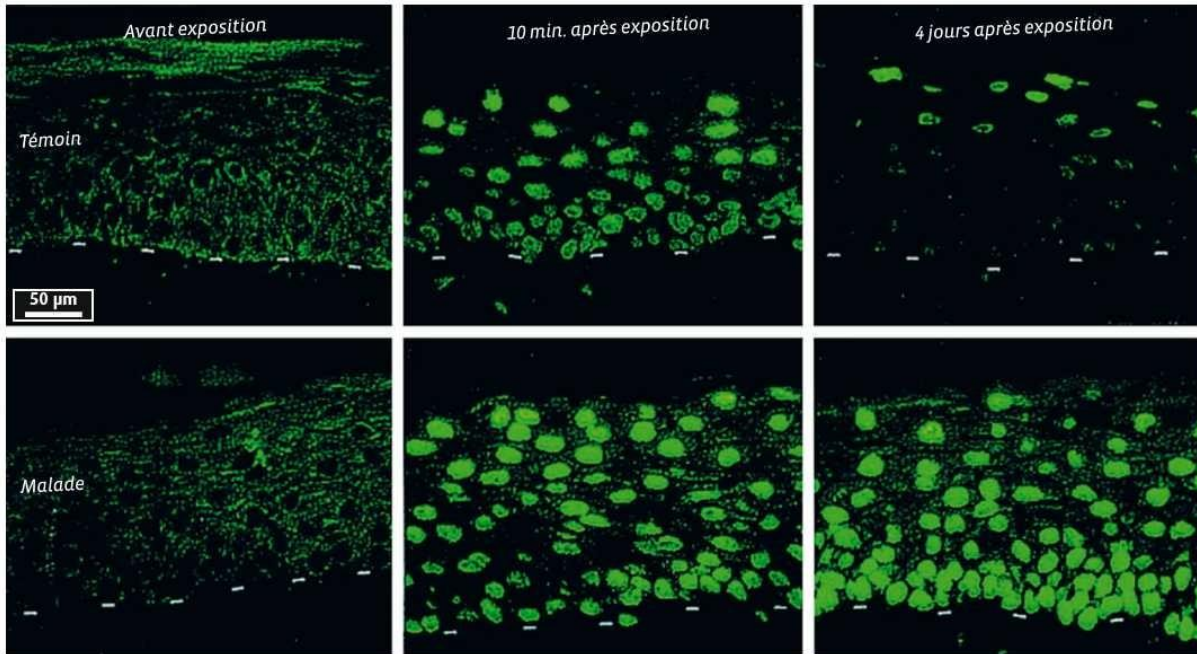
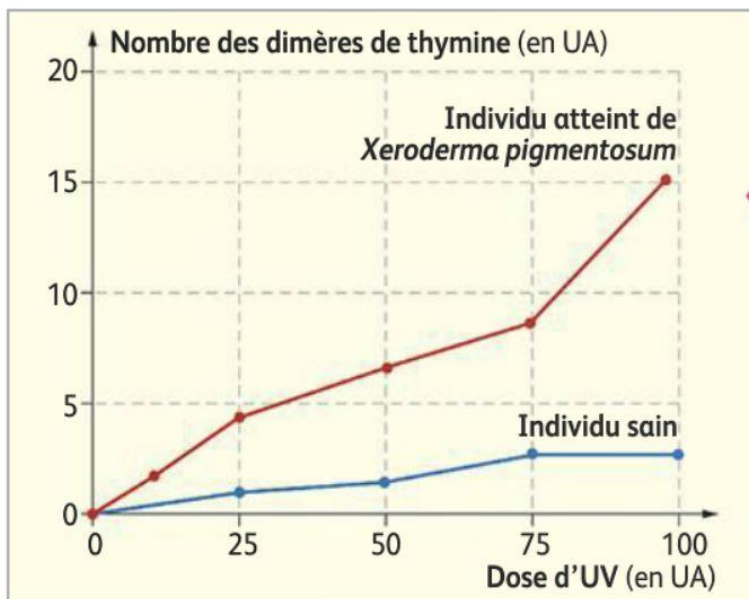


Variabilité génétique et mutations

L'effet des UV sur des cellules de la peau d'un individu sain et d'un malade souffrant de xeroderma pigmentosum.

