

Coucouuuuuu voici une nouvelle fiche sur ce loooong et difficile module 4 - comme la dernière elle est complète, mais elle traite seulement de la première partie "mutations et dynamiques du génome" - du début du module 4 jusqu' avant les systèmes de réparation (pour que vous vous repérez niveau ronéo)

Mutations & dynamiques du génome

1) Généralités

Une mutation est un changement dans la séquence d'ADN du génome d'une cellule

On distingue :

- les **mutations ponctuelles** (substitutions et insertions ou délétions de petite taille)
- les **remaniements chromosomiques** (délétion, duplication, insertion, inversion, translocation, etc)

Certaines mutations sont liées

- aux erreurs inévitables de réplication,
- aux séquences répétées du génome qui favorisent les erreurs de réplication ou de *crossing-over*
- ou liées aux modifications de bases.

D'autres mutations sont liées à une exposition à

- un agent mutagène physique (radiations, rayons UV), chimiques (agents intercalants, analogues de bases...)
- ou pathogène (virus, bactéries).

Les conséquences des mutations sont variables, selon qu'elles perturbent ou non le message génétique, constituant alors des polymorphismes, ou qu'elles sont somatiques ou germinales.

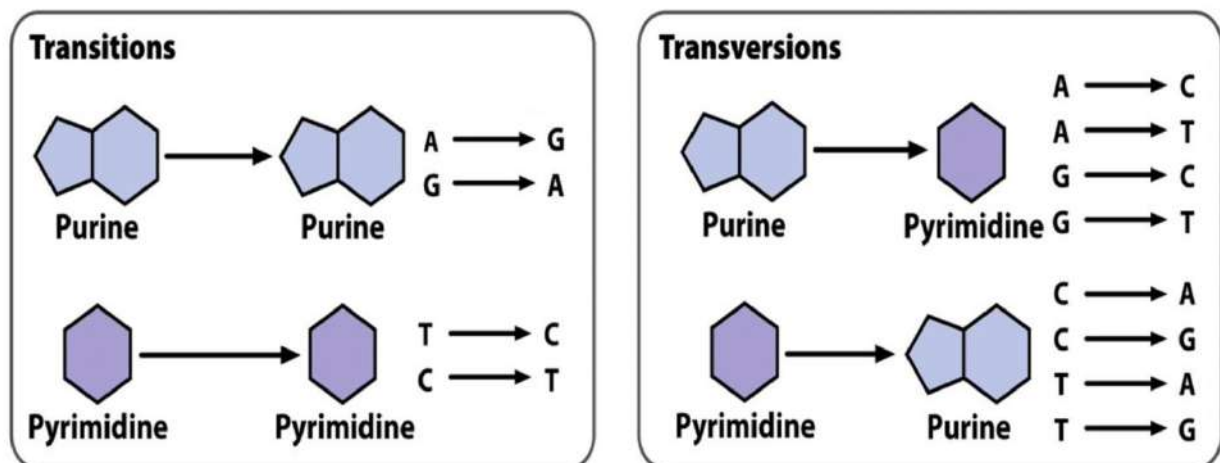
À une échelle phylogénétique, les mutations ont constitué un moteur de sélection naturelle et favorisé l'évolution et la diversification des espèces, dont l'homme.

2) Nature des mutations

a) Substitution, insertion & délétion

Parmi les substitutions, on distingue les transitions et les transversions.

Transitions	Transversions
mutation qui remplace une purine ou une pyrimidine par une base de même nature	remplace une purine par une pyrimidine ou inversement.
sont <u>les plus fréquentes</u>	
et peuvent entre autre être causées par des <u>agents mutagènes</u> comme l'acide nitreux <u>ou les analogues de bases</u> tels que la 5- bromo-2-déoxyuridine (BrdU).	



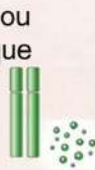


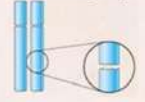
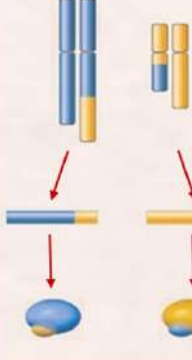
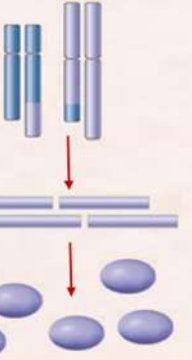


Lorsqu'elles affectent la séquence codante d'un gène, les **mutations ponctuelles** sont classées en trois catégories : les mutations silencieuses, faux-sens et non-sens (*revu module 2*)

Les insertions et les délétions peuvent entraîner un **décalage du cadre de lecture** de l'ARNm. Elles sont généralement plus sévères et sont notamment causées par des événements de transposition ou des erreurs de réplication au niveau de séquences répétées du génome.

b) Conséquences des remaniements chromosomiques

Les remaniements chromosomiques affectent le génome à **une large échelle**.

Réarrangements déséquilibrés	Réarrangements équilibrés
<p>Réarrangements déséquilibrés</p> <div> <div> <p>Gain génomique</p> <p>Trisomie complète</p>  <p>Trisomie partielle</p>  <p>Amplification intra- ou extra chromosomique</p>  </div> <div> <p>Perte génomique</p> <p>Monosomie</p>  <p>Délétion étendue</p>  <p>Délétion sub-microscopique</p>  </div> </div>	<p>Réarrangements équilibrés</p> <div> <div> <p>Formation d'un gène de fusion</p>  </div> <div> <p>Dérégulation de l'expression</p>  </div> </div> <p>ARNm</p> <p>Protéine</p>
<p>ils entraînent des gains ou des pertes de régions chromosomiques et donc des gènes que ces régions contiennent.</p> <p>Le gain génomique peut par exemple être lié à une trisomie partielle ou complète, ou l'amplification intra ou extra-chromosomique d'une région.</p> <p>La perte génomique peut être liée à une monosomie ou à une délétion chromosomique étendue ou de taille plus modeste (délétion sub-microscopique).</p>	<p>D'autres remaniements n'entraînent ni perte ni gain chromosomique et sont dits équilibrés (translocations équilibrées, inversions) mais juxtaposent des séquences d'ADN de gènes distants.</p> <p>Cette juxtaposition peut former un gène dit de fusion et une protéine modifiée possédant par exemple des propriétés oncogéniques (ex : gène de fusion Bcr-Abl) ou déréguler l'expression normale d'un gène.</p>

3) Source des mutations

a) Erreurs de réplication

La source des mutations peut aussi venir d'*erreurs de réplication liées à la polymérase ou aux séquences répétées du génome*.

Malgré la sélection stricte des bases par les *polymérases* et leur activité *proofreading*, la *fidélité de la réplication est imparfaite*.

De plus, *la nature des séquences du génome humain favorise en elle-même l'apparition de mutations*, **près de 60% du génome étant constitué d'autres séquences non codantes ou de séquences répétées**.

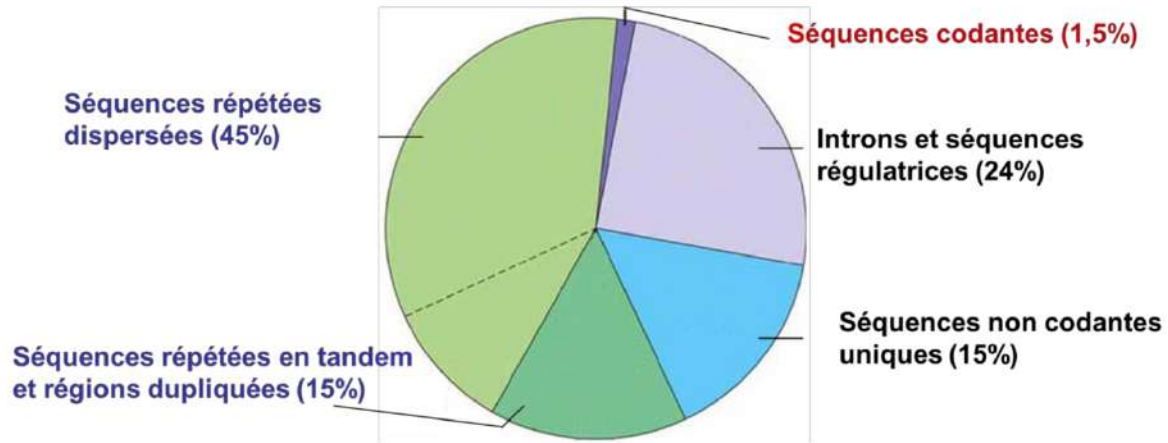
En effet, **les régions codantes et non codantes des gènes ne représentent que 25% de l'intégralité du génome**, le reste étant constitué d'autres séquences non codantes répétées.

Les séquences répétées dites dispersées représentent 45% du génome et correspondent aux **transposons** et aux **rétrotransposons** qui favorisent les remaniements du génome et sa dynamique.

Des **séquences répétées en tandem représentent 5% du génome**, correspondent aux **minisatellites** et aux **microsatellites** et favorisent les mutations et les insertions ou délétions de petite taille.

25%	45%	5%
les régions codantes et non codantes des gènes ne représentent que 25% de l'intégralité du génome	Les séquences répétées dites dispersées représentent 45% du génome	séquences répétées en tandem représentent 5% du génome
	transposons et aux rétrotransposons	minisatellites et aux microsatellites
	favorisent les remaniements du génome et sa dynamique	favorisent les mutations et les insertions ou délétions de petite taille

Les régions génomiques dupliquées sont des familles de gènes apparentés issus d'un gène ancestral ayant évolué (duplication, mutation, transposition) et rendent compte de la dynamique passée du génome.



b) Mutations spontanées

a) Mutations spontanées liées aux erreurs de réplication

Les séquences répétées en tandem sont des séquences abondantes dans le génome et qui favorisent les erreurs de réplication.

