

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEM
FACULTE DE MEDECINE
Dr Benzerdjeb Benaouda

جامعة أبو بكر بلقايد
UNIVERSITÉ DE TLEMCEM



1ère année
Module: Génétique

**VARIATIONS ET
MAINTENANCE DU
MATÉRIEL GÉNÉTIQUE**



Dr. H. BOULENOUAR

Année Universitaire : 2016/2017


INTRODUCTION

- Le matériel génétique des organismes vivants est exposé à des agressions physiques et chimiques de l'environnement sans oublier les facteurs endogènes ce qui génère des lésions au niveau de l'ADN.

- Les organismes ne peuvent survivre que si leur ADN est soigneusement répliqué et protégé des altérations chimiques et physiques qui pourraient changer ses propriétés codantes.

- La vie et la biodiversité résultent d'une balance subtile entre variations et réparations.

- Les variations introduisent une variabilité génétique.



LÉSIONS OU DOMMAGES DE L'ADN

➤ Les lésions sont soit:

- Endogènes sans agents exogènes,
- Soit provoquées par des agents exogènes (agents mutagènes) qui peuvent être physiques ou chimiques.

Les **agents mutagènes** sont des agents capables de produire des lésions de l'ADN par effet direct ou indirect.



LÉSIONS OU DOMMAGES DE L'ADN

1- LÉSIONS ENDOGÈNES

✓ *Erreurs de réplication:*

Pendant la réplication de l'ADN, il arrive que l'ADN Polymérase fasse des erreurs, et correspondent soit à un « oubli » de nucléotide, à l'ajout d'un nucléotide supplémentaire ou encore à l'ajout d'un nucléotide non complémentaire. Il s'agit de **mutations spontanées**

✓ *Tautomérisation*

Une base ayant une forme rare (tautomère) est intégrée lors de la réplication. Cette forme rare ne respecte pas les règles d'appariement et elle est mise en face d'une base dont elle n'est pas complémentaire.



LÉSIONS OU DOMMAGES DE L'ADN

1- LÉSIONS ENDOGÈNES

✓ *Des dépurinations et dépyrimidations* qui correspondent à des pertes de bases par hydrolyse de la liaison β -N-glycosidique. Ces pertes sont spontanées à pH acide par rupture de la liaison N-glycosidique. Suite à ces pertes d'informations la polymérase ne sait pas quelle base incorporer, il y a ainsi formation d'un site AP.

✓ *Des désaminations* qui correspondent à des pertes de groupement amine sur les bases T, C, A et G. Les désaminations sont dues à des excès de chaleur. L'adénine est transformée en hypoxanthine, la guanine en xanthine et la 5-méthylcytosine en thymine.

✓ *Des erreurs de méthylations*, en effet les méthylations sont normales, participent à l'expression du gène et se réalisent souvent au niveau des îlots CpG. Les erreurs de méthylation donnent des alkylations sur le carbone C6 au lieu du carbone C5 entraînant des absences de formation de liaisons H entre bases.

LÉSIONS OU DOMMAGES DE L'ADN

2- LÉSIONS PROVOQUÉES PAR DES AGENTS EXOGÈNES

a) *Les lésions dues à des mutagènes physiques :*

▪ **Agents Physiques:** Les radiations solaires et cosmiques, Les UV, Les rayons X, la chaleur....

▪ **Les lésions:**

- *Formation de dimères de Thymine* (TpT) qui correspondent à la formation de liaisons covalentes entre deux Thymine. Ces dimères de Thymine créent des distorsions de l'hélice d'ADN et peuvent être fixés par action de l'UV.

- *Ionisation de bases et coupures simple ou double brin de l'ADN par rupture du D-ribose* dus aux rayonnements ionisants : rayons X et rayons γ .

- *Désamination*, en effet les excès de chaleur peuvent également avoir une origine exogène.

LÉSIONS OU DOMMAGES DE L'ADN

2- LÉSIONS PROVOQUÉES PAR DES AGENTS EXOGÈNES

b) Les lésions dues à des mutagènes chimiques :

▪ Agents Chimique:

- *Les agents modifiants les bases* : Les agents alkylants (benzopyrène), Les agents désaminants, Les agents hydroxylants
- *Les analogues de bases*
- *Les agents intercalants (Bromure d'éthidium)*

▪ Les lésions:

- *Formation de lésions oxydatives* Elles correspondent à des oxydations de bases provoquées par des agents super-oxyde ($^{\circ}\text{O}_2^-$, H_2O_2 et $^{\circ}\text{OH}$).
- *Addition de molécules exogènes* qui créent également des distorsions de l'ADN.



