

Rappels sur la biologie moléculaire

Objectifs

Rappels des connaissances en biologie moléculaire et des principes couverts dans le cours de génétique

Structure chimique de l'ADN

Gènes et leur régulation

Variation Génétique

Development de l'homme à partir d'une cellule

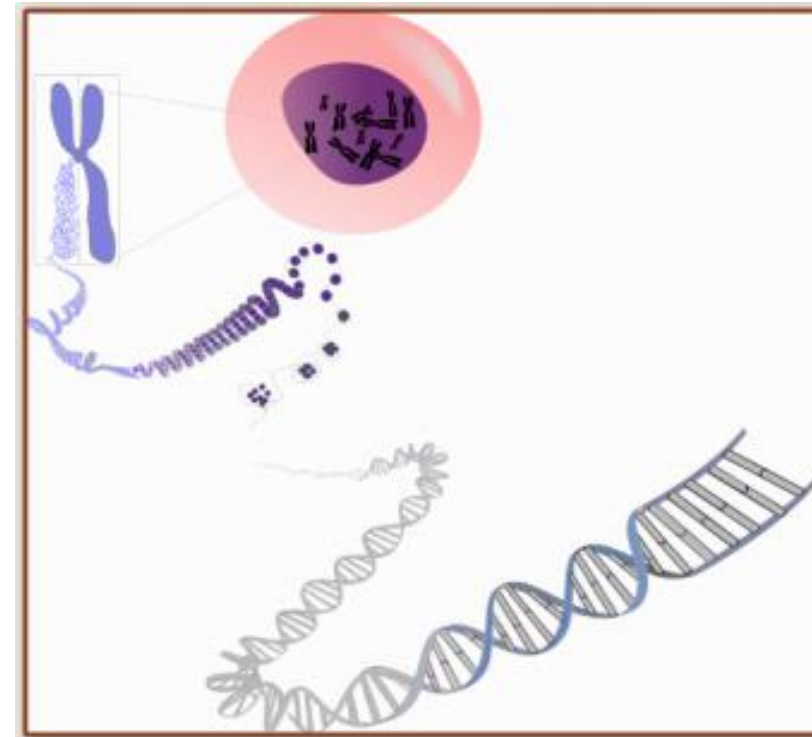
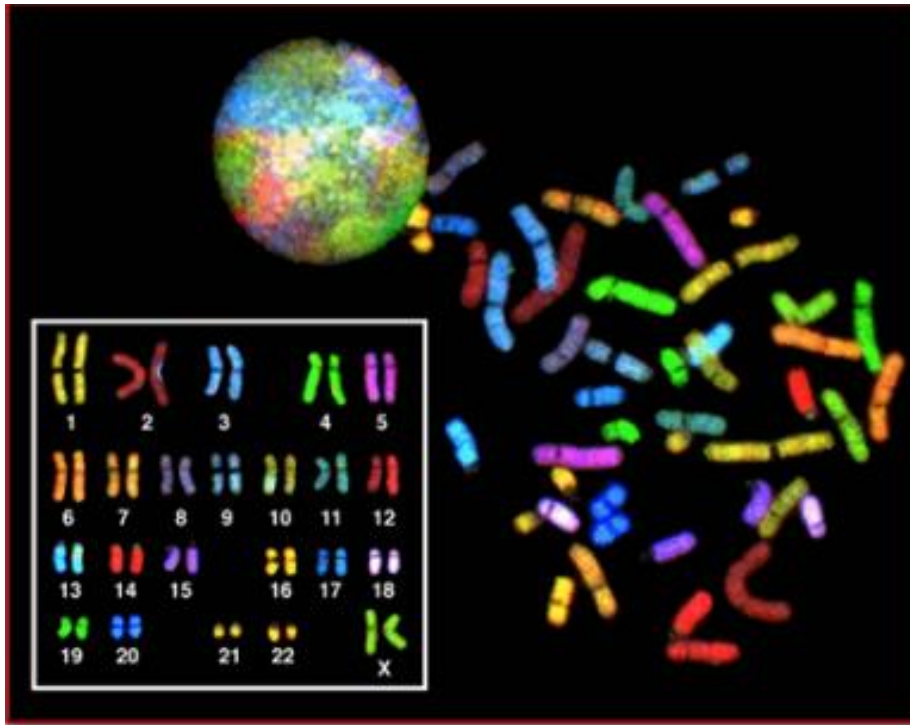


