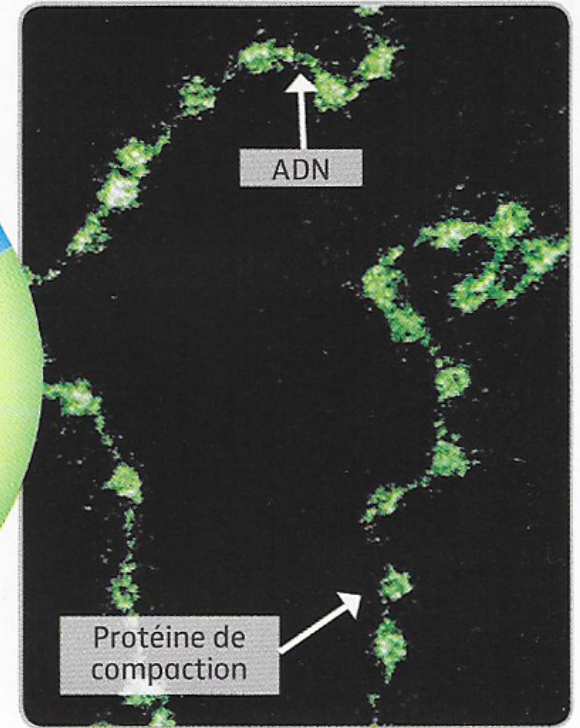
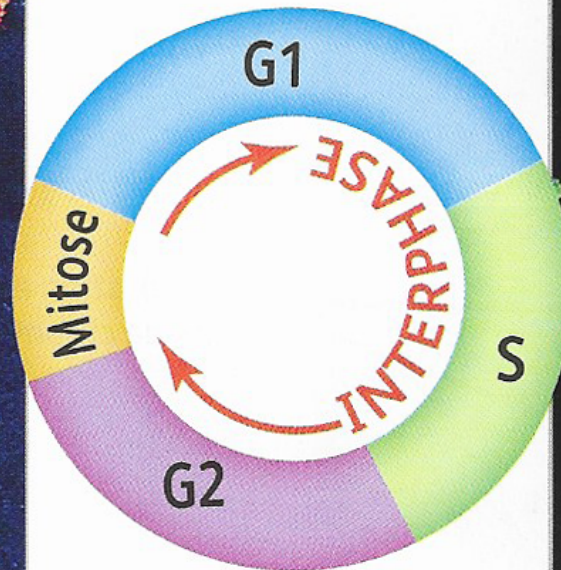
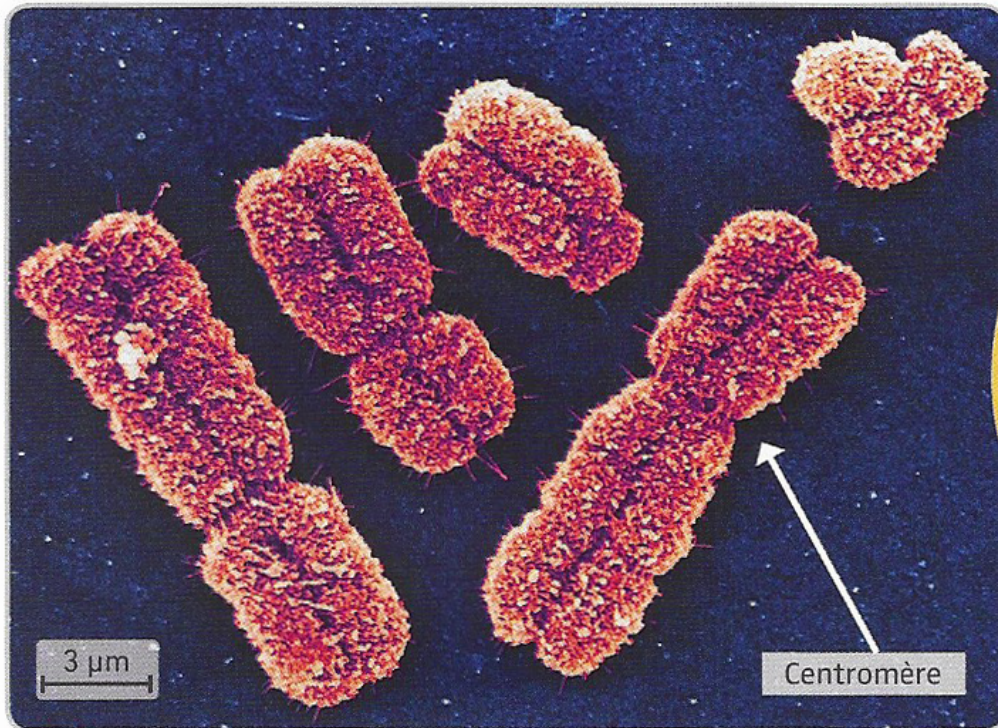


