

Maxi
 *Fiches*

Génétique

En 82 fiches

Tout le catalogue sur
www.dunod.com



ÉDITEUR DE SAVOIRS

Maxi
 *Fiches*

2^e édition

Génétique

En 82 fiches

JEAN-LOUIS SERRE
LOUISE BLOTTIÈRE

DUNOD

Le pictogramme qui figure ci-contre mérite une explication. Son objet est d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, particulièrement dans le domaine de l'édition technique et universitaire, le développement massif du photocopillage.

Le Code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit en effet expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Or, cette pratique

d'enseignement supérieur, provoquant une baisse brutale des achats de livres et de revues, au point que la possibilité même pour

les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation de l'auteur, de son éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).



© Dunod, Paris, 2013, 2017
11 rue Paul Bert
92240 Malakoff
ISBN 978-2-10-075839-5

Le Code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5, 2° et 3° a), d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

Table des matières

Avant-propos	VIII
1 La génétique est une science de la Nature	2
2 La naissance de la génétique	4
3 La naissance du gène	6
4 Les organismes modèles de la génétique	8
5 Ploïdie, génome et chromosomes	10
6 La mitose et la méiose	12
7 Chromosomes et caryotype	14
8 Méiose et conception dans le genre humain	16
9 Les aneuploïdies par non-disjonction	18
10 Les aneuploïdies par disjonction prématurée	20
11 Polyploïdies et mosaïques cellulaires	22
12 Quelques types d'anomalies de structure chromosomique	24
13 La structure du gène	26
14 L'expression du gène	28
15 Les mutations du gène et de l'information génétique	32
16 Les mutations de perte ou de gain de fonction d'un gène	34
17 Les maladies à triplets	36
18 Dominance ou récessivité d'une perte de fonction d'un gène	38
19 Dominance ou récessivité d'un gain de fonction d'un gène	40
20 Les empreintes génétiques	42
21 L'analyse génétique d'un mutant : principes et vocabulaire	44
22 Le test de ségrégation 2-2	46
23 La levure : cycle vital et techniques de cultures	48
24 La sélection de mutants du métabolisme chez la levure : principes généraux	52

25	La sélection de mutants du métabolisme chez la levure par gain de fonction phénotypique	54
26	La sélection de mutants du métabolisme chez la levure par perte de fonction phénotypique	56
27	Comment croiser deux souches de levure	58
28	Comment tester un phénotype chez la levure et test de dominance	60
29	Comment obtenir et analyser les produits de la méiose chez la levure	62
30	L'analyse génétique chez la levure	64
31	L'analyse génétique chez la drosophile	66
32	L'analyse génétique par test-cross	68
33	L'analyse génétique des caractères liés au sexe	70
34	Principes théoriques de la recombinaison génétique pour deux gènes physiquement indépendants	72
35	Principes théoriques de la recombinaison génétique pour deux gènes physiquement liés	74
36	Rationnel de l'analyse de la recombinaison génétique	76
37	L'analyse de la recombinaison génétique chez la levure (spores en vrac)	78
38	L'analyse de la recombinaison génétique chez la souris	80
39	L'analyse de la recombinaison génétique chez la drosophile	82
40	Chromosomes polytènes et chromosomes balanceurs chez la drosophile	84
41	Chromosomes polytènes : applications	86
42	Chromosomes balanceurs : applications	88
43	<i>Escherichia coli</i> dans tous ses états	90
44	La cartographie par cinétique de conjugaison interrompue	92
45	La cartographie fine par test trois points	94
46	Le test de dominance chez <i>E. coli</i>	96
47	La complémentation fonctionnelle chez <i>E. coli</i>	98
48	La génétique humaine	100
49	Le mode de transmission autosomique dominant	102
50	Le mode de transmission autosomique récessif	104
51	Le test de ségrégation 2-2 chez l'Homme	106
52	Le mode de transmission lié au chromosome X	108
53	Pénétrance incomplète et expressivité variable	110

54	Les maladies multifactorielles	112
55	Pré et post-réduction	114
56	La distance génétique gène-centromère	116
57	L'analyse de tétrades pour deux gènes physiquement indépendants	118
58	L'analyse de tétrades pour deux gènes physiquement liés	121
59	L'analyse de la recombinaison génétique par analyse de tétrades	124
60	La distance estimée par analyse de tétrades	126
61	Exemple d'analyse de tétrades chez la levure – étape 1	128
62	Exemple d'analyse de tétrades chez la levure – étape 2	130
63	La complémentation fonctionnelle	132
64	Le test de complémentation fonctionnelle chez la levure	134
65	Le test de complémentation fonctionnelle chez la drosophile	136
66	Le test de complémentation fonctionnelle chez l'Homme	138
67	Les révertants phénotypiques – Définition	140
68	Les révertants phénotypiques – Mise en évidence d'un supprimeur	142
69	L'analyse génétique des supprimeurs	144
70	L'analyse fonctionnelle des supprimeurs	146
71	Les supprimeurs informationnels	148
72	Les supprimeurs physiologiques	150
73	Mutagenèse ciblée et génétique inverse	152
74	Génétique inverse – Test d'activité et de dominance	154
75	Génétique inverse – Analyse du ciblage cellulaire	156
76	Génétique inverse et gènes de fusion	158
77	UAS-Gal4 et doubles hybrides	160
78	Les souris KO	162
79	« Omes » & « omiques »	164
80	La diversité génétique des populations	166
81	L'évolution de la diversité génétique des populations	168
82	Fenêtres sur la suite	170
	Glossaire	173
	Index	181

Avant-propos

Notre objectif en proposant cette seconde édition du *Maxi-fiches de génétique* n'a pas varié outre le fait qu'en offrant deux fiches supplémentaires sur la diversité génétique et l'évolution des populations et des espèces, elle constitue désormais un « tour de la génétique en 82 fiches » plus complète que la précédente.

Nous observons aujourd'hui une baisse, variable d'une université à l'autre, du temps consacré à l'enseignement des bases de la génétique et de ses modes de raisonnement au profit de la génomique et de la biologie moléculaire, non seulement parce que, la quantité de connaissances croissant, on tente de bourrer les programmes, aussi parce qu'à tort on imagine ne plus avoir vraiment besoin des concepts et des méthodes qui ont marqué l'origine de la discipline.

Hélas, cette attitude est de même nature que celle qui consiste à supprimer l'enseignement des langues anciennes car elles n'auraient plus d'utilité. Or ce type d'« utilitarisme » est à l'opposé d'un véritable enseignement académique.

Nous ne polémiquerons pas mais cela conforte notre projet de maxi-fiches, comme celui de poursuivre l'offre de l'ouvrage *Génétique – théorie, analyse et ingénierie* (bientôt à sa cinquième édition) car ces deux ouvrages, à des niveaux différents et par des pédagogies adaptées, maintiennent, pour les étudiants et sans doute quelques enseignants, la possibilité d'acquérir ou de conforter ces connaissances de base nécessaires et utiles à la construction d'un savoir vraiment maîtrisé en génétique.

Ce savoir est encore accessible dans de grands manuels universitaires, tous ou presque d'origine anglo-saxonne, mais pour simplifier le travail des étudiants et atteindre notre but, nous avons décidé de choisir, parmi les objets, les phénomènes et les méthodes de référence de la génétique, ceux et celles dont la connaissance et la maîtrise sont incontournables et indispensables pour comprendre tout le reste.

L'ordre des fiches a été pensé pour faciliter l'emploi de l'ouvrage par le lecteur. Après une introduction qui présente la génétique dans un contexte historique et épistémologique, en rappelant des principes qui valent pour toutes les sciences de la Nature et que tout scientifique se doit d'avoir vu et de retenir (fiches 1-4), le lecteur pourra orienter sa lecture :

- en fonction de l'organisme modèle, s'il est concerné par une approche méthodologique spécifique (fiches 43-47 pour la génétique bactérienne, fiches 48-54 pour la génétique humaine) ;
- en fonction de l'échelle d'approche des phénomènes (fiches 5-12 pour l'échelle cellulaire et chromosomique avec la méiose et ses dysfonctionnements ; fiches 13-20 pour l'échelle moléculaire avec la biologie moléculaire du gène ; fiches 81 et 82 pour l'échelle de la population ou de l'espèce) ;
- en fonction du niveau du cursus concerné :
 - L1 ou L2 pour les bases de l'analyse génétique (fiches 21-42 sur la sélection et l'analyse des mutants ; fiches 63-66 sur l'analyse fonctionnelle des mutants par le test de complémentation) ;

- L2 ou L3 pour une approche plus approfondie (fiches 55-62 avec l'analyse de tétrades ; fiches 67-72 avec l'étude des révertants phénotypiques et des supprimeurs) ;
- L3 ou M1 pour faire la jonction avec la suite du cursus licence (fiches 73-80 avec la construction de mutants et la génétique inverse).

Jean-Louis Serre : Depuis toujours, je répète aux étudiants qu'en génétique, comme en géométrie, « *il suffit de comprendre pour savoir* ». Aussi, les fiches que les étudiants se font pour réviser ne sont nullement une garantie de réussite si leur but est d'apprendre sans avoir au préalable compris.

Or la génétique est constituée d'un ensemble de représentations mentales d'objets ou de phénomènes difficiles à exposer pour l'enseignant ou à comprendre pour l'étudiant sans une matérialisation sous la forme d'une illustration claire et didactique.

Ce fut l'une des conclusions à laquelle nous aboutîmes, Louise Blottière et moi-même quand, il y a quelques années déjà, en L1, elle préparait un exposé sur le diagnostic prénatal, puis quand elle vint enseigner la génétique, en TD, à Versailles, durant sa thèse.

Il se trouve que ses études en génétique puis sa carrière professionnelle dans l'édition et l'infographie faisaient d'elle la meilleure co-auteure possible pour exposer et illustrer, sur chaque fiche de deux pages, un principe et son application, et offrir ainsi un tour de la génétique en 82 fiches.

Jean-Louis Serre est professeur émérite à l'université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines. Son domaine de recherche concernait la physio-pathologie des maladies génétiques et la génétique des populations humaines, notamment l'estimation et l'approche génomique de la consanguinité. Il est à l'origine du master professionnel par apprentissage qui forme des coordinateurs de recherche dans le domaine de la santé ou coordinateur de recherche clinique.

Louise Blottière : Oui, en génétique, « *il suffit de comprendre pour savoir* » et j'ajouterais qu'il suffit de visualiser pour comprendre.

Mitose et méiose deviennent limpides dès que l'on parvient à se figurer la valse des chromosomes. Les tests de ségrégation sont un jeu d'enfant dès lors que l'on se représente les pérégrinations des allèles d'une génération à l'autre. Mais sans support visuel, un tel exercice est difficile. C'est pourquoi j'ai accepté avec plaisir la proposition de Jean-Louis Serre d'illustrer ce recueil de fiches et de participer comme co-auteure à sa pédagogie, indispensable pour s'approprier cette intrigante et captivante matière qu'est la génétique. Pour répondre au mieux aux besoins du lecteur, j'ai replongé dans la peau de l'étudiante et de l'enseignante que j'ai été, ai confronté mon expérience à celle de Jean-Louis Serre et de cette concertation sont nés des schémas à la fois aussi proches de la réalité que possible et suffisamment simples pour être facilement restitués sur un tableau noir ou une copie d'examen. À vos crayons !

Ainsi, avec la *Génétique en 82 fiches*, il s'agit de se « bien mettre sur les rails » afin d'être en mesure, pour ceux qui étudient, de suivre plus facilement les cours ou les compléter, et pour ceux qui enseignent, de mieux expliquer ou présenter cette discipline paradoxalement simple et pourtant ressentie comme difficile à saisir et à transmettre.

Louise Blottière, docteur en génétique, est journaliste, illustratrice et traductrice scientifique. Elle participe ainsi de différentes façons à la transmission des connaissances en sciences de la vie, la génétique restant son domaine de prédilection.

1

La génétique est une science de la Nature

Mots clés

Matérialisme philosophique/méthodologique, logique, rationalité

1. LES SCIENCES DE LA NATURE

Les sciences de la Nature regroupent l'astronomie, la physique, la chimie et la biologie, avec leurs extensions ou leurs intersections (astrophysique ou biochimie) ; leur objectif unique est la connaissance de la Nature, c'est-à-dire une compréhension de la structure et du fonctionnement de tous les objets présents dans l'Univers. La place des mathématiques ne sera pas discutée ici.

Les principes méthodologiques et philosophiques des sciences de la Nature sont nés avec la philosophie grecque, et la Renaissance en a hérité par le truchement de la civilisation arabo-islamique. Il faut attendre le siècle des Lumières puis l'époque moderne pour que ces principes se libèrent des contraintes idéologiques ou des confusions, notamment de nature religieuse, qui ont longtemps entravé le développement des sciences de la Nature, principalement de la biologie parce qu'elle implique l'Homme. Voici les principales caractéristiques des sciences de la Nature.

