

Université Mohamed Kheider –Biskra-
Faculté de sciences exactes et de sciences de la
nature et de la vie
Département de sciences de la nature et de la vie

Chapitre 02
Mutation et Mécanisme de
réparation de l'ADN

Réalisé par: Dr. Benabdallah F.

1- Mutation

Définition

Une mutation est **une modification** (changement permanent) héréditaire dans la séquence nucléotidique du matériel génétique (dans le génome d'une cellule eucaryote ou procaryote ou d'un virus), qui peut engendrer des modifications phénotypiques.

Elles sont **rarement réversibles** et le gène muté est soit réparé, soit détruit.

La mutation peut être spontanée ou provoquée par un agent mutagène, héréditaire (stable), brusque (discontinu), rare (10^{-6} à 10^{-9}) et indépendant dans les caractères d'une bactérie, et qui est lié à une modification du génome bactérien (ADN).

Caractères de la mutation bactérienne

- **Spontanéité**: voir expérience de Lederberg (1952).

Discontinuité (caractère brusque): La mutation ne s'effectue pas à la suite d'une longue période d'adaptation progressive, avec des formes intermédiaires, mais habituellement en une seule étape (loi du tout ou rien).

- **Stabilité**

le caractère acquis par la mutation est transmis à la descendance et se maintient dans les subcultures.

- **Rareté**

La mutation est un phénomène rare qui n'affecte qu'une faible fraction de l'ensemble des cellules bactériennes au sein d'une large population, il varie entre 10^{-3} et 10^{-20} par cycle cellulaire, et selon le caractère considéré et la bactérie.

- **Indépendance et spécificité**

La mutation n'affecte habituellement qu'un seul caractère, La mutation d'un caractère donné ne modifie pas la probabilité de mutation d'un autre caractère.

ex: *M. tuberculosis* sensible à tous les antibiotiques → *M. tuberculosis* résistant à la streptomycine et sensible à tous les autres antibiotiques.

Type de mutations

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

- Les mutations géniques sont les modifications de séquences nucléotidiques relativement courtes, c'est-à-dire dont la longueur est inférieure à celle d'un gène.
- Les mutations chromosomiques ou remaniements chromosomiques, concernent des fragments relativement grands de molécule d'ADN.
- Les mutations génomiques se traduisent par une modification du nombre de chromosomes.

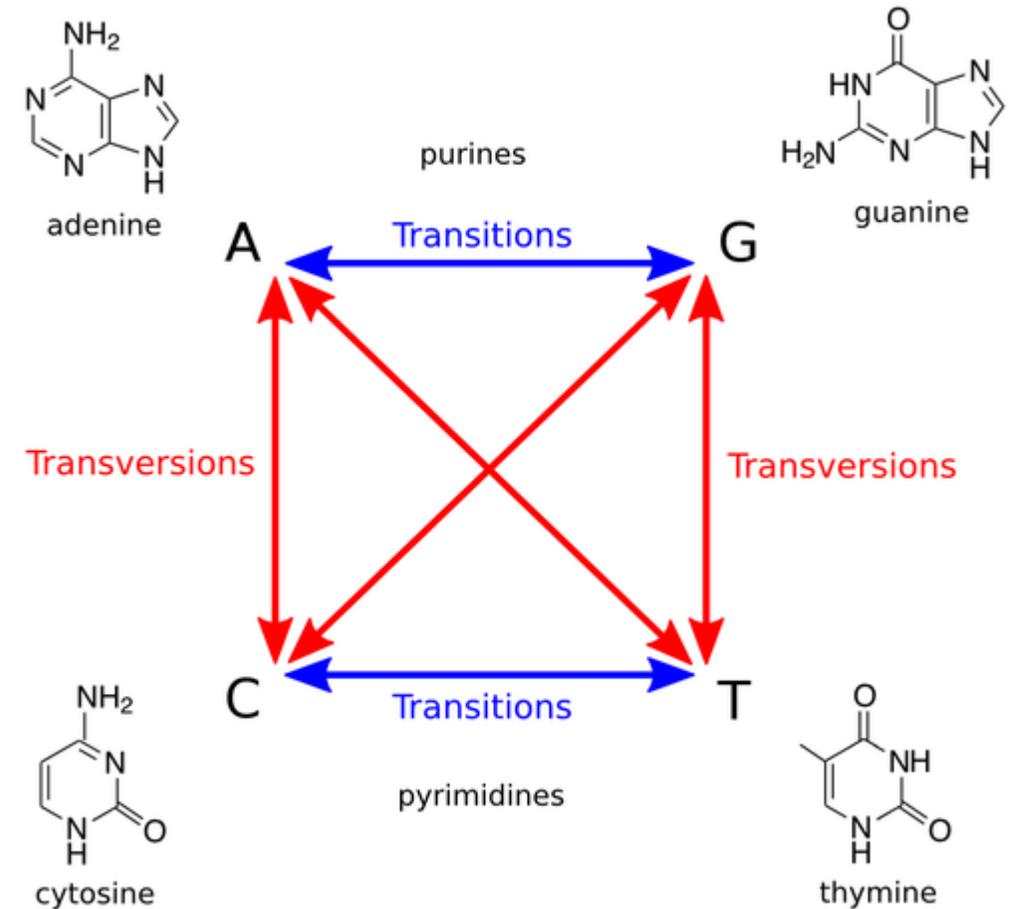
1) Les mutations géniques (Mutations ponctuelles)

Les mutations géniques affectent un seul gène, il existe plusieurs classes:

a) Substitution d'une paire de base : il s'agit de:

-Transition: résultent de la substitution d'un nucléotide par un autre mais de la même famille chimique (purine ↔ purine ou pyrimidine ↔ pyrimidine), ex : **A → G** est remplacé par **C → T**.

-Inversion ou **transversion**: résultant de la substitution d'un nucléotide par un autre d'une autre famille chimique (Purine ↔ pyrimidine) ex: **A → T** remplacé par **T → A**.



La plupart des mutations par substitution d'une paire de bases sont **réversibles** (mutations réverses).

❖ *Effet de la substitution sur les protéines*

-**Mutation synonyme** (**silencieuse**), en particulier quand la substitution concerne le 3^e nucléotide du codon et qui a comme résultat, un codon qui code pour le même acide aminé, donc **elles ne modifient pas la séquence en acides aminés de la protéine correspondante** (dégénérescence du code génétique).

-**Mutation faux-sens**, lorsque l'acide aminé est différent.

-**Mutation non sens** lorsque la mutation introduit un codon non-sens (codon de terminaison) qui se traduit par une protéine tronquée.

