

Chapitre 2 - VARIABILITÉ GÉNÉTIQUE ET MUTATION DE L'ADN

Les organismes ne peuvent survivre que si leur ADN est soigneusement répliqué et protégé des altérations chimiques et physiques qui pourraient changer ses propriétés codantes.

La vie et la biodiversité résultent d'une balance subtile entre mutations et réparations.

Les mutations introduisent une variabilité génétique nécessaire à l'évolution.

La biodiversité se définit à différents niveaux l'un d'eux correspond à la diversité des allèles (versions des gènes créés par mutations) au sein des individus d'une même espèce, chaque individu étant génétiquement différent des autres individus de l'espèce, à de rares exceptions près. Elle permet ainsi aux espèces de s'adapter à un environnement constamment changeant, de résister aux parasites et aux nouvelles maladies.

Les réparations de la molécule d'ADN sont permanentes, mais pas infaillibles. L'incidence de la non-réparation de la molécule donne des cancers (dans le cas des cellules du corps, cellules somatiques) ou peu, si les mutations touchent les cellules germinales aboutir à une destruction totale des espèces.

Il existe 2 sources importantes de mutations :

- des erreurs de répllication de la molécule d'ADN
- des lésions chimiques du matériel génétique pendant ou en dehors de la répllication.

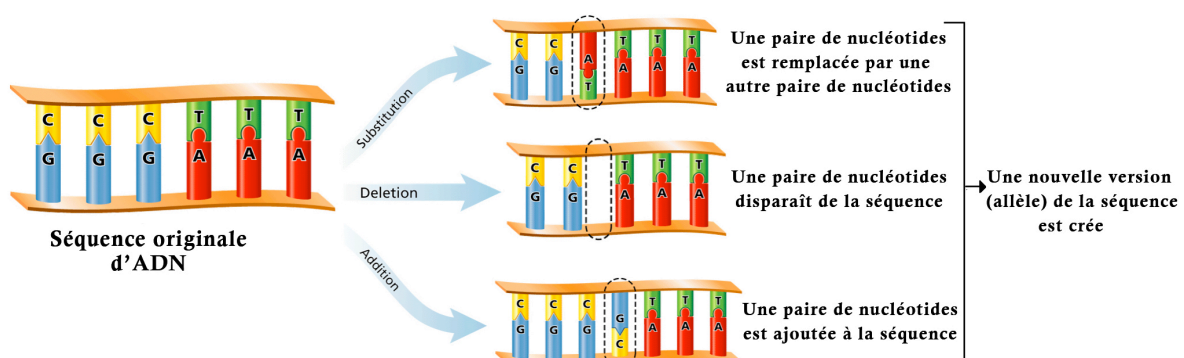
1- Les erreurs de répllications

Deux grands types de mutations peuvent être identifiées : les mutations ponctuelles (qui ne concernent qu'un nucléotide et les changements plus profonds .

1-1- Les différents types de mutations

3 mécanismes de mutations peuvent affecter l'ADN.

- le changement d'une base par une autre = substitution
- perte d'un ou plusieurs nucléotides = délétion
- l'insertion d'un ou plusieurs nucléotides = addition



En ce qui concerne les changements plus profonds affectant la molécule d'ADN lors de la répllication, on peut citer :

- de larges insertions ou délétions de nucléotides
- des réarrangements de chromosomes
- des réarrangements entre les chromosomes

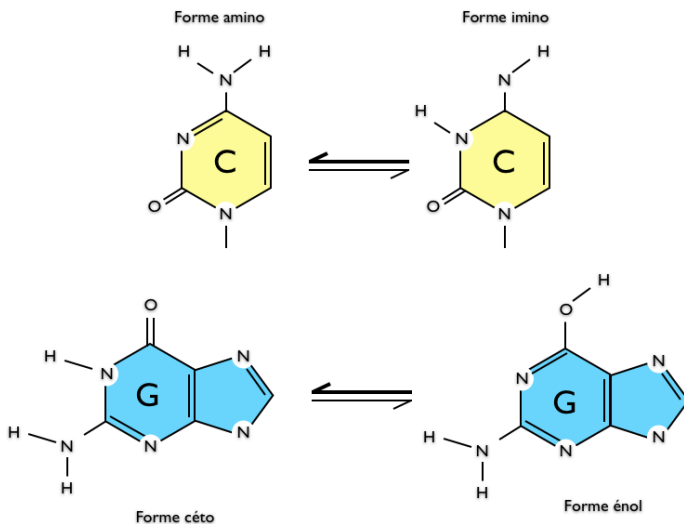
1-2- Fréquence des mutations

La fréquence des mutations n'est pas homogène au sein de chaque chromosome.

