



HAL
open science

Bio0 - Bases de la génétique

Maud Fagny

► **To cite this version:**

Maud Fagny. Bio0 - Bases de la génétique. Master. Bio 0 - Bases de la génétique, Gif-sur Yvette, France. 2024. hal-04709508

HAL Id: hal-04709508

<https://hal.science/hal-04709508v1>

Submitted on 25 Sep 2024

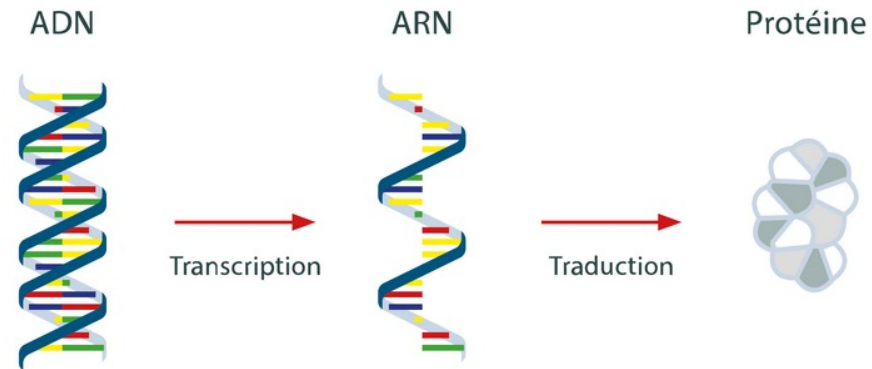
HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

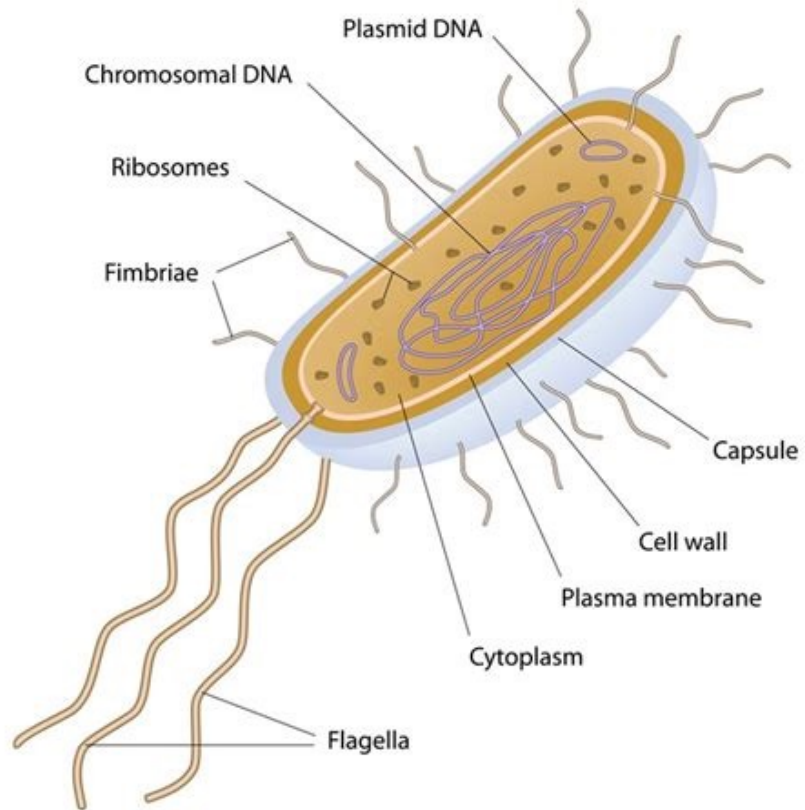
Bio02 : Bases de la génétique



Maud Fagny

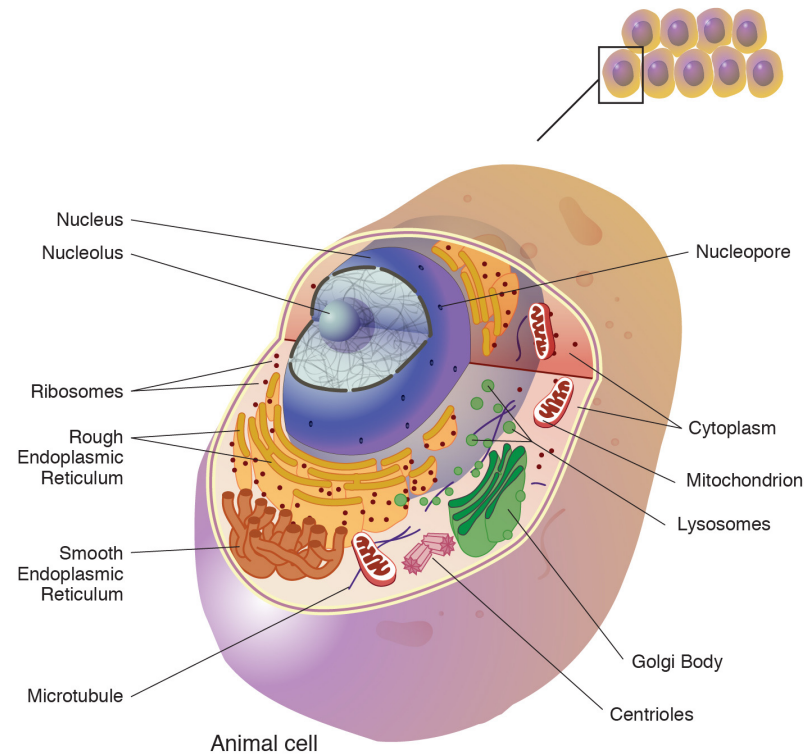
maud.fagny@inrae.fr

Vue générale d'une cellule



Procaryote

©Alila Medical Media / Shutterstock.com



Eucaryote

Plan du cours

- Partie I : Les macromolécules du vivant
 - Protéines : les effecteurs
 - ADN : le support du code génétique
 - ARN : les messagers, et bien plus
- Partie II : De l'ADN aux protéines
 - Qu'est-ce qu'un gène ?
 - Des gènes aux ARN messagers : la transcription
 - Des ARN messagers aux protéines : la traduction
- Partie III : Quand le code bugge : à l'origine des mutations
 - La réplication de l'ADN, un processus fiable
 - Et quand ça se passe mal ? Les mutations.

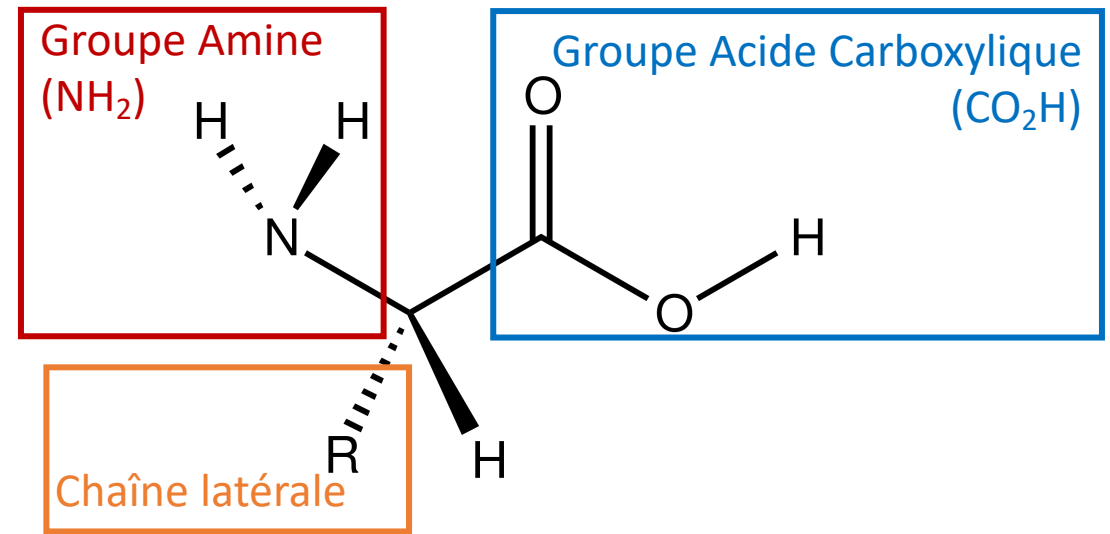
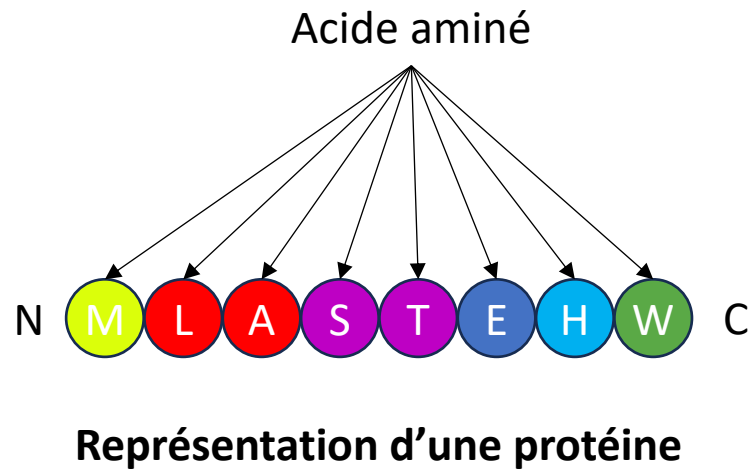
Partie I : Les macromolécules du vivant

Protéines



Acides aminés (aa)

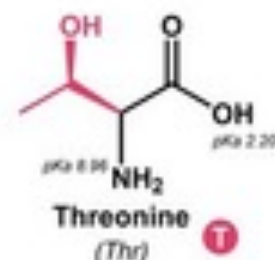
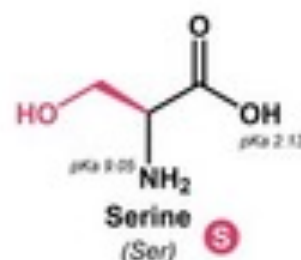
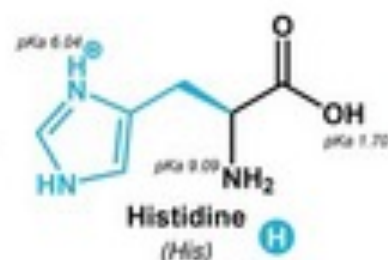
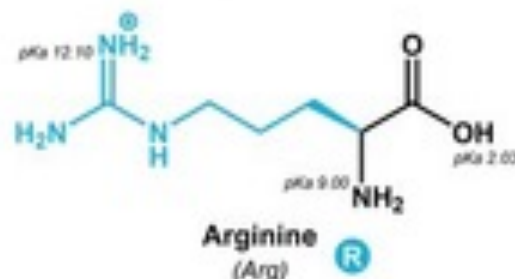
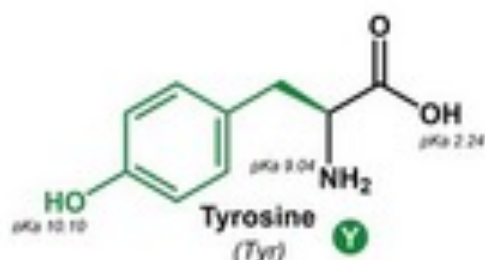
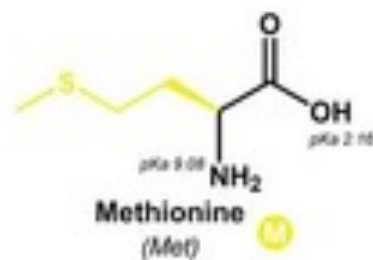
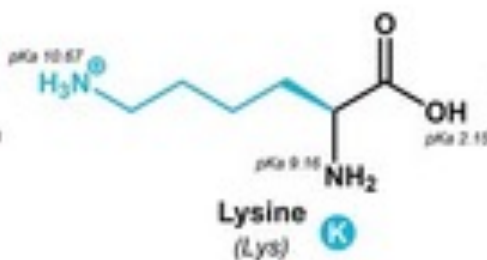
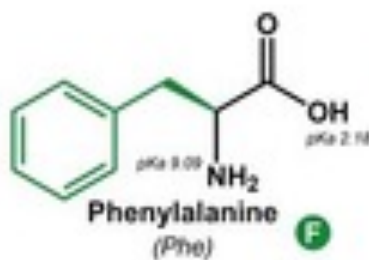
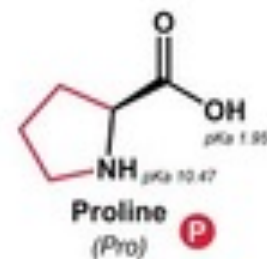
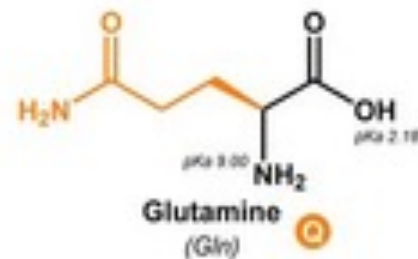
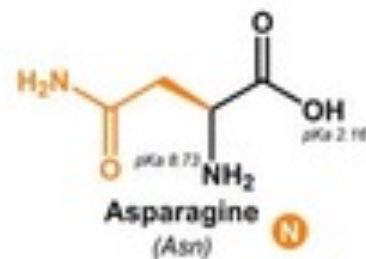
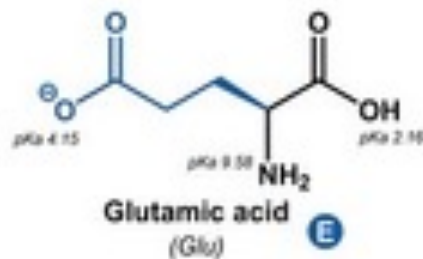
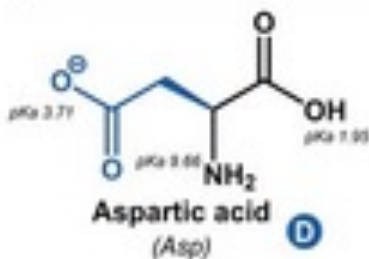
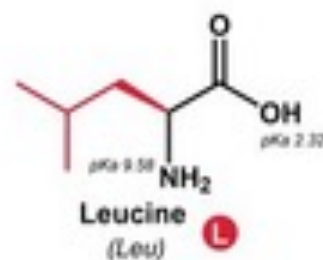
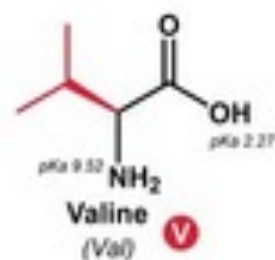
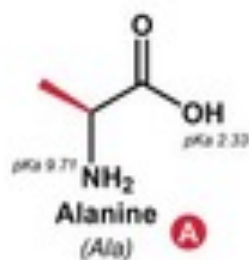
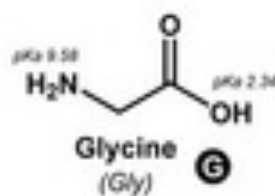
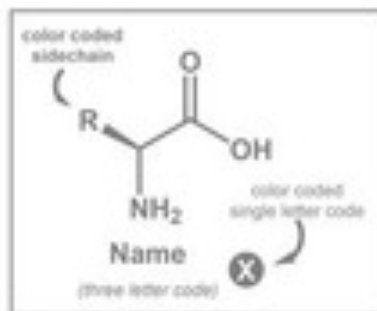
Les briques élémentaires des protéines



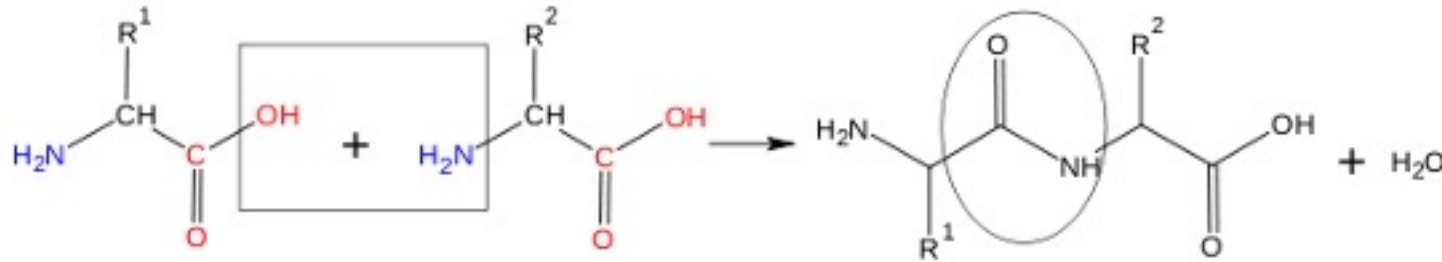
Formule générale d'un acide α -aminé

THE 20 COMMON AMINO ACIDS

- ALIPHATIC ● AROMATIC ● AMIDIC ● HYDROXYLIC
- ⊖ CHARGED ⊕ CHARGED ● SULFUR CONTAINING



Peptides et protéines



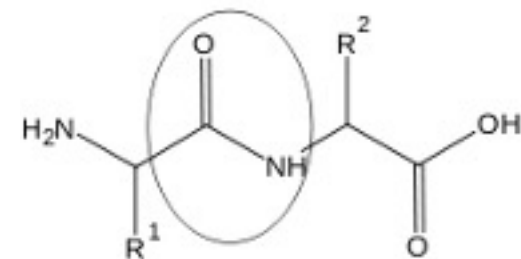
Formation de la liaison peptidique

Sens de lecture de la séquence



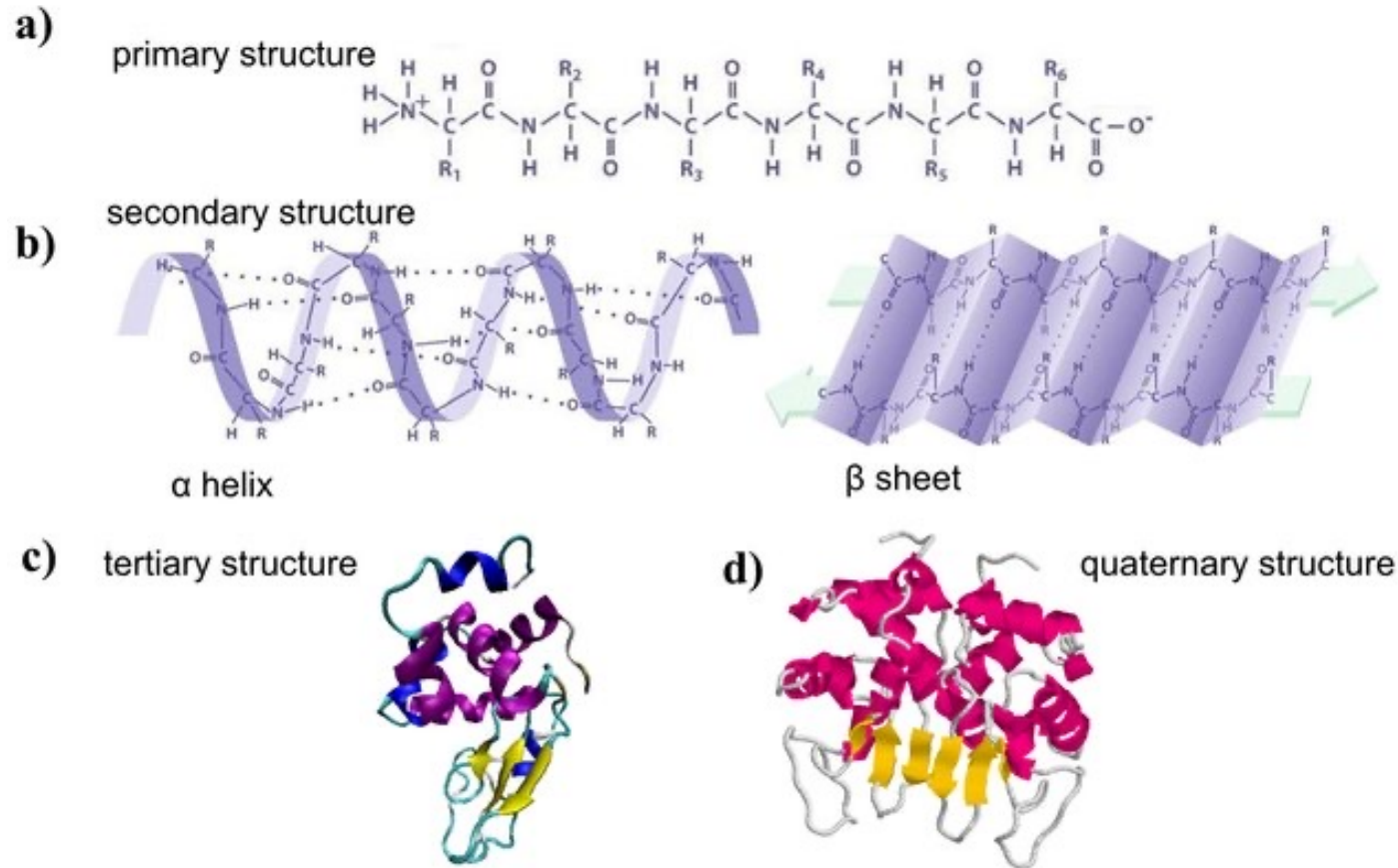
- Les **peptides** sont des polymères d'acides aminés.
- Les **protéines** sont de long peptides (>20aa).

N-terminus



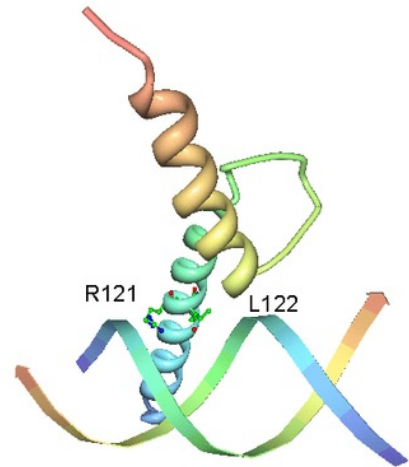
C-terminus

Structure 3D des protéines

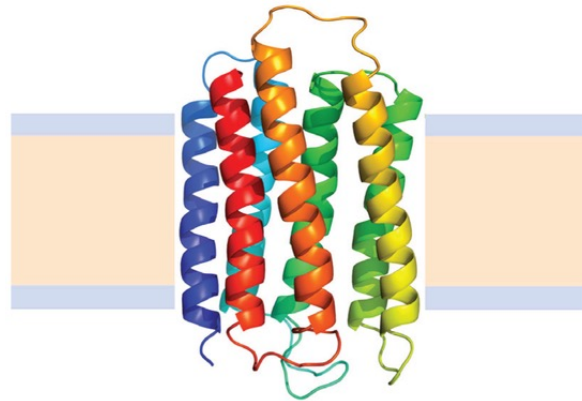


- **Structure primaire :**
 - Séquence d'acides aminés
 - Alternance des radicaux
- **Structure secondaire :**
 - Repliement 3D du peptide (Hélices, Feuilletts, Coudes, Pelote statistique)
 - Maintient par les liaisons hydrogènes du squelette carboné
- **Structure tertiaire:**
 - Repliement dans l'espace du peptide
 - Structure globulaire, en tonneau β , Repliement de Rossmann
- **Structure quaternaire :**
 - Multimères

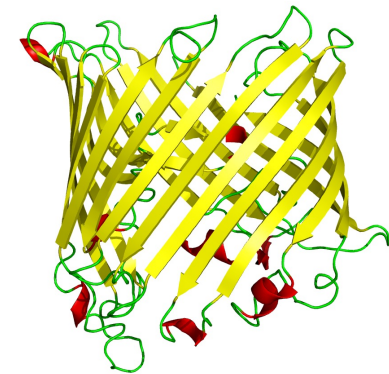
Un lien structure - fonction



Hélice-Boucle-Hélice (HLH)
Liaison à l'ADN



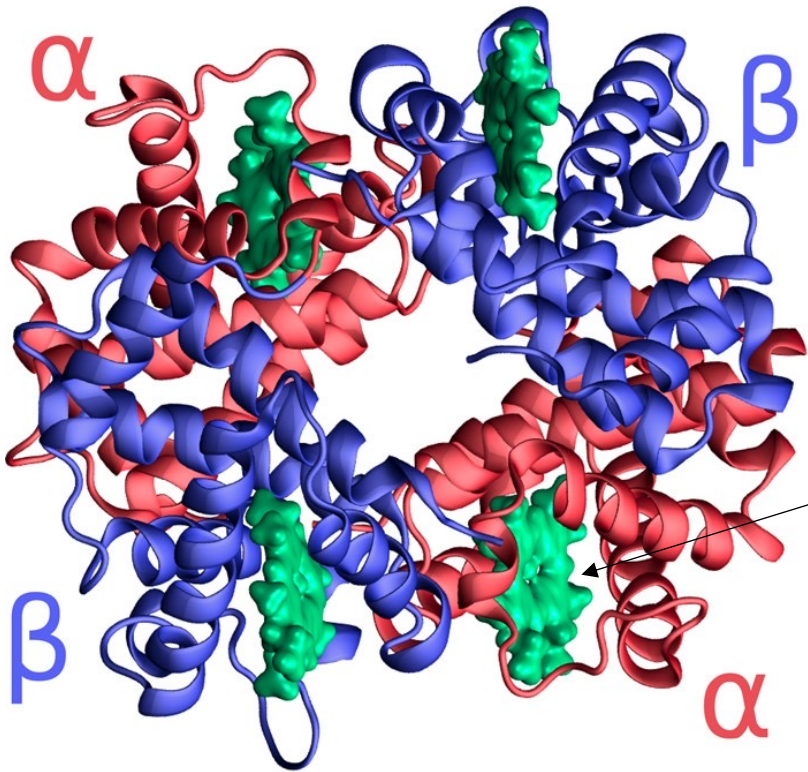
Hélices avec radicaux hydrophobes
Protéines transmembranaires



