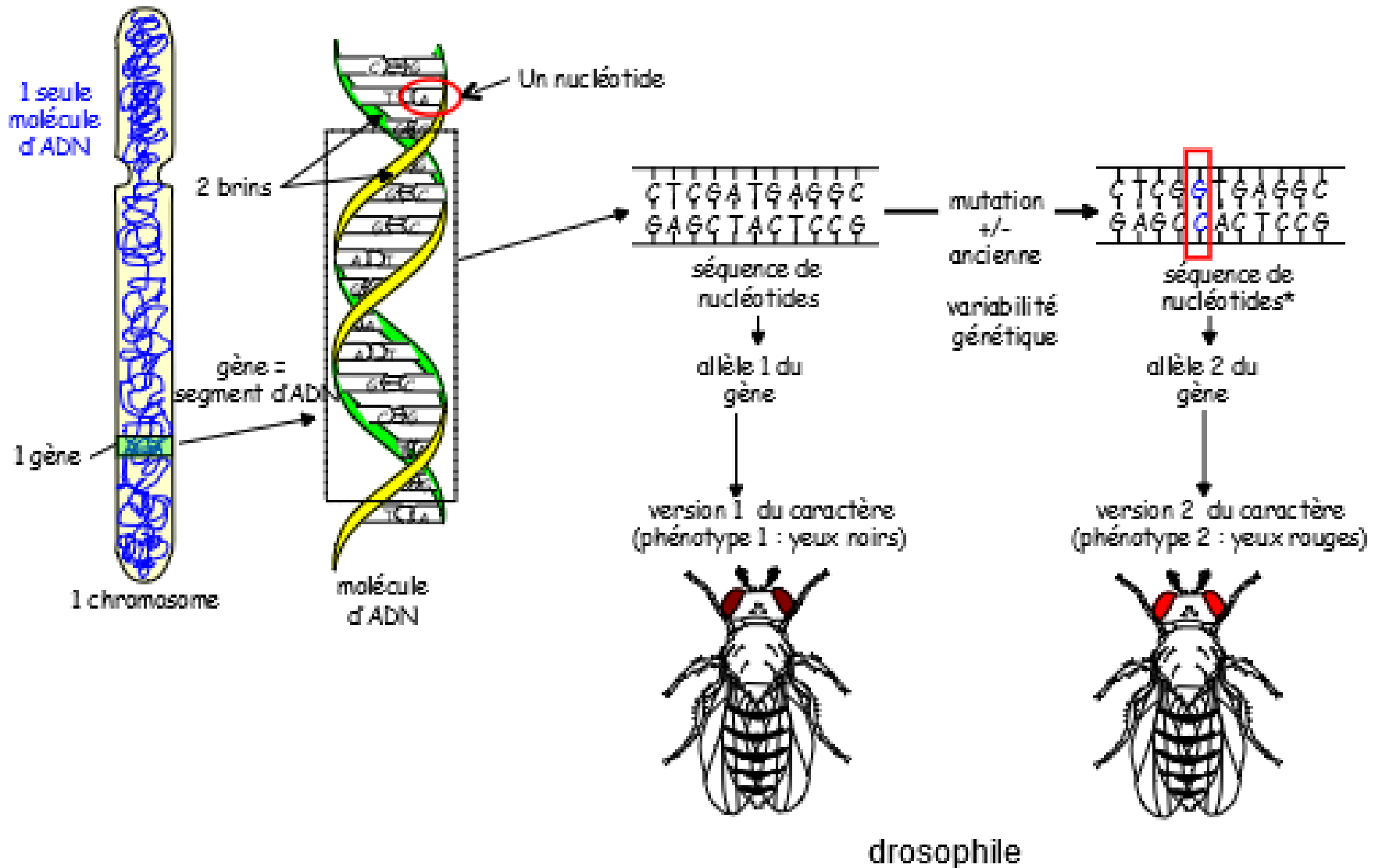


# **T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant**

## **T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique**

# Notions de génétique moléculaire



- La molécule d'ADN = 2 brins anti-parallèles enroulés en double hélice.
- 1 brin = 4 nucléotides A,T,G, C qui forment un enchaînement ou séquence ce qui constitue un **MESSAGE CODE**

# T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant

## T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique

### Introduction :

- Des **erreurs** de réplication avec mise en place d'un nucléotide **incorrect, absence, ou insertion => mutation**
- **Mutation** peut affecter un +- grand nombre de nucléotides de l'ADN
- Mutation sera **reproduite** au cours des cycles cellulaires successifs, lors des **réplications** suivantes.

# T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant

## T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique

- Quelle est l'**origine des mutations** ?
- Comment expliquer la **fréquence d'apparition** des mutations?
- Quel est le **devenir** d'une mutation ?

# T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant

## T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique

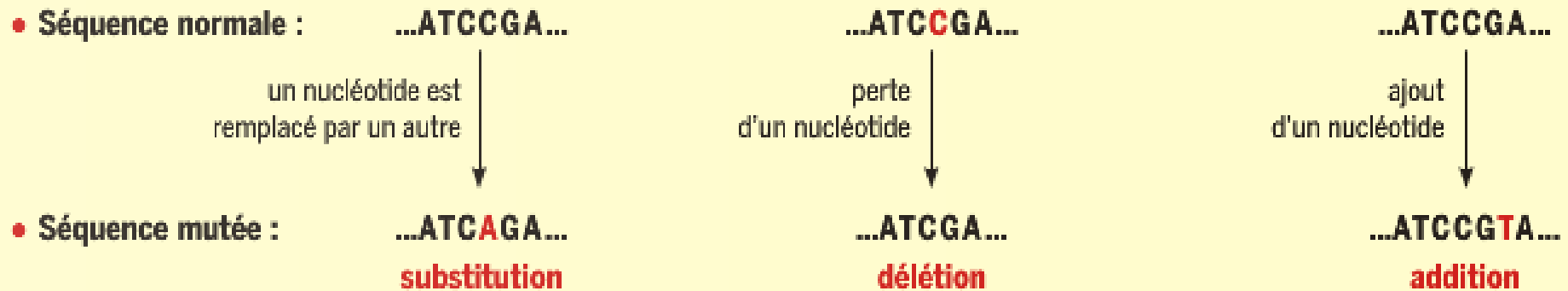
- **Les mutations ponctuelles: des modifications de la séquence des nucléotides de l'ADN** Lors de la **réplication** en phase S, des erreurs peuvent apparaître de façon spontanée au niveau de la molécule d'ADN et donner des mutations.

| Caractéristique<br><br>Allèle | Taille de l'ADN<br>(nombre de<br>nucléotides) | Position<br>du changement | Nature du changement                    |
|-------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------|
| BETA                          | 444                                           | REFERENT                  | REFERENT                                |
| DREP                          | 444                                           | en 20                     | T remplace A,<br>GAG → GTG substitution |
| THA1                          | 444                                           | En 52                     | A remplace T,<br>TTG → TAG substitution |
| THA4                          | 443                                           | en 20                     | Manque A = délétion                     |
| THA5                          | 445                                           | 217                       | A ajouté = addition                     |

# T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant

## T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique

Il est possible de distinguer plusieurs types de **mutations ponctuelles** affectant la molécule d'ADN :



**Précision** : l'ADN étant constitué de deux brins complémentaires, les mutations concernent les deux brins. Cependant, par souci de simplicité et de clarté, un seul brin est ici représenté.

