une longue molécule d'ADN qui s'enroule autour de protéines structurantes. En interphase, cette chaîne se replie mais reste dans un état faiblement condensé. Au début de la mitose, les protéines structurantes se rapprochent, ce qui assure une compaction très importante de la molécule d'ADN, l'ensemble prenant l'aspect caractéristique d'un chromosome.

II. La réplication de l'ADN durant l'interphase

Puisqu'au cours d'une division cellulaire, une cellule transmet son information génétique aux cellules filles, il est indispensable qu'au cours de l'interphase précédant la division, l'intégralité de l'information génétique ait été dupliquée. Cette étape, qui se déroule au cours de la phase S de l'interphase, est la réplication de l'ADN.

A) Un mécanisme semi-conservatif

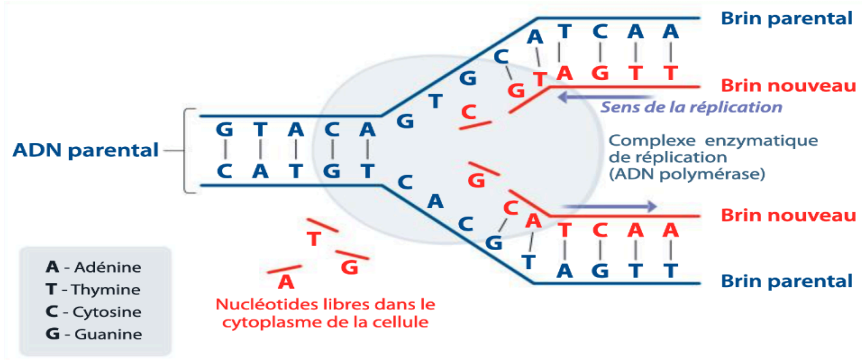
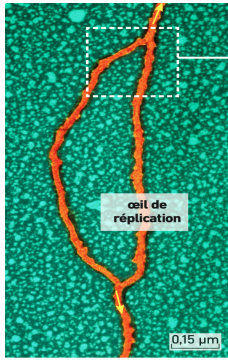
À la suite de leur découverte concernant l'architecture de la molécule d'ADN (1953), Crick et Watson proposèrent un modèle de réplication. Dans cette hypothèse, chacun des deux brins sert de modèle à la fabrication d'un nouveau brin. Une molécule d'ADN donne ainsi naissance à deux molécules d'ADN filles constituées d'un brin « nouveau » et d'un brin « ancien ». Comme la moitié de la molécule initiale est conservée, le mécanisme de réplication de l'ADN est dit semi-conservatif. Différentes études expérimentales, utilisant des nucléotides « marqués » qui permettent de suivre l'ADN au cours des générations cellulaires successives, comme l'expérience historique de Meselson et Stahl, qui ont confirmé la réalité de ce mécanisme.



B) Le rôle de l'ADN polymérase

L'écartement des deux brins de la molécule initiale d'ADN ainsi que l'insertion de nouveaux nucléotides sont assurés par un complexe enzymatique, l'ADN polymérase. Tout en progressant le long de la molécule, l'ADN polymérase insère un par un de nouveaux nucléotides en face de chacun des deux brins. Cette fabrication de nouveaux brins d'ADN s'effectue en respectant la complémentarité des nucléotides : un nucléotide A (Adénine) est associé à un nucléotide T (Thymine) et un nucléotide C (Cytosine) est associé à un nucléotide G (Guanine).

Les molécules d'ADN en cours de réplication peuvent être observées au microscope électronique : il est alors possible de voir des zones appelées « yeux de réplication » où la molécule d'ADN est dédoublée. Chaque œil comporte en fait deux « fourches de réplication », figures en forme de Y, où une ADN polymérase effectue la réplication. Ces fourches progressent en sens opposé, assurant la réplication de l'ensemble de la molécule d'ADN. Ainsi, un chromosome à deux chromatides tel qu'il apparaît au début de la mitose est constitué de deux molécules d'ADN identiques, portant les mêmes informations génétiques.



Document 3 : Observation et modélisation du rôle de l'ADN polymérase lors de la réplication.

Bilan : Au cours de la phase S de l'interphase, la quantité d'ADN double : chaque molécule d'ADN est dupliquée en deux molécules filles, selon un mécanisme semi-conservatif. En effet, chacun des deux brins de l'ADN sert de matrice : l'ADN polymérase forme deux nouveaux brins en incorporant des nucléotides par complémentarité avec les deux brins d'origine. Les deux molécules d'ADN sont identiques et possèdent la même séquence de nucléotides.