- Elles sont matérialistes dans leur démarche méthodologique. Elles ne sont d'aucun recours dans la dichotomie philosophique entre spiritualisme (primat de l'esprit incréé sur la matière créée) et matérialisme philosophique (primat de la matière incréée sur l'esprit créé). Cette dichotomie relève de la foi, une question qui indiffère la science, ce qui ne signifie aucunement qu'elle n'est pas respectable (dans son sens philosophique « indiffère » n'a aucune connotation péjorative).
- Cette démarche méthodologique matérialiste consiste à postuler que tout phénomène naturel a une cause exclusivement matérielle : elle exclut par principe tout recours à une cause providentielle en considérant qu'un phénomène incompris constitue une « boîte noire » (fiche 3) que la recherche expérimentale et la réflexion théorique finiront par ouvrir pour en découvrir les causes matérielles.
- La démarche méthodologique matérialiste des sciences de la nature est fondée sur des principes intellectuels comme :
 - la logique et la rationalité qui se manifestent par la notion d'« hypothèse de travail » à valider par des démarches expérimentales indépendantes, collectives et reproductibles, et par le principe de parcimonie selon lequel l'hypothèse la plus vraisemblable est celle qui est la plus cohérente vis-à-vis des faits et la plus économe vis-à-vis des incertitudes ;
 - le doute et la rationalité qui admettent le droit individuel à remettre en cause une hypothèse théorique quand l'exercice de la raison et de la logique peut présenter une argumentation cohérente : opposer à celle-ci des arguments d'autorité, notamment de nature religieuse conduit à introduire dans la science un élément qui lui est étranger et qui la pervertit.

- Les sciences de la Nature fondent leurs théories scientifiques sur deux catégories de preuves, la **preuve expérimentale** quand un dispositif peut valider ou invalider une hypothèse (expérimentation génétique) et la « **preuve historique** » quand un ensemble de faits passés et présents sont réunis au sein d'une théorie cohérente et parcimonieuse (théorie de l'évolution, tectonique des plaques, théorie du Big Bang).
- Les sciences de la Nature constituent une sphère publique à l'échelle du monde par leurs théories scientifiques validées auxquelles adhère une communauté de savants, par-delà leurs opinions politiques ou religieuses. Elles fonctionnent donc selon les principes de la « laïcité à la française » qui veut que les croyances soient respectables mais relèvent de la sphère strictement privée et que la science soit un domaine « indifférent » aux croyances philosophiques ou religieuses.
- Ceci explique pourquoi il n'y a aucune contradiction de voir Louis Pasteur, matérialiste et rationaliste au laboratoire en semaine, croyant et pratiquant à la messe le dimanche, ni aucun doute à avoir sur la foi de Gregor Mendel alors même qu'il renonce, contrairement à la quasi-totalité des hybrideurs qui l'ont précédé, à tout recours au principe de création originelle des espèces dans l'interprétation de l'instabilité des hybrides (fiche 2).

2. LA GÉNÉTIQUE NE FAIT PAS EXCEPTION

La génétique est une science de la Nature avec ses principes théoriques, ses méthodologies et ses applications.

- Les principes théoriques d'une Science sont des « représentations mentales » d'objets ou de mécanismes naturels en l'occurrence, pour la génétique, le gène et sa structure moléculaire, ses mécanismes d'expression, la mitose, la méiose et ses dysfonctionnements, la recombinaison génétique par crossing-over, la mutation et ses conséquences phénotypiques (relation génotype-phénotype), etc.
- Les méthodologies expérimentales spécifiques de la génétique sont la sélection de mutants pour en faire l'étude par différents types de croisements ou, avec les biotechnologies, la construction de mutants (organismes génétiquement modifiés) pour observer directement les conséquences phénotypiques des mutations ciblées d'un gène.
- Les applications relèvent, comme dans toute science de la Nature, du fait qu'ayant compris le fonctionnement d'un objet ou le mécanisme d'un phénomène, il s'avère possible d'utiliser cet objet ou ce phénomène hors de son cadre naturel habituel pour l'appliquer comme solution à un problème relevant de la société humaine, économique, médicale, militaire, scientifique... par exemple les OGM en agronomie, les médicaments bioproduits, les thérapies géniques ou cellulaires, la procréation médicalement assistée, la production énergétique par bio-masse.
- La génétique recourt à la méthodologie historique comme dans toute science de la Nature, quand elle s'intéresse à des phénomènes non reproductibles qui ne sont survenus qu'une seule fois, comme l'évolution moléculaire des génomes ou de la diversité génétique des populations ou des espèces, même si quelques généticiens ont réussi à reproduire au laboratoire des phénomènes évolutifs à petite échelle.

2

La naissance de la génétique

Mots clés

Mendel, hybridisme, mitose, méiose

1. MENDEL : L'APPORT DE L'HYBRIDOLOGIE À LA NAISSANCE DE LA GÉNÉTIQUE

Mendel (1822-1884) appartenait à l'ordre des Augustiniens, voué à l'enseignement. Il s'intéressa très tôt aux problématiques scientifiques qui agitaient alors la ville de Brunn (Brno) et la Moravie en plein essor industriel et agricole, notamment aux problèmes rencontrés par les agronomes ou hybrideurs à la recherche de variétés nouvelles qui butaient sur la question de l'instabilité des hybrides.

Mendel, au fait de la très récente théorie cellulaire, avait la conviction que tout résidait dans la compréhension des mécanismes de l'hérédité chez ces hybrides. Partant des travaux des hybrideurs anglais Seton et Goss sur le petit pois, il a réinterprété leurs résultats et a construit un protocole expérimental adapté à la validation de ses hypothèses.

- Il observe que tous les croisements entre une variété pure à pois jaunes et une variété pure à pois verts donnent des pois hybrides toujours jaunes, mais que ceux-ci, croisés entre eux, laissent réapparaître à la génération suivante des pois verts.
- Ce fait, déjà connu de Seton et Goss, est réinterprété par Mendel selon un principe simple de physicien et non sur la base d'une « tendance naturelle au retour vers les espèces fixes originelles voulues par le Créateur ».
- Mendel émet l'hypothèse minimaliste que la variation de couleur résulte de l'action d'une cause simple, sous la forme de deux facteurs différents, A et a , et que le pois hybride issu du croisement contient, même s'il est jaune, les deux facteurs, ce qui permet de comprendre le retour de pois verts dans la descendance.
- Il fait alors l'hypothèse de la « pureté des gamètes » de sorte qu'un hybride A/a est fait à 50 % de gamètes purs A et à 50 % de gamètes purs a , ce qui lui permet d'expliquer les proportions de 75 % de pois jaune et 25 % de pois verts à l'issue des croisements entre pois hybrides ; il démontre même que parmi ces pois jaunes, un tiers sont purs et deux tiers sont encore hybrides.

Mais cette hypothèse (ségrégation 2-2) est pour l'époque (1865) purement formelle car elle ne correspond à aucun mécanisme qui puisse lui donner corps et la justifier ; au contraire on ne conçoit pas à l'époque l'hérédité sous la forme de facteurs qui se combinent mais plutôt de fluides qui se mélangent !

Et même si Mendel a « raison avant l'heure », il n'a pas conscience que son hypothèse est universelle et qu'il a découvert, sans le savoir, le cœur de l'hérédité biologique dans la reproduction sexuée. C'est pour cela qu'il ne peut être considéré comme le fondateur de la génétique en tant que science (fiche 1), mais son travail permet de conclure qu'il en est le précurseur principal et qu'il est le fondateur de la méthodologie d'analyse par croisements et analyse des gamètes.

2. L'APPORT DE LA CYTOLOGIE À LA NAISSANCE DE LA GÉNÉTIQUE

Il est inexact de penser que les « lois de Mendel » ont été incomprises puis redécouvertes car, telle une pièce isolée d'un puzzle, elles ne pouvaient être comprises sans les pièces adjacentes que la cytologie (biologie cellulaire) va apporter durant toute la fin du xx^e siècle après la mort de Mendel.

- Hertwig et van Beneden découvrent, en 1875, la fusion des noyaux des gamètes (cellules sexuelles) lors de la fécondation.
- Flemming observe, en 1879, un composant nucléaire fortement colorable qu'il nomme chromatine. Celle-ci se condense lors des divisions cellulaires sous une forme de « bâtonnet » que Waldeyer nommera chromosomes en 1888.
- Fleming, Strasburger et van Beneden mettent en évidence, entre 1882 et 1884, la mitose puis, entre 1883 et 1888, la méiose.
- Dès 1883, van Beneden établit la réduction chromatique, en montrant que les gamètes de *Parascaris* n'ont que deux chromosomes quand les autres cellules de l'organisme en ont quatre. En 1887, Flemming, travaillant sur le pollen, met lui aussi en évidence la succession rapide de deux divisions à la suite desquelles le nombre de chromosomes est réduit de moitié.
- Parallèlement, Boveri montre, en 1889, par des expériences de suppression ou d'échange de noyau chez l'oursin, l'importance capitale du noyau, non seulement dans le développement de l'œuf, mais aussi dans le déterminisme des caractéristiques du test (exosquelette), donc dans l'hérédité.
- Montgomery en 1901, et Sutton en 1902, montrent, chez les insectes, que les deux chromosomes appariés à la méiose, sont l'un d'origine paternelle et l'autre d'origine maternelle.

En 1902, les cytologistes Sutton et Boveri fondent la génétique en tant que science en postulant l'hypothèse de la « théorie chromosomique de l'hérédité ». En effet la cytologie a préparé les esprits à l'idée que le noyau renferme la substance support de l'hérédité. Or quels meilleurs candidats pour celle-ci que ces chromosomes dont le nombre est réduit de moitié chez les gamètes, mais rétabli lors de la fécondation ? Cette alternance bien ordonnée qui maintient la ploïdie spécifique des espèces est exactement la propriété attendue des biologistes pour être en cohérence avec la stabilité de leurs caractères, dont la variabilité résulte de la variabilité des facteurs qu'on va appeler gènes.

Or, Sutton et Boveri ont été frappés par l'identité de comportement à la méiose des chromosomes et des facteurs mendéliens au point qu'ils supposent que les premiers constituent le support des seconds, donnant ainsi aux lois de Mendel la base objective, cytologique, qui leur manquait à l'origine.

Toutefois la théorie chromosomique de l'hérédité ne sera définitivement admise par tous les biologistes qu'après plusieurs observations ou expérimentations décisives, notamment celles de Carothers (1913), puis Morgan et Bridges (1916).

La naissance de la génétique apparaît donc comme un long processus d'enfantement intellectuel, s'étalant de 1865 à 1902, dans lequel les apports majeurs de la cytologie (mitose, méiose, ploïdie) sont venus conforter et objectiver les apports mendéliens de l'hybridologie.

3

La naissance du gène

Mots clés

Gène, boîte noire, eugénisme

1. LE GÈNE RESTE UNE BOÎTE NOIRE PENDANT UN DEMI-SIÈCLE

Pendant près d'un demi-siècle, depuis la fondation de la génétique par les cytologistes Sutton et Boveri en 1902 (fiche 2) jusqu'à la mise en évidence de sa nature chimique et de sa fonction, le gène est resté une boîte noire, c'est-à-dire un objet dont on ne connaît rien en dehors du fait qu'il existe et qu'on perçoit des manifestations de cette existence. En effet :

- l'existence du gène est attestée par le fait que sa mutation peut modifier le phénotype d'un caractère et que la transmission de cette variation suit les lois de Mendel découlant, à la méiose, du comportement des chromosomes, dont on a postulé qu'ils sont le support des gènes. D'ailleurs la cartographie des gènes a bien montré qu'on retrouve toujours le même gène au même locus ;
- on ignore de quoi le gène est fait, sa composition chimique, son organisation moléculaire et même l'information exacte qu'il contient ; on ignore évidemment les modalités de l'expression de cette information et les mécanismes par lesquels elle détermine un caractère et sa variation phénotypique, quand le gène est muté.

Mais cela n'empêcha nullement le développement de cette nouvelle science :

- chez l'Homme avec une liste croissante de maladies dites héréditaires (fiches 48-54) au point que cela donne lieu à une dérive vers une interprétation « héréditariste » de phénomènes relevant plus de l'économie, de la psychologie ou de la sociologie que de la biologie (paupérisme, alcoolisme, maladies psychiatriques, addiction, sexualité...). Ces dérives ont été fortement associées au développement de l'eugénisme dont on sait les conséquences ultimes avec le nazisme mais dont il faut souligner aussi les manifestations qui eurent lieu aux États-Unis ou dans les pays nordiques, bien avant et encore bien après le nazisme ;
- chez plusieurs organismes modèles dans la perspective d'ouvrir cette boîte noire car on savait que la compréhension mécanistique du vivant passe par celle du gène ;
- de manière très appliquée, en agronomie, en construisant des plans de sélection sur la méthodologie des croisements, afin d'obtenir des variétés d'intérêt, comme l'aurait fait Mendel, puisqu'ici seules importent les conséquences de l'action des gènes et pas la façon dont ils agissent ou la nature de leur support chimique !