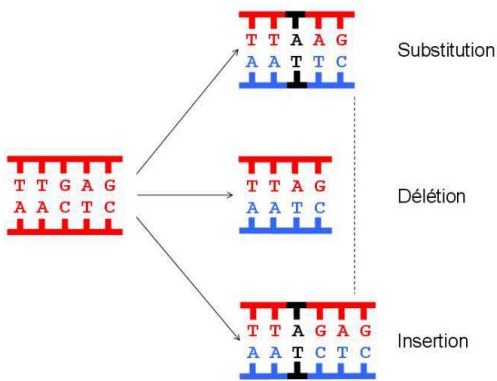


Le Xeroderma pigmentosum est une maladie génétique se manifestant par une hypersensibilité aux UV. Elle se traduit par l'apparition de taches brunes sur la peau (causée par une nécrose cellulaire) et de cancers de la peau (liés à l'accumulation de mutations). Sans protection contre les UV, la fréquence d'apparition de cancers de la peau est 4000 fois plus élevée chez les malades et leur espérance de vie est inférieure à 20 ans. À partir de fragments de peau prélevés chez des individus malades et chez des témoins, des chercheurs ont reconstitué une peau « artificielle » dans des boîtes de culture. Ces préparations ont été exposées aux UV puis incubées avec des anticorps se fixant aux dimères de thymine et émettant une fluorescence verte.



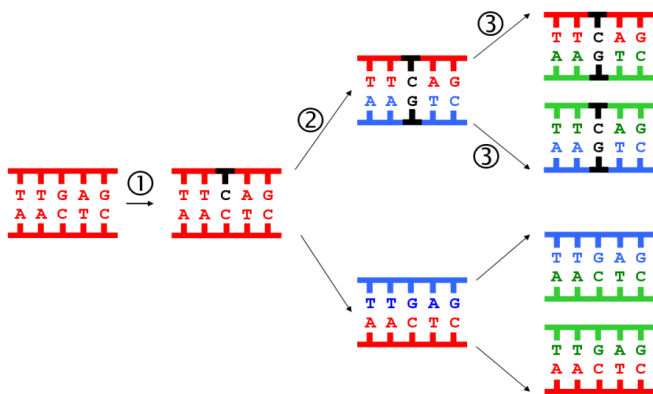
Nombre de dimères de thymine dans des cellules en fonction de la dose d'UV reçue.

Les mutations



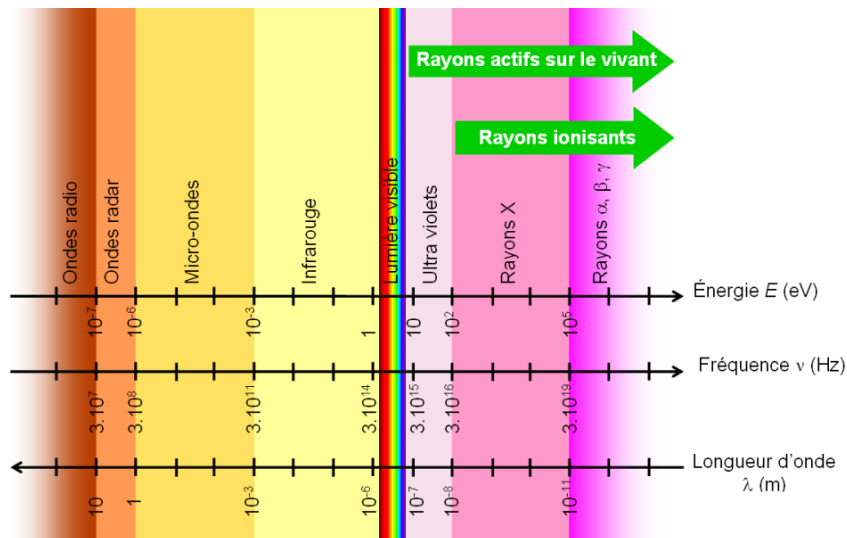
Les mutations sont pour la plupart dues à des erreurs de réplication de l'ADN. Grâce à un système enzymatique de réparation performant, la fréquence des mutations est au final très faible (10^{-7} nucléotide). Ces mutations surviennent de manière aléatoire. La fréquence des mutations peut être augmentée par certains facteurs appelés : agents mutagènes (rayons X, UV, certains virus...).