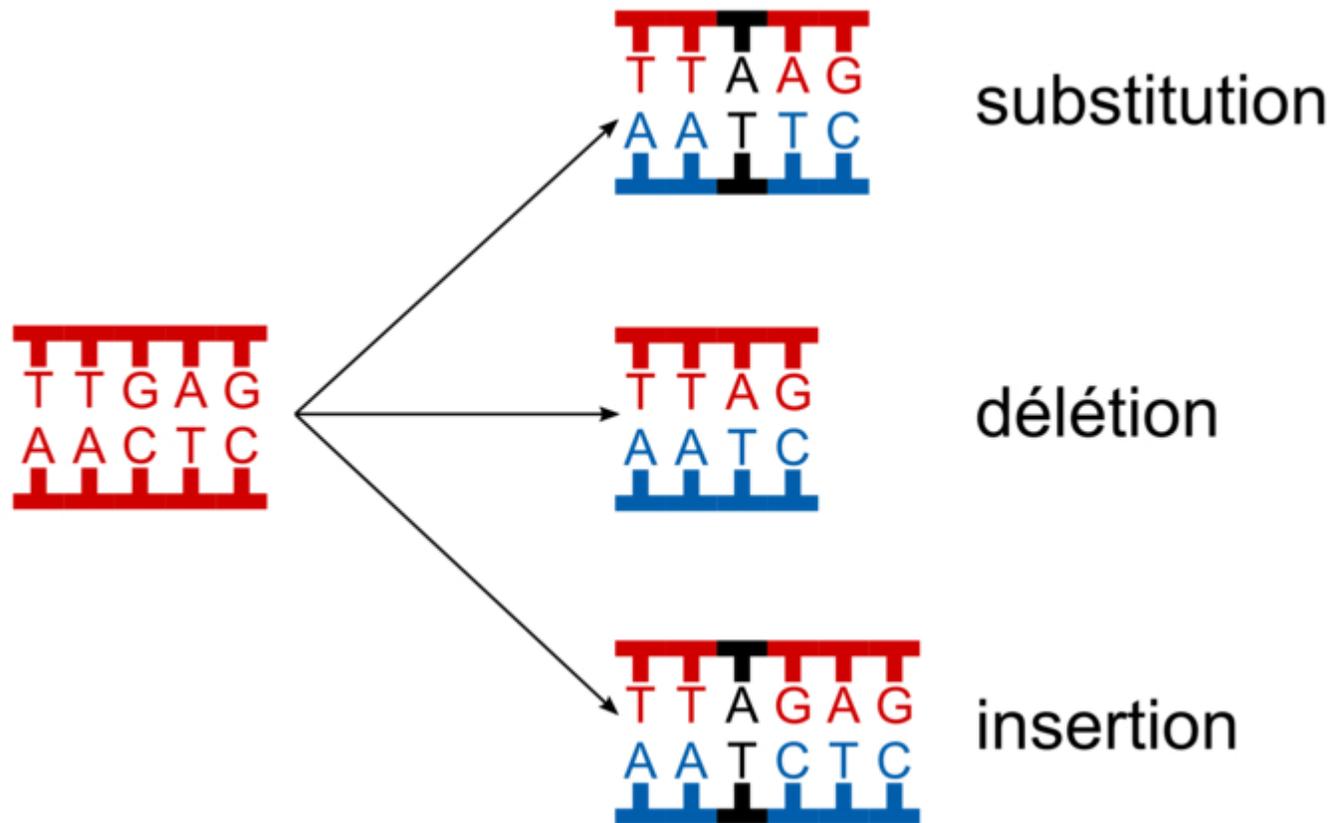
b) Délétion (perte) et Insertion

- L'insertion est l'**addition** d'une ou plusieurs paires de nucléotides.
- La délétion est **la perte** d'une ou plusieurs paires de nucléotides.

❖ *Effet de la délétion et l'insertion*

- Quand le nombre de nucléotide est 1, elles décalent le cadre de lecture (frame-shift).
- Quand elles atteignent 3 nucléotides, elles aboutissent à la suppression (délétion) ou à une addition (insertion) d'un acide aminé dans la protéine exprimée.
- Lorsqu'elles sont plus longues, elles peuvent supprimer l'expression d'une ou de plusieurs protéines, voire la fonction d'un gène entier.

Dans ces cas, la mutation est souvent létale ou non réversible.



2) Les mutations chromosomiques

Les mutations chromosomiques qui affectent la structure des chromosomes (réarrangements chromosomiques).

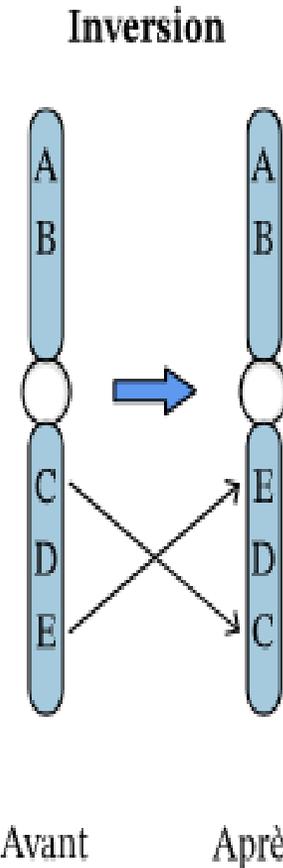
Il en existe quatre types :

Les duplications: une partie d'un chromosome existe en double.

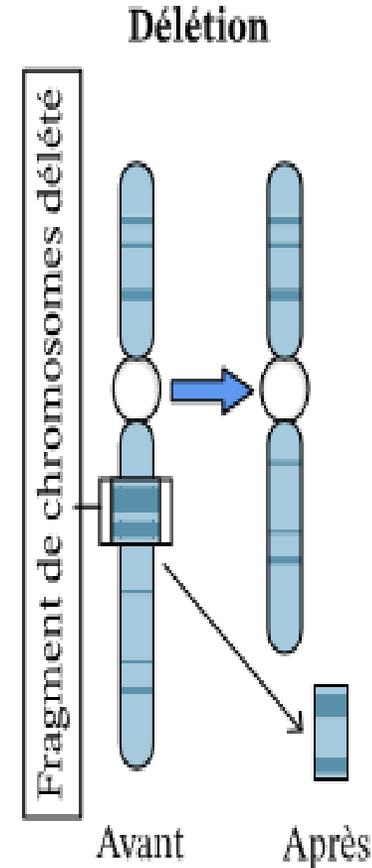
Les délétions chromosomiques: correspondent à la perte d'un segment de chromosome.

Les inversions chromosomiques: un fragment de chromosome est mis en sens inverse.

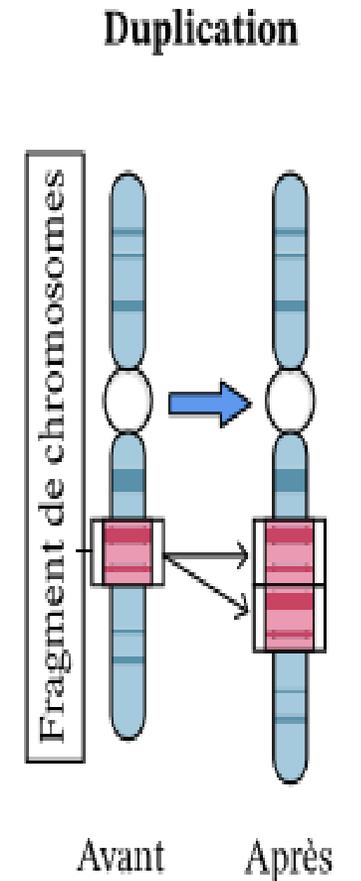
Les translocations: consiste en un déplacement de matériel génétique entre 2 chromosomes non homologues.



