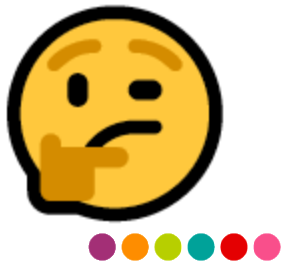


Clés de compréhension sur la génétique

Marion MATHIEU, formatrice scientifique
(marion.mathieu@touschercheurs.fr)





MecP2

hétérozygote

De novo

c.916C>T

variant

mutation

Chromosome

protéine

Non sens

p.(Lys254*)

gène

Faux sens

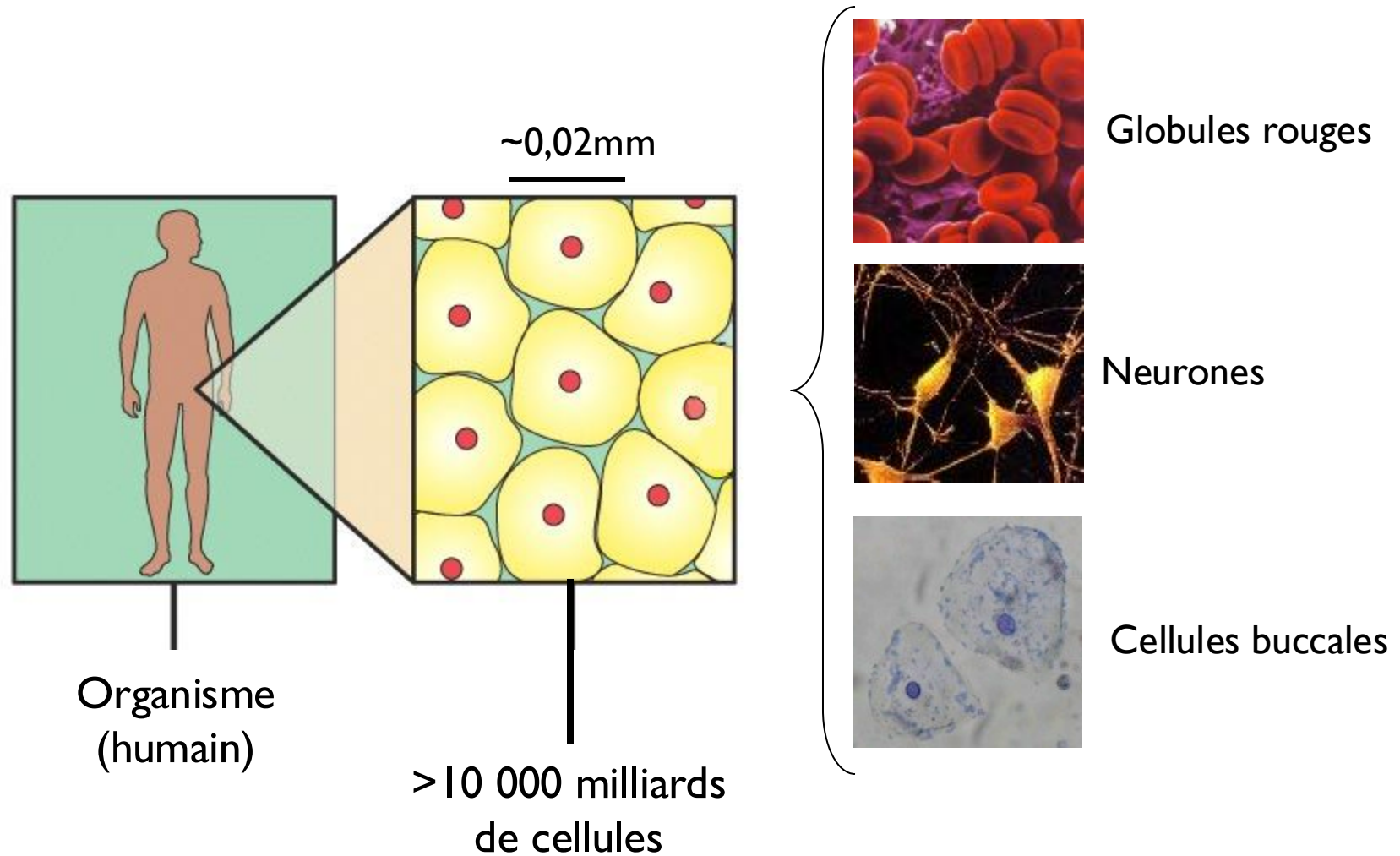
nucléotides

Codon stop

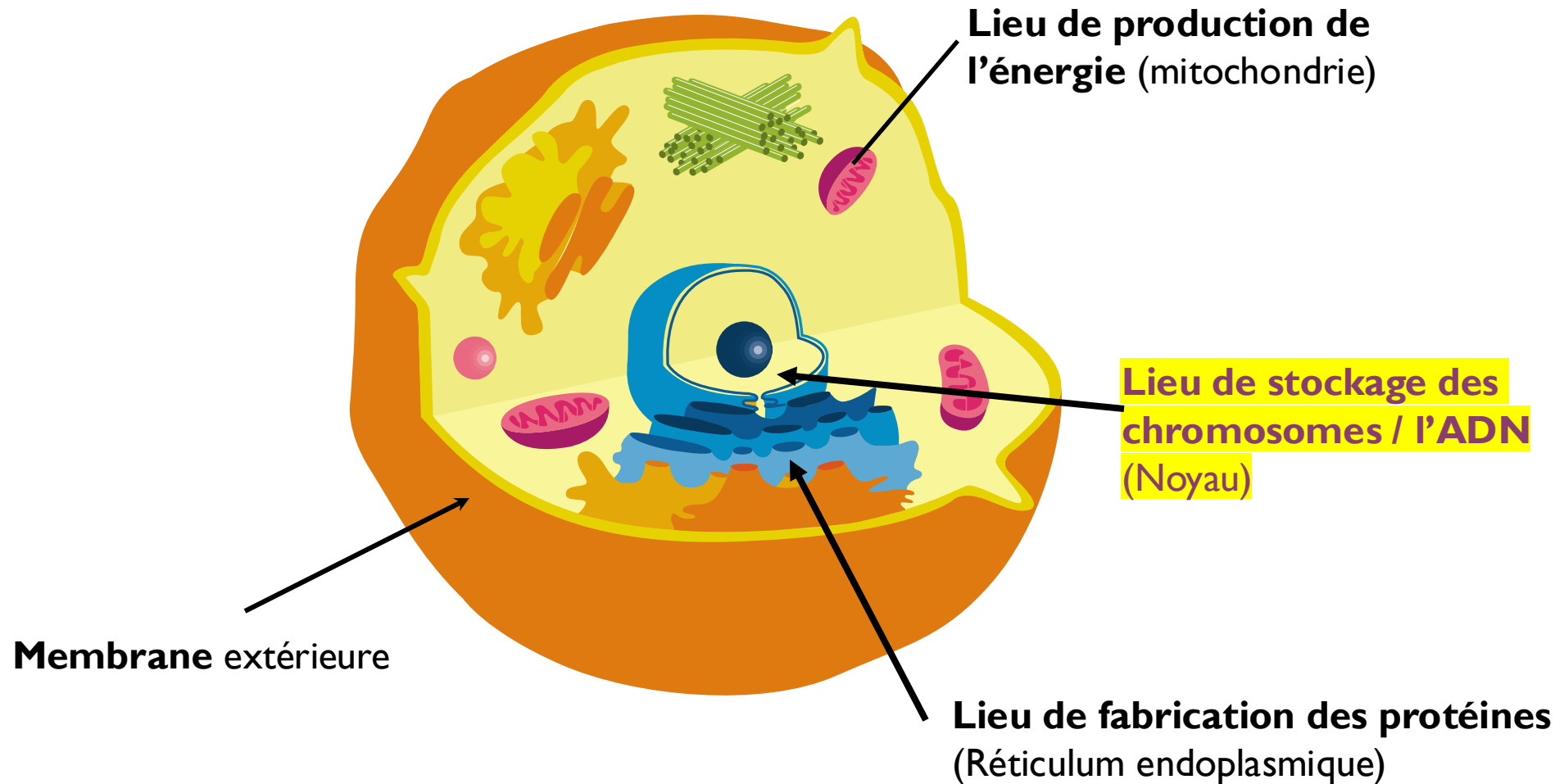
p.(Arg306Pro)

Exon

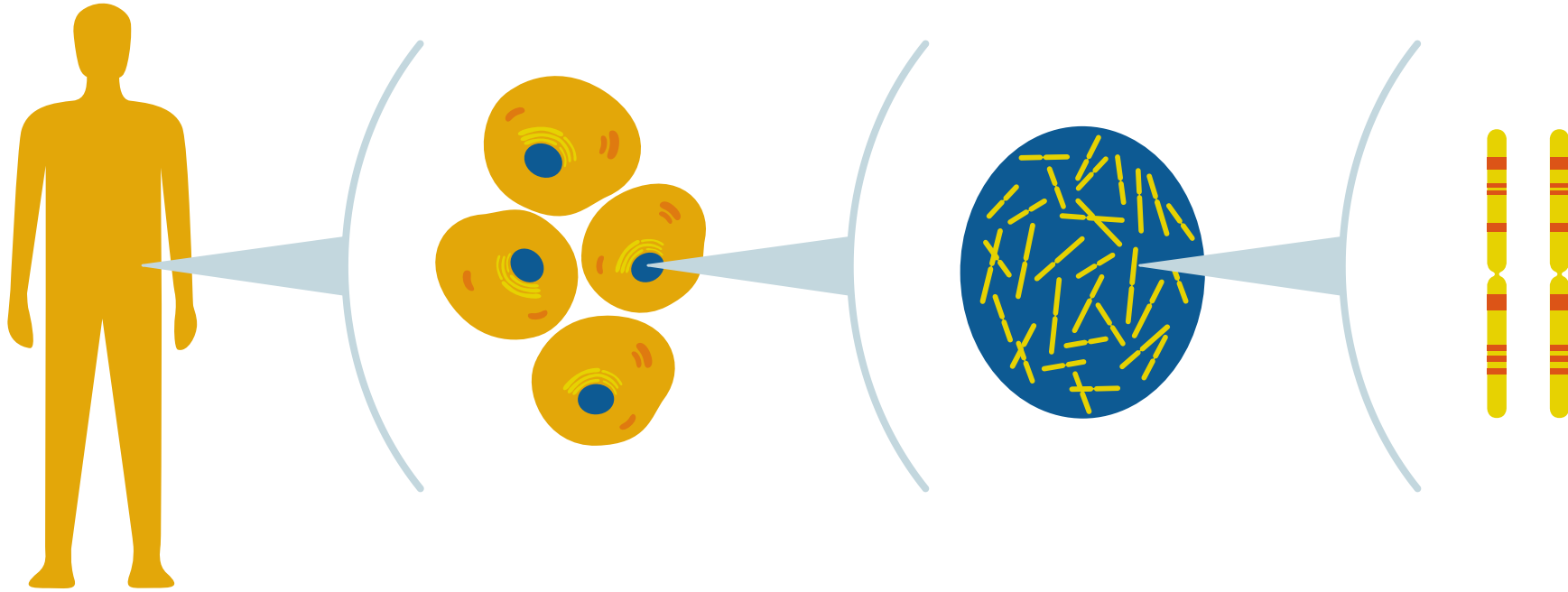
La cellule, unité de base du vivant



La cellule, une véritable usine miniature



Toutes les cellules de notre organisme contiennent les mêmes
46 chromosomes ! (sauf les cellules sexuelles)

