

# **MUTATIONS ET LEURS CONSEQUENCES**

# Introduction

Dans une cellule vivante, l'ADN est en permanence exposé à différents types d'agression pouvant conduire à l'apparition de mutations

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.

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 monogéniques et des prédispositions génétiques aux maladies polyfactorielles.

# définition

- 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 ».
- 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.

# II- Caractéristiques des mutations

## Exemple de la résistance aux antibiotiques

1- Spontanéité des mutations

2- Rareté des mutations

3- Spécificité et indépendance

4- Endogène ou exogène

5- La fréquence des mutations

6- Source de variations génétiques

# III- Classification des mutations

## 1.1. Mutations ponctuelles

### 1. Remplacement d'une base : Substitutions nucléotidiques

- ✓ Remplacement d'un nucléotide par un autre nucléotide.
- ✓ Le plus fréquent des microlésions
- ✓ Les transversions et les transitions.

# III- Classification des mutations

## 1.1. Mutations ponctuelles

### 1. Remplacement d'une base : Substitutions nucléotidiques

#### Transitions



#### Transversions



# III- Classification des mutations

## 1.1. Mutations ponctuelles

### 2. Délétion, insertion de petite taille

Les délétions ou insertions d'un ou plusieurs nucléotides (moins de 20) sont, après les substitutions nucléotidiques, les anomalies de séquences nucléotidiques les plus fréquentes.

Des délétions ou insertions non multiples de trois bases entraînent au niveau des séquences codantes un **décalage du cadre de lecture** (frame shift) qui aboutit à l'apparition d'un codon Stop prématuré.

Dans les cas de délétions ou insertions de trois bases ou d'un multiple de trois bases, la protéine codée présentera une délétion ou une insertion d'un ou plusieurs **acides aminés**, avec des conséquences fonctionnelles variables.

# III- Classification des mutations

## 1.1. Mutations ponctuelles

### 2. Délétion, insertion de petite taille

Ces anomalies moléculaires surviennent souvent au niveau de courtes répétitions en tandem, très probablement par un mécanisme de glissement (slippage) de l'ADN polymérase en raison de l'appariement décalé de séquences répétées lors de la réplication de l'ADN.

Selon la façon dont le mésappariement est résolu, ce dérapage peut être à l'origine d'insertions ou de délétions d'un ou plusieurs motifs répétés.



# III- Classification des mutations

## 1.2- Réarrangements génomiques

Un évènement de réarrangement de génome est un élément de la dynamique des génomes au cours duquel un génome voit son organisation générale modifiée par le déplacement, la suppression ou la duplication de parties de sa séquence

# III- Classification des mutations

## 1.2- Réarrangements génomiques

### Délétions et duplications

Les délétions sont la conséquence de **l'excision** d'une partie de l'ADN avec rétablissement de la continuité de la double hélice. Elles peuvent aller d'une base à plusieurs millions de bases, voire à un chromosome. La duplication est la contrepartie de la délétion, elle représente la **répétition** d'un fragment plus ou moins long de l'ADN.

Les délétions et duplications sont des macrolésions qui résultent d'accidents de **recombinaison méiotique**. (crossing-over inégal).

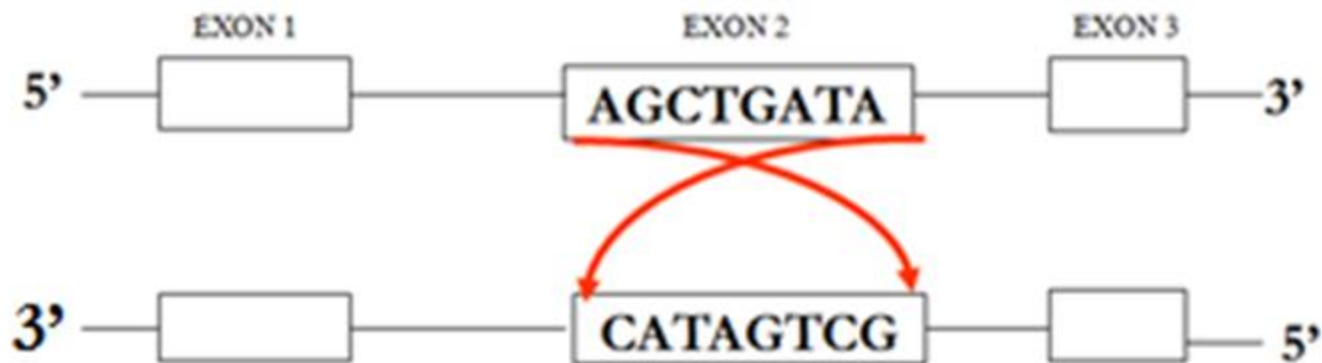
# III- Classification des mutations

## 1.2- Réarrangements génomiques

### Inversions

C'est un changement, tête-bêche, d'un segment plus ou moins long de l'ADN

Ex: L'inversion du gène du facteur VIII est à l'origine de 50% des cas d'hémophilie A sévère



# III- Classification des mutations

## 1.2- Réarrangements génomiques

### Les insertions

C'est l'introduction d'une séquence (transposon ou séquence virale) dans un gène.

# III- Classification des mutations

## 1.3- Mutations dynamiques

Plusieurs notions importantes sont rattachées aux mutations instables : les notions d'instabilité, de seuil, de prémutation et mutation complète, et d'anticipation.

# III- Classification des mutations

## 1.3- Mutations dynamiques

- Certaines régions du génome présentent des répétitions de motifs de séquence d'ADN. dinucléotides ((TG) $n$ ), trinucleotides (CAG) $n$ ), tétranucleotides, etc.
- Ces répétitions peuvent être **instables**, c'est-à-dire avoir une tendance importante à la modification du **nombre de répétitions du motif de base**, au cours du phénomène de réplication. Elle survient surtout au cours de la réplication préméiotique.
- L'instabilité résulte d'un phénomène de dérapage répliatif.
- Le nombre de répétitions du motif de base est variable dans la population générale, mais se situe en dessous d'un **seuil**. En-dessous de ce seuil, la transmission de la répétition est stable de génération en génération. Par contre, au-delà de ce seuil, il y a **instabilité** et possibilité d'expansion du nombre de répétitions.