Thème A : Transmission, variation et expression du patrimoine génétique

Chapitre A2 :
Mutations de l'ADN
et variabilité génétique

I. L'origine des mutations de l'ADN

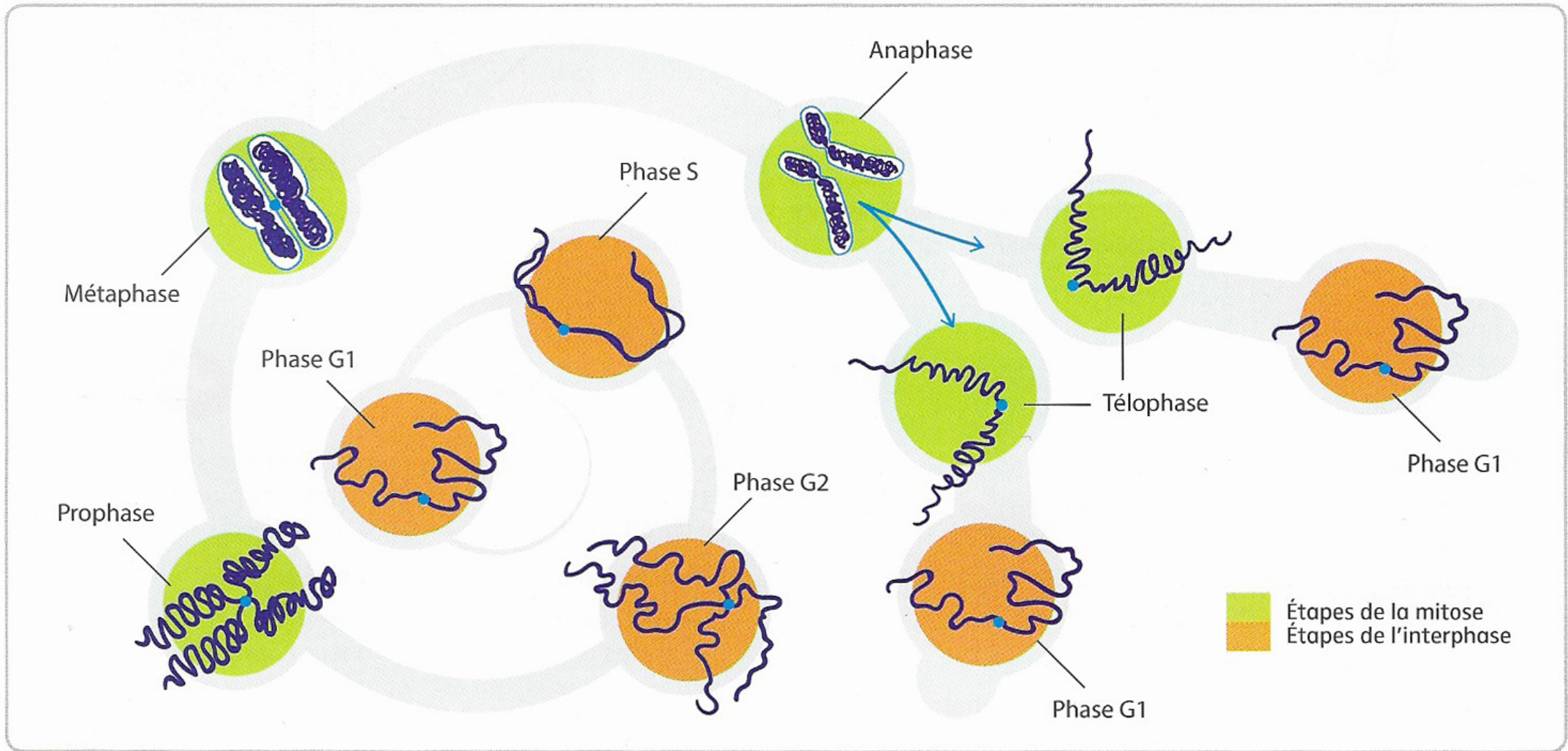
Rappel : L'état des chromosomes au cours du cycle cellulaire



a Les chromosomes s'observent lors de la métaphase des cellules eucaryotes.

Lorsque la cellule ne se divise pas (interphase), les chromosomes se décondensent en filaments d'ADN et forment un nucléole de nucléon.

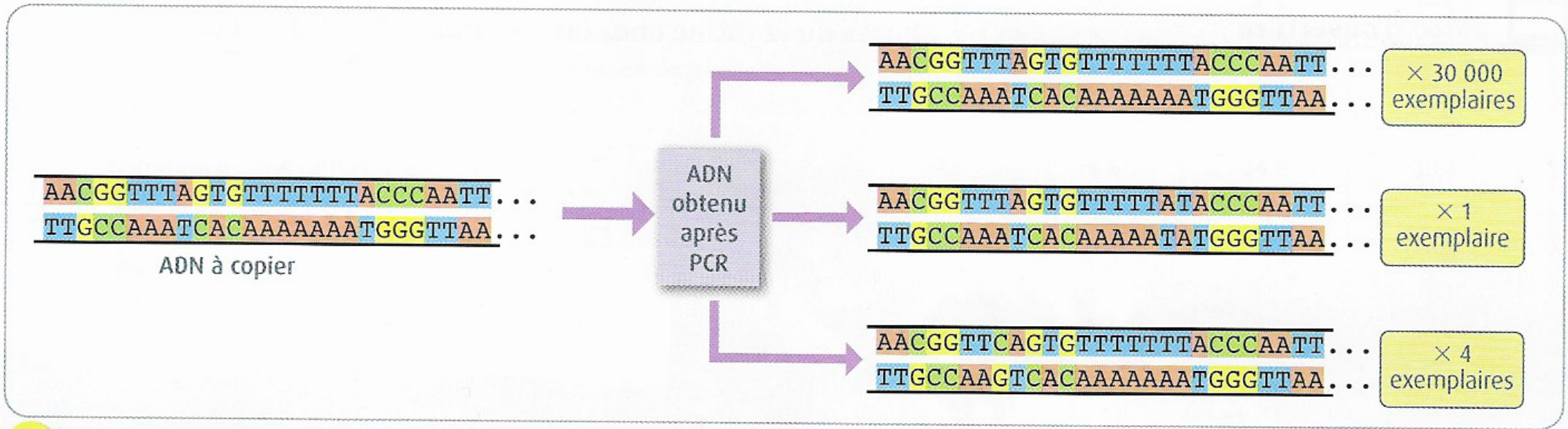
Rappel : L'état des chromosomes au cours du cycle cellulaire



b Représentation de l'état des chromosomes au cours du cycle cellulaire. L'état de condensation de la chromatine sous forme de chromosomes visibles au microscope optique ne correspond qu'à 5 % du temps du cycle cellulaire.

