

## Chapitre IV : Les mutations

### I. Les mutations géniques :

#### 1. Définition :

Les mutations sont des accidents de copies des bases puriques et pyrimidiques, se produisant le plus souvent au cours de la réplication de l'ADN. L'ADN nouvellement synthétisé n'est plus alors l'exacte réplique de l'ADN parental. La mutation peut également être la conséquence de dommages subits par l'ADN sous l'effet d'agents mutagènes (physiques ou chimiques).

La mutation peut être soit :

- a- Une base mal copiée, il s'agit alors d'une mutation par **substitution** : Quand une purine est remplacée par une autre purine, ou une pyrimidine par une autre pyrimidine, il s'agirait alors d'une **transition**. Mais quand une purine est remplacée par une pyrimidine ou *vice-versa*, il s'agirait alors d'une **transversion**.
- b- Une base oubliée, il s'agit alors d'une mutation par **délétion**.
- c- Une base ajoutée, il s'agit d'une mutation par **insertion**.

Ces accidents, ne concernant qu'une seule base, constituent des **mutations ponctuelles**. D'autres accidents peuvent affecter une portion plus ou moins longue de l'ADN.

#### **Une mutation sur l'ADN est-elle héréditaire ?**

La réponse à cette question diffère selon qu'il s'agit de procaryotes ou d'eucaryotes. Par exemple chez *E. coli*, les mutations sont transmises automatiquement aux descendants. Chez les eucaryotes supérieurs, une mutation n'est transmise aux descendants que si cette mutation affecte les cellules sexuelles.

Les accidents de copies peuvent également se produire au cours de la transcription, mais dans ce cas, le problème est moins grave car les molécules de l'ARN modifiées restent peu nombreuses par rapport à celles qui ne le sont pas, et par ailleurs il n'y a pas de transmission à la génération suivante.

#### 2. Les différents types de mutation :

Si la mutation se produit au niveau d'un gène, l'ARNm transcrit à partir de ce gène sera également modifié. Toute mutation sur une partie de l'ADN entraîne automatiquement un changement au niveau du codon, c'est pour cette raison que l'on examinera les différentes mutations possibles en raisonnant au niveau du codon.

##### 2.1. Les mutations sans changement de cadre de lecture :

**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. Par exemple, UUU remplacée par UUC, ces deux codons codent pour le même acide aminé.

**B. Les mutations conservatrices :** Un codon codant pour un acide aminé est remplacé par un autre qui code pour un acide aminé du même groupe. Par exemple, AAA→ Lys est muté en AGA→Arg, la Lys et l'Arg font partie des acides aminés basiques. Ce type de mutation est le plus souvent sans conséquences.

**C. Les mutations faux sens :** Dans ce cas, un codon est remplacé par un codant donnant un acide aminé chimiquement très différent. Par exemple, AAG→ Lys est muté en GAG→ glu, hors la Lys est basique et l'acide glutamique est acide, il en résulte le plus souvent une protéine anormale (changement de conformation).

**D. Les mutations portant sur le codon "stop" :** La mutation dans ce cas transforme un codon qui code pour un acide aminé en un codon "stop". Exp : UGC→Cys est muté en UGA. Si l'erreur se produit au début de la chaîne peptidique, les conséquences sont très graves. Si c'est à la fin, ce peut être négligeable. Inversement, un codon "stop" peut être transformé en un codon qui code pour un acide aminé, il en résulte une protéine plus longue.

### 2.2. Les mutations avec changement de cadre de lecture :

Elles sont dues à l'insertion ou à la délétion d'une ou plusieurs bases qui entraîne un décalage dans la lecture des triplets. Ces mutations sont graves si le déphasage se produit dès le début du gène, on obtient en effet dans ce cas une protéine complètement différente ou pas de protéine du tout, s'il y a des codons "stop".

**Exemple :** Soit la séquence suivante :

AUGGCCUCUAACCAUGGCAUA

Le cadre de lecture suivant :

AUG-GCC-UCU-AAC-CAU-CGC-AUA

Met- Ala- Ser- Asn- His- Gly- Ile

- Après délétion d'une base (guanine en 4<sup>ème</sup> position)

AUG-CCV-CUA-ACC-AUG-GCA-UA

Met- Pro- Leu- Thr- Met- ALA

- Après une deuxième délétion de la cytosine en 5<sup>ème</sup> position

AUG- CUC-UAA-CCA-UGG-CAU-A

Met- Leu- stop

- Après une nouvelle délétion de la cytosine en 6<sup>ème</sup> position

AUG-UCU-AAC-CAU-GGC-AUA

Met- Ser- Asn- His- gly- Ileu

Les mutations les plus fréquemment observées en pathologie sont les transversions, les décalages du cadre de lecture et les délétions. Les insertions sont beaucoup plus rares.

