



Chapitre 4

Les mutations de l'ADN et la variabilité génétique

L'ADN contient l'information génétique qui définit nos caractères et donc notre phénotype (ensemble des caractères). En effet, la séquence d'ADN permet la production d'une protéine qui conditionnera un caractère particulier. Les mutations sont des modifications de la séquence d'ADN qui peuvent éventuellement modifier le phénotype ou aboutir à des désordres cellulaires.

Comment surviennent les mutations et quelles sont leurs conséquences ?

Nous verrons tout d'abord l'origine des mutations et les différents types de mutations puis nous décrirons les systèmes de réparation qui évitent ces mutations. Nous envisagerons enfin les conséquences variables des mutations sur l'organisme.

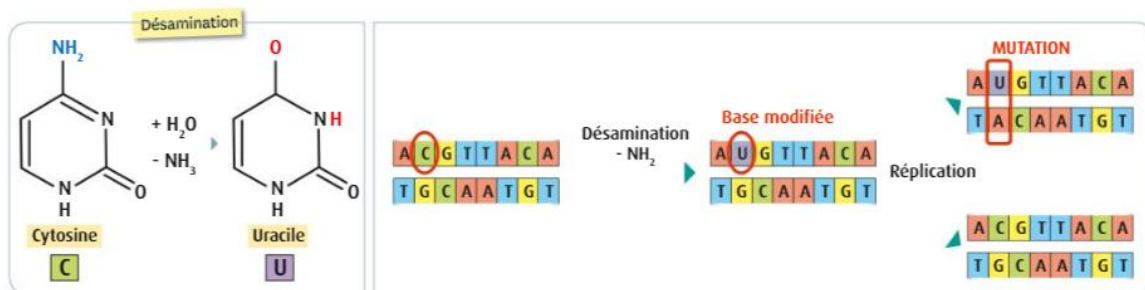
I. L'origine des mutations

TP8 - Les mutations et leurs effets sur les organismes

1- Les mutations spontanées lors de la réplication (p34-35)

Pendant la réplication de l'ADN, il arrive que l'ADN Polymérase fasse des erreurs. Celles-ci sont rares (environ 1 fois pour 100 000 nucléotides) et correspondent soit à un « oubli » de nucléotide, à l'ajout d'un nucléotide supplémentaire ou encore à l'ajout d'un nucléotide non complémentaire. Il s'agit de mutations spontanées.

L'ADN peut aussi être endommagé en dehors de la réplication. En effet, il arrive que certains nucléotides se dégradent (doc 2 p34). Par exemple, la dégradation de C peut former un T ou U mais ce phénomène est encore plus rare.



2 Une modification chimique de l'ADN. Des modifications spontanées de la molécule d'ADN se produisent durant l'intégralité du cycle cellulaire. Par exemple, en dehors de la phase S, une cytosine peut spontanément perdre son groupement NH_2 (désamination) et se transformer en uracile.

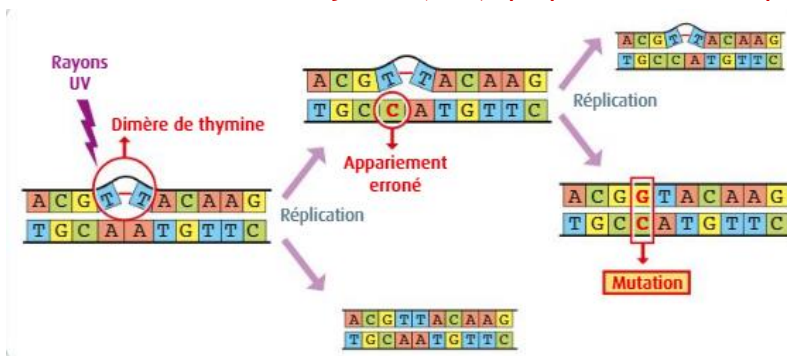
2- Les agents mutagènes et les mutations induites (2p36)

Les agents mutagènes sont des facteurs capables d'induire des mutations (ex : rayons UV, X, Gamma, benzène, acridine, tabac ...) à un taux beaucoup plus important que les mutations spontanées. Ce taux dépend de la dose mais aussi capacité mutagène du facteur étudié.

Exemples :

- Les intercalants : Certaines substances (acridine, benzène) s'intercalent entre les nucléotides de l'ADN ce qui altère la réplication. D'autres comme les rayons X ou les rayons Gamma (radioactivité) sont capables de dégrader les nucléotides de l'ADN.

