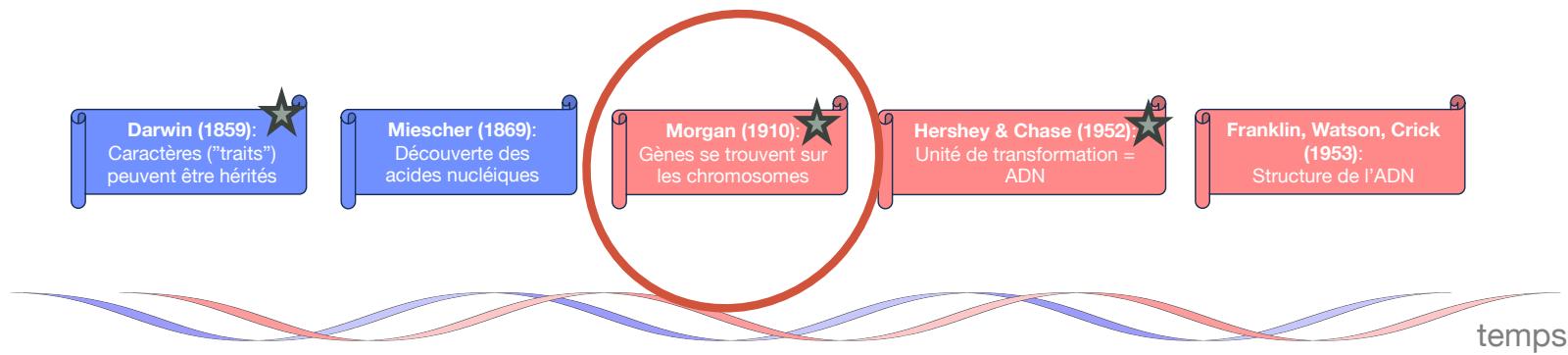


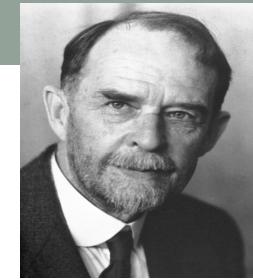
GÉNÉTIQUE II ET EPIGÉNÉTIQUE

Johannes Gräff

26 février 2025

Et on continue...



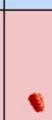


Thomas Morgan
(1866-1945)

Les gènes sont sur les chromosomes

- La première preuve solide associant un gène spécifique à un chromosome spécifique a été apportée par Thomas Hunt Morgan
 - Morgan a étudié les mouches des fruits (*Drosophila melanogaster*)
 - ✓ Produisent beaucoup de descendants
 - ✓ Une génération peut être accouplée toutes les deux semaines
 - ✓ Ne possèdent que 4 paires de chromosomes
 - 3 autosomes, 1 chromosome sexuel

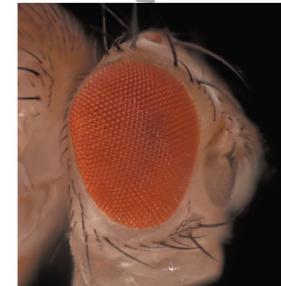


Sex chromosomes		Autosomes			
I	II	III	IV	V	VI
					
					

Caryotype de la Drosophile

Les gènes sont sur les chromosomes

- Morgan a accouplé des mouches femelles aux yeux rouges (phénotype "sauvage" ou wild-type) avec des mouches mâles aux yeux blancs (phénotype mutant)



mouche de type sauvage:
couleur des yeux rouge;
codée par le gène «white»

Nomenclature: «**w⁺**»



mouche de type mutant:
couleur des yeux blanche;
codée par le gène «white» muté

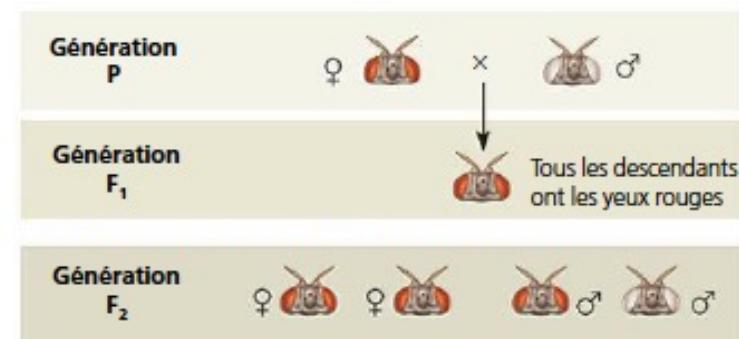
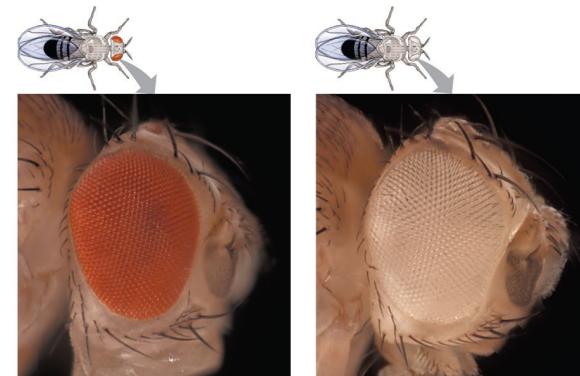
Nomenclature: «**w**»



Nomenclature chez la
Drosophile:
Un gène prend le nom selon
son phénotype mutant!

Les gènes sont sur les chromosomes

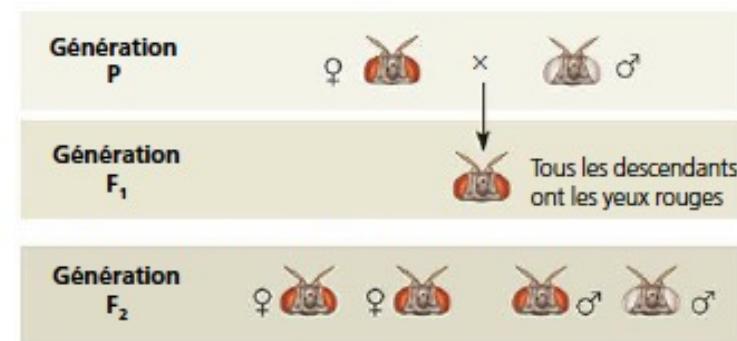
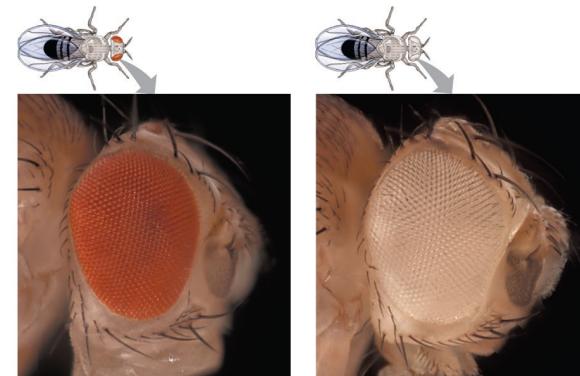
- Morgan a accouplé des mouches femelles aux yeux rouges (phénotype “sauvage” ou wild-type) avec des mouches mâles aux yeux blancs (phénotype mutant)



- Résultats:
 - Les mouches de la génération F₁ avaient tous les yeux rouges
 - La génération F₂ présentait un ratio yeux rouges/yeux blancs de 3:1,

Les gènes sont sur les chromosomes

- Morgan a accouplé des mouches femelles aux yeux rouges (phénotype "sauvage" ou wild-type) avec des mouches mâles aux yeux blancs (phénotype mutant)

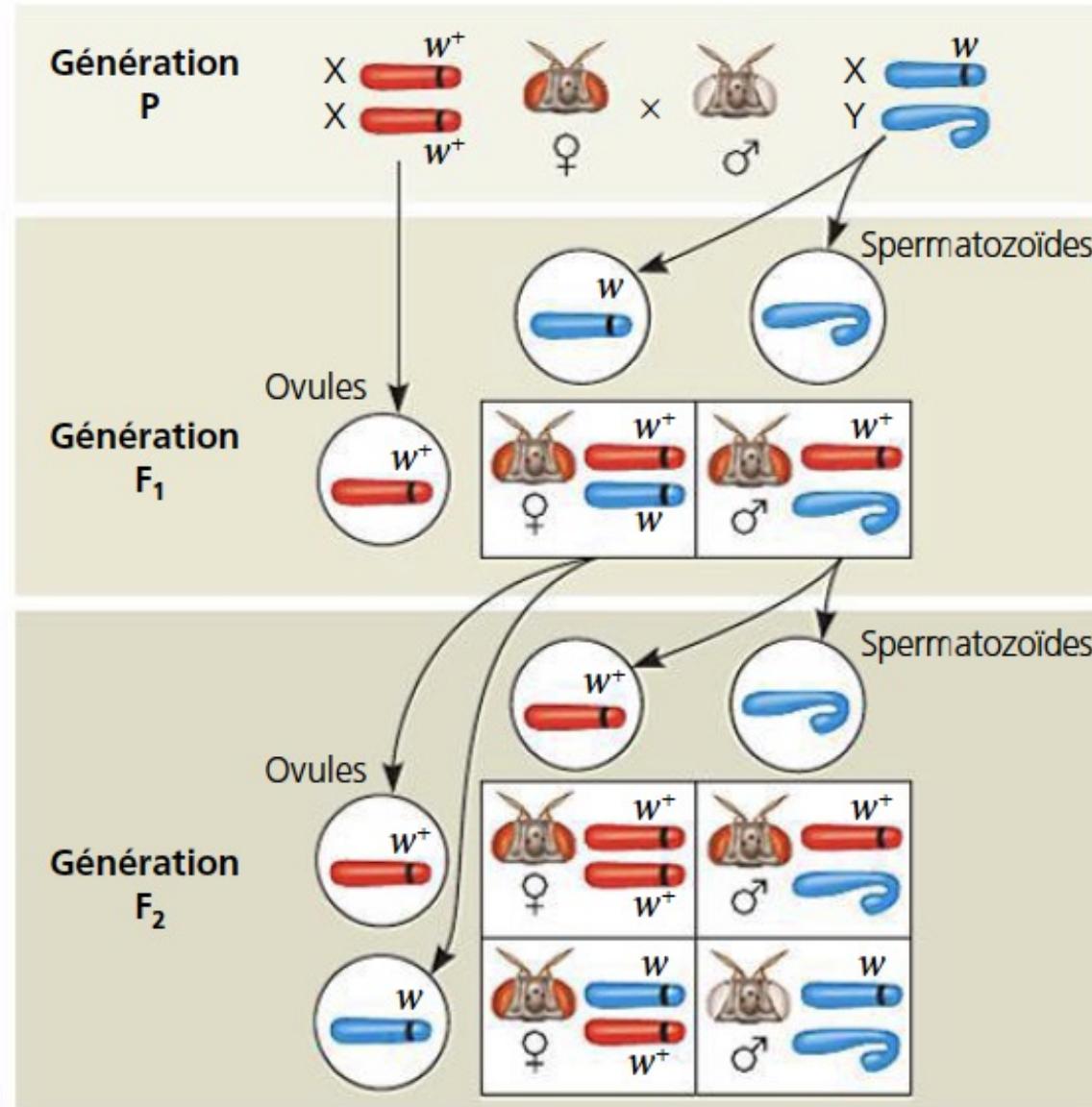


- Conclusion 1/2:
 - Le gène *w* est hérité de façon mendélienne
 - w*⁺ (sauvage) est dominant
 - w* (mutant) est récessif

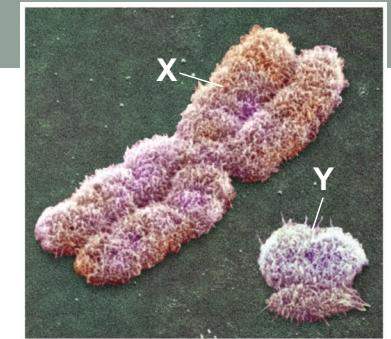
- Conclusion 2/2:
 - Le gène *w* doit se trouver sur le chromosome X**
 - sinon, les femelles présenteraient aussi le phénotype mutant

Sex chromosomes	Autosomes			
	I	II	III	IV
 X Y				
 X X				

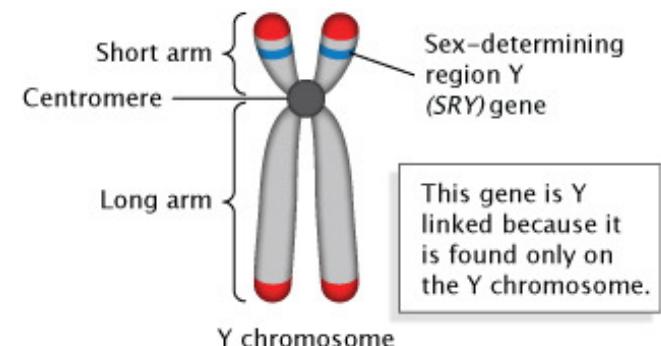
Grille de Punnett:



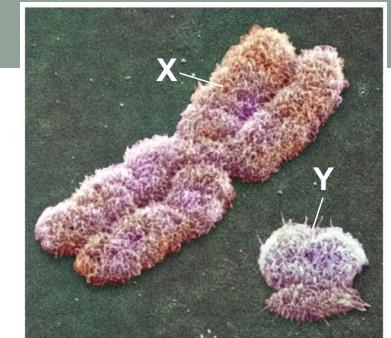
Les gènes liés au sexe



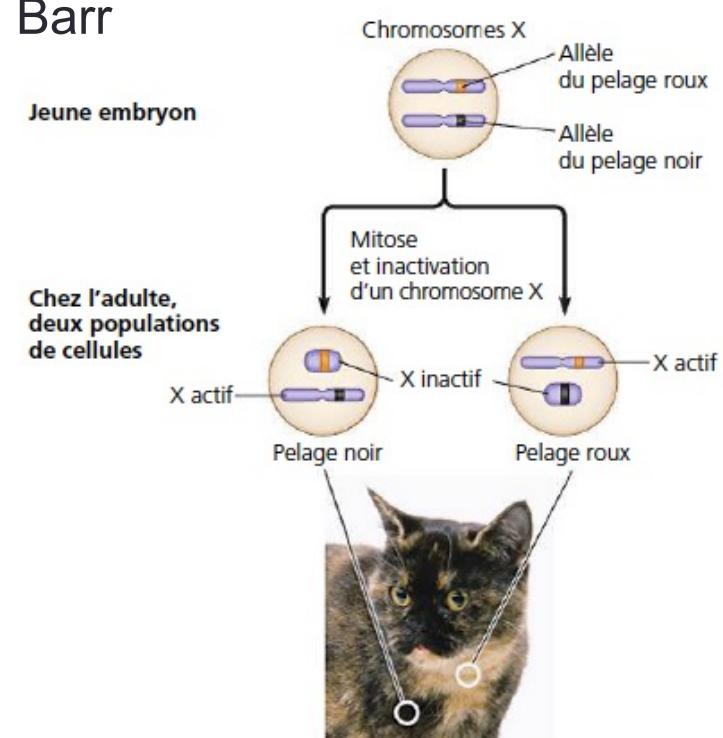
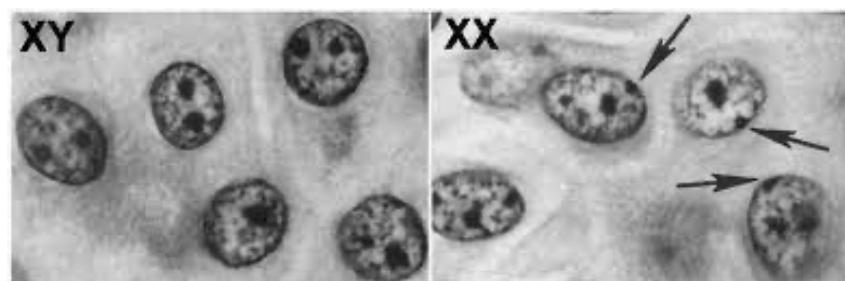
- Un gène situé sur l'un ou l'autre des chromosomes sexuels est appelé **gène lié au sexe**.
- Gènes liés au sexe sont plus fréquemment liés à l'X qu'à l'Y
 - Pour qu'un caractère récessif lié à l'X s'exprime, une femelle a besoin de deux copies de l'allele (homozygote).
 - Un mâle n'a besoin que d'une seule copie de l'allèle (hémizygote) pour exprimer le phénotype
- Mais, des gènes liés à l'Y existent aussi:
 - Example: SRY gene, qui dirige le développement des caractéristiques anatomiques masculines



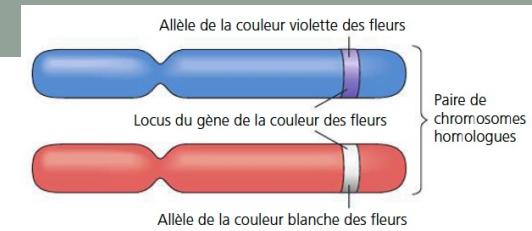
L'inactivation du chromosome X



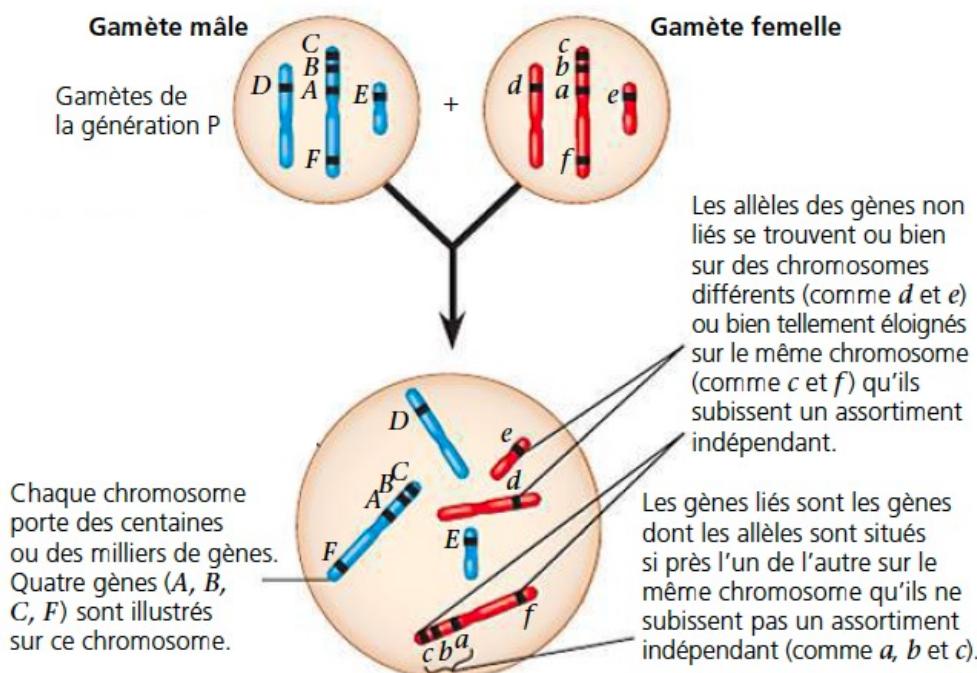
- 2x plus de protéines liées à l'X exprimées chez les femelles?
 - Non! Chez les femelles mammifères, l'un des deux chromosomes X de chaque cellule est inactivé de façon aléatoire au cours du développement embryonnaire.
 - Le X inactif se condense en un corpuscule de Barr
 - Si une femelle est hétérozygote pour un gène situé sur le X, elle sera une **mosaïque** pour ce caractère.



