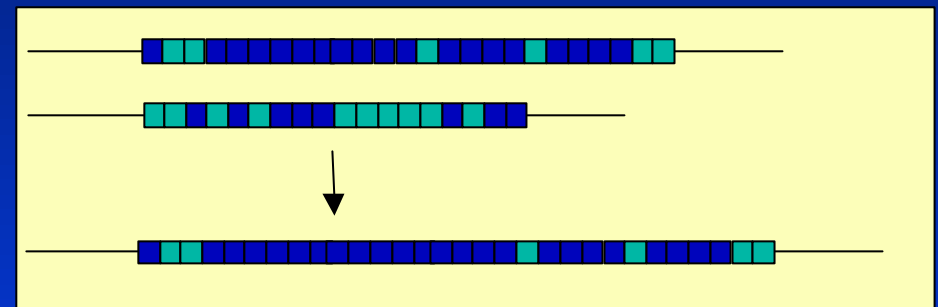


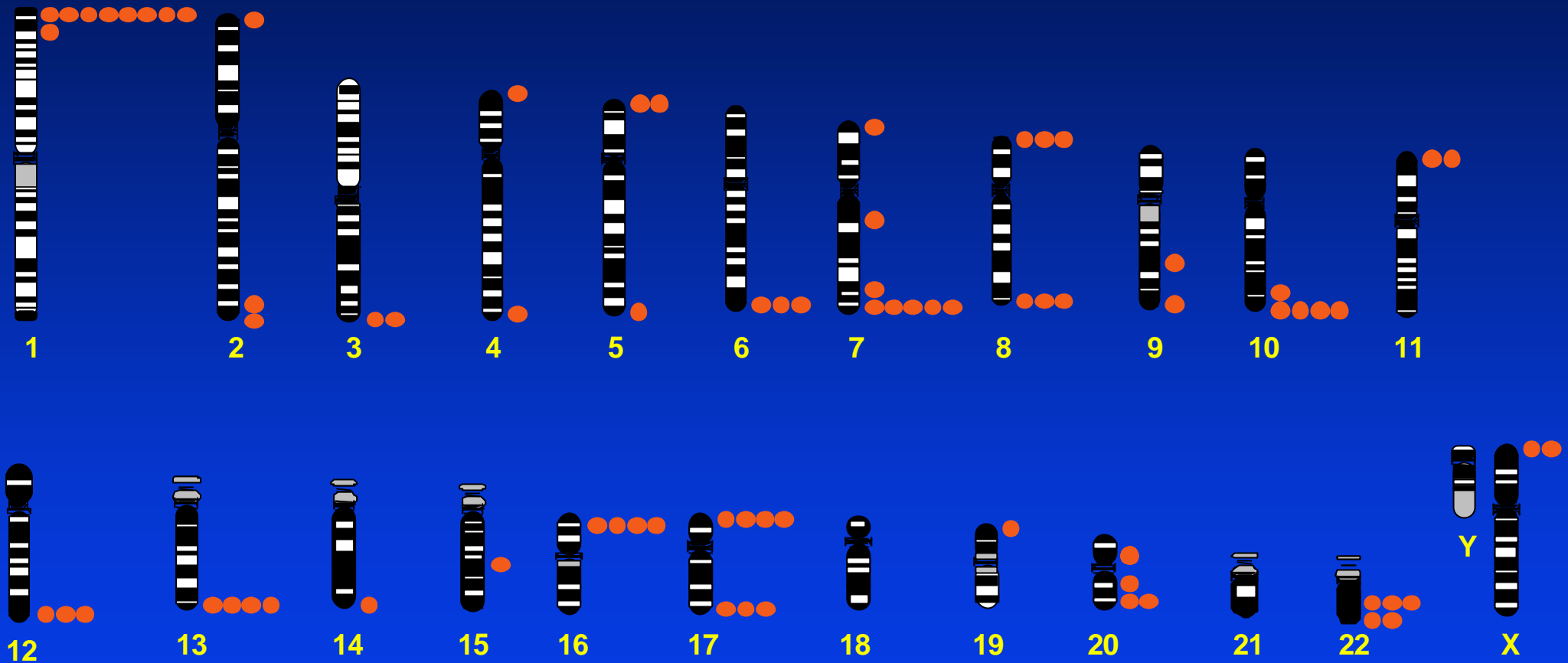
**Mécanisme Générateur du
Polymorphisme de
Minisatellites Humains**

Minisatellites humains

- Agrégats sous-télomériques
- Hétérogénéité entre motifs
- Variabilité de taille
- Gains et pertes de motifs
- Plus d'expansions
- Plus instables en lignée germinale mâle



Chromosomal Distribution of Human Minisatellites



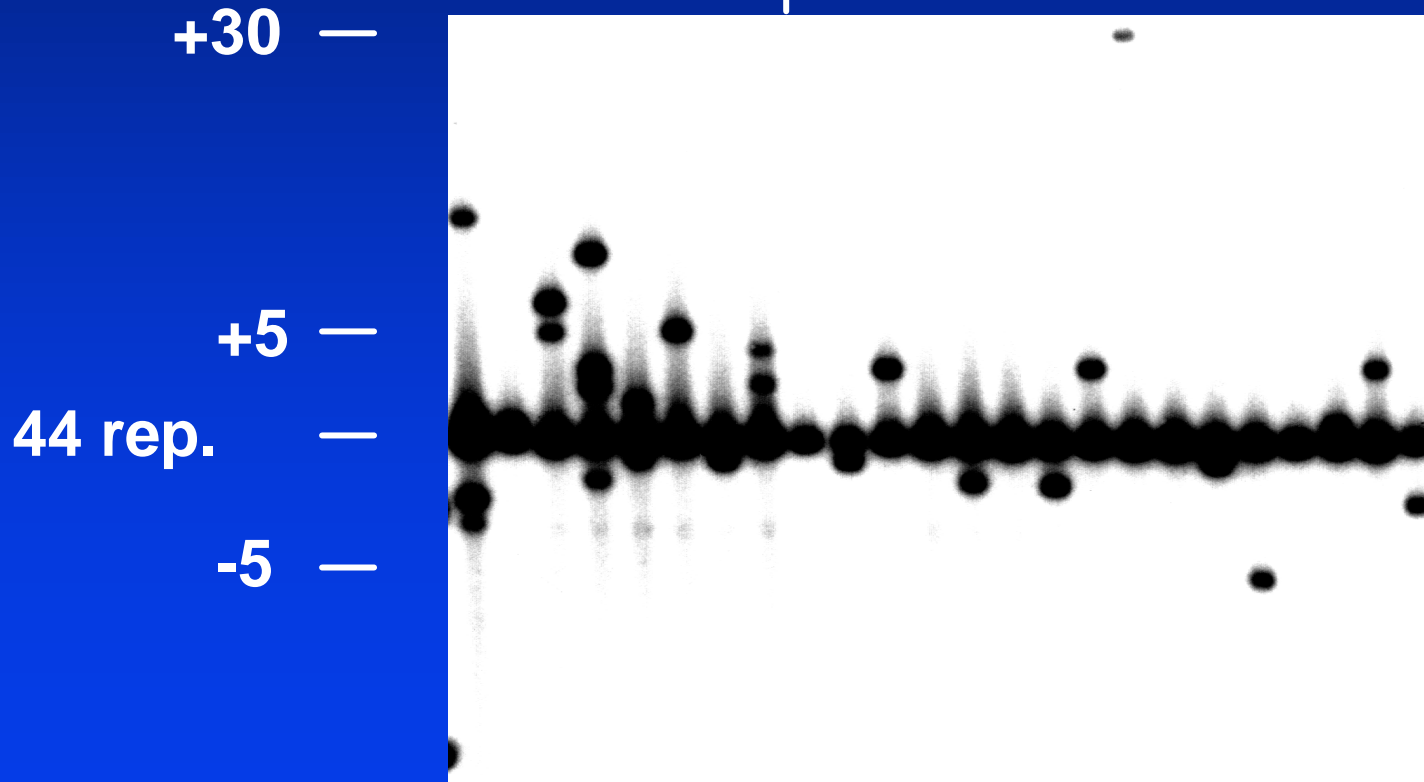
90% are sub-telomeric. 10% are unstable ($\mu > 1\%$)

