

Chapitre 1 : Les mutations ponctuelles

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 plusieurs chromosomes.
- **Géniques** : Altération d'une séquence d'ADN transmissible.

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.

Une mutation peut toucher au hasard n'importe quel gène, de n'importe quelle cellule, à n'importe quel moment. C'est un événement aléatoire.

Avant de considérer des mutations et leurs effets, nous avons besoin de distinguer le génotype d'un organisme de son phénotype. Le génotype désigne l'information génétique contenue dans l'ADN de l'organisme. Le phénotype désigne les caractéristiques spécifiques affichées par l'organisme. Les mutations changent toujours le génotype. Selon la nature de la mutation, ce changement peut ou pas influencer le phénotype en question.

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 des rayons X, UV, ou **exogène chimique** représentée par des agents mutagènes chimiques et une origine endogène représentée par des erreurs de la réplication ou de la réparation.

1.1. Les mutations avec changement de cadre de lecture

Ces mutations sont dues à l'insertion ou délétion d'une base ce qui entraîne un décalage de cadre de lecture. La protéine issue est différente de celle initialement fabriquée et elle peut avoir une conséquence sur la cellule (**Figure 1**).

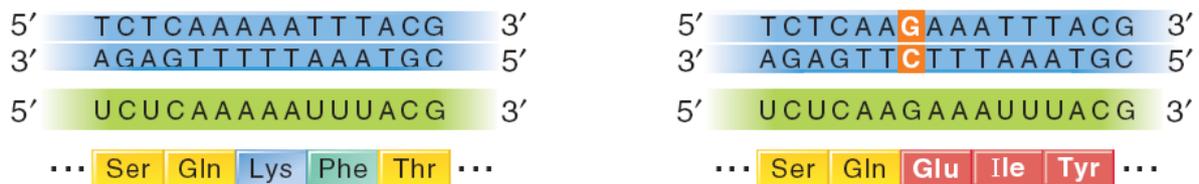


Figure 1 : Mutations avec changement de cadre de lecture

1.2. Les mutations sans changement de cadre de lecture

1.2.1. Les substitutions

C'est un remplacement d'une base par une autre base dans le même emplacement.

- **Transition**

C'est un changement d'une base purique par une base purique ou d'une base pyrimidique par une base pyrimidique (**Figure. 2**).



Figure 2 : Mutations sans changement de cadre de lecture (transition)

- **Transversion**

Substitution d'une base purique par une base pyrimidique et d'une base pyrimidique par une base purique (**Figure 3**).



Figure 3 : Mutations sans changement de cadre de lecture (Transversion)

1.3. Les conséquences de ces mutations

1- Si la mutation siège au niveau de la région promotrice, on aura une modification de l'abondance de l'ARNm.

2- Si la mutation touche l'ATG (codon start), la substitution nucléotidique provoque une anomalie de l'initiation de la traduction.

3- 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.

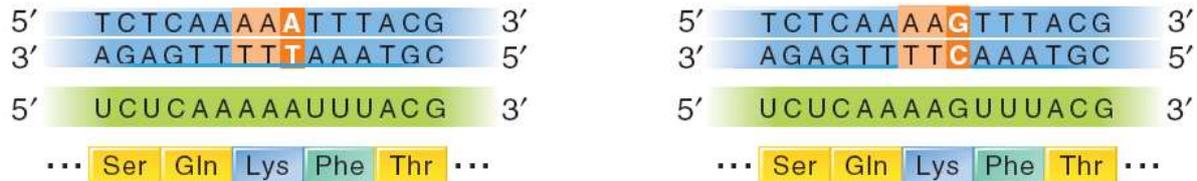


Figure 4 : Mutation silencieuse

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

- **Faux sens :**

Neutre : substitution d'un acide aminé par un autre neutre (conservatrice) absence de retentissement phénotypique. Ex : Remplacement un acide aminé par un autre acide aminé du même groupe chimique.

Délétère : retentissement phénotypique, le codon est remplacé par un autre qui code un acide aminé différent de l'initial.