Mutation par erreur de réplication



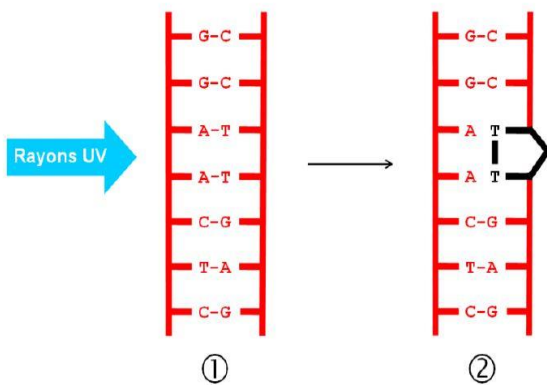
L'activité de l'ADN polymérase peut entraîner des erreurs de réplication (mésappariements) avec mise en place d'un nucléotide incorrect (1). Cela entraîne une mutation lors de la réplication suivante (2) qui sera ensuite reproduite (3) au cours des cycles cellulaires successifs.

Les radiations biologiquement actives

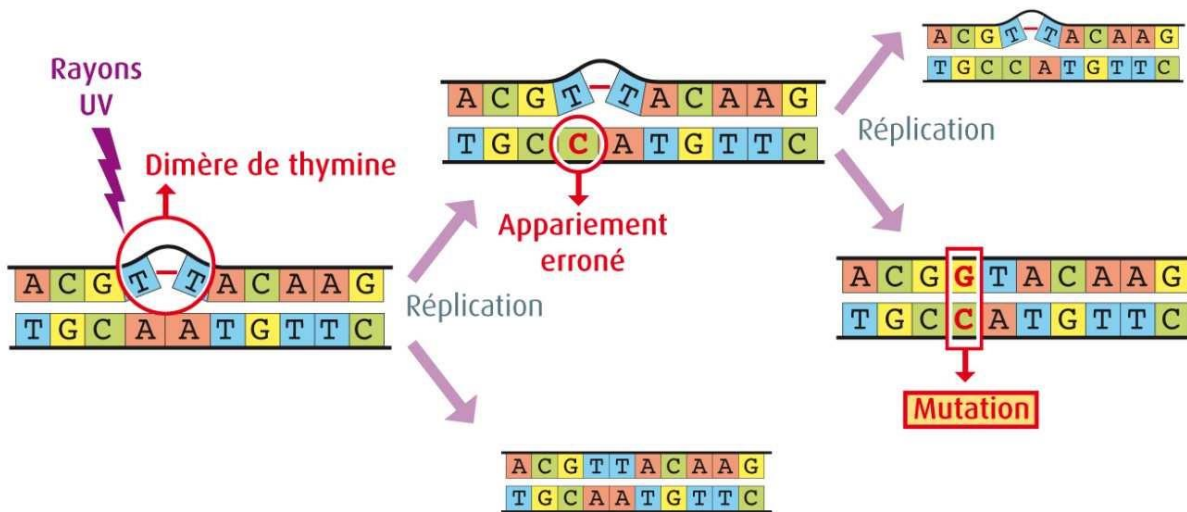


Les radiations électromagnétiques ont une énergie (évaluée en électrons-volts (eV)) qui est inversement proportionnelle à leur longueur d'onde (comme la fréquence). La fraction biologiquement active est constituée par les rayons ultraviolets, X et gamma. On y associe également les radiations corpusculaires, flux de particules atomiques et subatomiques émises par les éléments radioactifs : les particules alpha (noyau de l'hélium $2\text{H}^+ + 2$ neutrons) et les particules bêta (des électrons).

