

Module: Application de la Biologie moléculaire en Thérapeutique

Chapitre 1: Notions générales en BM et génétique Partie 2

Dekkiche. S

III- Génomique et génétique

1-Mutations et bases moléculaires

Conséquences des mutations

Polymorphisme du génome

Cette notion repose sur 2 points



caractère non pathogène



fréquence dans la population (>1% par définition)

NB: -Un polymorphisme est une mutation qui peut se situer en région codante ou non codante.

-différents types de polymorphisme

Lésions du génome

pouvant dans certains cas, conduire à des cas pathologiques.

**Macro-lésions
(chromosomes)**

**mini- lésions
(gènes)**

III- Génomique et génétique

1-Mutations et bases moléculaires

Classes génétiques des mutations

Mutation acquise

apparaît dans une cellule somatique (mutation somatique)

un clone cellulaire muté

touche qu'un seul ou quelques tissus

la mutation **est non transmise** à la descendance

Mutation constitutionnelle

survient juste avant la fécondation soit dans les premières divisions du zygote (nouvellement apparue)

Mutation transmissible
(présente dans toutes les cellules somatiques et germinales)

Remarque :

les mutations des cellules somatiques peuvent aboutir à des cas pathologiques (cellules tumorales)

- Toute mutation nouvellement apparue → « mutation de **NOVO** » ou « **Néomutation** »
- Dans le plus grand des cas pour la mutation constitutionnelle, il s'agit des mutations germinales (touchant les gamètes parentales)

III- Génomique et génétique

Conséquences des mutations

Différents types de polymorphisme



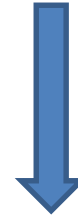
Les SNPs (Single- Nucléotide- Polymorphisme)

-seul nucléotide (substitution ponctuelle)
- très nombreux (plus de 10^7 dans le génome humain, environ 1SNP tous les 300pb)



polymorphisme de répétition

variations dans le nombre des séquences répétées en tandem, ayant des longueurs variables (définissant en fonction de la taille : les Microsatellites, les Mini-satellites, les Satellites et le les Mégasatellites).



Les CNVs (Copy-number variation, 15% du génome humain)

un segment d'ADN dont le nombre de copies(exemplaires contigus) \neq le génome de référence (perte ou gain de fragments de quelques kb à plusieurs Mb)

NB: au cas d'une perte ou d'un gain de fonction et pourraient donc être responsables d'un phénotype prédisposant à une certaine pathologie.

Conséquences des mutations

2-Lésions du génome

Les macro-lésions

(techniques cytogénétiques: caryotype)

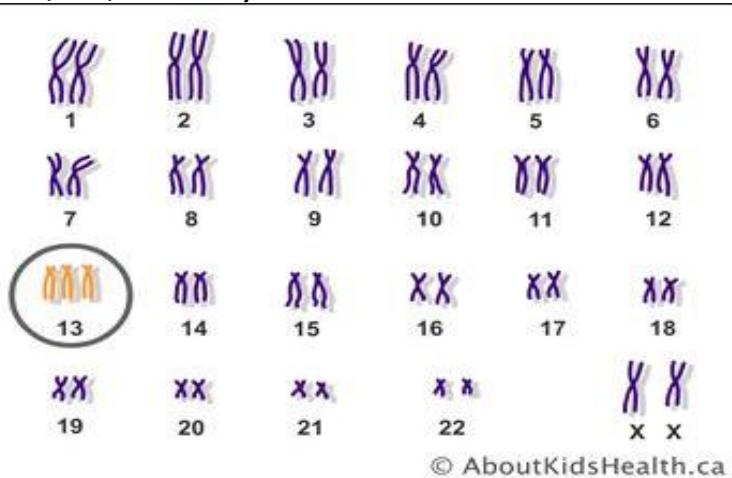
Les anomalies du nombre

résultat d'une mauvaise ségrégation des chromosomes au cours de la division cellulaire.



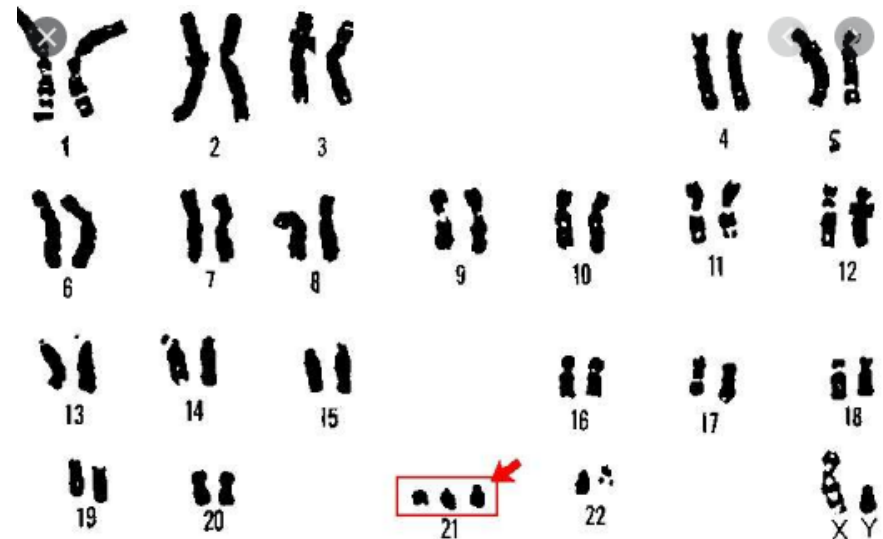
Cas pathologiques

Exemple cas des trisomies (21, 13,18, 8 et 9).