VARIATIONS GÉNÉTIQUES

- Une variation (Une mutation) est une modification de l'information génétique dans le génome d'une cellule
- Elles peuvent être dues à plusieurs mécanismes:
 - Influence de facteurs physiques ou chimiques
 - Erreur de fidélité lors de la réplication
- Les mutations surviennent d'une manière aléatoire
- Une mutation peut concerner:
 - "zone muette" ou séquence non codante
 - La séquence codante pour un gène
 - Les séquences régulatrices
- Ces mutations peuvent être situées:
 - **Soit au niveau germinale**: ces mutations sont alors héréditaires
 - **Soit au niveau somatique**: elles ne peuvent pas être transmises à la descendance

Les mutations macrolésionnelles

Les mutations microlésionnelles



VARIATIONS GÉNÉTIQUES

Les mutations microlésionnelles

Les mutations ponctuelles

Les mutations Instables

Est une modification d'une seule paire de bases azotées dans la molécule d'ADN.



VARIATIONS GÉNÉTIQUES

1- Les mutations ponctuelles

Les types de mutations ponctuelles

Les mutations ponctuelles peuvent être classées selon deux critères:

- Selon la nature de la mutation
- Selon la conséquence de la mutation



VARIATIONS GÉNÉTIQUES

1- Les mutations ponctuelles

❖ Selon la nature de la mutation

➤ Mutation par substitution :

Changement d'un nucléotide (d'une base) par un autre nucléotide.



Transitions

Les substitutions de purine à purine ou de pyrimidine à pyrimidine :
 A → G, C → T, G → A et T → C



Transversions

Les substitutions de purine à pyrimidine et vice versa:
 A → C, A → T, C → A,
 C → G, G → C, G → T,
 T → A et T → G

VARIATIONS GÉNÉTIQUES

1- Les mutations ponctuelles

❖ Selon la nature de la mutation

➤ Mutation par délétion

Perte d'un nucléotide.



délétion
d'une paire
de nucléotides

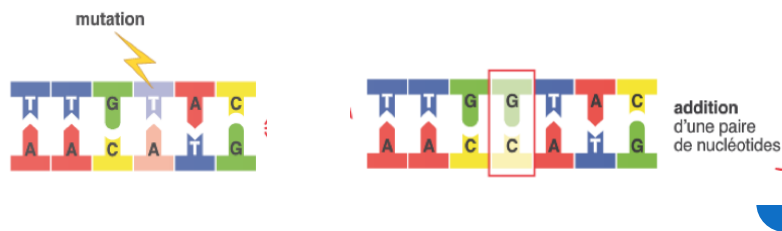
VARIATIONS GÉNÉTIQUES

1- Les mutations ponctuelles

❖ Selon la nature de la mutation

➤ Mutation par addition:

Insertion d'un nucléotide supplémentaire



VARIATIONS GÉNÉTIQUES

1- Les mutations ponctuelles

❖ Selon la conséquence de la mutation

✓ Mutation faux sens:

Mutation qui remplace un codon spécifiant un acide aminé par un codon qui en spécifie un autre → Modification de la protéine

✓ Mutation non-sens (stop)

Mutation ponctuelle qui change le codon d'un acide aminé en un codon stop. Cette mutation provoque l'arrêt prématuré de la traduction et il en résulte une protéine plus courte. Ex: CAG (Gln) → UAG (Codon stop)

✓ Mutation silencieuse (Synonyme)

Certaines mutations peuvent se produire au niveau de la 3ème base d'un codon car le code génétique est dégénéré et par conséquent, cela n'a aucune incidence sur les acides aminés codés.

VARIATIONS GÉNÉTIQUES

1- Les mutations ponctuelles

❖ *Selon la conséquence de la mutation*

✓ Mutation Frameshift (déphasage du cadre de lecture)

Due à l'insertion de bases surnuméraires ou à la délétion de bases existante dans la séquence d'ADN d'un gène. Ces mutations ont toujours un effet sérieux sur la protéine codée car il y a changement de plusieurs acides aminés.



