

GENETIQUE FONDAMENTALE (L2BO)

Code UE: BIO 224 ; Contenu CM 30 h, TD: 10 h, TP:10 , Nombre de crédits: 6

Responsable de l'UE: Prof. NOUBISSIE TCHIAGAM Jean-Baptiste

CHAP. I. GENERALITES SUR LA GENETIQUE

I-Définition de la génétique et de l'hérédité

II-Théorie chromosomique

II-Parties de la génétique

CHAP II. CHROMOSOMES:SUPPORT DE L'HEREDITE

I- Structure d'un chromosome interphasique

II-Caryotype et cytogénétique

III-Polyploïdie et mutations génomiales

IV-Aneuploïdie et mutations chromosomiques numériques

V-Types de chromosomes

CHAP III. GENETIQUE MENDELIENNE

I. Travaux de Mendel

II. Monohybridisme

III. Dihybridisme

IV. Polyhybrisme

V. Arbre généalogique et génétique humaine

VI. Génétique et probabilité

CHAP IV. HEREDITE LIEE AU SEXE ET RELATION GENE-CARACTERE

I. Détermination génétique du sexe

II. Hétérochromosomes et hérédité

III. Hérédité influencé ou limité par le sexe

IV. Pénétrance et expressivité

V. Epistasie et rapports F2 modifiés

CHAP V : MORGANISME : RECOMBINAISON ET CARTOGRAPHIE GENETIQUE

I. Duplication des chromosomes et recombinaison génétique

1. Cycle cellulaire et duplication des chromosomes

2. Brassage inter-chromosomique au cours de la méiose

3. Brassage intra-chromosomique à la prophase I;

Stades de la prophase I: leptotène, zygotène, pachytène, diplotène, diacynèse)

II . Cartographie génétique par test-cross

1. Test-cross dihybride

2. Test-cross trihybride

3. Cartographie génétique

CHAP VI. GENES OU CISTRONS : UNITES FONCTIONNELLES

I- Structure des Gènes

1.-Généralités

2.- Gènes eucaryotes

3.- Gènes procaryotes

4.-Génome

II-Fonctionnement du gène

III-Plasmagènes et hérédité extranucléaire

1. ADN mitochondrial et ADN chloroplastique

2. Hérédité cytoplasmique

IV Mutations géniques

1. Mutations ponctuelles

2. Mutations non ponctuelles

3. Agents mutagènes

CHAP VII ADN: CONSTITUANT MOLECULAIRE DU GENE

I- Structure des acides nucléiques

II-Réplication de l'ADN

III-Types de séquences

IV- Transcription

V-Traduction et Code génétique

CHAP 1. GENERALITES SUR LA GENETIQUE

I-Définition de la génétique et de l'hérédité

La génétique est la science de l'hérédité qui est l'ensemble des propriétés que les êtres vivants transmettent à leur descendance soit directement, soit par atavisme (de grands parents aux fils). C'est donc la branche de la biologie qui s'intéresse à l'hérédité et à la variation héréditaire. La génétique étudie aussi les propriétés des gènes ou cistrons qui sont des portions de chromosomes portant une information génétique nécessaire à la détermination d'un caractère.

Le transfert des caractères héréditaires se fait à travers les gamètes (spermatozoïdes et ovule, grain de pollen et sac embryonnaire), donc au cours de la reproduction. Les caractères héréditaires sont portés par de minces filaments contenus dans le noyau cellulaire appelés **chromosomes**.

II-Théorie chromosomique

Selon la **Théorie chromosomique de l'hérédité** (Walter Sutton et Théodore Boveri au début de 1900), les caractères héréditaires sont conditionnés par des gènes qui sont portés par des chromosomes transmis par les gamètes. C'est au début des années 1900, 20 ans après Mendel, que les progrès de la microscopie optique ont permis de décrire les chromosomes.

III-Parties de la génétique

La génétique s'est développée surtout à partir des travaux de Johann Gregor Mendel (1822-1884) sur le petit pois (*Pisum sativum*) de 1854 à 1866 et ceux de Thomas Hunt Morgan sur la drosophile (*Drosophila melanogaster*). Mendel a suggéré le principe de l'hérédité en montrant comment on peut prédire la façon dont les caractères héréditaires sont transmis d'une génération à l'autre et a établi en 1865 les premières lois de l'hérédité qui furent d'abord contestées puis redécouvertes en 1900 par trois chercheurs indépendants : De Vries, Carl Correns et Tschermak). Morgan a étudié la variation génétique qui découle des modifications transmissibles ou mutations puis a établi et élucidé le mécanisme chromosomique de l'hérédité (1932). Les gènes existent sous deux formes alternatives appelés allèles portés par les chromosomes homologues. La combinaison des deux allèles d'un gène chez un organisme diploïde est appelé génotype. Le brassage génétique qui explique la variation se fait au cours de la formation des gamètes (gamétogénèse) ou des spores (micro et mégasporogénèse) donc au cours de la méiose. Ce brassage se fait soit par crossing over à la prophase I (brassage intra-chromosomique) soit par séparation aléatoire des chromosomes homologues à la prophase I (brassage inter-chromosomique).

Avec les progrès de la biologie moléculaire (McCarty, Avery et MacLeod de l'institut Rockefeller montrent en 1944 que l'information génétique bactérienne est portée par l'ADN ; James Watson et Francis Crick en 1953 montrent la structure bicaténaire de l'ADN), il a été démontré que l'ADN est le constituant moléculaire du gène. Le programme génétique se trouve sur les gènes sous forme d'un message codé marqué par la succession des bases azotées. Par ailleurs certaines variations sont dues aux mutations c'est-à-dire aux changements héréditaires dans la succession des bases au niveau du gène. La découverte que l'information génétique est codée par l'ADN, la mise en évidence de la structure de l'ADN puis les mécanismes d'expression des gènes ont donné naissance à la génétique moléculaire.

