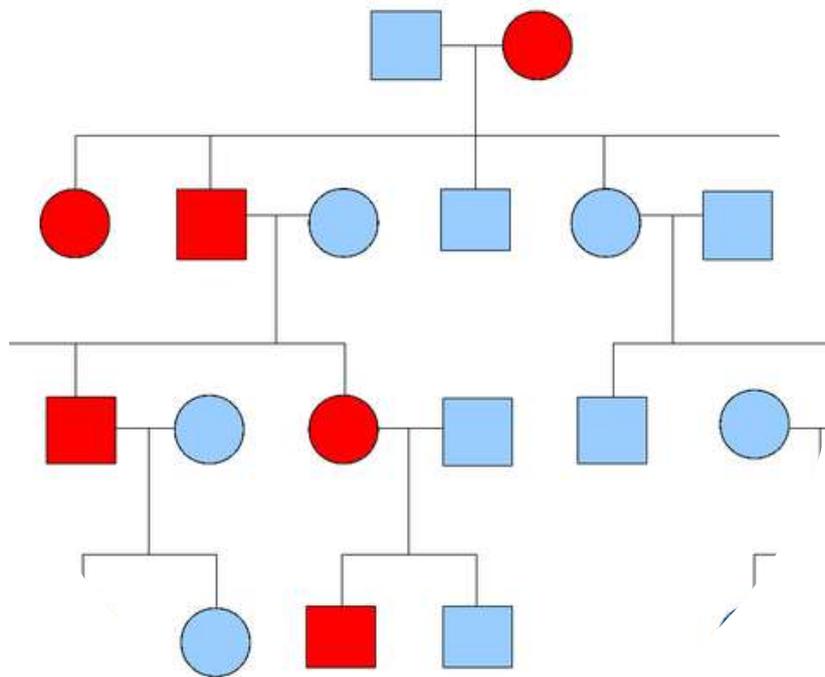


Génétique



SCIENCES DE LA VIE



Shop



- Cahiers de Biologie + Lexique
- Accessoires de Biologie



Etudier



Visiter [Biologie Maroc](http://www.biologie-maroc.com) pour étudier et passer des QUIZ et QCM en ligne et Télécharger TD, TP et Examens résolus.



Emploi



- CV • Lettres de motivation • Demandes...
- Offres d'emploi
- Offres de stage & PFE



***UNIVERSITE ABDE LMAEK ESSAADI
FACULTE DES SCIENCES DE TETOUAN
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE***



GENETIQUE HUMAINE ET MOLECULAIRE

S5

2016-2017

Pr: Mme BENIOURI R.

GÉNÉTIQUE MOLECULAIRE:

LESIONS DE L'ADN

Chaque jour les $\approx 10^{13}$ cellules de l'organisme subissent 1000 à 10000 lésions de l'ADN / cellule!!!

Pour bien comprendre l'impact des lésions de l'ADN trois aspects seront traités:

- origines et types d'agents responsables des lésions

- les types de lésions

- les réponses cellulaires

--LES MUTATIONS ET LEURS CONSEQUENCES EN PATHOLOGIE HUMAINE.

--MECANISMES BIOLOGIQUES DE LA REPARATION

--RECOMBINAISON GÉNÉTIQUE

--LA TRANSPOSITION

I- INTRODUCTION

L'intégrité du matériel génétique contenu dans toute cellule vivante est continuellement remise en cause par une variété d'agents génotoxiques

- *- **d'origine exogène** (rayonnements ultraviolets ou ionisants, cancérogènes chimiques, médicaments anti tumoraux) ou
- *- **endogène** (instabilité chimique des bases nucléiques, radicaux libres produits au cours du métabolisme énergétique cellulaire) .

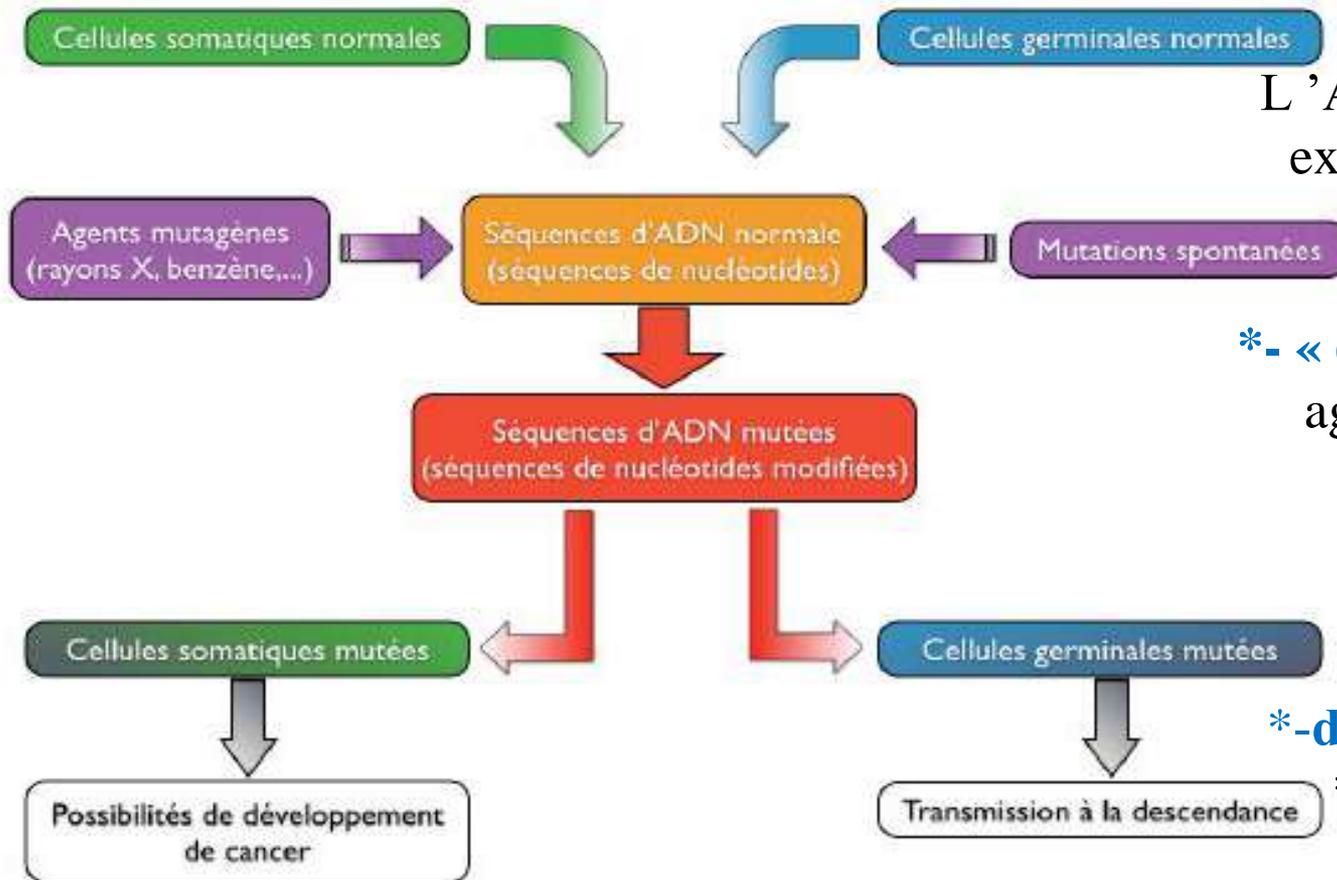
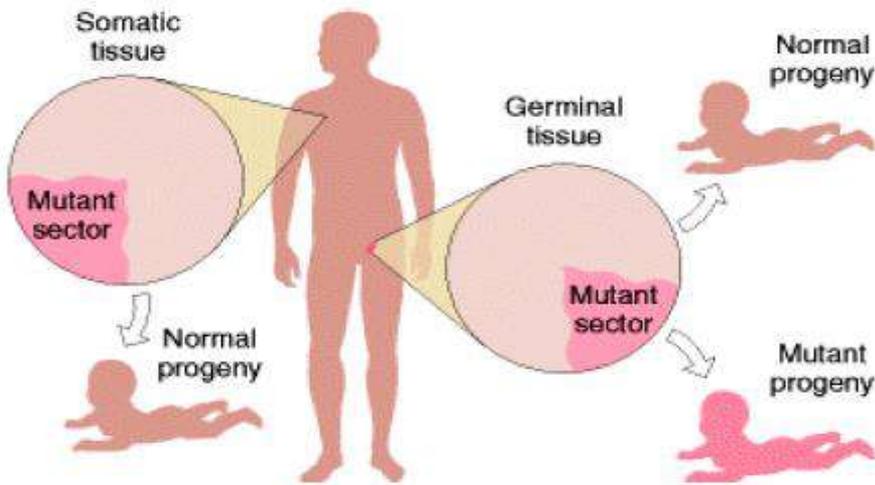
De nombreux systèmes de réparation protègent les cellules contre l'accumulation délétère de lésions sur leur ADN.

Le terme « **mutation géniques** » désigne n'importe quel changement intervenu dans la séquence de l'ADN, sans préjuger de sa pathogénicité à l'échelle du gène ou du chromosome.

On parle aussi de « **variant** ».

Les variations non pathogènes de l'ADN sont appelées « **polymorphismes** »

LES MUTATIONS SOMATIQUES ou « mutation acquise » ET LES MUTATIONS GERMINALES ou « mutation constitutionnelle ».



L'ADN est en permanence exposé à différents types d'agression:

- *- « **exogènes** » (radiations et agents génotoxiques de l'environnement), d'agressions
- *- « **endogènes** » (radicaux libres, ...),
- *- **d'erreurs de réplication**
- *- **et d'accidents de recombinaison.**

**Les mutations sont le moteur de l'évolution,
et source de la diversité entre individus.**

Mais elles sont aussi

**à l'origine des maladies génétiques monogéniques et
des prédispositions génétiques aux maladies polyfactorielles.**

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

Mutation

(substitution, addition /soustraction d'un ou plusieurs nucléotides),
événements rares

Recombinaison

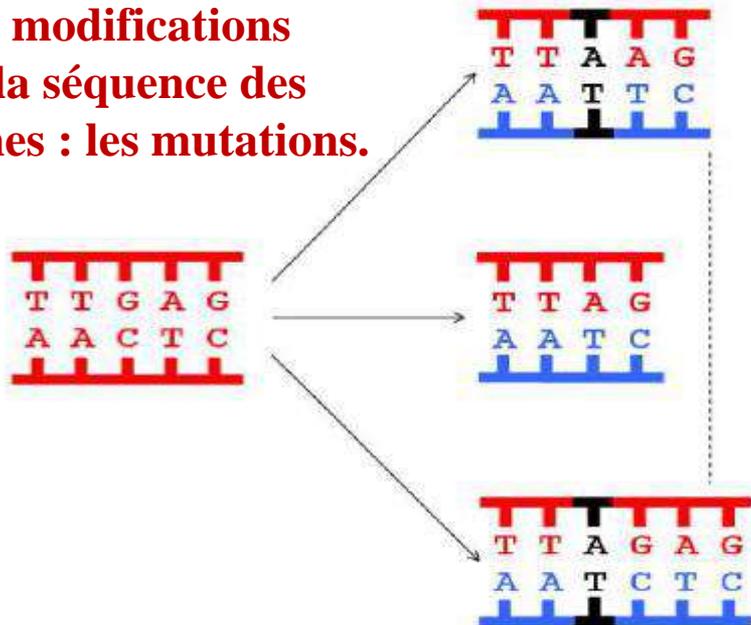
Crossing-over (échange de matériel génétique équilibré entre
2 portions homologues de chromosomes)

Conversion :

réalise un transfert non réciproque d'information génétique car
un allèle « convertit » l'autre.

A: Mutations géniques

Les allèles sont dus à des modifications de la séquence des gènes : les mutations.

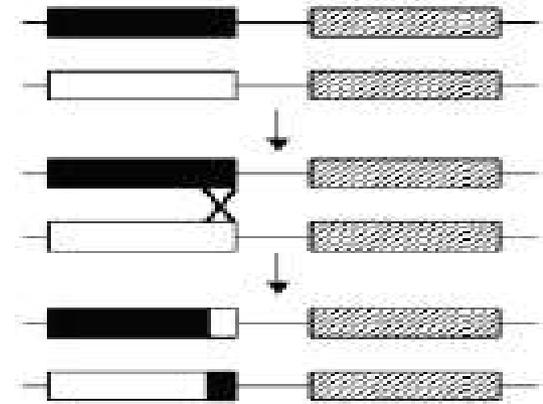


B : la recombinaison homologue

Substitution

Délétion

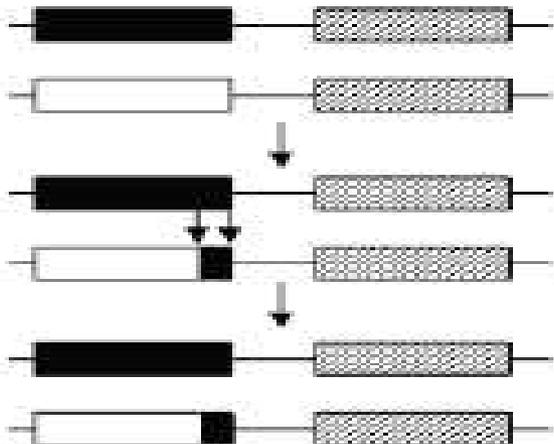
Insertion



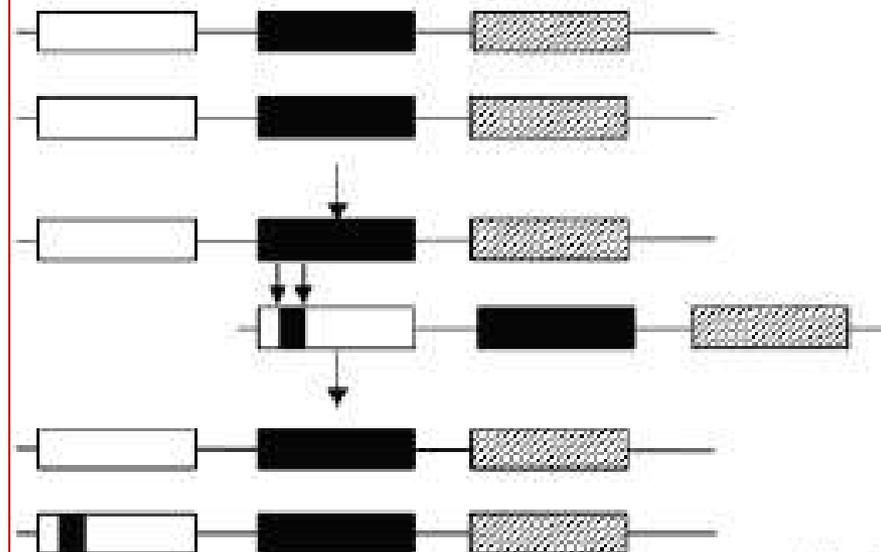
La recombinaison homologue correspond à l'échange, au cours de la méiose, de segments d'ADN entre les deux chromosomes appariés. Deux nouveaux allèles sont alors créés.

C : la conversion génique

inter allélique



interlocus



II- MUTATIONS GENIQUES : **ALTERATIONS DE L'INFORMATION GENETIQUE**

Elles affectent la séquence des nucléotides à l'intérieur de gènes individuels et conduisent à l'apparition d'allèle muté.

Elles sont détectables par une analyse de l'ADN.

On distingue 4 types de mutations:

- *- de substitutions**, qui consistent en le remplacement d'un nucléotide par un autre
- *- d'insertions et/ou de délétions de 1 ou quelques nucléotides**
- *- d'insertions et/ou délétions de quelques 10aines a 100aines de nucléotides**
- *- de mutations instables**

NB : D'autres événements mutationnels plus rares existent, inversions,
*-mutagenèse induite par des **éléments mobiles**,...

Le plus souvent ces modifications sont des mutations ponctuelles.

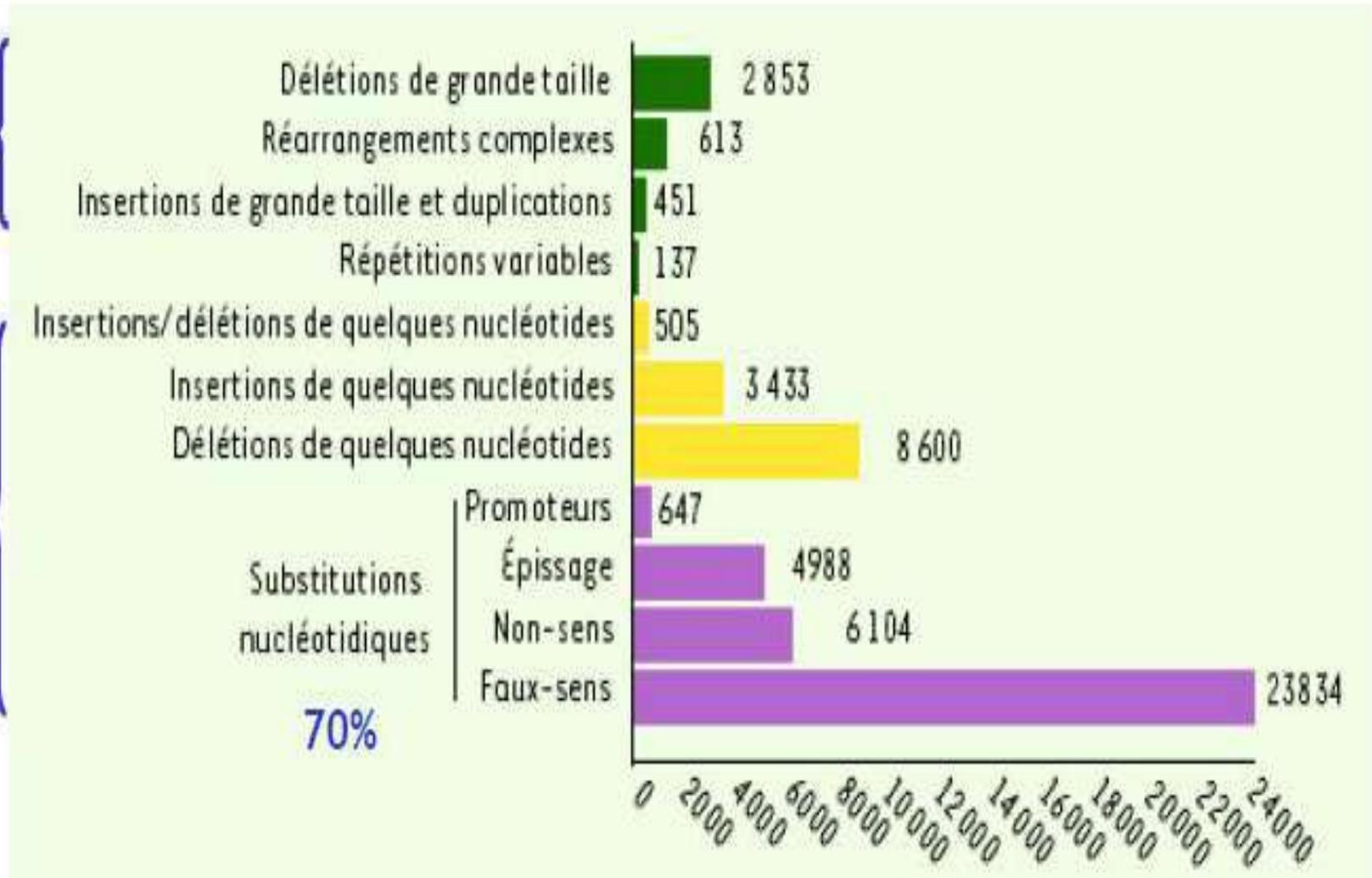
Selon si les changements affectent une ou plusieurs paires de bases, on parle de

- **Mutations ponctuelles**: qui ne concernent qu'un ou quelques nucléotides

- **Mutations étendues**

Mutations de grandes tailles

Mutations de petites tailles

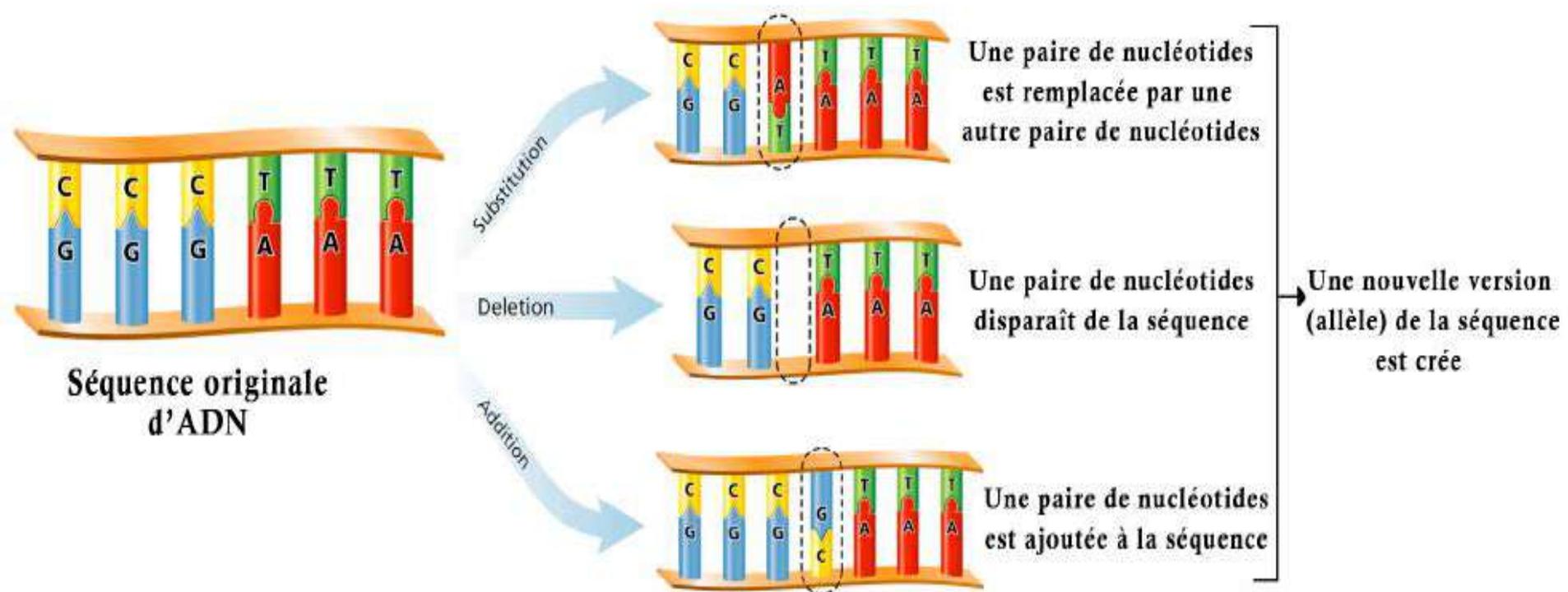


A- Principaux types de microlésions = mutations ponctuelles et mécanismes de survenue

Ce sont des mutations affectant une seule base ou d'un petit nombre de bases .

- *- La mutation par insertion,
- *- la mutation par délétion et
- *- la mutation par substitution

constituent les trois formes de mutations ponctuelles existantes.



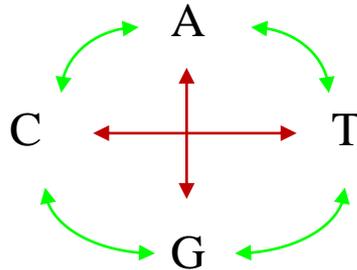
1- substitutions nucléotidiques:

❖ Elles constituent près de 70 % des mutations, on distingue :

*- les transitions: remplacement d'une base pyrimidique (C ou T) ou purique (A ou G) par une autre base de même nature.

T → C ou C → T
(pyrimidine → pyrimidine)
A → G ou G → A
(purine → purine)

*- les transversions: remplacement d'une base purique par une base pyrimidique, ou inversement.



T → A T → G C → A ou C → G
(pyrimidine → purine)
A → T A → C G → T ou G → C
(purine → pyrimidine)

Exemple de Drépanocytose: Allèle normal A -CCT **GAG** GAG--
Allèle muté S -CCT **GTG** GAG—
↔
un codon est changé

Une substitution de base altère un seul codon

2- Insertions et/ou de délétions de 1 ou quelques nucléotides

Au cours du **phénomène de réplication**,
des accidents de « **dérapiage répliatif** »,
impliquant les ADN polymérases,

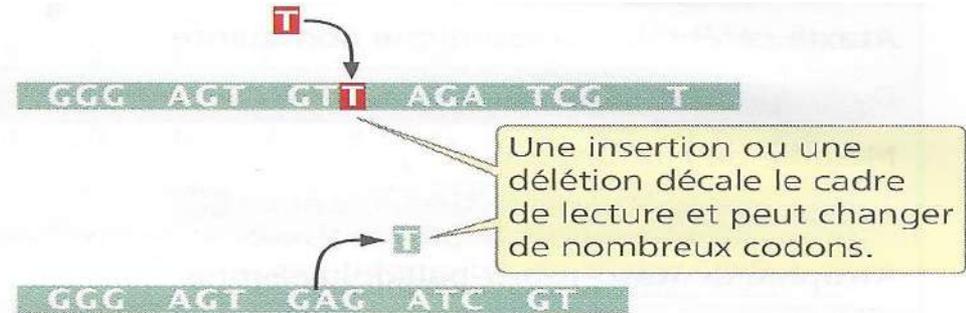
peuvent survenir, notamment au niveau de certaines séquences répétées.
Ceci peut conduire à l'insertion (gain) et/ou à la délétion (perte) d'un ou
de quelques nucléotides supplémentaires par rapport à la séquence
initiale

Exemple:

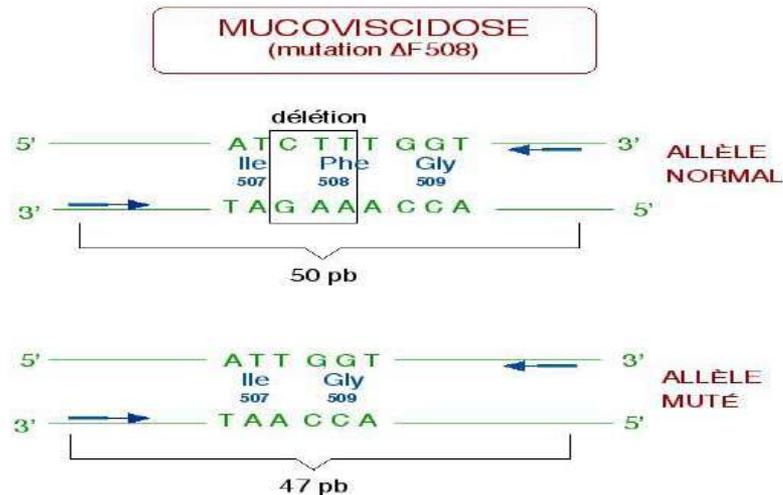
Mucovicirose: $\Delta F508$

dans le gène CFTR

(b)
Insertion
de base



(c)
Délétion
de base



signifiant la perte du résidu
phénylalanine - symbole **F** dans
le code à une lettre-
en position **508** de la protéine
CFTR.

Cette délétion peut être aussi
décrite comme **F508del**.