VARIATIONS GÉNÉTIQUES

Les mutations microlésionnelles

Les mutations ponctuelles

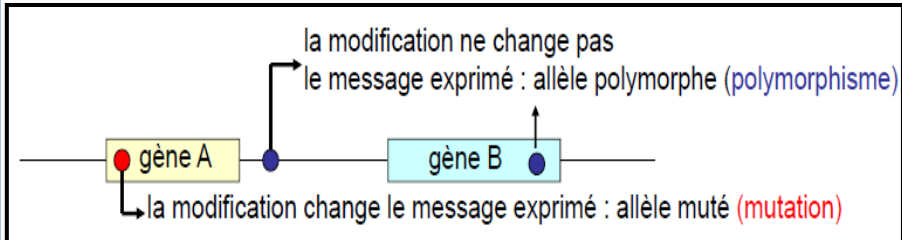
Les mutations Instables

Ces mutations évoluent d'une génération à l'autre, elles correspondent à des répétitions importantes de certains triplets au niveau de l'ADN (CAG et GGG).



VARIATIONS GÉNÉTIQUES

Variation: Mutation ou polymorphisme??



- Fréquence: - Mutation <1%
- Polymorphisme >1%



VARIATIONS GÉNÉTIQUES

Variation: Mutation ou polymorphisme??

➤ Les types de polymorphismes:

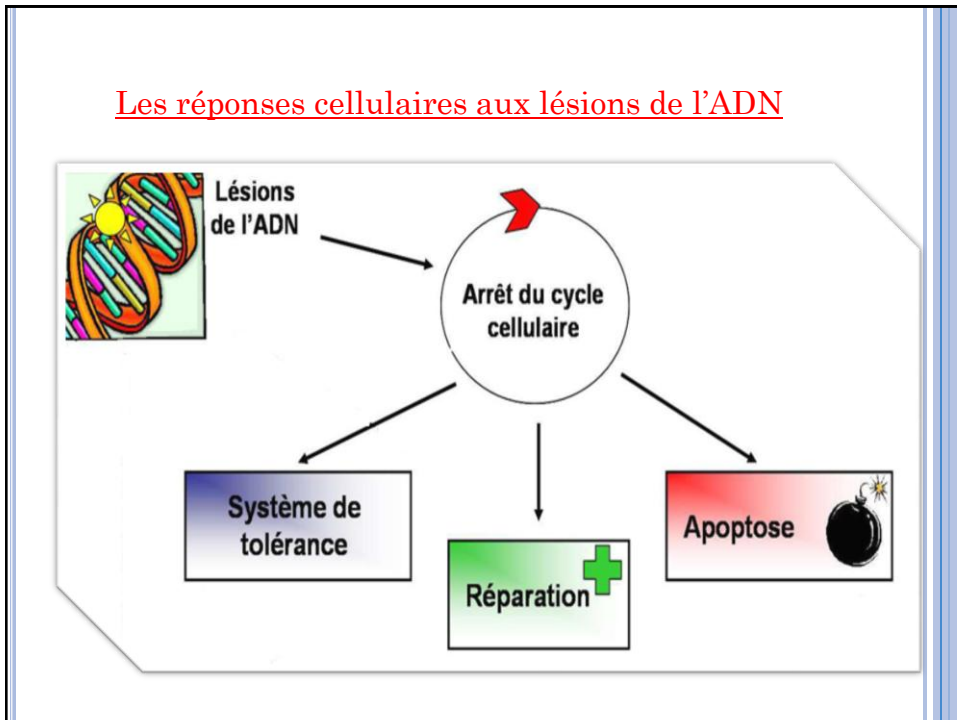
- Les SNP
- Les polymorphismes de répétitions

Les SNP
(Single Nucléotide Polymorphism)
Changement d'un seul nucléotide

Les polymorphismes de répétitions
Au niveau des séquences répétées



Les réponses cellulaires aux lésions de l'ADN



RÉPARATION DE L'ADN

- Ensemble de processus par lesquels une cellule identifie et corrige les dommages aux molécules d'ADN.
- Répare les obstacles à la réplication de l'ADN ou délétère pour la cellule
- Baisse du taux d'erreur
- Tout d'abord étudié chez les procaryotes puis chez les eucaryotes