La génétique comporte plusieurs parties :

- **La génétique classique ou formelle ou Mendélienne** : étudie la transmission des caractères simples (qualitatifs, généralement contrôlé par un seul gène ou quelques gènes) et la localisation des gènes sur les chromosomes (cartographie). Elle se fonde sur le Mendélisme (lois de l'hérédité simple) et le Morganisme qui étudie la recombinaison et la cartographie génétique.
- **La génétique physiologique** : étudie le mode d'action des gènes. Il existe des gènes essentiels (gènes de structure et gènes régulateurs) qui produisent une protéine fonctionnelle et les pseudo-gènes qui ne produisent pas de protéines fonctionnelles bien que leur structure soit normale. Les gènes de structure sont impliqués dans une voie métabolique et transforment un substrat en un produit final. Les gènes régulateurs modulent l'activité des gènes de structure de différentes manières : inhibition, complémentarité, additivité, redondance, effets cumulatifs. L'interaction entre les gènes différents constitue l'épistasie.
- **La génétique des populations** : étudie la fréquence et la distribution des gènes et des allèles au sein d'une population c'est-à-dire un ensemble d'individus interféconds. Elle explique l'évolution ou transformisme (théorie selon laquelle les individus se diversifient à travers les modifications progressives et continues aboutissant à la création de nouvelles espèces (spéciation)). Les théories de l'évolution ont été développées par Lamarck (1808, Philosophie biologique) et Darwin (1859, De l'origine des espèces par voie de sélection naturelle) avant l'avènement de la génétique.
- **La génétique quantitative ou biométrique** : étudie les caractères polygéniques ou polycistroniques ou quantitatifs qui sont contrôlés par plusieurs gènes en utilisant les méthodes statistiques ou bioinformatiques. Les caractères quantitatifs montrent une variation continue et sont beaucoup influencés par les facteurs environnementaux. L'héritabilité est la part de la variation due au génotype dans la variation totale ou phénotypique.
- **La génétique écologique ou des sociétés** : étudie les risques liés aux applications de la génétique et des biotechnologies chez l'homme, sur ses ressources et l'environnement. Elle vise la préservation de l'environnement et de la biodiversité, la sauvegarde de la vie et de l'éthique (bioéthique). Chez l'homme, la génétique humaine permet la détection et la préservation des maladies héréditaires, la thérapie génique, les tests de paternité, les tests prénuptiaux, tests anténataux, les empreintes génétiques : On parle de génétique médicale, de médecine légale ou juridique. La génétique est aussi utilisée pour l'amélioration de

l'espèce humaine à travers la sélection ou la contre-sélection (théorie controversée de l'eugénisme)

- **La génétique fondamentale** étudie le matériel génétique : chromosomes, gènes et ADN

- **La biologie (biologie) moléculaire** : étudie la composition, la structure et le fonctionnement du matériel génétique dont la substance de l'hérédité ('principe transformant') est l'acide désoxyribonucléotidique ou ADN. Le principe de la biologie moléculaire est un gène, une enzyme.

ADN (gène)

ARNm

Protéines

enzymes

- **Le génie ou ingénierie génétique** : est un ensemble de procédés biotechnologiques (transgénèse) permettant d'isoler, de cloner et de transférer un gène d'un organisme à un autre malgré les barrières d'espèces. Ce transfert peut être direct (bombardements de particules, biolistique) ou indirect à travers les agrobactéries du sol (*Agrobacterium tumefaciens*, *Agrobacterium rhizogenes*). On obtient des organismes génétiquement modifiés ou OGM dont l'utilisation présente des risques sur la santé, l'environnement et la société

- **La génomique** : étudie l'organisation et l'expression des génomes (patrimoine génétique ou ensemble des gènes)

- **La protéomique** : étude des protéines exprimées présentes dans une cellule. Les protéines sont les produits ultimes des gènes et la classe la plus nombreuse des protéines ce sont les enzymes qui permettent aux réactions biologiques de se dérouler. Il existe aussi d'autres protéines fonctionnelles (anticorps, immunoglobulines, hémoglobine, hormones) et des protéines de structure (collagène, kératine, histones, actine, myosine).

La génétique est donc une science appliquée à l'amélioration des plantes (agronomie et production végétale) à l'amélioration des animaux (élevage et production animale). Elle est utilisée chez l'homme en médecine, pour la caractérisation des individus et en droit (empreintes génétiques, tests d'ADN, tests de paternité). Les biotechnologies se servent de la technologie de l'ADN recombinant pour produire des biens et des services même en industries (insuline produite par génie génétique).

CHAP II : LES CHROMOSOMES : SUPPORT DE L'INFORMATION GENETIQUE

La présence du noyau et d'autres organites caractérise la cellule eucaryote. Le noyau des eucaryotes contient le matériel génétique en particulier l'ADN qui est associé aux protéines pour former de minces filaments. Lorsque la cellule ne se divise pas, ces fibres sont déroulées et dispersées sous forme de chromatine. Lors de la méiose ou de la mitose, ces fibres sont enroulées et condensées dans les structures appelées chromosomes. Chez les procaryotes, le matériel génétique se présente sous forme d'une longue molécule d'ADN (génophore) qui est compactée dans une région appelée nucléoïde.

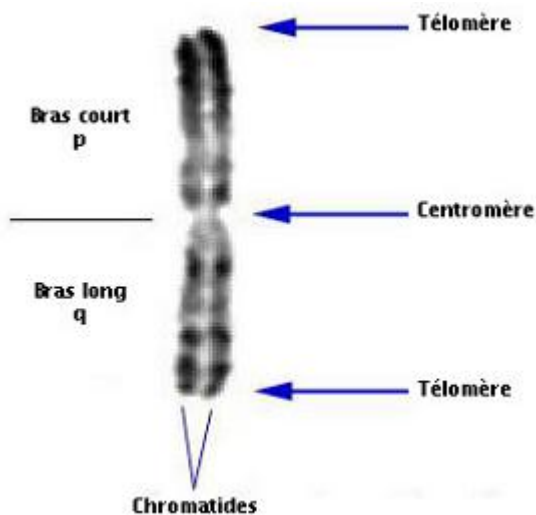
I- Structure des chromosomes à l'interphase

Après la réplication de l'ADN pendant l'interphase du cycle cellulaire, les chromosomes sont composés de deux chromatides identiques, attachées au niveau d'une région resserrée ou

centromère. Chaque chromatide est formée d'une molécule d'ADN (le nucléofilament) associée à des protéines, les histones, autour desquelles elle s'enroule pour former des nucléosomes. Aux extrémités de chaque chromatide se trouvent les télomères, constitués de séquences répétitives d'ADN, qui assurent une protection des terminaisons chromosomiques. Les télomères et le centromère ne codent pas d'information génétique, il s'agit d'ADN non codant. En fonction de la position du centromère, on distingue les chromosomes métacentriques (centre), submetacentriques (légèrement décalé), acrocentriques (décalé) et télolocentriques (à l'extrémité).

