

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE MINISTERE DE
L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA
FACULTE DE MEDECINE
Département de médecine

1^{ère} Année médecine
Cours de Génétique

VARIATIONS GENETIQUES

Elaboré par :
Dr KEBIR .S
Maître assistant
Histologie-Embryologie et Génétique

Année universitaire : 2015-2016

VARIATIONS GÉNÉTIQUES

I. INTRODUCTION :

- Deux grands processus sont responsables de la variation génétique: **la recombinaison** et **la mutation**. **La mutation** est le processus par lequel des changements se produisent dans la séquence d'ADN d'un gène. Les mutations sont des altérations des séquences habituelles de l'ADN d'un organisme. Elles résultent de l'action d'agents physiques, chimiques ou d'erreurs de réplication.
- Les mutations se présentent sous 2 formes. Selon l'étendue de la séquence touchée, il peut s'agir d'une mutation ponctuelle ou d'une mutation de grande ampleur. Seules les mutations survenant dans les séquences codantes sont susceptibles d'avoir des répercussions sur le phénotype. Les mutations survenant sur les séquences non codantes n'ont en général aucune répercussion clinique.
- 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.
- 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 multifactorielles.
- La conséquence de toute mutation dépend de son effet fonctionnel, qui peut être neutre, conduire à l'amélioration d'une fonction (diversité, évolution) ou à l'altération d'une fonction (effet pathogène).
- On distingue :
 - A. Mutations acquises :**
 - Une mutation apparue dans une cellule somatique d'un tissu est appelée « **mutation somatique** » ou « **mutation acquise** », puisqu'elle 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.
 - B. Mutations constitutionnelles :**
 - Lorsqu'une mutation est présente ou survient avant la fécondation, ou survient lors des premières divisions du zygote (donc nouvellement apparue), on parle de « mutation **constitutionnelle** ».

- Une mutation constitutionnelle sera présente dans toutes les cellules somatiques de l'individu, et également dans ses cellules germinales, donc **transmissible** 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** ».
- 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.

II. LES MUTATIONS PONCTUELLES :

Les mutations ponctuelles ou **microlésions de l'ADN**, se distinguent selon leurs conséquences sur les protéines. Il s'agit de **substitutions, de suppression ou d'addition de bases**. Ces mutations découlent de mécanismes divers.

2.1. Mutation faux sens:

- Le changement d'un **seul nucléotide à l'intérieur d'un triplet**, donne un autre sens au codon. Si le triplet muté code pour un acide aminé différent, la protéine qui en résulte peut être différente, et son activité peut être différente ou absente.
- Exp: dans le codon sens GAA (Ac glutamique), si le A du milieu est remplacé par un U, on obtient le codon GUA (Valine), il y a un faux sens puisque la protéine va contenir un Ac aminé qui n'est pas à sa place, cette mutation peut provoquer une maladie.
- On distingue:
 - **Les transitions:** correspondent au remplacement d'une des purines par l'autre purine, ou d'une des pyrimidines par l'autre pyrimidine.
 - **Les transversions:** sont un changement d'une des pyrimidines en l'une des purines, ou le contraire, d'une des purines en l'une des pyrimidines.

2.2. Mutation non sens:

- Le changement d'un nucléotide dans le triplet, change la signification du triplet muté, lequel va coder pour un arrêt de la traduction (codon stop). Ceci conduit à la formation d'un polypeptide plus court que le peptide

normal, avec perte de la fonction. La mutation non sens produit souvent un phénotype mutant.

- Exp: dans le codon CAG (glutamine), le 1^{er} nucléotide C, est changé en U, on obtient le triplet UAG, qui signifie, codon stop. La mutation induit une maladie parce que la protéine produite sera plus courte que la protéine normale et ne sera pas fonctionnelle.

2.3. Mutation silencieuse:

- Exp: pour le même codon sens: GAA (Ac glutamique), si le A en 3^{ème} position est remplacé par un G, le codon devient GAG, ce nouveau codon code aussi l'Ac glutamique, il n'y a pas de modification, et la mutation est dite silencieuse.
- Dans la mutation silencieuse, la base changée au niveau du triplet ne change pas le sens de celui-ci, le triplet muté code pour le même Ac aminé. Il n'y a pas d'effet sur la protéine.

