



RONEO N°4 : MUTABILITE, MAINTENANCE ET DYNAMIQUE DU GENOME



Date et heure : 20/09/23

Professeur : Naïmi

Nombre de pages : 22

Ronéiste : Eloïse Jalliffier-Talmas

Corporation des Carabins Niçois

UFR Médecine
28, av. de Valombrose
06107 Nice Cedex 2

<http://carabinsnicois.fr/>
ronéo.c2n@gmail.com

SOMMAIRE

I – MUTATIONS ET DYNAMIQUES DU GENOME

- 1) Généralités
- 2) Nature des mutations
- 3) Source des mutations
- 4) Différentes conséquences des mutations
- 5) Systèmes de réparation de l'ADN

II – DYNAMIQUES DU GENOME ET EVOLUTION

- 1) Théories de l'évolution des espèces
- 2) Les mutations : moteurs de l'évolution
- 3) Analyse comparative de génomes
- 4) Contenu du génome eucaryote à l'origine de sa dynamique
- 5) Preuves du rôle des mutations dans l'évolution



La ronéo est indépendante de la faculté de médecine, et ne peut en aucun cas servir de support officiel à l'examen de LAS. Toute reproduction ou vente est interdite sans l'accord de la C2N et du professeur.

Helloooo c'est encore moi, pour vous rappeler que K = chromosome, pdb = paire de bases et ce qui est écrit en italique, entre parenthèses et en petit ça vient de moi sauf les noms complets des molécules en anglais (mais ils sont pas écrits en plus petit). Voilà, encore une fois, si jamais vous avez la moindre question ou remarque n'hésitez pas à m'écrire sur messenger (Eloïse JT) sur ce bon couraaaaage <3

Mutabilité, maintenance et dynamique du génome

I. Mutations et dynamiques du génome

1. Généralités

Une **mutation** est un **changement dans la séquence d'ADN du génome d'une cellule**. On distingue les **mutations ponctuelles** (substitutions et insertions ou délétions de petite taille) et les **remaniements chromosomiques** (délétion, duplication, insertion, inversion, translocation, etc).

Certaines mutations sont liées aux **erreurs inévitables de réplication**, à l'**abondance de séquences répétées** dans le génome qui favorisent les erreurs de réplication ou de crossing-over inégaux lors de la méiose, ou encore liées aux **modifications de bases**.

D'autres mutations sont **induites** et liées à une **exposition** à un **agent mutagène physique** (radiations, rayons UV), **chimique** (agents intercalants, analogues de bases...) ou **pathogène** (virus, bactéries).

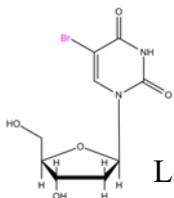
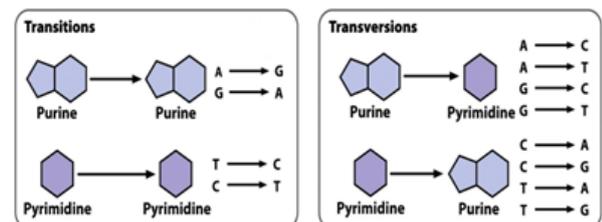
Les **conséquences** des mutations sont **variables**, selon qu'elles perturbent ou non le message génétique, constituant alors de simples **polymorphismes**, ou qu'elles sont situées dans les cellules somatiques ou germinales.

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.

2. Nature des mutations

A. Substitution, insertion et délétion

Parmi les substitutions, on distingue les **transitions** et les **transversions**. Une **transition** est une mutation qui remplace une **purine** ou une **pyrimidine** par une **base de même nature**. Une **transversion** remplace une **purine** par une **pyrimidine** ou inversement. On distingue ainsi **4 types de transition** et **8 types de transversion**.



Les **transitions** sont les plus fréquentes et peuvent, entre autres, être causées par des agents mutagènes comme l'**acide nitreux** ou les **analogues de bases** tels que la 5-bromo-2-déoxyuridine (BrdU).

Lorsqu'elles affectent la séquence codante d'un gène, les mutations ponctuelles sont classées en **trois catégories** : les **mutations silencieuses**, **faux-sens** et **non-sens** (voir cours de biomol n°2).

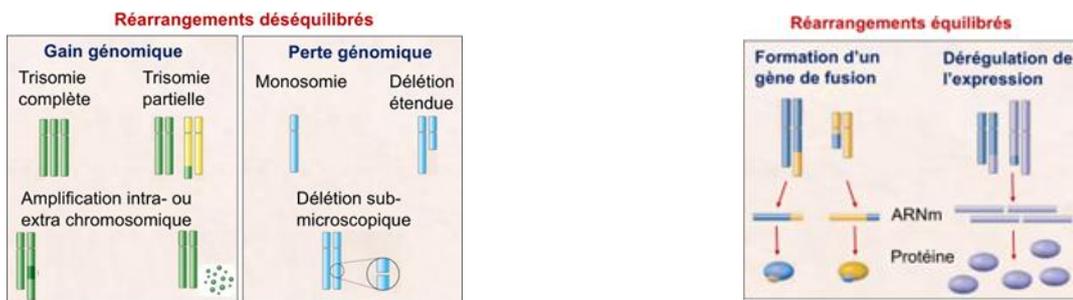
Les insertions et les délétions peuvent entraîner un **décalage du cadre de lecture de l'ARNm**. Elles sont généralement plus sévères et sont notamment causées par des événements de **transposition** ou des **erreurs de réplication** au niveau de séquences répétées du génome.

B. Conséquences des remaniements chromosomiques

Les **remaniements chromosomiques** affectent le génome à une large échelle. Certains remaniements chromosomiques sont dits **déséquilibrés** car ils entraînent des gains ou des pertes de régions chromosomiques et donc des gènes que ces régions contiennent.

Ainsi, un **gain génomique** peut, par exemple, être lié à une **trisomie partielle ou complète**, ou l'**amplification intra ou extra-chromosomique** d'une région.

À l'inverse, une **perte génomique** peut être liée à une **monosomie** ou une **délétion chromosomique étendue** ou de taille plus modeste (= **délétion submicroscopique**).



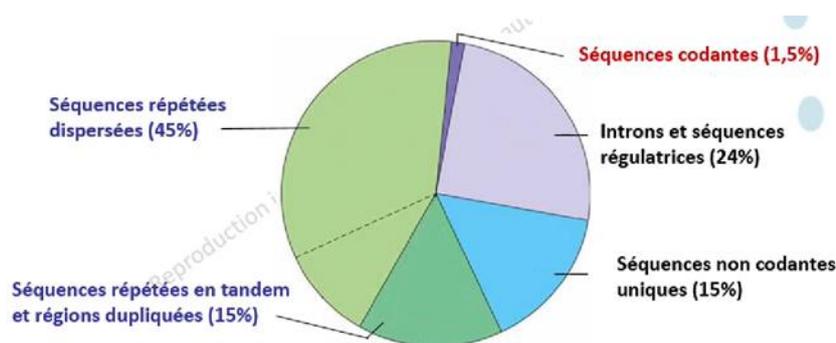
Enfin, d'autres remaniements n'entraînent ni perte ni gain chromosomiques et sont dits **équilibrés** (**translocations équilibrées, inversions**) mais ils **juxtaposent des séquences d'ADN de gènes distants**. Cette juxtaposition peut former un **gène dit de fusion** dont le produit (protéine modifiée) possède, par exemple, des propriétés oncogéniques (ex : gène de fusion Bcr-Abl retrouvé dans certaines leucémies). La juxtaposition de séquences distantes peut aussi entraîner la **dérégulation** de l'expression normale d'un gène.

3. Source des mutations

A. Erreurs de réplication

La source des mutations peut venir d'erreurs de réplication liées à la **polymérase** ou 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 l'intégralité du génome, le reste étant constitué d'autres séquences non codantes ou de séquences répétées. (Bon ce que dit le prof ici n'est pas forcément très clair mais regardez et lisez bien le diagramme ci-contre et vous allez comprendre. 😊)



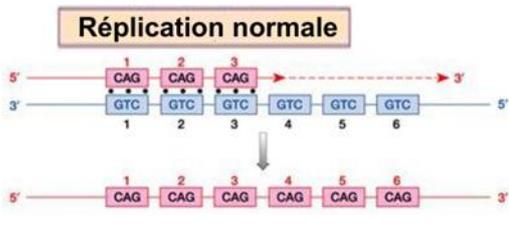
Les **séquences répétées dites dispersées** représentent **45%** du génome et correspondent aux **transposons** et aux **rétrotransposons** qui favorisent les remaniements du génome et sa dynamique.

