

A- expression des gènes

B- mutation de l'ADN

C- hérédité

Agnès BOUTET ([agnes.boutet@sb-roscoff.fr](mailto:agnes.boutet@sb-roscoff.fr))

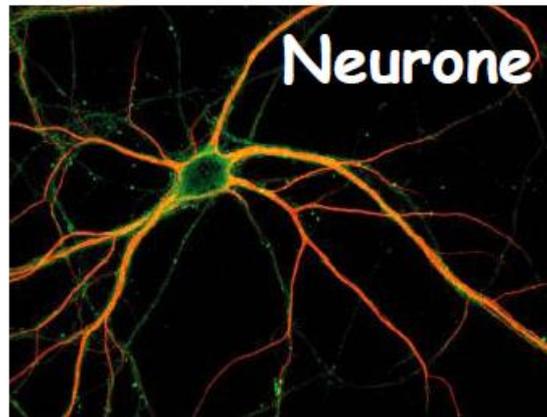
Lundi 16 décembre 2019

# A- Expression des gènes

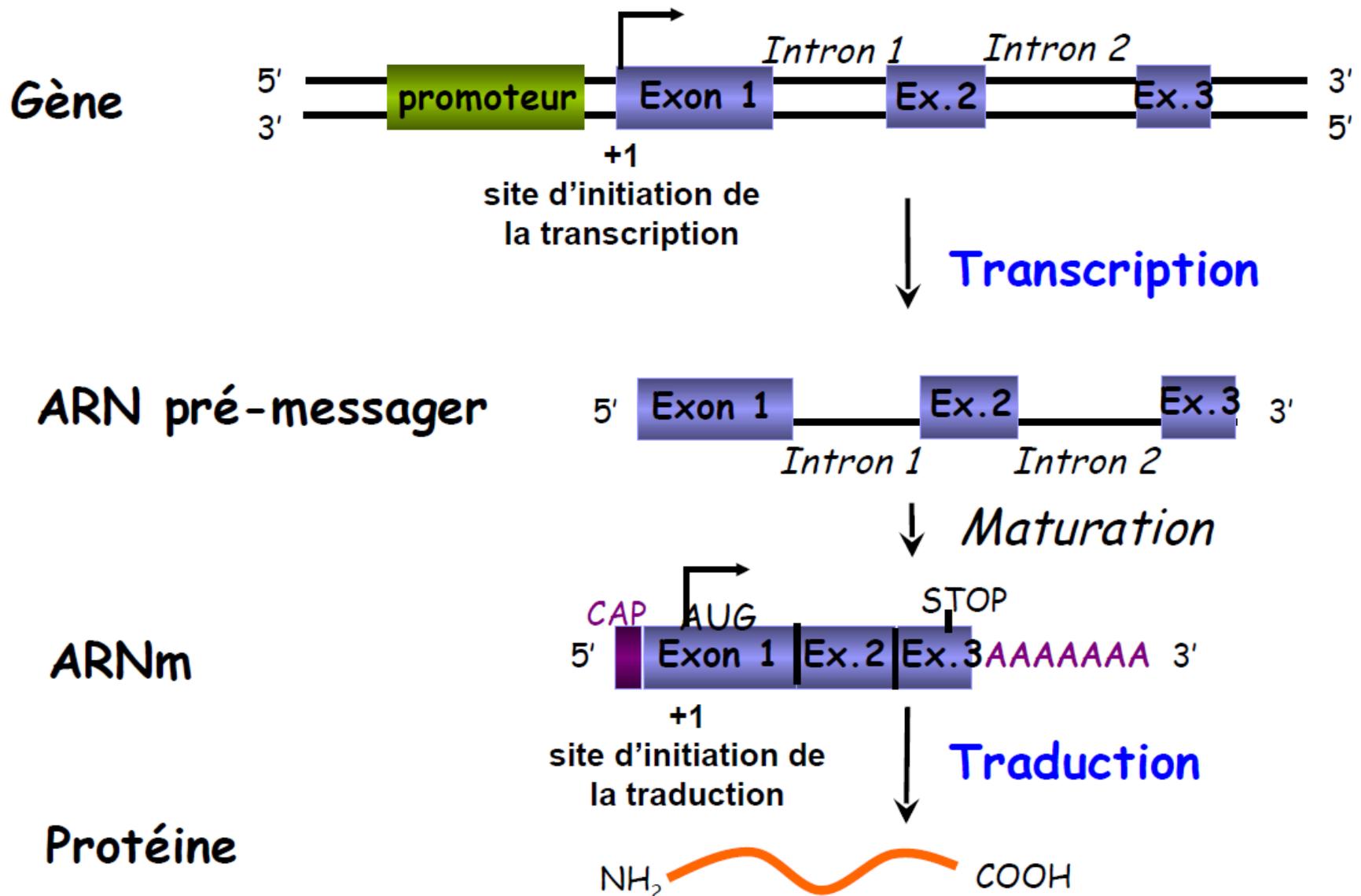
# 1/ Définition d'un gène

**Gène** : segment d'ADN (partie d'un chromosome) qui contient l'information pour la synthèse d'un produit biologique fonctionnel (protéine ou ARN).

Le contenu en ADN est identique dans toutes les cellules d'un organisme (à l'exception des gamètes)  
Mais tous les gènes d'une cellule ne vont pas s'exprimer  
→ différenciation

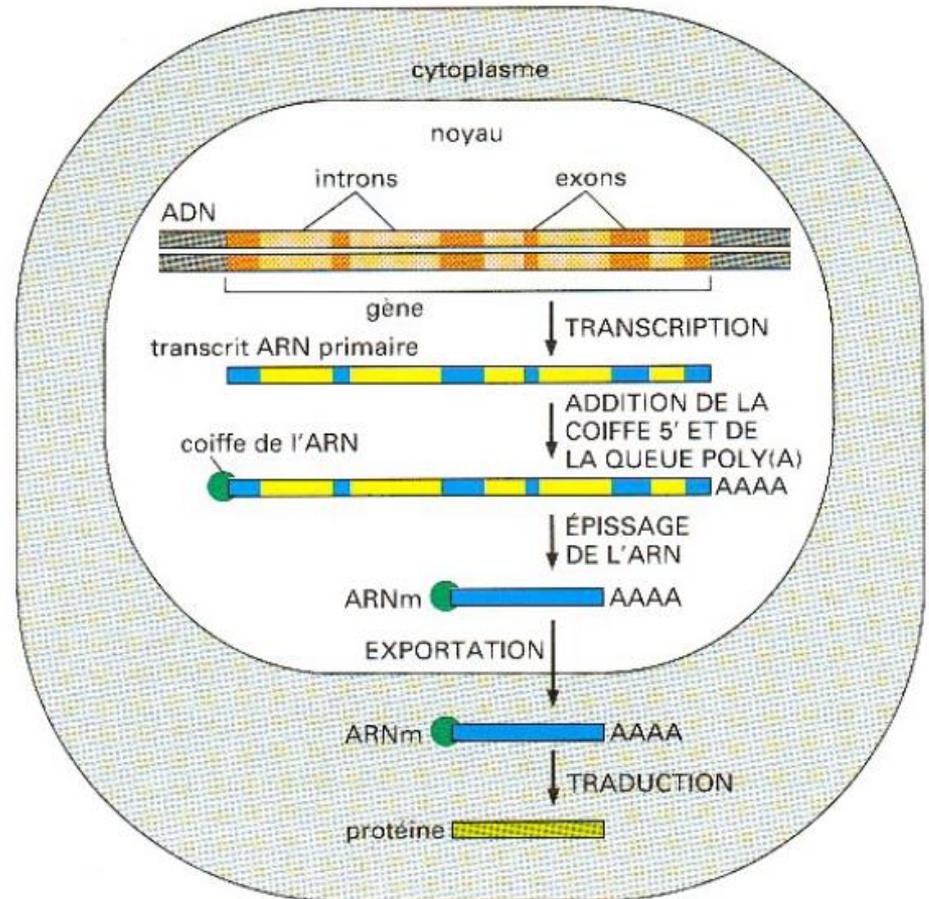
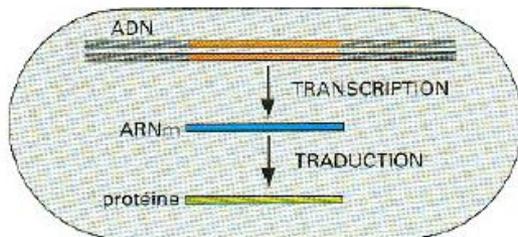