1 cellule



50-100 000 milliards de cellules

L'ADN est empaqueté en 23 paires de chromosomes (46 chromosomes)
Un filament d'ADN **mesure** environ 2 nanomètres **de** large et est condensé dans un chromosome d'**environ** 0,2 à 20 micron de long. La condensation permet de réduire la longueur de l'ADN de 10'000 fois.



L'ADN d'une cellule entièrement déroulé **mesurerait environ 2 mètres**

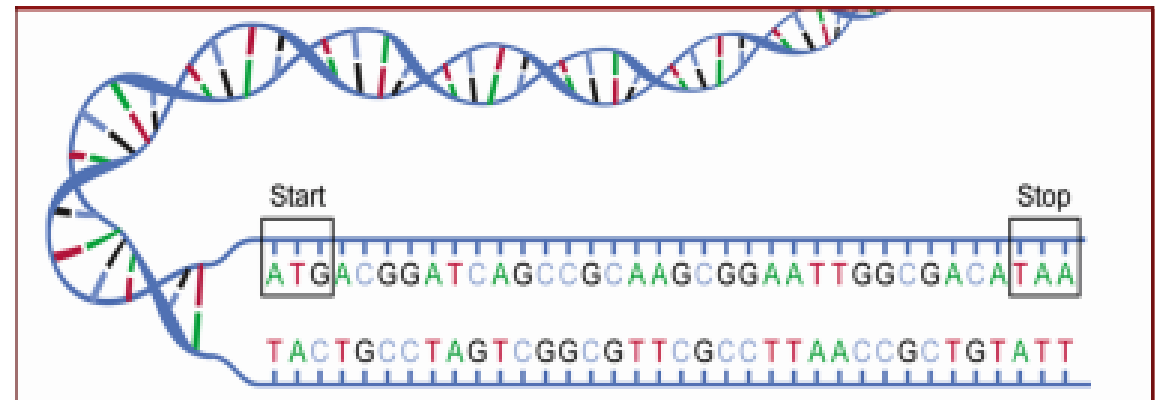
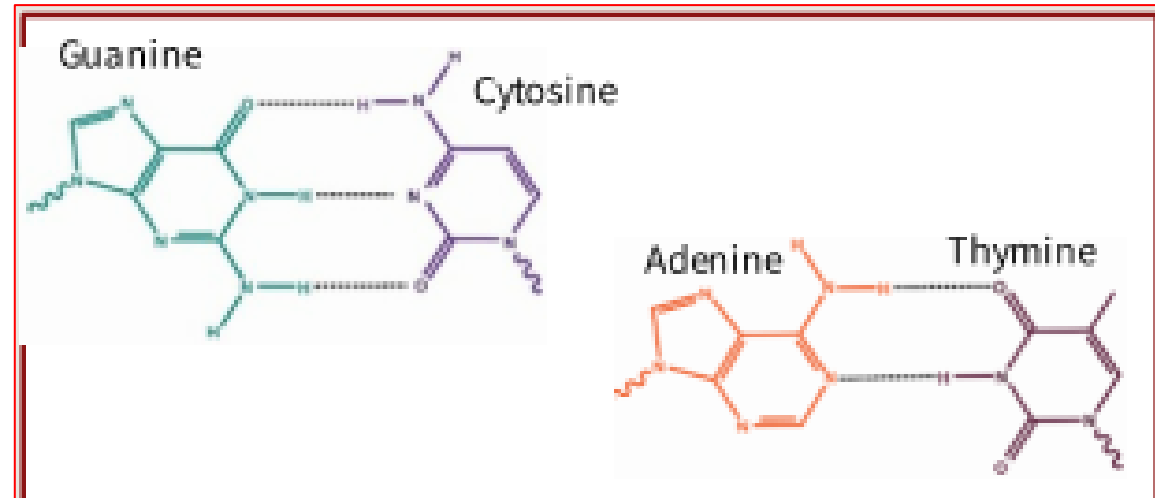
La structure de L'ADN

