

Le polymorphisme

I-Définition

Les polymorphismes génétiques correspondent à des variations non pathogènes du génome de la séquence de l'ADN d'un individu à l'autre au sein d'une même Espèce entraînant l'existence au même locus d'au moins 2 formes différentes de la séquence, appelés allèles

-Elles sont à la base de la diversité entre les individus.

-La notion de « polymorphisme » repose à la fois sur :

-le caractère non pathogène de la variation de séquence,

-la fréquence dans la population > 1% par définition.

-Un polymorphisme peut se situer en région codante ou non codante du génome(Pour les 95 % non codants et pour les 5 % codants)

-Généralement, seules les différences observées avec **une fréquence supérieure à 1% sont considérées comme des polymorphismes**, les autres étant assimilées à des anomalies ou mutations.

- elles ne traduisent aucune conséquence pathologique => elles ne dénaturent pas le message héréditaire soit:

✓Parce qu'elles siègent dans des régions non codantes (introns, ou séquences inter géniques).

✓ Parce qu'elles n'altèrent pas le contenu informationnel des exons donc n'altèrent pas la signification du codon.

Ces variations n'affectent pas forcément la santé, mais elles peuvent être neutres, bénéfiques ou pathogènes

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H

-elles sont **stables** et transmises de **manière mendélienne** traduisant ainsi un polymorphisme génotypique qui est le support moléculaire de la diversité phénotypique intra spécifique des individus

- Le polymorphisme de l'ADN est généré au cours de l'évolution par différents mécanismes moléculaires produisant soit **des substitutions** nucléotidiques, soit **des insertions** ou **délétions** d'une ou plusieurs bases.

On distingue ainsi plusieurs types de polymorphisme:

- Le Polymorphisme simple de nucléotide SNP
- Le polymorphisme d'insertion-délétion
- Le polymorphisme de répétitions
- CNVs (Copy Number Variations)
- Le polymorphisme de restriction

1- Le Polymorphisme simple de nucleotide SNP

SNP (single nucleotide polymorphism)

C'est une variation d'une seule paire de bases dans l'ADN d'un individu par rapport à un autre individu de la même espèce.

-C'est la forme de polymorphisme la plus fréquente dans le génome humain.

Exemple :

Dans une séquence d'ADN chez la majorité des individus :...AAGCTGGA...

Chez d'autres, on trouve :...AAGCCGGA... → Il y a ici un SNP : T remplacé par C.

2-Le polymorphisme d'insertion-délétion

INDELs= Insertion-Deletion polymorphisms

C'est une variation génétique où un petit fragment d'ADN (1 à 50 paires de bases environ) est :

Ajouté → insertion

Supprimé → délétion

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H

comparé à la séquence de référence.

Exemple :

Séquence de référence : ...A T G C A T G.

Variante (délétion de "C") : ...A T G A T G...

Variante (insertion de "T") : ...A T G T C A T G...

Taille des INDELs : En général : 1 à 50 paires de bases

Au-delà → on parle de CNV (Copy Number Variation)

3-Le polymorphisme de répétitions

Il existe dans le génome de très nombreux organismes des séquences nucléotidiques répétées en tandem les unes à la suite des autres.

Le nombre de répétition est extrêmement variable entre individus

Cette variation du nombre de répétitions est à l'origine d'un important polymorphisme dans les populations naturelles.

On distingue 2 grands types de séquences répétées:

- les minisatellites
- les microsatellites

- *les minisatellites (VNTRs)*

Les minisatellites sont un type de séquences répétées en tandem, constituées de motifs de 10 à 100 paires de bases

Le nombre de répétitions varie fortement entre individus

(VNTR = Variable Number of Tandem Repeats).

- *les microsatellites (STRs)*

Les microsatellites sont des séquences d'ADN très courtes

(2 à 6 paires de bases) qui sont répétées en tandem plusieurs fois à la suite.