Une partie du chromosome cassée le rejoint à nouveau, mais elle est inversée 180°



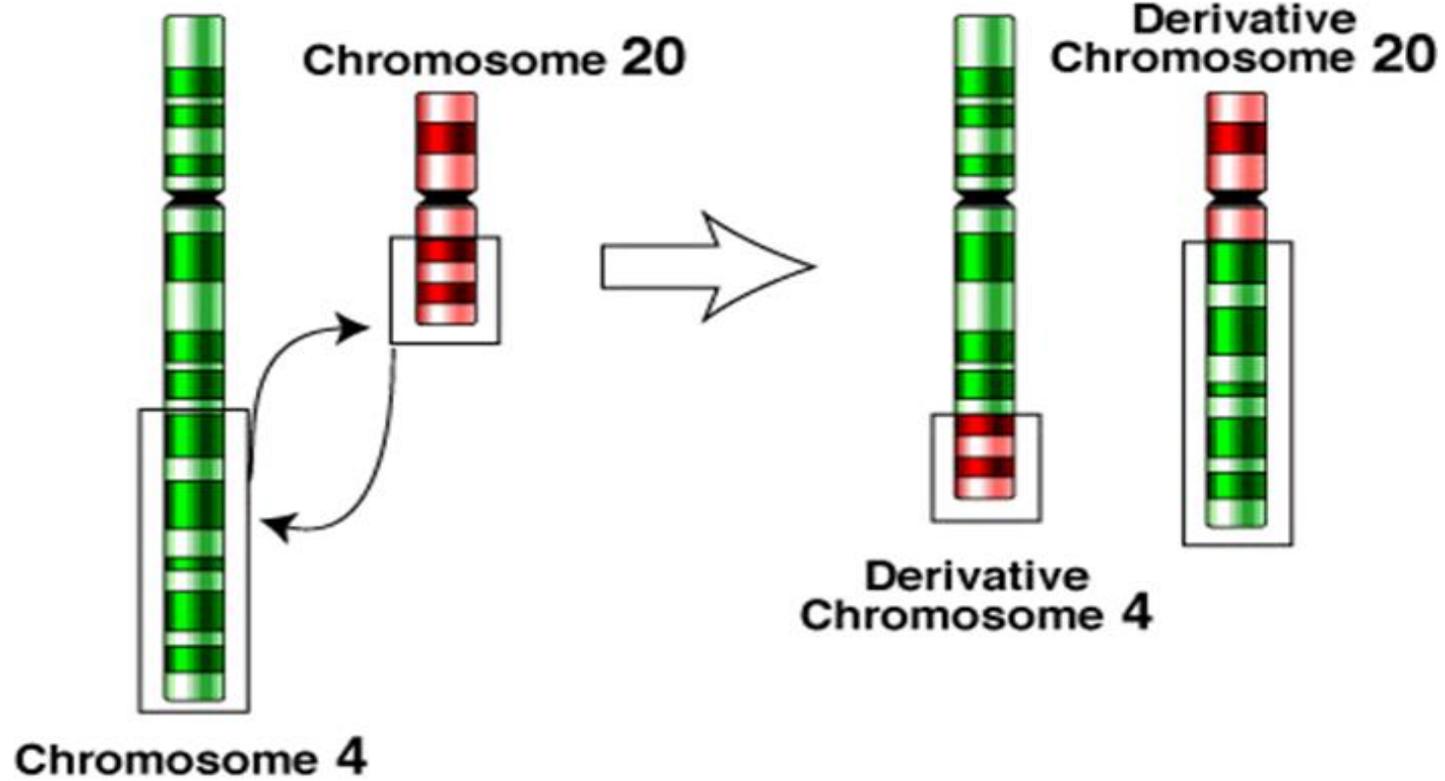
Le fragment de chromosome se détériore



Doublement des segments chromosomiques

Before translocation

After translocation



Mutation chromosomique par translocation

3) Les mutations génomiques

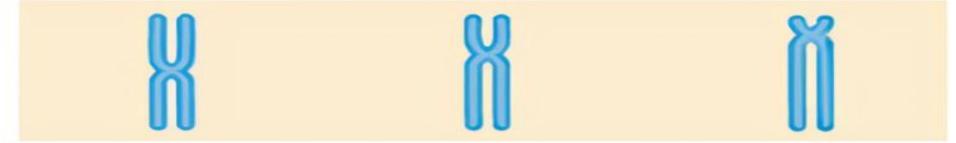
lorsque le nombre de chromosomes est modifié, un ou plusieurs chromosomes sont ajoutés ou manquants:

Euploidies: ce sont des variations numériques touchant de la même façon toute la garniture chromosomique (chaque chromosome a subi la même variation numérique).

L'aneuploidie: ce sont des variations numériques chromosomiques, mais qui ne touchent pas de la même façon tous les chromosomes.

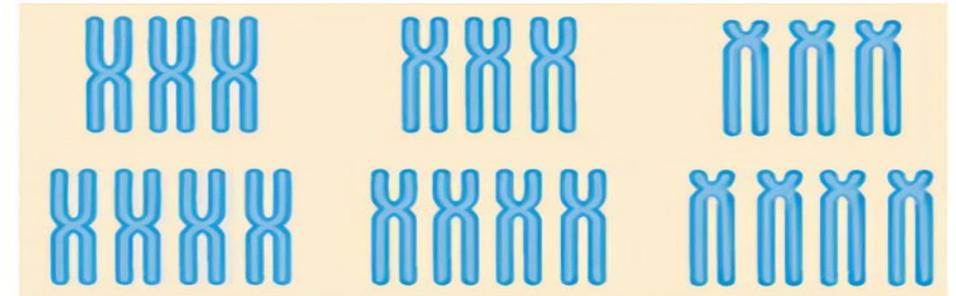
a) Monoploidy (only one set of chromosomes)

Monoploid
(N)

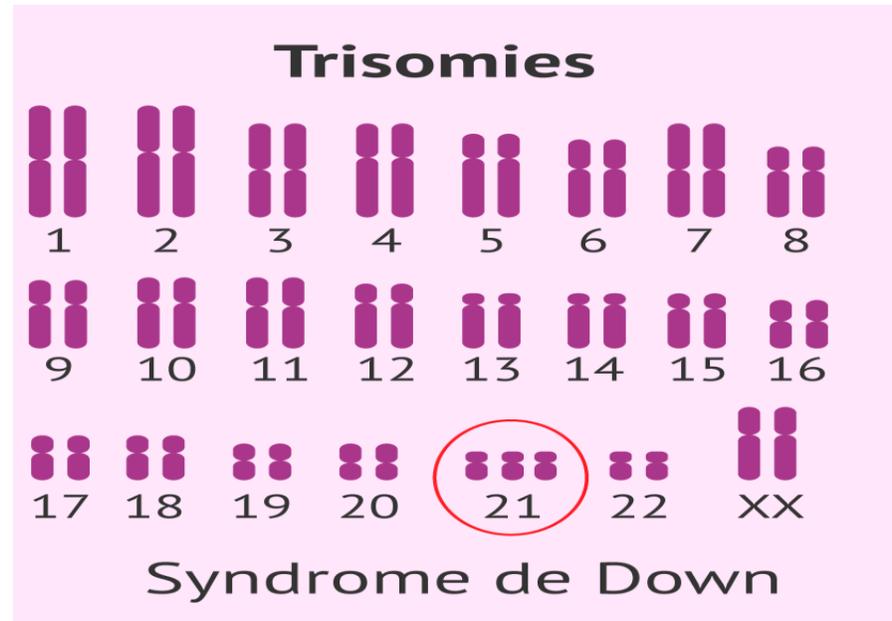


b) Polyploidy (more than the normal number of sets of chromosomes)

Triploid
(3N)



Tetraploid
(4N)



Origine des mutations

Les mutations dues à des changements naturels de la structure de l'ADN sont appelées **mutations spontanées ou naturelles (endogènes)**. Les mutations dues à des changements provoqués par des agents chimiques ou physiques dans l'environnement sont des **mutations induites (exogènes)**.

