

I) Mutabilité et Maintenance du génome

Disclaimer : Ceci est une fiche complète du Module 4 reprise du cours officiel du prof disponible sur Moodle. Ce cours paraît indigeste au départ mais il reste super intéressant, le professeur ne piège pas sur les détails du cours qui sont vraiment compliqués, du coup no worries ! Encore une fois ne vous inquiétez pas face au nombre de pages, les pages sont espacées en fonction des parties et l'écriture est assez grande et il y a comme d'hab des dédis à la fin du cours. Pour ce cours je vous déconseille d'apprendre tout par cœur et bêtement, il faut surtout comprendre les grands aspects et pas les détails.

a) Introduction

Une **mutation** est un **changement dans la séquence d'ADN** du génome d'une cellule.

On distingue :

- Les **mutations ponctuelles** (substitutions, insertions ou délétions de petite taille)
- Les **remaniements chromosomiques** (délétions, duplications, insertions, inversions, translocations chromosomiques.)

Les différentes sources possibles des mutations :
1) Erreurs inévitables de réplication
2) L'abondance de séquences répétées dans le génome :
➤ Qui favorisent erreurs de réplication ou de crossing-over lors de la méiose
3) Les modification des bases
4) Exposition à un agent mutagène physique :
➤ Ex : Radiations, Rayons UV
5) Exposition à un agent mutagène chimique :
➤ Ex : Agents intercalants, analogues de bases
6) Exposition à un agent mutagène pathogène :
➤ Ex : Virus, Bactéries

Les **conséquences des mutations** sont **variables** selon qu'elles **perturbent** ou **non** le message génétique, constituant alors de **simples polymorphismes**, ou qu'elles sont situées dans les **cellules somatiques** ou **germinales**.

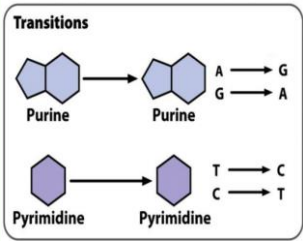
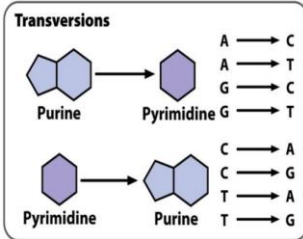
À une échelle **phylogénétique**, les mutations ont été **bénéfiques** et ont constitué un **moteur de sélection naturelle** et favorisé **l'évolution et la diversification des espèces, dont l'homme**.



b) La nature des mutations est variable

Les substitutions :

Il existe des **substitutions** parmi lesquelles on va distinguer les **transitions** et les **transversions**.

<p>Les transitions</p>  <p>Transitions</p> <p>Purine → Purine: A → G, G → A</p> <p>Pyrimidine → Pyrimidine: T → C, C → T</p>	<p>Une transition est une mutation qui va remplacer une purine ou une pyrimidine par une base de même nature</p> <p>Elles sont de 4 types</p> <p>Elles sont les plus fréquentes et peuvent être entre autres causées par des agents mutagènes comme l'acide nitreux ou les analogues de bases tels que la 5-bromo-2-déoxyuridine (BrdU).</p>
<p>Les transversions</p>  <p>Transversions</p> <p>Purine → Pyrimidine: A → C, A → T, G → C, G → T</p> <p>Pyrimidine → Purine: C → A, C → G, T → A, T → G</p>	<p>Alors qu'une transversion va remplacer une purine par une pyrimidine ou inversement.</p> <p>Elles sont de 8 types</p>

Lorsqu'elles affectent **la séquence codante d'un gène**, les mutations ponctuelles vont être classées en **trois catégories (Module 2)** :

- Les mutations **silencieuses**
- Les mutations **faux sens**
- Les mutations **non-sens**

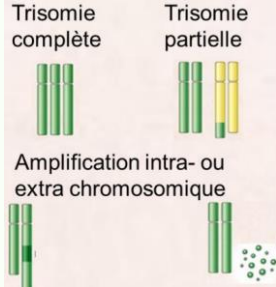
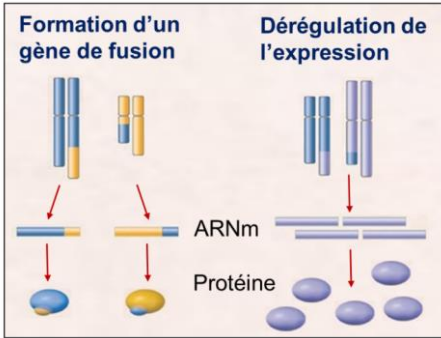
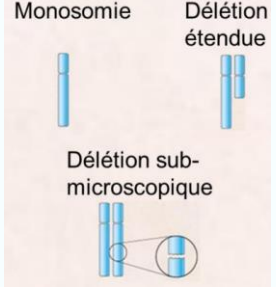
Les **insertions** et **délétions** peuvent entraîner un **décalage du cadre de lecture de l'ARN messager**.

Elles sont généralement **plus sévères** et sont notamment causées par des **événements de transposition** ou des **erreurs de réplication** au niveau de séquences répétées du génome.



Les remaniements chromosomiques :

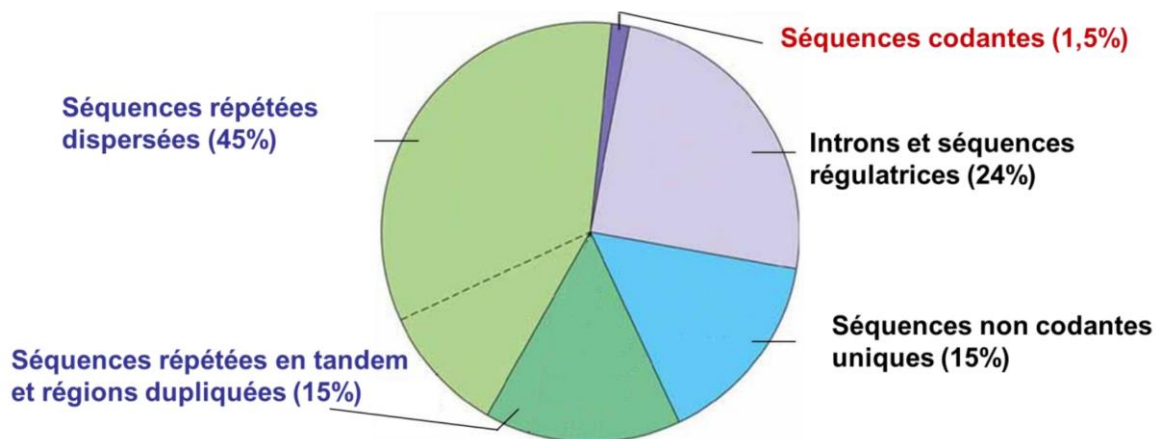
Les remaniements chromosomiques vont quant à eux affecter le génome à une large échelle.

<p>Les remaniements/réarrangements déséquilibrés</p> <ul style="list-style-type: none"> ils entraînent des gains ou des pertes de régions chromosomiques et donc des gènes que ces régions contiennent. 	<p>Gain génomique</p>	 <p>Un gain génomique pourra être réalisé par une trisomie complète ou partielle, ou par l'amplification intra ou extra-chromosomique d'une région.</p>
<p>Les remaniements/réarrangements équilibrés</p> <ul style="list-style-type: none"> N'entraînent ni perte ni gain chromosomique et sont dits équilibrés. 	<p>Perte génomique</p>	 <p>Une perte génomique pourra quant à elle être réalisée par une monosomie ou une délétion étendue d'un fragment de chromosome, ou encore par une délétion de plus petite taille d'une région chromosomique appelée délétion submicroscopique.</p> <ul style="list-style-type: none"> C'est le cas notamment des translocations équilibrées ou inversions. Mais ces remaniements vont avoir pour conséquence de juxtaposer des séquences d'ADN de gènes qui sont distants. Cette juxtaposition pourra former un gène dit de fusion dont le produit possède des propriétés oncogéniques comme le gène de fusion Bcr-Abl que l'on retrouve dans certaines leucémies. Dans d'autres cas, cette juxtaposition de séquences distantes pourra entraîner la dérégulation de l'expression normale d'un gène.

c) Les sources des mutations sont variables

1) Les erreurs de réplication liées à la polymérase ou liées aux séquences répétées du génome

En effet, malgré la sélection stricte des bases par les polymérases et leur activité proofreading, la fidélité de la réplication est **imparfaite**.



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

En effet, 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 aux rétrotransposons qui favorisent les remaniements du génome et sa dynamique.

Des séquences répétées en tandem représentent 5% du génome, correspondent aux séquences mini satellites et aux séquences microsatellites et favorisent les mutations et les insertions ou délétions de petite taille.

Enfin, les régions génomiques dupliquées correspondent à des familles de gènes apparentés qui sont issus d'un gène ancestral ayant évolué par des mécanismes de duplication, de mutation et de transposition et témoignent de la dynamique passée du génome.



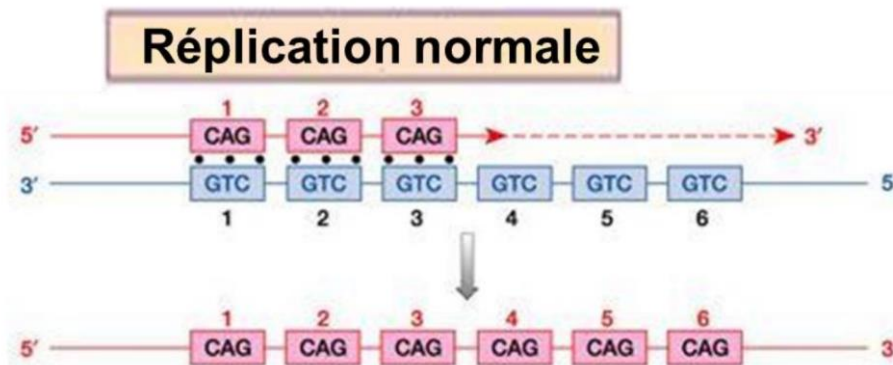
Les **séquences répétées en tandem** sont des **séquences** qui sont **abondantes** dans le **génome** et qui vont **favoriser les erreurs de réplication**.

On distingue dans ces **séquences répétées en tandem** :

- Les **minisatellites** qui sont constitués par la **répétition d'un motif de 10 à 100 paires de base**
- Et les **microsatellites plus petits** qui sont constitués par la **répétition d'un motif d'une à dix paires de bases**.

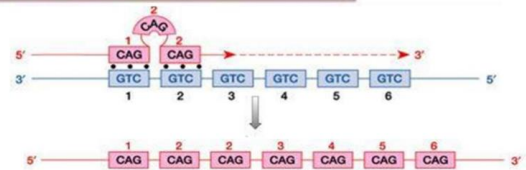
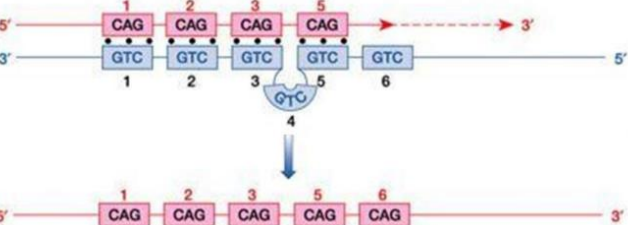
Les **microsatellites** sont des séquences formées de **répétitions en tandem**, dont le **motif répété** est le plus souvent constitué de **di-, tri- ou tétranucléotides**.

L'exemple ci-dessous montre la **réplication normale d'un satellite** contenant **six répétitions du trinucéotide CAG**.



L'instabilité des microsatellites ou Micro-Satellite Instability (MSI) :

Dans certains cas, il peut se produire un **mauvais alignement** du **brin parental** et du **brin fils** en cours de réplication, qu'on appelle des **dérappages réplicatifs**, par **formation de boucles** sur l'un ou l'autre des brins.

<p>L'insertion (<i>backward slippage</i>)</p> <p>Insertion (<i>backward slippage</i>)</p> 	<p>Le glissement du brin fils va former une boucle contenant une répétition, ce qui conduit à sa réplication en excès et, au final, à une augmentation du nombre de répétitions. (insertion)</p>
<p>La délétion (<i>forward slippage</i>)</p> <p>Délétion (<i>forward slippage</i>)</p> 	<p>Le glissement du brin parent va former là aussi une boucle contenant une répétition, ce qui conduit à son défaut de réplication et, au final, à une diminution du nombre des répétitions. (délétion)</p>

Ce phénomène est appelé **instabilité des microsatellites** ou **Micro-Satellite Instability (MSI)** et peut conduire à l'apparition **d'insertions** ou de **délétions** (indels) **d'un ou plusieurs nucléotides**, selon le **motif répété**.

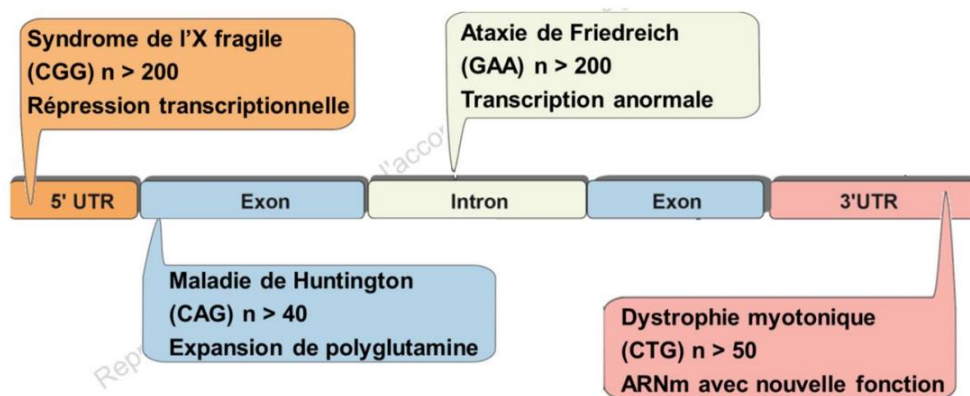
La conséquence de **cette instabilité** va être un **excès** ou au contraire, un **défaut** de **réplication** d'un nombre variable de motifs répétés, aboutissant ainsi à une **augmentation** ou à une **diminution** du nombre de répétitions de ces séquences.



Les maladies dites par expansion sont un groupe de maladies liées à l'augmentation de génération en génération du nombre de répétitions du motif formant la séquence répétée.

Certains gènes contiennent en effet, dans leur séquence codante ou non codante, des répétitions dont l'expansion va progressivement constituer une prémutation, et, au-delà d'un seuil critique, une mutation.

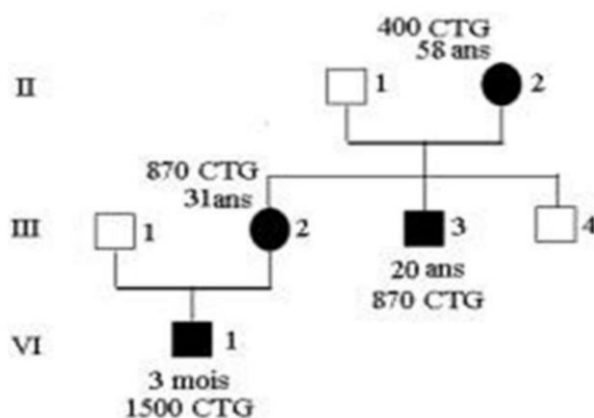
La figure ci-dessous montre, pour différentes maladies liées à ce phénomène d'expansion, la localisation du motif répété dans le gène en cause, le nombre seuil de répétitions qui constitue une mutation et la conséquence fonctionnelle de cette mutation.



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

Le phénomène d'anticipation (comme vous l'avez vu en génétique) traduit l'augmentation des répétitions à chaque génération, dont le nombre total est corrélé à la sévérité de la maladie ou à la précocité de son apparition.

Cet arbre généalogique d'une famille atteinte de dystrophie myotonique de Steinert illustre ce phénomène d'anticipation. La maladie est apparue à l'âge de 58 ans chez la grand-mère maternelle, à l'âge de 31 ans chez la mère et à l'âge de trois mois chez son fils.



Dystrophie myotonique de Steinert



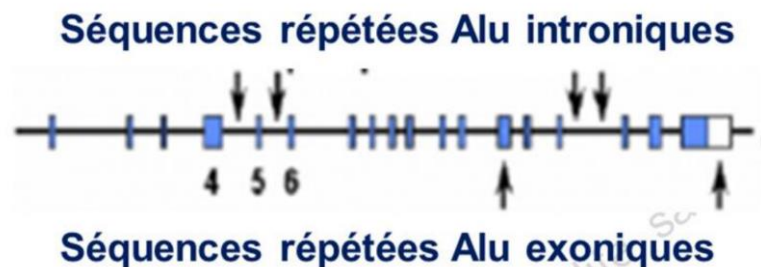
2) Certaines mutations spontanées sont également liées à des crossing-over inégaux, qui surviennent en méiose.

En méiose, les séquences répétées en tandem ou dispersées, comme par exemple les séquences Alu, vont favoriser l'instabilité des microsatellites ou les duplications ou délétions génomiques.

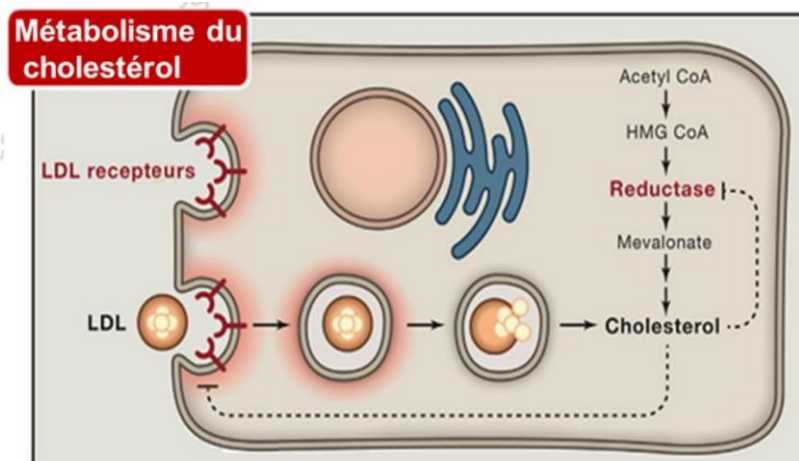
Les crossing-over inégaux résultant d'un mauvais alignement entre séquences répétées vont entraîner une recombinaison pouvant soit aboutir à une duplication, soit à une délétion.