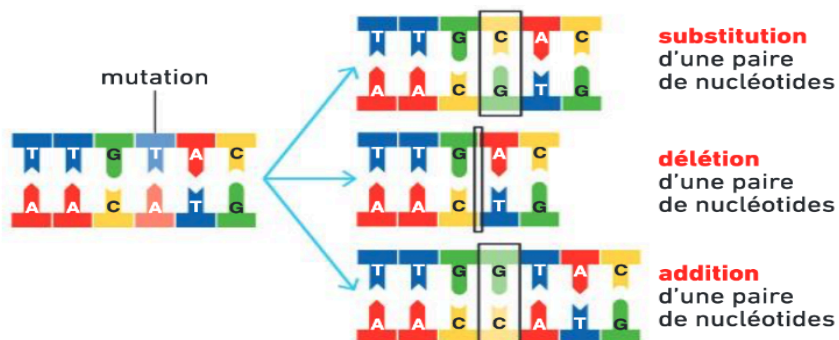
III. Les mutations, source de variabilité génétique

A) L'origine de la variabilité génétique

Dans une cellule humaine, à chaque réplication, ce sont plus de 6 milliards de paires de nucléotides qui sont répliqués. Aucun système de copie n'étant infallible, on comprend aisément qu'il puisse se produire de temps en temps des erreurs : il peut y avoir par exemple incorporation d'un nucléotide non complémentaire ou bien un « oubli », ou au contraire l'ajout d'un nucléotide surnuméraire. Même si la fiabilité de l'ADN polymérase peut être considérée comme excellente, on estime qu'elle « se trompe » environ 1/100 000 nucléotides insérés. De plus, même en dehors des périodes de réplication, l'ADN peut être endommagé (lésions de l'ADN) et sa séquence s'en trouver modifiée. À la fin de l'interphase, on constate que le nombre d'erreurs présentes dans une molécule d'ADN est beaucoup plus faible (1/100 000 000 de nucléotides environ) que le nombre d'erreurs effectuées au cours de la réplication. En effet, les cellules possèdent plusieurs systèmes enzymatiques capables de contrôler l'ADN et de réparer les erreurs. Néanmoins, si celles-ci ne sont pas réparées, les erreurs nucléotidiques sont alors qualifiées de mutations.

B) Les mutations, des modifications de nucléotides dans la séquence d'ADN

On appelle mutation une modification de la molécule d'ADN qui a échappé aux processus de réparation. Bien qu'au départ la modification d'ADN ne concerne qu'un seul brin, il y aura néanmoins dès la réplication suivante formation d'une molécule d'ADN portant une paire de nucléotides modifiée. La comparaison de molécules d'ADN révèle, comme on peut s'y attendre, l'existence de plusieurs types de mutations ponctuelles, portant sur une paire de nucléotides : substitution, délétion et addition.



Document 4 : Les différents types de mutations.

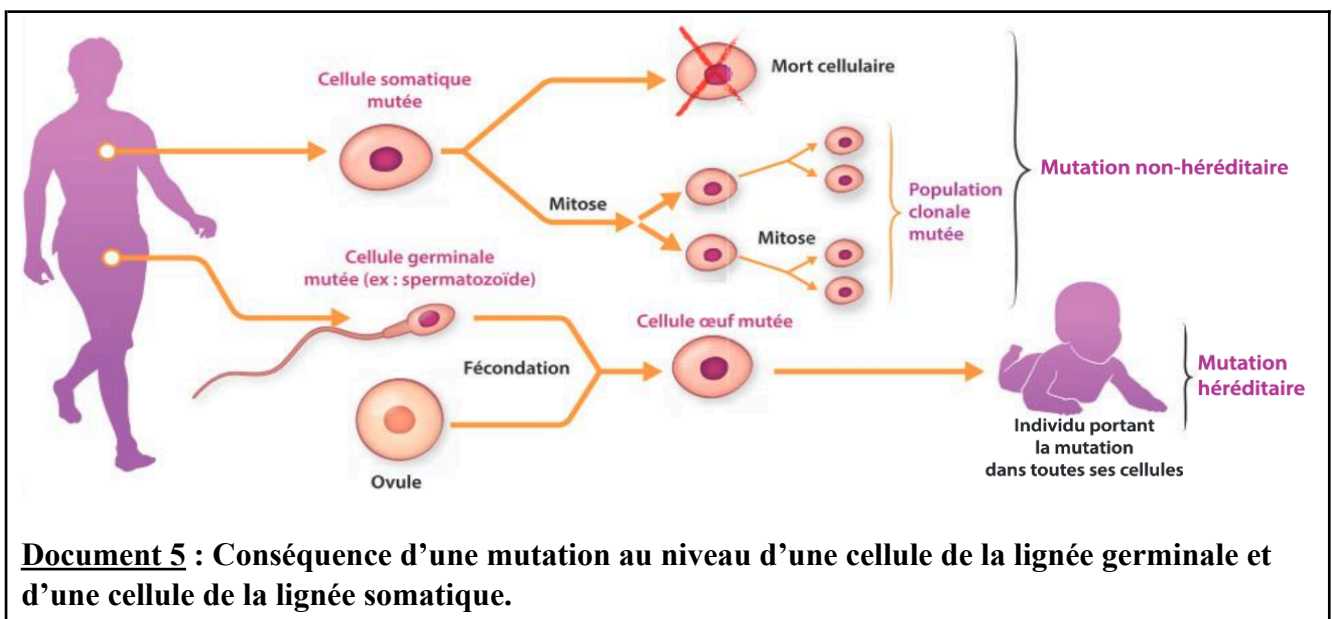
Ces modifications de l'ADN peuvent être spontanées et leur fréquence est faible. Cependant, certains facteurs ont la propriété d'augmenter cette fréquence. Ils sont qualifiés d'agents mutagènes.

