

# Les interactions géniques

## La suppression

# Démarche génétique

**=> possibilité d'aborder des questions biologiques complexes**

❖ recherche de mutants

❖ recherche de suppresseurs

✓ Etudes structure/fonction(s) d'une protéine donnée

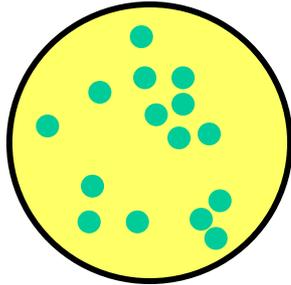
✓ Mise en évidence d'interactions entre macromolécules : réseaux d'interactions

# Démarche expérimentale : isoler des supresseurs

SSR : a<sup>+</sup> [ade<sup>+</sup>]

Souche mutante 1 : a<sup>1</sup> [ade<sup>-</sup>]

mutagénèse

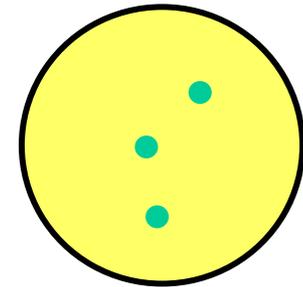


MM + Adénine

Souche mutante 1 : a<sup>1</sup> [ade<sup>-</sup>]



répliques  
sur MM

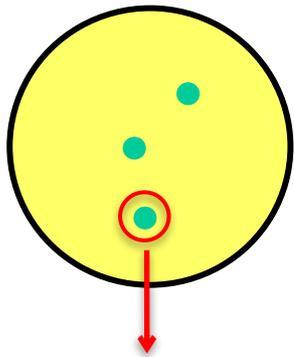


MM

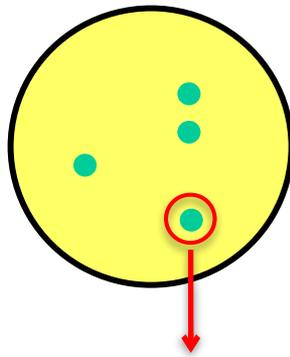
4 colonies [ade<sup>+</sup>]

=> Révertants phénotypiques

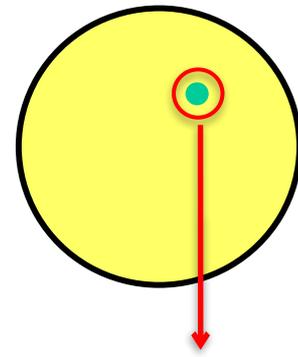
Mutation(s) additionnelle(s) qui restaure(nt) un phénotype sauvage  
Plusieurs mécanismes possibles ⇔ plusieurs génotypes possibles



Souche révertante 1  
[ade+]



Souche révertante 2  
[ade+]



Souche révertante 3  
[ade+]

Souche révertante [ade+] X SSR [ade+]

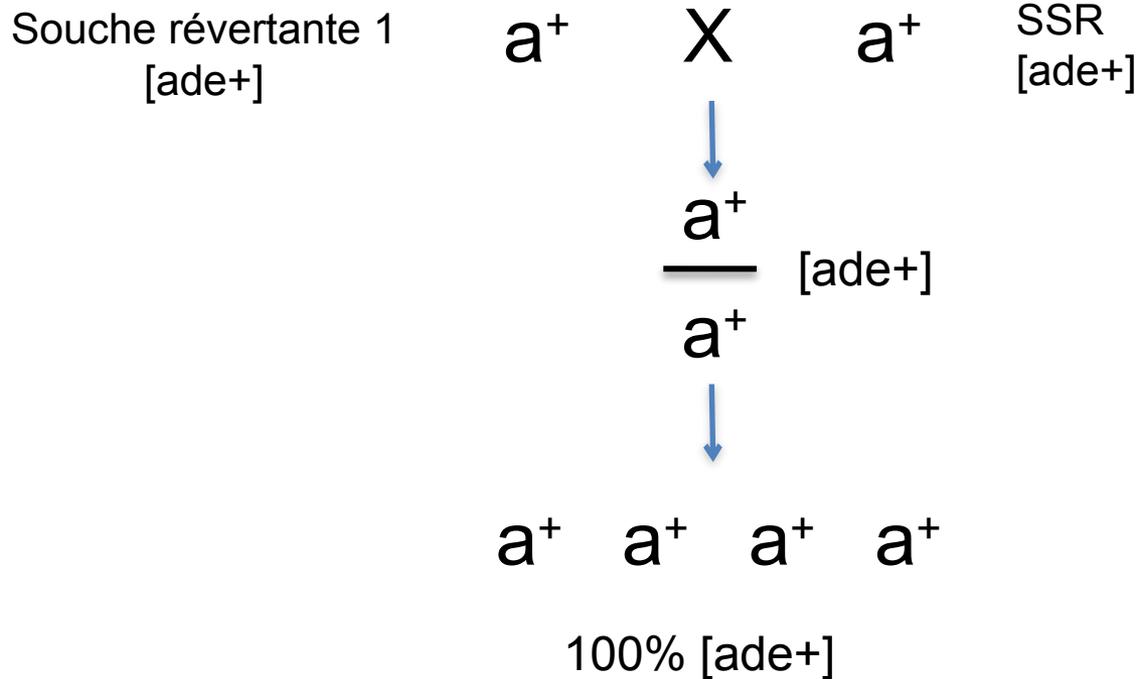
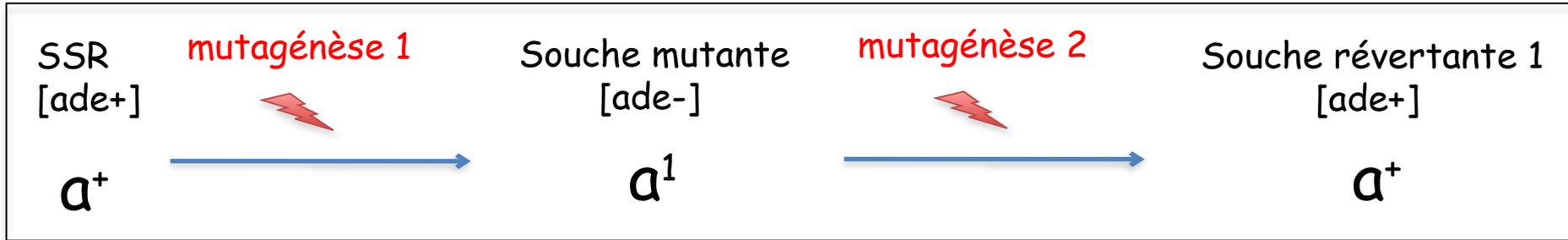
descendants [ade+]  
&  
descendants [ade-]

100% descendants [ade+]

Génotype de chacune des souches révertantes ?

Supression intragénique

# Réversion vraie ou suppression intra-codon



# Réversion vraie ou suppression intra-codon

**a<sup>+</sup>**  
[ade<sup>+</sup>]  
5'- ... ATG TGG TTT TAT ... // ... CAA ... // ... CCA TGA ... - 3'  
Met Trp Phe Tyr ... // ... Gln ... // ... Pro STOP



**a<sup>1</sup>**  
[ade<sup>-</sup>]  
5'- ... ATG TGG TTT TAA ... // ... CAA ... // ... CCA TGA ... - 3'  
Met Trp Phe STOP

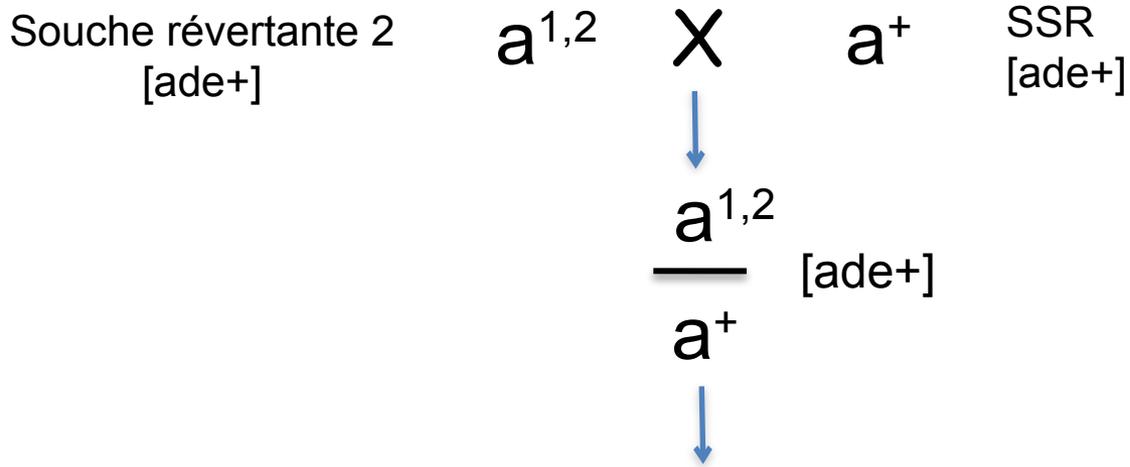
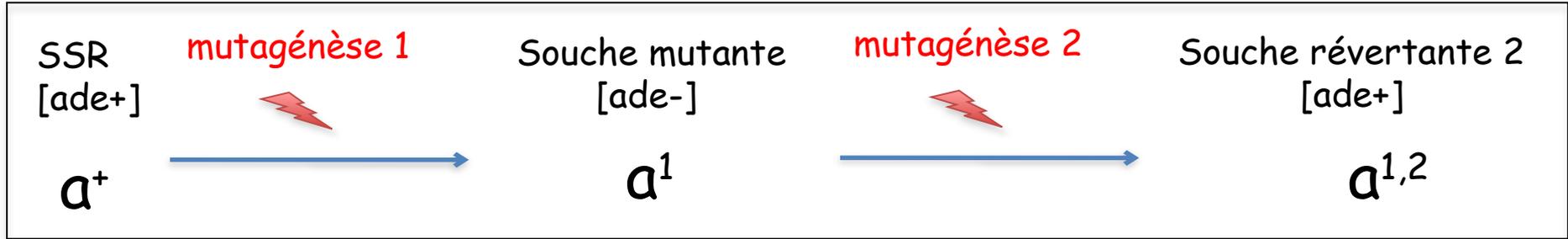


**a<sup>+</sup>**  
[ade<sup>+</sup>]  
5'- ... ATG TGG TTT TAT ... // ... CAA // ... CCA TGA ... - 3'  
Met Trp Phe Tyr ... // ... Gln // ... Pro STOP

**a<sup>+</sup>**  
5'- ... ATG TGG TTT TAC ... // ... CAA // ... CCA TGA ... - 3'  
Met Trp Phe Tyr ... // ... Gln // ... Pro STOP

=> suppression par mutation réverse qui élimine la mutation initiale

# Suppression intragénique



**2 sites mutés**  
dans  
un même gène

Parentaux		Recombinés	
$a^+$	$a^{1,2}$	$a^1$	$a^2$
[ade+]	[ade+]	[ade-]	[ade-?]
50%	50%	0% (<1%)	0% (<1%)

Levure : 1 cM  $\Leftrightarrow$  3 Kb Taille moyenne d'un gène = 1,5 Kb

# Suppression intragénique

b<sup>+</sup>

[+]

5'- ... ATG TGG TTT AAA ... // ... GAA TGA ... - 3'  
Met Trp Phe Lys ... // ... Glu STOP

NH+ --- -OOC  
Lys Glu



b<sup>1</sup>

[m]

5'- ... ATG TGG TTT GAA ... // ... GAA TGA ... - 3'  
Met Trp Phe Glu ... // ... Glu STOP

COO- --- -OOC  
Glu Glu



b<sup>1,2</sup>

[+]

5'- ... ATG TGG TTT GAA ... // ... AAA TGA ... - 3'  
Met Trp Phe Glu ... // ... Lys STOP

COO- --- +HN  
Glu Lys

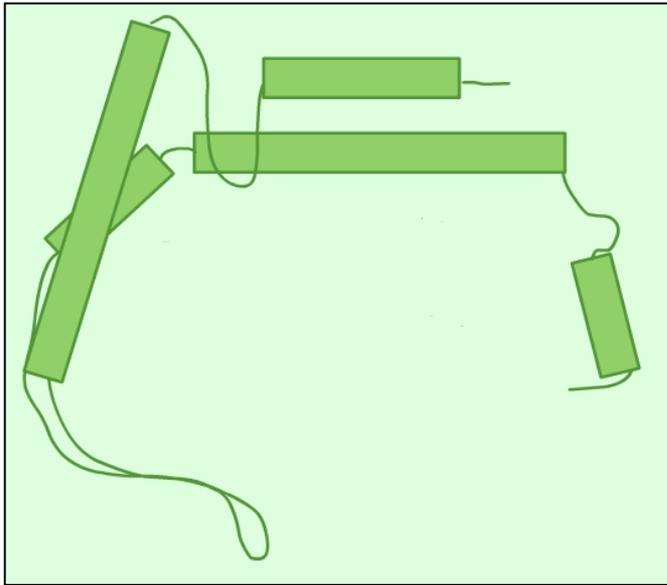


# Suppression intragénique

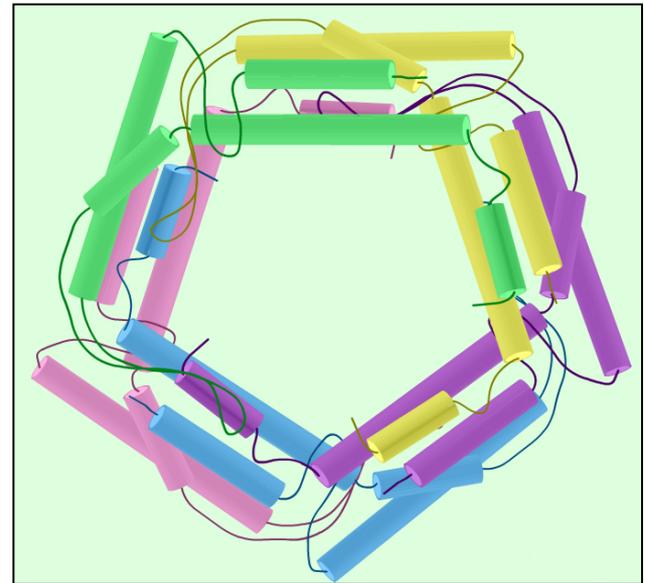
- ❖ 3 grands types de mutations initiales
  - ✓ mutation décalage du cadre de lecture ou «frameshift»  
-> su décalage compensateur du cadre de lecture
  - ✓ mutation non sens  
-> su intracodonique
  - ✓ mutation faux sens  
-> su intracodonique ou mutation d'un autre codon
  
- ❖ Pas de délétion

# Exemples de suppression intragénique: le pore MscL

❖ *E. coli* : import de protéines de grande taille (>30 Å)



MscL



homopentamère de MscL

Allèles mutants [défaut de croissance] : Val23Ala & Gly26Ser

mutants [défaut de croissance] : Val23Ala ou Gly26Ser

mutagénèse 



révertants [croissance normale]

	I 3 V	V 1 6 A	V 2 3 I	A 2 7 G	A 2 8 V	A 2 8 T	K 3 1 T	D 3 9 G	D 3 9 Y	Q 2 6 Y	F 5 7 S	Q 6 5 P	Q 6 5 Y	Y 7 5 C	V 8 2 A	A 8 9 V	A 9 1 D	I9 2 V	A 9 5 E	L 9 8 P	K 1 0 1 E	K1 05 E
V23A	-	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	~	~	~	~	+	+	+	+
G26S	+	+	+	-	+	-	-	~	-	~	~	-	+	+	+	~	+	+	+	+	+	+

Suppression intragénique n'est pas un phénomène de tout ou rien

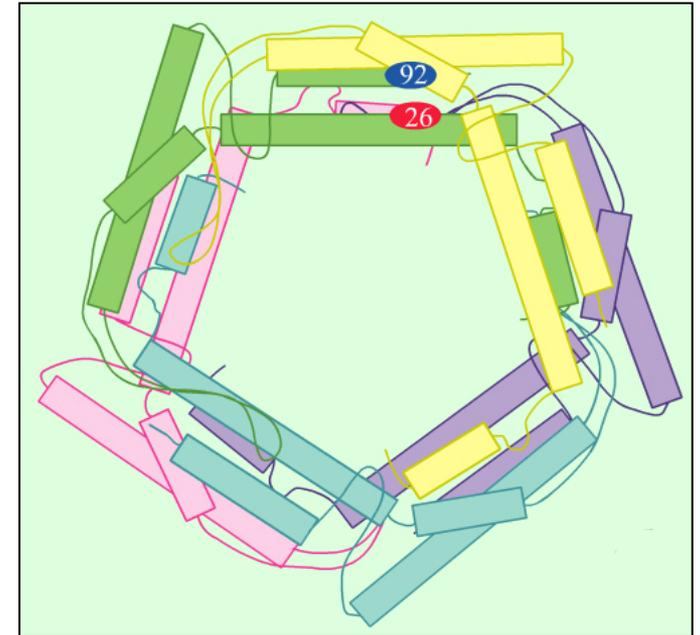
-> seule démarche expérimentale permet de conclure

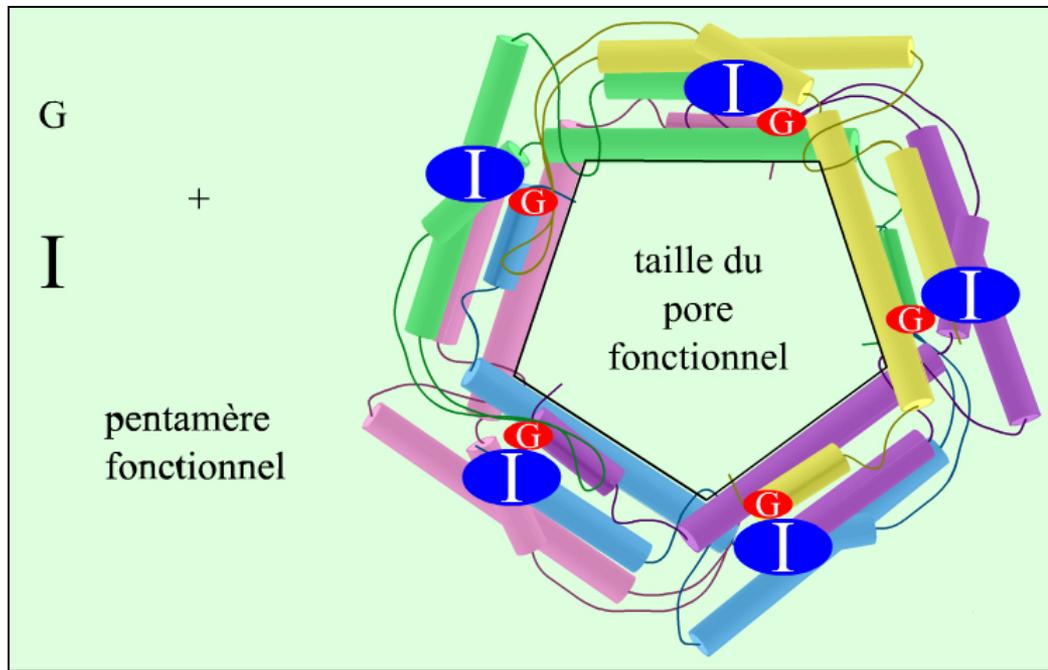
=> mutation G26S est supprimée par I92V

	1 <sup>ère</sup> mutation		2 <sup>ème</sup> mutation	
	G	S	I	V
Masse	57	87	113	99
Volume	60	89	166	140