- Les UV (Ultraviolets) sont présents sous 3 formes : UV A, B et C. Sur Terre, les UV B et C sont filtrés par la couche d'ozone (O₃). Les UV ont des effets très destructeurs sur les cellules (effet létal) et induisent des mutations en provoquant la formation de dimères de Thymine (T=T) qui perturbent la réplication.



2 L'action des rayons UV sur l'ADN. Les UV induisent la formation de liaisons entre deux thymines adjacentes. Ces dimères de thymine déforment la double hélice et font barrage à la plupart des ADN polymérases lors de la réplication, induisant la mort de la cellule. Certaines ADN polymérases parviennent à les franchir, mais elles commettent des erreurs d'appariement plus fréquentes.

3- Les différents types de mutations

a- Les mutations ponctuelles :

- Les substitutions correspondent au remplacement d'un nucléotide par un autre (ex : T → G).

- Il arrive que ces mutations ne modifient pas l'acide aminé ajouté lors de la traduction, on parle alors de mutation silencieuse.
- Ces mutations peuvent avoir pour conséquence de changer un acide aminé (mutation faux-sens)
- plus grave, certaines mutations induisent la formation d'un codon STOP (mutation non-sens).

- Les délétions correspondent à la suppression d'un nucléotide.

- Les additions correspondent à l'ajout d'un nucléotide, qui sont également à l'origine de la production d'une protéine très différente.

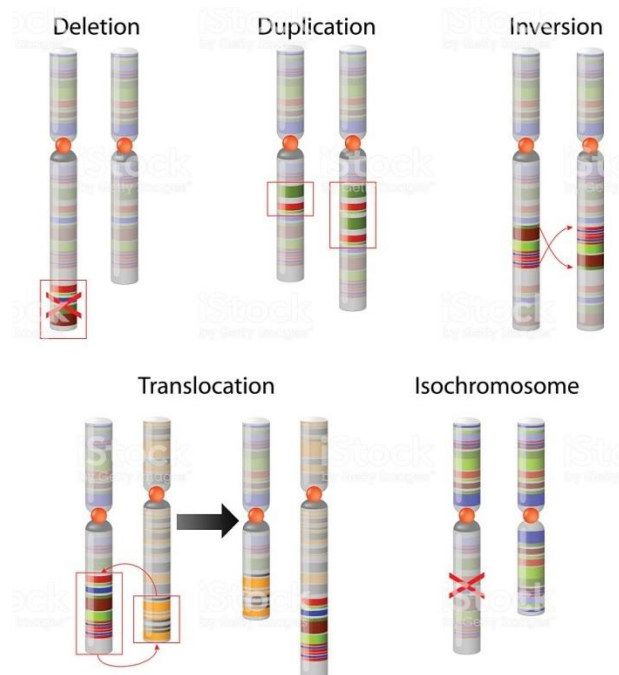
Remarque : Ces mutations sont plus graves car elle décale le cadre de lecture de l'ARNm : c'est l'emplacement des codons au sein de la séquence d'ADN ou d'ARN. Cela change toute la séquence de protéine à partir de la mutation.

		CAC TGG AAT TTG	ADN brin transcrit
		GUG ACC UUA AAC	ARNm
		Val — Thr — Leu — Asn	protéine
		mutation silencieuse	
Addition	ADN avant	CAC TGG AAT TTG	ADN avant
	ADN après	CAC TGG TAA TTT	ADN après
	ARNm	GUG ACC AUU AAA	ARNm
	protéine	Val — Thr — Ile — Lys	protéine
Délétion	ADN avant	CAC TGG AAT TTG	ADN avant
	ADN après	CAC TGG ATT TG	ADN après
	ARNm	GUG ACC UAA AC	ARNm
	protéine	Val — Thr ...	protéine
Substitution	ADN avant	CAC TGG AAT TTG	ADN avant
	ADN après	CAC TGT AAT TTG	ADN après
	ARNm	GUG ACA UUA AAC	ARNm
	protéine	Val — Thr — Leu — Asn	protéine
mutation faux-sens	ADN avant	CAC TGG AAT TTG	ADN avant
	ADN après	CAC TCG AAT TTG	ADN après
	ARNm	GUG AGC UUA AAC	ARNm
	protéine	Val — Ser — Leu — Asn	protéine
mutation non-sens	ADN avant	CAC TGG AAT TTG	ADN avant
	ADN après	CAC TGG ACT TTG	ADN après
	ARNm	GUG ACC UGA AAC	ARNm
	protéine	Val — Thr ...	protéine

Document : Les différents types de mutations

b- Les mutations chromosomiques :

Dans de très rares cas, il peut arriver que des portions de chromosomes soit détruites (radioactivité, fortes doses de rayons X) ou que certaines portions de chromosomes soit transférées sur d'autres (translocation chromosomique). On parle alors de mutation chromosomique dans la mesure où la séquence de plusieurs gènes est altérée.