Certaines zones de ceux-ci sont qualifiées de points chauds et les mutations peuvent atteindre 1 erreur toute les 10^6 réplifications ; alors d'autres sites présentent un taux de mutations rares de l'ordre 1 erreur toute les 10^{11} réplifications.

On estime en moyenne qu'en fin de répllication il existe 1 erreur pour 10^{10} bases.

Cas de la tautomérisation des bases : 1 erreur toutes les 10^5 bases sont dus au fait que chaque nucléotide (Adénine, Guanine, Cytosine et Thymines) peuvent exister sous deux formes que l'on nomme tautomère. *Attention : les formules chimiques ne sont pas à savoir, ainsi que les noms des différents tautomères.*

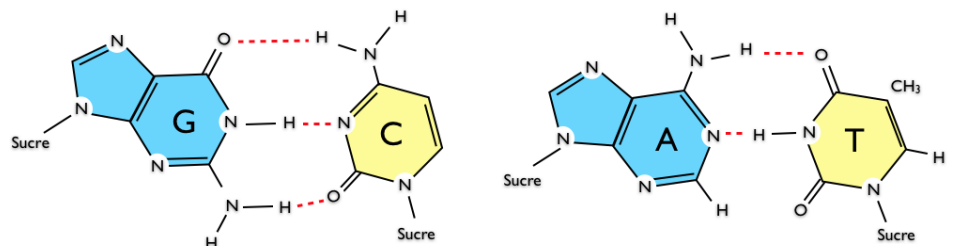


Par exemple la cytosine est habituellement sous la forme amino et n'adopte que rarement la forme imino.

De même que la guanine est le plus souvent sous la forme céto et n'adopte que rarement la forme énole.

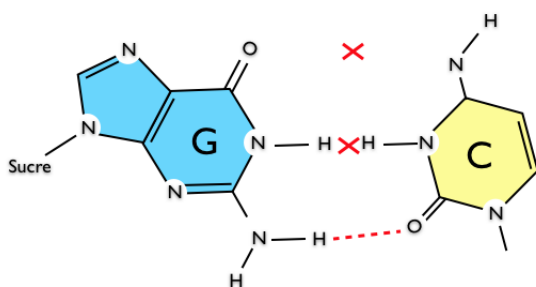
Les nucléotides comme vous le savez sont complémentaires : la cytosine s'associe à la guanine et la Thymines s'associe à l'Adénine. Cette association résulte en fait du rapprochement dans l'espace de certains de leurs atomes qui forme alors des liaisons hydrogènes entre eux, maintenant ainsi la forme de la molécule d'ADN.

Dans le cas d'une association normale, ces liaisons se forment comme ci-dessous (les liaisons hydrogènes entre les atomes sont symbolisés par un trait pointillé rouge).



Association normale des dimères de Guanine/Cytosine et d'Adénine/Thymines.

Lorsque la base adopte sa forme de tautomère la configuration dans l'espace des atomes n'est plus la même et les liaisons sont alors impossibles à former, empêchant de même les associations des nucléotides complémentaires et donc le maintien de la forme de la molécule d'ADN.



Association de Guanine/Cytosine dans le cas où la cytosine adopte la forme imino (la forme normale étant le tautomère amino) = les liaisons sont impossibles (croix rouges)

2- Les erreurs dues aux agents mutagènes.

Certains agents de l'environnement augmentent la fréquence des mutations, ils sont qualifiés d'agents mutagènes.