Les anomalies de structure

- Délétions
- Insertions
- Inversion
- Translocation
- Duplication



III- Génomique et génétique

Les macro-lésions

Les anomalies de structure

Délétions Interstitielle ou

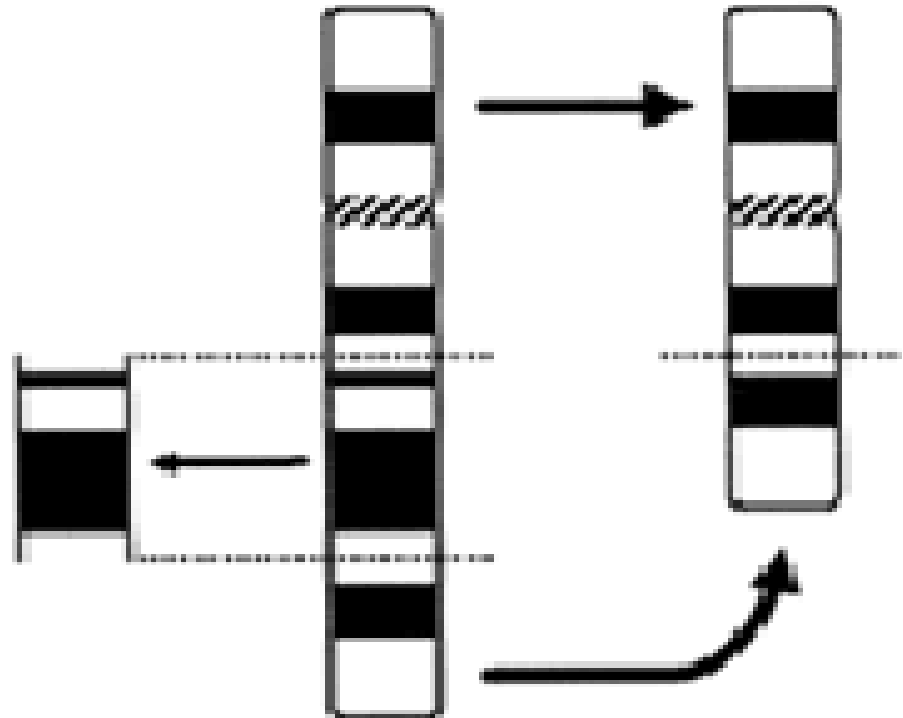
Terminale, d'un segment d'ADN (d'une seule paire de base jusqu' a une fraction importante du chromosome

Remarque:

-la délétion chromosomique n'est détectable qu'à partir d'un minimum de 4 millions de pb (sinon c'est une micro délétion)

-elle peut être à l'origine de beaucoup de maladies génétiques.

Deletion

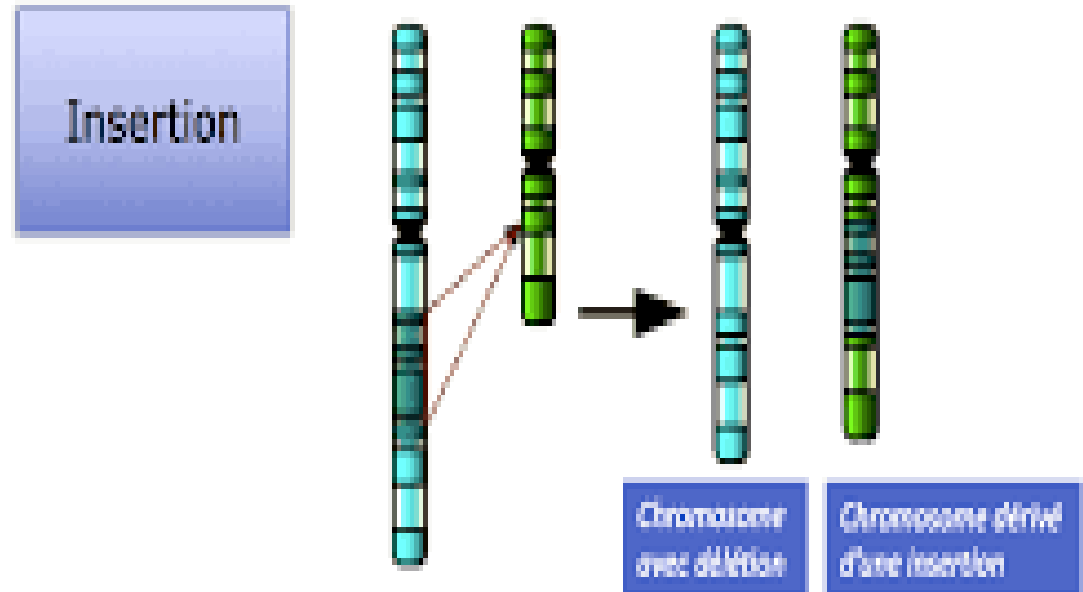


Les macro-lésions

Les anomalies de structure

Insertion:

- La taille du fragment inséré varie entre une paire de base et tout un secteur d'un chromosome



Remarque:

Si l'insertion se déroulera dans un gène codant, ➡ risque de d'un décalage dans la lecture ➡ risque de modification de son fonctionnement d'une manière nocive (mortelle).

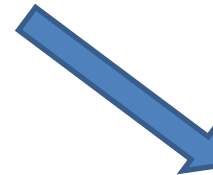
III- Génomique et génétique

Les macro-lésions

Les anomalies de structure

Inversion

(touche 1 ou 2 brins)



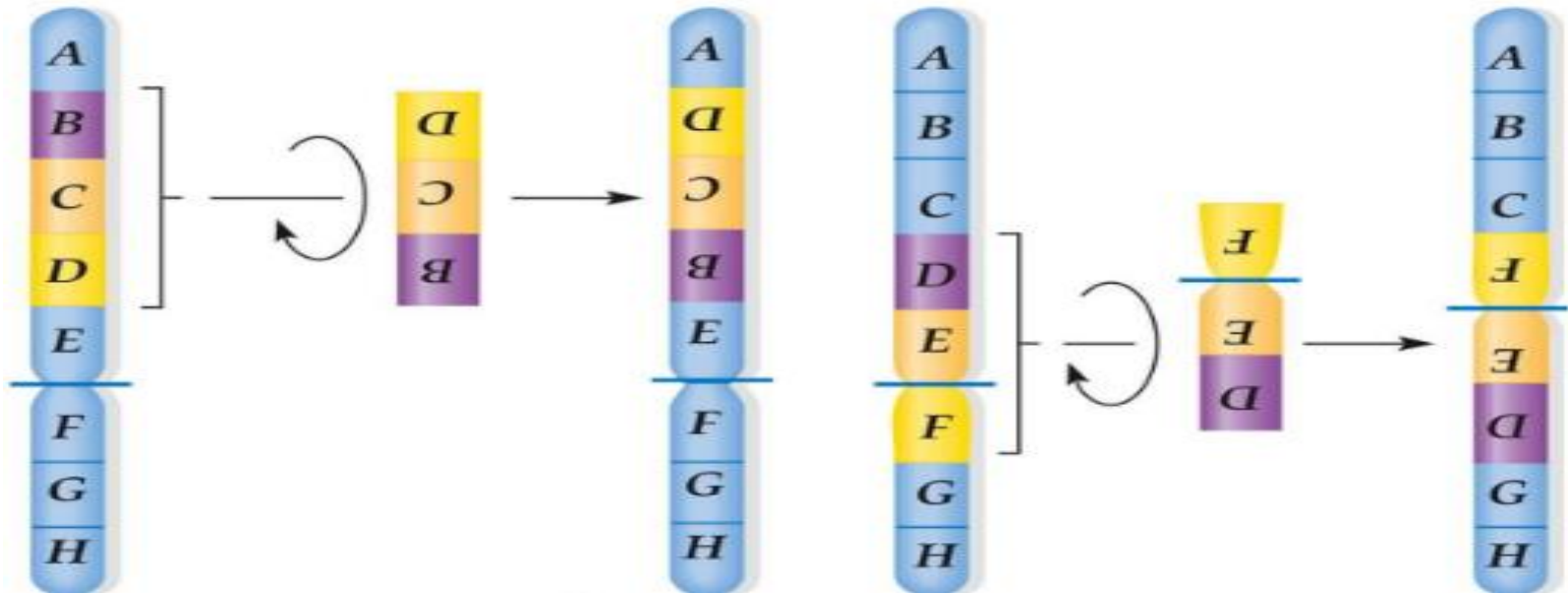
Para-centrique

- conserve l'indexe du centromère

Péri-centrique

- change l'indexe du centromère

ixversion paracentrique (sans centromère) inversion péricentrique (avec centromère)