# III- Classification des mutations

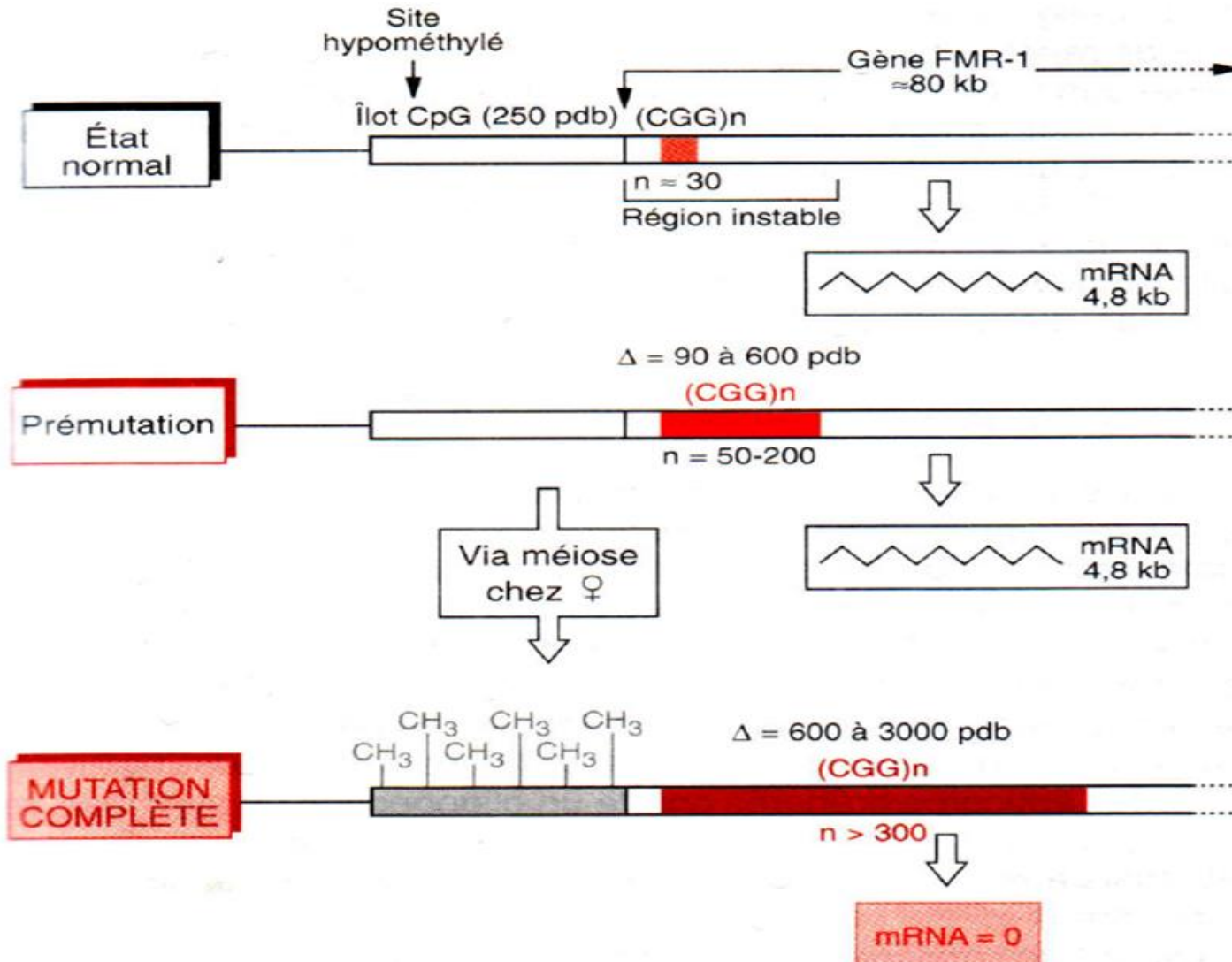
## 1.3- Mutations dynamiques

- Un nombre de répétitions modéré au-dessus du seuil constitue une « **prémuation** », sans effet pathogène
- Lorsque le nombre de répétitions dépasse une valeur limite au-dessus du seuil, entraînant l'apparition de la pathologie, on parle de « **mutation complète** ».
- Les mutations instables sont impliquées notamment dans la survenue de certaines maladies neurodégénératives et neuromusculaires.

On observe dans les mutations instables un biais de transmission parentale des formes les plus sévères, et une augmentation au cours des générations successives du risque de développer la maladie, ou de la sévérité ou précocité des signes : phénomène d' « **anticipation** ».

# III- Classification des mutations

## 1.3- Mutations dynamiques





# VI- Origines des mutations

## 1. Causes endogènes : Mutations spontanées

### 1-1 Erreurs de la réplication

On comprend que ce mécanisme, peut aboutir à des erreurs, dans la cohérence nucléotidique entre brin parental et brin néoformé.

On estime que pour 100 000 nucléotides insérés dans le brin néoformé par complémentarité du parental, un nucléotide est mal inséré.

Cela peut être : un nucléotide oublié (= délétion), un nucléotide ajouté en plus (= insertion) ou un mauvais nucléotide mis en place (= substitution).

# VI- Origines des mutations

## 1. Causes endogènes : Mutations spontanées

### 1-2. Éléments transposables mobiles

Les séquences moyennement répétitives appartenant à la famille LINE et Alu ont une structure de **transposon**. On suppose qu'elles jouent un rôle important dans la plasticité du génome au cours de l'évolution, et au cours de développement.

# VI- Origines des mutations

## 1. Causes endogènes : Mutations spontanées

### 1-3. Lésions spontanées

Une mutation spontanée résulte d'un processus naturel. Les mutations spontanées, généralement rares et aléatoires, constituent donc la principale source de diversité génétique, moteur de l'évolution.

Les causes des mutations spontanées sont inconnues.

# VI- Origines des mutations

## 2. Causes exogènes : Agents mutagènes

### 2-1. Les agents mutagènes physiques

#### rayons X, Ultraviolets

Les Ultra-violets sont des agents mutagènes auxquels nous sommes exposés ; Chez l'homme, les UV provoquent au niveau des mélanocytes des mutations qui conduisent à une prolifération anarchique de ces cellules par suite du dérèglement du rythme des mitoses. Il apparaît alors un mélanome. Ce mélanome peut provoquer un cancer de la peau.

Par ailleurs, il produit des métastases qui peuvent généraliser ce cancer dans d'autres lieux de l'organisme.

# VI- Origines des mutations

## 2. Causes exogènes : Agents mutagènes

### 2-2. Les agents mutagènes chimiques

formol, le benzène et l'acridine

Ces molécules agissent en s'intercalant entre les deux brins, modifiant ainsi la structure locale de la molécule

# VI- Origines des mutations

## 2. Causes exogènes : Agents mutagènes

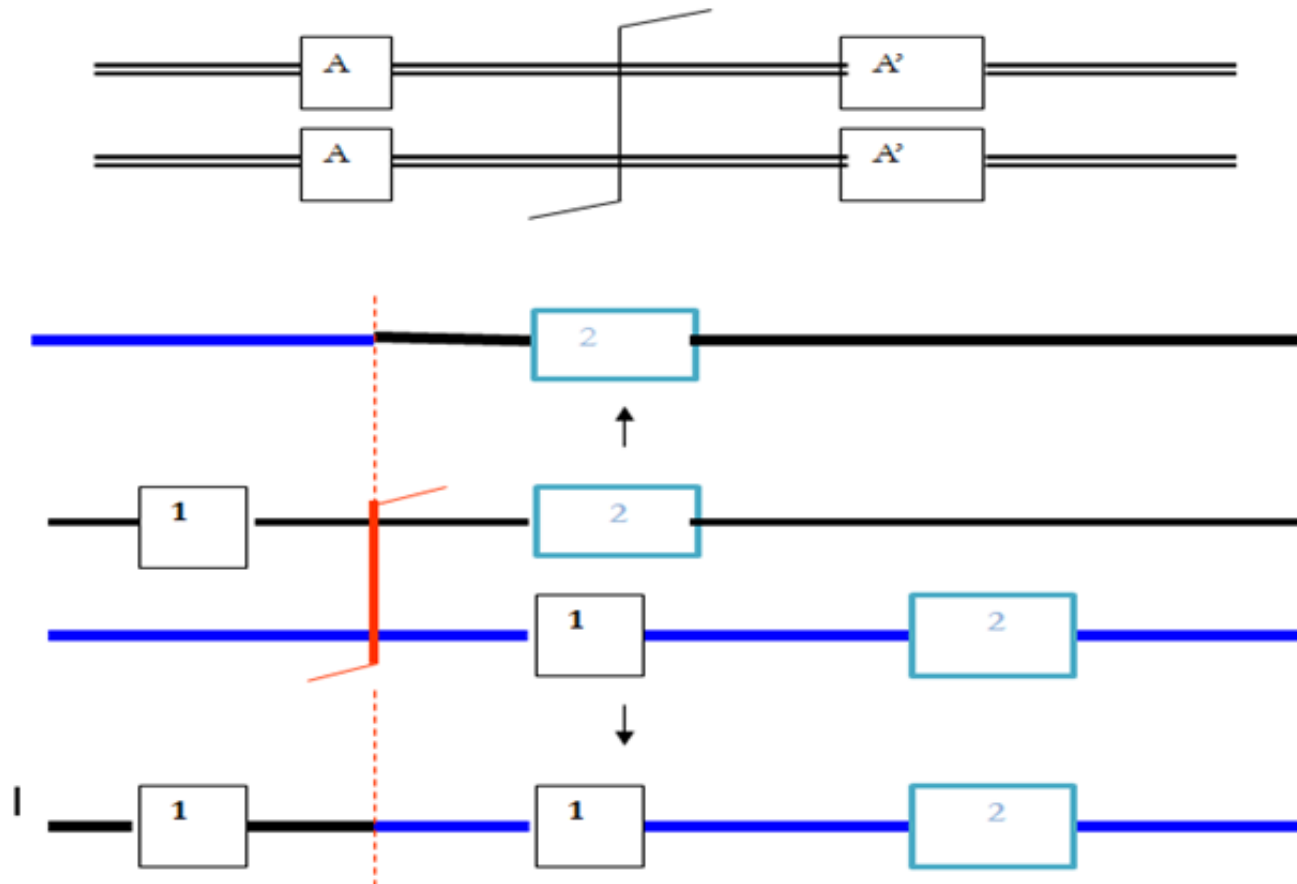
### 2-3. Les agents mutagènes biologiques (virus)

Ils peuvent provoquer aussi des mutations. A titre d'exemple le papillomavirus - virus provoquant une IST (condylome) - provoque des mutations au niveau du vagin (col de l'utérus) susceptibles de provoquer en une dizaine d'année un cancer du col de l'utérus.

