

## •L3 Génétique / Genetics

Cécile FAIRHEAD: [cecile.fairhead@universite-paris-saclay.fr](mailto:cecile.fairhead@universite-paris-saclay.fr)  
(Anglais)

Fabienne MALAGNAC : [fabienne.malagnac@universite-paris-saclay.fr](mailto:fabienne.malagnac@universite-paris-saclay.fr)  
(Biologie Santé)

F. Malagnac: Professeure de Génétique et Epigénétique

Responsable d'équipe à l'I2BC

Co-responsable de l'Ecole Doctorale SDSV

Membre CCUPS Biologie

C. Fairhead: Professeure de Génétique et Génomique

Responsable de groupe à l'IDEEV (GQE-Le Moulon)

Responsable du Magistère

Co-responsable du M2 GenE2

Membre CCUPS Biologie

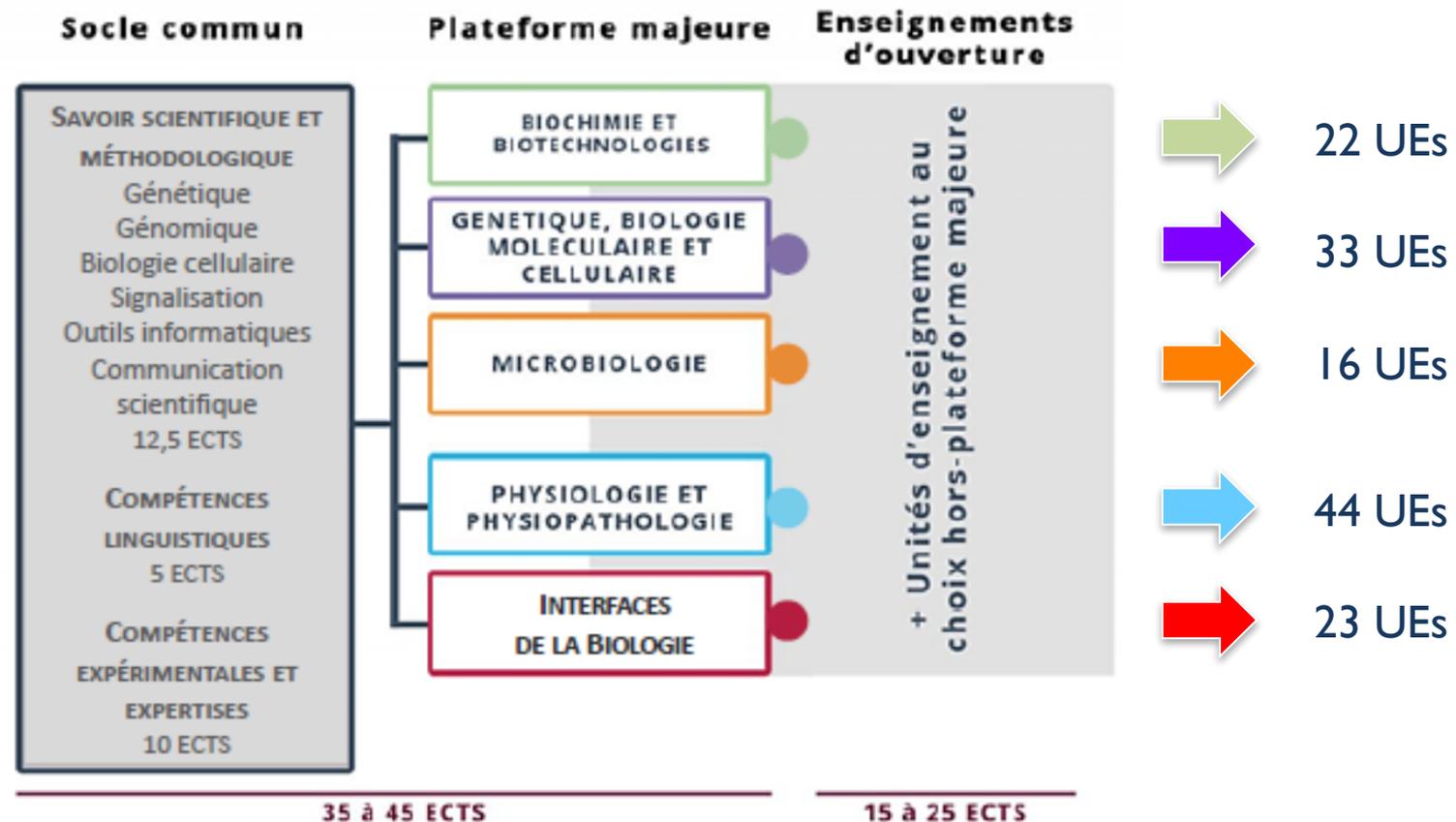
---

Nombreuses autres responsabilités pédagogiques, scientifiques (encadrement thèses) et de missions d'évaluation de la recherche (jurys thèses et HDR, concours de recrutements...)

# M1 Biologie Santé Paris Saclay

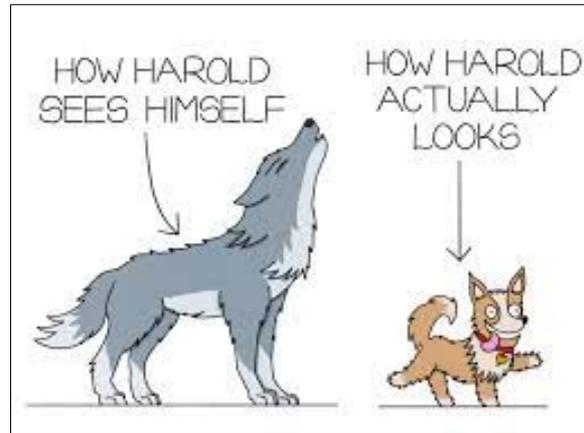
## M1 – cursus scientifique

Cursus en français langue principale



# Pourquoi étudier la génétique ?

La génétique s'intéresse à la manière dont l'information contenue dans l'ADN contrôle l'apparence et le fonctionnement d'un organisme



Tous les êtres vivants sont concernés !

Développement  
Évolution  
Spéciation

**molécules**

← **génétique** →

**populations**

Décryptage des génomes  
Expression des gènes  
Impact des mutations

Évolution des organismes  
Évolution des espèces

# Programme Génétique L3 BS

## Rappels :

- ↳ rappels des notions indispensables (historiques, biologiques & définitions)
- ↳ mutants, mutagénèse, dommages et réparation de l'ADN
- ↳ ségrégation un et deux couples d'allèles chez les eucaryotes
- ↳ parasexualité bactérienne : transformation, conjugaison, transduction

## Nouvelles notions :

- ↳ Test de fluctuation : fréquence de mutation
- ↳ Test trois points : nouvelle approche de la distance génétique
- ↳ mutagénèse par insertion de transposons
- ↳ Complémentation fonctionnelle & exceptions
- ↳ Interactions géniques : mécanismes de la suppression génétique, épistasie
- ↳ Introduction à la transgénèse (génétique inverse) et à la modification de génomes (CrispR / Cas9)
- ↳ Eléments de génétique humaine

# Objectifs du cours

✓ **Aspects formels :**  
**l'étude du mode de transmission de cette information**

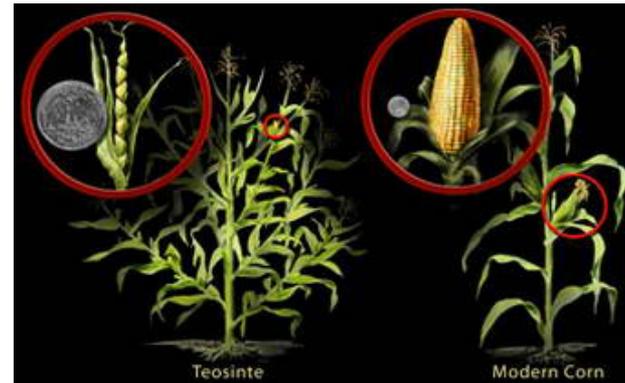
✓ **Aspects moléculaires :**  
**l'étude de la façon dont s'exprime cette information**

# Domestication : maîtrise de la reproduction

✓ du bétail



✓ des plantes cultivées



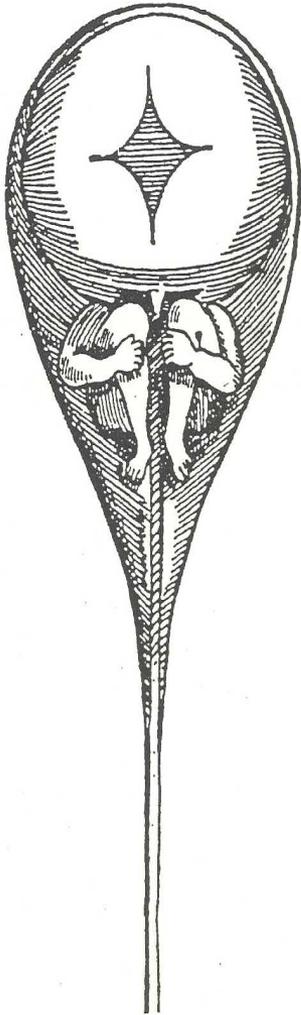
➤ Sélection des individus pour la reproduction sexuée

# Conclusions empiriques héritées des pratiques agricoles :

- ✓ Au cours de la reproduction sexuée, les parents transmettent à leur descendance **une information** qui permet la "construction de l'individu"
- ✓ Il y a une transmission quasi à l'identique de cette information: la transmission est donc en très grande partie **INVARIANTE**

Mais de petites variations peuvent néanmoins apparaître d'un individu à l'autre au sein d'une même espèce :

- Couleur du pelage chez de nombreux mammifères
- Couleur des fleurs chez les plantes à fleurs



*Homunculus*  
The little pre-formed person in the sperm. An imaginary representation of what a sperm might look like, if able to be seen clearly, drawn by Nicolaus Hartsoeker in *Essai de diotropique*, 1694.

- ❖ Jusqu'au 17ème siècle: Préformation (Aristote, Spallanzani, etc.):
  - S'il ya maintien de la forme de génération en génération, c'est que celle-ci préexiste à travers les semences
  - Le «germe» du futur corps vivant est «préformé» dans la semence
  - Dans les gonades d'un organisme, il y a, emboîtés comme des poupées russes, une infinité d'êtres à venir

Tout être vivant commence par un embryon qui lui ressemble déjà

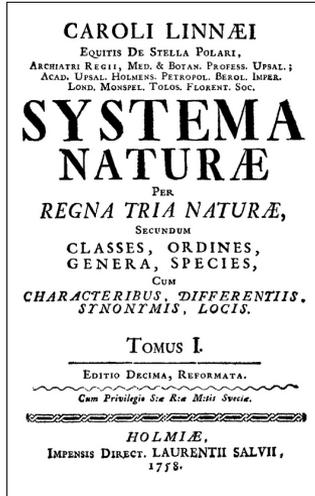
- ❖ A partir du 18ème siècle: épigénèse (Buffon, Maupertuis, etc.):

Un embryon se développe en devenant de plus en plus complexe

# De l'empirique à la démarche scientifique

↳ Carl von Linné (1707-1778)

Classification systématique du vivant  
Instauration d'une nomenclature binominale  
toujours en vigueur  
*Fratercula arctica*



*Canis lupus* - *Canis lupus familiaris*

[https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\\_nom/162663/tab/taxo](https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/162663/tab/taxo)

↳ Georges Louis Leclerc de Buffon (1707-1788)

Introduction de la notion génétique d'espèce vers 1750

↳ Ernst Mayr (1904-2005)

Une espèce = groupe d'individus interféconds  
engendrant une descendance elle-même fertile

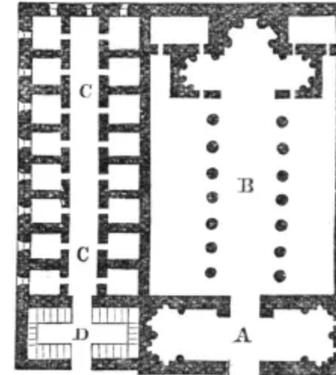
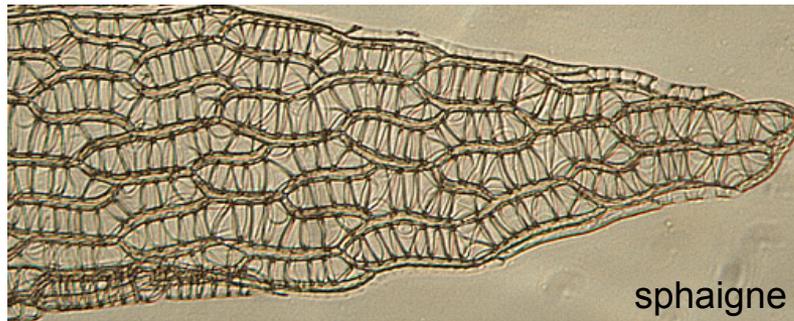
# Tout organisme est constitué de cellules

Qui ?

✓ Robert Hooke (1664) :

Observation au microscope de liège :

organisation du tissu comparable aux petites chambres des monastères ou **cellules** monacales, le concept cellule biologique est né !



✓ Mathias-Jacob Schleiden et Théodore Schwann (1839) :

Théorie cellulaire : tous les êtres vivants sont composés de cellules dont la structure fondamentale est commune

➤ **Unité de tout le vivant**

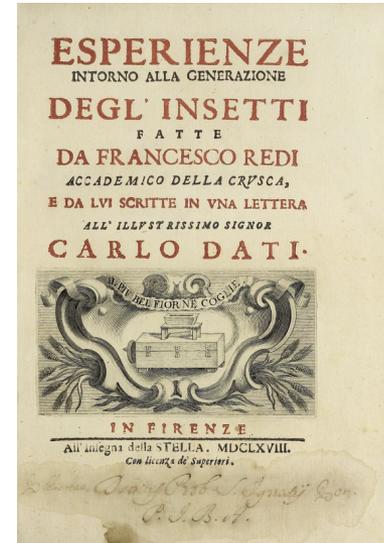
# Toute cellule naît d'une cellule

Qui ?

✓ Macro-organismes

Francesco Redi (1626-1697) :

Pas de génération spontanée de vers  
à partir de viande crue en 1668



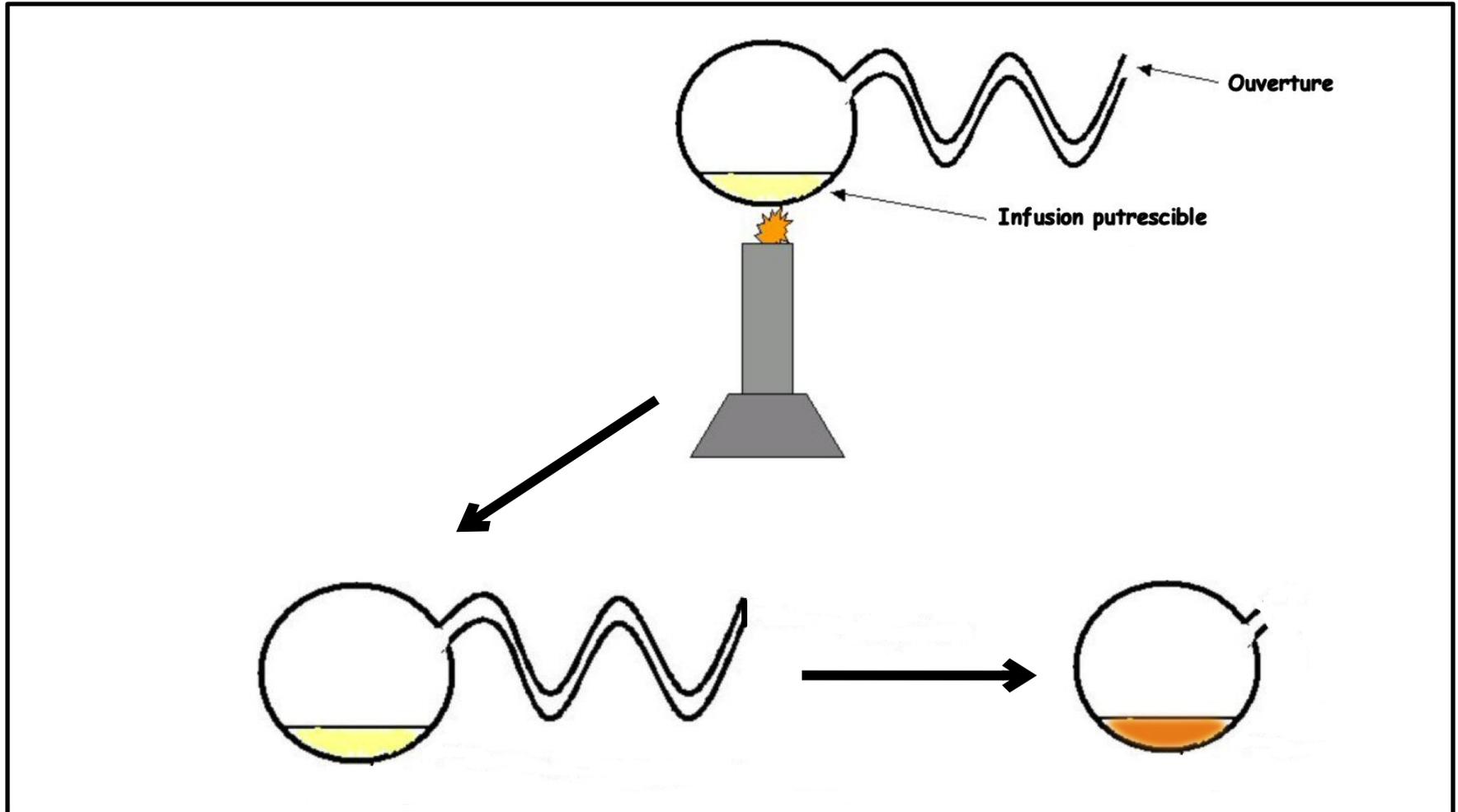
✓ Micro-organismes

Lazzaro Spallanzani (1729-1799)

puis

Louis Pasteur (1822-1895)

