République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université d'Alger 1
Faculté des Sciences

رية الجزائرية الديمقراطية الشعبية وزارة التعليم
العالي والبحث العلمي
جامعة الجزائر 1
كلية العلوم

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

People's Democratic Republic of Algeria

Ministry of Higher Education and Scientific Research

University Benyoucef Benkhedda Algiers 1

Faculty of Sciences

Département : Sciences de la nature et de la vie

Domaine : SNV

Filières : Sciences biologiques, biotechnologies, sciences alimentaires, écologie et environnement

Cours de génétique L2

Dr BENBAIBECHE Hassiba

Année universitaire: 2022/2023

جامعة الجزائر 1
المجلس العلمي
01
كلية العلوم

جامعة الجزائر 1
مكتبة الكلية
كلية العلوم

République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique. Université Alger 1 Conseil Scientifique de la Faculté des Sciences		الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية وزارة التعليم العالي والبحث العلمي جامعة الجزائر 1 المجلس العلمي لكلية العلوم

N° de la session : CSF/18/2023

Extrait de Procès-Verbal de la session n°18/2023 du Conseil Scientifique de la Faculté des Sciences, du 20 Juin 2023

Objet : Polycopié pédagogique

Auteur du polycopié : **Dr. BENBAIBECHE Hassiba**

Grade de l'auteur : MCA

Intitulé du polycopié : Cours de *Génétique*

Public cible : Etudiants du niveau L2 Sciences de la Nature et de la Vie

Le CSF valide le polycopié pédagogique après l'avis favorable des experts.

La Présidente du CSF

جامعة الجزائر 1
المجلس العلمي

أ.د. هدى لعيديا

رئيسة المجلس العلمي لكلية العلوم

Avant-propos

Ce polycopié est destiné aux étudiants de 2ème année Biologie ; sciences biologiques, écologie et environnement, biotechnologie, et sciences alimentaires. C'est un recueil de sept chapitres détaillés et simplifiés dont l'objectif est de connaître les bases fondamentales de l'hérédité et de l'expression des caractères héréditaires.

Nous espérons que ce polycopié, rédigé avec beaucoup de passion et d'attention, apportera une aide aux étudiants dans la compréhension du cours et dans la préparation de leurs examens.

Sommaire

Chapitre 1. Le matériel génétique 1
1.1. Nature du matériel génétique 2
1.2. Structure des acides nucléiques (ADN-ARN) 5
1.3. Réplication de l'ADN chez les procaryotes et les eucaryotes 11
1.4.Organisation en chromosomes 19

Chapitre II. Transmission des caractères génétiques chez les eucaryotes 21
2.1. Le cycle cellulaire et la mitose 22
2.2. Méiose et passage de l'état diploïde à l'état haploïde 24

Chapitre III. Génétique des diploïdes
3.1. Monohybridisme 30
3.2. Prolongements de la génétique mendélienne 32
3.3. Dihybridisme 33
3.3.1. Gènes indépendants 33
3.3.2. Gènes liés 34
3.3.3. Gènes liés au sexe chez la drosophile 39
3.3.4. Quelques exemples chez l'Homme 39

Chapitre IV. Génétique bactérienne
4.1. Généralités 41
4.2. Transferts de matériel génétique 44
4.2.1. Conjugaison bactérienne 44
4.2.2. Transformation bactérienne 50
4.2.3. Transduction 51
4.3. Infection mixte chez les virus 54

Chapitre V. Synthèse protéique
5.1. La transcription de l'ADN 57
5.2. La traduction, décodage de l'information génétique 62
5.3. Caractéristiques du code génétique 66

Chapitre VI. Mutations géniques
6.1. Généralités 67
6.2. Classification des mutations 67
6.2.1. Mutation par substitution 68
6.2.2. Mutation faux-sens. 68
6.2.3 Mutation par décalage du cadre de lecture 69

Chapitre VII. Mutations chromosomiques 70
7.1. Quelques définitions 70
7.2. Mutation chromosomique. 70
7.2.1. Nombre de chromosomes 71
7.2.2. Non-disjonction et variation du nombre de chromosomes 71
7.2.3. Modifications de la structure et de l'arrangement des chromosomes 73

Chapitre 1. Le matériel génétique

1.1.Nature du matériel génétique 1
1.1.1. Expérience de Griffith 2
1.1.2. Les expériences d'Oswald Avery, Colin MacLeod et Maclyn McCarty 3
1.1.3. Expérience d'Alfred Hershey et Martha Chase 3
1.1.4. ARN support de l'information génétique chez certains virus 5
1.2.Structure des acides nucléiques (ADN-ARN) 5
1.2.1. Caractérisation chimique et structure des acides nucléiques 5
1.2.2. Structure de l'acide désoxyribonucléotide (ADN) 8
1.2.2.1. Etude de la composition en bases, Erwin Chargaff 8
1.2.2.2. L'analyse par diffraction aux rayons X 9
1.2.2.3.Le modèle de James Watson et Francis Crick 9
1.2.3. Structure de l'ARN 10
1.2.4. Propriétés physicochimiques des acides nucléiques 11
1.3. Réplication de l'ADN chez les procaryotes et les eucaryotes 11
1.3.1. Réplication semi consevative chez les bactéries 13
1.3.2. La réplication chez les procaryotes 14
1.3.2.1. Origine de réplication : Cairns 14
1.3.2.2. Mécanismes de réplication 15
1.3.3. Chez les eucaryotes 18
1.4. Organisation en chromosomes 19
1.4.1. Organisation de l'ADN des bactéries et des virus 19
1.4.2. Organisation de l'ADN nucléaire des eucaryotes 20
1.4.3. Organisation de l'ADN des mitochondries 20

Chapitre II. Génétique bactérienne

2.1. Généralités 21
2.1.1 Besoins nutritifs 21
2.1.2 Mutations 22
2.1.2.1. Nutritionnelle 22
2.1.2.2. Source de carbone 22
2.1.2.3. Résistance à un antibiotique 22
2.1.3. Sélection des souches 22
2.1.3.1. Milieux sélectifs
2.1.3.2. Technique de réplique sur velours 22
2.2. Transferts de matériel génétique : parasexualité chez les bactéries 22
2.2.1. Conjugaison bactérienne 24
2.2.1.1. Nature physique et base génétique de la recombinaison 25
2.2.1.2. Facteur F 27
2.2.1.3. Les bactéries de haute fréquence de recombinaison 28
2.2.1.4. Conjugaison interrompue 29
2.2.2. Transformation bactérienne 30
2.2.3. Transduction: transfert d'ADN bactérien par l'intermédiaire des virus 31
2.2.3.1. Expériences de Norton Zinder et Joshua Ledberg 31
2.2.3.2. La nature de la transduction 33
2.3. Infection mixte chez les virus 34
2.3.1. La cartographie chez les bactériophages 34
2.3.2. Recombinaison intragénique chez le phage T4 : le locus rII 34

Chapitre III. Transmission des caractères génétiques chez les eucaryotes

Généralités 37
3.1. Le cycle cellulaire et la mitose 38
3.1.1. Mitose 38
L'interphase 39
La prophase 39
La métaphase 39
L'anaphase 39
La télophase 40
3.2. Méiose et passage de l'état diploïde à l'état haploïde 40
3.2.1. Première division de méiose 40
Prophase I 40
Métaphase I 41
Anaphase I 41
Télophase I 42
3.2.2. Deuxième division de méiose 42
Prophase II 42
Métaphase II 42
Anaphase II 42
Télophase II 42
3.2.3. Les conséquences de la méiose 43

Chapitre IV. Génétique des diploïdes

Définitions 46
4.1. Monohybridisme et transmission d'un caractère biologique d'une génération à l'autre 46
4.2. Prolongements de la génétique mendélienne 47
4.2.1. Dominance incomplète 48
4.2.2. Codominance 48
4.2.3. Polyallélisme 48
4.2.4. Allèle létal 49
4.3. Dihybridisme 49
4.3.1. Gènes indépendants 49
4.3.2. Gènes liés 50
4.3.2.1 Cas de la drosophile 52
4.3.2.2. Position trans des gènes 53
4.3.3. Gènes liés au sexe chez la drosophile 55
4.3.4. Quelques exemples chez l'Homme 55
4.3.4.1. Hérédité liée au chromosome X chez l'homme 55
4.3.4.2. Maladies dominantes 56
4.3.4.3. Transmission influencée par le sexe 56

Chapitre V. Synthèse protéique

5.1. La transcription de l'ADN 57
5.1.1. Mécanisme de la transcription 59
5.1.1.1. Phase d'initiation 59
5.1.1.2. Phase d'élongation 60
5.1.1.3.Phase de terminaison 60
5.1.2. Transcription des eucaryotes vs procaryotes 60
5.1.2.1. L'ARN eucaryote subit une maturation 61

5.1.2.1 Le processus d'épissage excise les introns 61
5.2. La traduction, décodage de l'information génétique 62
5.2.1. Rôle des ribosomes et des ARN de transfert dans la traduction de l'ARNm 62
5.2.1.1. ARN de transfert ARNt 62
5.2.1.2. La structure du ribosome 63
5.1.3. Traduction de l'ARNm 63
5.1.3.1. Initiation 63
5.1.3.2.Elongation 64
5.1.3.3.La terminaison 65
5.3.Caractéristiques du code génétique 66

Chapitre VI. Mutations géniques
6.1. Généralités 67
6.2. Classification des mutations 67
6.2.1. Mutation par substitution 68
6.2.1.1. Les transitions 68
6.2.1.2. Les transversions 68
6.2.2. Mutation faux sens. 68
6.2.3 Mutation par décalage du cadre de lecture 69
6.2.3.1. Insertion 69
6.2.3.2. Délétion 69

Chapitre VII. Mutations chromosomiques
7.1. Quelques définitions 70
7.2. Mutation chromosomique 70
7.2.1. Nombre de chromosomes 70
7.2.2. Non-disjonction et variation du nombre de chromosomes 71
7.2.2.1. Monosomie : syndrome de Turner 72
7.2.2.2. Trisomie 72
7.2.3. Modifications de la structure et de l'arrangement des chromosomes 73
7.2.3.1. Délétion 74
7.2.3.2. Duplication 74
7.2.3.3. Inversion 75
7.2.3.4. Translocation 77

Résumé

Le polycopié traite en détail sept chapitres. Le premier chapitre porte sur le matériel génétique, il consiste à étudier la nature et la structure des acides nucléiques ainsi que leurs propriétés, la réplication chez les eucaryotes et les procaryotes et l'organisation de l'ADN en chromosomes.

Le deuxième est consacré à la transmission de l'information génétique chez les eucaryotes de manière fidèle en mitose et avec variations en méiose grâce au brassage entre allèles.

Le troisième chapitre traite la génétique bactérienne, dont résulte de nombreuses découvertes en génétique moléculaire.

Le quatrième chapitre détaille la génétique des diploïdes, il détaille le mode de transmission des gènes indépendants, gènes liés et l'établissement des cartes génétiques.

Le chapitre cinq est consacré à la synthèse protéique et ses différentes étapes, c'est l'expression des gènes via la conversion d'ADN des gènes en protéines fonctionnelles. Il illustre également les propriétés du code génétique

Les chapitres six et sept illustrent respectivement les mutations géniques et les mutations chromosomiques et leurs conséquences. Il permet de connaître les différences entre les mutations géniques

Chapitre 1. Le matériel génétique

Définitions
La **génétique** est une branche de la biologie qui traite de l'hérédité et de l'expression des caractères héréditaires.

Gène. Unité d'information génétique qui peut être transmise par un individu à sa descendance et qui correspond à une séquence d'acide nucléique permettant de spécifier la synthèse d'un ARN (ARNt ARNr, ARNsn) ou d'une chaine polypeptidique par traduction d'un ARNm.

Génome. Ensemble de l'information génétique propre à chaque espèce d'organisme, il correspond à l'ADN d'un lot haploïde de chromosome de cette espèce.

Chromosome. Structure composée d'une très longue molécule d'ADN et de ses protéines associées qui porte une partie (ou la totalité) des informations héréditaires d'un organisme.

Allèle. Une des formes alternatives d'un gène. Dans une cellule diploïde, chaque gène aura deux allèles, chacun occupant la même position (locus) sur des chromosomes homologues.

Génotype. Constitution allèlique ou génétique spécifique d'un organisme ; souvent, composition allèlique d'un gène ou d'un nombre de gènes limités.

Phénotype. Propriétés observables d'un organisme qui sont contrôlées génétiquement.
Homozygote.

Hétérozygote. Individu avec des allèles différents à un ou plusieurs loci. Ces individus produisent des gamètes différents et ne constituent donc pas des lignées pures.

Homozygote. Individu portant des allèles identiques à un ou plusieurs loci. Ces individus produiront des gamètes identiques et constituent donc des lignées pures.

1.1. Nature du matériel génétique

1.1.1. Expérience de Griffith (1927)

Il effectua des expériences sur différentes souches de Diplococcus pneumoniae (Streptococcus pneumoniae). Certaines bactéries étaient **virulentes** (pathogènes) causant des pneumonies chez l'homme et la souris, alors que d'autres étaient **non virulentes**.

Les souches virulentes possèdent une capsule polysaccharidique, elles ne seront pas phagocytées par les phagocytes de la souris contrairement aux souches non virulentes. Les bactéries encapsulées forment des colonies lisses et brillantes sur boites de gélose (S : Smooth), alors que celles sans capsules produisent des colonies rugueuses (R ; Rough). Griffith a utilisé les **sérotypes** II et III (figure 1).

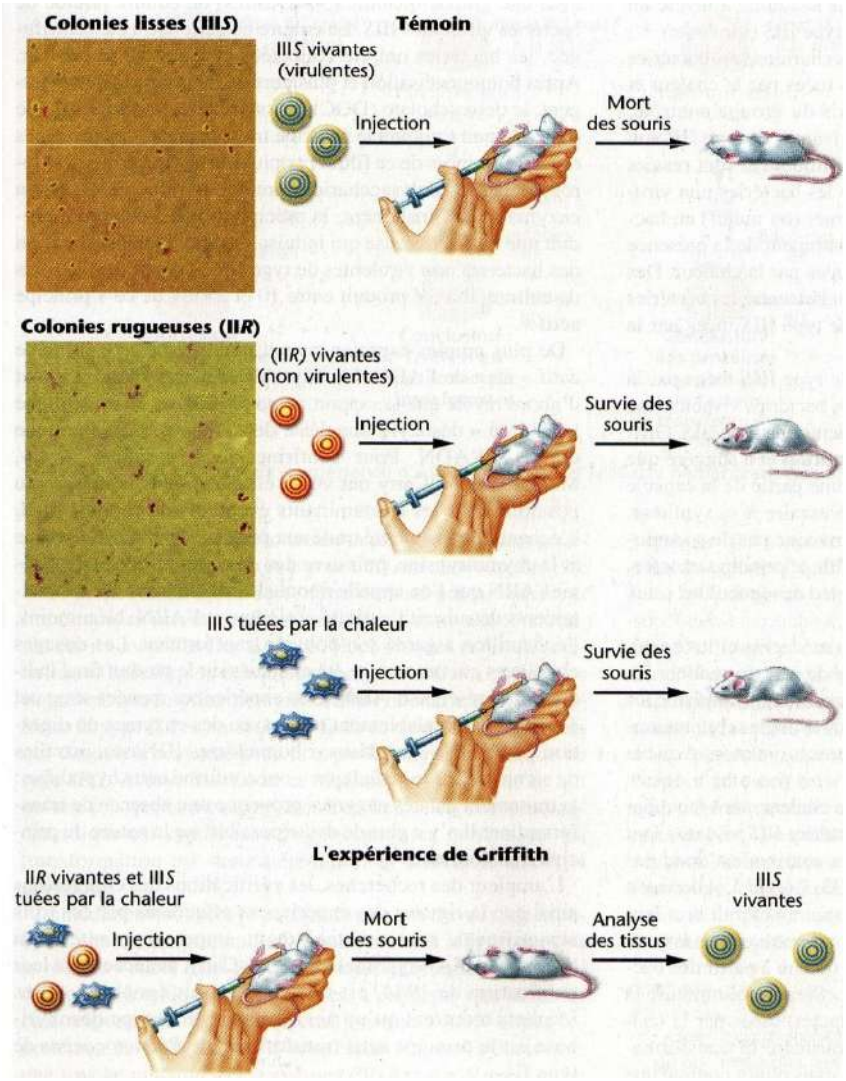


Figure 1 Expérience de Griffith sur la transformation.

Les souris injectées par des bactéries vivantes de type RII non virulentes n'ont pas développé de pneumonie, ceci exclut que RII aient pu se transformer ou muter en SIII. Des interactions ont eu lieu entre les bactéries vivantes RII et les bactéries SIII tuées par la chaleur.

Conclusion : les bactéries SIII tuées par la chaleur sont capables de convertir les bactéries RII en bactéries virulentes SIII. Griffith a appelé ce phénomène **transformation** et a suggéré que le **principe transformant** devait être une partie de la capsule, ou un composé nécessaire à sa synthèse.

1.1.2. Les expériences d'Oswald Avery, Colin MacLeod et Maclyn McCarty (1944) Nature chimique du principe transformant

Ils reprennent les travaux de Griffith et confirment que l'ADN est le support de l'information génétique (figure 2).

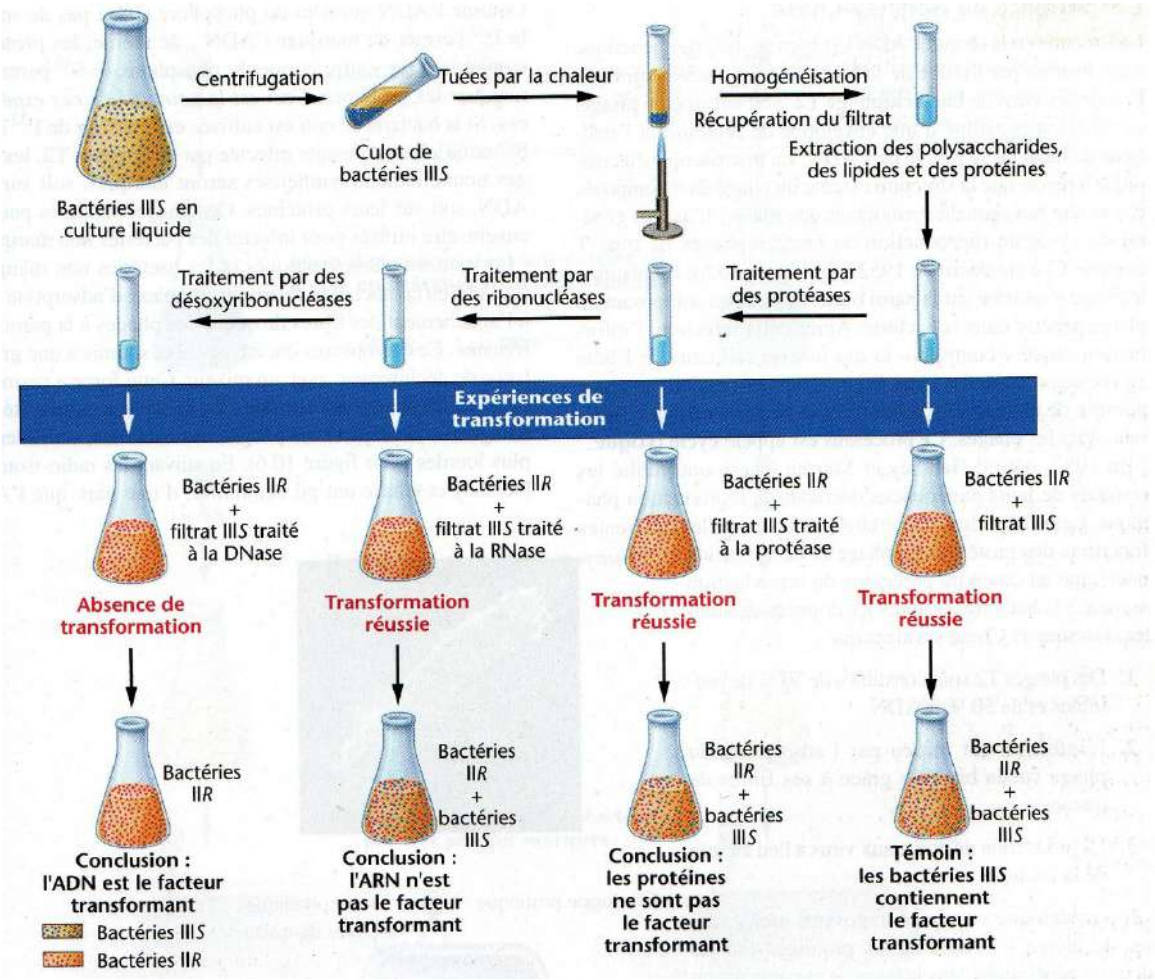


Figure 2 Résumé de l'expérience démontrant que l'ADN est le principe transformant.

Les résultats montrent qu'un acide nucléique de type désoxyribose est le principe transformant de Pneumococcus de type III.

1.1.3. Expérience d'Alfred Hershey et Martha Chase (1952)

Les bactériophages sont des virus qui infectent les bactéries. Le **bactériophage T2** est l'un des virus de la bactérie Escherichia coli. Il est constitué d'une enveloppe de protéines à l'intérieur de laquelle se trouve de l'ADN. Sa structure externe est composée d'une tête hexagonale surmontant une queue.

Le phage s'adsorbe sur la paroi bactérienne et un composant du phage pénètre dans la bactérie. Après cette infection l'information virale contrôle la machinerie cellulaire de l'hôte en vue de produire des virus. **Quel est ce composant** ?

Hershey et Chase ont utilisé les radio-isotopes P^{32} et S^{35}, le P^{32} permet de marquer l'ADN (il contient du phosphore) et le S^{35} permet de marquer les protéines (elles contiennent du souffre). Si la bactérie E. coli est cultivée en présence de P^{32} et S^{35} et qu'elle est ensuite infectée par des phages T2, les phages nouvellement synthétisés seront marqués, soit sur leur ADN, soit sur leurs protéines. Ces phages marqués peuvent être utilisés ensuite pour infecter des bactéries non marquées (figure 3).

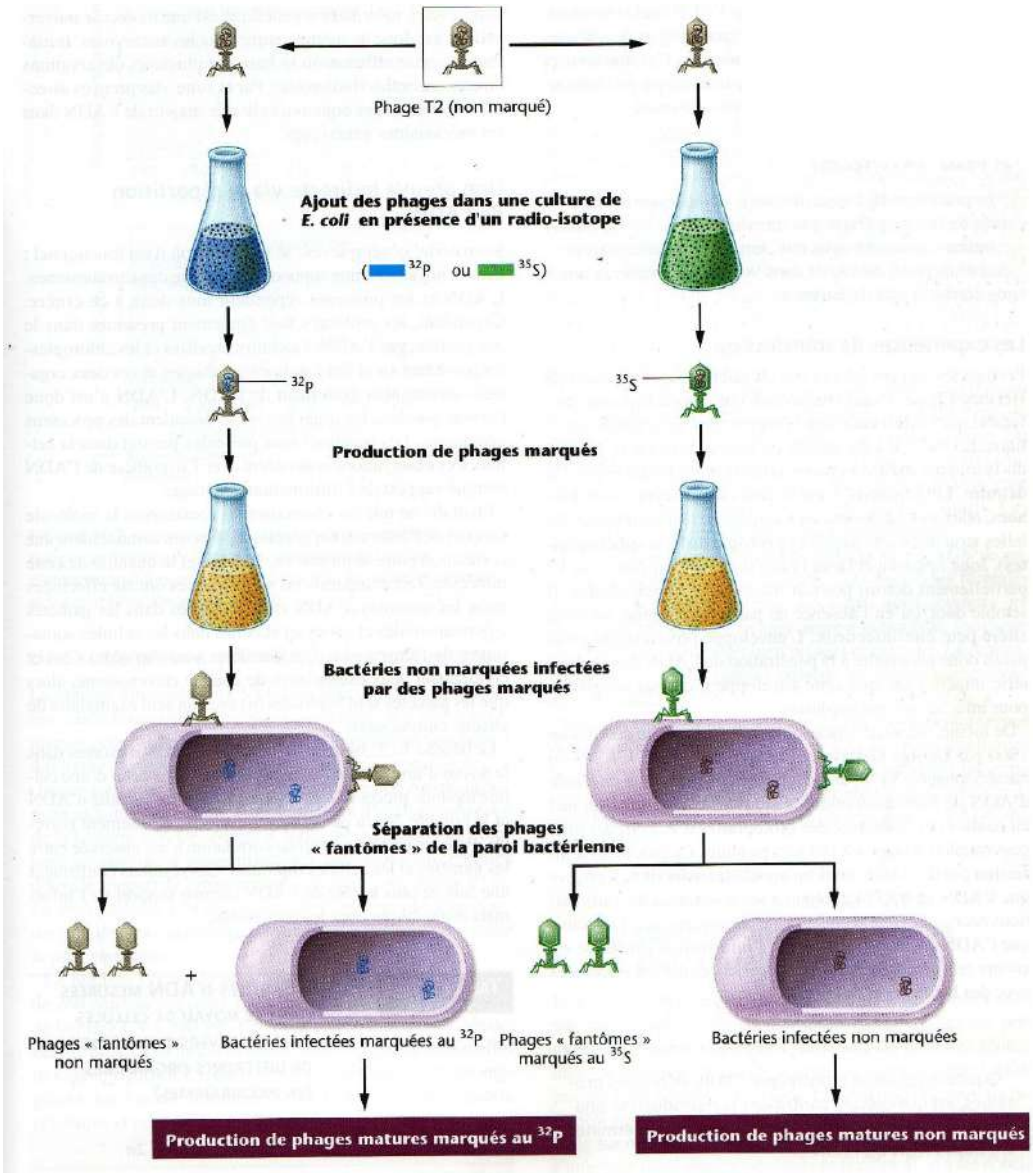


Figure 3 Résumé de l'expérience démontrant que l'ADN est responsable de la reproduction du phage T2 après infection d'E. coli.

L'ADN marqué au P^{32} avait été transféré dans les bactéries après adsorption et, les protéines marquées au S^{35} n'avaient pas été transférées dans les bactéries et étaient restées sur les phages « fantômes ».

Conclusion. Hersehy et Chase en ont déduit que les protéines de l'enveloppe du phage restaient à l'extérieur de la bactérie et n'étaient pas impliquées dans la production de nouveaux phages. L'ADN du phage entrait dans la bactérie et contrôlait la production de nouveaux phages. Le matériel génétique du phage est l'ADN et non pas des protéines.

1.1.4. ARN support de l'information génétique chez certains virus

La partie centrale de certains virus est constituée d'ARN alors que chez d'autres, elle est constituée d'ADN. L'ARN purifié d'un **virus de la mosaïque du tabac** (**TMV**), est étalé sur les feuilles de tabac, les lésions caractéristiques de l'infection virale apparaissent sur ces feuilles. Il en a été conclu que l'ARN est le support de l'information génétique chez ce virus.

Peu après, **Fraenkel-Conrat H.** et **Singer B.** ont découvert que l'ARN et l'enveloppe de protéines du virus TMV, ainsi que ceux d'autres virus, pouvaient être séparés et isolés. Ils ont pu réaliser les expériences suivantes (figure 4):

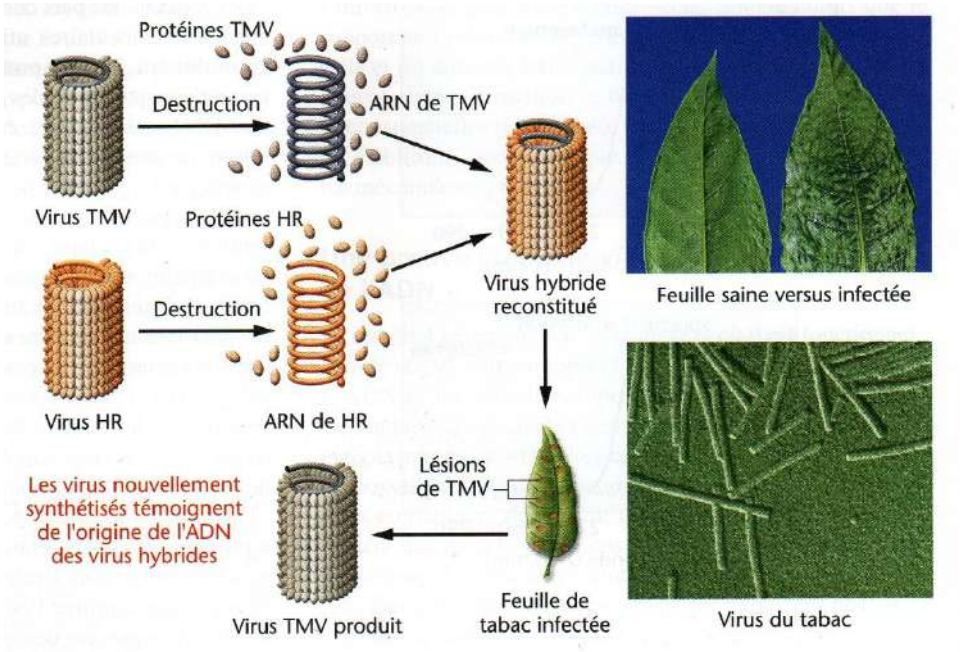


Figure 4 Production de virus hybrides de la mosaïque du tabac. Le virus hybride possède l'ARN du virus TMV sauvage et les protéines de la souche HR. Les virus produits après infection par la souche hybride sont constitués de protéines de type sauvage.

La partie protéique du virus n'intervient pas dans les caractères de la descendance. Le facteur déterminant le caractère héréditaire est l'ARN.

1.2. Structure des acides nucléiques (ADN-ARN)

1.2.1. Caractérisation chimique et structure des acides nucléiques

L'acide nucléique est un polymère de nucléotides (chaine polynucléotidique). Le nucléotide est constitué de trois composants : une **base azotée**, un **pentose** (sucre à 5 atomes de carbones) et un **groupement phosphate**.

Dans les acides nucléiques, on trouve deux **purines** et trois **pyrimidines** (figure 5 a).

Purines : **adénine** (**A**) et **guanine** (**G**)

Pyrimidines **: cytosine** (**C**), **uracile** (**U**) et **thymine** (**T**).

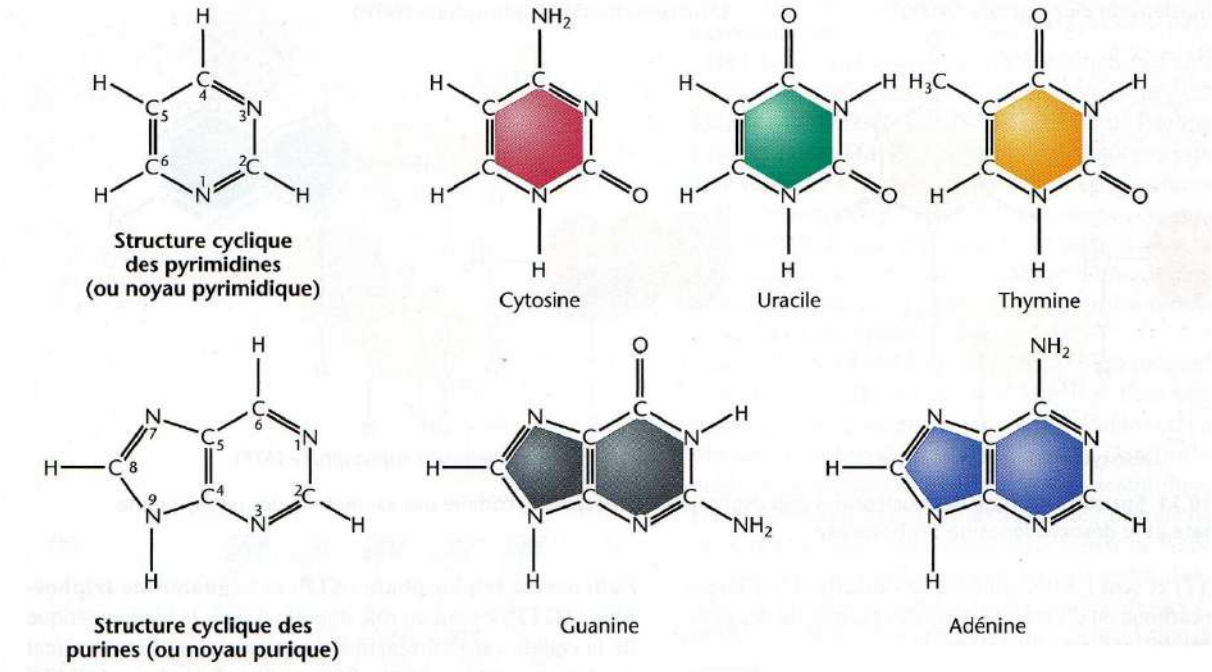


Figure 5 (a) Structure chimique des pyrimidines et des purines qui constituent les bases azotées de l'ARN et de l'ADN.

L'ADN et l'ARN contiennent tous les deux de l'adénine (A), de la cytosine (C) et de la guanine (G) ; seul l'ADN contient de la thymine (T) et seul l'ARN contient de l'uracile (U).

Les pentoses, présents dans les acides nucléiques, donnent leur nom à la molécule. L'acide ribonucléique (ARN) contient du **ribose**, alors que l'acide désoxyribonucléique (ADN) contient du **désoxyribose** (figure 5 b).

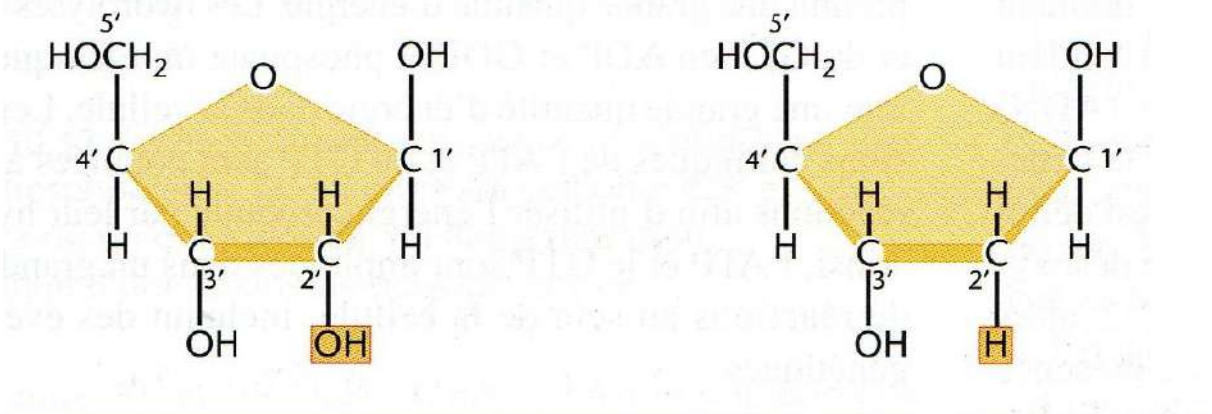


Figure 5 (b) Structure chimique du ribose et du 2-désoxyribose qui constituent respectivement l'ARN et l'ADN.

Si une molécule est composée d'une purine ou d'une pyrimidine ainsi que d'un ribose ou d'un désoxyribose, l'unité chimique est appelée **nucléoside**. Si l'on rajoute un groupement phosphate à ce nucléoside, il devient un **nucléotide** (figure 5 c).

