

PASS / LAS

Date & heures : JJ/MM, de xh00 à xh00

Professeur :

Nombre de pages :

BIOLOGIE MOLECULAIRE

*Intitulé du cours : hérédité et ses mécanismes**Mutations et dynamiques du génome**Dynamique du génome et évolution**Rédacteur : Julie Aman**Ronéo n° : 4 (LAST ONE)***Corporation des Carabins Niçois**

UFR Médecine

28, av. de Valombrese

06107 Nice Cedex 2

<http://carabinsnicois.fr/>roneo.c2n@gmail.com*Partenaires*

Saluuuut ! Je suis votre roneiste pour ce cours ! J'ai du mettre plusieurs chapitre ensemble, mais n'hésitez pas à la découper en plusieurs « petits » cours pour que ce ne soit pas indigeste et lourd. Bon courage, elle est longue mais c'est + de la compréhension des mécanismes que de du par cœur !

L'hérédité et ses mécanismes

Points abordés :

1. Les fondements de la génétique

→ Théories particulières et chromosomiques de l'hérédité

2. Modes de transmission des caractères chez l'homme mendéliens et non mendéliens → Principe de l'hérédité mendélienne et non mendélienne

Objectifs :

1. Connaître les notions de génotype et de phénotype, d'allèle, d'homozygotie et d'hétérozygotie, de dominance, de récessivité et de codominance

2. Connaître le risque de transmission d'une pathologie autosomique dominante, autosomique récessive et récessive liée à l'X et les particularités de l'hérédité mitochondriale, liée à l'emprunte, polygénique et polyfactorielle

L'hérédité est la **transmission** de **caractères** d'une génération à l'autre. La **génétique** est la science qui étudie l'hérédité. Cette science est née des travaux pionniers de **2 chercheurs** :

1. Gregor Mendel (1822-1884)

Moine généticien et botaniste, considéré comme le père fondateur de la génétique et à l'origine de la **théorie particulière de l'hérédité**

Il s'est inspiré d'expériences de **croisements entre pois** de jardin pour démontrer que les gènes responsables de nos caractères sont **des entités transmises inchangées à la descendance**

2. Thomas Morgan (1866-1945)

Embryologiste et généticien, il a fourni entre autres la preuve de la théorie chromosomique de l'hérédité

Il s'est basé sur l'étude de la transmission de caractères mutants chez la **drosophile** pour prouver le lien entre gènes et chromosomes, démontrant **que les gènes sont situés sur les chromosome.**

1. Mendel pose les fondements de la génétique.

Il s'appuie sur l'étude de la transmission de caractères simples et choisit le **pois** comme modèle expérimental

Ce modèle permet de mener à volonté des **autofécondations** sur de nombreuses générations fournissant des lignées pures dont la descendance présente toujours les mêmes caractères

En croisant artificiellement des lignées pures différant par des caractères alternatifs faciles à observer (fruits lisses/rugueux, verts/jaunes, etc), l'analyse statistique de la descendance obtenue l'ont amené à formuler les premières lois et rapports mathématiques de l'hérédité

Mendel fournit la **première définition d'un gène**. Il le définit comme une **particule transmise inchangée** à la descendance

Il met **fin** à la **théorie du mélange des caractères** (« blending hypothesis ») qui reposait sur l'idée selon laquelle les caractéristiques d'un individu (donc son phénotype) résulte d'un mélange des caractères de ses parents. Ainsi selon cette théorie, les caractères parentaux devraient **disparaître progressivement** au cours de générations successives.

Mendel met en évidence des notions de base de la génétique. Même si le vocabulaire moderne est différent, ces notions restent toujours valables.

→ La notion d'**allèle** : chaque caractère, ou trait, dépend de « particules » (les gènes) dont il existe 2 versions (allèles), héritées chacune de l'un des parents.

Pour reprendre l'exemple des pois, les caractéristiques du pois sont codées par un gène situé sur chacun des K d'une paire d'homologues.

→ La notion de **génotype** et de **phénotype** : le génotype correspond à l'assortiment des allèles codant un caractère, le phénotype correspond à la manifestation visible du génotype.

→ La notion d'**homozygotie** et d'**hétérozygotie** : Un individu est homozygote pour un trait si les allèles sont identiques. Un individu est hétérozygote pour un trait si les allèles sont différents.

→ La notion de **dominance** et de **récessivité** : chez un hétérozygote, un allèle peut s'exprimer (il est dominant) et l'autre rester masqué (récessif).

Mendel établit des lois régissant la transmission des caractères.

1. **Ségrégation des caractères** : correspond à la séparation des allèles des gènes lors de la méiose

→ Les gamètes formés ne possèdent plus **qu'un allèle** de chaque gène.

→ La **fécondation** réunit ensuite 2 allèles de façon aléatoire.

→ Cette loi lui permet d'expliquer les résultats de ses différents croisements.

- Il réalise des croisements entre pois différant par un seul caractère (= croisement monohybride). Il part de lignées parentales pures (homozygotes) de pois jaunes et verts par exemple.

À la première génération (appelée génération F1), tous les pois obtenus sont jaunes → La notion de **dominance** et de **récessivité** ainsi que la ségrégation des allèles permettent d'expliquer le génotype et le phénotype des pois. Chaque lignée ne produit qu'un seul type de gamètes (contenant soit l'allèle jaune, soit le vert) (on rappelle que la génération parentale est homozygote pure).

Les pois de génération F1 reçoivent tous un allèle jaune d'un parent et un vert de l'autre parent → ils sont tous **hétérozygotes** et la dominance de l'allèle jaune sur le vert explique le phénotype jaune unique des pois.






- Il réalise ensuite des fécondations croisées entre les **pois hétérozygotes** de la génération F1







A la seconde génération (génération F2), **le caractère parental vert réapparaît**, confirmant ainsi que les caractères sont transmis de façon inchangée à la descendance, et toujours dans un quart des cas.

Les pois de la génération F1 sont hétérozygotes et possèdent un allèle jaune et un allèle vert. Chaque pois peut produire 2 types de gamètes, l'un avec l'allèle jaune et l'autre avec l'allèle vert.

- Il réalise ensuite des fécondations croisées entre les pois hétérozygotes de la génération F1 : Les pois de génération F2 reçoivent soit un allèle jaune soit un allèle vert de chaque parents.

Les pois homozygotes ou hétérozygotes possédant au moins un allèle dominant (jaune) sont de phénotype jaune (**3/4** des cas) et les pois homozygotes pour l'allèle récessif sont de phénotype verts (**1/4** des cas).

		Gamètes ♂			
		J	v		
♀ Gamètes	J	J/J 	J/v 		3/4
	v	J/v 	v/v 		

Femelle (J) Mâle (v)	(J)	(J)
	(J) 	(J) 
(V)	(JV) 	(JV) 
(V)	(JV) 	(JV) 

Ainsi tous les résultats obtenus dans ce croisement monohybride s'expliquent par la loi de la ségrégation des caractères et la probabilité (p) d'hériter d'une combinaison d'allèles particulière

2. Assortiment indépendant des caractères

- Il l'établit en croisant des pois différent **pas 2 caractères** (croisement dihybride)
- Il croise par exemple des pois jaunes et ronds dont les caractères sont **dominants** et à l'état homozygote avec des pois verts et ridés dont les caractères sont **récessifs** et à l'état homozygote

A la génération F1, il n'obtient que des pois jaunes et ronds, les caractères ridés et verts ayant disparu

Par chance, les caractères étudiés ici (couleur du pois et forme du pois) sont codés par des **gènes situés sur des K différents**, sinon sa loi n'aurait pas été valable

Un pois parental possède à un locus sur un K l'allèle dominant J (jaune) à l'état homozygote et à un autre locus sur un autre K l'allèle dominant R (rond) à l'état homozygote

L'autre pois parental possède à un locus sur un K l'allèle récessif j (vert) à l'état homozygote et à un autre locus sur un autre K l'allèle récessif r (ridé) à l'état homozygote

Chaque pois parental ne produit **qu'un type de gamète**, l'un contenant les allèles dominants et l'autre les allèles récessifs

Au final tous les pois de F1 vont recevoir un allèle dominant et un allèle récessif de chaque gène

- Ils sont donc **hétérozygotes** pour leur couleur et leur forme, n'expriment que les allèles dominants de chaque gène et sont donc jaunes et ronds

A la génération F2 (issue du croisement entre les pois de la génération F1), les pois verts et ridés réapparaissent.

De nouvelles combinaisons d'allèles apparaissent associant caractères dominants et récessifs (pois verts et ronds ou jaunes et ridés), les différents phénotypes étant présents avec un ratio fixe.