La majorité des dommages endogènes à l'ADN proviennent du fait que l'ADN chimiquement actif s'engage dans des réactions hydrolytiques et oxydatives avec l'eau et les espèces réactives de l'oxygène (ROS), respectivement, qui sont naturellement présentes dans les cellules.

Les dommages exogènes à l'ADN se produisent lorsque des agents environnementaux, physiques et chimiques endommagent l'ADN. Les exemples incluent les UV et les rayonnements ionisants (IR), les agents alkylants.

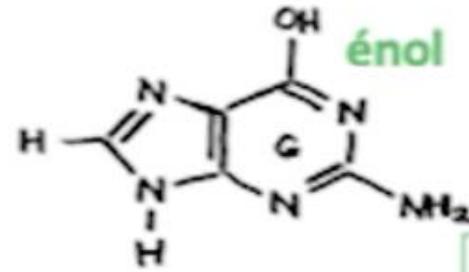
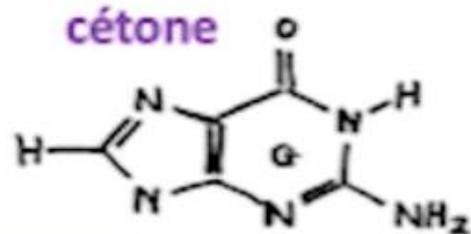
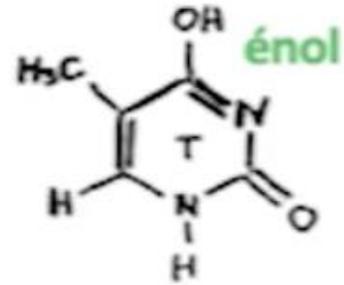
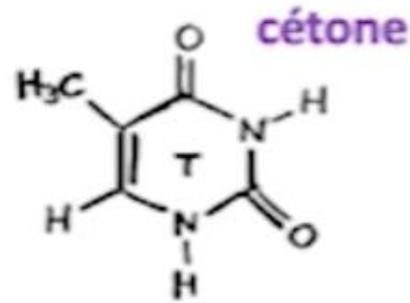
❖ Agents provoquant les dommages endogènes

1-Tautomères

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. Des erreurs peuvent se produire lors de la réplication de l'ADN.

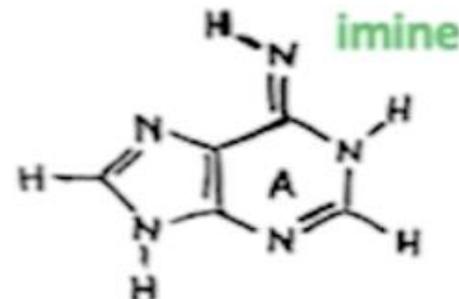
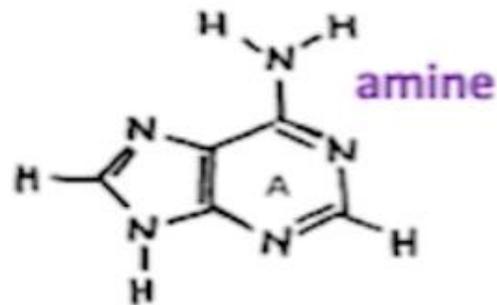
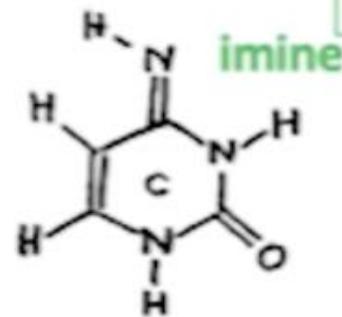
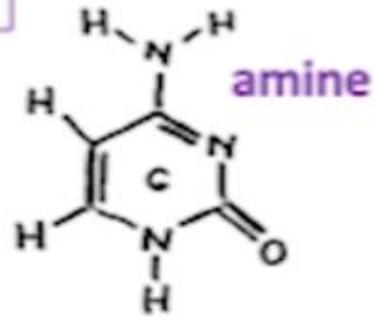
Celles-ci peuvent résulter d'une incorporation incorrecte de nucléotide liée à la tautomérisation des bases.

Tautomères des bases azotés



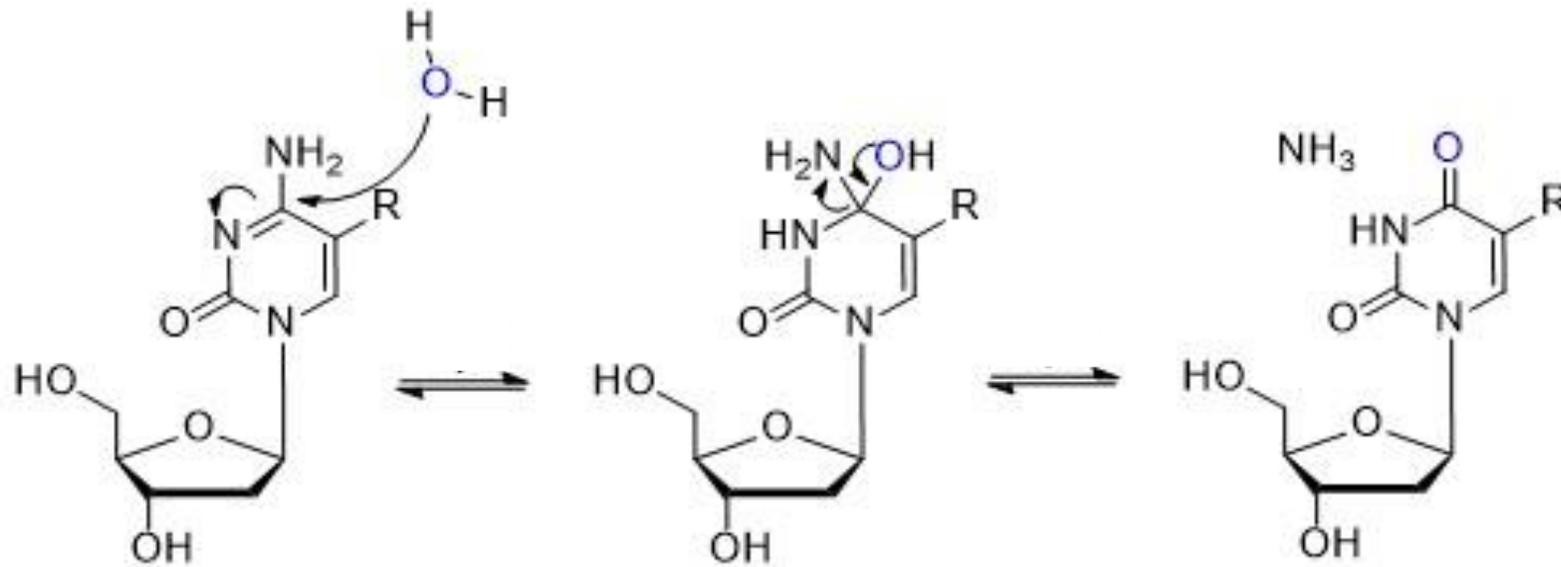
Formes communes

Formes rares



2-Désamination spontanée des bases

Des processus de désamination sont fréquemment observés, conduisant à la transformation, par ex: de cytosine en uracile, ou de méthyl-cytosine en thymine.