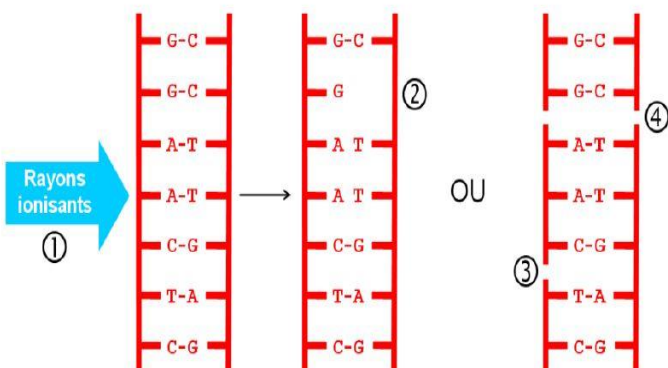
Effet des radiations ultraviolettes sur l'ADN



Les radiations UV (UVB de 280 à 315 nm et UVA de 315 à 400 nm) sont absorbées par certaines bases azotées (thymine et cytosine) quand elles sont répétées (1). Deux thymines (parfois des cytosines) consécutives sur le même brin d'ADN peuvent alors s'associer par liaison "forte" pour former un dimère (2). Cela déforme l'ADN et perturbe l'activité de l'ADN polymérase lors de la réplication de l'ADN. Il en résulte des mutations, des réarrangements chromosomiques voire un blocage de la division cellulaire.

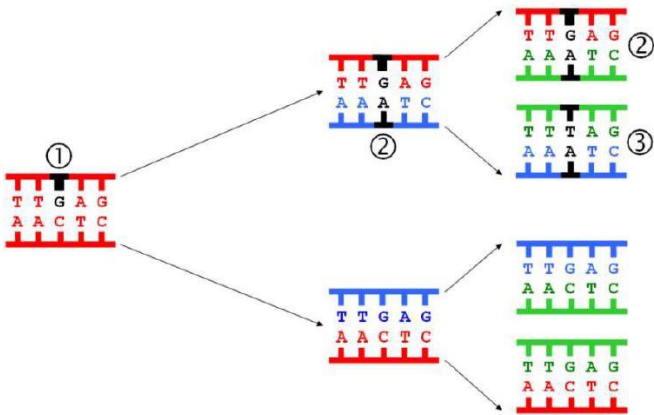


Effets des radiations ionisantes sur l'ADN



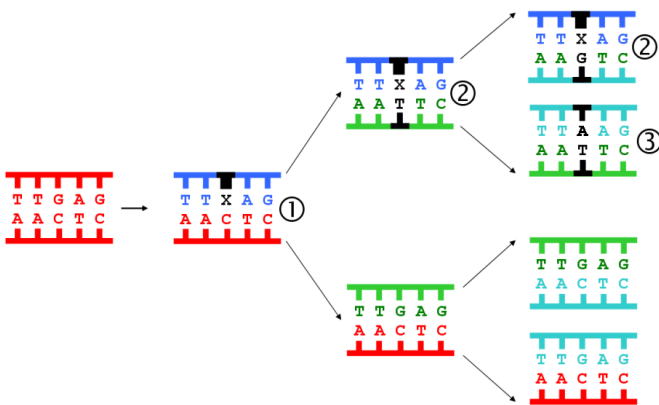
Les rayons X et gamma (1) sont assez énergétiques pour produire des radicaux libres (ions possédant électrons non appariés) chimiquement très réactifs notamment avec l'ADN ou peuvent agir par action directe sur l'ADN. Il y a une relation entre la dose de rayonnement et le taux de mutations car l'effet des radiations est cumulatif. Cela entraîne des altérations ou pertes de bases (2) ; des ruptures dans l'un (3) ou les deux brins (4) qui peuvent conduire à des réarrangements, délétions, perte de fragments de chromosome, ou la mort de la cellule ; l'enchevêtrement de l'ADN avec lui-même ou avec des protéines.

