

Biologie moléculaire

H- Mécanismes d'apparition des mutations

Les mutations du génome s'accumulent au cours de la vie.

On peut les classer selon leur **taille** et leur **type**.

On distingue les **mutations ponctuelles**, à l'échelle nucléotidique

-**Non visibles sur le caryotype** mais détectées en Biologie moléculaire :

Substitutions et Insertions / Délétions de petite taille

-**Et les remaniements chromosomiques**, à l'échelle chromosomique :

Souvent visibles sur le caryotype par les techniques de Cytogénétique

Délétion/Duplication, Insertion, Inversion, Translocation, etc..

Selon leurs **conséquences**, elles **perturbent le message génétique ou sont neutres** (= polymorphismes).

Selon leur **caractère transmissible ou non** (somatique ou germinale), et **selon leur cause**.

Elles sont **spontanées, induites ou génétiquement programmées**

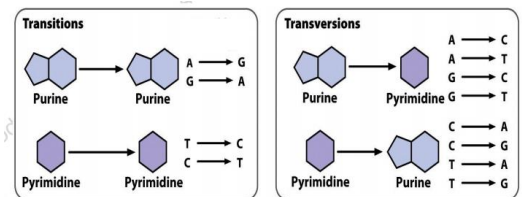
Les mutations ponctuelles sont de deux types :

-Il peut s'agir d'une **substitution** d'un nucléotide par un autre :

On parle de **transition** si la **nature purique ou pyrimidique est conservée**

On parle de **transversion** si **purine ↔ pyrimidine et vice-versa**

- Il peut s'agir de **l'addition/délétion** d'un ou plusieurs nucléotides



Leurs **conséquences** seront variées :

-**Neutres**, elles forment un **polymorphisme** (différence entre individus)

-Elles peuvent aussi constituer **un avantage ou un désavantage**

Certaines mutations sont spontanées, inévitables.

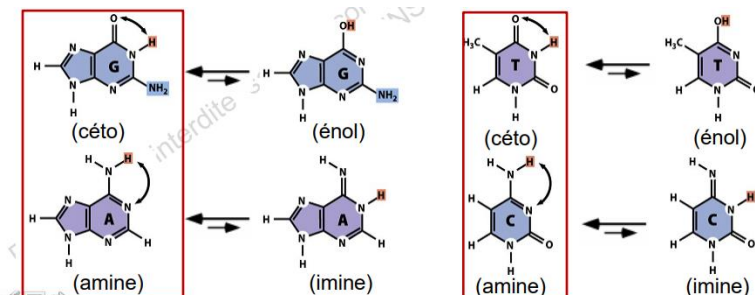
Les **bases** possèdent une **réactivité chimique spontanée** :

- Elles peuvent subir **spontanément** une **isomérisation de fonction (tautomérie)**. Elle repose sur le **déplacement d'un hydrogène et d'une double liaison**.

Transformation d'une **fonction cétone** $-C=O$ en fonction **énol** $=C-OH$

Transformation d'une **fonction amine** $=C-NH_2$ en fonction **imine** $-C=NH$

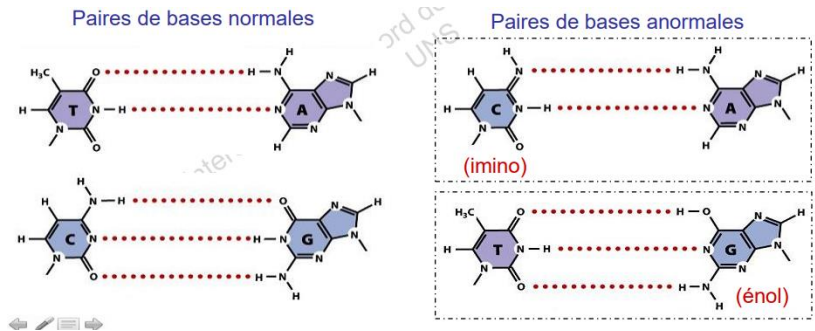
Les tautomères majeurs «normaux» (fonction cétone/amine) prédominent.