# Structure d'un gène eucaryote



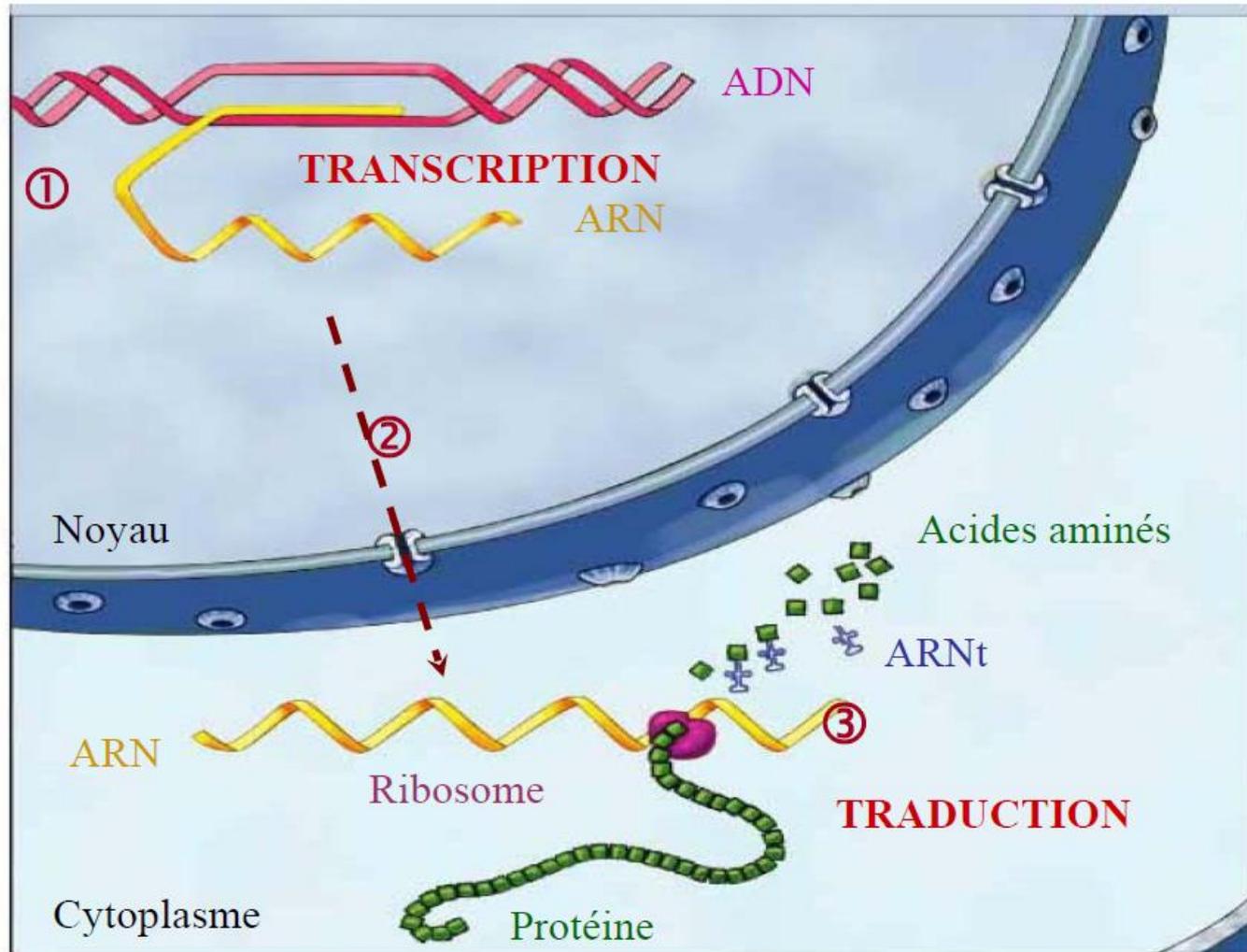
# La transcription et la traduction ont lieu dans des compartiments séparés chez les eucaryotes

## Procaryote



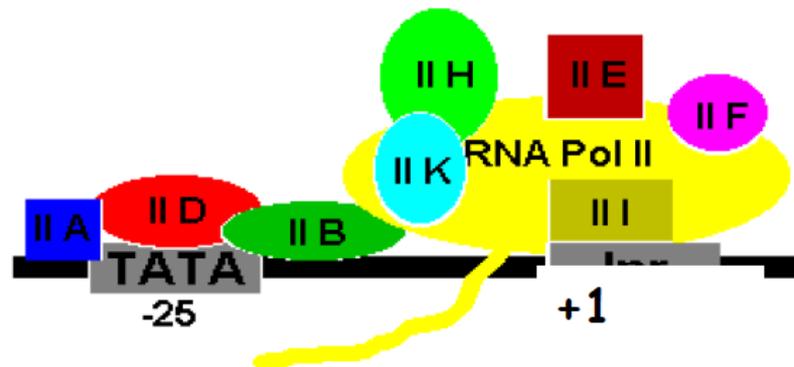
## 2/ La transcription

= **Synthèse d'une molécule d'ARN** (ARN messenger) à partir de séquences d'ADN particulières : les gènes



# La transcription (suite)

- La transcription est effectuée par une **ARN polymérase**.
- l'ARN pol débute la transcription au site d'initiation de la transcription : **rôle du promoteur**



# La transcription (suite)

- Le brin ADN matrice est lu dans le sens 3'-5'
- La synthèse de l'ARN se fait dans le sens 5'→3'
- Cet ARN est complémentaire et antiparallèle au brin ADN matrice
- Cet ARN a la même séquence que le brin dit «codant» (à T/U près)

# Exemple de séquence

## ADN

5' - ...A T C G T T A G C... - 3' Brin codant

3' - ...T A G C A A T C G... - 5' Brin matrice

Brin à partir  
duquel  
est réalisé  
la transcription

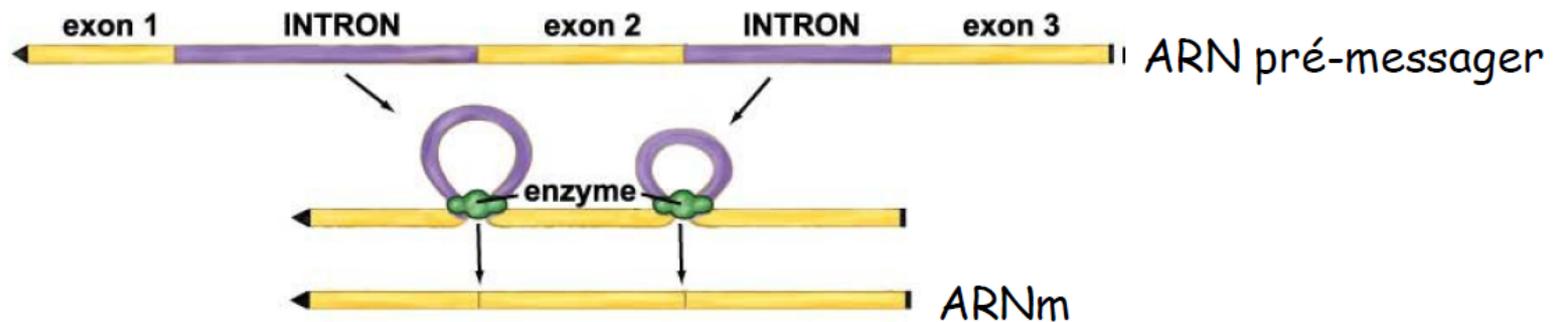
## ARN

5' - ...A U C G U U A G C... - 3'

# La transcription (suite)

Chez les eucaryotes, l'ARN pré-messager subit une **maturation**  $\Rightarrow$  **ARN messenger** ou **ARNm**.