Notre ADN: 6 milliards de lettres
sous forme de code à 4 lettres =
GENOME



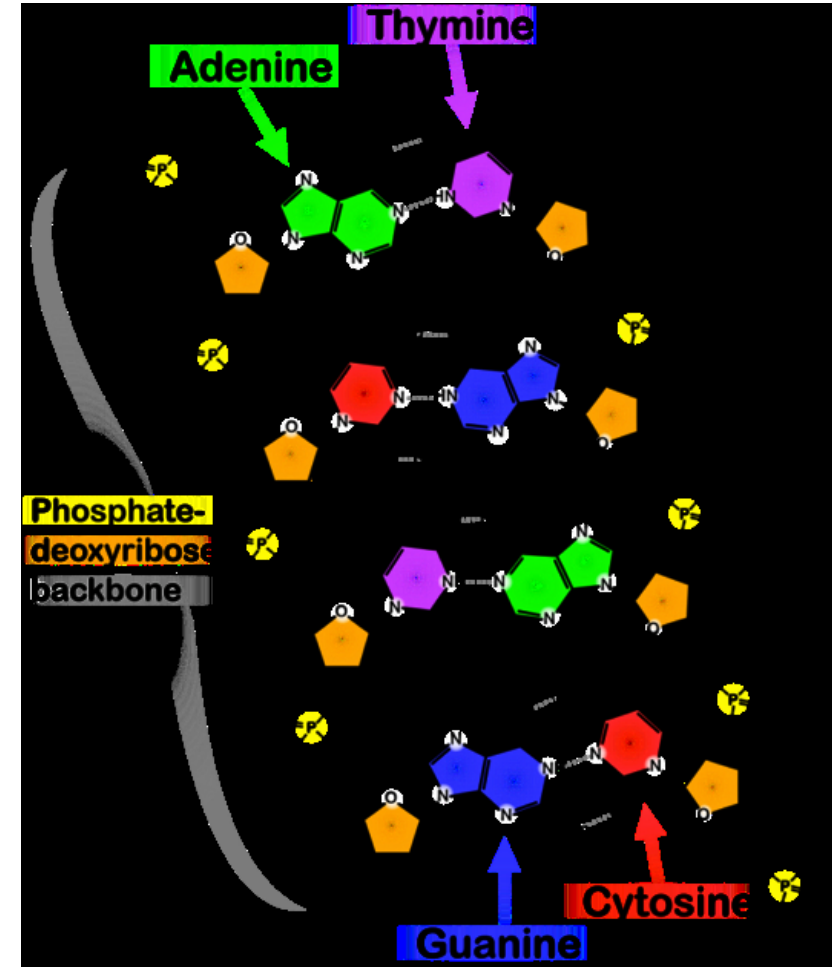
ADN double brin

ADN utilise un code à 4 lettres (nucléotides)

