

MOLECULAR BASIS OF OUR ORGANISM'S INTOLERANCE TO LACK OF GENETIC MATERIAL

S. Boumendjel

Department of Biochemistry, Faculty of Sciences, University of Badji Mokhtar, Annaba,
23000, Annaba, Algeria

Received: 30 October 2020 / Accepted: 10 January 2021 / Published online: 01 May 2021

ABSTRACT

Chromosomal fragments deletions are very harmful. They are almost lethal even in the presence of a normal homologue. Autosomal monosomies are incompatible with survival. However, micro-deletions are less fatal but they often produce clinical syndromes With characteristic phenotypes. Thus, a question rises: why does our organism not tolerate the lack of genetic material ? The present work, is a profound investigation on the molecular basis of the intolerance of our organism to the lack of genetic material. The subject under discussion has never been dealt with before. Up to now, no article had been published on this matter.

Keywords: lack; genetic material; deletion; autosomal monosomy; serious consequences; intolerance.

Author Correspondence, e-mail: sabboumendjel@yahoo.fr

doi: <http://dx.doi.org/10.4314/jfas.v13i2.5>

1. INTRODUCTION

Les délétions, particulièrement celles retirant plusieurs gènes, soit les délétions multigéniques (suppression de deux à plusieurs milliers de gènes) ont des conséquences graves, elles sont presque toujours létales même en présence d'un homologue normal. Cela suggère que la plupart des régions des chromosomes sont essentielles à la viabilité, et que l'élimination



complète de n'importe quel fragment du génome est nuisible. Les microdélétions (< à 5 mégabases) sont parfois viables lorsqu'elles sont combinées avec un homologue normal, mais produisant des syndromes cliniques avec des phénotypes caractéristiques [1], associant généralement : un retard mental, une dysmorphie avec des malformations d'organes et des troubles du comportement [2]. Les monosomies autosomiques sont incompatibles avec la survie jusqu'au terme et à long terme. Elles sont rarement observées dans les avortements, il semble que leurs effets soient si graves qu'ils rendent impossible le développement de l'embryon qui se trouve ainsi éliminé à un stade très précoce probablement avant son implantation [3].

Ceci n'est pas toujours le cas des mutations chromosomiques qui fournissent un excédent dans le matériel génétique. Les duplications n'ont pas souvent de conséquences au niveau phénotypique, ou les conséquences sont très subtiles [1]. Les trisomies autosomiques bien que rares et limitées à un nombre restreint de chromosomes (Trisomie 13, 18, et 21), mais elles sont existantes parmi les naissances vivantes, certains d'entre eux peuvent atteindre même l'âge mûr (trisomie 21).

2. PROBLÉMATIQUE ET ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

Pourquoi l'organisme peut accepter un excès dans le matériel génétique, mais ne supporte pas le manque ? Pourquoi les conséquences biologiques des délétions sont toujours plus sévères, que celles des duplications ? Qu'est ce qui fait qu'aucune monosomie autosomique ne s'est développée jusqu'à la naissance alors que trois trisomies autosomiques permettent la survie ? Le sujet, sur lequel on s'est penché n'a jamais été abordé, et à ce jour, aucun article scientifique portant sur ce sujet n'a été publié.

3. ANALYSE ET PRÉSENTATION DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Sur le plan fonctionnelle, la conséquence de la délétion d'un gène est la même qu'une mutation perte de fonction génératrice d'allèle nul. Sur le plan phénotypique, c'est la nature du gène affecté qui détermine si la mutation perte de fonction exprime une pathologie dominante, récessive ou un désordre lié aux gènes soumis à l'empreinte.

Le génome humain abrite deux catégories de gènes : les gènes à expression bi-allélique et les gènes à expression mono-allélique. La première catégorie englobe les gènes haplosuffisants et les gènes haploinsuffisants. La seconde correspond aux gènes qui sont soumis à l’empreinte.

L’atteinte des gènes soumis à l’empreinte parentale n’est pas sans conséquence sur le phénotype, elle se traduit généralement par l’expression de syndromes pathologiques. L’effet délétère d’une mutation perte de fonction se manifeste comme un trait dominant lorsque l’anomalie survient dans un gène haploinsuffisant, et récessif lorsque le gène affecté est fonctionnellement haplosuffisant. Le caractère récessif de la plupart des mutations ayant lieu dans les gènes haplosuffisants ne signifie pas que la délétion de ces gènes est toujours sans retentissement sur le phénotype, ceci est vrai uniquement lorsque la seconde copie du gène délété est intact.