- Coiffe en 5' (7 méthyl guanosine)
- Queue de poly A en 3'
- Epissage : élimination des introns (non codants)



## 2/ La traduction

= mécanisme permettant la **synthèse d'une chaîne polypeptidique** (protéine) à partir d'un ARNm

■ Cette synthèse de protéines se fait dans le **cytoplasme**, au niveau des **ribosomes** (libres ou liés au R.E)

■ Les acteurs de la traduction sont :

- l'ARNm



- les ribosomes

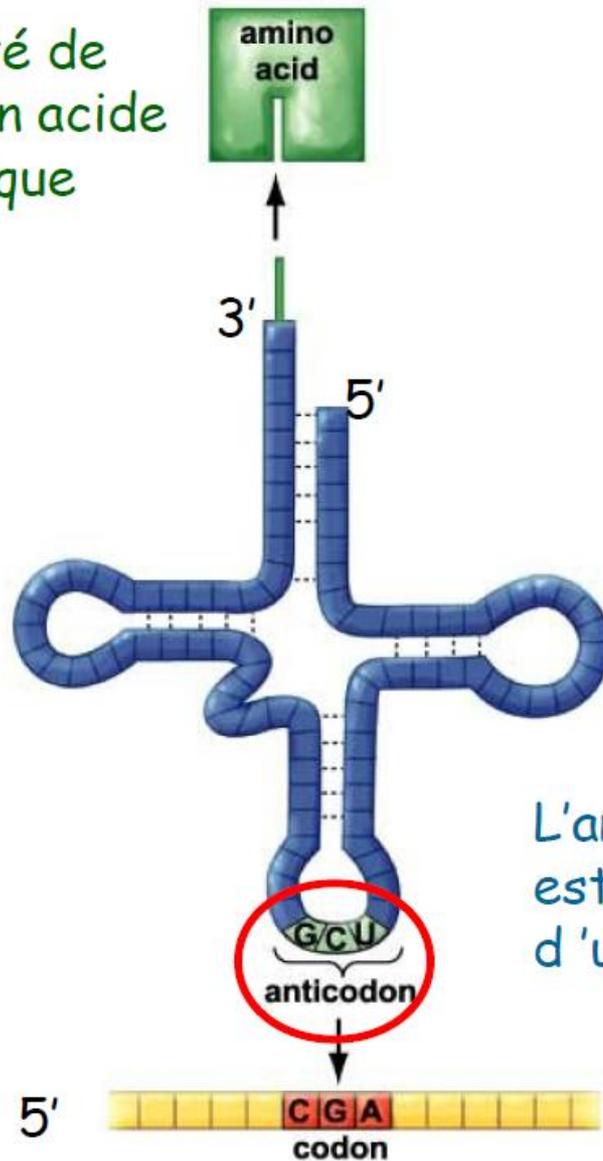


- les ARNt (ARN de transfert porteurs d'acide aminé)



# Les ARNt

Une extrémité de l'ARNt fixe un acide aminé spécifique



L'anticodon de l'ARNt est complémentaire d'un codon (de l'ARNm)

ARNm

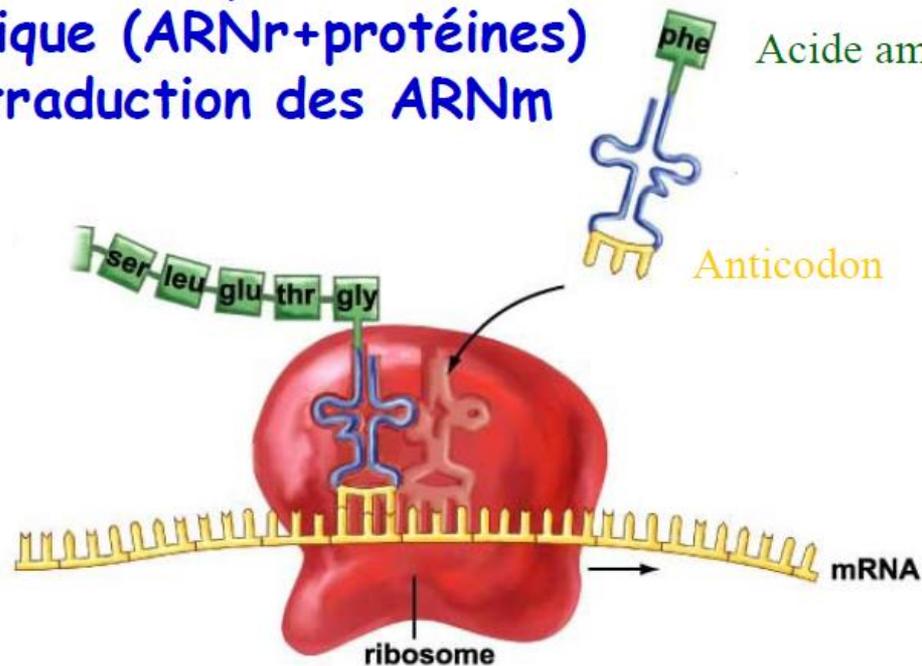
5'  3'

1 codon = triplet de nucléotides

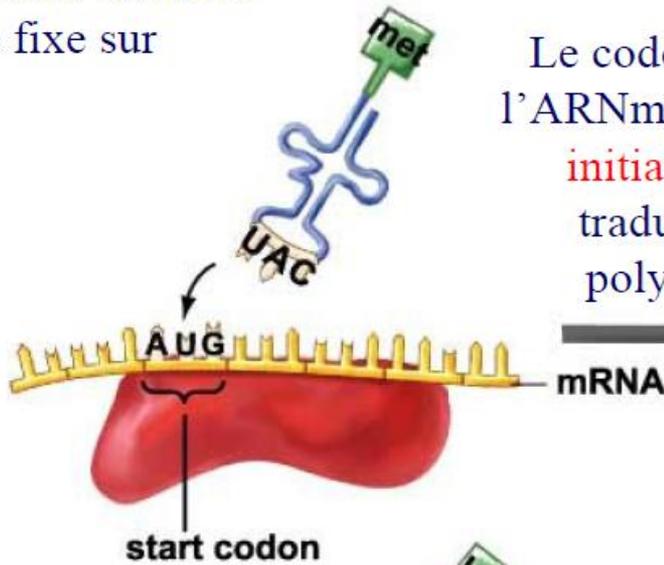
# La traduction (suite)

Ribosome = énorme complexe ribonucléoprotéique (ARNr+protéines) permettant la traduction des ARNm en protéines

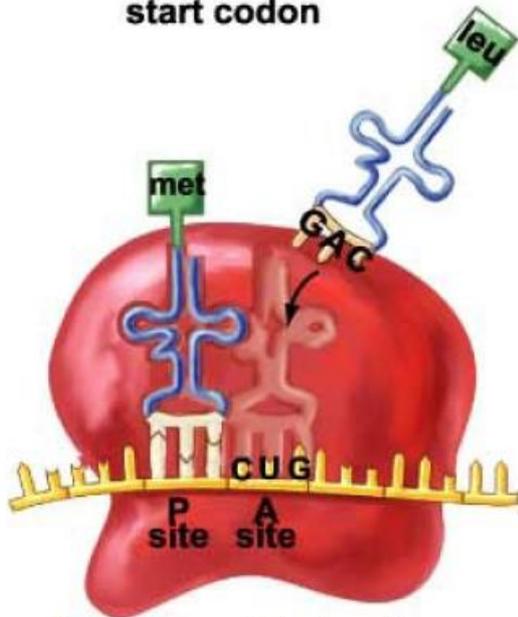
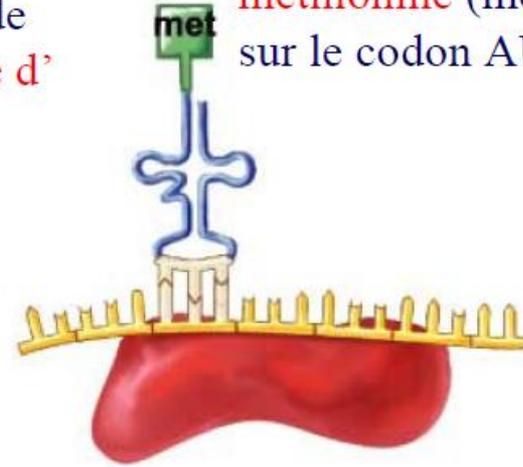
Chaque ARNt est spécifique d'un acide aminé



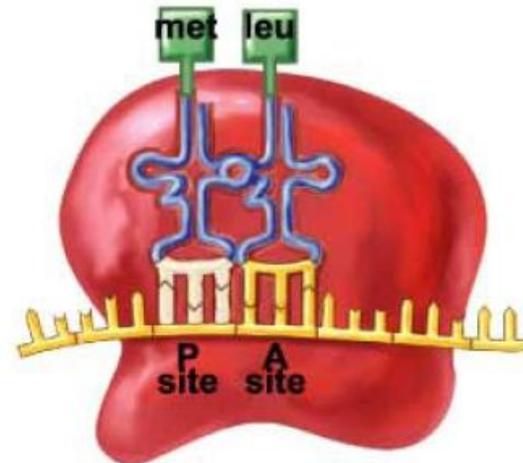
1. La petite sous unité du ribosome se fixe sur l'ARNm.



