

Sur la route du gène... et quand le gène dérape!

AKO S., ANTOINE M., DRESSEN C.

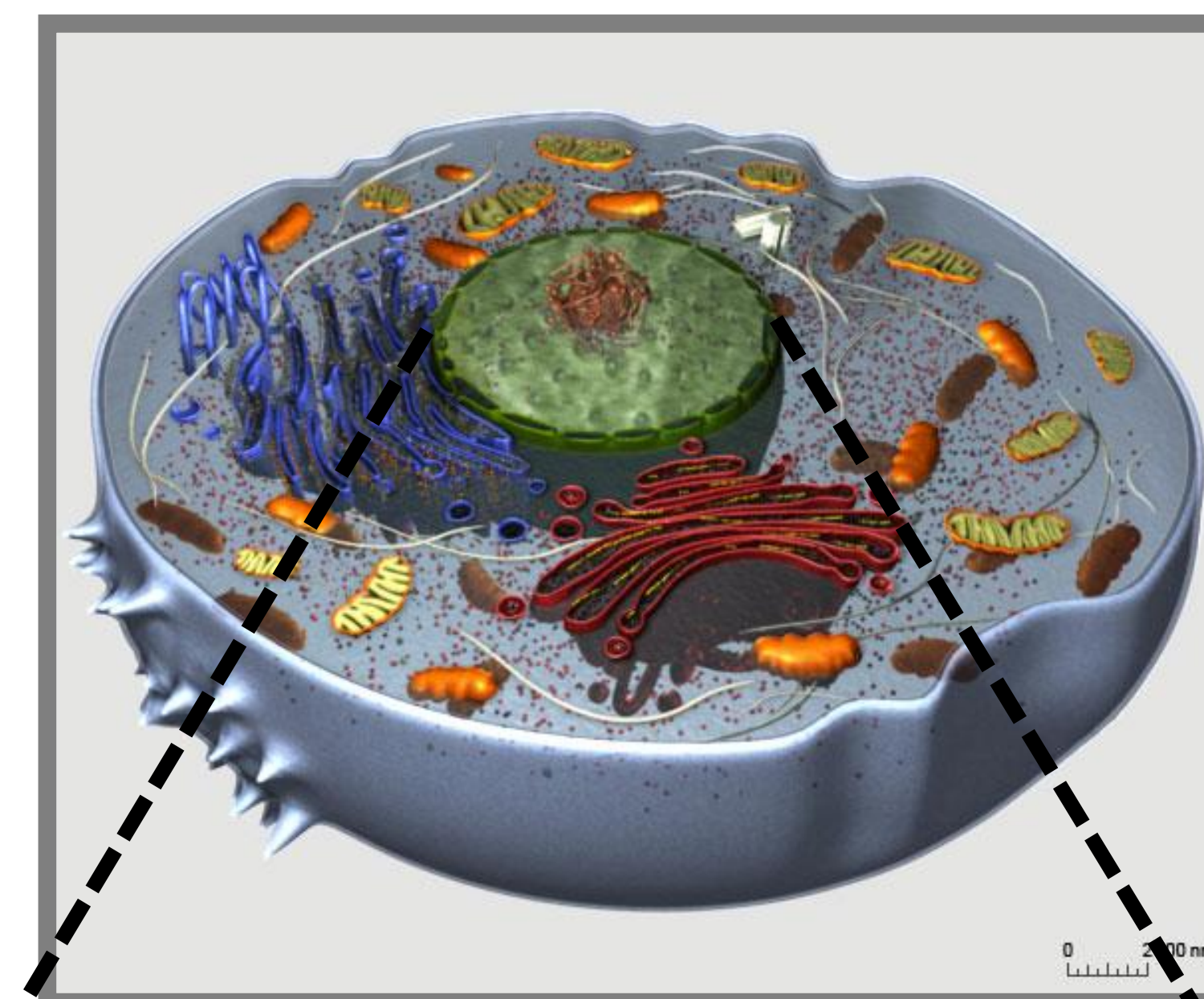
Sciences Biomédicales

L'ADN, ÇA TE GÈNE DE L'IGNORER ?

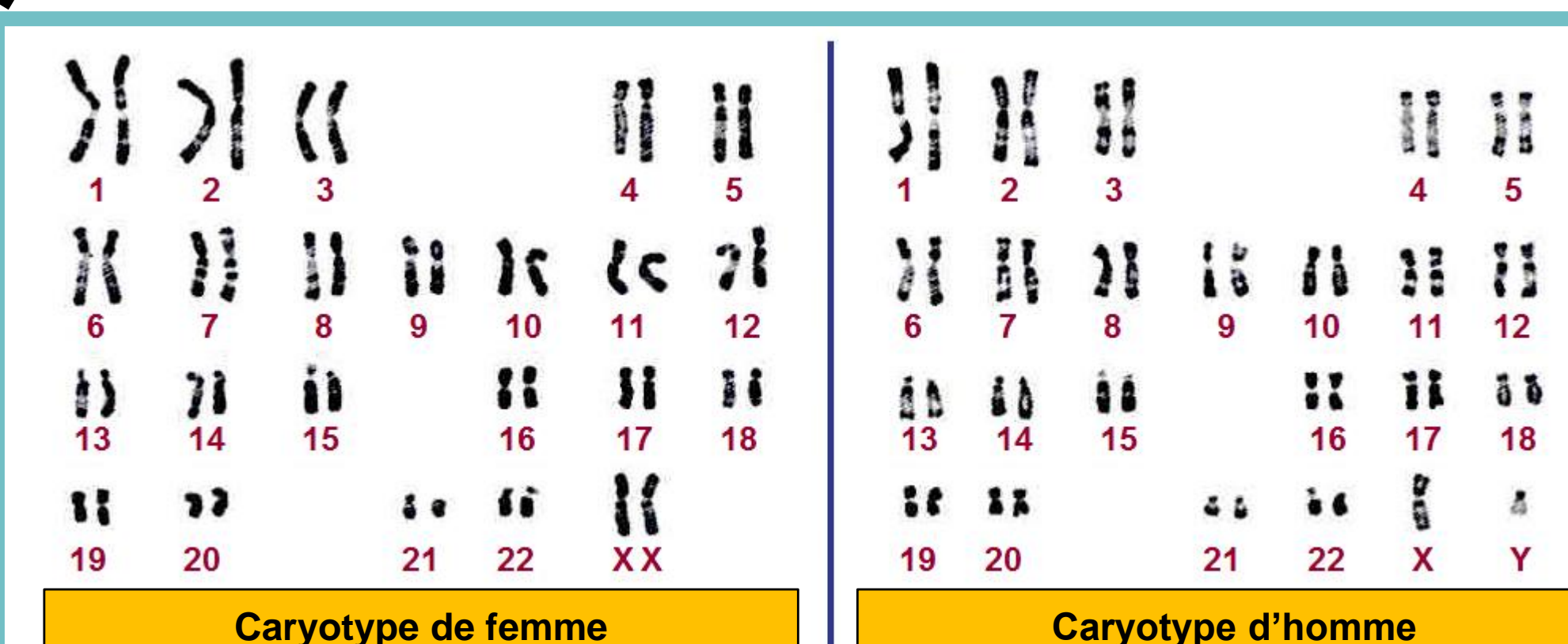
En 1953, Watson et Crick, avec la collaboration de Franklin et Wilkins, découvrent la structure de l'ADN: support de l'évolution et de l'hérédité. Watson et Crick ont découvert que cette molécule avait une structure en « double-hélice ».

Ils reçurent pour cette découverte le Prix Nobel de Médecine en 1962 (à l'exception de Franklin, décédée en 1958)

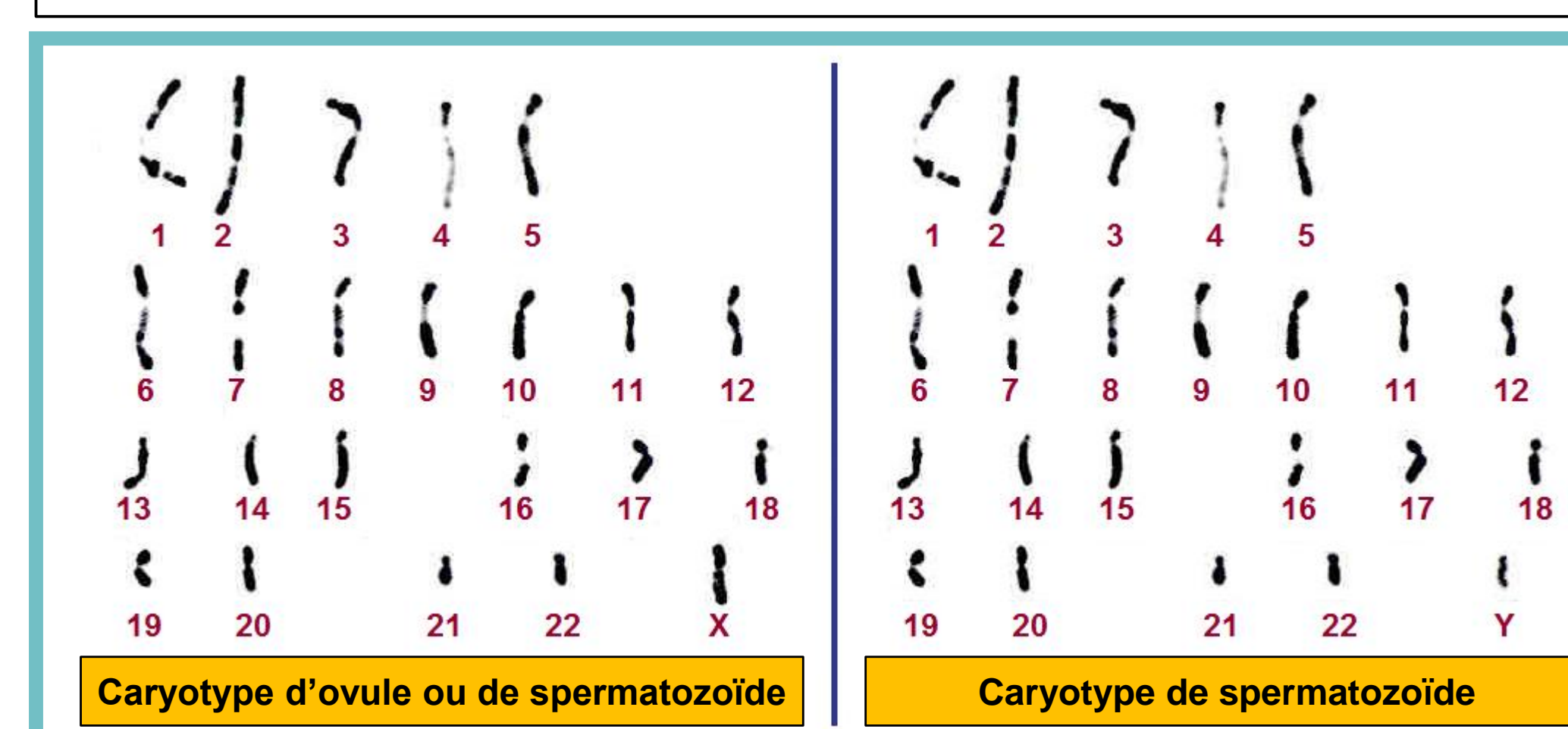
- Le **génome** est l'ensemble de l'information génétique d'un organisme.
- Le **gène** est l'unité de l'hérédité contrôlant un caractère particulier. Il s'agit d'un segment d'ADN contenant l'information nécessaire à la synthèse d'une molécule d'ARN qui peut conduire à la synthèse de protéines.
- L'**information génétique des parents**, contenue dans les gènes est transmise aux enfants selon certaines lois de l'hérédité. Les gènes se situent à un endroit précis sur un chromosome et déterminent la future séquence d'un **ARN** ainsi que son expression.



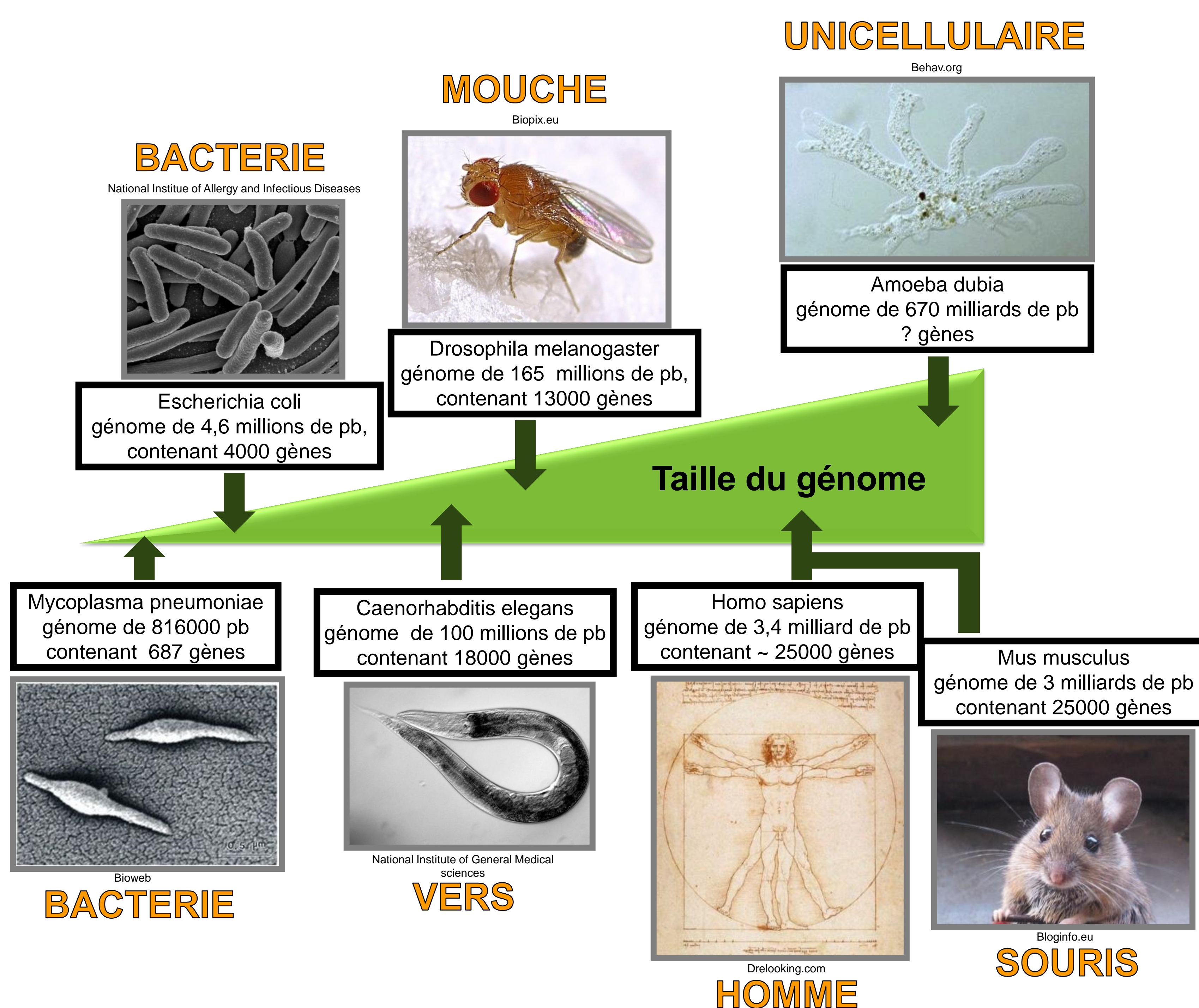
www.ccdmd.qc.ca/ri/cellule



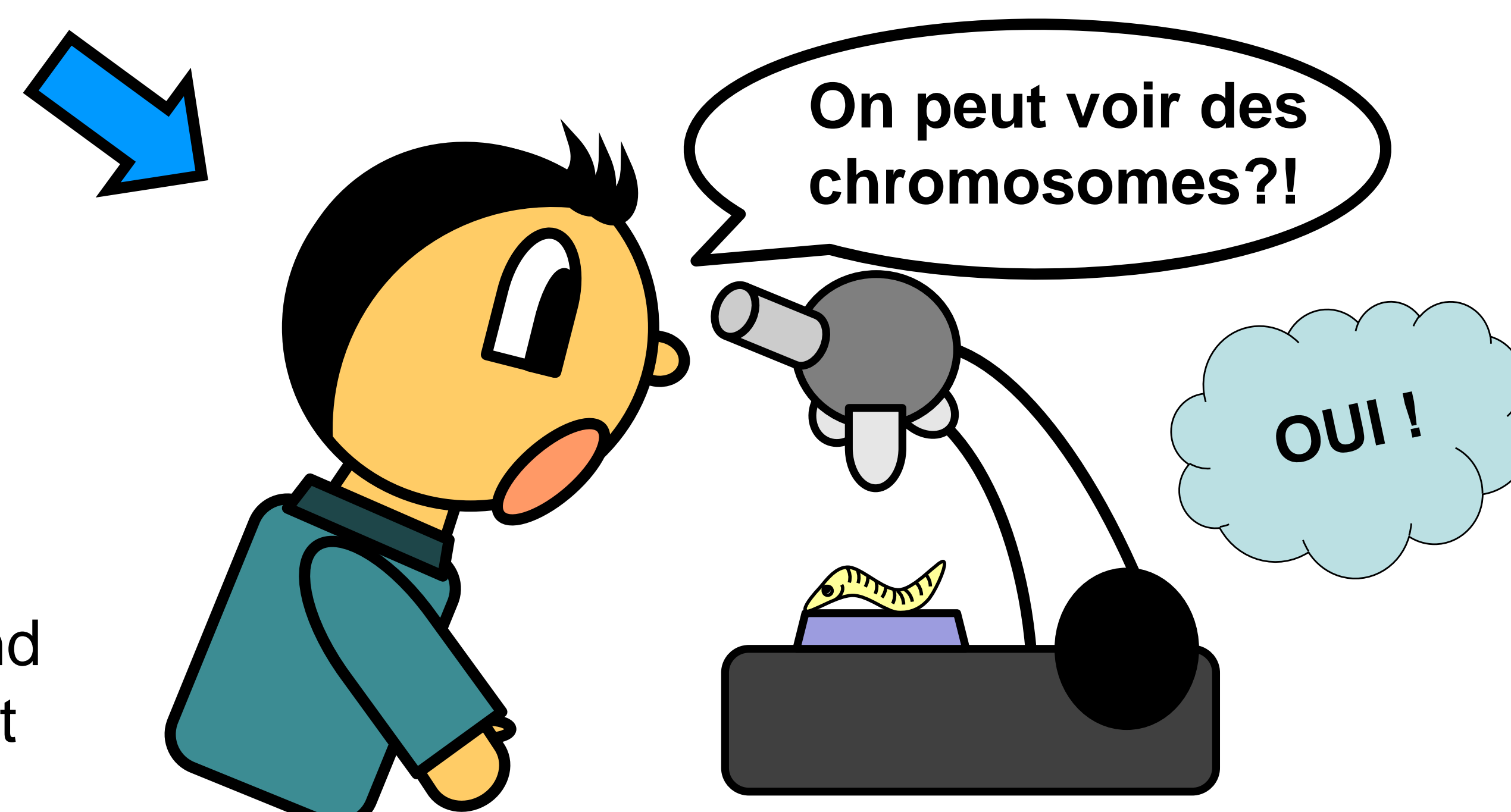
- Nous sommes des êtres **diploïdes**, c'est-à-dire que nous avons 2 copies de chaque chromosome (l'une venant de la mère et l'autre venant du père) dans toutes nos cellules exceptés nos gamètes.
- Ainsi les **ovules et spermatozoïdes (gamètes)** sont **haploïdes** puisque c'est par la combinaison des deux sexes que l'on retrouve la diploïdie.