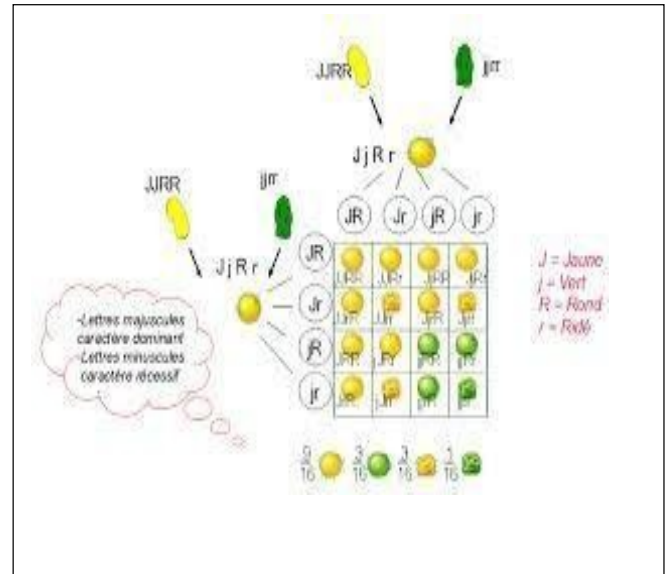
Ces résultats s'expliquent par la **loi de l'assortiment indépendant** des caractères qui implique que la probabilité d'exprimer une couleur donnée est indépendante de celle d'exprimer une forme donnée.

Selon cette loi, la probabilité d'exprimer simultanément d'exprimer 2 caractères est égale au produit des probabilités individuelles d'exprimer chacun de ces caractères

Pour la couleur ou la forme du pois prises individuellement, le caractère dominant s'exprime dans 3/4 des cas et le caractère récessif s'exprime dans 1/4 des cas à la génération F2

Au final, la probabilité de 2 caractères dominants est de $3/4 \times 3/4$, celle d'un caractère dominant et d'un caractère récessif est de $3/4 \times 1/4$ et celle de 2 caractères récessifs est de $1/4 \times 1/4$

Selon Mendel, chaque gène est indépendant des autres gènes. Mais les gènes qu'il a étudié sont situés sur des K différents



! La loi de l'assortiment indépendant des caractères n'est vraie que pour des gènes situés sur des K différents et ne fait que refléter l'assortiment indépendant des K en méiose !

Si les gènes codant la couleur et la forme des pois avaient été **liés** (sur le même K), il aurait été impossible de créer de nouvelles combinaisons d'allèles lors de la formation des gamètes chez les pois hétérozygotes de F1

Dans ce cas, les 2 pois qui sont ronds et jaunes de la génération F1 sont hétérozygotes pour chacun des caractères, mais le gène qui code pour la couleur du pois et celui qui code pour sa forme sont sur le même K. Donc chaque pois ne peut former que 2 types de gamètes, l'un contenant les allèles dominants et l'autre contenant les allèles récessifs

En génération F2, seuls les phénotypes de la génération parentale seraient réapparus avec les pois jaunes et ronds ou verts et ridés selon un ratio phénotypique 3 : 1 (3 pour 1)

hérédité

Type de loi	Ségrégation des caractères	Assortiment indépendant
Nb de caractères étudiés	1	2
Type de croisement	MONOhybride	DIhybride

La théorie particulière de l'hérédité de Mendel va rester ignorée

Au début du XXe siècle, on pense que l'hérédité **dépend des K**.

Cette théorie chromosomique de l'hérédité naît de **l'observation des K en méiose**

En réalité ces 2 théories sont 2 complémentaires mais on ne sait pas encore que les gènes sont situés sur les K, K dont le comportement en méiose explique les lois de Mendel

Si l'on reprend les pois hétérozygotes de la génération F1 du croisement dihybride de Mendel, ces pois possèdent 2 paires de K homologues, l'une portant le gène de la couleur du pois et l'autre celui de sa forme. Après l'assortiment indépendant des K homologues et leur séparation en méiose, chaque pois produit 4 types de gamètes différents contenant un K de chaque paire.

Ainsi les différentes combinaisons de K issues du croisement des pois de F1 permettent de retrouver les proportions phénotypiques de la génération F2 (9 : 3 : 3 : 1)

3. Le lien entre gènes et K est établi par T. Morgan (1910)

Ces travaux portaient sur l'induction de mutations par les rayons X

Il a utilisé la **drosophile** comme modèle expérimental, dont le caryotype est constitué de 4 paires de K dont une de gonosome (XX ou XY)

Au cours de ses expériences, il observe un changement **de phénotype** de la mouche dont la **couleur des yeux** est habituellement **rouge** (phénotype **sauvage**)

Il obtient des mouches ayant les yeux **blancs** (phénotype **mutant**), le caractère ne s'exprimant **que chez les mouches mâles**

Connaissant les particules de Mendel et les notions de dominance et de récessivité, il suppose qu'une particule codant la couleur des yeux a muté et que cette particule mutée **est récessive et liée à l'X** car elle ne peut s'exprimer que lorsqu'un seul K X est présent, i.e. chez les mâles.

Dans les croisements qu'il va réaliser, le caractère récessif devrait donc disparaître en génération F1 puis réapparaître en génération F2.

La transmission du phénotype mutant confirme son hypothèse : en génération parentale, il croise une mouche femelle sauvage avec une mouche mâle mutante.

Nb : la mouche femelle (XX) ne produit qu'un seul type de gamète avec l'X portant l'allèle sauvage.

NB : La mouche mâle produit soit un gamète avec l'X muté, soit un gamète avec l'Y.

En F1, toutes les mouches ont un phénotype normal :

- Les mouches mâles héritent **obligatoirement de l'X maternel sauvage**
- Les mouches femelles héritent **obligatoirement de l'X paternel muté (conductrices obligatoires)** mais ne l'expriment pas ce qui prouve le caractère dominant de l'allèle sauvage.

Il réalise ensuite le croisement entre les mouches mâles et femelles de F1.

NB : Les gamètes produits par les mouches femelles conductrices contiennent soit le K X sauvage, soit le K muté.

NB : Les gamètes produits par les mouches mâles sauvages contiennent soit le K X sauvage, soit le K Y.

→ A la génération F2, le phénotype mutant ne réapparaît **que chez la moitié des mouches mâles**.

→ La moitié des mouches femelles sont porteuses de la mutation mais ne l'expriment pas (conductrices)

→ **Morgan démontre ainsi la théorie chromosomique de l'hérédité et met en évidence un mode de transmission récessive liée à l'X également observé chez l'homme**

! On distingue 2 grands types d'hérédité chez l'homme : !

1. L'hérédité mendelienne/monogénique

→ obéit aux principes de Mendel

-chaque caractère dépend **d'un seul gène**

-pour chaque gène, il existe **2 allèles** dont l'un est transmis par le **père** et l'autre par la **mère**

-les allèles d'un gène s'expriment selon des rapports de **dominance et de récessivité**

2. L'hérédité non mendelienne

→ Comprend tous les modes d'hérédité qui **dérogent** aux principes de Mendel

-l'expression d'un caractère peut dépendre de **plusieurs gènes** (hérédité **polygénique**) et être modulée par **l'environnement** (hérédité **polyfactorielle**)

-un gène peut posséder **plus de 2 allèles** (**multi allélisme**)

-un gène peut n'être transmis **que par la mère** (**hérédité mitochondriale**)

-les allèles d'un gène peuvent s'exprimer de **façon équivalent** (**codominance**)

-l'expression d'un gène peut dépendre de son origine parentale et de **modifications épigénétiques** (hérédité liée à **l'empreinte**)

! Il s'agira de bien savoir faire la différence entre ces 2 types d'hérédité tout le long du cours !

Construire une arbre généalogique :

La **génétique médicale** étudie la transmission des maladies génétiques : une consultation de génétique s'appuie sur l'histoire familiale et sa généalogie

La construction d'un arbre généalogique utilise des **symboles** et peut permettre de **déterminer le mode de transmission** d'une maladie et le risque pour un individu de la transmettre ou d'en être atteint

Code de lecture d'un arbre :

-chaque génération occupe **une ligne horizontale**

-les générations successives sont indiquées par des **chiffres romains de haut en bas**

-à l'intérieur d'une génération, les individus sont **numérotés en continu par des chiffres arabes en commençant par la gauche**

-chaque individu est ainsi désigné par la **combinaison du numéro de génération et de son propre numéro** à l'intérieur de sa génération

-le 1^{er} membre de la famille qui attire l'attention sur une maladie génétique est appelé « **propositus** » ou « **cas index** » et est **fléché**

-les **hommes** sont représentés par des **carrés**, les **femmes** par des **ronds**, et les sujets de sexe indéterminé par un losange

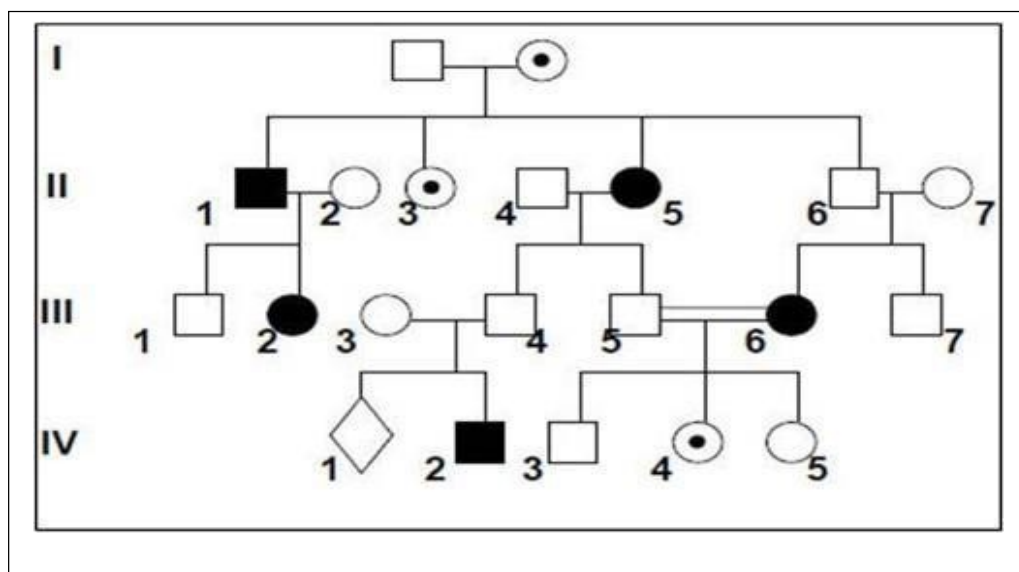
-ces symboles sont **blancs** chez les sujets **sains**, à moitié **noirs/grisés** chez les **hétérozygotes**, et **pleins** chez les sujets Malades.