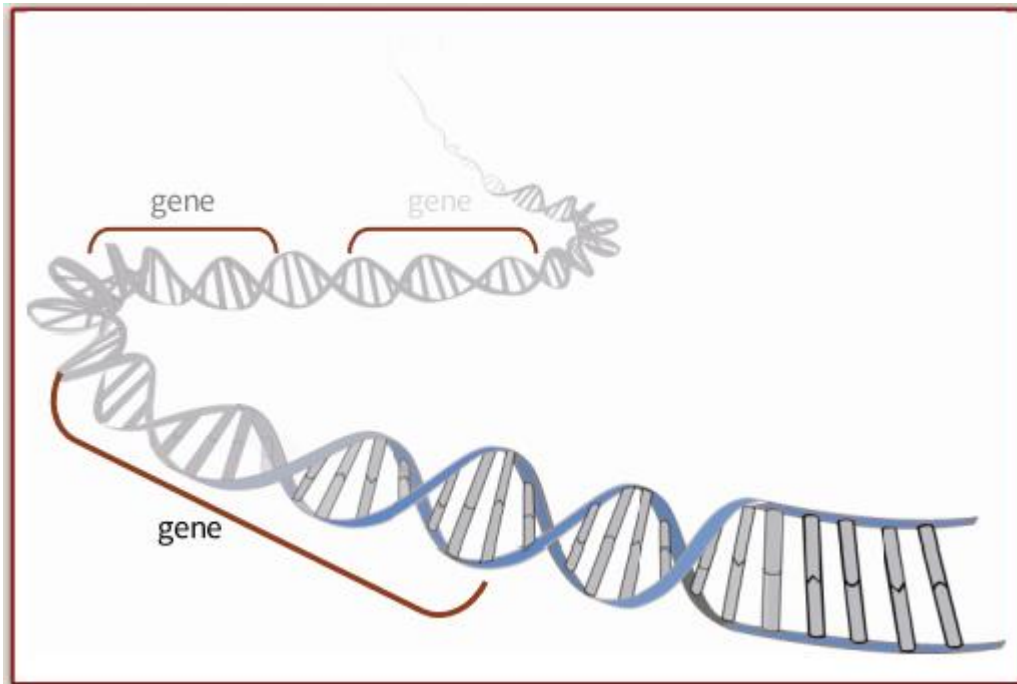


Les bases sont liées 2 à 2 et ordonnées en une
séquence spécifique

- Les brins d'ADN ont une directionalité
- Un brin d'ADN a deux extrémités
- Les extrémités sont différentes
- Une extrémité est appelée " 5' ", parce que le carbone 5' du désoxyribose possède un groupe phosphate rattaché disponible pour les réactions
- L'autre extrémité est appelée " 3' ", car le carbone 3' du désoxyribose possède un groupe hydroxyle (OH) disponible pour les réactions



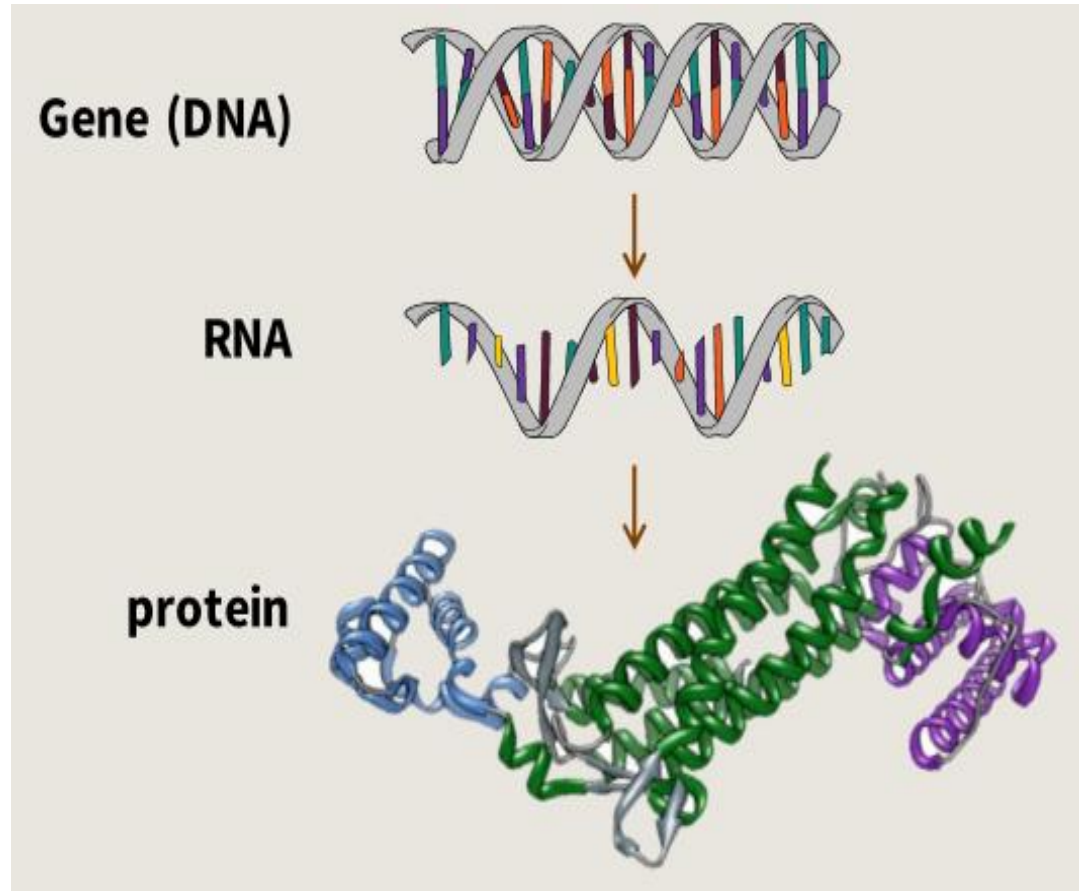
- Seulement environ 2% de notre génome qui codent pour des genes



```
GTTAAGCATGTCCTAGTATC TGATCTAGT  
ATGCTAGCTAGTGAAGGTCTCG TGTCAC A  
GTGATCAGTAGTCATGTGTGAAGGTCTCG  
TGTCACAGTGATCAGTAGTCAG TCATGAG  
GGTAAATCTCATGTCCTAGT AATGTC...
```