Small pool-PCR sur ADN de sperme



12
molec./r°

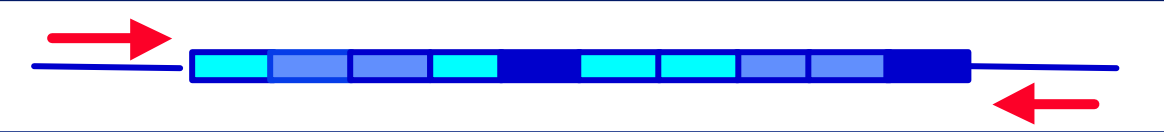
6
molec./r°



taux mutation
= 14.7%

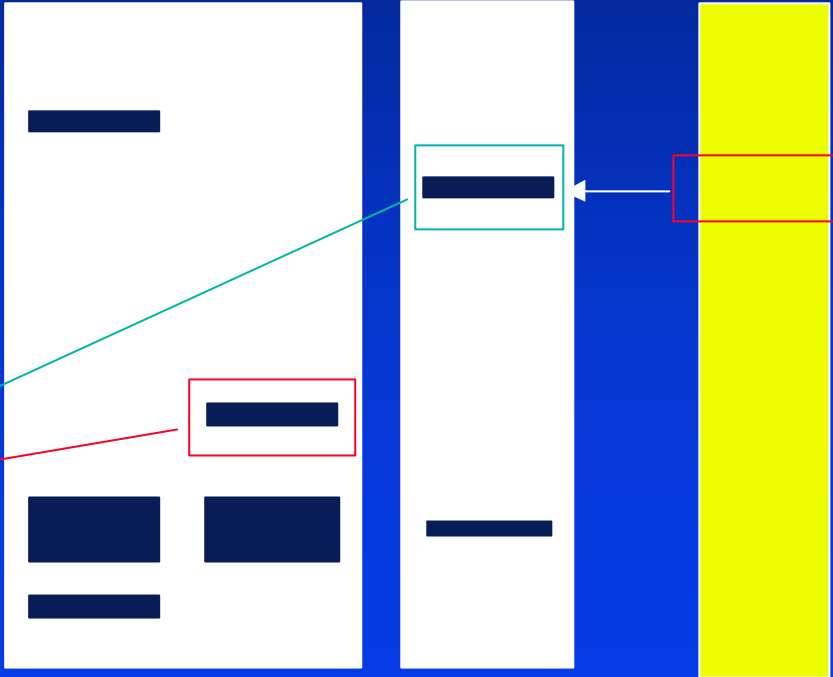
spectre de mutation
•80%: -5 à +5
•biais vers expansions
60%

Small Pool-PCR (et SESP-PCR)



100 | 100

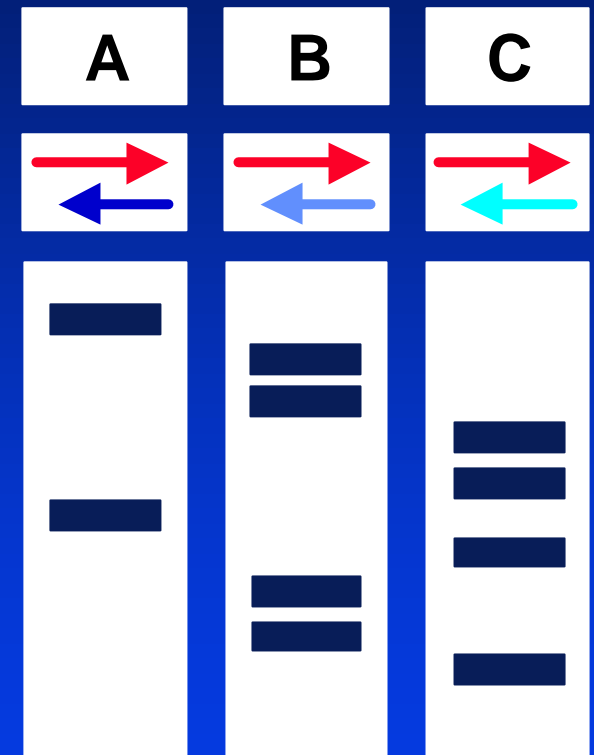
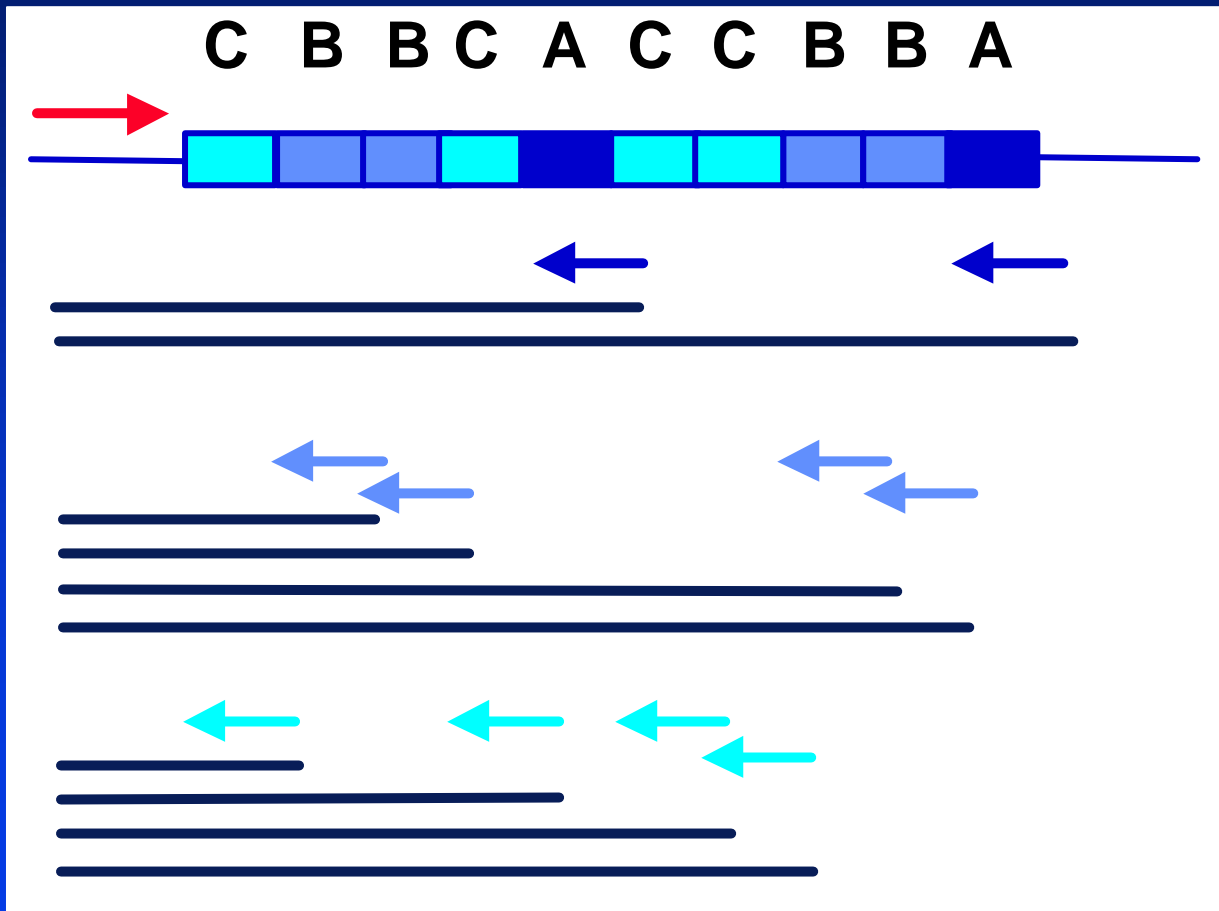
1 000 000