III- Génomique et génétique

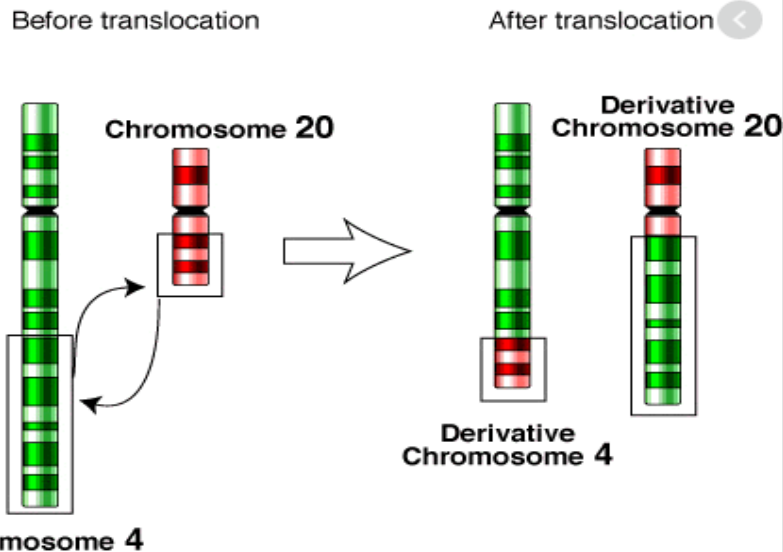
Les macro-lésions

Les anomalies de structure

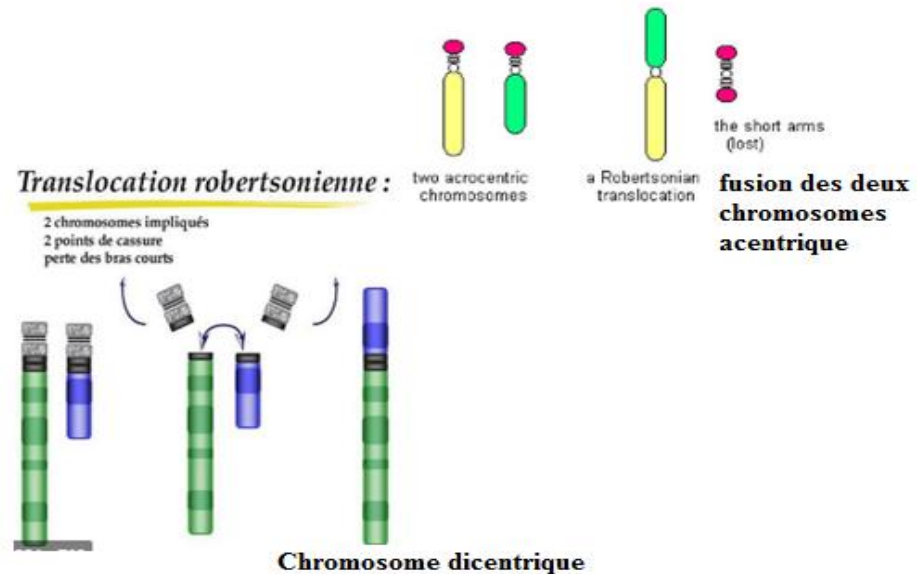
Translocation

Echange réciproque entre deux chromosomes non homologues

Translocation réciproque



Translocation Robert sonienne



Remarque: la translocation peut être:

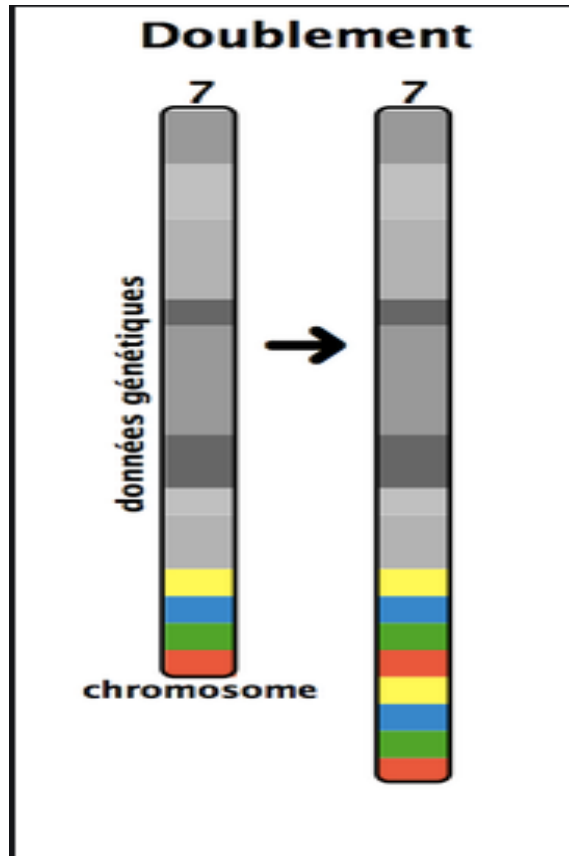
- équilibrée ou balancée** (n'implique pas des gènes) → aucune conséquence phénotypique directe n'apparaît chez les premiers individus (risque de Trisomie et de monosomie partiel existe pour la descendance si les cellules germinales sont touchées)
- déséquilibrée** (une perte ou un gain de certains gènes) → risque de mal formation congénitale et/ou de retard mental pour les premiers individus atteints.