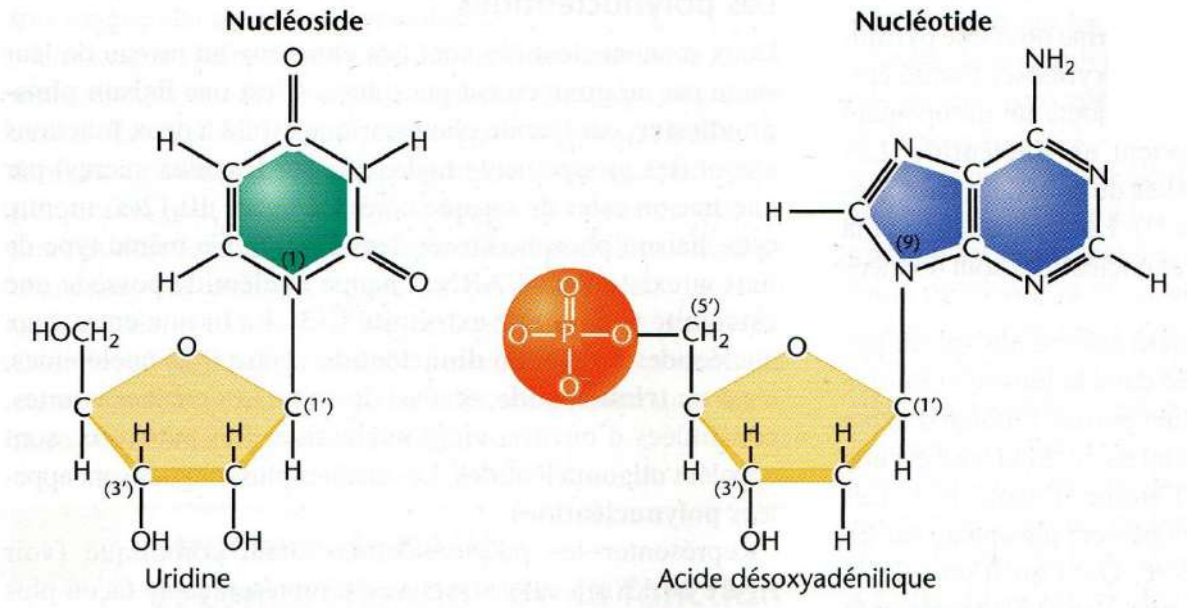


Figure 5 (c) Structure des nucléotide et nucléoside constituant l'ARN et l'ADN.

Les nucléotides sont également appelés **nucléosides monophosphate** (**NMP**). L'addition d'un ou deux groupements phosphate conduit aux **nucléosides diphosphate** (**NDP**) et **triphosphate** (**NTP**) (figure 5 d). La forme triphosphate est importante car elle sert de précurseur à la synthèse d'acide nucléique dans la cellule.

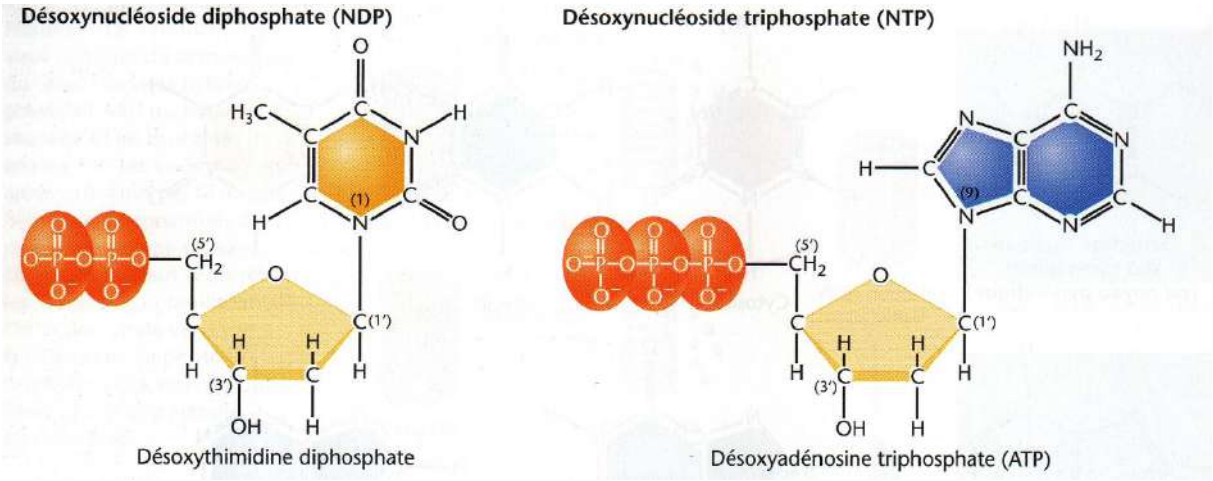


Figure 5 (d) Structure de base des nucléosides diphosphate et triphosphate. Exemple du désoxythymidine diphosphate et du désoxyadénosine triphosphate

Deux mononucléotides sont liés entre eux au niveau de leur sucre par un groupement phosphate. C'est une liaison phosphodiester (acide phosphorique lié à deux fonctions alcool par une liaison ester de chaque côté) (figure 6).

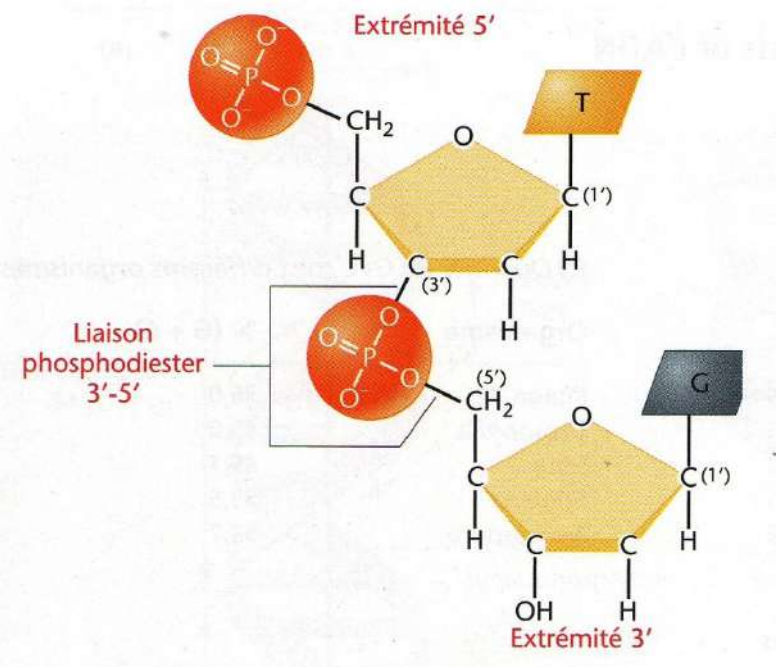


Figure 6 (a) Enchainement de deux nucléotides par une liaison phosphodiester (3´-5´) entre les carbones C-3´ et C-5´ formant un dinucléotide.

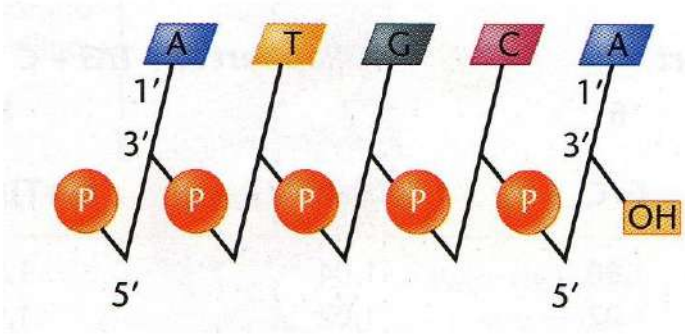


Figure 6 (b) Représentation schématique d'une chaîne de polynucléotides.

1.2.2. Structure de l'ADN

L'ADN est le support de l'information génétique chez tous les organismes (à l'exception de certains virus). Cependant, quelle est la structure précise de l'ADN ?

De 1940 à 1953, beaucoup de travaux ont été menés par des scientifiques comme Erwin Chargaff, Maurice Wilkins, Rosalind Franklin, Linus Pauling, Francis Crick et James Watson pour découvrir la structure et la fonction de l'ADN.

1.2.2.1. Etude de la composition en bases, Erwin Chargaff (1950)

Entre 1994 et 1953, le biochimiste américain Erwin Chargaff et ses collègues ont utilisé les techniques de chromatographie pour séparer les quatre bases azotées provenant d'échantillons d'ADN issus de différents organismes. Les résultats montrent que :

- La quantité d'adénine est proportionnelle à la quantité de thymine dans l'ADN de beaucoup d'espèce. De même la quantité de guanine est proportionnelle à celle de cytosine. (**A = T** et **C = G).**

- La somme des purines (A+G) est égale à celle des pyrimidines (C+T).

- Le pourcentage de C + G n'est pas nécessairement égal à celui de A + T. Les rapports entre les deux valeurs varient considérablement entre espèces.

Tableau I. Composition en bases de l'ADN de différents organismes (corrobore les données de Chargaff).

	Composition en bases				Rapport		Rapport	
Organisme	**A**	**T**	**G**	**C**	**A/T**	**G/C**	**A+G/C+T**	**A+T/C+G**
Homme	30,9	29,4	19,9	19,8	1,05	1	1,04	1,52
Oursin	32,8	32,1	17,7	17,3	1,02	1,02	1,02	1,58
Bactériophage T7	26	26	24	24	1	1	1	1,08

A+G=T+C : **rapport de Chargaff** ; ce rapport renseigne sur la structure de l'ADN.

A+T/C+G est variable, il renseigne sur la richesse de l'ADN en bases. Ce rapport est appelé **coefficient de Chargaff.**

A + T + C + G = 100 %, quel que soit l'organisme.

1.2.2.2. L'analyse par diffraction aux rayons X

Lorsqu'une molécule d'ADN est soumise aux rayons X, ces rayons sont diffractés en fonction de la structure atomique de la molécule.

Plusieurs chercheurs ont utilisé cette méthode, **Rosalind Franklin** (1950-1953) a obtenu les meilleurs résultats, elle suggéra que la structure d'ADN était probablement une sorte d'hélice.

1.2.2.3. Le modèle de James Watson et Francis Crick (1953)

En tenant compte des informations précédentes, Watson et Crick proposent que la structure de l'ADN était en **double hélice** (figure 7) aux caractéristiques suivantes :

Deux longues chaînes de polynucléotides sont enroulées autour d'un axe, formant une double hélice ;
Les deux chaînes sont antiparallèles ; c'est à dire que l'une est dans le sens 5' 3', et l'autre dans le sens inverse;
Les bases azotées des deux chaînes sont horizontales et perpendiculaires à l'axe central ; ces bases sont empilées les unes sur les autres avec un écart de 0,34 nm et sont orientées vers l'intérieur de la double hélice.

Les bases des deux chaînes sont appariées les unes aux autres par des liaisons hydrogènes ; dans l'ADN on ne trouve que les appariements **A=T** et **G≡C**.

Un tour complet d'hélice fait 3,4 nm de long et est constitué de dix bases par chaîne. Le diamètre de la double hélice est de 2 nm.

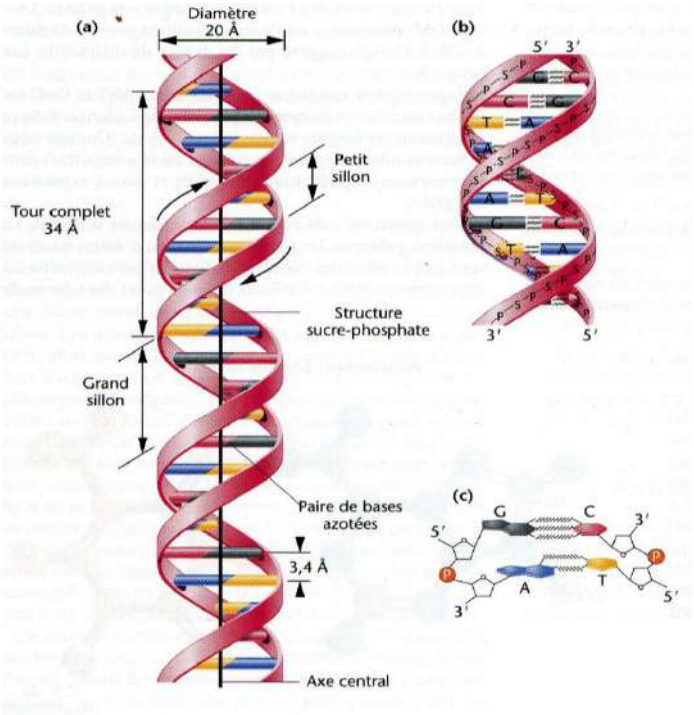


Figure 7 (a) Modèle de la double hélice proposé par Watson et Crick. Le ruban rose symbolise le squelette ose-phosphate de la molécule et les barreaux horizontaux représentent les bases azotées (10 par tour d'hélice). Le tait noir vertical représente l'axe de la double hélice. (b) Vue détaillée de la double hélice. (c) Illustration de la nature antiparallèle de la double hélice et de l'empilement horizontal des bases azotées.

1.2.3. Structure de l'ARN

Chimiquement sa structure est identique à celle de l'ADN, mais simple-brin. Le sucre ribose remplace le désoxyribose et la base azotée uracile remplace la thymine. Il existe deux exceptions :

- les molécules d'ARN peuvent parfois se replier sur elles-mêmes pour former des régions double-brin ;
- certains virus ont un ARN sous forme d'hélice double-brin.

Trois classes d'ARN sont nécessaires à l'expression de l'information génétique : l'**ARN ribosomal** (**ARNr**), l'**ARN messager** (**ARNm**) et l'**ARN de transfert** (**ARNt**). Ces molécules sont toutes des copies complémentaires d'un des deux brins de l'ADN et sont synthétisées lors de la transcription.

L'ARNr est un composant structural essentiel des **ribosomes**, l'ARNm transporte l'information génétique depuis l'ADN jusqu'au ribosomes ou a lieu la traduction, l'ARNt transporte l'acide aminé jusqu'au ribosome pendant la traduction.

Il existe des ARN fonctionnels (ARNf)
snRNA : petits ARN nucléaires, ont un rôle dans la maturation des ARNm (épissage) et ARNr
snoRNA : petits ARN nucléolaires, impliqués dans la maturation des ARNr
siRNA et miRNA : petits ARN capables d'interférer avec les ARNm et moduler l'expression des gènes.

1.2.4. Propriétés physicochimiques des acides nucléiques

Charge électrique

Ils sont négativement chargés en raison des groupes phosphates, placés dans un champ électrique (électrophorèse), ils migreront vers le pôle positif.

Absorption UV

Ils absorbent les UV à une longueur d'onde comprise entre 254 et 260 nm en raison de l'interaction entre la lumière UV et le cycle des molécules de purine et de pyrimidine. Les bases A, T, C, G, U ont une absorption maximale à 260 nm.

Dénaturation et renaturation

Lorsque l'on dénature le double brin d'ADN, les liaisons hydrogènes entre les deux brins sont rompues, les deux brins se séparent. Pendant la séparation des deux brins, induite par la chaleur ou par des produits chimiques, l'absorption des UV augmente. L'appariement **G≡C** est plus stable que l'appariement **A=T** car il possède une liaison hydrogène supplémentaire.

Un refroidissement de la molécule d'ADN ayant été dénaturé par la chaleur, permet la réassociation des brins complémentaires ; la dénaruration est réversible, c'est la **renaturation**.

Dégradation

Ils peuvent être dégradés par des réactifs chimiques ou des enzymes (nucléases).

1.3. Réplication de l'ADN chez les procaryotes et les eucaryotes

La réplication est le processus de synthèse de l'ADN, une molécule d'ADN mère sera copiée et engendrera deux molécules d'ADN filles identiques à la molécule mère.

Synthèse in vitro de l'ADN : Expérience de Arthur Kornberg et al. (1957)

Les séries d'expériences réalisées par **Kornberg** et son groupe a déterminé que la synthèse d'ADN in vitro nécessite :

Quatre désoxyribonucléosides triphosphate (dNTPs) ;

Matrice d'ADN double brin capable de servir de modèle ;

ADN-polymérase I : enzyme isolée à partir d'*E. coli*, capable de diriger la synthèse d'ADN ;

Ions Mg^{++} (figure 8).

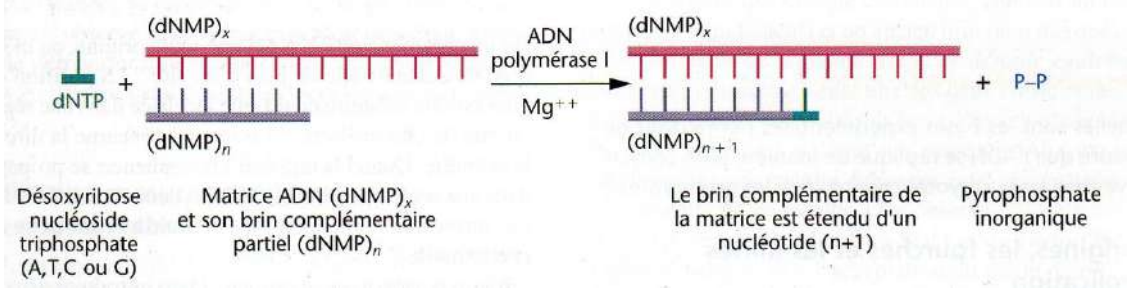


Figure 8 Réaction chimique catalysée par l'ADN polymérase I. A chaque stade de la synthèse, un nucléoside triphosphate est utilisé comme substrat pour l'ajout d'un seul nucléotide au brin complémentaire de la matrice. La libération d'un pyrophosphate inorganique fournit l'énergie à la réaction.

La synthèse d'ADN se fait dans le sens 5´ vers 3´ (**Figure 9).**

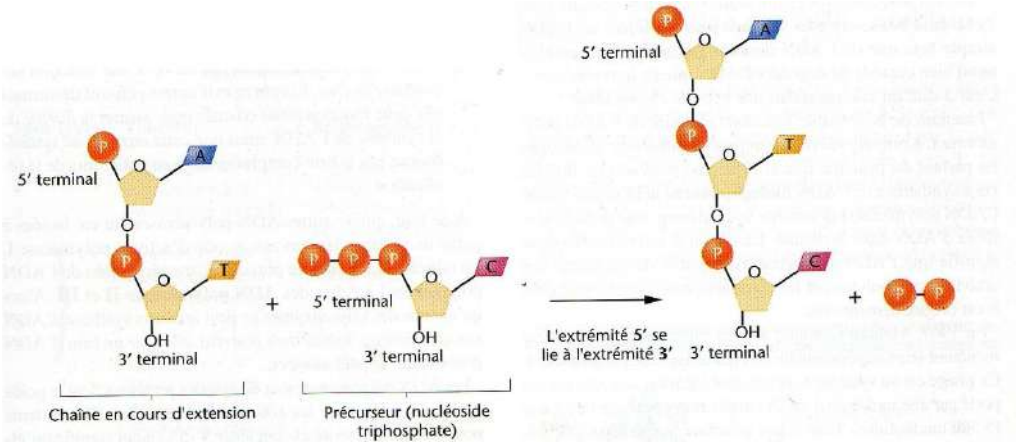


Figure 9 Démonstration de la synthèse de l'ADN dans le sens 5´ vers 3´.

Watson et Crick suggéraient que si l'hélice était déroulée, chaque brin pouvait servir de matrice à la synthèse de son brin complémentaire (figure 10.1).

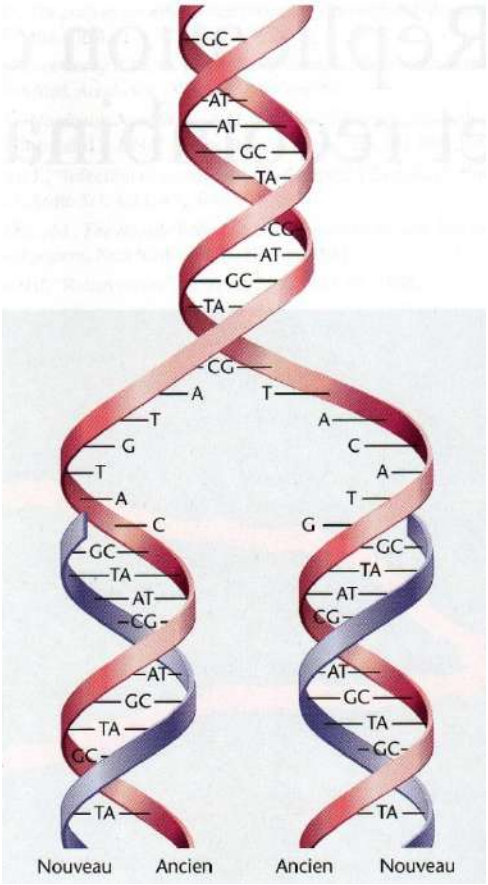


Figure 10.1 Modèle généralisé de réplication semi-conservative de l'ADN. Le brin néosynthétisé est représenté en bleu.

Modèles de réplication :
Trois modes possibles de réplication (figure 10.2).

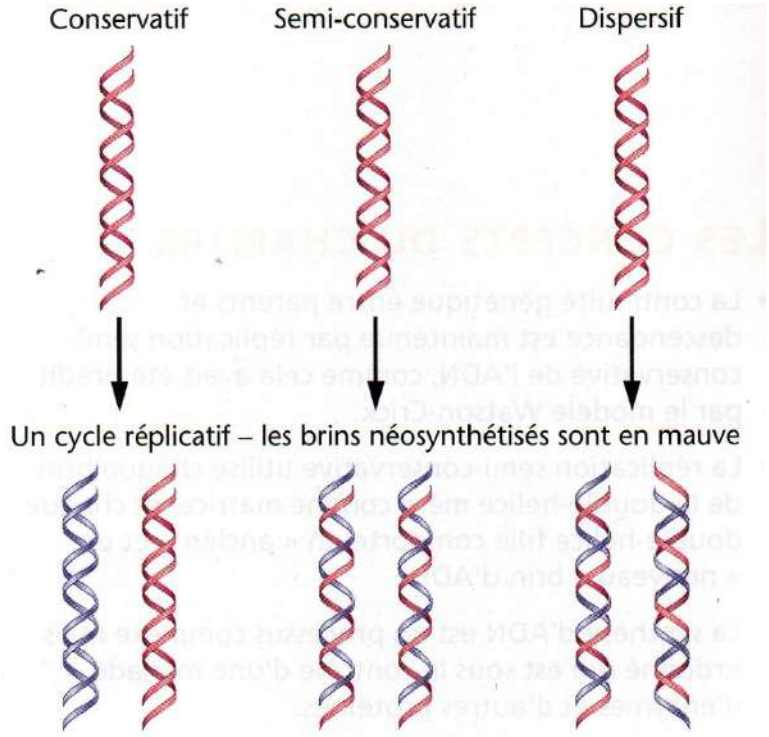


Figure 10.2 Résultat d'un cycle de réplication d'ADN pour chacun des trois modes possibles de réplication.

Réplication semi-conservative. Chaque molécule d'ADN répliquée est constituée d'un brin parental et d'un « nouveau » brin.
Réplication conservative. Après synthèse les deux nouveaux brins s'associent, et les deux brins parentaux se réassocient. L'hélice originale est conservée.
Réplication dispersive. Chaque brin contient à la fois de l'ADN parental et de l'ADN nouvellement synthétisé.

1.3.1. Réplication semi consevative chez les bactéries : Matthew Meselson et Franklin Stahl (1958)
Ils cultivèrent *E. coli* pendant plusieurs générations dans un milieu ayant pour source d'azote du $^{15}NH_4Cl$ (isotope lourd de l'azote). Les molécules contenant du ^{15}N sont plus denses que celles contenant du ^{14}N.

Les bactéries marquées au ^{15}N ont été transférées dans un milieu ne contenant que du $^{14}NH4Cl$. Par conséquent l'ADN néosynthétisé lors de la réplication ne contenait que l'isotope d'azote le plus léger. Les bactéries s'y sont multipliées sur plusieurs générations.

Après une génération, l'ADN isolé était présent en une seule bande de densité intermédiaire résultat attendu pour une réplication semi-conservative ; chaque molécule répliquée est composée d'un nouveau brin ^{14}N et d'un ancien brin ^{15}N (figures 11).

Après deux divisions, apparition de deux bandes d'ADN de densité différente, une bande intermédiaire et une plus légère (correspondant à la position du ^{14}N dans le gradient).

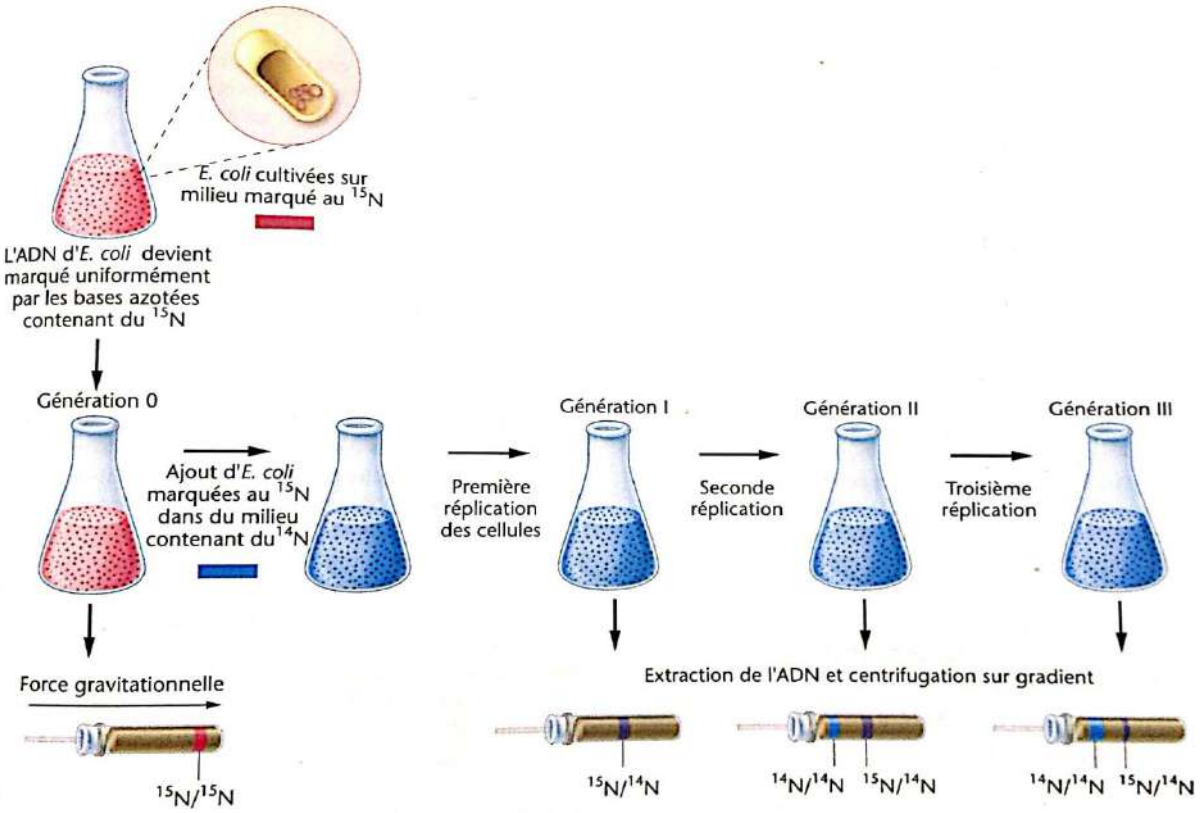


Figure 11.1 L'expérience de Meselson-Sthal

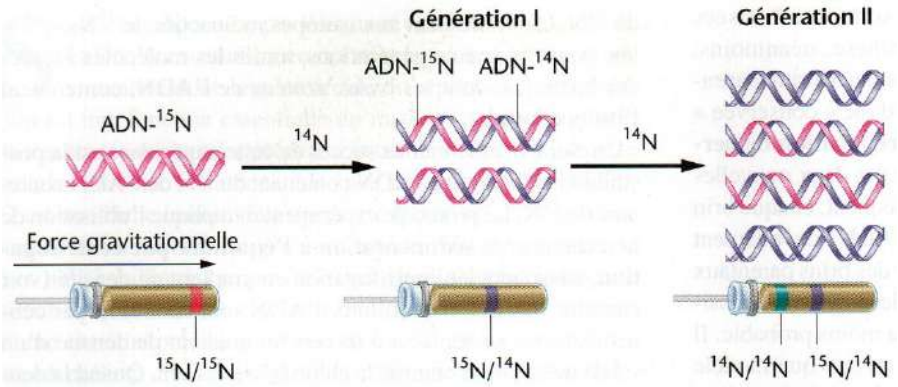
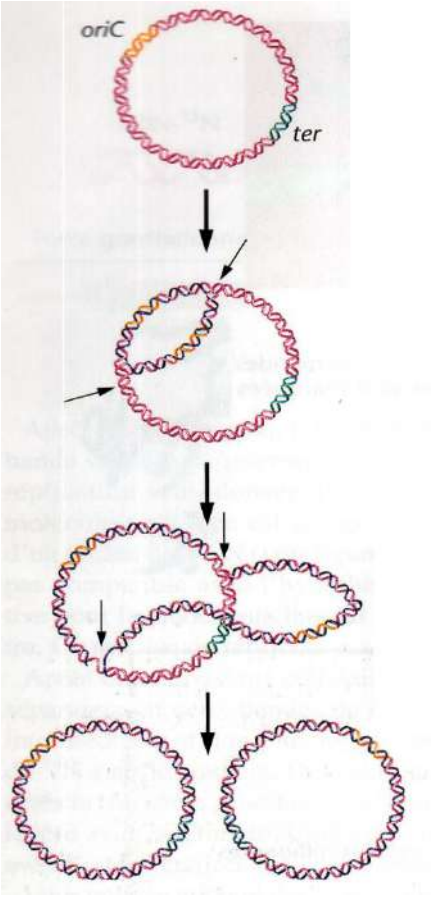


Figure 11.2 Résultats attendus dans l'expérience de Meselson-Stahl après deux générations de réplication semi-conservative.

1.3.2. La réplication chez les procaryotes

1.3.2.1. Origine de réplication : Cairns (1962)

Cairns a suivi la réplication chez *E. coli*, en utilisant des précurseurs radioactifs de l'ADN et l'autoradiographie. Il a démontré qu'il n'y a qu'une origine de réplication chez cette bactérie, appelée oriC (segment d'ADN portant une séquence nucléotidique spécifique), l'origine unique caractérise les bactéries dont le génome est un chromosome circulaire.



Une protéine de réplication reconnait la séquence et amorce la duplication de l'ADN. Elle s'y attache et sépare les deux brins formant un « œil » de réplication.

Il y'a création de deux fourches de réplication, qui se déplacent dans des directions opposées le long du double-brin d'ADN. La réplication est bidirectionnelle. Ces deux fourches finissent par fusionner lorsque la réplication arrive à sa fin au niveau d'une région nommée ter (figure 12).

Figure 12 Réplication bidirectionnelle du chromosome d'E. coli. Les flèches fines indiquent la progression des fourches de réplication.

1.3.2.2. Mécanismes de réplication

L'enzyme responsable de la synthèse du nouveau brin est l'ADN polymérase III. Cette dernière ajoute les nucléotides dans le sens 5´ 3´ en respectant la complémentarité du brin matrice. La réplication est complémentaire et antiparallèle.

La synthèse est **continue** sur le **brin précoce** et **discontinue** sur le **brin retardé** (figure 13).

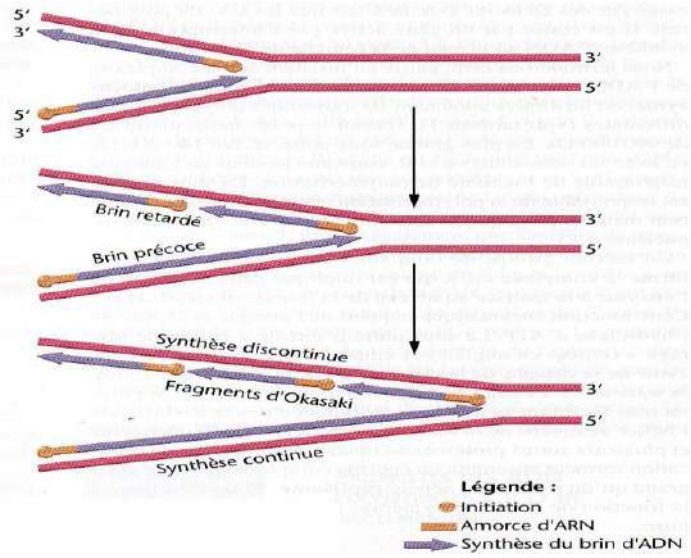


Figure 13 Sur le brin retardé, la synthèse doit être discontinue, ce qui entraîne la production des fragments d'Okazaki. Sur le brin précoce, la synthèse est continue. Les amorces d'ARN permettent d'initier la synthèse des deux brins.

L'**<u>initiation</u>** implique la reconnaissance de la séquence d'origine et l'ouverture de la double hélice d'ADN, dans une région généralement riche en AT.

Au niveau de la fourche en mouvement :
L'**hélicase** déroule la double hélice et brise les liaisons hydrogènes ;
les **protéines de liaison au simple-brin** (**SSB** single-Stranded Binding), s'associent avec l'ADN empêchant la reformation de l'hélice (elles stabilisent cette conformation ouverte) ;

la topoisomérase (ADN **gyrase)** assure la réduction des surenroulements des brins d'ADN ;

chaque moitié de la **polymérase III** (dimérique) est liée à l'un des brins par une sous-unité β, l'ADN polymérase III requiert une amorce portant une extrémité 3´-hydroxyle libre pour allonger la chaîne polynucléotidique (**<u>élongation</u>**), l'amorce est un segment d'ARN (complémentaire à la matrice d'ADN), synthétisé par une ARN polymérase appelée **primase**. A partir de ce fragment d'ARN, l'ADN polymérase III ajoute des 5´-désoxyribonucléotides ;

Sur le brin retardé l'**ADN polymérase I** remplace les amorces d'ARN par de l'ADN et l'**ADN ligase** relie les fragments d'Okazaki (5´ 3´) (figure 14).

La **<u>terminaison</u>** survient lorsque les fourches se rejoignent ; une topoisomérase IV dotée d'une activité ligase connecte les brins néoformés en une molécule circulaire.

