

**Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche
Université "Salah Bounider" Constantine 3
Faculté de médecine Belkacem Bensmain
Département de médecine
Laboratoire de biochimie
CHU de Constantine**

Cours de génétique de 2^{ème} année Médecine

Les mutations

Elaboré par le P^r Sifi Karima

Responsable du module : P^r K Sifi

Les mutations

Les objectifs pédagogiques du cours

- Définir les mutations
- Enumérer les différents types de mutations
- Décrire :
 - les mutations ponctuelles
 - les délétions et duplications
 - la conversion génique
 - la fusion des gènes
 - les insertions
 - les inversions
 - Les délétions et insertion de petite taille
- Définir les mutations instables en donnant des exemples de pathologies causées par ce type de mutations

Plan Du cours

- I. Définition d'une mutation
- II. Différents types de mutations
 - II.1. Mutations ponctuelles
 - II.2. Délétions et duplications
 - II.3. Conversion génique
 - II.4. Fusion de gènes
 - II.5. Insertions
 - II.6. Inversions
 - II.7. Mutations perturbant l'épissage
 - II.8. Délétions et insertions de petite taille
 - II.9. Mutations instables et exemples de pathologies causées par ce type de mutations
- III. Nomenclature d'une mutation

Les mutations

I. Définition d'une mutation

On appelle mutation, tout changement survenant dans une séquence d'ADN. Il existe 3 grandes classes de mutations :

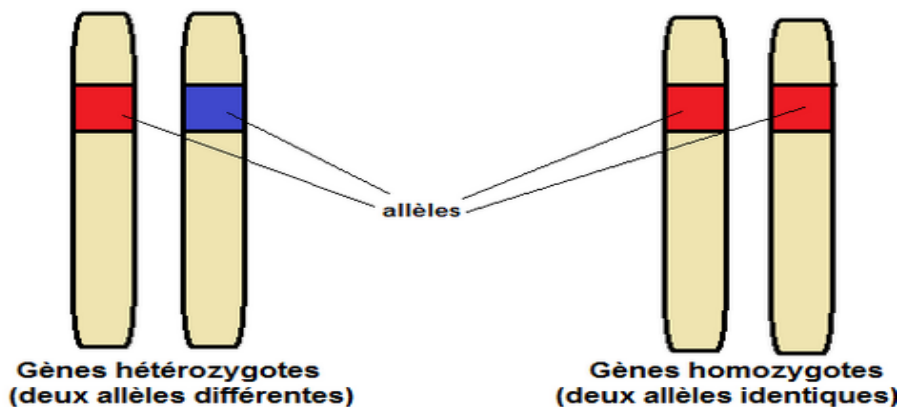
- Génomiques : portent sur une altération du nombre total des chromosomes.
- Chromosomiques : portent sur une altération de la structure d'un ou de plusieurs chromosomes.
- Géniques : altération d'une séquence d'ADN transmissible ou de gène.

Lorsqu'une mutation se produit dans le génome d'une cellule somatique (cellule d'un tissu ou d'un organe), elle est dite somatique de ce fait elle n'est pas transmise à la descendance.

Lorsque cette même mutation se produit dans une cellule germinale ou reproductrice ou les gamètes, la mutation est retrouvée dans toutes les cellules de l'organisme et donc est transmise à la descendance.

Elles peuvent être :

- ⇒ Homozygotes si les deux allèles du même gène sont tous les deux porteurs de la même mutation.
- ⇒ Hétérozygotes simples si l'un des deux allèles du même gène est porteur d'une mutation le deuxième est normale.
- ⇒ Hétérozygotes composites si les deux allèles du gène même sont tous les deux porteurs de deux mutations différentes.



Les deux allèles du même gène

II. Différents types de mutations

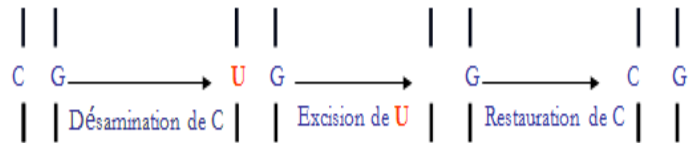
II.1. Mutations ponctuelles

Constituent la cause la plus fréquente des maladies génétiques. Elles sont représentées par des additions, des substitutions ou des suppressions de bases. Elles peuvent avoir une origine exogène physique représentée par les rayons X et les rayons UV ou exogène chimique représentée par les agents mutagènes chimiques et/ou une origine endogène représentée par les erreurs survenant lors de la réplication de l'ADN ou de la réparation.