(STR : short tandem repeats)

EX:[CA]15 CA CA CA CA CA ... (15 fois)

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H

Di-nucléotides	$[CA]_n, [GT]_n$
Tri-nucléotides	$[CAG]_n, [GAA]_n$
Tétranucléotides	$[GATA]_n, [ATTC]_n$

4-Le polymorphisme d'insertion et de répétition d'un nombre variable de copie sou CNVs (Copy Number Variations):

Les CNVs (Copy Number Variants) sont des variations (perte ou gain) du nombre de copies d'un segment d'ADN de taille importante allant de 1 kilobase (kb) à plusieurs mégabases (Mb). Pouvant ou non contenir un ou plusieurs gènes.

Exemple :

Individu A	A deux copies du gène X (normal)
Individu B	A trois copies du gène X → duplication
Individu C	A une seule copie du gène X → délétion

à ce jour, des CNVs ont été identifiés dans environ 15% du génome humain.

5. Les polymorphismes de restriction

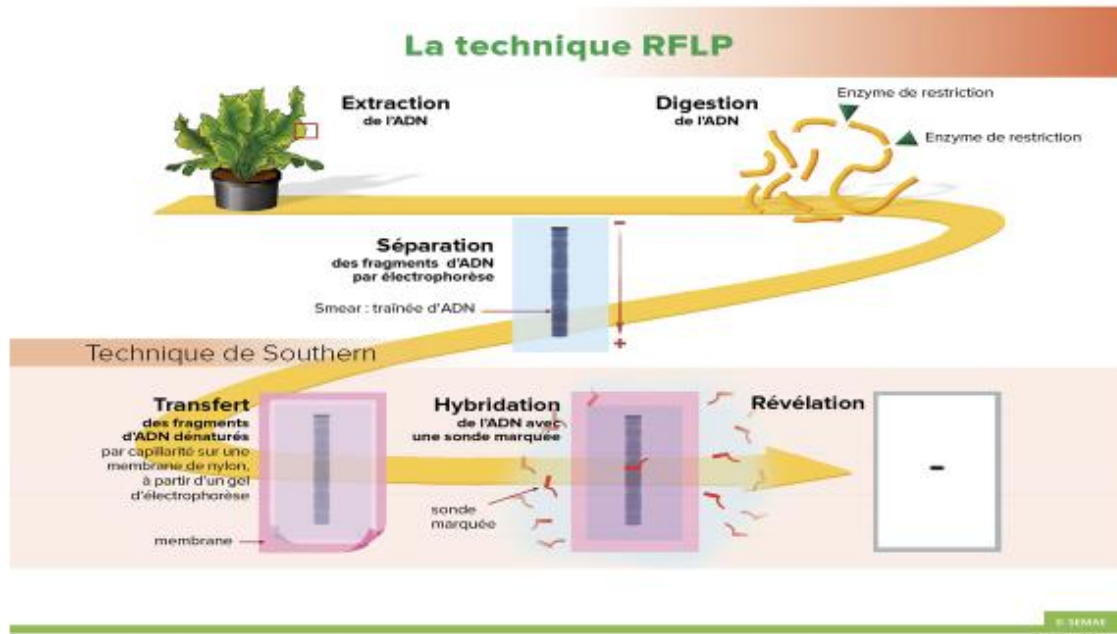
- Mise en évidence en 1978 par la méthode de Southern.
- Ce sont **des variations ponctuelles de la séquence touchant un site de restriction**
- Appelés RFLP (Restriction Fragment Length polymorphisme) = Polymorphisme de longueur des fragments de restriction

-c'est une variation dans la longueur des fragments d'ADN obtenus après digestion par des enzymes de restriction, en raison de différences dans la séquence d'ADN entre les individus.

Principe de base

En utilisant une enzyme de restriction, le génome d'un individu va être découpé en plusieurs parties dépendant du nombre de sites de restriction présents dans le génome de l'individu pour l'enzyme utilisée. Le nombre de ces sites et leurs positions diffèrent en fonction de l'individu. On a donc **un polymorphisme de longueur des fragments de restriction.**

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H



Si un individu a une mutation ou variation dans un site de restriction (par exemple une substitution de base) l'enzyme ne reconnaît plus ce site → l'ADN ne sera pas coupé à cet endroit.

Cela conduit à des fragments d'ADN de longueurs différentes selon les individus → polymorphisme.

