



Tutorat 2023-2024



FORMATION EN SOINS INFIRMIERS

PREFMS CHU DE TOULOUSE

Rédaction 2022-2023

UEC 8

Embryologie-Génétique

UE Verte

Le génome humain, transmission et
utilisation de l'information
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.

Rédigé par Sourd Dorian à partir du cours de O.PATAT (E.BEITH) présenté le 12/10/2022.

Le génome humain, transmission et utilisation de l'information génétique

I. Définitions

Le génotype est ce qui est inscrit au niveau des gènes. Il est ensuite décodé via le code génétique pour donner un caractère spécifique. L'ensemble de ces caractères correspond au phénotype. Il y a une part épigénétique qui détermine et précise le phénotype. Le génotype est inscrit dans une partie du génome. Tout le génome n'est pas exprimé de la même façon selon les différentes cellules. Pour être exprimé, l'ensemble des ARN (=Transcriptome) n'est pas codant. Le transcriptome codant, via la traduction, donne l'ensemble des protéines (=protéome). Le protéome peut servir au métabolisme (enzymes) et la morphogénèse (prot de structure). Le transcriptome non codant est l'ARNt, l'ARNr...

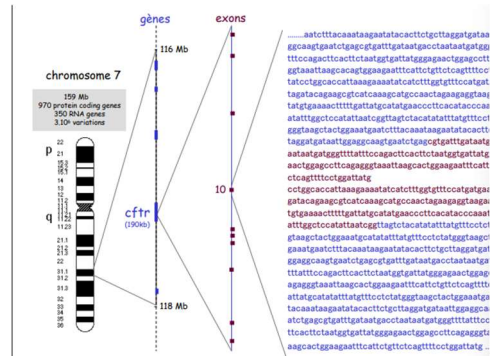
II. Composition moléculaire et structure physique du génome humain

a. Structure

L'ADN est l'association de deux chaînes organisées en double hélice reliées par des liaisons hydrogènes. Voir cours cellule en UEC 3 Biologie Fondamentale.

La génétique moléculaire a pour objectif de décoder l'ADN.

Le gène a des espaces où il y a des parties non codantes et où il y a des parties codantes appelées exons. Les exons ont aussi des parties codantes et non codantes.



b. Quelques chiffres

- 99,9% du génome euchromatidien a été séquencé : 3100Mpb
- 22 000 gènes codants dans le génome : 1/kbp en moyenne
- L'ADN codant (=exome) correspond à 1,5% du génome total
- Les séquences répétées dispersées correspondent à 45% du génome
- La taille moyenne des gènes est de 27Kb
- ! Il y a un polymorphisme (=variation retrouvées chez plus de 1% de la population) du génome !
 - o 650.10⁶ variations répertoriées pouvant être
 - Petites variations <1kpb : SNV ou INDEL
 - Variations structurelles >1kpb : CNV

c. Représentation du génome au XXe siècle

Hintjio et Fleming sont les précurseurs. Ils ont imaginé le caryotype de l'individu

d. Représentation du génome en 2020

La représentation se fait en ligne en accolant les pb à la suite les unes des autres.

e. Variations du génome

Les « petites »
=
SNV et Indels



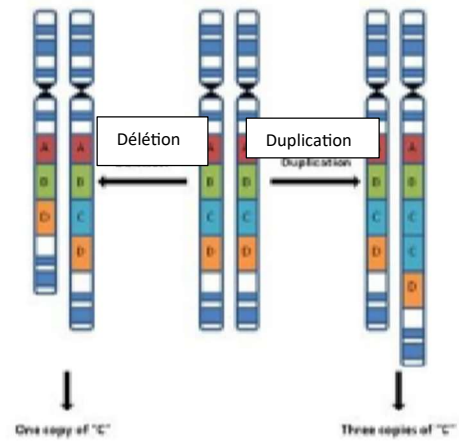
Les « grandes »
=
CNV et SV



1) CNV

Copy Number Variations. Ce sont des variations structurelles.

- >1kpb
- Très fréquentes
- Concernant une part importante du génome d'un individu
- 1 à 3% des individus portent au moins 1 CNV de novo qui a un rôle pathologique



2) SNV et INDEL

Single Nucleotide Variation. Ce sont des variations nucléotidiques.