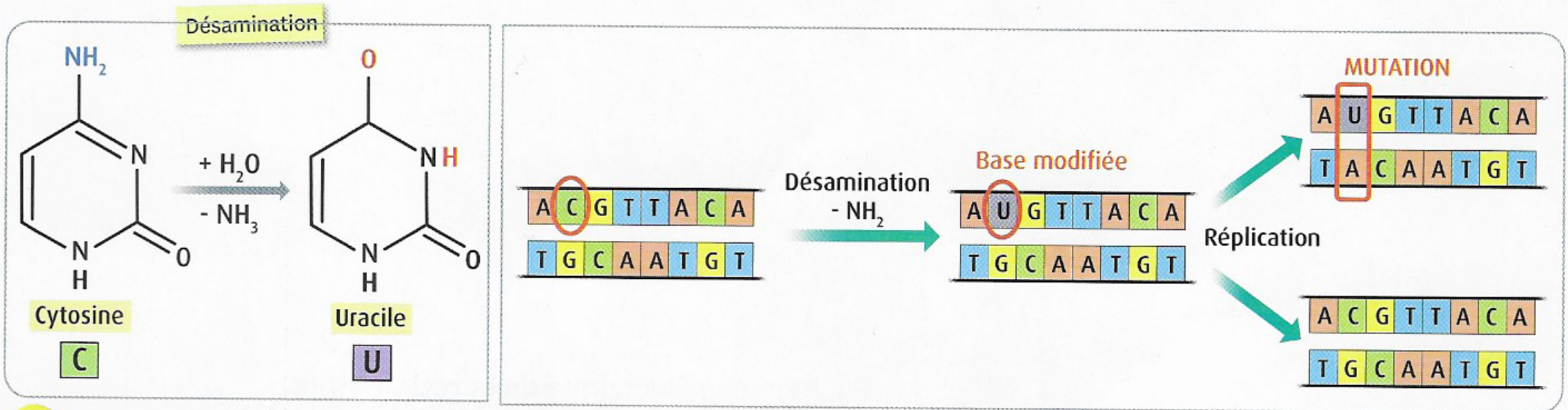
a) Les mutations spontanées de l'ADN

Résultats d'une expérience de réplication de l'ADN



1 Le résultat d'une expérience de PCR (Polymerase Chain Reaction). La PCR est une technique qui reproduit *in vitro* la réplication de l'ADN, en utilisant une ADN polymérase extraite d'une bactérie. De même que l'ADN polymérase des cellules eucaryotes, celle-ci commet parfois des erreurs, aléatoires, et incorpore un nucléotide erroné au brin d'ADN en cours de synthèse. Ici, un fragment d'ADN de 100 nucléotides a subi 15 cycles de PCR. Une portion de séquence de chacune des molécules obtenues est représentée. Les changements de nucléotides constatés se nomment des mutations.

La mutation de l'ADN à l'échelle des nucléotides



2 Une modification chimique de l'ADN. Des modifications spontanées de la molécule d'ADN se produisent durant l'intégralité du cycle cellulaire. Par exemple, en dehors de la phase S, une cytosine peut spontanément perdre son groupement NH₂ (désamination) et se transformer en uracile.

La fréquence des mutations génétiques

Types de mutations	Nombre total de variations identifiées par génome	Estimation de la fréquence de mutations
Substitutions (remplacements d'un nucléotide par un autre)	8370 000	$1,27 \cdot 10^{-8}$ par nucléotide et par génération
Insertions ou délétions de quelques nucléotides (ajout ou suppression de quelques nucléotides)	1240 000	$1,5 \cdot 10^{-9}$ par nucléotide et par génération
Modifications d'un grand nombre de nucléotides	232 000	Données non calculées

