

Chapitre 4 : LES MUTATIONS ET LEURS CONSÉQUENCES

Constat : une maladie génétique rare traitée in utero par remplacement enzymatique, 16/11/22 (futurasciences)

On suppose que cette maladie génétique est liée à une mutation du gène codant pour l'enzyme « alpha-glucosidase acide », enzyme qui décompose le glycogène en glucose.

Problématique : Comment expliquer l'apparition d'une mutation : comment les définit-on et quelles peuvent être leurs causes ?

1. Les mutations naturelles

Une **mutation** est une **modification aléatoire de la séquence de nucléotides**.

Une mutation peut se produire spontanément mais les mutations spontanées sont rares.

On sait que les rayons ultraviolets solaires provoquent des cancers de la peau, en modifiant l'ADN des cellules de ce tissu. Une cellule est donc soumise à l'influence de son environnement.

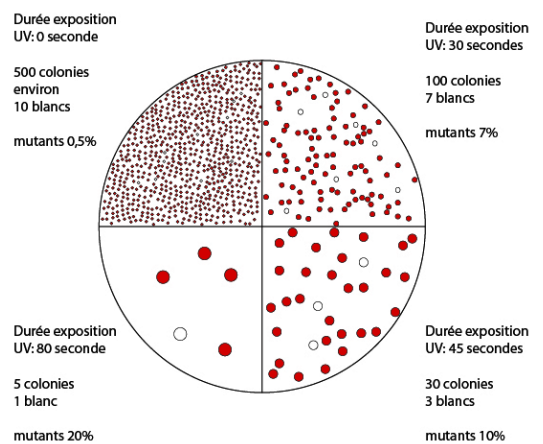
Dans quelle mesure certains agents de l'environnement influencent-ils la fréquence des mutations ?

A. Influence des UV sur la fréquence des mutations

Activité 11 : influence des UV sur les mutations de l'ADN

Chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*, champignon unicellulaire, il existe deux souches Ade2 :

- La **souche sauvage (Ade2⁺)** est capable de synthétiser l'adénine par l'intermédiaire d'une chaîne de biosynthèse qui fait de nombreux produits intermédiaires. Elle donne des colonies* de couleur « crème ».
- La **souche mutante (Ade2⁻)** est incapable de synthétiser l'adénine par blocage de la chaîne de biosynthèse car un produit intermédiaire, le *A.I.R* (ou *phosphoribosyl aminoimidazole*), n'est pas transformé en *C.A.I.R* (ou *amino carboxyimidazole ribotide*). Ce composé (AIR) s'accumule, s'oxyde et donne un **pigment rouge**, responsable de la couleur rouge des colonies.



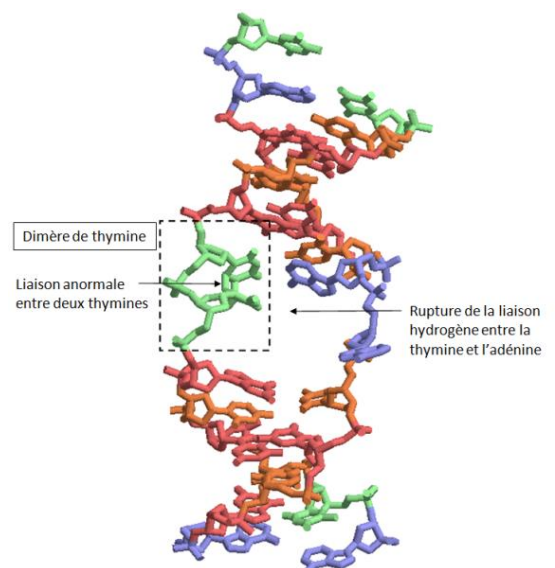
On constate que plus la **durée d'irradiation** est importante, plus le nombre total de colonies est faible : les UV ont donc un **effet létal** sur ces microorganismes.

De plus, la durée d'irradiation est corrélée avec l'**augmentation du nombre de colonies mutantes** : les UV ont donc un **effet mutagène**.

Sous l'action d'**agents mutagènes** tels que les UV, des liaisons entre nucléotides adjacents peuvent se former : par ex. **T-T**, on parle de **dimères de thymine** (mais également C-C ou T-C). La formation de ces dimères a pour conséquence une **distorsion de la double hélice** (voir ci-contre et activité 12 : *xeroderma pigmentosum*)

D'autres agents mutagènes comme les **rayons X** peuvent aboutir à des « cassures » de la molécule d'ADN. D'autres, de **nature chimique** vont modifier les nucléotides et affecter leur capacité à s'apparier avec les nucléotides complémentaires.

NB : Lorsque l'Homme s'expose aux **rayonnements UV** du soleil, il **augmente les risques de mutations** dans les cellules de la couche superficielle de la peau et donc le risque de **cancérisation**.

