

## XV. Les mutations géniques

### 1- Présentation des mutations

Les mutations sont des **changements de la séquence de l'ADN**. C'est le processus par lequel des **gènes passent d'une forme allélique à une autre**. Elles sont à l'origine de la variation génétique. De nombreuses mutations ont des effets nuisibles, provoquant chez l'homme et l'animal diverses anomalies et maladies héréditaires.

Les mutations dues à des changements naturels de la structure de l'ADN sont appelées **mutations spontanées**. Les mutations dues à des changements provoqués par des agents chimiques ou physiques dans l'environnement sont des **mutations induites**.

Tout agent présent dans l'environnement et qui augmente significativement le taux de mutation spontanée est un **mutagène**.

Les mutations se subdivisent en mutations géniques et mutations chromosomiques (voir plus loin).

### 2- Les mutations géniques

Les mutations géniques affectent un **seul gène**. Il en existe plusieurs classes :

#### 2-1- Les substitutions de bases

Il s'agit d'un **changement d'un seul nucléotide** dans l'ADN :

- **Une transition** : Remplacement d'une purine par une autre purine, ou d'une pyrimidine par une autre pyrimidine
- **Une transversion** : Une purine est remplacée par une pyrimidine ou *vice versa*.

#### 2-2- Les insertions et les délétions

- L'**insertion** est l'addition d'une ou plusieurs paires de nucléotides.
- La **délétion** est la perte d'une ou plusieurs paires de nucléotides.

Des insertions et des délétions dans une séquence codant une protéine peuvent provoquer le **décalage du cadre de lecture**. Ces mutations changent en général tous les acides aminés codés par les nucléotides en aval de la mutation dans le gène, de sorte qu'elles ont des effets très prononcés sur le phénotype. Cependant, l'insertion ou la délétion de trois ou d'un multiple de trois nucléotides ne changera pas le cadre de lecture. Ces mutations sont appelées des **insertions** ou des **délétions en phase**.

### 2-3- L'amplification de répétitions de trinuéotides

Ces mutations consistent en l'augmentation du nombre d'exemplaires d'un motif répété de trois nucléotides. Exemple : Le syndrome du X fragile est associé à un retard mental qui résulte d'une **augmentation du nombre de répétitions d'un motif trinuéotidique CGG** au-delà d'un certain seuil. Parfois, les sites fragiles sont susceptibles de se rompre.

### 3- Effets phénotypiques des mutations

L'effet phénotypique d'une mutation se définit par comparaison avec le phénotype sauvage :

- **Mutation directe** : change un allèle de type sauvage
- **Mutation réverse (réversion, ou mutation en retour)** : restaure l'allèle de type sauvage au départ d'un allèle mutant
- **Mutation faux-sens** : une substitution de base qui résulte en l'incorporation d'un acide aminé différent dans une protéine
- **Mutation non-sens** : change un codon sens en codon non-sens. Si une mutation non-sens se produit au début de la séquence codante d'un gène, la protéine correspondante sera sérieusement raccourcie et très probablement non fonctionnelle
- **Mutation silencieuse** : crée une séquence d'ADN différente, mais qui spécifie le même acide aminé que la séquence de type sauvage, suite à la redondance des codons.
- **Mutation neutre** : une mutation faux-sens qui change la séquence des acides aminés d'une protéine sans en altérer la fonction. Les mutations neutres remplacent un acide aminé par un autre de nature chimique similaire ou elles affectent un acide aminé qui n'a que peu d'effet sur la fonction de la protéine
- **Mutation perte de fonction** : provoque l'absence complète ou partielle d'une fonction. Ces mutations peuvent altérer la structure d'une protéine et la rendre partiellement ou complètement inactive. Elles peuvent aussi survenir dans des régions régulatrices qui affectent la transcription, la traduction ou la maturation d'une protéine.
- **Mutation gain de fonction** : provoque l'apparition d'un nouveau caractère ou provoque l'apparition d'un caractère dans un tissu inapproprié ou à un moment inopportun du développement. Son effet peut affecter la viabilité de l'organisme mutant
- **Mutation conditionnelle** : n'est exprimée que dans certaines conditions
- **Mutation létale** : provoque la mort prématurée de l'organisme affecté
- **Mutation supprimeur** : masque ou supprime l'effet d'une autre mutation. Ce type de mutation est distinct d'une mutation réverse qui rétablit la séquence de type sauvage originale. Une mutation supprimeur se produit à un site différent de celui de la mutation originale.