- Des substances chimiques comme le benzène ou l'acridine (utilisée comme colorant) sont des molécules qui s'intercalent entre les nucléotides de l'ADN : au cours de la réplication de l'ADN, il y aura alors incorporation d'un nucléotide supplémentaire sur le brin opposé.
- Certaines radiations électromagnétiques peuvent pénétrer plus ou moins profondément la matière vivante et endommager l'ADN (rayons gamma, rayons X).

C) Devenir et conséquence cellulaire des mutations

Le devenir de chaque mutation va dépendre de la cellule dans laquelle elles sont apparues.

- Une mutation qui apparaît dans une cellule somatique sera transmise aux cellules qui résultent de la multiplication de la cellule initialement mutée, donnant naissance à une population de clone. Elle ne sera pas transmise lors de la reproduction sexuée.
- Une mutation qui apparaît dans une cellule germinale se retrouve dans les gamètes. Lors de la reproduction sexuée, si un gamète muté participe à la fécondation, la cellule œuf et donc toutes les cellules du nouvel organisme seront porteuses de la mutation. C'est une néomutation qui devient alors héréditaire.



Document 5 : Conséquence d'une mutation au niveau d'une cellule de la lignée germinale et d'une cellule de la lignée somatique.

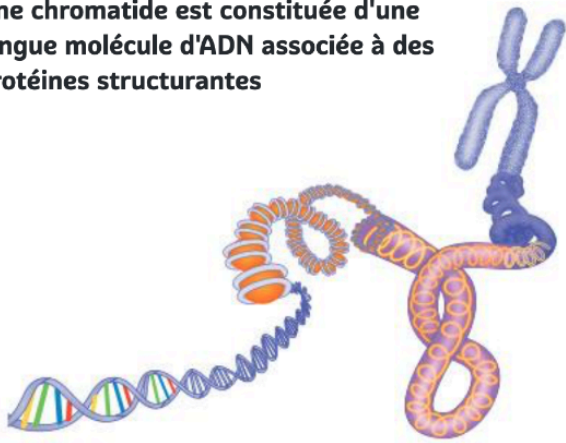
Bilan : La molécule d'ADN n'est pas totalement stable : il peut se produire des erreurs de réplication ou des lésions de l'ADN, modifiant la séquence de nucléotides de la molécule. La plupart des erreurs de réplication de l'ADN sont réparées par des systèmes enzymatiques. Cependant, certaines erreurs échappent à cette réparation : ces modifications de l'ADN sont qualifiées de mutations. On distingue plusieurs types de mutations. Certains facteurs (substances chimiques, phénomènes physiques) augmentent la fréquence des mutations : ce sont des agents mutagènes.

Le phénomène de mutation est certes peu fréquent mais étant donné le nombre de nucléotides présents dans une cellule et le nombre de divisions cellulaires, la mutation est un phénomène banal auquel aucun être vivant n'échappe. La destinée d'une cellule mutée est variable : elle peut mourir ou bien être à l'origine, par divisions cellulaires successives, d'un clone mutant portant l'information génétique modifiée.

