

[www.facebook.com/ Dom aineSNV](http://www.facebook.com/DomaineSNV)

## II. Mutation et mécanismes de réparation de l'ADN.

### II.1. Introduction :

La mutation d'un gène ou mutation génique est un évènement spontané mais qui peut être induit expérimentalement. C'est un évènement universel car il intéresse tous les êtres vivents. C'est un évènement fortuit parce qu'il arrive par hasard, par accident d'une manière imprévue, exceptionnel car il est rare et se définit par sa fréquence mesurée par le taux de mutation. Cet évènement modifie le contenu du message héréditaire. Il peut entraîner de ce fait un changement qualitatif ou quantitatif de la protéine dont la biosynthèse est contrôlée par ce message.

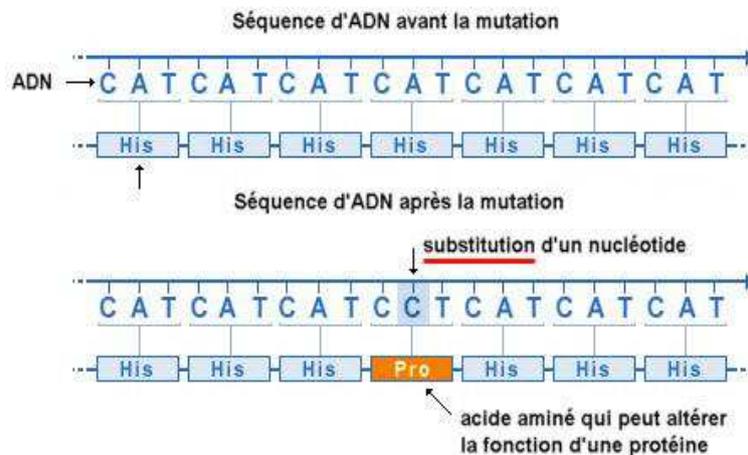
### II.2. Taille de mutation :

Selon la partie d'ADN affectée, les mutations sont regroupées en deux grandes catégories, soit les mutations ponctuelles et les mutations grandes (ou large mutation).

#### II.2.1. Mutations ponctuelles :

Les mutations ponctuelles sont des modifications chimiques qui affectent une paire de bases azotées d'une séquence d'ADN et donc, un seul gène. Elles sont classées en deux grandes catégories.

**a. Mutations par substitution :** est le résultat du remplacement d'un nucléotide par un autre



La substitution peut être de type ;

**Transition :** Une base purique ou pyrimidique est remplacée par une autre du même type. remplacé A (purine) par G (purine) et remplacé T (pyrimidine) par C (pyrimidine).

**Transversion :** Une pyrimidine est remplacée par une purine et vice-versa.

**Effet de la mutation par substitution (effet sur les protéines):** la substitution peut avoir des effets ou non sur les protéines et on distingue :

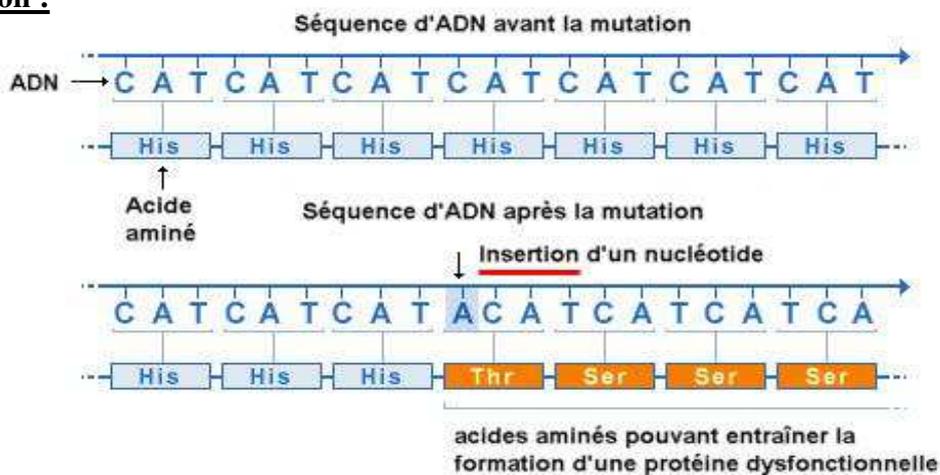
**Mutation synonyme (silencieuse):** substitution d'un codon par un autre codon qui code pour le même acide aminé (ce qui est le plus souvent pour les modifications affectant la troisième base du triplet) à cause de la dégénérescence du code génétique.

