

## Leçon n° 7

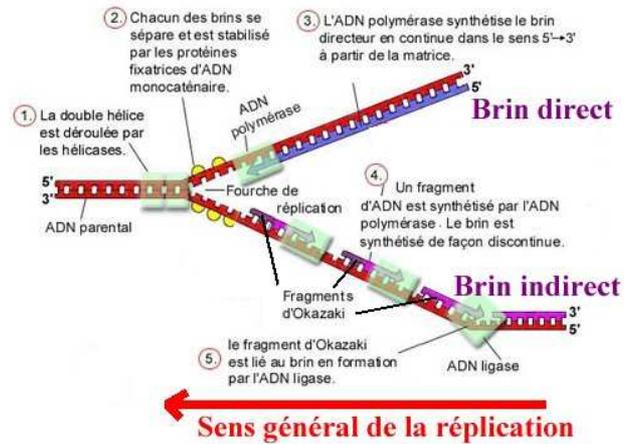
### Variabilité génétique : les mutations de l'ADN

#### I. Origine des mutations : mécanismes et agents mutagènes (=> activité n° 12)

##### 1) La Réplication semi-conservative (phase S) mécanisme susceptible de générer des désordres dans l'ADN

+ la réplication semi-conservative, il faut le rappeler, fait intervenir un **complexe enzymatique** (= ADN polymérase) qui **dégrade, stabilise** les brins parentaux de l'ADN et enfin associe à chacun de ces brins, des nucléotides complémentaires formant ainsi peu à peu les deux molécules d'ADN filles. Cette synthèse se fait de **façon continue** sur l'un des brins (= **brin direct**) et de **façon discontinue** sur le brin indirect. Sur ce dernier, **la synthèse du néobrin est incomplète** car formé de **fragments** (d'Okazaki). Ultérieurement une autre enzyme complète les nucléotides non encore associés. On comprend donc que ce mécanisme, peut **aboutir à des erreurs**, dans la **cohérence nucléotidique** entre brin parental et brin néoformé. On estime que pour **100 000 nucléotides insérés dans le brin néoformé par complémentarité du parental**, un nucléotide est mal inséré. Cela peut être : un nucléotide oublié (= **délétion**), un nucléotide ajouté en plus (= **insertion**) ou un mauvais nucléotide mis en place (= **substitution**).

+ si la RSC est le **moment privilégié où les mutations surviennent**, elles peuvent toutefois survenir dans des cas plus extrêmes à d'autres moments du **cycle cellulaire**.



##### 2) Les agents mutagènes, des facteurs qui augmentent la fréquence des désordres de l'ADN

- + On nomme **agents mutagènes**, les **facteurs** susceptibles d'augmenter la **fréquence des mutations**.
- + Les **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**. Les Ultra-violetts sont des agents mutagènes auxquels nous sommes exposés ; si les hautes couches atmosphériques, 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). Chez l'homme, les UV-A, particulièrement abondant en **altitude**, en **bord de mer** et dans les **régions où la couche d'ozone est amincie** (Australie) provoquent au niveau des mélanocytes, cellules de la peau spécialisées dans la pigmentation de la peau, des mutations qui conduisent à une **prolifération anarchique de ces cellules** par suite du **dérèglement du rythme des mitoses**. Il apparaît alors un **mélanome**, grain de beauté anormal (hyper coloré, irrégulier et à croissance rapide). Ce mélanome peut provoquer (s'il n'est pas détecté et supprimé par chirurgie) un **cancer de la peau**. Par ailleurs, il produit des **cellules cancéreuses voyageuses** dans l'organisme (= **métastases**) qui peuvent **généraliser ce cancer** dans d'autres lieux de l'organisme. 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.
- + Les **agents mutagènes chimiques** sont constituées de certaines molécules telles que le **formol**, le **benzène** et l'**acridine** (substances naguères fréquentes dans les laboratoires... et depuis retirées !). 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.
- + Enfin, il existe des **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 du **vagin (col de l'utérus)** susceptibles de provoquer en une dizaine d'année un **cancer du col de l'utérus**. Remarque : il existe aujourd'hui une préparation vaccinale contre ce virus.

##### 3) Les mutations ou la non réparation des désordres génétiques de l'ADN

- + Les cellules possèdent des **enzymes** (= **endonucléases**) pouvant déceler les **anomalies de l'ADN** et parfois les **corriger**. 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 **endonucléases réparatrices**, le taux d'erreur passe à **1 erreur pour un milliard de nucléotides**.
- + Une mutation est donc un **désordre de l'ADN survenu lors de la RSC** et **non réparé par les endonucléases**.