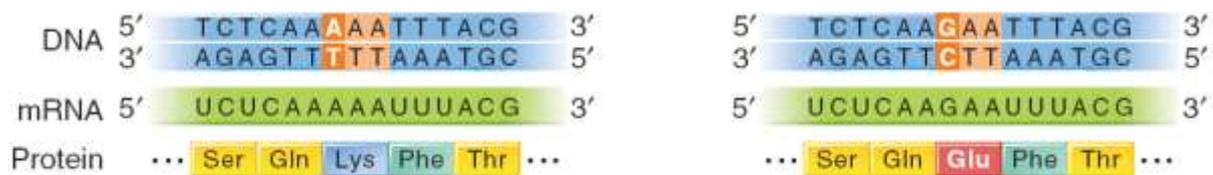
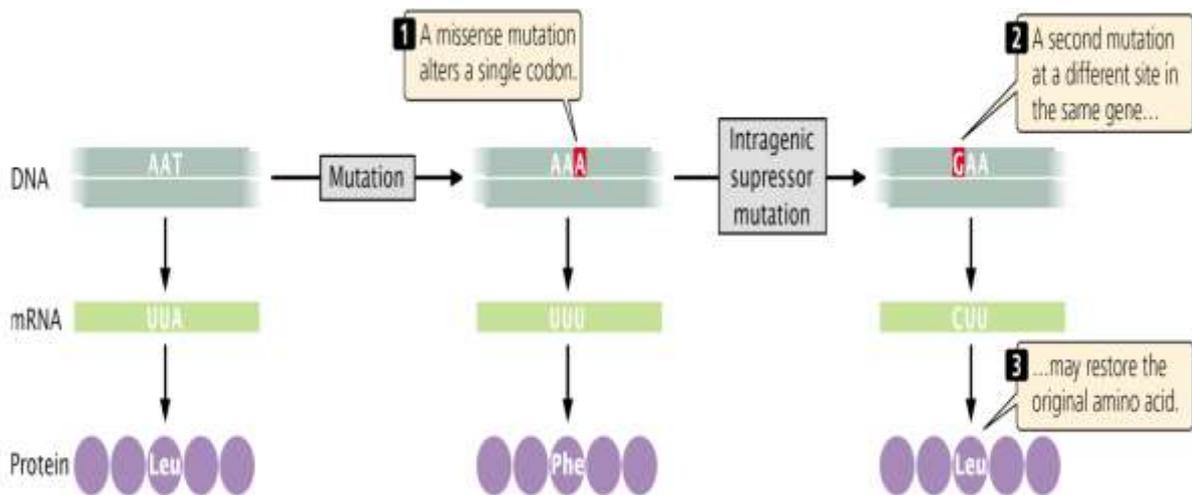


Figure 5 : Mutation neutre

Mutation suppressive : Les effets d'une mutation peuvent être diminués ou annulés par une mutation suppressive – une mutation qui a lieu à un site différent de la mutation initiale. Les mutations suppressives peuvent avoir lieu soit dans le même gène où se trouve la mutation initiale, mais à un site différent : on parle dans ce cas de **mutation suppressive intragénique** ; ou peuvent avoir lieu dans un gène différent du gène qui porte la mutation initiale, on parle dans ce cas de **mutation suppressive intergénique**.

a. La mutation suppressive intragénique

Elle agit en altérant un nucléotide différent dans le même codon où se trouve la mutation originelle, produisant ainsi un codon différent mais spécifiant le même acide aminé que le codon non muté. La mutation peut également altérer un nucléotide dans un codon différent du codon muté. C'est le cas de mutations suppressives d'une autre mutation par décalage de cadre de lecture. Si la mutation initiale est une délétion d'une base, l'addition d'une autre base à un autre endroit dans le gène contribue à restaurer le cadre de lecture initial.



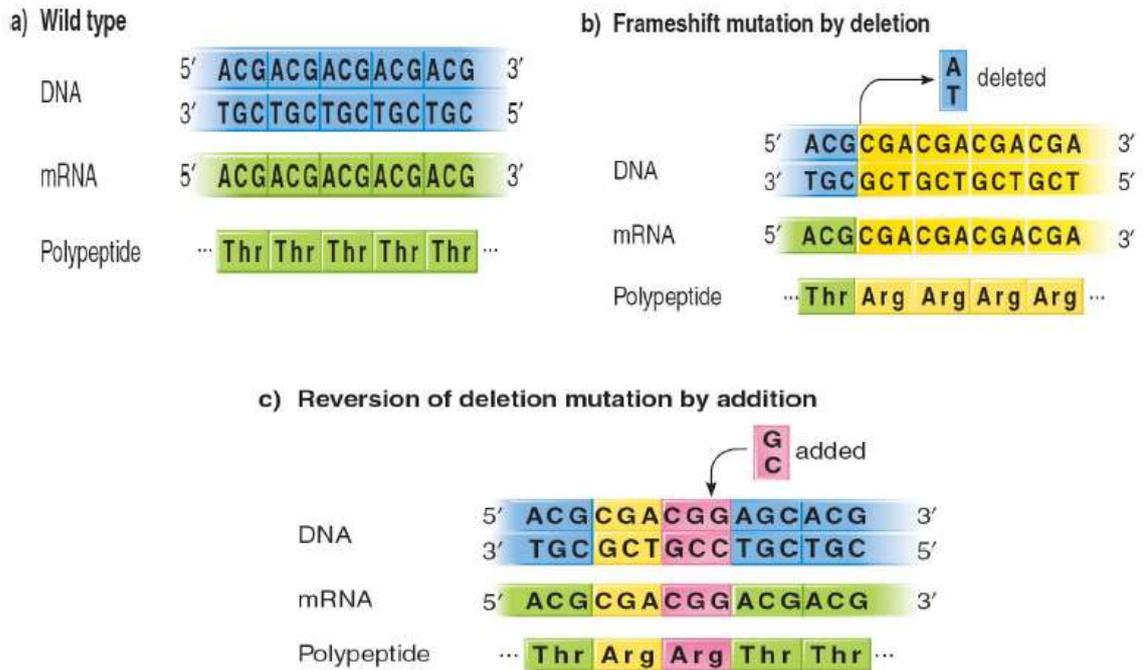


Figure 6 : Mutation suppressive

b. Mutation suppressive intergénique :

La suppression intergénique est le résultat d'une seconde mutation dans un autre gène. Les gènes qui causent la suppression de l'effet de mutations dans d'autres gènes sont appelés : gènes suppresseurs.