**Mutation non-sens:** mutation d'un codon spécifiant un acide aminé en codon stop.

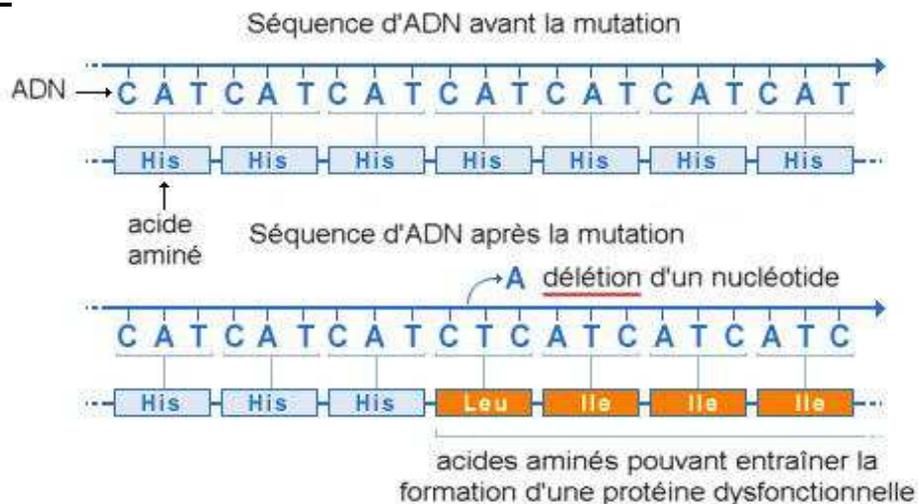
**Mutation faux-sens:** mutation d'un codon spécifiant un acide aminé en un codon spécifiant un autre acide aminé.

**b. Mutations par insertion ou par délétion :** sont le résultat de l'ajout (+) ou le retrait (-) d'une paire de nucléotides d'un gène. L'une ou l'autre des situations entraîne un décalage dans la lecture et la traduction des codons en acides aminés

### Insertion :



### Délétion :



**Effet de l'insertion et la délétion (effet sur les protéines):** l'insertion et la délétion d'un nucléotide entraîne un décalage du cadre de lecture (déphasage): mutation affectant la séquence codante d'un gène par délétion ou insertion une paire de bases, générant ainsi un nouveau cadre de lecture.

### II.2.2 les mutations grandes (ou large mutation) :

Il s'agit de mutations qui affectent une séquence de bases. On distingue plusieurs catégories :

#### 1. Réarrangement :

- a. Inversion : inversion d'une séquence,
- b. Translocation : excision d'un fragment puis sa réintégration dans un autre endroit.

**2. Duplication** : un segment d'ADN est présent en double.

**3. Délétion** : perte d'un fragment d'ADN.

**4. Insertion** : gain d'un fragment d'ADN.

**N.B** : Les mutations sont plus fréquentes dans certaines régions de l'ADN que dans d'autres (ce sont les « points chauds »).

### II.3. Origines de la mutation :

Selon l'origine de la mutation on distingue :

- **Les mutations spontanées** : Une mutation spontanée résulte d'un processus naturel dans des conditions «normales». Toutefois les mutations qui résultent d'erreurs de réplication sont vraiment spontanées.
- **Les mutations induites** : résultent d'une interaction provoquée entre l'ADN et un agent extérieur ou mutagène.