R=H : Déoxycytidine
R=CH₃ : 5-méthyl-déoxycytidine

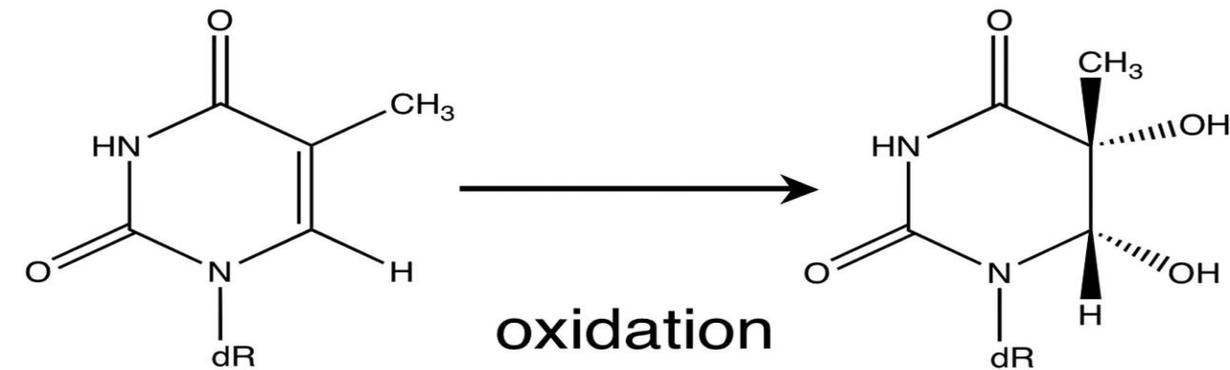
R=H : Déoxyuridine
R=CH₃ : Déoxythymidine

3-Dommages oxydatifs de l'ADN

Les ROS sont les sous-produits typiques de la chaîne de transport d'électrons au cours de la respiration cellulaire dans les organismes aérobies et sont en outre dérivés de catabolisme oxydatif....

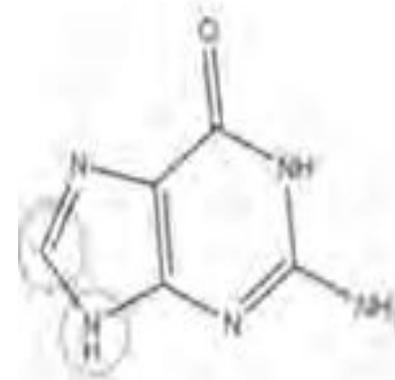
En excès, les espèces ROS peuvent provoquer un total de 100 différentes lésions oxydatives de bases et modifications du 2-désoxyribose.

Ex: La thymine est convertie en Thymidine-glycol et la guanine est convertie en 8-oxo-7,8-dihydro-desoxyguanine, qui s'apparient incorrectement.

