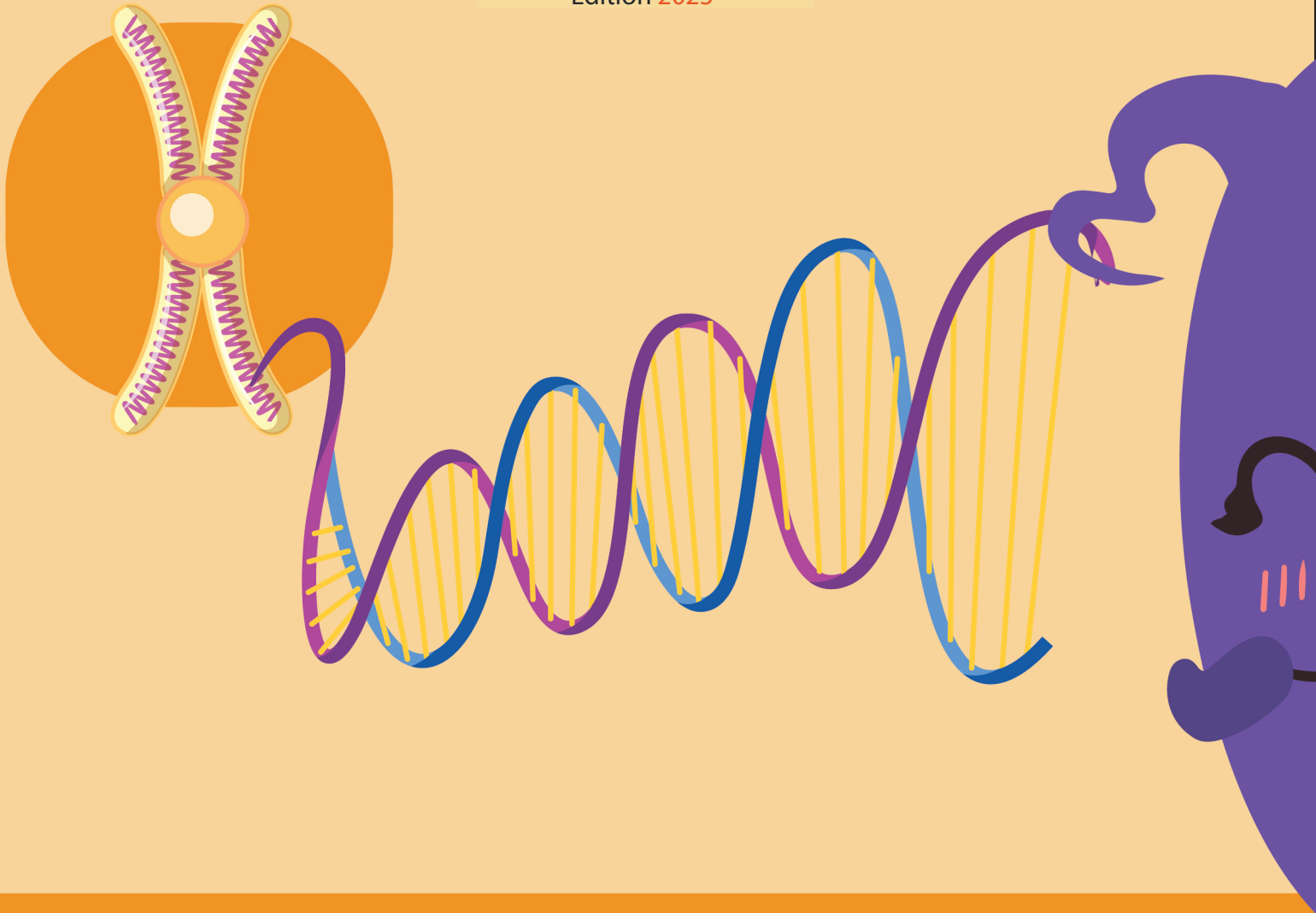




Génétique

Réorganisations des cours officiels.

Inclut les explications des professeurs.

Cours bien organisés et bien illustrés.

Conforme au nouveau programme de 2e année.

