

Petit lexique génétique de l'X fragile

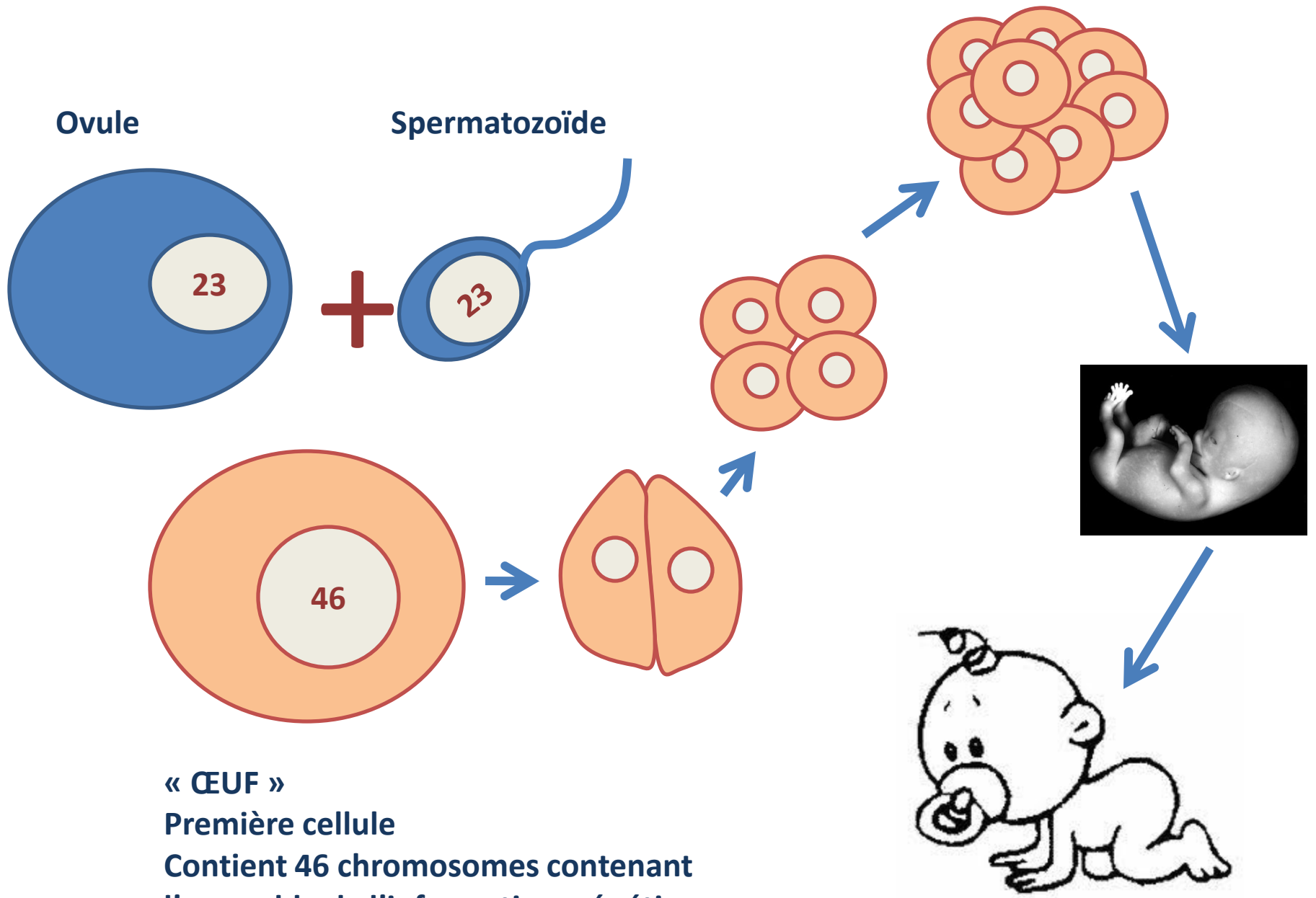
Nicole Philip

Généticienne Clinicienne

Département de Génétique Médicale

Hôpital d'Enfants de la Timone

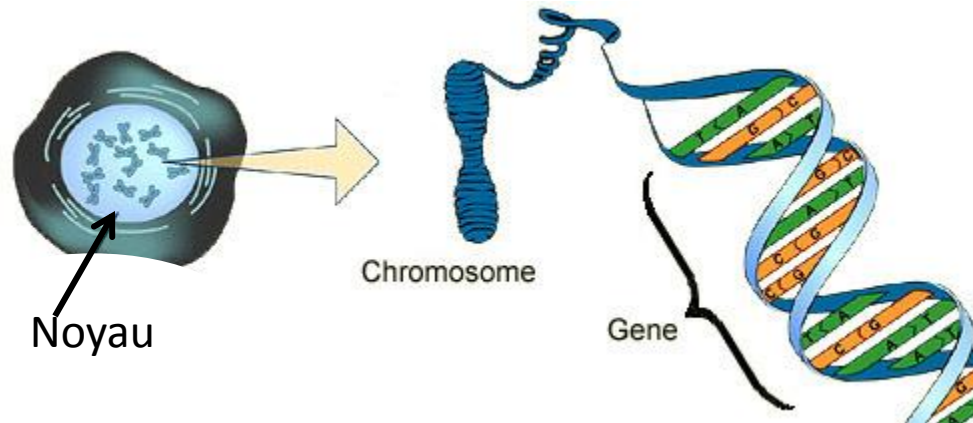
13385 Marseille cedex 5



« ŒUF »
Première cellule
Contient 46 chromosomes contenant
l'ensemble de l'information génétique
de l'individu à venir