Par convention le bras court est noté p et le bras long q. L'indice centrométrique (IC) = longueur du bras court ou p / longueur du chromosome (Bras p + bras q)

En microscopie optique, on distingue sur les chromosomes des régions condensées fortement colorées, formées d'**hétérochromatine** (bandes sombres), et des régions décondensées claires, formées d'**euchromatine** (bandes claires). Les gènes exprimés se localisent principalement au niveau de l'euchromatine.



II-Caryotype et cytogénétique

Le caryotype ou garniture chromosomique est le nombre caractéristique de chromosomes contenus dans une cellule somatique d'une espèce donnée. Les chromosomes sont identifiés en fonction de leur taille, la position du centromère et l'indice centrométrique. Généralement, les chromosomes sont identiques deux à deux : on dit qu'ils sont des chromosomes homologues : l'espèce est dite diploïde ou à 2n chromosomes. Les gamètes sont aussi haploïdes car ils se forment à la suite de la méiose.

Les moisissures (ex : *Aspergillus nidulans* n = 8), les levures (ex : *Saccharomyces cerevisiae*, n = 16) et les mousses passent la majeure partie de leur vie au stade haploïde c'est-à-dire possèdent un seul exemplaire de chromosomes : ce sont des eucaryotes haploïdes.

Les procaryotes possèdent un seul chromosome : ils sont monoploïdes.

III- Mutations chromosomiques et variations du nombre de chromosomes

1. Polyploïdie (euploïdie = multiple de n)

On parle de polyploïdie lorsqu'il existe plus de deux jeux de chromosomes homologues surtout chez les plantes mais aussi chez les lézards, les amphibiens et les poissons: 3n (triploïdes ex pomme de terre Winesap, bananiers, pastèques sans pépins), 4n (tétraploïdes ex café, arachide, pomme McIntosh), 6n (hexaploïdes), 8n (octoploïdes ex de la fraise commerciale). On distingue :

-**Autopolyploïdes** (multiples du même génome, dus à l'endomitose induite par la colchicine) : autotriploïdes (provient de $2n \times 4n$) généralement stériles alors que les autotétraploïdes sont plus viables. L'endomitose est une division nucléaire (caryocinèse) non suivie de la division de la cellule (cytotière) entraînant une multiplication de la garniture chromosomique.

-**Allopolyploïdes ou alloplodes ou amphidiploïdes** (multiples de génomes différents, dus aux croisements interspécifiques). Elles sont fertiles lorsque les gamètes sont génétiquement équilibrés car lorsque les chromosomes sont homologues 2 à 2. Ex le cotonnier cultivé est allotétraploïde ($(2n + 2n' = 52)$, croisement de Karpetschenko entre le radis *Raphanus sativus* ($2n = 18$) et le chou *Brassica oleracea* ($2n' = 18$) pour donner après endomitose l'hybride *Raphanobrassica* ($2n + 2n' = 36$) ; le blé hybride du genre triticale est un allooctaploïde ($8n = 56$) produit à partir du seigle diploïde ($2n = 14$) et du blé allohexaploïde ($6n = 42$) qui est issu du croisement entre le blé allotétraploïde et le seigle. L'endopolyploïdie est un état où seules certaines cellules sont polyploïdes au sein d'un organisme diploïde. Ex : la tige et le tissu parenchymal des régions apicales des plantes à fleur ; cellules hépatiques des vertébrés

2. Aneuploïdie

La séparation imparfaite des chromosomes homologues lors de l'anaphase I de la méiose entraîne une modification du contenu chromosomique des gamètes et de la descendance issue de ces gamètes. Cette non-disjonction entraîne des aneuploïdes où un organisme gagne (polysomie) ou perd (monosomie) un ou quelques chromosomes.

Polysomie : trisomie ($2n + 1$ ex : syndrome de Klinefelter XXY, 47 ; homme XYY ou femme XXX, syndrome de Down ou mongolisme portant sur le chromosome 21, syndrome de Patau ou trisomie 13 entraînant une surdité et une polydactylie chez les enfants dont la survie est d'environ 3 mois ; syndrome d'Edwards ou trisomie 18 entraînant la mort au bout de 4 mois), double trisomie ($2n + 1 + 1'$), tétrasomie ($2n + 2$), pentasomie ($4n + 1$)

Monosomie : monosomie ($2n - 1$ ex : syndrome de Turner X, 45), nullisomie ($2n - 2$ chez *Datura stramonium*), double monosomie ($2n - 1 - 1'$). La plupart des monosomies autosomiques sont non viables chez l'homme à l'exception du syndrome du cri-du-chat portant sur la perte partielle (délétion segmentale) du bras court du chromosome 5

3. Mutations structurales

Les chromosomes peuvent subir des mutations chromosomiques structurales :

-inversion (aberration chromosomique où un segment de chromosome est inversé) qui peut être péracentrique (impliquant le centromère) ou paracentrique (n'impliquant pas le centromère) ;

-translocation (déplacement d'un segment chromosomique vers une localisation génomique différente),

-duplication (une partie d'un chromosome est répétée plusieurs fois conduisant à des familles de gènes et des amplifications géniques) ;

-délétions (perte de fragments de chromosomes)

III- Duplication des chromosomes et brassage génétique

La mitose et la méiose sont des mécanismes qui permettent aux cellules de distribuer l'information génétique contenue dans les chromosomes à leurs descendances d'une façon précise et ordonnée.

La mitose est une phase du cycle cellulaire qui constitue le fondement de la reproduction cellulaire. Les cellules filles produites sont génétiquement identiques à leurs cellules progénitrices. Il y a donc conservation du patrimoine génétique au cours du cycle cellulaire. Mitose (prophase (36mn, condensation de la chromatine, apparition des chromosomes formés de deux chromatides), métaphase : (3mn, les chromosomes s'alignent sur le plan équatorial de la cellule, début de fissuration du centromère), anaphase : (3mn, séparation des chromatides sœurs et migration vers les pôles opposés), télophase : (18mn ; caryocinèse et cytokinèse ou division de la cellule). Interphase (G1 : 5h croissance cellulaire; S : 7h réplication de l'ADN, duplication des chromosomes; G2 : 3h différenciation cellulaire)

La méiose est le mécanisme fondamental de la reproduction sexuée qui convertit les cellules diploïdes en gamètes ou spores haploïdes. Il y a brassage génétique au cours de la méiose qui intervient au cours de la gamétogénèse et sporogénèse. La méiose produit une importante variabilité génétique grâce aux échanges qui surviennent au cours des crossing over entre chromatides paternelles et maternelles, ainsi qu'à la ségrégation aléatoires des chromosomes homologues à l'anaphase I.