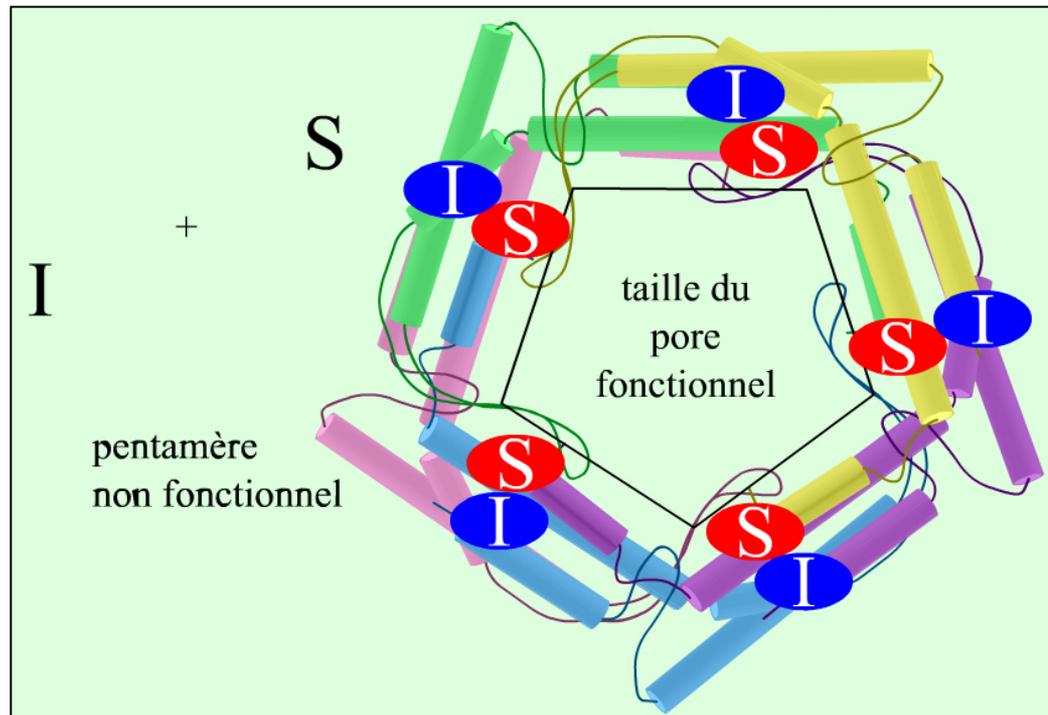


les deux substitutions se compensent en ce qui concerne l'encombrement stérique

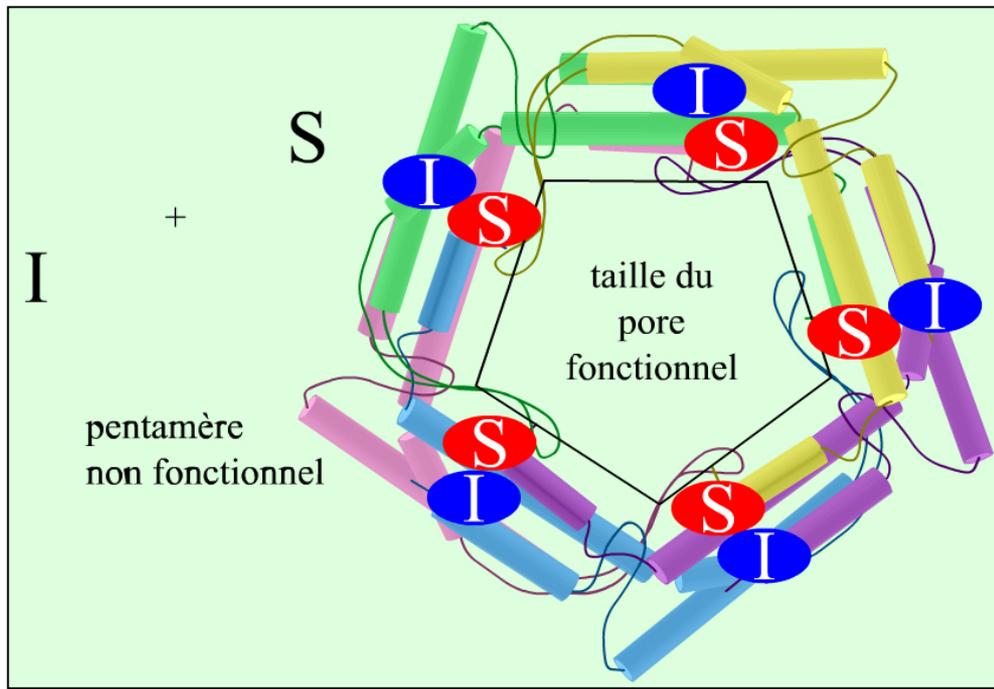




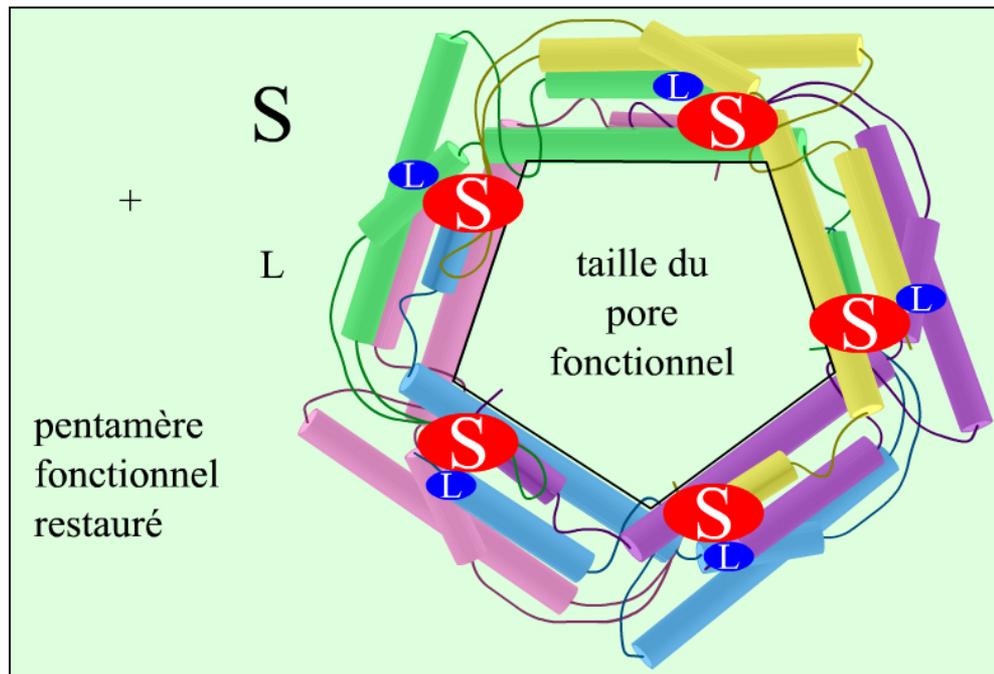
Protéine native  
[WT]



Protéine G26S  
[mutant]



Protéine G26S  
[mutant]



Protéine  
G26S & I92V  
[revertant = WT]

# Exemples de suppression intragénique: la fascine

❖ *D. melanogaster* : fascine codée par le gène *singed* (*sn*)

Allèle mutant  $sn^{289}$  -> fascine S289N mutation pléiotrope

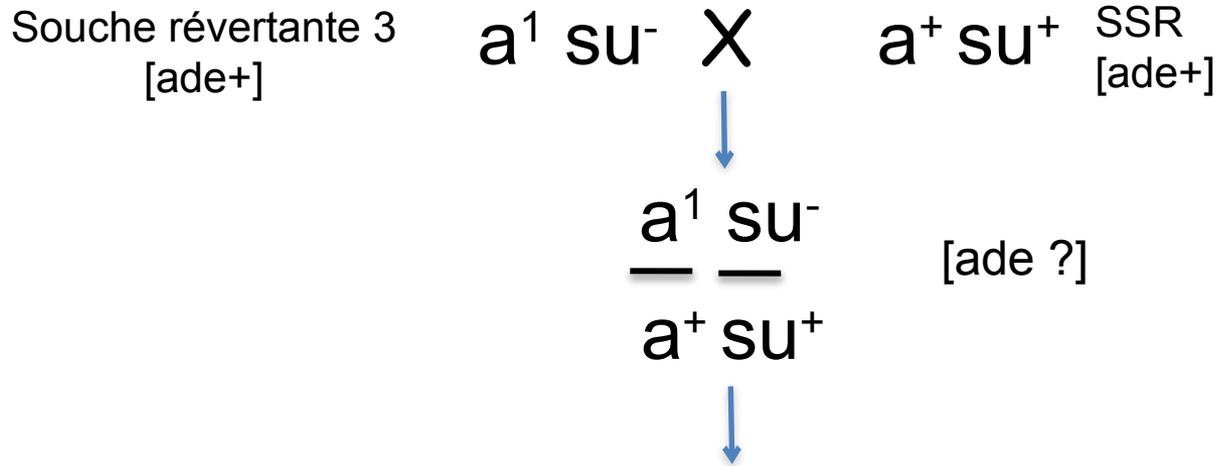
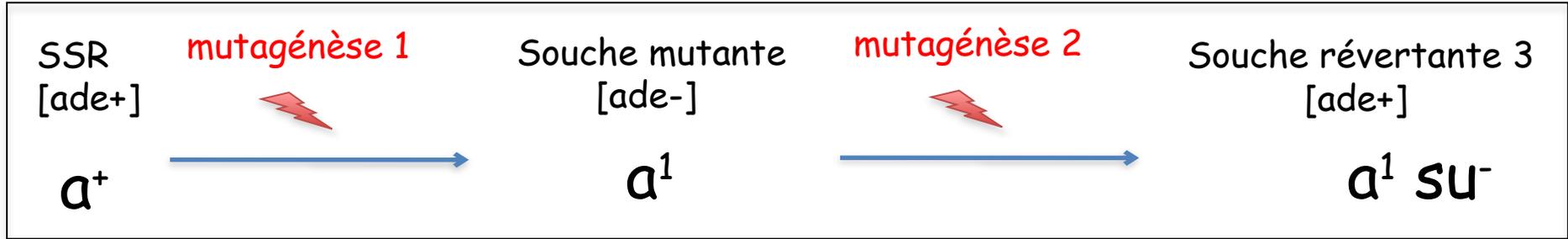
Allèle	Modifications protéine sn	Expression de la protéine	Phénotype		
			Soies	Taille des oeufs	Fertilité femelle
$sn^+$	aucune	normale	lisses	100%	fertiles
$sn^{289}$	S289N	très réduite	noueuses	50%	stériles
$sn^{Sup289}$	S289N + S251F	modérément réduite	légèrement courbées	80%	fertiles

=> suppression partielle en fonction du phénotype considéré

il suffit parfois de quelques pourcents d'activité pour rétablir un phénotype proche de celui de la souche sauvage de référence

Suppression extragénique  
fonctionnelle

# Suppression extragénique

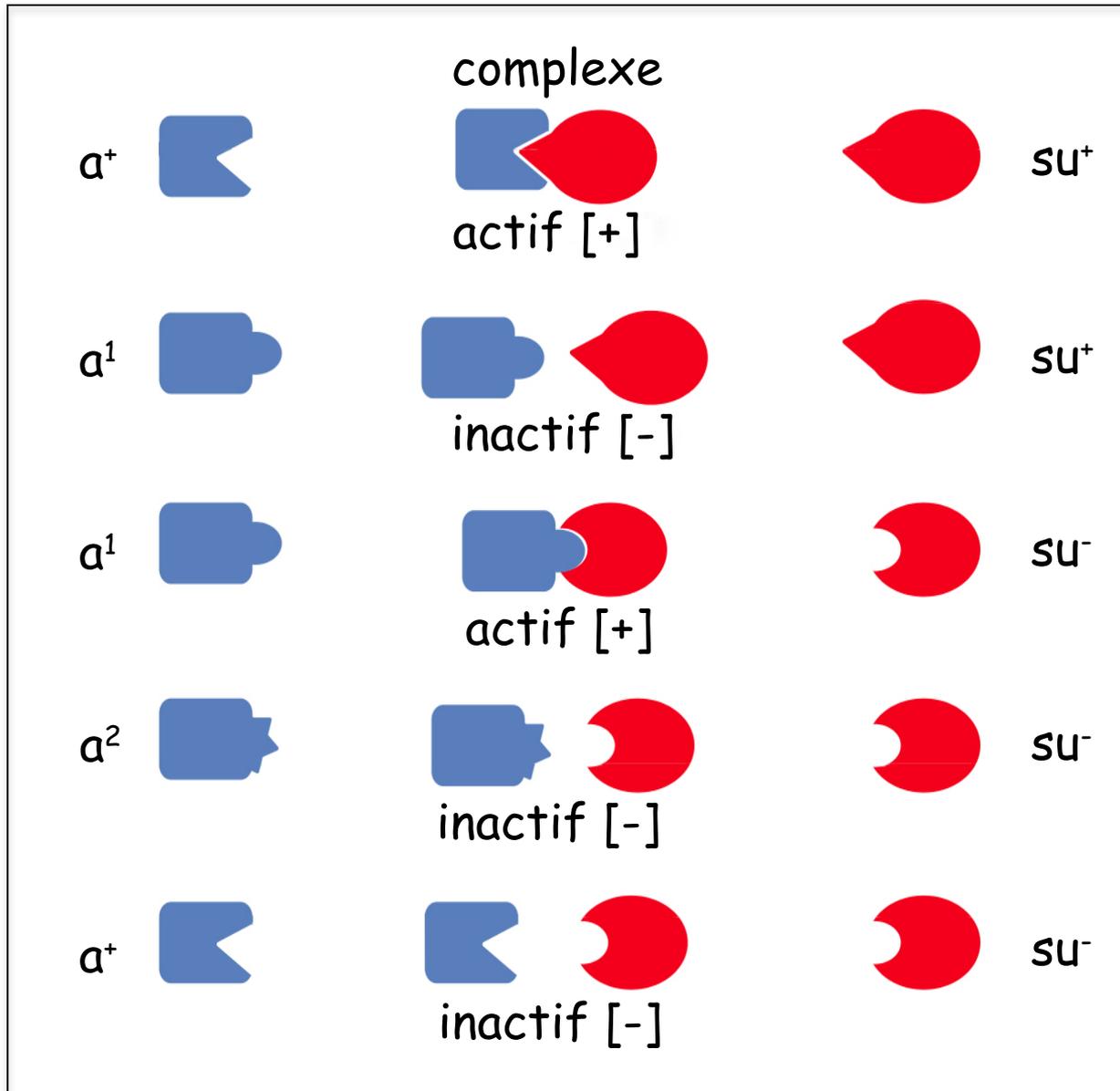


2 sites mutés  
dans  
2 gènes différents  
et génétiquement  
indépendants

Parentaux		Recombinés	
$a^+ su^+$	$a^1 su^-$	$a^1 su^+$	$a^+ su^-$
[ade+]	[ade+]	[ade-]	[ade?]
25%	25%	25%	25%

Levure : 1 cM  $\Leftrightarrow$  3 Kb Taille moyenne d'un gène = 1,5 Kb

# Suppresseurs extragéniques conformationnels



# Exemples de suppression extragénique: l'actine

- ❖ *S. cerevisiae* : *ACT1* code l'actine, une protéine essentielle, qui forme des microfilaments, un des composants du cytosquelette

Mutations	Allèles	Phénotype
délétion non-sens décalage cadre de lecture	nuls	léthalité
surexpression	gain de fonction	léthalité
mutation faux sens	pertes de fonction	thermosensibilité

Temp. permissive

Temp. non permissive

27°C

37°C

*ACT1*

croissance

croissance

*act1-1*

croissance

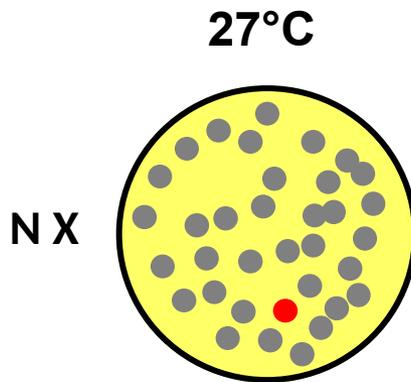
pas de croissance

Souche mutante  
[TS]  
*act1-1*

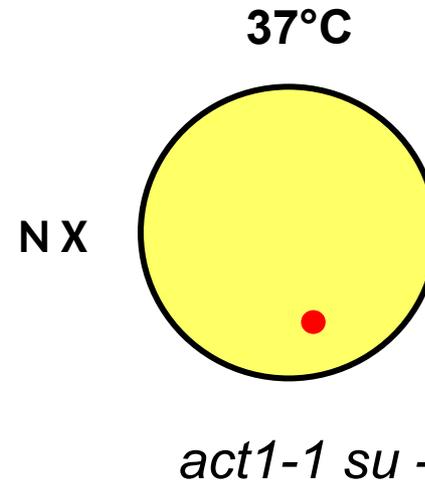
mutagénèse



Souche révertante  
[TR]  
*act1-1 su -*



REPLIQUES  
AU VELOURS



Souche révertante [TR]      *act1-1 su<sup>-</sup>* × *ACT1 su<sup>+</sup>*      SSR [TR]

↓

$\frac{act1-1 su^-}{ACT1 su^+}$  [TR]