Les **séquences répétées en tandem** représentent **5%** du génome, correspondent aux séquences **minisatellites** et **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**, issus d'un **gène ancestral** ayant évolué par des mécanismes de duplication, mutation et transposition, et témoignent de la dynamique passée du génome.

B. Mutations spontanées liées aux erreurs de réplication

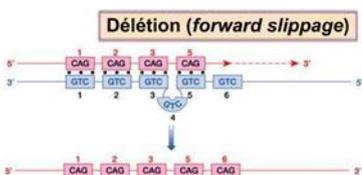
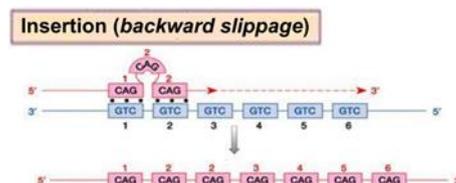
Les **séquences répétées en tandem** sont des séquences **abondantes** dans le génome et qui **favorisent** les **erreurs de réplication**. On distingue dans ces séquences répétées en tandem les **minisatellites**, constitués par la **répétition d'un motif de 10 à 100 pdb** et les **microsatellites**, plus petits, constitués par la **répétition d'un motif de 1 à 10 pdb**, dont le motif répété est le plus souvent constitué de **di-, tri- ou tétranucléotides** (exemple : CAG CAG CAG...).



L'exemple ci-contre montre la réplication normale d'un microsatellite comprenant six répétitions du trinuécléotide CAG.

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.

Sur l'image ci-contre, 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 nombre de répétitions ($n=7$).

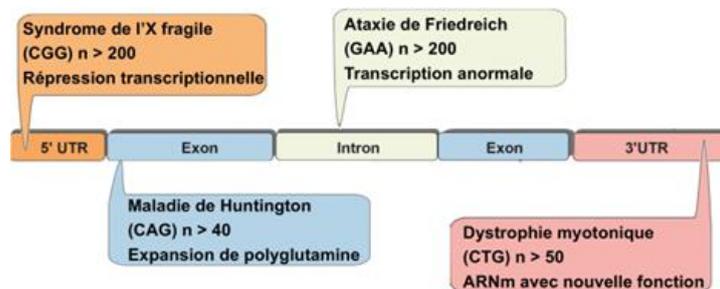


Sur la figure ci-contre, le **glissement du brin parent** forme là aussi une **boucle** contenant une répétition, ce qui conduit à son **défaut de réplication** et, au final, à une **diminution** du nombre de répétitions ($n = 5$).

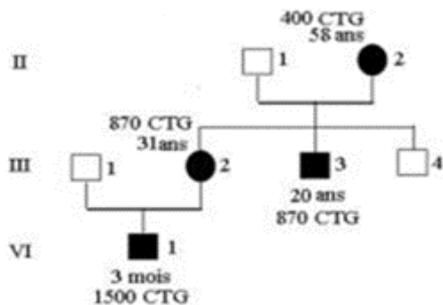
Ce phénomène est appelé **instabilité des microsatellites** (ou, en anglais, *microsatellite instability = MSI*) et peut conduire à l'apparition d'**insertions** ou de **délétions (indel)** d'un ou plusieurs **nucléotides**, selon le motif répété. La **conséquence** de cette instabilité va être un **excès 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 **prémuation** et, au-delà d'un **seuil critique**, une **mutation**.

La figure ci-contre 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**.



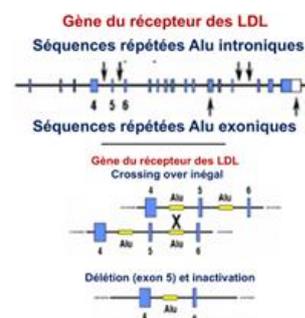
Le phénomène d'**anticipation** traduit l'augmentation des répétitions à chaque génération, dont le nombre total est corrélé à la **sévérité** de la maladie ou à la **précocité** de son apparition.

Cet arbre généalogique d'une famille atteinte de **dystrophie myotonique de Steinert** illustre ce phénomène d'anticipation, la maladie étant apparue à 58 ans chez la grand-mère maternelle, à 31 ans chez la mère et à 3 mois chez son fils.

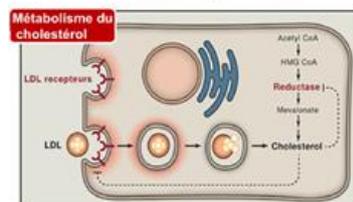
C. Mutations spontanées liées aux crossing-over inégaux en méiose

Certaines **mutations spontanées** sont également liées à des **crossing-over inégaux** survenant en méiose. En méiose, les séquences répétées en tandem ou dispersées (exemple : séquence Alu) favorisent l'instabilité des microsatellites ou les duplications ou délétions génomiques. Les **crossing-over inégaux** résultant d'un **mauvais alignement entre séquences répétées** entraînent une **recombinaison** pouvant soit aboutir à une **duplication** soit à une **délétion**.

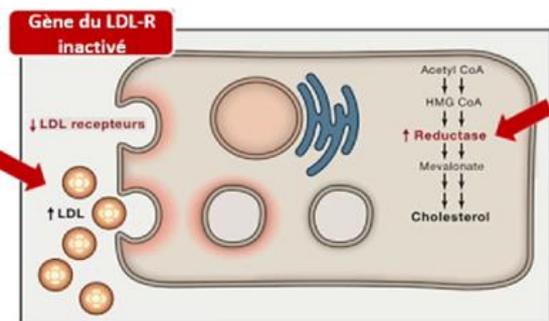
À titre d'exemple, le **gène** qui code pour le **récepteur** des lipoprotéines de faible densité appelées **LDL** (= *Low Density Lipoprotein*) contient de nombreuses séquences répétées dispersées de type Alu. (Le schéma ci-contre montre les diverses séquences répétées alu qui sont situées dans les introns ou exons du gène du récepteur des LDL.)



Ce récepteur permet notamment de capter les LDL circulantes. Après internalisation, le **cholestérol**, abondant dans ces particules, est libéré et réduit alors sa propre synthèse endogène par **rétrocontrôle négatif sur l'HMG-CoA réductase**, enzyme impliquée dans sa synthèse, afin de 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** entraîne la délétion de cet exon 5 et la formation d'un récepteur non fonctionnel.



Ainsi, 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.

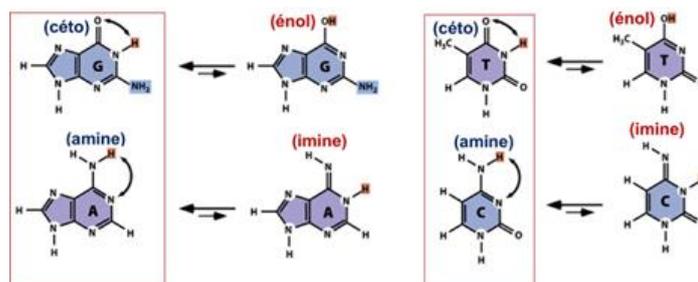
La figure ci-contre illustre, dans le cas de **l'inactivation du gène du récepteur du LDL**, l'augmentation considérable des particules riches en cholestérol dans la circulation et l'absence d'inhibition de l'HMG-CoA réductase qui va entraîner une **synthèse excessive de cholestérol**.

D. Mutations spontanées liées au phénomène de tautomérie

Certaines **mutations spontanées** sont liées à un phénomène appelé **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**.

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

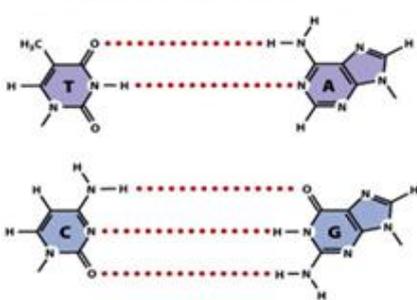


La ronéo est indépendante de la faculté de médecine, et ne peut en aucun cas servir de support officiel à l'examen de LAS. Toute reproduction ou vente est interdite sans l'accord de la C2N et du professeur.

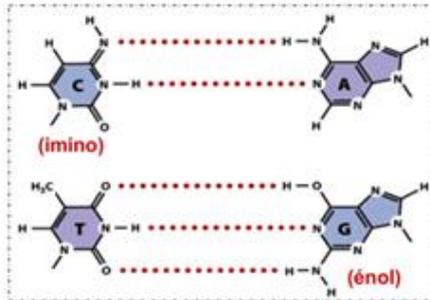
ainsi convertir la fonction **céto** de la **guanine** et de la **thymine** en une fonction **énol** et la fonction **amine** de l'**adénine** et de la **cytosine** en une fonction **imino**.

Ces changements de groupes fonctionnels vont ainsi modifier les possibilités existences de liaisons hydrogènes établies entre les bases et créer des **paires de base (A-C) ou (G-T) non canoniques**.