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

**1- Les maladies :** 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.

**2- Les maladies au cours de l'évolution :** Une mutation n'est pas toujours néfaste. En effet, des mutations qui se produisent au hasard peuvent présenter un avantage, car ces individus mutés et leurs descendants survivent mieux que les individus non mutés, car ce sont les mieux adaptés qui survivent.

### **4. Les agents mutagènes :**

Les mutations se produisent spontanément lors de la réplication sont rares. Une ADN polymérase dépourvue de fonctions d'édition ferait, en ajoutant des nucléotides, environ une erreur sur 10000. Grâce à la fonction d'édition l'erreur n'est plus que de 14 sur  $10^6$  nucléotides et même moins. Il existe cependant des agents dits mutagènes qui provoquent des mutations :

#### **4.1. Les agents chimiques :**

- \* Cas des substances chimiques qui transforment les bases : Ce sont par exemple des substances qui peuvent désaminer la cytosine et transformer le  $\text{NH}_2$  en OH pour donner l'uracile.
- \* Cas des substances chimiques qui perturbent la réplication en s'intercalant dans l'ADN, c'est le cas par exemple du **BET** (Bromure d'éthidium).
- \* Cas des substances chimiques qui se comportent comme des analogues de bases : Par exemple le 5-bromo-uracile qui ressemble à la thymine, le Br se positionne en position 5 au lieu du  $\text{CH}_3$  il provoque également les transitions  $\text{A} \rightarrow \text{G}$ .

**4.2. Les agents physiques :** Des radiations comme les rayons X et les ultraviolets.

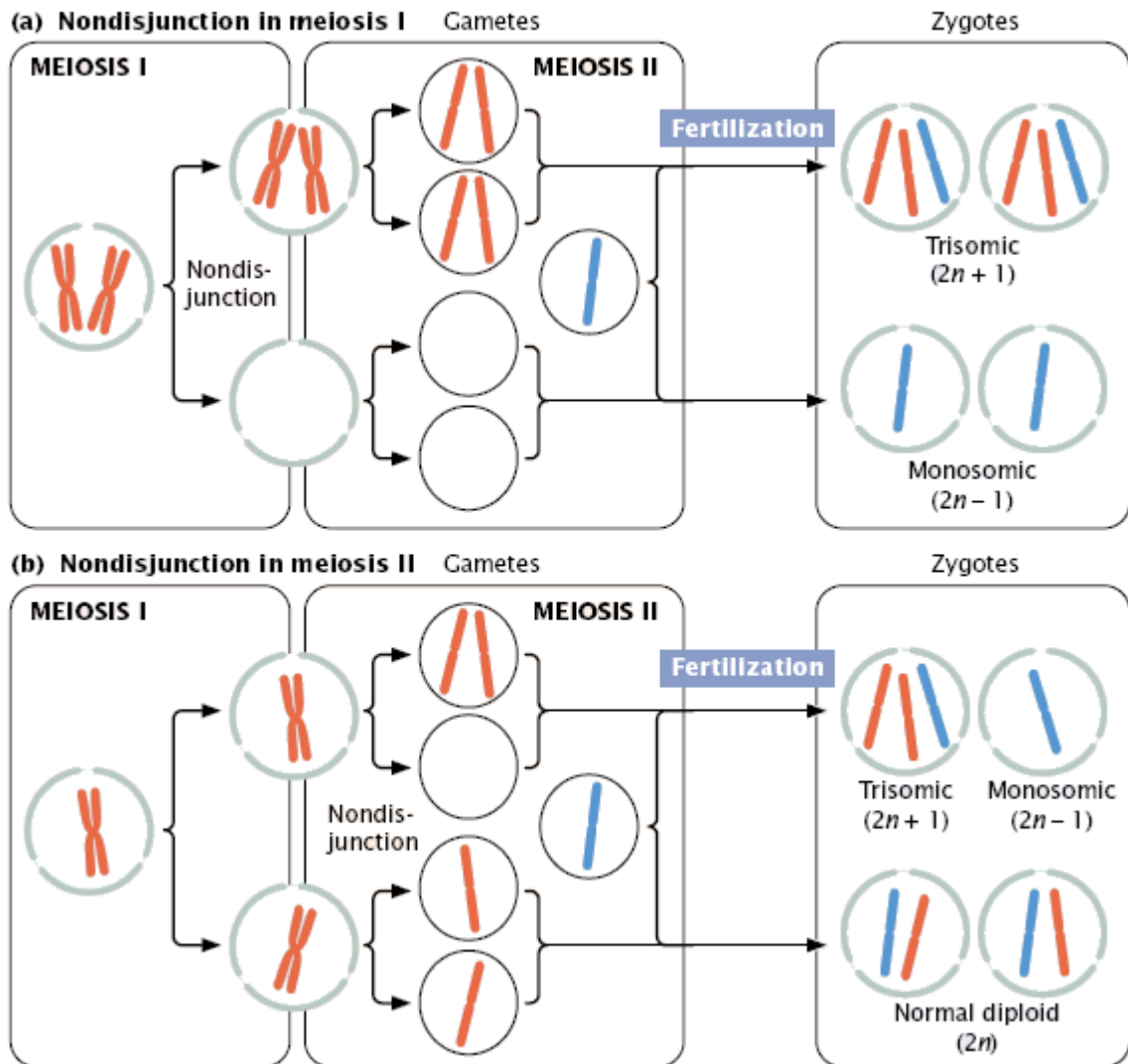
## **II. Les mutations chromosomiques :**