- Une grande partie du génome de grands organismes comme l'homme (environ 50%) présente des répétitions au niveau de l'ADN c'est-à-dire présente plus d'une copie. Les copies peuvent être similaire mais non identique.

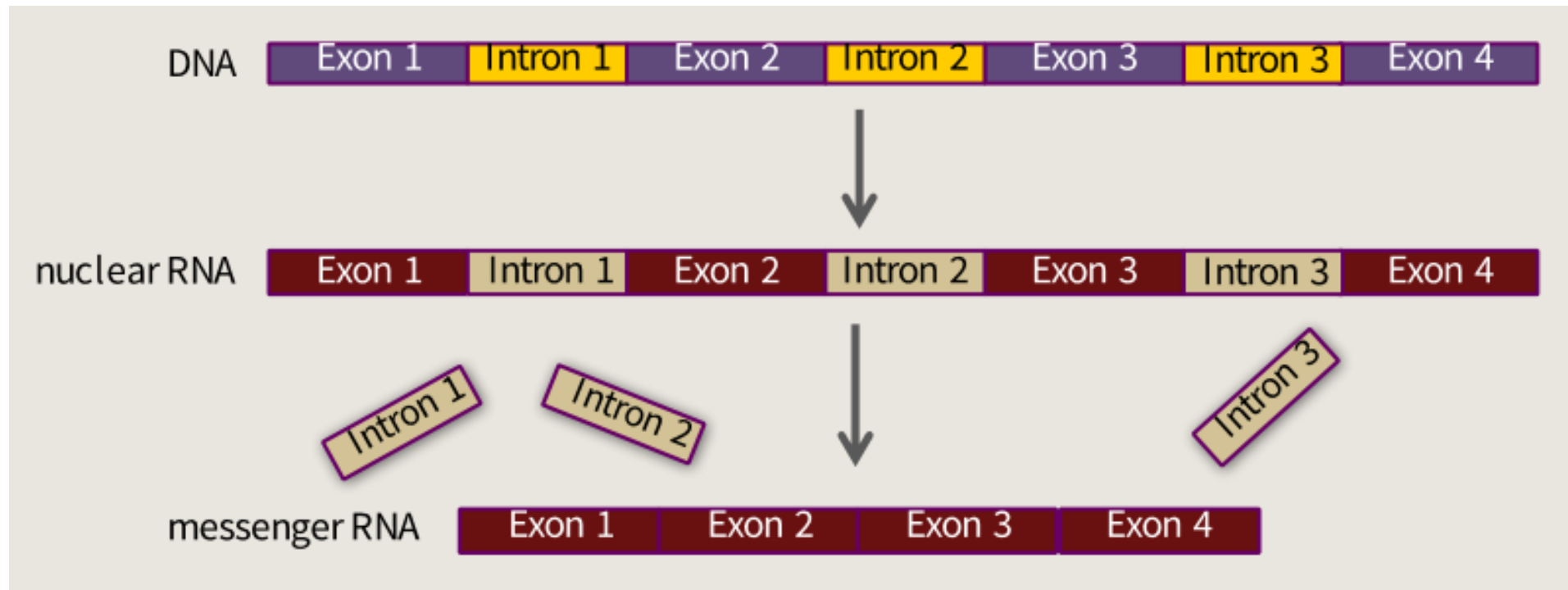
Dogme central de la biologie moléculaire