-les femmes **conductrices** d'une maladie récessive liés à l'**X** sont représentées par un **point noir** à l'intérieur d'un rond

-l'**union** de 2 individus non apparentés est symbolisée par un **trait horizontal** les reliant ou par un trait double s'ils sont apparentés (consanguinité)

-un **trait** situé sous les membres d'un couple et reliant des individus indique leurs **enfants**

-d'autres symboles permettent d'indiquer les sujets décédés, de sexe indéterminé, les avortements ou les interruptions médicales de grossesse, les jumeaux, etc



! L'hérédité mendélienne est subdivisée en plusieurs catégories !

1. L'hérédité autosomique (le gène est porté par un autosome)

Si l'allèle responsable du caractère s'exprime qu'il soit à l'état hétérozygote ou homozygote, on parle **d'hérédité autosomique dominante**

Si l'allèle responsable du caractère ne s'exprime qu'à l'état homozygote, on parle **d'hérédité autosomique récessive**

2. L'hérédité liée au sexe : le gène est porté par un gonosome

Si le gène est lié à l'**X** et que l'allèle responsable du caractère s'exprime aussi bien chez les hommes que chez les femmes, on parle **d'hérédité dominante liée à l'**X****

Si le gène est lié à l'**X** et que l'allèle responsable du caractère s'exprime en majorité chez les hommes mais aussi parfois chez les femmes, on parle **d'hérédité récessive liée à l'**X****

Si le gène est lié à l'**Y**, l'allèle responsable du caractère s'exprime exclusivement chez les hommes, on parle **d'hérédité liée à l'**Y** (hérédité holandrique)**, exceptionnelle

! 3 modes d'hérédité mendélienne prédominent : !

(Une maladie autosomique atteint les 2 sexes avec la même probabilité)

1. Une maladie dominante peut se transmettre à chaque génération (transmission **verticale**)

Les règles de transmission théoriques traduisent alors la **dominance** de l'allèle muté sur (A) sur l'allèle récessif (a), la présence de l'allèle muté étant suffisante pour développer la maladie

Un individu malade est au moins **hétérozygote** (1 seul allèle muté), mais des individus **hétérozygotes composites** (2 mutations différentes) ou **homozygotes** (2 allèles muté) peuvent exister

Il a obligatoirement hérité d'une mutation de **l'un de ses parents aussi atteint**, sauf cas particuliers (néomutation ou saut de génération du à une expressivité est une pénétrance faibles)

Le risque pour un individu d'être malade dépend du statut de ses 2 parents et de la probabilité d'hériter d'un allèle muté

Elle sera de $\frac{1}{2}$ si un seul parent est porteur hétérozygote, **100%** s'il est homozygote ou **75%** si l'autre membre du couple est aussi hétérozygote

2. Une maladie récessive est souvent limitée aux enfants d'un couple (transmission **horizontale**)

Les règles de transmission théoriques traduisent la **récessivité** de l'allèle muté (a) sur l'allèle sauvage dominant (A), la présence de l'allèle récessif seul étant **insuffisante** pour développer la maladie

Un individu malade est toujours. Porteur de 2 mutations qui peuvent être identiques (homozygote) ou différentes (hétérozygote composite)

Il a **obligatoirement** hérité d'une mutation de **chacun de ses parents** qui sont porteurs sains s'ils sont hétérozygotes, mais malades s'ils sont aussi porteurs de 2 mutations récessives

Le risque pour un individu d'être malade dépend du statut de ses parents et de la probabilité d'hériter de 2 allèles mutés, probabilité accrue en cas de consanguinité

Elle sera de $\frac{1}{4}$ si les 2 parents sont hétérozygotes, $\frac{1}{2}$ si l'un d'eux est homozygote voire **100%** si les 2 ont homozygotes

3. Une maladie récessive liée à l'X affecte différemment les 2 sexes

Elle affecte les hommes avec une **nette prédominance** mais peut parfois affecter une femme

Un homme malade a forcément hérité de l'allèle muté de sa mère, l'allèle ne pouvant être transmis entre un père et son fils, et il ne le transmet qu'à ses filles qui deviennent à leur tour toutes conductrices

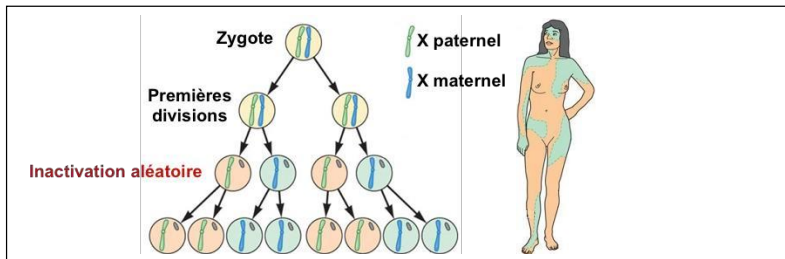
Une femme porteuse d'un seul allèle muté le transmet à la moitié de ses filles qui deviennent **conductrices** et à la moitié de ses garçons qui deviennent **malades**

Une femme malade a hérité d'un allèle muté de chacun de ses parents et en transmet un à toutes ses filles qui sont alors **conductrices** et un à tous ses garçons qui sont alors **malades**

Parfois les conductrices d'une maladie récessive liée à l'X présentent des **symptômes mineurs** Cette particularité s'explique par le phénomène d'**inactivation aléatoire** de l'un des 2 KX dans chacune des cellules de la femme, phénomène aussi appelé **lyonisation**. Cette inactivation survient **très tôt** au cours du développement de l'embryon, et se transmet de **manière clonale**, le choix du KX inactivé dans une cellule **restant le même** dans ses cellules filles

Ainsi une femme peut être considérée comme une **mosaïque** constituée de cellules dans lesquelles un seul K X est actif, l'autre étant sous forme d'**hétérochromatine** : le **corpuscule de Barr**.

Au final une conductrice d'une maladie récessive liée à l'X **pourra exprimer des symptômes** si le K porteur reste actif plus fréquemment que l'autre (biais d'inactivation).



! Il existe d'autres modes d'hérédité appelés non mendéliens !

→ les parents peuvent ne pas contribuer de façon équivalente au génotype d'un individu

- L'hérédité mitochondriale/maternelle/cytoplasmique dépend de la transmission du génome mitochondrial qui se fait **exclusivement** par la lignée maternelle
- Dans l'hérédité liée à l'empreinte parentale, l'activité d'une des 2 copies d'un gène dont on hérite est **conditionnée par le sexe du parent** qui l'a transmise en raison de **modifications épigénétiques** précoces.

Pour un gène soumis à empreinte parentale, l'origine parentale de la seule copie qui s'exprime reste toujours la même d'une génération à l'autre → dominance et récessivité peuvent ne pas rendre compte des rapports entre allèles.

On parle de **codominance** lorsque pour certains gènes le phénotype observé chez un hétérozygote traduit l'expression conjointe des 2 allèles → un caractère peut être déterminé par **plusieurs gènes et des facteurs non génétiques**

Le polygénisme caractérise de nombreux traits communs tels que la taille, le poids ou la couleur de la peau et qui sont par ailleurs influencés par d'autres facteurs non génétiques (hérédité polyfactorielle)

1. L'hérédité mitochondriale

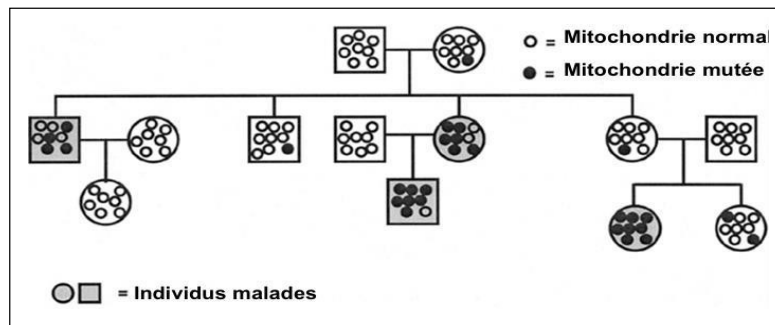
Le génome mitochondrial (ainsi que les maladies mitochondriales) est transmis par la **lignée maternelle** : **toutes les mitochondries de nos cellules sont héritées de l'ovocyte maternel** par division mitotique mais les mitochondries prolifèrent et répliquent leur ADN de façon **indépendante du cycle cellulaire**. Lorsqu'une cellule se divise, les mitochondries présentes dans le cytoplasme sont réparties entre les cellules filles selon le principe de **ségrégation mitotique**, c'est à dire de **façon aléatoire**.