A titre d'exemple, le gène qui code pour le récepteur des lipoprotéines de faible densité, appelé LDL-R (dédi à la bioch) pour Low Density Lipoprotein Receptor, contient de nombreuses séquences répétées dispersées de type Alu.

Gène du récepteur des LDL



Le schéma ci-dessus montre les diverses séquences répétées Alu qui sont situées dans les introns ou dans les exons du gène du récepteur des LDL.



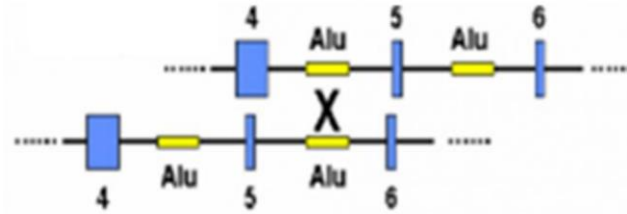
Ce récepteur permet notamment de capter les LDL circulantes et après internalisation, le cholestérol qui est abondant dans ces particules va être libéré et réduire sa propre synthèse endogène par rétrocontrôle négatif sur l'HMG-CoA réductase qui est impliquée dans sa synthèse, et ainsi va limiter le taux de cholestérol plasmatique.



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

Gène du récepteur des LDL

Crossing over inégal

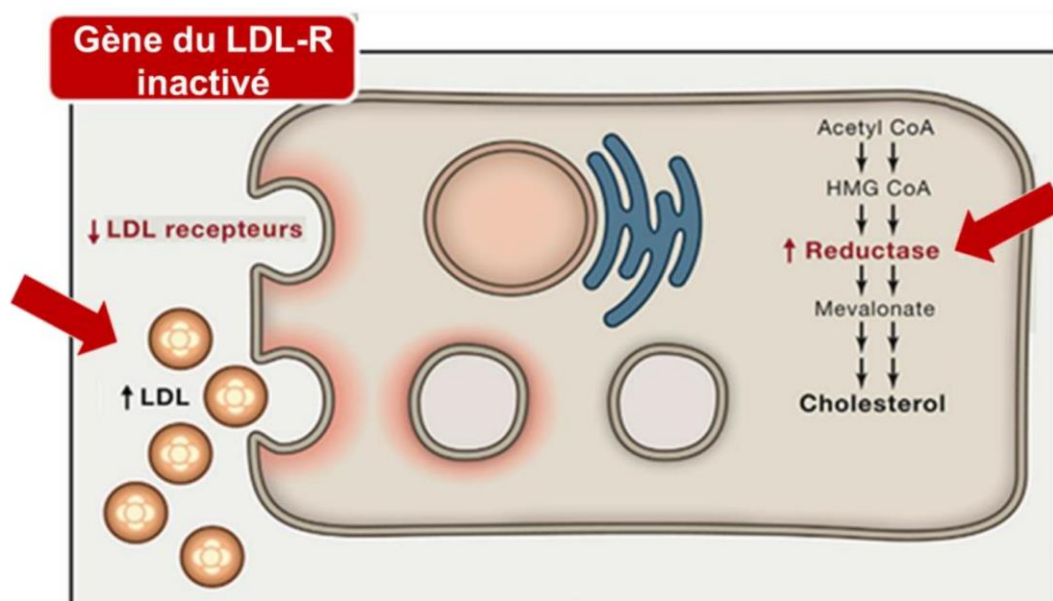


Délétion (exon 5) et inactivation



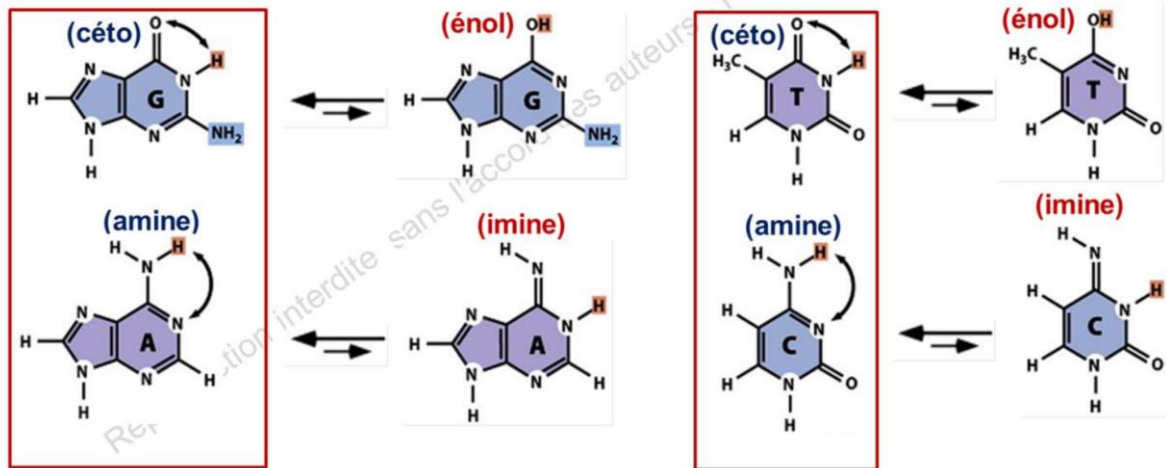
Ainsi, certaines formes **d'hypercholestérolémie familiale** vont être liées à un **crossing-over inégal** qui **inactive ce gène** qui assure normalement la **captation du cholestérol** et la **régulation de sa synthèse endogène**.

La figure ci-dessous illustre, dans le cas de l'inactivation du gène du récepteur des LDL, l'augmentation considérable des particules riches en cholestérol dans la circulation et l'absence d'inhibition de l'HMG-CoA réductase qui va entraîner une synthèse excessive de cholestérol.



3) Certaines mutations spontanées vont également être liées à un phénomène appelé tautomérisation

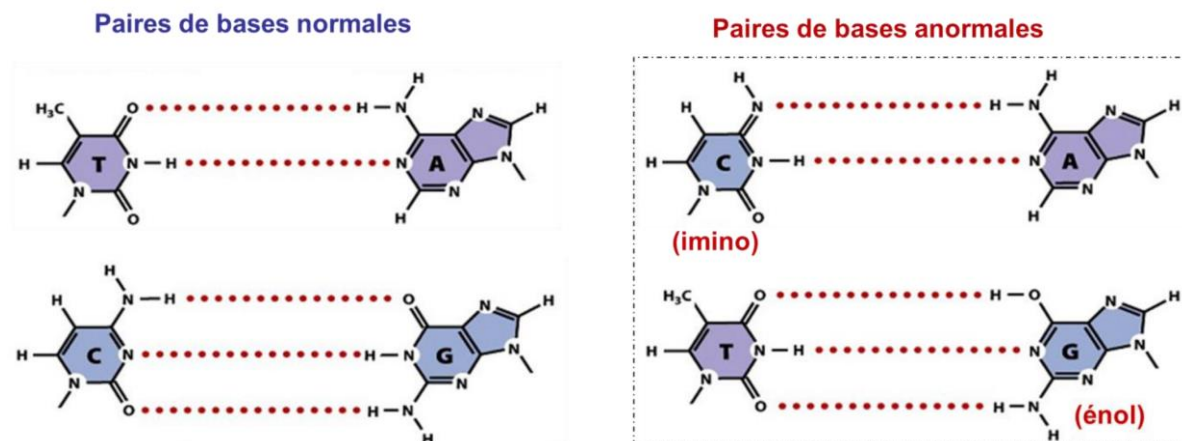
De façon **spontanée**, les bases peuvent subir une **isomérisation de fonction**, qu'on appelle la **tautomérisation**, par **déplacement d'un atome d'hydrogène et d'une double liaison**.



Cette **isomérisation** va ainsi **convertir les groupes fonctionnels cétone ou amine des bases normales** et créer des **formes tautomériques mineures des bases**.

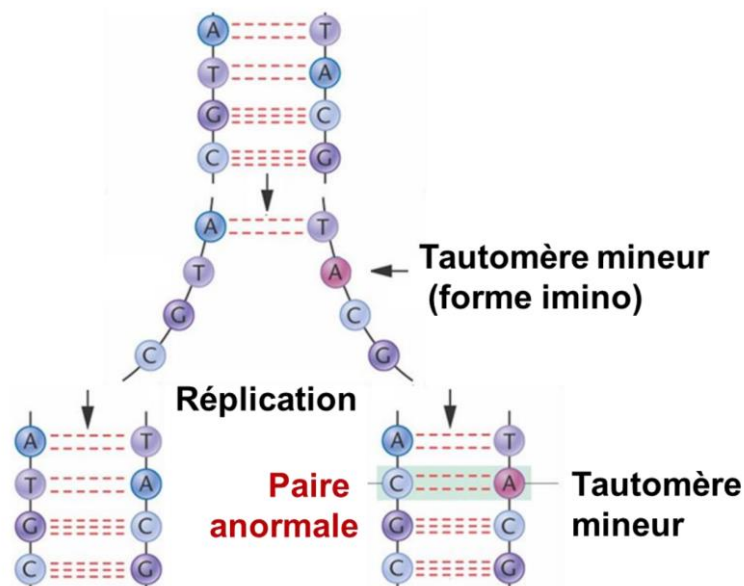
Ce **déplacement** va ainsi **convertir la fonction cétone de guanine et de la thymine en une fonction énol**, et la **fonction amine de l'adénine et de la cytosine en une fonction dite imine**.

Ces **changements de groupes fonctionnels** vont ainsi **modifier les possibilités existantes de liaisons hydrogène qui sont établies entre les bases** et créer des **paires de bases AC ou GT non canoniques (anormales)**.

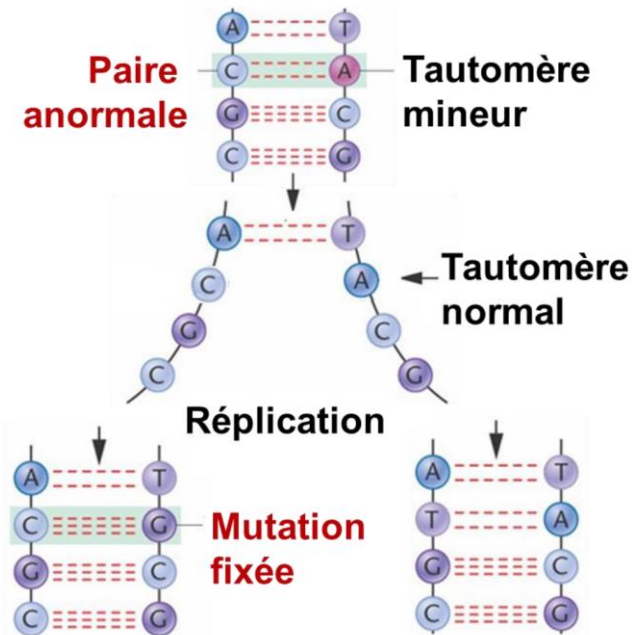


Ainsi, une **paire de bases AT** sera, lorsque la **cytosine** est sous sa forme **imino**, convertie en une **paire de bases AC**, et une **paire de bases CG** sera convertie, lorsque la **guanine** est présente sous sa forme **énol**, en une **paire de bases TG**.

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



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



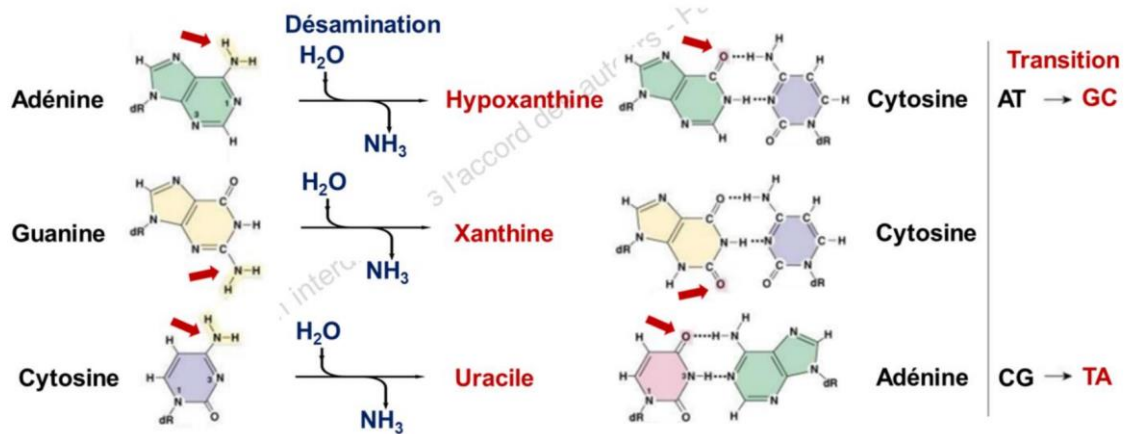
4) Certaines mutations sont liées à la modification de bases par des réactions chimiques inévitables.

La **dépuration** correspond à la **perte d'une adénine ou d'une guanine** par **rupture spontanée de sa liaison** avec le **désoxyribose** et dont le **remplacement au hasard** pourra introduire une **mutation**.

La **désamination** correspond à la **conversion spontanée ou parfois induite** de la **fonction amine d'une base** en une **fonction cétone**, et qui peut également **entraîner l'apparition d'une mutation**.

Ce processus ne va concerner que **l'adénine, la guanine, la cytosine** et la **cytosine lorsqu'elle est sous forme méthylée**, **la thymine** ne possédant **pas de fonction amine**.

Ainsi, la **désamination de l'adénine** va former **l'hypoxanthine**, celle de la **guanine** va former la **xanthine** et celle de la **cytosine** va former **l'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**.

Ainsi, l'appariement entre **hypoxanthine** et **cytosine** va entraîner la conversion d'une **paire de bases AT** en une **paire de bases GC**.

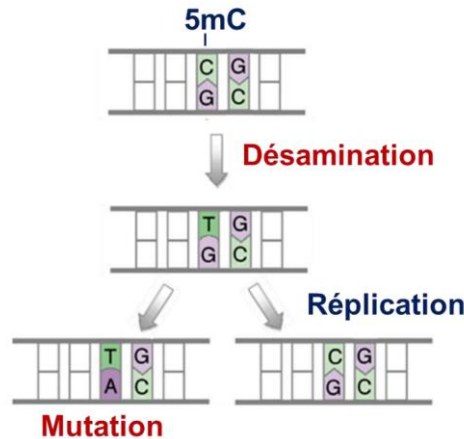
L'appariement de **l'uracile** avec **l'adénine** va entraîner la conversion d'une **paire de bases CG** en une **paire de bases TA**.

L'appariement de la **xanthine** et de la **cytosine** n'entraînera **aucune apparition de mutation**.



Le génome contient par ailleurs des dinucléotides CG, dont la cytosine peut être méthylée et désaminée, ce qui entraîne alors sa conversion en thymine.

Dans ce cas, la réplication de cette thymine produira une paire de bases TA et entraînera la disparition définitive du dinucléotide de départ.



Au niveau des régions activement transcrites du génome, les dinucléotides CG à proximité des gènes sont peu méthylés et donc peu sensibles à cette désamination et peu enclins à disparaître.

En revanche, les dinucléotides des régions non transcrites contiennent fréquemment une cytosine méthylée dont la désamination entraîne progressivement leur disparition.

Ces différences de méthylation expliquent l'abondance relative des dinucléotides CG à proximité des gènes et leur rareté dans les régions non codantes, liée à leur disparition sélective dans ces régions.

Région codante

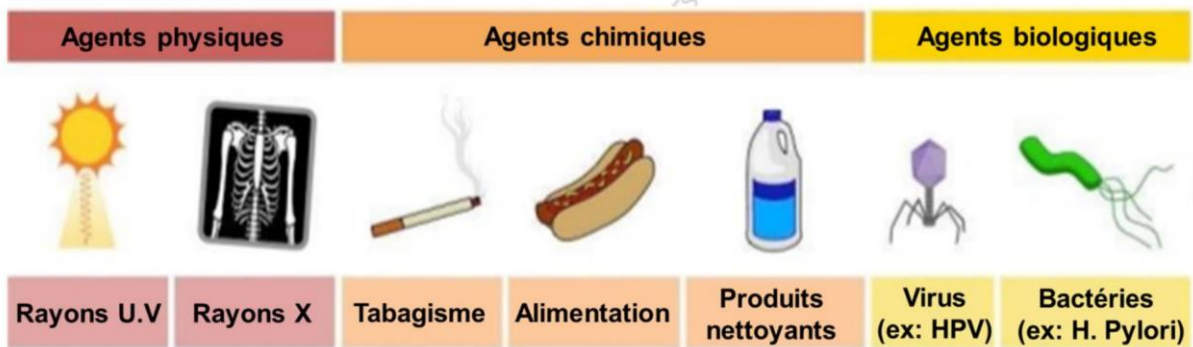
CATTCCCGCCTTCTCTCCCGAGGTGGCGCGTGGGA
 GGTGTTTTGCTCCGGTTCTGTAAGAATAGGCCAGG
 CAGCTTCCCGCGGATGCTCATCCCTCTCGG
 GGTTCCCTCCACCGCGCCCGGTTCCGCAGGT
 CCGCCTGCGAGATGTTTTCGACGACAATGATTC
 CACTCTCCGCGCTCCCATGTTGATCCAGCTCCT
 CTGCGGGCTCAGGACCCCTGGGCCCGCCCG
 CTCACCTCAGTCAATCTTTGTCCCCTATAAGGCG
 GATTATCGGGGTGGCTGGGGCGGCTGATTCGGA
 CGAATGCCCTGGGGGTCAACCGGGAGGGAACCT
 CGGGCTCCGCTTTGGCCAGCCCGCACCCCTGGT
 TGAGCCGCCCGAGGGCCACCAGGGGGCGCTCG
 ATGTTCTGCAGCCCCCGCAGCAGCCCCACTCC
 CCGGCTCACCTACATTGGCTGGCCCGCCCGAG
 CTCTGTGCTGTGATTGGTACAGCCCGTGTCCGT
 CGCGGCGCGGGGCGGATACAGGTGACCGCCCA
 GAGGCCAGCTCGGGGCGGTGTCCCGCCCGCG
 GACTGCGGGCGAGTTTCGGCCAGGGCCCGAAGCG
 GGGCAGTGTGACGGCAGCGTCTGGGAGGCGC
 CCGCGCGCGTCCGAGCAGCTCCCCTCTCCCGCA
 GCCTCACCCCGGCCTCGCCCGCCCTGGCC
 TCCCGCACTCGCCCACTCCTGTCCTCGCCACCG
 GCCCACCTCCACCTCGATGCGGTGCCTGGCTGC
 TGCTGATGGGGTGGAGCGCGCCCTGCGG
 CTCCGGCGCGCGCTGCTCGGCTGAGGTGCGT
 CGGTGCGTCCCGCCCGCCCGCGCGCCCGCG
 GGCTCCTGTGACCGGTCCTCCCGTCCGTCTGC
 AGCGCGGCTGAGGTAAGGCGCGGGCTGGCCCG
 CGGTTGGCCCGCGGTCCCGGGGTTGGGGAGGG
 GGCCTTCCCGCGGGGAGGAGCGCGGGCCGG
 GGTCGGGCGGGTCTGAGGGGA