## II. Les mutations créent de nouveaux allèles (= polyallélisme) augmentant la biodiversité des individus => activités n° 12

### 1) Les mutations créent de nouveaux allèles

+ Les **mutations** peuvent donc être des **substitutions**, des **insertions** ou des **délétions** (cf. I 1) qui se font de façon **aléatoire** dans le gène donc en n'importe quelle position; la séquence des nucléotides du gène concerné est donc changée ; on nomme « **allèle** » cette nouvelle version du gène. Il est donc important de définir le gène par les **diverses versions** qu'il comporte. Pour certains gènes (exemple gènes codant pour la réalisation des marqueurs sanguins du système ABO) on ne connaît seulement que **quelques allèles** (allèle a, allèle b et allèle o dans l'exemple choisi) ; pour d'autres gènes (gènes codant pour la bêta globine, gènes codant pour le système HLA, on connaît un **nombre beaucoup plus important d'allèles**.

+ Les mutations **ne sont pas forcément associées à des pathologies**, dans les différentes versions d'un gène dues aux mutations, la plupart des mutations ne changent pas l'état du sujet et n'entraînent pas de pathologies ; par contre quelques allèles peuvent conduire à des pathologies.

### 2) Mutations et biodiversité

+ Les mutations conduisent à une **diversité des séquences** du gène et donc à une diversité des caractères de l'individu qui les subit. Les mutations sont donc responsables de la **biodiversité génétique des individus** et donc de la **biodiversité de la population de l'espèce considérée**. C'est donc un mécanisme nécessaire pour l'évolution des espèces.

## III. Transmission des mutations : mutations somatiques et germinales => activité n° 12

### 1) Transmission des mutations de cycles en cycles

+ Transmission des mutations de cycles en cycles : 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. Cette mutation se transmet alors dans **les cellules** qui résultent de ces divisions.

+ Du fait de ces divisions cellulaires, la mutation se propage **pour former un massif** de cellules identiques (= clone) **comportant la mutation**.

+ Quel est le devenir de ces mutations ? Il dépend de l'origine de la cellule mutée. Or dans l'organisme on distingue deux grands domaines cellulaires : le **soma** (toutes les cellules sauf les cellules sexuelles (futurs ovules et futurs spermatozoïdes)) et le germe (cellules sexuelles).

### 2) Les mutations somatiques

+ Une mutation qui affecte un **tissu biologique** ou un **organe du soma** est une mutation si elle est viable pour la cellule va engendrer un **clone plus ou moins localisé** de cellules mutées. Ces cellules qui restent souvent proches les unes des autres du fait de la géographie des divisions cellulaires forment alors un **secteur mutant**.

+ A la mort du sujet, ce **secteur mutant disparaît sans être transmis à la descendance** car n'affectant pas le germe. Ainsi (cf. famille 2 de l'activité n°12), on observe dans l'organisme **deux types de génotypes** qui résultent des **deux types cellulaires possibles** (cellules mutées ou pas).

+ Notons que ces secteurs mutants peuvent conduire dans certains cas à des cancérisations du fait que les cellules du fait de la mutation **échappent au contrôle de l'organisme** et s'engagent dans des cycles cellulaires « débridés ».

### 3) Les mutations germinales

+ Une mutation qui affecte une cellule reproductrice (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 transmises aux générations suivantes. On dit que la mutation est **héréditaire**.

+ On connaît dans l'espèce humaine un grand nombre de mutations héréditaires qui entraînent des pathologies lourdes telles que la mucoviscidose ou la myopathie de Duchenne. Dans l'exemple de la famille n°1 de l'activité n°12, le sujet II-2 reçoit la mutation de l'un des parents ou cette mutation est apparue lors du stade cellule-œuf. Dès lors elle se propage à la descendance avec la probabilité de 50 % (le conjoint de II-2 n'étant pas porteur de cette mutation) et ses deux enfants III-1 et III-2 reçoivent cette mutation.

+ L'avenir de cette mutation dans la population dépend de son **caractère délétère** ou non :

- si la mutation ne conduit à aucune pathologie, sa **destinée est totalement aléatoire** dans la population : ou cette mutation **se répand** dans la population ou au **contraire elle disparaît** ; ce mécanisme est nommé **dérive génétique** (voir classe de 2<sup>nd</sup>e).
- si au contraire **elle est pathogène**, la **transmission de cette mutation** et donc sa persistance dans la population dépend du sujet qui en est porteur, donc du fait que ce sujet atteigne ou n'atteigne pas l'âge de procréation, et aussi du fait que ce sujet est en état ou n'est pas en état de procréer.