- Variations nucléotidiques par substitution ou délétion ou insertion
- Sont très nombreuses
 - o Correspond majoritairement à des polymorphismes de l'ADN dont la fréquence varie selon les populations d'origine
 - o Concerne majoritairement l'ADN non codant
- Elles concernent une part importante du génome d'un individu
- 20 à 100 SNV de novo par individu : petites variations apparues au moment de la conception et donc pas retrouvées chez les parents.
 - o Peu d'impact mais peut en avoir : achondroplasie (nénisme), déficiences intellectuelles
 - o Plus le parent est vieux, plus il y a de chance d'avoir un SNV de novo

III. Transmission et répllication du génome humain

VOIR UEC 3 mitose + Méiose en terminal

Le crossing over permet un brassage de l'information génétique. Il peut aussi y avoir un crossing over mal fait. C'est à ce moment-là que peut survenir d'autres brassages.

IV. Structure et organisation fonctionnelle des gènes humains

a. Première définition du gène

Tout changement phénotypique d'un produit d'un gène résulte d'une modification d'une séquence d'ADN.

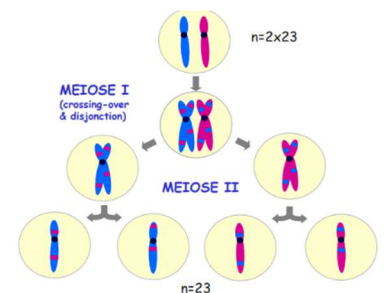
b. Aujourd'hui

Le gène est la combinaison de segments d'ADN qui ensemble conduisent à la formation d'un ou plusieurs produits spécifiques et fonctionnelles (ARN ou polypeptides).

c. Description fonctionnelle des gènes

Cours UEC 3 Gène → protéine

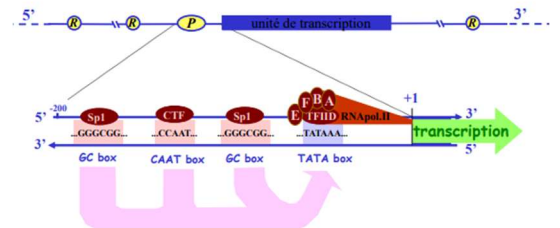
- Exon
 - o Séquence transcrite présente dans l'ARNm
 - o Peut être codant ou non codant
 - o Peut contenir des séq. Non codantes
 - o Peut être unique dans un gène
 - o Parfois très nombreux
 - o De moins de 10 à plusieurs milliers de pb de lonf
 - o 680 000 par génome haploïde
- Intron
 - o Séquence transcrite absente dans l'ARNm



- Peut être absent d'un gène
- De quelques dizaines de bases à plusieurs centaines de bases
- Peut contenir un ou plusieurs gènes
- Contient des séquences conservées
- Peut contenir des séquences répétées

Le promoteur est situé en amont et permet de mettre le gène en « On » ou « Off ». Ils permettent la différenciation cellulaire en faisant exprimer ou non le gène.

Les éléments régulateurs influents sur l'activité promotrice en stimulant ou inhibant.



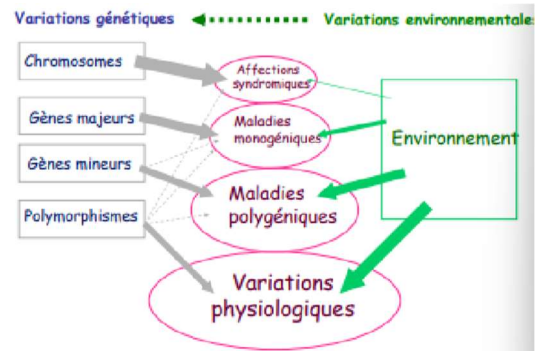
d. Comprendre la genèse des maladies génétiques

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.

Lors de la modification du phénotype, il y a presque toujours une part de génétique et d'environnement. Cela peut aller de l'accident sur la route (environnement +++ gène ---) jusqu'à la trisomie 21 (Gène +++ et environnement ---).

Les polymorphismes sont responsables de variations physiologique et l'environnement joue une part importante. La taille des flèches montre la part que représente soit l'environnement soit le génotype.