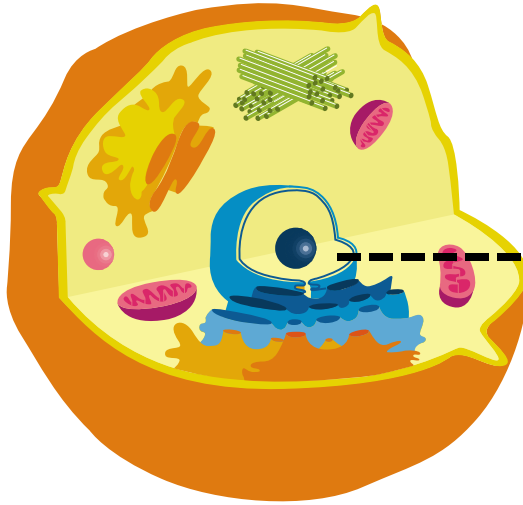


Être humain composé de
milliards de cellules, ayant
toutes un noyau.

Chaque noyau contient
46 chromosomes
(23 paires).

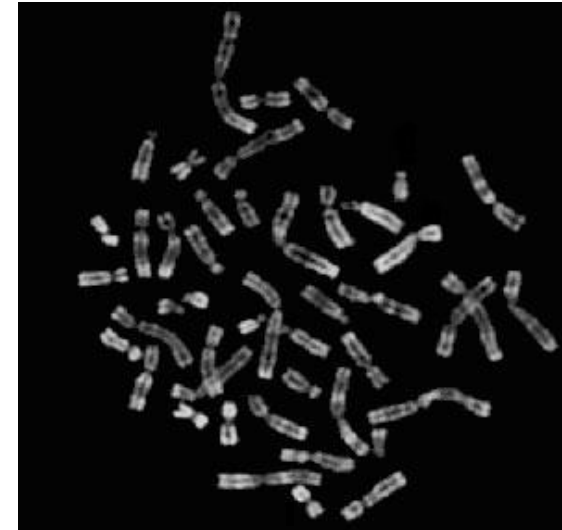
Paire de chromosomes.

Chromosomes humains et caryotype

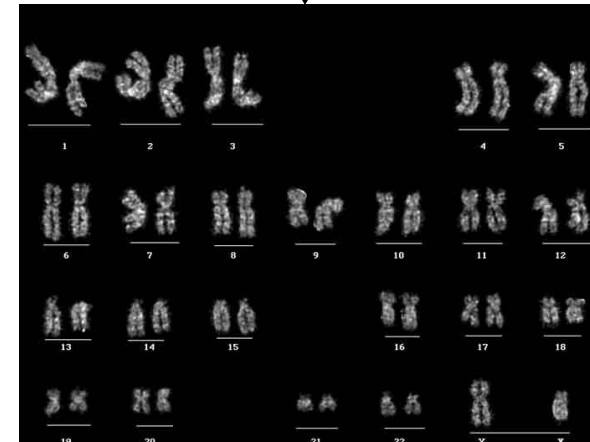


Prélèvement
de **cellules**

Mise en culture
(2-3 semaines)



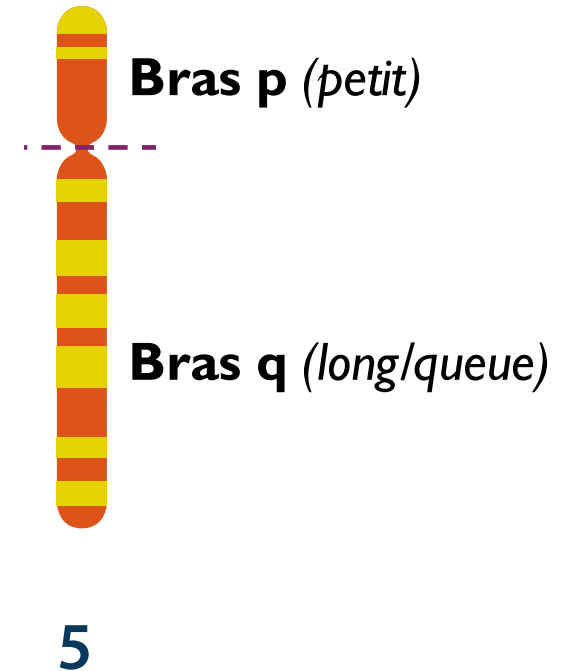
Caryotype ordonné
(ensemble des chromosomes
classés)



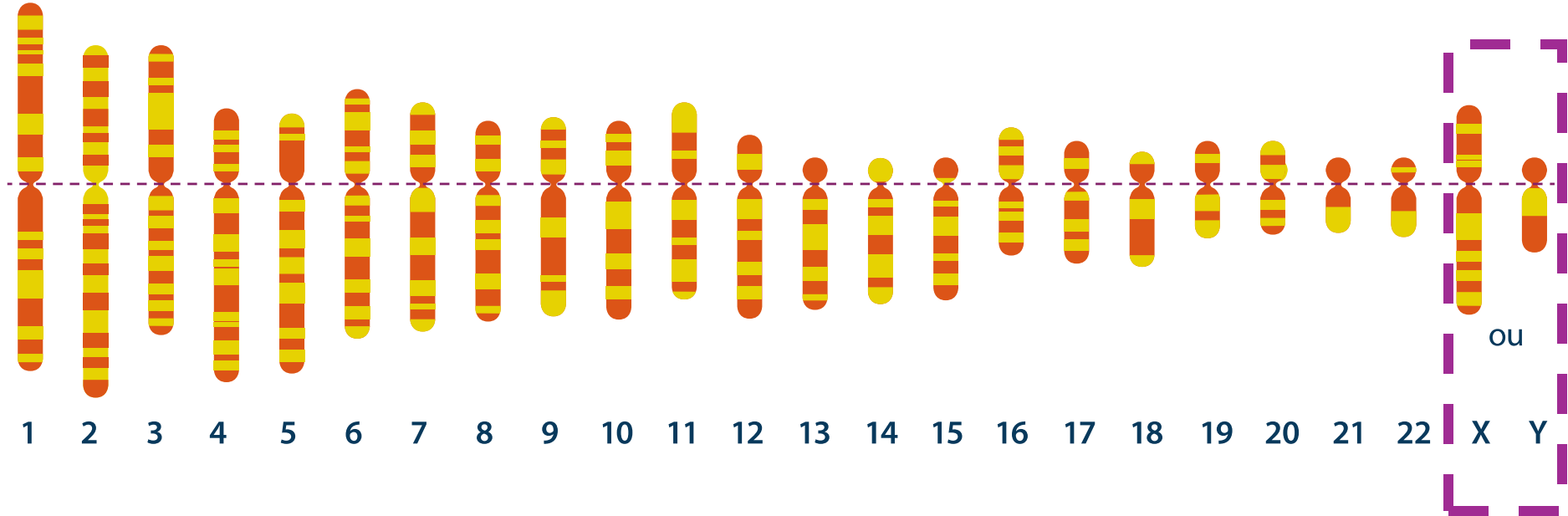
Le classement des chromosomes repose sur :



- Leur taille
- La position du centromère
- La position des différentes bandes



Chromosomes numérotés arbitrairement en fonction de :
leur taille, la position du centromère et le profil de bandes



