

Qu'est-ce qu'un gène ? Qu'une protéine ? Qu'un variant pathogène ?

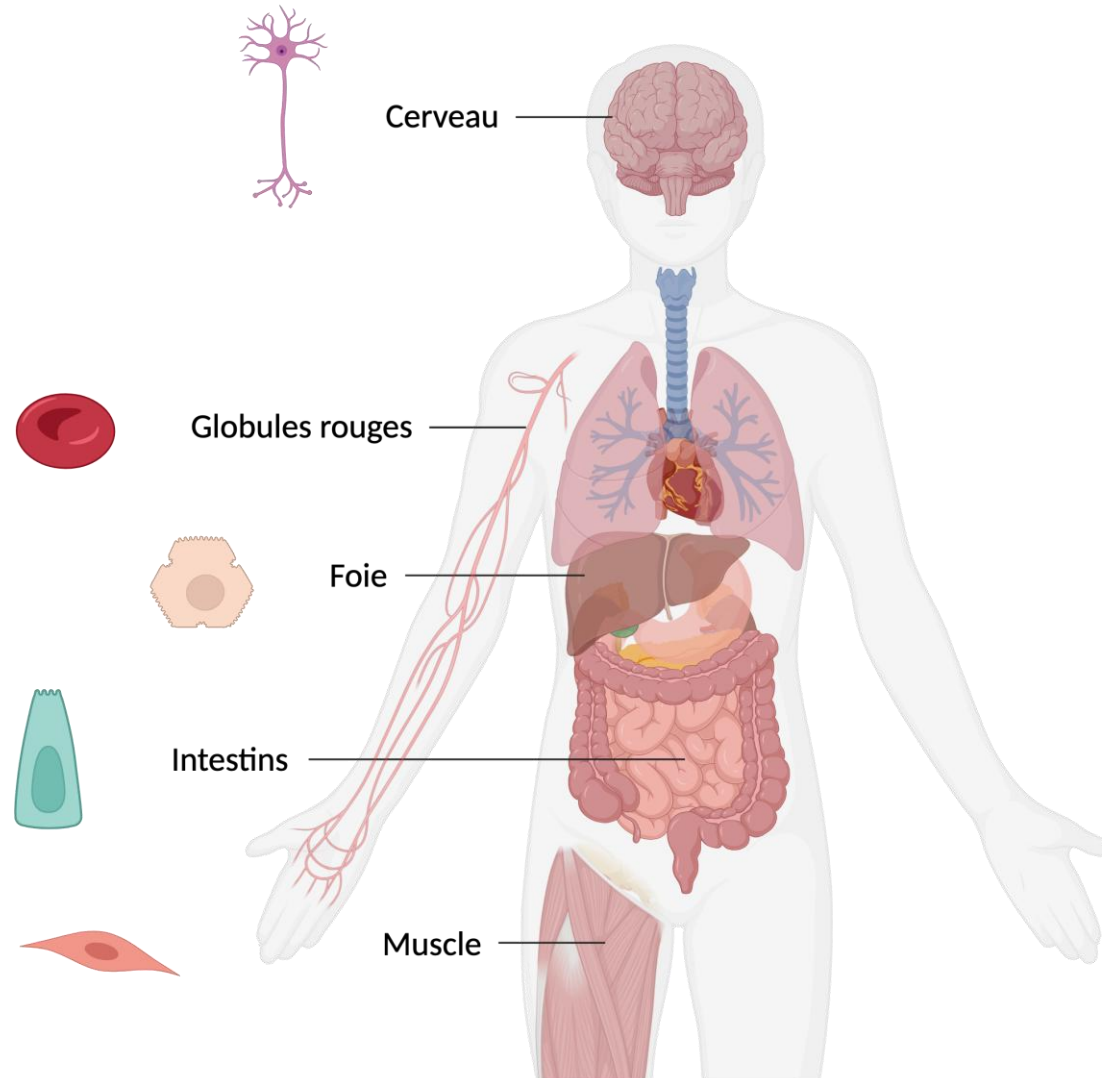
Marie-Solenne FELIX

Post-Doc

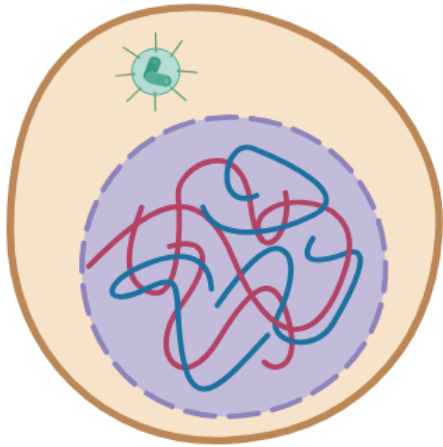
Equipe de Neurogénétique Humaine

Centre de Génétique Médicale de Marseille - Inserm Unité 1251

Notre corps est composé de cellules.

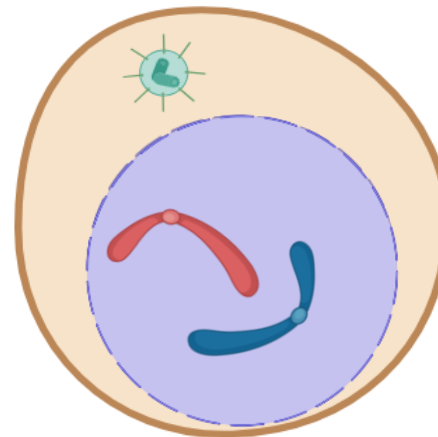
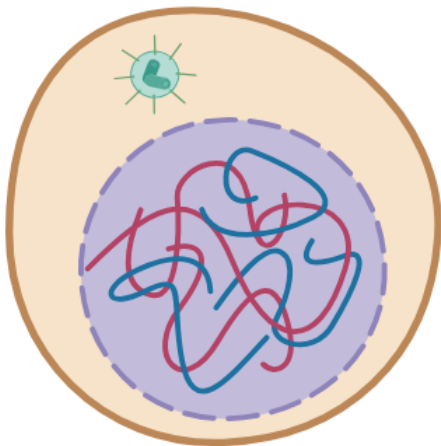


L'ADN est contenu dans le noyau des cellules.



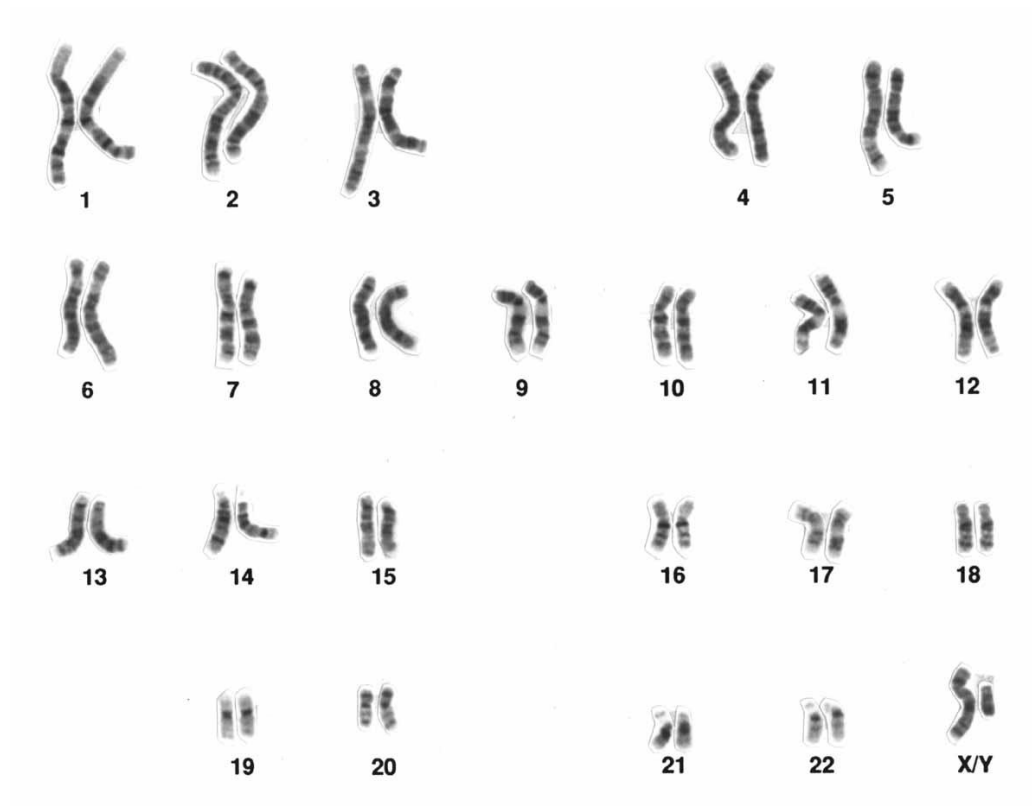
Toutes les cellules qui ont un noyau contiennent le même ADN !

Selon les tissus, régulation pour expression de certains gènes et pas les autres



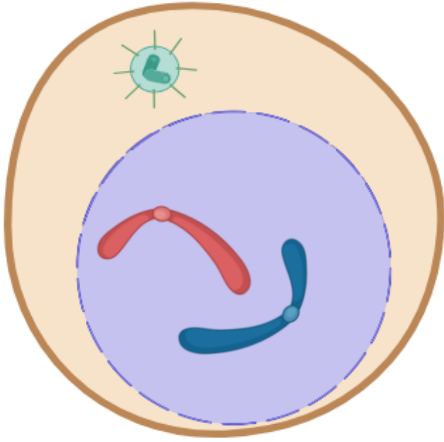
chromosome

L'ADN humain est réparti en 23 paires de chromosomes

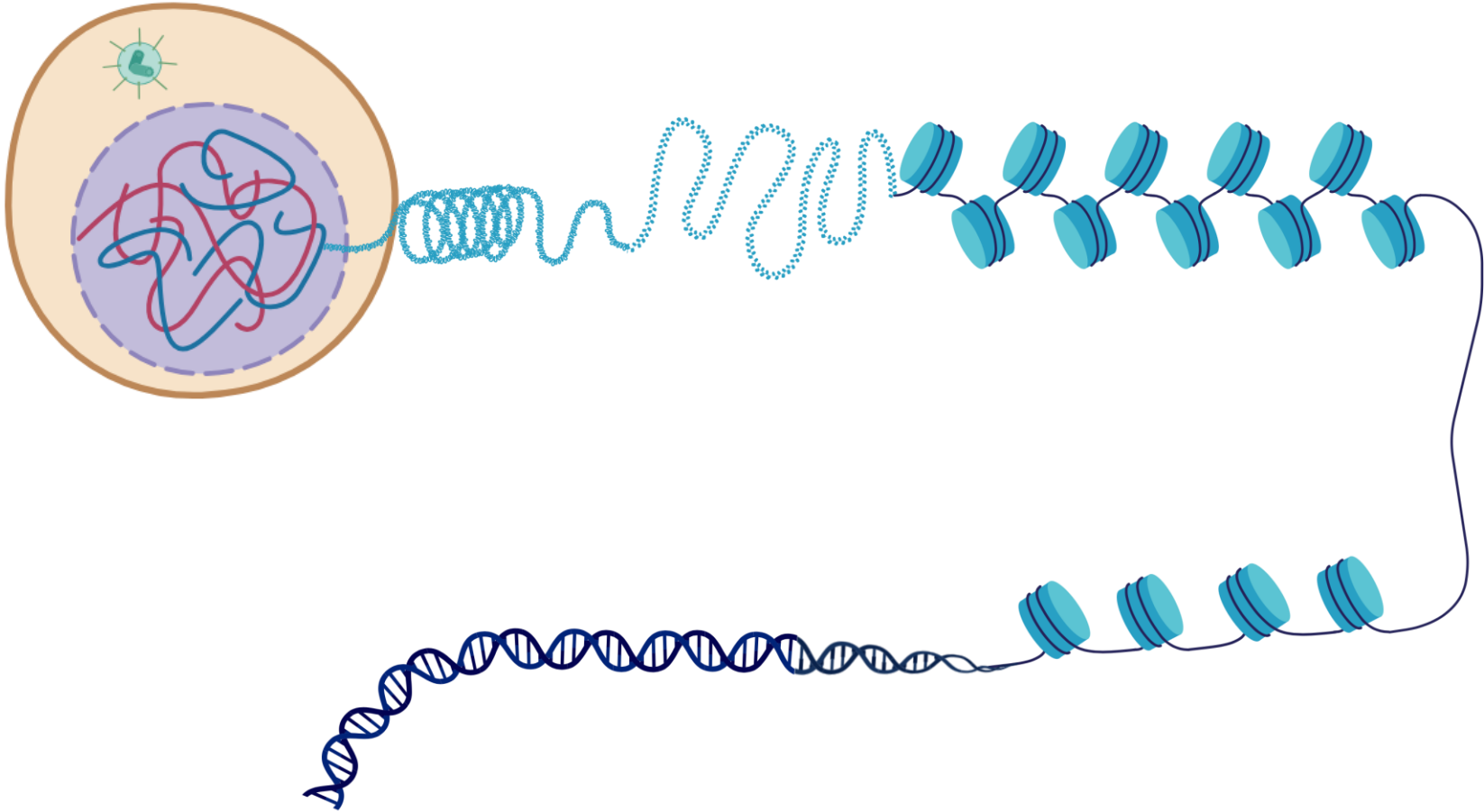


Caryotype: les chromosomes sont numérotés en fonction de leur taille (de 1 à 22)