Paires de bases normales



Paires de bases anormales

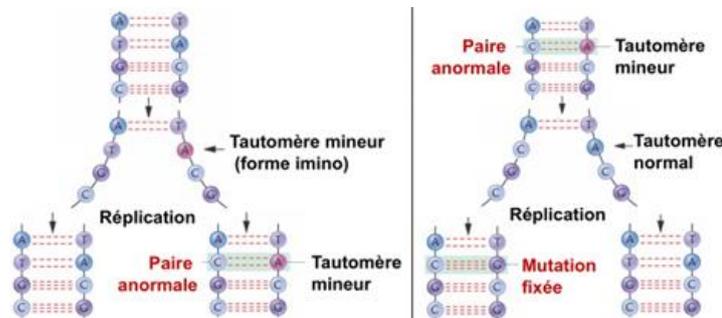


Ainsi, une paire de base (**A-T**) sera, lorsque la cytosine est sous sa forme **imino**, convertie en une paire de base (**A-C**).

Une paire de base (**C-G**) sera convertie, lorsque la guanine est présente sous sa forme **énol**, en paire de base (**T-G**).

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 sera 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 ensuite, la réplication de la base de l'autre brin entraînera la **fixation définitive** de la **mutation**.

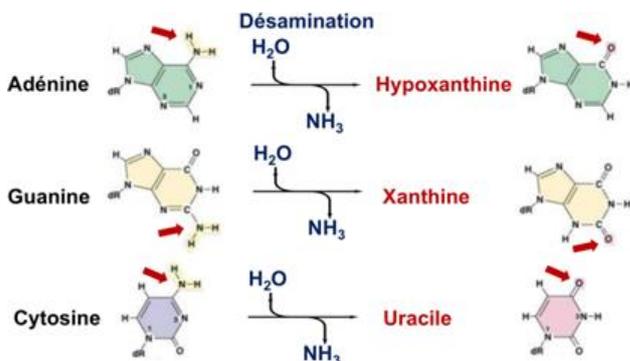


E. Mutations liées à la modification de bases par des réactions chimiques inévitables

Enfin, 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 fonction **céto** 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 sous-méthylée** ; la thymine ne possédant pas de fonction amine.

- Ainsi, la **désamination** :
- de l'adénine forme l'**hypoxanthine**,
 - de la guanine forme la **xanthine**,
 - de la cytosine forme 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 différents appariements vont entraîner la conversion d'une paire de base en une autre :

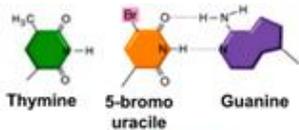
- Appariement **hypoxanthine - cytosine** → conversion pdb (**A-T**) en pdb (**G-C**) ;
- Appariement **uracile - adénine** → conversion pdb (**C-G**) en pdb (**T-A**) ;
- Appariement **xanthine-cytosine** n'entraînera **aucune apparition de mutations**.

2) Agents chimiques

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

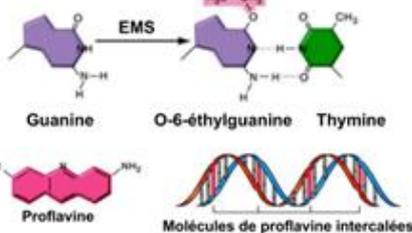
Les **analogues de bases** sont des composés dont la **structure chimique** est **similaire** aux **bases de l'ADN** avec lesquelles ils entrent en **compétition** lors de la **réplication**, la polymérase ne pouvant pas les différencier.

La **5-bromo-uracile** est un analogue de la **thymine** qui peut être introduit à sa place lors de la réplication, et qui s'appariera lors de la réplication suivante à la **guanine**, induisant une **transition** d'une paire de base (**T-A**) vers une paire de base (**C-G**).



Les **agents alkylants** comme l'**éthylméthanesulfonate (EMS)** modifient les **bases** et leurs **propriétés d'appariement** en leur ajoutant des **groupements alkyl** tels que les groupes méthyl ou éthyl ($-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$...). Ainsi, l'alkylation de la **guanine** par l'éthylméthanesulfonate produit la **O-6-éthylguanine** qui peut alors s'apparier avec la **thymine**.

Enfin, les **agents intercalants (proflavine, bromure d'éthidium...)** sont des agents 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 (remplacements ou modifications de bases, pontages entre brins de l'ADN, cassures de l'ADN) seront pris en charge par des **systèmes de réparation spécifiques**.

4. Différentes conséquences des mutations

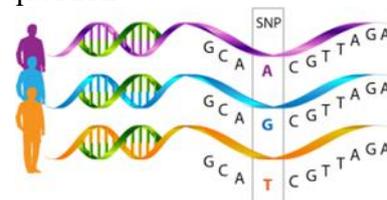
A. Absence de conséquences

Parmi les différents types de variants nucléotidiques, certains n'ont aucune conséquence. Cette **absence de conséquence d'un variant allélique** fait parler de **polymorphisme** ou **allèle polymorphe** c'est-à-dire de **variants** 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 **supérieure à 6 %** et qu'il peut s'agir d'une **mutation** si sa **fréquence** est **inférieure à 1 %**.

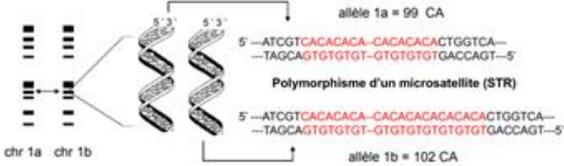
On va distinguer différents types de polymorphismes selon la structure du variant en question :

1) Les **variations de séquence ponctuelles entre individus**, désignées par l'abréviation **SNP** (= *Single Nucleotide Polymorphism*). Elles sont présentes à une **fréquence d'environ 1/2000 à 3000 nucléotides**.



2) Un polymorphisme peut également être constitué par une **variation du nombre de répétitions des séquences répétées en tandem (minisatellites ou microsatellites)**.

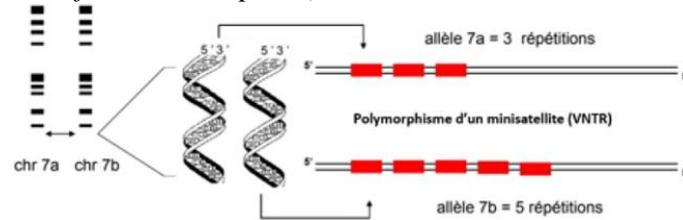
Les **microsatellites** sont nombreux dans le génome humain (> **50 000**) et les variations du nombre de répétitions de leur motif sont appelées **STR** (= *Short Tandem Repeats*).



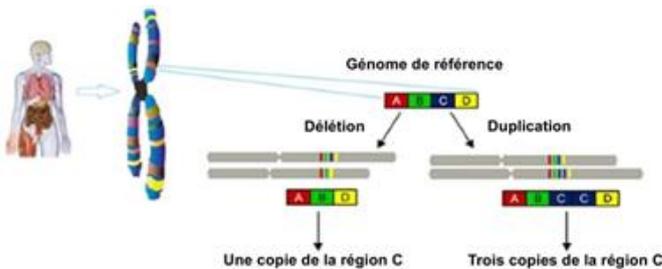
Dans l'exemple ci-contre, au niveau d'un site polymorphe, un individu peut, par exemple, posséder la répétition du motif CA 99 fois sur un chromosome, et la répétition de ce même motif 102 fois sur son autre chromosome.

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

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.



3) Enfin, les **variations du nombre de copies d'un gène** dans le génome **ou d'une région chromosomique** sont appelées **CNV** (= *Copy Number Variation*) et ont pour origine des événements de **délétion** ou de **duplication**.



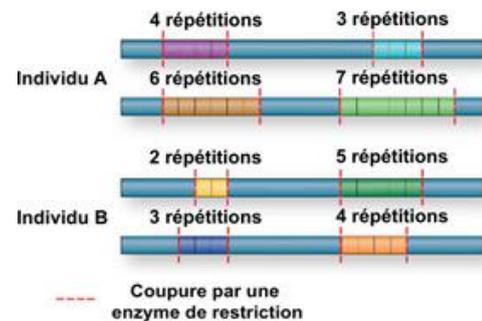
Dans l'exemple ci-contre, le génome de référence contient 4 régions appelées A, B, C ou D. Un événement de délétion sur un chromosome *au niveau de la région C*, pourra aboutir, chez un individu, à la présence de la région C en une seule copie. À l'inverse, chez un autre individu, la duplication de la région C pourra aboutir à la présence de 3 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.

