

Bilan 7 : LES MUTATIONS A L'ORIGINE DE LA VARIABILITE GENETIQUE

La **cellule œuf** résulte de la fusion de deux gamètes **haploïdes**¹ au cours de la fécondation: un gamète mâle et un gamète femelle. Cette cellule œuf (ou **zygote**) est à l'origine de toutes les cellules d'un individu grâce à de nombreuses **mitoses**.

C'est pourquoi, toutes les cellules de l'organisme humain, hormis les gamètes, sont **diploïdes**. Cela signifie qu'elles possèdent chaque chromosome en **deux exemplaires**, un d'origine maternelle, un d'origine paternelle, à savoir **2n= 46chromosomes**.

L'ensemble de l'**ADN codant**² et **non codant** contenu dans les 23 paires de chromosomes humains, représente environ 6,4 milliards de paires de nucléotides. Avant une division, en phase S, l'ADN polymérase réplique donc ces 6,4 milliards de paires de nucléotides et des **erreurs de réplifications**, peuvent survenir dans les molécules répliquées.

Nous allons montrer que les erreurs de réplification ont des **causes différentes** mais aussi des **conséquences variables**.

Remarque 1 : les gamètes humains sont haploïdes c'est-à-dire qu'ils ne possèdent que $n = 23$ chromosomes.

Remarque 2 : l'ADN codant, autrement dit, les gènes, ne représentent que 1% de l'ADN du génome soit quand même 64 millions de paires de nucléotides (une paire de nucléotides correspond à 2 nucléotides complémentaires des 2 brins de l'ADN).

I- ORIGINE DES MUTATIONS

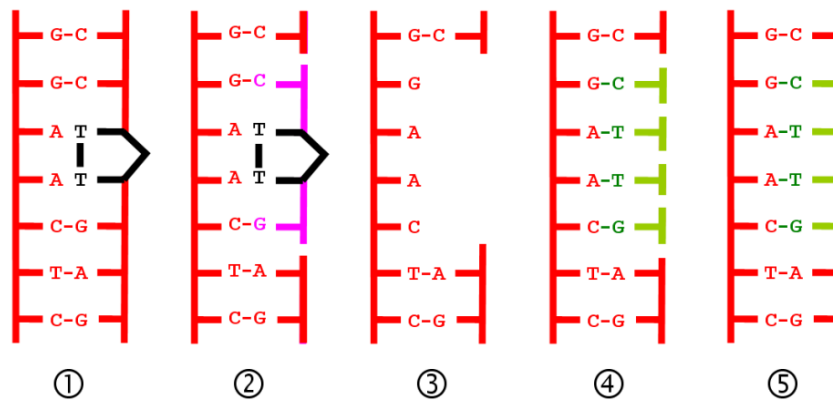
1- Les mutations, des erreurs de réplification non réparées

Au cours de la réplification (voir bilan 6), l'**ADN polymérase** commet des erreurs **aléatoires** de réplification **spontanées** (c'est-à-dire indépendantes de l'environnement) **relativement rares** -une erreur pour 100 000 nucléotides répliqués environ.

Certains **facteurs de l'environnement** ont la propriété **d'augmenter la fréquence des erreurs**. Ce sont des **agents mutagènes**, **substances chimiques** ou **rayonnements** divers, auxquels est soumis l'organisme.

On peut citer en particulier les **rayons X** et les **rayons ultraviolets**, qui peuvent **léser l'ADN** en formant des liaisons anormales entre deux bases azotées successives d'un même brin. Ces dimères (les **dimères de Thymine** sont fréquents) **déforment la molécule d'ADN** et perturbent le fonctionnement de l'ADN polymérase lors de la réplification.

Ces mutations non réparées peuvent être **sources de cancers** ou conduire à la **mort de la cellule**.