2. L'ARNt qui porte la **méthionine** (met) se fixe sur le codon AUG

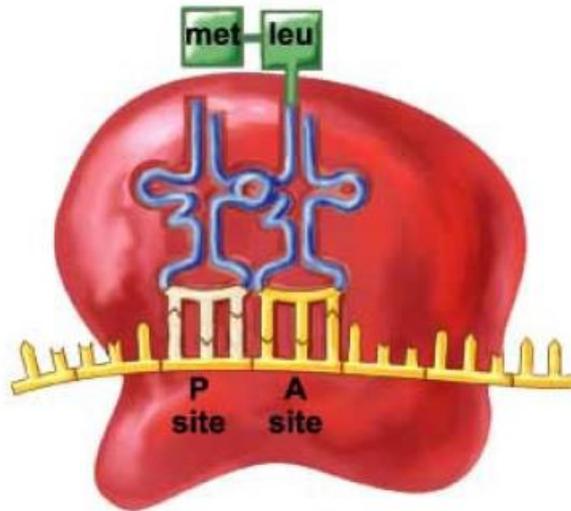


3. La grande sous-unité du ribosome vient s'associer au ribosome

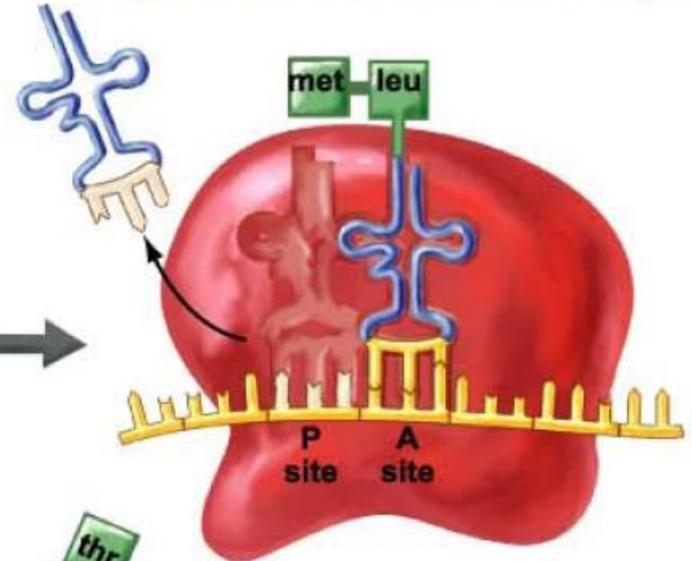


4. L'ARNt qui porte le 2<sup>e</sup> acide aminé vient se fixer à l'ARNm

5. Une liaison entre la leucine et la méthionine forme une chaîne polypeptidique.

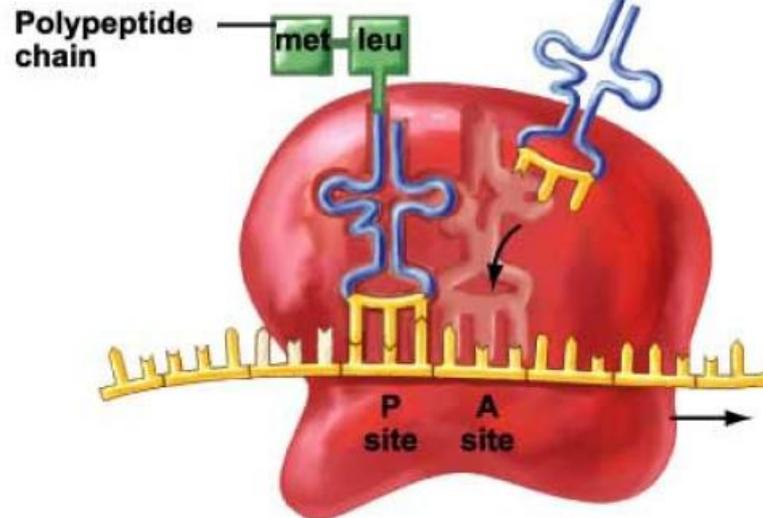


6. L'ARNt fixé au site P est libéré



7. Le ribosome se déplace le long de l'ARNm.

L'ARNt qui porte la leucine se situe alors sur le site P et libère ainsi le site A.



8. Un nouvel ARNt correspondant au codon suivant sur l'ARNm se fixe sur le site A et ainsi de suite: élongation de la chaîne polypeptidique

# Les 3 étapes de la traduction

## 1. L'initiation

1. La fixation du ribosome 40S sur l'ARNm
2. La fixation du 1<sup>er</sup> ARNt (Met initiatrice)
3. La fixation du ribosome 60S

## 2. L'élongation

1. La fixation du 2<sup>e</sup> ARNt
2. La création de la liaison peptidique

## 3. La terminaison

Codon stop

# Le code génétique

|                           |   | Deuxième lettre    |     |     |     |                      |      |     |      | ijk |
|---------------------------|---|--------------------|-----|-----|-----|----------------------|------|-----|------|-----|
|                           |   | U                  |     | C   |     | A                    |      | G   |      |     |
| Première lettre (côté 5') | U | UUU                | Phe | UCU | Ser | UAU                  | Tyr  | UGU | Cys  | U   |
|                           |   | UUC                | Phe | UCC | Ser | UAC                  | Tyr  | UGC | Cys  | C   |
|                           |   | UUA                | Leu | UCA | Ser | UAA                  | Stop | UGA | Stop | A   |
|                           |   | UUG                | Leu | UCG | Ser | UAG                  | Stop | UGG | Trp  | G   |
|                           | C | CUU                | Leu | CCU | Pro | CAU                  | His  | CGU | Arg  | U   |
|                           |   | CUC                | Leu | CCC | Pro | CAC                  | His  | CGC | Arg  | C   |
|                           |   | CUA                | Leu | CCA | Pro | CAA                  | Gln  | CGA | Arg  | A   |
|                           |   | CUG                | Leu | CCG | Pro | CAG                  | Gln  | CGG | Arg  | G   |
|                           | A | AUU                | Ile | ACU | Thr | AAU                  | Asn  | AGU | Ser  | U   |
|                           |   | AUC                | Ile | ACC | Thr | AAC                  | Asn  | AGC | Ser  | C   |
|                           |   | AUA                | Ile | ACA | Thr | AAA                  | Lys  | AGA | Arg  | A   |
|                           |   | AUG                | Met | ACG | Thr | AAG                  | Lys  | AGG | Arg  | G   |
|                           | G | GUU                | Val | GCU | Ala | GAU                  | Asp  | GGU | Gly  | U   |
|                           |   | GUC                | Val | GCC | Ala | GAC                  | Asp  | GGC | Gly  | C   |
|                           |   | GUA                | Val | GCA | Ala | GAA                  | Glu  | GGA | Gly  | A   |
|                           |   | GUG                | Val | GCG | Ala | GAG                  | Glu  | GGG | Gly  | G   |
|                           |   | codon d'initiation |     |     |     | codon de terminaison |      |     |      |     |

Troisième lettre (côté 3')

# Caractéristiques du code génétique

## 1- Universel

Identique chez toutes espèces vivantes (quelques exceptions chez les organismes très primitifs et les mitochondries)

## 2- Non chevauchant

Le message doit être lu en suivant scrupuleusement l'ordre des codons, trois nucléotides par trois nucléotides → « Cadre de lecture »

## 3- Dégénéré, mais non ambigu

- Dégénéré : plusieurs codons → un même AA
- Non ambigu : un codon donné → un AA et un seul

**B- mutation de l'ADN**

= modification de séquence dans la molécule d'ADN

- mutation délétère

- polymorphisme : mutation sans conséquence

- Mutation présente dans les cellules germinales  
→ transmission à la descendance

- Mutation présente dans les cellules somatiques (toutes cellules du corps sauf les cellules germinales ou gamètes)  
→ risque de développement de cancer

## Trois grands types de mutations au niveau de l'ADN:

→ **Substitutions** : un nucléotide remplacé par un autre  
(le plus fréquent)

→ **Délétions** : perte d'un ou plusieurs nucléotides

→ **Insertions** : addition d'un ou plusieurs nucléotides

Risque +++  
de décalage  
du cadre de  
lecture

# Conséquences sur la protéine

- 1- Mutation dans séquence d'ADN non traduite (non codant)  
→ aucune conséquence (sauf si dans promoteur, site épissage...)
- 2- Remplacement d'un codon par un autre codant le même acide aminé (« codon synonyme »)  
ex : UUU = phénylalanine → UUC = phénylalanine  
→ Mutation silencieuse
- 3- Remplacement d'un codon par un autre codant un acide aminé différent  
→ Mutation faux -sens
- 4- Remplacement d'un codon par un codon **stop** → Mutation non -sens
- 5- Insertion ou délétion décalant le cadre de lecture

