

## Les mutations

### I- Généralités

L'être humain a connu au fil des millénaires, des modifications génétiques face aux différences climatiques, aux ressources nutritionnelles à sa disposition ou encore aux agents pathogènes qu'il a rencontrés. Ces modifications génétiques sont appelées mutations.

Les mutations sont une modification d'un nucléotide ou d'une séquence d'ADN. Elles sont soit naturelles dues à des erreurs dans la réPLICATION ou surviennent lors des divisions cellulaires, soit induites par des agents mutagènes (physiques ou chimiques) ou par des virus.

Les mutations peuvent toucher les cellules somatiques et les cellules germinales et dans ce cas elles sont transmises à la descendance.

### II Les agents mutagènes

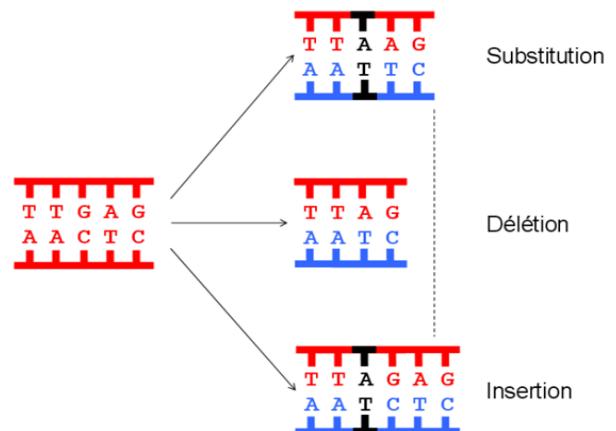
Ce sont les agents qui causent des mutations, ils peuvent être répartis en :

- **Les substances chimiques** : les analogues des nucléotides (5-bromouracile).
- **La chaleur.**
- **Les rayons ultra-violet**
- **Les radiations ionisantes** : rayons X (les leucémies ou stérilité fréquentes chez les radiologues)
- **Les virus** (exemple : virus HPV incriminé dans le cancer du col de l'utérus)

### III Différents types de mutations :

Les mutations sont divisées en 2 grandes catégories :

- **Les mutations microlésionnelles** : soit ponctuelles ou instables (expansion d'un triplet).
- **Les mutations macrolésionnelles** : concerne tout un fragment chromosomal et qui contient plusieurs gènes.



A. **Les mutations ponctuelles** : sont des modifications au niveau d'un nucléotide, cette modification est due soit à une substitution, soit à une délétion ou à une insertion.

**1- Mutations par substitution :** deux mécanismes sont à l'origine de ces mutations

- **Mutation de transition** : substitution d'une base purique par une autre base purique, ou une base pyrimidique par une autre base pyrimidique A→G ou T→C.
- **Mutation de transversion** : substitution d'une base purique par une base pyrimidique ou l'inverse.

**Les mutations par substitution sont à l'origine de trois types de mutations :**

**a- Mutation « faux-sens »:**

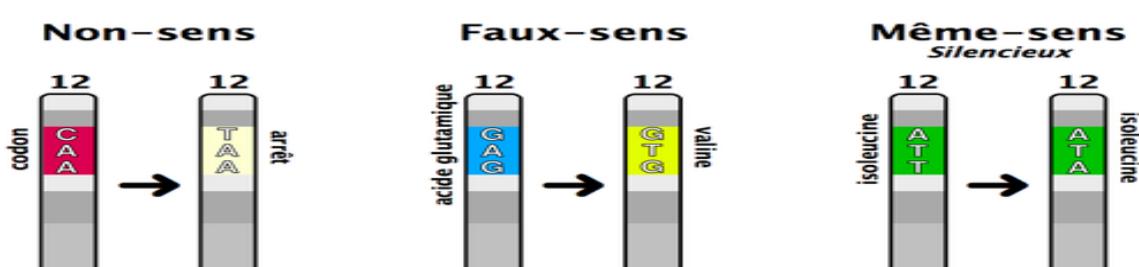
La modification d'une seule base induit la modification de l'acide aminé donc modification de la protéine qui en résulte. De telles mutations ont généralement lieu dans l'une des deux premières bases du codon.

**b- Mutation « non-sens » (stop):**

Mutations ponctuelle qui modifie le codon d'un acide aminé en un codon stop. Cette mutation provoque l'arrêt prématuré de la traduction et il en résulte une protéine plus courte (protéine tronquée). Ce type de mutation est souvent la cause de maladie, car la fonction de la protéine est altérée.

