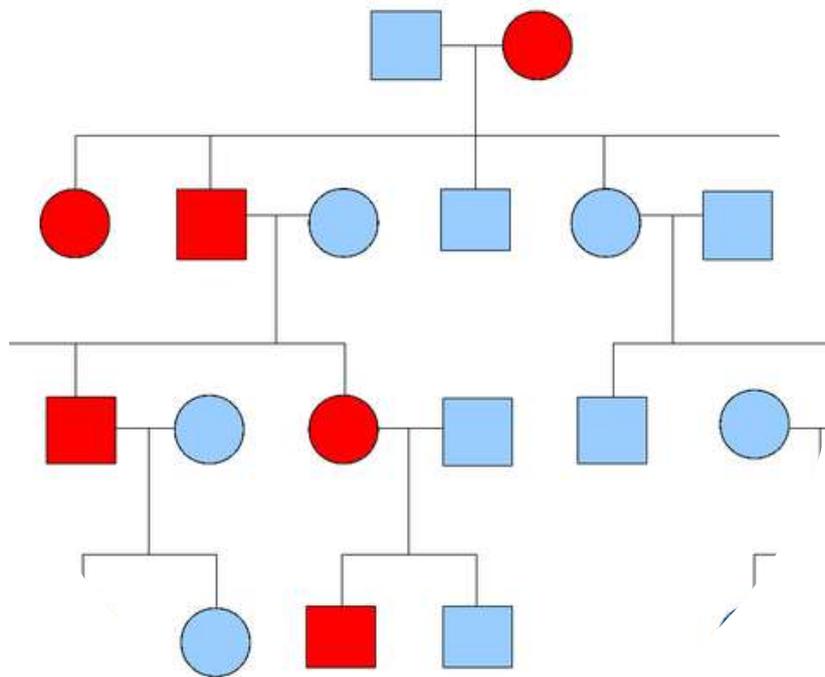


Génétique



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

2014/2015

Génétique Humaine

Introduction + chapitre I

Semestre 5,
Filière Sciences de la Vie
Professeur Rkha S.

INTRODUCTION

La génétique humaine étudie les variations biologiques humaines

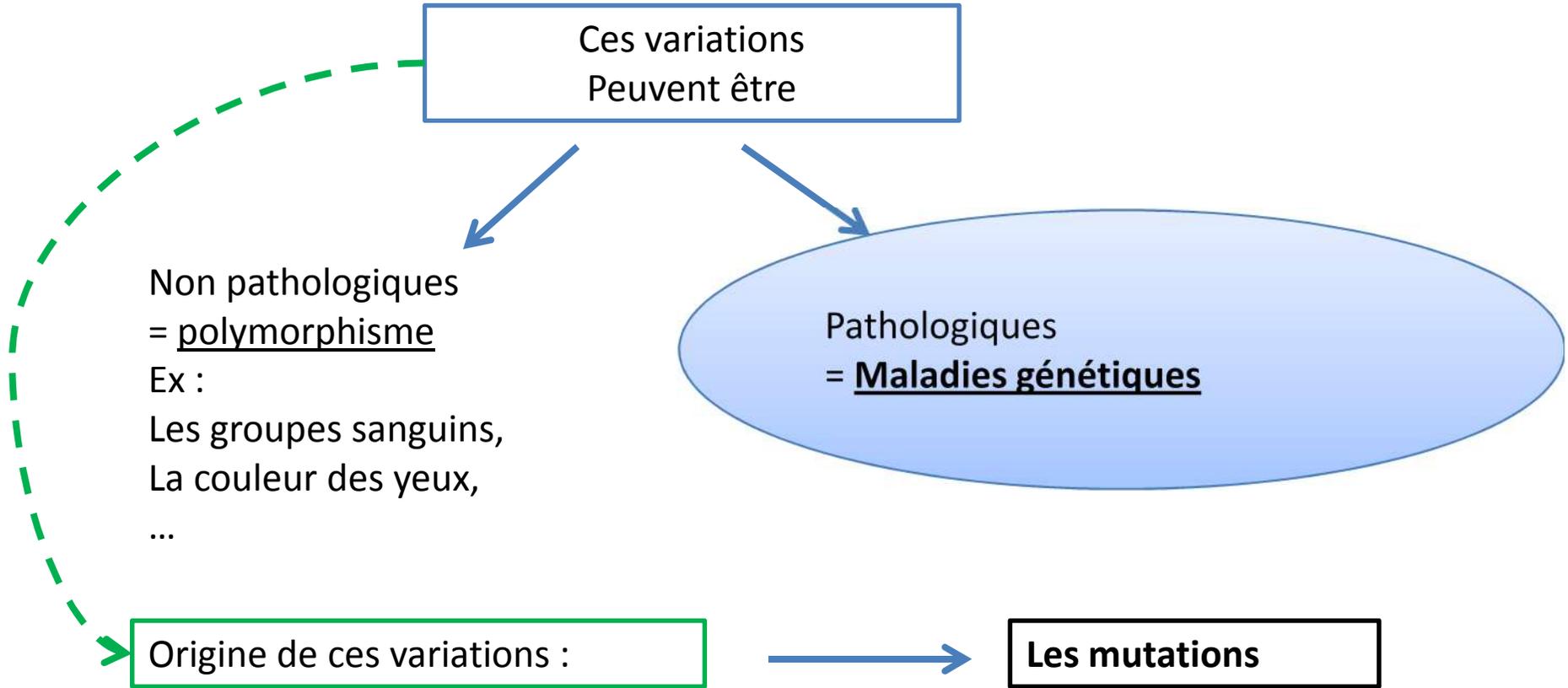
Ces variations
Peuvent être

Non pathologiques
= polymorphisme
Ex :
Les groupes sanguins,
La couleur des yeux,
...

Pathologiques
= Maladies génétiques

Origine de ces variations :

Les mutations



La génétique humaine s'intéresse à l'étude des variations biologiques humaines.

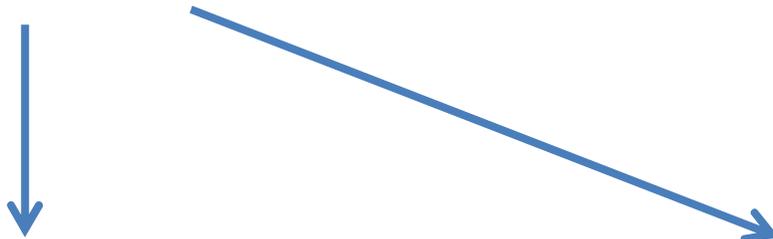
Ces variations peuvent s'observer pour des caractères comme la taille, la pression artérielle, les groupes sanguins, la couleur des yeux... et ne sont pas pathologiques. C'est ce qu'on appelle le polymorphisme, responsable de la diversité des êtres humains et de leur évolution.

Mais ces variations peuvent aussi être pathologiques et ce sont les maladies génétiques.

Toute cette variation génétique qu'elle soit d'ordre pathologique ou non pathologique, a pour origine la mutation.

Les mutations

- Ce sont des variations du matériel génétique (ADN)
- 2 échelles



Chromosomique :

- Variations de grande taille
- Visible au microscope
- Techniques de la cytogénétique (caryotype)

Génique :

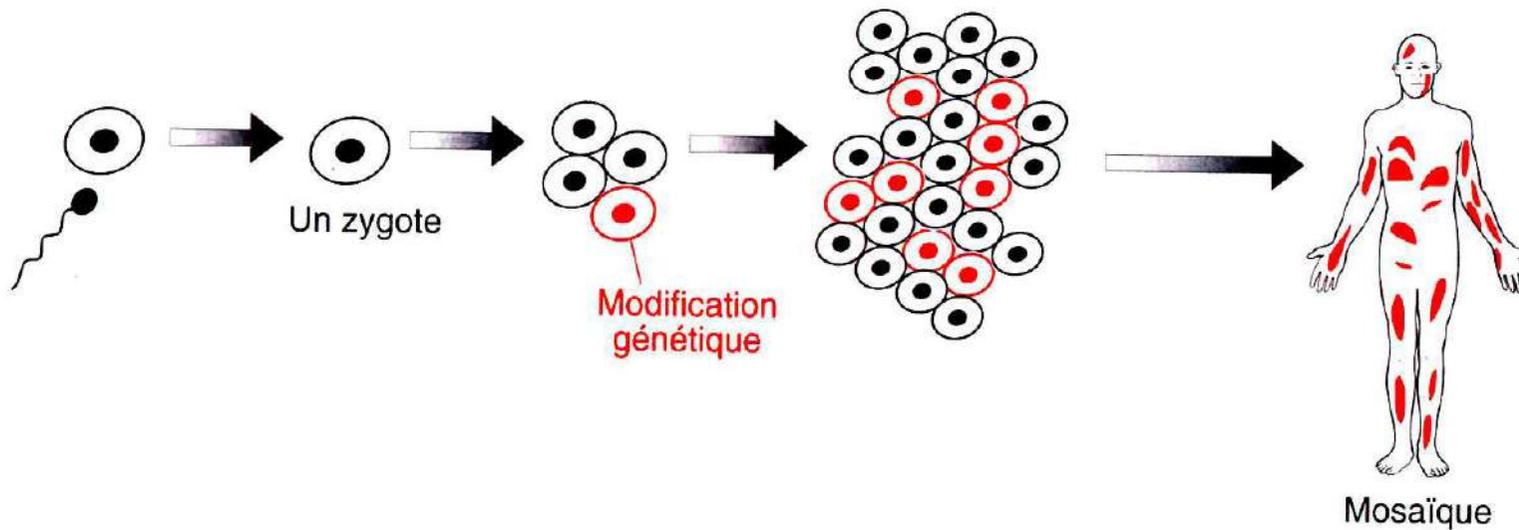
- Variations au niveau du gène
- Non visible au microscope
- Techniques de la biologie moléculaire (séquençage)

La mutation peut être définie comme un changement de la séquence d'ADN. Ce changement peut intervenir soit :

- A l'échelle chromosomique : c'est une variation de grande taille qui peut être révélée par les techniques de la cytogénétique classique ou moléculaire et en particulier l'établissement du caryotype. La mutation est visible au microscope. Il s'agit des anomalies qui touchent la structure des chromosomes ou le nombre de chromosomes
- A l'échelle génique : c'est une variation de petite taille, non visible au microscope et qui peut être révélée par les techniques de la biologie moléculaire. Il s'agit de mutations dans le gène (ADN nucléaire ou ADN mitochondriale).

Ces mutations peuvent affecter :

- Soit les cellules germinales : prézygotiques et **héréditaires**
- Soit les cellules somatiques : postzygotiques et **non héréditaires**



La mutation peut affecter soit :

- Les cellules germinales, c'est-à-dire les gamètes et dans ce cas elle est héréditaire et se transmet de génération en génération. Elle affecte un des 2 gamètes qui participe à la fécondation, donc la mutation a lieu avant la formation du zygote (on dit qu'elle est pré-zygotique) et se transmet à la génération suivante selon les lois de l'hérédité.

- Les cellules somatiques et dans ce cas elle n'est pas héréditaire, son effet se limite à l'individu qui a subi la mutation. Elle affecte une des cellules de l'embryon, elle est donc post-zygotique (après la formation du zygote). Toutes les cellules qui dérivent par mitose de la cellule mutée portent la mutation et forment ce qu'on appelle un clone cellulaire. L'individu ainsi formé est dit mosaïque. (A noter que la mutation somatique peut intervenir à l'échelle chromosomique ou à l'échelle génique).

Concernant la mutation somatique, le nombre de cellules affectées par la mutation dépend du moment où a lieu la mutation : plus la mutation somatique se fait tôt dans le développement cellulaire plus elle concerne un nombre important de cellules.