Ces données laissent suggérer que le phénomène de l’intolérance de notre organisme au manque du matériel génétique a trait à certains aspects et certaines caractéristiques du génome humain, et qui seront présentés en détail dans cette première partie, soient :

- ✓ L’embrassement du génome de mutations récessives nuisibles et ou létales,
- ✓ L’haploinsuffisance de certains gènes,
- ✓ L’asymétrie fonctionnelle des génomes parentaux (expression mono-allélique des gènes soumis à l’empreinte parentale)

En effet, ces caractéristiques ont fait des êtres humains, des organismes intolérants à toutes les déviations de la diploïdie, les déviations qui sont occasionnées par perte du matériel génétique, notamment si cette perte implique un grand nombre de gènes.

3.1. L’embrassement du génome de mutations récessives nuisibles

On estime que chacun de nous porte entre 5 et 50 mutations, qui sont associées à un certain risque pour une maladie ou un handicap. Certains d’entre nous ne subissent pas les conséquences négatives des mutations que nous portons et cela pour plusieurs raisons. La plus commune est la récessivité de la plupart des mutations (cas de mutations liées aux maladies autosomiques récessives), soit aussi parce que nous ne vivons pas assez longtemps pour que cela se produise ou parce que nous ne sommes pas exposés à des déclencheurs environnementaux pertinents [4].

L'estimation de la charge de notre génome en mutations récessives et délétères qui nous ont été transmises par nos parents a fait l'objet de nombreuses études. Elles sont basées essentiellement sur la comparaison des états de santé de la progéniture issue de mariages consanguins et non consanguins appartenant à population générale. Selon la plus récente étude, GOA et *al* estiment qu'on est porteur de 0,29 allèle récessif nuisible par génome haploïde, conduisant à une stérilité totale ou à la mort entre la naissance et l'âge de la reproduction s'ils sont exprimés à l'état homozygote [5]. Toutes les mutations aussi bien nocives que bénéfiques portées par le génome de chaque individu, proviennent essentiellement de nos parents. Les mutations de novo constituent également une source non négligeable de mutation. Il s'agit de mutations qui se produisent pendant la gamétogénèse ou de mutations post-zygotiques.

Le séquençage du génome et de l'exome humain du trio parents-descendants a permis de calculer le taux des mutations de novo. Il est de 1,0 à $1,8 \times 10^{-8}$ par nucléotide par génération pour les simples variations nucléotidiques, ce qui équivaut à une valeur de 44-82 mutations, cette valeur est valable pour l'ensemble du génome, dont 1 à 2 surviennent dans la partie codante [6]. L'approche du séquençage de l'exome humain du trio parents-descendants a été largement utilisée ces dernières années pour l'étude particulièrement des maladies neurologiques et psychiatriques (troubles du spectre de l'autisme [7,8], schizophrénie [9], épilepsie encéphalopathie [10], et la déficience intellectuelle [11]). Les résultats recueillis suggèrent fortement que les mutations de novo sont des actrices importantes dans la pathogénèse des maladies évoquées ci-dessus. Le taux de ces mutations était souvent plus élevé qu'attendu.

L'efficacité de la sélection naturelle sur l'élimination des mutations délétères dépend du fitness des homozygotes et des hétérozygotes pour la mutation en question [5]. Pour les maladies récessives, la sélection naturelle, s'exerce seulement à l'encontre des homozygotes. Les mutations héritées, ou celles qui sont récemment introduites sont principalement présentes à l'état hétérozygote, elles seront purgées de manière moins efficace par la sélection naturelle lorsqu'elles sont récessives. Pour cette raison, on s'attend à ce que les allèles récessifs constituent une grande fraction d'allèles hautement délétères ségrégués dans les populations

diploïdes [5].

Delà, le risque génétique avec lequel est né chaque individu, et qui peut être ainsi nommé le potentiel de nuisance du génome, est déterminé par l'ensemble des mutations abritées par le génome de chaque individu, soient les mutations qui nous ont été transmises et les mutations de novo. Les individus phénotiquement sains constituant la population générale sont génotypiquement hétérozygotes ou multi-hétérozygotes, donc le profil approprié est celui de porteurs sains pour une ou plusieurs maladies récessives, dont certaines peuvent être très graves voire même létales.