Évolution et diversité du vivant
Professeur Jacques Gratton



- ✓ Dans chacune de nos cellules, environ 2 mètres d'ADN sont contenus dans un noyau de 10 à 20 micromètres.
- ✓ Pour un individu constitué de 1000 milliards de cellules, cela correspond à une longueur de 2 milliards de km soit 5000 fois la distance terre-lune et à une masse d'environ 6.5 grammes (± un morceau de sucre).

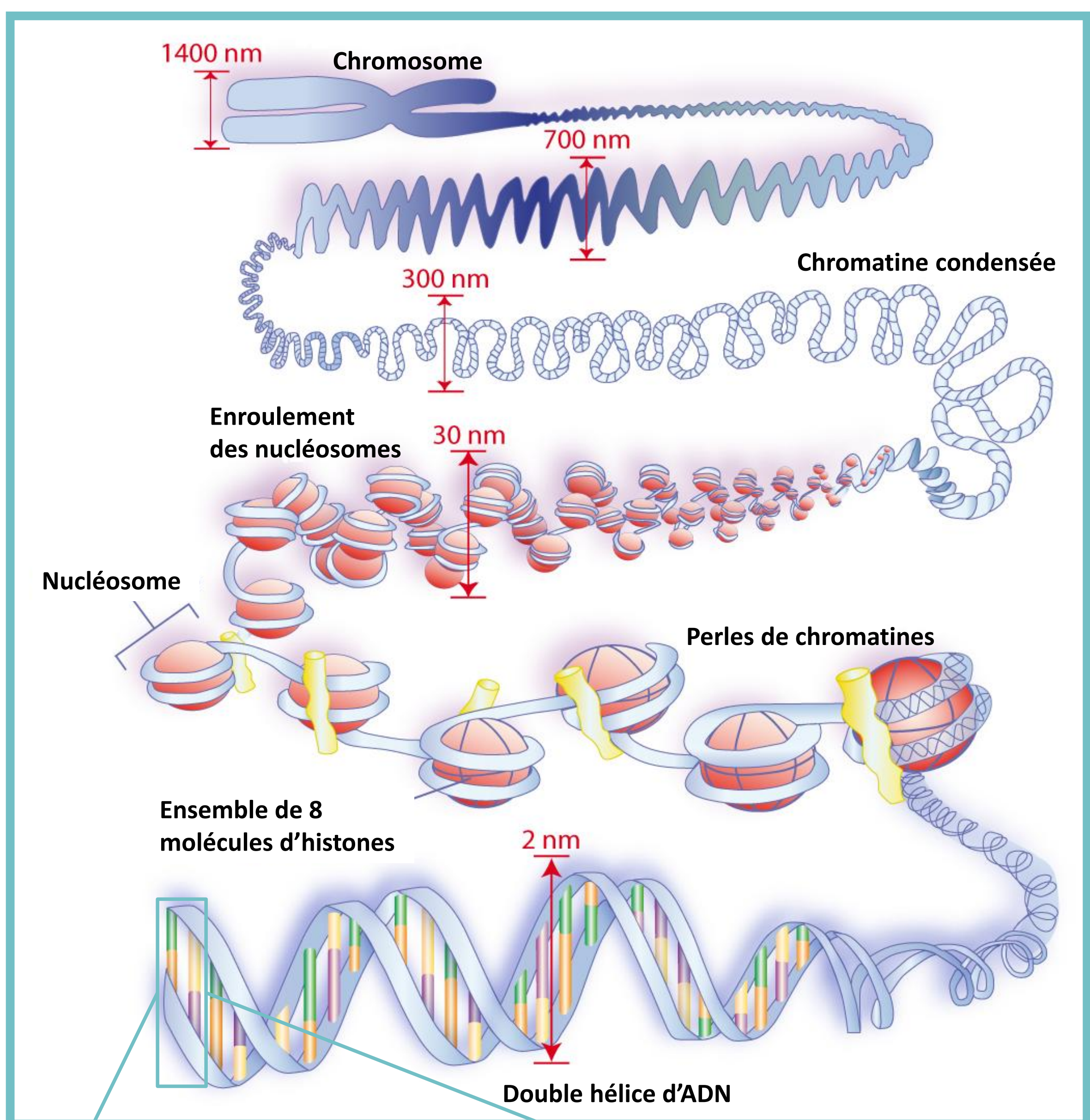


Sur la route du gène... et quand le gène dérape!

AKO S., ANTOINE M., DRESSEN C.

Sciences Biomédicales

L'ADN, ÇA TE GÈNE DE L'IGNORER ?



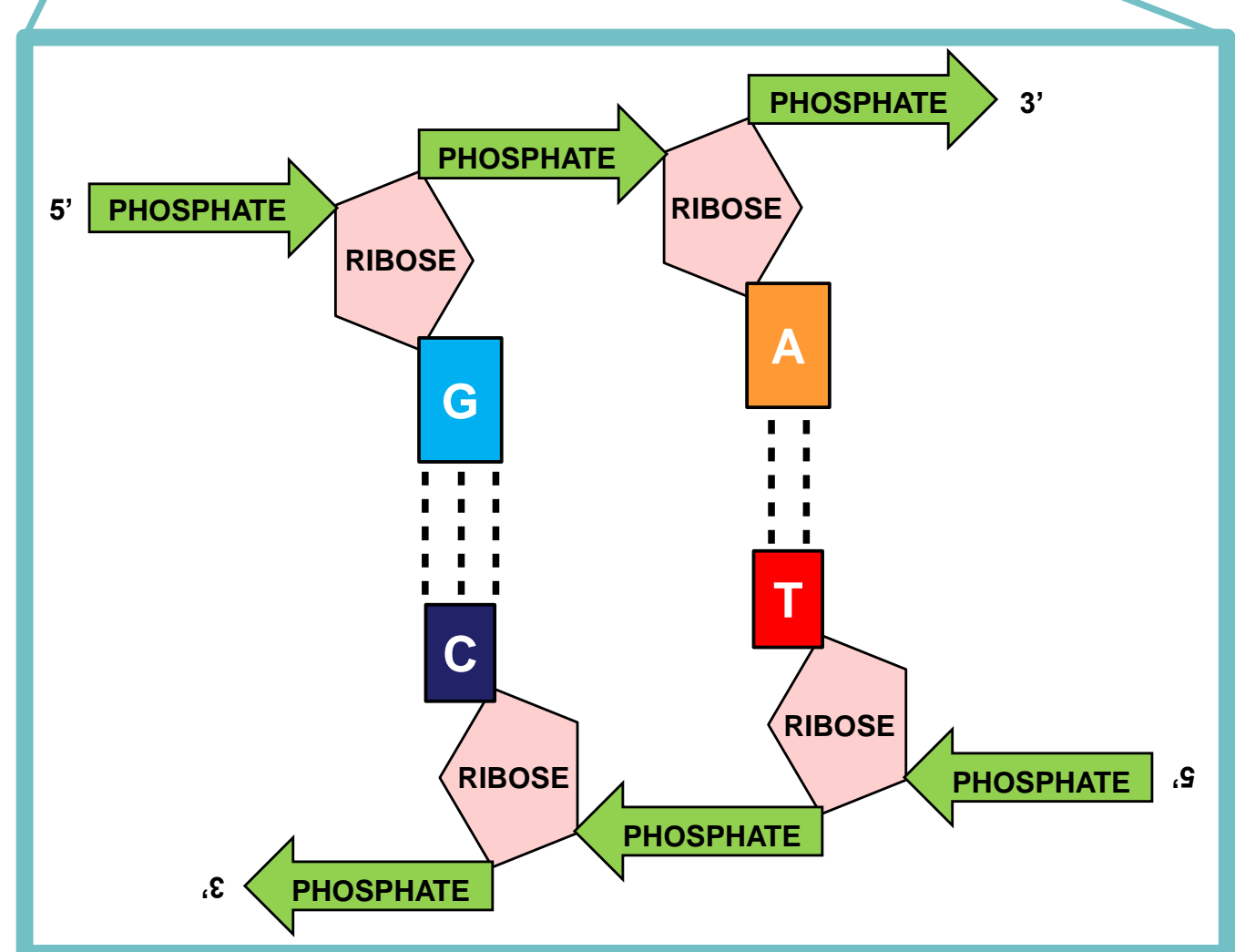
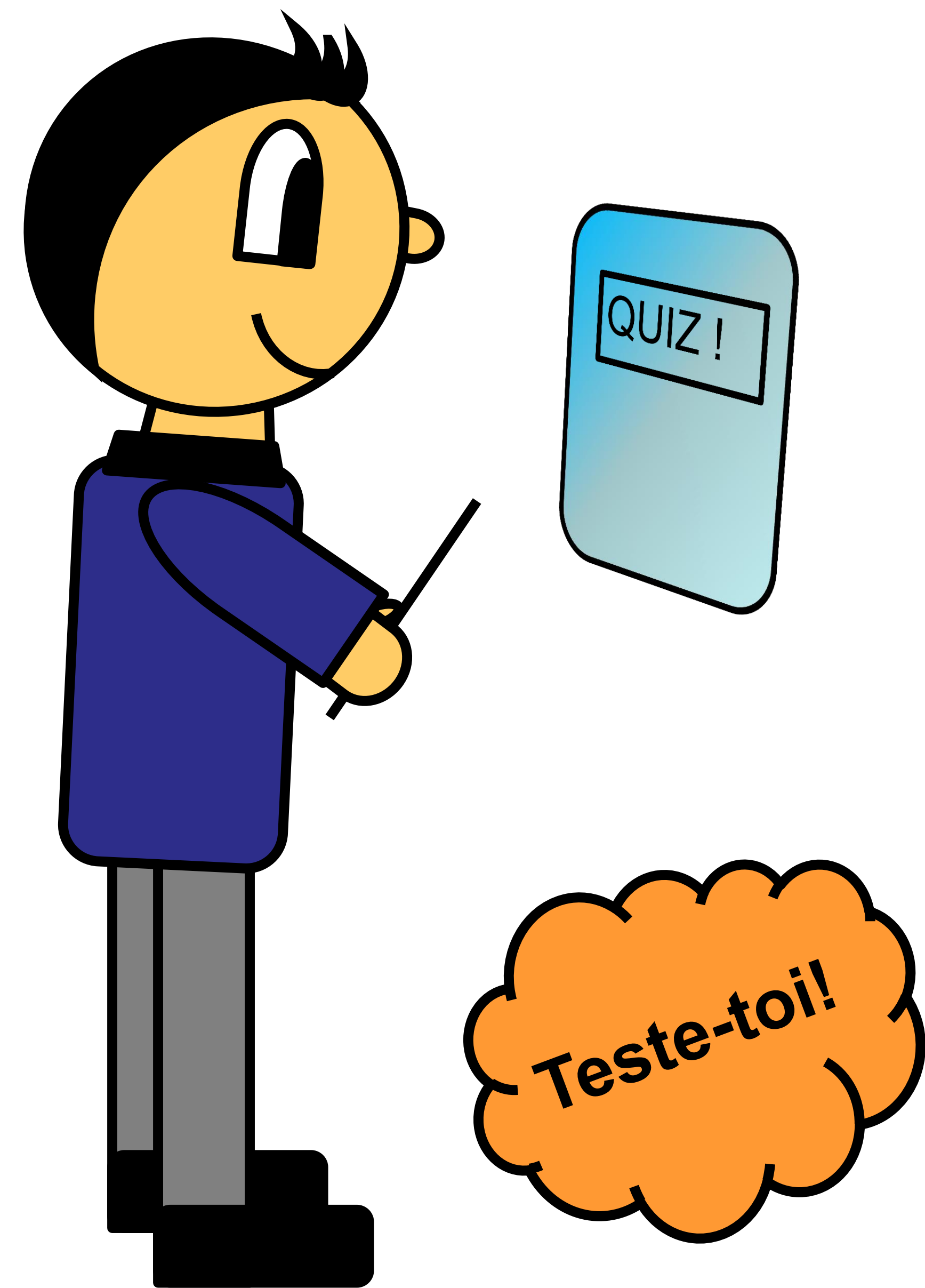
www.epitron.eu

Les chromosomes sont formés d'une longue molécule d'ADN, le support de l'information génétique. La **chromatine** a comme unité fondamentale le nucléosome qui est composé d'ADN et de protéines: les histones.

Structure de la double hélice d'ADN:

L'unité de base de cette molécule est le **nucléotide**:

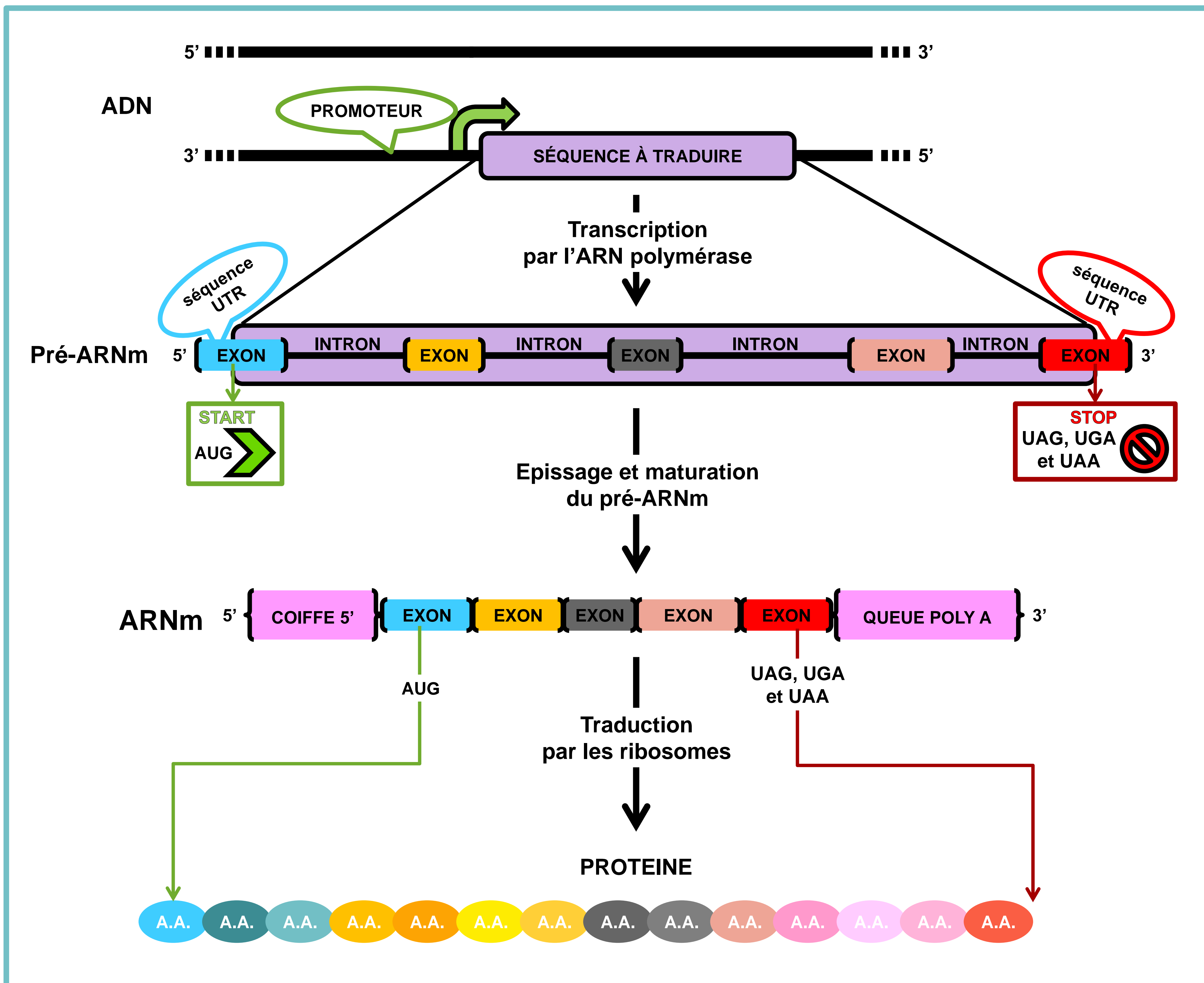
- Un sucre à 5 carbones, le **désoxyribose**
- Une des 4 bases azotées, liée au sucre:
 - **adénine (A)** et **guanine (G)**
 - **cytosine (C)** et **thymine (T)**
- Un **groupe phosphate** lié lui aussi au sucre



La synthèse des protéines débute dans le noyau par la transcription d'un des brins de l'ADN en un pré-ARNm.

Ce pré-ARNm va subir une maturation consistant en plusieurs étapes.

- 1) Ajout d'une coiffe en 5'
 - protection contre les nucléases
 - transport vers le cytosol
 - initiation de la traduction
- 2) Addition d'une queue polyA
 - protection contre les nucléases
 - stabilisation dans le cytosol
 - liaison de protéines spécifiques
- 3) L'épissage = conservation des exons dans lesquels se trouvent les parties codantes.



Cependant, dans le premier et le dernier exon, il existe une séquence non codante, la séquence UTR.

Ces séquences sont très importantes car elles participent à la stabilité de l'ARNm.

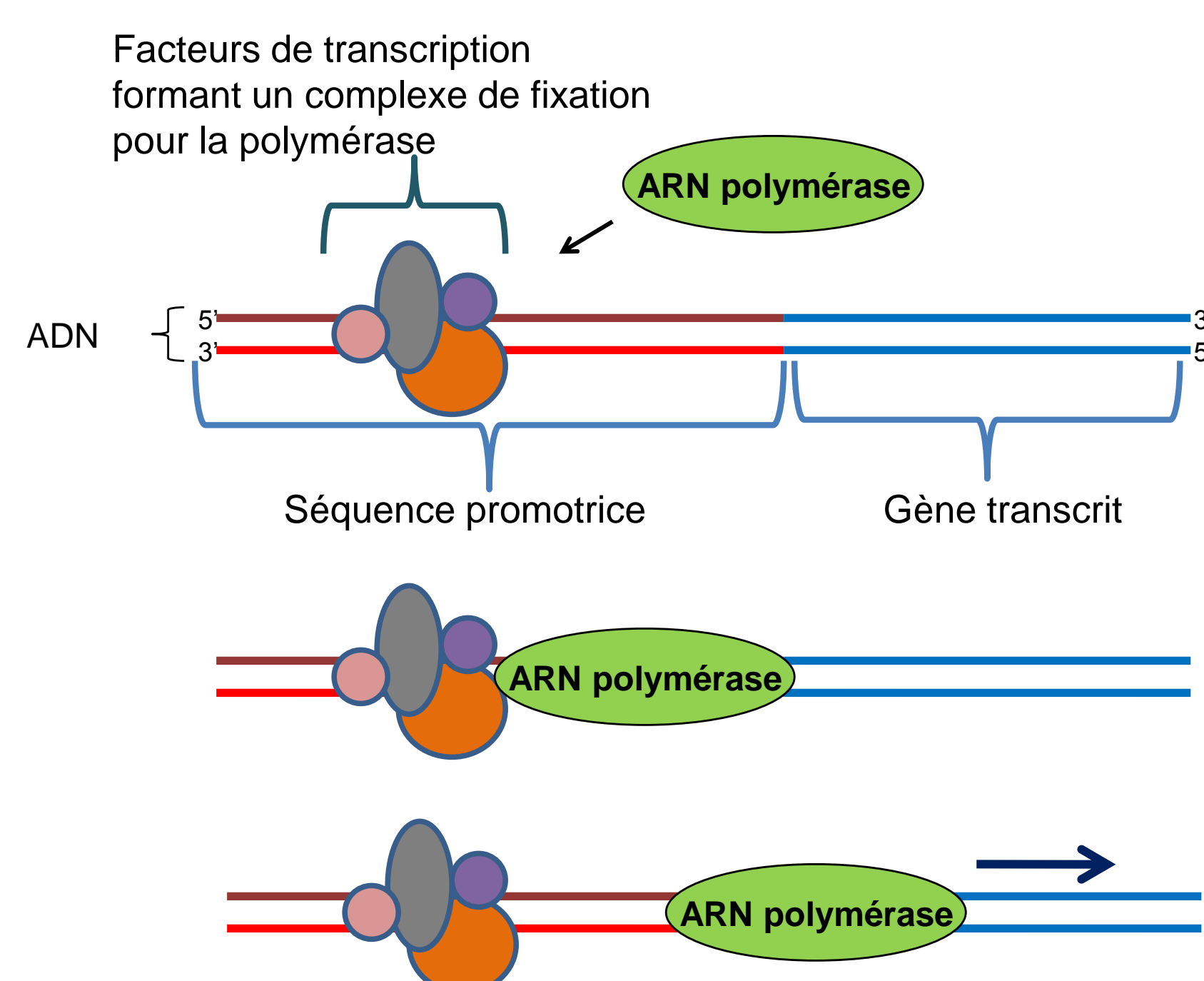
Sur la route du gène ... et quand le gène dérape!