On parle de **d'homoplasmie** lorsqu'une cellule/tissu contient que de l'ADN normal ou muté, et de **d'hétéroplasmie** lorsque l'ADN normal et muté sont présents en proportions variables.

La cellule ou le tissu **hétéroplasmiques** n'exprimeront de manifestations en rapport avec la mutation que lorsque la proportion d'ADN muté atteindra une **proportion suffisante (hérédité à seuil)**.

A l'échelle de l'organisme, la proportion d'ADN mitochondrial muté **varie d'un tissu à l'autre**, et certains tissus pourront fonctionner de façon normale tandis que d'autres seront dysfonctionnels.

! Ainsi dans la généalogie d'une famille dans laquelle se transmet une maladie mitochondriale, un individu dont le seuil pathologique n'est pas atteint peut la transmettre alors qu'il est sain !



2. L'hérédité liée à l'empreinte

Pour un gène soumis à empreinte **paternelle**, seul l'allèle d'origine **maternelle s'exprime** (et inversement).

L'empreinte se produit au cours de la gamétogénèse et aboutit à l'inactivation d'un allèle du gène (expression monoallélique/haploïdie fonctionnelle)

Elle dépend de modifications épigénétiques dont le profil hérité sera **maintenu dans les tissus somatiques** mais **effacé et reprogrammé dans les cellules germinales** du zygote, selon son sexe

- Une maladie peut survenir lorsqu'un allèle d'un gène soumis à empreinte est muté ou absent. Si le gène est soumis à empreinte maternelle, seule la copie du père est censée s'exprimer.

Pour un garçon, les allèles paternel sauvage et maternel muté seront programmés selon un profil paternel et sa descendance pourra développer la maladie si elle reçoit la copie mutée.

En effet, ses descendants n'auront plus aucune copie fonctionnelle du gène car l'allèle reçu de leur mère porte une empreinte maternelle dont les modifications épigénétiques l'empêchent de s'exprimer.

Application clinique :

→ Le **syndrome de Prader Willi** est une maladie liée au déficit de gènes situés dans une région soumise à empreinte maternelle du K15 et qui ne peut être transmise que par un père à ses enfants.

→ Le **syndrome d'ANGELMAN** est lié au déficit de gènes situés dans une région soumise à empreinte paternelle du K15 et qui ne peut être transmise que par une mère à ses enfants.

3. Multiallélisme et codominance

Cas du gène codant pour les **sucres** présents à la surface du **GR** déterminant l'appartenance au **système ABO**.

Lorsque les allèles codant pour les sucres A et B coexistent, les 2 sucres sont produits : ils sont **codominants**.

4. Les modes d'hérédité polygénique et polyfactorielle

La plupart des caractères (taille, poids, TA, ...) y obéissent

Ainsi, un caractère polygénique est déterminé par de nombreux génotypes et les différents phénotypes résultants de leur combinaison se répartissent dans la population selon une **courbe gaussienne** (voir exemple de la peau)

A cela s'ajoute l'influence modulatrice de facteurs extérieurs tels que l'exposition solaire.

Points clés

- Les théories particulaires et chromosomiques de l'hérédité ont posé les bases de la génétique
 - Elles ont permis de définir un gène comme étant une particule qui détermine un caractère et dont il existe 2 versions alternatives dominantes et récessives transmises inchangées à la descendance
 - Elles ont par ailleurs permis d'établir le lien entre les gènes et les K, les allèles paternels et maternels d'un gène étant situés au même emplacement sur une paire de K homologues
- L'hérédité chez l'homme obéit à différents modes de transmission
 - les caractères transmis selon un mode d'hérédité mendélienne sont contrôlés par un gène unique dont les allèles sont hérités par les 2 parents et obéissent aux notions de dominance et de récessivité
 - Dans l'hérédité mitochondriale ou liée à l'empreinte, les parents ne contribuent pas de façon équivalente aux caractères qui sont transmis
 - Dans d'autres modes d'hérédité, les caractères peuvent dépendre de gènes multialléliques, voire de l'interaction entre plusieurs gènes et l'environnement

Mutations et dynamique du génome

Points abordés :

- Nature, sources et conséquences des mutations
- différents types de mutations ponctuelles et de remaniements chromosomiques
- causes et mécanismes d'apparition des mutations spontanées et induites
- différences entre mutations somatiques et germinales, mutations dominantes et récessives
- Mécanismes de maintenance du génome
- description des systèmes de réparation de l'ADN et rôle dans l'apparition des maladies

Objectifs :

- Connaître les types de mutations et leur source, les différents types de polymorphismes et les différences entre mutations somatiques et germinales, mutations récessives et dominantes
- Connaître la nature des dommages de l'ADN et leurs systèmes dédiés de réparation

I. Généralités

Mutation : changement dans la séquence d'ADN du génome d'une cellule

Mutation ponctuelle : substitution, insertions/délétion de petite taille, etc

Remaniements chromosomiques : délétion, duplication, insertion, inversion, translocation etc

Certaines mutations sont liées aux erreurs inévitables de **réplication**, aux **séquences répétées** du génome qui favorisent les erreurs de réplication ou de crossing over, ou liées aux **modifications de bases**

D'autres sont liées aux **agents mutagènes physiques** (radiations/rayons UV), **chimiques** (agents intercalants, analogues de bases) ou **pathogènes** (virus, bactérie)

→ conséquences variables selon qu'elles perturbent ou non le message génétique, constituant alors des **polymorphismes**, ou selon qu'elles sont **somatiques ou germinales**

A l'échelle phylogénétique, les mutations ont constitué un **moteur de sélection naturelle** et favorisé l'évolution et la diversification des espèces, dont l'homme

II. Nature des mutations

Transition (les + fréquentes) : remplace une purine ou une pyrimidine par une base de même nature

Transversion : remplace une purine par une pyrimidine et inversement

→ ce sont des **substitutions**

NB : les transitions peuvent être causées par des agents mutagènes (acide nitreux) ou des analogues de bases (5-bromo-2-deoxyuridine)

3 types de mutations ponctuelles :

- silencieuses
- faux sens
- non sens

Les insertions/délétions : peuvent entraîner un décalage du cadre de lecture de l'ARNm

→ généralement + sévère, causées par des événements de transposition ou des erreurs de réplication au niveau de séquences répétées du génome

Les Remaniements chromosomiques :*1) Réarrangements déséquilibrés*

Certains sont dits déséquilibrés car ils entraînent des **gains ou des pertes de régions chromosomiques** et donc des gènes que ces régions contiennent

Exemple : le **gain** génomique peut être lié à une **trisomie complète ou partielle**, ou l'amplification intra ou extra chromosomique d'une région

Une perte peut être liée à une **monosomie** ou à une délétion chromosomique étendue ou de taille plus modeste

2) Réarrangements équilibrés

→ cas de l'**inversion**

→ forme un gène dit « **de fusion** » et une **protéine modifiée** possédant par exemple des **propriétés oncogéniques** (ex : gène de fusion Bcr-Abl dans les leucémies) ou déréguler l'expression normale d'un gène

III. Source des mutations

→ variable :

- 1) **Erreur de réplication** liées à la **polymérase** ou **aux séquences répétées** du génome (60% du génome contre 25% des régions codantes et non codantes)

→ malgré la sélection stricte des bases par les polymérases et leur activité de proofreading, la fidélité de la réplication est imparfaite

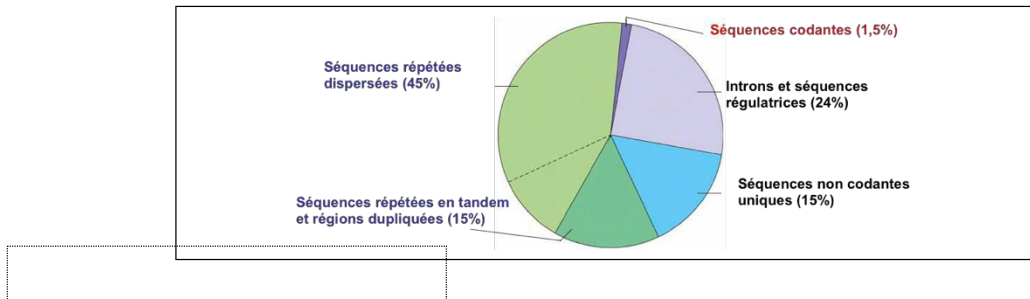
→ La nature des séquences du génome humain favorise en elle-même l'apparition des mutations, près de 60% du génome étant constitué par des séquences non codantes répétées

→ les régions codantes et non codantes des gènes ne représentent que 25% de la totalité du génome, le reste étant constitué d'autres séquences non codantes ou de séquences répétées

→ les séquences répétées dites dispersées représentent 45% du génome et correspondent aux transposons et rétrotransposons qui favorisent les remaniements du génome et sa dynamique

→ des séquences répétées en tandem représentent 5%, correspondent aux minisatellites et microsatellites et favorisent les mutations et insertions/délétion de petite taille

