

Mécanismes de plasticité du génome bactérien

1. Mutations ponctuelles

Lorsque l'ADN Pol III synthétise un nouveau brin d'ADN, il peut arriver qu'un nucléotide soit mal apparié, ajouté ou omis. Ainsi, une mutation ponctuelle se produira. Deux dysfonctionnements distincts peuvent survenir dans la machinerie de réplication de l'ADN pour que cela se produise :

- DNA pol III ajoute une base nucléotidique complémentaire incorrecte sur le brin fils.
- L'activité de relecture et correction ne suffit pas pour ralentir la partie polymérase de l'ADN polymérase, de sorte que l'exonucléase puisse éliminer le mauvais appariement.

Les mutations les plus simples sont les changements de base, où une base est convertie en une autre. Ceux-ci peuvent être classés comme suit:

- **Transition** : où une purine est remplacée par une autre purine (A → G, par exemple), ou une pyrimidine par une autre pyrimidine (par exemple, T → C).
- **Transversion** : dans lesquelles une purine est substituée par une pyrimidine ou une pyrimidine est substituée par une purine (Par exemple, A → C).

1.1. Conséquences des mutations ponctuelles

Une mutation ponctuelle peut être :

- **Silencieuse** ou même-sens : lorsqu'elle est introduite dans la séquence codante d'un gène sans modifier la séquence d'acides aminés du produit du gène.
- **faux-sens** ou missens : si elle entraîne un changement d'acides aminés, dans ce cas une protéine modifiée en sera la conséquence. Alternativement, de telles mutations peuvent également se produire dans des régions régulatrices, affectant ainsi l'expression du gène respectif.
- **non-sens** : lorsqu'un codon d'arrêt mutant remplace un codon de type sauvage, qui met fin à la traduction, ce qui aboutit à une protéine raccourcie.

Les mutations ponctuelles affectent généralement un trait spécifique qui peut conférer un avantage dans un environnement donné (**Musser, 1995**). Cela peut générer de nouvelles variantes d'un clone dans des délais relativement courts (micro-évolution). À plus grande échelle, c'est-à-dire la génération de nouvelles espèces, l'évolution par accumulation de

mutations ponctuelles est un processus très lent. Cela est particulièrement vrai pour les mutations dans les gènes essentiels de séquences spécifiques à une espèce, par exemple le gène codant pour l'ARNr 16S, des enzymes particulières (par exemple ATPases) ou des protéines structurelles.

1.2. Caractéristiques des mutations ponctuelles

a. Spontanée

Les mutations spontanées se produisent en l'absence de stress exogène et sans pression sélective.

b. Rare

Bien que le taux de mutation puisse dans certains cas être affecté par les conditions de croissance et les facteurs environnementaux, des mutations ponctuelles spontanées se produisent systématiquement à un taux de 10^{-9} à 10^{-10} par nucléotide par génération pour de nombreuses bactéries et conditions de croissance. De ce fait, les mutants constituent toujours l'extrême minorité d'une population, ce qui rend les mutants des individus rares.

2. Réarrangements génomiques

2.1. Types de réarrangements et leurs effets

Les réarrangements intra-chromosomiques peuvent entraîner une perte, une amplification, une translocation et des inversions de fragments d'ADN. Ces types de réarrangements peuvent contribuer à l'évolution d'un organisme par la perturbation d'un gène existant ou la création d'un nouveau gène.

2.1.1. Insertion

Les exemples incluent: l'insertion de prophages, ou les éléments auto-transmissibles conjugatifs pouvant s'intégrer aux chromosomes et en exciser. Ces éléments comprennent des gènes codant des facteurs de virulence ou des déterminants de la résistance aux médicaments.

Conséquences : En plus de l'acquisition de gènes potentiellement bénéfiques, les événements d'insertion peuvent également perturber l'intégrité des gènes, entraînant une perte de fonction (insertion des IS).

2.1.2. Délétion

Les délétions entraînent la perte d'un segment génomique.

Conséquences : elles peuvent être intragéniques, entraînant l'inactivation d'un gène ou la perte d'un ou plusieurs domaines fonctionnels ou une altération de la fonction du gène. En cas de délétions intergéniques, elles pourraient potentiellement affecter les régions régulatrices, affectant ainsi l'expression des gènes voisins. Les délétions englobant la perte de gènes essentiels ou de composants de gènes peuvent entraîner la mort de la cellule.

2.1.3. Inversion

Les inversions sont des variations impliquant un réarrangement de l'orientation d'un segment génomique. Les inversions se produisent lorsqu'une région du chromosome est coupée du chromosome par des cassures double brin, puis réintroduite dans l'orientation opposée.