**c- Mutation silencieuse (ou même sens):**

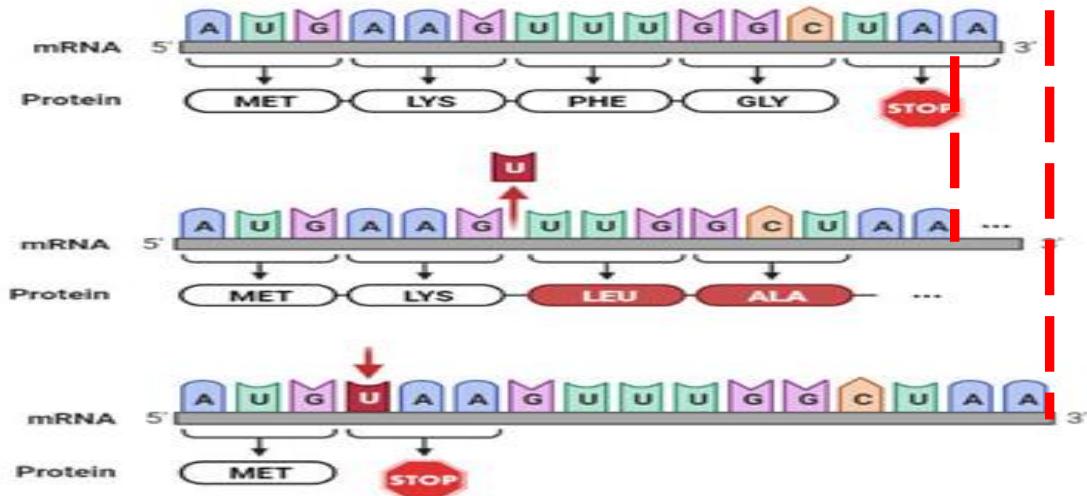
- Certaines mutations peuvent se produire au niveau de la 3ème base d'un codon et le codon résultant code pour le même acide aminé.
- La mutation touche une région non codante de l'ADN ou un intron.



**Les trois types de mutations ponctuelles par substitution**

**2- Mutations par délétion ou insertion (Mutation FRAMESHIFT):**

L'addition ou la suppression de nucléotides, provoque un changement du cadre de la lecture, provoquant le changement de plusieurs acides aminés, ou la synthèse d'une protéine tronquée par apparition d'un codon stop.



#### Mutations par délétion ou insertion (Mutation FRAMESHIFT)

### **3 - Mutation modulant l'expression d'un gène :**

- Ces mutations touchent les régions régulatrices du gène exemple : promoteur, codon d'initiation, site de polyadénylation ou bien les gènes codants pour les facteurs de transcription ou de traduction.
- A cause de ces mutations, le gène peut devenir incapable de synthétiser le produit du gène ou la synthèse devient insuffisante.

### **B. Les mutations instables (dynamiques) :**

Les séquences instables sont formées par la répétition successive et homogène d'un motif de quelque nucléotide exemple : (CAG)<sub>n</sub>.

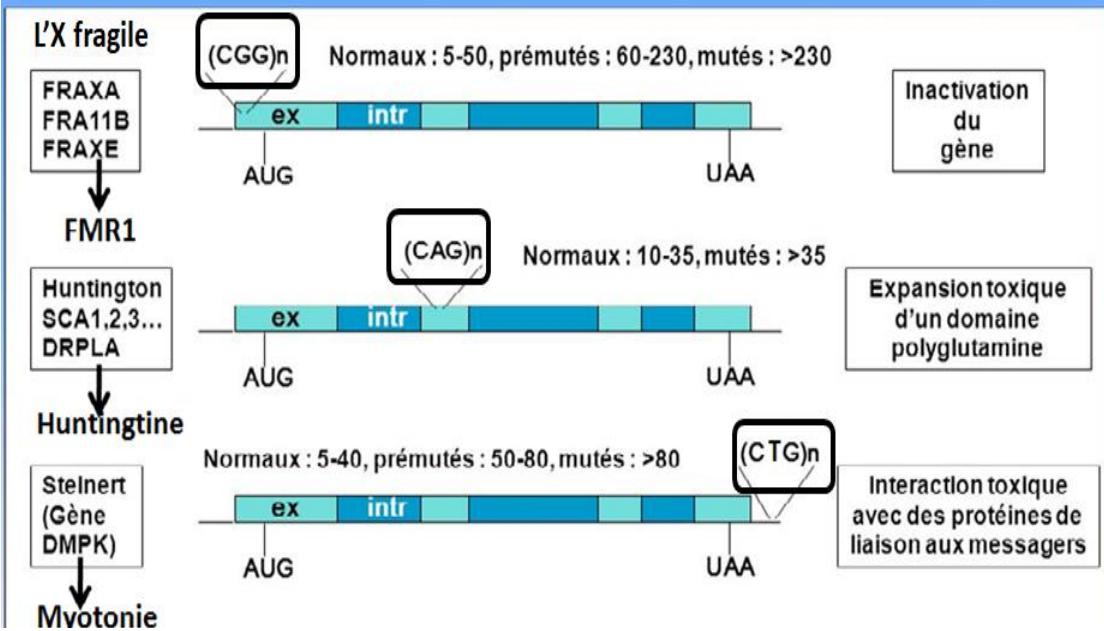
Dans la population générale le nombre de répétition observé est variable mais relativement stable et ne dépasse pas un certain niveau.