Exemple :

une enzyme coupe un fragment d'ADN de 6 KB en deux fragments

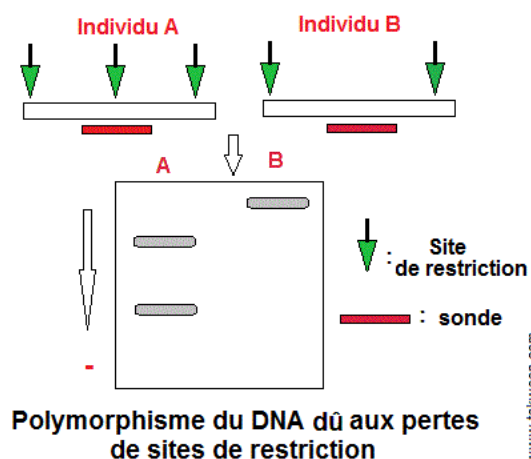
Individu 1 : coupe → fragments de 4 kb et 2 kb

Individu 2 : mutation dans le site → pas de coupe → fragment unique de 6 kb

Après électrophorèse

on voit une bande unique chez le mutant (6 kb) et deux bandes chez le normal (4 kb + 2 kb).

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
 Dr. HABBATI. H



MECANISME : Perte d'un site de restriction

Type	Nom complet	Variation	Taille
SNP	Single Nucleotide Polymorphism	Changement d'une seule base	1 base
Indels	Insertions / Délétions	Ajout ou perte de 1 à plusieurs bases	1–50 pb
VNTR	(Variable Number Tandem Repeat)	Répétition en tandem d'une séquence courte, nombre variable	10–100 pb × n répétitions
STR	Microsatellite	Répétition très courte (2–6 pb), nombre variable	2–6 pb × n
CNV	Copy Number Variation)	Variation du nombre de copies d'un segment génomique (duplication ou délétion)	kb à Mb
(RFLP)	Polymorphisme de restriction	Variation qui modifie un site de coupure d'une enzyme de restriction	1 pb à quelques pb

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. M. Krahn.cours « Bases moléculaires des mutations et Bases moléculaires du mode de transmission des maladies génétiques ». Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale. 2010-2011

Université de Djilali liabes sidi bel abbés
Faculté de médecine TALEB MOURAD
Département de médecine
2 année médecine 2024/2025

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H

2. LYNN.B.JORDE.JHON.C.CAREY.MICHEAL.J.BAMCHAD.RAYMOND.L.WHITE.
GENETIQUE MEDICALE.ELSEVIER.2003
3. INTERNET

Les mutations

I- Définition :

Le terme « mutation » désigne n'importe quel changement intervenu dans la séquence de l'ADN, sans préjuger de sa pathogénicité

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 « 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)
- conduire à l'altération d'une fonction (effet pathogène).

Le caractère pathogène d'une mutation pourra être précisé en parlant de « mutation délétère » ou « mutation pathogène ».

Les 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.

Elles ne sont en revanche pas transmissibles à la descendance. Les mutations somatiques pathogènes sont notamment impliquées **dans la formation de cellules tumorales.**

Les mutations constitutionnelles :

Lorsqu'une mutation est présente ou survient avant la fécondation (soit nouvellement apparue, soit transmise de génération en génération) ou survient lors des premières divisions du zygote 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 transmissibles à la descendance.

Toute mutation nouvellement apparue est aussi appelée mutation « de novo » ou « néomutation ».

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***.

Il existe 3 grandes classes de mutations :

- Génomiques** : portent sur une altération du nombre total des chromosomes.
- Chromosomiques** : portent sur une altération de la structure d'un ou de plusieurs chromosomes.
- Géniques** : altération d'une séquence d'ADN transmissible ou de gène.

Classification des lésions du génome

On distingue

Les anomalies à l'échelle du chromosome appelées **macrolésions**

Les anomalies à l'échelle du gène, appelées **microlésions**.

les Macrolésions du génome

Les anomalies chromosomiques sont classées en anomalies chromosomiques de nombre et anomalies chromosomiques de structure.