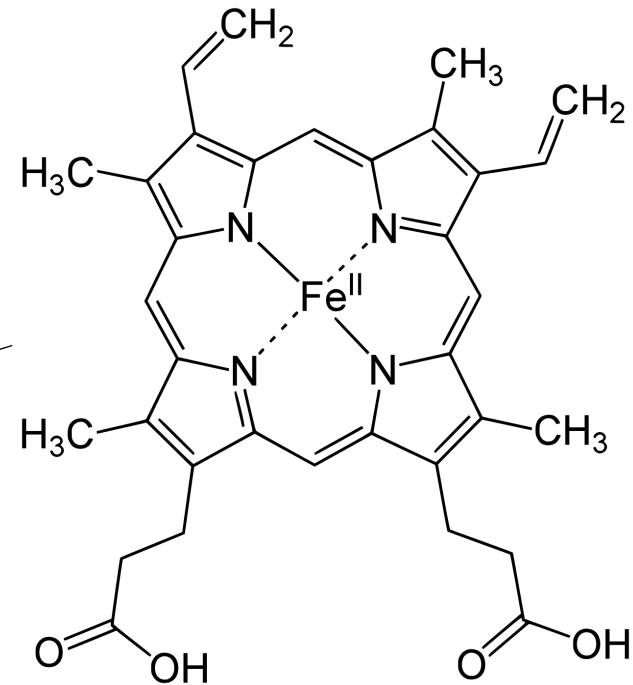
Tonneau β
Transporteur/Porines

Exemple : l'hémoglobine

Structure quaternaire de l'hémoglobine

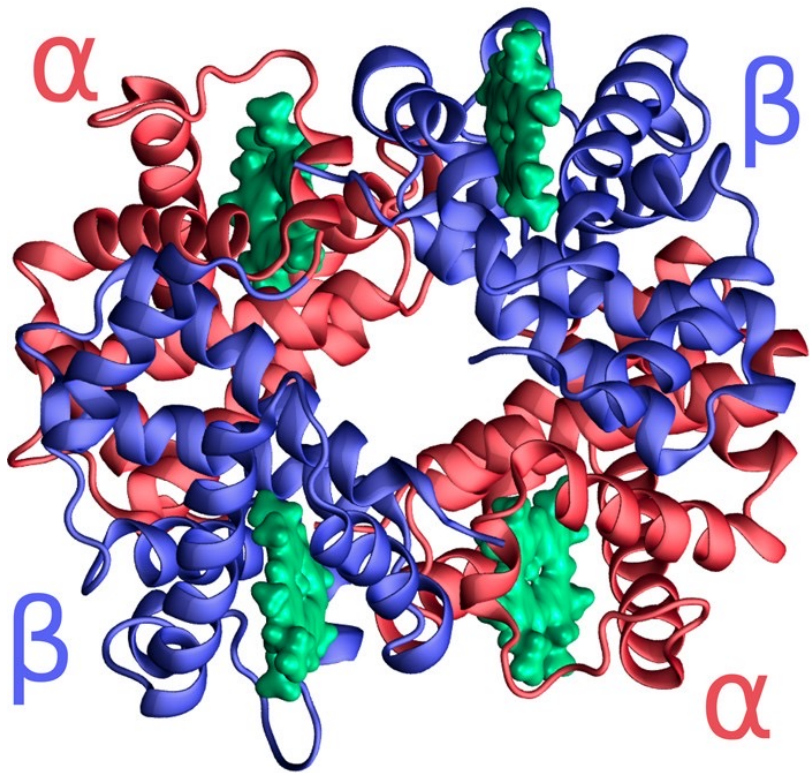


Hème (porphyrine + ion Fe^{2+})



Exemple : l'hémoglobine

Structure quaternaire de l'hémoglobine



Bringas et al. *Scientific Reports*, 2017

Structure primaire : 2 protéines de 142 et 147 aa

>HBA

mvlspadktnvkaawgkvgahageygaealermflsfpttktyfphfdlshgsaqvkghg
kkvadaltnavahvddmpnalsalsdlhahklrvdpvnfklshcllvlaahlpaeftp
avhasldkflasvstvltskyr

>HBB

mvhltpeeksavtalwgkvnvdevggealgrllvvpwtqrffesfgdlstpdavmgnpk
vkahgkklgafsdglahldnlkgtfatlselhccklhvdpnfrllgnvlvcvlahhfg
keftppvqaayqkvvagvanalahkyh

Structures Secondaires : Hélices

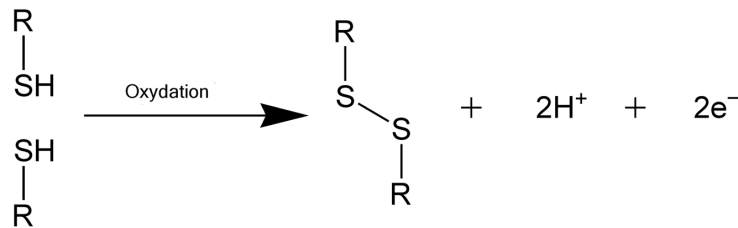
Structure tertiaire : Sous-unité globulaire

Structure quaternaire :

- 2 sous-unités α
- 2 sous-unités β

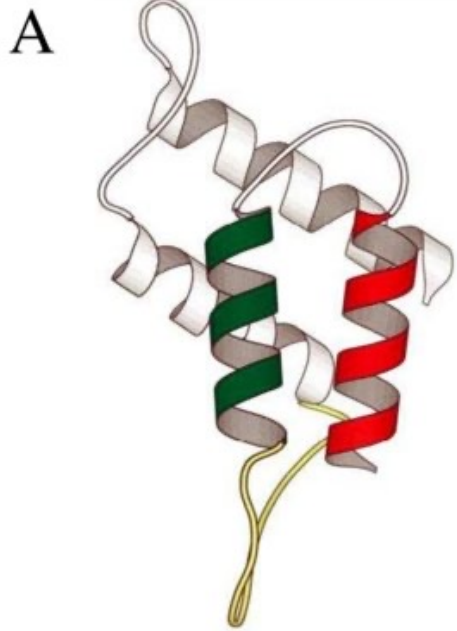
Repliement et stabilité des protéines

- Les **protéines chaperonnes** (ex. : heat-shock proteins) aident au repliement des protéines.
- Plusieurs facteurs influencent le repliement des protéines:
 - **L'environnement physico-chimique** (pH, température),
 - **L'hydrophobie/philie** des radicaux,
 - Leur séquence : **liaisons hydrogènes** possibles, **ponts disulfures covalents** entre cystéines.

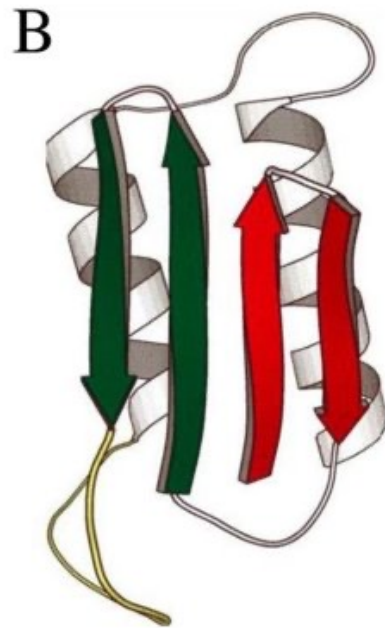


Quand le repliement est non-conforme : les prions

PrP^c
Glycoprotéine « normale »



PrP^{Sc}
Prion



- 10% des cas héréditaires (gène PRNP)
- Transformation PrP^c -> PrP^{Sc} par contact
- PrP^{Sc} est hydrophobe
- PrP^{Sc} forme des structures quaternaires en plaques amyloïdes.

Prion causant la maladie de Creutzfeldt-Jakob
Ruttkay-Nedecky, *ADMET*, 2015

Rôle des protéines

➤ Fonctions cellulaires :

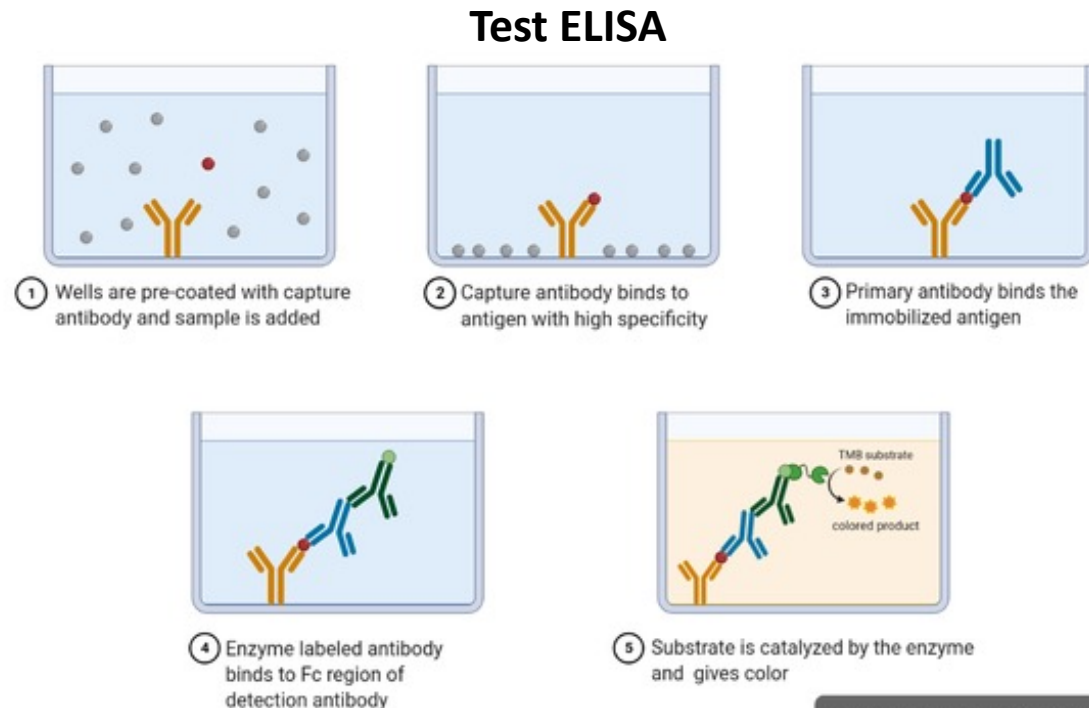
- **Structuration cellulaire** interne – cytosquelette (microtubules, actine) – et externe – paroi cellulaire, matrice extra-cellulaire (collagène)
- **Mobilité cellulaire** (actine, myosine, flagelles, organisation de la division cellulaire)
- **Communication cellulaire** (hormones, neurotransmetteurs)
- **Transport** (hémoglobine, porines)
- **Immunité** (anticorps)
- **Régulation** (Facteurs de transcription)

➤ Fonctions biochimiques :

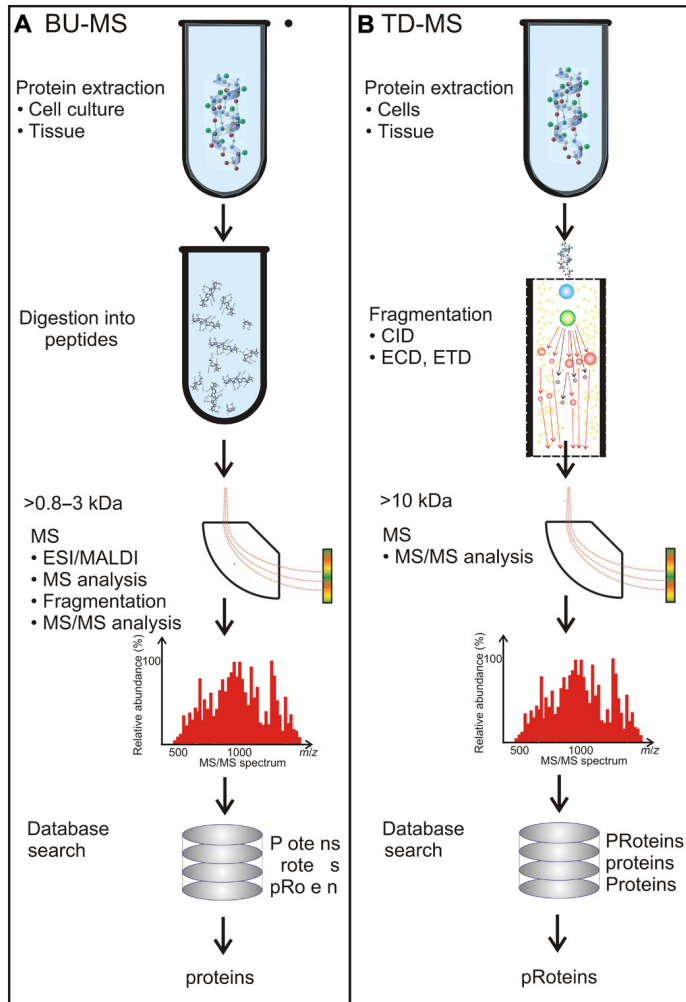
- **Liaison ou fixation** (Récepteur, ligand)
- **Catalyse** (enzymes, ex. : amylase)
- **Chaperon** (heat shock protein)

Comment détecter des protéines?

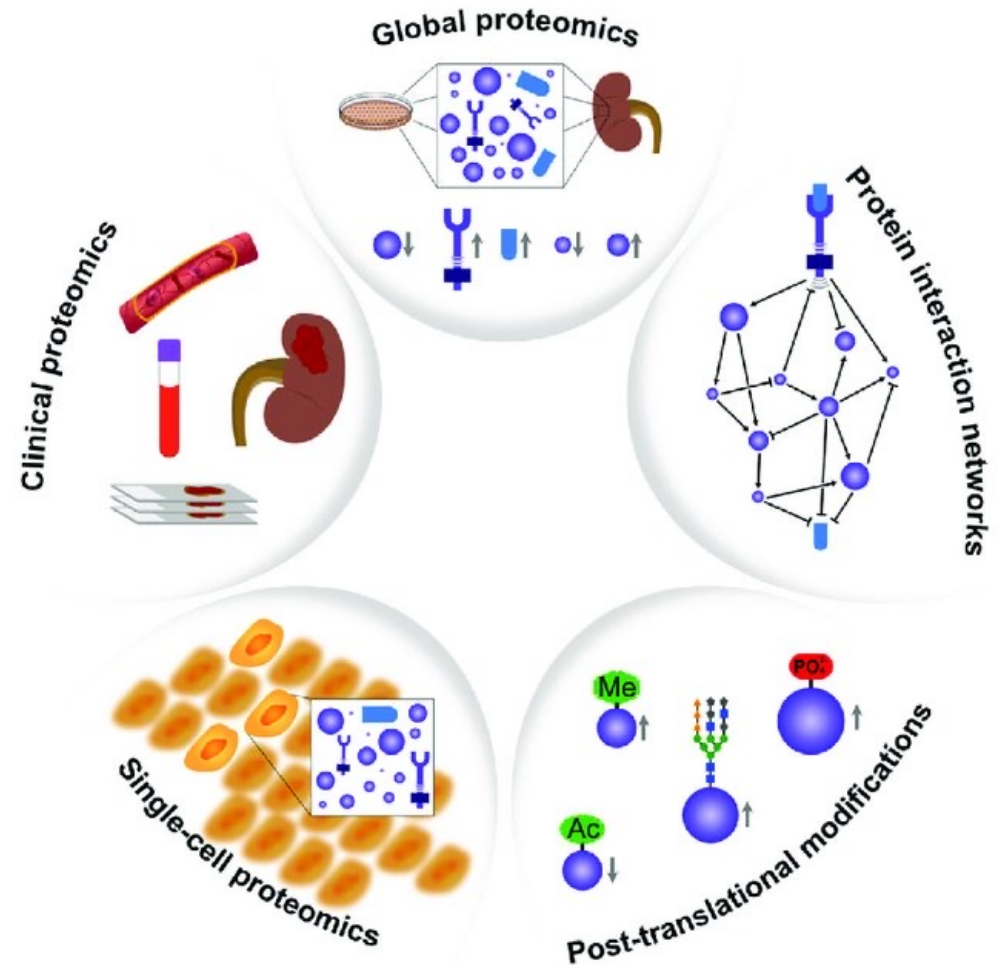
- Test de Biuret : Y a-t-il des protéines dans le mélange ?
- Test ELISA : Y a-t-il une protéine particulière dans un échantillon ? (ex. : sérologie VIH)
- Séquençage de protéines : Quelles protéines sont dans ce mélange ?



La protéomique, vue d'ensemble des protéines



Timp & Timp, *Science Advances*, 2020



Sinha & Mann, *The Biochemist*, 2020

Bases de données utiles

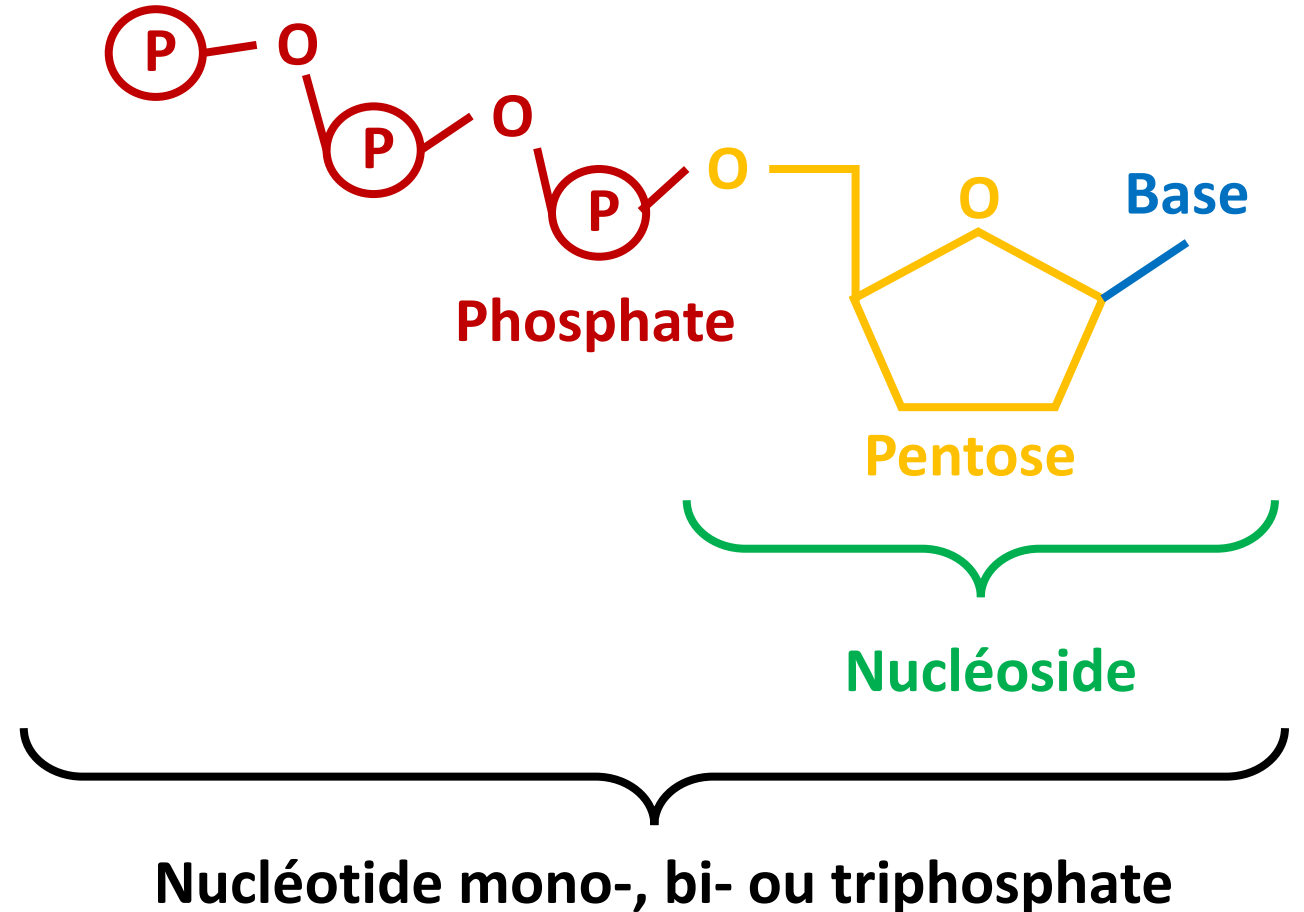
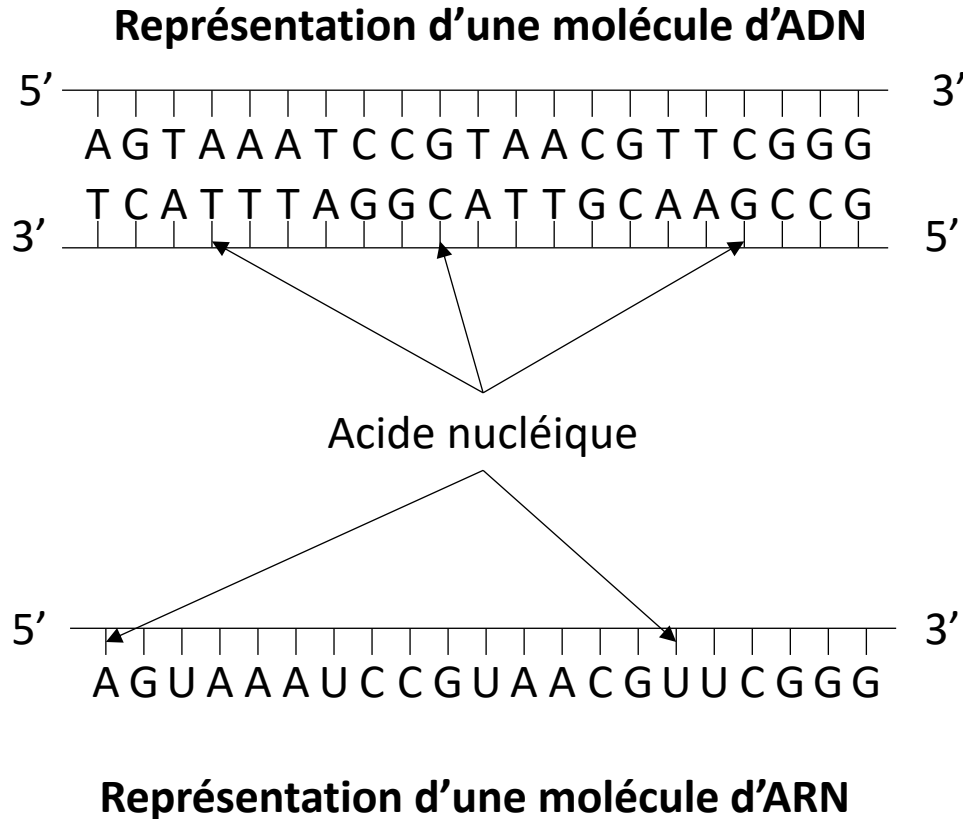
- Séquence
 - UniProt <https://uniprot.org>
- Structure
 - WorldWide Protein Databank <https://www.wwpdb.org>
- Expression
 - The human Protein Atlas <https://www.proteinatlas.org>
- Interaction
 - String DB <https://string-db.org>



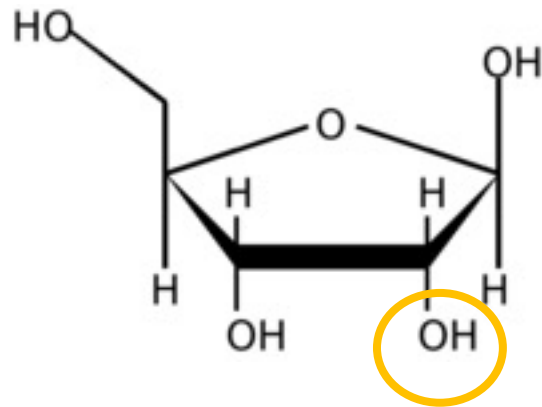
Acides nucléiques (ADN et ARN)



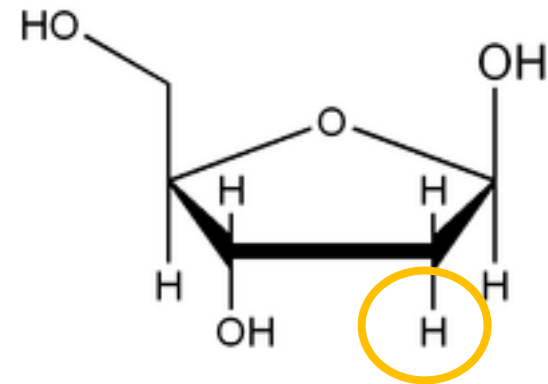
Les nucléotides, briques de l'ADN et de l'ARN



