

**INTRODUCTION**

Le terme « mutation » désigne n'importe quel changement intervenu dans la séquence de l'ADN, sans préjuger de sa pathogénicité à l'échelle du gène ou du chromosome. On parle aussi de « variants ». D'autre terme, c'est toutes modifications du matériel génétique pouvant affecter les gamètes (**mutations germinales**), ou les autres cellules (**mutations somatiques**). Les premières sont transmissibles et peuvent être à l'origine de modifications évolutives, les secondes sont une cause importante de cancers.

Alors, tout changement de nucléotide, où qu'il se situe sur la molécule d'ADN, peut être considéré comme une mutation. Il peut s'agir d'une **substitution** nucléotidique, d'une **délétion** ou d'une **insertion** d'une ou de plusieurs paires de bases, ou encore d'une altération majeure de la structure chromosomique

Les mutations peuvent survenir dans un gène, notamment dans les régions qui codent la protéine (codantes), ou en dehors du gène, par exemple dans la région qui régule l'expression de ce gène). Pour cette raison, les mutations peuvent apporter ou non une modification détectable du phénotype. Il est important de souligner d'emblée qu'on attribue souvent à tort une connotation pathologique à ce terme de (**mutation**). Mais les variations non pathogènes de l'ADN appelées (**polymorphismes**) sont par définition également des mutations.

Les mutations sont le moteur de l'évolution, et source de la diversité entre individus. Mais elles sont aussi à l'origine des maladies génétiques. Le caractère pathogène d'une mutation pourra être précisé en parlant de « **mutation délétère** » ou « **mutation pathogène** ».

La conséquence de toute mutation dépend de son effet fonctionnel, qui peut être **neutre**, conduire à l'amélioration d'une fonction (**diversité**) ou à l'altération d'une fonction (effet pathogène).

Dans une cellule vivante, l'ADN est en permanence exposé à différents types d'agression pouvant conduire à l'apparition de mutations. Il s'agit essentiellement d'agressions (exogènes; radiations..), d'agressions endogènes (radicaux libres...) et d'erreurs de réplication.

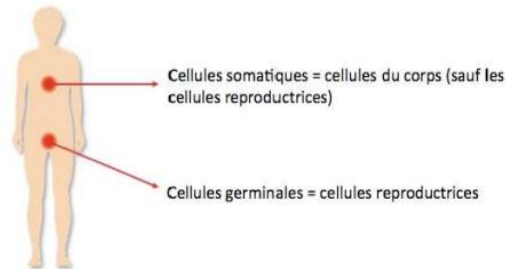
La cellule possède une **machinerie de réparation**, qui corrige la plupart des anomalies. Mais un échappement au système de réparation est possible: c'est l'origine des mutations.

**I. La classification des mutations****I.1. classification en fonction de la localisation des mutations**

Les mutations peuvent être classées selon la localisation du type cellulaire ou du chromosome où elles surviennent. **Les mutations somatiques** peuvent survenir dans toutes cellules du corps **excepté les cellules germinales**, tandis que les **mutations germinales** surviennent dans les **gamètes**.

## B. Le devenir des mutations dépend du type de cellules mutantes

### 1. Mutations somatiques et mutations germinales

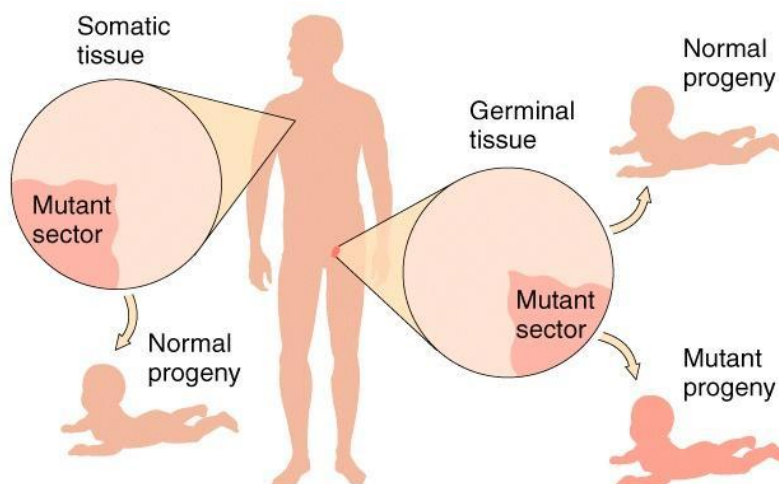


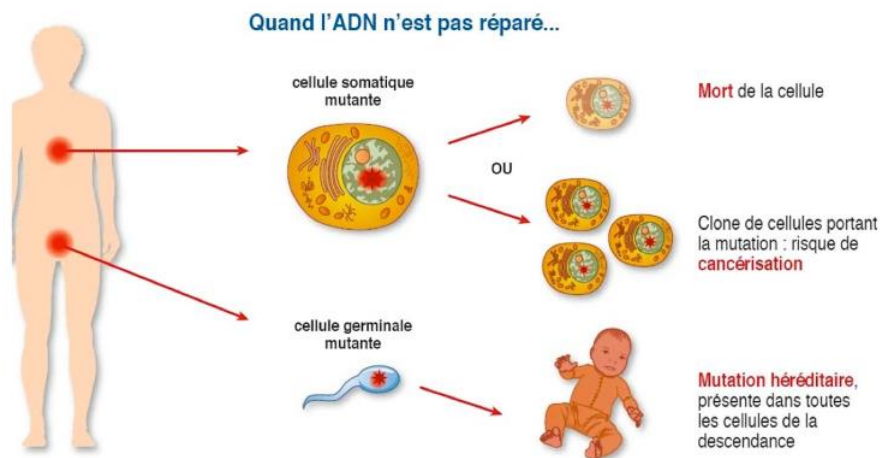
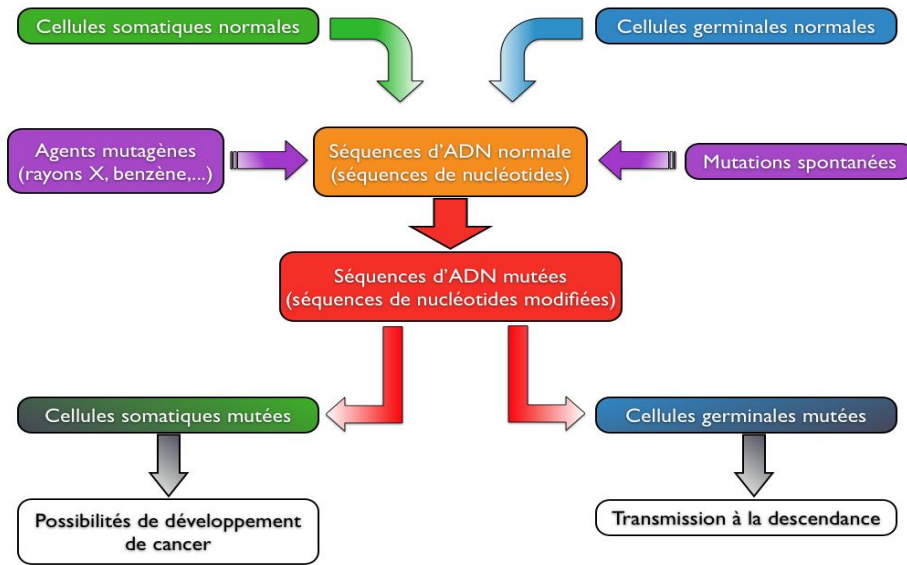
#### I.1.a. Les mutations somatiques ( *Mutations acquises* )

Une mutation apparue dans une cellule somatique d'un tissu est appelée « mutation somatique » ou « mutation acquise », puisqu'elle n'était pas présente initialement dans le génome de la cellule. Les mutations somatiques peuvent être à l'origine d'un clone cellulaire porteur de cette mutation et qui présente des caractères différents de ceux du tissu d'origine, ces mutations ne touchant qu'un seul ou quelques tissus, mais ne sont en revanche pas transmissibles à la descendance. Les mutations somatiques pathogènes peuvent conduire à une **mort cellulaire** localisée, à un **dysfonctionnement** cellulaire ou à la formation de **cellules tumorales**.

#### I.1.b. les mutations germinales

Si la mutation affecte des cellules germinales, à l'origine des gamètes, elle ne s'exprime pas sur l'individu chez qui elle apparaît. Mais 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. Ces mutations sont à l'origine des maladies génétiques





**I.2. classification en fonction de l'ampleur (étendu) des mutations**

Selon l'ampleur de la mutation, il est possible de distinguer les **mutations géniques**, les **mutations chromosomiques** et les **mutations génomiques**.

**Les mutations géniques**

Sont regroupées sous le terme de mutations géniques les modifications de séquences nucléotidiques relativement courtes, c'est-à-dire dont la longueur est inférieure à celle d'un gène.

Dans cette 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.

### **Les mutations chromosomiques**

Les mutations chromosomiques, concernent des fragments relativement grands de molécule d'ADN et peuvent être décelées par l'observation cytologique des chromosomes.

### **Les mutations génomiques**

Les mutations génomiques se traduisent par une **modification du nombre de chromosomes**. Cette anomalie chromosomique dans laquelle le nombre **diploïde normal n'est pas respecté** est qualifiée d'aneuploïdie.

- On peut adopter une autre classification, de telle façon, on distingue les anomalies du génome à l'échelle du chromosome appelées **macrolésions** et les anomalies à l'échelle du gène, appelées **microlésions**

### **Macrolésions du génome (les mutations chromosomiques)**

Les anomalies chromosomiques sont classées en **anomalies chromosomiques de nombre** et **anomalies chromosomiques de structure**

### **Microlésions du génome (Les mutations géniques)**

A l'échelle du gène, les anomalies du génome sont surtout des **substitutions** appelées également **mutations ponctuelles** qui consistent en le remplacement d'un nucléotide par un autre. Il peut également s'agir de **l'insertion et/ou de la délétion** de quelques nucléotides et parfois jusqu'à quelques dizaines ou centaines de nucléotides.

### **Taille des lésions et méthodes d'étude**

A l'échelle du chromosome les anomalies sont recherchées par des approches qu'on appelle de génétique chromosomique (cytogénétique).

A l'échelle du gène, les anomalies sont recherchées par ce qu'on appelle les approches de génétique moléculaire.

Il y a donc une différence de résolution des techniques ; en cytogénétique, il est possible de détecter des anomalies de quelques millions de paires de bases, alors qu'en génétique moléculaire, on recherchera des anomalies allant d'une seule paire de base à quelques milliers de paires de base.

### **1.2. a. MICROLESIONS DU GENOME (mutations géniques)**

Les microlésions du génome constituent des anomalies à l'échelle du gène, en séquence codante ou non codante.

Il s'agit notamment :

- **De substitutions**, qui consistent en le remplacement d'un nucléotide par un autre.
- **D'insertions et/ou de délétions** de 1 ou quelques nucléotides.

- **D'insertions et/ou délétions** de quelques 10aines à 100aines de nucléotides.

Le terme « mutation ponctuelle » est utilisé habituellement pour les microlésions touchant un ou quelques nucléotides (substitutions, insertions et/ou délétions de un ou quelques nucléotides).

**1.2.a.1. Principaux types de microlésions (mutations géniques) et mécanismes de survenue**

Généralement On distingue 3 types de mutations:

**A) Substitutions**

Les substitutions constituent le remplacement d'un nucléotide par un autre nucléotide. Il s'agit du type le plus fréquent des mutations géniques, puisqu'elles représentent environ 70% des mutations.

On distingue classiquement **les transversions** et les **transitions**.

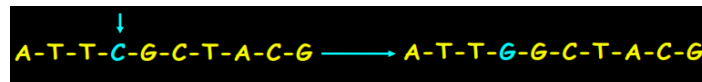
Les **transitions** correspondent au remplacement d'une des purines (Adénine ou Guanine) par l'autre purine, ou d'une des pyrimidines (Cytosine ou Thymine) par l'autre pyrimidine.

(A → G, C → T, G → A et T → C)



Les **transversions** en revanche sont un changement d'une des pyrimidines en l'une des purines, ou le contraire, d'une des purines en l'une des pyrimidines.

(A → C, A → T, C → A, C → G, G → C, G → T, T → A et T → G)

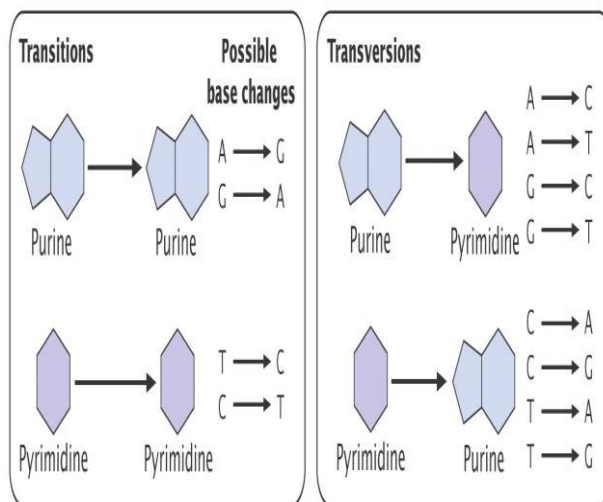


Plusieurs mécanismes peuvent être mis en jeu dans la survenue des substitutions, et notamment des erreurs de réplication ayant échappé au système de réparation, des erreurs du système même de réparation, ou des perturbations biochimiques dues à des agents physiques ou chimiques exogènes ou produits par le métabolisme endogène.

Les substitutions par transitions sont plus fréquentes que celles par transversions.

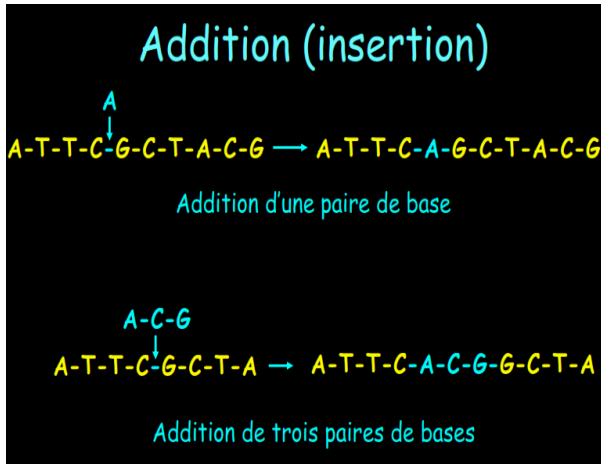
**SUBSTITUTION**

- Remplacement d'un nucléotide par un autre dans la structure primaire d'un acide nucléique
- Purine ↔ Purine  
Pyrimidine ↔ Pyrimidine = Transitions
- Purine ↔ Pyrimidine  
Pyrimidine ↔ Purine = Transversions



**• B) Les additions ou insertions :**

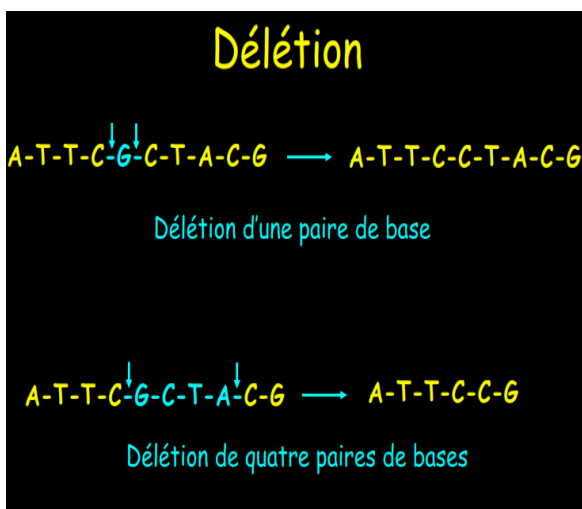
Au cours du phénomène de réplication, des accidents de « dérapage réplicatif », impliquant les ADN polymérase, peuvent survenir, notamment au niveau de certaines séquences répétées. Ceci peut conduire à l'insertion (gain) d'un ou de quelques nucléotides supplémentaires par rapport à la séquence initiale.