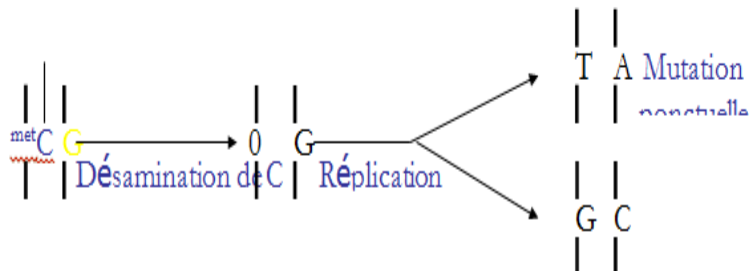
La substitution de bases de cause endogène est classée en deux groupes :

Les transitions : substitution d'une base purique par une autre base purique ou d'une base pyrimidique par une autre base pyrimidique.

Les traversions : substitution d'une base purique par une base pyrimidique ou d'une base pyrimidique par une base purique.



Exple : désamination d'une cytosine non méthylée en uracile suivie de réparation excision et remplacement par une cytosine.



Différents types de substitutions de bases

Les conséquences de ces mutations ponctuelles :

Si la mutation siège au niveau de :

→La région promotrice du gène, on aura une modification de l'abondance de l'expression de l'ARNm.

→ATG d'initiation de la traduction, la substitution nucléotidique provoque une anomalie de l'initiation de la traduction.

→La région codante :

-Elles peuvent survenir avec une conservation de la signification du codon, dans ce cas elles sont dites isosémantiques, ce sont des mutations silencieuses (polymorphisme) sans conséquence sur le phénotype.

Exemple : GAA→GAG (glu→glu)

Le codon GAA code pour de l'acide glutamique, il est remplacé par un autre codon GAG qui continue à coder pour le même acide aminé (AA).

-Elles peuvent entraîner une modification de la signification du codon :

⇔Faux sens : substitution d'un acide aminé par un autre :

Cette mutation peut être neutre : absence de retentissement phénotypique.

Exemple : remplacement d'un AA par un autre AA du même groupe chimique et que cet AA ne doit pas être localisé au niveau du site actif de la protéine qui peut aussi être une enzyme.

AAA→AGA (lys → arg)

Délétères : retentissement phénotypique ou maladie.

Suppressives : réversion du phénotype engendré par une première mutation.

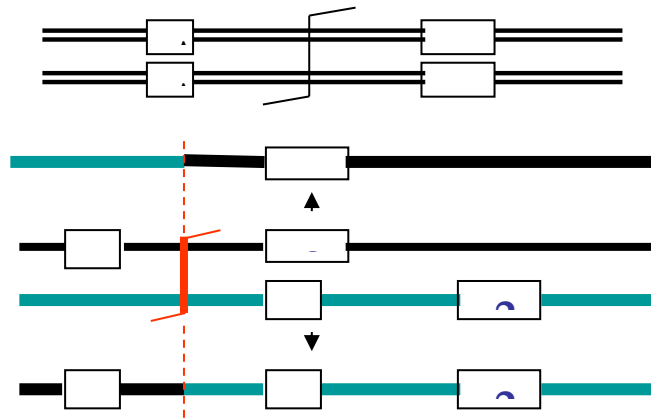
⇔Non-sens : Substitution provoquant l'apparition d'un codon STOP : UAA, UAG et UGA, ce qui provoque l'arrêt de la traduction.

II.2. Délétions et duplications

Les délétions sont la conséquence de l'excision d'une partie d'ADN avec rétablissement de la continuité de la double hélice, pouvant aller d'une base à plusieurs millions de bases voire un chromosome.

Les duplications représentent la répétition d'un fragment d'ADN plus ou moins grand.

Les délétions et duplications sont produites grâce à des recombinaisons dites illégitimes responsables d'une erreur d'alignement ou crossing over inégal (recombinaison entre des séquences semblables mais non identiques).



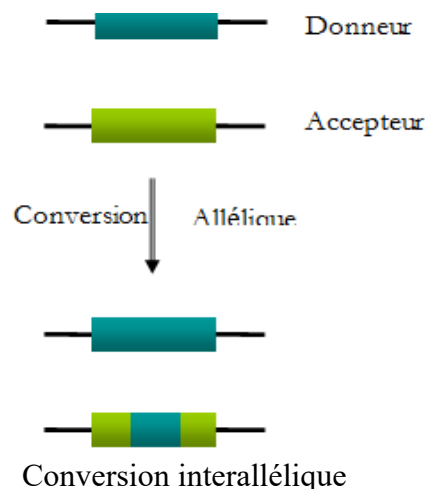
Crossing over inégal et délétions et duplications

II.3. Conversion génique

C'est un transfert non réciproque d'une information de séquence.