→ les régions génomiques dupliquées sont des familles de gènes apparentés issus d'un gène ancestral ayant évolué (duplication, mutation, transposition) et témoignent de la dynamique passée du génome



→ séquences abondantes dans le génome favorisant les erreurs de réplication
 → minisatellites \neq microsatellites

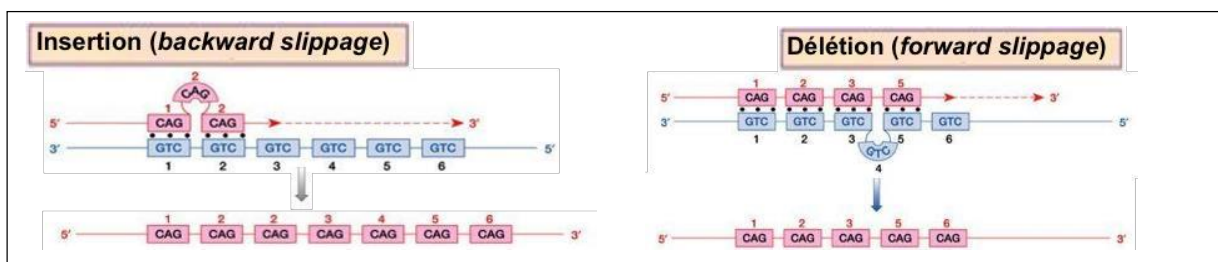
Minisatellites : répétition d'un motif de 10-100 pb, dont le motif répété est le plus souvent constitué de di-, tri-, ou tétranucléotides

Microsatellites : répétition d'un motif de 1-10 pb

Role des séquences répétées dans les erreurs de réplication :

Dans certains cas il peut se produire un **mauvais alignement** du brin parental et du brin fils en cours de réplication (dérapages réplcatifs) par formations de boucles sur l'un ou l'autre des brins

Exemple image : le glissement du brin fils forme une boucle contenant une répétition ce qui conduit à sa réplication en excès et au final à une augmentation du nb de répétitions



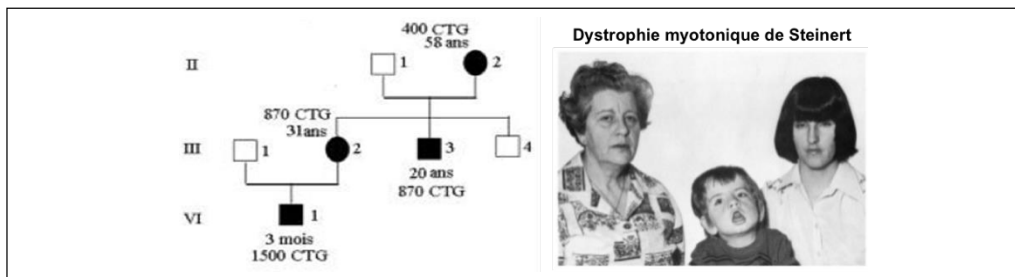
Le glissement du brin parent forme là aussi une boucle contenant une répétition, ce qui conduit à son défaut de réplication et au final à une diminution du nb de répétitions

→ Ce phénomène est appelé **instabilité des microsatellites** (MSI → Microsatellite Instability)

Et peut conduire à l'apparition **d'insertions** (backward slippage) ou de **délétions** (forward slippage) d'un ou plusieurs Nucléotides

Conséquences : excès/défaut de réplication → **augmentation/diminution du nombre de répétitions**

NB : les **maladies dites par expansion** sont un groupe de maladies liées à l'**augmentation** de génération en génération du **nb de répétitions du motif formant la séquence répétée** : certains gènes ont dans leur séquence codante et non codante des répétitions dont l'expansion va progressivement constituer une **prémuation** et au-delà d'un **seuil critique**, une **mutation**



Conséquence : comme la probabilité d'une erreur de réplication est de plus en plus élevée au fur et à mesure que le nb de répétitions augmente, l'instabilité et l'expansion vont s'accroître d'une génération à l'autre

Le phénomène d'anticipation traduit l'**augmentation des répétitions à chaque génération** dont le nb total est corrélé à la sévérité de la maladie ou à la précocité de son apparition

2) Crossing over inégaux en méiose

En méiose, les séquences répétées en tandem ou dispersées (ex :séquence Alu) favorisent également l'instabilité des microsatellites ou les duplications ou délétions génomiques

Les crossing over inégaux entraînent une recombinaison pouvant aboutir soit à une duplication soit à une délétion
Exemple : gène codant pour le récepteur des LDL dans le métabolisme du cholestérol

En cas d'alignement incorrect entre les séquences Alu encadrant par exemple l'exon 5 du gène, le crossing over inégal entraîne la délétion de cet exon et la formation d'un récepteur non fonctionnel

→ certaines formes d'hypercholestérolémie familiale sont liées à un crossing over inégal inactivant ce gène qui assure normalement la captation du cholestérol et la régulation de sa synthèse endogène (rétro contrôle négatif sur sa synthèse)

3) Phénomène de tautomérie

De façon spontanée, les bases peuvent subir une isomérisation de fonction appelée tautomérie par déplacement d'un atome d'hydrogène et d'une double liaison

→ conversion des groupes fonctionnels ceto ou amine des bases et création tautomériques mineures des bases

→ conversion de la fonction céto de la guanine et de la thymine en fonction énole et de la fonction amine de l'adénine et de la cytosine en fonction imine

→ modification des liaisons hydrogènes établies entre les bases et créations de paires de bases (A-C) ou (C-G) non canoniques

Nb : si une base est présente dans l'ADN sous sa forme tautomérique mineure au moment de la réplication, un appariement anormal va se former et une mutation va être introduite sur le brin fils

En l'absence de détection et de réparation de cette paire de base erronée, même si le tautomère normal réapparaît, la réplication de la base de l'autre brin entraînera la fixation définitive de la mutation

4) Modification des bases par des réactions chimiques inévitables

Dépuration : perte d'une adénine ou guanine par rupture spontanée de sa liaison avec le désoxyribose et dont le remplacement au hasard pourra introduire une mutation

Désamination : conversion spontanée ou induite de la fonction amine d'une base en fonction cétone et qui peut entraîner l'apparition d'une mutation (ne concerne que l'adénine, la guanine, la cytosine et la cytosine sous méthylée)

Attention : la thymine ne possède pas de fonction amine

Adénine → hypoxanthine

Guanine → xanthine

Cytosine → uracile

Lors de la réplication des bases ainsi désaminées, les nouvelles possibilités d'appariement entraînent la formation de paires de bases anormales, responsables après réplication de l'apparition de mutations

Petite info aparté :

Le génome contient des **dinucéotides CG** dont la cytosine peut être méthylée et désaminée, ce qui entraîne sa conversion en thymine

→ la réplication de la thymine entraînera une pdb TA et entraînera la disparition définitive du dinucéotide de départ

Nb : dans les régions activement transcrites, les dinucéotides CG à proximité des gènes sont peu méthylés et donc peu sensibles à cette désamination et peu enclins à disparaître

MAIS:

Les dinucéotides des régions non transcrites (non codantes ?) contiennent fréquemment une cytosine méthylée dont la désamination entraîne progressivement leur disparition

→ abondance relative des CG près des gènes et rareté dans régions non codantes

5) Exposition à des agents mutagènes

Certains de ces agents exercent leur effet mutagène par le biais des dommages de l'ADN qu'ils provoquent et d'autres induisent directement l'apparition des mutations

- 1) Agents **physiques** (UV, rayons x, radiations)
- 2) Agents **chimiques** (tabagisme, conservateurs alimentaires, produits de nettoyage etc)
- 3) Agents **biologiques** (virus : HPV / bactéries : Helicobacter pylori)

Zoom sur les UV :

Effet **mutagène** par formation de **dimères de thymines adjacentes**, ralentissant la polymérase et favorisant les erreurs de réplication

Zoom sur les autres radiations + énergétiques (rayons x, gamma, cosmiques)

Cassures simple ou double brin de l'ADN

Nb : il existe de nombreuses classes d'agents mutagènes chimiques comme les analogues de bases, les alkylants, intercalants ou favorisant la désamination des bases et les radicaux libres

Analogue des base : composé dont la structure chimique est similaire aux bases de l'ADN avec lesquelles ils entrent en compétition lors de la réplication, la polymérase ne pouvant les différencier

Exemple :

5-bromouracile -> analogue de la thymine qui s'appariera à la réplication suivante à la guanine (transition TA-CG)

Agents alkylant : modifient les bases et leurs propriétés d'appariement en leur ajoutant un groupe alkyl

Exemple :

Ethylméthanesulfonate (EMS)->modifie la guanine en une O-6-éthylguanine qui s'apparie avec une thymine

Agents intercalants : s'insèrent dans l'ADN entre les pdb et peuvent entraîner des insertions ou délétions de pdb

Exemple : proflavine

→ les divers dommages induits par ces agents (remplacement ou modification de bases, pontage entre brins d'ADN, cassures de l'ADN) seront pris en charge par des systèmes de réparation spécifiques

IV. Conséquences des mutations

→ variables

! Parmi les différents types de variants nucléotidiques, certains n'ont aucune conséquence !