# Expérience de Louis Pasteur 1864



- **Toute cellule naît d'une cellule**
- **La génération spontanée n'existe pas**

# Vers une définition génétique de la vie ?

- ✓ Définition de la vie selon la NASA:
  - se reproduit
  - évolue
  
- ✓ Définition de la vie sur terre selon les biologistes:
  - la cellule
  - l'ADN

# Bases de la génétique formelle

- ✓ Découverte initiale vers 1865 [Gregor Mendel \(1822-1884\)](#) :  
« Essai sur l'hybridité des plantes »
  - Etude de la manière dont des propriétés particulières à différentes lignées de pois sont transmises d'une génération à l'autre

Propriétés particulières  
gouvernées par des « facteurs »



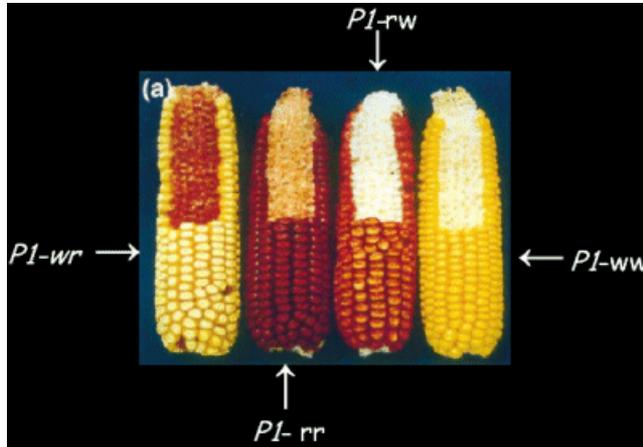
**CARACTERES**

# CARACTERE

=

Caractéristique morphologique ou biologique pour laquelle on dispose de spécimens, à l'intérieur d'une même espèce, qui montrent une différence **HERITABLE**, c'est à dire se transmettant d'une génération à une autre

# EXEMPLES



**Polymorphisme**

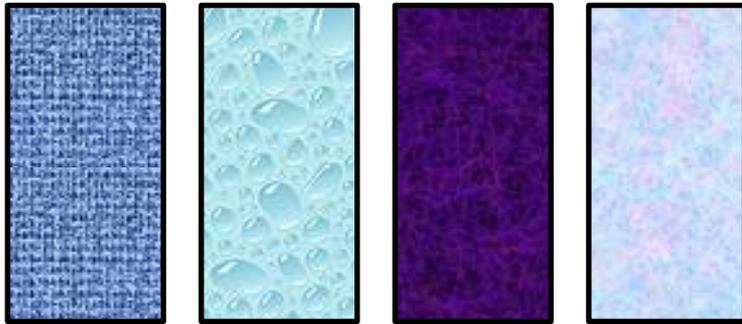
# Polymorphisme



Population expérimentale

Population naturelle

Population naturelle

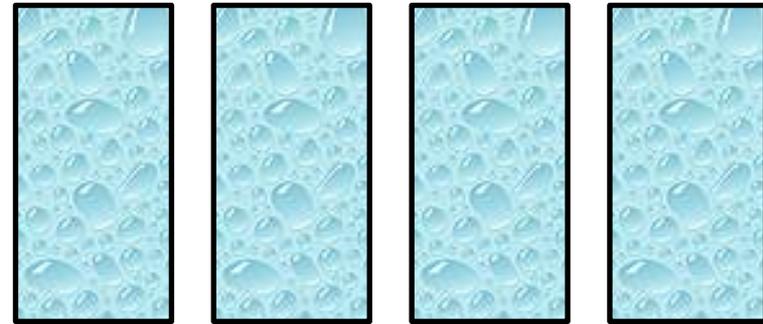


Grande diversité génétique

Domestication



Population expérimentale

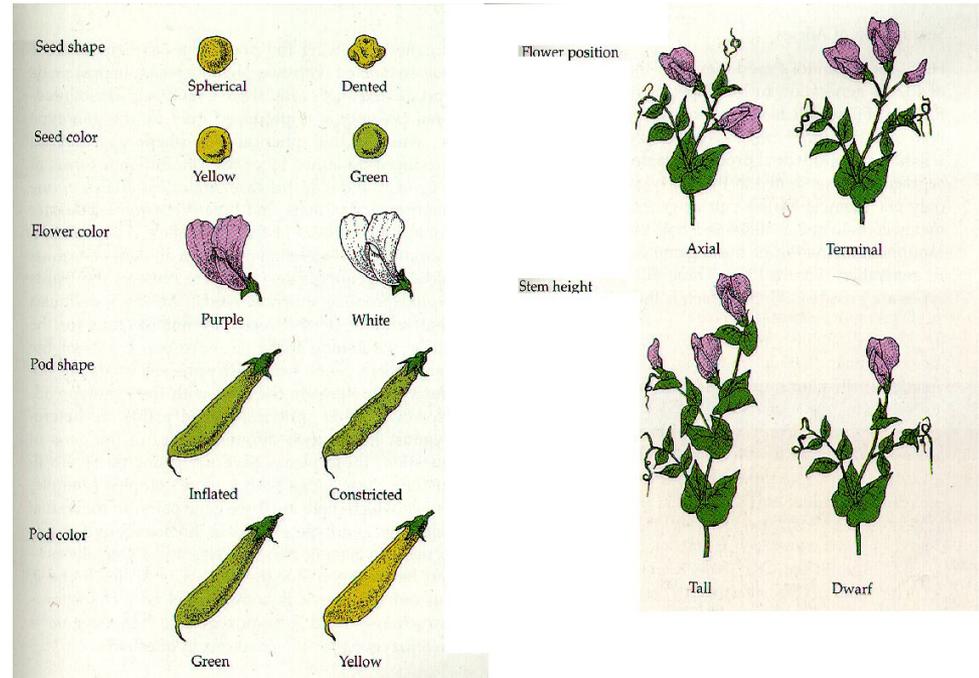


Diversité génétique réduite

# Gregor Mendel



*Gregor Mendel*

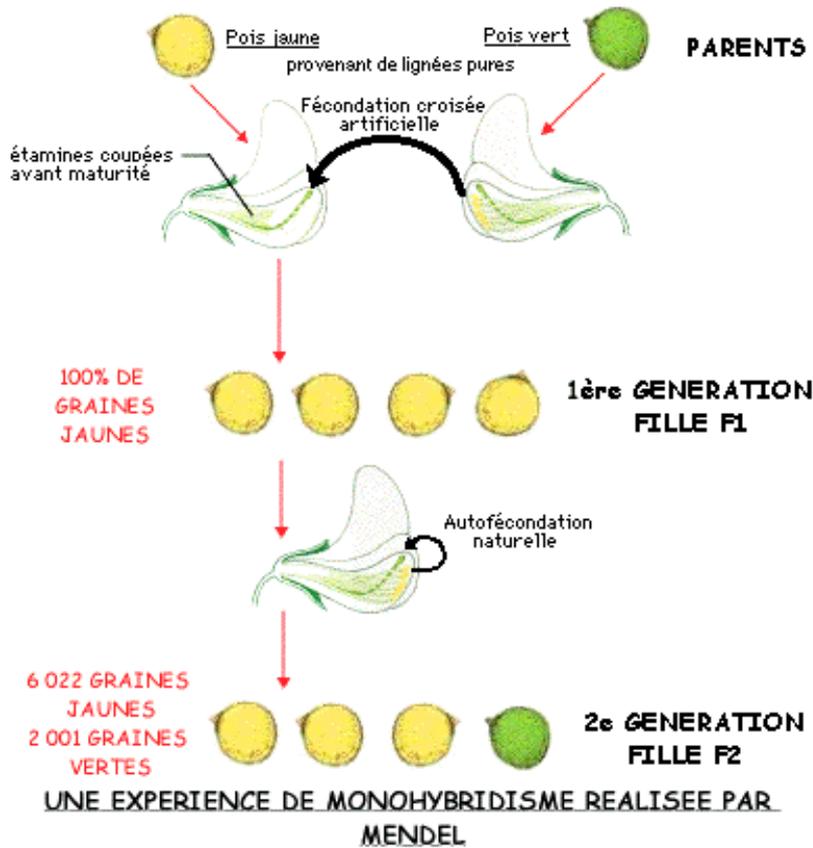


La reproduction d'une forme, d'un caractère exige la transmission d'une mémoire d'une génération à l'autre (fin du 19<sup>ème</sup> siècle)

# Hypothèses de Mendel

Distinguer ce que l'on voit (le caractère ou phénotype) de ce qui sous-tend ce caractère (gène(s))

- ✓ Un individu possède 2 copies de l'information
- ✓ Pour cela il a reçu une copie de chacun de ses parents
- ✓ Chacune des copies est transmise avec la même probabilité



**\* Uniformité des hybrides de première génération**  
-> chaque gamète ne contient toujours qu'un seul facteur héréditaire pour un caractère donné

-> Les différentes versions d'un caractère se séparent et se réassortissent indépendamment

-> Disjonction indépendante des caractères en F2

Première loi de Mendel

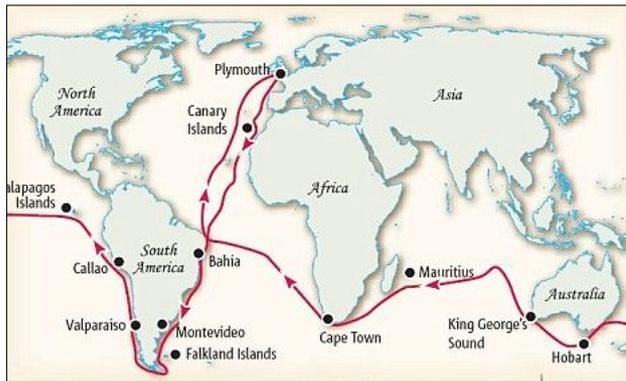
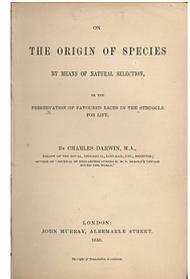
Deuxième loi de Mendel

Troisième loi de Mendel

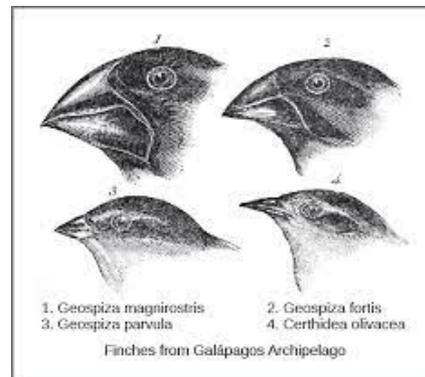
# Découverte de l'évolution des espèces

Charles Darwin, naturaliste et géologue (1809-1882) :

1859 « On the origin of species »

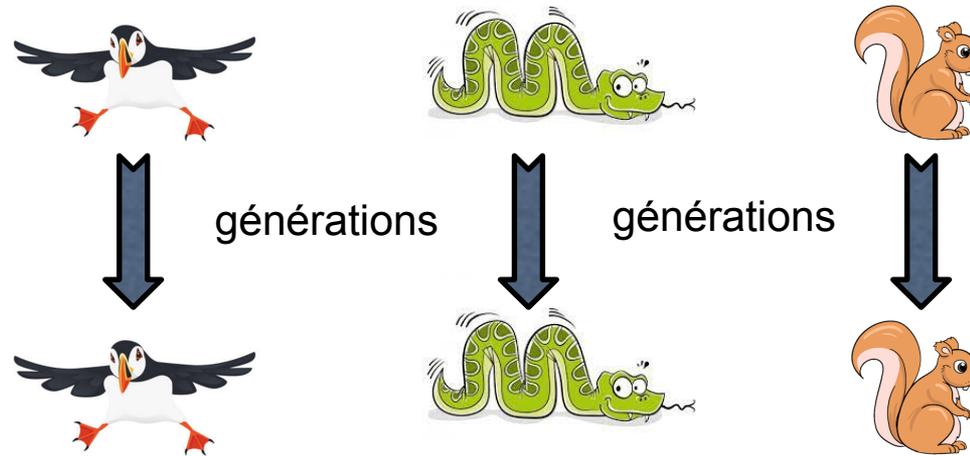


27 décembre  
1831  
-  
2 octobre 1836



➤ 'transformisme' fin de la théorie du 'fixisme'

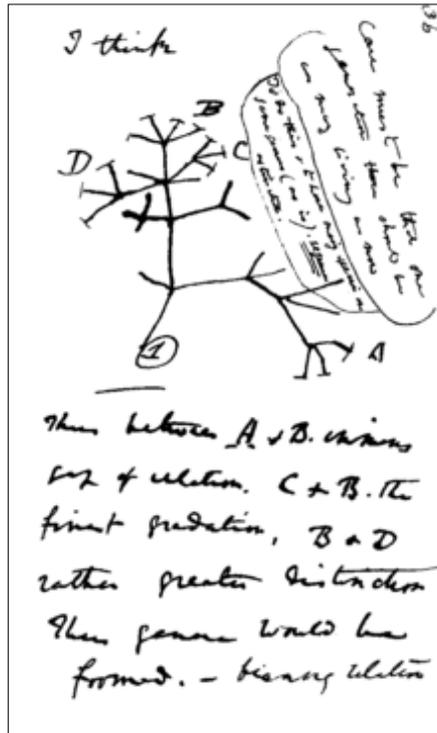
# Découverte de l'évolution des espèces



## Fixisme :

- apparition indépendante de toutes les espèces
- pas de modification des espèces depuis leur apparition malgré un très grand nombre de générations écoulées

# Découverte de l'évolution des espèces



1837

## Théorie de l'évolution

- la biodiversité est le fruit d'une descendance commune par le biais d'un schéma d'évolution ramifié, soumis à la sélection naturelle



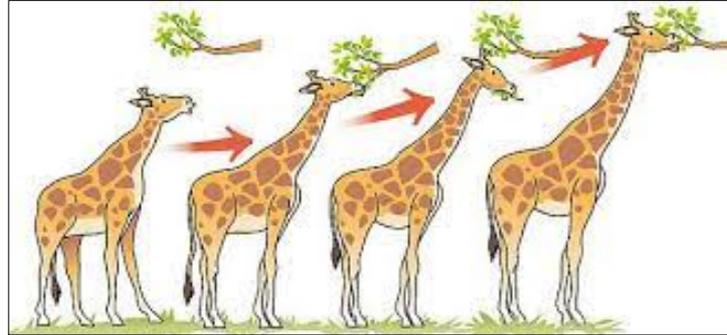
- ❖ fin de la théorie du “fixisme” -> évolution des espèces au cours du temps et sélection naturelle des plus aptes, qui engendrent (plus) de descendants

# Découverte de l'évolution des espèces



« la fonction crée l'organe »

## Hérédité des caractères acquis



Jean-Baptiste  
Lamarck

« l'organe crée la  
fonction »