2. L'OUVERTURE DE LA BOÎTE NOIRE

a) L'ADN est le support chimique du gène

La mise en évidence de l'ADN comme constituant associé à des protéines de la chromatine a suivi d'assez près la découverte de celle-ci, mais les biochimistes et les biologistes ont mis beaucoup de temps à accepter l'idée que ce soit l'ADN et non les protéines associées qui constitue le support des gènes et de l'hérédité.

De grands bactériologistes comme Luria et Delbrück refusaient d'imaginer qu'une molécule aussi « stupide » que l'ADN, fait d'un sucre, de phosphate et de quatre types de bases, puisse renfermer l'information nécessaire à la genèse d'un organisme alors qu'on connaissait la grande variété des protéines.

Il faudra 10 ans et deux démonstrations expérimentales majeures pour ébranler les doutes des biologistes sur la nature chimique du support de l'hérédité :

- en 1943-44, Avery & McLeod démontrent que l'ADN pur de bactéries pathogènes peut transformer des bactéries non pathogènes en bactéries virulentes capables de tuer des souris, alors que les protéines (sans traces d'ADN) des mêmes bactéries pathogènes sont incapables d'une telle transformation ;
- en 1952, Hershey & Chase, utilisant des virus bactériophages marqués au ^{35}S sur leur capside et au ^{32}P sur leur ADN, montrent que les bactéries infectées ont incorporé de la radioactivité de type ^{32}P , que celle-ci se retrouve dans les virus issus d'un cycle lytique, alors que la radioactivité de type ^{35}S est restée à l'extérieur des bactéries infectées et ne se retrouve pas sur les virus issus de la lyse.

Il faudra cependant encore 10 ans pour convaincre totalement les biologistes que l'ADN est le seul support de l'hérédité, quand la biologie moléculaire aura commencé à préciser les mécanismes de l'expression des gènes.

b) La fonction du gène est de coder une chaîne peptidique

La fonction du gène a été précisée dans la décade 45-55 en même temps qu'on mettait en évidence l'ADN comme support du gène, mais cette notion qu'un gène code une protéine s'est plus facilement imposée que la seconde sur l'ADN comme support chimique. Plusieurs types d'observations ont contribué à préciser la fonction du gène :

- les généticiens montrent qu'un mutant auxotrophe affecté dans un seul gène est incapable d'assurer une et une seule des étapes d'une chaîne de biosynthèse. De là ils concluent que chaque chaîne de biosynthèse est dépendante d'un ensemble de gènes, chacun de ces gènes gouvernant la réalisation d'une étape. Comme le blocage de l'étape est le plus souvent associé à la perte d'une activité spécifique, ils concluent assez vite à la relation « un gène-une enzyme » ;
- l'étude fine de l'hémoglobine humaine, première protéine purifiée et séquencée, a permis de mettre en relation des pathologies héréditaires de l'hémoglobine avec des modifications ponctuelles de la séquence peptidique d'une de ses chaînes (α ou β). Cette observation attestait non seulement l'idée que le gène était bien un message codant une chaîne peptidique mais aussi l'idée que ce type de mutation touchait ponctuellement le message génétique puisque tous les acides aminés sauf un étaient correctement spécifiés et ordonnés, ce qui conduisait à l'hypothèse, confirmée par la biologie moléculaire, que le gène spécifie, par sa séquence, la nature et l'ordre des acides aminés de la chaîne peptidique constituant son « produit ».

3. LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE DU GÈNE

La biologie moléculaire du gène a permis de préciser la structure plus intime de celui-ci et ses mécanismes d'expression et de régulation (fiches 13-15), puis le développement des biotechnologies a conduit à une vision plus sophistiquée de l'information génétique qui demeure inscrite sur l'ADN mais dont l'expression se trouve modulée par des méthylations transitoires de celui-ci ou des histones, définissant ainsi l'épigénétique (fiche 80).

4

Les organismes modèles de la génétique

Mots clés

Organismes modèles, OGM, transgène, mutants

À partir de 1900, la recherche en génétique s'est concentrée sur quelques organismes comme la mouche *Drosophila*, la souris *Mus musculus* et le maïs *Zea mays*, faciles à cultiver ou élever, avec un nombre important de descendants facilitant ainsi l'analyse génétique (figure 4-A).

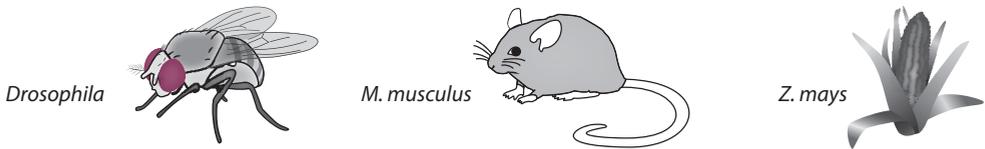


Figure 4-A

Les chercheurs ont fini par créer une collection importante de souches mutantes et ces espèces sont ainsi devenues des **organismes modèles**, c'est-à-dire des organismes utilisés prioritairement pour l'étude des processus essentiels de la génétique.

De nouvelles espèces sont venues s'ajouter au milieu du XX^e siècle, les virus, des micro-organismes (figure 4-B) comme la bactérie *Escherichia coli*, la levure *Saccharomyces cerevisiae* ou le champignon *Neurospora crassa*, choisies parce qu'elles permettaient d'étudier plus facilement certains aspects de la génétique (fonctionnement et dysfonctionnement du métabolisme, mécanismes moléculaires du cycle cellulaire, de la mitose, de la méiose, de la maintenance de l'ADN, de la condensation des chromosomes eucaryotes...).



Figure 4-B

À la fin du xx^e siècle, la liste s'est allongée de nouvelles espèces modèles (figure 4-C) chez lesquelles de nombreux mutants ont été sélectionnés, comme le nématode *Caenorhabditis elegans* (vers de petite taille choisi comme système modèle pour étudier le développement car constitué de 959 cellules avec un programme invariant de

développement et de différenciation cellulaire à partir de 1 090 cellules dont 131 disparaissent par apoptose), la petite plante *Arabidopsis thaliana* (cycle vital court, facile à cultiver en laboratoire, utilisée à l'origine pour étudier le développement de la fleur, mais qui est devenu un organisme modèle pour l'analyse de nombreux aspects de la biologie végétale) ou le poisson zèbre, *Danio rerio* (modèle de développement chez les vertébrés, avec des facilités d'études résultant de sa taille réduite, de sa reproduction rapide, et de la transparence de l'œuf, de l'embryon et de la larve).

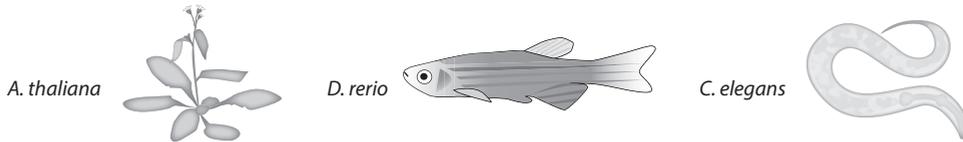


Figure 4-C

Selon la problématique biologique dont on cherche à préciser le déterminisme génétique, les chercheurs se tourneront vers tel ou tel organisme modèle, sachant que certains phénomènes sont assez universels (maintenance ou réparation de l'ADN, contrôle du cycle cellulaire) pour être étudiés chez des organismes aussi simple que des unicellulaires. Il peut ainsi paraître étrange d'étudier une maladie humaine comme le cancer du côlon en utilisant la bactérie *E. coli*, mais les processus de base de la réparation de l'ADN (celui-ci est altéré dans certaines formes de cancer du côlon) sont les mêmes dans les deux organismes, et le gène impliqué (*mutL* chez *coli*, *MLH1* chez l'Homme) y est aussi le même. Ce qui est avantageux chez *coli*, c'est sa vitesse de multiplication (une cellule toutes les 20 à 40 minutes) et la facilité avec laquelle on peut induire des mutations dans le gène *mutL* pour comprendre sa fonction. Cette connaissance peut éventuellement permettre de développer des thérapies médicamenteuses pour soigner les cancers du côlon chez l'Homme.

Grâce aux technologies de l'ADN recombinant, *Drosophila melanogaster* peut être utilisée comme modèle d'étude des maladies humaines en y transférant des gènes humains impliqués dans certaines maladies. Les mouches porteuses de transgènes humains (un transgène est un gène transféré dans un OGM, Organisme Génétiquement Modifié) sont utilisées pour étudier l'effet de ces gènes sur le développement et mettre en évidence des gènes dont la fonction interagit avec celle du transgène, ce qui en retour peut permettre de rechercher leurs homologues chez l'Homme où la sélection de mutants est évidemment impossible.

Une démarche analogue peut être entreprise chez la souris, où la sélection d'OGM (fiche 78) et leur entretien sont plus lourds, mais où il est possible de tester l'action de principes actifs à but thérapeutique ; toutes sortes d'études qui seraient impossibles chez l'Homme. Cette approche par transfert de gènes chez la drosophile ou la souris est en cours pour l'étude d'une douzaine de maladies humaines neurodégénératives, dont la maladie de Huntington ou la maladie d'Alzheimer.

5 Ploïdie, génome et chromosomes

Mots clés

Ploïdie, haploïde, diploïde, haplobiontique, diplobiontique

1. LE GÉNOME

- Le **génom**e d'une espèce représente la totalité de l'information génétique propre à celle-ci.
- La plus grande partie du génome d'une espèce eucaryote est nucléaire et portée par l'ADN chromosomique. Chez une espèce eucaryote, une petite partie du génome peut être extra-nucléaire (ADN mitochondrial ou chloroplastique).
- Le génome d'une espèce n'est pas forcément présent en totalité chez les individus de cette espèce ; par exemple, le génome nucléaire humain est réparti sur 24 chromosomes (22 autosomes et les chromosomes X et Y, figure 5-A) mais le chromosome Y est absent des cellules des organismes de sexe féminin qui possèdent deux X alors que les organismes masculins sont XY.

2. LA PLOÏDIE

- La **ploïdie** est définie, chez les Eucaryotes, par le nombre **n** de chromosomes contenus dans un gamète de l'espèce à l'issue de la méiose ($n = 23$ chez l'Homme).
- Le gamète est dit **haploïde** et la fécondation de deux gamètes mâle et femelle conduit à un organisme **diploïde (2n)** avec deux jeux de chromosomes, un venant de chaque parent.
- Les organismes eucaryotes **haplobiontiques** se présentent sous une forme strictement haploïde (phase diploïde réduite au zygote) ; les **diplobiontiques**, comme l'Homme, sont strictement diploïdes (phase haploïde réduite aux gamètes), d'autres peuvent se présenter sous une forme polyploïde (modification de la ploïdie avec des cellules à $3n, 4n$).
- De nombreux organismes unicellulaires comme la levure et d'autres champignons sont **haplodiplobiontiques** et présentent alternativement une forme haploïde et diploïde (la levure, [fiche 23](#)).

3. LES CHROMOSOMES

- Chaque chromosome des cellules eucaryotes (à noyaux) renferme une molécule d'ADN double brin sur laquelle est portée une fraction de l'information génétique de l'espèce ; cette molécule forme un filament dit « en collier de perles » en s'enroulant autour de sphères constituées par un assemblage d'histones ; ce filament est lui-même surenroulé en fibre de chromatine et seules les régions des gènes exprimés sont décondensées et accessibles au système de transcription (figure 5-B).
- Lors de la phase S du cycle cellulaire, précédant la division cellulaire, la duplication de l'information génétique est obtenue par la duplication des chromosomes, c'est-à-dire la duplication de la molécule d'ADN selon un processus semi-conservatif (les deux brins sont séparés et un néo-brin complémentaire est progressivement synthétisé en face de chacun d'eux).
- La duplication des chromosomes conduit à la formation de paires de **chromatides** dites « sœurs », génétiquement identiques, avec une condensation par surenroulement si

importante qu'elles deviennent visibles au microscope sous la forme de « bâtonnet » ; on observe alors que les chromatides sœurs demeurent unies en un point dénommé centromère, une séquence jouant un rôle essentiel dans le mécanisme de la répartition chromosomique lors de la division cellulaire. À l'issue de la division, les chromatides sœurs séparées en chromosomes fils se décondensent et le microscope ne permet d'observer qu'une masse homogène constituée par l'enchevêtrement des filaments de chromatine de 30 nm (figure 5.B).