Altération de la structure des bases (ou de plusieurs)



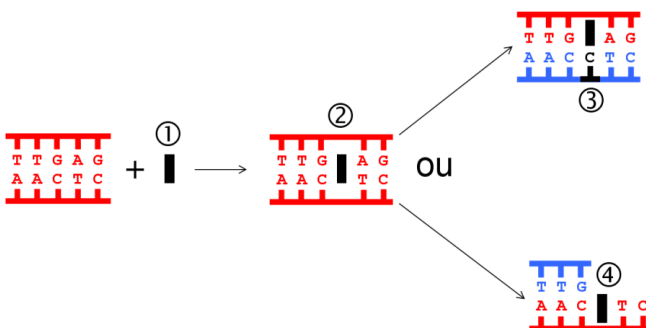
Certaines substances chimiques altèrent la structure des bases azotées (1), ce qui empêche un appariement correct lors de la réplication (2). Il en résulte une modification de l'information génétique qui se reproduit au cours des cycles cellulaires suivants (2 et 3).

Incorporation d'analogues de bases



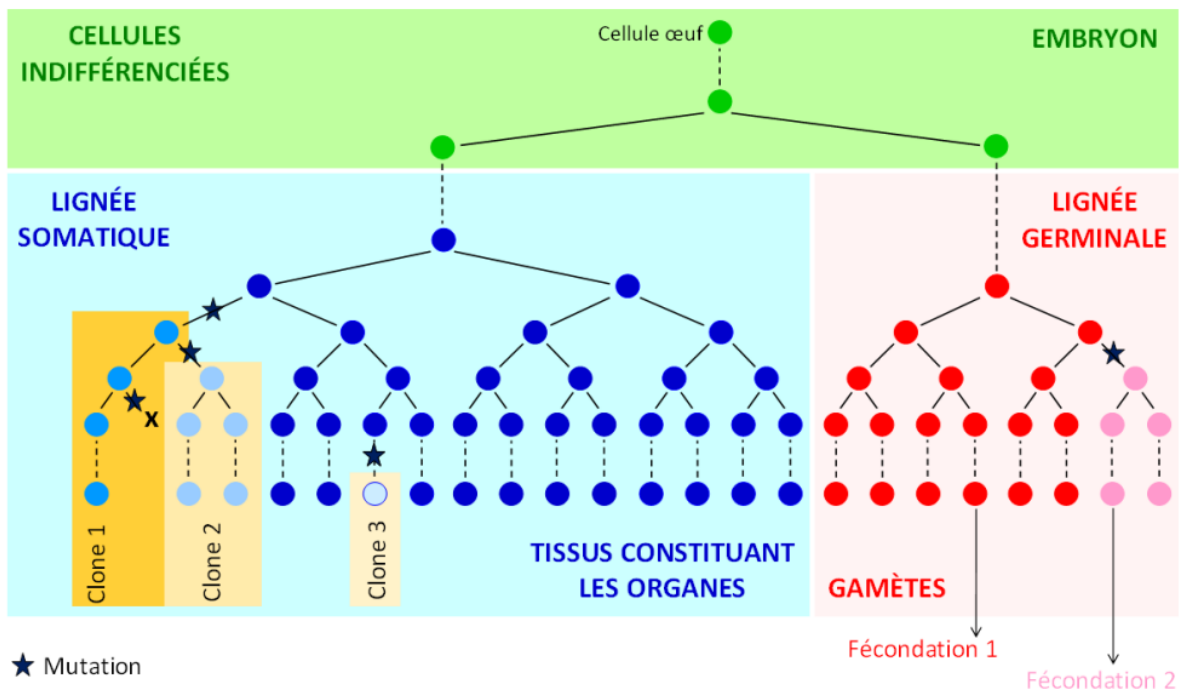
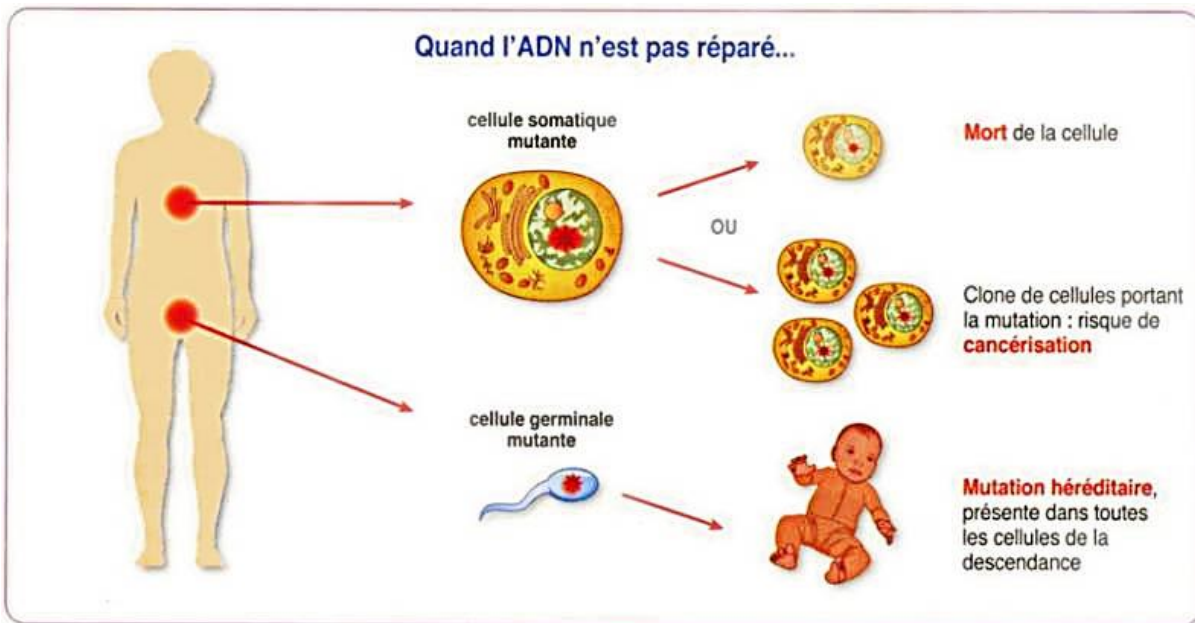
Les analogues des bases (X) sont des substances chimiques dont la structure est proche de celle des bases azotées des nucléotides et qui peuvent être incorporés à l'ADN au cours d'une réplication (1). Lors des cycles cellulaires suivants ils se lient à n'importe quelle base (2) entraînant des mutations (3). Exemple le 5-bromo-uracile (ou 5-BU).