Différentes catégories de maladies génétiques

Maladies chromosomiques



- nombre
- structure

Maladies monogéniques



- anomalie au niveau de l'ADN nucléaire
- 1 seul gène
- effet inexistant ou très faible de l'environnement

Maladies mitochondriales



- ADN mitochondrial
- 1 seul gène

Maladies polygéniques et multifactorielles

- implication de plusieurs gènes et de l'environnement

Maladies génétique de la cellule somatique

- ADN de la cellule somatique
- Non héréditaire

Plan

- Chapitre I- Les mutations géniques
- Chapitre II- Les maladies monogéniques
- Chapitre III- L' hérédité extra-chromosomique et les maladies mitochondriales
- Chapitre IV- La cytogénétique et les anomalies chromosomiques

Chapitre I- Les mutations géniques

= Mutations alléliques ou ponctuelles



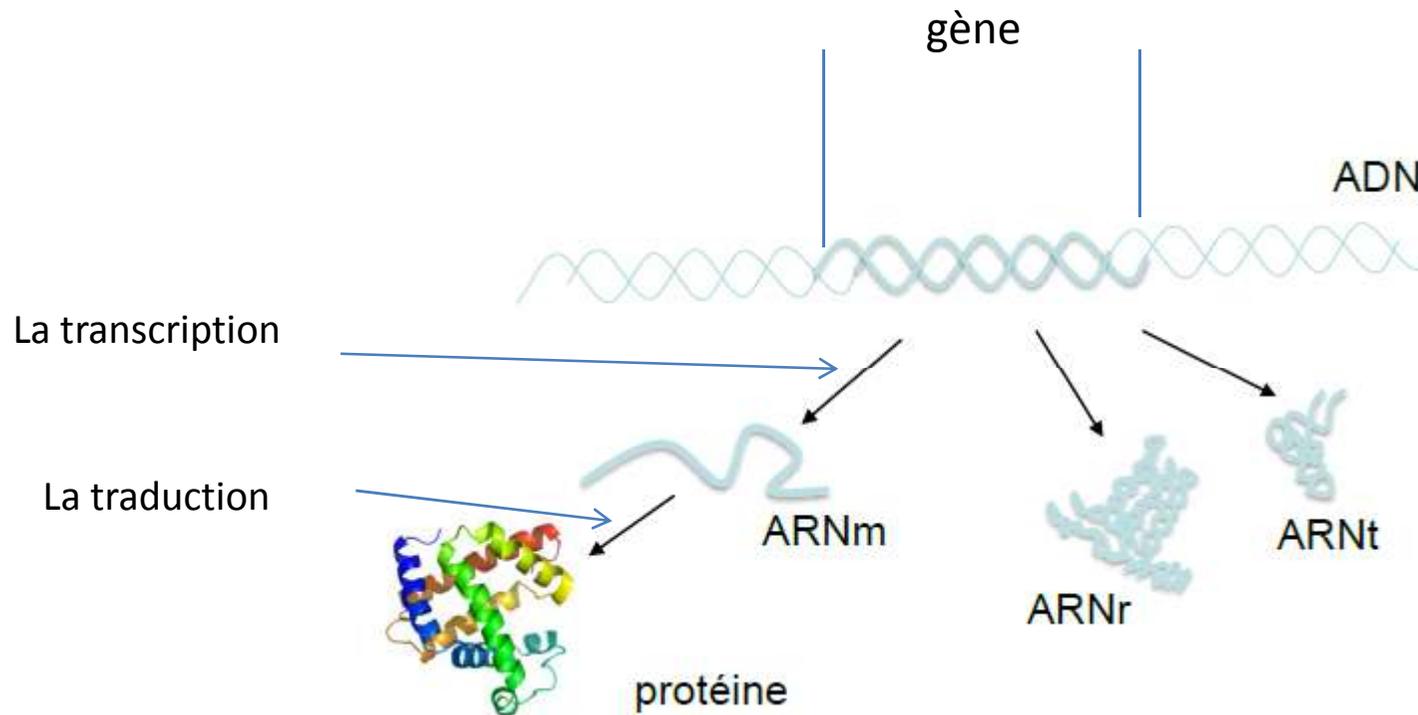
Créent un allèle mutant d'un gène en modifiant un ou quelques nucléotides (parfois plus)

On distingue :

- La substitution 
- La délétion ou l'insertion de 1 ou quelques nucléotides 
- La délétion ou l'insertion de quelques 10^{ème} à quelques centaines de nucléotides
- Les mutations instables 
- Des événements rares : l'inversion, la fusion de gènes, les mutations provoquées par des éléments mobiles...

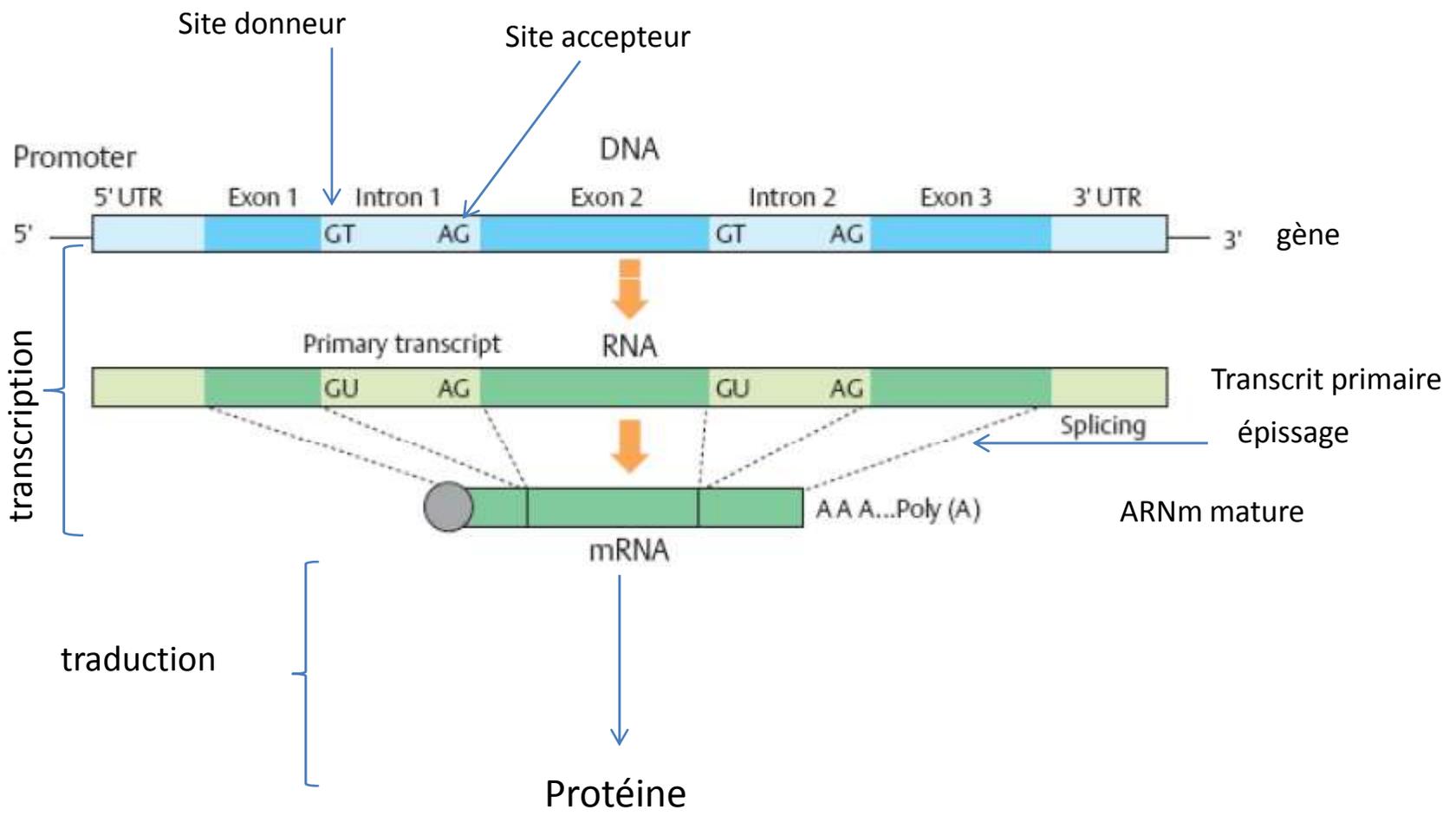
Ces mutations sont des anomalies à l'échelle du gène et peuvent être localisées dans les régions codantes du gène ou dans les régions non codantes

Rappels de la structure et de La fonction du gène



Le gène est une séquence d'ADN contenant une information génétique codée qui conduit à la synthèse d'un ARNm (c'est ce qu'on appelle la transcription) lequel (ARNm) est traduit en une protéine (c'est ce qu'on appelle la traduction).

Certains gènes codent seulement des ARN fonctionnels qui ne sont pas traduits en protéines (comme l'ARNr et l'ARNt).



Le gène est formé par :

- une suite d'exons et d'introns :

- Les exons sont les régions codantes du gène qui sont transcrites et conservés dans l'ARNm pour être traduites en protéines.

- Les introns sont des régions non codantes qui sont transcrites dans un premier temps mais coupées par la suite par épissage de la structure de l'ARNm et qui ne sont donc pas traduites. Trois déterminants de séquence sont requis pour le processus d'épissage : les sites d'épissage 5' (site donneur = séquence GT) et 3' (site accepteur = séquence AG) situés aux jonctions exon-intron respectivement en 5' et 3' de l'intron, et le site de branchement en amont du site 3' accepteur.

- Un site d'initiation de la transcription

- Un site de fin de la transcription

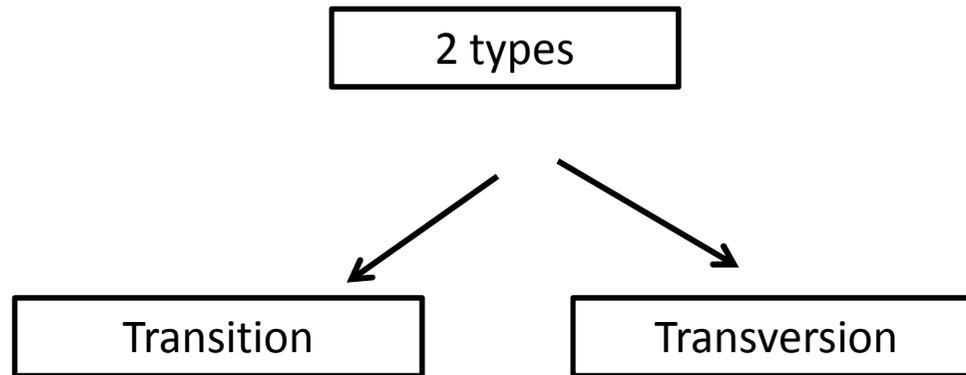
- 2 régions non traduites = UTR (untranslated region), une en 5' (5'UTR) et une en 3' (3'UTR).

Juste en amont du gène se trouve le promoteur, c'est une séquence d'ADN qui sert de site de fixation de l'ARN Polymérase et permet d'initier la transcription..

