

Thème 1 : Transmission, variation et expression du patrimoine génétique.

Chapitre 3. Mutations de l'ADN et variabilité génétique

La molécule d'ADN est une molécule variable qui peut subir des mutations.
Une mutation est une modification aléatoire de la séquence de nucléotides de l'ADN.

Comment surviennent les mutations et quelles sont leurs conséquences ?

I. Les mutations sont des modifications aléatoires de la séquence de nucléotides de l'ADN.

A. Nature et origine des mutations

1. Nature des mutations

Une **mutation** est une **modification de la séquence de nucléotides** du gène.

Il peut s'agir : - d'une **substitution** lorsqu'un nucléotide est remplacé par un autre,

- d'une **délétion** qui correspond à la perte d'un ou plusieurs nucléotides,

- d'une **addition** ou lorsque 1 ou plusieurs nucléotides s'insèrent dans la

séquence de nucléotides.

2. Origine des mutations

Les mutations sont souvent dues à des **erreurs** qui se produisent **lors de la réplication** de l'ADN. L'ADN polymérase incorpore un nucléotide non complémentaire en face du brin matrice (ou en insère un en trop ou au contraire un de moins par rapport au brin matrice). On estime que pour 100 000 nucléotides insérés dans le brin néoformé par complémentarité du parental, un nucléotide est mal inséré.

Les cellules possèdent des **enzymes** pouvant déceler les **anomalies de l'ADN** et parfois de **les corriger** (des endonucléases peuvent exciser la partie comportant l'anomalie et l'ADN polymérase peut resynthétiser le brin néoformé). Par ce système de réparation, **99,9 % des erreurs** sont corrigées : lors de la RSC, l'ADN polymérase commet 1 erreur sur 100 000 et à la fin de l'interphase, après intervention de ces enzymes de réparation, le taux d'erreur passe à **1 erreur pour un milliard de nucléotides**.

Une mutation est donc une erreur d'appariement **lors de la RSC non** corrigée. Une mutation est **aléatoire**, elle peut se produire à n'importe quel endroit de la séquence du gène.

De telles mutations, qui se produisent aléatoirement à cause d'erreurs d'appariement sont qualifiées de **mutations spontanées**

Rq : Si la RSC est le moment privilégié où les mutations surviennent, elles peuvent toutefois survenir à d'autres moments du cycle cellulaire.

B. Les agents mutagènes.

On nomme **agents mutagènes**, les facteurs susceptibles **d'augmenter la fréquence des mutations**.

Il peut s'agir :

- **D'agents mutagènes physiques** tels que les radiations électromagnétiques (rayons X, Ultra violets) sont capables de traverser (plus ou moins) l'organisme et d'endommager l'ADN.

Ex : Les Ultra-violets sont des agents mutagènes auxquels nous sommes exposés. L'atmosphère, grâce à l'ozone, stoppent les UV-C et la grande majorité des UV-B, elles laissent passer des UV-A. Ces UV chez les levures provoquent un effet létal important (diminution des colonies de levures proportionnellement à leur exposition aux UV) et la formations de colonies mutées (levures de couleur blanche).

Au niveau moléculaire, les UV-A produisent entre deux nucléotides T voisins, une liaison covalente ; on nomme dimère de thymine, ces deux nucléotides ainsi anormalement reliés. Ce dimère perturbe le travail de l'ADN polymérase au moment de la RSC et génère des erreurs d'association de nucléotides

- **D'agents mutagènes chimiques** : ce sont certaines molécules comme le formol, le benzène et l'acridine.

Ces molécules agissent en s'intercalant entre les deux brins, modifiant ainsi la structure locale de la molécule ce qui augmente la probabilité d'erreur lors de la RSC.

- **D'agents mutagènes biologiques**, tels que des virus qui peuvent provoquer aussi des mutations.

Le papillomavirus - virus provoquant une IST (condylome) - provoque des mutations au niveau des cellules du col de l'utérus (l'ADN du virus pénètre le génome de la cellule hôte et provoque ainsi les mutations) susceptibles de provoquer en une dizaine d'années un cancer du col de l'utérus. Remarque : il existe aujourd'hui une préparation vaccinale contre virus les formes les plus fréquentes de ce virus.

Les mutations qui se produisent sous l'effet des agents mutagènes sont qualifiées de **mutations induites**.

Rq : Des mutations peuvent être induites artificiellement par l'Homme (production d'OGM, thérapie génique (cf thème corps humain et santé))

II. Les mutations sont responsables de la diversité génétique des individus.

A. Transmission des mutations

Le devenir de ces mutations dépend de l'origine de la cellule mutée.

- Une mutation qui affecte une **cellule somatique** sera transmise à toutes les cellules filles issues de la cellule mutée (*quand une mutation apparaît dans un cycle cellulaire, elle se transmet et persiste lors des cycles suivants à la condition que cette mutation ne provoque pas une mort cellulaire (ce qui est souvent le cas). Cette mutation se transmet alors dans les cellules pour former un massif de cellules identiques (= clone) comportant la mutation.*). Une telle mutation pourra avoir des **conséquences pour l'individu qui la porte** (puisqu'elle va engendrer (si elle est viable) un clone de cellules mutées → *évolution possible vers un cancer*) mais ne sera pas transmise à la descendance (elle disparaîtra à la mort de l'individu).

- Une mutation qui affecte une **cellule germinale** (ovule ou spermatozoïde) va lors de la fécondation se retrouver dans la cellule-œuf qui résulte de la fusion des deux gamètes. Comme cette cellule par divisions successives (= mitoses) va constituer le nouvel organisme, les milliards de cellules issues de cette cellule-œuf seront donc toutes porteuses de la mutation. Tout le soma mais également tout le germe de l'individu seront donc affectés par cette mutation... qui sera donc transmise aux générations suivantes. On dit que la mutation est **héréditaire**.