Balde A.O., Koroglu H.
Sciences Biomédicales

De l'ADN à l'ARN : la transcription

Promoteur et contrôle de la transcription

La transcription correspond au recopiage de l'ADN en ARN par une polymérase. Seulement quelques % des ARN synthétisés vont servir à la production de protéines, ce sont les ARN codants (ARNm). La grande majorité des ARN font parties des ribosomes (ARN ribosomiaux), participent à la traduction (ARN de transfert) ou contrôlent l'expression des gènes (exemple: l'ARN Xist).



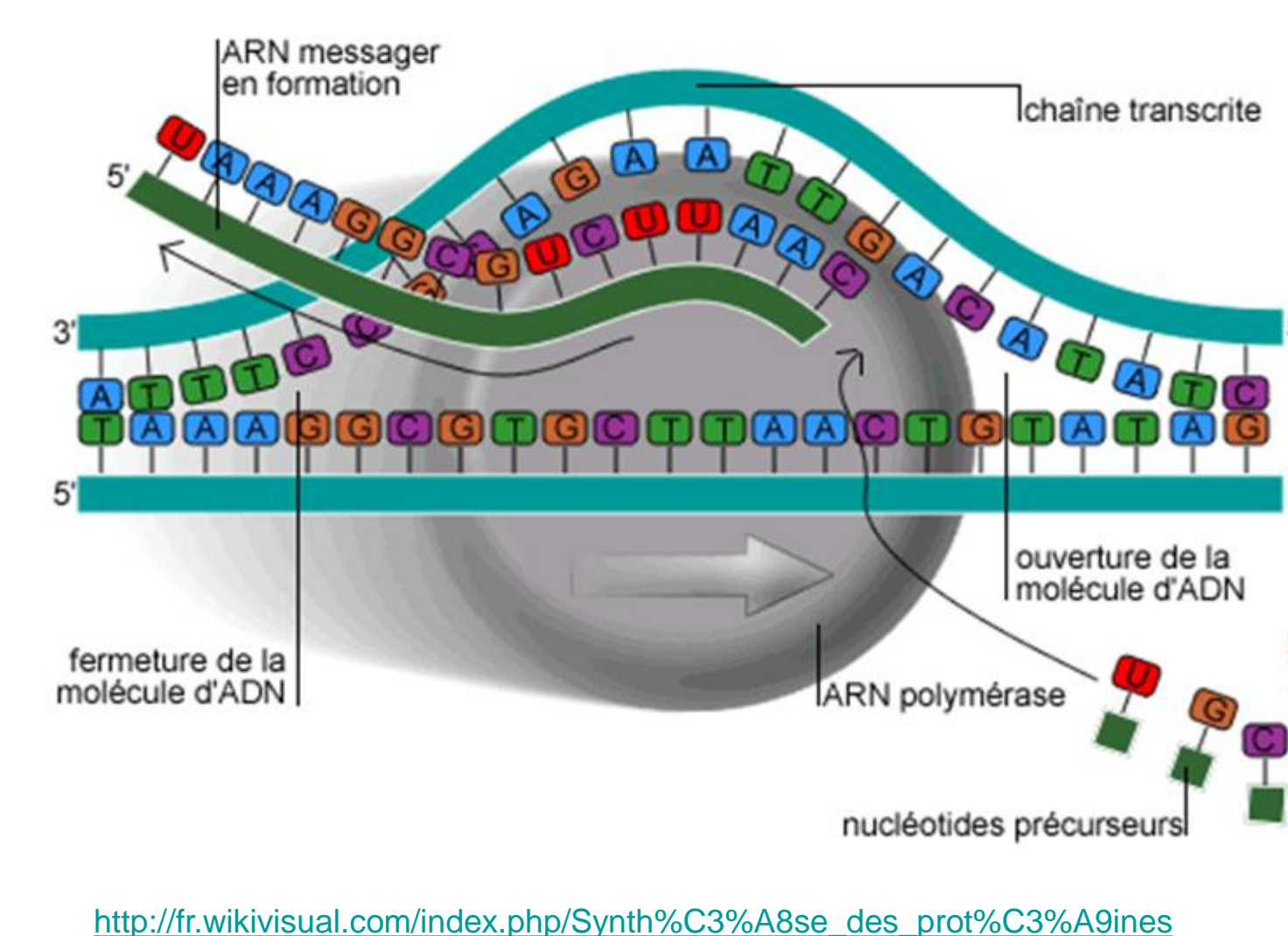
L'activité de l'ARN polymérase est contrôlée par la présence de protéines appelées facteurs de transcription, qui reconnaissent des séquences particulières de l'ADN et s'y fixent. La région sur laquelle se lient les facteurs de transcription est appelée « promoteur ».

Toutes les cellules de notre corps possèdent le génome entier, néanmoins tous les gènes ne sont pas exprimés dans tous les tissus.

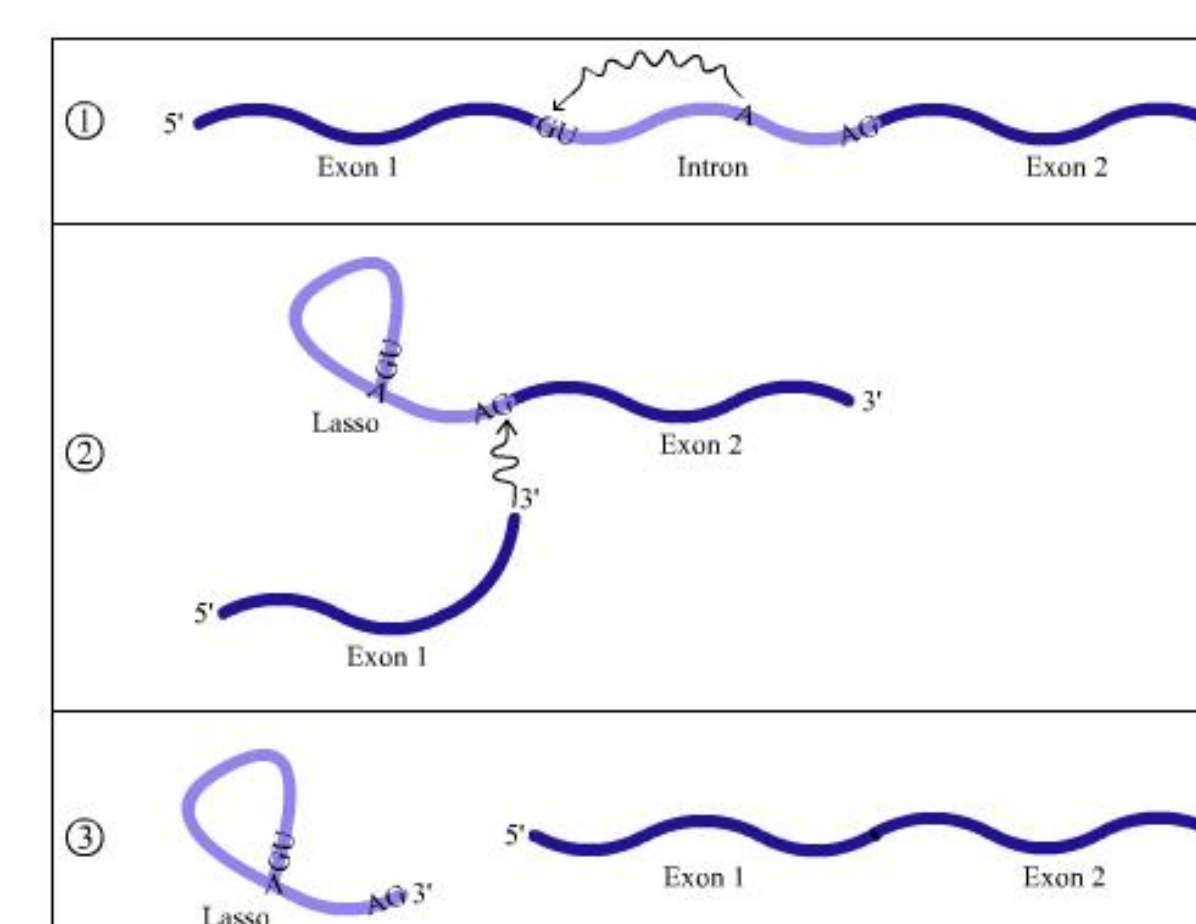
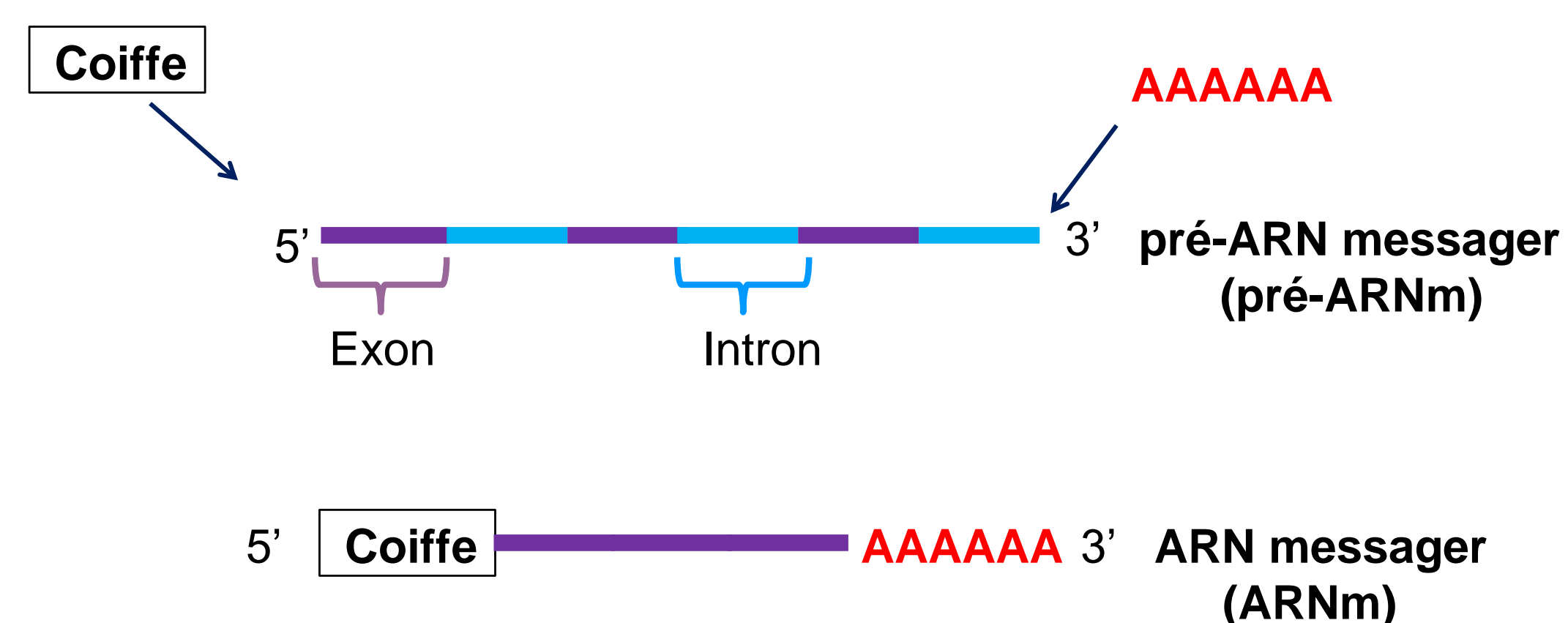
Cela s'explique par la présence ou l'absence de certains de ces facteurs de transcription dans les différents tissus.

La polymérase va synthétiser un brin d'ARN en ajoutant des nucléotides (A, U, C, G) complémentaires aux nucléotides (T, A, G, C) contenus dans l'ADN qu'elle transcrit.

La terminaison est assurée par des signaux spécifiques dont le signal de polyadénylation AAUAAA. La polymérase est libérée après ce motif sous l'action de divers facteurs. La transcription proprement dite est terminée mais l'ARN obtenu n'est pas fonctionnel pour autant et doit encore subir l'étape de maturation.



Maturation de l'ARNm



Une coiffe est ajoutée en 5' et une queue poly A est ajoutée en 3' : leur rôle est de protéger l'ARN de la dégradation.

Dans nos gènes, il y a des introns et des exons. Les parties qui seront traduites en protéine se trouvent dans les exons, les introns sont éliminés lors de l'épissage. Les coupures dans l'ARN se font à des endroits très précis. Les exons sont finalement reliés entre eux pour former l'ARNm mature, qui code pour la protéine complète.

Sur la route du gène ... et quand le gène dérape!

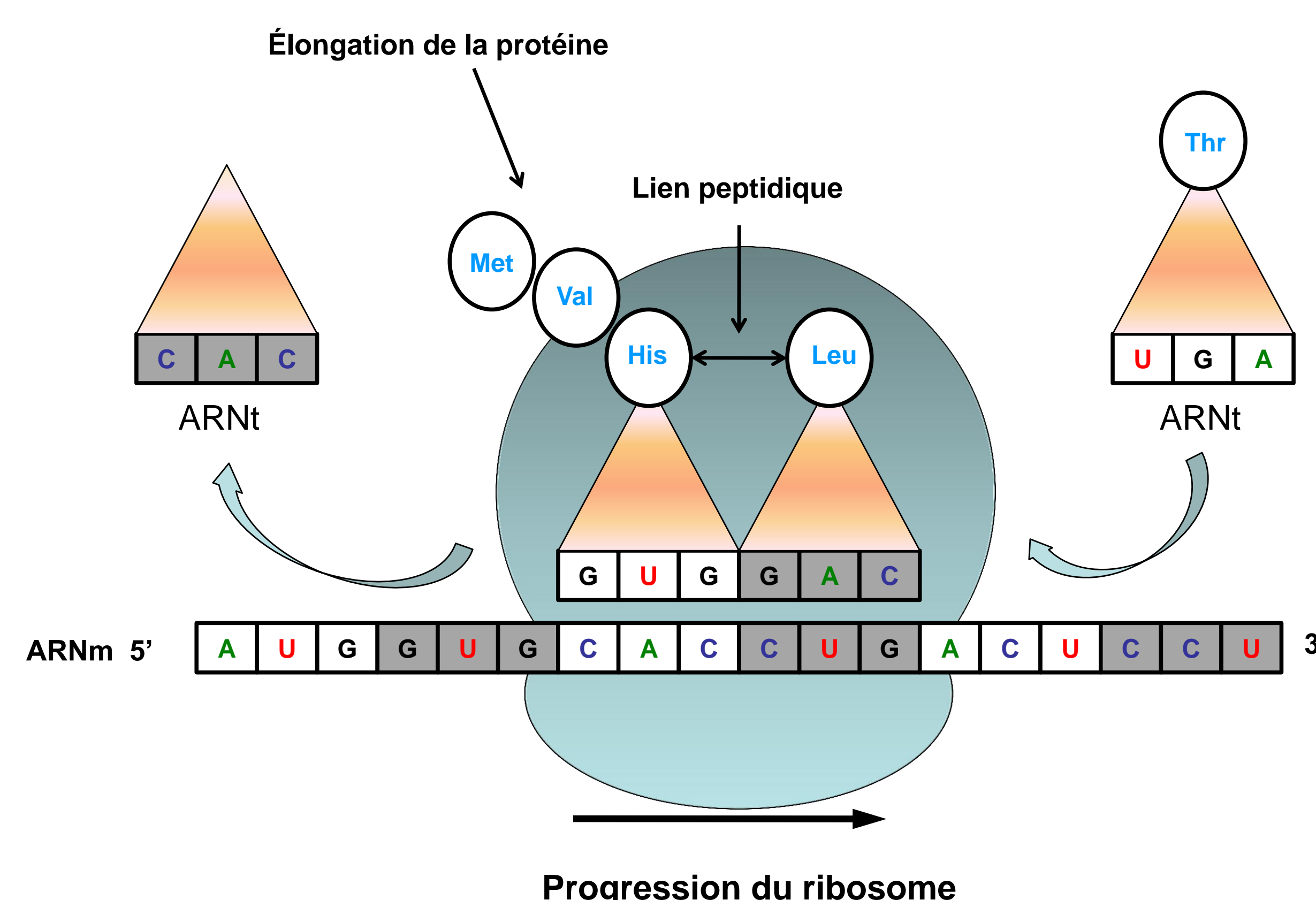
HYERNAUX B., MBUYI M. G., TSHIBANGU T. M-J.
Sciences Biomédicales

De l'ARNm à la protéine: la traduction

L'ARN messager (ARNm) mature quitte le noyau pour se rendre dans le cytoplasme où il va être traduit en protéine. La traduction correspond au décodage de l'information portée par l'ARNm (séquence de nucléotides) en protéine (séquence d'acides aminés). Les acides aminés vont se succéder dans l'ordre imposé par les nucléotides dans l'ARNm pour donner naissance à la protéine. Le passage du gène à la protéine fait intervenir un système de correspondance que l'on appelle **code génétique**.

La traduction se fait en 3 étapes :

- 1) **Initiation**: à partir de l'extrémité 5' de l'ARNm, le ribosome se déplace jusqu'à ce qu'il rencontre le codon initiateur AUG qui code pour la méthionine et s'y fixe.
- 2) **Élongation**: le ribosome parcourt le brin d'ARNm et ajoute un à un les acides aminés apportés par les ARN de transfert (ARNt). L'ARNt joue le rôle d'adaptateur entre la séquence nucléique et l'acide aminé correspondant. En effet, chacun des 20 acides aminés est porté par un ARNt différent. Chaque ARNt reconnaît le groupe de 3 nucléotides (codon) spécifique de l'acide aminé qu'il transporte.
- 3) **Terminaison**: la synthèse de la protéine s'arrête lorsque le ribosome atteint un codon STOP (UAG ou UAA ou UGA).



LE CODE GENETIQUE :

	U	C	A	G
U	UUU Phénylalanine UUC alanine UUG Leucine UUA	UCU Sérine UCC UCA UCG	UAU Tyrosine UAC UAA STOP UAG	UGU Cystéine UGC UGA STOP UGG Tryptophane
C	CUU Leucine CUC CUA CUG	CCU Proline CCC CCA CCG	CAU Histidine CAC CAA Glutamine CAG	CGU Arginine CGC CGA CGG
A	AUU Isoleucine AUC AUA AUG Méthionine	ACU Thréonine ACC ACA ACG	AAU Asparagine AAC AAA Lysine AAG	AGU Sérine AGC AGA Arginine AGG
G	GUU Valine GUC GUA GUG	GCU Alanine GCC GCA GCG	GAU Acide aspartique GAC GAA Acide glutamique GAG	GGU Glycine GGC GGA GGG

Des erreurs peuvent apparaître dans la séquence de l'ADN:

- un ou des nucléotides peuvent être insérés ou supprimés
- un ou des nucléotides peuvent être remplacés par d'autres nucléotides.