Le démasquage des allèles récessifs nuisibles est l'expression la plus utilisée dans la littérature scientifique pour expliquer en partie les conséquences graves souvent des délétions. Expression perçue souvent comme ambiguë, elle ne renseigne rien sur les mécanismes moléculaires. Les maladies récessives, ce sont des maladies qui sont causées majoritairement par des mutations de type perte de fonction. Prenant l'exemple de la récessivité par compensation allélique sans toutefois s'y limiter. L'allèle de type sauvage étant deux fois plus transcrit chez le porteur sain permettant ainsi de compenser l'effet de la mutation perte de fonction survenue dans l'autre allèle (en cas d'allèle nul). Les mutations sont des événements qui se produisent de façon aléatoire. Par conséquent, l'occurrence d'une délétion ou d'une monosomie autosomique peut conduire à la perte de la copie de type sauvage. L'effet de la délétion sur un gène est exactement celui d'une mutation génique entraînant la perte totale de l'expression d'une protéine. Ainsi, un allèle nul, le second est perdu, donc la synthèse de la protéine correspondante ne peut plus avoir lieu et les conséquences dépendent de la vitalité du gène affecté. Pour les mutations de type gain de fonction, c'est la dilution de la protéine mutée par la protéine de type sauvage qui empêche l'expression du phénotype pathologique chez l'hétérozygote. L'occurrence d'une délétion occasionnant la perte de l'allèle de type sauvage démasque totalement l'effet de cette mutation à cause de l'abolition du phénomène de dilution. Les délétions englobant de nombreux gènes de maladies récessives, sont associées à de multiples troubles relatifs aux gènes délévés.

Pour les maladies dominantes, les délétions peuvent aggraver dramatiquement les phénotypes pathologiques, citant le cas des maladies dominantes engendrées par haploinsuffisance et

celui des maladies causées par l'effet dominant négatif d'une mutation. Les allèles conférant les phénotypes dominants sont généralement présents à l'état hétérozygote. Le phénotype pathologique est léthal ou de forme sévère en cas d'atteinte biallélique.

Contrairement aux délétions, les duplications ne provoquent pas le dévoilement des allèles récessifs nuisibles, la copie non mutée est toujours intacte pour exprimer le phénotype de type sauvage. En outre, les duplications peuvent être avantageuses, lorsque les copies supplémentaires permettent de masquer l'effet d'une mutation nocive, compenser la perte de fonction ou de pallier aux problèmes liés à la présence de copies défectueuses. A la différence des délétions, les duplications peuvent améliorer le fitness des organismes. En effet, les duplications affectent le niveau d'expression des gènes. Elles changent par augmentation le dosage génique. Cette augmentation du dosage génique s'avère être parfois très bénéfique. Par exemple, les duplications apportant des copies supplémentaires du gène de l'amylase salivaire sont connues pour être profitables et avantageuses pour les humains avec un régime alimentaire riche en amidon [12].

3.2. L'haploinsuffisance

Le génome humain est redondant et ce pour la plupart des gènes. Cette redondance fournit une copie de sauvegarde pour toute éventuelle perte pouvant avoir lieu dans la molécule d'ADN [13]. Pour une minorité de gènes, une seule copie fonctionnelle est insuffisante pour assurer le fonctionnement normal de l'organisme. De tels gènes sont qualifiés de gènes haploinsuffisants, ils sont sensibles à l'altération du dosage génique [13]. L'haploinsuffisance est définie comme étant une manifestation phénotypique d'une mutation perte de fonction à l'état hétérozygote chez un organisme diploïde [14]. La dose haploïde produite par l'allèle de type sauvage est insuffisante pour produire le phénotype de type sauvage.

La dominance des maladies autosomiques à transmission mendélienne est souvent expliquée par l'haploinsuffisance, elle est décrite comme la cause majeure des maladies dominantes [13]. L'haploinsuffisance est conditionnelle pour certains gènes. Ainsi, l'effet du dosage ne se manifeste qu'en présence de certains facteurs environnementaux, ou requière la production d'une seconde mutation dans un autre gène. Exemples, l'inaptitude de certaines personnes à métaboliser certaines drogues ne peut être mise en évidence que lorsqu'elles sont exposées à

ces drogues [15]. L'hémizygotie du gène *TGIF*, à elle seule n'est pas suffisante pour engendrer l'holoprosencéphalie de type 4 [15].