**INSERTION**

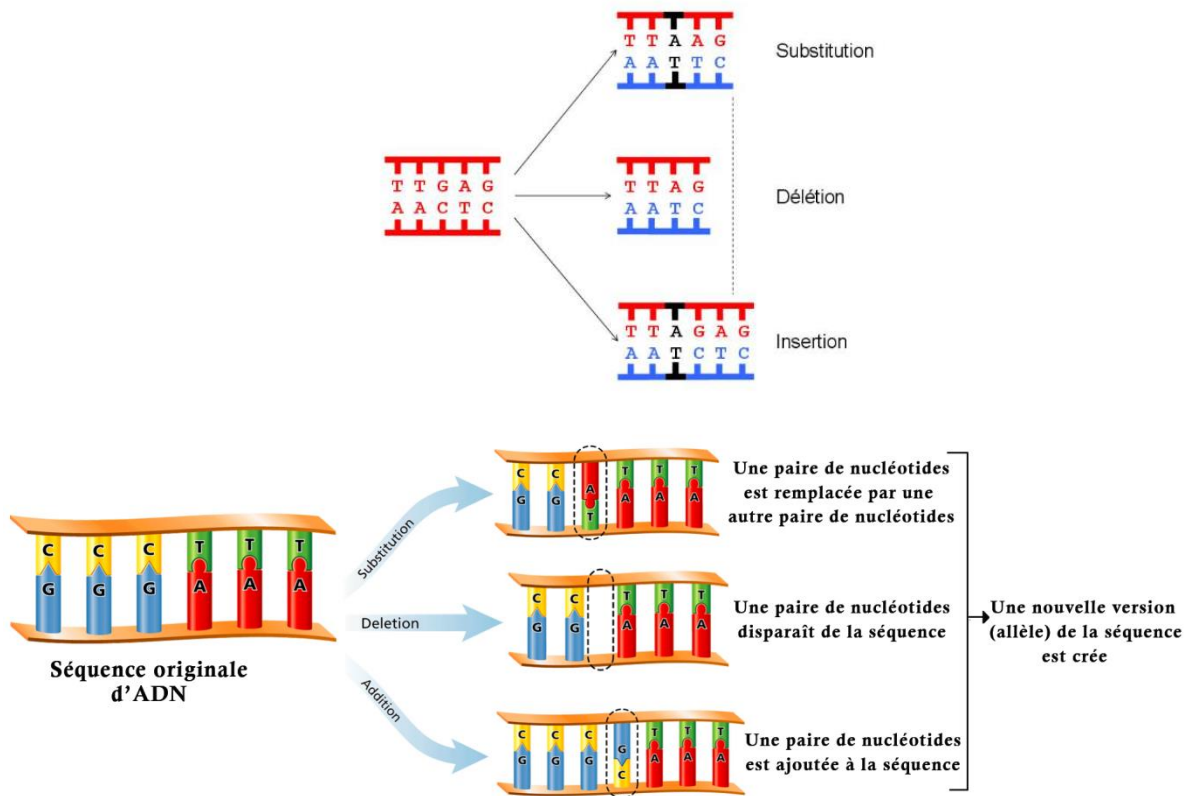
- Addition d'un ou de plusieurs nucléotides dans la séquence primaire d'un acide nucléique.

**C) Les délétions :** Au cours du phénomène de réplication, des accidents de « dérapage réplicatif », impliquant les ADN polymérase, peuvent survenir, notamment au niveau de certaines séquences répétées. Ceci peut conduire à la délétion (perte) d'un ou de quelques nucléotides par rapport à la séquence initiale.



**DELETION**

- Suppression d'un ou de plusieurs nucléotides dans la séquence primaire d'un acide nucléique.



**1.2.a.2. Classification et conséquences des mutations géniques en fonction de la nature du changement moléculaire**

La majorité des microlésions délétères est localisée en séquence codante, avec un effet direct sur la séquence en acides-aminés de la protéine correspondante. Plus rarement, des microlésions en région codante ou non-codante peuvent avoir un effet délétère sur la régulation de l'expression d'une protéine.

L'information génétique pour la synthèse des protéines est contenue majoritairement dans les exons. L'enchaînement en nucléotides de la séquence codante détermine, grâce au code génétique, l'enchaînement en acides-aminés de la protéine qui sera synthétisée. L'effet délétère des mutations en séquence codante dépend alors essentiellement du type de microlésion. Mais le processus de synthèse protéique dépasse la simple linéarité entre la séquence codante génomique et la séquence en acides aminés de la protéine correspondante, et fait intervenir des mécanismes complexes de régulation de l'expression. Les phénomènes d'organisation dynamique des loci génomiques, de transcription, d'expression et de maturation protéique sont ainsi contrôlés par des séquences régulatrices, qui peuvent être localisées hors de la séquence codante (introns, exons non-codants, régions intergéniques, ...). Toute mutation altérant l'un de ces phénomènes peut avoir un effet délétère.

**A) Les mutations en séquence codante**

Par la linéarité du code génétique, une mutation en séquence codante génomique peut avoir un effet directement transposé au niveau de la séquence en acides-aminés de la protéine codée.

**A.1. Conséquence des substitutions en séquence codante**

Une substitution peut aboutir à des résultats très différents après la traduction. Cela dépend de sa position par rapport au cadre de lecture. Les transversions font plus de mutations que les transitions.

**A.1. 1. Mutation de type « faux-sens »: le codon muté code un autre acide aminé\***

La modification d'acide-aminé au niveau de la protéine peut être tolérée par la cellule sans conséquence délétère, ce qui explique que de nombreuses variations de séquence de type « faux-sens » n'ont pas d'effet pathogène (mutation faux-sens conservative), et constituent par ailleurs une part importante des polymorphismes. Mais en fonction de la localisation de l'acide-aminé touché, les mutations faux-sens peuvent avoir des effets délétères (altération de la stabilité protéique, de sites d'interaction avec d'autres protéines, etc.) (Mutation faux-sens non conservative).

Cette mutation sera d'autant plus délétère pour les fonctions de la protéine que le nouvel acide aminé sera différent de celui qui aurait du être traduit.

**Mutation faux-sens conservative:** Le codon spécifie un acide aminé fonctionnellement équivalent.

Exemple: AAA → AGA  
(change la Lys en Arg basique elle aussi)

**Mutation faux-sens non conservative:** Le codon spécifie un acide aminé fonctionnellement différent.

**2-2 Faux-sens non synonyme**

<p>↓</p> <p><b>T-T-T</b> → <b>T-C-T</b></p> <p>Phénylalanine Hydrophobe</p>	<p>→</p> <p>Sérine Polaire</p>	<p><b>L'a. a. qui remplace est différent chimiquement</b></p>
---	------------------------------------	---

**A.1. 2. Mutation de type « non-sens »: le codon muté code un codon stop\***

Ce type de mutation est généralement pathogène, Le codon peut aussi être changé en codon stop (UAA, UAG ou UGA), ce qui conduira à un arrêt de la traduction, responsable de la synthèse d'une protéine tronquée, qui sera instable et dégradée (effet perte de fonction), ou avec un effet dominant négatif (effet gain de fonction).

**Mutation non-sens:** Le codon signale la terminaison de la chaîne.

Exemple: CAG → UAG  
(change la Gln en un codon STOP)



**A.1. 3. Le cas particulier des mutations de type « synonyme »: le codon muté code pour le même acide aminé** (Une substitution dans un codon peut se traduire par le même acide aminé . Il n'y aura pas de modification de l'acide aminé traduit)

Le code génétique étant « dégénéré » (plusieurs codons pouvant coder un même acide aminé), certaines substitutions au niveau de la séquence génomique ne modifient théoriquement pas la séquence en acides-aminés de la protéine correspondante, donc seraient sans effet pathogène. Ces mutations ont ainsi également été appelées « silencieuses ». Comme de nombreuses variations de type « faux-sens », les mutations «synonyme » constituent aussi une part importante des polymorphismes. Cependant, depuis une dizaine d'années, il a été clairement démontré que certaines mutations «**synonyme** » peuvent avoir un effet délétère, résultant non d'une modification directe de la séquence protéique, mais d'un effet délétère de la mutation sur un motif de séquence nucléotidique (par exemple effet sur un motif impliqué dans l'épissage, sur un motif impliqué dans la régulation du niveau d'expression, etc.) Ce type de mutation est donc le meilleur exemple soulignant que pour toute mutation, il faut prendre en compte l'impact fonctionnel non seulement au niveau de la protéine codée, mais aussi au niveau de l'ARN messenger.

**Mutation synonyme: Le triplet code le même acide aminé.**

**Exemple: AGG → CGG  
(les deux codent Arg)**

**1 - Substitution silencieuse**

↓ C-G-A → A-G-A Arginine Arginine      ↓ A-A-A → A-A-G Lysine Lysine

**Exemples des substitutions d'une seule base**

Séquence normale	Séquence mutante	Conséquences
<b>1. Transition</b>		
GAT-GCT-GTT Asp-Ala-Val	AAT-GCT-GTT Asx-Ala-Val	mutation faux sens substitution d'acide aminé
GGT-GTG-CGA Gly-Val-Arg	GGT-GTG-TGA Gly-Val-Stop	mutation non sens polypeptide raccourci
<b>2. Transversion</b>		
CCT-GAG-GAG Pro-Glu-Glu	CCT-GTG-GAG Pro-Val-Glu	mutation faux sens substitution d'acide aminé
TAT-CAC-TAA Tyr-His-Stop	TAT-CAC-TCA Tyr-His-Ser	élimination d'un codon stop polypeptide rallongé

<b>T--&gt;C</b>	transition		
<b>TTT--&gt;TTC</b>	Phe --> Phe	synonyme	
<b>TTT--&gt;CTT</b>	Phe--> Leu	faux-sens	
<b>TTT--&gt;TCT</b>	Phe --> Ser	faux-sens	
<b>A--&gt;T</b>	transversion		
<b>AAA--&gt;AAT</b>	Lys --> Asn	faux-sens	
<b>AAA--&gt;ATA</b>	Lys --> Ile	faux-sens	
<b>AAA--&gt;TAA</b>	Lys --> STOP	non-sens	

En gros, Les substitutions de base nucléiques dans le DNA conduisent :

- soit à l'incorporation d'un acide aminé différent dans la protéine (substitution non-synonyme),
- soit à l'incorporation du même acide aminé dans la protéine (substitution synonyme).

Les substitutions synonymes résultent de la dégénérescence du code génétique.

Lorsqu'une substitution non-synonyme se produit dans le DNA d'un sujet (génotype) et aboutit à l'incorporation d'un acide aminé fonctionnellement différent dans la structure primaire d'une protéine, il en résulte l'apparition d'un caractère différent (mutation) dans le phénotype de l'individu.

## Le code génétique est redondant

### Substitutions de nucléotides sur :

-3<sup>ème</sup> position du codon souvent silencieuse

-2<sup>ème</sup> position du codon jamais silencieuse

-1<sup>ère</sup> position parfois silencieuse

### A.2. Conséquence des insertions et/ou délétions de nucléotides en séquence codante

La conséquence des insertions et/ou délétions de nucléotides dépend schématiquement de la conséquence sur le cadre de lecture, défini par la succession des codons constituant la séquence codante.

Les délétions et les insertions sont d'importance variable selon leur longueur :

- de 1 ou 2 nucléotides, elles décalent le cadre de lecture (codons)
- de 3 nucléotides, elles aboutissent à la suppression ou à l'addition d'un acide aminé dans la protéine exprimée

- de grande longueur, elles peuvent modifier complètement la traduction des exons ou supprimer l'expression d'un ou de plusieurs exons, voire d'un gène entier.

En effet, puisque chaque codon comporte trois nucléotides, deux situations sont possibles :

- **Les insertions et/ou délétions de multiples de trois nucléotides**, n'entraînant pas de décalage du cadre de lecture. La conséquence au niveau protéique pourra être un gain ou une perte en acides-aminés, avec éventuellement un changement d'acide-aminé par rapport à la séquence initiale, au niveau de la jonction résultant de l'insertion et/ou la délétion. Le retentissement fonctionnel est variable selon la localisation au niveau de la protéine :

L'insertion et/ou la délétion de nouveau(x) acide(s)-aminé(s) peut être « tolérée », ou délétère. Un effet délétère important peut aussi résulter de la création d'un codon stop à la jonction résultant de l'insertion et/ou la délétion.

- **Les insertions et/ou délétions de non-multiples de trois nucléotides**, responsables d'un **décalage du cadre de lecture**, qui entraînera la survenue prématurée d'un codon stop (ou dans de rares cas un décalage du codon stop en aval). L'effet délétère sera donc semblable à l'effet des mutations non-sens: synthèse d'une protéine tronquée, qui sera instable et dégradée (effet perte de fonction), ou avec un effet dominant négatif (effet gain de fonction)\*.

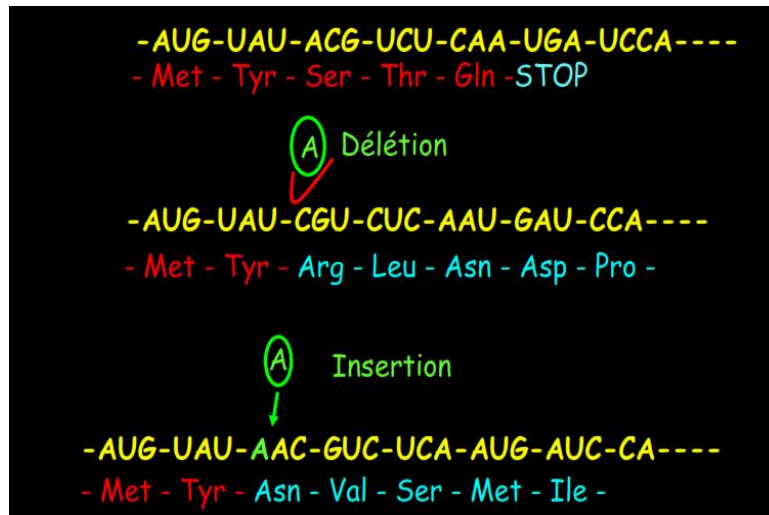
Il y a donc un retentissement fonctionnel sévère expliquant que ce type de mutation est généralement pathogène.

**Exemples des insertions**

Séquence normale	Séquence mutante	Conséquences
GGC-AAC-GCC Gly-Asn-Ala	GGC-AAC-TTG-CC Gly-Asn-Leu	mutation frame-shift
CAA-TTT-ACG Val-Lys-Cys	CAA-TTT-CCG-ACG Val-Lys-Gly-Cys	insertion d'un acide aminé

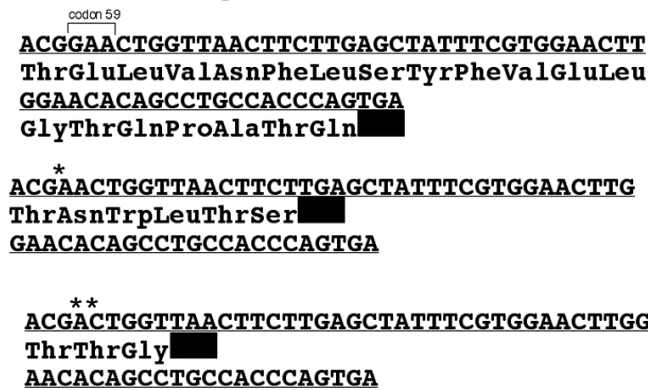
**Exemples des délétions**

Séquence normale	Séquence mutante	Conséquences
TGT-GTG-CTG-G Cys-Val-Leu	TGT-TGC-TGG Cys-Cys-Trp	mutation frame-shift
CAA-CTC-CGA-CGA Val-Glu-Ala-Ala	CAA-CTC-CGA Val-Glu-Ala	perte d'un acide aminé



**Exemple de Décalage du cadre de lecture**

Décalage du cadre de lecture



Le cadre de lecture, déterminé une fois pour toute la traduction, est essentiel à la synthèse exacte d'une protéine de 77 acides aminés (apoA-II).

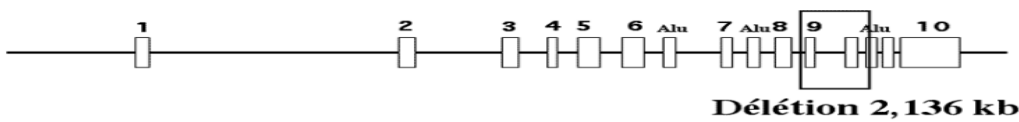
Une délétion \*, emportant le premier nucléotide du codon 59 décale d'une lettre le cadre de lecture et aboutit à la synthèse de cinq acides aminés faux, suivis d'un codon Stop. La protéine produite est inexacte et tronquée (63 aa).

De même si on retire les deux premiers nucléotides \*\* du codon 59 on aboutit encore à une protéine fautive et tronquée (60 aa). Dans les deux cas, on dit qu'il y a « décalage du cadre de lecture ».

Si on retirait 3 nucléotides, il y aurait un ou 2 acides aminés inexacts mais le cadre de lecture resterait le même et la traduction se poursuivrait normalement avec un acide aminé de moins (76 aa).

Une délétion large (dans l'exemple représenté ici 2136 nucléotides) entraîne souvent l'inactivation du gène. Dans le cas présent la délétion s'étend depuis l'intron 8 jusqu'à l'intron 9 du gène de la lipoprotéine lipase, et par conséquent supprime la totalité de l'exon 9 de ce gène.