Région non codante

CTCTTAGTTTTGGGTGCATTTGTCTGGTCTTCCAAA
 CTAGATTGAAAGCTCTGAAAAAAACTATCTTGT
 GTTTCTATCTGTTGAGCTCATAGTAGGTATCCAGGA
 AGTAGTAGGGTTGACTGCATTGATTTGGGACTACAC
 TGGGAGTTTTCTTCCCATCTCCCTTAGTTTTCTCT
 TTTTTCTTTCTTTCTTTCTTTTTCTTTTTTTTT
 TTGAGATGCTCTTGTCTCAGTCCCCAGGCTGGA
 GTGCAGTGGTGCGATCTTGGCTCACTGTAGCCTCC
 ACCTCCCAGGTTCAAGCAATTCTACTGCCTTAGCCT
 CCAGTAGCTGGGATTACAAGCACCCTCCACCAT
 TCCTGGCTAATTTTTTTTTTTGATTTTTAGTTGAGA
 CAGGGTTTACCATGTTGGTGTGCTGGTCTCAGA
 CTCTGGGGCCTAGCGATCCCCCTGCCTCAGCCT
 CCCAGAGTGTAGGATTACAGGCATGAGCCACTGT
 ACCCGCCTCTCTCCAGTTTCCAGTTGGAATCCAA
 GGGAAAGTAAGTTAAGATAAAGTTAATTTTGAAT
 CTTTGGATTGAGAAGAATTTGTCACTTTAACCCT
 AGAGTTGAACTTCATACCTGGAGAGCCTTAACATT
 AAGCCCTAGCCAGCCTCCAGCAAGTGGACATTGGT
 CAGGTTTGGCAGGATTCTCCCTGAAGTGGACT
 GAGAGCCACACCCTGGCCTGTACCATACCCATCC
 CCTATCCTTAGTGAAGCAAACTCCTTTGTTCCCT
 CTCTTCTCTAGTGACAGGAATATTGTGATCCTA
 AAGAATGAAATAGCTTGTACCTCTGGCCCTCAG
 GCCTCTTGACTTCAGGCGTTCTGTTAATCAAGT
 GACATCTTCCAGGCTCCCTGAATGTGGCAGATG
 AAAGAGACTAGTTCAACCCTGACCTGAGGGGAAAG
 CCTTTGTGAAGGGTCAGGAG



5) D'autres mutations sont induites par l'exposition à des agents mutagènes.



Certains de ces **mutagènes** vont exercer leur effet par le biais des **dommages de l'ADN** qu'ils provoquent, et d'autres induire directement l'apparition des mutations.

Ces **mutagènes** peuvent être d'origine **physique**, comme par exemple **les rayons ultraviolets**, **les rayons X** utilisés en **imagerie médicale** ou **les radiations** utilisées en **radiothérapie**.

D'autres encore sont d'origine **chimique**, issus par exemple du **tabagisme**, d'**agents conservateurs alimentaires** comme **les nitrates** ou **les nitrites**, de la **cuisson des aliments** notamment au **barbecue**, ou de **produits de nettoyage** ou **cosmétiques**.

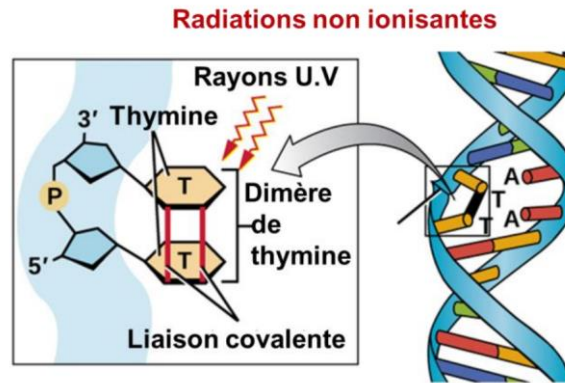
D'autres, enfin, sont d'origine **biologique**, comme les **papillomavirus** qui favorisent le **cancer du col de l'utérus**, la **bactérie Helicobacter Pylori** qui favorise le **cancer gastrique**, ou les **transposons**.



L'effet des agents mutagènes physiques :

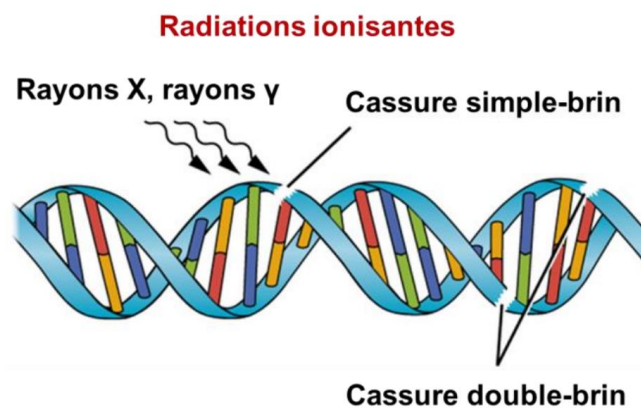
Les rayons UV et leur effet mutagène :

Les **rayons ultraviolets** exercent leur **effet mutagène** en induisant la formation de **dimère entre thymines adjacentes de l'ADN**, ralentissant ainsi la **polymérase** et favorisant les **erreurs de réplication**.



Les rayons X, gamma ou cosmiques et leur effet mutagène :

Les radiations plus énergétiques comme les **rayons X**, les **rayons gamma** ou les **rayons cosmiques** vont exercer leur **effet mutagène** en induisant des **cassures simple-brin** ou **double-brin** de l'ADN.



L'effet des agents mutagènes chimiques :

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

Les analogues de bases et leur effet mutagène :

Les analogues de base sont des composés 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.

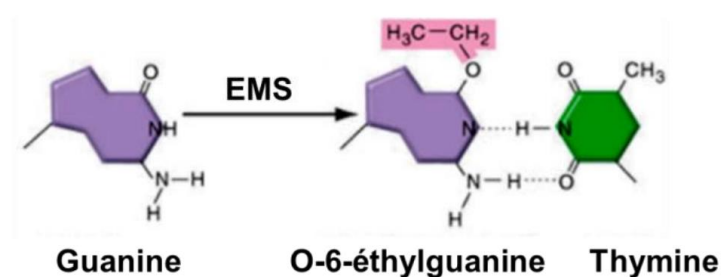
La 5-bromouracile est par exemple un analogue de la thymine qui peut être introduit à sa place lors de la réplication et qui s'appariera ensuite lors de la réplication suivante à la guanine, induisant ainsi une transition d'une paire de bases TA vers une paire de bases CG.

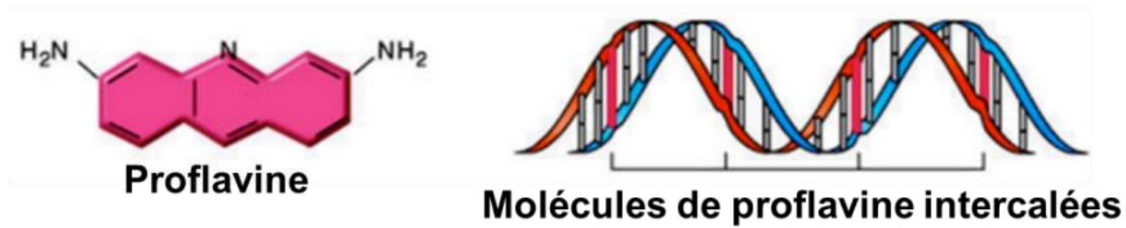


Les agents alkylants et leur effet mutagène :

Les agents alkylants comme l'éthylméthanesulfonate ou EMS modifient les bases et leurs propriétés d'appariement en leur ajoutant des groupements alkyles tels que des groupes méthyle ou éthyle.

Ainsi, l'alkylation de la guanine par l'éthylméthanesulfonate (EMS) va produire la O-6-éthylguanine qui peut alors s'apparier avec la thymine



Les agents intercalants et leur effet mutagène :

Enfin, les **agents intercalants** comme la **proflavine** ou le **bromure d'éthidium** sont des **mutagènes** qui s'insèrent dans l'**ADN** entre les **paires de bases** et peuvent entraîner des **insertions** ou des **délétions de paires de bases**

Les **divers dommages induits par ces agents** - remplacement ou modification de base, pontage entre brins de l'ADN, cassure de l'ADN - **seront pris en charge par des systèmes de réparation spécifiques.**



d) Les conséquences des mutations sont variables

Parmi les différents types de variants nucléotidiques que l'on peut observer, certains n'ont aucune conséquence.

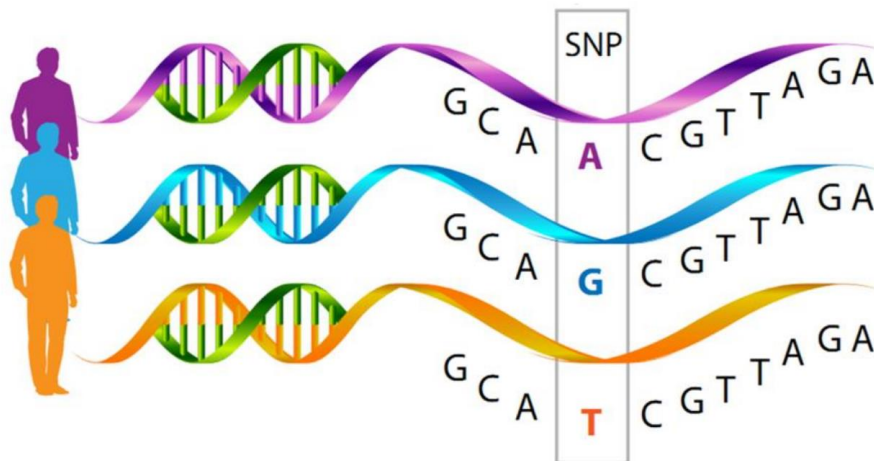
Cette absence de conséquence d'un variant allélique fait parler de polymorphisme, ou encore d'allèle polymorphe, c'est à dire de variant existant de façon normale sous différentes formes dans la population générale.

On considère généralement qu'un variant est un polymorphisme :

- Si sa fréquence dans la population est supérieure à 6%
- Et qu'il peut s'agir d'une mutation si sa fréquence est inférieure à 1%.

On va distinguer différents types de polymorphismes selon la structure du variant en question.

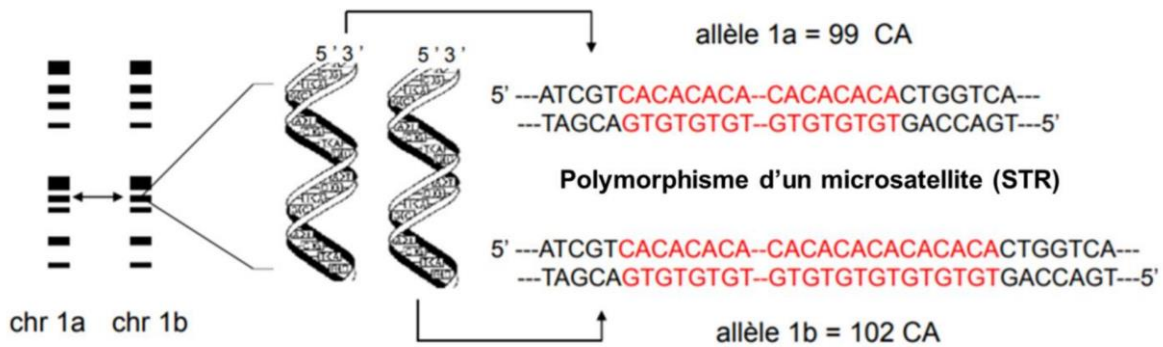
Les variations de séquence ponctuelles entre individus sont désignées par l'abréviation SNP pour Single Nucleotide Polymorphism et sont présentes à une fréquence d'environ 1 tous les deux à trois mille nucléotides.



Un polymorphisme peut également être constitué par une variation du nombre de répétitions des séquences répétées en tandem comme les minisatellites ou les microsatellites, ou encore par une variation du nombre de copies d'un gène dans le génome (CNV : copy number variation).

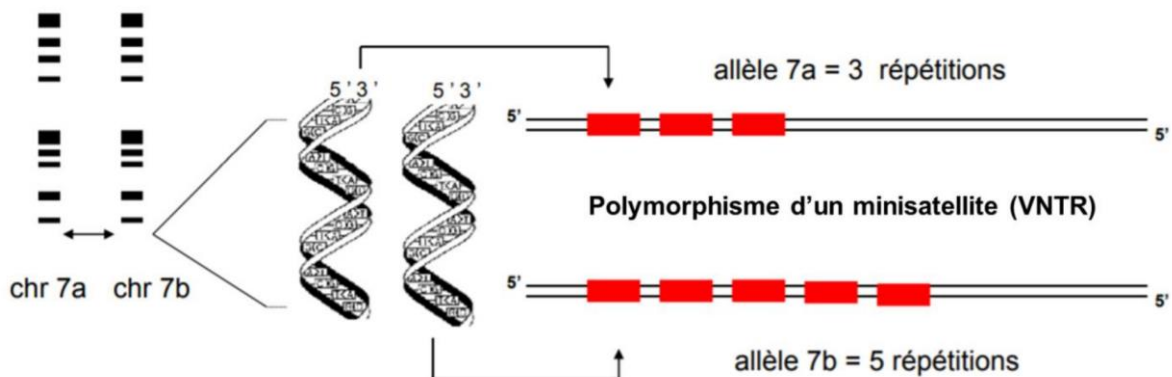
Les **microsatellites** sont **nombreux dans le génome humain** et les **variations du nombre de répétitions** de leur motif sont appelés **STR pour Short Tandem Repeat**.

Dans l'exemple ci-dessous, au niveau d'un **site polymorphe**, un individu peut par exemple posséder **la répétition du motif CA 99 fois sur un chromosome** et la répétition de ce même motif **102 fois sur son autre chromosome**.



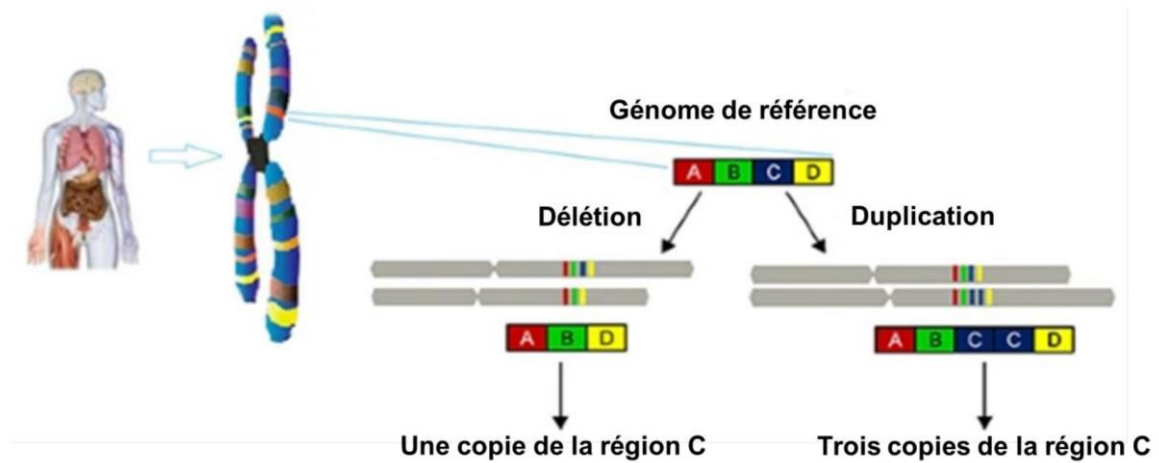
Les **minisatellites** sont **concentrés quant à eux au niveau des télomères** et les **variations du nombre de répétitions** de leur motif sont appelées **VNTR pour Variable Number of Tandem Repeat**.

Au niveau d'un **autre site polymorphe**, un individu peut posséder **la répétition du motif répété 3 fois sur un chromosome** et la répétition du même motif **5 fois sur son autre chromosome**.



Enfin, les variations du nombre de copies d'un gène ou d'une région chromosomique sont appelées CNV pour Copy Number Variation et ont pour origine des événements de délétion ou de duplication.

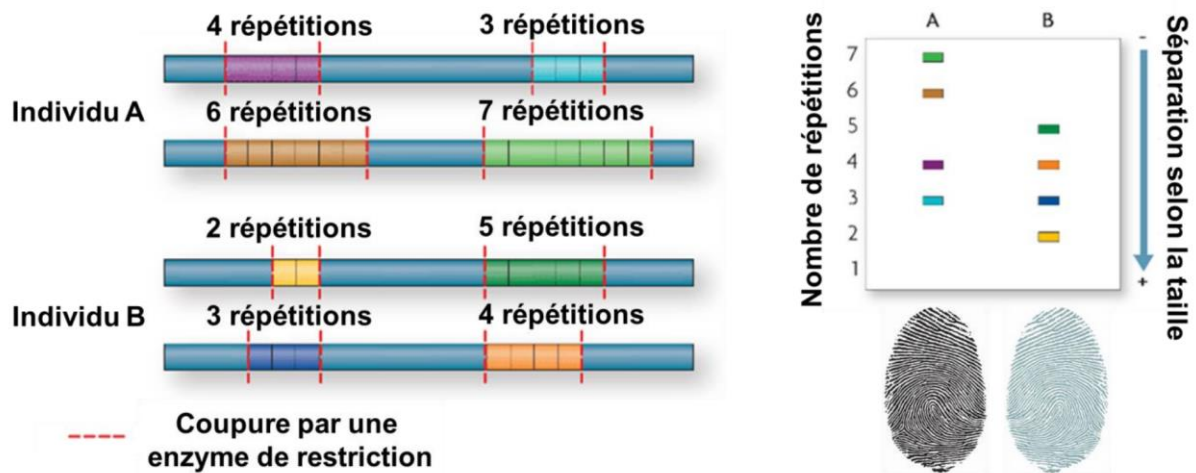
Dans l'exemple ci-dessous, le génome de référence contient quatre régions appelées A, B, C et D.