Mutants purifiés pour analyse structurale

Fractionnement par la taille d'ADN génomique puis SP-PCR: enrichissement en mutants rares et validation

Minisatellite Variant Repeat-PCR (MVR-PCR)



Analyse structurale de mutants CEB1

PROGÉNITEURS

HOGA O B G O B O O I B B B B B B K B K Q
O O

K S B B I B S B B B B

K S B B I --- B B B

DEL.

MUTANTS

K S B B I B S B B B B B B S B B B B B

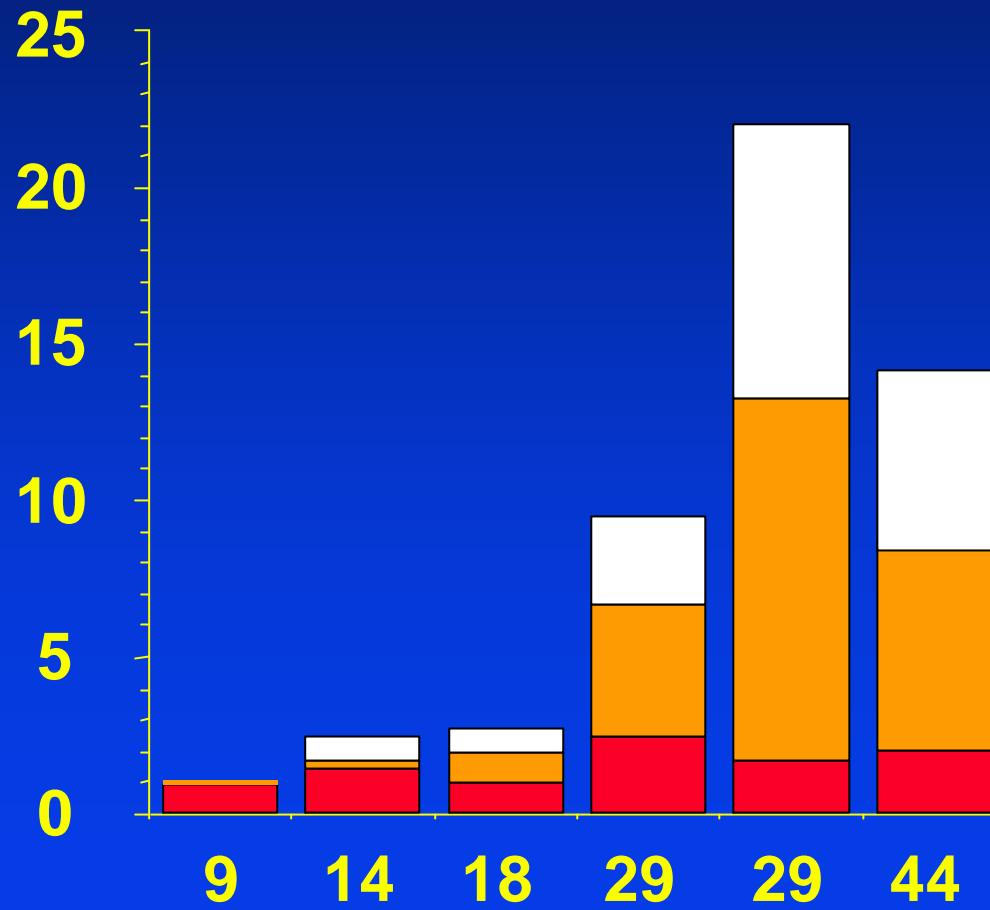
INTRA

K S B B A O B B I B S B B B B

INTER