Les nucléotides, briques de l'ADN et de l'ARN

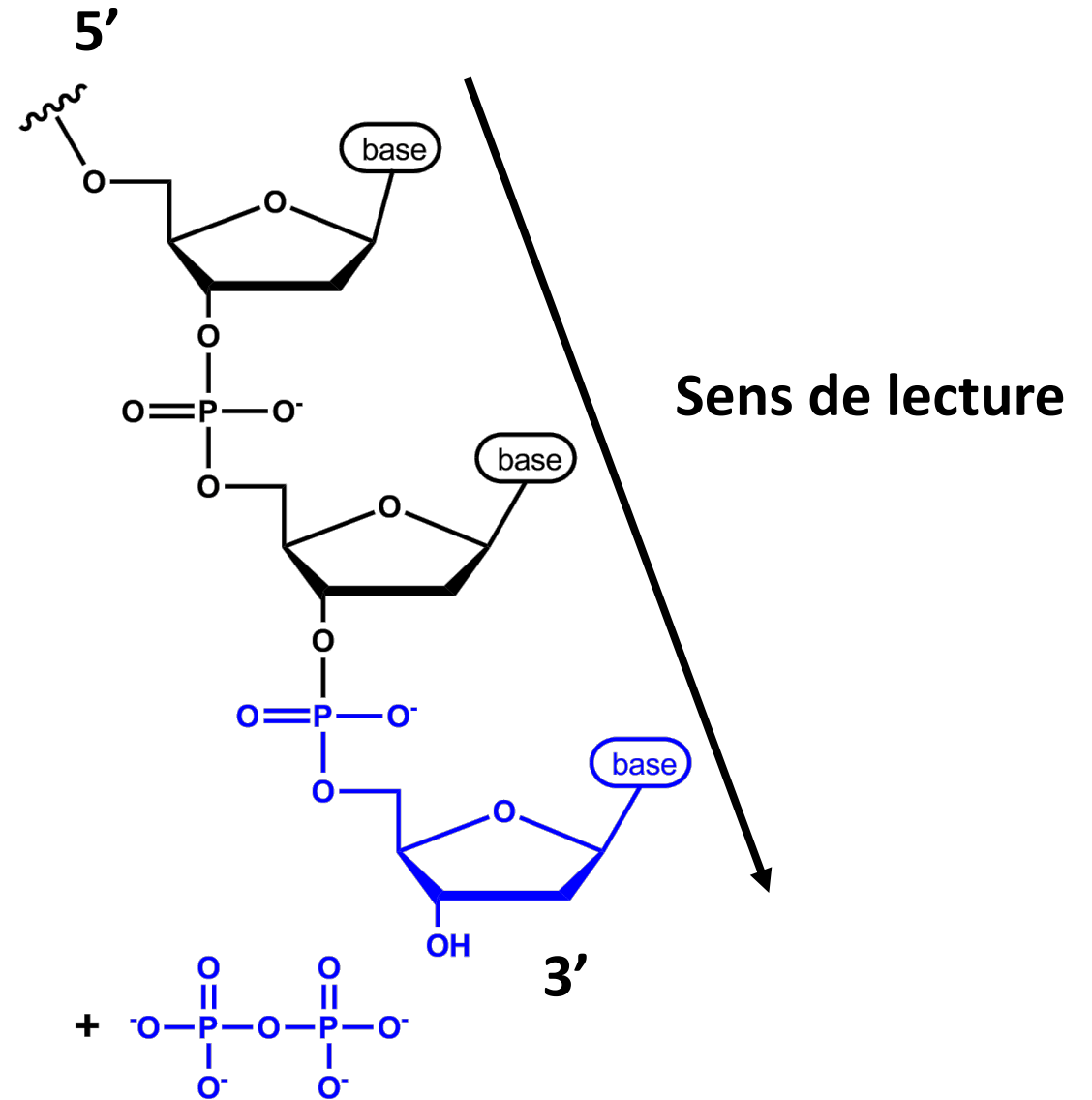
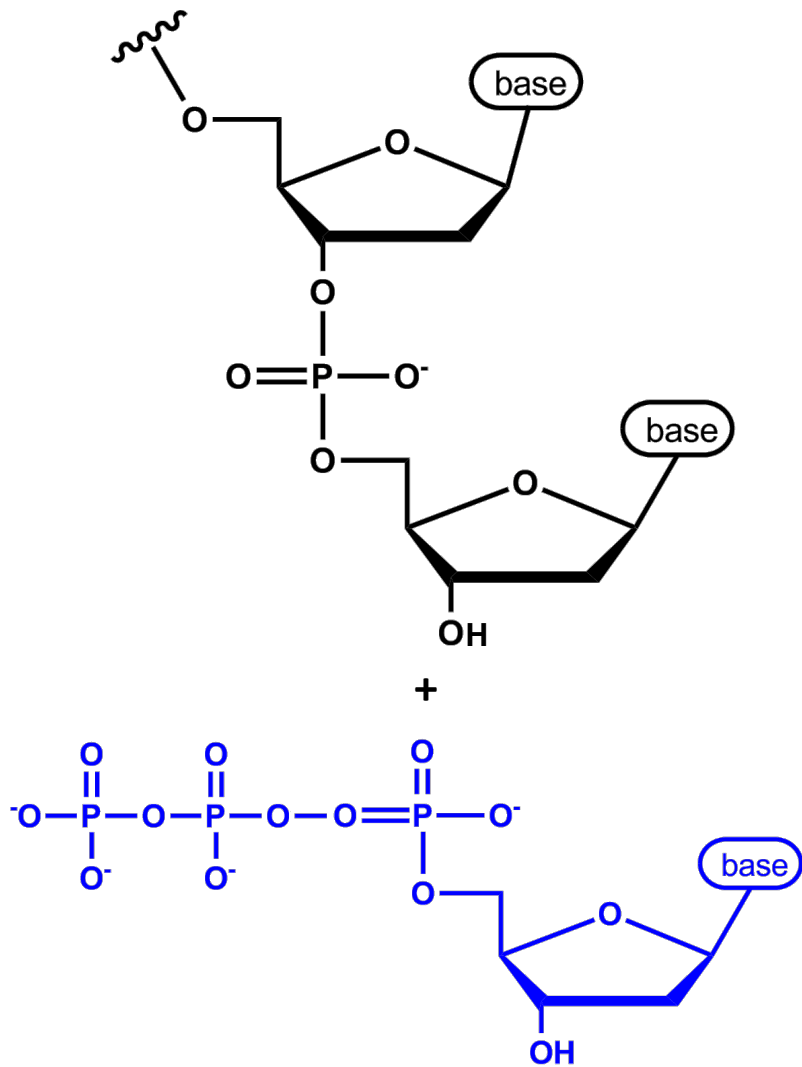


Ribose = ARN



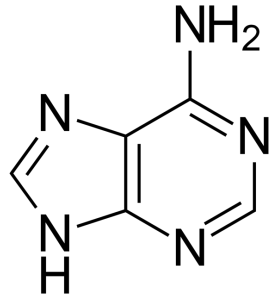
Désoxyribose = ADN

Le polynucléotide

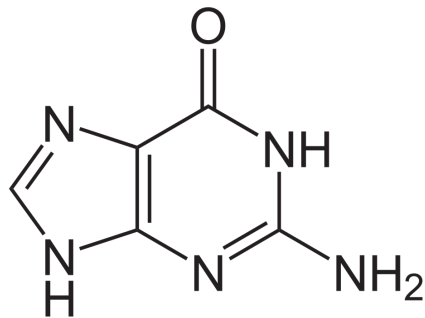


Les cinq bases courantes

Purines

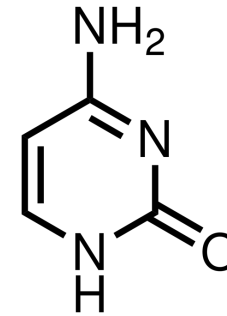


Adénine

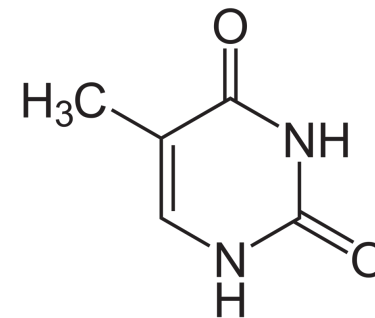


Guanine

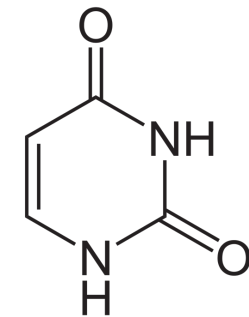
Pyrimidines



Cytosine



**Thymine
(ADN)**



**Uracile
(ARN)**

Structure et fonction de l'ADN



L'ADN, stockage à long terme de l'information

**Le chromosome,
support de l'hérédité (1902)**



(a)



(b)

Walter Sutton Theodor Boveri

**L'ADN, support de l'information génétique
(1944) (1952)**



Oswald Avery



Martha Chase



Alfred Hershey

La règle de Chargaff (1947)

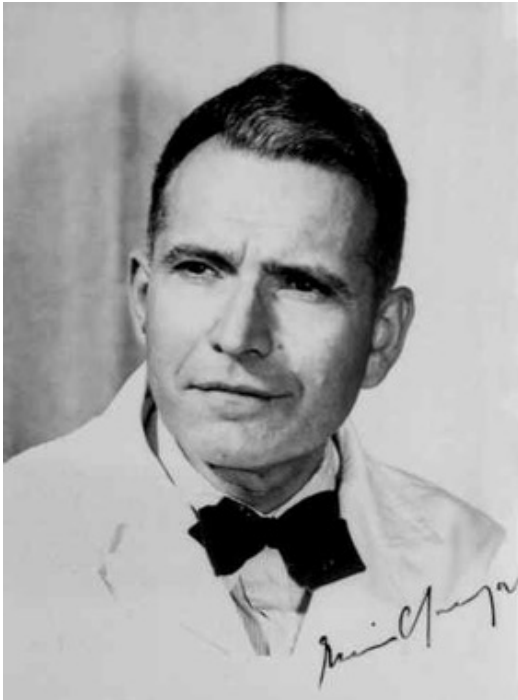


Erwin Chargaff

Première règle de parité

- Dans une molécule d'ADNdb
 - **%A = %T**
 - **%G = %C**

La règle de Chargaff (1947)



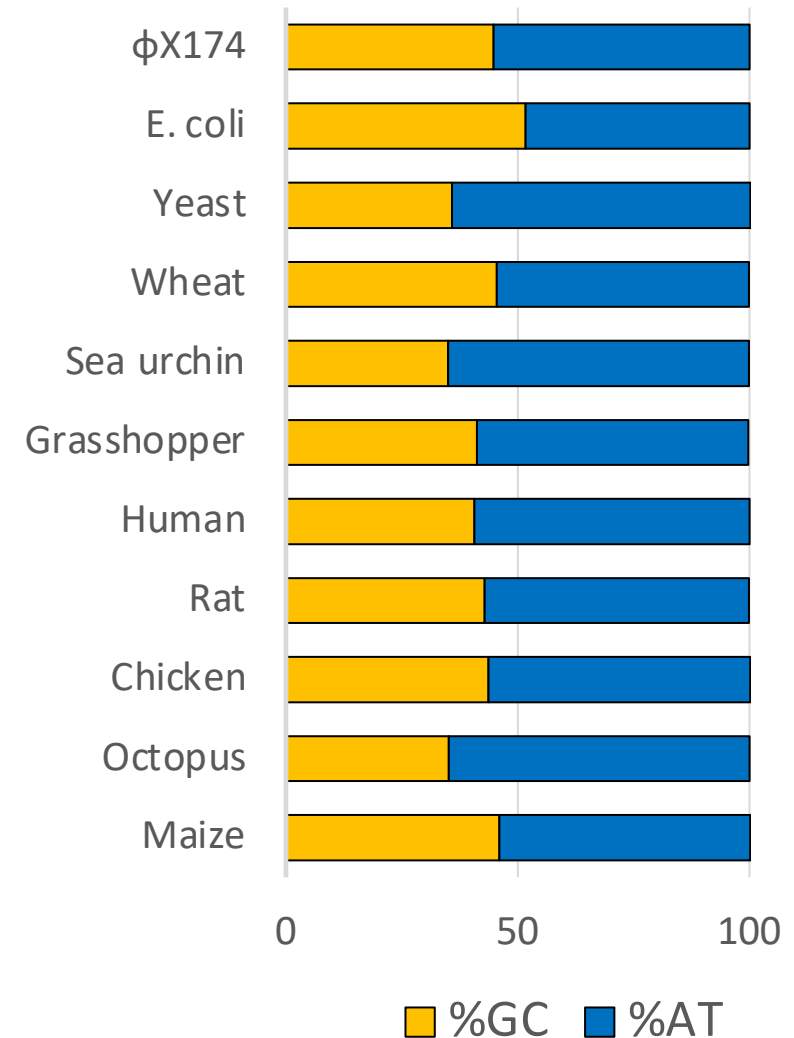
Erwin Chargaff

Première règle de parité

- Dans une molécule d'ADNdb
 - $\%A = \%T$
 - $\%G = \%C$

Attention : Les proportions respectives de paires GC et AT peuvent varier dans un génome

Proportions de bases AT et GC



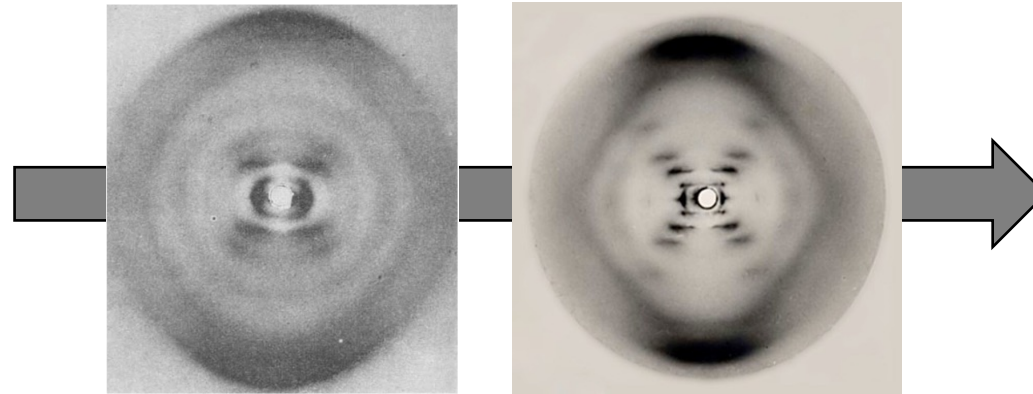
La double hélice d'ADN (1953)



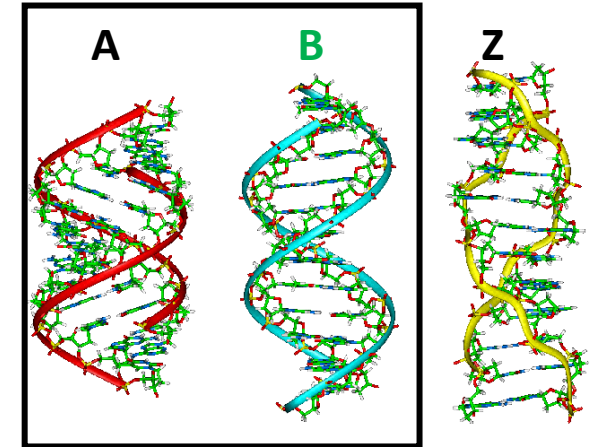
Maurice Wilkins



Rosalind Franklin



Cristallographie rayon X



Structure en double hélice de l'ADN



Francis Crick



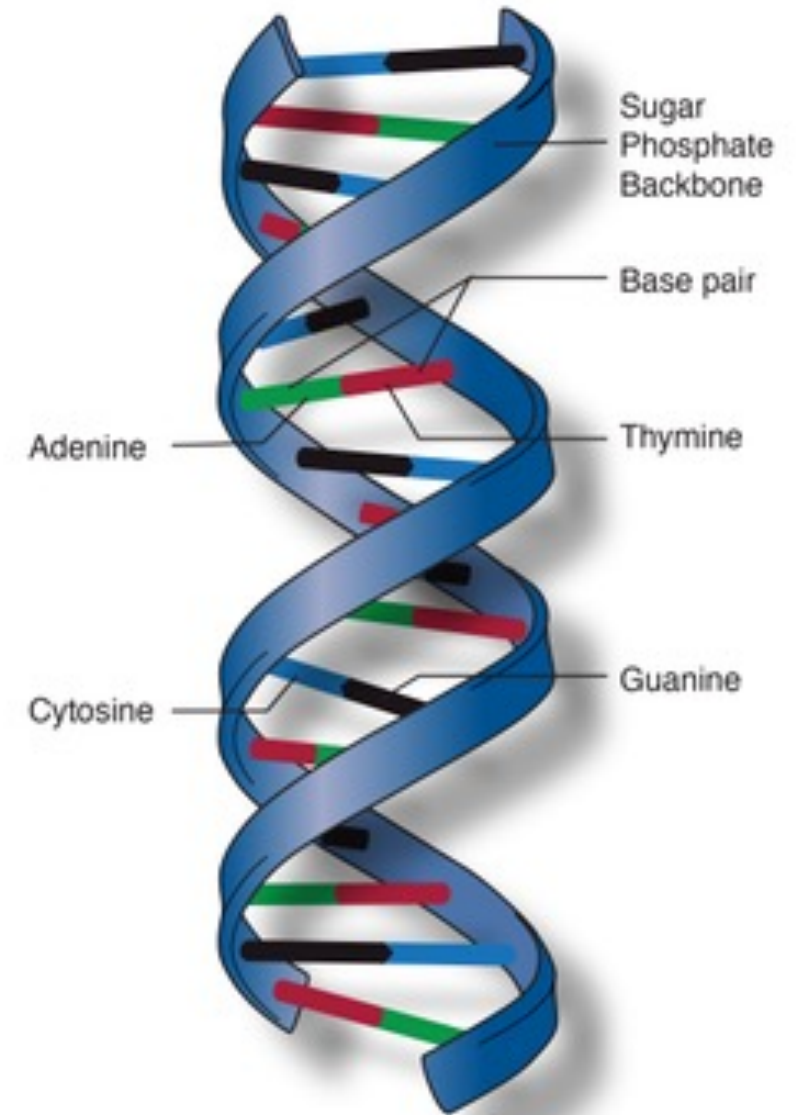
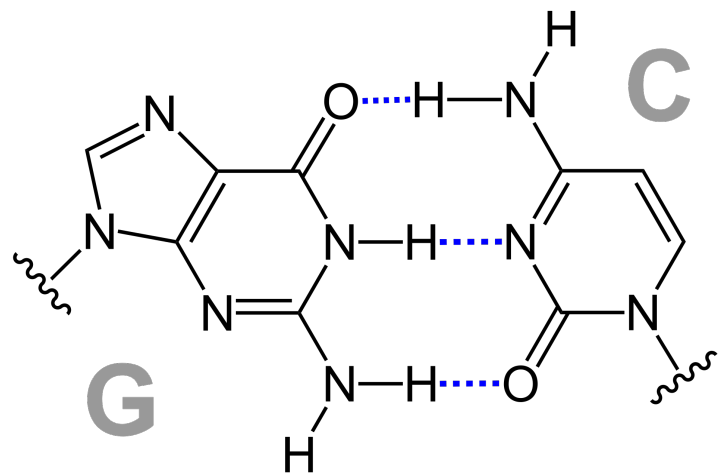
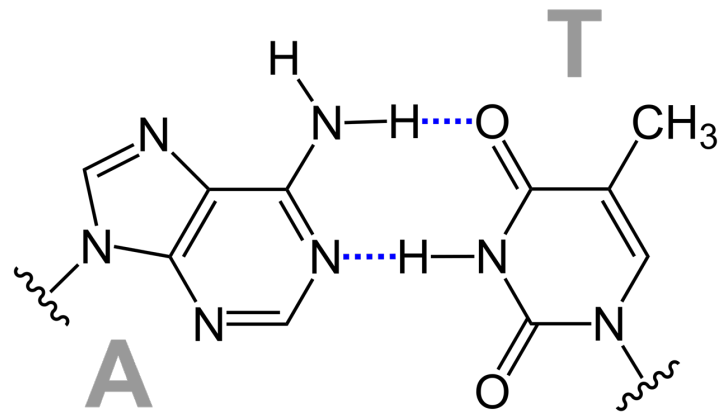
James Watson

- Structure en double hélice de Franklin
- Règle de Chargaff
- Géométrie des appariements A/T et G/C
- Calculs théoriques de distances atomiques



Modèle de la double hélice
+
Angles entre les bases

La complémentarité des bases



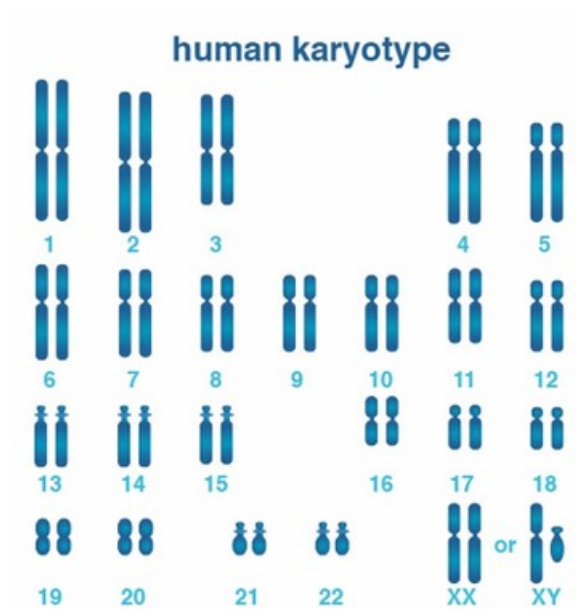
ADN et chromosomes (see Bio01)

Procaryote



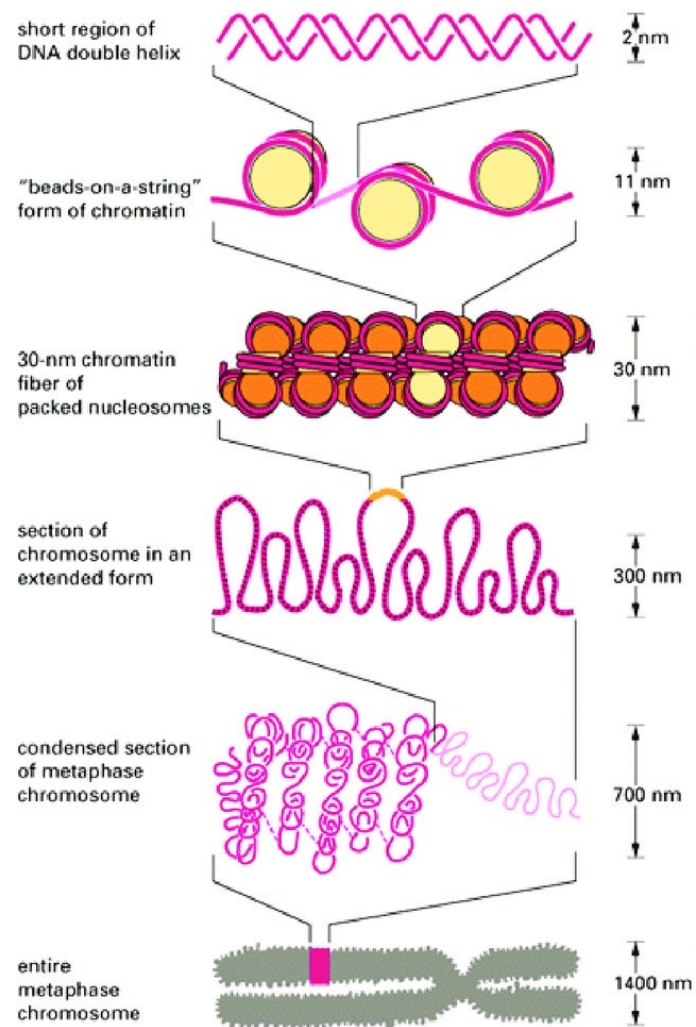
- ADN dans le cytoplasme
- ADN « nu »
- ADN circulaire
- 1 chromosome + des plasmides
- Pas de compartiments

Eucaryotes



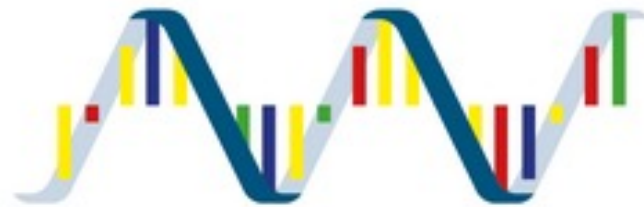
- ADN dans le noyau
- ADN associé à des protéines
- ADN linéaire
- ≥ 2 chromosomes
- ADN circulaire dans les mitochondries et les plastes

La chromatine des eucaryotes



- Protège l'ADN
- Aide à la régulation de l'expression des gènes (Bio04)
- Permet la division cellulaire (mitose) et la formation de gamètes (méiose) (Bio03)

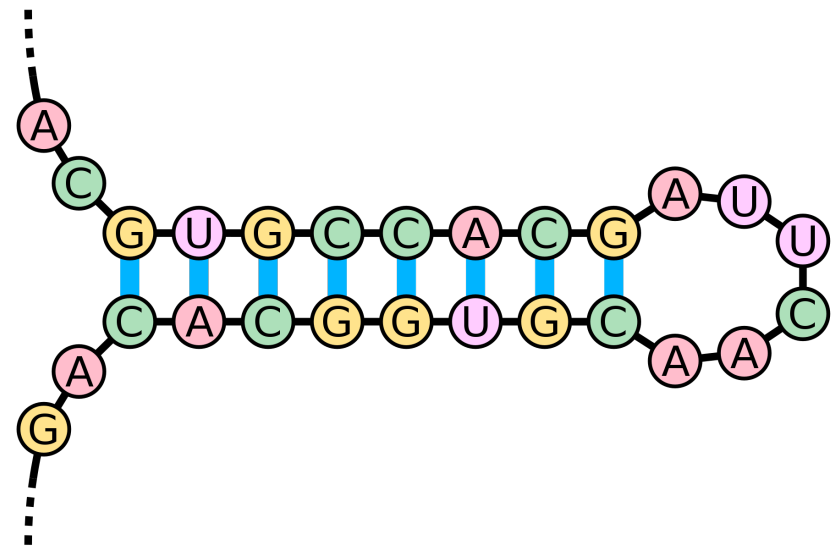
ARN



L'ARN, un acide nucléique moins stable que l'ADN

- Le ribose rend l'ARN chimiquement moins stable
- L'ARN :
 - Contient les bases A, C, G, U
 - Est souvent sous forme simple brin
 - Peut former des structures secondaires