Les gènes liés entre eux



- En faisant des milliers d'autres croisements, Morgan a confirmé que les gènes se trouvent sur les chromosomes
- Les gènes situés sur le même chromosome qui ont tendance à être hérités ensemble sont appelés **gènes liés**.



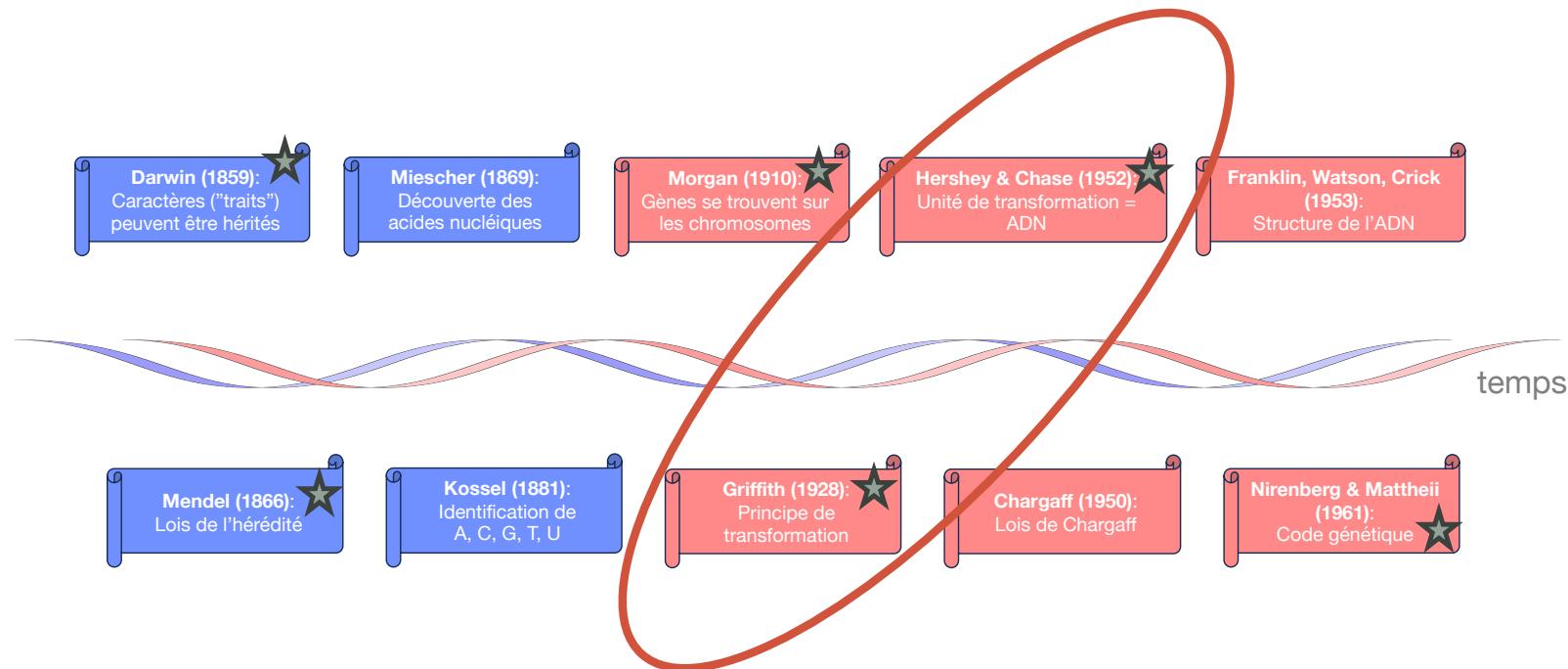
Gènes liés:

- en proximité chromosomique

Gènes non liés:

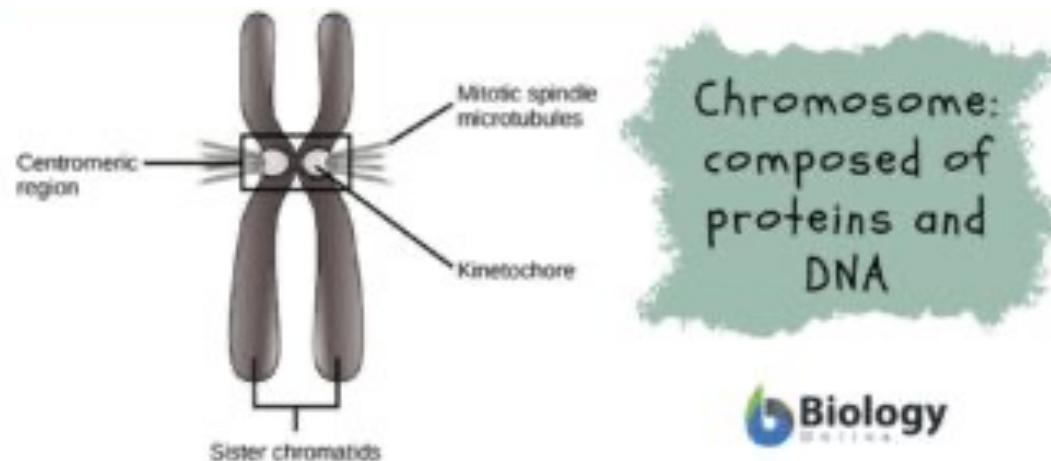
- éloignés sur le même chromosome
- situés sur d'autres chromosomes

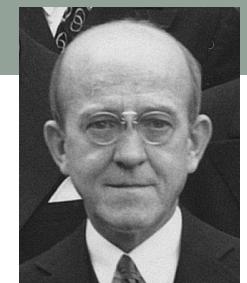
Et on continue...



Quel est le matériel génétique?

- Rappel: On savait donc que les gènes/facteurs d'hérédité se trouvent sur les chromosomes...
- Or les chromosomes contiennent...

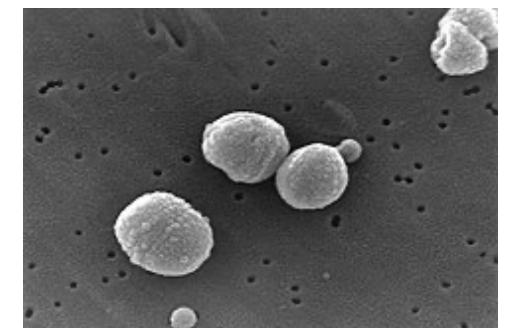




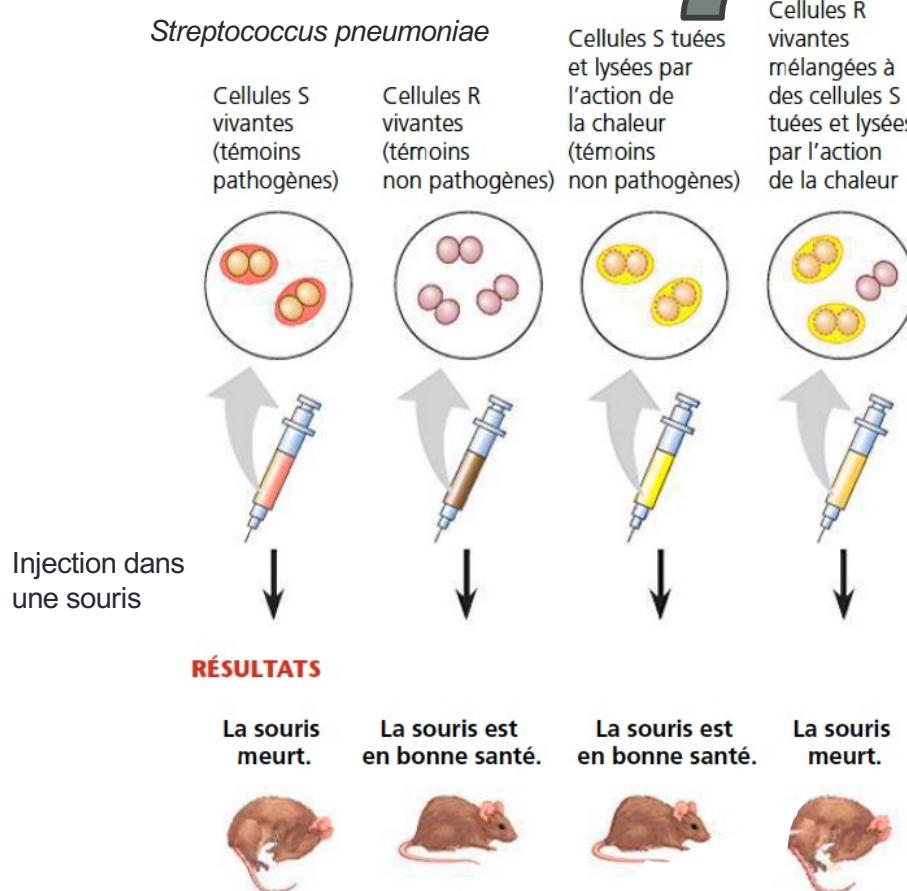
Frederick Griffith
(1877-1941)

L'ADN pourrait être le matériel génétique

- La découverte du rôle génétique de l'ADN a commencé avec les recherches de Frederick Griffith en 1928.
- Griffith travaillait avec deux souches d'une bactérie (*Streptococcus pneumoniae*):
 - Souche S: pathogène
 - Souche R: non pathogène
- Il a découvert le phénomène de la **transformation**, maintenant définie comme un changement de génotype suite à l'assimilation d'ADN étranger.



Transformation:



- Analyse du contenu des cellules S mortes:

- Acides nucléiques

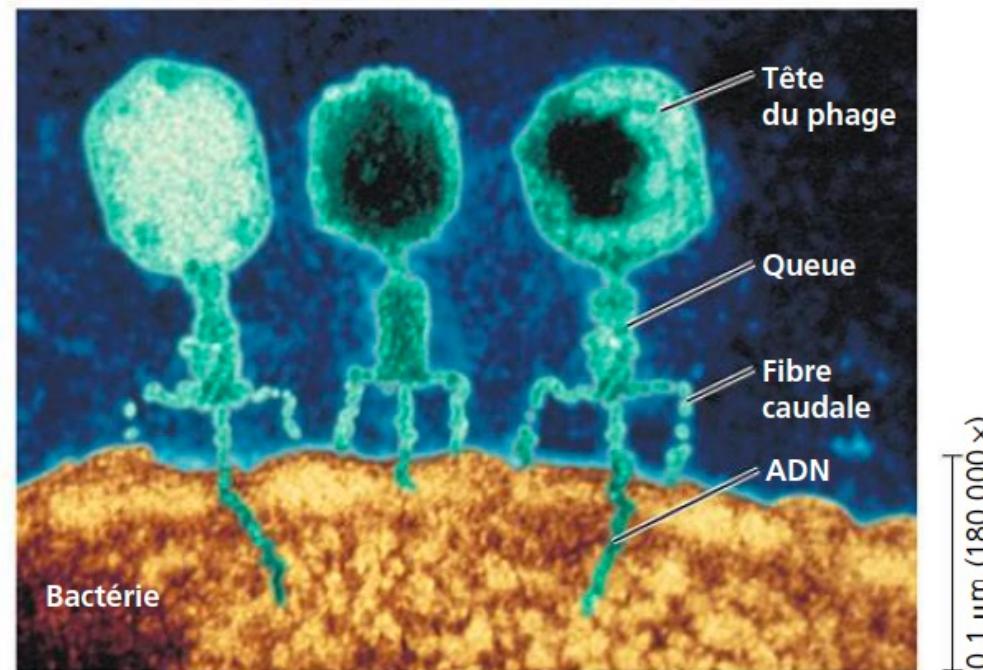
- ADN
- ARN

- Protéines

L'ADN est le candidat le plus probable!
Mais pas encore de preuve définitive...

L'ADN est le matériel génétique

- Des preuves solides en faveur de l'ADN en tant que matériel génétique ont été obtenues à partir d'études sur des virus qui infectent les bactéries. Ces virus sont appelés **bactériophages** (ou **phages**).





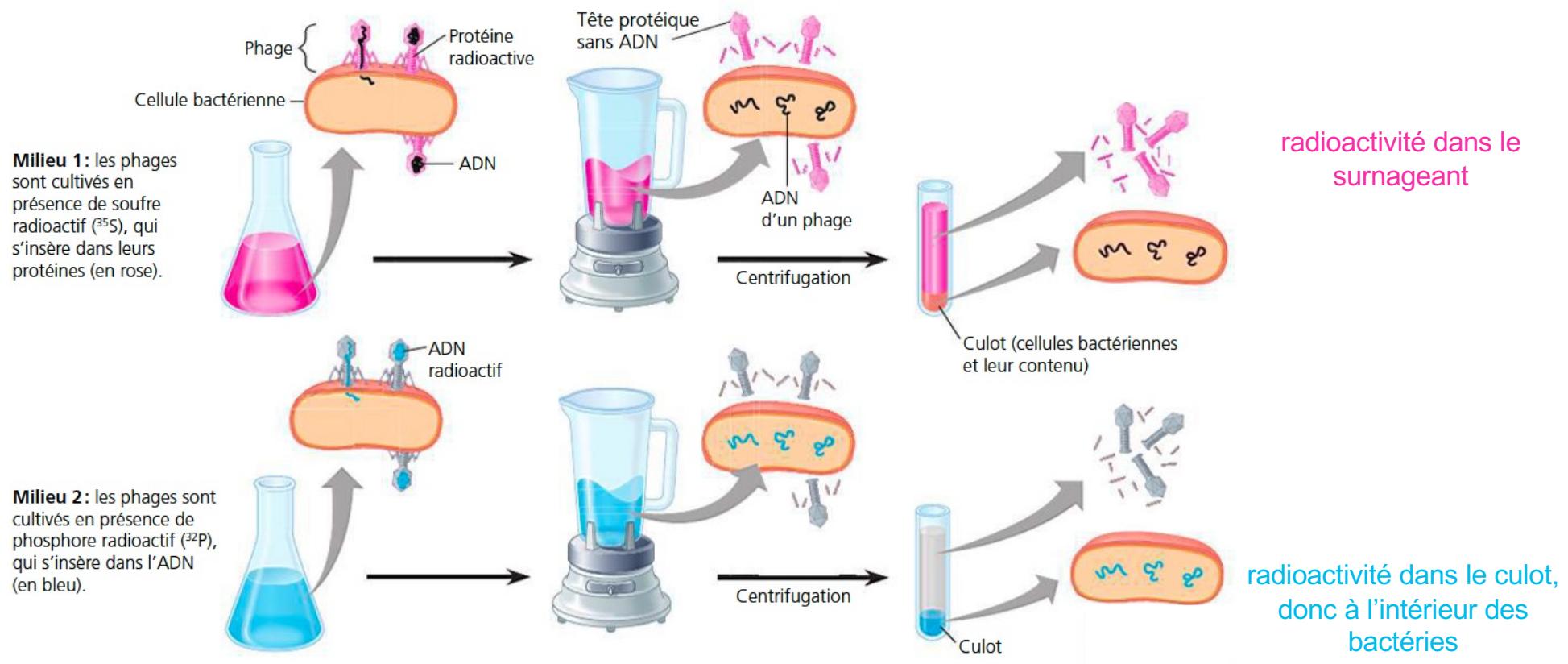
Martha Chase
(1927-2003)

Alfred Hershey
(1908-1997)

L'ADN est le matériel génétique

- En 1952, Alfred Hershey et Martha Chase ont réalisé des expériences avec un bactériophage connu sous le nom de T2.
- Ils ont conçu une expérience pour déterminer lequel des **deux composants de T2, l'ADN ou les protéines**, pénètre dans une cellule d'*E. coli* pendant l'infection.
- Approche:
 - Marquage avec le ^{35}S (radioactif) → _____
 - Marquage avec le ^{32}P (radioactif) → _____

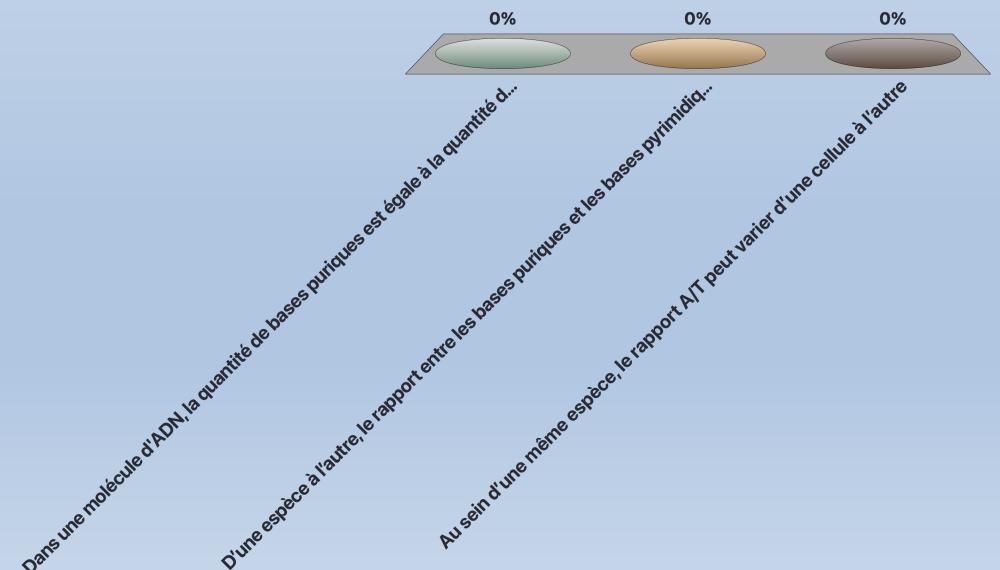
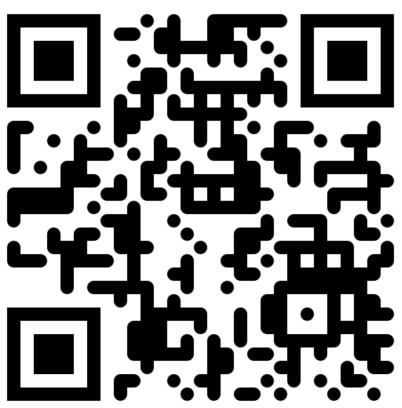
L'ADN est le matériel génétique



- Hershey and Chase ont conclu que l'ADN injecté du phage fournit l'information génétique! Prix Nobel 1969

Que disent les règles de Chargaff?