Si ces modifications, appelées **mutations**, surviennent au niveau des séquences impliquées dans la synthèse des protéines, celles-ci peuvent être modifiées.

Tous les types de mutation n'ont pas les mêmes conséquences au niveau de la protéine:

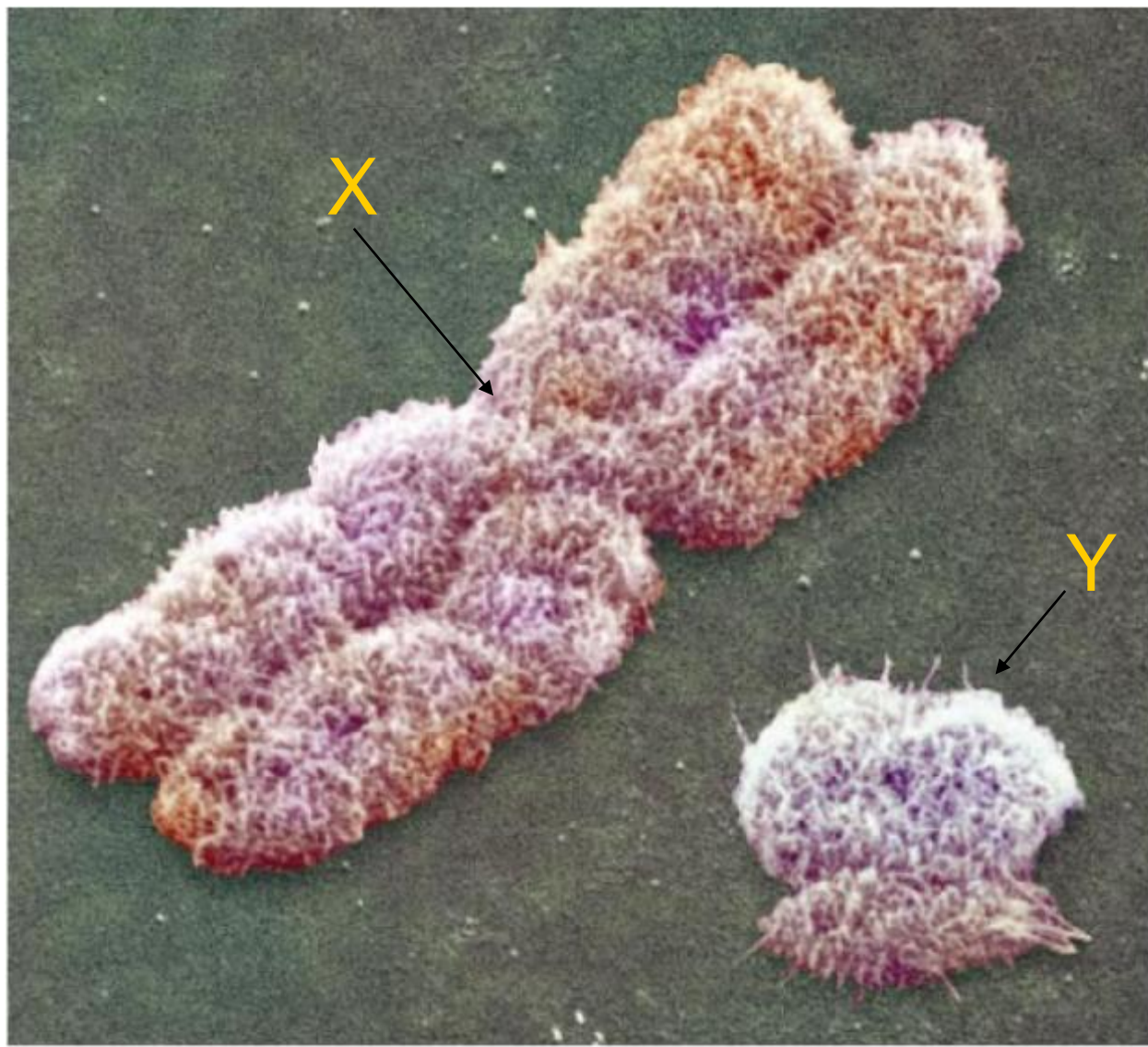
β-globine normale:	ARNm	AUG GUG CAC CUG ACU CCU GAG GAG AAG UCU GCC ... CAG ... UAA
	Protéine	Met Val His Leu Thr Pro Glu Glu Lys Ser Ala ... Gln ... STOP
		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 ... 39 ... 148
Délétion d'une base → β-globine anormale	ARNm	AUG GUG CAC CUG ACU CCU GAG GGA AGU CUG ... UAG
	Protéine	Met Val His Leu Thr Pro Glu Gly Ser Leu ... STOP
		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ... 19
Substitution d'une base → β-globine anormale	ARNm	AUG GUG CAC CUG ACU CCU GAG GAG AAG ... UAG
	Protéine	Met Val His Leu Thr Pro Glu Glu Lys ... STOP
		1 2 3 4 5 6 7 8 9 ... 39
	ARNm	AUG GUG CAC CUG ACU CCU GUG GAG AAG ... UAA
	Protéine	Met Val His Leu Thr Pro Val Glu Lys ... STOP
		1 2 3 4 5 6 7 8 9 ... 148

Sur la route du gène... et quand le gène dérape!

MATHIAH N., MINSART C.
Sciences Biomédicales

Les femmes ont-elles un avantage?

Chromosomes sexuels X et Y



Nature (2003)

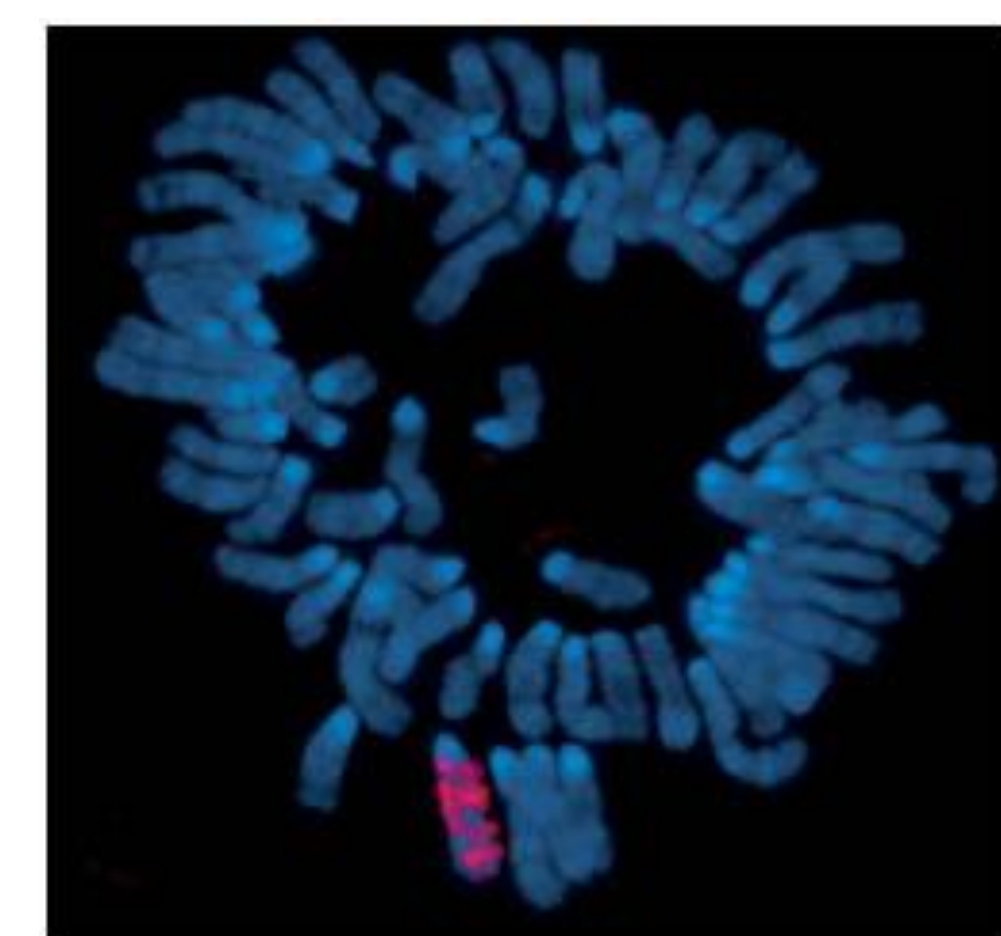
1. Et si le sexe « faible » n'était pas si faible ?

Les hommes ont un chromosome X et un chromosome Y, plus petit et plus pauvre en gènes. Les femmes ont deux chromosomes X.

Les femmes auraient-elles donc un avantage génétique par rapport aux hommes? Heureusement pour ces derniers, la nature a mis en place un mécanisme qui permet de rétablir l'équilibre génique entre les femmes et les hommes : c'est ce qu'on appelle **l'inactivation du chromosome X**.

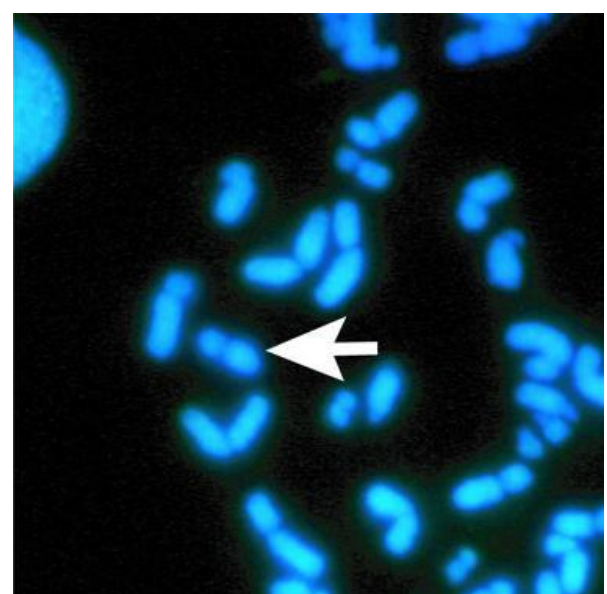
2. Un outil crucial pour la cellule: les ARN non-codants.

La plupart des ARN produits par la cellule sont des ARN NON-CODANTS, c'est-à-dire qu'ils ne seront pas traduits en protéine. Initialement leur rôle était inconnu, ce qui leur avait valu le surnom d'ARN « poubelle ». Il s'est avéré par la suite qu'ils ont diverses fonctions très importantes, dont la régulation de l'expression des gènes → c'est bien un ARN de ce type qui est impliqué dans le processus d'inactivation du X.



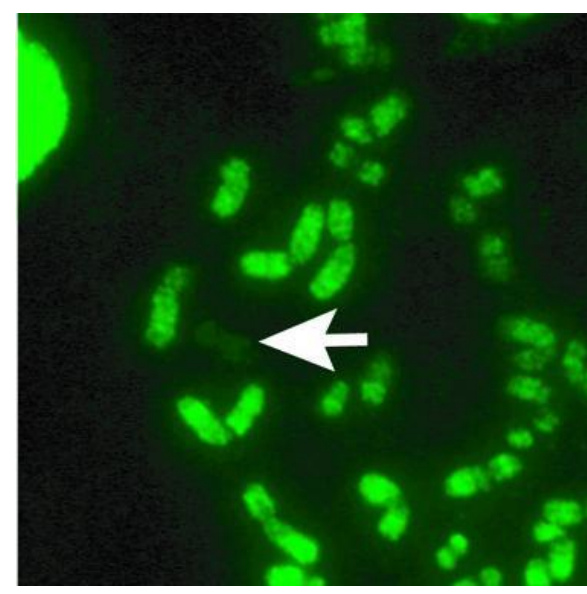
Chromosome X recouvert par l'ARN Xist (en rouge).

Genetic Imprinting and X Inactivation (Theresa Phillips & Ingrid Lobo; 2008)

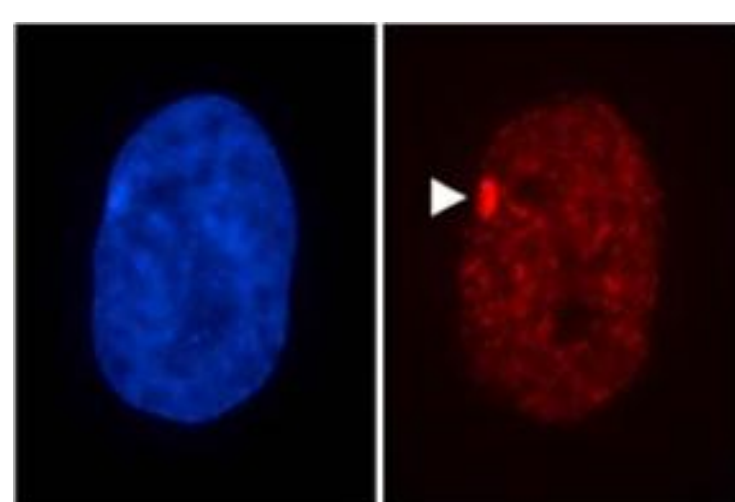


Gartler et al., BMC Biology 2004,2:21

Mise en évidence de tous les chromosomes par coloration de l'ADN



Le chromosome X inactivé n'est pas détecté comme chromosome actif



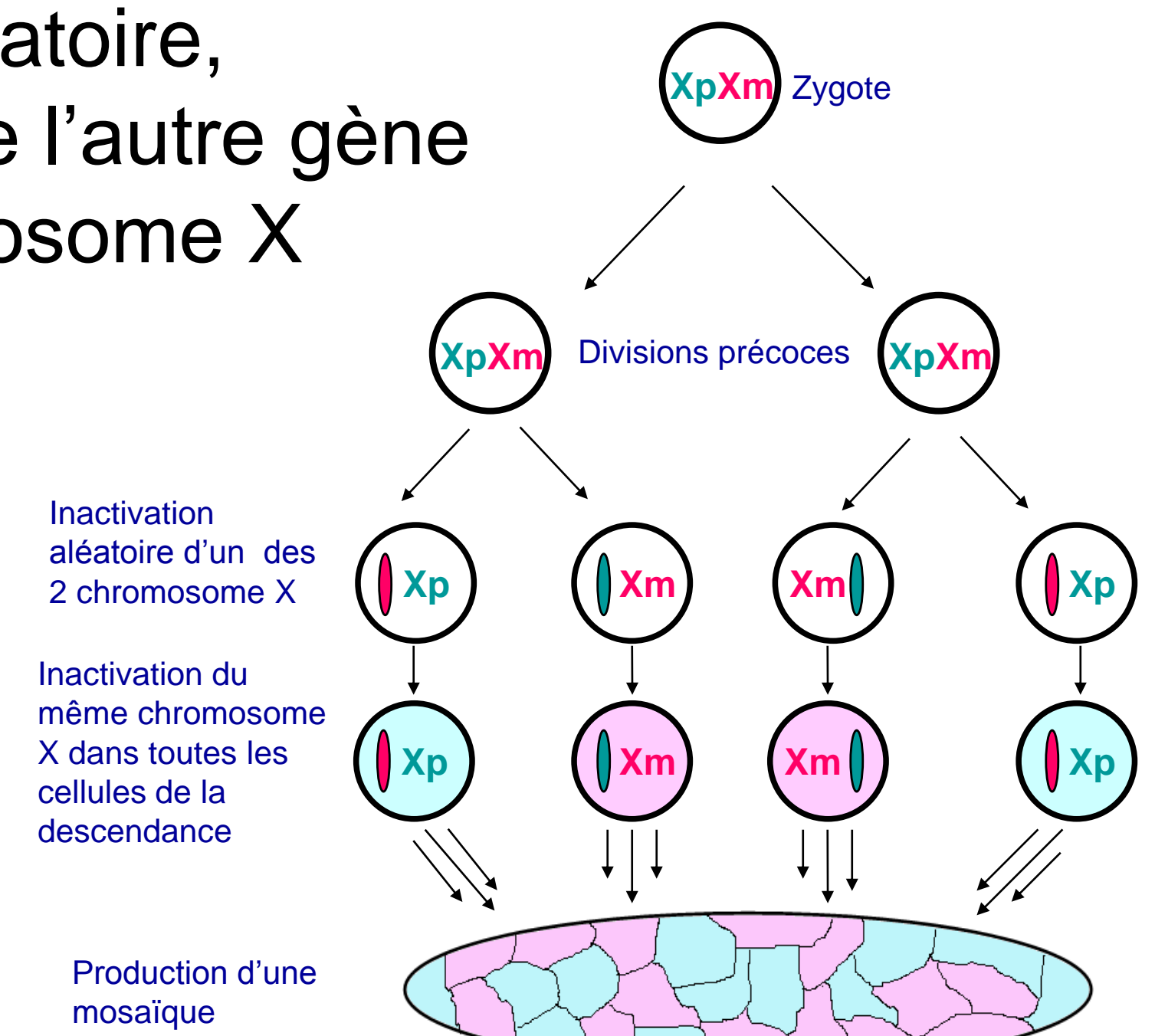
www.abcam.com/Histone-H3-tri-methyl-K27 antibody

Visualisation du corpuscule de Barr, correspondant au chromosome X inactif dont la chromatine est condensée.

3. Comment se déroule l'inactivation du chromosome X?

Chaque chromosome X porte un gène Xist. De manière aléatoire, l'expression d'un de ces gènes Xist sera inhibée, tandis que l'autre gène Xist sera transcrit. L'ARN Xist produit va recouvrir le chromosome X dont il est issu, entraînant l'inactivation de ce chromosome. Suite à cette inactivation, la chromatine va se condenser et les gènes ne seront plus transcrits.

Cette étape se passe au cours du développement embryonnaire: chaque cellule va subir une inactivation d'un des deux X, et va transmettre cette information à ses cellules filles. On peut donc en déduire que les femmes sont, en général, des mosaïques vivantes



D'après: Sex Détermination, Chromosome and Mosaicism (Dr Jamie Love; 2002-2005)

4. Un exemple familial ronronne peut-être à vos pieds...

De nombreux gènes gouvernent la couleur du pelage. Chez le chat, l'un d'entre eux est localisé sur le chromosome X et existe sous deux variantes (ou allèles), l'une codant pour la couleur noire, l'autre pour la couleur orange.