# LPL humaine



Types of mutations at the DNA level	Results at the molecular level
No mutation	<p>Wild type</p> <p>                     Thr      Lys      Arg      Gly                      Codon 1 Codon 2 Codon 3 Codon 4                      A C A A A G A G A G G T                      Codons specify wild-type protein.                 </p>
Transition or transversion	<p>Synonymous mutation</p> <p>                     Thr      Lys      Arg      Gly                      A C A A A G A G C G G T                      Altered codon specifies the same amino acid.                 </p>
	<p>Missense mutation (conservative)</p> <p>                     Thr      Lys      Lys      Gly                      A C A A A G A A A G G T                      Altered codon specifies a chemically similar amino acid.                 </p>
	<p>Missense mutation (nonconservative)</p> <p>                     Thr      Lys      Ile      Gly                      A C A A A G A T A G G T                      Altered codon specifies a chemically dissimilar amino acid.                 </p>
	<p>Nonsense mutation</p> <p>                     Thr      STOP                      A C A T A G A G A G G T                      Altered codon signals chain termination.                 </p>
Indel	
Base insertion	<p>Frameshift mutation</p> <p>                     Thr      Glu      Glu      Arg ...                      A C A G A A G A G A G G T ...                 </p>
Base deletion	<p>Frameshift mutation</p> <p>                     Thr      Arg      Glu      Val ...                      A C A A G A G A G G T ...                 </p>

## B) Mutations en séquence non-codante

Les mutations en séquence non-codante peuvent également être de type substitution ou délétions/insertions, de la même manière que les mutations en séquence codante. Les séquences non-codantes (comportant notamment les introns et les régions intergéniques) constituent plus de 95% du génome, et ont longtemps été considérées comme non fonctionnelles. Mais il est aujourd'hui clairement établi que l'ADN non-codant comporte des séquences régulatrices essentielles pour l'expression des gènes.

En conséquence, des mutations en séquence non-codante peuvent avoir des effets délétères en altérant des séquences régulatrices. Il peut s'agir par exemple d'effets délétères sur la régulation de la transcription (mutations du promoteur, d'Enhancers, de Silencers,...), de la maturation de l'ARN messager (et surtout l'épissage) ou de la stabilité de l'ARN messager.

**1.2.b. Macrolesions du génome (mutations chromosomiques de nombre et de structure)**

Les **mutations chromosomiques** désignent des processus qui provoquent un remodelage du génome à grande échelle par des modifications de la **structure des chromosomes** ou par des changements du **nombre de copies des chromosomes** dans une cellule.

Les mutations chromosomiques entraînent habituellement des anomalies dans le fonctionnement de la cellule ou de l'organisme qu'elles concernent. Il y a essentiellement deux raisons à cela:

- 1) Les mutations chromosomiques peuvent aboutir à un nombre ou une position anormale des gènes.
- 2) Si la mutation implique la rupture d'un chromosome, ce qui est souvent le cas, cette rupture peut se produire à l'intérieur même d'un gène, perturbant ainsi sa fonction.

Les remaniements chromosomiques sont très nombreux, peuvent toucher tous les chromosomes et être équilibrés ou déséquilibrés. Il est classique de distinguer les anomalies de **nombre** qui résultent d'une mauvaise répartition des chromosomes lors d'une division cellulaire ou d'une anomalie de la fécondation et les anomalies de **structure** qui impliquent 1 ou plusieurs cassures chromosomiques suivies d'un recollement anormal.

On utilise de préférence le terme de remaniement lorsqu'il n'y a pas de perte ou de gain de matériel chromosomique (équilibré) et d'anomalie chromosomique ou déséquilibre chromosomique lorsque la variation de structure du chromosome est responsable d'un gain ou d'une perte de matériel chromosomique.

**1.2.b.1. LES ANOMALIES DE NOMBRE**

Par définition, les anomalies de nombre affectent le nombre des chromosomes et non leur structure qui demeure normale. Les plus fréquentes sont les **aneuploidies** c'est à dire la perte ou le gain d'un ou quelques chromosomes. Les **polyploidies** désignent un nombre anormal de lots haploïdes entiers

**Trisomies**

Une trisomie correspond à la présence d'un **chromosome supplémentaire**. Le nombre de chromosomes est donc de 47 et non plus de 46. Tous les chromosomes peuvent être impliqués, mais seulement trois trisomies autosomiques sont viables à l'état homogène dans l'espèce humaine :

Trisomie 21, 13,18

**Monosomies**

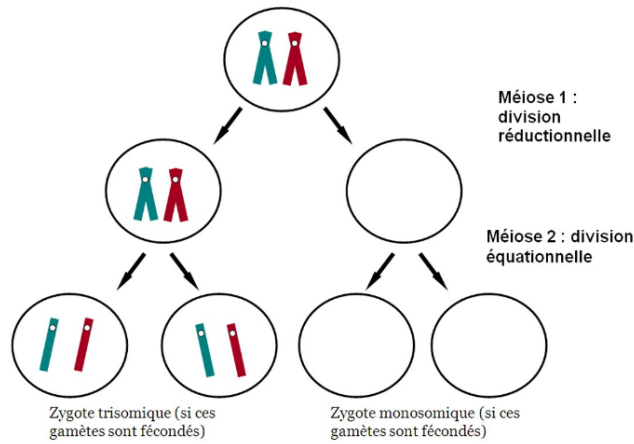
Une monosomie correspond à la **perte d'un chromosome**. Le nombre de chromosome est donc de 45. Aucune monosomie autosomique constitutionnelle n'est viable, Pour ce qui concerne les chromosomes sexuels,

La monosomie X est responsable du syndrome de Turner, il s'agit de la seule monosomie homogène viable dans l'espèce humaine.

Lorsqu'elles sont homogènes les aneuploïdies résultent le plus souvent d'une non- disjonction méiotique et peuvent se traduire par une trisomie ou une monosomie.

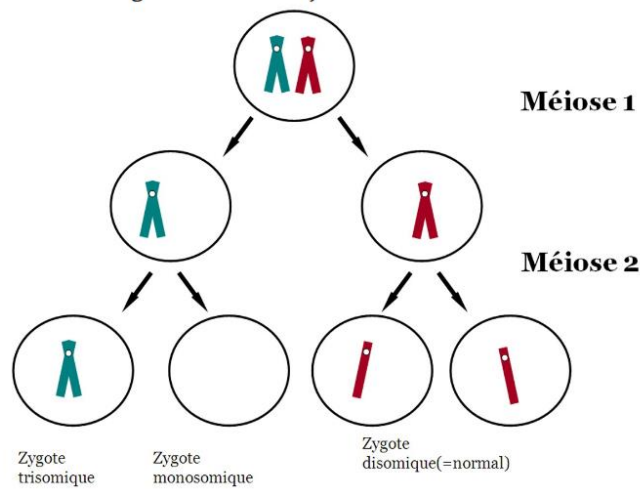
**concerne deux chromosomes homologues**

Figure 1 : Non disjonction en méiose 1



**Concerne deux chromatides-sœurs**

Figure 2 : Non disjonction en méiose 2



**Polyplœidies**

Elles correspondent à un nombre anormal de lots haploïdes entiers. Normalement chaque individu est constitué d'un lot haploïde maternel (n) et d'un lot haploïde paternel (n) soit 2n. Chez l'homme ont été décrit des :

- Triploïdie (3n) : 69 chromosomes
- Tétraploïdie (4n) : 92 chromosomes

Les polyplœidies sont habituellement létales

**Table 16-1** Chromosome Constitutions in a Normally Diploid Organism with Three Chromosomes (Identified as A, B, and C) in the Basic Set

Name	Designation	Constitution	Number of chromosomes
<i>Euploids</i>			
Monoploid	$n$	A B C	3
Diploid	$2n$	AA BB CC	6
Triploid	$3n$	AAA BBB CCC	9
Tetraploid	$4n$	AAAA BBBB CCCC	12
<i>Aneuploids</i>			
Monosomic	$2n - 1$	A BB CC	5
		AA B CC	5
		AA BB C	5
Trisomic	$2n + 1$	AAA BB CC	7
		AA BBB CC	7
		AA BB CCC	7

## Mosaïques

Les anomalies de nombre peuvent être homogènes, présentes dans toutes les cellules de l'organisme ou en mosaïque. Une mosaïque se définit par la coexistence chez un même individu d'au moins deux populations cellulaires (clones) de composition génomique différente issues du même zygote. Les mosaïques résultent d'accidents post zygotiques.

### 1.2.b.2. LES ANOMALIES DE STRUCTURE

Selon la définition classique, les anomalies de structure sont la conséquence de cassures chromosomiques suivies par un ou plusieurs recollements anormaux.

Les anomalies de structure peuvent affecter un chromosome ou deux chromosomes, homologues ou non homologues, parfois davantage ; elles peuvent être équilibrées ou non équilibrées. Les remaniements équilibrés n'entraînent pas de perte ou de gain de matériel chromosomique et n'ont habituellement pas d'effet phénotypique.

On différencie les anomalies de structure touchant un seul chromosome des anomalies de structure touchant 2 chromosomes qui impliquent un échange de matériel génomique.

#### Anomalies de structure touchant 1 chromosome

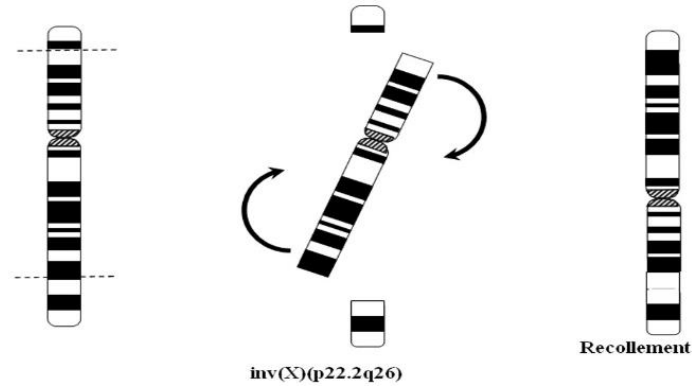
**Délétions (del)** Perte d'un segment au sein d'un chromosome, implique la perte des gènes portés par ce segment. La délétion peut supprimer l'extrémité du chromosome affecté, ou bien une partie interne de ce chromosome, les délétions sont alors dites terminales ou internes.

#### Inversions (inv)

Les inversions sont dues à deux cassures sur le même chromosome, suivies de recollement après inversion du segment intermédiaire.



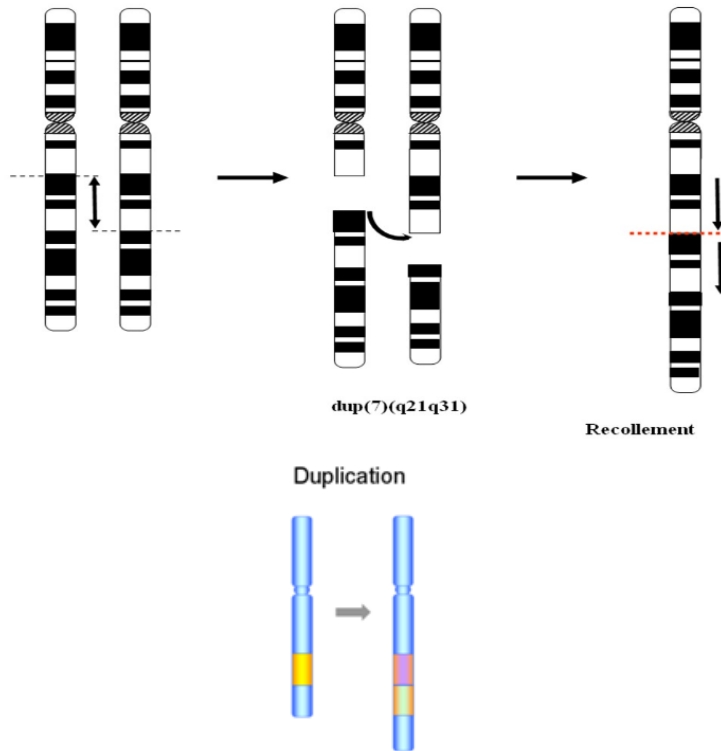
Figure 7 : Mécanisme de formation d'une inversion péricentrique



**Duplications intrachromosomiques (dup)**

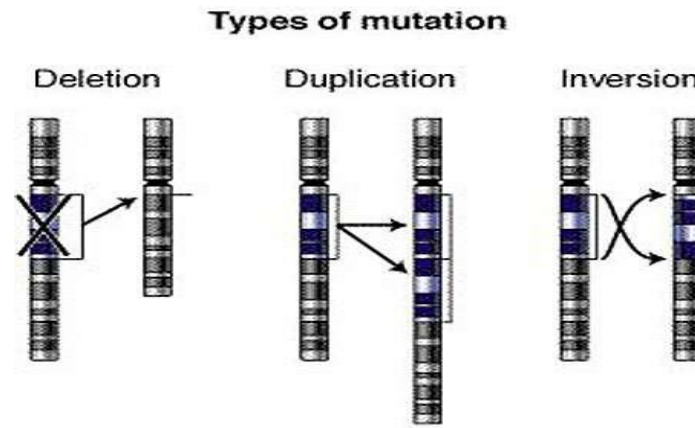
Les duplications intrachromosomiques sont des remaniements rares aboutissant à des trisomies pures.

Figure 12 : Mécanisme de formation d'une duplication en tandem



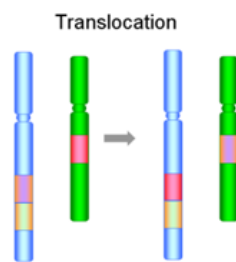
Les délétions et duplications qui modifient la structure des chromosomes en entraînant des variations de la quantité d'ADN

Les inversions peuvent affecter un ou plusieurs chromosomes, homologues ou non. Elles sont dites déséquilibrées si elles s'accompagnent de la perte de matériel génétique, et équilibrées dans le cas contraire



**Anomalies de structure touchant 2 chromosomes**

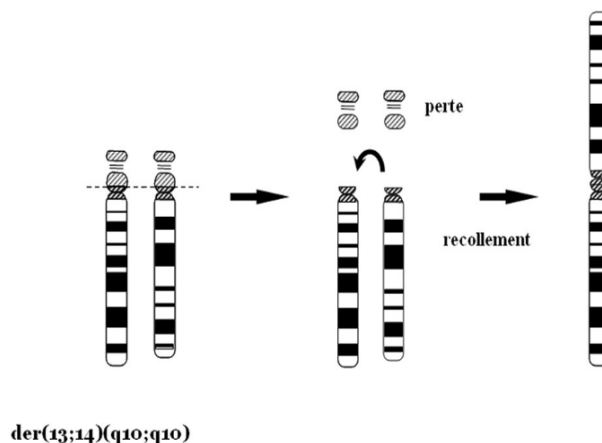
Il s'agit essentiellement de translocations. Une translocation est caractérisée par deux cassures sur deux chromosomes différents, le plus souvent non-homologues, et recollement après échange des segments distaux. On distingue deux formes majeures de translocations : les translocations robertsoniennes et les translocations réciproques. Ces translocations peuvent être équilibrées ou non équilibrées.



**Translocations robertsoniennes (rob)**

Elles se produisent entre chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21 et 22) par fusion centrique ou, le plus souvent, par cassures dans les régions juxtacentromériques ().

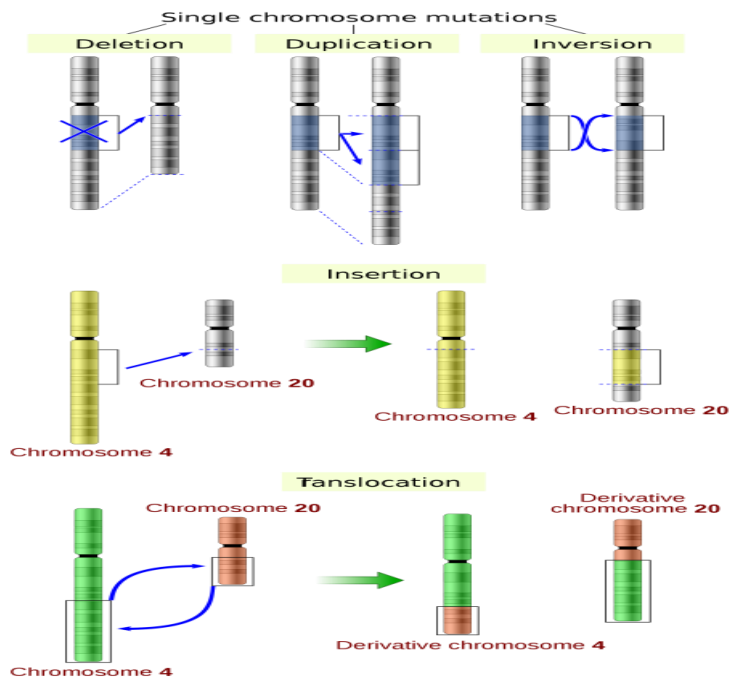
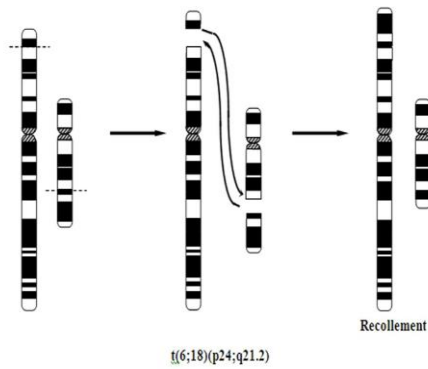
Figure 14 : Mécanisme de formation d'une translocation robertsonienne entre un chromosome 13 et un chromosome 14



**Translocations réciproques (t)**

Ces translocations sont dues à des échanges de segments chromosomiques entre 2 chromosomes, les points de cassure s'étant produits ailleurs que dans les régions juxtacentromériques des acrocentriques

Figure 16 : Mécanisme de formation d'une translocation réciproque entre le bras court d'un chromosome 6 et le bras long d'un chromosome 18



:

## **II. Origines des mutations génétiques**

L'ADN est une macromolécule pouvant être soumise à de **nombreuses agressions** susceptibles d'altérer la séquence ou la forme de la molécule. Ces agressions peuvent avoir une **origine endogène** et conduire à des **mutations spontanées**, ou une **origine exogène** provoquant des **mutations dites induites**. Certaines régions de l'ADN sont particulièrement sensibles à ces agressions et présentent un taux de mutation plus élevé que le reste du génome.