sélection des plus aptes  
lors de la lutte pour  
l'accès au ressources

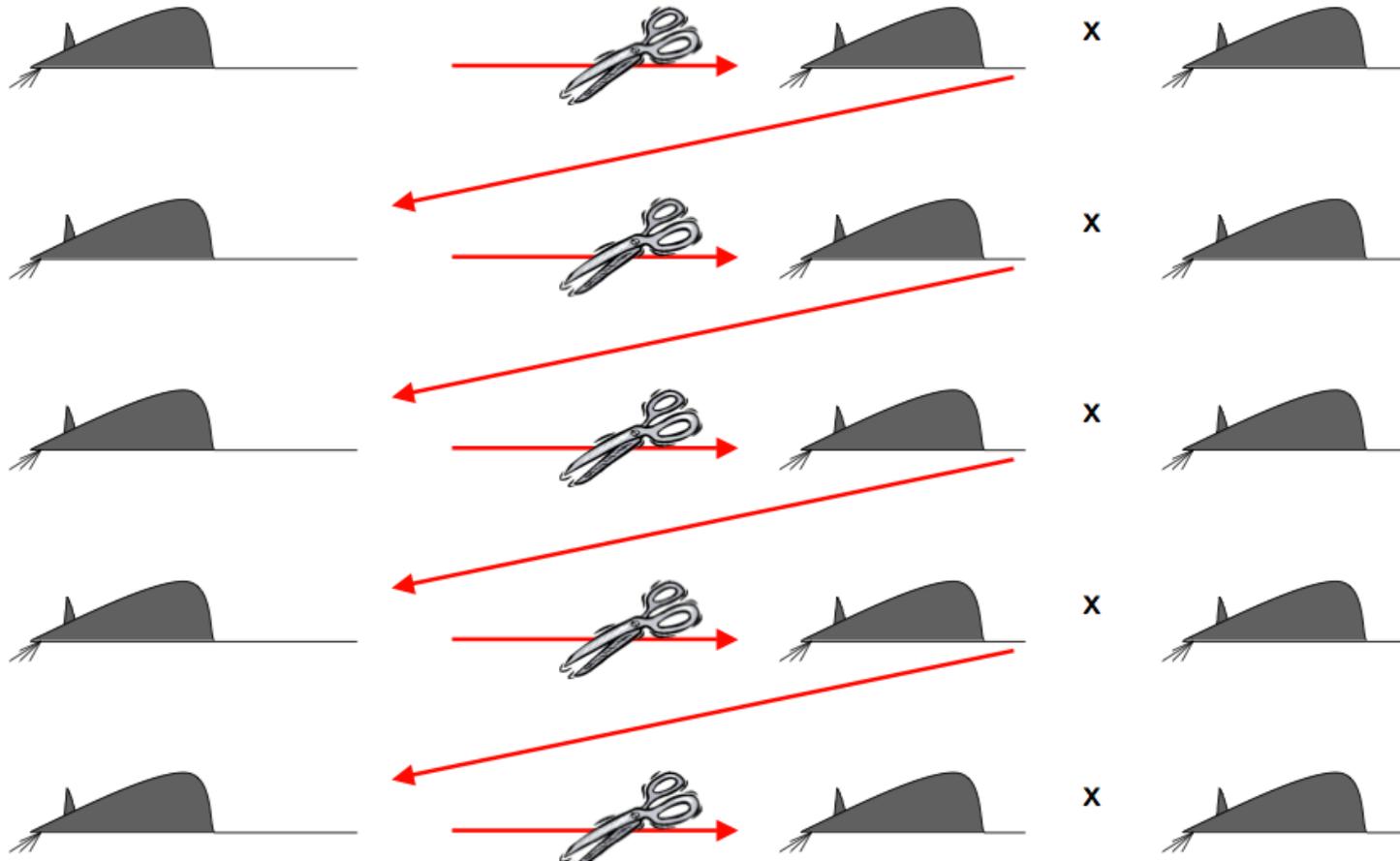


Plus de descendants

usage intensif du  
cou chez la girafe  
modifierait cet  
organe, héritable

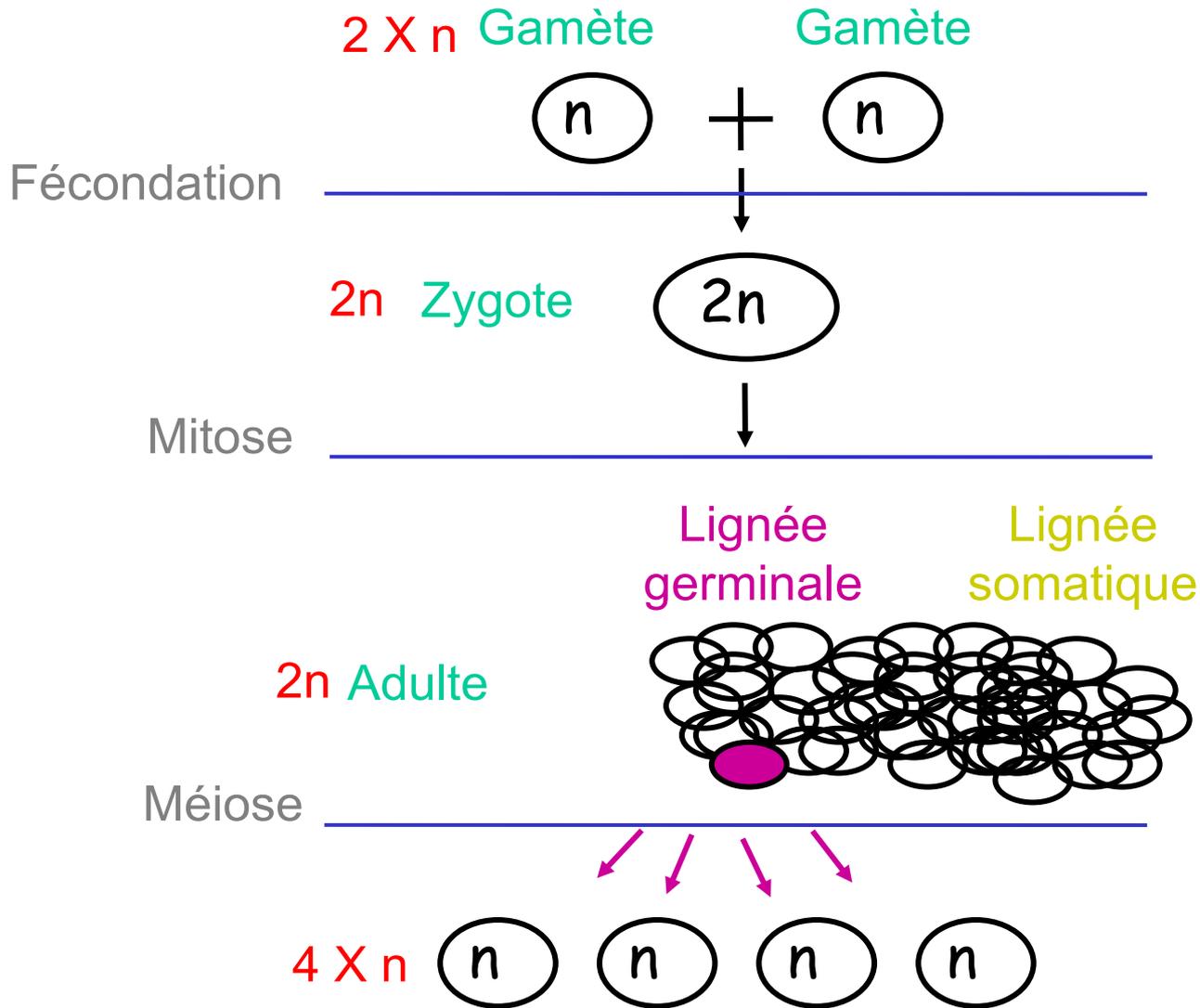
➤ lois de Mendel oubliées !

# Pas d'hérédité des caractères acquis : germen & soma



August Weismann, fin 19e siècle

# La théorie chromosomique de l'hérédité



**August Weissman (1902) : chromosomes = support de l'hérédité**

# Redécouverte des lois de Mendel

**Hugo de Vries & Carl Correns (~1900)** => redécouverte des lois de Mendel

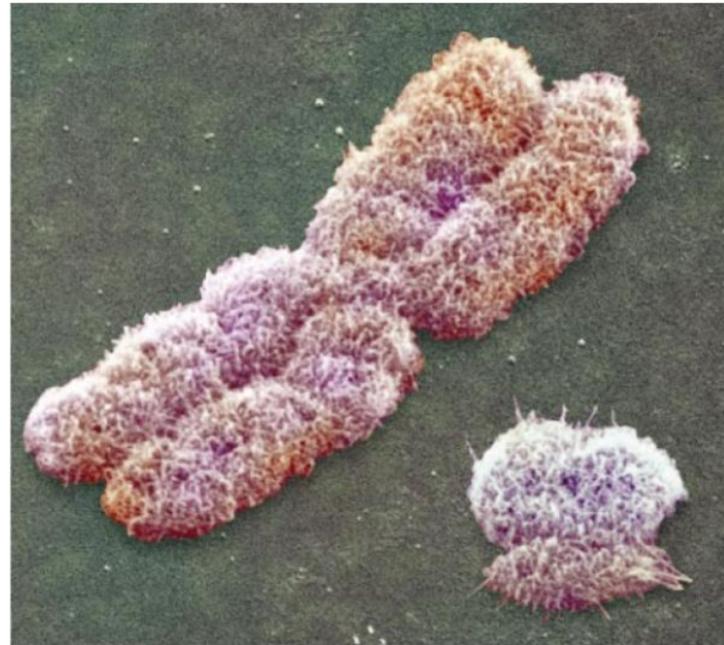
**Wilhelm Johanssen (1909)** => Une unité d'information discrètes postulées par Mendel appelée **GENE**

**William Bateson (~1910)**

=> 1 gène présente différentes

**formes alléliques**

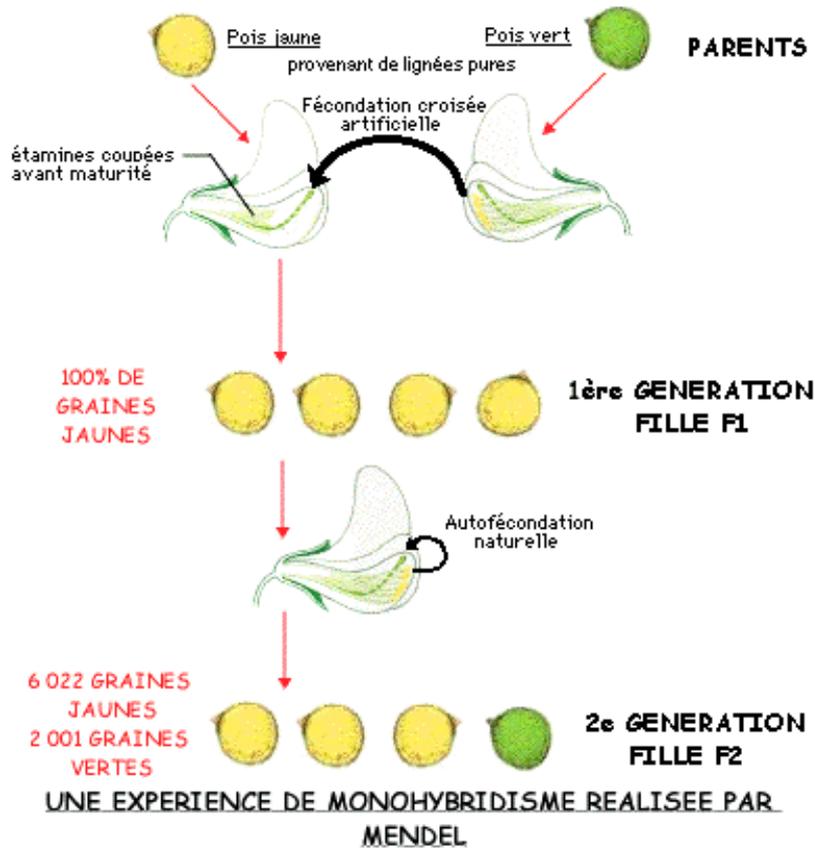
=> utilise le mot « génétique » pour nommer la science de l'hérédité



Les chromosomes à la méiose se comportent comme des facteurs mendéliens

=> Etablissement de groupes de liaison (**Thomas Morgan**)

# Redécouverte des lois de Mendel



A/A



a/a

Gamète femelle

Gamète mâle

A

a

Descendants de 1<sup>ère</sup> génération: A/a

Le caractère conféré par A est dominant

Gamètes femelles

	A	a
A	A/A	A/a
a	A/a	a/a

Pollen

**Découverte de la transformation génétique**

**Frederick Griffith (1928)**

**Caractérisation moléculaire du « principe transformant » :  
ADN**

**O. Avery, C. McLeod, M McCarthy (1943)**

**Structure de l'ADN**

**J. Watson et F. Crick (1953)**

**Code génétique**

**M. Nirenberg, G. Khorana et R. Holley (1968)**

# Le "dogme central" de la biologie moléculaire

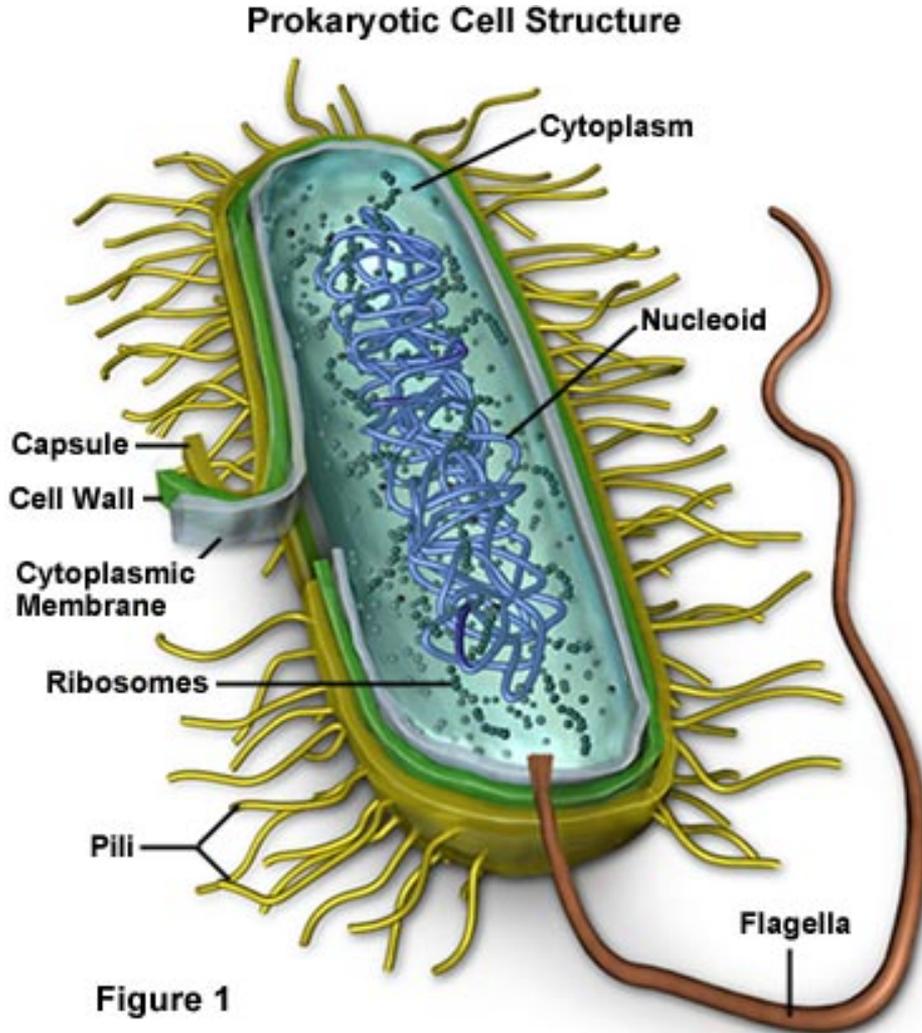


## Génétique moléculaire



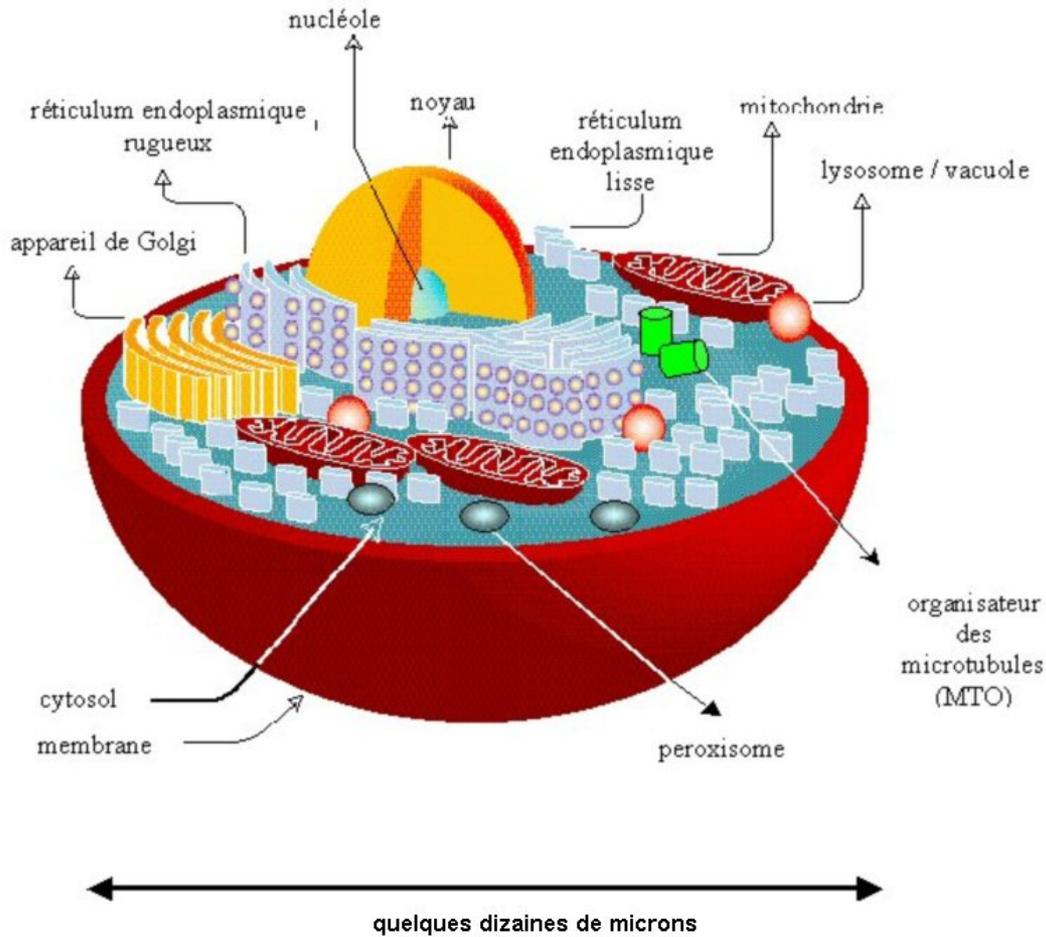
# **Rappels biologiques**

# Cellule Procaryote



- Unicellulaire
- Division par fission
- Pas de reproduction sexuée
- Souvent 1 chromosome circulaire
- Paroi complexe
- Pas de réseau de membrane interne
- Pas de cytosquelette
- Pas d'endocytose

# Cellule Eucaryote



- Unicellulaire & pluricellulaire
- Division par mitose
- Reproduction sexuée (méiose)
- Noyau & organelles
- Cytosquelette
- Endocytose

# Cycles de vie

Reproduction sexuée -> eucaryotes

bactéries = procaryotes -> pas de méiose

- Procaryotes : Perpétuation à l'identique par clonage (fissions) ?