Exemple de structure secondaire en tige-boucle (épingle à cheveux)



L'ARN, une courte molécule multi-usage

- ARN codants (ARNm, voir Partie II)
 - Support temporaire de l'information génétique
- ARN non-codants (ARNnc, voir Partie II et III et Bio04)
 - Catalyseur enzymatique (ribosomes)
 - Guides pour les enzymes (ARN interférants)
- ARN génomique (Non traité dans ce cours)
 - Support de l'information génétique des virus

Bases de données utiles

- Séquence des gènes

- RefSeqGene <https://ncbi.nlm.nih.gov/refseq/rsg/>

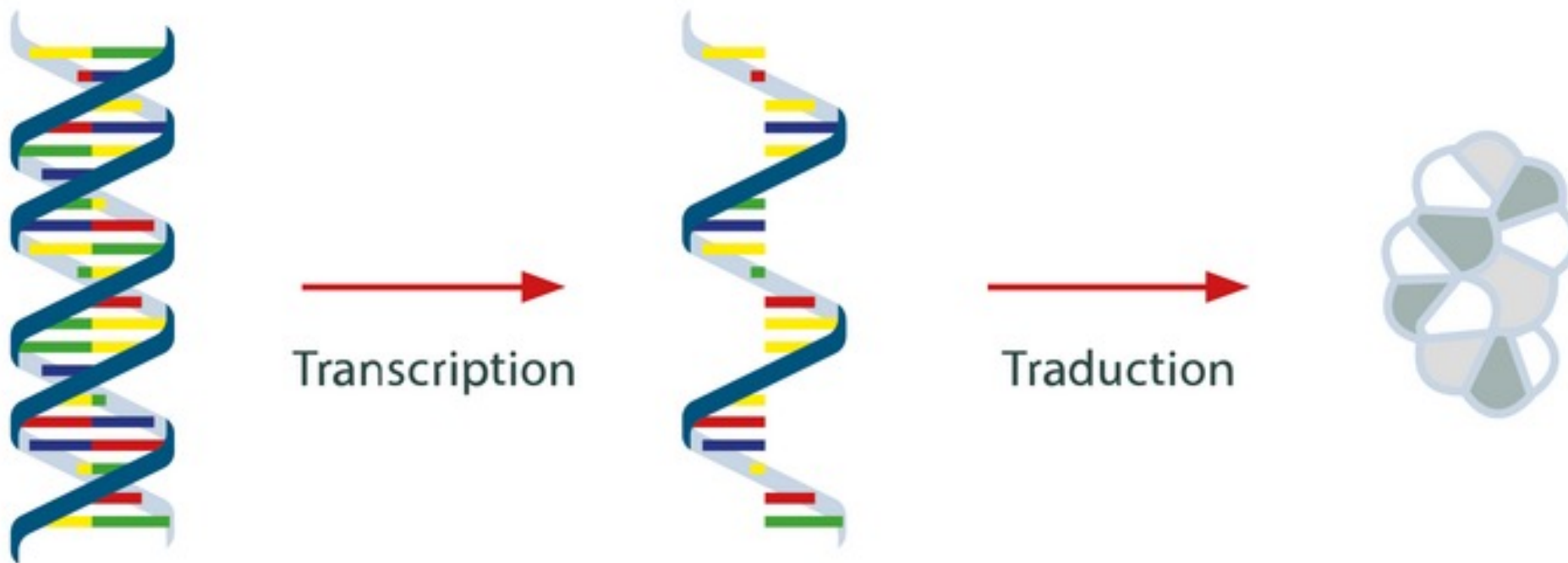
- Génomes

- NCBI Genome database <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/data-hub/genome/>
- Ensembl <https://www.ensembl.org>

Déterminer les séquences ADN et ARN (Bio06)



Partie II : De l'ADN aux protéines



Qu'est-ce qu'un gène ?

Un Gène = Une unité d'information

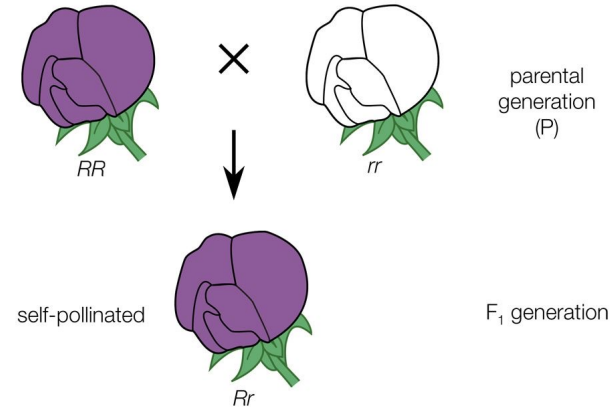


Gregor Mendel

1857-1864

« Unités discrètes héritables »

Voir Bio07



| | | | | | |
|---|---|----|----|--------|--|
| | | ♂ | | pollen | |
| | | | R | r | |
| ♀ | R | RR | Rr | | |
| | r | Rr | rr | | |

ovules

F₂ generation



Wilhelm Johannsen

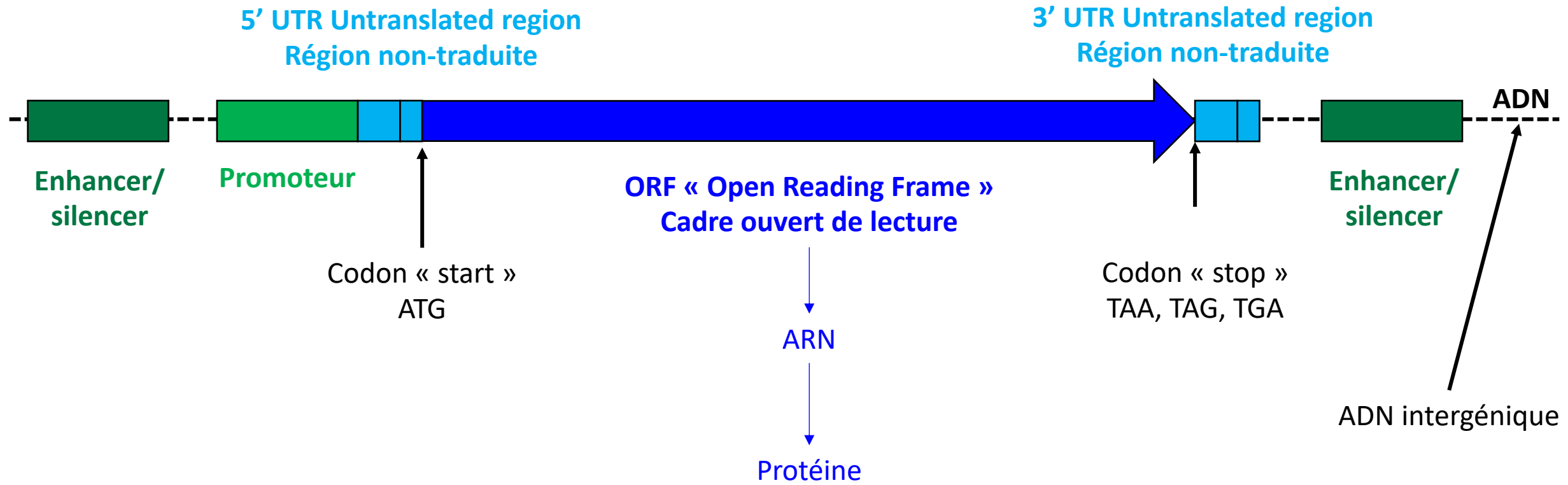
1902

« Gènes »

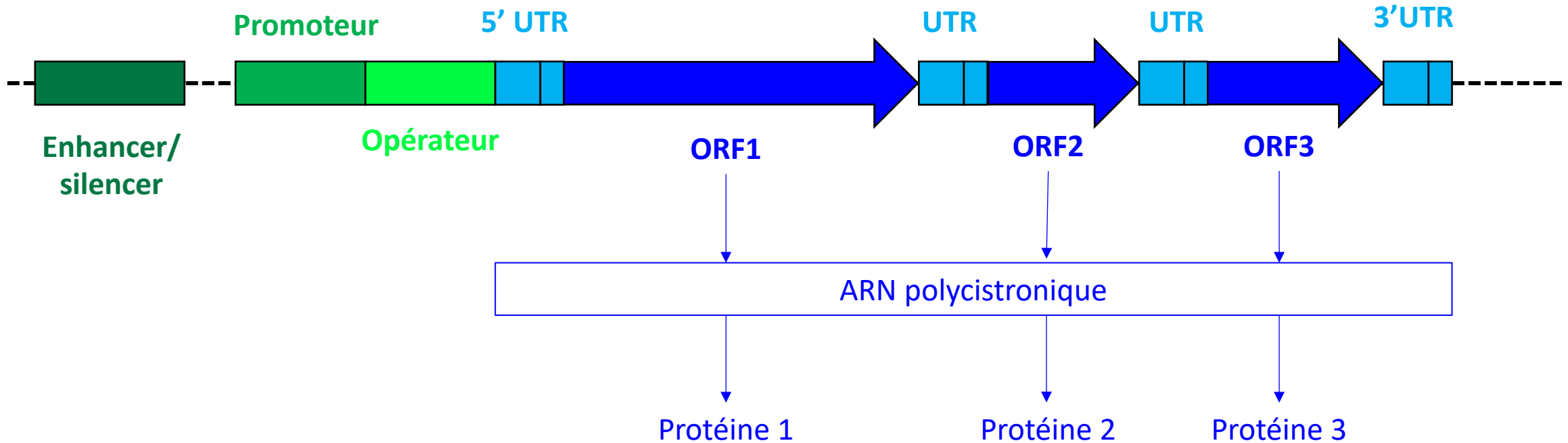
« Génotype »

« Phénotype »

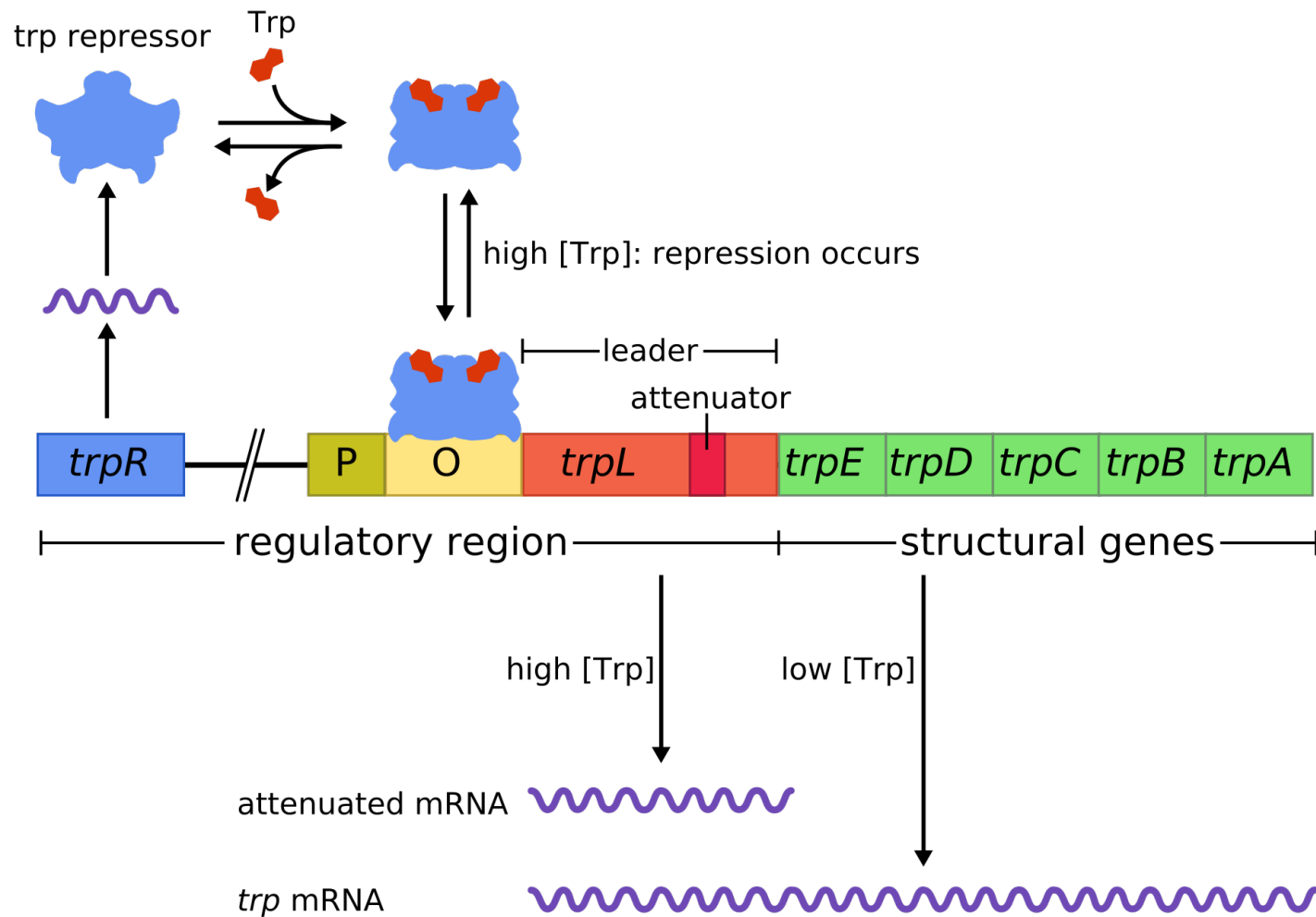
Structure d'un gène codant une protéine



Structure d'un gène procaryote en opéron

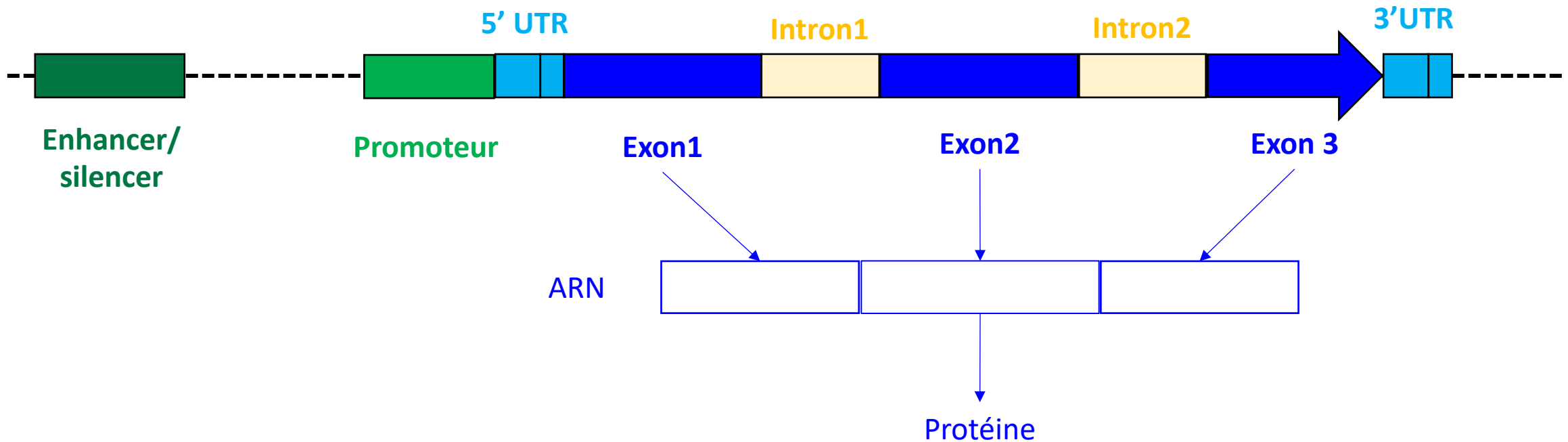


Exemple: l'opéron Trp



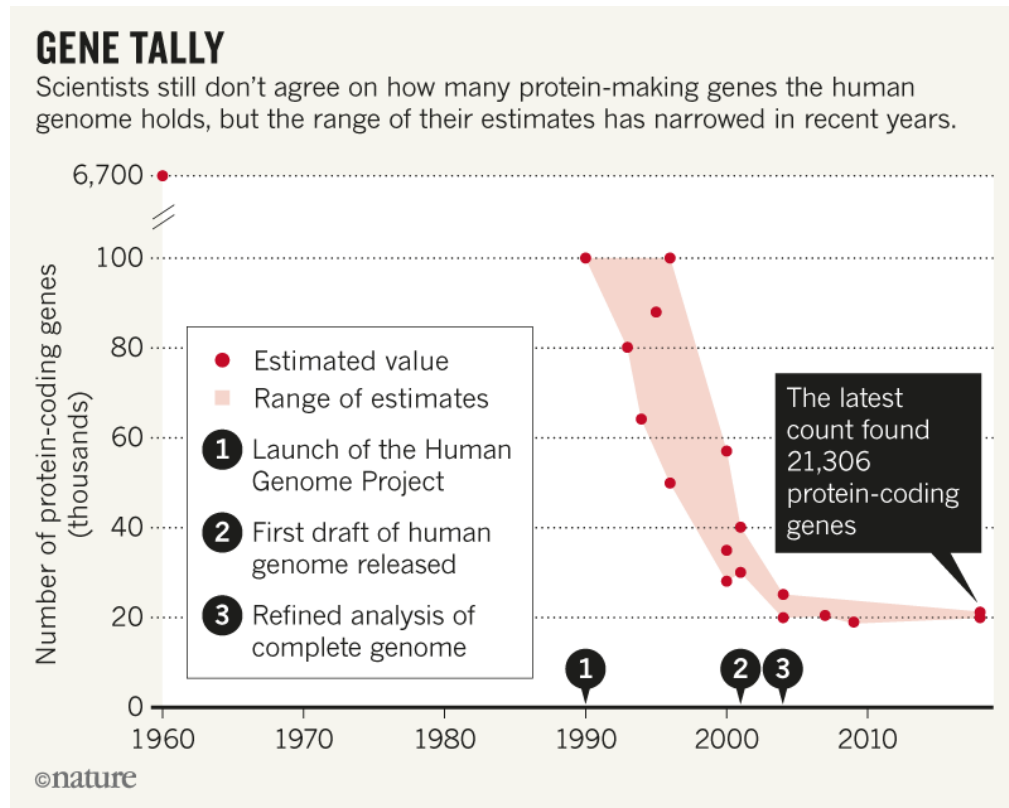
- Opéron Trp : code les enzymes de la voie de biosynthèse du Tryptophane.
- TrpR régule l'expression de l'opéron Trp.
- **Si manque de tryptophane :**
 - **Inactivation** de TrpR
 - **Expression de l'ensemble de l'opéron**
 - **Activation de la synthèse** du tryptophane.
- **Si excès de tryptophane :**
 - **Activation** de TrpR qui **lie l'opérateur**
 - **Atténuation** de l'expression de l'opéron
 - **Ralentissement de la synthèse** du tryptophane.

Structure d'un gène eucaryote

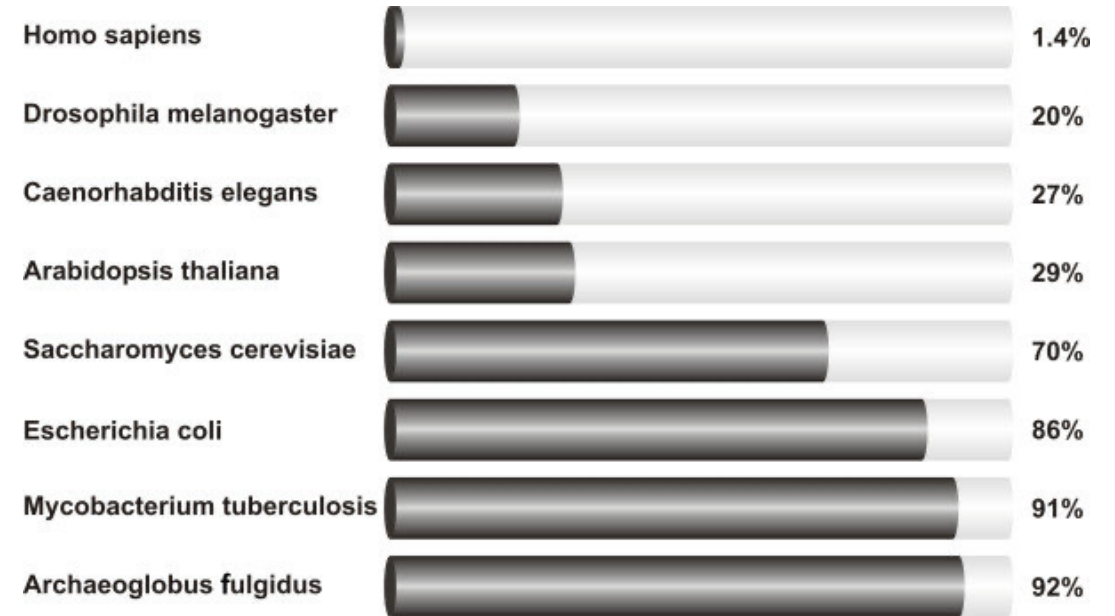


- **Exon** : séquence d'ADN qui est conservé pendant la transcription et **codera** une partie de la protéine finale
- **Intron** : séquence d'ADN dans un gène qui est **épisé** durant la transcription

Quelle proportion d'ADN codant dans le génome ?

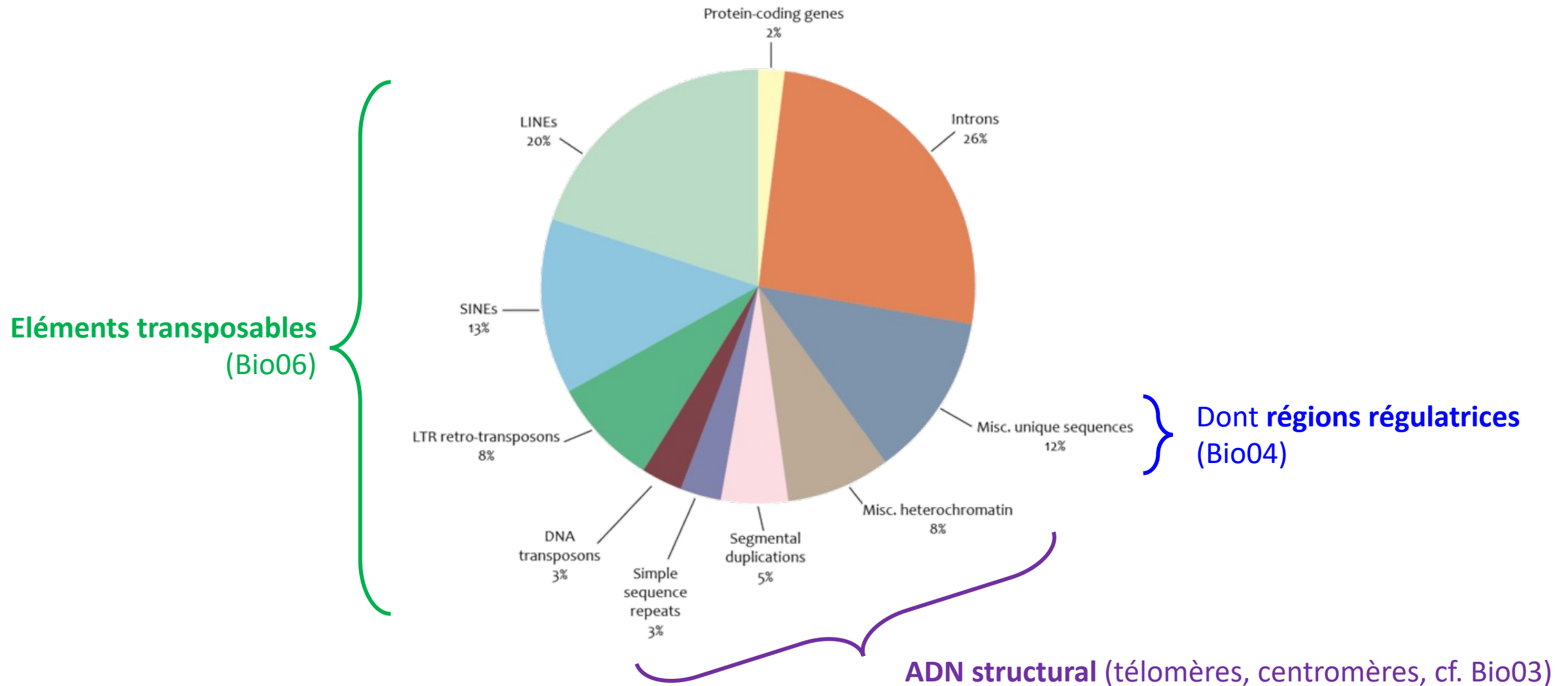


Willyard, *Nature*, 2018

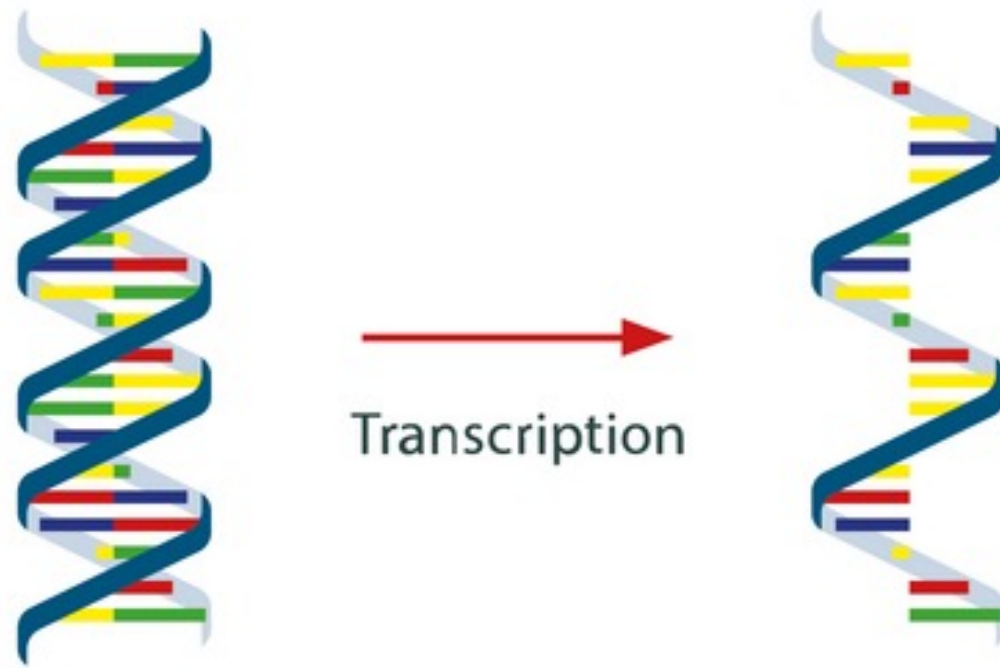


Sana et al., *Journal of Translational Medicine*, 2012

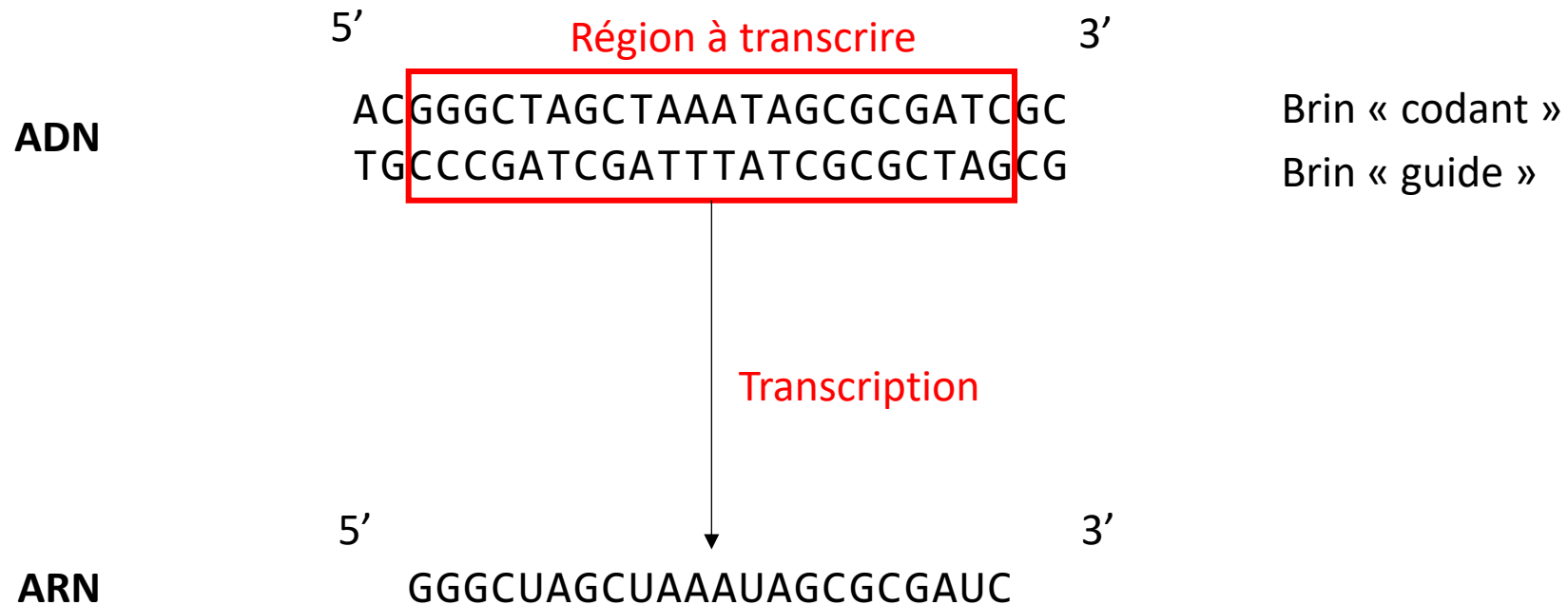
Et en dehors des gènes ?



De l'ADN à l'ARN - la transcription

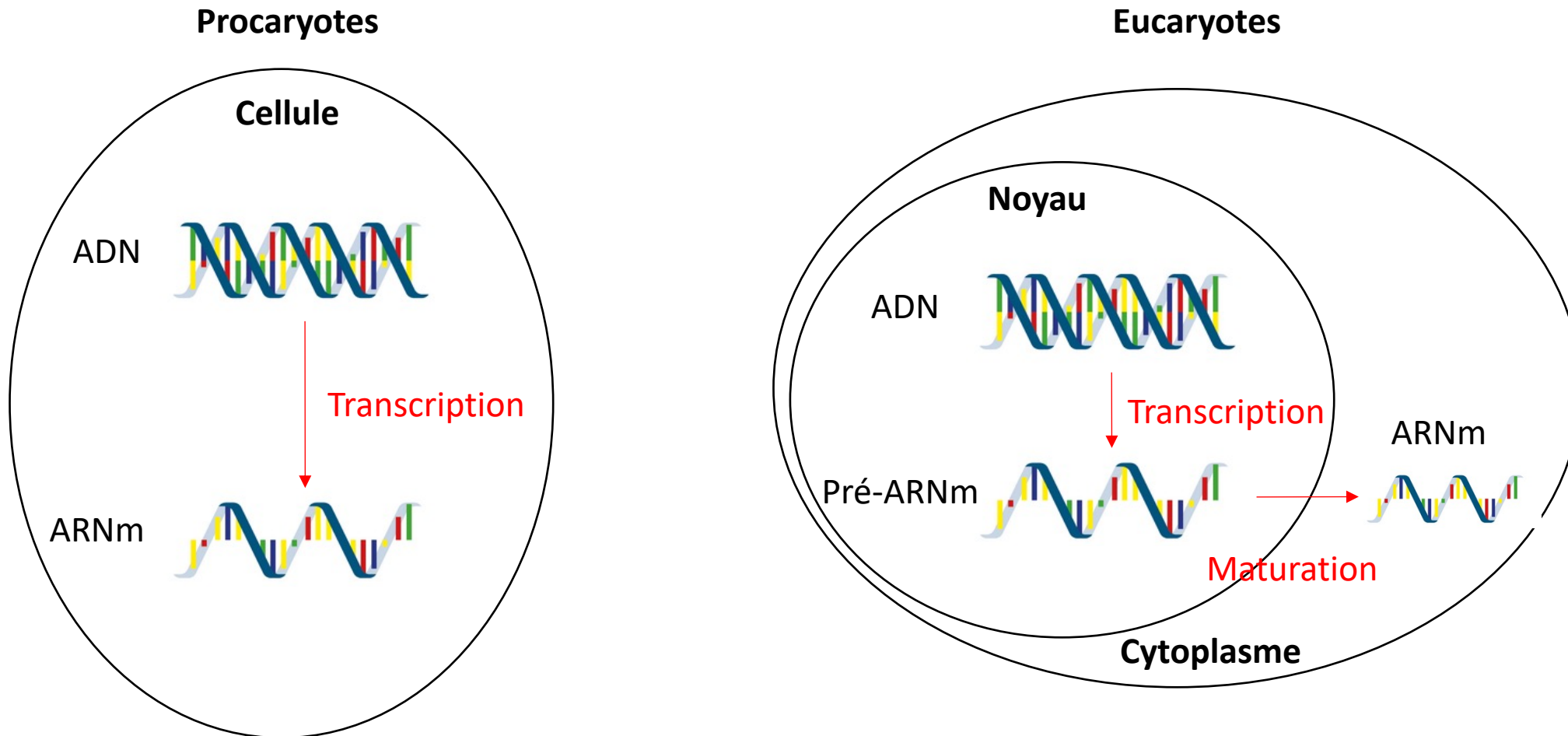


Le principe de la transcription



Transcription = processus consistant à **recopier** une partie de la séquence ADN **dans un autre alphabet** (désoxyribonucléotides -> ribonucléotides)

Localisation de la transcription (Bio01)



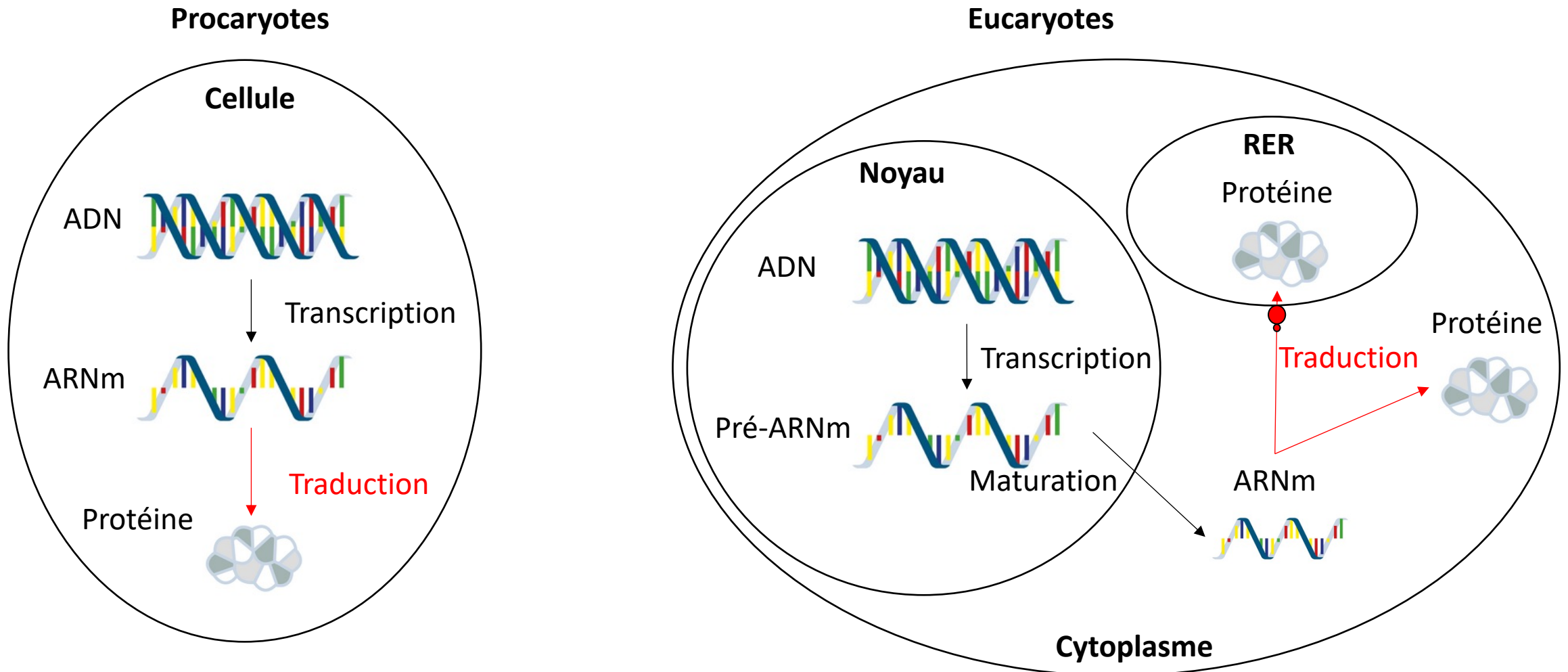
De l'ARN à la protéine : la traduction



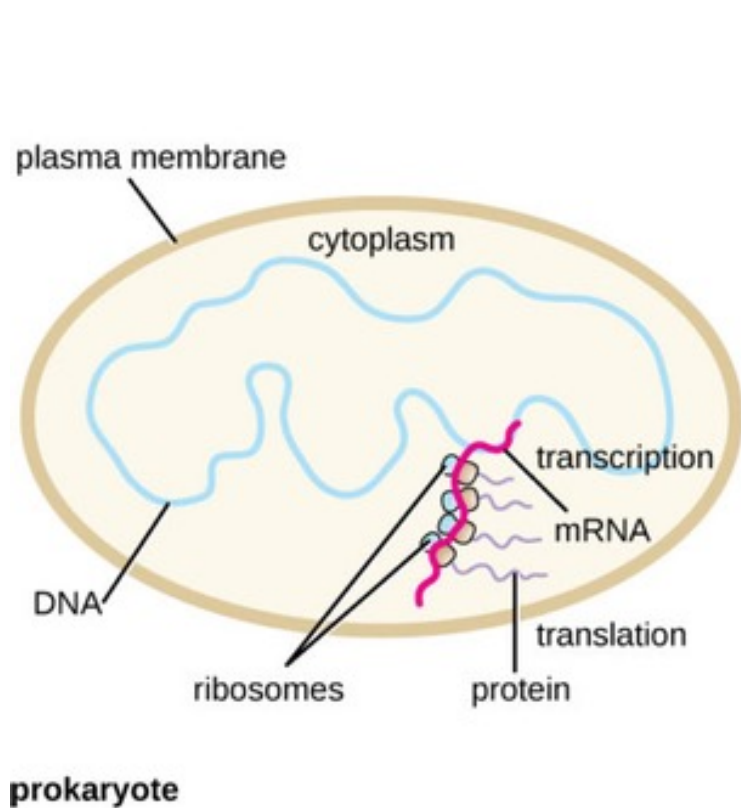
→
Traduction



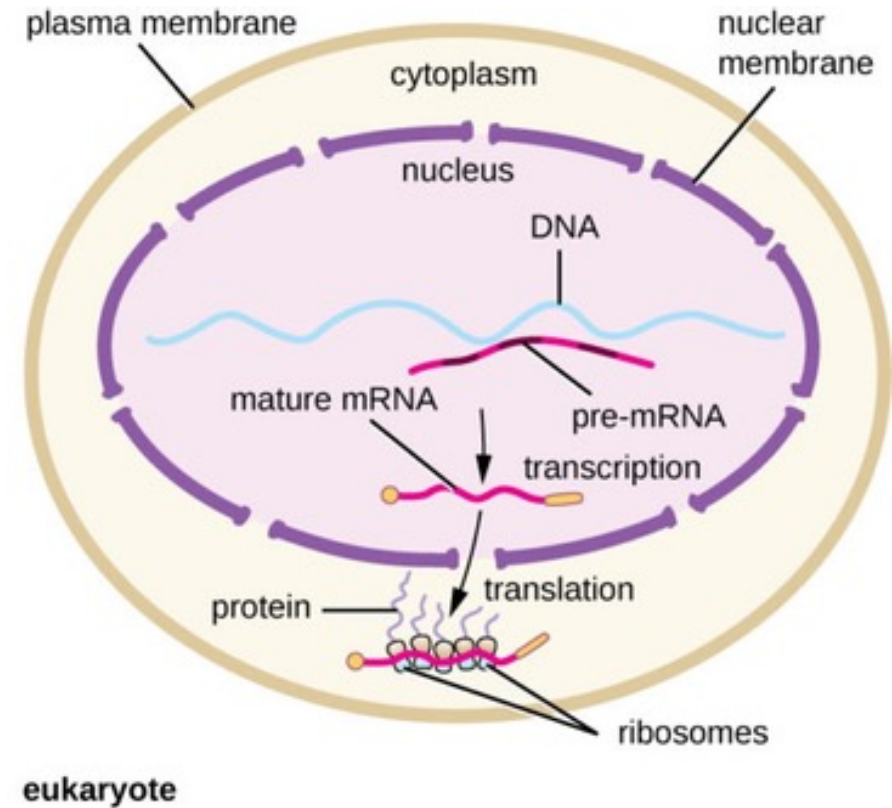
Localisation de la traduction (Bio01)



Temporalité de la traduction



(a)



(b)

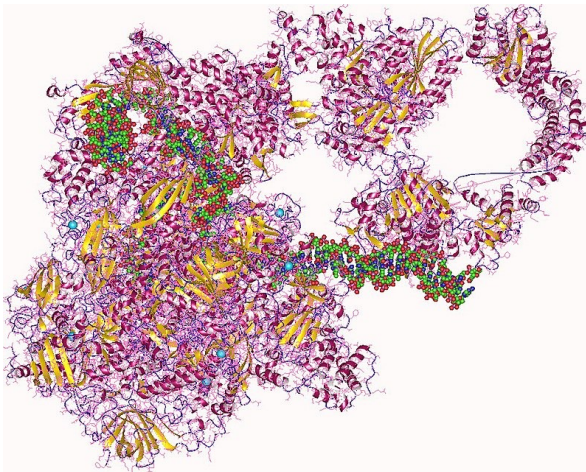
Transcription et Traduction

- <https://www.youtube.com/watch?v=gG7uCskUOrA>

Les acteurs de la transcription

- La molécule d'**ADN** : contient le modèle de l'ARN
- L'**ARN polymérase** : synthétise les molécules d'ARN
- Les **cofacteurs** : permettent la reconnaissance du promoteur
- Les **ribonucléotides** : les briques de l'ARN

ARN polymérase humaine



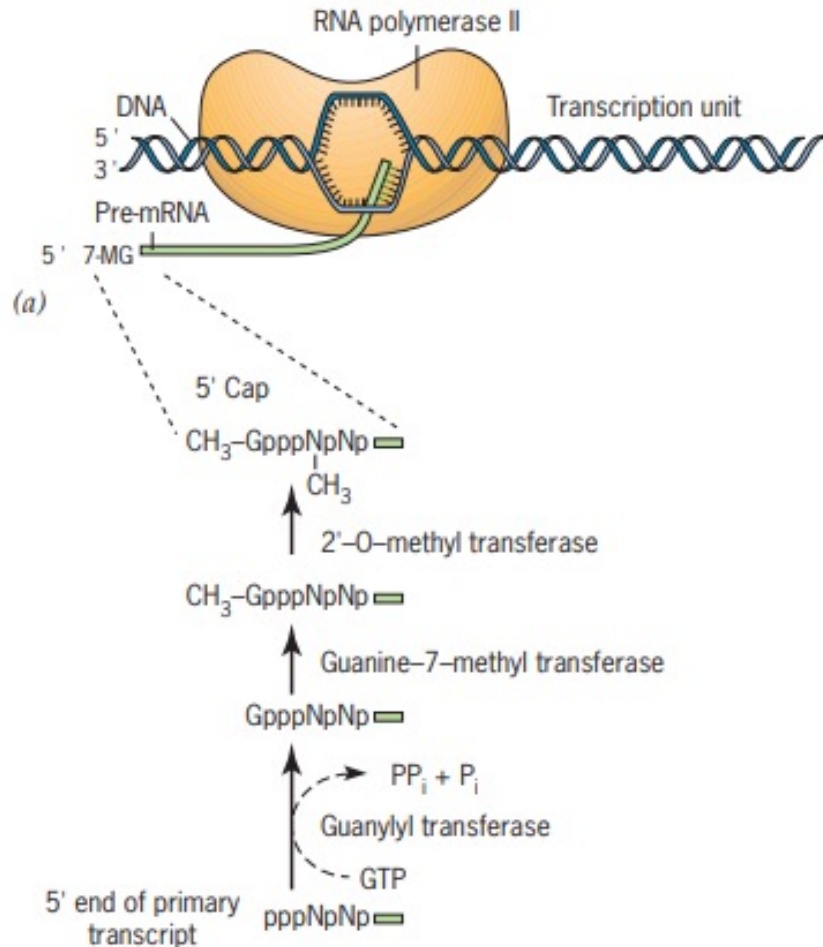
| Procaryotes | Eucaryotes |
|--------------------------|---|
| Une seule ARN polymérase | Plusieurs ARN polymérases: <ol style="list-style-type: none">1. ARN pol I pour ARNr 18S et 28S2. ARN pol II pour ARNm et petits ARN3. ARN pol III pour ARNt et ARNr 5S4. ARN pol IV et V chez les plantes pour les petits ARNi |

Les 3 phases de la transcription

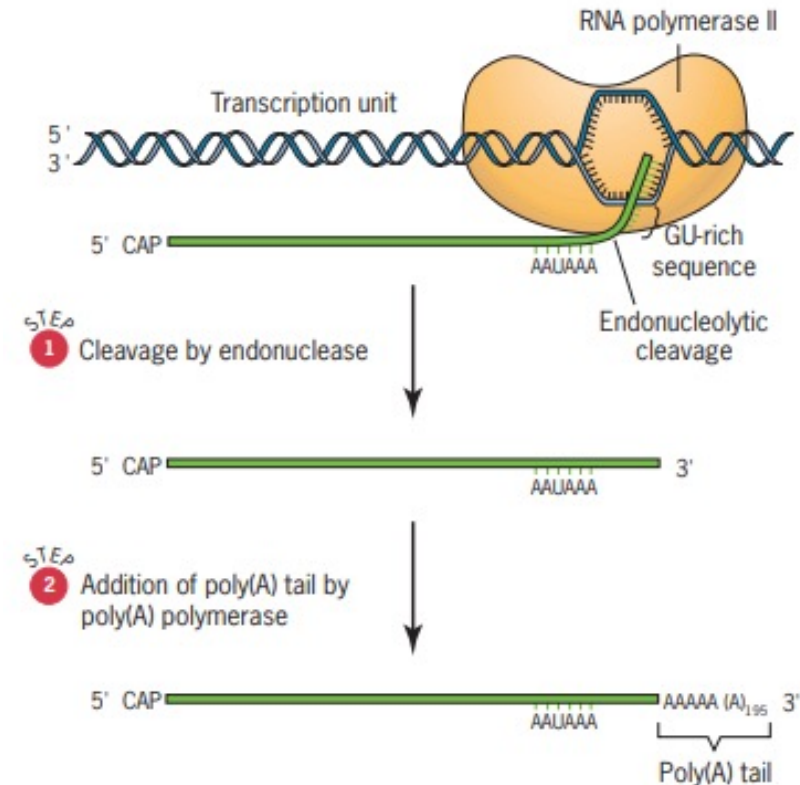
- Initiation :
 - Reconnaissance du promoteur par l'ARN polymérase grâce à des cofacteurs
 - Ouverture de la double hélice d'ADN
- Élongation :
 - Transcription de l'ADN en ARN à partir du site de démarrage
 - Ouverture et déroulement de l'hélice en avant de la polymérase, fermeture et ré-enroulement de l'hélice en arrière
- Terminaison :
 - Arrêt de la transcription au site de terminaison
 - Détachement de la polymérase
 - Fermeture de la double hélice d'ADN

Chez les eucaryotes : un ARNm protégé

Ajout d'une coiffe

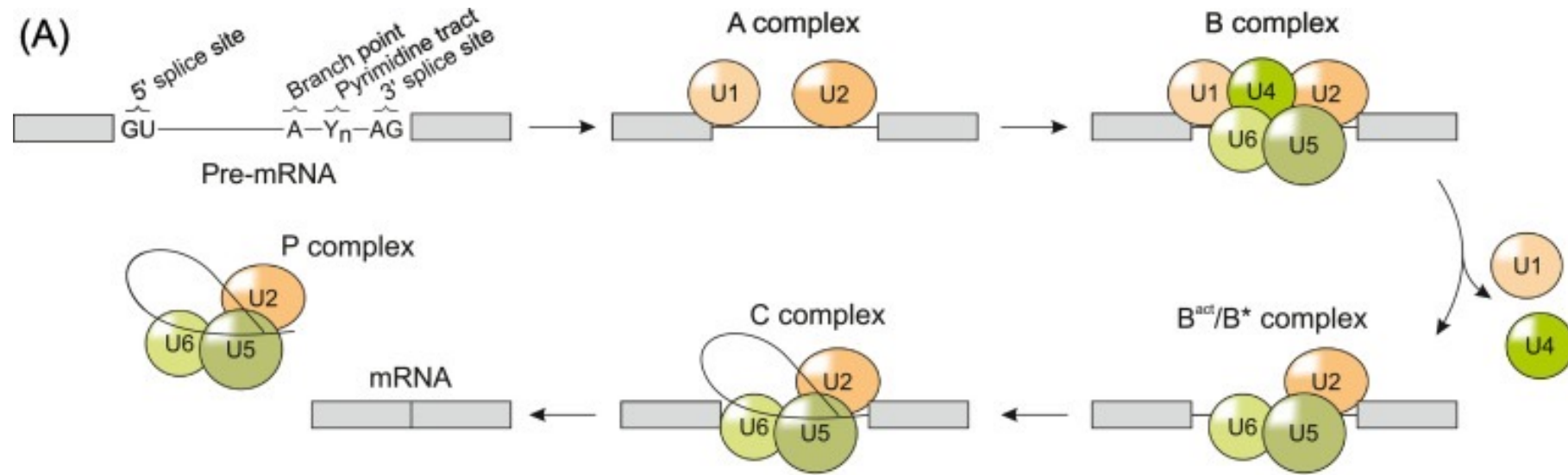


Ajout d'une queue polyA



Chez les eucaryotes : un ARNm épissé

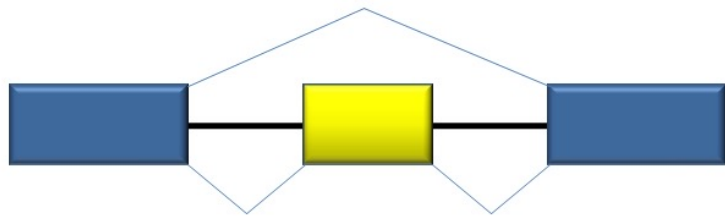
Epissage



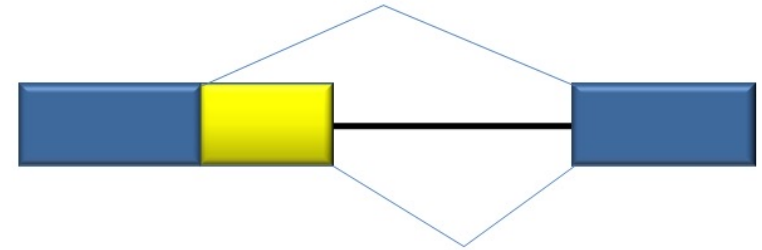
Gehring & Roignant, *Trends In Genetics*, 2020