- Les organismes procaryotes (Eubactéries et Archées) sont des unicellulaires sans noyau ; les Eubactéries comme *Escherichia coli* contiennent, sauf exception, une seule copie de leur génome sous la forme d'un chromosome unique circulaire.

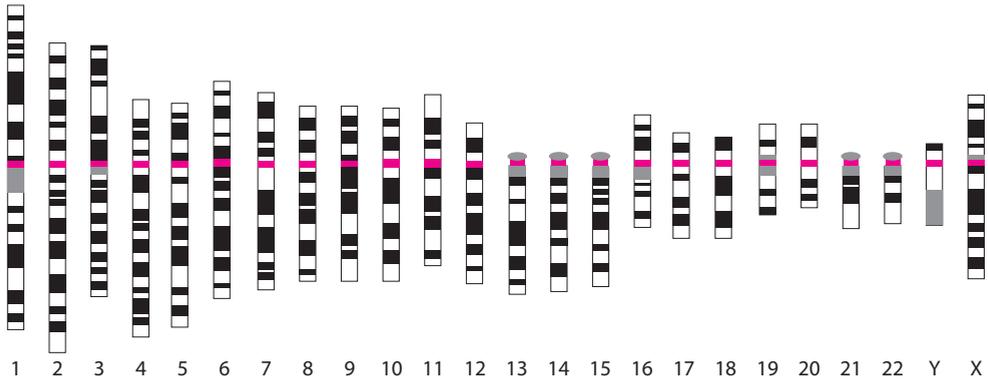


Figure 5-A – Le génome humain se répartit sur 24 chromosomes : 22 autosomes et 2 hétérosomes.

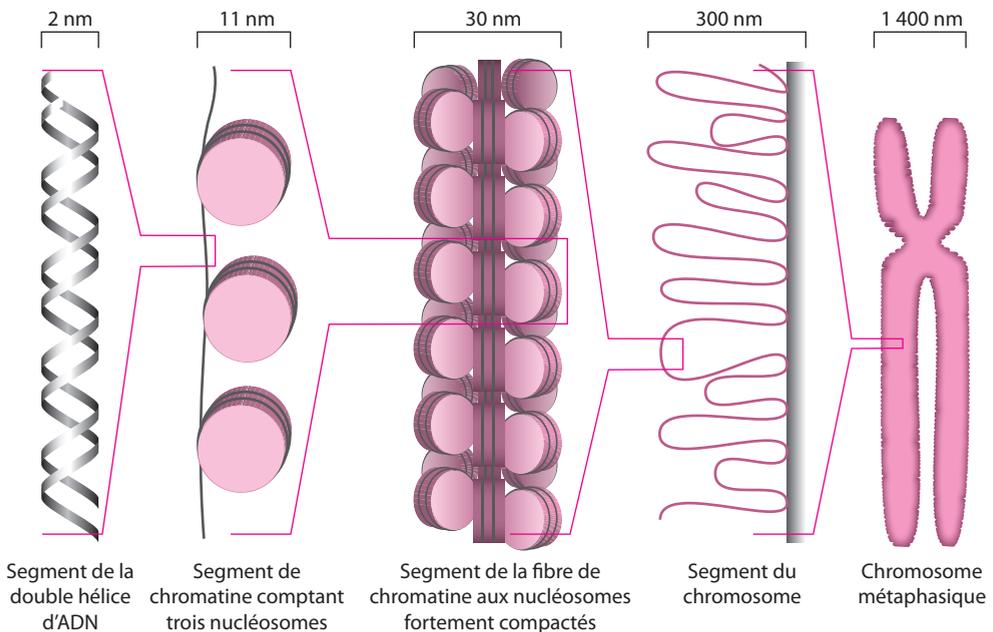


Figure 5-B – L'ADN présente des niveaux différents de condensation entre la chromatine du noyau interphasique et la chromatide d'un chromosome métaphasique.

6 La mitose et la méiose

Mots clés

ploïdie, haploïde, diploïde, mitose, méiose, somatique, germinale

1. LES CONSÉQUENCES GÉNÉTIQUES DE LA MITOSE ET DE LA MÉIOSE

Mitose et méiose sont deux divisions cellulaires aux conséquences génétiques différentes (figure 6-A).

- La mitose permet à une cellule mère de se dupliquer en deux cellules filles génétiquement identiques et permet ainsi aux organismes de se développer à partir de la cellule initiale issue de la fécondation (tissus somatiques).
- La méiose permet aux cellules germinales diploïdes de se diviser pour former des gamètes haploïdes où ne demeurent qu'un exemplaire de chaque paire de chromosomes et donc un seul exemplaire de chaque gène.

2. LES DIFFÉRENCES CYTOLOGIQUES DE LA MITOSE ET DE LA MÉIOSE

Les conséquences génétiques différentes de ces deux types de division résultent du mécanisme physique gérant le comportement des chromosomes lors de la mise en place de la division cellulaire.

- Dans la mitose, les chromosomes sont dupliqués en paires de chromatides homologues qui se comportent indépendamment l'une de l'autre ; par ailleurs les centromères unissant les chromatides sœurs sont liés aux deux centrosomes.
- Dans la méiose, les chromosomes sont dupliqués en paires de chromatides homologues, mais contrairement à ce qui se passe au cours de la mitose, ces paires de chromatides homologues sont appariées et ne se comportent pas indépendamment l'une de l'autre ; par ailleurs les centromères unissant les chromatides sœurs ne sont liés qu'à un seul des deux centrosomes.
- À l'issue de la métaphase de la mitose, le clivage des centromères libère les chromatides devenues des chromosomes fils dont la migration vers les deux pôles opposés conduit à deux cellules filles pourvues de la même dotation chromosomique et donc génétiquement identiques : la cellule de génotype A/a donne deux cellules identiques A/a .
- À l'issue de la métaphase de la méiose 1, les centromères ne se clivent pas et migrent vers les pôles en entraînant les deux chromatides sœurs, ce qui conduit à deux cellules pourvues soit de chromatides sœurs d'origine paternelle soit de chromatides sœurs d'origine maternelle. Cette première division est suivie d'une seconde destinée à séparer les chromatides sœurs en chromosomes fils et conduit alors à des cellules haploïdes pourvues soit d'un chromosome paternel, soit d'un chromosome maternel : la cellule diploïde hétérozygote A/a donne quatre cellules haploïdes, deux A et deux a .
- C'est ce résultat qui est désigné comme principe de la ségrégation 2-2 : la méiose pour un couple d'allèles d'un gène conduit à quatre gamètes haploïdes, deux porteurs d'un des deux allèles et deux porteurs de l'autre allèle.

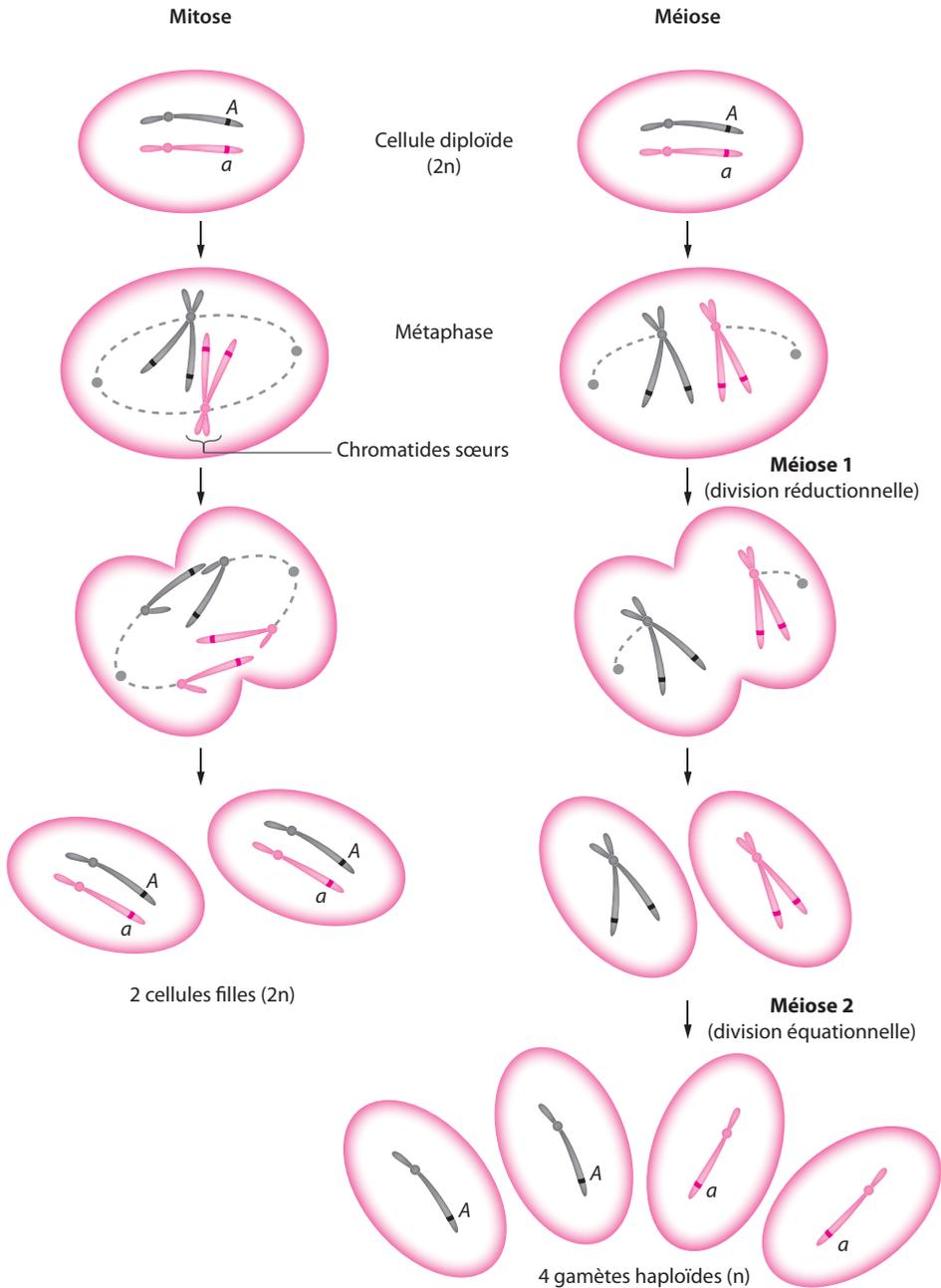


Figure 6-A – Mitose et méiose.

- Une cellule diploïde hétérozygote A/a donne par mitose deux cellules filles diploïdes génétiquement identiques A/a mais donne par méiose quatre cellules haploïdes, deux A et deux a (ségrégation 2-2).
- Cette ségrégation 2-2 des allèles A et a d'un couple d'allèles à la méiose n'est pas modifiée en cas de crossing-over entre le locus du gène et le centromère, les allèles A et a sont simplement séparés à la suite de la méiose 2 et non à la suite de la méiose 1 (voir [fiche 55](#)).

7

Chromosomes et caryotype

Mots clés

Caryotype, chromosome, paires de chromatides, aneuploïdie, amniocytes, amniocentèse

1. LE CARYOTYPE

Le caryotype d'une cellule (ou d'un organisme) est une image où sont alignés tous les chromosomes (en fait les paires de chromatides) mis en jeu dans une division cellulaire. Pour cela, des cellules sont mises en culture, leurs divisions sont bloquées et elles sont lysées après étalement sur une lamelle de microscope afin de capter (par photographie ou caméra numérique) l'image de tous les « chromosomes ». Ceux-ci sont alors identifiés et classés par rapport à la formule de référence définissant chaque autosome et les hétérosomes ou chromosomes sexuels de l'espèce étudiée.

Chez l'être humain, l'analyse du caryotype permet d'associer le sexe chromosomique de l'organisme en cohérence, sauf exception, avec son sexe morphologique et physiologique (figure 7-A).

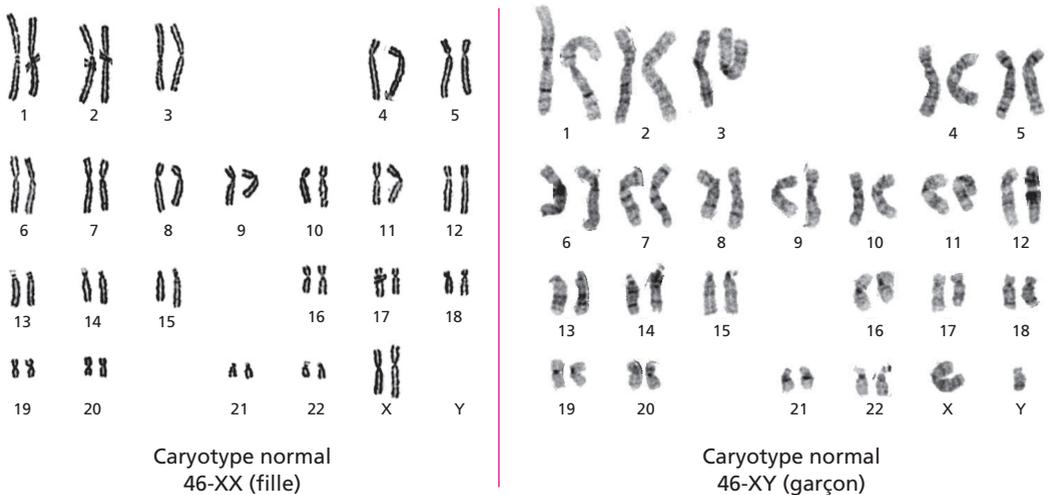


Figure 7-A – À gauche le caryotype XX d'une cellule somatique dans le sexe féminin, à droite le caryotype XY dans le sexe masculin.