IV . Types de chromosomes

Il existe chez certains organismes gonochoriques une paire de chromosomes sexuels ou hétérochromosomes ou gonosomes qui spécifient le sexe et les chromosomes non sexuels ou autosomes.

CHAP. III. GENETIQUE MENDELIENNE

A partir de ses travaux sur le petit pois, Gregor Mendel a énoncé en 1865 les premières lois de la génétique classique. Il a étudié les résultats des croisements entre variétés pures qui diffèrent par un caractère (monohybridisme), deux caractères (di-hybridisme) ou plusieurs caractères (polyhybridisme).

I. Monohybridisme

C'est l'étude de la descendance de deux races pures qui diffèrent par un seul caractère.

1-Travaux de Mendel sur *Pisum sativum*

Mendel sélectionne une trentaine de souches de petit pois et s'assure par des cultures répétées qu'elles sont des lignées (races) pures c'est-à-dire en autofécondations elles stabilisent les caractères parentaux (descendance identique à la souche initiale). Il fait ensuite des croisements (hybridations artificielles) entre des races pures différentes et étudie la ségrégation des caractères

dans la descendance. Le croisement consiste à la castration de l'un des parents (suppression des étamines avant l'ouverture de la fleur) et pollinisation (dépôt sur le stigmate du pollen prélevé sur l'autre parent). En particulier, il croise une variété pure à graines lisses avec une autre à graines ridées. Les graines obtenues sont semées pour constituer la première d'hybrides ou fratrie F_1 . Il note que tous les individus F_1 sont à graines lisses comme l'un des parents. On dit que la version « lisse » est un caractère dominant et la version « ridée » qui est masquée en F_1 est un caractère récessif. Le croisement réciproque fait en changeant le sens du croisement donne les mêmes résultats.

Les graines obtenues en semées en autofécondation pour former la deuxième génération d'hybrides ou fratrie F_2 ($F_1 \times F_1$). Il constate en F_2 deux classes phénotypiques avec $\frac{3}{4}$ des plantes avec des graines lisses et $\frac{1}{4}$ avec des graines ridées. La version « ridée » était plutôt masquée en F_1 ;

En F_3 ($F_2 \times F_2$), tous les individus à graines ridées ne produisent que des descendants à graines ridées : ce sont des races pures. Lorsqu'un individu exprime un phénotype récessif, il est race pure pour ce caractère. Parmi les plantes à graines lisses, $\frac{1}{3}$ donne des races pures et $\frac{2}{3}$ donne des graines lisses et des graines ridées : il s'agit d'une ségrégation.

2-Interprétation des travaux de Mendel et rapport 3:1

Mendel admet à la suite de ses travaux que :

- les caractères héréditaires sont transmis par les gamètes
 - chaque caractère est conditionné par une paire de facteurs ou déterminants (appelés plus tard allèles et portés par les chromosomes homologues)
 - chaque gamète contient un seul des deux facteurs (allèle) et les deux facteurs sont mis ensemble pendant la fécondation ;
 - l'un des facteurs dit dominant (il est abrégé en majuscule ou avec le signe +) peut couvrir l'expression de l'autre dit récessif (il est abrégé en minuscule ou avec le signe -)
 - les races pures possèdent deux facteurs (allèles) identiques (LL ou ll) : on dit qu'elles sont homozygotes alors que les hybrides qui possèdent deux allèles différents (Ll) sont dits hétérozygotes.
 - les homozygotes dominants (LL) et les hétérozygotes (Ll) ont le même aspect extérieur visible (phénotype) bien que leur patrimoine (constitution) génétique (génotype) soit différent.
- Le rapport $\frac{3}{4}$ (75%) du phénotype dominant et $\frac{1}{4}$ (25%) du phénotype récessif observée en F_2 caractérise un monohybridisme avec relation de dominance : récessivité.**
Les génotypes sont : $\frac{1}{4}$ LL ; $\frac{1}{2}$ Ll et $\frac{1}{4}$ ll

3- Codominance, Absence de dominance et rapport 1 :2 :1

On parle de codominance lorsque les deux phénotypes parentaux sont exprimés par l'hybride F_1 . En F_2 , on obtient trois phénotypes au lieu de deux dans un rapport $\frac{1}{4}$; $\frac{2}{4}$ et $\frac{1}{4}$.

Chez le haricot commun, *Phaseolus vulgaris*, lorsqu'on croise des lignées pures à graines tachetées (TT) x lignées à graines marbrées (MM), on obtient en F_1 des hybrides à graines tachetées et marbrées (MT) et en F_2 , on a $\frac{1}{4}$ à graines marbrées (TT), $\frac{1}{2}$ à graines tachetées et marbrées (MT), $\frac{1}{4}$ à graines marbrées (MM). Il s'agit d'un monohybridisme avec codominance.

De même, le groupe sanguin ABO est conféré par un locus triallélique avec les allèles I_A (qui détermine le groupe A) et I_B (qui détermine le groupe B) qui sont codominants mais domine l'allèle i (qui détermine le groupe O). Donc dans un couple constitué de deux personnes homozygote A ($I_A I_A$) (qui synthétise l'antigène A) et B ($I_B I_B$) (qui synthétise l'antigène B), les descendants sont AB ($I_A I_B$) (qui synthétise l'antigène A et B)

On parle d'**absence de dominance ou dominance partielle ou intermédiarité** lorsqu'en F_1 on obtient un phénotype différent de celui des deux parents. En F_2 , on obtient trois phénotypes au lieu de deux dans un rapport $\frac{1}{4}$; $\frac{2}{4}$ et $\frac{1}{4}$.

Chez les poules andalouses, quand on croise les races pures blanches (BB) x noires (NN), on obtient en F₁ des volailles bleues (NB) et en F₂ on a ¼ de volailles blanches (BB), ½ volailles bleues (NB) et ¼ volailles noires (NN). On parle de monohybridisme avec absence de dominance

Chez le muflier ou belle-de-nuit (*Antirrhinum najus*), lorsque l'on croise des races pures à fleurs blanches (BB) x fleurs rouges (RR), on obtient des hybrides F₁ à fleurs roses (BR) et en F₂ on a trois classes phénotypiques : ¼ de blanches (BB), ½ de roses (BR) et ¼ de rouges (RR).

4-Backcross et test-cross monohybride

Le back-cross ou rétrocroisement ou croisement en retour est un croisement entre l'hybride F₁ et l'un des parents lignées pures.

