

# Les mutations

## I-Généralités, Définition:

On appelle mutation, tout changement survenant dans une séquence de DNA. Il existe différents types de mutations :

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

Ces mutations peuvent être :

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

Mutation germinale:

- Si une mutation affecte les cellules reproductrices cad les gamètes, elle peut être transmise à la descendance : on parle de mutation germinale .
- Mutation somatique: a lieu dans une cellule d'un tissu ou d'un organe .

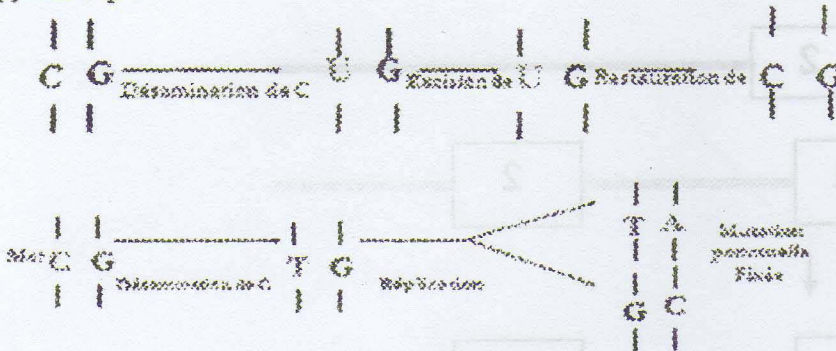
## II-Les principales mutations :

### 1-Les 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 une origine endogène représentée par les erreurs de la réplication 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 base purique ou d'une base pyrimidique par une base pyrimidique.



- Les traversions** : substitution d'une base purique par une base pyrimidique et d'une base pyrimidique par une base purique.

#### ➤ Les conséquences de ces mutations ponctuelles :

- Si la mutation siège au niveau de la région promotrice, on aura une modification de l'abondance de l'ARNm.
- ATG d'initiation de la traduction, la substitution nucléotidique provoque une anomalie de l'initiation de la traduction

-Si la mutation siège au niveau de 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 sans conséquence sur le phénotype.

GAA→GAG (glu→glu).

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

⇨Faux sens : substitution d'un acide aminée par un autre

= Neutres : absence de retentissement phénotypique

Exple : remplacement d'un AA par un autre AA du même groupe

Chimique AAA→AGA (lys → arg).

= Délétères : retentissement phénotypique.

= 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.

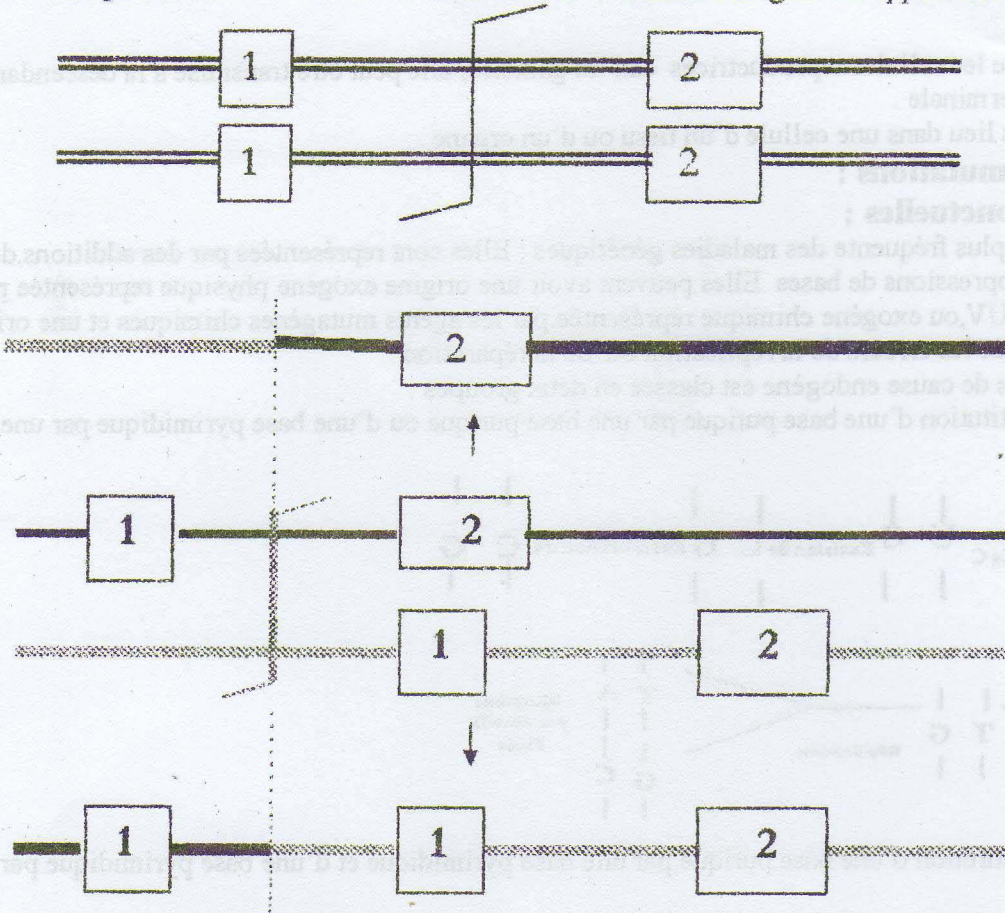
## 2-Délétions et duplications :

