

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

2<sup>ème</sup> Année médecine  
Cours de Génétique

## **POLYMORPHISME ET MUTATIONS**

Elaboré par :  
**Dr. CHEIKH.N**  
**Dr. KEBIR.S**

Année universitaire : 2019-2020

## Polymorphisme et mutations

### Polymorphisme

#### I. Définition du polymorphisme :

Le polymorphisme génétique (du grec « poly » plusieurs et « morphe » forme) représente une variation dans la séquence nucléotidique des individus d'une population donnée, entraînant l'existence de deux allèles ou plus à un locus. Ce sont ces variations qui rendent compte des différences entre les individus (couleur de peau, groupes sanguins ....).

La notion de polymorphisme repose à la fois sur le caractère non pathogène de ces variations et la fréquence (> 1% dans la population).

Un polymorphisme est une mutation et peut se situer en région codante ou non codante.

#### II. Types de polymorphisme :

Il y'a plusieurs type de polymorphisme, parmi lesquels :

##### **A. Le Polymorphisme de longueur de fragments de restriction ou RFLP :**

C'est le cas où le polymorphisme des séquences de l'ADN peut être détecté au moyen d'enzymes de restriction qui coupent l'ADN en des sites précis donnant des longueurs de fragments différents dues à la présence ou l'absence de sites de clivage le long des molécules d'ADN.

Exemple :

Si le site de l'enzyme de restriction EcoRI, GAATTC, existe en trois positions particulières de nucléotide dans une séquence de gène (allèle 1) et la mutation résulte d'un changement de site médian de CAATTC (Allèle 2). l'enzyme ne pourra plus identifier et couper les brins d'ADN à cette position, ayant pour résultat un fragment simple de 500-pb EcoRI pour l'allèle 2 en comparaison avec les deux fragments (150 et 350 pb) prévus par le découpage de l'allèle 1.

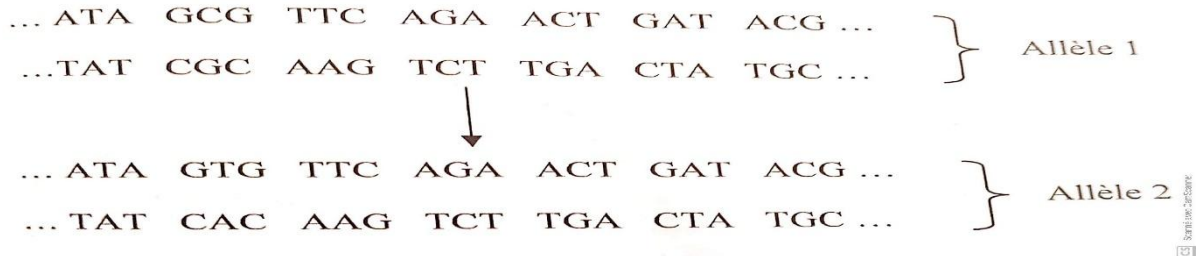
Allèle 1 :	GAATTC	GAATTC	GAATTC
	1	150	500 bp
Allèle 2 :	GAATTC	CAATTC	GAATTC
	1	150	500 bp

##### **B. Polymorphisme de la séquence répétée ou SSRP :**

Ce type de polymorphisme provient des différences, dans le nombre de répétitions des minisatellites (VNTR : variables number tandem repeats ; des séquences de 15 à 25 paires de bases (pb) sont répétées un grand nombre de fois) et des microsatellites (STR : short tandem repeats ; des séquences de 1 à 5 paires de bases sont répétées un grand nombre de fois).

### C. Le Polymorphisme simple de nucléotide ou SNP :

Ce type est déterminé par la variation d'une paire unique de base à un site nucléotidique particulier ; ce polymorphisme est dû à une substitution, il donne généralement deux allèles différents au niveau de la séquence qui est le siège de substitution.



### D. Le polymorphisme d'insertion et de répétition d'un nombre variable de copiesou CNVs :

Il s'agit de variation du nombre d'exemplaires contigus de grands segments génomiques (perte ou gain de fragments de quelques kb à plusieurs Mb). A ce jour, des CNVs ont été identifiés dans environ 15% du génome humain.