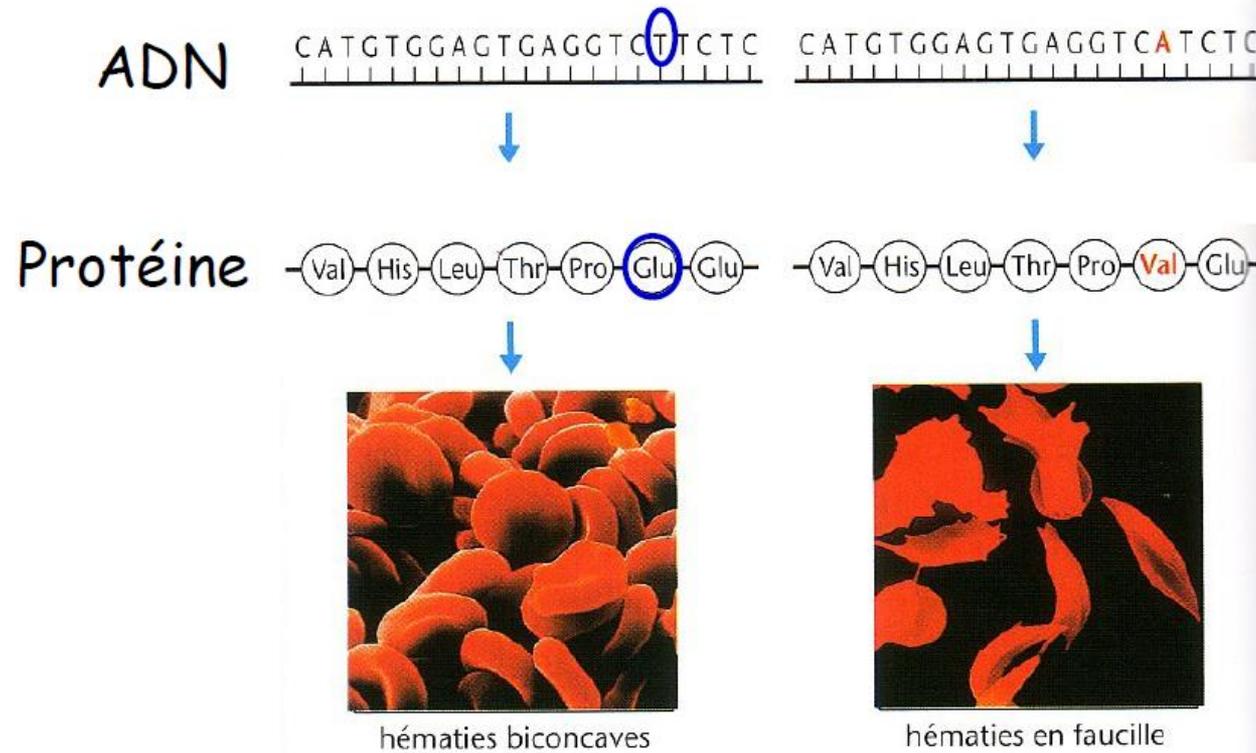
ARNm normal = AAU AAG GUU GUC GUG CAA CUG ...  
→ Protéine normale = Asn - Lys - Val - Val - Val - Gln - Val - ...

Insertion : AAU AAG GUU GUC GAU GCA ACU G...  
→ Protéine anormale : Asn - Lys - Val - Val - Asp - Ala - Thr - ...

(décalage du cadre de lecture)

# Ex. : la drépanocytose

Mutation faux-sens dans le gène codant  
la chaîne de globine  $\beta$



**Drépanocytose**

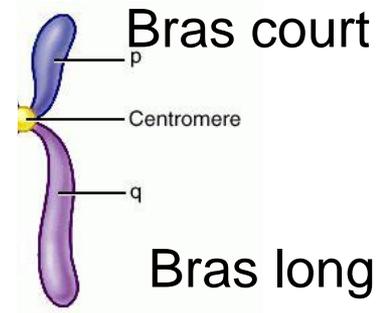
# C- Hérité



Johann Gregor Mendel  
(1822-1884)

Bases de l'hérédité (1866)

Ces chromosomes ont des tailles et des formes différentes



Notion de chromosomes homologues: essentielle en génétique mendélienne

Toutes les cellules somatiques d'un même organisme contiennent le même nombre de chromosomes

|  |            |
|--|------------|
|  | souris: 40 |
|  | homme: 46  |

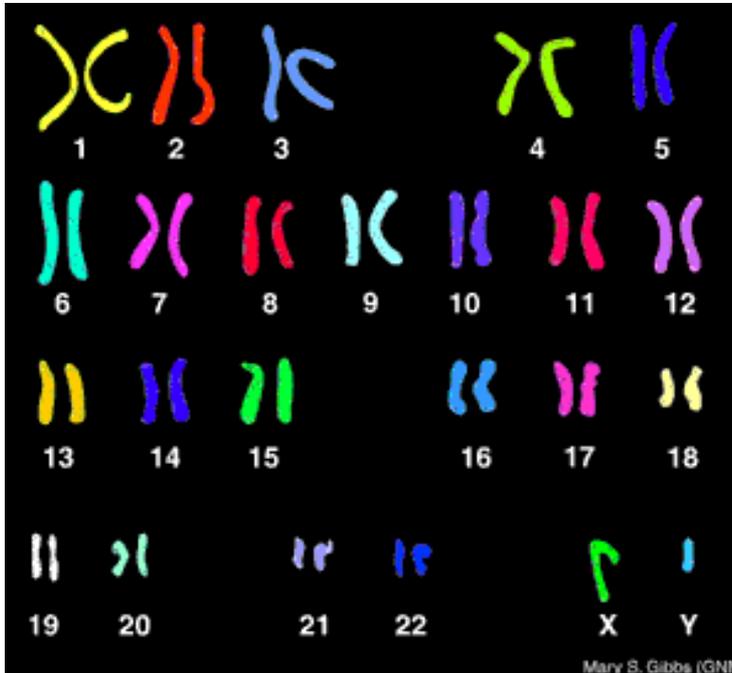
Toutes les cellules somatiques sont diploïdes

Bactéries et virus: 1 seul chromosome (haploïde)

La taille de chaque bras est différente

La position du centromère est différente

Les 2 bras sont parallèles et connectés au centromère = chromatide soeur

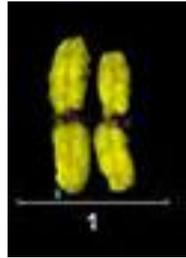


Les **chromosomes sexuels** sont une exception au concept de chromosomes homologues

Le nombre de chromosomes dans une cellule diploïde =  $2n$   
cellule haploïde =  $n$

Organisme à reproduction sexuée  
Paire de chromosomes homologues

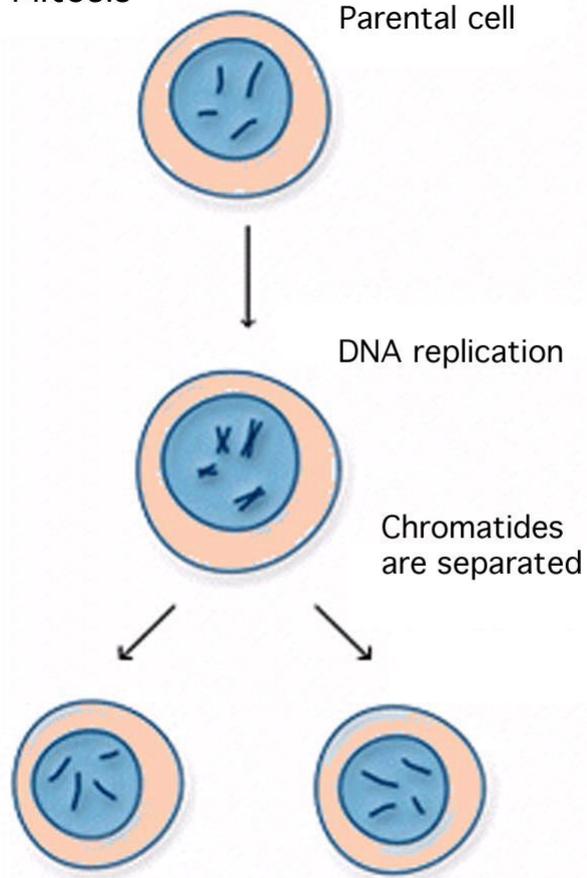
Origine  
Maternelle  
(oocyte)