### Les mutations sont aléatoires

- Nucléotide(s) concerné(s) différents en quantité et en qualité
- Place du nucléotide ou de la séquence variable

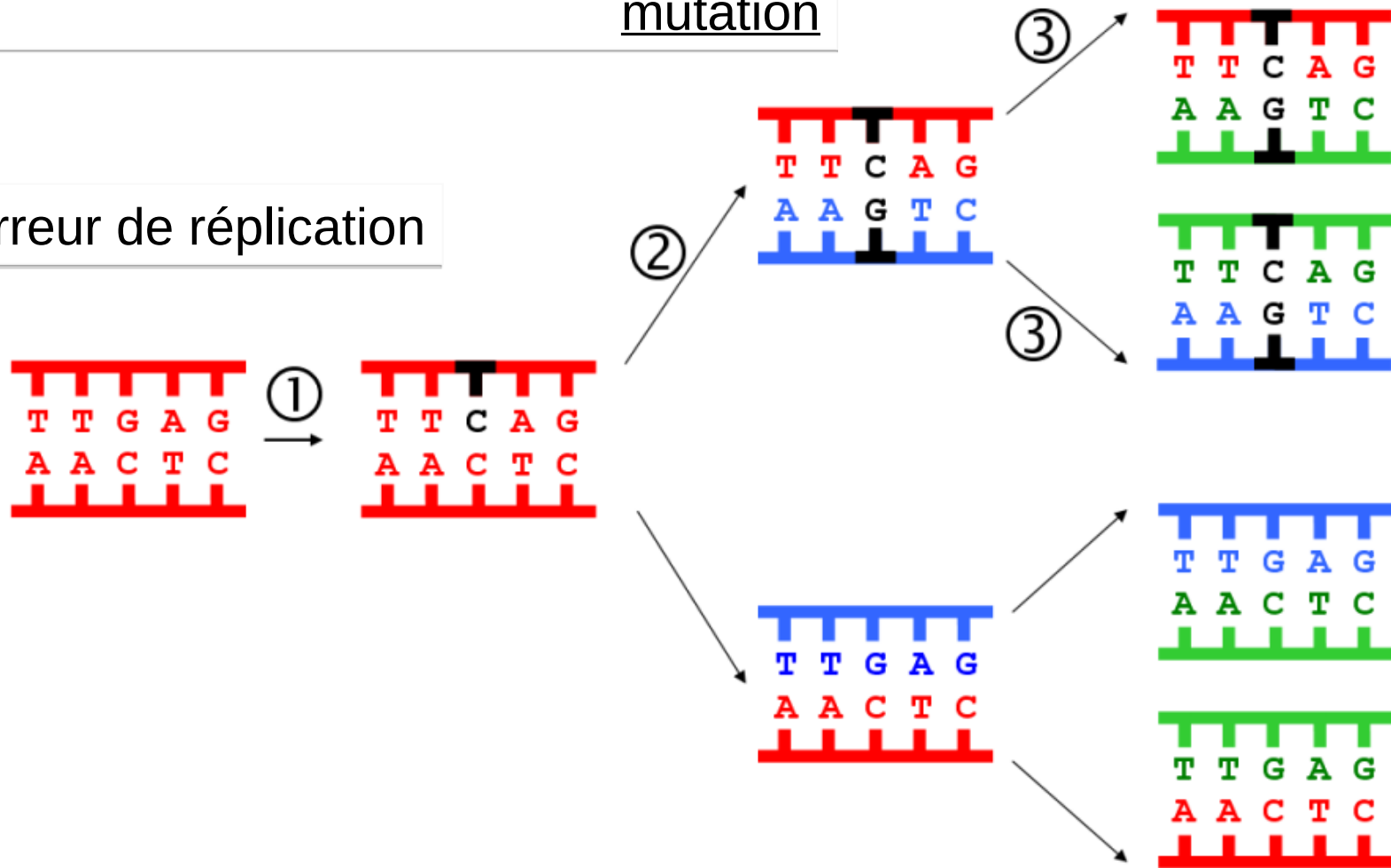
# T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant

## T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique

Réplication suivante:  
changement de la  
séquence nucléotidique du gène:  
mutation

Transmission de la  
mutation par mitose  
ou méiose

Erreur de réplication



# T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant

## T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique

- **substitution** : **remplacement** d'une ou plusieurs **paires** de nucléotides par une ou plusieurs autres
- **délétion** : **perte** d'une ou plusieurs paires de nucléotides.
- **insertion** : **ajout** d'une ou plusieurs paires de nucléotides.

Ces erreurs sont **spontanées** càd sans **cause** apparente.

# T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant

## T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique

**Comparaison de trios:** 2 parents, 1 enfant (Belin, p37)

Données de séquençage – si le nucléotide de l'enfant est différent c'est qu'une mutation a eu lieu chez les cellules mères de gamètes d'un des parents.

| Types de mutations                                                                             | Nombre total de variations identifiées par génome | Estimation de la fréquence de mutations         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Substitutions<br>(remplacements d'un nucléotide par un autre)                                  | 8370 000                                          | $1,27.10^{-8}$ par nucléotide et par génération |
| Insertions ou délétions de quelques nucléotides (ajout ou suppression de quelques nucléotides) | 1240 000                                          | $1,5.10^{-9}$ par nucléotide et par génération  |
| Modifications d'un grand nombre de nucléotides                                                 | 232 000                                           | Données non calculées                           |

# T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant

## T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique

**Fréquence** des mutations liée à:

- la **taille** du gène (plus sa séquence est **longue** plus la probabilité de mutation est **grande**)
- l'existence dans le gène de **séquences** fortement **mutagènes** où les nucléotides sont **répétés** (les points chauds)

**Fréquence de mutation faible :**

- taux de mutations chez l'Homme en moyenne de  $10^{-8}$  par gène et par génération