2. INTÉRÊT DU CARYOTYPE

La réalisation d'un caryotype, directement à partir des cellules d'un tissu (par exemple des cellules sanguines, une tumeur ou un trophoblaste fœtal) ou à partir de cellules mises en culture (amniocytes fœtaux) permet de juger de la normalité de la formule chromosomique du point de vue du nombre de chromosomes et de leur structure et :

- de déterminer le sexe (figure 7-A) ;

- de détecter des anomalies de leur nombre comme une trisomie 21 ou une monosomie X (voir figure 7-B et fiches 9 et 10) ;
- de détecter des anomalies de structure (voir fiche 12).

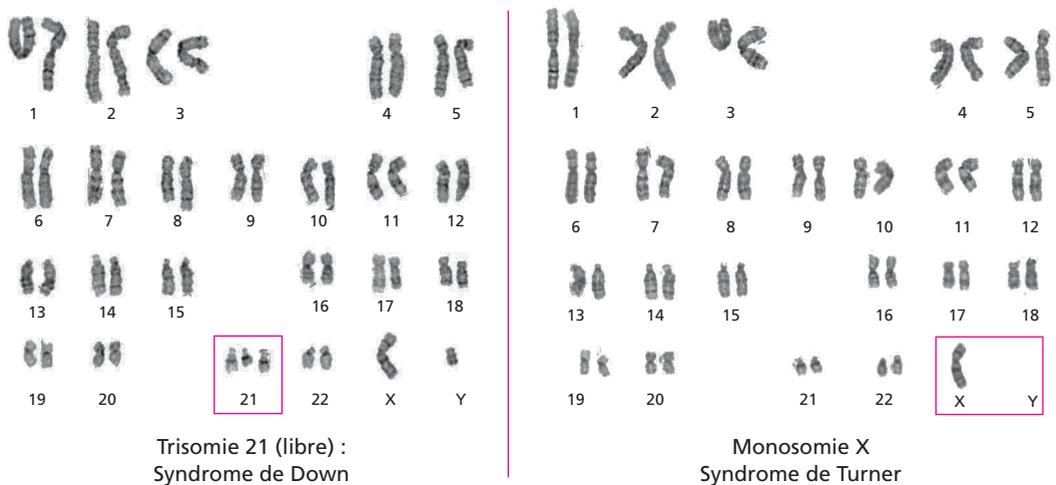


Figure 7-B – À gauche, caryotype avec trisomie 21 associée au syndrome de Down, à droite, caryotype (45, X) d'une cellule somatique associée au syndrome de Turner.

3. APPLICATION DU CARYOTYPE

La réalisation et l'analyse de caryotype ont trouvé des applications dans de nombreux domaines de la médecine.

- Le caryotype fœtal chez l'humain, effectué dès la 11^e semaine de grossesse sur des cellules du trophoblaste ou à partir de la 16^e semaine sur les amniocytes obtenus par amniocentèse (ponction de liquide amniotique), permet le sexage (utile dans les situations de risque de maladie liée au sexe) ou la vérification de la normalité de la formule chromosomique en cas de risque élevé de trisomie 21 (à l'issue d'un test de dépistage ou en raison de l'âge maternel).
- Le caryotype des cellules tumorales permet d'assurer un diagnostic (chromosome Philadelphie spécifique de la leucémie myéloïde chronique), de faire des hypothèses pronostiques sur la gravité potentielle ou d'évaluer une efficacité thérapeutique.
- Dans tous ces domaines, de nouvelles biotechnologies sont mises au point et permettent d'obtenir les mêmes informations qu'un caryotype à partir de l'ADN fœtal (puces à ADN, technologie des *micro-arrays*) en réduisant considérablement le temps de l'analyse et même son coût.
- Il devient même possible de conduire l'analyse des traces d'ADN fœtal présentes dans la circulation veineuse maternelle à l'issue d'une simple prise de sang, ce qui permet de s'affranchir du risque de perte fœtale associé au prélèvement invasif qu'est l'amniocentèse (sexage, groupe rhésus, trisomies 18 et 21).

8

Méiose et conception dans le genre humain

Mots clés

Ovogenèse, spermatogenèse, ménopause, aneuploïdie, anomalie de structure chromosomique

1. SPERMATOGENÈSE ET OVOGENÈSE

Dans le sexe masculin, les cellules germinales diploïdes se différencient durant la période embryonnaire en spermatogonies de type A, qui demeurent diploïdes jusqu'à la puberté. À la puberté, les spermatogonies se multiplient par mitose, la moitié demeure en stock, alors que l'autre moitié se divise en 4 spermatogonies de type B qui initient une méiose (spermatocytes 1 et 2) pour former 16 spermatides haploïdes (~40 jours) qui à la suite de la spermiogenèse (~24 jours) forment 16 spermatozoïdes différenciés avec un flagelle pour se mouvoir jusqu'à l'ovocyte, dans l'oviducte féminin, et un acrosome afin de le féconder (figure 8-A).

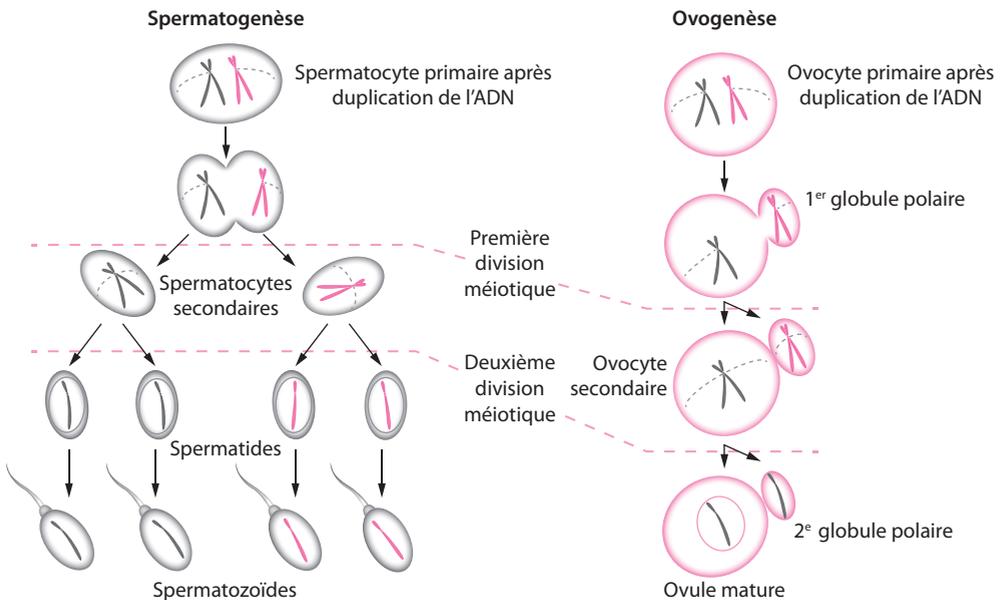


Figure 8-A

La **spermatogenèse** débute à la puberté (formation des spermatocytes) et se poursuit de façon continue par la production quotidienne de 100 millions de spermatozoïdes.

L'**ovogenèse** débute durant la vie embryonnaire (les ovocytes primaires restent bloqués en prophase de la méiose 1) et reprend à la puberté par maturation, à chaque cycle menstruel, pour produire un ovocyte secondaire, bloqué en métaphase de la méiose 2 ; l'ovule mature haploïde n'est produit qu'en cas de fécondation du follicule par un spermatozoïde.

Dans le sexe féminin, durant la période embryonnaire (3^e au 6^e mois), les cellules germinales diploïdes se divisent et forment des ovogonies qui débutent une méiose pour la stopper en prophase 1 et constituer des ovocytes 1. En même temps, ces ovocytes 1 s'entourent de cellules folliculaires nourricières participant aussi à la différenciation de cet ovocyte, puis au cycle menstruel après la puberté. Les ovaires renferment environ 700 000 follicules primordiaux à la naissance et 400 000 à la puberté.

À la puberté, lors de chaque cycle, quelques follicules sont activés mais un seul arrive au stade mature, au sein duquel l'ovocyte 1 a poursuivi la méiose pour former un ovocyte 2 bloqué en métaphase 2 (ce n'est donc pas encore un gamète haploïde). En milieu de cycle, le follicule mature est émis par l'ovaire dans l'oviducte (ovulation) et est disponible pour une éventuelle fécondation (figure 8-A).

2. CONCEPTIONS ET NAISSANCES

La fécondation du follicule par un spermatozoïde provoque la fin de la méiose (formation de l'ovule haploïde et d'un second globule polaire) ; le noyau haploïde de l'ovule va fusionner avec celui du spermatozoïde (conception) pour constituer le noyau diploïde du zygote ou cellule œuf (conceptus).

On évalue qu'environ 25 % des conceptus arrivent à terme (naissance). Cela résulte du fait qu'un gamète peut être porteur d'un chromosome de structure anormale, ou d'un stock déséquilibré de certains chromosomes, en déficit ou en excès, de sorte que le zygote ne peut se développer correctement du fait d'une information génétique déséquilibrée (voir le détail dans la figure 8-B).

Les anomalies de structure surviennent assez souvent dans les mitoses précédant la méiose (fiche 12) et les anomalies de nombre surviennent couramment durant la méiose (fiches 9 et 10).

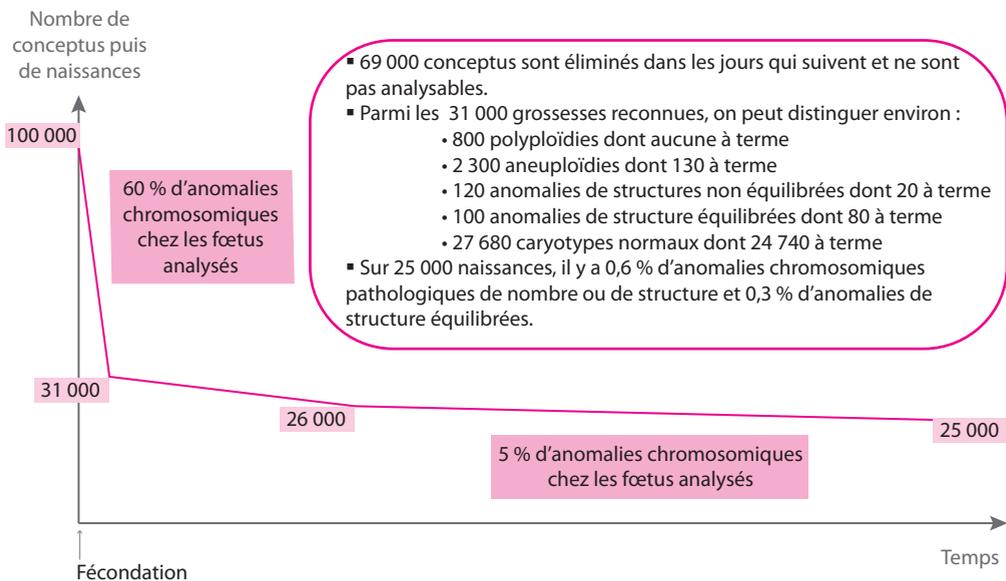


Figure 8-B – Sur 100 000 conceptus, 25 000 arrivent à terme, la plupart des arrêts de développement résultent d'anomalies chromosomiques de nombre ou de structure détaillées ci-dessus.

9

Les aneuploïdies par non-disjonction

Mots clés

Non-disjonction chromosomique, gamète disomique, nullosomique, proximal, distal

1. LES ACCIDENTS DE NON-DISJONCTION

Les paires de chromatides formées lors de la prophase de la méiose 1 sont censées se repousser mutuellement en méiose 1 de sorte que chaque cellule fille ne contienne qu'une seule paire de chromatides sœurs et celles-ci sont censées se disjoindre lors de la méiose 2, ce qui conduit à des cellules strictement haploïdes (voir [fiche 6](#)).