Incorporation d'agents intercalants

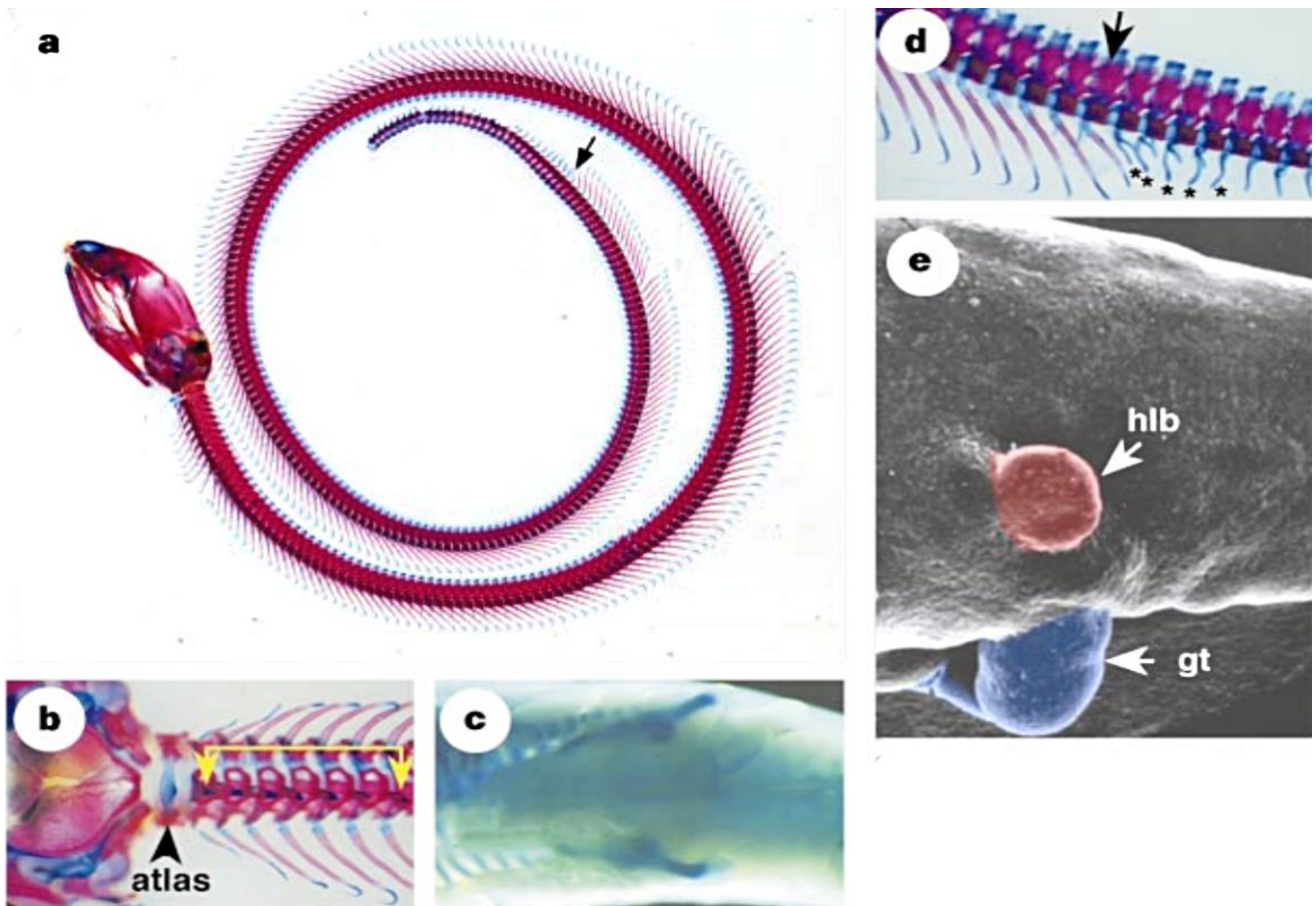


Un agent intercalant (1) se place entre les bases et provoque un étirement de l'ADN (2). Lors de la réplication, la polymérase insère alors une base surnuméraire en face de la molécule étrangère (3) ou bien reste bloquée (4).

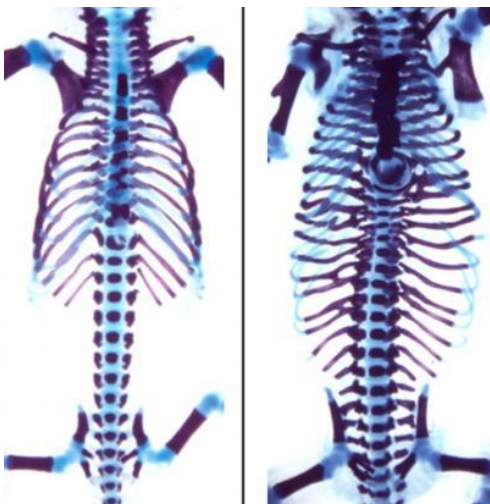
Les mutations : des phénomènes transmissibles ou non