Un événement de **délétion sur un chromosome** pourra aboutir chez un individu à la **présence de la région C en une seule copie**.

À l'inverse, chez **un autre individu**, la **duplication de la région C** pourra aboutir à la **présence de trois copies de cette région**.

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.



Sur la figure ci-dessus sont représentées les variations du nombre de répétitions de séquences répétées en tandem qui existent chez deux individus au niveau de deux sites polymorphes.

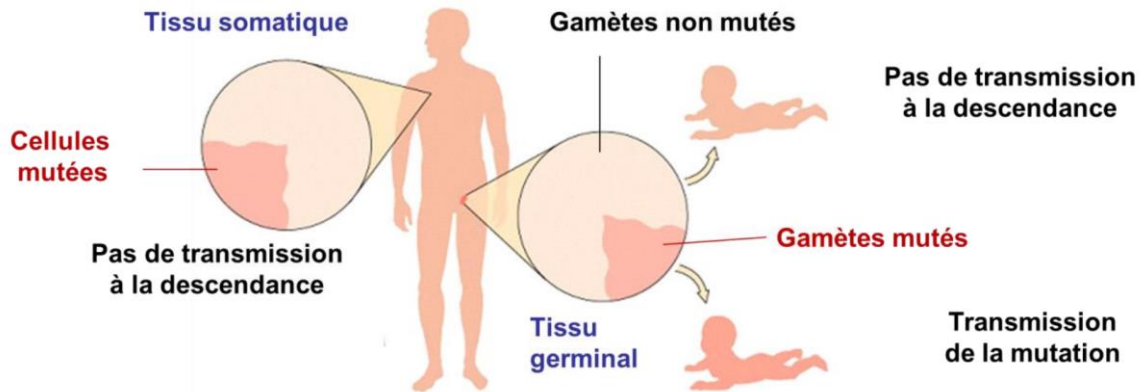
Lorsque des différences de longueur peuvent être mises en évidence par digestion de l'ADN à l'aide d'enzymes de restriction, on parle de polymorphisme de longueur des fragments de restriction ou RFLP.

Dans l'exemple ci-dessous, le profil obtenu après digestion de l'ADN permet de distinguer de façon non ambiguë les deux individus.



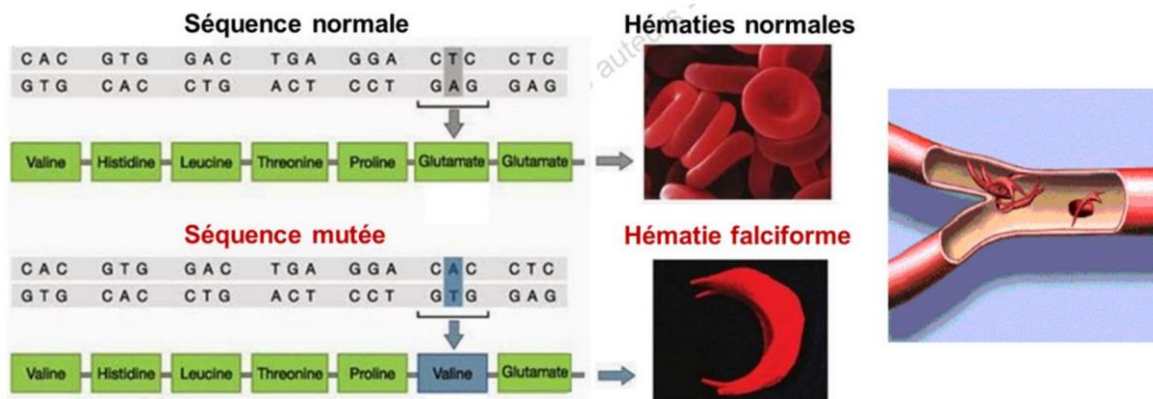
Une mutation peut ne pas être transmise à la descendance :

Une **mutation somatique** n'affectera **que l'individu qui en est porteur**, entraînant éventuellement **le développement d'un cancer**, alors qu'une **mutation germinale** sera **transmise à la descendance** si un **gamète muté** participe à la fécondation.



Une mutation n'est pas toujours délétère pour l'individu elle peut parfois être bénéfique.

La **drépanocytose** est la **plus fréquente des maladies héréditaires** et illustre bien cette **variabilité des conséquences fonctionnelles des mutations**.



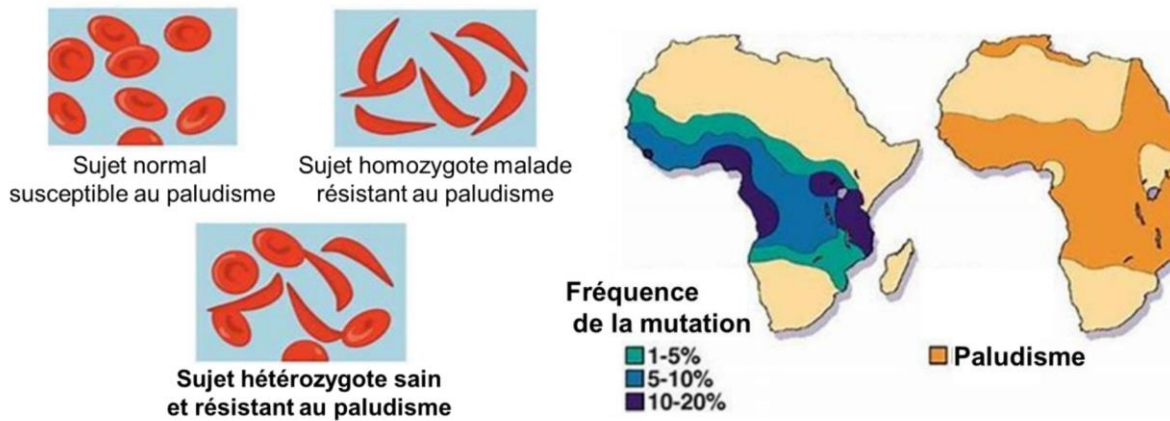
Elle est liée à la **présence d'une mutation faux sens** du gène de la **bêta-globine** constituant l'**hémoglobine**, mutation qui **remplace un résidu glutamate** de la globine par une **valine**.

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**, raison pour laquelle on appelle aussi cette pathologie **anémie falciforme**.

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



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



En effet, les **sujets normaux** sont **sensibles au paludisme**, les **sujets homozygotes malades** sont **résistants au paludisme** et les **sujets hétérozygotes** sont à la fois **sains et résistants au paludisme**.

En effet, cette **mutation**, qu'elle soit à l'état **hétéro- ou homozygote**, **réduit la durée de vie des globules rouges**, ce qui **perturbe le cycle de reproduction du parasite responsable du paludisme**, celui-ci **infectant les hématies pour se reproduire**.

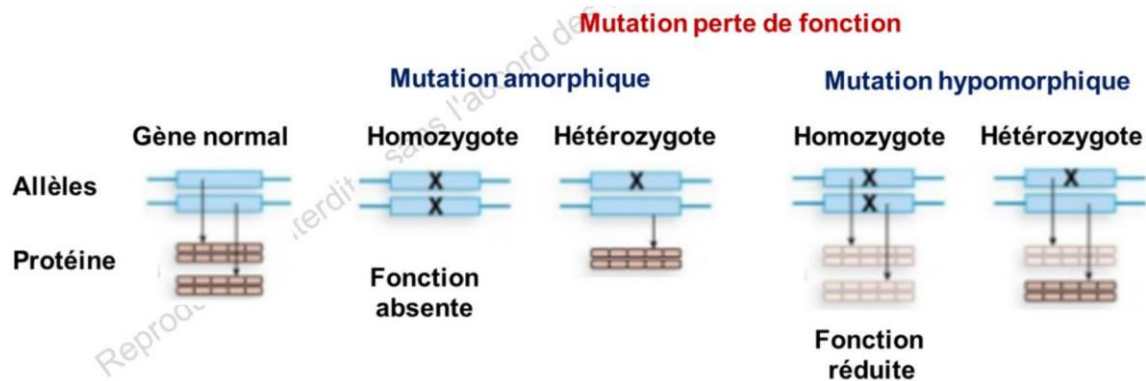
Au cours de **l'évolution**, le fait d'être **hétérozygote** a constitué un **avantage sélectif** permettant aux **individus porteurs** de **survivre plus facilement** dans les zones où le **paludisme sévit le plus**.

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



Les mutations peuvent être classées selon leur effet sur la fonction d'un gène et de sa protéine :

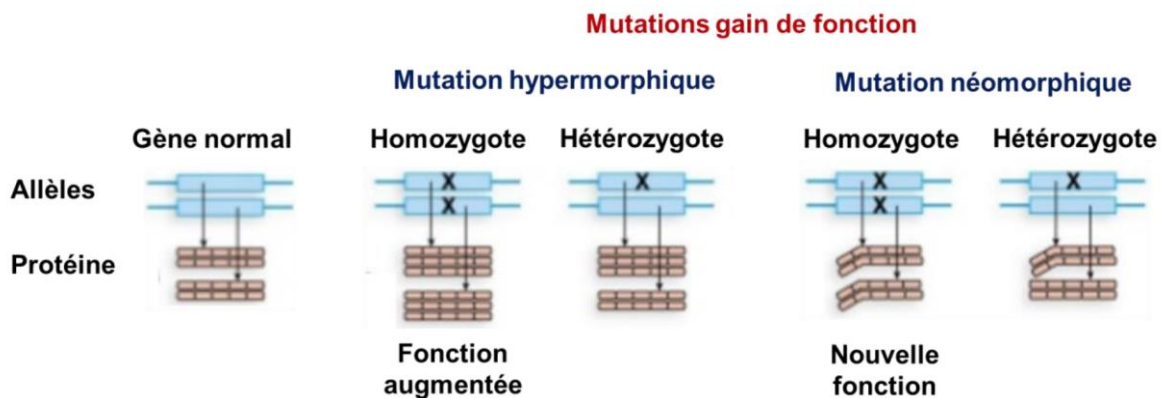
Les mutations qu'on appelle **mutation perte de fonction** aboutissent soit :



- à la **formation d'une protéine de fonction absente** : on parle de **mutation amorphique**
- soit à une **protéine de fonction réduite** : on parle alors de **mutation hypomorphique**.

Ces **mutations** correspondent généralement à des **mutations récessives**, l'**allèle restant compensant la perte de fonction**, sauf s'il est **insuffisant** ou s'il est **absent**.

Les **mutations** dites **gain de fonction** vont quant à elles aboutir à la formation soit :



- d'une **protéine ayant soit une fonction augmentée** : on parle alors de **mutation hypermorphique**
- soit ayant **une fonction anormale** : on parlera de **mutation néomorphique**.

Ces **mutations** correspondent généralement à des **mutations dominantes**.



Le **cancer** est une **pathologie** liée à la fois à l'**accumulation à l'état hétérozygote de mutations dominantes gain de fonction** et à l'**accumulation à l'état homozygote de mutations récessives perte de fonction**.

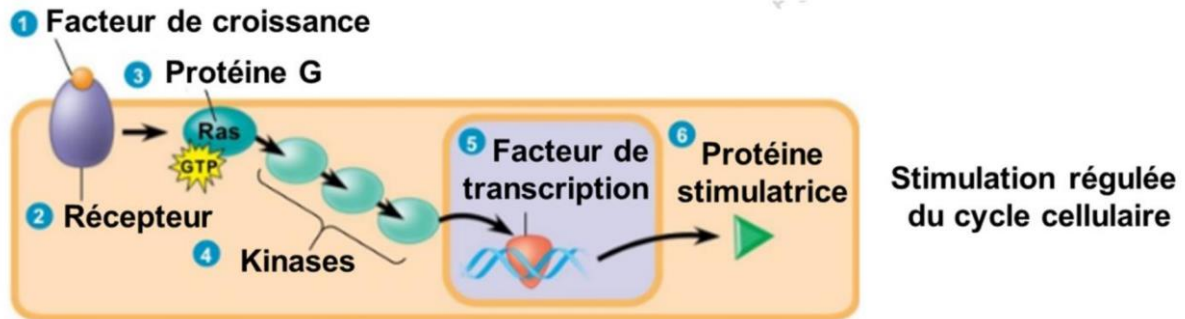
Les **mutations gain de fonction** vont affecter des **gènes codant pour des protéines stimulant la prolifération cellulaire**, protéines auxquelles elles vont conférer une **augmentation de fonction (hypermorphisme)** ou une **fonction nouvelle (néomorphisme)**.

Les **mutations perte de fonction** vont affecter des **gènes codant pour des protéines inhibant la prolifération cellulaire**, protéines auxquelles elles vont conférer une **fonction diminuée (hypomorphisme)** ou **absente (amorphisme)**.



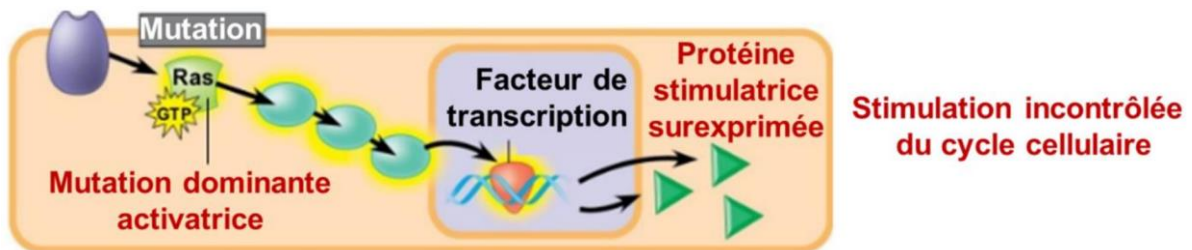
Bon bah la partie #Biocell #Gigi de ce cours :

La stimulation normale du cycle cellulaire dépend de la liaison d'un facteur de croissance à son récepteur, liaison qui active une cascade de signalisation aboutissant à la transcription d'une protéine stimulant le cycle cellulaire.

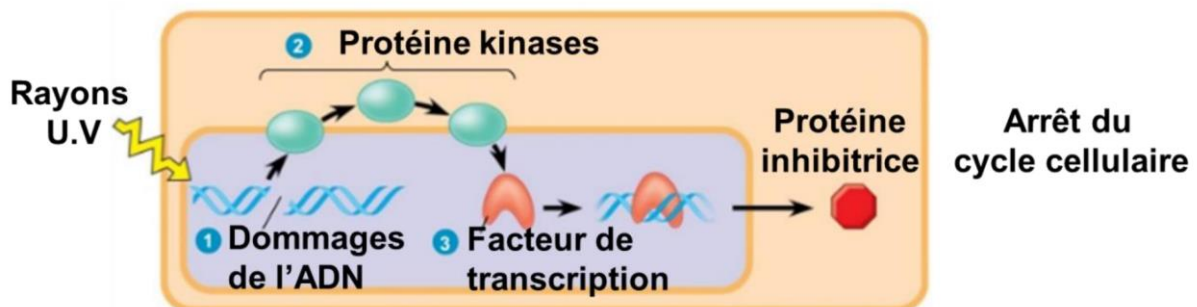


Ainsi, une stimulation régulée du cycle cellulaire dépend de l'activation d'une cascade de signalisation par un facteur de croissance.

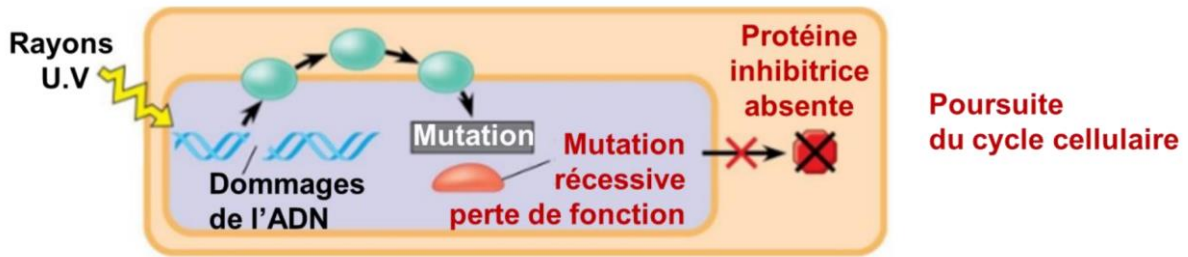
Une mutation dominante activant par exemple la protéine Ras en l'absence de facteur de croissance, entraînera l'activation incontrôlée du cycle cellulaire par surexpression de la protéine stimulatrice.



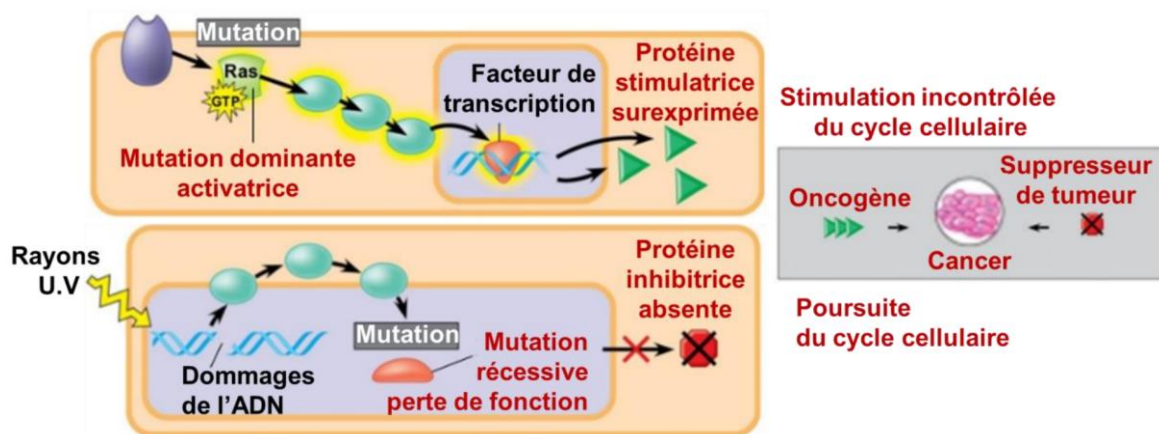
De même, en cas de dommages de l'ADN, certains facteurs de transcription comme la protéine p53 assurent la production de protéines inhibitrices stoppant le cycle cellulaire pour permettre la réparation des lésions.