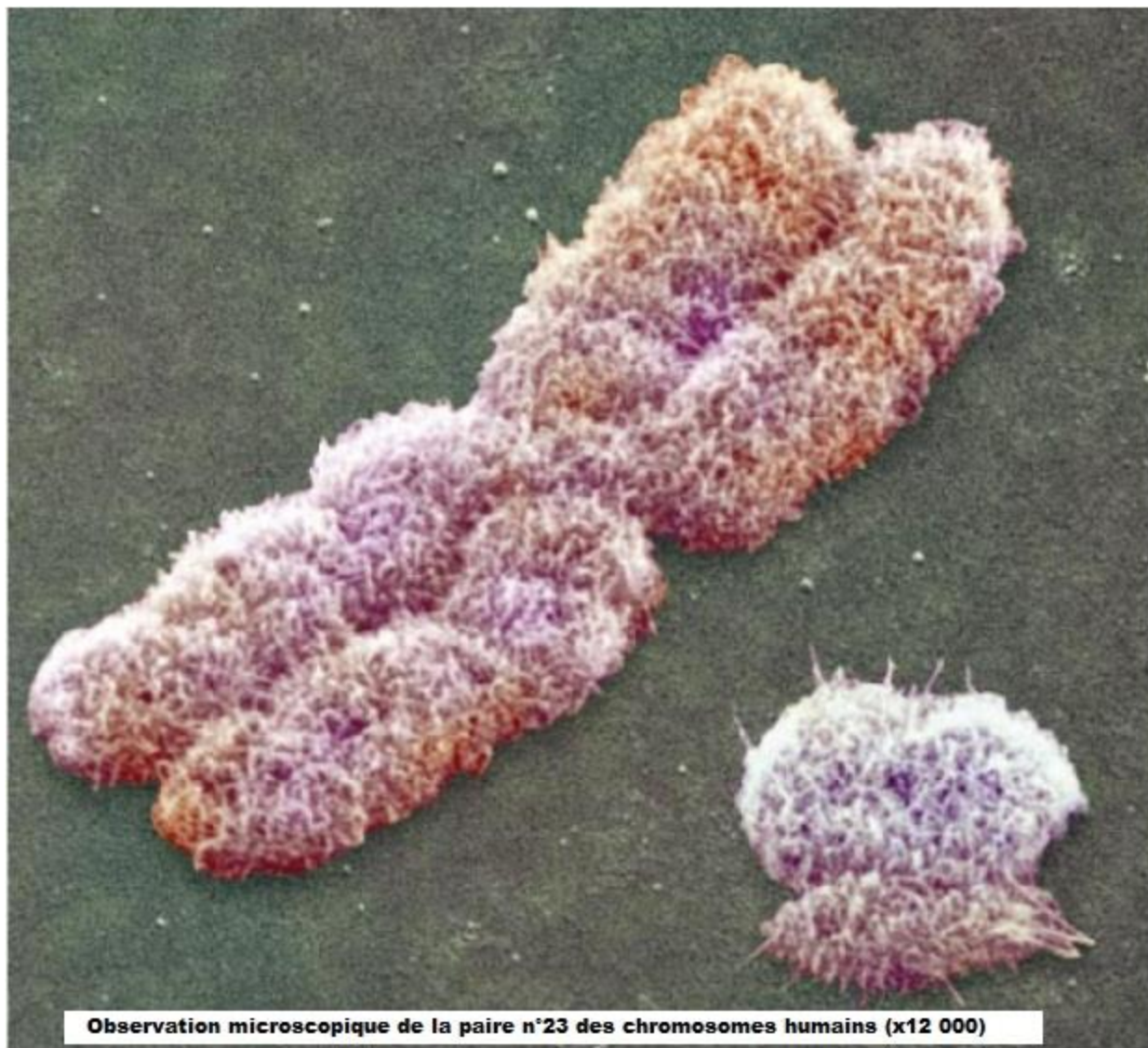
Paire de chromosomes sexuels

Femme :



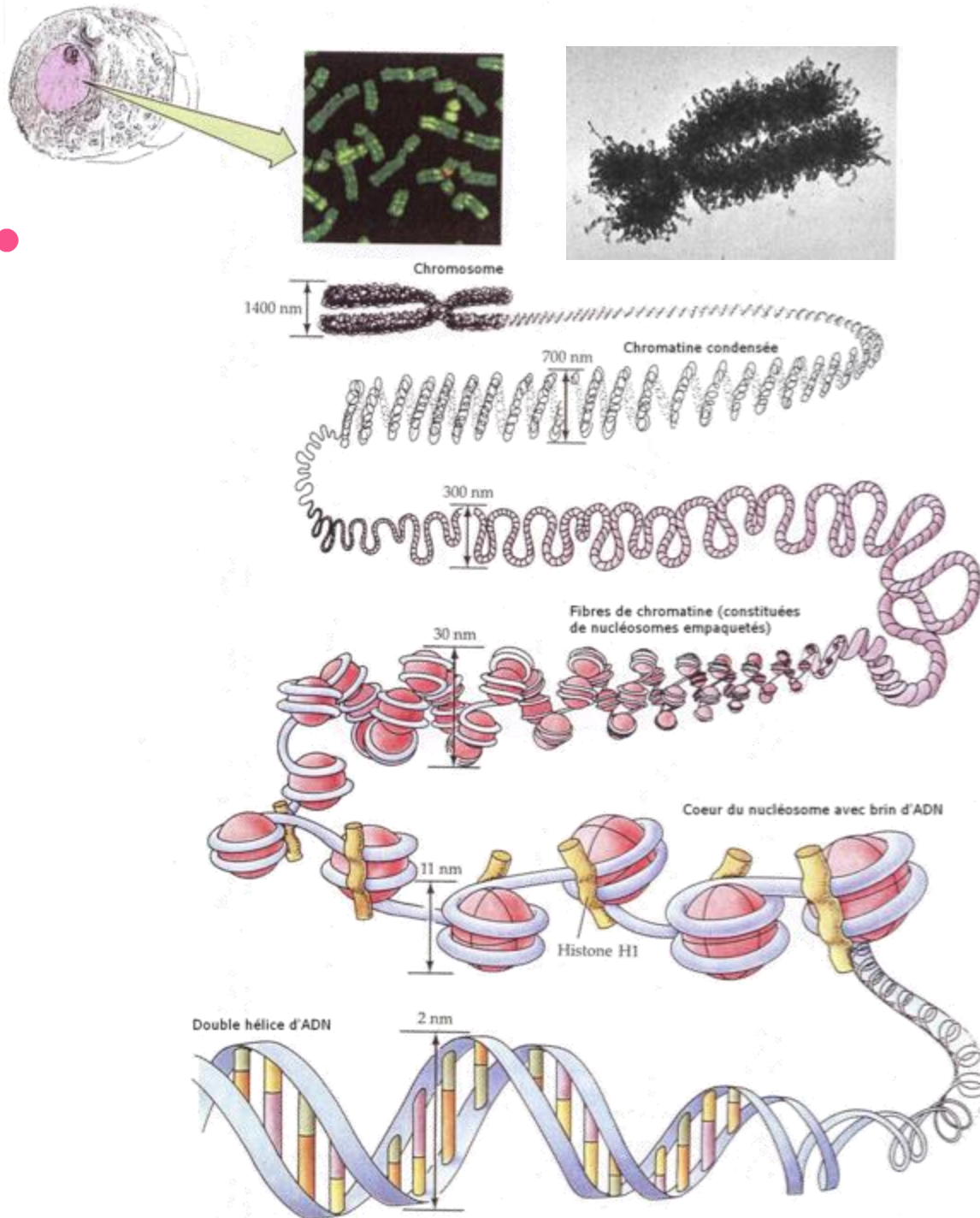
Homme :







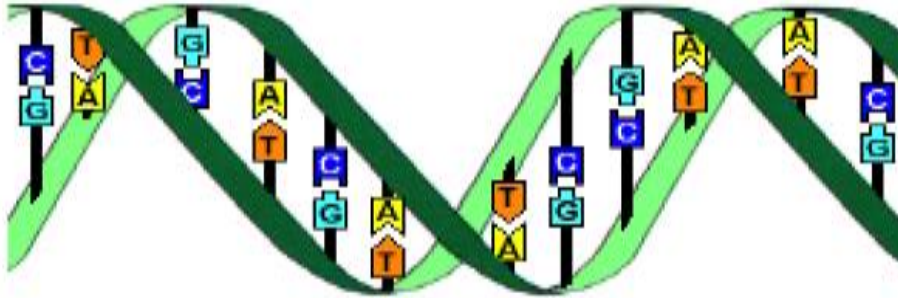
Du chromosome à l'ADN



Chromosome =
long filament d'ADN empaqueté
sous forme très compacte

Chaque cellule
(~10-50 μm de diamètre)
contient l'équivalent d'un long fil
de ~2 mètres d'ADN.

ADN : notre « plan de construction »

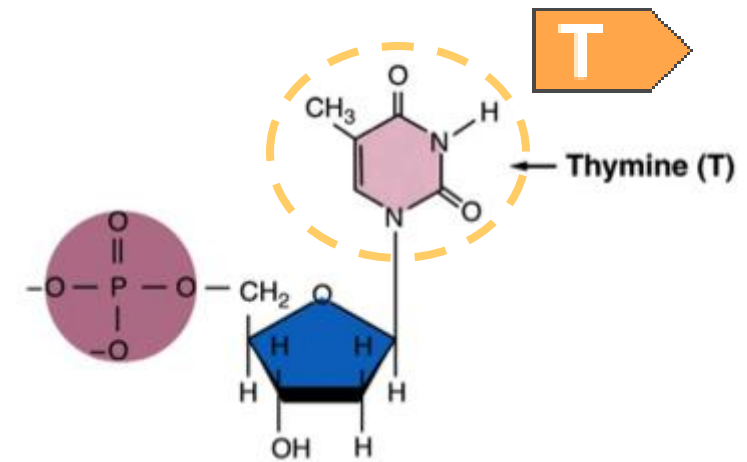
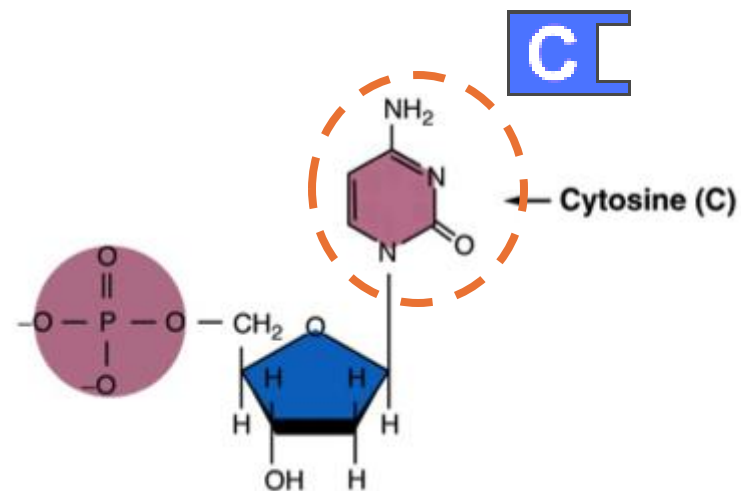
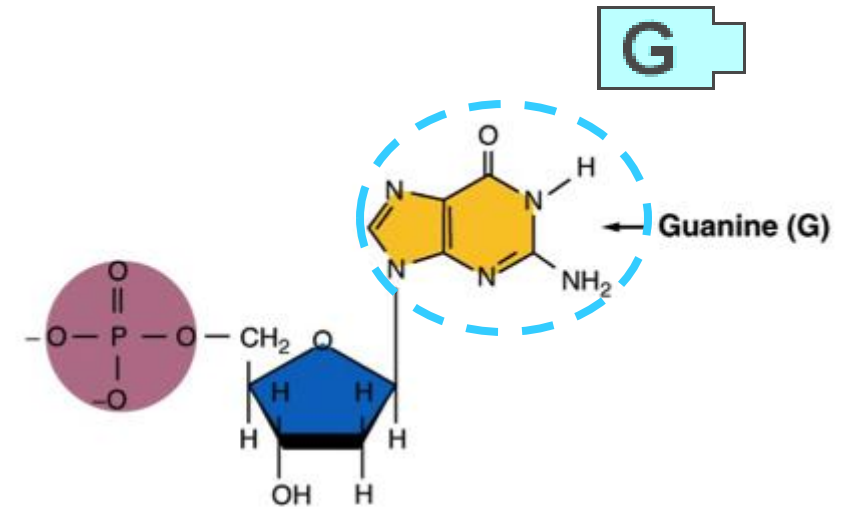
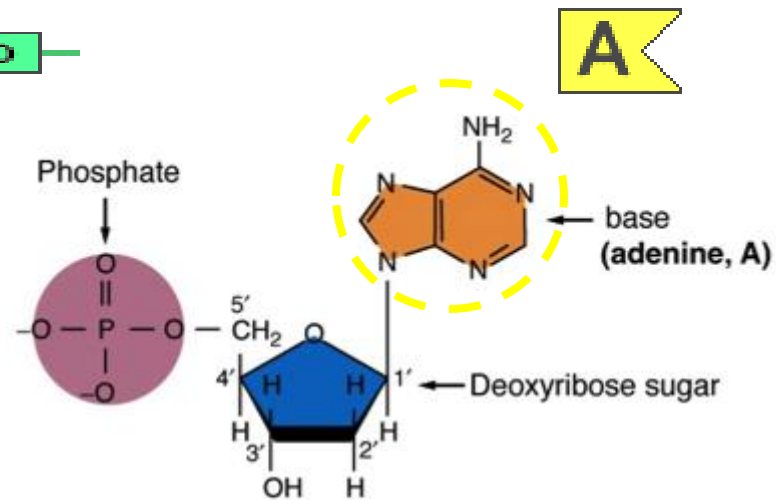
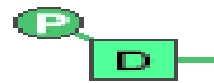