2.4. Mutation frameshift:

- Toute addition ou délétion de paires de bases qui n'est pas un multiple de 3 modifie le cadre de lecture dans les segments d'ADN qui codent des protéines.
- Ceci conduit à de nouveaux acides aminés à partir de ce site mutationnel et parfois à une terminaison anticipée (ou plus lointaine) de la chaîne polypeptidique.

2.5. Mutation dynamique instable:

- Elles sont responsables de maladies à expansion de répétition de trinuécléotides. A l'état normal, le gène comporte un nombre donné de motifs trinuécléotidiques ,répétés en tandem.
- Une mutation de ce type provoque l'allongement de la séquence de répétition de trinuécléotides, par augmentation du nombre de motifs répétés de génération en génération. L'allongement de la séquence peut être discret, sans répercussion phénotypique, chez le parent. Le nombre de répétitions peut dépasser un certains nombre de motifs répétés dans la descendance et le phénotype anormal se manifeste alors.
- Exp: le retard mental avec chromosome X fragile. Dans ce syndrome, une personne qui porte une mutation de moins de 300 motifs CGG, garde un phénotype normal, dans sa descendance. Il peut y avoir des enfants malades, si la séquence de répétition du motif CGG s'allonge d'avantage.

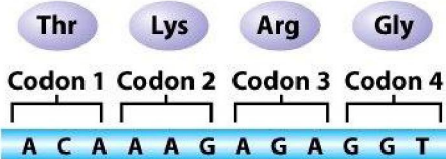
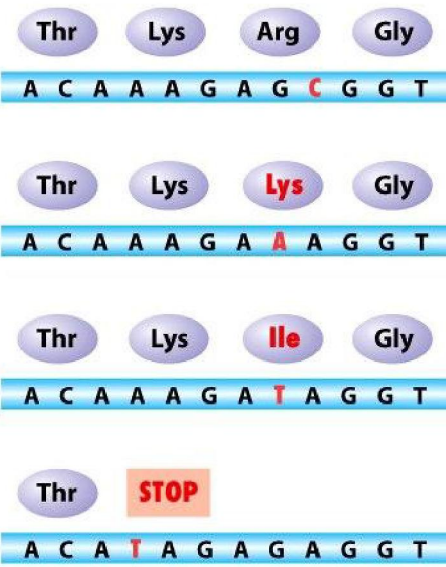
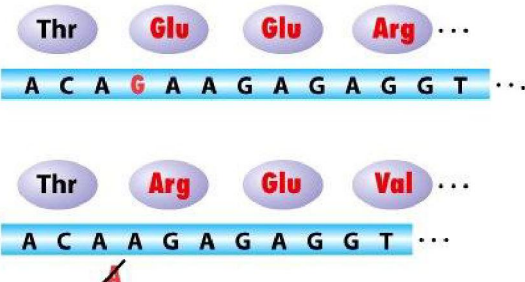
Types of mutations at the DNA level	Results at the molecular level	
<p>No mutation</p>	<p>Wild type</p>	 <p>Codons specify wild-type protein.</p>
<p>Transition or transversion</p>	<p>Synonymous mutation</p> <p>Missense mutation (conservative)</p> <p>Missense mutation (nonconservative)</p> <p>Nonsense mutation</p>	 <p>Altered codon specifies the same amino acid.</p> <p>Altered codon specifies a chemically similar amino acid.</p> <p>Altered codon specifies a chemically dissimilar amino acid.</p> <p>Altered codon signals chain termination.</p>
<p>Indel</p> <p>Base insertion</p> <p>Base deletion</p>	<p>Frameshift mutation</p> <p>Frameshift mutation</p>	

Figure 15-2
Introduction to Genetic Analysis, Ninth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

III. MACROLESIONS DE L'ADN:

Les mutations de grande ampleur touchent de longs segments d'ADN, leurs conséquences sont généralement importantes.

