

# Chapitre 2

Les mutations, source de variabilité  
génétique

**Les allèles sont dus à des modifications de la séquence des gènes : les mutations.**

**Quelle est l'origine de ces mutations ?**

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

Comparaison de séquences de divers allèles de la  
Beta globine

La séquence *betacod.adn* est prise comme  
référence.

- \* indique une identité pour toutes les chaînes étudiées,**
- signifie une identité avec la chaîne de référence (*betacod*) et**
- \_ – indique qu'un nucléotide (celui du milieu) est manquant**



Affichage des séquences

	1	10	20	30	40	50	60
betacod.adn	ATGGTGCACCTGACTCCTGAGGAGAAGTCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGAACGTGGATGAA						
betavar.adn	ATGGTGCATCTGACTCCTGAGGAGAAGTCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGAACGTGGATGAA						
drepcod.adn	ATGGTGCACCTGACTCCTGTGGAGAAGTCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGAACGTGGATGAA						
tha1cod.adn	ATGGTGCACCTGACTCCTGAGGAGAAGTCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCTAGGTGAACGTGGATGAA						
tha4cod.adn	ATGGTGCACCTGACTCCTGGGAGAAGTCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGAACGTGGATGAAG						
tha7cod.adn	ATGGTGCACCTGACTCCTGAGGAGAAGCTCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGAACGTGGATGA						

Sélection : 6/6 lignes

Comparaison avec alignement

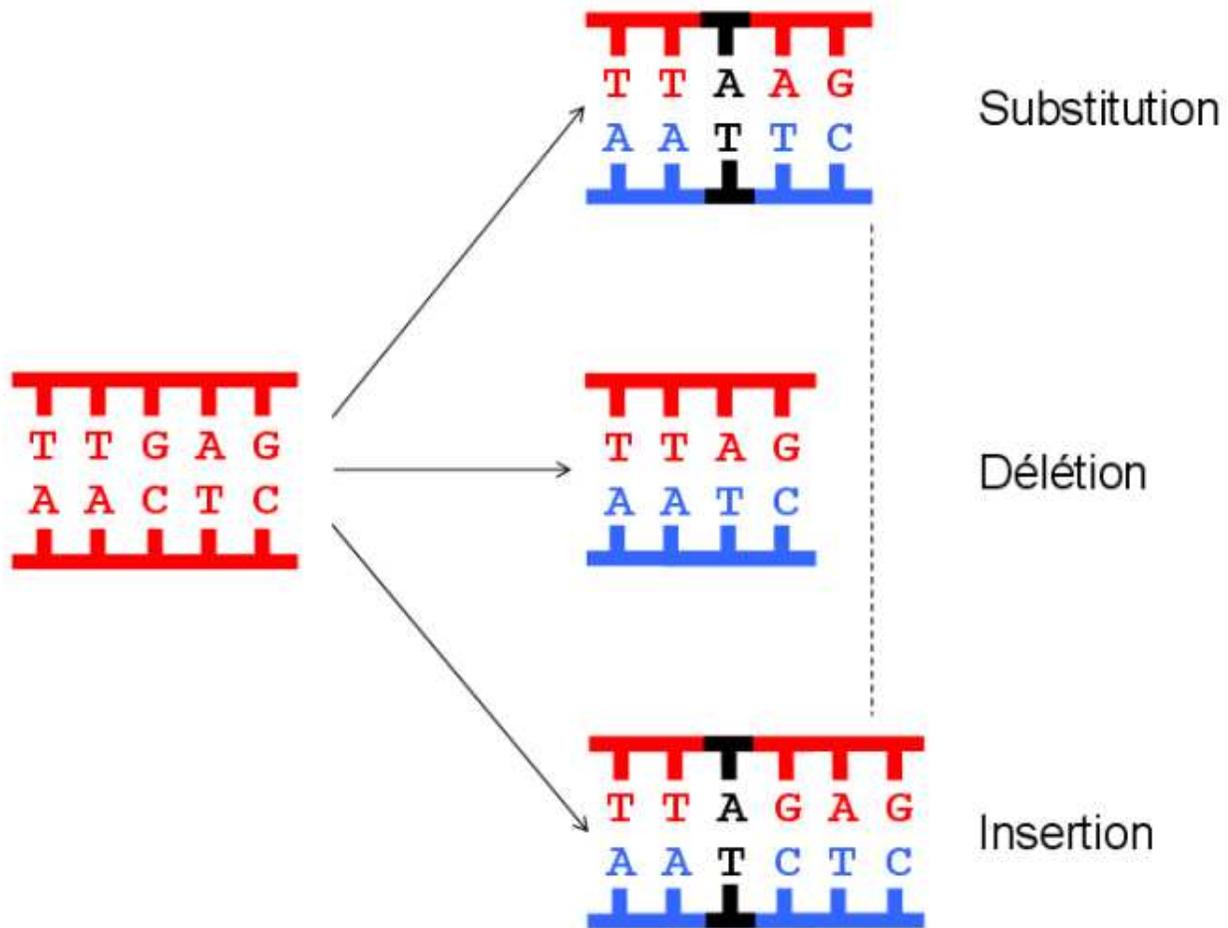
	1	10	20	30	40	50	60
Traitement	Alignement multiple de séquences d'ADN						
Identités	*****						
betacod.adn	ATGGTGCACCTGACTCCTGAGGAGAAG_TCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGAACGTGGATGA						
betavar.adn	-----T-----						
drepcod.adn	-----T-----						
tha1cod.adn	-----T-----						
tha4cod.adn	-----C-----						
tha7cod.adn	-----C-----						

Sélection : 8/8 lignes

## A. On distingue 3 types de mutations

- Les **substitutions** : une paire de nucléotides est remplacée par une autre
- Les **additions** ou **insertions** : une paire de nucléotides est ajoutée dans la séquence d'ADN
- Les **délétions** : disparition d'une paire de nucléotides dans la séquence d'ADN

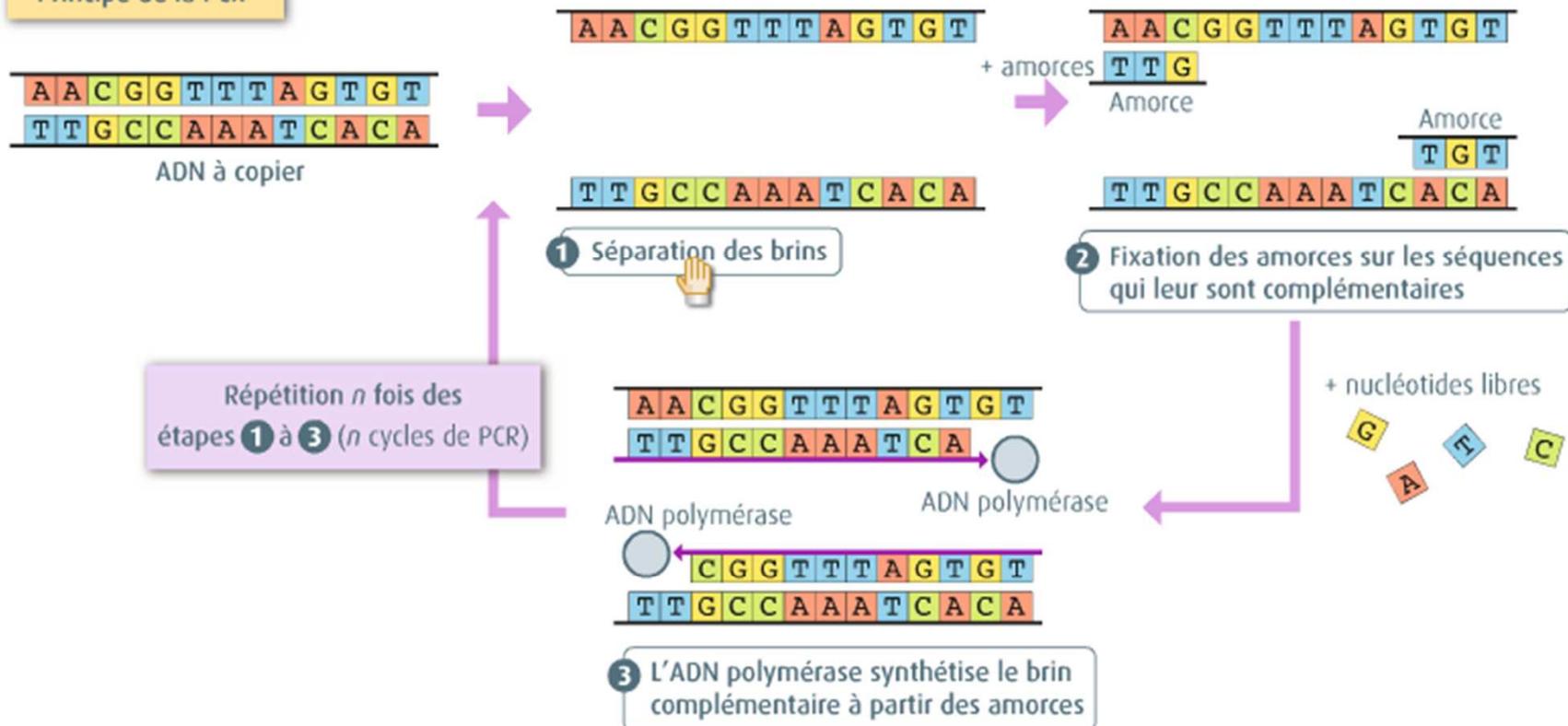
- Selon si les changements affectent une ou plusieurs paires de bases, on parle de
  - Mutations ponctuelles
  - Mutations étendues



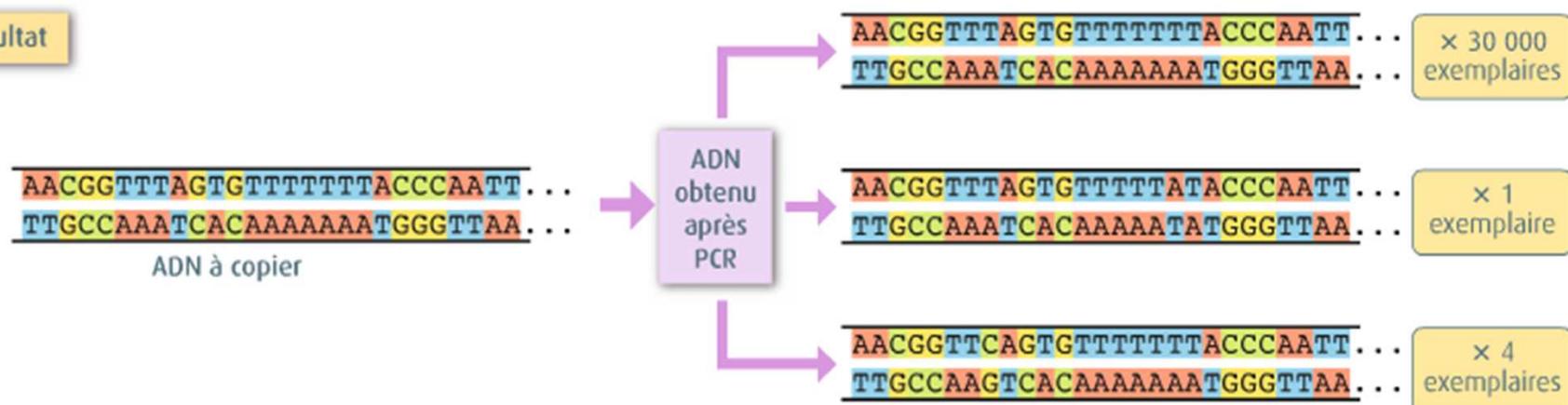
## B. Phénomènes spontanées rares et aléatoires

- 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...).