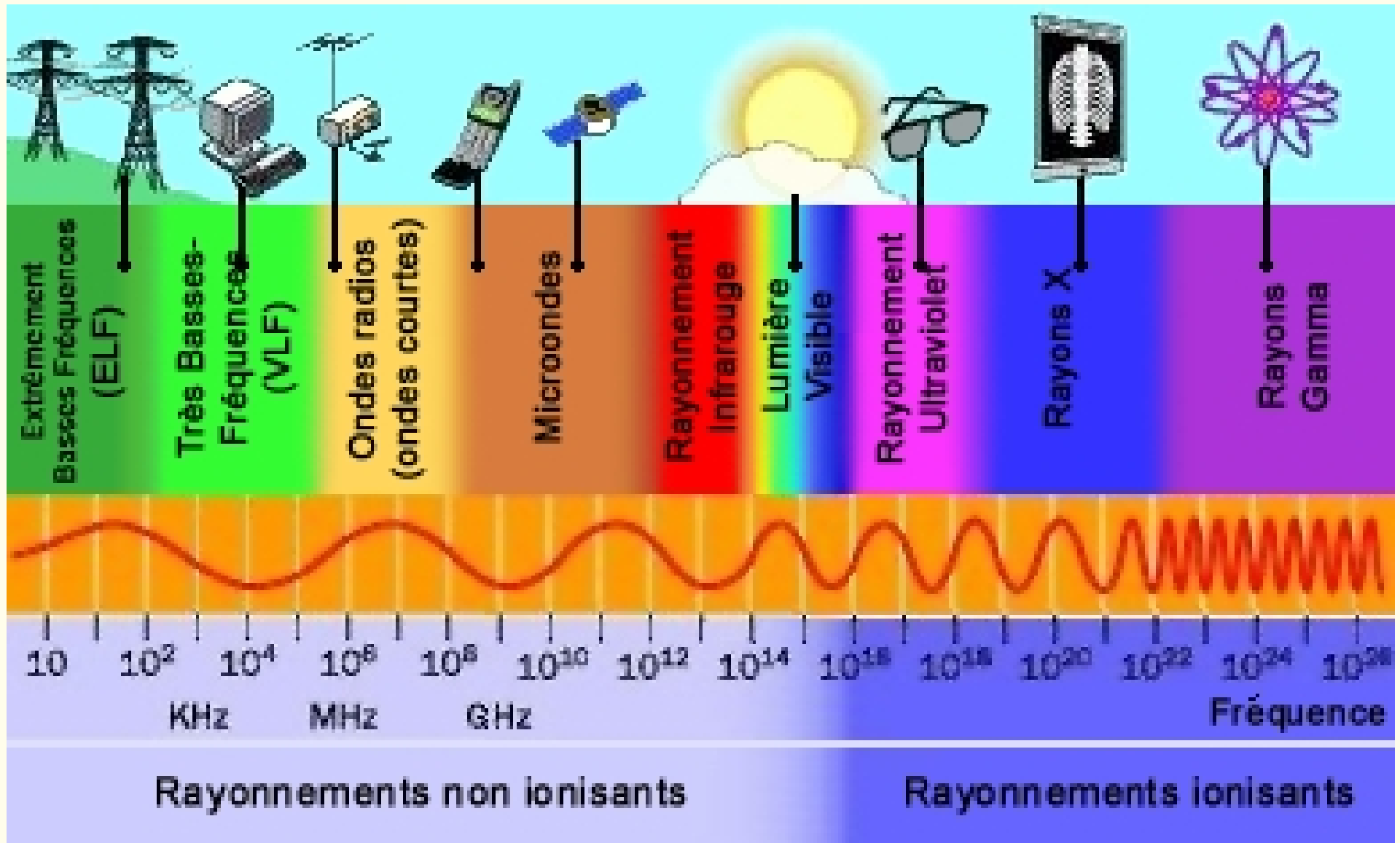
**Mutations aléatoires :**

- peuvent se produire n'importe **où** et n'importe **quand** (*il est impossible de les **prévoir** et **aucun** phénomène n'induit une mutation précise*).

# T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant

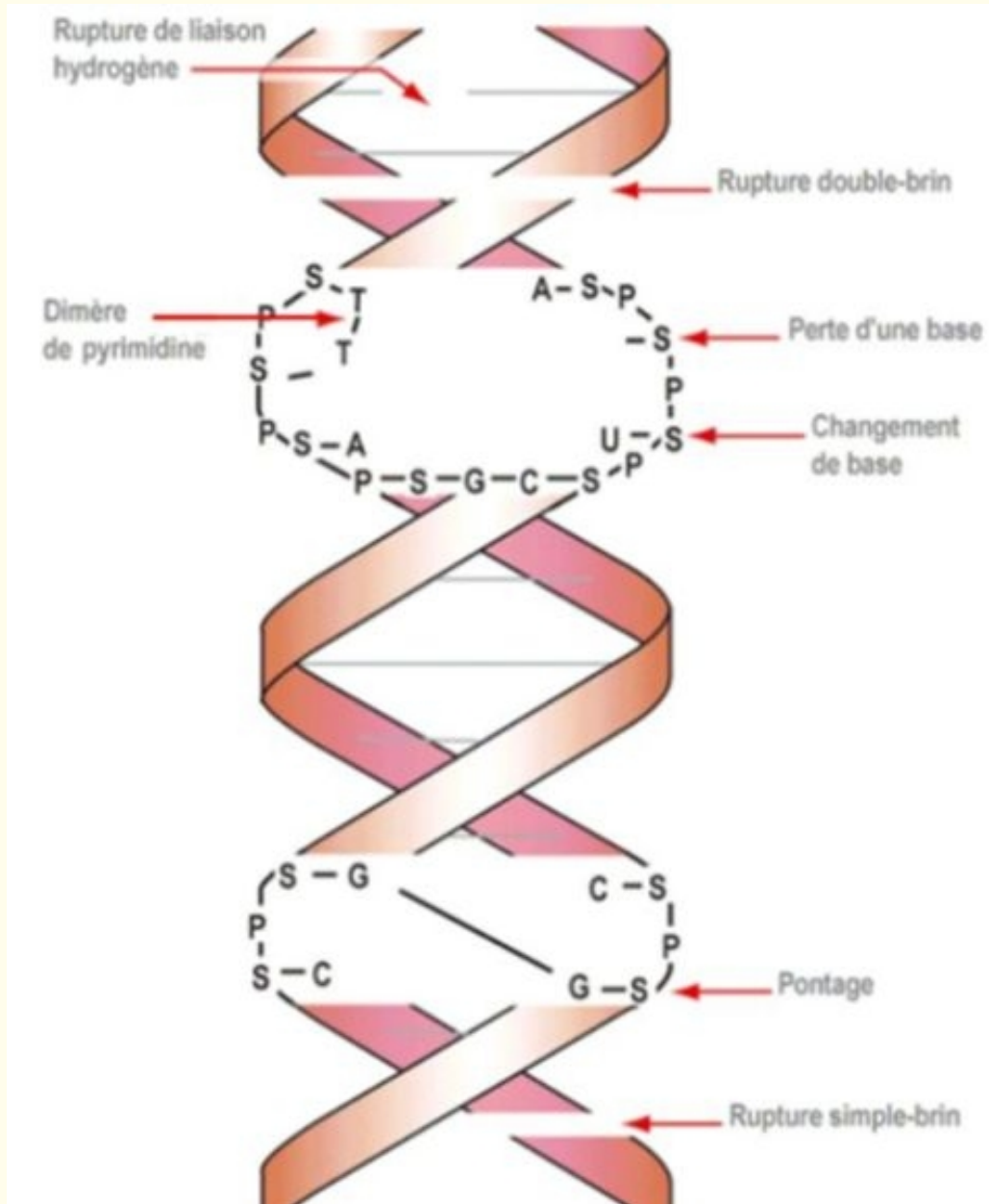
## T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique

**Les agents mutagènes augmentent la fréquence des mutations:**



# T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant

## T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique



### Altérations possibles de l'ADN consécutives à une exposition à des rayonnements ionisants

P : Liaison Phosphodiester.

S : Sucre (Pentose).

T : Thymine.

A : Adénine.

C : Cytosine.

G : Guanine.

U : Uracile.