ADN
(Acide DésoxyriboNucléique)

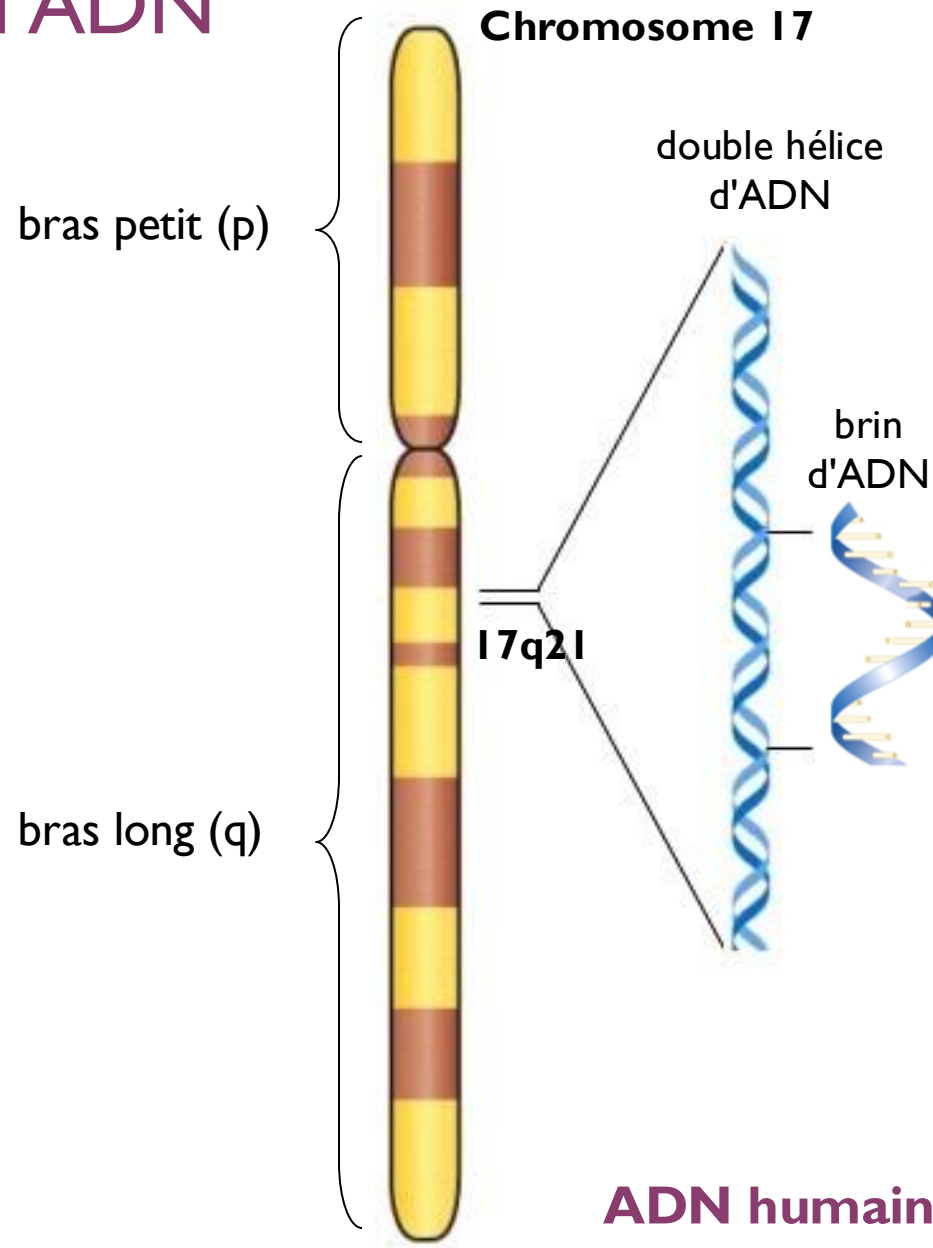
- L'ADN est un « langage » chimique
- 4 « lettres » dans l'ADN : les nucléotides (ou bases) A, T, G, C

	adénine
	thymine
	cytosine
	guanine

Composition chimique des nucléotides



Séquence d'ADN



Séquence partielle du chromosome 17

```
ATTGGCTCTTACCACTTGTCCCTCAAAACGACCACCCATTGACTGGTGGC
GATTGCGTCGACGGAGACGGGGCAAAAGCAAGCTGAACCCGAAAAATAACA
AACACTGGGGCTGAGGGGTGGAACACTACGAGTGCGCAGACATGGGCCAGAGC
GCATTTCCCCTGCCCCAGGCAAATTCGCGCCTCACTGCGTCCCCGAGGCC
ACTGACCTTACAAGACTACTTGCCCCAGACTCCTGGGGCTGGATGGGAATT
GTAGTCTCCCTAAAGAGTTGTACGTATCTTTTTAAGGCCTAGTTTCTGCTT
TCAAAATACGAAAACATAACAACACTCCAGTCCATAACTGTTGACAAGTAC
AAGCGCGCACAGGTCTCCAATCTATCCACTGGATTTCCGTGAGAATTGTGC
CCGCTCTGGTATTGGATGTTTCTCTCCATAAGACTACAGTTTCTAAGGAAC
ACTGTGGCGAAGACCTTTTCATTCCGCAACGCATGCTGGAAATAATTATTTTC
CCTCCACCCCCCAACAATCCTTATTACTTATATTTACCGAAACTGGAGAC
CTCCATTAGGGCGGAAAGAGTGGGGGATTGGGACCTCTTCTTACGACTGCT
TTGGACAATAGGTAGCGATTCTGACCTTCGTACAGCAATTACTGTGATGCA
ATAAGCCGCAACTGGAAGAGTAGAGGCTAGAGGGCAGGCACTTTATGGCAA
ACTCAGGTAGAATTCTTCTCTTCCGTCTCTTTCTTTTACGTCATCCGGG
GGCAGACTGGGTGGCCAATCCAGAGCCCCGAGAGACGCTTGGCTCTTTCTG
TCCCTCCCATCCTCTGATTGTACCTTGATTTCTGATTCTGAGAGGCTGCTG
CTTAGCGGTAGCCCCCTTGGTTTCCGTGGCAACGGAAGCGCGGGAATTAC
AGATAAATTAATAAAGTGCAGTGCAGCGGCGTGAGCTCGCTGAGACTTCCTGG
ACGGGGGACAGGCTGTGGGGTTTCTCAGATAACTGGGGCCCTGCGCTCAGG
AGGCCTTCACCCTCTGCTCTGGGTAAAGGTAGTAGAGTCCCGGGAAAGGGA
CAGGGGGCCCAAGTGATGCTCTGGGGTACTGGCGTGGGAGAGTGGATTTC
GAAGCTGACAGATGGGTATTCTTTGACGGGGGTAGGGGCGGAACCTGA...
```

(1 000 nucléotides)