- 3.1. Les délétions:** C'est la perte d'une grande séquence d'ADN, d'étendue variable, pouvant se limiter quelques bases ou aller à plusieurs kilobases ou même affecter un gène entier.
- 3.2. Les insertions:** Des bases surnuméraires sont insérées. Les nucléotides insérés **viennent en général d'un autre chromosome**. Leur étendue est variable.
- 3.3. Les duplications:** Un segment ADN de longueur variable est représenté deux fois dans le chromosome.
- 3.4. L'amplification:** Des séquences plus ou moins longues, qui se répètent en plusieurs exemplaires sur le chromosome. Ces séquences s'attachent l'une à suite de l'autre. L'étendue du tandem est très variable.
- 3.5. Inversions:** Séquence ADN dont l'orientation est inversée.
- 3.6. Les réarrangements:** Deux séquences d'ADN normalement éloignées, peuvent subir une cassure, l'une des séquences vient s'insérer sur l'autre. Il en résulte une altération de la séquence de l'ADN.

IV. AGENTS MUTAGENES:

- Les mutations sont aléatoires, survenant au hasard. Il existe cependant de nombreux cas où la mutation semble répondre à un facteur nouveau introduit dans l'environnement. La mutation permet parfois à l'organisme de s'adapter à son nouveau milieu.
- Les causes de mutation se répartissent en **3 catégories**:
 - **Les substances chimiques.**
 - **Les rayons ultraviolets.**
 - **Les radiations ionisantes.**

A. Les substances chimiques:

Elles sont très diverses:

- Agents alkylants: ethylméthane-sulfonate (EMS).

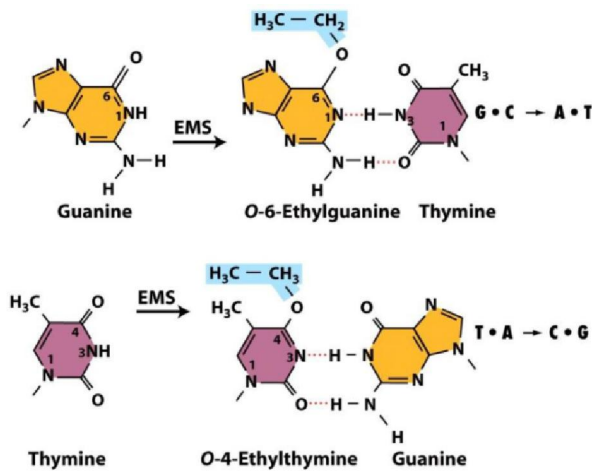
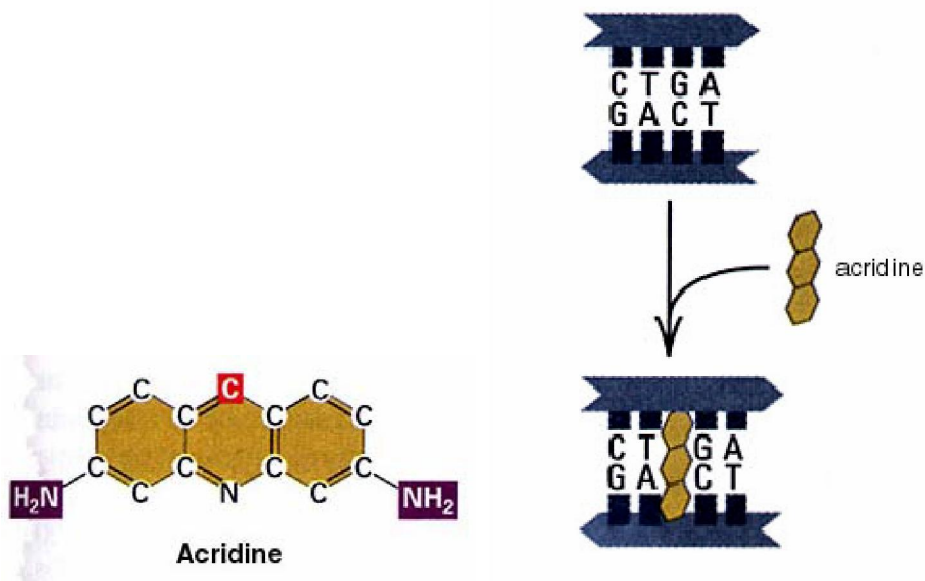


Figure 15-16
Introduction to Genetic Analysis, Ninth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

- Les acridines.