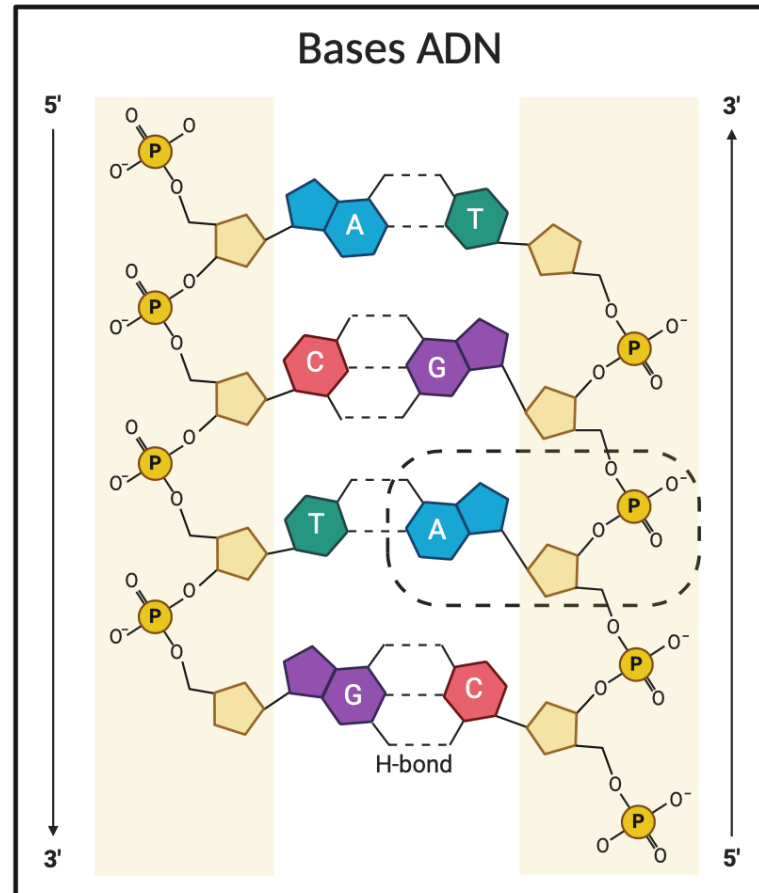
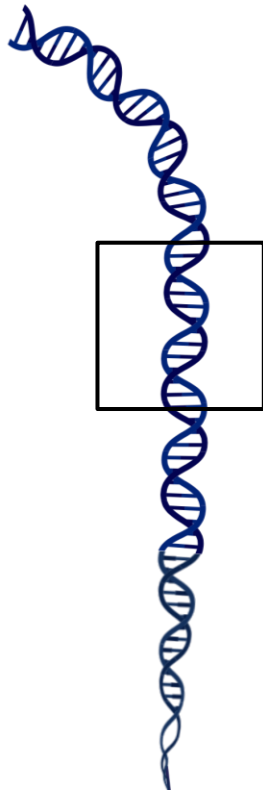
Qu'est ce que l'ADN ?



Qu'est ce que l'ADN ?



L'ADN: une double hélice de nucléotides



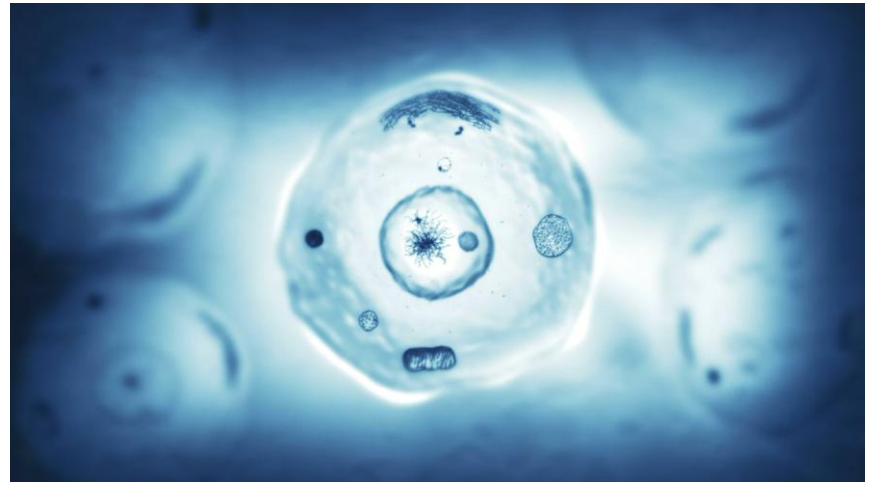
Nucléotide

L'ADN humain contient 6 milliards de nucléotides

Les cellules doivent se diviser

pendant le développement !

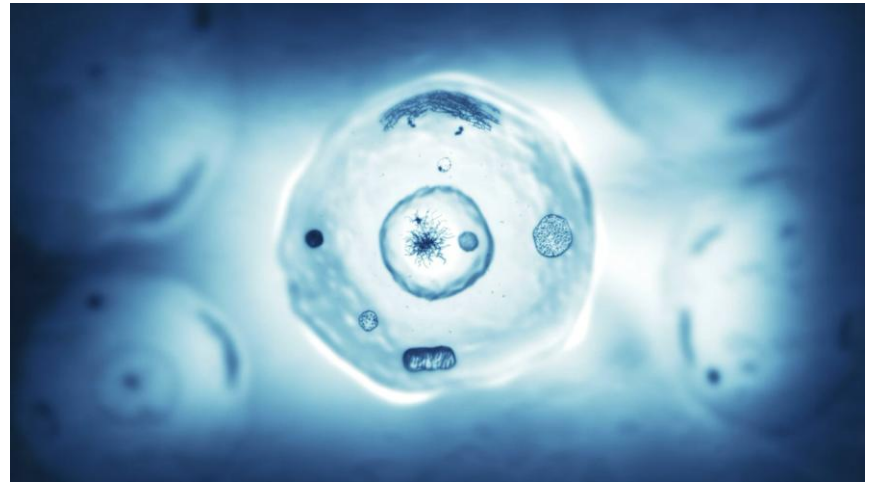
pour renouveler certains tissus !



Les cellules doivent se diviser

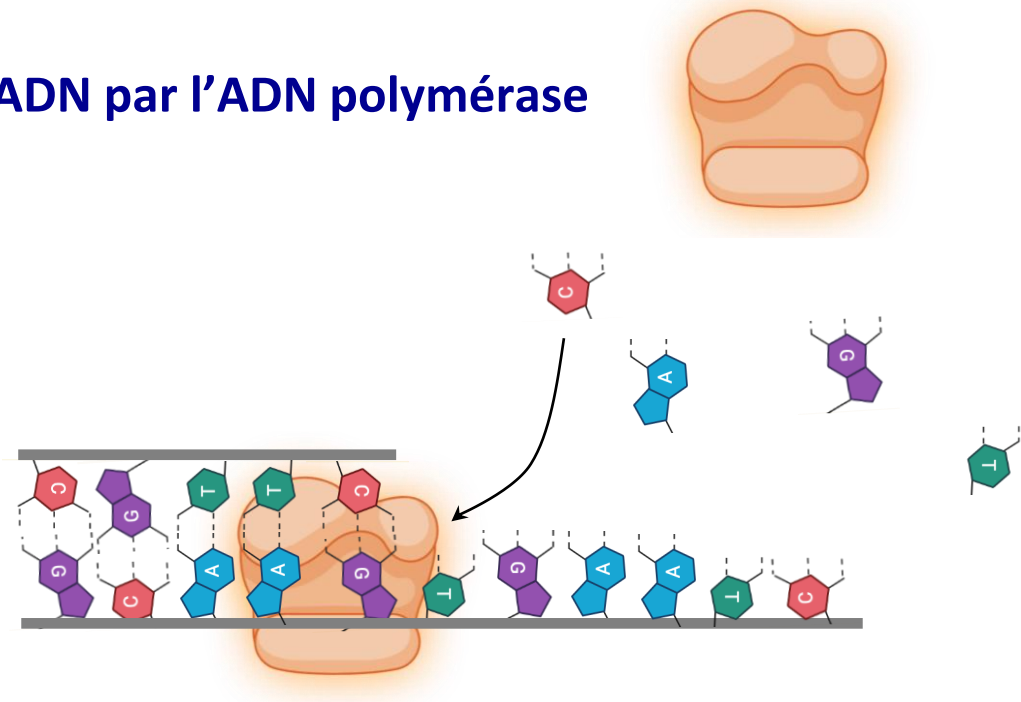
pendant le développement !

pour renouveler certains tissus !

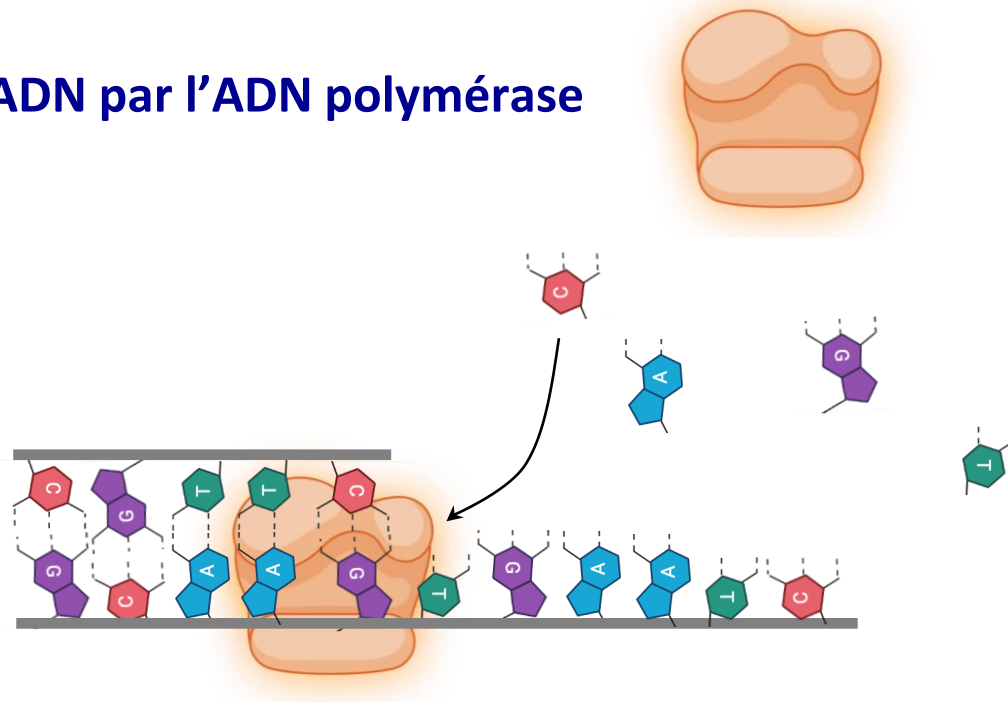


Pour qu'une cellule se divise, elle doit copier tout son ADN

La réplication de l'ADN par l'ADN polymérase

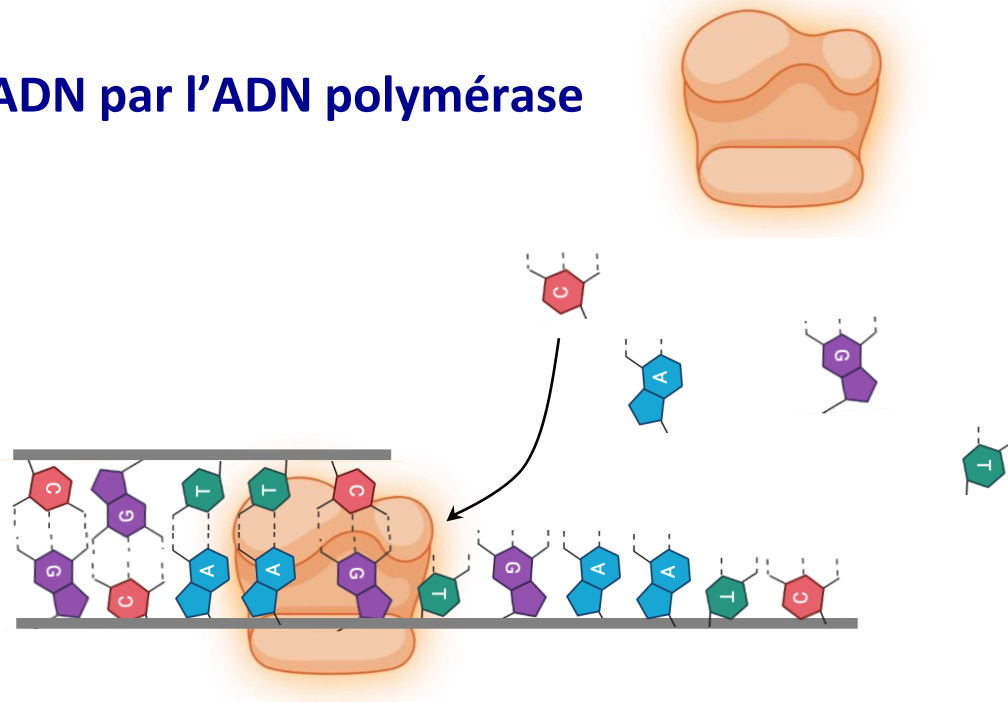


La réplication de l'ADN par l'ADN polymérase



Les cellules peuvent dupliquer leur ADN en 7 heures.
6 milliards de nucléotides à copier.