# Mécanismes des mutations :

## 1. Mécanisme des mutations par réarrangements géniques : Echange inégal de chromatides

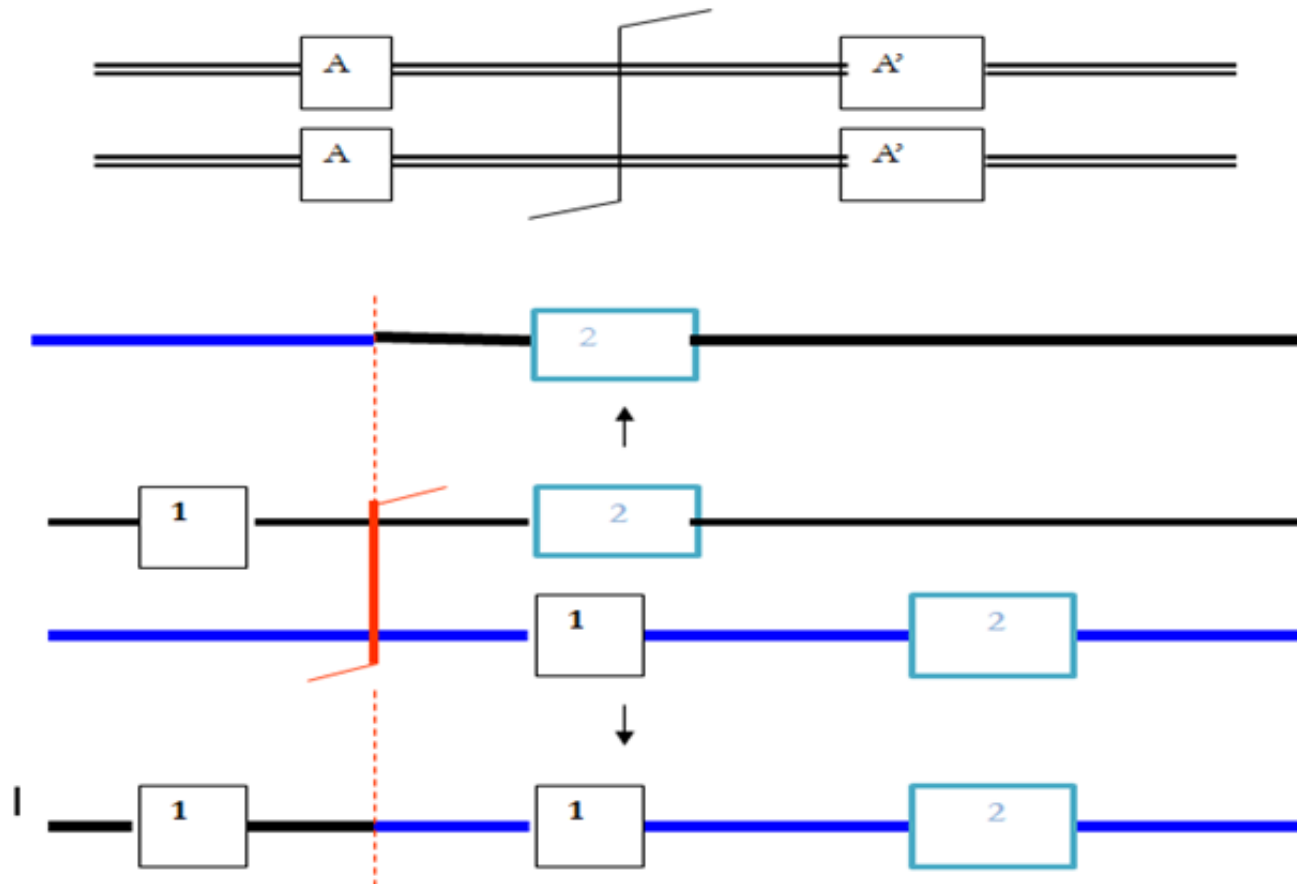
Recombinaison inégale à l'origine des Duplication/Délétion



# Mécanismes des mutations :

## Mécanisme des mutations par réarrangements géniques : Echange inégal de chromatides

### La conversion génique





# VI- Conséquences des mutations géniques

## 1. Conséquence fonctionnelles de la mutation selon sa localisation dans le gène

### Mutations dans une région codante

#### Les mutations faux - sens

Elles modifient la signification d'un codon. il peut en résulter un changement d'acide aminé dans la protéine correspondante.

L'impact final est variable selon la nature du changement et son emplacement sur la chaîne polypeptidique : la mutation peut retentir sur la fonction et/ou la stabilité de la protéine. Elle peut au contraire n'avoir aucune conséquence (mutations «neutres»).

# VI- Conséquences des mutations géniques

## 1. Conséquences fonctionnelles de la mutation selon sa localisation dans le gène

### Mutations dans une région codante

#### Les mutations non-sens

Elles aboutissent à la formation d'un des trois codons stop UAA, UAG ou UGA. Elles sont responsables d'une protéine tronquée, le plus souvent non fonctionnelle ou de la dégradation de l'ARNm correspondant

# VI- Conséquences des mutations géniques

## 1. Conséquences fonctionnelles de la mutation selon sa localisation dans le gène

### Mutations dans une région codante

#### Les mutations iso-sémantiques (silencieuses)

Elles modifient la séquence d'un codon sans en modifier la signification.

Elles sont en principe silencieuses sauf si elles limitent l'efficacité de la traduction à cause de la rareté du tRNA correspondant. Ce mécanisme n'a pas été démontré chez l'homme. Ces mutations peuvent être à l'origine de polymorphismes exoniques.

# VI- Conséquences des mutations géniques

## 1. Conséquence fonctionnelles de la mutation selon sa localisation dans le gène

### Mutations dans une région codante

#### Les mutations perturbant le cadre de lecture (frame-shift)

Toute insertion ou délétion d'un non-multiple de 3 bases dans un exon entraîne nécessairement une modification du cadre de lecture (frame-shift). Celle-ci fait en général apparaître tôt ou tard en aval un codon non-sens prématuré. Cependant si la perturbation a lieu près de l'extrémité 3' de la séquence codante, celle-ci peut au contraire se trouver allongée jusqu'à un codon non-sens néoformé dans la région 3' non codante du messager.

**Séquence normale**

AAG AGT ATC ACT AAG  
lys ser ile thr lys

**+ 1 base**

**Séquences anormales**

**- 2 bases**

Ancien cadre

AAG GAG TAT CAC TAA G  
lys glu tyr his stop

Ancien cadre

AAG AGT ATC - - T AAG  
lys ser ile stop

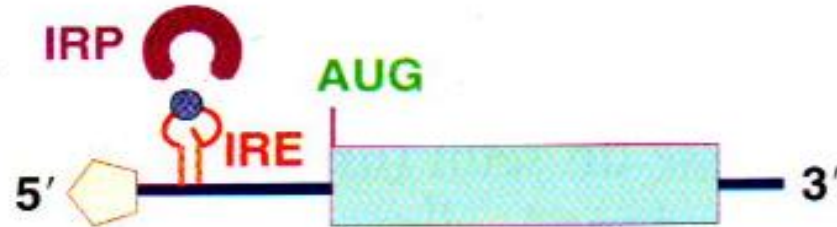
# VI- Conséquences des mutations géniques

## 1. Conséquence fonctionnelles de la mutation selon sa localisation dans le gène

### Mutations dans une région non codante

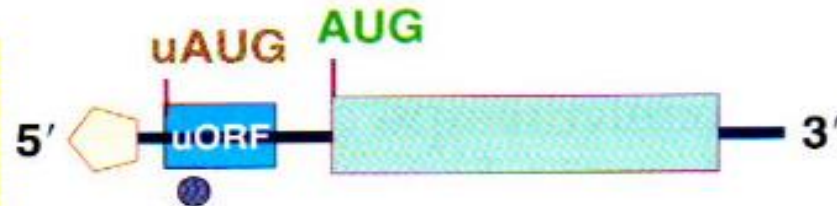
A

IRE et syndrome hyperferritine/ cataracte



B

Thrombocytémie et perte de répression (uAUG muté)



Mutations de la région 5' non codante. Exemples de mutations pouvant aboutir à des modifications d'expression de

# VI- Conséquences des mutations géniques

## Mutations dans une région non codante

Exemple: des ferritines H et L contenant des séquences iron responsive element (IRE).

protéines de régulation **IRP**.