Les Microlésions du génome

anomalies à l'échelle du gène en séquence codante ou non codante =
mutation ponctuelle

Les microlésions regroupent :

- les mutations nucléotidiques par remplacement d'une base =substitutions
- les insertions/délétions de quelques nucléotides incluant les expansions de répétitions trinuécléotidiques

les macrolésions regroupent :

les remaniements géniques qui regroupent les grandes délétions et insertions, duplications, inversions, conversions géniques ou translocations chromosomiques.

I-La mutation ponctuelle :

Le terme « mutation ponctuelle » est utilisé habituellement pour les microlésions touchant un ou quelques nucléotides:

- **A-Les Substitutions**

Les substitutions constituent le remplacement d'un nucléotide par un autre nucléotide.

Il s'agit du type le plus fréquent des microlésions
elles représentent environ 70% des mutations.

On distingue classiquement

- les transitions.
- les transversions

-les transitions.

_Correspondent à la substitution d'une base pyrimidique (C ou T) ou purique (A ou G) par une autre base de même nature

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H

- les transversions

Correspondent au remplacement d'une base purique par une base pyrimidique ou inversement.

Plusieurs mécanismes peuvent être en jeu dans la survenue des substitutions

- notamment des erreurs de réplication ayant échappé au système de réparation
- des erreurs du système même de réparation
- des perturbations biochimiques dues à des agents physiques ou chimiques exogènes ou produits par le métabolisme endogène.

■ B-Insertions et/ou de délétions de 1 ou quelques nucléotides (Indels ponctuels)

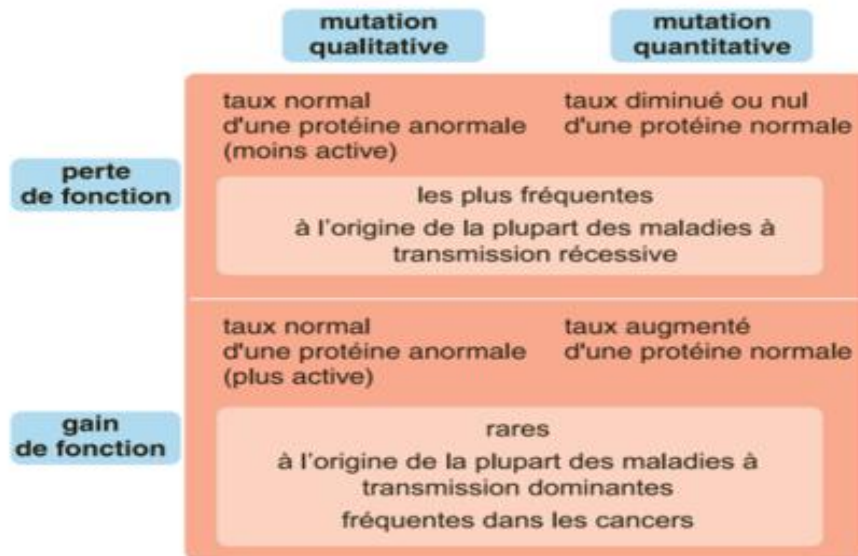
Les délétions ou insertions d'un ou quelques nucléotides sont également des mutations fréquentes.

Lorsqu'elles concernent un nombre de nucléotides non multiple de trois dans un exon, elles conduisent :
à un décalage du cadre de lecture (frameshift)

Les conséquences possibles :

- Changement complet de la séquence d'acides aminés en aval (Après la mutation).
 - Apparition possible d'un codon stop prématuré → protéine tronquée, non fonctionnelle.
 - Altération majeure de la structure et fonction de la protéine → souvent pathogène.
- Les mutations ponctuelles se distinguent selon leurs conséquences sur les protéines en :

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
 Dr. HABBATI. H



1- La mutation faux sens :

Une mutation faux sens est un changement d'un seul nucléotide (mutation ponctuelle) dans une séquence codante (exon) *qui remplace un codon par un autre codon qui code pour un acide aminé différent cela modifie un seul acide aminé dans la protéine produite.*

la protéine qui en résulte **peut être différente**, et son **activité peut être différente ou absente**

• Exemple :

Séquence normale
 ADN : 5'—ATG GAA CGT—3'
 ARNm : 5'—AUG GAA CGU—3'
 Codons : AUG - GAA - CGU
 Acides aminés : Met - Glu — Arg

Mutation faux sens
 (ex : A remplacé par C dans GAA → GAC)
 ARNm : AUG GAC CGU
 Codons : AUG - GAC — CGU
 Acides aminés : Met - Asp- Arg
 L'acide aminé Glu (GAA) a été remplacé par Asp (GAC).