### **II.1. Fréquence des mutations**

La fréquence des mutations génétiques est liée à **la dimension et à la composition** des gènes. En effet, plus le gène est volumineux et plus la probabilité de mutation est forte. Par ailleurs, il existe dans les gènes des séquences fortement mutagènes qualifiées de « **points chauds** », telles que les séquences répétées.

Chez les Eucaryotes, la plupart des mutations étant **récessives**, elles ne sont décelables qu'après formation d'une cellule œuf **homozygote**.

Chez l'Homme, ce taux, bien que très variable, est estimé à  $10^{-6}$  par gène et par génération. Il est comparable à celui estimé chez les micro-organismes eucaryotes et procaryotes.

### **II.2. Les mutations spontanées et induites**

Toutes les mutations sont soit spontanées, soit induites. Les mutations spontanées apparaissent naturellement. Aucun agent mutagène particulier n'est associé à leur survenue et on suppose qu'il s'agit de changements aléatoires au niveau de la séquence nucléotidique des gènes. La plupart de ces mutations sont liées à des processus chimiques ou biologiques naturels qui altèrent la structure des bases azotées. Souvent, **les mutations spontanées** apparaissent durant le processus enzymatique de réplication de l'ADN. A l'inverse des mutations spontanées, les mutations dues à l'influence de facteurs externes sont considérées comme **des mutations induites**. Elles peuvent être dues à des agents mutagènes naturels ou artificiels. Ainsi, les rayonnements d'origine minérale et cosmique, ou encore les rayonnements ultraviolets produits par le soleil sont des émissions d'énergie auxquelles sont exposés la plupart des organismes et sont par conséquent des causes possibles de mutations induites.

#### **II.2.a. Les mutations spontanées**

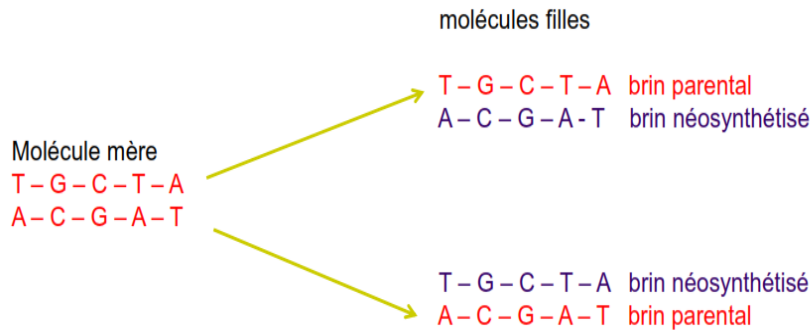
Les mutations spontanées peuvent se produire lors de la réplication de l'ADN ou faire suite à des modifications de base.

##### **II.2.a.1. Mutations dues aux erreurs de réplication**

La fidélité de la réplication est assurée par la règle de complémentarité des bases, la dynamique des liaisons hydrogènes et l'appariement de bases nucléotidiques par les ADN polymérases



Fidélité de la réplication de l'ADN



Malgré la spécificité et l'activité correctrice des ADN polymérases, des erreurs peuvent se produire lors de la réplication de l'ADN. Celles-ci peuvent résulter :

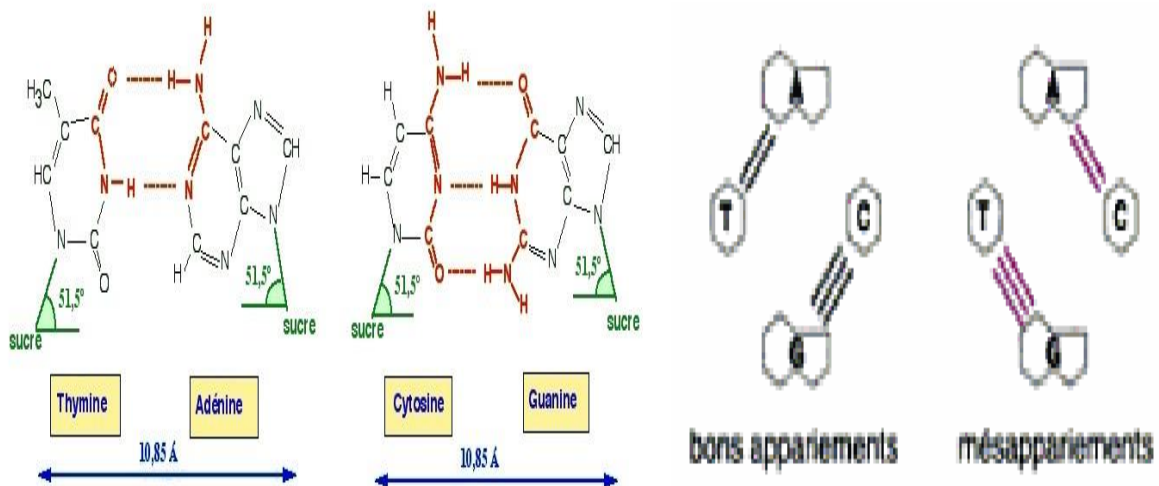
**A) - Les mésappariements**

**B) - D'un glissement de l'ADN polymérase sur le brin matrice, lors de réplication de régions répétées (Le dérapage répliatif)**

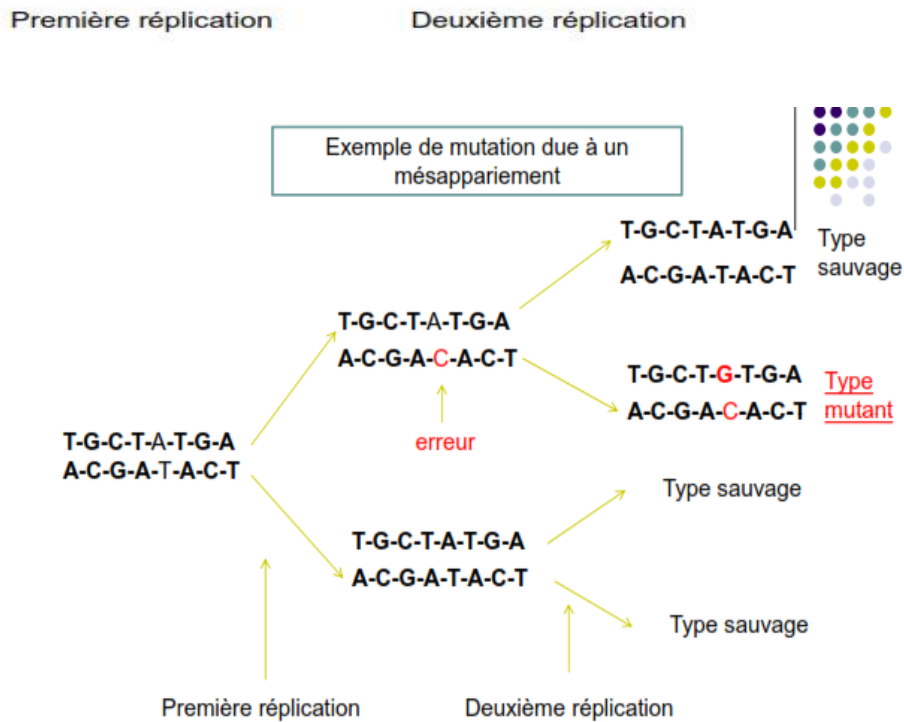
**C) - D'une incorporation incorrecte de nucléotide liée à la tautomérisation des bases.** Chaque base peut en effet exister sous deux formes appelées tautomères ou isomères structuraux. Chacune des formes présente des propriétés d'appariement différentes et les formes rares peuvent leurrer l'ADN polymérase, induisant ainsi des transitions de bases.

**A) Les mésappariements**

C'est quand une base qui ne satisfait pas à la règle de complémentarité des bases est incorporée dans le brin d'ADN en formation au cours de la réplication.



Bien que les principales ADN polymérase qui interviennent dans la réplication possèdent une activité de correction des épreuves, certains mésappariements échappent à cette correction. Des bases se trouvent donc incorrectement insérer dans le brin d'ADN en formation conduisant à une mutation (substitution)



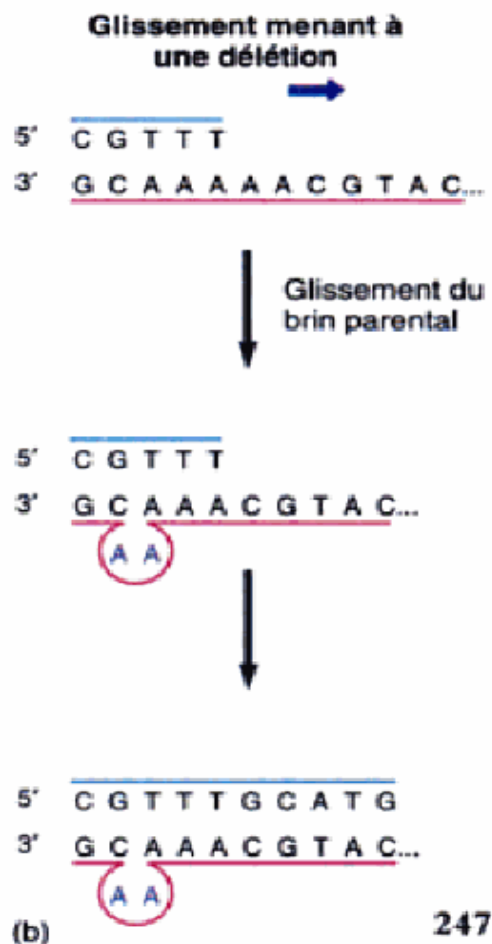
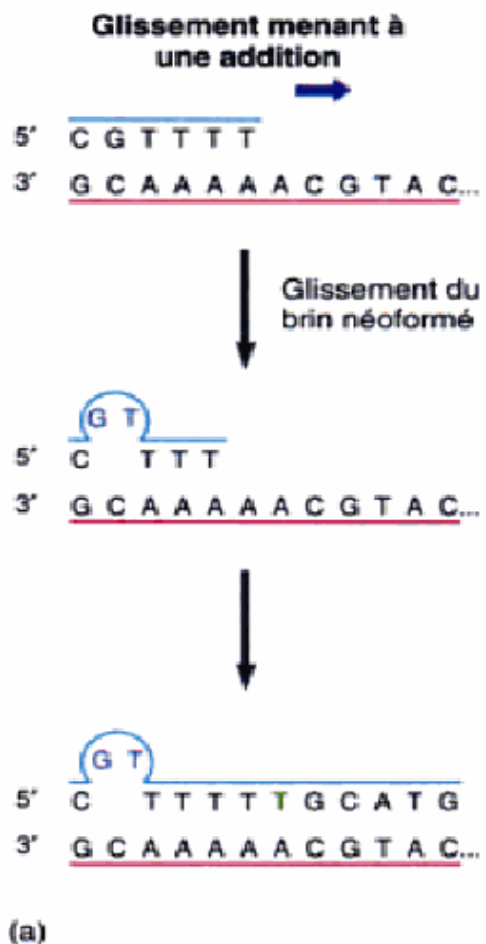
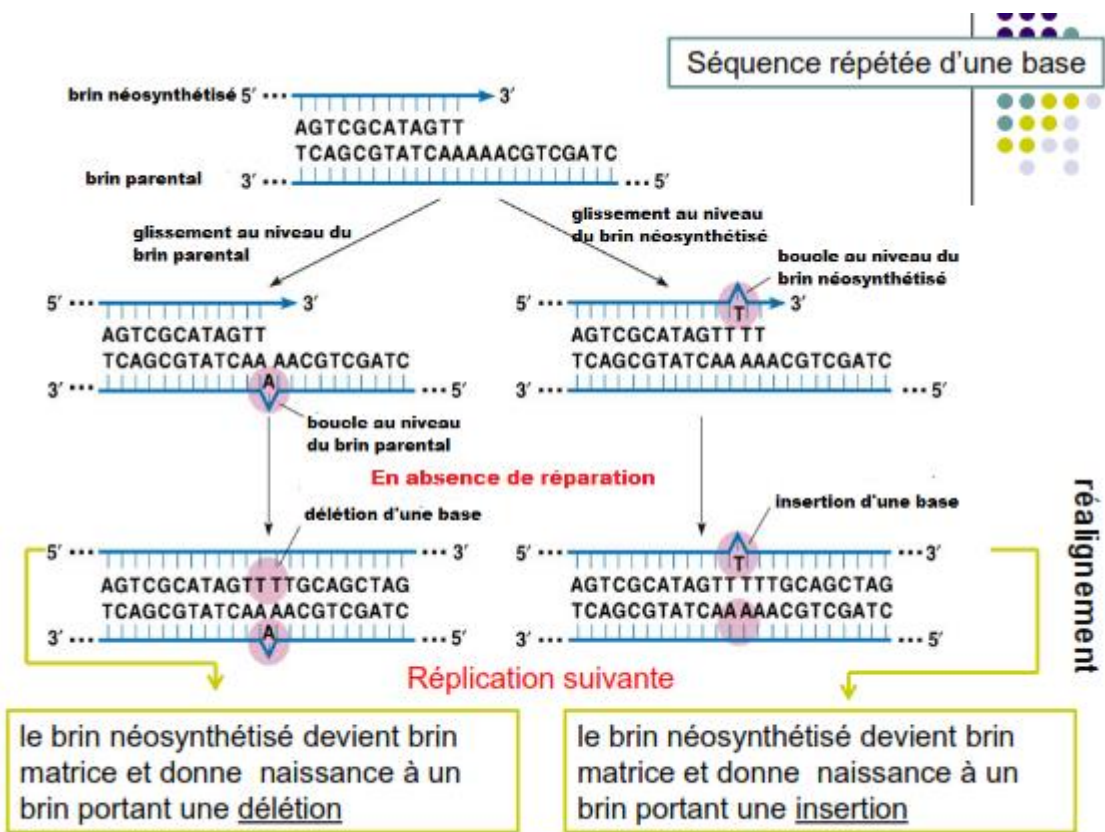
**B) Le dérapage réplificatif**

Le dérapage réplificatif c'est le glissement pendant la réplication d'une séquence répétée sur l'autre formant une boucle.