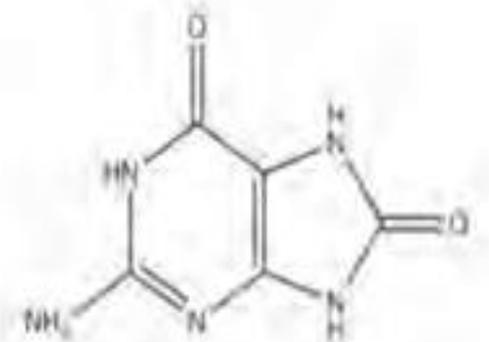


Thymine

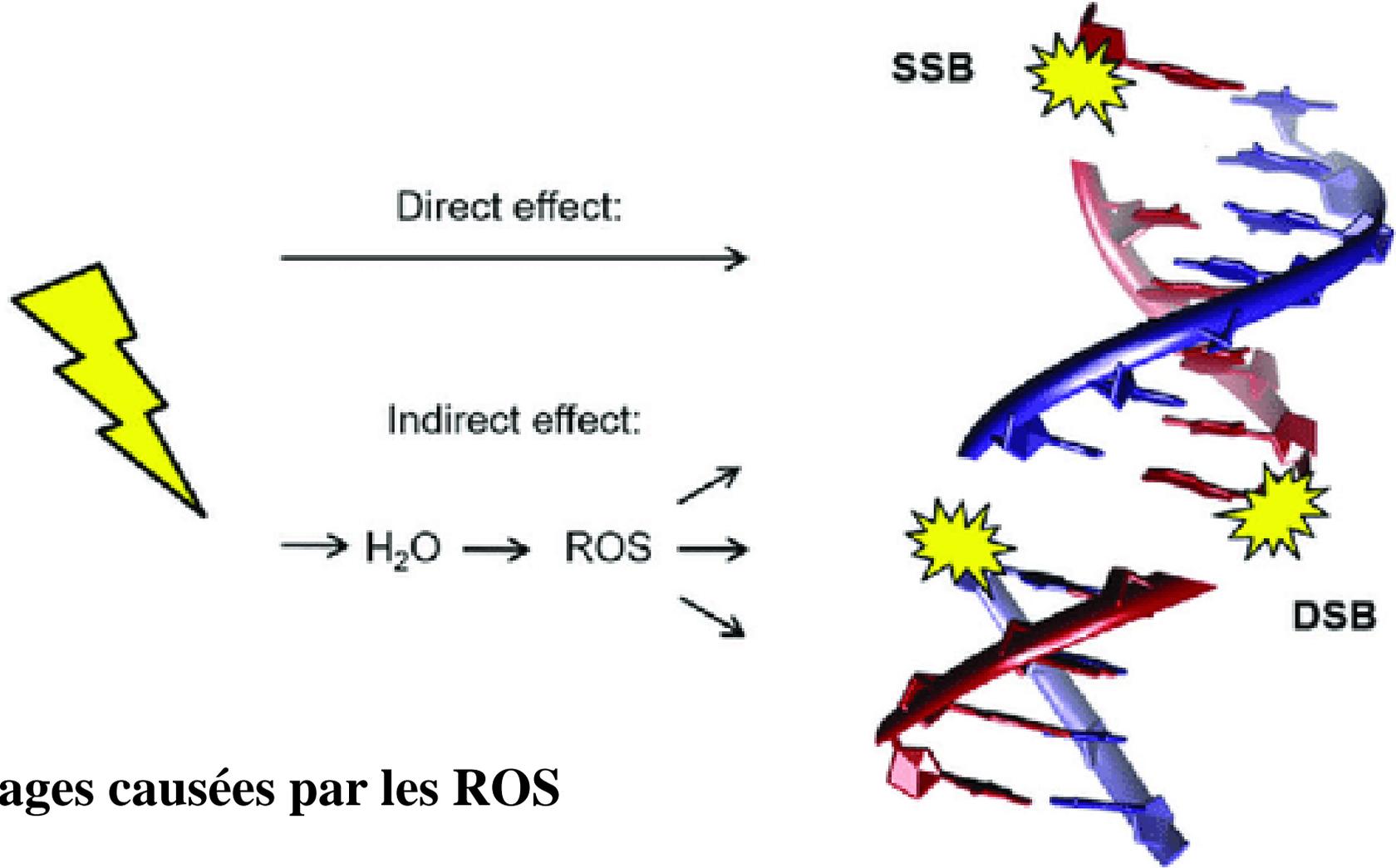
Thymine glycol



Guanine



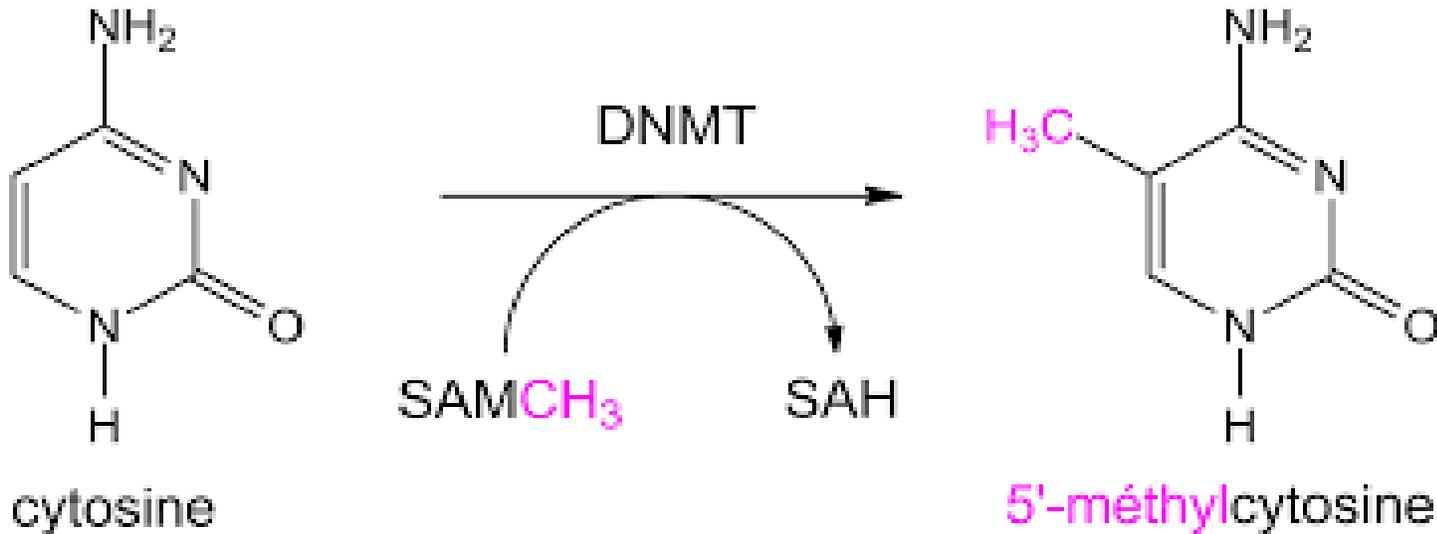
8-oxo-7,8-dihydroguanine



Dommages causées par les ROS

4-Méthylation de l'ADN (Alkylation)

La S-adénosylméthionine (SAM), qui est utilisée comme donneur de méthyle par les méthyltransférases lors des réactions normales de méthylation, peut également générer spontanément de méthylcytosine, méthylguanine, méthyladénine et méthylthymine qui s'apparient incorrectement.



❖ Agent provocant les dommages exogènes

*Agent physiques

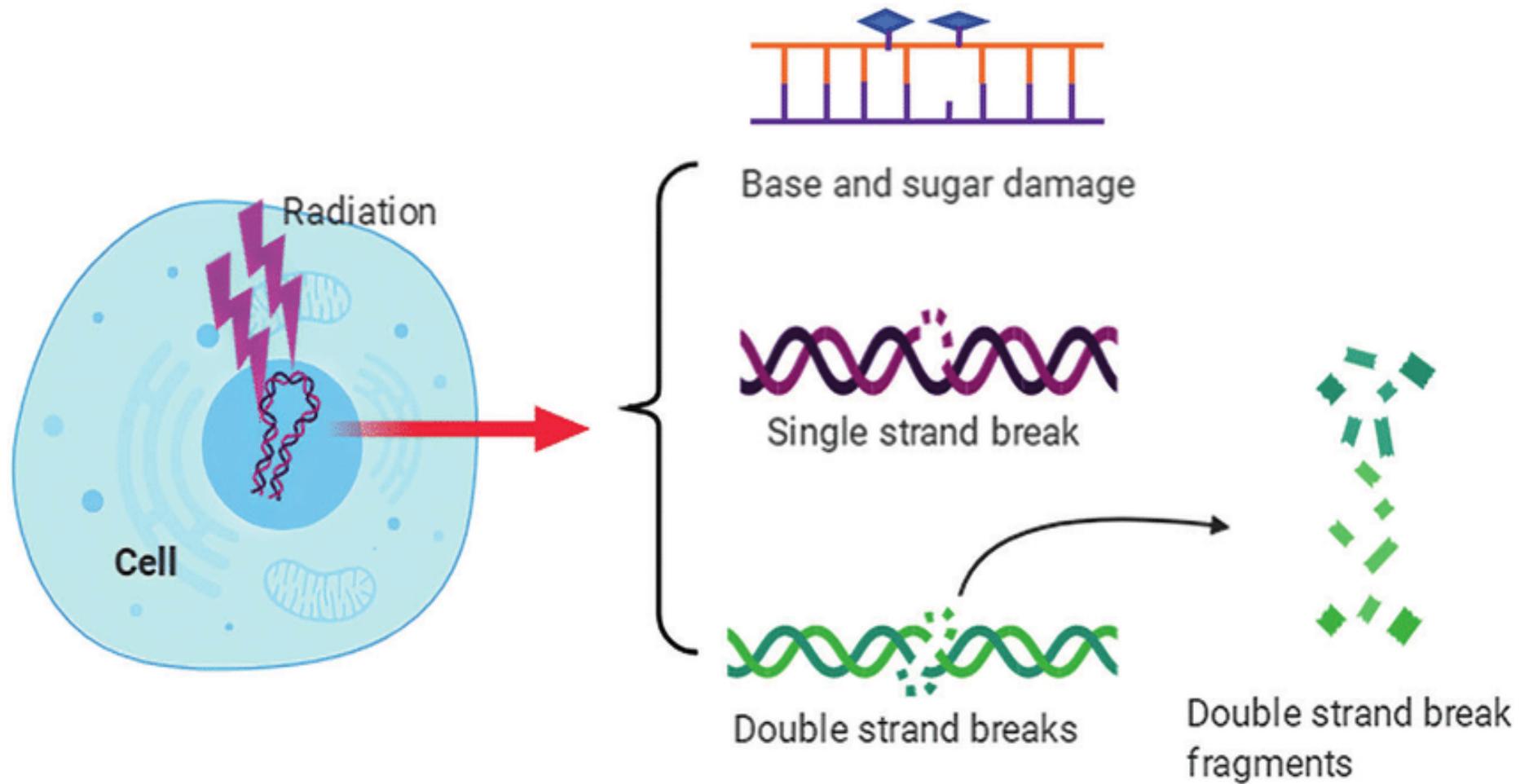
1-Rayonnement ionisant

Les rayonnements ionisants peuvent causer un stress oxydatif massif provoqué par l'élévation rapide des niveaux d'espèces de radicaux libres dans la cellule. De ce fait, L'RI génère des lésions de base similaires à celui générées par les espèces ROS.

