

## Introduction

Deux grands processus sont responsables de la **variation génétique**: la recombinaison et la **mutation**, dont cette dernière peut conduire à une biodiversité comme elle peut être une source d'une maladie héréditaire et des cancers. La biodiversité est le résultat des modifications de génome des différentes espèces au cours de l'évolution, où ces modifications de différents types sont appelées les mutations. Elles se produisent spontanément ou sous l'influence d'agents mutagènes et elles se produisent le plus souvent au cours de la réplication d'ADN. Elles sont généralement réparées, ou la cellule est détruite, mais parfois la cellule échappe par ses systèmes spécifiques à réparer ces modifications qui peuvent se transmettre soit aux cellules filles dans les cellules somatiques, soit aux descendants dans les cellules germinales.

### 1. Définitions

- **Mutation** : est le processus par lequel des changements se produisent dans la séquence nucléotidique d'ADN qui ne se traduit pas forcément par un phénotype observable.
- **Mutant** : un mutant est un organisme ou une cellule qui porte une mutation (pas forcément observable). En pratique, on parle de mutant quand celui-ci présente un phénotype différent de celui du sauvage et on considère que le nombre de mutants est égale au nombre de mutations.
- **Fréquence de mutants** : c'est le nombre de cellules mutantes sur le nombre total des descendants
- **Taux de mutation** : c'est la probabilité qu'un événement mutationnel se produise en un laps de temps donné. Le taux de mutation est obtenu en mesurant la fréquence de mutant par unité de temps choisi.

**2. Classification des mutations** : On distingue les mutations à l'échelle du chromosome et les mutations à l'échelle du gène appelées géniques

#### 2.1. Mutations géniques

Dans ce type de mutation, l'allèle d'un gène est changé en un autre allèle. Puisqu'un tel changement se produit à l'intérieur d'un seul gène et est localisé en un locus unique du chromosome, on appelle parfois les **mutations géniques** des **mutations ponctuelles**, qui se définie par une modification d'un très court segment d'ADN (un nucléotide, une paire de bases ou quelques nucléotides).

##### 2.1.1. Principaux types de mutations ponctuelles

**2.1.1.1. Sans changement de cadre de lecture (substitution)** : un nucléotide est remplacé par un autre par une **transition** (une purine remplace une purine ou une pyrimidine remplace une pyrimidine différente) ou une **transversion** (une purine remplace une pyrimidine différente ou réciproquement). Les mutations transition et transversion peuvent conduire aux effets différents :

- **Les mutations silencieuses (synonyme)**: Le triplet code le même acide aminé (le code génétique est dégénéré), comme par exemple les codons AGG et CGG qui codent les deux pour l'Arg.

- **Mutation faux-sens conservative:** Le codon spécifie un acide aminé fonctionnellement équivalent, comme par exemple le triplet AAA code pour la Lys et AGA code pour l'Arg, ces deux acides aminés appartiennent au même groupe chimique (acides aminés basiques). Ce type de mutation est le plus souvent sans conséquence.
- **Mutation faux-sens non conservative:** Le codon spécifie un acide aminé fonctionnellement différent. comme par exemple le triplet AAG code pour la Lys (acide aminé basique) et GAG code pour la Glu (acide aminé acide). Ce type de mutation conduit le plus souvent à une protéine anormale.
- **Mutation non-sens:** Le codon signale la terminaison de la chaîne, comme par exemple le changement de CAG en UAG, où l'acide aminé Gln se change en un codon « stop ». Si l'erreur se produit au début de la chaîne peptidique, les conséquences sont très graves. Si c'est à la fin, ce peut être négligeable. Inversement, un codon stop peut être transformé en un codon pour un acide aminé, il en résulte une protéine plus longue.

**2.1.1.2. Avec changement de cadre de lecture (Délétion ou insertion):** Il s'agit de la délétion (suppression) ou de l'insertion (addition) d'un nucléotide ou plusieurs bases qui décalent le cadre de lecture. Les conséquences de ces mutations peuvent être graves si le déphasage se produit dès le début du gène, ce qui engendre des mutations faux sens non conservatives et abouti à l'apparition d'un peptide incorrect (phénotype mutant) ou pas de peptide du tout (dans le cas du codon stop). Si le nombre de bases insérées est un triplet, le cadre de lecture ne se décale pas, mais des conséquences graves sont attendues.

### 2.1.2. Conséquences des mutations géniques

Les effets délétères possibles des mutations sont multiples et complexes, dépassant largement la linéarité directe entre la séquence codante au niveau du gène et la séquence en acides aminés au niveau de la protéine (altération qualitative et/ou quantitative de la protéine). La figure et le tableau ci-dessous présentent des exemples de maladies dues à des mutations de délétion et d'insertion.

