

## L'hérédité et ses mécanismes, mutations, dynamique, évolution.

### Cours de la Ronéo 3 biomol .

#### 1-L'hérédité et ses mécanismes:

L'hérédité est la transmission de caractères d'une génération à l'autre.

La génétique est la science qui étudie l'hérédité. patient mais aussi praticien)

**Gregor Mendel** est à l'origine de la théorie particulière de l'hérédité ( 1 caractère est comme une **particule transmise inchangée=gène** et indépendamment des autres caractères)

**Thomas Morgan** prouve le lien entre les gènes : le chromosome.

#### a) La théorie de l'hérédité de Mendel =hérédité monogénique :

Il réalise des autofécondations sur des pois.

Il met fin à la ~~théorie du mélange des caractères~~ ( phénotype enfant est un mélange des phénotypes parents pour laisser place à un phénotype mélangé)

- Sa théorie est basée sur des probabilités d'hériter d'un caractère.
- Notion d'allèle, gène, génotype, phénotype, homozygotie, hétérozygotie, dominance, récessivité, autosomique, gonosomique (hérédité liée au sexe, avec hérédité lié à l'Y=hérédité **holandrique**).

Ségrégation des caractères : 1 allèle/gamète, 2 allèles après fécondation

Croisement **monohybride**=1 seul gène de 2 allèles étudié A partir de parents homozygotes( 1 dominant, 1 récessif).  
-1<sup>ère</sup> génération (F1) : 100% phénotype dominant, hétérozygote.

Croisement de 2 F1 :

-2<sup>ème</sup> génération (F2) : 25% homozygote dominant, 25% homozygote récessif, 50% hétérozygote ( phénotype dominant)

Croisement **dihybrides** = 2 gènes différents.

- Même résultat que le croisement monohybride si les gènes se situent sur 2 K différents.

**Attention** : Les résultats sont différents pour 2 gènes situés sur le même K.

Notion de **transmission verticale** : hétérozygote dominant, hétérozygote composite, homozygote récessif.

Notion de **transmission horizontale** : allèle récessive, transmission qui s'arrête aux enfants.(F1)

#### b) Le lien gène/chromosome de T. Morgan :

Démontre la transmission **récessive liée à l'X**.

Etude sur la drosophile : 4 paires de K ( 3 paires + gonosomes XX ou XY)

**Phénotype sauvage=yeux rouges/ phénotype mutant= yeux blancs**

- La mutation ne s'exprime que chez le mâle en F2 car le gène codant pour la couleur des yeux est situé sur le K X, l'allèle blanche étant récessive sur l'allèle rouge (dominante).

Affecte différemment les deux sexes

Rares cas d'expression chez la femelle (homozygote)

Symptômes mineurs chez la femelle conductrice lié à l'inactivation aléatoire d'un des 2 X dans la cellule =

phénomène de **lyonisation, corpuscule de Barr**

( hétérochromatine d'un X)

Femelle mosaïque.

#### 2- l'hérédité non mendelienne :

-polygénique ->courbe gaussienne

-polyfactorielle ( environnement) ->courbe gaussienne

-multi allélique ( sucres ABO sur les Globules Rouges)

-mitochondriale ( transmise par la mère seulement cf BDR)

-codominance

- liée à l'empreinte.( empreinte maternelle=expression de l'allèle du père)

-> syndrome de **Prader willi**, empreinte maternelle sur

K15=transmis seulement par le père

-> syndrome **d'angelman**, empreinte paternelle sur

K15=transmis seulement par la mère

(arbre génétique :

Femme=rond, homme=carré, indéterminé=losange

Blanc=sain, gris/demi noir=hétérozygote, noir=malade

Femme conductrice(patho récessive liée à l'X= point noir

Double trait=union consanguine)

**Homoplasmie**= la cellule ne contient que de l'ADN mitochondrial normal ou muté

**Hétéroplasmie**= la cellule contient les deux types d'ADN en proportions variables.-> hérédité **à seuil**. (transmission de la maladie possible avec deux parents sains =seuil pathologique non atteint)

## L'hérédité et ses mécanismes, mutations, dynamique, évolution.

### 3- Mutations et dynamique du génome :

**Mutation** : changement dans la séquence d'ADN du génome d'une cellule

**Mutation ponctuelle** : substitution, insertions/délétion de petite taille, etc

**Remaniements chromosomiques** : délétion, duplication, insertion, inversion, translocation etc

-> cause des remaniements déséquilibrés : trisomies et des monosomies.