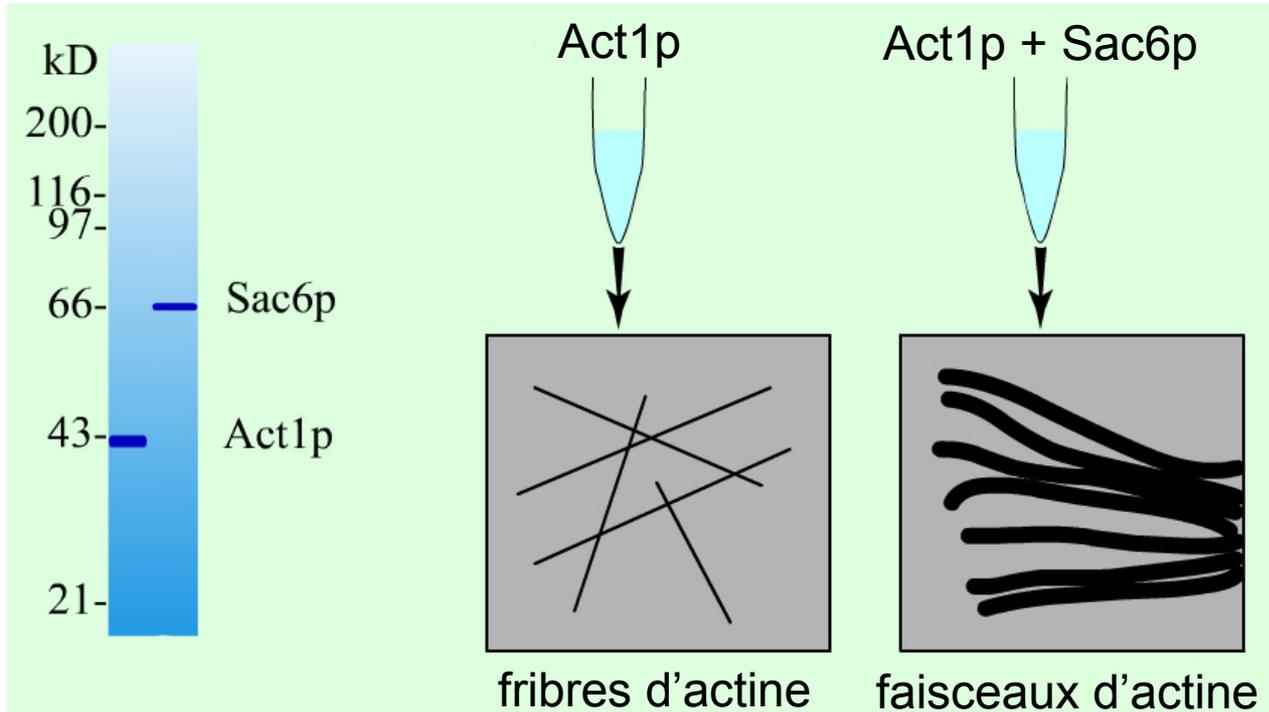
↓

Parentaux		Recombinés	
<i>ACT1 su<sup>+</sup></i>	<i>act1-1 su<sup>-</sup></i>	<i>act1-1 su<sup>+</sup></i>	<i>ACT1 su<sup>-</sup></i>
[TR]	[TR]	[TS]	[TS]
25%	25%	25%	25%

Suppression extragénique, *ACT1* et *SU* sont génétiquement indépendants

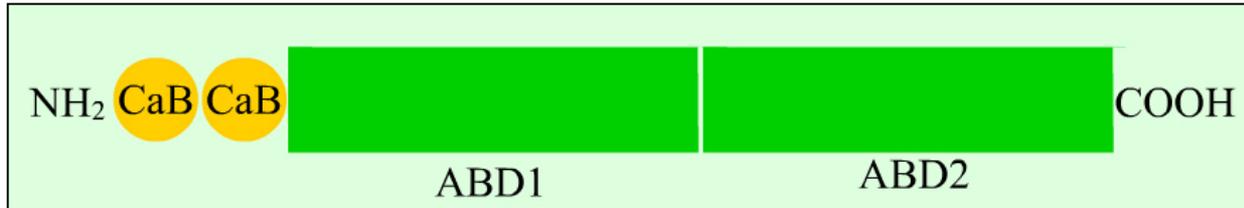
*SU<sup>-</sup>* → *sac6<sup>-</sup>*      *SAC6* code la fimbrine

Interaction Act1p & Sac6p ?

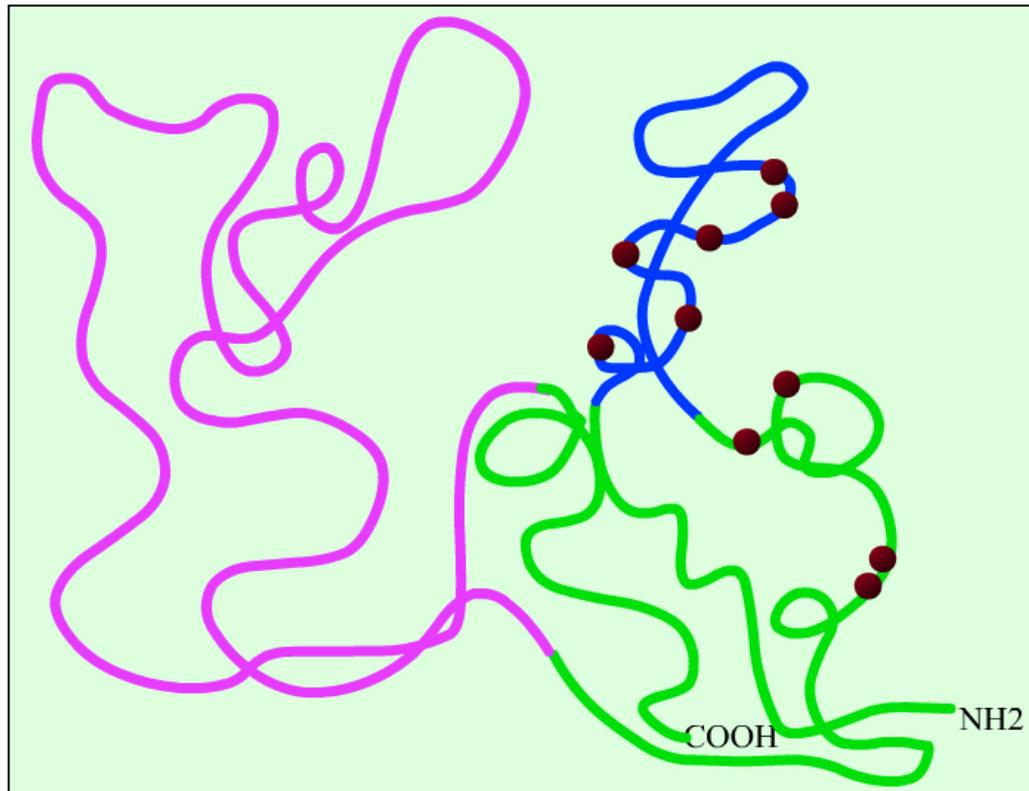


Act1p & Sac6p interagissent *in vivo*

**Sac6p**

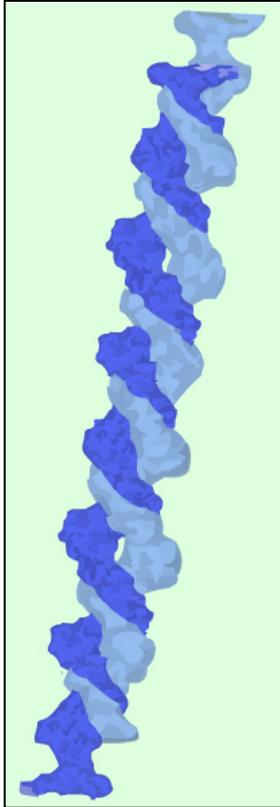


**Act1p**



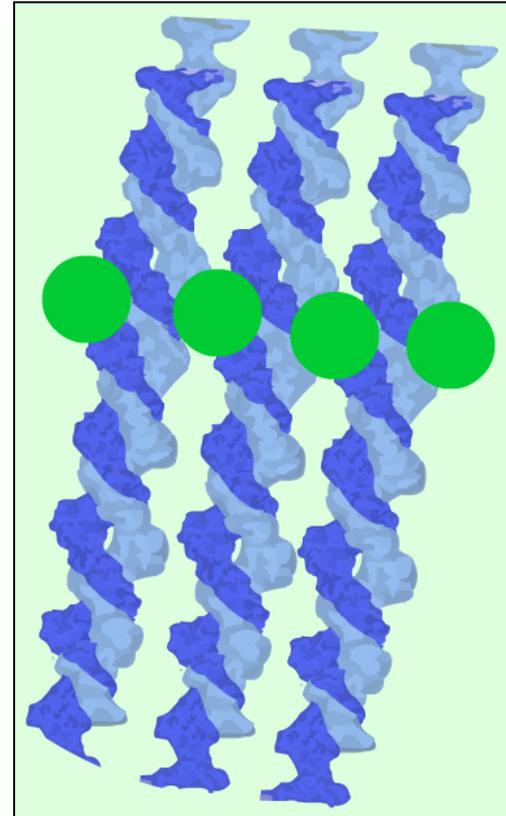
mutations [TS]  
situées dans zone  
d'interaction  
avec Sac6p

**Act1p**



Monomères d'actines s'assemblent  
en microfibre  
-> 2 fibres forment une microfibrille

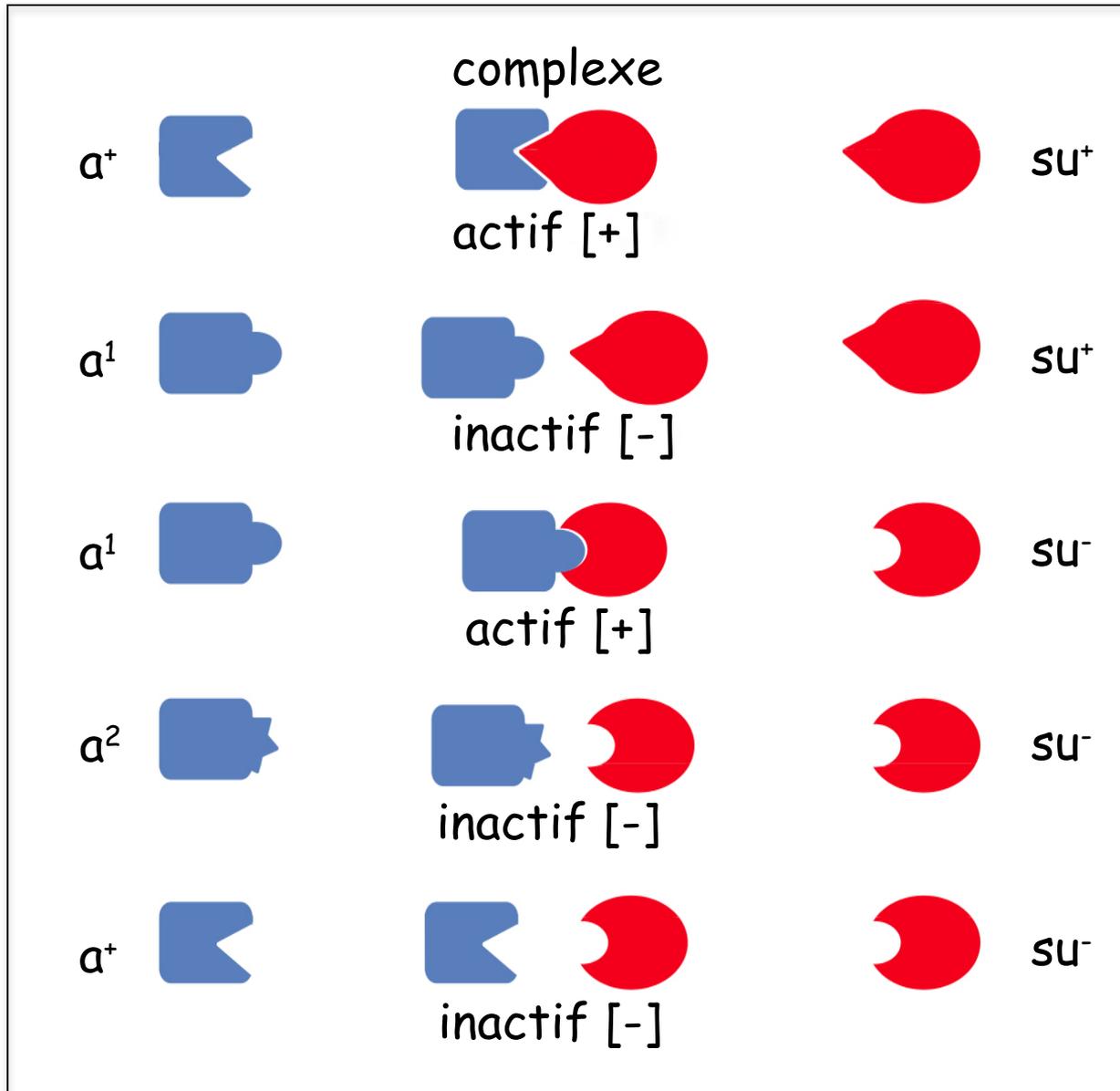
**Act1p + Sac6p**



La fimbrine permet d'aggréger  
les microfibrilles en faisceaux  
d'actine

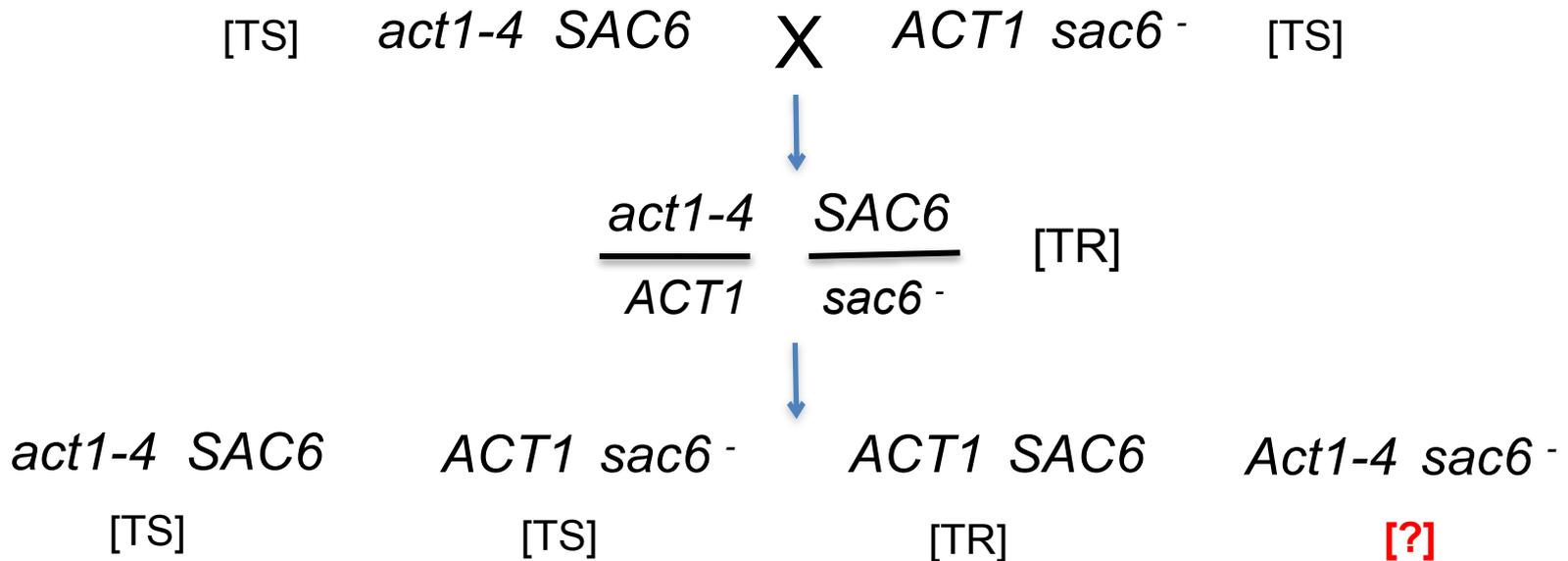
Suppression extragénique **fonctionnelle** (physiologique)

# Suppresseurs extragéniques conformationnels



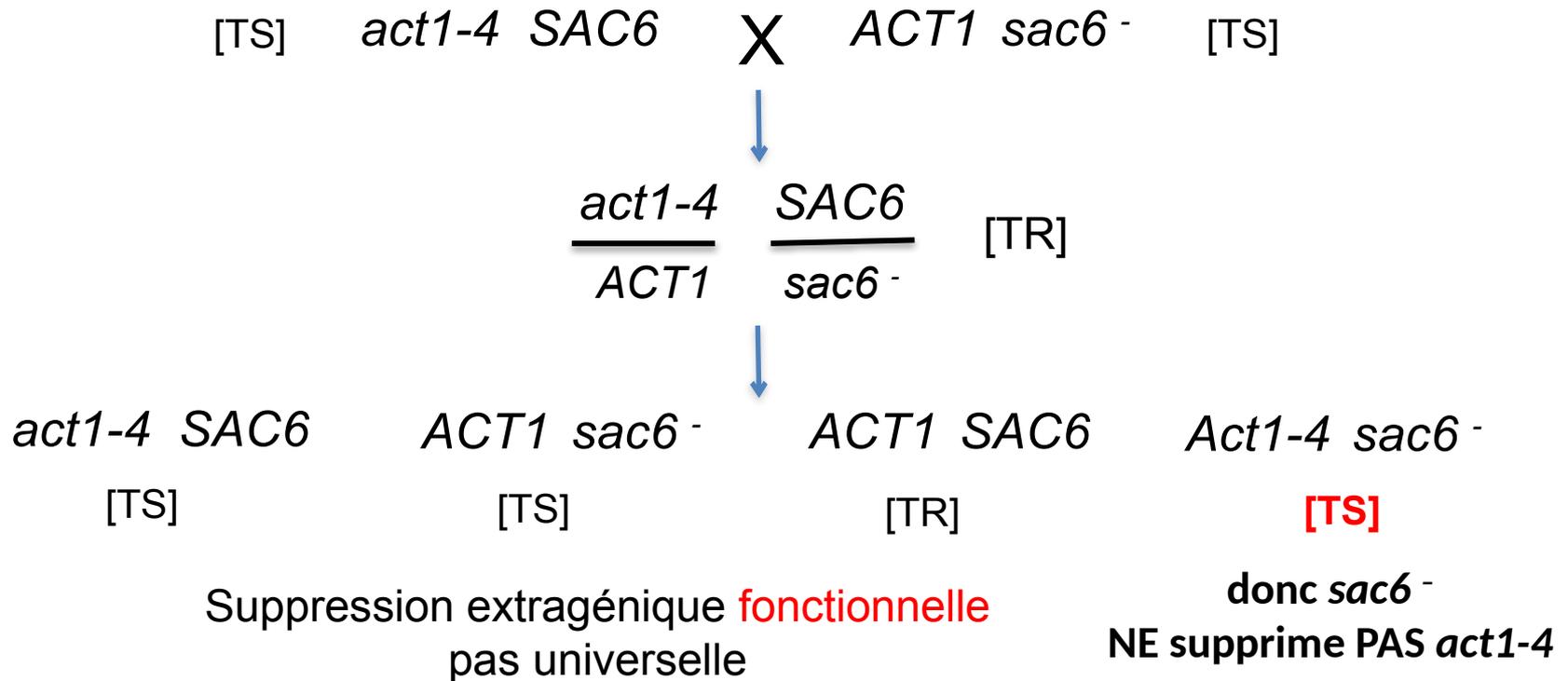
	Temp. permissive	Temp. non permissive
	<span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">27°C</span>	<span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">37°C</span>
<i>ACT1</i>	croissance	croissance
<i>act1-1</i>	croissance	pas de croissance
<i>act1-4</i>	croissance	pas de croissance

**Allèle suppresseur *sac6* - supprime-t-il aussi le défaut de croissance lié à *act1-4* ?**

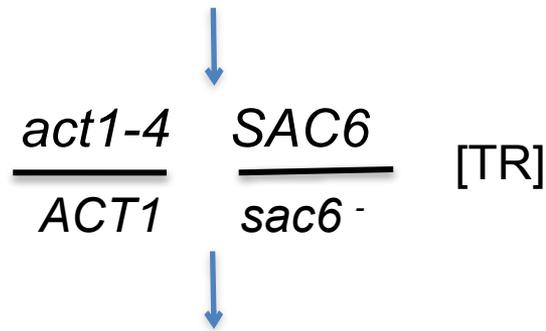


	Temp. permissive	Temp. non permissive
	27°C	37°C
<i>ACT1</i>	croissance	croissance
<i>act1-1</i>	croissance	pas de croissance
<i>act1-4</i>	croissance	pas de croissance

Allèle suppresseur *sac6* - supprime-t-il aussi le défaut de croissance lié à *act1-4* ?