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H

Exemples de maladies dues à une mutation faux sens

Drépanocytose (anémie falciforme)

Mutation du gène de la β -globine Localisé sur le chromosome 11.

Mutation au niveau de l'ADN :

Normal (allèle sain) :GAG (codon) → code pour acide glutamique (Glu)

Muté (allèle drépanocytaire) :GTG (codon) → code pour valine (Val)

Dans l'hémoglobine normale (HbA) :

Position 6 de la chaîne β = acide glutamique (Glu)→Hydrophile

Dans l'hémoglobine mutée (HbS) :

Position 6 = valine (Val)→ Hydrophobe

Ce petit changement modifie la structure de l'hémoglobine

2-la Mutation non-sens :

C'est une mutation ponctuelle (changement d'un seul nucléotide) qui *transforme un codon codant pour un acide aminé en un codon STOP* (UAA, UAG ou UGA).

Cela entraîne l'arrêt prématuré de la traduction.

conduit à la formation d'un polypeptide plus court que le peptide normal avec perte de la fonction

exemple :

Séquence normale :

ARNm : AUG GAA CGU UGC AAG UGA

Codons : AUG- GAA- CGU- UGC- AAG- UGA

Acides aminés : Met - Glu- Arg- Cys- Lys- [Stop]

Mutation non-sens :

Mutation : GAA (Glu) devient UAA (codon STOP)

ARNm : AUG UAA CGU...

Codons : AUG- UAA - ...

Acides aminés : Met- [STOP]

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H

→ La traduction s'arrête après le premier acide aminé → protéine très courte et non fonctionnelle.

EXEMPLE d'une maladie due à une mutation non-sens

La β -thalassémie

Très fréquente en Méditerranée (notamment Italie, Algérie, Tunisie, Grèce)

Mutation au codon 39 (CAG → TAG)

CAG (Glutamine, Gln) Mutation: CAG → TAG (STOP)

Conséquence :

Traduction interrompue au 39 acide aminé → chaîne trop courte

Aucun hémoglobine fonctionnelle → β -thalassémie classique

Codon	Mutation	Acide aminé normal	Effet
15	TGG → TGA	Tryptophane	β^0 -thalassémie sévère
17	AAG → TAG	Lysine	β^0 -thalassémie sévère
30	GAG → TAG	Glutamate	β^0 -thalassémie
39	CAG → TAG	Glutamine	Très fréquente en Méditerranée

3-la mutation silencieuse

C'est une mutation ponctuelle (changement d'un seul nucléotide dans l'ADN ou l'ARNm) qui ne modifie pas l'acide aminé codé.

C'est possible grâce à la redondance du code génétique (plusieurs codons peuvent coder pour le même acide aminé).

Le triplet muté code pour le même Acide aminé. Il n'y a pas d'effet sur la protéine.

exemple :

ADN normal :

Codon : GAA → ARN : GAA → Acide aminé : Glutamate (Glu)

Mutation silencieuse :

Codon : GAA → devient → GAG → ARN : GAG → Acide aminé : Glutamate (Glu)

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H

Le nucléotide change, mais le codon code toujours pour le même acide aminé → pas de changement dans la protéine.

4- la mutation frameshift

C'est une insertion ou une délétion d'un nombre de nucléotides non multiple de trois (ex : 1, 2, 4, etc.) dans une séquence codante (exon).

Cela décale le cadre de lecture de l'ARNm → tous les codons en aval sont modifiés. → Grave conséquence sur la traduction de la protéine.

Explication :

Le code génétique est lu par triplets (codons)
chaque codon codant pour un acide aminé.