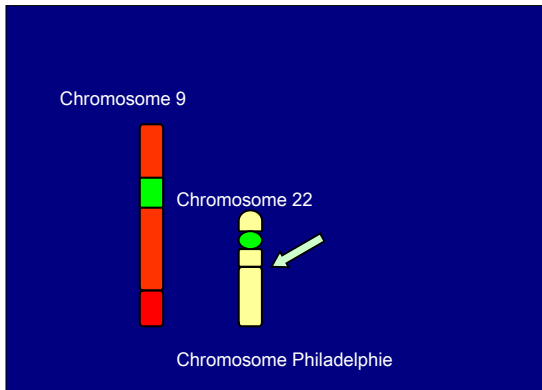
- L'échange peut se faire entre une paire de séquence non allélique, dans ce cas on parle de conversion génique interlocus c'est à dire entre deux gènes différents occupant des loci différents.
- Ou entre une paire de séquence allélique, dans ce cas on parle de conversion génique interallélique entre les deux allèles du même gène.

Dans cette situation, la séquence donneuse n'est pas altérée, elle reste inchangée, mais la séquence acceptrice recevant une partie copiée de la séquence donneuse sera modifiée.



II.4. Fusion de gènes :

C'est un réarrangement qui se produit lorsqu'une double cassure se produit entre deux gènes, il s'en suit une transposition d'origine dans l'autre gène, soit dans le même chromosome ou dans deux chromosomes différents. La transposition intéressants deux chromosomes différents est appelée translocation.



08/01/2019

19

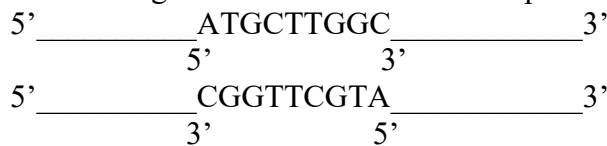
II.5. Insertions :

Sont la conséquence de l'introduction d'une séquence qui peut être un transposon ou une séquence virale dans un gène.

Transposon : séquence d'ADN capable de changer de localisation dans le génome exemple : les séquences ALU, séquences LINE.

II.6. Inversions :

Ce sont des changements tête bêche de segments plus ou moins long d'ADN exemple : L'inversion du gène du facteur IIX est à l'origine de 50 % des cas d'hémophile.



Inversion de la séquence d'un exon

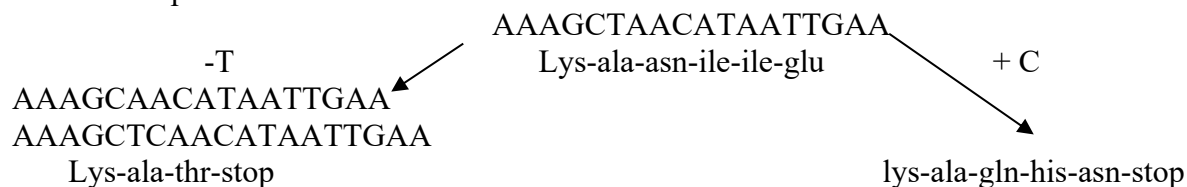
II.7. Mutations perturbant l'épissage :

Il existe une zone de consensus a niveau des jonctions exons introns qui peut être sujette à des mutations. Les mutations de cette zone donnent un saut d'exon ou une absence d'épissage si la mutation siège au niveau du site A de branchement.

II.8. Délétions et insertions de petite taille :

La délétion ou l'insertion d'une base ou d'un nombre qui n'est pas multiple de trois bases entraîne un décalage du cadre de lecture de la protéine (Frame Shift) ce qui provoque l'apparition d'un codon STOP prématurément en aval.

La délétion ou l'insertion d'un nombre multiple de trois bases n'entraîne pas un décalage du cadre de lecture de la protéine.



Délétions et insertions d'une base

II.9. Mutations dynamiques ou instables

- A l'état normale, notre génome est riche en séquences répétées de type microsatellites. Elles sont stables lorsqu'elles sont transmises de génération en génération.

- L'instabilité est donnée par l'augmentation du nombre de répétitions de la séquence d'ADN, lors de sa transmission d'une génération à l'autre.
- Le plus souvent, il s'agit d'un trinucléotide, située en région codante ou non codante d'un gène.
- Exemple : Maladie de Huntington. Une expansion du triplet CAG à l'origine d'une expansion d'un acide aminé qui est répété de façon anormale.