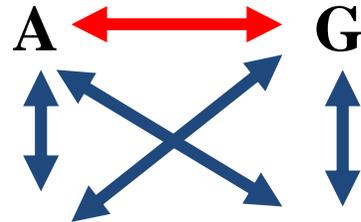
I- La substitution

Substitution = remplacement d'une paire de bases de l'ADN par un autre paire de bases de l'ADN

I-1- Les changements moléculaires au niveau de l'ADN



Purines :



Pyrimidines :



Transition : 

Transversion : 

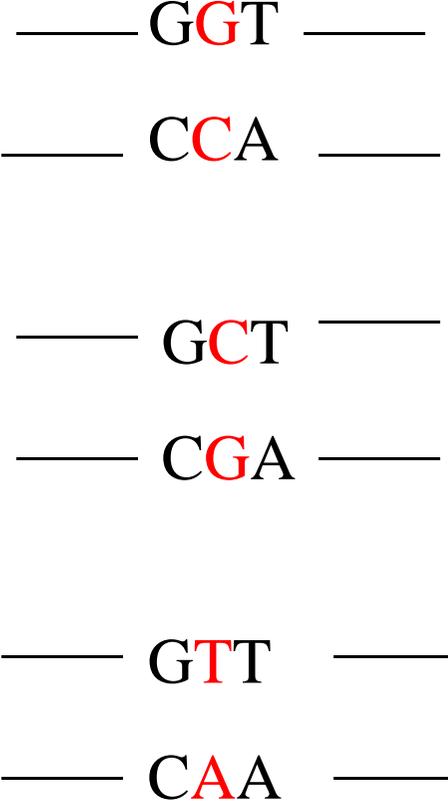
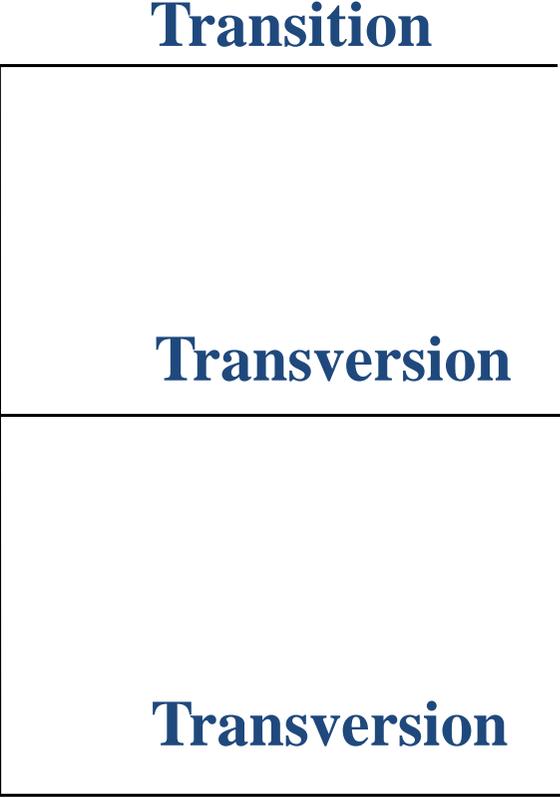
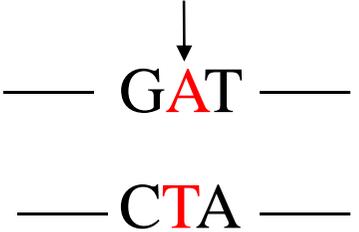
La transition = le remplacement d'une base purine par une base purine ou d'une base pyrimidine par une base pyrimidine.

La transversion = le remplacement d'une base purine par une base pyrimidine ou le remplacement d'une base pyrimidine par une base purine

Remarque : pour chaque nucléotide il ya 1 possibilité de transition et 2 possibilités de transversion

Exemple

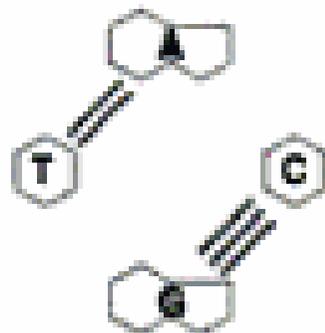
Site de la mutation



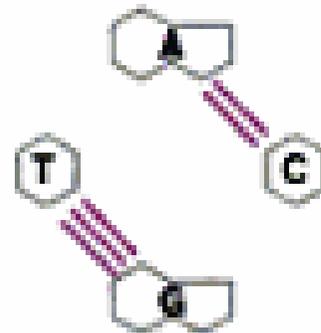
I-2- Mécanismes moléculaires à l'origine des substitutions

I-2-1- Les erreurs de la réplication - Les mésappariements

C'est quand une base qui ne satisfait pas à la règle de complémentarité des bases est incorporée dans le brin d'ADN en formation au cours de la réplication



bons appariements



mésappariements

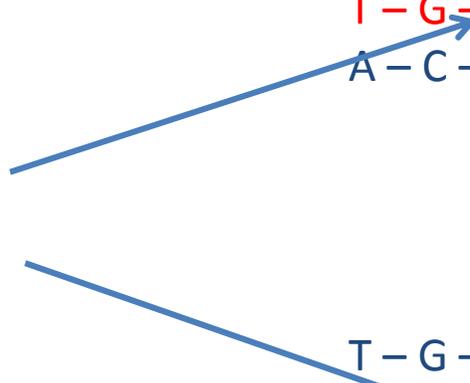
Fidélité de la réplication de l'ADN

molécules filles

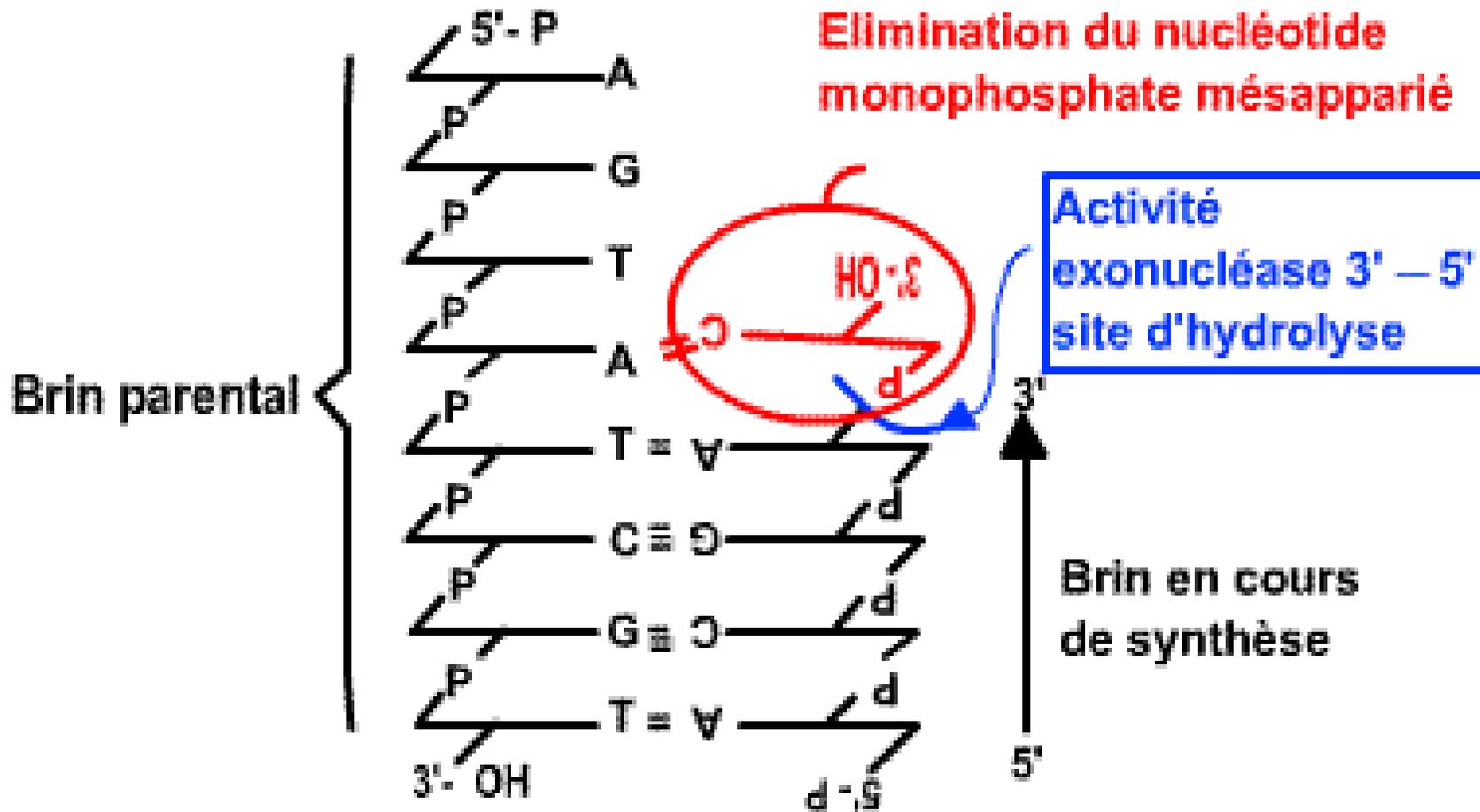
Molécule mère
T - G - C - T - A
A - C - G - A - T

T - G - C - T - A brin parental
A - C - G - A - T brin néosynthétisé

T - G - C - T - A brin néosynthétisé
A - C - G - A - T brin parental



Mésappariement et correction des épreuves



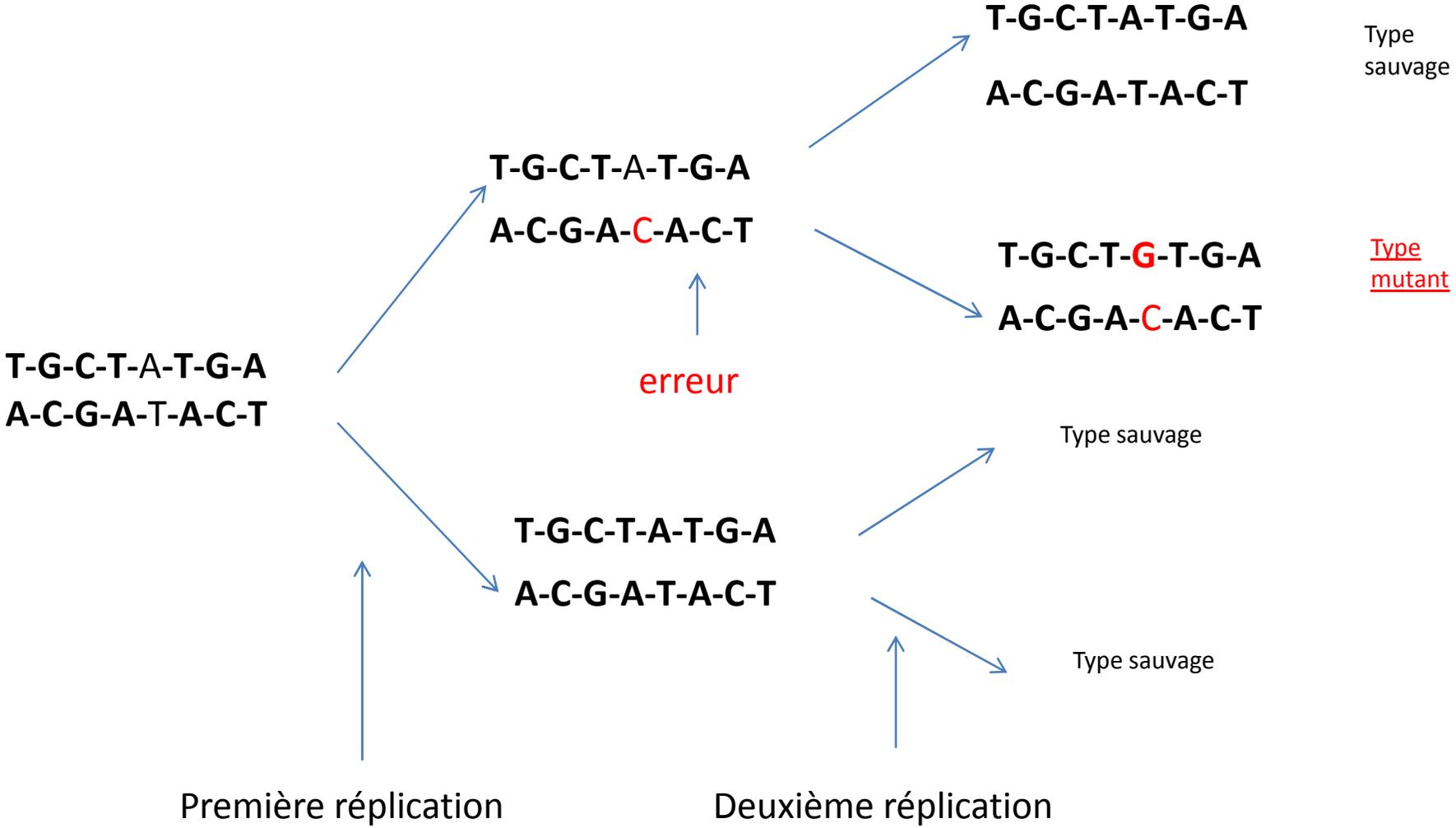
Le dernier nucléotide incorporé ne satisfait pas à la règle de complémentarité des bases (= nucléotide illégitime). L'enzyme excise ce nucléotide et libère l'extrémité 3'-OH pour recevoir un nouveau nucléotide (c'est la dépolymérisation qui se fait dans le sens 3' 5') = correction des épreuves

→

Bien que les principales ADN polymérase qui interviennent dans la réplication possèdent une activité de correction des épreuves, certains mésappariements échappent à cette correction.