Les macro-lésions

Les anomalies de structure

Duplication

Un dédoublement du matériel génétique sur le même chromosome



Duplication du matériel génétique



surplus des données génétiques



responsable de certaines maladies
génétiques (la croissance de la tumeur)

Remarque

Ces remaniements du génome représentent un
moteur important dans l'évolution des génomes

Lésions du génome

B-Les micro-lésions

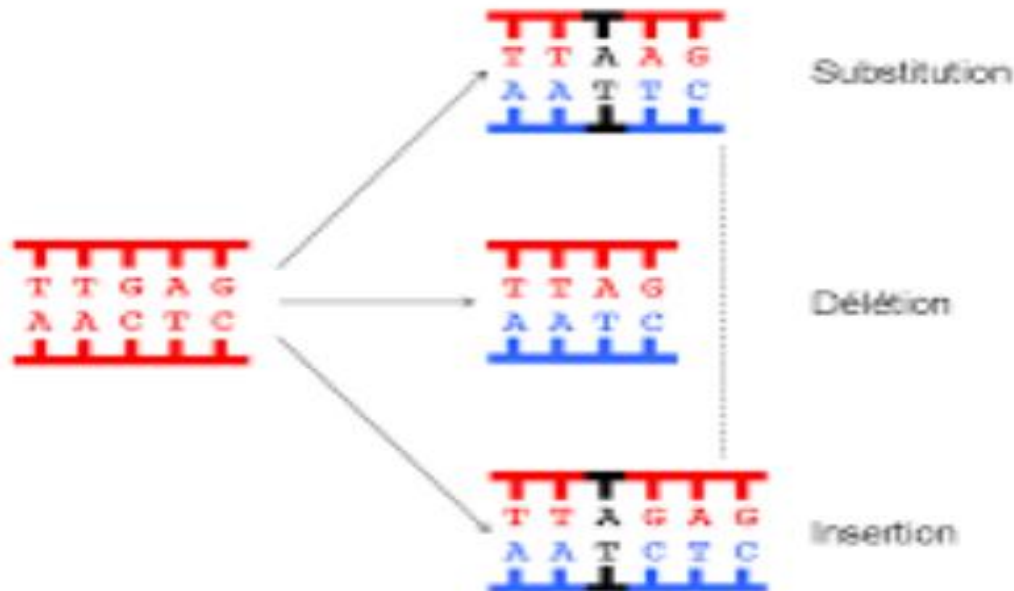
anomalies à l'échelle du gène, (codant ou non)

Plusieurs types de microlésions

Substitutions
(mutation ponctuelle)

Insertion et /délétion
(moins de 10)

Mutations instables
(ou dynamiques)

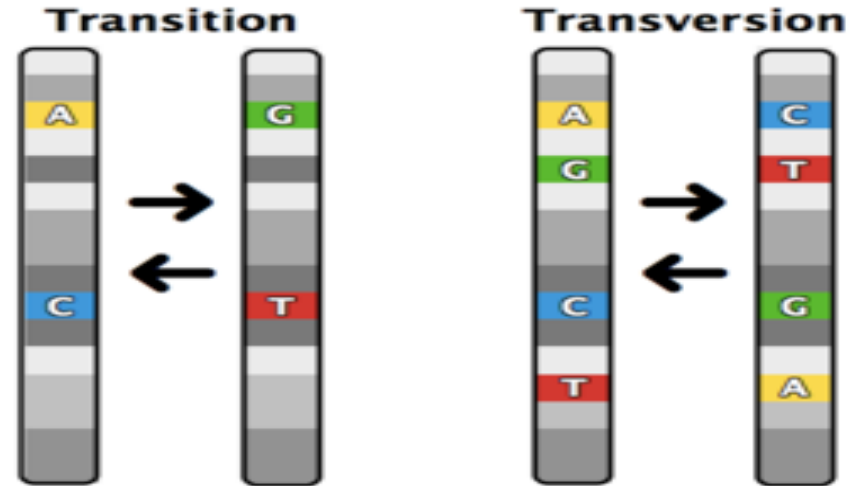
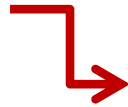


Variabilité du nombre de répétition d'un motif donné dans une région donnée du génome (TG_n, GAG_n, CCAT_n.....)

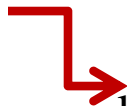
Lésions du génome

B-Les micro-lésions

Substitutions



Mutations instables
(ou dynamiques)



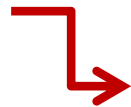
le nombre de répétition d'un motif donné est situé par rapport à un seuil bien défini.