Variations (qualitatives) de l'instabilité germinale de CEB1

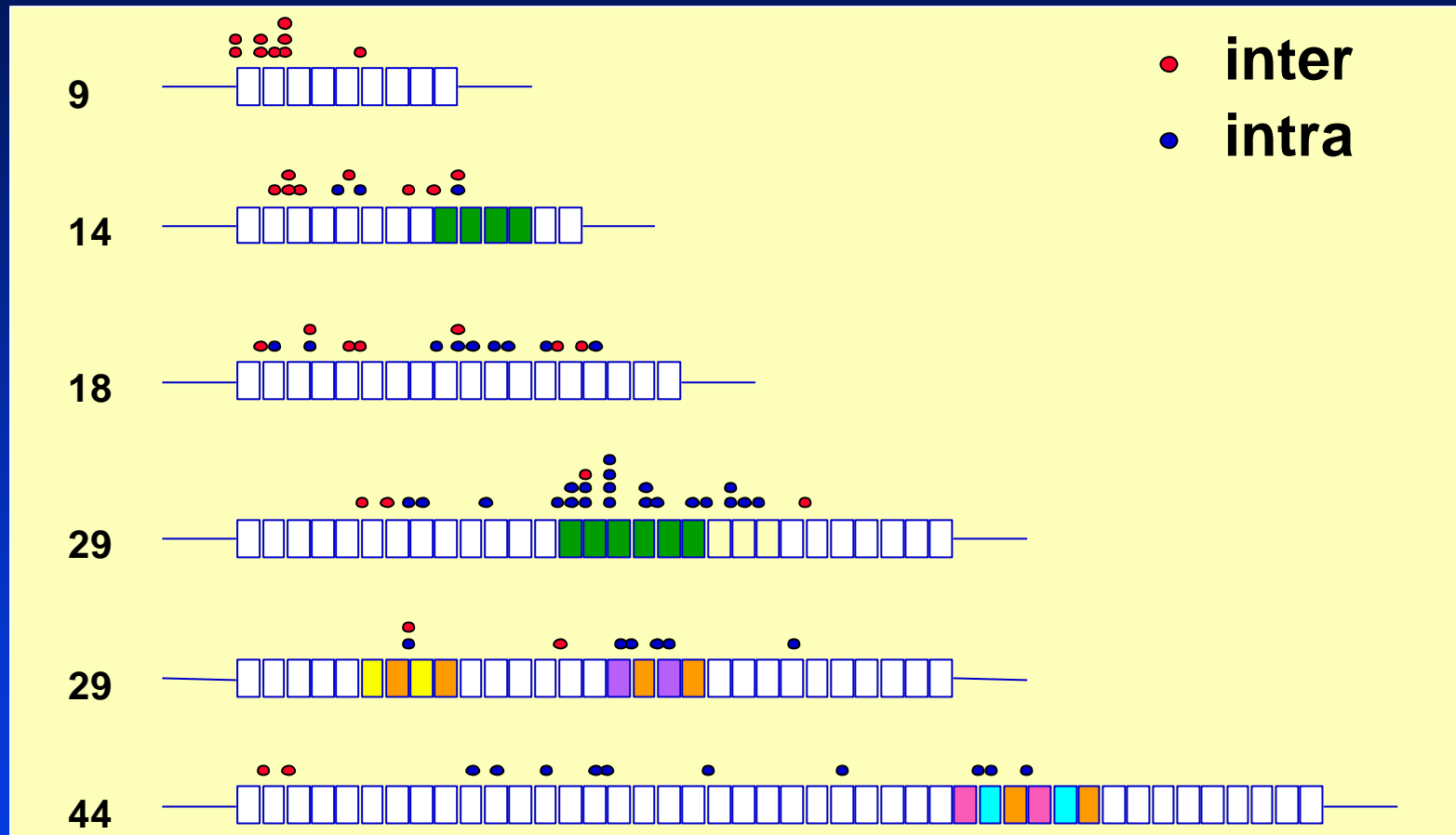
taux de mutation %



- délétions
- intra
- inter

taille
(nb de motifs)

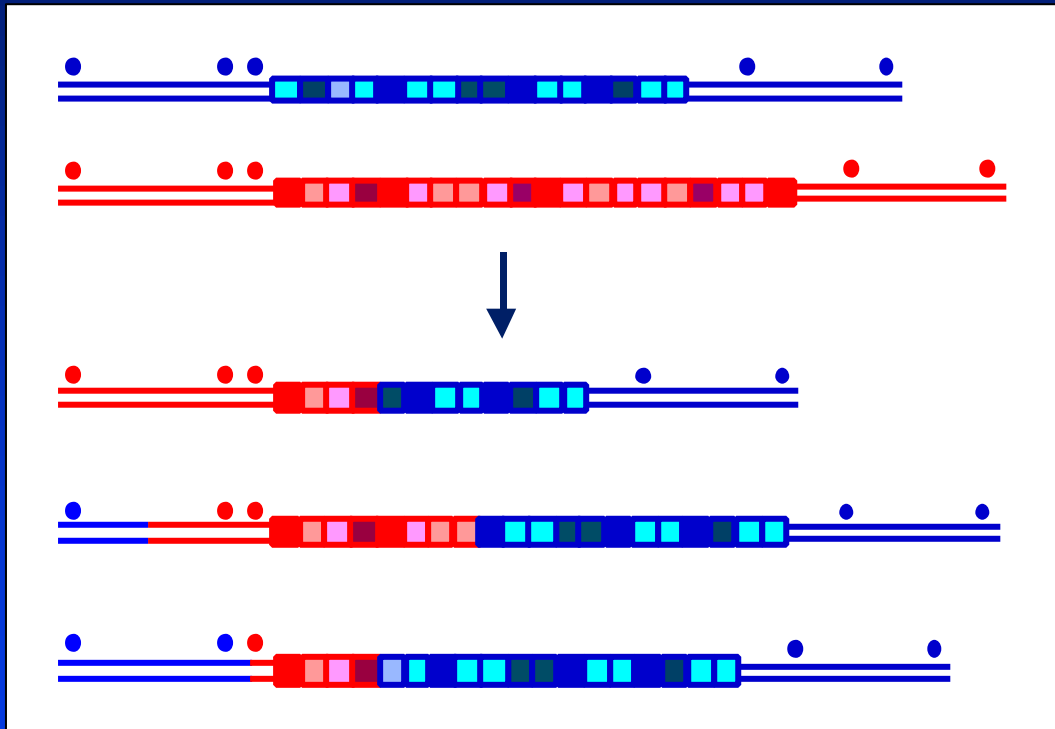
CEB1 : Distribution of expansions



Intra-allelic duplications are clustered in homogeneous stretches.

Crossing-over à CEB1

Fréquences et structure



Cross-overs:

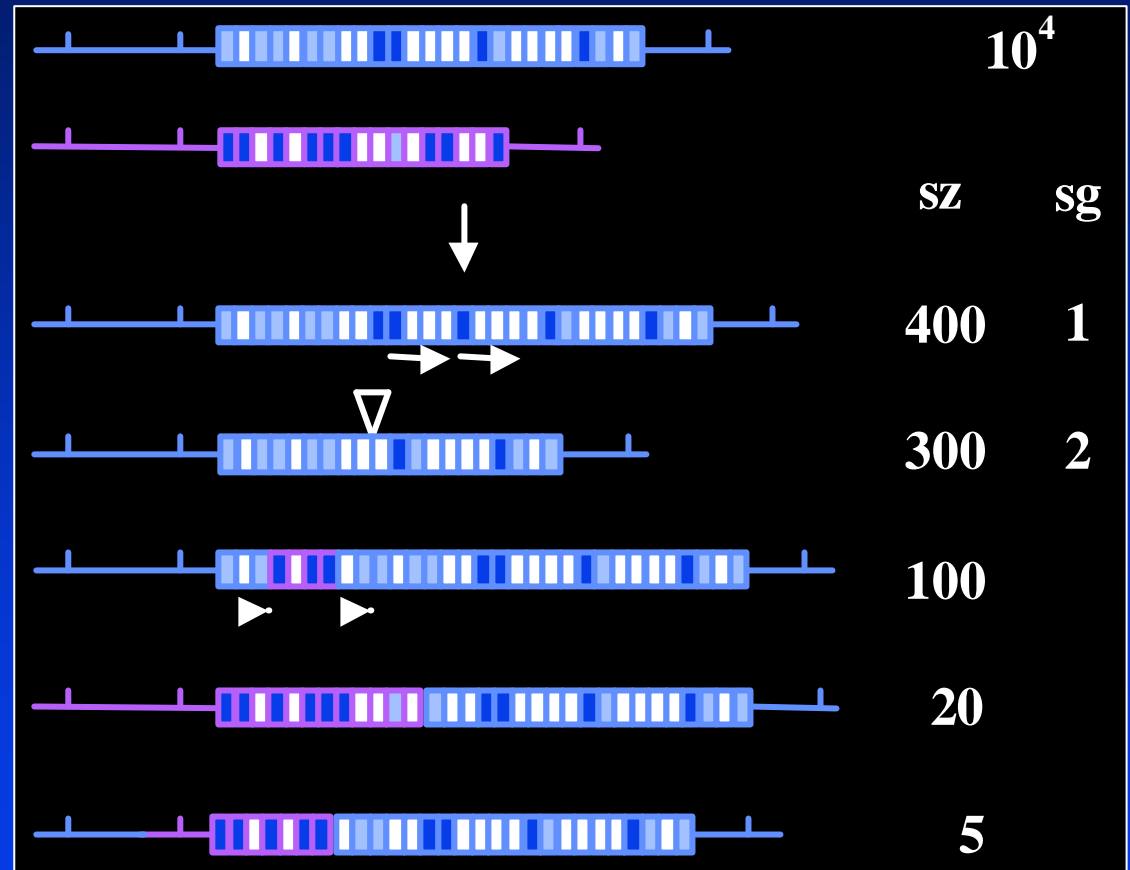
Fréquence absolue élevée
Structure simple