Par opposition aux gènes haploinsuffisants, les gènes fonctionnellement haplosuffisants sont des gènes insensibles à l'altération du dosage génique. Ainsi, toute mutation nulle (à l'état hétérozygote) affectant ces gènes, toute anomalie chromosomique occasionnant une variation du nombre de copies telles que les délétions et les duplications seront sans effet sur le phénotype. Le nombre exact de gènes sensibles à la variation du dosage génique par haploinsuffisance reste méconnu. Une recherche rigoureuse de la littérature scientifique publiée sur le site PubMed et de la base de données génétiques OMIM jusqu'au mois de novembre 2007 menée par Dang et *al*, a permis de dénombrer 299 gènes humains haploinsuffisants [16].

Les gènes haplosuffisants sont de loin les plus fréquents. Les exemples sont nombreux. Les duplications et les délétions impliquant 1.4 Mb de 17p12 sont associées respectivement à la maladie Charcot-Marie-Tooth, et la neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression. Cette portion du génome contient 21 gènes. Les deux pathologies sont la manifestation clinique d'une variation dans le dosage génique secondaire à la duplication et l'hémozygotie respectivement du gène *PMP22*. Aucun phénotype apparent n'est associé aux 20 gènes restants dupliqués ou délétés et donc classés comme des gènes haplosuffisants [17].

L'examination des chromosomes par des techniques de haute résolution a montré aussi l'existence de gènes haplolétaux. L'exploration du bras long du chromosome 18 par la technique CGH de 189 individus présentant des délétions a révélé que seulement deux régions chromosomiques n'ont jamais été haploïdes. Ces données suggèrent fortement l'existence de gènes haplolétaux [18]. Les gènes candidats les plus probables semblent être le gène *RBBP8* [18,19], et le *SMAD7* [18]. Les souris knock-out hétérozygotes pour le gène *RBBP8* ont une durée de vie très raccourcie et meurent avec de multiples tumeurs. Les embryons nuls ne parviennent jamais pas à se développer [20].

L'haploinsuffisance est bien étudiée chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*. Son importance vient du fait qu'un nombre considérable de gènes haploinsuffisants identifiés chez la levure sont présents chez l'homme (107/184). L'analyse minutieuse du produit de ces gènes chez la

levure publiée sur le site www.yeastgenome.org, nous a fournis maintes exemples citant entre autres celui de la sous-unité centrale de l'ARN polymérase II et les chaperonnes moléculaires [14].

Les gènes haploinsuffisants sont dispersés sur tous les chromosomes du génome, et les régions qui les contiennent sont dites régions critiques. Les anomalies phénotypiques caractéristiques associées à l'hémizygotie de ces régions sont la résultante d'une manifestation d'un effet de dose [21], ou d'un effet de balance des doses [22] des gènes supprimés. L'effet de dose se réfère à une quantité insuffisante du produit d'un gène lorsqu'un des deux allèles est supprimé par délétion (ou même en cas de mutation nulle), alors que l'effet de balance des doses se réfère à la situation au cours de laquelle la suppression d'un allèle d'un gène entraîne un déséquilibre entre la dose de ce gène et la (les) dose normale de son partenaire (s) en interaction [22].

Les gènes haploinsuffisants à cause d'un effet de dose constituent la fraction majoritaire des gènes haploinsuffisants. Dans cette catégorie, on trouve, le gène codant pour la sous-unité centrale de l'ARN polymérase II, et les gènes codant pour les chaperonnes moléculaires CCT cités précédemment. Il s'agit d'une catégorie de gènes pour laquelle la surexpression génique consécutive à l'augmentation de nombre de copies n'est pas délétère [14]. Les gènes haploinsuffisants par un effet de balance des doses, gènes de faible abondance, correspondent à la catégorie de gènes haploinsuffisants pour laquelle toute déviation de la diploïdie induite aussi bien par les délétions que par les duplications ne sera pas sans conséquences nocives sur l'organisme. Ils peuvent ainsi être désignés par gènes haploinsuffisant +. Prenant le cas des gènes *ACT1*, *TUB1*, et *SPC97* qui sont impliqués dans le fonctionnement du cytosquelette chez la levure [14]. L'étude d'Abruzzi et al a fourni un bel exemple du mécanisme de prévention des effets toxiques du déséquilibre engendré par les protéines non assemblées du cytosquelette et qui s'est développé au cours de l'évolution. L'association des molécules libres de la bêta-tubuline avec la protéine chaperonne Rbl2p évite à la cellule toute perturbation pouvant affecter l'assemblage ou le fonctionnement correcte des microtubules [23].