II. Les réparations de l'ADN et élimination des mutations

1- L'identification du nombre de mutations accumulées

Types de mutations	Nombre total de variations identifiées par génome	Estimation de la fréquence de mutations
Substitutions (remplacements d'un nucléotide par un autre)	8370 000	$1,27 \cdot 10^{-8}$ par nucléotide et par génération
Insertions ou délétions de quelques nucléotides (ajout ou suppression de quelques nucléotides)	1240 000	$1,5 \cdot 10^{-9}$ par nucléotide et par génération
Modifications d'un grand nombre de nucléotides	232 000	Données non calculées

3 L'étude des génomes de trios. La comparaison des génomes d'un enfant et de ses parents (« génomes de trios ») met en évidence des variations de séquences nucléotidiques chez l'enfant. Elles sont le résultat de mutations dites « de novo », apparues le plus souvent dans l'une des cellules à l'origine des gamètes chez les parents. Les résultats présentés ont été obtenus grâce à l'étude de dix trios.

La génétique des trios (père, mère, enfant) permet d'évaluer le nombre de mutations accumulées par l'enfant (de l'ordre de 10 millions au sein de l'organisme entier). C'est un chiffre important mais pourtant les conséquences sont faibles pour plusieurs raisons :

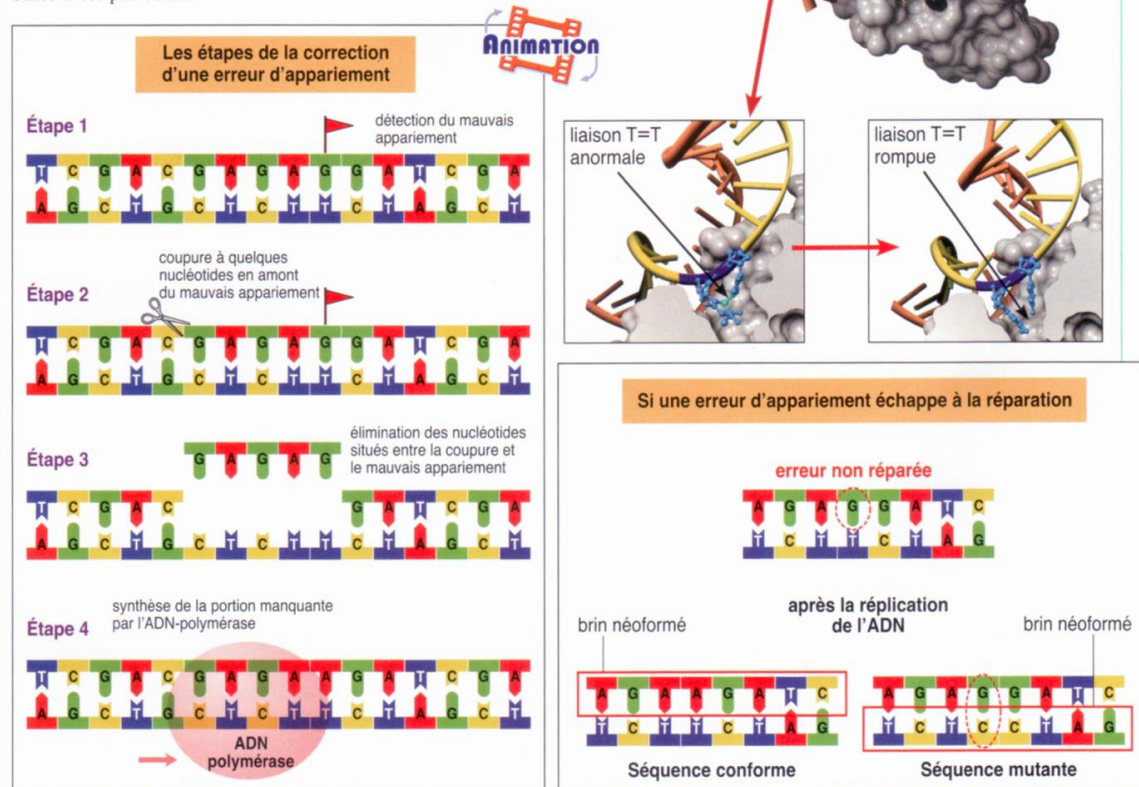
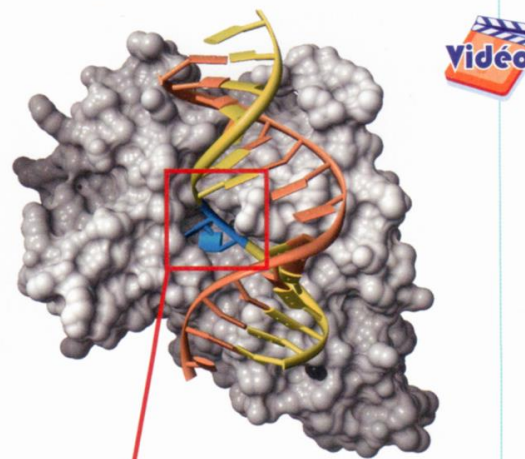
- La majeure partie de l'ADN est non codant (95%) et la plupart des mutations se font donc en dehors des gènes. C'est pour cela qu'il est extrêmement rare voire impossible qu'une mutation induise une modification de caractère d'un individu (défaut phénotypique).
- Même lorsqu'une mutation affecte une séquence codante, elle est souvent silencieuse (affecte le 3^{ème} nucléotide du codon).
- Le nombre d'erreur après la réplication est de l'ordre de 1 pour un milliard de nucléotides. En effet, le plus souvent, les erreurs sont réparées par des systèmes enzymatiques.