ADN humain : 3 milliards de paires de nucléotides

Notre ADN contient ~22 000 gènes

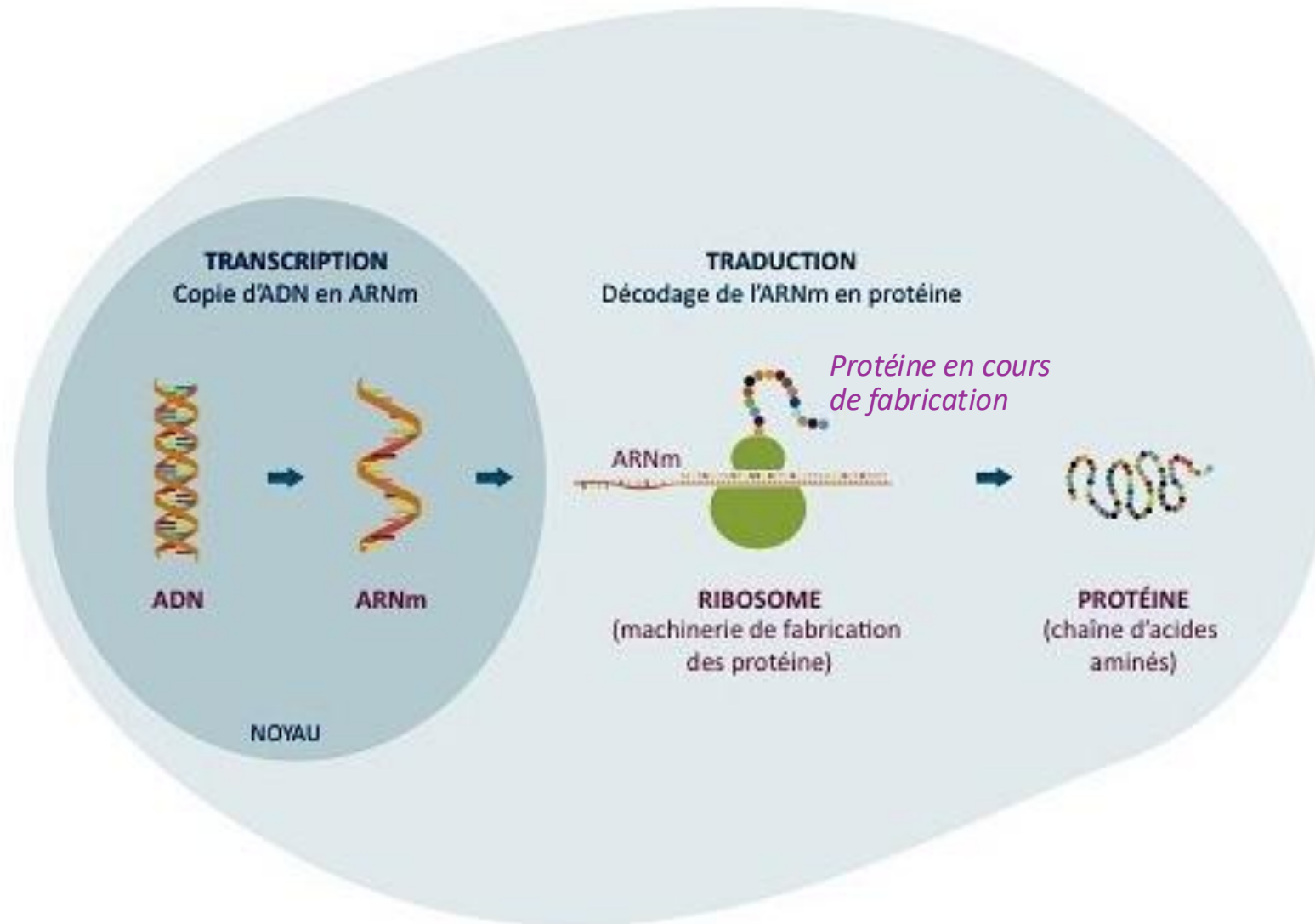


Gène 1 : portion d'ADN contenant l'information nécessaire à la fabrication de la protéine 1



Gène 2 : portion d'ADN contenant l'information nécessaire à la fabrication de la protéine 2

De l'ADN à la protéine



ADN

Andrée Zana Murat

Le livre de cuisine

1500 recettes

autres recettes

Fiche de cuisine : Le gâteau au chocolat

Ingredients :

- 2 œufs
- 125 g de sucre
- 200 g de chocolat
- 125 g de farine
- 1 cuillère à soupe d'huile d'olive

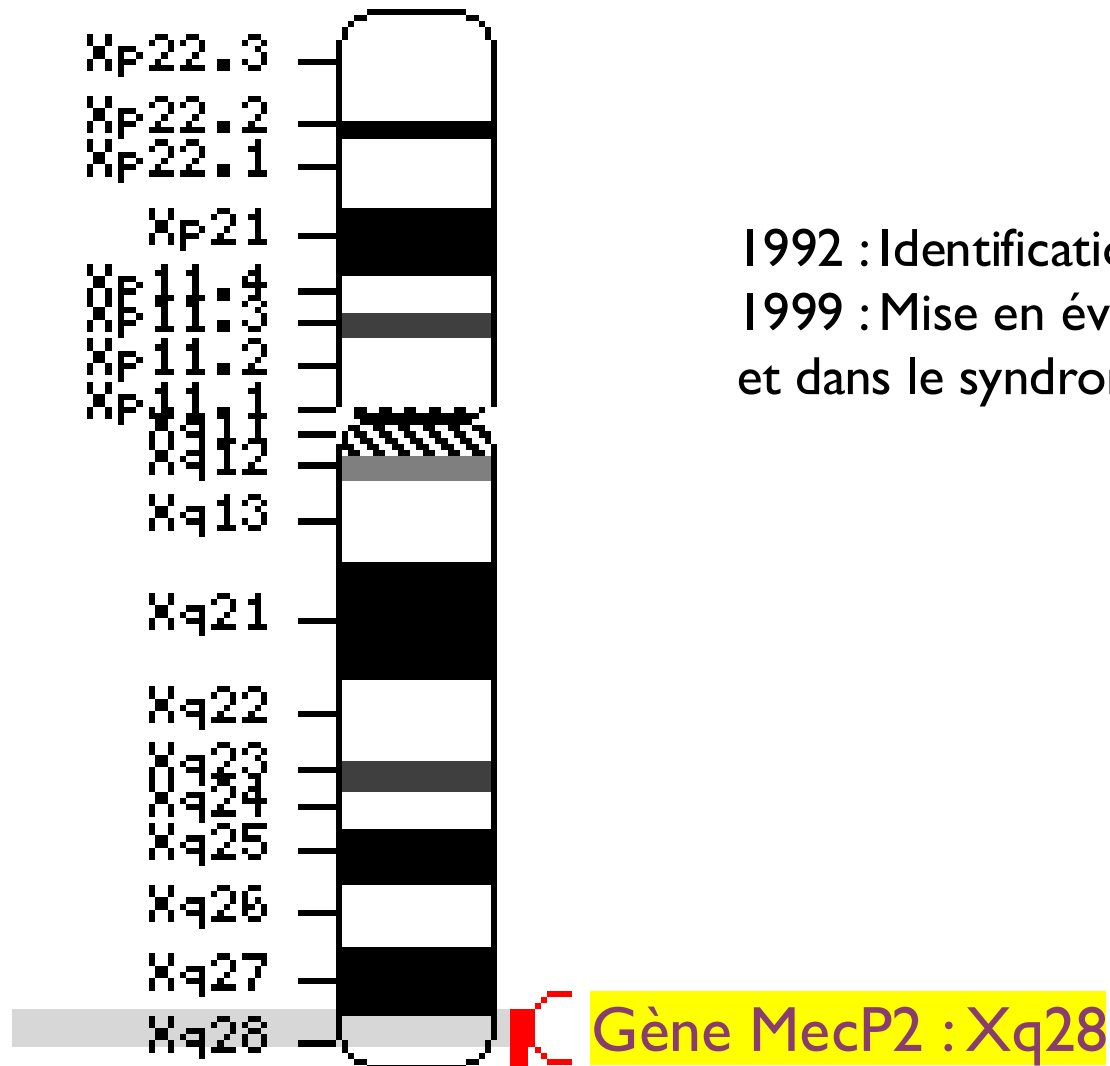


Préparation :

Décapoter les blancs des jaunes et réserver les blancs.
 Mélanger les jaunes et le sucre jusqu'à obtenir une pâte qui a une consistance fluide.
 Ajouter le chocolat, la farine et l'huile.
 Verser le tout dans le moule et le fourner, après avoir préalablement graissé le moule.
 Quand le gâteau est cuit, le laisser dans le moule quelques minutes avant de le démouler.

A rectangular chocolate cake, likely a brownie or fudge, is shown in a green square baking pan. The cake has a dark brown, slightly cracked top surface. A small portion of a silver knife is visible on the right side of the pan.

Gène MeCP2



1992 : Identification du gène MecP2

1999 : Mise en évidence de son implication dans le cerveau
et dans le syndrome de Rett (*équipe de Pr Huda Zoghbi au Texas, USA*)

Gène MeCP2 (partie codante)