Le génome

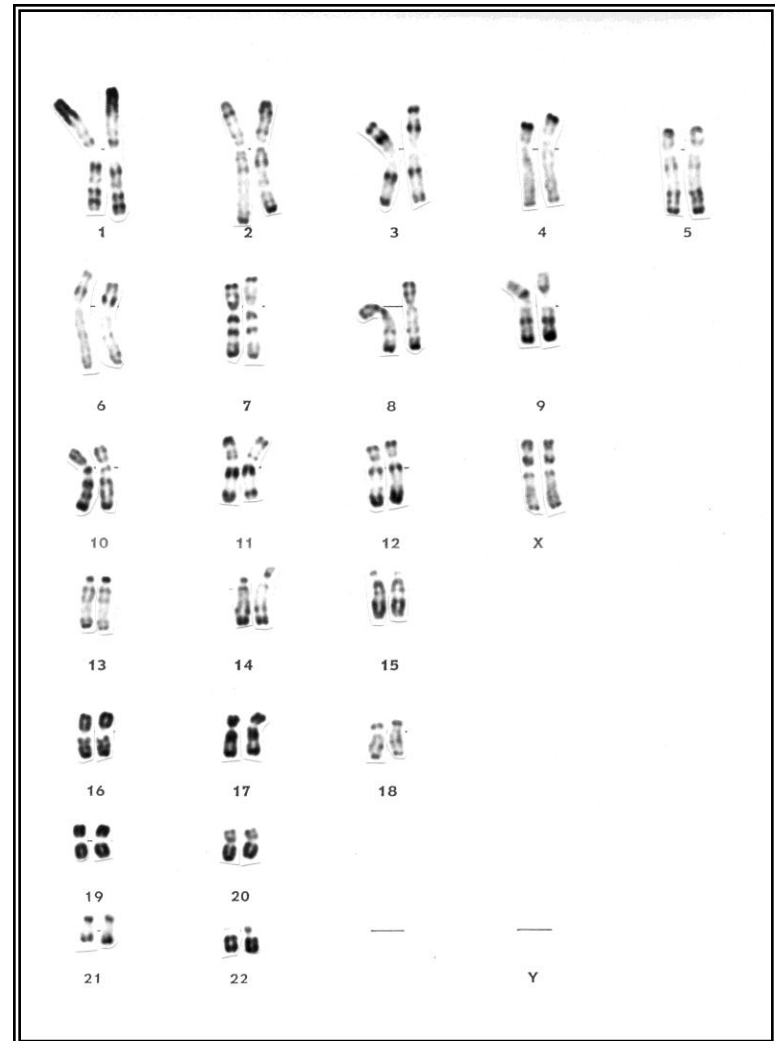
Dans chaque cellule:
23 paires de chromosomes
Une chaîne d'ADN de 3 milliards
de paires de bases
30 000 paires de gènes



Analyse des chromosomes: le caryotype

Visualise:

- Le nombre
- La structure des chromosomes



L'ADN



L'ADN

Formé d'une double chaîne de
NUCLEOTIDES

Un **NUCLEOTIDE**=

Une base

+ un sucre (désoxyribose)

+ un acide phosphorique

QUATRE BASES différentes

Adénine



Thymine



Guanine



Cytosine



COMPLEMENTARITE

des deux chaînes d'ADN

A chaque **A**dénine
correspond une **T**hymine

A chaque **G**uanine
correspond une **C**ytosine

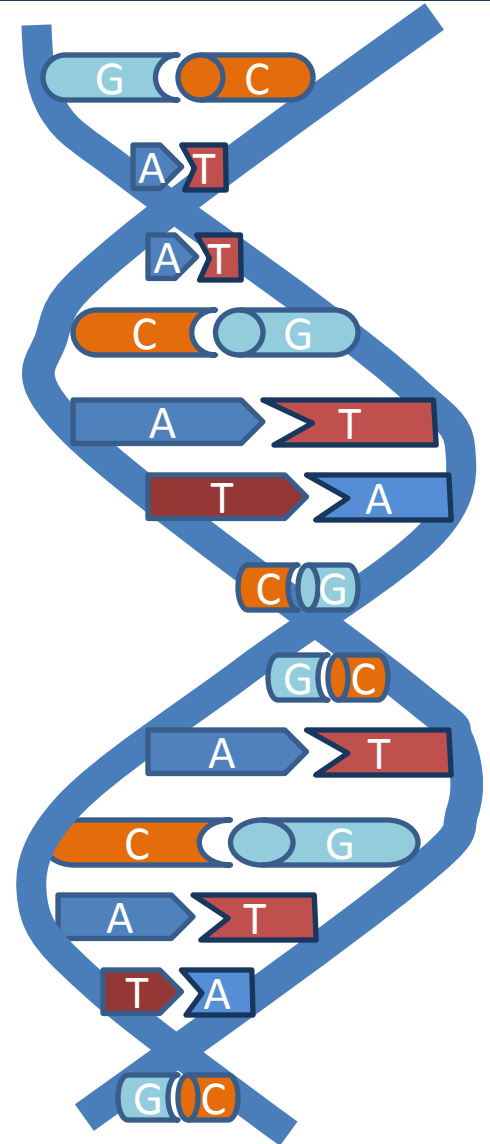
Et inversement!!

A → **T**

T → **A**

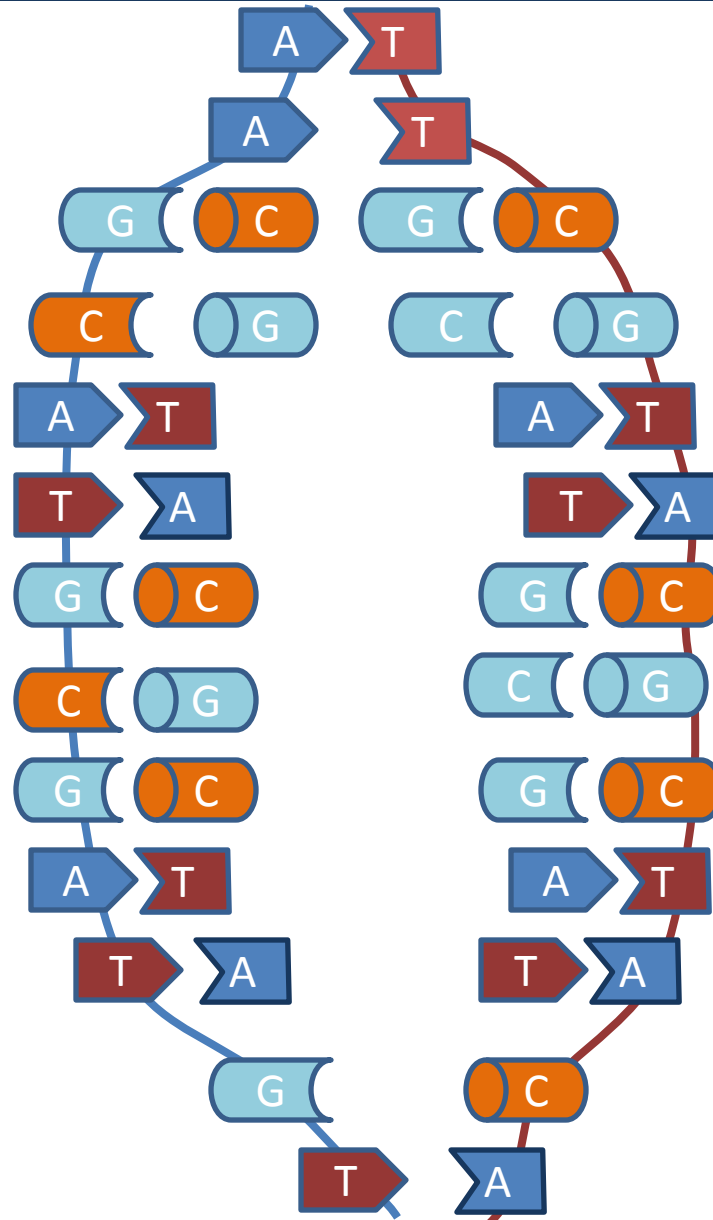
G → **C**

C → **G**



L'ADN

- Lors de la division d'une cellule, l'ADN va s'ouvrir et se « dupliquer » (se recopier)
- Chaque chaîne sert de modèle à la synthèse de l'autre.