Une **mutation récessive perte de fonction** à l'état **homozygote inactivant la protéine p53** empêchera la **synthèse de protéines inhibitrices** et entraînera la **poursuite du cycle cellulaire** malgré les **dommages de l'ADN**.



En définitive, la **cancérogenèse** est un **processus multi-étapes** dépendant de la **conjonction de l'activation de proto-oncogènes**, les **versions normales des oncogènes** de **l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs**.



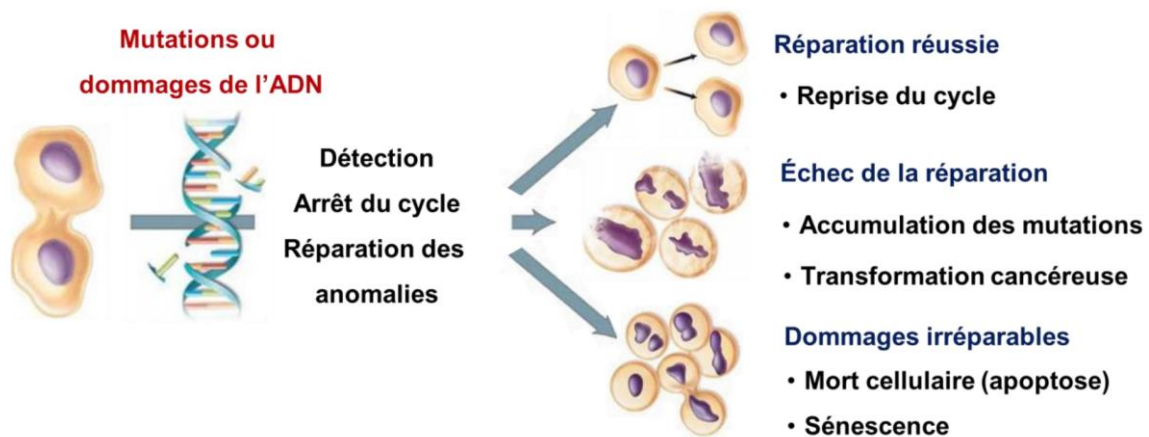
e) Les systèmes de maintenance du génome et de réparation de l'ADN

Pour éviter l'apparition de mutations délétères, il existe différents systèmes de maintenance du génome et de réparation de l'ADN.

Ces systèmes vont permettre 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 vont assurer le contrôle de l'intégrité du génome.

Cette intégrité va dépendre de systèmes de détection des mutations ou des dommages de l'ADN, qui vont ensuite activer des systèmes d'interruption du cycle cellulaire et des systèmes de réparation des anomalies.



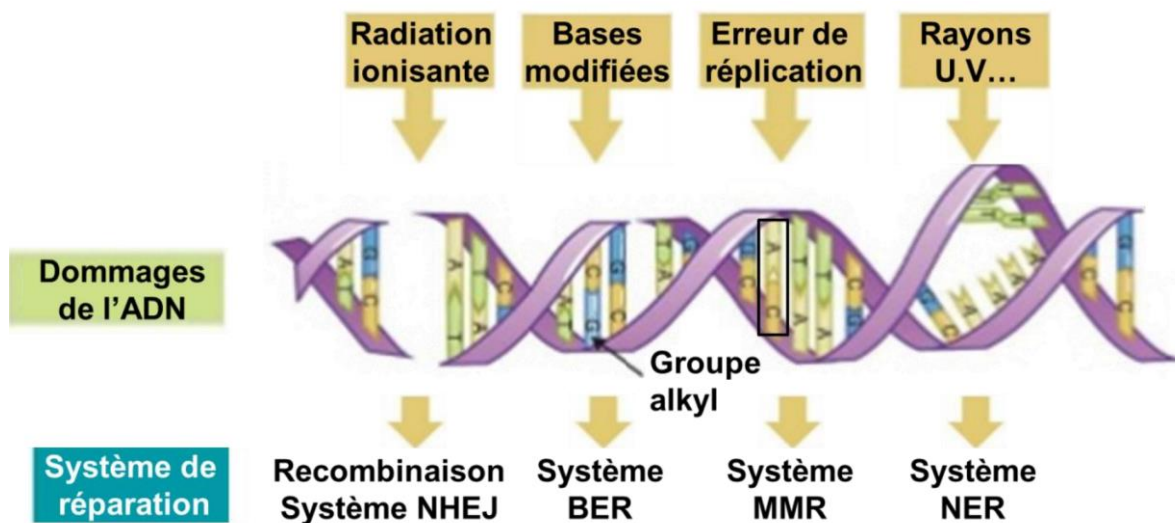
Si la réparation réussit, la cellule reprendra le cycle cellulaire et si elle échoue et que les dommages autorisent sa survie, elle accumulera des mutations favorisant sa transformation cancéreuse.

Enfin, si la réparation échoue et que les dommages sont incompatibles avec sa survie, elle déclenchera un programme de mort cellulaire par apoptose ou entrera en sénescence.



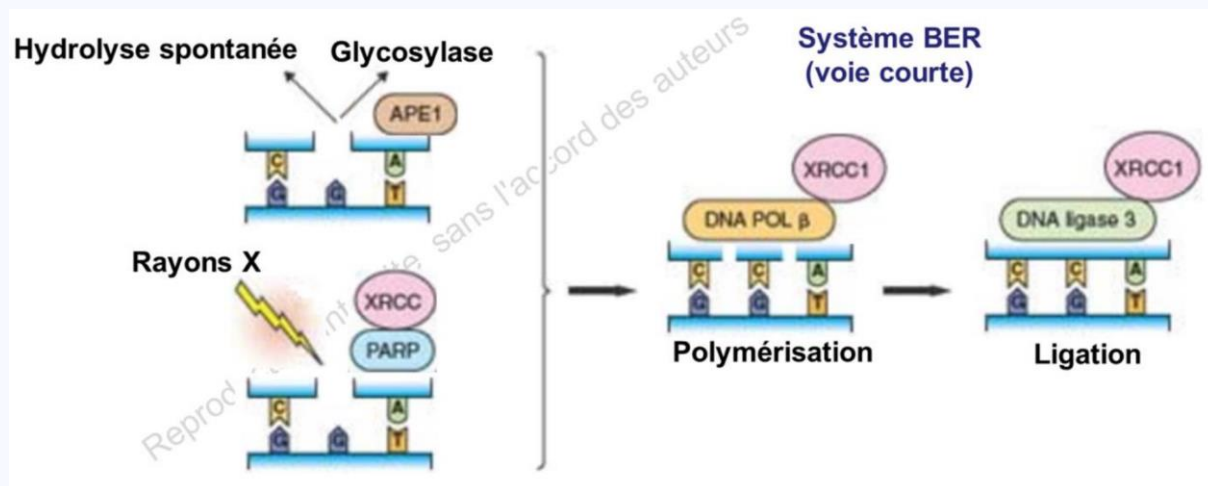
Les différents types de dommages de l'ADN que nous avons évoqué sont pris en charge chacun par un système de réparation spécifique.

<p>Le système de réparation par excision de base (Base Excision Repair, BER)</p>	<p>Il va prendre en charge les anomalies ne modifiant pas la structure de l'ADN, comme les bases modifiées par désamination ou par alkylation.</p>
<p>Le système de réparation des mésappariements liés aux mutations (Mutation Mismatch Repair, MMR)</p>	<p>Il va prendre en charge notamment les mutations qui sont induites par les erreurs de réplication</p>
<p>Le système de réparation par excision de nucléotide (Nucleotide Excision Repair, NER)</p>	<p>Il va prendre en charge les pontages entre brins qui modifient la structure de l'ADN comme par exemple les dimères de thymine qui sont induits par les rayons U.V.</p>
<p>Les système de réparation des cassures double-brins de l'ADN</p>	<p><u>Qui vont correspondre :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Soit à la recombinaison homologue - Soit le système de réparation non homologue par ligation des extrémités qu'on appelle Non Homologous End Joining (NHEJ)



Les systèmes BER, MMR et NER ont en commun de réparer les lésions de l'ADN en agissant sur un seul brin, chacun utilisant des mécanismes différents pour réparer des anomalies différentes.

1) Le système BER :



Le système BER permet de restaurer les sites abasiques créés par l'hydrolyse spontanée de bases ou de réparer les cassures simple-brin de l'ADN créés par les rayons X.

Le système BER peut aussi créer lui-même un site abasique pour supprimer une base anormale, formée par exemple par désamination, alkylation, dépurination ou oxydation de base.

Dans ce cas, il utilise au préalable une glycosylase spécifique de cette base modifiée qui la bascule hors de l'hélice et la supprime, formant ainsi le site abasique.

Le site abasique, créé par hydrolyse spontanée ou par la glycosylase, 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 la protéine XRCC (*X-Ray Repair Cross-Complementing Protein*) et la protéine PARP (*Poly ADP-Ribose Polymerase*).

Quelle que soit 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 ou des nucléotides manquants.

La voie illustrée ici correspond à la voie courte du système BER, ce système possédant également une voie de réparation plus longue.



2) Le système MMR

Le **système MMR** prend en charge les **mésappariements** formés par les **erreurs de réplication** et les **petites insertions ou délétions** de **nucléotides** qui surviennent notamment au niveau des **microsatellites**.

Ce **système** a été initialement décrit chez **Escherichia coli** où il est constitué des **protéines MutS, MutL et MutH** qui fonctionnent sous la forme de **dimères**.

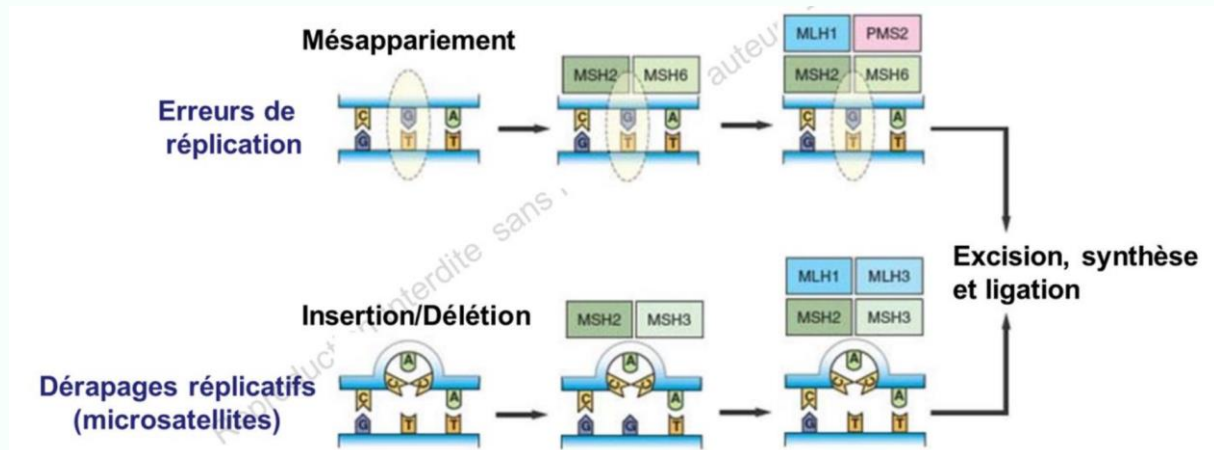
Chez les **eucaryotes**, le système s'est **diversifié et spécialisé**.

Il comprend des **homologues de MutS** (MSH2, MSH3, MSH6), de **MutL** (MLH1, MLH2, MLH3, PMS1 et PMS2), mais **aucun homologue de MutH**.

L'**hétérodimère MSH2-MSH6**, encore appelé **MutS alpha**, va reconnaître les **substitutions**, tandis que l'**hétérodimère MSH2-MSH3**, appelé aussi **MutS bêta**, va reconnaître les **insertions et les délétions**.

Le **dimère MLH1-PMS2**, appelé **MutL alpha**, va être recruté sur les **substitutions**, tandis que le **dimère MLH1-MLH3**, appelé **MutL gamma**, va être recruté sur les **insertions ou délétions**.

Ensuite, c'est un **fragment d'environ 20 nucléotides** contenant l'**erreur** qui va être **excisé**, puis il sera **resynthétisé** par une **ADN polymérase** en prenant l'**autre brin** comme **modèle** et enfin, une **ligase** restaurera la **continuité du brin lésé**.



L'**inactivation de constituants du système MMR** est responsable chez l'homme d'une **prédisposition héréditaire au cancer** appelé **syndrome de Lynch** ou encore **syndrome HNPCC** (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer).

Ce **syndrome** est responsable d'un **défaut de réparation des erreurs de réplication** et d'une **instabilité des microsatellites** qui va prédisposer à l'**apparition de diverses formes de cancer**, dont le **cancer du côlon**.

L'**augmentation du taux de mutation** liée à l'**inactivation du système** va **faciliter l'apparition de mutations activant des proto-oncogènes ou inactivant des suppresseurs de tumeur**, faisant ainsi le **lit du cancer**.



3) Le système NER

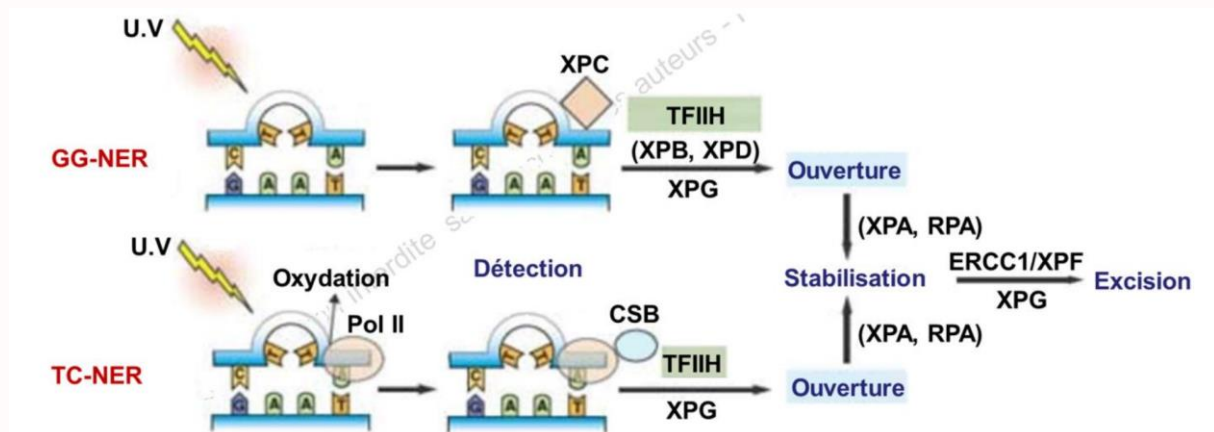
Le **système NER** assure la **réparation des lésions entraînant une distorsion de la double-hélice** induite par les **rayons UVB**, comme les **dimères de thymine**, ou par d'autres agents mutagènes.

Il comprend :

- Une **voie active en permanence** appelée **GG-NER** (*Global Genome NER*)
- Une autre **voie activée spécifiquement** par des **lésions qui bloquent la transcription** et qui est appelée **TC-NER** (*Transcription Coupled NER*).

Les **deux voies** comprennent **quatre étapes** comprenant :

- Détection de l'anomalie
- Ouverture de la double hélice autour de la lésion
- Incision de l'ADN de part et d'autre
- resynthèse de l'ADN et ligation.



- Elles débutent respectivement par la **reconnaissance de la lésion** par la **protéine appelée XPC** (*Xeroderma Pigmentosum C*) ou par l'**ARN polymérase associée à la protéine CSB** (*Cockayne Syndrome B*).
- Elles font ensuite intervenir le **complexe formant le facteur de transcription TFIIH** dont les sous unités **XPB** et **XPD** possèdent une **activité hélicase**, ainsi que l'**endonucléase XPG**.
- Une fois l'**hélice ouverte** et les brins stabilisés par les protéines **XPA** et **RPA**, un **court fragment contenant l'anomalie** va être **excisé** de part et d'autre par les **nucléases ERCC1/XPF et XPG**.
- La **réparation** va s'achever par la **resynthèse d'un fragment d'ADN** et sa **ligation**.



Les défauts du système NER :

La maladie appelée **Xeroderma Pigmentosum** (que vous connaissez sous le nom *enfants de la lune*) est liée à l'**inactivation de la voie globale** de ce système et est caractérisée par une **hypersensibilité aux rayons ultraviolets** favorisant l'**apparition précoce de cancers cutanés**.

Xeroderma Pigmentosum



La maladie appelée **syndrome de Cockayne** est liée à l'**inactivation de la voie du système liée à la transcription** et entraîne généralement **un décès précoce** des enfants qui sont atteints.

Syndrome de Cockayne



4) Les systèmes de réparation des cassures double-brins de l'ADN :

Les **cassures double-brin de l'ADN** représentent un **danger sérieux** pour **l'intégrité du génome**, dont la **réaction cellulaire** va être **d'activer un point de contrôle (check-point) du cycle cellulaire**.

En effet, ces **cassures** peuvent être responsables **d'anomalies cytogénétiques majeures**, comme des **translocations chromosomiques**, des **amplifications** ou des **délétions chromosomiques**.

Les **cassures double-brin de l'ADN** peuvent être comme on l'a vu **induites par les radiations ionisantes**, les **agents oxydants** ou survenir au niveau d'une **fourche de réplication bloquée**.