- **L'isomérisation** crée de **nouvelles possibilités de liaisons hydrogène**.

Si un **tautomère mineur** est **présent lors de la réplication**, une **base anormale peut être introduite**.

Des paires de base anormales peuvent se former (paire A-C ou G-T). Même s'il reprend sa forme normale, la mutation sera définitivement fixée.



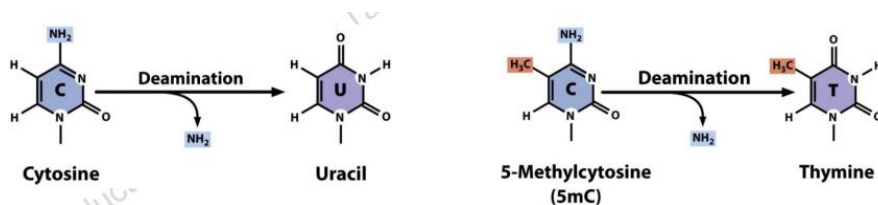
-La **désamination** est la conversion d'un groupe amine en groupe cétone.

La **désamination de l'adénine, la guanine et la cytosine** produit des bases généralement détectées comme étrangères à l'ADN et remplacées.

En revanche, une **cytosine méthylée** qui subit une **désamination** produit la **thymine** qui ne sera **pas** reconnue comme étrangère à l'ADN.

La méthylation des dinucléotides CpG peut favoriser les mutations.

-La **dépuration**, fréquente, est la **rupture d'une liaison désoxyribose-base**. Elle aboutit à la **perte d'une adénine ou d'une guanine**, remplacée au hasard.

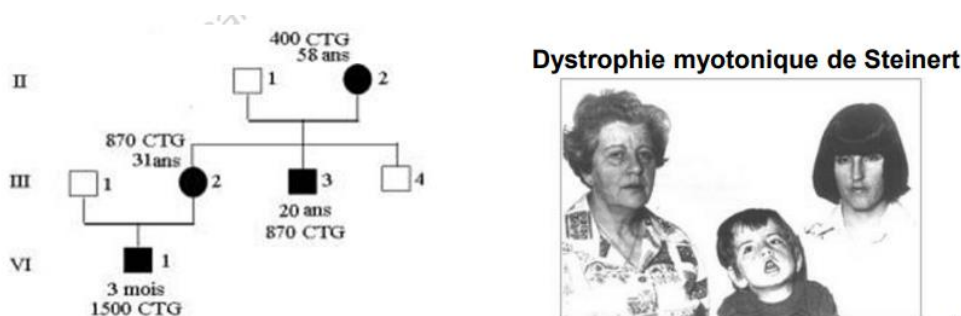


Le génome est riche en séquences répétées qui favorisent les mutations.

Les **microsatellites** sont des **séquences formées de répétitions en tandem**.

Il s'agit le plus souvent de di- tri- ou tétranucléotides (Ex: CTG CTG CTG...). Lorsqu'elles elles sont dans un gène (séquence codante ou non), **une maladie dite par expansion** peut apparaître **au-delà d'un seuil de répétitions**. Comme les erreurs de réplication y sont fréquentes, elles sont **instables d'une génération à l'autre** avec une tendance à **l'augmentation du nombre de répétitions**.

La maladie sera de + en + précoce et sévère (phénomène d'anticipation)++



D'autres mutations sont induites par une exposition :

Il peut s'agir d'**agents mutagènes physiques, chimiques ou biologiques**.