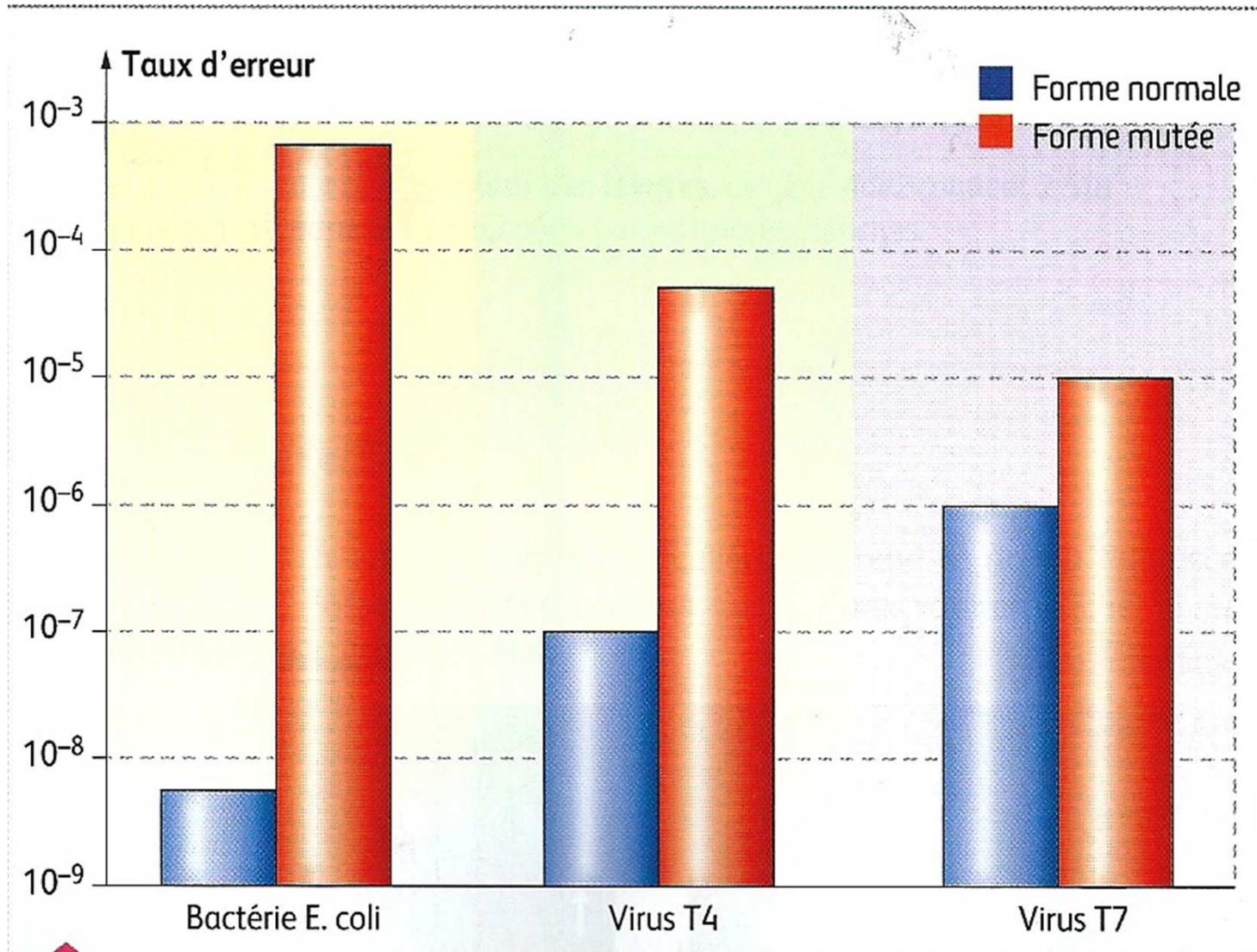
## Principe de la PCR



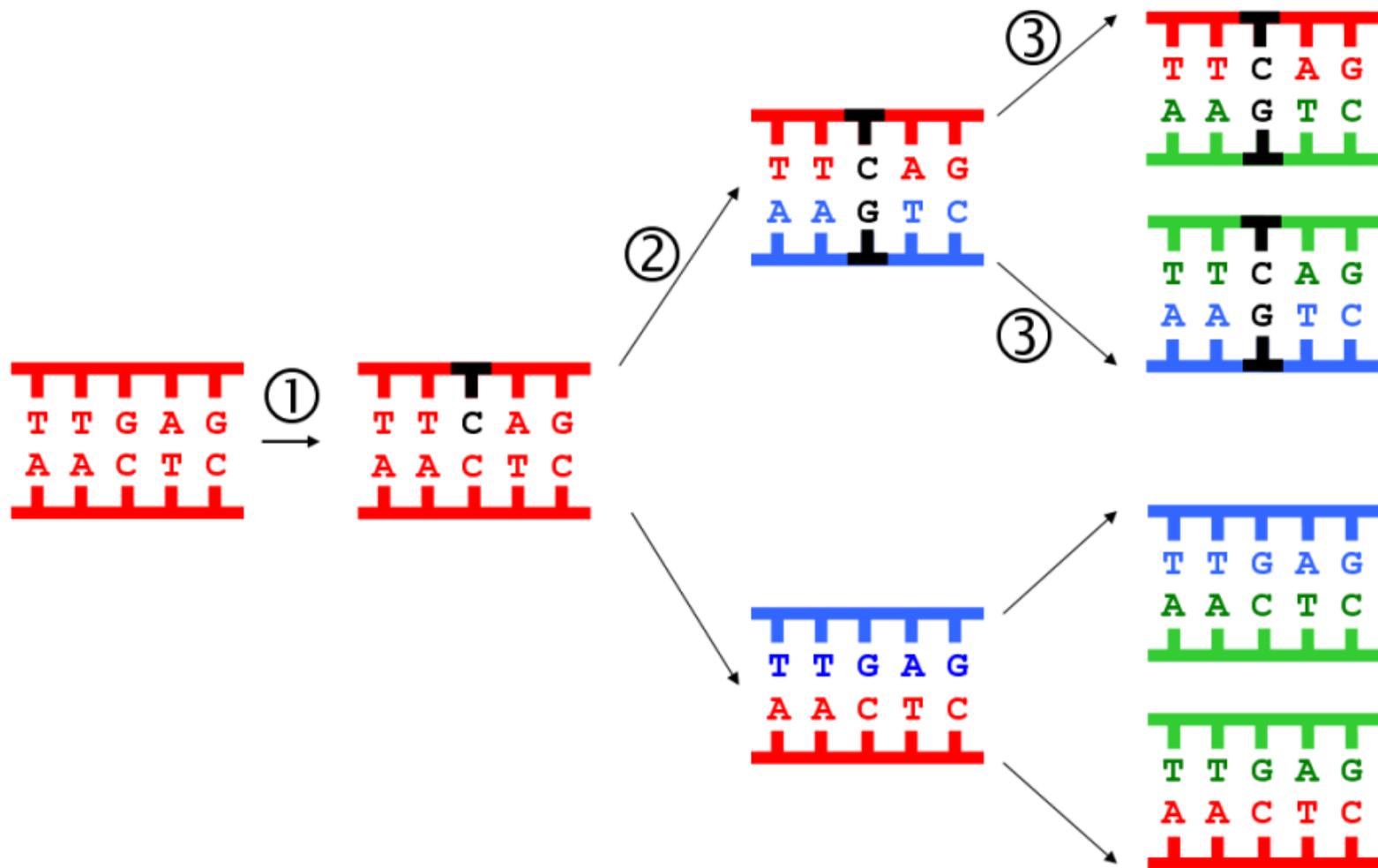
## Résultat



# taux d'erreurs des ADN polymérase



**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.**



**Seules les erreurs de réplication sont sans cause apparente et directement liées à une erreur de l'ADN polymérase.**

**Toutes les autres causes de mutation résultent d'accidents qui précèdent la modification de séquence des nucléotides. Ces accidents peuvent résulter d'événements d'origine interne *ou externe***

La fréquence des mutations est faible

La fréquence des mutations est liée d'une part à la taille du gène (plus sa séquence est longue plus la probabilité de mutation est grande) et, d'autre part, à l'existence dans le gène de séquences fortement mutagènes comme les points chauds.

*Chez l'Homme cette fréquence varie entre  $10^{-4}$  et  $10^{-8}$  par gène et par génération, pour une valeur moyenne de  $10^{-6}$*  La position d'une mutation est aléatoire, elle peut se produire n'importe où et n'importe quand.

# C. Les agents mutagènes augmentent la fréquence des mutations

Des levures de boulanger de l'espèce *Saccharomyces cerevisiae* sont mises en culture sur un milieu gélifié dans des boîtes de Pétri. On connaît deux souches qui diffèrent par leur capacité à fabriquer de l'adénine, substance nécessaire à la vie cellulaire.