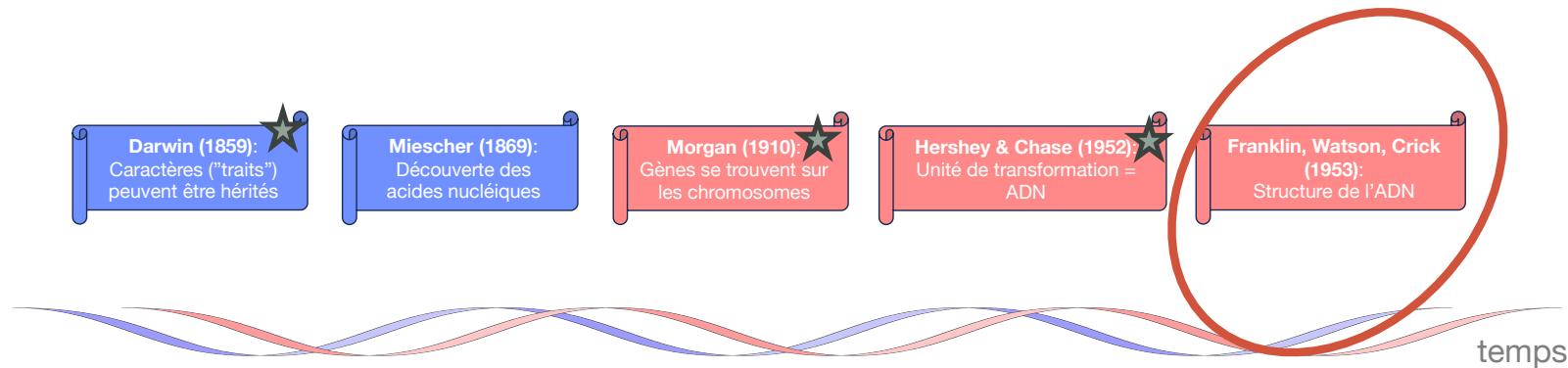
- A. Dans une molécule d'ADN, la quantité de bases puriques est égale à la quantité de bases pyrimidiques
- B. D'une espèce à l'autre, le rapport entre les bases puriques et les bases pyrimidiques reste constant
- C. Au sein d'une même espèce, le rapport A/T peut varier d'une cellule à l'autre

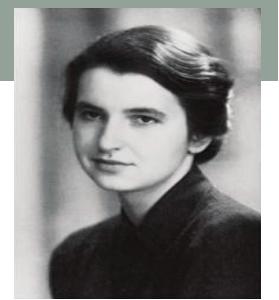


Dans l'expérience de Hershey and Chase, le marquage ^{32}P était exclusif aux acides nucléiques

- A. True
- B. False

Et on continue...

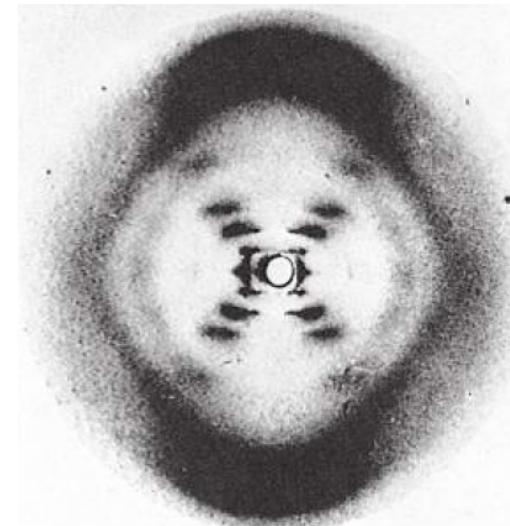




Rosalind Franklin
(1920-1958)

Découverte de la structure de l'ADN:

- Après que l'ADN ait été accepté comme le matériel génétique, le défi était de déterminer comment sa structure explique son rôle dans l'hérédité.
- Rosalind Franklin utilisait une technique appelée **diffraction des rayons X** pour étudier la structure moléculaire. Franklin a produit une image («Photo 51») de la molécule d'ADN en utilisant cette technique.
- Compatible avec une structure en hélice



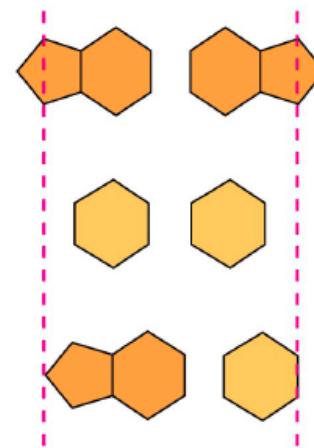


James Watson
(1928-)

Francis Crick
(1916-2004)

Structure de l'ADN:

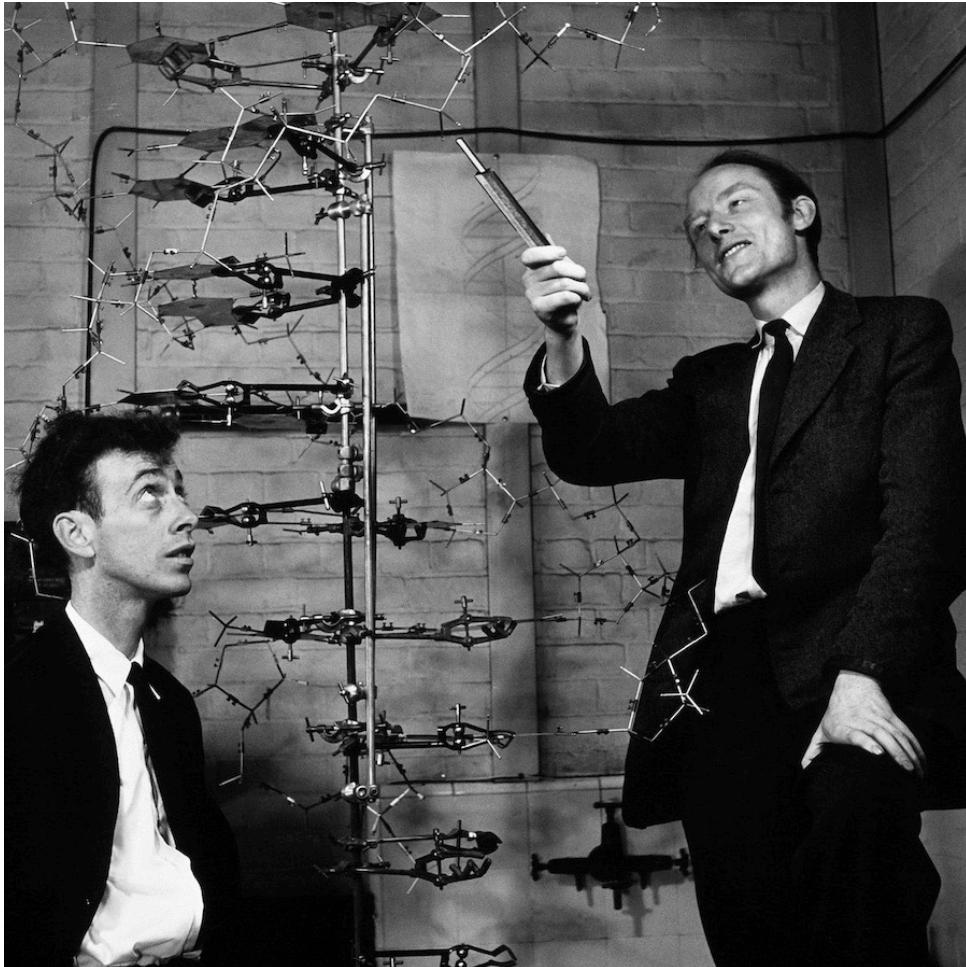
- Cette image de diffraction des rayons X de l'ADN a permis à Watson and Crick...
 - de déduire que l'ADN était hélicoïdal, et forme une **double hélice**
 - de déduire la **largeur de l'hélice** et l'appariement des bases.



Purine + purine: Trop large

Pyrimidine + pyrimidine: Trop étroit

Purine + pyrimidine: Largeur correspond aux images des rayons X!



Nobel Prize 1962

MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

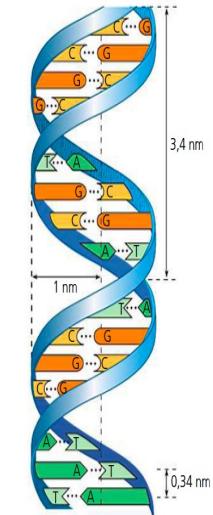
A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey¹. They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three intertwined chains, with the phosphates near the fibre axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons: (1) We believe that the material which gives the X-ray diagrams is the salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the axis will repel each other. (2) Some of the van der Waals distances appear to be too small.

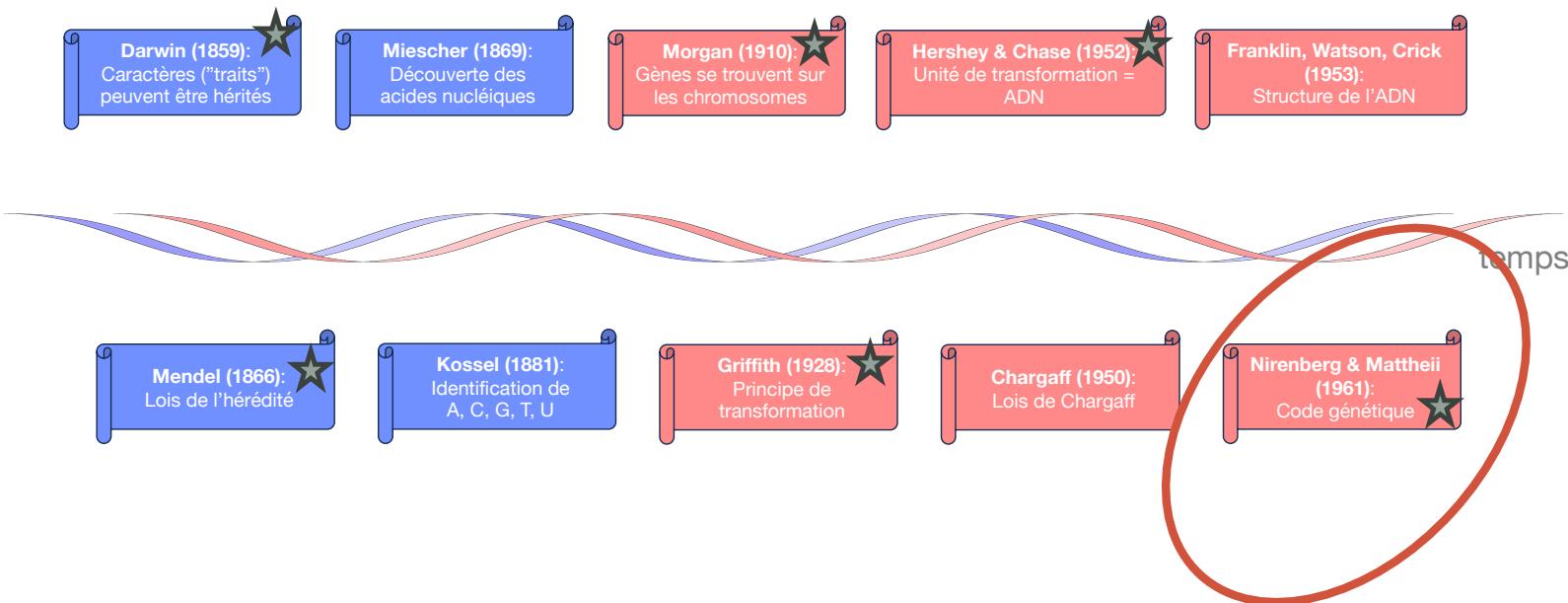
Another three-chain structure has also been suggested by Fraser (in the press). In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is rather ill-defined, and for this reason we shall not comment on it.

We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two helical chains each coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical assumptions, namely, that each chain consists of phosphate diester groups joining β -D-deoxyribofuranose residues with 3',5' linkages. The two chains (but not their bases) are related by a dyad perpendicular to the fibre axis. Both chains follow right-handed helices, but owing to the dyad the sequences of the atoms in the two chains run in opposite directions. Each chain loosely resembles Furberg's² model No. 1; that is, the bases are on the inside of the helix and the phosphates on the outside. The configuration of the sugar and the atoms near it is close to Furberg's 'standard configuration', the sugar being roughly perpendicular to the attached base. There



This figure is purely diagrammatic. The two ribbons symbolize the two phosphate-sugar chains, and the horizontal rods the pairs of bases holding the chains together. The vertical line marks the fibre axis

Déchiffrage du code génétique



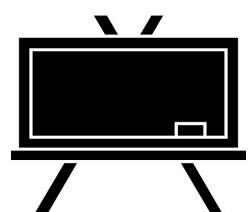


Heinrich
Matthaei
(1929-)

Marshall
Nirenberg
(1927-2010)

Déchiffrage du code génétique:

- Expériences étaient devenues possible parce que on pouvait synthétiser artificiellement des molécules d'ADN et d'ARN
- Matthaei et Nirenberg utilisaient des triplet d'acides nucléiques (ARNm) pour tester quel triplet code pour quel acide aminé
- Recette: Triplet + ribosomes + acides aminés (marqués radioactivement) → isolation des polypeptides



Déchiffrage du code génétique:

Marshall Nirenberg

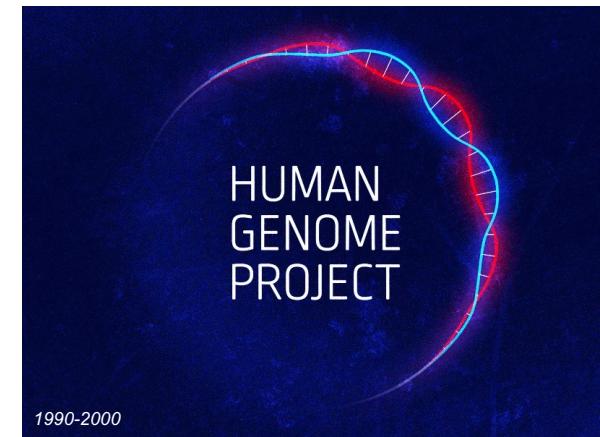
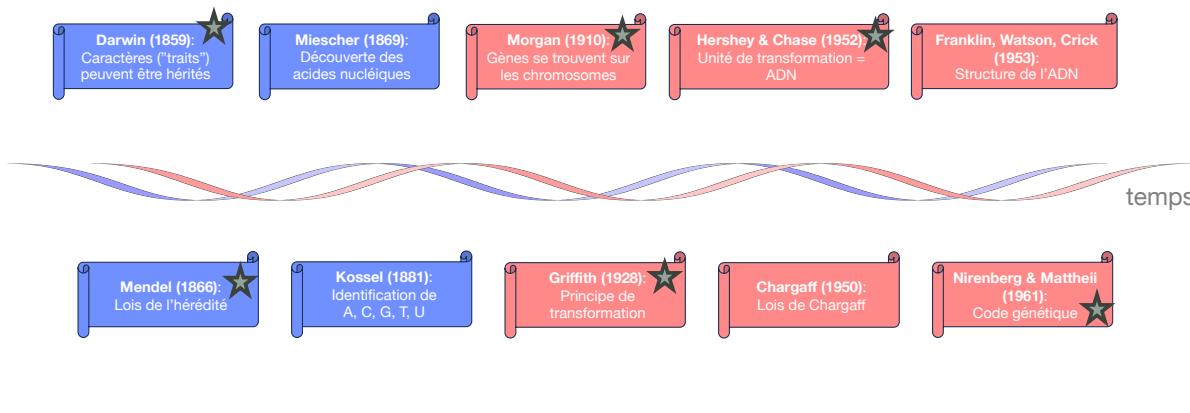
	C¹	C²	C³	C⁴	H¹	C⁵	C⁶	C⁷	C⁸	C⁹	C¹⁰	C¹¹	C¹²	C¹³	C¹⁴	C¹⁵	C¹⁶	C¹⁷	C¹⁸	C¹⁹	C²⁰	C²¹	C²²	C²³	C²⁴	C²⁵	C²⁶	C²⁷	C²⁸	C²⁹	C³⁰	C³¹	C³²	C³³	C³⁴	C³⁵	C³⁶	C³⁷	C³⁸	C³⁹	C⁴⁰	C⁴¹	C⁴²	C⁴³	C⁴⁴	C⁴⁵	C⁴⁶	C⁴⁷	C⁴⁸	C⁴⁹	C⁵⁰	C⁵¹	C⁵²	C⁵³	C⁵⁴	C⁵⁵	C⁵⁶	C⁵⁷	C⁵⁸	C⁵⁹	C⁶⁰	C⁶¹	C⁶²	C⁶³	C⁶⁴	C⁶⁵	C⁶⁶	C⁶⁷	C⁶⁸	C⁶⁹	C⁷⁰	C⁷¹	C⁷²	C⁷³	C⁷⁴	C⁷⁵	C⁷⁶	C⁷⁷	C⁷⁸	C⁷⁹	C⁸⁰	C⁸¹	C⁸²	C⁸³	C⁸⁴	C⁸⁵	C⁸⁶	C⁸⁷	C⁸⁸	C⁸⁹	C⁹⁰	C⁹¹	C⁹²	C⁹³	C⁹⁴	C⁹⁵	C⁹⁶	C⁹⁷	C⁹⁸	C⁹⁹	C¹⁰⁰	C¹⁰¹	C¹⁰²	C¹⁰³	C¹⁰⁴	C¹⁰⁵	C¹⁰⁶	C¹⁰⁷	C¹⁰⁸	C¹⁰⁹	C¹¹⁰	C¹¹¹	C¹¹²	C¹¹³	C¹¹⁴	C¹¹⁵	C¹¹⁶	C¹¹⁷	C¹¹⁸	C¹¹⁹	C¹²⁰	C¹²¹	C¹²²	C¹²³	C¹²⁴	C¹²⁵	C¹²⁶	C¹²⁷	C¹²⁸	C¹²⁹	C¹³⁰	C¹³¹	C¹³²	C¹³³	C¹³⁴	C¹³⁵	C¹³⁶	C¹³⁷	C¹³⁸	C¹³⁹	C¹⁴⁰	C¹⁴¹	C¹⁴²	C¹⁴³	C¹⁴⁴	C¹⁴⁵	C¹⁴⁶	C¹⁴⁷	C¹⁴⁸	C¹⁴⁹	C¹⁵⁰	C¹⁵¹	C¹⁵²	C¹⁵³	C¹⁵⁴	C¹⁵⁵	C¹⁵⁶	C¹⁵⁷	C¹⁵⁸	C¹⁵⁹	C¹⁶⁰	C¹⁶¹	C¹⁶²	C¹⁶³	C¹⁶⁴	C¹⁶⁵	C¹⁶⁶	C¹⁶⁷	C¹⁶⁸	C¹⁶⁹	C¹⁷⁰	C¹⁷¹	C¹⁷²	C¹⁷³	C¹⁷⁴	C¹⁷⁵	C¹⁷⁶	C¹⁷⁷	C¹⁷⁸	C¹⁷⁹	C¹⁸⁰	C¹⁸¹	C¹⁸²	C¹⁸³	C¹⁸⁴	C¹⁸⁵	C¹⁸⁶	C¹⁸⁷	C¹⁸⁸	C¹⁸⁹	C¹⁹⁰	C¹⁹¹	C¹⁹²	C¹⁹³	C¹⁹⁴	C¹⁹⁵	C¹⁹⁶	C¹⁹⁷	C¹⁹⁸	C¹⁹⁹	C²⁰⁰	C²⁰¹	C²⁰²	C²⁰³	C²⁰⁴	C²⁰⁵	C²⁰⁶	C²⁰⁷	C²⁰⁸	C²⁰⁹	C²¹⁰	C²¹¹	C²¹²	C²¹³	C²¹⁴	C²¹⁵	C²¹⁶	C²¹⁷	C²¹⁸	C²¹⁹	C²²⁰	C²²¹	C²²²	C²²³	C²²⁴	C²²⁵	C²²⁶	C²²⁷	C²²⁸	C²²⁹	C²³⁰	C²³¹	C²³²	C²³³	C²³⁴	C²³⁵	C²³⁶	C²³⁷	C²³⁸	C²³⁹	C²⁴⁰	C²⁴¹	C²⁴²	C²⁴³	C²⁴⁴	C²⁴⁵	C²⁴⁶	C²⁴⁷	C²⁴⁸	C²⁴⁹	C²⁵⁰	C²⁵¹	C²⁵²	C²⁵³	C²⁵⁴	C²⁵⁵	C²⁵⁶	C²⁵⁷	C²⁵⁸	C²⁵⁹	C²⁶⁰	C²⁶¹	C²⁶²	C²⁶³	C²⁶⁴	C²⁶⁵	C²⁶⁶	C²⁶⁷	C²⁶⁸	C²⁶⁹	C²⁷⁰	C²⁷¹	C²⁷²	C²⁷³	C²⁷⁴	C²⁷⁵	C²⁷⁶	C²⁷⁷	C²⁷⁸	C²⁷⁹	C²⁸⁰	C²⁸¹	C²⁸²	C²⁸³	C²⁸⁴	C²⁸⁵	C²⁸⁶	C²⁸⁷	C²⁸⁸	C²⁸⁹	C²⁹⁰	C²⁹¹	C²⁹²	C²⁹³	C²⁹⁴	C²⁹⁵	C²⁹⁶	C²⁹⁷	C²⁹⁸	C²⁹⁹	C³⁰⁰	C³⁰¹	C³⁰²	C³⁰³	C³⁰⁴	C³⁰⁵	C³⁰⁶	C³⁰⁷	C³⁰⁸	C³⁰⁹	C³¹⁰	C³¹¹	C³¹²	C³¹³	C³¹⁴	C³¹⁵	C³¹⁶	C³¹⁷	C³¹⁸	C³¹⁹	C³²⁰	C³²¹	C³²²	C³²³	C³²⁴	C³²⁵	C³²⁶	C³²⁷	C³²⁸	C³²⁹	C³³⁰	C³³¹	C³³²	C³³³	C³³⁴	C³³⁵	C³³⁶	C³³⁷	C³³⁸	C³³⁹	C³⁴⁰	C³⁴¹	C³⁴²	C³⁴³	C³⁴⁴	C³⁴⁵	C³⁴⁶	C³⁴⁷	C³⁴⁸	C³⁴⁹	C³⁵⁰	C³⁵¹	C³⁵²	C³⁵³	C³⁵⁴	C³⁵⁵	C³⁵⁶	C³⁵⁷	C³⁵⁸	C³⁵⁹	C³⁶⁰	C³⁶¹	C³⁶²	C³⁶³	C³⁶⁴	C³⁶⁵	C³⁶⁶	C³⁶⁷	C³⁶⁸	C³⁶⁹	C³⁷⁰	C³⁷¹	C³⁷²	C³⁷³	C³⁷⁴	C³⁷⁵	C³⁷⁶	C³⁷⁷	C³⁷⁸	C³⁷⁹	C³⁸⁰	C³⁸¹	C³⁸²	C³⁸³	C³⁸⁴	C³⁸⁵	C³⁸⁶	C³⁸⁷	C³⁸⁸	C³⁸⁹	C³⁹⁰	C³⁹¹	C³⁹²	C³⁹³	C³⁹⁴	C³⁹⁵	C³⁹⁶	C³⁹⁷	C³⁹⁸	C³⁹⁹	C⁴⁰⁰	C⁴⁰¹	C⁴⁰²	C⁴⁰³	C⁴⁰⁴	C⁴⁰⁵	C⁴⁰⁶	C⁴⁰⁷	C⁴⁰⁸	C⁴⁰⁹	C⁴¹⁰	C⁴¹¹	C⁴¹²	C⁴¹³	C⁴¹⁴	C⁴¹⁵	C⁴¹⁶	C⁴¹⁷	C⁴¹⁸	C⁴¹⁹	C⁴²⁰	C⁴²¹	C⁴²²	C⁴²³	C⁴²⁴	C⁴²⁵	C⁴²⁶	C⁴²⁷	C⁴²⁸	C⁴²⁹	C⁴³⁰	C⁴³¹	C⁴³²	C⁴³³	C⁴³⁴	C⁴³⁵	C⁴³⁶	C⁴³⁷	C⁴³⁸	C⁴³⁹	C⁴⁴⁰	C⁴⁴¹	C⁴⁴²	C⁴⁴³	C⁴⁴⁴	C⁴⁴⁵	C⁴⁴⁶	C⁴⁴⁷	C⁴⁴⁸	C⁴⁴⁹	C⁴⁵⁰	C⁴⁵¹	C⁴⁵²	C⁴⁵³	C⁴⁵⁴	C⁴⁵⁵	C⁴⁵⁶	C⁴⁵⁷	C⁴⁵⁸	C⁴⁵⁹	C⁴⁶⁰	C⁴⁶¹	C⁴⁶²	C⁴⁶³	C⁴⁶⁴	C⁴⁶⁵	C⁴⁶⁶	C⁴⁶⁷	C⁴⁶⁸	C⁴⁶⁹	C⁴⁷⁰	C⁴⁷¹	C⁴⁷²	C⁴⁷³	C⁴⁷⁴	C⁴⁷⁵	C⁴⁷⁶	C⁴⁷⁷	C⁴⁷⁸	C⁴⁷⁹	C⁴⁸⁰	C⁴⁸¹	C⁴⁸²	C⁴⁸³	C⁴⁸⁴	C⁴⁸⁵	C⁴⁸⁶	C⁴⁸⁷	C⁴⁸⁸	C⁴⁸⁹	C⁴⁹⁰	C⁴⁹¹	C⁴⁹²	C⁴⁹³	C⁴⁹⁴	C⁴⁹⁵	C⁴⁹⁶	C⁴⁹⁷	C⁴⁹⁸	C⁴⁹⁹	C⁵⁰⁰	C⁵⁰¹	C⁵⁰²	C⁵⁰³	C⁵⁰⁴	C⁵⁰⁵	C⁵⁰⁶	C⁵⁰⁷	C⁵⁰⁸	C⁵⁰⁹	C⁵¹⁰	C⁵¹¹	C⁵¹²	C⁵¹³	C⁵¹⁴	C⁵¹⁵	C⁵¹⁶	C⁵¹⁷	C⁵¹⁸	C⁵¹⁹	C⁵²⁰	C⁵²¹	C⁵²²	C⁵²³	C⁵²⁴	C⁵²⁵	C⁵²⁶	C⁵²⁷	C⁵²⁸	C⁵²⁹	C⁵³⁰	C⁵³¹	C⁵³²	C⁵³³	C⁵³⁴	C⁵³⁵	C⁵³⁶	C⁵³⁷	C⁵³⁸	C⁵³⁹	C⁵⁴⁰	C⁵⁴¹	C⁵⁴²	C⁵⁴³	C⁵⁴⁴	C⁵⁴⁵	C⁵⁴⁶	C⁵⁴⁷	C⁵⁴⁸	C⁵⁴⁹	C⁵⁵⁰	C⁵⁵¹	C⁵⁵²	C⁵⁵³	C⁵⁵⁴	C⁵⁵⁵	C⁵⁵⁶	C⁵⁵⁷	C⁵⁵⁸	C⁵⁵⁹	C⁵⁶⁰	C⁵⁶¹	C⁵⁶²	C⁵⁶³	C⁵⁶⁴	C⁵⁶⁵	C⁵⁶⁶	C⁵⁶⁷	C⁵⁶⁸	C⁵⁶⁹	C⁵⁷⁰	C⁵⁷¹	C⁵⁷²	C⁵⁷³	C⁵⁷⁴	C⁵⁷⁵	C⁵⁷⁶	C⁵⁷⁷	C⁵⁷⁸	C⁵⁷⁹	C⁵⁸⁰	C⁵⁸¹	C⁵⁸²	C⁵⁸³	C⁵⁸⁴	C⁵⁸⁵	C⁵⁸⁶	C⁵⁸⁷	C⁵⁸⁸	C⁵⁸⁹	C⁵⁹⁰	C⁵⁹¹	C⁵⁹²	C⁵⁹³	C⁵⁹⁴	C⁵⁹⁵	C⁵⁹⁶	C⁵⁹⁷	C⁵⁹⁸	C⁵⁹⁹	C⁶⁰⁰	C⁶⁰¹	C⁶⁰²	C⁶⁰³	C⁶⁰⁴	C⁶⁰⁵	C⁶⁰⁶	C⁶⁰⁷	C⁶⁰⁸	C⁶⁰⁹	C⁶¹⁰	C⁶¹¹	C⁶¹²	C⁶¹³	C⁶¹⁴	C⁶¹⁵	C⁶¹⁶	C⁶¹⁷	C⁶¹⁸	C⁶¹⁹	C⁶²⁰	C⁶²¹	C⁶²²	C⁶²³	C⁶²⁴	C⁶²⁵	C⁶²⁶	C⁶²⁷	C⁶²⁸	C⁶²⁹	C⁶³⁰	C⁶³¹	C⁶³²	C⁶³³	C⁶³⁴	C⁶³⁵	C⁶³⁶	C⁶³⁷	C⁶³⁸	C⁶³⁹	C⁶⁴⁰	C⁶⁴¹	C⁶⁴²	C⁶⁴³	C⁶⁴⁴	C⁶⁴⁵	C⁶⁴⁶	C⁶⁴⁷	C⁶⁴⁸	C⁶⁴⁹	C⁶⁵⁰	C⁶⁵¹	C⁶⁵²	C⁶⁵³	C⁶⁵⁴	C⁶⁵⁵	C⁶⁵⁶	C⁶⁵⁷	C⁶⁵⁸	C⁶⁵⁹	C⁶⁶⁰	C⁶⁶¹	C⁶⁶²	C⁶⁶³	C⁶⁶⁴	C⁶⁶⁵	C⁶⁶⁶	C⁶⁶⁷	C⁶⁶⁸	C⁶⁶⁹	C⁶⁷⁰	C⁶⁷¹	C⁶⁷²	C⁶⁷³	C⁶⁷⁴	C⁶⁷⁵	C⁶⁷⁶	C⁶⁷⁷	C⁶⁷⁸	C⁶⁷⁹	C⁶⁸⁰	C⁶⁸¹	C⁶⁸²	C⁶⁸³	C⁶⁸⁴	C⁶⁸⁵	C⁶⁸⁶	C⁶⁸⁷	C⁶⁸⁸	C⁶⁸⁹	C⁶⁹⁰	C⁶⁹¹	C⁶⁹²	C⁶⁹³	C⁶⁹⁴	C⁶⁹⁵	C⁶⁹⁶	C⁶⁹⁷	C⁶⁹⁸	C⁶⁹⁹	C⁷⁰⁰	C⁷⁰¹	C⁷⁰²	C⁷⁰³	C⁷⁰⁴	C⁷⁰⁵	C⁷⁰⁶	C⁷⁰⁷	C⁷⁰⁸	C⁷⁰⁹	C⁷¹⁰	C⁷¹¹	C⁷¹²	C⁷¹³	C⁷¹⁴	C⁷¹⁵	C⁷¹⁶	C⁷¹⁷	C⁷¹⁸	C⁷¹⁹	C⁷²⁰	C⁷²¹	C⁷²²	C⁷²³	C⁷²⁴	C⁷²⁵	C⁷²⁶	C⁷²⁷	C⁷²⁸	C⁷²⁹	C⁷³⁰	C⁷³¹	C⁷³²	C⁷³³	C⁷³⁴	C⁷³⁵	C⁷³⁶	C⁷³⁷	C⁷³⁸	C⁷³⁹	C⁷⁴⁰	C⁷⁴¹	C⁷⁴²	C⁷⁴³	C⁷⁴⁴	C⁷⁴⁵	C⁷⁴⁶	C⁷⁴⁷	C⁷⁴⁸	C⁷⁴⁹	C⁷⁵⁰	C⁷⁵¹	C⁷⁵²	C⁷⁵³	C⁷⁵⁴	C⁷⁵⁵	C⁷⁵⁶	C⁷⁵⁷	C⁷⁵⁸	C⁷⁵⁹	C⁷⁶⁰	C⁷⁶¹	C⁷⁶²	C⁷⁶³	C⁷⁶⁴	C⁷⁶⁵	C⁷⁶⁶	C⁷⁶⁷	C⁷⁶⁸	C⁷⁶⁹	C⁷⁷⁰	C⁷⁷¹	C⁷⁷²	C⁷⁷³	C⁷⁷⁴	C⁷⁷⁵	C⁷⁷⁶	C⁷⁷⁷	C⁷⁷⁸	C⁷⁷⁹	C⁷⁸⁰	C⁷⁸¹	C⁷⁸²	C⁷⁸³	C⁷⁸⁴	C⁷⁸⁵	C⁷⁸⁶	C⁷⁸⁷	C⁷⁸⁸	C⁷⁸⁹	C⁷⁹⁰	C⁷⁹¹	C⁷⁹²	C⁷⁹³	C⁷⁹⁴	C⁷⁹⁵	C⁷⁹⁶	C⁷⁹⁷	C⁷⁹⁸	C⁷⁹⁹	C⁸⁰⁰	C⁸⁰¹	C⁸⁰²	C⁸⁰³	C⁸⁰⁴	C⁸⁰⁵	C⁸⁰⁶	C⁸⁰⁷	C⁸⁰⁸	C⁸⁰⁹	C⁸¹⁰	C⁸¹¹	C⁸¹²	C⁸¹³	C⁸¹⁴	C⁸¹⁵	C⁸¹⁶	C⁸¹⁷	C⁸¹⁸	C⁸¹⁹	C⁸²⁰	C⁸²¹	C⁸²²	C⁸²³	C⁸²⁴	C⁸²⁵	C⁸²⁶	C⁸²⁷	C⁸²⁸	C⁸²⁹	C⁸³⁰	C⁸³¹	C⁸³²	C⁸³³	C⁸³⁴	C⁸³⁵	C⁸³⁶	C⁸³⁷	C⁸³⁸	C⁸³⁹	C⁸⁴⁰	C⁸⁴¹	C⁸⁴²	C⁸⁴³	C⁸⁴⁴	C⁸⁴⁵	C⁸⁴⁶	C⁸⁴⁷	C⁸⁴⁸	C⁸⁴⁹	C⁸⁵⁰	C⁸⁵¹	C⁸⁵²	C⁸⁵³	C⁸⁵⁴	C⁸⁵⁵	C⁸⁵⁶	C^{857</sup}

Le code génétique:

↗ traduction

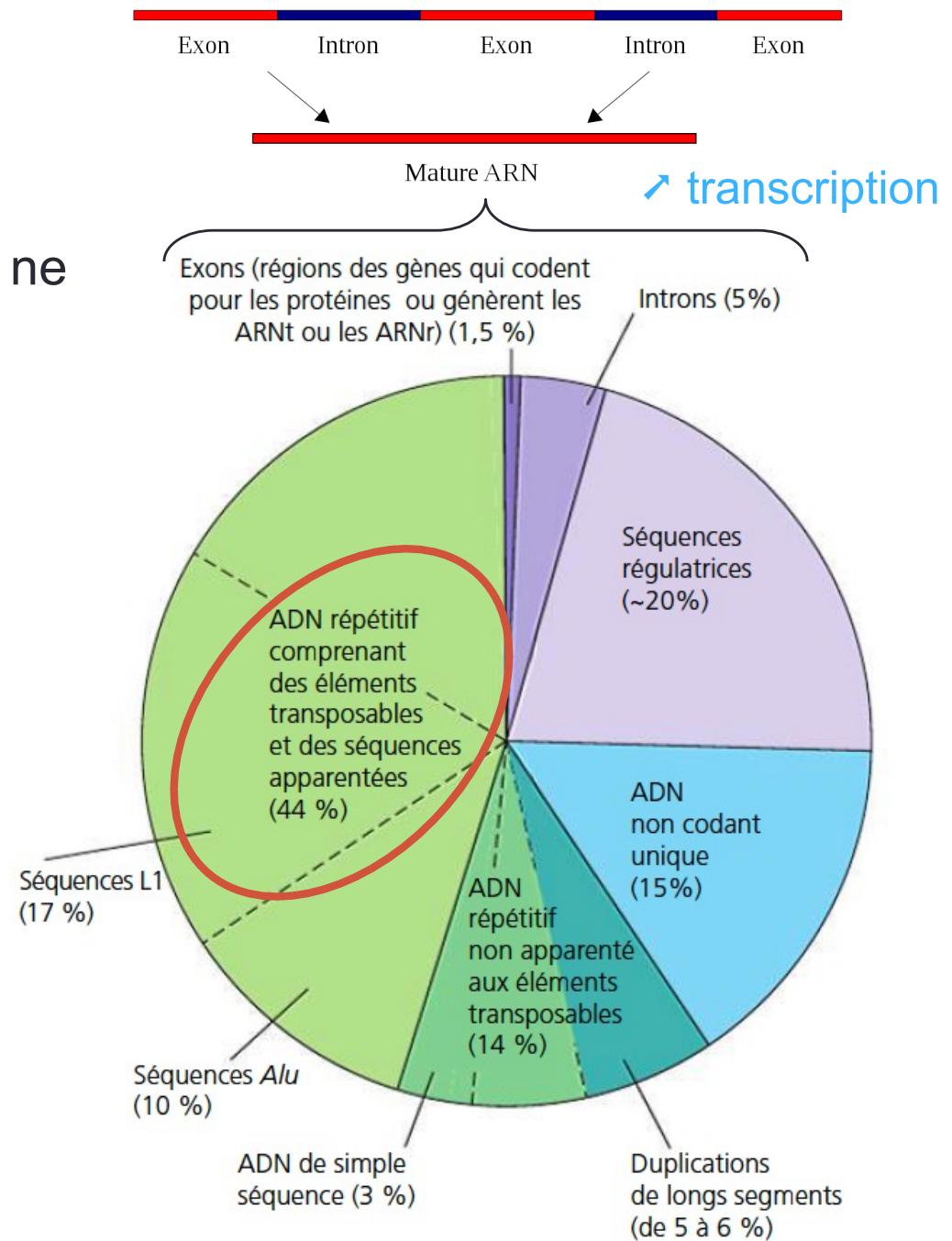
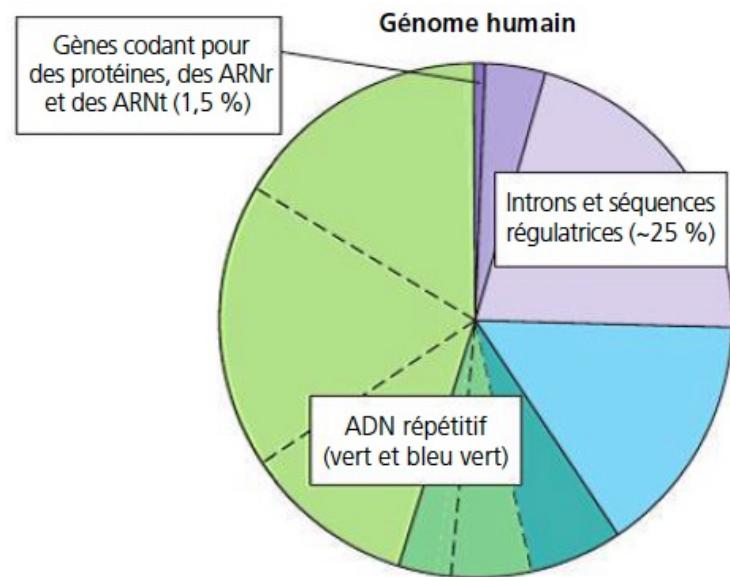
		Second letter							
		U	C	A	G	U	C	A	G
First letter	U	UUU UUC UUA UUG	UCU UCC UCA UCG	UAU UAC UAA UAG	Tyr Stop Stop	UGU UGC UGA UGG	Cys Stop Trp	U C A G	
	C	CUU CUC CUA CUG	CCU CCC CCA CCG	CAU CAC CAA CAG	His Pro Gln	CGU CGC CGA CGG	Arg	U C A G	
	A	AUU AUC AUA AUG	ACU ACC ACA ACG	AAU AAC AAA AAG	Asn Thr Lys	AGU AGC AGA AGG	Ser Arg	U C A G	
	G	GUU GUC GUA GUG	GCU GCC GCA GCG	GAU GAC GAA GAG	Asp Glu	GGU GGC GGA GGG	Gly	U C A G	

Ère pre-génomique



Surprise!

- La majorité du génome humain ne code pas pour des protéines!



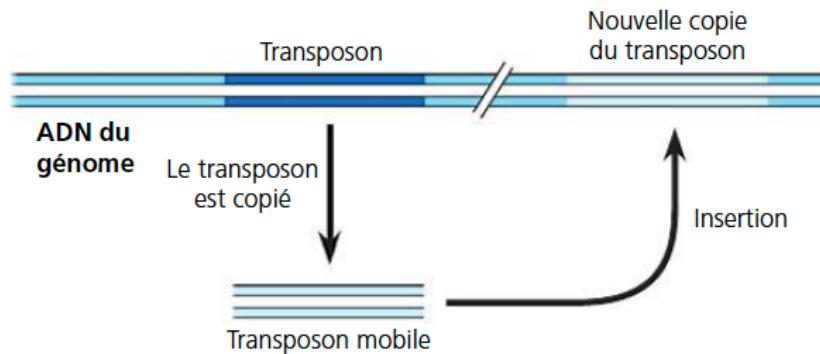


Barbara McClintock
(1902-1992)

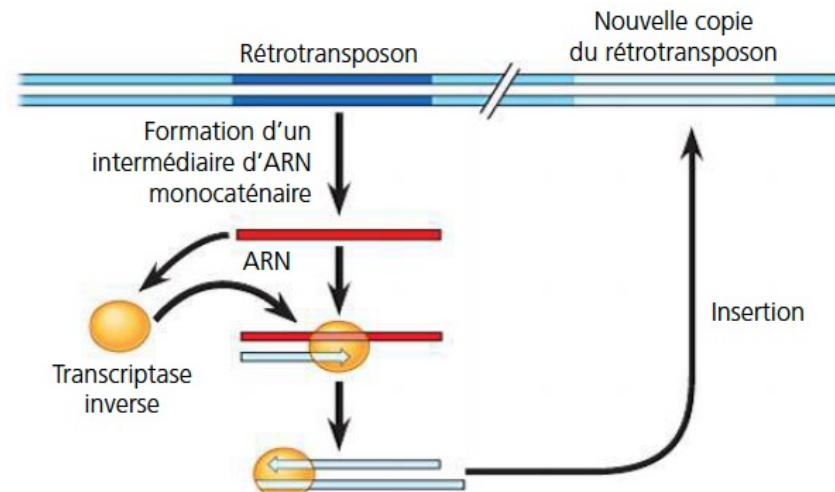
ADN répétitif

- Le type le plus abondant d'ADN répétitif chez les eucaryotes se compose d'éléments transposables et de séquences apparentées.
- Deux types:

- Transposons



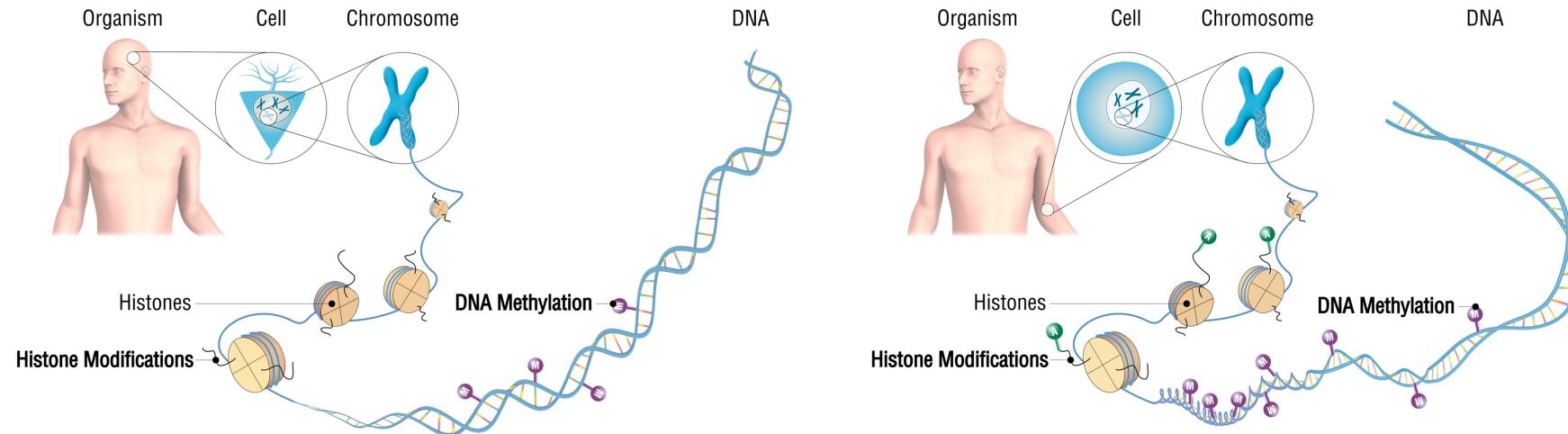
- Retrotransposons



- Ces éléments sont probablement d'origine bactérienne et ont été assimilés par les eucaryotes au cours de l'évolution!

GÉNÉTIQUE II ET ÉPIGÉNÉTIQUE

Qu'est-ce que l'épigénétique?



- Détermine l'identité cellulaire
 - héritable
- Est régulée par des modifications chimiques
 - sur l'ADN
 - sur les protéines histones
- Influence la compaction/structure de la chromatine et la \rightarrow transcription des gènes
- Peut être influencée par l'environnement

L'épigénétique

1) La chromatine

2) Les mécanismes épigénétiques

- Modifications post-traductionnels des histones
- Méthylation d'ADN
- Influence de l'environnement

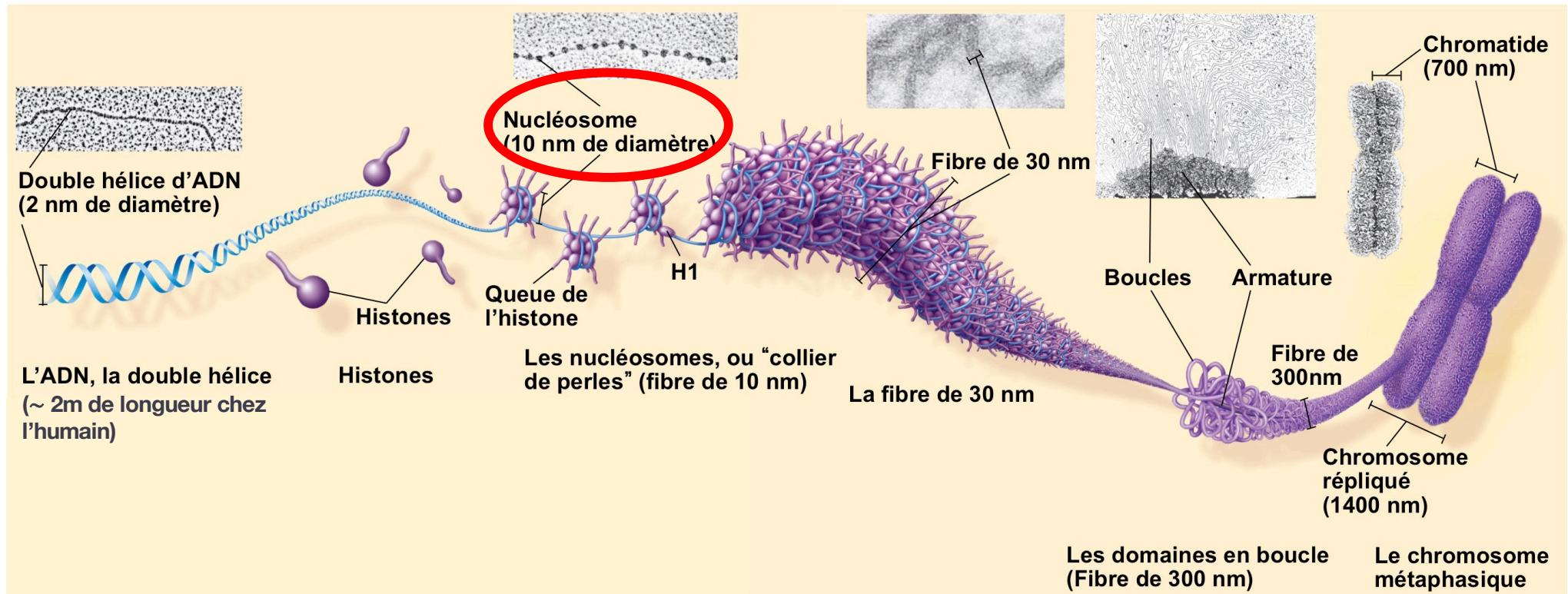
3) Héritabilité des modifications épigénétiques



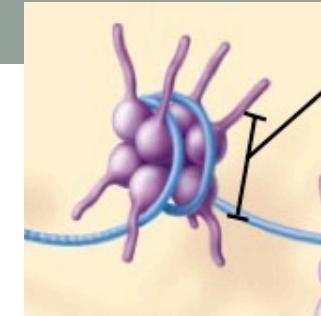
Définitions

- **Epi-génétique** = “sur” ou “au-dessus” des gènes
 - “L’adaptation structurelle des régions chromosomiques de façon à enregistrer, signaler ou perpétuer des états d’activité alternatifs” Adrian Bird
- **Chromatine** = ADN + histones et protéines non-histones qui se lient à la chromatine

La chromatine :



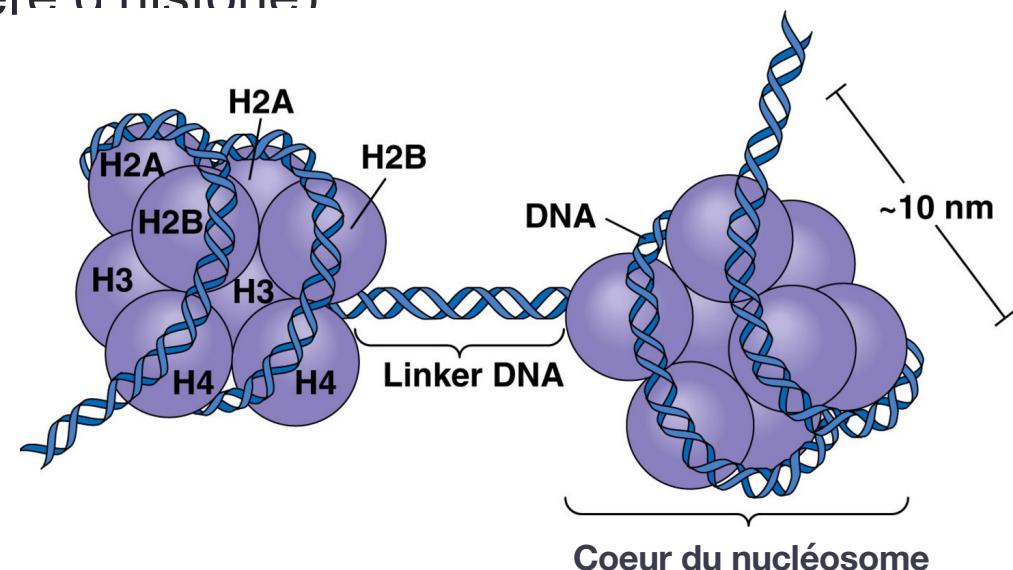
Le nucléosome



- Contient environ 200 paires de bases d'ADN

1) Le cœur du nucléosome (nucleosome core particle)

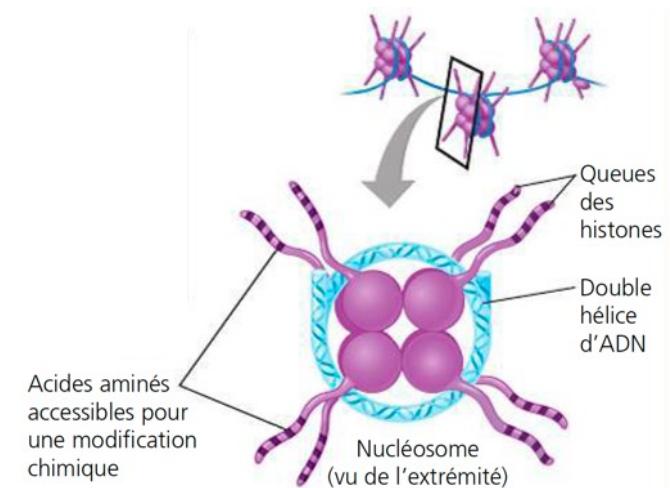
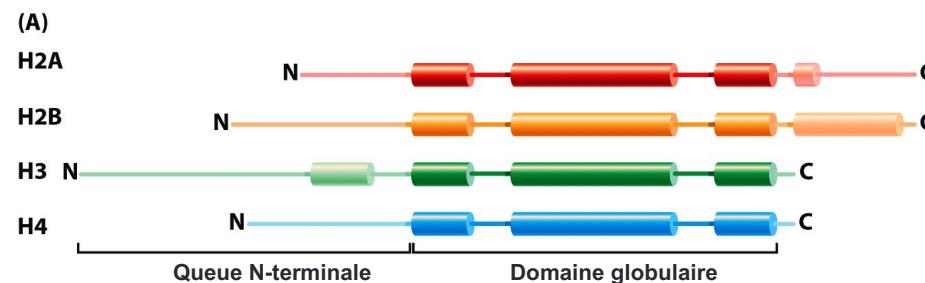
- 147bp d'ADN
- 8 histones de cœur (octamère d'histone)
 - H2A (2)
 - H2B (2)
 - H3 (2)
 - H4 (2)



2) ADN de liaison (linker DNA)

Structure des histones de coeur

- Domaine globulaire C-terminal : Important pour la dimérisation
 - Domaine (queue) N-terminal : Important pour les modifications post-traductionnelles



Cours d'aujourd'hui: Epigénétique

1) La chromatine

2) Les mécanismes épigénétiques

- Modifications post-traductionnels des histones
- Méthylation d'ADN
- Influence de l'environnement

3) Héritabilité des modifications épigénétiques

Modifications post-traductionnelles des histones:

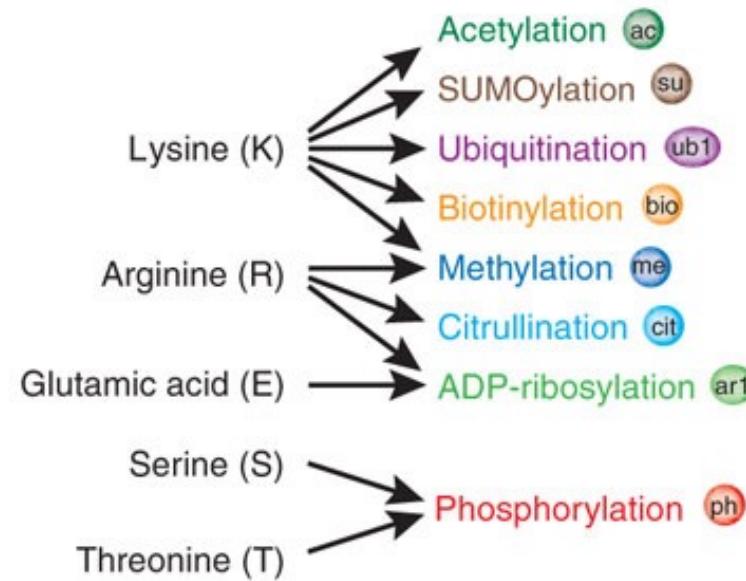
- 2 principaux groupes:

petits groupes chimiques

grands groupes chimiques

	Rôle dans la transcription	Sites des modifications d'histones
GROUPE 1		
Acétylation	activation	H3 (K9, K14, K18, K56) H4 (K5, K8, K12, K16) H2A H2B (K6, K7, K16, K17)
Phosphorylation	activation	H3 (S10)
Méthylation	activation répression	H3 (K4, K36, K79) H3 (K9, K27) H4 (K20)
GROUPE 2		
Ubiquitinylation	activation répression	H2B (K123) H2A (K119)
Sumoylation	répression	H3 (?) H4 (K5, K8, K12, K16) H2A (K126) H2B (K6, K7, K16, K17)

Les acides aminés des histones pouvant être modifiés :

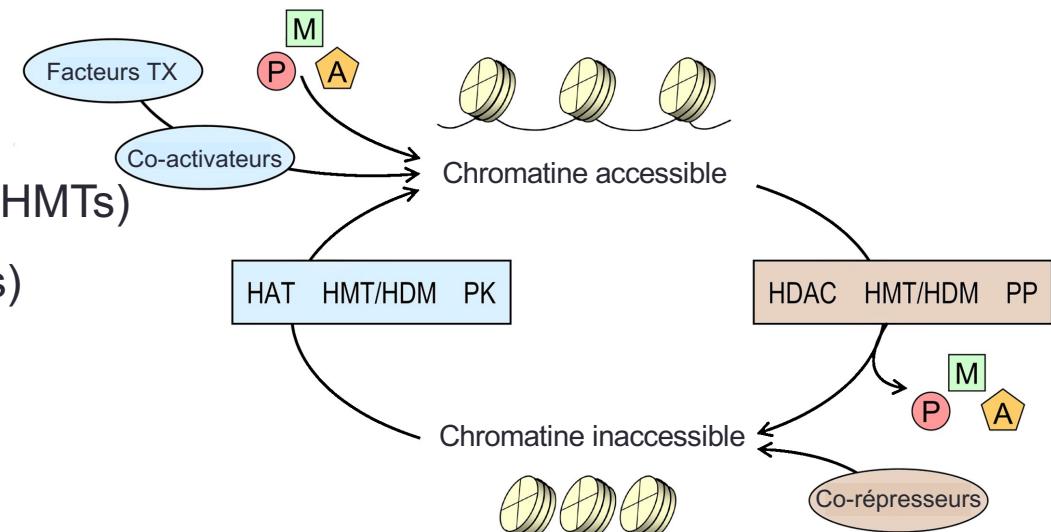


Les enzymes épigénétiques:

- Pour l'acétylation
 - Histones acetyl-transférases (HATs)
 - Histones déacétylases (HDACs)

- Pour la méthylation
 - Histones méthyl-transférases (HMTs)
 - Histones déméthylases (HDMs)

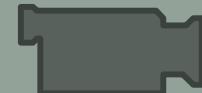
- Pour la phosphorylation
 - Protéines kinases (PKs)
 - Protéines phosphatases (PPs)



Les modifications post-traductionnelles des histones:

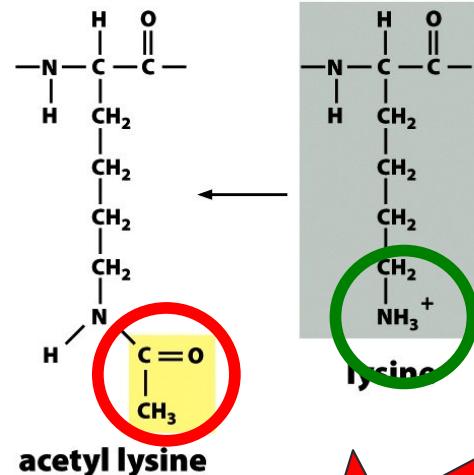
- **À apprendre:**

- Les modifications principales comme acétylation, phosphorylation, methylation, ubiquitination, sumoylation
- Les enzymes qui induisent ces changements
- Les résidus sur les acides aminés des protéines histones qui peuvent être modifiées
- L'effet sur la transcription de ces modifications

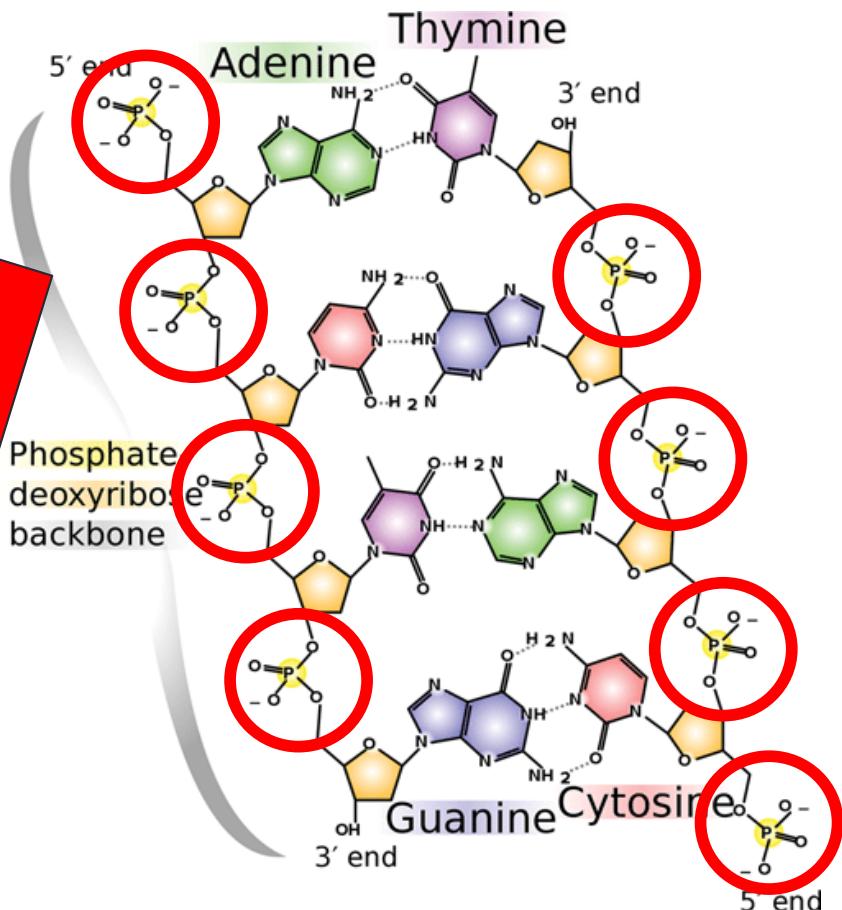


Effet sur la transcription

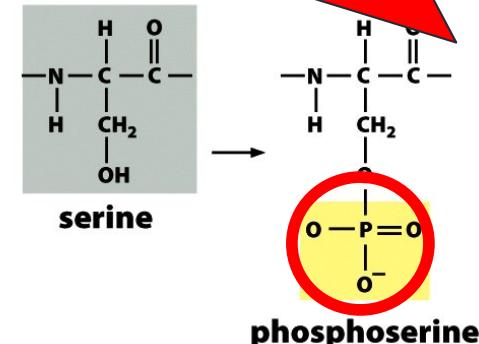
(A) L'ACETYLATION DES LYSINES



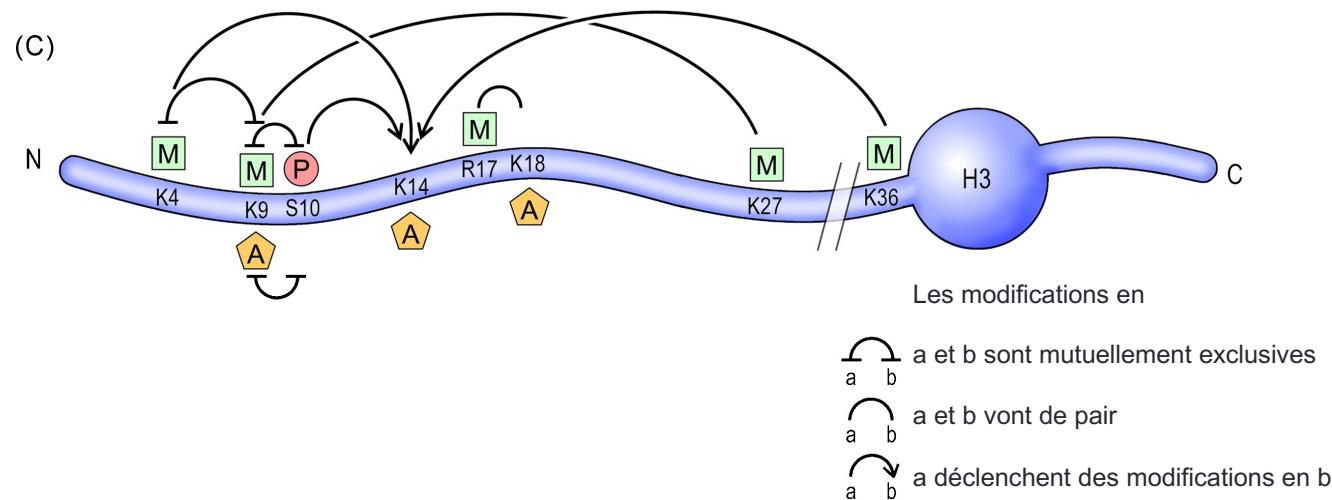
Répulsion



(B) LA PHOSPHORYLATION DES SERINES



Co-occurrence des modifications des histones:

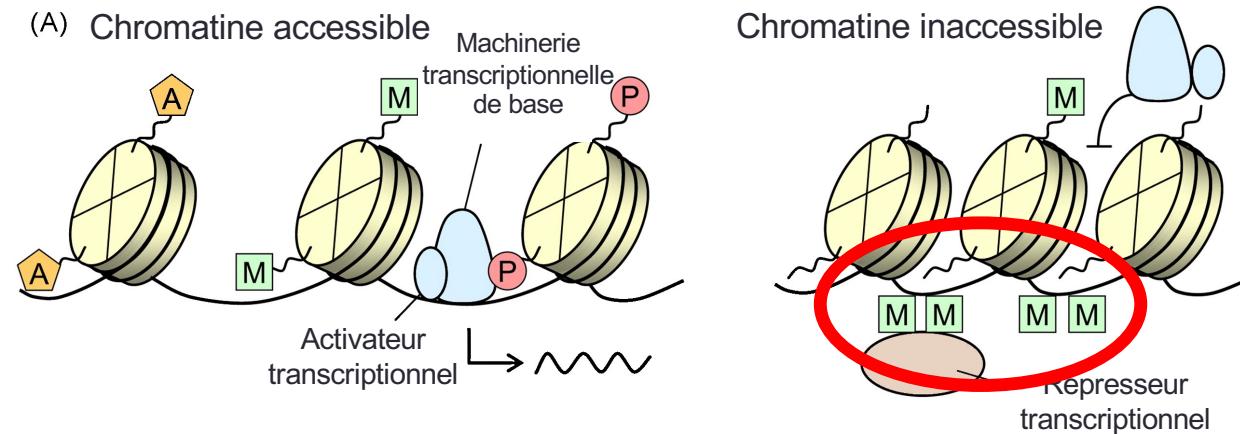


• Possibilités de combinaison:

➤ 1 nucleus \approx 30'000'000 nucleosomes Alberts et al., 2002, Garland Sci

- on each core histone (n=8) \approx 30 modifiable aa
 - 3×10^{14} combinatorial possibilities/nucleosome
 - $(10^{14})^{30'000'000}$ total combinatorial possibilities

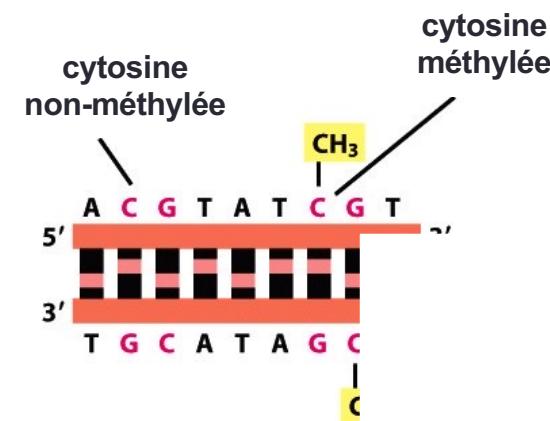
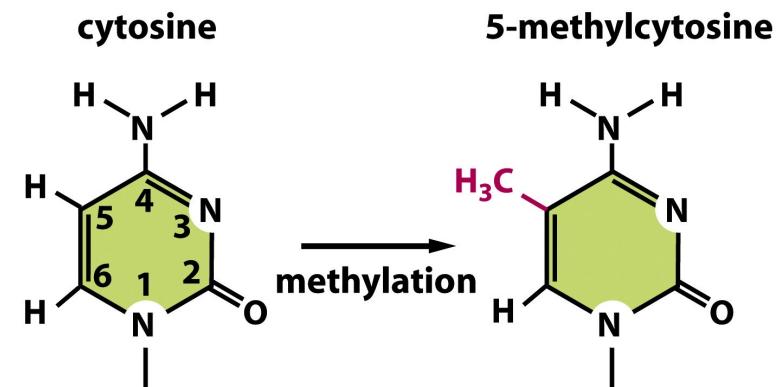
➤ Un code des histones pour réguler l'accès de la chromatine pour la transcription :



➤ Avec la méthylation de l'ADN, on parle de code épigénétique qui régule l'accessibilité de la chromatine pour la transcription

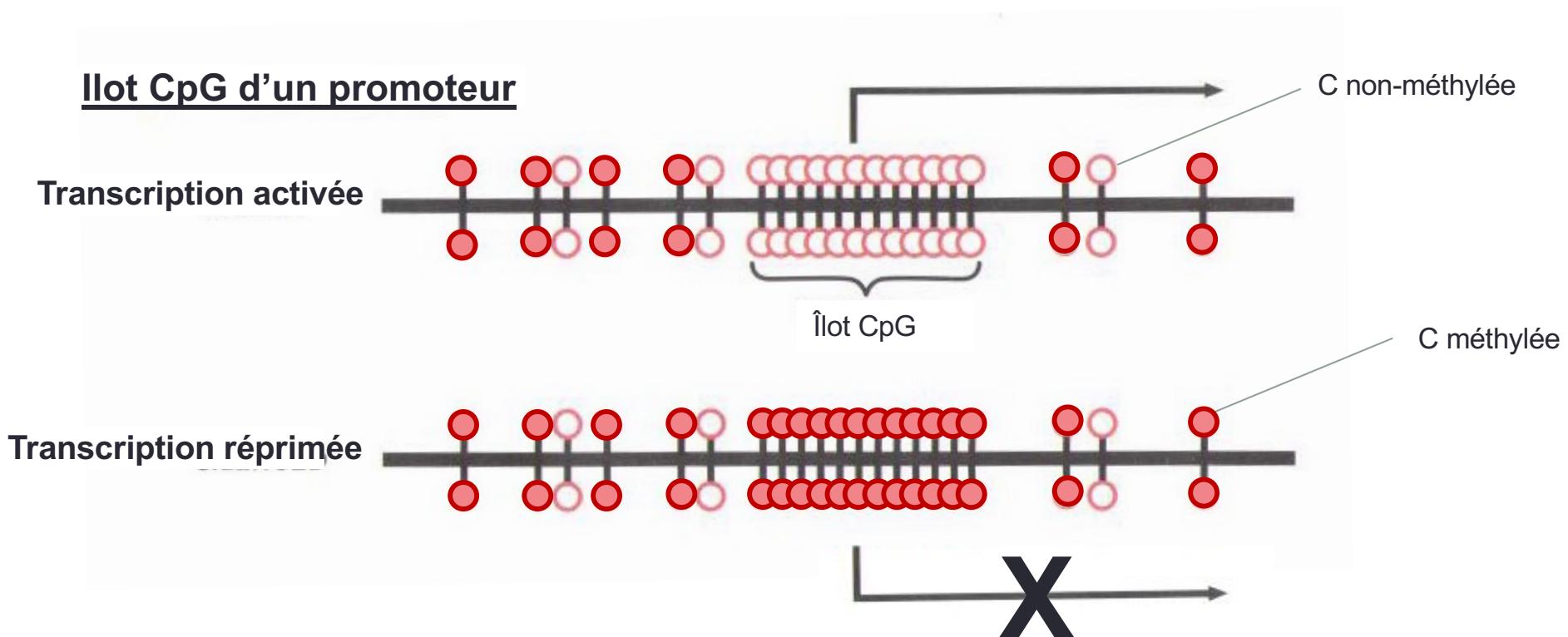
Méthylation de l'ADN

- Sur les cytosines
 - ... lorsqu'elles sont suivies d'une guanine
 - "îlot CG"
 - "îlot CpG"



Méthylation de l'ADN

- induit une répression de la transcription (en général)

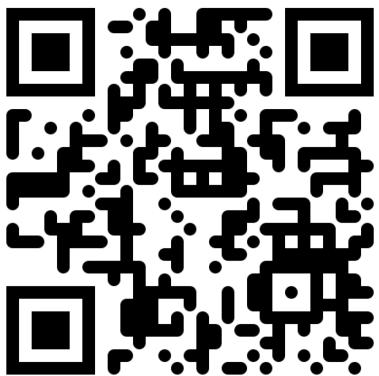
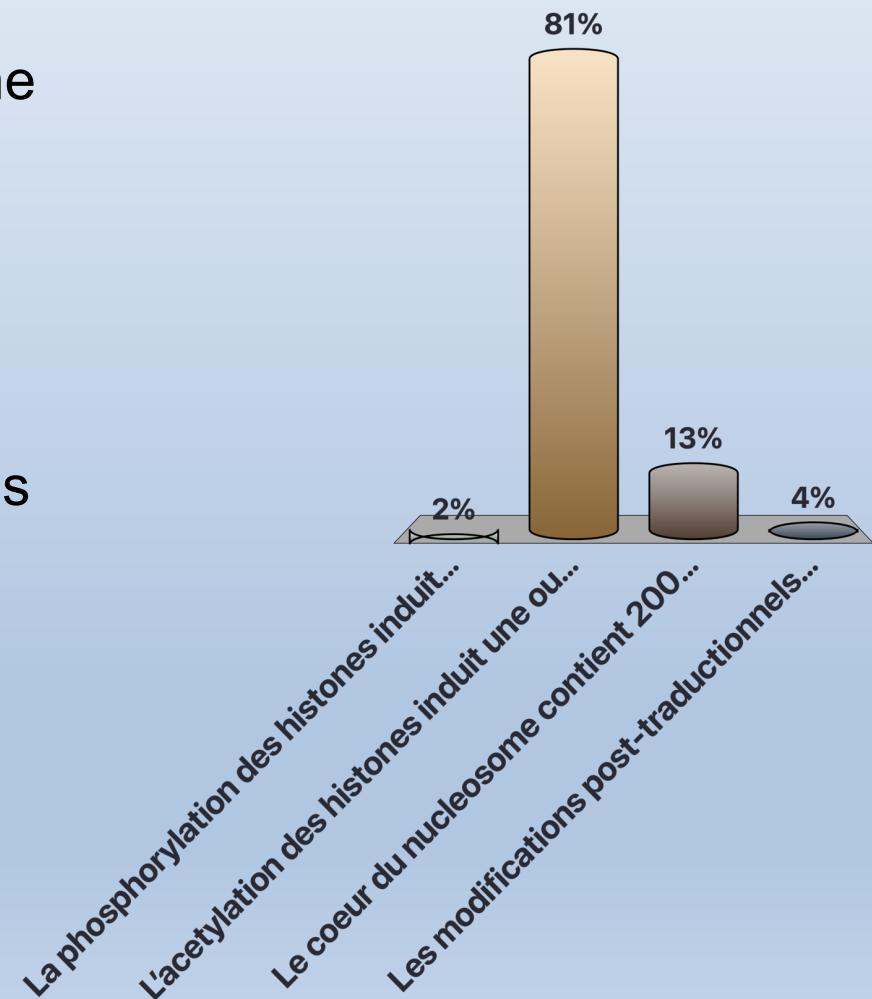


Cours d'aujourd'hui: Epigénétique

- 1) La chromatine
- 2) Les mécanismes épigénétiques
 - Modifications post-traductionnels des histones
 - Méthylation d'ADN
 - L'influence de l'environnement
- 3) Héritabilité des modifications épigénétiques

Laquelle des phrases suivantes est correcte?