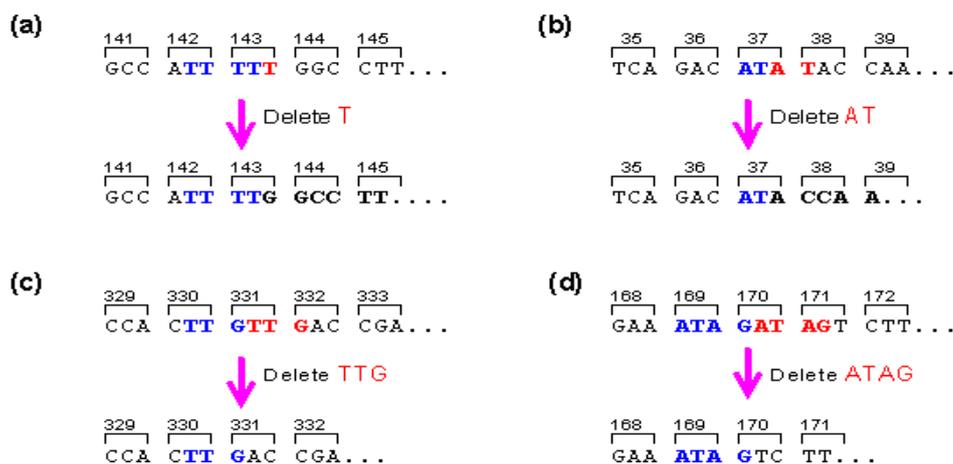


Fig.01: Des exemples réels de mutations de délétion qui provoquent des maladies. (a) : délétion de "T" à partir de la séquence "TTTTT" dans le gène *CFTR*. (b) : délétion de "AT" à partir de la séquence "ATAT" dans le gène *CFTR*. (c) : délétion de "TTG" à partir de la séquence "TTGTTG" dans le gène *FIX*. (d) : délétion de "ATAG" de la séquence "ATAGATAG" dans le gène *APC*.

Tab01. Des maladies provoquées par mutation d'insertion.

Disease	Gene Location	Repeat Sequence	Normal Repeat Number	Mutated Repeat Number
Huntington disease	4p16.3	CAG	9 - 35	37 - 100
Kennedy disease	Xq21	CAG	17 - 24	40 - 55
SCA1	6p23	CAG	19 - 36	43 - 81
DRPLA	12p	CAG	7 - 23	> 49
Fragile X site A	Xq27.3	CGG	6 - 54	> 200
Fragile X site E	Xq28	CCG	6 - 25	> 200
Fragile X site F	Xq28	GCC	6 - 29	> 500
Myotonic dystrophy	19q13	CTG	5 - 35	50 - 4000

Les mutations associées au développement du cancer apparaissent dans les cellules somatiques et souvent au niveau des gènes qui contrôlent la division cellulaire. Une mutation n'est pas toujours néfaste, en prenant l'exemple d'une vaste étude de génétique évolutive et épidémiologique, menée pendant huit ans en Thaïlande, où les chercheurs ont montré qu'une mutation particulièrement répandue au sein de certaines populations d'Asie du Sud-est confère une résistance accrue contre le paludisme. Ces travaux, révèlent également que cette mutation avantageuse est apparue il y a 1500 ans et qu'elle a considérablement augmenté le taux de survie de ces populations.

## 2.2. Mutations chromosomiques

Dans l'autre niveau de changement héréditaire, existe **la mutation chromosomique**, des fragments de chromosomes, des chromosomes entiers ou même des jeux complets de chromosomes changent. Ce type de mutation héréditaire n'implique **pas nécessairement** de **mutation génique** (les types de mutation déjà décrits) et se traduisent par de graves maladies génétiques.

### 2.2.1. Modification (anomalie) du nombre de chromosomes

**2.2.1.1. Aneuploïdie :** Définie par la perte ou au gain de certains chromosomes. Ces anomalies résultent d'une **non-disjonction** d'un chromosome entier lors de la méiose. Une non-disjonction est définie par le fait que deux chromosomes migrent vers le même pôle lors de l'anaphase et passent ensemble dans la même cellule fille, au lieu de migrer chacun dans une cellule fille. Cette non-disjonction peut se produire lors d'une division méiotique maternelle ou paternelle. Elle peut concerner deux chromosomes homologues, lors de la première division méiotique (Fig.02A), ou deux chromatides-sœurs, lors de la deuxième division méiotique (Fig.02B).