Donc

si on insère ou supprime un nombre de nucléotides non divisible par 3 dans un exon cela modifie le cadre de lecture à partir du point de la mutation.

Exemple:

Séquence normale (lue par triplets/codons)

AUG-GAA-CGU-UGC-AAG... → traduction correcte

Traduction (en acides aminés) :Met- Glu- Arg- Cys- Lys –

Après suppression d'un seul nucléotide :

La séquence mutée devient :

AUG- GAA**C**- GUU- GCA- AG..

AUG- GAA- GUU- GCA- AG..

Traduction :Met- Glu- Val- Ala - ...→ Décalage à partir du codon 3.

Ce décalage modifie toute la lecture donc la protéine finale sera totalement différente

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
 Dr. HABBATI. H

Type de modification	Multiple de 3 ?	Effet sur la lecture
Insertion/délétion de 3, 6, 9... nucléotides	✓ Oui	Lecture conservée, mais acides aminés changés
Insertion/délétion de 1, 2, 4, 5... nucléotides	✗ Non	Décalage du cadre → frameshift

Conséquences biologiques

Modification de la séquence protéique → Tous les acides aminés après le site muté sont faussés

Codon STOP prématuré → La traduction s'arrête tôt

protéine incomplète et non fonctionnelle → Protéine souvent détruite Par les systèmes de surveillance de la cellule

Comparaison des mutations ponctuelles

Type de mutation	Effet sur le codon	Effet sur la protéine
Silencieuse	Codon change	Pas d'effet
Faux sens	Codon change	Acide aminé changé
Non-sens	Codon devient STOP	Protéine tronquée
Frameshift	Insertion/délétion non multiple de 3	Séquence complètement faussée + STOP prématuré

5-Les mutations modulant l'expression d'un gène

Sont des mutations qui ne changent pas (ou peu) la séquence d'acides aminés de la protéine, mais altèrent la quantité, la durée ou le lieu d'expression

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H

du gène, en agissant sur des régions régulatrices de l'ADN ou de l'ARN.

Exemple :

Région mutée	Effet
Promoteur	Modifie l'initiation de la transcription
Sites de fixation des facteurs de transcription	Affecte la reconnaissance du gène
Introns (épissage)	Mauvais épissage → ARN mal formé
Sites de polyadénylation	Affecte la fin de la transcription

6-Les mutations instables

Les mutations instables sont des mutations dynamiques causées par l'expansion anormale de courtes séquences répétées

Les séquences concernées sont souvent des triplets
(ex : CAG, CGG, CTG, GAA...)

Chez les personnes saines : nombre de répétitions limité

En cas de mutation instable : les répétitions dépassent un seuil pathologique

Plus ces séquences se répètent, plus elles deviennent instables et peuvent entraîner des maladies.

Plus la mutation est longue, plus elle est instable, et peut s'aggraver au fil des générations (phénomène d'anticipation; *La maladie apparaît plus tôt et sous une forme plus grave chez les générations suivantes. Car le nombre de répétitions augmente au fil des générations*).

Ce type de mutation s'observe dans une douzaine de maladies humaines

Exemples :

Le Syndrome de l'X fragile

est une maladie génétique causée par une expansion instable de triplets CGG dans le gène FMR1, situé sur le chromosome X.

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H

Gène impliqué : FMR1

Localisation : chromosome Xq27.3

Le gène FMR1 code pour la protéine *FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein)*

Cette protéine est *essentielle pour le développement du cerveau et la plasticité synaptique*

Dans l'exon 1 du gène FMR1 (plus précisément dans la région non traduite 5'UTR) on trouve des répétitions du triplet CGG.

Chez les individus normaux : < 45 répétitions de CGG

Classification selon le nombre de répétitions CGG

<i>Nombre de répétitions CGG</i>	<i>Interprétation</i>	<i>Effet</i>
5–44	Normal	FMR1 exprimé normalement
45–54	Zone grise	Stable ou légèrement instable
55–200	Pré-mutation	Pas de maladie, mais risque d'expansion à la génération suivante
>200	Mutation complète	Silencement du gène → plus de FMRP → Syndrome de l'X fragile

Quand il y a >200 répétitions CGG

la région est :Hyper-méthylée (modification épigénétique),Ce qui bloque la transcription du gène FMR1

Résultat : pas de production de FMRP → perturbation du développement cérébral.