RÉPARATION DE L'ADN

Différents mécanismes de réparation

1-Mécanismes liés à la période de répllication

2-Mécanismes en dehors de la période de répllication



RÉPARATION DE L'ADN

1-RÉPARATION LIÉE À LA RÉPLICATION

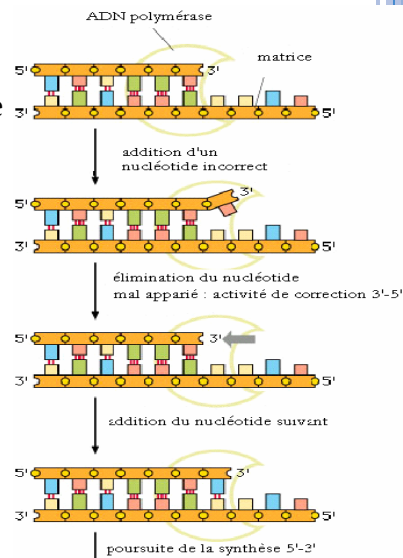
a)- Réparation durant la répllication:

- Système de correction sur épreuve

- ADN Polymérase

- Activité exonucléasique
(3'→5')

- Trouvé chez les procaryotes et eucaryotes

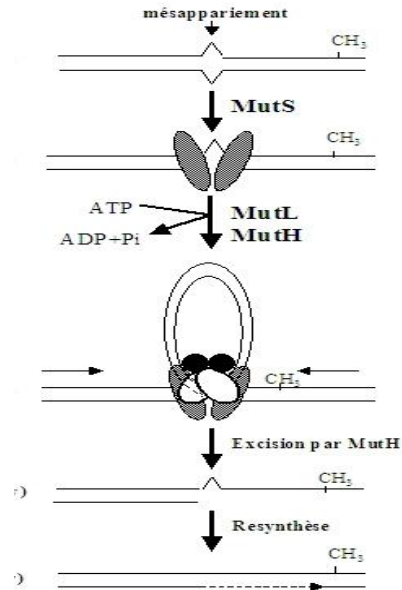


RÉPARATION DE L'ADN

1-RÉPARATION LIÉE À LA RÉPLICATION

b) Réparation des mésappariements: (MMR:Mismatch Repair)

- Mut S reconnaît le mésappariement
- Fixation de Mut L qui stabilise
- Mut H repère un site méthylé proche de la mutation
- Excision puis réparation
- Présent chez les procaryotes et eucaryotes