Le code génétique

Le code à une lettre

nonpolar polar basic acidic (stop codon)

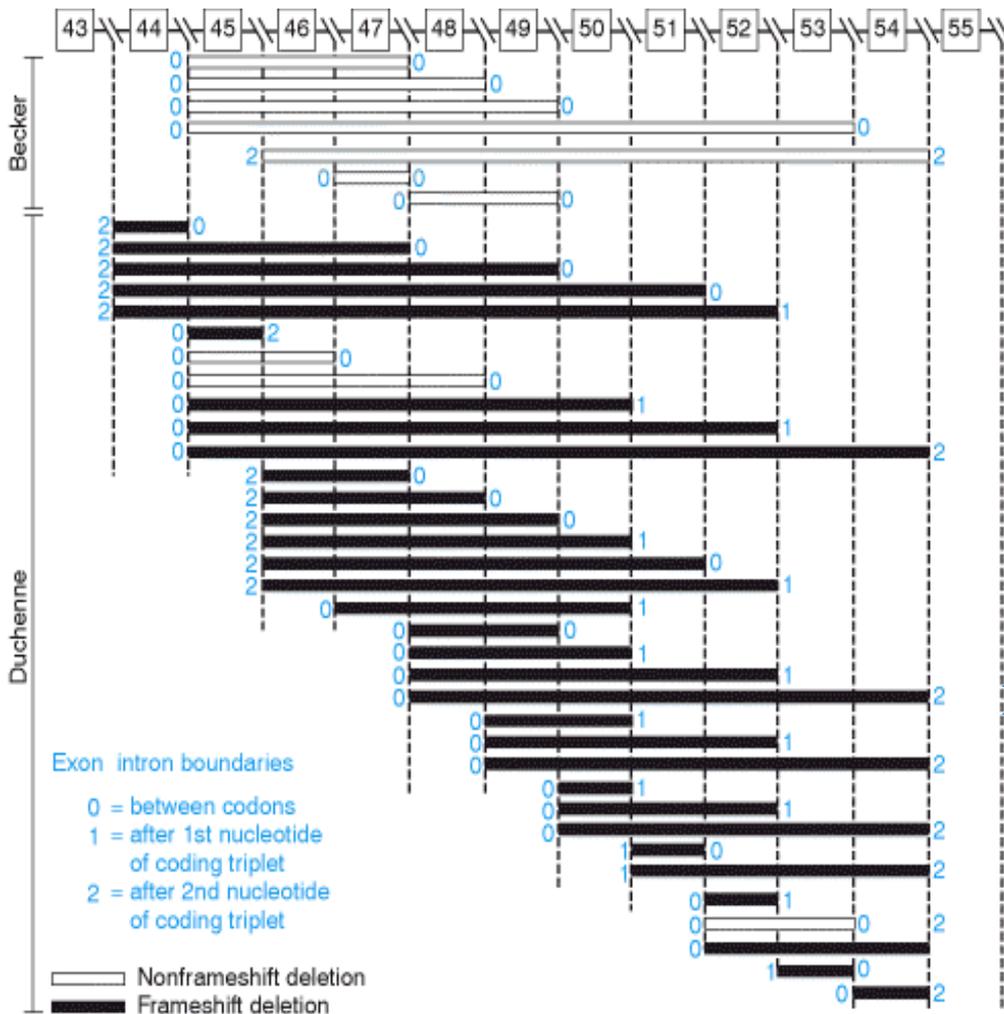
Standard genetic code

1st base	2nd base								3rd base
	U		C		A		G		
U	UUU	(Phe/F) Phenylalanine	UCU	(Ser/S) Serine	UAU	(Tyr/Y) Tyrosine	UGU	(Cys/C) Cysteine	U
	UUC		UCC		UAC		UGC		C
	UUA	(Leu/L) Leucine	UCA		UAA	Stop (Ochre)	UGA	Stop (Opal)	A
	UUG		UCG		UAG	Stop (Amber)	UGG	(Trp/W) Tryptophan	G
C	CUU	(Leu/L) Leucine	CCU	(Pro/P) Proline	CAU	(His/H) Histidine	CGU	(Arg/R) Arginine	U
	CUC		CCC		CAC		CGC		C
	CUA		CCA		CAA	(Gln/Q) Glutamine	CGA		A
	CUG		CCG		CAG		CGG		G
A	AUU	(Ile/I) Isoleucine	ACU	(Thr/T) Threonine	AAU	(Asn/N) Asparagine	AGU	(Ser/S) Serine	U
	AUC		ACC		AAC		AGC		C
	AUA		ACA		AAA	(Lys/K) Lysine	AGA	(Arg/R) Arginine	A
	AUG ^[A]	ACG	AAG		AGG		G		
G	GUU	(Val/V) Valine	GCU	(Ala/A) Alanine	GAU	(Asp/D) Aspartic acid	GGU	(Gly/G) Glycine	U
	GUC		GCC		GAC		GGC		C
	GUA		GCA		GAA	(Glu/E) Glutamic acid	GGA		A
	GUG		GCG		GAG		GGG		G

3- Insertions et/ou délétions de quelques 10aines à 100aines de nucléotides

Les microlésions de type insertion et/ou délétion de nucléotides peuvent concerner dans certains cas un grand nombre de nucléotides, de quelques dizaines à quelques centaines.

Ces événements mutationnels peuvent impliquer des fragments, voire la totalité, d'un ou de **plusieurs exons et/ou introns**. Le mécanisme mutationnel est alors différent par rapport aux insertions et/ou délétions de un à quelques nucléotides, et fait suite à **des réparations incomplètes de lésions de l'ADN**, ou à **des anomalies de recombinaison ou de réplication**



Exemple: . Myopathie de Duchenne
• Myopathie de Becker

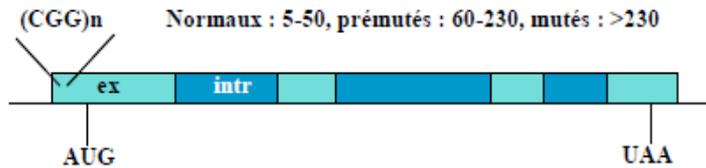
4- Mutations instables:

Les séquences instables sont formées par **la répétition successive** et homogène d'un motif de quelques nucléotides (dinucleotides comme **(TG)_n**, trinucleotides comme **(CAG)_n** ...).

4 classes de maladies

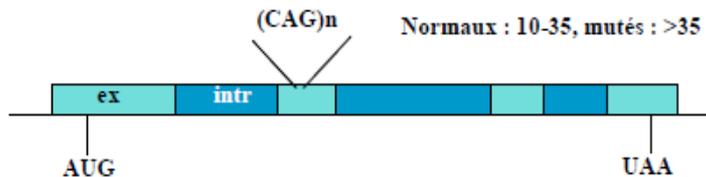
1- expansion massive de **CGG** en région **non codante**:
(syndrome de X fragile);

FRAXA
FRA11B
FRAXE



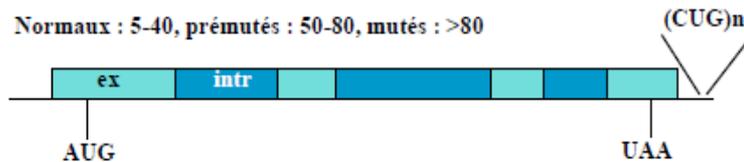
Inactivation
du
gène

Huntington
SCA1,2,3...
DRPLA



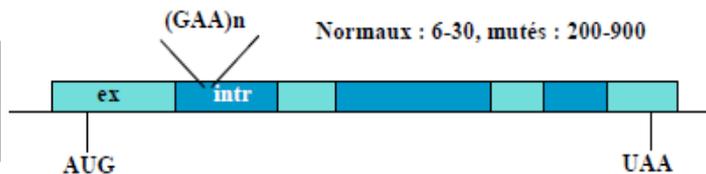
Expansion toxique d'un
domaine polyglutamine

Steinert
(Gène
DMPK)



Interaction toxique avec des
protéines de liaison aux
messagers

Ataxie de
Friedreich
(Gène FRDA1)



Blocage
de la
transcription

2- expansion modérée de **CAG** (= glutamine) dans **la séquence codant**

(chorée de

Huntington);

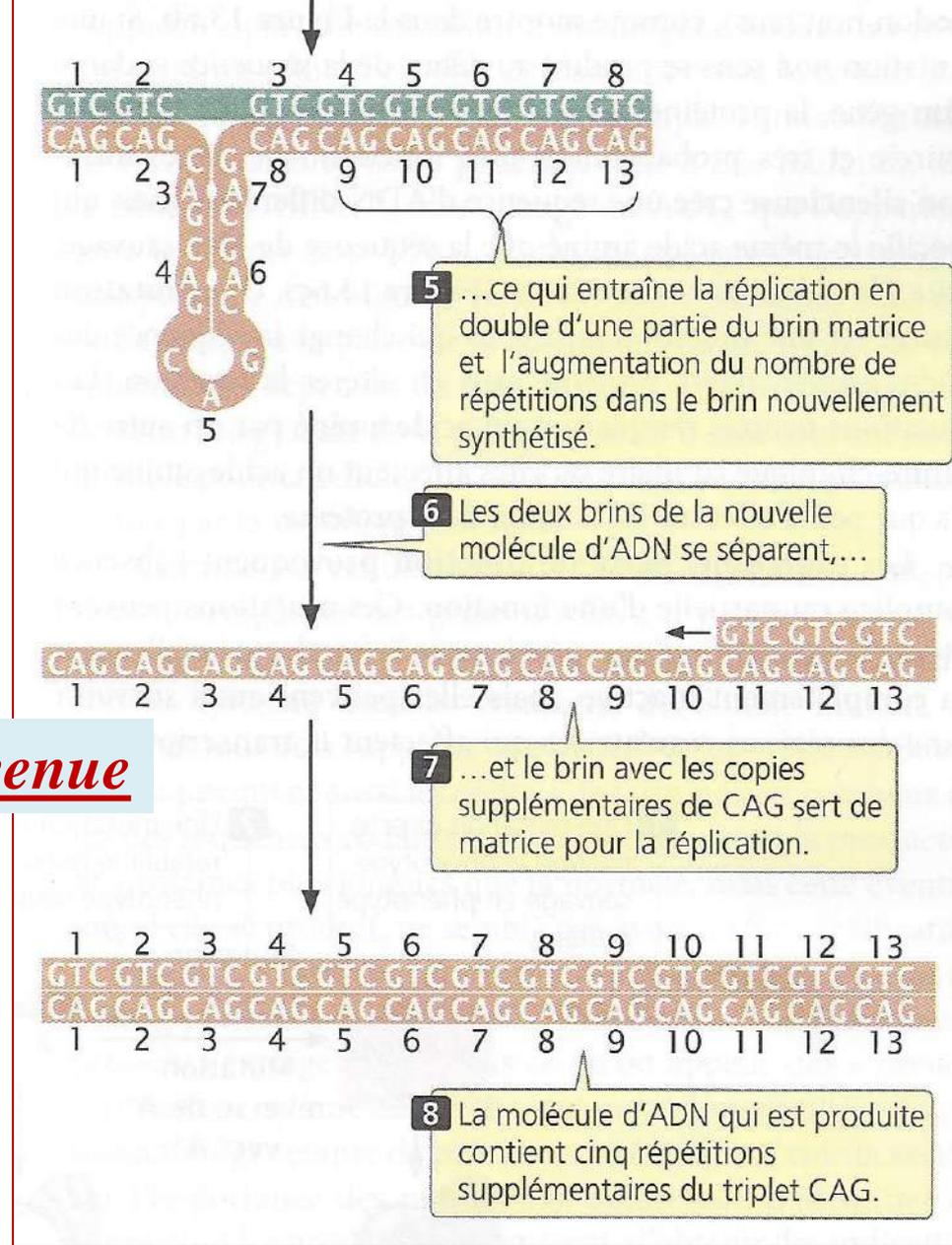
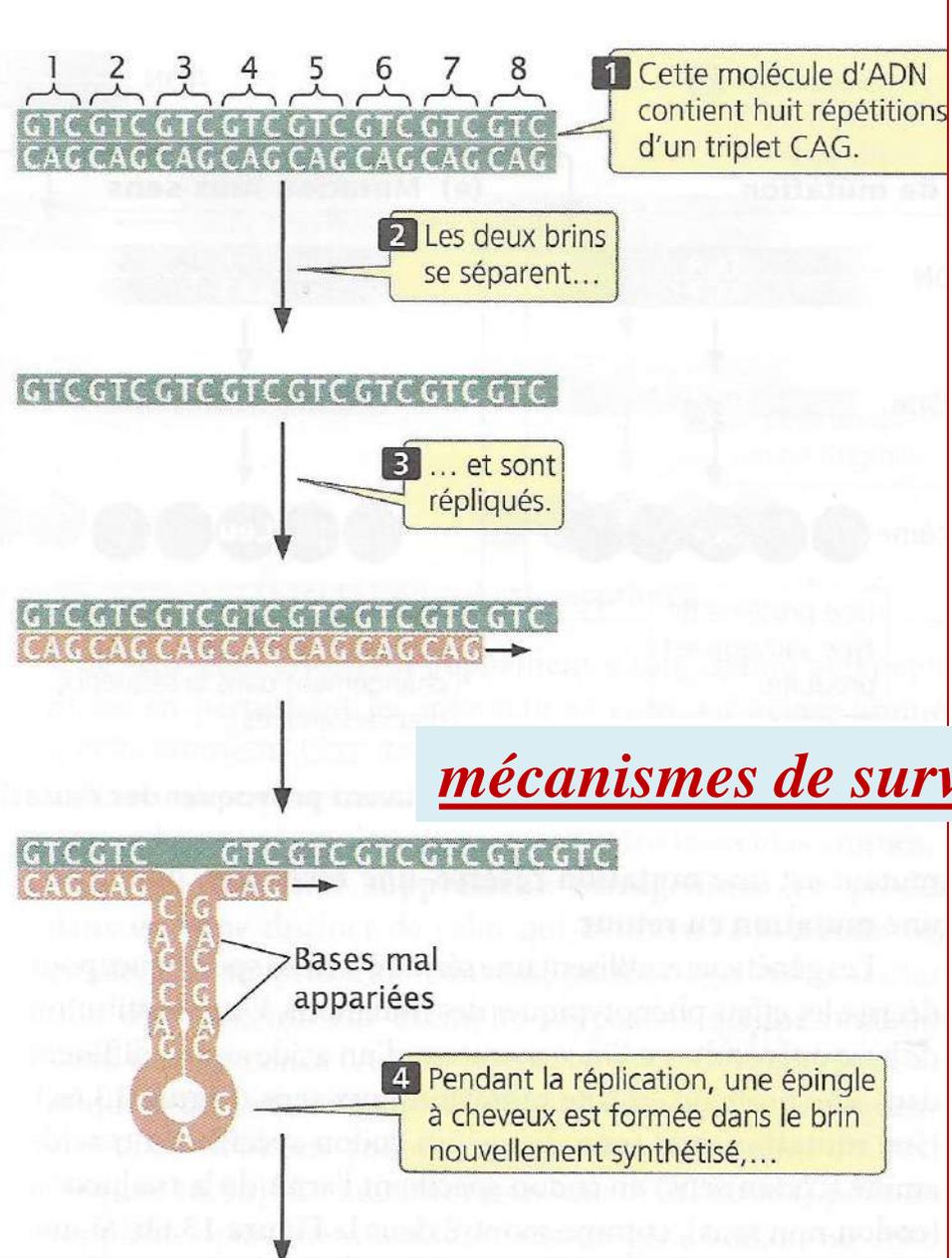
3- expansion massive de **CTG** en région **3' non codante**

(maladie de Steinert);

4- expansion massive de **GAA intronique**

(l'ataxie de

Friedreich).



Le nombre de copies d'un trinucleotide peut augmenter suite à la formation d'une structure en épingle à cheveux à la réplication

B- Les conséquences des mutations ponctuelles:

Changement moléculaire

Une modification de la séquence de nucléotides peut modifier la séquence d'acides aminés de la protéine et donc modifier la fonction de cette protéine ;
modifiant ainsi le phénotype.

Suivant le type de mutations et la localisation des mutations, les conséquences phénotypiques vont être très différentes:

1- Cas des mutations par substitution

Comme le code génétique **est redondant**,
certaines mutations **ne modifient pas la séquence d'acides aminés**
de la protéine,

on parle de **mutations silencieuses**,
qui n'ont aucun effet sur le phénotype.

Lorsqu'un acide aminé est remplacé par un autre acide aminé,
la mutation est dite **mutation faux-sens**.

Lorsqu'un acide aminé est remplacé par un codon stop,
la mutation est appelée **mutation non-sens**.

C A C T G G A A T T T G
 G U G A C C U U A A A C
 Val _____ Thr _____ Leu _____ Asn

ADN brin transcrit
 ARNm
 protéine

Différents types de mutations ponctuelles et conséquences

Addition/ insertion: changement du cadre de lecture

C A C T G G A A T T T G ADN avant
 C A C T G G T A A T T T ADN après
 G U G A C C A U U A A A ARNm
 Val _____ Thr _____ Ile _____ Lys protéine

Délétion: changement du cadre de lecture

C A C T G G A A T T T G ADN avant
 C A C T G G A T T T G ADN après
 G U G A C C U A A A C ARNm
 Val _____ Thr _____ ... protéine

S
U
B
S
T
I
T
U
T
I
O
N

mutation silencieuse

C A C T G G A A T T T G ADN avant
 C A C T G T A A T T T G ADN après
 G U G A C A U U A A A C ARNm
 Val _____ Thr _____ Leu _____ Asn protéine

mutation faux-sens

C A C T G G A A T T T G ADN avant
 C A C T C G A A T T T G ADN après
 G U G A G C U U A A A C ARNm
 Val _____ Ser _____ Leu _____ Asn protéine

mutation non-sens

C A C T G G A A T T T G ADN avant
 C A C T G G A C T T T G ADN après
 G U G A C C U G A A A C ARNm
 Val _____ Thr _____

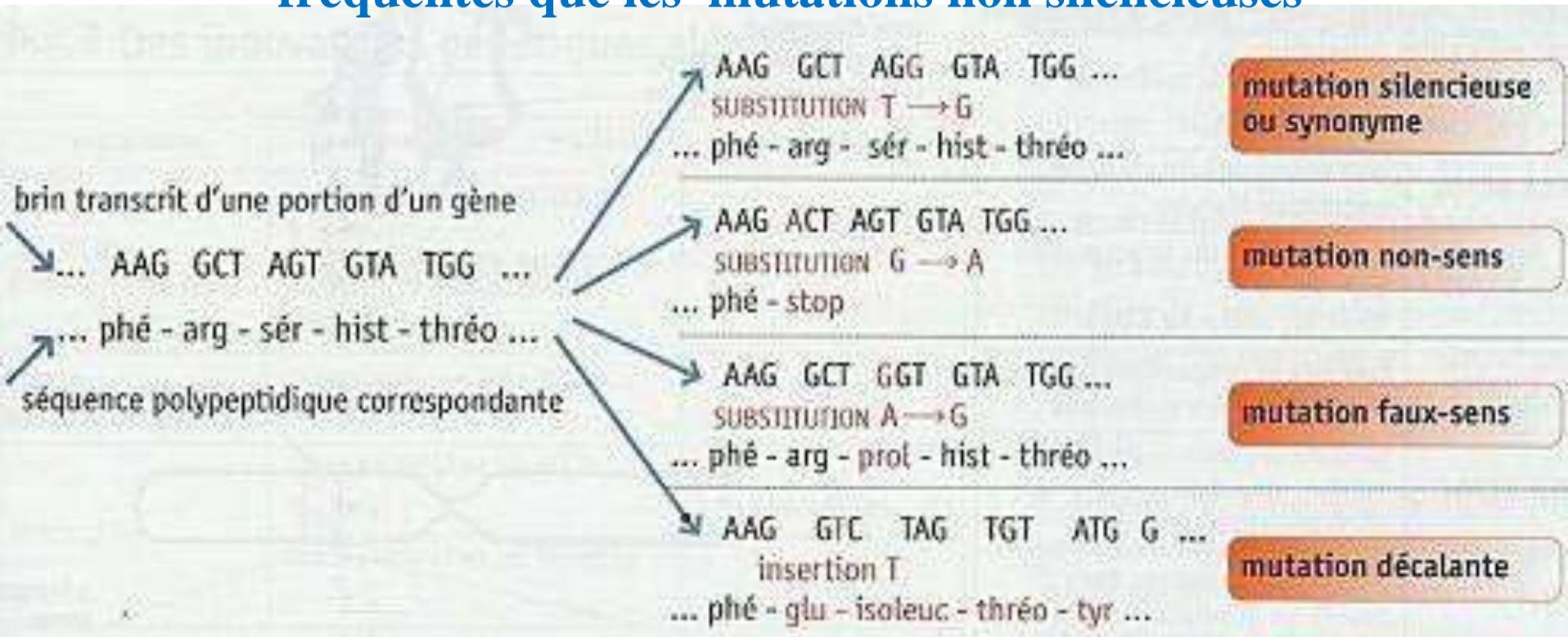


Codon-stop

Les mutations dans les régions codant des protéines peuvent changer un acide aminé, raccourcir la protéine ou changer le cadre de lecture.

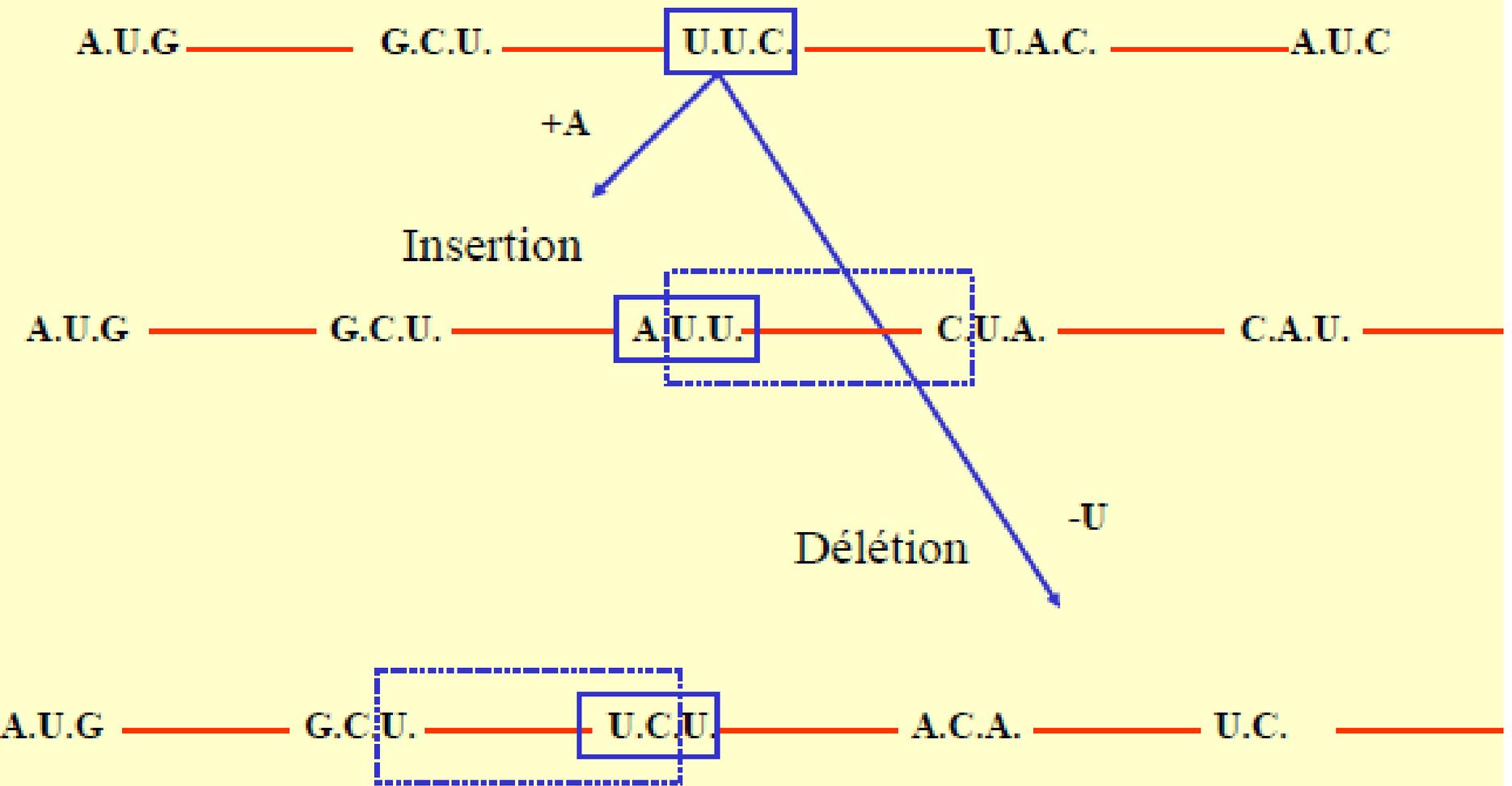
Mutations des séquences non codantes sont plus fréquentes que sur les séquences codantes.

Dans séquences codantes : Mutations silencieuses sont plus fréquentes que les mutations non silencieuses



2- Cas des mutations par délétion ou addition

Lors d'une délétion ou d'une addition, le cadre de lecture étant décalé, les modifications de la séquence d'acides aminés de la protéine sont souvent très importantes.



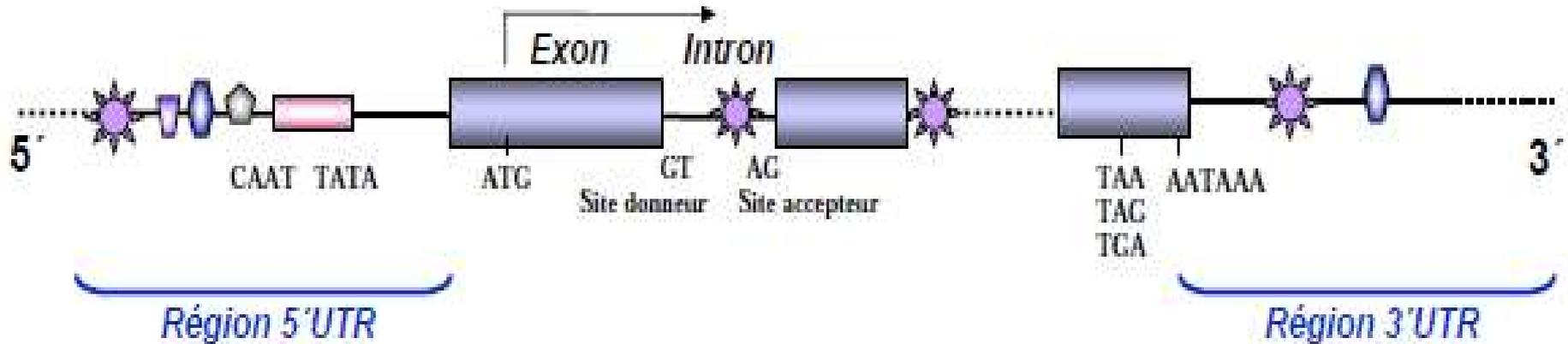
Mutation par insertion ou délétion :
 modification dans les séquences des triplets qui entraîne
un décalage dans la lecture des triplets.

Mutations avec changement du cadre de lecture

Mutations « classiques » **Toutes les séquences sont mutables.**

Une mutation peut avoir un phénotype si elle touche:

- une séquence codante
- une séquence régulatrice (promoteur, enhancer...)
- une séquence d'épissage, ou de polyadénylation



Mutations en séquence non codante:

perturbations d'éléments
régulateurs
mutations perturbant
l'épissage

Mutations en séquence codante:

faux sens
non sens
insertions/délétions
décalage du cadre de lecture
mutations perturbant l'épissage
=> perte/gain de fonction

3– Mutations au niveau d'un site d'épissage

Mutation séquences consensus d'épissage (**site donneur- site accepteur**)

→ 15% des anomalies responsables de maladies génétiques

- **rétenion d'intron dans l'ARNm mature**
- **Saut d'exon** → protéine tronquée (50% des cas)
- **Activation site cryptique d'épissage**
- **création d'un « pseudo-exon » dans un intron**

EXON

INTRON

EXON

5' GTT CTT GGA GAA GGT **GTACTTGGATCCTGAAAG** GAG GTG AAG 3'

val leu gly glu gly



glu val lys

 **GT** : site donneur

 **AG** : site accepteur



5' GTT CTT GGA GAA GGT **TTA CTT GGA TCC TGA AAG** GAG GTG AAG 3'

val leu gly glu gly

leu

leu

gly

ser

stop

lys

glu

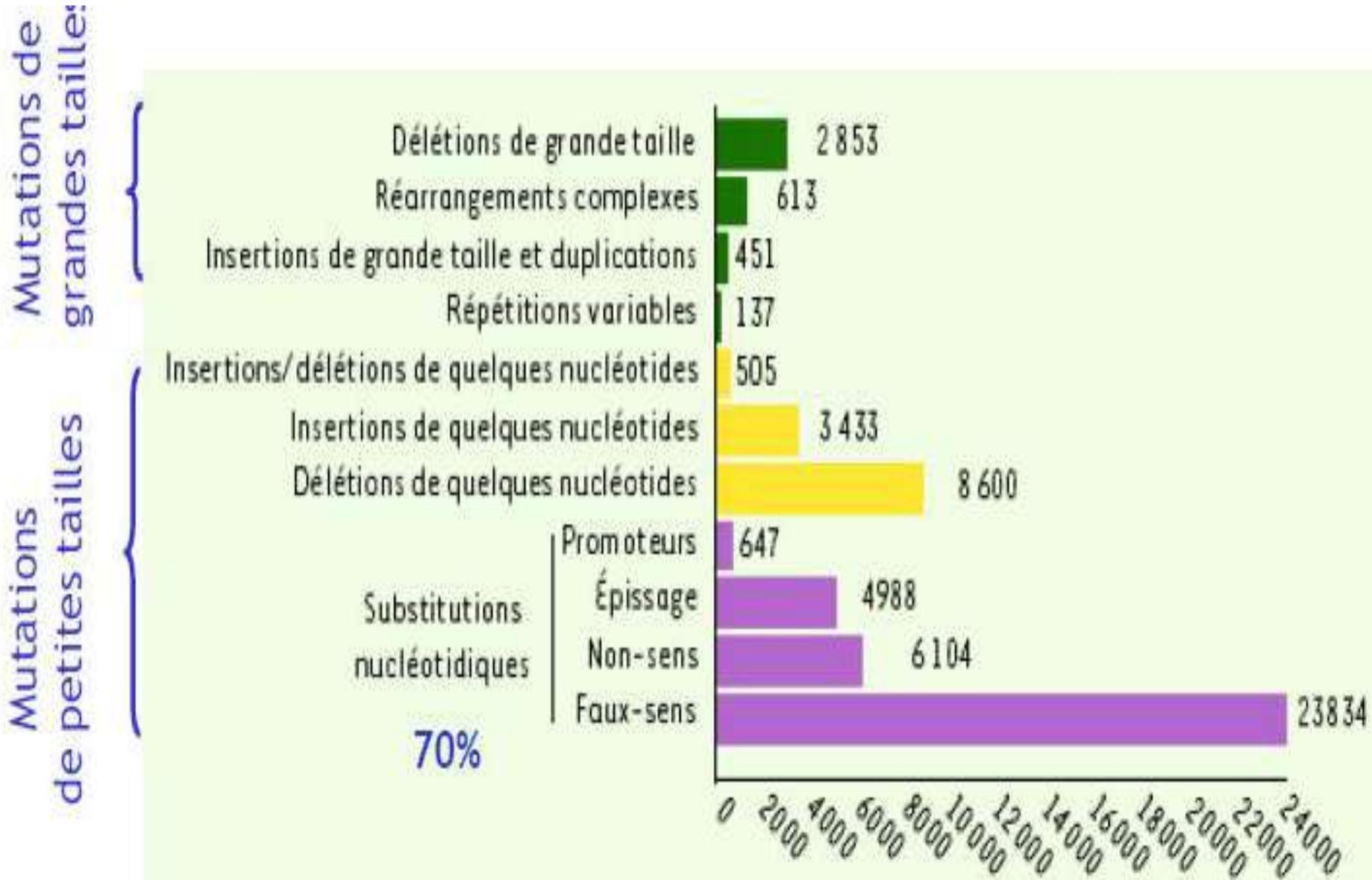
val

lys

Mutation au niveau des introns :

**Si la mutation a lieu au niveau de la jonction intron-exon,
l'intron ne pourra être reconnu.**

Localisation des différents types de mutations pouvant affecter l'expression d'un gène.