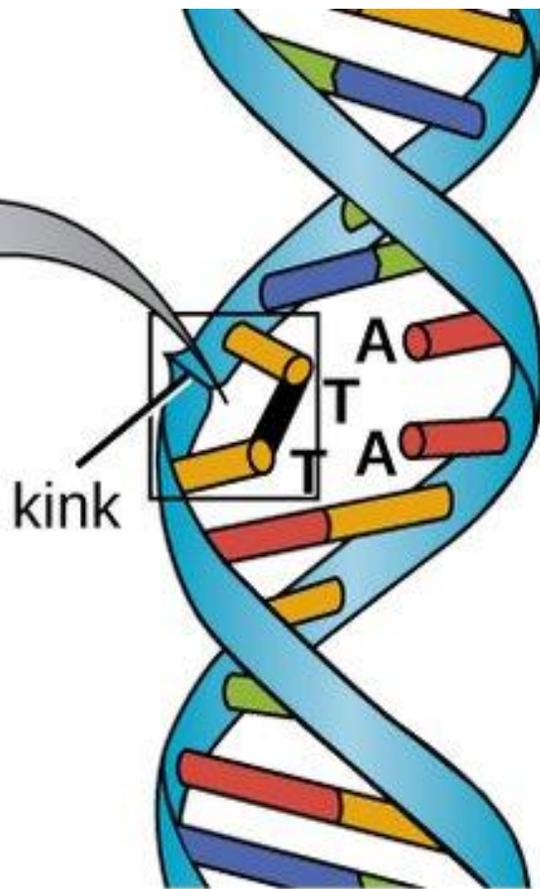
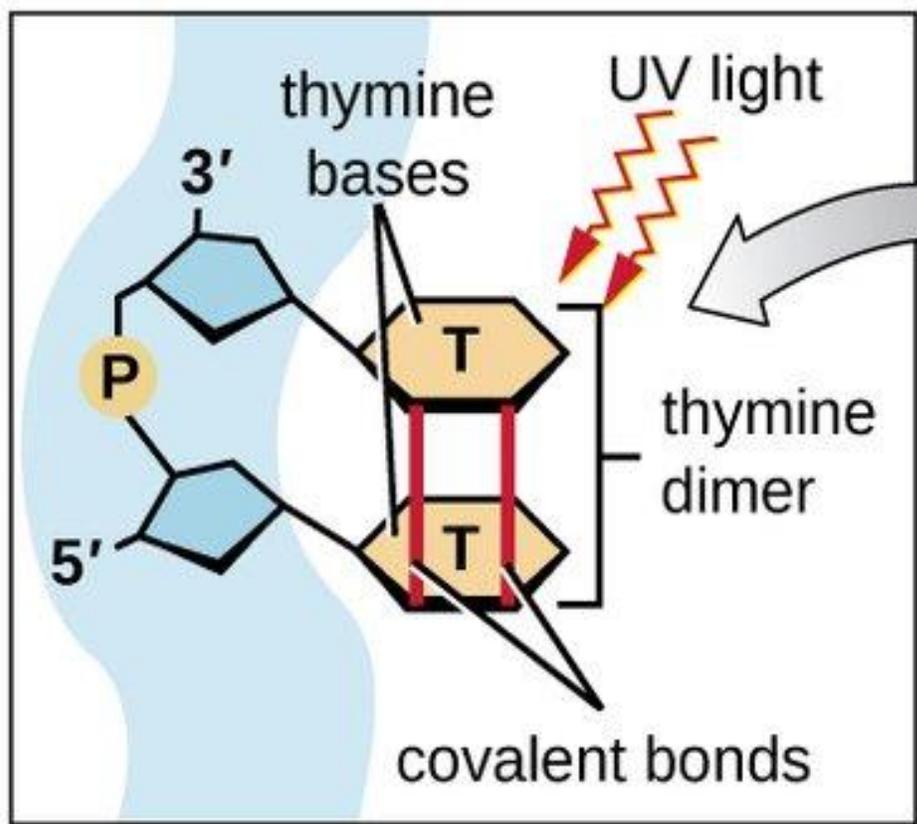
De plus, les dérivés de sucre fragmentés et la perte de résidus de base terminaux aboutissent à des lacunes monocaténares.

2-Radiation ultraviolet (UV)

les UV-C endommagent l'ADN principalement en provoquant des liaisons covalentes entre deux pyrimidines adjacentes (sur le même brin), comme les dimères de thymine les dimères volumineux déforment l'hélice, contribuant à la mutagénicité.



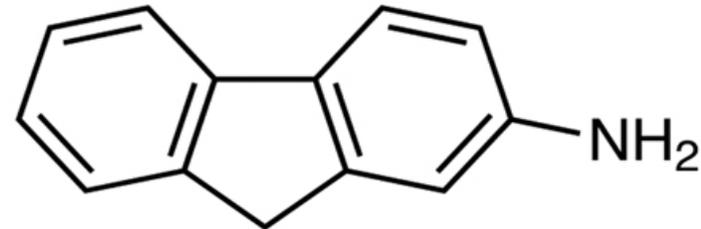
Dommmages sur l'ADN causées par l'RI



*Agent chimiques

1-Amines aromatiques

les amines aromatiques sont le 2-aminofluorène et ses dérivés, ils provoquent l'augmentation des substitutions de bases et des changements au niveau de cadre de lecture.