Utile pour la préparation du Test De Résidanat

Sommaire

I. Introduction à la génétique

1. Applications de la génétique.....	7
--------------------------------------	---

II. Génétique Moléculaire

Structure et organisation du matériel génétique :

2. Les acides nucléiques	14
3. Structure et organisation de la chromatine	25
4. Organisation des génomes	32

Conservation et expression des gènes :

5. Réplication de l'ADN procaryote et eucaryote	39
6. Expression de l'information génétique : Transcription	53
7. Expression de l'information génétique : Code génétique et traduction	61
8. Régulation de l'expression des gènes	74
9. Variations génétiques et réparation de l'ADN	83

Méthodes d'étude génétique :

10. Les Outils de la biologie moléculaire	94
11. Les Techniques de la biologie moléculaire	101

III. Génétique proprement dite

Anomalies génétiques :

12. Caryotype normal	109
13. Anomalies du caryotype	115
14. Maladies chromosomiques	121

Transmission des anomalies génétiques :

15. Hérité monofactorielle	129
16. Hérité non conventionnelle	141

IV. La génétique en Médecine

17. Conseil génétique	158
18. Cancérogenèse	163
19. Pharmacogénétique	187
20. Thérapie génique	194

V. Génétique des populations

21. Génétique des populations	152
-------------------------------------	-----

Les Acides Nucléiques

Introduction

Structure des nucléotides

Acide désoxyribonucléique (ADN)

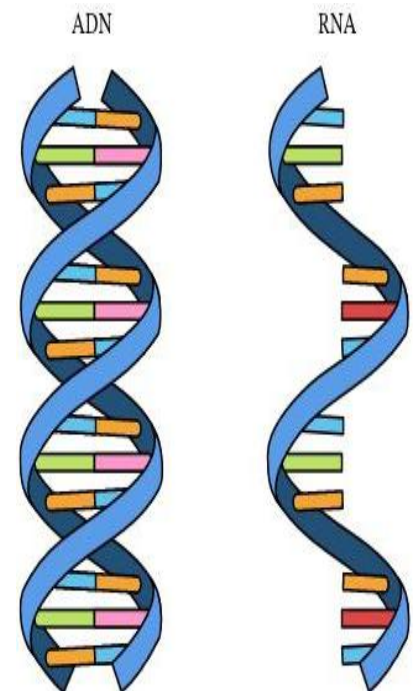
Acide ribonucléique (ARN)

Propriétés physico-chimiques des acides nucléiques

Introduction

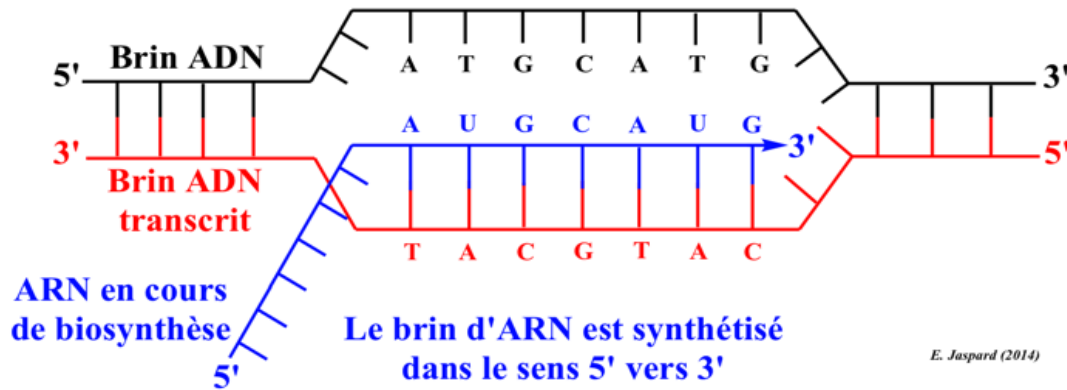
- ❖ Les acides nucléiques constituent une des 4 principales classes de composés organiques nécessaires à la cellule avec les glucides, les lipides et les protéines.
- ❖ La connaissance de la structure et des propriétés des acides nucléiques est particulièrement essentielle à la compréhension de leur rôle ainsi à diagnostiquer et traiter les maladies génétiques ...
- ❖ On distingue deux grands types :
 - **Les acides désoxyribonucléiques (ADN)** localisés dans le noyau des cellules et au niveau des mitochondries.
 - **Les acides ribonucléiques (ARN)** localisés dans le cytoplasme cellulaire.
- ❖ Un acide nucléique est un **assemblage de macromolécules**, un polymère, dont l'unité de base, ou monomère, est un **nucléotide**

- ❖ ILS jouent également un rôle fondamental **dans le métabolisme énergétique** sous forme di- et tri-phosphorylée (ATP et GTP), ainsi que dans la **transmission de l'information** dans la cellule (AMPc et GMPc).
- ❖ Les polynucléotides biologiques sont :
 - **le support moléculaire de l'information génétique** : l'ADN (ARN pour certains virus) est le support de l'hérédité et du codage des composés biologiques
 - **des effecteurs de l'expression de l'ADN en peptides et protéines** : sous forme d'acide ribonucléique dont l'abréviation est ARN, regroupés en trois classes : Les ARN messagers (ARNm), les ARN de transfert (ARNt) et les ARN ribosomaux (ARNr)



Remarque :

Chez E-coli, une seule ARN-polymérase catalyse la synthèse de tous les ARN de la cellule (en mettant à part l'ARN des amorces nécessaire à la réplication de l'ADN).