>gi|6959307:168-1628 Homo sapiens methyl CpG binding protein 2 (MECP2) mRNA,
complete cds

```
ATGGTAGCTGGGATGTTAGGGCTCAGGGAAGAAAAGTCAGAAGACCAGGACCTCCAGGGCCTCAAGGACA
AACCCCTCAAGTTTAAAAAGGTGAAGAAAGATAAGAAAGAAGAGAAAGAGGGCAAGCATGAGCCCGTGCA
GCCATCAGCCCACCACTCTGCTGAGCCCGCAGAGGCAGGCAAAGCAGAGACATCAGAAGGGTCAGGCTCC
GCCCCGGCTGTGCCGGAAGCTTCTGCCTCCCCCAAACAGCGGCGCTCCATCATCCGTGACCGGGGACCCA
TGTATGATGACCCACCCCTGCCTGAAGGCTGGACACGGAAGCTTAAGCAAAGGAAATCTGGCCGCTCTGC
TGGGAAGTATGATGTGTATTTGATCAATCCCCAGGGAAAAGCCTTTTCGCTCTAAAGTGGAGTTGATTGCG
TACTTCGAAAAGGTAGGCGACACATCCCTGGACCTAATGATTTTGACTTCACGGTAACTGGGAGAGGGA
GCCCTCCC GGCGAGAGCAGAAACCACCTAAGAAGCCCAAATCTCCCAAAGCTCCAGGAACTGGCAGAGG
CCGGGGACGCCCCAAAGGGAGCGGCACCACGAGACCCAAGGCGGCCACGTCAGAGGGTGTGCAGGTGAAA
AGGGTCCTGGAGAAAAGTCCTGGGAAGCTCCTTGTCAAGATGCCTTTTCAAACCTTCGCCAGGGGGCAAGG
CTGAGGGGGGTGGGGCCACCACATCCACCCAGGTCATGGTGATCAAACGCCCCGGCAGGAAGCGAAAAGC
TGAGGCCGACCCCTCAGGCCATTCCCAAGAAACGGGGCCGAAAGCCGGGGAGTGTGGTGGCAGCCGCTGCC
GCCGAGGCCAAAAAGAAAGCCGTGAAGGAGTCTTCTATCCGATCTGTGCAGGAGACCGTACTCCCCATCA
AGAAGCGCAAGACCCGGGAGACGGTCAGCATCGAGGTCAAGGAAGTGGTGAAGCCCCTGCTGGTGTCCAC
CCTCGGTGAGAAGAGCGGGAAAGGACTGAAGACCTGTAAGAGCCCTGGGCGGAAAAGCAAGGAGAGCAGC
CCCAAGGGGGCGCAGCAGCAGCGCCTCCTCACCCCCCAAGAAGGAGCACCACCACCATCACCACTCAG
AGTCCCCAAAGGCCCCCGTGCCACTGCTCCCACCCCTGCCCCCACCTCCACCTGAGCCCGAGAGCTCCGA
GGACCCACACAGCCCCCCTGAGCCCCAGGACTTGAGCAGCAGCGTCTGCAAAGAGGAGAAGATGCCCAGA
GGAGGCTCACTGGAGAGCGACGGCTGCCCAAGGAGCCAGCTAAGACTCAGCCCGCGGTTGCCACCGCCG
CCACGGCCGCAGAAAAGTACAAACACCGAGGGGAGGGAGAGCGCAAAGACATTGTTTCATCCTCCATGCC
AAGGCCAAACAGAGAGGAGCCTGTGGACAGCCGGACGCCCGTGACCGAGAGAGTTAGCTGA
```

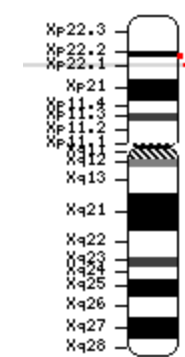
Autres gènes impliqués dans le syndrome de Rett



- Le syndrome de Rett variant avec épilepsie précoce

Associé souvent à des mutations dans le gène CDKL5
sur le chromosome Xp22.13

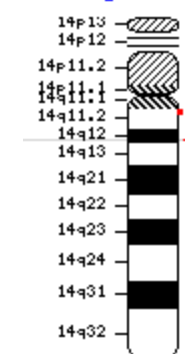
Ideogram



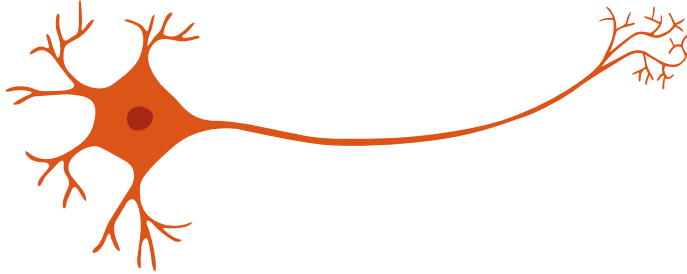
- Variant très rare (syndrome de Rett « congénital variant »)

Associé souvent à des mutations dans le gène FOXP1
sur le chromosome 14q13

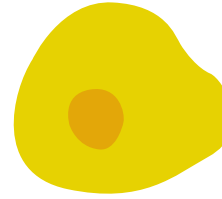
Ideogram



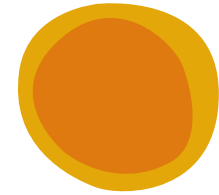
Le gène : une vision du + simple ... au + complexe !



neurone



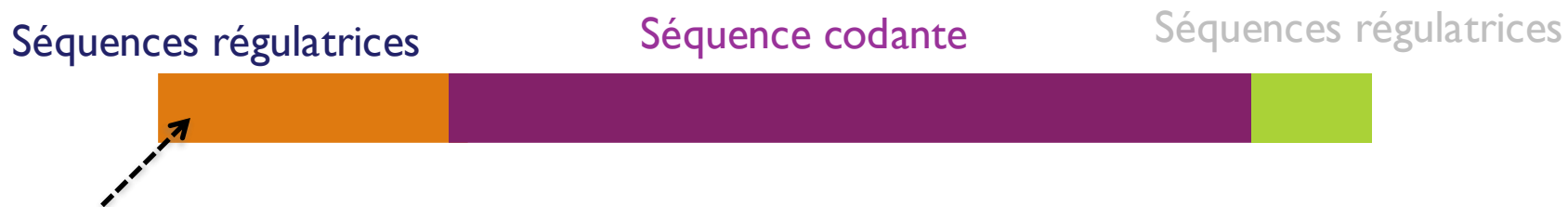
cellule du foie



lymphocyte

⇒ 3 cellules avec le même ADN mais des cellules très différentes !

Description un peu moins élémentaire ... en incluant les séquences régulatrices !

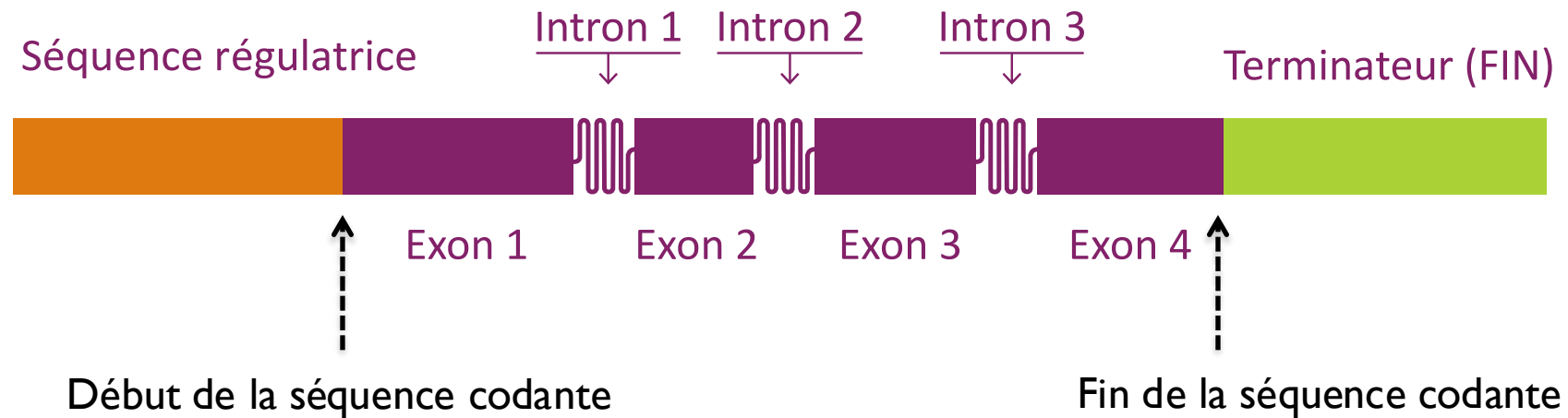


Promoteur, « Enhancer », « Silencer » (séquences +/- éloignées de la séquence codante) :
Participent au contrôle de l'**expression** du gène **dans le temps et dans le lieu**

Le gène : une vision du + simple ... au + complexe !

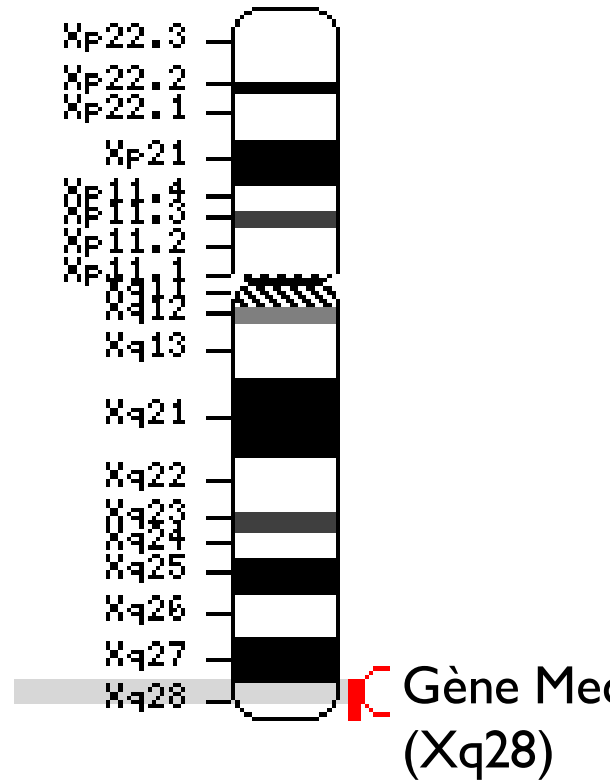


Description la plus correcte ... en introduisant la notion d'exons/introns
La région « codante » est morcelée en exons et introns.



Les gènes sont « morcelés » (introns/exons) et les **exons** ne représentent que **1 à 2% du génome**.