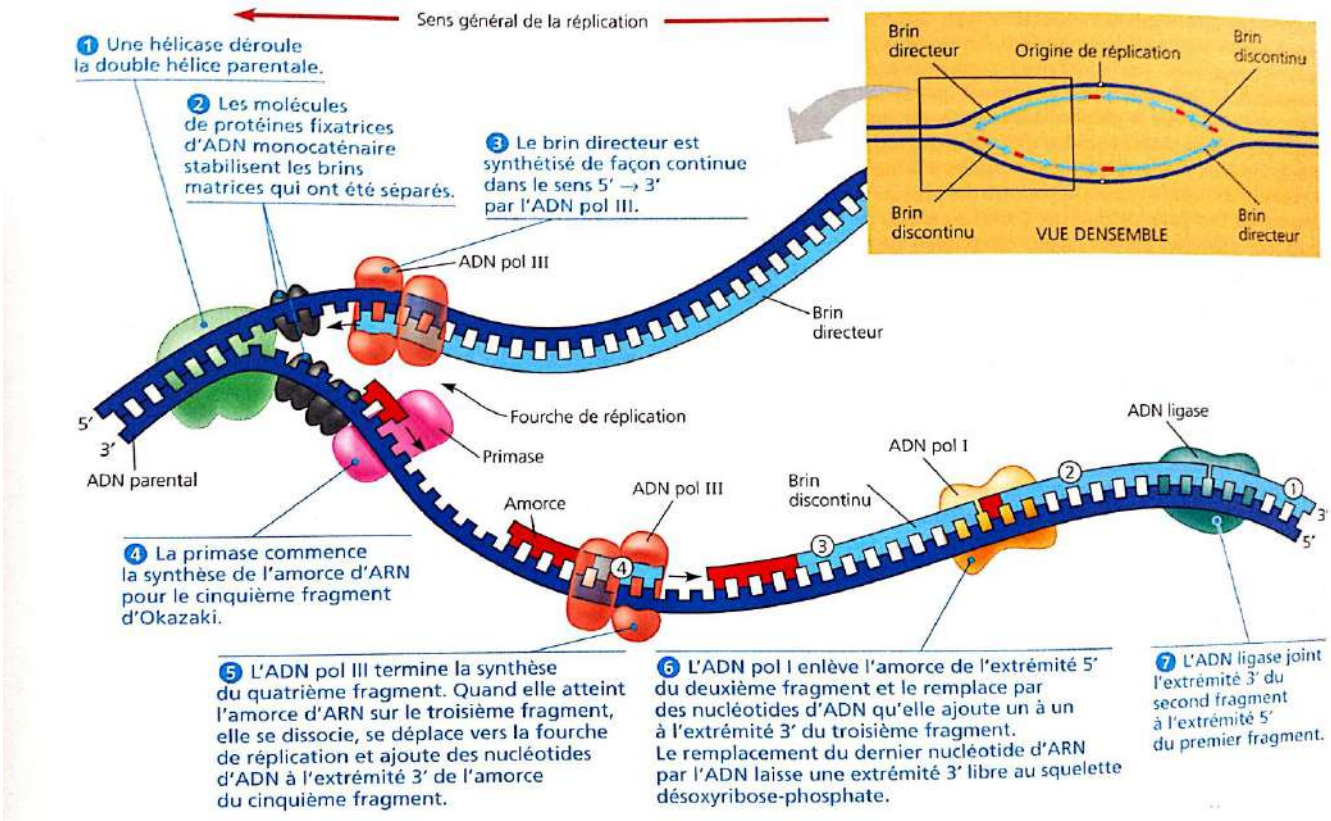


Figure 14 Résumé de la réplication de l'ADN bactérien.

Taleau II Récapitulatif des protéines intervenants dans la réplication de l'ADN bactérien et leurs fonctions

Protéine	**Fonction dans la formation du brin directeur et du brin discontinu**	
Hélicase Protéines fixatrices d'ADN monocaténaire Topisomérase	Déroule la double hélice parentale aux fourches de réplication. Se lie à l'ADN monocaténaire et le stabilise jusqu'à ce qu'il puisse servir de matrice. Corrige les surenroulements en amont des fourches de réplication en coupant et en recollant les brins d'ADN après avoir permis au brin clivé de se dérouler.	
	Fonction dans la formation du brin directeur	**Fonction dans la formation du brin discontinu**
Primase	Synthétise une seule amorce d'ARN à l'extrémité 5′ du brin directeur.	Synthétise une amorce d'ARN à l'extrémité 5′ de chaque brin d'Okazaki.
ADN pol III	Synthétise de façon continue le brin directeur par addition sur l'amorce.	Allonge chaque fragment d'Okazaki par addition sur une amorce.
ADN pol I	Enlève l'amorce de l'extrémité 5′ du brin directeur et la remplace par de l'ADN à l'extrémité 3′ adjacente.	Enlève l'amorce de l'extrémité 5′ de chaque fragment et la remplace par de l'ADN par addition à l'extrémité 3′ du fragment adjacent.
ADN ligase	Lie l'extrémité 3′ de l'ADN qui remplace l'amorce au reste du brin directeur.	Réunit les fragments d'Okazaki.

Chez les procaryotes 3 ADN polymérases interviennent dans la réplication de l'ADN :

L'ADN pol I par son activité exonucléasique participe à la réparation de l'ADN.

L'ADN pol II est impliquée dans la réparation de l'ADN endommagé par des éléments externes (UV).

L'ADN pol III : est responsable de la polymérisation dans le sens **5′ 3′** essentielle à la réplication. Son activité éxonucléasique dans le sens **3′ 5′** lui fournit une fonction de relecture pour vérifier s'il y a un nucléotide incorrect. Si cela se produit, la synthèse s'arrête et la polymérase enlève le nucléotide incorrect.

Tableau III Propriétés des ADN polymérases procaryotes

Propriétés	**I**	**II**	**III**
Initiation de la synthèse	-	-	-
Polymérisation 5′ 3′	+	+	+
Activité exonucléase 3′ 5′	+	+	+
Activité exonucléase 5′ 3′	+	-	-

Activité exonucléase. L'exonucléase est une enzyme qui a la capacité de couper, un nucléotide à la fois, et dans un sens 5′ vers 3′ ou l'inverse, cette coupure se fait à partir d'une extrémité.

1.3.3. Chez les eucaryotes

L'ADN des eucaryotes est répliqué de manière similaire à l'ADN des bactéries. Néanmoins, les cellules eucaryotes contiennent plus d'ADN sous forme linéaire associé à des protéines, la réplication est plus complexe. Il existe plusieurs origines de réplication par chromosome (20 à 30 000 chez l'homme) et de nombreuses formes d'ADN polymérase.

Tableau IV Propriétés de certaines ADN polymérases eucaryotes

	Polymérases					
	α	β	δ	ε	γ	ζ
Localisation	Noyau	Noyau	Noyau	Noyau	Mitochondries	Noyau
Activité exonucléase 3′ 5′	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Non
Essentielles à la réplication nucléaire ?	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non

α : α-primase à activité polymérasique 5'-3'. Elle intervient pour synthétiser une amorce d'ARN qu'elle prolonge.

β : impliquée dans la réparation de l'ADN et comble les vides causés après l'élimination des amorces d'ARN.

δ : à activité polymérasique (5′ 3′) et à activité exonucléasique (3′ 5′). Elle intervient dans la réparation de l'ADN.

ϒ: réplication de l'ADN mitochondrial.

ε : polymérase majeure du système de réparation de l'ADN par excision de nucléotides, peut également se substituer à l'ADN polymérase **δ** soit lors de la réplication, soit dans la voie de réparation.

Extrémités des chromosomes linéaires et réplication

Les eucaryotes possèdent des séquences particulières de nucléotides à l'extrémité de leurs chromosomes, appelées **télomères.**

Les télomères comprennent de nombreuses répétitions en tandem d'une courte séquence de nucléotides. Chez l'homme, cette séquence est 5'-TTAGGG-3', et elle est répétée approximativement un millier de fois à chacun des télomères.

Lors de la réplication aux extrémités d'un ADN double brin, la synthèse du brin précoce se poursuit jusqu'à l'extrémité du chromosome normalement, une difficulté se pose pour le brin retardé une fois que l'amorce d'ARN est éliminée (figure 15.1).

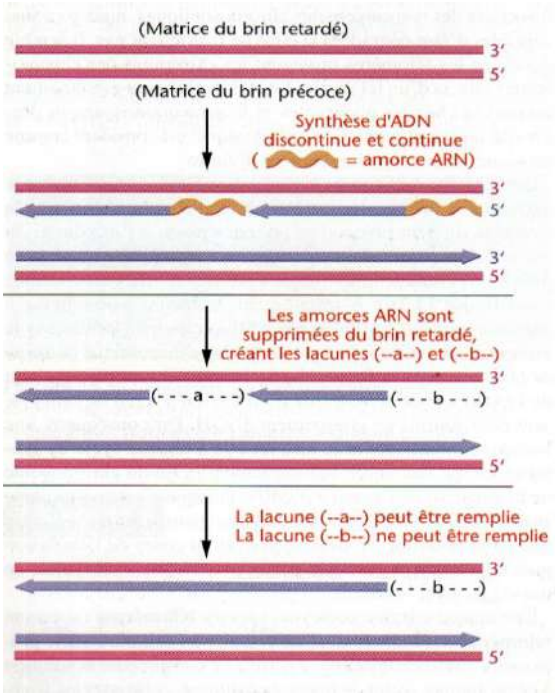


Figure 15.1 Difficulté lors de la réplication de l'extrémité des chromosomes linéaires.

La lacune nouvellement créée (à droite de la lacune b) devrait être comblée par addition de nucléotides sur le groupement 3'-OH fourni par la synthèse discontinue, puisqu'il s'agit de l'extrémité de la molécule d'ADN, il n'y a pas de brin présent pour fournir un groupement 3'-OH à chaque cycle de synthèse ce qui raccourcit la fin du chromosome.

La télomérase réplique les extrémités des chromosomes

La **télomérase** reconnaît une extrémité de séquence répétitive existante de l'ADN d'un télomère et l'allonge dans la direction 5´ 3´. Ces répétitions se replient sur elles-mêmes pour former une « boucle en épingle à cheveux », créant ainsi un groupement 3'-OH qui peut servir de substrat à l'ADN polymérase I. La boucle sera clivée et la perte d'ADN à chaque cycle réplicatif est évitée (figure 15.2).

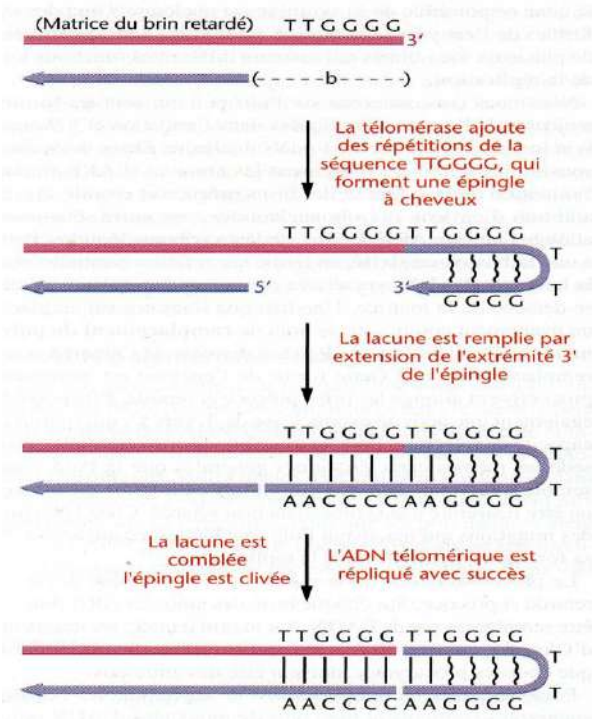


Figure 15.2 La télomérase réplique l'extrémité du chromosome.

1.4 Organisation en chromosomes

1.4.1. Organisation de l'ADN des bactéries et des virus

Les chromosomes des virus sont constitués d'une molécule d'acide nucléique (ADN ou ARN) simple-ou double brin. Ils peuvent exister sous forme circulaire ou linéaire. Ce matériel génétique est souvent associé à des protéines.

Les chromosomes bactériens sont constitués d'une molécule d'ADN double brin généralement circulaire organisé en super hélices et associé à des protéines pour former le nucléoïde (région contenant de l'ADN, à l'intérieur du cytoplasme). Des plasmides peuvent être présents, le plasmide est une molécule d'ADN double brin circulaire extrachromosomique de petite taille et présent en un nombre variable de copies.

1.4.2. Organisation de l'ADN nucléaire des eucaryotes

Les porteurs de l'ADN nucléaire sont les chromosomes, dont chacun est fait d'une seule molécule d'ADN « recouverte » de protéines d'empaquetage, les histones.

Chromatine et nucléosome

Chromatine. Complexe d'ADN, d'histones et de protéines non histones, présents dans le noyau d'une cellule eucaryote. Matériel à partir duquel sont formés les chromosomes.

Nucléosome. Structure en forme de perle de la chromatine eucaryote. Il est composé d'une courte longueur d'ADN entourée au tour d'un noyau d'histones et représente l'unité structurelle fondamentale de la chromatine (figure 16).

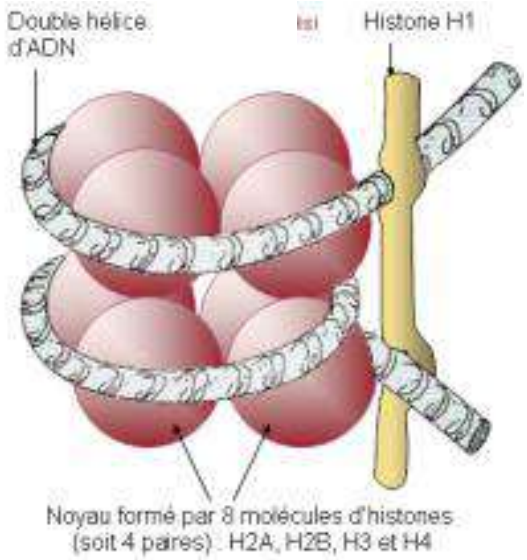


Figure 16 Détail d'un nucléosome

Histones. Protéines complexées avec l'ADN dans le noyau. Elles sont riches en acides aminés basiques, arginine et lysine, et permettent l'enroulement de l'ADN pour former les nucléosomes.

1.4.3. Organisation de l'ADN des mitochondries

L'ADN est double brin et circulaire, il est organisé en nucléoïdes et non associé à des histones. Dans chaque cellule humaine, le noyau contient 46 chromosomes, les mitochondries (100 à 1000/cellule) contiennent 5 à 10 molécules d'ADN par mitochondrie.

Chapitre II. Génétique bactérienne

De nombreuses découvertes en génétique moléculaire résultent de travaux menés chez les bactéries et les bactériophages (virus appelés phages, ayant pour hôte les bactéries).

2.1. Généralités

Une bactérie est un microorganisme unicellulaire procaryote, sa taille varie de 1 à 10 microns. Possédant un seul chromosome sous forme circulaire en général (exemple : *Escherichia coli*). L'ADN chromosomique est constitué d'une double hélice pelotonnée, surenroulée dans le cytoplasme. L'analyse chimique de l'appareil nucléaire indique qu'il est composé à 80 % d'ADN (le chromosome), à 10 % d'ARN (rôle de structuration) et à 10 % de protéines.

A côté du chromosome, support de l'hérédité, la bactérie **peut contenir** des éléments génétiques (ADN) de petite taille (0,5 à 5 % du chromosome bactérien), **extra-chromosomiques**, appelés ***plasmides***.

La bactérie se divise par scissiparité (bipartition), une cellule donne 2 cellules toutes les 20 min.

Remarque. Des exceptions sont retrouvées chez les spirochètes (*Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*), où le chromosome est linéaire. Les bactéries du genre *Brucella* possèdent deux chromosomes.

2.1.1 Besoins nutritifs

Besoins constitutifs :
- élémentaires ; C, H, O, N, essentiellement à partir d'un sucre ;
- spécifiques ; facteurs de croissance pour certaines bactéries ;
- besoins énergétiques couverts par des réactions d'oxydo-réduction

Les bactéries peuvent se développer soit dans un milieu de culture liquide, soit semi-solide d'agar dans des boites de Pétri. Si les composants du milieu contiennent une source de carbone (fructose ou lactose..) et une variété d'ions; Na^+, K^+, Mg^{++}, Ca^{++} et NH_4^+ sous forme de sels inorganiques, le milieu est appelé **milieu minimum.**

Pour se développer sur un tel milieu, une bactérie doit être capable de synthétiser tous les composés organiques essentiels (acides aminés, vitamines, acides gras..), elle est dite **prototrophe**, de type **sauvage**. Ces bactéries forment des colonies sur un **milieu minimum** ; eau + sels minéraux + glucose (Eau + sels minéraux =milieu minéral).

La bactérie a besoin d'azote (N) pour la synthèse d'acides aminés, il est d'origine minérale puisé dans le milieu de culture.

Souche sauvage : souche isolée en milieu naturel, n'ayant subi aucun traitement par les mutagènes, ni manipulations génétiques, souvent naturellement prototrophe.

E. coli K-12 est considérée comme souche sauvage. Elle est prototrophe, capable de cataboliser beaucoup de sucres, sensible à la majorité des bactériophages, thermorésistante (croissance jusqu'à 45°C), non pathogène, sensible à la majorité des antibiotiques.

Si la bactérie, perd par mutation, la capacité de synthétiser un ou plusieurs composés organiques, elle devient **auxotrophe**.

2.1.2 Mutations

La mutation est un changement, spontané ou provoqué par un agent mutagène, héréditaire (stable), brusque (discontinu), rare (10^{-6} à 10^{-9}) et indépendant dans les caractères d'une bactérie, et qui est lié à une modification du génome bactérien (ADN). La mutation peut être réversible (**mutation réverse**).

2.1.2.1. Nutritionnelle

Elle inactive les voies de biosynthèse et engendre un mutant auxotrophe, incapable de se développer sur un milieu minimum.

Exemple : une souche bactérienne prototrophe pour l'histidine, possède sur son chromosome le gène his^+, la souche mutée perd la capacité de synthétiser l'histidine et le gène devient his^-, l'acide aminé doit être ajouté en supplément au milieu pour qu'elle puisse se développer. Un milieu supplémenté est appelé **milieu complet**.

2.1.2.2. Source de carbone

Exemple : une souche bactérienne qui dégrade le galactose à un gène Gal^+, on lui fournit ce sucre dans le milieu de culture. La souche mutée perd la capacité de dégrader ce sucre, on ne le met pas dans le milieu de culture, on lui met le glucose qui peut être dégradé par toutes les souches bactériennes.

2.1.2.3. Résistance à un antibiotique

La souche sauvage est sensible aux antibiotiques, aux phages et aux poisons. Certains mutants peuvent acquérir une résistance.

Si la cible de l'antibiotique est une enzyme, la mutation au niveau du gène codant pour cette enzyme peut entraîner une diminution voire une suppression de l'affinité de l'antibiotique pour l'enzyme (**modification de cible**). Cas de la résistance des *Staphylococcus aureus* à la méticilline.

Exemples

-Une souche sensible à la streptomycine, possède un gène str^s, suite à une mutation son gène devient str^r ;

-Une souche sensible au phage T4, possède un gène $T4^s$, suite à une mutation son gène devient $T4^r$.

2.1.3. Sélection des souches

2.1.3.1. Milieux sélectifs

Un milieu sélectif est un milieu de culture favorable au développement d'une seule souche. On peut utiliser un sucre, un acide aminé ou encore un facteur de croissance pour rendre le milieu sélectif. On fait recours aussi aux : phage, antibiotique et poison.

2.1.3.2. Technique de réplique sur velours (Joshua et Esther Ledberg, 1952)

- Origine moléculaire des mutations spontanées

Une population de bactéries est étalée sur un milieu non sélectif -sans phage- et une colonie se développe à partir de chaque cellule. Un morceau de velours stérile est appuyé légèrement contre la surface de la boite *matrice* et le velours fixe des cellules dès qu'il y a une colonie (figure 1).

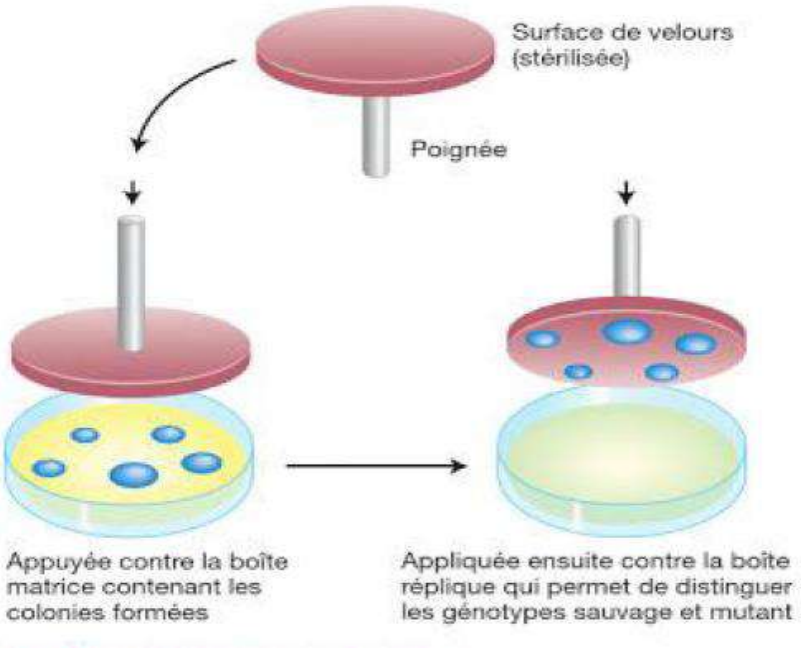
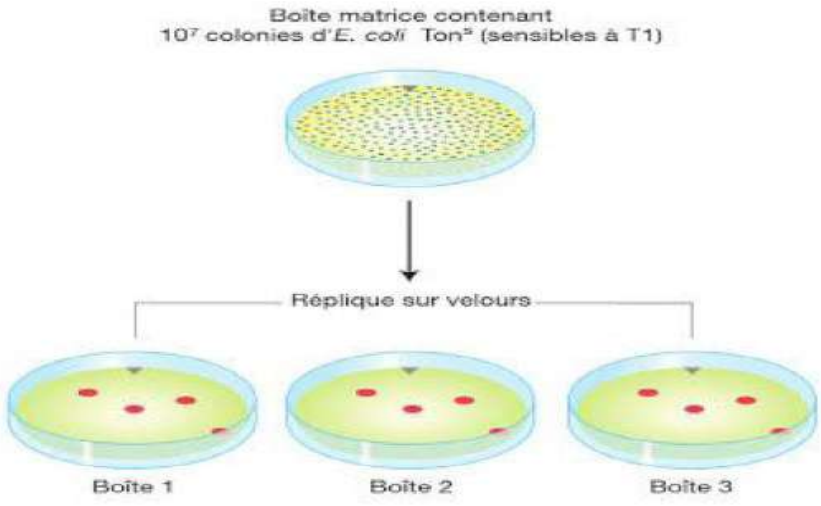


Figure 1 La technique de réplique sur velours. Elle permet d'identifier les colonies mutantes sur une boîte matrice, d'après le comportement sur des boîtes contenant un milieu sélectif. (G.S. Stent et R, Calendar, Molecular Genetics, 2° éd. W. H. Freeman and Company, 1978.)

De cette façon le velours porte une «empreinte» des colonies présentes en contact avec des boîtes répliques contenant un milieu sélectif (càd des phages T1). Lors du contact entre le velours et les boîtes répliques, les cellules présentes sur le velours sont inoculées dans ces boîtes répliques aux mêmes positions relatives que leurs colonies d'origine dans la boîte matrice. De rares colonies mutantes furent observées sur les boîtes répliques, mais les multiples boîtes répliques présentaient des motifs identiques de colonies résistantes (figure 2).



Série de boîtes répliques contenant des concentrations élevées de phage T1 et quatre colonies Ton^s .La technique de réplique sur velours permet de démontrer la présence de mutants avant la sélection

Figure 2 Ce sont les mêmes colonies qui apparaissent sur les trois répliques, ce qui prouve que les colonies résistantes existaient sur la boîte matrice, (D'après G. S. Stent et R. Calendar, Molecular Genetics, 2° éd. W. H. Freeman and Company, 1978.)

Si les mutations étaient apparues après l'exposition aux agents sélectifs, les motifs de colonies observés sur les boites auraient été aussi aléatoires que les mutations. Par conséquent, on a pu conclure que les événements mutationnels se sont produits avant l'exposition à l'agent de sélection.
La mutation est un processus aléatoire. N'importe quel allèle d'une cellule peut être touché à tout moment.

Exercice d'application
On considère 3 souches mutantes d'Escherichia coli A, B et C dont les génotypes sont les suivants:
A : Leu+ His+ Ala- Gal+ Mal- Arg-
B : Leu+ His- Ala+ Gal+ Mal+ Arg+
C : Leu+ His- Ala- Gal- Mal+ Arg+
1- Donnez la composition du milieu de culture pour chacune de ces souches.
2- Donnez la composition du milieu de culture convenant au mélange des 3 souches.
3- Donnez la composition d'un milieu sélectif pour chaque souche.

2.2. Transferts de matériel génétique : parasexualité chez les bactéries

La bactérie peut être l'objet de variations génétiques autres que la mutation. Celles-ci peuvent résulter du transfert de matériel génétique d'une bactérie à une autre par des processus aussi différents que la **conjugaison**, la **transformation** et la **transduction**.

Chez les Procaryotes, les transferts génétiques sont **unidirectionnels**. Un fragment de matériel génétique exogène pénètre dans une cellule receveuse. Cet ADN peut persister dans le cytoplasme (cas de nombreux plasmides) ou être **intégré au chromosome bactérien** par **recombinaison**.

2.2.1. Conjugaison bactérienne (Joshua Ledberg et Edward Tatum, 1946)

Les expériences ont été menées chez deux souches multi-auxotrophes (mutants nutritionnels) de la souche E. coli K12.

La souche A requiert la présence de méthionine (met) et de biotine (bio) pour se développer, alors que la souche B requiert la présence de thréonine (thr), de leucine (leu) et de thiamine (thi). Les deux souches ne peuvent pas se développer sur un milieu minimum.

- les souches sont d'abord mises séparément sur des milieux supplémentés différemment, puis ;
- les cellules sont mélangées et mises en culture pendant plusieurs génération, enfin ;
- elles sont étalées sur milieu minimum (**figure 3**).

Recombinaison génétique **:** remplacement d'un ou plusieurs gènes présents dans une souche par ceux d'une souche génétiquement distincte. L'information génétique d'un chromosome est transférée sur un autre chromosome, entraînant la modification du génotype.

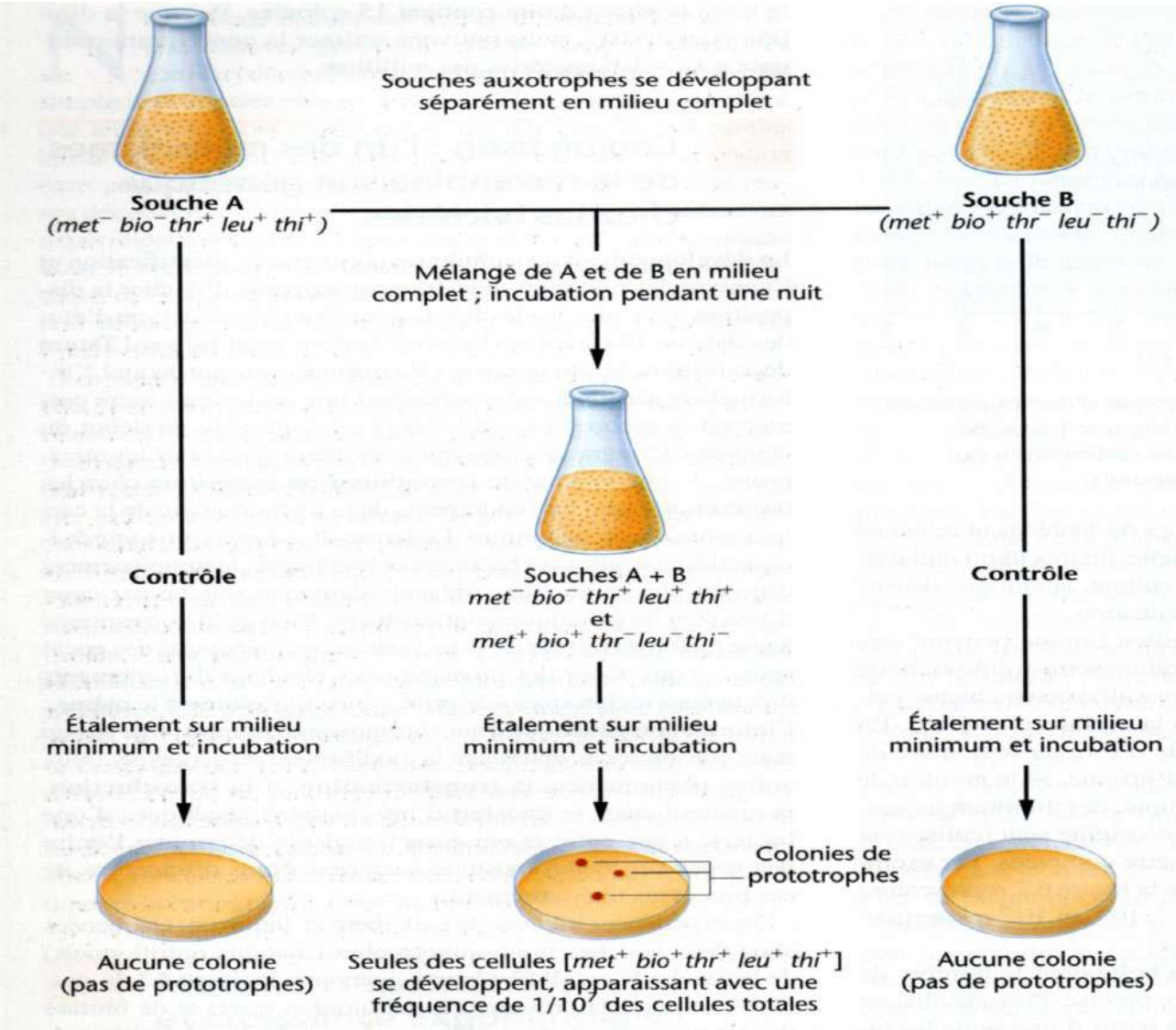


Figure 3 La recombinaison génétique entre deux souches auxotrophes. Les prototrophes apparaissent avec un taux de 10^{-7}. Ledberg et Tatum suggèrent l'existence de recombinaison génétique.

2.2.1.1. Nature physique et base génétique de la recombinaison

- Le transfert du matériel génétique est unidirectionnel. Quand les cellules sont donneuses d'ADN elles sont appelées **F^+ (**F pour fertilité ou facteur sexuel**)** ou bactéries mâles ;
- Les bactéries réceptrices reçoivent et recombinent cet ADN avec une partie de leur propre chromosome, sont appelés **F^-** ou bactéries femelles.

Expérience de Bernard Davis (1950)

Les cellules **F^+** et **F^-** ont été cultivées dans un tube en forme de U. à la base du tube est inséré un filtre de verre avec des pores permettant le passage du liquide mais pas celui des bactéries. Les cellules **F^+** sont placées d'un côté du filtre, les cellules **F^-** de l'autre (**figure 4**).

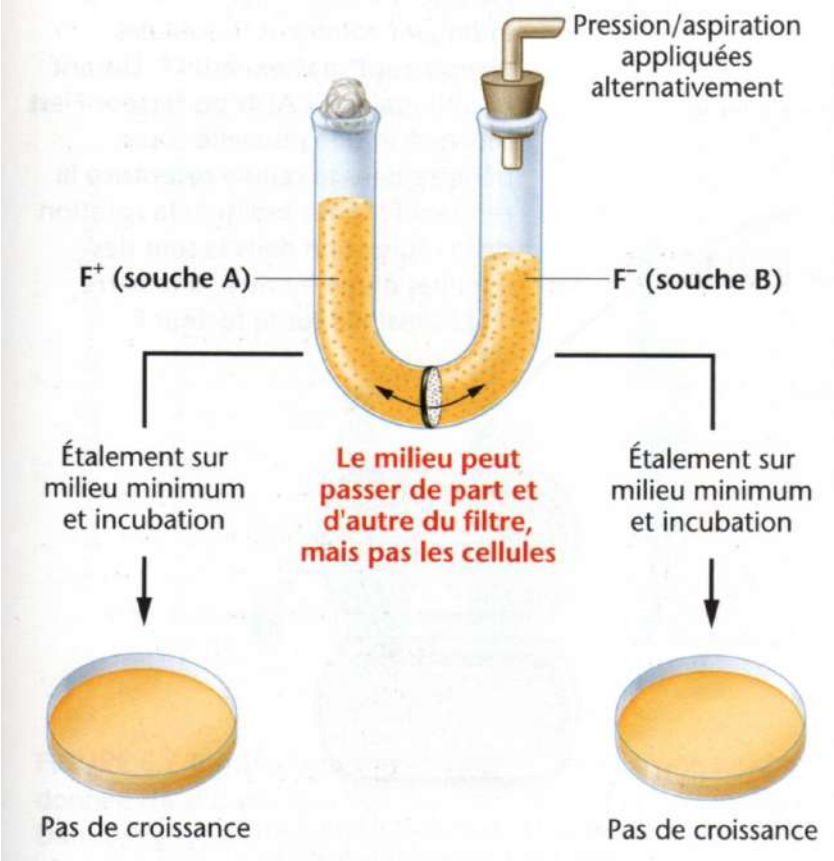


Figure 4 Lorsque des souches A et B sont cultivées dans un milieu commun, mais séparées par un filtre aucune recombinaison ne se produit et aucun prototrophe n'apparait.

Conclusion : le contact physique est essentiel à la recombinaison génétique.

La conjugaison se fait grâce au pilus F ou pilus sexuel. Les pili sont des extensions tubulaires de la cellule (**figure 5**).

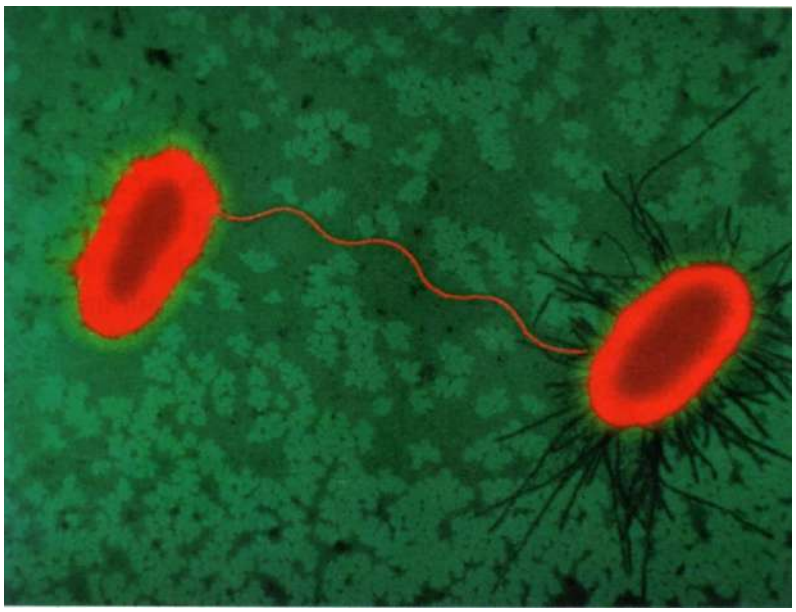


Figure 5 Microphotographie d'une conjugaison entre des cellules d'E. coli F^+ et F^-

Transfert de l'ADN

Dès que le pont cytoplasmique est formé, le transfert génétique commence. Il porte sur un brin d'ADN, ce qui permet de restaurer l'intégrité du génome de la bactérie donatrice par réplication. Le transfert du brin d'ADN est à sens unique, progressif, quelquefois total. Il dure près de cent minutes à 37ºC. Son interruption (agitation mécanique) permet de déterminer la séquence des gènes transférés et d'établir la carte chromosomique.

2.2.1.2. Facteur F

Il consiste en une molécule d'ADN double-brin, unité génétique autonome appelée **plasmide :**

- Il se réplique indépendamment du chromosome bactérien ;
- L'information génétique qu'il porte code pour la synthèse de pili sexuels ;
- Les gènes portés par les plasmides peuvent coder pour la synthèse de protéines qui confèrent des propriétés biologiques diverses : résistance aux antibiotiques, résistance aux bactériophages, résistance aux antiseptiques mercuriels ;
- Il est peut être sous forme intégrée au chromosome bactérien ou sous forme libre (épisome).