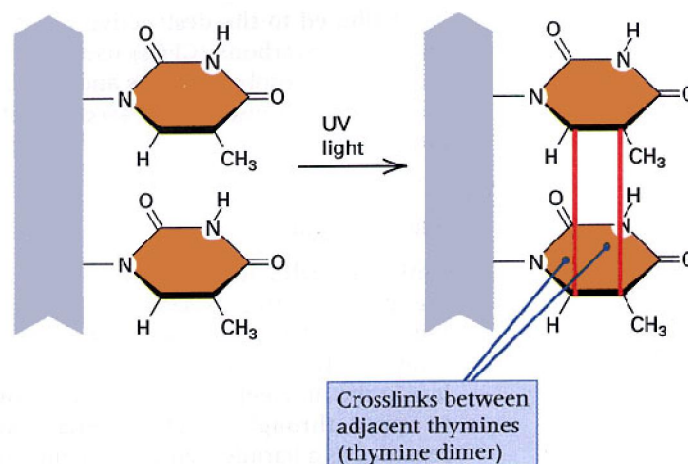
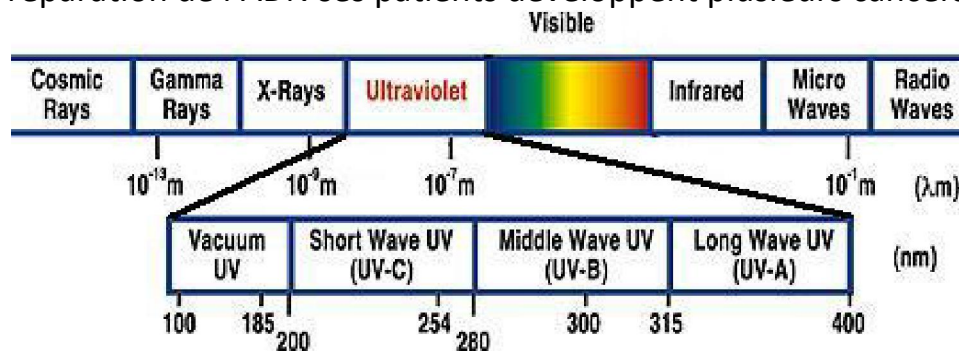


- L'aflotoxine B1.
- Agents désaminants: acides nitreux, bisulfite.

B. Les rayons ultraviolets:

- Les rayons dont la longueur d'onde approche les 260 nm sont facilement absorbés par l'ADN. La lumière ultraviolette est bien connue pour provoquer des lésions de l'ADN.

- Les effets des UV sur l'ADN sont multiples et bien connus ils entraînent souvent la formation de **liaisons covalentes entre deux nucléotides** consécutifs (deux nucléotides T, constituant ce que l'on appelle un dimère T=T).
- Dans le xéroderma pigmentosum (maladie héréditaire de la peau chez l'homme), l'exposition aux rayons ultraviolets du soleil, provoque des lésions de l'ADN dans les cellules de la peau. A cause d'un défaut de réparation de l'ADN ses patients développent plusieurs cancers cutanés.



C. Les radiation ionisantes:

- Les rayons X, les rayons β et γ émis par les substances radioactives ont des effets mutagènes et cancérigènes reconnus depuis le lancement des bombes atomiques sur Hiroshima et Nagasaki. De même l'accident de Tchernobyl a été la cause de nombreux cancers. Citons aussi la survenue de cancers et de cas de stérilités chez les radiologue, durant les premières années, lorsque la radiologie venait de débiter.
- Le risques de survenu de mutations après irradiation, incitent à une grande prudence dans l'utilisation des rayons ionisants dans la pratique médicale.

V. POLYMORPHISMES DU GENOME:

- Les variations non pathogènes du génome sont appelées « polymorphismes ». La notion de « polymorphisme » repose à la fois sur le caractère non pathogène de la variation de séquence, et la fréquence dans la population (>1% par définition). Un polymorphisme est une mutation et **peut se situer en région codante ou non codante.**