C- Conséquences des Mutations sur la Fonction de la Protéine

des effets phénotypiques

Pour toute microlésion, il faut prendre en compte l'impact fonctionnel éventuel au niveau de l'ARN messager et/ou de la protéine codée.

Les conséquences délétères des microlésions sont classées en

deux grandes catégories :

la perte de fonction et le gain de fonction.

1● Perte de fonction :

On désigne par perte de fonction un effet délétère dû à la **diminution** ou **l'abolition** de production de la protéine active, sur le plan **quantitatif** (niveau de synthèse de la protéine) et/ou **qualitatif** (fonctionnalité de la protéine).

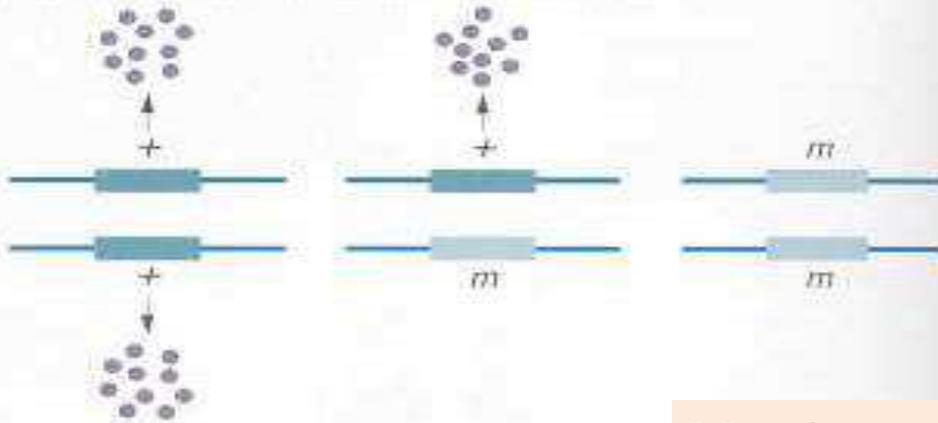
L'effet délétère de type perte de fonction se manifeste lorsque le niveau résiduel de protéine fonctionnelle passe en dessous d'un seuil, et constitue la cause majoritaire des **maladies récessives**.

Lorsqu'une seule des deux copies d'un gène est mutée chez un individu, la synthèse d'une protéine normale par l'allèle non muté suffit habituellement pour maintenir la fonction cellulaire correspondante.

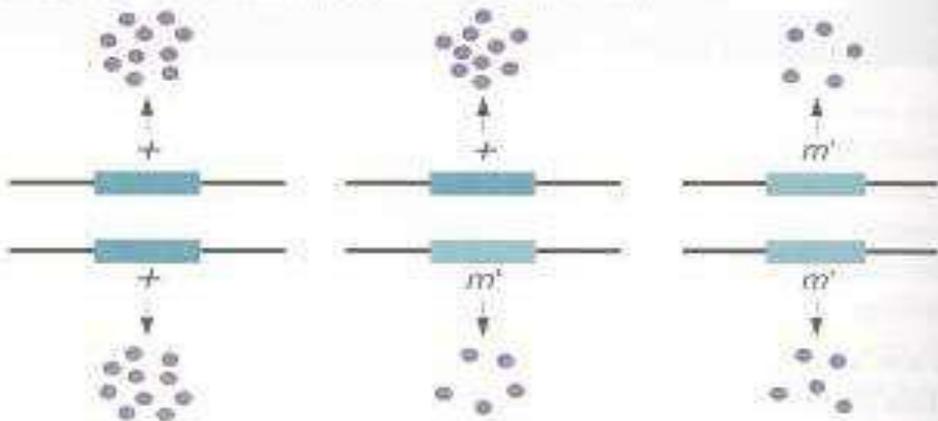
exemple: Mutations Thalassémie:

*- différentes mutations peuvent être impliquées
toute mutation \longrightarrow défaut production chaînes α ou β :

(a) Perte-de-fonction : mutation complète (m)



(b) Perte-de-fonction : mutation partielle (m')



Mutations
hypomorphes

$-\beta$ -thalassémies :
plus de 100 mutations
différentes (petit gène),

$-\alpha$ - thalassémies:
Délétions dans la grande
majorité des cas.

2● Gain de fonction :

est un effet délétère dû à l'acquisition d'une nouvelle fonction qui est délétère pour la cellule.

Il s'agit de la cause majoritaire des **maladies dominantes**.

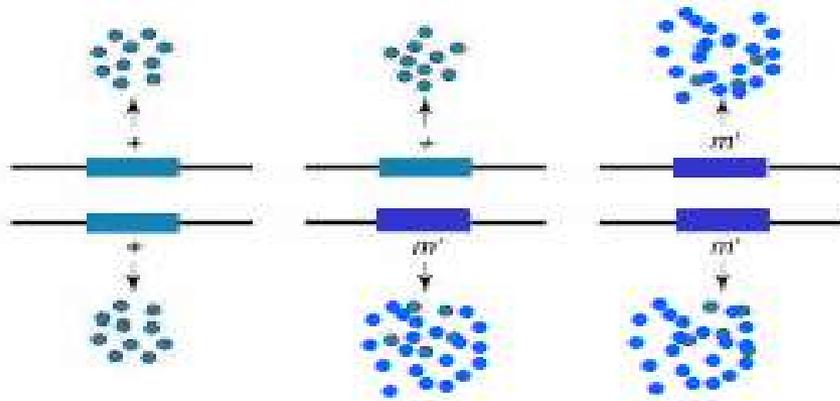
Le gain de fonction résulte habituellement d'un effet délétère au niveau de la protéine.

Il provoque une augmentation de la quantité ou de l'activité du produit du gène = protéine (ou activité non régulée) qui a un effet « **toxique** », à la suite d'une nouvelle fonction cellulaire délétère, ou suite à un excès de fonctionnement.

Généralement, une seule mutation à l'origine de la maladie, ça touche:

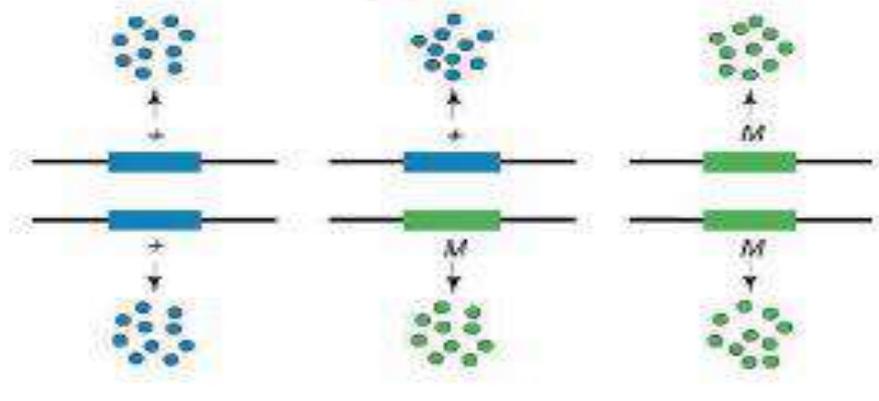
- **Modification des propriétés structurales de la protéine :**
 - maladie de Huntington; - drépanocytose
- **Modification des propriétés fonctionnelles de la protéine :**
 - achondroplasie
- **Augmentation de l'expression du gène**

Mutations hypermorphes



Surexpression ou forme hyperactive

Mutations néomorphes



changement de fonction

Dans cette situation, plus rare, il faut distinguer :

❖ **les allèles hypermorphes** un allèle qui correspond à une surexpression du gène sauvage ou qui code une forme hyperactive de son produit.

❖ La dénomination *d'allèle néomorphe* est attribuée à un allèle codant pour une protéine dont la fonction est différente de celle du produit sauvage.

CONCLUSION: des mutations ponctuelles, conséquences sur la fonction du polypeptide codé.

Type de mutation	Substitution remplacement d'un nucléotide par un autre		Addition/ Délétion ajout/ départ d'un ou plusieurs nucléotides
	Transition substitution pur par pur / pyr par pyr.	Transversion substitution pyr par pur / pur par pyr	
Conséquences lors de la traduction	Remplacement d'un codon par un autre codon		Décalage cadre de lecture
Conséquences au niveau de la protéine	Mutation silencieuse codon remplacé par un codon synonyme	la protéine est la même	Mutation par décalage du cadre de lecture tous les AA sont modifiés à partir de la mutation : la protéine est complètement différente (tronquée si apparition d'un codon stop)
	Mutation faux-sens codon remplacé par un codon non synonyme	un seul AA différent, conséquences variables sur la fonction de la protéine .	
	Mutation non-sens Codon remplacé par un codon stop	protéine tronquée généralement non fonctionnelle.	

D- L'origine ou les causes des mutations

- §- **Mutations spontanées** : variation génétique naturelle
- §- **Mutations induites** : agents de l'environnement qui augmentent le taux de mutations

1-Mutations spontanées:

lésions endogènes sans agents exogènes

a- Des erreurs dans la réplication de l'ADN:

- 1- Transitions
- 2- Transversions
- 3- Mutations par décalage du cadre de lecture

b- Des lésions spontanées:

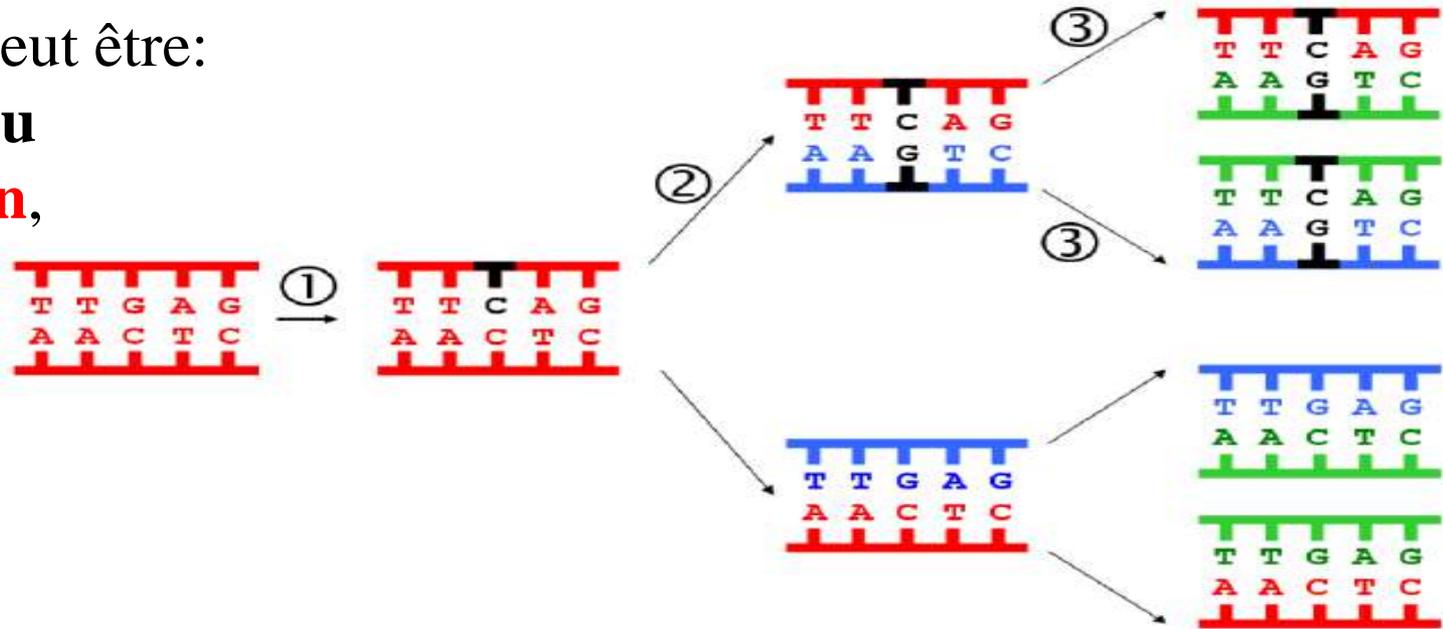
- 1- La dépurination
- 2- La désamination
- 3- Les bases endommagées par oxydation

a- Erreurs de fidélité de l'ADN polymérase lors de la réplication

Une erreur lors de la réplication peut se produire lorsqu'une paire de bases non complémentaire (ex ; T-G) se forme pendant la synthèse du nouveau brin d'ADN.

La substitution peut être:

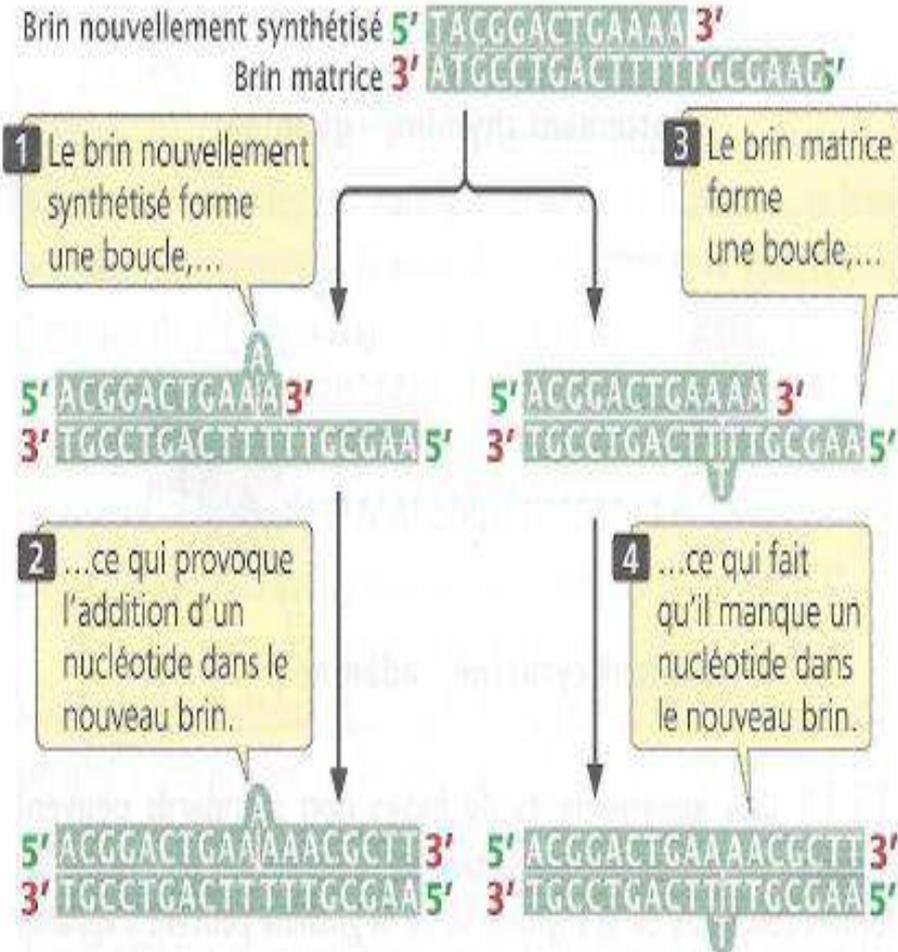
une transition ou
une transversion,



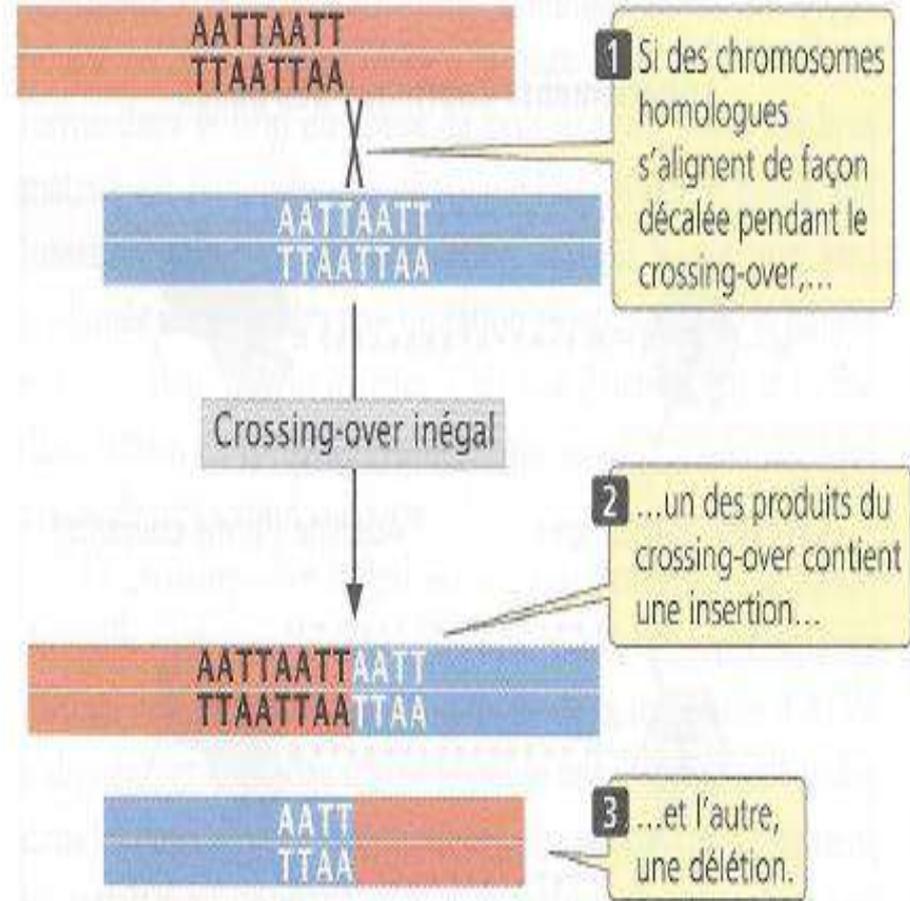
§- L'activité de l'ADN polymérase peut entraîner des **erreurs de réplication (mésappariements)** avec mise en place d'un **nucléotide incorrect (1)**.

Cela entraîne **une mutation** lors de la réplication suivante (2) qui sera ensuite reproduite (3) au cours des **cycles cellulaires successifs**.

§- Les erreurs de réplication peuvent provoquer l'apparition de mutations de type insertion ou délétion.



Des insertions et des délétions peuvent être générées par des glissements de brin.



Le crossing-over inégal produit des insertions et des délétions

§- Erreurs lors de la réplication : Tautomérisation

La réplication est d'une fidélité remarquable (- d'une erreur par 10^9).

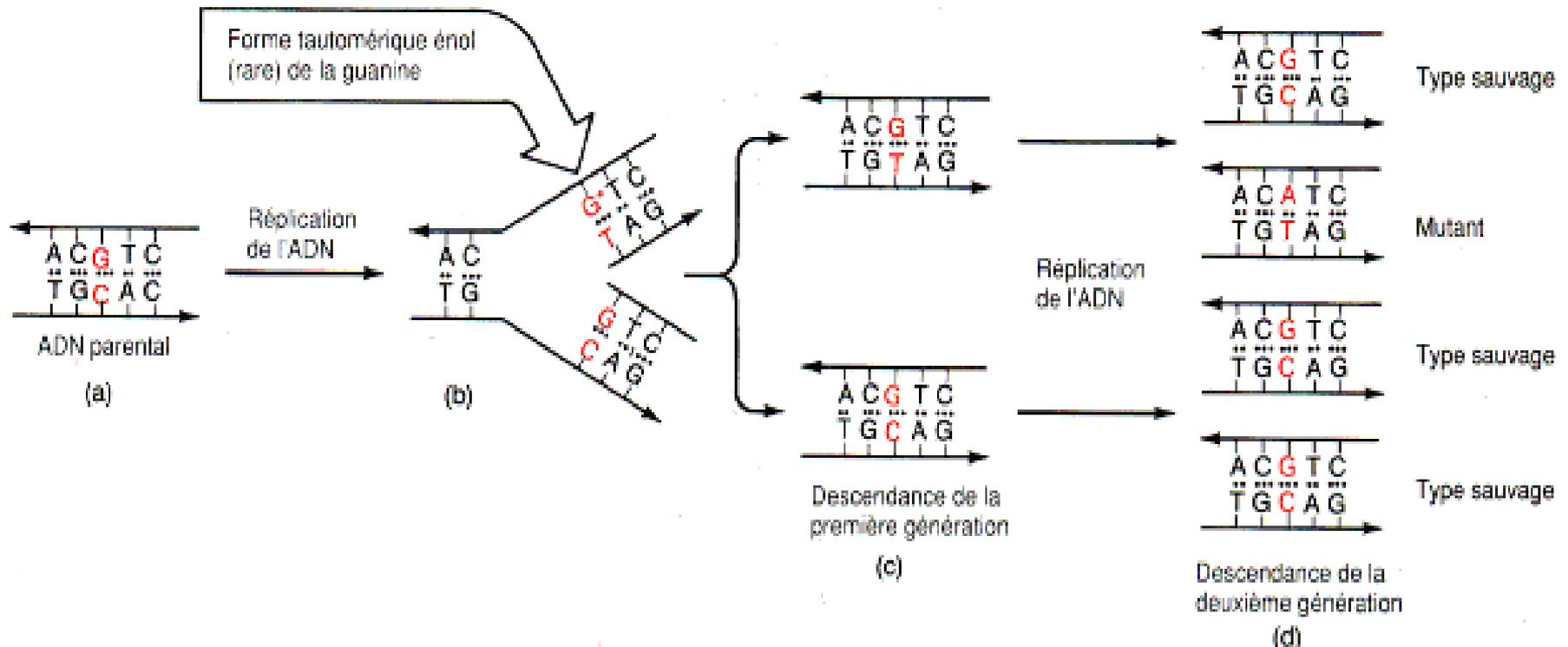
Cependant, il arrive que des erreurs de réplication se produisent.

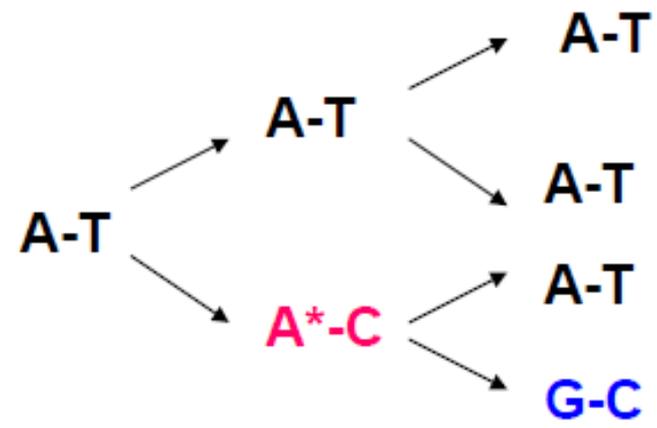
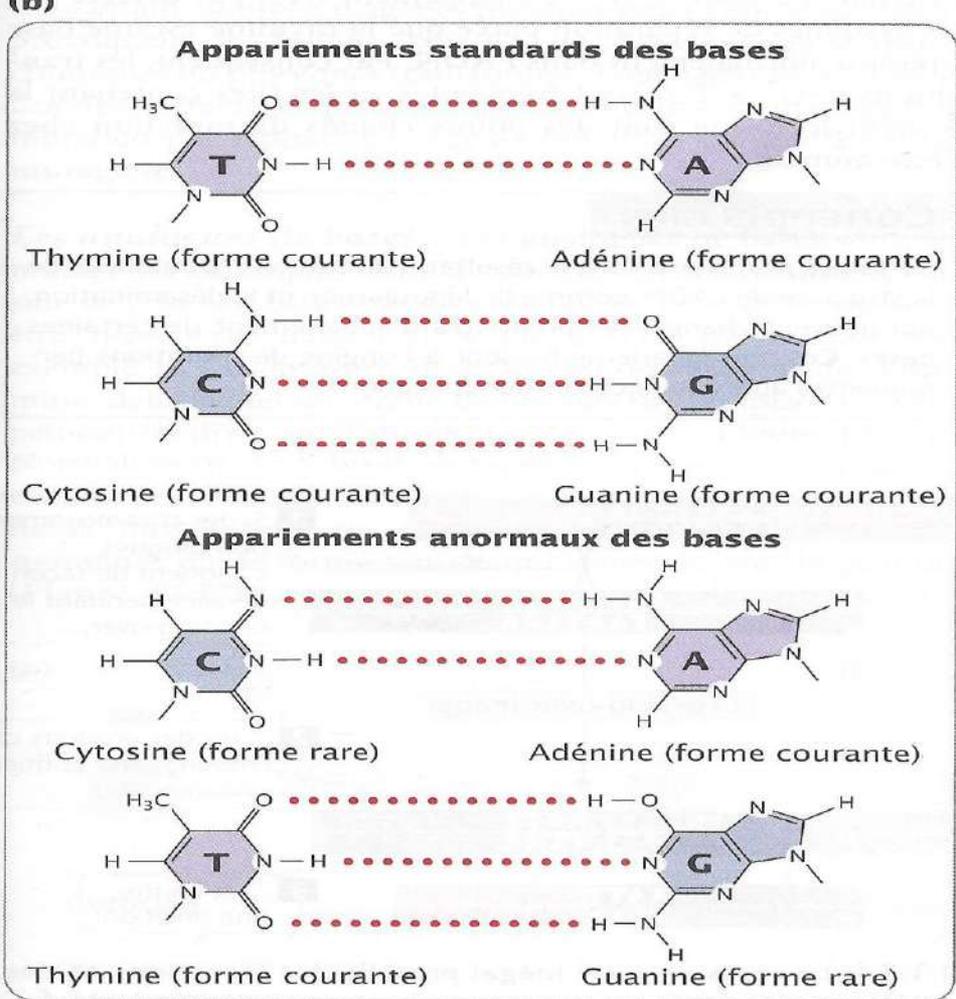
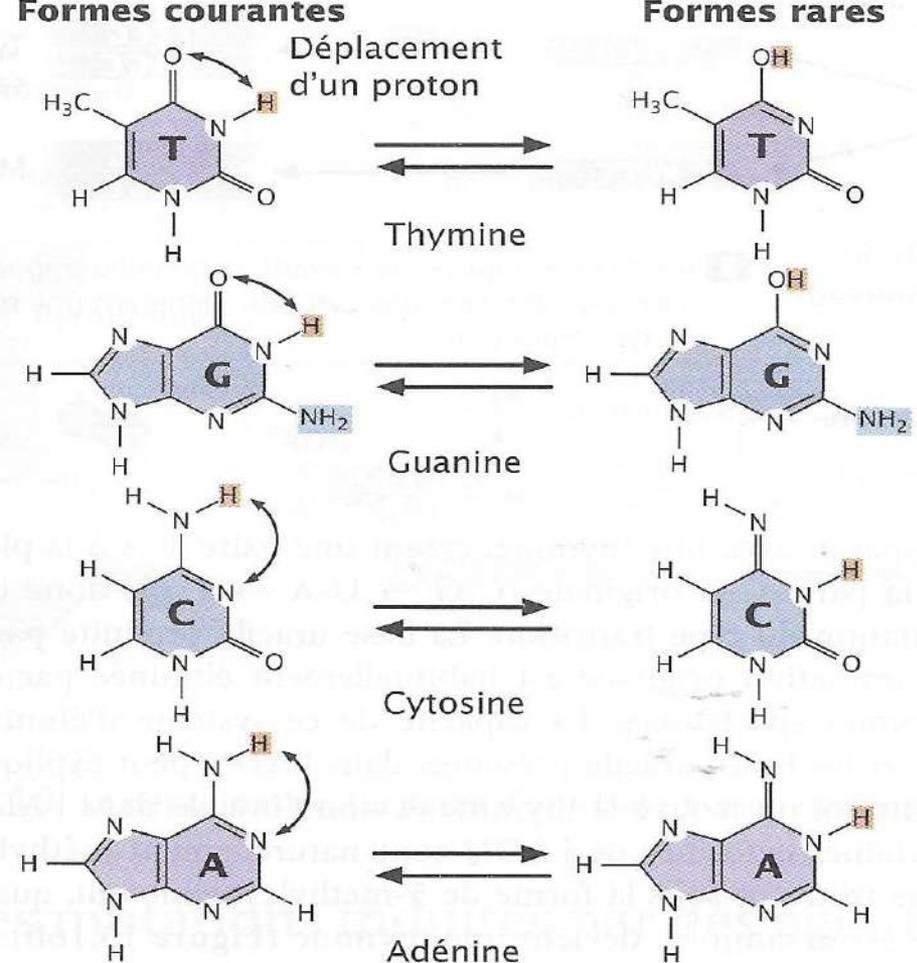
Les bases de l'ADN puriques et pyrimidiques peuvent exister sous deux formes en équilibre dynamique, appelées **tautomères**, qui diffèrent par la distribution des protons :

- **Cétone** (la plus fréquente)

- **Imino** (pour A et C) ou **Enol** (pour T et G, les plus rares).