Ce mécanisme intervient dans la régulation du **métabolisme du fer**.

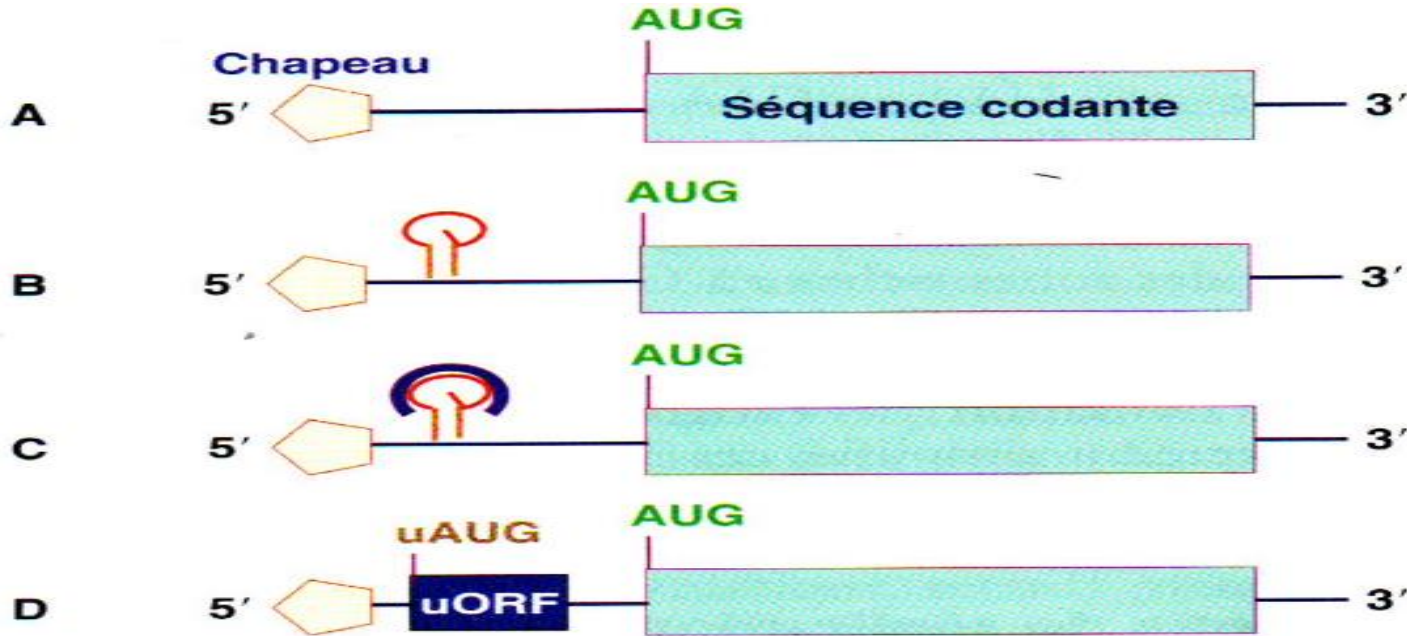
La fixation des IRP sur les IRE des ferritines L et H en cas de déplétion en fer aboutit à **l'inhibition de leur traduction**.

Une mutation sur cette IRE aboutit à la perte de régulation de la traduction par ce mécanisme et à une hyperferritinémie (syndrome hyperferritinémie/ cataracte)



# VI- Conséquences des mutations géniques

## Mutations dans une région non codante

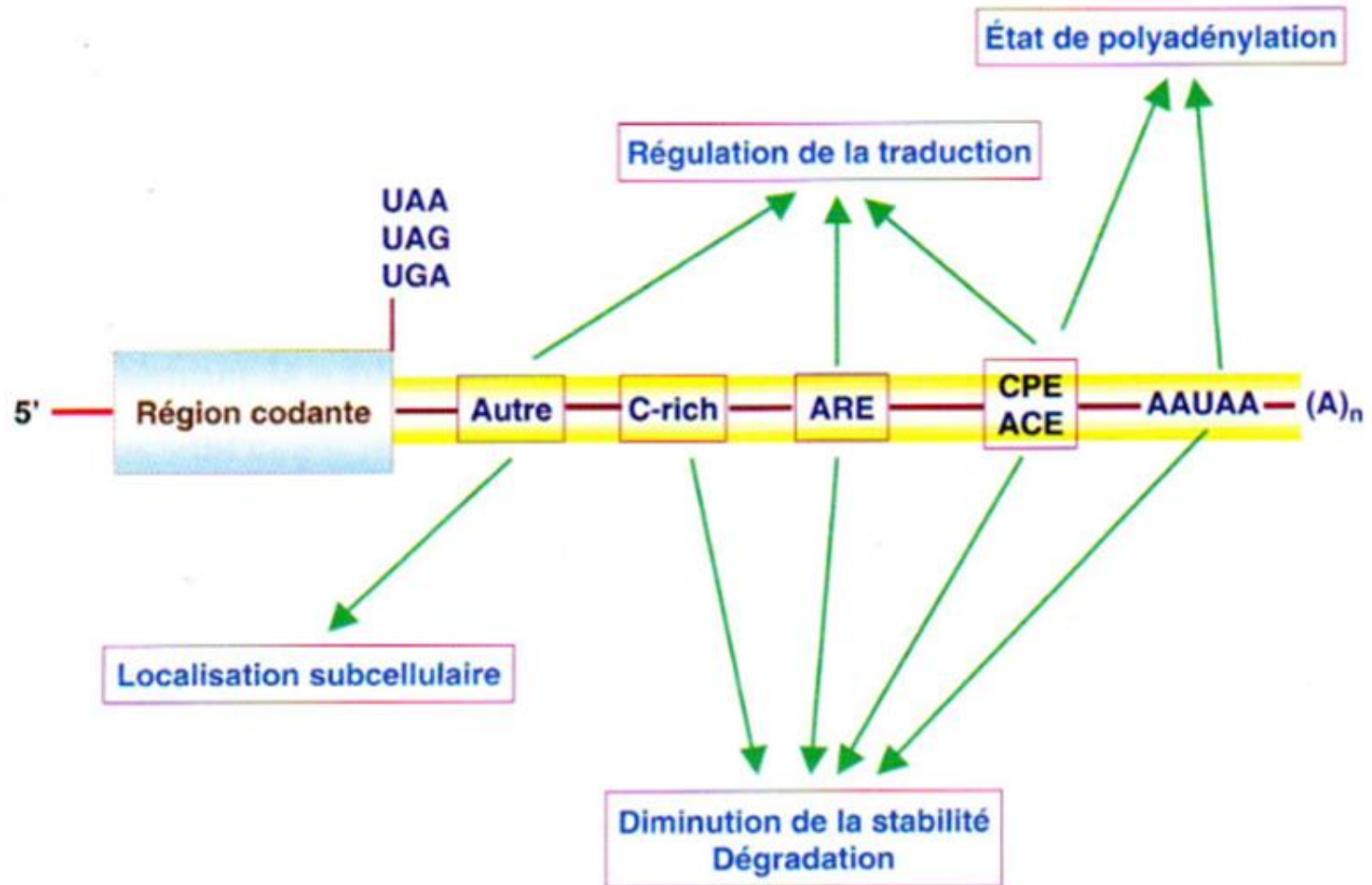


Régulation négative de la traduction. Exemples de mécanismes dans la région 5' non codante de l'ARNm. **A.** ARNm sans régulation négative. **B.** Séquence en boucle stable (*hairpin*) située entre l'extrémité 5' (chapeau) et le codon AUG. Cette boucle interfère dans l'assemblage du complexe de pré-initiation et/ou le scanning du ribosome à la recherche de l'AUG. Cette séquence en boucle peut être suffisamment stable pour empêcher l'activité de déroulement de l'hélicase et inhiber le scanning ribosomal. **C.** Sur certains ARNm, la séquence en boucle peut être stabilisée par des protéines. **D.** La partie 5'NC peut posséder des codons AUG alternatifs (uAUG) en amont du codon AUG principal ou physiologique.