La souche la plus répandue dite « sauvage » est capable de fabriquer de l'adénine à partir de nutriments prélevés dans son milieu. Ces levures apparaissent blanches révélant la présence d'adénine.

## Voie de biosynthèse de l'adénine des levures de souche sauvage :

Substances prélevées —————> —————> Substance rouge —————> Adénine.

La fabrication de l'adénine à partir de substances prélevées dans l'environnement nécessite de nombreuses réactions intermédiaires gouvernées par de nombreux gènes « Ade » dont le gène « Ade 2 ».

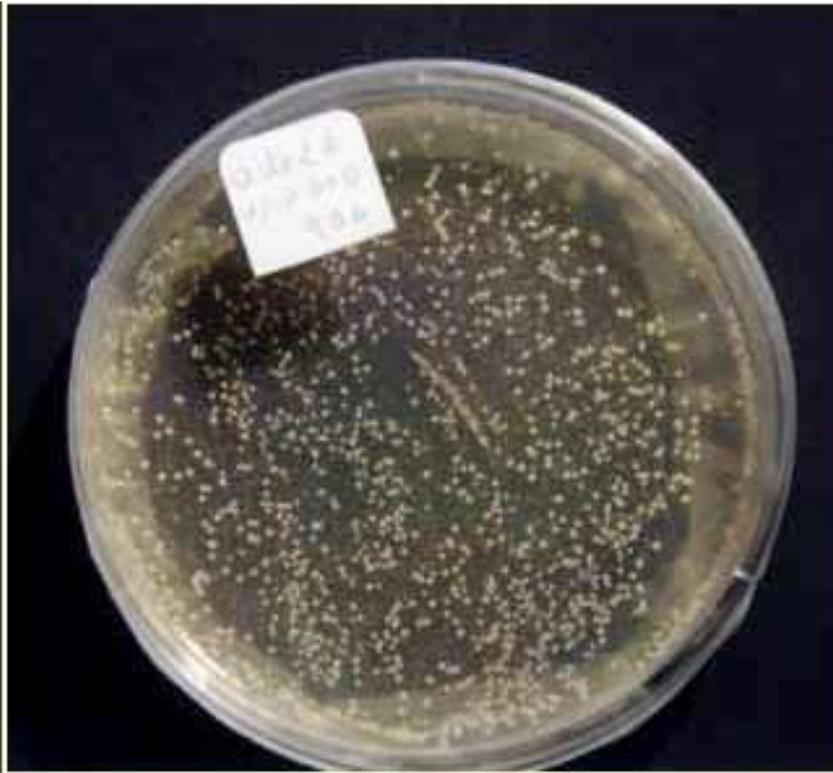
L'autre souche nommée « Ade 2 » est incapable de fabriquer de l'adénine et doit en prélever dans son milieu de vie. Ces levures forment des colonies de couleur rouge.



**La boîte *ade 2* exposée 10 s :** Présence de colonies rouge, aucun changement



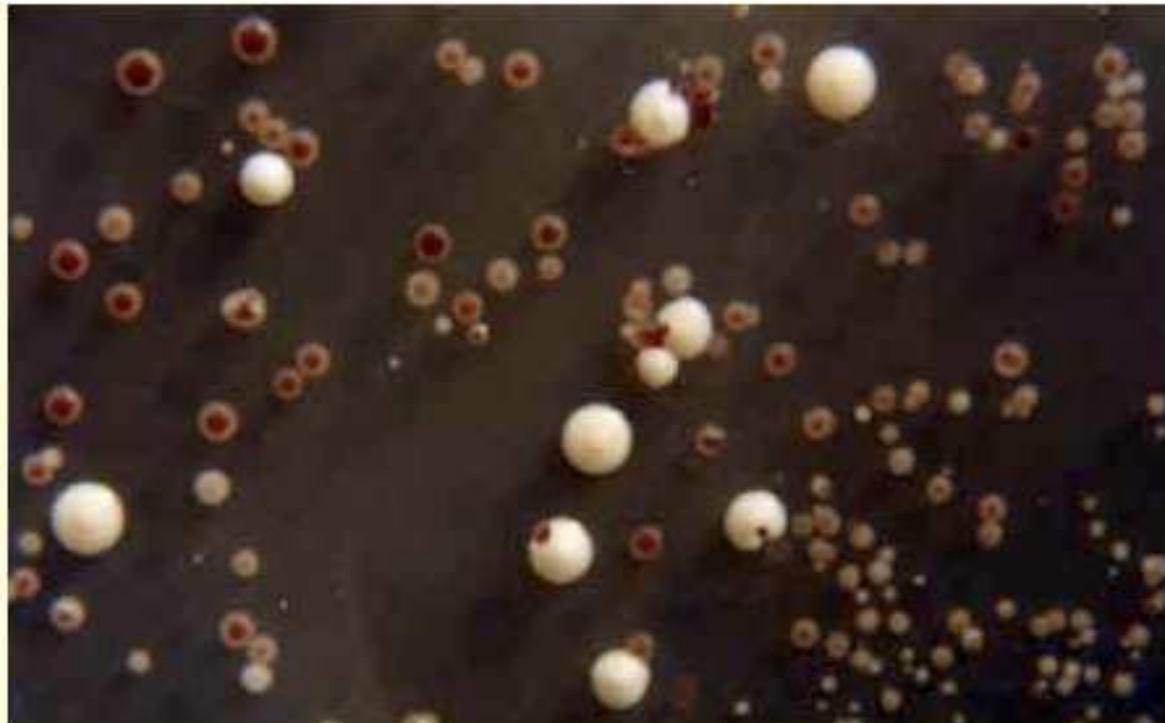
**La boîte *ade 2* exposée 30 s :** Nombreuses colonies rouge, quelques colonies crème (nouvelles colonies). Quelques petites colonies blanches (nouvelles colonies).



**La boîte *ade 2* exposée 90 s :** Toutes les colonies sont blanches ou crème.

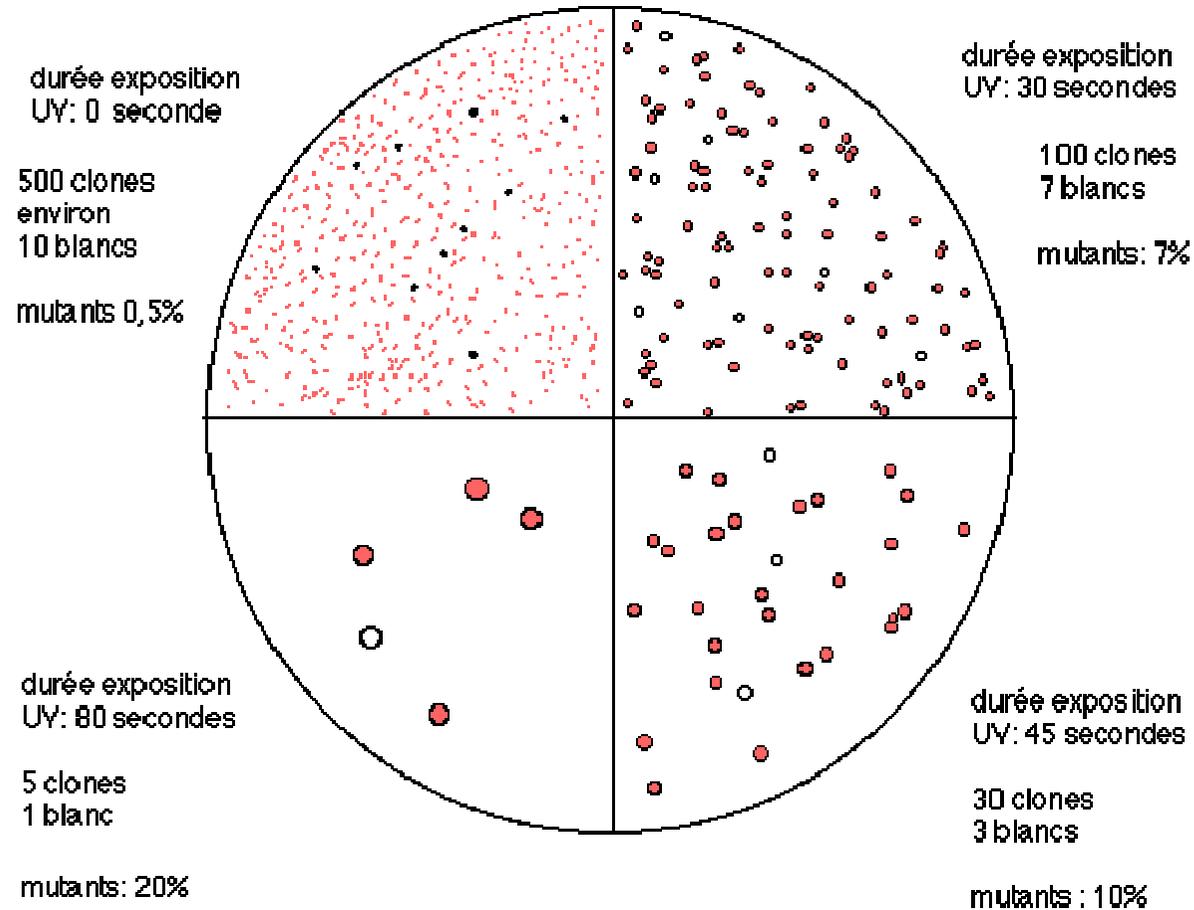


**La boîte *ade 2* exposée 150 s :** Une seule colonie blanche.



**La boîte *ade 2* exposée 30 s à plus fort grossissement : Colonies rouges. Colonies crème (nouvelles colonies). Colonies petites blanches (nouvelles colonies).**

## LES RESULTATS D'UNE CULTURE



### BILAN DES OBSERVATIONS:

- 1-Le nombre des clones diminue quand la durée de l'exposition aux UY augmente
- 2-Moins les clones sont nombreux, plus ils sont gros
- 3-Le pourcentage de clones blancs augmente même si le nombre absolu de ces clones diminue

Ne pas oublier que ce sont des levures isolées qui ont été soumises à des rayons UV (dilution 1/3000 à 1/5000). Durée très faible d'exposition<sup>®</sup> aucun effet notable sur les levures.

