

Mutations et variabilité de l'ADN

Introduction

Lors de la mitose, une cellule mère donne naissance à 2 cellules filles, génétiquement identiques.

Pourtant, les organes d'un individu sont différents et chaque personne est en principe unique.

Problème à résoudre : comment expliquer ces apparentes contradictions ?

I. Conséquences des mutations

Elles varient en fonction du type de cellules affectées par les mutations.

1. Effets des mutations sur les cellules somatiques

Les mutations qui touchent les cellules du corps « ordinaires » peuvent modifier leur forme, leur contenu ou leur mobilité. Si elles affectent les gènes qui contrôlent la mitose, les cellules touchées se multiplient de manière anarchique et donnent naissance à des tumeurs.

Dans tous les cas, les mutations restent localisées dans l'espace et disparaissent à la mort de l'individu.

Si elles sont nombreuses ou concernent des gènes vitaux, les cellules touchées peuvent mourir sans que leurs voisines soient affectées.

Remarque : Les mutations affectant les cellules immunitaires peuvent indirectement toucher les autres, même si elles ne sont pas elles-mêmes mutées.

2. Effets des mutations sur les cellules germinales

Les cellules germinales désignent les cellules reproductrices et celles qui leur ont donné naissance.

Si les mutations affectent les spermatozoïdes et les ovules, elles sont transmises à l'individu et touchent toutes ses cellules. Leurs effets impactent l'ensemble des organes. Enfin, elles sont potentiellement héréditaires.

3. Conséquences des mutations sur la diversité des allèles

La comparaison des allèles d'un même gène montre qu'ils ne diffèrent que par quelques nucléotides.

Les différents allèles d'un même gène proviennent de mutations affectant la lignée germinale.

Les mutations viables touchant ces cellules sont à l'origine de la diversité des allèles au cours du temps. En général, elles augmentent la biodiversité génétique et phénotypique des populations.

II. Origine des mutations spontanées

1. Mutations et réplication de l'ADN

Avant la division cellulaire, les molécules d'ADN sont répliquées. Chez l'espèce humaine, ce sont plus de (6^9) paires de nucléotides qui sont copiées. Or, l'ADN polymérase, en charge de cette activité, travaille à plus de (10^6) nucléotides par seconde.

Dans ces conditions, les erreurs sont inévitables : incorporation de nucléotides non complémentaires, oubli ou ajout de nucléotides supplémentaires.

Ce sont des mutations spontanées.

On estime que l'ADN polymérase « se trompe » une fois toutes les (10^5) nucléotides insérés.

De plus, en dehors des périodes de réplication, l'ADN peut être endommagé. Par exemple, la cytosine peut être oxydée en une sorte de thymine, modifiant le message hérité.

2. Nature des mutations obtenues

Le code génétique est redondant : plusieurs triplets codent pour le même acide aminé. Certaines mutations, comme AGG ? CGG, n'entraînent aucune modification de la séquence d'acides aminés des protéines. Elles passent inaperçues : on dit qu'elles sont « silencieuses ».

D'autres, comme AAA ? AGA, provoquent le remplacement d'un acide aminé par un autre, par exemple Lys ? Arg. Ce sont des « mutations faux sens », modifiant la fonction ou l'activité des protéines.

Certaines mutations, comme CAG ? UAG, arrêtent prématurément la synthèse des protéines : elles sont qualifiées de « mutations non sens ». Par exemple, la glutamine (Gln) devient un codon stop.

Enfin, les mutations par délétion (perte de nucléotides) ou addition (ajout de nucléotides) changent le cadre de lecture de l'ADN, modifiant la nature des acides aminés incorporés dans les protéines. Elles affectent aussi la longueur des protéines. Ce sont celles qui ont les conséquences les plus importantes sur le phénotype de l'individu.

III. Variations de la fréquence des mutations

1. Réduction de la fréquence des mutations spontanées par des enzymes spécialisées

Le taux réel de mutation est de l'ordre de (10^{-9}), alors que l'ADN polymérase se trompe une fois toutes les (10^5) nucléotides insérés. Cela indique l'existence de

mécanismes de détection et de réparation des erreurs.

Des enzymes parcourent et « mesurent » la largeur de l'ADN en permanence. Chaque fois qu'un nucléotide est mal apparié, la largeur de la molécule d'ADN est modifiée, apparaissant comme une « bosse ». Ces enzymes détectent ces bosses.

Elles coupent alors les nucléotides « en relief » correspondant à l'erreur, et une ADN polymérase les remplace par des nucléotides complémentaires du brin de référence.

Lorsque l'un des deux brins d'ADN est complètement cassé ou fortement endommagé, d'autres enzymes synthétisent un nouveau brin à partir du brin intact.

*Lorsque les deux brins sont détruits, une dernière enzyme de réparation produit une séquence d'ADN totalement nouvelle pour maintenir l'intégrité de l'information.
Enzyme RecA.*

2. Augmentation de la fréquence des mutations, induites par des agents mutagènes

Dans la nature, les mutations spontanées restent exceptionnelles (fréquence (10^{-6})).

Certains composés chimiques, comme la 5-bromo-uridine (BrdU), ressemblent à des nucléotides naturels. L'ADN polymérase peut les incorporer, mais la BrdU peut s'apparier avec n'importe quel nucléotide (A, T, C, G), ce qui entraîne l'incorporation aléatoire de nucléotides et donc des mutations.

D'autres molécules, comme la nitroguanine, s'intercalent entre les nucléotides d'un brin d'ADN, l'étirant. On les qualifie d'agents alkylants. Ils créent une sorte de « trou » dans la double hélice. Lorsqu'un tel trou existe, l'ADN polymérase peut ajouter un nucléotide surnuméraire ou se bloquer, arrêtant la synthèse.

Dans ces cas, le taux de mutation peut être multiplié par 10^3 ou plus.

Les agents mutagènes physiques, comme les UV, sont également responsables. Les UV sont absorbés par les nucléotides, notamment par les thymines, entraînant la

formation de liaisons covalentes entre thymines consécutives (dimères de thymine). Ces liaisons sont partiellement réparées par des enzymes spécifiques.

3. Introduction de mutations artificielles par l'homme

L'homme exploite ces agents mutagènes pour introduire volontairement des mutations, appelées mutations « volontaires » ou « artificielles ».

Au laboratoire, ces mutations servent à déterminer la fonction des gènes ou des protéines.

L'industrie les utilise pour créer des organismes génétiquement modifiés (OGM) résistants aux maladies, aux pesticides ou au gel.

En médecine, des mutations volontaires sont employées pour corriger des allèles défectueux responsables de maladies graves : c'est la thérapie génique, encore en phase expérimentale.