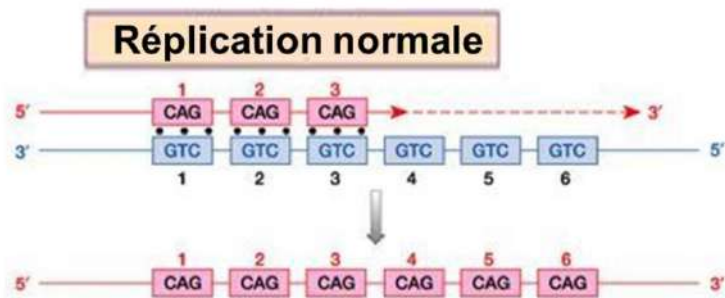
On distingue dans ces séquences répétées en tandem des

Minisatellites : constitués par la répétition d'un motif de 10 – 100 pdb

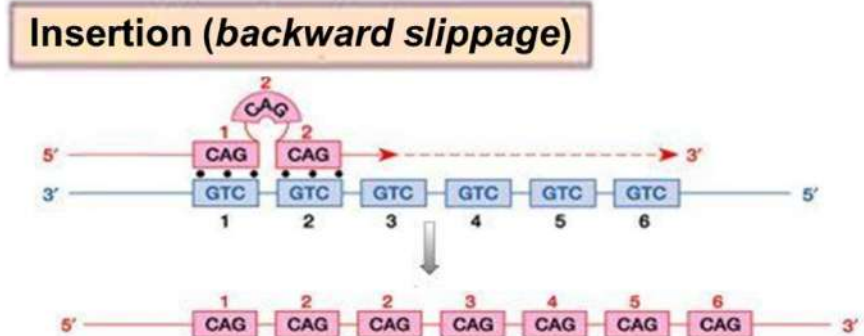
Microsatellites : constitués par la répétition d'un motif de 1 – 10 pdb

Les microsatellites sont des séquences formées de répétitions en tandem dont le motif répété est le plus souvent constitué de **di-, tri- ou tétranucléotides (exemple : CAG CAG CAG...)**

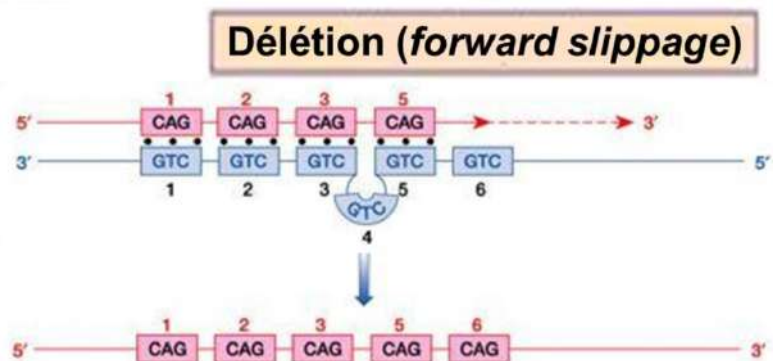
L'exemple ci-contre montre la répétition normale d'un microsatellite comprenant six répétitions du trinuclo- tide CAG. Dans certains cas, il peut se produire un mauvais alignement et du brin parental et du brin fils en cours de réplication (dérapages réplicatifs) par formation de boucles sur l'un ou l'autre des brins.



Le glissement du brin fils forme une boucle contenant une répétition, ce qui conduit à sa réplication en excès et au final à une augmentation du nombre de répétition ($n = 7$)



Le glissement du brin parent forme là aussi une boucle contenant une répétition, ce qui conduit à son défaut de réplication et au final à une diminution du nombre de répétitions ($n = 5$).



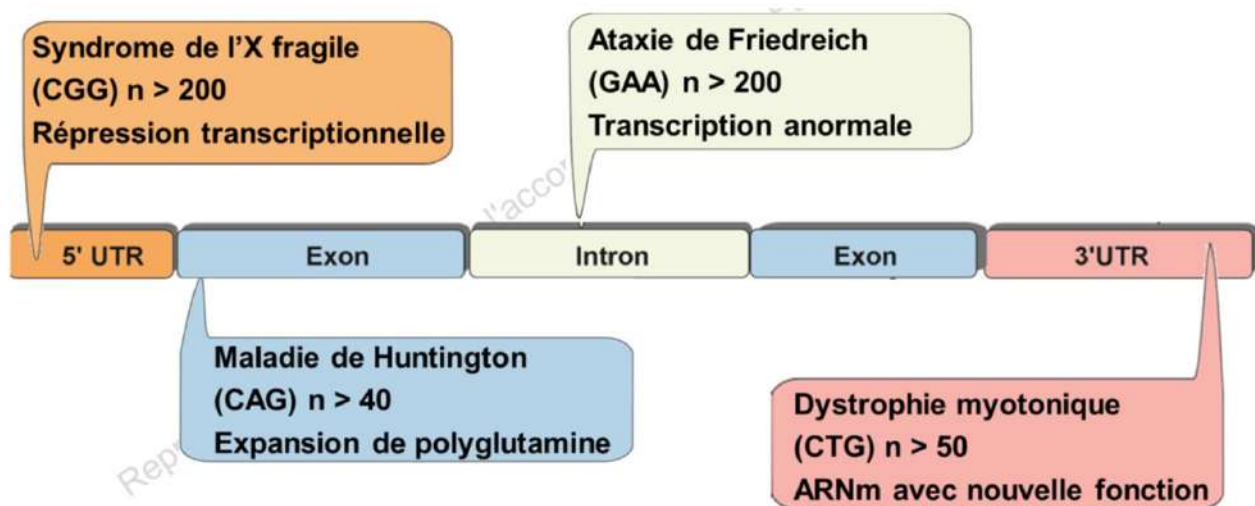
Ce phénomène est appelé **instabilité des microsatellites (MSI)** et peut conduire à l'apparition d'insertions ou de délétions (*indel*) d'un ou plusieurs nucléotides selon le motif répété.

La conséquence va être un excès ou au contraire un défaut de réplication d'un nombre variable de motifs répétés, aboutissant à une augmentation ou à une diminution du nombre de répétitions (*vous l'avez compris*)

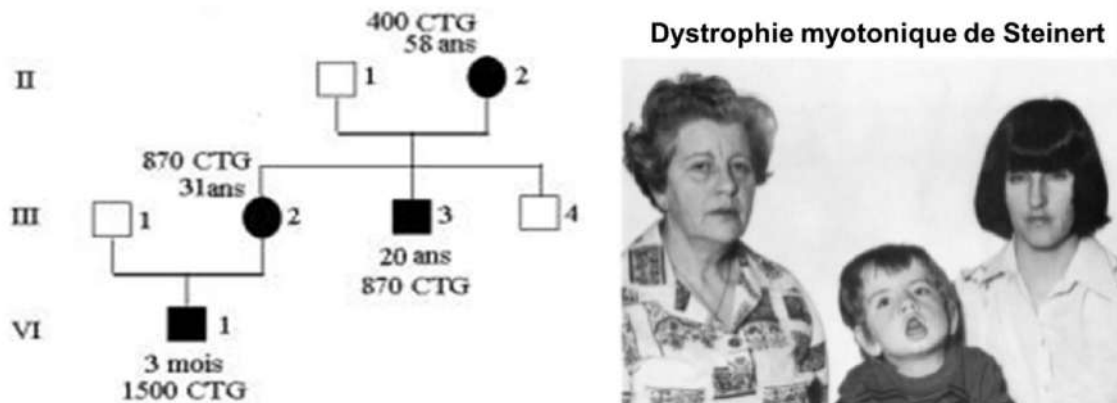
Point patho :

Les maladies dites par expansion sont un groupe de maladies liées à l'augmentation de génération en génération du nombre de répétition du motif formant la séquence répétée. Certains gènes contiennent en effet dans leur séquence codante ou non codante des répétitions dont l'expansion va progressivement constituer une prémutation et au-delà d'un seuil critique, une mutation.

La figure ci-contre montre pour différentes maladies la localisation du motif répété dans le gène en cause, le nombre seuil de répétitions qui constitue une mutation et la conséquence de cette mutation. Comme la probabilité d'une erreur de réplication est de plus en plus élevée au fur et à mesure que le nombre de répétitions augmente, l'instabilité et l'expansion vont s'accroître d'une génération à l'autre.



Le phénomène d'anticipation traduit l'augmentation des répétitions à chaque génération dont le nombre total est corrélé à la sévérité de la maladie ou à la précocité de son apparition. Cet arbre d'une famille atteinte de dystrophie myotonique de Steinert illustre ce phénomène, la maladie étant apparue à 58 ans chez la grand-mère maternelle, à 31 ans chez la mère et à 3 mois chez son fils.



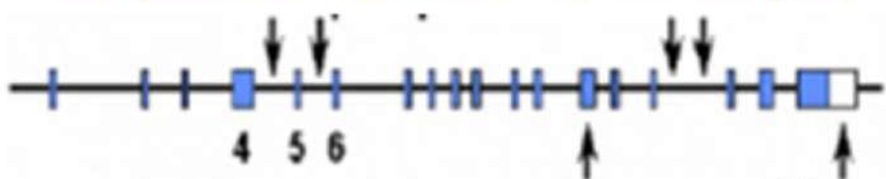
b) Mutations spontanées liées aux crossing-over inégaux en méiose

En méiose, les séquences répétées en tandem ou dispersées (**exemple : séquence Alu**) favorisent également l'instabilité des microsatellites ou les duplications ou délétions génomiques.

Les crossing-over inégaux résultant d'un mauvais alignement entre séquences répétées entraînent une recombinaison pouvant soit aboutir à une duplication soit à une délétion.