→ cette absence de conséquences d'un variant allélique fait parler de **polymorphisme** (allèle polymorphe), i.e existant de façon normale sous différentes formes dans la population générale

→ on considère généralement qu'un variant est un polymorphisme lorsque sa fréquence dans la population est > 6% et qu'il peut s'agir d'une mutation si sa fréquence < 1%

Différents types de polymorphismes selon la structure du variant en question :

- 1) Les **variations de séquences ponctuelles** sont désignées par l'abréviation SNP pour Single Nucleotide Polymorphism et sont présentes à une fréquence d'environ 1 tous les 2000-3000 nucléotides
- 2) Un polymorphisme peut également être constitué par une **variation du nombre de répétitions des séquences répétées en tandem** (mini/microsatellites) ou du nombre de copies d'un gène

Nb : les microsatellites sont nombreux dans le génome humain (>50000) et les variations du nb de répétitions de leur motif sont appelées STR (Short Tandem Repeats)

Nb : les minisatellites sont concentrés au niveau des télomères et les variations du nombre de répétitions de leur motif sont appelées VNTR (Variable Number of Tandem Repeats)

- 3) Les **variations du nb de copies d'un gène ou d'une région chromosomique** sont appelées CNV (Copy Number Variation) et ont pour origine des événements de délétion ou de duplication

→ la combinaison variable des différents polymorphismes entre individus constitue un moyen unique d'identification appelé empreintes génétiques et est utilisée en génétique médicale ou en médecine légale

Nb : des différences du nombre de répétitions de séquences répétées peuvent par exemple être mises en évidence par coupure de l'ADN au niveau de séquences encadrant les sites polymorphes. Après coupure de l'ADN, les variations du nb de répétitions se traduiront alors par des différences de longueur des fragments obtenus qu'on pourra ensuite séparer selon leur taille et visualiser. Lorsque des différences de longueur peuvent être mises en évidence par digestion de l'ADN à l'aide d'enzymes de restriction, on parle de polymorphisme de longueur des

Une mutation peut-être transmise ou non à la descendance :

- 1)
- 2) Une mutation dite **somatique** n'affectera que l'individu qui en est porteur
- 3) Une mutation dite **germinale** sera transmise à la descendance si un gamète muté participe à la fécondation

Une mutation peut-être délétère ou bénéfique :

Exemple : la drépanocytose

→ la + fréquente des maladies héréditaires, illustre bien cette variabilité des conséquences fonctionnelles des mutations

→ elle est liée à la présence d'une mutation faux sens du gène de la beta-globine constituant l'hémoglobine et qui remplace un résidu glutamate de la globine par une valine

A l'état homozygote, cette mutation est responsable de la polymérisation de l'hémoglobine donnant aux hématies une forme de faucille et entraîne une diminution de leur durée de vie (anémie falciforme)

La perte de déformabilité de ces hématies entraîne leur blocage dans les capillaires et est notamment responsables d'accidents occlusifs et d'infarctus pouvant toucher tous les organes

MAIS

La mutation peut avoir un effet bénéfique protecteur contre le paludisme chez les sujets qui la portent à l'état hétérozygote ou homozygote

Récap :

Sujet sain -> sensible au paludisme

Sujet homozygote -> malade et résistant au paludisme

Sujet hétérozygote -> sain et résistant au paludisme

Explications :
La mutation réduit la durée de vie des GR ce qui perturbe la reproduction du parasite responsable du paludisme, ce dernier infectant les hématies pour se reproduire

DONC

Au cours de l'évolution, le fait d'être hétérozygote a constitué un avantage sélectif permettant aux individus porteurs de survivre plus facilement dans les zones où le paludisme sévit le plus

→ explique pourquoi la mutation est aussi fréquente dans les zones où le paludisme sévit de façon endémique

- 1) **Mutations « perte de fonction »** : aboutit à la formation d'une protéine de fonction absente (mutation amorphique) ou réduite (mutation hypomorphique)
→ correspondent généralement à des mutations récessives, l'allèle restant compensant la perte de fonction sauf s'il est insuffisant ou s'il est absent (haploinsuffisance)
- 2) **Mutations « gain de fonction »** : aboutit à la formation d'une protéine ayant une fonction augmentée (mutation hypermorphique) ou anormale « mutation néomorphique » et correspondent généralement à des mutations dominantes

Zoom sur le cancer :

→ pathologie liée à

- **l'accumulation** à l'état hétérozygote de mutations **dominantes gain** de fonction
- **l'accumulation** à l'état homozygote de mutations **récessives perte** de fonction

Mutations gain de fonction : elles vont affecter des gènes codant pour les protéines stimulant la prolifération cellulaire, auxquelles elles vont conférer une augmentation de fonction ou une fonction nouvelle

Mutations perte de fonction : elles vont affecter des gènes codant pour des protéines inhibant la prolifération cellulaire, auxquelles elles vont conférer une fonction diminuée ou absente

Nb1 : la stimulation normale du cycle cellulaire dépend de la liaison d'un facteur de croissance à son récepteur qui active une cascade de signalisation et la transcription d'une protéine stimulatrice

Exemple de la protéine Ras :

Une mutation dominante activant par exemple la protéine Ras en l'absence de facteur de croissance entrainera l'activation incontrôlée du cycle cellulaire par surexpression de la protéine stimulatrice

Nb2 : en cas de dommage de l'ADN, certains facteurs de croissance comme P53 assurent la production de protéines inhibitrices stoppant le cycle cellulaire pour permettre la réparation des lésions

Exemple de P53 :

Une mutation récessive perte de fonction à l'état homozygote inactivant P53 empêchera la synthèse des protéines inhibitrices et entrainera la poursuite du cycle cellulaire malgré les dommages de l'ADN

→ la cancérogénèse est un processus **multi étapes** dépendant de la conjonction de

- **l'activation de proto-oncogènes** (version normale d'un oncogène)
- **l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs**

V. Il existe divers systèmes de maintenance du génome et de réparation de l'ADN

→ ces systèmes permettent de minimiser l'apparition et l'accumulation des mutations : en plus des mécanismes de correction immédiate des erreurs de réplication, d'autres mécanismes liés au cycle cellulaire assurent le contrôle de l'intégrité du génome :

Cette intégrité dépend de systèmes de détection des mutations ou des dommages de l'ADN qui activent des systèmes d'interruption du cycle cellulaire et des systèmes de réparation des anomalies

- 1) la réparation **réussit** : la cellule reprend son cycle
- 2) elle **échoue** mais la cellule **survit** : elle accumule les mutations favorisant sa transformation cancéreuse
- 3) elle **échoue** et les **dommages sont incompatibles avec sa survie** : la cellule déclenche un programme de mort cellulaire par apoptose ou entrera en sénescence

Les divers types de dommages sont pris en charge par un système de réparation spécifique

- 1) les systèmes de réparation par **excision de base** (BER : Base Excision Repair) : prend en charge les anomalies ne modifiant pas la structure de l'ADN comme les bases modifiées (désamination, alkylation...)
- 2) les systèmes de réparation des **mésappariements liés aux mutations** (MMR : Mutation Mismatch Repair) : prend en charge notamment les mutations induites par les erreurs de réplication
- 3) les systèmes de réparation par **excision de nucléotides** (NER : Nucleotide Excision Repair) : prend en charge les pontages entre brins qui modifient la structure de l'ADN (ex : dimères de thymine)

- 4) les **cassures double brins de l'ADN** font intervenir soit la **recombinaison homologue**, soit le **système de réparation non homologue par ligation des extrémités** (NHEJ : Non-Homologous End Joining)

Nb : les systèmes BER, MMR, NER agissent sur 1 seul brin, chacun utilisant différents mécanismes pour réparer des anomalies différentes

Zoom sur le système BER :

→ permet de restaurer les sites abasiques (sans base) créés par l'hydrolyse spontanée de bases ou de réparer les cassures simple brin de l'ADN créées par les rayons X

→ peut créer aussi lui-même un site abasique pour supprimer une base anormale formée par exemple par désamination, alkylation, dépurination, oxydation -> utilise une glycosylase spécifique de cette base modifiée qui la bascule hors de l'hélice et la supprimer, formant le site abasique.

→ le site abasique est reconnu par une endonucléase (APE1) qui supprime le sucre formant elle-même une cassure simple brin

! les cassures simple brin créées par les rayons x seront détectées par d'autres protéines comme XRCC ou PARP !