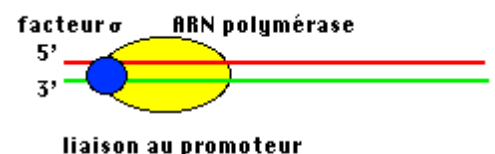
Remarque :

- Les brins codants et brins matrices sont indissociables. Les termes alternatifs pour les brins sont nombreux : là où un gène existe sur une molécule d'ADN, un brin est le brin codant (ou brin directionnel ou brin non-matrice), et l'autre est le brin non codant (également appelé brin antisens, brin anticodant, ou brin matrice, ou brin transcrit).
- Ouverture de l'ADN → 2 brins :
matrice : transcrit (complémentaire à l'ARN) 3' → 5'
codant : non transcrit mais qui ressemble à l'ARN 5' → 3'

❖ La transcription est divisée en plusieurs étapes : la pré-initiation, l'initiation, l'élongation et la terminaison.

1- Pré-initiation

- Le promoteur situé dans la région régulatrice désignant le début de la transcription. situé en amont du site d'initiation porte des éléments de séquence reconnus par l'ARN-polymérase.
- Le promoteur est constitué de séquences conservées appelées séquences consensus :
 - En -10 du site d'initiation on trouve la TATA box ou boîte de Pribnow : « TATAAT »
 - En -35 du site d'initiation on trouve : « TTGACA »
- Le promoteur agit sur la transcription du segment d'ADN qui lui est adjacent sur le même chromosome, on dit que le promoteur est actif en « cis ».
- La sous-unité sigma σ permet donc une reconnaissance spécifique du promoteur par l'ARN polymérase après l'initiation faite, le facteur sigma se détache pour être recyclé et réutilisé pour d'autres initiations de gènes.