Tautomérisation spontanée des bases  appariements anormaux





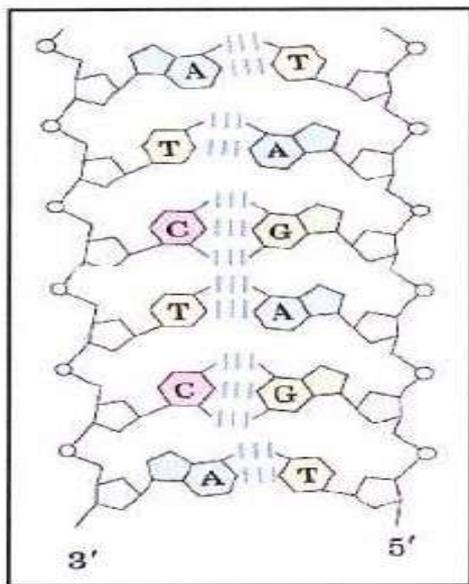
L'appariement du **tautomère rare** d'adénine (A*) avec la cytosine conduit à une paire GC à la génération suivante : **substitution de type transition (AT-GC)**

b- Les lésions spontanées: La nature chimique de l'ADN peut amener des lésions spontanées lorsque des nucléotides changent de forme.

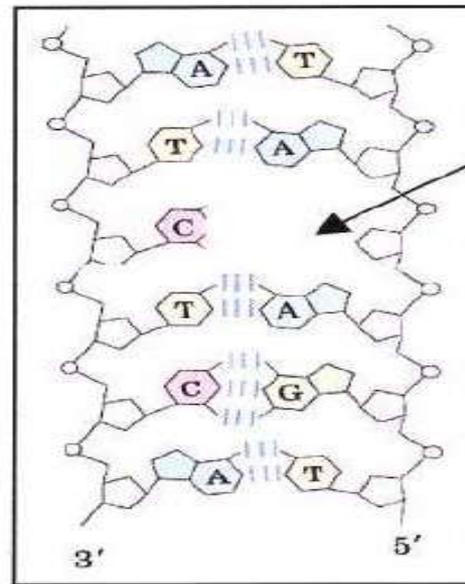
Les lésions spontanées les plus fréquentes sont:

- la **dépurination** et - la **désamination**

1- La dépurination se produit lorsqu'un résidu **guanine** ou **adénine** **est perdu** par la chaîne d'ADN suite à la rupture du lien entre le désoxyribose et la base: **interruption d'une liaison glycosidique**



ADN normal



ADN endommagé

site abasique = AP

La présence d'un site **AP** rend l'ADN plus fragile : favorise **les cassures simples brin au niveau de ce trou.**

La dépurination (la perte d'une base purique par un nucléotide) produit un site **apurinique (AP)** = site vacant.

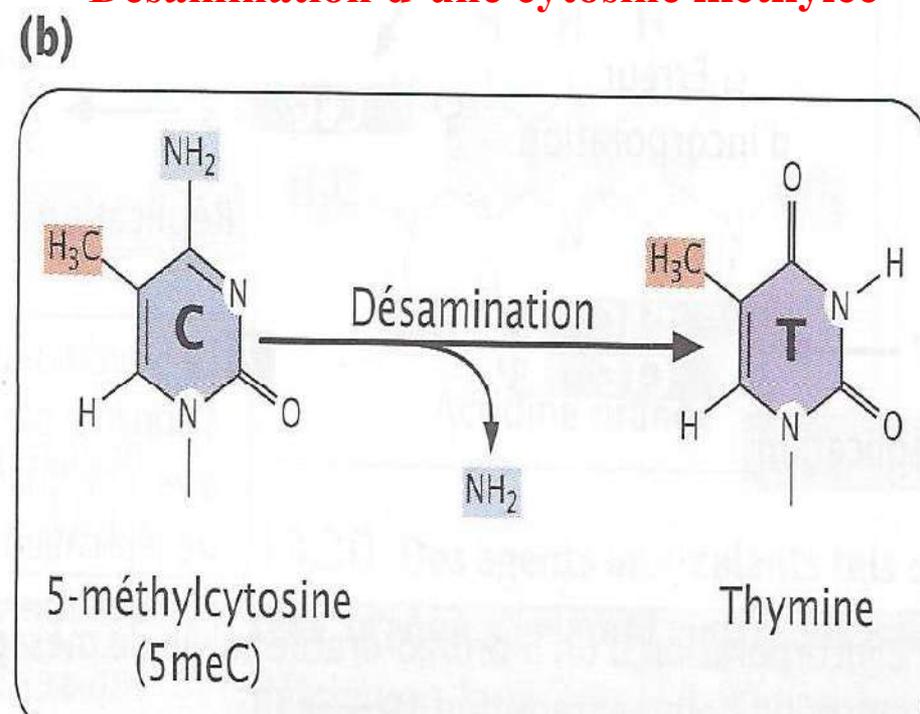
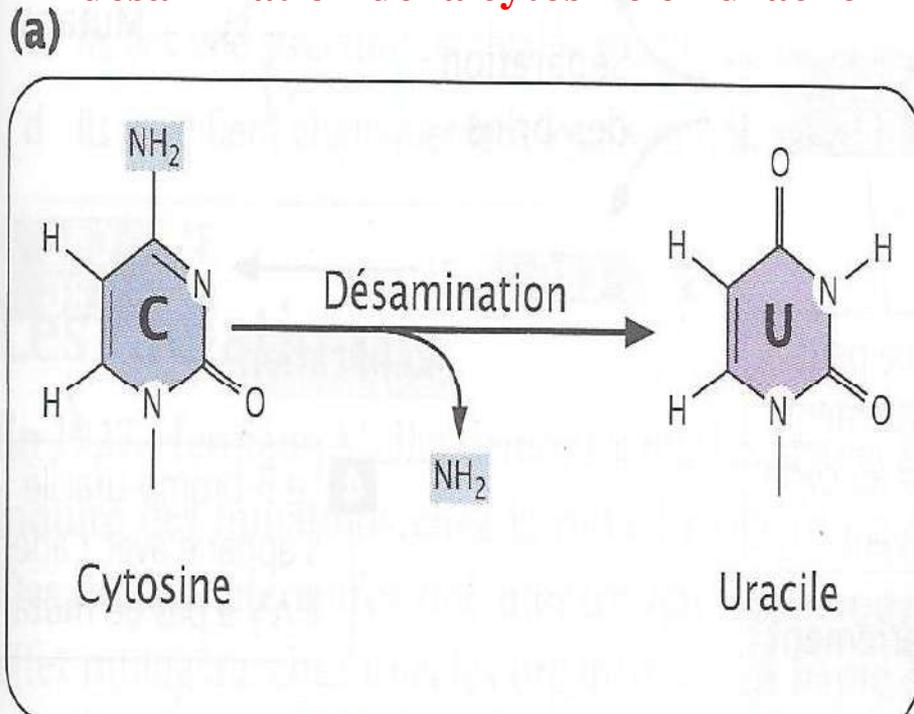
2- La désaminations survient lorsqu'une **base cytosine** devient spontanément une **base uracile** ou qu'une **base adénine** devient une **base hypoxanthine** qui peut s'associer (faiblement) par liaison hydrogène avec **U, C** ou **A**.

La désamination de la cytosine produit l'uracile.

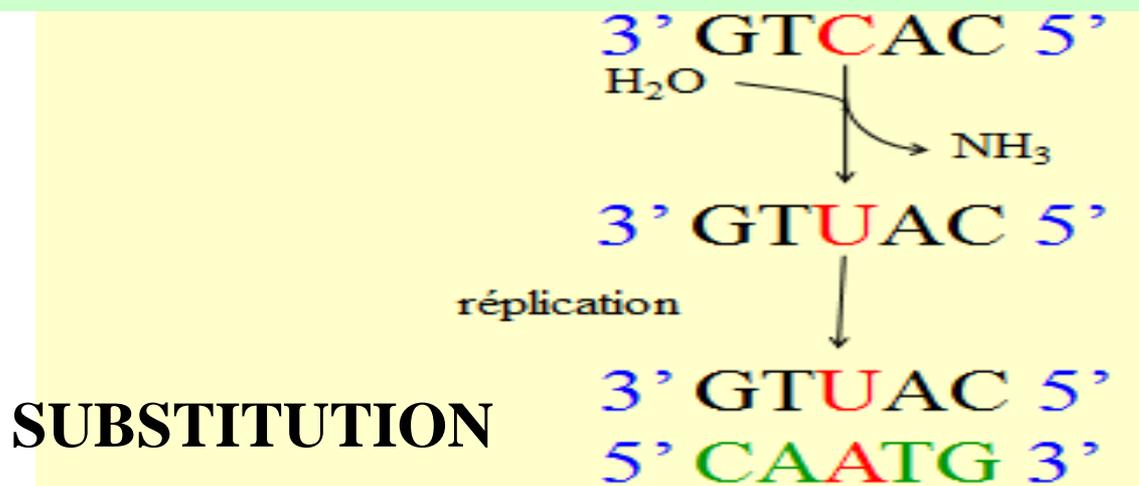
Les résidus **uraciles** non réparés s'apparieront avec **l'adénine** pendant la réplication ➡ **La désamination de C en U est fréquente.**

désamination de la cytosine en uracile

Désamination d'une cytosine méthylée



Désamination		Changement d'appariement
Adénine →	Hypoxanthine	A-T ↓ H-C
Cytosine →	Uracile	C-G ↓ U-A
Guanine →	Xanthine	G-C ↓ X-C



3- Bases endommagées par oxydation:

C'est une mutation spontanée qui est constitué par **les dégâts** causés par les radicaux libres de l'oxygène.

Ceux ci, dans la cellule, proviennent du métabolisme oxydatif .

Le résultat peut être la production de *8-hydroxyguanine* qui s'apparie à tort avec A induisant **une transversion de G-C en T-A.**

METABOLISME ENDOGENE



PRODUCTION DE **ERO**

(espèces radicalaires de l'oxygène)



Cancer

Vieillesse

Maladies neurodégénératives

(Parkinson; Alzheimer)

Les formes d'oxygène actif, telles que les radicaux superoxyde (O_2^-), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et les radicaux hydroxyle (OH)

sont des sous-produits du métabolisme aérobie normal.

Ces molécules peuvent provoquer des lésions oxydatives dans l'ADN, ainsi que dans les précurseurs de l'ADN (tels que le GTP),
ce qui crée des mutations.

4- Des erreurs de méthylation,

La méthylation de l'ADN est une modification de l'une des quatre bases azotées (la cytosine le plus souvent) de l'ADN.

Cette modification consiste en l'ajout d'un groupement méthyle (-CH₃) à la place d'un atome d'hydrogène.

Ceci est un phénomène épigénétique normal et indispensable au fonctionnement cellulaire.

Cependant **une erreur de méthylation**, également appelée **méthylation aduite**, peut entraîner

une distorsion de la double hélice voire une cassure de l'ADN.

Les erreurs de méthylations donnent des alkylations sur le carbone C6 au lieu du carbone C5 entraînant des absences de formation de liaisons H entre bases.

2- Mutations induites: Lésions provoquées par des agents mutagènes.

Lésions qui résultent de l'exposition à des agents génotoxiques qui sont dans notre environnement :

- **Atmosphère** (UVs, HAPs)
- **Alimentation** (nitrosamines, amines aromatiques, mycotoxines)
- **Médicaments** (agents anticancéreux)
- **Produits cosmétiques** (nanoparticules, filtres photosensibles)
- **Les virus**- Etc...



Xénobiotiques et agents physiques

Les conséquences et les effets des lésions

Il existe trois types de conséquences :

1. Les lésions qui bloquent la **transcription**
2. Les lésions qui bloquent la **fourche de réplication**
3. la modification **structurelle de la chromatine**.

Il existe deux types d'effets des lésions :

Les effets immédiats : - **arrêt du cycle cellulaire**
- **mort cellulaire, apoptose**

Les effets à long terme : - **mutations et cancers**

a) Les lésions dues à des mutagènes physiques :

chaleur, rayonnement cosmique, radioactivité, UV ...

• a1- Formation de dimères de Thymine (TpT) qui correspondent à la formation de liaisons covalentes entre deux Thymine.

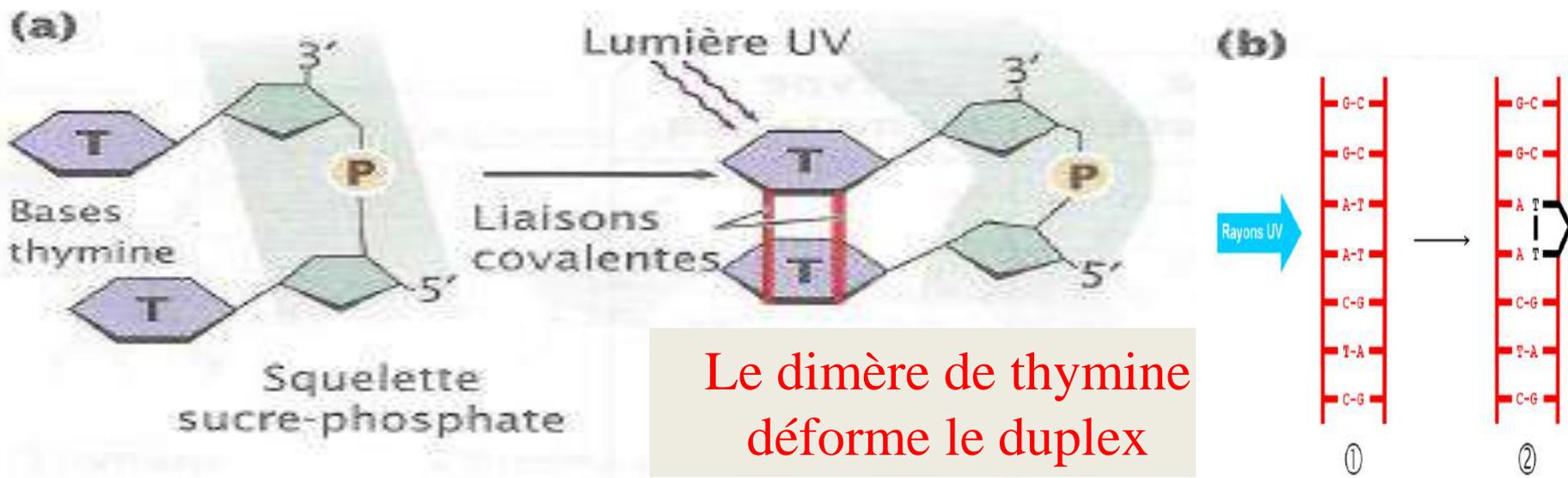
Ces dimères de Thymine créent des distorsions de l'hélice d'ADN et peuvent être fixés par action de l'UV.

La plupart des lésions létales sont des **dimères entre bases pyrimidiques (T-T ou T-C)** dans l'ADN.

Ces dimères bloquent la transcription et la réplication.

Elles sont létales si elles ne sont pas réparées.

Elles génèrent aussi des mutations



a2- Les radiations :

Elles sont le principal agent mutagène.

*- Les radiations ionisantes :

- Les rayons **X** et **gamma** sont assez énergétiques pour produire **des ions réactifs** (atomes chargés ou molécules) quand ils interagissent avec les molécules biologiques.

On parle ainsi de **radiations ionisantes**.

*- Les UV ne sont pas ionisants mais peuvent **réagir avec l'ADN** ou d'autres molécules biologiques.

Les sources **naturelles** produisent des radiations.

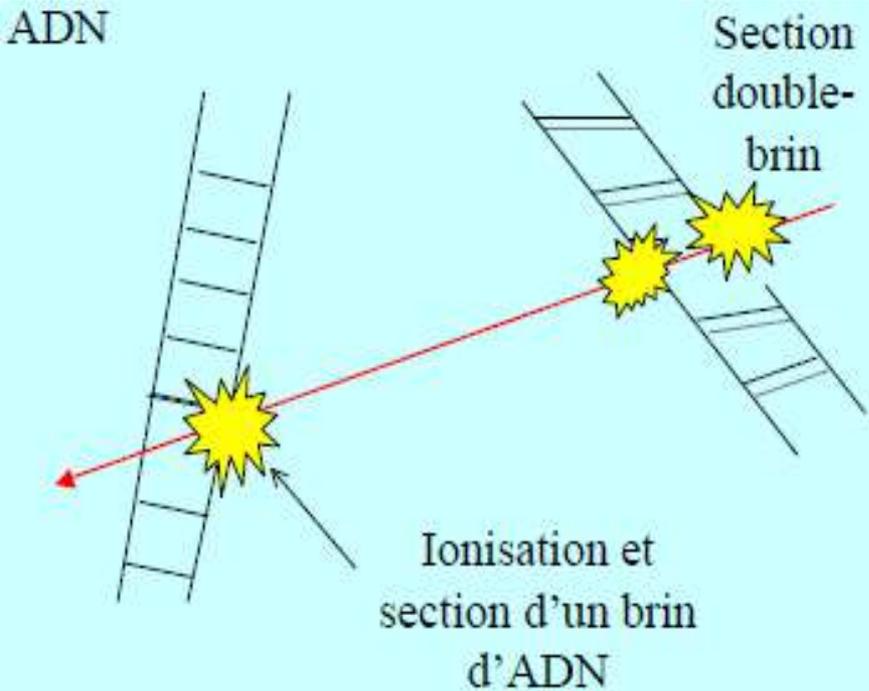
Ce sont les rayons cosmiques (incluant le rayonnement solaire), les éléments radioactifs du sol ou des produits du sol (bois, pierre) et de l'atmosphère (radon).

Les autres sources sont **artificielles** : rayons X pour le diagnostic, essais nucléaires, TV, etc.

Les dégâts causés aux cellules par les radiations sont le résultat de la production de **radicaux libres** issus de l'eau .

Ils interagissent avec l'**ADN**, les protéines et les lipides des membranes.

Action des rayonnements sur la matière vivante succession

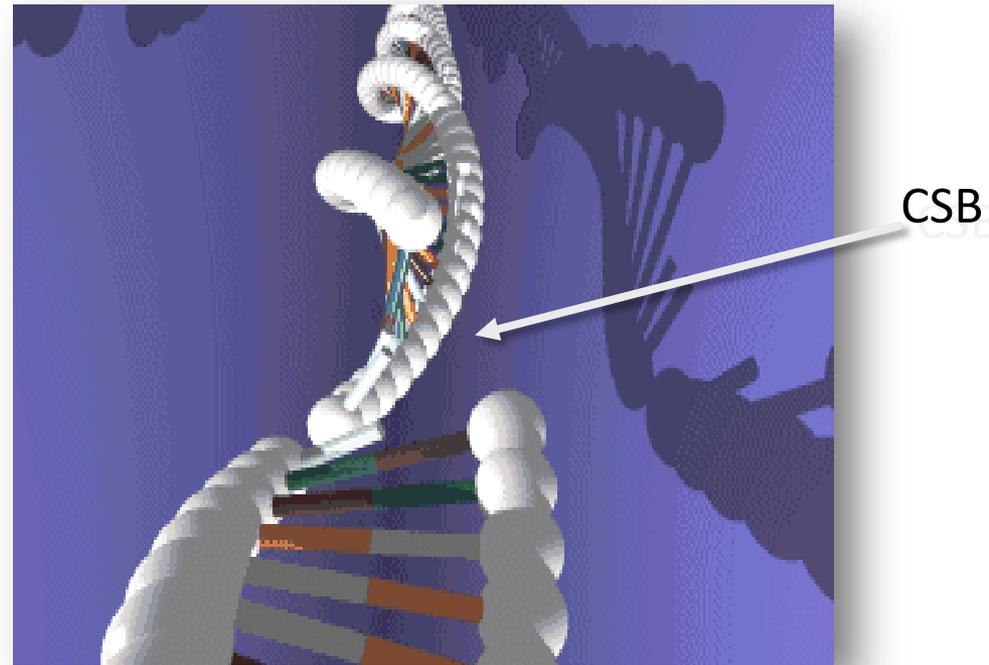


Ils peuvent provoquer :

- des altérations des bases,
- des ruptures dans l'un ou les deux brins qui peuvent conduire à des réarrangements, délétions et anomalies chromosomiques.

• **Désamination**, en effet les **excès de chaleur** peuvent également avoir une origine exogène.

des phénomènes



• **Ionisation de bases et coupures simple ou double brin de l'ADN** par rupture du D-ribose dus aux rayonnements ionisants : rayons X et rayons γ .

b- Mutagènes chimiques :

Certains agents chimiques possèdent une **structure semblable** ou assez semblable à **celle des bases azotées** pour pouvoir être incorporé dans l'ADN à leur place.

- **acide nitreux, analogues de base, agents alkylants, agents intercallants ...**

b1- Formation de lésions oxydatives par des ERO

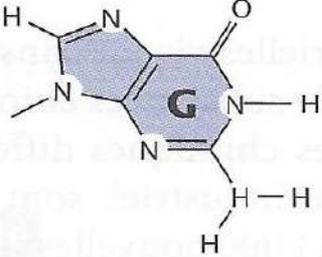
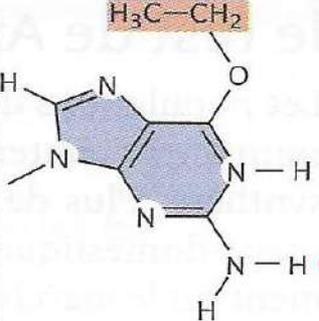
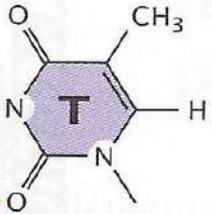
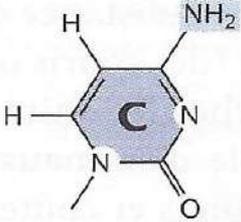
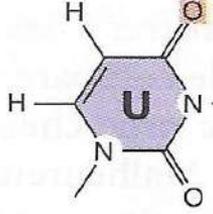
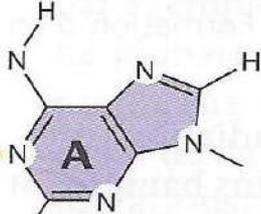
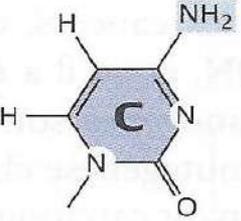
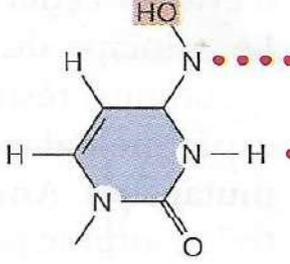
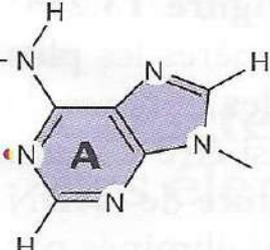
(espèces réactives oxygénées) qui peuvent être exogène ou endogène.

- Elles correspondent à **des oxydations** de bases provoquées par des agents **super-oxyde ($^{\circ}\text{O}_2^-$, H_2O_2 et $^{\circ}\text{OH}$)**.

Les produits de cette peroxydation réagissent avec les bases en produisant des adduits.

Lorsque ces diverses lésions persistent dans l'ADN, leurs propriétés font qu'elles sont impliquées dans **la mutagenèse, la cancérogenèse, le vieillissement et l'arrêt de la réplication** dans la létalité cellulaire.

b2- Des agents chimiques peuvent modifier les bases de l'ADN.

	Base originale	Mutagène	Base modifiée	Partenaire d'appariement	Type de mutation
(a)	 <p>Guanine</p>	<p>EMS</p> <p>Alkylation</p>	 <p><i>O</i>⁶-éthylguanine</p>	 <p>Thymine</p>	CG → TA
(b)	 <p>Cytosine</p>	<p>Acide nitreux (HNO₂)</p> <p>Désamination (conservateurs des aliments).</p>	 <p>Uracile</p>	 <p>Adénine</p>	CG → TA
(c)	 <p>Cytosine</p>	<p>Hydroxylamine (NH₂OH)</p> <p>Hydroxylation</p>	 <p>N(4)-hydroxycytosine</p>	 <p>Adénine</p>	CG → TA

b3-Addition de molécules exogènes

qui créent également des distorsions de l'ADN.

On compte les **aflatoxines**, les **benzantracènes**, les **agents alkylants**, les **agents intercalants**, le **cis-platine** ...

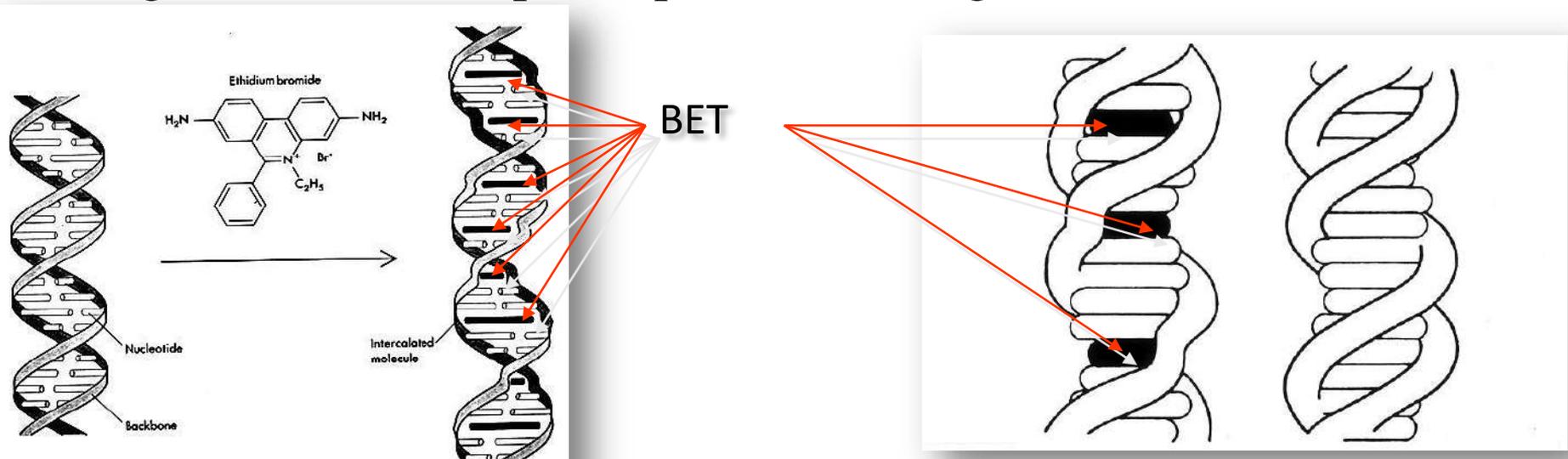
Les agents intercalants :

Acridine, proflavine, bromure d'ethidium sont des molécules qui s'insèrent entre les bases de l'ADN.

Ceci entraîne un étirement de l'ADN.

La polymérase insère alors une base surnuméraire en face de la molécule étrangère.

Les agents intercalant provoquent des changements de cadre de lecture



- Un autre type enfin, est l'**alkylation** (addition de groupes alkyl tels que methyl, ethyl ou propyl) sur des bases ou le squelette de l'ADN.
- Diverses molécules d'origine endogène ou exogène ont la faculté d'alkyler l'ADN.

Le **N-méthyle-N-nitrosoamine** contenu dans la fumée de tabac en est un exemple.

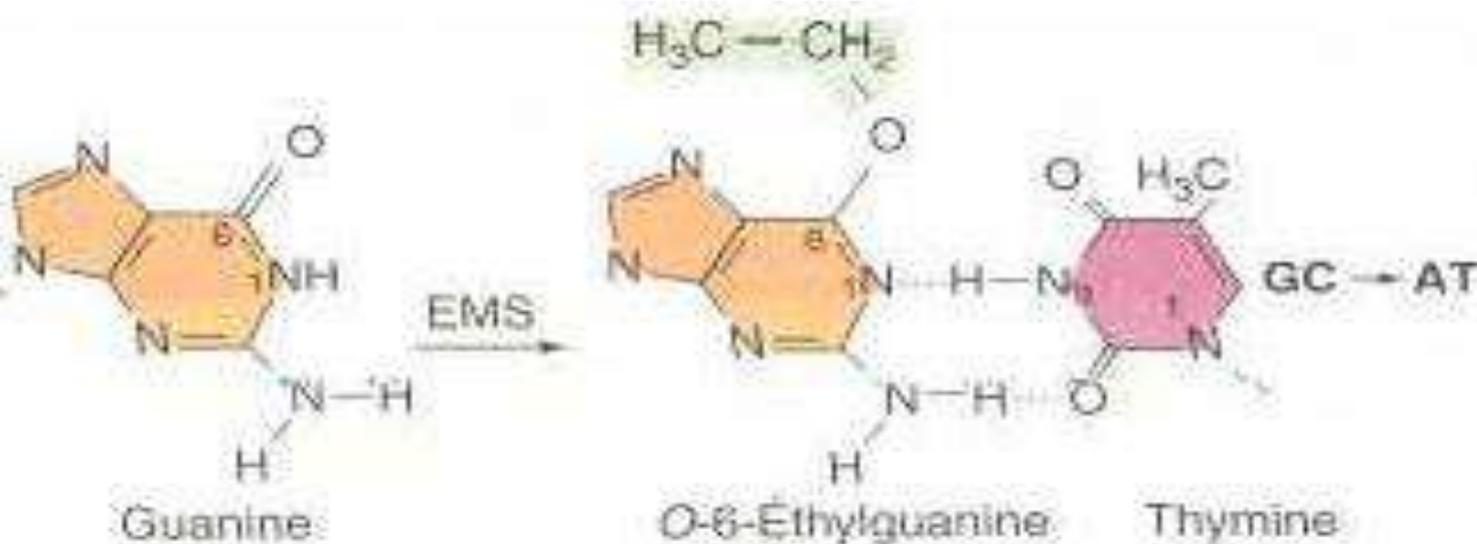
Il peut en résulter la formation de complexes par exemple S-adenosyl-methionine avec l'ADN.