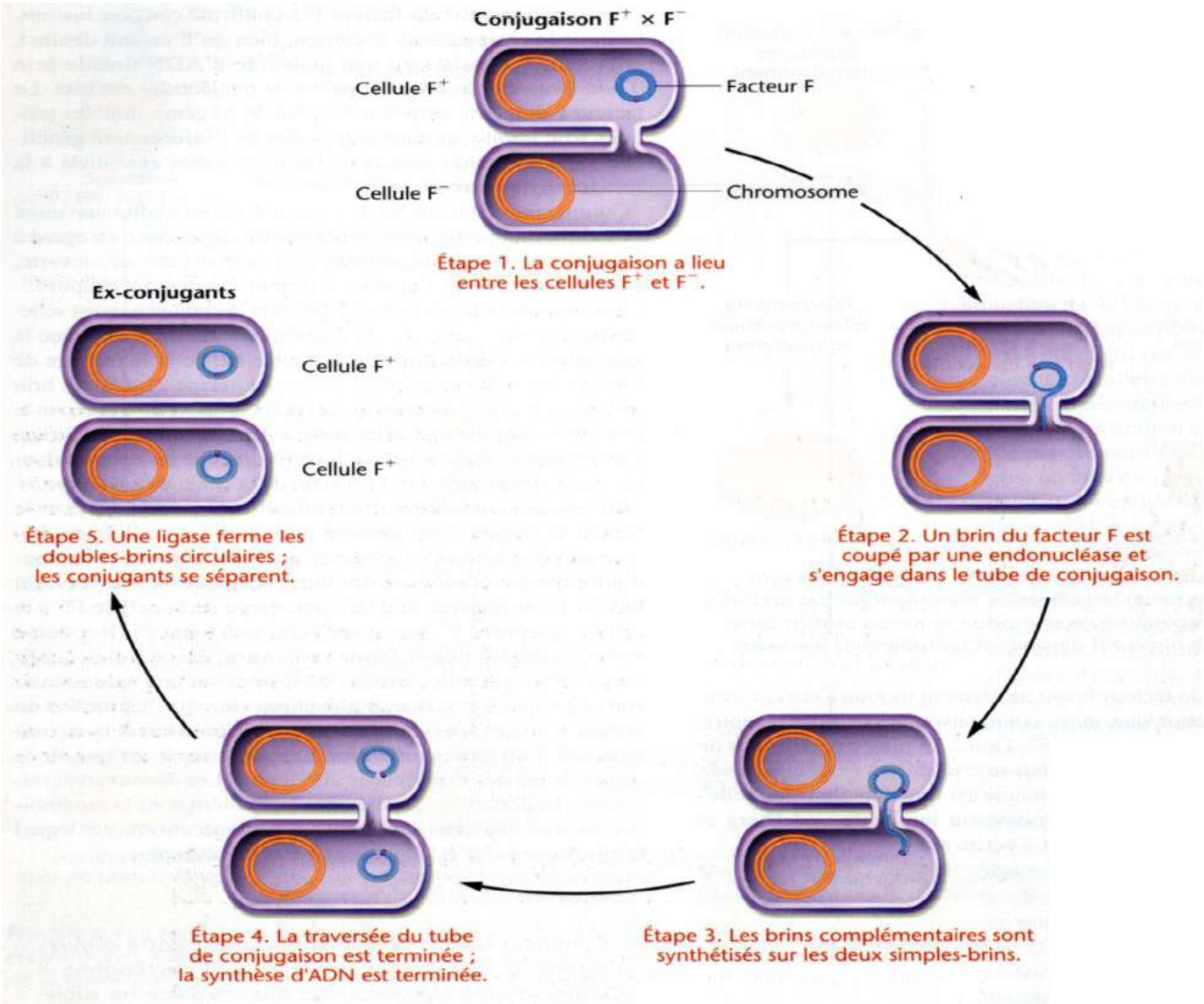


Figure 6 Croisement F^+ F^-. Durant la conjugaison, l'ADN du facteur F est répliqué et une nouvelle copie pénètre dans la cellule réceptrice la rendant F^+.

Le facteur F est répliqué et c'est une copie du plasmide qui est transférée (simple brin) dans la cellule receveuse.

2.2.1.3. Les bactéries de haute fréquence de recombinaison (Hfr)
En **1953**, **William Hayes** isola une souche donneuse ayant un taux de recombinaison de 10^{-4}, elle fut appelée **Hfr** pour **haute fréquence de recombinaison.**

Le facteur F contient des **séquences d'insertion** permettant **l'intégration du plasmide dans le chromosome de la cellule**. Dans le cas où le facteur F est intégré au chromosome bactérien, la cellule est dite « **Hfr** ».

• Ces souches transfèrent seulement *certains gènes* à haute fréquence (1000x)
• Ces souches ne transfèrent pas le statut de donneur aux réceptrices

F^+ X F^- ---------- les réceptrices deviennent F^+.
Hfr X F^- ---------- les réceptrices restent F^-.

Au cours du **croisement Hfr x F^-**, l'intégralité de la copie du chromosome de la cellule Hfr est rarement transférée à la souche F^-, car le temps de contact nécessaire est trop important (100 minutes chez *Escherichia coli*). Le contact entre cellules est souvent rompu (rupture du **pont cytoplasmique** permettant le transfert) avant la fin du processus (figure 7).

Il croisa des souches bactériennes, A sensible à la streptomycine (str^r) et B résistante à la streptomycine (str^s) puis étala sur :

- milieu minéral+ glucose+ streptomycine ⟶ développement d'une centaine de colonies ;

Croisement de souche A (str^s) et B (str^r) puis étalement sur :

- milieu minéral+ glucose+ streptomycine ⟶ aucune colonie

Conclusion

Le transfert du matériel génétique se fait des bactéries A (bactéries donatrices) vers les bactéries B (réceptrices).

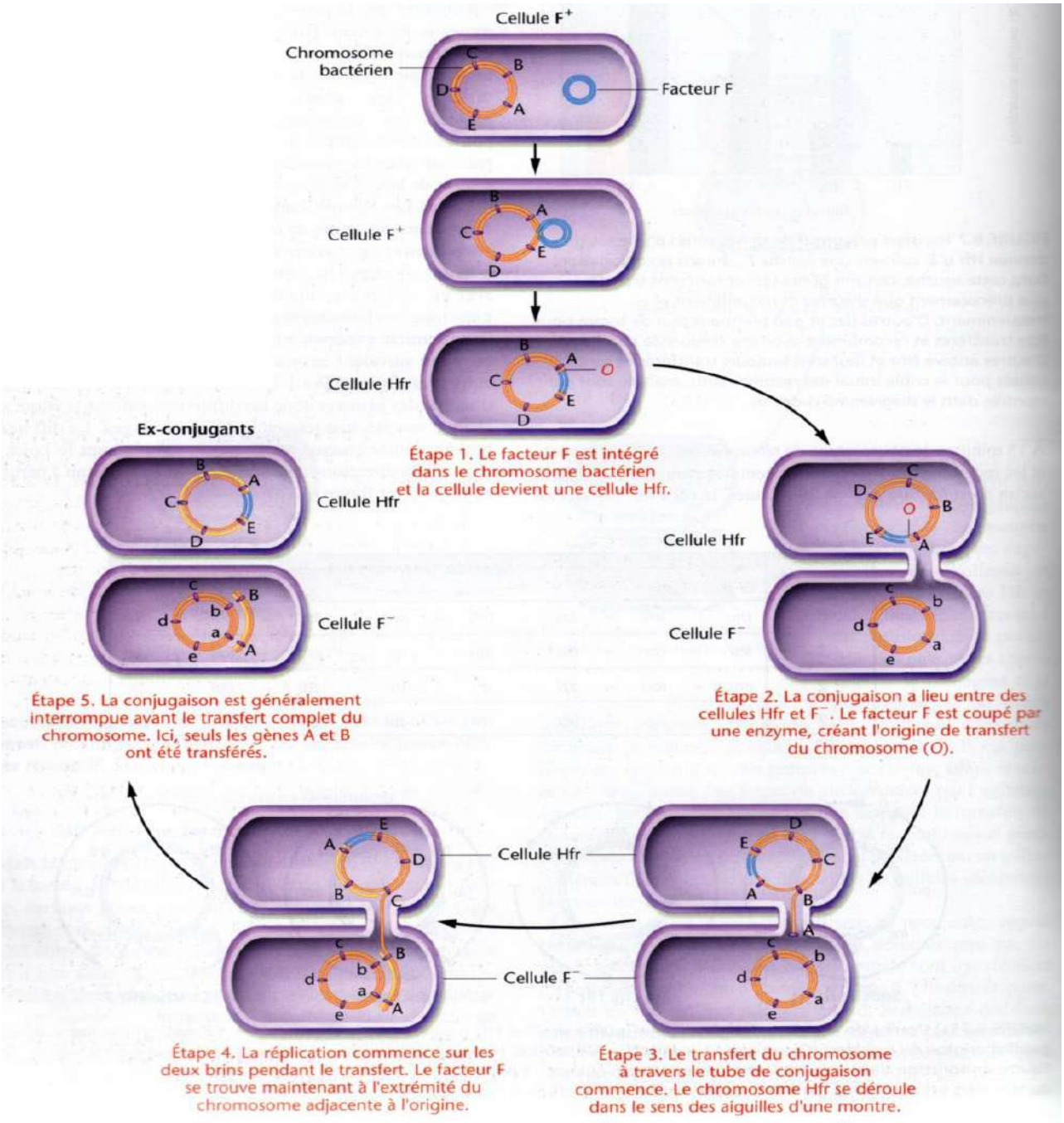


Figure 7 La conversion d'un état F^+ en Hfr

Intégration du facteur F dans le chromosome bactérien (étape 1). Le point d'intégration définit l'origine (O) du transfert. Durant la conjugaison qui suit (étapes 2-4), une enzyme coupe le facteur F, maintenant intégré dans le chromosome hôte, initiant le transfert du chromosome à partir de ce point. La conjugaison est généralement interrompue avant le transfert complet. Seuls les gènes A et B sont transférés dans les cellules F^- (étapes 3-5), et peuvent donc recombiner avec le chromosome hôte.

2.2.1.4. Conjugaison interrompue (Wollman et Jacob)

La conjugaison interrompue permet de déterminer quels gènes sont transmis de Hfr à F^- et dans quel ordre. Elle démontre que des gènes spécifiques d'une souche Hfr donnée sont transférés et recombinés plus tôt que d'autres.

Hfr : thr^+ leu^+ azi^R ton^S lac^+ gal^+

F^- : thr^- leu^- azi^R ton^S lac^- gal^-

Après mélange des deux souches, des échantillons sont prélevés à des temps variés et soumis à une agitation (pour séparer les bactéries conjugantes et stopper le transfert du chromosome). A 10 min, la recombinaison du gène azi^R peut être être détectée, mais pas celle des gènes ton^s, lac$^+$ ou gal$^+$. A 15 min, le pourcentage de recombinants azi^R a augmenté et les recombinants ton^s commencent à apparaître. A 20 min le gène lac$^+$ est trouvé parmi les recombinants et, à 30 min, gal$^+$ commence à être transféré. Les gènes thr et leu ne sont pas montrés (figure 8).

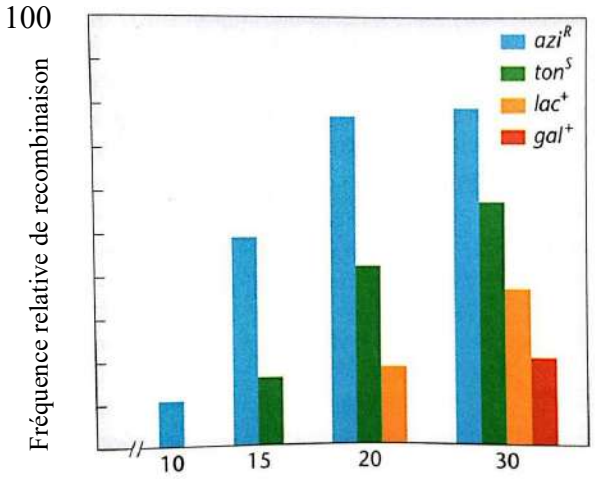


Figure 8. Transfert progressif de gènes variés d'une souche Hfr d'E.coli vers une souche F$^-$

Les gènes azi et ton sont transférés plus précocement que d'autres et recombinent plus fréquemment.

2.2.2. Transformation bactérienne

Processus permettant la recombinaison génétique chez quelques bactéries (*Bacillus subtilis*, H. *influenzae*, N. *meningitidis*, S. *pneumoniae*,..etc). De petits fragments d'ADN extracellulaire sont captés par les bactéries vivantes en état de compétence (bactérie capable d'accepter un ADN exogène), conduisant à un changement génétique stable de la cellule réceptrice (figure 9). L'ADN transféré constitue 1% du génome, la fréquence de transfert est de l'ordre de 10^{-4} à 10^{-6}.

La transformation artificielle en laboratoire fait appel à des traitements thermiques ou électriques ou encore chimiques rendant perméable la membrane à l'ADN.

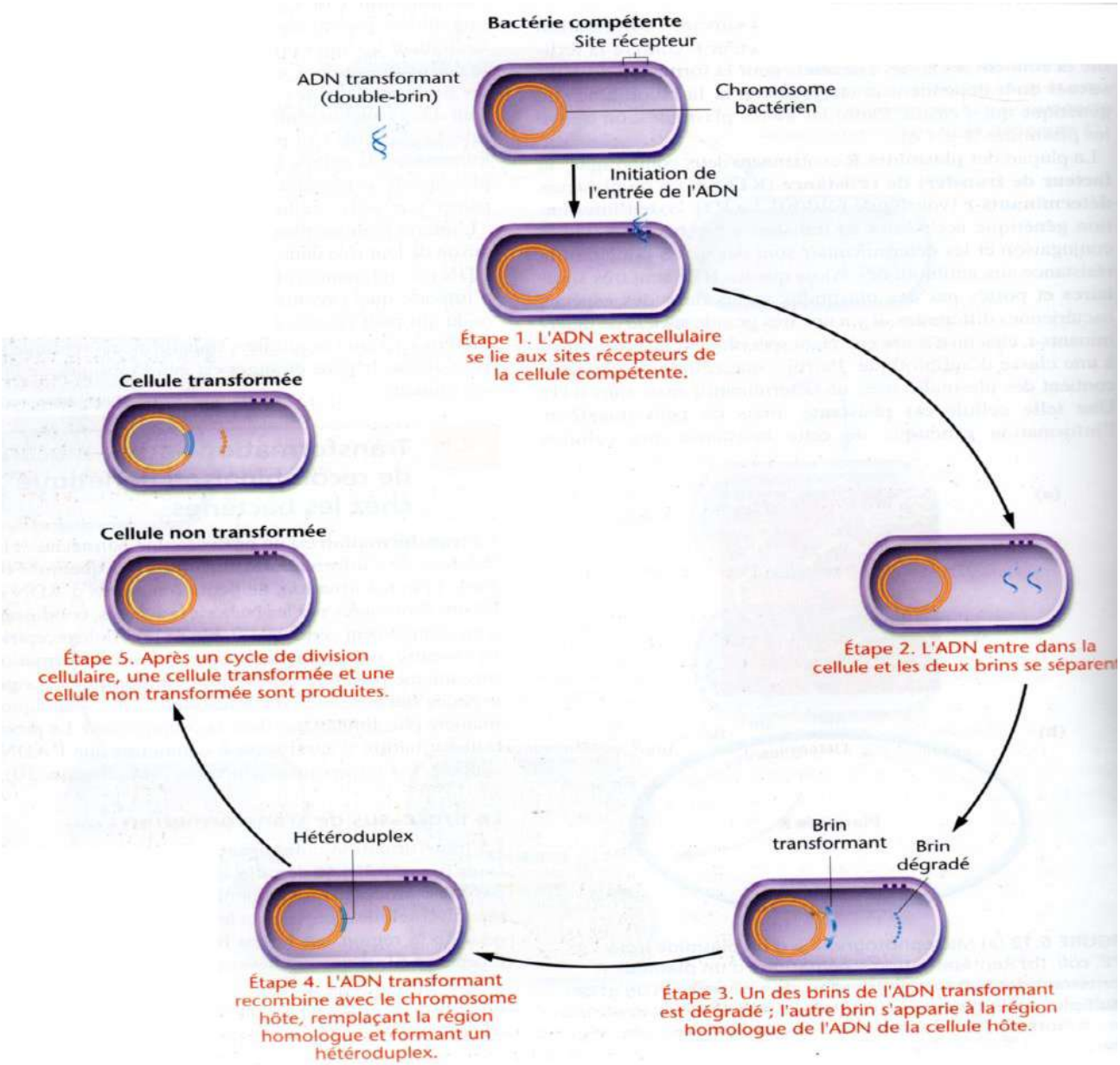


Figure 9 Etapes de la transformation d'une cellule bactérienne par un ADN exogène. Seul l'un des deux brins de l'ADN entrant est impliqué dans l'événement de transformation qui est achevé après la division cellulaire suivante.

2.2.3. Transduction: transfert d'ADN bactérien par l'intermédiaire des virus
2.2.3.1. Expériences de Norton Zinder et Joshua Ledberg (1952)

Recombinaison chez *Salmonella typhimurium*
A partir de culture mixte de deux souches auxotrophes LA-22 et LA-2 ;
LA-2 : phe^+ trp^+ met^- his^-
LA-22 : phe^- trp^- met^+ his^+

Ils obtiennent des cellules prototrophes (phe^+ trp^+ met^+ his^+) à un taux d'environ 10^{-5}. L'analyse utilisant un tube en U de Davis, montra que cette recombinaison n'était pas due à la présence du facteur F et d'une conjugaison comme chez E. coli. (**Figure 10**).

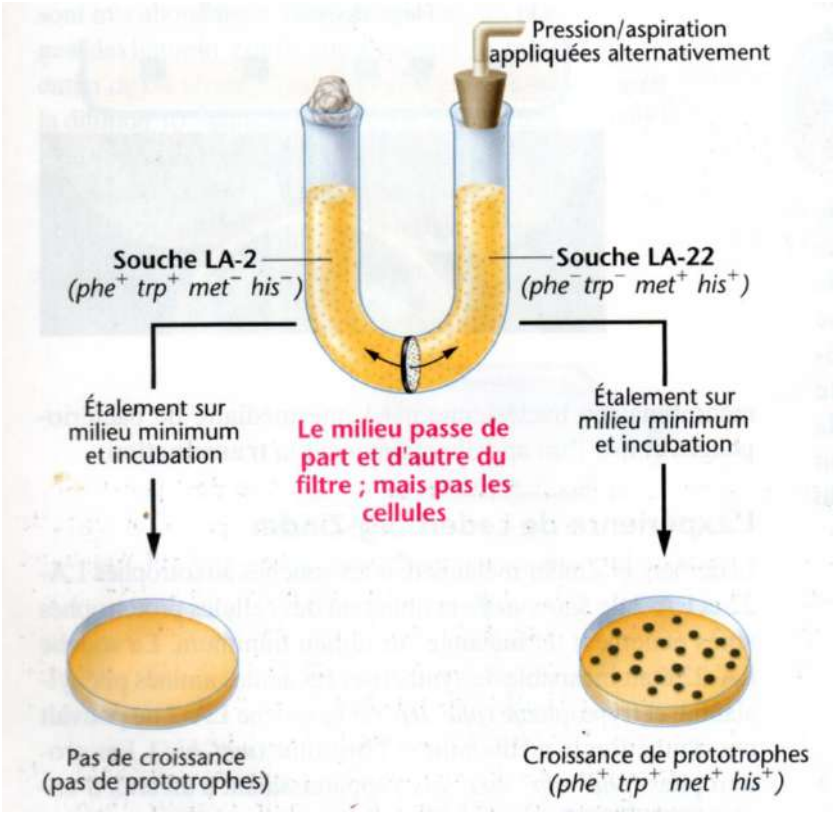


Figure 10 Expérience de Ledberg-Zinder chez la salmonelle.

Les cellules LA-2 semblaient être la source de la nouvelle information génétique (phe^+ et trp^+). On suggéra qu'un **agent filtrant** (**AF**) était responsable du transfert de cette information. Trois observations ont permis l'identification de l'AF :

1- L'**AF** est produit par les cellules LA-2 uniquement lorsqu'elles se développent en association avec les cellules LA-22. Si les cellules LA-2 sont cultivées séparément et que leur milieu de culture est ajouté aux cellules LA-22, la recombinaison n'a pas lieu. Donc les cellules LA-22 jouent un rôle dans la production de l'AF par les cellules LA-2.

2- L'addition de DNase, qui digère l'ADN nu, ne rends pas inefficace l'AF, ce qui exclut la transformation.
3- L'AF ne traverse pas le filtre quand la taille des pores est inférieure à la taille de bactériophages.

Il s'agit du bactériophage P22, présent comme prophage sur le chromosome des cellules LA-22. Les P22 entrent en phase lytique et sont libérés par les LA-22, ils traversent le filtre et vont infecter quelques cellules LA-2. Durant la lyse de LA-2, les phages peuvent empaqueter un morceau du chromosome de LA-2. Le phage traverse à nouveau le filtre pour infecter des cellules LA-22. Les nouvelles cellules lysogénisées peuvent se conduire comme des prototrophes (figure 11).

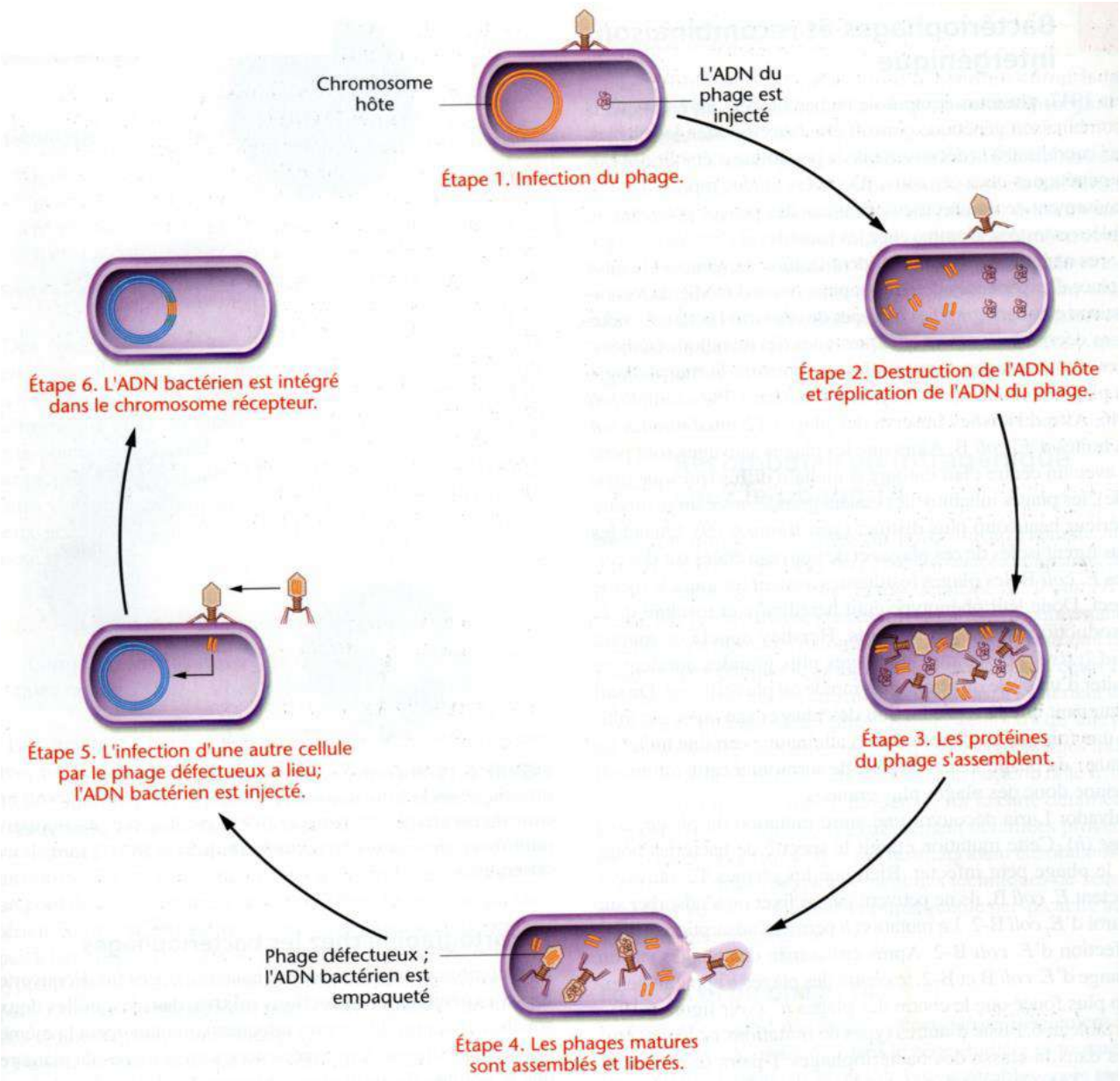


Figure 11 Transduction généralisée

2.2.3.2. La nature de la transduction

D'autres études ont révélé l'existence de **phages transducteurs** chez d'autres espèces de bactéries (E. coli, *Bacillus subtilis* et *Pseudomonas aeruginosa*).

- Transduction spécialisée

Un petit fragment d'ADN bactérien est empaqueté avec le chromosome viral, seuls quelques gènes sont présents dans le phage transducteur.

Il s'agit d'une excision anormale du prophage lorsqu'un cycle productif succède à une phase de lysogénie. Au lieu que l'ADN phagique soit excisé dans son intégralité. Il y'a excision d'une molécule d'ADN "hybride" constituée d'un fragment d'ADN phagique et d'un fragment d'ADN bactérien. Ce fragment d'ADN bactérien est alors adjacent à la zone d'intégration du prophage.

Les phages impliqués sont des phages tempérés dont le génome a la capacité de s'intégrer (prophage) et de s'exciser en des points précis sur le génome bactérien (site d'intégration strict). C'est le cas du bactériohage λ dont le génome s'intègre au

chromosome de E. coli K12 entre les gènes Gal et Bio. Par excision du chromosome bactérien, deux types de gènes seront transduit : λ gal et λ bio.

- Transduction généralisée

L'ADN du phage est complètement exclu et seul l'ADN bactérien est empaqueté (par erreur et de façon aléatoire). C'est l'ADN bactérien qui est injecté au lieu de l'ADN viral ; il peut rester dans le cytoplasme, ou recombiner avec la région homologue du chromosome de l'hôte.

Les phages transducteurs sont des virus à ADN (T4 et P1 chez E. coli, P22 chez Salmonella typhimurium).

Si l'ADN bactérien reste dans le cytoplasme, il ne se réplique pas et est transmis à l'une des cellules filles lors de chaque division. Ce phénomène est appelé **transduction abortive**.

Si l'ADN bactérien recombine avec la région du chromosome hôte qui lui est homologue, les gènes transduits sont répliqués en tant que partie intégrante du chromosome et sont transmis à toutes les cellules filles. Ce processus est appelé **transduction complète**.

2.3. Infection mixte chez les virus

2.3.1. La cartographie chez les bactériophages

La recombinaison génétique des bactériophages fut découverte lors d'expériences d'infections mixtes, dans lesquelles deux souches mutantes différentes peuvent infecter simultanément la même culture bactérienne (expériences d'Hershey). Ces expériences sont réalisées de manière que le nombre de particules virales excède le nombre de bactéries afin que la plupart des bactéries soient simultanément infectées par les deux types de virus.

Dans une étude utilisant le système T2/E. coli, les virus parentaux sont soit de génotype h^+ r (spectre d'hôtes sauvage, lyse rapide), soit de génotype h r^+ (spectre d'hôtes étendu, lyse sauvage).

Remarque. Les plages sauvages sont petites, les plages mutantes sont grandes.

Dans la descendance des recombinants h^+ r^+ et h r ont été détectés en plus des génotypes parentaux.

Fréquence de recombinaison = (h^+ r^+) + h r/ totale des plages X 100

Deux loci sont impliqués, la recombinaison est qualifiée d'**intergénique**.

2.3.2. Recombinaison intragénique chez le phage T4 : le locus rII

Une étude détaillée du locus rII du phage T4 a été réalisée (expériences de Seymour Benzer). Les mutants du locus rII produisent des plages de lyse repérables après étalement de E. coli B. Outre la lyse de E. coli B, les mutants rII sont incapables de se développer dans la souche d'E coli K12 (λ). Les phages sauvages peuvent lyser à la fois les souches B et K12.

Si les phages de deux souches mutantes infectaient simultanément E. coli B, les échanges entres sites mutants dans le locus produiraient de rares recombinants sauvage, qui se reproduiront et produiront des phages sauvages (figure 12).

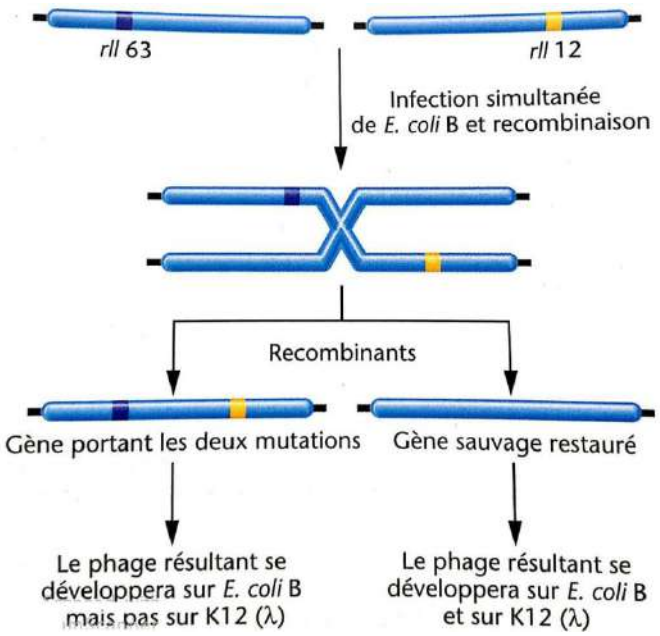


Figure 12. Recombinaison intragénique entre deux mutants du locus rII du phage T4

Des bactéries K12 infectées simultanément par des couples de différentes souches mutantes rII, montrent que certains couples lysent les bactéries K12. Il s'agit de **complémentation**. Le fait que deux mutants puissent se complémenter laisse supposer que la région rII comporte deux unités de fonction, toutes deux nécessaires à l'élaboration du phénotype sauvage.

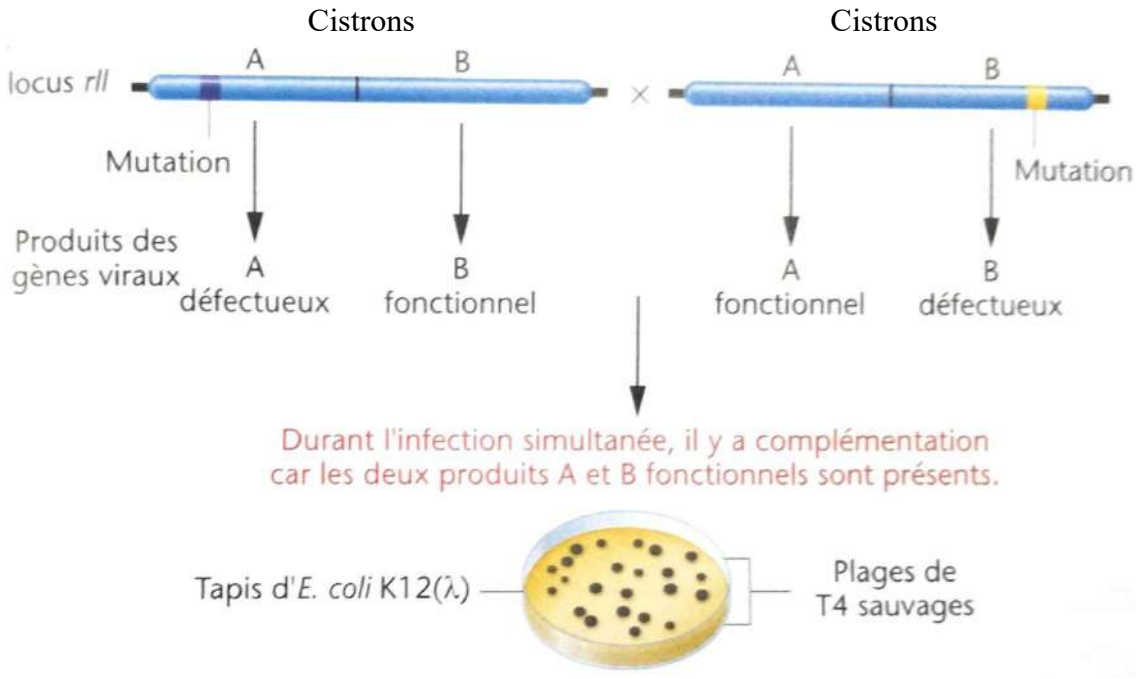


Figure 13.1. Deux mutations dans des cistrons différents : complémentation

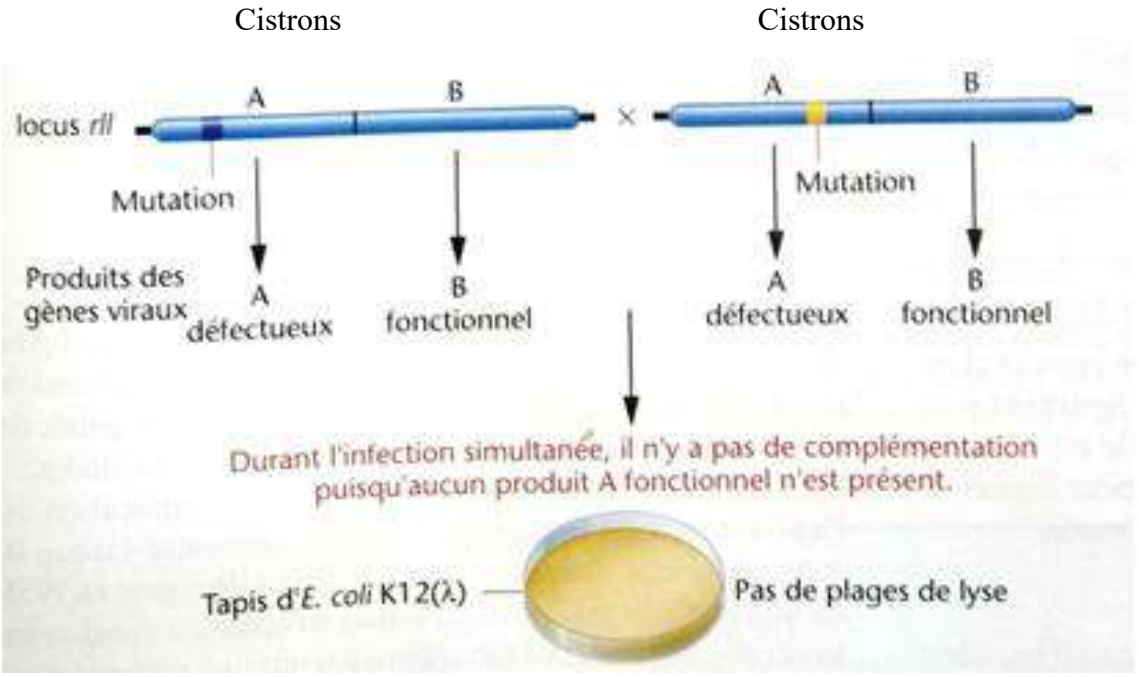


Figure 13.2. Deux mutations dans le même cistrons : pas de complémentation

Il montra que les phages portant deux mutations sont complémentés par un génome sauvage, il s'agit d'une cis-complémentation, par contre, le résultat est imprévisible lorsque les 2 mutations sont apportées par deux phages différents : situation trans, ces observations sont à l'origine du terme de cistron; la plus petite unité génétique fonctionnelle, pour décrire un groupe de complémentation. Dans la terminologie moderne le cistron représente un gène.