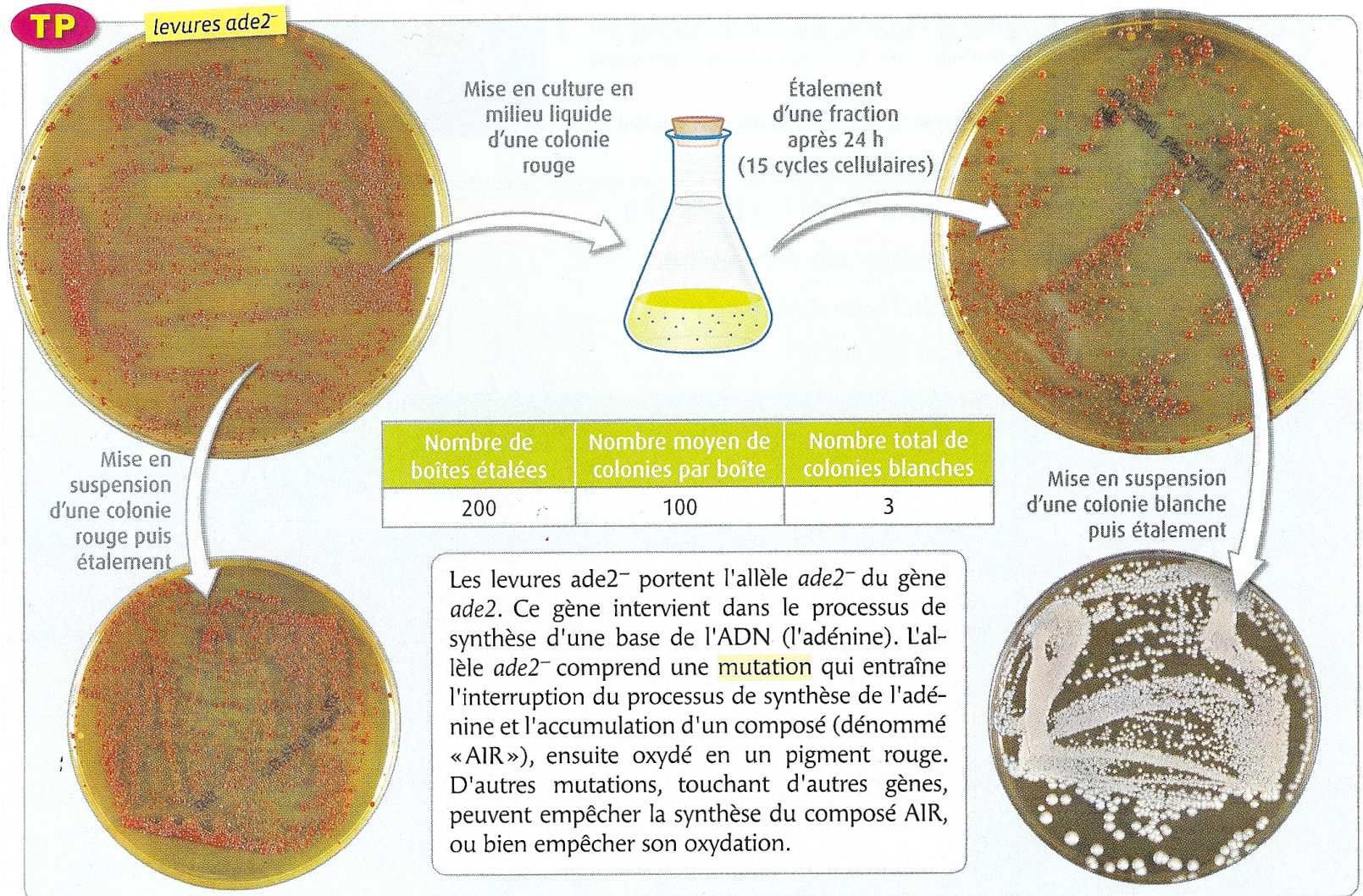
3

L'étude des génomes de trios. La comparaison des génomes d'un enfant et de ses parents («génomes de trios») met en évidence des variations de séquences nucléotidiques chez l'enfant. Elles sont le résultat de mutations dites «*de novo*», apparues le plus souvent dans l'une des cellules à l'origine des gamètes chez les parents. Les résultats présentés ont été obtenus grâce à l'étude de dix trios.

b) Les mutations liées à des agents mutagènes

Le cas des levures *ade2*-
exposées aux UV

Expérience de mutagenèse



1 L'observation de cultures de levures (champignons unicellulaires). Chaque colonie est issue des divisions successives d'une unique levure et de ses descendantes.

Les deux allèles comparés du gène *ade2*

TP J'UTILISE ANAGÈNE

Traitement	0
Allèle <i>ade2</i> ⁺	0GGTTTACTGTTTTCTTACCCAATTGTABAGACTATCCACAAGGACAATATTTGTGACTTATGTTATCCGCCCTGCTAGAGTCCGGACTCCGTTCAACTTAAGGCCAACTTGTGGCAGAAAATGCAATC
Allèle <i>ade2</i>	0-----G-----

2 Comparaison de la séquence nucléotidique de deux allèles du gène *ade2*. Longueur du gène *ade2*: 1713 paires de bases. Le tiret signifie qu'il n'y a pas de différence de séquence.

Résultats de l'expérience de mutagenèse

■ RÉSULTATS

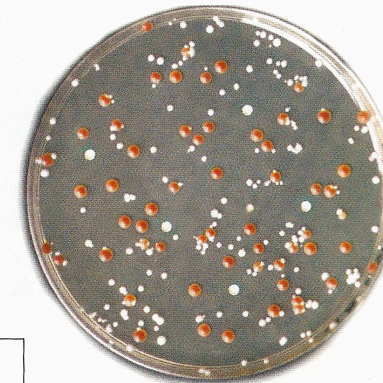
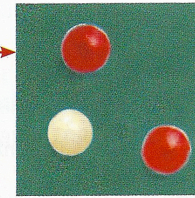
- Après les cinq jours de culture, observer les résultats et faire une image numérique de chaque boîte.
- Dénombrer les colonies (utiliser éventuellement un logiciel comme « Mesurim »).

Un exemple de dénombrement

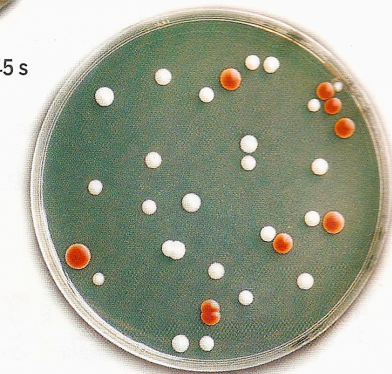
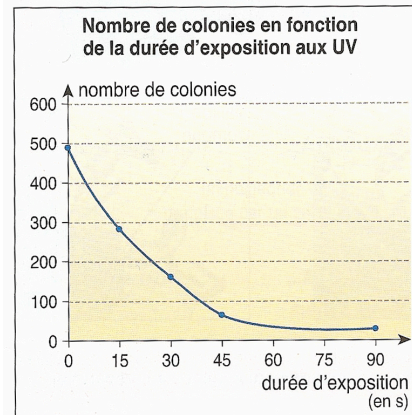
Durée d'irradiation (en s)	Nombre total de colonies	Nombre de colonies blanches
0	490	3
15	284	22
30	152	29
45	66	19
90	30	14



Durée d'exposition aux UV : 15 s

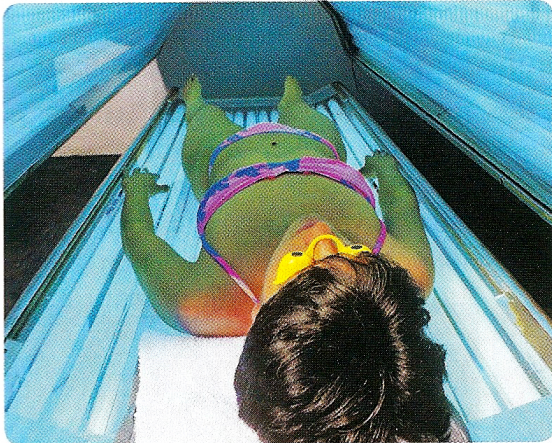


Durée d'exposition aux UV : 45 s



Durée d'exposition aux UV : 90 s

Cancers et UV



3 Une cabine de bronzage aux UV.

Les rayons UV sont une des composantes de la lumière solaire. Sur la peau, ils sont à l'origine, entre autres, du bronzage.

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

Les cancers sont des maladies dues à une multiplication incontrôlée de certaines cellules. Ils sont causés par une accumulation de mutations (voir doc. 7 p. 267). Le lien entre l'exposition aux UV artificiels dans les cabines de bronzage et les cancers de la peau a été étudié. Plus de 100 000 femmes scandinaves ont été suivies durant 14 années, ce qui a permis de déterminer le risque relatif (RR*) à la fréquentation de ces cabines. Depuis juillet 2009, les UV émis par les appareils de bronzage artificiel sont classés dans le groupe des agents **cancérogènes** (favorisant l'apparition de **cancers**) certains.