Si le parent est homozygote dominant (AA), on obtient uniquement le phénotype dominant (A-) : AA x Aa → AA + Aa

Si le parent est homozygote récessif (aa), on parle de test-cross ou croisement-test et on obtient deux phénotype dans un rapport ½ et 1/2 :

Aa x aa → ½ Aa + ½ aa

Le rapport ½, ½ ou 1 :1 est caractéristique d'un test-cross monohybride.

5-Gène létal et rapport 2 :1

Un gène létal (letum=mort) est celui qui entraîne la mort de l'embryon ou de l'individu généralement à l'état homozygote. Quand le gène est létal à l'état homozygote dominant, on obtient un rapport caractéristique 2/3 et 1/3.

Chez les canaris huppés (à crêtes) lorsqu'on croise les individus huppés entre eux (Hh x Hh), on obtient 2/3 de huppés (Hh) et 1/3 d'individus normaux (hh) avec ¼ d'œufs qui sont non viables (HH).

Lorsqu'on croise les individus normaux entre eux (hh x hh), on obtient seulement les individus normaux.

Lorsqu'on croise les individus huppés (Hh) x normaux (hh), on obtient ½ huppés et ½ normaux comme pour un test-cross monohybride.

6- Lois de Mendel

A l'issue de ses travaux, Mendel a énoncé en 1865 les premières lois de l'hérédité qui furent confirmées en 1900 par trois chercheurs indépendants : H. De Vries, E. Correns et Tschermak.

1^{ère} loi : loi de l'uniformité des hybrides F₁. Les hybrides F₁ ont même phénotype (sont semblables) et rappelle l'un des phénotypes parentaux (en cas de dominance – récessivité) ou exprime un phénotype intermédiaire (cas d'absence de dominance ou de codominance).

2^{ème} loi : loi de la pureté des gamètes ou de la disjonction (ségrégation) des caractères allelomorphes. Chaque gène est formé d'un couple d'allèles (facteurs) portés par les chromosomes homologues qui se séparent au cours de la méiose (reproduction) et chaque gamète ne reçoit qu'un seul élément du couple d'allèles.

3^{ème} loi : loi du polymorphisme de la F₂. A la génération F₂, il y a plusieurs phénotypes avec la moitié des individus qui redeviennent des races pures.

II. Dihybridisme

C'est l'étude de la descendance de deux races pures qui diffèrent par deux caractères.

1-Travaux de Mendel et rapport 9 :3 :3 :1

Mendel croise deux souches de pois qui diffèrent par la couleur et la forme des graines : graines jaunes et lisses (JJLL) x graines vertes et ridées (jjll). En F₁, il obtient des hybrides à graines jaunes et lisses (JjLl) et en F₂, il obtient 4 phénotypes,

-9/16 à graines jaunes et lisses (J-L-) dont (1/16 JJLL, 2/16 JjLL, 4/16 JjLl, 2/16 JJLl)

-3/16 à graines jaunes et ridées (J-ll) dont (1/16 JJll, 2/16 Jjll)

-3 /16 à graines vertes et lisses (jjL-) dont (1/16 jjLL, 2/16 jjLl)

-1/16 à graines vertes et ridées (jjll)

Mendel constate en plus des phénotypes parentaux des phénotypes nouveaux dits recombinés (graines jaunes et ridées ; graines vertes et lisses) dont les allèles de chaque gène se séparent de façon aléatoire (indépendamment) : on dit que les deux gènes sont indépendants. Le dihybridisme apparaît ainsi comme la combinaison de deux rapports monohybrides :

$(\frac{3}{4} \text{ lisse, } \frac{1}{4} \text{ ridée}) \times (\frac{3}{4} \text{ jaune, } \frac{1}{4} \text{ verte}) = \frac{9}{16} \text{ jaunes et lisses, } \frac{3}{16} \text{ jaunes et ridées, } \frac{3}{16} \text{ vertes et lisses, } \frac{1}{16} \text{ vertes et ridées}$

Le rapport **9/16, 3/16, 3/16, 1/16** ou **9 : 3 : 3 : 1** caractérise un dihybridisme avec ségrégation indépendante.

2- Rapport 3 : 6 : 3 : 1 : 2 : 1 ou dihybridisme avec un gène codominant ou avec absence de dominance.

Si l'un des deux gènes présente un rapport de dominance/récessivité ($\frac{3}{4}, \frac{1}{4}^\circ$) et l'autre une absence de dominance ou une codominance ($\frac{1}{4}, \frac{2}{4}, \frac{1}{4}^\circ$) on aura en F₂ six phénotypes dans un rapport 3/16, 6/16, 3/16, 1/16, 2/16, 1/16 correspondant à la combinaison des deux rapports monohybrides.

$(\frac{3}{4}, \frac{1}{4}^\circ) \times (\frac{1}{4}, \frac{2}{4}, \frac{1}{4}^\circ) = \frac{3}{16}, \frac{6}{16}, \frac{3}{16}, \frac{1}{16}, \frac{2}{16}, \frac{1}{16}$

On croise des races pures mufliers qui diffèrent pour la forme et la couleur de la corolle : corolle typique et rouge (TTRR) x corolle régulière et blanche (ttBB). En F₁, on obtient des individus à corolle typique et rose (TtRB) et en F₂ six phénotypes :

- 190 plantes à corolle typique et rouge (3/16 T-RR)

- 370 plantes à corolle typique et rose (6/16 T-RB)

- 185 plantes à corolle typique et blanche (3/16 T-BB)

- 60 plantes à corolle régulière et rouge (1/16 ttRR)

-125 plantes à corolle régulière et rose (2/16 ttRB)

-62 plantes à corolle régulière et blanche (1/16 ttBB)

3- Rapport 1 : 2 : 1 : 2 : 4 : 2 : 1 : 2 : 1 ou dihybridisme avec deux gènes avec absence de dominance ou codominance

En F₂ on aura 9 phénotypes :

$(\frac{1}{4}, \frac{2}{4}, \frac{1}{4}^\circ) \times (\frac{1}{4}, \frac{2}{4}, \frac{1}{4}^\circ) = \frac{1}{16}, \frac{2}{16}, \frac{1}{16}, \frac{2}{16}, \frac{4}{16}, \frac{2}{16}, \frac{1}{16}, \frac{2}{16}, \frac{1}{16}$

3- Test cross dihybride ou rapport 1 : 1 : 1 : 1

Dans un croisement impliquant l'hybride F₁ (AaBb) et le parent double homozygote récessif (aabb), on obtient un rapport $\frac{1}{4}, \frac{1}{4}, \frac{1}{4}, \frac{1}{4}$ si la ségrégation est indépendante.