Le génome

Les gènes

L'ADN non codant

La variabilité du génome

Les gènes

**30 000 paires de gènes
qui occupent 10 % de l'ADN**

C'est beaucoup

Et pas beaucoup!

Les gènes

30 000 **paires** de gènes

Allèles= différentes versions du
gène

Qu'est-ce qu'un gène?

Un gène = un fragment d'ADN

Un gène = une information (message)

Pour être utile, cette information doit être interprétée

De l'ADN à l'ARN: la transcription

Selon le même principe de **complémentarité**,
l'ADN est « copié » en ARN

Dans l'ARN, le THYMINE (T) est remplacée par
l'URACILE (U)

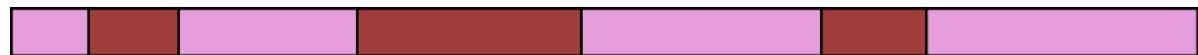
| | | |
|---|---|---|
| A | → | U |
| T | → | A |
| G | → | C |
| C | → | G |

ADN



ATTGCGGTCTA.....
TAACGCCAGTA.....

ARN

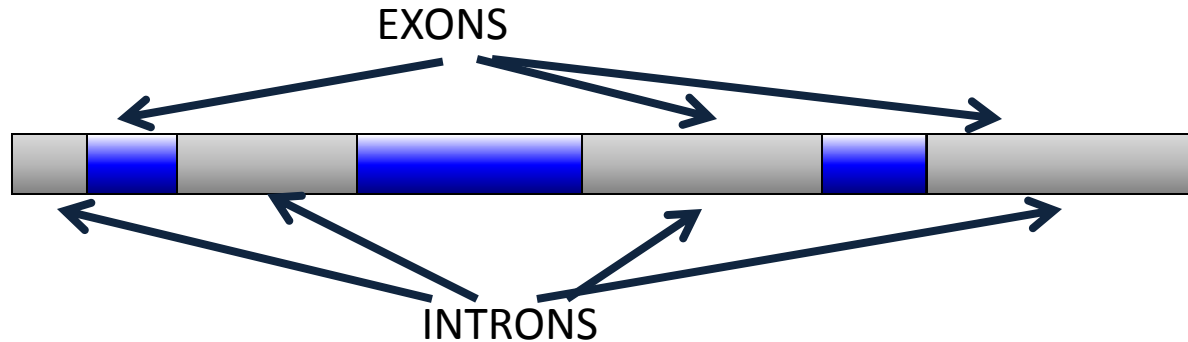


UAACGCCACUA.....



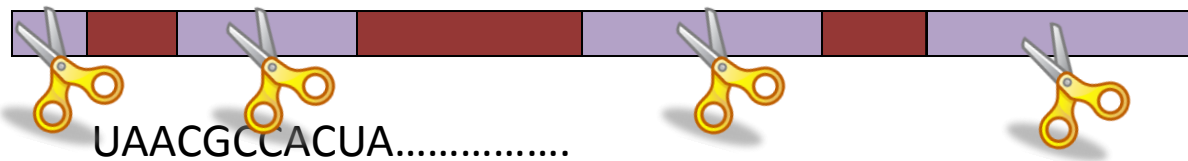
De l'ADN à l'ARN: la transcription

ADN



ATTGCGGTCTA.....
TAACGCCAGTA.....

ARN



ARN

messenger



Les introns, portions non codantes du gène sont enlevés
C'est l'**EPISSAGE**

De l'ARN à la protéine: la traduction

La traduction de l'information génétique:

Un code à quatre lettres

A, U, G et C

A chaque triplet (enchainement de 3 bases) sur l'ADN correspond un acide aminé sur la protéine

Par exemple:

UUU et UUC correspondent à la Phénylalanine

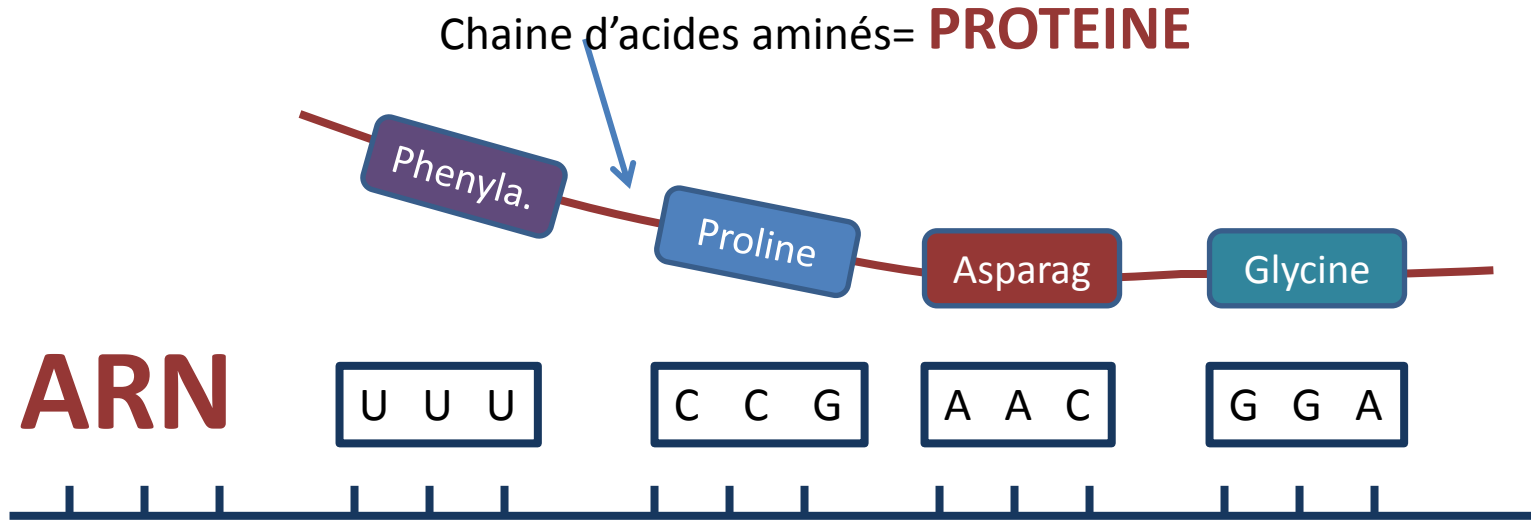
CCU, CCC, CCA et CCG correspondent à la Proline

AAU et AAC correspondent à l'Asparagine

GGU, GGC, GGA et GGG correspondent à la Glycine

.....