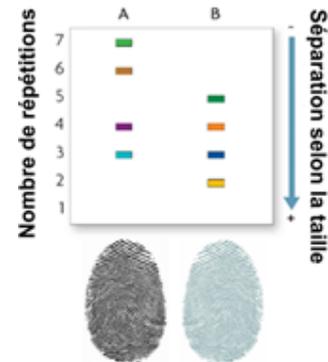
Sur la figure ci-contre, sont représentées les variations du nombre de répétitions de séquences répétées en tandem qui existent chez deux individus au niveau de deux sites polymorphes.

Au niveau du premier site, l'individu A possède sur un chromosome 4 répétitions, et sur l'autre chromosome 6 répétitions. L'individu B possède, quant à lui, au niveau du même site, sur un chromosome 2 répétitions, et sur l'autre chromosome 3 répétitions.

Au niveau du second site, l'individu A possède sur un chromosome 3 répétitions, et sur l'autre chromosome 7 répétitions. L'individu B, quant à lui, possède au niveau de ce second site, sur un chromosome 5 répétitions, et sur l'autre chromosome 4 répétitions.



Des différences du nombre de répétitions de séquences répétées peuvent par exemple être mises en évidence par **coupage de l'ADN** au niveau de séquences encadrant les sites polymorphes.



Après coupure de l'ADN, les variations du nombre de répétitions se traduiront alors par des **différences de longueur des fragments obtenus** qu'on pourra ensuite séparer selon leur taille et visualiser.

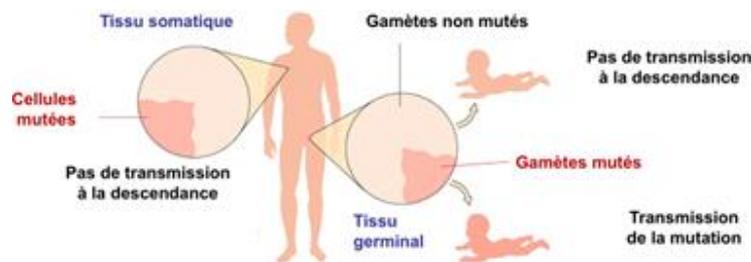
Lorsque des différences de longueur peuvent être mises en évidence par **digestion de l'ADN** à l'aide d'**enzymes de restriction**, on parle de **polymorphisme de longueur des fragments de restriction = RFLP**.

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

B. Transmission de la mutation

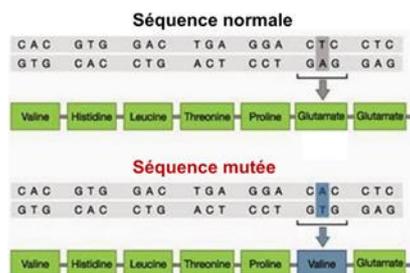
Une mutation pourra par ailleurs être **transmise ou non** à la **descendance**.

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



C. Mutation délétère ou bénéfique pour l'individu

Une mutation peut être **délétère ou bénéfique** pour l'individu.



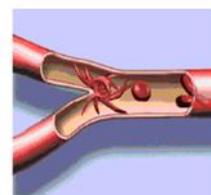
La **drépanocytose** est la **plus fréquente** des **maladies héréditaires** et illustre bien cette variabilité des conséquences fonctionnelles des mutations. Elle est liée à la présence d'une **mutation faux-sens** du **gène** de la **β -globine** constituant l'**hémoglobine**, mutation remplaçant un résidu **glutamate** de la globuline par une **valine** ($\beta^{Glu-Val}$).

À 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 maladie **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.

Hématies normales



Hématie falciforme

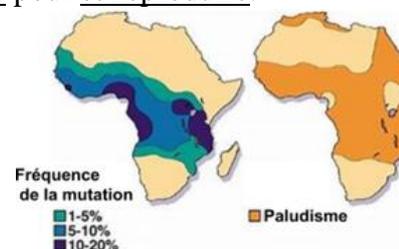


La mutation peut, en revanche, avoir un **effet bénéfique protecteur contre le**

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 **sain** et **résistants** au paludisme.

En effet, cette mutation, qu'elle soit à l'état hétérozygote 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.

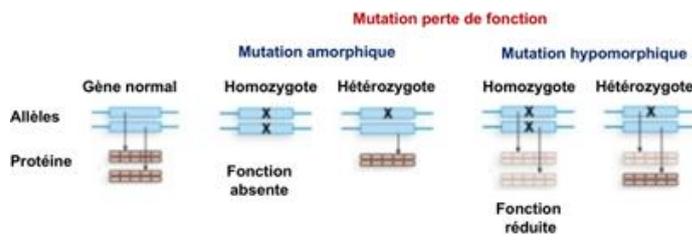
Au cours de l'évolution, le fait d'être hétérozygote a constitué un **avantage sélectif**, permettant aux individus porteurs de survivre plus facilement dans les zones où le paludisme sévit le plus. Ceci explique pourquoi la mutation est aussi fréquente dans les zones où le paludisme sévit de façon endémique.



D. Classification des mutations selon leur effet sur la fonction d'un gène et de sa protéine

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

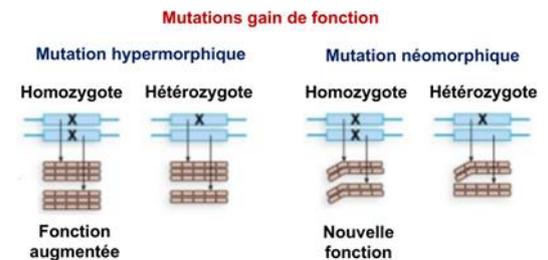
1) Mutation perte de fonction



Les mutations appelées **mutations perte de fonction** aboutissent à la formation d'une protéine de fonction absente = **mutation amorphique** ou de fonction réduite = **mutation hypomorphique**. Elles 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) Mutation gain de fonction

Les mutations dites **gain de fonction** aboutissent à la formation d'une protéine ayant une fonction augmentée = **mutation hypermorphique** ou une fonction anormale = **mutation néomorphique**. Ces mutations correspondent généralement à des mutations dominantes.

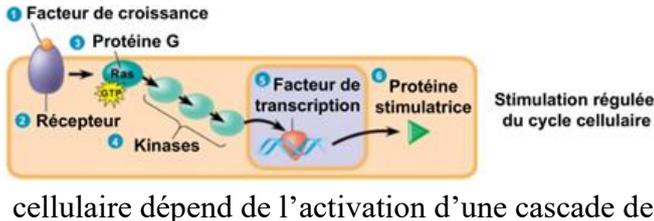


3) Le cancer

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**.

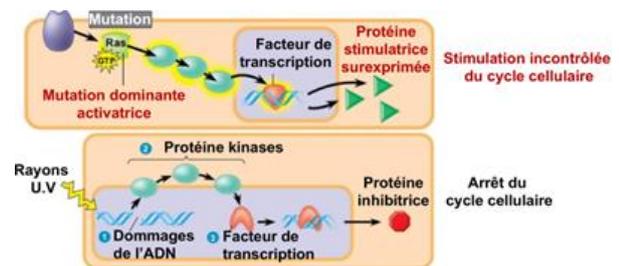
Les mutations gain de fonction vont affecter des gènes codant pour des **protéines stimulant la prolifération cellulaire**, auxquelles elles vont conférer une augmentation de fonction ou une fonction nouvelle.

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

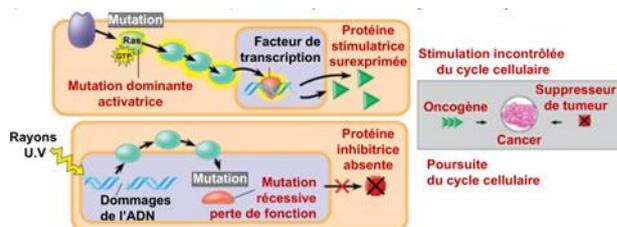


La stimulation normale du cycle cellulaire dépend de la liaison d'un **facteur de croissance** à son **récepteur** qui active une **cascade de signalisation** aboutissant à la **transcription** d'une protéine stimulatrice du cycle cellulaire. Ainsi, une stimulation régulée du cycle cellulaire dépend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

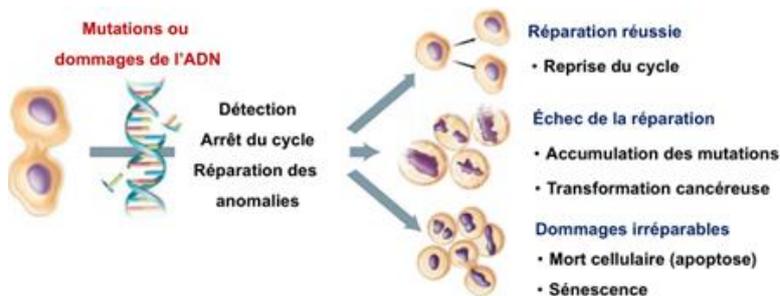


Une **mutation récessive perte de fonction** à l'état **homozygote inactivant p53** empêchera la synthèse des protéines inhibitrices et entraînera la **poursuite du cycle cellulaire** malgré les dommages de l'ADN.