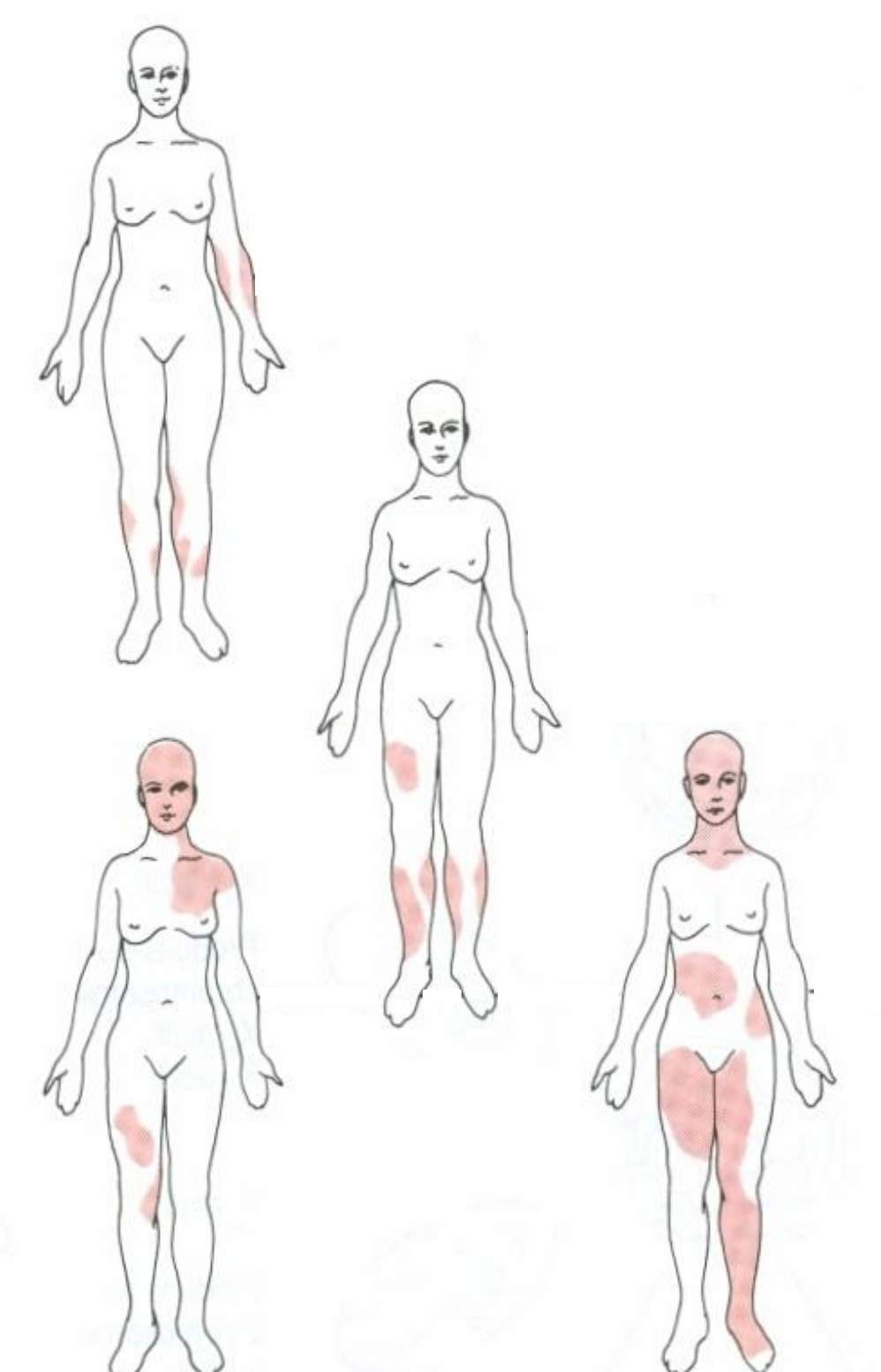


www.chez 5 tigron.forumchti.com

Les mâles (XY) porteurs de ce gène sont toujours uniformément colorés, tout noirs ou tout orangés selon l'allèle porté par le X hérité de la mère. Chez les femelles homozygotes, la couleur du pelage est aussi uniforme.



www.felinomania.com



Cours génétique médicale (G. Vassart; ULB 2008-2009)

Les femelles hétérozygotes, possédant l'allèle d'origine maternelle (Xm) et celui d'origine paternelle (Xp), sont donc bicolores, tachetées de noir et d'orange. → pelage mosaïque selon que le territoire concerné exprime l'allèle Xm ou Xp.



felis-world.kazeo.com



Heureusement, le mosaïcisme ne se voit pas chez les femmes!

Sur la route du gène ... et quand le gène dérape!

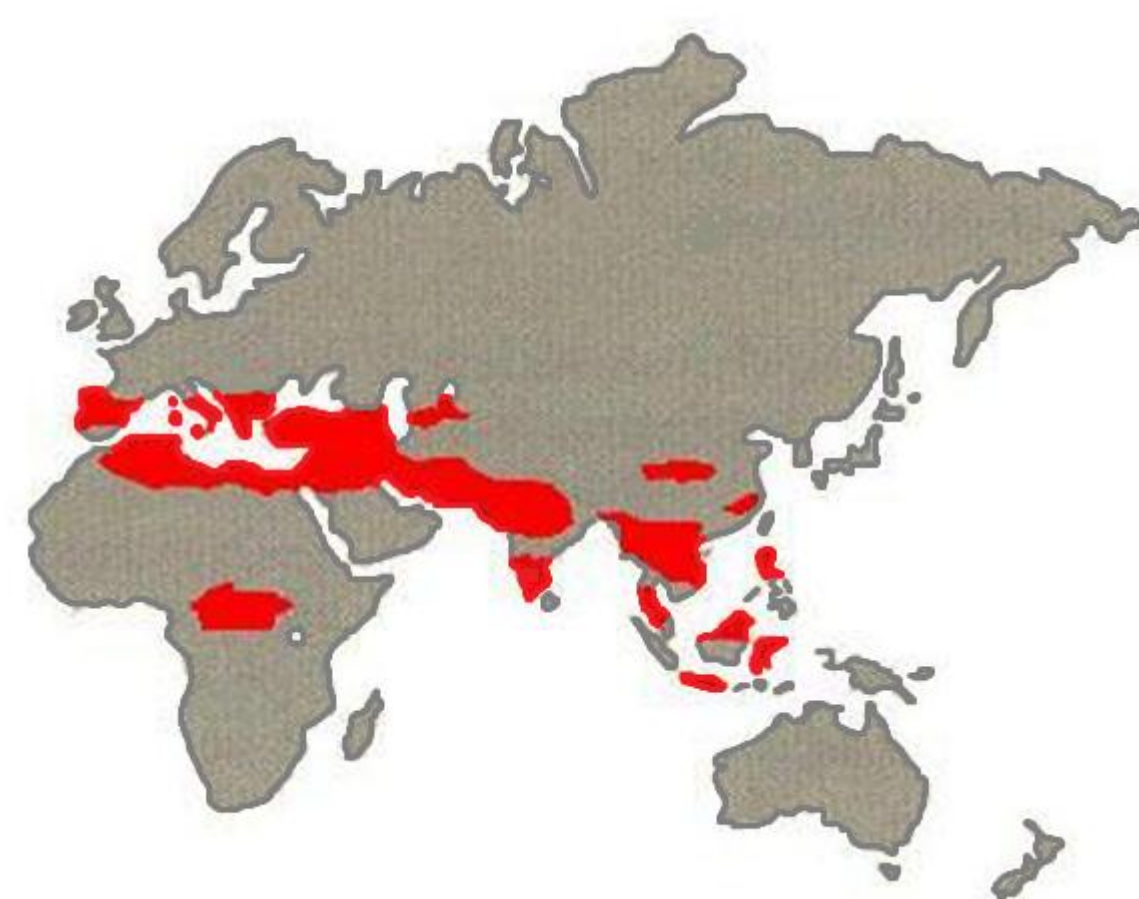
Courtequisse E., Van Damme M., Van Eeckhout N.
Sciences biomédicales

La β -thalassémie: quand on se fait du mauvais sang!

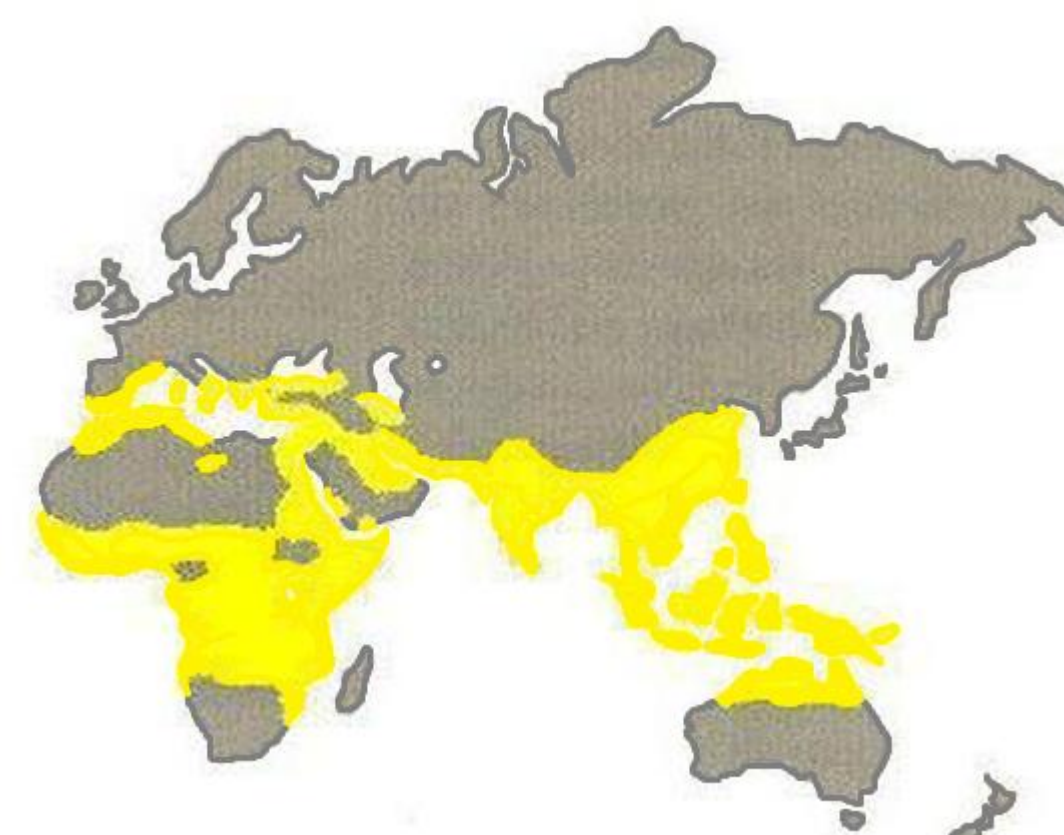
1. Origine et cible

La thalassémie (étymologie : thalassa = la mer) est une maladie du sang principalement répandue sur le pourtour du bassin méditerranéen.

Elle touche l'hémoglobine, la protéine essentielle au transport de l'oxygène dans l'organisme. Elle peut cependant avoir un rôle protecteur contre la malaria dans le sens que les globules rouges malades sont moins accueillants pour le parasite.



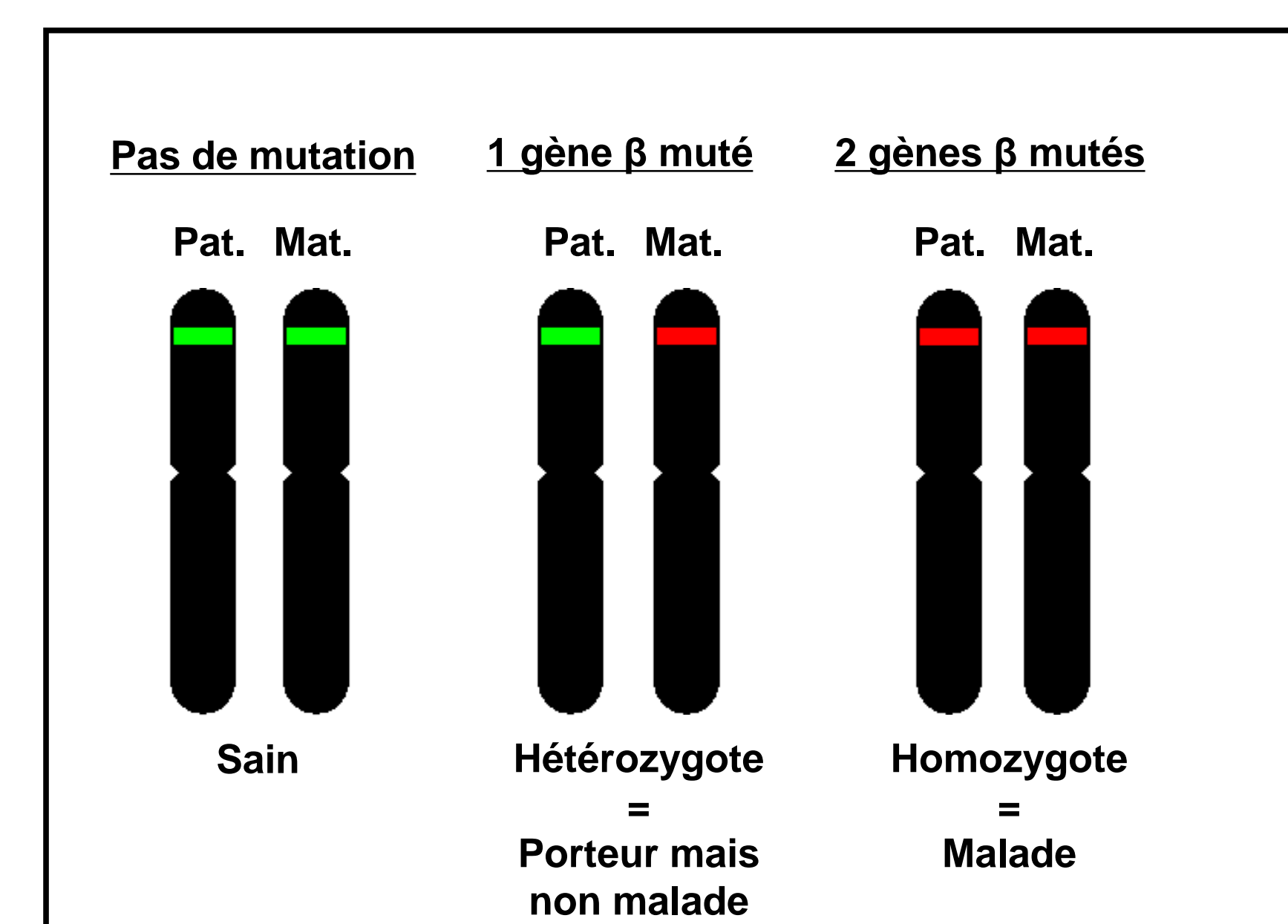
Répartition géographique de la β - Thalassémie



Répartition géographique de la malaria.

La protéine principale du globule rouge est l'**hémoglobine**. Elle transporte l'oxygène aux organes. Sa capacité à capter et à libérer de l'oxygène est due à la coopération de ses 4 « parties » appelées sous-unités (2 α -globine et 2 β -globine). La β -thalassémie est une anomalie héréditaire récessive qui affecte les sous-unités β de l'hémoglobine en effet la présence de mutations au sein du gène de la β -globine entraîne une diminution ou une production nulle de la protéine. Un individu ayant 1 gène β -globine muté et 1 gène β -globine normal (hétérozygote), sera porteur alors qu'un individu ayant les 2 gènes β -globine mutés (homozygote) sera malade. La gravité de la maladie dépendra de la mutation et de son implication dans la quantité de protéines produites.

β^+ : production réduite de β -globine
 β^0 : production nulle de β -globine



2. Effets

- Microcytose (globules rouges plus petits)
- Anémie → comme il n'y a pas assez de chaînes bêta, les chaînes alpha se lient et forment une hémoglobine anormale α_4 . Celle-ci va précipiter et fragiliser la membrane de l'érythroblaste, qui sera détruit. Lors de sa mort, le globule rouge va libérer le fer qu'il contenait. Ce dernier étant très toxique lorsqu'il est en excès, va causer les principales atteintes organiques. La destruction des globules rouges causera l'anémie.

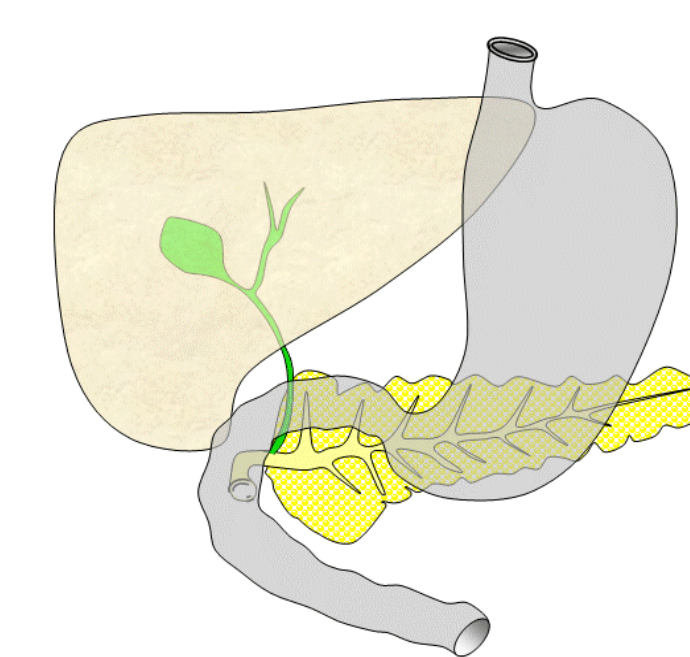
Pour palier à cette déficience en globules rouges, la moelle va en augmenter la production, ce qui donnera naissance à un cercle vicieux où la moelle va grandir de plus en plus jusqu'à déformer les os comme ceux de la voûte crânienne, par exemple.

De plus, d'autres organes qui fabriquaient l'hémoglobine chez le fœtus vont se remettre en service → augmentation de la taille de la rate (splénomégalie) et du foie (hépatomégalie).

Hépatomégalie et splénomégalie



Source: WHOTDR Image Collection



Bloque la production d'insuline



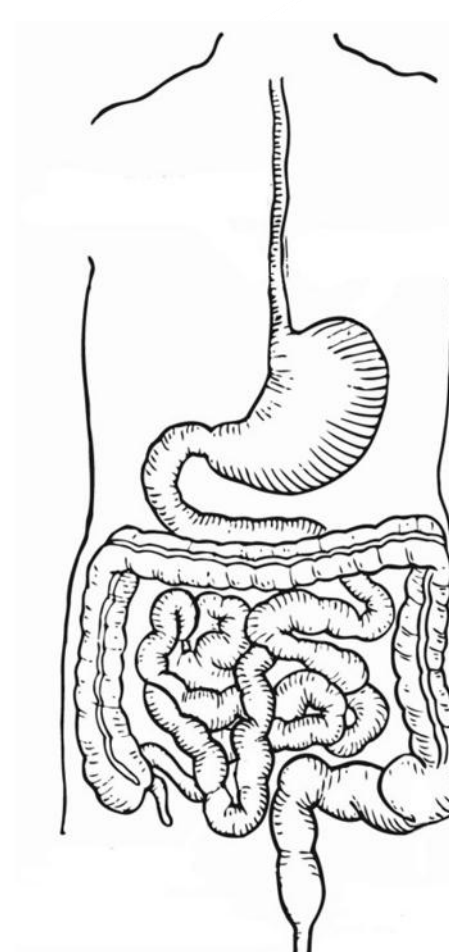
Dépôt de fer dans les articulations

Problèmes endocriniens (hypothalamus)

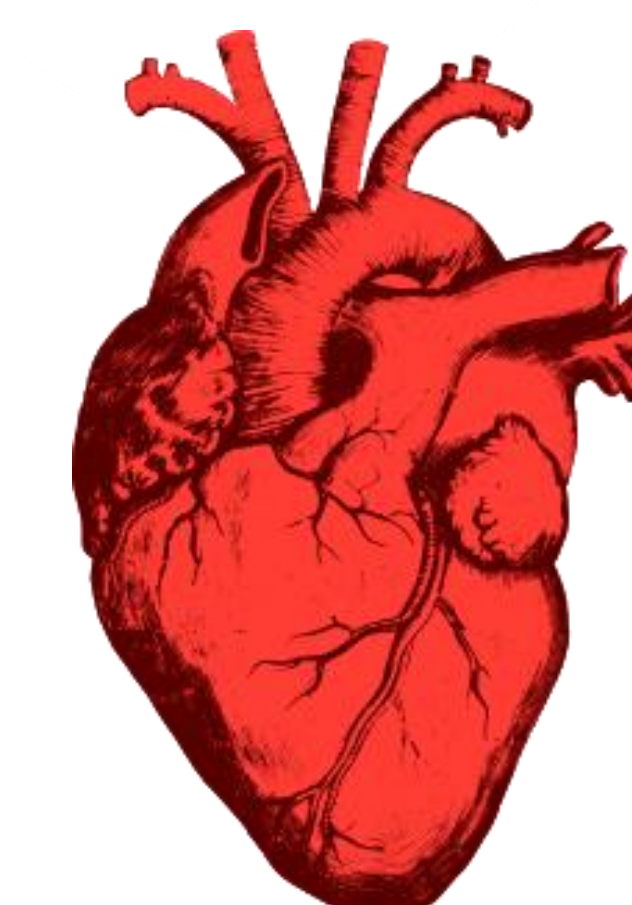


Dépôt de fer dans tous les tissus

Insuffisance cardiaque (fer+anémie)



Stérilité



mauvaise réabsorption des nutriments

Sources: Pearson S. Foresman - image edited by Mike dK, Alain Gallien, Bernard Langellier

Le dépôt de fer dans un tissu va altérer la fonction de ce dernier.