Si la boucle se forme sur le brin matrice, l'ADN polymérase ne répliquera pas les nucléotides portés par cet boucle et il en résultera une **petite délétion**. Si l'ADN polymérase introduit des nucléotides qui ne sont pas présents sur le brin matrice, une boucle se forme sur le brin en cours synthèse et il en résultera une petite insertion. Insertions délétions peuvent conduire à des mutations de décalage cadre de lecture. Alors, En absence de correction il y a délétion ou insertion;

Si le brin matrice dérape et forme une boucle avec la séquence répétitive il entraîne une **délétion**

- Si le brin complémentaire dérape et forme une boucle avec la séquence répétitive il entraîne une **insertion**



Le dérapage réplicatif peut survenir partout sur l'ADN rm les régions contenant des séquences répétées sont préférenti lement touchées. Les séquences répétées sont des « points chauds » pour les mutations de l'ADN et elles sont parfois responsables de maladies génétiques

**C) tautomérisation des bases (l'isomérisation tautomérique)**

En 1953, immédiatement après qu'ils aient proposé la structure moléculaire de l'ADN, Watson et Crick publièrent un article dans lequel ils examinaient les implications de cette structure. Ils pensaient que les bases puriques et pyrimidiques de l'ADN pouvaient exister sous différentes formes appelées tautomères. Ces formes chimiques, ou isomères structuraux, diffèrent les unes des autres par un proton dans la molécule ( diffèrent par la position de leurs atomes, ainsi que par les liaisons de ces atomes; cette réaction de **tautomérisation** se produit par migration d'un atome d'hydrogène accompagnée d'un changement de localisation d'une double liaison)

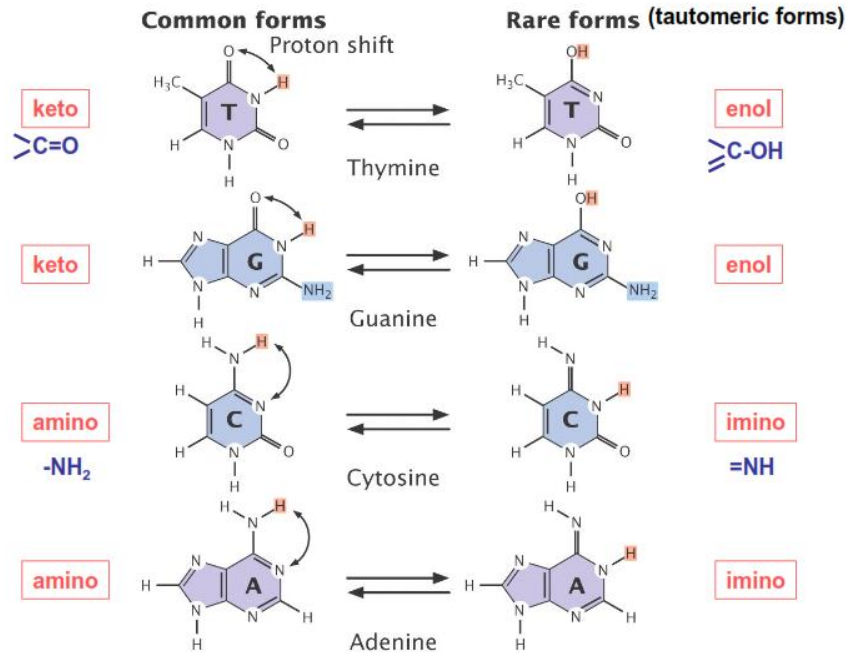
Les bases existent habituellement sous la forme amine ou cétone. Neanmoins, elle peuvent a certains moments prendre une forme soit imine soit émol (formes rares). Les tautomeres biologiquement importants impliquent les formes **céto et émol** de la thymine et de la guanine ainsi les les formes **amino et imino** de la cytosine et de l'adénine. Etant donné que ces changements modifient les liaisons hydrogène de la molécule, Watson et Crick suggérèrent que l'isomérisation tautomérique pouvait conduire à des substitutions nucléotidiques ou à des mutations

La mutation par tautomerisation a pour origine le fait que les formes imino et émol n'établissent pas les mêmes associations préférentielles que les formes amine et cétone (la règle de complémentarité des base n'est pas respectée). Ainsi la forme imino de la cytosine s'apparie avec l'adénine et la forme émol de la thymine s'apperie avec la guanine. De meme la forme imino de l'adénine s'apparie avec la cytosine et la forme émol de la guanine s'apparie avec la thymine. Ces mauvais appariements s'ils ne sont pas corrigés mènent a des mutations.

Tous ces mésappariements sont des exemples de mutations par transition.

Base	In Normal State Pairs with	In Tautomeric State Pairs with
A	T	C
T	A	G
G	C	T
C	G	A





**Normal base pairing**

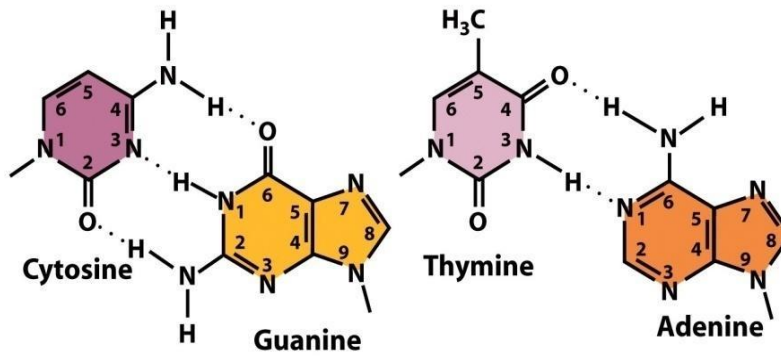


Figure 15-8a  
Introduction to Genetic Analysis, Ninth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

**Mismatched bases**

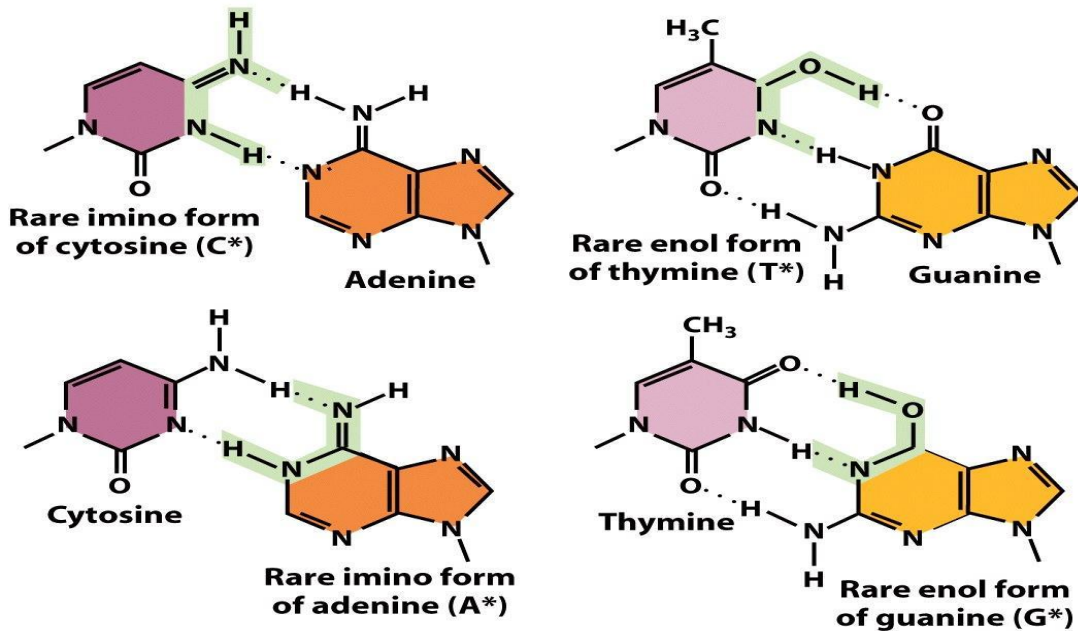
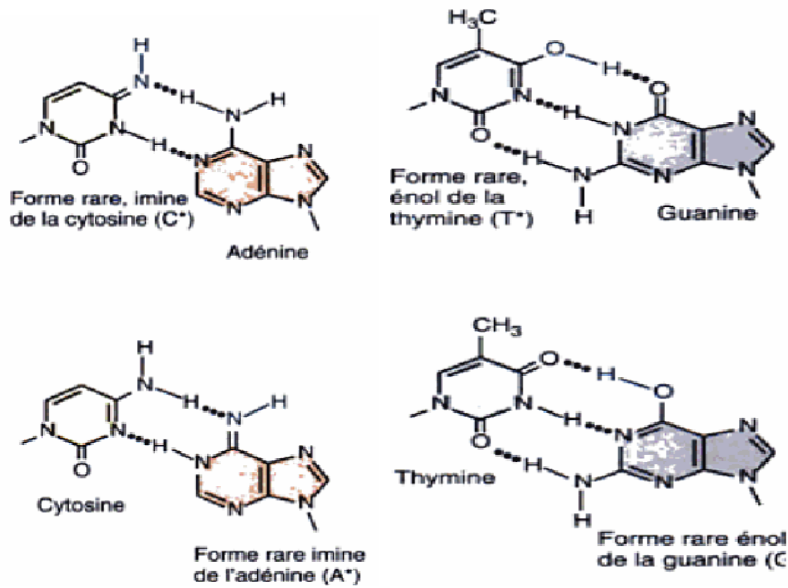
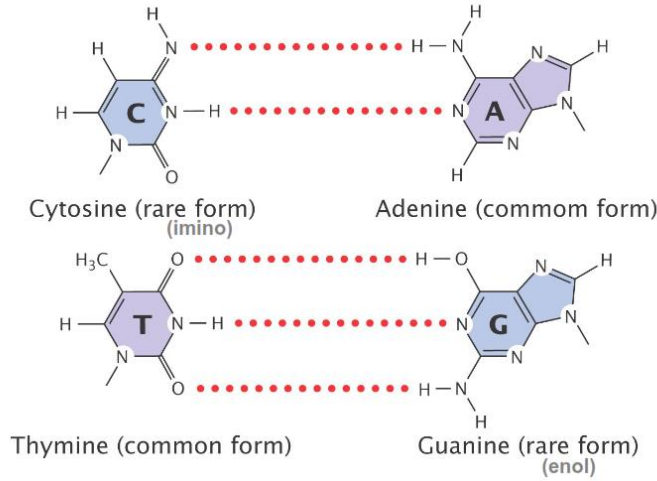
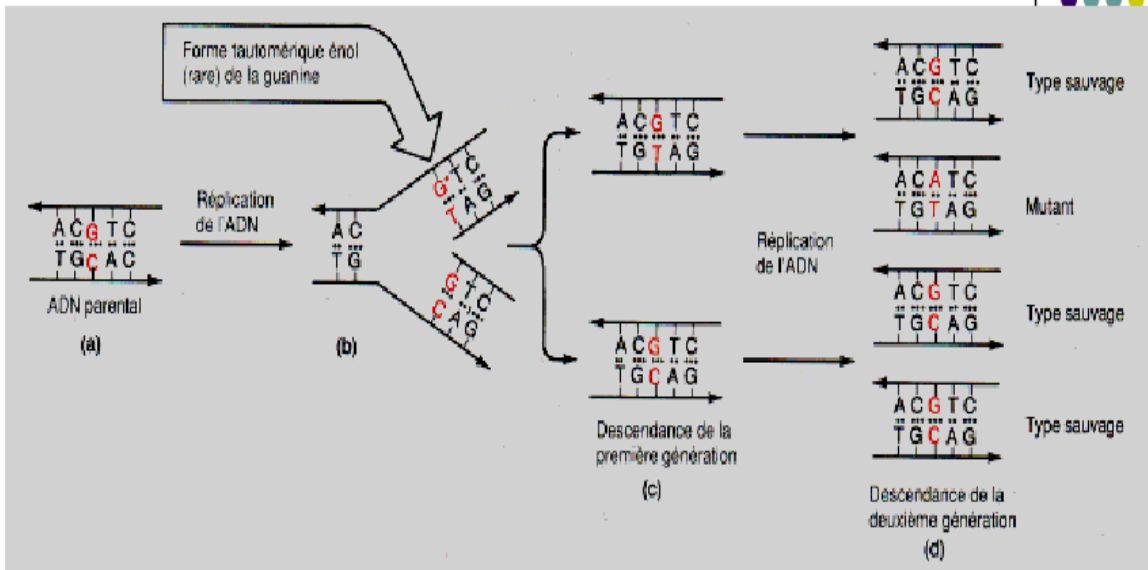


Figure 15-8b  
Introduction to Genetic Analysis, Ninth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

Anomalous base-pairing arrangements

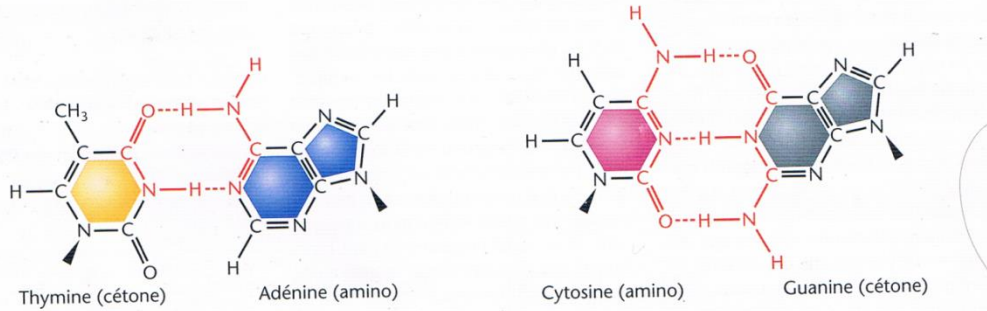


Exemple de mutation par tautomérisation

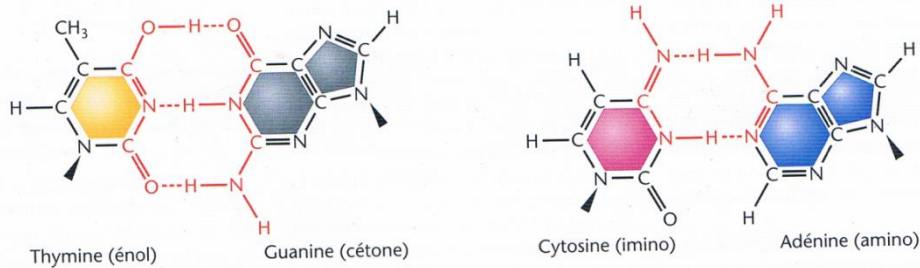


(a) Une guanine subit un changement tautomérique vers sa forme éno (rare) lors de la réplication. (b) Dans sa forme éno, la guanine s'apparie avec la thymine. (c et d) Lors de la réplication suivante, la guanine revient à sa forme céto plus stable. La thymine incorporée face à la forme éno de la guanine entraîne l'incorporation d'une adénine à la réplication suivante, que l'on voit en (d). Le résultat est une substitution de G-C en A-T.

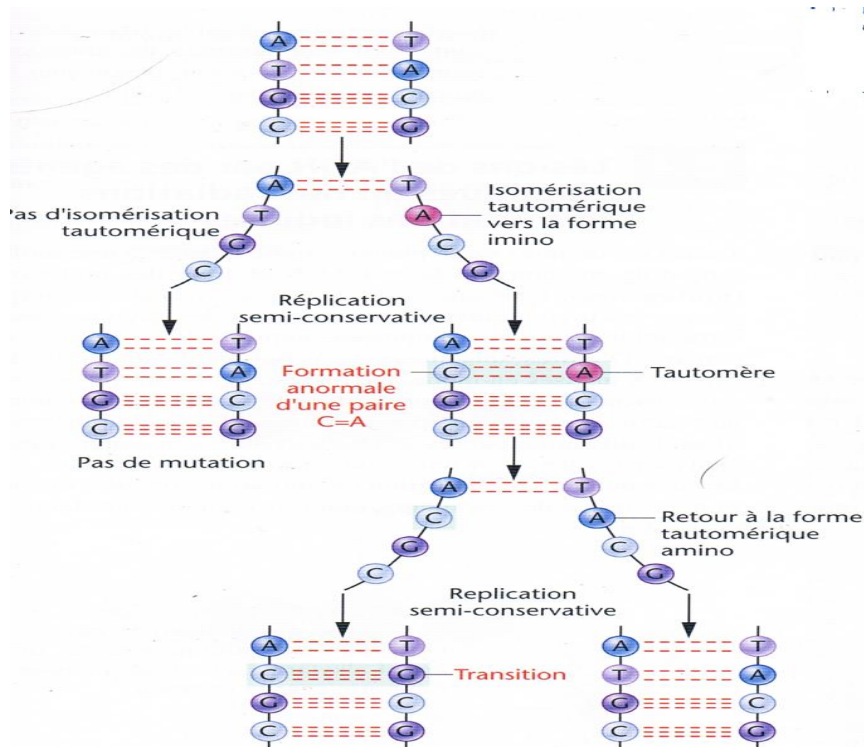
(a) Appariements normaux des bases



(b) Appariements anormaux des bases



**FIGURE 15.2** Appariements normaux (a) et appariements anormaux résultant de l'isomérisation tautomérique (b). Le triangle noir indique l'atome d'azote sur lequel se fait la liaison avec le sucre.



**FIGURE 15.3** Formation d'une transition T=A vers C≡G par isomérisation tautomérique d'une adénine.

### II.2.a.b. Mutations par modification de base

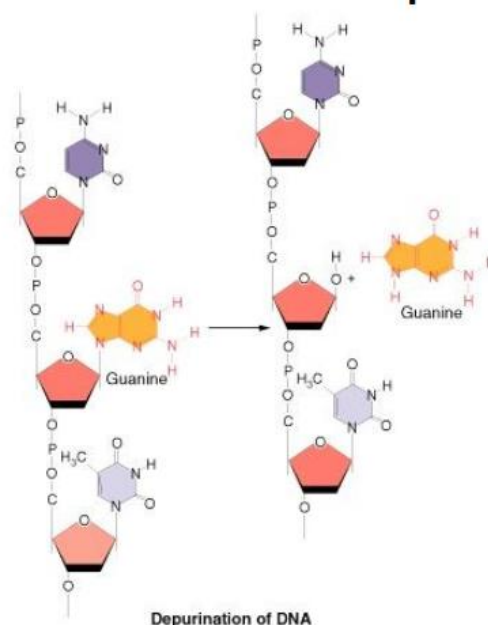
En dehors des processus de réplication, l'ADN peut subir des dégradations spontanées comme la **dépurination** ou des modifications biochimiques par ajout de groupements. Ainsi, des processus de **désamination** sont fréquemment observés, conduisant à la transformation de cytosine en uracile, ou de méthyl-cytosine en thymine. De même, des groupements alkyls, tels que méthyle ou éthyle, peuvent être ajoutés selon un processus d'**alkylation**.

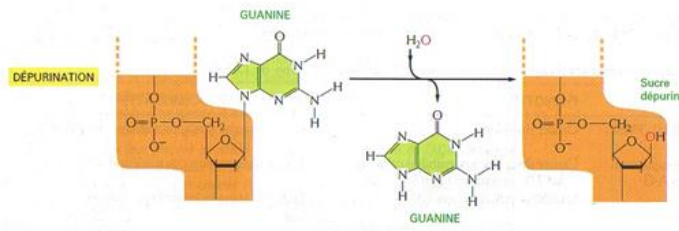
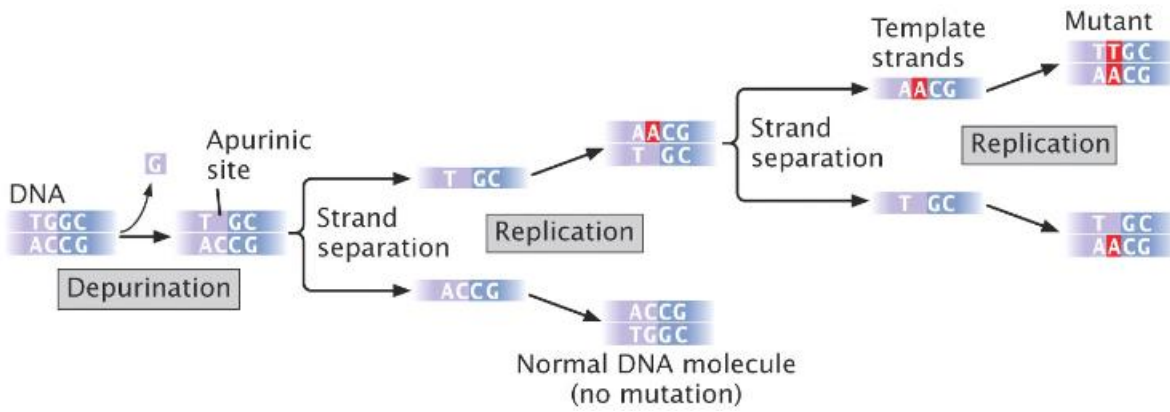
Enfin, des radicaux libres de l'oxygène, issus du métabolisme oxydatif, peuvent provoquer des **hydroxylations**, générant notamment de l'hydroxy-guanine pouvant s'apparier, à tort, avec l'adénine et induisant alors des transversions de G-C en A-T.

#### A) La dépurination

Les bases, avec leurs nombreuses fonctions chimiques, peuvent subir de multiples altérations. La plus fréquente est l'hydrolyse spontanée des bases, qui correspond à une coupure de la liaison glycosidique entre la base et le désoxyribose. Cette réaction est spontanée, même si elle est très lente, et est accélérée à haute température ou à pH acide. Elle se produit principalement pour les purines, A et G, c'est pourquoi on parle souvent de **dépurination** de l'ADN. La dépyrimidinisation de l'ADN peut se aussi produire mais beaucoup moins fréquemment. Le squelette désoxyribose-phosphate n'est pas modifié ou coupé.

Sur l'ADN, le résultat de ces réactions est la création d'un **site abasique** sur l'un des brins de l'ADN. Si le site dépuriné n'est pas réparé, il n'aura pas de base à cette position de l'ADN matrice lors de la réplication. La polymérase peut alors introduire n'importe quel nucléotide pris au hasard.





**B) La désamination (surtout de la cytosine)**

La désamination des cytosines est une autre réaction qui se produit spontanément surtout en présence d'agents oxydants. Dans ce processus, la fonction amine (-NH) exocyclique de la cytosine est remplacée par un groupement oxo (=O) avec libération d'ammonium, Le nucléotide résultant de cette modification est une désoxyuridine, (dU), la désamination transformant la base cytosine en uracile.

Le principal effet de ces conversions est d'altérer la spécificité de l'appariement de ces bases durant la réplication. A titre d'exemple, la cytosine s'apparie normalement à la guanine. A cause de sa conversion en uracile, qui s'apparie avec l'adénine, la paire de bases originale GC est convertie en paire A=U, puis, après la réplication suivante, en paire A=T. Si c'est l'adénine qui est désaminée, la paire originale A=T est convertie en paire GC parce que l'hypoxanthine s'apparie naturellement avec la cytosine. La désamination peut survenir spontanément ou être la conséquence d'un traitement par des agents mutagènes chimiques tels que l'acide nitreux (HNO<sub>2</sub>)

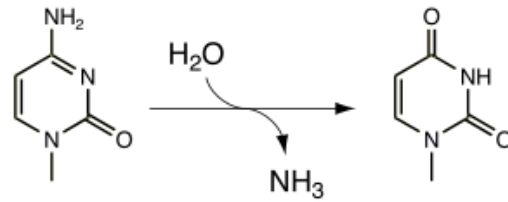
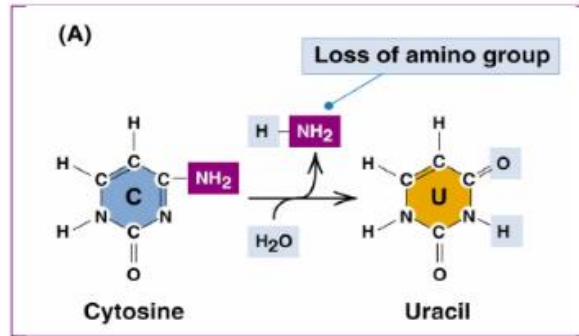
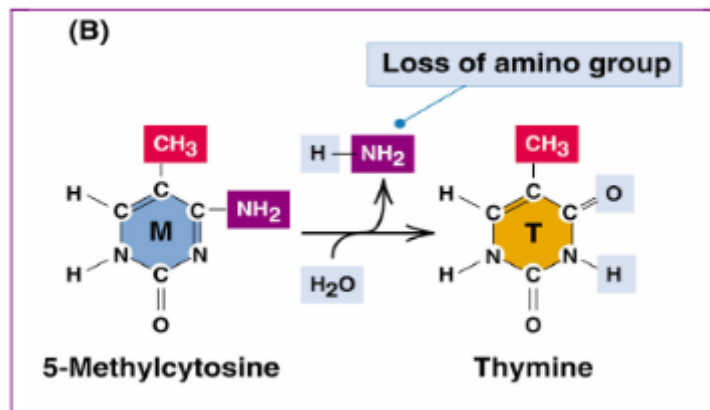


Figure 3.2 : Désamination de la cytosine en uracile



y



Lors de désamination accidentelle, la C non méthylée donne U, reconnue comme une erreur et soumise à réparation ; la C méthylée donnera T qui n'est pas reconnue comme erreur et est lue comme telle sans réparation.

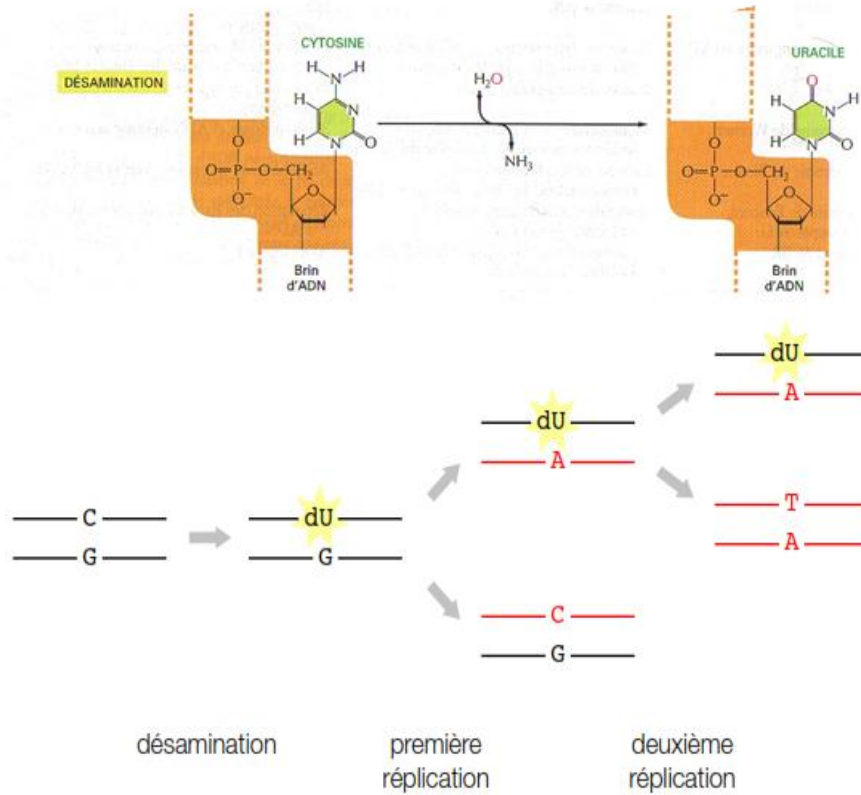
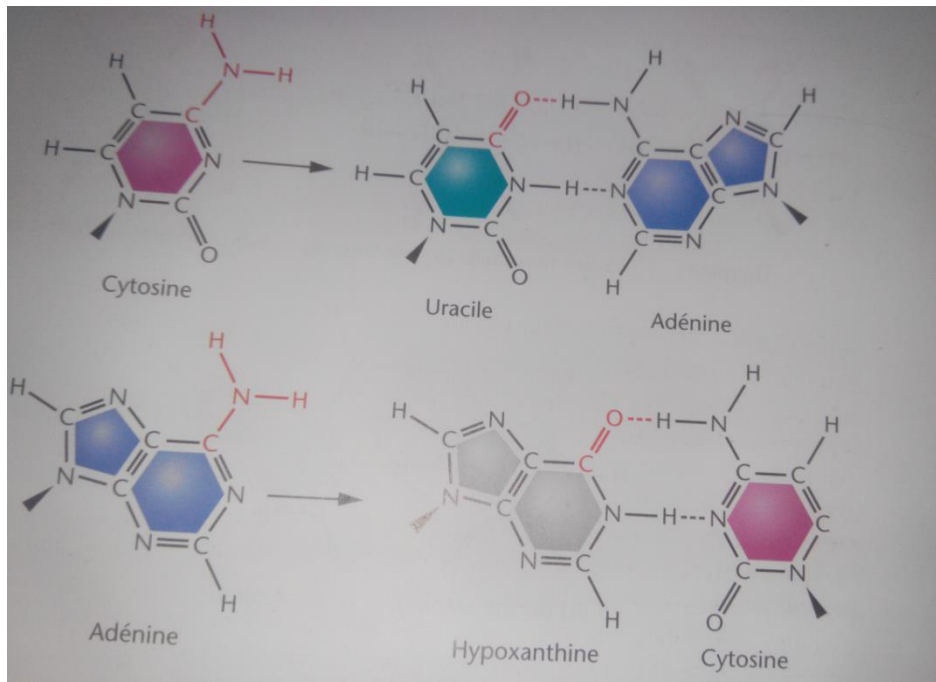
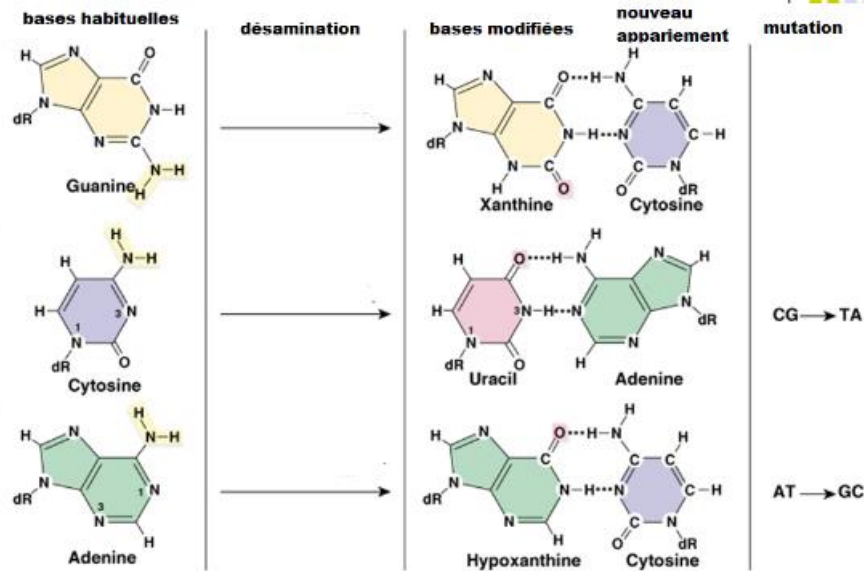


Figure 3.3 : Mutation C-G → T-A induite par la désamination de la cytosine.

La désamination n'est pas limitée aux cytosines, même si c'est pour elles qu'elle est la plus fréquente, elle se produit aussi pour des les deux autres bases portant des amines exocycliques : les adénines se transforment en hypoxanthines (L'hypoxanthine s'apparie de façon sélective avec la cytosine au lieu de la thymine.) et les guanines en xanthines (La xanthine s'apparie de façon sélective avec la thymine au lieu de la cytosine). Leur apparition dans l'ADN induit aussi des erreurs de réplication.



**C) Alkylations**

L'alkylation des bases consiste en l'addition d'une chaîne carbonée (radical alkyle) sur une des positions de la base. L'alkylation se produit sur les positions nucléophiles, le plus souvent par réaction avec une molécule électrophile, parmi celles-ci on trouve de nombreux produits cancérigènes (molécules organiques halogénées, composants de la fumée du tabac comme des époxydes).

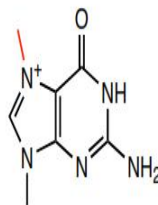


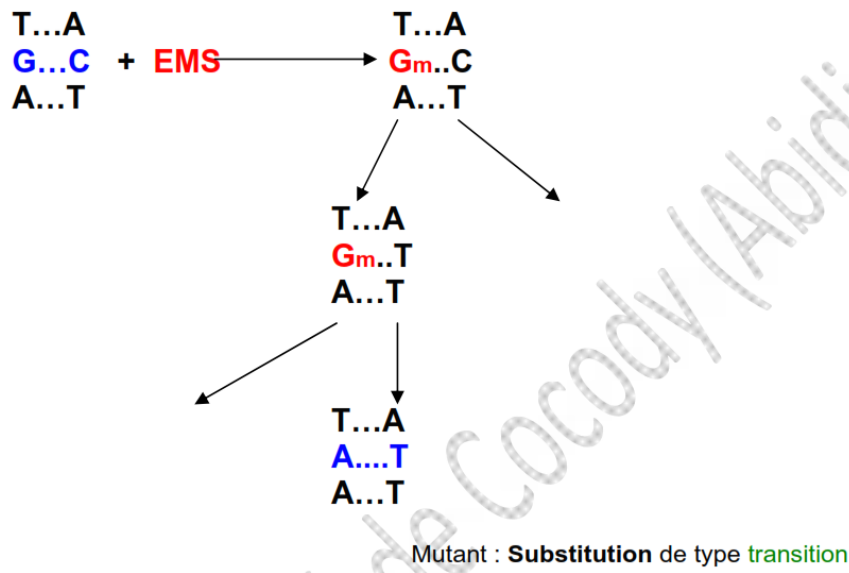
Figure 3.6 : Exemple de base alkylée, la 7-méthyl-guanine. Cette modification introduit une charge positive sur l'azote N7.



Les cellules produisent un alkylant endogène (la S-adénosyl-méthionine ou SAM) qui est utilisé comme donneur de méthyle pour de nombreuses réactions de méthylation in vivo, comme par exemple, la méthylation de l'ADN. La SAM au fait de sa réactivité intrinsèque, pourrait produire des méthylations spontanées incontrôlées, en particulier sur l'ADN.

Mais cette réaction d'alkylation peut être induite par des agents exogènes dits agents alkylants, c'est-à-dire qu'ils donnent un groupement alkyl (par exemple CH3 ou CH3CH2) à des groupes amine, ou cétone dans les nucléotides. Ainsi, l'éthylméthane sulfonate (EMS) alkyle les groupes cétone en position 6 de la guanine et en position 4 de la thymine.

Les affinités d'appariements sont altérées et il peut en résulter des mutations. Notamment, la 6-éthyle guanine agit comme un analogue de l'adénine et s'apparie avec la thymine.



**D) Lésions oxydatives (hydroxylations)**

La plupart des organismes aérobies produisent des espèces réactives de l'oxygène qui sont des sous-produits de la chaîne respiratoire : peroxyde d'hydrogène (H2 O2) anion superoxyde (O<sub>2</sub><sup>-</sup>). Ces molécules très réactives peuvent causer des modifications chimiques sur l'ensemble des composants cellulaires : protéines, acides nucléiques, lipides. Pour l'ADN, les deux principales modifications sont l'oxydation de la double liaison de la thymine qui donne la thymine glycol et l'oxydation de la

position 8 de la guanine qui donne la 8-oxo-guanine (8-oxoG), ce qui crée des mutations. Ce type de 2 mutations a été mis en cause dans de nombreuses maladies génétiques humaines.

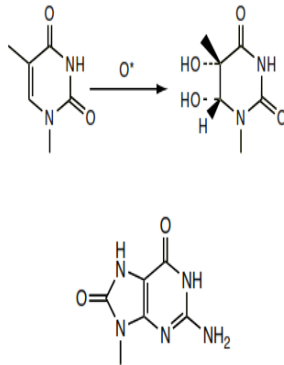
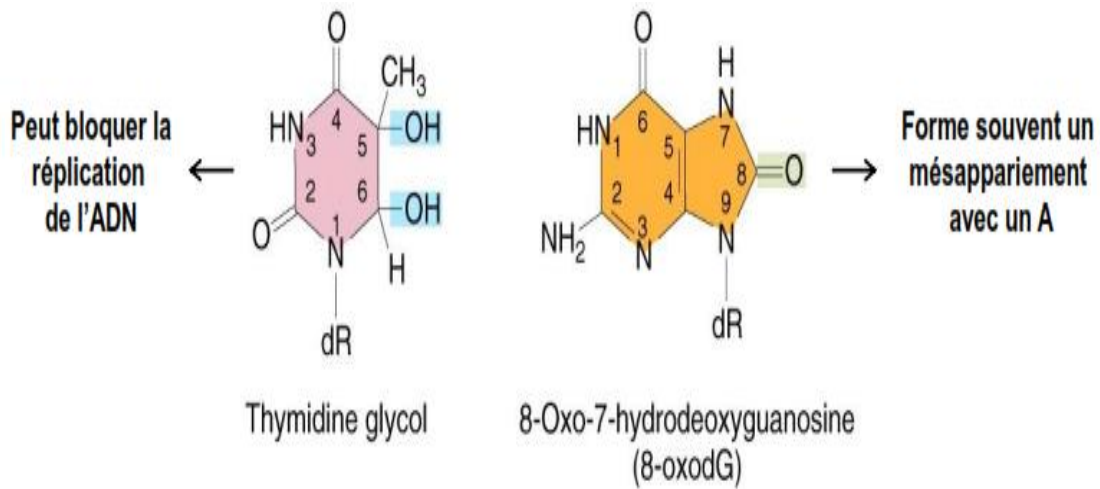


Figure 3.4 : Lésions oxydatives des bases. En haut, oxydation de la thymine en thymine glycol par les espèces réactives de l'oxygène. En bas, la 8-oxo-guanine

Ces deux bases modifiées font faire des erreurs de réplication aux ADN polymérase lorsqu'elles reçoivent le brin endommagé. Le 8-oxo G favorise l'incorporation d'un A dans le brin complémentaire, ce qui provoque la mutation de la paire G-C initiale vers une paire T-A. La thymine glycol favorise l'incorporation d'un G en face du T modifié, ce qui provoque la mutation de la paire T-A initiale vers une paire C-G.



**Bases endommagées à la suite de l'attaque de l'ADN par des radicaux oxygène. dR=désoxyribose.**

## II.2.b. Les mutations induites

Toutes les cellules de la planète sont exposées à une multitude d'agents pouvant léser l'ADN et créer des mutations (mutagènes). Certains, comme les toxines des champignons, les rayonnements cosmiques ou les rayonnements ultraviolets, sont des composants naturels de notre environnement. D'autres, tels que certains polluants industriels, les rayons X utilisés en médecine ou les agents chimiques produits par la fumée du tabac, peuvent être considérés comme; non naturels et produits par l'homme. Les mécanismes d'apparition de mutations lors de l'exposition à certains de ces agents, naturels ou non, sont détaillés ci-dessous.

En réalité, ces agents mutagènes agissent en s'incorporant dans l'ADN, modifiant les bases ou provoquant des déformations de la double hélice.

Ainsi, les **analogues de bases**, telle que la 5-bromo uracile, analogue de la thymine s'incorporent dans l'ADN lors de la réplication et induisent des transitions lors d'un cycle de réplication ultérieur. Les **agents intercalants**, analogues de paires de bases, tels que le bromure d'éthidium ou l'acridine orange s'insèrent entre les bases provoquant un décalage du cadre de lecture.

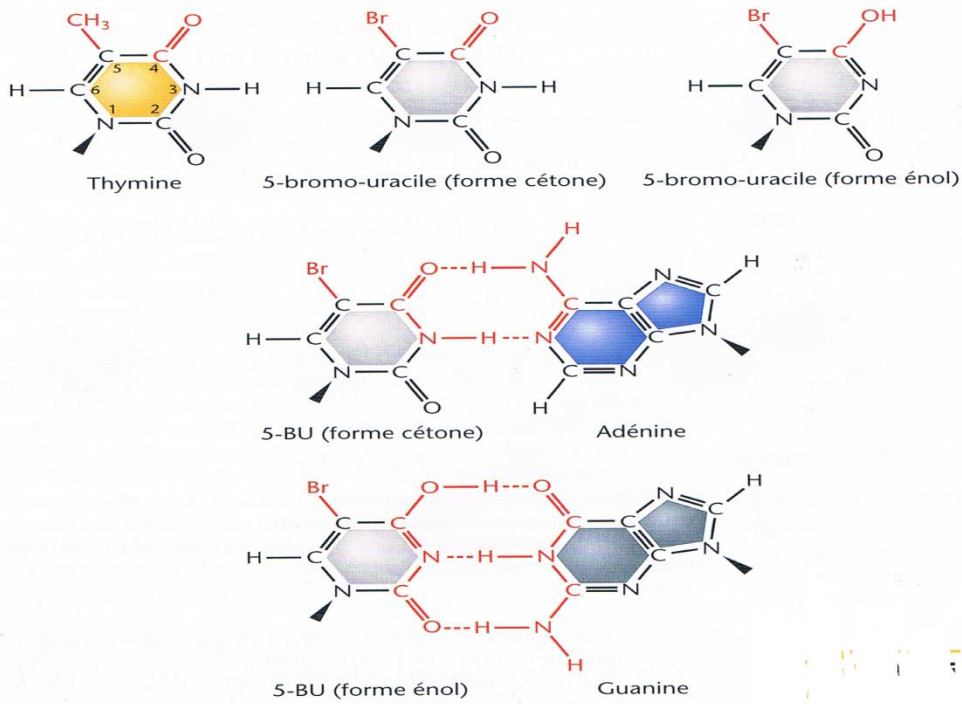
Certaines substances chimiques favorisent également les processus spontanés décrits précédemment. Ainsi, l'acide nitreux induit des **désaminations** et la nitrosoguanine est à l'origine **d'alkylation**.

Enfin, les **radiations, principaux agents mutagènes**, agissent sur les bases et induisent la formation de photo-produits tels que les **dimères de thymine**.

### A) Les analogues de bases

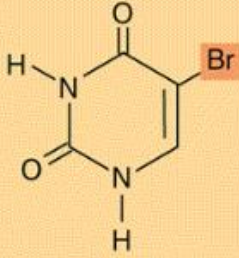
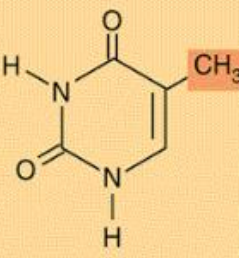
Ces mutagènes chimiques peuvent se substituer aux bases puriques ou pyrimidiques pendant la biosynthèse de l'ADN. Après incorporation, ces composés montrent un appariement différent de celui des bases qu'elles remplacent et peuvent provoquer des mutations stables.

Ainsi, le **5-bromo-uracile (5-BU)**, un dérivé de l'uracile, se comporte comme un analogue de la thymine; il est halogéné (liaison d'un atome de brome) en position C-5 de la pyrimidine. Si le 5-BU est lié au désoxyribose, le nucléoside analogue, la bromo-désoxyuridine (BrdU) est formée. La figure ci-dessous compare la structure de cet analogue avec la thymine. La présence de l'atome de brome à la place d'un groupement méthyle augmente la probabilité de survenue d'isomérisations tautomériques. Si le 5-BU est incorporé dans l'ADN à la place de la thymine et si une conversion vers la forme éinol a lieu, le 5-BU établit des ponts hydrogènes comme la cytosine et appelle l'incorporation de la guanine plutôt que l'adenine. Après une réplication, il en résultera une transition de A=T vers GC. De surcroît, la présence de 5-BU dans l'ADN augmente la sensibilité de la molécule aux ultraviolets, ce qui est en soi mutagène.



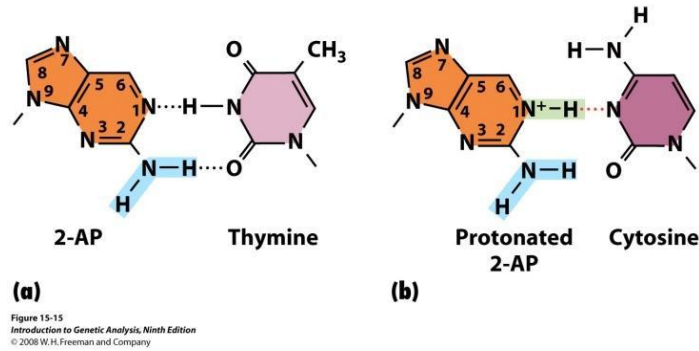
**FIGURE 15.5** Similitudes des structures du 5-bromo-uracile (5-BU) et de la thymine. Dans la forme cétone commune, le 5-BU s'apparie normalement avec l'adénine, se comportant comme un analogue de la thymine. Dans la forme énol rare, il s'apparie de façon anormale à la guanine.

## Base analogues (ex)

Analog	Substitutes for	Mutation observed
 <p>5-Bromouracil</p>	 <p>Thymine</p>	5-Bromouracil can pair with guanine, causing AT to GC substitution

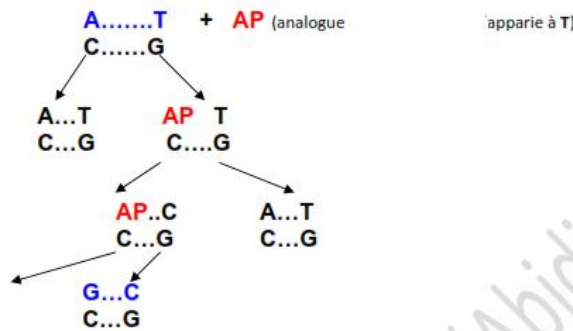


D'autres analogues de bases sont mutagènes. Par exemple, la **2-aminopurine (2-AP)** peut se comporter comme un analogue de l'adénine



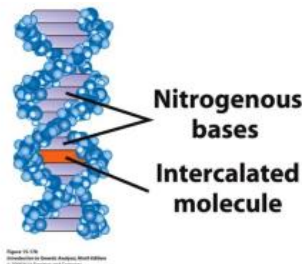
• **Les amino purines**

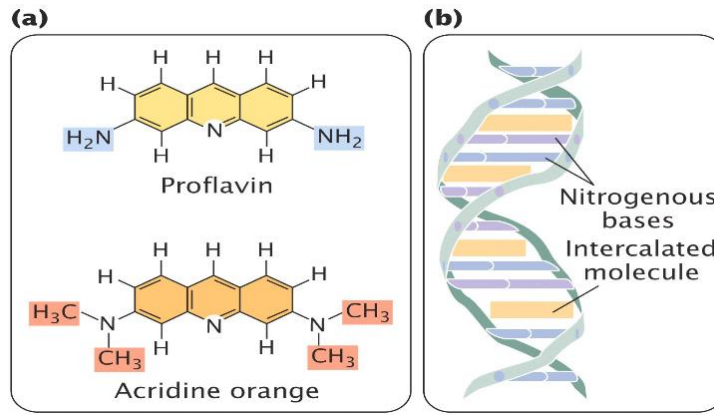
2-methyl amino purine (analogue de l'adénine)



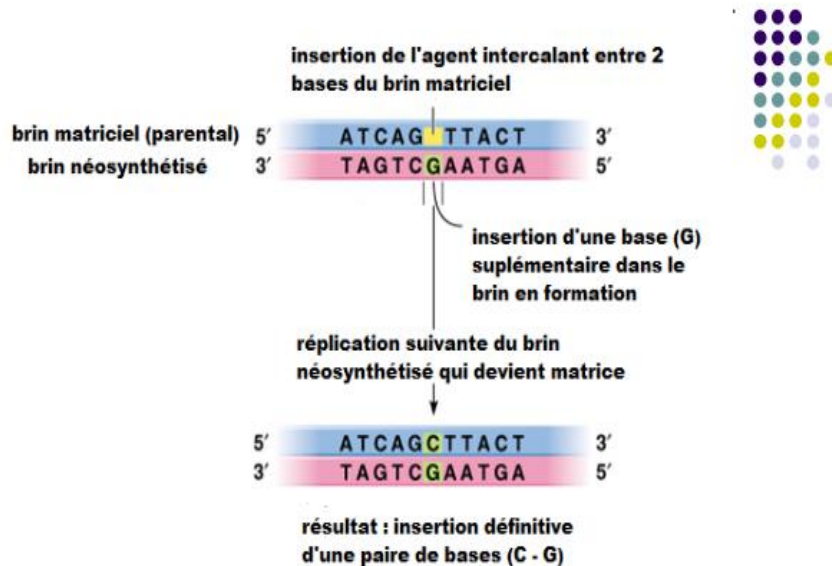
**B) Les agents intercalants**

Ces agents intercalants sont responsables de mutations par décalage du cadre de lecture. Les mutations par décalage du cadre de lecture sont dues à l'addition ou à la délétion d'une ou plusieurs paires de bases dans la séquence nucléotidique du gène. L'acridine orange, la proflavine et le bromure d'éthidium sont les mutagènes acridiniques les plus étudiés. Les colorants acridiniques ont des tailles similaires aux paires de bases et s'intercalent ou s'insèrent entre les purines et les pyrimidines de l'ADN. Cette insertion introduit des contorsions de la double hélice et génère des délétions ou des insertions responsables de mutations par décalage du cadre de lecture. Ceci amène une mutation probablement par formation d'une boucle dans l'ADN.

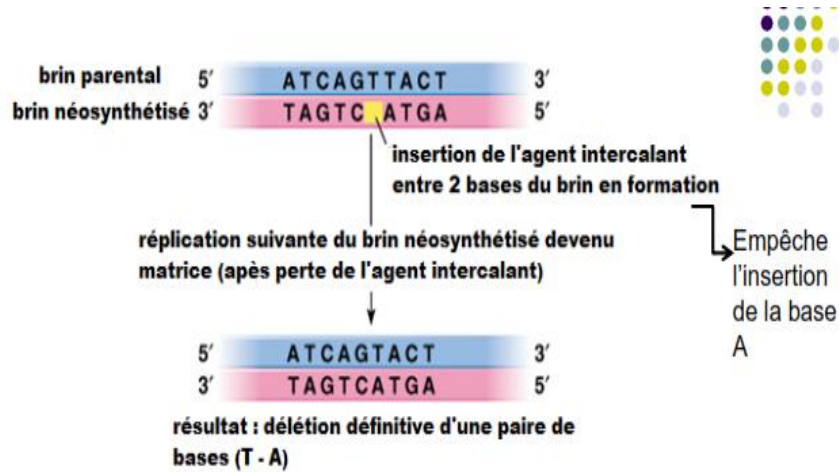




Si l'agent intercalant s'insère durant la réplication entre 2 bases du brin matriciel, il permet l'insertion dans le brin en formation d'une base supplémentaire (qui n'était pas prévue) Une seconde réplication à partir du brin modifié transforme définitivement l'ADN par insertion d'une paire de nucléotides



Si l'agent intercalant s'insère dans un brin en formation, il empêche l'insertion d'une base. Ce qui lors de la réplication suivante donne une molécule d'ADN modifiée par délétion définitive d'une paire de nucléotides

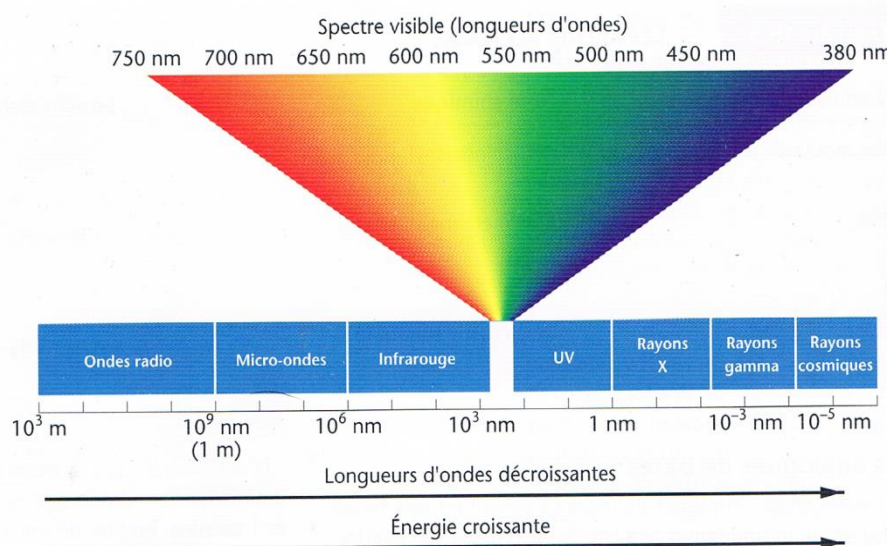


**C) Effet de certaines radiations**

Les radiations électromagnétiques ont une énergie qui est inversement proportionnelle à leur longueur d'onde. La fraction biologiquement active est constituée par les rayons ultraviolets, X et gamma. Les interactions entre les molécules organiques et la lumière visible ou une énergie de longueur d'onde supérieure sont bénignes. En revanche, les rayonnements de longueur d'onde inférieure à celles de la lumière visible sont plus énergétiques et ont un impact délétère sur les molécules organiques, y compris sur celles constituant les tissus vivants. L'effet létal de fortes doses d'uv sur les cellules est dû au moins en partie à cette dimérisation

Comme nous le verrons plus loin, plusieurs mécanismes sont apparus successivement au cours de l'évolution pour corriger les lésions induites par les UV. Nous illustrerons la nature de ces mécanismes chez l'homme par l'exemple d'une maladie héréditaire baptisée xeroderma pigmentosum, dans laquelle un gène quelconque parmi les 7 contrôlant la réparation de l'ADN peut être muté. Les patients atteints de cette maladie sont appelés « les enfants de la lune » parce qu'ils ne peuvent jamais s'exposer à la lumière du jour, sous peine de risquer des cancers de la peau

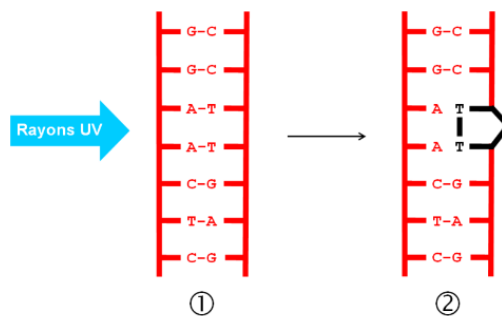
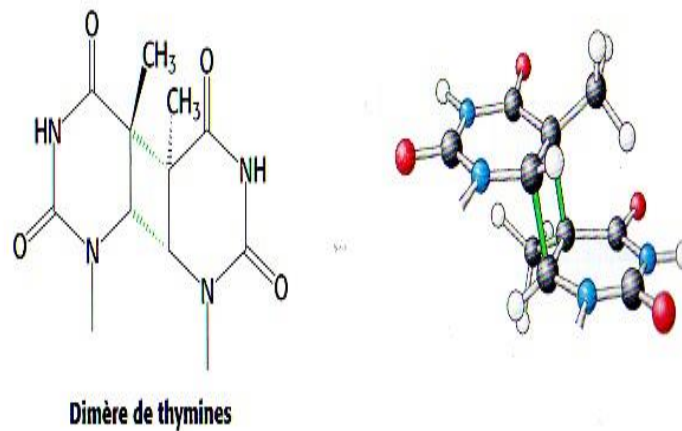
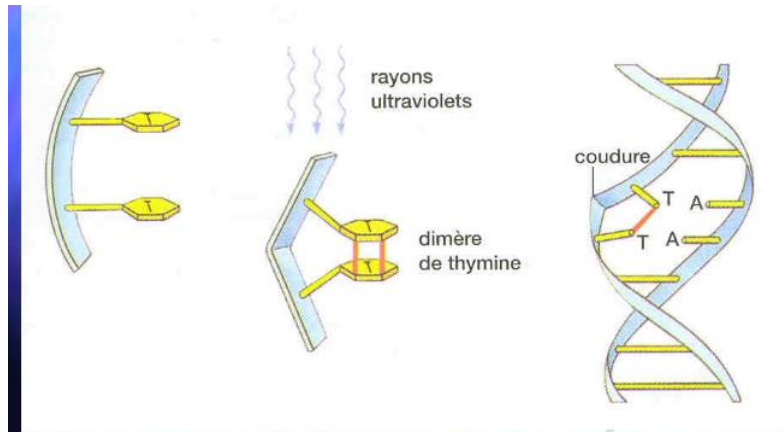
FIGURE 15.8 Les différentes composantes du spectre électromagnétique et leurs longueurs d'ondes.

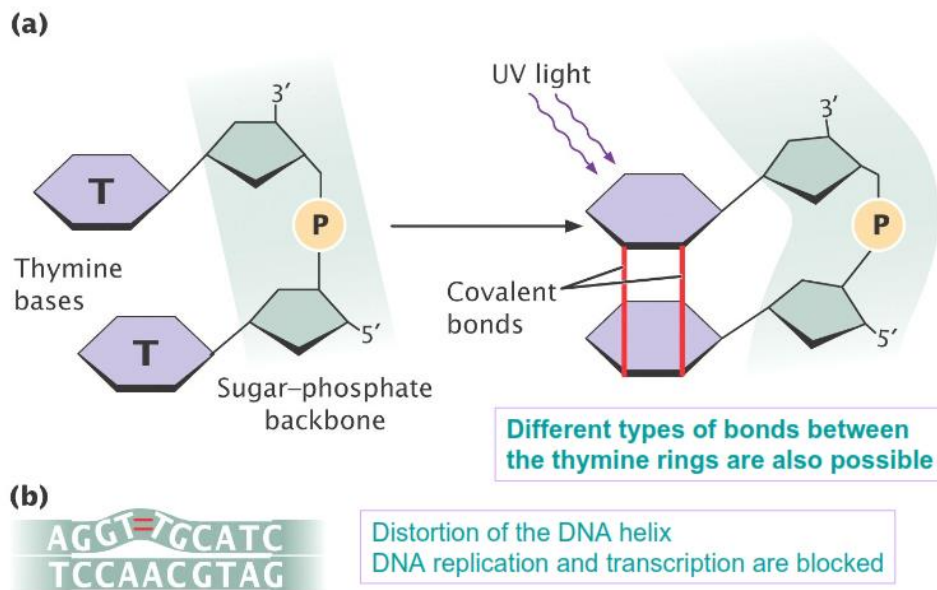




**C.1 . Le rayonnement ultraviolet et les dimères de pyrimidines** (Lésions photochimiques) :

Les bases de l'ADN absorbent la lumière dans l'UV (~ 260 nm) et peuvent être endommagées lorsqu'elles sont irradiées à ces longueurs d'ondes. La lésion la plus fréquente est formation des dimères de pyrimidine et plus particulièrement **dimères de thymine** qui se produisent lorsqu'il y a deux thymines consécutives **sur le même brin d'ADN**. Dans le duplexe d'ADN, ces deux thymines se trouvent alors empilées l'une sur l'autre. L'irradiation UV conduit à la formation d'un cycle cyclobutane qui pont de manière covalente les deux thymines





On peut observer plus généralement la formation de dimères avec toutes les combinaisons de deux pyrimidines consécutives sur le même brin :

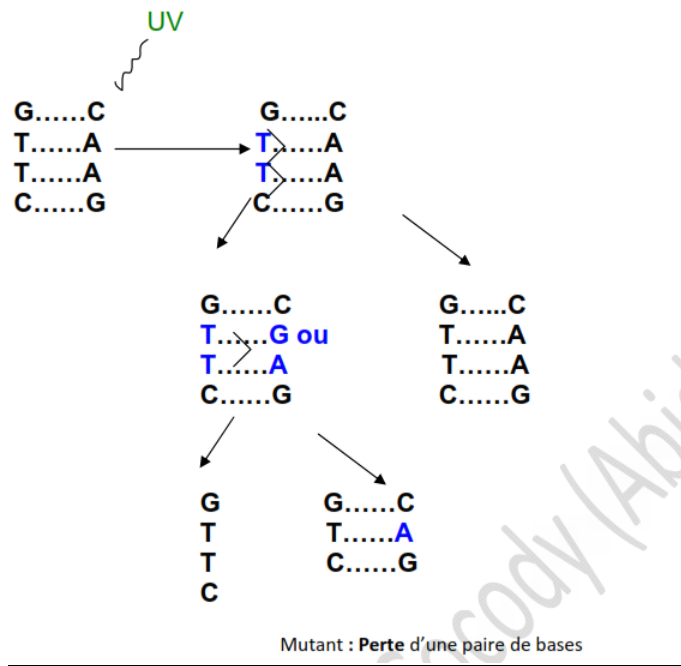
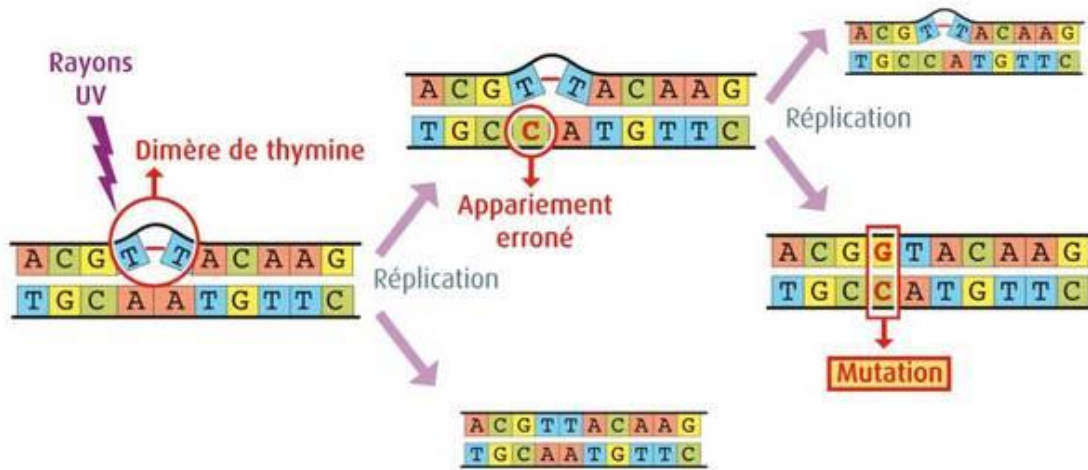
Les cytosines sont cependant beaucoup moins réactives que les thymines et l'apparition de dimères impliquant des cytosines est nettement plus rare

La formation de dimères de thymine dans l'ADN a des conséquences importantes sur la géométrie de l'ADN. Cela induit en particulier une déformation du duplexe et une rigidification de la structure. Les deux bases ne sont plus parfaitement empilées à cause de la contrainte créée par la liaison cyclobutane. Si cette lésion n'est pas réparée, au moment de la réplication, cela induit des risques de blocage de la polymérase, d'erreurs d'incorporation de nucléotide en face de la lésion et donc de mutations.

L'effet létal de fortes doses d'uv sur les cellules est dû au moins en partie à cette dimérisation

Ce type de lésion photochimique est à la base du caractère cancérogène des rayonnements UV, en particulier sur la peau

Une maladie génétique appelée Xeroderma pigmentosum rend les personnes affectées très sensibles à la lumière solaire et celles-ci souffrent de lésions de peau, de cancer cutané. Cette maladie est due à la mutation des gènes permettant la synthèse des protéines qui vont éliminer les dimères de thymine ou de Thymine-cytosine provoquer par l'action des UV.



**C.2. Les radiations ionisantes**

Les rayons X, les rayons gamma et les rayons cosmiques ont des longueurs d'onde plus faibles et sont donc encore plus énergétiques que les UV. La conséquence est qu'ils peuvent pénétrer profondément dans les tissus et causer l'ionisation des molécules sur leur passage. On sait depuis l'année 1920, que ces sources de radiations ionisantes sont mutagènes.

Lorsque les rayons X pénètrent dans la cellule, des électrons sont éjectés sur des atomes des molécules rencontrées sur le passage du rayonnement. Des molécules et des atomes stables sont alors transformés en radicaux libres et en ions réactifs.

Les ions créés par le passage de ce rayonnement hautement énergétique peuvent déclencher des réactions chimiques variées. Ces réactions peuvent directement ou indirectement affecter le matériel génétique en altérant les bases puriques ou pyrimidiques de l'ADN, ce qui génère des mutations ponctuelles (perte de base 2). Les radiations ionisantes peuvent aussi rompre les liaisons

phosphodiester (dans l'un (3) ou les deux brins (4) altérant l'intégrité des chromosomes et produisant ainsi des anomalies chromosomiques comme des délétions, des translocations ou des cassures.

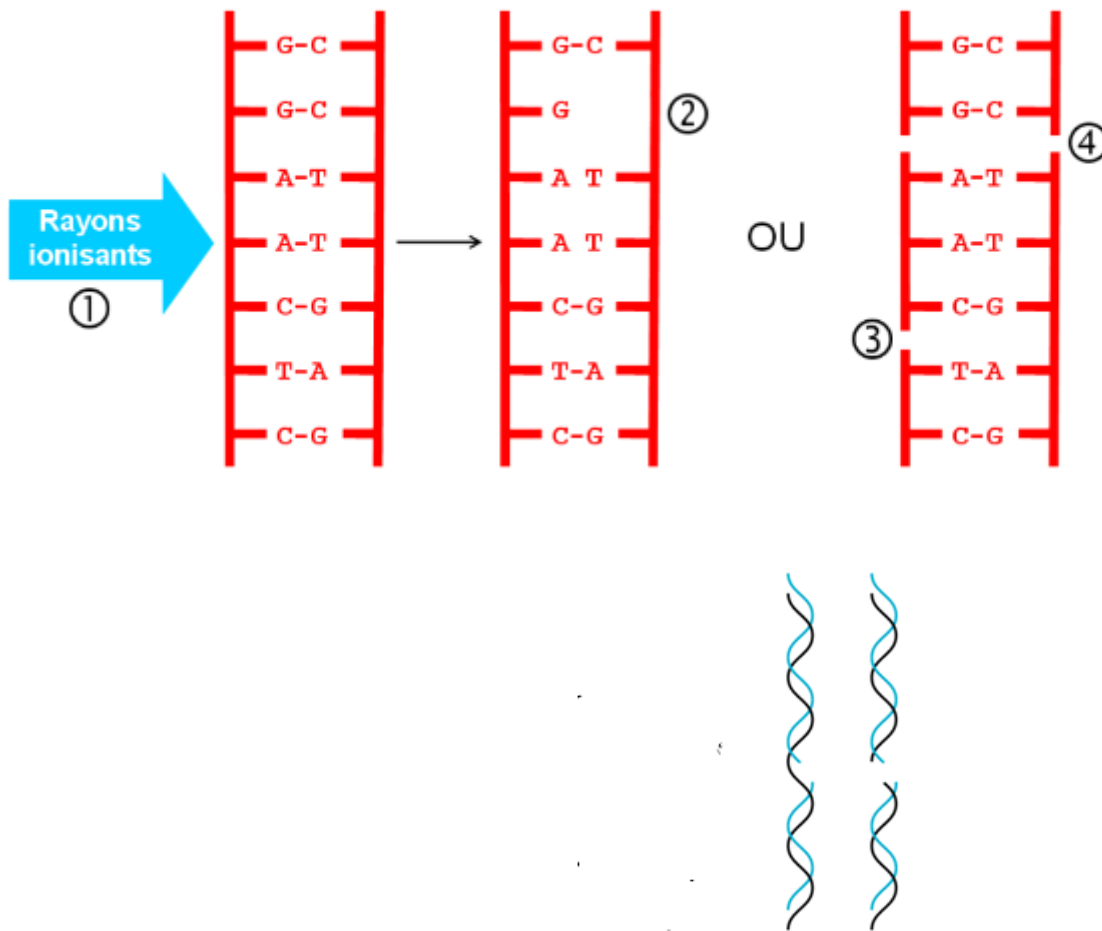


Figure 3.9 : Exemple d'autres lésions dans l'ADN. De gauche à droite : cassure simple-brin, cassure double brin