- ARN et les protéines assurent les fonctions basiques de la cellule
- Chaque cellule constitue different groupe de RNA et de protéines
- Par exemple, Cellules intestinales produisent des protéines qui digèrent les aliments. Les cellules visuelles produisent des proteins qui permettent la visions

Gènes peuvent être décomposés en différentes pièces: exons, introns

- Exons code pour l'ARN finale the final RNA;
- Introns sont les régions qui sont éliminés de l'ARN original pendant l'épissage



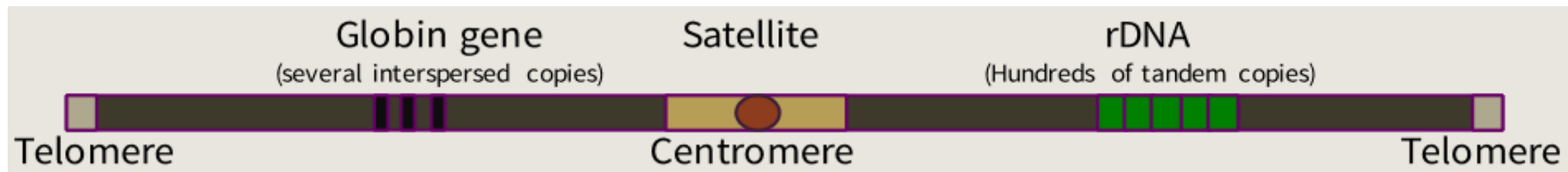
Régulation des gènes

- **Promoteurs sont les séquences qui se lient à l'ARN polymerase pour initier la transcription; elles se lient en amont de la partie du gène à transcrire et sont éteintes ou allumées par des sequences régulatrices (enhancers) qui se lient en dehors du gène et ou des introns**



Répétition de sequences d'ADN sont plusieurs types

- **Simple tandem repeat sequences (STRs)** près du centromère et télomères (15-20%)
- **Duplication de gènes:**
 - Histone gènes, ribosomal protein and RNA gènes (rDNA), globin gènes (~2-4%)



Répétition de sequences d'ADN sont plusieurs types

- **Interspersed repeats**
 - ✓ –Short interspersed repeats (SINEs) habituellement ~300 bp (Alu 500K copies par cellule)
 - ✓ –Long interspersed repeats (LINEs) environ 1-8 kb e.g. L1s 100K copies par cellule
 - ✓ Special class of LINEs: Transposons/retrovirus endogènes
- **Segmental duplicated regions (SDR) (15%)**



Variation génétique

- Comment les espèces sont différentes les une des autres au niveau génétique.
- Les différences génétiques se présentent sous la forme de: variantes à un seul nucléotide, courtes insertions et suppressions et variantes structurelles.
- Il existe des modifications de notre ADN qui font que nos cellules ne sont pas identiques : somatiques
- variantes.