Durée d'exposition 30 à 90 s<sup>®</sup> présence de nouvelles levures (colonies petites blanches, colonies plus grosses crème).

Durée d'exposition 150 s<sup>®</sup> une seule colonie donc toutes les levures ont été tuées sauf une !

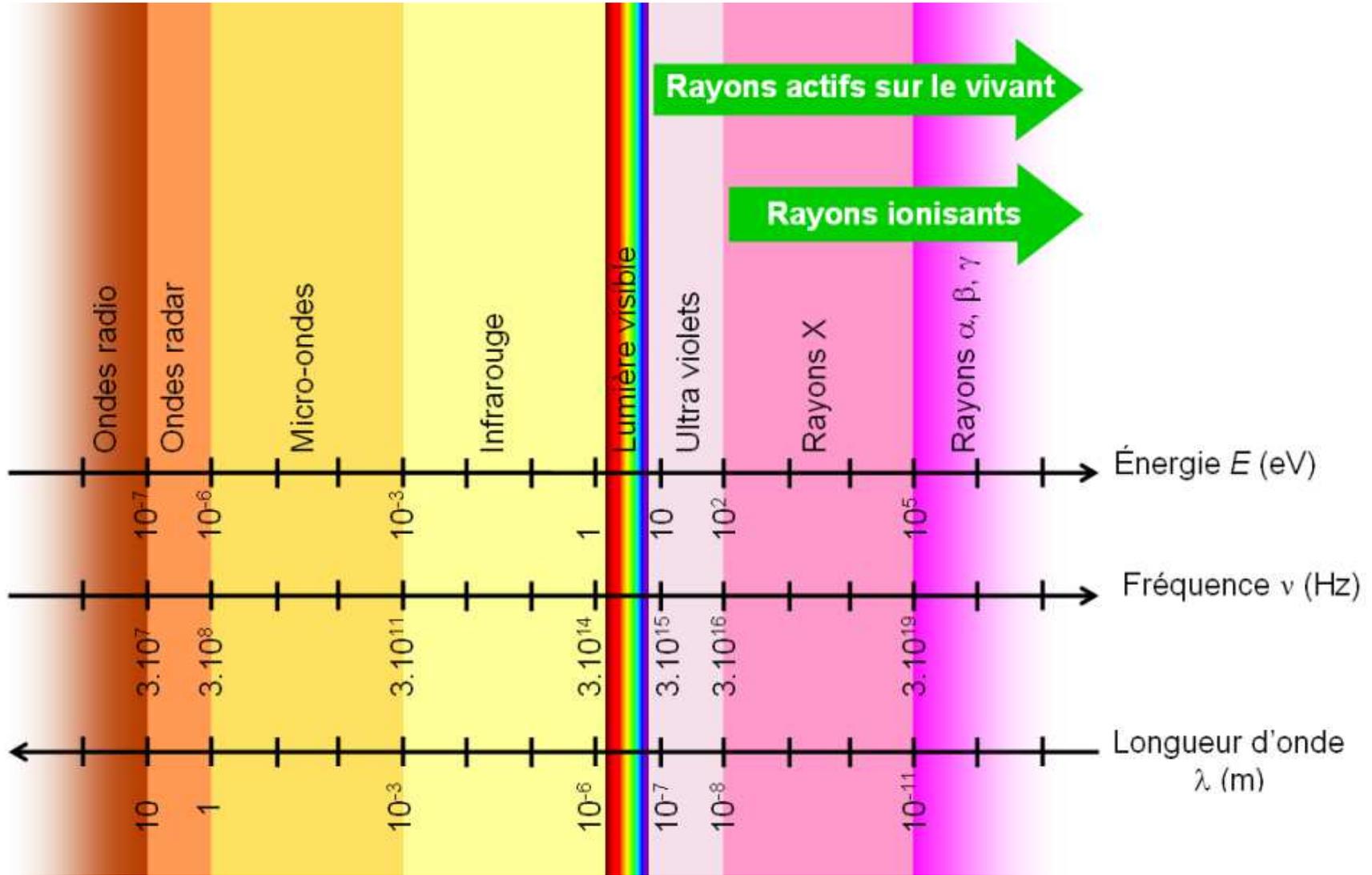
**Puisque le nouveau caractère est apparu dans une colonie, il s'agit donc d'un caractère qui se transmet de cellule à cellule, donc la modification porte sur l'ADN. Il s'agit d'une mutation...**

Puisque nous avons observé 2 types de nouvelles colonies, les rayons UV ont donc provoqué deux modifications différentes de l'ADN.

# C1. Effet de certaines radiations

**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.**

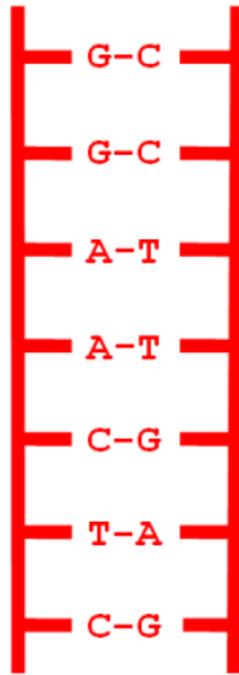
**On y associe également les radiations corpusculaires, flux de particules atomiques et subatomiques émises par les éléments radioactifs : les particules alpha (noyau de l'hélium  $2\text{H}^+ + 2$  neutrons) et les particules bêta (des électrons).**



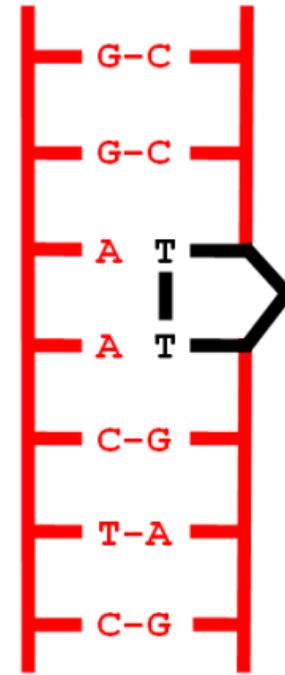
# les radiations UV

Les radiations UV (UVB de 280 à 315 nm 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.