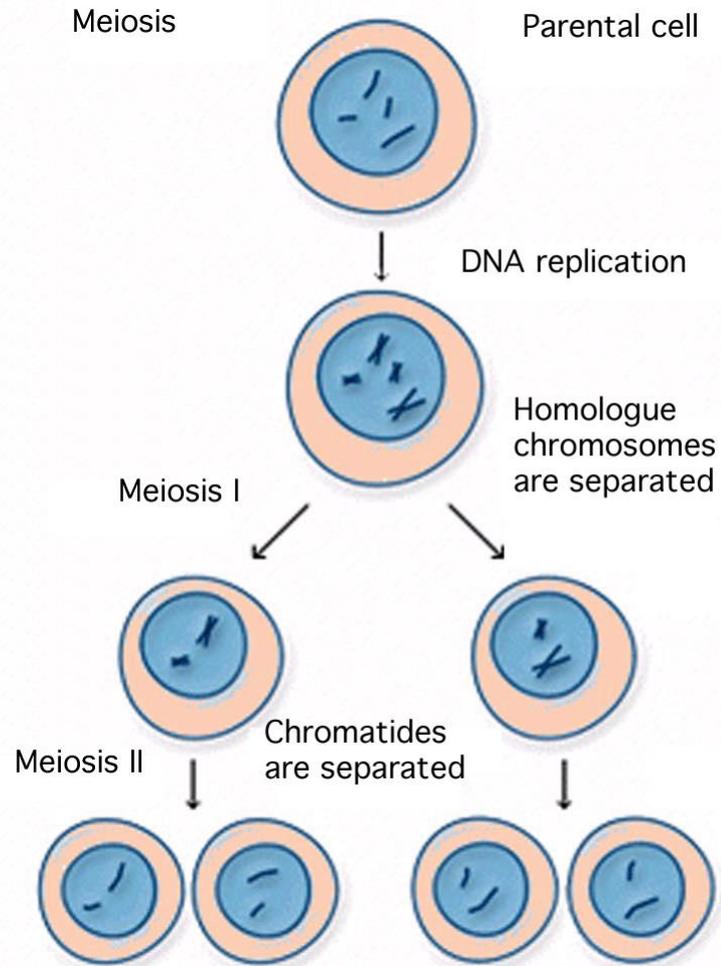
Origine  
Paternelle  
(zoïde)

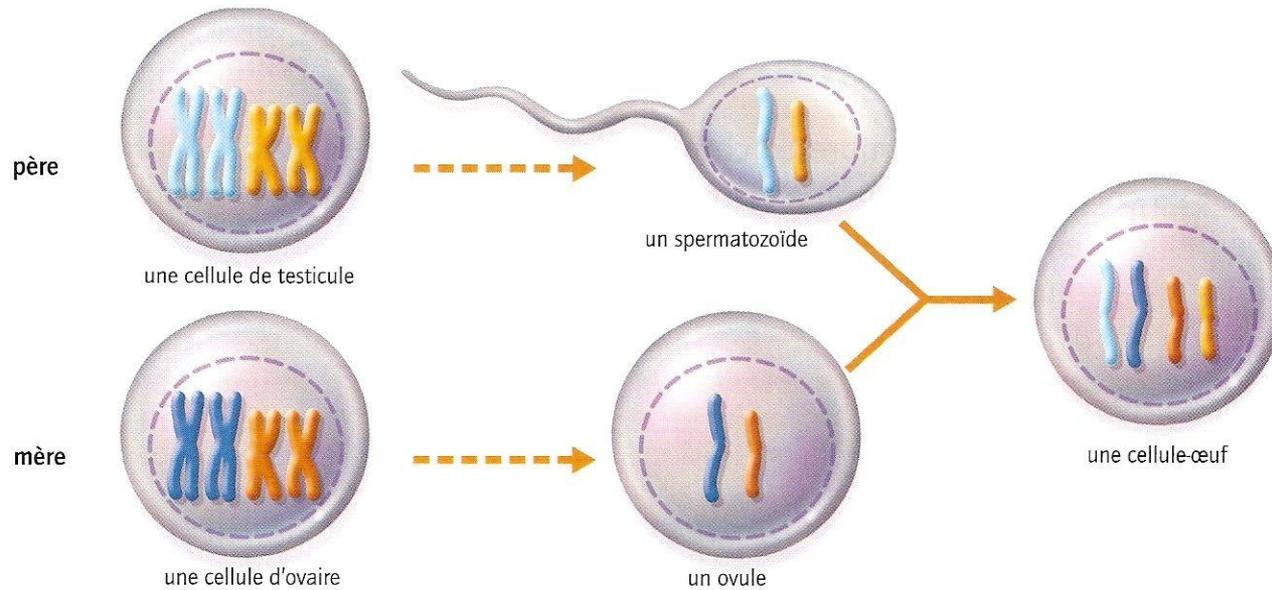
Héritage biparental

## Mitosis

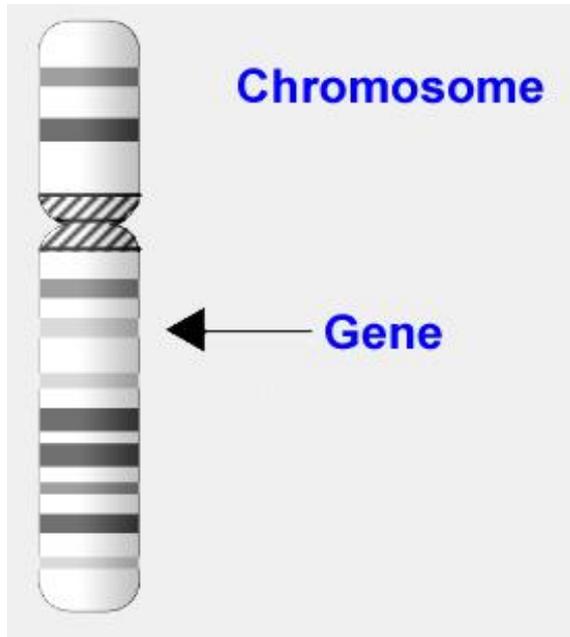


## Meiosis





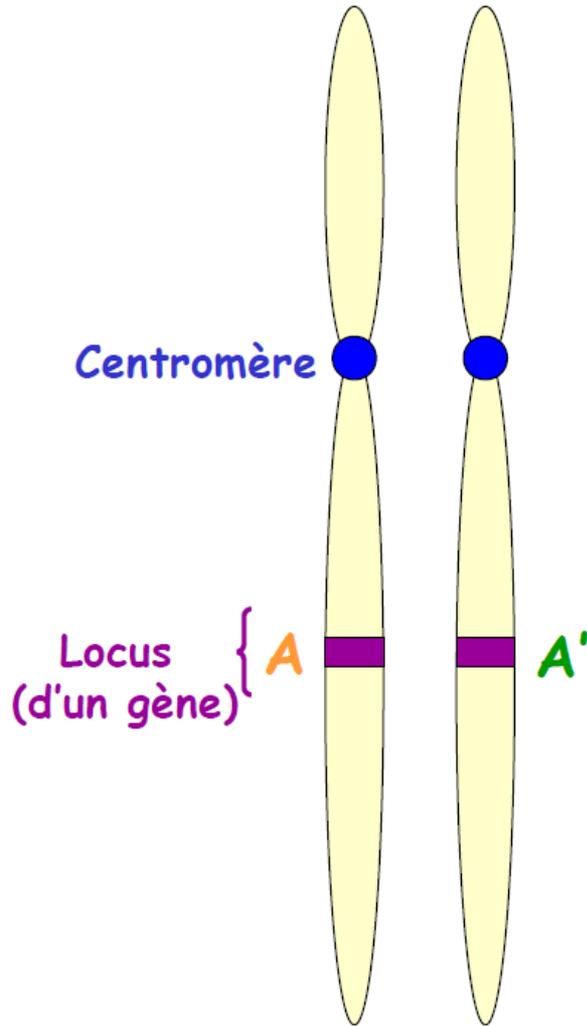
**Schéma du devenir des chromosomes lors de la fécondation.** Pour faciliter la lecture, seules deux des 23 paires de chromosomes de l'espèce humaine sont représentées.