Variations génétique

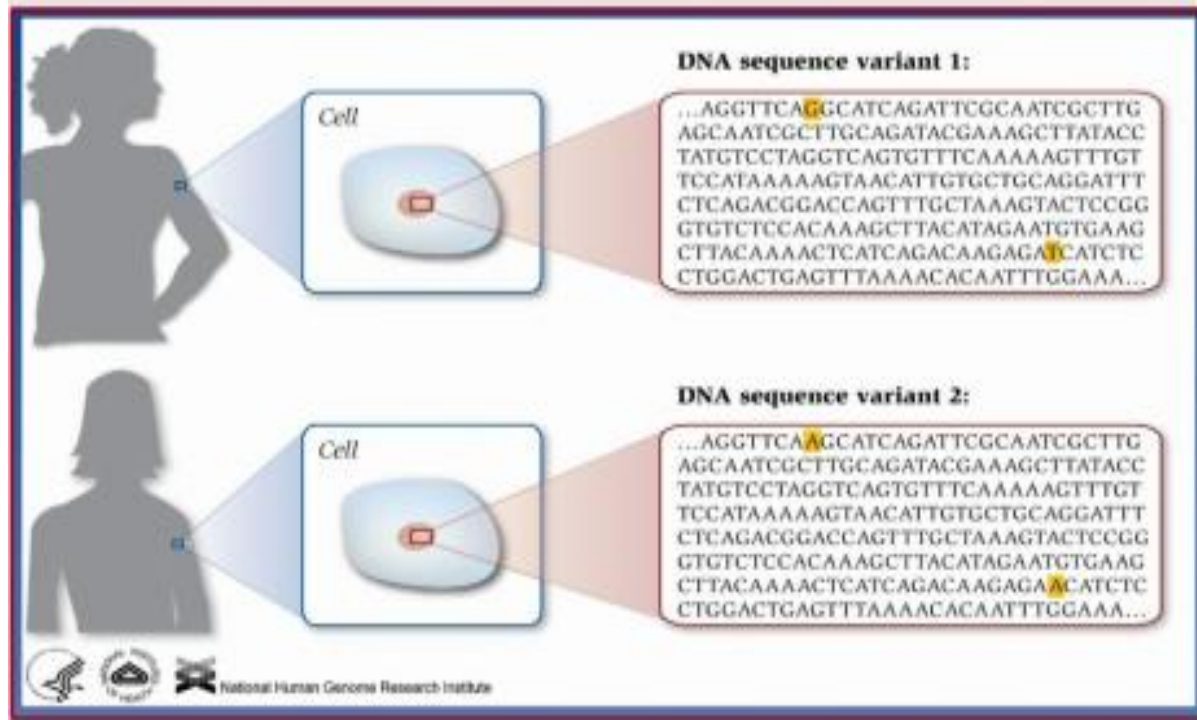
- Variations génétiques entre les personnes : 3 types
- 1) Différences ou variantes de nucléotides simples (SNV)
- 2) Petites insertions/suppressions (Indels)
- 3) Les grandes variantes structurelles (SV)
- >3 millions de différences entre les personnes



Wilt Chamberlain and Willie Shoemaker
American Express Ad - Early 80's

1. SNV : Se produisent à ~1 tous les 1200 pb (3,7 millions au total)

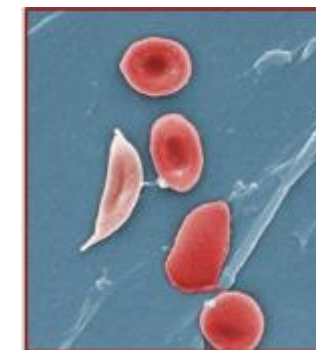
Chaque individu possède une séquence d'ADN unique