- **Monosomie (absence d'un chromosome) :** Les monosomies sont létales, sauf en cas de monosomie de l'X ou syndrome de Turner, la formule étant : 45, X (Fig.03).
- **Trisomie (présence d'un chromosome normal surnuméraire):** La formule chromosomique est : 47, XX ou XY, + le n° du chromosome surnuméraire. Par exemple un garçon trisomique 21 : 47, XY, +21 (Fig. 4)

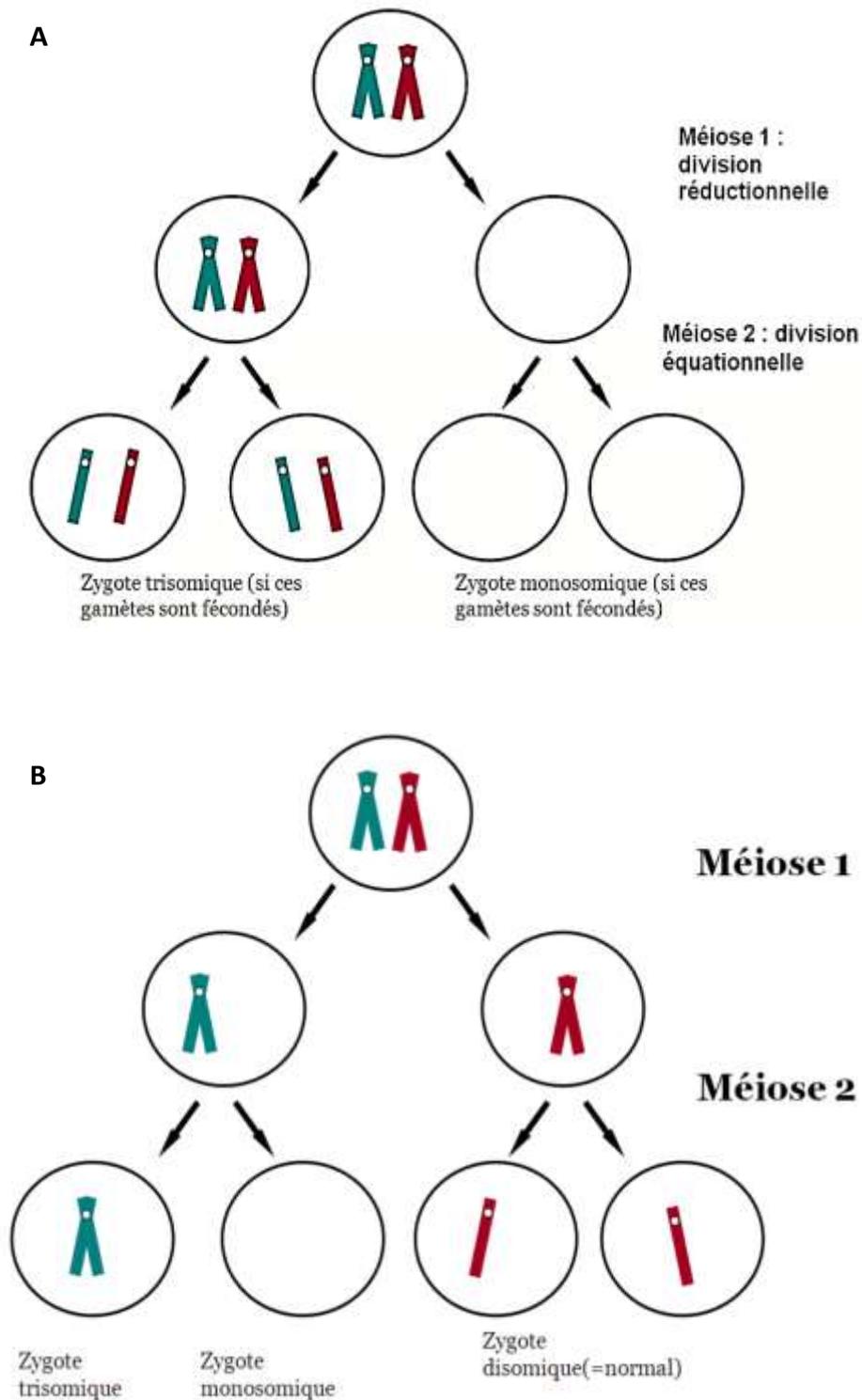


Fig.01 : **Aneuploïdie** : A. Non disjonction en méiose I, B. Non disjonction en méiose II.