Des perturbations, chimiques ou des erreurs pendant la méiose peuvent endommager les chromosomes ou modifier leur nombre ou leur structure dans une cellule. Ces modifications peuvent également se traduire par de graves maladies génétiques.

### **1. Modification du nombre de chromosomes :**

\* **L'aneuploïdie :** Normalement au cours de la méiose, le fuseau de division distribue les chromosomes aux cellules filles sans commettre d'erreurs. Mais il arrive parfois qu'un accident appelé **non-disjonction** se produise, durant lequel les chromosomes homologues ne s'éloignent pas comme ils le devraient pendant la méiose I, ou alors les chromatides sœurs ne se séparent pas pendant la méiose II (voir figure 47). Dans ce cas, un gamète reçoit 2 exemplaires du même chromosome, alors que l'autre gamète n'en reçoit aucun. Si l'un des gamètes anormaux s'unit à un gamète normal, l'individu qui en sera

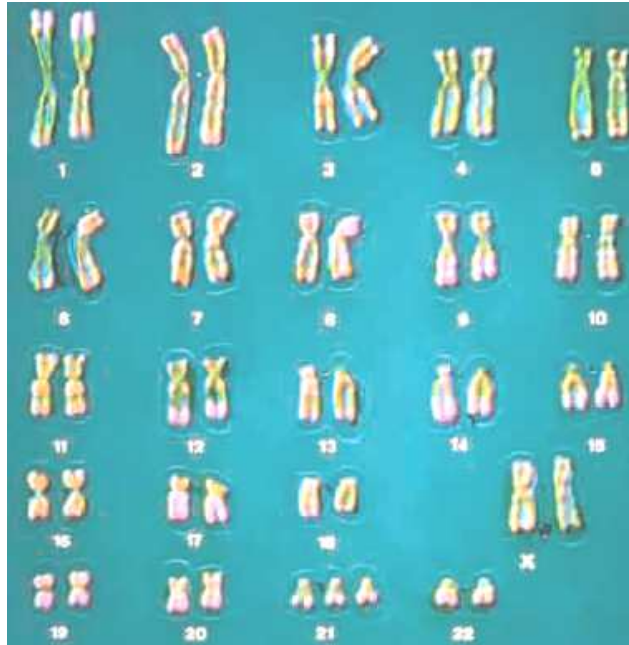
issu aura un nombre anormal de chromosomes. Cet état est dit **aneuploïdie**. S'il existe 3 copies du même chromosome dans le zygote ( $2n+1$ ) on dit que la cellule aneuploïde est **trisomique** pour ce chromosome. Si au contraire le zygote comprend un chromosome en moins ( $2n-1$ ) la cellule aneuploïde est dite **monosomique** pour ce chromosome.



**Figure 47.** Non-disjonction méiotique. Il peut arriver que les chromosomes homologues restent ensemble pendant l'anaphase I (a) ou que les chromatides sœurs ne se séparent pas pendant l'anaphase II (b).

**Exemple : La trisomie 21** est un exemple de maladie congénitale grave causée par une non-disjonction de la paire des chromosomes 21. Il en résulte alors une aneuploïde dans laquelle les cellules de l'organisme possédant 3 exemplaires du chromosome 21 donc ( $46 + 1$ ) (voir figure 48). Bien que le chromosome 21 soit le plus petit chromosome humain, cette trisomie produit des effets très graves, comme entre autres des traits faciaux caractéristiques, une sensibilité aux infections respiratoires et un déficit intellectuel. De plus, les individus atteints de ce syndrome ont une prédisposition marquée aux leucémies et à la maladie d'Alzheimer. Les trisomiques ont une espérance de vie inférieure de beaucoup à la normale et en général elles ne se développent pas complètement sur le plan sexuel et sont stériles.