B. Mutations et diversité allélique

Une mutation, si elle est germinale et si elle se répand dans la population peut être à **l'origine de nouveaux allèles** (allèle = nouvelle version d'un gène).

Ces nouveaux allèles peuvent être à l'origine de **nouveaux caractères**.

Les mutations sont donc responsables de la **biodiversité génétique ou intraspécifique**

C'est donc un mécanisme intervenant dans l'évolution.

III. La diversité génétique d'une population permet de reconstituer son histoire.

A. Séquencer et comparer des génomes pour identifier la diversité génétique humaine.

Génome = ensemble des gènes d'un individu

Les technologies modernes permettent de **séquencer le génome** d'une espèce c'est-à-dire de déterminer les séquences de nucléotides des gènes qui composent ce génome.

La qualité du séquençage est directement dépendante du nombre de copies du même ADN séquencé. Obtenir un grand nombre de copie du même ADN se fait par PCR (Polymerase Chain Reaction) : L'ADN voulu est incubé à température contrôlée avec des enzymes ADN polymérase, des nucléotides précurseurs et des amorces d'ADN (qui permettent d'amorcer la réplication). On répète un nombre de fois restreint le même processus :

- désappariement de l'ADN en chauffant
- fixation des amorces (=hybridation)
- élongation par les ADN polymérase à partir des amorces.

Cette action répétée donne plus d'un milliards de copies de l'ADN voulu en 30 cycles (4 heures).

Pour séquencer un génome, on le multiplie par PCR puis on fragmente chaque copie. Chaque fragment suit le même traitement. On a besoin d'amorces, de nucléotides précurseurs, d'ADN polymérase et quelques nucléotides double désoxyribonucléotides (=ddnucléotide) qui interrompent la polymérisation. Ces derniers sont marqués par 4 fluorescences différentes selon leur type, A, T, C ou G, on les prend beaucoup moins nombreux que les nucléotides normaux. On fait polymériser des séquences complémentaires jusqu'à interruption au hasard par l'intégration d'un dnucléotide.

On obtient des fragments de longueur variable tous terminés par un dnucléotide de couleur correspondant au nucléotide A, T, C ou G. On trie ces fragments par taille croissante et on lit le code couleur correspondant à la séquence des nucléotides de l'ADN étudié. Pour assembler tous les fragments d'un génome entier, on procède par recouvrement de séquences identiques.

Le séquençage complet du génome humain a été effectué en 2003.

En **comparant les génomes** d'individus provenant de différentes régions du monde, on a pu mettre en évidence la **variabilité génétique** au sein de notre espèce. Les différences entre 2 individus sont de l'ordre de 3 millions de nucléotides sur les 3 milliards que compte le génome humain (soit une ressemblance de 99.9% !)

Il est également possible de **séquencer le génome** (ou une partie du génome) **d'espèces disparues** en étudiant l'ADN contenu dans des fossiles (dents, os).

B. L'histoire humaine révélée par son génome.

La comparaison du génome de différents humains ou avec des espèces disparues permet de reconstituer une partie de son histoire.

1. Des traces de métissage entre l'Homme moderne et des espèces archaïques.

Vidéo : il y a du néandertalien en nous

La comparaison du génome humain et du génome de l'Homme de Néandertal montre qu'il y a eu des **hybridations** (événement de reproduction) entre l'Homme moderne et l'Homme de Néandertal (espèce éteinte du genre Homo). Ces hybridations ont laissé des traces dans le génome puisque **1 à 3 % du génome des néandertaliens se retrouvent dans les génomes des populations humaines actuelles** européennes et asiatiques.

Rq : des traces de génomes humain ont également été retrouvées dans le génome des Néandertaliens.

Des études récentes ont également montré un métissage entre **l'Homme moderne et l'Homme de Denisova** (espèce du genre Homo découverte en 2010 en Sibérie). On pense notamment que le gène qui permet l'adaptation à l'altitude chez les tibétains a été hérité de l'Homme de Denisova.

2. Des traces de la sélection naturelle.

Les mutations se produisent de manière aléatoire et créent de nouveaux allèles d'un gène.

Lorsqu'un **allèle formé par mutation confère un avantage** à l'individu qui le porte, la **fréquence de cet allèle augmente** de générations en générations : c'est le processus de **sélection naturelle**.

D'une région à l'autre, la fréquence de certains allèles varie. Cette **variation de la fréquence des allèles peut être due à la sélection naturelle** ayant eu lieu dans le passé.

Exemple 1 : La résistance à la peste : Dans les populations qui ont connu la peste, seuls les individus possédant des allèles permettant de résister à cette maladie ont survécu. Ils ont alors transmis ces allèles à leurs descendants. Aujourd'hui, même si la peste a disparu, on retrouve dans les populations de ces descendants les allèles de résistance à la peste à des fréquences élevées.

A l'inverse, dans les populations qui n'ont pas connu la peste, ces allèles n'ont pas été sélectionnés et ne se retrouvent pas dans le génome de leurs descendants.

Exemple 2 : la tolérance au lactose

(cf TP6) :

En fonction des allèles qu'ils possèdent, les hommes actuels peuvent être tolérants ou intolérants au lactose c'est-à-dire qu'ils peuvent posséder ou non à l'âge adulte une enzyme (la lactase) qui permet de digérer le lactose contenu dans le lait.

L'apparition de la tolérance au lactose coïncide avec l'apparition de l'élevage. On peut supposer que la mutation qui permettait de digérer le lactose a conféré un avantage aux individus qui la portaient puisqu'ils pouvaient consommer le lait de leur bétail. Cette mutation s'est alors répandue dans la population au cours du temps sous l'effet de la sélection naturelle.