# VI- Conséquences des mutations géniques

## Mutations dans une région non codante



# VI- Conséquences des mutations géniques

## 2. Conséquences des mutations sur la fonction de la protéine

### 1. Perte de fonction

Elles sont fréquentes et à l'origine de la plus part des maladies a transmission **récessives**.

Des mutations perte de fonction sont également à l'origine de quelques maladies à transmission dominante comme l'hypercholestérolémie familiale dont la forme hétérozygote est beaucoup moins sévère que la forme homozygote

# VI- Conséquences des mutations géniques

## 2. Conséquences des mutations sur la fonction de la protéine

### 2. Gain de fonction

Elles sont rares et à l'origine de la plupart des maladies à transmission dominante. En effet, l'expression de l'allèle muté introduit un caractère nouveau à l'origine de la maladie

(les hétérozygotes ont donc un phénotype clinique anormal).

## 2. Gain de fonction

### L'allèle hypermorphe

Correspond soit à une **surexpression** du gène sauvage comme dans le cas où une surexpression du gène PMP22 dans la neuropathie de Charcot Marie Tooth de type 1A provoque une myélinogénèse anormale, soit à un mutant qui code pour une forme **hyperactive** par rapport au produit sauvage comme la mutation du récepteur FGFR3 (ralentisseur de croissance par régulation de l'ossification) est à l'origine des chondrodysplasies par hyperactivité tyrosine kinase par rapport à la protéine sauvage indépendamment du ligand entraînant une élévation du niveau global de phosphotyrosine.

## 2. Gain de fonction

### L'allèle néomorphe

Allèle codant pour une protéine dont la fonction est **différente** de celle de la protéine sauvage, phénomène fréquent dans les mutations somatiques associées aux cancers.

L'exemple classique est le cas de la mutation faux-sens p. **Met358Arg** du site actif de l' $\alpha$ 1-antitrypsine ( $\alpha$ 1-AT), qui normalement inhibe l'élastase leucocytaire ; le variant Pittsburg perd ses propriétés anti-élastase pour devenir un puissant inhibiteur des facteurs de coagulation de type sérine protéase, et plus particulièrement de la thrombine. En conséquence, les patients porteurs de cette mutation présentent un **syndrome hémorragique**

# VI- Conséquences des mutations géniques

## 2. Conséquences des mutations sur la fonction de la protéine

### 3. Effet dominant négatif

Le produit de l'allèle muté altère le produit de l'allèle normal.

De telles mutations caractérisent les gènes codant les protéines de structure, ou de protéines fonctionnant à l'état de dimère ou de **multimères**. Ces mutations entraînent des modifications conformationnelles qui affectent la fonction de la protéine normale.

### 3. Effet dominant négatif



*Un effet dominant négatif*

*L'allèle mutant produit une protéine anormale qui perturbe l'assemblage d'un complexe multi protéique.*

*Chez les hétérozygotes les mutations avec effet dominant négatif ont un effet phénotypique plus sévère que les mutants nuls.*

mutations responsables de **l'ostéogenèse imparfaite**, qui touchent les gènes codant les chaînes  $\alpha 1$  (COL1A1) et  $\alpha 2$  (COL1A2) du collagène de type I : une mutation empêche une association correcte de la sous-unité raccourcie aux chaînes normales.

# **VI- Conséquences des mutations géniques**

## **3. Conséquences fonctionnelles des mutations effet sur l'expression des gènes**

**Par effet sur la régulation de la transcription**

**Anomalies de régulation en cis**

**Mutation du promoteur**

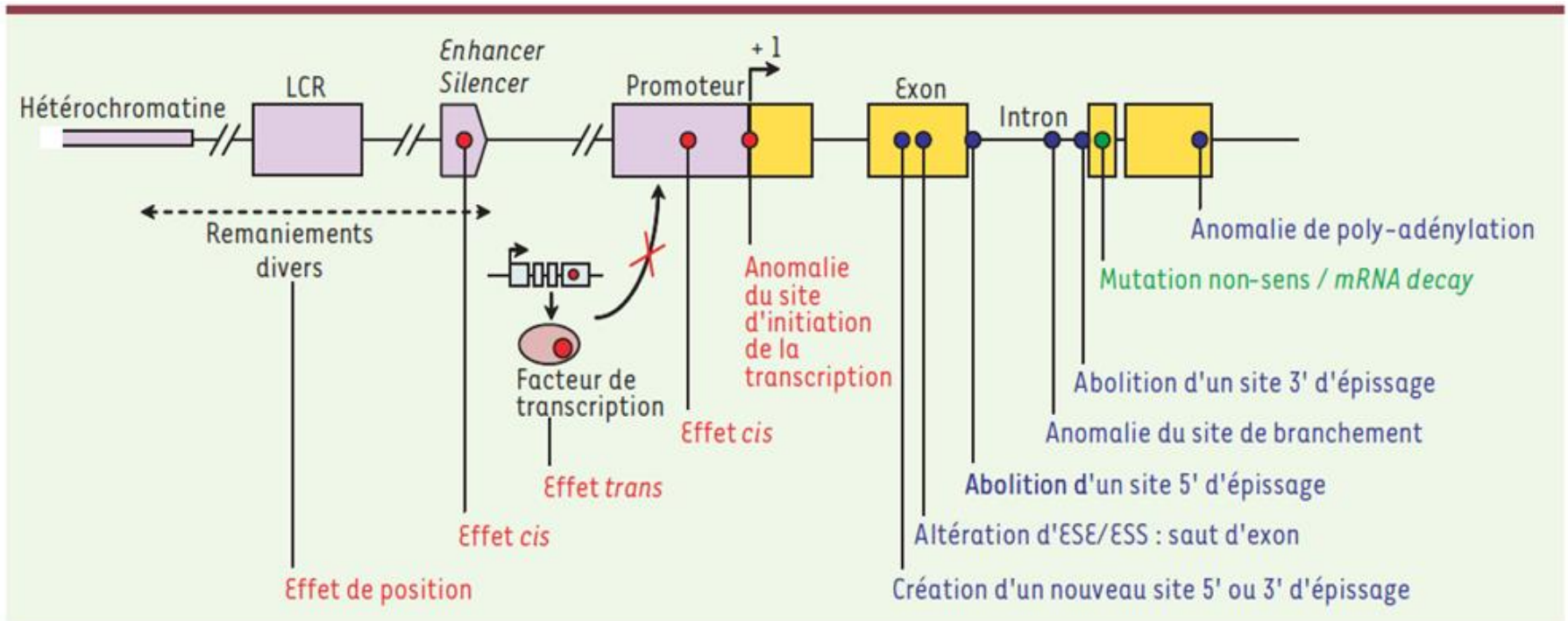
**Mutations des enhancers et silencers**

**Anomalies de régulation en trans**



# VI- Conséquences des mutations géniques

## 3. Conséquences fonctionnelles des mutations effet sur l'expression des gènes



*Localisation des différents types de mutations pouvant affecter l'expression d'un gène.* Les exons du gène sont représentés par des rectangles jaunes, les introns positionnés entre les exons. Les séquences impliquées dans la régulation de l'expression du gène sont représentées par des rectangles mauves. Les différents mécanismes moléculaires à l'origine d'une altération de la transcription du gène, de sa maturation ou de sa stabilité figurent en rouge, bleu et vert, respectivement. LCR : locus control region ; ESE : exonic splicing enhancers ; ESS : exonic splicing silencers.

# VI- Conséquences des mutations géniques

## 3. Conséquences fonctionnelles des mutations effet sur l'expression des gènes

**Par altération de la maturation de l'ARN prémessager en ARNm**

### **Mutations interférant avec l'épissage**

En dehors des anomalies d'épissage consécutives aux atteintes des protéines du spliceosome ou des signaux cellulaires agissant sur le phénomène d'épissage, de nombreuses mutations ponctuelles ou non peuvent modifier l'épissage normal (splicing mutation).