-> cause des remaniements équilibrés=inversion : gène de fusion ( BCR-ABL oncogénique, dérégulation d'un gène)

Favorisées par erreurs de réplication, les séquences répétées, les modifications de bases. ( agents mutagènes physiques (radiations/rayons UV/X/radiations), chimiques (agents intercalants, analogues de bases, tabac, conservateurs alimentaires, produits de nettoyage) ou pathogènes (virus=HPV, bactérie=helicobacter pylori)

→ Forme le **polymorphisme** et **moteur de la sélection naturelle**.

**Transition** (les + fréquentes) : remplace une purine ou une pyrimidine par une base de même nature ( causées par **acide nitreux** et analogue de bases : **5-bromo-2-deoxyuridine**)

**Transversion** : remplace une purine par une pyrimidine et inversement.

**Substitution= transition + transversion.**

#### A) Sources des mutations :

-Erreurs de réplication : 60% de séquences répétées, 25% de régions codantes (1,5%) et non codantes.(24%=introns/séquences régulatrices)  
5% séquences répétées en tandem/ minisatellites (10-100pb) - microsatellites. (1-10pb)

→ Peuvent induire un polymorphisme.

Instabilité des microsatellites (MSI) par glissement d'un brin sur l'autre (parent/fils)

->Insertion=backward slippage

->Délétion=forward slippage

Maladies par expansion= augmentation du nombre de répétitions d'un motif.-> symptômes de plus en plus graves de générations en générations.( de la prémutation à la

mutation au-delà d'un seuil critique)= phénomène d'anticipation.

Crossing over inégaux par instabilité des séquences répétées en tandem (ex : ALU) qui entourent les exons :

→ Hypercholestérolémie familiale par délétion de l'exon 5 dans le gène codant pour le R<sub>c</sub> au LDL.(+capture et R<sub>cn</sub> sur synthèse cholestérol)

Phénomène de **tautomérie**= changement spontané de bases **par isomérisation**.(déplacement d'un H et d'une double liaison)

Conversions des cétones et amines-> **bases mineures** (cétone->enol=G et T, amine->imine=A et C)

Création de paires A/C et C/G non canoniques.

Apparition de mutations si la base n'est pas réparée.

Dépuration : perte d'une adénine ou guanine par rupture spontanée de sa liaison avec le désoxyribose

Désamination : amine->cétone (pour A,G,C et C sous méthylée)

→ Adénine-> hypoxanthine

→ Guanine->xanthine

→ **Cytosine->uracile**

Méthylation et désamination de la cytosine des dinucléotides CG -> la cytosine devient thymine.

Surtout pour les dinucléotides CG des régions non transcrites ( +de méthylations(déjà méthylé) que dans les régions transcrites)

Abondance des CG dans les régions codantes.

UV induit des mutations par formations de dimères de thymines.

5-bromouracile (**analogue de bases**) -> analogue de la thymine qui s'appariera à la réplication suivante à la guanine (transition TA->CG)

**Ethylméthanesulfonate (EMS)**= agent alkylant (**modifie la base**)>modifie la guanine en une O-6-éthylguanine qui s'apparie avec une thymine.

**Proflavine**=agent intercalants (insertions/délétions de bases)

Polymorphisme si fréquence >6%

Mutation si fréquence <1%

## L'hérédité et ses mécanismes, mutations, dynamique, évolution.

SNP= variations de séquences **punctuelles**, environ 1 toutes les 2000/3000 pb.

STR= variations de séquences **en tandem**

VNTR=variation nombre de **minisatellites** (dans les télomères)

CNV= variation nombre de copies d'un gène ou d'une région chromosomique.

Ces variations permettent d'identifier un individu par son génome (génétique/ **médecine légale**) = empreintes génétiques.

Une mutation dite **somatique** n'affectera que l'individu qui en est porteur.

Une mutation dite **germinale** sera transmise à la descendance si un gamète muté participe à la fécondation.

Une mutation peut être **délétère** ou **bénéfique**.

La drépanocytose est la maladie **héréditaire la plus fréquente**.

→ mutation **faux sens** du gène de la beta-globine (constituant de l'hémoglobine)

→ **glutamate** (de la globine) -> **valine**

anémie falciforme

**homozygote**

**protège contre le paludisme** si mutation hétérozygote ou homozygote.-> mutation fréquente dans les régions paludiques car avantage sélectif.

Mutations **perte de fonction** (souvent recessive, hypomorphique, haploinsuffisance)-> facteur **P53**-> inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs.

Mutation **gain de fonction** (souvent dominante, hypermorphique)-> gène **RAS**-> activation de proto-oncogènes.