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

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

L'exemple de la maladie : Xeroderma pigmentosum

est une maladie génétique rare (quelques milliers de cas dans le monde) caractérisée par une hypersensibilité de la peau aux rayons ultraviolets. Les individus qui en sont atteints subissent des brûlures de la peau et des dommages aux yeux à la suite d'une simple exposition à la lumière du soleil. Ils doivent donc en permanence être protégés de la lumière d'où le nom d' «enfants de la lune». Les sujets présentent très jeunes une peau sèche et tachetée comparable à celle d'une personne âgée ayant passé son existence au soleil. Ils développent leur premier cancer de la peau en général avant l'âge de 10 ans.

Chez les individus atteints, les cellules de l'épiderme perdent le contrôle de leurs divisions cellulaires et se multiplient rapidement jusqu'à former des tumeurs cancéreuses.

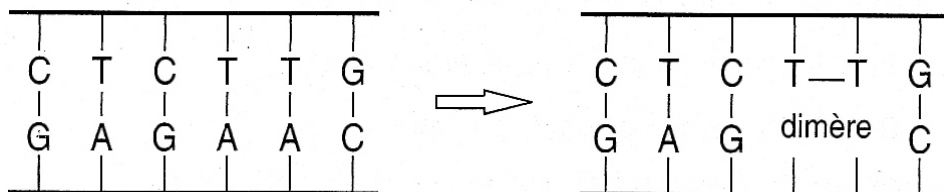


Masque et combinaison anti-UV utilisés par les individus atteints de la maladie xeroderma pigmentosum

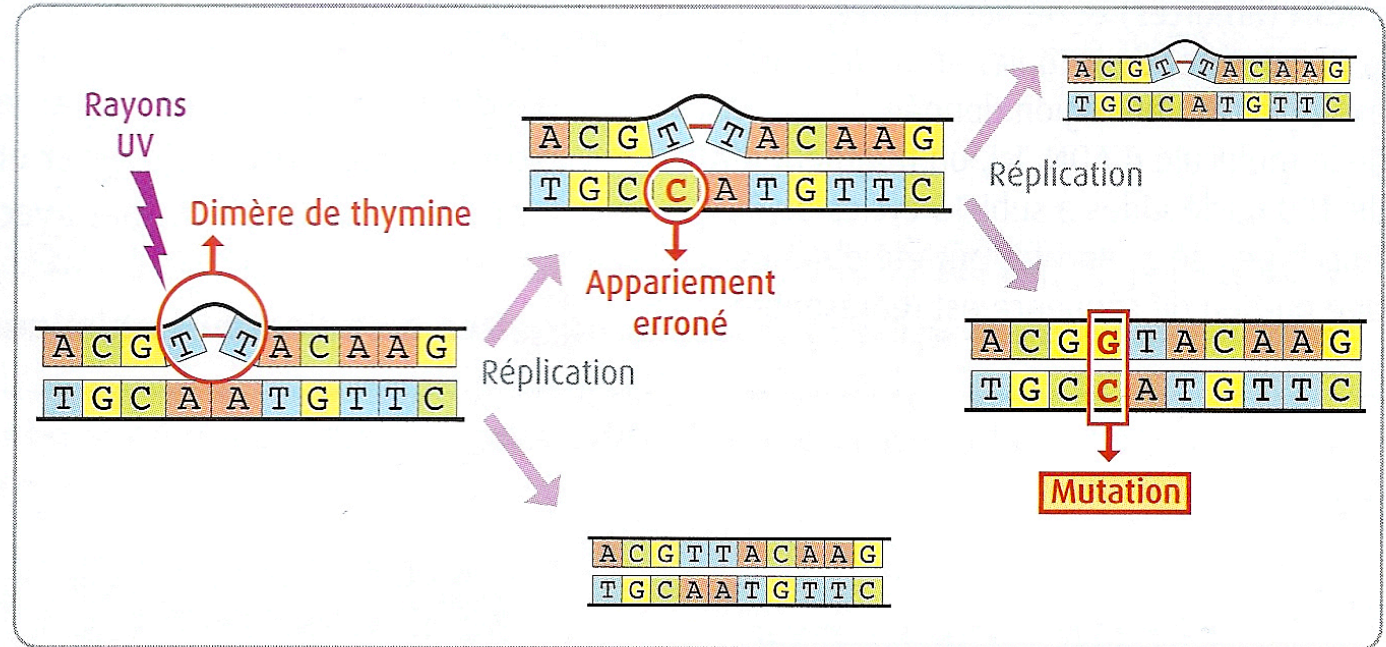
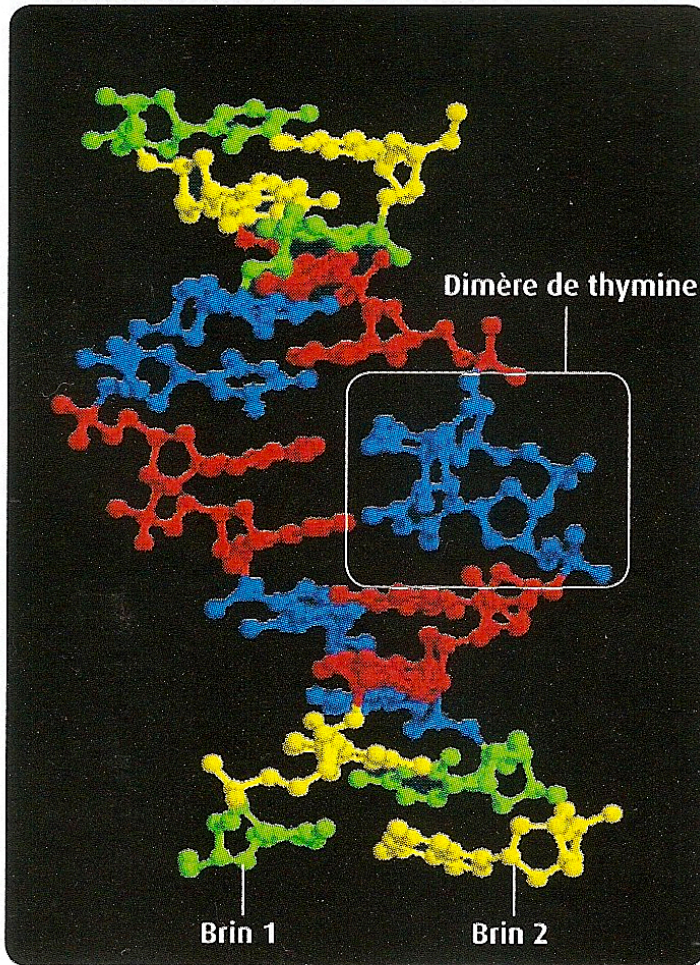
L'action des UV

Les rayons ultraviolets du soleil sont de puissants agents mutagènes. Lorsque les mutations touchent des gènes tels que ceux qui contrôlent la division cellulaire, une cellule peut devenir cancéreuse et commencer à se multiplier rapidement. Ces modifications consistent en la réalisation d'une nouvelle liaison sur un même brin d'ADN et la formation d'un dimère (association de deux éléments) anormal [voir **document 1** ci-dessous].