De l'ARN à la protéine: la traduction



UUU et UUC correspondent à la Phénylalanine

CCU, CCC, CCA et CCG correspondent à la Proline

AAU et AAC correspondent à l'Asparagine

GGU, GGC, GGA et GGG correspondent à la Glycine

La variabilité du génome humain

Polymorphisme

Il existe des différences dans la séquence d'ADN entre les individus sans signification pathologique

Variations du nombre de copies

Polymorphismes

Microsatellites: séquences répétées variables

Polymorphismes de répétition

Séquence d'ADN formée par une répétition continue de motifs composés de 2 à 10 nucléotides

- 1 paire de base AAAAAAAAAAAAAAAAAA
- 2 paires de bases: CACACACACAC
- 3 paires de bases: **triplets**
- 4 paires de bases

Repetitions de triplets

- En région codante ou non codante
- De type CAG, CGG, CTG
- Nombre variable de triplets: en général de 10 à 50

Maladies par répétitions de triplets

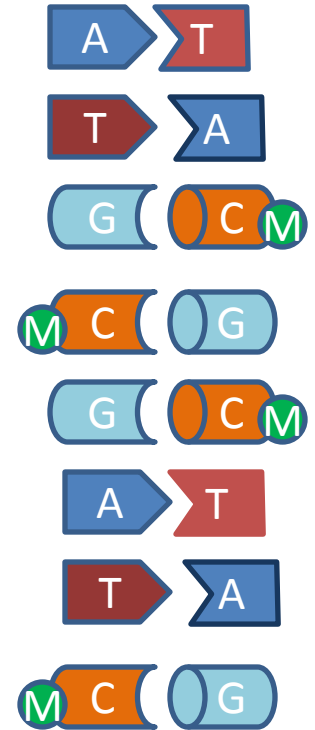
- Expansion **ANORMALE** d'une répétition de triplets

La méthylation

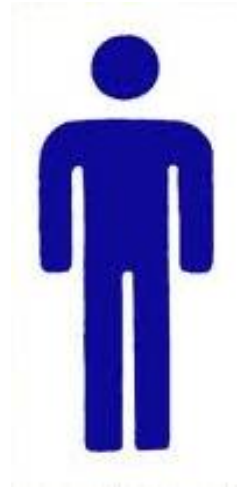
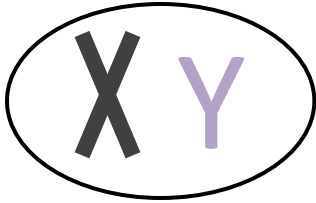
Modification chimique de l'ADN

Ajoute des groupements methyl (CH₃)
sur les cytosines

Inactive cette partie de l'ADN (silencing)

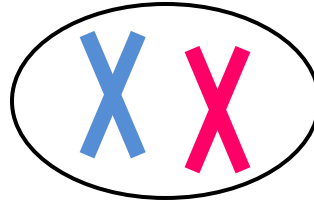


Un exemple de méthylation « physiologique » : Inactivation du chromosome X



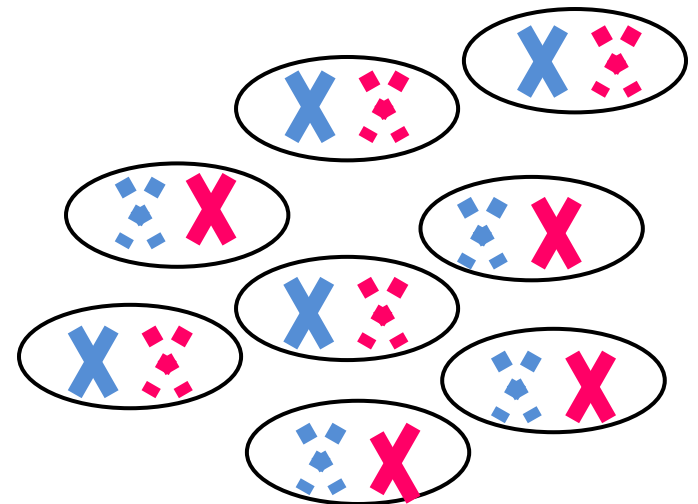
Les hommes ont un seul chromosome X,
donc un seul exemplaire des gènes situés sur
l'X

Les femmes en ont deux



Pour rétablir l'équilibre

Chez les individus de sexe
féminin, dans chaque cellule
un des deux chromosomes
X est inactivé



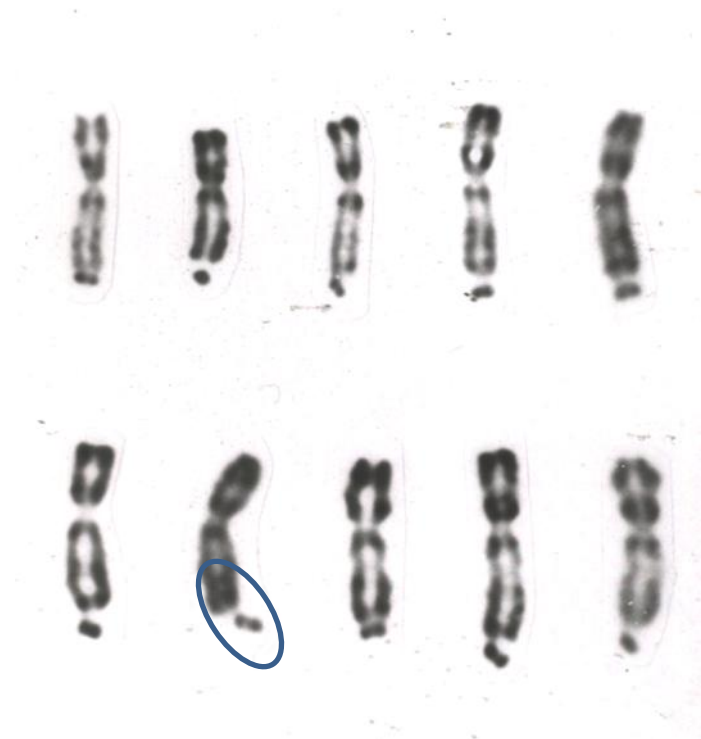
Syndrome de l'X FRAGILE

Le nom

LA FRAGILITE DU CHROMOSOME X

**cassure partielle ou complète
sur le bras long du chromosome X
en Xq27.3 visible sur le caryotype**

**% de chromosome X fragile variable:
5 à 50% chez les hommes atteints
1 à 5% chez les femmes conductrices**



Le gène et la protéine

Gène *FMR-1*:

localisation: Xq27.3

gène de 38 kb (38 000 paires de base)