Gène du récepteur des LDL

Séquences répétées Alu introniques



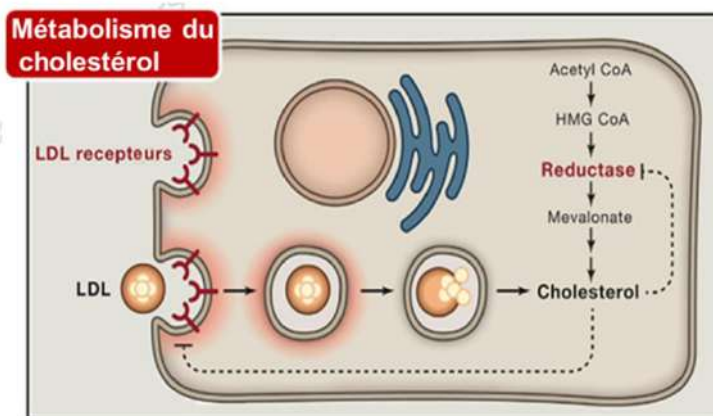
Séquences répétées Alu exoniques

À titre d'exemple, le gène qui code pour le récepteur des lipoprotéines de faible densité (appelées LDL) contient de nombreuses séquences répétées dispersées de type Alu.

Ce récepteur permet de capter les LDL circulantes et après internalisation, le cholestérol libéré réduit sa propre synthèse endogène par rétro-contrôle négatif pour limiter le taux de cholestérol plasmatique.

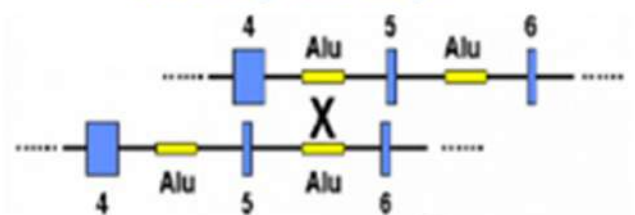
En cas d'alignement incorrect entre les séquences Alu encadrant par exemple l'exon 5 du gène, **le crossing-over inégal entraîne la délétion de cet exon et la formation d'un récepteur non fonctionnel.**

Ainsi, certaines formes d'**hypercholestérolémie familiale** sont liées à un *crossing-over* inégal inactivant ce gène qui assure normalement la captation du cholestérol et la régulation de sa synthèse endogène.

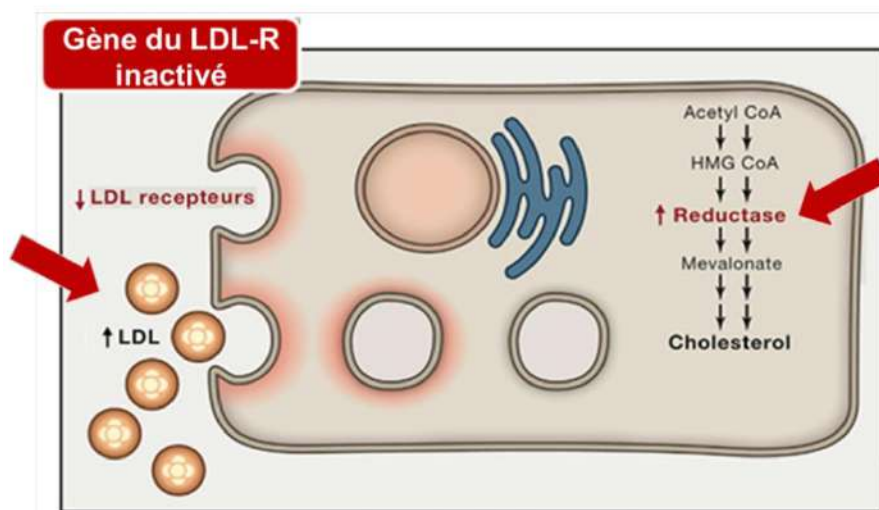
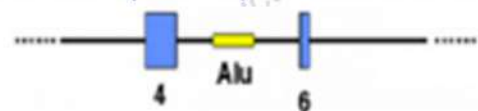


Gène du récepteur des LDL

Crossing over inégal



Délétion (exon 5) et inactivation



c) Mutations spontanées liées au phénomène de tautomérie ¹

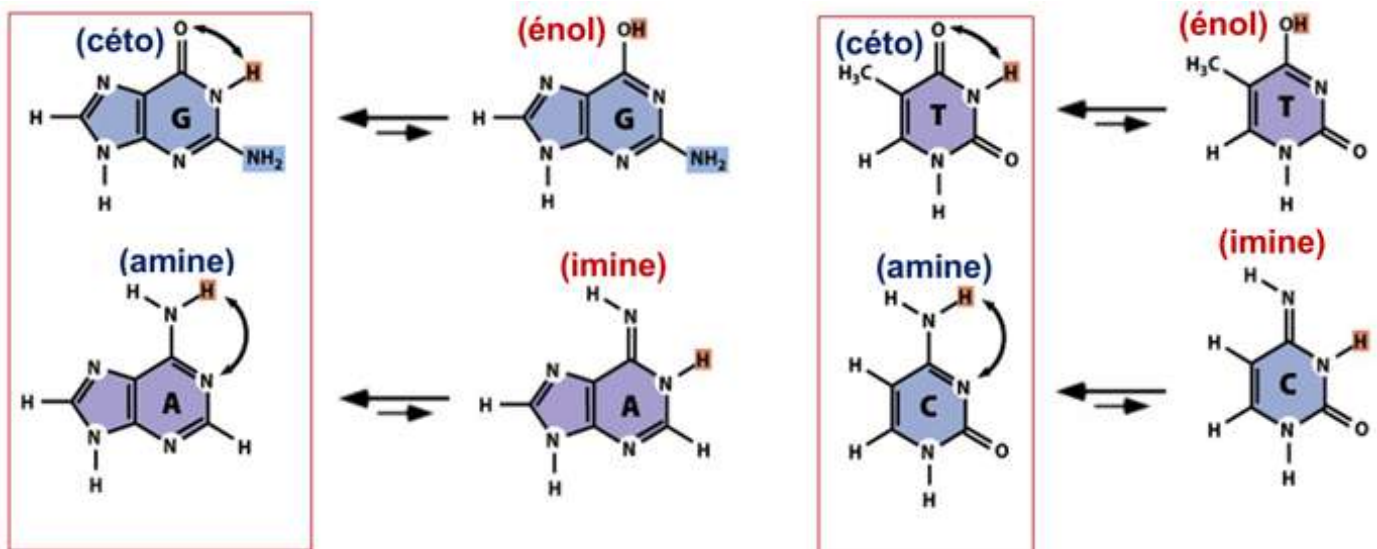
Certaines mutations spontanées vont également être liées à un phénomène appelé tautomérie.

De façon spontanée, les bases peuvent subir une **isométrie de fonction**, qu'on appelle la tautomérie, par déplacement d'un atome d'hydrogène et d'une double liaison.

Cette isométrie va ainsi convertir les **groupes fonctionnels céto ou amine** des bases normales et **créer des formes tautomériques mineures des bases**.

→ La fonction **céto** de **guanine** et de la **thymine** en une fonction **énol**

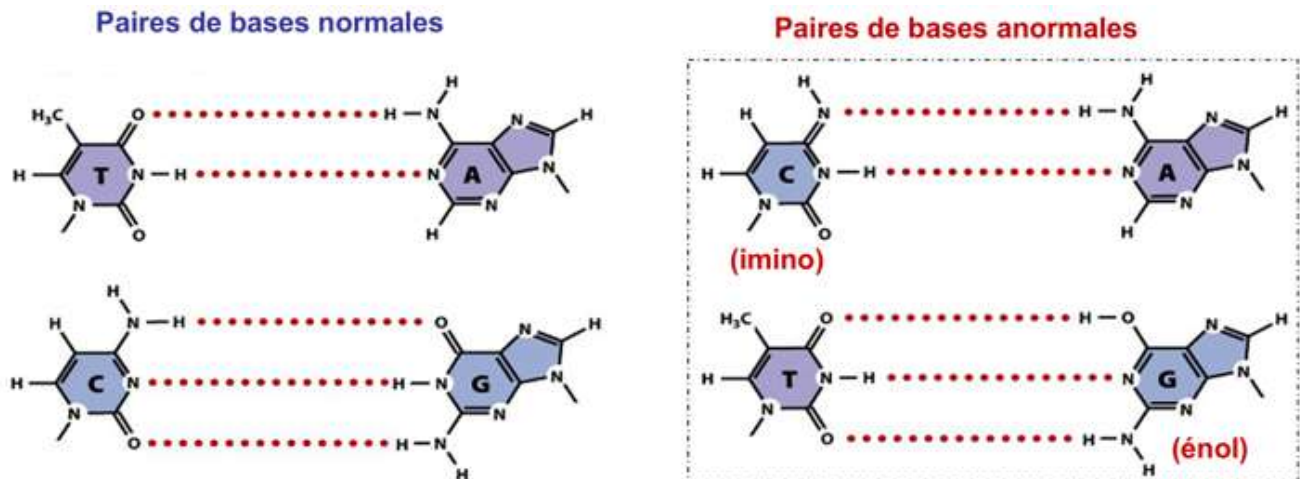
→ La fonction **amine** de l'**adénine** et de la **cytosine** en une fonction dite **imine**.



Ces changements de groupes fonctionnels vont ainsi **modifier les possibilités existantes de liaisons hydrogène** qui sont établies entre les bases et créer des paires de bases AC ou GT non canoniques.