## Par altération de la maturation de l'ARN prémessager en ARNm

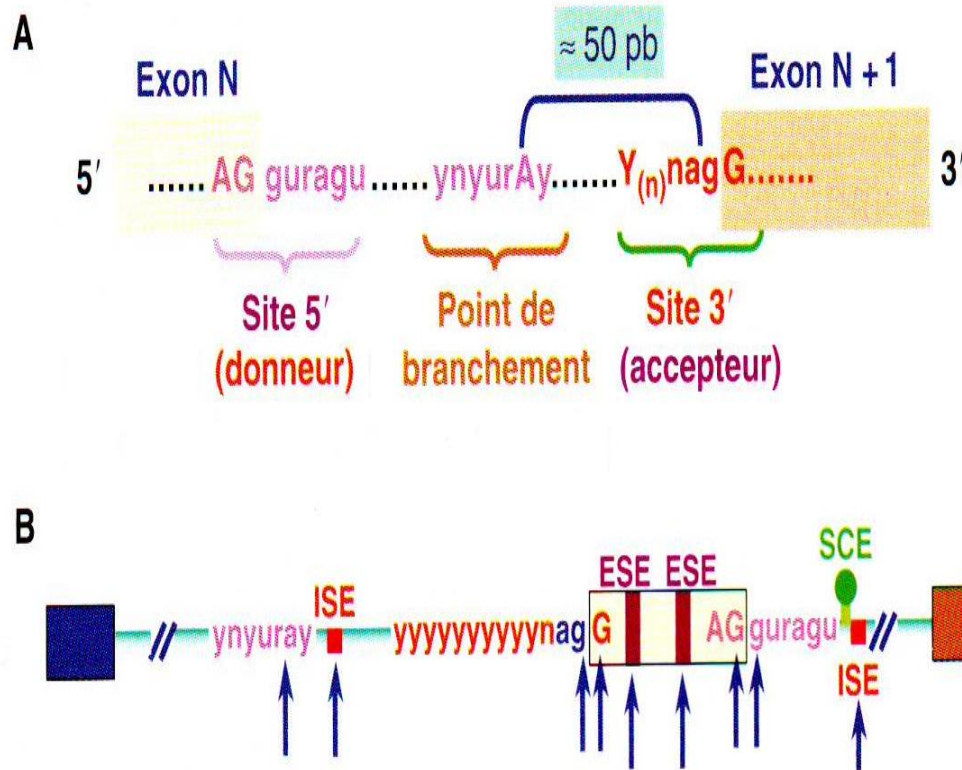
- L'épissage nécessite certains sites situés aux jonctions exon/intron et caractérisés par des séquences consensus.
- Ainsi, au niveau des introns, ces séquences sont GU pour le site 5' (site donneur), AG pour le site 3' de l'intron (site accepteur) et le résidu A pour le site de branchement.
- Par ailleurs, certaines séquences jouent un rôle important comme les intronic splicing enhancers (ISE) et les ESE situés respectivement dans certains introns et certains exons.

# Par altération de la maturation de l'ARN prémessager en ARNm

En pathologie moléculaire, les mutations d'épissage représentent environ 15 % des anomalies responsables de maladies génétiques. Les conséquences de ces mutations sont nombreuses :

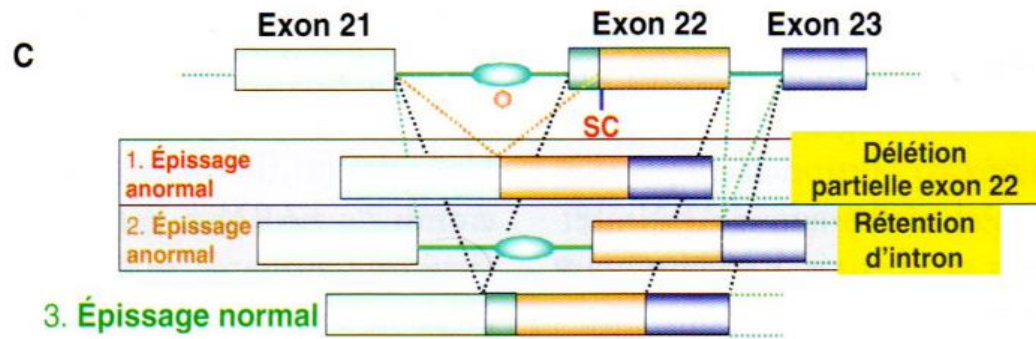
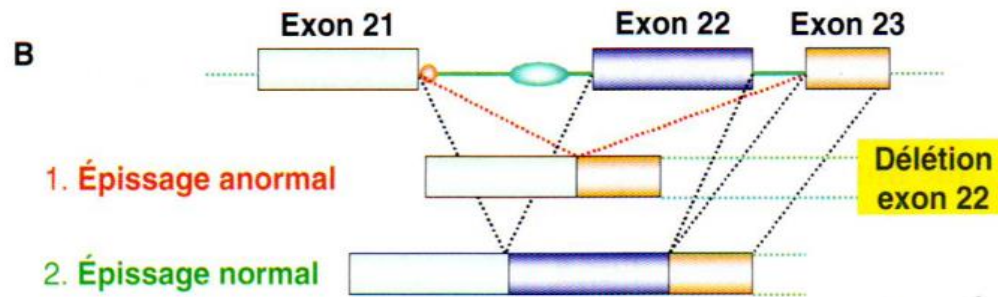
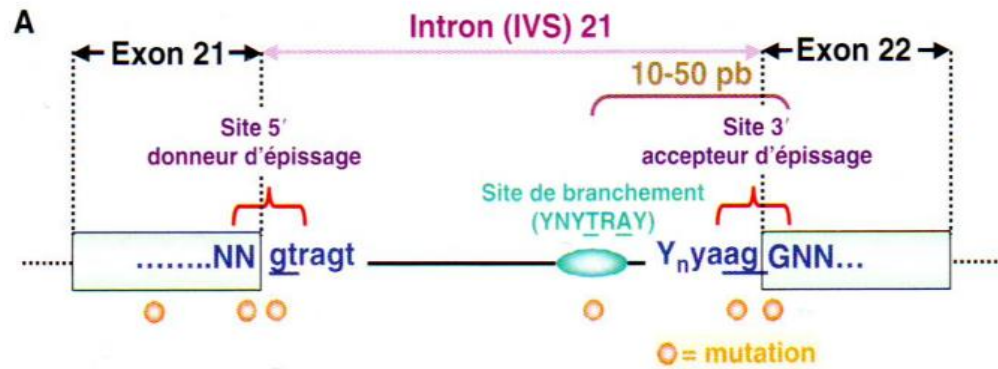
- saut d'exon: la conséquence la plus fréquente. Ce saut d'exon aboutit dans la moitié des cas environ à la formation d'une protéine tronquée.
- activation d'un site cryptique d'épissage dans un exon ou dans un intron
- création d'un « pseudo-exon » dans un intron.
- rétention d'un intron.

# Par altération de la maturation de l'ARN pré-messager en ARNm



Sites consensus d'épissage. **A.** Séquence consensus général des sites 5' et 3' d'épissage et du point de branchement. r : base pyrimidique ; u : base purique ; n : n'importe quelle base. **B.** Exemples de sites de mutations pouvant être responsables de saut d'exon, de rétention d'intron ou de création d'un site cryptique d'épissage (SCE). On peut avoir ces mutations au niveau du site de branchement, des sites donneurs ou accepteurs, des ISE (dans les introns) ou des ESE (dans les exons). Ces mutations sont le plus souvent des mutations ponctuelles. Le plus souvent, ces anomalies aboutissent à la formation d'un codon-stop et la dégradation de l'ARNm par *nonsense mediated decay* (NMD).





Épissage anormal - Exemples. **A.** Sites consensus d'épissage. Ces séquences interagissent avec le spliceosome pour permettre un épissage normal. Les ovales correspondent à des positions de mutations pouvant induire un épissage anormal. **B.** Exemple d'une mutation au site donneur d'épissage de l'intron 22. On observe le saut (absence) de l'exon 22 (délétion de l'exon 22). **C.** Exemple de mutation au point de branchement. Deux conséquences peuvent être observées : un site d'épissage caché (cryptique) situé dans l'exon 22, c'est-à-dire non utilisé par le spliceosome dans les conditions physiologiques habituelles, est activé. Ce site cryptique (SC) devient le nouveau site accepteur et une partie de l'exon 22 est épissée ; le spliceosome ne va pas épisser normalement l'intron 21, il y a rétention de cet intron.