V. Lésions de l'ADN, généralités, rappels et définitions

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 exposent 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 sont la cible de mutations (ex : xeroderma pigmentosum). Les lésions de l'ADN ont des conséquences biochimiques cellulaires, organiques et phylogéniques.

Il existe 2 grands types d'anomalies génétiques : mutations ponctuelles et dyschromosomie (pas détaillée)

a. Mutations ponctuelles

Elles sont fréquentes et souvent sans conséquence. Elles participent au polymorphisme phénotypique et est parfois pathogène ou potentiellement pathogène. Les maladies somatiques : cancers et les maladies héréditaires ont lieu lorsqu'il y a une mutation sur les gamètes.

1) Origine des mutations de l'ADN

Les plus fréquentes sont des mutations ponctuelles (SNV). La fréquence est élevée et ces mutations sont souvent spontanées : erreurs de copie ou lésions chimiques endogènes ou physique (UV). La plupart de ces mutations sont réparées et sont rarement pathogènes.

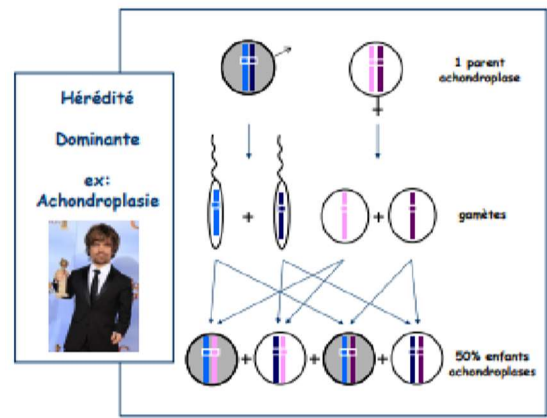
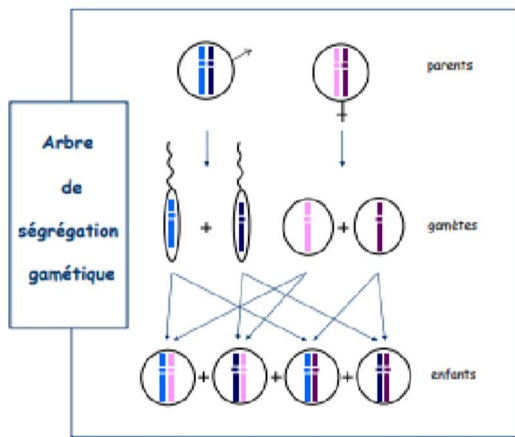
Pas apprendre les 3 types de mutations ponctuelles (délétion, substitution et insertion)

VI. Maladies monogéniques (=mendélienne)

Il est impropre de parler de gène dominant ou récessif : ce sont les allèles qui déterminent le caractère dominant ou récessif.

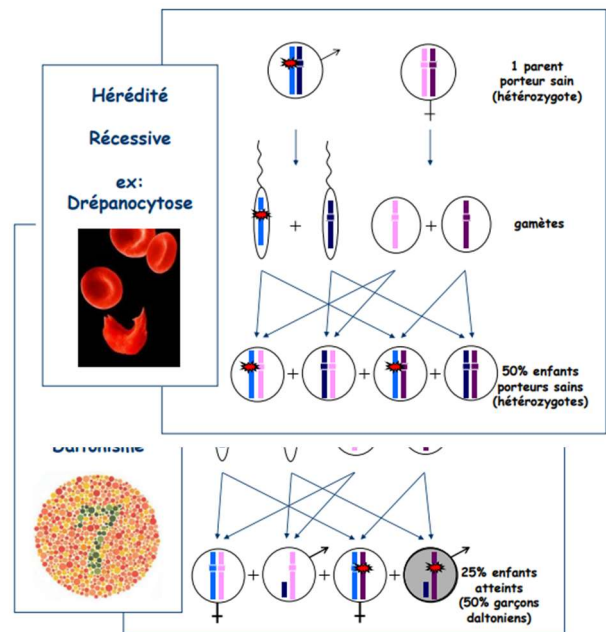
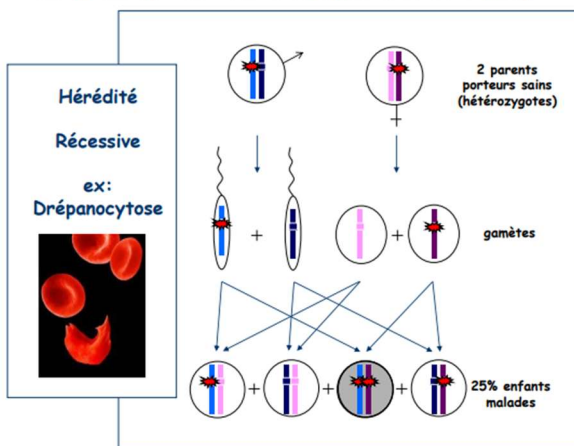
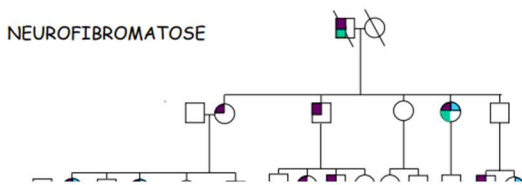
Dominance = l'allèle muté entraîne un phénotype à l'état hétérozygote ou à l'état hémizyote