Outils de la biologie moléculaire

Introduction

Les enzymes

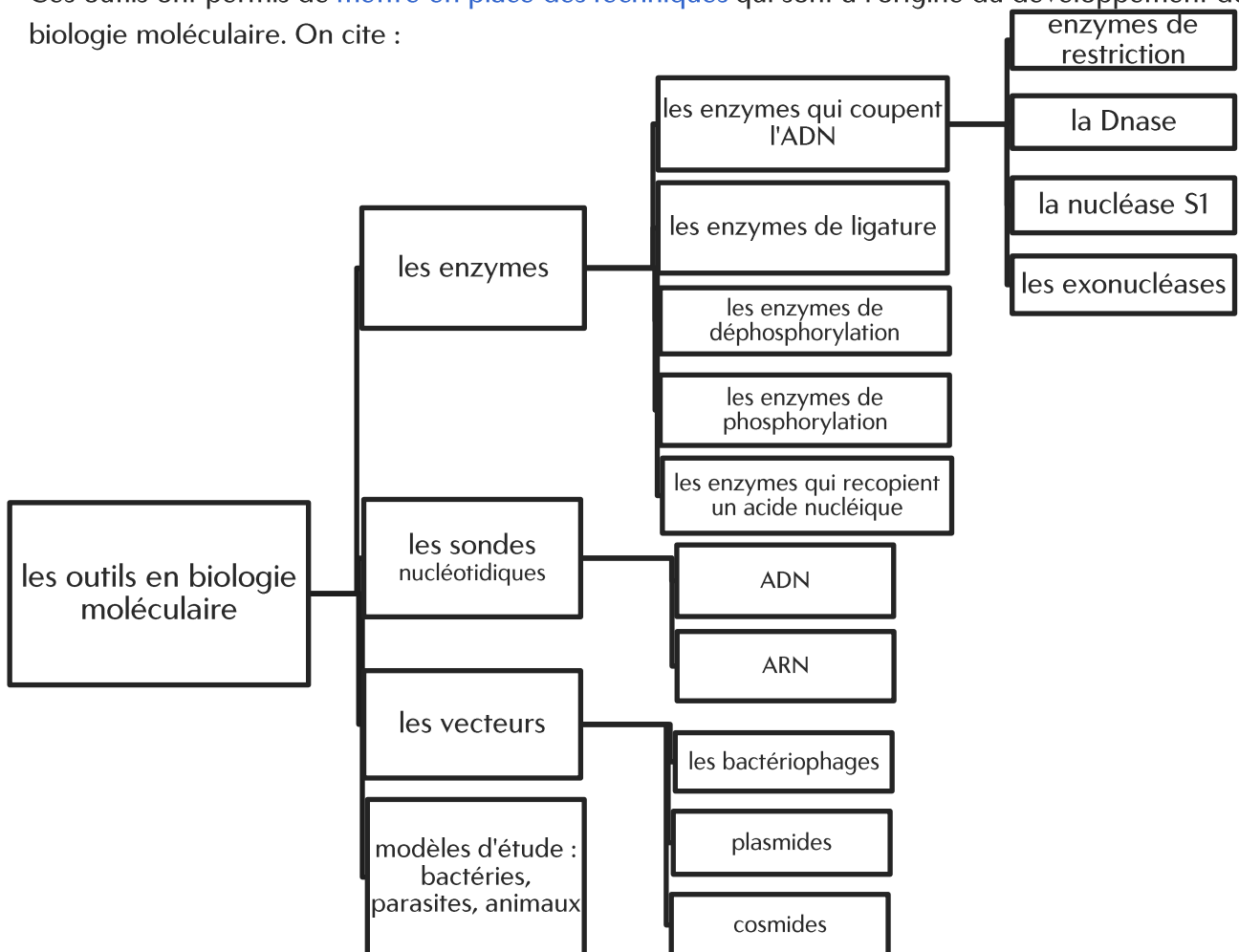
Les sondes nucléotidiques

Les vecteurs

Les modèles d'étude

Introduction

- ❖ Il existe toute une série d'outils indispensables pour analyser l'ADN, le cloner, l'amplifier, le transporter grâce à des vecteurs, ou l'intégrer dans des cellules hôtes
- ❖ Ces outils ont permis de **mettre en place des techniques** qui sont à l'origine du développement de la biologie moléculaire. On cite :



Caryotype normal

Introduction

Description d'un chromosome

Description du caryotype

Techniques d'obtention du caryotype

Indications du caryotype

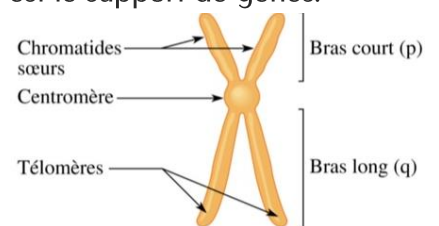
Conclusion

Introduction

- ❖ Le matériel génétique des eucaryotes est réparti en plusieurs chromosomes dont le nombre est caractéristique de l'espèce. La majorité des eucaryotes possèdent deux copies de chaque chromosome. Les cellules sont dites **diploïdes**.
- ❖ Les deux chromosomes d'une même paire sont dits **homologues**. Les chromosomes appartenant à des paires différentes sont non homologues. Le caryotype indique la totalité du matériel chromosomique.
- ❖ La cytogénétique s'intéresse à l'étude des chromosomes normaux et anormaux.
- ❖ Le nombre exact des chromosomes humains a été établi en 1956. La cytogénétique se base sur l'observation du noyau cellulaire, en microscopie optique, en métaphase (chromosomes) et en interphase (chromatine).

Description d'un chromosome

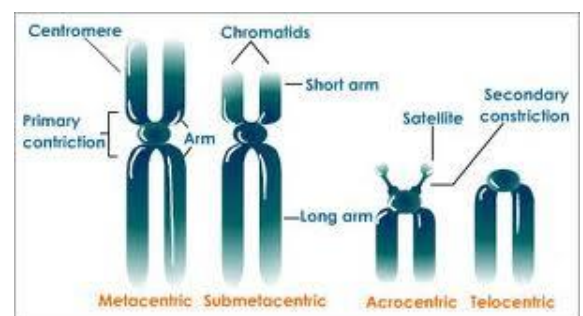
- ❖ Un chromosome est un élément microscopique constitué de chromatine. C'est le support de gènes.
- ❖ Chaque **chromosome métaphasique** est constitué de deux **chromatides** réunies par un **centromère** (constriction primaire)
- ❖ La position du centromère permet de définir les bras **courts = p** et les bras **longs = q**
- ❖ Les extrémités distales du chromosome sont appelées **télomères**



Le centromère et le télomère sont des points de repère.