Sur la route du Gène ... et quand le gène dérape!

Courtequisse E., Van Damme M., Van Eeckhout N.
Sciences biomédicales

La β -thalassémie: quand on se fait du mauvais sang!

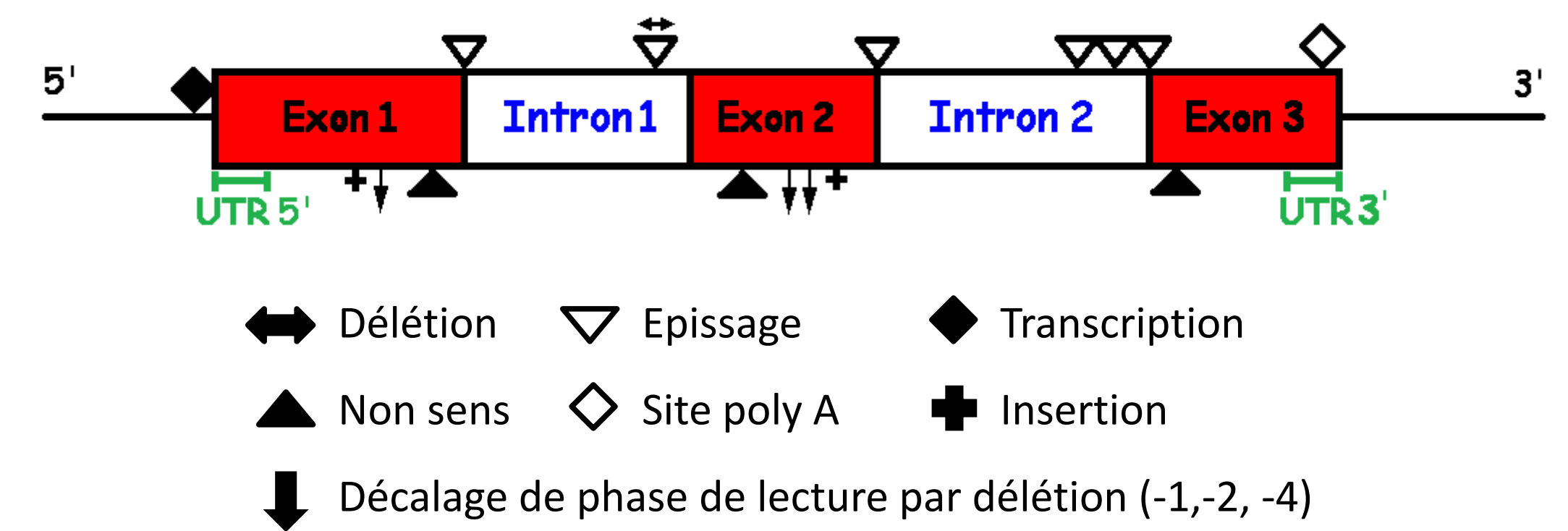
3. Causes moléculaires

La maladie peut être causée par un grand nombre de mutations au sein du gène de la β -globine:

Mutation ponctuelle d'un nucléotide :

```

37 38 39 40 41
Trp Thr Gln Arg Phe
TGG ACC CAG AGG TTC
          ↓
          TAG
          STOP!
    
```



Délétion ou insertion de nucléotides:

```

Val His Leu Thr Pro Glu Glu Lys Ser Ala Val Thr Ala Leu Trp Gly Lys Val Asn Val Asp
... GTG CAC CTG ACT CCT GAG GAG AAG TCT GCC GTT ACT GCC CTG TGG GGC AAG GTG AAC GTG GAT GA...
          ↓
-1pb codon 6. ..GTG CAC CTG ACT CCT GAG GGA AGT CTG CCG TTA CTG CCC TGT GGG GCA AGG TGA...
  (Italie)                                     STOP!

+1 pb codon 8/9 ...GTG CAC CTG ACT CCT GAG GAG AAG GTC TGC CGT TAC TGC CCT GTG GGG CAA GGT GAA CGT GGA TGA...
  (Inde)                                     STOP!

-2pb codon 8 (N) ...GTG CAC CTG ACT CCT GAG GAG AAG TCT GCC GTT ACT GCC CTG TGG GGC AAG GTG AAC GTG GAT GA....
  (Turquie)
=====> (m) ...GTG CAC CTG ACT CCT GAG GAG GTC TGC CGT TAC TGC CCT GTG GGG CAA GGT GAA CGT GGA TGA...
                                                    STOP!
    
```

Mutation dans un intron:

ADN normal	ATG GTG CAC ... CTG GGC AG GTTGGTATCAAG.....TATTGGTCTATTTCCACCCTTAG G CTG CTG ...
ARNm	AUG GUG CAC ... CUG GGC AGG CUG CUG ...
Protéine	Met Val His ... Leu Gly Arg Leu Leu ...
ADN muté	ATG GTG CAC ... CTG GGC AG GTTGGTATCAAG.....TATTAGTCTATTTCCACCCTTAG G CTG CTG ...
ARNm	AUG GUG CAC ... CUG GGC AGT CTA TTT TCC CAC CCT TAG
Protéine	Met Val His ... Leu Gly Ser Leu Phe Ser His Pro STOP

Mutation dans l'intron

Mutations dans la séquence du promoteur: → pas ou peu d'ARNm → pas ou peu de protéine produite
 Mutation des régions 5' et 3' non codantes: → dégradation précoce de l'ARNm
 → diminution de la production de la protéine

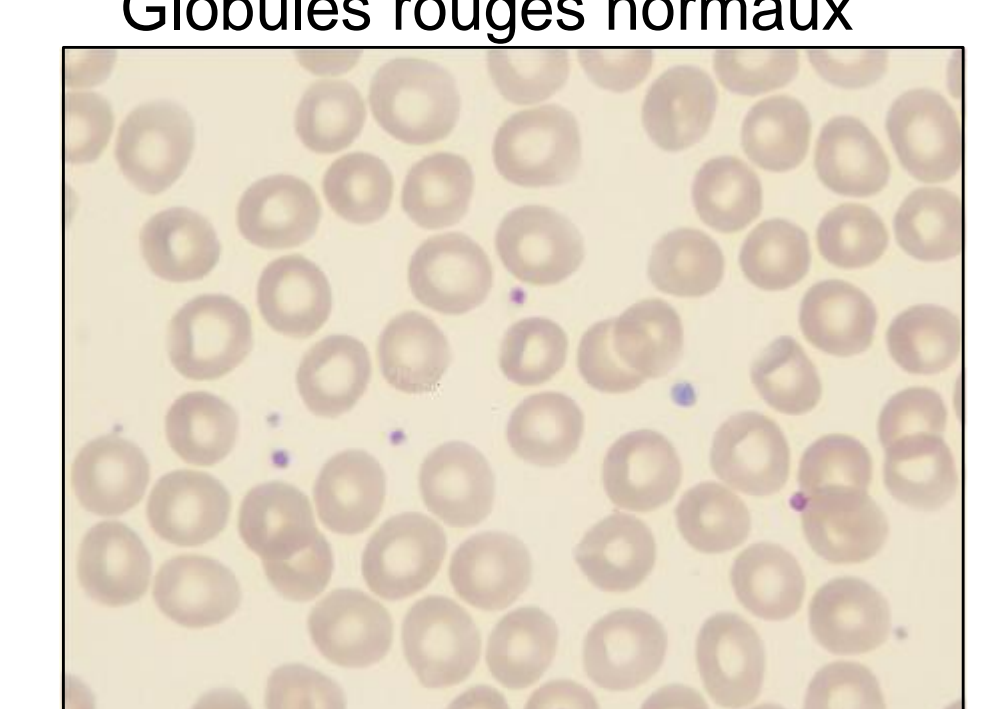
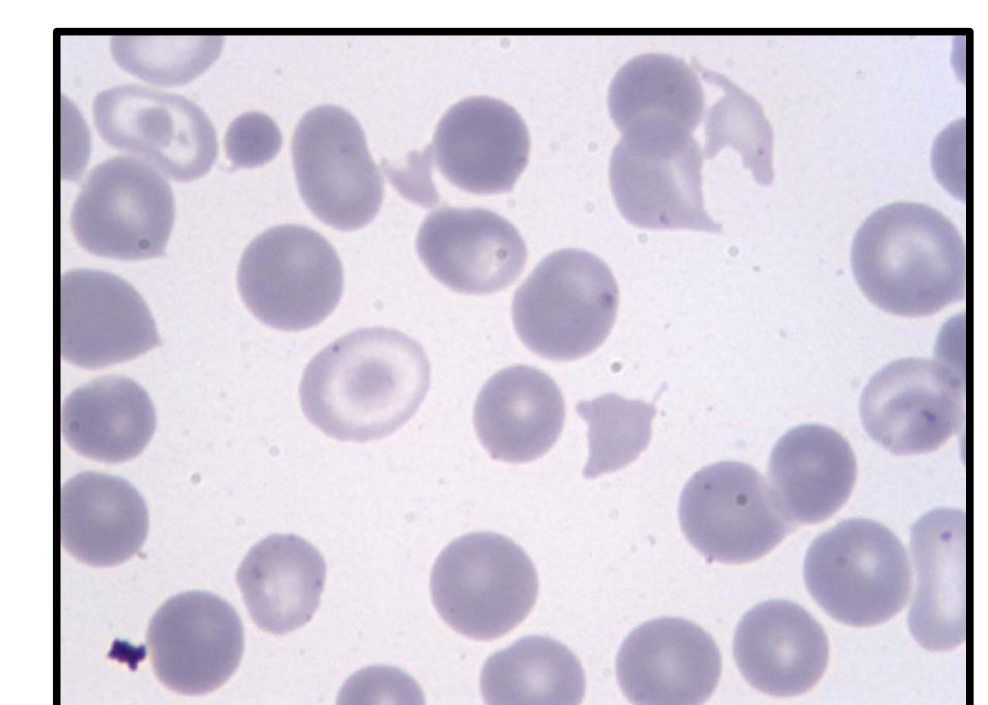
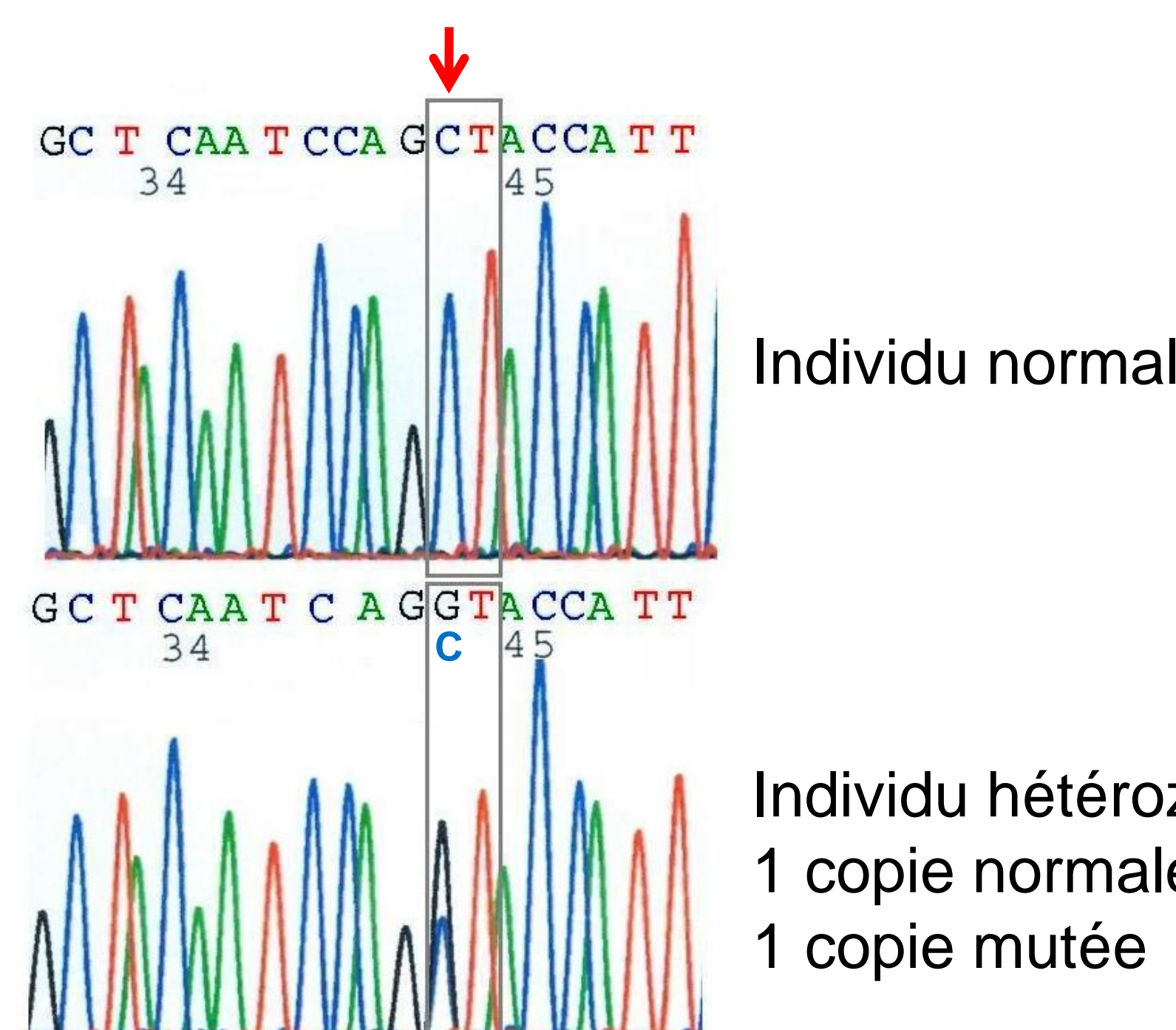
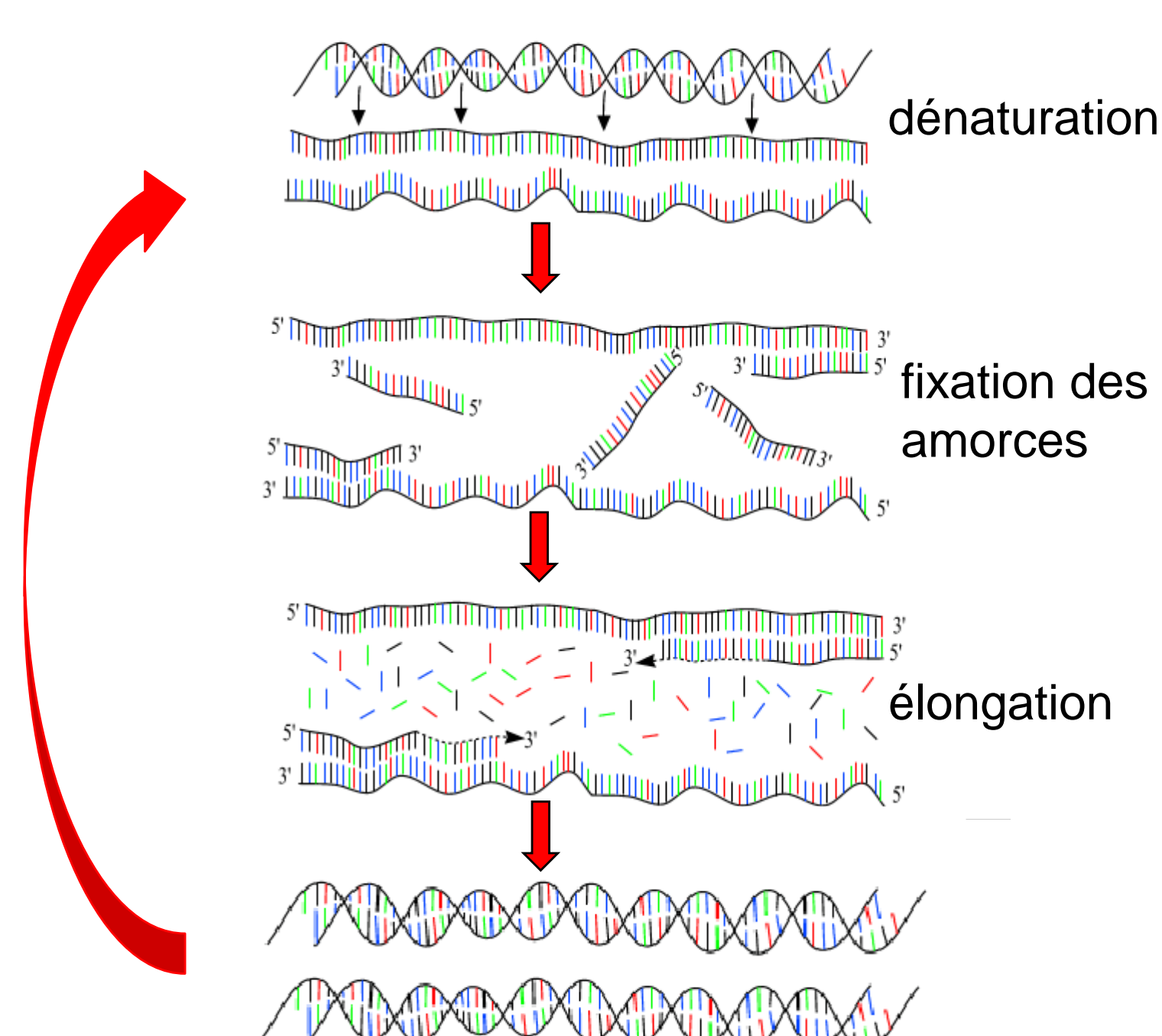
4. Diagnostic

Analyse génétique par PCR et séquençage:

La PCR est une réaction enzymatique permettant d'augmenter la quantité d'un fragment d'ADN donné, en le recopiant un grand nombre de fois.

La réaction de séquençage permet de déterminer la succession des nucléotides dans un fragment d'ADN donné.