Des bases se trouvent donc incorrectement insérer dans le brin d'ADN en formation conduisant à une mutation (substitution)

Exemple de mutation due à un mésappariement



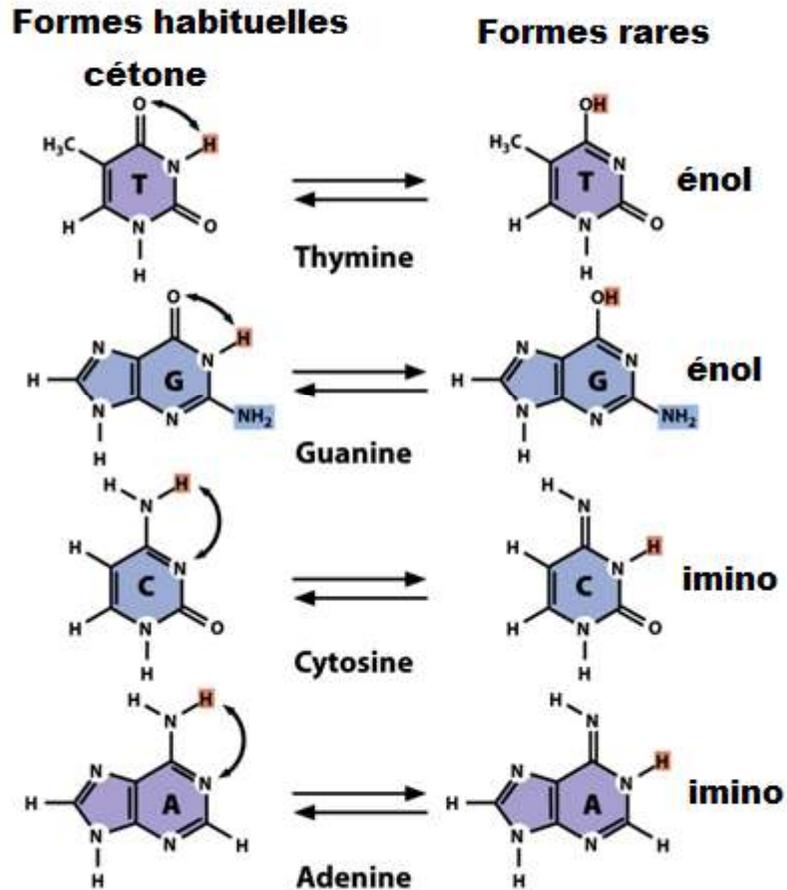
I-2-2- Les modifications chimiques des bases nucléiques

4 situations qui peuvent se produire spontanément ou sous l'action d'agents mutagènes :

- a- La tautomérisation
- b- Les désaminations
- c- Les alkylations
- d- La dépurination



a- La tautomérisation



Toutes les bases qui composent la molécule d'ADN peuvent se présenter sous divers formes = formes tautomères :

- La forme cétone qui est la forme habituelle de l'ADN
- La forme imino (rare)
- La forme énol (rare)

La tautomérisation est le passage d'une forme à une autre forme

La mutation par tautomérisation a pour origine le fait que les forme imino et énoil n'établissent pas les mêmes associations préférentielles que les formes cétones (la règle de complémentarité des bases n'est pas respectée).

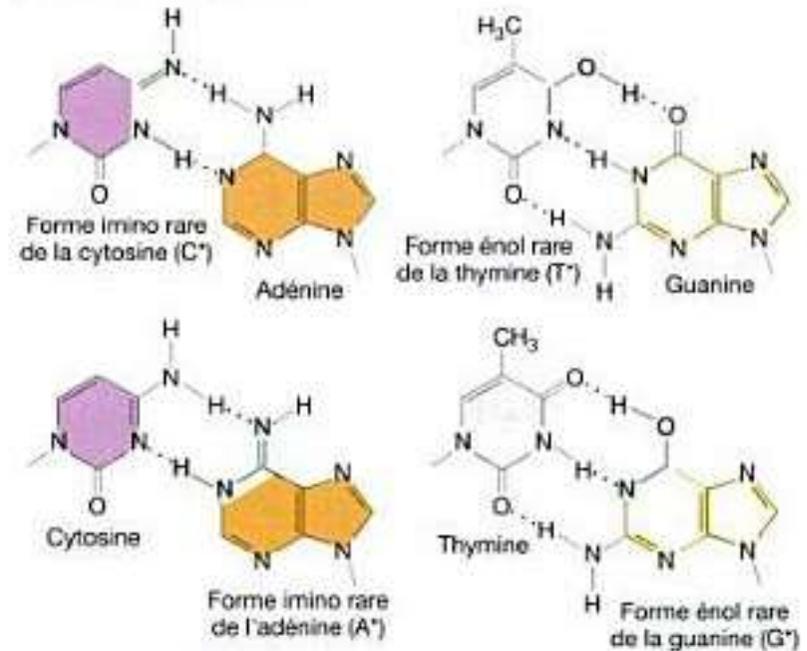
Ainsi la forme imino de la cytosine s'apparie avec l'adénine et la forme énoil de la thymine s'apparie avec la guanine. De même l'adénine sous forme imino s'apparie avec la cytosine et la guanine sous forme énoil s'apparie avec la thymine.

Ces mauvais appariements s'ils ne sont pas corrigés mènent à des mutations.