### II.4. Les agents mutagènes:

Un mutagène est un agent naturel ou résultant de l'activité humaine, physique ou chimique qui peut altérer la structure de l'ADN. Il élève ainsi le nombre de mutations génétiques au-dessus du taux naturel On distingue deux catégories de mutagènes : les mutagènes physiques et les mutagènes chimiques.

#### II.4.1. Les agents physiques mutagènes :

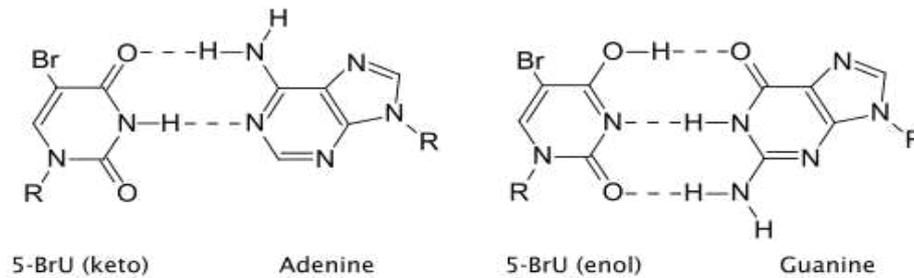
- Les rayons UV (env. 260 nm) induisent une dimérisation des bases pyrimidiques adjacentes, notamment s'il s'agit de deux thymines.
- Les radiations ionisantes (rayons X et gamma ; sont assez énergétiques pour produire des ions réactifs quand ils interagissent avec les molécules biologiques) ont des effets différents sur l'ADN selon le type de rayonnement et son intensité : mutations ponctuelles, insertions/délétions, ou des lésions plus graves et importantes de l'ADN.
- La chaleur provoque des coupures de l'ADN par hydrolyse.

**N.B.** Ces dimères comme la majeure partie des lésions, bloquent la transcription et la réplication. Elles sont létales si elles ne sont pas réparées.

## II.4.1. Les agents chimiques mutagènes :

### 1 - Les analogues des bases :

Produits chimiques qui sont structurellement semblables aux bases d'ADN, mais peuvent avoir un appariement de base avec des propriétés différentes ; le bromo-uracil (BrdU) est structurellement semblable à la thymine et sera ainsi incorporé dans un brin croissant d'ADN au lieu de T, mais en raison de ses propriétés il s'apparie plus fréquemment avec G.



### 2 - Les substances chimiques altérant la structure et l'appariement des bases :

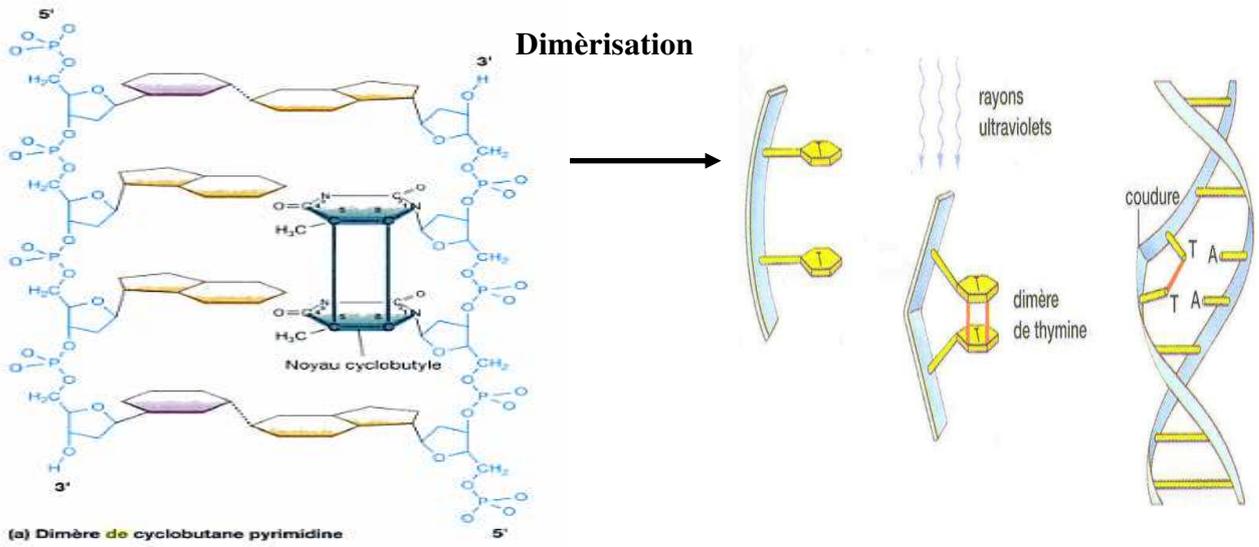
Substances chimiques qui font des changements à une base spécifique changeant sa capacité de s'appareiller correctement ; par exemple,