## LES MUTATIONS

### I. DEFINITION :

Les mutations sont des altérations des séquences habituelles de l'ADN d'un organisme.

Elles sont soit naturelles suite à des erreurs dans la réplication ou lors des divisions, soit induite par des agents mutagènes physiques ou chimiques.

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 conséquences sont variables selon que le produit du gène soit affecté ou non. 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.

Un organisme chez lequel les effets de la mutation sont visibles est appelé mutant.

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 mono géniques 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 acquise** : Une mutation qui n'était pas présente initialement dans le génome de la cellule et apparue par la suite dans une cellule somatique d'un tissu,(appelée aussi « mutation somatique »)

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 constitutionnelle** :c'est lorsqu' une mutation est présente ou survient avant la fécondation, lors de la méiose dans une cellule germinale, au niveau d'un gamète parental (mutationgerminale) ou survient lors des premières divisions du zygote (donc nouvellement apparue appelée mutation de novo ou néomutation).

Une mutation constitutionnelle sera présente dans toutes les cellules somatiques de l'individu, et également dans ses cellules germinales, donc transmissibles à la descendance.

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

Il existe différents types de mutations :

- *Mutation génomique* : altération du nombre de chromosome (polyploidie)
- *Mutation chromosomique* : altération de la structure d'un ou plusieurs chromosomes
- *Mutation génique* : altération d'une séquence d'ADN transmissible

Les deux premiers types sont visibles au niveau du caryotype (voir cours caryotype)

## **II. Les principales mutations géniques :**

### **A- Les mutations ponctuelles :**

Les mutations ponctuelles ou microlésions de l'ADN : peuvent être divisées en deux catégories :

- ❖ La Substitution d'un nucléotide : Changement d'un nucléotide (d'une base) par un autre nucléotide. Ex : Drépanocytose, groupes sanguins, B thalassémie.

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 tranversions : sont un changement d'une des pyrimidines en l'une des purines, ou le contraire, d'une des purines en l'une des pyrimidines.

- ❖ les petites insertions et délétions :

-L'insertion : c'est addition d'un ou de quelque nombre de nucléotide supplémentaire Ex : B thalassémies(insertion adénine).

-La délétion : Perte d'un ou plusieurs nucléotides. Ex : Thalassémie (délétion CTTT)

Les délétions/insertions de la séquence codante qui n'est pas des multiples de 3 bases entraînent un décalage du cadre de lecture et conduisent en règle générale à une protéine incomplète qui est rapidement dégradée. La délétion de trois bases (ou d'un multiple de trois bases) cause la perte d'un (ou de plusieurs) résidus acides aminés dans la protéine.

Les mutations ponctuelles se distinguent selon leurs conséquences sur les protéines en :

- ❖ Mutation faux sens : Le changement d'un seul nucléotide à l'intérieur d'un triplé, 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.

Exemple : dans le codon sens GAA (Acide 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 Acide aminé qui n'est pas à sa place, cette mutation peut provoquer une maladie.

- ❖ 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.

Exemple : dans le codon CAG (glutamine), le 1er 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.

- ❖ Mutation silencieuse : exemple pour le même codon sens : GAA (Acide glutamique), si le A en 3ème position est remplacé par un G, le codon devient GAG, ce nouveau codon code aussi l'Acide 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 Acide aminé. Il n'y a pas d'effet sur la protéine.

- ❖ 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.