REPARATION DE L'ADN DANS LE CAS DE DIMERES INDUITS PAR LES UV

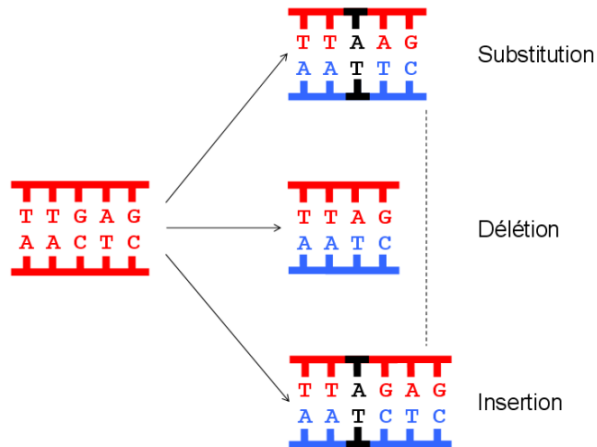
Le plus souvent, les dimères dans l'ADN sont corrigés **avant la réplification** par des **enzymes réparatrices de l'ADN**. De même, ces enzymes corrigent –**pendant et après la réplification**- la plupart des erreurs commises par l'ADN polymérase. Finalement une **mutation**, correspond à une **modification de la séquence d'ADN** qui a échappé au système de réparation.

2- Les trois grands types de mutations ponctuelles (ponctuelles=qui n'affectent que quelques nucléotides) :

- les **substitutions** : remplacement d'une paire de nucléotides par une autre
- les **additions** : ajout d'une paire de nucléotides.
- les **délétions** : perte d'une paire de nucléotides.

LES TROIS GRANDS TYPES DE MUTATIONS

Une mutation peut affecter des parties **non codantes** de l'ADN ou survenir dans un **gène**³.
Dans ce cas elle est à l'origine d'une **nouvelle version de ce gène** appelée **allèle**⁴.



II- LES MUTATIONS DANS L'ORGANISME

Les mutations sont ou non transmissibles à la descendance, selon qu'elles affectent des **cellules germinales**⁵ (=gamètes) ou des **cellules somatiques**⁵ (les autres cellules du corps).

1- Transmission des mutations à la descendance

Lorsque qu'une cellule **germinale** subit une mutation, celle-ci est transmise à la descendance, si le **gamète qui la porte participe à une fécondation**. En effet, la **cellule œuf** se multiplie par mitoses et toutes les cellules de l'individu formé, **porteront la mutation**. Il pourra la transmettre à son tour : **la mutation est alors héréditaire**.

Les mutations **somatiques** (sur une cellule somatique d'un individu) ne sont **pas transmises** à la descendance. Elles peuvent se **multiplier par mitose** et former un **clone de cellules mutées** mais n'ont de conséquence que pour l'individu qui la porte (cas de Spotty, ex.8p48, cas des cancers non héréditaires).

2- Les conséquences des mutations

Les mutations sur les gènes ont des **conséquences variables** (aucune, faibles ou importantes) sur la **fonction de la protéine codée par le gène**.

C'est le cas par exemple des mutations sur les gènes qui codent les **enzymes**⁶ de réparation de l'ADN Xpc (TP7). Nous avons constaté une **légère altération** de la fonction réparatrice des protéines Xpc codées par les allèles Xpc-1 et Xpc-2 mais **pas de fonction réparatrice** pour la protéine codée par le gène Xpc-3. Une perte de fonction plus ou moins importante est qualifiée de **délétères** lorsqu'elle est néfastes pour l'organisme.

3- Mutations et biodiversité

C'est la **diversité des allèles** qui fait la **diversité génétique des individus** d'une population ou d'une espèce.

La transmission d'un allèle familial à la descendance, dépend du génotype des parents –homozygote ou hétérozygote pour un gène donné- et des allèles parentaux reçus par la cellule œuf lors de la fécondation.

Un individu est dit :

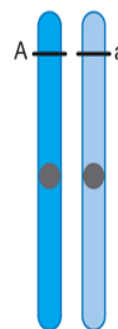
Homozygote pour un gène : lorsque les chromosomes homologues portent les mêmes allèles au locus de ce gène.

Hétérozygote pour un gène :

Lorsque les chromosomes homologues portent des allèles différents au locus du gène (schéma ci-contre et écriture ci dessous).

ce qui s'écrit : $\left(\begin{array}{c} A \\ a \end{array} \right)$ et se représente comme ci-contre ☞

(A et a peuvent être écrits indifféremment en haut ou en bas)



Une paire de chromosomes homologues

Remarque³: Un gène peut être défini par sa fonction, c'est-à-dire, ce à quoi il sert dans l'organisme. Un gène peut être aussi défini par la position qu'il occupe sur un chromosome précis : **son locus**.