- La désamination de la cytosine crée une base uracile qui s'appareillera avec A au lieu de G précédemment cité par le C original,
- Ou les agents alkylants qui ajoutent un groupe méthyle causant le mauvais-appareillement de la guanine avec la thymine.
- La dépurination correspond à l'élimination d'une base purique (A ou G) qui peut se produire spontanément à des températures physiologiques, par rupture de la liaison N-glycosidique d'une purine.

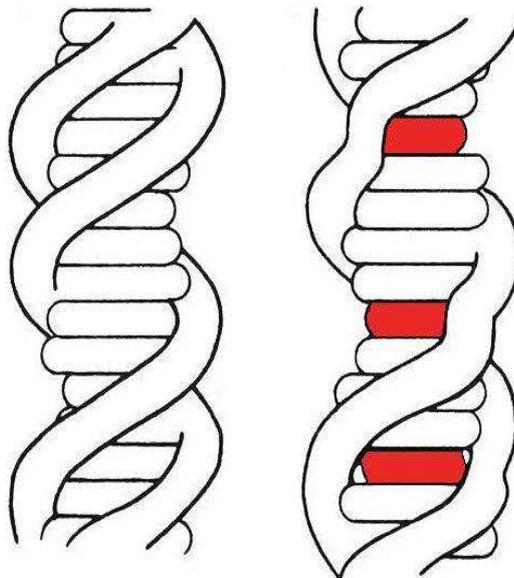
### 3 - Les agents intercalants :

Produits chimiques qui s'insèrent dans l'hélice d'ADN causant des problèmes de réplication et de transcription d'ADN ; habituellement résultant en des délétions ou des insertions.

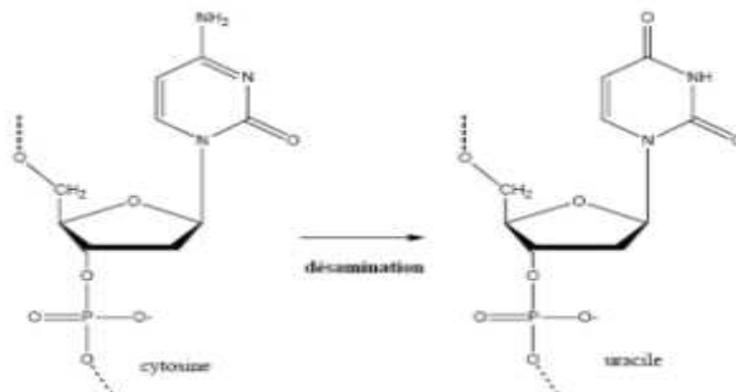
EX : Acridine, proflavine, bromide d'ethidium sont des molécules qui s'insèrent entre les bases de l'ADN. Ceci entraîne un étirement de l'ADN. La polymérase insère alors une base surnuméraire en face de la molécule étrangère.