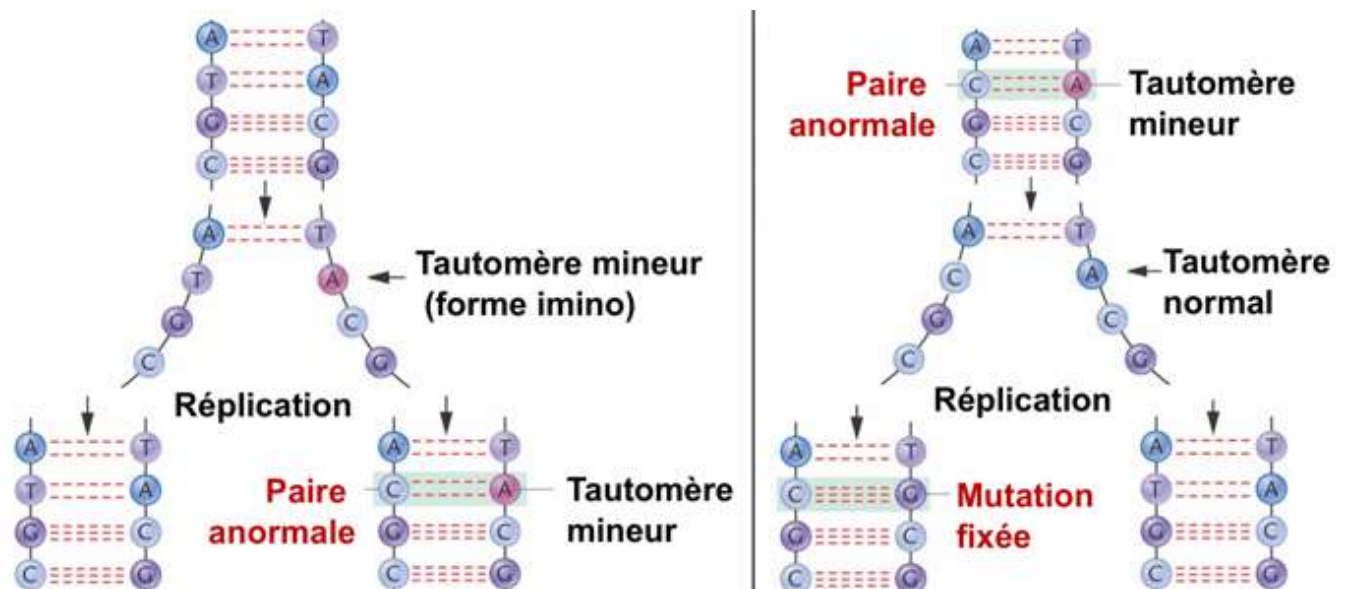
Lorsque la **cytosine** est sous sa forme **imino** → une paire de bases **AT** sera convertie en **AC**

Lorsque la **guanine** est présente sous sa forme **énol** → une paire de bases **CG** sera convertie en **TG**



Si une base est présente dans l'ADN sous sa forme tautomérique mineure au moment de la réplication, **un appariement anormal va alors se former et une mutation être introduite sur le brin fils.**

En l'absence de détection et de réparation de cette paire de bases erronée, même si le tautomère normal réapparaît ensuite, **la réplication de la base de l'autre brin entraînera la fixation définitive de la mutation.**



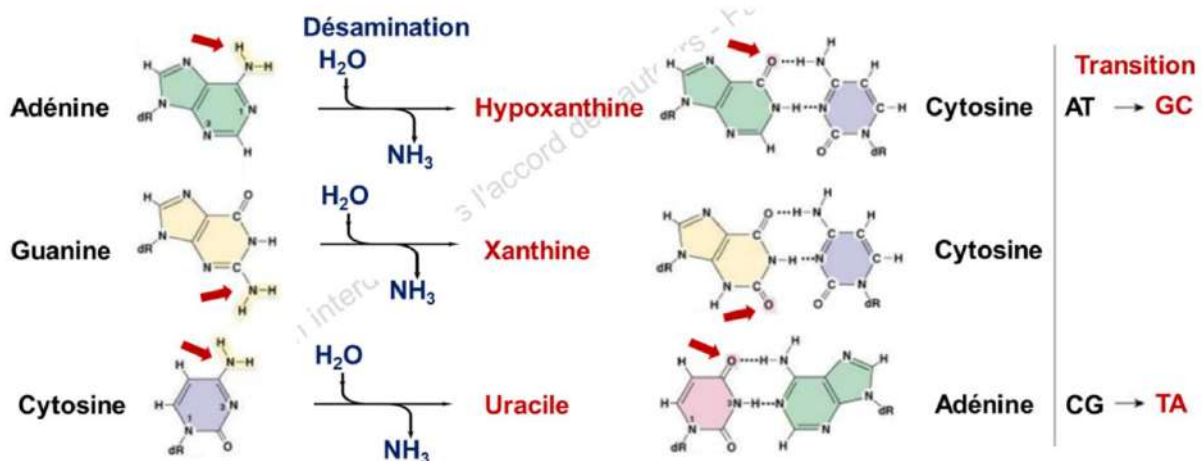
d) Mutations liées à la modification de bases par réactions chimiques inévitables

La **dépurination** correspond à la perte d'une **adénine** ou d'une **guanine** par rupture spontanée de sa liaison avec le désoxyribose, et dont le remplacement au hasard pourra introduire une mutation.

La **désamination** correspond à la conversion spontanée ou parfois induite de la fonction **amine** d'une base en fonction **cétone** et qui peut également entraîner l'apparition d'une mutation.

Ce processus ne va concerner que l'adénine, la guanine, la cytosine, et la cytosine lorsqu'elle est sous-méthylée; la thymine ne possédant pas de fonction *amine*.

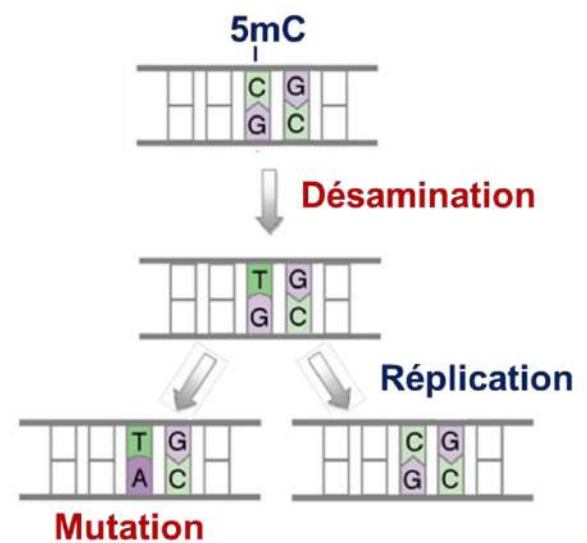
- L'**adénine** forme l'**hypoxanthine**
- La **guanine** forme la **xanthine**
- La **cytosine** forme l'**uracile**



Lors de la réplication des bases ainsi désaminées, les nouvelles possibilités d'appariement entraînent la formation de paires de bases anormales, responsables après réplication de l'apparition de mutations.

Le génome contient par ailleurs de **dinucléotides CG** dont **la cytosine peut être méthyle (5mC) et désaminée**, ce qui entraîne alors **sa conversion en thymine**.

Dans ce cas, *la réplication de cette thymine produira une paire de base TA* et entraînera la disparition définitive du nucléotide de départ.



Au niveau des régions activement transcrites, **les dinucléotides CG à proximité des gènes sont peu méthylés et donc peu sensibles à cette désamination et peu enclins à disparaître**

En revanche, *les dinucléotides des régions non transcrits contiennent fréquemment une cytosine méthylée dont la désamination entraîne progressivement leur disparition*.

Ces différences de méthylation expliquent l'abondance relative des dinucléotides CG à proximité des gènes et leur rareté dans les régions non codantes liées à leur disparition sélective dans ces régions.

Région codante

```
CATTCCCTTCTCTCCAGGTGGCGCTGGGA
GGTGTTTTGCTCGGTTCTGTAAGAATAGGCCAGG
CAGCTTCCCGCGGATGCTCATCCCCCTCTCG
GGTTCCCTCCACCGCGCTTCCGCGGTT
CCCTCTGCGAGATGTTTTCCAGACAATGATTC
CACTCTCGCGCTCCCATGTTGATCCAGCTCCT
CTGCGGCTCAGGACCCCTGGGCCCGCCCG
CTCCACTCAGTCAATCTTTGTCCCGTATAAGGCG
GATTATCGGGGTGGCTGGGGCGGCTGATTCGA
CGAATGCCCTTGGGGTCCACCGGAGGGAATC
CGGGCTCGCTTTGGCCAGCCCGACCCCTGGT
TGAGCCCGCCAGGGCCACAGGGGGCTCG
ATGTTCTCGAGCCCCCGCAGCAGCCCCACTCC
CCGCTCACCCTACGATTGGCTGGCCCGCGAG
CTCTGTGCTGTGATTGGTCACAGCCGTGTCCTC
GCGGCGCGGGGATACAGGTGACCGCGCA
GAGGCCAGCTCGGGCGGTGCCCGCGCG
GACTGCGGCGAGTTTCCCGAGGGCCGAGCG
GGGCAGTGTGACGCGAGGTCTGGGAGGCGC
CCCGCGCTCGAGCAGCTCCCGTCTCCCGCA
GCCCTCACCGCGCGCTCCCGCCCTGGCC
TCCCGCACTCGCACTCTGTCCCGCCCGCACG
GCCACCTCCACCTCGATGCGGTGCGGGCTGC
TGCGTGATGGGGCTGCGGAGCGCGCCCTGCG
CTCGCGGCGCGCTGCTCGCGCTGAGGTGCGT
CGGTGCCCGCCCCCGCGCCCCCGCGCGCG
GGCTCTGTTGACCGGTCGCCCGTGGTCTGC
AGCGCGCTGAGGTAAGCGCGGGGCTGGCG
CGGTTGGCGCGCGGTCCCGGGTTGGGAGGG
GGCGCTTCGCGGGGAGGCGCGGGCGG
GGTCGGCGGGGCTGAGGGGA
```