Les bases alkylées peuvent être des **points de rupture** ou de **mauvais appariements**.

Le mésappariement spécifique induit par l'alkylation.



23000 mutations dans la cellule cancéreuse du poumon ... **1 mutation** introduite pour **15 cigarettes fumées !**



Le **groupement méthyl déforme la double hélice**

b4- Les analogues de base

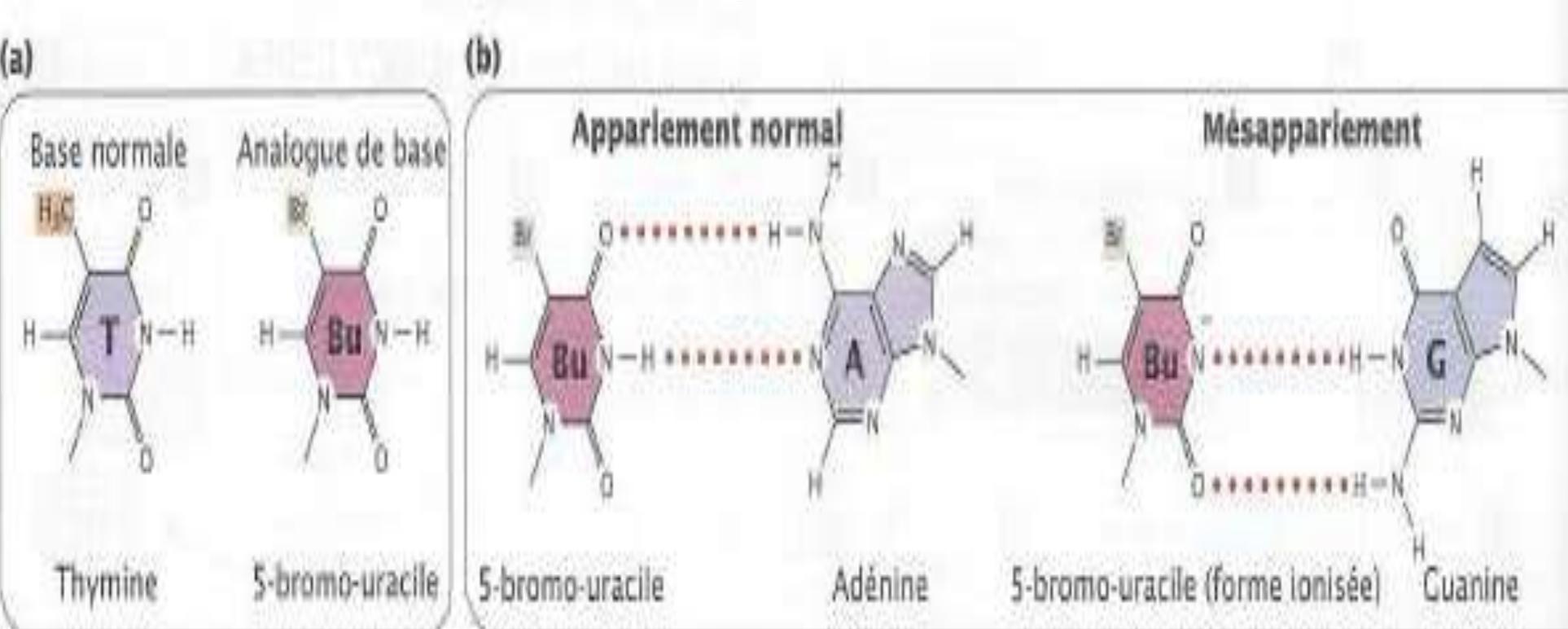
Mécanisme : une molécule ayant une structure similaire à une base est incorporée durant la réplication

Exemple:

l'ADN peut incorporer le 5-BU à la place de la Thymines

→ Mésappariements des bases durant la réplication

exp : A-G



RESUME: Les mécanismes de la mutagénèse

1- L'incorporation d'analogues de bases: Certains composés chimiques ressemblent suffisamment aux bases azotées normales de l'ADN pour être parfois incorporés dans celui-ci à la place des bases normales.

2- Les mésappariements spécifiques: Certains mutagènes ne sont pas incorporés dans l'ADN et au lieu de cela modifient une base en provoquant un mésappariement spécifique (exemple: agents alkylants)

3- Les agents intercalants: Ces agents sont des molécules planes qui ressemblent aux paires de bases et sont capables de s'intercaler entre les bases azotées empilées au cœur de la double hélice d'ADN.

4- Les lésions de bases: Un grand nombre de mutagènes endommagent une ou plusieurs bases, empêchant ensuite tout appariement spécifique des bases.

Le résultat est un blocage de la réplication, (exemple: lumière UV, radiations ionisantes).

TYPES DE « LESIONS » DE L'ADN

AGENTS

Radiations ionisantes
Rayons X
Molécules anti-tumorales



UV A / B
Carcinogènes



ROS
Hydrolyse spontanée
Agents alkylants



Erreurs de réplication



LESIONS



Cassures (double/simple brins)

Liaisons (intra/inter brins)

Adduits

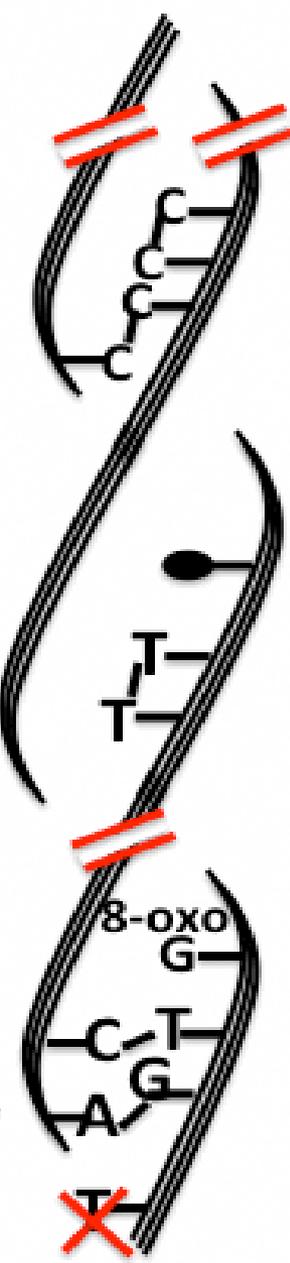
Dimères de thymine

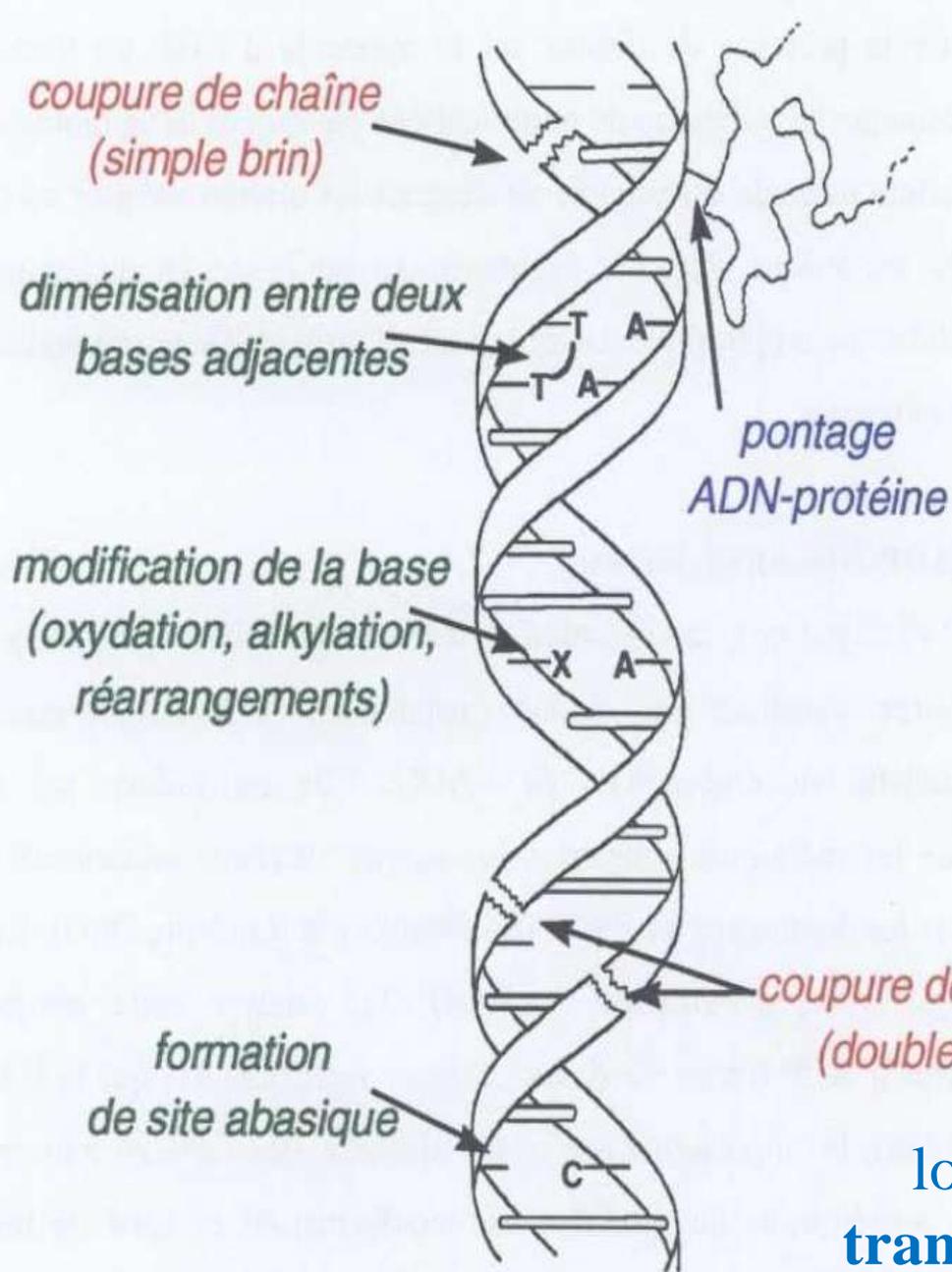
Cassures simple brin

8-oxoguanine

Mésappariements

Délétions/ insertions





Divers types de dommages à l'ADN peuvent être induits par les **radiations ionisantes** :

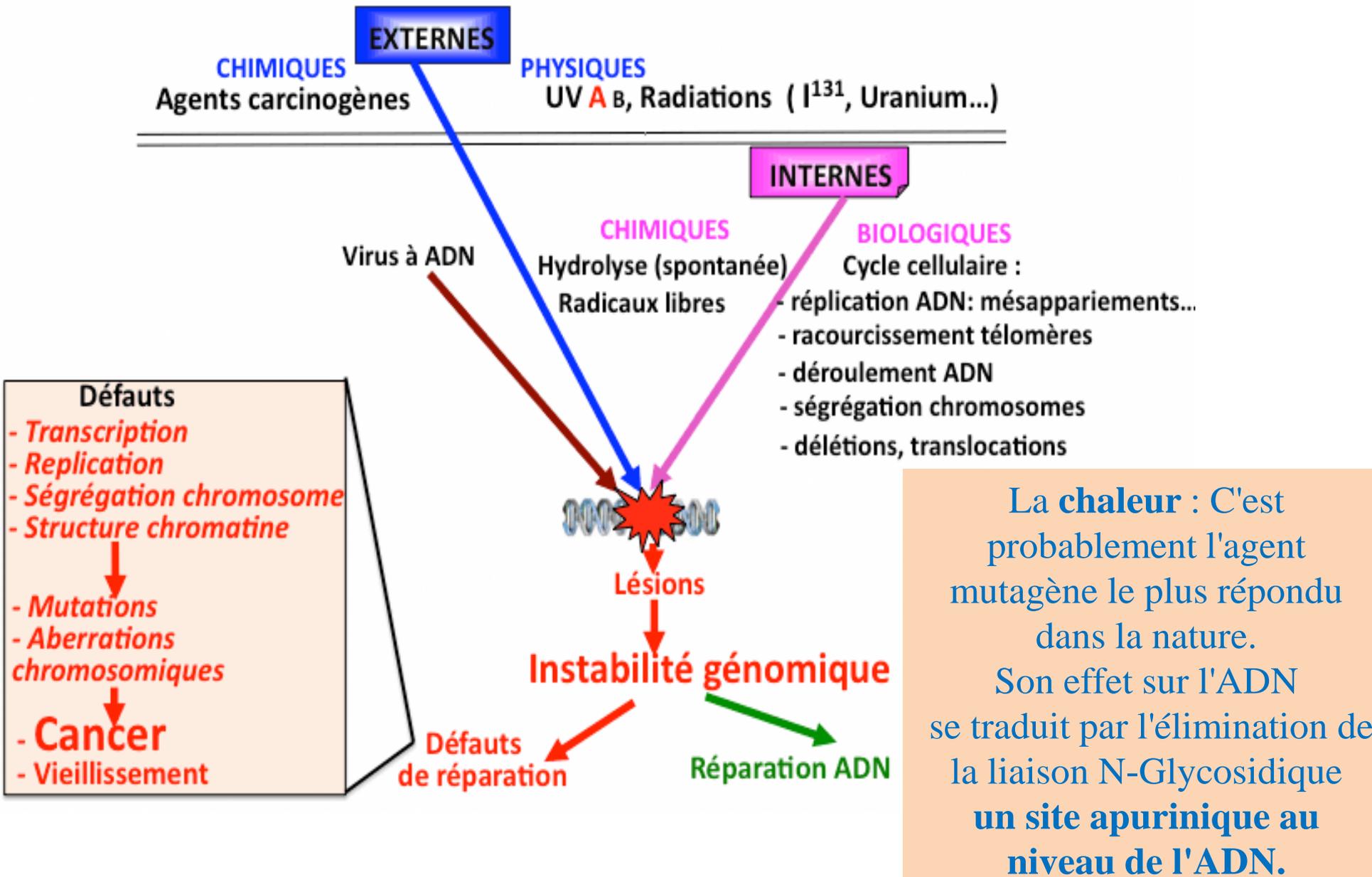
- **cassures de chaînes d'ADN**,
- **altération des bases puriques et pyrimidiques**,
- **destruction des sucres**,
- **pontages ADN-protéines**.

ces pontages se révèlent particulièrement embarrassants notamment,

lors des processus de réplication et transcription nécessitant une séparation des deux brins d'ADN.

RESUME

ORIGINE DES « LESIONS » DE L'ADN : FACTEURS DE RISQUES



III- LES MÉCANISMES BIOLOGIQUES DE LA RÉPARATION

De nombreuses menaces potentielles pèsent sur la fidélité de la réplication de l'ADN.

Les lésions de l'ADN créent une instabilité génomique et **les réponses cellulaires seront différentes** selon que le cycle cellulaire est bloqué ou non et selon l'importance de la lésion.

1- Réponses après un blocage du cycle cellulaire

***- l'ADN est peu endommagé: il est réparé .**

Il y a ensuite une **reprise du cycle cellulaire** (cas le plus fréquent). Cependant la molécule peut être mal réparée (défauts du système de réparation dus à des mutations), il s'en suit des mutations et elles confèrent à la cellule un avantage prolifératif.



Apparition d'une cellule cancéreuse.

***- l'ADN est très endommagé**

(telles que les cassures des deux brins de la molécule):

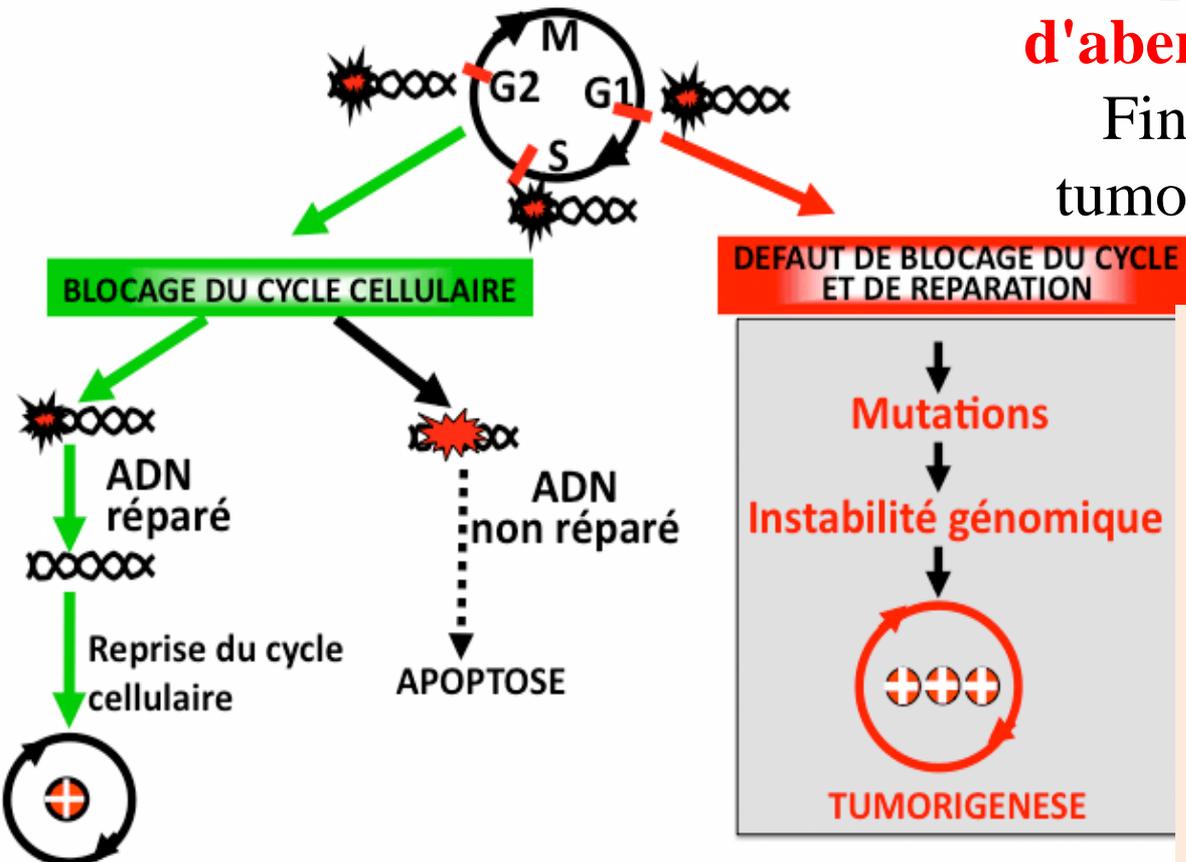
il n'est pas réparé et la cellule induit le programme d'apoptose

2- Réponses à un défaut de blocage du cycle cellulaire et de réparation de l'ADN

Les lésions sont transmises et des mutations apparaissent, entraînant une **instabilité génomique** → une cascade de défauts:

*- **défauts** de transcription, de réplication, de ségrégation chromosomique, de structure de la chromatine...

REPONSES CELLULAIRES AUX LESIONS DE L'ADN

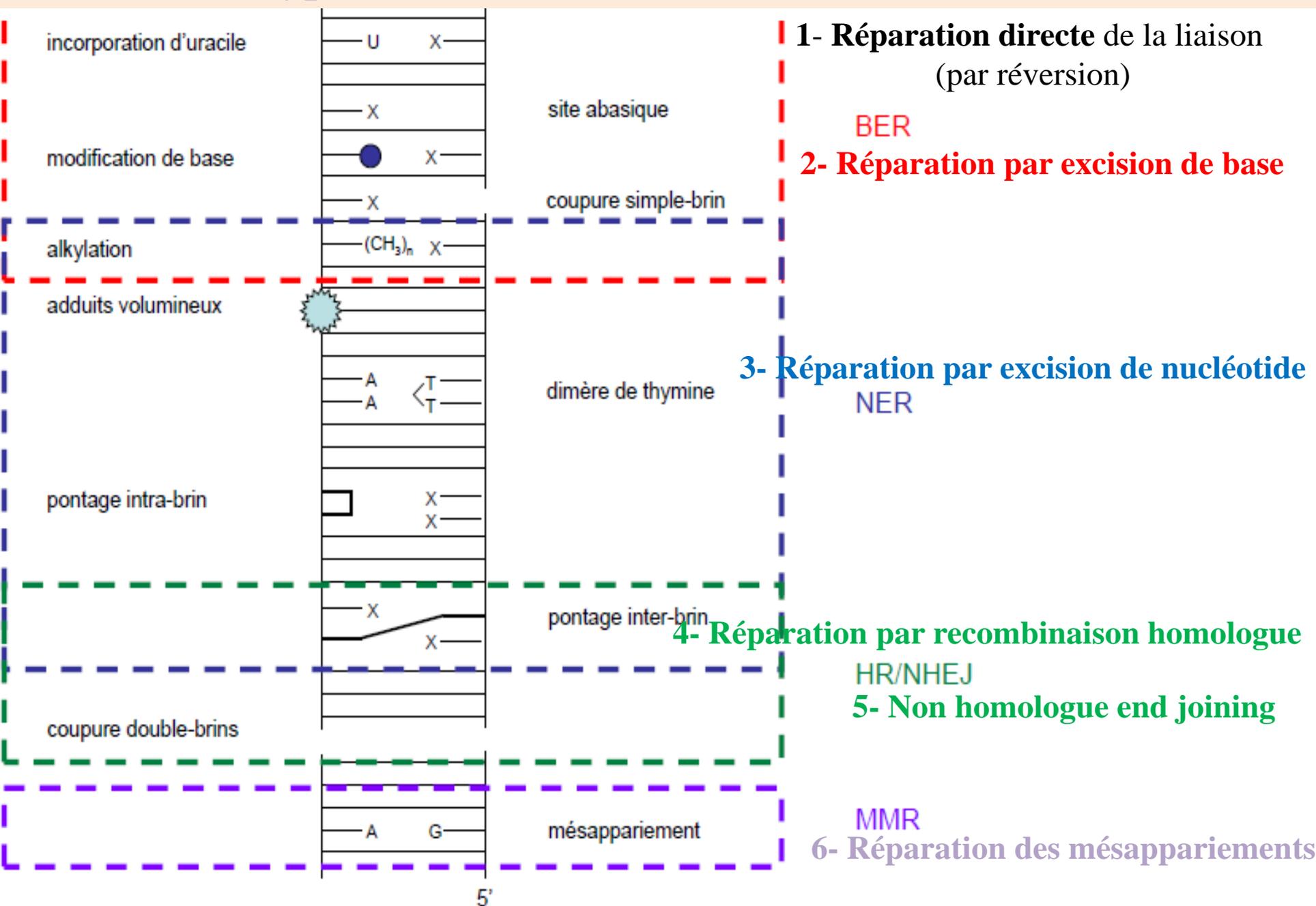


*- **apparitions de mutations et d'aberrations chromosomiques**

Finalelement le processus de tumorigenèse se met en place.

De nombreuses maladies humaines, y compris certains types de cancers, peuvent être attribuées à des défauts de réparation de l'ADN.

Les différents types de lésions de l'ADN: 6 systèmes de réparation de l'ADN



Mécanismes Préventifs: Mécanismes de Réparation

A- La prévention des erreurs:

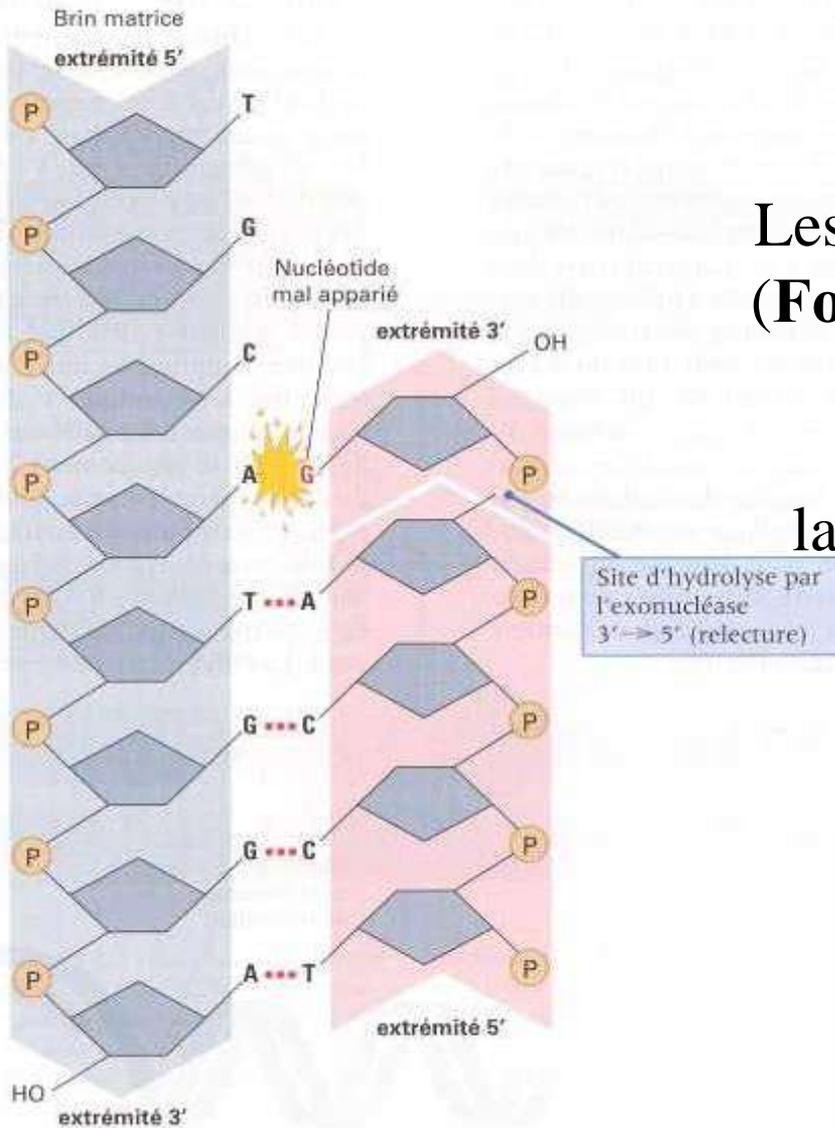
Erreurs produites par les polymérases durant la réplication

La correction sur épreuves opérée par l'ADN polymérase répare les erreurs de copie..

Les ADN polymérases vérifient leurs copies (**Fonction « d'édition » des polymérases**).

Si un mauvais nucléotide s'incorpore à la chaîne,

la polymérase recule et utilise son activité exonucléase de 3' vers 5' pour le retirer (hydrolyse) et le corriger



— exonucléase 3' → 5' pour digérer l'extrémité 3' d'un brin (correction immédiate des misappariements)

B- Le retour à l'état antérieur

(sans action de la polymérase) = **correction immédiate**

→ Réversion directe de l'altération

La façon la plus directe de réparer une lésion est **de l'inverser**,
en régénérant la base normale.

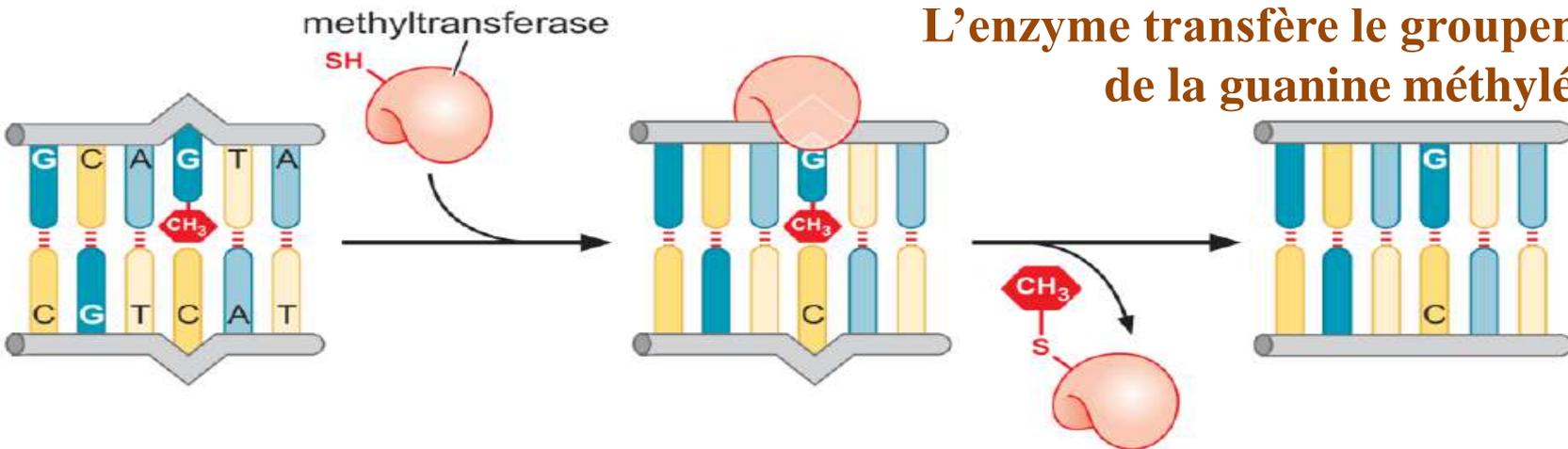
Cette inversion n'est pas toujours possible,
car **certains types de lésions sont quasiment irréversibles**.