Document 1 :



Le devenir des dimères de thymine après quelques réplifications :

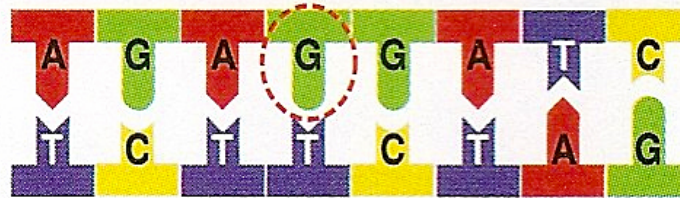


2

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 polymérases lors de la réplification, induisant la mort de la cellule. Certaines ADN polymérases parviennent toutefois à les franchir, mais elles commettent souvent des erreurs d'appariement.

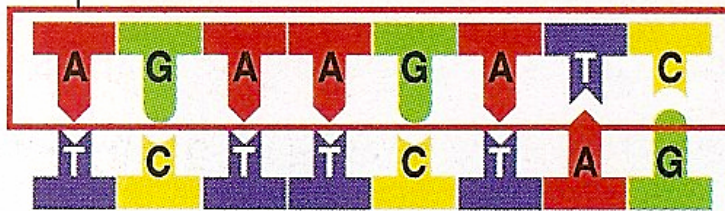
Si une erreur d'appariement échappe à la réparation