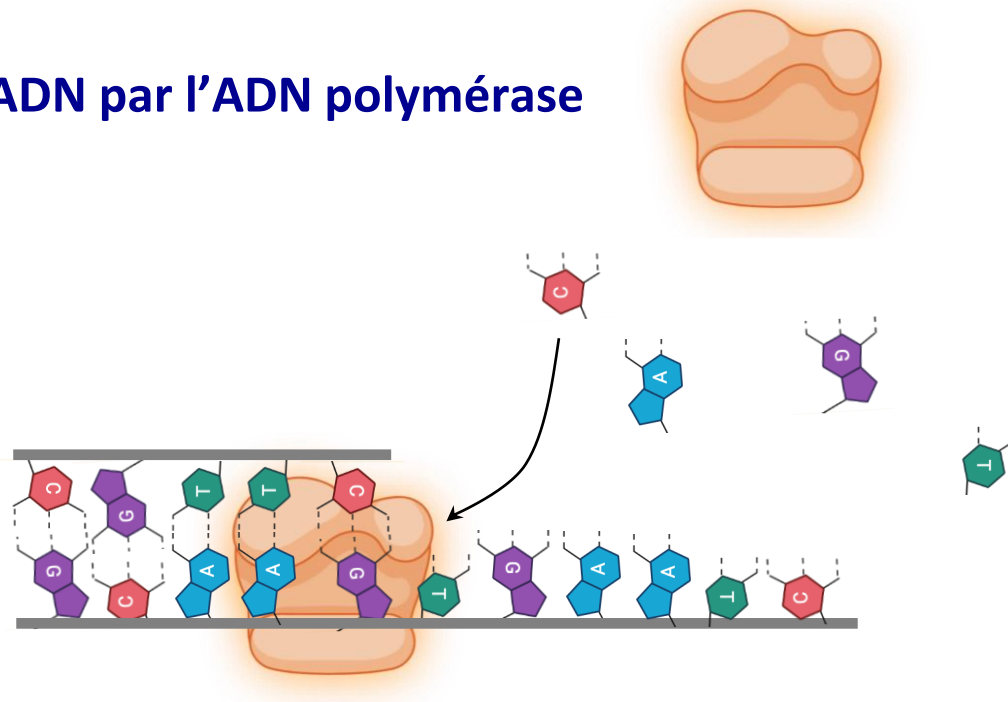
La réplication de l'ADN par l'ADN polymérase



Les cellules peuvent dupliquer leur ADN en 7 heures.
6 milliards de nucléotides à copier.

Quelle est la vitesse nécessaire ?
200.000 nucléotides par seconde.

La réplication de l'ADN par l'ADN polymérase



Les cellules peuvent dupliquer leur ADN en 7 heures.
6 milliards de nucléotides à copier.

Quelle est la vitesse nécessaire ?
200.000 nucléotides par seconde.

Des erreurs se produisent pendant la copie

Qu'est ce qu'un gène ?

Pourquoi parle-t'on de maladie génétique ?

Le gène est un morceau d'ADN qui code pour une protéine.

Le gène est une très petite portion de chromosome.

Les gènes représentent 2% de l'ADN.

Qu'est ce qu'un gène ?

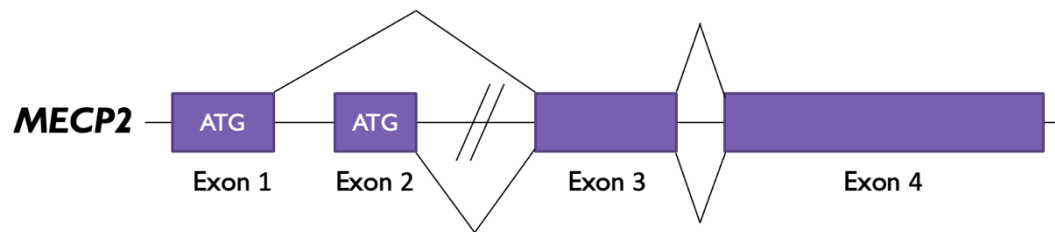
Pourquoi parle-t'on de maladie génétique ?

Le gène est un morceau d'ADN qui code pour une protéine.

Le gène est une très petite portion de chromosome.

Les gènes représentent 2% de l'ADN.

Prenons l'exemple du gène MECP2 et du Syndrome de Rett



Prenons l'exemple du gène MECP2 et du Syndrome de Rett



SÉQUENCE DU GÈNE MECP2

ATGGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGAGCGGAGGAGGAGGAGGAGGCGAGGAG
GAGAGACTGGAAGAAAAGTCAGAAGACCAGGACCTCCAGGGCCTCAAGGACAAAC
CCCTCAAGTTTAAAAAGGTGAAGAAAGATAAGAAAGAAGAGAAAGAGGGCAAGCAT
GAGCCCGTGCAGCCATCAGCCCACCACTCTGCTGAGCCCGCAGAGGCAGGCAAAGC
AGAGACATCAGAAGGGTTCAGGCTCCGCCCCGGCTGTGCCGGAAGCTTCTGGCTCCCC
CAAACAGCGGCGCTCCATCATCCTGGACCGGGGACCCATGTATGATGACCCCAACCTG
CCTGAAGGCTGGACACGGAAGCTTAAGCAAAGGAAATCTGGCCGCTCTGCTGGGAA
GTATGATGTGTATTTGATCAATCCCCAGGGAAAAGCCTTTCGCTCTAAAGTGGAGTTGA
TTGCGTACTTCGAAAAGGTAGGCGACACATCCCTGGACCCTAATGATTTTGACTTCAC
GGTAACTGGGAGAGGGAGCCCCTCCCGGCGAGAGCAGAAACCACCTAAGAAGCCCA
AATCTCCCAAAGCTCCAGGAACTGGCAGAGGCCGGGGACGCCCCAAAGGGAGCGG
CACCACG

Prenons l'exemple du gène MECP2 et du Syndrome de Rett



SÉQUENCE DU GÈNE MECP2

ATG GCC GCC GCC GCC GCC GCC GCG CCG AGC GGA GGA GGA GGA GGA GGC
GAG GAG GAG AGA CTG GAA GAA AAG TCA GAA GAC CAG GAC CTC CAG GGC
CTC AAG GAC AAA CCC CTC AAG TTT AAA AAG GTG AAG AAA GAT AAG AAA
GAA GAG AAA GAG GGC AAG CAT GAG CCC GTG CAG CCA TCA GCC CAC CAC
TCT GCT GAG CCC GCA GAG GCA GGC AAA GCA GAG ACA TCA GAA GGG TCA
GGC TCC GCC CCG GCT GTG CCG GAA GCT TCT GGC TCC CCC AAA CAG CGG
CGC TCC ATC ATC CTG GAC CGG GGA CCC ATG TAT GAT GAC CCC ACC CTG CCT
GAA GGC TGG ACA CGG AAG CTT AAG CAA AGG AAA TCT GGC CGC TCT GCT
GGG AAG TAT GAT GTG TAT TTG ATC AAT CCC CAG GGA AAA GCC TTT CGC TCT
AAA GTG GAG TTG ATT GCG TAC TTC GAA AAG GTA GGC GAC ACA TCC CTG
GAC CCT AAT GAT TTT GAC TTC ACG GTA ACT GGG AGA GGG AGC CCC TCC
CGG CGA GAG CAG AAA CCA CCT AAG AAG CCC AAA TCT CCC AAA GCT CCA
GGA ACT GGC AGA GGC CGG GGA CGC CCC AAA GGG AGC GGC ACC ACG

Prenons l'exemple du gène MECP2 et du Syndrome de Rett



SÉQUENCE DU GÈNE MECP2

ATG GCC GCC GCC GCC GCC GCC GCG CCG AGC GGA GGA GGA GGA GGA GGC
GAG GAG GAG AGA CTG GAA GAA AAG TCA GAA GAC CAG GAC CTC CAG GGC
CTC AAG GAC AAA CCC CTC AAG TTT AAA AAG GTG AAG AAA GAT AAG AAA
GAA GAG AAA GAG GGC AAG CAT GAG CCC GTG CAG CCA TCA GCC CAC CAC
TCT GCT GAG CCC GCA GAG GCA GGC AAA GCA GAG ACA TCA GAA GGG TCA
GGC TCC GCC CCG GCT GTG CCG GAA GCT TCT GGC TCC CCC AAA CAG CGG
CGC TCC ATC ATC CTG GAC CGG GGA CCC ATG TAT GAT GAC CCC ACC CTG CCT
GAA GGC TGG ACA CGG AAG CTT AAG CAA AGG AAA TCT GGC CGC TCT GCT
GGG AAG TAT GAT GTG TAT TTG ATC AAT CCC CAG GGA AAA GCC TTT CGC TCT
AAA GTG GAG TTG ATT GCG TAC TTC GAA AAG GTA GGC GAC ACA TCC CTG
GAC CCT AAT GAT TTT GAC TTC ACG GTA ACT GGG AGA GGG AGC CCC TCC
CGG CGA GAG CAG AAA CCA CCT AAG AAG CCC AAA TCT CCC AAA GCT CCA
GGA ACT GGC AGA GGC CGG GGA CGC CCC AAA GGG AGC GGC ACC ACG