Récessivité : l'allèle muté n'entraîne pas de phénotype à l'état hétérozygote. A l'état homozygote oui.



Rappel sur les maladies dominantes :

- Peuvent atteindre de très nombreux sujets d'une même famille sur plusieurs générations
 - o Un sujet atteint a un parent atteint
 - o Risque de transmission de 50%
 - o Les formes homozygote ou hémizygotés sont plus sévères
- Mais :
 - o Elles peuvent avoir un caractère sporadique (néomutation)
 - o Elles peuvent avoir une pénétrance incomplète
 - o Elles ont souvent une expressivité variable. Ex : maladie de Charcot
 - o Elles ont parfois une expression pléiotropique. Ex : syndrome de Marfan



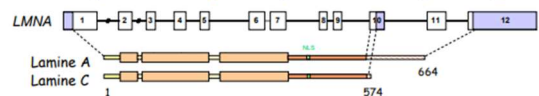
Rappels sur les maladies récessives :

- Les parents d'un sujet atteint sont sains
- Affectent le plus souvent les sujets d'une même fratrie
- Sont favorisée par la consanguinité
- Dans une même famille la variabilité phénotypique est faible
- 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 :
 - o En cas de consanguinité
 - o Pour les mucoviscidose et l'amyotrophie spinale infantile
 - o Pour des affections fréquentes dans certaines ethnies
- Incluent la plupart des maladies métaboliques (enzymopathies)

Laminopathie : 1 gène, 2 protéines et 9 pathologies en raison du lieu de mutation sur les protéines

- Maladies du muscle strié
- Maladie du tissu adipeux
- Maladie du tissu adipeux et osseux
- Maladie du tissu nerveux périphérique
- Vieillesse prématuré

Laminopathies : 1 gène, 2 protéines... 9 pathologies !



- > **Maladies du muscle strié**
 - Dystrophie Musculaire d'Emery-Dreifuss (AD- & AR-EDMD) (*Bonne et al., 1999*)
 - Dystrophie Musculaire des ceintures, type 1B (LGMD1B) (*Muchir et al., 2000*)
 - Cardiomyopathie dilatée avec troubles conductifs (DCM-CD) (*Fatkin et al, 1999 Bécane et al. 2000*)
- > **Maladie du tissu adipeux**
 - Lipodystrophie partielle familiale de type Dunnigan (FPLD) (*Shackleton et al., 2000*)
 - LILLRC (*Caux et al, 2003*)
- > **Maladie du tissu adipeux et osseux**
 - Dysplasie acro-mandibulaire (autosomique récessive) (MAD) (*Novelli et al., 2002*)
- > **Maladie du tissu nerveux périphérique**
 - Maladie de Charcot-Marie-Tooth (autosomique récessive) (AR-CMT2) (*De Sandre et al., 2002*)
- > **Vieillesse prématuré**
 - Progeria de type Hutchinson-Gilford (HGPS) (*De Sandre et al. 2003, Eriksson et al, 2003*)
 - Syndrome de Werner atypique (WRN-like) (*Chen et al, 2003*)