- A. La phosphorylation des histones induit une fermeture de la chromatine
- B. La sumoylation des histones induit une repression de la transcription
- C. Le coeur du nucleosome contient 200 paires de bases (bp)
- D. Les modifications post-traductionnels des histones ont davantage lieu sur leur partie globulaire

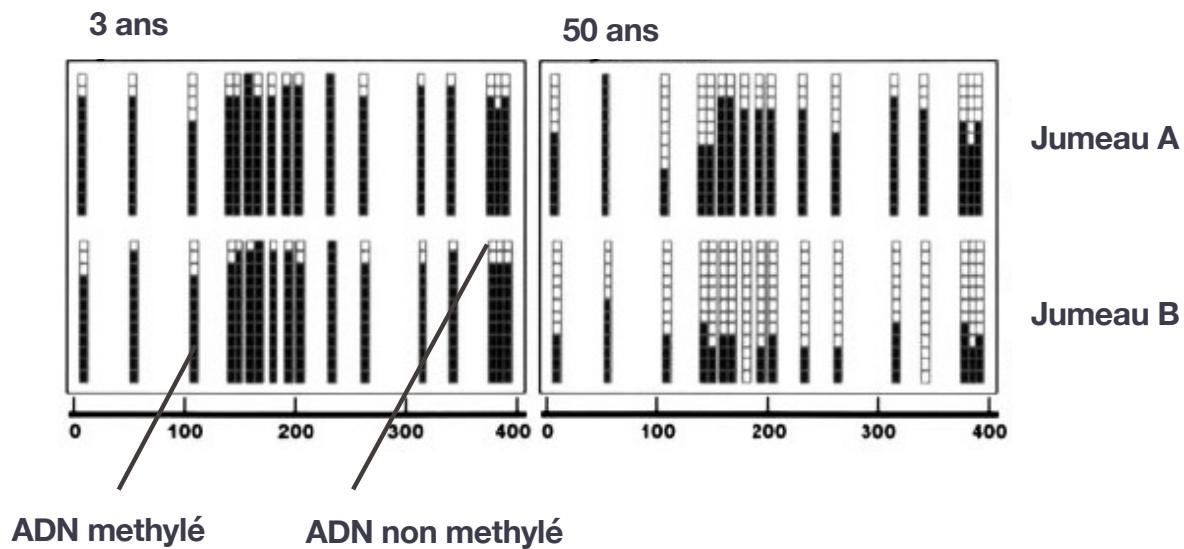


Laquelle des phrases suivantes est correcte?

- A. La phosphorylation des histones induit une fermeture de la chromatine
- B. **La sumoylation des histones induit une repression de la transcription**
- C. Le coeur du nucleosome contient 200 paires de bases (bp)
- D. Les modifications post-traductionnels des histones ont davantage lieu sur leur partie globulaire

L'influence de l'environnement sur l'épigénétique

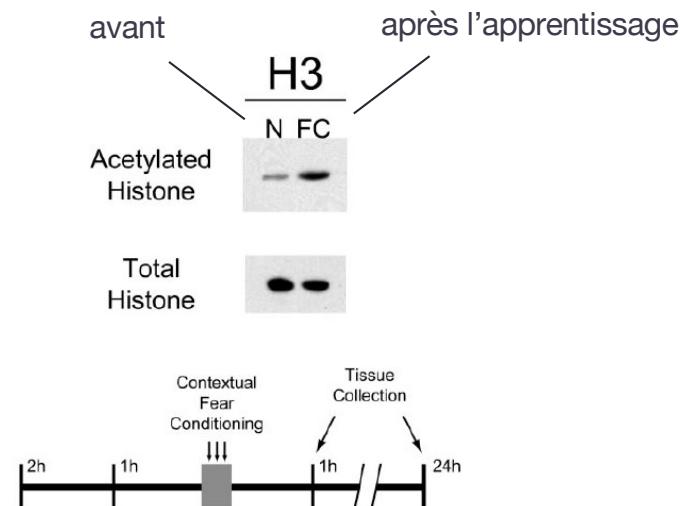
- sur la méthylation de l'ADN:



- L'âge et l'environnement (nutrition, milieu socio-économique, maladies,...) peuvent induire des modifications épigénétiques

L'influence de l'environnement sur l'épigénétique

- sur l'acétylation des histones:
 - Formation d'une mémoire associative chez la souris
 - Détermination des histones modifiées épigénétiquement
 - 1h et 24h après l'apprentissage

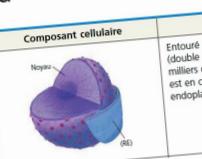


L'influence de l'environnement sur l'épigénétique peut avoir des conséquences pour la santé

Les eucaryotes

Les composantes cellulaires des eucaryotes

1) Noyau

Composant cellulaire	Structure	Fonction
	Entouré de l'enveloppe nucléaire (double membrane), percée de milliers de pores nucléaires celle-ci est en continuité avec le réticulum endoplasmique (RE)	Contient les chromosomes, qui sont faits de chromatine (combinaison d'ADN et de protéines), ainsi qu'un ou plusieurs nucléoles participant à la synthèse des sous-unités ribosomiques; l'entrée et la sortie des matières qui traversent l'enveloppe nucléaire sont régulées par les pores nucléaires

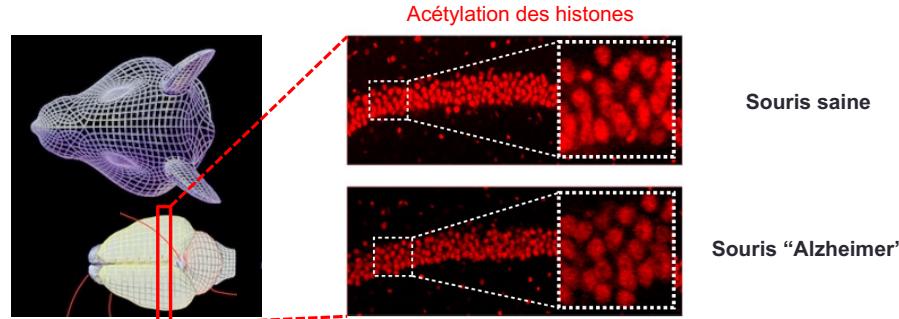
Réplication, transcription, épigénétique

visualization d'une enzyme épigénétique dans le cerveau humain bloque ces fonctions cognitives

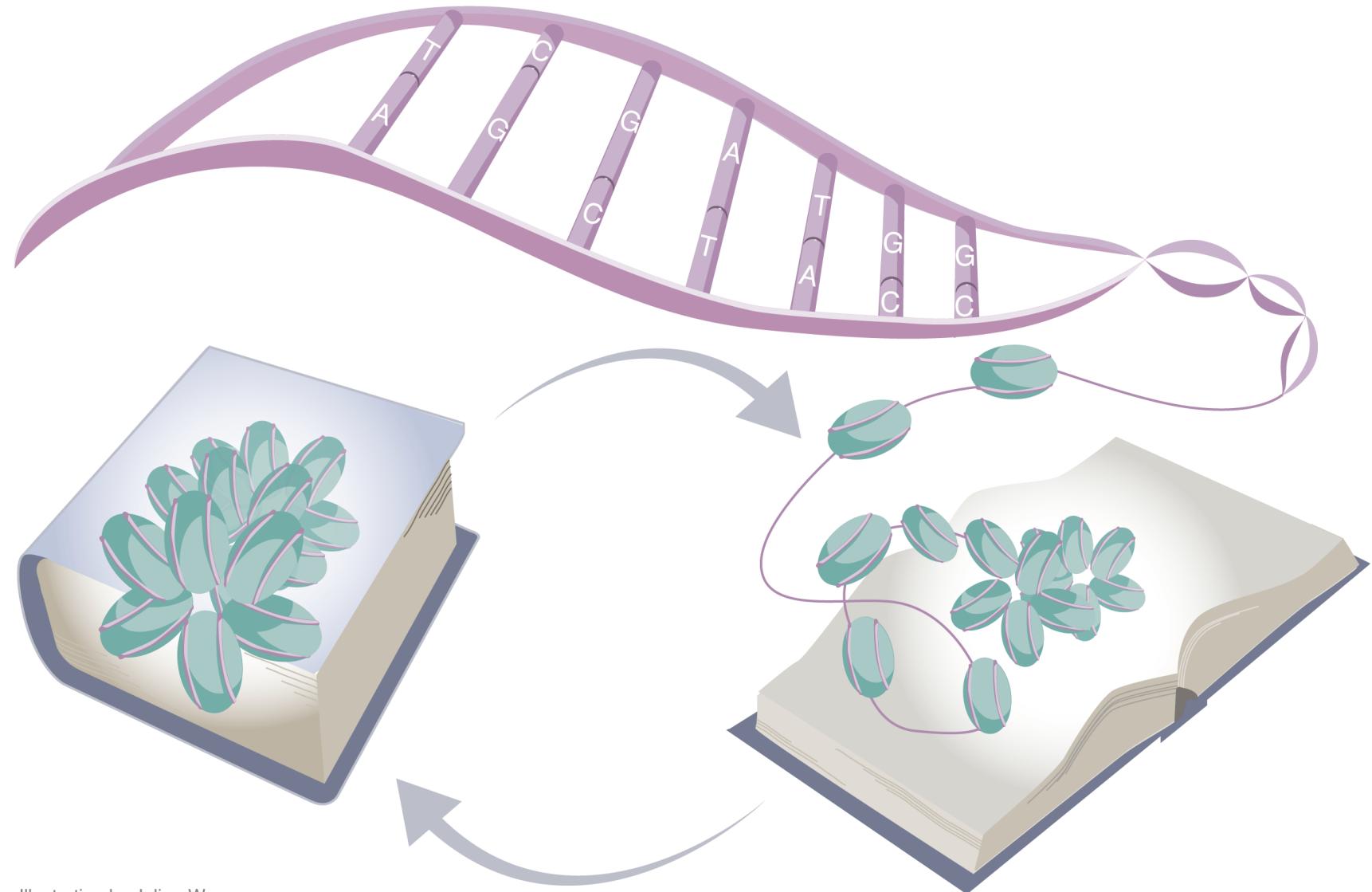
© Pearson Education / Nature 2012

CON BB I-II BB III-IV BB V-VI progression de la maladie d'Alzheimer

- Augmentation de la protéine **HDAC2** dans la progression de la maladie d'Alzheimer
- Diminution des histones acetylées
 - Diminution des capacités cognitives
- Induite par du stress cellulaire tel que l'amyloid- β et le stress oxydative



Hypothèse actuelle sur la “mémoire épigénétique”:

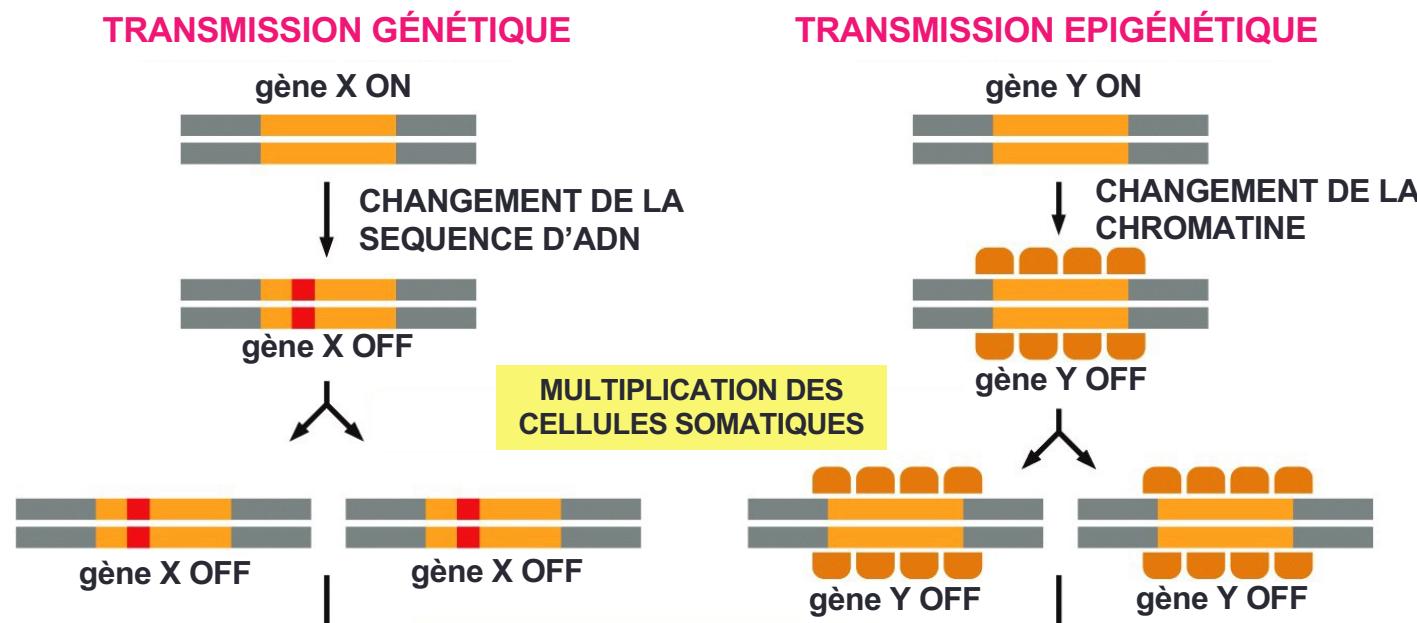


Cours d'aujourd'hui: Epigénétique

- 1) La chromatine
- 2) Les mécanismes épigénétiques
 - Modifications post-traductionnels des histones
 - Méthylation d'ADN
 - L'influence de l'environnement
- 3) Héritabilité des modifications épigénétiques

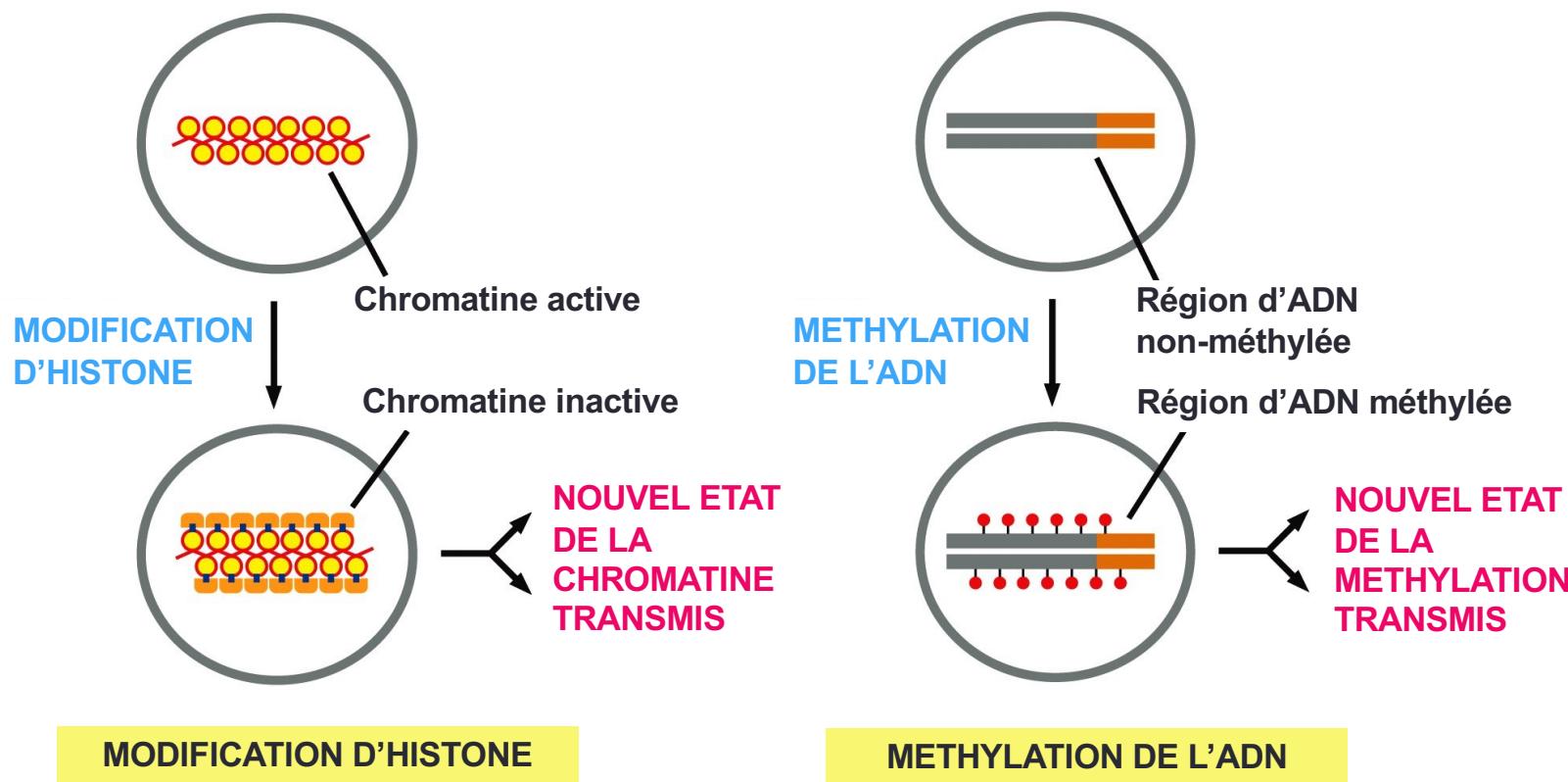
Les modifications épigénétiques peuvent être héritées:

- Transmission génétique versus épigénétique



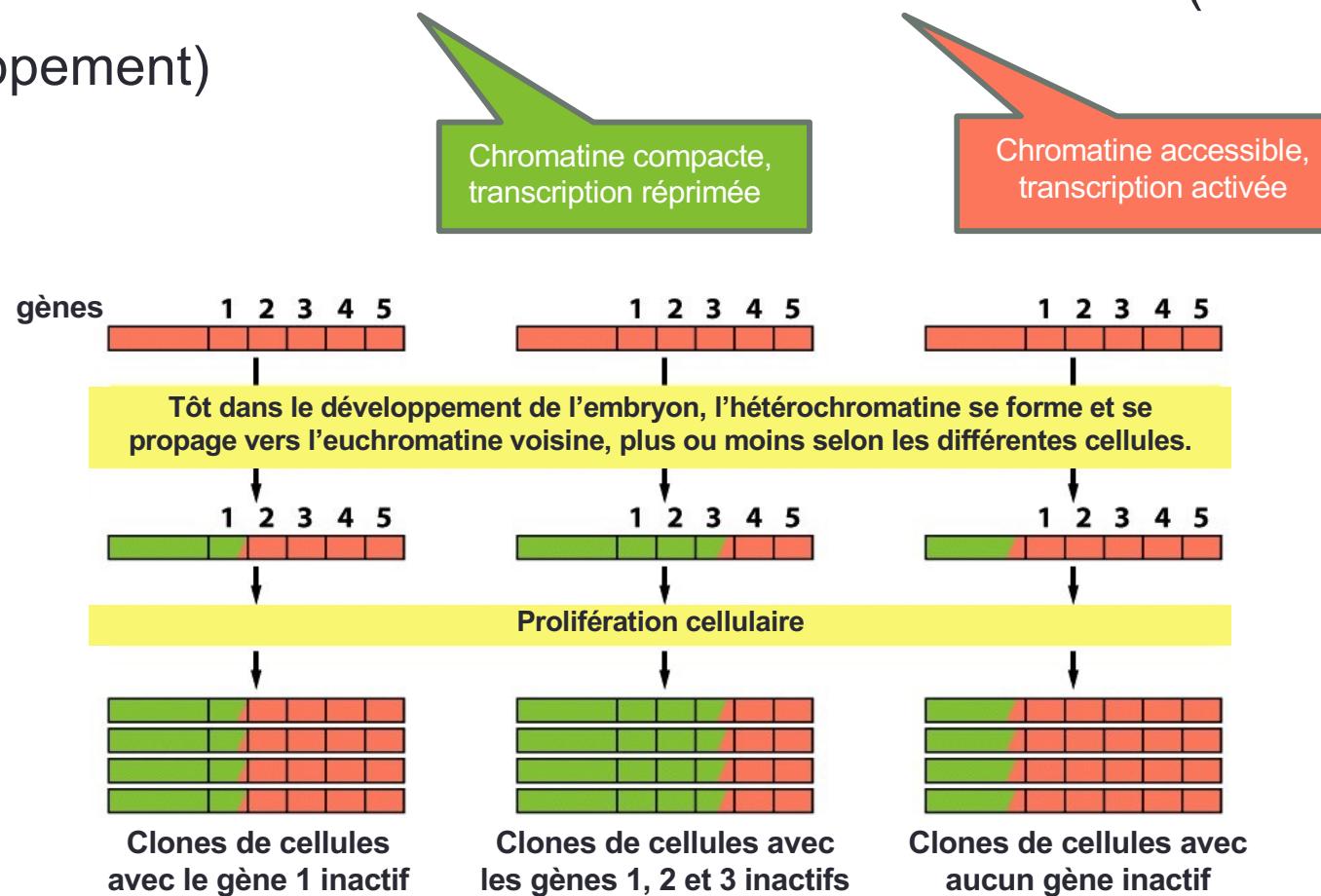
À un seul locus...

- Les modifications des histones et la méthylation de l'ADN peuvent être héritées



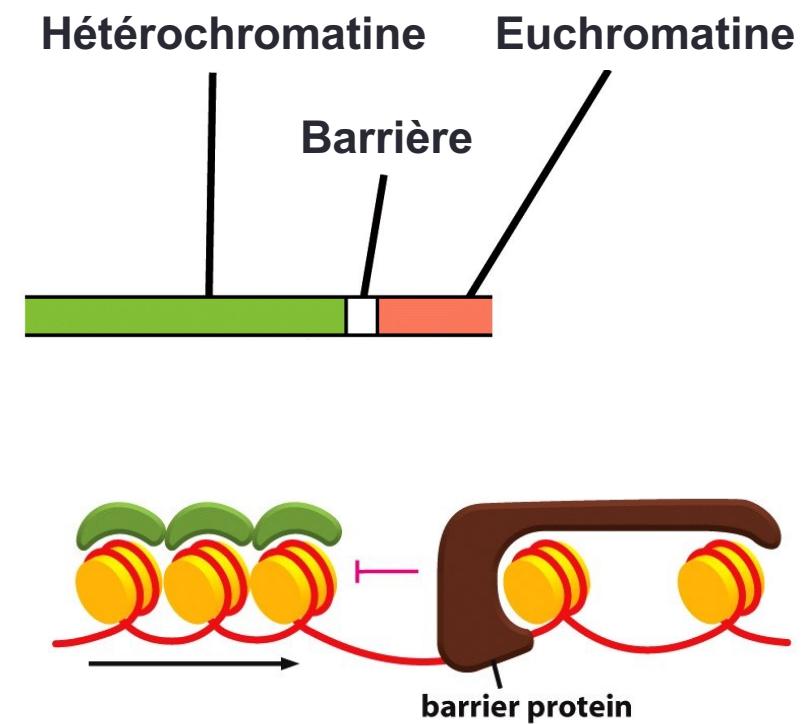
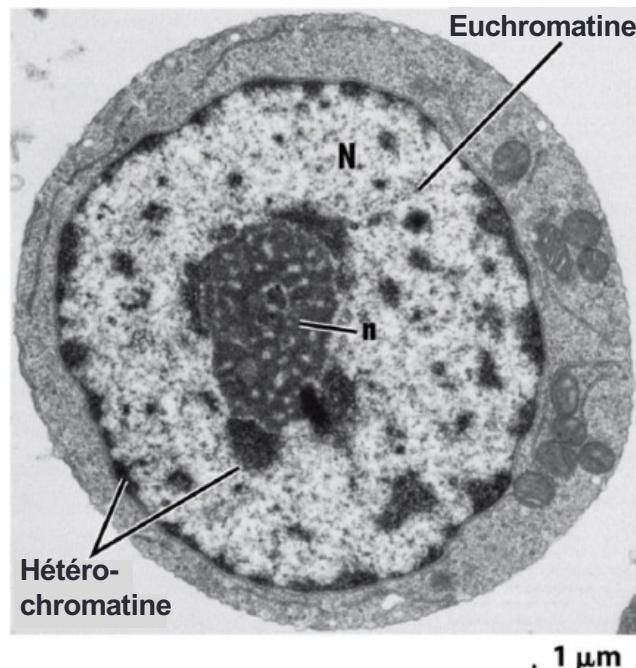
A un niveau “régional”

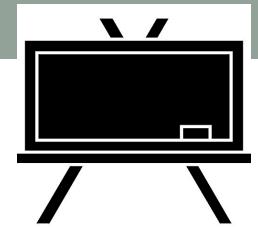
- La distinction entre l'**hétéro-** et **euchromatine** est héritée (ex. du développement)



Éléments de type barrière

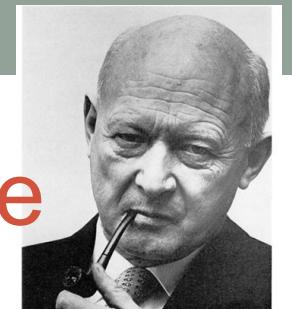
- 1) Éléments structuraux qui séparent hétéro et eu-chromatine





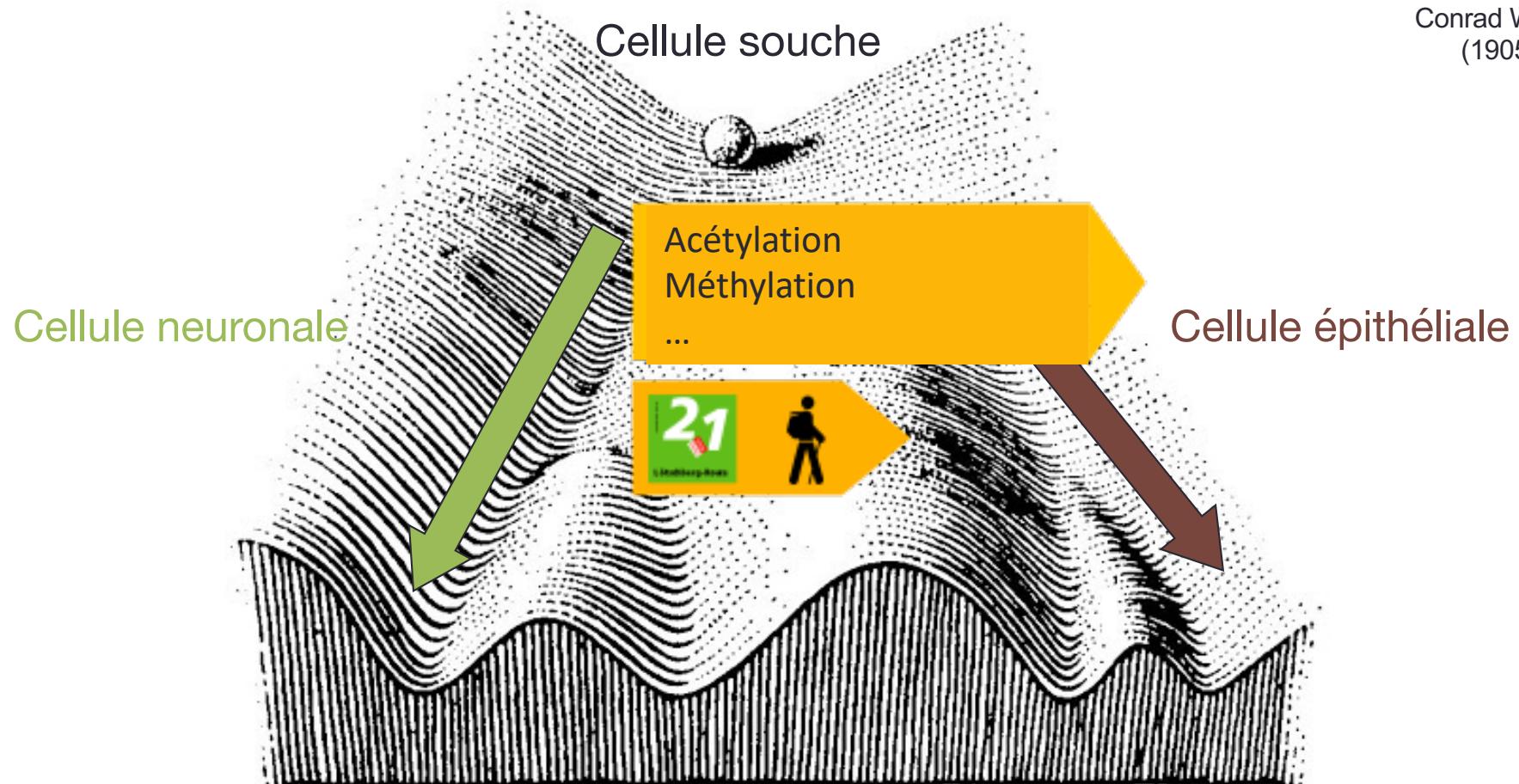
Éléments de type barrière

- Exemple du gène *white* chez la Drosophile
 - Gène *white* actif : Yeux rouges
 - Gène *white* inactif : Yeux blancs
- L'inactivation des gènes via la propagation de l'hétérochromatine est appelé **variégation** dû à l'effet position.



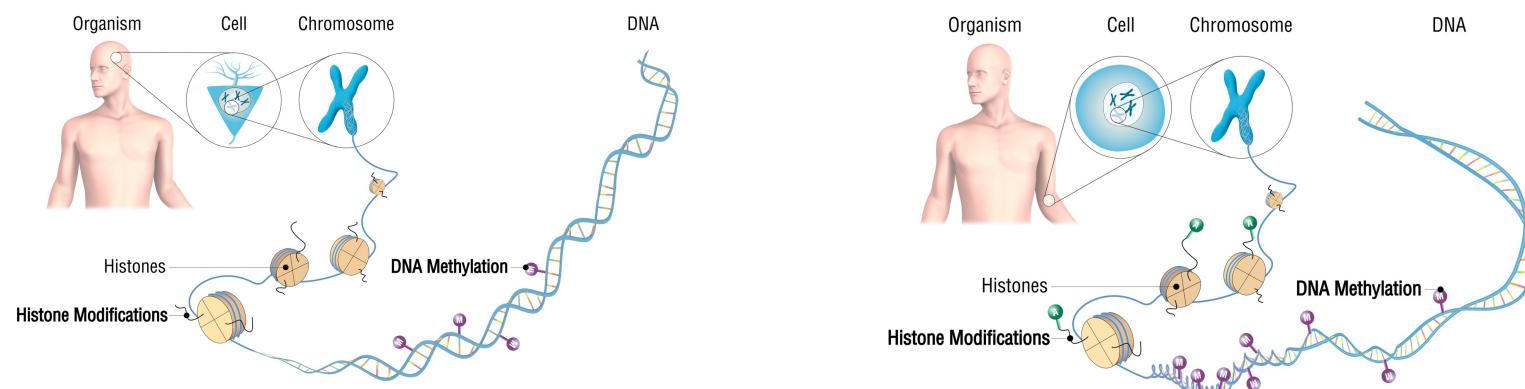
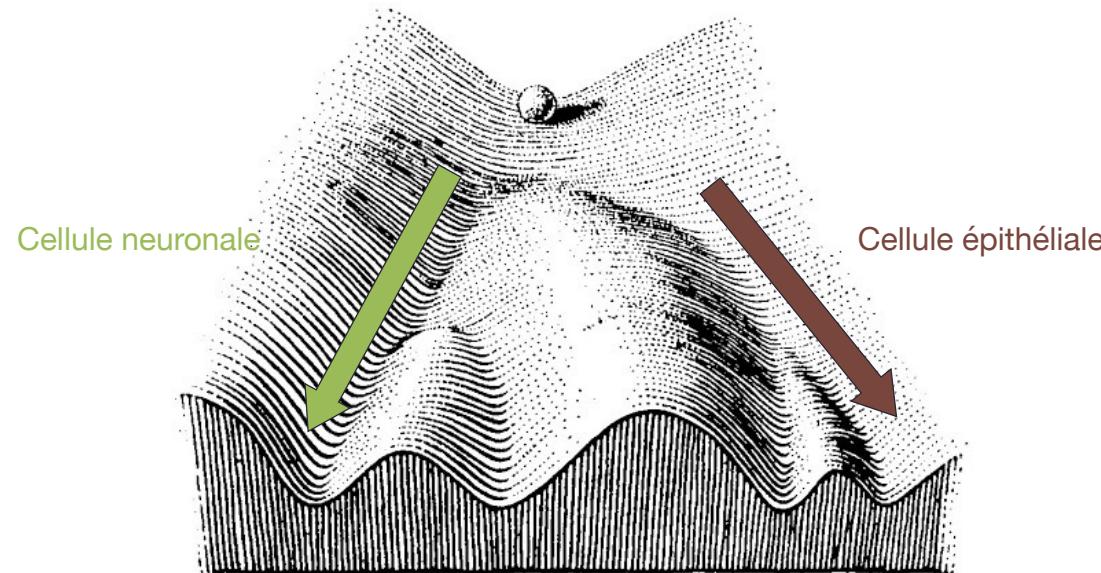
Conrad Waddington
(1905-1975)

Paysage du développement épigénétique



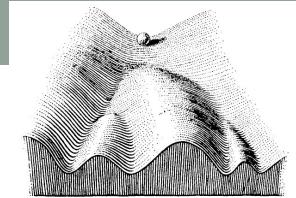
Les différentes trajectoires (vallées) qu'une cellule peut prendre sont définies par des frontières épigénétiques (collines)

Héritabilité épigénétique



Les mécanismes épigénétiques diversifient le génome et donnent naissance
à la grande diversité des types cellulaires –
les cellules acquièrent une **mémoire cellulaire / épigénétique**.

nucléosome
variégation
acétylation
barrière
condensation
bactériophage
épigénétique
chromatine
hélice
Barr
euchromatine
sumoylation
transposon
histone
transformation
hétérochromatine
phosphorylation
ubiquitination
retrotransposon
methylation



Génétique II et épigénétique

- **Objectifs d'apprentissage:**

- Connaître les bases chromosomiques des gènes, les expériences de Morgan, le principe des gènes liés au sexe ainsi que des gènes liés entre eux
- Connaître la transformation des bactéries et les expériences de Griffith
- Connaître les expériences de Hershey and Chase
- Connaître les principes physico-chimiques de l'ADN double hélice ainsi que les expériences qui ont permis de déchiffrer le code génétique
- Epigénétique: La structure du nucléosome, les modifications post-traductionnelles des histones (comme décrite), la méthylation de l'ADN, l'héritabilité des modifications épigénétiques ainsi que leur réactivité vis-à-vis de l'environnement, les deux types de chromatine, la variégation