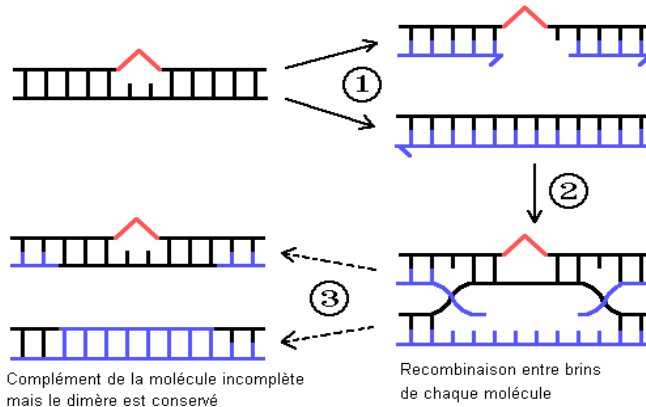
RÉPARATION DE L'ADN

1-RÉPARATION LIÉE À LA RÉPLICATION

c) Réparation par recombinaison

Réparation par recombinaison de brins

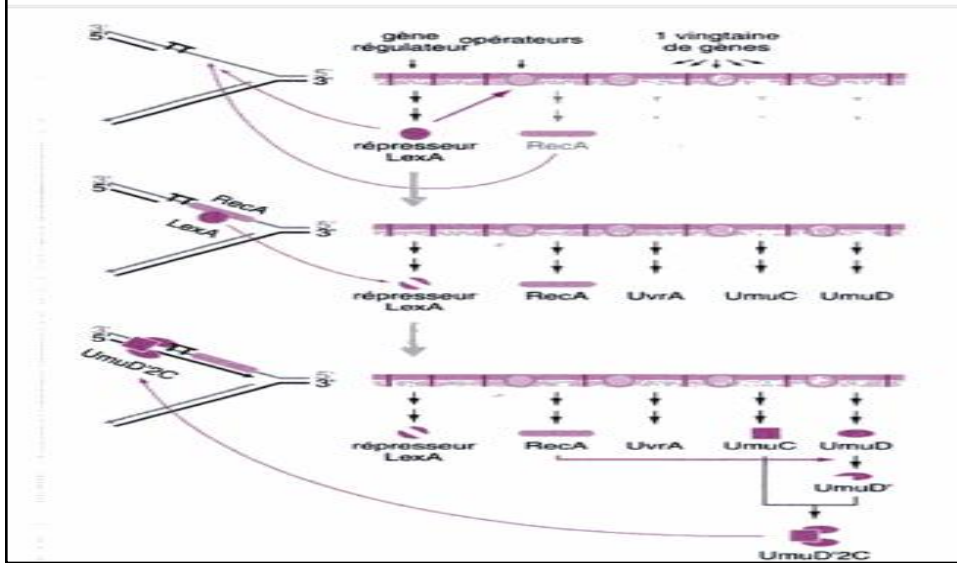
Réplication : l'une des molécules filles est incomplète (interruption en face du dimère)



RÉPARATION DE L'ADN

1-RÉPARATION LIÉE À LA RÉPLICATION

c) SOS chez les bactéries



- Lorsque les dégâts sur l'ADN sont trop importants et que les autres mécanismes de réparation ne sont pas seuls capables de réparer l'ADN, un mécanisme se déclenche et une vingtaine de protéines normalement réprimées vont alors être exprimées. Ces protéines sont des protéines de réparation.
- La protéine **RecA** s'associe aux ADN simple brin. Ceci lui confère une activité qui détruit le répresseur **LexA**. Ainsi, s'il y a beaucoup de forme simple brin, le répresseur sera inactivé, et les protéines de réparation qu'il réprimait seront alors exprimées. On remarque notamment parmi ces protéines RecA et UvrA, normalement exprimées en petit nombre

RÉPARATION DE L'ADN

Différents mécanismes de réparation

1-Mécanismes liés à la période de réplication

2-Mécanismes en dehors de la période de réplication



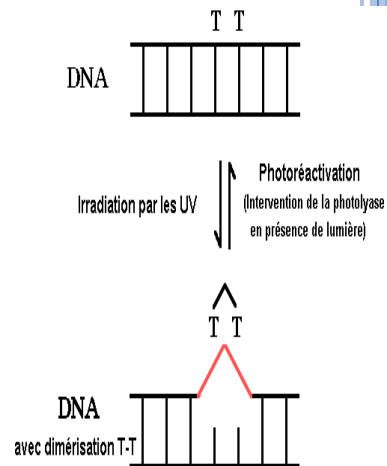
RÉPARATION DE L'ADN

1-RÉPARATION LIÉE À LA RÉPLICATION

a) Réparation par réversions des lésions

-**Photo-réactivation** : les photolyases sont des enzymes activées par l'énergie lumineuse et qui participent à la réparation de l'ADN par coupure des liaisons covalentes au niveau des dimères de thymine.