Cistron. Portion d'une molécule d'ADN codant une seule chaine polypeptidique ; défini par un test génétique comme étant une région à l'intérieur de laquelle deux mutations ne peuvent pas se complémenter l'une l'autre.

Chapitre III. Transmission des caractères génétiques chez les eucaryotes

Généralités
La cellule eucaryote est délimitée par la membrane plasmique. Son contenu, à l'exclusion du noyau, est composé de cytoplasme (substance colloïdale appelée **cytosol**) et des organites cellulaires associés.

Le noyau contient l'ADN lié à des protéines constituant de minces fibres sous forme de chromatine lorsque la cellule ne se divise pas. Lors de la mitose et de la méiose, ces fibres se condensent dans les **chromosomes**.
Le nucléole est un composant amorphe dans lequel l'ARN ribosomal est synthétisé et où les premières étapes de l'assemblage des ribosomes prennent place.

Un vaste réseau de tubules et de filaments du cytosquelette fournit des structures de support dans le cytoplasme. Principalement constitué de **microtubules** (tubuline) et de **microfilaments** (actine). Cette structure en réseau maintient la forme de la cellule, facilite sa mobilité et permet l'ancrage de différents organites.

Le **réticulum endoplasmique (RE)** parait lisse et sert à la synthèse d'acides gras et de phospholipides, ou paraît rugueux lorsqu'il est parsemé de ribosomes (lieu de la traduction).

Mitochondrie : oxydation de la respiration cellulaire

Centrioles (paire de structure) : corps cytoplasmiques, localisés dans le centrosome, associés à l'organisation du fuseau mitotique.

Les chromosomes. Ils présentent des tailles et formes différentes, chacun contient une zone resserrée ou condensée : **centromère** (figure 1).

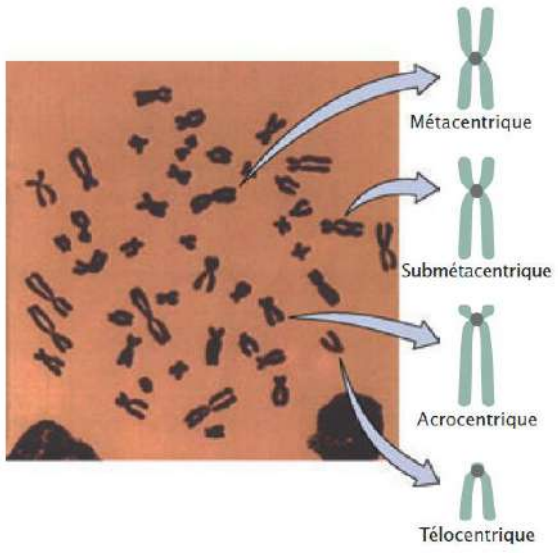


Figure 1. Selon la position du centromère, on distingue quatre types principaux de chromosomes eucaryotiques. *[Microphotographie par L. Lisco, D.W. Fawcett/Visuals Unlimited.1975]*

Les cellules somatiques de la même espèce contiennent un nombre identique de chromosomes. Dans la plupart des cas, ce sont des cellules **diploïdes**. Les chromosomes existent en paire, les membres de chaque paire sont appelés **chromosomes homologues**. Chaque espèce d'eucaryote a un nombre caractéristique de chromosomes : la pomme de terre a 48 chromosomes, la drosophile en a 8 et l'homme en a 46.

Les chromosomes sexuels sont souvent non homologues en ; taille, position du centromère et contenu génétique (figure 2).

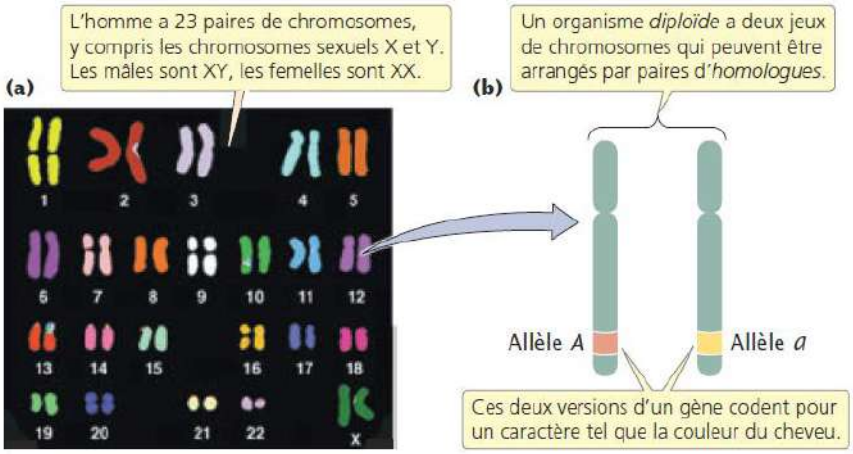


Figure 2. Les cellules eucaryotiques diploïdes ont deux jeux de chromosomes.

3.1. Le cycle cellulaire et la mitose

Le cycle cellulaire constitue les stades par lesquels passe une cellule d'une division à la suivante. Les instructions génétiques pour toutes les caractéristiques de la cellule sont transmises du parent aux cellules filles. Un nouveau cycle commence quand une cellule s'est divisée et a produit deux nouvelles cellules.

Il comporte deux phases principales :
L'**interphase :** période entre les divisions cellulaires
pendant laquelle la cellule croit, se développe, et se prépare à la division ;

La **phase M** (phase mitotique) : période de la division active, elle comprend la **mitose** (division du noyau) et la **cytodiérèse** ou division cytoplasmique (figure 3).

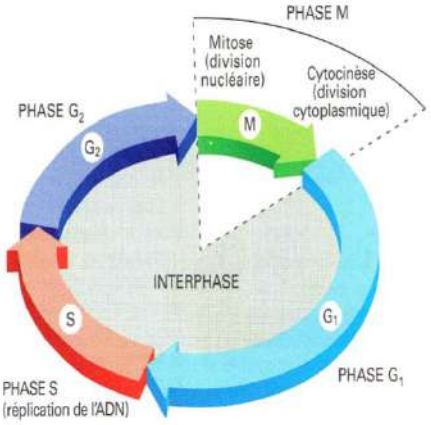


Figure 3. Cycle cellulaire

3.1.1. Mitose

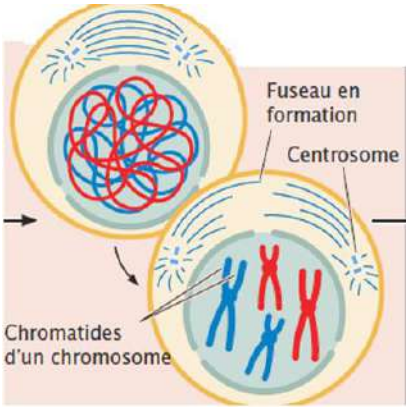
Du grec *mitos,* « fil », par référence à l'aspect en forme de fil des chromosomes condensés. Division du noyau d'une cellule eucaryote, qui implique la condensation d'ADN en chromosomes visibles et la séparation des chromosomes dupliqués pour former deux jeux identiques. **Elle concerne les cellules somatiques.**

L'interphase
Elle constitue la phase initiale du cycle cellulaire, c'est un intervalle entre deux divisions. Avant que la cellule n'entre en mitose il y'a :
Réplication de l'ADN de chaque chromosome, la période durant laquelle l'ADN est synthétisé s'appelle la **phase S**.
Durant l'interphase, il existe deux périodes au cours desquelles l'ADN n'est pas synthétisé, une phase antérieure (**G1 = gap I**) et une phase postérieure (**G2 = gap II**) à la phase S.

Une fois que les phases G1, S et G2 sont achevées, la **mitose** est initiée. Elle est subdivisée en **prophase**, **prométaphase**, **métaphase**, **anaphase** et **télophase**.

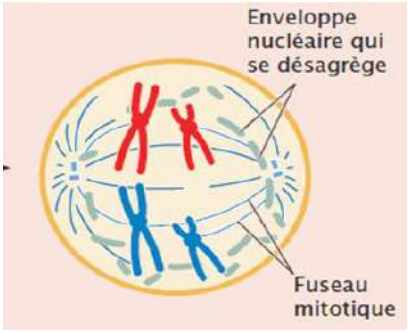
- La prophase

Disparition graduelle de l'enveloppe nucléaire, le nucléole se désintègre ;
Les fibres de chromatines se condensent (les chromosomes deviennent visibles) ;
Migration de deux paires de centrioles vers 2 côtés opposés de la cellule : ils organisent les microtubules en fuseau mitotique.



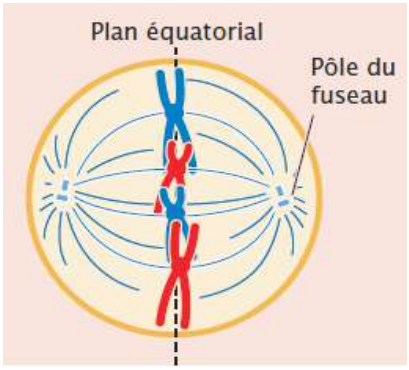
A la fin de la prophase chaque chromosome correspond à une structure double et est formé de deux chromatides sœurs.

- La prométaphase et la métaphase



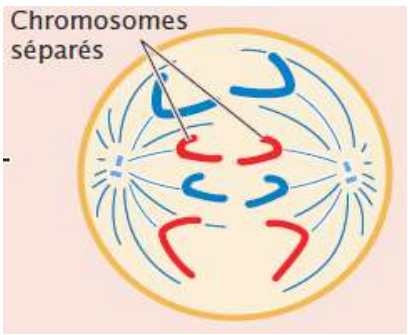
- Migration des chromosomes jusqu'au plan équatorial (plaque métaphasique) grâce aux centromères ;

- Migration assurée par la liaison de microtubules du fuseau mitotique à une structure associée au centromère : le **kinétochore**.



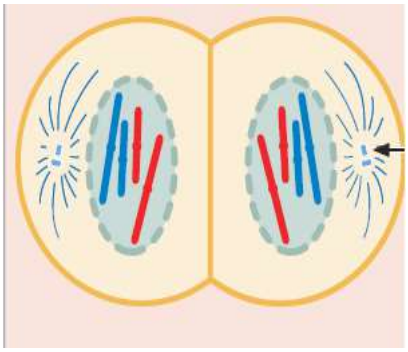
- Chaque centromère est aligné sur le plan équatorial, les bras des chromosomes étant répartis de façon aléatoire.

- L'anaphase



- Les chromatides sœurs de chaque chromosome se séparent et migrent aux pôles opposés de la cellule ;
- Séparation des centromères en deux ;
- Déplacement de chaque chromosome fils vers les pôles opposés de la cellule.

- La télophase
- Deux ensembles complets de chromosomes sont localisés chacun à un pôle de la cellule ;
- Division du cytoplasme ou **cytocinèse** (constriction du cytoplasme dans les cellules animales par un **sillion de divison**) ;
- Chaque nouvelle cellule, les chromosomes se décondensent et deviennent à nouveau de la chromatine diffue ;
- L'enveloppe nucléaire se reforme, le nucléole se reforme ;
- Le fuseau mitotique disparait.



- Conséquences génétiques du cycle cellulaire

Au départ d'une cellule, le cycle cellulaire en produit deux qui contiennent la même information génétique que la cellule dont elles sont issues. Elles sont génétiquement identiques parce que la synthèse d'ADN pendant la phase S crée une copie exacte de chaque molécule d'ADN, produisant ainsi deux chromatides sœurs génétiquement identiques.

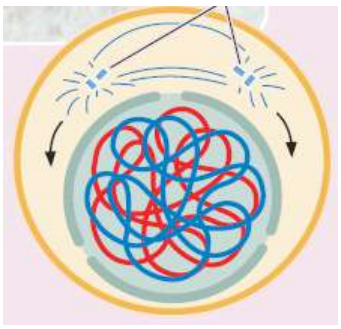
3.2. Méiose et passage de l'état diploïde à l'état haploïde

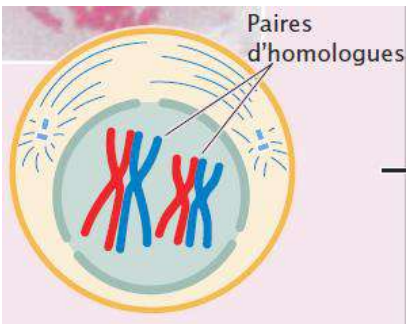
La méiose est un type particulier de division cellulaire qui a lieu au cours de la **reproduction sexuée**. Elle implique 2 divisions nucléaires successives avec 1 seul cycle de réplication de l'ADN ce qui produit 4 cellules filles haploïdes à partir d'une cellule initiale diploïde.
La méiose réduit la quantité du matériel génétique (nombre de chromosomes) de moitié, elle produit des **gamètes** dotés d'un ensemble **haploïde** de chromosomes.

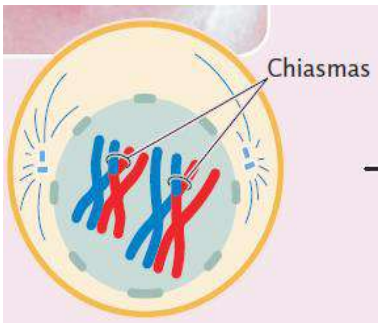
Elle est précédée d'une interphase qui comprend des stades G1, S et G2. La méiose comprend deux processus distincts, la *méiose I* et la *méiose II*, qui comprennent chacun une division cellulaire. La première division, est appelée division **réductionnelle** parce qu'elle réduit de moitié le nombre de chromosomes. La seconde division, est appelée division **équationnelle**.

3.2.1. Première division de méiose

Prophase I
La chromatine s'enroule et se condense ;
Les membres de chaque paire de chromosomes homologues s'apparient ;
Un processus d'échange (**crossing-over**), survient entre les homologues appariés ;







Les chromosomes homologues s'apparient et entrent en **synapsis (chiasmas)**, une association latérale très étroite. Chaque paire de chromosomes homologues en synapsis contient quatre chromatides et est appelée un **bivalent** ou une **tétrade**.

Cette phase est divisée en plusieurs sous-phases : leptotène, zygotène, pachytène, diplotène et diacinèse (figure 4).

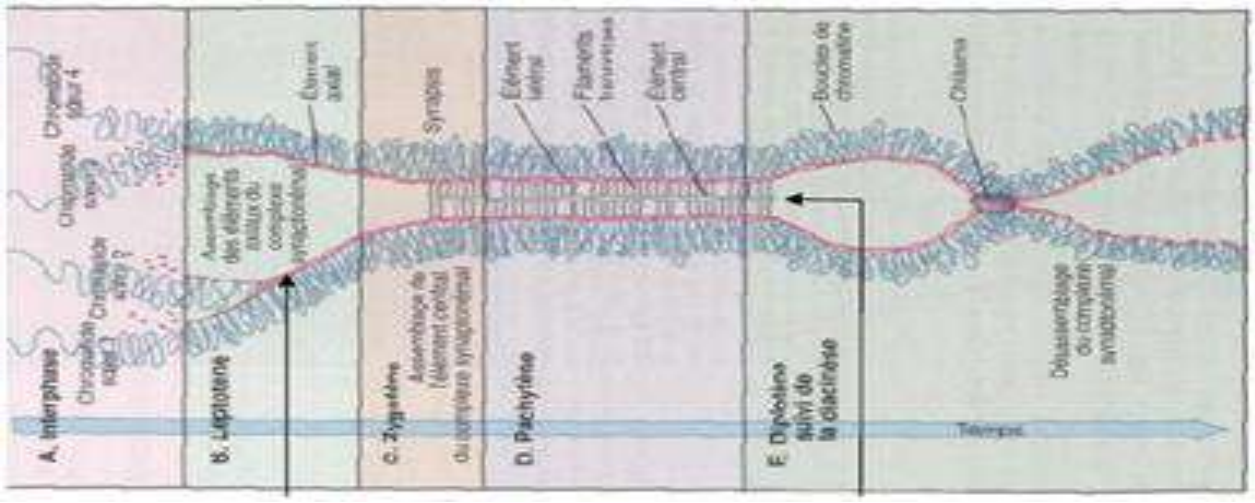
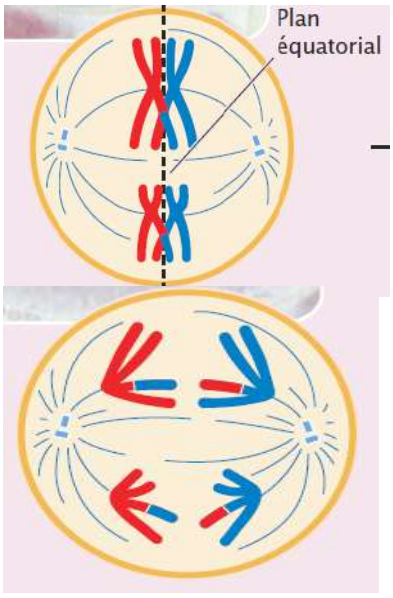


Figure 4. Appariement et séparation des homologues au cours de la prophase I

Leptotène: les 2 chromatides sœurs se condensent et leurs boucles de chromatine s'étendent chacune à partir d'un axe protéique commun.
Zygotène: le complexe synaptonémal ou synapsis (association intime des chromosomes homologues) commence à s'assembler.
Pachytène: l'association devient totale. Diplotène: le complexe se dissocie.

- Métaphase I

Alignement des tétrades sur la plaque métaphasique ;
Les chiasmas terminaux de chaque tétrade sont visibles et apparaissent comme le seul facteur maintenant ensemble les chromatides non sœurs ;
La moitié de chaque tétrade migre à l'un des deux pôles de la cellule de façon aléatoire et l'autre moitié migre au pôle opposé.

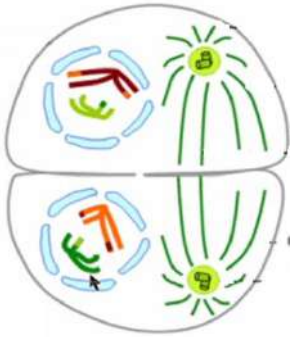


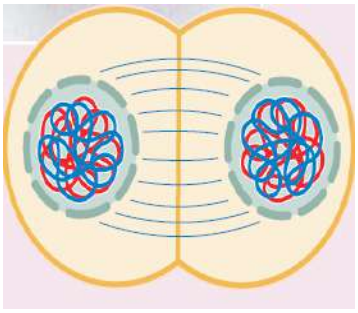
- Anaphase I

Séparation des chromosomes homologues. La moitié de chaque tétrade (une paire de chromatides sœurs, appelée **diade**) migre vers chaque pôle de la cellule.
Si des crossing-over n'avaient pas eu lieu durant la prophase I, chaque diade à chaque pôle serait composée de chromatides paternelles ou maternelles ;
Les échanges générés par crossing-over conduisent à la création de chromatides mosaïques d'origine maternelle et paternelle.

- Télophase I

Formation d'une membrane nucléaire au tour des diades ;
Le fuseau se dégrade et les chromosomes se relâchent. Les cellules entrent alors en **prophase II**.



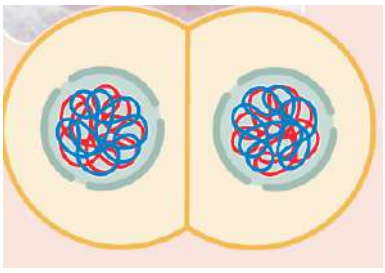


3.2.2. Deuxième division de méiose

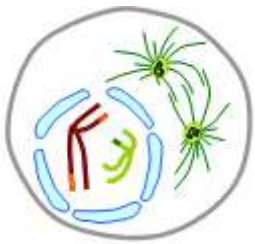
Chaque gamète (ou spore) doit recevoir une seule chromatide de chaque tétrade qui a été formée.

Prophase II

Chaque diade est composée d'une paire de chromatides sœurs liées par un même centromère. Les chromosomes se recondensent, le fuseau se reforme, et l'enveloppe nucléaire se dégrade à nouveau.

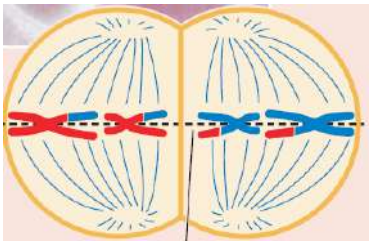




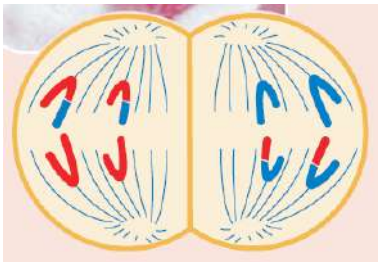


Métaphase II

Les centromères se positionnent au niveau du plan équatorial.



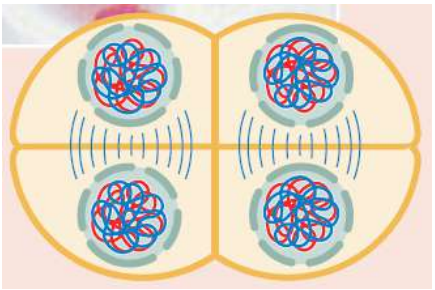
Anaphase II

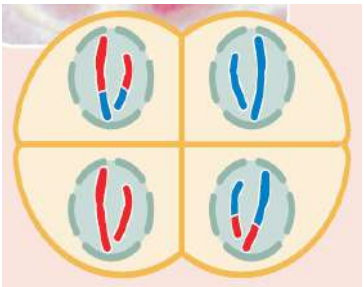


Division des centromères et traction des chromatides sœurs de chaque diade aux pôles opposés.

Télophase II

Un membre de chaque paire de chromosomes homologues à chaque pôle. Chaque chromosome est appelé **monade**.
Après la cytocinèse, quatre gamètes haploïdes sont produits. Si le crossing-over a lieu, chaque monade possède une combinaison du matériel génétique de la mère et du père.





3.2.3. Les conséquences de la méiose

En méiose quatre cellules sont issues de chaque cellule originale. Le nombre de chromosomes est réduit de moitié : les cellules produites par méiose sont haploïdes et différent génétiquement entre elles, ainsi que de la cellule dont elles sont issues.

Ces différences génétiques entre cellules résultent de **deux processus caractéristiques de la méiose. Le premier** est le **crossing-over** qui a lieu pendant la prophase I : échange de gènes entre chromatides non-sœurs (chromatides de chromosomes homologues différents). Après que le crossing-over ait eu lieu, les chromatides sœurs peuvent ne plus être identiques. Le crossing-over est la base de la **recombinaison intrachromosomique** qui crée de nouvelles combinaisons d'allèles sur une chromatide (figure 5).

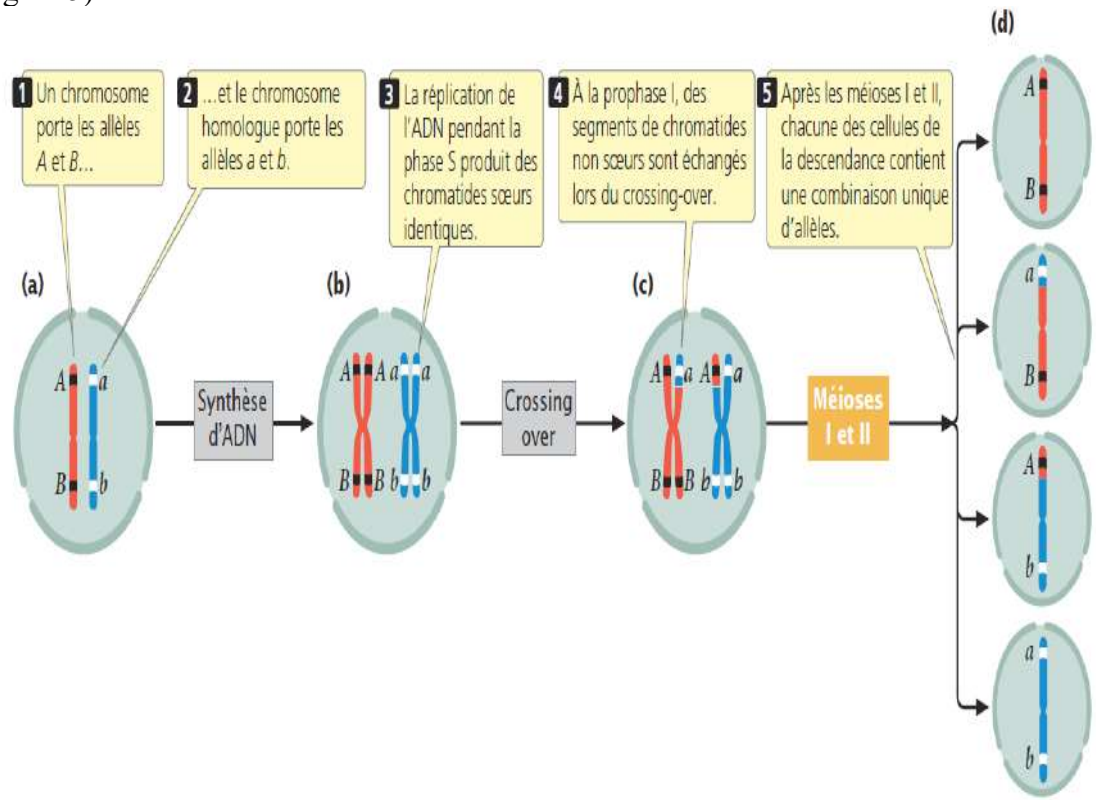


Figure 5. Crossing-over source de variation génétique

Le deuxième processus de la méiose est le **brassage interchromosomique** qui contribue à la variation génétique, il résulte de la **distribution aléatoire des chromosomes à l'anaphase I** (*assortiment indépendant*), après leur alignement aléatoire à la métaphase I.

Exemple: Pour 2n = 6, 2^n génotypes possibles de gamètes c.à.d. 2^3 = 8 génotypes possibles (figure 6).

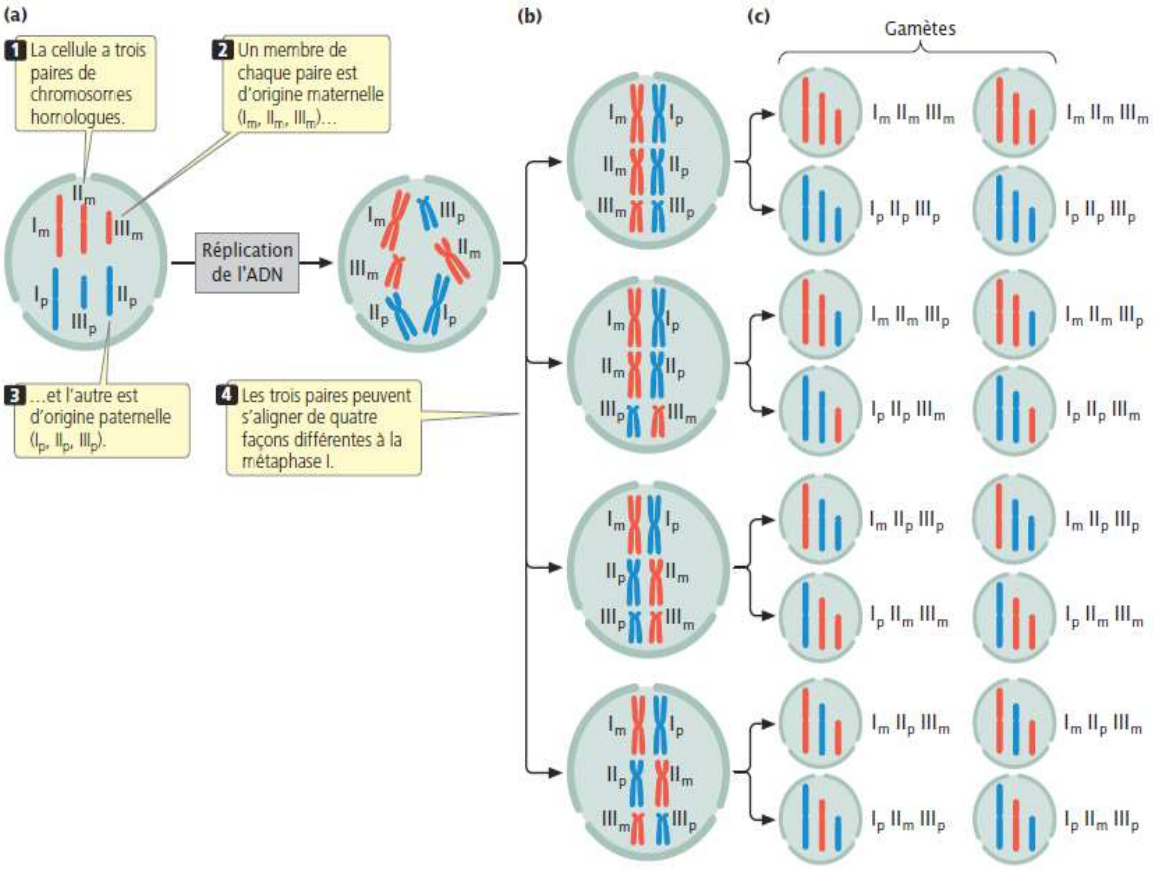


Figure 6. Distribution aléatoire des chromosomes en méiose

Chez l'homme, la séparation aléatoire des chromosomes homologues peut générer 8 388 608 combinaisons différentes de chromosomes.

Développement des gamètes mâles et femelles
Il existe certaines différences entre la production de gamètes mâles (spermatogenèse) et la production de gamète femelles (ovogenèse) (figure 7).

Les spermatogonies peuvent effectuer des cycles mitotiques répétés et produire des spermatogonies supplémentaires. Une spermatogonie (2*n*) peut entrer en prophase I, devenant un spermatocyte primaire. Chaque spermatocyte primaire (2*n*) complète la méiose I, produisant deux spermatocytes secondaires (1*n*) qui effectuent la méiose II, produisant chacun deux spermatides haploïdes. Maturation des spermatides en spermatozoïdes

Les ovogonies (2n) peuvent soit effectuer plusieurs cycles successifs de mitose, produisant des ovogonies supplémentaires, soit entrer en prophase I et devenir des ovocytes primaires (2n). Chaque ovocyte primaire complète la méiose I, produisant un grand ovocyte secondaire (1n) et un corps polaire plus petit, qui se dégrade. L'ovocyte secondaire complète la méiose II, produisant un ovule et un second corps polaire, qui se dégrade aussi.

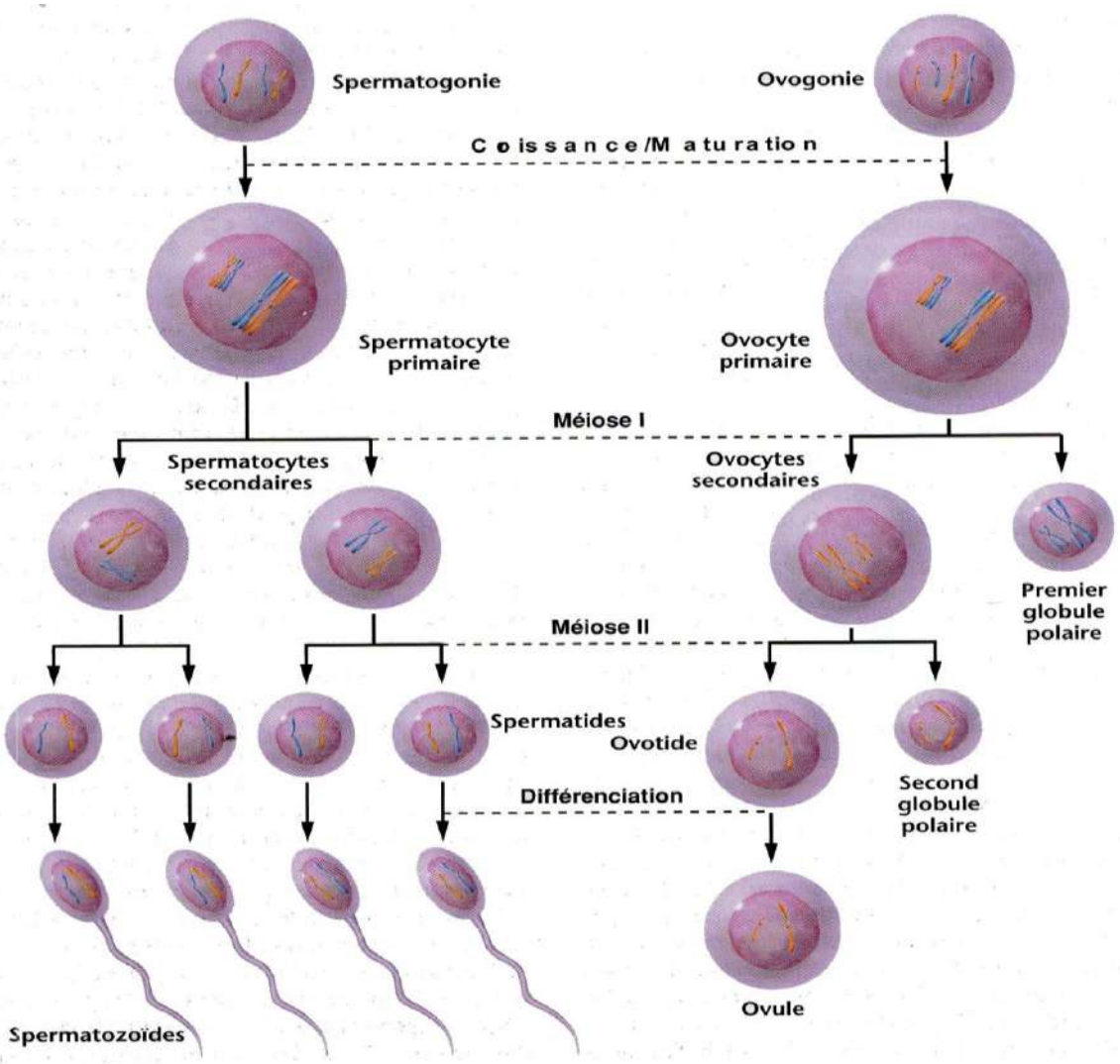


Figure 7. Spermatogenèse et ovogenèse de cellules animales

Chapitre IV. Génétique des diploïdes

Définitions
Gène. Unité physique fondamentale d'hérédité dont l'existence peut être confirmée par les variants alléliques et qui occupe un locus chromosomique spécifique. Séquence d'ADN codant un polypeptide.

Allèle. L'une des versions d'un gène, qui se distingue ou non par ses effets phénotypiques. Dans une cellule diploïde, chaque gène aura deux allèles, chacun occupant la même position (locus) sur des chromosomes homologues.

Génome. Patrimoine génétique d'un organisme, comprenant l'ensemble de ces gènes.

Génotype. Constitution allélique ou génétique spécifique d'un organisme ; souvent, composition allélique d'un gène ou d'un nombre de gènes limités.

Phénotype. Propriétés observables d'un organisme qui sont contrôlées génétiquement.
Homozygote.

Hétérozygote. Individu avec des allèles différents à un ou plusieurs loci. Ces individus produisent des gamètes différents et ne constituent donc pas des lignées pures.

Lignée pure. Ensemble d'individus homozygotes apparentés possédant tous le même caractère.

Homozygote. Individu portant des allèles identiques à un ou plusieurs loci. Ces individus produiront des gamètes identiques et constituent donc des lignées pures.