erreur non réparée



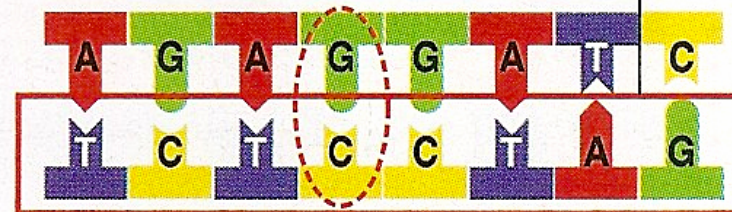
après la réplication
de l'ADN

brin néoformé



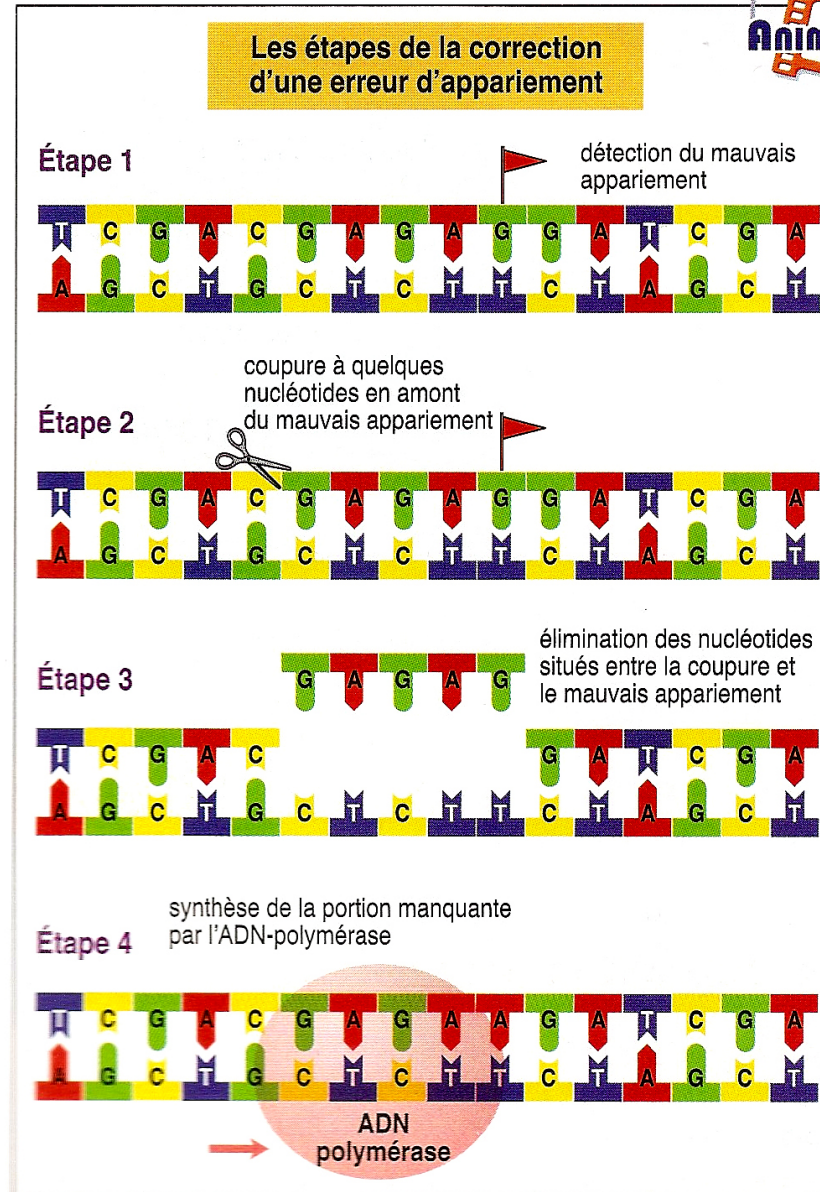
Séquence conforme

brin néoformé

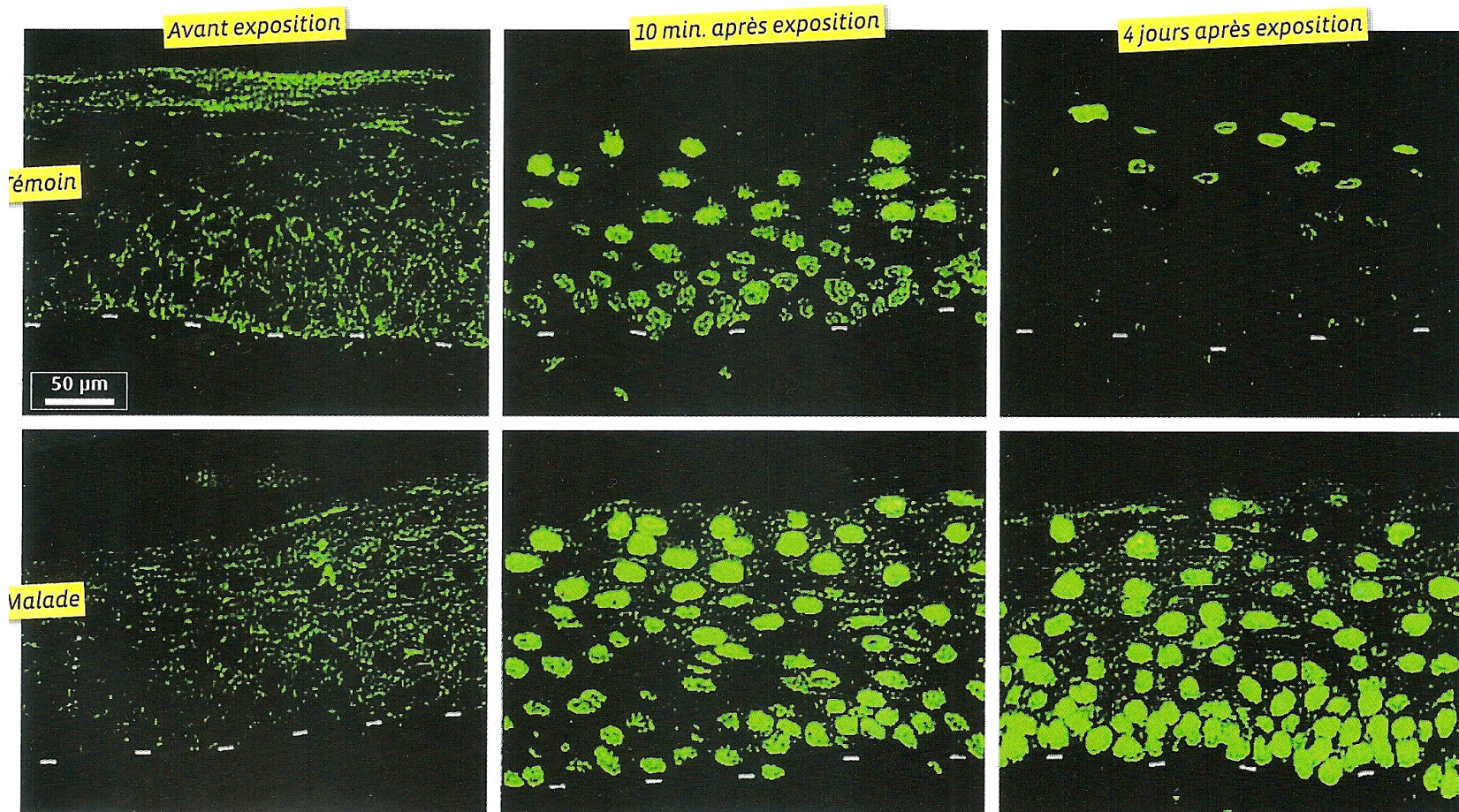


Séquence mutante

Des enzymes correctrices d'erreurs



Observation des mécanismes de correction des mutations chez les malades atteints de Xeroderma pigmentosum



1 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.

