

Cours 3 Les variations génétiques et la relation génotype/phénotype

I. Les variations génétiques :

Définitions:

Allèle : Séquence différente d'un même gène A (a₁, a₂,...a_n)

Génotype:

- Homozygote : Même allèle sur les deux chromosomes a₁/a₁.
- Hétérozygote: Des allèles différents sur les deux chromosomes a₁/a₂ .

Phénotype: Apparence (expression physiologique dépendante des gènes et de l'environnement) .

- *Pour le scientifique:*

Mutation : changement par rapport à la séquence de référence .

Polymorphisme : variation de la séquence d'un gène dans la population .

- *Pour le médecin:*

Mutation : variation rare impliquée dans la maladie .

Polymorphisme : variation fréquente qui n'est pas impliquée dans la maladie .

Les variants rares ne sont pas toujours délétères !

Les polymorphismes fréquents ne sont pas toujours sans conséquence biologique (variants de susceptibilité) !

1. Mutations chromosomiques :

- Anomalies du nombre de chromosome (aneuploïdie)
- Altération de la structure des chromosomes (remaniements chromosomiques)

Aneuploïdie : non disjonction en méiose :

- trisomie 21
- XXY : Klinefelter
- X : Turner

Anomalie de la structure des chromosomes (remaniements chromosomiques) :

- Chromosome en anneau (perte des télomères),
- Délétions chromosomiques,
- Duplications chromosomiques,
- Insertions chromosomiques,
- Translocations chromosomiques.

2. Les mutations géniques :

- Mutation faux sens (substitution),
- Mutation non sens (substitution qui conduit à un codon STOP),
- Insertion/Délétion,
- Mutations par amplification de triplet :

. Répétition CAG (Huntington) :

Controle	Pré-mutations	Atteints
4 à 35	31 à 38	40 à 100

Anticipation :

Patient	Répétitions	Age du début
Grand père	42	57 ans
Père	56	35 ans
Fils	87	23 ans

. Répétition de trinuécléotides dans le syndrome de l'X fragile

3. Mutations somatiques et germinales.

4. La variabilité génétique dans les populations humaines :

- La PCR : polymérisation/dénaturation
1 cellule: 2 copies du gène
- Les SNP (Polymorphismes de simple nucléotide) :
1 SNP / 300-1200 paires de bases
- Les microsatellites : (répétition en tandem de plusieurs nucléotides) :

Migration sur gel d'acrylamide , marquage de la PCR avec un primer fluorescent .

- Les variations du nombre de copies (Copy Number Variant, CNV) : fragments du génome supprimés ou en double ;
chips : 1 SNP/2,7 kb

II. Relation génotype / phénotype :

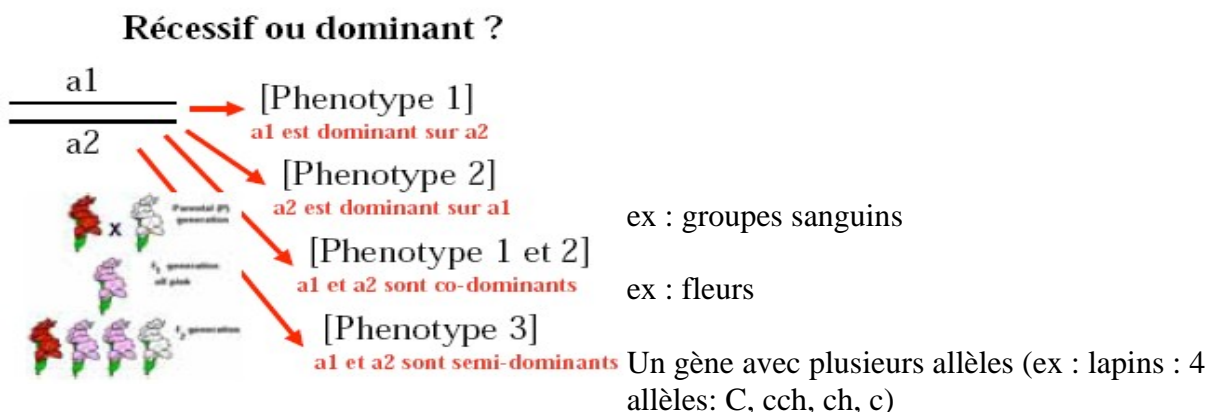
Quelles sont les conséquences des variations génétiques sur le phénotype?