17 exons

ARNm:

transcrit de 4,8 kb (**4800 paires de bases**)

expression:

chez l'adulte, préférentiellement dans le cerveau

 dans les testicules

 dans les lymphocytes

pendant la vie foetale: ubiquitaire (11 SA)

La protéine: **FMRP**

Syndrome de l'X FRAGILE: le gène

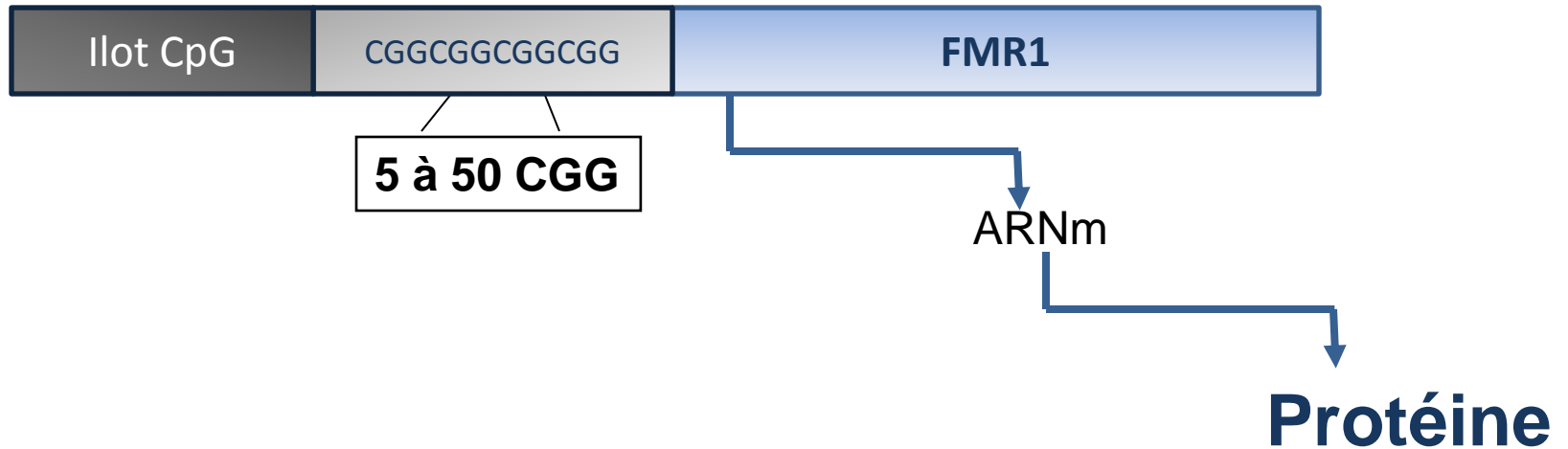
REPETITION DE TRIPLETS CGG:

en 5' du gène FMR-1 on retrouve une région répétée:

- Répétition de triplets CGG
- Chez les sujets sains, le nombre de triplets est inférieur à 50
- Dans le syndrome de l'X fragile:
 - Il y a une **EXPANSION** anormale de triplets
 - Il y a une **INSTABILITE**

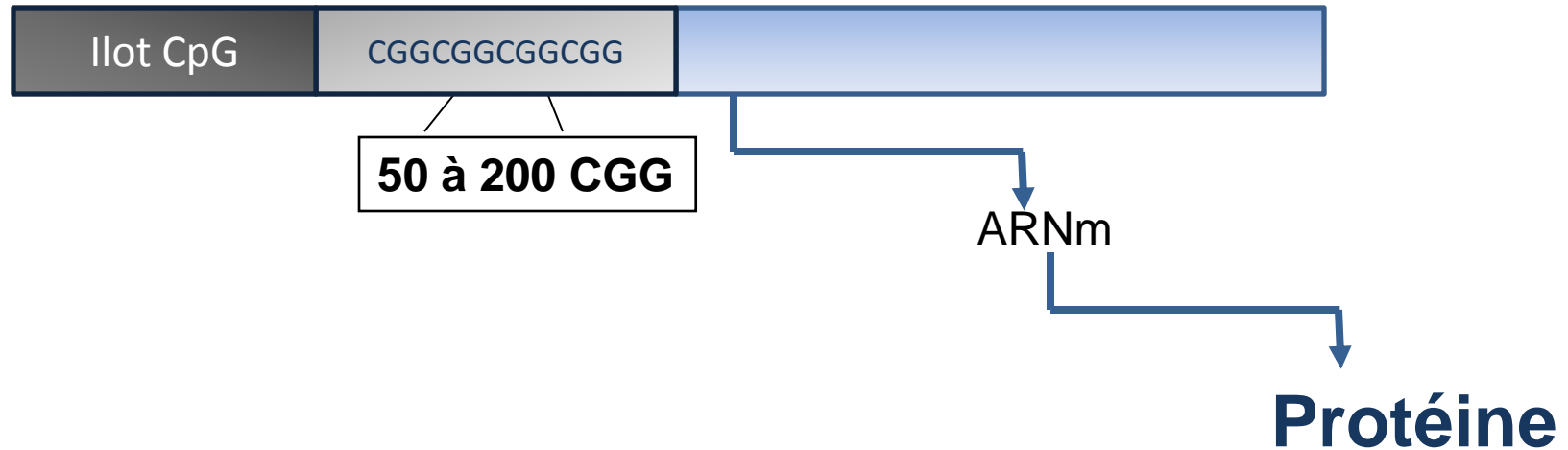
Dans la population générale

gène FMR-1



Syndrome de l'X Fragile: la prémutation

I
N
S
T
A
B
I
L
I
T
É



La présence de la prémutation n'empêche pas la transcription, ni la traduction.
La protéine FMRP est produite