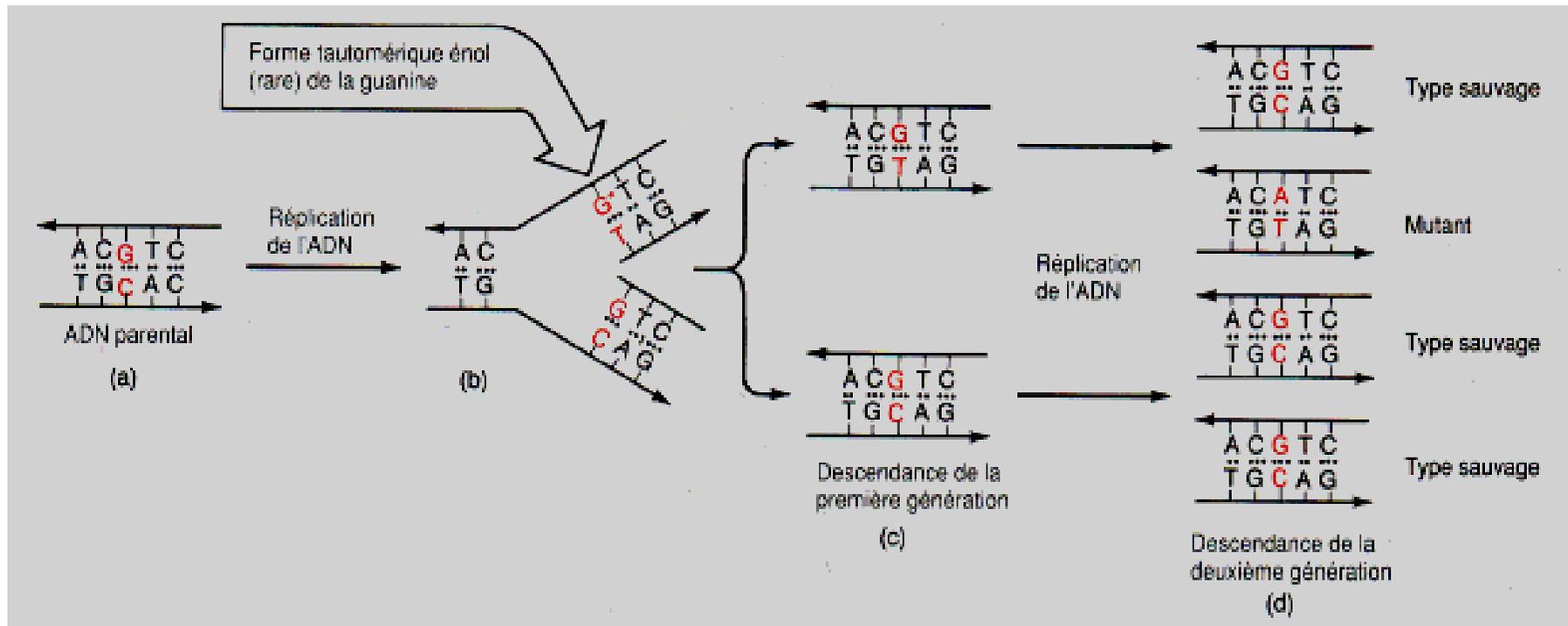
(a) Appariement normal des bases



(b) Bases mal appariées



Exemple de mutation par tautomérisation

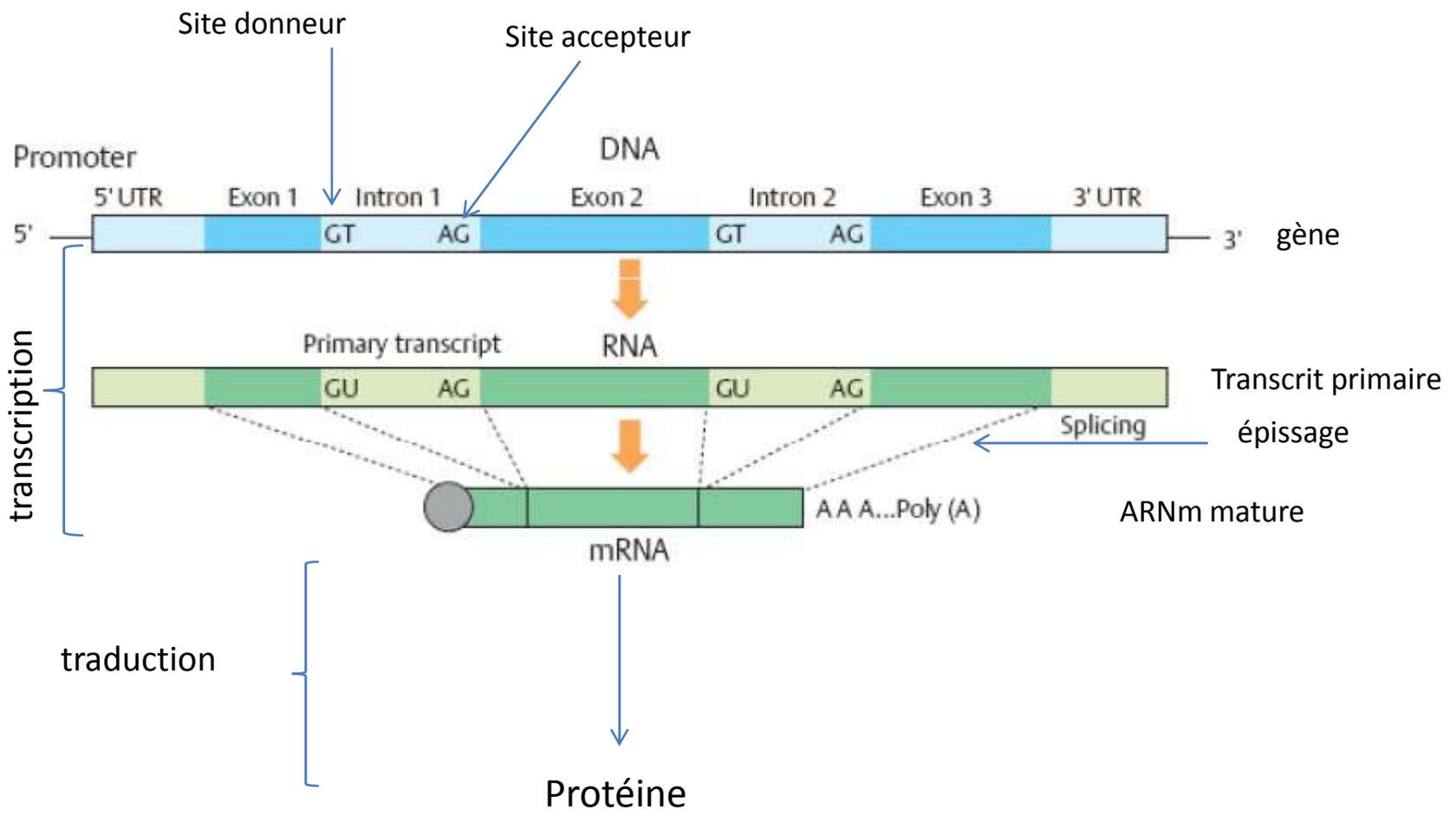


(a) Une guanine subit un changement tautomérique vers sa forme énol (rare) lors de la réplication. (b) Dans sa forme énol la guanine s'apparie avec la thymine. (c et d) Lors de la réplication suivante, la guanine revient à sa forme cétone plus stable. La thymine incorporée face à la forme énol de la guanine entraîne l'incorporation d'une adénine (en face de la thymine) à la réplication suivante, que l'on voit en (d). Le résultat est une substitution de G-C en A-T.

I-3- Conséquences de la substitution sur la fonction d'un gène

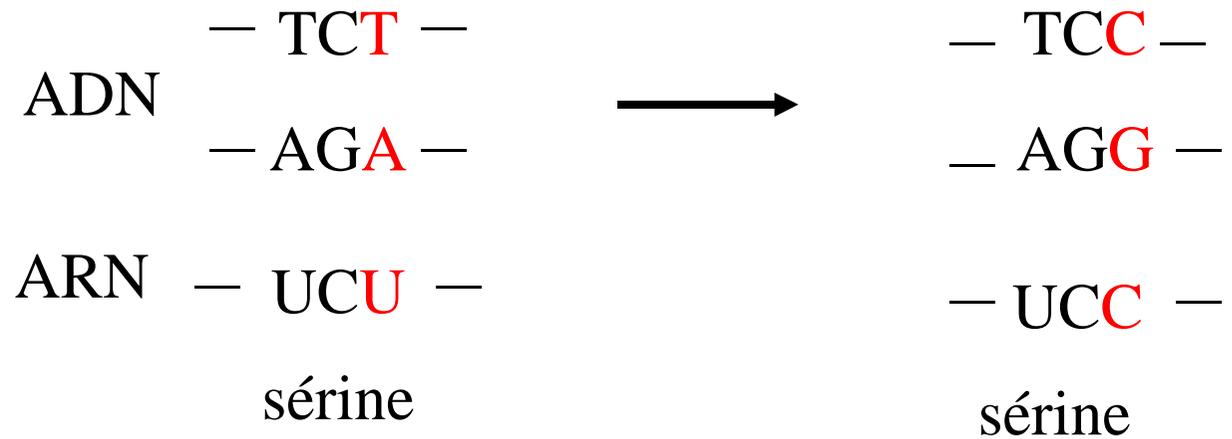
Dépend de la localisation de la mutation :

- Promoteur (régions de régulation): suppression plus ou moins complète de l'expression du gène
- Région codante
- Site d'épissage (mutation dans l'intron ou dans l'exon mais qui se répercute sur l'épissage)



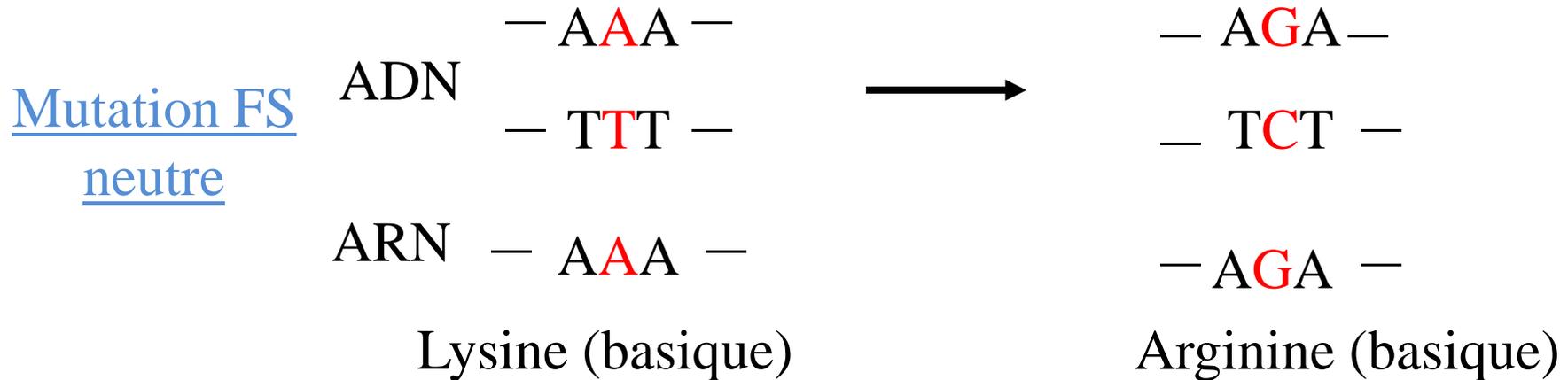
I-3-1- conséquences des substitutions dans la région codante

Mutation muette
ou silencieuse

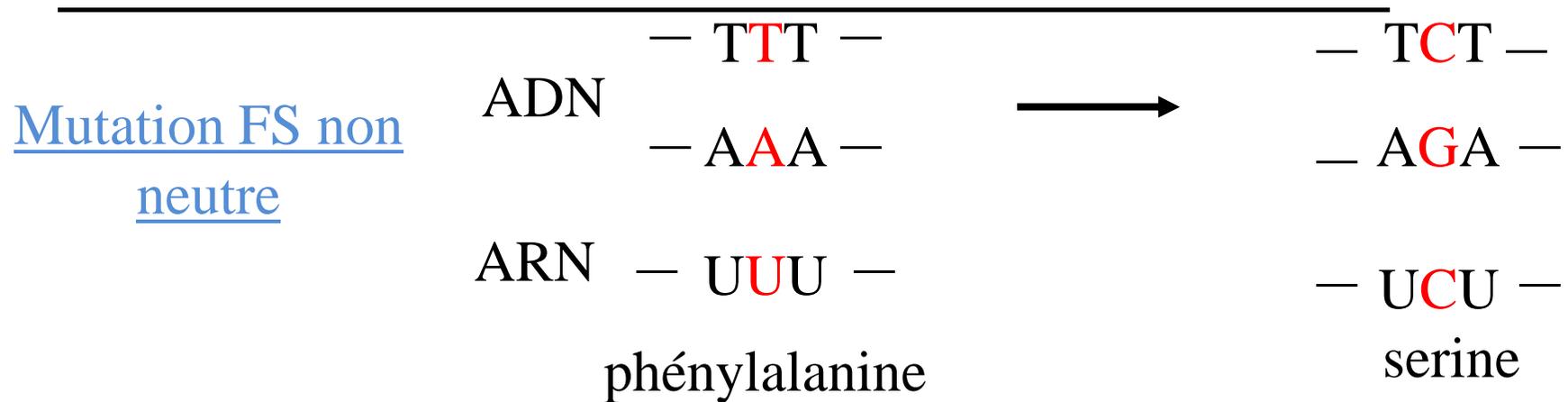


Le changement de la séquence nucléotidique n'entraîne pas de changement de la séquence peptidique, l'acide aminé codé reste le même.

Mutation faux sens (2)

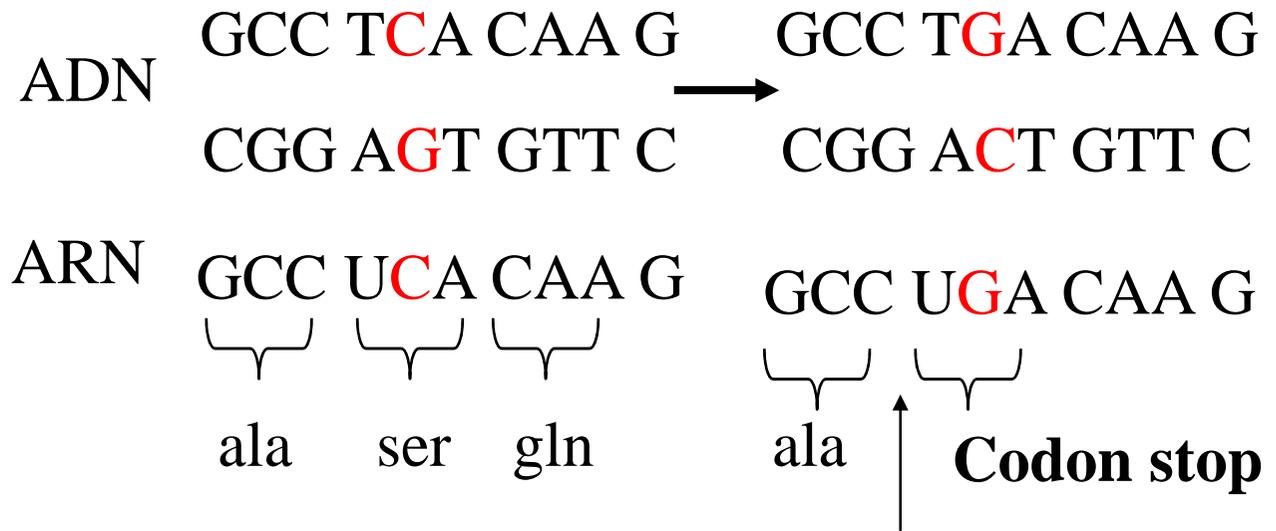


Un acide aminé est remplacé par un autre acide aminé différent mais fonctionnellement équivalent; la fonction de la protéine n'est pas altérée.



Un acide aminé est remplacé par un autre acide aminé différent, l'effet est apparent et la fonction de la protéine peut être altérée.