Chez les filles porteuses : Moins touchées (elles ont deux chromosomes X)

Porteuses peuvent avoir : Difficultés scolaires, Anxiété, Déficit, cognitif léger

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H

Caractéristiques des mutations instables :

Seuil : Le nombre de répétitions se situe au-dessous du seuil pathologique.
Au-dessus de ce seuil, la personne va être malade.

Prémutation : au-dessous du seuil pathologique, il y a une zone de transition entre la zone normale et la zone des allèles pathologiques qui donnent la maladie.

Anticipation: La maladie a tendance à être de plus en plus précoce et sévère.

II-les Macrolésions du génome

Les mutations de grande ampleur touchent de long segment d'ADN leurs conséquences sont généralement importantes

-Les délétions

-Les insertions

-Les duplications

-Les inversions

-La conversion génique

un processus de recombinaison non réciproque, où une séquence d'ADN est copiée à partir d'un gène donneur vers un gène accepteur, remplaçant partiellement ou totalement sa séquence.

il y a : Un gène donneur : il fournit l'information génétique.

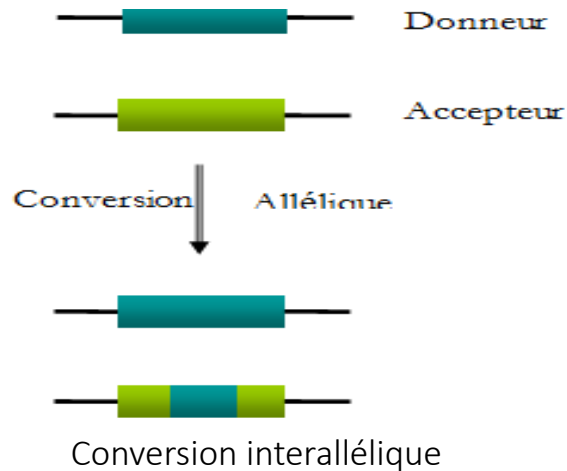
Un gène receveur (ou accepteur) : il est modifié en copiant tout ou partie de la séquence du donneur.

C'est une recombinaison non réciproque : *Seule la séquence du receveur est modifiée. Le gène donneur reste identique*, il ne subit aucune altération.

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

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H



-la fusion des 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 (sont reliés de manière anormale pour former un gène hybride)soit dans le même chromosome ou dans deux chromosomes différents.

Ce gène de fusion produit une protéine hybride qui combine des domaines de deux protéines différentes.

Se produit lors de la méiose ou réparation de l'ADN

Peut avoir des rôles physiologiques (diversité génétique) ou pathologiques (maladies génétiques)

La transposition intéressante deux chromosomes différents est appelée Translocation

Exemple LMC (Leucémie myéloïde chronique)