Donc, parmi les gènes haploinsuffisants, peu d'entre eux seulement sont sensibles à l'augmentation du dosage génique. Ces données sont très importantes, elles permettent

d'expliquer au moins en partie les conséquences moins néfastes de l'excès du matériel génétique par rapport au manque.

3.3. L'asymétrie fonctionnelle des génomes parentaux

Chez les mammifères, les génomes maternel et paternel, malgré leur constitution génique identique, ne fonctionnent pas de façon équivalente. L'asymétrie fonctionnelle des génomes parentaux, s'exprime notamment au niveau des gènes soumis à l'empreinte génomique parentale. L'empreinte se caractérise par une méthylation différentielle héritée des gamètes parentaux. Cette forme de régulation épigénétique du génome nucléaire, détermine une expression mono-allélique et parent-spécifique des gènes soumis à l'empreinte aussi bien au cours du développement embryonnaire que pendant la vie adulte [24,25].

Les gènes soumis à l'empreinte sont largement et fortement exprimés pendant la période prénatale [26]. Ils jouent un rôle crucial lors du développement embryonnaire. Le placenta [27] et le cerveau [28] sont les principaux sites de leur expression. C'est pourquoi que la perturbation de l'empreinte est souvent liée à des anomalies de croissance fœtale et de développement neurologique [27, 28]. Exemple, la perte d'expression du gène *Igf2* codant pour un facteur de croissance dans le placenta entrave le transport des nutriments vers le fœtus [29]. L'empreinte demeure un processus très conservé, malgré qu'il s'agisse d'un processus énergétiquement dispendieux pour la cellule. La conservation, la régulation fine et complexe du patron épigénétique laissent suggérer que l'expression mono-allélique est indispensable pour une physiologie normale. Ainsi, les défauts dans l'acquisition ou le maintien de ce patron sont décrits dans différents syndromes et maladies. Donc, la sensibilité des gènes de l'empreinte à l'altération du dosage génique est évidente, l'exemple du syndrome du Beckwith-Wiedemann et celui de Silver-Russell illustrent parfaitement ceci.

Dans le syndrome de Beckwith-Wiedemann, l'expression biallélique du facteur de croissance IGF2, par levée de l'empreinte, une duplication, ou une disomie uniparentale entraîne une surcroissance fœtale et une hypertrophie de certains organes. Le syndrome de Silver-Russell, présente un phénotype contraire à celui du syndrome de Beckwith-Wiedemann. Il se caractérise par un retard de croissance intra-utérin et postnatal. Ce phénotype inversé s'explique par un défaut opposé à celui du Beckwith-Wiedemann [24]. En effet, l'empreinte

génomique est communément associée à l'action des gènes embryonnaires qui sont impliqués essentiellement dans la régulation des échanges ayant lieu in utero. L'étude de Barton et al a montré qu'en absence de contribution maternelle les annexes embryonnaires sont hypertrophiées, favorisant les échanges fœto-maternels. Au contraire, l'absence de contribution paternelle, il y a une hypotrophie des annexes embryonnaires limitant ainsi ces échanges. Au cours du développement, les gènes d'expression paternelle tendent à promouvoir la croissance embryonnaire tel que le mitogène *IGF2*, tandis que les gènes d'expression maternelle tendent à restreindre cet effet citant le cas des *H19*, *Igf2R* et *Grb10*, dont leurs effets s'opposent à celui du gène *IGF2* à différents niveaux moléculaires [30]. Les gènes s'autocontrôlent par un effet antagoniste et par conséquent toute variation par excès ou par manque du dosage génique ne sera pas sans retentissement sur le phénotype.

Les gènes de l'empreinte, particulièrement ceux qui interviennent dans la croissance embryonnaire, définissent une autre catégorie de gènes sensibles à la variation du dosage génique, autre que celles décrites auparavant. Cette troisième catégorie correspond à une fraction de gènes qui sont aussi vulnérables à l'altération du dosage génique mais par un effet antagoniste de balance des doses.