Mutation non sens



Arrêt de la synthèse

La mutation conduit à un codon stop, la synthèse protéique est arrêtée. La protéine ne se forme pas et sa fonction n'est pas assurée.

I-3-2- conséquences des substitutions sur l'épissage

A- Mutations dans les séquences introniques au niveau des sites donneurs ou accepteurs

1- Rétention d'intron

2- Activation d'un site cryptique (site donneur ou accepteur alternatif normalement inactif)

3- Saut d'exon

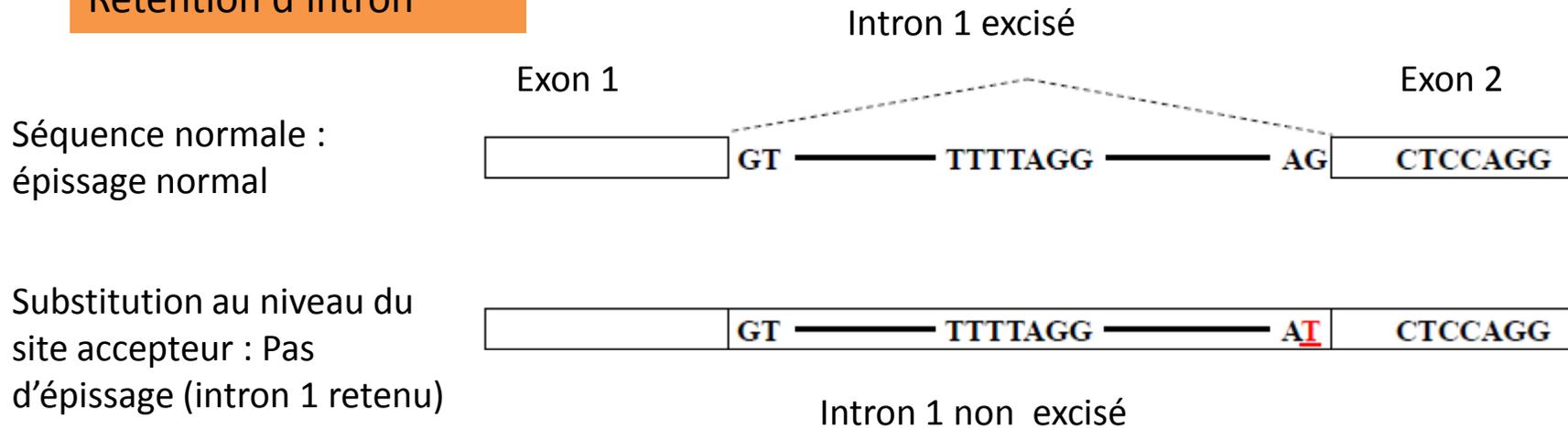
B- Mutations dans les séquences introniques en dehors des sites donneurs ou accepteurs

C- Mutations dans les sites exoniques qui altèrent l'épissage

Résultat : modification du transcrit mature → protéine absente ou non fonctionnelle

A- Mutations dans les séquences introniques au niveau des sites donneurs ou accepteurs

Rétention d'intron

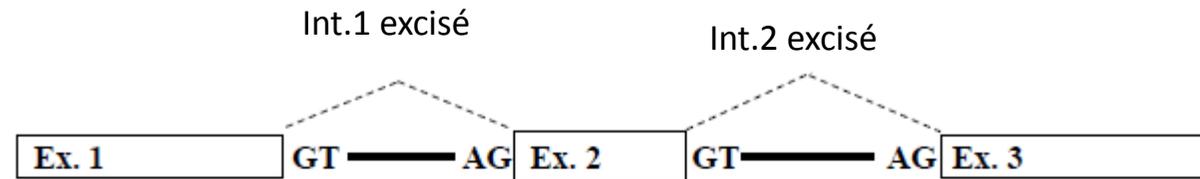


La mutation au niveau du site accepteur (AG → AT) rend ce site non fonctionnel est l'épissage ne se fait pas, l'intron est retenu au niveau de l'ARNm mature.

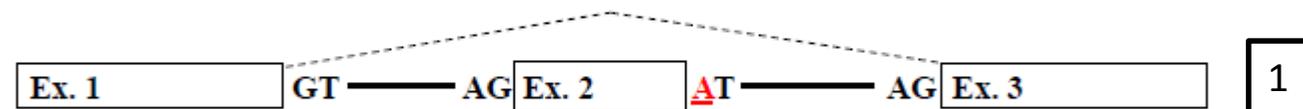
Remarque : on peut observer la même chose si la mutation a lieu au niveau du site donneur

Saut d'exon

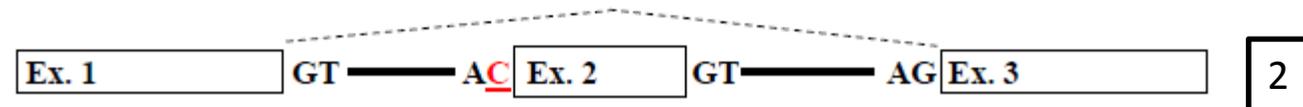
Séquence normale :
épissage normal



Mutation au niveau du site
donneur de l'intron 2 (GT →
AT)



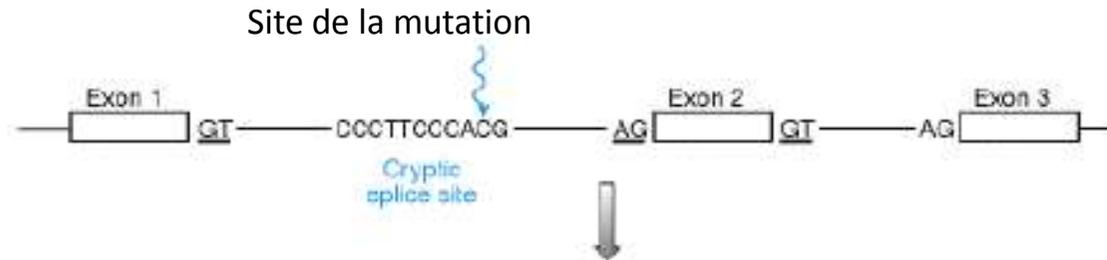
Mutation au niveau du site
accepteur de l'intron 1 (AG →
AC)



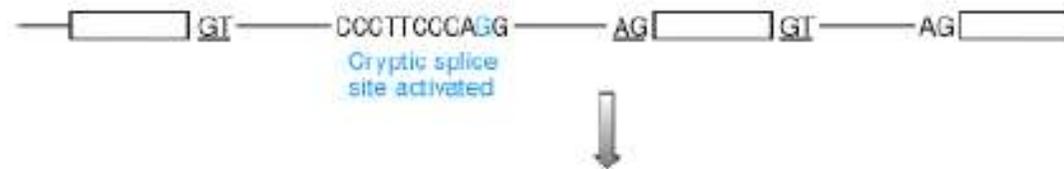
La mutation au niveau du site donneur ou du site accepteur les rend inactifs.
Pour l'exemple 1 : le site donneur devient celui de l'intron 1 et le site accepteur est celui de l'intron 2. L'exon 2 est excisé, il est perdu.
Pour l'exemple 2 : le site donneur est celui de l'intron 1 et le site accepteur devient celui de l'intron 2. L'exon 2 est excisé, il est perdu.

B- Mutations dans les séquences introniques en dehors des sites donneurs ou accepteurs

Séquence normale :
épissage normal



Mutation dans l'intron 1 : C → G
et création d'un nouveau site
accepteur AG



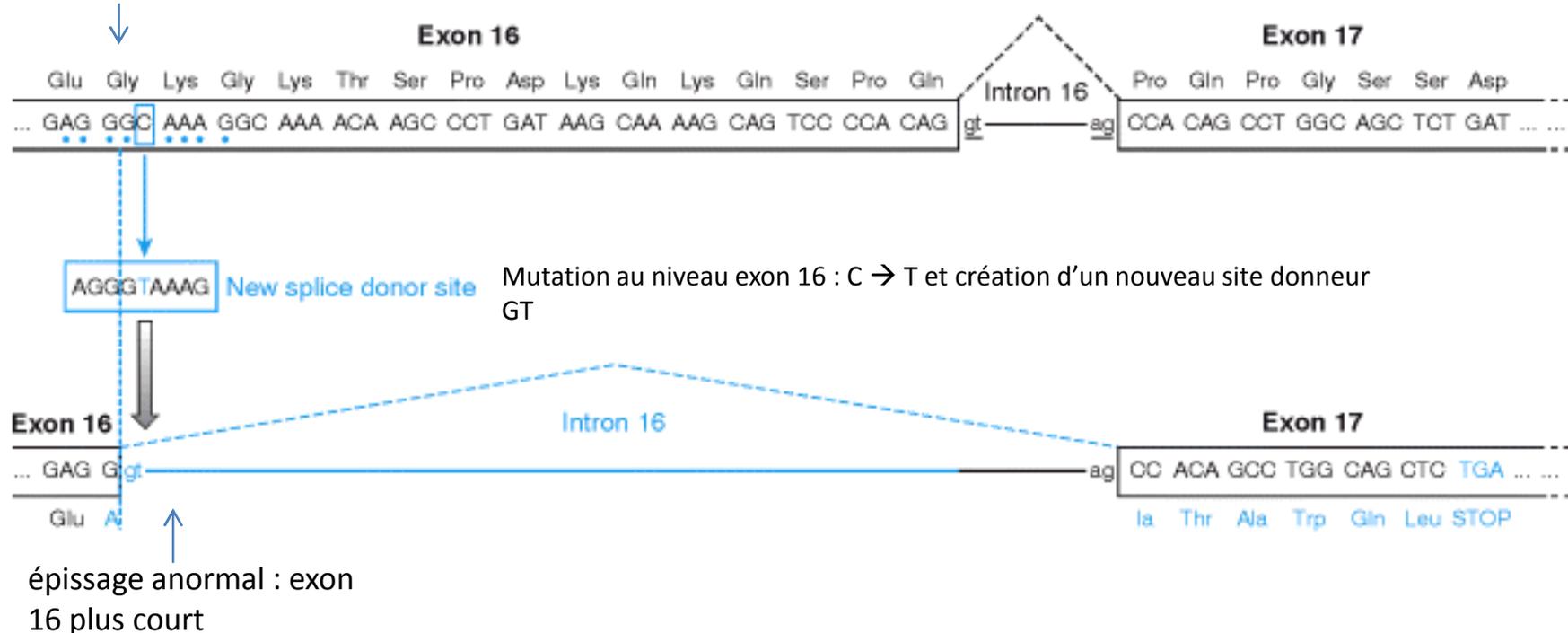
épissage anormal : exon
2 plus long



La mutation dans l'intron 1 a créé un nouveau site accepteur qui entre en compétition avec le site accepteur normal; la partie excisée est plus courte et l'exon 2 est plus long.