Selon la taille de la répétition de triplets CGG :



- Les maladies qui ont résultent sont le plus souvent des maladies neuromusculaires.
- Les séquences instables peuvent être situées dans des régions différentes d'un gène (exon, intron, région promotrice).

## Mutations dynamiques (ou instables)



### IV- Les mutations biochimiques :

Les cultures de microorganismes constituent un matériel de commode pour l'étude des mutations biochimiques, qui sont identifiées par la perte ou le changement d'une fonction biochimique cellulaire.

#### 1- Les mutants auxotrophes :

Mutation provoque l'incapacité de synthèse d'un produit nécessaire à la survie. Pour que la cellule mutante puisse se développer dans un milieu de culture il faut l'enrichir en un nutriment spécifique.

#### 2- Les mutants thermosensibles :

Le microorganisme ne peut survivre et se multiplier qu'à une température bien précise.

#### 3-Les mutants résistants aux antibiotiques :

Une bactérie qui était au départ sensible à un antibiotique donné (ne peut pas se développer), devient apte à survivre et se multiplier dans un milieu de culture qui contient cet antibiotique.

#### 4 –Les mutants de régulation :

Les bactéries mutées perdent la capacité à réguler l'expression d'un gène ou d'un opéron, exemple : E.coli qui exprime les gènes nécessaires pour le catabolisme du lactose même lorsque il n'y a pas de lactose dans le milieu.

## **V- Conclusion :**

Les mutations touchent soit les séquences non codantes, en général sans répercussions sur le fonctionnement de l'organisme. Soit les séquences codantes qui sont à l'origine de maladies génétiques héréditaires et des cancers.

Les maladies génétiques sont dites héréditaires quand elles sont portées par les cellules germinales et qui transmettent les maladies à la descendance.

Les mutations sont aussi responsables d'avortement (aberration chromosomiques).

Les mutations associées au cancer touchent généralement les gènes qui régulent le cycle cellulaire, comme les facteurs de croissances ainsi que d'autres gènes.

## **Bibliographie:**

**1** - Griffiths, Anthony.J.F.Miller, Jefferey. H. SUZUKI, DAVIDT. 3éd.Introduction à l'analyse génétiqu. Paris: de boeck; 2002,

**2**- Guiraud-Dogan C. Le triplet CTG instable impliqué dans la dystrophie myotonique de Steinert : un “serial” acteur imprévisible. Published online January 1, 2007. Accessed February 28, 2021. <https://www.theses.fr/2007PA077144>

**3**- JUNIEN C, LAVEDAN C. Dystrophie myotonique de Steinert : encore une mutation instable. MS Méd sci. 1992;8(3):249-251.

**4**- Mornet E, Simon-Bouy B. Biologie moléculaire du syndrome de l'X fragile: données récentes et applications diagnostiques. Archives de Pédiatrie. 1996;3(8):814-821. doi:10.1016/0929-693X(96)82167-1

**5**- Roth JR. Frameshift Mutations. Annual Review of Genetics. 1974;8(1):319-346. doi:10.1146/annurev.ge.08.120174.001535

UNIVERSITE D'ALGER I - FACULTE DE MEDECINE D'ALGER ZIANIA  
DEPARTEMENT DE MEDECINE DENTAIRE.  
PREMIERE ANNEE DE MEDECINE DENTAIRE DE L'ANNEE 2022/2023  
MODULE DE GENETIQUE. Dr.HARHAD

---