Les différents types de chromosomes

- ❖ La disposition du centromère permet de distinguer:
 - **Chromosome métacentrique (ou médiocentrique)** : quand le centromère est central, les bras p et q sont égaux ($p=q$). C'est le cas des chromosomes 1, 3, 16, 19 et 20.
 - **Chromosome sub-métacentrique** : quand le bras p est légèrement plus petit que le bras q. C'est le cas du chromosome 2.



Caractéristiques des maladies liées à l'empreinte

1. Sujets atteints : mâle ou femelle.
2. L'enfant atteint est issu de l'union soit :
 - D'un conjoint sain non muté avec un conjoint sain muté (dans ce cas la mutation est héritée)
 - D'un conjoint sain non muté avec un conjoint sain non muté (dans ce cas la mutation est de novo)
3. **Pénétrance incomplète**⁴ :
 - En fonction du sexe du parent transmetteur (exemple : si la mutation est sur un gène hérité du père et que ce gène est naturellement soumis à une empreinte paternelle, l'enfant ne sera donc pas malade. Par contre si ce gène est soumis à une empreinte maternelle et que la mutation se situe sur un gène hérité du père, l'enfant sera atteint)
 - Avec saut de génération (sujets « normaux » transmetteurs)
4. **Pas de variabilité d'expressivité**⁵.
5. **Mode de transmission** :
 - **De la mutation** : par les mères ET les pères indépendamment de l'origine parentale et de l'empreinte du gène considéré
 - **De la maladie** : par les mères OU les pères dépendant de l'origine parentale et de l'empreinte du gène considéré.
6. **Risque de transmission à la descendance directe** :
 - **De la mutation** : 1/2 (indépendamment du sexe du parent transmetteur)
 - **De la maladie** : 0 ou 1/2 (selon le sexe du parent transmetteur)

❖ Pour bien comprendre ces dernières caractéristiques, nous allons prendre l'exemple d'un gène qui est naturellement soumis à une **empreinte paternelle**.

- **1^{er} cas** : Supposons qu'un père possède un des 2 allèles de ce gène qui est muté. La mère étant normale.

Dans ce tableau, l'allèle muté est noté X et l'allèle normal est noté A. L'allèle soumis à l'empreinte paternelle est en vert. On constate que le gène muté X est transmis 2 fois sur 4 (les 2 AX), soit 1/2. Parmi les descendants, aucun ne sera malade puisque la mutation se situe sur le gène paternel soumis à l'empreinte paternelle ; donc seuls les allèles de la mère sont exprimés.

Mère \ Père	A	X
	A	X
A	AA	AX
A	AA	AX

- **2^{ème} cas** : Supposons cette fois que c'est la mère qui possède un de ses 2 gènes muté. Le père étant normal. Voici le tableau de la descendance.

Ici aussi, le gène muté X est transmis 2 fois sur 4, soit 1/2. Cependant, la maladie est transmise 2 fois sur 4 (soit 1/2) au lieu de 0, car cette fois, le gène muté qui est d'origine maternelle n'est pas soumis à une empreinte (puisque l'empreinte de ce gène est paternelle).

Mère \ Père	A	A
	A	A
A	AA	AA
X	XA	XA

Conclusion :

Dans les 2 cas, la transmission de la mutation (génotype) était la même (probabilité de 1/2) quelle que soit le sexe du parent transmetteur. La transmission de la maladie (donc du phénotype), elle, a changé en fonction du sexe du parent transmetteur. Ces résultats auraient été inversés si le gène étudié était soumis à une empreinte maternelle. Essayez par vous-même 😊

⁴ Cas de personnes génotypiquement malades mais phénotypiquement saines. Donnée sous forme de pourcentage.

⁵ C'est-à-dire que les mêmes signes sont retrouvés entre les différents individus atteints du même trouble.

Anomalies du caryotype

Introduction

Anomalies de nombre

Anomalies de structure

Quelques caryotypes et notations à retenir

Introduction

❖ Chez l'Homme, un caryotype normal comporte 46 chromosomes répartis en **23 paires**, de structure normale, dans toutes les cellules.

- 22 paires, numérotées de 1 à 22, appelées aussi les **autosomes**.
- 1 paire de chromosomes sexuels, appelés aussi les **gonosomes**.

❖ Les anomalies chromosomiques peuvent être :

Constitutionnelles (maladie congénitale; arrive in utéro)	L'accident chromosomique s'est produit dans l'un des gamètes ou lors de la fécondation. Elles peuvent être homogènes ou en mosaïque. • Homogène : affectant toutes les cellules de l'organisme (exemple : syndrome de Turner) • Mosaïque : coexistence de cellules saines et pathologiques chez un même individu. Dans ce cas l'accident chromosomique s'est produit après plusieurs divisions du zygote (premiers stades du développement embryonnaire).
Acquises	L'accident chromosomique s'est produit pendant la vie de l'individu. Un seul organe ou un seul tissu est atteint. C'est le cas par exemple dans les processus cancéreux .