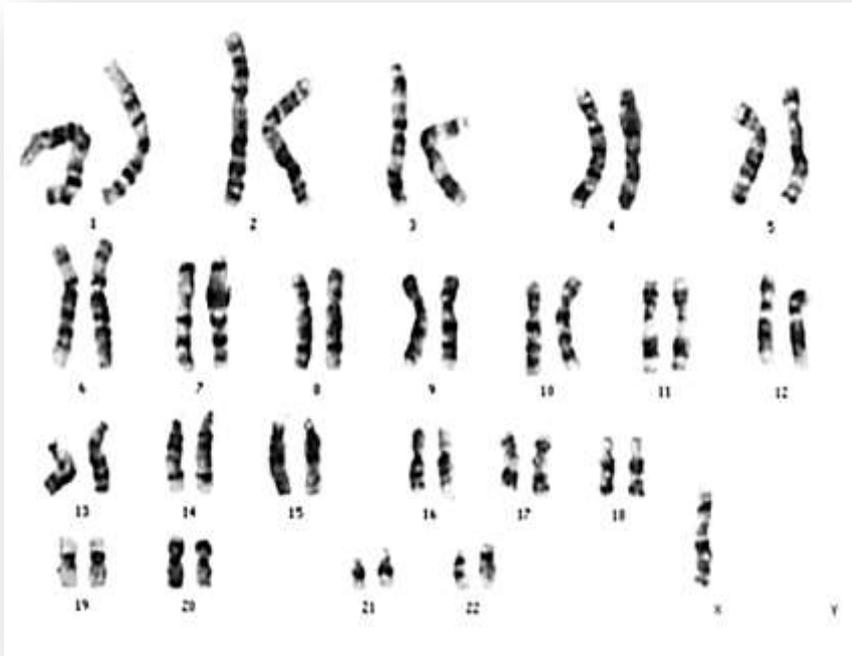


Fig.03: Syndrome de Turner.

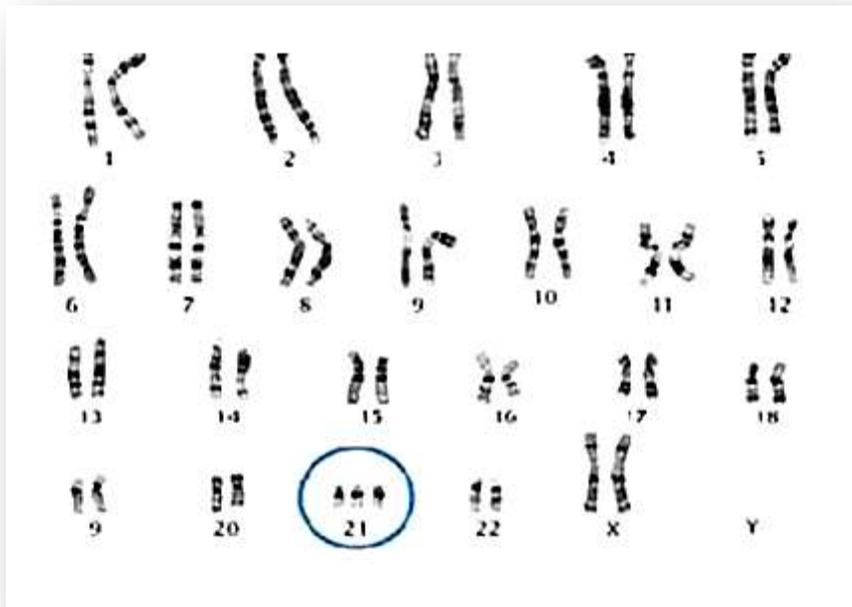


Fig.04: Trisomie 21.

**2.2.1.2. Polyploïdie :** Pour cette anomalie le nombre de chromosome peut correspondre à des exemplaires multiples de chaque chromosome, comme par exemple les triploïdies où tous les chromosomes existent en trois exemplaires au lieu de deux dans la cellule normale. Les triploïdies et les tétraploïdies sont les polyploïdies les plus observées et sont rarement viables et détectables même chez les cellules cancéreuses.

**2.2.2. Modifications de la structure des chromosomes** ce sont des anomalies dues à des altérations dans la structure des chromosomes, elles résultent de rupture (cassure) suivies ou non de recollements ; elles sont

dites équilibrées lorsqu'elles ne s'accompagnent pas de gain ou de perte de matériel ; dans le cas contraire, elles sont dites déséquilibrées. Il peut s'agir de

- **Délétion** : perte d'un segment de chromosome.
- **Inversion** : double cassure d'un chromosome avec rotation de 180° du segment situé entre les points de cassure, suivie d'un recollement.
- **Duplication** : gain d'un segment de chromosome.
- **Translocation** : échange réciproque de matériel chromosomique entre des chromosomes non homologues (Voir Fig.05).