Gène de fusion : BCR-ABL

Mécanisme : translocation t(9;22) → chromosome de Philadelphie

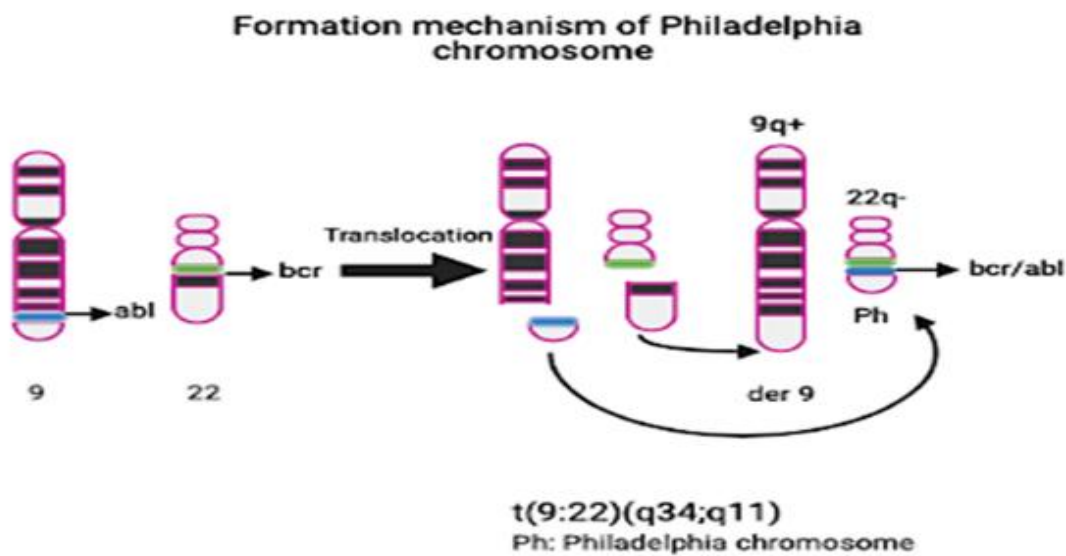
Gène de fusion : BCR-ABL Produit une protéine chimère contenant :

Le domaine régulateur de BCR et Le domaine tyrosine kinase de ABL

Conséquence :

La kinase ABL devient constamment active ➤ phosphorylation anormale ➤ activation de voies de prolifération cellulaire, inhibition de l'apoptose.

Résultat : prolifération massive des cellules myéloïdes → leucémie myéloïde chronique (LMC)



-Les Mutations perturbant l'épissage

Ce sont des mutations qui se situent dans les séquences consensus des sites d'épissage :

Site donneur (5') : en début d'intron

Site accepteur (3') : en fin d'intron

Régions régulatrices

Où apparaissent dans des exons ou introns proches : modifiant la reconnaissance du bon site

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H

LA NOMENCLATURE INTERNATIONALE DES MUTATIONS

L'identification de variations de séquence dans un échantillon, en comparaison à une séquence de référence, nécessite dans un premier temps une description précise de ces variations.

La « **Human Genome Variation Society** » a établi une nomenclature officielle internationale pour la description des données mutationnelles
Cette nomenclature permet une description précise de variations de séquences d'un gène, sur le plan génomique, transcriptionnel (ARNm) et protéique.

• Indication de la séquence de référence :

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

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
 Dr. HABBATI. H

• Code:

substitution (pour les bases)	>
étendue	-
autres changements sur l' allèle	:
autres transcripts/mosaïque	,
incertain	O
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

Type de variation/mutation :

Substitution	
c.123A>G	sur le cDNA, A, en position 123, est remplacé par G
p.P252R	sur la protéine, proline (P) remplacée par arginine (R)
Délétion	
c.546delT	délétion de T en 546
c.586_591del	six bases délétées
p.F508del	délétion de phenylalanine (F) en 508
Duplication	
c.546dupT	duplication de T en 546
c.586_591dup	duplication du segment 586 -> 591
p.G4_Q6dup	duplication du segment à partir de glycine (G) en 4 jusqu' à glutamine (Q) en 6
Insertion	
c.546_547insT	insertion de T entre 546 et 547
c.1086_1087insGCGTGA	insertion de GCGTGA
p.K2_L3insQS	insertion de glutamine sérine entre lysine (K) en 2 et leucine (L) en 3
Inversion	
c.546_2031inv	segment 546 -> 2031 inversé
Décalage cadre de lecture	
p.R83SfsX15	arginine (R) est le premier acide aminé changé, c' est en position 83, cela donne une sérine (S) à la place, la taille du segment en aval est de 15, codon stop (X) inclu

Université de Djilali liabes sidi bel abbés
Faculté de médecine TALEB MOURAD
Département de médecine
2 année médecine 2024/2025

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1-ABDELLALI MOHAMED. Génétique Humaine. Office des publications universitaires

2-M. KRAHN . Bases moléculaires des mutations et Bases moléculaires du mode de transmission des maladies génétiques. Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale. 2010-2011

3-Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Hematology. Association ARMGHM- Atlas Génétique des Cancers .IBSAL Institute for Biomedical Research of Salamanca .2025. ISSN 1768-3262

4-Internet