	AB	Ab	aB	ab
ab	AaBb (1/4 phénotype AB)	Aabb (1/4 phénotype Ab)	AaBb (1/4 phénotype aB)	Aabb (1/4 phénotype ab)

III. Polyhybridisme

C'est l'étude de la descendance de deux races pures qui diffèrent par plusieurs caractères. On peut avoir un tri(3)/tétra(4)/penta(5)/hexa(6)/hepta(7)/octahybridisme (8). Il suffit de combiner les rapports monohybrides en tenant compte des relations entre les allèles.

1-polyhybridisme avec rapport dominance/récessivité

Soit n le nombre de caractères différents

- Le nombre de gamètes formés par l'hybride F₁ est 2ⁿ
- Le nombre de classes phénotypiques en F₂ est 2ⁿ
- - Le nombre de génotypes en F₂ est 2ⁿ x 2ⁿ
- Le nombre de génotypes différents en F₂ : (n x n-1)/2

La table de Pascal donne le nombre de classes et la combinaison des rapports monohybrides donne leur fréquence

	Classes et fréquences								Nombre de classes
	1		2		3		4		
monohybridisme	1	1							2
	3/4	1/4							
Dihybridisme	1	2	1						4
	9/16	3/16	1/16						
Tri hybridisme	1	3	3	1					8
	27/64	9/64	3/64	1/64					
Tetrahybridisme	1	4	6	4	1				16
	81/256	27/256	9/256	3/256	1/256				
Pentahybridisme	1	5	10	10	5	1			32
hexahybridisme	1	6	15	20	15	6	1		64
Heptahybridisme	1	7	21	35	35	21	7	1	128

2- Polyhybridisme avec absence de dominance

Lorsqu'un caractère présente une codominance ou une absence de dominance
Le nombre de classes phénotypiques en F₂ est 3 x 2ⁿ⁻¹

IV. Génétique humaine et Maladies génétiques

- Groupe sanguin ABO et facteur rhésus
- Maladies génétiques et affections héréditaires (polydactylie, chorée de Huntington, syndrome d'Ehlers-Danlos, chondrodystrophie, drépanocytose ou sicklémie, albinisme, mucoviscidose ou fibrose kystique, phénylcétonurie, thalassémie, polykystose rénale, maladie de Rendu-Olser, maladie de Marfan, trouble sourd-muet, galactosémie congénitale)

V. Génétique et probabilité

Loi binomiale et Critère du χ^2 de Carl Pearson

Une distribution binomiale est constituée par deux types d'événements mutuellement exclusifs : (p+q)ⁿ

Chacune des termes de la distribution:(n!/r! s!) p^r q^s

$$\text{Khi carré: } \chi^2 = \sum [(obs - theor)^2 / theor]$$

CHAP. IV. HEREDITE LIEE AU SEXE ET RELATION GENE-CARACTERE

I-Mécanisme de la détermination du sexe chez les espèces gonochoriques

- parthénogénèse arrhénotoque (insectes hyménoptères)
- existence d'un gène sexuel, (*Oryzias latipes*, melon:AG : monoïques, aaG : andromonoïques cad ♂ et hermaphrodites, Agg : gynoïques♀, aagg : hermaphrodites)
- détermination chromosomique : Chez les organismes gonochoriques, la différenciation sexuelle peut être due à une paire de chromosomes dits sexuels ou allosomes ou gonosomes ou hétérochromosomes. Les chromosomes non sexuels sont des autosomes.
- types Lygaeus (XY et XX), le mâle est hétérogamétique (XY) cad produit les gamètes X ou Y et femelle homogamétique (XX). Ex des insectes Diptères, hémiptères comme la punaise *Lygaeus turicus* ; Mammifères, Amphibiens,
- Protenor (XO et XX, insectes hémiptères) et parthénogénèse cyclique chez les pucerons. Le mâle est hétérogamétique (XO) cad produit ou non les gamètes X et femelle homogamétique (XX). L'absence ou la présence du chromosome X dans le gamète mâle détermine le sexe. Ex Insectes Hémiptères comme les pucerons
- Abraxas (ZZ ou ZW chez les Lépidoptères comme *Abraxas grossulariata* et ♀ XO et ♂ XX chez les volailles) chez les volailles où la femelle est hétérogamétique (XO) et les mâles homogamétiques (XX) et chez les Lépidoptères où la femelle est hétérogamétique (ZW) et les mâles homogamétiques (ZZ) ex : papillons, mites, reptiles, amphibiens, quelques poissons. Chez les reptiles, la température d'incubation des œufs peut affecter la différenciation sexuelle.

II. Anomalies génétiques du sexe

- Gynandromorphisme
- Intersexualité chez l'homme (Syndromes de Turner & Klinefelter)
- Supersexualité & intersexualité chez *Drosophila melanogaster*

III- Travaux de Morgan

- Caractères hétérochromosomiques

Caractères holandriques et hérédité parentale

Les chromosomes Y et W portent rarement des gènes car constitués surtout d'hétérochromatine. Le chromosome Y possède chez l'homme aussi des régions euchromatiques qui portent des gènes déterminant une hérédité parentale dite **holandrique** (ex hypertrichose des oreilles, des cas d'azoospermie) ; des petites régions présentant des homologies avec le chromosome X (régions pseudoautosomiques ou PAR), une région déterminant le sexe mâle notamment la différenciation des gonades (SRY) et 95% constituée par une région de non recombinaison spécifique des mâles (MSY).