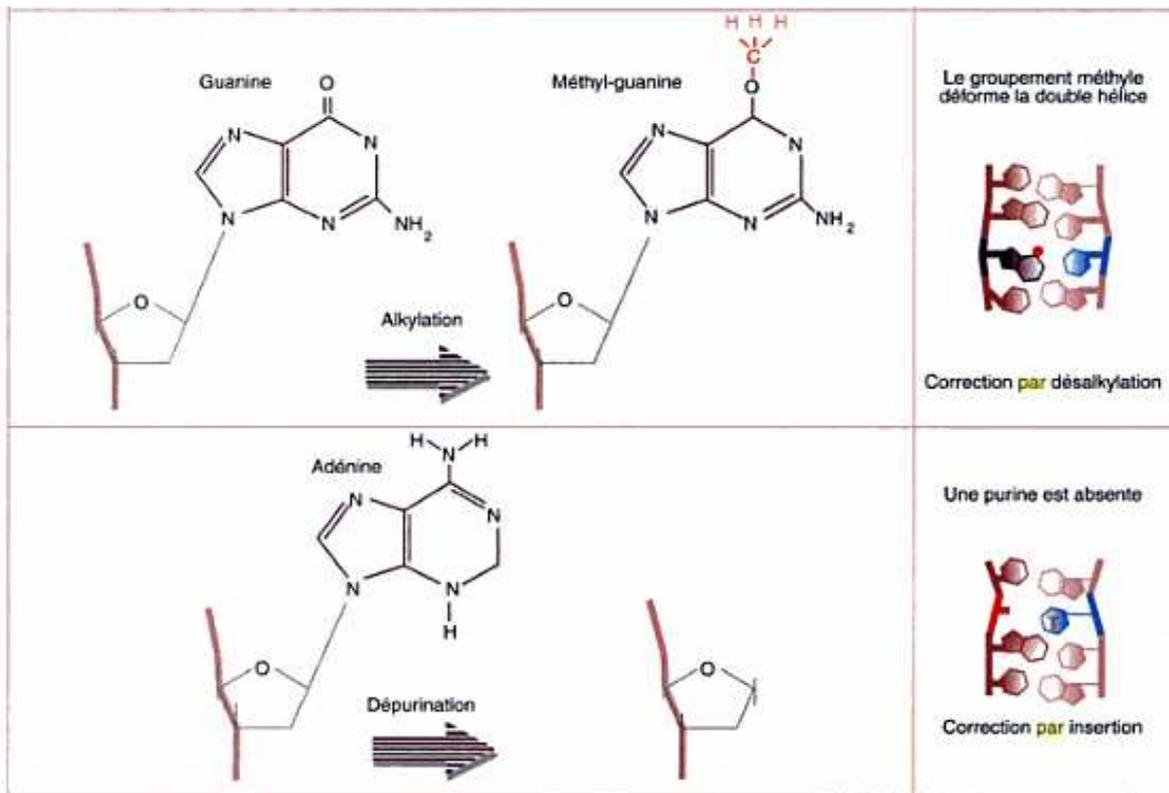


**Les agents intercalants**



**Désamination**





## Mécanismes de réparation de l'ADN

La réparation de l'ADN est un ensemble de processus par lesquels une cellule identifie et corrige les dommages aux molécules d'ADN qui codent son génome

Les principaux mécanismes de réparation de l'ADN utilisent le fait que l'information génétique existe en deux exemplaires (sur les deux brins). Un dommage sur l'un des brins de l'ADN peut être réparé à partir de l'information portée sur le brin complémentaire intact.