Il existe d'autres formes de trisomies beaucoup plus graves, comme la trisomie 13 qui cause le syndrome de *Patau* qui se caractérise par une malformation graves des yeux, du cerveau et du système circulatoire ainsi que par un bec-de-lièvre. La trisomie 18, qui cause le syndrome d'*Edwards* qui affecte presque tout les systèmes de l'organisme. La plupart des enfants atteints de l'un des deux syndromes meurent avant d'avoir atteint l'âge de un an.



**Figure 48.** Trisomie 21, le caryotype montre que le chromosome 21 est présent en trois exemplaires.

\* **La polyplôidie :** Elles sont définies par l'existence d'un nombre de chromosomes égal à un multiple du nombre haploïde supérieur à 2.

**Exemple :** Les triploïdies ( $3n$  ou 69 chromosomes) et les tétraploïdies ( $4n$  ou 96 chromosomes) sont les polyplôidies les plus observées dans l'espèce. Ces anomalies sont très rarement viables, et il est possible de les détecter dans certaines cellules cancéreuses.

## **2. Modification de la structure des chromosomes :**

A la suite d'une destruction d'un chromosome, les gènes qu'il porte peuvent subir divers types de réorganisations. Les fragments dépourvus de centromères peuvent être perdus pendant la division cellulaire. Il manquera alors les gènes qui se trouvaient sur ces fragments. Cette aberration chromosomique est dite *délétion*. Dans d'autres cas, le fragment perdu peut se joindre au chromosome homologue, et effectuer ainsi *une duplication*. Il arrive aussi que ce fragment se rattache à son chromosome d'origine, mais à l'envers, ce qui l'on nomme *une inversion*, encore il peut s'associer à un autre chromosome non homologue, cet évènement est dit *translocation* (voir figure 49).

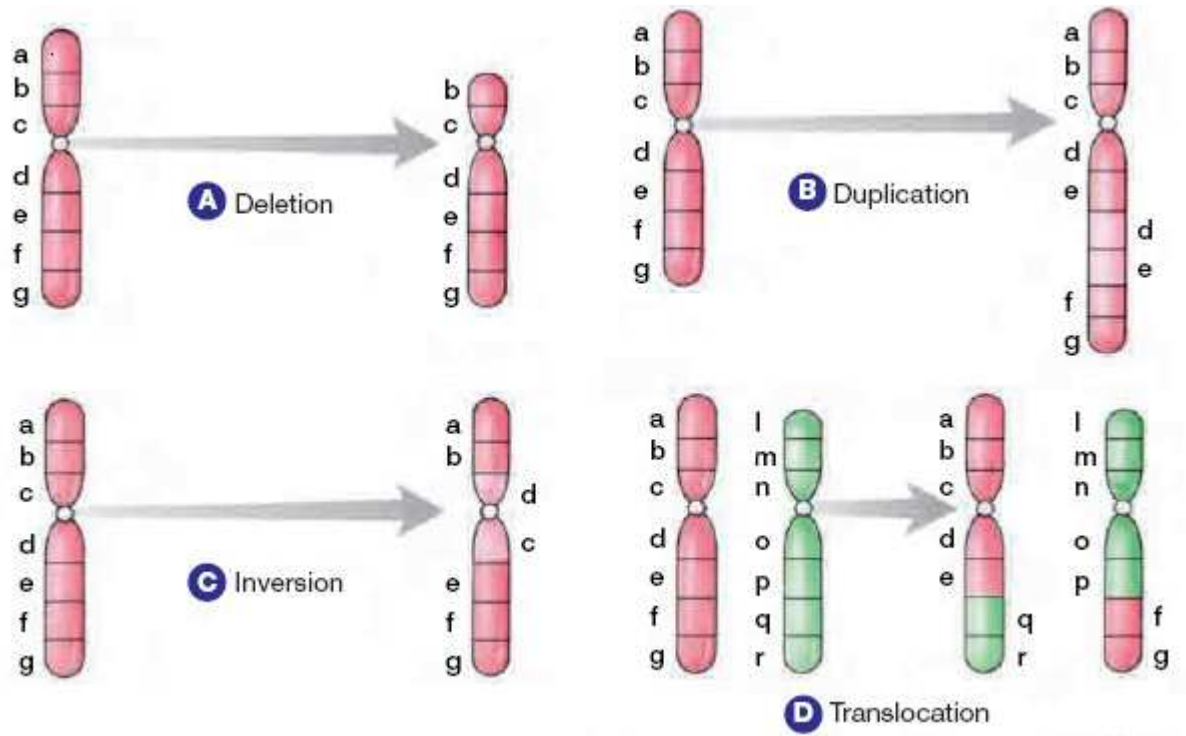


Figure 49. Modification de la structure des chromosomes.