Dans quelques cas cependant,
les lésions peuvent être réparées de cette façon.

Les alkyltransférases sont des enzymes qui inversent les lésions.

Elles enlèvent les groupements alkyle.

**L'enzyme transfère le groupement alkyl
de la guanine méthylée**



C- Les systèmes de réparation par excision

Le système de réparation par **excision-resynthèse** de nucléotides est **le plus important et le plus efficace pour éliminer la grande majorité des lésions de l'ADN.**

Les lésions produites, par **les rayons ultraviolets**, par **la plupart des cancérigènes chimiques** (aflatoxine B1,...), ou par **certains médicaments** (mitomycine C, cis-platine, ...), **sont éliminées avec une très grande efficacité par le système de réparation par excision.**

Ces réparations jouent un rôle fondamental du fait que les lésions de l'ADN entraînent une **désorganisation complète de l'activité cellulaire** :

***- blocage de la transcription** des gènes actifs,

***- blocage de la réplication de l'ADN** ou

***- synthèse translésionnelle** conduisant inévitablement à l'induction de **mutations** ou de **remaniements chromosomiques.**

Ces systèmes sont classés en deux catégories:

- 1) Réparation par excision de bases (BER)**
- 2) Réparation par excision de nucléotides (système NER)**

1) Réparation par excision de bases BER

Principe : protection des effets secondaires du métabolisme cellulaire
(**les réparations de mutations endogènes**).

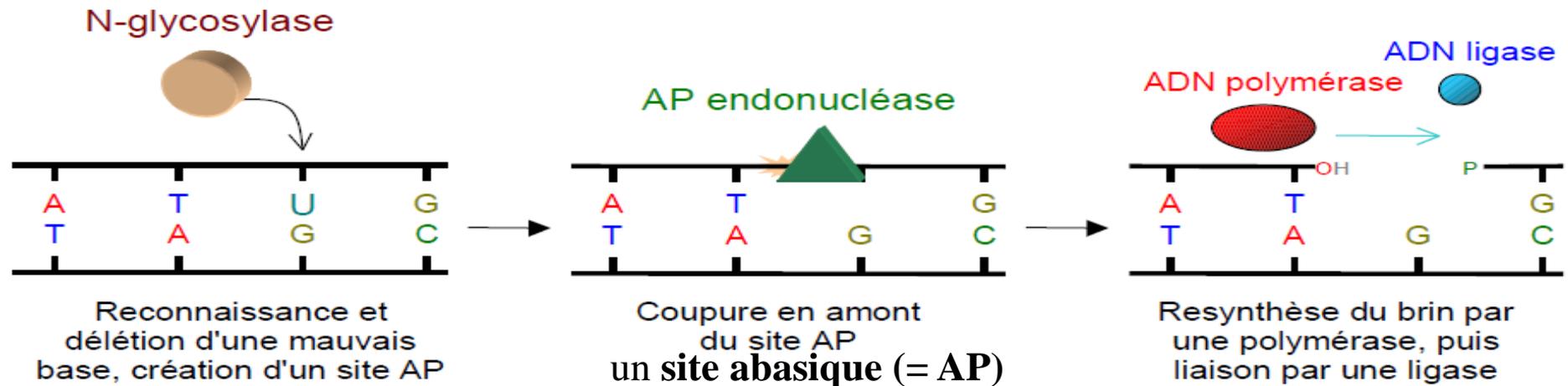
a- Réparation de lésions simples des bases (sans déformation de l'ADN)

- Oxydations - Alkylations - Désaminations - Sites AP

Dans ce cas,

ce mécanisme est induit par l'action d'ADN glycosylases,
dont la spécificité varie en fonction de la nature du dommage.
La base est alors **excisée** et une **nouvelle base** est insérée par
la polymérase en utilisant le deuxième brin comme matrice.

b- Réparation des cassures simple brin induites
par les **rayonnements ionisants** (notamment dus aux sites AP).



Représentation schématisque de la réparation par excision de bases (BER)

1. reconnaissance

*- excision de la base par une **glycosylase** spécifique: formation d'un **site AP** (apurique/apyrimidique)

*- **coupure du brin d'ADN** après reconnaissance du site AP par

AP endonucléases

2.a - réparation « short patch » :

ADN pol β , XRCC1

2.b - réparation « long patch » :

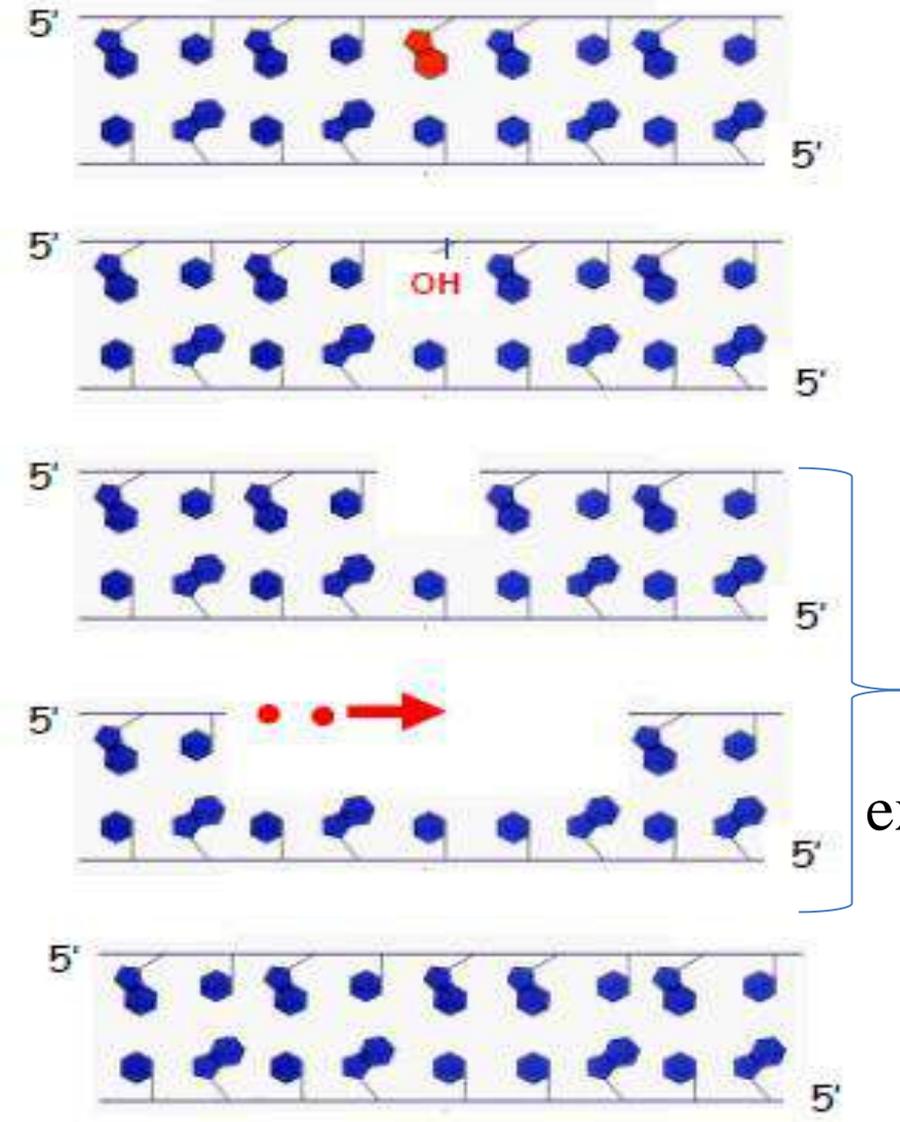
exonucléases **ADN pol δ , PCNA, RF-C,**

FEN1 endonucléase

3. DNA ligase

ADN glycosylases:

8 gènes au moins chez l'homme



Remarque : le système **BER** est essentiel à la **survie cellulaire** puisque l'absence de la **polymérase β** nécessaire à ce mécanisme est **létale**.

2) Réparation par excision de nucléotides (système NER) :

Ce système de réparation répare les mutations spatialement « **encombrantes** » (de lésions volumineuses) qui provoquent la **déformation de la double hélice** (exemple :

* **les dimères de pyrimidine** (UV),

* **l'addition de l'aflatoxine** aux résidus guanine = **Adduits intrabrins**).

Le mécanisme de réparation par excision de nucléotides est plus complexe chez l'Homme et fait appel à un nombre plus grand de protéines \approx **16 protéines chez l'homme** (**XPA**→**XPG**, **ERCC1**→**ERCC6**, **TFIIH**...).

Ce système a été essentiellement étudié chez les patients atteints d'une maladie héréditaire autosomique récessive et souvent létale :

Xeroderma Pigmentosum (XP).

Les patients sont incapables de réparer les lésions par excision de nucléotides.

Ils sont devenus très vulnérables à l'exposition aux rayonnements solaires qui leur causent des cancers de la peau.

Exemple: Mutation gène impliqué dans excision des nucléotides (système NER)

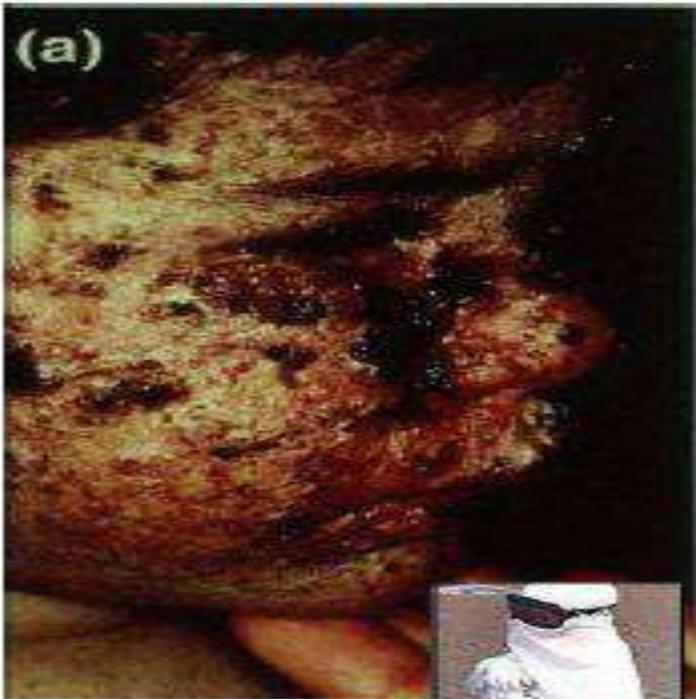
*- Défauts **NER** à l'origine du *Xeroderma pigmentosum*:
extrême **sensibilité aux UV** solaires.

Sans protection, les sujets subissent de sérieux dommages à la peau et
aux yeux  anomalies de la pigmentation dès le plus jeune âge...
et augmentation marquée du risque de

cancers cutané

 **Effet mutagénique des UV**

XP Patient



Cockayne patient



- *- *Cockayne* : nanisme
- sensibilité à la lumière
- anomalie des membres et de la face
- anomalies neurologiques
- mort précoce par neurodégénérescence
- gènes : **CSA, XPB, XPD, XPG** (sous-groupe)

Enfant de la lune



Le mécanisme général de réparation par excision de nucléotides

NER

Ex : Réparation des dimères de thymine par ce mécanisme.

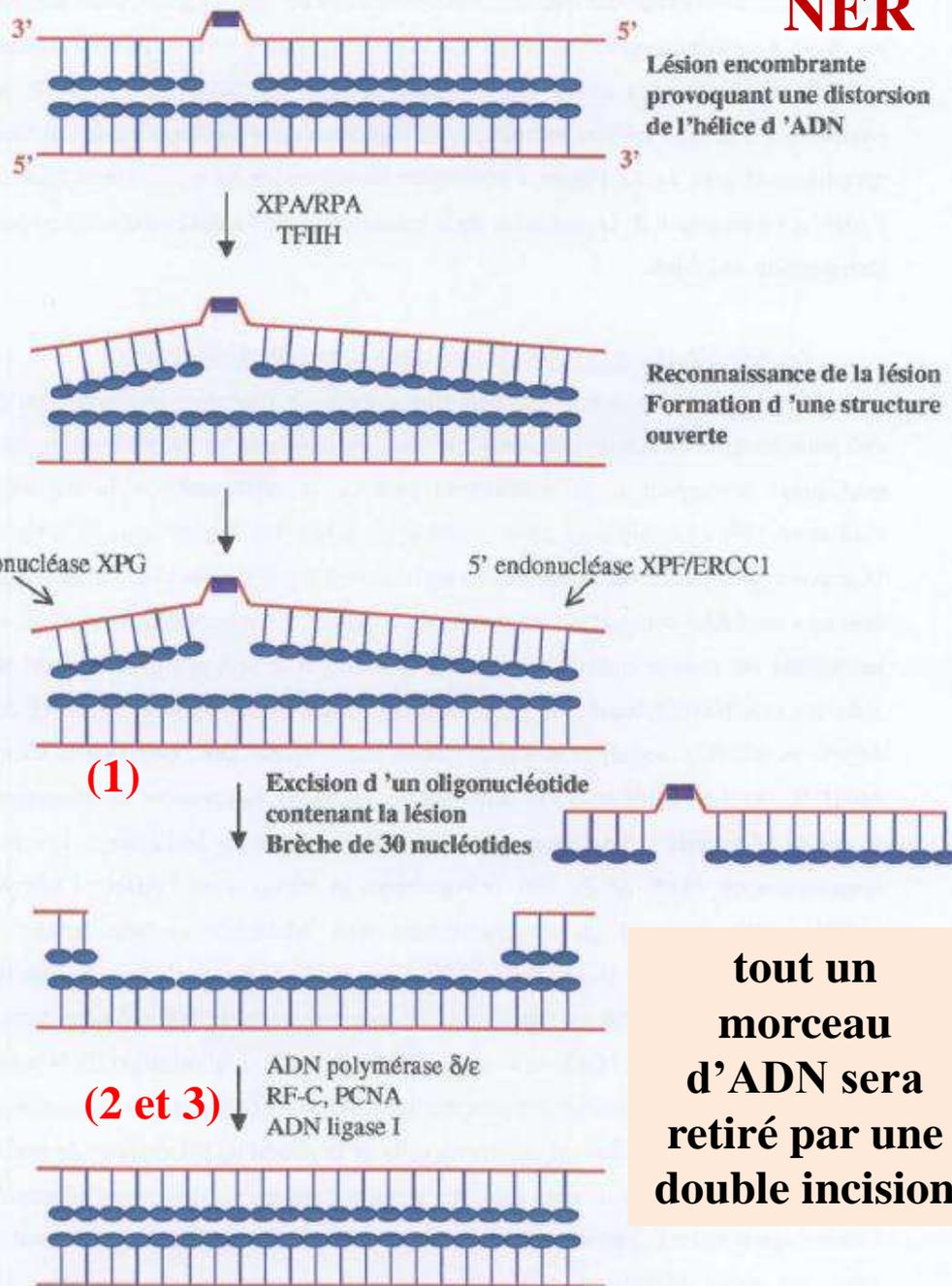
Le dommage à l'ADN est repéré (une déformation ADN).

Ce système comprend:

1- la cassure d'une liaison phosphodiester de part et d'autre de la lésion, sur le même brin, aboutissant à **l'excision d'un oligonucléotide**.

2- Cette excision laisse une brèche qui est comblée par une **synthèse réparatrice**.

3- Enfin, **une ligase soude les extrémités de la cassure**.



tout un
morceau
d'ADN sera
retiré par une
double incision

D- Réparation des Mésappariements (Mismatch Repair, MR)

Mésappariements dus à :

- Des **erreurs de polymérases** (juste après la réplication)
- **Tautomères de bases** (en cours de réplication)

Une partie de ces erreurs est corrigée par
l'activité de relecture 3'-5' des polymérases,
le reste est pris en charge par **le système MMR**.

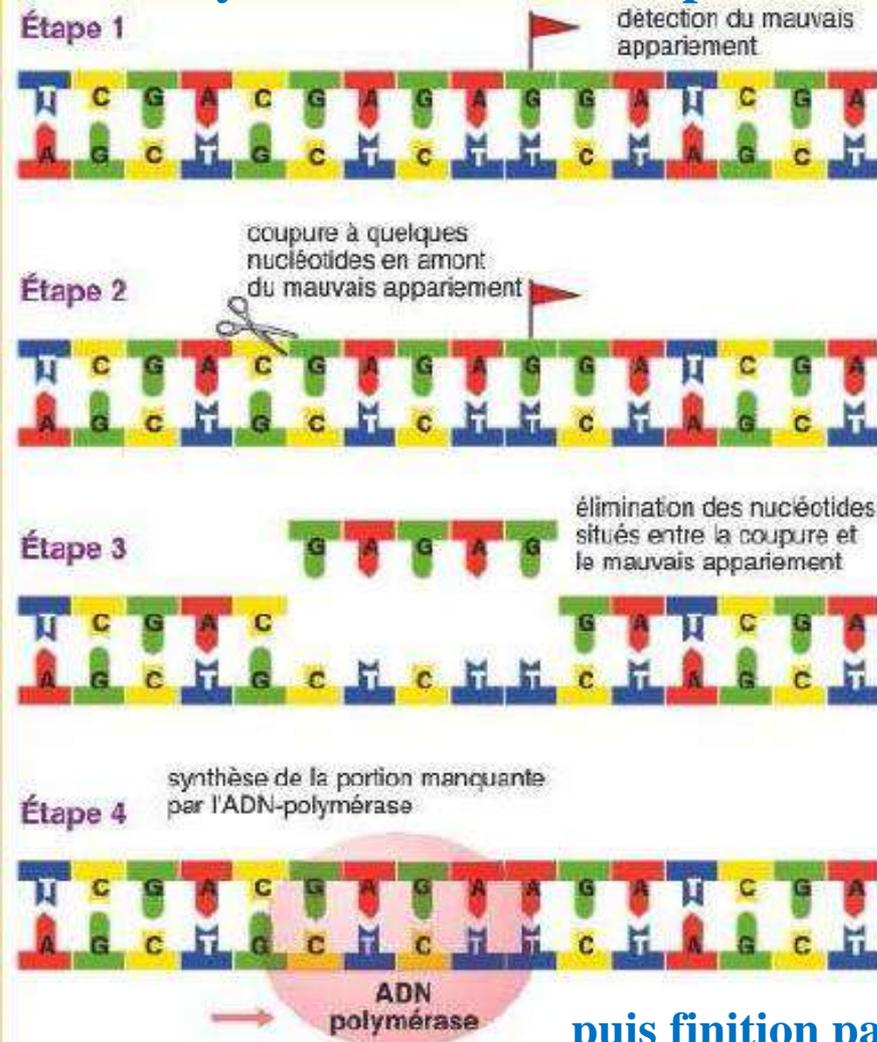
Chez l'homme, 4 gènes ont été identifiés (***hMSH2, hMLH1, hPMS1 et hPMS2***) qui reconnaît l'anomalie et déclenche le mécanisme de MMR.

Des mutations dans l'un de ces gènes
(= **les gènes des enzymes de réparation des erreurs d'appariements**)
prédisposent à des formes héréditaires du cancer du colon appelées
cancer du colon héréditaire sans polypose (**HNPC**).

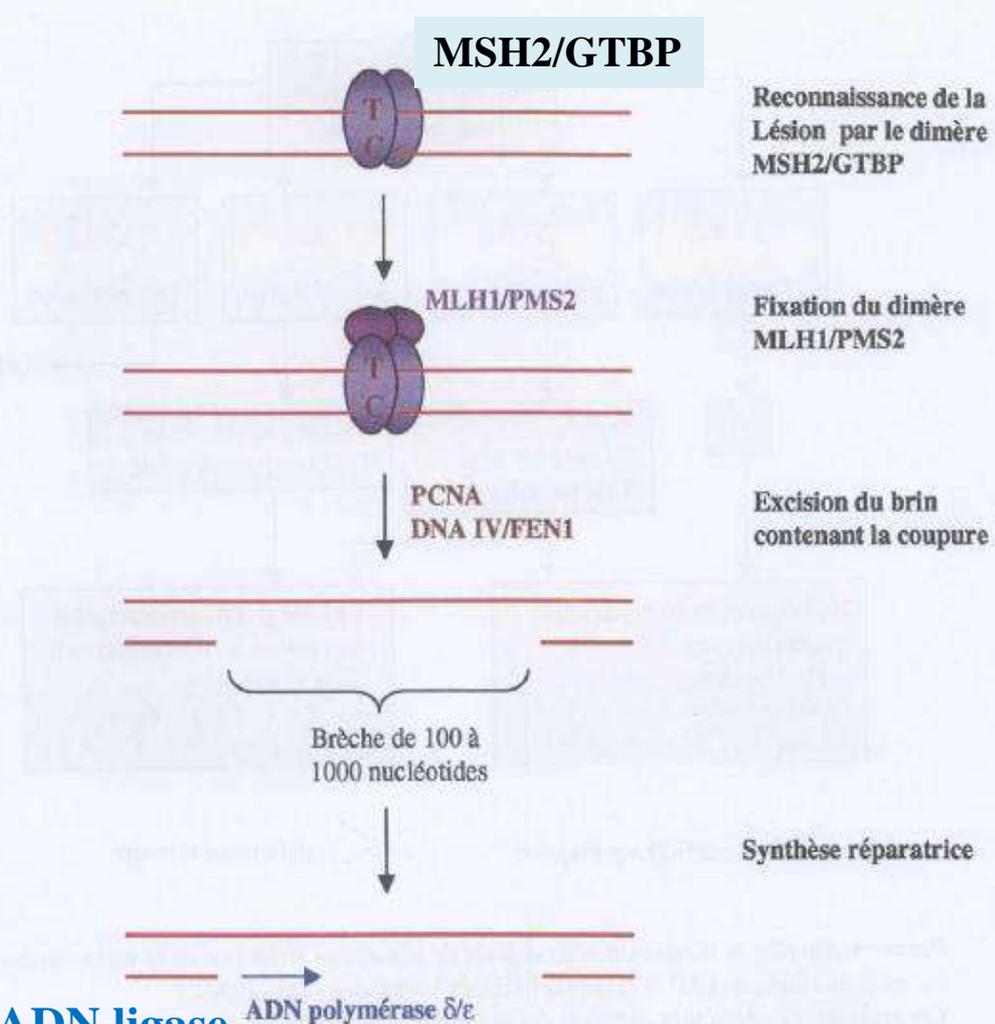
1. Reconnaissance du mésappariement par MSH2 et MSH6.
2. Recrutement de MLH1 et PMS2 et ouverture du brin lésé.
3. Déplacement du complexe et recrutement de l'exonucléase1 au niveau du site de coupure.

4. digestion 3'-5' par exo 1 et protection du simple brin .

5. Re-synthèse du brin complémentaire par ADN pol puis finition par ADN ligase.

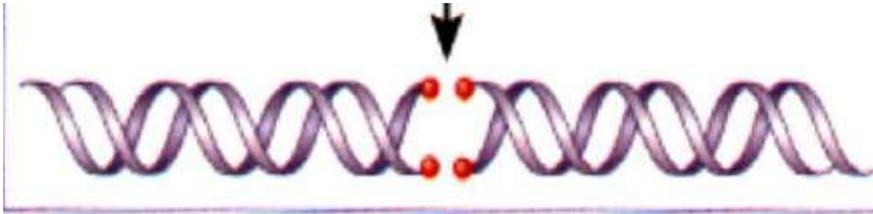


puis finition par ADN ligase.



E- Réparation par recombinaison de l'ADN

Ce système de réparation est mis en jeu lorsqu'il y a formation **de cassures double brin d'ADN** dues aux :



- **Rayonnements**
- **Agents anti tumeur**
- **Radicaux** (oxydation de l'ADN)...

Réparation est possible grâce à **2 systèmes de recombinaison**.

1*- La recombinaison homologue (HR),

qui est un mécanisme assez lent du fait qu'il utilise le chromosome homologue non endommagé pour assurer une réparation fidèle de la lésion,

2*- et la recombinaison non homologue ou réparation par jonction d'extrémités (*end-joining*) (NHEJ),

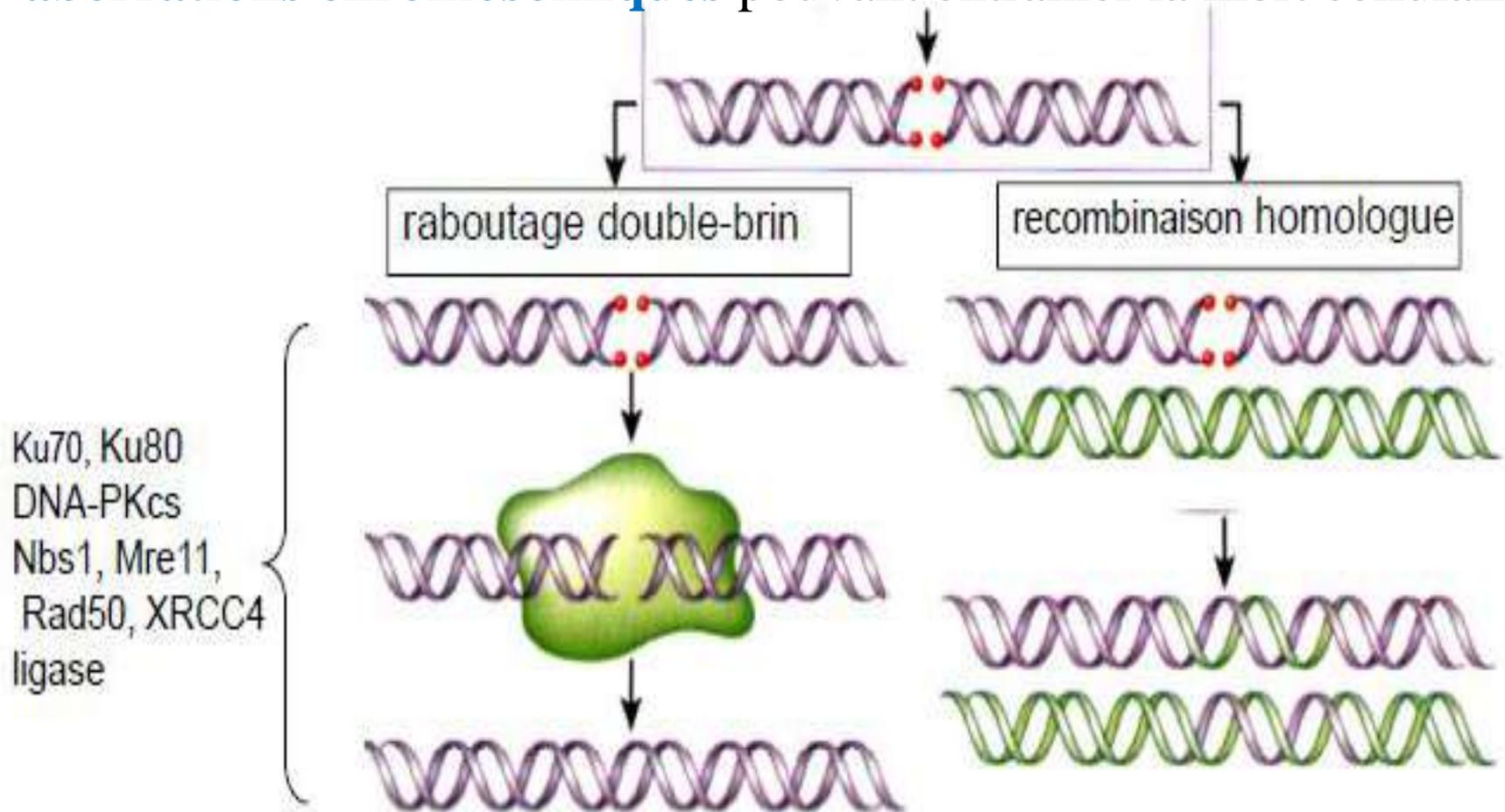
qui est beaucoup plus rapide mais dont le manque de fidélité peut conduire à l'insertion ou à la délétion de quelques nucléotides au moment de la jonction.