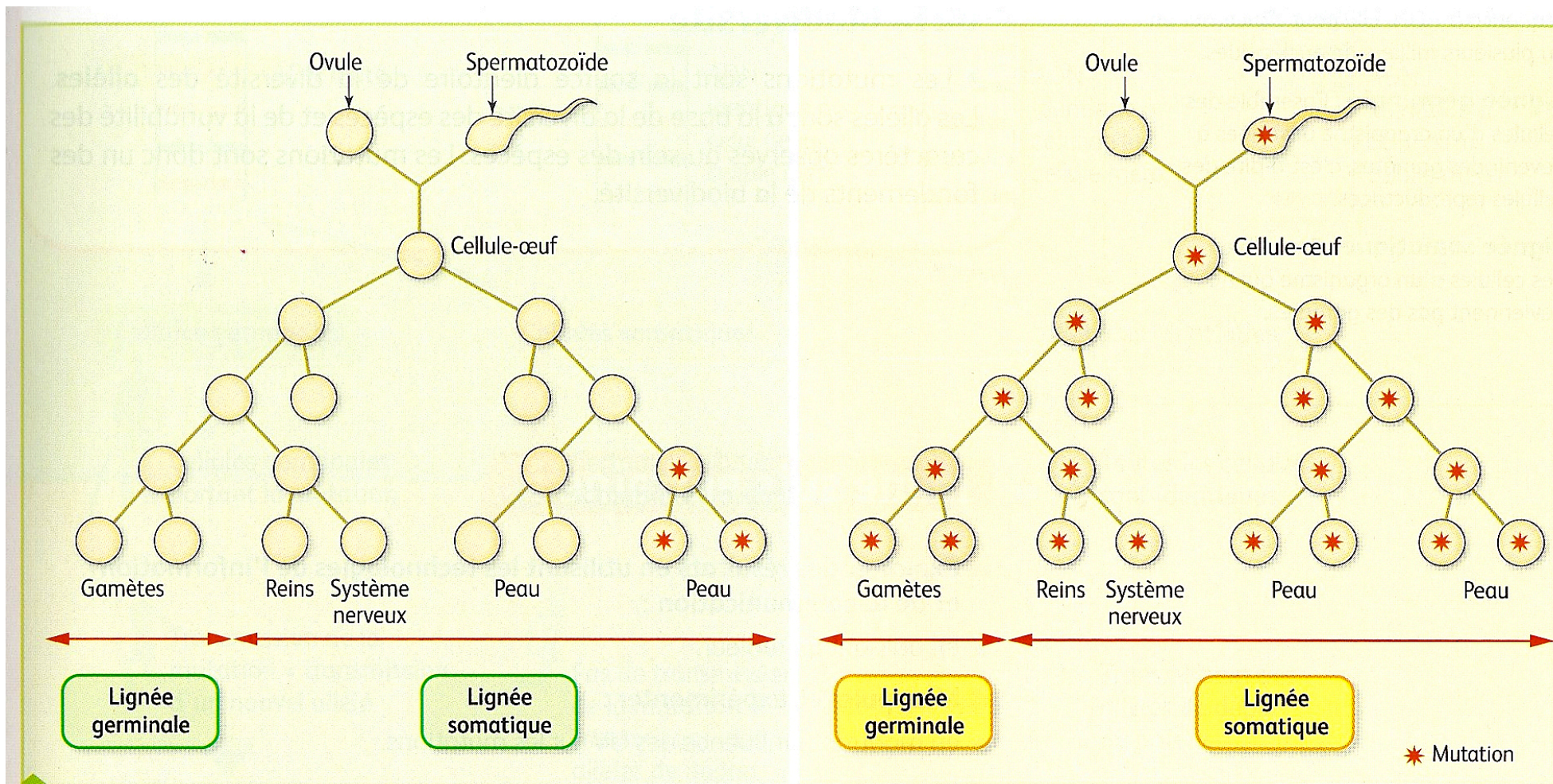
L'origine de
Xeroderma
pigmentosum

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

2 **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.

II. Les conséquences des mutations de l'ADN

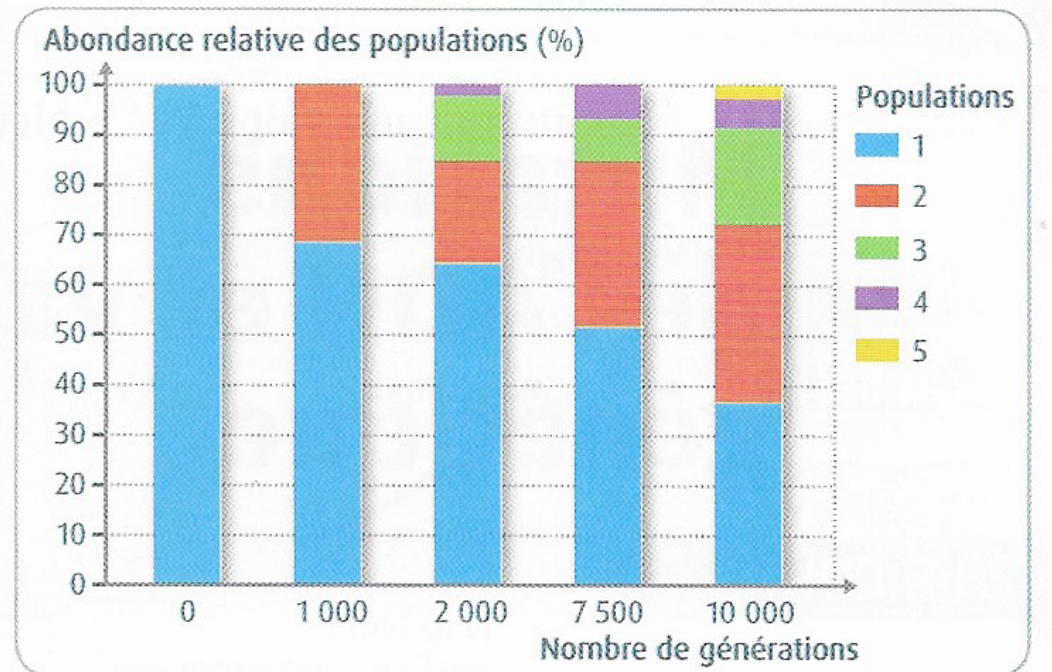
Mutations somatiques ou germinales ?



2 Devenir des mutations germinales et somatiques (* mutation).

Evolution génétique d'une population de bactéries sur 10 000 générations

En 1988, une expérience originale a été initiée aux États-Unis. Des bactéries *Escherichia coli* possédant toutes le même génome ont été mises en culture. Tous les jours, les cultures ont été repiquées pour permettre aux bactéries de continuer à se diviser. Toutes les 500 générations, des cellules ont été congelées en vue de les analyser plus tard et notamment de séquencer leur génome. En 2011, on a ainsi pu suivre l'évolution des génomes des bactéries d'une même population bactérienne initiale sur plus de 50 000 générations. Au fur et à mesure de l'expérience, on observe l'apparition progressive de plusieurs populations bactériennes. Ces populations diffèrent entre elles par une ou plusieurs mutations.



4 L'évolution de la diversité génétique de bactéries issues d'une population sur 10 000 générations.

Quelques mutations apparues au cours du temps dans l'espèce humaine

Gènes mutés	Conséquence phénotypique de la mutation	Date d'apparition de la mutation	Localisation de la mutation
TYRP1	Cheveux blonds	Non connue	Iles Salomon
HERC2	Yeux bleus	+ de 9 000 ans	Non connue
SLC24A5	Peau plus claire	Non connue	Europe
LCT	Tolérance au lactose à l'âge adulte	Moins de 5 000 ans	Europe, Afrique, péninsule arabique
EDAR	Chevelure noire et lisse	Moins de 30 000 ans	Asie de l'Est
ABCC11	Cérumen (cire de l'oreille) sec	20 000 à 30 000 ans	Asie de l'Est
DARC	Protéine de surface de l'hématie qui protège contre le paludisme	45 000 ans	Afrique
HBB	Anémie falciforme (maladie du sang) mais résistance au paludisme	+ de 3 000 ans	Afrique

6 **Quelques mutations apparues au cours de l'histoire évolutive de l'espèce humaine.** Au cours de l'évolution de l'espèce humaine, de nombreuses mutations ont fait apparaître de nouvelles variations de caractères et se sont plus ou moins répandues dans les populations. Certaines ont pu être datées.