2-1- Les agents environnementaux

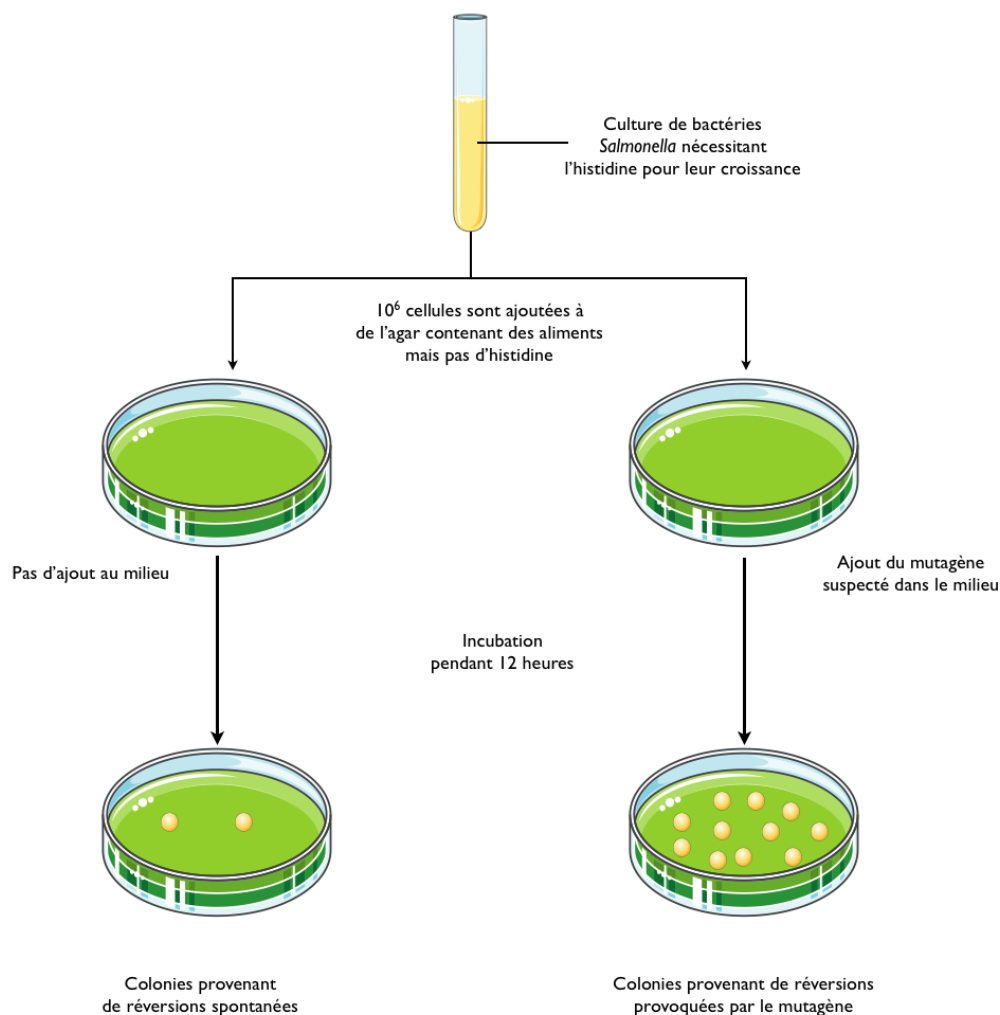
Les radiations solaires et cosmiques, les agents chimiques, les UV, les radiations alpha et gamma, les virus, les rayons X sont de nombreuses molécules ou entité qui augmentent la fréquence des dommages causés à la molécule d'ADN.

La plupart des agents cancérigènes sont aussi des agents mutagènes, c'est ainsi que Bruce Ames mis au point un test afin de déterminer le pouvoir potentiellement cancérigène de certains produits chimiques, ce test permet donc de déterminer le potentiel pouvoir mutagène de certaines molécules chimiques.

Pour cela il utilise la bactérie *Salmonella typhimurium*. Le principe de cette expérience est simple, la souche bactérienne utilisée est incapable d'utiliser un acide aminé, l'histidine, pour se multiplier. Ces bactéries possèdent en effet une mutation qui altéré la voie métabolique de synthèse de l'histidine.

De manière spontanée après mise en culture sur un milieu sans histidine certaines bactéries peuvent subir une réversion de mutation (inversion de cette mutation) qui lui permet alors de grandir sur un milieu sans histidine.