- **Epissage** = excision des introns du pré-ARN messager pour donner l'ARN messager mature

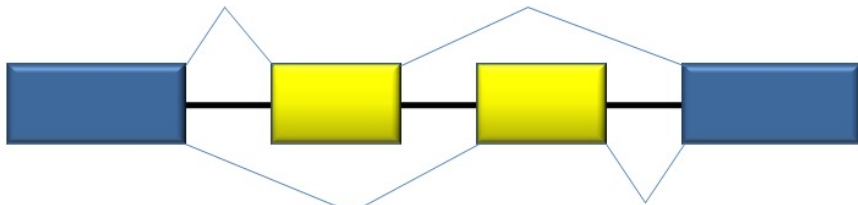
L'épissage alternatif : un gène, plusieurs ARNm



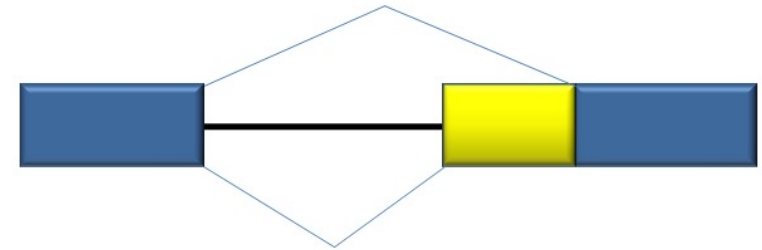
Exon skipping



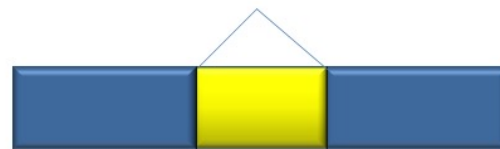
Alternative 5' donor sites



Mutually exclusive exons



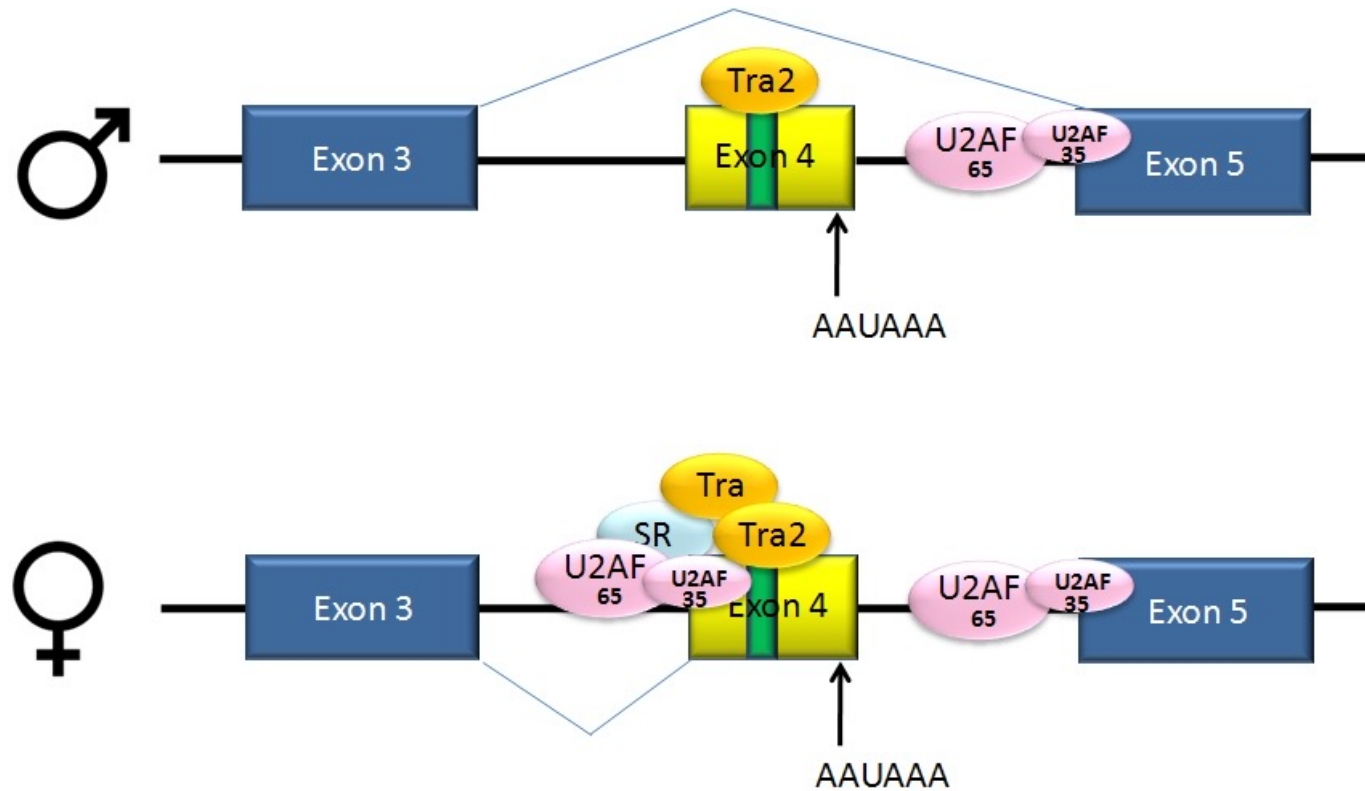
Alternative 3' acceptor sites



Intron retention

Ex. :La détermination du sexe des drosophiles

Epissage alternatif par exon skipping du gène *dsx*



Résumé transcription procaryotes / eucaryotes

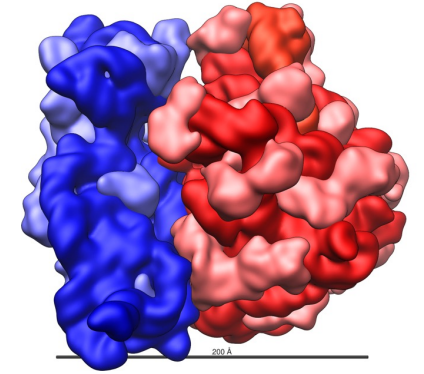
| | Procaryotes | Eucaryotes |
|--|------------------------------|--|
| Localisation | Cytoplasme | Noyau |
| ARN Polymérases | 1 | 5 (dépend de l'ARN produit) |
| Co-facteurs d'initiation | 1 (bactéries) ou 3 (archées) | Au moins 6 |
| Taux d'erreur | 1/10 000 | 1/300 000 |
| Modifications post-transcriptionnelles | Modification des nucléotides | Ajout de la coiffe Ajout de la queue poly-A Epissage Modification des nucléotides |
| Durée de vie des ARNm | ~10min | Heures/jours/semaines |

Les acteurs de la traduction

- Les ARN messagers

Les acteurs de la traduction

- Les ARN messagers
- Les ribosomes :
 - 3 ou 4 ARNr (ribosomiaux)
 - Des dizaines de protéines



Petite et grande sous-unités du ribosome

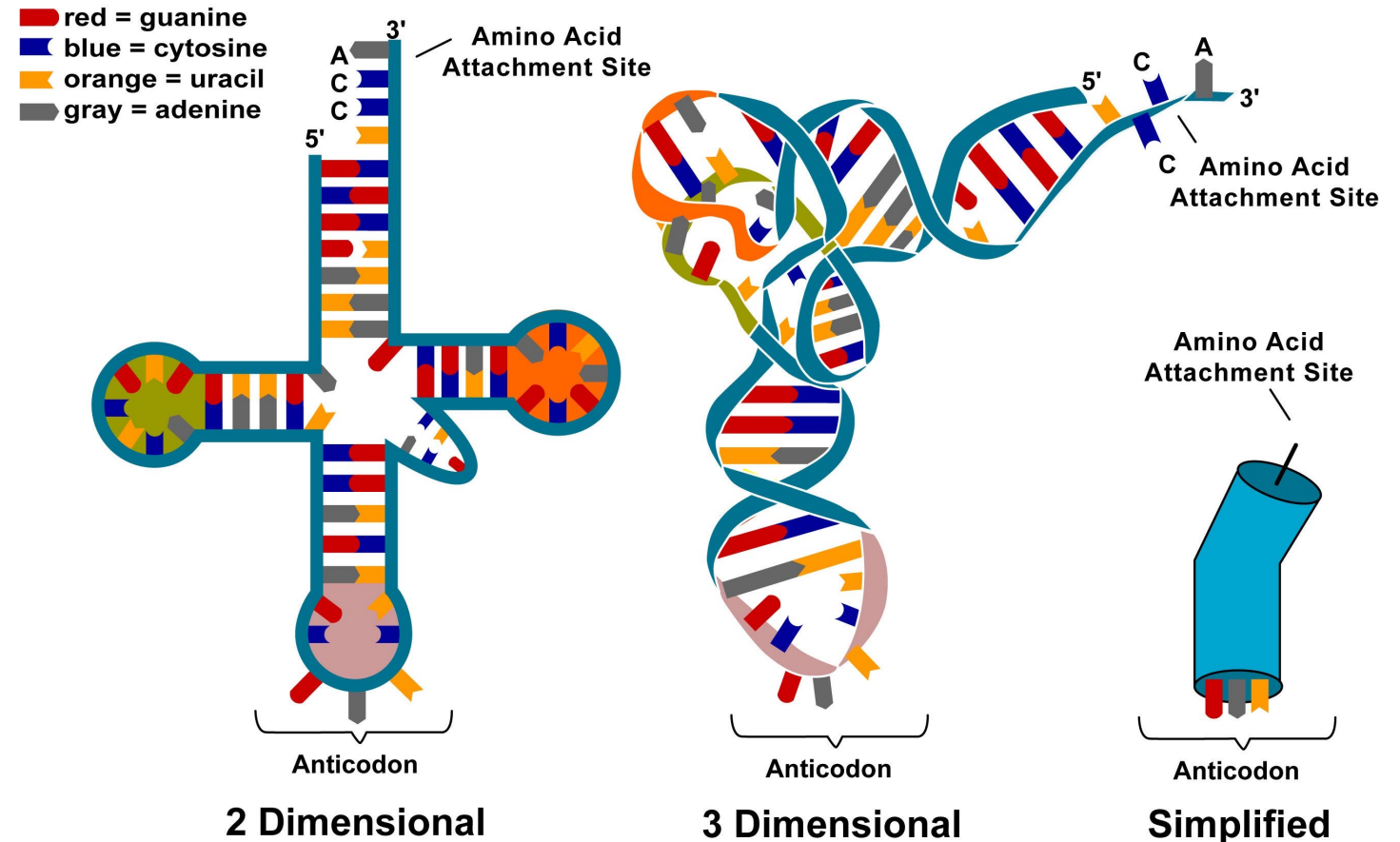
Composition des ribosomes

| Organismes | Ribosome | Sous-unité | ARNr | #Protéines-r |
|-------------|----------|------------|---------------|--------------|
| Procaryotes | 70S | 50S | 23S (2904 nt) | 31 |
| | | | 5S (120 nt) | |
| | | 30S | 16S (1542 nt) | 21 |
| Eucaryotes | 80S | 60S | 28S (4718 nt) | 49 |
| | | | 5.8S (160 nt) | |
| | | | 5S (120 nt) | |
| | | 40S | 18S (1874 nt) | 33 |

Les acteurs de la traduction

- Les ARN messagers
- Les ribosomes :
 - 3 ou 4 ARNr (ribosomaux)
 - Des dizaines de protéines
- **Les ARN de transfert et leurs acides aminés**

Structure des ARN de transfert

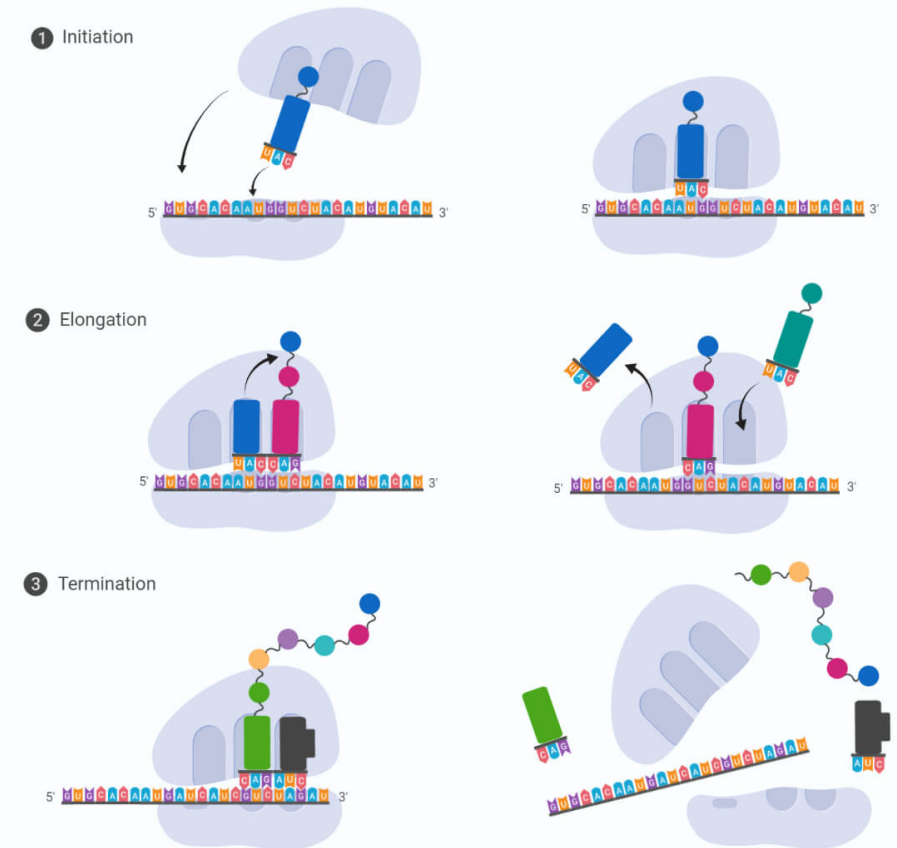


Les acteurs de la traduction

- Les ARN messagers
- Les ribosomes :
 - 3 ou 4 ARNr (ribosomiaux)
 - Des dizaines de protéines
- Les ARN de transfert et leurs acides aminés
- **Source d'énergie (ATP/GTP):** Apport d'énergie nécessaire à toutes les phases
- **Co-facteurs:** Nécessaires à toutes les phases

Les étapes de la traduction

- Initiation :
 - Reconnaissance du site de démarrage de la traduction par la petite sous-unité du ribosome, aidé par des cofacteurs (IF).
 - Reconnaissance du codon start (AUG) par l'ARN de transfert portant une méthionine.
 - Recrutement de la grande sous-unité du ribosome qui complète le complexe.
- Elongation :
 - Traduction de l'ARN en protéine en suivant le code génétique, à l'aide de cofacteurs (EF).
- Terminaison:
 - Pas de reconnaissance du codon stop (UAA, UAG, UGA) par un ARNt. Blocage de la traduction, causant la séparation du ribosome, de l'ARNm et du peptide, à l'aide de cofacteurs (TF)



Le code génétique

| | | deuxième nucléotide | | | | | | | | | |
|--------------------|---|---------------------|------------------------|-----|--------------------|-----|---------------------------|-----|-------------------|-------------------|---|
| | | U | | C | | A | | G | | | |
| premier nucléotide | U | UUU | phénylalanine (phe) | UCU | sérine (ser) | UAU | tyrosine (tyr) | UGU | cystéine (cys) | U | |
| | | UUC | | UCC | | UAC | | UGC | | C | |
| | | UUA | leucine (leu) | UCA | | UAA | codons STOP | UGA | codon STOP | A | |
| | | UUG | | UCG | | UAG | | UGG | | tryptophane (try) | G |
| | C | CUU | leucine (leu) | CCU | proline (pro) | CAU | histidine (his) | CGU | arginine (arg) | U | |
| | | CUC | | CCC | | CAC | | CGC | | C | |
| | | CUA | | CCA | | CAA | glutamine (gln) | CGA | | A | |
| | | CUG | | CCG | | CAG | CGG | G | | | |
| | A | AUU | isoleucine (ile) | ACU | thréonine (thr) | AAU | asparagine (asn) | AGU | sérine (ser) | U | |
| | | AUC | | ACC | | AAC | | AGC | | C | |
| | | AUA | | ACA | | AAA | lysine (lys) | AGA | arginine (arg) | A | |
| | | AUG | méthionine (met) | ACG | | AAG | | AGG | | G | |
| | G | GUU | valine (val) | GCU | alanine (ala) | GAU | acide aspartique (asp) | GGU | glycine (gly) | U | |
| | | GUC | | GCC | | GAC | | GGC | | C | |
| | | GUA | | GCA | | GAA | acide glutamique (glu) | GGA | | A | |
| | | GUG | | GCG | | GAG | | GGG | | G | |

Les modifications post-traductionnelles

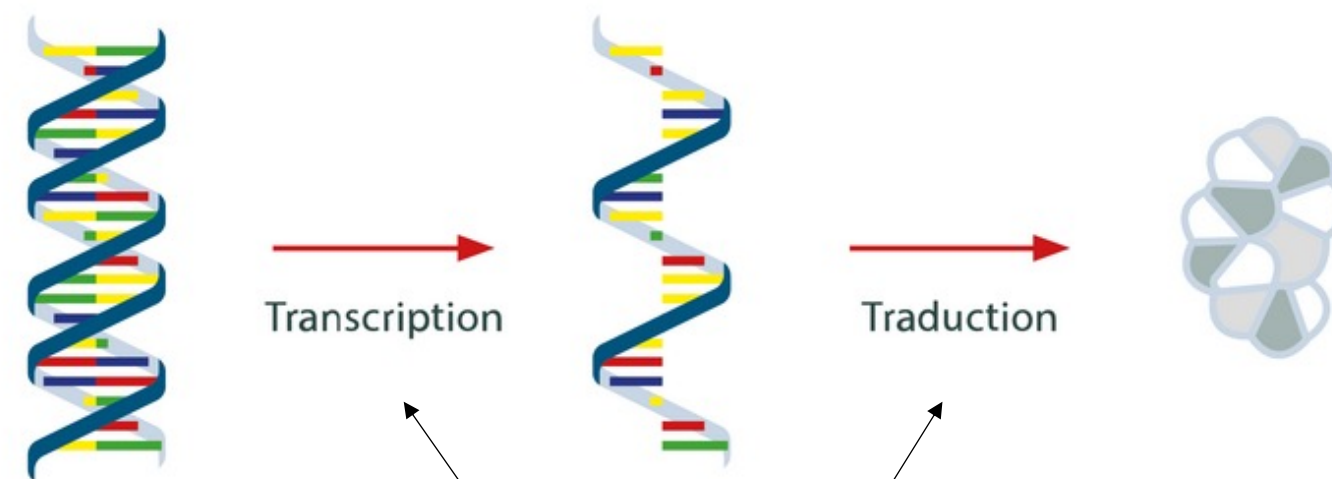
- Formation des ponts bisulfites et repliement 3D sous le contrôle de protéines chaperonnes
- Et parfois :
 - Clivage des protéines par des peptidase
 - Modification chimique des acides aminés (phosphorylation, glycosylation, ajouts de sucres ou de lipides)

Résumé traduction procaryotes / eucaryotes

| | Procaryotes | Eucaryotes |
|------------------------------------|----------------------------------|---|
| Localisation | Cellule | Cytoplasme ou membrane du réticulum endoplasmique rugueux |
| Ribosome | 30 et 70S | 40 et 80S |
| Site de reconnaissance du ribosome | Oui | Non |
| Cofacteurs | 3 IF / 3 EF / 3 RF / 2 Recyclage | 14 eIF / 4 eEF / 2 eRF / 4 Recyclage |

L'ADN et la protéine, la poule et l'œuf ?

Dogme de la biologie (Crick, 1957)

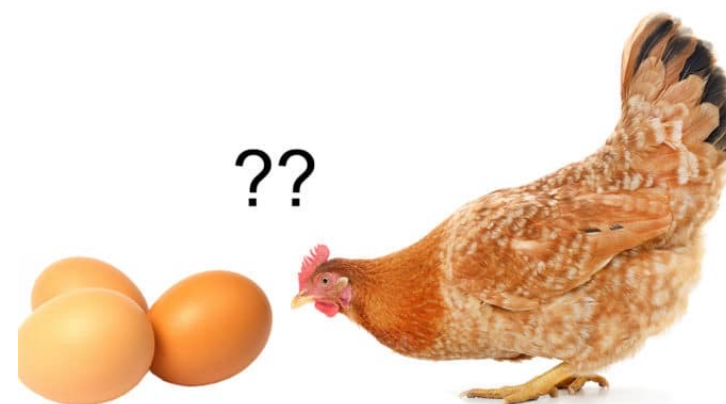


Réplication

Transcription

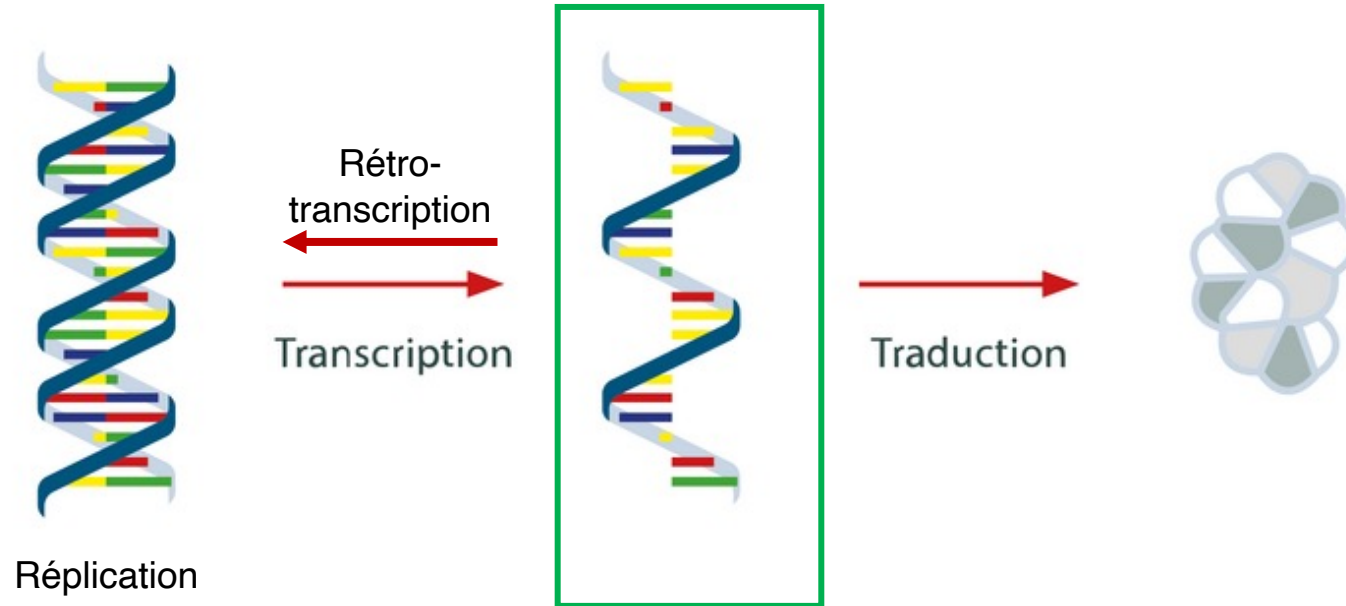
Traduction

Protéines



À l'origine, l'ARN ?