Codon de 3 nucléotides

Prenons l'exemple du gène MECP2 et du Syndrome de Rett

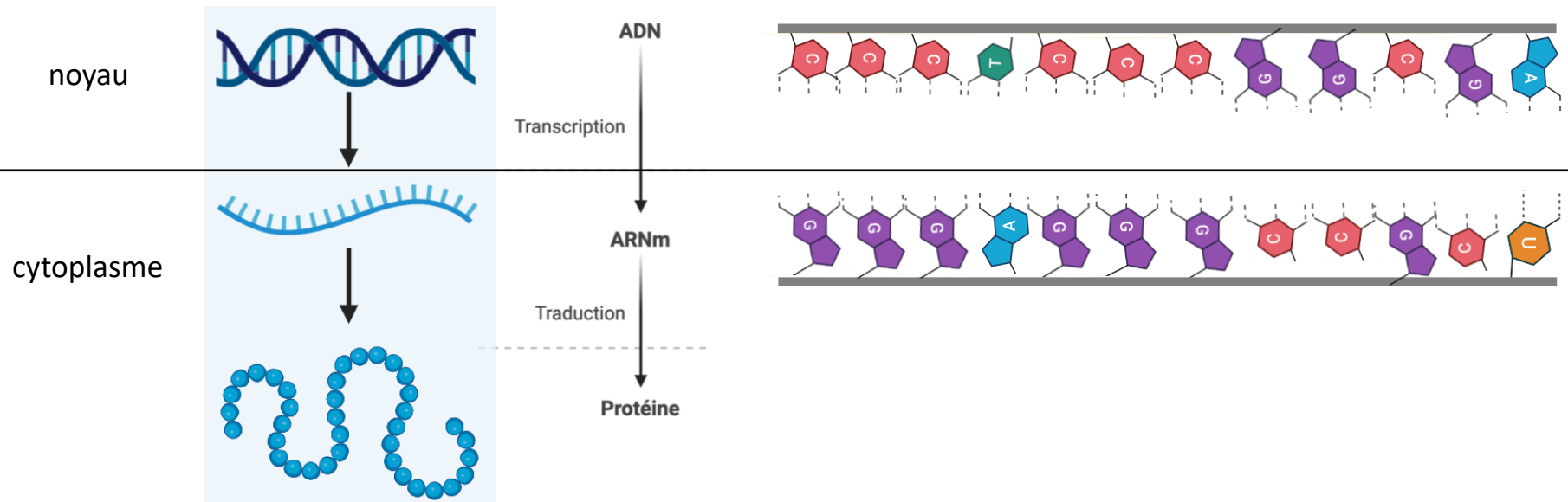


SÉQUENCE DU GÈNE MECP2

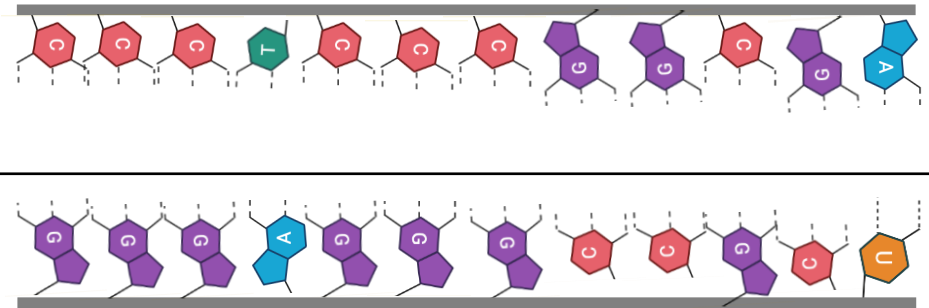
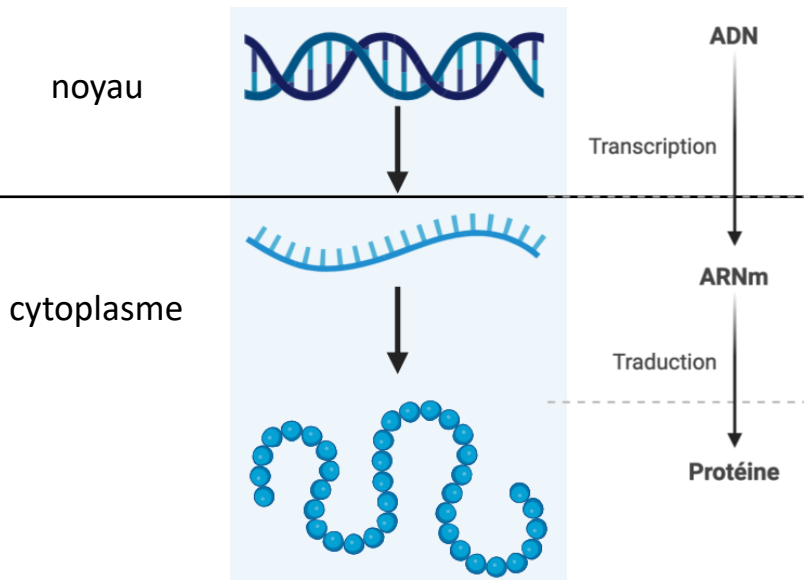
ATG GCC GCC GCC GCC GCC GCC GCG CCG AGC GGA GGA GGA GGA GGA GGC
GAG GAG GAG AGA CTG GAA GAA AAG TCA GAA GAC CAG GAC CTC CAG GGC
CTC AAG GAC AAA CCC CTC AAG TTT AAA AAG GTG AAG AAA GAT AAG AAA
GAA GAG AAA GAG GGC AAG CAT GAG CCC GTG CAG CCA TCA GCC CAC CAC
TCT GCT GAG CCC GCA GAG GCA GGC AAA GCA GAG ACA TCA GAA GGG TCA
GGC TCC GCC CCG GCT GTG CCG GAA GCT TCT GGC TCC CCC AAA CAG CGG
CGC TCC ATC ATC CTG GAC CGG GGA CCC ATG TAT GAT GAC CCC ACC CTG CCT
GAA GGC TGG ACA CGG AAG CTT AAG CAA AGG AAA TCT GGC CGC TCT GCT
GGG AAG TAT GAT GTG TAT TTG ATC AAT CCC CAG GGA AAA GCC TTT CGC TCT
AAA GTG GAG TTG ATT GCG TAC TTC GAA AAG GTA GGC GAC ACA TCC CTG
GAC CCT AAT GAT TTT GAC TTC ACG GTA ACT GGG AGA GGG AGC CCC TCC
CGG CGA GAG CAG AAA CCA CCT AAG AAG CCC AAA TCT CCC AAA GCT CCA
GGA ACT GGC AGA GGC CGG GGA CGC CCC AAA GGG AGC GGC ACC ACG

c.502C>T
p.R168X
p.Arg168*

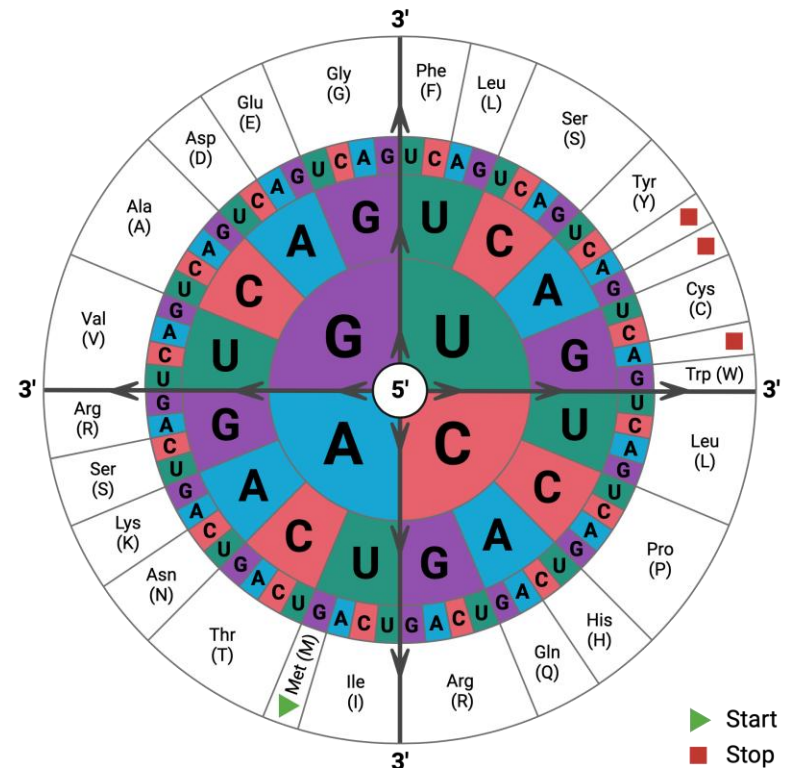
La production des protéines



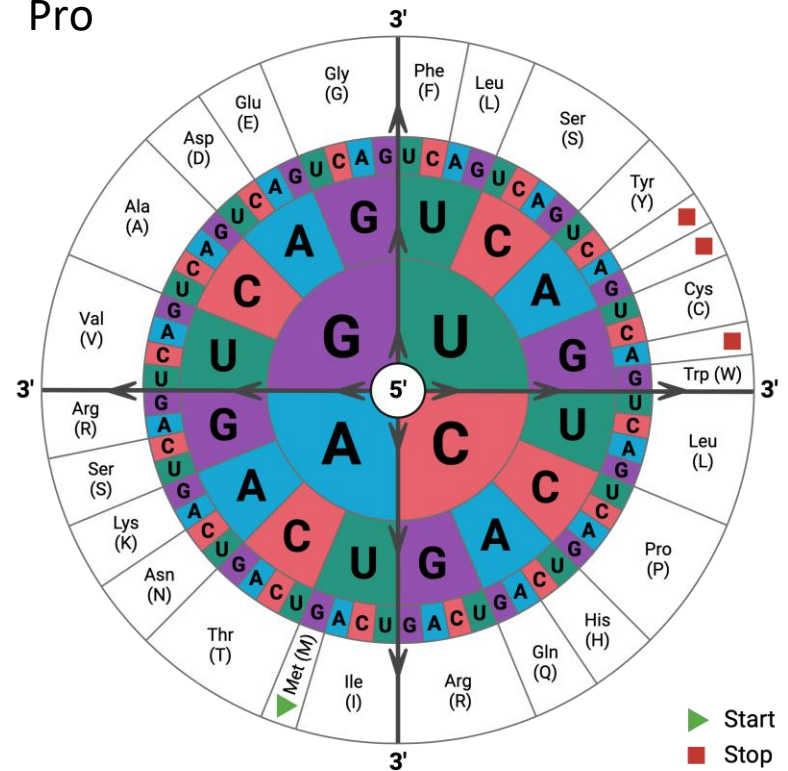
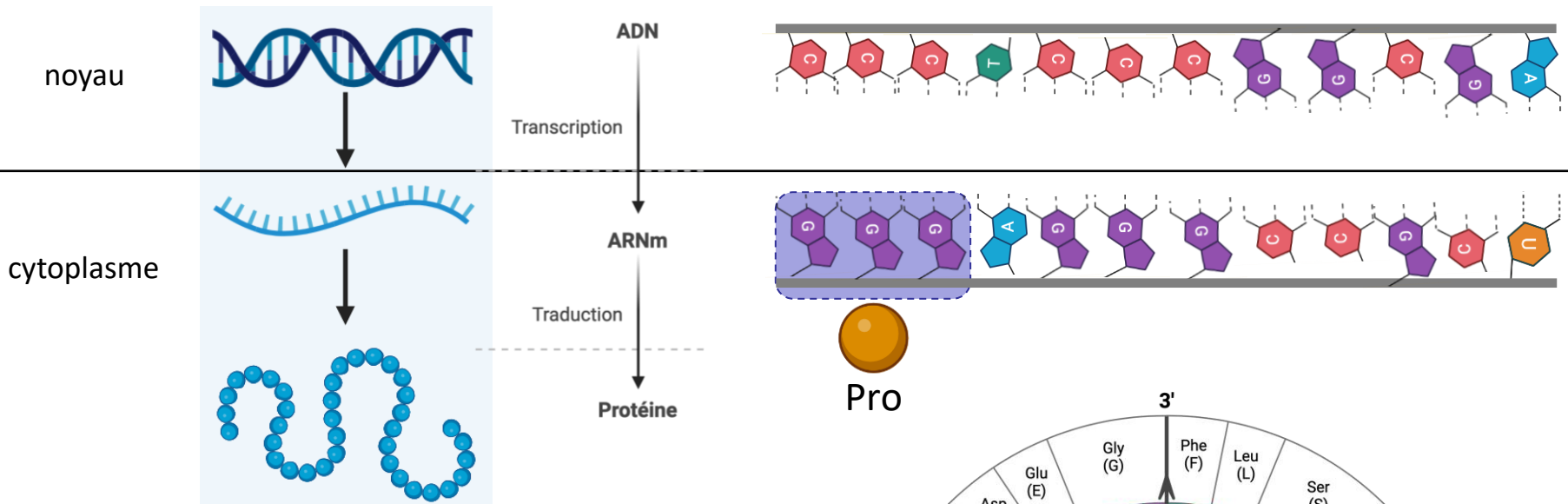
La production des protéines



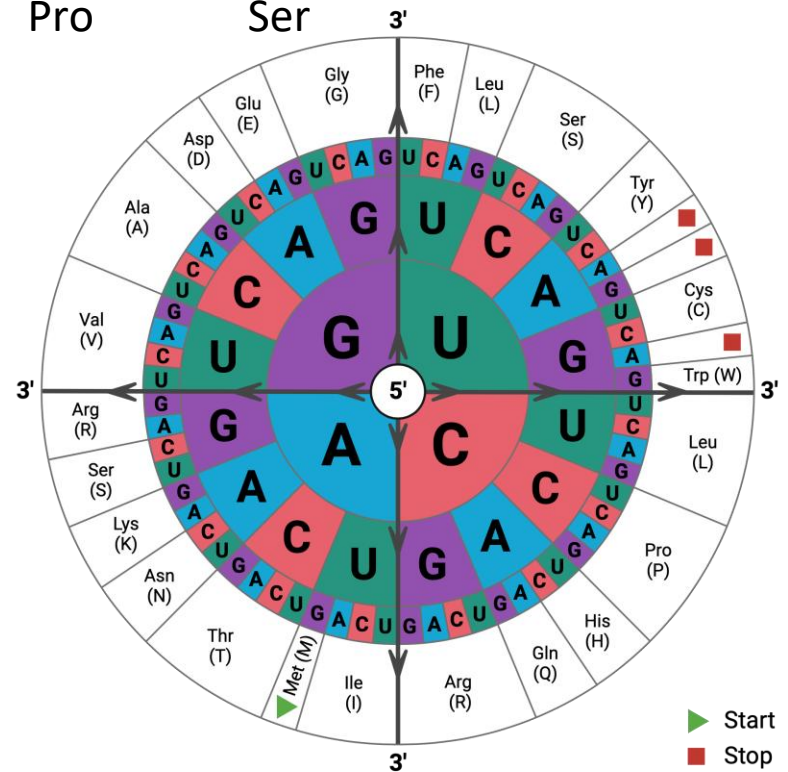
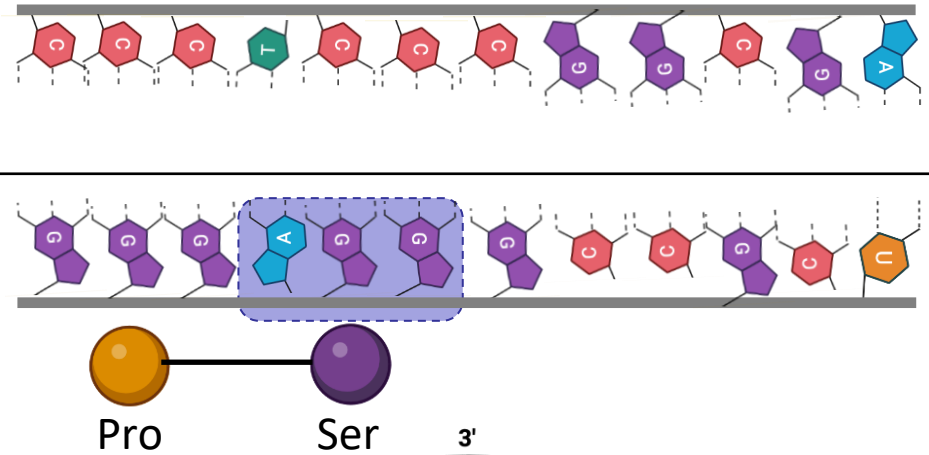
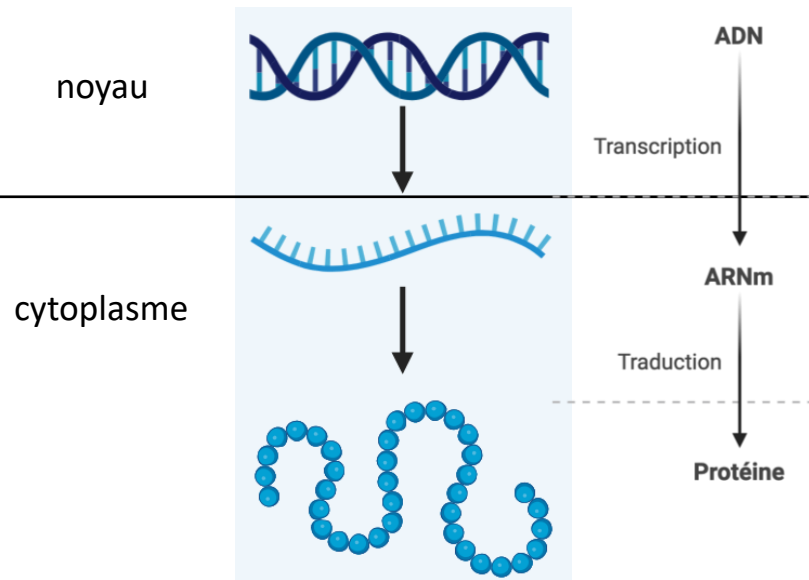
La redondance du code génétique