Hérédité. Transmission d'un caractère d'une génération à l'autre. Le caractère est un attribut phénotypique observable d'un organisme.

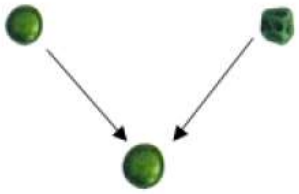
4.1. Monohybridisme et transmission d'un caractère biologique d'une génération à l'autre

Monohybridisme. Croisement de souches variant pour un seul caractère, réalisé entre individus de deux souches parentales pures présentant chacune l'un des deux phénotypes possible du caractère.

On observe d'abord la 1ère génération issue de ce croisement, puis on considère les descendants issus de l'autofécondation des individus de cette 1ère génération. Mendel a travaillé sur le pois (*Pisum sativum*), plante autogame.

Le croisement entre deux souches pures de pois, l'une à aspect lisse, l'autre ridé.

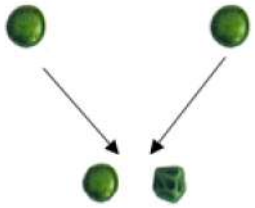
Parents : [lisse] x [ridé]



F1 100 % [Lisse]

Les graines de la 1ère génération sont lisses, le caractère lisse est dominant, le caractère ridé est récessif (dominé).

F1 x F1 : autofécondation [lisse] x [lisse]



F2 : 3/4 [Lisses], 1/4 [ridé]

Nomenclature: Lisse, r^+
ridé, r

Parents : r^+/r^+ x r/r

Gamètes : (r^+) (r)

F1 : r^+/r 100% hybride

F1 x F1 : Phénotype : $[r^+]$ x $[r^+]$
Génotypes : r^+/r x r^+/r

Gamètes :1/2 (r^+) et 1/2 (r)

F2 : 1/4 r^+/r^+, 1/2 r^+/r, 1/4 r/r

Tableau de croisement des gamètes de Punnett : ségrégation entre deux allèles

F1 / F1	r^+	r
r^+	r^+/r^+	r^+/r
r	r^+/r	r/r

F2 : 3/4 $[r^+]$ lisse

1/4 [r] ridé

Les lois de la génétique Mendélienne sur la transmission des gènes
Première loi : loi d'uniformité des hybrides de première génération. Le phénotype en F1 est celui de l'un des deux parents.

Deuxième loi: loi de pureté des gamètes. Les facteurs héréditaires (gènes) se séparent dans les gamètes en proportions égales (50/50). Un gamète ne contient qu'un seul allèle.

Test cross ou test de croisement
L'organisme de phénotype dominant, mais de génotype inconnu, est croisé avec un individu homozygote de phénotype récessif.

Homozygote : r^+r^+	Hétérozygote: r^+r
Génotypes : r^+/r^+ x r/r Gamètes : r^+ r	Génotypes : r^+/r x r/r Gamètes: r^+ et r r
100% [r^+]	50% [r^+], 50% [r]

4.2. Prolongements de la génétique mendélienne

4.2.1. Dominance incomplète

Aucun allèle ne domine l'autre. La présence des deux allèles produit un phénotype intermédiaire. Exemple : belle de nuit ou Merveille du Pérou

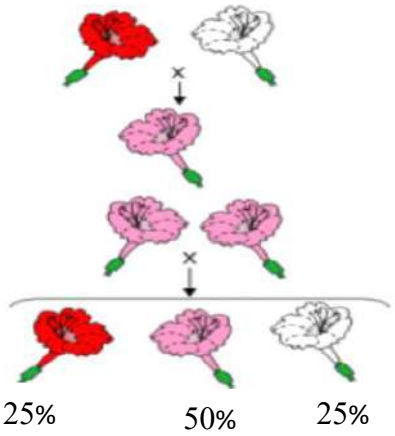
Fleurs rouges : R. Fleurs blanches : B

Parents [R/R] x [B/B]

F1 100% rose [R/B]

F1 x F1

F2



F1 x F1	B 0,5	R 0,5
B 0,5	B/B [B]	B/R [rose]
R 0,5	B/R [rose]	R/R [R]

4.2.2. Codominance

L'influence des deux allèles chez l'hétérozygote est manifeste. Ils s'expriment avec la même intensité.

Exemple. Les groupes sanguins

Chez l'homme, une glycoprotéine transmembranaire est présente à la surface des hématies, elle agit comme un antigène natif (2 variantes: M et N), elle est gouvernée par le gène L**.** Les deux protéines diffèrent dans leur séquence en acides aminés et dans leur degré de glycosylation. Le système MN est sous le contrôle d'un locus autosomique situé sur le chromosome 4, comportant deux allèles nommés L^M et L^N. les êtres humains étant diploïdes, trois combinaisons sont possibles, chacune générant un type sanguin distinct :

Génotype	Phénotype
$L^M L^M$	[M]
$L^M L^N$	[MN]
$L^N L^N$	[N]

4.2.3. Polyallélisme

Le nombre d'allèle existant pour un gène n'est pas nécessairement limité à deux. Quand trois allèles ou plus sont mis en évidence pour le même gène, on parle d'allèles multiples. Le système sanguin ABO est caractérisé par la présence d'antigènes à la surface des hématies. Les antigènes A et B sont sous le contrôle d'un gène situé sur le

chromosome 9. La combinaison d'allèles dans le système ABO présente une transmission codominante.

Génotype	Antigène	Phénotype
I^AI^A	A	[A]
I^AI^O	A	
I^BI^B	B	[B]
I^BI^O	B	
I^AI^B	AB	[AB]
I^OI^O	Aucun des deux	[O]

Le I est choisi pour isoagglutinogène. Les allèles I^A et I^B sont dominants vis-à-vis de l'allèle I^O et codominants l'un par rapport à l'autre.

Exercice d'application.
Le gène de la couleur du pelage chez le lapin présente 4 allèles occupant le même locus.
C : sauvage, Cch : chinchilla, Ch : himalayen, c : albinos, par ordre de dominance.
Une cage à lapins contient une femelle himalayen et deux mâles, l'un albinos, l'autre chinchilla. La femelle a 8 petits : 3 himalayens, 4 chinchilla, 1 albinos.

- Lequel des deux mâles est le parent des petits, et quels sont les génotypes du parent femelle et des petits ?

4.2.4. Allèle létal
Les mutations perte de fonction qui génèrent un produit génique non fonctionnel peuvent parfois être tolérées à l'état hétérozygote. Une mutation de ce genre se comporte comme un allèle létal récessif et les individus homozygotes pour cet allèle récessif ne survivront pas.

Exemple : chat sans que de l'ile de Man.
L'allèle M résulte en l'absence totale de queue, il domine l'allèle normal m.

4.3. Dihybridisme
Croisement impliquant simultanément deux caractères, donc deux paires d'allèles. Les gènes peuvent être liés ou indépendants.

4.3.1. Gènes indépendants
Une variété pure de pois portant des graines jaunes et lisses est croisée avec une variété portant des graines vertes et ridées.

Parents : [jaune, lisse] x [vert, ridé] ⟶ F1 100% [jaune, lisse]

Nomenclature: jaune et lisse dominants: v^+ et r^+
vert et ridé récessifs : v et r

Parents : $v^+/v^+\ r^+/r^+$ x $v/v\ r/r$

Gamètes : v^+r^+ vr

F1 : 100% $v^+/v\ r^+/r$ jaune et lisse ($1^{ère}$ loi de Mendel).

F1 x F1.

F1 / F1	v^+r^+ 0,25	v^+r 0,25	vr^+ 0,25	vr 0,25
v^+r^+ 0,25	$\frac{v^+}{v^+}\ \frac{r^+}{r^+}$	$\frac{v^+}{v^+}\ \frac{r^+}{r}$	$\frac{v^+}{v}\ \frac{r^+}{r^+}$	$\frac{v^+}{v}\ \frac{r^+}{r}$
v^+r 0,25	$\frac{v^+}{v^+}\ \frac{r^+}{r}$	$\frac{v^+}{v^+}\ \frac{r}{r}$	$\frac{v^+}{v}\ \frac{r^+}{r}$	$\frac{v^+}{v}\ \frac{r}{r}$
vr^+ 0,25	$\frac{v^+}{v^+}\ \frac{r^+}{r^+}$	$\frac{v^+}{v^+}\ \frac{r^+}{r^+}$	$\frac{v^+}{v}\ \frac{r^+}{r^+}$	$\frac{v^+}{v}\ \frac{r^+}{r^+}$
Vr 0,25	$\frac{v^+}{v}\ \frac{r^+}{r}$	$\frac{v^+}{v}\ \frac{r}{r}$	$\frac{v}{v}\ \frac{r^+}{r}$	$\frac{v}{v}\ \frac{r}{r}$

F2 :
9/16 jaune lisse [v^+r^+]
3/16 jaune ridé [v^+r]
3/16 vert lisse [$v\ r^+$]
1/16 vert ridé [vr]

Il y'a production de 4 types de gamètes avec une fréquence de 0,25 pour chaque type de gamète (parentaux et recombinés) : les gènes sont indépendants.

Les deux allèles de chaque gène se répartissent au hasard et indépendamment dans les gamètes : assortiment indépendant.

Troisième loi : la ségrégation indépendante des caractères héréditaires. La ségrégation est aléatoire et obéit aux règles statistiques.

Test cross
Le croisement de pois à graines jaunes et lisses avec des pois à graines vertes et ridées, donne 4 phénotypes à la descendance : jaune lisse, jaune ridé, vert lisse et vert ridé.

Le parent récessif [vr] présente un génotype v/v r/r, il produit un seul type de gamète vr qui n'intervient pas dans le phénotype de la descendance.

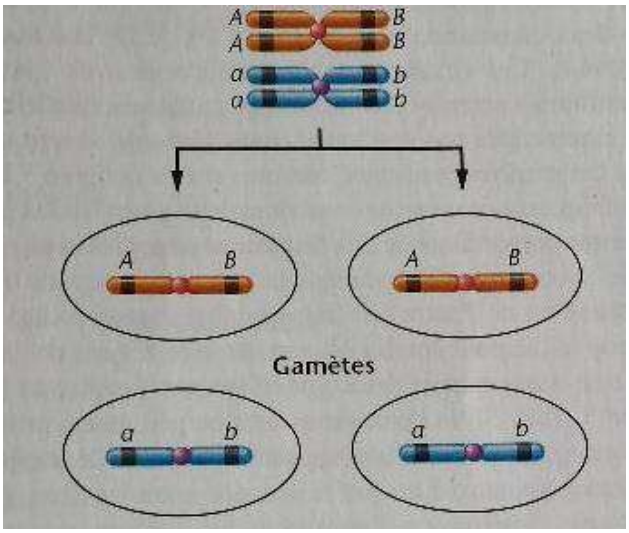
Le parent dominant est hétérozygote $v^+/v\ r^+/r$, il produit 4 types de gamètes v^+r^+, v^+r, vr^+, vr à une fréquence de 0,25.

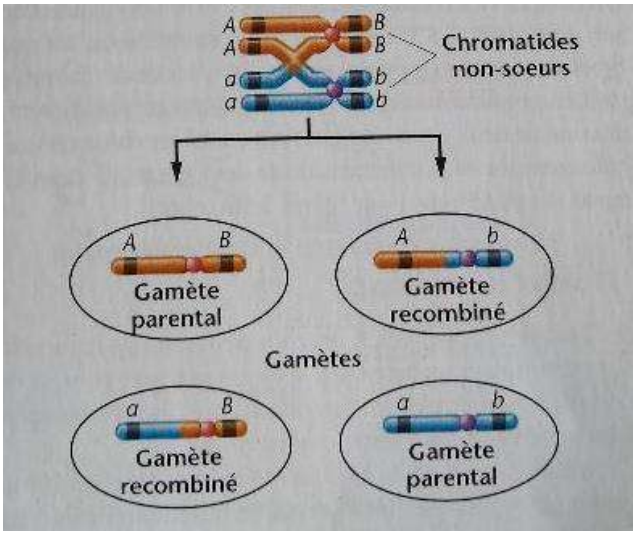
	v^+r^+	v^+r	vr^+	vr
Vr	$v^+/\ v\ r^+/\ r$	$v^+/\ v\ r/\ r$	$v/\ v\ r^+/\ r$	$v/\ v\ r/\ r$

Les fréquences phénotypiques = fréquences gamétiques de l'individu hétérozygote

La fréquence des phénotypes parentaux= fréquence des phénotypes recombinés (résultat du brassage interchromosomique) = 25% [$v^+\ r^+$] + 25% [v r] = 25% [v^+ r] + 25% [$v\ r^+$]

4.3.2. Gènes liés
Les gènes d'un même chromosome sont dit *liés physiquement*. Ils ne ségrégent pas de manière indépendante, les allèles de tous les loci d'un même chromosome devraient être transmis comme un seul bloc durant la formation des gamètes. Cependant, un crossing-over peut avoir lieu et aboutit à un réassortiment ou recombinaison des gènes entre chromosomes homologues.





Soit un croisement entre deux races pures de lapins, différents par deux couples d'allèles, l'un à pelage angora et de couleur uniforme, l'autre à poils courts et dont la robe est panachée de blanc. Les hybrides de 1ere génération (F1) ont tous les poils courts et la robe panachée. Ces hybrides se fécondent entre eux et donnent naissance à une génération F2 qui se répartit comme suit : panachés poils courts = 502, panaché angora = 16, uniforme angora = 166, uniforme poils courts = 18.

Interprétation

Croisement
Phénotype des parents $[a^+\ u^+]$ X $[a\ u]$

Génotype des parents $\frac{a^+\ u^+}{a^+\ u^+}$ $\frac{a\ u}{a\ u}$

Gamètes $(a^+\ u^+)$ $(a\ u)$

F1 : 100% $[a^+\ u^+]$ $\frac{a^+\ u^+}{a\ u}$

En F2, les résultats ne sont pas conformes à la loi de ségrégation indépendante de deux gènes. L'homozygote récessif [a u] présente une fréquence de 0,23 (166/702) ≠ 0,06(1/16).

Fréq [a u] = fréq $(a\ u)$ X fréq $(a\ u)$

Fréq $(a\ u)$ = $\sqrt{\text{Fréq [a u]}}$ = $\sqrt{166/702} = 0,48 \neq 0,25$

Les deux gènes a^+/a et u^+/u sont liés ; portés par le même chromosome.

Fréq des gamètes parentaux + fréq des gamètes recombinés = 1

Fréq $(a\ u)$ = fréq $(a^+\ u^+)$ gamètes parentaux

Pour les gamètes recombinés : fréq $(a\ u^+)$ = fréq $(a^+\ u)$ = 1- (2x0,48)/2 = 0,02

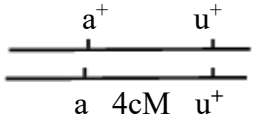
Distance génétique
Le nombre de crossing-over entre deux gènes d'un même chromosome est proportionnel à la distance entre ces deux gènes : c'est la distance génétique. Le pourcentage de gamètes recombinés varie en fonction du couple de gènes considéré. Cette relation est à la base de la constitution des cartes chromosomiques indiquant les localisations des gènes sur les chromosomes.

La distance est calculée comme suit :

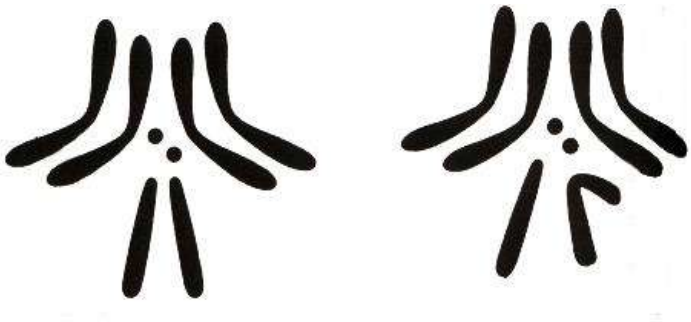
1% de recombinaison = 1 unité de recombinaison = 1 centiMorgan (cM)

Dans notre exemple : d (a^+/a, u^+/u) = %R = (2 x 0,02) x 100 = 4 cM

Carte génétique (carte factorielle)
Le calcul de la distance génétique permet de localiser les gènes sur le chromosome. Dans notre exemple :



4.3.2.1 Cas de la drosophile : (Thomas Morgan, 1910)
La drosophile ou mouche de vinaigre (2n=8). Le mâle est hétérogamétique (XY), la femelle est homogamétique (XX).



On croise deux souches de drosophiles une sauvage aux ailes longues et corps gris et l'autre mutante aux ailes vestigiales et corps ebony (noir). Les F1 sont tous hybrides aux ailes longues et corps gris (1ère loi de Mendel).

On croise des mâles F1 avec des femelles mutantes, on obtient 598 [vg+ eb+] et 602 [vg eb].
On croise des femelles F1 avec des mâles mutants, on obtient 451 [vg+ eb+], 247 [vg+ eb], 252 [vg eb+] et 450 [vg eb].

Interprétation
Mâle F1 x femelle mutante : il s'agit d'un test cross

Il y'a apparition de deux phénotypes, donc le mâle est hétérozygote, il produit 2 types de gamètes (type parental) avec une fréquence de 50% chacun. La femelle produit un

seul type de gamète. Lors de la formation des gamètes le mâle de la drosophile ne fait pas de crossing-over : l**iaison totale des gènes.**

♀ / ♂	vg eb	Fréquence phénotypique
Vg^+ eb^+	$\frac{vg+\ eb+}{vg\ eb}$	598/1200 = 0,5
vg eb	$\frac{vg\ eb}{vg\ eb}$	602/1200 = 0,5

Femelle F1 x mâle mutant : il s'agit d'un test cross
Il y a apparition de 4 phénotypes, la femelle est hétérozygote, elle produit 4 types de gamètes (deux recombinés et deux parentaux) par contre le mâle est homozygote et produit un seul type de gamète.

♂ / ♀	vg eb	Fréquence phénotypique
vg+ eb+ 0,25	$\frac{vg+\ eb+}{vg\ eb}$	451/1400 = 0,32
vg+ eb 0,25	$\frac{vg+\ eb}{vg\ eb}$	247/1400 = 0,18
vg eb+ 0,25	$\frac{vg\ eb+}{vg\ eb}$	252/1400 = 0,18
vg eb 0,25	$\frac{vg\ eb}{vg\ eb}$	450/1400 = 0,32

Les gamètes vg^+ eb et vg eb^+ sont produits par le brassage intra-chromosomique.

La femelle peut subir un crossing-over puisqu'elle présente une **liaison partielle des gènes**.

Remarque. Il existe une relation entre la fréquence des gamètes recombinés et la distance génétique qui sépare les gènes, qui a été définit par Morgan ; **1% de recombinaison = 1 cM.** Cette fréquence permet d'établir la carte génétique et l'unité de distance est **C**enti-Morgan : CM

Distance = fréquences des gamètes recombinés

4.3.2.2. Position trans des gènes

Un individu double hétérozygote pour deux gènes liés peut avoir deux constitutions suivant la position des allèles. Quand les deux allèles dominants sont sur le même chromosome et les deux allèles récessifs sont sur le chromosome homologue, la liaison est dite Cis. Par contre, si chaque chromosome porte un allèle dominant à l'un des deux loci et un allèle récessif à l'autre, la liaison est dite en Trans.

Exercice d'application

Chez la drosophile l'allèle corps black (b) et l'allèle ailes vestigiales sont situés sur le même chromosome et distants de 30 centimorgans. On réalise un croisement entre 2 souches pures : les femelles sont «black» aux ailes normales et les mâles ont des ailes vestigiales et le corps gris. Les individus F1 issus de ce croisement sont à nouveau croisés entre eux. La F2 comprend 1300 descendants.

1- Donnez le tableau de croisement et la fréquence des gamètes.

2- Combien de classes phénotypiques prévoit-on ? Quel est le nombre de chacune?

(b et vg) sont des allèles récessifs.

Croisement : [b vg+] x [b+ vg]

$$\frac{b\ vg+}{b\ vg+} \quad \frac{b+\ vg}{b+\ vg}$$

F1 : $\frac{b\ vg+}{b+\ vg}$ phénotype : [b+ vg+]

F1 x F1 $\Longrightarrow$ $\frac{b\ vg+}{b+\ vg}$ x $\frac{b\ vg+}{b+\ vg}$

- Liaison partielle chez la femelle : 4 types de gamètes : 2 P { b vg+ 35% = 0,35 ; b+ vg 35% = 0,35 }
  2 recombinés (R) { b vg 15% = 0,15 ; b+ vg+ 15% = 0,15 }

- Liaison absolue chez le mâle : 2 types de gamètes de type P { b vg+ 50% ; b+ vg 50% }

d (b-vg) = % recombinaison (gamètes recombinés)

d (b-vg) = 30%

- % R = 2 x fréq gamètes R x 100

Fréq gamètes R = 30/100 x 2 = 0,15

Fréq gamètes P = 1 – 2 (0,15) = 0,7, chaque gamète P à une fréquence de 0,35

Tableau de croisement (Grille de Punnet)

♂ \ ♀	b+ vg (0,35)	b vg+ (0,35)	b vg (0,15)	b+ vg+ (0,15)
b+ vg (0,5)	$\frac{b+\ vg}{b+\ vg}$ [b+ vg] 0,175	$\frac{b\ vg+}{b+\ vg}$ [b+ vg+] 0,175	$\frac{b\ vg}{b+\ vg}$ [b+ vg] 0,075	$\frac{b+\ vg+}{b+\ vg}$ [b+ vg+] 0,075
b vg+ (0,5)	$\frac{b+\ vg}{b\ vg+}$ [b+ vg+] 0,175	$\frac{b\ vg+}{b\ vg+}$ [b vg+] 0,175	$\frac{b\ vg}{b\ vg+}$ [b vg+] 0,075	$\frac{b+\ vg+}{b\ vg+}$ [b+ vg+] 0,075

[b+ vg+] = 0,175 x 2 + 0,075 x 2 = 0,5

[b+ vg+] = 0,5 x 1300 = 650 individus

[b+ vg] = 0,175 + 0,075 = 0,25 [b+ vg]= 0,25 x 1300 = 325 individus
[b vg^+] = 0,175 + 0,075 = 0,25 [b vg^+] = 0,25 x 1300 = 325 individus

4.3.3. Gènes liés au sexe chez la drosophile

On croise une souche de drosophile sauvage aux yeux rouges avec une drosophile mutée aux yeux blancs (W : white), le gène est porté par le chromosome X et la couleur rouge est dominante sur la couleur blanche.

1er croisement : femelle mutante [W] x mâle sauvage [W^+]

♀ / ♂	X^w frq= 1
X^{w+} 0,5	$\frac{X^{w+}}{X^w}$ [w^+]
Y 0,5	$\frac{X^w}{Y}$ [w]

50% ♀ [w^+]
50% ♂ [w]

2ème croisement : femelle sauvage [W^+] x mâle mutant [W] (croisement réciproque)

♀ / ♂	X^{w+} frq= 1
X^w 0,5	$\frac{X^{w+}}{X^w}$ [w^+]
Y 0,5	$\frac{X^{w+}}{Y}$ [w^+]

100% ♀ et ♂ [w^+]

Le croisement réciproque ne donne pas des résultats identiques.

3ème croisement : femelle F1 x mâle mutant

♀ / ♂	X^{w+} 0,5	X^w 0,5
X^w 0,5	$\frac{X^{w+}}{X^w}$ [w^+]	$\frac{X^w}{X^w}$ [w]
Y 0,5	$\frac{X^{w+}}{Y}$ [w^+]	$\frac{X^w}{Y}$ [w]

25% ♀ [w^+]
25% ♀ [w]
25% ♂ [w^+]
25% ♂ [w]

Les gènes sont localisés sur le segment différentiel de X, cette hérédité se transmet de la mère à ses filles et fils avec la même fréquence et du père à ses filles uniquement.

4.3.4. Quelques exemples chez l'Homme

4.3.4.1. Hérédité liée au chromosome X chez l'homme.

Maladies récessives. Elles sont plus fréquentes chez les hommes (hémizygotes), elles ne se manifestent chez les femmes qu'a l'état homozygote. Les femmes hétérozygotes ne sont pas atteintes, elles sont dites conductrices ou porteuses.

Exemple 1: Le daltonisme

Caractérisé par la non-discrimination entre le rouge et le vert. (d+) vision normale, (d) daltonien.

Une mère dont la vision est normale mais conductrice (X^{d+} X^{d}) et un père daltonien (X^{d} Y) peuvent avoir : une fille daltonienne et un garçon daltonien.

	X^{d+}	X^{d}
X^{d}	X^{d+} X^{d}	X^{d} X^{d}
Y	X^{d+} Y	X^{d} Y

4.3.4.2. Maladies dominantes

Trait porté par des gènes du chromosome X qui se manifeste aussi bien chez les hommes hémizygotes que chez les femmes hétérozygotes. Très rare.

Transmission à 100% père atteint vers fille et 0% père atteint vers fils. Transmission à 50% de la mère atteinte vers fille ou fils.

Exemple: Rachitisme résistant à la vitamine D (gène récepteur de la vitD)
il se traduit par déficience en vitamine D entrainant la formation d'os fragiles qui se courbent. Les sujets atteints n'ont pas de récepteurs de la vitamine D, et donc ne peuvent pas être soignés par les apports en vitamine D.

4.3.4.3. Transmission influencée par le sexe

Des gènes autosomiques sont responsables de l'existence de phénotypes contrastés, l'expression de ces gènes est influencée par des hormones et l'âge (mécanisme biochimique complexe). Trait mendélien autosomique dominant chez l'homme et récessif chez la femme.

Exemple: La calvitie

Génotype	Phénotypes	
	Femelle	Mâles
BB	[chauve]	[chauve]
Bb	[non chauve]	[chauve]
bb	[non chauve]	[non chauve]

Chapitre V. Synthèse protéique

L'expression des gènes est le processus moléculaire et cellulaire consistant à convertir la séquence d'ADN des gènes en protéines fonctionnelles. L'information génétique est stockée dans l'ADN selon un code formé de triplets quasi universel.

Les protéines sont les produits finaux de nombreux gènes, leur synthèse se fait via un processus complexe en plusieurs étapes, elle commence par le transfert de l'information génétique stockée dans l'ADN vers l'ARN. La synthèse de l'ARN à partir d'une matrice d'ADN, est appelée **transcription**.

Une fois synthétisé, cet ARN se comporte comme une molécule « messager » portant l'information codée, d'où son nom d'**ARN messager** (**ARNm**). Cet ARN s'associe avec les ribosomes dans lesquels s'effectue le décodage en protéines (traduction) (figure 1).

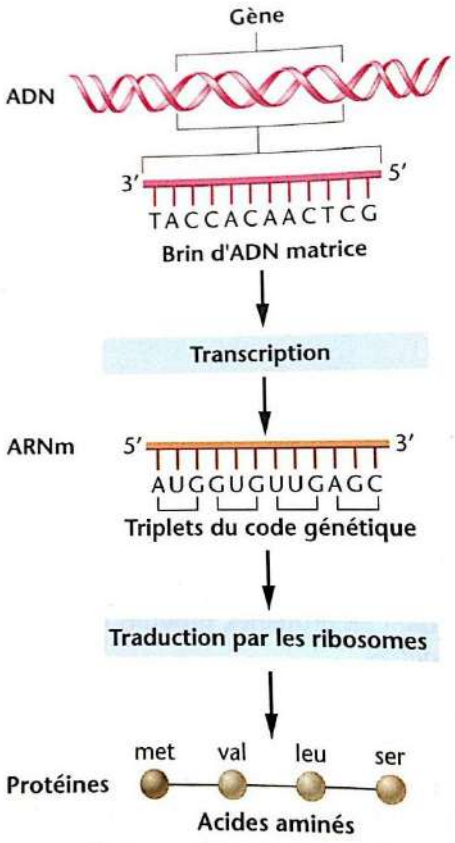


Figure 1 flux de l'information génétique de l'ADN aux protéines via l'ARNm

5.1. La transcription de l'ADN

La transcription repose sur l'activité des ARN polymérases, qui synthétisent l'ARN à partir d'une matrice d'ADN quelle que soit la cellule ; procaryote ou eucaryote. Les ARN polymérases se fixent à des régions d'ADN appelées **promoteurs**, elles catalysent ensuite la polymérisation des ribonucléotides triphosphates précurseurs (ATP, CTP, UTP et GTP) en un mononucléotide monocaténaire (ARNm) dont la séquence est complémentaire du brin d'ADN ayant servi de matrice (**brin transcrit 3′ 5′**).

5′ ---CGTTAACGTAGTCATCGT--- 3′
3′---GCAATTGCATCAGTAGCA--- 5′ brin matrice

5′ --- CGUUAACGUAGUCAUCGU---3′ ARN

Brin codant = brin sens = brin non transcrit. Il a une polarité 5′ 3′
Brin matrice = brin antisens= brin transcrit. Il a une polarité 3′ 5′

Chez les procaryotes, la transcription a lieu dans le cytoplasme, elle est couplée à la traduction. Chez les eucaryotes elle se déroule dans le noyau. La transcription et la maturation consécutive de ses produits primaires sont assurées par trois types principaux d'acides ribonucléiques (figure 2):

L'ARNm, qui porte les instructions nécessaires à la biosynthèse des protéines ;
L'ARN ribosomal ou ARNr, qui participe en tant que composant du ribosome à la synthèse des protéines ;
L'ARN de transfert ou ARNt, qui « active » les acides aminés pour la synthèse des protéines.

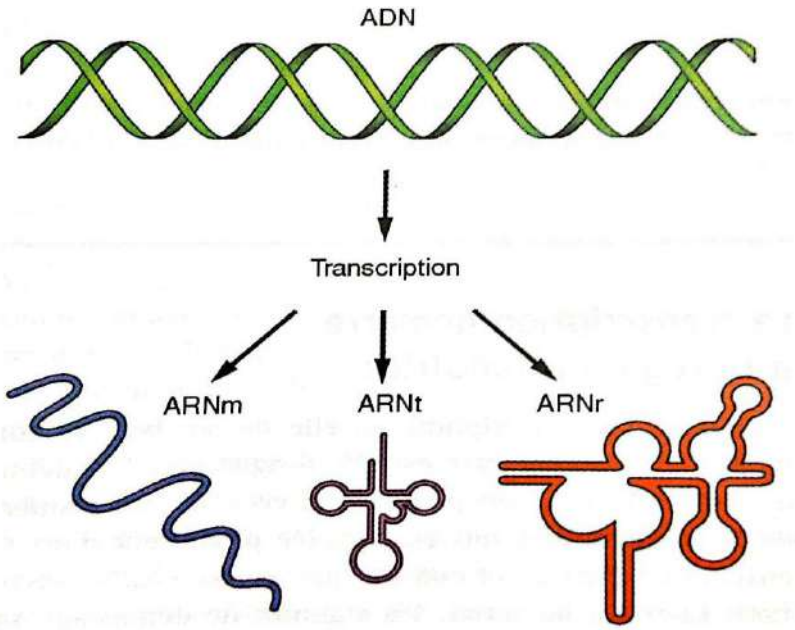


Figure 2 Principaux types d'acides ribonucléiques.

Les bactéries ont une seule ARN polymérase (figure 3.a) qui produit les trois types principaux d'ARN. Les cellules eucaryotes possèdent trois types d'ARN polymérases.

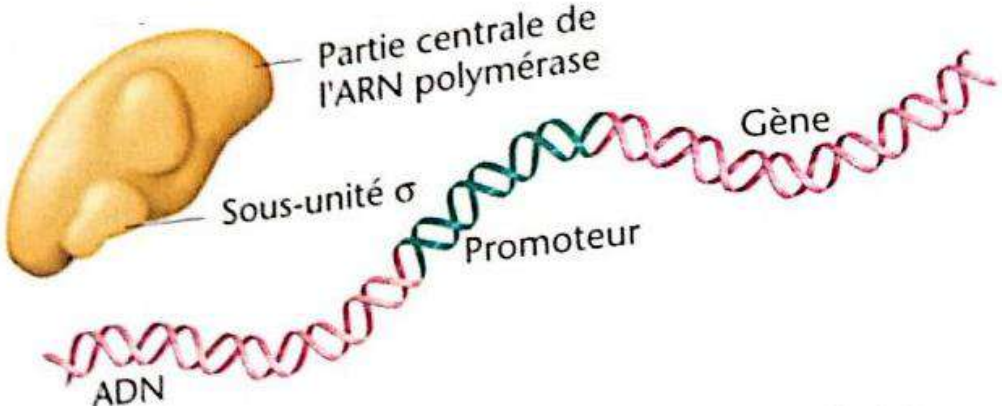


Figure 3.a Transcription chez les procaryotes : composants impliqués

5.1.1. Mécanisme de la transcription.

5.1.1.1. Phase d'initiation

L'ARN polymérase d'E. coli est constituée de sous-unités polypeptidiques désignées par α, β, β', ω, et σ. La forme active de l'enzyme, l'**holoenzyme**, contient les sous-unités $\alpha_2\beta\beta'\sigma$, les polypeptides β et β' constituent le site actif de la transcription (site catalytique). La sous unité σ joue le rôle de régulateur pendant l'initiation de la transcription de l'ARN.

L'ARN polymérase via sa sous-unité σ (sigma) reconnaît la séquence d'ADN spécifique appelée **promoteur** (localisé dans la région 5´ en amont du point de transcription initiale d'un gène) et s'y fixe. Ce qui entraîne l'ouverture de la double hélice, rendant le brin codant (5´ 3´) de la matrice d'ADN accessible à l'action de l'enzyme.

L'ARN polymérase catalyse l'**initiation** ; l'insertion du premier ribonucléotide-5'-triphosphate complémentaire du premier nucléotide du site d'initiation du brin d'ADN (figure 3.b). Elle suit le brin matrice dans le sens 3´ 5´ et synthétise le transcrit toujours dans le sens 5´ 3´.

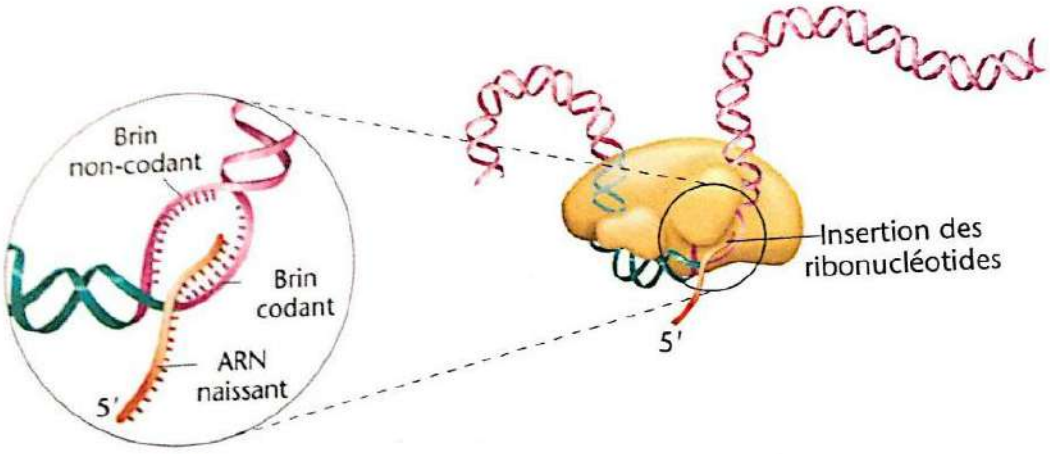


Figure 3.b Liaison du brin d'ADN matrice et initiation de la transcription chez les procaryotes

Un **promoteur** est une séquence d'ADN d'une centaine de nucléotides situé dans la région régulatrice habituellement en amont du gène. Deux séquences consensus (séquence conservée et qui ne varie que très peu entre les espèces) ont été découvertes dans les promoteurs bactériens. L'une, TATATT, est localisée 10 nucléotides en amont du site d'initiation de la transcription (région -10 ou **boîte de Pribnow**). L'autre TTGACA, est localisé 35 nucléotides en amont (région -35).