4. SYNTHÈSE

Les pertes du matériel génétique induites par les délétions de fragments chromosomiques, ou celles survenant au cours des monosomies autosomiques ont des conséquences graves, pour les raisons suivantes:

- ✓ L'expression de mutations récessives nuisibles et ou létales : en cas de mutations récessives nuisibles, la perte du matériel génétique peut occasionner la perte des seules copies de sauvegarde restantes de type sauvage. Ainsi, le passage du phénotype porteur sain vers le phénotype malade ou léthal survient.
- ✓ La manifestation d'un effet de dose : les gènes sensibles à l'effet de dose constituent la fraction majoritaire des gènes haploinsuffisants. L'effet de dose est une manifestation presque quasi inéluctable survenant au cours des délétions et des monosomies autosomiques.

- ✓ La manifestation d'un effet de balance des doses : les gènes haploinsuffisants + sont les principaux acteurs du déséquilibre du dosage génique qui a lieu au cours des mutations chromosomiques changeant la quantité d'ADN (de nombre ou de structure).
- ✓ La manifestation d'un effet antagoniste de balance des doses : les mutations chromosomiques changeant la quantité d'ADN, peuvent également perturber la fine balance entre les doses des gènes de l'empreinte à expression maternelle et ceux d'expression paternelle.

En effet, les délétions de fragments chromosomiques, particulièrement celles couvrant plusieurs gènes, les pertes de chromosomes entiers (autosomes) offrent souvent une combinaison complexe des mécanismes décrits ci-dessus, et ce pour un nombre important de gènes, chez un même embryon ou fœtus. L'occurrence de l'avortement est inévitable au cours des monosomies autosomiques. L'incompatibilité totale de cette anomalie avec la survie, est causalement liée à un cumul massif de maladies, de troubles et de syndromes complexes chez l'embryon, ou le fœtus. Donc, la mort survient à l'une ou l'autre étape du développement embryonnaire ou fœtal.

L'excès du matériel génétique est habituellement moins néfaste que le manque. Les duplications et les trisomies autosomiques sont les anomalies contraires des délétions et des monosomies autosomiques respectivement, procurant un surplus dans le matériel génétique. Les génomes subissant de telles anomalies seront partiellement trisomiques pour un certain nombre de gènes. La présence de copies supplémentaires ne dévoile pas les allèles récessifs, et par conséquent, les dilemmes qui ont trait à l'embrassement du génome de mutations récessives nuisibles et ou létales ne se posent pas en cas de duplications ou de trisomies autosomiques. L'excès du matériel génétique, peut aussi être profitable, lorsque les copies supplémentaires permettent de masquer l'effet d'une mutation nocive, compenser la perte de fonction ou de pallier aux problèmes liés à la présence de copies défectueuses.

Les phénotypes pathologiques et les syndromes cliniques engendrés parfois par les duplications de fragments chromosomiques, la non-viabilité de la majorité des trisomies autosomiques sont imputables au déséquilibre dans le dosage génique essentiellement des gènes à expression biallélique, et à un degré moindre aux gènes à expression monoallélique. Ces anomalies

chromosomiques affectent le niveau d'expression des gènes. Elles changent par augmentation le dosage génique. Il a été rapporté que seuls les gènes haploinsuffisants par un effet de balance des doses (gènes haploinsuffisant +), sont vulnérables au surdosage génique. L'effet délétère des gènes haploinsuffisants par un effet de dose en cas de duplication ou de trisomie autosomique n'a pas été démontré. Ces données, bien qu'elles méritent d'être encore vérifiées par d'autres études, elles sont importantes et convaincantes, elles permettent d'expliquer au moins en partie les conséquences moins néfastes de surplus du matériel génétique par rapport au manque.

Les délétions et les monosomies autosomiques peuvent occasionner de nombreux désordres géniques (expression de mutations récessives nuisibles, déséquilibre dans le dosage génique, et par la manifestation d'un effet de dose) par rapport aux duplications et aux trisomies autosomiques qui se restreignent au déséquilibre dans le dosage génique dû à la manifestation d'un effet de balance des doses et ou à un effet antagoniste de balance des doses. Il est important aussi de signaler que les gènes imputés dans la génération du déséquilibre sont des gènes de faible abondance, dispersés dans tous le génome. Ainsi, au cours des duplications, ces gènes peuvent être inexistantes ou présents en très faible nombre parmi les gènes dupliqués. Bien entendu, plus le nombre de ces gènes est grand parmi les gènes dupliqués, plus les conséquences seront graves voire même fatales. La trisomie du chromosome 21, est la seule trisomie autosomique compatible avec une survie à l'âge adulte. Le chromosome 21 est le plus petit autosome du complément chromosomique humain. Ainsi, le nombre de gènes portés par ce chromosome devrait être très réduit y compris bien évidemment ceux qui sont incriminés dans la genèse du déséquilibre. Par conséquent, le déséquilibre associé au chromosome 21 supplémentaire n'est pas important au point qu'il soit léthal, mais suffisant pour la génération d'un syndrome clinique (Tableau1).