La région qui contient le gène = locus

Dans une pop. d'individus appartenant à la même espèce: beaucoup de formes alternatives du même gène peuvent exister: ces formes sont des **allèles**

# 1/ Allèle et génotype



Paire de chromosomes homologues dans une cellule diploïde

Allèle: différentes « versions » du locus d'un gène (différence de séquence nucléotidique)

Génotype: constitution génétique de l'individu

Allèles:

- A
- A'

Génotypes possibles:

- AA
- AA'
- A'A'

Homozygote: AA et A'A'

Hétérozygote: AA'

# Allèle et génotype (suite)

- Un individu qui possède deux allèles identiques à un même locus est dit **homozygote**.
- Un individu qui possède deux allèles différents à un même locus est dit **hétérozygote**.
- Le **génotype** décrit la constitution génétique de l'individu.
- Le **phénotype** désigne les caractères observés. En génétique, il peut s'agir aussi bien d'un caractère non pathologique (groupes sanguins) que d'une maladie.

## 2/ Dominance et récessivité

- L'allèle A est dit **dominant** sur l'allèle a si les génotypes AA et Aa sont associés à un phénotype identique. L'allèle a est alors qualifié de **récessif**.
- Un caractère **récessif** ne s'exprime que chez les homozygotes aa.
- Si le sujet AB exprime à la fois ce qui est observé pour le génotype AA et pour le BB, les deux allèles sont dits **co-dominants** (ex. des groupes sanguins A et B).

## 3/ Maladies héréditaires

Hérédité monogénique, hérédité monofactorielle ou hérédité mendélienne = transmission des maladies génétiques dues à une mutation dans un seul gène.

# Symboles des arbres généalogiques



Homme



Femme



Femme atteinte



Homme atteint



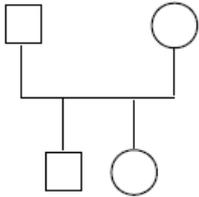
Décédé



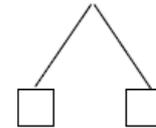
Mariage



Mariage  
consanguin



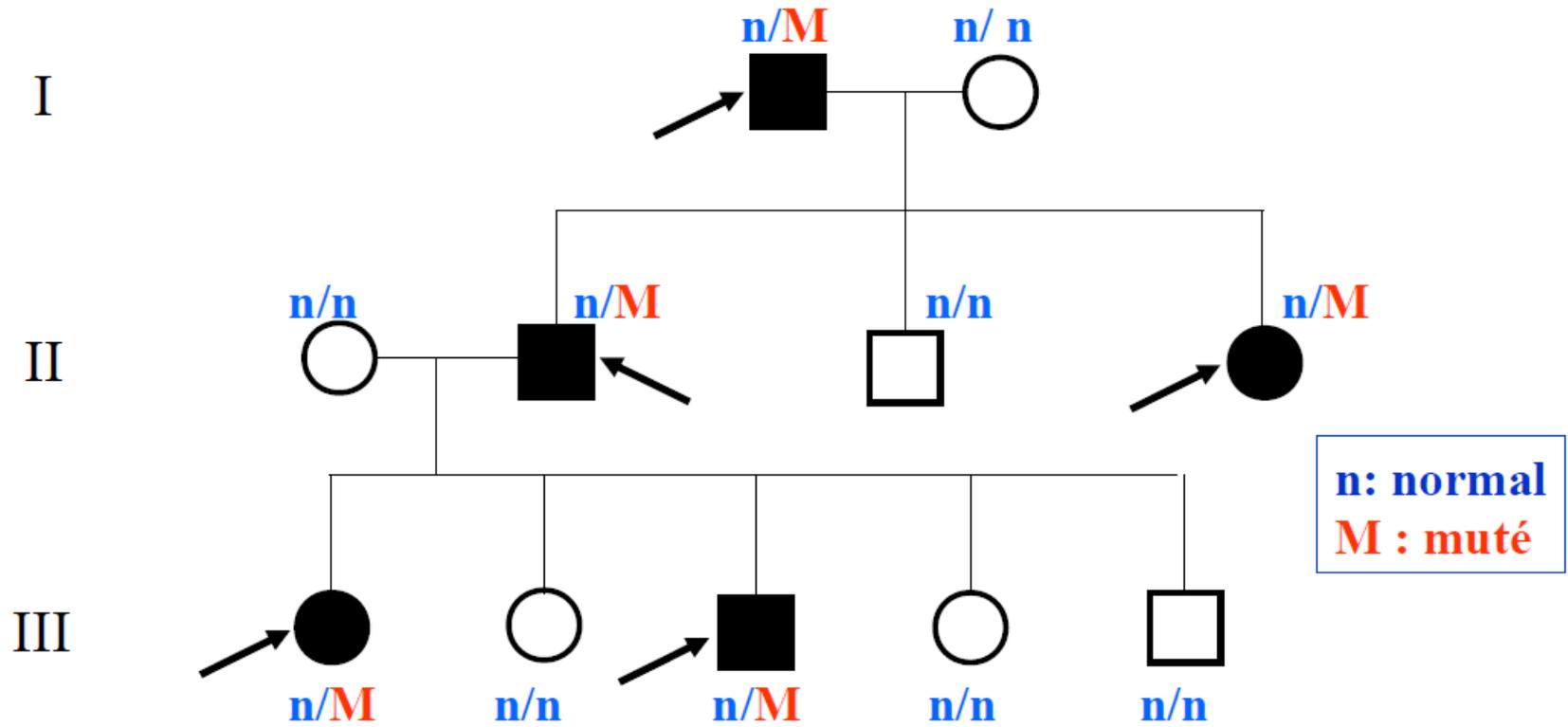
Enfants dans l'ordre des naissances



Jumeaux

(le plus âgé à gauche)

# Transmission autosomique dominante



Transmission verticale

**Ex. : maladie de Huntington**

# Transmission autosomique dominante (suite)

- Un sujet atteint a au moins un parent atteint
- Les 2 sexes sont atteints
- Un enfant issu du croisement d'un sujet atteint et d'un sujet normal a 1 risque sur 2 d'être atteint

|   |    |    |
|---|----|----|
|   | n  | n  |
| n | nn | nn |
| M | nM | nM |

# Transmission autosomique dominante (suite)

Particularités de l'hérédité AD :

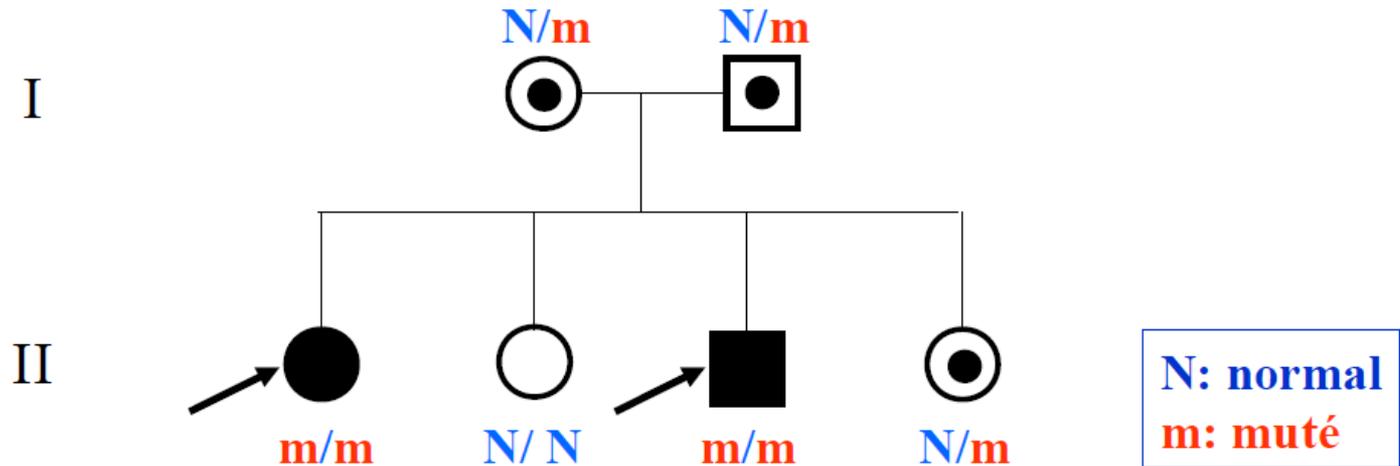
## *1/Pénétrance incomplète*

Un individu porteur de l'allèle muté peut ne présenter aucun signe de l'affection. La maladie a alors une **pénétrance incomplète**.