Un accident de non-disjonction en méiose 1 (NDJ1) conduit (figure 9-A, cas 1 ou 2) à deux cellules pourvues de deux paires de chromatides qui donneront par la suite deux gamètes disomiques (deux exemplaires du chromosome au lieu d'un seul) et deux gamètes nullosomiques (aucun représentant du chromosome affecté par l'accident).

Un accident de non-disjonction en méiose 2 (NDJ2) conduit à une cellule disomique pourvue de deux exemplaires du chromosome au lieu d'un seul, et d'un gamète nullosomique (figure 9-A, cas 3).

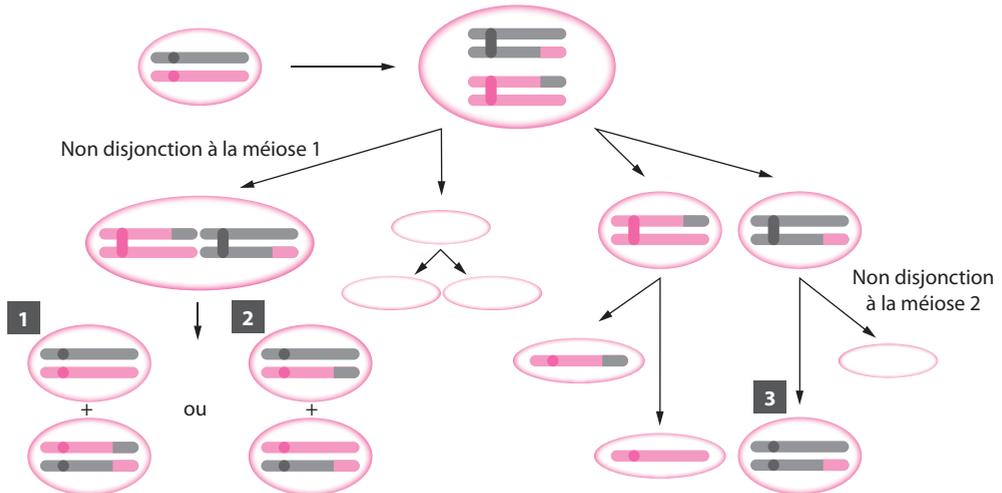


Figure 9-A – Diversité génétique des gamètes disomiques selon que la non-disjonction survient en méiose 1 ou en méiose 2, et que le locus du gène est situé en amont ou en aval d'un site de recombinaison par crossing-over.

2. CONSÉQUENCES CHROMOSOMIQUES ET GÉNÉTIQUES DE LA NON-DISJONCTION

Selon les cas, l'implication du gamète déséquilibré conduira à un organisme présentant une aneuploïdie, c'est-à-dire une modification de la ploïdie par excès ou déficit du nombre de chromosomes.

- L'implication d'un gamète disomique conduira, par fécondation avec un gamète *a priori* normal, à un organisme trisomique, dont l'exemple le plus fréquent est la trisomie 21 (il existe d'autres trisomies plus rares car inviables ou peu viables, voir [fiche 8](#)).
- L'implication d'un gamète nullomique conduira, par fécondation avec un gamète *a priori* normal, à un organisme monosomique, dont le seul exemple viable dans quelques cas est la monosomie X (syndrome de Turner).

La plupart des aneuploïdies sont incompatibles avec un développement fœtal (voir [fiche 8](#)).

Si on considère un gène pour lequel le parent est hétérozygote, l'information génétique d'un gamète disomique issu d'une non-disjonction dépendra du fait que l'évènement a lieu à la méiose 1 ou à la méiose 2, et que le locus du gène est situé en amont ou en aval d'un site de recombinaison par crossing-over.

- Si le gène est dans la partie proximale du chromosome (entre le centromère et le site de crossing-over), le gamète disomique sera toujours hétérozygote en cas de non-disjonction en méiose 1 (figure 9-A, cas 1 et 2) et homozygote en cas de non-disjonction en méiose 2 (figure 9-A, cas 3).
- Il est donc possible, par l'étude des trois chromosomes d'un conceptus trisomique, pour des polymorphismes proches du centromère *a priori* en amont d'un site éventuel de crossing-over, de savoir si la non-disjonction est survenue en méiose 1 ou en méiose 2 chez le parent ayant fourni le gamète disomique.
- Si le gène est dans la partie distale du chromosome (entre le site de crossing-over et le télomère), le gamète disomique peut être hétérozygote ou homozygote en cas de non-disjonction en méiose 1 (figure 9-A, cas 1 et 2) et hétérozygote en cas de non-disjonction en méiose 2 (figure 9-A, cas 3).

3. ÉPIDÉMIOLOGIE DES ACCIDENTS DE NON-DISJONCTION

L'analyse moléculaire des polymorphismes de l'ADN a permis de montrer que les trisomies 21 résultant d'un accident de non-disjonction :

- sont pour 5 % d'origine paternelle et 95 % d'origine maternelle ;
- surviennent avec une probabilité égale en méiose 1 (NDJ1) ou en méiose 2 (NDJ2).

Mais l'ensemble des NDJ ne compte que pour la moitié des accidents de disjonction (voir [fiche 10](#)).

10

Les aneuploïdies par disjonction prématurée

Mots clés

Aneuploïdie, gamète disomique, nullosomique, proximal, distal

1. LA DISJONCTION PRÉMATURÉE

Les paires de chromatides formées lors de la prophase de la méiose 1 sont censées se repousser mutuellement en méiose 1 de sorte que chaque cellule fille ne contienne qu'une seule paire de chromatides sœurs et celles-ci sont censées se disjoindre lors de la méiose 2, ce qui conduit à des cellules strictement haploïdes (voir [fiche 6](#)).

Des accidents de non-disjonction peuvent survenir à la méiose et conduire à des gamètes disomiques et nullosomiques (voir [fiche 9](#)).

Il peut aussi se produire en méiose 1 une disjonction prématurée d'une des deux paires de chromatides sœurs ; ces deux paires sont appariées à la prophase mais un accident lorsqu'elles sont censées se repousser conduit à la disjonction puis à la séparation d'une des deux paires de chromatides sœurs.

Une des cellules issues de la méiose 1 contient une paire de chromatides sœurs et un chromosome, l'autre cellule ne contient plus qu'un seul exemplaire du chromosome (figure 10-A) : il en résulte un gamète disomique, deux gamètes monosomiques (ce qui est normal pour un gamète) et un gamète nullosomique.

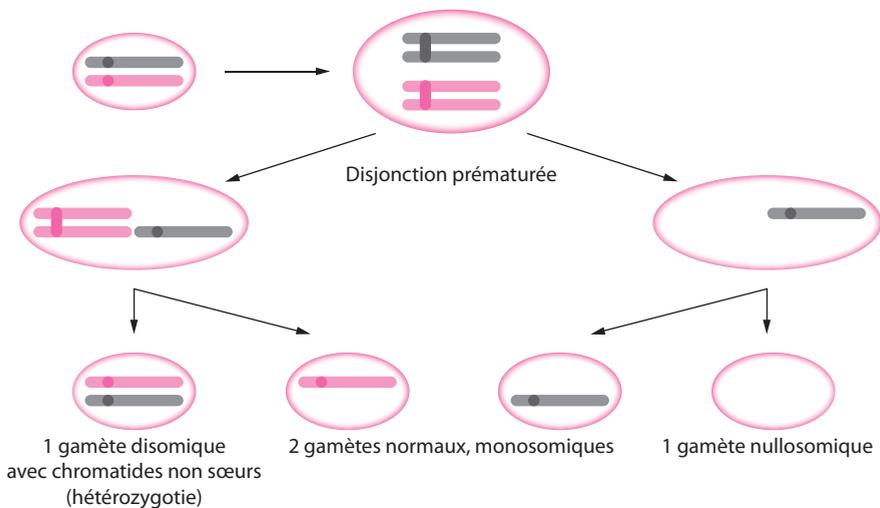


Figure 10-A – Gamètes issus d'une méiose avec disjonction prématurée d'une paire de chromatides.

2. CONSÉQUENCES CHROMOSOMIQUES ET GÉNÉTIQUES DE LA DISJONCTION PRÉMATURÉE

Selon les cas, l'implication du gamète déséquilibré, disomique ou nullosomique, et la fécondation avec un gamète, *a priori* normal, conduira respectivement à un organisme trisomique ou monosomique.

Il y a quatre types différents de gamètes disomiques, selon la paire de chromatide qui migre normalement et le chromosome qui migre avec elle suite à une disjonction prématurée (figure 10-B).

Pour un gène dont le génotype parental est hétérozygote A/a , on peut remarquer que, comme dans la non-disjonction en méiose 1 (voir figure 9) :

- si le gène est dans la partie proximale (en amont du site du CO), le gamète disomique sera toujours hétérozygote A/a ;
- si le gène est dans la partie distale (en aval du site du crossing-over), le gamète disomique peut être hétérozygote A/a , ou homozygote A/A ou a/a .

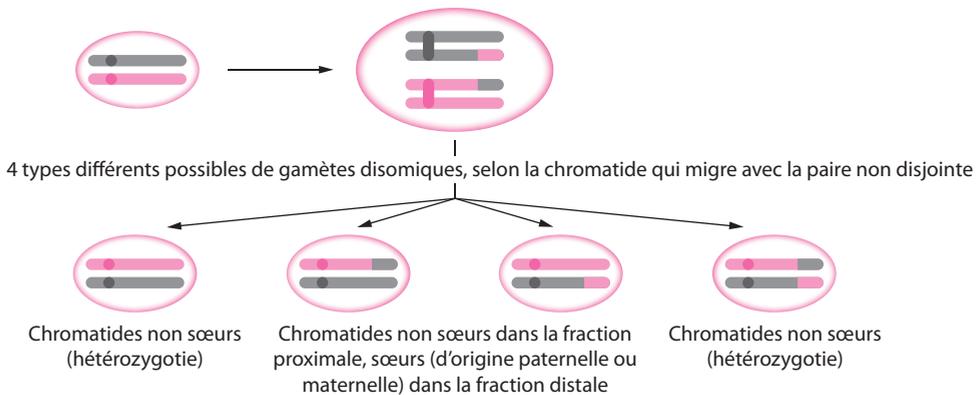


Figure 10-B – Gamètes disomiques possibles à l'issue d'une disjonction prématurée d'une paire de chromatides.

3. ÉPIDÉMIOLOGIE DES ACCIDENTS DE DISJONCTION PRÉMATURÉE

L'analyse moléculaire des polymorphismes de l'ADN ne permet pas de distinguer les organismes trisomiques issus d'un gamète disomique résultant d'une non-disjonction en méiose 1 ou d'une disjonction prématurée, puisqu'il y a dans les deux cas homozygotie ou hétérozygotie pour la fraction distale des deux chromosomes du gamète disomique et hétérozygotie pour la fraction proximale.

Ce sont des analyses moléculaires sur les premiers globules polaires obtenus à partir d'ovocytes non utilisés pour la fécondation *in vitro* qui ont permis de montrer que la disjonction prématurée compte pour 50 % des accidents de méiose et que les non-disjonctions comptent pour 50 % à part égale entre NDJ1 et NDJ2.

11 Polyploïdies et mosaïques cellulaires

Mots clés

Digynie, diandrie, dispermie, allopolyploïde, polyploïdie, mosaïque cellulaire

1. LES POLYPLOÏDIES

Un organisme diploïde possède deux jeux de chromosomes, chacun apporté par l'un des parents et redistribués ensuite à la méiose. Il y a triploïdie ou tétraploïdie quand il y a trois ou quatre jeux de chromosomes ; c'est assez fréquent dans le règne végétal mais assez rare dans le règne animal car cela provoque souvent un arrêt du développement.

Les polyploïdies chez l'Homme (figure 11-A) peuvent résulter d'une fécondation double (dispermie) ou d'un apport disomique généralisé d'un des deux gamètes (diandrie = deux lots chromosomiques dans le gamète mâle ou digynie = deux lots dans le gamète femelle).

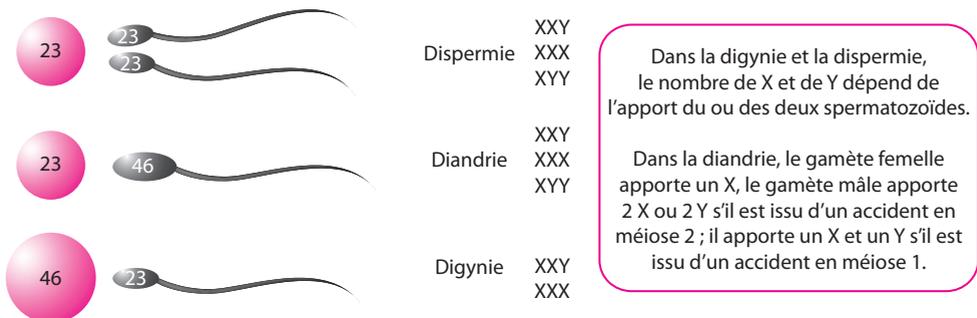


Figure 11-A – Trois causes possibles de triploïdie.