Dans le cas ou dans le milieu des agents chimiques mutagènes (cancérigènes) sont ajoutés, la quantité de bactéries subissant l'inversion de la mutation est fortement augmentée. Elle est d'autant plus augmentée que l'agent est mutagène. Finalement en présence d'agents fortement mutagènes, des colonies de bactéries se développent sur des milieux sans histidine au départ.



2-2-Altération spontanée du à l'action de l'eau

L'hydrolyse agit fréquemment en modifiant les radicaux associés aux bases azotées des nucléotides. Toutes ces altérations provoquent la mise en place de bases azotées non naturelles (modifiées, tautomère) dans la molécule d'ADN et donc des paires de nucléotides non appariés.

2-2- Cas particulier des UV.

L'action de radiations comme les ultra-violettes peut provoquer la fusion de deux thymines situées l'une à côté de l'autre sur un brin d'ADN (on parle de dimère de thymine). Les UV peuvent également provoquer la fusion d'une Thymine et d'une cytosine situées l'une à côté de l'autre sur le brin d'ADN (on parle alors de dimère Thymine-cytosine)

Dans le cas de formation de dimère, cela provoque une incapacité de ces nucléotides de se lier avec leur base complémentaire située sur le brin complémentaire de la molécule d'ADN. Cette absence d'appariements provoque l'arrêt de l'ADN polymérase lors de la réplication.

Une maladie génétique appelée Xeroderma pigmentosum rend les personnes affectées très sensibles à la lumière solaire et celles-ci souffrent de lésions de peau, de cancer cutané. Cette maladie est due à la mutation des gènes permettant la synthèse des protéines qui vont éliminer les dimères de thymine ou de Thymine-cytosine provoqués par l'action des UV.

2-3- Les radiations ionisantes

Les radiations ionisantes alpha et gamma provoquent le type de lésions les plus dangereuses pour l'ADN, c'est-à-dire la cassure des deux brins de la molécule provoquant ainsi la mort de la cellule si aucun mécanisme n'intervient.

C'est cette propriété qui est utilisée pour tuer les cellules cancéreuses dans le cas d'un cancer réactif au traitement ionisant (rayons X, gamma,...)

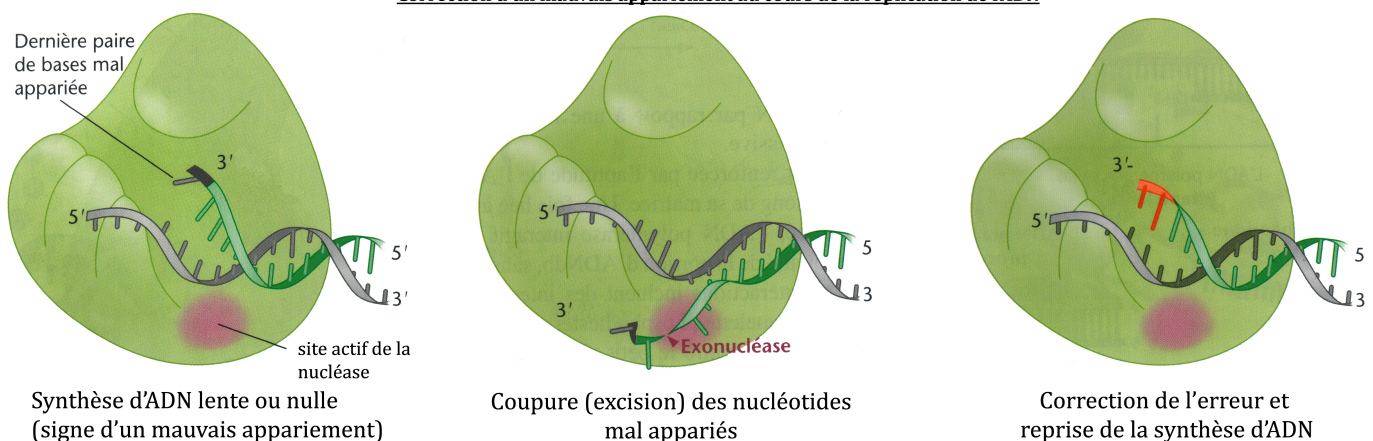
3- La correction des erreurs sous le contrôle de protéine

3-1- Une réparation efficace

La correction de la synthèse d'ADN lors de la réplication est effectuée par des protéines particulières que l'on nomme : **nucléases**. Elles sont associées au complexe enzymatique de l'ADN polymérase.