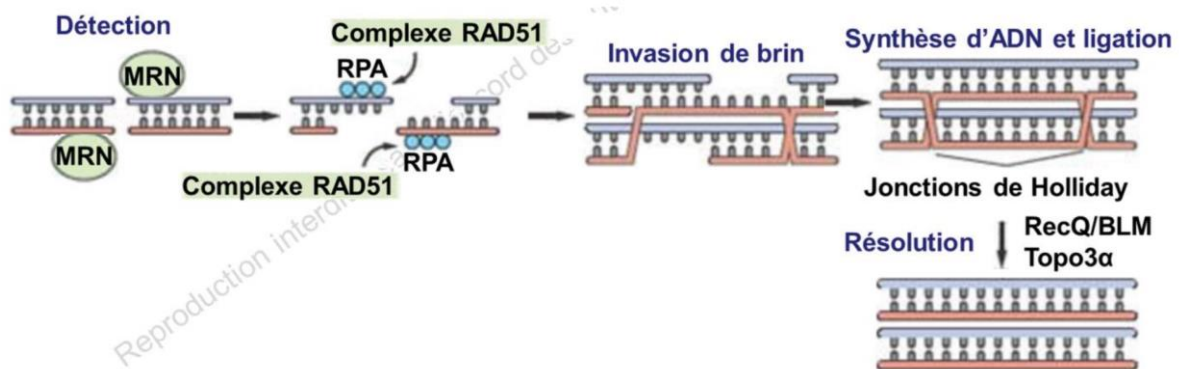
Ces **cassures** seront détectées par une **cascade de protéines** aboutissant :

- Soit à **l'activation de la recombinaison homologue**
- Soit à **l'activation du système de ligation non homologue des extrémités chromosomiques (NHEJ)**.

L'avantage et le principe de la **recombinaison homologue** par rapport au **système NHEJ** va être **d'utiliser en mitose l'hélice d'ADN de la chromatide sœur** comme **matrice** pour la **reconstruction intégrale** du **segment d'ADN endommagé**.



La recombinaison homologue :



La **recombinaison** va débuter par la **reconnaissance de la lésion** par le **complexe MRN** qui est formé des protéines **Mre11** (*Meiotic Recombination Protein 11*), **Rad50** (*Radiation Sensitive 50*) et **NBS** (*Nijmegen Breakage Syndrome*).

Des **extrémités simple-brin 3'-sortantes** vont ensuite être **créées** grâce à une **activité 5'-3' exonucléasique** et ces extrémités vont être **recouvertes** par les **protéines RPA** (*Replication Protein A*).

Les protéines **BRCA2** (*Breast Cancer 2*) et **Rad52** vont entraîner la **formation d'un complexe** comprenant **Rad51** et qui va venir **remplacer** les protéines **RPA** sur les fragments d'ADN simple-brin.

Le **complexe Rad51** va ensuite **initier et guider** un processus de recherche d'homologie entre brins et un brin de chaque duplex va **envahir l'autre duplex** pour s'apparier avec son brin complémentaire.

Une **polymérase** va ensuite assurer la **synthèse d'ADN** par complémentarité et permettre de **restaurer les brins lésés** à partir de leurs extrémités 3' puis une **ligase** va **rejoindre leurs extrémités**.

Au cours du processus, **deux structures** appelées **jonctions de Holliday** se sont formées au **croisement des brins** ayant envahi la chromatide homologue.

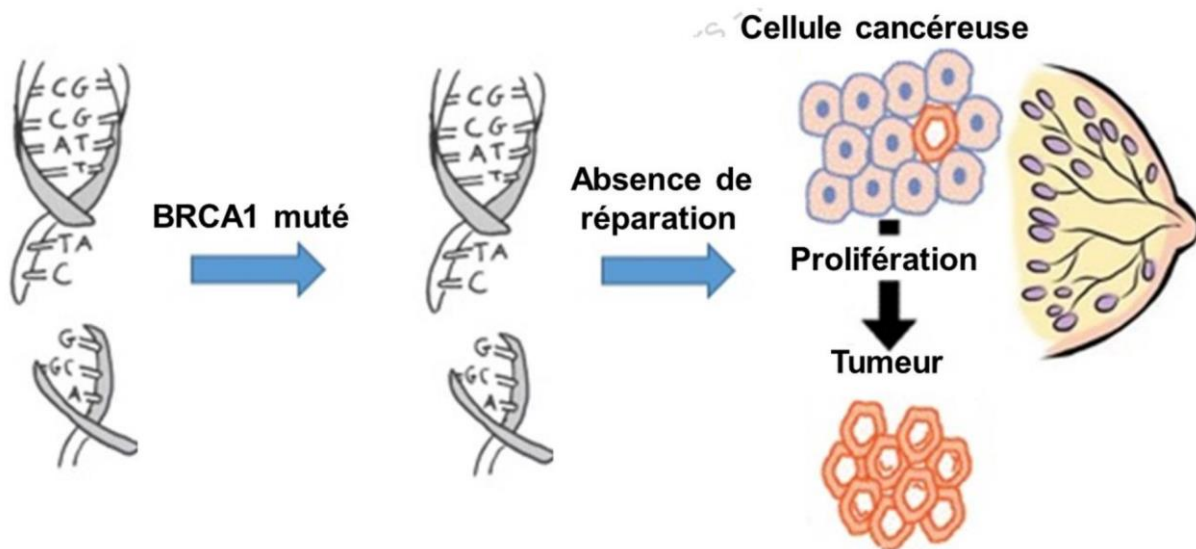
L'étape **finale de la recombinaison**, appelée **résolution des jonctions**, va permettre de **dénouer ces d'intersections** grâce à des **hélicases** comme **RecQ** et **BLM** (*Bloom Syndrome*), en conjonction avec la **topoisomérase 3 alpha**.



Les pathologies liées aux anomalies du système de recombinaison homologue :

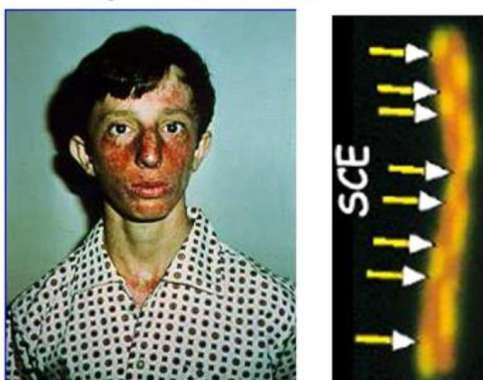
L'importance de la **réparation par recombinaison homologue** est illustrée par l'existence de **syndromes de prédisposition au cancer** ou au **vieillessement** qui sont liés à l'**inactivation de protéines de ce système**.

Le plus connu de ces **syndromes** est celui qui est lié à l'**inactivation des protéines BRCA1 et BRCA2** et qui se traduit par une **prédisposition héréditaire au développement précoce du cancer du sein et de l'ovaire**.



Enfin, l'**inactivation des hélicases RecQ4 ou BLM** se traduit par divers types de **cancers** et celle de l'hélicase **WRN** (*Werner Syndrome*) entraîne un **vieillessement accéléré** et l'apparition de **pathologies associées à l'âge**.

Syndrome de Bloom

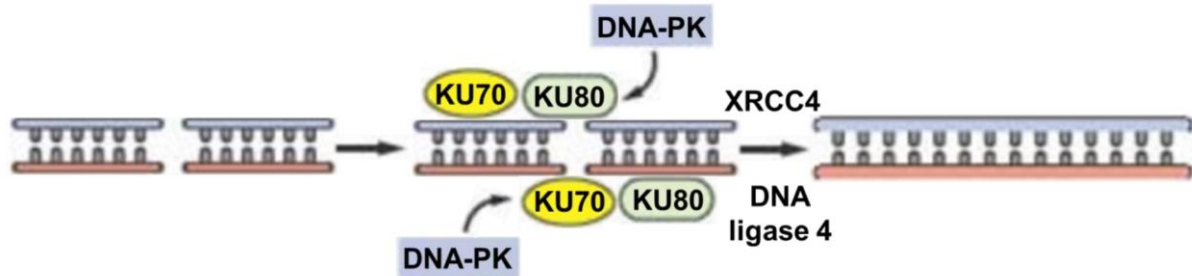


Syndrome de Werner



Le système NHEJ :

Le système NHEJ est un système de réparation non fidèle qui consiste simplement à rejoindre bout à bout les fragments formés par la cassure double-brin, sans tenir compte des éventuelles pertes de matériel génétique.



Les extrémités double-brin vont tout d'abord être reconnues par l'hétérodimère formé des protéines Ku70 et Ku80.

Puis, la protéine kinase dépendante de l'ADN, appelée DNA-PK (DNA-Dependent Proteine Kinase), va être recrutée par ces hétérodimères.

Les extrémités de l'ADN vont enfin être directement reliées sans synthèse d'ADN après recrutement de la protéine XRCC4 (X-Ray Repair Cross-Complementing Protein 4) et de l'ADN ligase 4.



Résumé de cette première partie de cours (enfin):

Le type, la source et les conséquences des mutations sont variables.

- Certaines mutations 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 **transmises 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** et **NER** assurent respectivement la réparation des modifications spontanées des bases, celle des **mésappariements ou insertions/délections** et celle 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.
- Et chez l'homme, **l'intégrité du génome** est **compromise** dans **différents syndromes** qui sont liés à **l'inactivation de protéines** de l'un des **systèmes de réparation des mutations** et des **dommages de l'ADN**.

C'est enfin fini pour cette partie assez complexe portant sur la mutabilité et la maintenance du génome !

Comme pour toute mes fiches tu sais que c'est le moment de prendre une ✨ pause ✨ pour défoncer la fin de cours trop facile et bien plus simple, tu verras 😊

Après c'est fini la biomol, snouf 😞😭, je n'arrive toujours pas à le réaliser c'est bientôt la fin de ma carrière et de mon mandat de tuteur de biomol.

Je vous aime, merci encore pour tout vos compliments ça me fait trop plaisir de sacrifier du temps pour vous (je l'ai sûrement déjà dis) mais vraiment, être tuteur c'est trop bien j'espère que vous aurez l'opportunité de le vivre ❤️🧡💛💚💙💜🤎

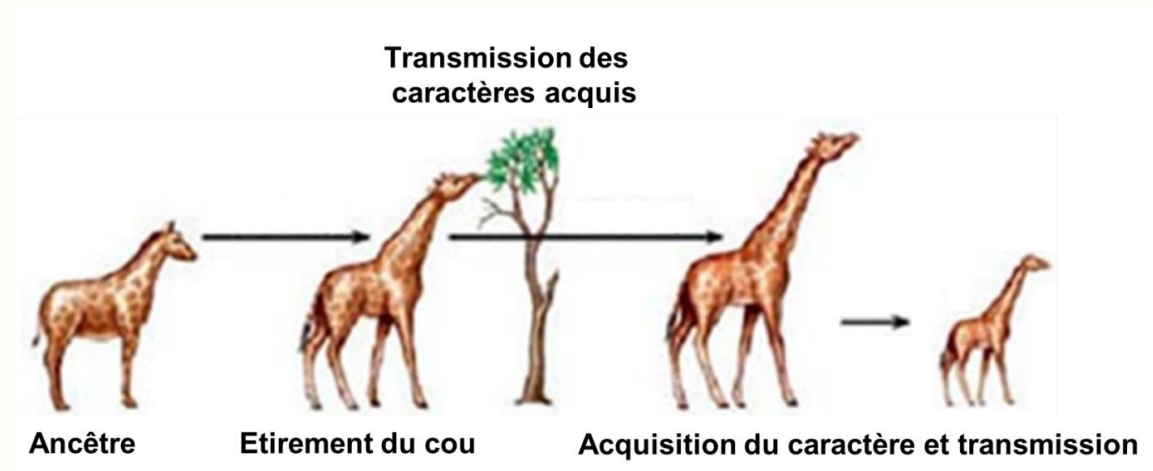
II) Dynamique du génome et évolution

1) De nombreuses théories visent à expliquer l'évolution des espèces.

Le Lamarckisme est une théorie ancienne qui repose sur la transmission des caractères acquis :

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

Ainsi, **selon lui**, les girafes **allongeraient leur cou** en faisant **systématiquement l'exercice de chercher à atteindre les branchages d'arbres les plus hauts**, créant ainsi progressivement **des descendants au cou de plus en plus long**.



Selon cette **théorie**, de **l'évolution** résulte donc de la **transmission de caractères acquis au cours de la vie**, l'**usage** ou le **non-usage d'un organe** déterminant alors son **développement** ou sa **disparition**.

Cette théorie s'avère aujourd'hui **partiellement valide** dans la mesure où les **modifications épigénétiques** peuvent être **conservées au cours des générations cellulaires** et sont **transmissibles**.

L'**épigénétique** est en effet 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**.

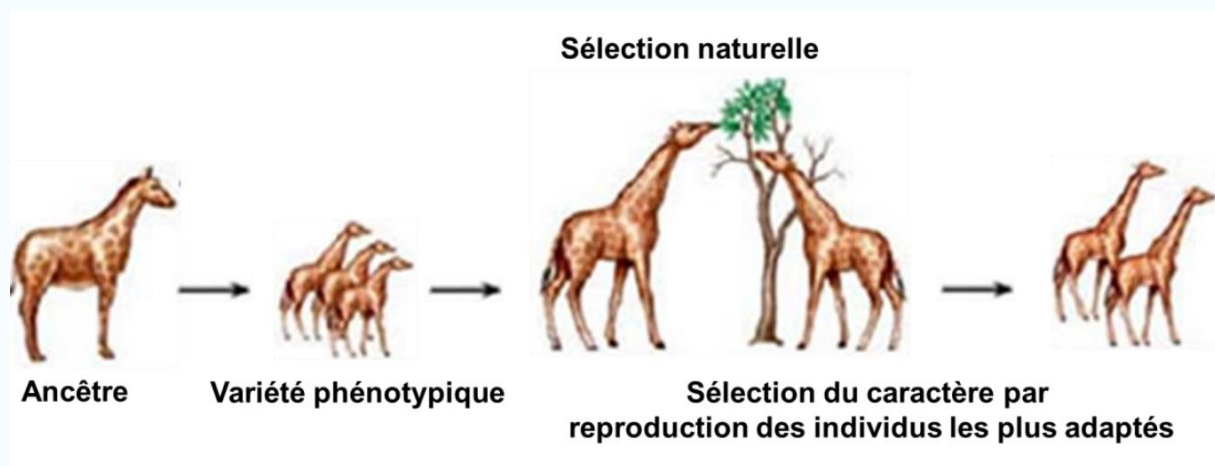


Le Darwinisme repose sur la théorie de la sélection naturelle :

Pour Darwin, l'évolution repose sur une variabilité de caractères au sein d'une espèce.

La sélection naturelle entraîne ensuite la conservation et la transmission du caractère le plus favorable à la survie.

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



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



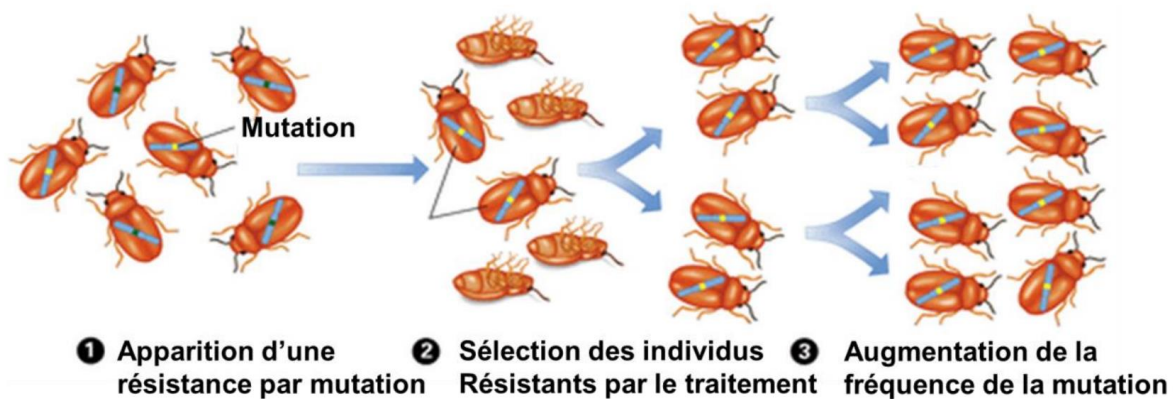
2) Les mutations sont le moteur de l'évolution

Elles forment en effet le mécanisme grâce auquel la sélection naturelle va opérer.

La transmission de mutations non létales va enrichir le pool génique d'une population de cette diversité et la sélection naturelle va agir ensuite en réduisant l'abondance des mutations défavorables en termes d'adaptation aux changements évolutifs et ainsi augmenter celle des mutations les plus favorables.

Par exemple, la résistance d'insectes aux pesticides ou de bactéries aux antibiotiques est liée à l'apparition aléatoire d'une mutation conférant cette résistance.

C'est un traitement ultérieur qui va entraîner ensuite la sélection des individus mutants, résistants et la conservation dans la population de la mutation.



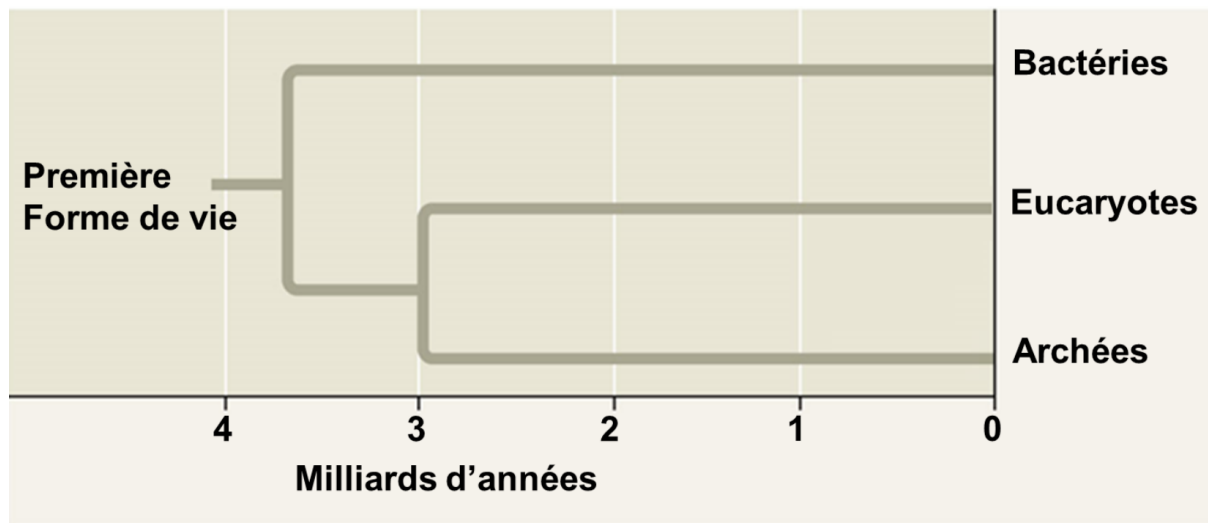
Ainsi, l'apparition de mutations liées à la mutabilité et à la dynamique du génome permet d'expliquer la diversité des espèces et la sélection des individus permet ensuite d'expliquer leur évolution.