Les conséquences génétiques de la polyploïdie sont très pathogènes chez l'animal mais beaucoup moins chez les végétaux. La polyploïdie est fréquente chez les végétaux supérieurs (70 % des Angiospermes), notamment l'allopolyploïdie par fusion de deux ou trois apports diploïdes d'espèces proches (le blé est hexa-allopolyploïde, de nombreux végétaux sont tétra-allopolyploïdes).

La polyploïdie a joué un rôle fondamental dans l'évolution des plantes supérieures, en rendant possible des modifications structurales et fonctionnelles, sources de nouvelles variabilités et capacités adaptatives soumises au tri de la sélection naturelle.

2. LES MOSAÏQUES CELLULAIRES

Un organisme, un organe ou un tissu se présente sous forme d'une mosaïque cellulaire s'il est constitué de deux populations cellulaires (ou plus) renfermant des lots chromosomiques différents, par leur nombre (par exemple cellules diploïdes normales et cellules trisomiques ou monosomiques) ou par leur structure (fiche 12).

Une mosaïque peut survenir dans le tissu germinal et conduit alors à une sous-population de gamètes anormalement dotés, à l'origine d'une chute importante de la fécondité par la récurrence d'aneuploïdies chez le fœtus.

Une mosaïque peut survenir dans un tissu somatique à la suite d'une non-disjonction à la mitose pour des anomalies de nombre (figure 11-B) ou de remaniements chromosomiques lors d'une interphase ou d'une mitose. La plupart des cellules tumorales sont sujettes à de tels accidents et les tumeurs malignes forment une ou des mosaïques cellulaires.

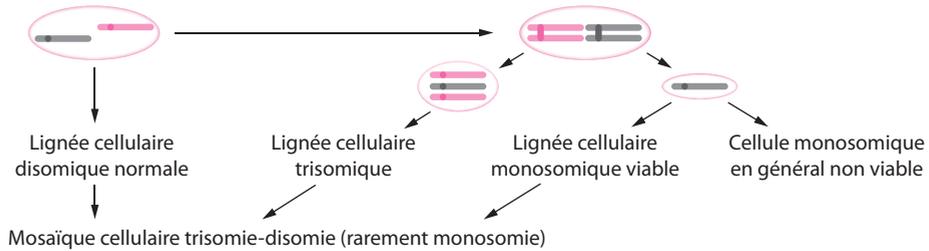


Figure 11-B – Survenue d'une mosaïque cellulaire par non-disjonction à la mitose.

Une mosaïque peut survenir dans les premiers stades de développement embryonnaire (figure 11-C) et conduire à des résultats opposés.

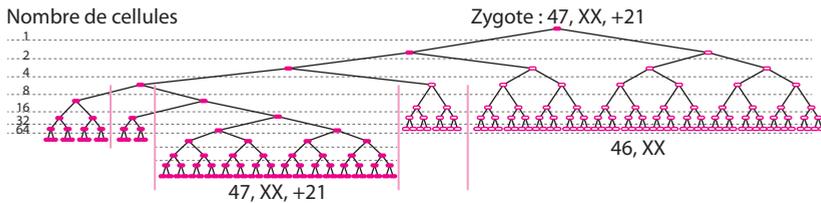


Figure 11-C

Le zygote est porteur d'une trisomie 21 mais un accident mitotique précoce conduit à un sous-clone cellulaire disomique et l'embryon sera lui-même porteur d'une trisomie 21 en mosaïque (une fraction des cellules de ses organes étant normalement disomiques). Quand la non-disjonction est plus tardive, l'embryon peut éventuellement être issu du seul sous-clone disomique (il y a alors correction post-zygotique de la trisomie) ou du seul sous-clone trisomique, les cellules disomiques étant incluses dans le placenta.

12

Quelques types d'anomalies de structure chromosomique

Mots clés

Translocation réciproque, robertsonienne, fusion centrique, anneaux, délétion, duplication

Le développement du caryotypage des cellules sanguines, pour caractériser les leucémies, et des cellules amniotiques, dans le cadre du diagnostic prénatal de la trisomie 21, a conduit à l'observation et à la classification de plusieurs types d'anomalies de structure des chromosomes.

Le caryotype révèle des anomalies de structure visibles au microscope et le développement des biotechnologies (CGH arrays) a permis de mettre en évidence des micro-remaniements à l'échelle moléculaire non perceptibles à l'échelle microscopique.

1. LA TRANSLOCATION RÉCIPROQUE

Une translocation réciproque est un échange de segments entre deux chromosomes (figure 12-A), ici entre les chromosomes 4 et 12.

Quand la situation est équilibrée sans perte ni gain d'information génétique, le développement est normal.

Mais la situation peut être déséquilibrée avec perte ou gain d'un des segments, notamment à l'issue de la méiose qui peut donner des gamètes nullosomiques ou disomiques.

Du fait de leurs nombreux gamètes avec une dotation chromosomique déséquilibrée, les porteurs d'une translocation réciproque équilibrée manifeste une réduction importante de leur fécondité en raison des arrêts prématurés des développements embryonnaires quand la conception fait intervenir un gamète anormalement doté.

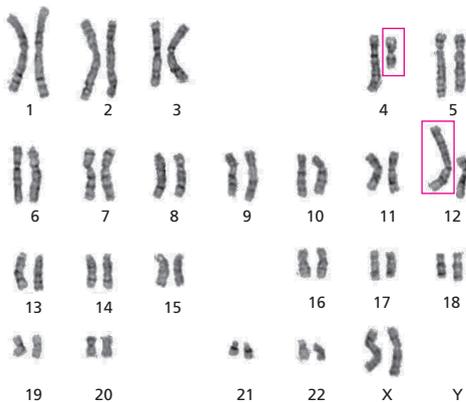


Figure 12-A – Translocation réciproque (équilibrée) entre les chromosomes 4 et 12.

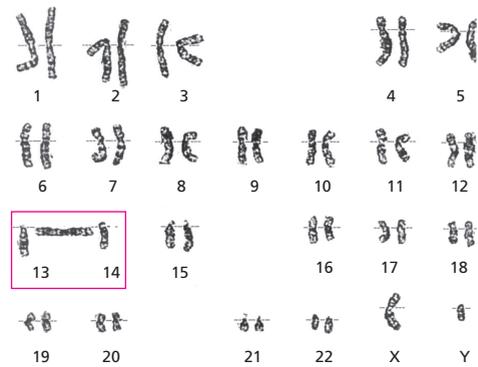


Figure 12-B – Fusion centrique (translocation robertsonienne) entre les chromosomes 13 et 14.

2. LA FUSION CENTRIQUE OU TRANSLOCATION ROBERTSONNIENNE

Une translocation robertsonnienne résulte d'une fusion entre deux chromosomes acrocentriques (centromère à une extrémité avec un bras court sans information génétique) au niveau de leur centromère pour n'en faire qu'un seul métacentrique (figure 12-B), d'où le nom de fusion centrique.

Quand la situation est équilibrée sans perte ni gain d'information génétique, le développement est normal (figure 12-B).

Mais la situation peut être déséquilibrée avec perte ou gain d'un des segments, notamment à l'issue de la méiose qui peut donner des gamètes nullosomiques ou disomiques.

Il est aisé de voir qu'en partant d'une situation équilibrée (figure 12-B), les chromosomes dupliqués seront appariés à la méiose sous forme d'un « trio » et que seuls 2 gamètes sur les 6 possibles seront équilibrés, normalement dotés et pouvant donc conduire à un développement viable d'un fœtus. Les porteurs d'une fusion centrique équilibrée manifestent donc une réduction importante de leur fécondité.

3. CHROMOSOME EN ANNEAU

Un chromosome en anneau résulte de la fusion des extrémités télomériques.

Quand la situation est équilibrée sans perte ni gain d'information génétique, le développement est normal, notamment chez le porteur. Mais la situation chromosomique est extrêmement perturbée à la méiose du fait des crossing-over entre les chromatides linéaires et en anneaux, conduisant à des gamètes incorrectement dotés et une perte de fécondité du porteur.

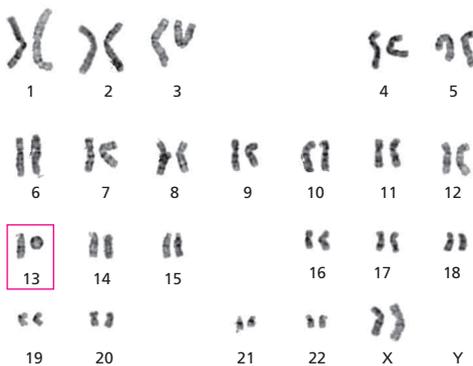


Figure 12-C – Chromosome 13 en anneau.

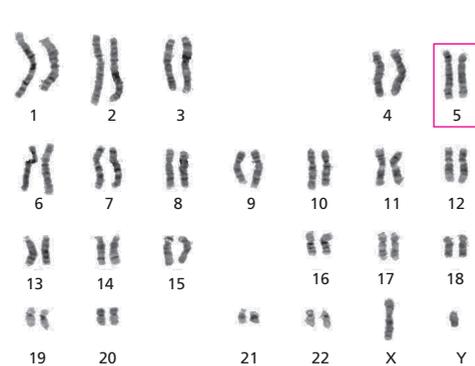


Figure 12-D – Délétion du bras court du chromosome 5 (syndrome du cri du chat).

4. DÉLÉTION D'UN SEGMENT CHROMOSOMIQUE

Une délétion conduit à un déséquilibre du dosage génique qui perturbe gravement la physiologie cellulaire. Elle survient *de novo* dans des cellules somatiques ou dans le tissu germinale dans ce dernier cas elle conduit souvent à un échec de développement si elle est transmise dans un gamète, sauf si elle est suffisamment petite pour ne toucher qu'un ou quelques gènes. Dans ce cas, elle est rarement visible sur un caryotype et n'est détectable que par CGH-arrays.

13 La structure du gène

Mots clés

Brin sens et anti-sens, exon, intron, promoteur, terminateur, UTR, TATA et CAAT box

1. LA STRUCTURE BI-CATÉNAIRE DE L'ADN

Chaque brin d'ADN est constitué d'un enchaînement linéaire de sucres liés par un acide phosphorique et présentant une base A, T, C ou G.

Les deux brins d'une molécule d'ADN sont complémentaires, A faisant toujours face à T, G à C, et réciproquement (figure 13-A).

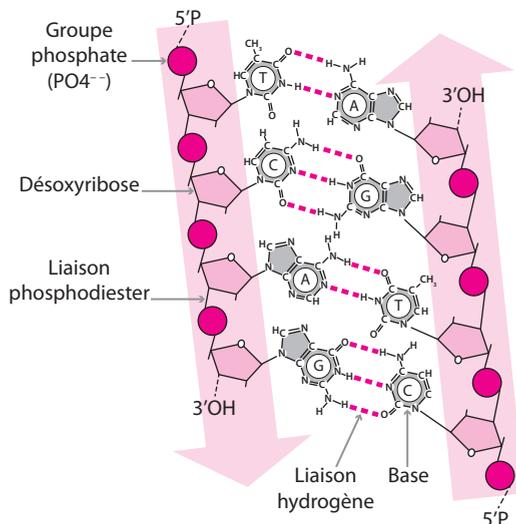


Figure 13-A – Double-brin d'ADN.

La complémentarité des deux brins sous-tend les mécanismes de la biologie moléculaire du gène (réplication, transcription, maturation, traduction, régulation); elle sous-tend aussi le génie génétique et de nombreuses biotechnologies fondées sur l'hybridation entre séquences nucléotidiques.

2. LA DÉFINITION ET L'ORGANISATION MOLÉCULAIRE DU GÈNE

Un gène est une séquence d'ADN occupant un site qui lui est propre dans le génome de l'espèce, sur un des chromosomes; sa fonction est de coder une molécule effectrice, utile pour la cellule, le plus souvent une protéine, parfois un ARN (ARN ribosomiaux, de transfert, nucléaires, voir [fiche 14](#)).

À une échelle plus fine et fonctionnelle, le gène apparaît comme un ensemble de séquences emboîtées, un peu à la façon des poupées russes (figure 13-B).

On voit encore certains ouvrages utiliser le terme de « brin codant » pour l'opposer à l'autre brin servant de matrice à la transcription : c'est une erreur car les deux brins sont codants au sens génétique du terme, l'un comme un positif, l'autre comme un négatif, ce qui permet bien la duplication de l'information génétique de l'ADN par séparation des deux brins et synthèse d'un brin complémentaire. En fait, il convient plutôt de distinguer le brin « sens », celui dont la séquence est présente et lue ou décodée sur le messager et le brin « anti-sens » qui sert de brin matrice à la transcription.