❖ Une autre anomalie à part est le chimérisme. Parfois un embryon peut résulter de l'agrégation de deux zygotes (phénomène inverse de la jumeauté), ou bien de la colonisation limitée de l'un des jumeaux par les cellules de l'autre jumeau dizygote. Donc l'embryon porte deux populations cellulaires différentes avec deux caryotypes totalement différents. C'est un phénomène assez rare et passe inaperçu.

Remarque :

Le chimérisme est à distinguer du mosaïcisme. Ce dernier est la présence d'au moins deux populations de cellules avec différents génotypes en un individu qui les a développés à partir d'**un seul** ovule fécondé (1 seul zygote). Le chimérisme quant à lui s'est développé à partir de **2 zygotes** différents.

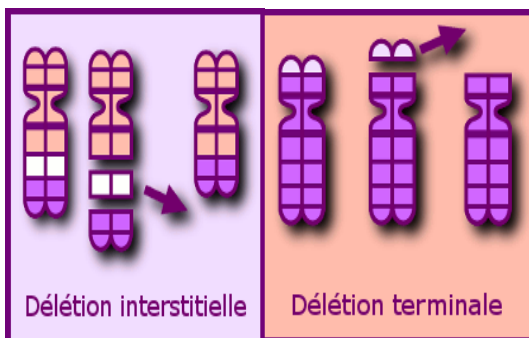
❖ Les anomalies sont dites :

- **de nombre**, quand **au moins un chromosome complet** est absent ou en trop.
- **de structure**, quand **un fragment chromosomique** est absent et/ou en trop.

Ses types

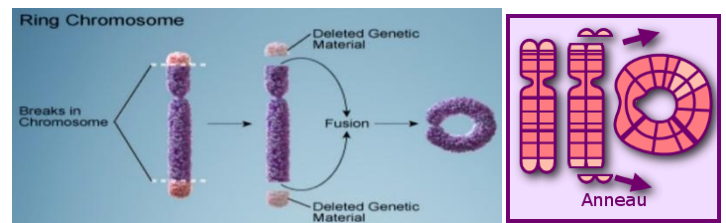
Délétion (del)

- Caractérisée par la **perte de matériel génétique** sur un chromosome (épargnant le centromère).
- C'est une anomalie **déséquilibrée**.
- La taille des délétions varie.
- Les délétions peuvent survenir n'importe où sur le chromosome.
 - **Délétion terminale** : concerne les parties **terminales** du chromosome, une seule cassure.
 - **Délétion interstitielle** : elle a lieu à **l'intérieur** du chromosome, deux cassures.



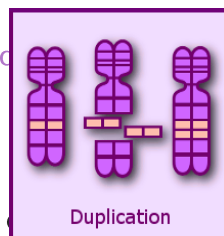
Chromosome en anneau (r) "ring" ®

- Un chromosome aberrant dont les **extrémités ont fusionné** donnant une forme circulaire.
- Les télomères sont les parties terminales du chromosome qui empêchent la fusion des bras chromosomiques, leur délétion est la cause de la fusion des bras.
- L'anneau est dit **centrique** si le centromère est présent ou **acentrique** s'il ne comporte pas de centromère. Dans ce dernier cas, le chromosome sera perdu lors des divisions cellulaires (peut être **équilibré** ou **déséquilibré**).



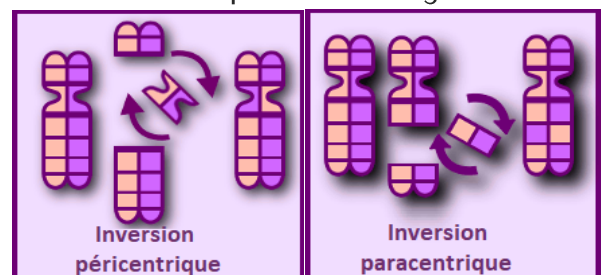
Duplication (dup)

- C'est le contraire de la délétion
- C'est le **dédoublement (répétition) chromosomique**
- c'est une anomalie **déséquilibrée**.
- Elle est due parfois à un crossing-inégal entre deux homologues.