[TS] *act1-4* SAC6 X *ACT1* *sac6*<sup>-</sup> [TS]



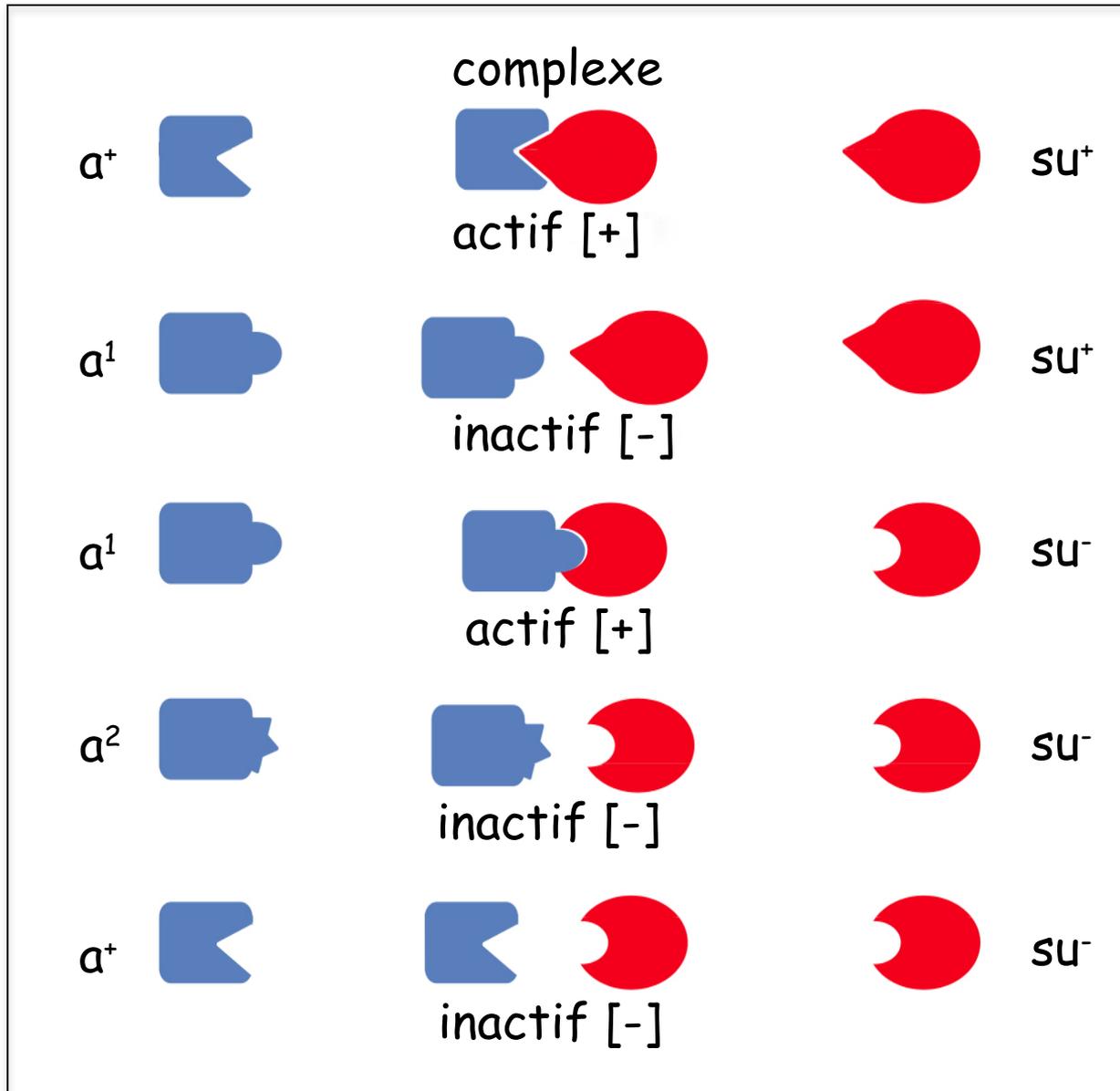
<i>ACT1</i>	SAC6	<i>sac6</i> <sup>-</sup>	SAC6	<i>sac6</i> <sup>-</sup>	SAC6	<i>sac6</i> <sup>-</sup>
<i>ACT1</i>	SAC6	<i>sac6</i> <sup>-</sup>	<i>sac6</i> <sup>-</sup>	SAC6	<i>sac6</i> <sup>-</sup>	SAC6
<i>act1-4</i>	<i>sac6</i> <sup>-</sup>	SAC6	<i>sac6</i> <sup>-</sup>	SAC6	SAC6	<i>sac6</i> <sup>-</sup>
<i>act1-4</i>	<i>sac6</i> <sup>-</sup>	SAC6	SAC6	<i>sac6</i> <sup>-</sup>	<i>sac6</i> <sup>-</sup>	SAC6

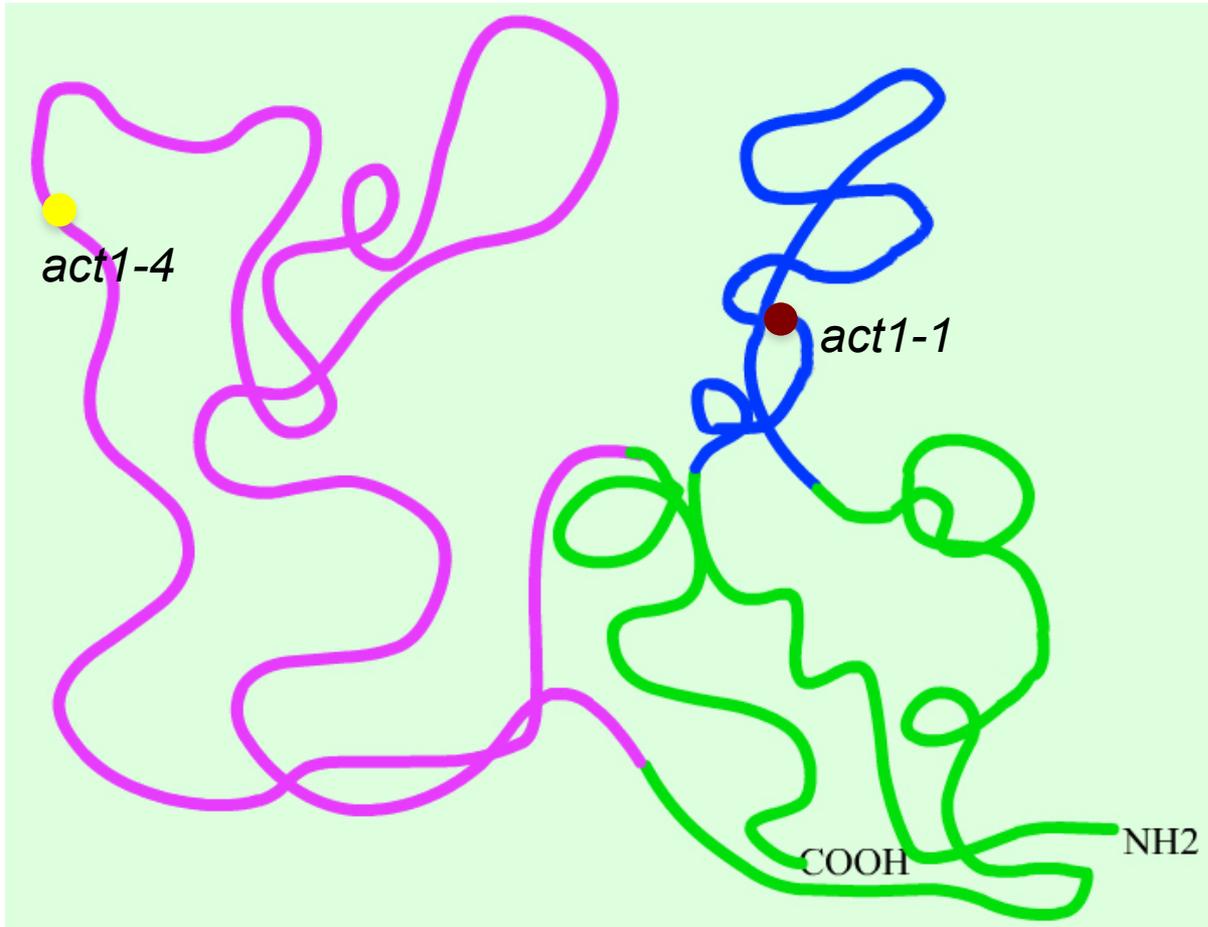
si *sac6*<sup>-</sup>      **DR**      4 [TS]  
supprime ->    **0 [TS]**      0 [TR]  
*act1-4*      **4 [TR]**      DP

Pas de 4 [TR] : 0 [TS] mais 2 [TR] : 2 [TS] donc *sac6*<sup>-</sup> NE supprime PAS *act1-4*

Suppression extragénique fonctionnelle pas universelle

# Suppresseurs extragéniques conformationnels





Suppression extragénique fonctionnelle : mécanisme d'interactions compensatoires

# Suppresseurs extragéniques fonctionnels : cytochrome C

	Génotype	Quantité relative de cytochrome C en %		Phénotype
		Isoforme 1	Isoforme 2	
Cytochrome C chez la levure <i>S. cerevisiae</i>	<i>CYC1<sup>+</sup> CYC7<sup>+</sup> HAP1<sup>+</sup></i>	95	5	[lactate+]
	<i>cyc1-1 CYC7<sup>+</sup> HAP1<sup>+</sup></i>	0	5	[lactate-]
	<i>cyc1-1 <b>cyc7-2</b> HAP1<sup>+</sup></i>	0	35	[lactate+]
	<i>cyc1-1 CYC7<sup>+</sup> <b>hap1-18</b></i>	0	40	[lactate+]

Lactate : substrat respirable mais pas fermentescible  
*cyc1-1* : allèle récessif perte de fonction

- ✓ supresseurs => 2 gènes indépendants ***cyc7-2*** & ***hap1-18***
- ❖ ***cyc7-2*** : allèle dominant gain de fonction  
-> mutation localisée dans le promoteur de *CYC7* qui augmente son taux de transcription
- ❖ ***hap1-18*** : allèle dominant gain de fonction  
-> protéine Hap1p activateur transcriptionnel de *CYC7*, mutation augmente son activité

Génotype	Quantité relative de cytochrome C en %		Phénotype
	Isoforme 1	Isoforme 2	
<i>CYC1</i> <sup>+</sup> <i>CYC7</i> <sup>+</sup> <i>HAP1</i> <sup>+</sup>	95	5	[lactate+]
<i>cyc1-1</i> <i>CYC7</i> <sup>+</sup> <i>HAP1</i> <sup>+</sup>	0	5	[lactate-]
<i>cyc1-1</i> <i>cyc7-2</i> <i>HAP1</i> <sup>+</sup>	0	35	[lactate+]
<i>cyc1-1</i> <i>CYC7</i> <sup>+</sup> <i>hap1-18</i>	0	40	[lactate+]
<i>cyc1-8</i> <i>CYC7</i> <sup>+</sup> <i>HAP1</i> <sup>+</sup>	0	5	[lactate-]
<i>cyc1-8</i> <i>cyc7-2</i> <i>HAP1</i> <sup>+</sup>	0	35	[lactate+]
<i>cyc1-8</i> <i>CYC7</i> <sup>+</sup> <i>hap1-18</i>	0	40	[lactate+]

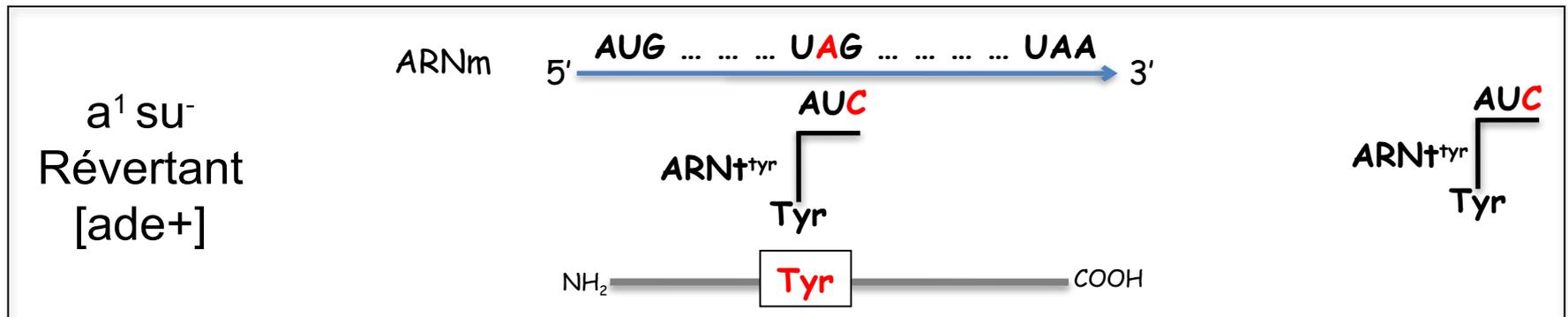
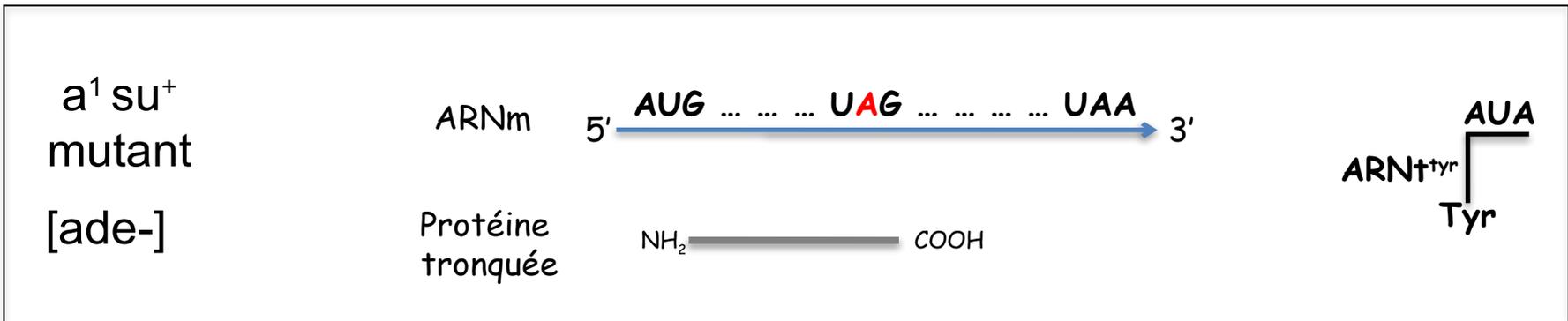
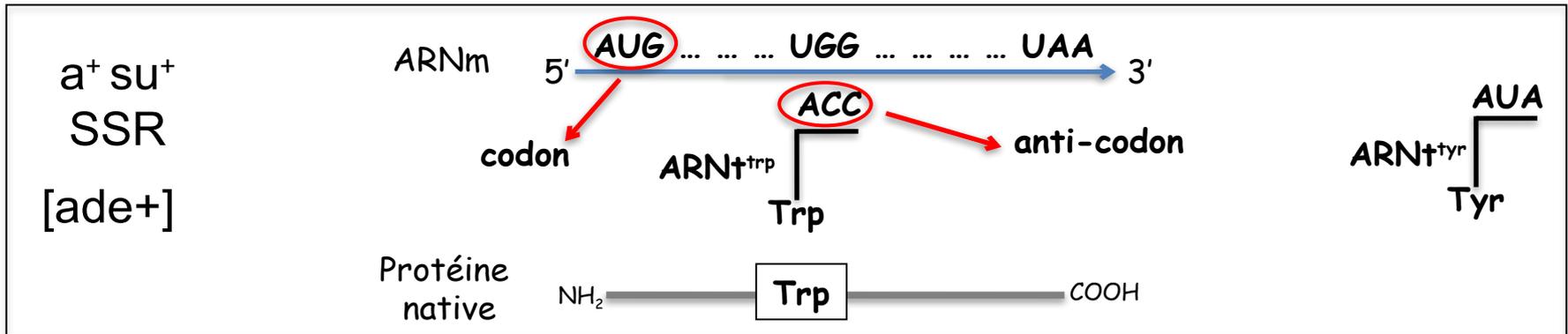
Lactate : substrat respirable mais pas fermentescible  
*cyc1-8* : allèle récessif perte de fonction

