

## Chapitre 6 : mutations génétique

### Introduction :

Les mutations sont des modifications au niveau de la séquence de l'ADN, il existe différents types de mutations :

- **Génomiques** : Altération du nombre de chromosomes.
- **Chromosomiques** : Altération de la structure d'un ou plusieurs chromosomes.
- **Géniques** : Altération d'une séquence d'ADN transmissible.

### 1) Les mutations génétiques ou géniques

Dans ce type, l'allèle du gène est changé en un autre allèle. Puisqu'un tel changement se produit à l'intérieur d'un seul gène et localisé en un locus unique dans le chromosome, la mutation génique est appelée aussi « **mutation ponctuelle** ». Elle désigne généralement les modifications de paires uniques de bases adjacentes, c'est-à-dire des mutations cartographiées en une seule position ou « point », dans un gène. les mutations peuvent conduire à l'apparition de diverses maladies transmissibles ou non chez l'homme, les animaux ou les végétaux.

Les changements naturels survenant la structure de l'ADN sont qualifiés de mutations spontanées. Par contre, si ces changements qui surviennent la séquence d'ADN sont causés par des agents physiques, chimiques, ils sont qualifiés de mutations induites. Ces agent présent dans l'environnement sont appelés des mutagènes.

- Seules les mutations touchant des séquences codantes ou des séquences régulatrices peuvent avoir des répercussions sur le phénotype.
- Chez les procaryotes et les eucaryotes unicellulaires, les mutations sont transmises automatiquement aux descendants.
- ➡ Chez les eucaryotes supérieurs, seules les **mutations germinales** qui affectent les gamètes sont transmissibles (héritables). Les **mutations somatiques** ne sont pas héritables, mais elles constituent une cause importante de cancers.
- ➡ La mutation génique affecte un seul gène. De nombreuses classes existent :

#### 1.1. Les substitutions

Il s'agit d'un changement d'un seul nucléotide dans l'ADN :

- **Une transition** : C'est le tout remplacement entre les bases de même classe, c'est-à-dire une base pyrimidique par une autre base pyrimidique, ou une base purique par une autre base purique. Exemple : le remplacement entre la base A et G est vice versa ou entre T et C et vice versa. Donc il y a 4 probabilités.



- **Une transversion** : C'est le tout remplacement entre les bases de différente classe. C'est-à-dire, une purine est remplacée par une pyrimidine ou inversement. Exemple : la base A est remplacé par T, la base A est remplacée par C, la base G est remplacée par T, la base G est remplacée par C et inversement, on aura donc 8 probabilités



### 1.2.Les insertions

L'insertion est l'ajout d'un ou de plusieurs nucléotides.

**Exemple :** ACGCTGTT après insertion de la base G, la séquence devient : ACGCTGGTT

### 1.3.Les délétions

La délétion est l'élimination d'une ou de plusieurs de nucléotides.

**Exemple :** ACGTGTT après délétion de deux bases « TG » la séquence devient : ACGCTT

**NB.**Les deux derniers types de mutations géniques (insertions et délétions) peuvent causer le décalage du cadre de lecture. Dans ce cas-là le polypeptide ainsi formé sera changé, au niveau des acides aminés codant les triplets de nucléotides situant après l'insertion ou la délétion d'une ou de plusieurs bases. Par conséquent, ce changement aura des effets majeurs sur le phénotype. Cependant, l'insertion ou la délétion de trois ou d'un multiple de trois nucléotides ne changera pas le cadre de lecture. Ces mutations sont appelées des **insertions** ou des **délétions en phase**.

✓ **Les mutations ponctuelles peuvent donc provoquer ou pas le changement du cadre de lecture. On distingue alors :**

\* **Les mutations sans changement du cadre de lecture :** Dans cette catégorie on distingue 4 types de mutations :

a) **Les mutations silencieuses :** Dans ce cas, la substitution de nucléotide est sans effet, le codon qui en résulte code pour le même acide aminé. Si par mutation le codon AGA est remplacé par AGC, ces deux codons signifient pour l'arginine (il s'agit de deux codons synonymes), ceci n'a pas de conséquence sur la protéine synthétisée.

b) **Les mutations conservatrices :** un nucléotide modifié donne un codon qui code pour un acide aminé proche chimiquement. Ce type de mutation est le plus souvent sans conséquences majeures. Par exemple, AGA→Arg est muté en AAA→Lys, L'arginine et la

lysine sont des acides aminés basiques (polaires et chargés positivement) => propriétés chimiques similaires.

**c) Les mutations faux sens :** Dans ce cas, un codon est remplacé par un codant donnant un acide aminé chimiquement très différent. Par exemple, AGA→ Arg est muté en ATA→ Ile ; l'arginine et l'isoleucine sont chimiquement différents, il en résulte le plus souvent une protéine anormale.