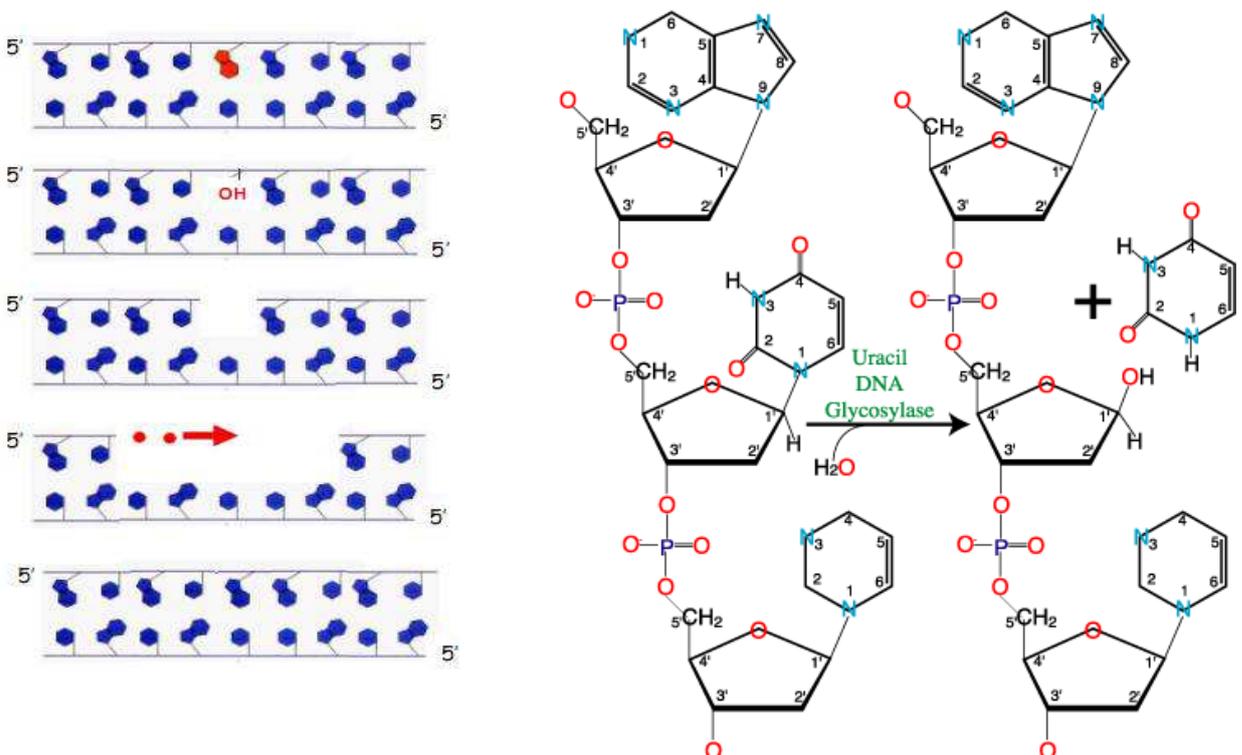
Les mécanismes de réparation sont complexes mais on peut en distinguer ces principaux types:

### 1. Réparation par excision (Excision / Réparation) :

C'est un système complexe qui probablement représente la forme la plus commune de réparation de l'ADN. Principe : ADN double brin, les 2 brins contiennent la même information. 1 seul brin endommagé sera excisé puis remplacé en utilisant le brin intact comme matrice.

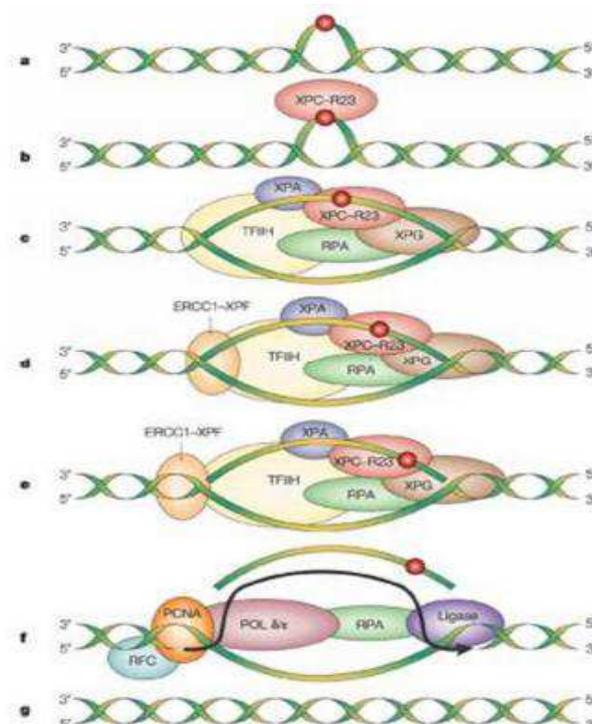
**1.1. Réparation par excision de base (BER) :** est un mécanisme de réparation d'un dommage au niveau d'une base individuelle de l'ADN. Un tel dommage est réparé par simple élimination de la base, suivi du clivage du désoxyribose, puis d'une nouvelle synthèse.