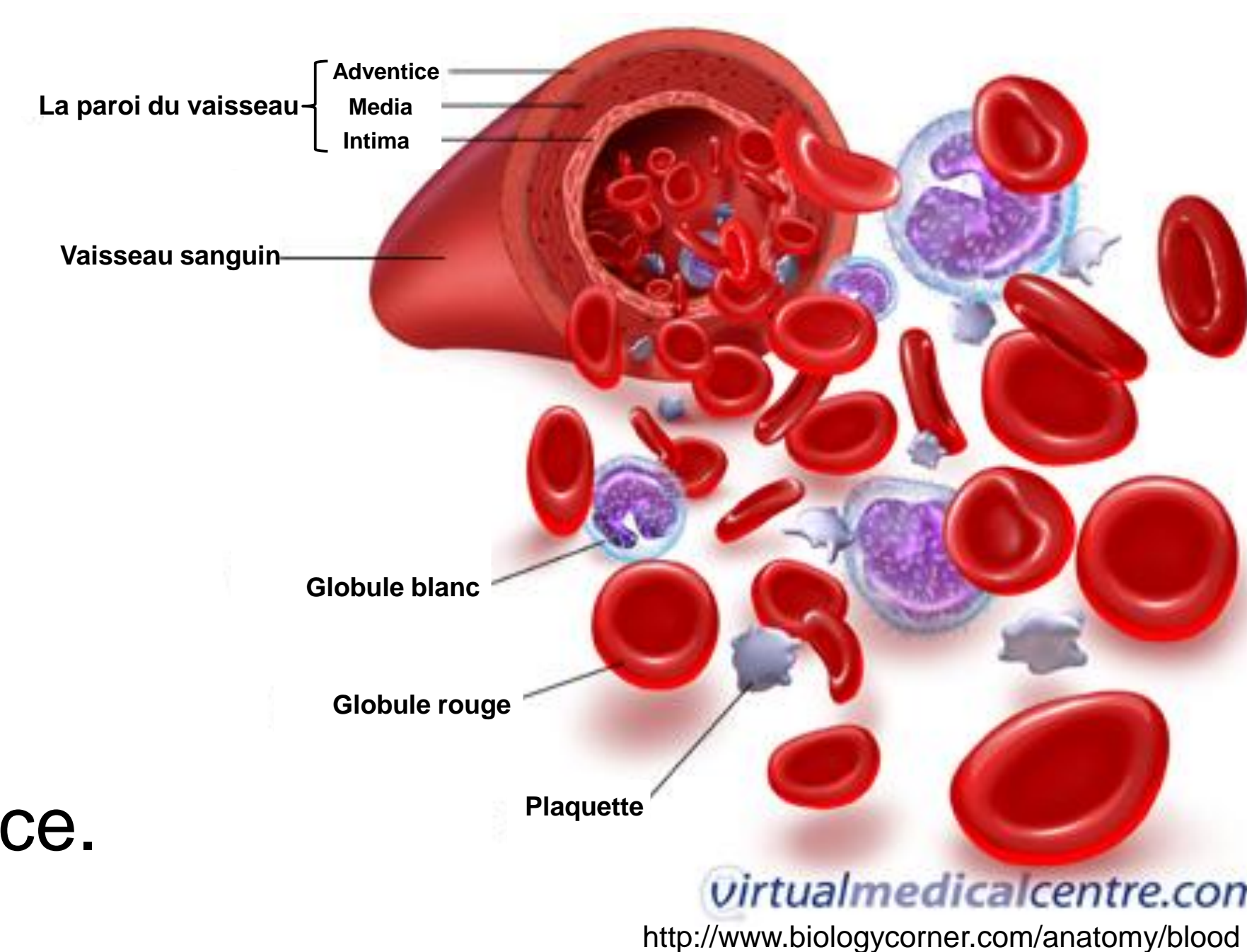
Analyse des globules rouges par frotti: l'observation de la forme des globules rouges au microscope permet de détecter des anomalies de formes



Sur la route du gène ... et quand le gène dérape!

Muller C , Soares Da Costa C , Chadlaoui H
Sciences Biomédicales

L'hémophilie

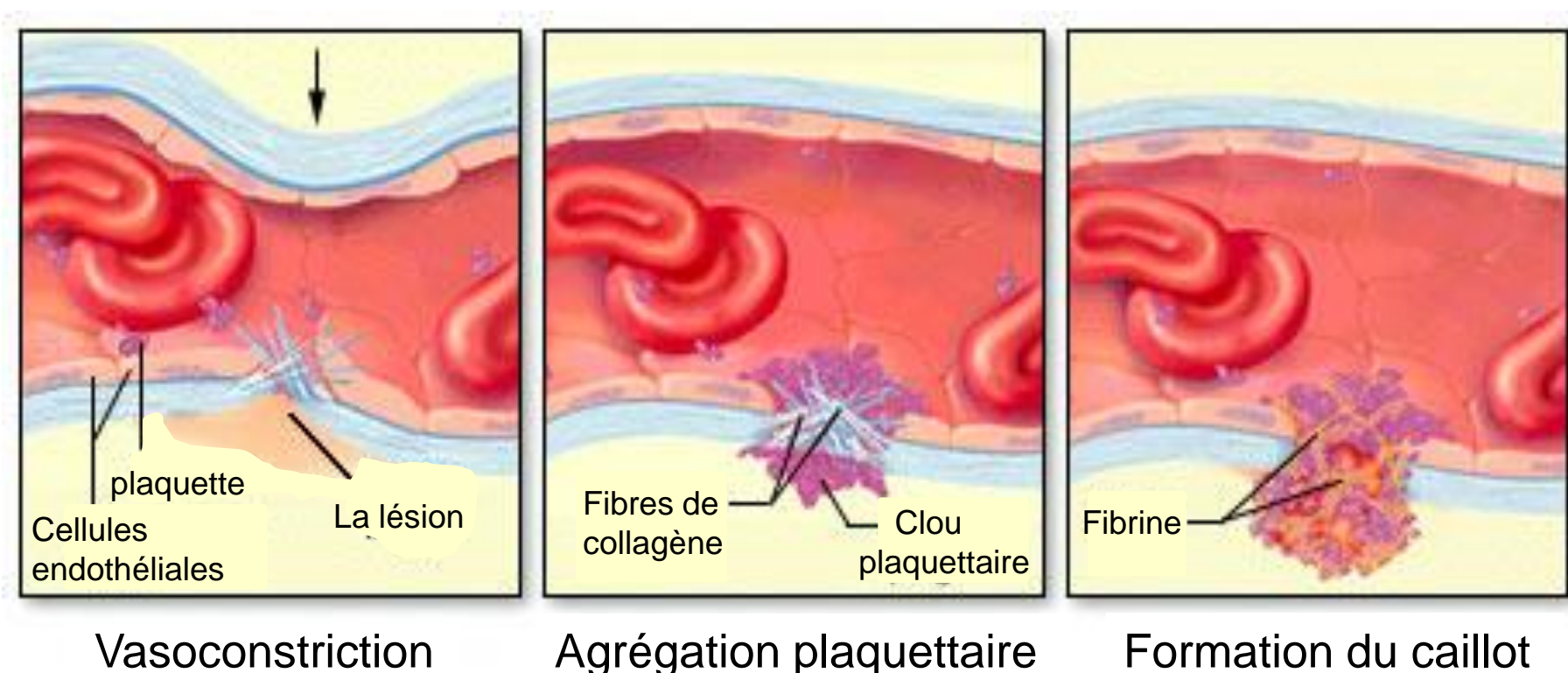


L'hémophilie c'est quoi?

L'hémophilie est une maladie congénitale - héréditaire - provoquant des problèmes de la coagulation sanguine. Elle est due à une déficience ou une absence en facteurs de coagulation fonctionnels qui sont des protéines. Cette déficience ou absence est provoquée par des mutations génétiques qui empêchent la synthèse de ces protéines ou engendrent des protéines anormales. L'affection est rare avec une fréquence globale de 1/5000 naissance.

Qu'est-ce que la coagulation ?

Lorsqu'un saignement survient, différents éléments vont intervenir pour permettre la réparation de la lésion



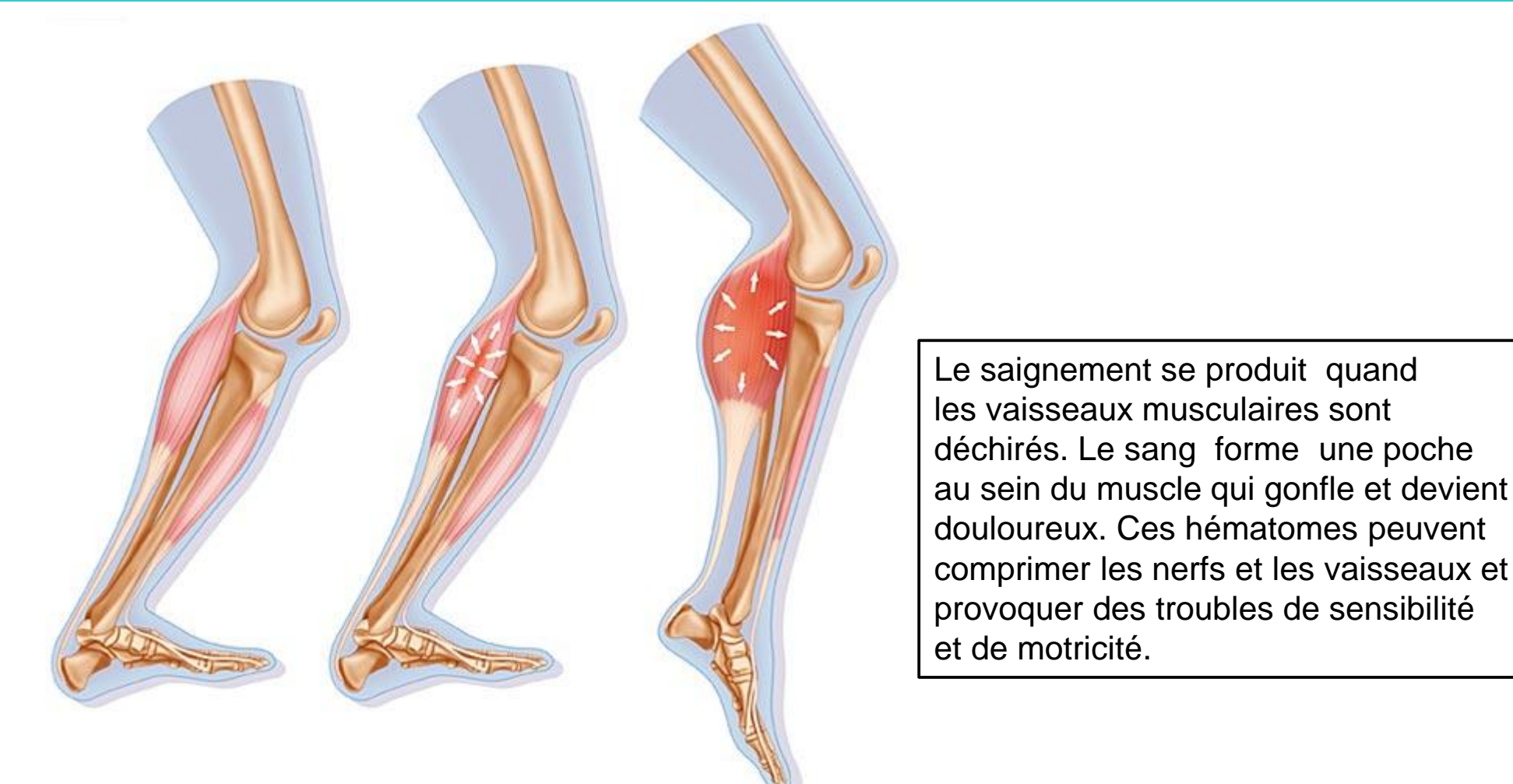
- ➔ les plaquettes sanguines s'agglutinent pour former un bouchon ou "clou plaquettaire" qui ferme la brèche par où le sang s'écoule.
- ➔ les facteurs de coagulation viennent solidifier le caillot et arrêter définitivement le saignement.

Lorsque les facteurs de coagulation fonctionnels ne sont pas fabriqués par l'organisme ou en quantité insuffisante, la coagulation ne peut s'effectuer normalement et les saignements durent plus longtemps. Un patient hémophile ne saigne pas plus rapidement mais plus longtemps!!!

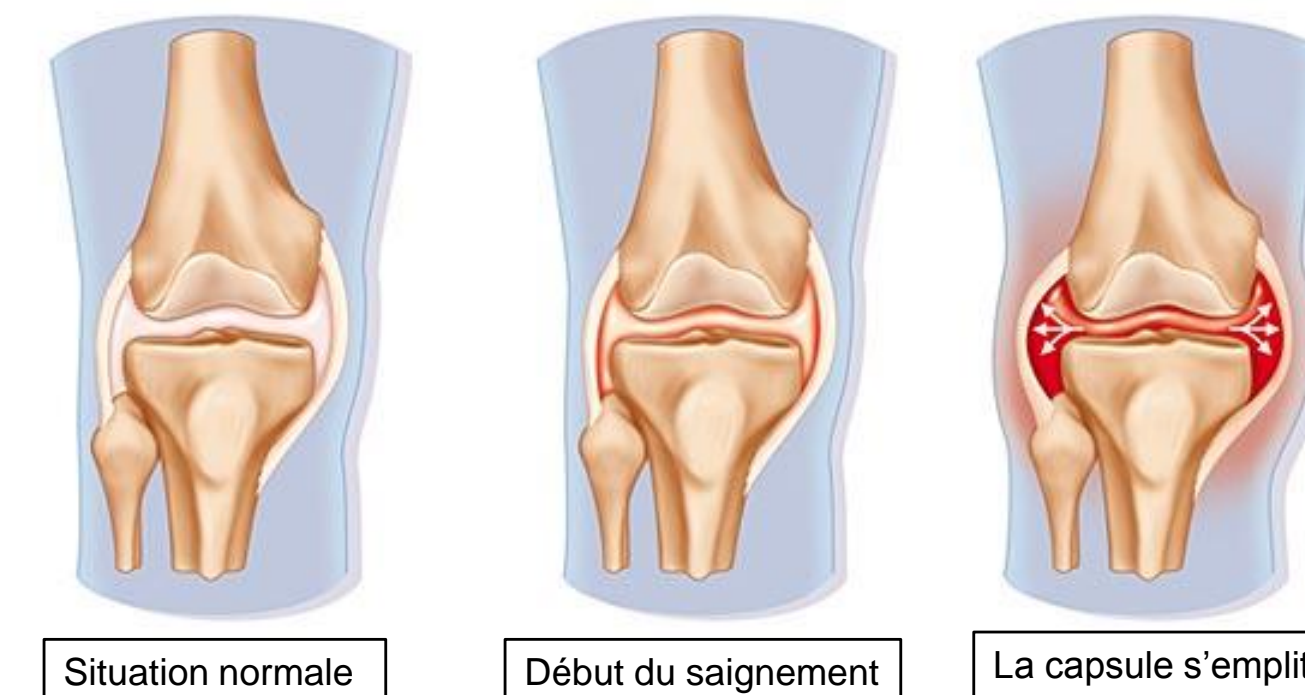
Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques peuvent être spontanées ou provoquées lors d'accidents, de gestes invasifs ou de chirurgies

- ➔ **Hémorragies externes** : accidents, saignements de la cavité buccale, du nez...
- ➔ **Hémorragies internes** : gastro-intestinales, du système nerveux central mais aussi pré ou postopératoires.
- ➔ **Hémarthroses** : en cas de récurrence, elles peuvent provoquer des séquelles à long terme (complications locomotrices dues à la destruction articulaire). On parle alors d'arthropathie hémophile. Ce qui engendre handicap et douleurs.
- ➔ **Hématomes musculaires**



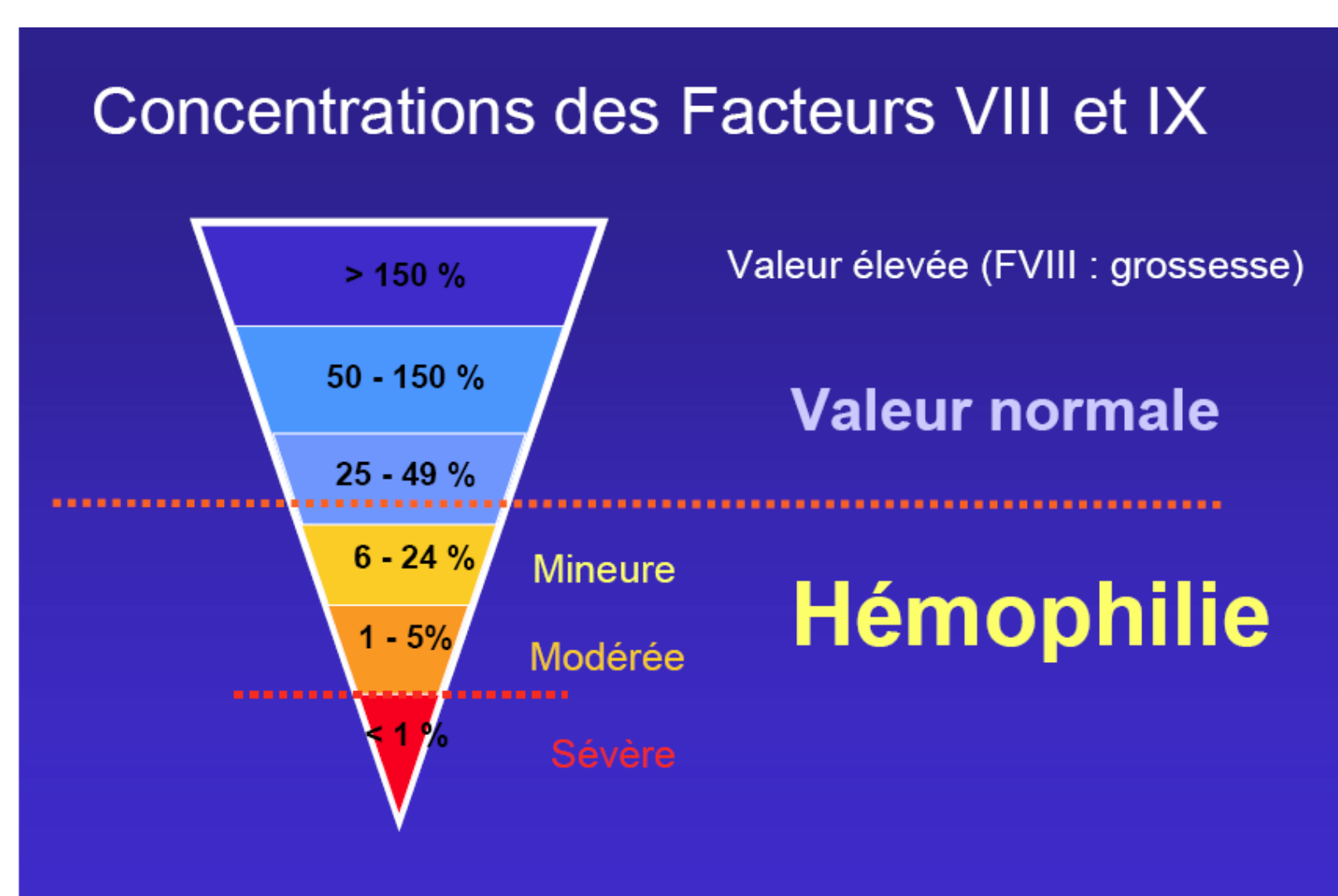
http://www.monespacehemophilie.com/hemophilie_france/images/hemarthrose_02.jpg



http://www.monespacehemophilie.com/hemophilie_france/images/hemarthrose_01.jpg

L'hémophilie en quelques chiffres...

La sévérité de la maladie est corrélée à l'importance du déficit en facteur de coagulation. Selon le taux de facteurs présents, on distingue:



- ➔ **Hémophilie sévère** : - <1% de facteur
- représente 30% des hémophiles
- accidents hémorragiques spontanés dès l'apprentissage de la marche
- ➔ **Hémophilie modérée** : - 2-5% de facteur
- représente 15% des hémophiles
- peu d'accidents spontanés, mais gravité des accidents secondaires
- ➔ **Hémophilie mineure** : - 5-30% de facteur
- représente 55% des hémophiles
- risque en situation chirurgicale ou traumatique

A. Demulder - Cours d'hématopathologie - Sciences Biomédicales - ULB - 2009/2010

Sur la route du gène ... et quand le gène dérape!