Syndrome de l'X fragile

Instabilité

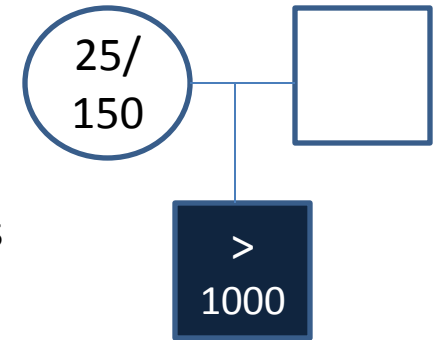
Femme porteuse d'une prémutation

-Instabilité lors des transmissions par une femme

-**Possibilité d'AMPLIFICATION** (augmentation du nombre de triplets à la génération suivante)

-L'amplification est d'autant plus grande et d'autant plus fréquente que le nombre de triplet est grand

-En cas de « petite » prémutation, transmission sous forme de prémutation



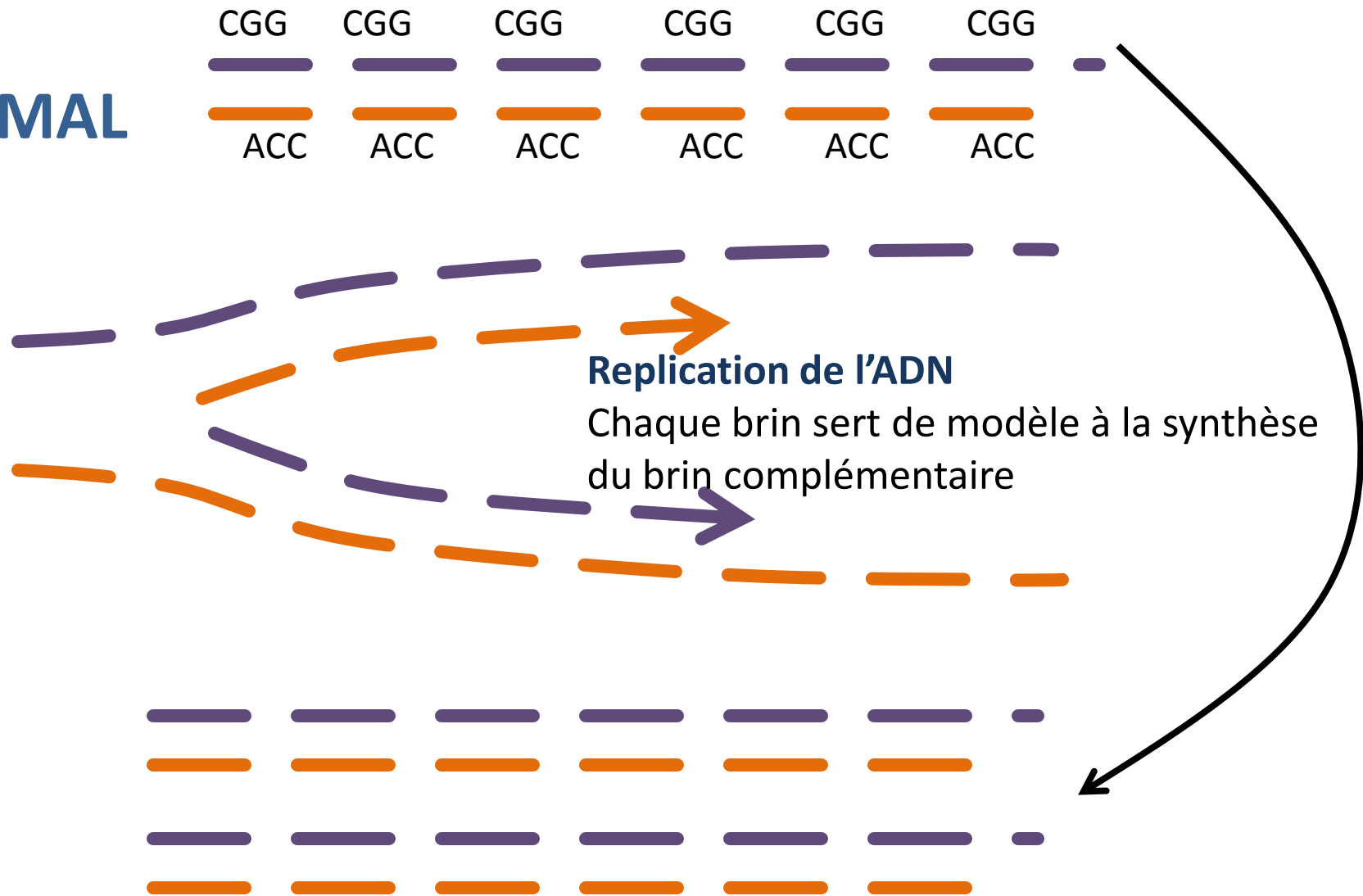
Homme porteur d'une prémutation

- Un homme prémuté transmet sa prémutation sans amplification à toutes ses filles