-**En dessous de ce seuil**, la transmission de la répétition est **stable** d'une génération à une autre

-**Au dessus de ce seuil**, il ya une **instabilité** et une possibilité d'**expansion** du nombre de répétition d'une génération à une autre

B-Les micro-lésions

Mutations instables



Au dessus du seuil de répétition



Cas de pré maturation

le seuil est dépassé un peu



tendance habituelle de revenir au seuil



sans effet pathogène
(il existe des exceptions selon les cas pathologiques)

Cas Maturation complète

le seuil est dépassé avec une apparition de la pathologie



certaines maladies neurodégénératives et neuromusculaires.

Cas de mutation à

phénomène d'anticipation



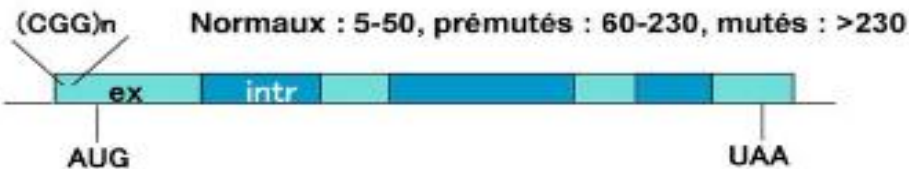
Possibilité de transmission des formes les plus sévères et une augmentation au cours des générations du risque de développer la maladie ou de la sévérité ou la précocité des signes.

B-Les micro-lésions

Exemples de mutations instables

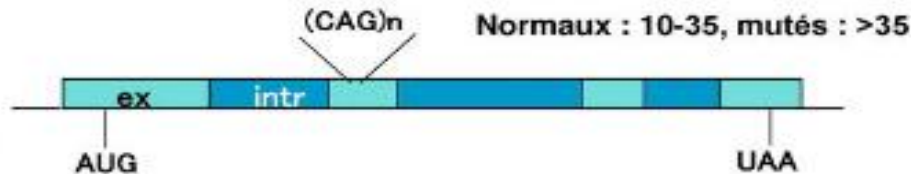
Mutations dynamiques (ou instables)

FRAXA
FRA11B
FRAXE



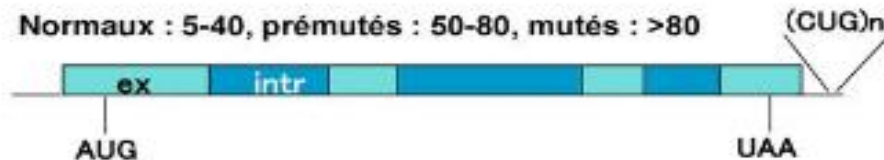
Inactivation
du
gène

Huntington
SCA1,2,3...
DRPLA



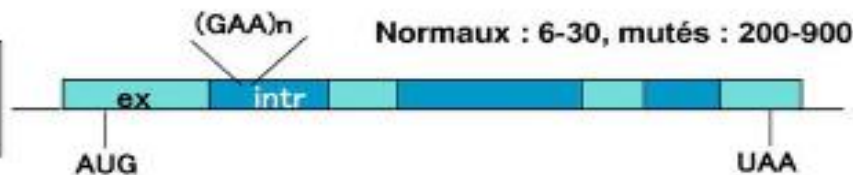
Expansion toxique
d'un domaine
polyglutamine

Steinert
(Gène
DMPK)



Interaction toxique
avec des protéines de
liaison aux messagers

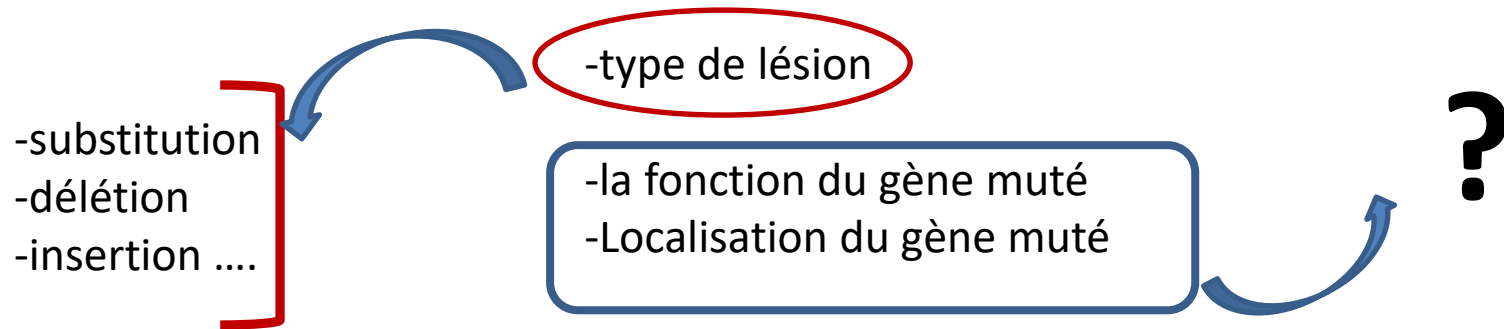
Ataxie de
Friedreich
(Gène FRDA1)