Co-conversions:

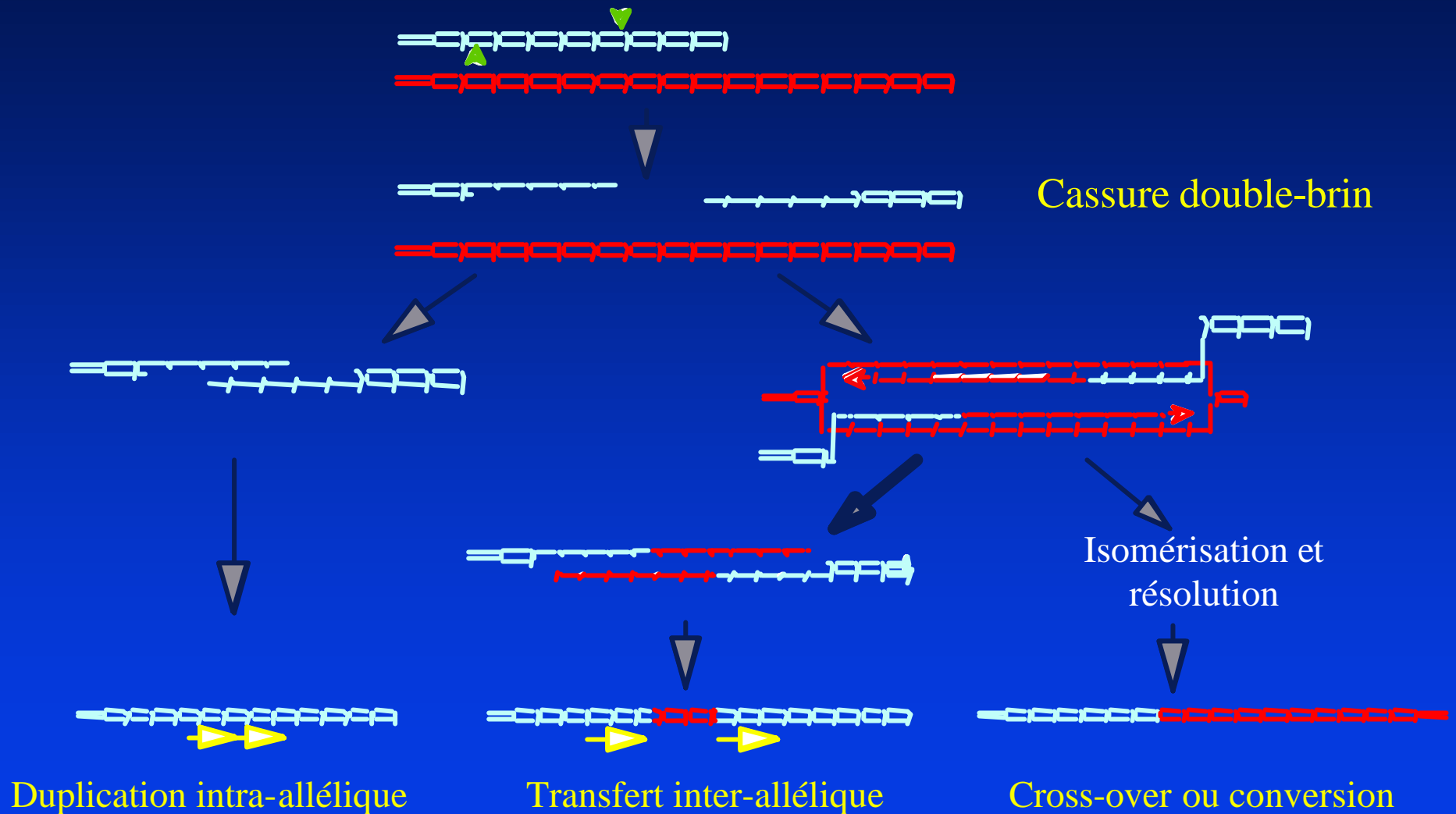
Structure complexe
Gradient de conversion

Instabilité et recombinaison : spécificité germinale

- CEB1 : jusqu'à 20% d'instabilité dans le sperme
- Cartes internes : complexité et variété des réarrangements
- Intra-alléliques : taille et homogénéité interne
- Inter-alléliques : conversions et cross-overs (?)
Gradient de conversion



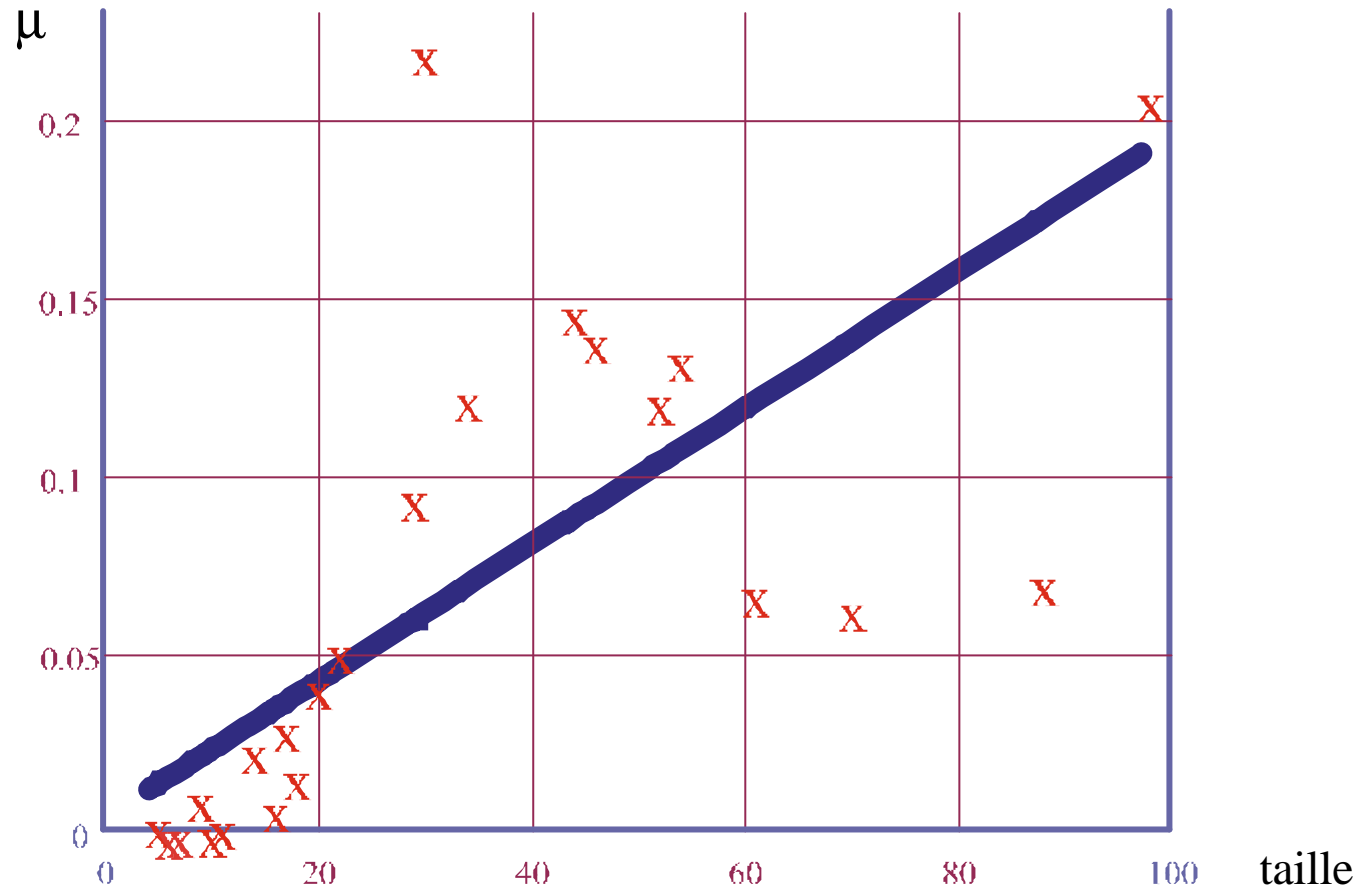
Modèle pour l'instabilité des minisatellites