→ quelles que soient la lésion initiale et la voie impliquée, la réparation finale du brin fait intervenir une ADN polymérase et une ligase pour réinsertion et ligation du nucléotide manquant

Zoom sur le système MMR :

Rappel : prend en charge les mésappariements formés par erreur de réplication et les petites insertions/délétions qui surviennent au niveau des microsatellites

→ formé de 3 protéines : MutS, MutL, MutH qui fonctionnent sous forme de dimères

→ chez les eucaryotes, le système s'est diversifié et spécialisé et comprend des homologues de MutS (MSH2, MSH3, MSH6), de MutL (MLH1, MLH2, MLH3, PMS1, PMS2) mais pas d'homologues de MutH

Exemple :

MSH2-MSH6 reconnaît les substitutions \neq MSH2-MSH3 pour insertions/délétions

MLH1-PMS2 pour les substitutions \neq MLH1-MLH3 pour insertions/délétions

→ un fragment de 20 nucléotides contenant l'erreur est excisé puis resynthétisé par une ADN polymérase et une ligase restaure la continuité

Inactivation du MMR : responsable d'une prédisposition héréditaire au cancer appelée syndrome de Lynch ou encore HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer)

>défaut de réparation des erreurs de réplication et d'une instabilité des microsatellites et prédispose à l'apparition de diverses formes de cancer dont le cancer du colon

>l'augmentation du taux de mutations liée à l'inactivation du système facilite l'apparition de mutations activant des proto-oncogènes ou inactivant des suppresseurs de tumeurs, faisant ainsi le lit du cancer

Zoom sur le système NER :

Rappel : assure la réparation des lésions entraînant une distorsion de la double hélice induite par les rayons UVB (dimères de thymine) ou d'autres agents mutagènes

Comprend 2 voies :

- une active en permanence : GG-NER pour « Global Genome NER »
- une activée spécifiquement par des lésions bloquant la transcription : TC-NER pour « Transcription-Coupled NER »

4 étapes sont communes aux 2 voies :

- 1) *détection*
- 2) *ouverture de la double hélice autour de la lésion*
- 3) *incision de l'ADN de part et d'autre*
- 4) *resynthèse de l'ADN et ligation*

1) DETECTION

Reconnaissance de la lésion
par :

- XPC pour la GG-NER
- ARN polymérase et CSB pour le TC-NER

2) OUVERTURE et INCISION

Formation du complexe TFIIH et
XPG.

Nb1 : Les 2 sous unités XPB et XPD possèdent une activité hélicase

Nb2 : XPG est une endonucléase

Ouverture de la double hélice par XPB et XPD
Stabilisation par XPA et RPA

Excision du fragment contenant l'anomalie par ERCC1/XPF et XPG

3) Resynthèse et ligation

Défaut de la voie NER :

- Xeroderma Pigmentosum → hypersensibilité aux UV et cancers cutanés précoces
- Syndrome de Cockayne → décès précoce des enfants atteints
-

! le xeroderma pigmentosum concerne la voie GG-NER ≠ du syndrome de Cockayne qui concerne la voie TC-NER !

Zoom sur le système cassure double brins

- les cassures double brins de l'ADN représentent un danger sérieux pour l'intégrité du génome dont la réaction cellulaire est d'activer un point de contrôle (check point) du cycle cellulaire
- elles peuvent être responsables d'anomalies cytogénétiques majeurs (translocations, amplification, délétions)
- peuvent être induites par des radiations ionisantes, des agents alkylants, ou survenir au niveau d'une fourche de réplication bloquée
- détectées par une cascade de protéines aboutissant à l'activation de la recombinaison homologue ou du système de ligation non homologue des extrémités chromosomiques (NHEJ)

1) Recombinaison homologue

→ utilise en mitose l'hélice d'ADN de la chromatide sœur comme matrice pour la reconstruction du segment d'ADN endommagé

→ reconnaissance de la lésion par le complexe MRN (protéines Mre11, Rad50 et NBS)

Mre11 : Meiotic Recombination 11

Rad50 : Radiation Sensitive 50

NBS : Nijmegen Breakage Syndrome

→ création d'extrémités simple-brin 3' sortantes par une activité 5'-3' exonucléasique, recouvertes par les protéines RPA

RPA : Replication Protein A

→ les protéines BRCA2 et RAD52 entraînent la formation d'un complexe comprenant RAD51 et qui remplace les protéines RPA sur les fragments d'ADN simple brin

BRCA2 : Breast Cancer 2

→ le complexe RAD51 initie et guide un processus d'homologie entre brins et un brin de chaque duplex envahit l'autre duplex pour s'apparier avec son brin complémentaire

→ une polymérase assure la synthèse d'ADN par complémentarité et permet de restaurer les brins lésés à partir de leur extrémité 3' puis une ligase rejoint leurs extrémités

→ au cours du processus, 2 structures appelées jonctions de Holliday se sont formées au croisement des brins ayant envahi la chromatide homologue

→ étape finale : résolution des jonctions : dénoue ces intersections grâce à des hélicases comme RecQ et BLM en conjonction avec la topoisomérase 3α

BLM : Bloom syndrome

Nb : l'importance de la réparation par recombinaison homologue est illustrée par l'existence de syndromes de prédisposition au cancer ou au vieillissement liés à l'inactivation de protéines de ce système

Exemple de syndrome :

Inactivation des protéines BRCA1 et BRCA2 -> prédisposition héréditaire au développement précoce du cancer du sein et de l'ovaire

Inactivation des hélicases RecQ4 ou BLM -> divers types de cancers

Inactivation de l'hélicase WRN -> vieillissement accéléré et pathologies associées à l'âge

WRN : Werner syndrome

2) Système NHEJ

Système de réparation non fidèle qui consiste simplement à rejoindre bout à bout les fragments formés par la cassure sans tenir compte des pertes de matériel génétique

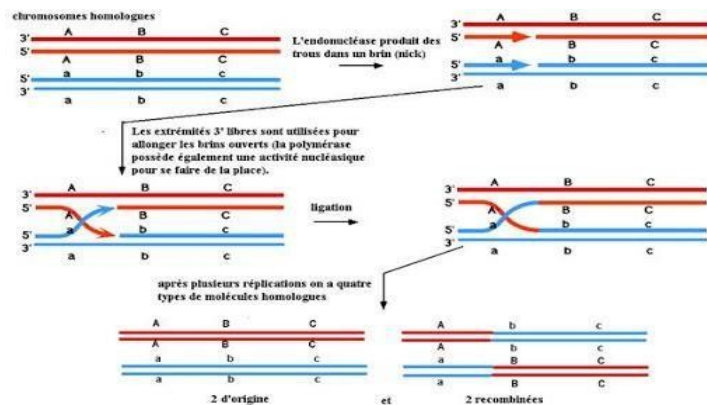
Les extrémités double brin sont reconnues par l'hétérodimère formé des protéines Ku70 et Ku80

La protéine kinase dépendant de l'ADN (DNA-PK) est recrutée par ces hétérodimères

DNA-PK : DNA-dependent Protein Kinase

Les extrémités de l'ADN sont directement reliées sans synthèse d'ADN après recrutement de la protéine XRCC4 et de l'ADN ligase 4

XRCC4 : X-ray repair cross-complementing protein 4



Points clé

- le type, la source et les conséquences des mutations sont variables
 - certaines sont spontanées, liées aux erreurs de réplication, aux séquences répétées du génome, à la tautomérie ou aux modifications spontanées des bases, et d'autres sont induites par des mutagènes
 - les mutations peuvent être neutres, bénéfiques ou délétères, être transmissibles ou non et être responsables d'une perte ou d'un gain de fonction d'une protéine
- selon leur type et leur source, les mutations sont réparées par différents systèmes
 - les systèmes BER, MMR, NER assurent respectivement la réparation des modifications spontanées de bases, des mésappariements ou insertions/délétions, et de lésions induisant une distorsion de l'ADN
 - la recombinaison homologue et le système de ligation des extrémités assurent respectivement de façon fidèle ou incomplète la réparation des cassures double-brin de l'ADN
 - chez l'Homme, l'intégrité du génome est compromise dans différents syndromes liés à l'inactivation de protéines de l'un des systèmes de réparation des mutations et dommages de l'ADN

Dynamique du génome et évolution

Points abordés :

- **Théories de l'évolution**
 - Lamarckisme et transmission des caractères acquis
 - Darwinisme, sélection naturelle et rôle des mutations
- **Apports de la génomique comparative à la compréhension des mécanismes évolutifs**
 - Spécificités des génomes eucaryotes
 - Mécanismes moléculaires de la dynamique du génome

Objectifs :**1. De nombreuses théories visent à expliquer l'évolution des espèces****– Le Lamarckisme repose sur la transmission des caractères acquis**

Pour Lamarck, l'usage intensif ou délaissé d'un organe chez un animal en développement modifierait cet organe, modification qui pourrait dans certains cas être transmise à la descendance

Ainsi les girafes allongeraient leur cou en faisant systématiquement l'exercice de chercher à atteindre les branchages hauts, procréant ainsi progressivement des descendants aux cous de plus en plus longs

L'évolution résulte de la transmission des caractères acquis au cours de la vie, l'usage ou le non usage d'un organe déterminant son développement ou sa disparition

Cette théorie est aujourd'hui partiellement valide car les modifications épigénétiques peuvent être conservées au cours des générations cellulaires et sont transmissibles

L'épigénétique est un mécanisme par lequel certains caractères acquis par l'influence de l'environnement ou les habitudes de vie sont inscrits dans le génome puis transmis à la descendance

– Le Darwinisme repose sur la théorie de la sélection naturelle

Pour Darwin, l'évolution repose sur une variabilité du caractère au sein de l'espèce, la sélection naturelle entraînant la conservation et la transmission du caractère le plus favorable à la survie

Ainsi les girafes ayant des cous plus longs auraient plus de descendants, étant capables en cas de disette d'atteindre plus facilement les feuillages des branches plus hautes

La validité de cette théorie est liée à l'existence des mutations qui sont à la base de changements de caractères et constituent la source de la variabilité phénotypique au sein d'une population