Région non codante

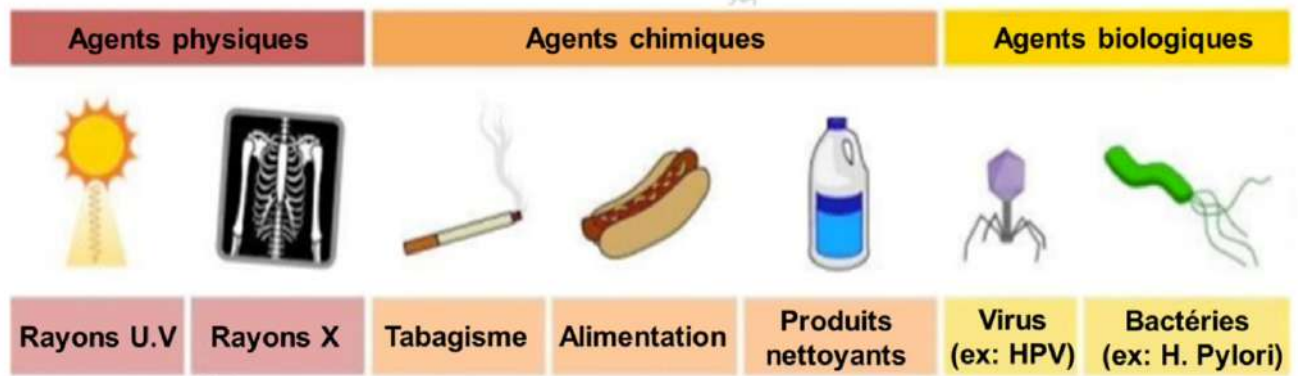
```
CTCTTAGTTTTGGGTGCATTTGTCTGGTCTCCAAA
CTAGATTGAAAGCTCTGAAAAAAACTATCTTGT
GTTTCTATCTGTTGAGCTCATAGTAGGTATCCAGGA
AGTAGTAGGGTTGACTGCATTGATTTGGGACTACAC
TGGGAGTTTTCTTCCCATCTCCCTTAGTTTTCT
TTTTTCTTTCTTTCTTTCTTTTCTTTTTTTTT
TTGAGATGTCTCTTGCTCAGTCCCCAGGCTGGA
GTGCAGTGGTGATCTTGGCTCACTGTAGCCTCC
ACCTCCAGGTTCAAGCAATCTACTGCCTTAGCCT
CCCGAGTAGCTGGGATTACAAGCACCACCAT
TCCTGGCTAATTTTTTTTGTATTTTAGTTGAGA
CAGGGTTTACCATGTTGGTGATGCTGGTCTCAGA
CTCCTGGGGCTAGATCCCTGCTGCTCAGCCT
CCAGAGTGTAGGATTACAGGCATGAGCCACTGT
ACCGCCTCTCTCCAGTTTCCAGTTGGAATCCAA
GGGAAGTAAGTTTAAGATAAAGTTAATTTTGAAT
CTTTGAGTTCAGAAATTTGTACCTTTAACACCT
AGAGTTGAACCTTCATACCTGGAGAGCCTTAACATT
AAGCCCTAGCCAGCCTCCAGCAAGTGGACATTGGT
CAGGTTTGGCAGGATTCTCCCTGAAGTGGACT
GAGAGCCACACCTGGCCTGTACCATACCCATCC
CCTATCCTTAGTGAAGCAAACTCCTTTGTTCCCTT
CTCCTTCTCTAGTGACAGGAATATTGTATCCTTA
AAGAATGAAATAGCTTGTACCTCTGGGCTCAG
GCCTCTTGACTTCAGGCGTTCTGTTTAAATCAAGT
GACATCTTCCAGGCTCCCTGAATGTGGCAGATG
AAAGAGACTAGTTCAACCTGACCTGAGGGGAAAG
CCTTTGTGAAGGGTCAGGAG
```

e) Mutations spontanées liées à l'exposition à des agents mutagènes

Certains de ces agents exercent leur effet mutagène par le biais des dommages de l'ADN qu'ils provoquent, et d'autres induisent directement l'apparition des mutations.

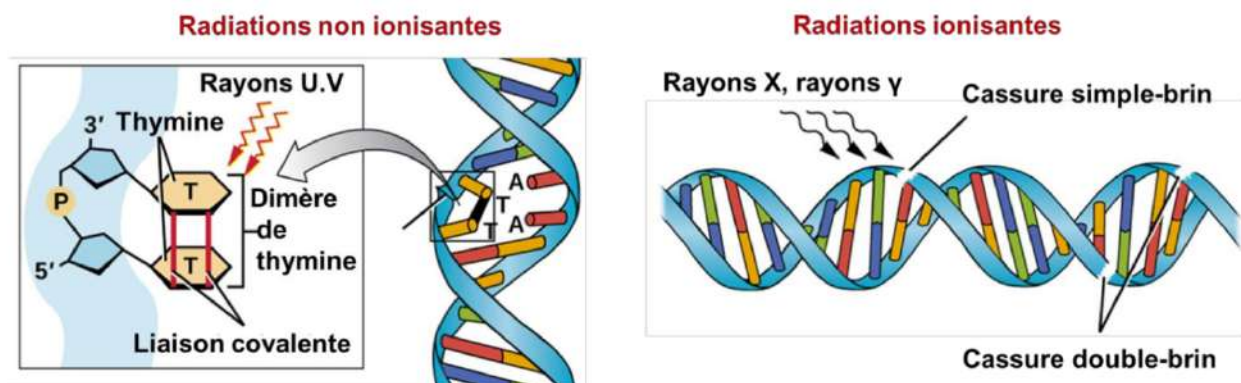
Ces agents peuvent être :

- d'origine physique, comme par exemple les rayons UV, les rayons X utilisés en imagerie médicale, ou les radiations utilisées en radiothérapie.
- d'origine chimique : issus du tabagisme, d'agents conservateurs alimentaires (nitrates, nitrites), de la cuisson des aliments ou de produits de nettoyage ou cosmétiques.
- d'origine biologique : les papillomavirus favorisant le cancer du col de l'utérus, la bactérie *Helicobacter pylori* favorisant le cancer gastrique, ou les transposons.



Les rayons UV exercent leur effet mutagène en induisant la formation de dimères entre thymine adjacentes de l'ADN, ralentissant la polymérase et favorisant les erreurs de réplication.

Les radiations plus énergétiques (rayons X, rayons γ ou rayons cosmiques) exercent leur effet mutagène en induisant des cassures simple brin ou double brin de l'ADN.



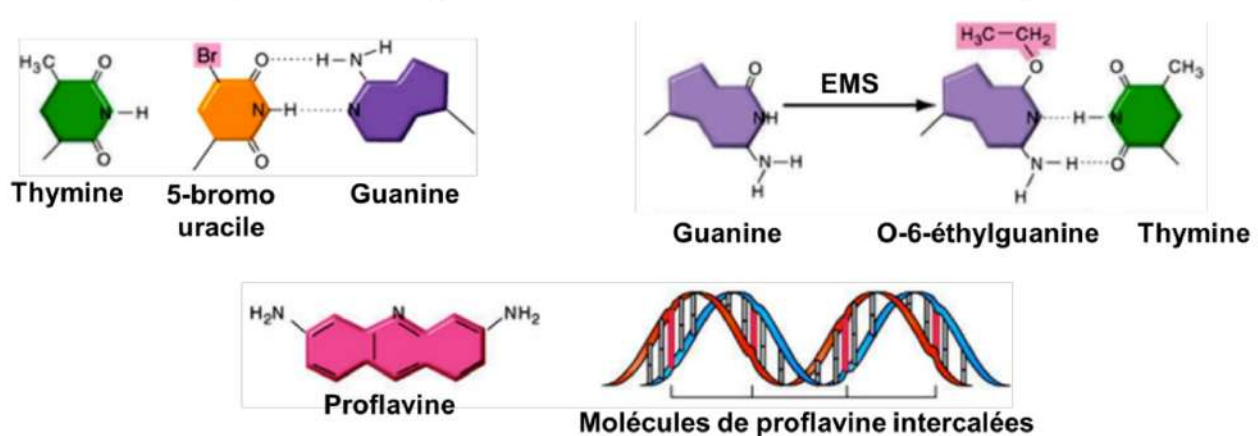
Il existe de nombreuses classes d'agents mutagènes chimiques comme les analogues de bases, les agents alkylants, intercalants ou favorisant la désamination des bases et les radicaux libres.

Les analogues de bases sont des composés dont la structure chimique est similaire aux bases de l'ADN avec lesquelles ils entrent en compétition durant la réplication, la polymérase ne pouvant les différencier.

La **5-bromouracile** est un analogue de la thymine qui peut être introduit à sa place lors de la réplication, et qui s'appariera lors de la réplication suivante à la guanine (transition TA - CG).

Les agents alkylants comme l'éthylméthanesulfonate modifient les bases et leurs propriétés d'appariement en leur ajoutant des groupes alkyl ($-CH_3$, $-CH_2-$, $-CH_3...$).

Les agents intercalants (proflavine, bromure d'éthidium...) sont des agents qui s'insèrent dans l'ADN entre les paires de bases et peuvent entraîner des insertions ou délétions de paires de bases.



Les divers dommages induits par ces agents (remplacement ou modifications de bases, pontage entre brins de l'ADN, cassures de l'ADN) seront pris en charge par des systèmes de réparation (*revu dans la fiche systèmes de réparation*)

4) Différentes conséquences des mutations

a) Absence de conséquences

Parmi les différents types de variants nucléotidiques, certains n'ont aucune conséquence.

Cette absence de conséquence d'un variant allélique fait parler de **polymorphisme** (allèle polymorphe) c'est-à-dire **existant de façon normale sous différentes formes dans la population générale**.

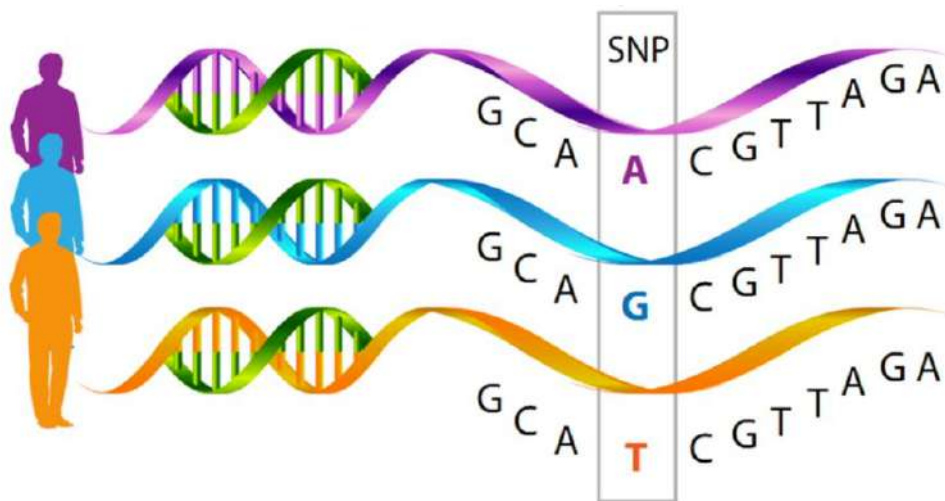
On considère généralement qu'un variant est

- polymorphisme lorsque la **fréquence population** $> 6\%$
- et qu'il peut s'agir d'une **mutation** si $f < 1\%$.