En définitive, la **cancérogénèse** est un processus **multi-étapes** dépendant de la conjonction de l'activation de **proto-oncogènes** (version normale d'un oncogène) et de l'inactivation de **gènes suppresseurs de tumeurs**.

5. Systèmes de réparation de l'ADN

Pour éviter l'apparition de mutations délétères, 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 ensuite des systèmes d'interruption du cycle cellulaire et des systèmes de réparation des anomalies.



Si la réparation réussit, la cellule **reprendra** le cycle cellulaire.

Si elle échoue mais que les dommages autorisent sa survie, elle **accumulera** les **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**.

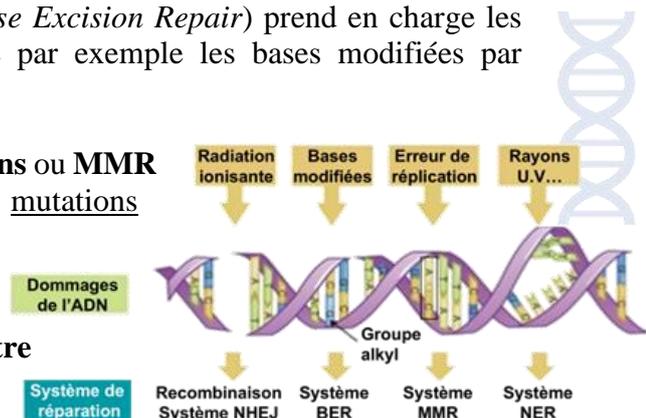
A. Généralités

Les divers types de dommages de l'ADN sont pris en charge chacun par un **système de réparation spécifique**.

Le système de réparation par **excision de base** ou **BER** (= *Base Excision Repair*) prend en charge les anomalies **ne modifiant pas** la structure de l'ADN, comme par exemple les bases modifiées par **désamination**, **alkylation**, etc.

Le système de réparation de **mésappariements liés aux mutations** ou **MMR** (= *Mutation Mismatch Repair*) prend en charge notamment les mutations induites par les erreurs de réplication.

Le système de réparation par **excision de nucléotide** ou **NER** (= *Nucleotide Excision Repair*) prend en charge les **pontages entre brins** qui modifient la structure de l'ADN comme par exemple les **dimères de thymine**, induits par les rayons UV.



Enfin, les **cassures double brin de l'ADN** font intervenir soit la **recombinaison homologue**, soit le **système de réparation non homologue par ligation des extrémités** ou **NHEJ** (= *Non-Homologous End Joining*).

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.

B. Système BER

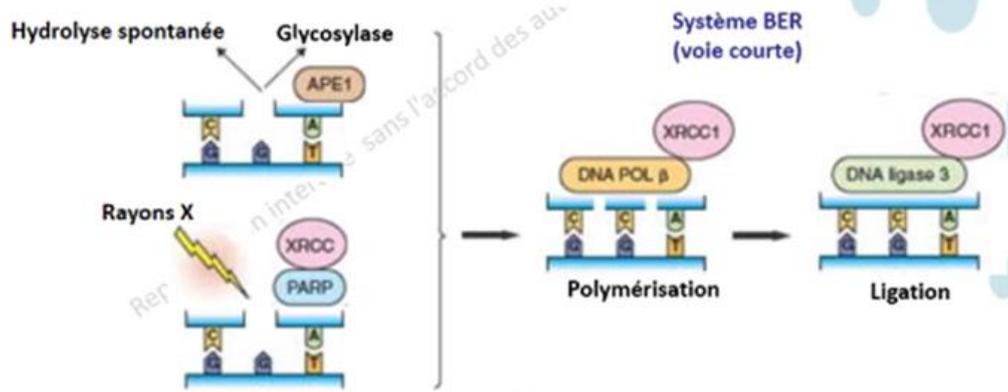
Le système **BER** permet de restaurer les **sites abasiques** créés par l'**hydrolyse spontanée de bases** ou de réparer les **cassures simple brin de l'ADN** créées par les **rayons X**.

Le système BER peut aussi créer lui-même un site abasique pour supprimer une **base anormale** formée par exemple par **désamination**, **alkylation**, **dépuration** 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 les **protéines XRCC** (= *X-ray repair cross-complementing protein*) et **PARP** (= *poly (ADP-ribose) polymerase*).

Quelles que soient la lésion initiale et la voie impliquées, la réparation finale du brin fait intervenir une **ADN polymérase** et une **ligase** pour réinsertion et ligation du/des nucléotide(s) manquant(s).



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

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

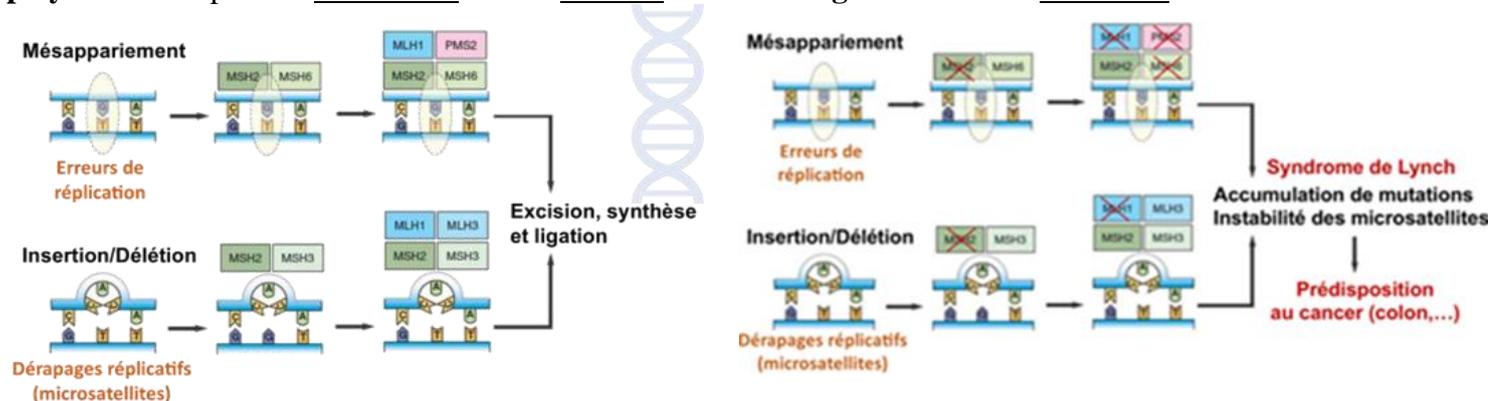
L'hétérodimère **MSH2-MSH6** (= **MutSα**) reconnaît essentiellement les **substitutions**.

L'hétérodimère **MSH2-MSH3** (= **MutSβ**) reconnaît les **insertions** et les **délétions**.

Le dimère **MLH1-PSM2** (= **MutLα**) est recruté sur les **substitutions**.

Le dimère **MLH1-MLH3** (= **MutLγ**) est recruté sur les **insertions** ou **délétions**.

Ensuite, un fragment d'environ **20 nucléotides** contenant l'erreur est excisé puis resynthétisé par une **ADN polymérase** en prenant l'autre brin comme modèle. Enfin une **ligase** restaure 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**, ce qui prédispose à l'apparition de **diverses formes de cancer** dont le **cancer du côlon**.

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 tumeur**, faisant ainsi le lit du cancer.

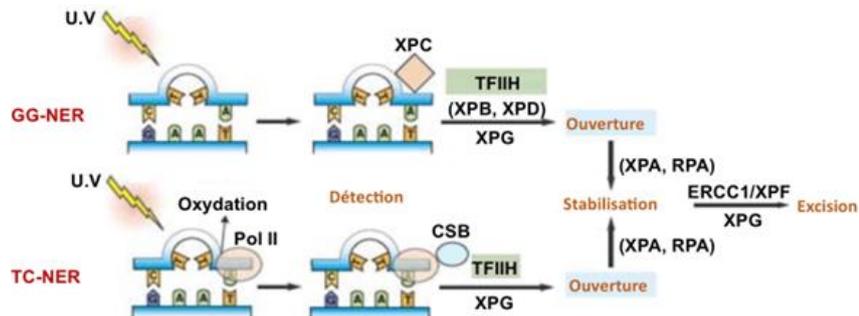
D. Système NER

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

Il comprend une **voie active en permanence** appelée **GG-NER** (= *Global Genome NER*) et une autre **activée spécifiquement** par des lésions bloquant la transcription, 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 TFIID** 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 est excisé de part et d'autre par les **nucléases ERCC1/XPF** et **XPG**.

