

## Les mutations

Une mutation est une modification d'un organisme résultant d'une altération de la structure du gène, ayant lieu au moment de la réplication de l'ADN. D'un point de vue génétique, lorsque l'on se réfère au gène muté, on parle d'allèle muté par référence à un allèle sauvage non muté.

La mutation est due à des changements de la séquence nucléotidique de la molécule d'ADN, modifiant le code génétique existant qui peut entraîner lors de la traduction de l'ADN, à la synthèse d'une protéine non fonctionnelle. Cette dernière peut engendrer une maladie génétique.

Les mutations génétiques peuvent être dues à la fois à des facteurs internes ou externes. Les facteurs internes engendrent des mutations dites spontanées.

Un certain nombre de mutations peuvent également être provoquées par des conditions environnementales, dites mutagènes. Ce peut être des rayonnements X et les rayons ultraviolets, qui provoquent des cassures de l'ADN et favorisant la formation de dimères de thymine.

Des agents mutagènes chimiques comme le gaz moutarde et l'agent orange utilisés dans le domaine militaire, provoquent la délétion ou l'insertion de petites séquences nucléotidiques. L'acide nitreux provoque l'incorporation d'une base substituée dans l'ADN.

Il existe des mutations dites ponctuelles et des mutations de grande ampleur.

### I- Mutations ponctuelles

Les mutations ponctuelles modifient un très court segment d'ADN (un nucléotide ou une paire de bases).

#### I.1- Les substitutions

C'est le remplacement d'une base par une autre. Elles peuvent être de deux types : les transitions qui remplacent une base purique par une autre et une base pyrimidique par une autre (A - - - G ; T - - - C); et les transversions qui remplacent une purique par une base pyrimidique ou inversement (A - - - T, A---C, G--- T, G---C). Séquence d'origine (ATGCCGTA), séquence mutante (ATGCCGGTA).

#### Exemple :

La drépanocytose (anémie falciforme): maladie génétique caractérisée par une hémoglobine anormale. Anomalie dans la chaîne  $\beta$  de l'hémoglobine 145 AA (6<sup>ème</sup> acide aminé Val alors qu'il devrait être Glu).

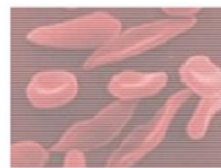
Val- His-Leu-Thr-Pro-**Glu**- Lys- - - - -

Val- His-Leu-Thr-Pro-**Val**- Lys- - - - -

Hématies normales



Hématies en forme de faucilles



#### I.2- Insertion

Addition d'une ou plusieurs bases.

Séquence d'origine (ATGCCGTA), séquence mutante (ATGCC**G**GTA).

#### I.3- Délétion

La perte d'une ou plusieurs bases, dans certain cas un gène entier.

**Exemple :**

La mucoviscidose due à la délétion de 3 bases. Ce qui engendre l'absence de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator)

**Séquence normale**

... ATCAT|CTT|TGGTGTTTCC ...

**Séquence mutante**

... ATCAT|TGGTGTTTCC ...

**I.4- Mutation silencieuse**

Une substitution d'une base par une autre dans un codon peut se traduire par le même acide aminé et n'affecte pas la séquence de la protéine. Exemple : UAU - - - Tyr, UAC - - - Tyr

**I.5- Mutation non-sens**

Cette mutation entraîne le changement du codon d'un acide aminé en un codon non-sens. Ce qui conduit à l'arrêt prématuré de la traduction de l'ARNm, donc à une protéine plus courte et souvent non fonctionnelle.

**I.6- Mutation faux sens**

Le changement affecte une seule base dans l'ADN. Ce qui modifie la séquence d'un seul codon de l'ARNm et se traduit par un acide aminé différent dans le polypeptide. Si ce changement altère la fonction de la protéine, 'est que cet acide aminé est proche du site actif de celle-ci.

**II- Mutations chromosomiques**

La modification implique un gène dans sa totalité, voire un chromosome ou un lot de chromosomes.

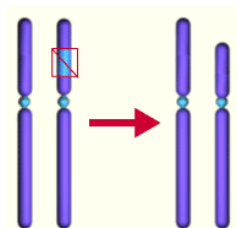
**II.1- Mutations affectant la taille des chromosomes**

**II.1.1- Délétion**

C'est la perte d'un segment de chromosome. Selon la localisation du segment perdu, on distingue deux types de délétions : la délétion terminale portant sur l'extrémité du chromosome, et la délétion interstitielle.