Buard et Vergnaud, EMBO J., 1994

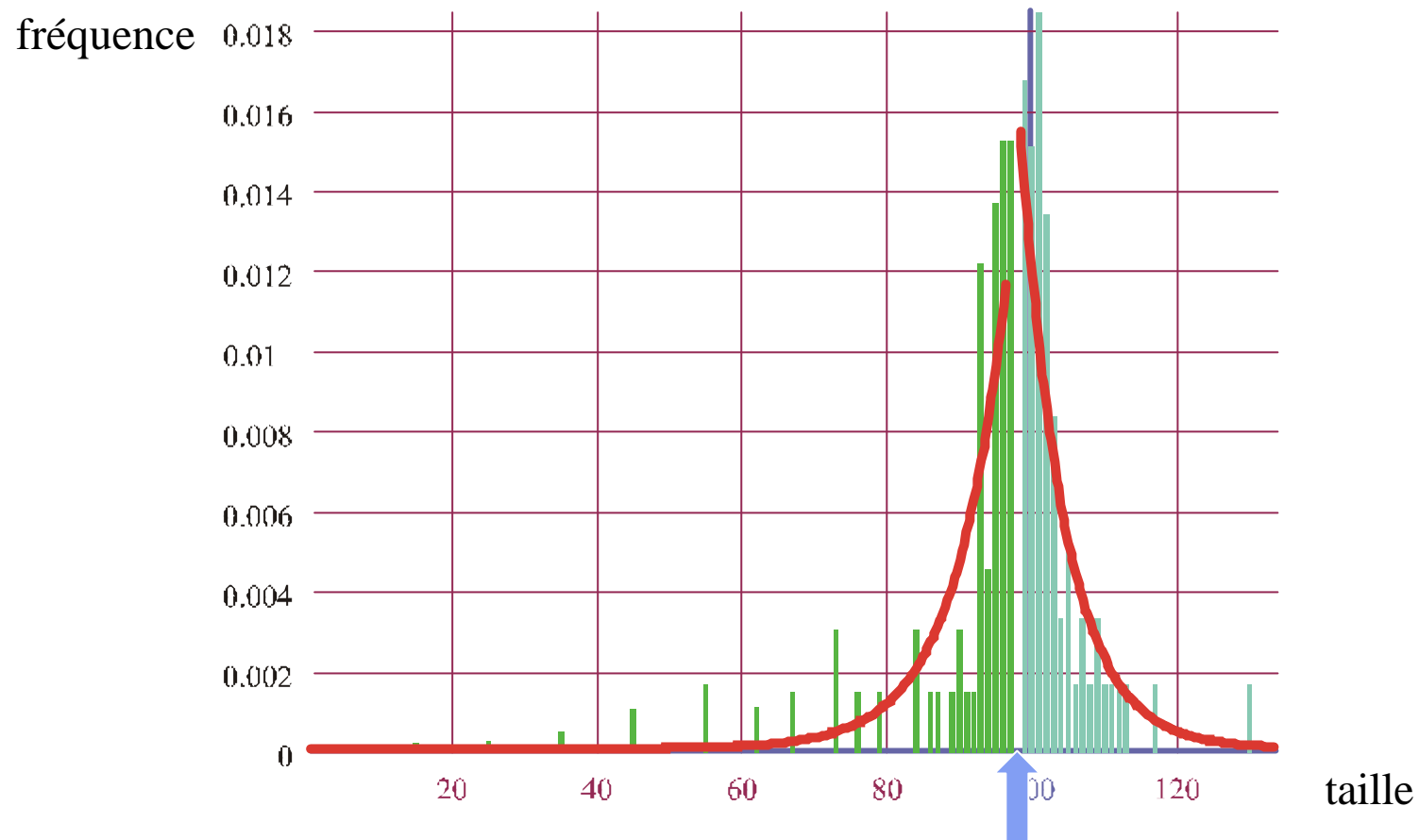
Buard et Jeffreys, Nature Genet., 1997

Taux de mutation et taille du minisatellite



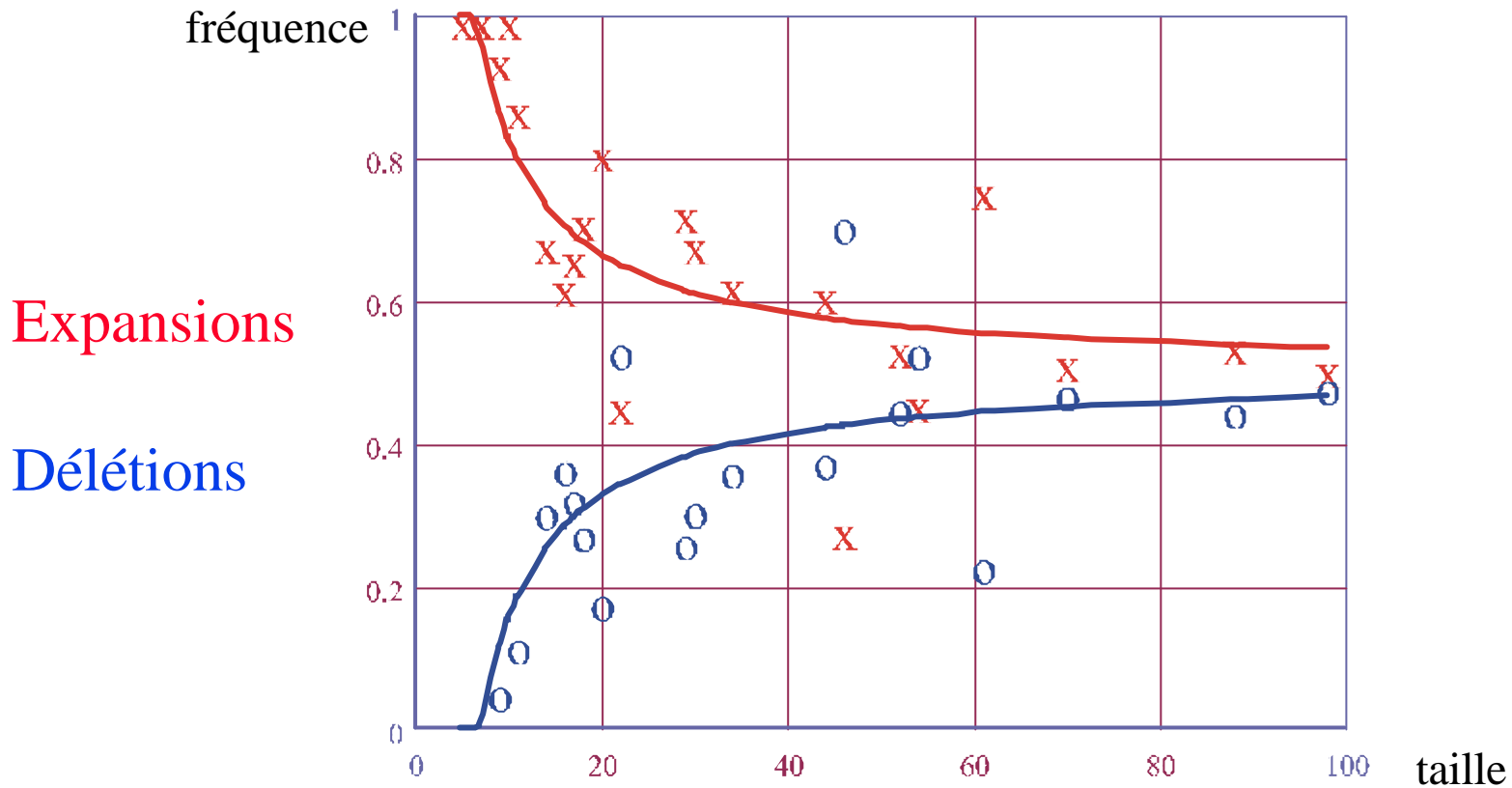
Relation linéaire

Distribution de taille des mutants



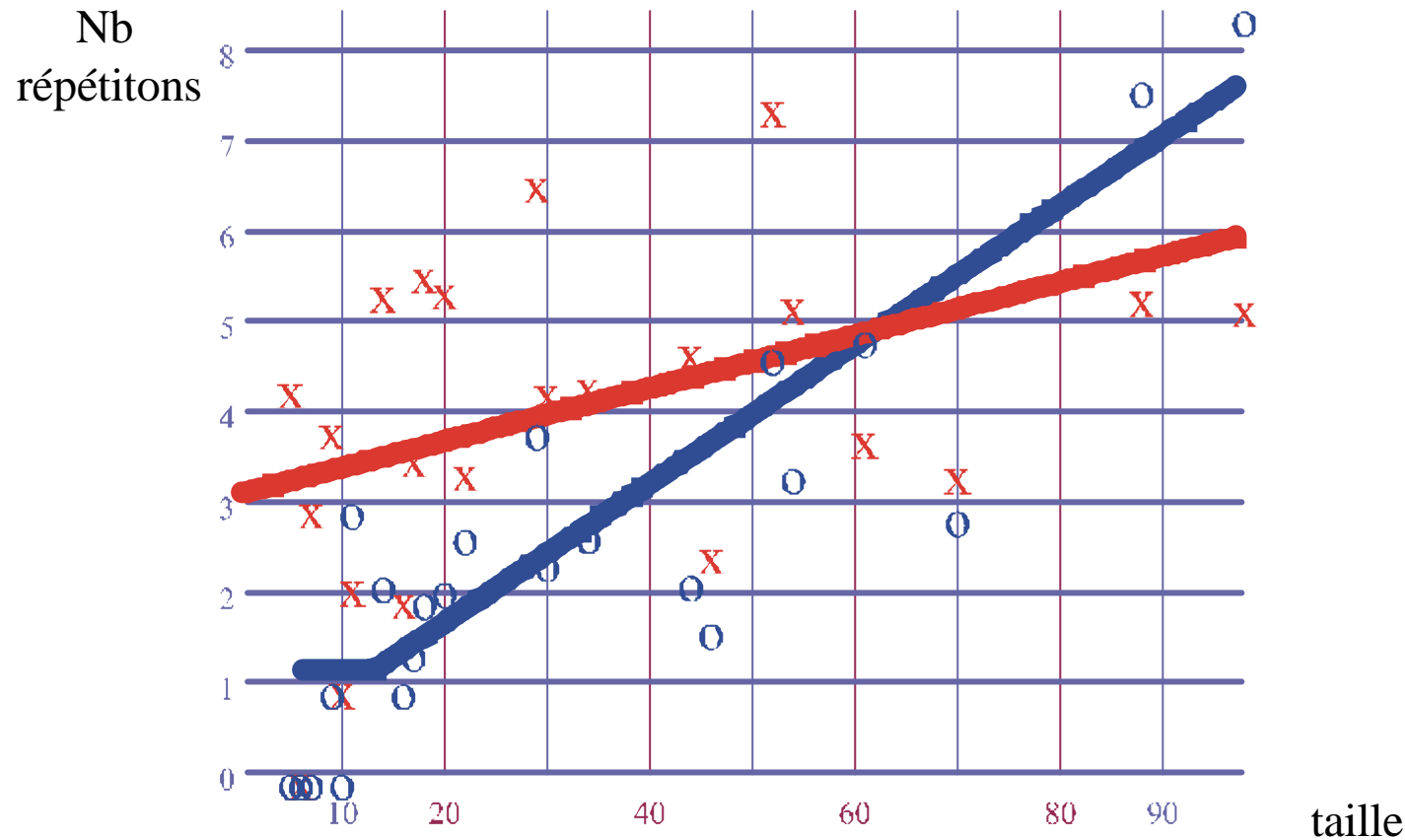
Exemple : allèle de 98 répétitions

Proportion variable d'expansions



- > 98% de gains pour les plus petits allèles
- 50 % de gains pour les plus grands

Expansion et délétion moyenne



Expansions plus importantes pour les plus petits allèles
Délétions plus importantes pour les plus grands allèles

Evolution des fréquences :

Matrice de transition

		46	47	48	49	50	51	52	53	54	55
46	0	0.91	0.012	0.009							
47	0	0.011	0.91	0.012	0.01						
48	0	0.008	0.011	0.9	0.012	0.01					
49	0.7		0.008	0.011	0.9	0.013	0.01				
50	0			0.008	0.011	0.9	0.013	0.01			
51	0.3				0.008	0.011	0.9	0.013	0.01		
52	0					0.009	0.011	0.9	0.013	0.01	
53	0						0.009	0.011	0.89	0.013	0.01
54	0							0.009	0.011	0.89	0.013
55	0								0.009	0.011	0.89