- Ce système est découvert chez les procaryotes et les eucaryotes simples

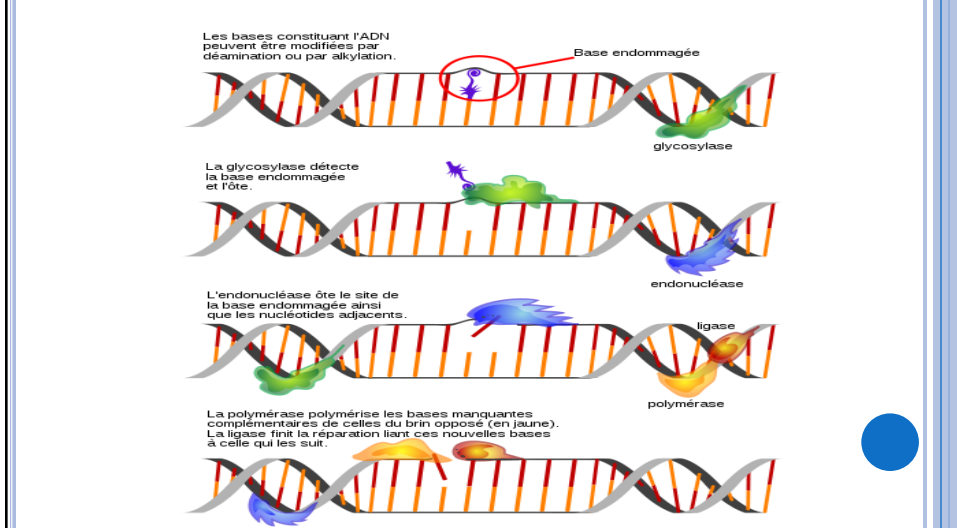


La réparation de l'ADN par photoréactivation

RÉPARATION DE L'ADN

1-RÉPARATION LIÉE À LA RÉPLICATION

B) Réparation par excision de base (BER)

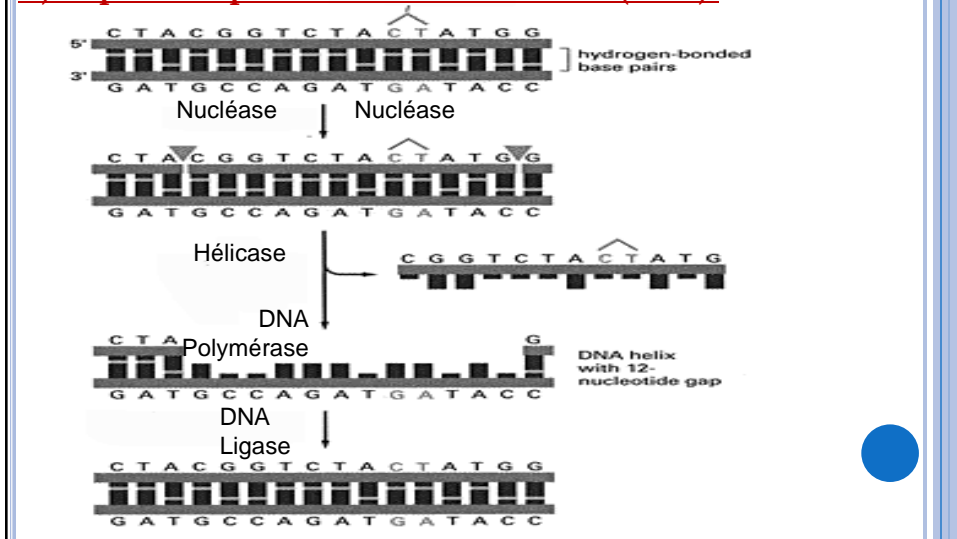


- La base endommagée est éliminée par une enzyme appelée Glycosylase, ceci entraîne l'apparition d'un site AP
- Après une endonucléase coupe la liaison phosphodiester adjacente au site AP
- Une ADN polymérase vient ensuite pour synthétiser le fragment d'ADN
- Puis la ligase met en place la liaison phosphodiester

RÉPARATION DE L'ADN

1-RÉPARATION LIÉE À LA RÉPLICATION

C) Réparation par excision de nucléotide (NER)

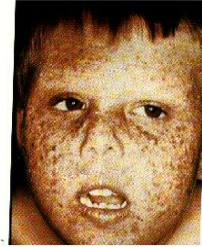


- Elle se déroule en 3 étapes:
- Un complexe enzymatique qui comporte une exonucléase enlève un oligonucléotide (un fragment d'un douzaine de nucléotide) du brin à réparer
- Synthèse de l'ADN par une polymérase
- La Ligase assure ensuite la ligature entre le fragment nouvellement synthétisé et l'ancienne molécule d'ADN

❖ DÉFICIENCE DE SYSTÈMES DE RÉPARATION

- Déficit dans le système de réparation par excision :

-Le *Xeroderma pigmentosum* est une maladie génétique qui entraîne une grande sensibilité aux UV .



-*Le syndrome de Cockayne*: est une maladie multisystémique caractérisée par un retard de croissance, dysmorphie faciale.