Institut National de Recherche et de sécurité

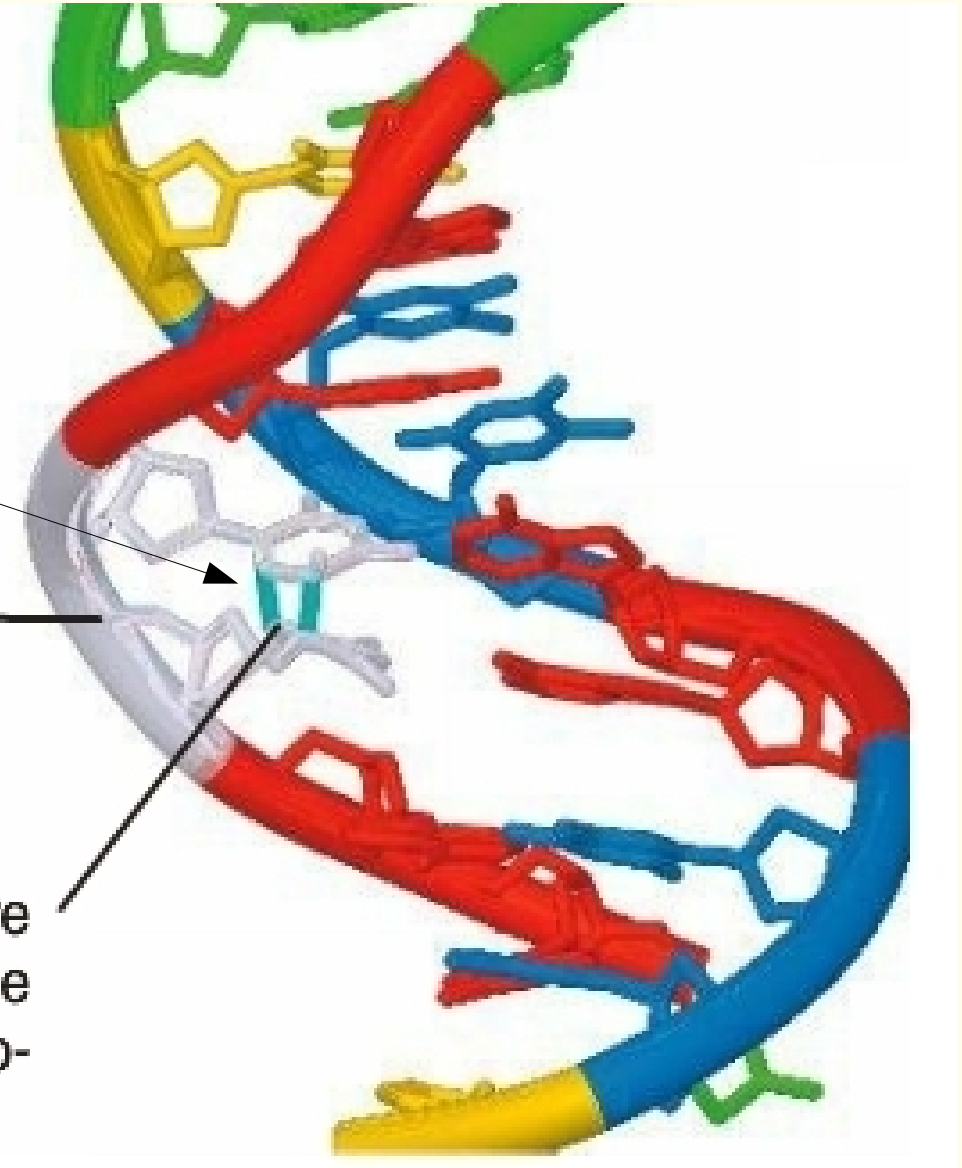
# T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant

## T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique

UV

dimère T=T

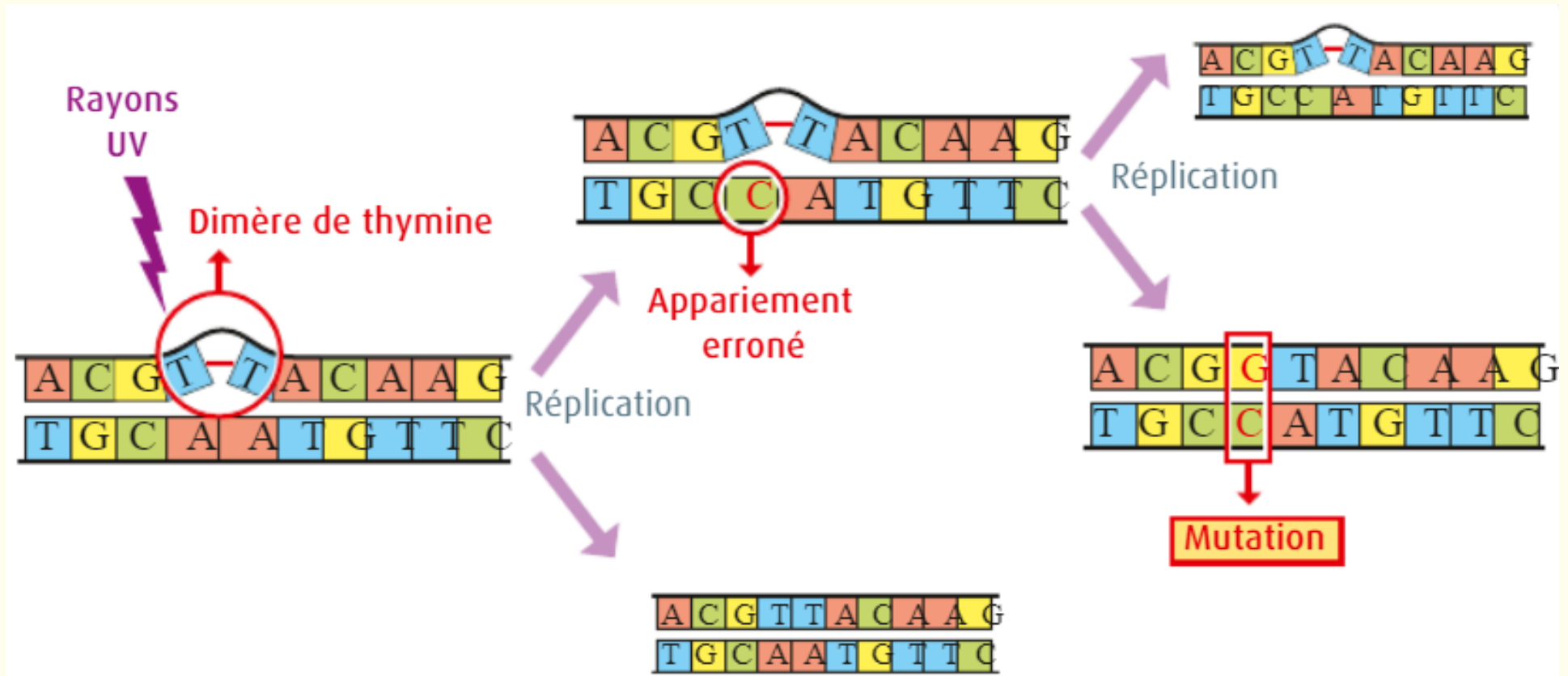
liaison anormale entre  
deux nucléotides de  
l'ADN suite à une expo-  
sition aux UV