Les cellules sont équipées de « systèmes de réparation », capables de détecter des anomalies de l'ADN et de les corriger. Ces systèmes sont constitués d'enzymes appelées **endonucléases**. On en connaît une centaine chez la bactérie *Escherichia coli* et 130 chez l'Homme.

Ces systèmes sont indispensables car certaines des anomalies de l'ADN (comme la formation de dimères de thymine) empêchent la réplication de l'ADN (la cellule touchée ne peut plus se reproduire) ou entraînent même rapidement la mort de la cellule. Des défaillances de l'un de ces systèmes enzymatiques de réparation de l'ADN sont responsables de maladies graves comme le *Xeroderma pigmentosum* (voir page 75) ou certaines formes de cancer du colon.

Par ailleurs, même si ces enzymes sont très efficaces, leur fiabilité n'est pas totale.

Une enzyme de réparation de l'ADN en action



2- Réparation de l'ADN et régulation du cycle cellulaire

La réparation de l'ADN se fait principalement lors de la phase G2, juste après la phase S (ou réplication). Après avoir recopié l'ADN, de nombreuses enzymes vont vérifier la molécule d'ADN afin d'identifier des erreurs comme des problèmes d'appariement (A-T/C-G) ou des distorsions de forme de la molécule.

Lorsqu'une erreur est identifiée, le fragment anormal est coupé (par une enzyme appelée endonucléase) puis l'ADN Polymérase va reformer un fragment sans erreur.

Si trop d'erreurs sont présentes, il existe un deuxième mécanisme évitant le maintien des erreurs. Dans ce cas, le cycle cellulaire est bloqué afin d'éviter que la cellule entre en phase M (mitose). Le blocage du cycle cellulaire est principalement réalisé par la protéine p53 (le « gardien du génome »). Cette protéine vérifie l'ADN durant la phase G2. Si les mutations sont trop nombreuses, le facteur p53 peut déclencher la mort cellulaire programmée (apoptose) ce qui évite que les mutations soient transmises aux cellules filles.

Si malgré tout, les erreurs ne sont pas corrigées et que les modifications n'empêchent pas la survie de la cellule, il apparaît une mutation qui sera transmise si la cellule se divise.