Le gène MecP2



```

1  gcgggaggat ttcttgagcc tgggaggttg agcctgcagt gagctctgat ggcaagactg
61  tctcaaaaca aacaaacaaa tcaacaaaca tcaacggatg attagctaca caaattgtgg
121 tctatacaga cgatggaata tgattcaccc ttaaaaagaa atgaagtttg acacatgctc
181 caacatggat gacccttgag gacattgctc agtgaaatga gccagtcaca ggagggtaaa
241 tactgtaaaa ttccacttat atgaagggcc tagagtggtc aaatccatag agacagacag
301 tggaaggggtg ggtgccaggg gctgggggggt ggggagttgg ggttgaacgg ggccagagct
361 tcagtttggg aagatgaaca agttctgcgg ctggatgggtg gtgatggctg cacagcaccg
421 tgaatagact aaaaaccacc aagtgccttt ctctctctta tttgttttta gggcctaact
481 cctaaagagg tccctcctgc agaaagacct ccctgatggc cttggccttg ggcccctgct
541 ctgaagtcct ctctcggact gcctcctgcc tctgtggcag tgcttcagct gggaccctt
601 gactttccac cctggctgcc agcagcatgg tgtgtgcccc gcactccttg gcaagatgga
661 atggtcactg tccctgttct gtggatgaga tgcttgaggt gggttcaaag tatagatctg
  
```

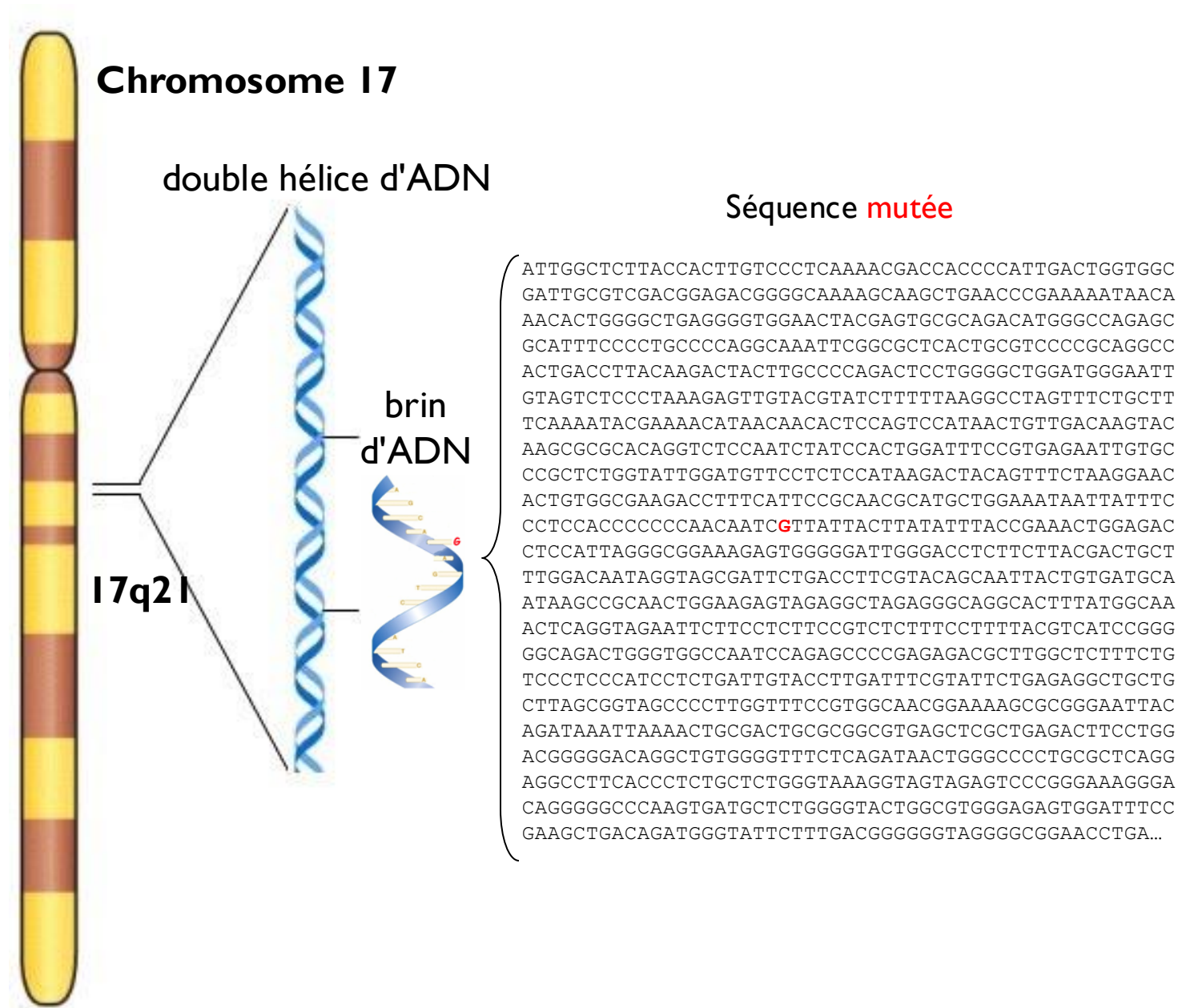
... ..

```

121741 agggctgggg cagcagcaac gcatacactc acggctgtgg cgggcagcgt tctcggcata
121801 tttcaggaca cctaaggaga ctgaatggct caaggctgct gccgtgtgca gggggctaga
121861 cgtggggcgg gcaggcaggc ctcttggtta cagccctgca ggccgcagtg gagagcaggg
121921 ttccggcagg gccgccagg agctttcggg agggccggcc ccggcccctt tccgagcagc
121981 ccgggcctcc gccctgccct ctgtcccaa cgccgggagc cgccgttcgt cctccagagc
122041 cccgccgggg cgagcccggg aggcgatcgc ccgctcgcgg aaccgcggg gaccggggcc
122101 ctccccggcg cggggcgccc ccgtgtgacc cagcgcgcgg ccgcgggcgg caagatggcg
122161 gcggggccgg gcaccgcccc ttccgccccg ccgggcgtcg cacgaggccg gctcgaaggg
122221 gaagtgagtc agtgtccgcg gaccggcccg gccaggccc gcgcccgcgg cggccctgag
122281 agggcccggc aggtcccggc ccggcgggcg cagcc
  
```

Homo sapiens methyl-CpG binding protein 2 (MECP2), RefSeqGene on chromosome X

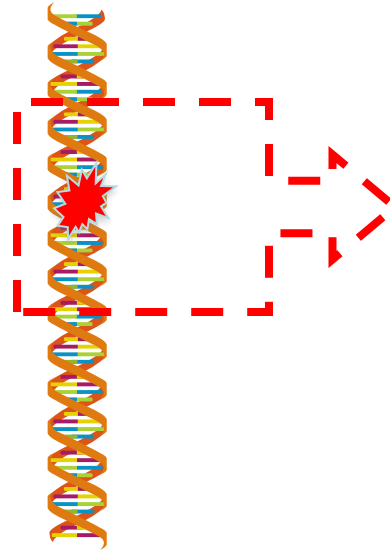
Mutation : modification de la séquence d'ADN



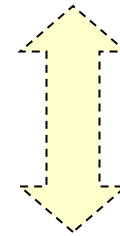
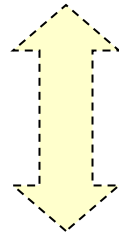
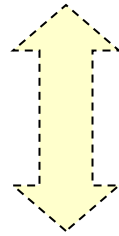
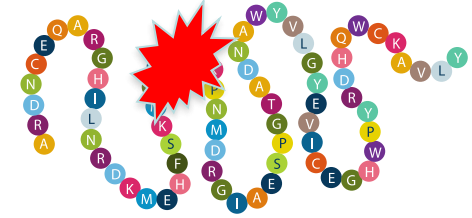
ADN **muté**

Gène **muté**

Protéine **mutée**



Instructions pour fabriquer
la protéine correspondante



Instructions pour fabriquer
le gâteau correspondant



Différents types de variations de séquences d'ADN (ce qu'on appelle « **mutation** » ou « **variant pathogène** »)



Séquence de référence ATCCTTGGATGTTTCATCAGTT

Mutation ponctuelle ATCCTTGGGAAGTTTCATCAGTT

1 « lettre » ≠

←
Mutation **faux** sens
(au niveau de la protéine : remplace un
acide aminé par un autre)
« missense mutation » en anglais

→
Mutation **non** sens
(au niveau de la protéine : remplace un acide
aminé par un signal STOP => protéine tronquée)
« nonsense mutation » en anglais

« Petite » délétion ATCCTTGGGA TCATCAGTT

- 3 « lettres »

« Petite » insertion ATCCTTGGGAGCTGTTTCATCAGTT

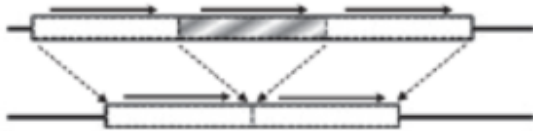
+ 2 « lettres »

Variations de séquences d'ADN (suite) :

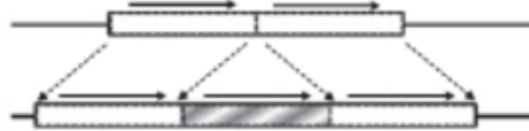
variants de structure (souvent variation > 1000 paires de bases)



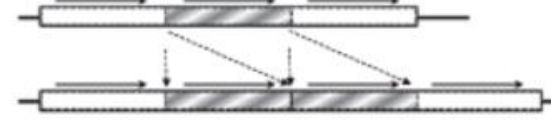
Grosse délétion



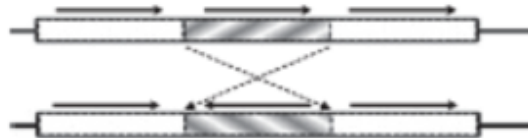
Grosse insertion



Duplication



Inversion

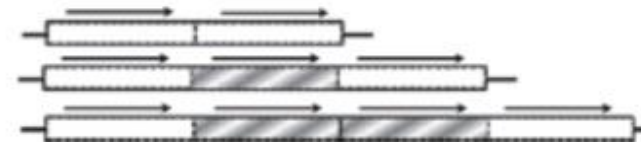


Translocation

Variants de structure :

Variation du nombre de copies, CNV

(copy number variation)





Met Val Phe Gly Arg Cys Glu Leu Ala Ala Met Lys Arg His Gly Leu

1 5 10 15

Il faut regarder au cas par cas ce que ça change au niveau de la protéine (composition en acides aminés) et de ses fonctions

Le code génétique

comment passer d'une séquence de nucléotides (gène) à une séquence d'acides aminés (protéine)