=> 2 gènes indépendants ***cyc7-2*** & ***hap1-18*** qui suppriment les deux allèles *cyc1-1* & *cyc1-8*

Suppression extragénique fonctionnelle : mécanisme régulateur

# Suppression extragénique informationnelle

# Suppression extragénique informationnelle (allèle spécifique)

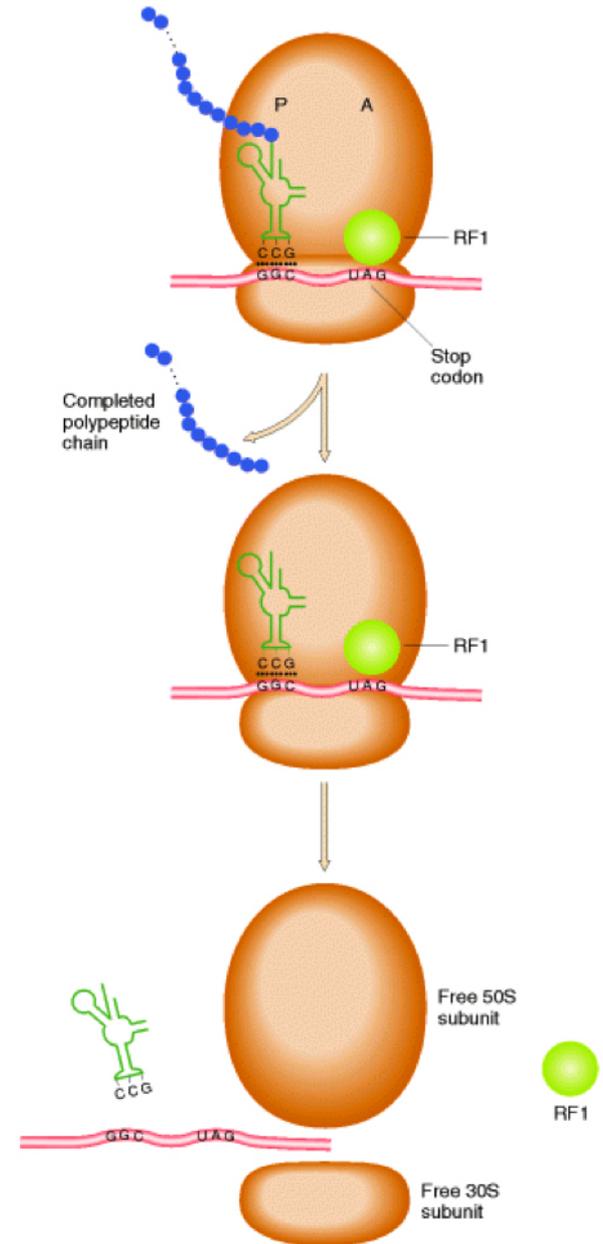


# Rappel : terminaison de la traduction

Pas d'ARNt cognate pour les trois codons non-sens

-> fixation du facteur de fin de la traduction RF1  
au site A

-> le ribosome se dissocie = fin de l'élongation  
du peptide



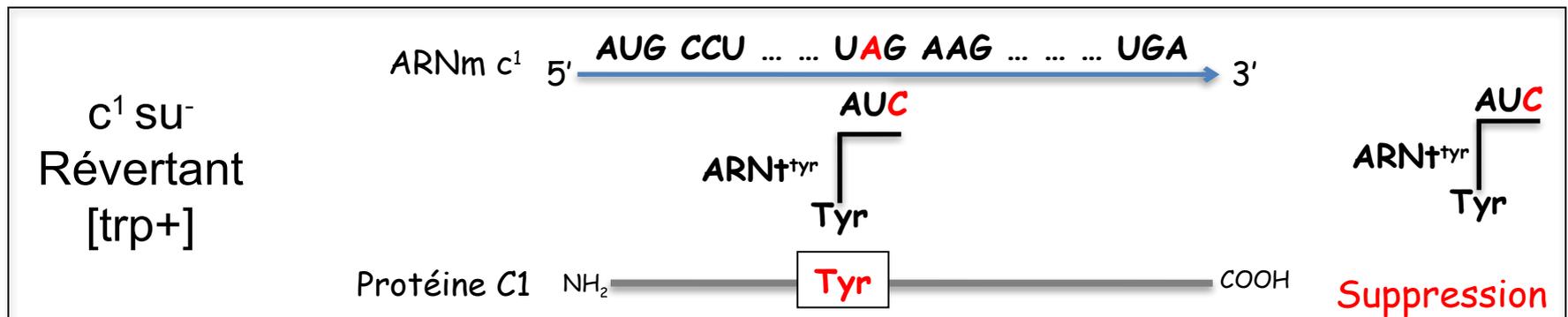
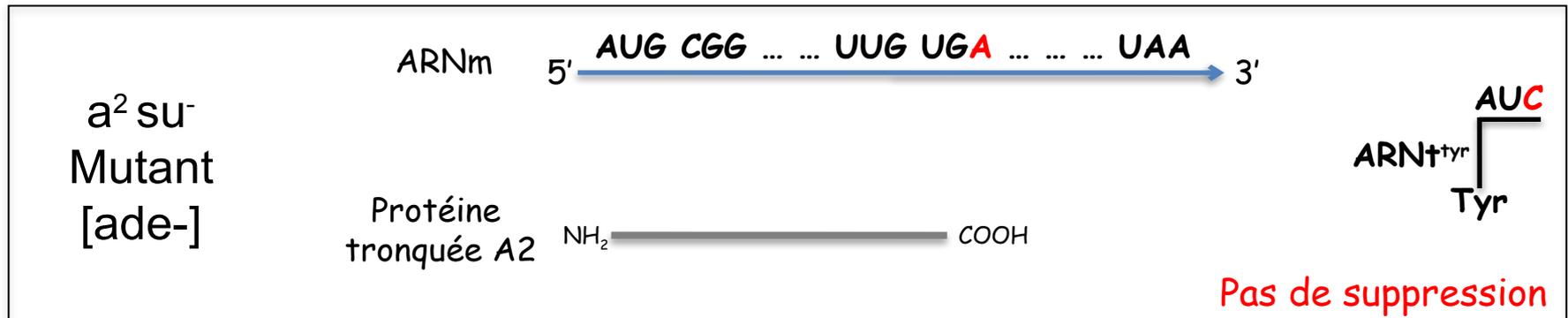
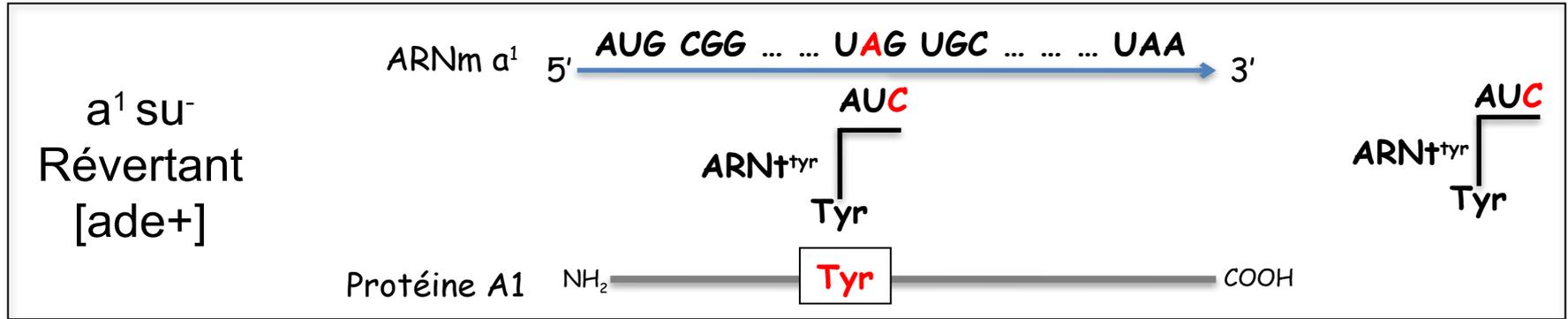
## 2eme lettre du codon

		U		C		A		G		
1ere lettre du codon	U	UUU	phénylalanine	UCU	sérine	UAU	tyrosine	UGU	cystéine	U
		UUC		UCC		UAC		UGC		C
		UUA	leucine	UCA		UAA	stop	UGA	stop	A
		UUG		UCG		UAG		UGG	tryptophane	G
	C	CUU	leucine	CCU	proline	CAU	histidine	CGU	arginine	U
		CUC		CCC		CAC		CGC		C
		CUA		CCA		CAA	glutamine	CGA		A
		CUG		CCG		CAG		CGG		G
	A	AUU	isoleucine	ACU	thréonine	AAU	asparagine	AGU	sérine	U
		AUC		ACC		AAC		AGC		C
		AUA		ACA		AAA	lysine	AGA	arginine	A
		AUG	méthionine/start	ACG		AAG		AGG		G
	G	GUU	valine	GCU	alanine	GAU	acide aspartique	GGU	glycine	U
		GUC		GCC		GAC		GGC		C
		GUA		GCA		GAA	acide glutamique	GGA		A
		GUG		GCG		GAG		GGG		G

3eme lettre du codon

3 codons non-sens => suppression dite allèle spécifique

# Suppression extragénétique informationnelle (allèle spécifique)



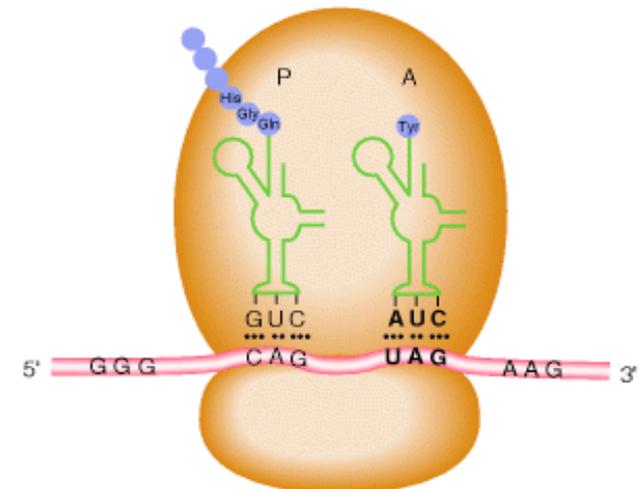
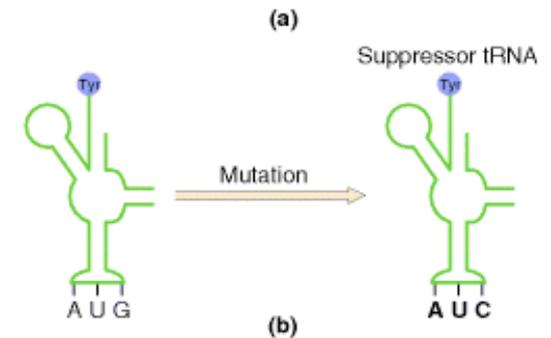
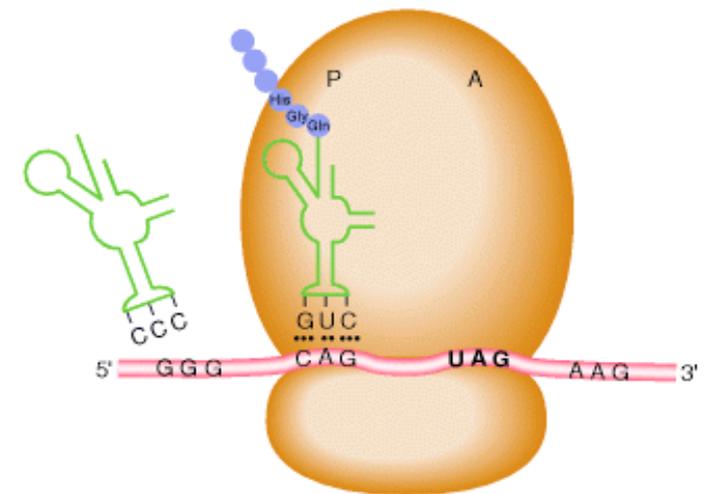
# Suppresseurs informationnels

## ❖ ARNt suppresseur de mutation non-sens ( $su^-$ )

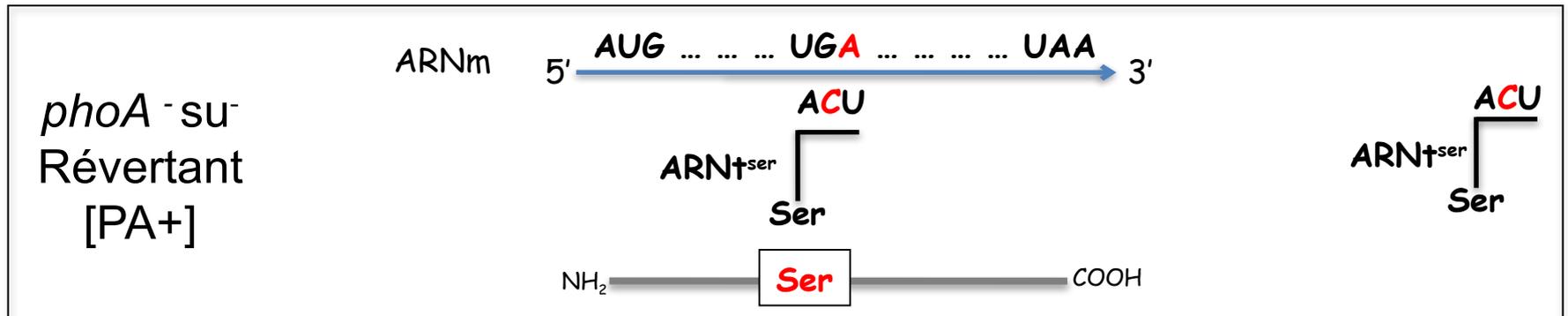
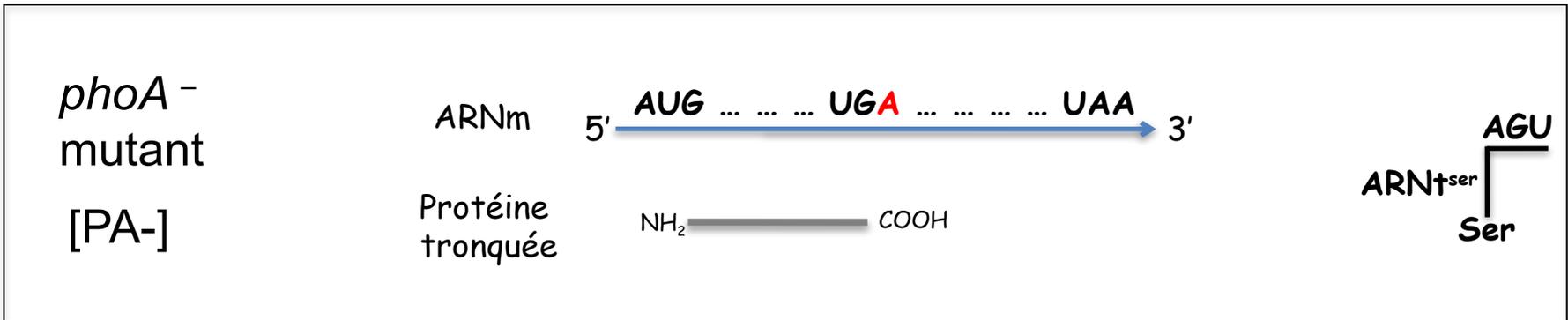
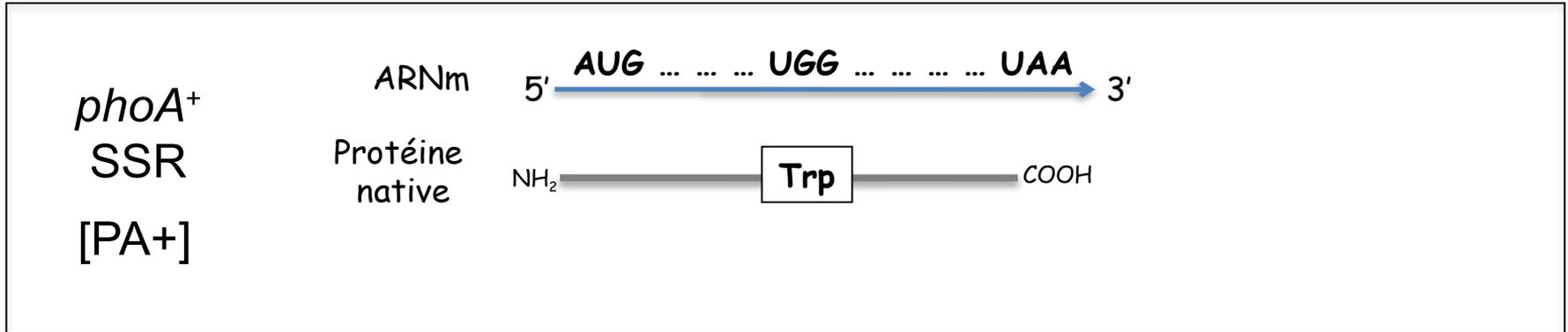
- ✓ Gain de fonction
- ✓ Allèles dominants
- ✓ Protéines fonctionnelles mais pas natives

## ❖ Protéine ribosomique suppresseur de mutation non-sens ( $su^-$ )

- ✓ Diminue la fidélité de la traduction
- ✓ Allèles dominants
- ✓ Non allèle spécifique, non gène spécifique
- ✓ Effets délétères