# T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant

## T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique

p 36



# T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant

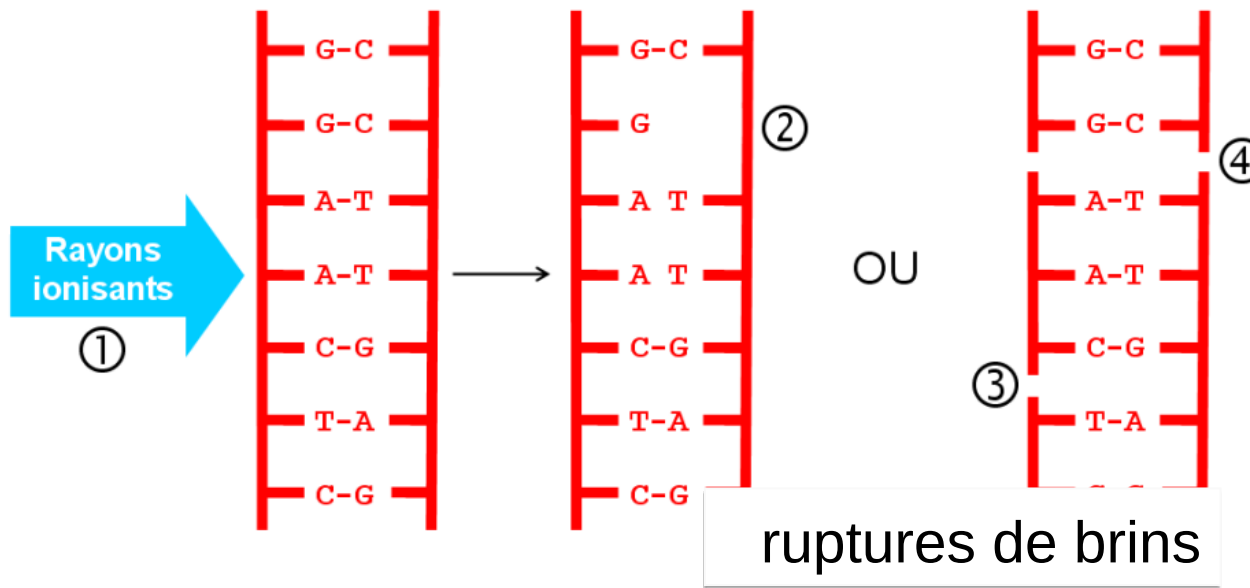
## T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique

Belin, p32 Doc2

Les rayons X et gamma

→ Réarrangements, perte fragments de chromosomes  
→ Mort cellule  
→ Enchevêtrement d'ADN

pertes de bases



# T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant

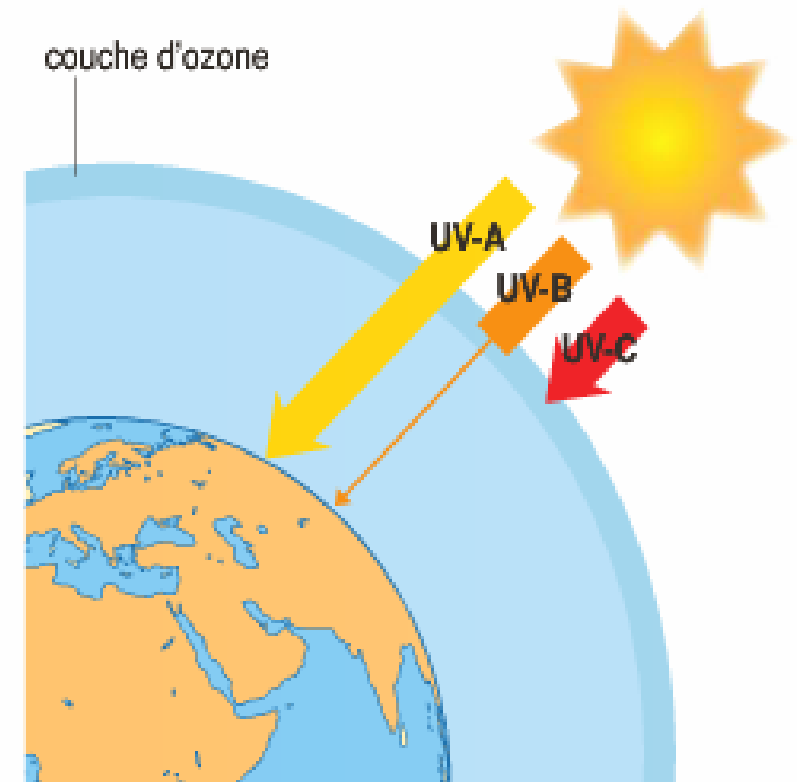
## T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique

### Attention aux agents mutagènes !

#### • Les rayons ultraviolets

Naturellement émis par le soleil, les rayons ultraviolets n'atteignent fort heureusement pas tous la surface terrestre.

- Les **UV-A** constituent 95 % du rayonnement UV ambiant. Ils sont responsables du bronzage. Des études récentes montrent qu'ils peuvent provoquer la formation de radicaux libres mutagènes.
- Les **UV-B** peuvent causer des dommages importants : coups de soleil, brûlures, formation de radicaux libres mutagènes, vieillissement et cancérisation de la peau. La majeure partie des UV-B est arrêtée par la couche d'ozone, mais ces rayons représentent néanmoins 5 % du rayonnement ultraviolet atteignant la surface terrestre.
- Les **UV-C**, de très courte longueur d'onde, sont les plus nocifs mais ces rayons sont totalement arrêtés par la couche d'ozone.



# T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant

## T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique

### 3 L'effet de l'utilisation des cabines de bronzage sur la santé.

$$\text{Risque relatif} = \frac{\text{risque de développer une maladie si l'on est exposé à un facteur}}{\text{risque de développer cette maladie si l'on n'est pas exposé à ce facteur}}$$

| Fréquence d'utilisation des cabines | Durée d'utilisation | Risque relatif |
|-------------------------------------|---------------------|----------------|
| ≥ 12 fois par an                    | ≥ 20 ans            | 2,4            |
|                                     | ≤ 10 ans            | 1,4            |
| ≤ 10 fois par an                    | 20 à 30 ans         | 1,2            |
| Nulle                               | –                   | 1,0            |