Rayons UV



①



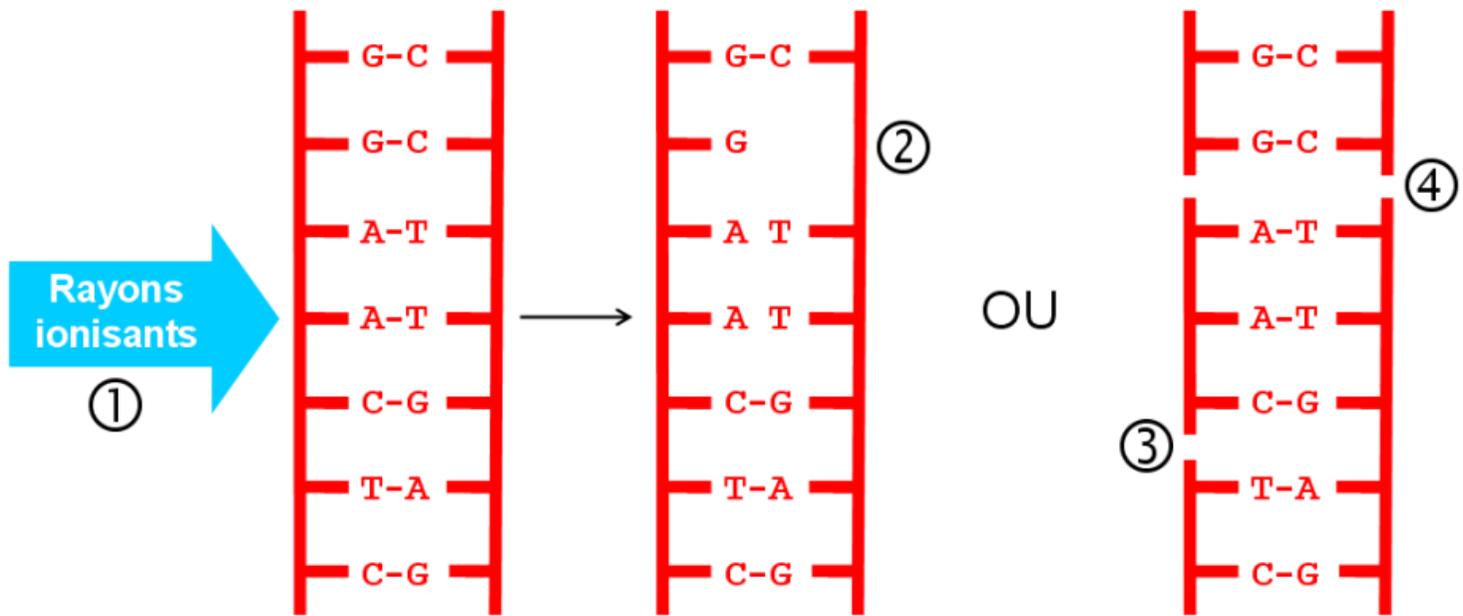
②

# Les radiations ionisantes

**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. Cela entraîne :**

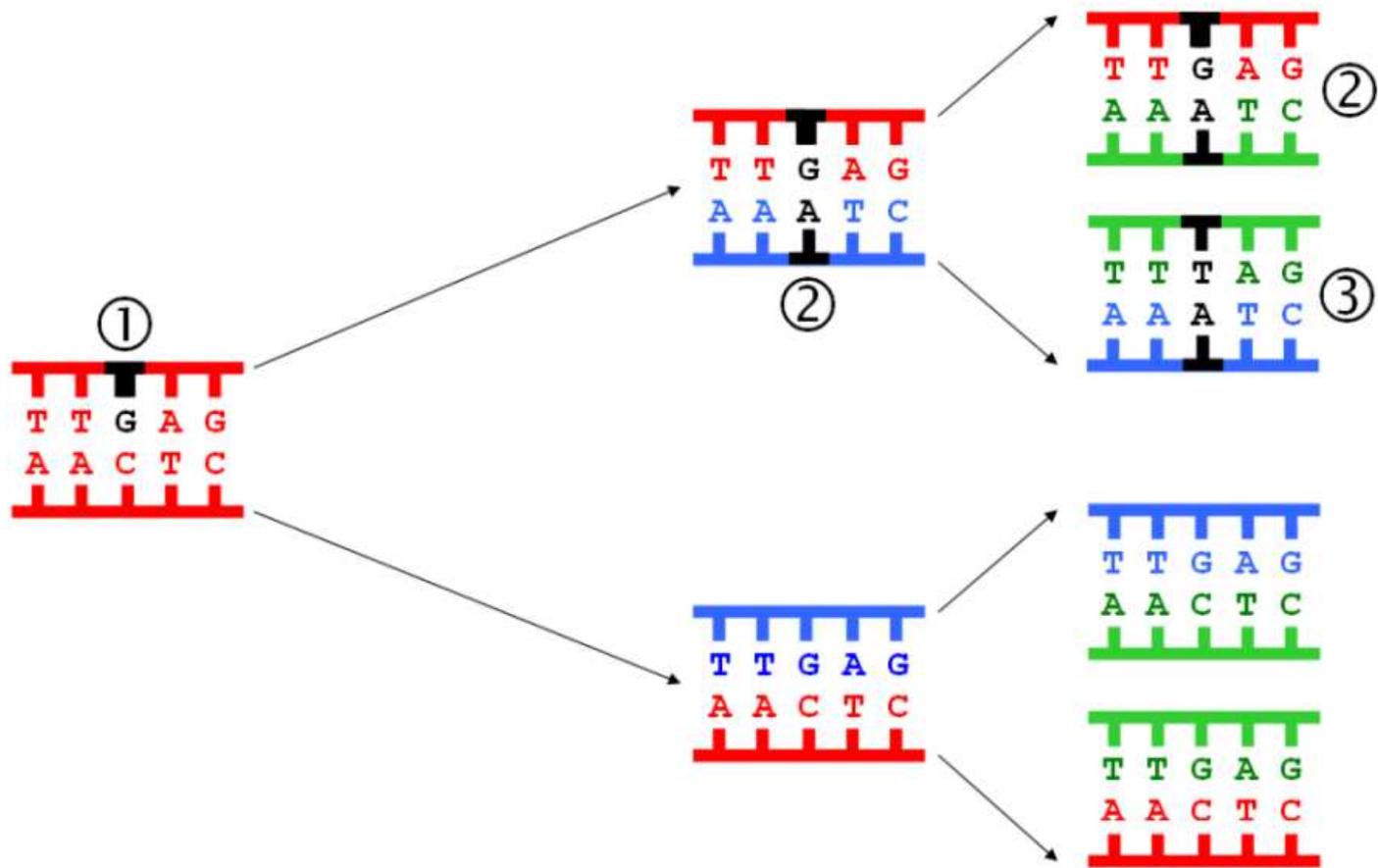
- des altérations ou pertes de bases (2) ;**
- des ruptures dans l'un (3) ou les deux brins (4) qui peuvent conduire à des réarrangements, délétions, perte de fragments de chromosome, ou la mort de la cellule ;**
- l'enchevêtrement de l'ADN avec lui-même ou avec des protéines.**

**Il y a une relation entre la dose de rayonnement et le taux de mutations car l'effet des radiations est cumulatif.**



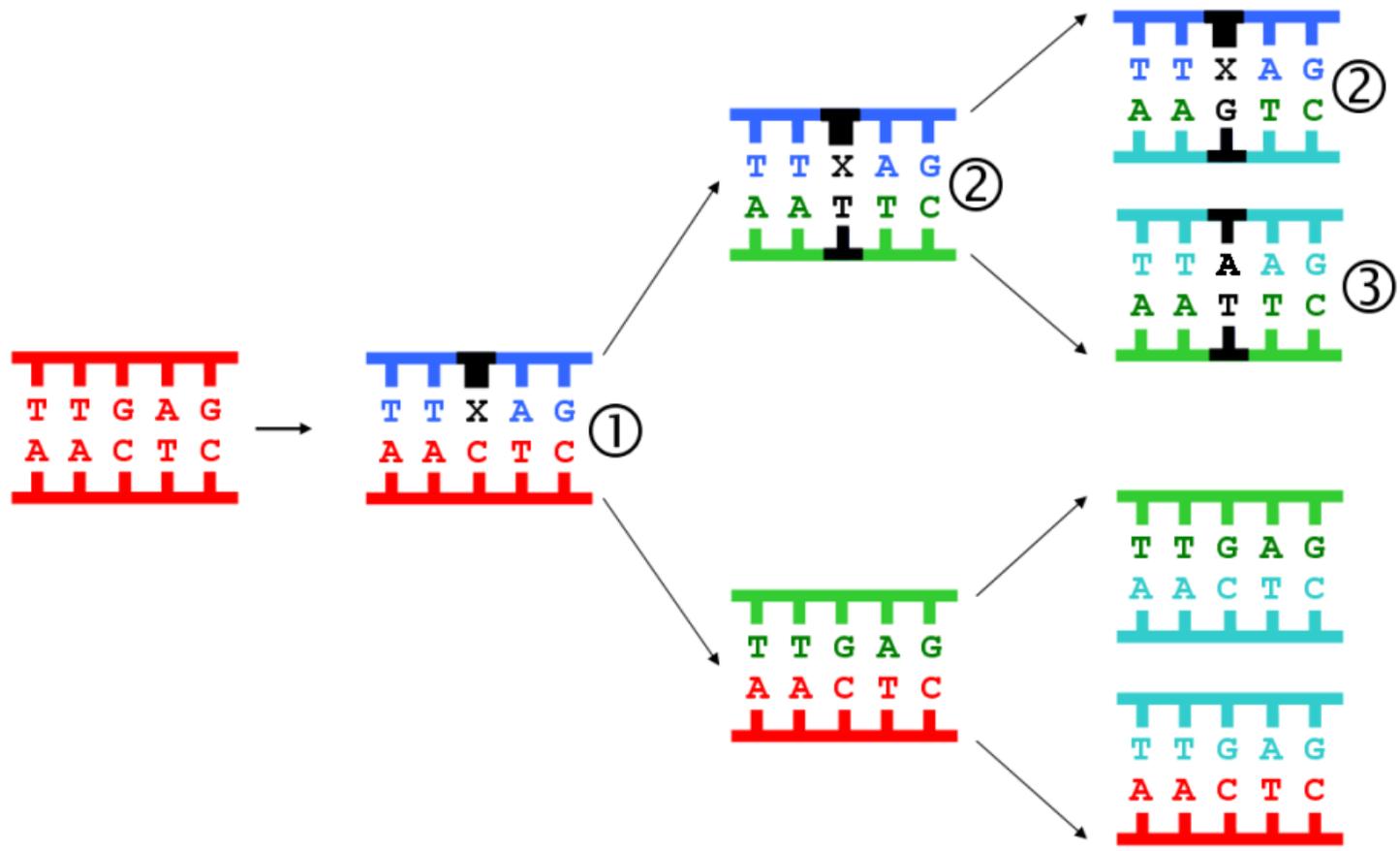
## C2. Effet des substances chimiques

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)**.