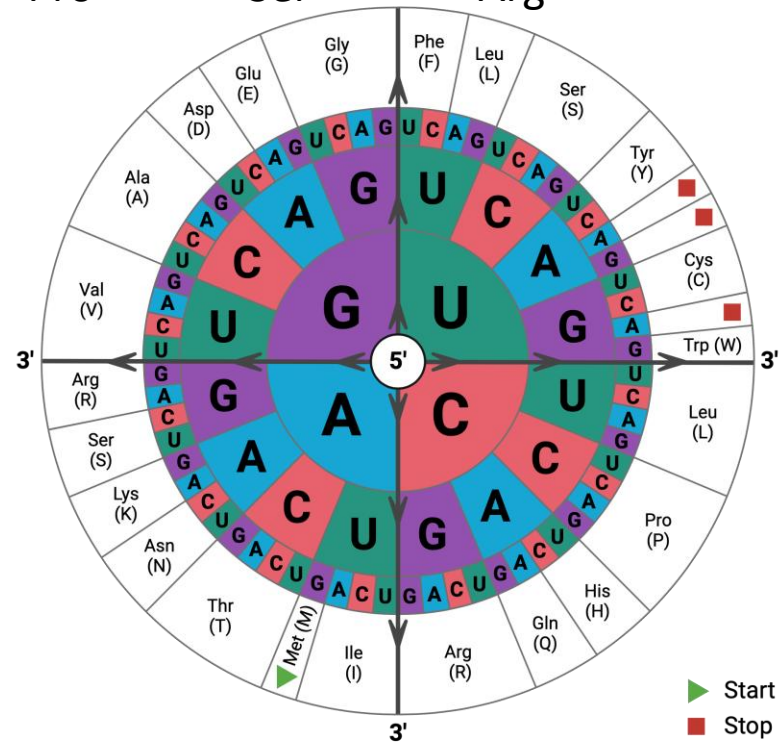
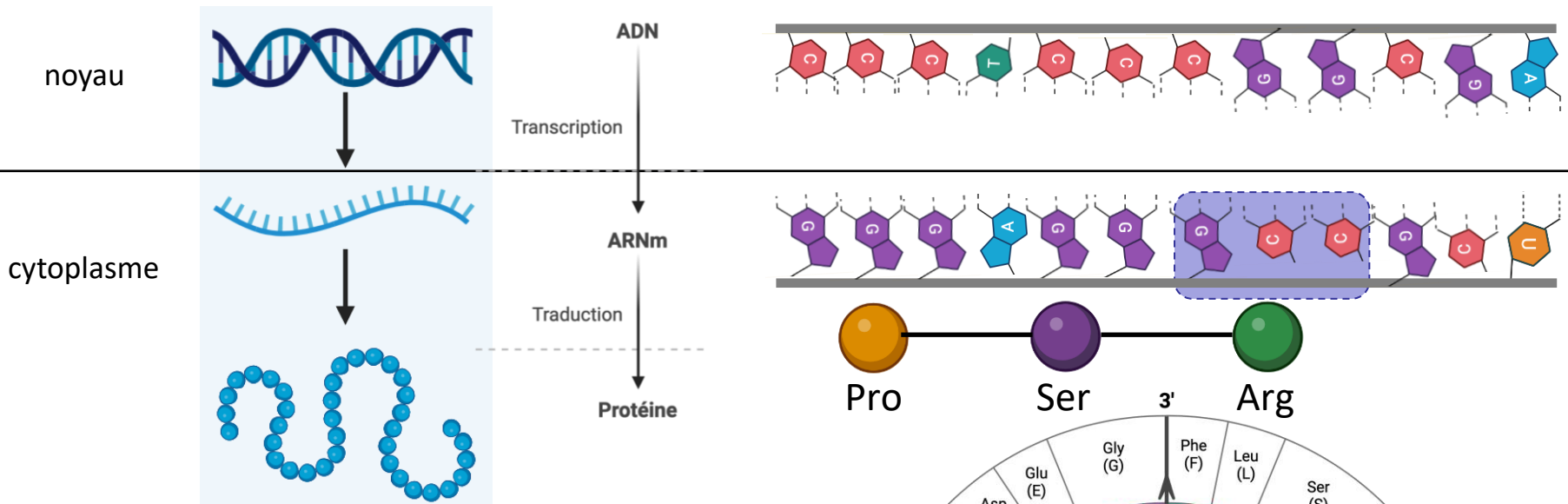
La production des protéines



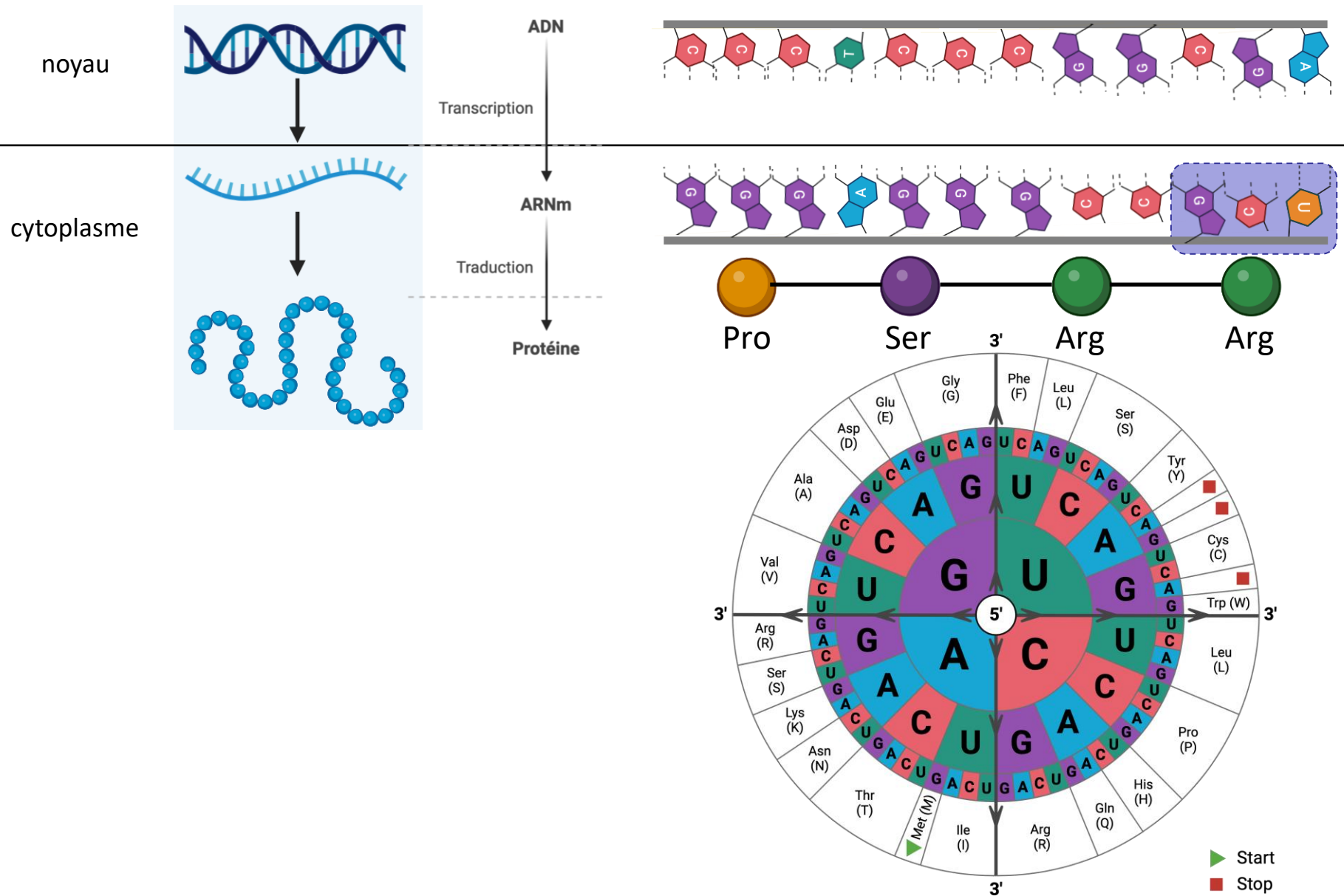
La production des protéines



La production des protéines



La production des protéines



Prenons l'exemple du gène MECP2 et du Syndrome de Rett



SÉQUENCE DU GÈNE MECP2

ATG GCC GCC GCC GCC GCC GCC GCG CCG AGC GGA GGA GGA GGA GGA GGC
GAG GAG GAG AGA CTG GAA GAA AAG TCA GAA GAC CAG GAC CTC CAG GGC
CTC AAG GAC AAA CCC CTC AAG TTT AAA AAG GTG AAG AAA GAT AAG AAA
GAA GAG AAA GAG GGC AAG CAT GAG CCC GTG CAG CCA TCA GCC CAC CAC
TCT GCT GAG CCC GCA GAG GCA GGC AAA GCA GAG ACA TCA GAA GGG TCA
GGC TCC GCC CCG GCT GTG CCG GAA GCT TCT GGC TCC CCC AAA CAG CGG
CGC TCC ATC ATC CTG GAC CGG GGA CCC ATG TAT GAT GAC CCC ACC CTG CCT
GAA GGC TGG ACA CGG AAG CTT AAG CAA AGG AAA TCT GGC CGC TCT GCT
GGG AAG TAT GAT GTG TAT TTG ATC AAT CCC CAG GGA AAA GCC TTT CGC TCT
AAA GTG GAG TTG ATT GCG TAC TTC GAA AAG GTA GGC GAC ACA TCC CTG
GAC CCT AAT GAT TTT GAC TTC ACG GTA ACT GGG AGA GGG AGC CCC TCC
CGG CGA GAG CAG AAA CCA CCT AAG AAG CCC AAA TCT CCC AAA GCT CCA
GGA ACT GGC AGA GGC CGG GGA CGC CCC AAA GGG AGC GGC ACC ACG