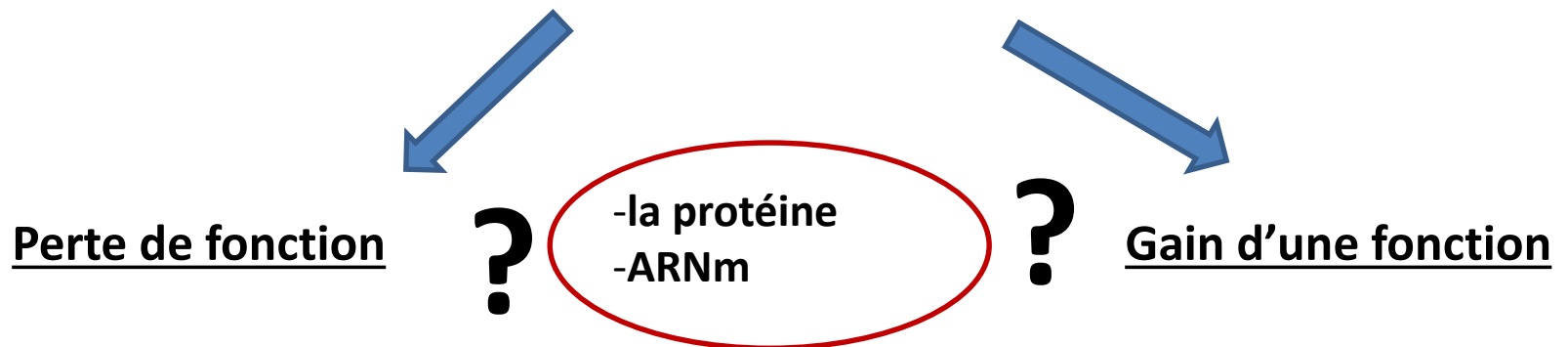
Blocage
de la
transcription

III- Génomique et génétique

Classes des conséquences des microlésions



Conséquences en fonction de la fonction du gène



III- Génomique et génétique

Classes des conséquences des microlésions

Conséquences en fonction de la fonction du gène

Perte de fonction

Au niveau de la protéine

- l'effet délétère est du à la diminution ou a l'abolition de la production de la protéine active sur le plan quantitatif et/ou sur le plan qualitatif
- le niveau résiduel de la protéine fonctionnelle passe au dessous d'un seuil précis →
- cause majoritaire des maladies récessives et dans certains cas les maladies dominantes
- NB/ L'effet se manifeste lorsque les deux copies du gène sont mutées.

Au niveau de l'ARNm

altération de la maturation de l'ARNm (l'épissage) → l'ARNm est instable et va être détruit → la quantité attendue en cette protéine sera soit nulle soit diminuée.

III- Génomique et génétique

Classes des conséquences des microlésions

Conséquences en fonction de la fonction du gène

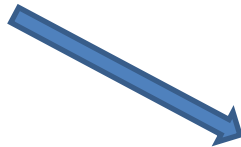
Gain d'une fonction

- Le plus souvent C'est un effet délétère du a l'acquisition d'une nouvelle fonction qui est délétère pour la cellule.
- cause majoritaire des maladies dominantes

Au niveau de la protéine



Avec un effet négatif, lorsque le produit protéique de l'allèle muté antagonise le produit de l'allèle normale (cas de codominance)



Avec un effet toxique lorsque la mutation conduit à l'acquisition d'une nouvelle fonction cellulaire délétère ou suit un excé de fonctionnement.

Au niveau de l'ARNm

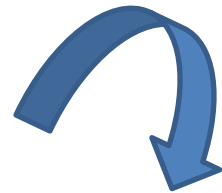
Les mécanismes exactes du gain de la fonction sont encore mal élucidés à ce jour.

Classes des conséquences des microlésions

Conséquences des microlésions en fonction de leur localisations et de leurs types

Microlésions des séquences codantes

Microlésions des séquences non codantes



Conséquences selon le type de mutation:

- substitution
- insertion
- délétion

III- Génomique et génétique

Conséquences des microlésions en fonction de leur localisations et de leurs types

Conséquences des substitutions

Mutations de type « faux sens »