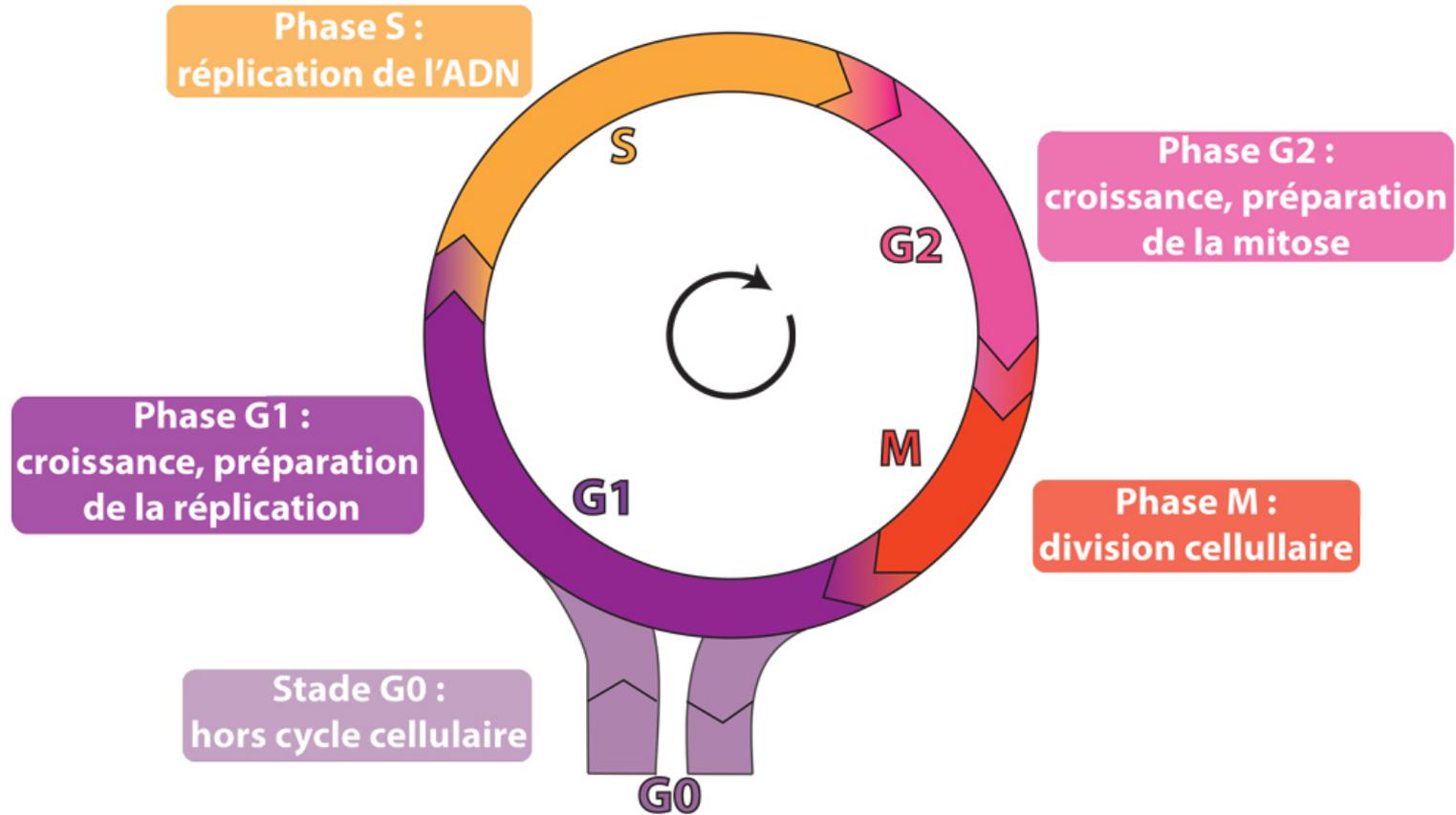


**NON !**

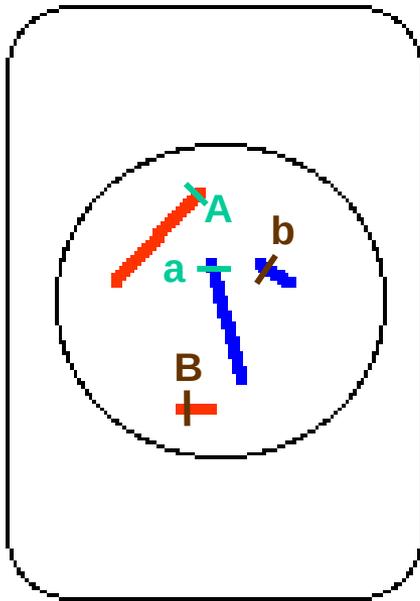
->

**PARASEXUALITE**

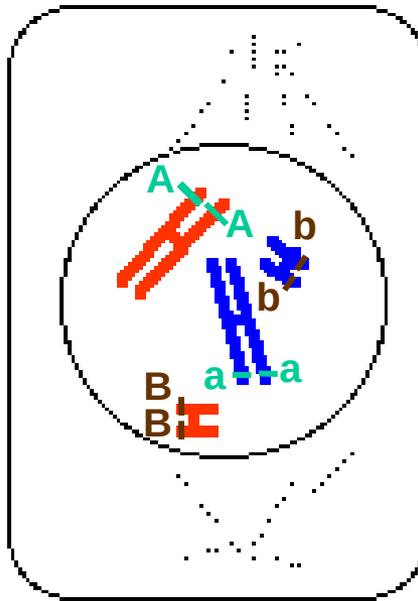
# Cycle cellulaire et mitose



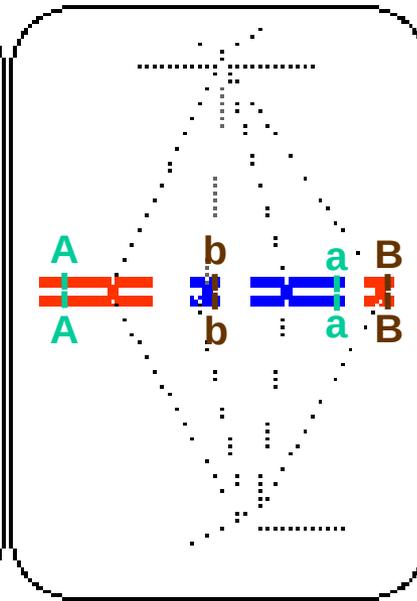
# MITOSE



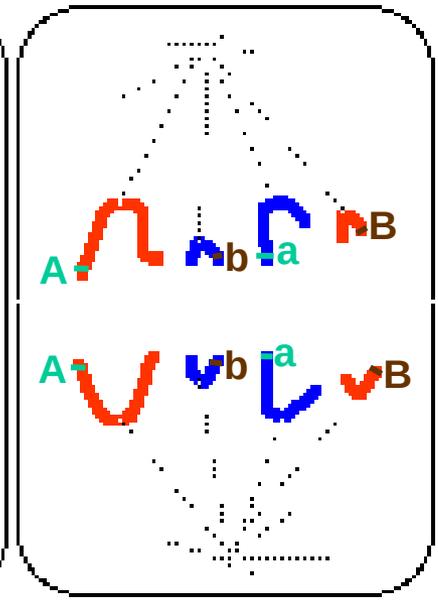
2 n



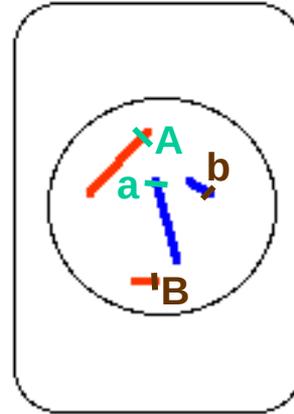
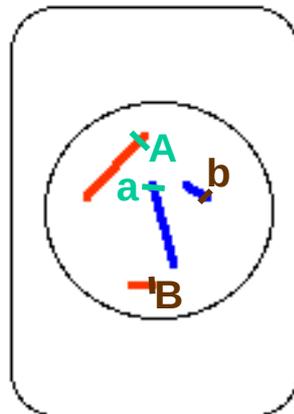
Prophase



Métaphase

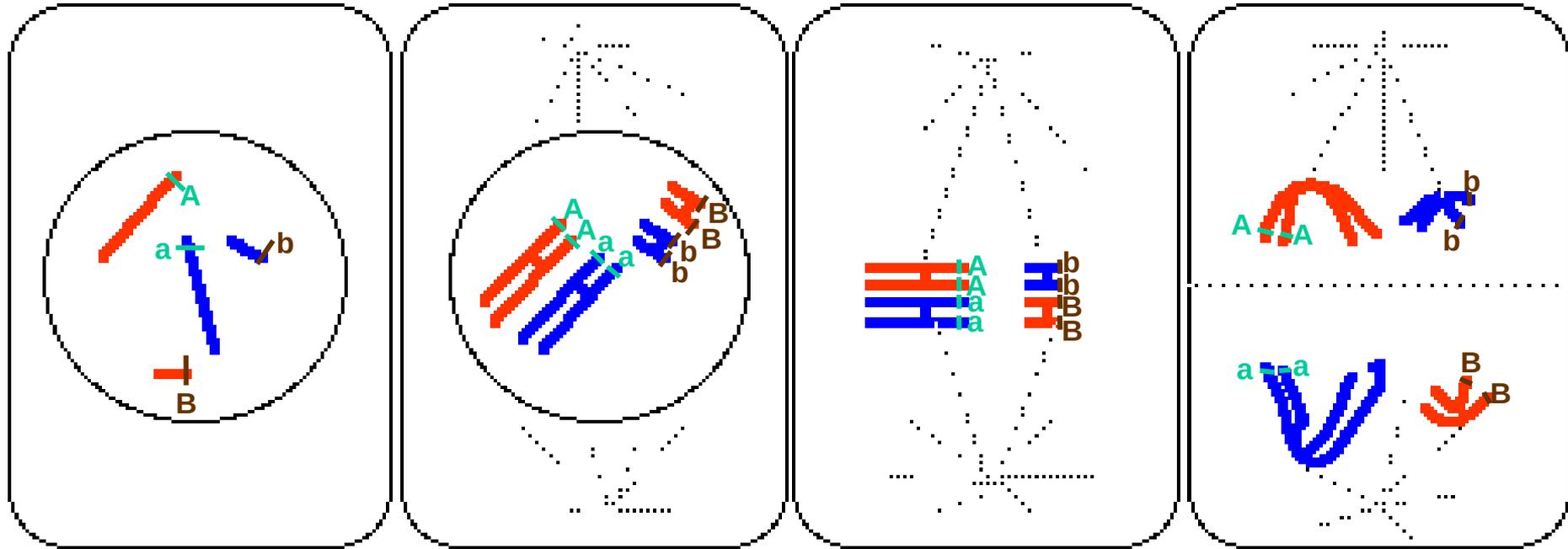


Anaphase



2 X 2 n

# Méiose I : Division Réductionnelle



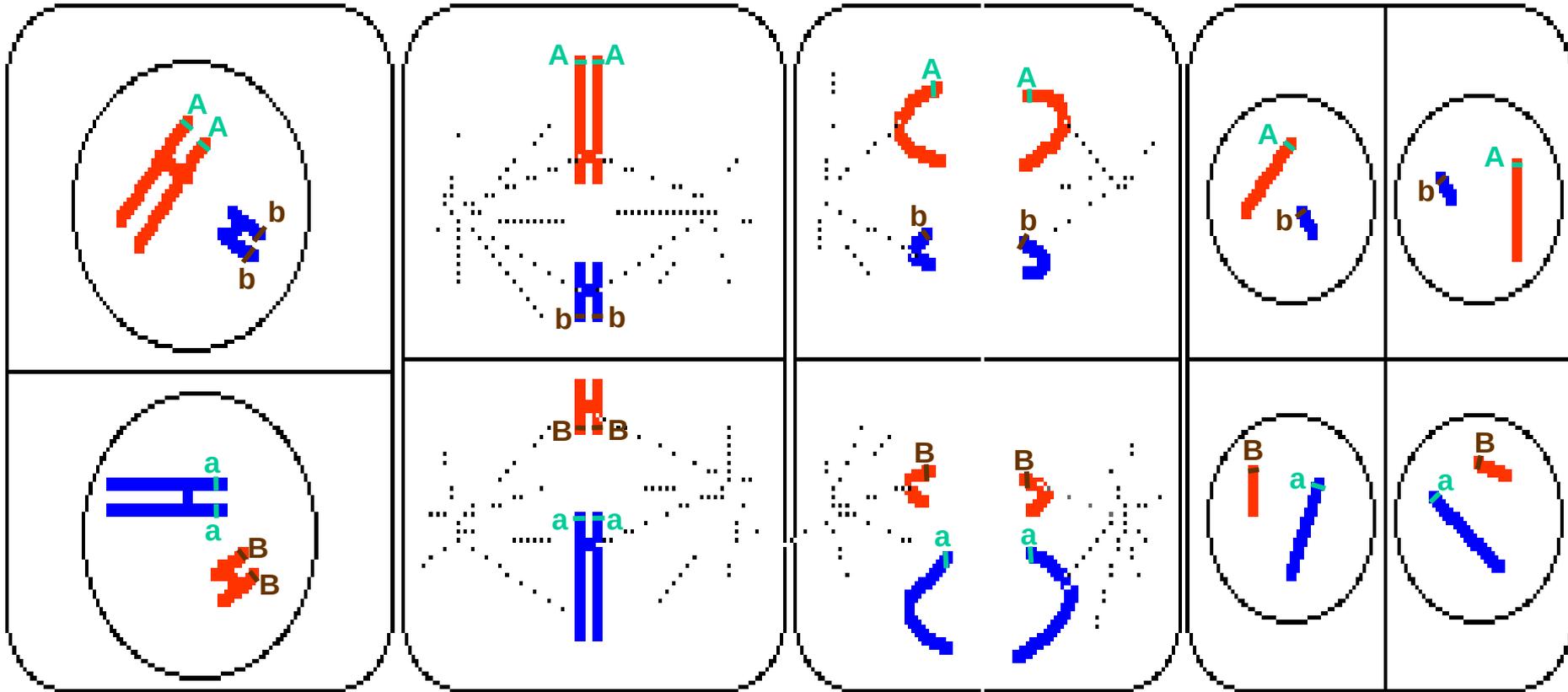
2 n

Prophase

Métaphase

Anaphase

# Méiose II : Division Équationnelle



Prophase

Métaphase

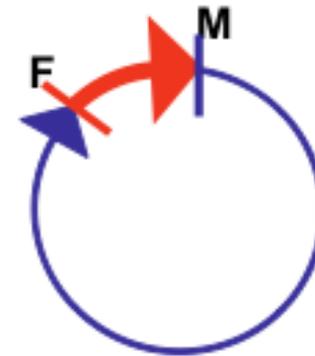
Anaphase

4 X n

# Modèles eucaryotes

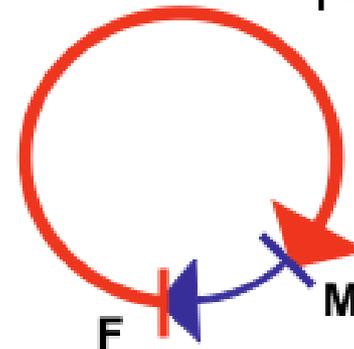
Si reproduction sexuée, cycle de vie: **alternance** phase  
haploïde (1n) et diploïde (2n)

- ✓ Cycle **haplobiontique**: phase **haploïde** dominante  
champignons (*S. pombe*, *N. crassa*, *C. reinhardtii*)



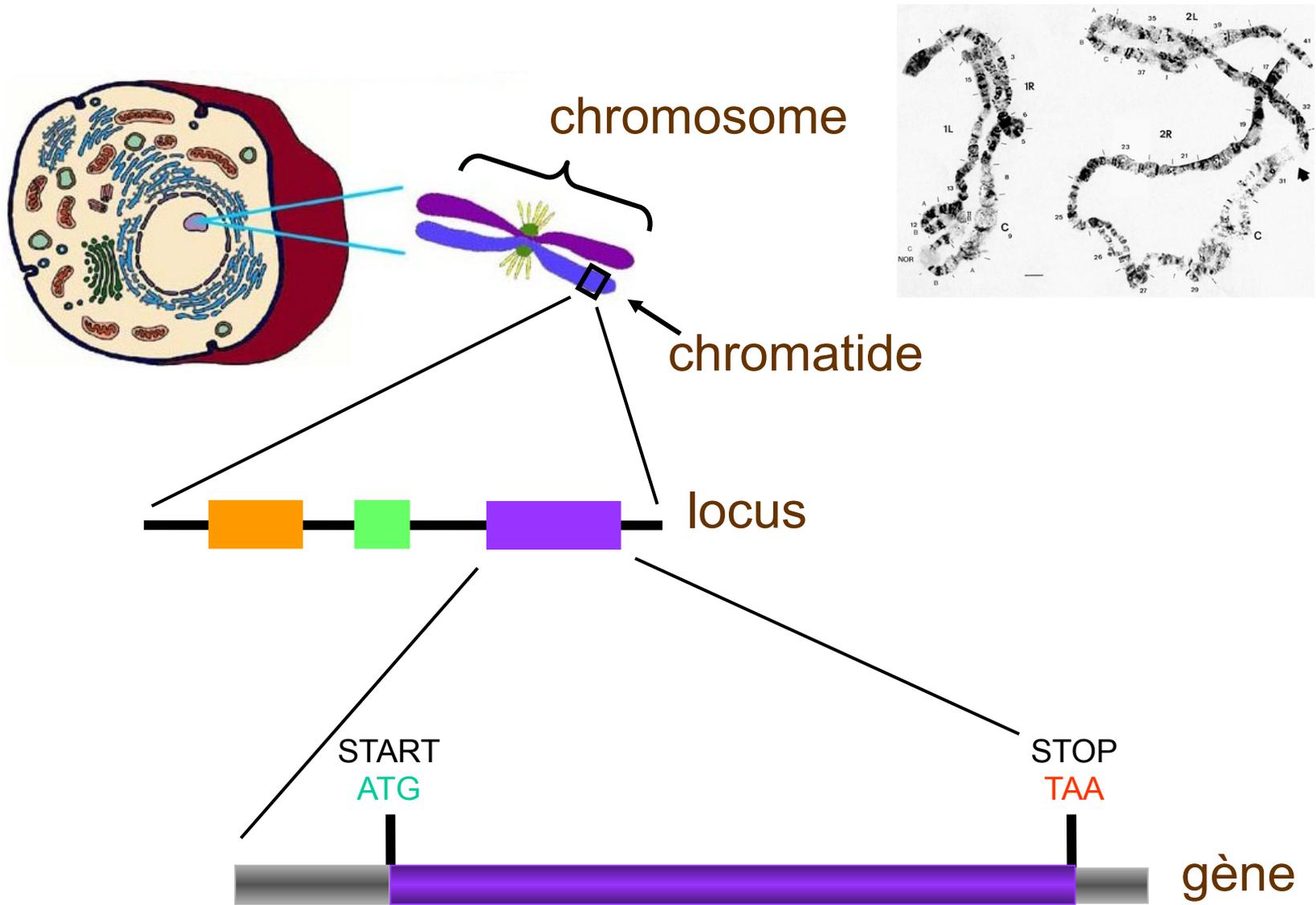
F= fécondation  
M= méiose

- ✓ Cycle **diplobiontique**: phase **diploïde** dominante,  
animaux, plantes

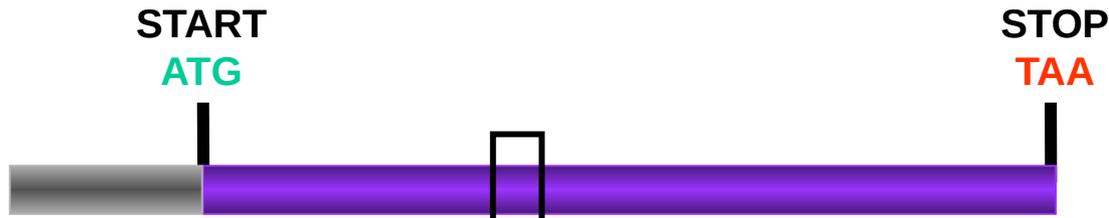


- ✓ Cycle **haplodiplobiontique**: phases de même durée ou bien croissance  
possible dans les deux états (*S. cerevisiae*)