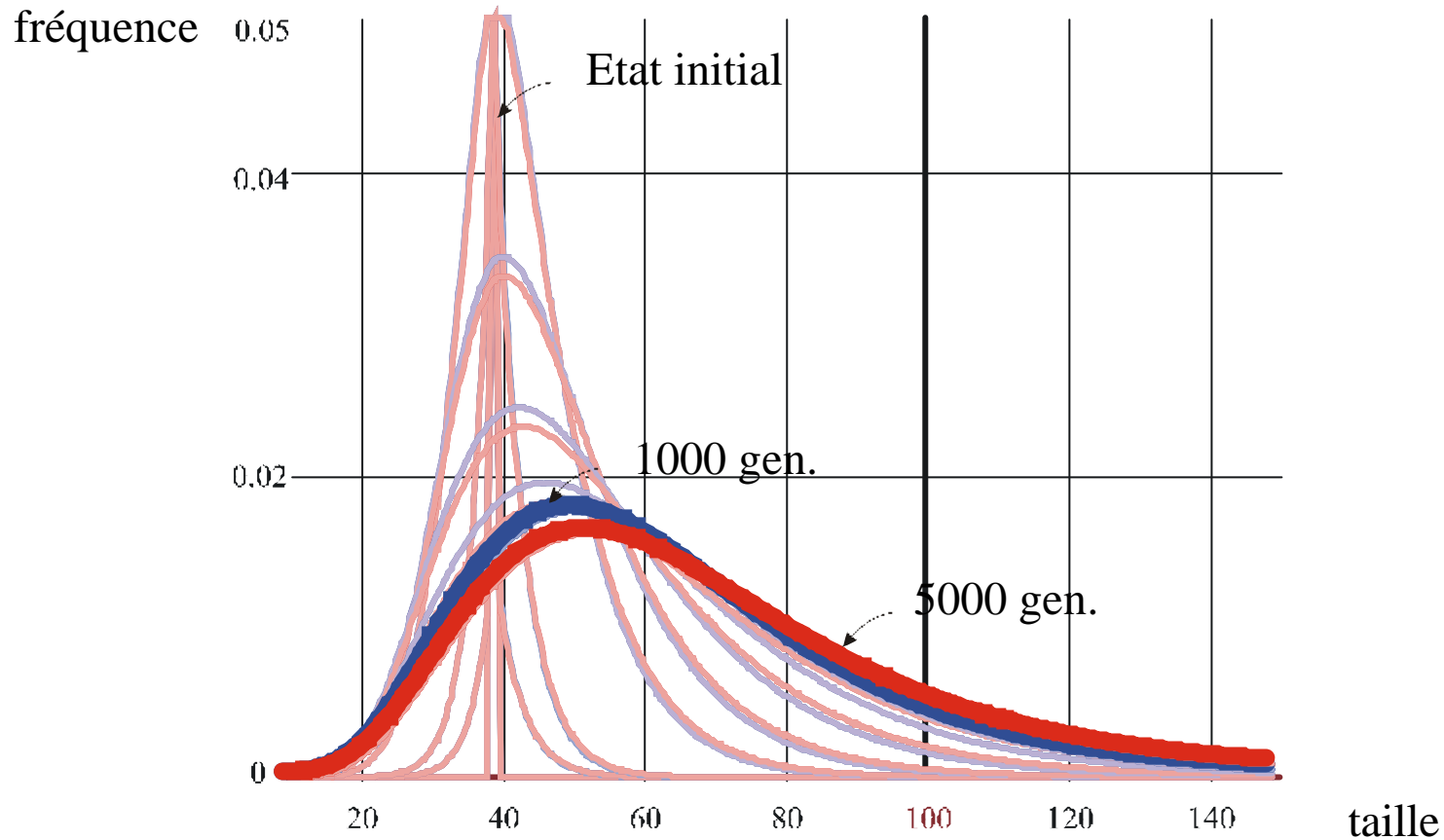
A(i)

T

A(i+1)

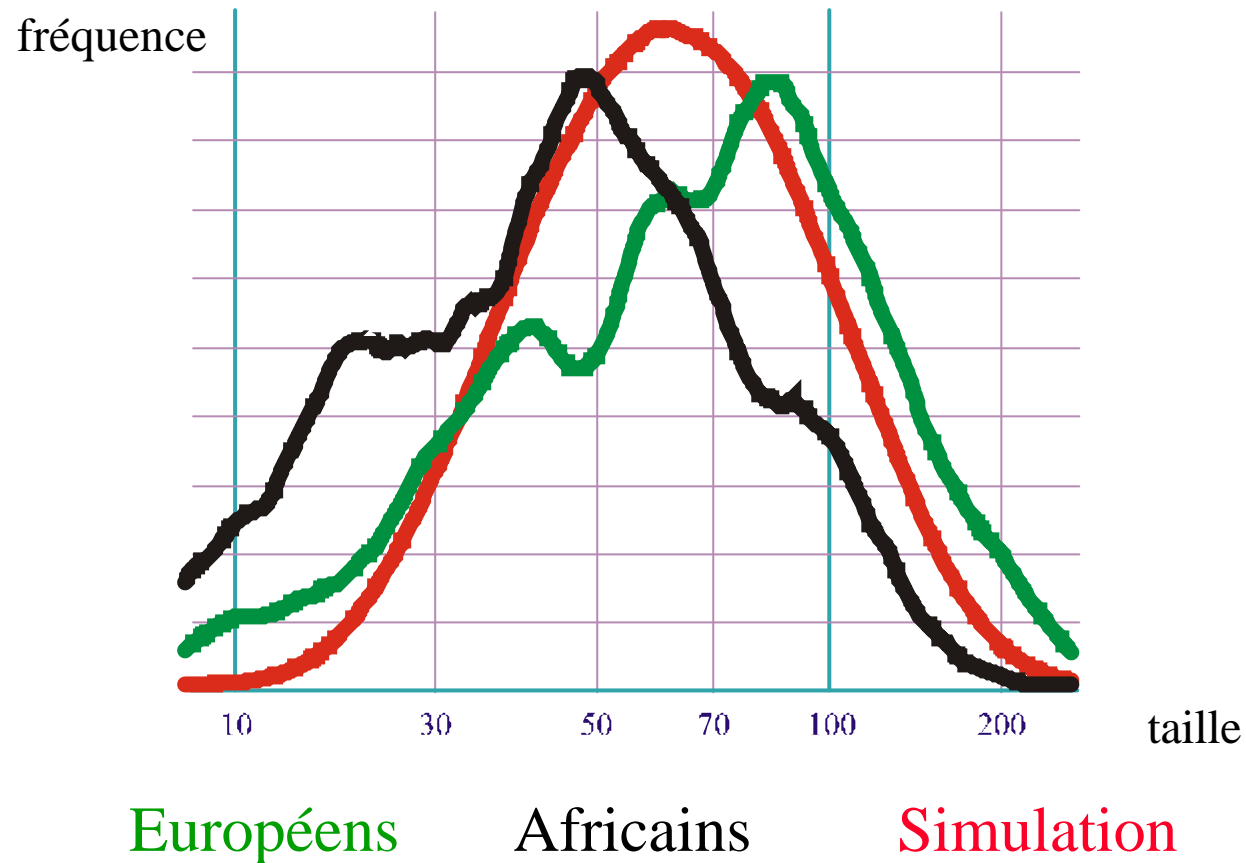
Freq. génération i $\xrightarrow{\mu \text{ et distribution des mutants}}$ Freq. génération (i +1)

Simulation de l'évolution de la distribution de taille



Equilibre après 5000 générations

Distributions de taille observées et simulée



Superposables : équilibre dans les populations