Le plan d'organisation des serpents



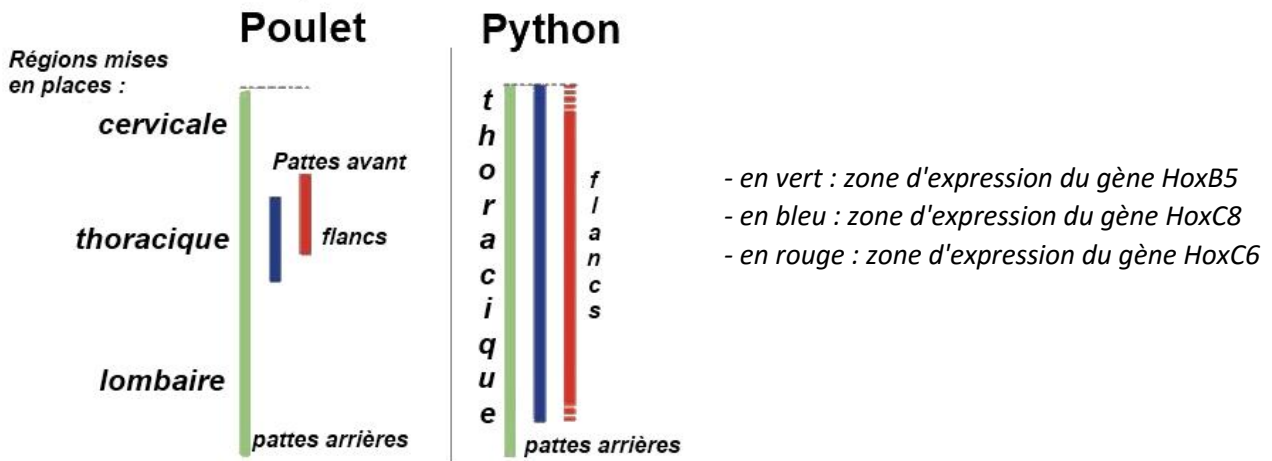
- a- Squelette d'un embryon de Python au 24ème jour d'incubation. La flèche montre l'emplacement des rudiments des pattes arrières qui ont été enlevées pour la préserver visibilité des vertèbres.
- b- Détail de la région cervicale du même Python. L'atlas est le nom d'une vertèbre cervicale.
- c- Vue ventrale du Python (embryon - 14ème jour d'incubation) : un bassin est visible à l'intérieur du corps prolongé par 2 très courts fémurs.
- d- 24ème jour d'incubation : détail de la région génitale. Les rudiments des membres postérieurs ont été enlevés : la flèche montre la dernière vertèbre portant une côte flottante ; les astérisques montrent les vertèbres lombaires.
- e- Microscopie électronique de la région lombaire d'un embryon de Python au 4ème jour d'incubation. hlb : bourgeon de membre arrière gauche ; gt : tubercule génital.



Pourquoi les serpents ont-ils jusqu'à 400 paires de côtes, tout le long de leur corps à l'exception de la queue, tandis que les souris n'en ont que 13, uniquement dans une région précise ? Jusqu'à présent, les expériences réalisées suggéraient que la formation de côtes était un état par défaut. Seule l'inhibition du processus par un groupe de gènes architectes semblait responsable de l'absence de côte dans certaines régions (cervicale et lombaire). En fait, la formation des côtes des vertébrés est le produit d'une interaction entre ce groupe de gènes inhibiteurs, Hox10, et un groupe de gènes promoteurs, Hox6. Ces gènes Hox font partie des gènes homéotiques, c'est-à-dire des gènes responsables du plan d'organisation des êtres vivants, en d'autres termes de la place des organes les uns par rapport aux autres, en fonction des axes antéro-postérieur (devant-derrrière) et dorso-ventral (dessus-dessous) de l'organisme.

L'exemple le plus connu, et spectaculaire, du rôle de ces gènes est celui de la mutation antennapedia. Cette mutation qui touche un gène homéotique provoque l'apparition de pattes à la place des antennes sur la tête des mouches. Dans le cas de la formation des côtes, l'équipe de Moisés Mallo de l'Instituto Gulbenkian de Ciência (Portugal) a provoqué une activation forcée du groupe de gènes Hox6 dans les régions qui n'ont pas de côtes : les cervicales (cou) et les lombaires. Le résultat est sans équivoque : un squelette constitué de côtes depuis les cervicales jusqu'au bassin, tel celui d'un serpent.

Différentes zones d'expression de 3 gènes du développement : HoxB5, HoxC8 et HoxC6.



Extraits de séquences régulatrices du gène Hoxc-8

Poulet GACGTCTGGGCTTAATTGTTTTATGGTTTAAATAAGGTGGACACTCTTTCCTTTGA

Serpent -----CT-- _____

Histoire évolutive des serpents