# Définition physique d'un gène



# Définition fonctionnelle d'un gène



-CGGATCCGAAATTCGGTAC-

allèles

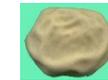
T<sup>+</sup>



Sauvage  
« référence »

-CGGATCCGAAGTTCGGTAC-

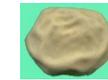
T1<sup>-</sup>



mutant1

-CGGATCCCAAATTCGGTAC-

T2<sup>-</sup>



mutant2

-CGGATCCGAAATTCGGAAC-

TA



Sauvage  
mutation neutre

-CTGATCCGAAATTCGGTAC-

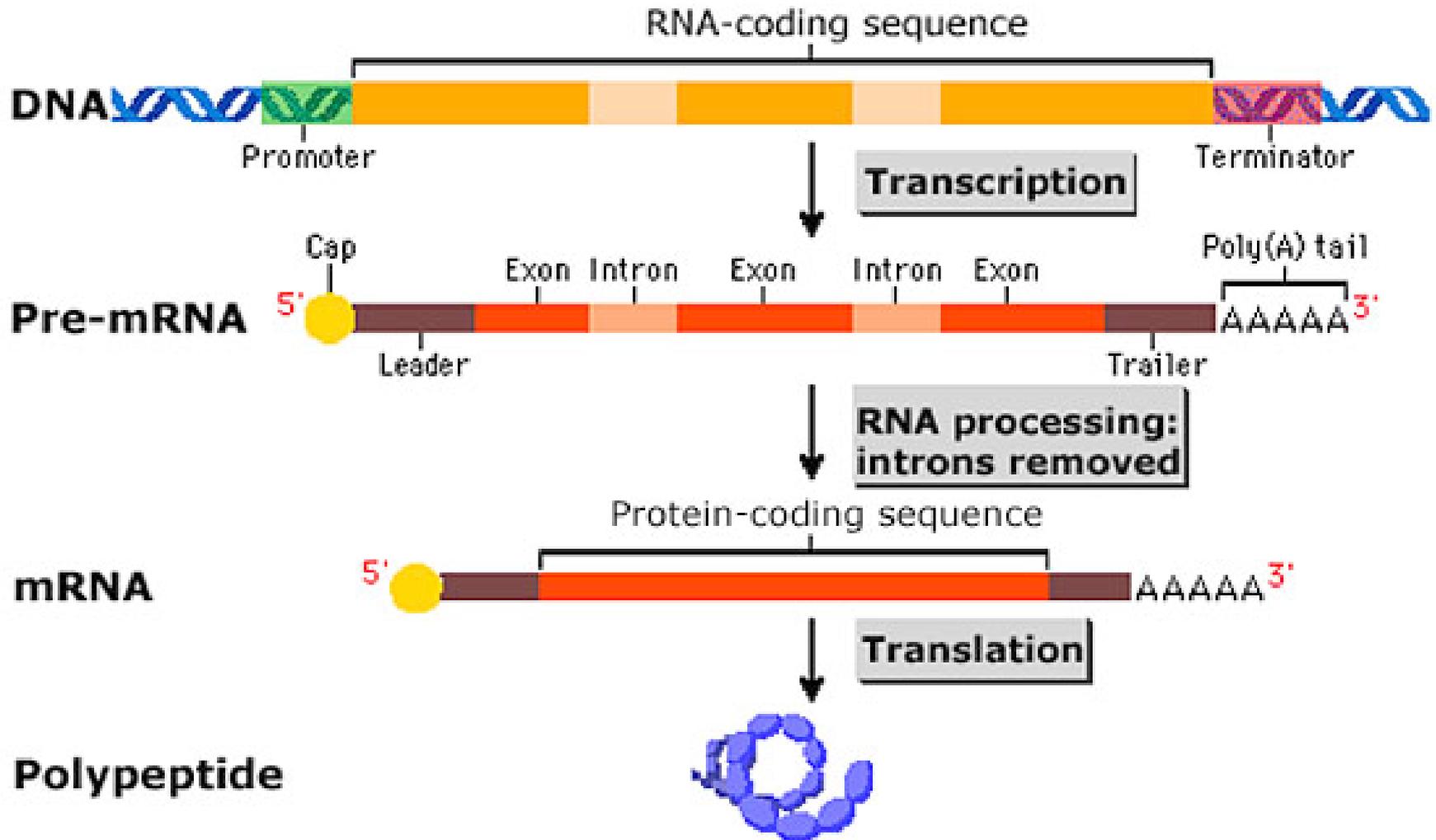
T3<sup>-</sup>



mutant3

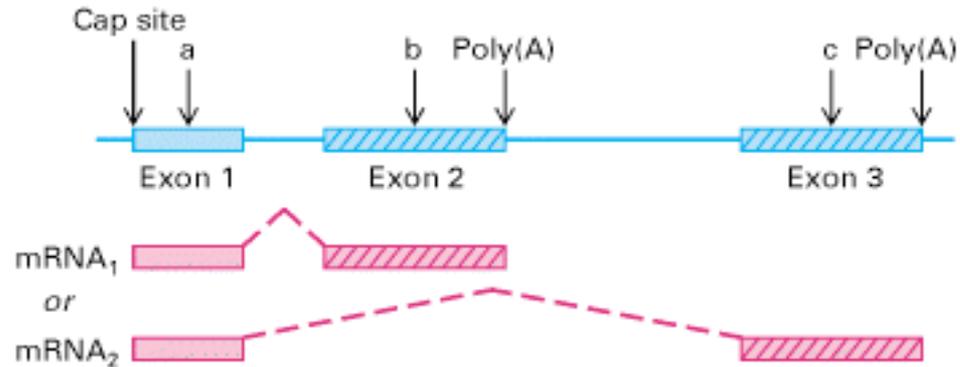
➤ Pour chaque gène : très grand nombre d'allèles possibles

# Organisation et structure des gènes chez les eucaryotes

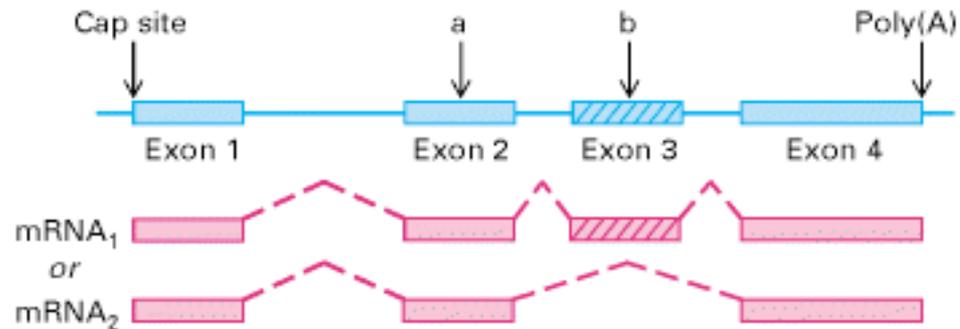


# Epissage alternatif

(a) Alternative 3' exons

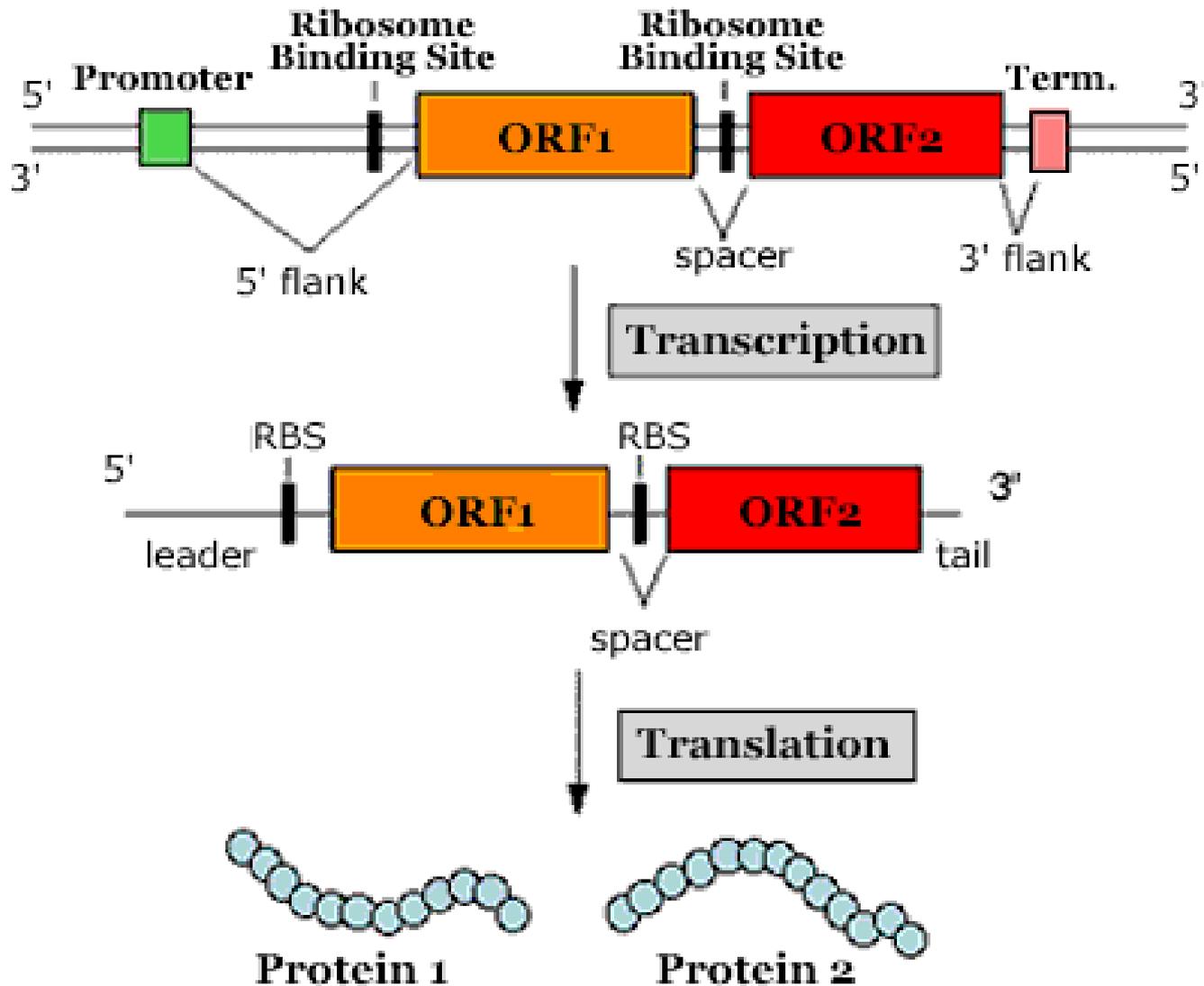


(b) Alternative internal exons



➤ Un gène = plusieurs protéines

# Organisation et structure des gènes chez les procaryotes



# **Rappels de définitions**

# GENOME

=

ensemble de tous les gènes d'un organisme

<https://www.gene2.fr>

# GENOTYPE

=

contenu en formes alléliques d'une souche donnée

✓ **Polymorphisme :**

Le fait qu'il existe plusieurs formes d'un caractère dans une population

✓ **Allèle :**

Une des nombreuses forme d'un gène

✓ **Homozygotie :**

Chez un organisme diplobiontique, le fait de porter le même allèle d'un gène donné sur les deux chromosomes homologues

✓ **Hétérozygotie :**

Chez un organisme diplobiontique, le fait de porter le deux allèles différents d'un gène donné sur les deux chromosomes homologues

✓ **Souches pures :**

Population expérimentale dont tous les individus possèdent le même génotype ce qui signifie que tous les gènes sont homozygotes

**populations expérimentales**  $\neq$  **populations naturelles**  
Sélection artificielle

- races
  - variétés
  - souches
- souches de référence

*Canis lupus familiaris*



*Canis lupus*



✓ **Dominant :**

Un phénotype est dominant s'il suffit qu'un seul des deux gamètes parentaux possède l'allèle correspondant pour conférer ce phénotype à la descendance.

✓ **Récessif :**

Alternativement, un phénotype est récessif s'il est nécessaire que les deux gamètes portent l'allèle correspondant

un même phénotype

=

un même génotype

**FAUX**



I  
T

[lisse]



I  
t

[lisse]



Lignée pétunia  
fleurs rouges



Lignée pétunias  
fleurs blanches



Première  
génération =  
F1



F1 homogène : 100%  
fleurs roses



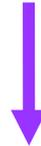
**CARACTERE SEMI-DOMINANT**

# GROUPES SANGUINS

Homme  
[A]



Femme  
[B]



Première  
génération =  
F1

Enfants  
[AB]

F1 homogène



**CARACTERE CO-DOMINANT**

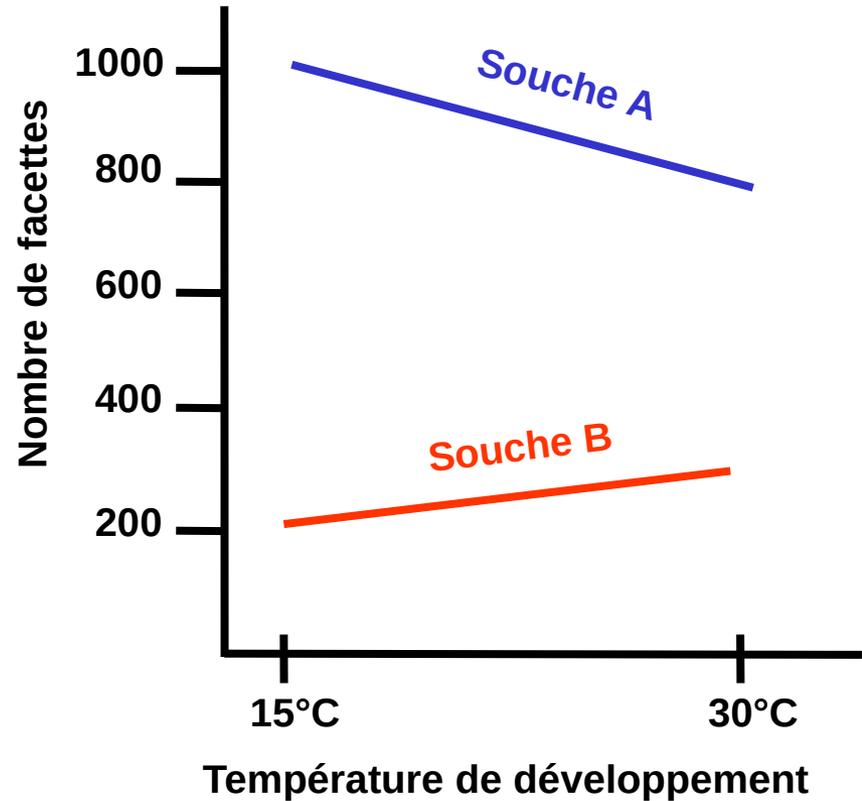
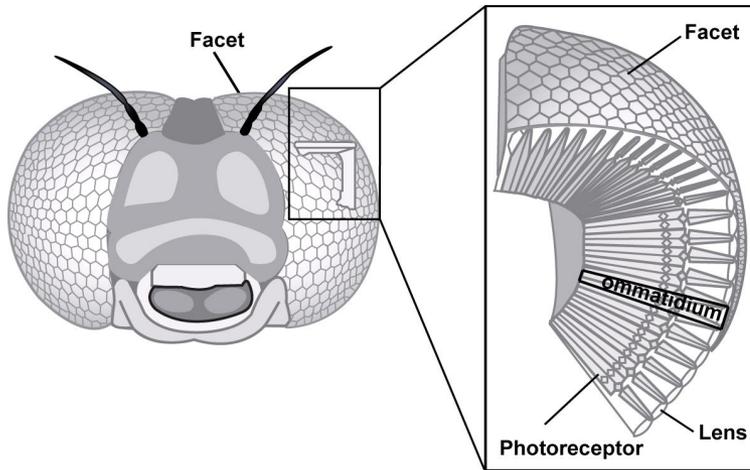
**un même génotype**  
**=**  
**un même phénotype**

**FAUX**



Le phénotype peut résulter de l'interaction  
entre le génotype et l'environnement

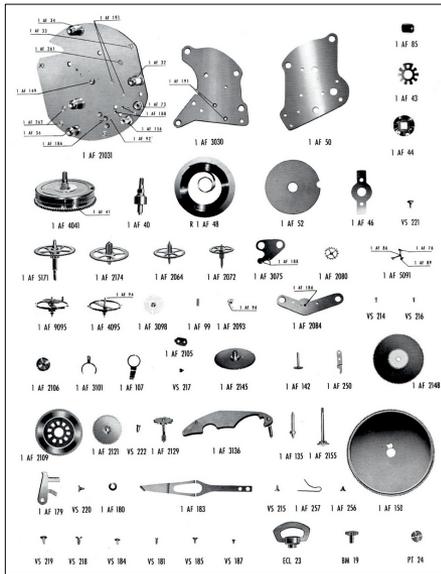
# EXEMPLE



**Norme de réaction** : ensemble des valeurs que peut prendre un phénotype en fonction des conditions environnementales

# La démarche génétique

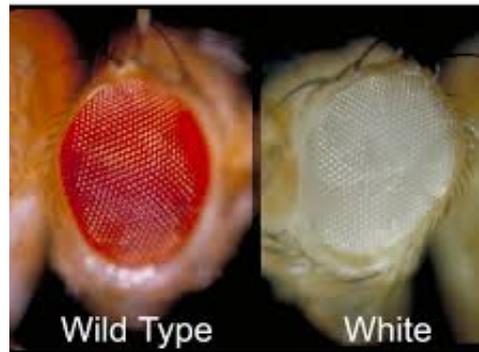
- Implique l'utilisation de variants génétiques (mutants) pour perturber la fonction biologique des cellules ou des organismes et, à partir de l'effet de ces mutations, en déduire le fonctionnement des cellules et des organismes.