IV. Exemples de Maladies hétérochromosomiques chez l'homme: myopathie de Duchenne ou dystrophie musculaire de Becker, hémophilie A et B, daltonisme, albinisme oculaire, rétinite pigmentaire, crétinisme mental, déficiences immunitaires)

V. Effets du milieu sur le phénotype

- Hérité influencée par le sexe (Calvitie précoce, corne, taille de l'index,)
- Pénétrance ; Ex la neurofibromatose I a une pénétrance de 80%
- Expressivité

VI. EPISTASIE : exemple du digénisme

VI. Rapports non epistasiques

CHAP. V. RECOMBINAISON ET CARTOGRAPHIE GENETIQUE

I-Recombinaison génétique et brassage génétique

Brassage génétique au cours de la méiose :

- **Brassage intrachromosomique à prophase I:** leptotène, zygotène (complexe synaptonémal aboutissant à des bivalents), pachytène (tétrade), diplotène (chiasma), diacinèse (crossing over)
- **Brassage interchromosomique à l'anaphase I** par séparation aléatoire des chromosomes homologues

II. tests bilocaux

III.Test-cross trihybride, interférence et coïncidence,

- 8 classes identiques 2 à 2 : 3gènes partiellement liés
- 8 classes identiques 4 à 4 : 2gènes partiellement liés et 01 indépendant
- 8 classes identiques toutes identiques : 3gènes indépendants
- 6 classes identiques 2 à 2 : 3gènes partiellement liés, pas de classes DCO
- 4 classes identiques 2 à 2 : 2gènes totalement liés et 01 gène partiellement
- 4 classes identiques toutes identiques : 2gènes totalement liés et 01 indépendant
- 2 classes identiques : 3gènes totalement liés

Coïncidence = (% DCO observés / % DCO attendus) x 100

Interférence = 1-Coïncidence

V. Autres méthodes de cartographie

CHAP VI : GENES OU CISTRONS : Unités fonctionnelles

Les **gènes ou cistrons** sont des fragments de chromosomes qui contiennent l'information nécessaire à la synthèse d'une macromolécule (ARN ou protéine) permettant ainsi l'expression d'un caractère. Ils se trouvent surtout dans les chromosomes mais les gènes extranucléaires ou **plasmagènes** se trouvent en faibles quantités dans certains organites cytoplasmiques (mitochondries ou chloroplastes). Le gène occupe sur le chromosome un emplacement fixe appelé **locus**. Le gène correspond à une séquence spécifique d'ADN de composition et d'organisation en bases azotées bien définie. Un gène contient en moyenne

1200 pb. L'ensemble des gènes contenus dans une cellule constitue le **génom** ou entité génétique. La **génomique** est l'étude du génome. La taille du génome et le nombre de gènes varient en fonction des espèces (3,3 milliards de pb et 30 000 gènes chez les Mammifères). On distingue les **gènes de structure** qui codent pour la synthèse d'une macromolécule fonctionnelle impliquée dans une voie métabolique et les **gènes régulateurs** qui modulent l'expression des gènes de structure. Un gène possède deux ou plusieurs formes alternatives appelées **allèles** qui occupent le même locus. C'est pourquoi on considère le gène comme un couple d'allèles. Chez les organismes diploïdes, les d'un même gène sont portés par des chromosomes homologues. Lorsqu'il existe plus de deux allèles pour un même locus, on parle de **polyallélie ou multiallélisme** (ex : le groupe sanguin ABO est contrôlé par un locus triallélique). Entre les allèles d'un gène, il existe des rapports de dominance/récessivité, de codominance, ou d'absence de dominance. Les gènes peuvent être indépendants ou présenter entre eux des interactions appelées **épistasie**. Lorsque les gènes sont très rapprochés sur le même chromosome, on dit qu'ils sont liés (linkage).

I. Structure du gène

I.1. Structure du gène eucaryote

Un gène eucaryote est formé de trois parties :

- le **promoteur en 5'** qui régule l'activité du gène en initiant la transcription et comprend : les enhancers (répresseurs ou activateurs qui reçoivent les signaux de l'environnement pour initier ou non la transcription), le site de fixation de l'ARNp ou promoteur proprement dit ou TATA box et la séquence d'initiation AUG qui marque le début de la transcription ;
- la **partie codante** qui est transcrite en ARNm au cours de la transcription. Elle comprend les séquences codantes ou exons qui sont effectivement transcrit en ARNm et les séquences non codantes ou introns qui sont enlevés au cours de la maturation mais les introns peuvent coder pour des protéines spécifiques appelés maturasers ;
- la **séquence de terminaison en 3'** qui marque la fin de la transcription grâce à un codon de terminaison ou codon non-sens qui ne code pour aucun acide aminé : UUA (ocre), UAG (ambre), UGA (opale).

I.2. Structure du gène procaryote et parasexualité

Chez les procaryotes, il existe une seule structure bicaténaire appelée génophore localisée dans une région appelée nucléoïde. Le génophore est constitué d'un groupe de gènes contigus contenant uniquement les séquences codantes (pas d'introns). Un ensemble de gènes impliqués dans une même chaîne métabolique fonctionnent comme une unité génétique par rapport au mécanisme de régulation. Cette unité est appelée par Monod et Jacob un **opéron** et comprend : un **ensemble de gènes** de structure, l'**opérateur** (site de fixation de l'ARNp), un **gène de contrôle** (qui synthétise une protéine appelée **répresseur** capable de se fixer à l'opérateur pour le neutraliser), l'**inducteur** (qui peut se fixer sur le répresseur et l'inactiver permettant ainsi la transcription) et la séquence de terminaison à la fin de l'opéron.

Chez certains procaryotes, il existe en plus du chromosome un matériel extrachromosomique appelé **plasmide**, constitué d'ADN bicaténaire et circulaire. Le plasmide constitue une source de virulence, de résistance aux antibiotiques, de formation de tumeurs, de nodulation, de conjugaison et de production de certains métabolites.

II. PLASMAGENES

Les gènes cytoplasmiques ou plasmagènes (0,1% du matériel génétique) déterminent une hérédité maternelle, uniparentale et monofactorielle. Ils sont constitués de :

- l'ADN chloroplastique qui possède plus de 110 gènes qui codent pour les ARNr (qui assurent la polymérisation des polypeptides), certaines protéines spécifiques comme les ARNp et celles de la photosynthèse.

- l'ADN mitochondrial qui possède plus de 140 gènes qui codent pour les ARNr, les ARNt certaines protéines spécifiques impliquées dans la respiration et la stérilité mâle chez les plantes. L'ADN mitochondrial se trouve principalement dans le noyau de la cellule, mais une petite quantité est présente dans la mitochondrie qui proviendrait d'archéobactéries. Leur code génétique est différent du code dit "universel" (UGA, AUA, AGA, AGG: respectivement STOP, Ile, Arg, Arg dans le code universel, et Trp, Met, STOP, STOP dans la mitochondrie des cellules de mammifères, et d'autres significations encore dans les mitochondries d'autres espèces).

- L'ADN mitochondrial est circulaire, comporte une chaîne (un brin) lourde et une chaîne légère, n'a pas d'intron, ni aucune autre séquence non codante. - Chaque brin d'ADN est transcrit, puis coupé en ARN-m, mais aussi en ARN-r, et en ARN-t.

III. FONCTIONS DU GENE

On considère un gène comme une unité de fonction, une unité de mutation et une unité de recombinaison.