1. L'effet des mutations sur le produit des gènes :

- Perte de fonction (Allèle nul) ,
- « Baisse de fonction » : faible quantité ou affinité,
- Gain de fonction : Perte de la régulation ou acquisition d'une nouvelle fonction

2. Récessivité, dominance, semi- et co-dominance :

Un gène A (a1, a2, a3, ...an)



- La co-dominance : il y a co-dominance quand les deux phénotypes sont présents .
(ex : Co-dominance des groupes sanguins ABO : 1 gène: 3 allèles O, A, B)
- La semi-dominance (ou dominance incomplète) : il y a semi-dominance quand le phénotype est le résultat de la combinaison des deux phénotypes .

Problèmes :

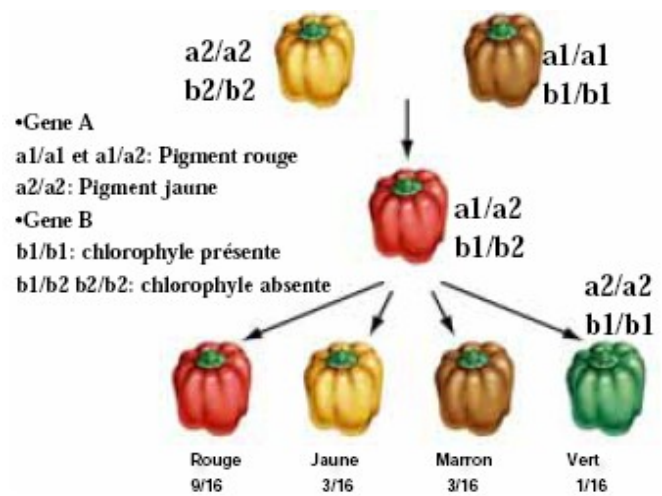
- La pénétrance incomplète et l'expressivité variable : il y a pénétrance incomplète ou expressivité variable quand un même génotype ne donne pas le même phénotype pour tous les individus (autres gènes, environnement).
- La pléiotropie : un gène donne plusieurs phénotypes (ex : Anémie falciforme : Le gène de l'hémoglobine, plusieurs symptômes). Une substitution d'un acide aminé dans la protéine de l'hémoglobine . Douleurs, des ulcères des jambes, problèmes d'ossification, des poumons, des reins, des yeux, anémie, retard de croissance,...
- L'épistasie ,
- Polygénisme.

3. Les interactions génétiques :

Plusieurs gènes sont présents : Comment vont ils interagir?

- L'hétérogénéité génétique : plusieurs gènes peuvent donner un même phénotype (Exemple déficit de synthèse de l'arginine (arg-))
- Le polygénisme : un phénotype est la conséquence de l'effet de plusieurs gènes

- Gène A (a1, a2) : Pigment rouge (a1) ou jaune (a2) dans le fruit,
- Gène B (b1, b2) : La chlorophylle est présente (b1) ou absente dans le fruit (b2) .
(a1 et b2 sont dominants)



- L'épistasie : quand l'effet d'un gène va « altérer » ou « masquer » l'effet d'un autre gène .

Ex : Un gène A est impliqué dans la formation des cheveux . Un gène B est impliqué dans la couleur des cheveux . Un gène (A) qui empêche la croissance des cheveux est **épistatique** sur les gènes (B, C, D, ...) impliqués dans la couleur des cheveux !

- Les traits quantitatifs

Ce cours ainsi que l'intégralité des documents nécessaires à la P1 sont disponibles à l'adresse suivante : <http://www.coursP1bichat-lariboisiere.weebly.com>