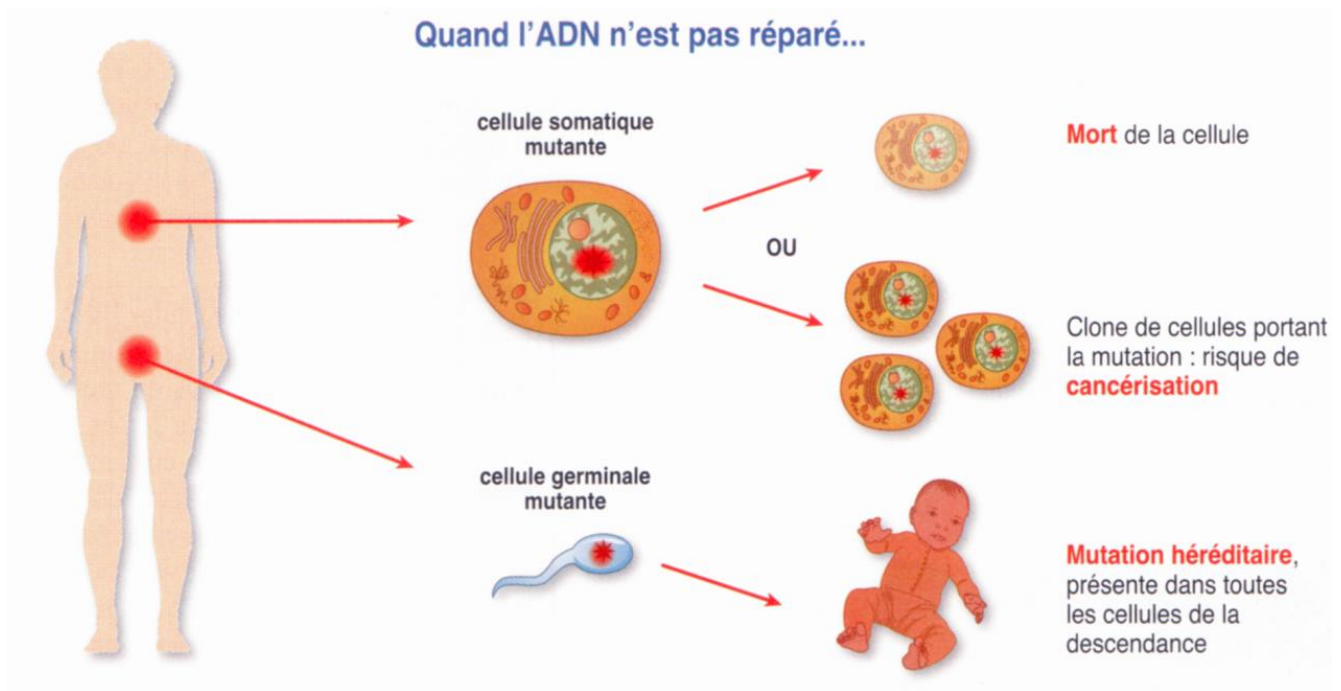
III. Conséquences des mutations

1- Mutations germinales ou somatiques (p38-39)

Doc 1 à 3 p38

Si une mutation survient dans une cellule somatique (cellule du corps), elle est ensuite présente dans tous les clones issus de cette cellule. Si la cellule meurt (très souvent), la mutation disparaît. Si la cellule devient immortelle, un cancer va alors se développer. Ces mutations ne sont pas transmises à la descendance.

Si la mutation se produit dans une cellule germinale (cellule reproductrice : spermatozoïde et ovule), elle est alors transmise à la descendance (héréditaire).



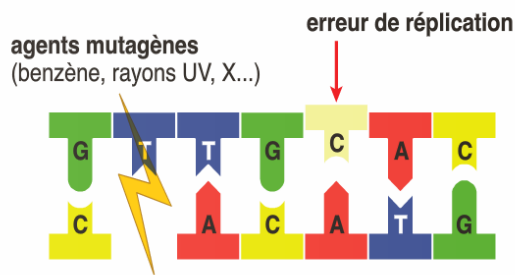
2- Mutations et biodiversité (p40-41)

Les mutations sont rares et se produisent au hasard et sans but. Elles sont la source aléatoire de diversité : les mutations d'un même gène contribuent à la formation de nouveaux allèles. Cette diversité allélique correspond au fondement de la biodiversité. Si une mutation confère un avantage à un individu, elle est conservée. A l'inverse, si une mutation est défavorable à l'individu, alors elle disparaît : c'est la sélection naturelle.

Exemple : Le système HLA (Doc 5 p39) + Article ENS LYON

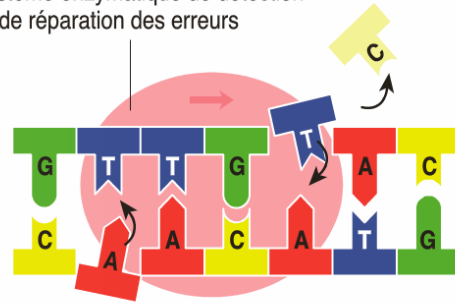
Le système HLA (ou CMH) correspond à un système de marqueur cellulaire : c'est ce qui permet aux cellules de reconnaître qu'elles appartiennent à un même individu (important pour les greffes). Les 3 gènes HLA (A, B et C) comportent des centaines d'allèles plus ou moins répandus dans les différentes populations mondiales.

L'ADN peut parfois être endommagé ou modifié



Le plus souvent, l'ADN est réparé

système enzymatique de détection et de réparation des erreurs



Quand l'ADN n'est pas réparé...



Les mutations : une source de diversité génétique