Tableau1. Récapitulation et comparaison des effets des mutations conférant un manque ou un excès dans le matériel génétique

	Expression des mutations récessives nuisibles	La manifestation d'un effet de dose	La manifestation d'un effet de balance des doses	La manifestation d'un effet antagoniste de balance des doses
Manque d'ADN	X	X	X	X
Excès d'ADN			X	X

5. CONCLUSION

Le déséquilibre dans le dosage génique, particulièrement celui touchant plusieurs gènes, est suffisant à lui seul pour provoquer la mort de l'embryon ou du fœtus. Cette situation convenait parfaitement aux mutations chromosomiques de type trisomies autosomiques. L'unique exception de cette règle est la trisomie du chromosome 21. Des sujets avec la trisomie 13 ou 18 ont été aussi enregistrés parmi les naissances vivantes, mais souffrant d'anomalies sévères au point qu'ils succombent peu de temps après la naissance. Le fait que la présence d'un chromosome supplémentaire ait des conséquences fatales, donc ça ne vaut pas pour le manque. Au déséquilibre des doses s'ajoute au cours des monosomies autosomiques, la manifestation d'un effet dose et ce pour un nombre important de gènes, avec une expression probable d'une ou plusieurs mutations récessives nuisibles et ou létales. Toutes ces causes ont fait de la monosomie autosomique l'anomalie la plus incompatible avec la survie aussi bien jusqu'au terme qu'à long terme.

6. RÉFÉRENCES

- [1] A.J.F. Griffiths, S. Wessler, S. B. Carroll, et J. Doebley. Introduction à l'analyse génétique. 6^{ème} édition. Bruxelles: De Boeck, 2013, pp 830.
- [2] Ouldin K, Bouguenouch L, et Samri I. Syndromes microdélétionnels (syndrome de Williams et syndrome de la délétion 22q11) au CHU Hassan II de Fès: à propos de 3 observations. The Cri du Chat syndrome: report of an observation. Pan. Afr. Med. J., 2012, 11: 3.

-
- [3] Soliani L. et Lucchetti E. « Les facteurs génétiques de la mortalité ». In G. Caselli, J. Vallin et G. Wunsch (dir.), *Démographie: Les déterminants de la mortalité*. Paris: INED, 2002, pp.205-227.
- [4] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20363/>. Consulté le 20 Mai 2018
- [5] Gao Z., Waggoner D., and Stephens M., *Genetics*. 2015, 199 (4), 243-1254, doi: 10.1534/genetics.114.173351.
- [6] Acuna-Hidalgo R., Veltman J. A., et Hoischen A., *Genome. Biol.* 2016, 17 (1), 241, doi: 10.1186/s13059-016-1110-1.
- [7] Iossifov I., O’Roak B.J., Sanders S.J., Ronemus M. et al., *Nature*. 2014, 515 (7526), 216–21, doi: 10.1038/nature13908.
- [8] O’Roak B.J., Deriziotis P., Lee C., Vives L. et al., *Nat. Genet.* 2011, 43 (6), 585–9, doi: 10.1038/ng.835.
- [9] Girard S.L., Dion P.A., Bourassa C.V., Geoffroy S., et al., *PLoS. One*. 2015, 10(6), doi.org/10.1371/journal.pone.0128988.
- [10] Lin Z., Liu Z., Li X., Li F., et al., *Sci. Rep.* 2017, 7(1), 258, doi.org/10.1038/s41598-017-00208-6.
- [11] De Ligt J., Willemsen M.H., van Bon B.W., Kleefstra T., et al., *N. Engl. J. Med.* 2012, 367 (20), 1921–9, doi: 10.1056/NEJMoa1206524.
- [12] Perry G. H., Dominy N. J., Claw K.G., Lee A. S., et al., *Nat. Genet.* 2007, 39 (10), 1256–1260, doi: 10.1038/ng2123.
- [13] Huang N., Lee I., Marcotte E.M., et Hurles M.E., *PLoS. Genet.* 2010, 6(10), doi.org/10.1371/journal.pgen.1001154.
- [14] Deutschbauer A.M., Jaramillo D.F., Proctor M., Kumm J., et al., *Genetics*. 2005, 169 (4), 1915-25, doi.org/10.1534/genetics.104.036871.
- [15] Cody J.D., Carter E.M., Sebold C., Heard P.L., et al., *Genet. Med.* 2009, 11(11), 778-82, doi: 10.1097/GIM.0b013e3181b6573d.
- [16] Dang V.T., Kassahn K.S., Marcos A.E., et Ragan M.A., *Eur .J. Hum. Genet.* 2008, 16(11), 1350-7, doi: 10.1038/ejhg.2008.111.
- [17] Inoue K., Dewar K., Katsanis N., Reiter L.T., et al., *Genome. Res.* 2001, 11(6), 1018-33,