La reconnaissance des erreurs d'appariements est essentiellement géométrique. La synthèse de la molécule d'ADN lors de la réplication est fortement ralentie (voire stoppée) lorsque deux nucléotides l'un en face de l'autre ne sont pas complémentaires.

Correction d'un mauvais appariement au cours de la réplication de l'ADN



Si au départ le taux d'erreurs est de 1 pour 10^5 bases, ce taux chute à 1 erreur pour 10^7 grâce aux nucléases.

Les nucléases ont plusieurs modes d'action en fonction des erreurs à réparer.

A- Le système de réparation par excision

Le brin non altéré sert de matrice pour la réparation.

Le système de réparation coupe :

- soit de part et d'autre du nucléotide altéré et se sert du brin matrice pour corriger l'erreur en remplacement le nucléotide altéré par le bon.
- soit une petite séquence de nucléotides contenant le nucléotide altéré et remplace l'ensemble des nucléotides par une séquence nucléotidique complémentaire du brin matrice.

B- La réparation par recombinaison

Ce système de réparation est utilisé en cas de cassures de l'ADN ou si les deux brins de la molécule sont altérés.

Le système va alors récupérer l'information endommagée à partir de la copie non altérée sur le chromosome homologue.

C- L'introduction volontaire d'erreurs

Lorsque la séquence nucléotidique est trop altérée, ou si les cassures sont trop nombreuses, un système de réparation de la dernière chance va venir rajouter aléatoirement des séquences de nucléotides complémentaires.

Ce système de réparation est utilisé en derniers recours par la cellule, car elle introduit de nombreuses mutations conduisant soit à la mort de la cellule soit à des processus de cancérisation.

3-2- Les limites de la réparation

Lorsque les nucléases et autres systèmes de réparation ne permettent pas la correction de l'erreur, la mise en place de deux nucléotides complémentaires, l'un en face de l'autre est alors possible.

Pendant la réplication suivante, le nucléotide incorporé par erreur fait maintenant partie du brin matrice et dirigera l'incorporation de son nucléotide complémentaire. Il n'y aura donc plus de nucléotides mal appariés, mais un changement définitif dans la séquence d'ADN, c'est-à-dire une mutation.