Types of mutations at the DNA level	Results at the molecular level
<b>No mutation</b>	<p><b>Wild type</b></p> <p>Thr Lys Arg Gly Codon 1 Codon 2 Codon 3 Codon 4 A C A A A G A G A G G T Codons specify wild-type protein.</p>
<b>Transition or transversion</b>	<p><b>Synonymous mutation</b></p> <p>Thr Lys Arg Gly A C A A A G A G C G G T Altered codon specifies the same amino acid.</p>
	<p><b>Missense mutation (conservative)</b></p> <p>Thr Lys Lys Gly A C A A A G A A A G G T Altered codon specifies a chemically similar amino acid.</p>
	<p><b>Missense mutation (nonconservative)</b></p> <p>Thr Lys Ile Gly A C A A A G A T A G G T Altered codon specifies a chemically dissimilar amino acid.</p>
	<p><b>Nonsense mutation</b></p> <p>Thr STOP A C A T A G A G A G G T Altered codon signals chain termination.</p>
<b>Indel</b>	
<b>Base insertion</b>	<p><b>Frameshift mutation</b></p> <p>Thr Glu Glu Arg ... A C A G A A G A G A G G T ...</p>
<b>Base deletion</b>	<p><b>Frameshift mutation</b></p> <p>Thr Arg Glu Val ... A C A A G A G A G G T ...</p>

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

### **B-Les mutations instables**

Les séquences instables sont formées par la répétition successive et homogène d'un motif de quelques nucléotides (dinucléotides comme (TG)<sub>n</sub>, trinucléotides comme (CAG)<sub>n</sub> ...). Dans la population générale, le nombre de répétitions observé est variable mais relativement stable lorsque ce nombre est petit (le seuil dépend de la séquence considérée). L'instabilité naît de la longueur de la répétition homogène de la même séquence : les séquences les plus longues sont les moins stables. Cette instabilité est le plus souvent méiotique (le nombre de répétitions transmises d'une génération à l'autre est variable) mais peut être mitotique pour les plus grandes répétitions de certaines séquences ; dans ce cas, les différentes cellules ayant un nombre différent de répétitions, les mutations sont en mosaïque.

Les maladies regroupées parce que leur mutation survient sur une séquence instable sont le plus souvent des maladies neuromusculaires. Les séquences instables peuvent être situées dans la région traduite d'un gène (exemple : chorée de Huntington), dans un intron (exemple : ataxie de Freidreich), dans les régions flanquantes (exemples : au début du gène dans le syndrome de l'X fragile ou à la fin du gène dans la myotonie de Steinert).

**C-Les duplications :** Un segment ADN de longueur variable est représenté deux fois dans le chromosome.

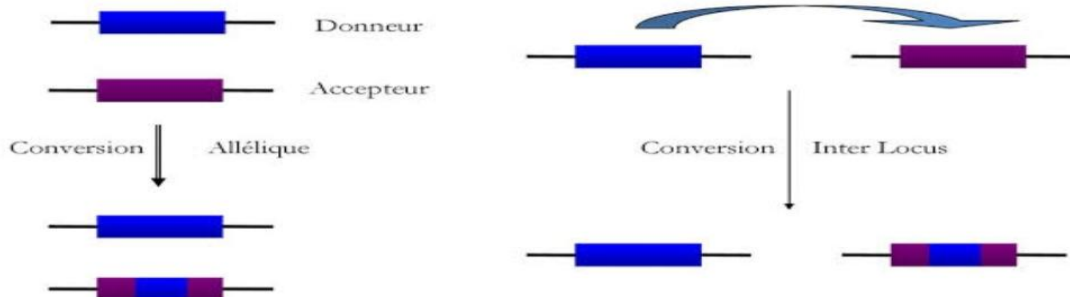
**D-Les inversions :** Segment d'ADN plus ou moins long dont l'orientation est inversée.

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

**E-La conversion génique :** est le transfert non réciproque d'une information de séquence. L'échange peut se faire entre une paire de séquence non allélique (on parle dans ce cas de

conversion génique interlocus), ou entre une paire de séquence allélique (dans ce cas on parle d'une conversion génique interallélique).

La séquence donneuse n'est pas altérée elle reste inchangé mais la séquence acceptrice recevant une partie copiée de la séquence donneuse et sera modifiée.