Monde à ARN (Gilbert, 1986)



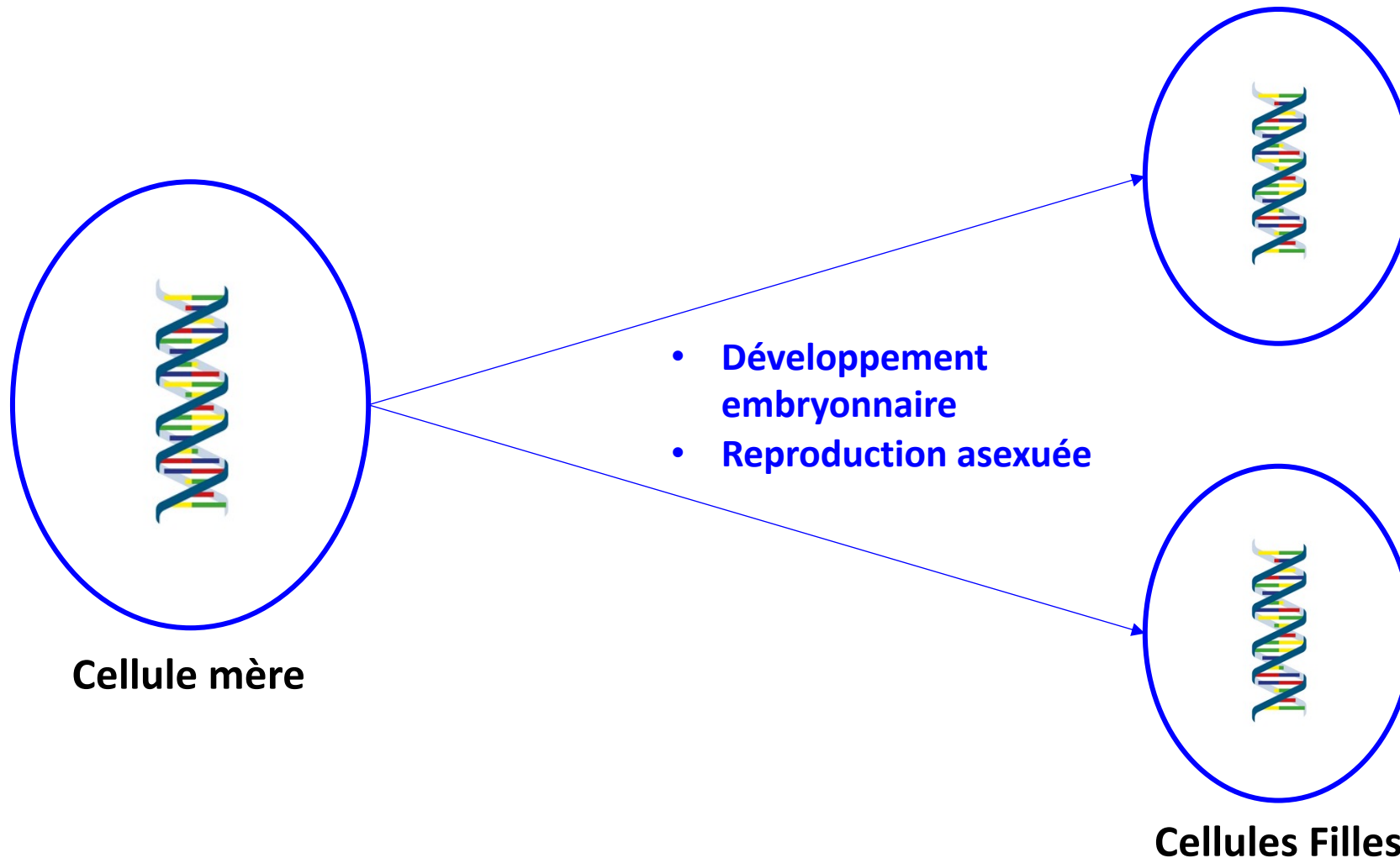
- Support de l'information génétique (virus)
- Rôle métabolique (ARNr)
- Molécule capable de se répliquer (virus)



Partie III :
Quand le code bugge : à l'origine des mutations

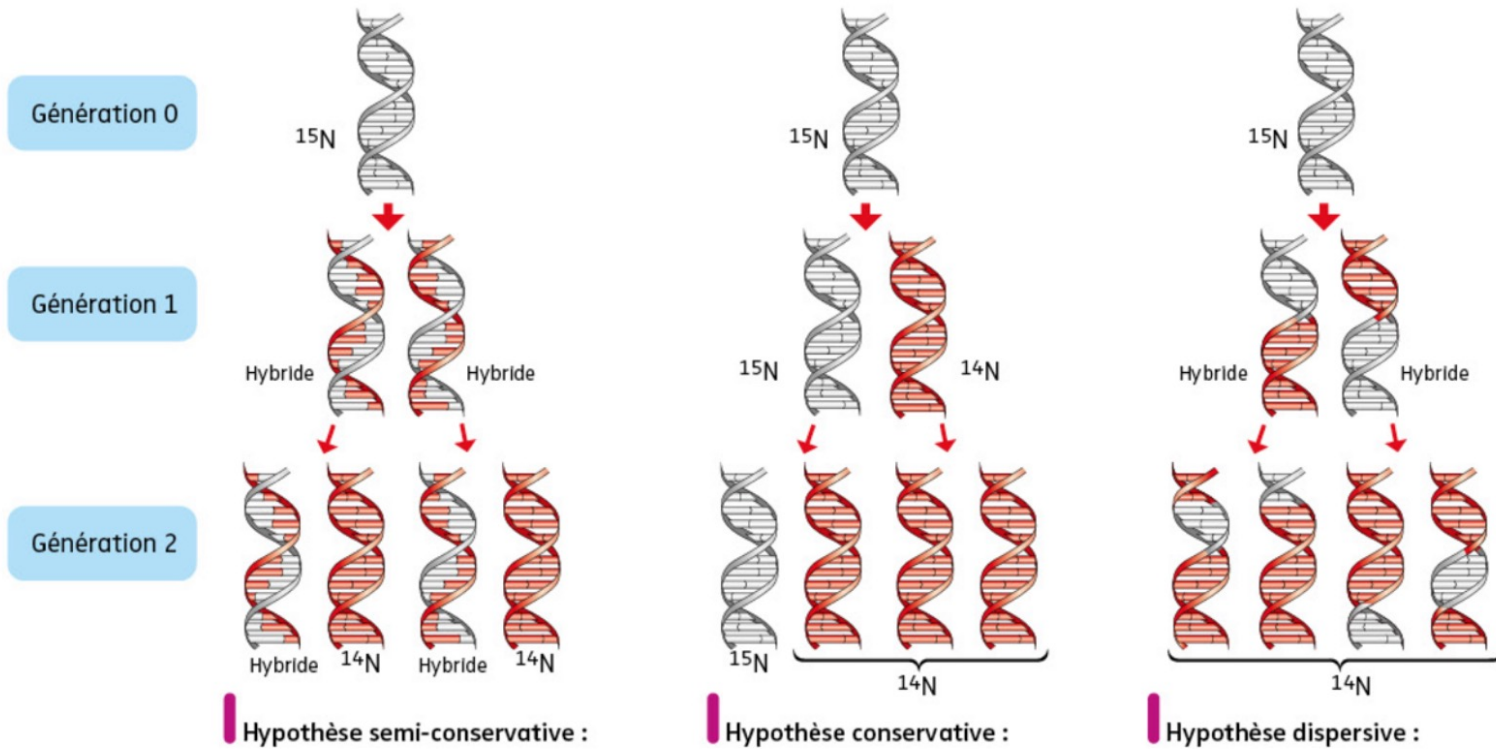
La réplication de l'ADN, un processus fiable

Répliquer l'ADN pour conserver l'information génétique



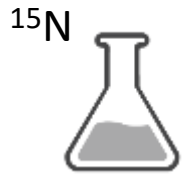
La réplication de l'ADN

Les 3 hypothèses de Meselson et Stahl (1958)

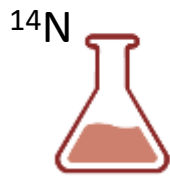


La réplication de l'ADN

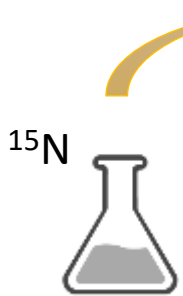
Le protocole de Meselson et Stahl (1958)



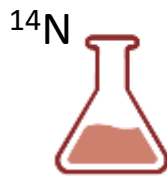
Témoin sur ADN lourd



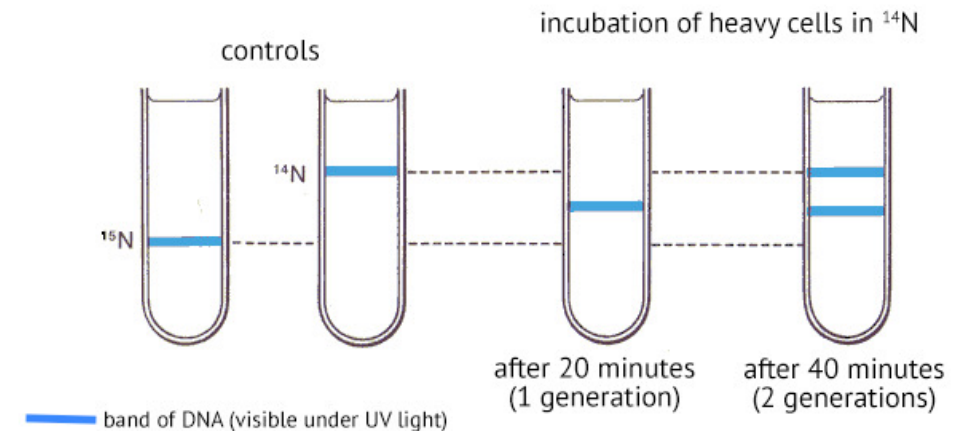
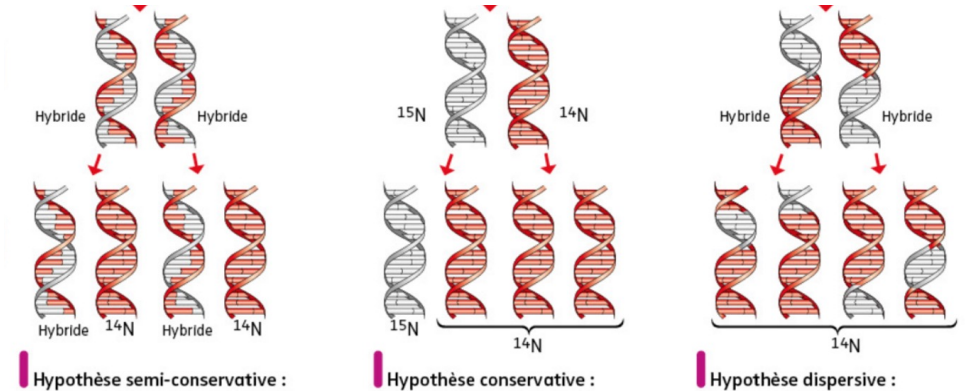
Témoin sur ADN léger



Génération 0

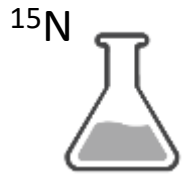


Génération 1, 2, ...

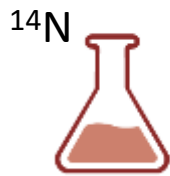


La réplication de l'ADN

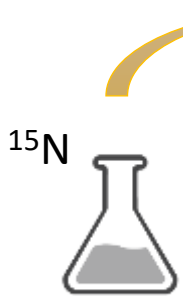
Le protocole de Meselson et Stahl (1958)



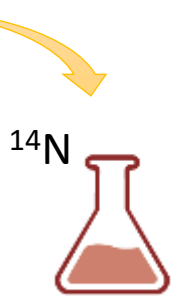
Témoin sur ADN lourd



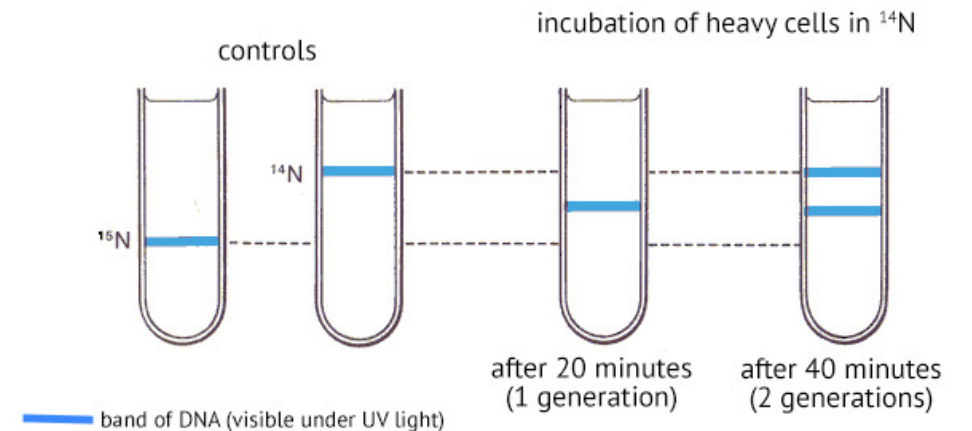
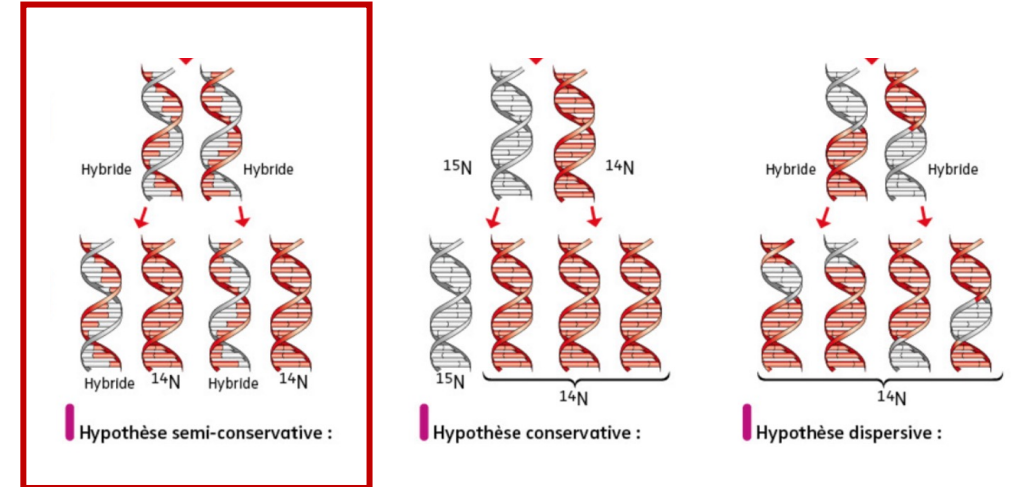
Témoin sur ADN léger



Génération 0



Génération 1, 2, ...

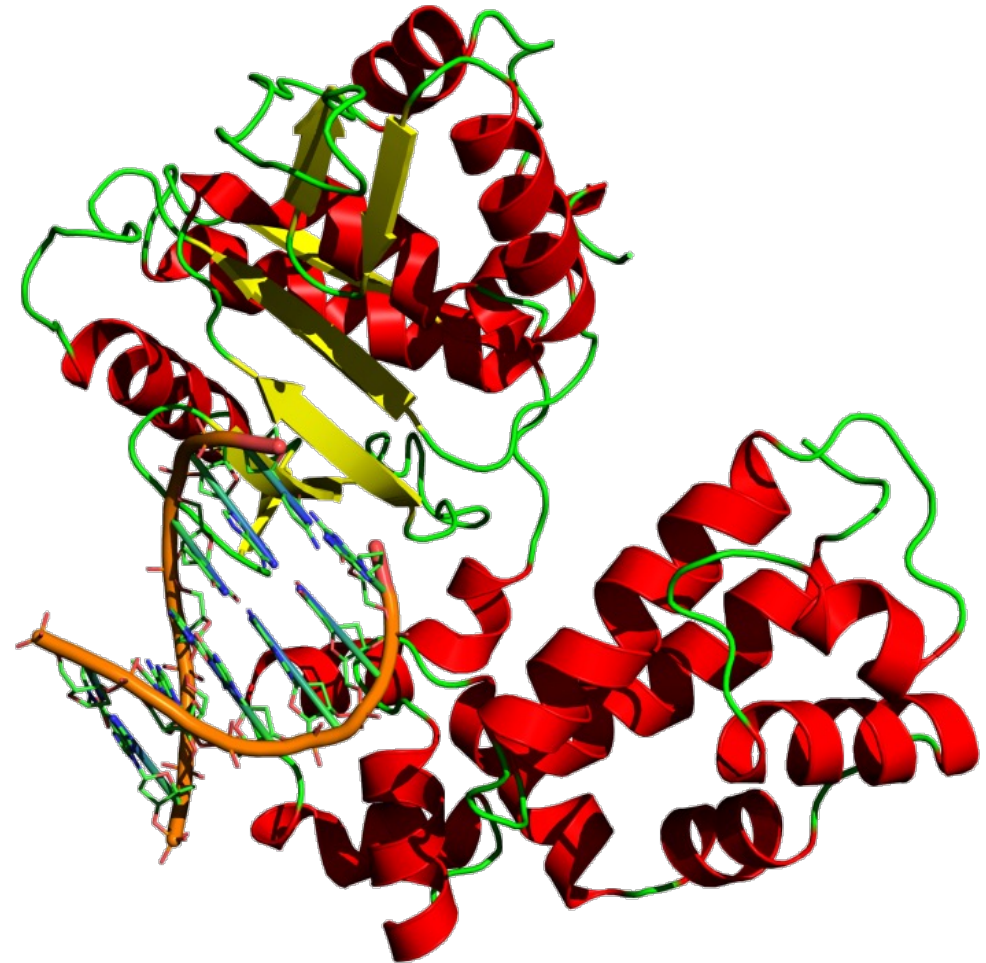


La réplication de l'ADN

- <https://www.youtube.com/watch?v=TNKWgcFPHqw>

Les acteurs de la réplication

- **L'ADN à répliquer**
- **Les désoxyribonucléotides**
- **Les ADN polymérases :**
 - Divisées en **6 familles** selon leur propriétés (Rôle réplcatif, capacité à réparer ou non l'ADN, activité exonucléase)
 - Diffèrent chez les eucaryotes, les bactéries et les archées



Les acteurs de la réplication

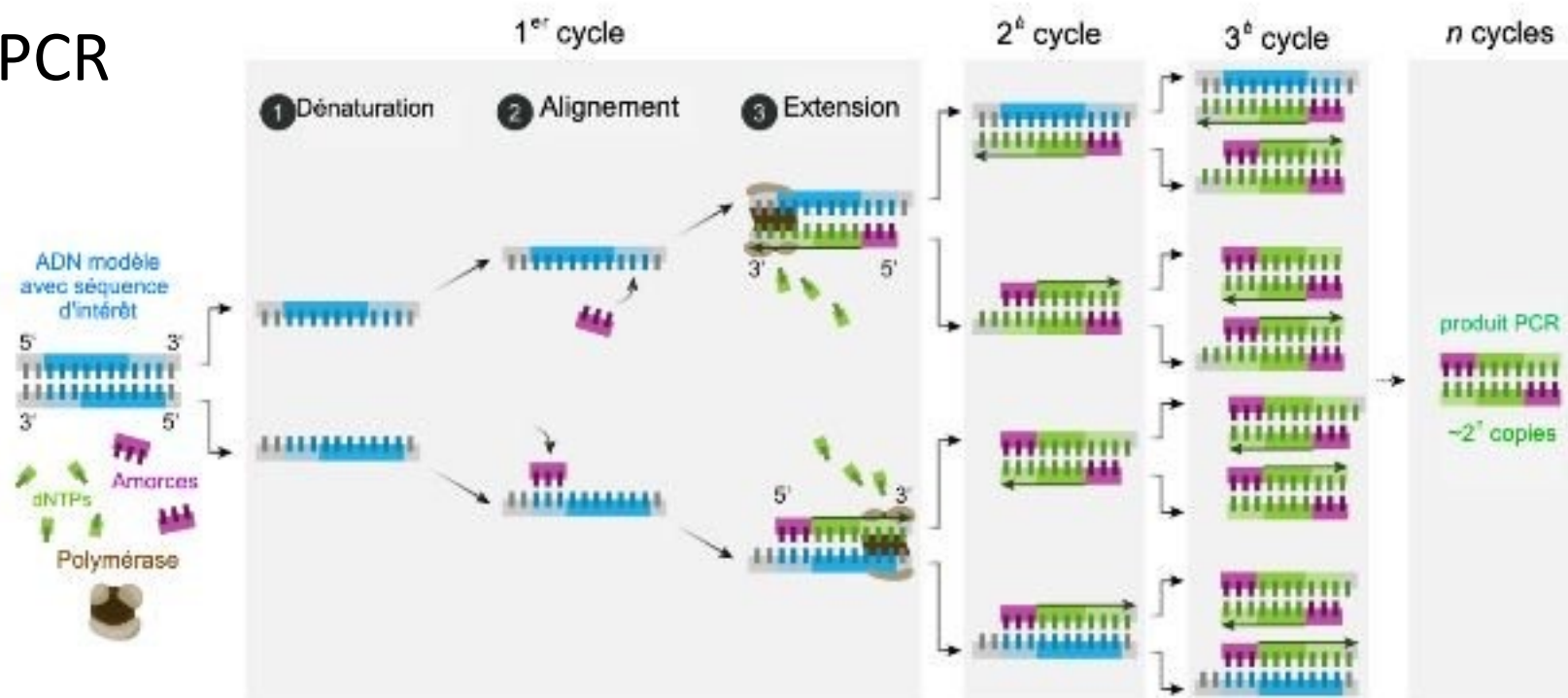
- L'ADN à répliquer
- Les désoxyribonucléotides
- Les ADN polymérases
- **L'hélicase**
- **La topoisomérase**
- **L'ADN ligase**

Réplication de l'ADN eucaryotes/procaryotes

| | Procaryotes | Eucaryotes |
|----------------|-----------------------------|------------------------|
| Localisation | Cellule | Noyau |
| ADN polymérase | 5 (bactéries) / 2 (archées) | 11 |
| ORI | 1 | Plusieurs |
| Taux d'erreur | $10^{-9} - 10^{-8}/nt$ | $10^{-5} - 10^{-4}/nt$ |

Utilisation de la réplication en biotechnologies

- La PCR



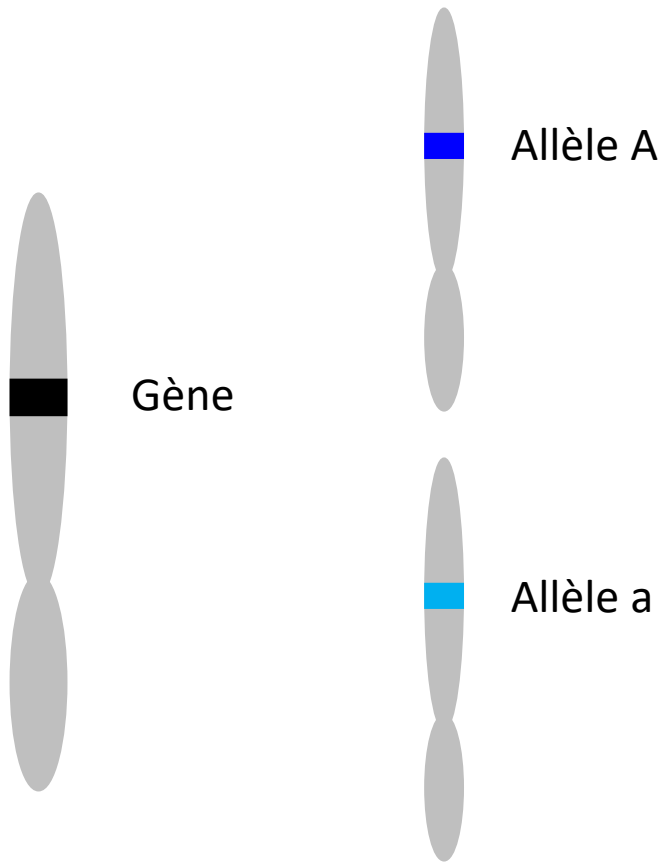
- Le séquençage (Bio06)

Et quand ça se passe mal ?
Les mutations

Révisions du secondaire

Notions de Gène/Allèle

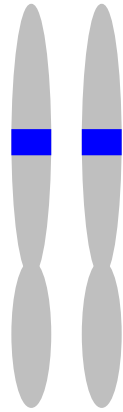
Un gène, des allèles, génotype, phénotype



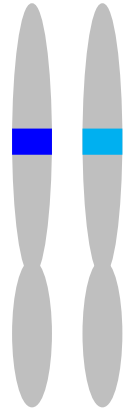
- **Gène** : Séquence **discrète héritable**
- **Allèles** : Version variable d'un gène
- **Un gène** peut avoir **des allèles multiples (>2)**.
 - Déterminant du groupe sanguin ABO
 - CMH (plusieurs dizaines d'allèles)
- Le **génotype** est la **composition allélique** d'un individu
- Le **phénotype** est le **caractère observé** (yeux marrons ou bleu, groupe sanguin A ou O, ...)

Diploïdie, Homozygotie, Hétérozygotie

Homozygote AA



Hétérozygote Aa



Homozygote aa



- **Organisme diploïde** : Possède une paire de chaque chromosomes et donc 2 versions de chaque gène. (Ex. : Humains, Souris, *Arabidopsis thaliana*, *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster*).
- **Homozygote** : Les deux versions du gène sont identiques
- **Hétérozygote** : Les deux versions du gène sont différentes
- **Organisme polyploïde** : Possède plusieurs chromosomes homologues et donc plusieurs version de chaque gène. (Ex. : Crapaud Batura du Pakistan (triploïde), Blé (triploïde), Fraisier (8x)).

