



# Tutorat 2024-2025



FORMATION EN SOINS  
INFIRMIERS  
PREFMS CHU DE TOULOUSE  
Rédaction 2023-2024

Semestre 1

## UEC 8 Embryologie et Génétique

*Ce cours vous est proposé bénévolement par le Tutorat Les Nuits Blanches qui en est sa propriété. Il n'a bénéficié d'aucune relecture par l'équipe pédagogique de la Licence Sciences pour la Santé et de l'IFSI. Il est ainsi un outil supplémentaire, qui ne subsiste pas aux contenus diffusés par la faculté et l'institut en soins infirmiers.*

# Organisation du génome humain

Structure, polymorphisme et mutabilité de l'information génétique

<b>I. DEFINITION</b> .....	<b>3</b>
<b>II. LE GENOME HUMAIN</b> .....	<b>4</b>
1. CARYOTYPE HUMAIN .....	4
2. LES VARIATIONS DU GENOME .....	4
a) <i>Les CNV</i> .....	4
b) <i>Les SNV</i> .....	4
<b>III. TRANSMISSION ET REPLICATION DU GENOME HUMAIN</b> .....	<b>4</b>
<b>IV. STRUCTURE ET ORGANISATION FONCTIONNELLE DES GENES HUMAINS</b> .....	<b>5</b>
1. DESCRIPTION FONCTIONNELLE DES GENES .....	5
<b>V. LA GENESE DES MALADIES GENETIQUES</b> .....	<b>5</b>
1. LES LESIONS DE L'ADN .....	6
c) <i>Les mutations ponctuelles (snv)</i> .....	6
2. MALADIES DOMINANTES .....	6
3. MALADIES RECESSIVES .....	7

## I. Définition

**Génome** : Ensemble du matériel génétique d'un organisme transmis de génération en génération.

- Matériel génétique : ADN ou ARN
- Localisations : noyau, mitochondrie et chloroplaste
- Séquences : gènes et autres séquences

**Gène** : Combinaison de segments d'ADN qui ensemble conduisent à la formation d'un ou plusieurs produits spécifiques et fonctionnels (ARN ou polypeptide)

**Exon** :

- Séquence transcrite présente dans l'ARNm
- Peut-être codant ou non codant
- Peut contenir des séq. non codantes (UTR)
- Peut-être unique dans un gène (ARN, retrogènes,...)
- Parfois très nombreux (titine: 363 exons!),
- De moins de 10 à plusieurs milliers de pb de long
- 680 000 par génome haploïde

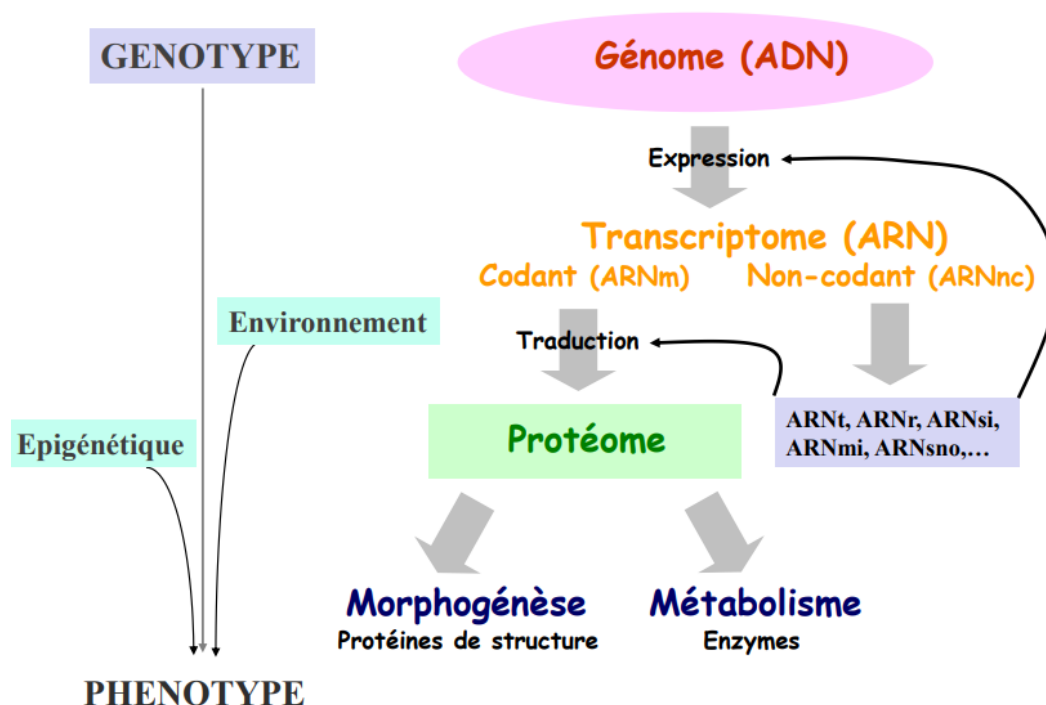
**Intron** :

- Séquence transcrite absente dans l'ARNm (excisées)
- Peut être absent d'un gène
- De quelques dizaines de bases à plusieurs centaines de kb
- Peut contenir un ou plusieurs gènes (NF1, FVIII,...)
- Contient des séquences conservées (contrôle épissage,...)
- Peut contenir des séquences répétées (SINE, ALU,...)