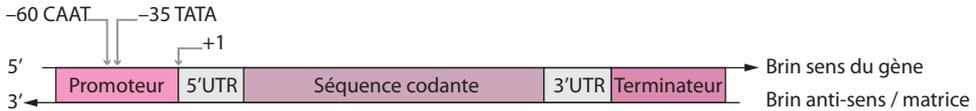


Figure 13-B

La séquence codante contient le message du gène dont le brin sens sera copié ou transcrit sous une forme ARN simple brin (ARN messager) pour être traduit sous une forme peptidique, le brin anti-sens servant de brin matrice au système de transcription. La séquence codante est bordée par deux séquences 5'UTR et 3'UTR (UTR = *untranslated*) présentes encore sur l'ARN messager sans être traduites mais qui peuvent avoir une fonction puisqu'une mutation dans ces séquences peut avoir des conséquences phénotypiques. Le promoteur et le terminateur sont les séquences du gène où la transcription est respectivement initiée et achevée. Un promoteur de gène eucaryote présente 35 pb en amont du site d'initiation de la transcription, une séquence TATA constituant le site principal de reconnaissance et de formation du complexe de transcription, et assez souvent une séquence secondaire CAAT, 60 pb de bases en amont. Ces séquences sont communément appelées TATA box et CAAT box.

3. EXONS ET INTRONS

Les gènes des procaryotes et la plupart des gènes des eucaryotes unicellulaires se présentent comme le schématise la figure 13-B. Mais les gènes des eucaryotes multicellulaires, et même quelques-uns de la levure, présentent une structure plus complexe du fait que leur séquence codante est fragmentée par des séquences intercalaires dénommées **introns** (figure 13-C).

À l'issue de la transcription, ces séquences sont excisées et les **exons** sont épissés pour reconstituer la continuité de la séquence codante.

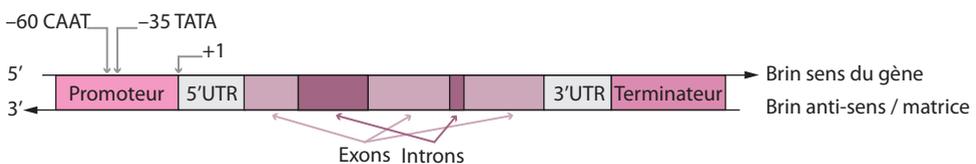


Figure 13-C – Séquence d'un gène eucaryote fragmentée par deux introns.

Il convient de noter qu'il est faux de considérer que la séquence codante est la séquence des exons car les exons sont les séquences du gène retrouvées sur l'ARN messager et comprennent donc les séquences 5'UTR et 3'UTR.

Il convient aussi de retenir que ce sont les exons qui sont épissés, une épissure signifiant, en électricité ou en marine, la mise bout à bout de deux fils ou de deux cordages pour n'en faire qu'un seul.

14 L'expression du gène

Mots clés

Transcription, exon, intron, transcrit primaire, épissage, ARN messenger, brin sens et anti-sens

L'expression d'un gène est un phénomène complexe et son exposé après 65 ans de biologie moléculaire demanderait des heures de cours. L'ambition de cette fiche n'est que de fournir une base claire mais non simpliste du phénomène, suffisante pour les besoins de la génétique.

L'expression d'un gène eucaryote conduit à la synthèse d'un produit fini, codé par sa séquence codante ; elle peut se résumer, pour la plupart des gènes codant une chaîne peptidique, en deux étapes nucléaires (transcription et maturation), suivies de deux étapes cytoplasmiques (traduction et modifications post-traductionnelles).

1. LES ÉTAPES NUCLÉAIRES

a) La transcription

► La synthèse d'un ARN transcrit primaire

La séquence ADN du gène ayant été rendue accessible aux protéines impliquées dans la transcription, les deux brins de l'ADN du gène sont séparés en amont de la séquence codante, au niveau du promoteur du gène, où se forme le complexe de transcription dont l'élément actif est l'ARN polymérase II.

Une fois formé, le complexe utilise le brin anti-sens du gène, dans l'orientation 3'-5', pour former un brin d'ARN complémentaire dont la séquence sera donc identique à la séquence du brin sens du gène, à l'exception du remplacement des thymidines par des uraciles sur des sucres riboses et non désoxyriboses.

Cette synthèse s'arrête au niveau du terminateur, une séquence spécifique du gène contenant des signaux conduisant à la désagrégation du complexe de transcription et à la libération du transcrit dit « primaire » (figure 14-A).

► Les conditions de la transcription

Le complexe de transcription est constitué de l'ARN Pol II et de facteurs généraux de la transcription (on en connaît huit).

Ceux-ci peuvent accéder au promoteur du fait du remodelage de la chromatine (acétylation/méthylation des histones modifiant l'interaction ADN-histones).

► La régulation transcriptionnelle de l'expression génique

Des facteurs spécifiques de transcription peuvent moduler l'expression du gène, en quantité, selon le tissu ou le stade de développement, en interagissant soit avec des facteurs du remodelage chromatinien, soit avec le complexe de transcription. Selon leur action, ils sont désignés comme **activateur** ou comme **répresseur** et se fixent respectivement sur une séquence **enhancer** ou **silencer**.

b) La maturation

La transcription est suivie de l'étape de maturation du transcrit primaire qui devient l'ARN messenger, la copie ARN de la séquence codante pouvant être décodée en chaîne peptidique.

► Les trois étapes de la maturation

1. Une 7-méthylguanosine est fixée en 5' du transcrit et participe à sa maturation, à la translocation du messenger dans le cytoplasme et à l'initiation de sa lecture.
2. Une queue poly-A est ajoutée au transcrit, par addition séquentielle d'au moins 250 résidus, à partir d'un site très conservé en aval du codon stop de la séquence codante (figure 14-A).
3. Un ensemble de ribonucléoprotéines nucléaires et de petits ARN nucléaires forment des spliceosomes dont la fonction est de reconnaître les introns, de les exciser et d'assurer un épissage correct des exons.

► La régulation post-transcriptionnelle de l'expression génique

Certains gènes peuvent conduire à la synthèse de chaînes peptidiques différentes selon la façon dont est épissé le transcrit. Par cet épissage alternatif, le même gène peut donc avoir des fonctions différentes selon le tissu ou le moment du cycle vital.

La queue poly-A participe, par sa longueur et son accessibilité, à la régulation post-transcriptionnelle en conditionnant la durée d'existence du messenger, soumis à l'action destructrice de nucléases.

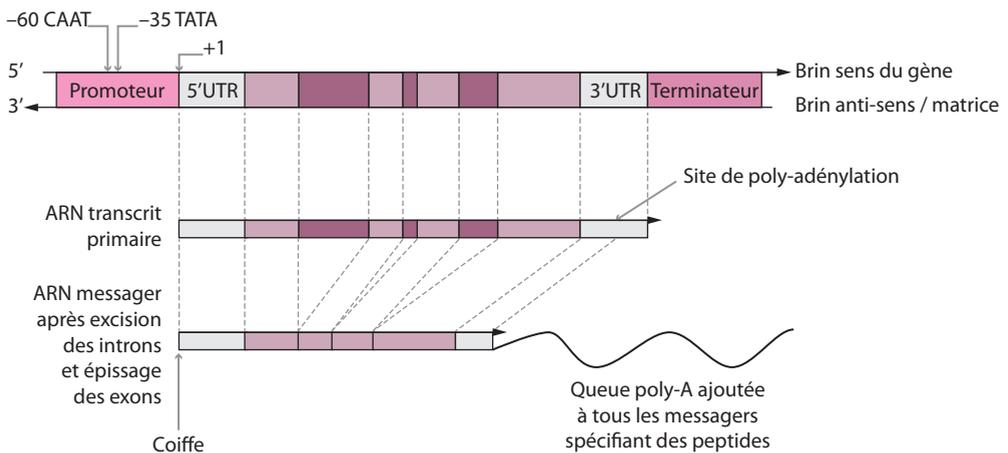


Figure 14-A – Transcription et maturation, les deux étapes nucléaires de l'expression génique.

2. LES ÉTAPES CYTOPLASMIQUES

Deux étapes intercalaires (translocation du messenger du noyau vers le cytoplasme et présentation du messenger au système de traduction) ne sont pas développées ici, par souci de simplicité et de clarté ; il convient seulement de connaître leur existence.

a) La traduction

La séquence codante du messenger est traduite entre un signal d'initiation, constituée par un triplet de bases AUG et un signal stop constitué par l'un des trois triplets ou codons STOP (dits non-sens car sans acide aminé associé) UAA, UAG et UGA (figure 14-B).

Un ribosome, constitué de deux sous-unités nucléo-protéiques (en tout 3 ARN et 82 protéines) se referme sur le codon AUG et traduit la séquence codante par liaison séquentielle des acides aminés correspondants, apportés triplet par triplet par de petits ARN de transfert (figure 14-B).

Chaque type d'ARNt présente d'un côté un acide aminé spécifique et de l'autre un anti-codon complémentaire d'un des 61 codons sens du code génétique (figure 14-B) ; par exemple l'ARNt ayant l'anti-codon AAA ne s'hybridera qu'avec un triplet UUU, apportant alors une phénylalanine.

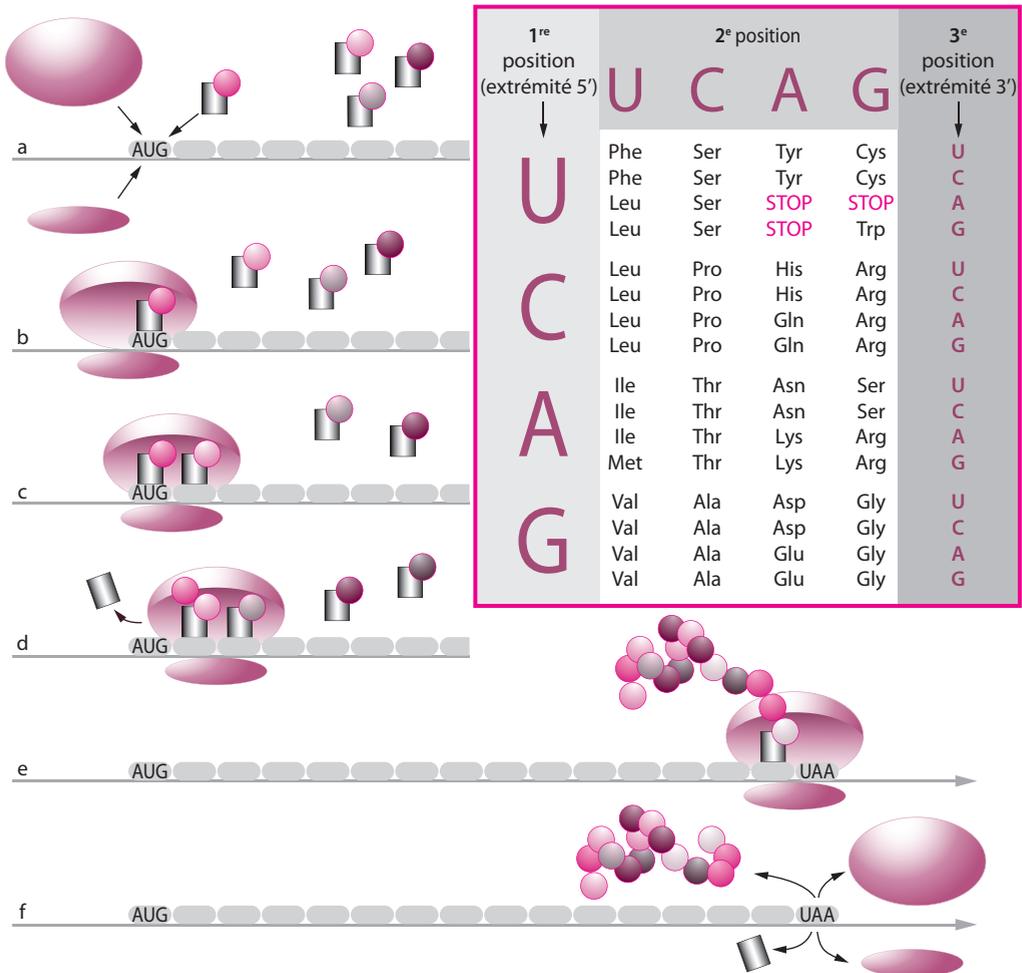


Figure 14-B – Le code génétique et la traduction de la séquence codante de l'ARN messager.

Ainsi, à la suite linéaire des codons de la séquence codante du gène correspond, par traduction, la suite linéaire des acides aminés correspondants.

Le niveau de traduction du messenger, donc d'expression du gène, peut être modulé par des ARN interférents (fiche 80) ce qui constitue un niveau de régulation de l'expression génique complétant la régulation par les facteurs de transcription.