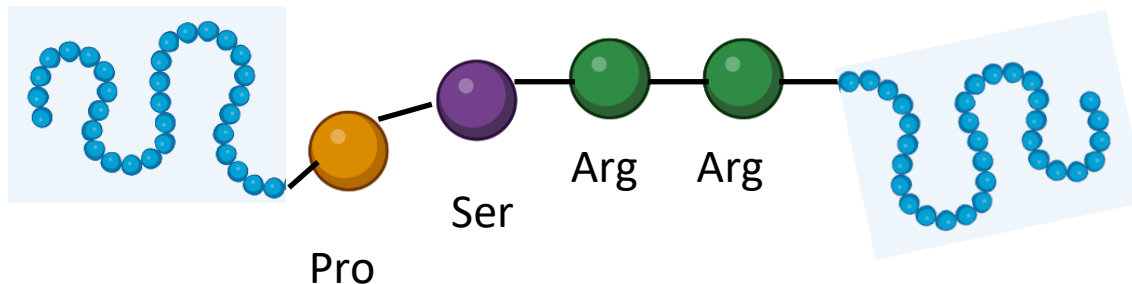
c.502C>T
p.R168X
p.Arg168*

Prenons l'exemple du gène MECP2 et du Syndrome de Rett

SÉQUENCE D'ACIDES AMINES DE LA PROTEINE MECP2

Met Ala Ala Ala Ala Ala Ala Pro Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu Glu Glu Arg
Leu Glu Glu Lys Ser Glu Asp Gln Asp Leu Gln Gly Leu Lys Asp Lys Pro Leu Lys
Phe Lys Lys Val Lys Lys Asp Lys Lys Glu Glu Lys Glu Gly Lys His Glu Pro Val Gln
Pro Ser Ala His His Ser Ala Glu Pro Ala Glu Ala Gly Lys Ala Glu Thr Ser Glu Gly
Ser Gly Ser Ala Pro Ala Val Pro Glu Ala Ser Ala Ser Pro Lys Gln Arg Arg Ser Ile Ile
Arg Asp Arg Gly Pro Met Tyr Glu Glu Pro Thr Leu Pro Glu Gly Trp Thr Arg Lys
Leu Lys Gln Arg Lys Ser Gly Arg Ser Ala Gly Lys Tyr Asp Val Tyr Leu Ile Asn Pro
Gln Gly Lys Ala Phe Arg Ser Lys Val Glu Leu Ile Ala Tyr Phe Glu Lys Val Gly Asp
Thr Ser Leu Asp Pro Asn Asp Phe Asp Phe Thr Val Thr Gly Arg Gly Ser **Pro Ser**
Arg Arg Val Thr Gly Arg Gly Ser Pro Ser Arg Arg Glu Gln Lys Pro Pro Lys Lys Pro
Lys Ser Pro Lys Ala Prp Gly Thr Gly Arg Gly Arg

c.502C>T
p.R168X
p.Arg168*



Prenons l'exemple du gène MECP2 et du Syndrome de Rett



SÉQUENCE DU GÈNE MECP2

ATG GCC GCC GCC GCC GCC GCC GCG CCG AGC GGA GGA GGA GGA GGA GGC
GAG GAG GAG AGA CTG GAA GAA AAG TCA GAA GAC CAG GAC CTC CAG GGC
CTC AAG GAC AAA CCC CTC AAG TTT AAA AAG GTG AAG AAA GAT AAG AAA
GAA GAG AAA GAG GGC AAG CAT GAG CCC GTG CAG CCA TCA GCC CAC CAC
TCT GCT GAG CCC GCA GAG GCA GGC AAA GCA GAG ACA TCA GAA GGG TCA
GGC TCC GCC CCG GCT GTG CCG GAA GCT TCT GGC TCC CCC AAA CAG CGG
CGC TCC ATC ATC CTG GAC CGG GGA CCC ATG TAT GAT GAC CCC ACC CTG CCT
GAA GGC TGG ACA CGG AAG CTT AAG CAA AGG AAA TCT GGC CGC TCT GCT
GGG AAG TAT GAT GTG TAT TTG ATC AAT CCC CAG GGA AAA GCC TTT CGC TCT
AAA GTG GAG TTG ATT GCG TAC TTC GAA AAG GTA GGC GAC ACA TCC CTG
GAC CCT AAT GAT TTT GAC TTC ACG GTA ACT GGG AGA GGG AGC CCC TCC
CGG TGA GAG CAG AAA CCA CCT AAG AAG CCC AAA TCT CCC AAA GCT CCA
GGA ACT GGC AGA GGC CGG GGA CGC CCC AAA GGG AGC GGC ACC ACG

c.502C>T
p.R168X
p.Arg168*

Prenons l'exemple du gène MECP2 et du Syndrome de Rett

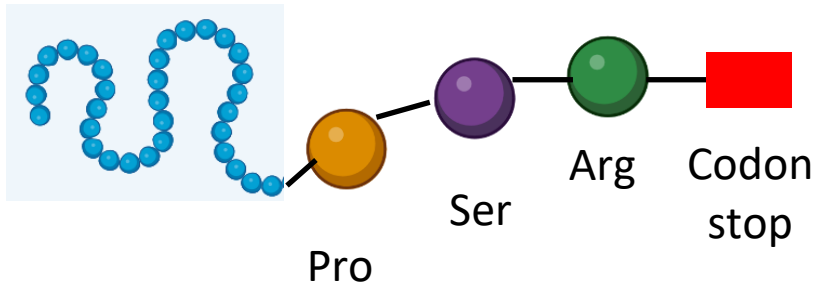


SÉQUENCE D'ACIDES AMINES DE LA PROTEINE MECP2

Met Ala Ala Ala Ala Ala Ala Pro Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu Glu Glu Arg
Leu Glu Glu Lys Ser Glu Asp Gln Asp Leu Gln Gly Leu Lys Asp Lys Pro Leu Lys
Phe Lys Lys Val Lys Lys Asp Lys Lys Glu Glu Lys Glu Gly Lys His Glu Pro Val Gln
Pro Ser Ala His His Ser Ala Glu Pro Ala Glu Ala Gly Lys Ala Glu Thr Ser Glu Gly
Ser Gly Ser Ala Pro Ala Val Pro Glu Ala Ser Ala Ser Pro Lys Gln Arg Arg Ser Ile Ile
Arg Asp Arg Gly Pro Met Tyr Glu Glu Pro Thr Leu Pro Glu Gly Trp Thr Arg Lys
Leu Lys Gln Arg Lys Ser Gly Arg Ser Ala Gly Lys Tyr Asp Val Tyr Leu Ile Asn Pro
Gln Gly Lys Ala Phe Arg Ser Lys Val Glu Leu Ile Ala Tyr Phe Glu Lys Val Gly Asp
Thr Ser Leu Asp Pro Asn Asp Phe Asp Phe Thr Val Thr Gly Arg Gly Ser **Pro Ser**

Arg codon stop

c.502C>T
p.R168X
p.Arg168



Il manque 31 acides aminés à la protéine

Un variant peut modifier la séquence de la protéine

MON NOM EST LOU

séquence normale

Un variant peut modifier la séquence de la protéine

MON NOM EST LOU

séquence normale

T MON NOM EST LOU

mutation faux-sens

Acide aminé modifié

Un variant peut modifier la séquence de la protéine

MON NOM EST LOU

séquence normale

TON NOM EST LOU

mutation faux-sens

Acide aminé modifié

TON NME STL OU

délétion

*Décalage cadre de
lecture vers la gauche*



Un variant peut modifier la séquence de la protéine

MON NOM EST LOU

séquence normale

TON NOM EST LOU

mutation faux-sens

Acide aminé modifié

TON NME STL OU

délétion

*Décalage cadre de
lecture vers la gauche*

→ O

TON NOY MES TLO U

insertion

*Décalage cadre de
lecture vers la droite*

Y ↑

Un variant peut modifier la séquence de la protéine

MON NOM EST LOU	<i>séquence normale</i>	
TON NOM EST LOU	<i>mutation faux-sens</i>	<i>Acide aminé modifié</i>
TON NME STL OU	<i>délétion</i>	<i>Décalage cadre de lecture vers la gauche</i>
TON NOY MES TLO U	<i>insertion</i>	<i>Décalage cadre de lecture vers la droite</i>
TON NOM E*	<i>mutation non-sens</i>	<i>Codon stop</i>

Quel est le rôle de la protéine MECP2 ?

Régulateur transcriptionnelle de l'expression génique

Synthèse des protéines

Maturation des neurones

Quel est le rôle de la protéine MECP2 ?

Régulateur transcriptionnelle de l'expression génique

Synthèse des protéines

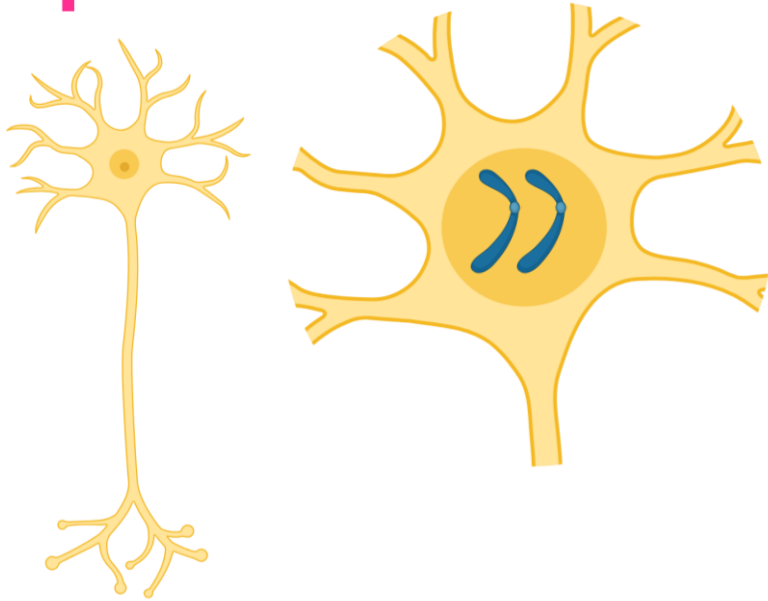
Maturation des neurones

Quelles sont ses particularités ?

Le gène MECP2 est sur le chromosome X

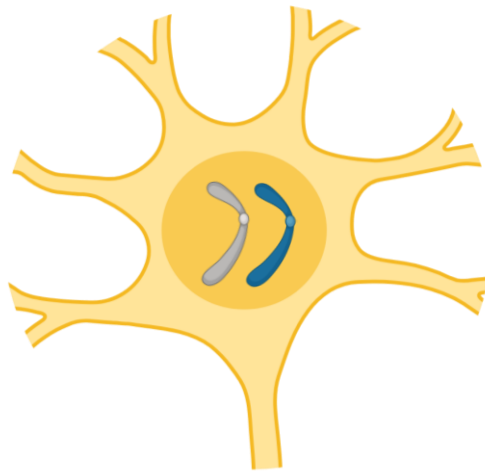
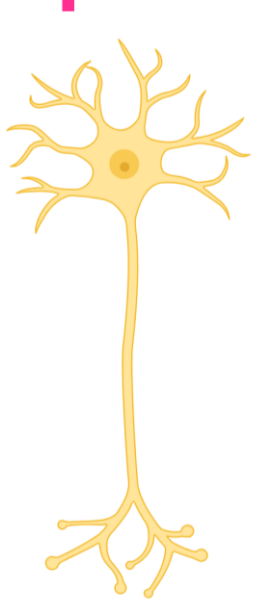