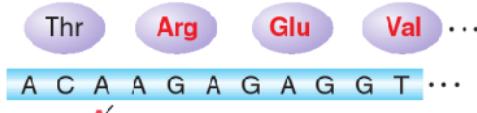
**d) Les mutations non-sens :** La mutation dans ce cas transforme un codon qui code pour un acide aminé en un codon "stop", on parle des mutations « **non-sens** ». Exp : AAG→Lys est muté en TAG→STOP. la protéine générée sera très courte et fortement probable qu'elle ne soit pas fonctionnelle. **Si l'erreur se produit au début de la chaîne peptidique, les conséquences sont très graves.**

Inversement, un codon "stop" peut être transformé en un codon qui code pour un acide aminé, il en résulte une protéine plus longue que la protéine normale.

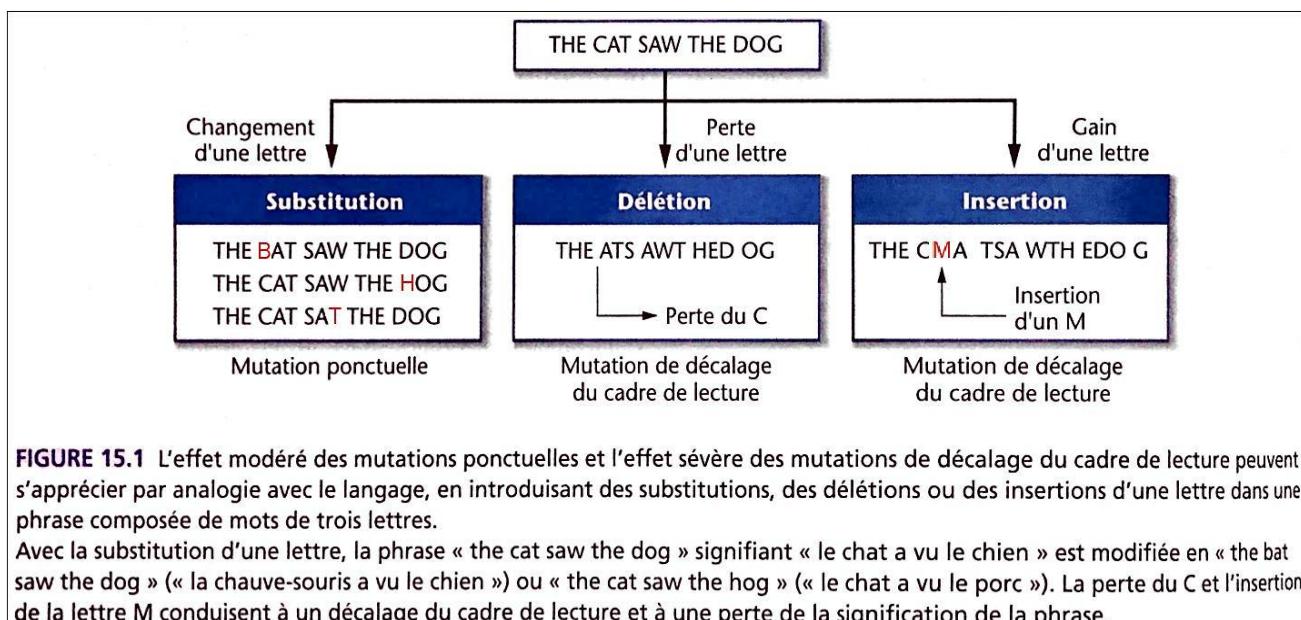
Types de mutations au niveau de l'ADN	Résultats au niveau moléculaire
Pas de mutation	<p>Type sauvage</p> <p>Les codons spécifient la protéine de type sauvage.</p>
Substitution Transition ou transversion	<p>Mutation silencieuse</p> <p>Le codon modifié spécifie le même acide aminé.</p> <p>Mutation conservatrice</p> <p>Le codon modifié spécifie un acide aminé ayant des propriétés chimiques similaires.</p> <p>Mutation faux-sens</p> <p>Le codon modifié spécifie un acide aminé ayant des propriétés chimiques différentes.</p> <p>Mutation non-sens</p> <p>Le codon modifié déclenche la terminaison de la synthèse de la chaîne.</p>

#### \* Les mutations avec changement du cadre de lecture

Elles sont dues à l'insertion ou à la délétion d'une base qui entraîne un décalage dans la lecture des codons. La séquence de la protéine en aval du site de mutation (après le site de mutation) est complètement différente de la protéine originale. De ce fait, les mutations avec changement du cadre de lecture entraînent une perte totale de la structure de la protéine normale et de sa fonction.

Insertion/Délétion	
Insertion de base	Mutation par décalage du cadre de lecture 
Délétion de base	Mutation par décalage du cadre de lecture 

Voici un exemple de l'impact des mutations sans et avec changement du cadre de lecture sur le produit final du gène :



## 2. Type de mutations selon l'origine de la mutation

### 2.1. Les mutations spontanées

- Les mutations spontanées apparaissent naturellement sans l'intervention d'agents mutagènes.
- Elles peuvent se produire lors de la réPLICATION de l'ADN, ou faire suite à des modifications de base, ou encore de l'action de transposons.