**CDS** : La séquence codante d'un gène (aussi appelée la région codante ou CDS, pour Coding DNA Sequence), est la partie de l'ADN ou de l'ARN codant la séquence d'acides aminés d'une protéine ou d'un ARN fonctionnel.

**Génotype** : Ensemble des caractères somatiques ou psychologiques qu'un individu ou une espèce reçoit par transmission héréditaire et qui sont véhiculés par les gènes

**Phénotype** : Ensemble des caractères observables, apparents, d'un individu, d'un organisme dus aux facteurs héréditaires (génotype) et aux modifications apportées par le milieu environnant



## II. Le génome humain

- 99,9% du génome euchromatinien séquencé (3100 Mb en 2017, GRCh38)
- ~ 22 000 gènes codants par génome haploïde
- ADN codant (exome) = 1,5% du génome total
- Séquences répétées dispersées = 45% du génome
- Taille moyenne des gènes : 27 Kb
- Variabilité (polymorphisme) du génome +++ >650 106 variations répertoriées réparties entre  
→ petites variations (1kb) de type CNV

### 1. Caryotype humain

**Caryotype** : arrangement standard de l'ensemble des chromosomes d'une cellule à partir d'une prise de vue microscopique.

Presque toutes les études cytogénétiques ont été réalisées sur des chromosomes métaphasiques condensés.

Chaque chromosome métaphasique est constitué de deux chromatides sœurs qui sont liées au niveau d'une constriction : le centromère.