On va distinguer différents types de polymorphismes selon la structure du variant en question.

SNP

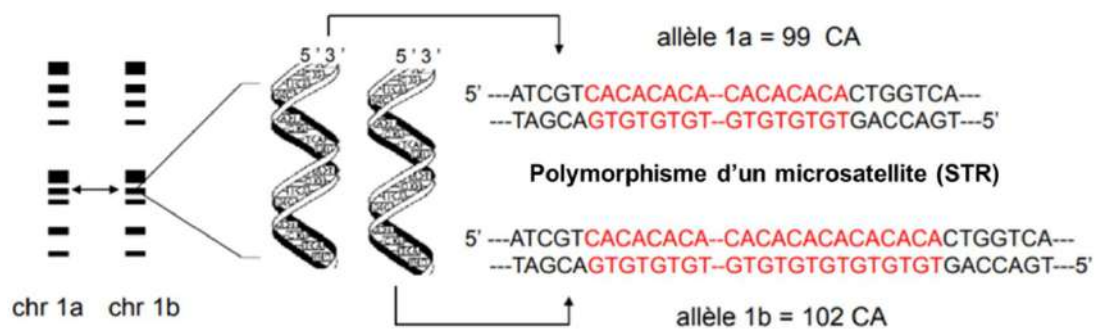
Les variations de séquence ponctuelles sont désignées par l'abréviation **SNP** et sont présentes pour $f \approx 1/2000$ à 3000 nucléotides.



STR

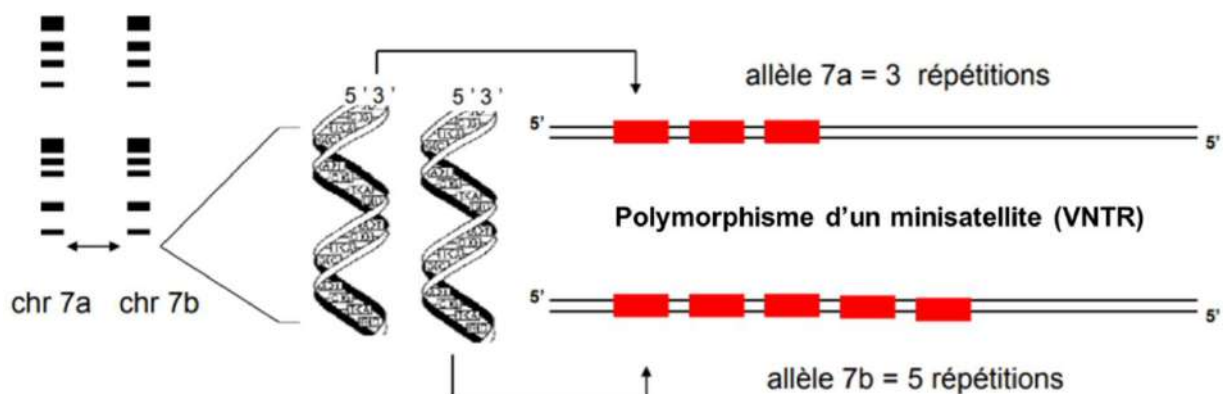
Un polymorphisme peut également être constitué par une **variation du nombre de répétitions des séquences répétées en tandem (minisatellites ou microsatellites) ou du nombre de copies d'un gène.**

Les microsatellites sont nombreux dans le génome humain (> 50 000) et les variations du nombre de répétitions de leur motif sont appelées STR.



VNTR

Les minisatellites sont concentrés au niveau des télomères et les variations du nombre de répétitions de leur motif sont appelées VNTR.



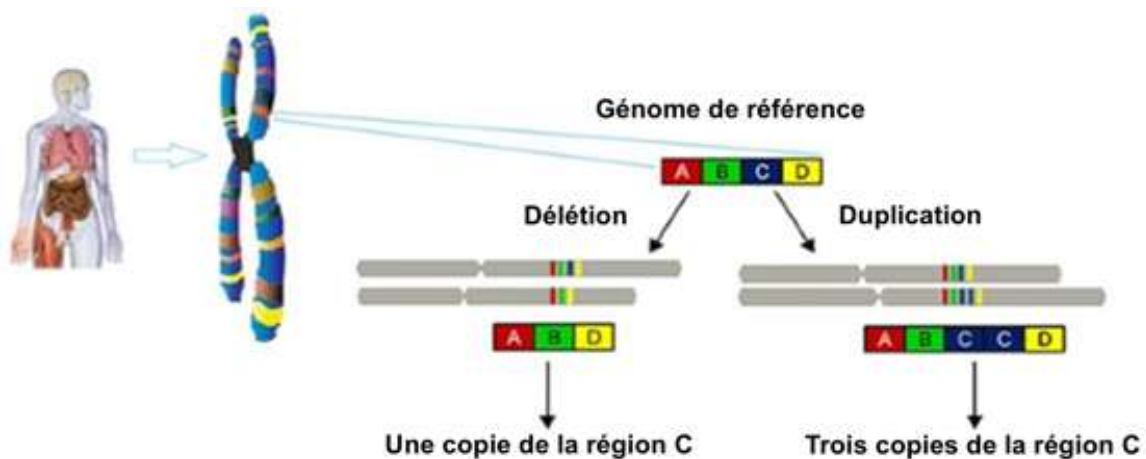
CNV

Enfin, les variations du nombre de copies d'un gène ou d'une région chromosomique sont appelées CNV pour *Copy Number Variation* et ont pour origine des événements de délétion ou de duplication.

Dans l'exemple ci-dessous, le génome de référence contient quatre régions appelées A, B, C et D.

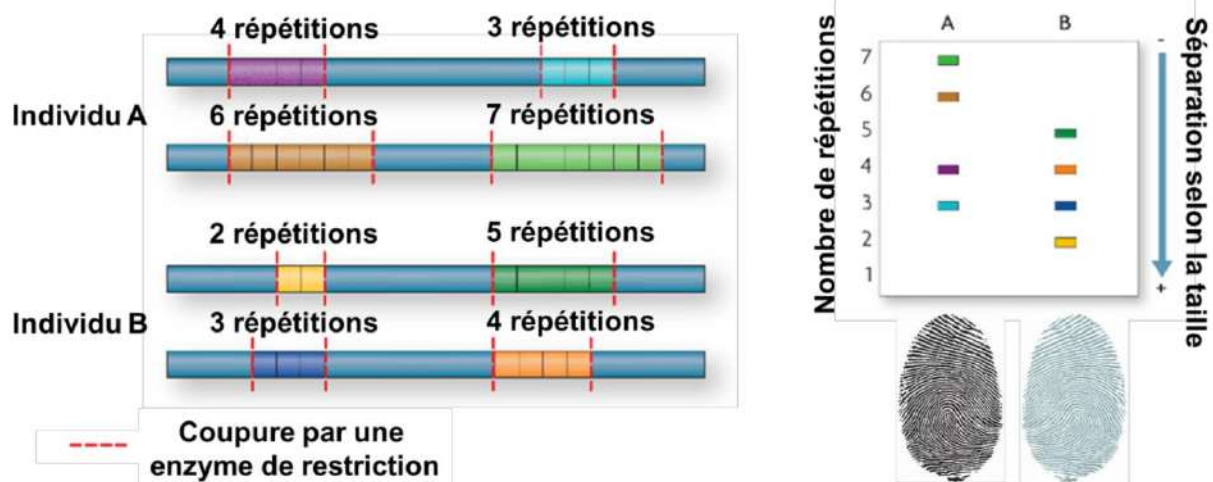
Un événement de délétion sur un chromosome pourra aboutir chez un individu à la présence de la région C en une seule copie.

À l'inverse, chez un autre individu, la duplication de la région C pourra aboutir à la présence de trois copies de cette région.



La combinaison variable des différents polymorphismes entre individus constitue un moyen unique d'identification appelé **empreintes génétiques** et est utilisée en génétique médicale ou en médecine légale.

Sur la figure ci-dessous sont représentées les variations du nombre de répétitions de séquences répétées en tandem qui existent chez deux individus au niveau de deux sites polymorphes.



Au niveau du premier site, **l'individu A** possède sur un chromosome 4 répétitions et sur l'autre chromosome 6 répétitions.

L'individu B possède quant à lui, au niveau du même site, sur un chromosome, 2 répétitions et sur l'autre chromosome, 3 répétitions.

Au niveau du second site, **l'individu A** possède sur un chromosome 3 répétitions et sur l'autre chromosome 7 répétitions.

L'individu B, quant à lui, possède au niveau de ce deuxième site sur un chromosome, 5 répétitions, et sur l'autre chromosome, 4 répétitions.