# La démarche génétique

*Drosophila melanogaster*

Souche sauvage  
de référence



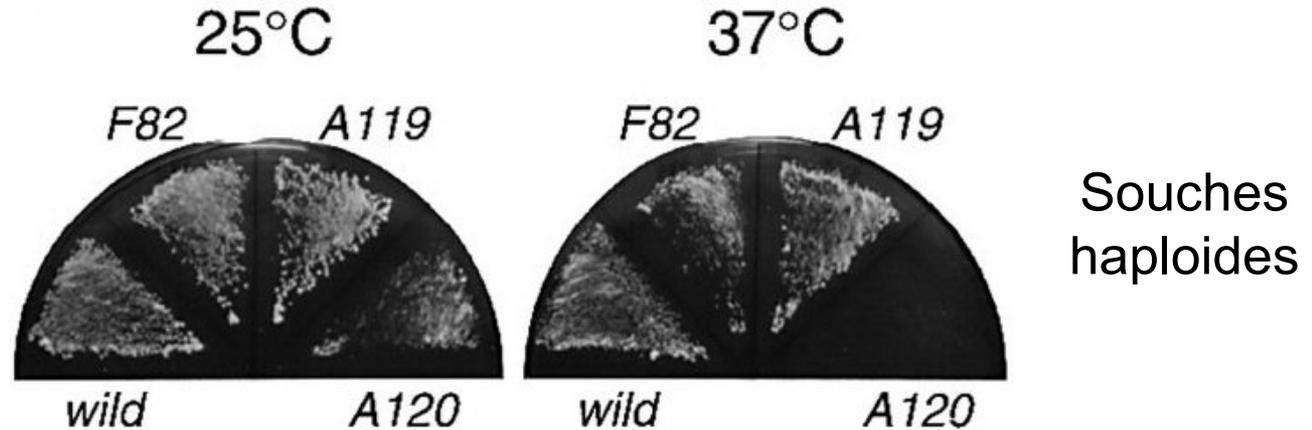
Souche mutante

Gène muté  
(‘white’)  
impliqué dans  
la synthèse de  
pigment

Absence  
de  
pigment



# ALLELES CONDITIONNELS



1 SSR et 3 souches mutantes (3 mutation différentes) :  
2 mutations thermostables + 1 mutation thermosensible

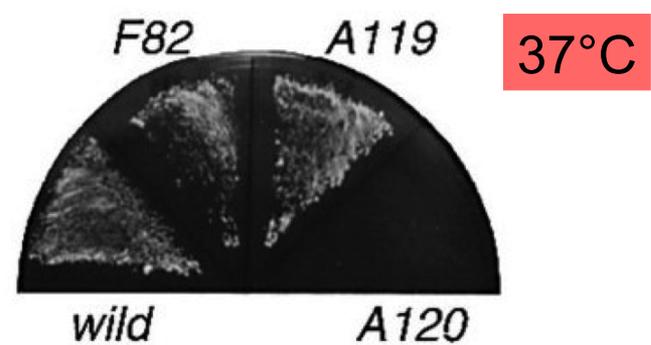
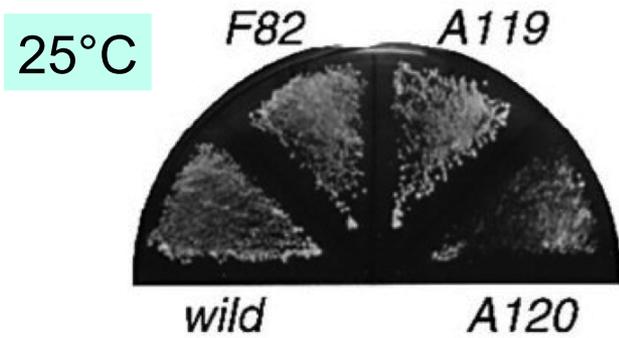
Si allèle confère sensibilité à haute température : **thermosensible**

Si allèle confère sensibilité à basse température : **cryosensible**



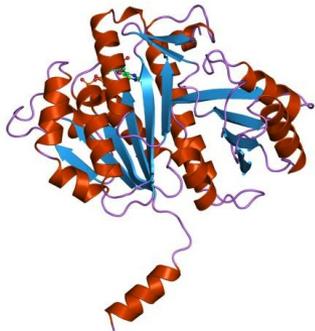
**Permet sélection de mutants impliqués  
dans des fonctions essentielles**

# ALLELES CONDITIONNELS

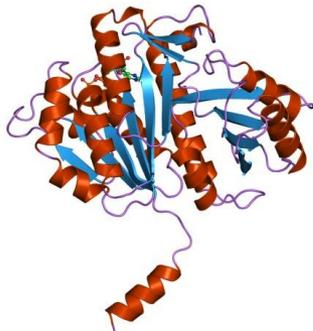


allèle *wild*

25°C



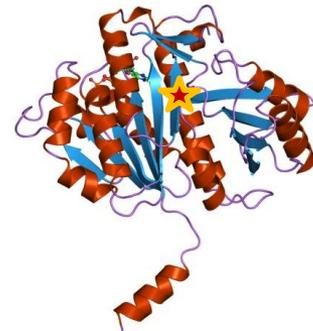
37°C



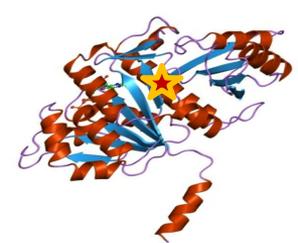
Conformation normale & Protéine active à toutes les conditions

allèle mutant thermosensible A120

25°C



37°C



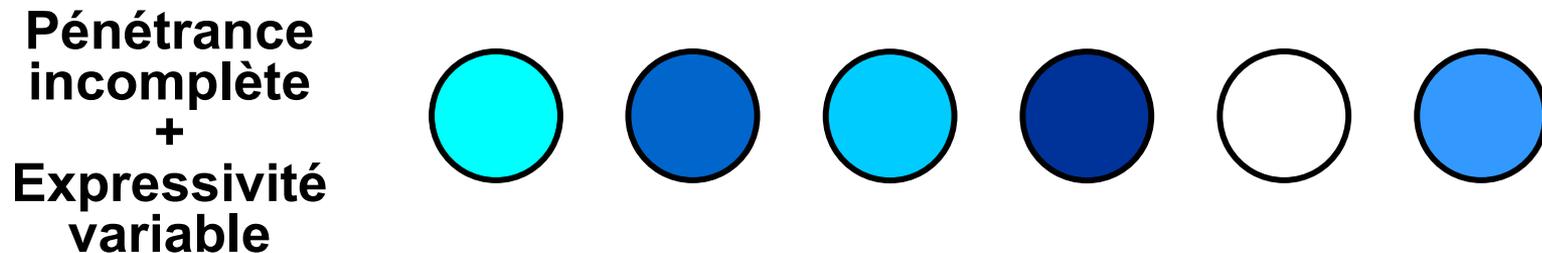
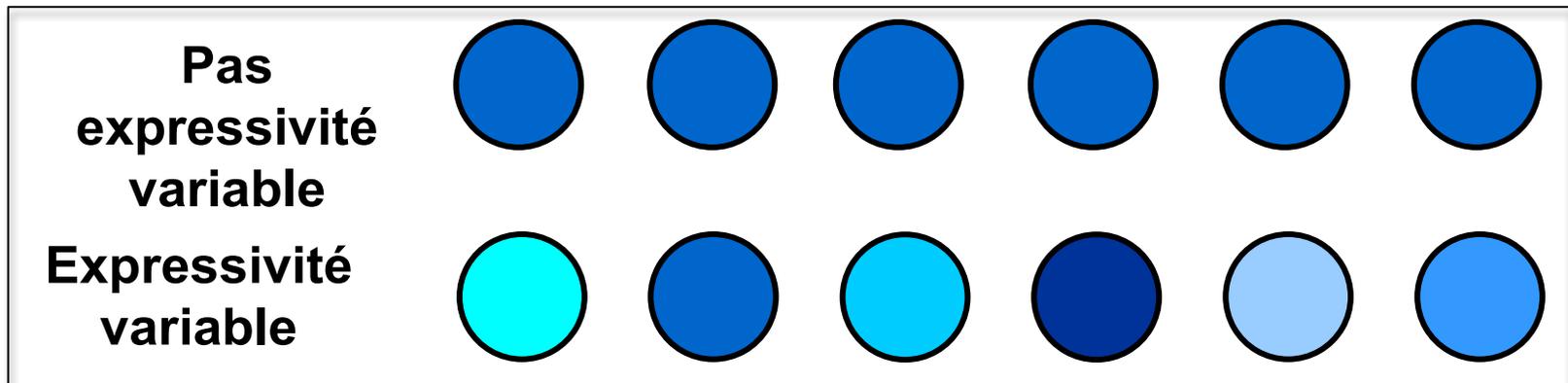
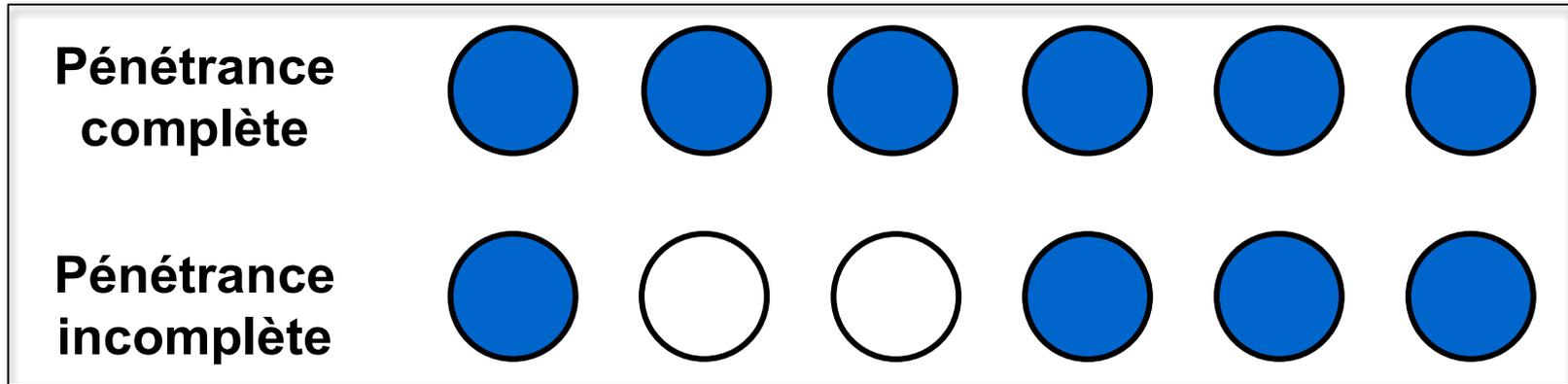
Condition PERMISSIVE

Conformation normale & Protéine active

Condition RESTRICTIVE

Conformation anormale & Protéine inactive

# Pénétrance et expressivité variables



**Pénétrance (tout ou rien)**

=

**pourcentage d'individus présentant le phénotype pour un génotype donné dans des conditions données**

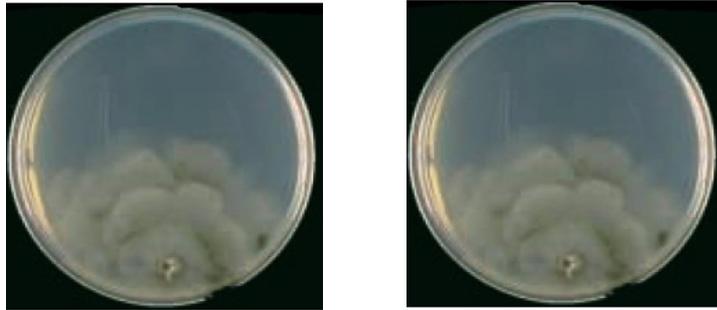
**Expressivité (expression graduelle)**

=

**degré d'expression d'un génotype donné pour un individu donné**

# EXEMPLES

## Pénétrance complète



$\Delta Trk1$  X  $\Delta Trk1$

$\Delta Trk1$

[Wavy]



100%

## Pénétrance incomplète



$\Delta Trk1$  X  $\Delta Trk1$

$\Delta Trk1$

[WT]

$\Delta Trk1$

[Wavy]



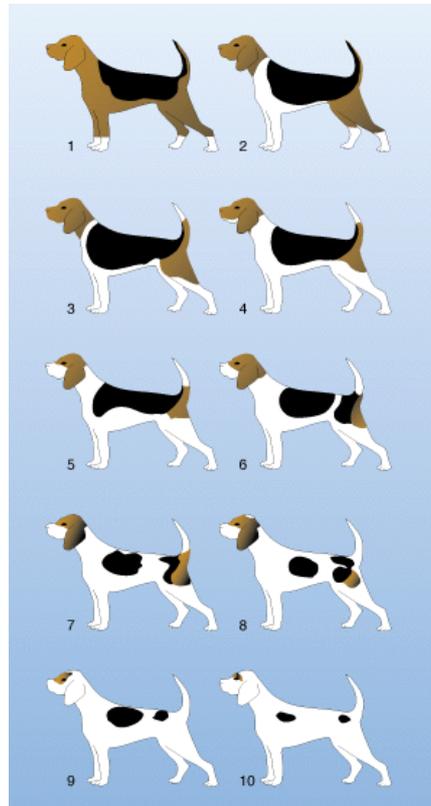
85%

15%

# EXEMPLES

Expressivité  
variable

Locus S:  
spotting factor  
 $S^p$



Chiens hétérozygotes  $S/S^p$

# EXEMPLES

## Expressivité variable



### **Polydactylie chez les chats**

Tous les chats dotés de l'allèle ont des doigts supplémentaires (pénétrance complète) mais leur nombre varie (expressivité variable)

Réalisation du phénotype

# CHATS SIAMOIS & CHATS BIRMANNS

Gène couleur 'C' :  $C > c^b$

$C > c^s$

$c^s/c^s$



$c^s/c^s$



$c^b/c^b$



$c^b/c^b$

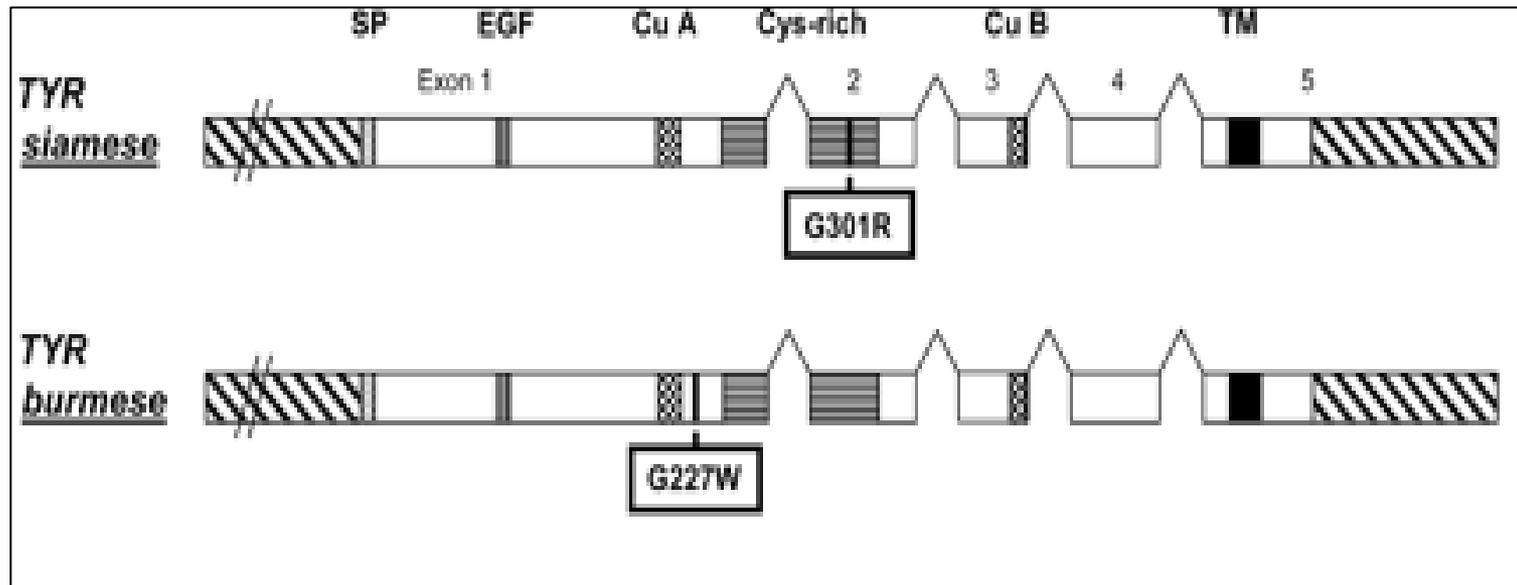
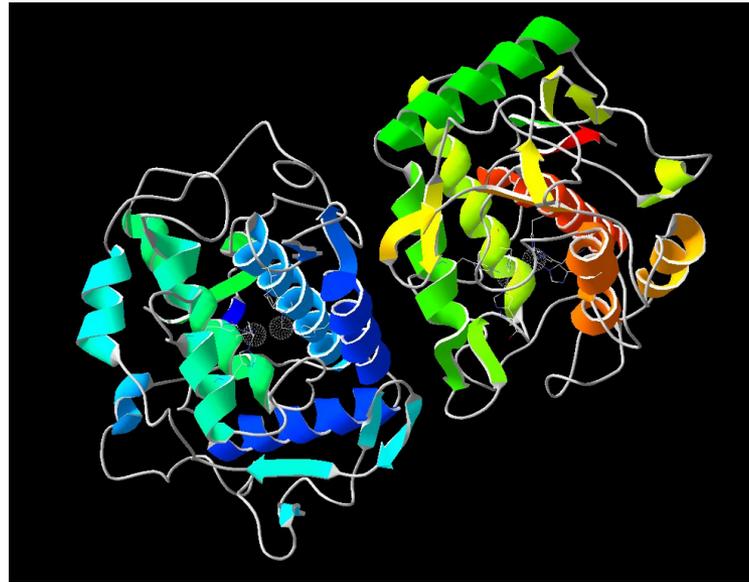