### 2. Les variations du génome

Les petites variations : Structure Number Variation et Indels

Les grandes variations : Copy Number Variation et SV

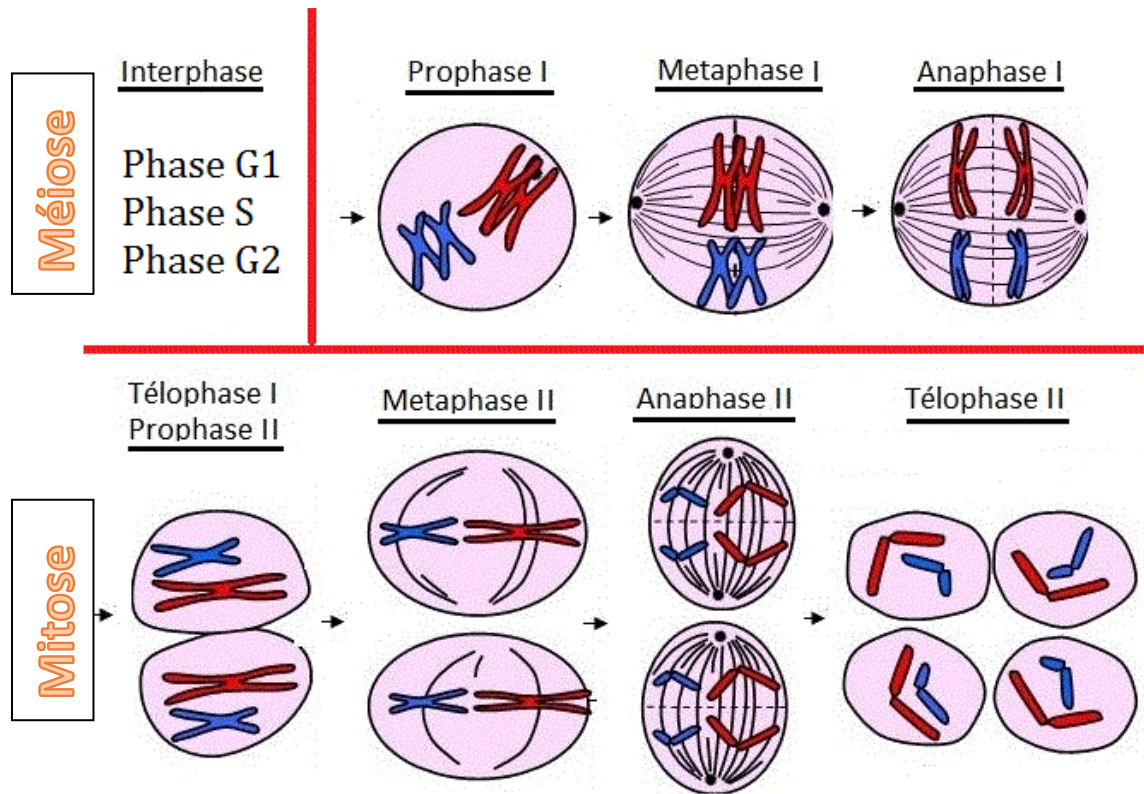
#### a) Les CNV

- Délétion ou duplication à > 1 kb → peut concerner aucun, un seul ou plusieurs dizaines de gènes
- Sont très nombreuses (> 6 106 répertoriés...) → la majorité est redondante (CNP) mais ne concernent pas forcément des pathologies
- Part importante du génome d'un individu... → environ 1000 CNV (>0,5kb) entre 2 individus (0,8% du génome) → concernent 3% des gènes d'un individu (40 gènes)
- 1 à 3% des individus portent au moins 1 CNV de novo (>10kb) → rôle démontré en pathologie (syndromes avec déficience intellectuelle +++)

#### b) Les SNV

- Substitution (ex : A>G) ou délétion/insertion (ex : insATG, delC)
- Sont très nombreuses (> 600 106 répertoriés...)
  - Correspond majoritairement à des polymorphismes de l'ADN (SNP) dont la fréquence varie selon les populations d'origine
  - Concerne majoritairement l'ADN non codant (98%)
- Concernent une part importante du génome d'un individu...
  - Environ 30 à 40 000 SNV exoniques entre 2 individus (0,06% du génome)
  - Concernent la quasi-totalité des gènes d'un individu
- 30 à 100 SNV de novo par individu (1/exome diploïde en moy.)
  - Rôle de l'âge parental (paternel++)
  - Rôle démontré en pathologie (achondroplasie, Rett,.....déficiences intellectuelles...)

## III. Transmission et réplication du génome humain



## IV. Structure et organisation fonctionnelle des gènes humains

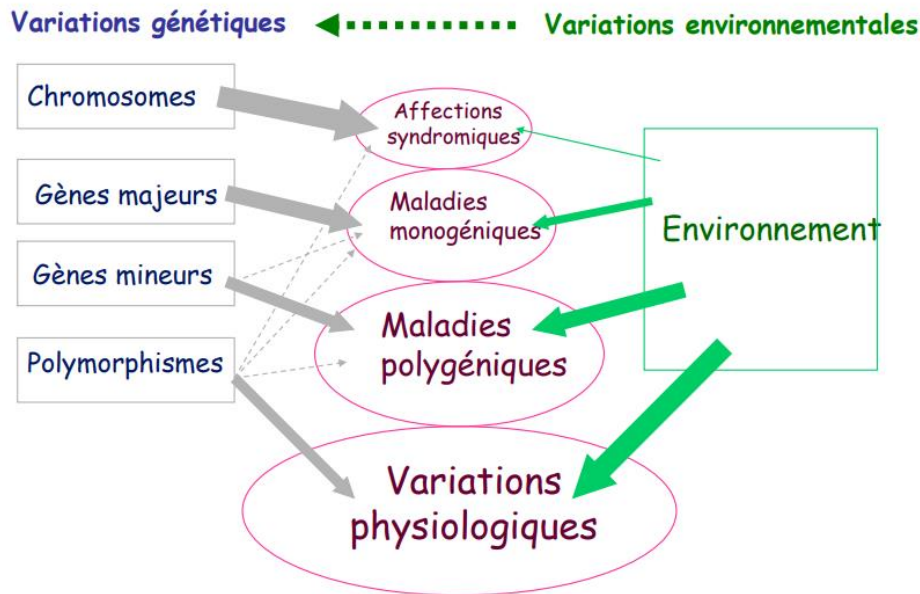
### 1. Description fonctionnelle des gènes

- ❖ Unité transcriptionnelle : correspond à un gène transcrit, Phénomène d'épissage au cours de la transcription
- ❖ Promoteur
  - Une séquence d'ADN qui spécifie l'endroit de la fixation de l'ARN polymérase
  - Permet de réguler la transcription en amont du gène
  - Indispensable à la transcription de l'ADN en ARN
- ❖ Eléments cis-régulateurs
  - Les enhancer (=amplificateur) : Ce sont des séquences consensus activatrices, qui augmentent l'expression d'un gène
  - Les silencer : Bloquent l'expression d'un gène
  - Les insulateurs : isolent le gène, il n'est pas soumis à l'influence de la régulation des autres gènes
- ❖ Facteurs épigénétiques (tabac, stress...)

## V. La genèse des maladies génétiques

Toutes les maladies génétiques ont pour origine une modification de l'information génétique survenue au-cours de la multiplication cellulaire.

La mutabilité de l'information génétique est une propriété intrinsèque indissociable du processus évolutif de la vie.