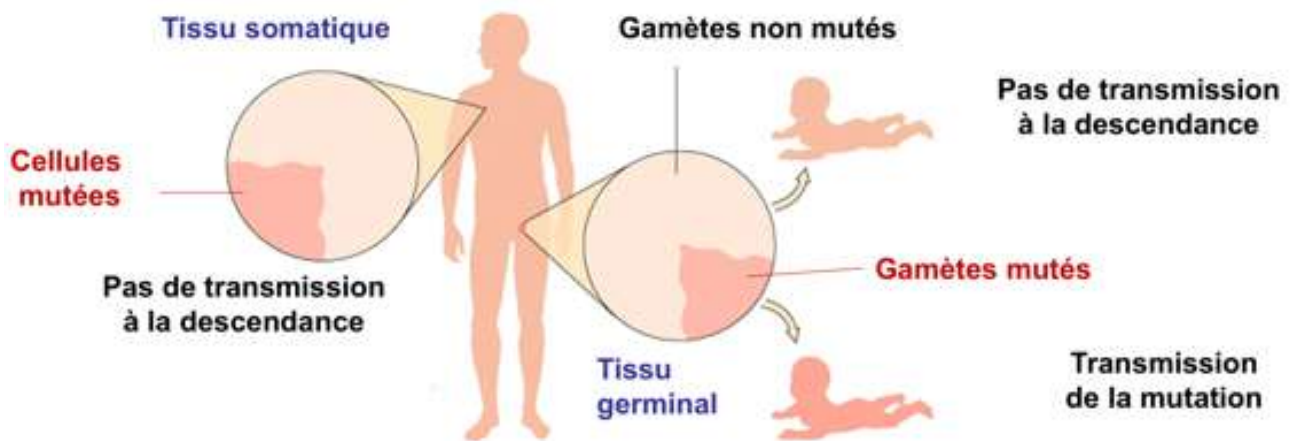
Les différences du nombre de répétitions de séquences répétées peuvent par exemple être mises en évidence par coupure de l'ADN au niveau de séquences encadrant les sites polymorphes.

Après coupure de l'ADN, les variations du nombre de répétitions se traduiront par des différences de longueur des fragments obtenus qu'on pourra ensuite séparer selon leur taille et visualiser.

b) Transmission de la mutation

Une mutation dite somatique n'affectera que l'individu qui en est porteur,

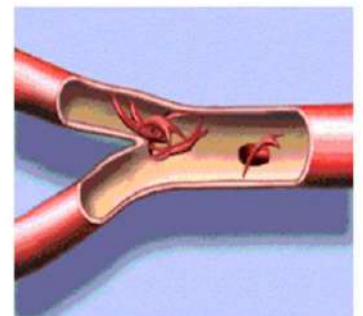
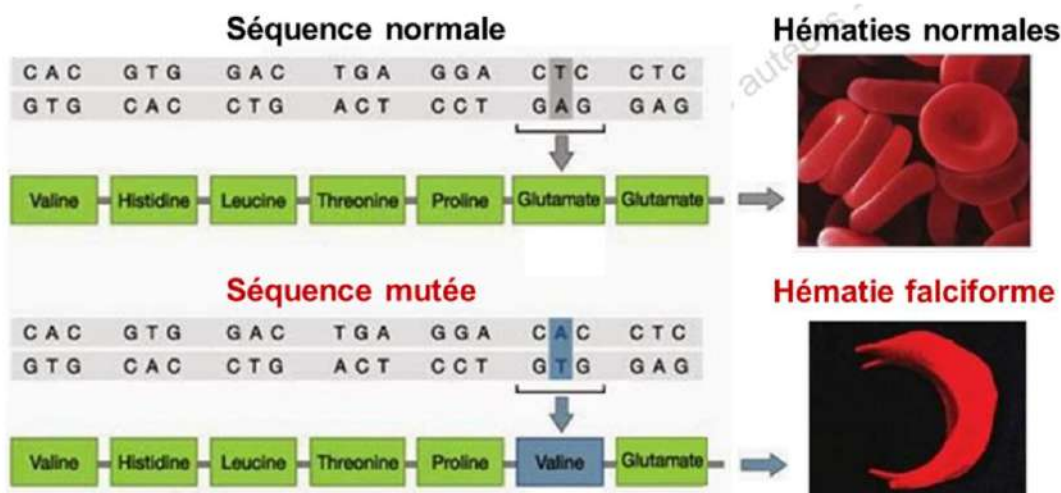
alors qu'une mutation dite germinale sera transmise à la descendance si un γ muté participe à la fécondation.



c) Mutation délétère ou bénéfique pour l'individu

La **drépanocytose** est la plus fréquente des maladies héréditaires et illustre bien ces variations des conséquences fonctionnelles des mutations.

Elle est liée à la présence d'une **mutation faux- sens** du **gène de la β -globine** constituant l'hémoglobine et qui remplace un résidu glutamate de la globuline par une valine ($\beta_6\text{Glu-Val}$).



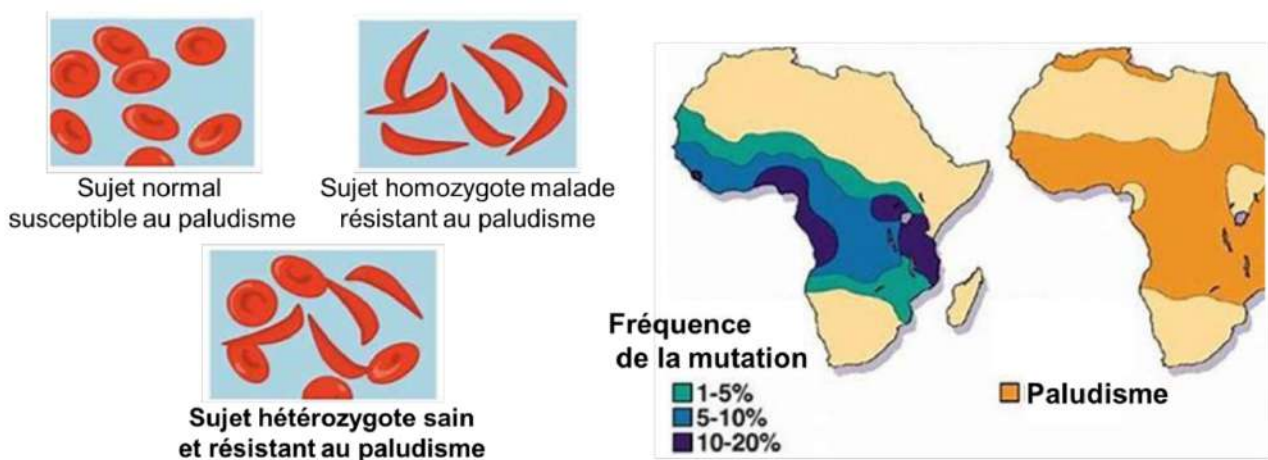
À l'état homozygote, cette mutation est responsable de la polymérisation de l'hémoglobine donnant aux hématies une forme de faucille et entraîne une diminution de leur durée de vie (anémie falciforme). La perte de déformabilité de ces hématies entraîne leur blocage dans les capillaires et est notamment responsable **d'accidents occlusifs et d'infarctus** pouvant toucher tous les organes.

La mutation peut en revanche avoir un effet bénéfique protecteur contre le paludisme chez les sujets qui la portent à l'état hétérozygote ou homozygote.

En effet, cette mutation réduit la durée de vie des globules rouges, ce qui perturbe le cycle de reproduction du parasite responsable du paludisme, celui-ci infectant les hématies pour se reproduire.

Au cours de l'évolution, le fait **d'être hétérozygote a constitué un avantage sélectif** permettant aux individus porteurs de survivre plus facilement dans les zones où le paludisme sévit le plus.

Ceci explique pourquoi la mutation est aussi fréquente dans les zones où le paludisme sévit de façon endémique.



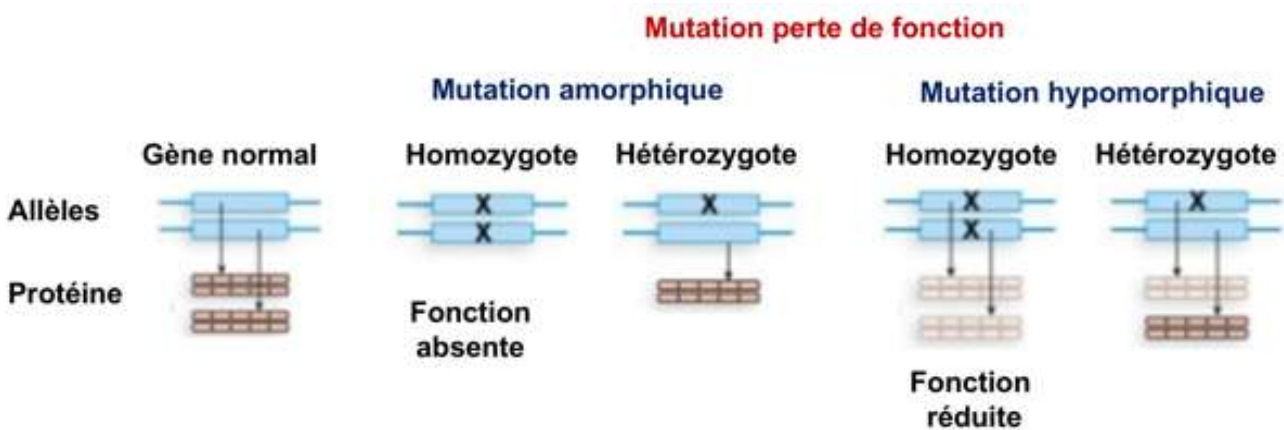
d) Classification des mutations selon leur effet sur la fonction d'un gène & de sa protéine

a) Mutation perte de fonction

Les mutations appelées perte de fonction aboutissent à la formation d'une protéine

- de fonction absente (mutation amorphe)
- ou réduite (mutation hypomorphe).

Elles correspondent généralement à des **mutations récessives**, l'allèle restant compensant la perte de fonction sauf s'il est insuffisant ou s'il est absent (haploinsuffisance).