La réparation s'achève par la resynthèse d'un fragment d'ADN et sa ligation.

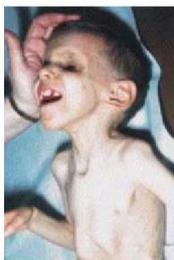
La maladie appelée **Xeroderma Pigmentosum** (*maladie des enfants de la lune*) est liée à l'**inactivation** de la **voie globale** de ce système et est caractérisée par une **hypersensibilité aux rayons UV** favorisant l'apparition précoce de **cancers cutanés**.

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 atteints.

Xeroderma Pigmentosum



Syndrome de Cockayne



E. Cassures double brin de l'ADN

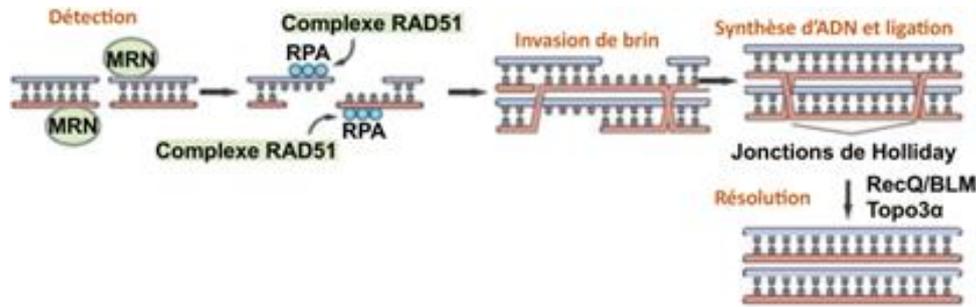
Les **cassures double brin** de l'ADN représentent un danger sérieux pour l'**intégrité** du **génome** dont la réaction cellulaire est d'activer un **point de contrôle** (= **check-point**) du cycle cellulaire.

Cassure double-brin



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 induites par les **radiations ionisantes**, les **agents oxydants**, ou survenir au niveau d'une **fourche de réplication bloquée**. Elles sont détectées par une **cascade de protéines** aboutissant à l'activation de la **recombinaison homologue** ou 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 débute par la reconnaissance de la lésion par le **complexe MRN**, formé des protéines **Mre11** (= *Meiotic Recombinase 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 seront recouvertes par les protéines **RPA** (= *Replication Protein A*).

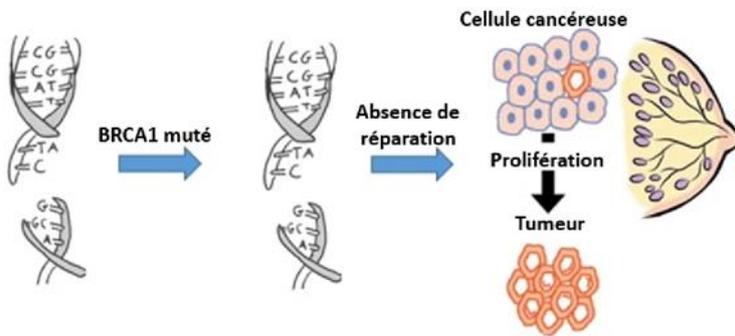
Les protéines **BRCA2** (= *Breast Cancer 2*) et **RAD52** entraînent la formation d'un complexe comprenant **RAD51** et qui remplace les protéines **RPA** sur les fragments d'ADN simple brin.

Ensuite, le complexe **RAD51** initie et guide un processus de **recherche 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, 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** permet de dénouer ces intersections grâce à des **hélicases** comme **RecQ** et **BLM** (= *Bloom Syndrome*), en conjonction avec la **topoisomérase 3α**.



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.

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

Syndrome de Bloom



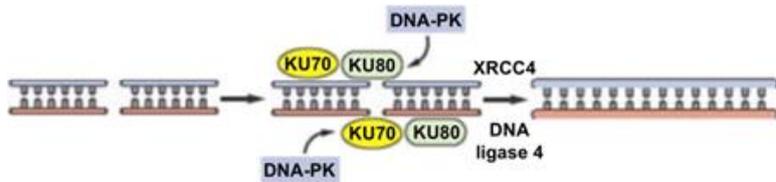
Syndrome de Werner



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 **vieillesse accéléré** et l'apparition de **pathologies** associées à l'**âge**.

F. 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 sont tout d'abord reconnues par l'hétérodimère formé des protéines **Ku70** et **Ku80** qui recrute la **protéine kinase dépendante de l'ADN** appelée **DNA-PK** (= *DNA-dependent Protein Kinase*).

Les extrémités de l'ADN sont enfin 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**.

Synthèse et points clés :

En résumé, 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**, **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** et **NER** assurent respectivement la **réparation des modifications spontanées des bases**, celle des **mésappariements** ou **insertions/délétions**, 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.

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 des dommages de l'ADN.

II. Dynamiques du génome et évolution

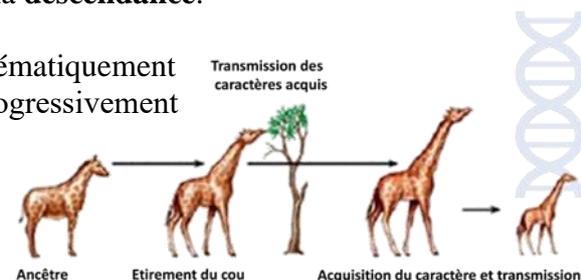
1. Théories sur l'évolution des espèces

A. Lamarckisme

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 **modifierait** cet **organe**, modification qui pourrait dans certains cas être **transmise** à la **descendance**.

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

Selon cette théorie, 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.



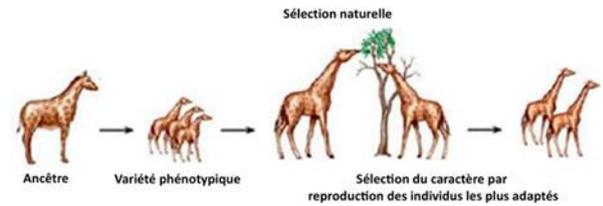
Cette **théorie** s'avère aujourd'hui **partiellement valide**, dans la mesure où les **modifications épigénétiques** peuvent être **conservées** au cours des générations cellulaires et sont **transmissibles**. L'**épigénétique** est en effet un mécanisme par lequel certains caractères acquis par l'influence de l'**environnement** ou les **habitudes de vie** sont **inscrits** dans le **génome** puis **transmis** à la descendance.

B. Darwinisme

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

La ronéo est indépendante de la faculté de médecine, et ne peut en aucun cas servir de support officiel à l'examen de LAS. Toute reproduction ou vente est interdite sans l'accord de la C2N et du professeur.

Ainsi, les girafes ayant un cou plus long 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.

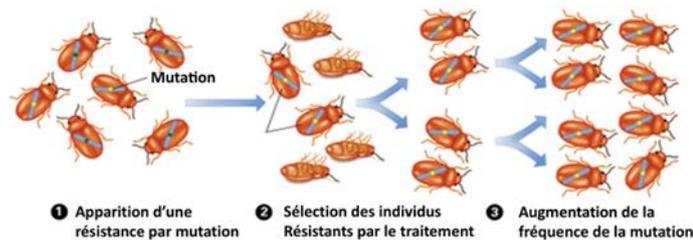


La **validité** de cette **théorie** est liée à l'existence des **mutations** qui sont à la base de changements de caractères et qui constituent la **source** de la **variabilité phénotypique** au sein d'une population.

2. Les mutations : moteurs de l'évolution

Les **mutations** sont le **moteur de l'évolution**. En effet, elles forment le mécanisme grâce auquel la **sélection naturelle** opère. La **transmission** de **mutations non létales** enrichit le **pool génique** d'une population et sa diversité, la **sélection naturelle** agit ensuite en réduisant l'abondance des **mutations défavorables** en termes d'adaptation aux changements évolutifs, et en augmentant celle des **mutations plus favorables**.

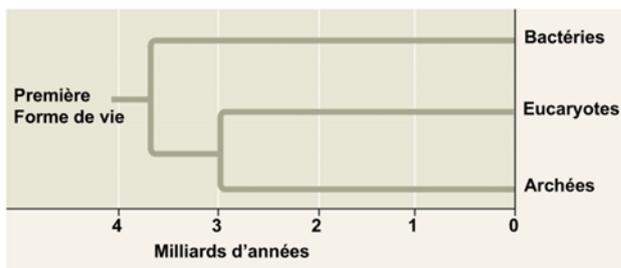
Par exemple, la résistance d'insectes aux pesticides ou de bactéries aux antibiotiques est liée à l'**apparition aléatoire** d'une **mutation** conférant cette **résistance**. Un traitement ultérieur entraîne ensuite la **sélection** des individus **mutants résistants** et la **conservation** dans la population de la **mutation**.