3) L'analyse comparative de génome témoigne de leur dynamique.

En effet, cette comparaison fournit des preuves du rôle des mutations dans l'évolution.

Les relations de proximité entre espèces en termes évolutifs sont généralement représentées par un diagramme en forme d'arbre qu'on appelle arbre phylogénétique.

Ainsi, les trois domaines des espèces vivantes **bactéries**, **archées** et **eucaryotes** seraient issus de l'évolution d'un ancêtre commun et qui se serait produite il y a plusieurs milliards d'années.



La comparaison entre génomes 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 et 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.



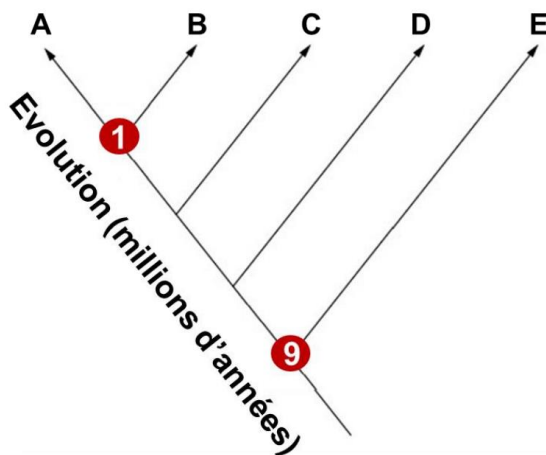
Les **divergences de séquences** sont **d'autant plus grandes** que des **espèces sont éloignées** et constituent une preuve moléculaire du rôle des mutations sur l'évolution, faisant parler d'horloge moléculaire.

Selon ce concept, la **connaissance du nombre de différences nucléotidiques dans un gène entre deux espèces** permet d'en déduire le temps depuis lequel elles ont divergé.

Dans l'exemple ci-dessous, une séquence de 20 nucléotides est comparée entre des espèces A, B, C, et D, plus ou moins distantes à l'échelle du temps.

Il existe une **divergence d'un nucléotide** entre les espèces A et B qui ont divergé depuis un million d'années.

Ainsi, on peut en déduire qu'entre les espèces A et D dont les séquences nucléotidiques diffèrent de 9 nucléotides, il existe **neuf millions d'années d'évolution**.



Comparaison de séquence entre les espèces A à E

- A) ...atccgattattgcacgatat...
- B) ...atccgattttgcacgatat...
- C) ...atccattttgtc gatat...
- D) ...tcccaatttgtc gatat...
- E) ...tcccaattactgc gatat...

Une substitution par million d'années

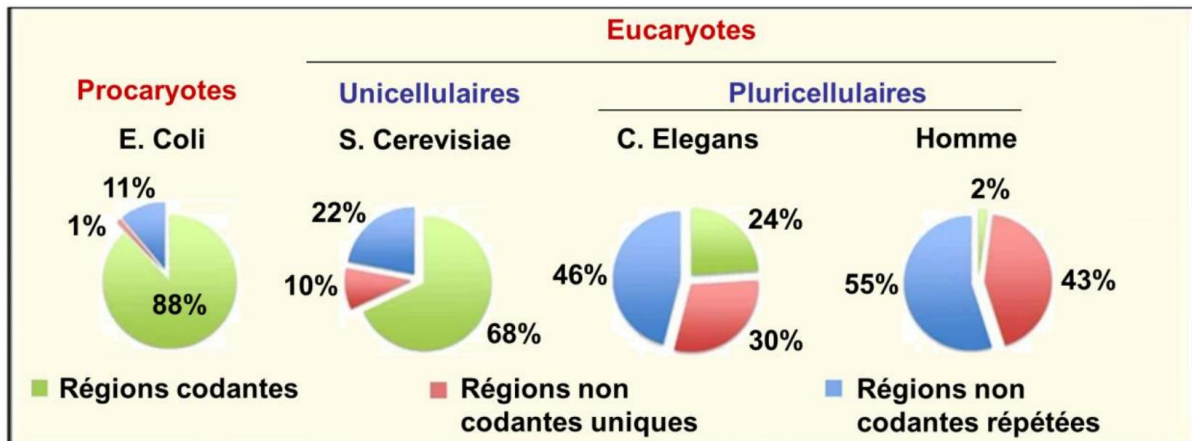
En définitive, l'évolution des eucaryotes serait liée à l'existence d'une dynamique particulière de leur génome, favorisant les mutations ayant permis leurs divergences évolutives.



4) Le contenu du génome des eucaryotes assure lui-même sa dynamique

Par comparaison entre **génomés procaryotes et eucaryotes**, on a mis en évidence des **différences dans la nature de leurs séquences**.

Les **séquences constituant ces génomes** peuvent être **séparées en séquences codantes** qui **permettent la synthèse des protéines**, en **séquences non codantes uniques** et en **séquences non codantes répétées**.



La **différence majeure** qui est ressortie de ces **comparaisons** entre les organismes les plus simples et les plus complexes ne réside pas au final dans le nombre de gènes de leur génome respectif, mais dans la **nature des séquences** qui les constituent.

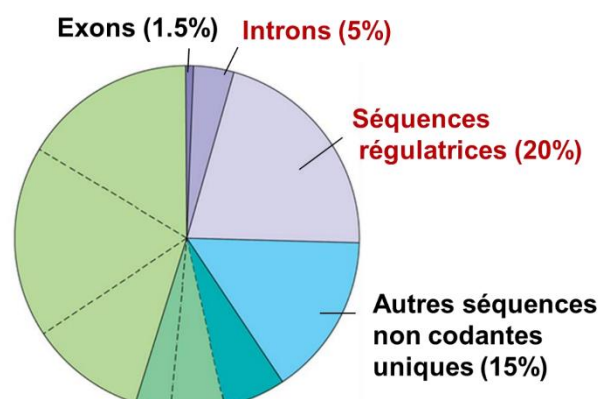
De façon **paradoxe**, il s'avère que **plus un organisme est complexe**, **moins son génome contient de séquences codantes** et **plus il contient de séquences non codantes**.

Chez **l'homme**, on peut ainsi constater que **les séquences codantes représentent 2 % environ de la totalité de son génome** et que **plus de la moitié de son génome est constitué de régions non codantes répétées**.

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**.

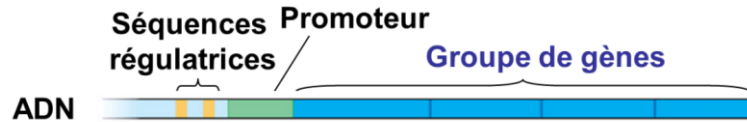
Ainsi, **le génome eucaryote est riche en séquences non codantes, uniques**.

Une part importante de ces séquences est représentée par les **introns** et par les **séquences régulatrices** qui, comme on l'a vu, **modulent la transcription individuelle de chaque gène de façon spécifique**.

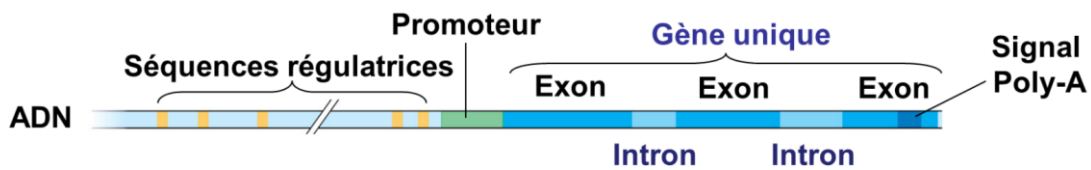


Pour rappel, les **gènes procaryotes** sont regroupés en **opérons** et **dénués d'introns** alors que les **gènes eucaryotes** sont **régulés de façon individuelle** et que leur **séquence codante est morcelée par la présence des introns**

Structure d'un opéron

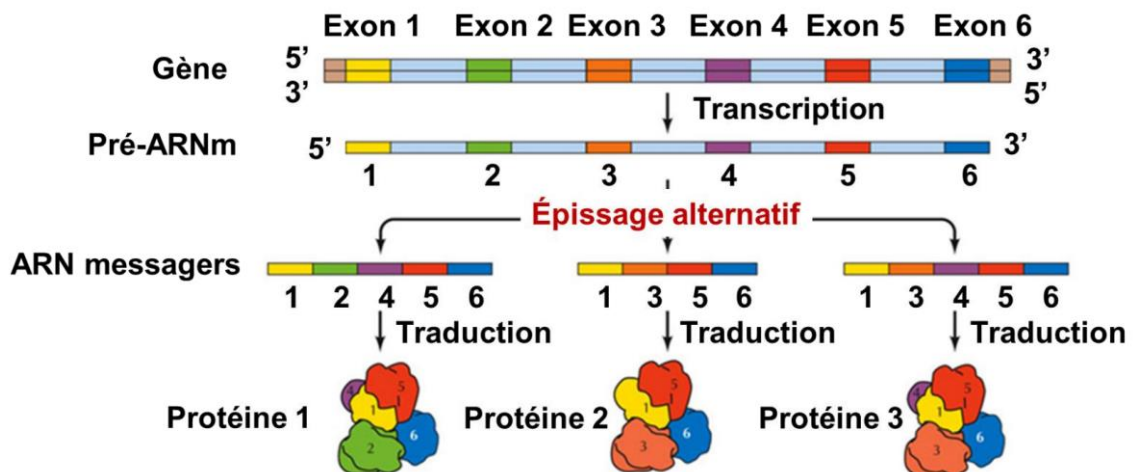


Structure d'un gène eucaryote



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**.

Par ailleurs, la **présence d'introns** est à l'origine du **phénomène d'épissage alternatif** qui permet de **produire plusieurs protéines** à partir d'**un seul gène** et ainsi de **diversifier le répertoire protéique des eucaryotes**.

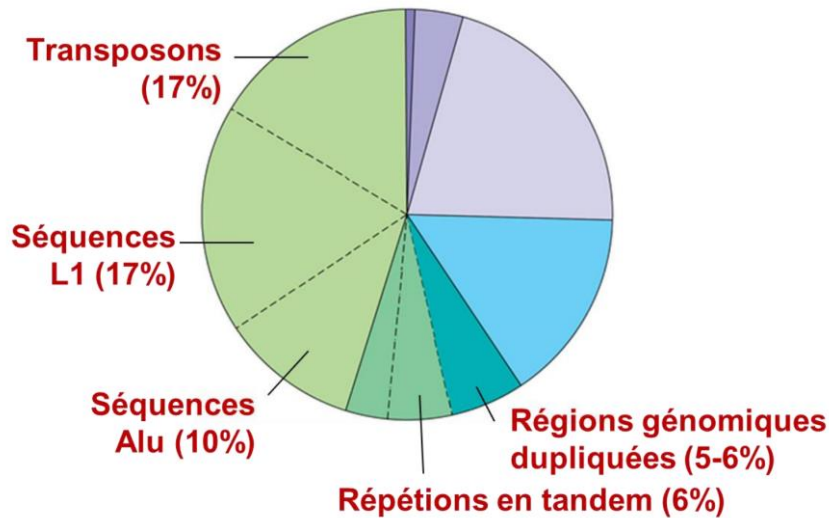


Au final, le **nombre de protéines d'un organisme** reflète davantage sa **complexité** que le **nombre de gènes de son génome**.

Chez **l'homme**, **vingt à trente mille gènes** permettent la **synthèse de deux cent mille protéines différentes**.



5) Le génome eucaryote est également riche en séquences non codantes et répétées



La majeure partie de ces séquences est représentée par des séquences répétées dispersées qui sont constituées d'éléments mobiles appelés transposons et rétro transposons, ces derniers comprenant par exemple des séquences dites L1 et Alu dont on a déjà parlé.

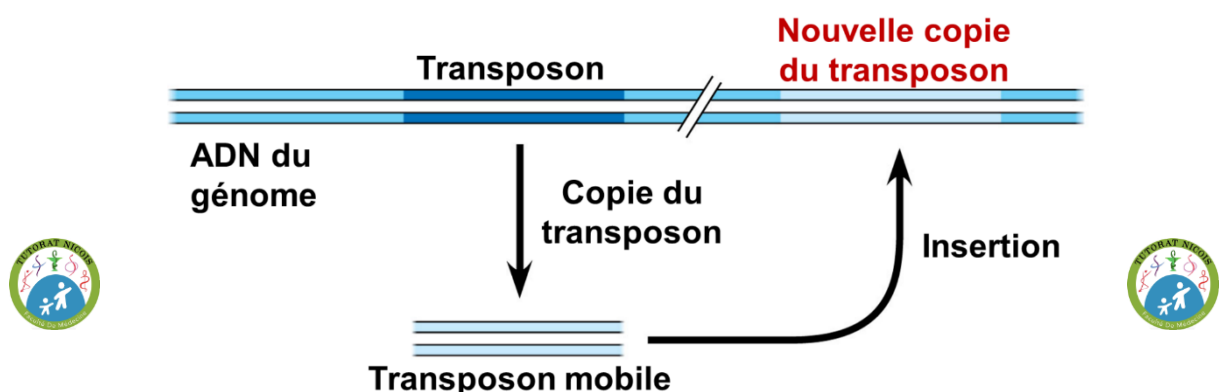
L'autre partie de ces séquences est formée de séquences répétées en tandem comme les minisatellites et les microsatellites notamment, dont on a également déjà parlé, et de larges régions du génome qui ont été dupliqués et qui forment aujourd'hui des familles de gènes.

6) Les éléments transposables constitués (transposons et rétro transposons) sont considérés comme des moteurs de l'évolution

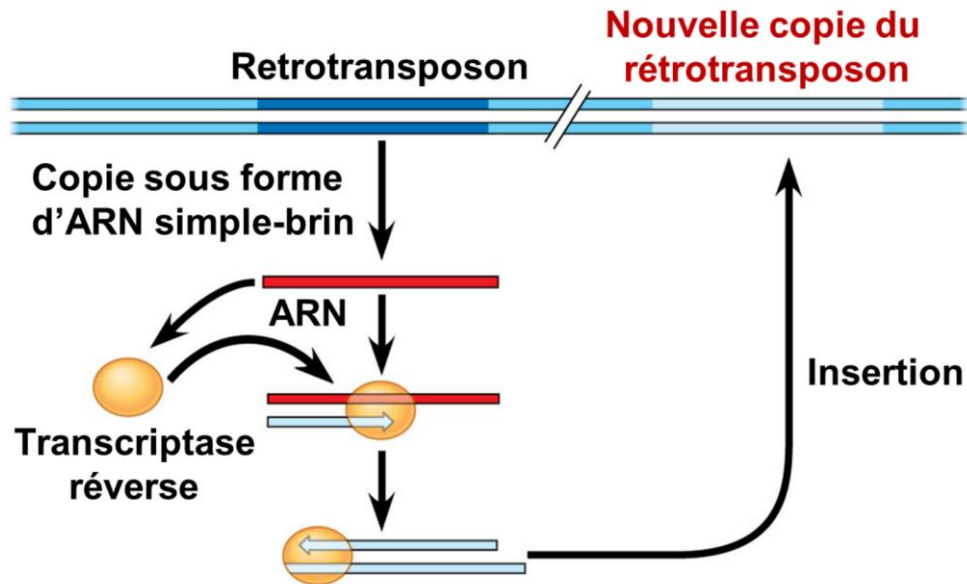
Il s'agit d'éléments mobiles aussi appelés gènes sauteurs et qui sont capables de se multiplier et de se déplacer dans le génome.

Il faut noter que ces éléments mobiles sont présents chez les eucaryotes, mais également, à un moindre degré, chez les procaryotes.

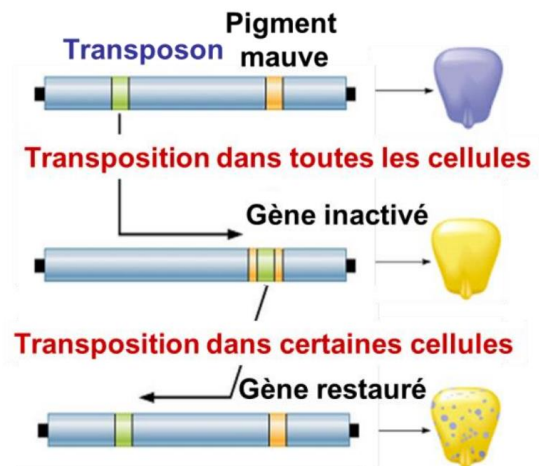
Le mécanisme de multiplication et de déplacement d'un transposon va impliquer une étape de copie de sa séquence sous forme d'ADN, suivie de l'insertion de cette copie à un autre endroit du génome.



Par comparaison, le mécanisme de **multiplication** et de **déplacement** d'un **rétro transposon** va impliquer la **copie de sa séquence sous forme d'ARN**, puis sa **rétro transcription en ADN**, qui sera ensuite **insérée 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 **croisement**.



Elle découvrit d'abord l'**existence de régions d'ADN capables de se déplacer dans le génome**, 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 d'un transposon dans sa séquence codante**.

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



À une époque où l'on considérait que le **génome** était une entité **statique** faite de gènes **simplement alignés le long des chromosomes**, elle fut ainsi la première à mettre en évidence la dynamique du génome et les éléments qui en sont responsables.