C- Mutations dans les séquences exoniques qui altèrent l'épissage

Séquence normale :
épissage normal

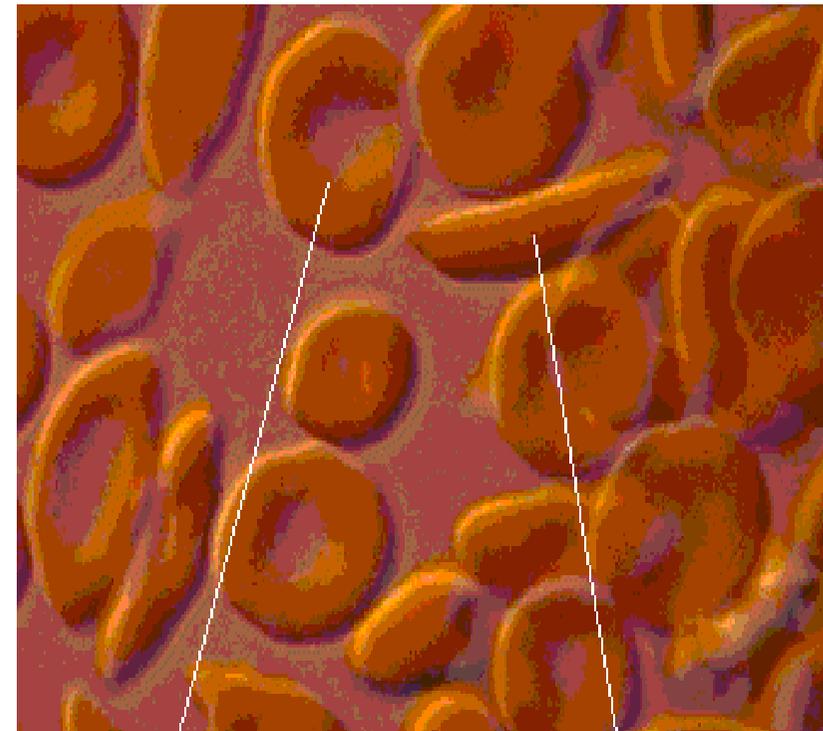


La mutation dans l'exon 16 a créé un nouveau site donneur (GT) qui entre en compétition avec le site donneur normal; la partie excisée est plus longue et l'exon 16 est plus court.

Remarque : on observe un décalage du cadre de lecture (voir plus loin) car le nombre de nucléotides perdue n'est pas multiple de 3.

I-4- Exemple de maladie génétique liée à une substitution chez l'homme

- Drépanocytose ou anémie falciforme due à une mutation qui concerne la chaîne β de l'hémoglobine. C'est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive, qui dans la majorité des cas, entraîne la mort avant l'âge adulte.
- 2 formes alléliques : A (allèle normal) et S (allèle muté) avec $A > S$ (l'anémie apparaît à l'état homozygote SS)
- Mutation (allèle S) = changement d'un acide aminé de la chaîne β de l'hémoglobine qui a pour effet une modification de la structure et de la solubilité de l'hémoglobine. Les hématies qui contiennent cette hémoglobine anormale prennent la forme de faucille et ne fixe pas bien l'oxygène

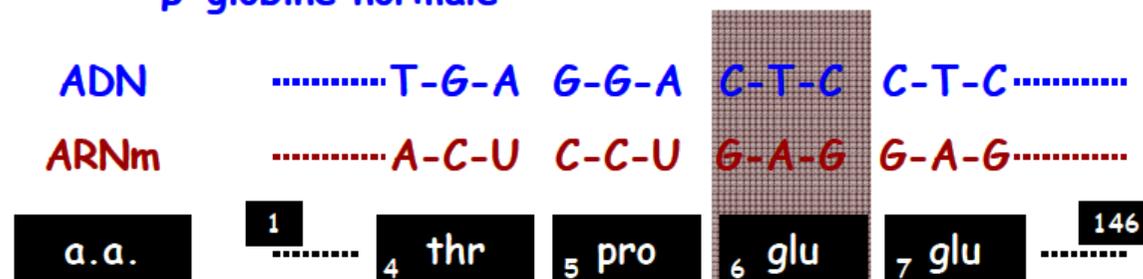


Hématie normale

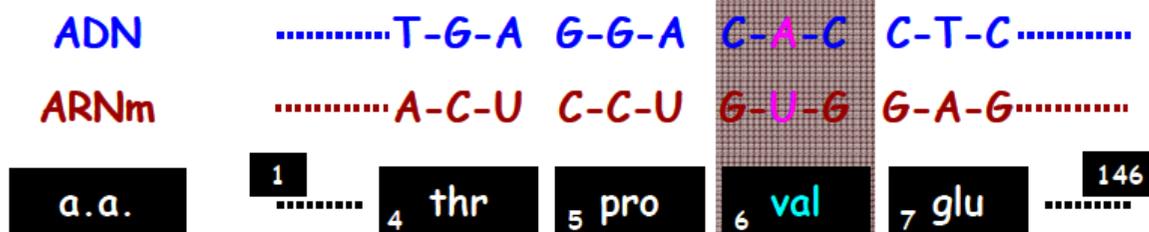
Hématie anémiée

Drépanocytose ou anémie falciforme

β -globine normale



β -globine mutante



II- L'insertion et la délétion (1 ou quelques nucléotides)

L'insertion = Addition d'une paire ou plus de nucléotides dans la molécule d'ADN

La délétion = Perte d'une paire ou plus de nucléotides dans la molécule d'ADN

II-1- Les changements moléculaires au niveau de l'ADN

- AUG-UAU-ACG-UCU-CAA-UGA-UCCA-----
- Met - Tyr - Ser - Thr - Gln - STOP

(A) Délétion

- AUG-UAU-CGU-CUC-AAU-GAU-CCA-----
- Met - Tyr - Arg - Leu - Asn - Asp - Pro -

(A) Insertion

- AUG-UAU-AAC-GUC-UCA-AUG-AUC-CA-----
- Met - Tyr - Asn - Val - Ser - Met - Ile -

- Les insertions et les délétions d'un nombre de bases non multiple de 3 entraînent un déplacement du cadre de lecture et tous les codons qui se trouvent après la mutation changent. Ce type de mutation est appelé **mutation par décalage du cadre de lecture ou mutation Frame-shift.**
- Une variation d'un nombre de bases multiple de 3 maintient le cadre de lecture, mais entraîne la perte ou l'addition d'acides aminés.

Remarque :

Le décalage du cadre de lecture peut s'observer dans le cas des substitutions qui affectent l'épissage et qui conduit à des exons plus longs ou plus courts.

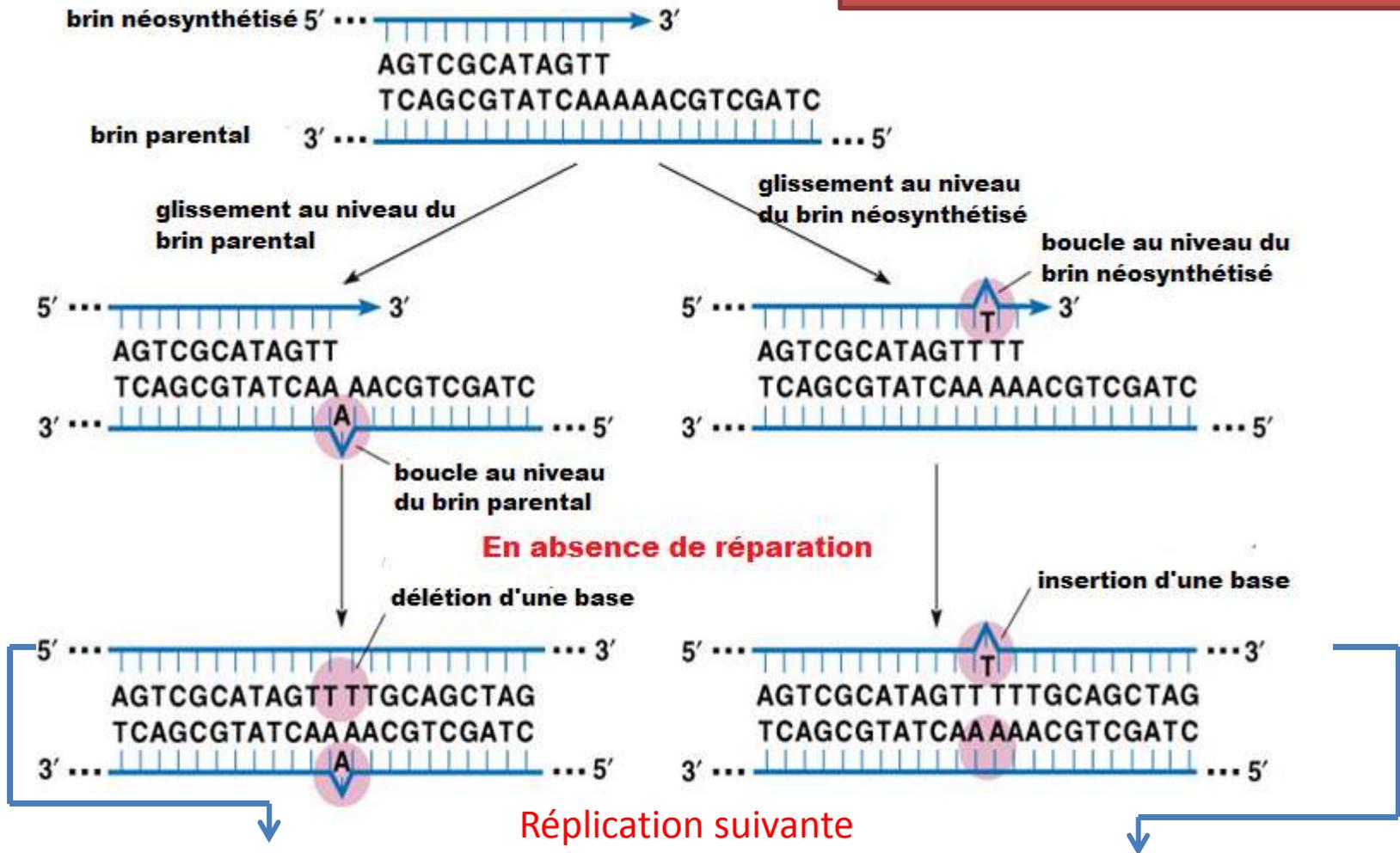
II-2- Mécanismes à l'origine des insertions / délétions



Le dérapage répliatif

Le dérapage répliatif c'est le glissement pendant la répliation d'une séquence répétée sur l'autre formant une boucle.

Séquence répétée d'une base



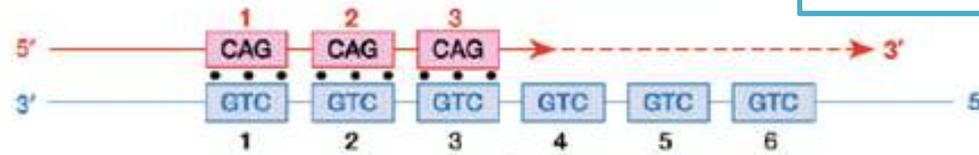
le brin néosynthétisé devient brin matrice et donne naissance à un brin portant une délétion

le brin néosynthétisé devient brin matrice et donne naissance à un brin portant une insertion

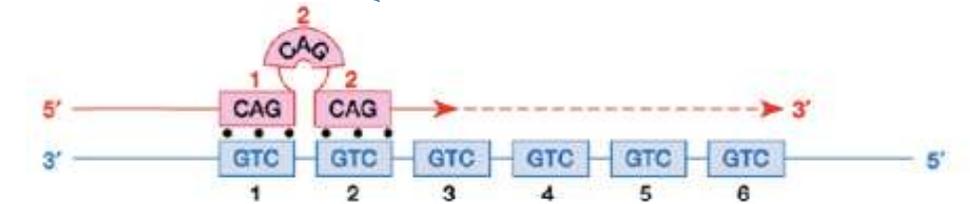
réalignement

Séquence répétée de 3 bases

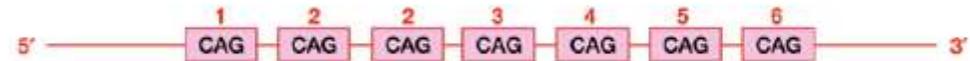
Normal replication



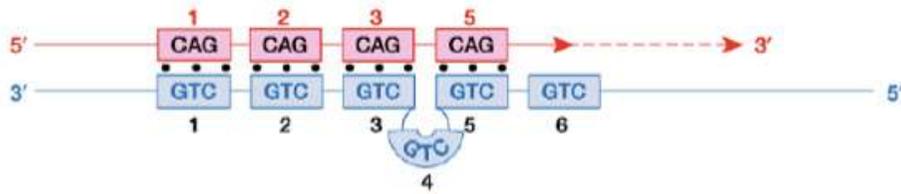
$(CAG)_6$



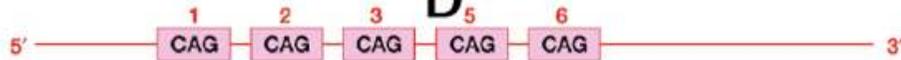
réalignement



Insertion CAG : $(CAG)_7$



D



Délétion CAG : $(CAG)_5$

La correction d'un tel dérapage se fait par un réalignement de la boucle avant que la synthèse continue.