Maladie	Locus	Triplets répété	Longueur Normale	Longueur pathologique
Maladie de Huntington	4p16.3	CAG	9-35	37-100
Maladie de Kennedy	Xq21	CAG	17-24	40-55
Ataxie spinocerebelleuse	6p23	CAG	19-36	43-81
X-fragile (FRAXA)	Xq27.3	CGG	6-46	50-200 prémut 200->1000 mut
Dystrophie myotonique	19q13	CTG	5-35	37-50 prémut 50-4000 mut

Caractéristiques des mutations instables :

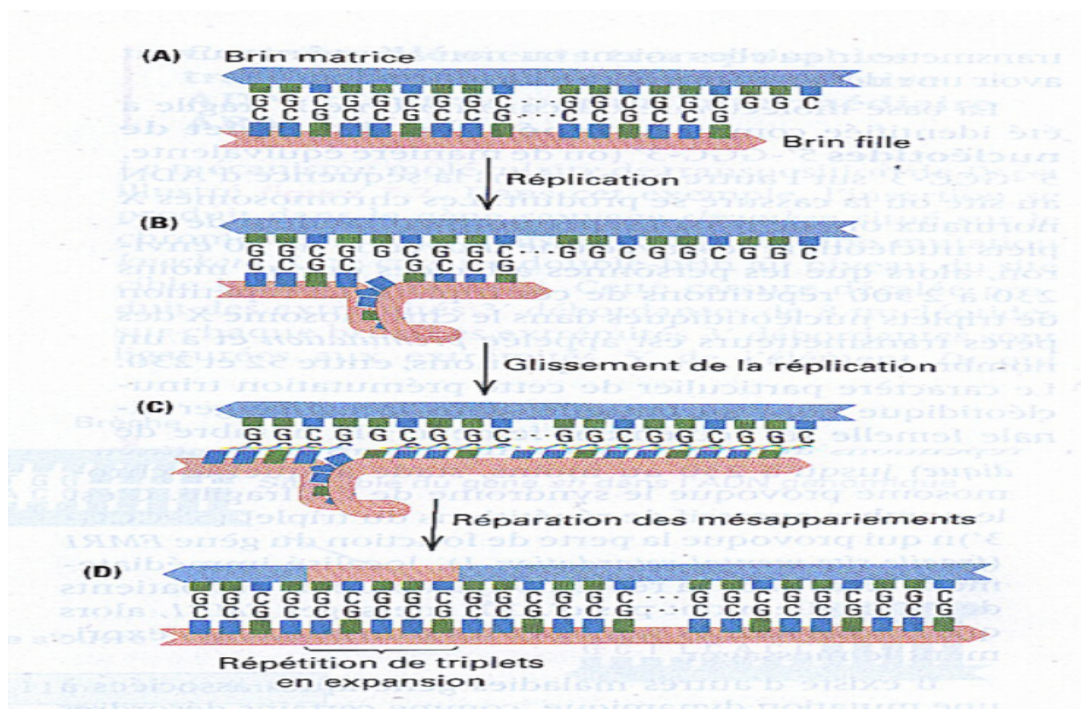
Seuil : Le nombre de répétitions se situe au-dessous du seuil pathologique.

Au-dessus de ce seuil, la personne va être malade.

Prémutation : au-dessus du seuil pathologique, il y a une zone de transition entre la zone normale et la zone des allèles pathologiques qui donnent la maladie.

Anticipation

La maladie a tendance à être de plus en plus précoce et sévère.



III. Nomenclature d`une mutation

La substitution est désignée par le caractère : >

76A>C → au nucléotide 76 A est substitué ou remplacé par C.

IVS2+1G>T → au nucléotide +1 de l`intron 2, G est remplacé par T.

La délétion est désignée par le caractère : del

76_78 del ACT → entre les nucléotides 76_78 il y a une délétion d`un ACT.

La duplication est désignée par le caractère : *dup*

77_79*dup*CTG → entre les nucléotides 77 et 79 il y a une duplication d`un CTG

L`insertion est désignée par le caractère : *ins*

76_77*ins*T → entre les nucléotides 76 et 77 il y a une insertion d`un T

Références

- Biologie moléculaire de Christian Moussard
- Biologie moléculaire de Simon Beaumont
- Andrew Read, Tom Strachan .Génétique moléculaire humaine.
- Nadine Hanna, Béatrice Parfait, Dominique Vidaud and Michel Vidaud. Mécanismes et conséquences des mutations. Med Sci (Paris) 2005 november ; 21(11) : 969-890.
- Biologie moleculaire et médecine. JCKaplan