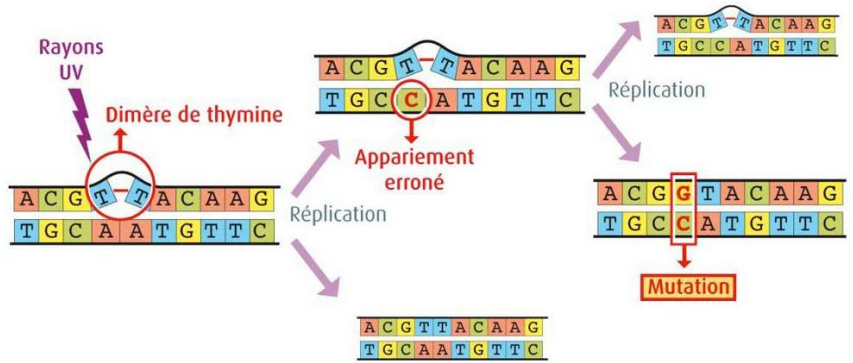


B. Des erreurs de répllication de l'ADN

Les **mutations** apparaissent lors de la **réplication de la molécule d'ADN**, au cours de la **division cellulaire**. Durant cette étape, la double hélice d'ADN s'ouvre sous l'action de l'**ADN polymérase** afin de permettre la copie des deux brins par ajout de nucléotides. Dans la situation normale, une adénine se positionne en vis-à-vis d'une thymine, une guanine en vis-à-vis d'une cytosine et inversement.

Les dimères de thymine peuvent **bloquer la progression de l'ADN polymérase** le long de la double hélice.

Le plus souvent, la réplication est stoppée et la cellule meurt. Dans certains cas, l'ADN polymérase peut poursuivre la synthèse mais commet des erreurs d'appariement. Par exemple, positionner une cytosine en face d'une thymine.



La plupart des **erreurs de réplication de l'ADN** sont réparées par des **systèmes enzymatiques** ou **enzymes de réparation** (voir [Activité 12 : Xeroderma pigmentosum, la maladie des enfants de la Lune](#))

Cependant, certaines erreurs échappent à cette réparation et entraînent des **mutations**.

On distingue plusieurs types de **mutations ponctuelles** :

- **Substitution** (un nucléotide est remplacé par un autre),
- **Délétion** (un nucléotide est perdu),
- **Addition** (un nucléotide est ajouté).

Le phénomène de mutation est certes peu fréquent, mais, étant donné le nombre de nucléotides présents dans une cellule et le nombre de divisions cellulaires, la mutation est un phénomène banal auquel aucun être vivant n'échappe.

B. Des mutations ponctuelles aux conséquences phénotypiques variées

Les mutations ont des conséquences variables sur le phénotype au sein d'une même espèce, de par leur nature, leur localisation et le rôle du gène concerné. La modification de la séquence d'acides aminés d'une protéine par **certaines mutations peut altérer la fonction de la protéine**. Ces modifications vont avoir ainsi pour conséquence une modification du phénotype.

- **Les mutations silencieuses** : une substitution peut avoir lieu sans conséquence sur le phénotype moléculaire.

La séquence de l'ADN est modifiée mais pas la séquence en acides aminés de la protéine codée par le gène, du fait de la **redondance** du code génétique. La fonction de la protéine modifiée est ainsi maintenue intacte. Ces mutations ne s'expriment pas au niveau du phénotype.

Portion du gène initial → protéine initiale : ... AAG GTA ACG ACC ... → ... Phe-His-Cys-Trp ...

Portion du gène muté → protéine mutée : ... AAA GTA ACG ACC ... → ... Phe-His-Cys-Trp ...

- **Les mutations non-sens** : une substitution peut faire apparaître un codon stop qui arrête prématurément la traduction.

La protéine se trouve ainsi écourtée et devient souvent non-fonctionnelle (ex : perte du site actif d'une enzyme).

Portion du gène initial → protéine initiale : ... AAG GTA ACG ACC ... > ... Phe-His-Cys-Trp ...

Portion du gène muté → protéine mutée : ... AAG GTA ACT ACC ... > ... Phe- is **Stop**

- **Les mutations faux-sens** : une substitution peut modifier un acide aminé lors de la traduction. Les conséquences à l'échelle de la cellule et de l'organisme dépendront des modifications structurales et fonctionnelles subies par la protéine. Celles-ci sont très variables suivant les cas. Certaines de ces substitutions sont dites **conservatrices** (aucune modification des propriétés de la protéine) ou **non conservatrices** (changement plus ou moins important des propriétés de la protéine).

Portion du gène initial → protéine initiale : ... AAG GTA ACG ACC ... > ... Phe-His-Cys-Trp ...

Portion du gène muté → protéine mutée : ... AAG TTA ATG ACC ... > ... Phe-**Asn**-Cys-Trp ...

Remarque : si une mutation survient dans une **cellule somatique** elle sera présente dans le clone issu de cette cellule (par ex. une cellule de peau qui se divise). Si elle survient dans une **cellule germinale*** elle devient potentiellement héréditaire.

**Cellule germinale* : cellule à l'origine des ovocytes ou des spermatozoïdes.

Les mutations sont à l'origine de la diversité des allèles au cours du temps. Selon leur nature elles ont des effets variés sur le phénotype. Les mutations sont un des « moteurs » de l'évolution des espèces.

2. Les mutations induites : Créer des mutants par génie génétique

EXEMPLE : Mutation du génome des souris de laboratoire pour obtenir des modèles afin de comprendre le rôle de ces gènes dans le développement et la physiologie. Ces modèles de souris s'avèrent très utiles pour l'étude des maladies humaines telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires, les problèmes neurologiques, le diabète et l'obésité.

Ex. Des **souris mutantes** pour un gène ont la même **résistante à l'insuline** et le **même défaut de sécrétion d'insuline** que les diabétiques humaines de type 2.

<https://www.criver.com/eureka/les-rats-de-laboratoire-jouent-un-role-de-plus-en-plus-important-dans-la-recherche-biomedicale>