# VI- Conséquences des mutations géniques

## 3. Conséquences fonctionnelles des mutations effet sur l'expression des gènes

**Par altération de la maturation de l'ARN prémessager en ARNm**

**Mutation du signal de polyadénylation :**

responsable d'une diminution de la stabilité du transcrit.

**Ex:** mutation ponctuelle dans le signal de polyadénylation du gène codant l' $\alpha 2$ -globine (allèle  $\alpha$  TSaudi), ayant comme conséquence une diminution du niveau d'ARNm HBA2 dans les cellules érythroïdes. Depuis, plusieurs mutations de ce même motif ont été décrites, à l'origine d'autres cas d' $\alpha$ -thalassémies essentiellement observés dans les populations du bassin méditerranéen

# VI- Conséquences des mutations géniques

## 3. Conséquences fonctionnelles des mutations effet sur l'expression des gènes

### **Par altération de la stabilité de l'ARNm : mRNA decay**

Deux mécanismes de dégradation des ARN messagers ont été identifiés : la dégradation constitutive NSD (non stop decay) et le NMD (nonsense mediated mRNA decay), aujourd'hui bien documenté. Le NMD est un processus permettant de dégrader sélectivement les ARNm portant un codon Stop prématuré, empêchant ainsi la traduction d'une protéine tronquée, potentiellement délétère par un effet dominant négatif.



L'importance de ce phénomène en pathologie humaine a récemment été illustrée par l'étude de deux neurocristopathies liées à des mutations tronquantes du même facteur de transcription SOX10.

En effet, lorsque la mutation survient dans le dernier exon du gène, l'ARNm échappe au mécanisme de NMD et conduit à la synthèse d'une protéine exerçant un effet dominant négatif, entraînant un phénotype sévère PCWH (neuropathie périphérique démyélinisante, leucodystrophie centrale démyélinisante, syndrome Waardenburg et maladie de Hirschsprung).

À l'inverse, lorsque la mutation est située au sein **d'exons internes**, le NMD entraîne une réduction de l'ARNm synthétisé, prévenant l'effet dominant négatif de la protéine tronquée et conduisant à une neurocristopathie beaucoup moins sévère (WS4), qui combine uniquement syndrome de Waardenburg et maladie de Hirschsprung.

# VI- Conséquences des mutations géniques

## 4. La conséquence d'une mutation est différente selon le type de cellules qu'elle affecte

### **Mutations somatiques ou acquises**

- Apparues dans une cellule somatique d'un tissu
- 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, ne touchant qu'un seul ou quelques tissus, mais ne sont en revanche pas transmissibles à la descendance.

Les mutations somatiques pathogènes sont notamment impliquées dans la formation de **cellules tumorales**.

## 4. La conséquence d'une mutation est différente selon le type de cellules qu'elle affecte

### **Mutations constitutionnelles**

- Mutation présente ou survient avant la fécondation ou survient lors des premières divisions du zygote.
- Une mutation constitutionnelle sera présente dans toutes les cellules somatiques de l'individu, et également dans ses cellules germinales, donc transmissibles à la descendance.
- Toute mutation nouvellement apparue est aussi appelée mutation « de novo » ou « néomutation ».
- Certaines mutations surviennent lors de la méiose dans une cellule germinale, au niveau d'un gamète parental, et sont appelées « mutations germinales ».

## 4. La conséquence d'une mutation est différente selon le type de cellules qu'elle affecte

### **Mutations constitutionnelles**

Les mutations germinales seront donc forcément présentes de façon « constitutionnelle » chez l'individu issu de ce gamète, qui sera donc porteur d'une mutation « de novo » ou « néomutation », non présente dans les cellules somatiques du parent qui lui a transmis cette mutation.

Les mutations constitutionnelles pathogènes, « de novo » ou transmises de génération en génération, sont à l'origine des maladies génétiques monogéniques et des maladies génétiques chromosomiques.

## 4. La conséquence d'une mutation est différente selon le type de cellules qu'elle affecte

### **Mutation de novo**

Un petit nombre de mutations dites de novo, ou néomutations, surviennent dans la **lignée germinale**, au cours des divisions mitotiques durant la spermatogenèse ou l'ovogenèse, ou pendant la méiose elle-même.

Pour certaines maladies, la fréquence d'apparition de mutations de novo peut être très importante (plus de 30 % des cas pour la myopathie de Duchenne ou l'hémophilie A)

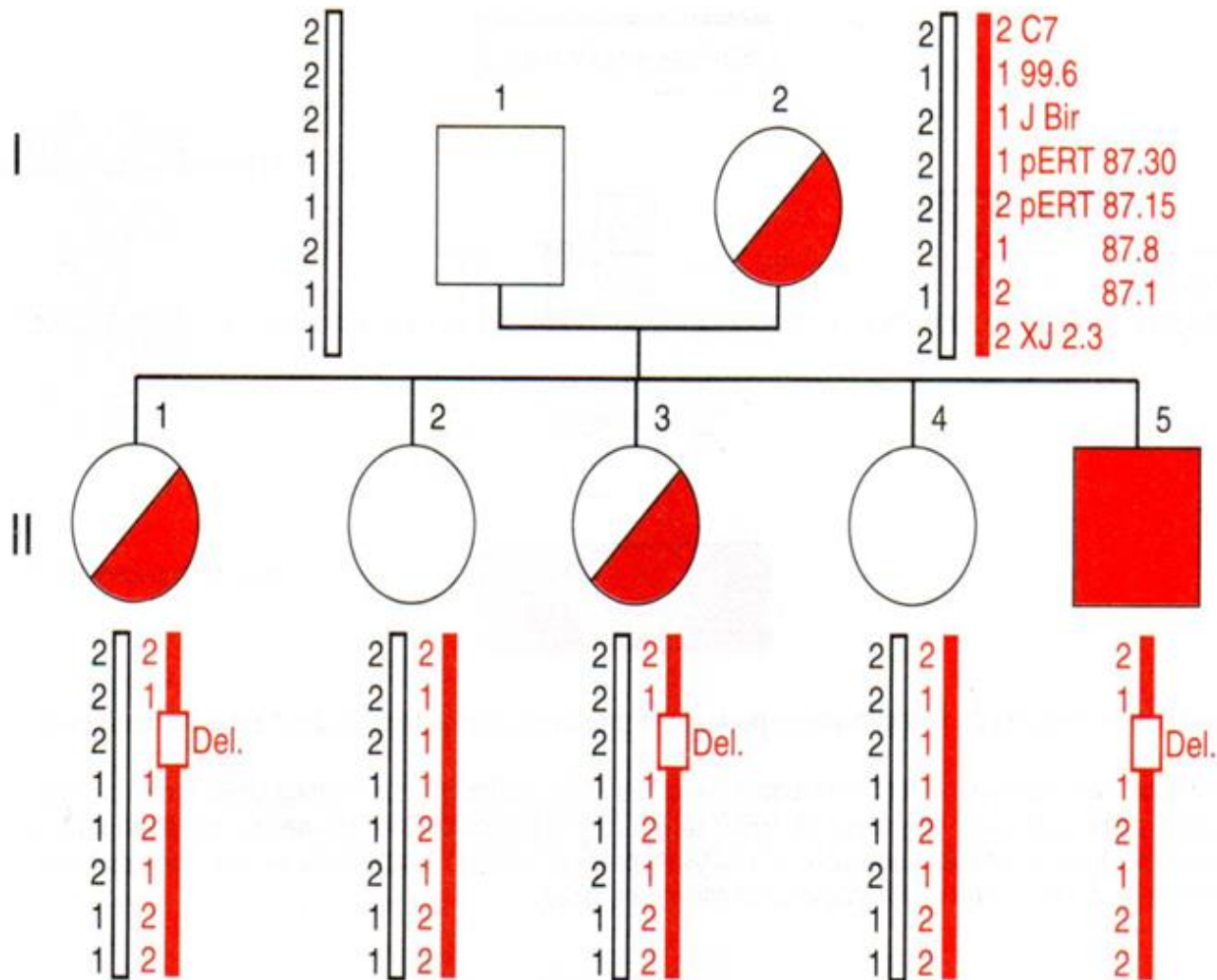
## 4. La conséquence d'une mutation est différente selon le type de cellules qu'elle affecte

### Mosaïques germinales

Dans le cas de la myopathie de Duchenne.