- **Non sens** : substitution provoquant l'apparition d'un codon stop : UAA, UAG, UGA ce qui provoque l'arrêt de la traduction.

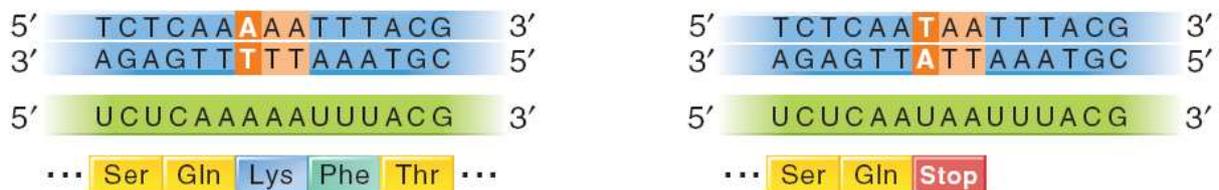


Figure 7 : Mutation non sens

2. Mutations de grande ampleur

Elles provoquent des altérations substantielles du DNA impliquent souvent la perte de longs éléments de séquence.

2.1. Délétions

Consistent en la perte d'une portion de séquence d'ADN, la quantité perdue est très variable, les délétions peuvent se limiter à une base ou être beaucoup plus grosse, dans certain cas un gène entier.

2.2 Insertions :

Se sont des mutations qui résultent de l'insertion de bases surnuméraires généralement issues d'une autre partie de chromosome, comme pour les délétions, la quantité insérée peut être une ou des bases ou beaucoup plus.

2.3. Réarrangement

Ces mutations correspondent à des échanges mutuelles de position entre segment de l'ADN à l'intérieur ou à l'extérieur d'un gène.

Un exemple simple :

- **les inversions** : une portion de la séquence d'ADN est excisée puis réinsérée sur la même position mais dans une orientation opposée.
- **conversion génique** : fusion des gènes, échange

C'est un transfert non réciproque d'une information de séquence, la séquence donneur n'est pas altérée, elle reste inchangée. La séquence acceptrice recevant une partie copiée de l'accepteur. Séquence donneur sera modifiée

2.4. Duplication

Représente la répétition d'un fragment d'ADN plus ou moins étendue.

Remarque : Les mutations dans les régions régulatrices.

Des mutations peuvent se produire dans les séquences régulatrices des gènes et dans les autres séquences non codantes. Ces parties du gène qui ne codent pas directement la protéine contiennent de nombreux sites essentiels pour la liaison de protéines, comme l'ARN polymérase et ses facteurs de transcription, les protéines régulatrices de l'expression du gène. En général, les conséquences fonctionnelles de ces mutations dépendent du fait qu'elles suppriment (ou créent) un site de liaison. Les mutations régulatrices qui suppriment ces sites ont le potentiel de modifier la quantité de la protéine synthétisée. D'autre part, elles peuvent supprimer totalement une étape nécessaire à l'expression normale du gène (comme la liaison de l'ARN polymérase ou des facteurs d'épissage) et donc bloquer la formation de la protéine.

Types of mutations at the DNA level	Results at the molecular level
No mutation	<p style="text-align: center;"> Thr Lys Arg Gly Codon 1 Codon 2 Codon 3 Codon 4 A C A A A G A G A G G T Codons specify wild-type protein. </p>
Transition or transversion	<p style="text-align: center;"> Thr Lys Arg Gly A C A A A G A G C G G T Altered codon specifies the same amino acid. </p>
	<p style="text-align: center;"> Thr Lys Lys Gly A C A A A G A A A G G T Altered codon specifies a chemically similar amino acid. </p>
	<p style="text-align: center;"> Thr Lys Ile Gly A C A A A G A T A G G T Altered codon specifies a chemically dissimilar amino acid. </p>
	<p style="text-align: center;"> Thr STOP A C A T A G A G A G G T Altered codon signals chain termination. </p>
Indel	<p style="text-align: center;"> Thr Glu Glu Arg ... A C A G A A G A G A G G T ... Frameshift mutation </p>
	<p style="text-align: center;"> Thr Arg Glu Val ... A C A A G A G A G G T ... X Frameshift mutation </p>

Figure 8 : Les différents types de mutations