$c^s/c^s$

$c^s/c^b$

$c^b/c^b$

# Tyrosinase *Tyr*

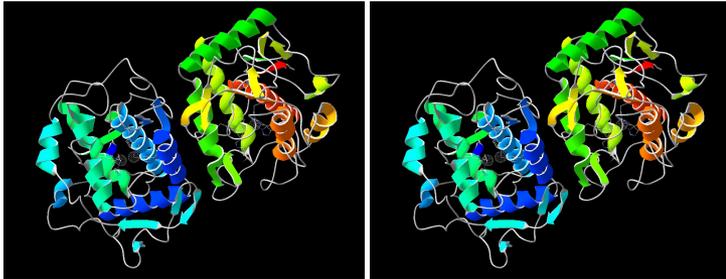


# $C^s$ et $C^b$ SONT DES ALLELES CONDITIONNELS

## Allèle $C^+$

< 38°C

38°C



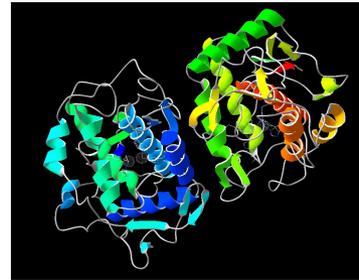
Conformation normale &  
Protéine active: synthèse  
de mélanine



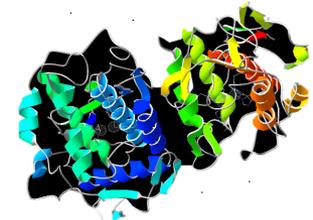
## Allèles mutants thermosensibles $C^s$ et $C^b$

< 38°C

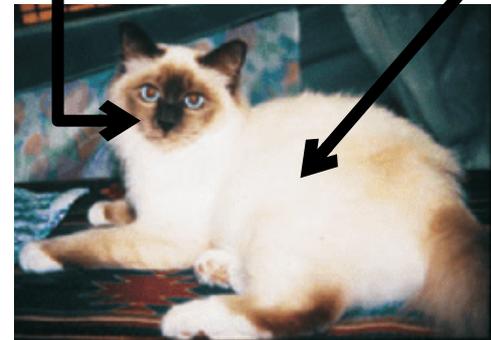
38°C



Conformation  
normale &  
Protéine active:  
synthèse de  
mélanine



Condition RESTRICTIVE  
Conformation anormale  
&  
Protéine inactive



# EVOLUTION DE LA COULEUR DES CHATS SIAMOIS



Les chats siamois  
naissent sans  
pigmentation



> 1 mois,  
La couleur recouvre le  
nez, la queue se teinte

> 4 mois  
La pigmentation est terminée :  
masque complet, oreilles et  
queue colorées, les  
chaussettes sont marquées



# **Mutants, mutagénèse, dommages et réparation de l'ADN**

## **Mutations = altération de la séquence**

- ✓ Une mutation peut concerner une seule paire de bases ou plusieurs paires de bases ou peut être une altération majeure de la structure du chromosome
- ✓ Une mutation peut être localisée dans une phase codante, dans un intron, dans un promoteur...
- ✓ Une mutation n'a pas toujours d'effet sur le phénotype
- ✓ Une mutation peut affecter la lignée somatique ou germinale

**MUTAGENESE => induit des dommages à l'ADN**

✓ spontanés

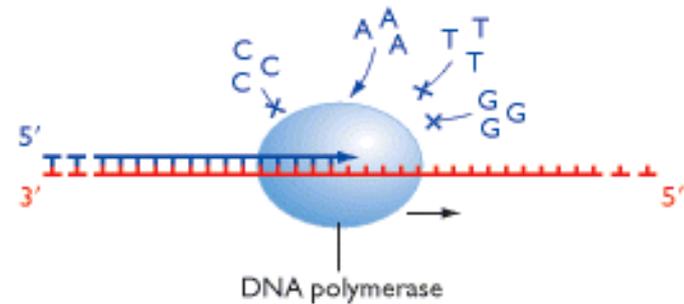
✓ induits (mutagènes biologiques, physiques, chimiques)

# Dommages spontanés à l'ADN

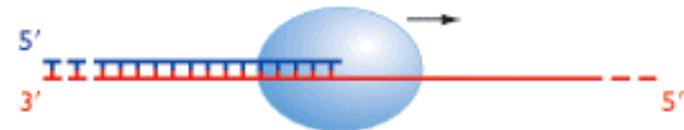
- ✓ Erreurs lors de la réplication dues au taux intrinsèque d'erreur des polymérases
- Aboutissent à des mésappariements (mismatches)

Polymérisation	$1 \cdot 10^{-5}$
Relecture (proof-reading)	$1 \cdot 10^{-7}$

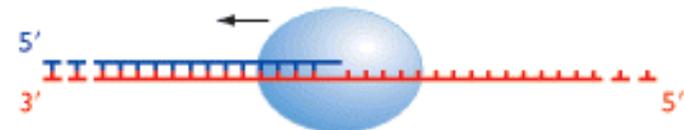
(A) Nucleotide selection



(B) 'Proofreading'



Last nucleotide is  
base-paired  
**POLYMERASE WINS**



Last nucleotide is not  
base-paired  
**EXONUCLEASE WINS**

# Dommmages spontanés à l'ADN

✓ Erreurs lors de la réplication :

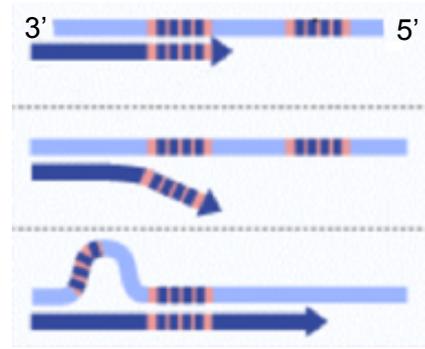
Formation de paires entre bases non complémentaires

- G/T (tautomérisation pyrimidines)
- A/C (tautomérisation purines)

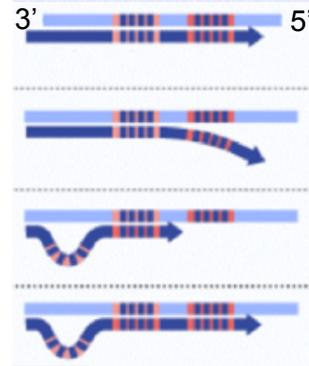
➤ Aboutissent à des mésappariements (mismatches)

# Dommmages spontanés à l'ADN

- Glissement lors de la réplication :



délétion



duplication

# Dommmages à l'ADN spontanés

- **Dépurination** (perte de la base, en général purine G ou A)

=> **site abasique**

si non réparé, la polymérase peut introduire n'importe quel nucléotide en face du site abasique lors de la réplication

- **Désamination** (A =>hypoxanthine, C=>U)

=> **changement d'appariement**

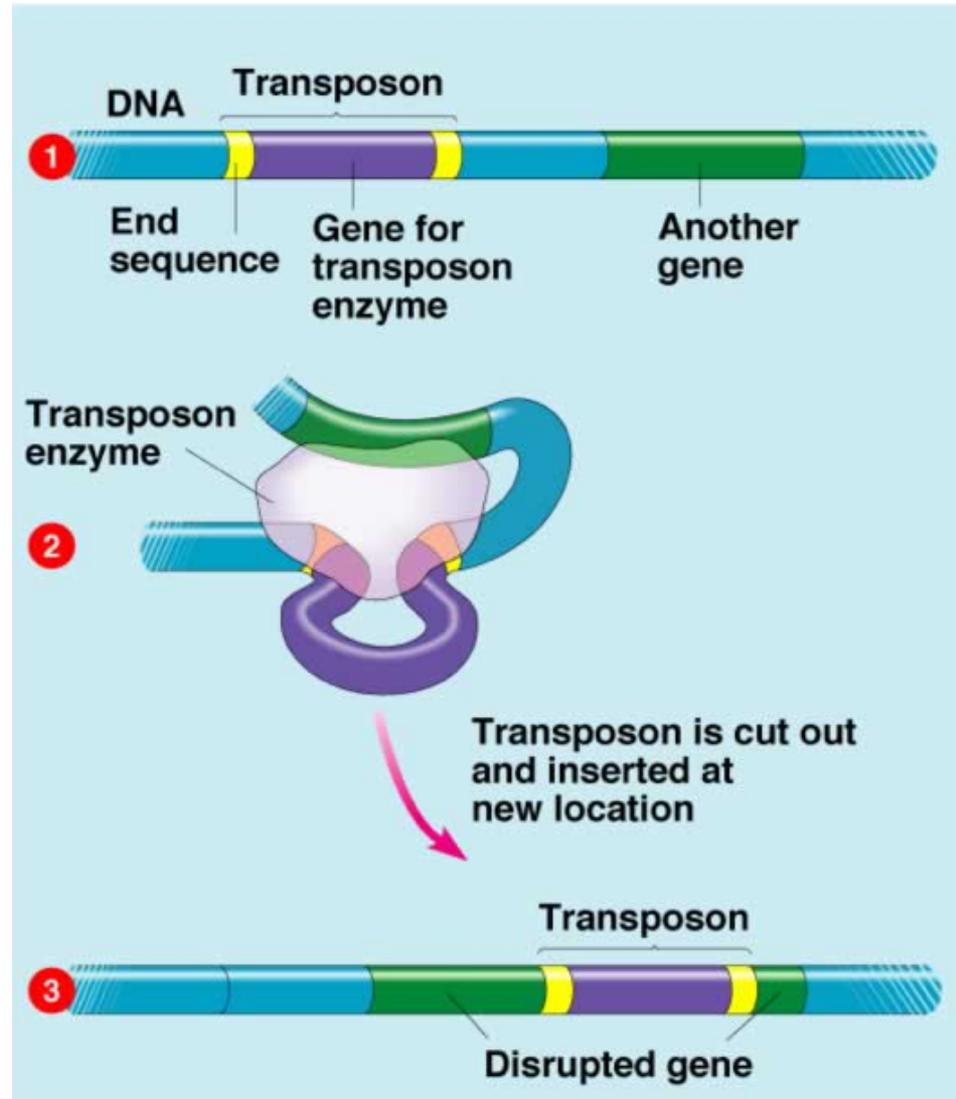
Désamination peut être spontanée ou induite (HNO<sub>2</sub>)

- **Dommmage oxydatif** : respiration et métabolisme produisent des oxydants (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, OH°...)

=> **toutes sortes de modifications des bases**

# Domages dûs à des mutagènes "biologiques"

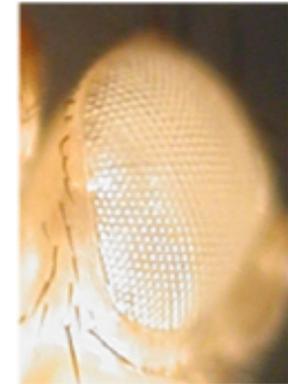
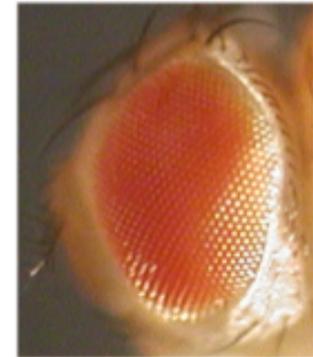
Transposons  
classe I :  
retrotransposons  
"copier-coller"



Transposons  
classe II :  
transposons ADN  
"couper-coller"

Chez la drosophile, le transposon "élément P" envahit les populations naturelles et cause de nombreuses mutations par insertion

Gène *white* de la Drosophile

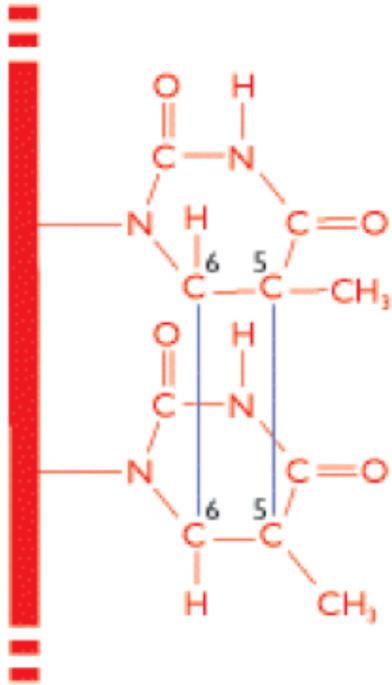


Transposons  
classe II:  
transposons ADN  
"couper-coller"

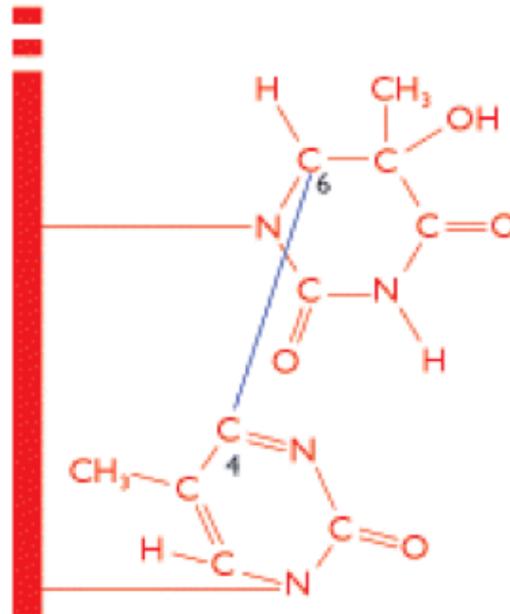
# Dommages induits = utilisation de MUTAGENES

## Mutagènes physiques

### Rayonnement Ultra-violet

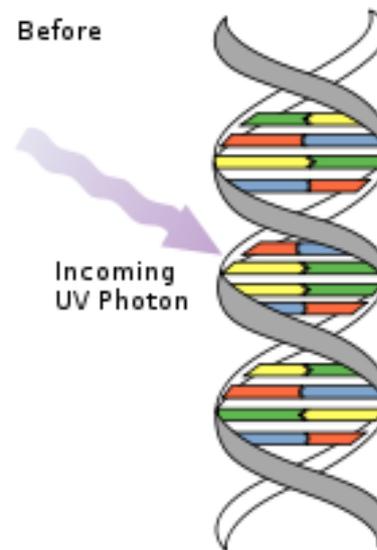


dimère de cyclobutane  
pyrimidine



photoproduit 6,4

Before



Incoming  
UV Photon

After



distorsion de la double  
hélice, désappariement,  
problème à la réplication

Dimères de thymine, parfois dimères de cytosine => dimères de pyrimidines

# Dommmages à l'ADN induits = MUTAGENES

## Mutagènes physiques

Rayonnement X et gamma : "radiations ionisantes"

Très énergétiques, pénètrent profondément les tissus

**-Effets mutagènes indirects** : formation de radicaux libres qui peuvent altérer les bases de l'ADN.

**-Effets mutagènes directs** : cassures des liaisons phosphodiester (cassure simple-brin, cassure double-brin).

# Dommmages à l'ADN induits = MUTAGENES

## Mutagènes chimiques

### Agents modifiant les bases:

**Acide nitreux** => Désamination des A et des C, appariements aberrants (digestion des nitrites de charcuterie)

Ethyl Methyl Sulfonate (**EMS**), Ethyl Ethyl Sulfonate (**EES**) => Methylation ou Ethylation de G, qui s'apparie alors avec T

**Gas moutarde** => Alkylation des bases, appariements aberrants

**Aflatoxines** => site abasique à la place d'un G (dans les noix ou graines oléagineuse moisies)

et beaucoup d'autres....

# Dommmages à l'ADN induits = MUTAGENES

## Mutagènes chimiques

### Agents analogues des bases :

peuvent être incorporés à la place des purines et des pyrimidines pendant la synthèse des nucléotides et être incorporés dans l'ADN pendant la réplication.

# Dommmages à l'ADN induits = MUTAGENES

## Mutagènes chimiques

### Agents intercalants :

sensiblement la même taille que les paires de bases, s'intercalent entre les bases

=> distorsion de la double hélice, problèmes lors de la réplication/réparation

=> petites délétions, insertions

Proflavine, acridine orange, bromure d'ethidium, benzopyrène (fumées, viandes brûlée...)