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

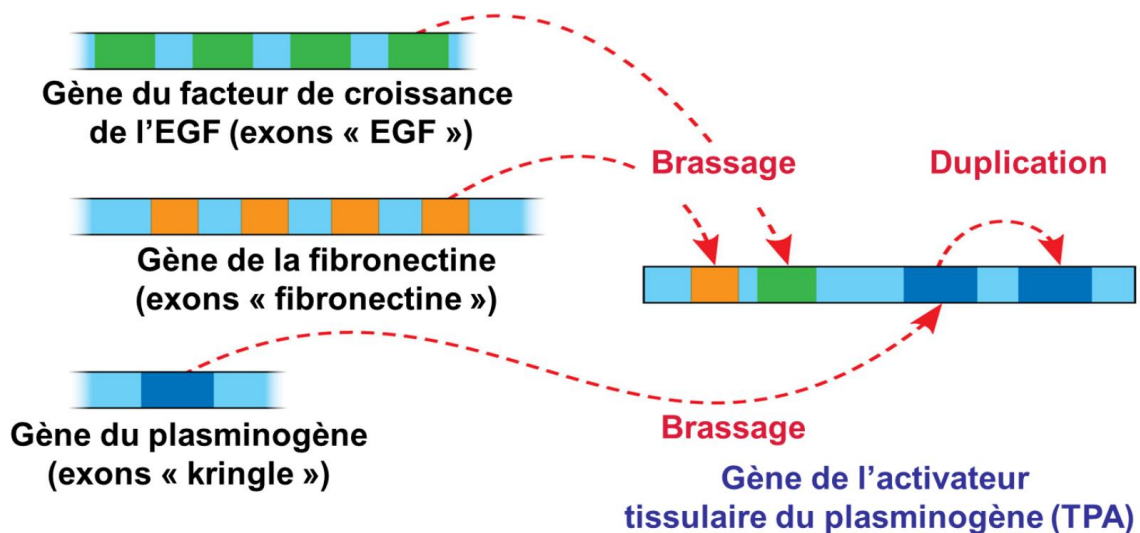
Les **éléments transposables** vont ainsi contribuer à la **dynamique du génome** et à son évolution par divers mécanismes.

Comme on vient de le voir, les **transposons** peuvent **inactiver un gène** ou, en **s'insérant dans ses séquences régulatrices**, en **augmenter** ou en **réduire l'expression**.

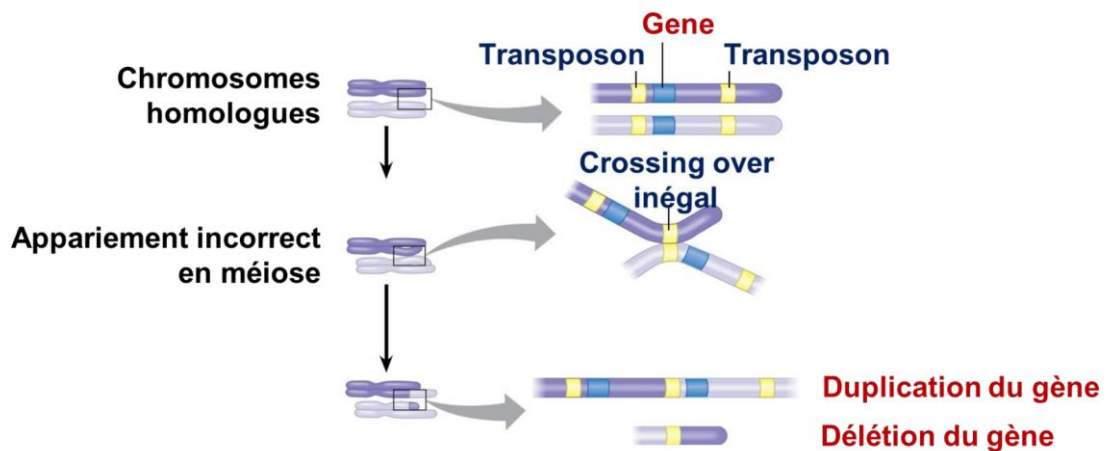
Au cours de leurs déplacements, les **transposons** qui encadrent par exemple un **exon** peuvent l'**entraîner** et aller s'insérer dans la **séquence codante d'un autre gène**, créant ainsi un **nouvel assortiment d'exons**.

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

C'est le cas par exemple, du gène de l'**activateur tissulaire du plasminogène** qui est le **résultat de la combinaison d'exons** issus du **gène du facteur de croissance de l'EGF**, de la **fibronectine** et du **plasminogène**.



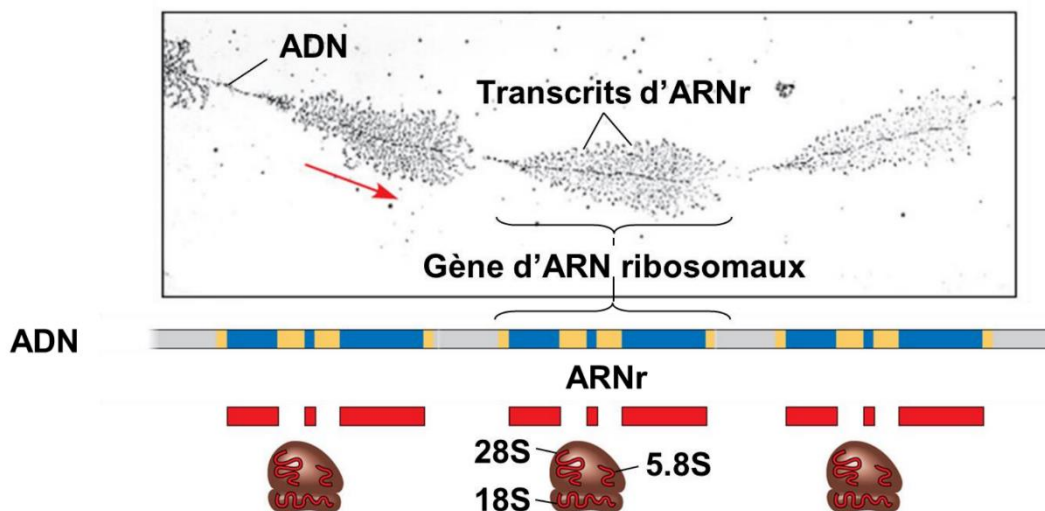
Du fait de leur existence en de multiples copies identiques dispersées dans le génome, les transposons peuvent, au cours de la méiose, favoriser la recombinaison homologe ou les crossing-over inégaux.



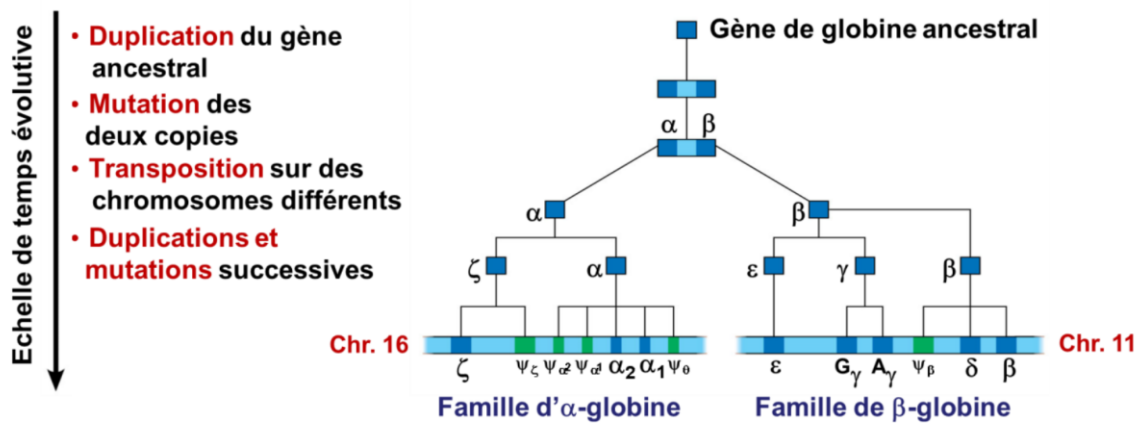
Ces **crossing-over inégaux** entre chromosomes impliquant des **transposons** peuvent être responsables de **délétions** et de **duplications d'exons**, de **gènes** ou de **régions entières du génome**.

Dans l'exemple ci-dessus, un **gène** est encadré par **deux transposons** et du fait de leur **homologie**, un **alignement inégal peut se produire entre ces transposons** et, **après crossing-over**, aboutir à la **duplication du gène** sur un **chromosome** ou à **sa délétion sur l'autre chromosome**.

Ces évènements de **duplication** sont à l'origine de **l'existence de certains gènes en plus de deux copies dans le génome** et qui **peuvent être répétées en tandem de nombreuses fois**, comme c'est le cas pour les **gènes codant les ARNs ribosomaux**.



Ces **gènes**, qui sont **présents en de nombreuses copies dans le génome**, qu'ils soient **identiques ou très similaires**, forment des **familles dites multigéniques**.



Les gènes d'hémoglobine appartiennent à une famille multigénique constituée de gènes similaires répartis sur deux chromosomes différents, les chromosomes 16 et les chromosomes 11, et qui forment les sous-familles des gènes d'alpha et de bêta globine, la globine étant un constituant entrant dans la formation de l'hémoglobine.

Ces différents gènes sont issus d'un gène ancestral unique dont l'évolution par duplication, puis mutations et enfin transposition sur deux chromosomes différents a formé les familles actuelles des gènes de globine.

Au cours de l'évolution, certains gènes dupliqués et initialement actifs ont été inactivés par mutation et sont appelés des pseudogènes symbolisés par la lettre phi (Φ)

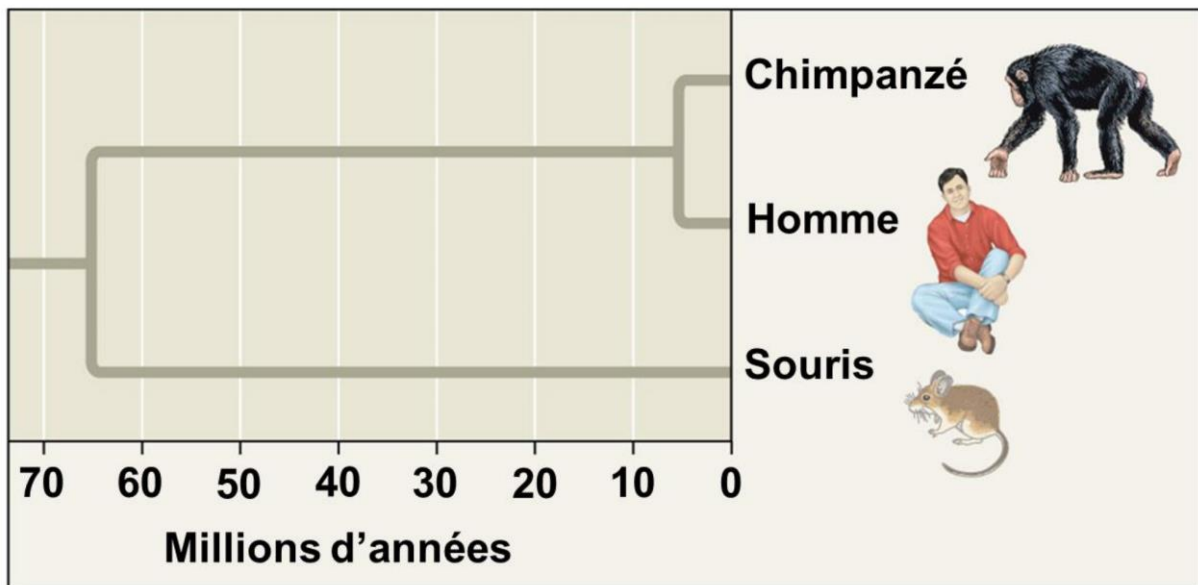
Les gènes actuellement actifs vont s'exprimer à des périodes du développement différentes et les chaînes d'alpha et de beta-globine qui sont codées et présentes à cette période, vont s'associer entre elles pour former des hémoglobines différentes.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'analyse comparative de génome 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 joué par la dynamique de génomes eucaryotes et notamment les transposons dans l'évolution.

De même, la comparaison entre les génomes 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 leurs divergences.

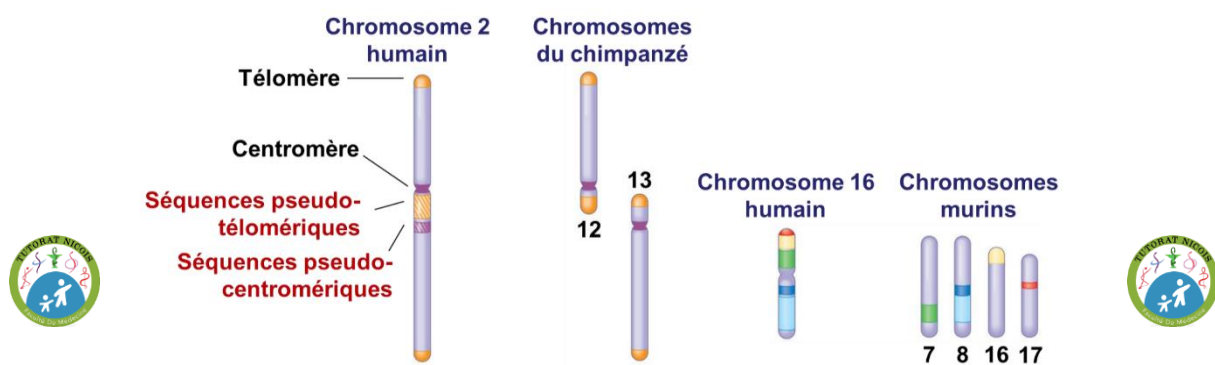


Ainsi, la différence de nombre des chromosomes entre l'homme qui possède 46 chromosomes et ses proches parents, comme le chimpanzé qui en possède 48, témoigne de réarrangements qui seraient contemporains de leurs divergences.

La mise en évidence sur le chromosome 2 humain de séquences pseudo-télomériques à proximité du centromère est en faveur de la formation de ce chromosome par la fusion de deux autres chromosomes.

En effet, ces séquences télomériques sont habituellement situées aux extrémités des chromosomes.

En définitive, le chromosome 2 et 16 humains 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.



Résumé de cette dernière partie de cours (youpi !):

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 qui favorisent, associée 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 leur évolution respective.

- Les génomes eucaryotes se distinguent par l'organisation de leurs gènes contenant des introns, source de diversité protéique, et de 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 duplications, de mutations et de réarrangements chromosomiques.

Ma dernière dédi (un peu envie de pleurer 😞 snouf) :

- Dédi à Salah le fumier
- Dédi à tous les Las 2/3 hein et en particulier au fumier
- Dédi aux Modules 1 et 2 de biomol qui sont les plus importants
- Dédi au chat de caroline aka caro aka carotide regardez-moi ce BG :



at niç



duc



- Dédi à la nièce d'Ophélie (aka ophelysosome) qui vient déjà à la buv alors qu'elle a que 3 mois, ça commence tôt les vocations... (bon même si elle lui a vomi dessus alors qu'elle lui racontait une histoire sur la glycolyse...)
- Dédi aux personnes qui mettent leur cam en BUV
- Dédi à Maewen qui écoute toujours de la musique avec moi sur le Jukebox
- Dédi à Front Flip (FF)
- Dédi à la sortie P2 LAS2 SV qui était visiblement incroyable
- Dédi à la fac qui a allégé les choses cette année
- Longue vie, gloire et richesse à mussmuss
- Dédi à tous les LAS2 dans toutes les majeurs
- Dédi à Aronévrisme, incroyable qui s'est autodédicassé
- Dédi aux LAS2 Droit qui sont des vrais soldats
- Dédi à Nahelé qui a mal suite à sa prise de sang même s'il ne l'admet pas
- Dédi au casque de chantier de Maewen
- Dédi aux dédi de Sararythmie :

Dédi a nos compartiments cellulaires, on ne les remerciera jamais assez

Dédi a Vence et son calme (pas comme mon quartier et son chantier 6h/19h bruit de pelleteuse feat biostat ça pique)

Dédi a l'Acropolis, n'a jamais dans nos cœur (je crois que nos applaudissements ont trop fait trembler les murs)

- Dédi à Marseille et à la pharmacie qui ont rendu votre tuteur de chimie Killian dyslexique
- Dédi à la pluie
- Dédi à toutes mes sorties Ikea, je passe plus de temps à Ikea qu'à la BU
- Dédi encore une fois au patin hâte de progresser et d'apprendre d'autres trucs cette année
- Dédi à la fin de la biomol, ça y est c'est fini j'ai adoré faire toutes ces fiches j'espère qu'elles vous plairont
- Dédi à ce Module qui est un gros pavé
- Dédi encore aux Modules 1 et 2 que le prof fait tomber systématiquement à l'examen



- Dédi à la première conférence d'anatomie qui a eu lieu hier et pendant laquelle Houcine s'est fait interroger et d'autres tut
- Dédi aux films Madoka Magica qui sont incroyables et que je vous recommande absolument de regarder
- Dédi à vous encore vous me fascinez, quoi qu'il arrive donnez tout ce que vous pouvez et vous verrez tous les efforts que vous faites seront récompensés
- Dédi à la santé mentale qui est super important en P1 n'hésitez pas à m'envoyer un message si jamais vous vous sentez mal ou quoi que ce soit
- Dédi encore une fois aux LAS2 vous avez la foi de continuer malgré une première P1 et ça ça se félicite !
- Dédi au « Qui veut gagner des biomillions » j'espère que vous serez nombreux vous allez voir ça va être trop bien
- Dédi à ma co-tut qui doit me supporter (la pauvre)
- Dédi aux séances publiques et aux soirées patinoires n'hésitez pas à me dire bonjour si jamais vous me voyez en séance publique
- Dédi au double cursus médecine science
- Dédi à Elly votre tut de bioch qui sait trop bien imiter le bruit du canard 🦆
- Dédi à toute les dédis que j'ai pu faire et que je vous conseille de regarder
- Anti-dédi au stres
- Dédi à la confiance qui est super importante, ayez confiance en vous, vous êtes dotés de capacités incroyables et vous êtes des êtres uniques
- Dédi à l'entourage qui est super important cette année entourez-vous des bonnes personnes, que vos chemins vous éloignent des gens toxiques et néfastes
- Dédi à ce début de semestre et aux première Ronéos que vous avez faites
- Dédi aux QCMs que vous devez faire pour réussir cette année c'est super important, trouvez-vous un moment pour vous faire des QCM tous les jours c'est ++++++++
- Dédi à l'organisation qui est vraiment la clé de la réussite, si vous sentez que vous avez des problèmes au niveau de l'organisation c'est le moment d'en parler à moi ou les autres tuteurs



- Dédi à la méthode d'organisation qui est personnelle et qu'il ne faut pas généraliser
- Dédi à la fin de cette dédi qui clôture l'ensemble des dédis de la biomol ! Ça m'a fait trop plaisir d'écrire et d'innover au niveau des dédis ! J'espère que toutes les dédi's vous ont plu
- J'espère aussi que la biomol est la première matière dans vos classements.
- Je vous envoie plein d'espoir, de courage, de force, de persévérance, de détermination, d'amour, de confiance pour cette année

Que la force de l'ADN soit avec vous