Cette réparation, de type « **couper-coller** », ne nécessite pas une homologie de séquence, elle relie simplement les extrémités de la cassure ensemble

REMARQUE: La réparation des cassures double-brin de l'ADN

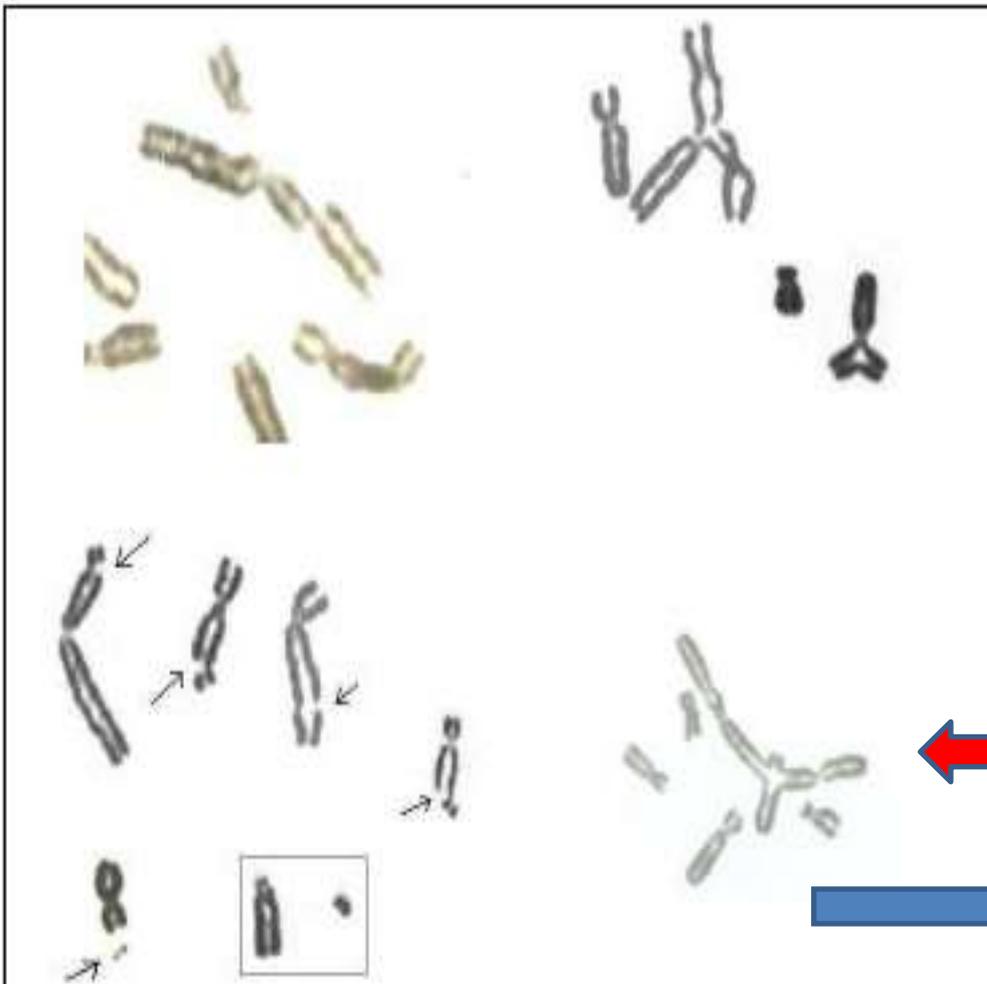
Les cassures double-brin (DSBs) sont une forme de lésion de l'ADN particulièrement toxique pour la cellule.

Elles ont des conséquences potentiellement dramatiques pour la cellule : **fragmentation des chromosomes, translocations, et autres aberrations chromosomiques** pouvant entraîner la mort cellulaire.



1- Réparation par recombinaison homologue (HRR)

Elle consiste à se servir de la séquence homologue sur le chromosome non endommagé comme « **modèle** » pour la nouvelle synthèse de brin. Cette voie implique le recrutement du **complexe MRN** constitué des trois molécules **Mre11, Nbs1 et Rad50** au niveau des extrémités de la cassure.

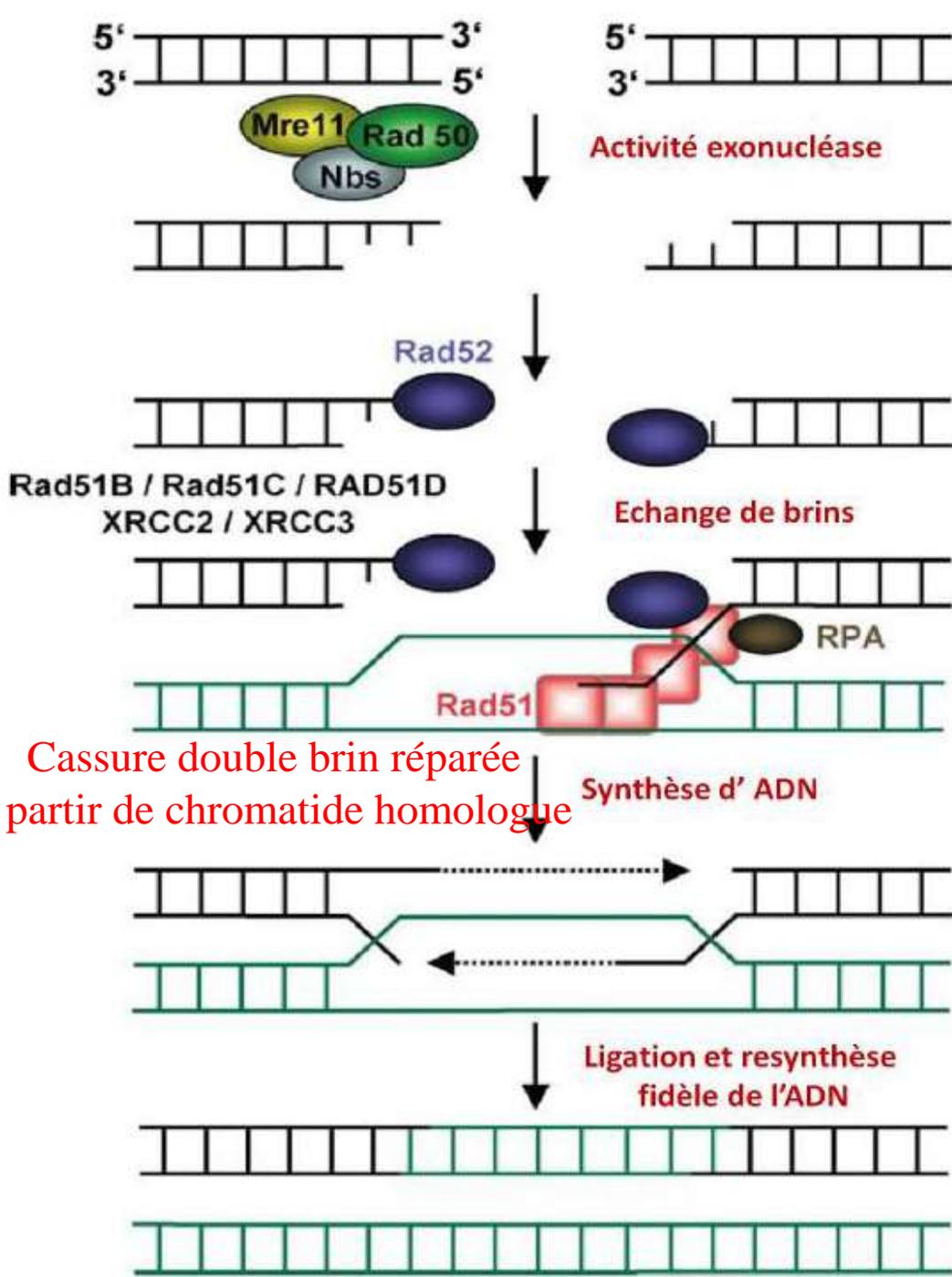


Une mutation faux-sens du gène codant pour la protéine **RAD51C**, impliquée dans la réparation de l'ADN par **recombinaison homologue**, est responsable de l'apparition d'anomalies congénitales sévères, caractéristiques

← de l'**anémie de Fanconi** (autosomal récessif).

→ **la susceptibilité aux cancers**

La recombinaison homologue commence



1- avec **résection nucléolytique** dans le sens 5' 3' assurée par le complexe protéique

MRE11-Rad50-NBS1, formant **un 3'** un fragment d'ADN simple brin,

2- auquel **se lie Rad52**.

Rad52 interagit avec **Rad51**, provoquant un échange de brin d'ADN avec le brin intact d'ADN homologue.

3- **L'assemblage de la nucléoprotéine Rad51** est facilitée par différentes protéines paralogues (comme **Rad51B, RAD51C et RAD51D, XRCC2 et XRCC3**).

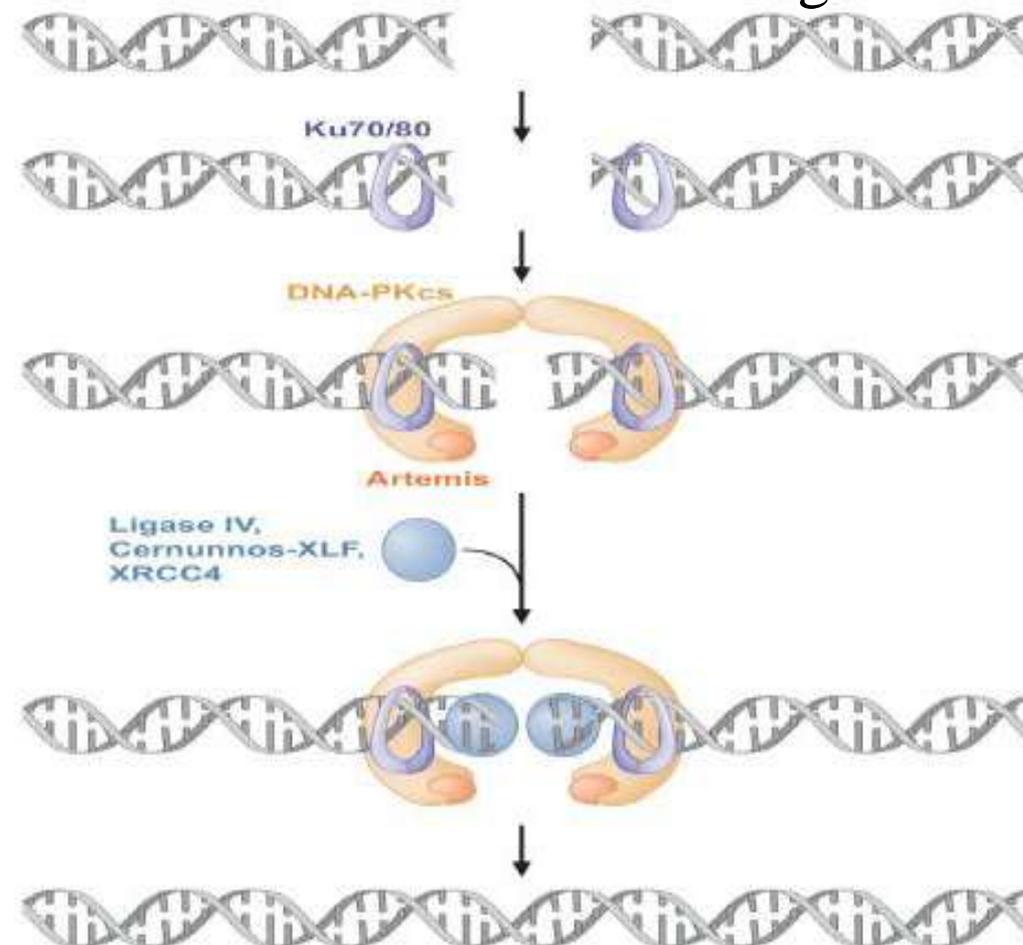
4 - **Après la synthèse de l'ADN,**
5- **la ligation et la migration du brin,** la structure initiale de l'ADN est résolue.

Reconstitution fidèle de l'ADN

Cassure double brin réparée partir de chromatide homologue

2- Réparation par recombinaison non homologue (Non-Homologous-End-Joining, NHEJ)

Ce mécanisme, majoritaire chez l'Homme, consiste, après reconnaissance de la lésion, à « **rabouter** » les extrémités double brin de l'ADN générées par la cassure.



1- l'hétérodimère Ku70/80 fixe les extrémités d'ADN double brin au niveau de la cassure,

2- puis DNA-Pkcs est recrutée et interagit avec l'ADN fixe à Ku pour former le complexe **DNA-PK**.

Deux protéines **DNA-PKcs**, de part et d'autre de la cassure, en association avec **Ku**,

3- assurent le maintien des extrémités dans une configuration permettant la **maturation** puis

4- la ligation des extrémités d'ADN par le complexe **XRCC4-ligase IV**.

Reconstitution non fidèle de l'ADN

associée à une perte de quelques nucléotides lors de la réparation

Sources des dommages

Intrinsèque
Modifications de bases spontanées, erreurs de réplication

Agents chimique
Endogènes (radicaux libres)
Exogènes (Mutagènes chimiques)

Radiations
Radiations Ultraviolettes
Radiations ionisantes

SYNTHESE



Lésions de l'ADN

Mésappariements et modifications de bases, insertions, délétions, cassures de brins

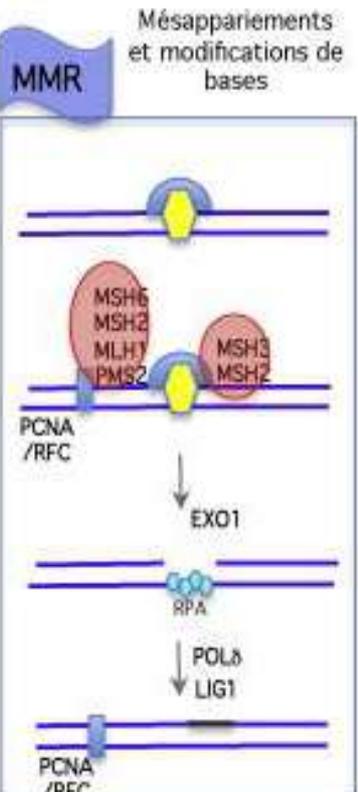
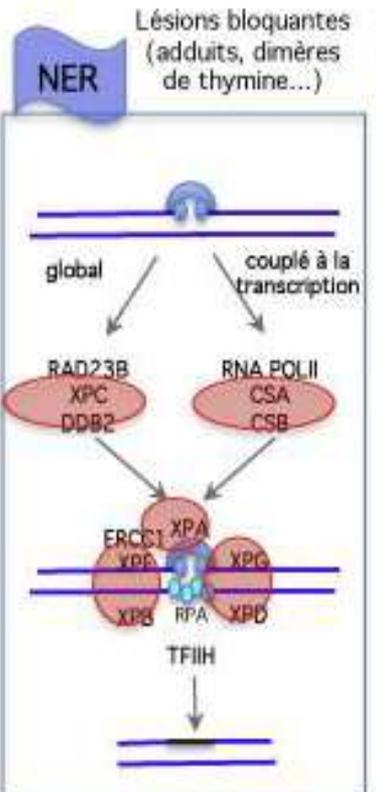
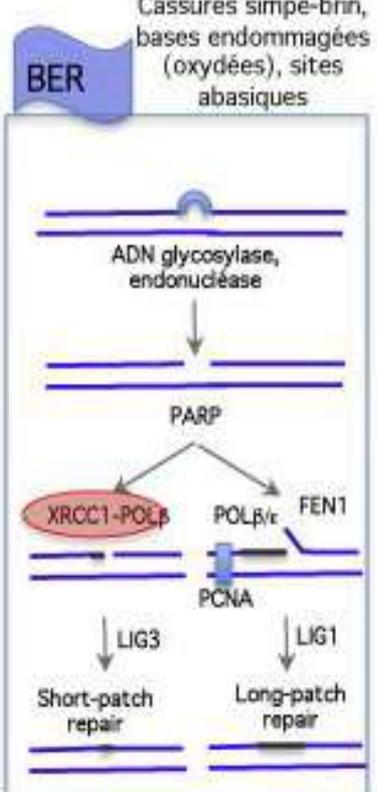
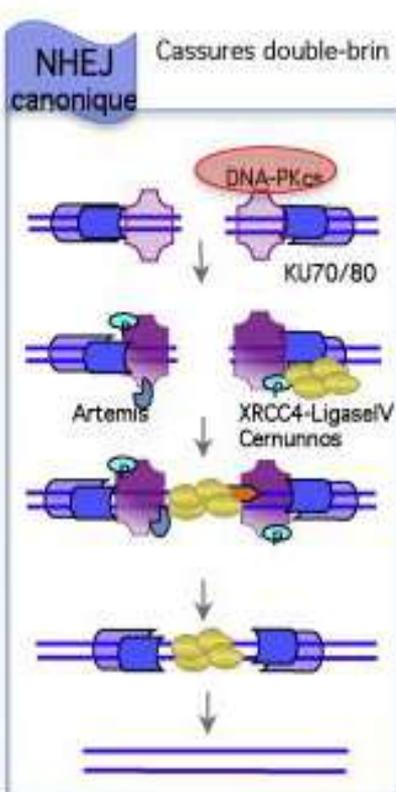
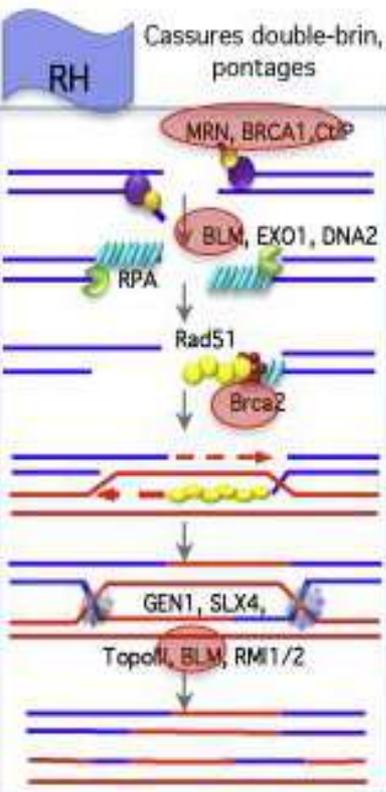
Modifications de bases, sites abasiques, cassures de brin

Pontages, cassures de brin

Dimères de pyrimidine, modifications de bases

Sites abasiques, modifications de bases, cassures de brin

Mécanismes de réparation



CONCLUSION GENERALE

Dans les cellules, l'ADN est soumis continuellement à des activités métaboliques normales et à des facteurs environnementaux (qui sont le plus souvent de nature chimique comme les radicaux libres de l'oxygène ou physique, comme les rayonnements ionisants) portant atteinte à son intégrité.

On estime entre mille et plus d'un million le nombre de lésions par cellule et par jour.

Beaucoup de ces lésions provoquent de tels dommages que la cellule elle-même ne pourrait se reproduire ou donnerait naissance à des cellules-filles non viables si différents processus de réparation n'intervenaient pas.

La vitesse et le taux de réparation de l'ADN dépendent de nombreux facteurs, comme le type et l'âge de la cellule ainsi que de l'environnement extracellulaire.

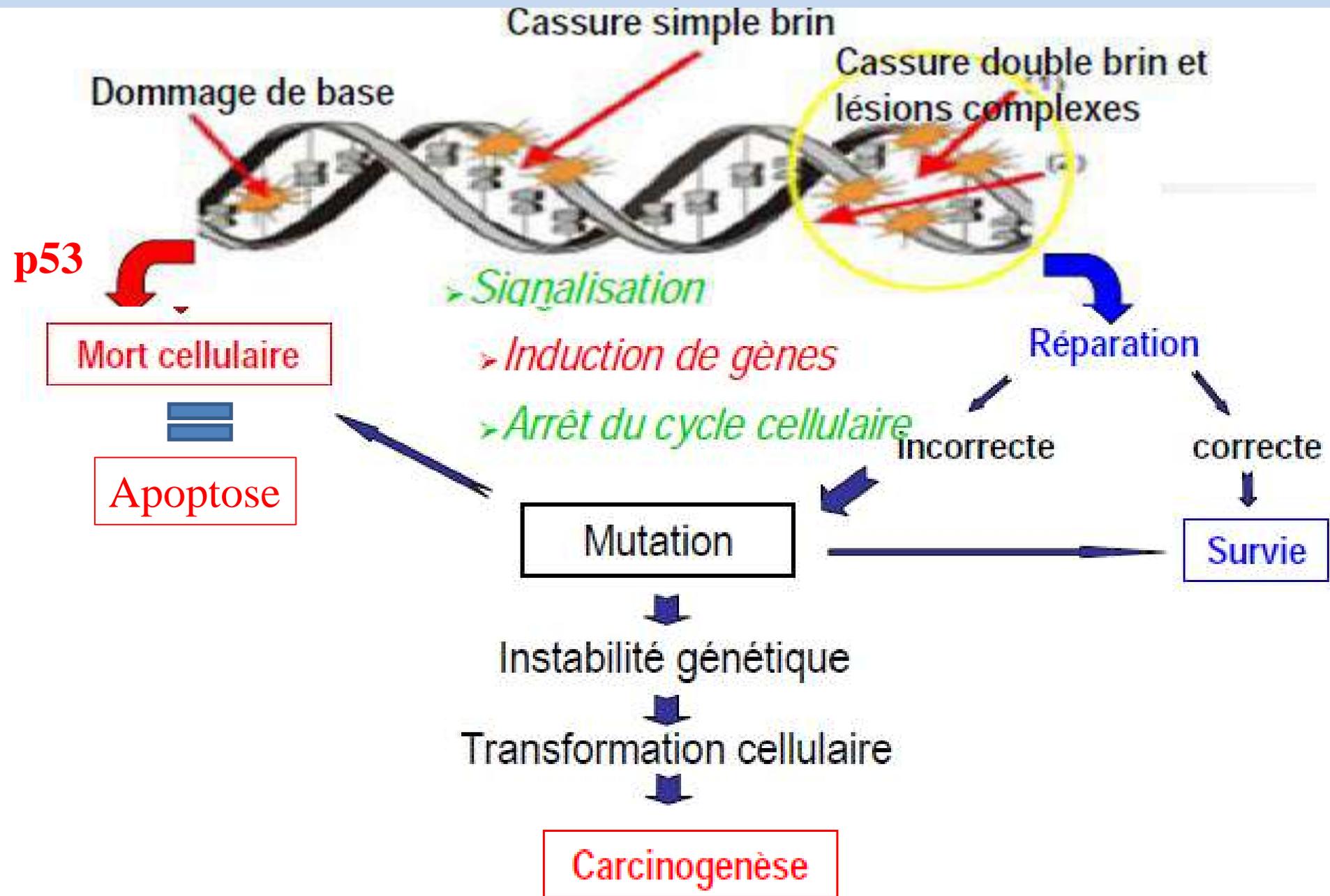
Une cellule qui a accumulé une grande quantité de dommages à son ADN,
ou une cellule qui n'est plus capable d'effectuer efficacement les réparations des dommages subis par son ADN,
peut entrer dans l'un des **trois états suivants**:

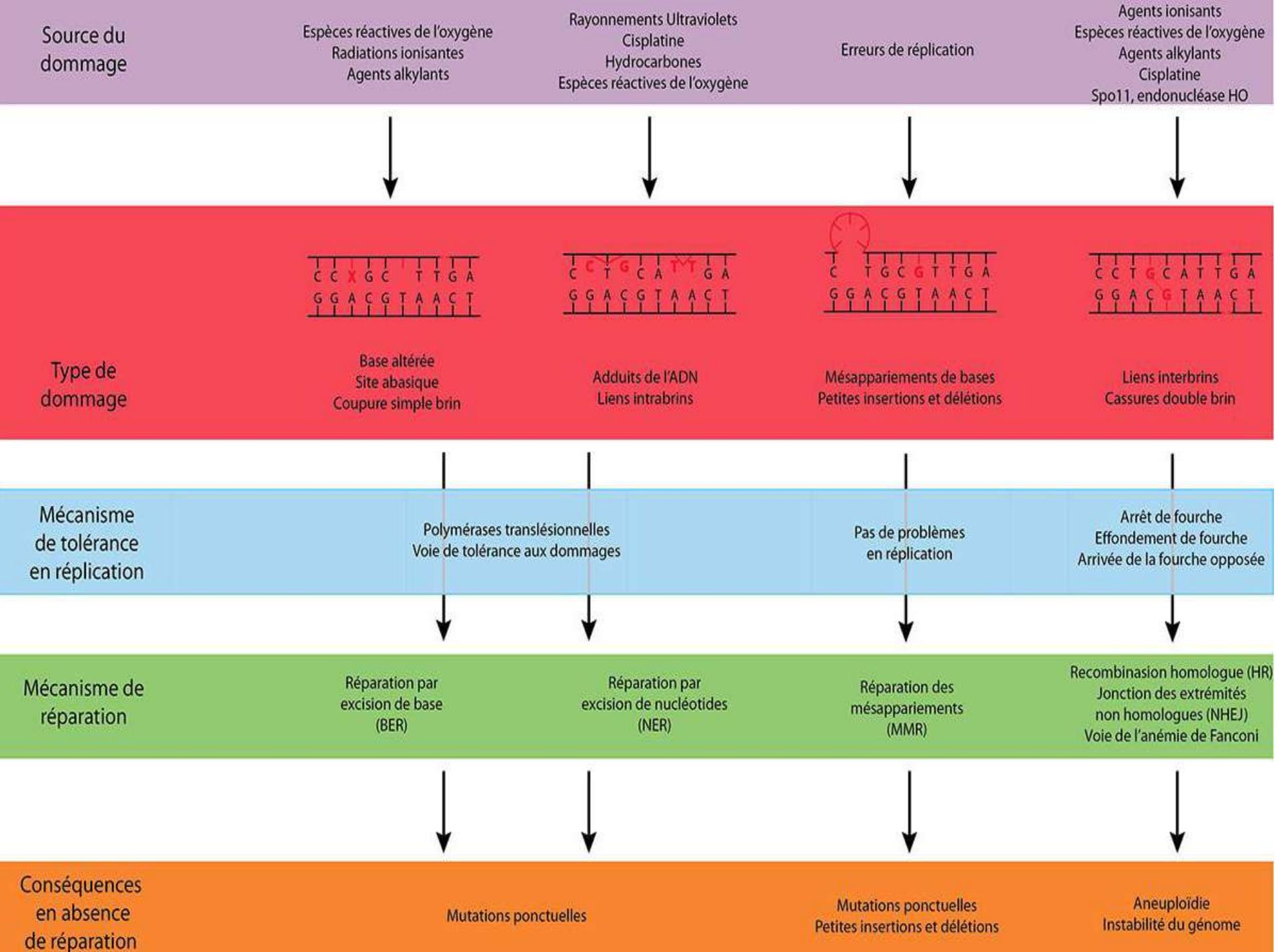
- 1 * **un état de dormance irréversible**, connu sous le nom de **sénescence**
- 2 * **une mort par suicide cellulaire**, également connu sous le nom **d'apoptose** ou **mort cellulaire programmée**
- 3 * **une division cellulaire non contrôlée** qui va conduire à la formation d'une **tumeur cancéreuse**.

La capacité de réparation de l'ADN d'une cellule est essentielle à l'intégrité de son génome et, donc,
à son fonctionnement normal et à celui de l'organisme.

Si les fourches de réplication arrêtées ne sont pas débloquées, des réarrangements chromosomiques (translocations, inversions ou délétions) peuvent se produire et contribuer aux stades précoces de la cancérogenèse.

Réponse aux agents génotoxiques (radiations etc.)





IV- Conversion génique

❖ La **conversion génique** est un mécanisme de recombinaison qui, contrairement au *crossing-over*,

correspond à **un transfert unidirectionnel d'information génétique** .

❖ Elle conduit au remplacement d'une séquence d'ADN par une autre, apparentée ***non allélique*** (conversion interlocus) ou ***allélique*** (conversion interallélique).

❖ Ce remplacement peut entraîner dans le gène receveur une série de changements nucléotidiques répartis sur une région assez courte .

Dans certains cas, la séquence donneuse est un pseudogène, inactivé par l'accumulation de mutations,

et le transfert d'une de ces mutations inactive le gène receveur :

c'est le cas de

l'hyperplasie surrénalienne,

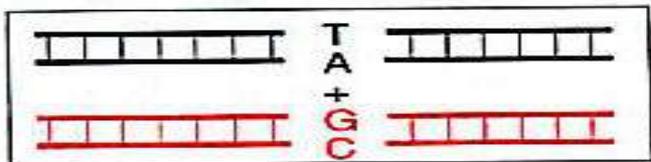
la maladie de Gaucher.