-Jamais de passage à la mutation complète

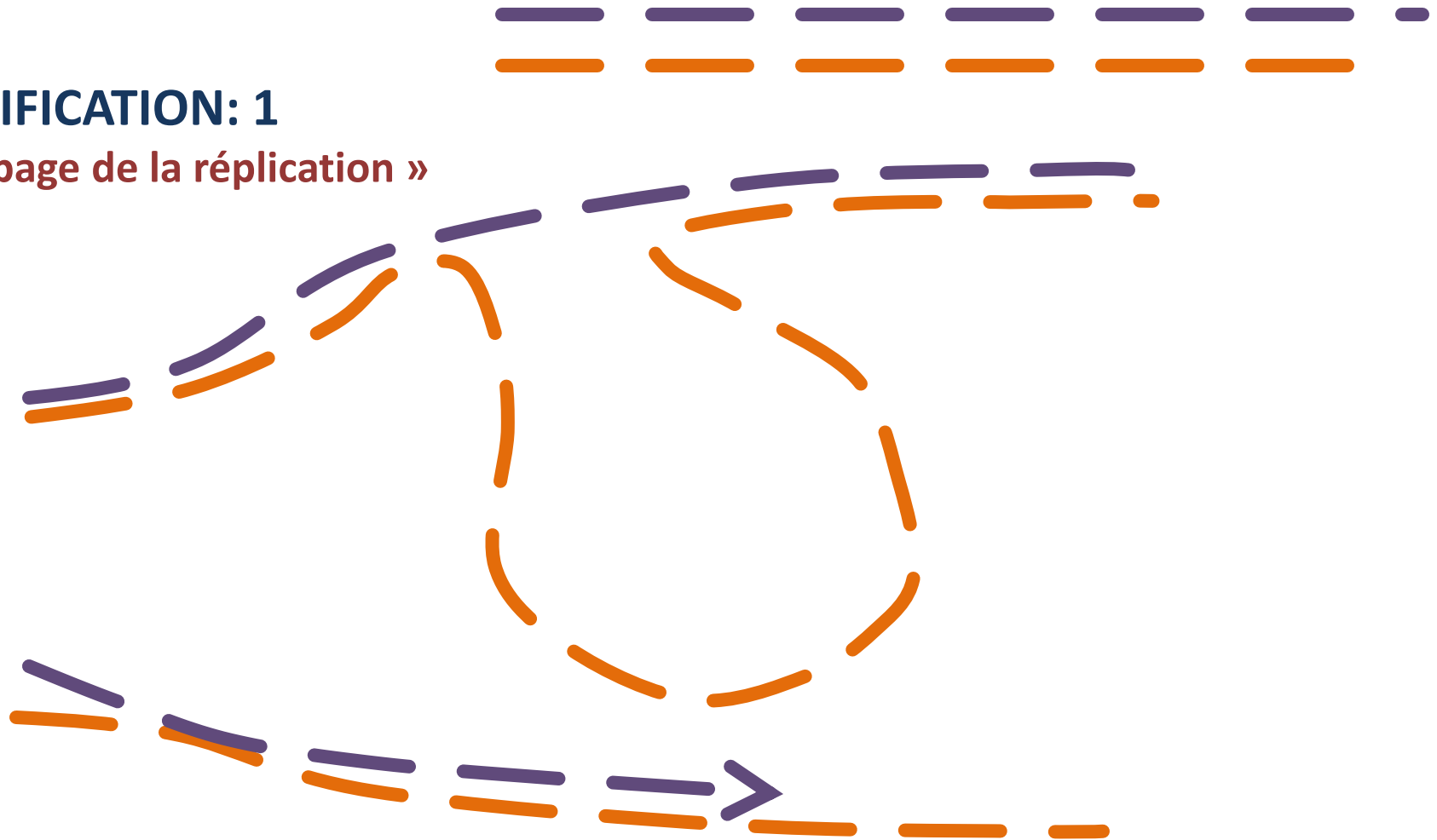
Comment se produit l'amplification (très schématique...)

NORMAL



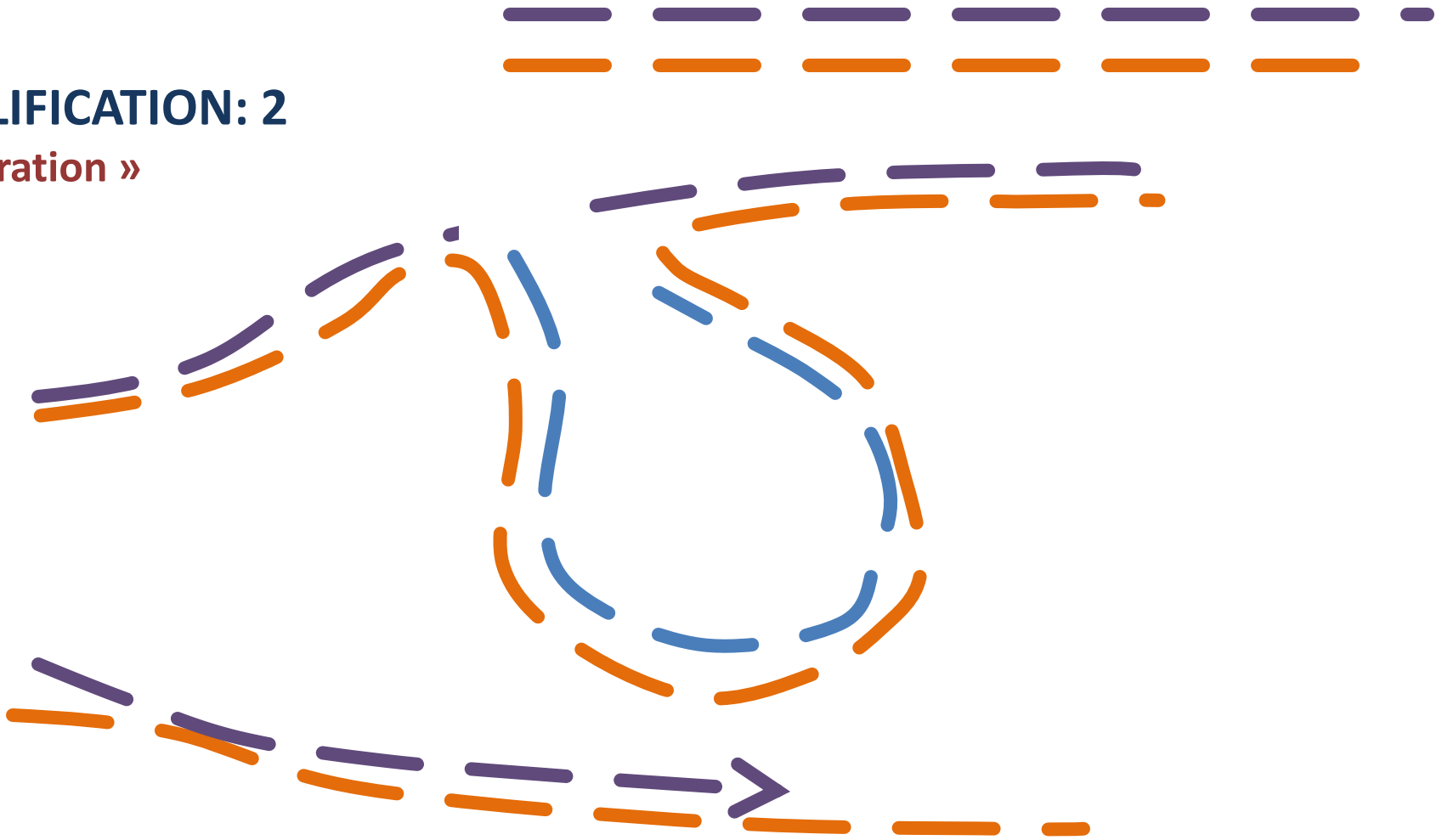
AMPLIFICATION: 1

« Dérapage de la réplication »