# Mutant de phosphatase alcaline chez *E. coli*



## Mutant de phosphatase alcaline chez *E. coli*

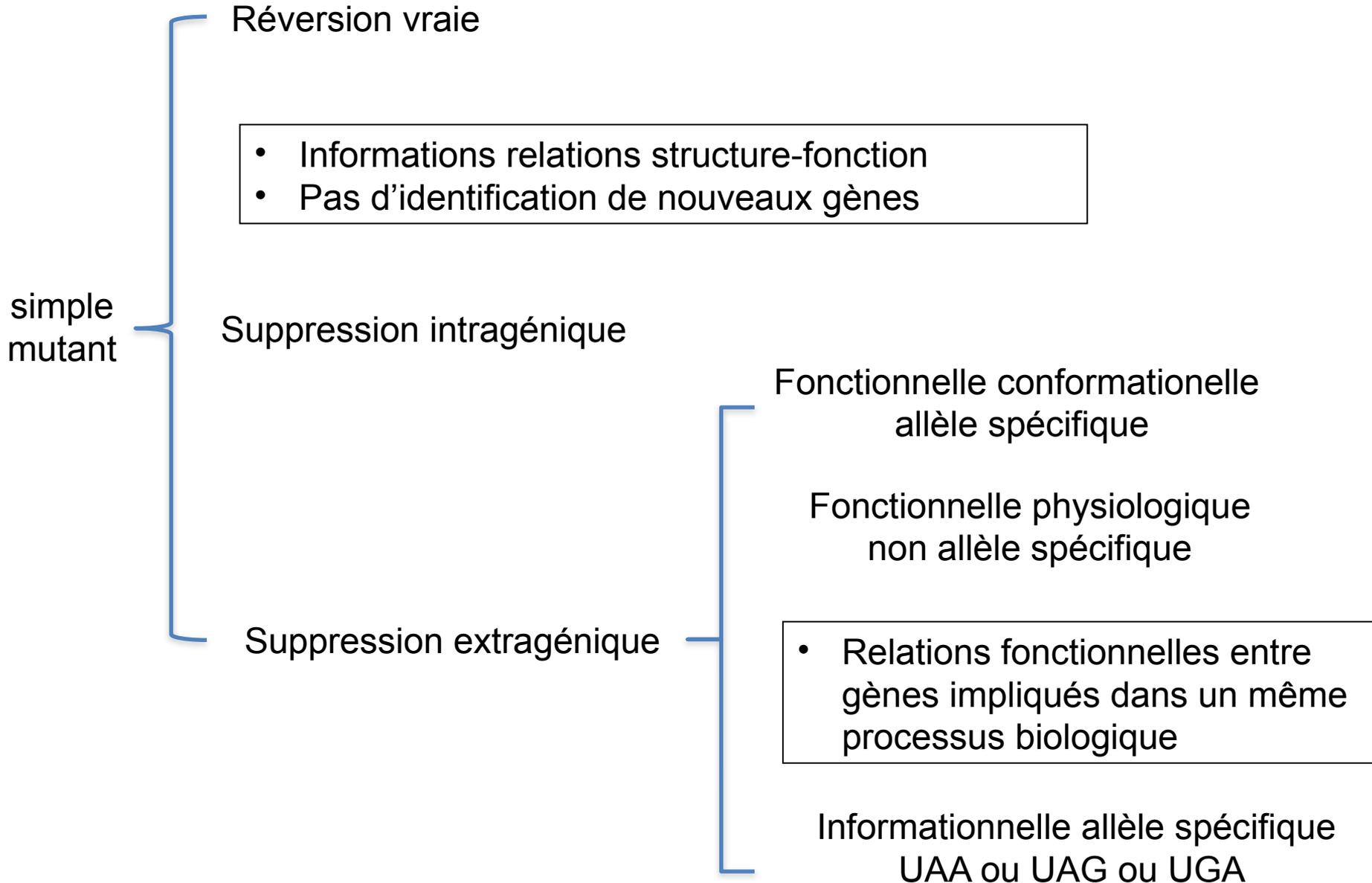
Bactériophage R17	<i>E. coli</i>	Plage de lyses
R17 +	<i>phoA</i> <sup>+</sup>	+++
R17 +	<i>phoA</i> <sup>-</sup>	+++
R17 -	<i>phoA</i> <sup>+</sup>	-
R17 -	<i>phoA</i> <sup>-</sup>	-
R17 -	<i>phoA</i> <sup>-</sup> <i>su</i> <sup>-</sup>	++

Suppression extragénique informationnelle (allèle spécifique)

-> même mutation d'origine pour les allèles *phoA*<sup>-</sup> et *R17*<sup>-</sup> soit

mutation non-sens UGA

# Récapitulatif suppression



# Interaction génique : l'accentuation

Accentuation => inverse de la suppression

Une deuxième mutation aggrave le phénotype mutant causé par une première mutation

=> mutations d'accentuation

***myoD* & *myf5* codent des protéines impliquées dans la différenciation musculaire**

Génotype	Phénotype	Expression	
		<i>myoD</i>	<i>myf5</i>
<u><i>myoD</i></u> <u><i>myf5</i></u> <i>myoD</i> <i>myf5</i>	[WT]	+	+
<u><math>\Delta</math><i>myoD</i></u> <u><i>myf5</i></u> $\Delta$ <i>myoD</i> <i>myf5</i>	[WT]	-	+++
<u><i>myoD</i></u> <u><math>\Delta</math><i>myf5</i></u> <i>myoD</i> $\Delta$ <i>myf5</i>	[WT]	+++	-
<u><math>\Delta</math><i>myoD</i></u> <u><math>\Delta</math><i>myf5</i></u> $\Delta$ <i>myoD</i> $\Delta$ <i>myf5</i>	[létal]	-	-

***myoD* & *myf5* => redondance fonctionnelle partielle**

**Mutation  $\Delta$ *myoD* et  $\Delta$ *myf5* = effet synergique (co-létalité)**

# L'accentuation : haplo-insuffisance

**CDC28** : protéine sérine/thréonine kinase impliquée dans le contrôle du cycle cellulaire

**CLB1** : cycline

Génotype	température permissive 27°C	température non permissive 37°C
CDC28+	croissance	croissance
CDC28 <sup>ts1N</sup>	croissance	pas de croissance
CLB1+	croissance	croissance
CLB1-	croissance	croissance
CDC28 <sup>ts1N</sup> CLB1-	pas de croissance	pas de croissance

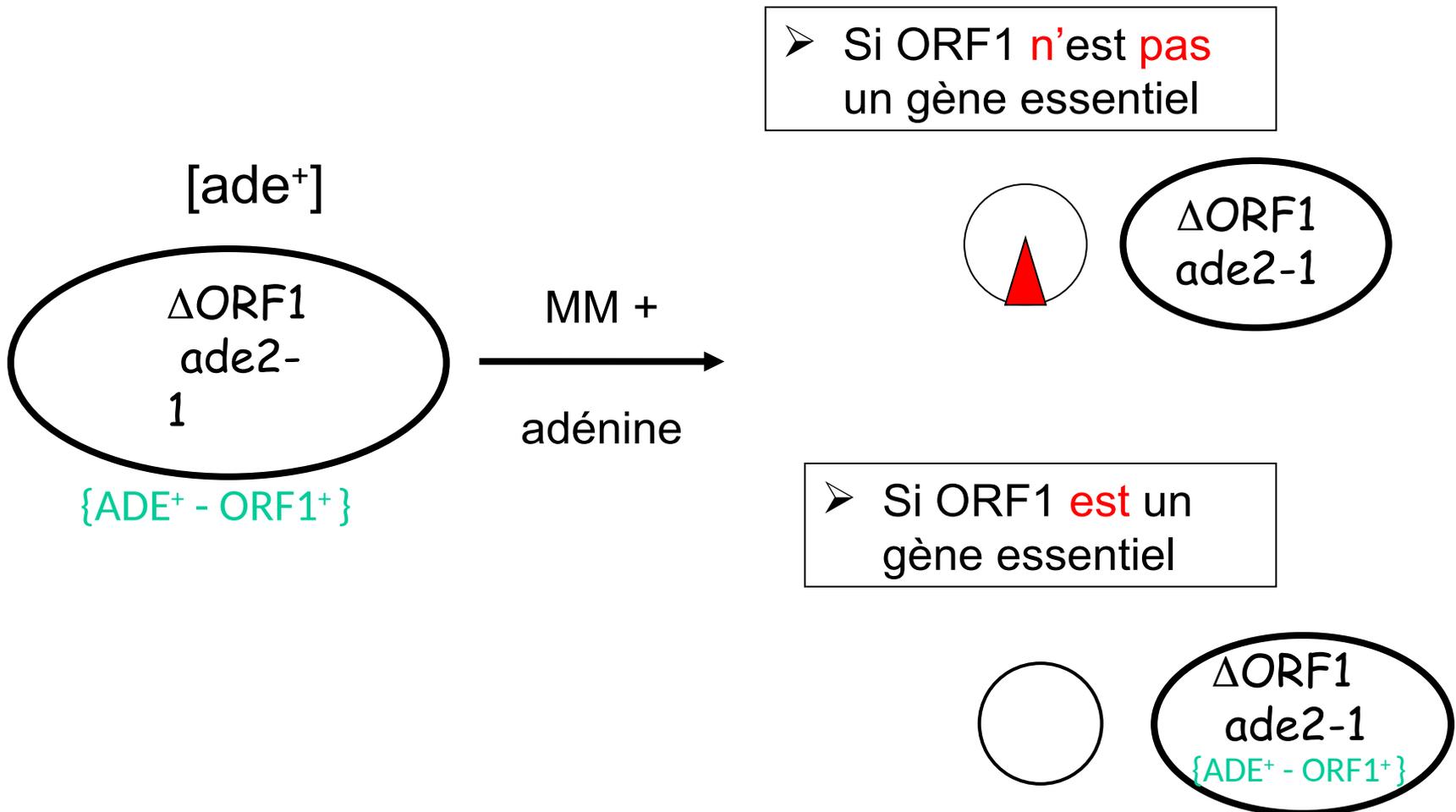
(\*)

**CDC28 et CLB1 interagissent en complexe pour déclencher la mitose**

(\*) -> exception au test de complémentation (voir chapitre précédent)

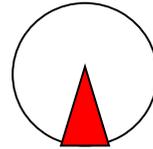
# L'accentuation: les synthétiques létaux

**Etape 1** : Construction de banque de mutants de délétion : comment identifier un gène essentiel ?

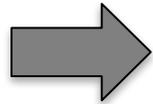


# L'accentuation: les synthétiques létaux

**Etape 2** : Sélection de mutants synthétiques létaux



$\Delta$ ORF1  
ade2-1

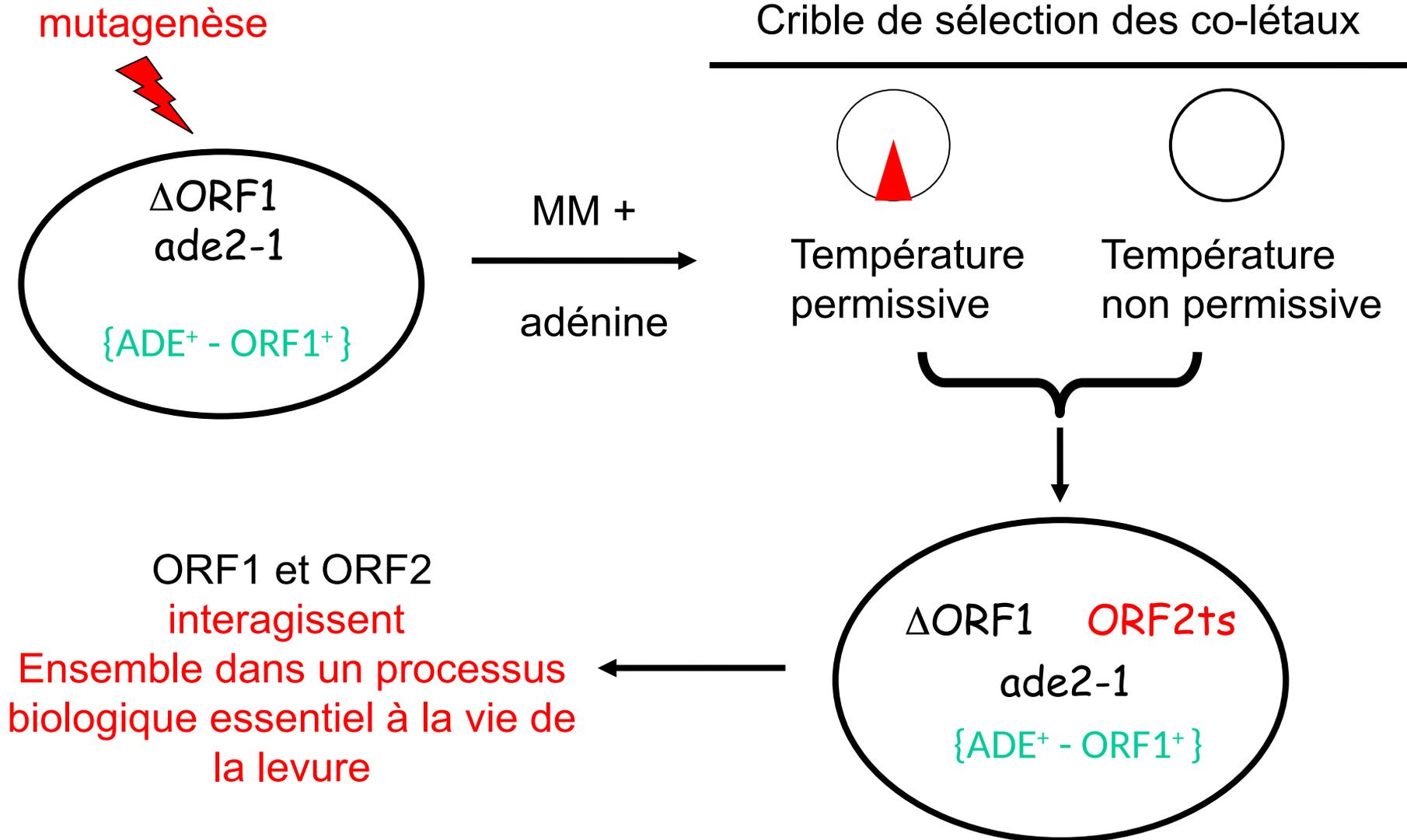


**SI** *ORF1* n'est pas un gène essentiel, recherche d'une seconde mutation thermosensible (*ORF2*) telle que :

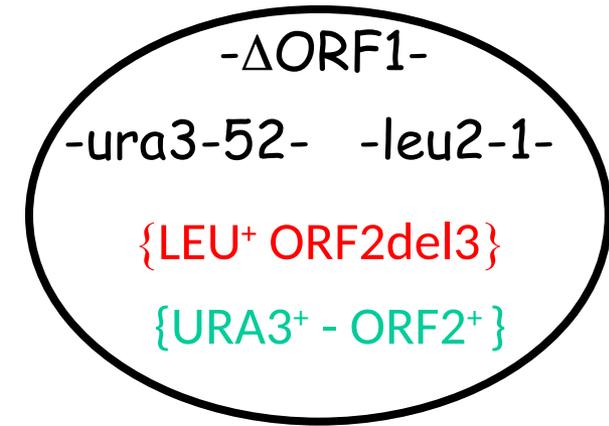
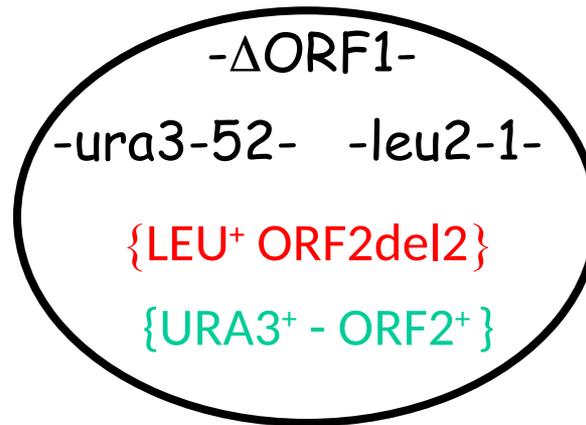
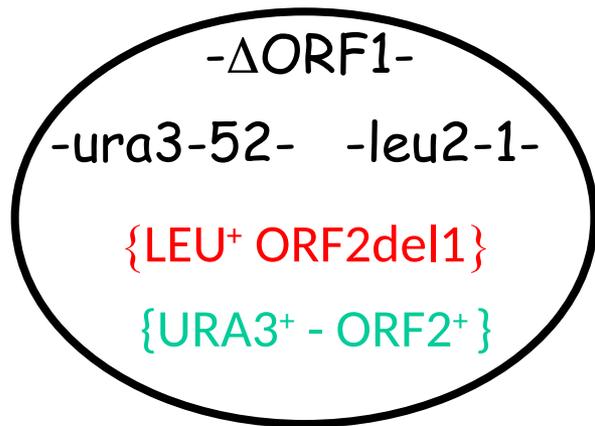
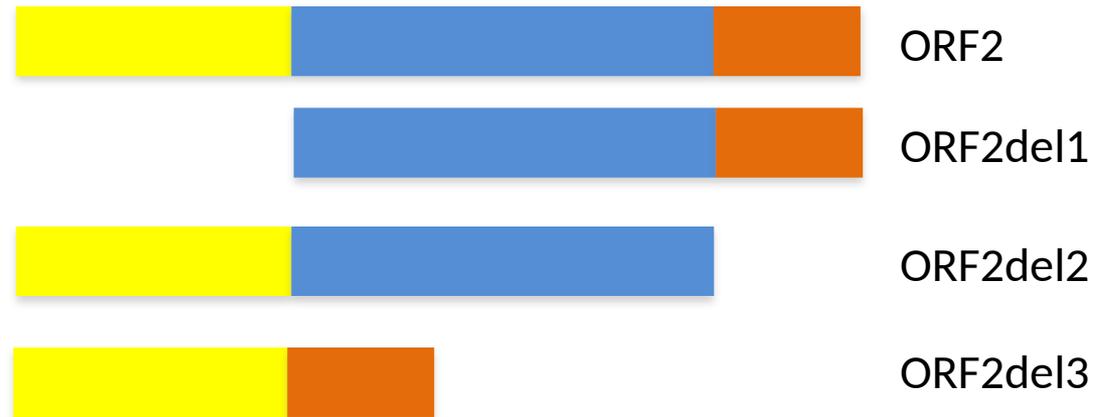
**$\Delta$ ORF1 + ORF2<sup>ts</sup> = létal à T° permissive**

$\Delta$ ORF1  
**ORF2<sup>ts</sup>**  
ade2-1

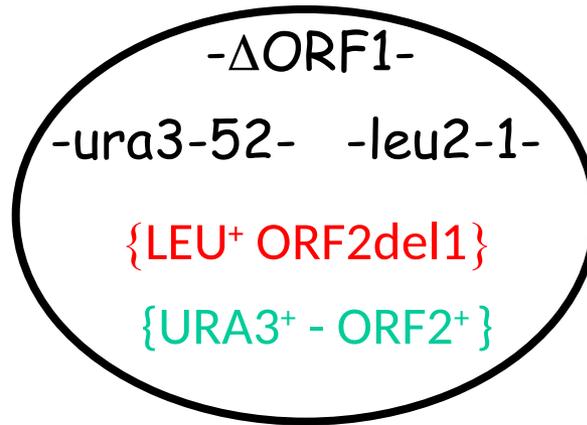
## Etape 2 : Sélection de mutants synthétiques létaux