Chromosome X et inactivation aléatoire



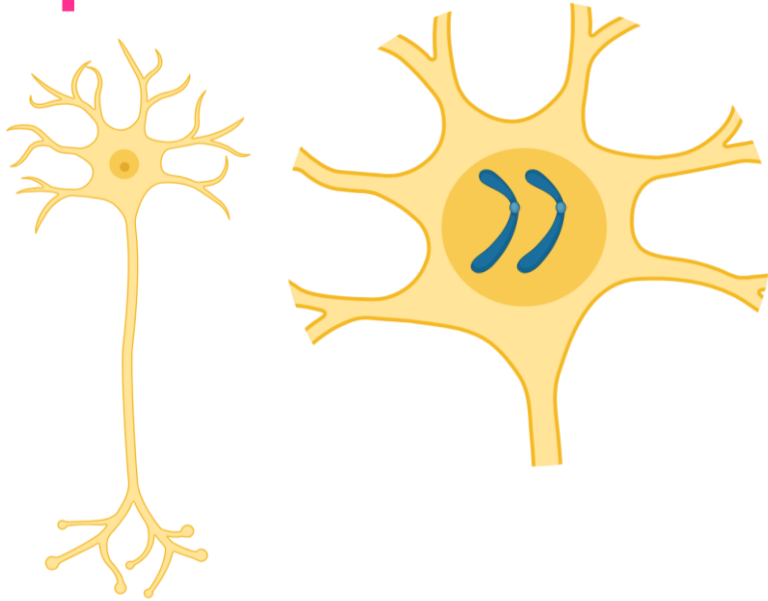


Chromosome X et inactivation aléatoire

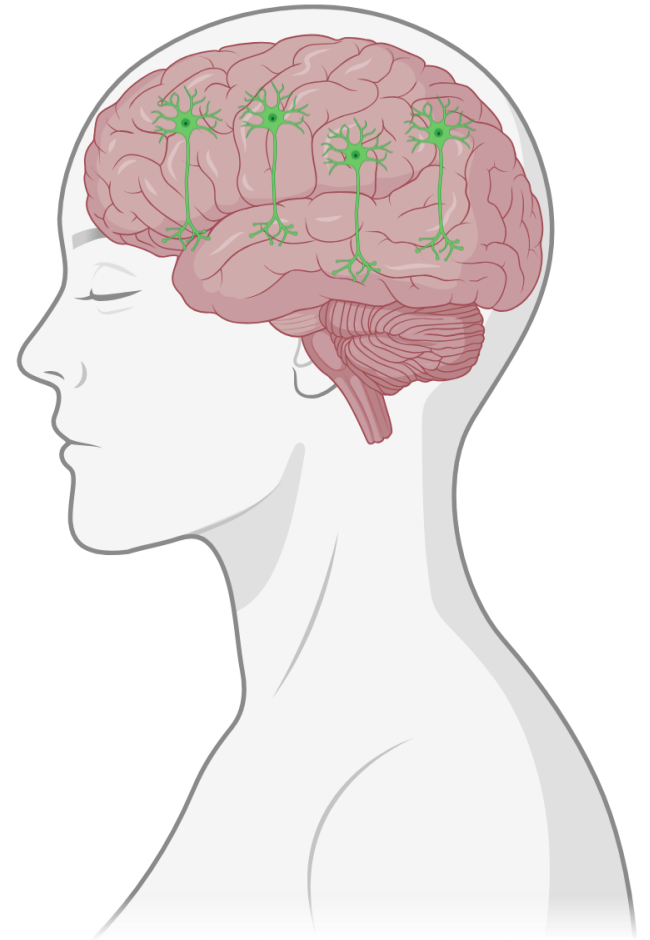
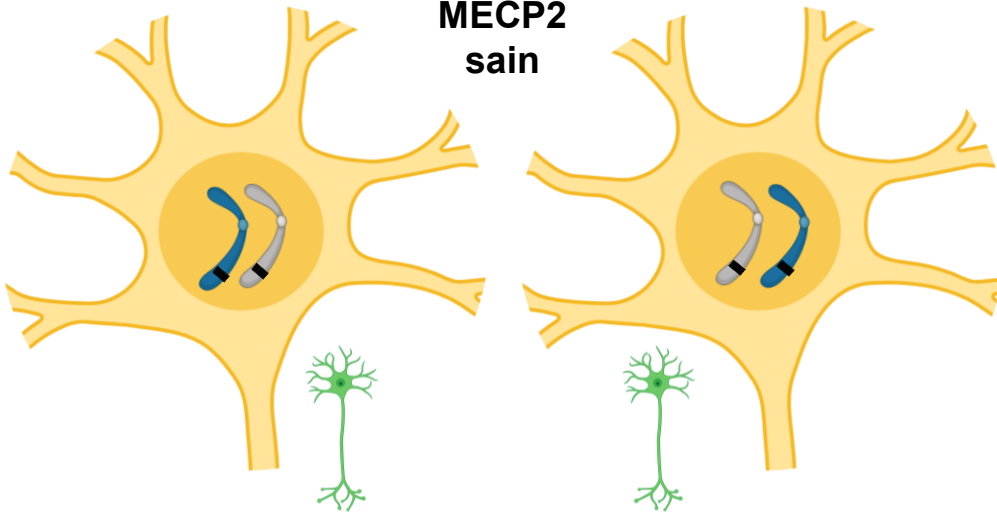




Chromosome X et inactivation aléatoire

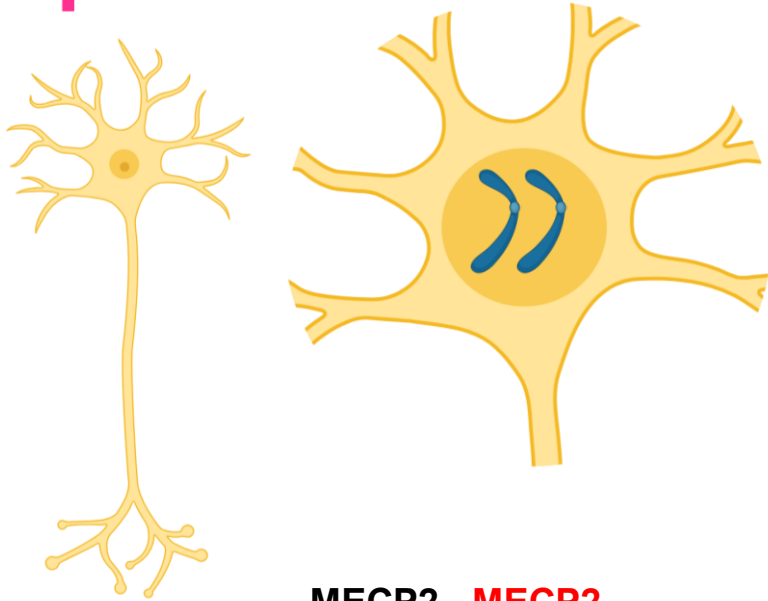


**MECP2
sain**



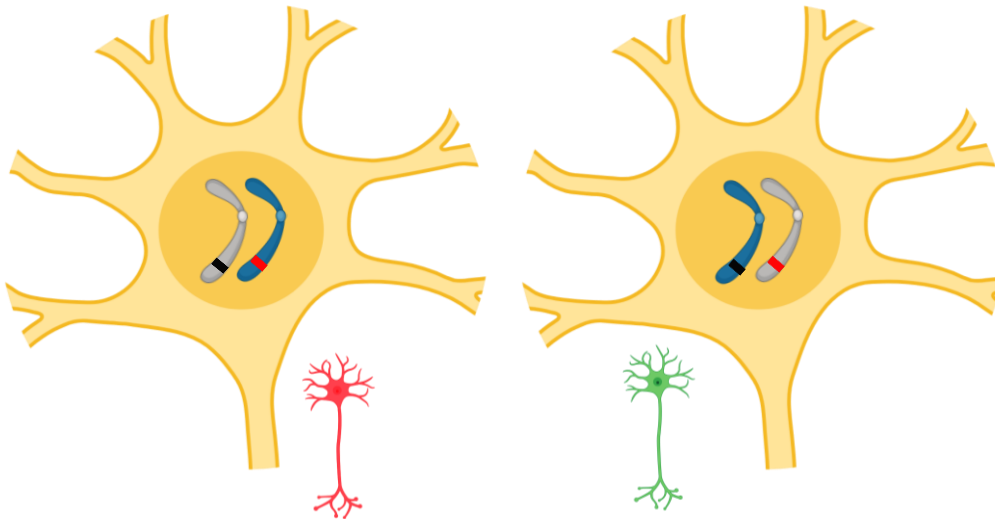


Chromosome X et inactivation aléatoire: Syndrome de Rett



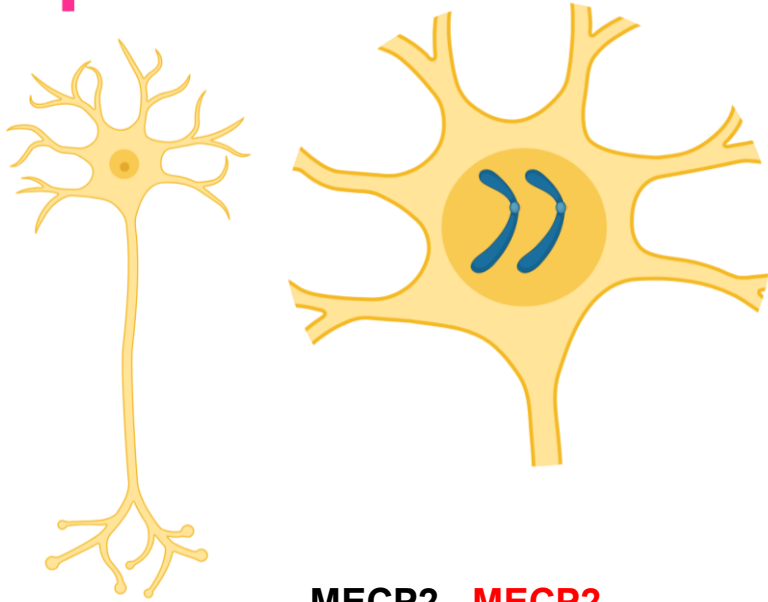
MECP2
sain

MECP2
muté



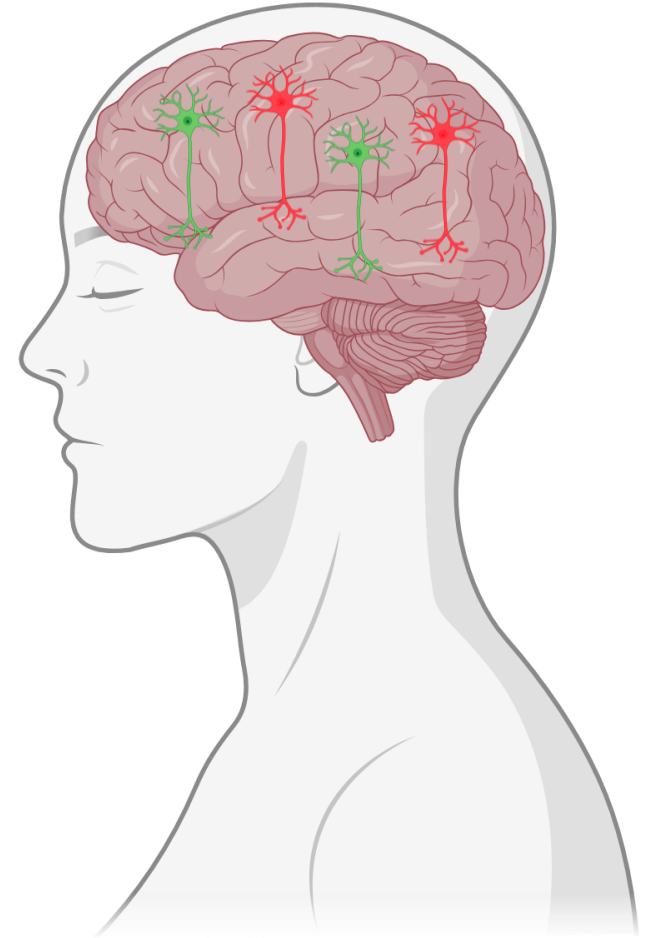
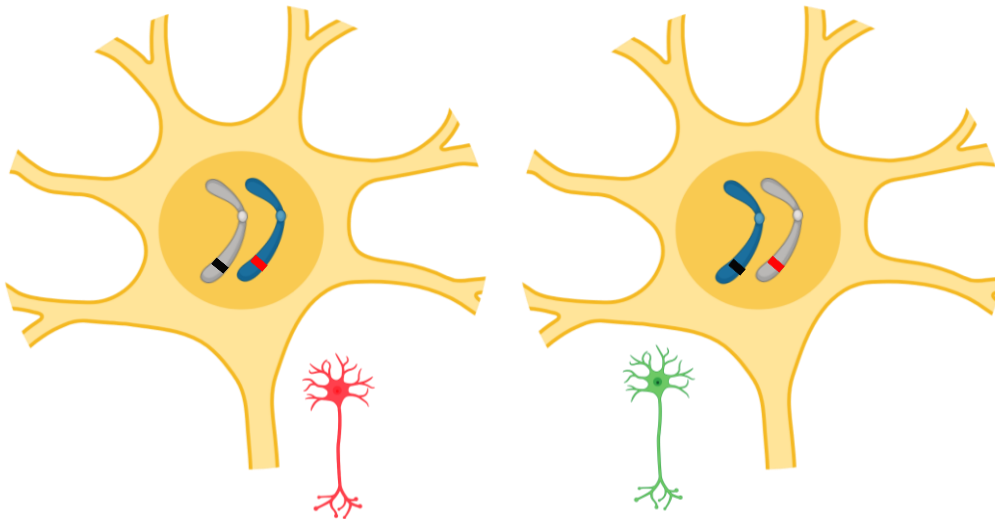


Chromosome X et inactivation aléatoire: Syndrome de Rett



MECP2
sain

MECP2
muté



Quel est le rôle de la protéine MECP2 ?

Régulateur transcriptionnelle de l'expression génique

Synthèse des protéines

Maturation des neurones

Quelles sont ses particularités ?