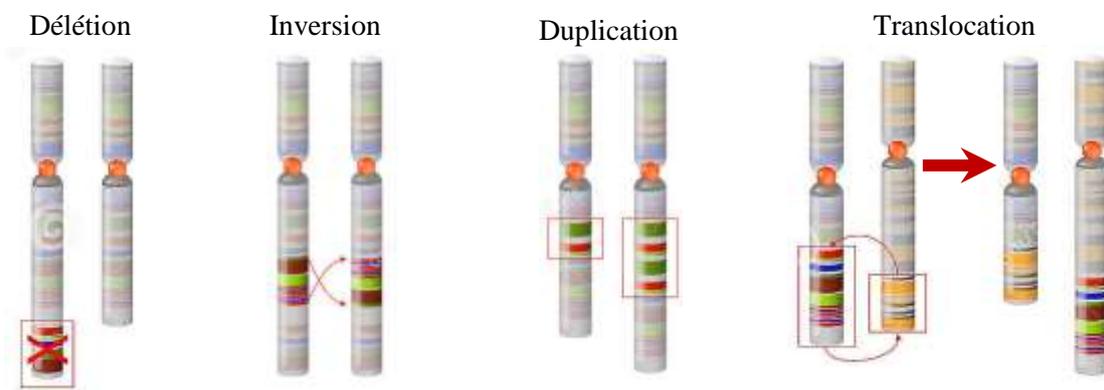


Fig.05 : Modifications de la structure des chromosomes.

### 3. Agents mutagènes

Les mutations peuvent apparaître **spontanément** ou être **induites**. Les mutations spontanées sont des mutations qui apparaissent naturellement avec une faible fréquence et peuvent toucher n'importe quelle cellule. Cependant, les mutations induites se produisent à la suite de l'action de certains facteurs qui ont la propriété d'augmenter cette fréquence, ils sont qualifiés d'agents mutagènes. Ces derniers peuvent être des agents chimiques, des agents physiques (radiations UV ou X) ou des virus.

#### 3.1. Agents physiques

Les **radiations UV** (**UVB** de 280 à 315 nm **UVA** de 315 à 400 nm) sont absorbées par certaines bases azotées (thymine et cytosine) quand elles sont répétées. Deux thymines (parfois des cytosines) consécutives sur le même brin d'ADN peuvent alors s'associer par liaison "forte" pour former un dimère. Cela déforme l'ADN et perturbe l'activité de l'ADN polymérase lors de la réplication de l'ADN. Il en résulte des mutations, des réarrangements chromosomiques voire un blocage de la division Cellulaire.

### 3.2. Agents chimiques

Certaines substances chimiques altèrent la structure des bases azotées (désamination de la cytosine en uracile), ce qui empêche un appariement correct lors de la réplication. En outre, des substances chimiques peuvent perturber la réplication en s'intercalant dans l'ADN (BET : Bromure d'éthidium). D'autres substances chimiques se comportent comme des analogues des bases azotées (5-BU : 5-bromouracile), dont leur structure est proche de celle des bases azotées des nucléotides et qui peuvent être incorporés à l'ADN au cours d'une réplication. Lors des cycles cellulaires suivants ils se lient à n'importe quelle base entraînant des mutations.

### 4. Devenir d'une mutation

Le devenir d'une mutation est variable, elle peut être réparée comme elle peut être reproduite au cours des cycles cellulaires successifs.

#### 4.1. Réparation des mutations

Une mutation est rarement réversible, le plus souvent, l'erreur est réparée avant la première mitose par des systèmes enzymatiques. D'une manière générale, l'erreur est d'abord **repérée** par une première enzyme qui parcourt l'ADN. Une seconde enzyme **excise** ensuite la zone endommagée. Enfin, l'ADN polymérase **remplace** la zone excisée par complémentarité avec le brin matrice.

#### 4.2. Transmission des mutations

Le devenir des mutations dépend du type de cellules mutantes (mutations somatiques et mutations germinales). Si la mutation affecte des cellules somatiques, à l'origine des tissus formant les divers organes (sauf les gonades), elle n'est pas transmissible à la descendance mais pourra s'exprimer chez l'individu qui en est porteur. Si la mutation affecte des cellules germinales, à l'origine des gamètes, elle ne s'exprime pas sur l'individu chez qui elle apparaît. Elle est transmissible à la descendance (héréditaire), qui la possèdera dans toutes ses cellules et chez laquelle elle pourra s'exprimer. C'est la source de la biodiversité des individus au sein de l'espèce.