

Biologie Moléculaire



H – 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**.

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

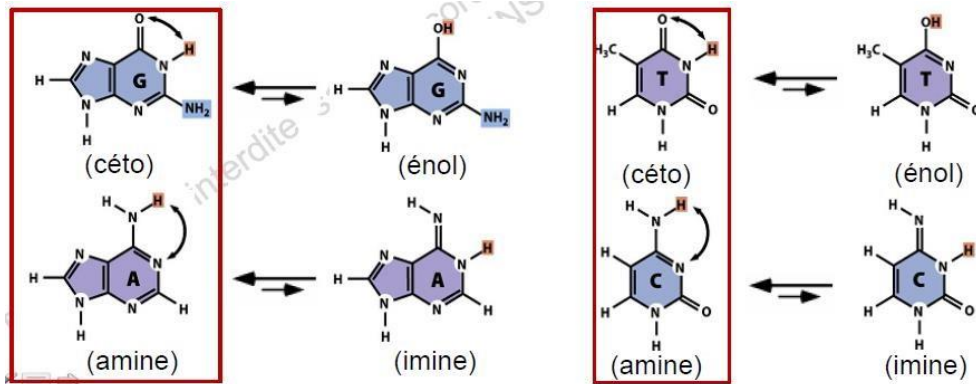
Certaines mutations sont spontanées, inévitables

Les bases possèdent une **réactivité chimique spontanée**, elles peuvent subir spontanément une isomérisie de **fonction (tautomérie)**.

Elle repose sur le déplacement d'un **hydrogène** et d'une **double liaison** :

- Transformation d'une fonction **cétone** $\text{C}=\text{O}$ en fonction **énol** $\text{C}=\text{OH}$
- Transformation d'une fonction **amine** $\text{C}=\text{NH}_2$ en fonction **imine** $\text{C}=\text{NH}$

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

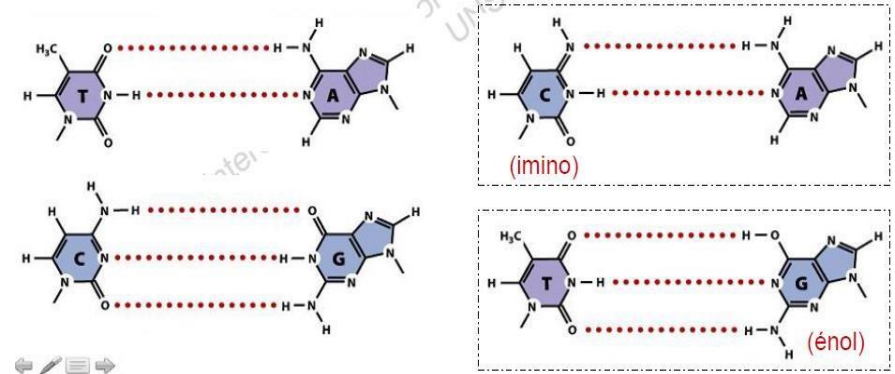


L'isomérisation crée de nouvelles possibilités de liaisons hydrogène

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**. (:O)



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

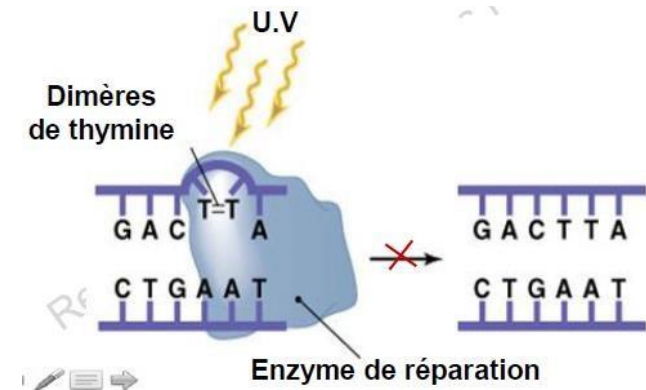
Elles sont liées à inactivation d'un système de surveillance du génome

- 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 »

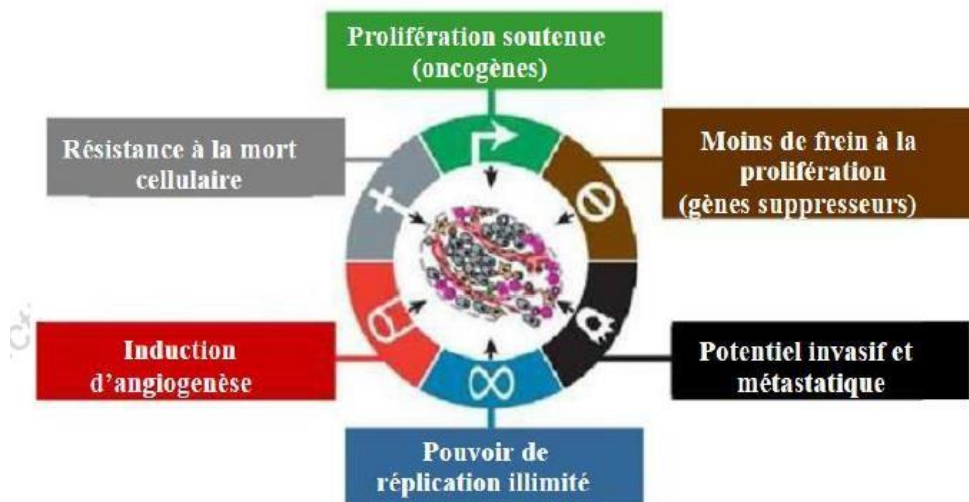
Lié à l'accumulations de mutations spontanées, induites ou programmées

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**.

BIOMOLOCONSEIL

Petite fiche tranquille avec plein de détails comme on les aime ;)

En tout cas, je voulais vous dire que le cours 3 ne tombe pas beaucoup au CC contrairement au 2 premier cours donc en soit pour les révisions en biomol si vous trouvez déjà ça dur ne vous concentrez pas sur le cours 3 (nos 3 dernières fiches).

Pour réviser la biomol c'est tout une galère ... comme il n'y a pas de ronéo c'est vous qui choisissez :

- soit vous avez des fiches de prépa*
- soit vous révisez avec les très jolies fiches <3 de vos tuteurs dévoués (ou celle de l'année dernière qui sont également des excellentes fiches)*
- soit vous prenez comme base de révision le diapo du prof*
- soit vous faites vos **propres fiches** (ce que j'avais fait l'année dernière on apprend mieux en créant ses propres fiches)*

Si vous connaissez votre cours vous aurez les points le jour J vraiment les pièges ne sont pas excessivement dur MAIS si vous ne connaissez pas le cours (ce qui est strictement interdit ! :p) vous ne pourrez pas avoir les points ... c'est un peu la loi du TOUT ou RIEN

Bonne chance et bonne continuation, que la biomol soit dans vos cœurs