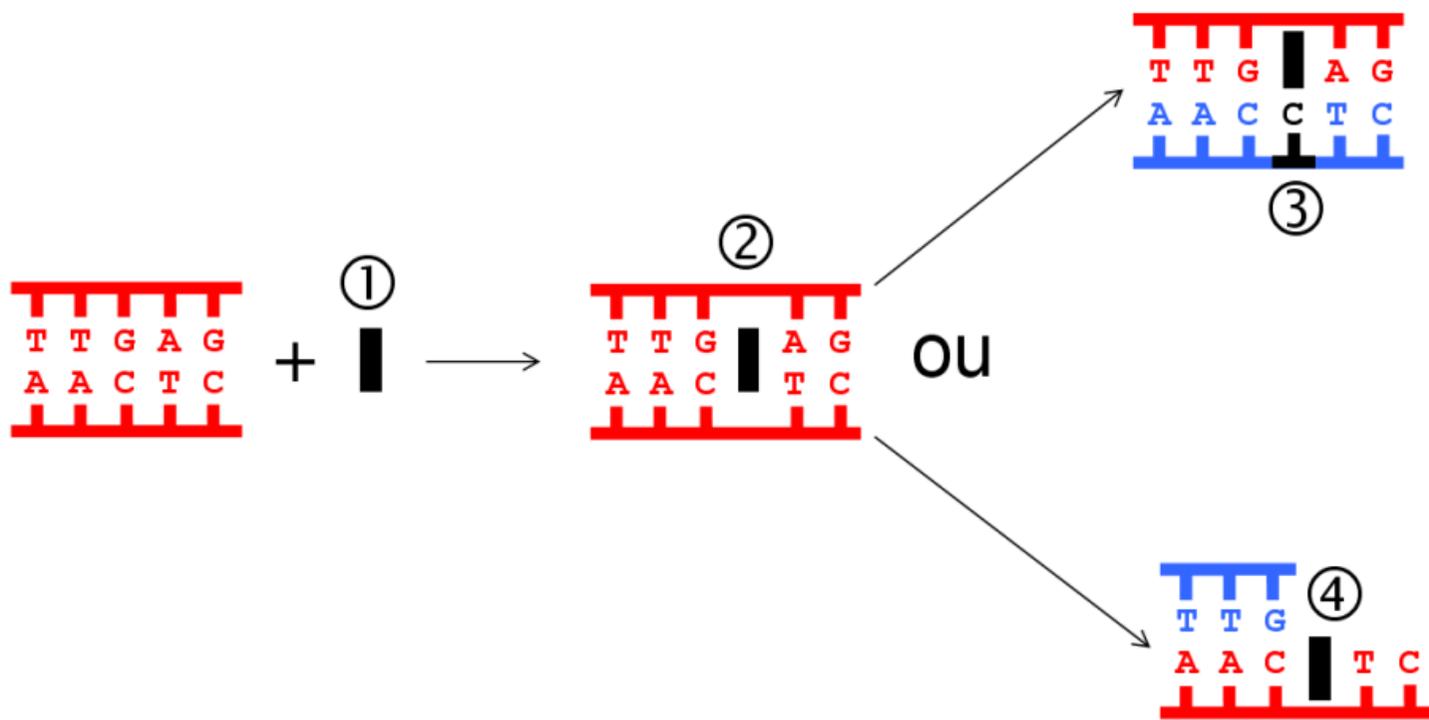
# Incorporation d'analogues de bases

- 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-bromouracile (ou 5-BU)*



# 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).**

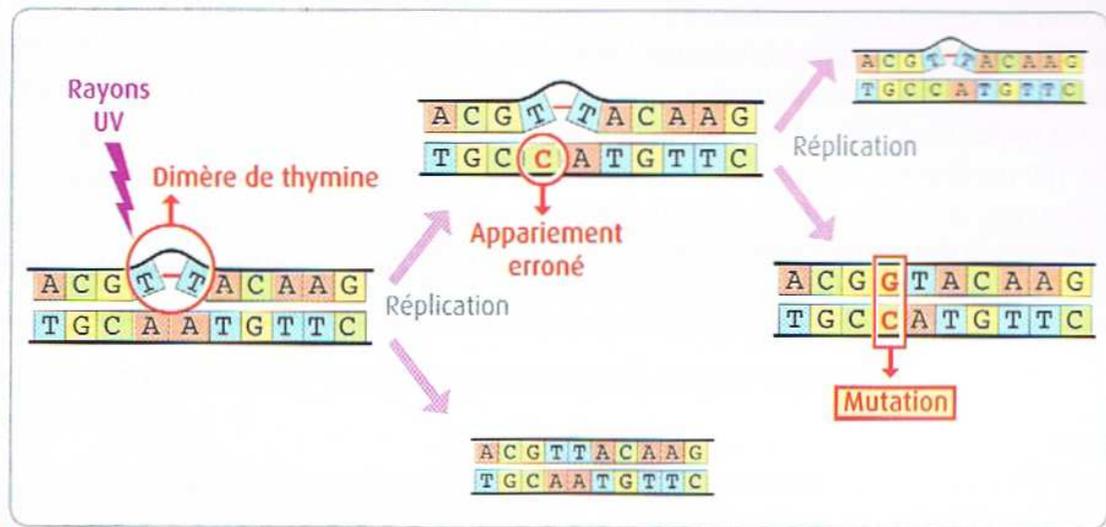
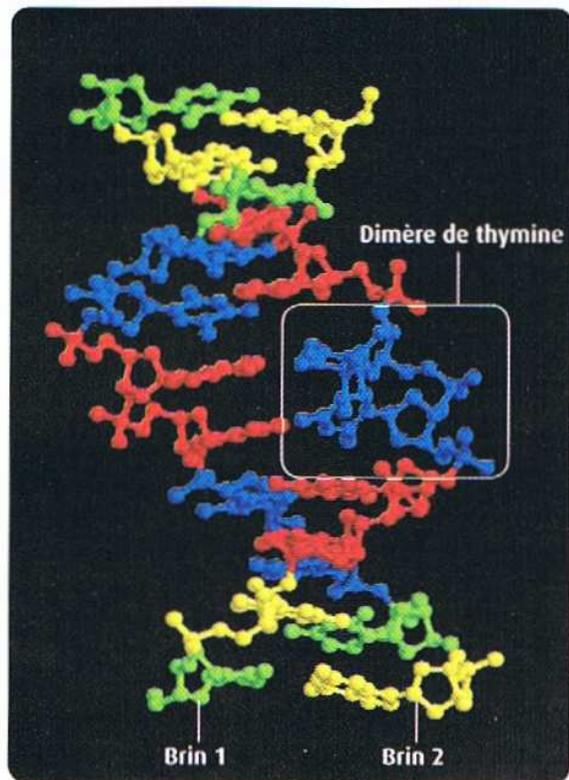


## II. Le devenir d'une mutation est variable

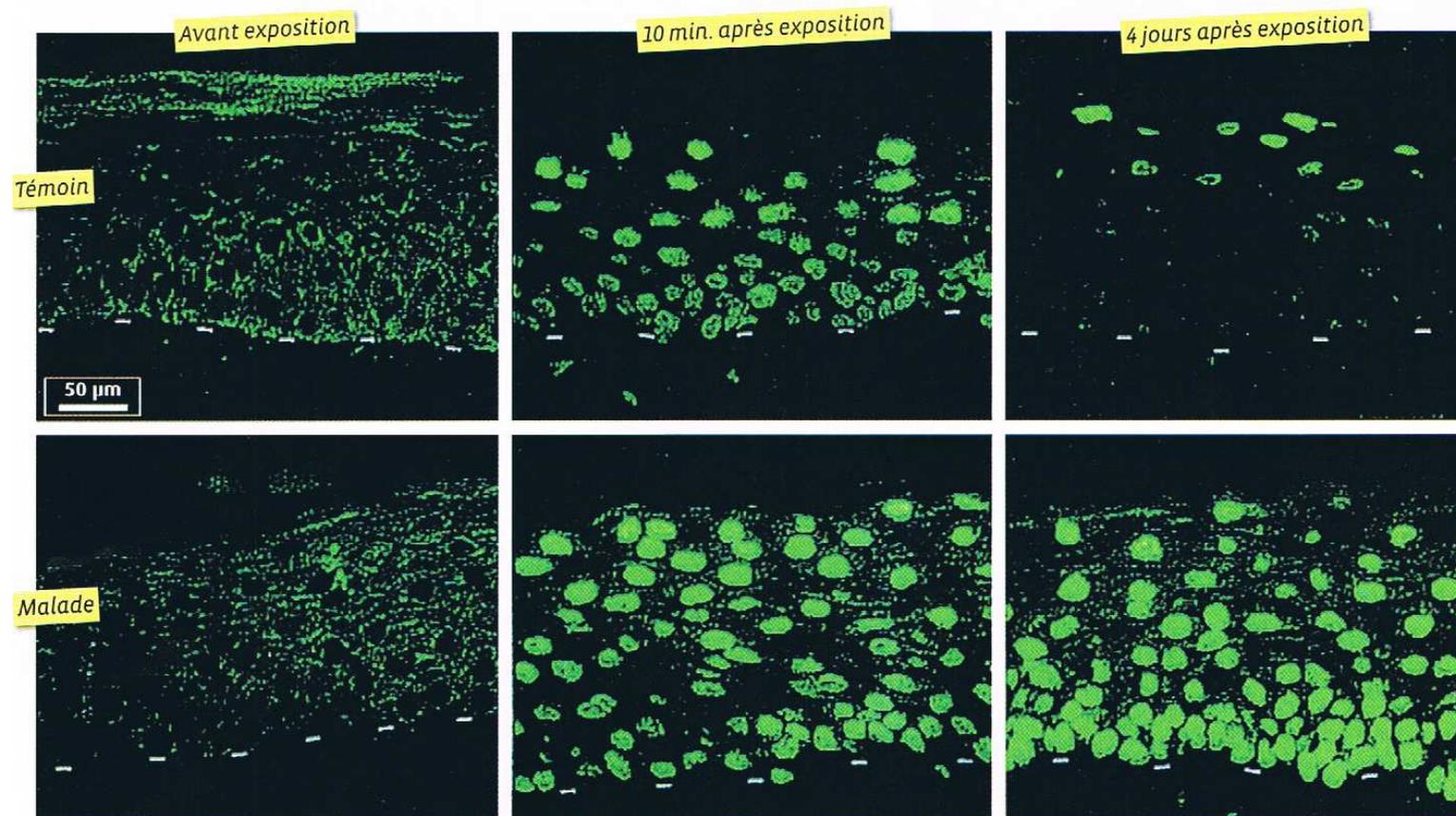
### A. Réparation des mutations

*Td Xeroderma pigmentosum*

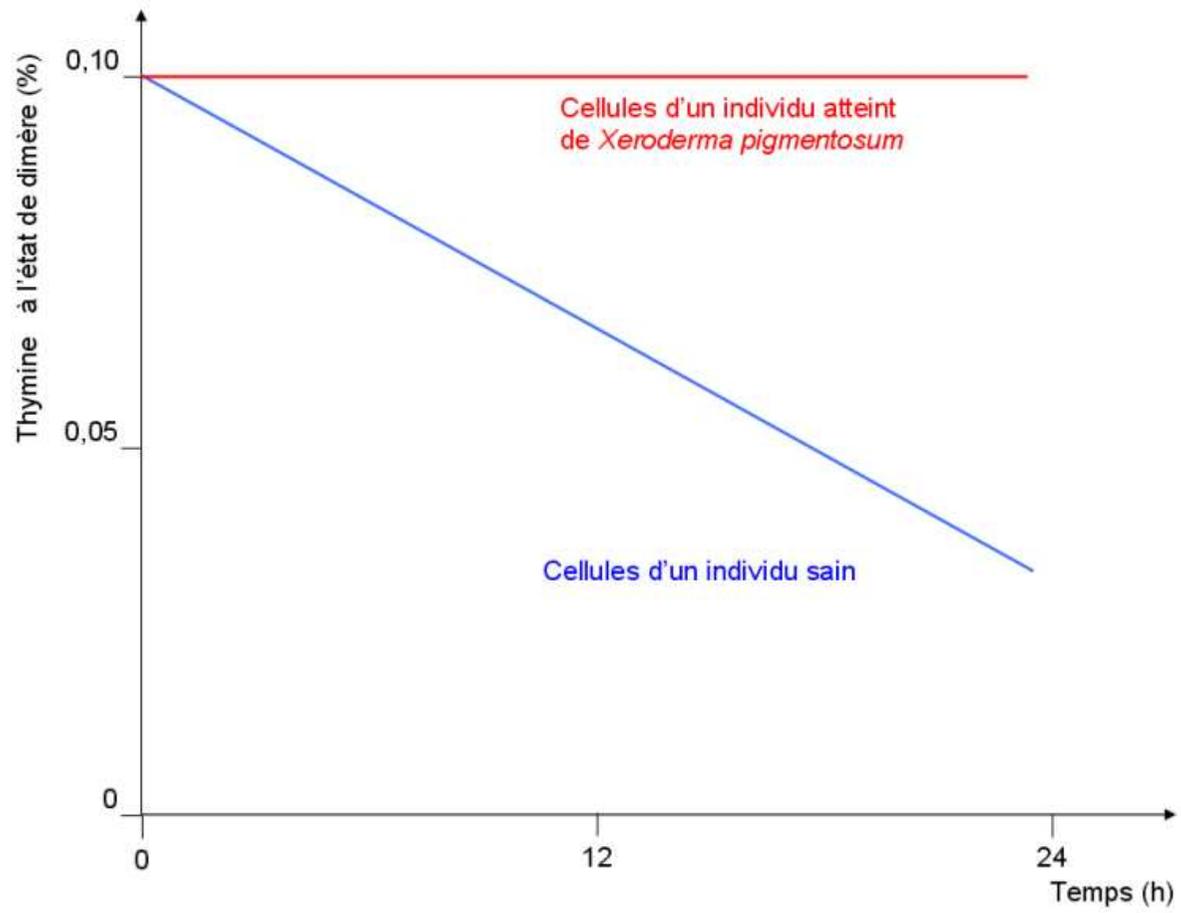




**1 L'action des rayons UV sur la molécule d'ADN.** Les UV provoquent la formation de liaisons entre deux thymines adjacentes. Ces dimères de thymine déforment la double hélice et stoppent la plupart des ADN polymérase lors de la réplication, induisant la mort de la cellule. Certaines ADN polymérase parviennent toutefois à les franchir, mais elles commettent souvent des erreurs d'appariement.