Une exposition répétée favorise l'apparition de cancers divers :

- Cancers cutanés favorisés par les U.V (formation de dimères de thymine)
- Cancer de l'œsophage, pulmonaire, de la vessie, etc...favorisés par le tabac
- Cancer du col de l'utérus favorisé par les papillomavirus (HPV16 et 18)

D'autres mutations enfin sont génétiquement programmées :

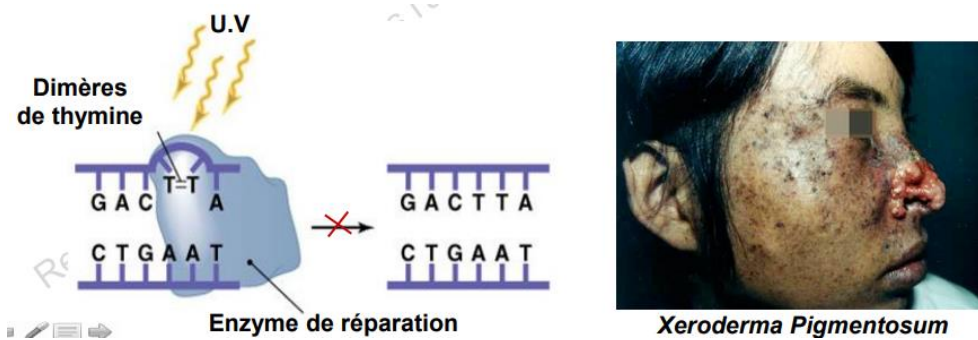
Elles sont liées à inactivation d'un système de surveillance du génome.

Il peut s'agir d'un des systèmes de réparation des mutations.

Ex: Inactivation du système de réparation des dimères de thymine.

Ou d'un des systèmes de contrôle du génome au cours du cycle cellulaire.

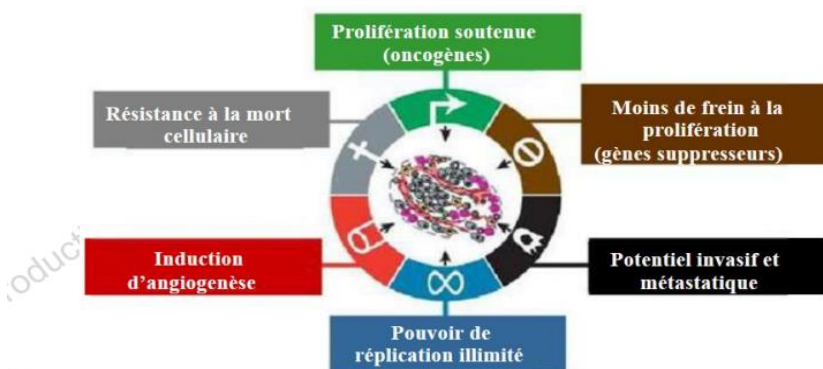
Les mutations spontanées ou induites ne sont ni détectées ni réparées. Le taux de mutations augmente et favorise l'apparition précoce des cancers. Si l'inactivation est transmise, on observe des formes familiales de cancer.



Le cancer, une « maladie du génome » .

Lié à l'accumulation de mutations spontanées/induites ou programmées. Elle permettent l'acquisition progressive des caractéristiques cancéreuses : Prolifération incontrôlée, sans facteurs de croissance, immortalité, etc...

Ces caractéristiques sont liées à l'(in)activation de « gènes de cancer » : oncogènes (↑ prolifération), suppresseurs de tumeurs (↓ prolifération), etc...



Points clés :

Parmi les mutations, on distingue :

- Les mutations ponctuelles et les remaniements chromosomiques
- Les mutations ayant des conséquences pathogènes ou non
- Les mutations somatiques et les mutation germinales
- Et les mutations spontanées, induites et programmées
- Spontanées, liées à la réactivité des bases, au métabolisme cellulaire ou aux séquences répétées du génome
- Induites, liées à des agents physiques, chimiques ou biologiques
- Programmées, liées à un défaut de surveillance ou de réparation du génome

Les systèmes de réparation des mutations :

Sont spécifiques chacun d'un ou plusieurs types de lésions

Peuvent être inactivés de façon acquise ou héréditaire ce qui favorise l'accumulation de mutations et le développement de cancers précoces