### B) Les systèmes de réparations :

**BER** : excision des bases modifiées.

-sites abasiques

-cassures simples brins

-suppression d'une base anormale-> site abasique par glycosylase( base sort de l'hélice et est supprimée) puis le site abasique devient une cassure simple brin ( par **APE1**=endonucléase 1, différent de **XRCC** ou **PARP** pour les cassures simples brins des rayons X)

**MMR** : mésappariements liés aux mutations et erreurs de réplication.

-3 protéines :**MutS, MutL, MutH** qui s'assemblent en dimères.

-+ **homologues de MutS et MutL** ( pas **MutH**)

**MSH2/MSH6/MHL1/PMS2** :substitutions

**MSH2/MSH3/MLH1/MLH3** : insertions/délétions

-excision de 20 nucléotides puis resynthèse par l'ADN polymérase.+ligase

-> Inactivation du MMR=**syndrome de**

**Lynch**=HNPCC=syndrome de prédisposition au cancer.

-instabilité des microsatellites, augmentation du taux de mutations.

**NER** : excision de nucléotides ( pour les pontages entre brins= dimères de thymine causés par UVB et agents mutagènes)

-**GG-NER** :actif en permanence=global génome.  
-détection par XPC

-**TC-NER** : spécifiquement pour les lésions bloquant la transcription.

-détection par ARN polymérase et CSB

Ouverture et incision (TFIIH, XPG, XPB,XPD)+stabilisation par XPA/RPA

Resynthèse et ligation.

→ **Xeroderma pigmentosum (GG-NER)** et **syndrome de Cockayne (TC-NER)**.

**NHEJ** : système de réparation non homologue par ligation des extrémités, pour les cassures doubles brins de l'ADN.(peuvent aussi être réparées par réparation homologue)

a) Système de recombinaison homologue =réparation fidèle :

-en **mitose**

-reconnaissance par **MRN** (Mre11+Rad50+NBS)

-**activité 3'-5' exonucléasique**

-Rad51 comme guide complémentarité avec chromatide sœur.

-Polymérase à partir des extrémités 3' sortantes.

-> formation **des jonctions de Holliday**.

-Prédisposition au **cancer du sein et de l'ovaire :BRCA1 et BRCA2**

-**Werner syndrome (WRN)** et **bloom syndrome.(BLM)**

b) NHEJ =réparation incomplète :

-relie les deux extrémités sans tenir compte du matériel génétique perdu par l'**ADN ligase 4 +XRCC4**

-KU70 et 80, DNA-PK

## L'hérédité et ses mécanismes, mutations, dynamique, évolution.

### 4-Dynamique du génome et évolution :

Le K16 est un réarrangement des K7,8,16,17 de la souris.

Fin !

#### a) Théorie de l'évolution Lamarckiste et transmission des caractères acquis :

L'usage intensif ou délaissé d'un organe modifierait cet organe et cette modification pourrait être transmise à la descendance.

Partiellement valide pour l'**épigénétique** notamment.

#### b) Théorie de l'évolution Darwiniste et sélection naturelle, rôle des mutations :

l'évolution repose sur la variabilité des caractères, la sélection naturelle entraînant la transmission du caractère le plus **favorable à la survie**.

Valide par l'existence de mutations qui sont source de la variabilité des phénotypes.

Les **mutations augmentent la diversité** d'une population. La **sélection naturelle réduit l'abondance** des mutations défavorables et augmente celle des mutations favorables.  
Ex : Antibiorésistance.

**L'arbre phylogénétique** rend compte de la dynamique des génomes et de l'évolution.

la connaissance du **nombre de différences nucléotidiques** (pb différentes) dans un gène entre 2 espèces permet d'en déduire le temps depuis lequel elles ont divergé.

l'évolution des eucaryotes serait liée à l'existence d'une dynamique particulière de leur génome favorisant les mutations et ayant permis leurs divergences évolutives.

→ Dû à l'existence de séquences **non codantes**, régulatrices et introns pour l'épissage.

La complexité d'un organisme est évaluée par le nombre de protéines produites (**et pas le nombre de gènes**).

Les **transposons** et rétrotransposons favorisent l'évolution (Barbara Mc Clintock, 1947, couleur des grains de maïs), par brassage d'exons, copies d'exons, crossing over inégaux.

→ Donnent des familles multigénique ( ex : chaînes de globine)

Ex : Le K2 de l'Homme est formé par fusion des K12 et K13 chez l'ancêtre du chimpanzé ( structures pseudo-télomériques à proximité du centromère).