Muller C., Soares Da Costa C., Chadlaoui H.
Sciences Biomédicales

L'hémophilie

Mutations génétiques

La cascade de coagulation met en jeu plusieurs types de facteurs de coagulation, chacun d'eux étant codé par un gène qui lui est propre. L'hémophilie est concernée par 3 d'entre eux, les facteurs VIII, IX et XI.

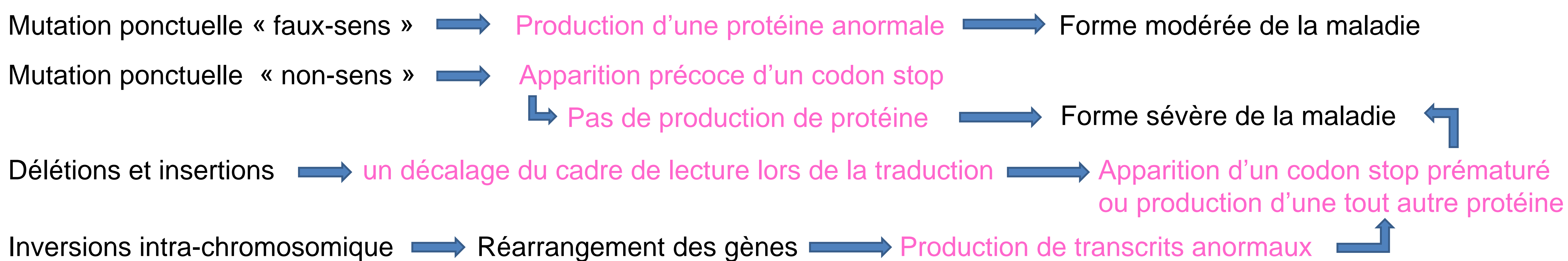
Il existe 2 types d'hémophilies liés au chromosome X:

- L'hémophilie A ⇒ - déficience en facteur VIII
- mutation du gène F8 situé sur le chromosome X
- L'hémophilie B ⇒ - déficience en facteur IX
- mutation du gène F9 situé sur le chromosome X

La production réduite ou l'absence des protéines appelées facteurs VIII et IX est due à des anomalies au niveau des gènes codant ces protéines. L'analyse de ces défauts génétiques a permis d'identifier diverses classes de mutation:



<http://multimedia.udru.ac.th/homecs3/powerheart>



La transmission de l'hémophilie

L'hémophilie est une maladie héréditaire à transmission récessive liée au sexe. Elle touche généralement les hommes tandis que les femmes sont des porteuses saines. Pourquoi ?

L'homme possède deux chromosomes sexuels XY:

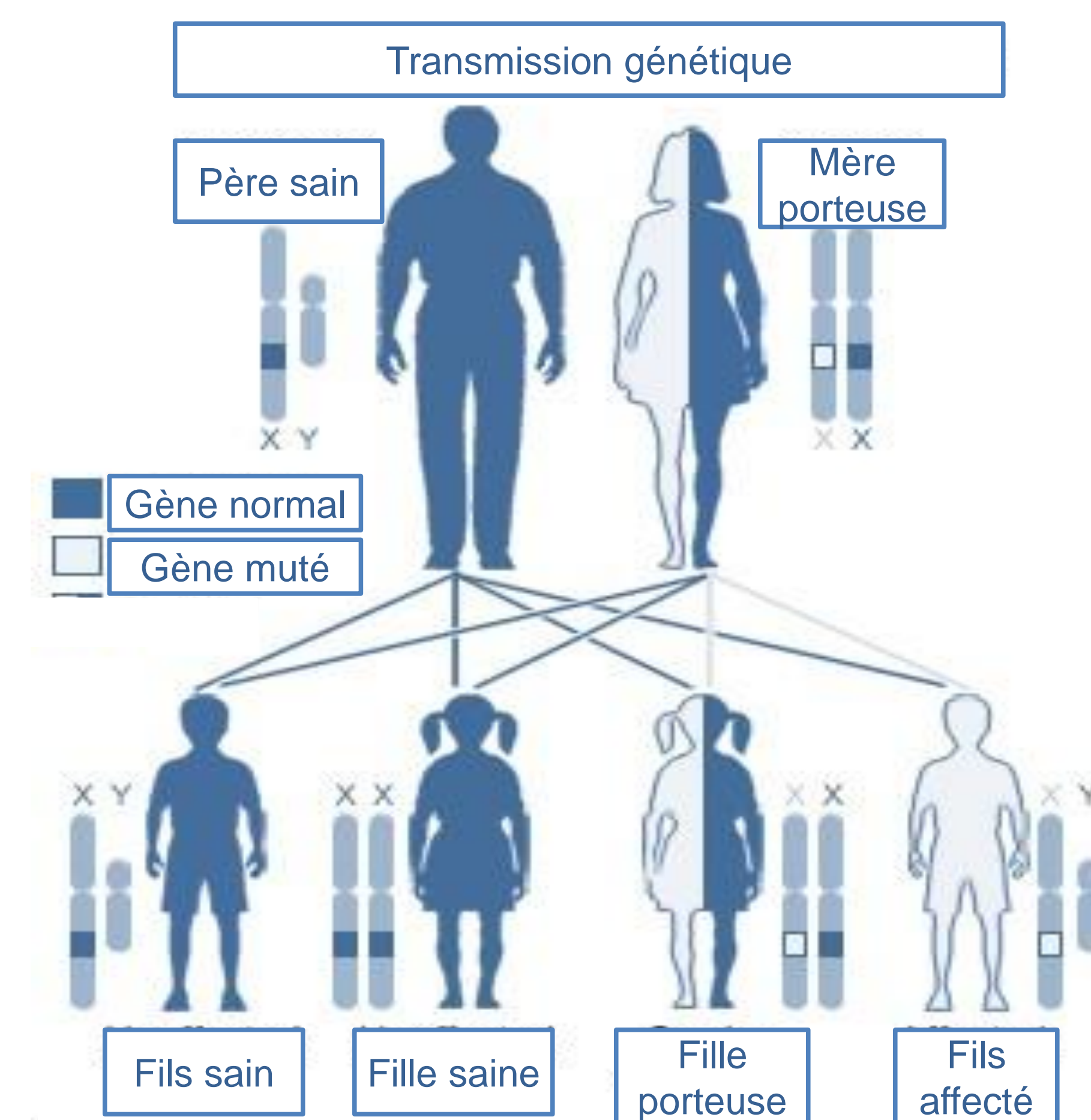
Toute anomalie du seul chromosome X engendre la maladie

La femme possède comme chromosomes sexuels deux chromosomes XX:

Si le gène situé au niveau d'un des chromosomes X est porteur d'une anomalie, le gène situé sur l'autre chromosome X va, en partie, prendre le relais et compenser cette anomalie. 😊 Chez la femme, dans toutes les cellules 1 des 2 chromosomes X est inactivé, de manière aléatoire → « femme = mosaïque »
→ chez la femme possédant 1 chromosome X muté, la production de facteur de coagulation sera de 50% → porteur sain

Il existe de très rares cas de femmes hémophiles symptomatiques...

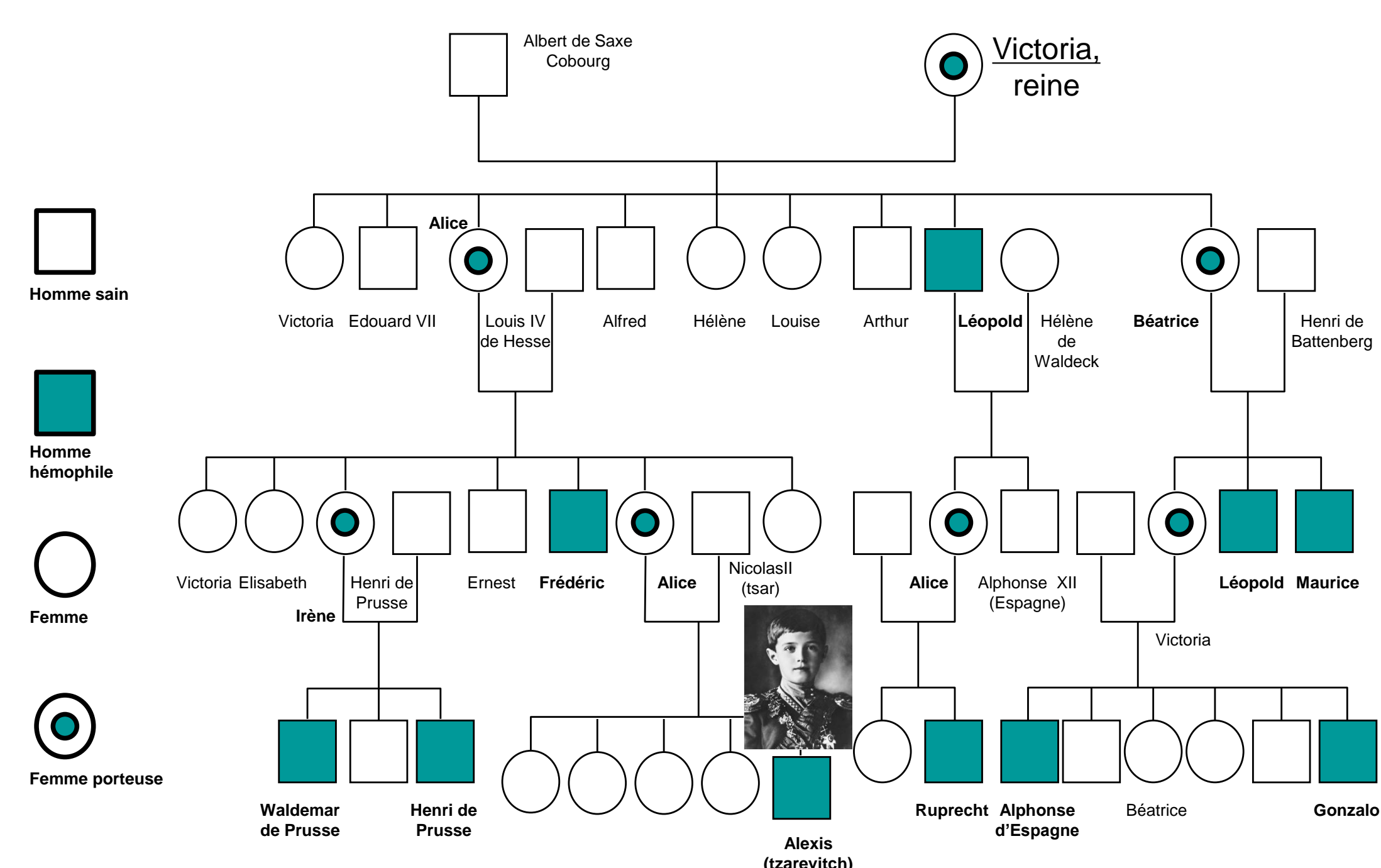
- mutations spontanées
- affection des deux chromosomes (mère porteuse + père hémophile)
- l'inactivation préférentielle du chromosome X sain



Adapté de l'U.S. National Library of Medicine

Et une brève histoire de la maladie royale:

L'hémophilie est également dite « maladie royale » puisqu'elle a touché un bon nombre de membres de la noblesse européenne. Parmi eux, Léopold et le Vicomte Trematon, respectivement fils et petit-fils de la Reine d'Angleterre Victoria (règne 1837-1901) en sont décédés. De plus, deux des filles de Victoria porteuses de la maladie l'ont transmise à plusieurs dynasties européennes. La maladie a touché également le seul héritier du trône de Russie le tsarévitch Alexis Romanov. Aucun cas d'hémophilie n'était recensé dans les générations précédentes, il s'agissait donc d'une mutation spontanée du gène survenue chez la reine Victoria.



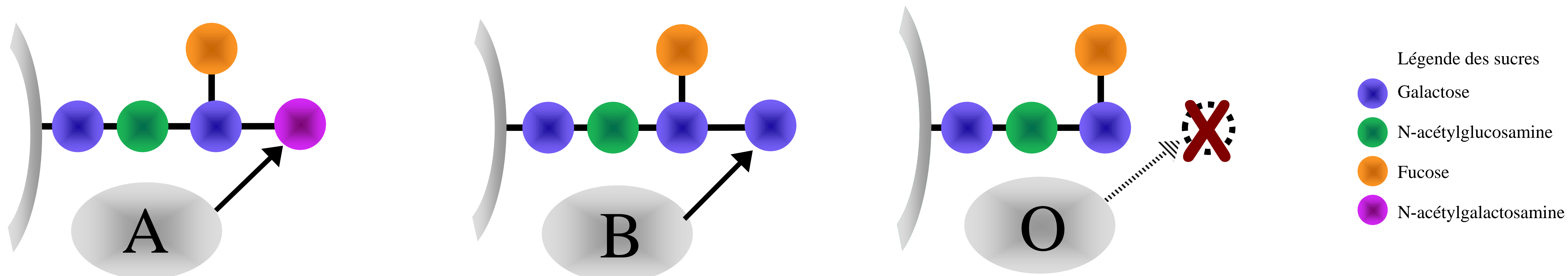
Sur la route du gène... et quand le gène dérape

BOSSE J., COLLIGNON E.
Sciences Biomédicales

LA VIE, ON A ÇA DANS LE SANG !

Après la traduction, les protéines peuvent subir certaines modifications. Celles-ci ont pour but de réguler l'activité des protéines, de les attacher à la membrane cellulaire ou encore de les rendre reconnaissables par d'autres molécules. Une de ces modifications, la **O-glycosylation**, consiste à ajouter des **sucre**s sur un atome d'oxygène de certains acides aminés. Ce processus contribue en grande partie à l'existence des différents groupes sanguins du **système ABO**.

Les groupes sanguins sont déterminés par une chaîne de sucres ajoutés à la surface des globules rouges par des protéines « **glycosyltransférases** ». La protéine qui ajoute le dernier sucre est codée par un gène qui existe sous 3 formes (ou **allèles**): les formes A et B codent pour des protéines légèrement différentes qui ajoutent des sucres différents, tandis que dans la forme O, une délétion rend la protéine non fonctionnelle (pas d'ajout de sucre).



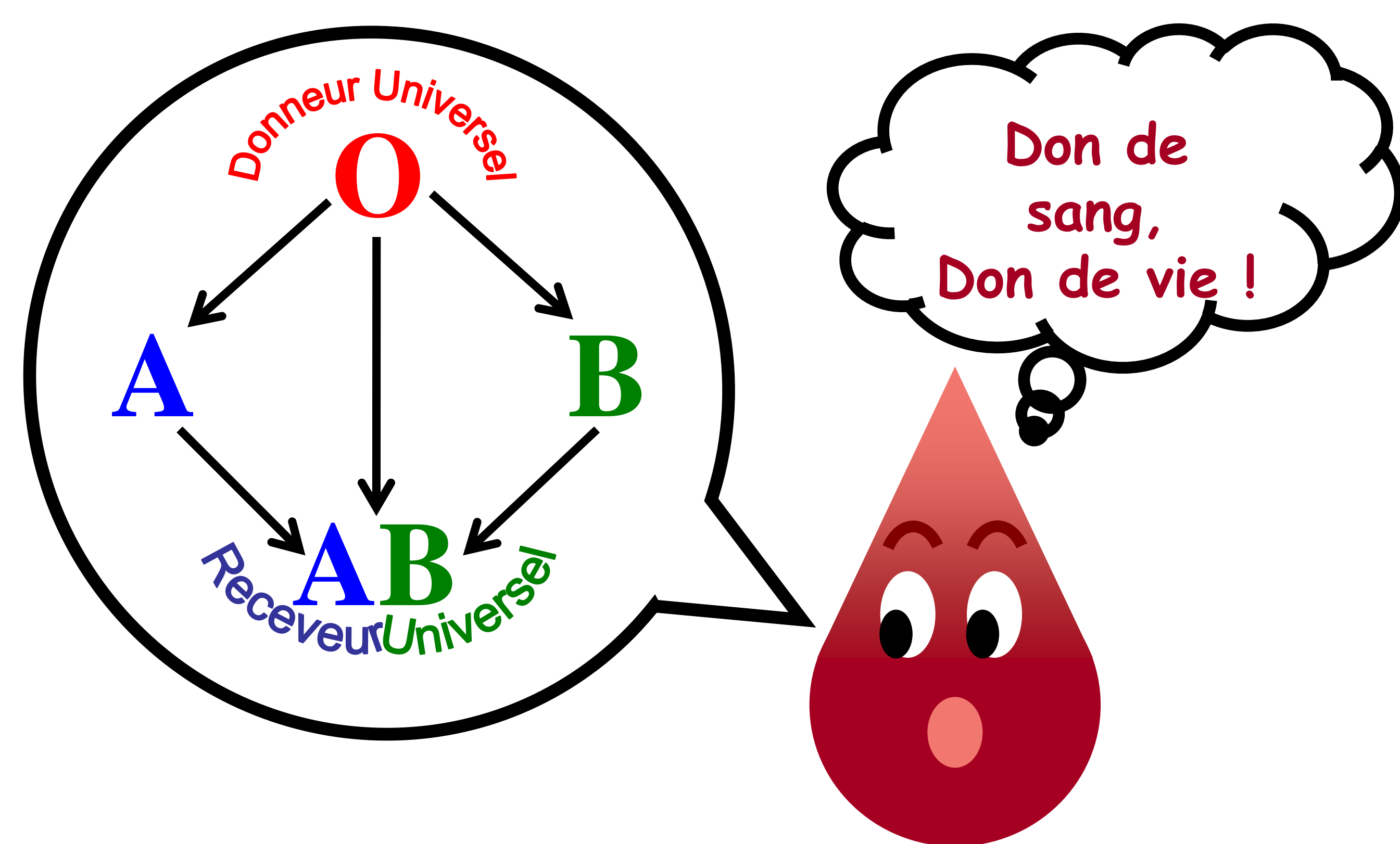
Pourquoi ne peut-on pas donner son sang à n'importe qui ?

A la surface des cellules, il existe des molécules reconnues par le système immunitaire. Ces molécules s'appellent les **antigènes** (ou **agglutinogènes** dans le cadre des groupes sanguins). Il s'agit de protéines, de glycoprotéines (protéine + sucre) ou de glycolipides (lipide + sucre). Le système immunitaire produit dans le sang des molécules, les **anticorps** (ou **agglutinines**), capables de reconnaître les antigènes portés par les globules rouges, ce qui provoque la destruction massive des globules rouges.

Dans le cadre des dons de sang, il faut absolument éviter que les anticorps du receveur se lient aux antigènes du donneur ! D'où la nécessité de réaliser un test pour connaître son groupe sanguin.

Chaque individu produit des anticorps dirigés contre les antigènes d'un groupe sanguin qui n'est pas le sien. Par contre, le système immunitaire tolère les antigènes de son groupe sanguin (**pas d'anticorps « anti-soi »**).

	Groupe A	Groupe B	Groupe AB	Groupe O
antigène A sur le globule rouge	✓	✗	✓	✗
antigène B sur le globule rouge	✗	✓	✓	✗
anticorps anti-A dans le sang	✗	✓	✗	✓
anticorps anti-B dans le sang	✓	✗	✗	✓



Hérédité des groupes sanguins

Chaque personne possède deux allèles du gène ABO codant pour les groupes sanguins: l'un hérité du père, l'autre de la mère. Chaque exemplaire du gène code pour un type de glycosyltransférase. Il suffit d'avoir un seul allèle A ou B pour que les globules rouges expriment les antigènes A ou B. Il faut cependant deux exemplaires codant pour la forme O pour être du groupe O (sinon la glycosyltransférase codée par l'autre allèle A ou B exprimera l'antigène A ou B).