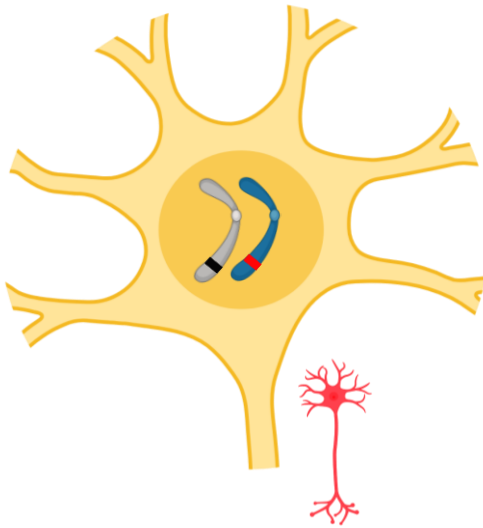
Le gène MECP2 est sur le chromosome X

Protéine Mecp2 nécessite une régulation stricte

Régulation de l'expression de MECP2 et pathologies

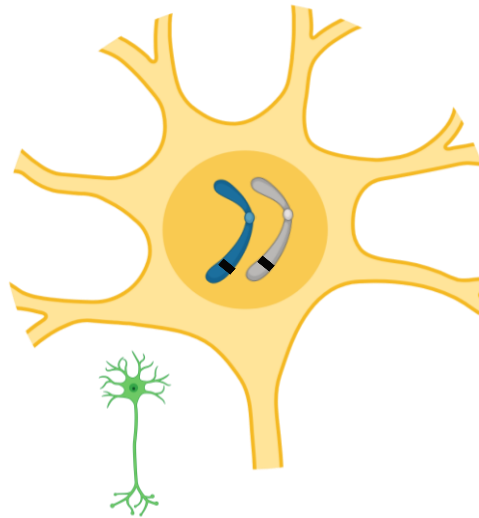
**Protéine
anormale ou
absence de
protéine**

Syndrome de Rett



**Dysfonctionnement neuronal
à cause des
cellules malades**

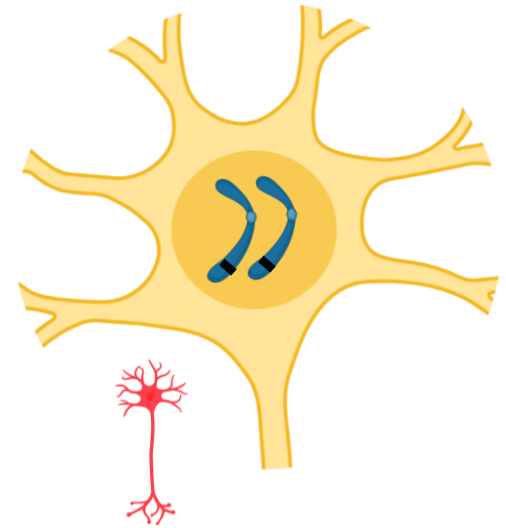
**Protéine normale
en un exemplaire**



**Fonctionnement
neuronal
normal**

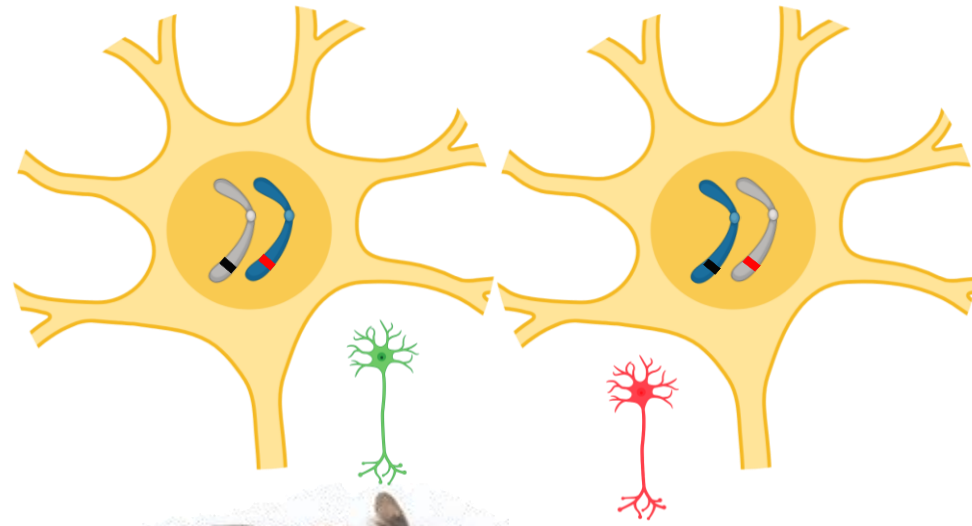
**Protéine normale
en deux
exemplaires**

Syndrome de
duplication de
MECP2



**Dysfonctionnement
neuronal**

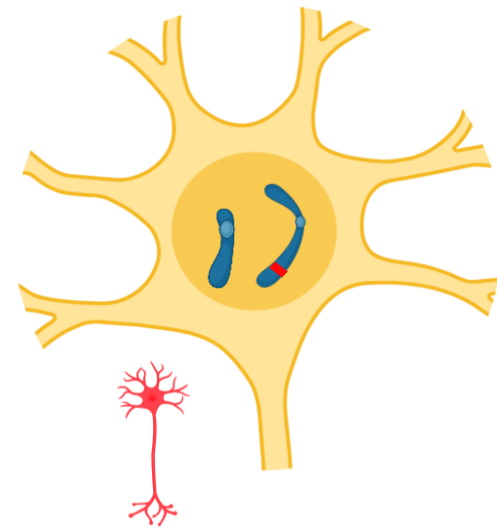
Modèle murin du Syndrome de Rett



Délétion de l'exon 3 et 4 de *Mecp2*
Knock-out (KO) Hétérozygote
Mosaïque somatique
Réal modèle génétique

Problèmes moteurs, respiratoires, digestifs, microcéphalie, ...

Modèle murin du Syndrome de Rett



Délétion de l'exon 3 et 4 de *Mecp2*
Knock-out (KO) Hémizygote

Problèmes moteurs, respiratoires, digestifs, microcéphalie, ...

Remerciements



Equipe de Neurogénétique Humaine

Jean-Christophe Roux
Laurent Villard
Cécile Ravix
Florence Molinari
Manon Toubas
Léna Bourcin
Delphine Hennet
Jordane Louis-Durand
Jean-Charles Viemari
Manon Sayrey
Mathieu Milh
Emilie Borloz



Collaborateurs

Anthony Novell
Serge Mensah
Benoit Larrat



Plateforme animalerie

Keltouma Ali Nehari
Adeline Ghata
Gaëlle Odelin
Stéphane Zaffran



AFSR

Julien Fieschi
Audrey Granado



La science pour la santé
From science to health

0	atg gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcg ccg agc gga gga gga gga gga ggc gag gag gag aga ctg gaa gaa aag tca gaa gac cag gac ctc	90
1	Met Ala Ala Ala Ala Ala Ala Pro Ser Gly Gly Gly Gly Gly Glu Glu Glu Arg Leu Glu Glu Lys Ser Glu Asp Gln Asp Leu	30
90	cag ggc ctc aag gac aaa ccc ctc aag ttt aaa aag gtg aag aaa gat aag aaa gaa gag aaa gag ggc aag cat gag ccc gtg cag cca	180
31	Gln Gly Leu Lys Asp Lys Pro Leu Lys Phe Lys Lys Val Lys Lys Asp Lys Lys Glu Glu Lys Glu Gly Lys His Glu Pro Val Gln Pro	60
181	tca gcc cac cac tct gct gag ccc gca gag gca ggc aaa gca gag aca tca gaa ggg tca ggc tcc gcc ccg gct gtg ccg gaa gct tct	270
61	Ser Ala His His Ser Ala Glu Pro Ala Glu Ala Gly Lys Ala Glu Thr Ser Glu Gly Ser Gly Ser Ala Pro Ala Val Pro Glu Ala Ser	90
271	ggc tcc ccc aaa cag cgg cgc tcc atc atc ctg gac cgg gga ccc atg tat gat gac ccc acc ctg cct gaa ggc tgg aca cgg aag ctt	360
91	Ala Ser Pro Lys Gln Arg Arg Ser Ile Ile Arg Asp Arg Gly Pro Met Tyr Glu Glu Pro Thr Leu Pro Glu Gly Trp Thr Arg Lys Leu	120
361	aag caa agg aaa tct ggc cgc tct gct ggg aag tat gat gtg tat ttg atc aat ccc cag gga aaa gcc ttt cgc tct aaa gtg gag ttg	450
121	Lys Gln Arg Lys Ser Gly Arg Ser Ala Gly Lys Tyr Asp Val Tyr Leu Ile Asn Pro Gln Gly Lys Ala Phe Arg Ser Lys Val Glu Leu	150
451	att gcg tac ttc gaa aag gta ggc gac aca tcc ctg gac cct aat gat ttt gac ttc acg gta act ggg aga ggg agc ccc tcc cgg cga	540
151	Ile Ala Tyr Phe Glu Lys Val Gly Asp Thr Ser Leu Asp Pro Asn Asp Phe Asp Phe Thr Val Thr Gly Arg Gly Ser Pro Ser Arg Arg	180
541	gag cag aaa cca cct aag aag ccc aaa tct ccc aaa gct cca gga act ggc aga ggc cgg gga cgc ccc aaa ggg agc ggc acc acg	
181	VTGRGSPSRREQPKPKKSPKAPGTGRGR	

aga ccc aag gcg gcc acg tca gag ggt gtg cag gtg aaa agg gtc ctg gag aaa agt cct ggg aag ctc ctt gtc aag atg cct ttt caa

acttcgccagggggcaaggct gaggggggtg gggccaccac atccaccag gtcattggtga tcaaacgccccggcaggaag cgaaaagctg aggccgaccc
tcaggccatt cccaagaaac ggggccgaaagccggggagt gtggtggcag ccgctgccgc cgaggccaaa aagaaagccg tgaaggagtcttctatccga
tctgtgcagg agaccgtact ccccatcaag aagcgcaaga ccggggagacggtcagcatc gaggtcaagg aagtgggtgaa gccctgtctg gtgtccaccc
tcggtgagaagagcgggaaa ggactgaaga cctgtaagag ccctgggcgg aaaagcaagg agagcagccccaaggggcgc agcagcagcg cctcctcacc
ccccaagaag gagcaccacc accatcaccaccactcagag tcccaaagg ccccggtgcc actgctcca cccctgcccc cacctccacctgagcccgag
agctccgagg accccaccag cccccctgag cccaggact tgagcagcag
cgtctgcaaa gaggagaaga tgcccagagg aggctcactg gagagcgacg gctgccccaggagccagct aagactcagc ccgcggttgc caccgccgcc
acggccgcag aaaagtacaaacaccgaggg gagggagagc gcaaagacat tgtttcatcc tccatgccaa ggccaaacagagaggagcct gtggacagcc
ggacgcccgt gaccgagaga gtagctgac ttacacgga
GRPKSGTTRPKAATSEGQVKRVLEKSPGKLLVKMPFQTSPGGKAEGGGATTSTQVMVIKRPGRKRKAEDPQAIPKKRGRKPGSVV
AAAAAEAKKKAVKESSIRSVQETVLPKKRKTRTVSIEVKEVVKPLLSTLGEKSGKGLKTCKSPGRKSKESSPKGRSSASSPPKKEHHHH
HHHSESPKAPVPLPPLPPPPPEPESSEDPTSPPEPQDLSSSVCKEEKMPRGGSLSDGCPKEPAKTQPAVATAATAAEKYKHRGEGERK
DIVSSMPRPNREEPVDSRTPVTERVS

S80A (Tao et al. 2009). Malgré une espérance de vie normale, ce modèle développe un surpoids ainsi qu'une réduction de l'activité locomotrice.

- R106Q (Sinnamon et al. 2017). Aucun phénotypage n'a été publié.

- Y120D (Gandaglia et al. 2019). Cette mutation entraîne une pathologie sévère avec une régression progressive du développement des souris. Ce modèle décède aussi prématurément.

- R133C (Brown et al. 2016). Ces souris décèdent aux alentours de 42 semaines suite à une perte de poids et une atteinte motrice. Le phénotype est moins sévère que pour les autres mutations.

A140V (Jentarra et al. 2010). Ce modèle présente un phénotype et une espérance de vie normaux. Cependant, une diminution de l'arborisation dendritique et une augmentation de la densité neuronale sont observées au niveau cellulaire.

- T158M (Lamonica et al. 2017). Ce modèle développe un phénotype sévère avec un décès prématuré aux environs de 90 jours suite à des atteintes respiratoires et des déficits moteurs importants.

- R168X (Lawson-Yuen et al. 2007; Brendel et al. 2011). Les souris présentent une espérance de vie d'environ 70 jours. Vers la 7ème semaine de vie, ce modèle développe des atteintes respiratoires, des stéréotypies des pattes arrière et une hypoactivité malgré la présence d'un Mecp2 tronqué.

- R255X (Pitcher et al. 2015). Ces souris présentent une absence totale de Mecp2 malgré une mutation non-sens. Elles récapitulent bien les symptômes du RTT avec une altération du poids, du poids du cerveau, de la respiration, du fonctionnement cardiaque, de l'anxiété, de la mémorisation et du fonctionnement moteur.

- R294X (Merritt et al. 2020). Ce modèle présente des symptômes identiques à ceux du modèle KO pour Mecp2, avec une apparition plus tardive et une atteinte plus légère. Ces différences s'expliquent probablement par la présence d'une protéine tronquée plutôt qu'une absence totale de protéine.

- R306C (Lyst et al. 2013). Ces souris présentent une microcéphalie acquise et une diminution de l'activité locomotrice. Elles survivent 125 jours en moyenne.

- S421A (Tao et al. 2009). Ces souris, contrairement aux autres modèles, ont une augmentation de l'activité locomotrice. Leur espérance de vie est normale.