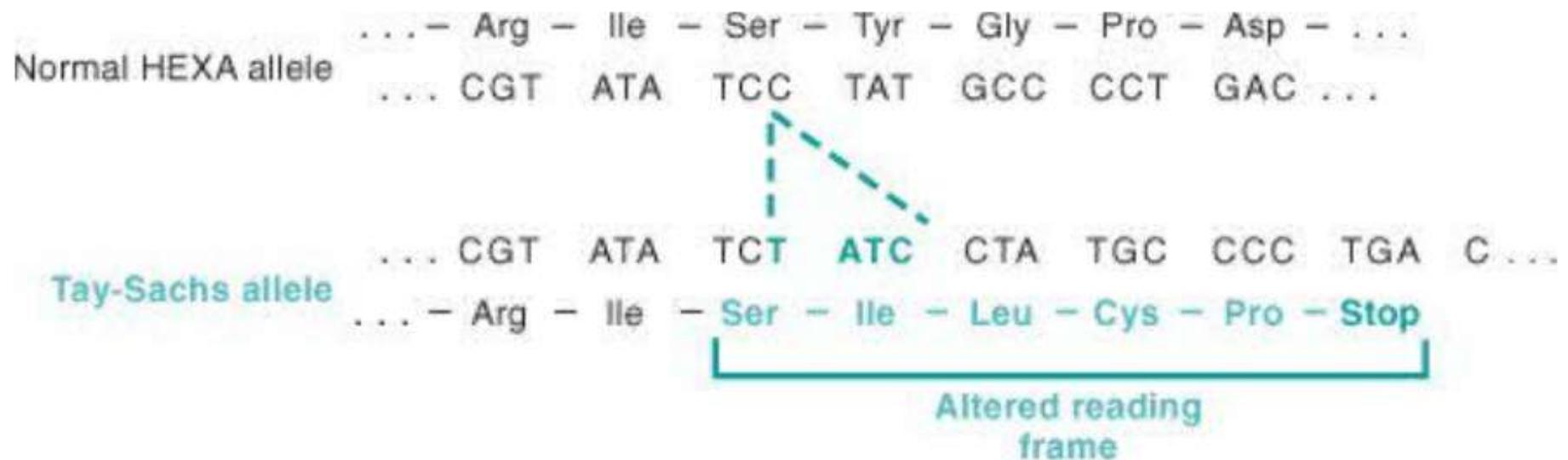
En absence de correction il y a délétion ou insertion :

- Si le brin matrice dérape et forme une boucle avec la séquence répétitive il entraîne une délétion.
- Si le brin complémentaire dérape et forme une boucle avec la séquence répétitive il entraîne une insertion.

II-3- Exemple de maladie génétique liée à une insertion chez l'homme

Maladie de Tay-Sachs

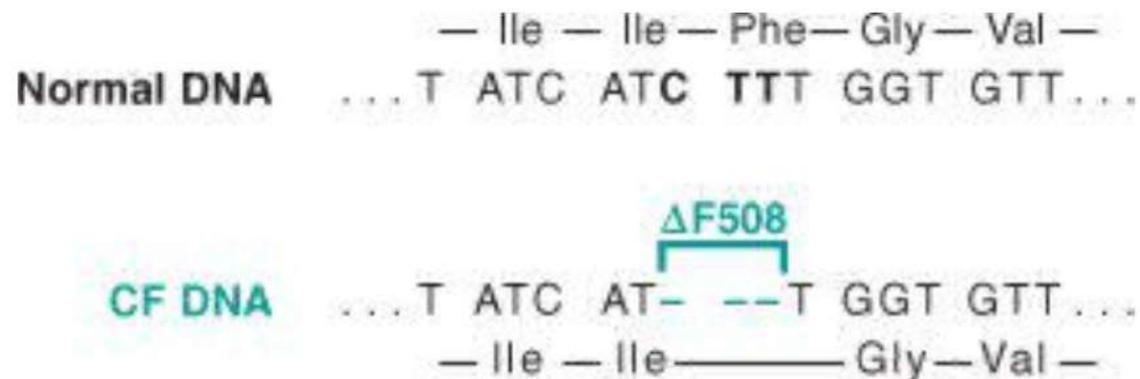
Maladie héréditaire du métabolisme responsable d'une détérioration mentale et neurologique progressive entraînant le décès dans la petite enfance.
Maladie à transmission autosomique récessive due à une mutation par insertion de 4 nucléotides au niveau d'un gène situé sur le chromosome 5.



II-4- Exemple de maladie génétique liée à une délétion chez l'homme

La mucoviscidose

Ou Fibrose kystique = Maladie héréditaire qui touche les organes respiratoires. Maladie à transmission autosomique récessive, liée à une délétion de 3 nucléotides au niveau du gène CF (Cystic fibrosis) situé sur le chromosome 7.



III- Les mutations instables ou dynamiques

III-1- Définition

Les mutations qu'on a vues jusqu'à présent sont des mutations qui une fois apparues restent fixes et statiques et transmises inchangées au cours des générations.

En revanche, les mutations dites dynamiques ou instables sont des mutations qui varient au cours de la transmission à la génération suivante.

Ce sont des mutations liées à une expansion anormale de triplets de nucléotides.

Ces mutations sont à l'origine de nombreuses maladies héréditaires en particulier neurodégénératives et neuromusculaires comme la chorée de Huntington, la myopathie de steiner, le X fragile...

Dans certains gènes humains il existe des répétitions normales de motifs de séquences d'ADN de 3 nucléotides.

Par exemple : (CGG)⁷⁻⁵⁰ dans le gène FMR-1

(CAG)¹¹⁻³⁴ dans le gène de la chorée de Huntington....

Ces répétitions peuvent se trouver dans des séquences codantes ou dans les régions non codantes du gène impliqué (intron ou régions 5' ou 3' non codante).

Ces répétitions sont instables car elle peuvent être amplifiées durant la transmission des parents à leurs descendants. Cette amplification est dite expansion de triplets.

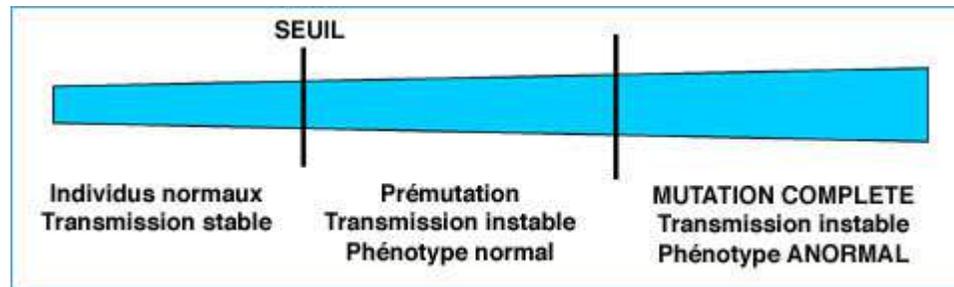
Mode de transmission souvent complexe

En réalité, il existe un seuil :

Au dessous de ce seuil : la transmission de la répétition est stable au cours des générations

Au dessus de ce seuil : il y a instabilité avec expansion de triplet lors de la transmission à la descendance avec 2 situations :

- prémutation : expansion modérée, c'est une amplification insuffisante pour conduire à une pathologie (phénotype habituellement normal, mais des exceptions existent selon les pathologies)
- mutation complète : forte expansion conduisant à un phénotype anormal.



Ce seuil diffère selon le type de protéine :

MALADIES À TRIPLETS RÉPÉTÉS									
Maladies	Mode de transmission	Localisation	Gène	Répétition trinuécléotidique		Nombre de répétitions			Biais de transmission
				Type	Localisation	Normal	Prémuté	Malade	
FRAXA	Lié à l'X	Xq27.3	FMR-1*	CGG	5' non traduit	6 à 54	50 à 200	200 à 4000	Maternelle
DM	Dominant	19q13.3	Protéine myotonine kinase**	GTG	3' non traduit	5 à 30	nd	45 à 3000	Maternelle Paternelle
AF	Récessif	9q13	X25*	GAA	Intron	7 à 22	nd	200 à 900	Maternelle
SBMA	Lié à l'X	Xq11.12	RA	CAG	Région codante	17 à 26	nd	40 à 62	Paternelle
SCA1	Dominant	6p22.23	Ataxine 1*	CAG	Région codante	6 à 39	nd	41 à 81	Paternelle
SCA3 MJD	Dominant	14q24.3-32	MJD 1*	CAG	Région codante	13 à 36	nd	68 à 79	Paternelle
DRPLA	Dominant	12p12.ter	atrophine 1*	CAG	Région codante	7 à 23	nd	49 à 75	Paternelle
HD	Dominant	4p16.3	IT 15*	CAG	Région codante	11 à 34	nd	37 à 121	Paternelle

Les trois premières maladies indiquées correspondent aux expansions de grande taille, les cinq suivantes aux expansions modérées. FRAXA : syndrome de l'X fragile, SCA1 : ataxie spinocérébelleuse dominante de type 1, SCA3 : maladie de Machado-Joseph ou ataxie spinocérébelleuse dominante de type 3, DRPLA : atrophie dentato-rubro-pallidoluysienne, HD : maladie de Huntington, SBMA : atrophie musculaire spino-bulbaire, DM : dystrophie myotonique de Steinert, HTZ : hétérozygotie, nd : non décrit. * : fonction inconnue. ** : fonction supposée. RA : récepteur des androgènes.]

III-2- Mécanismes à l'origine des expansions de triplets

Les mécanismes proposés: le dérapage répliatif et les crossing over inégaux

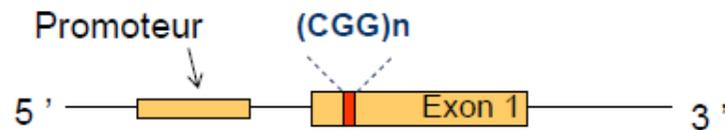
Ceci survient surtout au cours de la réplication préméiotique (instabilité méiotique), donc lors de la transmission à la descendance. Une instabilité mitotique peut exister aussi.

III-3- Exemple : le syndrome de l'X fragile

Gène : FMR1 (fragil mental retardation 1)

- 17 exons
- Répétition (CGG) n dans exon 1 non codant
- Le transcrit principal code pour la protéine FMRP

Normal $n < 50$

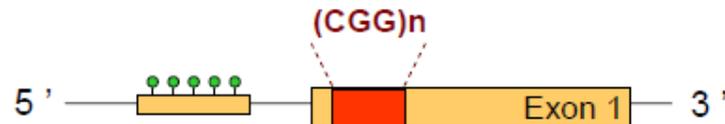


Prémutation
 $55 < n < 200$



Mutation complète
 $n > 200$

+ promoteur méthylé



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