Conséquences : Ils pourraient changer l'expression des gènes en cassant les gènes aux extrémités de l'inversion ou en modifiant l'orientation des gènes par rapport à la fourche de réplication. En effet, les gènes qui sont transcrits en plus grandes quantités vont dans le même sens que la fourche de réplication sur le brin principal, car cela minimise l'incidence des collisions entre l'ARN et l'ADN polymérase, et les gènes localisés sur le brin retardé peuvent subir un arrêt de la transcription conduisant à la diminution de leur taux de transcription.

2.1.4. Duplication

Les duplications sont marquées par la présence de deux copies ou plus d'une région génomique ou d'un segment génomique. Les régions dupliquées peuvent soit être adjacentes les unes aux autres, appelées duplication en tandem, soit être situées à un emplacement génomique différent, appelé duplications dispersées.

Conséquences : La duplication de gènes peut avoir 3 conséquences possibles (i) la non-fonctionnalisation ou la perte du gène dupliqué par délétion (ii) la sous-fonctionnalisation, aboutissant à l'adoption de rôles complémentaires ; (iii) la néo-fonctionnalisation, entraînant de nouvelles fonctions.

Les gènes dupliqués peuvent agir comme un mécanisme de redondance. Ainsi, si un gène est affecté par une mutation, il existe toujours une autre copie fonctionnelle.

2.1.5. Translocation

C'est la mobilisation d'un segment d'ADN d'un endroit à un autre au sein du même génome.

Conséquences : La translocation affecte l'expression des gènes: les gènes sont plus exprimés lorsqu'ils sont proches de l'*ori*. Les gènes proches de l'origine de la réplication sont surreprésentés dans la cellule bactérienne par rapport aux gènes proches du terminus de la réplication, générant ainsi un effet de dosage de l'expression des gènes.

3. Mécanismes de réarrangements

Les réarrangements chromosomiques se produisent lors de la réplication ou de la réparation de l'ADN et impliquent une recombinaison de l'ADN. Il existe plusieurs méthodes de recombinaison du génome qui peuvent être regroupées en trois catégories :

- Recombinaison homologue
- Recombinaison non homologue (illégitime)
- Recombinaison site-spécifique

La plus fréquente est la recombinaison homologue entre deux segments d'ADN partageant une homologie.

3.1. Recombinaison homologue

La recombinaison homologue favorise l'appariement entre des séquences d'ADN identiques ou presque identiques et l'échange de matériel génétique entre elles.

3.1.1. Etapes de la recombinaison homologue

Lorsqu'une rupture d'ADN est rencontrée, les enzymes de traitement de la rupture ciblent la rupture et la préparent pour une recombinaison homologue.

Une **cassure d'ADN double brin** sont traités par le complexe enzymatique **RecBCD**.

1. **Dégradation** de l'ADN double brin à partir de la cassure par la sous-unité **RecB**.
2. Reconnaissance de la séquence d'ADN spécifique «Chi χ : 5'GCTGGTGG3'» par la sous unité **RecC**.
3. **Arrêt** de la sous unité RecB au niveau de Chi.
4. Au niveau de Chi, **modulation de l'activité de la sous unité RecB** par la sous-unité **RecD** : de sorte que seul le brin d'ADN 5'-3' soit dégradé,
5. Déroulement de la double hélice d'ADN par l'activité hélicase de **RecB et RecD**,
6. Création d'une **extrémité 3' simple brin**.

7. Chargement de la protéine **RecA** favorisé par la création de l'extrémité simple brin.
8. Formation d'un **filament protéonucléique** stable par la protéine RecA sur l'ADN simple brin qui s'étend dans la direction 5'-3'
9. **Appariement** de l'ADNsb avec un ADN double brin homologue grâce à son invasion par le filament protéonucléique RecA-ADN.
10. Connexion des deux molécules d'ADN recombinantes par une branche d'ADN appelée **jonction de Holliday**,
11. Recrutement de l'endonucléase résolvasse **RuvC** au niveau de la jonction qui assure **le clivage et la résolution** de la jonction en coupant les deux brins d'ADN homologues.
12. **Remplissage** des extrémités 3'-OH et 5' phosphate par une polymérase et ligature par une ligase.