Il s'agit de familles où la lésion du gène DMD est absente dans le génome constitutionnel maternel, bien qu'elle ait affecté de manière récurrente la descendance (plus d'un enfant atteint). Cette situation ne peut résulter que de la coexistence **d'ovocytes normaux et anormaux**.

Cette mosaïque peut s'expliquer par un accident mitotique, soit somatique au cours l'embryogénèse (mosaïque généralisée) soit pré-germinal dans un précurseur gamétique (mosaïque germinale).



### Situation de mosaïque dans une famille avec myopathie de Duchenne

Le myopathe (sujet II-5) présente une délétion localisée faisant disparaître le marqueur JBir. Cette délétion n'est pas retrouvée dans le DNA constitutionnel de sa mère (I-2) puisque celle-ci porte 2 allèles JBir différents (génotype 1/2). Elle n'est donc pas en principe conductrice. Elle a cependant transmis la délétion à deux filles (II-1 et II-3). Noter que le même chromosome (en rouge), aisément distinguable par l'haplotype, a aussi été transmis à 2 autres filles sous une forme non délétée. La transmission itérative d'une délétion dans le gène DMD par une femme apparemment non transmettrice implique que celle-ci porte un mélange de gamètes normaux et de gamètes délétés (mosaïque germinale ou généralisée).



## 4. La conséquence d'une mutation est différente selon le type de cellules qu'elle affecte

### **Mosaïques somatiques**

Les mosaïques somatiques sont quant à elles dues à des mutations survenues après la fécondation, à un stade plus ou moins tardif de l'embryogenèse.

Leurs conséquences cliniques dépendent de la nature de la mutation, du gène altéré et du tissu concerné.

Elles constituent très probablement l'une des causes de l'hétérogénéité d'expression clinique des maladies héréditaires, et représentent un piège diagnostique à la fois clinique et moléculaire, l'anomalie nucléotidique ne concernant qu'une proportion limitée des cellules analysées.

## VII- Mutation mitochondriales

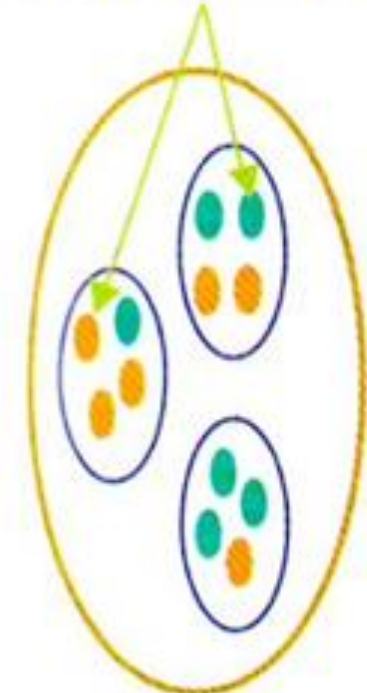
Le génome mitochondrial est constitué par un ADN **circulaire** double brin de 16569 pb, avec **37 gènes** dépourvus d'intron dont **13** gènes codent pour les polypeptides participant avec d'autres codés par le génome nucléaire dans le transport des électrons permettant la phosphorylation oxydative respiratoire, **2** gènes codent pour des ARNr et **22** codent pour des ARNt.

## VII- Mutation mitochondriales

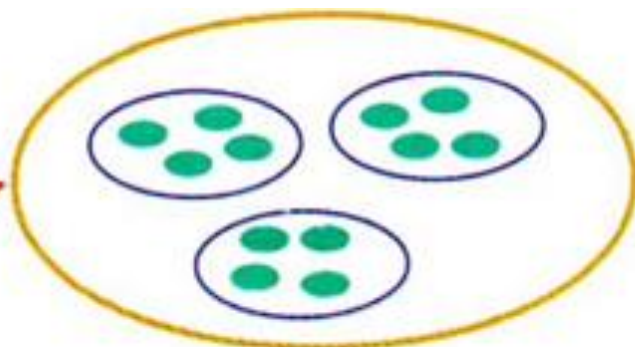
La génétique mitochondriale se distingue de la génétique nucléaire par :

- Il y a plusieurs milliers de copies d'ADN mitochondrial par cellule.
- La transmission est exclusivement maternelle (Hérédité maternelle).
- Le taux de mutations mitochondriales est 17 fois plus élevé.
- La ségrégation mitotique des mitochondries est aléatoire : Si la mère présente au départ deux types de mitochondries (normales et mutées), la distribution aléatoire dans la descendance donne des proportions variables d'ADN mitochondrial normal et muté dans une même cellule, ou au même tissu. C'est l'hétéroplasmie.

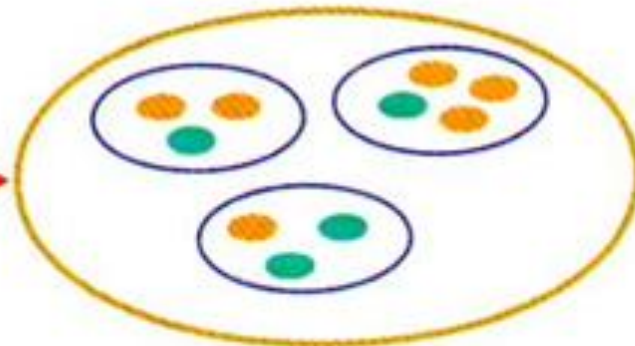
Mitochondrie



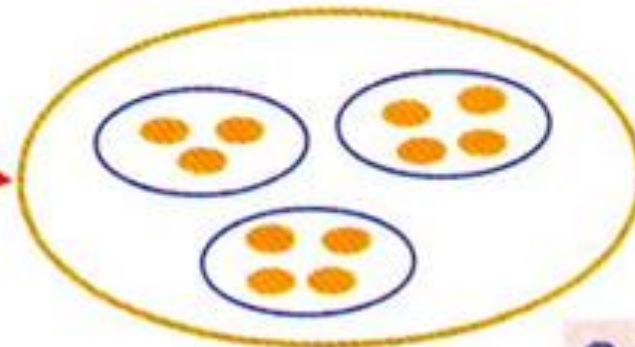
Cellule mère



Homoplasmie



Hétéroplasmie



Homoplasmie

Cellules filles

## VII- Mutation mitochondriales

Les conséquences phénotypes sont ainsi variables d'une cellule à l'autre, d'un tissu à l'autre, d'un individu à l'autre.

Les mutations mitochondriales sont responsables d'une dizaine de maladies, rares, la plupart étant de type **neuromusculaire**.

## VII- Mutation mitochondriales

### Les mutations ponctuelles :

Le premier exemple découvert concerne une mutation faux sens( arg---his) au codon 340 du gène de la NADH déshydrogénase 4 dans l'atrophie optique de Leber .

D'autres mutations ponctuelles ont aussi été détectées dans des gènes de tRNA: tRNA lysine dans le syndrome MERRF, et tRNA leu dans le syndrome MELAS.

# Conclusion

- Au cours de ces 20 dernières années, la connaissance du génome humain ainsi que les progrès technologiques ont permis l'identification d'un nombre croissant de mutations à l'origine des maladies héréditaires humaines.
- Cependant, il est très rare que la totalité des mutations d'un gène pourtant impliqué de façon certaine dans une maladie mendélienne soit connue, ce qui suggère l'existence de nouveaux mécanismes à découvrir, portant notamment sur les séquences très conservées, mais non codantes, du génome humain .

# Conclusion

- À l'échelle d'une maladie, la connaissance du spectre des mutations permet de mieux comprendre la physiopathologie moléculaire (perte totale ou partielle de fonction, gain de fonction) et d'expliquer le mode de transmission récessif ou dominant. Néanmoins, le problème central à l'heure actuelle est d'analyser et de comprendre les relations entre génotype et phénotype. C'est pourquoi les bases de données informatisées spécifiques de locus morbides sont importantes à développer
- Ces bases de données constituent un nouvel outil permettant d'étudier une maladie génétique donnée sous tous ses aspects : nosologiques, physiopathologiques, épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques.