

Biologie Moléculaire



Mécanismes d'apparition des mutations

I. Généralités

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

On peut classer les mutations selon **quatre** paramètres :

1. 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**
Ex : 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**
Ex : Délétion/Duplication, Insertion, Inversion, Translocation, etc...

2. Selon leurs conséquences

Elles **perturbent** le message génétique ou sont **neutres** (= polymorphismes).

3. Selon leur caractère transmissible ou non (somatique ou germinale)

4. Selon leur cause

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

Nous allons maintenant nous intéresser plus précisément aux causes des mutations, c'est-à-dire au dernier paramètre ☺

II. Causes des mutations

A. Mutations spontanées

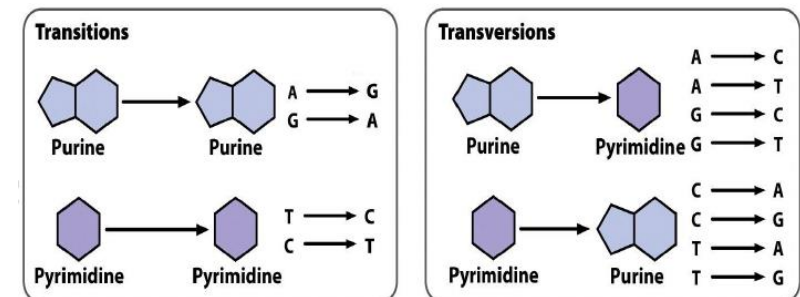
1. Mutations ponctuelles

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 on passe d'une purine à une pyrimidine et inversement.
- 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**.



2. Mutations spontanées, inévitables

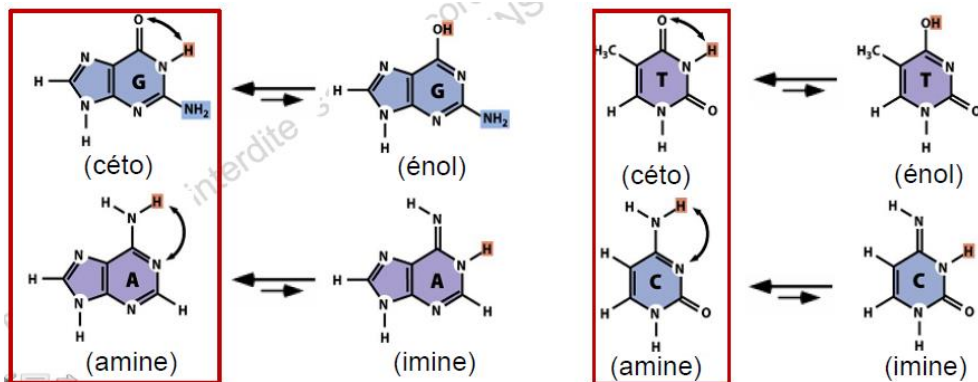
Certaines mutations sont spontanées, inévitables

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** !

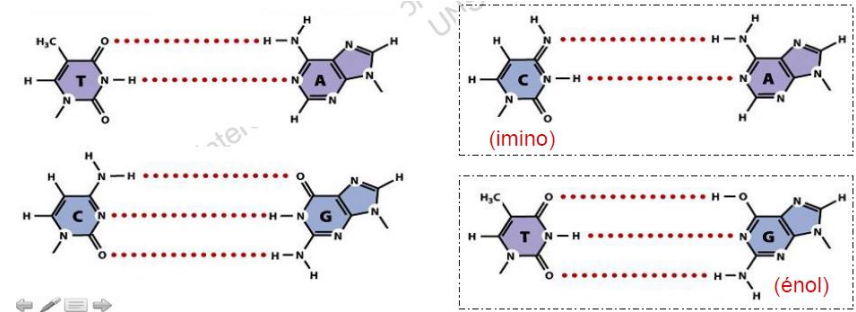


L'isomérisation crée de nouvelles possibilités de liaisons hydrogène

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**.



Les bases possèdent une réactivité chimique spontanée

- La **désamination** est la conversion d'un groupe amine en groupe cétone.
Elle peut concerner l'**adénine**, la **guanine** et la **cytosine** :
Adénine \rightarrow Hypoxanthine ; Guanine \rightarrow Xanthine ; Cytosine \rightarrow Uracile
(sont généralement détectées comme **étrangères** à l'ADN et **remplacées**).

En revanche, une **cytosine méthylée désaminée** produit la **thymine** **non reconnue** comme étrangère à l'ADN !

La **méthylation** des **dinucléotides CpG** favorise 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.
L'**oxydation** est liée à la production de **radicaux libres** par le **métabolisme**.

L'oxydation de la **guanine** produit la **8-oxoguanine**.

Si elle n'est **pas réparée**, elle s'appariera avec l'**adénine** !