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

3. Analyse comparative de génomes

L'**analyse comparative** de **génomes** 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 appelé **arbre phylogénétique**.



Les **3 domaines** des espèces vivantes (**bactéries**, **archées** et **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 génomes des **procaryotes** et des **eucaryotes** a pu mettre en évidence des différences expliquant leurs divergences anciennes.

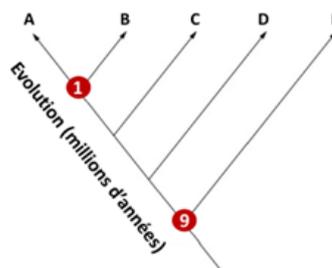
Le développement des **techniques de séquençage** a permis d'obtenir la **séquence complète** du génome d'organismes **procaryotes**, **eucaryotes unicellulaires** et **multicellulaires** dont l'Homme.

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 des mutations**. Les **divergences de séquences** sont **d'autant plus grandes** que les espèces sont **éloignées** et constituent une **preuve moléculaire** du rôle des mutations sur l'évolution. On parle 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-contre, une séquence de 20 nucléotides est comparée entre des espèces A, B, C, D et E, 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 1 million d'années. Ainsi, on peut en déduire qu'entre les espèces A et E, dont les séquences nucléotidiques diffèrent de 9 nucléotides, il existe 9 millions d'années d'évolution.



Comparaison de séquence entre les espèces A à E

- A) ...atccgattattgcacgatat...
- B) ...atccgattttgcacgatat...
- C) ...atccattttgtcgcgatat...
- D) ...ttcccaattttgtcgcgatat...
- E) ...ttcccaatttacctgcgatat...

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 et ayant permis leurs divergences évolutives.

4. Contenu du génome eucaryote à l'origine de sa dynamique

Le contenu du génome eucaryote assure lui-même sa dynamique.

A. Différences entre les génomes eucaryote et procaryote

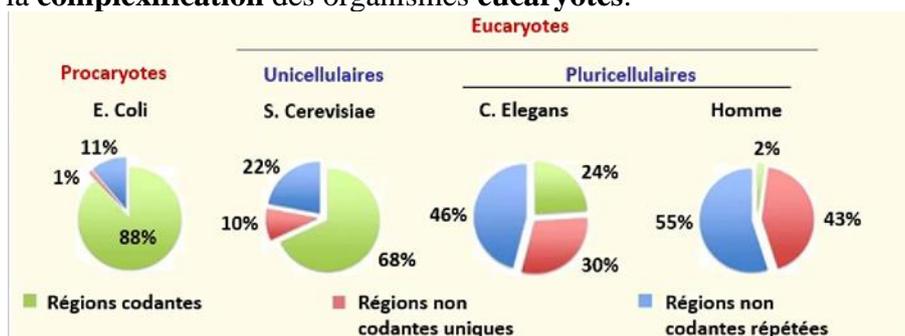
Les génomes procaryote et eucaryote diffèrent dans la nature de leurs séquences. Ces séquences peuvent être séparées en séquences codantes permettant la synthèse des protéines, en séquences non codantes uniques et en séquences non codantes répétées.

La différence majeure entre les organismes les plus simples et les plus complexes ne réside pas dans le nombre de gènes de leurs génomes respectifs, mais dans la nature des séquences qui les constituent.

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.

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

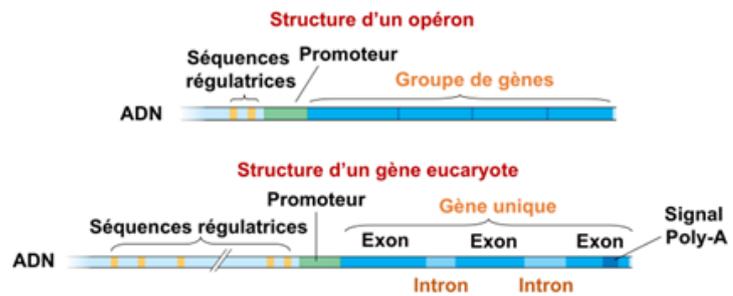
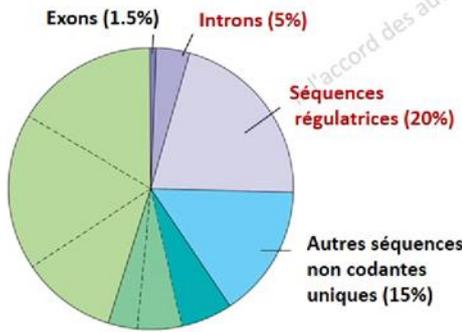
Cette augmentation de la proportion de séquences non codantes suggère qu'elles sont à l'origine de l'apparition et de la complexification des organismes eucaryotes.



B. Richesse du génome eucaryote en séquences non codantes uniques

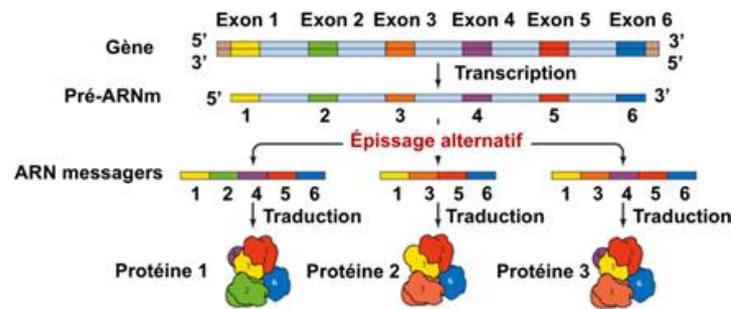
Le génome eucaryote est riche en séquences non codantes uniques.

Une part importante de ces séquences est représentée par les introns et par les séquences régulatrices qui 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 individuellement et leur séquence codante est morcelée par la présence des 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 des fonctions eucaryotes.

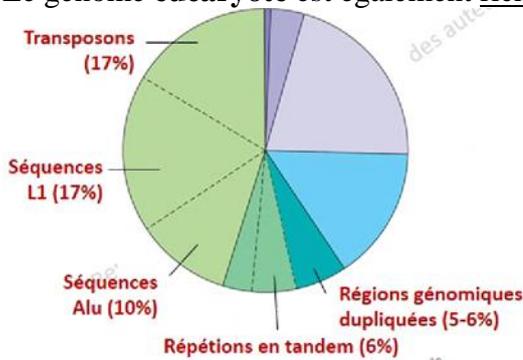
Par ailleurs, la présence d'introns est à l'origine du phénomène d'épissage alternatif qui permet de produire **plusieurs protéines à partir d'un seul gène** et ainsi de diversifier le répertoire protéique des eucaryotes.



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

C. Richesse du génome eucaryote en séquences non codantes répétées

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 constituées d'éléments mobiles appelés **transposons** et **rétrotransposons**. Ces derniers comprennent par exemple des séquences dites **L1** et **Alu**.

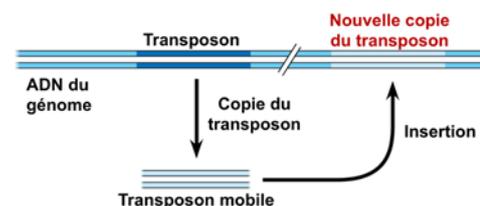
L'autre partie de ces séquences est formée de séquences répétées en tandem (**minisatellites** et **microsatellites** notamment) et de larges régions du génome qui ont été dupliquées et qui forment aujourd'hui des **familles de gènes**.

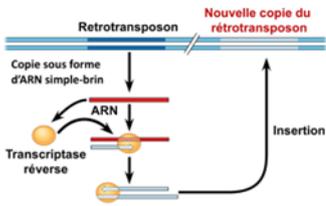
D. Éléments transposables, moteurs de l'évolution

Les éléments transposables, constitués des **transposons** et **rétrotransposons**, sont des moteurs de l'évolution. Ces éléments mobiles, aussi appelés **gènes sauteurs**, sont capables de se multiplier et de se déplacer dans le génome.

Ils sont présents chez les **eucaryotes**, et à un degré moindre chez les **procaryotes**.