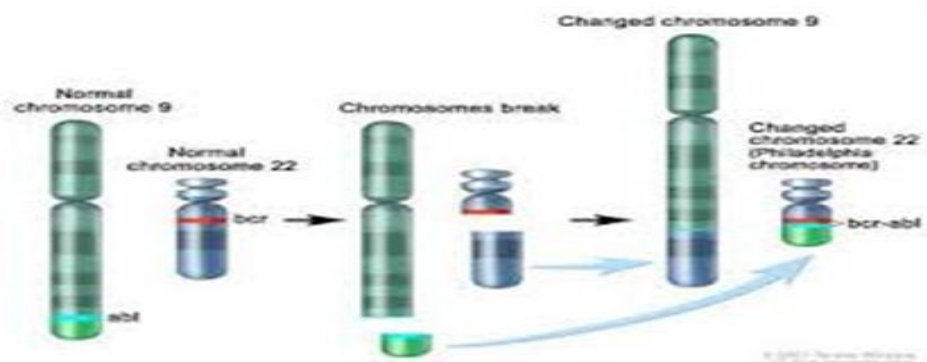


### **F-Fusion de gènes :**

C'est un réarrangement qui se produit lorsqu'une double cassure se produit entre deux gènes, il s'en suit une transposition d'origine dans l'autre gène, soit dans le même chromosome ou dans deux chromosomes différents.

La transposition intéressants deux chromosomes différents est appelée translocation .

Exemple : la leucémie myéloïde chronique résulte de la translocation entre les chromosomes 9 et 22 ; la Translocation du chromosome de Philadelphie a conduit à la formation d'un nouveau gène de fusion BCR / ABL1, composé de la partie 3 'du gène ABL1 dans le point d'arrêt du chromosome 9 et de la partie 5' d'un gène appelé BCR dans le point d'arrêt du chromosome 22. En 1985, il a été clairement établi que le gène de fusion sur le chromosome 22 produisait une protéine BCR / ABL1 chimérique anormale ayant la capacité d'induire une leucémie myéloïde chronique.



### **G-Mutations perturbant l'épissage :**

Il existe une zone de consensus au niveau des jonctions intron /exon. Cette séquence peut être sujette aux mutations. Les mutations de cette zone donnent :

Une omission de l'exon appelée un saut d'exon ou "exon skipping". C'est un exon situé en amont du site donneur muté ou en aval du site accepteur muté qui est éliminé

Une absence d'épissage si la mutation se trouve au niveau du site de branchement. L'intron n'est pas éliminé et on le retrouve au niveau de l'ARNm.

### III. MUTATIONS ET MALADIES :

Chez les organismes supérieurs (Homme) ; les mutations de l'ADN provoquent des maladies génétiques diverses, exemple : La Mucoviscidose, La Drépanocytose et l'Hémophilie. Les mutations provoquent aussi le cancer.

Les maladies génétiques sont dites héréditaires quand elles sont portées par les cellules germinales qui transmettent les tares à la descendance. Les mutations sont aussi responsables d'avortement car certaines mutations appelées LETALES produisent des embryons non viables. Les mutations associées au cancer touche généralement les gènes qui régulent le cycle cellulaire, comme les facteurs de croissances, les proto-oncogène, les gènes suppresseurs de tumeur ou les gènes de l'apoptose.

### IV. LA NOMENCLATURE INTERNATIONALE DES MUTATIONS

#### ❖ Indication de la séquence de référence

ADN		
	ADN codant	c.
	ADN génomique	g.
	ADN mitochondrial	m.
ARN		r.
Protéine		p.

#### ❖ Code des mutations :

substitution (pour les bases)	>
étendue	-
autres changements sur l' allèle	;
autres transcrits/mosaïque	,
incertain	0
allèle	[ ]
délétion	del
duplication	dup
insertion	ins
inversion	inv
conversion	con
extension	ext
codon stop	X
décalage du cadre de lecture	fsX
brin opposé	o
translocation	t

#### ❖ Exemples :

76A>C → au nucléotide 76 A est substitué ou remplacé par C.

76\_78 del ACT → entre les nucléotides 76\_78 il ya une délétion d'un ACT.



77\_79dupCTG → entre les nucléotides 77 et 79 il ya une duplication d'un CTG.

76\_77insT → entre les nucléotides 76 et 77 il ya une insertion d'un T.