### 2.2. Les mutations induites et les agents mutagenèse

#### 2.2.1. Les agents chimiques

- a) **Les agents de désamination :** (Ex. L'acide nitrique) Ce sont des substances qui peuvent désaminer la cytosine et transformer le NH<sub>2</sub> en OH pour donner l'uracile.
- b) **Les agents alkylants :** Les agents alkylants modifient d'appariement des bases, l'éthylméthane sulfonate (EMS) par exemple modifie la Guanine l'amenant à s'apparier à la

thymine.

**c) Les analogues de bases :** Les analogues de bases ressemblent aux bases azotées normales et peuvent être incorporées dans la chaîne polynucléotidique en croissance, au moment de la réPLICATION. Après incorporation, ces composés montrent un appariement différent de celui des bases qu'ils remplacent et peuvent provoquer des substitutions. Parmi ces analogues de bases, le plus utilisé est le 5-bromouracile (5-BU), analogue de la thymine. Cet analogue s'apparie à la guanine plutôt que qu'à l'adénine. Il provoque ainsi les transitions A→G. Les transitions apparaissent au cours des réPLICATIONS ultérieures de l'ADN.

**d) Les agents intercalants :** Ce sont des substances chimiques qui perturbent la réPLICATION en s'intercalant dans l'ADN, c'est le cas par exemple du **BET** (Bromure d'éthidium). Les agents intercalants déforment l'ADN et provoquent l'insertion ou la délétion d'une seule paire de nucléotides. Les acridines dont la proflavine, peuvent intercaler leurs cycles aromatiques entre les bases de l'ADN et provoquer des glissements d'un brin d'ADN par rapport à un autre, générant ainsi des délétions ou additions de nucléotides.

### **2.2.2. Les agents physiques**

Les radiations X induisent la formation de radicaux libres extrêmement réactifs qui provoquent des lésions très graves dans l'ADN, notamment des cassures simple et double brin. La re-ligature des fragments d'ADN ainsi produits entraîne des grandes délétions, des duplications et des inversions.

**a) Radiations ionisantes :** Les rayons ionisants (rayons X, rayonnement alpha, bêta ou gamma des substances radioactives) sont des rayonnements riches en énergie, qui transfèrent une partie de leur énergie aux molécules irradiées, qui en sont ainsi modifiées. Les rayons X, par exemple, induisent des cassures des chromosomes. Ils peuvent également induire la formation de radicaux libres extrêmement réactifs qui provoquent des lésions très graves dans l'ADN, notamment des cassures simple et double brin. Les lésions causées par les radiations ionisantes ne sont que très rarement réparables et sont létale lorsqu'elles touchent des régions essentielles du chromosome.

**b) Lumière UV :** Les radiations UV provoquent un pontage par liaisons covalentes entre deux thymines adjacentes du même brin d'ADN. Ceci conduit à l'arrêt de réPLICATION.

## **3. Quelques conséquences des mutations**

### **3.1. Effets sur la fonction des protéines**

**3.1.1. Perte de fonction :** la mutation au niveau du gène d'une protéine donnée peut conduire au changement de sa structure, résultant en la réDUCTION ou la perte totale de son activité.

- Mutations au niveau des introns : si une mutation touche un intron, la maturation de l'ARNm du gène correspondant (excision-épissage) sera altérée, le produit de traduction sera une protéine aberrante.

**3.1.2. Gain de fonction :** les mutations peuvent également conduire au développement de nouvelle(s) fonction(s) du produit du gène concerné.

### **3.2. Effets sur l'expression de la protéine**

Cet effet peut survenir si la mutation touche la région promoteur du gène, elle peut conduire à :

**3.2.1. L'inactivation du gène :** la mutation au niveau du promoteur peut modifier la séquence de ce dernier d'une façon à ne plus être reconnue par l'ARN polymérase. La transcription devient impossible, bien que les séquences codantes restent intactes, le gène devient inactif ; il n'est plus capable de s'exprimer.

**3.2.2. L'activation du gène :** En revanche, le changement de la séquence du promoteur peut augmenter son affinité à l'ARN polymérase ce qui active la transcription et accroît le niveau d'expression du gène.

### **3.3. Les maladies**

**3.3.1. Mutations associées aux maladies génétiques :** ce sont des mutations survenant au niveau ces cellules germinales et seront transmises par conséquent aux descendants.

Ex. La mutation d'une seule base s'effectue au niveau d'un même gène de structure peut entraîner des troubles pathologiques graves, un exemple classique est celui de la **drépanocytose**. C'est une maladie due à une anomalie d'une chaîne peptidique de l'hémoglobine. Le remplacement d'un seul acide aminé sur cette chaîne peptidique peut perturber les propriétés de l'hémoglobine qui devient incapable de jouer correctement son rôle de livreur d'oxygène aux tissus.

Si la mutation (au niveau de la cellule germinale) touche un gène ayant une fonction vitale, il y aura production d'embryons non viables, on parle alors de **mutations létales**.

**3.3.2. Mutations associées au cancer :** les mutations touchant les cellules somatiques ne deviennent importantes que lorsque plusieurs cellules sont atteintes. Généralement, les cellules somatiques anormales meurent et sont remplacées. Cependant, si la mutation touche les gènes qui régulent le cycle cellulaire, la cellule commence à se diviser anarchiquement et d'une manière continue conduisant à l'apparition des tumeurs.