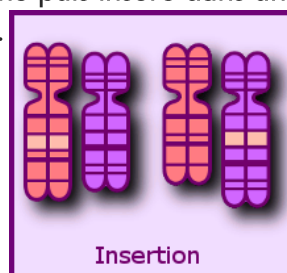
Inversion (inv)

- Un segment chromosomique **change de direction dans le chromosome lui-même**
- Double cassure sur le même chromosome avec une rotation de 180° et recollement du segment cassé. Les gènes ne seront pas à leur place habituelle, ce qui peut donner des anomalies phénotypiques malgré le fait que ce soit une anomalie **équilibrée**.
- On a 2 types d'inversion :
 - **Inversion paracentrique** : La double cassure se fait sur le **même bras** chromosomique, le centromère n'est pas compris dans le fragment cassé.
 - **Inversion péricentrique** : il y a une double rupture **de part et d'autre du centromère** qui est donc compris dans le fragment cassé.



Insertion (ins)

- C'est l'enchâssement de matériel génétique dans un chromosome : insertion d'un **fragment chromosomique** du chromosome donneur dans un autre chromosome receveur.
- Si ce fragment est enlevé à un chromosome et inséré sur un autre, c'est une anomalie **équilibrée**. S'il est copié d'un chromosome puis inséré dans un autre, elle est **déséquilibrée**.



❖ Avantages&Inconvénients des vecteurs :

Les vecteurs viraux

Avantages :

1. Transfert efficace
2. Intégration forte

Inconvénients :

3. Risque de réaction immunitaire
4. Irréversible on ne peut pas l'arrêter s'il y'a un problème .
5. Pas d'interrupteur ON/OFF
6. Très cher à développer et à fabriquer

❖ Illustrations de vecteurs (viraux / non viraux)

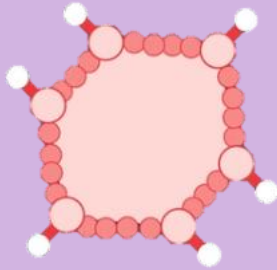
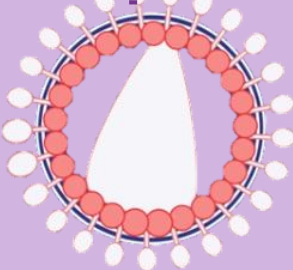
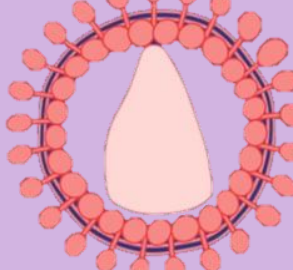
Les vecteurs non-viraux

Avantages :

1. Ils sont peu immunogènes, ce qui autorise les administrations répétées.
2. Ils n'ont pas de limite théorique quant à la taille de la cassette d'expression.
3. Ils peuvent être produits à partir de composants définis.

Inconvénients :

1. Transfert peu efficace
2. Intégration faible et aléatoire

		
Adenovirus	Retrovirus	Lentivirus
		
AAV (Adeno-Associated-virus)	AND plasmidique	Vecteur synthétique (ADN nu)

Modes d'administration du vecteur

❖ Le transfert de gène dans les cellules du patient peut être opéré soit :

In vivo = In situ (à l'intérieur de l'organisme)

- ❖ par l'administration directe au patient de la combinaison vecteur gène thérapeutique.
EXEMPLES: Affections musculaires comme la

myopathie, ou respiratoires comme la mucoviscidose.

Ex vivo (en dehors de l'organisme)

- ❖ en prélevant les cellules cibles sur le patient, en les cultivant dans des conditions de laboratoire