## 1. Les lésions de l'ADN

- L'ADN n'est pas une molécule immuable
- La réplication est une étape sensible, non rigoureusement fidèle ce qui est à l'origine de la majorité des mutations ponctuelles
- La mitose et la méiose expose l'ADN à des cassures et des recombinaisons « illégitimes »
- Il existe des systèmes de réparation de l'ADN dont l'efficacité n'est pas totale et qui eux même sont la cible de mutations (ex : xeroderma pigmentosum...)
- Les lésions de l'ADN ont des conséquences biochimiques, cellulaires, organiques et phylogéniques.

### c) Les mutations ponctuelles (snv)

- ❖ Mésappariement
- ❖ Fréquentes
- ❖ Souvent sans conséquence
- ❖ Participent au polymorphisme phénotypique
- ❖ Parfois pathogène ou potentiellement pathogènes

Maladies somatiques = cancers

Maladies héréditaires = maladies non mendéliennes + maladies mendéliennes

### Les 3 types de mutation ponctuelle

- Les substitutions ou SNV :
  - Les transitions = C>T
  - Les transversions = C>A
- Les insertions/délétions (ins)
  - Non décalantes = x3
  - Décalantes = non x3

## 2. Maladies dominantes

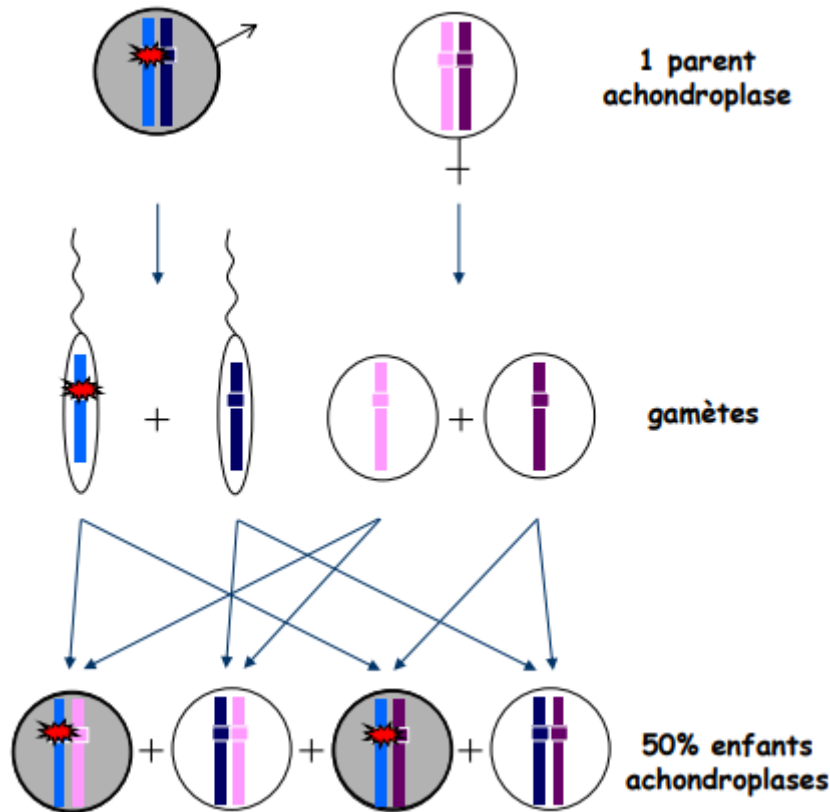
Peuvent atteindre de très nombreux sujets d'une même famille sur plusieurs générations

→ Un sujet atteint a un parent atteint

- Risque de transmission de 50%
- Les formes homo ou hémizygotes sont plus sévères

**MAIS :**

- Elles peuvent avoir un caractère sporadique (néomutation)...
- Elles peuvent avoir une pénétrance incomplète...
- Elles ont parfois une expression pléiotropique → ex : syndrome de Marfan, neurofibromatose, Sclérose Tubéreuse de Bourneville
- Elles ont souvent une expressivité variable → ex : M. de Charcot-Marie-Tooth, ostéogénèse imparfaite



### 3. Maladies récessives

- Les parents d'un sujet atteint sont sains
- Affectent le plus souvent les sujets d'une même fratrie
- Sont favorisée par la consanguinité
- Le risque de récurrence lors des grossesses suivantes d'un couple ayant eu un enfant atteint est de 25%
- Le risque de récurrence dans la descendance des collatéraux est faible sauf
  - En cas de consanguinité
  - Pour la mucoviscidose et l'amyotrophie spinale infantile
  - Pour des affections fréquentes dans certaines ethnies (ex: certaines hémoglobinopathies et M. métaboliques)
- Dans une même famille la variabilité phénotypique est faible
- Incluent la plupart des maladies métaboliques (enzymopathies)