		Second Letter					
		T	C	A	G		
First Letter	T	TTT } Phe TTC } TTA } Leu TTG }	TCT } TCC } Ser TCA } TCG }	TAT } Tyr TAC } TAA Stop TAG Stop	TGT } Cys TGC } TGA Stop TGG Trp	T C A G	Third Letter
	C	CTT } CTC } Leu CTA } CTG }	CCT } CCC } Pro CCA } CCG }	CAT } His CAC } CAA Gln CAG }	CGT } CGC } Arg CGA } CGG }	T C A G	
	A	ATT } ATC } Ile ATA } ATG Met	ACT } ACC } Thr ACA } ACG }	AAT } Asn AAC } AAA Lys AAG }	AGT } Ser AGC } AGA Arg AGG }	T C A G	
	G	GTT } GTC } Val GTA } GTG }	GCT } GCC } Ala GCA } GCG }	GAT } Asp GAC } GAA Glu GAG }	GGT } GGC } Gly GGA } GGG }	T C A G	

Amino Acid	Abbreviation 3-Lettres	Abbreviation 1 -Lettre
Alanine	Ala	A
Arginine	Arg	R
Aspartic acid	Asp	D
Asparagine	Asn	N
Cysteine	Cys	C
Glutamic acid	Glu	E
Glutamine	Gln	Q
Glycine	Gly	G
Histidine	His	H
Isoleucine	Ile	I
Leucine	Leu	L
Lysine	Lys	K
Methionine	Met	M
Phenylalanine	Phe	F
Proline	Pro	P
Serine	Ser	S
Threonine	Thr	T
Tryptophan	Trp	W
Tyrosine	Tyr	Y
Valine	Val	V
STOP	-	-

Et si on applique cela à une feuille de rendu de diagnostic génétique



Ce que ça change au niveau du gène (=de l'ADN) MecP2

MECP2

ChrX(GRCh38): g.154030948G>A

ENST00000453960.6: c.916C>T

p.(Arg306*)

Hétérozygote

De novo

Pathogène

Ce que ça change au niveau de la protéine

Pathogène = Va impacter le bon fonctionnement de la protéine MecP2 et donner des symptômes

De novo = Mutation apparue accidentellement chez cette personne fille mais présente chez aucun des 2 parents

Hétérozygote = retrouvée sur une seule des 2 copies du gène MecP2 (= mutation présente sur un seul des 2 chromosomes X)



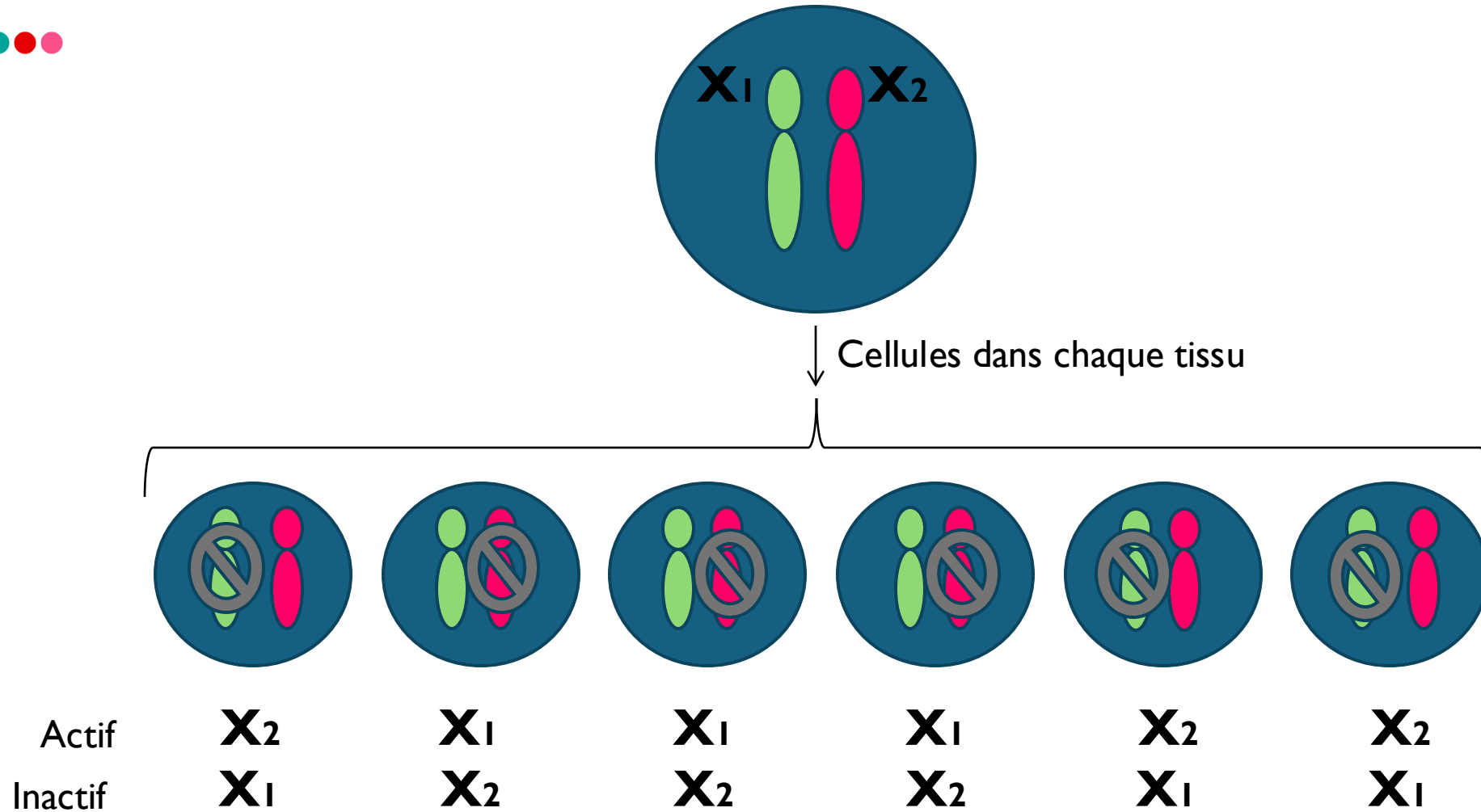
Quelles sont les fonctions de la protéine MecP2 ?

- Contrôle/régule transcriptionnelle de l'expression de nombreux gènes (= *la fabrication de nombreuses protéines*)
- Rôle dans la maturation des neurones

Quelles sont les particularités du gène *MecP2* et de la protéine MecP2 ?

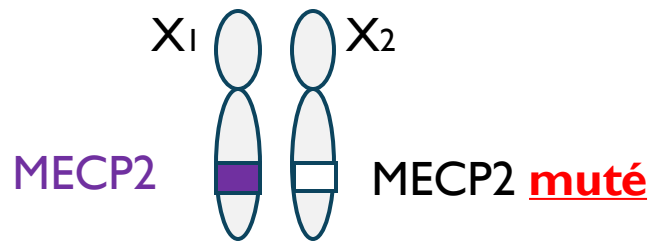
- Gène situé sur le chromosome X => mécanisme d'inactivation du chromosome X chez les femmes

Un cas particulier avec le chromosome X : Inactivation d'un chromosome X chez les femelles mammifères

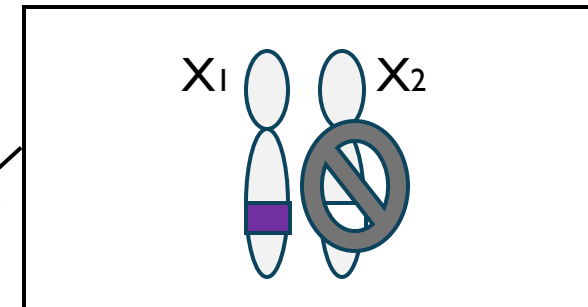
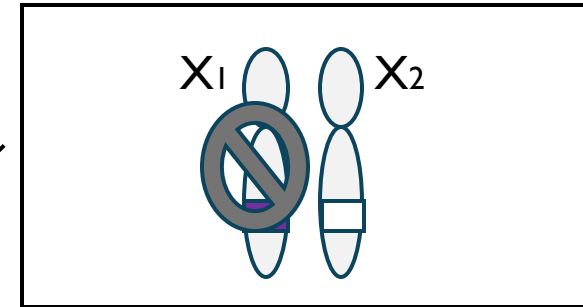
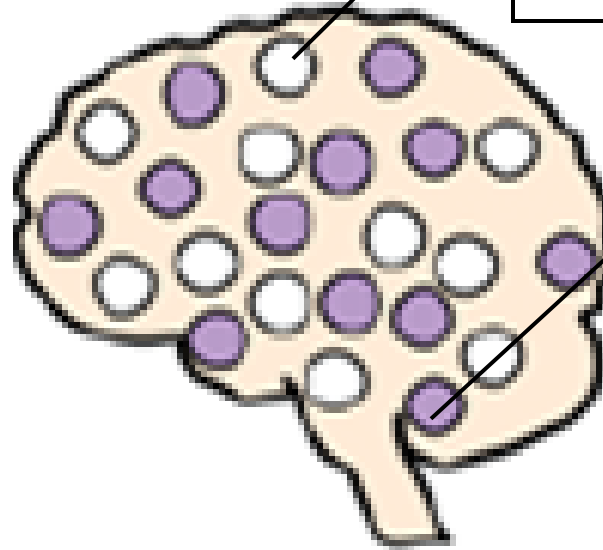


L'inactivation d'un des 2 chromosomes X se fait au hasard, de telle sorte que l' X_1 est actif dans environ la moitié des cellules.

Inactivation du chromosome X et application au syndrome de Rett



: inactivé



=> % cellules avec MecP2 muté inactivé va jouer un rôle sur les symptômes observés



Quelles sont les fonctions de la protéine MecP2 ?

- Contrôle/régule transcriptionnelle de l'expression de nombreux gènes (= *la fabrication de nombreuses protéines*)
- Rôle dans la maturation des neurones

Quelles sont les particularités du gène *MecP2* et de la protéine MecP2 ?

- Gène situé sur le chromosome X => mécanisme d'inactivation du chromosome X chez les femmes
- Le dosage de la protéine Mecp2 est essentiel (*pas assez de protéine, ce n'est pas bon ... mais trop de protéine, ce n'est pas bon non plus !*).



Merci pour votre attention ! Marion (marion.mathieu@touschercheurs.fr)