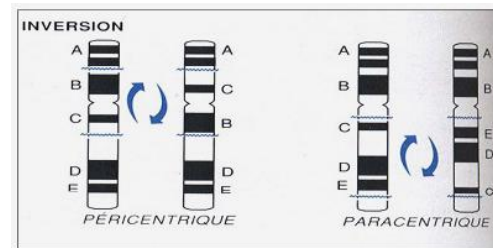
**Exemple :**

Syndrome du cri du chat du à la délétion du bras court du chromosome n° 5

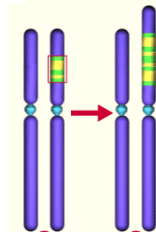


**II.1.2- Inversion**

Le phénomène d'inversion résulte de la cassure d'un fragment de chromosome plus ou moins grand suivie du retournement de 180° de ce même fragment et son insertion dans le même chromosome. La cassure peut se produire de part et d'autre du centromère (**inversions péricentriques**) ou sur un des bras du chromosome (**inversions paracentriques**).

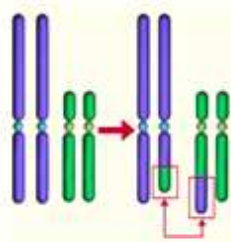


Une duplication peut être envisagée comme une insertion mais la séquence insérée est une copie d'une région qui est déjà présente dans le chromosome.

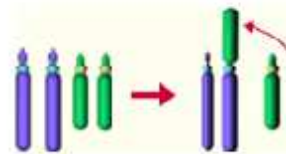


### II.1.4- Translocation

Le phénomène de translocation se définit par le transfert d'un fragment d'un chromosome plus ou moins important sur un chromosome non homologues. On distingue les **translocations réciproques** qui correspondent au transfert de segments de chromosomes et entre des chromosomes non homologues. Et les **translocations robertsoniennes** ou fusions centriques, dans ce cas, il y a fusion de deux chromosomes acrocentriques par leurs centromères en un chromosome métacentrique. Elles se produisent entre les chromosomes acrocentriques 13, 14, 15, 21 et 22.



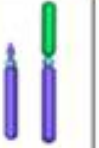










**Translocation réciproque**



**Translocation robertsonienne**

Un porteur d'une translocation robertsonienne peut produire des gamètes normaux et des gamètes anormaux, et risque d'avoir des enfants atteints de trisomie ou de monosomie 21 ou 13.

Fécondation	Gamètes normaux		Gamètes anormaux			
		 13 21	 13/21	 13 13/21	 13/21 21	 13
Gamète normal	 13 21					
	Normal	Normal porteur	Trisomie 13	Trisomie 21	Monosomie 21	Monosomie 13
	← Viables →				← Non viables →	

## II.2- Mutations affectant le nombre de chromosomes

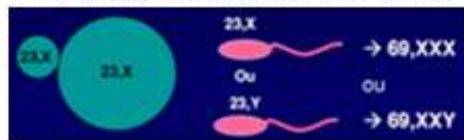
### II.2.1- Polyplôïdie :

La polyplôïdie est un phénomène assez fréquent chez les plantes qui se produit lorsqu'il y a duplication du jeu de chromosome sans division du noyau sous l'action de la colchicine. Ainsi, la modification du taux de ploïdie peut engendrer des stocks chromosomiques comportant 3 génomes haploïdes (triploïde :  $3n$ ) ou 4 génomes haploïdes (tétraploïde :  $4n$ ) au lieu de deux génomes ( $2n$ ).

**Exemple :** le triticales a été obtenu en croisant le blé (qui est en fait un hexaploïde :  $2n = 6 \times 7 = 42$ ) et le seigle (qui est un diploïde:  $2n = 14$ ).

Chez l'homme, des accidents peuvent survenir lors de la fécondation et sont à l'origine d'anomalies chromosomiques : triploïdie ( $3 \times 23$ ) ou tétraploïdie ( $92$ ) chez les embryons.

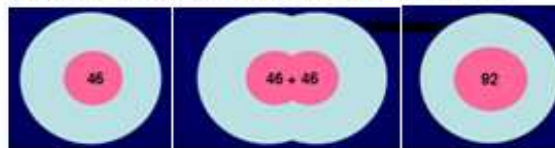
1- Digynie: ovocyte avec le globule polaire fécondé par un spermatozoïde normal.



2-Diandrie: ovocyte fécondé par deux spermatozoïdes au même temps



3- Tétraploïdie: Fécondation normale. Division du noyau sans division cellulaire, lors de la 1ère mitose.



### II.2.2- Aneuploïdie

Au cours de la gamétogenèse, il peut se produire une non-disjonction (ou une ségrégation anormale) d'un chromosome. Il en résulte un gamète où il manque un chromosome et un autre avec un chromosome surnuméraire. La fusion de l'un de ces gamètes anormaux avec un gamète normal donne naissance à un zygote anormal qui peut être soit trisomique ou monosomique. L'aneuploïdie peut également se produire accidentellement lors de division mitotique du zygote.