Remarque⁴: Les allèles, correspondent aux différentes versions possibles de ce gène. Ce sont des **séquences de nucléotides proches les unes des autres**.

Remarque⁵ : du latin *germen* = germe, et du grec *sôma* = corps

Remarque⁶ : une enzyme est une protéine qui catalyse la réalisation d'une réaction chimique dans une cellule (voir page 3).

COMPLEMENT SUR LA NOTION D'ENZYME⁶ (Important à comprendre et à savoir)

Toutes les protéines sont **codées par des gènes**, il en existe **deux grands types** :

-**Les protéines qui participent à la construction des cellules** (protéines récepteurs –comme dans les synapses- protéines canal dans la membrane des cellules, protéines comme les molécules d'hémoglobine etc.).

-**Les enzymes** .

Une enzyme est une **protéine** qui a dans la cellule une fonction de **catalyseur**, c'est-à-dire qui accélère la vitesse d'**une** réaction chimique précise.

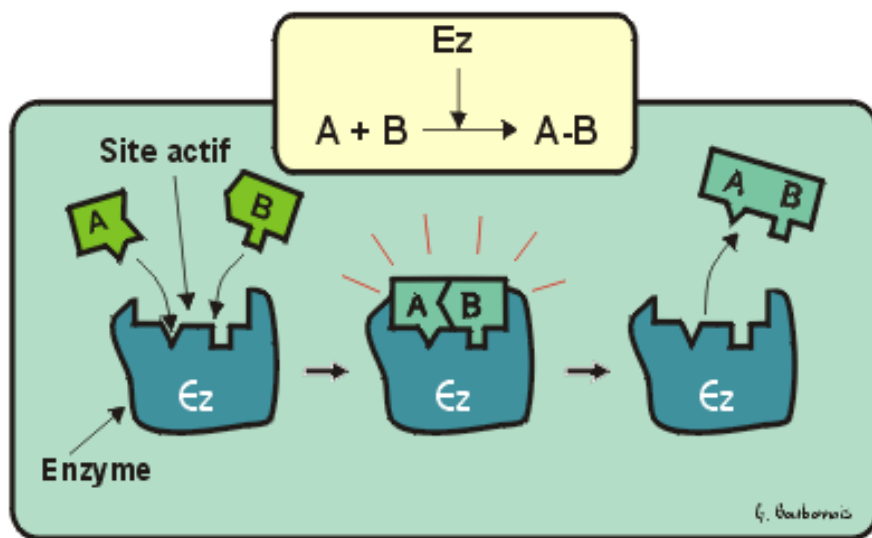
Ce n'est pas un réactif, elle se retrouve inchangée à la fin de la réaction chimique.

I-MODE D'ACTION DES ENZYMES

Après sa synthèse (**voir bilan 8**) la chaîne d'acides aminés se replie sur elle-même, et forme une structure compacte présentant des creux et des bosses.

Dans une **zone en creux**, se trouvent réunis des acides aminés qui, ensemble, confèrent à cette région de la protéine **son activité catalytique**. C'est au niveau de cette région, appelée **site actif**, que s'effectue la réaction chimique catalysée par une enzyme.

Exemple de réaction chimique catalysée par une enzyme (Ez)



L'enzyme ci-dessus, catalyse une réaction chimique au cours de laquelle une **molécule A** se lie à une **molécule B** pour former la **molécule AB**. A et B sont appelées **substrat** de l'enzyme (ce sont les molécules qui vont se loger dans le site actif et y être transformées) et la molécule AB est le **produit** de la réaction catalysée par l'enzyme.

On constate que le substrat a une **forte affinité avec le site actif de l'enzyme**.

Lorsque A et B sont fixées dans le site actif, elles sont exactement dans les bonnes conditions pour former une liaison entre elles et former AB. À la fin de la réaction, la nouvelle molécule AB se détache de l'enzyme.

L'enzyme n'est pas altérée par la réaction. Une même enzyme peut refaire la même réaction des milliers de fois à la seconde.