Les SNV peuvent parfois entraîner de grandes différences de forme et de fonction



Cystic fibrosis;
sickle cell anemia



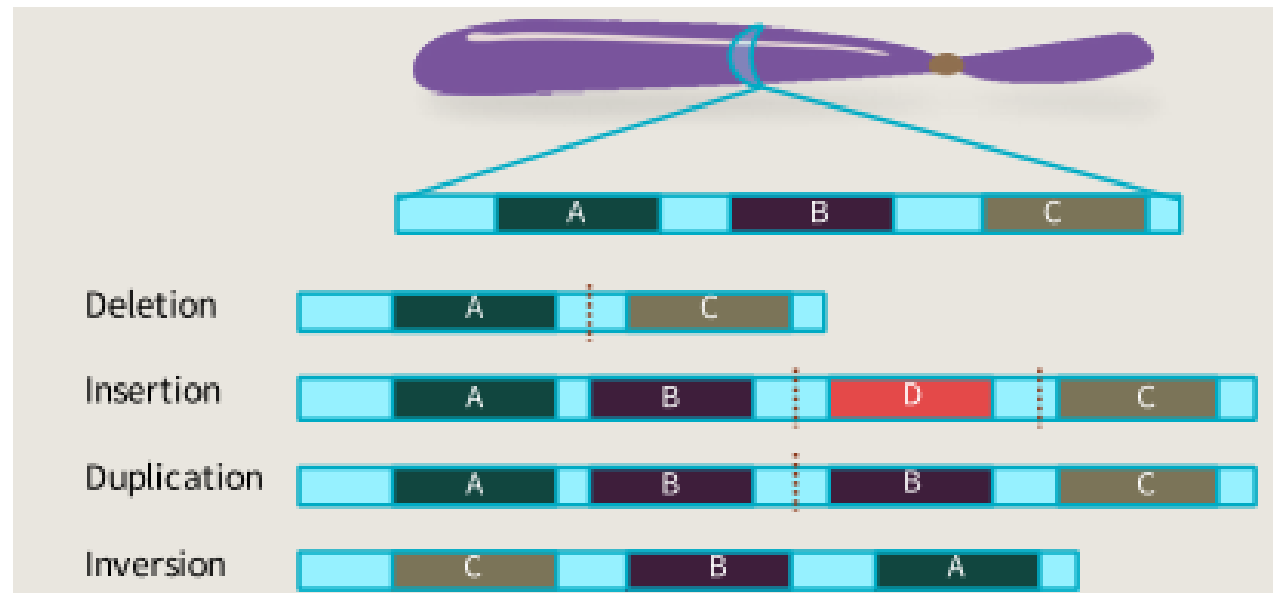
Les allèles sont des versions différentes du même gène

2) Courtes Indels : Se produisent ~1 tous les 8 kb (~500 000 au total)

- Variants unique de nucléotides (SNV)
 - GATTTAGATC**G**CGATAGAG
 - GATTTAGATC**T**CGATAGAG
- Courtes indels (insertions/suppressions 1-100 bp)
 - GATTTAGA**TCGC**GATAGAG
 - GATTTAGA-----TAGAG
 - Exemple :
 - Maladies à triple répétition de nucléotides - syndrome de l'X fragile, maladie de Huntington

3) les variantes structurelles (SV)

- Grands blocs d'ADN qui sont insérés, supprimés ou inversés
- Un individu donné a ~3000 SV par rapport à la séquence de référence du génome humain
- Les SV sont responsables de nombreuses différences et maladies interindividuelles



Exemples de maladies associées aux SV

Type de SV	Maladies
Délétions	ADHD, Charcot-Marie-Tooth disease type 4B2, CHARGE syndrome, DeGeorge/velocardiofacial syndrome, Emery–Dreifuss muscular dystrophy, Miller-Diekerlissencephalysyndrome, Prader-Willi syndrome, Sotos syndrome, spinal muscular atrophy,
Duplications ou Délétions	Autism spectrum disorders, Pelizaeus-Merzbacherdisease, Tourette syndrome
Inversions	Angelman syndrome, Hemophilia A, Williams-Beurensyndrome
Délétion/réarrangement	Hunter syndrome

A retenir

- **Genome** – Ensemble de l'ADN d'un organisme qui contient le manuel d'instruction pour la forme et les fonctions de cet organisme.
- Seulement une infinie partie est exprimée sous forme de gène
- Transcription est régulée par des séquences dites régulatrices
- Nombreuses répétitions
- Variation génétique: INDEL, SNV, SV qui peuvent conduire à différentes pathologies

Conclusion

- **Les espèces dont les hommes se distinguent les uns des autres par des modifications, souvent minimes, de leur séquence génétique**
- **L'identification de ces variations de séquences permet de mieux comprendre les maladies génétiques et conduire à un meilleur traitement**
- **D'où l'importance du séquençage**