# T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant

## T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique

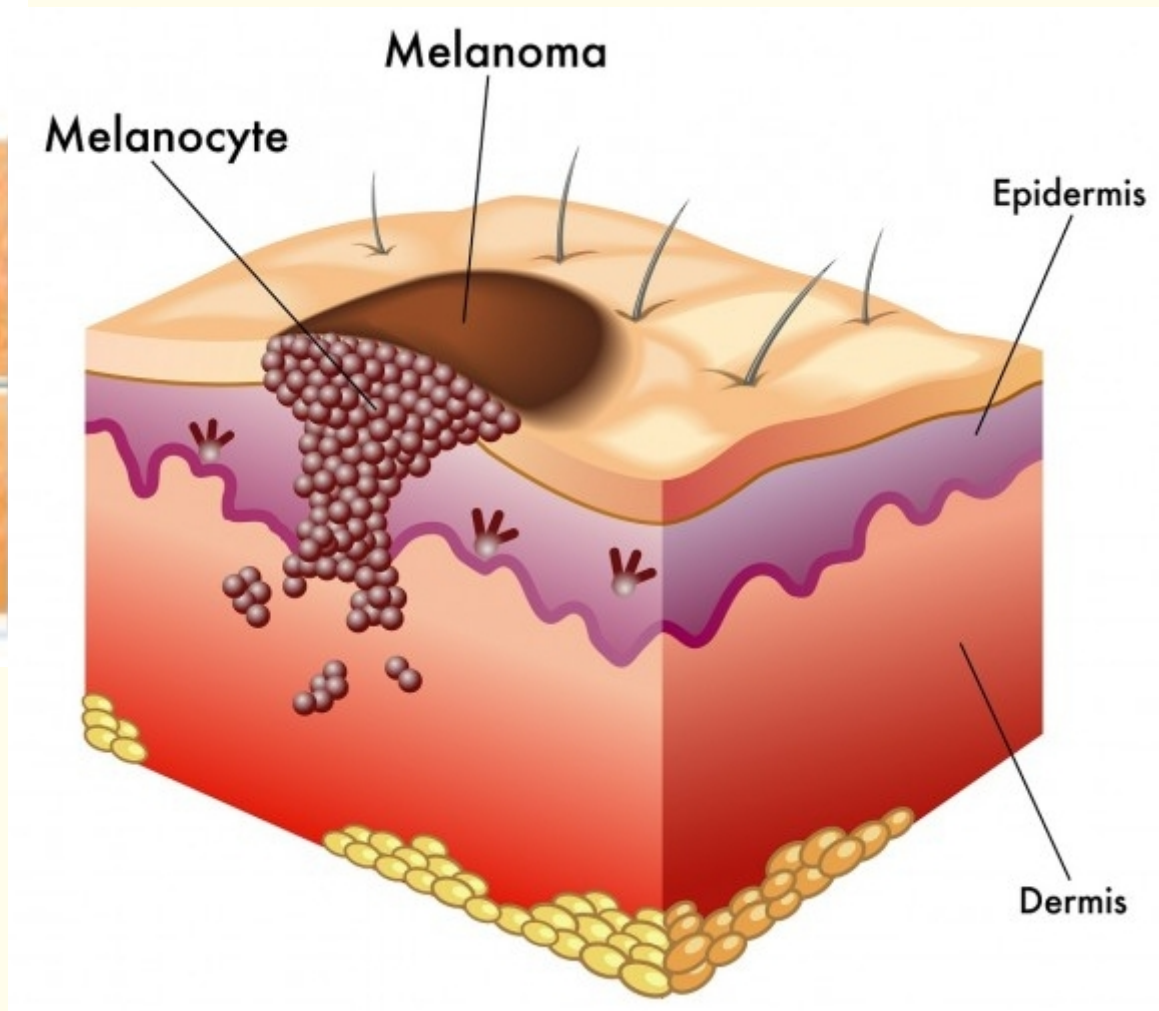
- Les UV induisent la formation de liaisons entre 2 T voisines (= dimère de T) ce qui perturbe la réplication.

*A forte dose ou en Cabine UV, l'exposition aux UV provoque une augmentation de la fréquence des mutations de l'ADN des mélanocytes, cause de l'augmentation des cas de cancers de la peau: les **mélanomes**.*



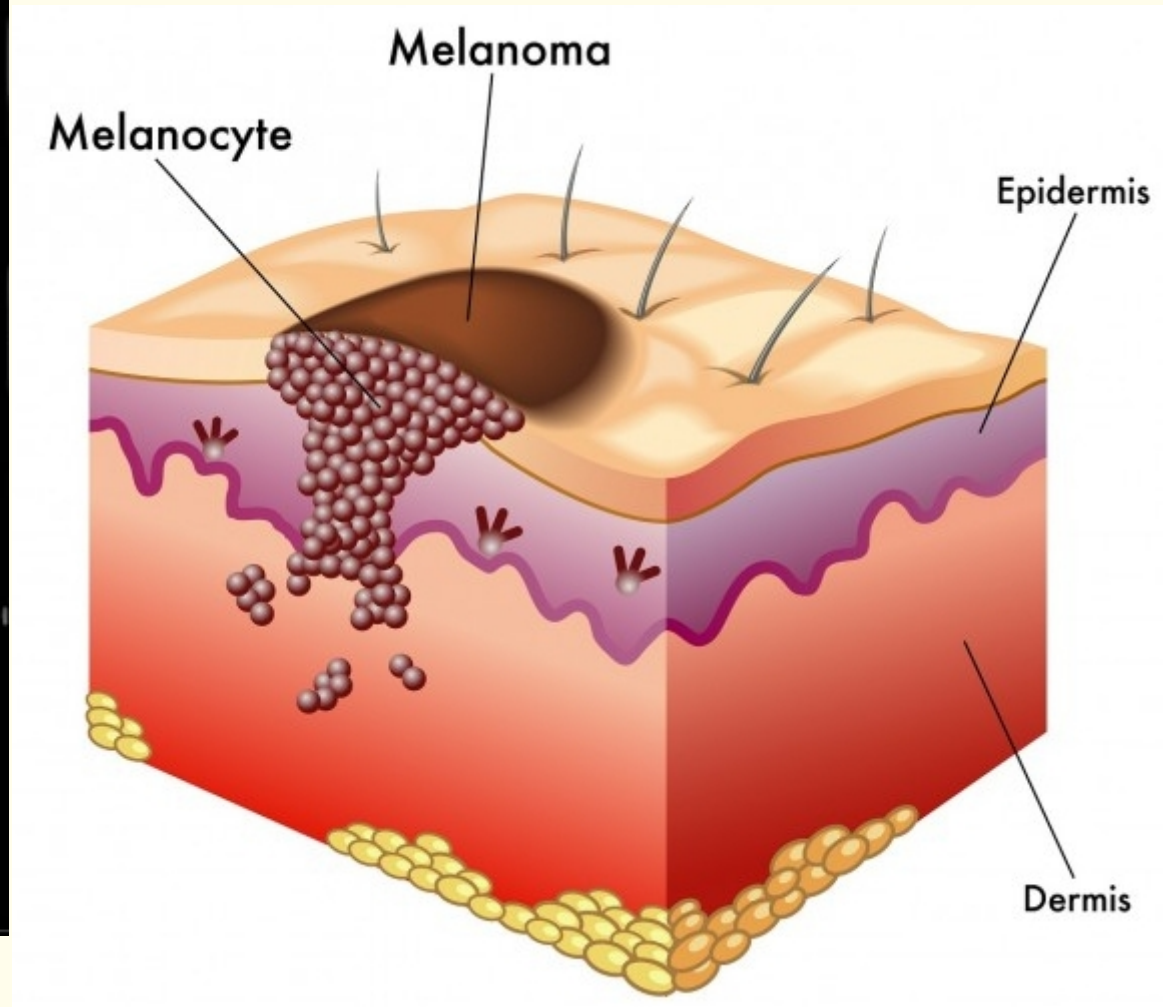
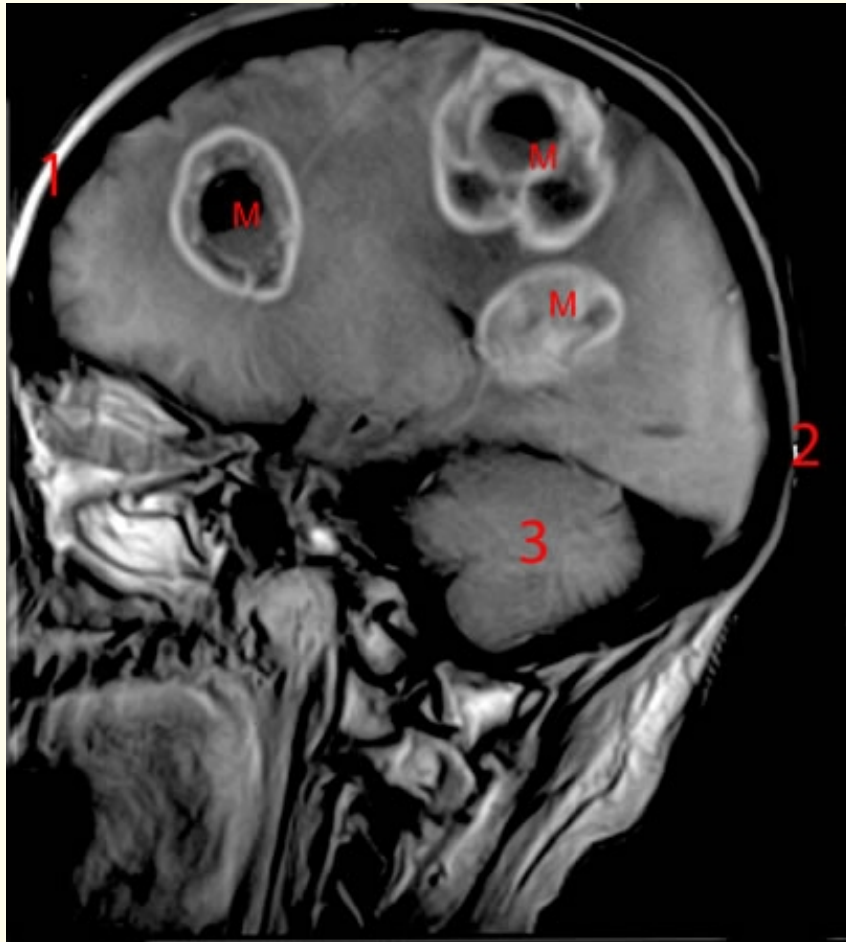
# T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant

## T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique



# T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant

## T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique



**M = Métastases**

# T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant

## T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique

Le 26 avril 1986, en Ukraine, un réacteur de la centrale nucléaire de Tchernobyl explose, répandant un gigantesque nuage radioactif dans la région. Considéré comme le pire accident nucléaire de l'histoire, cet événement a encore des répercussions sur la biosphère. En effet, les éléments radioactifs ont une longue durée de vie et continuent de contaminer les sols de la région. Des chercheurs ont étudié les effets de la radioactivité sur l'ADN d'une espèce d'arbre commune de la région, le pin sylvestre. Pour cela, ils ont mesuré la dose de radioactivité dans les sols et les cônes (structures qui portent les graines) et estimé la fréquence des mutations dans les cellules des graines de pins dans différents sites contaminés depuis plus de 30 ans.

| Site | Dose de radioactivité mesurée (en mGy.an <sup>-1</sup> ) | Fréquence de mutations |
|------|----------------------------------------------------------|------------------------|
| 1    | 0,02                                                     | 0,003                  |
| 2    | 0,23                                                     | 0,008                  |
| 3    | 10                                                       | 0,009                  |
| 4    | 19,4                                                     | 0,020                  |
| 5    | 33,1                                                     | 0,041                  |
| 6    | 38,6                                                     | 0,054                  |



### 4 L'explosion de la centrale nucléaire de Tchernobyl.

# T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant

## T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique

Les rayons X et gamma (à Tchernobyl par ex.) endommagent également l'ADN **avant** sa réplication.

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

# T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant

## T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique

- Des erreurs peuvent se produire aléatoirement lors de la réplication de l'ADN.
- Leur fréquence est augmentée par l'action d'agents mutagènes.
- L'ADN peut également être endommagé en dehors de sa réplication.

Correction Exercice: *Xeroderma pigmentosum* →

## La réparation de l'ADN

L'ADN est la **seule** molécule à être **réparée** par les cellules.

**Les enzymes sont des protéines qui catalysent (accélèrent) une réaction biochimique précise.**

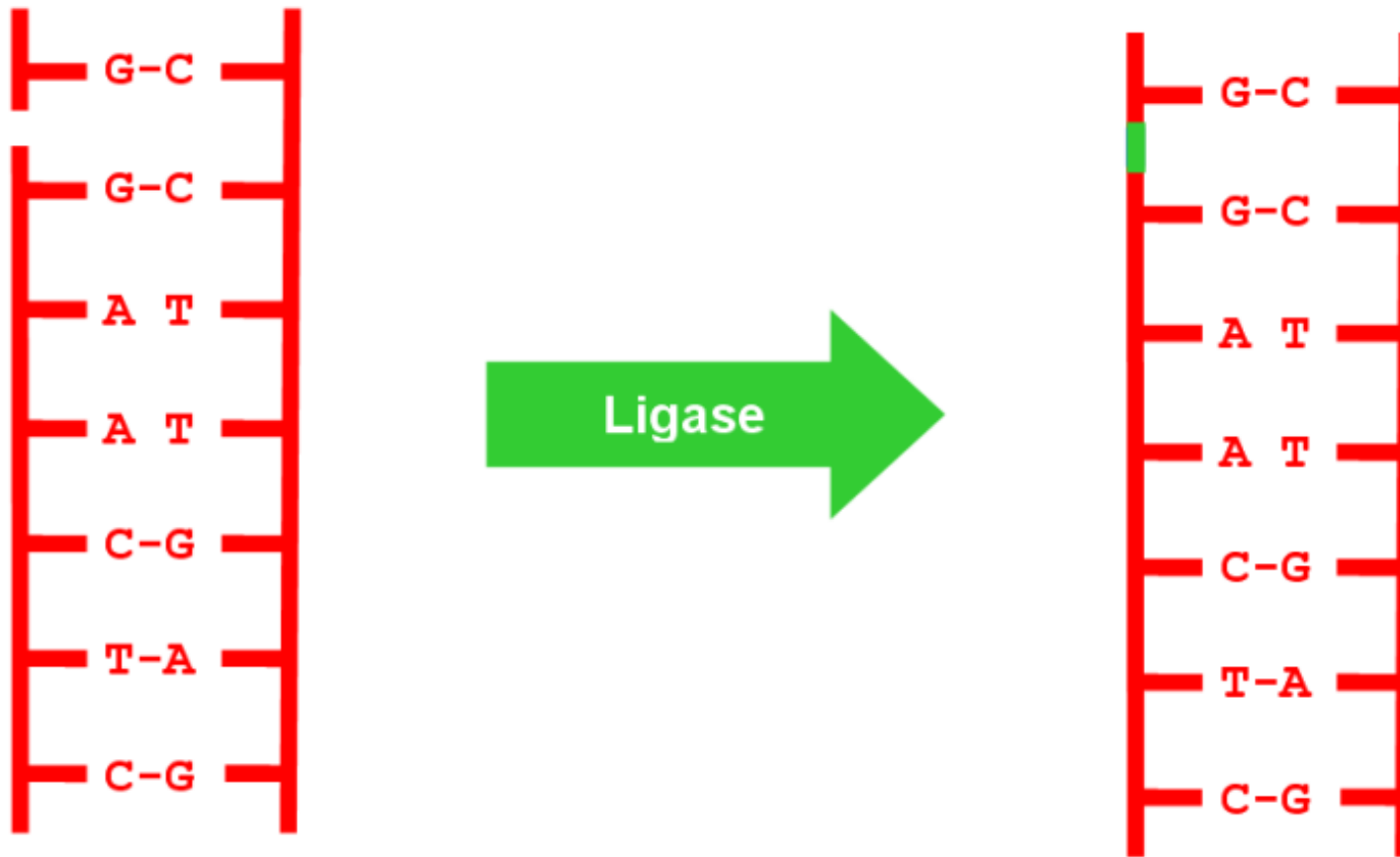
Nomenclature simplifiée:      nom-de-la réaction-ase

Exemples: Réplicase, endonucléase, carboxylase ...