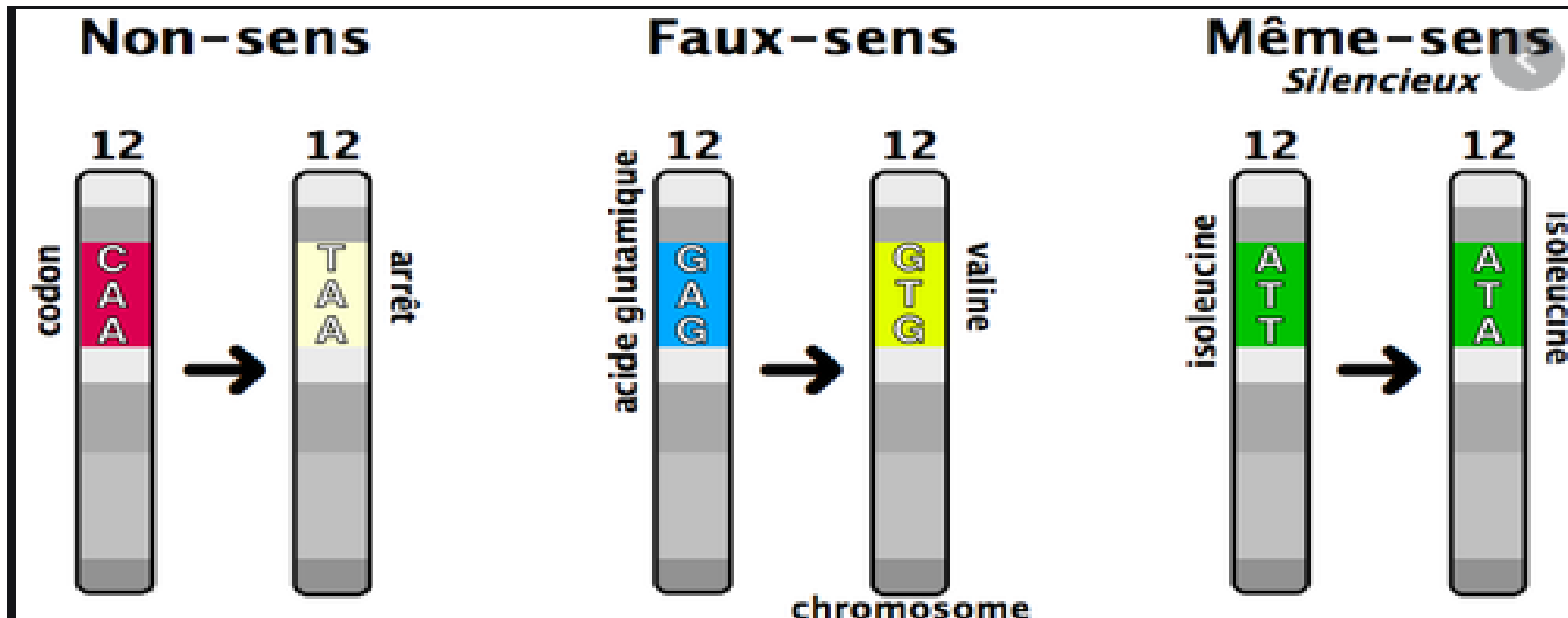
(en fonction de localisation de l'AA muté)
--effet non délétère (AA est loin des séquences sensibles: site d'activité-de repliement, -de régulation.....)
--effet délétère (AA au sein d'un des sites sensibles)

Mutation de type non sens

-type de mutation est généralement pathogène
-- synthèse d'une protéine tronquée qui sera instable et sera
-soit dégradée donc perte de fonction
--soit maintenue et donc effet gain de fonction avec un effet dominant négatif.

Mutation de type « isomantique » ou « Synonyme » ou « Silencieuse »

le codon muté reste coder le même AA (Le code étant dégénéré)
- une part importante dans le polymorphisme.



III- Génomique et génétique

Conséquences des microlésions en fonction de leur localisations et de leurs types

Conséquences des insertions et/ou délétions

→ pas de décalage du cadre de lecture

cas d'un polymorphisme ou mutation silencieuse

-insertion ou délétion de trois nucléotides dans une zone non sensible de la protéine

Séquence normale

ATG AGT TAC ATC (...)

Met Ser Tyr Ile

↓ INSERTION

ATG AGT TAC **AGA** ATC (...)

Met Ser Tyr **Arg** Ile

Séquence mutée

→ Avec décalage du cadre de lecture

-survenue prématuré d'un codon stop (très fréquemment)

-- ou un décalage du codon stop vers l'aval (rarement).

-une protéine instable (effet perte de fonction)

-ou une protéine plus longue (gain de fonction avec un effet dominant négatif)

Délétion

décalage du cadre de lecture

Normal

ADN GGTCTCCTCACGCCA

↓
ARNm CCAGAGGAGUGCGGU
Codons

↓
Pro-Glu-Glu-Cys-Gly

Délétion

GGT**C**/CCTCACGCCA

↓
CCAG**GG**GAGUGCGGU

↓
Pro-**Gly-Ser-Ala-Val**

III- Génomique et génétique

Microlésions des séquences non codantes

- représentent 95% du génome humain
- sont non fonctionnelles, (« Junk DNA ou ADN poubelle »)
- contiennent des séquences de régulation essentielle pour l'expression des gènes



Mutation des séquences non codantes

Possibilité d'obtention d'effets délétères altérant les séquences régulatrices telles que:

- Promoteur
- Enhancers
- Silencers
- Maturation de l'ARNm
- Stabilité de l'ARN m
- Effet qualitatif ou quantitatif de l'ARNm.