Dans ce processus, une ADN glycosylase élimine la base endommagée et une endonucléase clive le désoxyribose. Une ADN polymérase remplit à nouveau l'espace libéré en utilisant la base opposée comme matrice. Enfin, une ADN ligase suture le brin réparé. Donc, même si une seule base est endommagée, une série d'enzymes différentes sont nécessaires pour assurer une réparation correcte.



### 1.2. Réparation par excision de nucléotides (NER):

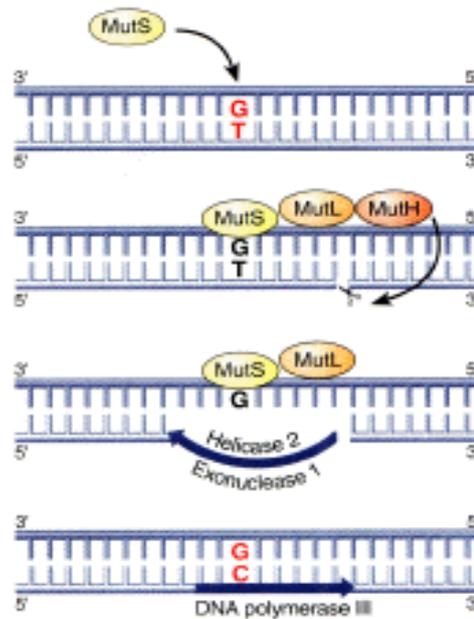
C'est un des processus les plus importants de réparation, on le retrouve aussi bien chez les procaryotes que les eucaryotes. Ce système enzymatique complexe, d'abord mis en évidence chez *E. coli*, sert entre autres à exciser des nucléotides après formation de dimère de pyrimidine par irradiation aux UV. Cette forme de réparation se distingue de la photoréactivation car elle ne nécessite pas de lumière pour avoir lieu. Le système a été bien étudié chez *E. coli* mais il est présent chez les eucaryotes inférieurs (levure) et supérieurs (mammifères). Il fait intervenir plusieurs enzymes car l'excision d'un ou plusieurs nucléotides implique la création d'une brèche dans le simple brin qui doit être réparé, comme les sites abasiques, par polymérisation puis ligation.



### 1.3. Système de réparation des mésappariements

Le système de réparation des mésappariements reconnaît les mésappariements de bases pouvant se produire lors de la réplication.

Chez les Eubactéries, le mésappariement est repéré par la protéine Mut S, stabilisée sur la lésion par la protéine Mut L. La double hélice d'ADN est ouverte au niveau de la lésion par l'hélicase Mut U. L'endonucléase Mut H repère alors un site hémiméthylé proche de la lésion et coupe le brin nouvellement synthétisé dans la séquence GATC non méthylée. L'ADN endommagé est dégradé et la lacune réparée par l'ADN polymérase I et l'ADN ligase.



## 2. La photoréactivation

La réparation des dimères pyrimidiques induit par une exposition aux UV dépend d'un système utilisant la lumière visible pour dissocier ses dimères. Ce clivage est effectué par une enzyme de photoréaction, la photolyase activé par la lumière du soleil. La lumière solaire est indispensable, mais son rôle sur l'activité enzymatique demeure inconnu.