# T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant

## T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique

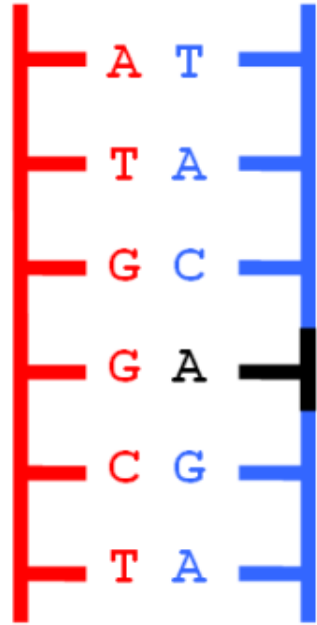
Réparation d'une rupture de l'ADN



# T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant

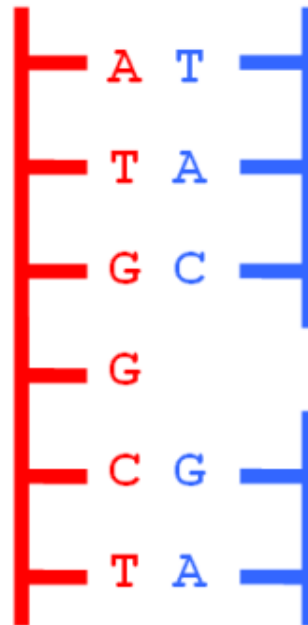
## T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique

Réparation d'une erreur d'appariement



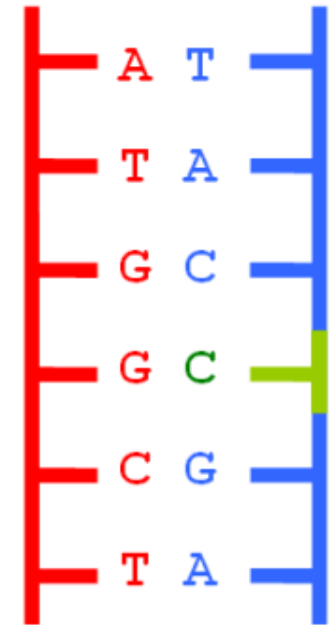
①

Erreur repérée par une 1ère enz parcourant l'ADN



②

Une 2ème enz excise la zone endommagée



③

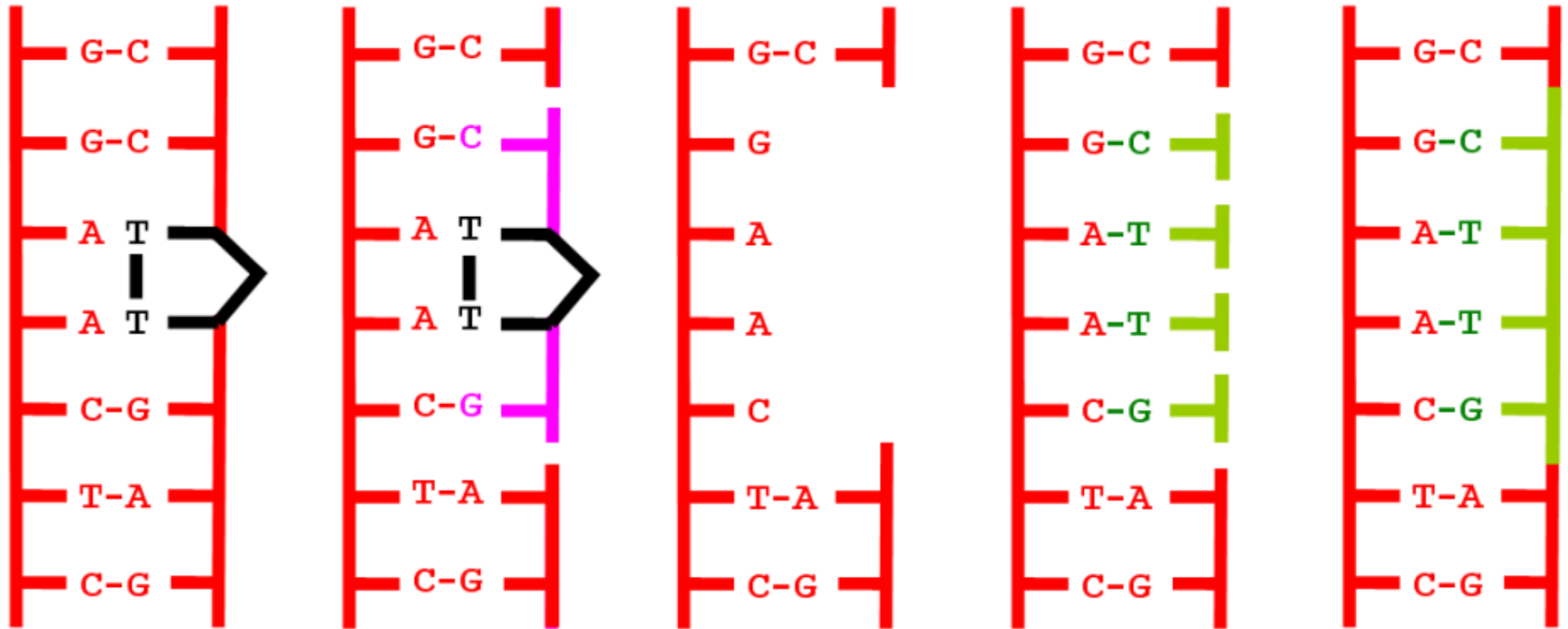
**L'ADN polymérase**

remplace la zone excisée par complémentarité avec le brin matrice

# T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant

## T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique

### Réparation d'anomalies de liaison



①

repérage

②

coupure

③

Excis°

④

Remplacmt par  
ADN polyM

⑤

Associat° par  
ligase

# **T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant**

## **T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique**

**Les erreurs répliquatives et les altérations de l'ADN peuvent être réparées par des mécanismes spécialisés impliquant des enzymes.**

**Si les réparations ne sont pas conformes, la mutation persiste à l'issue de la réplication et est transmise au moment de la division cellulaire.**

**Chez les animaux dont l'être humain, une mutation survient**

- soit dans une cellule somatique (elle sera présente dans le clone issu de cette cellule)**
- soit dans une cellule germinale (elle devient héréditaire).**

**Notions fondamentales :** allèles, mutations, nature et fréquence des mutations, mutations spontanées et induites, systèmes de réparation, ADN polymérase.

# T1 La Terre, la Vie et l'organisation du vivant

## T1-A3 Mutations de l'ADN et variabilité génétique

### Mutations de l'ADN et variabilité génétique

#### Connaissances

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 erreurs répliquatives et les altérations de l'ADN peuvent être réparées par des mécanismes spécialisés impliquant des enzymes. Si les réparations ne sont pas conformes, la mutation persiste à l'issue de la réplication et est transmise au moment de la division cellulaire.

Chez les animaux dont l'être humain, une mutation survient soit dans une cellule somatique (elle sera présente dans le clone issu de cette cellule) soit dans une cellule germinale (elle devient potentiellement héréditaire).

**Notions fondamentales** : allèles, mutations, nature et fréquence des mutations, mutations spontanées et induites, systèmes de réparation, ADN polymérase.

**Objectifs** : Connaissances fondamentales sur la formation des mutations.  
La notion d'allèles s'applique à tout segment d'ADN codant ou non.