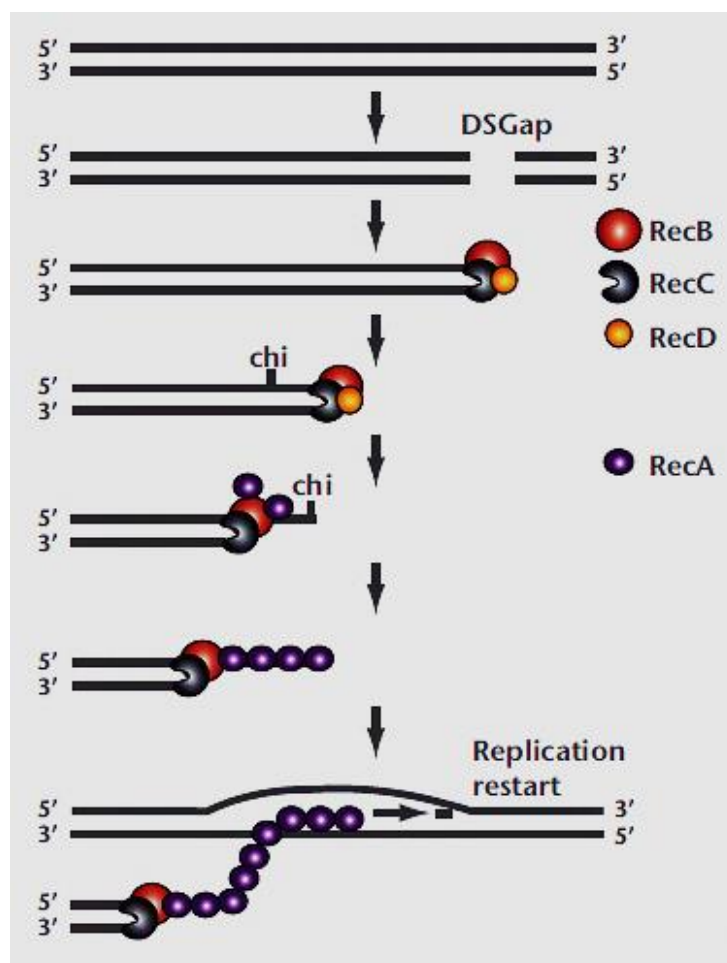


Figure 2. Mécanismes de recombinaisons via RecA dans le cas de rupture double brin par intervention du complexe RecBCD.

Le second groupe de protéines comprend RecF, RecO et RecR qui jouent un rôle clé dans la préparation des substrats pour RecA sur un ADN **simple brin** (avec gap) auxquels RecBCD n'a pas accès. Leur rôle consiste à éliminer la protéine de liaison SSB (une protéine de liaison à un seul brin) pour favoriser le chargement de RecA (**Figure 3.5**)

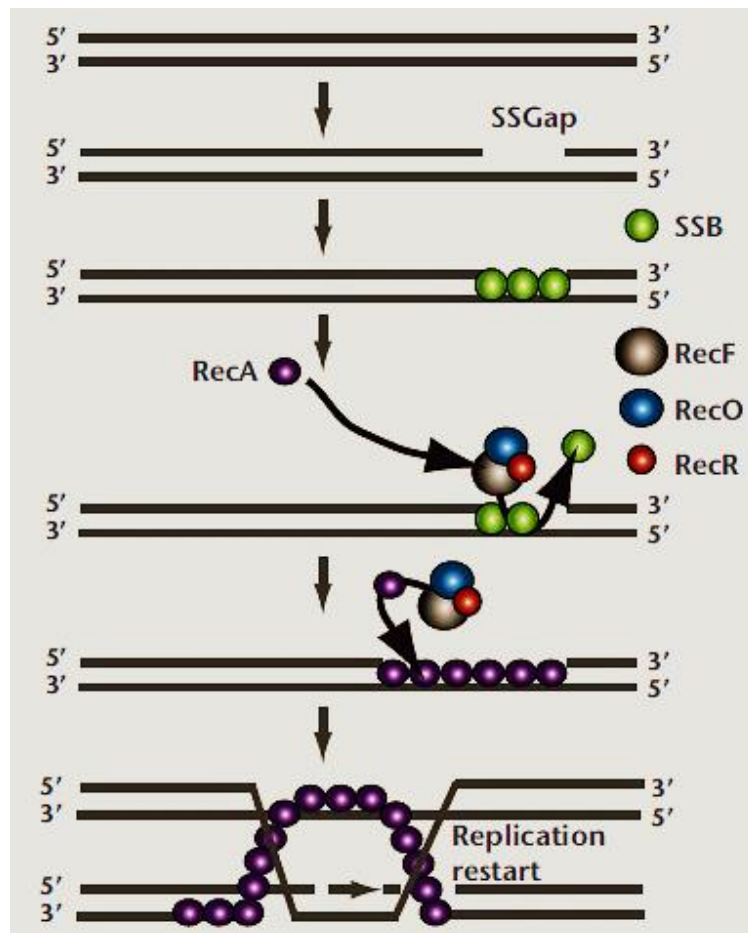


Figure 3 Mécanisme de recombinaison via RecA dans le cas de rupture simple brin par intervention du complexe RecFOR