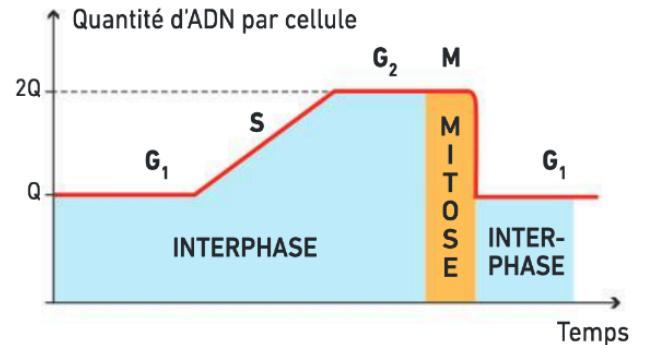
Schéma bilan :

Chromosomes et ADN

Une chromatide est constituée d'une longue molécule d'ADN associée à des protéines structurantes



La quantité d'ADN double au cours de la phase S de l'interphase

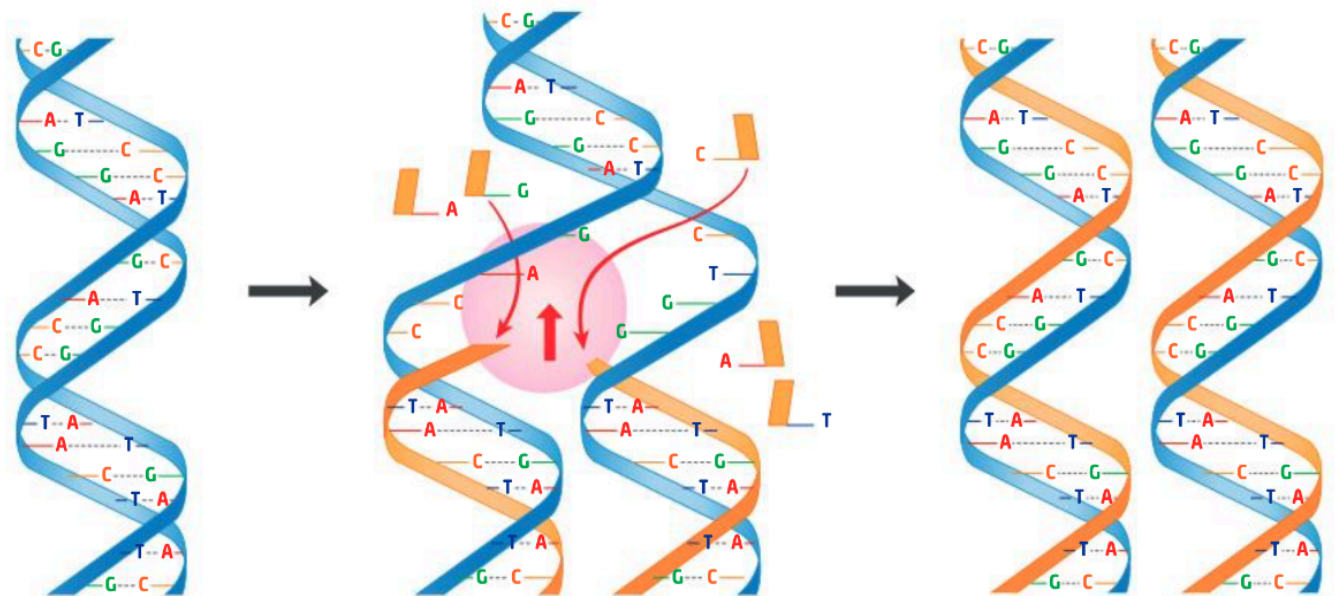


La réplication semi-conservative de l'ADN

Molécule d'ADN initiale

Incorporation de nucléotides par complémentarité

Deux molécules d'ADN identiques



Mutations de l'ADN et variabilité génétique

L'ADN peut parfois être endommagé ou modifié

Les mutations sont à l'origine de la diversité des allèles

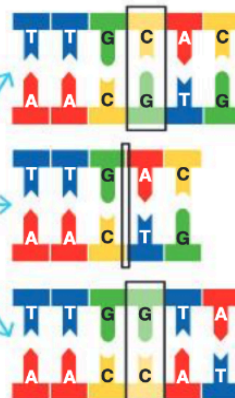
agents mutagènes

(benzène, rayons UV, X...)

erreur de réplication



mutation



substitution
d'une paire de nucléotides

délétion
d'une paire de nucléotides

addition
d'une paire de nucléotides

plusieurs allèles
d'un même gène