**2** L'effet des UV sur les cellules de la peau d'un individu sain et d'un malade souffrant de xeroderma pigmentosum (XP). 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 (causées par la mort des cellules) 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 4 000 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.



Enzyme	Fonction
XPC et XPE	Reconnaissance de la structure spatiale anormale de l'ADN à l'endroit de la lésion
XPB et XPD	Séparation des deux brins de l'ADN
XPA	Reconnaissance du brin d'ADN à réparer
XPF	Coupure du brin d'ADN en amont de la lésion
XPG	Coupure du brin d'ADN en aval de la lésion

**3 Des enzymes inactives chez les malades.** Des mutations inactivant différents gènes peuvent être à l'origine du xeroderma pigmentosum. Chacun de ces gènes dirige la synthèse d'une enzyme essentielle au fonctionnement d'un système de réparation qui élimine, sur la double hélice d'ADN, un fragment d'ADN simple brin d'une trentaine de nucléotides contenant un dimère de thymine. Une ADN polymérase synthétise ensuite un fragment d'ADN qui remplace le fragment éliminé.

Reporter la nature et les positions des différences dans un tableau.

Dans l'allèle **xpc\_3**, on note la **délétion** de deux nucléotides consécutifs (**AA**)

			1110	1120	1130	1140	1150	1160	1170
Traitement	◀▶	0							
xpc_0.adn	◀▶	0	ACCTTTGCTAAGGGCACCTGCAGGCC	AA	GTGCCAAAGGGAAGAGGAACAAGGGAGGCAGAAAGAAACGG				
xpc_1.adn	◀▶	0	-----						
xpc_2.adn	◀▶	0	-----						
xpc_3.adn	◀▶	0	-----						

Pour l'allèle **xpc\_2**, on note un **triplet supplémentaire** (**GTG**) par rapport aux autres allèles

			1725	1730	1740	1750	1760	1770	1780	1790	
Traitement	◀▶	0									
xpc_0.adn	◀▶	0	GGCTGGGTCCGAGATGTC		ACACAGAGGTACGACCCAGTCTGGATGACAGTGACCCGCAAGTGCCGG						
xpc_1.adn	◀▶	0	-----								
xpc_2.adn	◀▶	0	-----								
xpc_3.adn	◀▶	0	-----								

Pour l'allèle **xpc\_1**, on note une **seule substitution** en position **2455** (**C** au lieu de **A**)

			2418	2430	2440	2450	2460	2470	2480
Traitement	◀▶	0							
xpc_0.adn	◀▶	0	CCCGTGACTGATGGATACATCGTCTGCGAGGAATTCA	AAAGACGTGCTCCTGACTGCCTGGGAAATGAG					
xpc_1.adn	◀▶	0	-----						
xpc_2.adn	◀▶	0	-----						
xpc_3.adn	◀▶	0	-----						

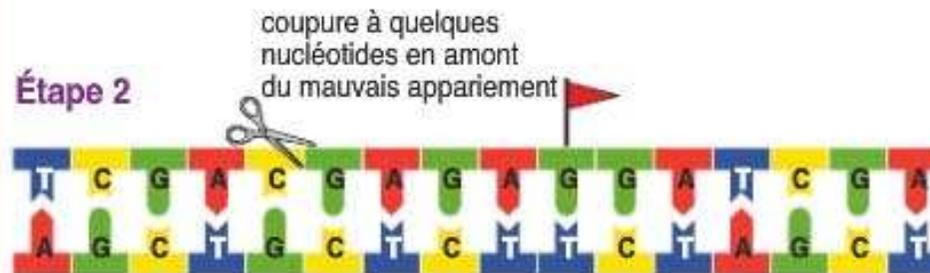
Une mutation est rarement réversible après mais, le plus souvent, l'erreur est réparé avant la première mitose par des systèmes enzymatiques. D'une manière générale, l'erreur est d'abord **repérée** par une première enzyme qui parcourt l'ADN. Une seconde enzyme **excise** ensuite la zone endommagée. Enfin, l'ADN polymérase **remplace** la zone excisée par complémentarité avec le brin matrice. Dans certains cas des mécanismes de tolérance permettent d'accepter le dommage. *L'ADN est ainsi la seule molécule à pouvoir être réparée par les cellules.*

## Les étapes de la correction d'une erreur d'appariement

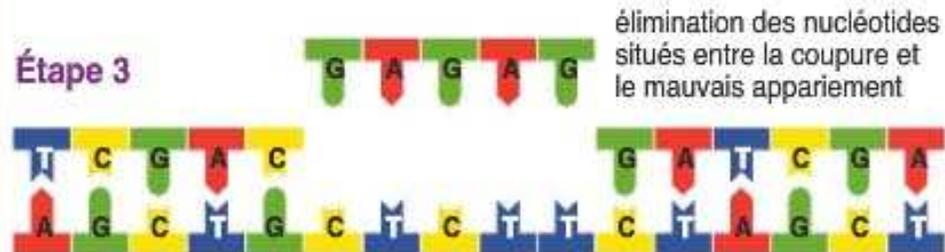
### Étape 1



### Étape 2

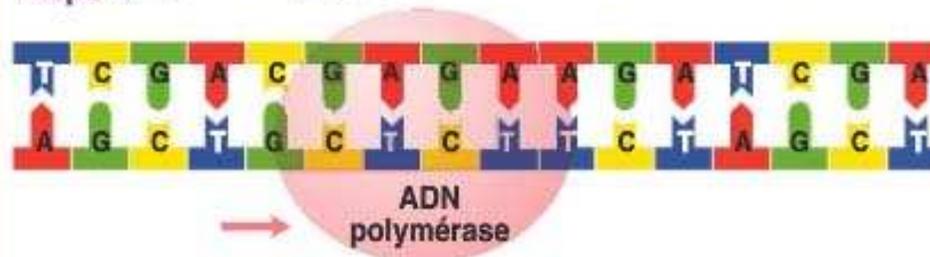


### Étape 3



### Étape 4

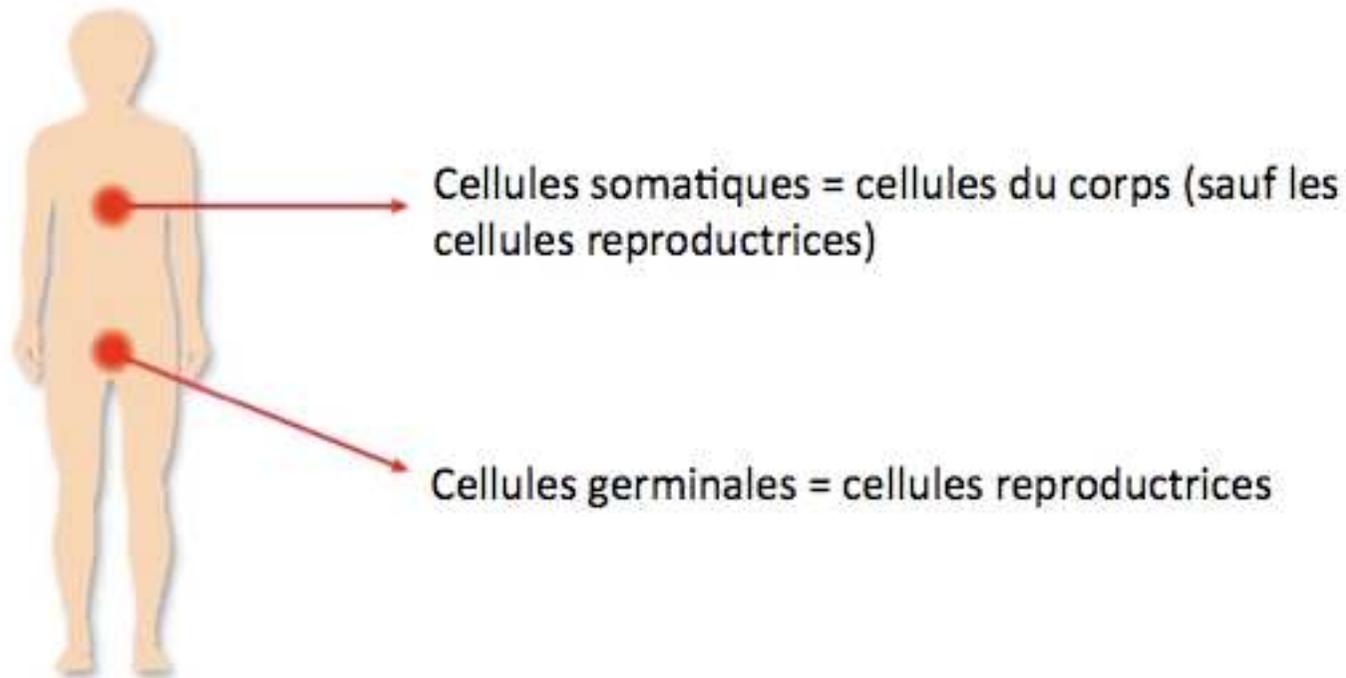
synthèse de la portion manquante par l'ADN-polymérase