# Plasmide shuffling : quelle est la partie essentielle de l'ORF2 ?



=> étude structure/fonction



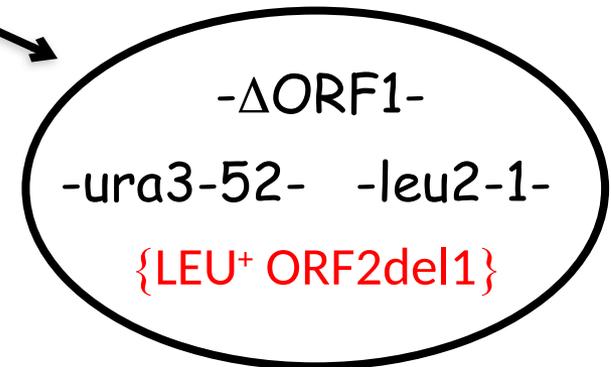
Etallement sur milieu + 5-FOA + uracile

=> perte du plasmide {URA3<sup>+</sup> - ORF2<sup>+</sup>}



**Croissance de colonies**

=> *ORF2del1* contient partie essentielle  
à la viabilité



**Absence de colonies**

=> *ORF2del1* ne contient pas la partie  
essentielle à la viabilité

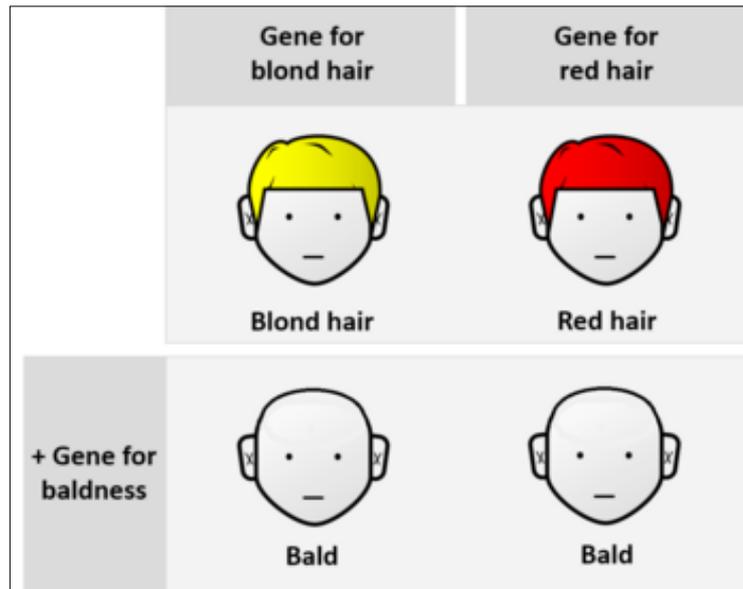
# Crible de co-létaux à l'échelle d'un génome

-> créer un réseau d'interaction génique  
nécessaire à la survie

Interactor	Type	Assay	Annotation	Action	Modification	Phenotype	Reference
<a href="#">i</a> ARG82	Genetic	Synthetic Growth Defect	manually curated	Bait		vegetative growth: decreased <b>Mutant Type:</b> unspecified	Chan TF, et al. (2000) PMID:11078525
<a href="#">i</a> ASK10	Genetic	Negative Genetic	high-throughput	Bait			Costanzo M, et al. (2010) PMID:20093466
<a href="#">i</a> ASK10	Genetic	Negative Genetic	high-throughput	Bait			Sharifpoor S, et al. (2012) PMID:22282571
<a href="#">i</a> ATG11	Genetic	Phenotypic Suppression	manually curated	Hit			Shin CS and Huh WK (2011) PMID:21490424
<a href="#">i</a> ATG13	Physical	Biochemical Activity	manually curated	Bait	Phosphorylation		Kamada Y, et al. (2010) PMID:19995911
<a href="#">i</a> ATP17	Genetic	Positive Genetic	high-throughput	Bait			Szappanos B, et al. (2011) PMID:21623372
<a href="#">i</a> ATP5	Genetic	Positive Genetic	high-throughput	Bait			Szappanos B, et al. (2011) PMID:21623372
<a href="#">i</a> BEM1	Genetic	Synthetic Growth Defect	manually curated	Bait		vegetative growth: decreased <b>Mutant Type:</b> unspecified	Chan TF, et al. (2000) PMID:11078525
BEM2	Genetic	Synthetic Lethality	high-throughput	Bait		inviable <b>Mutant Type:</b> unspecified	Aronova S, et al. (2007) PMID:17507646
BEM2	Physical	Co-fractionation	high-throughput	Bait	No Modification		Aronova S, et al. (2007) PMID:17507646

# Epistasie

Relation d'interaction entre 2 mutations qui confèrent des phénotypes différents et dont l'une impose son phénotype au double mutant



## Epistasie

≠

## Dominance : récessivité

a B [a]  
a B

A b [b]  
A b

a b [a]  
a b

a B [WT]  
A B

A B [WT]  
A b

Condition du test :

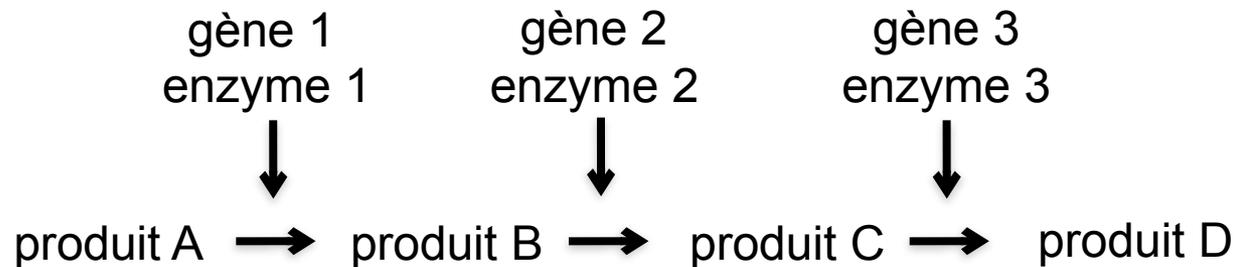
- les mutants [a] et [b] **DOIVENT** avoir une phénotype **DIFFERENT**

# Etablir l'ordre d'intervention des gènes dans une cascade fonctionnelle

❖ Cascade “d'assemblage” ou voie biosynthèse:

-> Plusieurs gènes interviennent de manière séquentielle pour déterminer le choix du programme d'expression génétique

- ✓ L'étape la plus en amont conditionne les étapes avales
- ✓ Le gène amont impose son phénotype



[mutant 1] épistatique sur [mutant 2] & [mutant 3]

F0

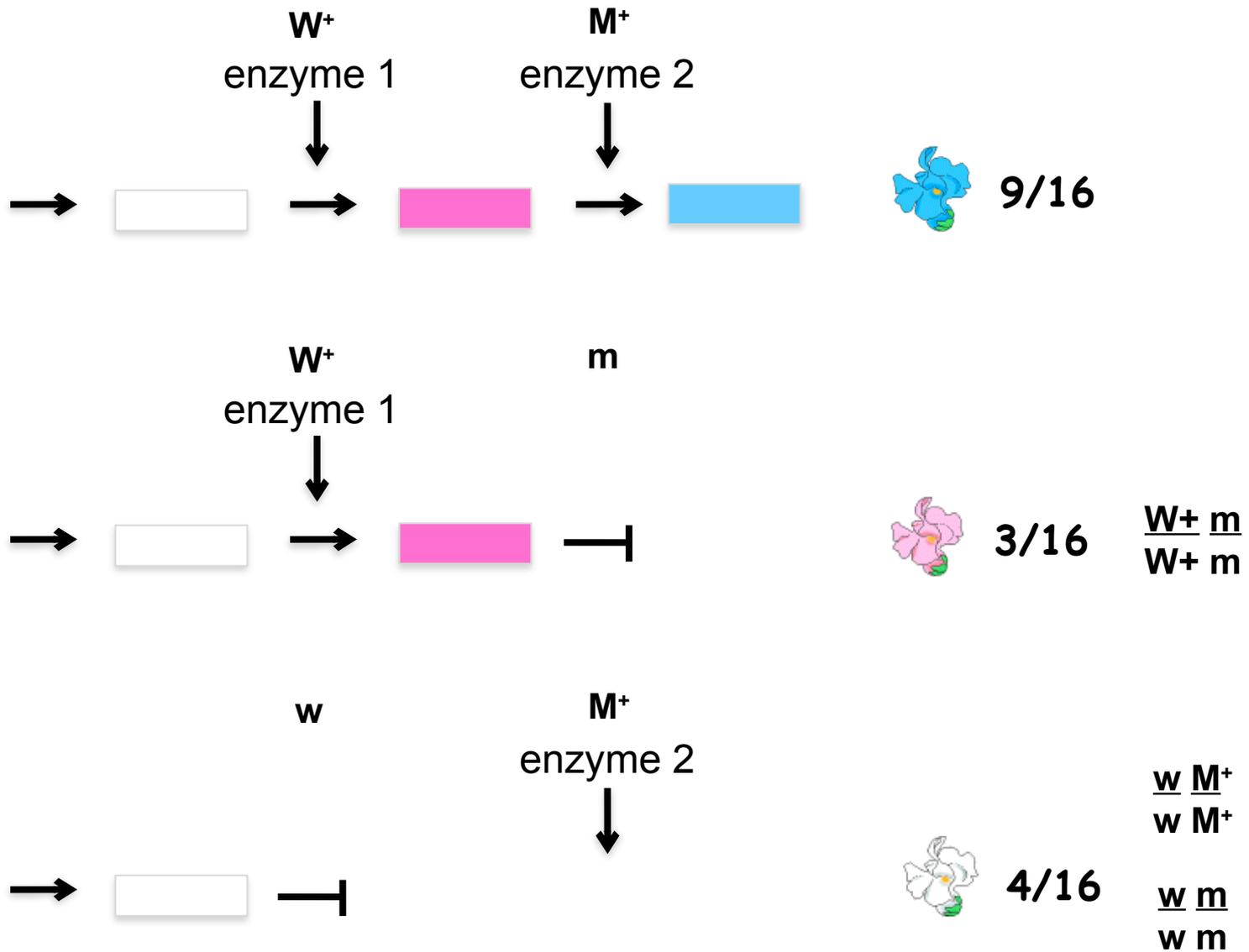


$\frac{W^+}{w} \frac{M^+}{m}$



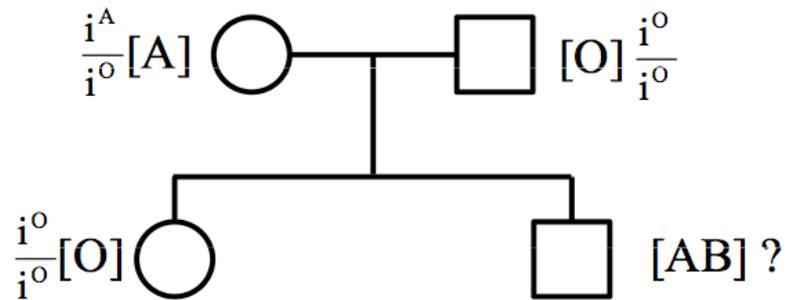
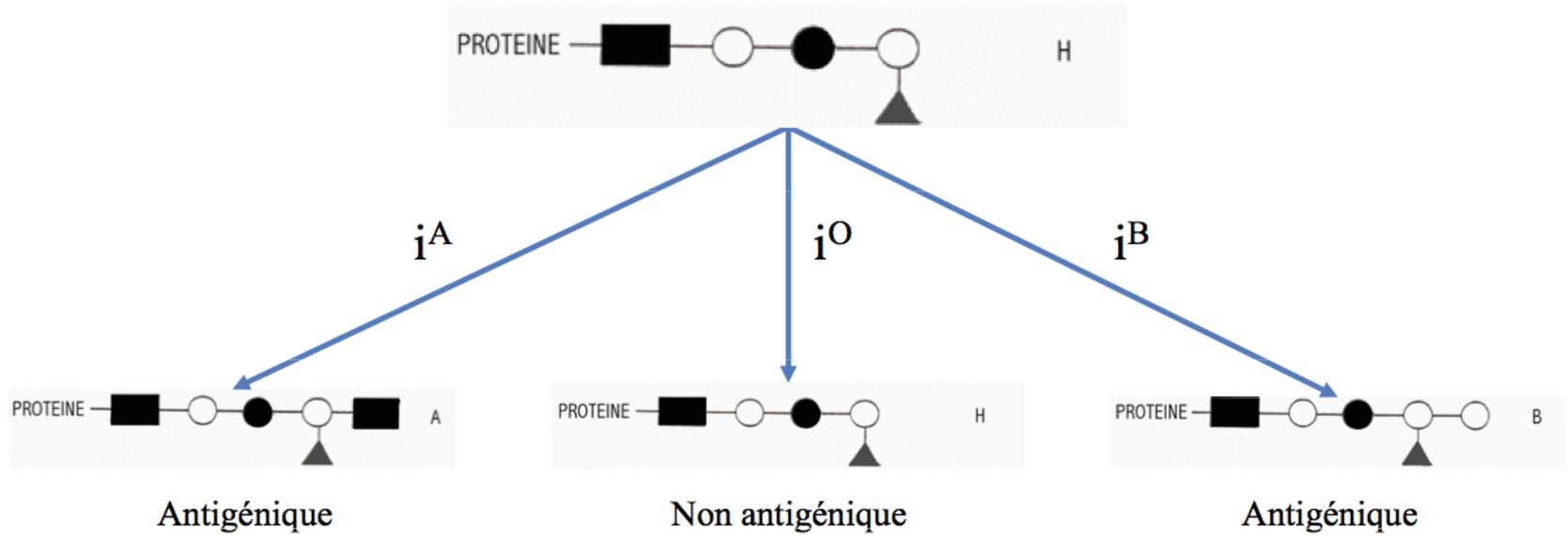
F1

	$W^+ M^+$	$W^+ m$	$w M^+$	$w m$		
$W^+ M^+$	 $\frac{W^+ M^+}{W^+ M^+}$	 $\frac{W^+ m}{W^+ M^+}$	 $\frac{w M^+}{W^+ M^+}$	 $\frac{w m}{W^+ M^+}$		9/16
$W^+ m$	 $\frac{W^+ M^+}{W^+ m}$	 $\frac{W^+ m}{W^+ m}$	 $\frac{w M^+}{W^+ m}$	 $\frac{w m}{W^+ m}$		3/16
$w M^+$	 $\frac{W^+ M^+}{w M^+}$	 $\frac{W^+ m}{w M^+}$	 $\frac{w M^+}{w M^+}$	 $\frac{w m}{w M^+}$		3/16
$w m$	 $\frac{W^+ M^+}{w m}$	 $\frac{W^+ m}{w m}$	 $\frac{w M^+}{w m}$	 $\frac{w m}{w m}$		1/16
						4/16



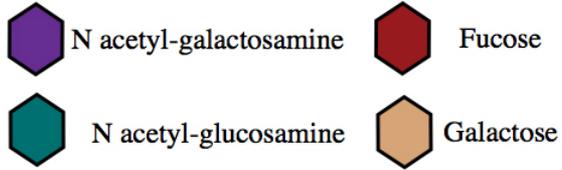
[mutant w] épistatique sur [mutant m]

# Groupe sanguin de Bombay

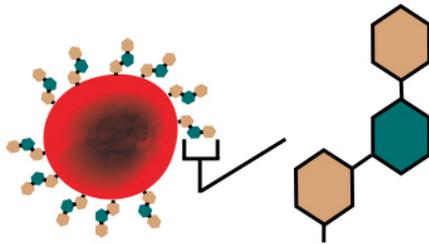


$i^A$  et  $i^B$  codominants  
 $i^A > i^O$   
 $i^B > i^O$

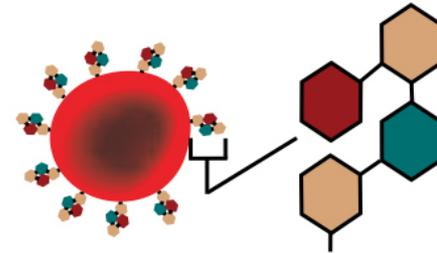
# Groupe sanguin de Bombay



Biosynthèse des antigènes H, A et B =>  
transfèrent des monosaccharides

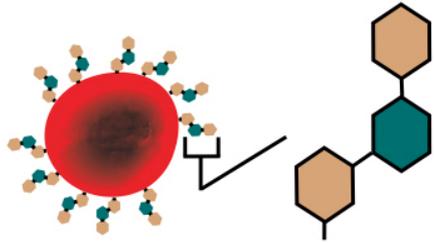


glycosyl  
transférases  
➔



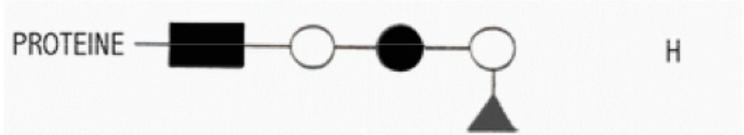
# Groupe sanguin de Bombay

-  N acetyl-galactosamine
-  Fucose
-  N acetyl-glucosamine
-  Galactose



Précurseur

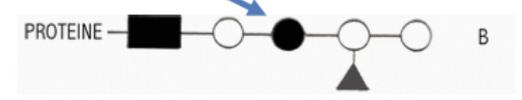
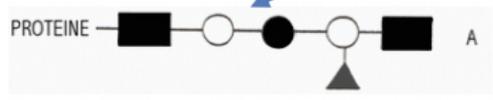
Gène H, 2 allèles : H et h, H > h