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, l'échange peut être analogue survenant entre des chromatides sœurs).

L'échange entre les chromatides de deux chromosomes homologues est appelé recombinaison homologue.



## 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.

-Ou entre une paire de séquence allélique, dans ce cas on parle de conversion génique interallélique.

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



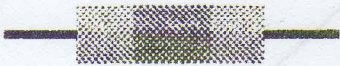
Donneur



Accepteur

Conversion

Allélique



#### 4 - Fusion de gènes :

C'est un réarrangement qui se produit lorsque 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.

L'exemple de la leucémie myéloïde chronique :

La leucémie myéloïde chronique résulte de la translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22. Au cours de cette translocation le proto-oncogène C-abl du chromosome 9 est fusionné avec une séquence du chromosome 22 appelé bcr (break point cluster region). Il en résulte un chromosome 22 raccourci = chromosome Philadelphie. Dans le chromosome Philadelphie, les gènes bcr et C-abl sont fusionnés dans la même orientation transcriptionnelle, ce gène chimère est exprimé par un transcrit hybride bcr/C-abl.

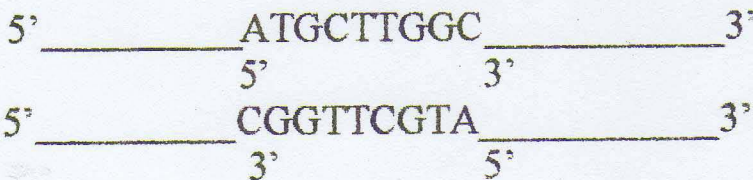
#### 5 - Les insertions :

Sont la conséquence de l'introduction d'une séquence (transposon ou séquence virale) dans un gène.

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

#### 6 - Les inversions :

C'est un changement tête bêche d'un segment plus ou moins long d'ADN. exemple : L'inversion du gène du facteur IIX est à l'origine de 50 % des cas d'hémophile.



### 7 - Mutations perturbant l'épissage :

Il existe une zone de consensus a niveau des jonctions exons introns . Cette séquence peut être sujette à des mutations ; Les mutations de cette zone donnent un saut d'exon , une absence d'épissage si la mutation siège au niveau des branchements.

### 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 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 , ce dernier est donc perturbé.

AAAGCTAACATAATTGAA

Lys - ala - asn- ile- ile- glu

AAAGCAACATAATTGAA

Lys-ala-thr-stop

AAAGCTCAACATAATTGAA

lys-ala-gct-gln-his-asn-stop

### 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 ya une deletion d'un ACT.

-La duplication est désignée par le caractère: dup

77\_79dupCTG → entre les nucléotides 77 et 79 il ya une duplication d'un CTG

-L'insertion est désignée par le caractère: ins

76\_77insT → entre les nucléotides 76 et 77 il ya une insertion d'un T