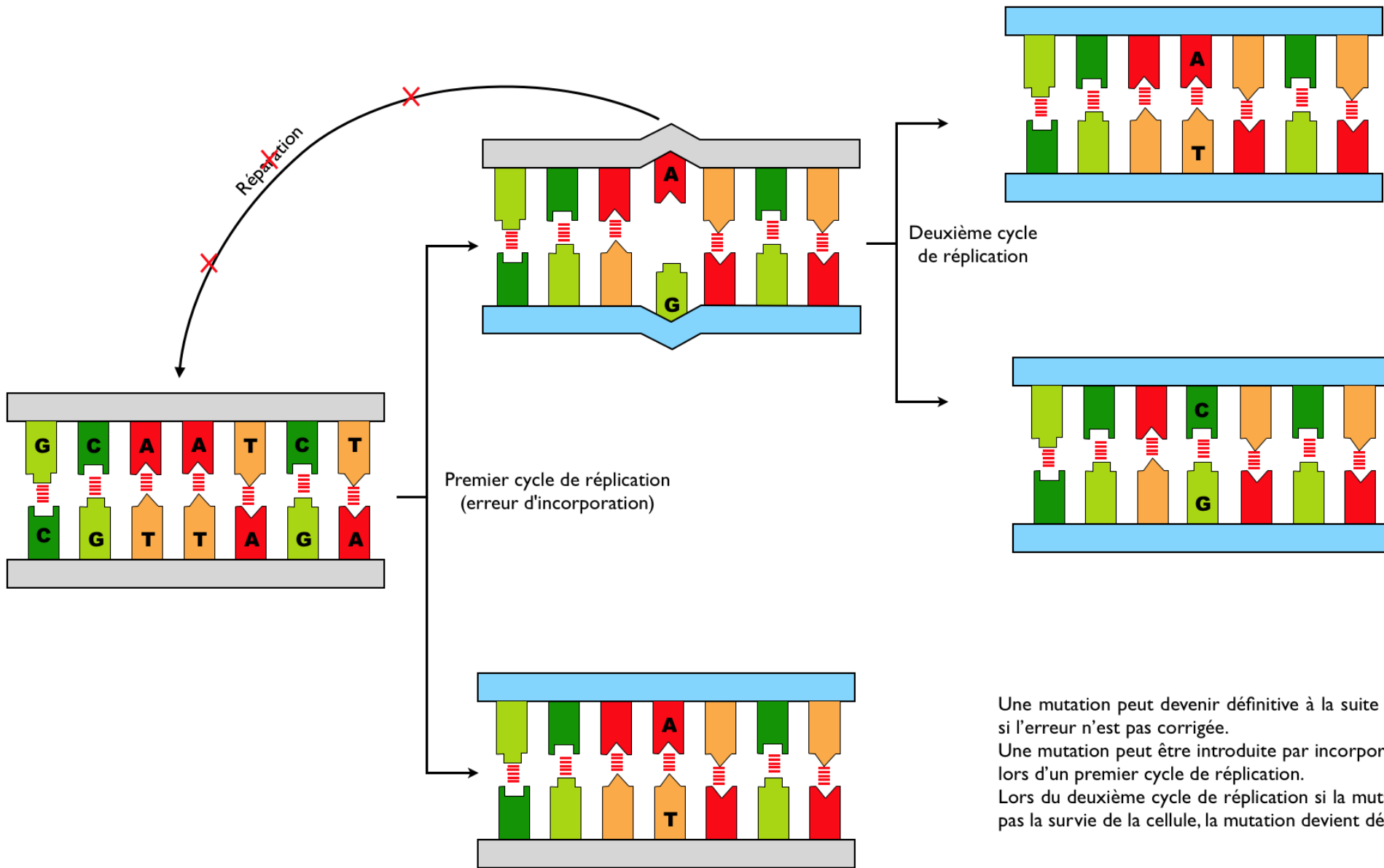
Remarque :

Des systèmes sont cependant capables de réparer ces mésappariements. La fréquence des erreurs passe de 1 pour 10^7 bases à une pour 10^{10} bases par cycle de réplication.

Ces systèmes doivent répondre cependant à deux contraintes :

- inspecter rapidement le génome avant le cycle cellulaire suivant
- faire preuve de discernement, c'est à dire être capable de remplacer le nucléotide présent par erreur dans le brin neuf de celui présent à l'origine dans le brin matrice.

La réplication chez les eucaryotes se faisant de manière discontinue (œil de réplication), le brin matrice est toujours celui qui présente une séquence continue de nucléotides.



Une mutation peut devenir définitive à la suite de la réplication si l'erreur n'est pas corrigée.
 Une mutation peut être introduite par incorporation d'une base lors d'un premier cycle de réplication.
 Lors du deuxième cycle de réplication si la mutation n'empêche pas la survie de la cellule, la mutation devient définitive.

3-3- Transmission des mutations

Dans le cas où la mutation n'engendre pas des modifications qui empêchent la survie de la cellule, la mutation sera transmise si la cellule se divise.

La séquence des nucléotides au sein d'un gène constitue **un message** qui contrôle **un caractère** héréditaire.

Une cellule mutée transmet son patrimoine génétique à ses cellules filles : on obtient alors un clone de cellules mutées.

La conséquence d'une mutation est différente selon le type de cellules qu'elle affecte :