doi: 10.1101/gr.180401.

[18] Heard P.L., Carter E.M., Crandall A.C., Sebold C., et *al.*, *Am. J. Med. Genet. A.* 2009, 149A (7), 1431–1437, doi: 10.1002/ajmg.a.32900.

[19] Feenstra I., Vissers L.E., Orsel M., van Kessel A.G., et *al.*, *Am. J. Med. Genet. A.* 2007, 143A (16), 1858-67, doi: 10.1002/ajmg.a.31850.

[20] Chen P.L., Liu F., Cai S., Lin X., et *al.*, *Mol. Cell. Biol.* 2005, 25(9), 3535–3542, doi: 10.1128/MCB.25.9.3535-3542.2005.

[21] Kondrashov F.A., et Koonin E.V., *Trends. Genet.* 2004, 20 (7), 287–90, doi: 10.1016/j.tig.2004.05.001.

[22] Papp B., Pal C., et Hurst L.D., *Nature.* 2003, 424(6945), 194–197, doi: 10.1038/nature01771.

[23] Abruzzi K.C., Smith A., Chen W., et Solomon F., *Mol. Cell. Biol* 2002, 22(1), 138-47. doi: 10.1128/MCB.22.1.138-147.2002.

[24] Henckel A., et Feil R., *Med. Sci.* 2008, 24 (8-9), 747–752, doi.org/10.1051/medsci/20082489747.

[25] Gabory A., et Dandolo L., *Med. Sci.* 2005, 21(4), 390-5, doi.org/10.1051/medsci/2005214390.

[26] Bartolomei M. S., et Ferguson-Smith A. C., *Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol.* 2011, 3 (7), doi 10.1101/cshperspect.a002592.

[27] Frost J.M., et Moore G. E., *PLoS. Genet.* 2010, 6(7), doi: 10.1371/journal.pgen.1001015.

[28] Wilkinson L.S., Davies W., et Isles A.R., *Nat. Rev. Neurosci.* 2007, 8 (11) :832-43. doi: 10.1038/nrn2235.

[29] Constância M., Hemberger M., Hughes J., Dean W., et *al.*, *Nature.* 2002, 417 (6892), 945-948. doi: 10.1038/nature00819.

[30] Barton SC, Ferguson-Smith AC, Fundele R, Surani A. Influence of paternally imprinted genes on development. *Development.*, 1991, 113(2) :679-88.

LES BASES MOLÉCULAIRES DE L'INTOLÉRANCE DE NOTRE ORGANISME AU MANQUE DU MATÉRIEL GÉNÉTIQUE

RÉSUMÉ

Les délétions de fragments chromosomiques sont néfastes, elles sont presque toujours létales même en présence d'un homologue normal, les monosomies autosomiques, sont incompatibles avec la survie, les microdélétions sont moins susceptibles d'être fatales, mais produisant souvent des syndromes cliniques avec des phénotypes caractéristiques. Delà, une question s'impose d'elle-même: pourquoi notre organisme ne supporte pas le manque dans le matériel génétique? Le présent travail, est une investigation profonde sur les bases moléculaires de l'intolérance de notre organisme au manque du matériel génétique. Le sujet, sur lequel on s'est penché n'a jamais été abordé, et à ce jour, aucun article scientifique portant sur ce sujet n'a été publié.

Mots-clés: Manque; matériel génétique; délétion; monosomie autosomique; conséquences graves; intolérance

How to cite this article:

Boumendjel S. Molecular basis of our organism's intolerance to lack of genetic material. J. Fundam. Appl. Sci., 2021, 13(2), 708-723.