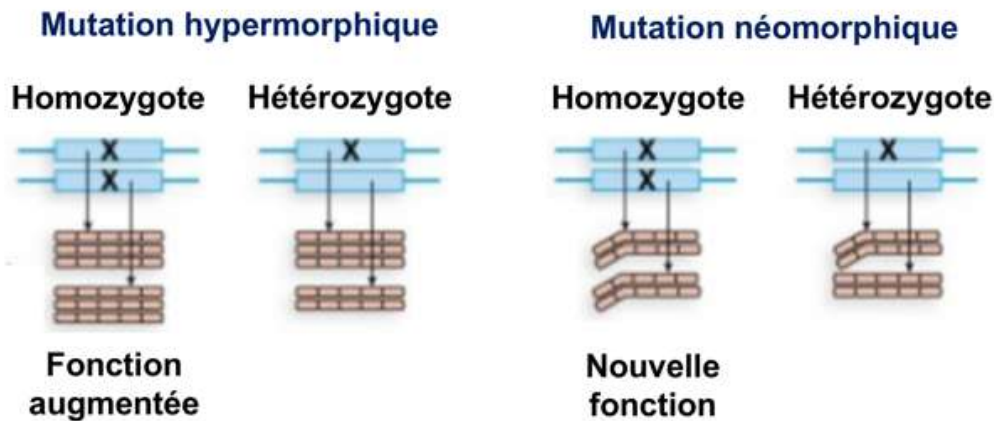


b) Mutation gain de fonction

Les mutations dites gain de fonction aboutissent à la formation d'une protéine ayant

- une fonction augmentée (mutation hypermorphique)
- ou anormale (mutation néomorphique)

et correspondent généralement à des **mutations dominantes**.

Mutations gain de fonction**c) Le cancer**

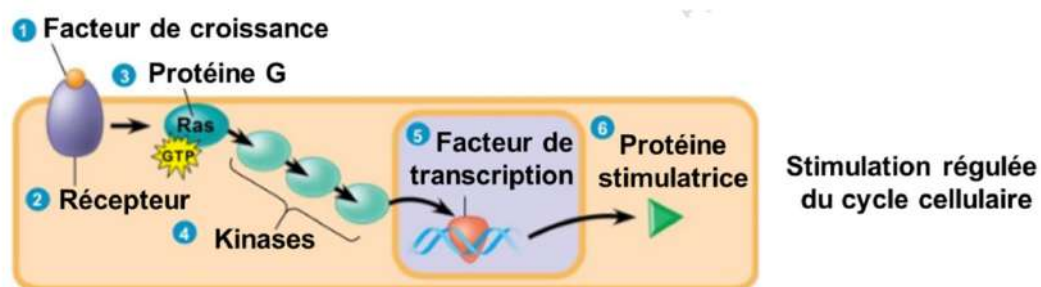
Le cancer est une pathologie liée à la fois à

- l'accumulation à l'état hétérozygote de mutations dominantes gain de fonction
- et à l'accumulation à l'état homozygote de mutations récessives perte de fonction

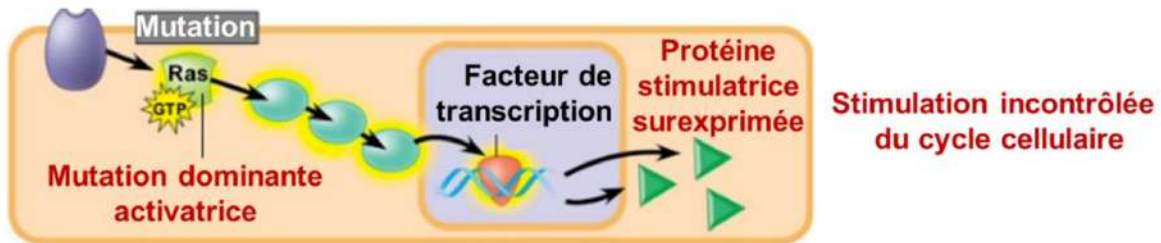
Les mutations gain de fonction vont affecter des gènes codant pour protéines stimulant la prolifération cellulaire, auxquelles elles vont conférer une augmentation de fonction ou une fonction nouvelle.

Les mutations perte de fonction vont affecter des gènes codant pour des protéines inhibant la prolifération cellulaire, auxquelles elles vont conférer une fonction diminuée ou absente.

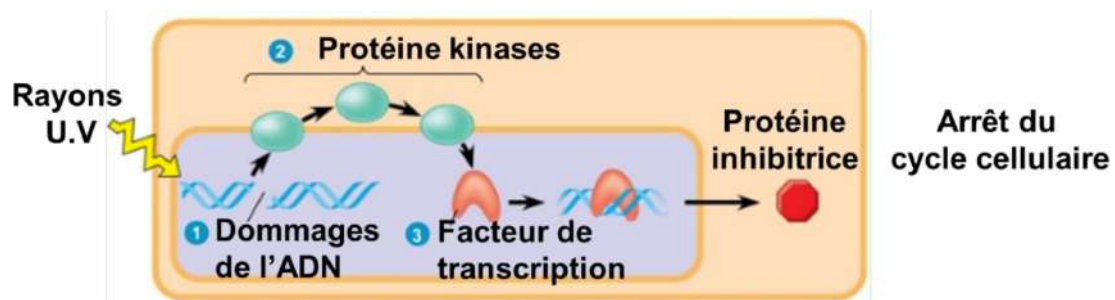
La stimulation normale du cycle cellulaire dépend de la liaison d'un facteur de croissance à son récepteur qui active une cascade de signification et la transcription d'une protéine stimulatrice.



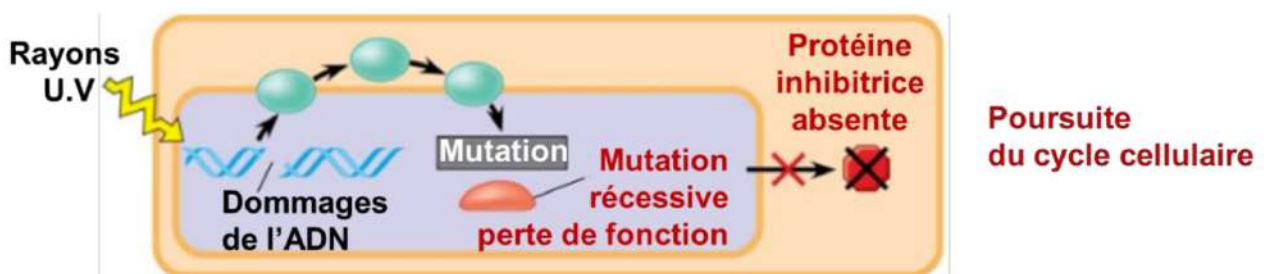
Une **mutation dominante** activant par exemple la protéine Ras en l'absence de facteur de croissance entraînera l'activation incontrôlée du cycle cellulaire par **surexpression** de la protéine stimulatrice.



De même, en cas de dommages de l'ADN, certains facteurs de transcription comme p53 assurent la production de protéines inhibitrices stoppant le cycle cellulaire pour permettre la réparation des lésions.

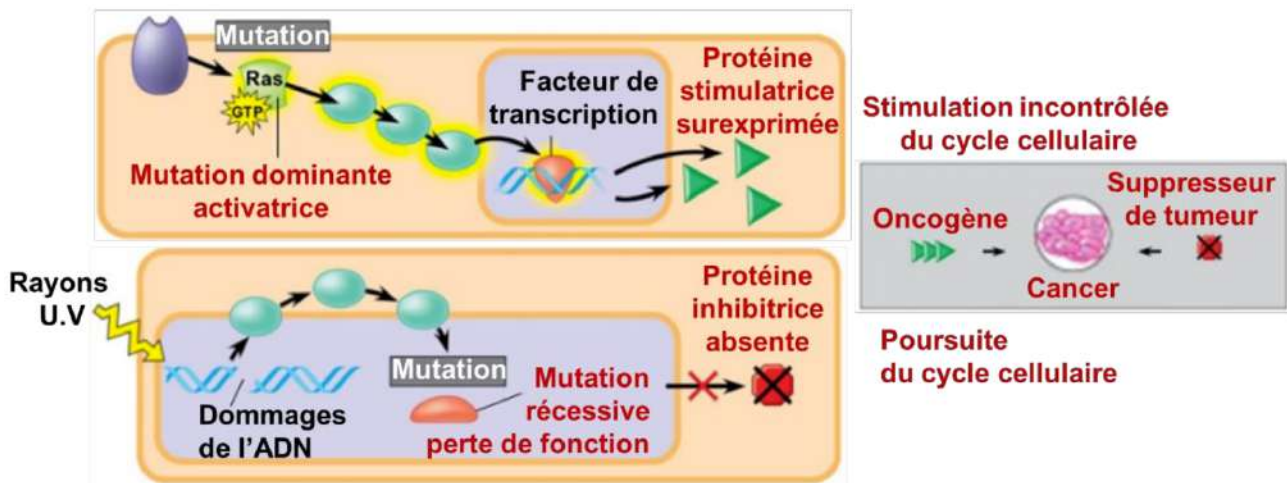


Une **mutation récessive** perte de fonction à l'état homozygote **inactivant p53** empêchera la synthèse des protéines inhibitrices et entraînera la poursuite du cycle cellulaire malgré les dommages de l'ADN.



La cancérogénèse est un processus multi-étapes dépendant de la conjonction de

- l'activation de proto-oncogènes (version normale d'un oncogène)
- et de l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs



Voilààà j'espère elle vous sera utile <3

Dédi aux personnes douces et gentilles, merci d'exister

Dédi aux moniteurs d'anatomie

Dédi à Suzanne

Dédi à mes cotuts

Dédi au dur travail et au party hard qui suit

Dédi aux réveils ensoleillés (oui à Nice quelle chance)

Dédi à la mer

Dédi aux randos qui ressourcent nos âmes trop citadines

Dédi à l'amour

Dédi au lit et aux draps de coton tout propres après une longue journée

Dédi aux notifs whatsapp et insta de la première personne à qui on pense

Dédi aux chats qu'on croit qu'ils nous aiment mais en vrai ils en ont rien à faire de nous

Dédi à ceux qui sont là

Dédi à « t'as mangé ? »

Dédi à l'Italie, ce pays de Dolce Vita dont on s'en rend compte qu'une fois à l'étranger

Dédi à la France, qui m'a adoptée et fait grandir

Dédi aux amitiés qui nous remplissent le cœur et qu'on suivrait au bout du monde

Dédi aux dédicaces qui nous font rêver et faire une pause en P1 (eh oui on le sait)

Dédi aux rêves et au courage de les poursuivre

Dédi à la vie

Last but not least : Dédi à Amélie - je crois fort fort en toi <3