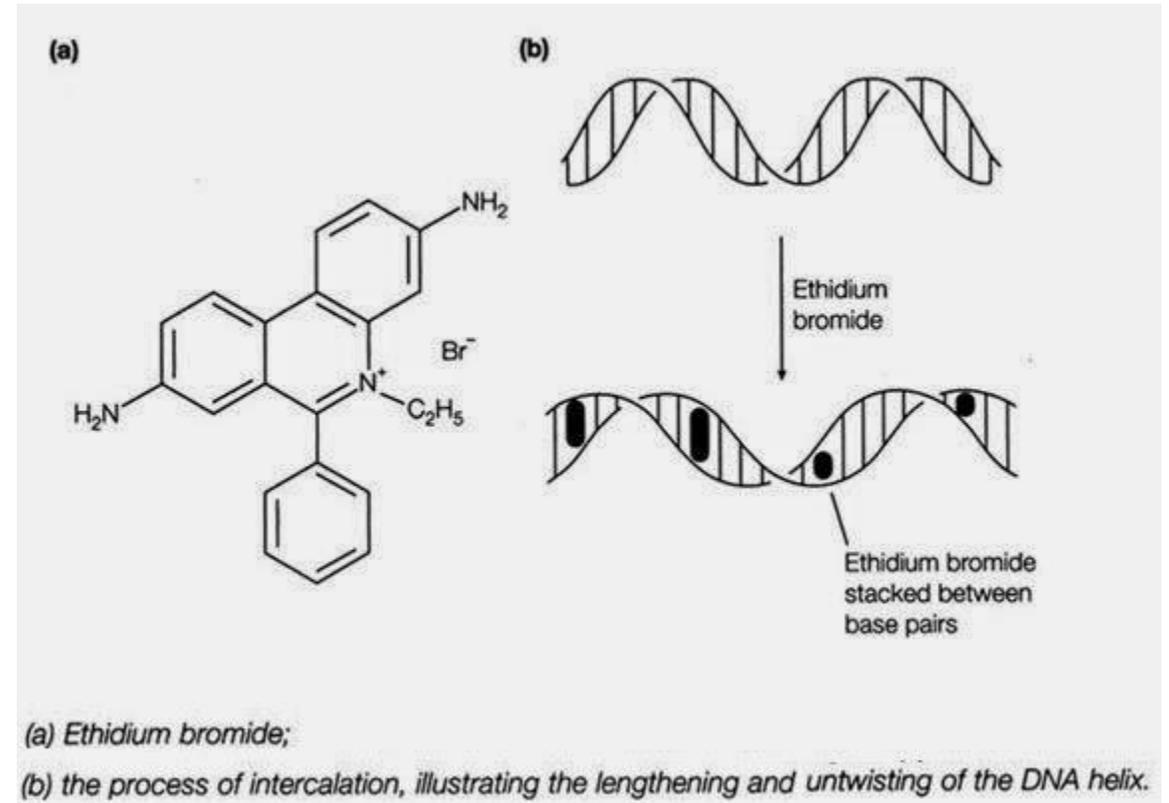
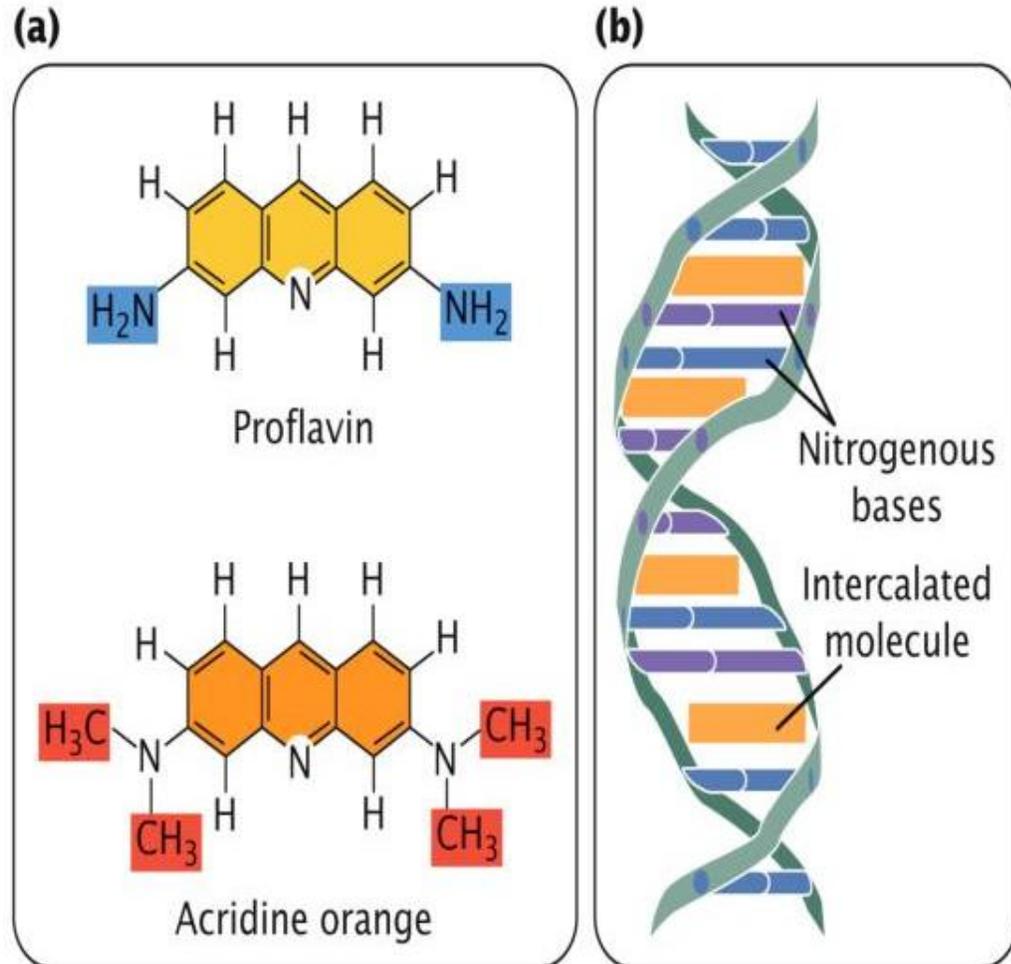


2-Hydrocarbure Aromatique Polycyclique (agents intercalants)

La **proflavine** ou le **bromure d'éthidium** ont des structures plates et polycycliques. Ils peuvent se lier et s'intercaler dans l'ADN, c'est-à-dire qu'ils peuvent s'insérer entre des paires de bases empilées.

Si un segment de la matrice d'ADN est bouclé, l'ADN polymérase peut se répliquer au-delà de lui, générant ainsi une délétion (décalages du cadre de lecture).

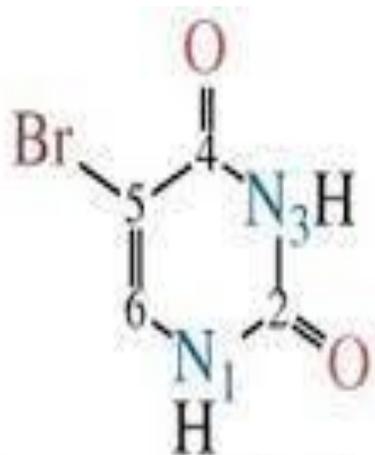
Intercalating agents



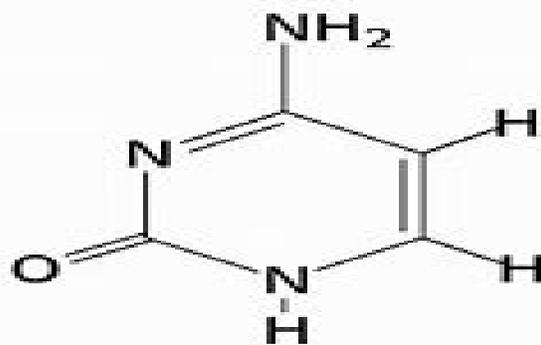
Effets des Agents intercalants

3-Analogues des bases

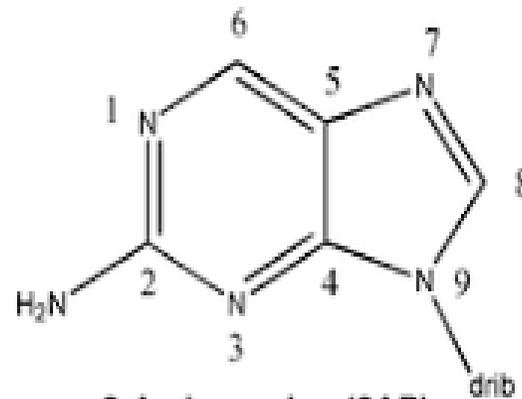
Certains analogues de base sont aussi à l'origine de mésappariement. Ainsi le 5-bromo-uracile, un analogue de la cytosine s'hybride préférentiellement à l'Adénine ; et le 2-amino- purine un analogue de l'adénine s'apparie avec la cytosine.



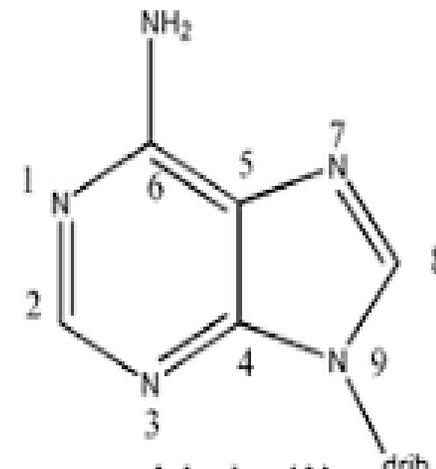
5-bromouracil (5BU)



Cytosine



2-Aminopurine (2AP)



Adenine (A)

*Les toxines naturelles constituent une classe de composés génotoxiques et cancérigènes, normalement utilisés par les micro-organismes ou les champignons dans leurs réponses de défense.