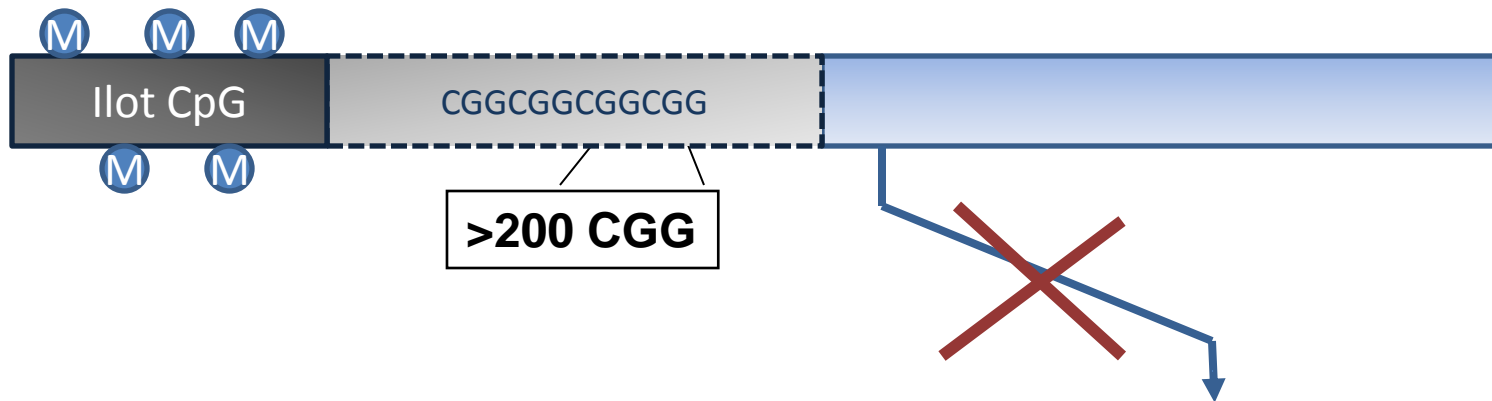


AMPLIFICATION: 2

«Réparation»



Syndrome de l'X Fragile: la mutation complète



L'amplification s'accompagne d'une méthylation de l'ADN

Le syndrome de l'X fragile est lié à l'absence de protéine FMRP

Syndrome de l'X FRAGILE

En résumé

- **5 à 50 répétitions**

NORMAL

Stable au cours de
la transmission

L'instabilité apparaît à partir de 50 répétitions

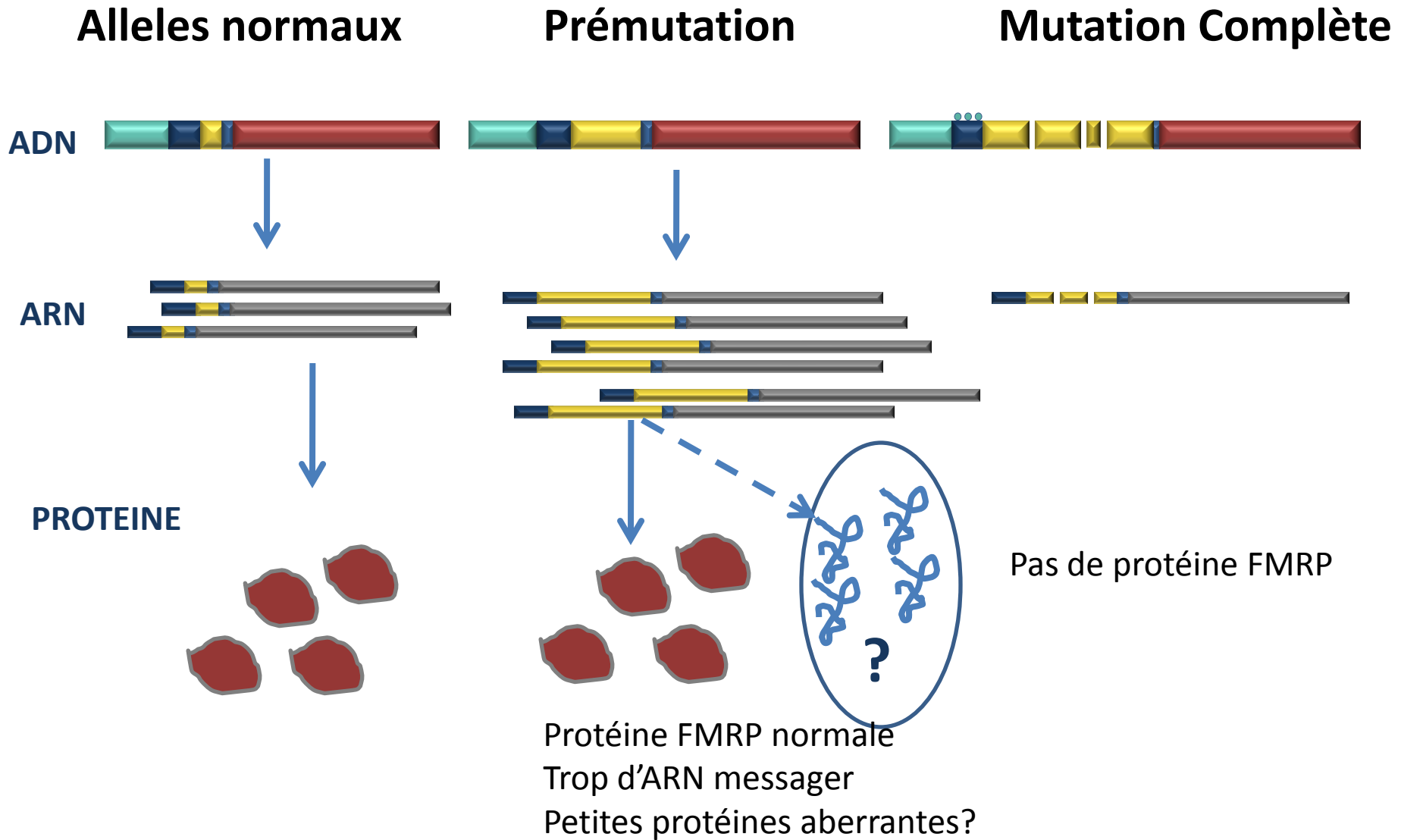
- **50 à 200 répétitions**

PREMUTATION

- **>200 répétitions**

MUTATION COMPLETE

Physiopathologie



Autres définitions

Cause plus rares de syndrome de l'X fragile

Délétion

Absence de la partie du chromosome X contenant le gène *FMR1*: pas de protéine FMRP
Tableau clinique de syndrome de l'X fragile

Mutation ponctuelle

Faute de frappe dans la séquence du gène *FMR1*

Autres définitions

Mosaïque:

Présence chez un même individus de deux population de cellules:

- Prémutation + mutation complète
- Prémutation + allèle normal
- Mutation complète + allèle normal (rare)
- Mutation complète + allèle de petite taille