Psoralène: intercalant qui induit des liaisons inter- et intra-chaîne. (plantes: figes, céleri, persil...)

# Que faire ?

Systeme de detection



Arrêt du cycle cellulaire

Réparation

« mismatch repair »

« Excision repair »

Recombinaison

« NH End-Joining »

Recombinaison  
homologue

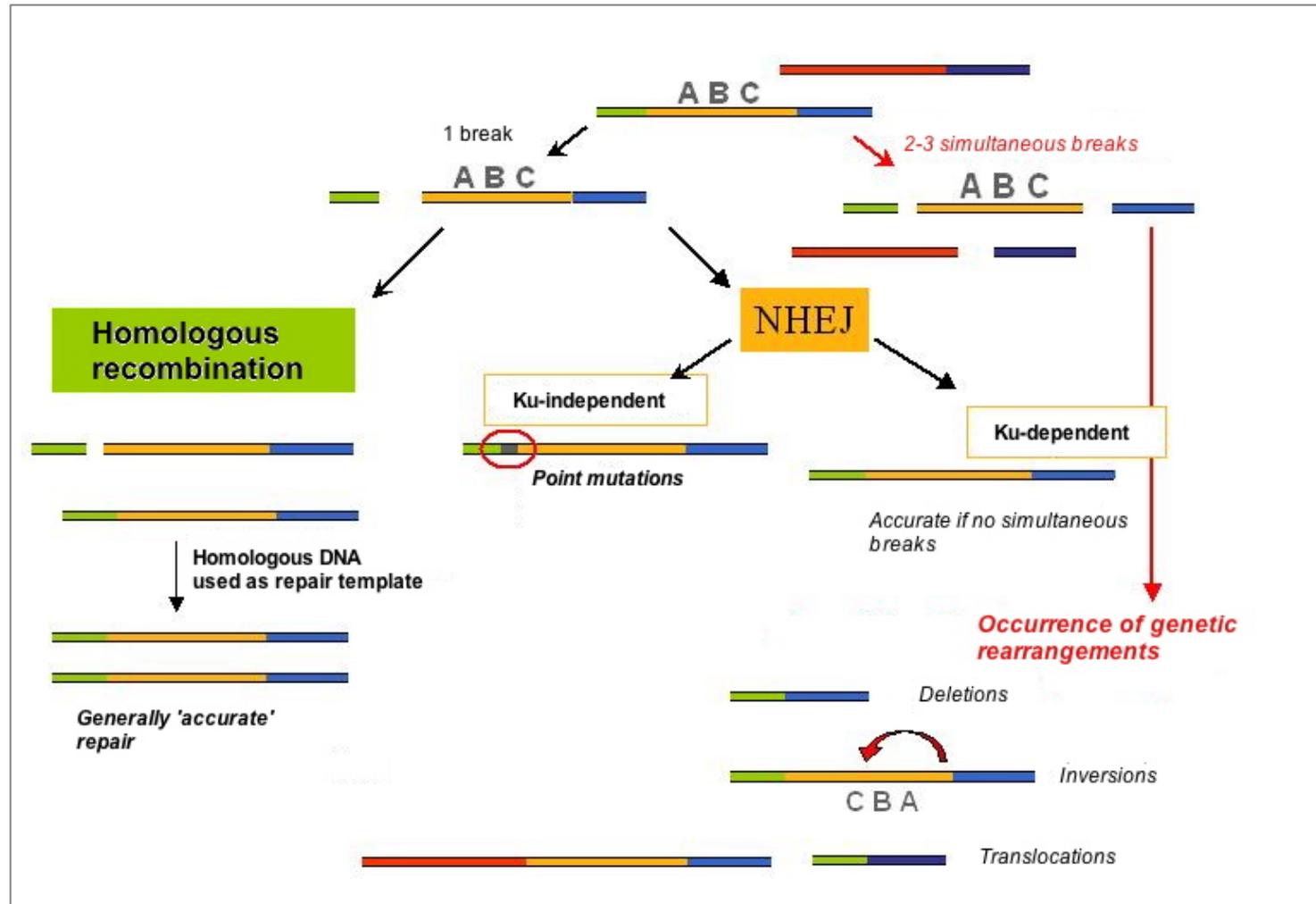
Apoptose

# Réparation de l'ADN

- ✓ Tous les organismes vivants ont des systèmes de réparation de l'ADN.
  - ✓ La réparation peut aboutir à la séquence de départ
    - pas de mutation
  - ✓ La réparation peut aboutir à une séquence différente
    - Mutation
- ⇒ Mécanismes de réparation des dommages à l'ADN :  
voir cours BM L3 S5

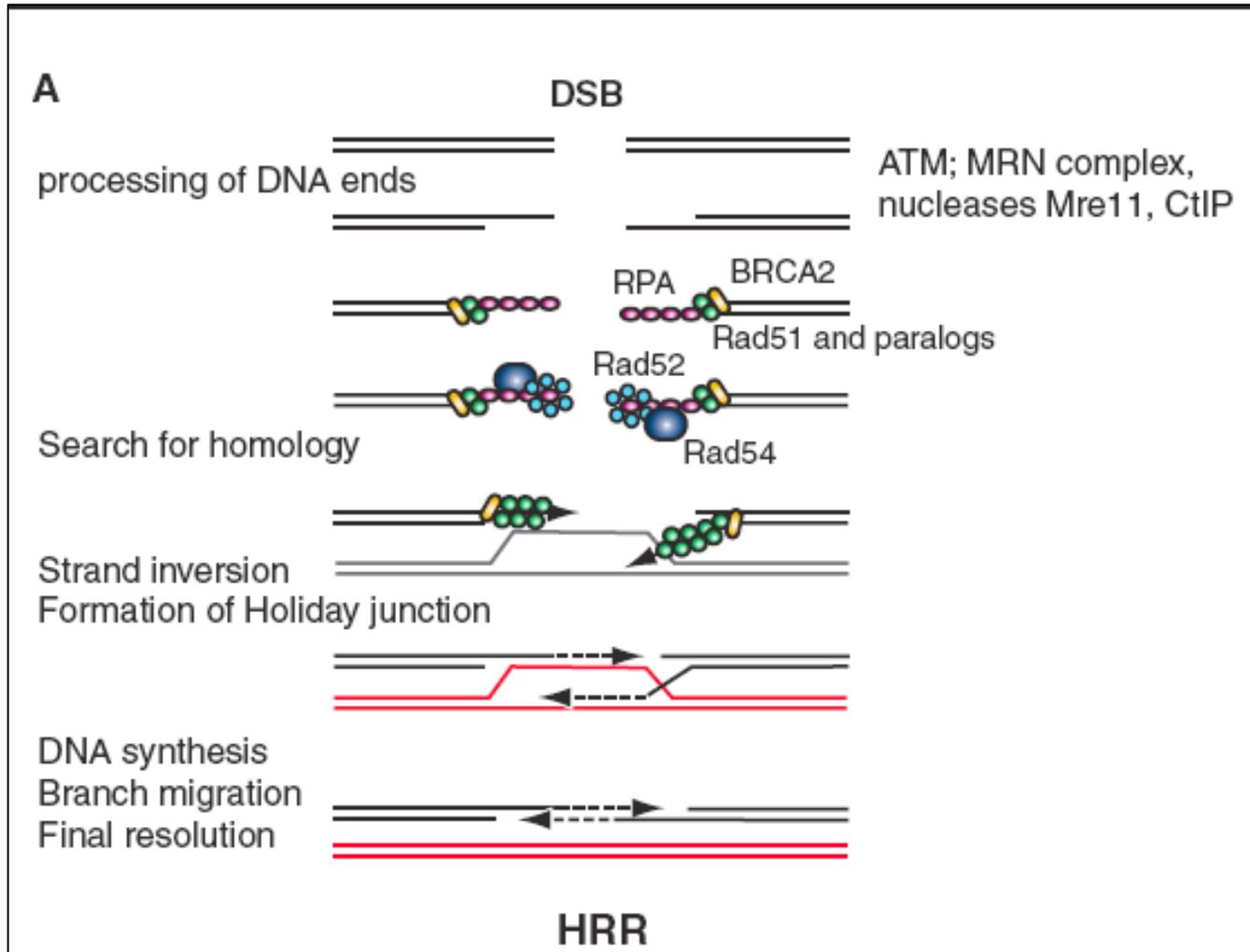
# Réparation des cassures double brin

## Non Homologous End Joining

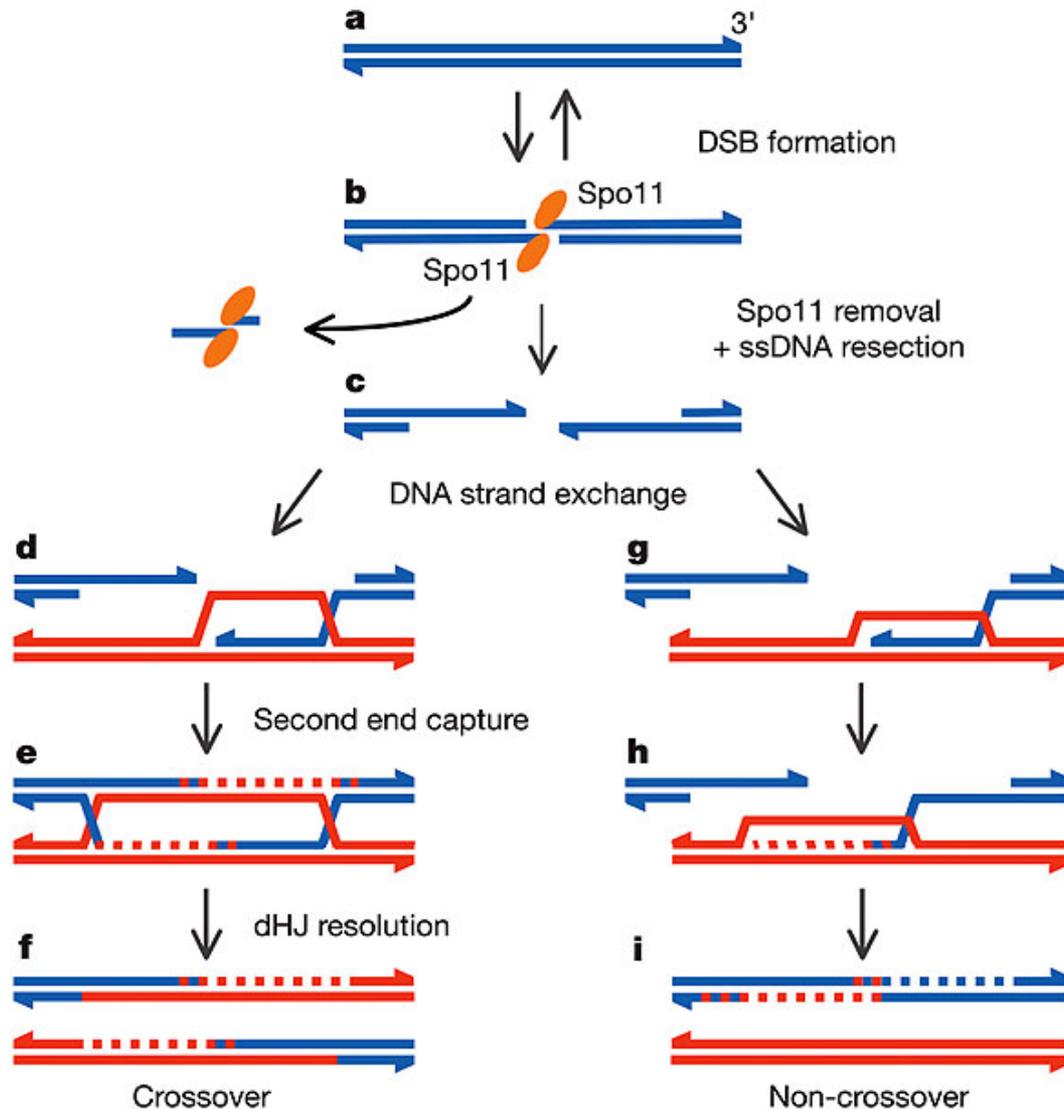


# Réparation des cassures double brin

## Recombinaison Homologue

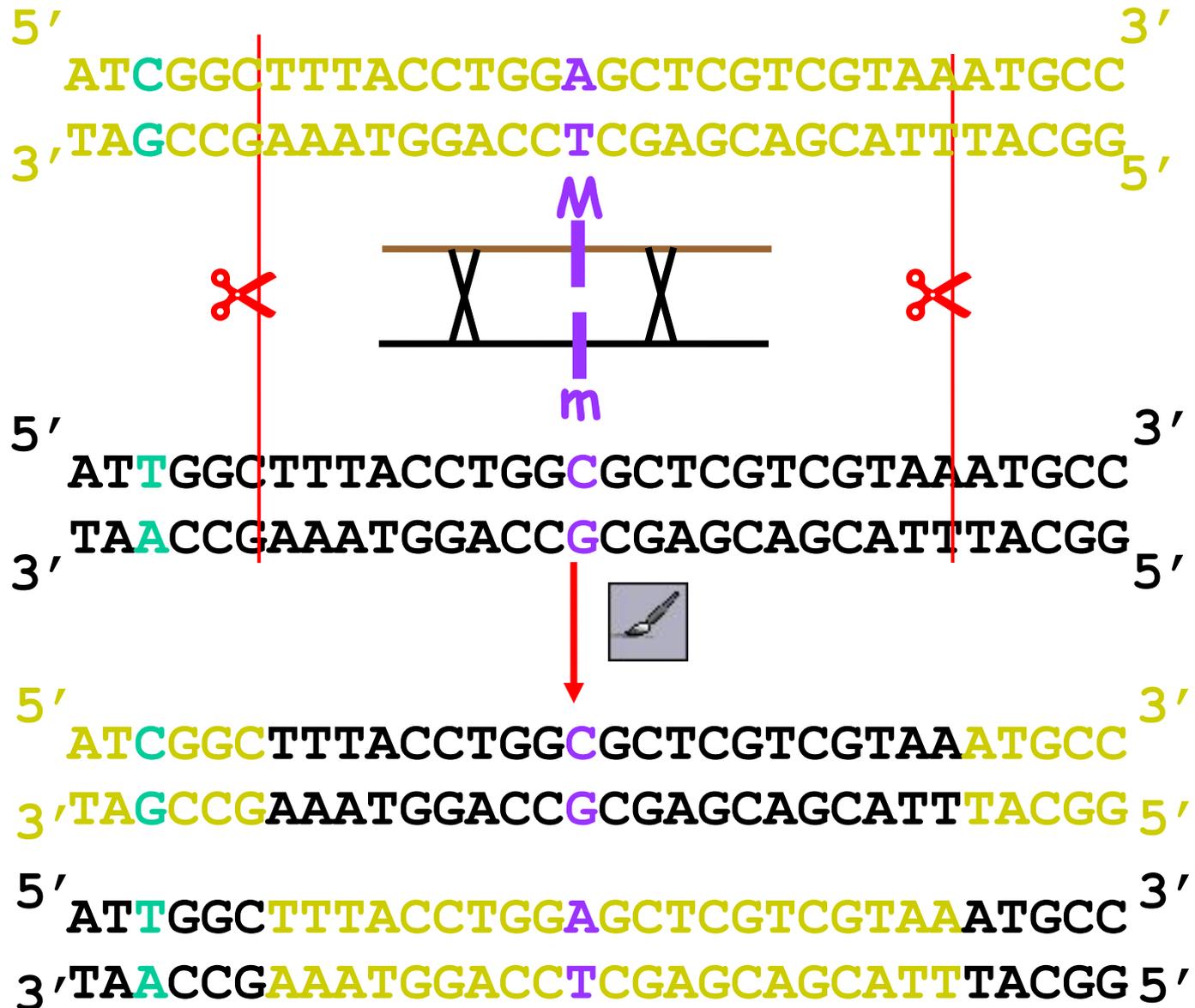


# Cassures double brin programmées : méiose



Nouvelles associations alléliques

# Recombinaison homologue : crossing-over



- ✓ Les génomes subissent donc constamment des lésions.
- ✓ Si les lésions ne sont pas réparées, cela est, souvent, fatal pour la cellule.
- ✓ Si les lésions sont réparées, les mécanismes de réparation peuvent entraîner une modification de la séquence de l'ADN, donc une mutation.
- ✓ Des modifications éventuelles de la séquence de l'ADN sont également dues aux erreurs des DNAPolymérases.
- ✓ Les mutations ont un effet sur le phénotype, ou pas.
- ✓ Les mutations ayant un effet sur le phénotype peuvent être sélectionnées, contre-sélectionnées, ou neutres au cours de l'évolution.

Dans une cellule humaine en culture et par division...

2.10<sup>4</sup> cassures simple brin

1.10<sup>4</sup> bases dépurinées

5.10<sup>3</sup> bases alkylées

2.10<sup>3</sup> bases oxydées

600 bases désaminées

10-20 cassures double brins



# **Effets moléculaires des mutations**

5'- TTG - 3'  
3'- AAC - 5'

↓  
Réplication  
↓

TTG  
AAC



UUG



Leu

**Protéine  
native**

CTG  
GAC



CUG



Leu

Mutation  
neutre

**Protéine  
native**

TAG  
ATC



UAG



STOP

Mutation  
non sens

**Protéine  
tronquée**

TTT  
AAA



UUU



Phe

Mutation  
faux sens

**Protéine  
modifiée**

5'-TGG TTT TGA TG - 3'  
3'-ACC AAA ACT AC - 5'  
Trp Phe STOP

**Protéine  
modifiée et  
tronquée**

↑  
Délétion  
↓

Décalage de  
phase de lecture

5'-TGG GTT TTG ATG - 3'  
3'-ACC CAA AAC TAC - 5'  
Trp Val Leu Met

↓  
Insertion  
↓

5'-TGG GTT ATT GAT G - 3'  
3'-ACC CAA TAA CTA C - 5'  
Trp Val Ile Asp

**Protéine  
modifiée**