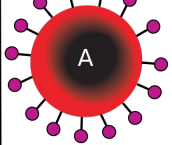
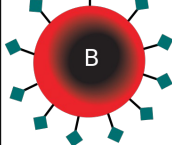
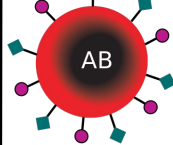
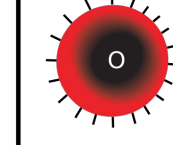


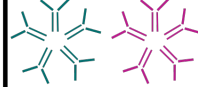
Exemple : le groupe sanguin et le gène *ABO*

- 3 groupes d'allèles (A, B et O)
- A l'origine du phénomène d'incompatibilité des groupes sanguins

Le lien génotype-phénotype

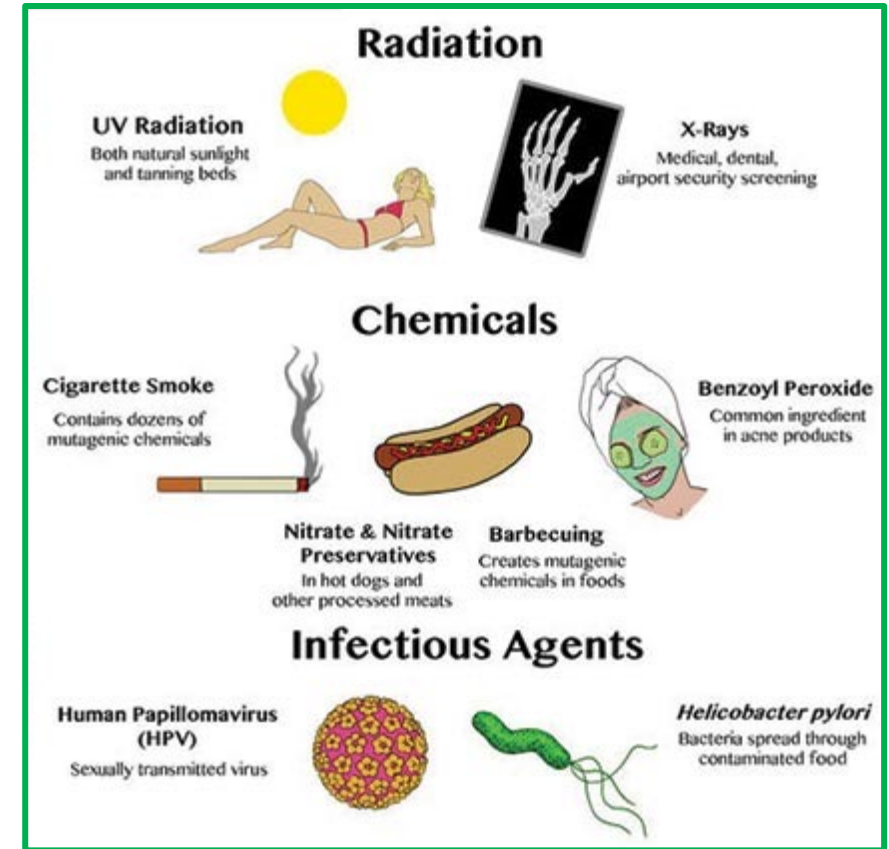
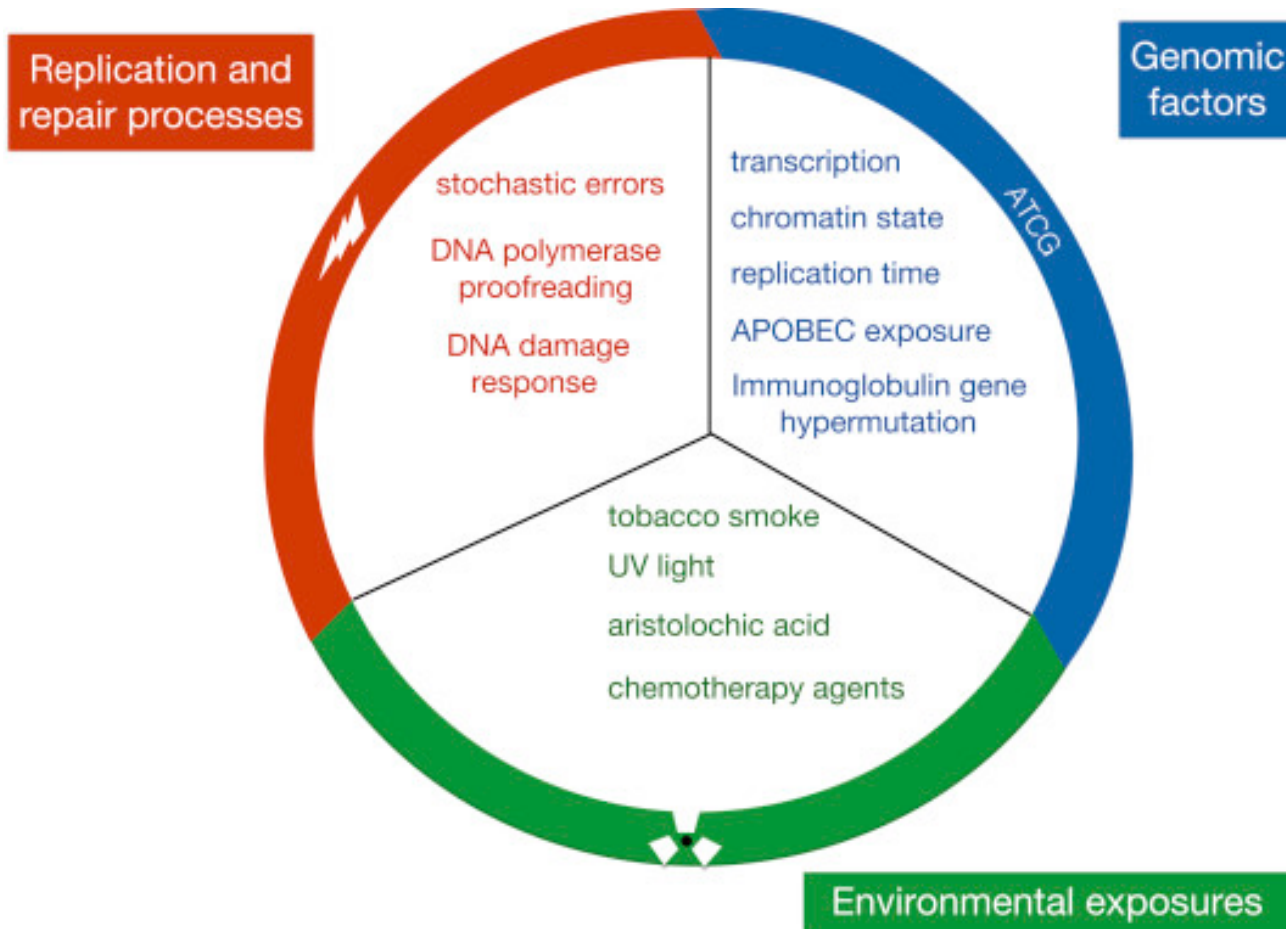
| | A | B | O |
|---|----|----|---|
| A | A | AB | A |
| B | AB | B | B |
| O | A | B | O |

Les différents phénotypes

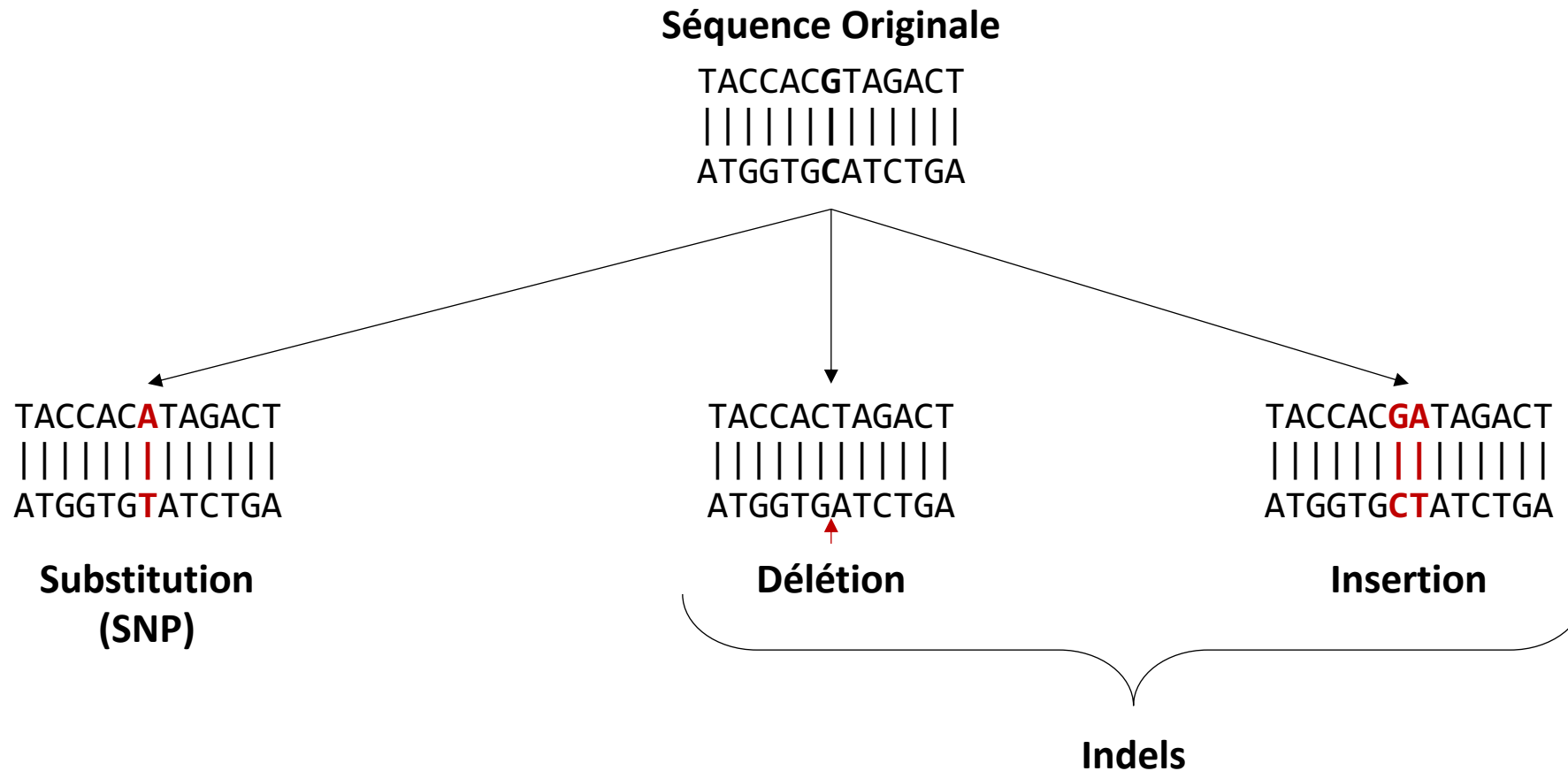
| | Groupe A | Groupe B | Groupe AB | Groupe O |
|---------------|--|--|---|--|
| Globule Rouge |  |  |  |  |
| Anticorps |  Anti-B |  Anti-A | Aucun |  Anti-A et Anti-B |
| Antigène | Antigène A | Antigène B | Antigène A et B | Pas d'antigène |

Les différents types de mutation

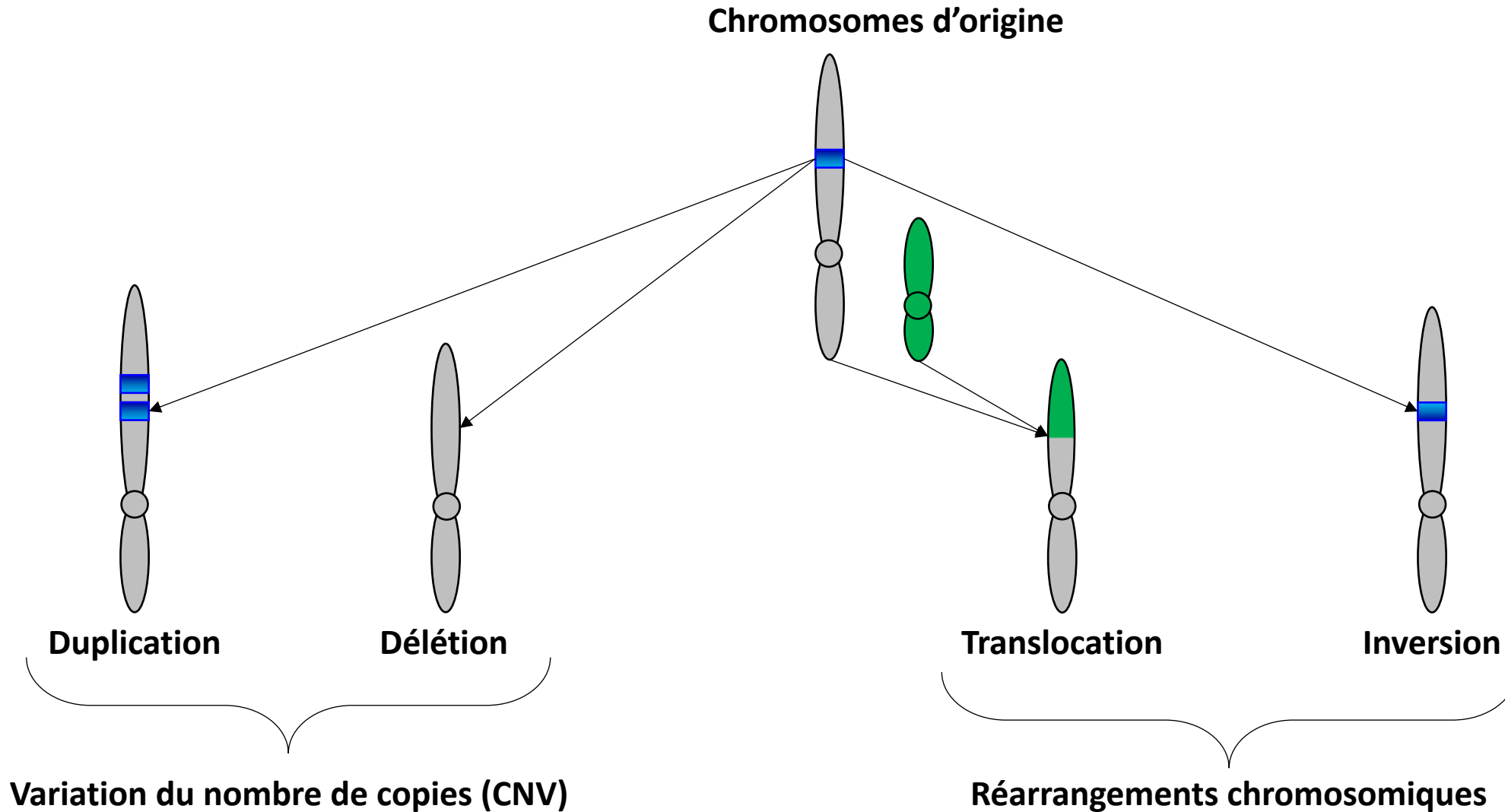
Pourquoi ça mute ?



Les « petites » mutations



Les variations structurales majeures



L'impact des mutations dans une séquence codante sur le phénotype

Mutations ponctuelles (SNP)

| | | | | |
|----------|-----------|--------------------|---------------------------|----------|
| ADN | AAA | AAG | AAT | TAA |
| Protéine | Lys | Lys | Asn | STOP |
| | Originale | Synonyme Neutre | Non-Synonyme Faux-sens | Non-Sens |

Redondance du code génétique

| | | deuxième nucléotide | | | | | | | | | |
|--------------------|---|---------------------|------------------------|-----|--------------------|-----|---------------------------|-----|-------------------|-------------------|---|
| | | U | | C | | A | | G | | | |
| premier nucléotide | U | UUU | phénylalanine (phe) | UCU | sérine (ser) | UAU | tyrosine (tyr) | UGU | cystéine (cys) | U | |
| | | UUC | | UCC | | UAC | | UGC | | C | |
| | | UUA | leucine (leu) | UCA | | UAA | codons STOP | UGA | codon STOP | A | |
| | | UUG | | UCG | | UAG | | UGG | | tryptophane (try) | G |
| | C | CUU | leucine (leu) | CCU | proline (pro) | CAU | histidine (his) | CGU | arginine (arg) | U | |
| | | CUC | | CCC | | CAC | | CGC | | C | |
| | | CUA | | CCA | | CAA | glutamine (gln) | CGA | | A | |
| | | CUG | | CCG | | CAG | | CGG | | G | |
| | A | AUU | isoleucine (ile) | ACU | thréonine (thr) | AAU | asparagine (asn) | AGU | sérine (ser) | U | |
| | | AUC | | ACC | | AAC | | AGC | | C | |
| | | AUA | | ACA | | AAA | lysine (lys) | AGA | arginine (arg) | A | |
| | | AUG | méthionine (met) | ACG | | AAG | | AGG | | G | |
| | G | GUU | valine (val) | GCU | alanine (ala) | GAU | acide aspartique (asp) | GGU | glycine (gly) | U | |
| | | GUC | | GCC | | GAC | | GGC | | C | |
| | | GUA | | GCA | | GAA | acide glutamique (glu) | GGA | | A | |
| | | GUG | | GCG | | GAG | | GGG | | G | |

L'impact des mutations dans une séquence codante sur le phénotype

Mutations ponctuelles (SNP)

| | | | | |
|----------|-----------|--------------------|---------------------------|----------|
| ADN | AAA | AAG | AAT | TAA |
| Protéine | Lys | Lys | Asn | STOP |
| | Originale | Synonyme Neutre | Non-Synonyme Faux-sens | Non-Sens |

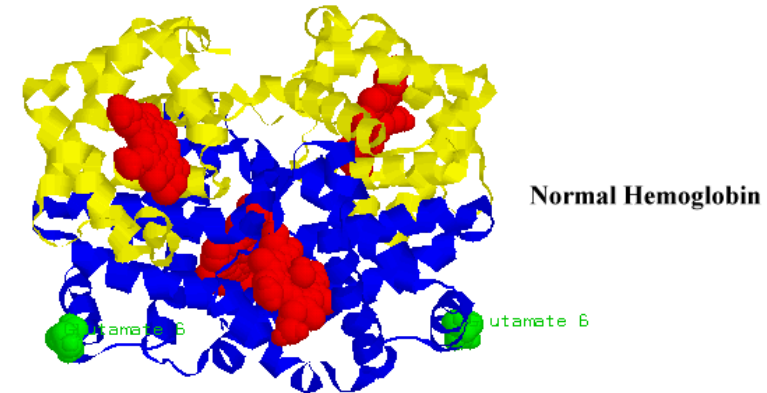
InDels

| | | | |
|----------|-------------|--|---------------------------------|
| ADN | TAC CAC GTA | TAC CAC CCC GTA | TAC CCC ACG TA |
| Protéine | Tyr-His-Val | Tyr-His- Pro -Val | Tyr- Pro - Thr -? |
| | Originale | Dans le cadre de lecture (multiples de 3) | Décalage du cadre de lecture |

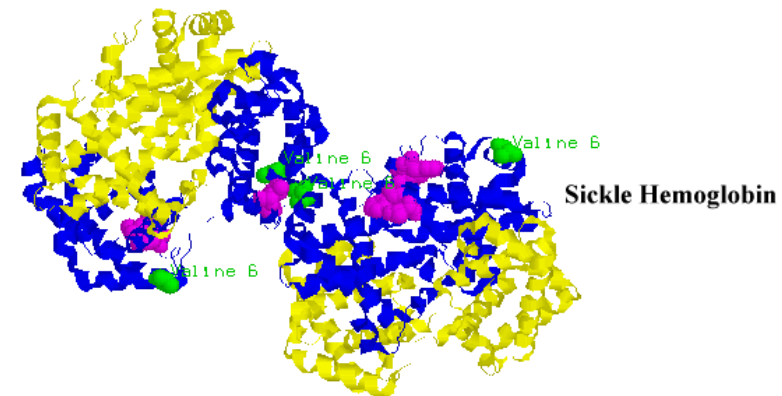
L'impact des mutations codantes sur le phénotype

- A l'origine de **maladies** : exemple de la drépanocytose

Met-Val-His-Leu-Thr-Pro-**Glu**-Glu-Lys-Ser-



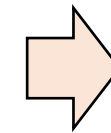
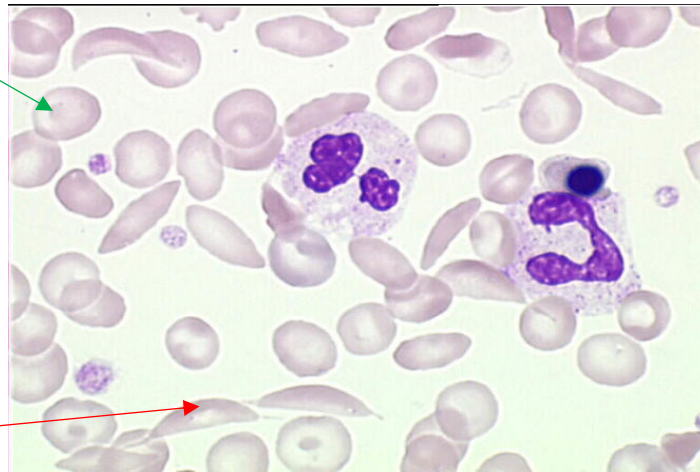
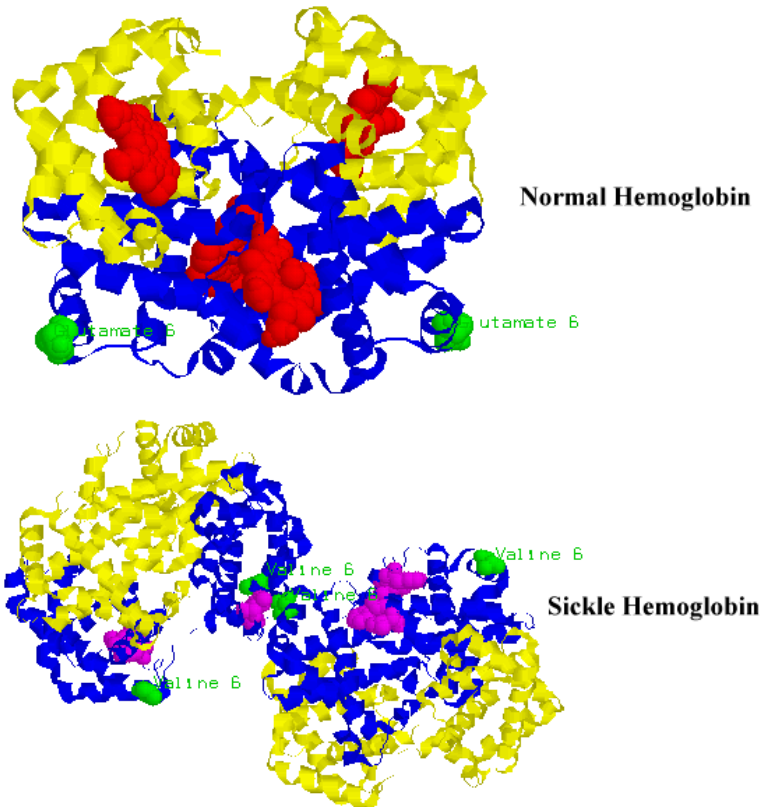
Met-Val-His-Leu-Thr-Pro-**Val**-Glu-Lys-Ser-



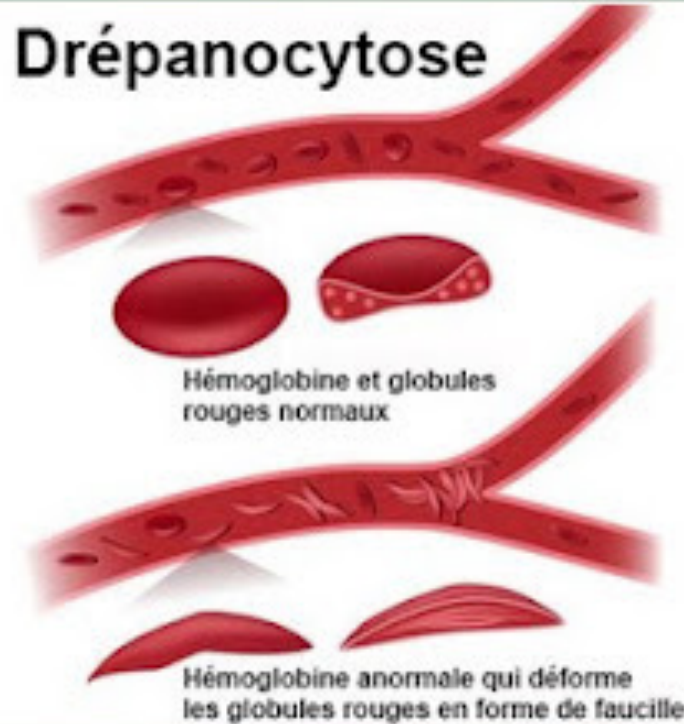
Note: The Sickle hemoglobin image is drawn at 50% of the size of the Normal hemoglobin

L'impact des mutations codantes sur le phénotype

- A l'origine de **maladies** : exemple de la drépanocytose



Drépanocytose



Note: The Sickle hemoglobin image is drawn at 50% of the size of the Normal hemoglobin

L'impact des mutations codantes sur le phénotype

- A l'origine de **maladies** : exemple de la drépanocytose
- Evolution par apport d'un **avantage** sélectif (Voir cours Bio07)
- Spéciation par création d'une **barrière reproductive** (Bio08)

L'impact des mutations non-codantes sur le phénotype

- Dans la majorité des cas : **sans conséquence**
- Peuvent affecter la **régulation de l'expression des gènes** (voir Bio04)

Bases de données utiles

- Bases de données générales
 - dbSNP <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>
 - Ensembl <https://www.ensembl.org>
- Bases de données par espèce (échantillon)
 - 1000 human genomes <https://www.internationalgenome.org>
 - 1001 Genomes (*Arabidopsis*) <https://1001genomes.org>
 - Tara Océan (Microorganismes) <https://www.genoscope.cns.fr/tara/>
 - Mouse genome project <https://www.mousegenomes.org/>
 - Flybase (*Drosophila*) <https://flybase.org/>
 - Saccharomyces Genome Project <https://www.yeastgenome.org/>