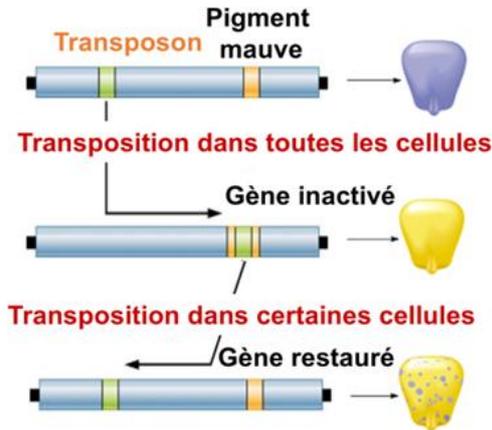
Le mécanisme de multiplication et de déplacement d'un **transposon** implique une étape de copie de sa séquence sous forme d'**ADN**, suivie de l'**insertion** de cette copie à un autre endroit du génome.





Le mécanisme de multiplication et de déplacement d'un **rétrotransposon** implique la **copie de sa séquence** sous forme d'ARN, puis sa **rétrotranscription** 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 croisements. 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 l'époque, on considérait le génome comme une entité statique, faite de gènes alignés le long des chromosomes. Elle fut ainsi 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 ainsi **augmenter** la **taille du génome** en se multipliant.

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

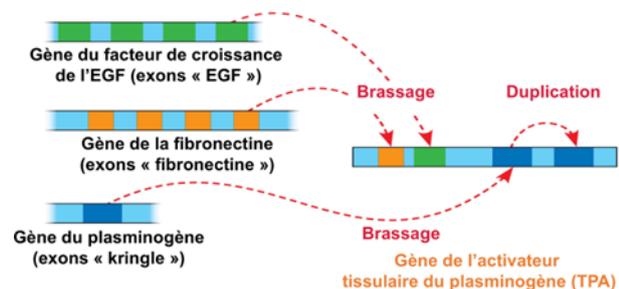
1) Brassage d'exons

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, 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**.

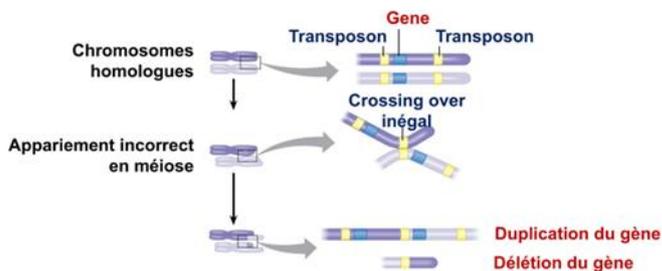
Ce phénomène appelé **brassage d'exons** est à l'origine de la **création de gènes** au cours de l'évolution par **mixage d'exons** issus de différents gènes pour en créer un nouveau.

C'est par exemple le cas 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.



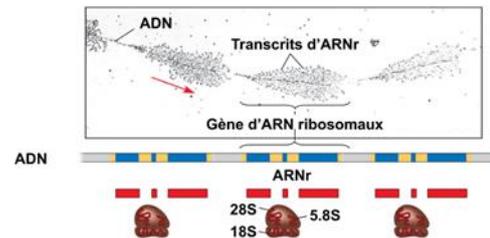
2) Crossing-over inégaux

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



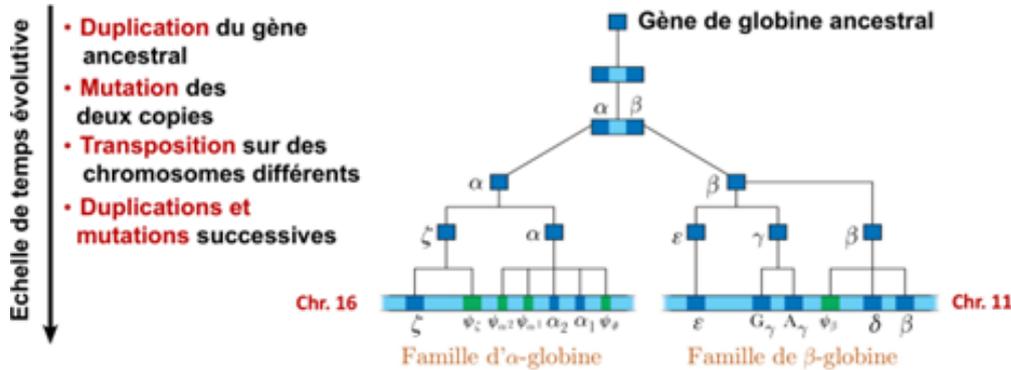
Dans l'exemple ci-contre, un gène est encadré par deux transposons et, du fait de leur homologie, un alignement inégal peut se produire entre ces transposons et après crossing-over, aboutir à la duplication du gène sur un chromosome ou à sa délétion sur un autre chromosome.

Ces événements de duplication sont à l'origine de l'existence de **certaines gènes en plus de deux copies dans le génome** et qui peuvent être **répétés en tandem** de nombreuses fois comme c'est le cas pour les **gènes codant les ARN ribosomaux**.



3) Familles multigéniques

Ces gènes présents en de **nombreuses copies** dans le génome, qu'ils soient **identiques ou très similaires**, forment des **familles** dites **multigéniques**. Les **gènes de globine** appartiennent à une famille multigénique constituée de **gènes similaires** répartis sur deux chromosomes différents (**K16** et **K11**) et qui forment les **sous-familles** des gènes d'**α-globine** et de **β-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 duplications puis mutations et enfin transposition sur **2 K** différents forment 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 ainsi appelés des **pseudogènes**, symbolisés par la lettre phi (ψ) sur le schéma ci-dessus.

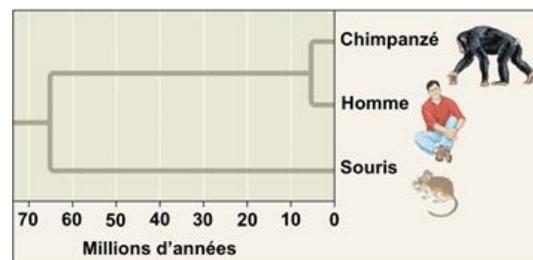
Les **gènes actuellement actifs** s'expriment à des **périodes du développement différentes** et les chaînes d'**α-globine** et de **β-globine** codées et présentes à ces périodes s'associent entre elles pour former des **hémoglobines** différentes.

5. Preuves du rôle des mutations dans l'évolution

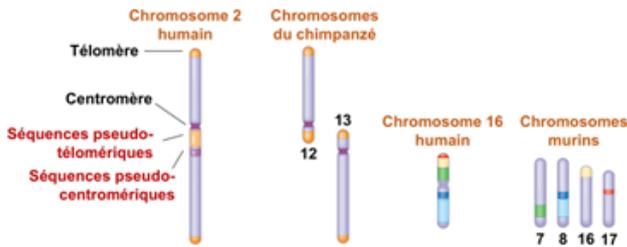
L'analyse comparative de génomes témoigne de leur dynamique. Cette comparaison fournit des preuves du rôle des mutations dans l'évolution.

Ainsi, la comparaison entre génomes procaryotes et eucaryotes a permis de comprendre le rôle joué par la dynamique du génome eucaryote 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 du nombre de K entre l'**Homme (n = 46)** et ses proches parents comme le **chimpanzé (n = 48)** témoigne de **réarrangements** qui seraient **contemporains de leur divergence**.



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

En effet, ces **séquences téломériques** ne sont habituellement situées qu'aux **extrémités des K**.

Ainsi, les **K 2 et 16 humains** sont issus respectivement de la **fusion** des **K 12 et 13** du **singe**, et de **réarrangements** entre les **K 7, 8, 16 et 17** de la **souris**.

Synthèse et points clés :

En résumé, la **dynamique** du **génom**e permet d'expliquer l'**évolution** et la **diversification** des **espèces**.

Les **mutations** sont une **source de diversité phénotypique** au sein des populations qui favorisent, associées à la **sélection naturelle**, l'**évolution** des **individus**.

La **comparaison** entre **génom**es d'**espèces différentes** fournit des **preuves moléculaires** de leur **histoire évolutive** et des **mécanismes** expliquant leurs évolutions respectives.

Les **génom**es **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 et 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**.

Bon je suis trop fatiguée et malade pour faire mes best dédié mais dédié à vous parce qu'avec tout le travail que vous fournissez pour tout défoncer cette année vous le méritez bien.

C'était la dernière ronéo de biomol (oui je sais vous êtes tous tristes mais toute bonne chose a une fin :') et désolée pour toutes les protéines citées des systèmes de réparation de l'ADN, c'est pas la partie la plus fun du cours mais en vrai l'important c'est surtout de comprendre le mécanisme général à chaque fois plus que de connaître par cœur le nom de chaque protéine qui intervient (même si tout connaître et tout comprendre c'est encore mieux, comme pour tout quoi).

Voilà, on se retrouve pour la génétique et en attendant je vous envoie tout mon soutien pour cette année, avec tous les cours à apprendre, mais je vous jure que ça en vaut la peine. <3