Chez les eucaryotes, une séquence comparable à celle de la région -10 a été identifiée. Riche en résidus d'adénine et de thymine, appelée **boîte TATA**.

L'ARN nouvellement synthétisé forme un **hétéroduplex** (brin mixte avec l'ADN matrice), sur une courte distance. A l'arrière de l'enzyme, le brin codant déplace l'ARN

naissant du brin matrice, le double brin d'ADN se réassocie, et l'ARN sort du complexe sous forme de simple brin.

5.1.1.2. Phase d'élongation

L'élongation se fait dans le sens 5´ 3´ par formation de liaisons phosphodiester entre les ribonucléotides. La sous-unité σ se dissocie de l'holoenzyme et l'élongation se poursuit sous contrôle de la partie centrale de l'enzyme (figure 3.c).

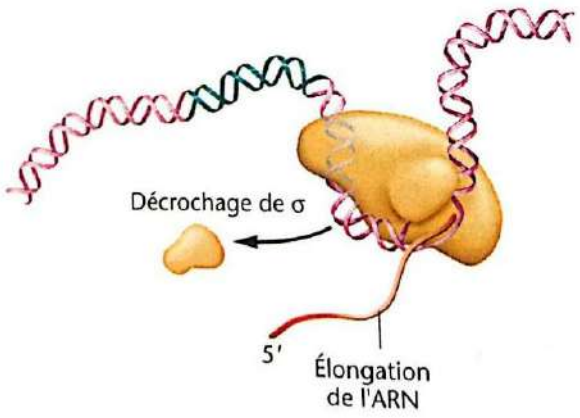
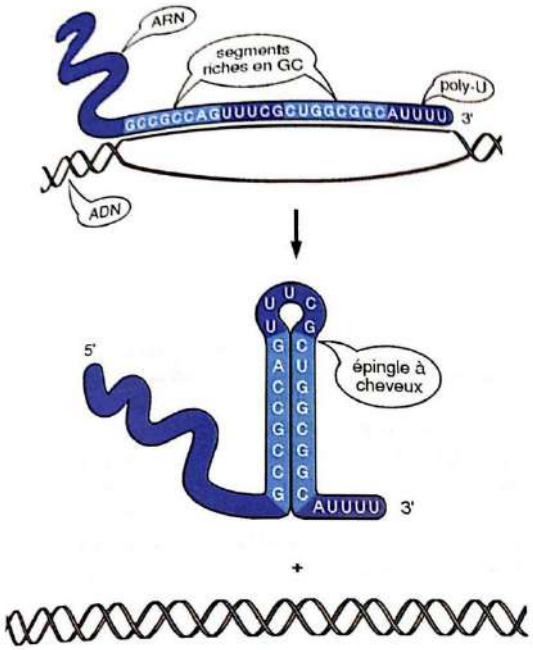


Figure 3.c Elongation chez les procaryotes

5.1.1.3. Phase de terminaison



L'arrêt de la transcription chez les procaryotes fait intervenir des séquences de terminaison, il y'a repliement sur lui-même du transcrit nouvellement synthétisé, formant des liaisons hydrogènes et créant une structure en **épingle à cheveux** (figure 3.d), parfois l'arrêt dépend d'un **facteur de terminaison, rho**.

Figure 3.d Terminaison de la transcription chez les procaryotes

5.1.2. Transcription des eucaryotes vs procaryotes

Chez les eucaryotes la transcription est plus complexe, trois polymérases sont responsables de la synthèse des ARN. Chaque polymérase est constituée d'un plus grand nombre de sous-unités :

- ARN polymérase I dans le noyau : produit l'ARNr ;
- ARN polymérase II dans le nucléoplasme : produit l'ARNm, ARNsn ;
- ARN polymérase III dans le nucléoplasme : produit l'ARN t.

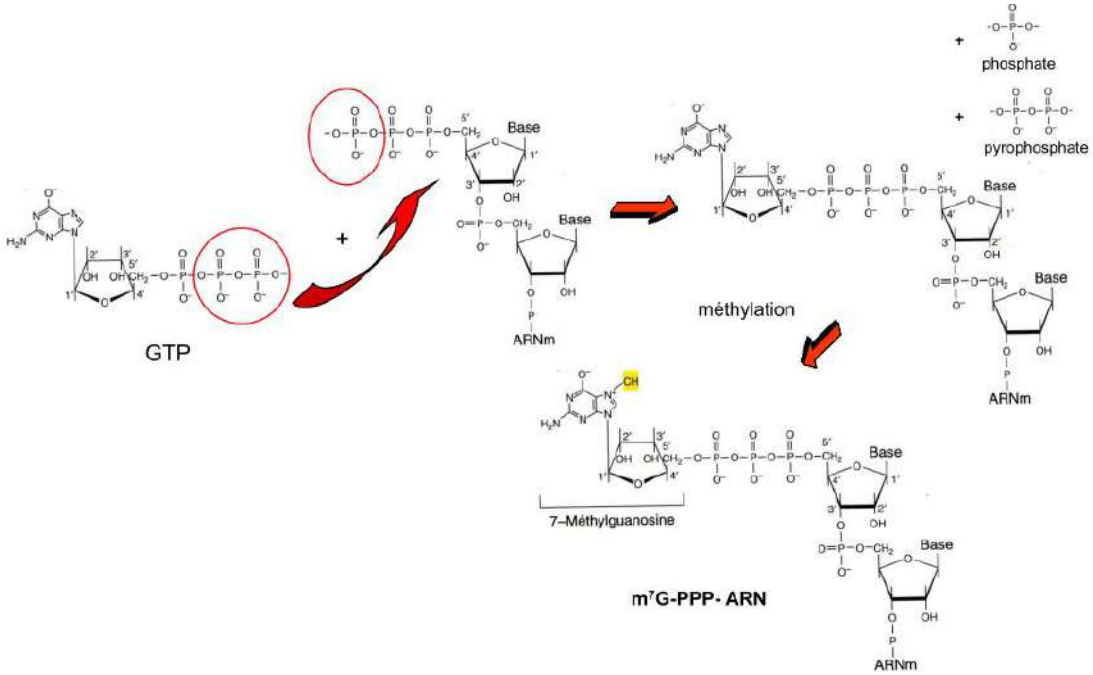
L'ARN polymérase II ne peut reconnaître à elle seule la boîte TATA du promoteur, de nombreux facteurs de transcription spécifiques interviennent, tels que TBP (TATA box-

binding protein) et TFII (transcription factor). 5 facteurs de transcription généraux ("Transcription Factor" : TFII-B, TFII-D, TFII-E, TFII-F et TFII-H) médient la fixation des ARN polymérases et l'initiation de la transcription.

5.1.2.1. L'ARN eucaryote subit une maturation

La molécule d'ARN obtenue est appelée transcrit primaire ou ARN nucléaire hétérogène (ARNnh) ou pré-ARNm. Cette molécule subira des modifications post-transcriptionnelles avant de devenir un ARN mature.

L'extrémité 5´ de l'ARN est coiffée par une **liaison 5´-5´ triphosphate** avec un GTP, ce qui libère du pyrophosphate et du Pi. Une méthylation de la guanine terminale par ajout du **7-methylguanosine** (7-mG) termine cette coiffe, ce qui le protège des nucléases et constitue un signal de reconnaissance pour les ribosomes (favorise l'initiation de la traduction).



En extrémité 3´, contrairement aux procaryotes il n'y a pas de signal d'arrêt simple, la **poly (A) polymérase** ajoute un **segment de poly A** en présence d'ATP.

5.1.2.1 Le processus d'épissage excise les introns

Contrairement aux gènes bactériens dont les séquences codant les protéines sont continues, la plupart des gènes eucaryotes ont une séquence organisée en régions codantes (les **exons**) et régions non codantes (les **introns**). On parle de gènes en mosaïque.

Le transcrit primaire (ARNhn) comporte des **introns**, séquences qui seront éliminées au cours de la maturation. L'épissage excise les introns et rétablit la jonction entre les deux exons flanquants. L'épissage est réalisé le **spliceosome** (ribonucléoprotéines nucléaires). Les ARNm deviennent matures, ils sont acheminés dans le cytoplasme, ou ils seront traduits en protéines (figure 4).

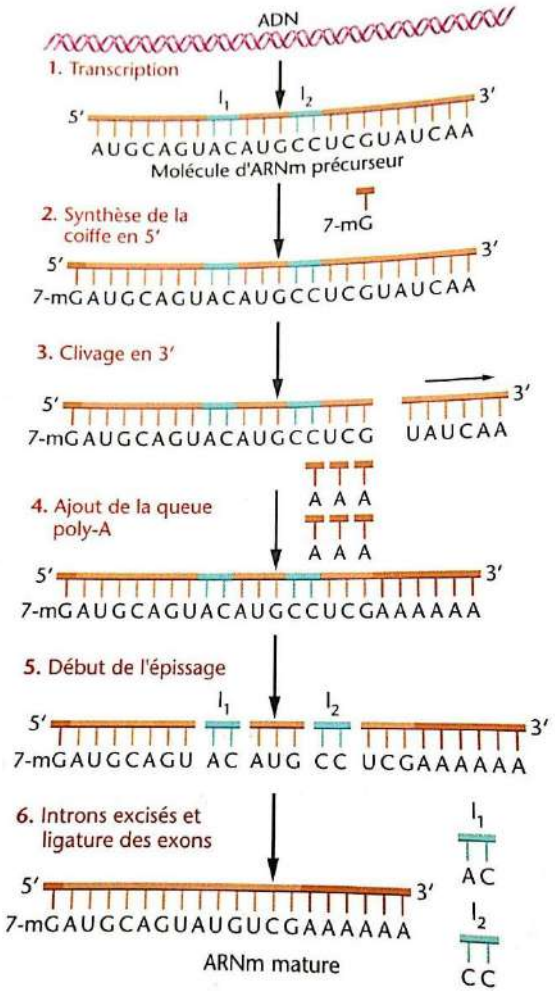


Figure 4 Modifications post-transcriptionnelles chez les eucaryotes

5.2. La traduction, décodage de l'information génétique

La traduction est la synthèse de la séquence d'acides aminés d'un polypeptide à partir de la séquence de bases d'un ARNm en association avec un ribosome.

Le mécanisme de la traduction décode l'information portée par l'ARNm, ce qui permet la synthèse de chaînes polypeptidiques. La traduction nécessite des interactions entre l'ARNm, l'ARNt, les ribosomes et divers facteurs protéiques.

5.2.1. Rôle des ribosomes et des ARN de transfert dans la traduction de l'ARNm

5.2.1.1. ARN de transfert ARNt

Il permet d'adapter un triplet nucléotidique de l'ARNm à son acide aminé spécifique. Une molécule d'ARNt contient dans sa séquence trois ribonucléotides consécutifs, complémentaires d'un codon donné, dénommés **anticodons** et capables de s'apparier base par base au codon. Une autre région de l'ARNt est liée de façon covalente à l'acide aminé correspondant au codant. La fixation de l'**acide aminé** se fait grâce à une **aminocyl ARNt synthétase**. L'**ARNt** possède une **structure secondaire** en forme de "trèfle" (figure 5.a).

Certains ARNt peuvent reconnaître plusieurs codons car la complémentarité entre les nucléotides occupant la troisième place dans le triplet, n'est pas stricte «position Wobble». Par exemple l'ARNt-alanine reconnaît les codons 5 ' 3' GCA, GCC et GCU, l'anticodon de l'alanine 3' 5' est CGI (inosine), l'inosine base particulière peut s'apparier indifféremment avec U, C ou A (figure 5.b).

a **b**

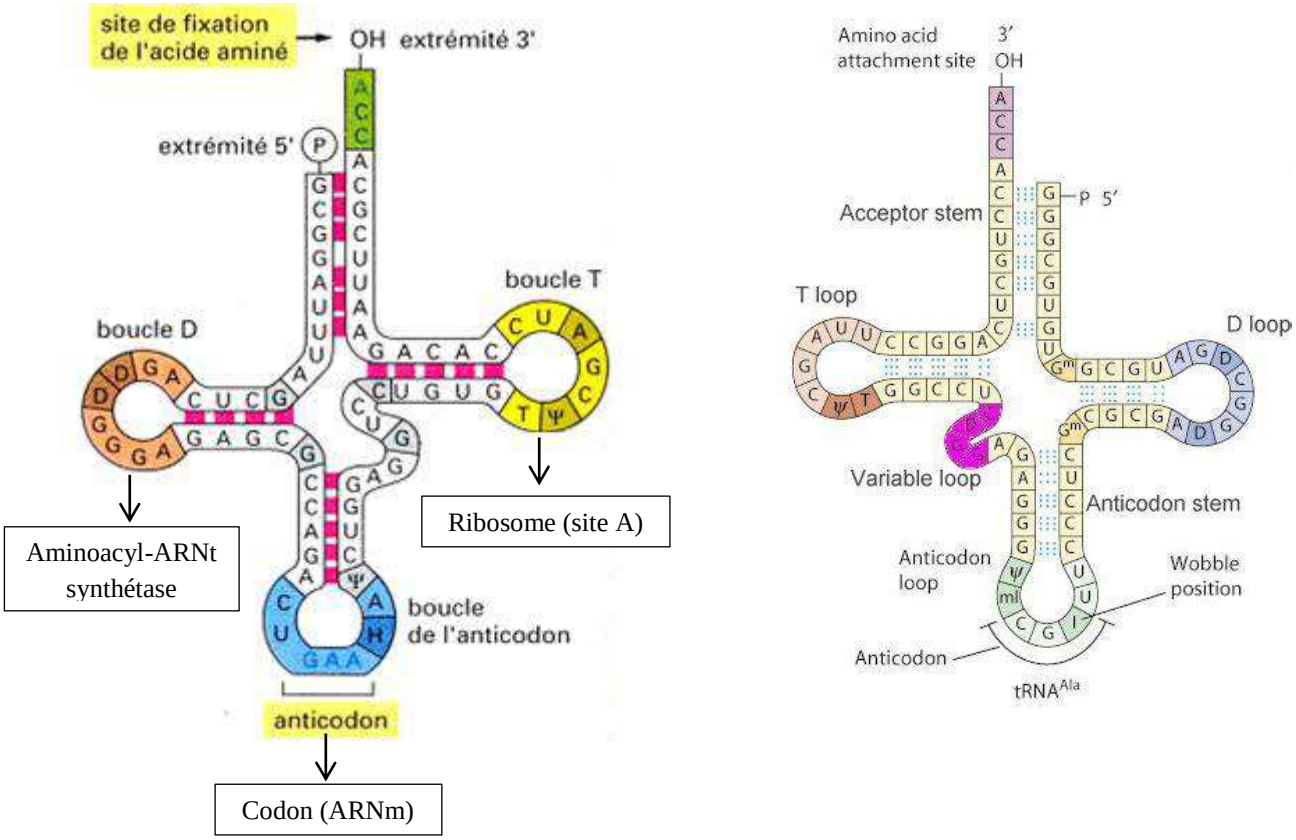


Figure 5 Structure en feuille de trèfle de l'ARNt

5.2.1.2. La structure du ribosome

Il est constitué de deux sous-unités, une grande et une petite. Ces deux sous-unités sont formées d'un ou plusieurs ARN ribosomal (ARNr) et de nombreuses **protéines ribosomales**. Quand les deux sous-unités s'associent on parle de **monosome**.

5.2.2. Traduction de l'ARNm

5.2.2.1. Initiation

L'initiation de la traduction chez E. coli implique la petite sous unité, l'ARNm, un « ARNt initiateur » chargé avec un acide aminé spécifique, une molécule de GTP, du Mg^{2+} et des facteurs protéiques, dits facteurs d'initiation (IF).

A (aminoacyl), P (peptidyl).

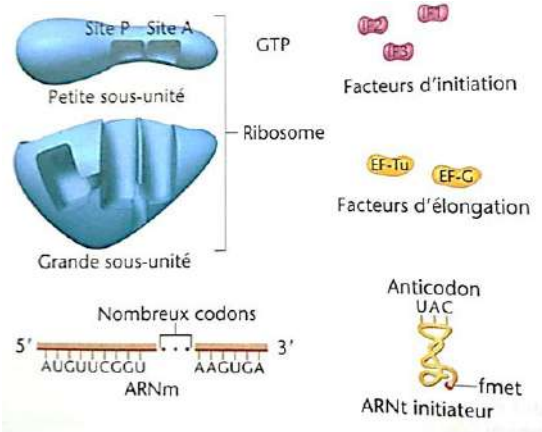
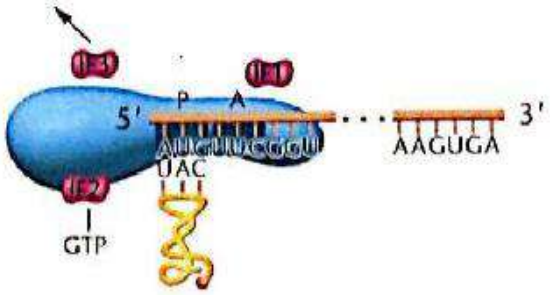


Figure 6.a Les complexes moléculaires intervenant dans la traduction

1- L'ARNm se lie à la fois à la petite sous-unité et aux facteurs d'initiation (IF_1,IF_2, IF_3)





2- L'ARN de transfert initiateur ^{fmet}ARNt se place au site P, face au codon AUG de l'ARNm ; IF3 est relâché.

3- La grande sous-unité se lie au complexe, IF_1 et IF_2 sont relâchés ; le facteur EF-Tu du complexe GTP se lie à l'ARNt chargé avec le 2ème acide aminé à incorporer, ce qui facilite l'entrée de cet ARNt sur le site A.

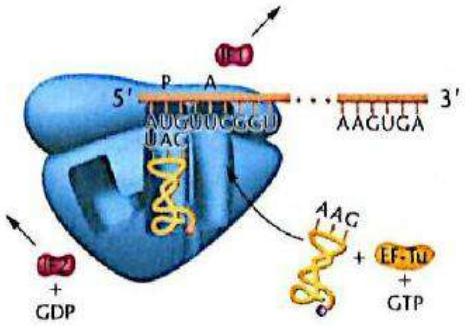
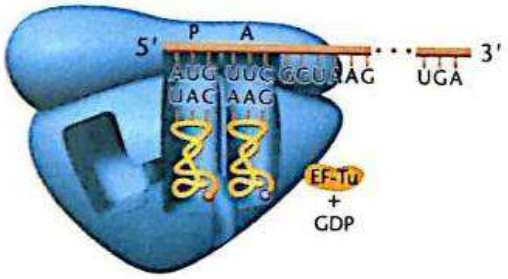


Figure 6. b Mécanisme de l'initiation de la traduction

Chez les procaryotes le codon d'initiation AUG correspond à un acide aminé modifié, la N-formylméthionine (f-met).

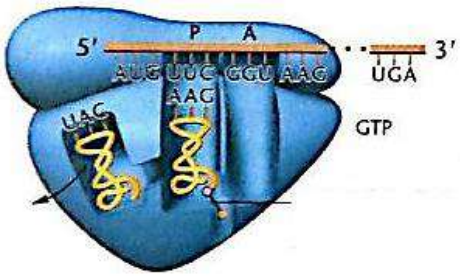
5.2.2.2. Elongation

L'assemblage des deux sous-unités du ribosome permet la formation de deux sites sur lesquels vont se positionner les ARNt chargés. Site **P** pour **peptidyl** et site **A** pour **aminoacyl**. L'ARNt initiateur chargé se lie au site P et s'apparie, par son anticodon, avec le codon AUG présent sur l'ARNm.



L'allongement de la chaîne polypeptidique par un acide aminé est l'étape d'**élongation** proprement dite, un nouvel ARNt chargé, spécifique du deuxième codon de l'ARNm, va se placer sur le site A grâce au facteur EF-Tu (étape 1).

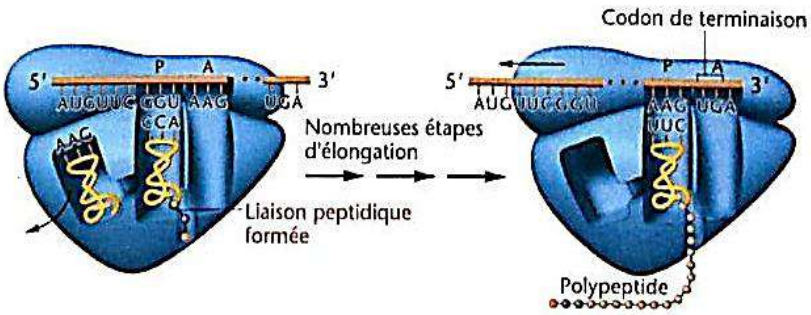
La **peptidyl transférase** catalyse la formation de la liaison peptidique entre la méthionine et le 2ème acide aminé (étape 2). L'ARNt non chargé passe du site P au site E, l'ARNm est transloqué de trois bases vers la gauche, ce qui déplace l'ARNt portant le dipeptide sur le site P. La liaison entre la méthionine et son ARNt est hydrolysée, le



produit est un dipeptide lié à l'extrémité 3´ de l'ARNt du site A.



Le complexe ARNm-ARNt-aa_2-aa_1 glisse de trois nucléotides dans la direction du site P. Le troisième ARNt chargé peut se positionner sur le site A (étape 3).



La phase d'élongation se répète, à chaque fois que l'ARNm avance dans le ribosome un acide aminé est ajouté, la chaîne polypeptidique sort de la grande sous-unité du ribosome lorsqu'elle atteint une longueur d'environ 30 AA.

Figure 7 Elongation de la chaîne polypeptidique durant la traduction

Site E (E pour exit) ; Facteurs d'élongation EF

5.2.2.3. La terminaison

L'arrêt de la traduction est déterminé par un des trois **codons de terminaison** (**codons Stop ou codon non-sens**) sur l'ARNm ; UAG, UAA, UGA. Pour libérer le polypeptide qui reste attaché au dernier ARNt sur le site P, des **facteurs de terminaison GTP-dépendant** coupent la liaison entre le polypeptide et l'ARNt et le séparent du complexe de traduction (étape 1). L'ARNt est libéré du ribosome qui se dissocie en deux sous-unités (étape2).



Figure 8 Terminaison du processus de traduction

Traduction chez les eucaryotes

Elle se fait grâce à des ribosomes plus grands et dont les protéines et les ARNr sont plus complexes que ceux des procaryotes.

La traduction a lieu dans le cytoplasme.

Les ARNm eucaryotes ont une durée de vie plus longue, avant d'être dégradés par les nucléases cellulaires.

5.3. Caractéristiques du code génétique

Le code génétique est écrit sous forme linéaire et utilise comme lettres les bases ribonucléotidiques constituant la molécule d'ARNm. Chaque triplet dirige l'incorporation d'un acide aminé spécifique dans une protéine au cours de sa synthèse.

Chaque groupe de trois ribonucléotides appelé **codon**, spécifie un acide aminé.

Le code **n'est pas ambigu**, c'est-à-dire que chaque codon signifie un acide aminé.

Le code est **dégénéré**, c'est-à-dire qu'un acide aminé donné peut être spécifié par plus d'un codon (1 à 6). C'est le cas pour 18 des 20 acides aminés.

Le code contient des signaux « début » et « fin », ce sont les codons nécessaires à l'**initiation** et à la **terminaison** de la traduction.

Le code **n'est pas chevauchant**. Après le démarrage de la traduction, chaque nucléotide situé dans l'ARNm, fait partie d'un seul codon.

Le code est presque **universel**. A quelques exceptions près, un dictionnaire unique est utilisé par la plupart des virus, des procaryotes, des archéobactéries et des eucaryotes.

	U		C		A		G		
U	UUU	phénylalanine	UCU	sérine	UAU	tyrosine	UGU	cystéine	U
	UUC		UCC		UAC		UGC		C
	UUA	leucine	UCA		UAA	stop	UGA	stop	A
	UUG		UCG		UAG		UGG	tryptophane	G
C	CUU	leucine	CCU	proline	CAU	histidine	CGU	arginine	U
	CUC		CCC		CAC		CGC		C
	CUA		CCA		CAA	glutamine	CGA		A
	CUG		CCG		CAG		CGG		G
A	AUU	isoleucine	ACU	thréonine	AAU	asparagine	AGU	sérine	U
	AUC		ACC		AAC		AGC		C
	AUA		ACA		AAA	lysine	AGA	arginine	A
	AUG	méthionine	ACG		AAG		AGG		G
G	GUU	valine	GCU	alanine	GAU	acide aspartique	GGU	glycine	U
	GUC		GCC		GAC		GGC		C
	GUA		GCA		GAA	acide glutamique	GGA		A
	GUG		GCG		GAG		GGG		G

Chapitre VI. Mutations géniques

6.1. Généralités

La mutation est une altération de la structure d'ADN. Tout changement de nucléotide peut être considéré comme mutation. Les taux de mutation spontanée sont extrêmement faibles, ils varient ; 10^{-8} chez les bactéries et virus, 10^{-5} à 10^{-6} par gamète chez l'homme et 10^{-4} à 10^{-5} chez la souris.

Les mutations peuvent survenir dans un gène, dans les régions qui codent la protéine (séquences codantes), ou en dehors du gène (région régulant l'expression de ce gène).

Elles constituent une source de variabilité génétique, elles sont aussi à l'origine des lésions génétiques qui contribuent à la mort cellulaire, aux maladies génétiques et au cancer.

Elles peuvent être spontanées ou induites :

Spontanées. Apparaissent naturellement (non induites par un agent mutagène), souvent durant la réplication de l'ADN et peuvent induire une modification du phénotype, il s'agit d'un changement aléatoire au niveau de la séquence nucléotidique des gènes.

Induites. Dues à des agents mutagènes **naturels** tels que les rayonnements d'origine cosmique et minérale, ou les rayonnements ultraviolets produits par le soleil ; **non-N***aturels.* Polluants industriels, rayons X, le 5-bromo-uracile : mutagène chimique qui peut se substituer aux bases puriques ou pyrimidiques durant la synthèse d'ADN, agents chimiques produits par la fumée du tabac.

6.2. Classification des mutations

En fonction de la localisation du type cellulaire ou du chromosome ou survient la mutation, les mutations sont classées en :

Mutations somatiques. Qui peuvent survenir dans toute cellule du corps excepté les cellules germinales. Elles ne sont pas héréditaires.

Mutations germinales. qui surviennent dans les gamètes, transmises aux descendants.

Mutations autosomiques. Survenant dans des gènes situés sur les autosomes.

Mutations liées à l'X. Surviennent dans des gènes situés sur le chromosome X.

Lorsqu'une mutation récessive autosomique survient dans une cellule somatique, il est peu probable qu'elle ait un phénotype détectable, son expression est souvent masquée par l'allèle sauvage. Les mutations somatiques ont un impact plus important si elles ont un effet dominant ou, chez le mâle, si elles sont liées à X, puisqu'elles peuvent s'exprimer.

En fonction de la ***nature du changement nucléotidique***, les mutations sont classées en :

Mutation par substitution nucléotidique ou ponctuelle, changement d'un nucléotide par un autre, elle peut être cartographiée en un seul locus.

Mutation ponctuelle et décalage du cadre de lecture, suite à la délétion (perte) ou à l'insertion (addition) d'un ou de plusieurs nucléotides.

6.2.1. Mutation par substitution
On distingue les transitions et les transversions.
6.2.1.1. Les transitions. Correspondent au remplacement d'une base purique par une base purique, ou d'une base pyrimidique par une base pyrimidique.

A ⟷ G

T ⟷ C

6.2.1.2. Les transversions. Lorsqu'une base pyrimidique et une base purique sont interchangées.
Purique/pyrimidique A → C, A → T, G → C, G → T
Pyrimidique/purique C → A, C → G, T → A et T → G

La substitution d'une paire de bases entraine le changement du codon au sein duquel elle est localisée, ce changement dans la partie du gène codant la protéine peut conduire à une :

- Mutation silencieuse. Sans signification adaptative ni effet phénotypique immédiat, il n'y a pas de changement de l'acide aminé.

AND: TTT-TCA-GGT-AGT-GAA → AND muté: TTC-TCA-**G**GT-AGT-GAA

ARNm: AAA-AGU-CCA-UCA-CUU ⟶ AAG-AGU-CCA-UCA-CUU
Lys- ser - pro - ser - leu Lys- ser - pro - ser - leu

Les deux codons AAA et AAG codent l'acide aminé « sérine ».

6.2.2. Mutation faux sens.
Mutation qui altère un codon de telle façon qu'un autre acide aminé sera incorporé, générant un produit de traduction altéré.

AND: TTT-TCA-GGT-AGT-GAA → AND muté TTT-TCA-**T**GT-AGT-GAA

ARNm: AAA-AGU-CCA-UCA-CUU → AAA-AGU-ACA-UCA-CUU
Lys- ser - pro - ser - leu Lys- ser - thr - ser - leu

-Mutation non-sens. Mutation qui change un codon d'acide aminé en un codon stop (UAA, UGA, UAG) conduisant à l'arrêt prématuré de la traduction de l'ARNm.

AND: TTT-TCA-GGT-AGT-GAA AND muté: TTT-TCA-GGT-A**T**T-GAA

ARNm: AAA-AGU-CCA-UCA- CUU AAA-AGU-CCA-**UAA**
Lys- ser - pro- ser - leu Lys- ser - pro STOP

6.2.3 Mutation par décalage du cadre de lecture

Une insertion ou une délétion d'un nombre de nucléotides (pas un multiple de 3) dans une région codante entrainent un déplacement du cadre de lecture. La séquence des acides aminés sera complètement changée à partir du point de mutation.

6.2.3.1. Insertion (addition)

ADN: CGG – TGC – ATC ADN muté : CGG – T**A**G – CAT – C insertion de A

ARNm : GCC – ACG –UAG GCC– AUC – GUA– G

Ala – thr – STOP Ala – ile – val –

6.2.3.2. Délétion

ADN: TTT-TCA-GGT-AGT-GAA ADN muté : TTT-TCA-GGA-GTG-AA

délétion de T

ARNm : AAA-AGU-CCA-UCA- CUU AAA-AGU-CCU-CACUU

Lys- ser - pro- ser - leu lys – ser – pro- his-

Si le nombre de nucléotides perdus ou insérés est un multiple de 3, les conséquences sont variables. Il n'y a pas dans ce cas de décalage du cadre de lecture de l'ADN, mais le polypeptide codé présente une perte ou un gain de quelques acides aminés.

La plupart des mutations ont des conséquences délétères car elles provoquent des maladies génétiques (géniques). Un grand nombre des maladies héréditaires chez l'homme est due à des délétions ou additions de séquences répétées. À l'opposé, certaines mutations confèrent un avantage reproductif aux individus qui en sont porteurs. Selon le cas, la fréquence des allèles diminue ou augmente sous la pression de la sélection naturelle.

Enfin, d'autres mutations sont neutres car elles ne confèrent ni avantage ni désavantage reproductif.

Les mutations qui affectent les gènes du développement peuvent avoir des conséquences considérables et être à l'origine de nouvelles espèces. Cela explique en partie la biodiversité des espèces au sein d'un écosystème.

Chapitre VII. Mutations chromosomiques

7.1. Quelques définitions

Aneuploïdie. Etat dans lequel le nombre de chromosomes n'est pas un multiple exact du lot haploïde.

Euploïde. Polyploïde avec un nombre de chromosomes qui est un multiple exact du lot de chromosome de base.

Autopolyploïdie. Etat polyploïde résultant de la duplication d'un lot diploïde de chromosomes.

Allopolyploïde. Etat polyploïde formé par l'union de deux ou de plusieurs lots chromosomiques distincts, avec pour conséquence la multiplication du nombre de chromosomes.

Délétion. Mutation chromosomique impliquant la perte ou la délétion de matériel chromosomique.

Duplication. Aberration chromosomique dans laquelle un segment chromosomique est répété.

Inversion. Aberration chromosomique dans laquelle l'orientation d'un segment chromosomique a été inversée.

Translocation. Mutation chromosomique associée au transfert d'un segment chromosomique d'un chromosome à un autre. Aussi utilisée pour désigner le mouvement d'un ARNm à travers le ribosome pendant la traduction ou le déplacement d'éléments mobiles à travers le génome.

Translocation robertsonienne ou fusion centrique. Forme d'aberration chromosomique qui implique la fusion des bras longs de chromosomes acrocentriques au niveau des centromères.

7.2. Mutation chromosomique.

La mutation chromosomique ou aberration chromosomique est un changement résultant en la duplication, la délétion ou le réarrangement de matériel chromosomique. Il s'agit de modifications de la **structure des chromosomes** ou de **changements du nombre de copies des chromosomes** dans une cellule.

7.2.1. Nombre de chromosomes

Le nombre de chromosome peut varier avec l'addition ou la perte d'un ou de plusieurs chromosomes. On parle d'**aneuploïdie**, lorsque l'organisme gagne ou perd un ou plusieurs chromosomes. La perte d'un chromosome dans un génome diploïde est appelée *monosomie*, le gain d'un chromosome génère une *trisomie* (tableau I). Ces changements s'opposent à l'**euploïdie**, dans laquelle seuls des jeux haploïdes complets sont présents. Lorsque la cellule contient plus de deux jeux, on parle de **polyploïdie** (cas rare chez les espèces animales, connu chez les amphibiens, les lézards et les poissons).

Tableau I. Variations en nombre de chromosomes

Termes	Désignation
Aneuploïdie	2n ± x chromosomes
Monosomie	2n - 1
Trisomie	2n + 1
Tétrasomie, pentasomie, etc.	2n +2, 2n + 3, etc.
Euploïdie	Multiples de n
Diploïdie	2n
Polyploïdie (fréquente chez les plantes)	3n, 4n, 5n, etc.
Triploïdie	3n
Tétraploïdie, pentaploïdie, etc.	4n, 5n, etc.
Autopolyploïdie	Multiples du même génome
Allopolyploïdie (Amphidiploïdie)	Multiples de génomes différents

7.2.2. Non-disjonction et variation du nombre de chromosomes

La non-disjonction correspond à un échec du mécanisme de disjonction et de déplacement vers les pôles opposés des chromosomes ou chromatides durant la division cellulaire. Quand cela se produit lors de la méiose I ou la méiose II la distribution normale des chromosomes dans les gamètes ne se fait pas (figure 1).