## *2/Expressivité variable*

Un allèle délétère peut s'exprimer par des signes cliniques différents d'un individu à l'autre. C'est le cas, par exemple, de la neurofibromatose de type I dont les signes peuvent varier en nature et en gravité chez les membres d'une même famille.

# Transmission autosomique récessive



Transmission horizontale

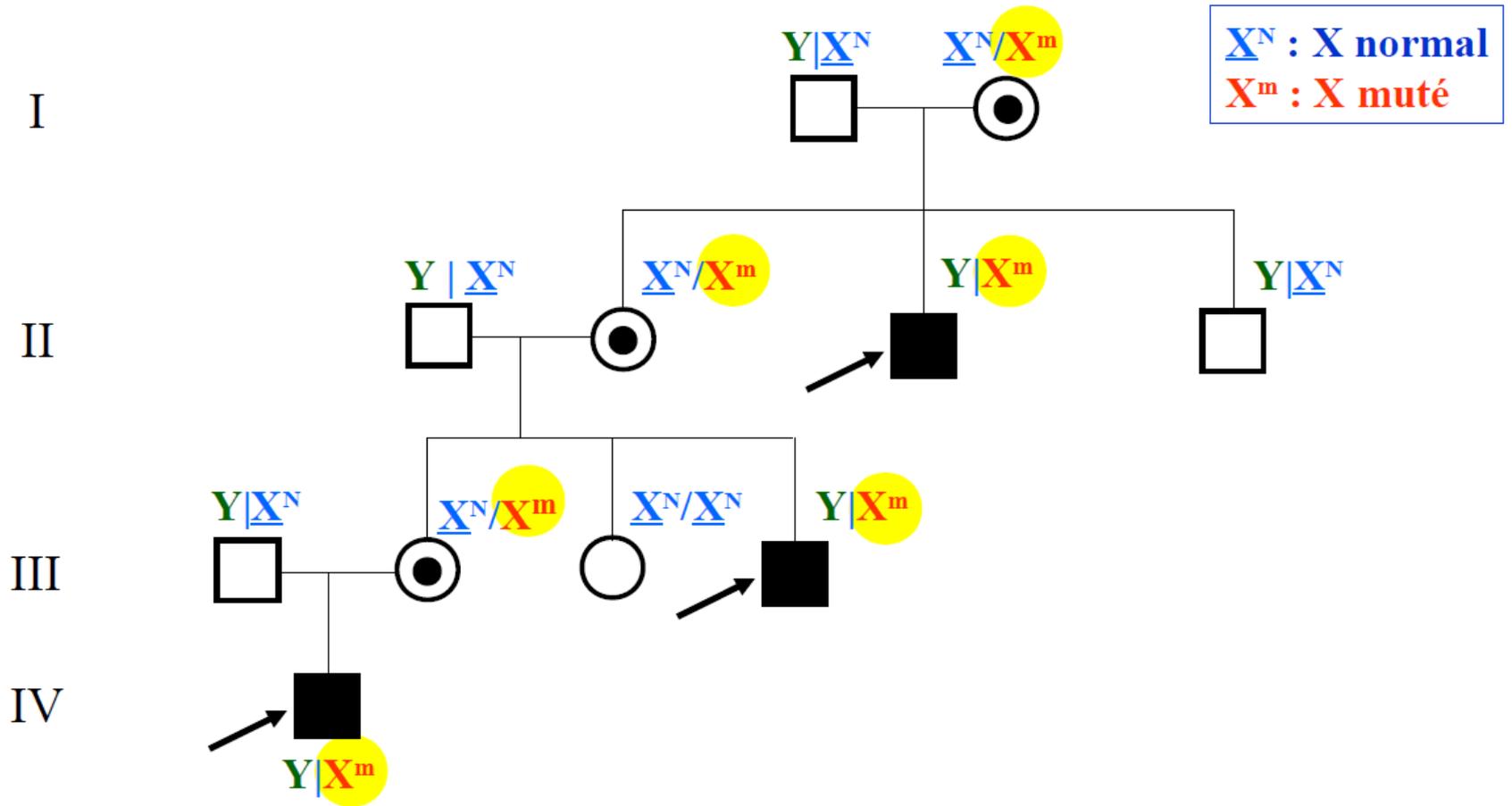
Ex. : la mucoviscidose, la phénylcétonurie

# Transmission autosomique récessive (suite)

- Une personne atteinte a habituellement des parents normaux (« porteurs sains »)
- Les 2 sexes sont atteints
- Pour un couple hétérozygote le risque d'avoir un enfant atteint est 1/4

|   |    |     |
|---|----|-----|
|   | N  | m   |
| N | NN | N m |
| m | Nm | m m |

# Transmission récessive liée à l'X



**Ex. :** La myopathie de Duchenne, l'hémophilie

# Transmission récessive liée à l'X (suite)

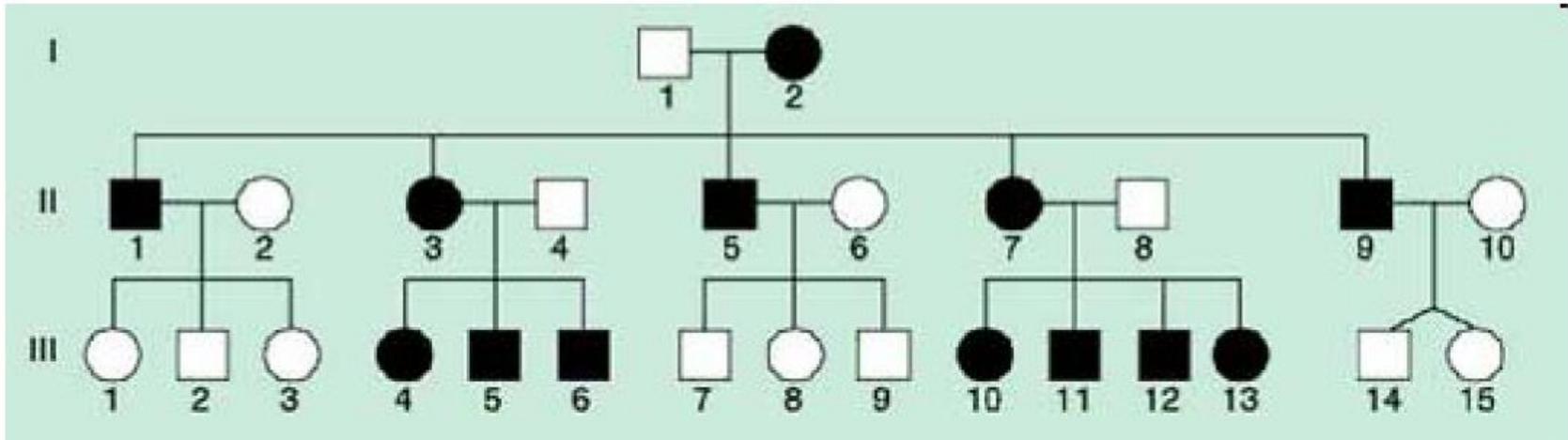
- Atteint presque exclusivement les garçons
- Les garçons naissent habituellement de parents non atteints et les mères sont généralement conductrices asymptomatiques
- D'un père atteint : aucun enfant n'est malade mais toutes les filles sont conductrices
- Les femmes conductrices ont 1 risque sur 2 d'avoir un garçon atteint et 1 risque sur 2 d'avoir une fille conductrice

|       |           |           |
|-------|-----------|-----------|
|       | $X^N$     | $X^m$     |
| $X^N$ | $X^N X^N$ | $X^N X^m$ |
| $Y$   | $X^N Y$   | $X^m Y$   |

# Autres modes de transmission

- Transmission dominante liée à l'X (ex. déficit en OCT : ornithine carbamyl transférase)
- Le mosaïcisme: 2 populations cellulaires génétiquement distinctes, issues d'un seul œuf (apparue au cours de l'embryogenèse)  
Le phénotype est variable selon la date d'apparition de la mutation
- Les néomutations
  - Les parents sont normaux (aucune mutation)
  - Mutation apparue au cours de la gamétogenèse
- L'héredité mitochondriale (ex. atrophie optique de Leber)

# Hérédité mitochondriale



● **Femme malade**    ■ **Homme malade**

○ **Femme saine**    □ **Homme sain**

**Transmission maternelle EXCLUSIVEMENT**