A- Mutations somatiques

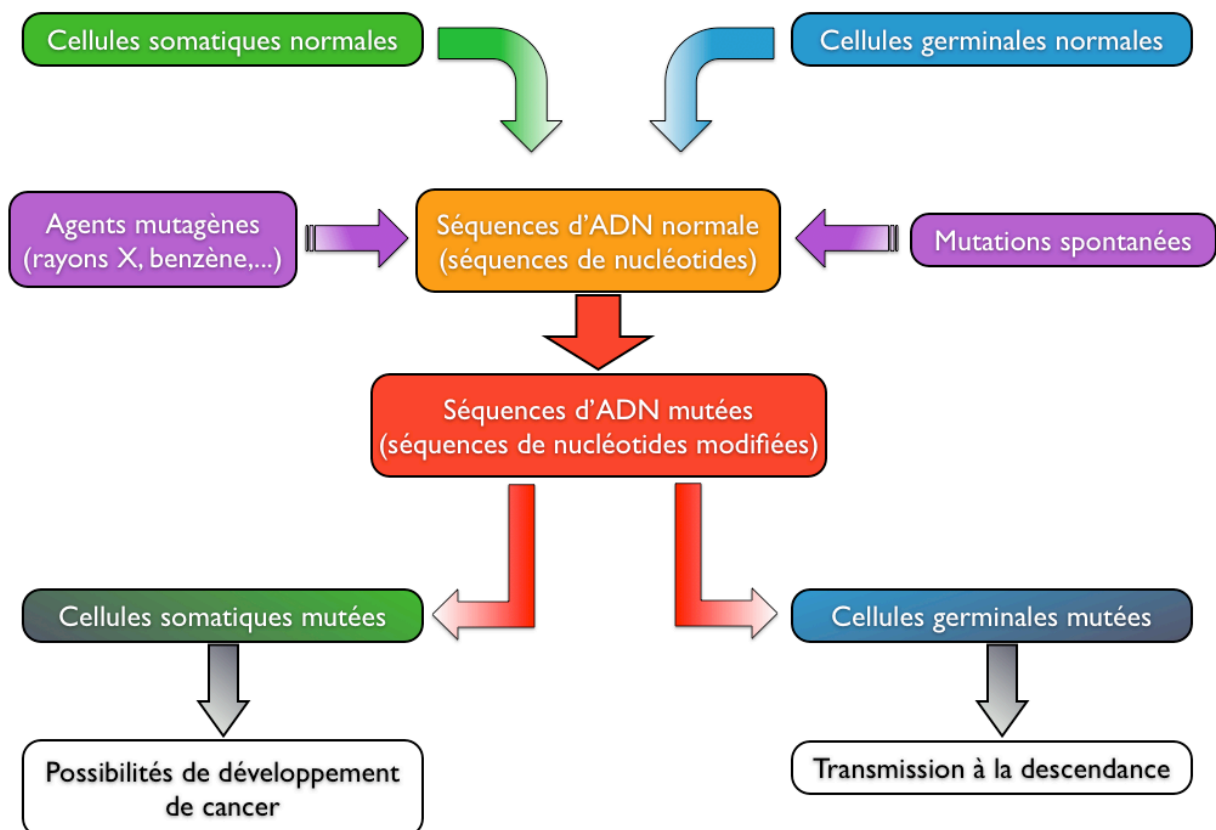
Les cellules somatiques (*soma*, « corps ») sont les cellules de l'ensemble du corps. Les mutations somatiques n'ont de conséquences qu'au niveau de l'organisme porteur de la mutation.

- Par exemple le mélanome ou cancer de la peau développé chez des personnes après des dizaines d'années de trop fortes expositions au soleil.

B- Mutations germinales

Les cellules germinales ou germes, sont issues des cellules souches et peuvent former les spermatozoïdes et ovules. Les mutations germinales peuvent donc se retrouver portées par une cellule œuf à l'origine d'un nouvel individu.

Cette mutation va alors se transmettre de génération en génération.



Aujourd'hui, la plupart des gènes possèdent plusieurs allèles : ces allèles sont nés par mutation au cours de l'évolution des espèces. Les mutations sont donc la source de la diversité des allèles, fondement de la biodiversité.

Conclusion

Pendant la réplication de l'ADN surviennent des erreurs spontanées et rares, dont la fréquence est augmentée par l'action d'agents mutagènes. L'ADN peut aussi être endommagé en dehors de la réplication.

Le plus souvent l'erreur est réparée par des systèmes enzymatiques. Quand elle ne l'est pas, si les modifications n'empêchent pas la survie de la cellule, il apparaît une mutation, qui sera transmise si la cellule se divise.

Une mutation survient soit dans une cellule somatique (elle est ensuite présente dans le clone issu de cette cellule) soit dans une cellule germinale (elle devient alors héréditaire).

Les mutations sont la source aléatoire de la diversité des allèles, fondement de la biodiversité.