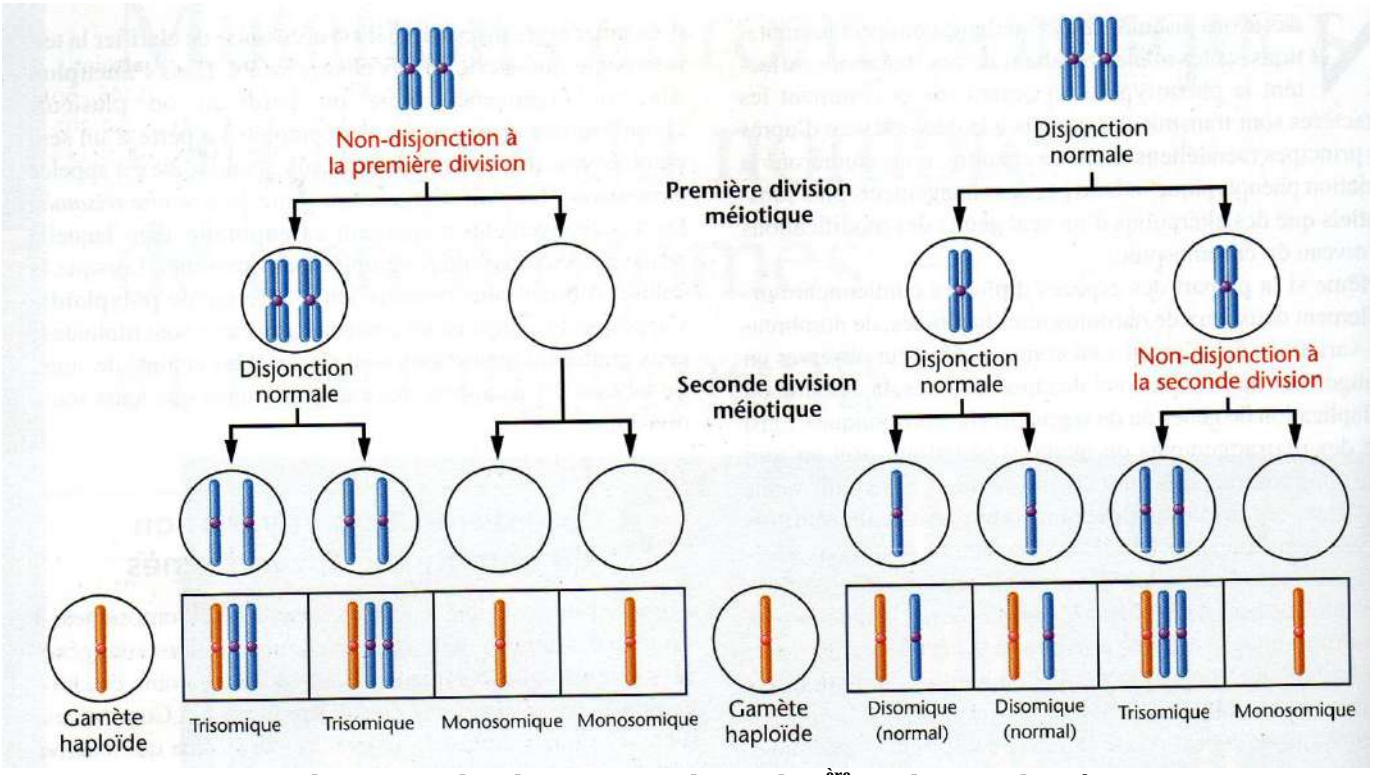


Figure1. Non-disjonction des chromosomes durant la 1ère ou la seconde méiose. Certains gamètes contiennent soit deux chromatides d'un même chromosome, soit aucun chromatide d'un chromosome. Suite à la fécondation par un gamète possédant un contenu haploïde, des zygotes monosomiques, disomiques (normaux) ou trisomiques sont formés.

7.2.2.1. Monosomie : syndrome de Turner

Anomalie génétique dont le génotype est de **45, X**. Résulte d'une non-disjonction chromosomique, correspondant à une ségrégation anormale du chromosome X à la

méiose. Ces individus sont phénotypiquement des femmes mais stériles en raison d'ovaires non développés.
Ce syndrome est observé chez environ 1 fille sur 2000 à la naissance, la majorité des fœtus 45, X meurent in utéro et avortent spontanément.

Monosomie partielle: le syndrome du cri-du-chat
Syndrome humain engendré par la délétion d'une portion du bras court du chromosome 5, (monosomie segmentale) ; **46, -5**.

Les individus peuvent être atteints de malformations anatomiques conduisant à des complications gastro-intestinales et cardiaques ;
Ils sont souvent affectés par un retard mental ;
Développement anormal de la glotte et du larynx, qui fait ressembler les pleurs de l'enfant aux miaulements d'un chat ;
Fréquence de un sur 50 000 naissances viables.

7.2.2.2. Trisomie
Les effets d'une trisomie, sont en général semblables à ceux d'une monosomie. Toutefois l'addition d'un chromosome produit des individus souvent plus viables que la perte d'un chromosome.

Le syndrome de Down (1866, John Langdon Down)
Ce syndrome est le résultat d'une trisomie du chromosome 21 (**47, + 21**) ; (**47 XX, +21**), (**47 XY, +21**), l'ovule est la source de la trisomie 47, +21 dans 95% des cas.

L'incapacité des chromosomes appariés à se séparer pendant l'anaphase I ou l'anaphase II peut conduire à la formation de gamètes avec n + 1 chromosomes. 75% de ces erreurs sont attribuées à une disjonction lors de la méiose I. Suite à une fécondation avec un gamète normal, la trisomie se crée.

Il affecte environ 1 naissance sur 800 ;
Petite taille avec mains courtes mais larges ;
Retard du développement physique, psychomoteur et mental ; tonus musculaire faible ;
Espérance de vie raccourcie même si certains ont pu vivre jusqu'à la cinquantaine.

Le syndrome de Patau (1960, Klaus Patau)
Trisomie 13 (**47, + 13)**, la survie moyenne des enfants est de trois mois. Pathologie rare (1 cas sur 19 000 naissances viables).
Les enfants affectés présentent une malformation congénitale de la plupart des organes, la majorité sont des filles.

Le syndrome d'Edwards (1960, John H. Edwards)
Trisomie 18 (47, + 18),
Une naissance viable sur 8000;
La majorité des enfants atteins sont des filles ;
Malformations congénitales et réduction de l'espérance de vie.

Le syndrome de Klinefelter (47, XXY)
Maladie génétique touchant le sexe masculin causée par la présence d'un chromosome X surnuméraire. Résulte d'une non-disjonction chromosomique, correspondant à une

ségrégation anormale du chromosome X à la méiose. Les hommes sont XXY au lieu de XY.
Syndrome associé à une poitrine volumineuse, des petits testicules et parfois un retard mental modéré. La fréquence est de 2 pour 1000 naissances mâles.

Le syndrome 47, XXX
La présence de trois chromosomes X s'ajoute au nombre normal d'autosomes. Ce syndrome touche une fille sur 1200 à la naissance. Les femmes sont souvent parfaitement normales. Dans certains cas elles présentent des caractères sexuels peu développés, sont stériles et peuvent être affectées d'un retard mental.
Dans de rares cas, des caryotypes **48, XXXX** et **49, XXXXX** ont été observés.

L'état 47, XYY
Présence d'un chromosome Y supplémentaire.

7.2.3. Modifications de la structure et de l'arrangement des chromosomes
Changements structuraux qui délètent, ajoutent ou réarrangent des portions substantielles d'un ou de plusieurs chromosomes (figure 2).

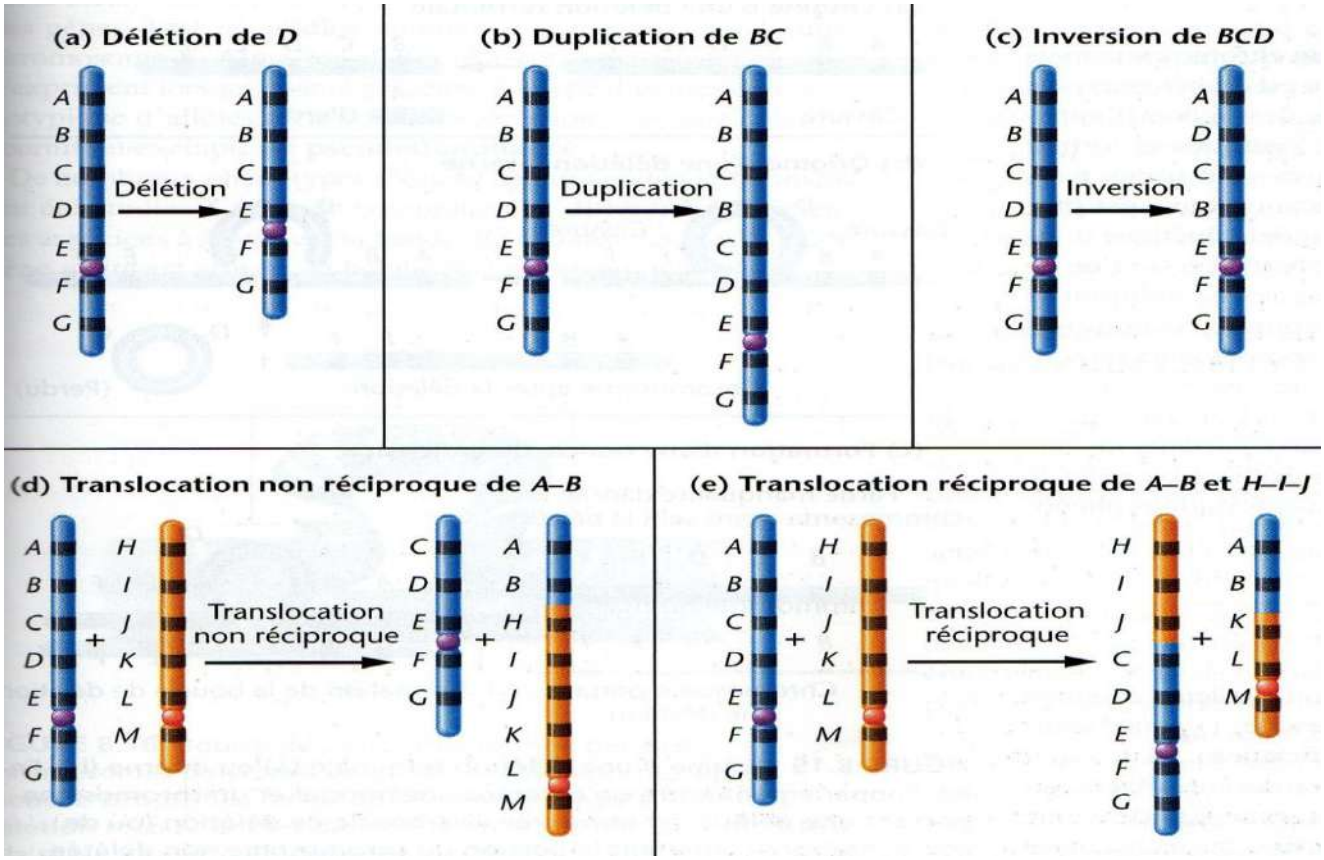


Figure 2. Les cinq différents types de réarrangements de segments de chromosomes.

7.2.3.1. Délétion.
Quand un chromosome subit une ou plusieurs cassures et qu'une portion de celui-ci est perdue, la partie manquante est appelée **délétion** (ou **déficience**). La délétion peut supprimer l'extrémité du chromosome (**délétion terminale**) ou une partie interne de ce chromosome (**délétion interne**). La délétion peut être petite et entraîner néanmoins des

effets sévères. Si la perte d'information génétique est plus importante, l'aberration est généralement létale (figure 3). **Exemple**. Syndrome du cri du chat.

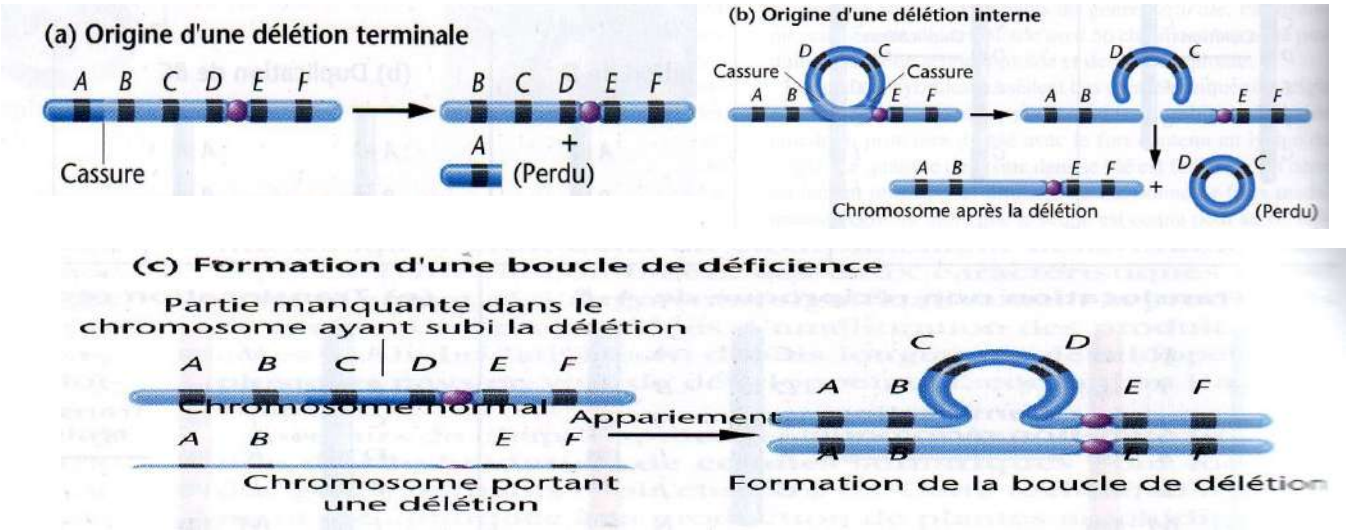


Figure 3. Origine d'une délétion terminale (a) ou interne (b). En (c) l'appariement entre un chromosome normal et un chromosome portant une délétion interne crée une boucle de délétion (ou de compensation) contenant la portion du chromosome non délétée.

7.2.3.2. Duplication.

Quand une partie du matériel génétique –que ce soit un seul locus ou une grande partie d'un chromosome- est présente plus d'une fois dans un génome, elle est dite dupliquée. Les duplications peuvent apparaitre lors de la méiose, à la résolution d'un **crossing-over inégal** entre deux chromosomes (figure 4).

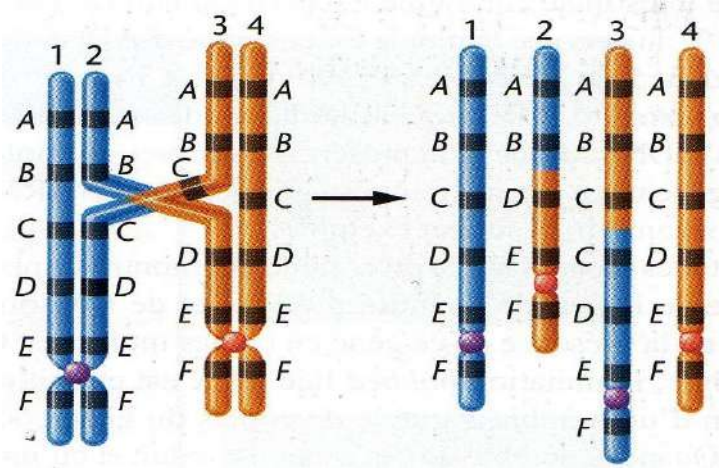


Figure 4. Duplication et délétion de régions chromosomiques à la suite d'un crossing-over inégal. La tétrade à gauche n'est pas correctement appariée. Un crossing-over entre les chromatides 2 et 3 provoque la duplication et la délétion de régions chromosomiques (chromosomes 2 et 3, à droite).

La duplication peut induire une redondance pour certains gènes et des variations phénotypiques. Elle aurait été une source de variation génétique au cours de l'évolution.

7.2.3.3. Inversion.

Un type d'aberration chromosomique dans lequel un segment chromosomique est inversé au sein du chromosome. Aucune information génétique n'est perdue mais

l'ordre linéaire des gènes est modifié. Elle nécessite deux cassures le long d'un chromosome, puis la réinsertion du segment inversé (figure 5). En formant une boucle avant la cassure, les nouvelles extrémités collantes se rapprochent et se lient, le segment inversé peut être court ou long et peut inclure le centromère ou non.

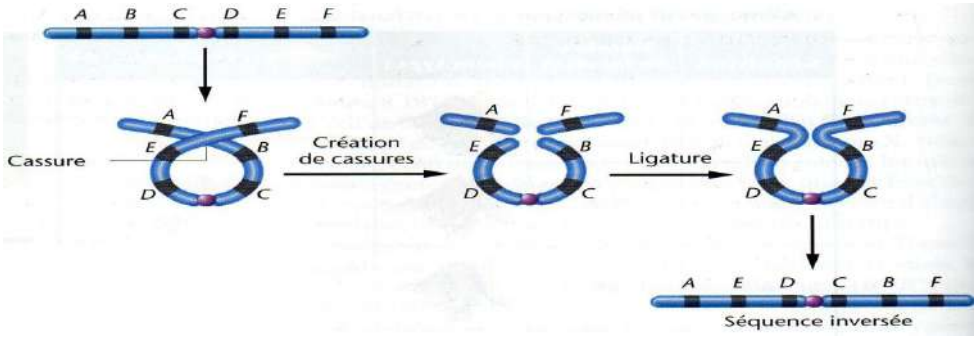


Figure 5. Une origine possible d'une inversion péricentrique.

Inversion paracentrique. Inversion chromosomique qui n'inclut pas le centromère.
Inversion péricentrique. Inversion chromosomique qui implique les deux bras du chromosome et par conséquent le centromère (figure 6).

Les inversions peuvent jouer un rôle dans le processus évolutif. Les organismes hétérozygotes pour une inversion peuvent produire des gamètes aberrants, qui ont un impact majeur sur leur descendance.

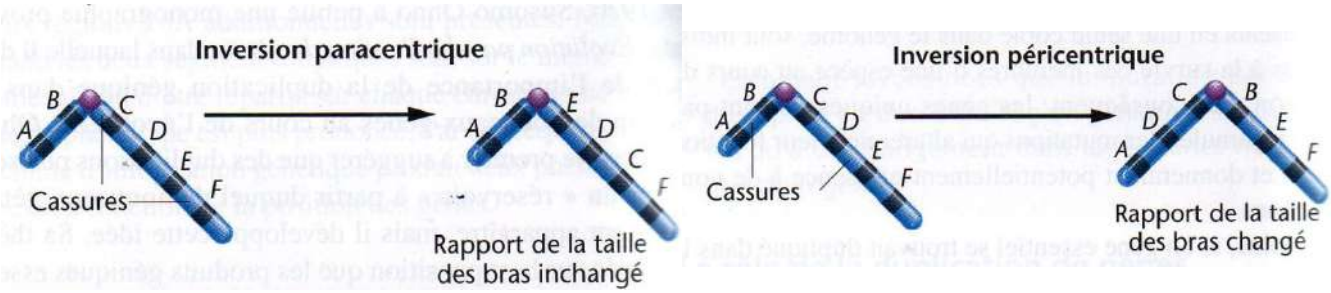


Figure 6. Comparaison du rapport entre les tailles de bras d'un chromosome submétacentrique avant et après une inversion paracentrique ou péricentrique. Seule l'inversion péricentrique entraîne une altération du rapport original.

Conséquences de l'inversion lors de la formation des gamètes.
Si un seul membre d'une paire de chromosomes homologues contient un segment inversé l'appariement lors de la méiose ne peut se produire que si une boucle d'inversion se forme.
En absence de crossing-over au sein du segment inversé chez un hétérozygote pour l'inversion, l'inversion sera transmise à la moitié de la descendance (figure 7).

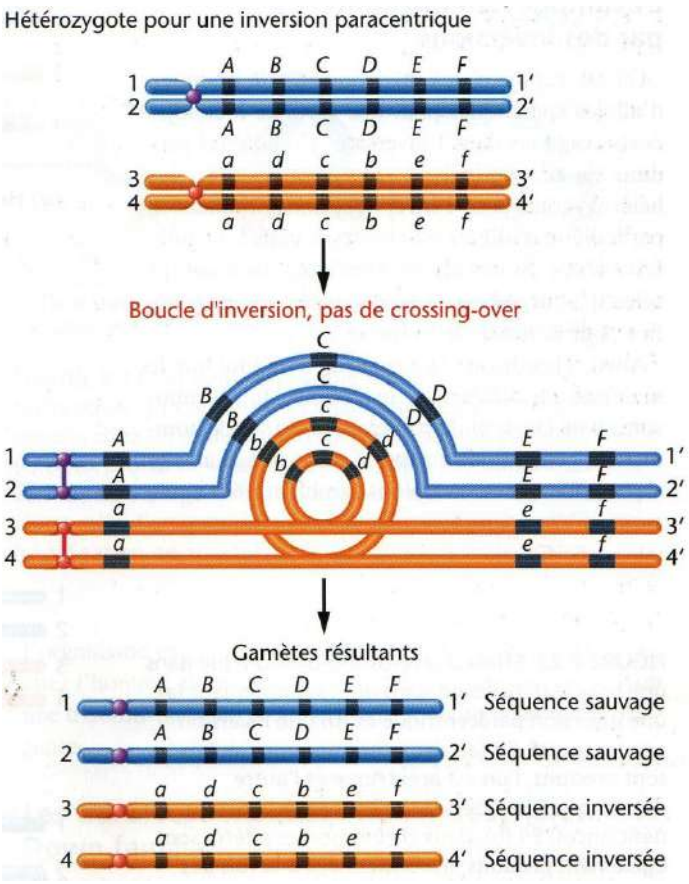


Figure 7. Appariement par formation d'une boucle d'inversion chez un hétérozygote pour une inversion paracentrique.

Si un crossing-over se produit au sein de la boucle d'inversion, des chromatides anormales seront générés ; un crossing-over unique entre chromatides non sœurs (figure 8. a).

En anaphase, la chromatide acentrique se déplace vers l'un des deux pôles, ou peut être perdue, alors que la chromatide dicentrique est tirée vers les deux pôles ; elle cassera et une partie aille dans un gamète, l'autre partie se retrouve dans le second gamète. Les gamètes seront privés d'une partie du matériel génétique.

Un déséquilibre chromosomique équivalent est produit après crossing-over entre une chromatide portant une inversion péricentrique et son homologue sauvage (figure 8. b).

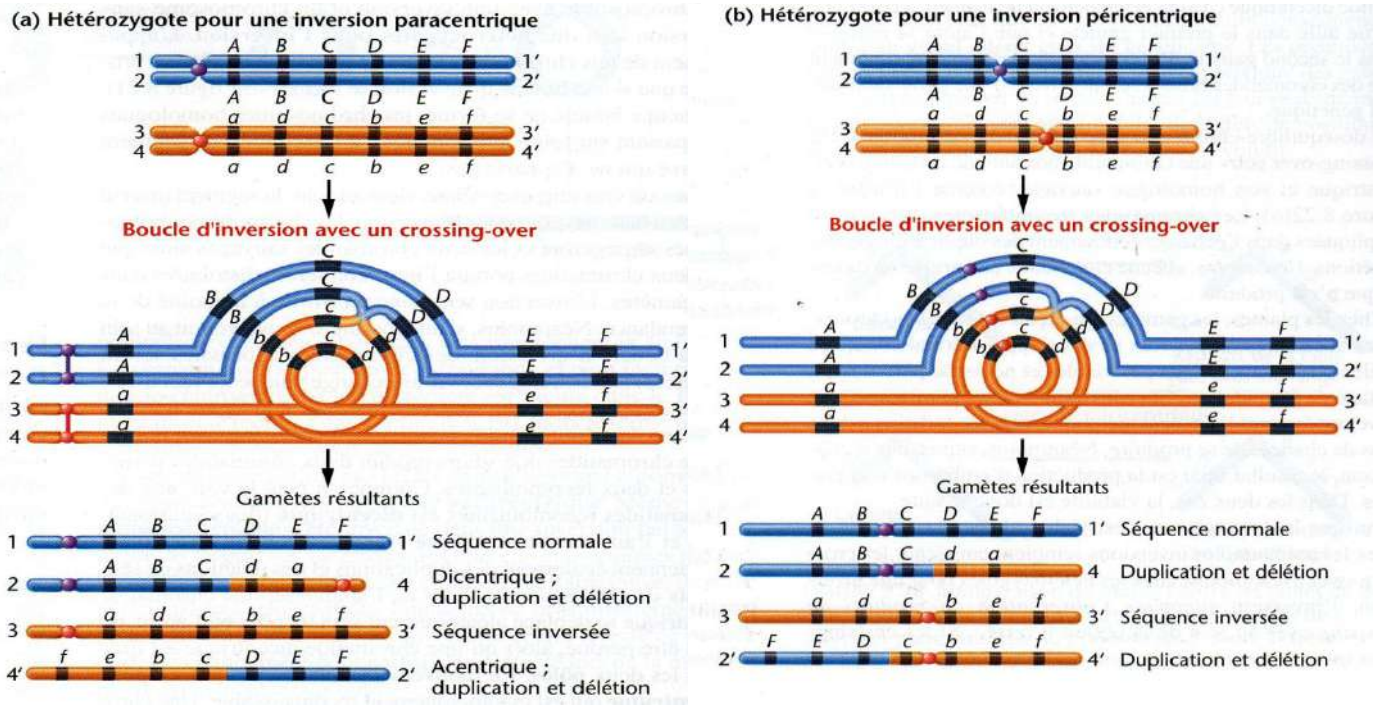


Figure 8. Effets d'un crossing-over unique dans une boucle d'inversion dans des cas impliquant (a) une inversion paracentrique et (b) une inversion péricentrique. Dans les deux cas, le nombre de gamètes viables est réduit de 50%, car les descendants anormaux seront non viables.

7.2.3.4. Translocation.

C'est le déplacement d'un segment chromosomique vers une localisation génomique différente.

Translocation réciproque. Elle correspond à un échange de segments entre deux chromosomes non homologues (figure 9. a) « translocation réciproque simple ».

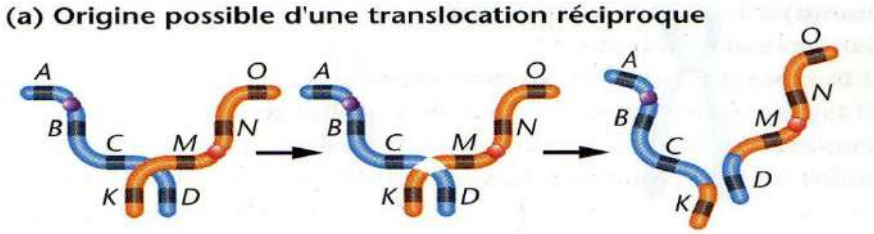


Figure 9 (a). Origine possible d'une translocation réciproque.

Lors de la méiose, la formation des bivalents ne peut pas s'effectuer normalement et il y'a formation de tétravalent ; configuration cruciforme (figure 9. b).

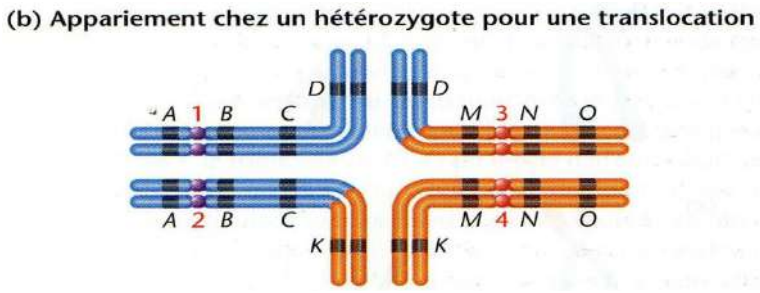


Figure 9 (b). Configuration de l'appariement de la méiose chez un individu hétérozygote pour la translocation.

Lors de la ségrégation différentes possibilités peuvent exister générant la formation de gamètes normaux ou de gamètes déséquilibrés. Deux profils de ségrégation possibles (figure 9 c).

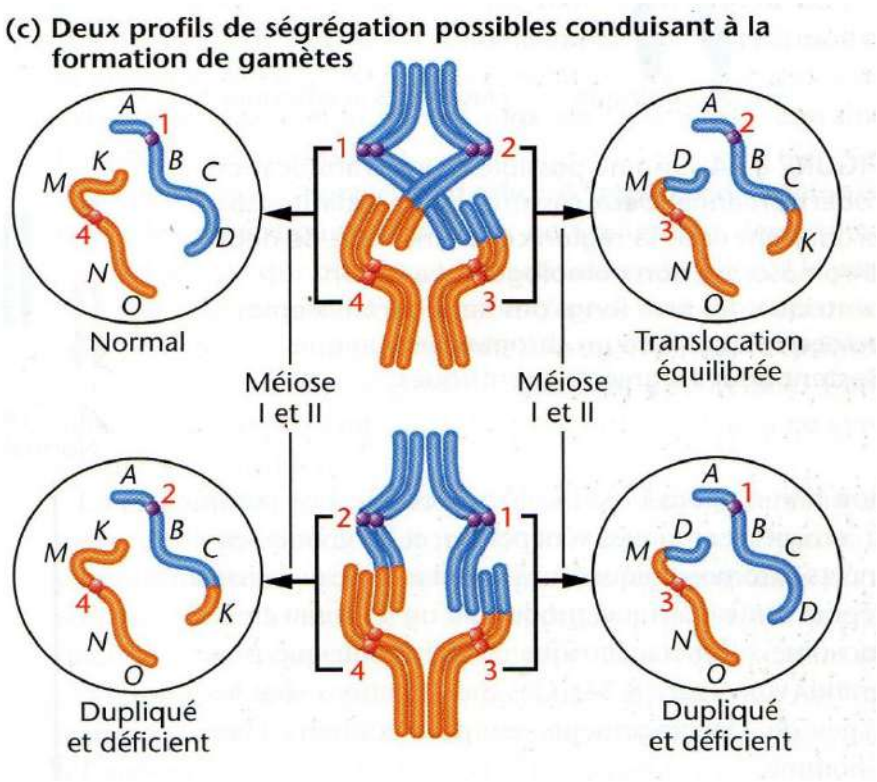


Figure 9 (c). Deux profils de ségrégation possibles, conduisant soit à la formation d'un gamète sauvage (ségrégation alternative), soit à celle d'un gamète contenant duplications et déficiences (ségrégation adjacente).

Les combinaisons 1,3 et 2,4 contiennent des chromosomes avec des segments dupliqués et délétés. Quand ils sont incorporés dans des gamètes, les produits méiotiques résultants sont génétiquement déséquilibrés. S'ils participent à une fécondation, ils entraînent fréquemment une létalité. La survie de la descendance de parents hétérozygotes pour une translocation réciproque peut descendre à 50%.

Les translocations chez l'homme : syndrome de Down familial
Translocations robertsoniennes ou fusions centriques. Elles font intervenir des cassures aux extrémités des bras courts de deux chromosomes acrocentriques non homologues (13, 14, 15, 21 et 22). Les petits fragments acentriques sont perdus, et les grands segments chromosomiques fusionnent au niveau de leur région centromérique, produisant un nouveau chromosome submétacentrique ou métacentrique plus grand (figure 10).

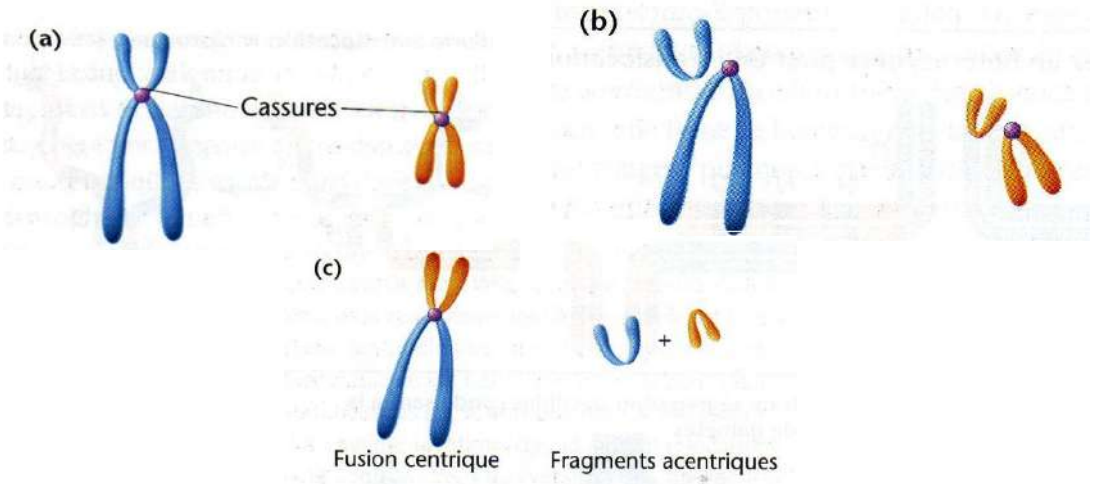


Figure 10. Origine possible d'une translocation robertsonienne.

Si l'un des parents porte la translocation 14/21 (il aura la majorité du chromosome 21 transloquée à l'extrémité du chromosome 14). Cet individu est phénotypiquement sauvage même s'il ne possède que 45 chromosomes.
Après la méiose, ¼ des gamètes de l'individu a deux copies du chromosome 21 : un chromosome sauvage et la plus grande partie d'une seconde copie transloquée sur le chromosome 14. La fécondation d'un tel gamète par un gamète haploïde, donne un zygote à 46 chromosomes avec trois copies du chromosome 21 (figure 11).

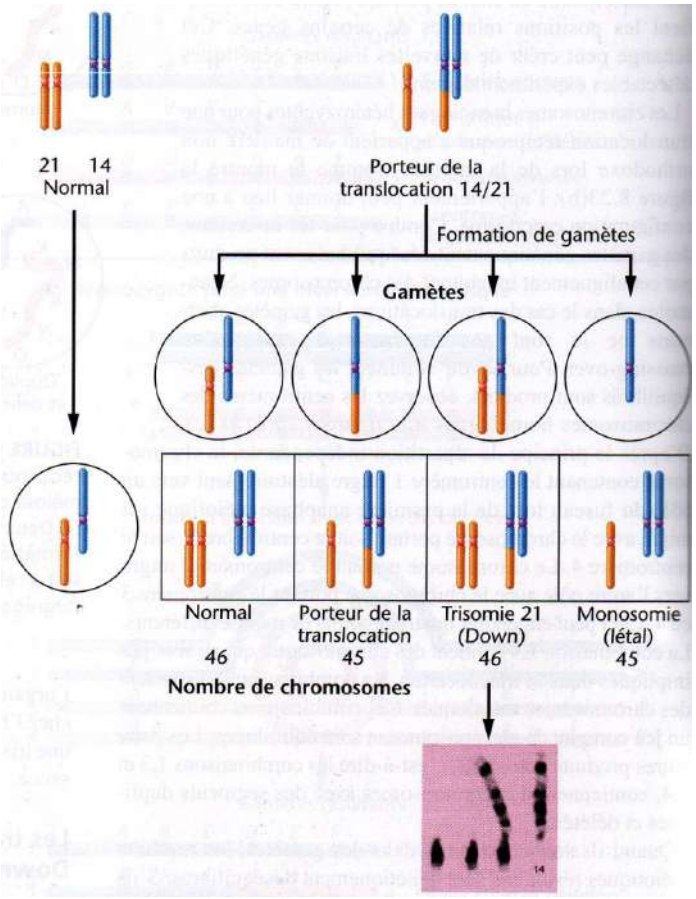


Figure 11. Implication des chromosomes dans le syndrome de Down familial. La figure illustre les chromosomes d'intérêt pour une descendance affectée par une trisomie 21 d'un parent porteur d'une translocation.

Références

Benjamin A. Pierce. Genetics essentials. Concepts and Connections**.** W.H. Freeman and Company, New York. 2011.

Biochimie et biologie moléculaire, Werner Müller-Estrel. Dunod. 2009

Génétique, 8 ème édition, William Klug, Michael R. Cummings, Pearson Sciences. 2010

Introduction to Genetic Analysis, 10th edition. First published in the United States by W.H. Freeman and co. 2012

Principles of genetics. Snustad and Simmons, 2006. Fourth edition.