3. Séquences répétées du génome (« microsatellites »)

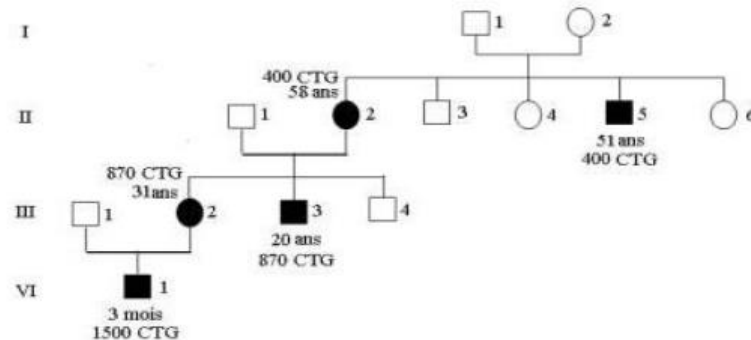
Le génome est riche en séquences répétées qui favorisent les mutations

Les **microsatellites** sont des séquences formées de **répétitions en tandem**.
Il s'agit le plus souvent de **di- tri- ou tétranucléotides**.

Ex: CAG CAG CA G...)

Les erreurs de réplication y sont **fréquentes** et elles sont **instables** d'une génération à l'autre avec une tendance à l'**augmentation** du nombre de **répétitions**.

Lorsqu'elles sont dans un **gène** (séquence codante ou non), une **maladie dite par expansion** peut apparaître au-delà d'un **seuil de répétitions**. Leur apparition est de plus en plus **précoce** et **sévère** (phénomène d'anticipation).



B. Mutations induites

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**.

C. Mutations génétiquement programmées

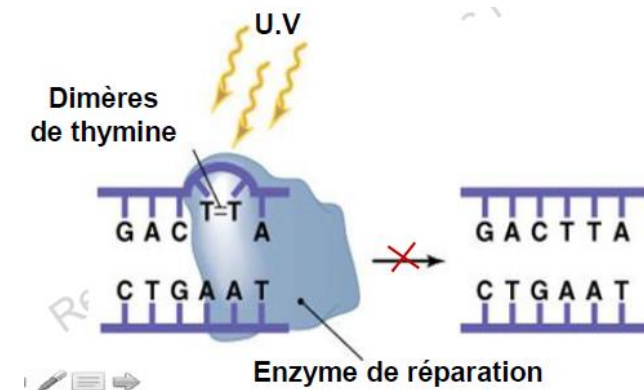
Elles sont liées à inactivation d'un système de surveillance du génome

- Il peut s'agir d'un des systèmes de **réparation des mutations**.
Ex: **Inactivation** d'un des systèmes de réparation des **dimères de thymine**.
- Il peut s'agir 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**.



III. Le cancer, une « maladie du génome »

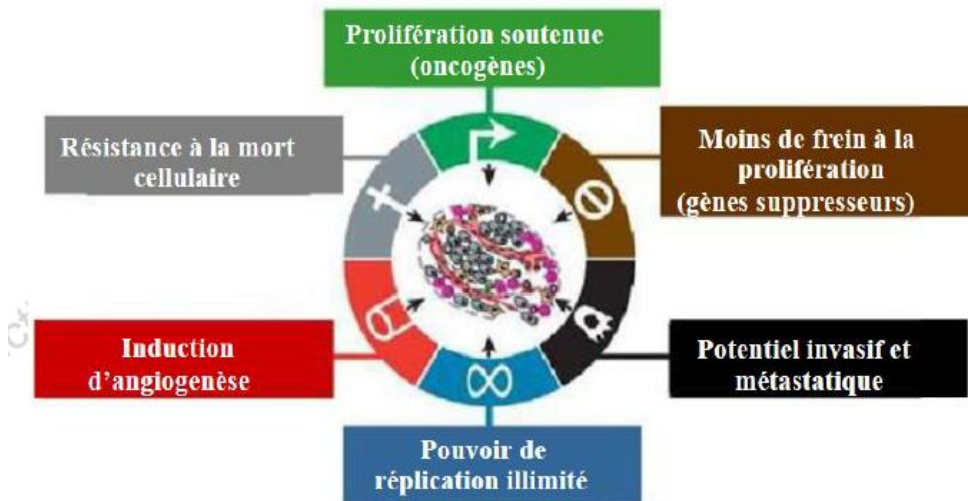
Lié à l'accumulation de mutations spontanées/induites ou programmées

Elle permet 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** (**augmentent la prolifération cellulaire**)
- **Suppresseurs de tumeurs** (**diminuent la prolifération cellulaire**)



IV. 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 mutations **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 **héréditaire**.
- L'**accumulation** de **mutations** favorise le développement de **cancers**.