La validité de cette théorie est liée à l'existence des mutations qui sont à la base de changements de caractères et constituent la source de la variabilité phénotypique au sein d'une population

2. Les mutations sont le moteur de l'évolution**– Elles forment le mécanisme grâce auquel la sélection naturelle opère**

La transmission de mutation non létales enrichit le pool génique d'une population et sa diversité, la sélection naturelle agissant ensuite en réduisant l'abondance des mutations défavorables en terme d'adaptation aux changements évolutifs, et en augmentant celle des mutations plus favorables

La résistance d'insectes aux pesticides ou de bactéries aux antibiotiques est liée à l'apparition aléatoire d'une mutation conférant cette résistance, un traitement ultérieur entraînant ensuite la sélection des individus mutants résistants et la conservation de la mutation

Ainsi, l'apparition de mutations liée à la mutabilité et la dynamique du génome permettent d'expliquer la diversité des espèces, et la sélection des individus permet ensuite d'expliquer leur évolution

3. L'analyse comparative de génomes témoigne de leur dynamique

– Cette comparaison fournit des preuves du rôle des mutations dans l'évolution

Les relations de proximité entre espèces en termes évolutifs sont représentées par un diagramme en forme d'arbre appelé arbre phylogénétique

Les trois domaines des espèces vivantes (bactéries, archées, eucaryotes) seraient issus de l'évolution d'un ancêtre commun qui se serait produite il y a plusieurs milliards d'années

Ainsi, la comparaison entre génome des procaryotes et des eucaryotes a pu mettre en évidence des différences expliquant leurs divergences anciennes

Le développement des techniques de séquençage a permis d'obtenir la séquence complète du génome d'organismes procaryotes, eucaryotes unicellulaires et multicellulaires dont l'homme

Parallèlement, l'utilisation de la bio-informatique a permis d'analyser et de comparer entre eux ces différents génomes à la recherche de preuves de l'évolution et de mécanismes permettant de l'expliquer

Ainsi la comparaison de la séquence d'un gène donné entre espèces phylogénétiquement proches et distantes a permis de montrer que leur évolution progressive est associée à l'accumulation de mutations

Les divergences de séquences sont d'autant plus grandes que des espèces sont éloignées et constituent une preuve moléculaire du rôle des mutations sur l'évolution (horloge moléculaire) selon ce concept, la connaissance du nb de différences nucléotidiques dans un gène entre 2 espèces permet d'en déduire le temps depuis lequel elles ont divergé

En définitive, l'évolution des eucaryotes serait liée à l'existence d'une dynamique particulière de leur génome favorisant les mutations et ayant permis leurs divergences évolutives

4. Le contenu du génome eucaryote assure sa dynamique

- Les génomes procaryotes et eucaryotes diffèrent dans la nature de leurs séquences

-

De façon paradoxale, il s'avère que plus un organisme est complexe, moins son génome contient de séquences codantes et plus il contient de séquences non codantes

Cette augmentation de la proportion de séquences non codantes suggère qu'elles sont à l'origine de l'apparition et de la complexification des organismes eucaryotes

Une part importante de ces séquences est représentée par les introns et par les séquences régulatrices qui modulent la transcription individuelle de chaque gène de façon spécifique

Les gènes procaryotes sont regroupés en opérons et dénués d'introns et les gènes eucaryotes sont régulés individuellement et leur séquence codante est morcelée par la présence d'introns

L'existence de séquences régulatrices propres à chaque gène assure une finesse de la régulation de leur expression et un niveau de complexification supérieur aux fonctions eucaryotes

La présence d'introns est à l'origine du phénomène d'épissage alternatif qui permet de produire plusieurs protéines à partir d'un gène et ainsi de diversifier la répertoire protéique des eucaryotes

– **Le génome eucaryote est riche en séquences non codantes uniques**

Le nombre de protéines d'un organisme reflète davantage sa complexité que le nombre de gènes de son génome et chez l'homme, 20-30 000 gènes permettent la synthèse de 200 000 protéines différentes

– **Le génome eucaryote est riche en séquences non codantes répétées**

La majeure partie de ces séquences est représentée par des séquences répétées dispersées constituées d'éléments mobiles appelés transposons et rétro transposons

L'autre partie est formée notamment des séquences répétées en tandem (mini- et microsatellites) et de larges régions du génome qui ont été dupliquées et qui forment aujourd'hui des familles de gènes.

– **Les éléments transposables sont des moteurs de l'évolution**

Les éléments mobiles, appelés gènes sauteurs, sont capables de se multiplier et de se déplacer dans le génome et sont présents chez les eucaryotes et à un degré moins chez les procaryotes

Le mécanisme de multiplication et de déplacement d'un rétro transposon implique la copie de sa séquence sous forme d'ARN, puis sa rétro transcription en ADN ensuite inséré ailleurs dans le génome

Ces éléments mobiles ont été découverts en 1947 par Barbara McClintock qui étudiait les modifications du maïs au cours de ses expériences de croisements

Elle découvrit d'abord l'existence de régions d'ADN capable de se déplacer puis s'en servit pour expliquer l'apparition de variations de couleur des grains de maïs

L'absence de pigmentation d'un grain était liée à l'inactivation du gène codant pour sa couleur par l'insertion du transposon dans sa séquence

Dans certaines cellules, ce gène pouvait ensuite être réactivé par un nouveau déplacement du transposon hors du gène de pigmentation

A une époque on considérait le génome comme étant une entité statique, faite de gènes alignés le long des K, elle fut la première à mettre en évidence la dynamique du génome et les éléments responsables

En effet, les transposons peuvent au cours de leur déplacement inactiver des gènes ou entraîner des exons de gènes, voire des gènes entiers avec eux et augmenter la taille du génome en se multipliant

– **Ils contribuent à la dynamique du génome et à l'évolution par divers mécanismes**

Les transposons peuvent inactiver un gène ou, en s'insérant dans ses séquences régulatrices, augmenter ou réduire son expression

Au cours de leurs déplacements, des transposons encadrant par exemple un exon peuvent l'entraîner et aller s'insérer dans la séquence codante d'un autre gène, créant ainsi un nouvel assortiment d'exons

Ce phénomène appelé brassage d'exons est à l'origine de la création de gènes au cours de l'évolution par mixage d'exons issus de différents gènes pour en créer un nouveau

Du fait de leur existence en de multiples copies identiques dispersées dans le génome, ils peuvent au cours de la méiose favoriser la recombinaison non homologe ou des crossing over inégaux

Ces crossing over inégaux entre K impliquant les transposons peuvent être responsables de délétions et de duplications 'exons, de gènes ou de régions entières du génome

Ces évènements sont à l'origine de l'existence de certains gènes en plus de deux copies dans le génome et qui peuvent être répétés en tandem de nombreuses fois comme les gènes codant les ARNr

Les gènes identiques ou très similaires présents en de nombreuses copies dans le génome forment des familles dites multigéniques

Les gènes de globine appartiennent à une famille multigénique constituée de gènes similaires répartis sur 2 K différents et qui forment les sous familles des gènes d'alpha et de beta globine

Ces différents gènes sont issus d'un gène ancestral unique dont l'évolution par duplication, mutations et transposition sur 2 K différents forme les familles actuelles de gènes de globine

Au cours de l'évolution, certains gènes dupliqués et initialement actifs ont été inactivés par mutation et sont ainsi appelés des pseudogènes

Les gènes actuellement actifs s'expriment à des périodes du développement différentes et les chaînes d' α et de β -globine présentes à ces périodes s'associent pour former des hémoglobines différentes.

5. L'analyse comparative de génomes témoigne de leur dynamique

- Cette comparaison fournit des preuves du rôle des mutations dans l'évolution

Ainsi, la comparaison entre génomes procaryotes et eucaryotes a permis de comprendre le rôle par la dynamique du génome et notamment les transposons dans l'évolution

De même, la comparaison entre le génome d'espèces plus proches comme l'homme, le singe, ou la souris a mis en évidence des événements génétiques plus récents à l'origine de leur divergence

Ainsi, la différence de nb de K entre l'homme (n=46) et ses proches parents comme le chimpanzé (n=48) témoigne de réarrangements contemporains de leur divergence

La mise en évidence du K2 humain de séquences pseudo télomériques à proximité du centromère est en faveur de la formation de ce K par la fusion de 2 autres K

Le chromosome 2 et 16 humain sont en effet issus respectivement de la fusion des chromosomes 12 et 13 du singe, et de réarrangements entre les chromosomes 7, 8, 16 et 17 de la souris

Points clés

– La dynamique du génome permet d'expliquer l'évolution et la diversification des espèces

- Les mutations sont une source de diversité phénotypique au sein des populations et qui favorisent, associées à la sélection naturelle, l'évolution des individus
- La comparaison entre génomes d'espèces différentes fournit des preuves moléculaires de leur histoire évolutive et des mécanismes expliquant leurs évolutions respectives
- Les génomes eucaryotes se distinguent par l'organisation de leurs gènes, contenant des introns, source de diversité protéique, et leurs séquences assurant une régulation fine de l'expression de leurs gènes
- L'abondance de ces génomes en éléments transposables dynamiques est à l'origine de leur évolution et de la création de gènes par des mécanismes de transposition, de brassage d'exons, de délétions ou de duplication, de mutations et de réarrangements chromosomiques