Cancérogenèse

Introduction

Cellules cancéreuses

Mécanismes à l'origine de la cancérogenèse

Mécanismes mutationnels à l'origine d'un cancer

Modifications épigénétiques à l'origine d'un cancer

Facteurs de risque et hérédité

Vision cellulaire et tissulaire de la cancérogenèse

Stratégies thérapeutiques

Conclusion

Introduction

- ❖ La cancérogenèse, carcinogénèse ou oncogénèse est l'ensemble de phénomènes transformant une cellule normale en cellule cancéreuse. La formation d'une tumeur maligne met en jeu un ensemble d'événements qui aboutissent à une prolifération incontrôlée des cellules.
- ❖ Une tumeur maligne est constituée de cellules cancéreuses diverses qui abritent des répertoires différents de **mutations génétiques**. Ces cellules s'organisent en plusieurs sous-clones qui présentent une **hétérogénéité génétique¹ spatiale et temporelle**.
- ❖ Ces sous-clones sont caractérisés par des dysfonctionnements de voies de signalisation différentes et multiples, à l'origine de phénomènes de **résistance inéluctables aux monothérapies ciblées**. Par ailleurs, ces cellules cancéreuses présentent une extrême **plasticité²** qui leur permet de s'adapter aux conditions changeantes de leur microenvironnement (stroma tumoral), avec lequel elles entretiennent des relations réciproques dynamiques.
- ❖ Les cellules cancéreuses se caractérisent par une division cellulaire **incontrôlée** et **irrégulière**, qui devient **autonome et permanente**.
- ❖ Cette prolifération cellulaire anarchique aboutit à la génération de lignées « **immortelles** », par accumulation d'un grand nombre d'anomalies génétiques et de modifications épigénétiques avec pour conséquence une **instabilité génomique précoce**, dont le rôle est fondamental dans **la progression tumorale**.

¹ Hétérogénéité génétique : Caractère d'une maladie héréditaire dans laquelle différentes anomalies des segments d'ADN présents dans les chromosomes peuvent conduire à une même pathologie.

² La plasticité cellulaire fait référence à la capacité des cellules à changer d'identité et de fonction.

Cellules cancéreuses

Caractéristiques phénotypiques des cellules cancéreuses

- ❖ Pour qu'une cellule devienne cancéreuse, il lui faut franchir plusieurs **obstacles en perturbant le fonctionnement de différentes voies de signalisation** (en particulier au niveau de la prolifération cellulaire).

1	Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération (capacité de générer ses propres signaux mitogènes)
---	---

2	Insensibilité aux signaux antiprolifératifs
---	---

Explication : La cellule cancéreuse va être indépendante des facteurs de croissance positive : elle peut se multiplier en absence de ces facteurs de stimulation et elle n'est plus inhibée dans sa prolifération cellulaire par les signaux d'inhibition de la croissance.

3	Ne pas arrêter son cycle cellulaire normalement induit par des lésions de l'ADN (par mutations inactivatrices de la voie p53) → Prolifération illimitée (immortalisation) Poursuite de la division cellulaire malgré la persistance d'erreurs de réplication.
---	---

Explication : Lorsqu'une cellule saine est en train de se diviser, si une anomalie moléculaire de l'ADN survient, cette cellule arrête sa division pour **permettre aux mécanismes de réparations d'intervenir et de corriger cette anomalie génétique**

- Si la cellule saine arrive à corriger cette lésion d'ADN, elle continue son cycle cellulaire.
- Si elle n'arrive pas à corriger cette anomalie génétique, un système de l'apoptose va provoquer sa mort programmée.

Mais, la cellule cancéreuse ne possède plus ce type de régulation.

4	Une instabilité génétique qui se traduit par des anomalies chromosomiques et mitotiques.
---	--

5	Reprogrammation du métabolisme énergétique (avidité de glucose)
---	---

Explication :

La cellule cancéreuse	La cellule saine
Utilise le glucose pour produire de l'énergie (ATP) par oxydation du glucose qui arrive jusqu'à l'étape de pyruvate avec production de 2 molécules d'ATP et ça s'arrête là. ✓ Rendement énergétique : 2 ATP	Utilise le glucose → pyruvate → fait pénétrer le pyruvate dans la mitochondrie → oxydation → produire plus d'ATP. ✓ Rendement énergétique : 38 ATP

Donc, la cellule cancéreuse, pour faire le même travail qu'une cellule saine a besoin de 18 fois plus de glucose que la cellule saine.

Thérapie : pour traiter les patients atteints d'un cancer, on réduit leur apport en glucose pour fragiliser les cellules cancéreuses

6	Echapper à l'apoptose (inhibition des facteurs pro-apoptotiques ou activation des facteurs anti-apoptotiques) (perte de sensibilité aux signaux de mort)
---	---

7	Devenir immortelle par échappement à la sénescence (par activation de la télomérase).
---	---

Explication : Dans la division d'une cellule saine, à chaque division, il y a raccourcissement des télomères (par exemple elle peut se diviser 50 fois seulement) Mais, la cellule cancéreuse peut régénérer les télomères dégradés par activation de la télomérase.

2. Allèle muté → **protéine diminuée ou pas de production carrément.**(Phénylcétonurie, Hypercholestérolémie familiale, mucoviscidose....)
3. Allèle muté → **protéine en excès** (maladie charcot marie tooth)
4. Allèle muté → **protéine interagit anormalement avec d'autres protéines.** (sous unités du collagène)
5. Allèle muté → **protéine avec une nouvelle fonction** (la huntingtine toxique pour les neurones)

Récapitulatif