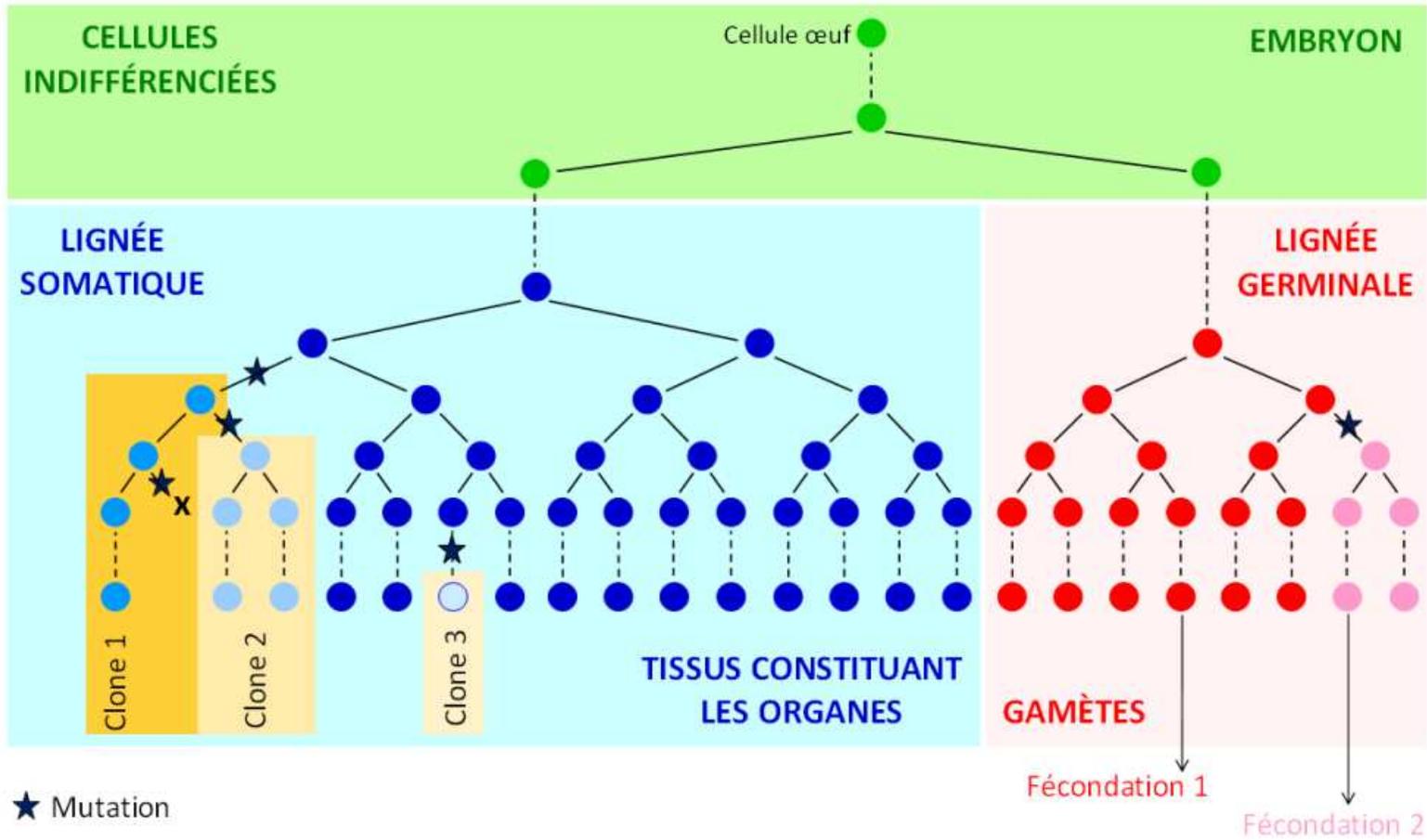
La fidélité de la réplication de l'ADN et l'efficacité de ses mécanismes de réparation permettent une stabilité relative de l'information génétique à l'échelle de l'individu ou de quelques générations. Cependant, si l'ADN endommagé n'est pas réparé et n'empêche pas la survie de la cellule, il apparaît une mutation qui sera ensuite présente sous forme d'un nouvel allèle dans le clone issu de cette cellule par mitoses successives.

## B. Le devenir des mutations dépend du type de cellules mutantes

### 1. Mutations somatiques et mutations germinales



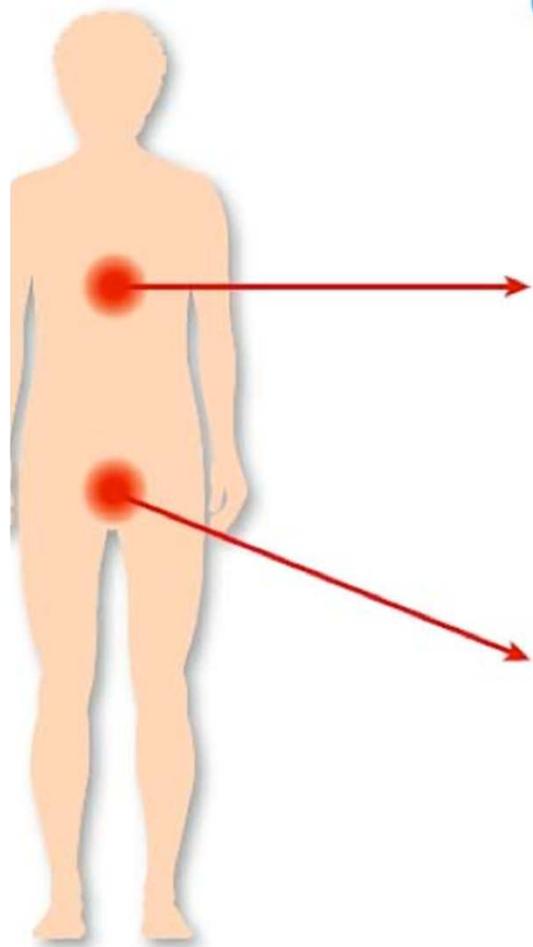
Les gamètes sont issus, par divisions successives, d'une lignée de cellules germinales (du latin *germen* : *germe*) qui se sont différenciées à partir de la cellule œuf durant la vie embryonnaire. L'ensemble des autres cellules constitue des lignées somatiques (du grec *sôma* : *corps*). Les cellules issues d'une cellule somatique mutée forment un clone qui présente des caractères différents de ceux du tissu d'origine.



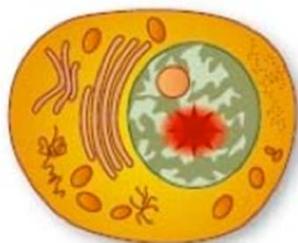
**Si la mutation affecte des cellules somatiques, à l'origine des tissus formant les divers organes (sauf les gonades), elle n'est pas transmissible à la descendance mais pourra s'exprimer chez l'individu qui en est porteur.**

**Si la mutation affecte des cellules germinales, à l'origine des gamètes, elle ne s'exprime pas sur l'individu chez qui elle apparaît. Elle est transmissible à la descendance (héréditaire), qui la possèdera dans toutes ses cellules et chez laquelle elle pourra s'exprimer. C'est la source de la biodiversité des individus au sein de l'espèce.**

## Quand l'ADN n'est pas réparé...



cellule somatique mutante



OU



**Mort** de la cellule



Clone de cellules portant la mutation : risque de **cancérisation**

cellule germinale mutante



**Mutation héréditaire**, présente dans toutes les cellules de la descendance

2. Les mutations sont la source aléatoire de la diversité des allèles

La plupart des mutations ont des conséquences délétères car elles provoquent des maladies génétiques (*géniques*). À l'opposé, certaines mutations confèrent un avantage reproductif aux individus qui en sont porteurs. Selon le cas, la fréquence des allèles diminue ou augmente sous la pression de la sélection naturelle. Enfin, d'autres mutations sont neutres car elles ne confèrent ni avantage ni désavantage reproductif. Dans ce cas on observe une dérive génétique car la fréquence des allèles concernés est liée au hasard de la rencontre des gamètes. Enfin, les mutations qui affectent les gènes du développement peuvent avoir des conséquences considérables et être à l'origine de nouvelles espèces. Cela explique en partie la biodiversité des espèces au sein d'un écosystème.

## Bilan :

Ainsi, bien que l'information génétique reste stable au cours des générations cellulaires, les mutations vont parfois entraîner une variabilité de cette information.

Cette variabilité est à l'origine de l'importante biodiversité que l'on observe dans la nature.

On cherche maintenant à préciser le lien  
entre  
ce que l'on observe et notre information  
génétique

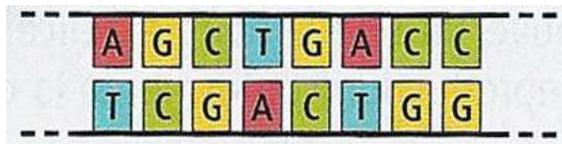
- TD la drépanocytose

Rappel : un gène porte l'information à l'origine d'un caractère

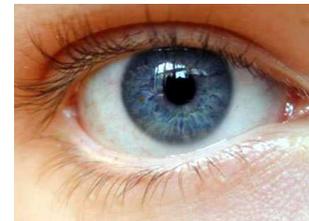
▼  
L'ensemble de nos allèles sont à l'origine de l'ensemble de nos caractères

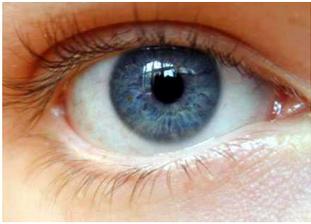
GENOTYPE  $\xrightarrow{?}$  PHENOTYPE

Ex :



$\xrightarrow{?}$





Tous nos caractères visibles (phénotype macroscopique) ont une origine **MOLECULAIRE**



**LES  
PROTEINES**

**Un gène : une séquence de nucléotides contenant l'information nécessaire à la fabrication d'une chaîne polypeptidique constituant une protéine.**

**Comment produit-on une protéine à partir d'un gène ?  
Autrement dit : comment s'exprime l'information génétique?**