$i^A$

$i^O$

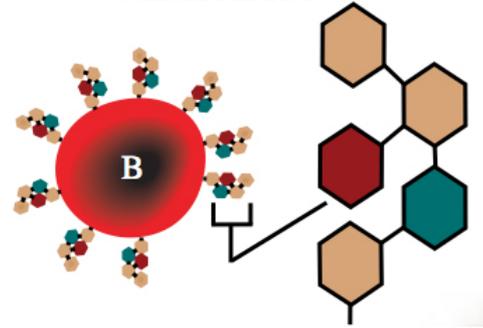
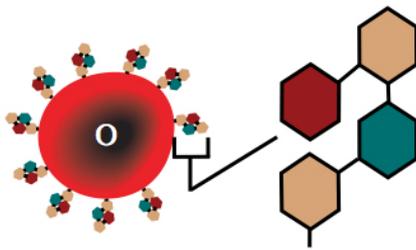
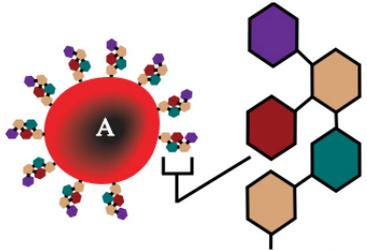
$i^B$



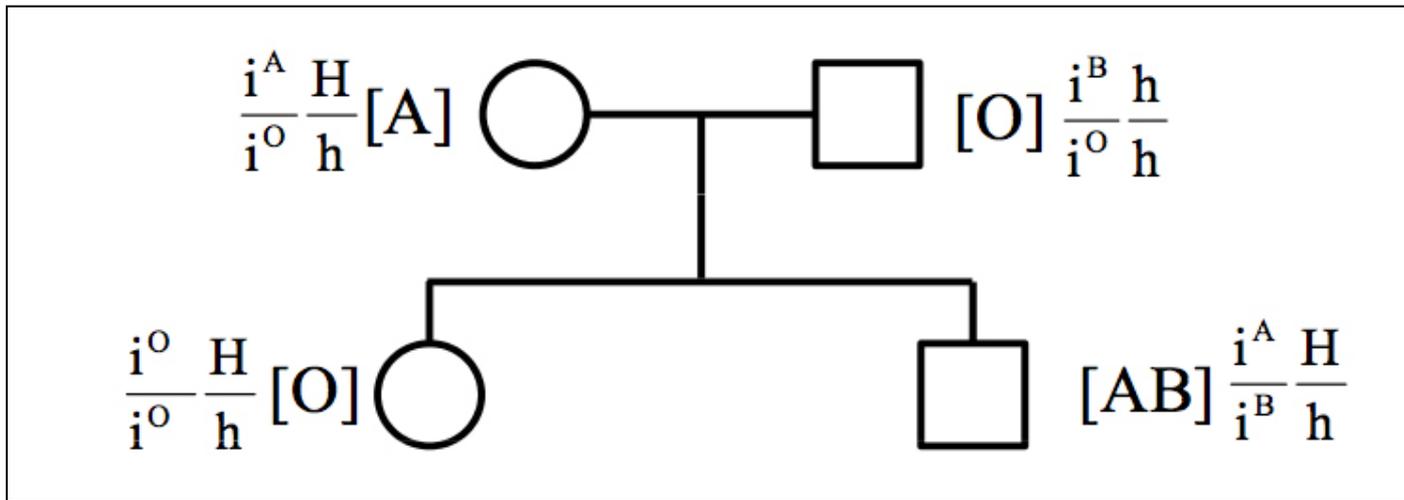
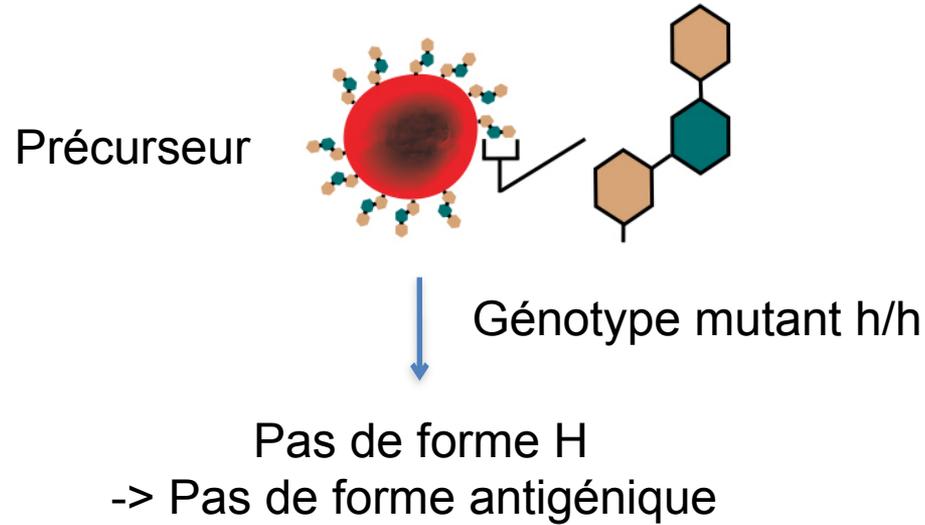
Antigénique

Non antigénique

Antigénique



# Groupe sanguin de Bombay



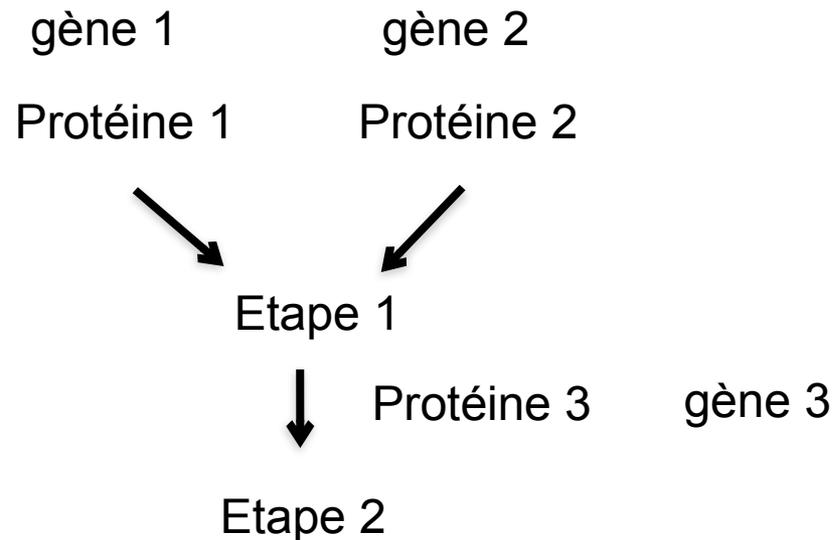
allèle récessif  $h$  est épistatique sur  $i$

## ❖ Cascade “de regulation/signalisation” ou voie de développement:

-> Plusieurs gènes interviennent de manière coordonnée pour déterminer le choix du programme d'expression génétique

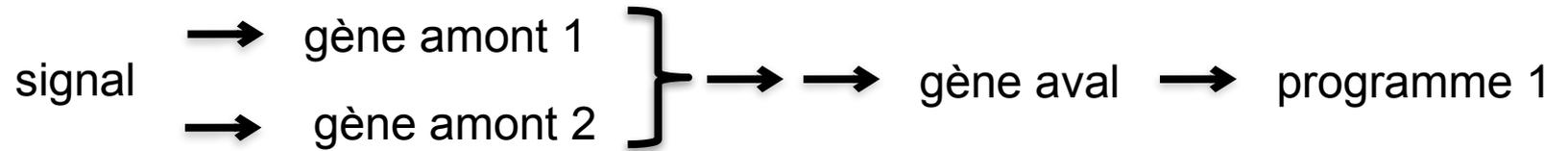
✓ L'étape la plus en aval conditionne le programme de développement mis en jeu

✓ Le gène aval impose son phénotype



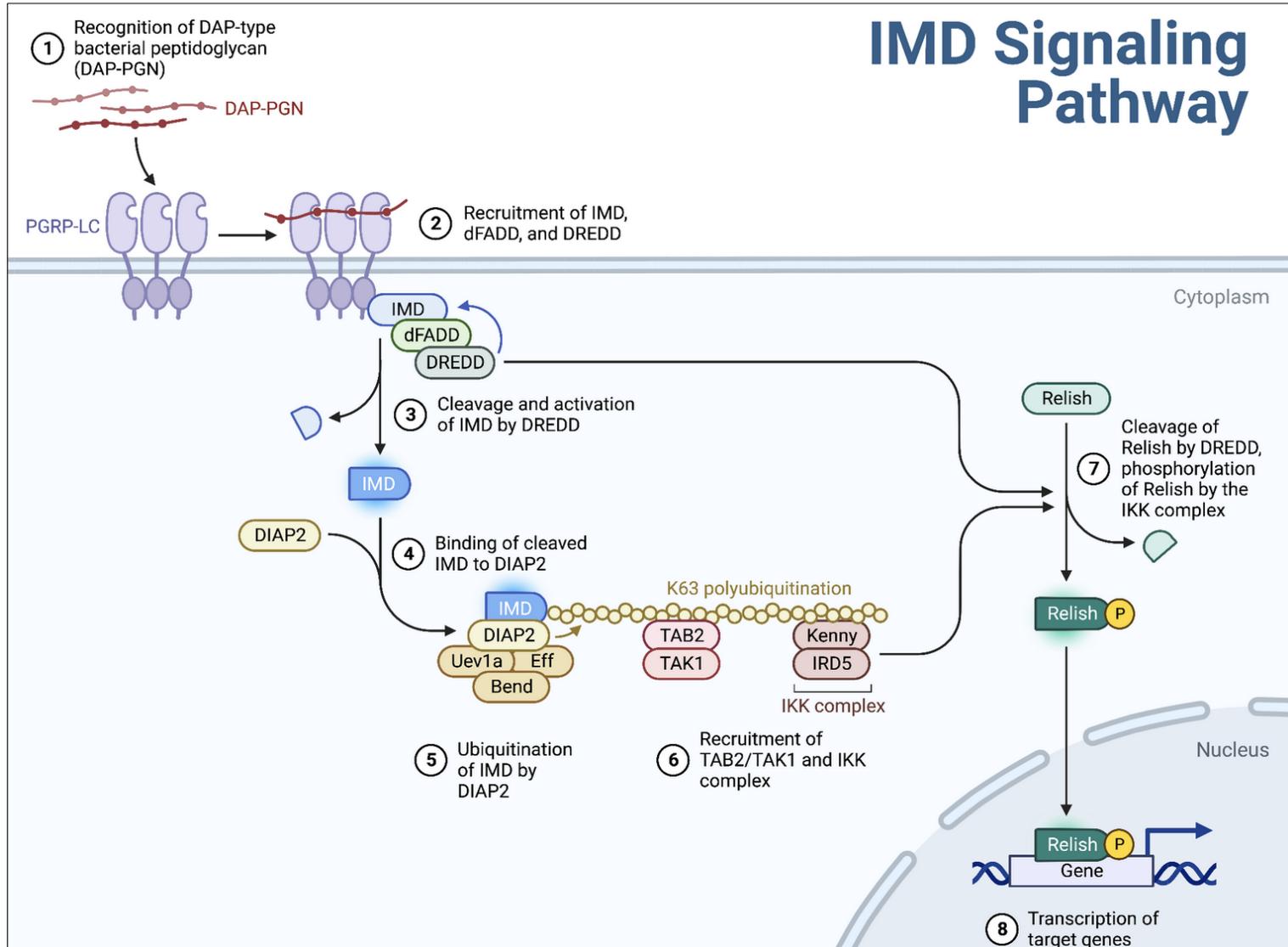
[mutant 3] épistatique sur [mutant 1] & [mutant 2]

## ❖ Voie de régulation positive



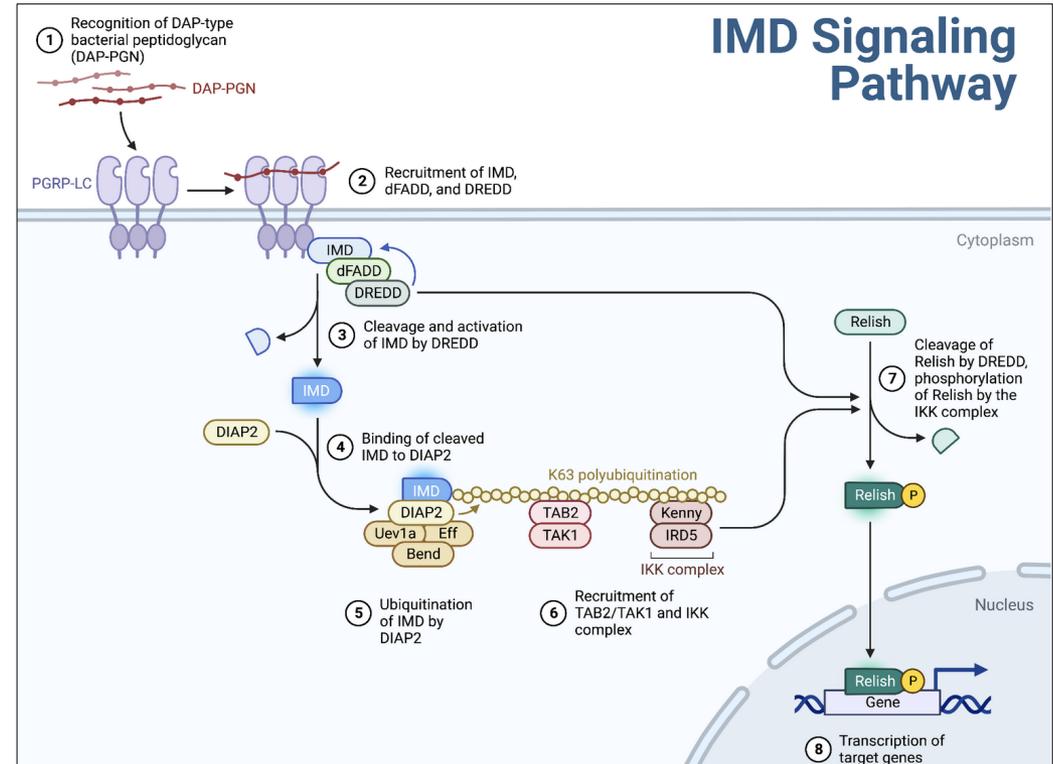
présent	exprimés	exprimé	programme 1 déclenché
<b>SIGNAL</b>	<b>GENES AMONTS</b>	<b>GENE AVAL</b>	
absent	non exprimés	non exprimé	programme 0 poursuivi

## ❖ Voie de régulation positive



## ❖ Voie de régulation positive

### ➤ Voie IMD chez les insectes



présent	exprimés	exprimé	programme 1 déclenché
<b>SIGNAL</b> peptidoglycane	<b>GENES AMONTS</b> <i>DIAP2, DREDD</i>	<b>GENE AVAL</b> <i>Relish</i>	
absent	non exprimés	non exprimé	programme 0 poursuivi

## ❖ Voie de régulation positive

présent	exprimés	exprimé	programme 1 déclenché réponse anti-bactérienne
<b>SIGNAL</b> peptidoglycane	<b>GENES AMONTS</b> <i>Bend, dFADD</i>	<b>GENE AVAL</b> <i>Relish</i>	
absent	non exprimés	non exprimé	programme 0 poursuivi Pas de réponse

	peptidoglycane	0
WT	réponse efficace	Pas de réponse
<i>Bend</i> -	Réponse faible	Pas de réponse
<i>dFADD</i> -	Réponse faible	Pas de réponse
<i>Relish</i> -	Pas de réponse	Pas de réponse
<i>Bend</i> - <i>Relish</i> -	Pas de réponse	Pas de réponse
<i>dFADD</i> - <i>Relish</i> -	Pas de réponse	Pas de réponse

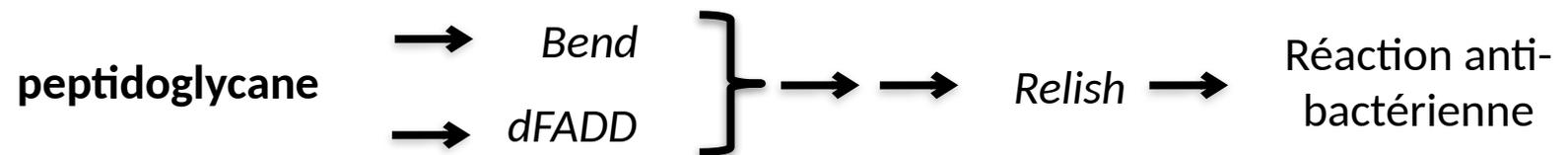
gène aval épistatique

Phénotypes mutants récessifs (mutations perte de fonction)

## ❖ Voie de régulation positive

	peptidoglycane	0
WT	réponse efficace	Pas de réponse
<i>Bend</i> -	Réponse faible	Pas de réponse
<i>dFADD</i> -	Réponse faible	Pas de réponse
<i>Relish</i> -	Pas de réponse	Pas de réponse
<i>Bend</i> - <i>Relish</i> -	Pas de réponse	Pas de réponse
<i>dFADD</i> - <i>Relish</i> -	Pas de réponse	Pas de réponse

gène aval épistatique



Phénotypes mutants récessifs (mutations perte de fonction)

## ❖ Voie de régulation négative

➤ Détermination du sexe chez le nématode *Caenorhabditis elegans*

X0	actif	inactif	mâles
SIGNAL Nombre de X	GENE AMONT <i>her-1</i>	GENE AVAL <i>tra-1</i>	
XX	inactif	actif	hermaphrodites

*her-1+* > *her-1-*

*tra-1+* > *tra-1-*



2 mutations perte  
de fonction

## ❖ Voie de régulation négative

➤ Détermination du sexe chez le nématode *Caenorhabditis elegans*

X0	actif	inactif	mâles
SIGNAL Nombre de X	GENE AMONT <i>her-1</i>	GENE AVAL <i>tra-1</i>	
XX	inactif	actif	hermaphrodites

*her-1+* > *her-1-*  
*tra-1+* > *tra-1-*  
 ↓  
 2 mutations perte de fonction

	X0	XX
WT	mâles	hermaphrodites
<i>her-1-</i>	hermaphrodites	hermaphrodites
<i>tra-1-</i>	mâles	mâles
<i>her-1-, tra-1-</i>	mâles	mâles

interaction négative  
 ->  
 gène aval épistatique

- ✓ mutation *tra-1-* est épistatique sur la mutation *her-1-*
- ✓ phénotypes *tra-1-* et *her-1-* opposés
- ✓ mutations perte de fonction

## ❖ Voie de régulation négative

➤ Détermination du sexe chez le nématode *Caenorhabditis elegans*

X0	actif	inactif	mâles
SIGNAL Nombre de X	GENE AMONT <i>her-1</i>	GENE AVAL <i>tra-1</i>	
XX	inactif	actif	hermaphrodites

0 → *her-1* —| *tra-1* → mâle

X —| *her-1* → *tra-1* → hermaphrodite