GCCG TACGCTG
CGGC ATGCGAC

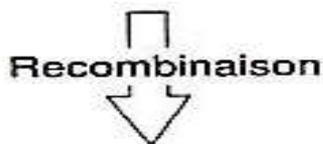
Séquence ou allèle 1

GCCGGACGCTG
CGGCCTGCGAC

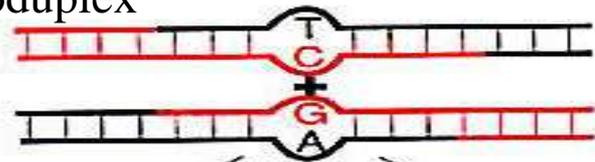
Séquence ou allèle 2



Sujet 1,2

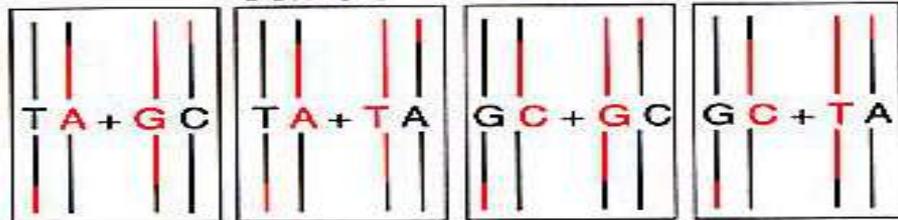


Mismatch sur l'hétéroduplex



ou ou ou

Conversion Conversion



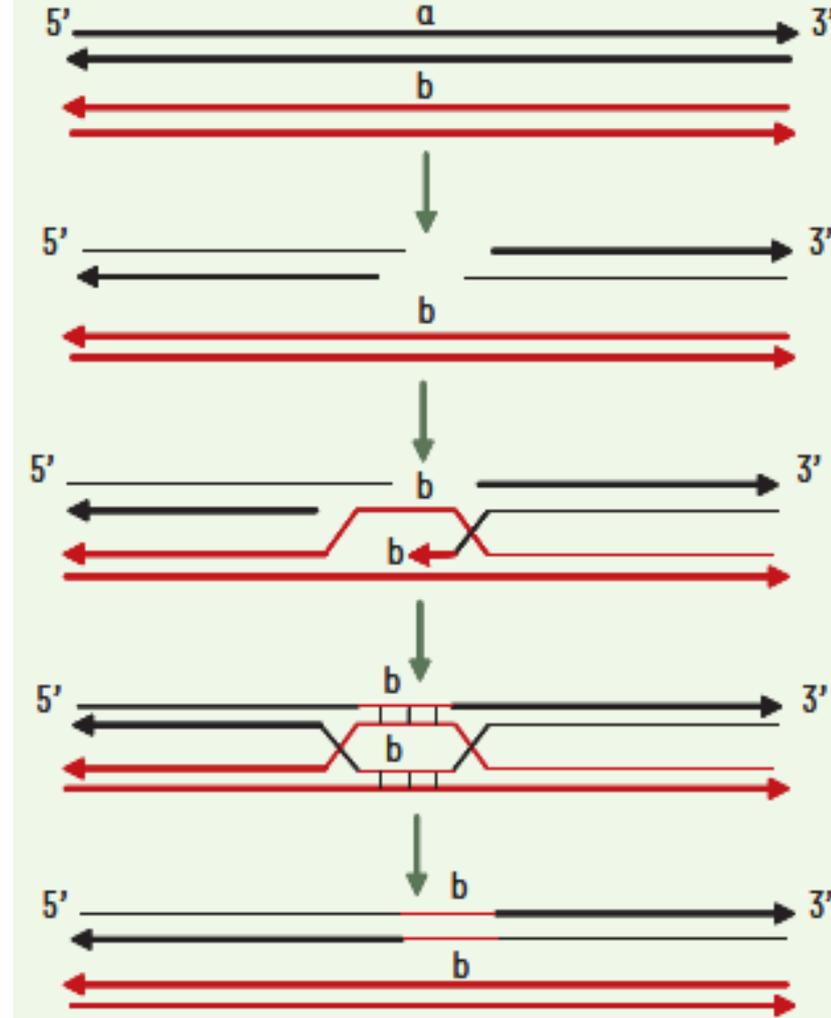
Sujet 1,2

Sujet 1,1

Sujet 2,2

Sujet 1,2

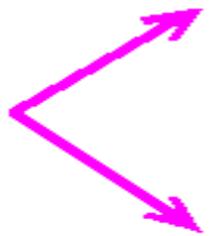
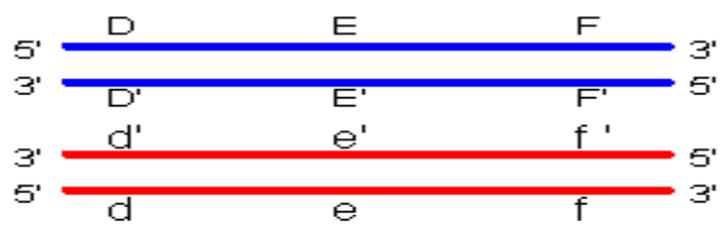
Conversion génique par correction d'hétéroduplex



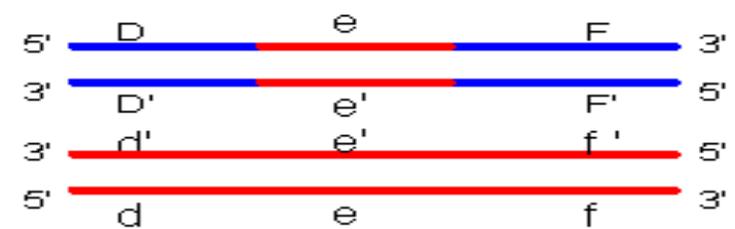
Conversion génique entre deux chromosomes homologues.

Les séquences des brins du duplex accepteur ont été modifiées au profit des séquences donneuses.

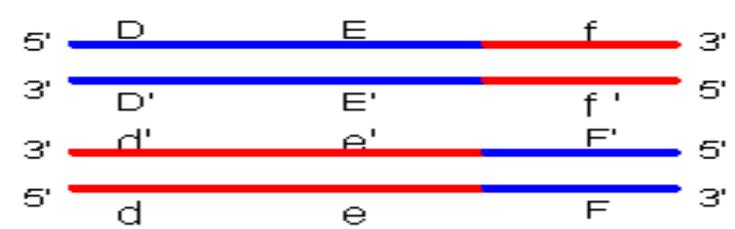
(a)



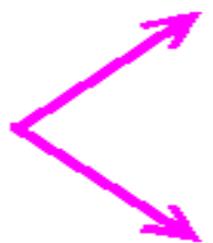
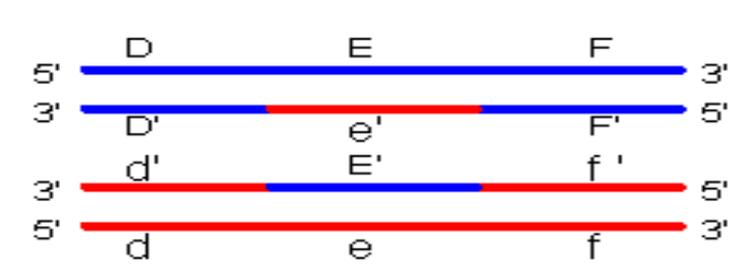
(b) Gene conversion



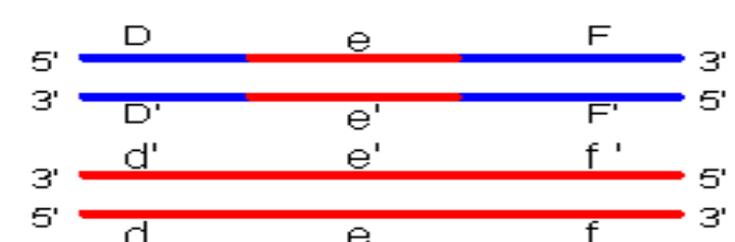
(c) Crossover



(a) Heteroduplexes



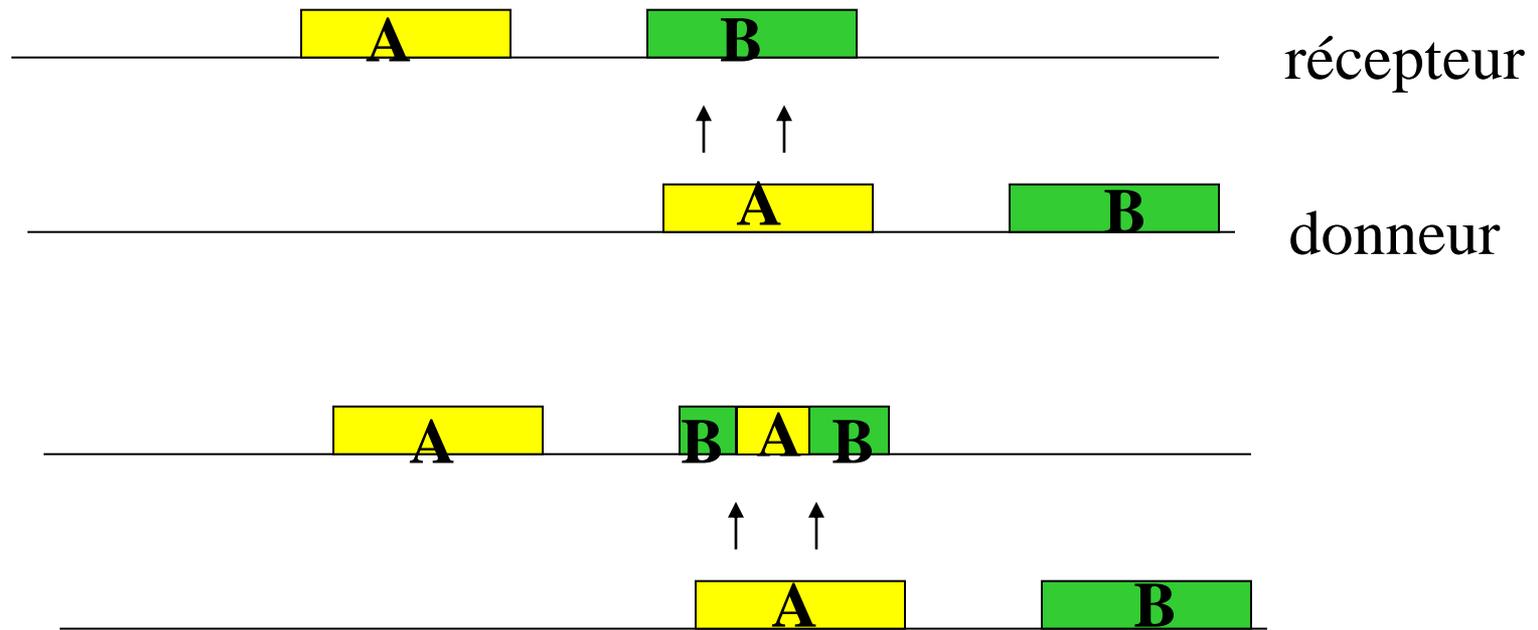
(b) Gene conversion



(c) No gene conversion



Conversion génique : transfert non réciproque d'information génétique entre 2 gènes ayant une homologie élevée



Exemples : Maladie de Gaucher de type I, hyperplasie congénitale des surrénales

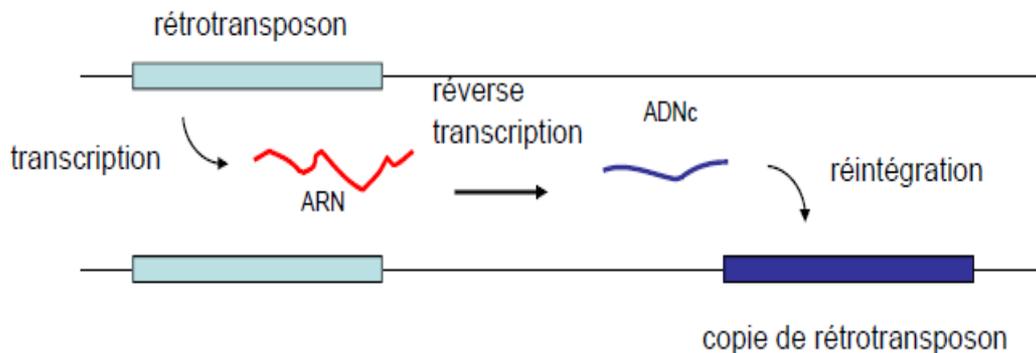
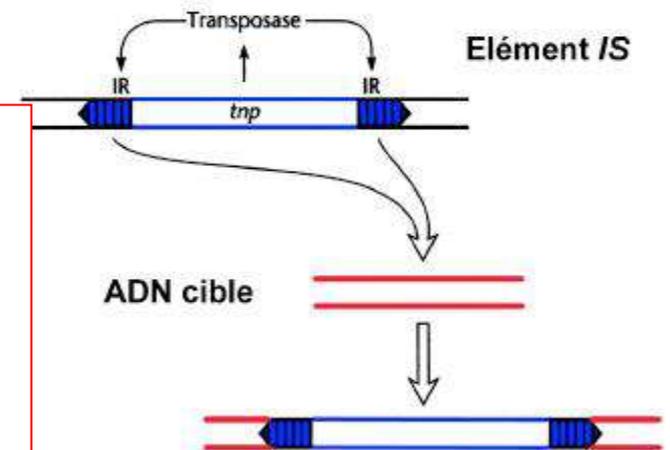
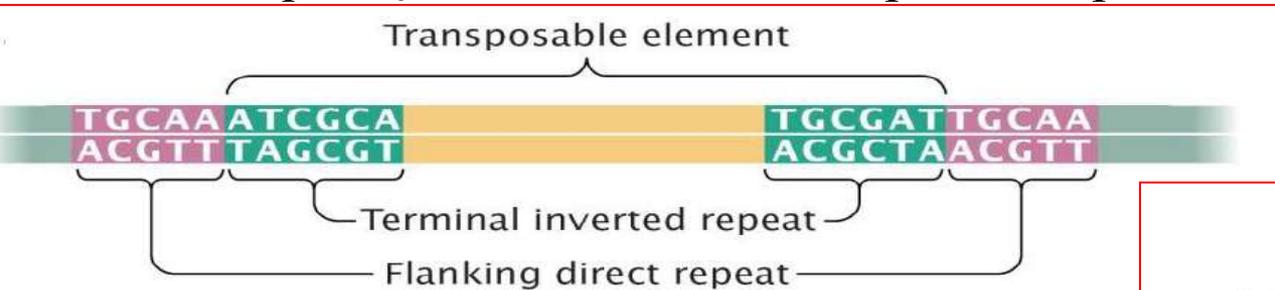
V- MUTATIONS RARES

INSERTION D'ÉLÉMENTS TRANSPOSABLES:

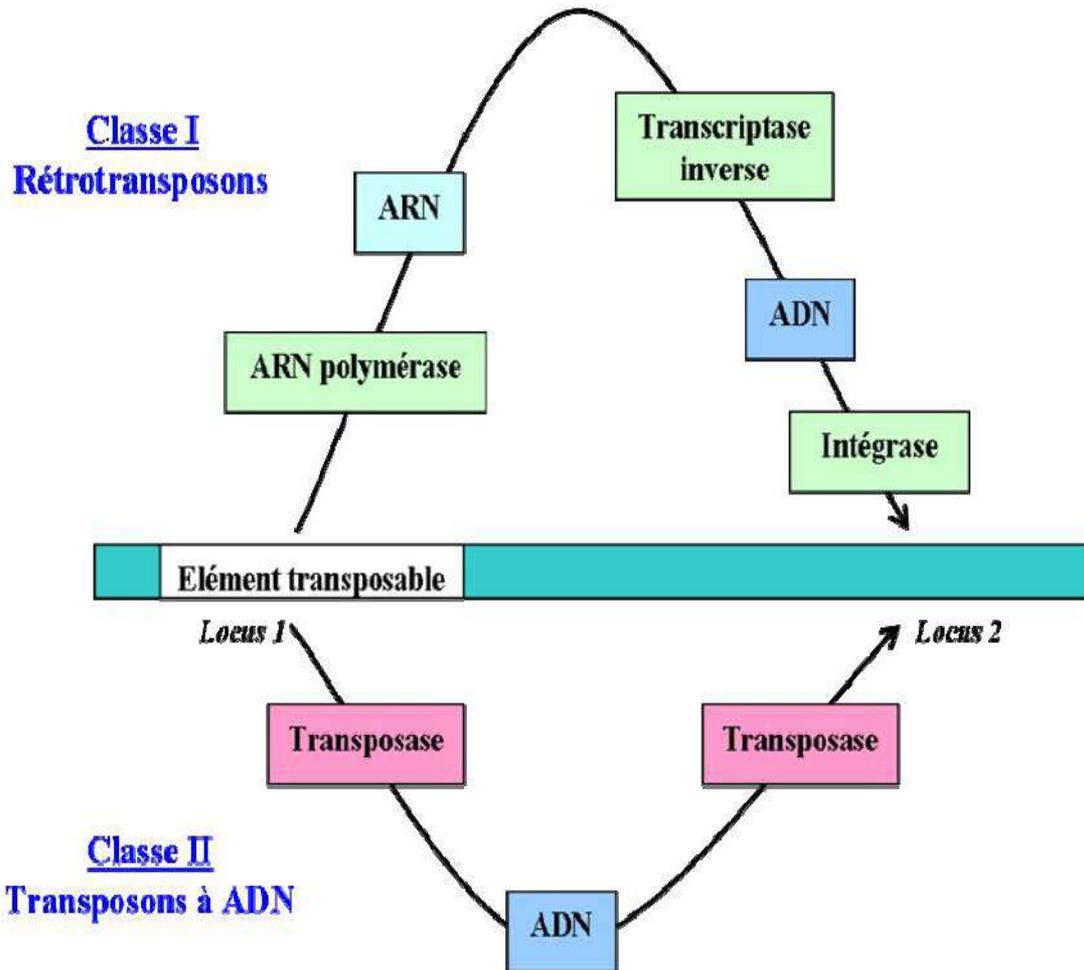
Les **éléments transposables** sont des séquences d'ADN qui sont capables de se déplacer d'un point à un autre (site cible) du génome.

On les appelle aussi **éléments mobiles**.

- Ce déplacement est dit **transposition**.
- elle utilise une enzyme particulière = **la Transposase**
- L'ADN qui contient l'élément mobile = **ADN hôte**
- L'ADN qui reçoit l'élément mobile après transposition = **ADN cible**



❖ Les éléments transposables représentent environ la moitié du génome humain et sont divisés en deux types:



I- les rétrotransposons

(plus de 40 % du génome humain),

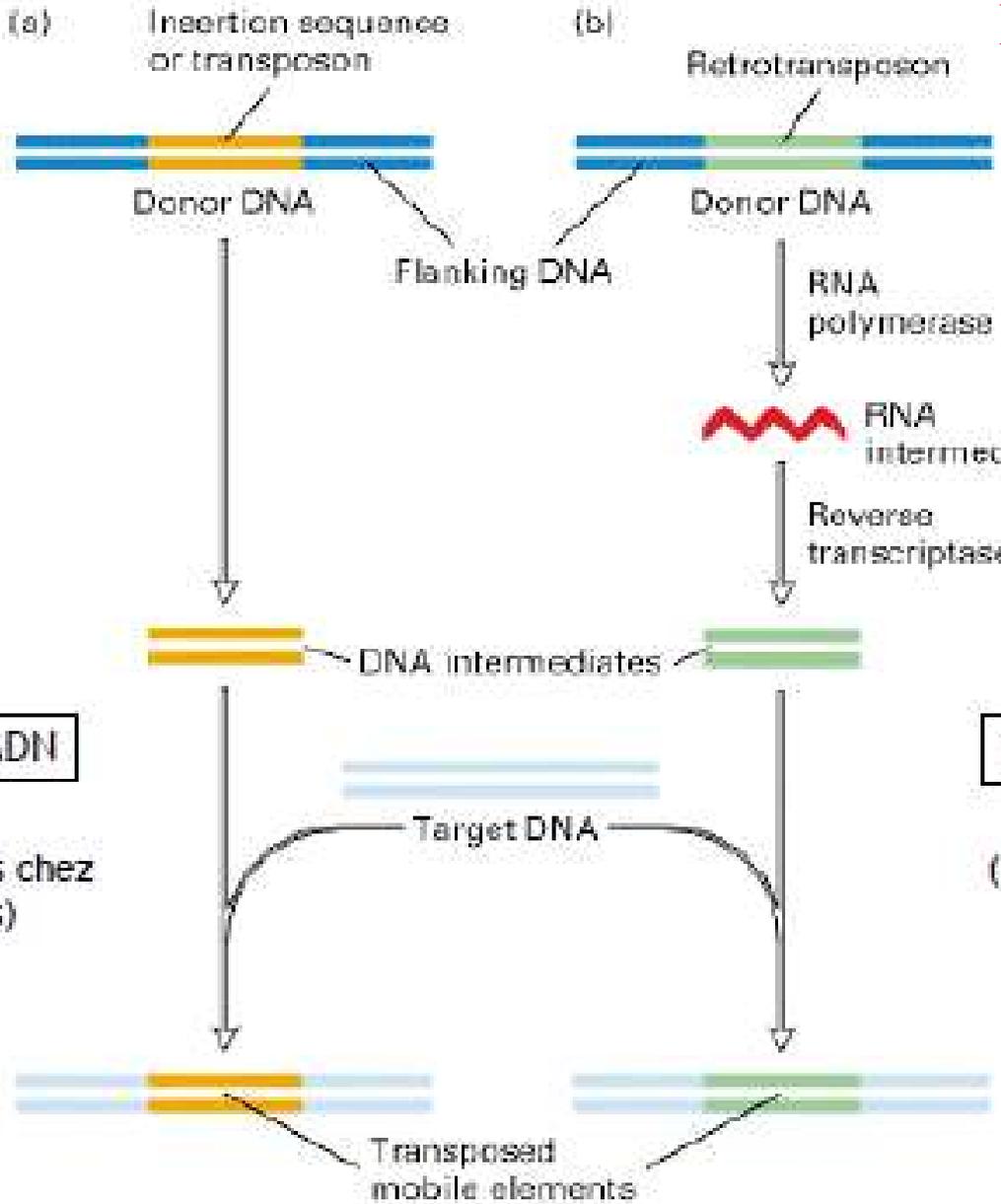
qui utilisent un **intermédiaire ARN** lors de leur mobilisation selon un mécanisme de type **copier/coller** gouverné en particulier par une transcriptase inverse.

II- les transposons (environ 3 % du génome humain),

qui se mobilisent sous **forme d'ADN** selon un mécanisme de type « **couper/coller** » gouverné par une **transposase**.

ce phénomène ne consiste pas en l'échange de matériel génétique mais en **l'addition pure et simple d'ADN** au sein de l'ADN receveur.

➤ Deux types de transposons



Transposons à ADN

Transposons à ARN

(Les plus abondants chez les procaryotes)

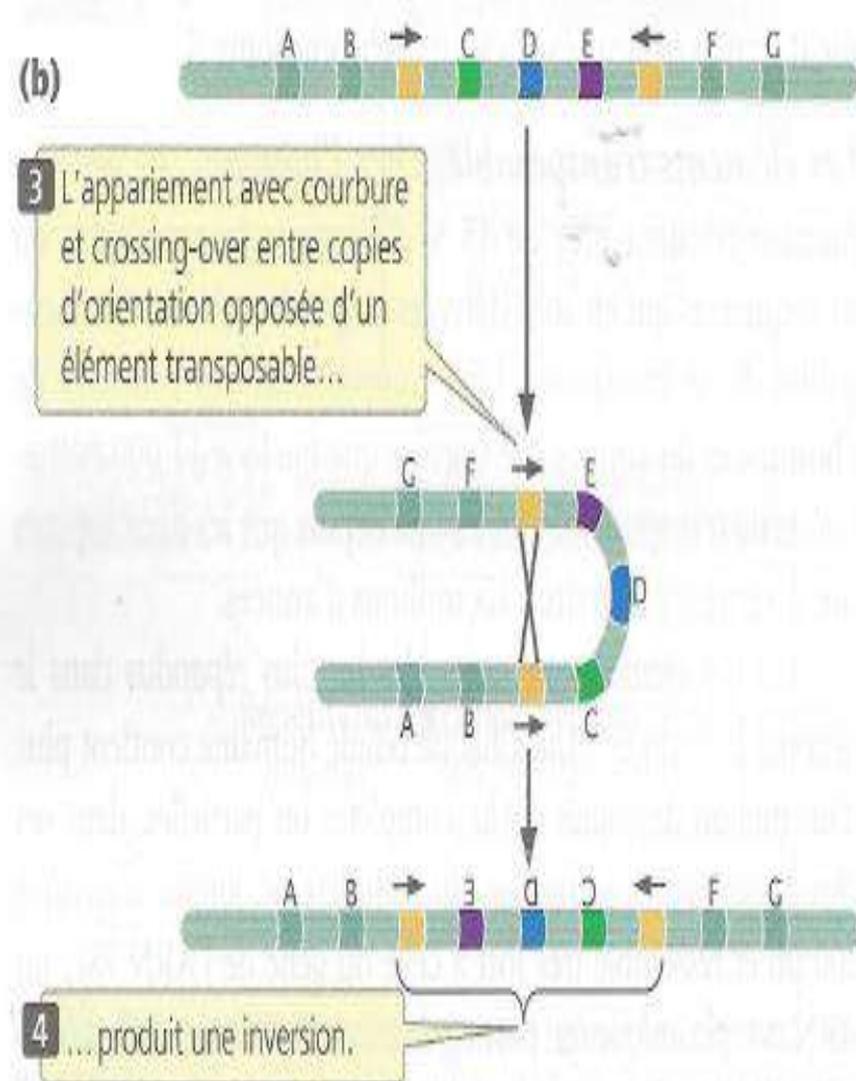
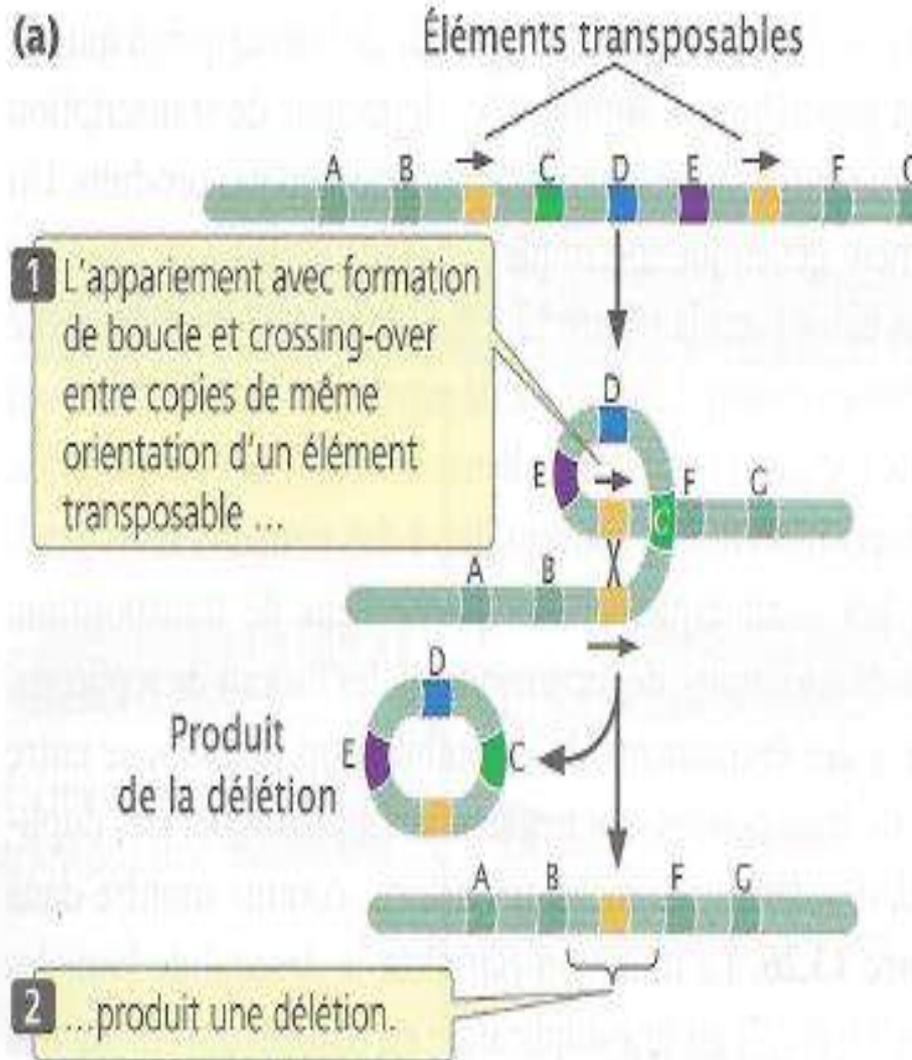
(Les plus abondants chez les eucaryotes)

Le déplacement des éléments transposables d'un point à un autre du génome **peut engendrer des mutations** :

➤ **soit directement** par leur insertion à côté ou à l'intérieur d'un gène,
ce qui peut en altérer la séquence codante et/ou l'expression,

➤ **soit indirectement** par la recombinaison homologue entre deux copies d'éléments transposables de séquences similaires et situés à des positions différentes
ce qui peut amener **à des délétions ou des duplications.**

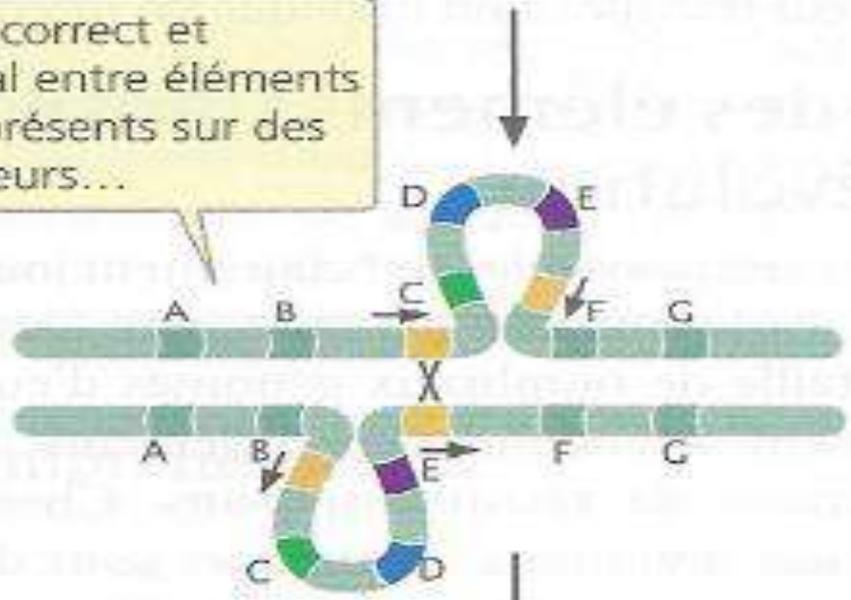
La transposition peut être à l'origine de réarrangements chromosomiques



(c)



5 L'alignement incorrect et l'échange inégal entre éléments transposables présents sur des chromatides sœurs...



6 ...produit un chromosome avec une délétion...



7 ...et un chromosome avec une duplication.

Bon courage



LIENS UTILES 🙌

Visiter :

1. <https://biologie-maroc.com>

- Télécharger des cours, TD, TP et examens résolus (PDF Gratuit)

2. <https://biologie-maroc.com/shop/>

- Acheter des cahiers personnalisés + Lexiques et notions.
- Trouver des cadeaux et accessoires pour biologistes et géologues.
- Trouver des bourses et des écoles privées

3. <https://biologie-maroc.com/emploi/>

- Télécharger des exemples des CV, lettres de motivation, demandes de ...
- Trouver des offres d'emploi et de stage