- **Unité de fonction** car le gène correspond à une séquence de nucléotides capable d'assurer la synthèse d'une macromolécule fonctionnelle en particulier une enzyme indispensable à la réalisation d'une fonction ;

- **Unité de mutation** car le gène peut présenter des mutations géniques c'est-à-dire des changements héréditaires correspondant à des modifications de la séquence des nucléotides. Ce sont les mutations qui déterminent les diverses formes du gène (allèles). Ex : l'hémoglobine humaine normale est un polypeptide constitué de 146 acides aminés (le gène responsable a 146 codons) dont le 6^e est l'acide glutamique qui par mutation peut être remplacée par la valine (on a alors l'hémoglobine s responsable de l'anémie falciforme) ou par la lysine (on a l'hémoglobine c responsable de l'hémoglobinose qui est une anémie plus discrète)

- **Unité de recombinaison** car le gène subit des brassages intragéniques par le phénomène de crossing-over qui se traduit par des échanges de nucléotides entre les chromosomes homologues.

IV. MUTATIONS GENIQUES

Ce sont les mutations qui touchent un seul gène. Elles peuvent être ponctuelles lorsqu'il y a un changement dans une seule paire de bases, ce qui entraîne un changement d'acide aminé (mutation faux-sens) ou de formation d'un codon d'arrêt (mutations non-sens). Parmi les mutations géniques ponctuelles, on distingue :

- les **substitutions** : une paire de bases est remplacée par une autre entraînant un changement d'acide aminé ou non (mutation silencieuse). Elles peuvent être des transitions (une base purique ou pyrimidique est remplacée par une autre) ou des transversions (une base purique est remplacée par une base pyrimidique).
- les **insertions** : une base azotée est ajoutée à la séquence entraînant un décalage de la traduction des codons ce qui change les acides aminés : on parle de mutations décalantes ou frameshift
- les **délétions** : une base de la séquence nucléotidique est perdue entraînant une mutation décalante et un changement des acides aminés.
- les **modifications** : une paire de bases est chimiquement modifiée avec formation de tautomères. Ex : désaminations de la cytosine ou les dépurinations.

Les mutations non ponctuelles sont celles qui touchent plusieurs paires de bases d'un gène surtout lors des crossing over. On distingue les :

- **délétions** : perte d'un segment de gène en position interne (endochromosomique) ou terminale (exochromosomique) ;
- **inversions** : retournement d'un segment de gène ;
- **translocations** : transfert d'un segment de gène d'une position à une autre sur le même chromosome ou sur un autre chromosome ;
- **duplications** : répétition d'un segment de gène
- **insertions** : ajout d'un segment d'un autre gène

Il existe des agents inducteurs de mutations géniques.

In vivo, ce sont des analogues de nucléotides comme le **5-Bromo Uracile** et le **2-Amino Purine** ;

In vitro: **Acide nitreux et l'hydroxylamine (NH₂OH)**

CHAP VII : L'ADN : CONSTITUANT MOLECULAIRE DU GENE

L'information génétique des procaryotes et des organites est contenue dans une petite molécule d'ARN (chez certains virus appelé reovirus) ou d'ADN circulaire associée à peu de protéines. Les cellules eucaryotes contiennent de grandes quantités d'ADN organisé en nucléosomes et présent pendant la grande partie du cycle cellulaire (interphase) sous forme de chromatine associée à des protéines. Pendant la division cellulaire, les fibres de chromatine se condensent en chromosomes. Les zones d'hétérochromatine sont condensées et génétiquement inactives soit parce qu'elles ne contiennent pas de gènes ou parce que les gènes sont réprimés. - L'ADN est un polymère, fait d'unités appelées nucléotides (ou mononucléotides). Les nucléotides ont d'autres fonctions (transporteurs d'énergie: ATP, GTP; respiration cellulaire: NAD, FAD; transduction du signal: AMP cyclique; coenzymes: CoA, UDP; vitamines: nicotinamide mononucléotide, Vit B2).

I. STRUCTURE DES ACIDES NUCLEIQUES

Les acides nucléiques (ARN et ADN) sont le support de l'information génétique et les agents permettant l'expression de cette information. Un acide nucléique est un polynucléotides cad

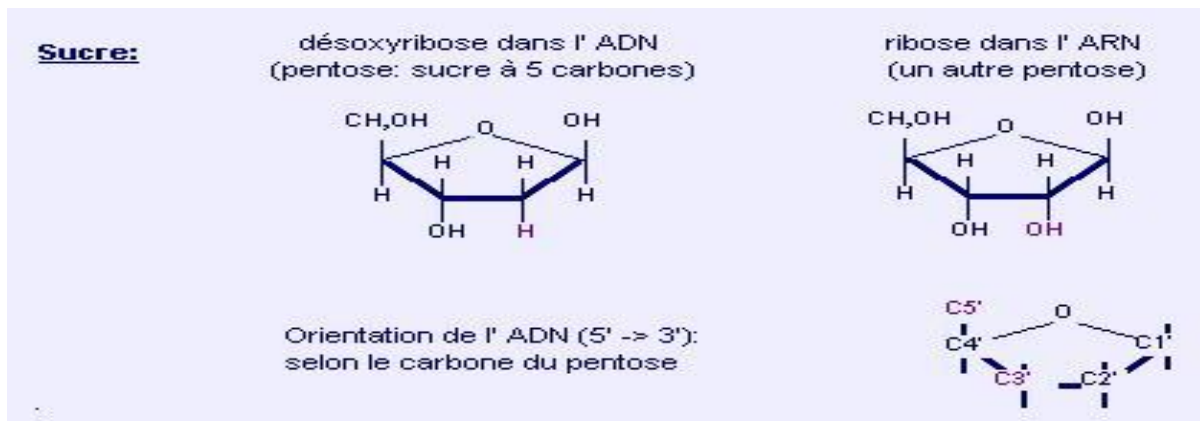
un polymère constitué par enchaînement de plusieurs nucléotides : ensemble formé par un pentose (ribose pour l'ARN et desoxyribose pour l'ADN), l'acide phosphorique et une base azotée hétérocyclique dérivée de la purine (adénine ou 6-aminopurine et guanine ou 2-amino-6-oxypurine) Le nucléoside est constitué d'un sucre + une base azotée.

Le nucléotide est donc constitué d'un phosphate + un sucre + une base azotée. Dans l'ADN, le nucléotide est un désoxyribonucléotide (dans l'ARN, le nucléotide est un ribonucléotide).



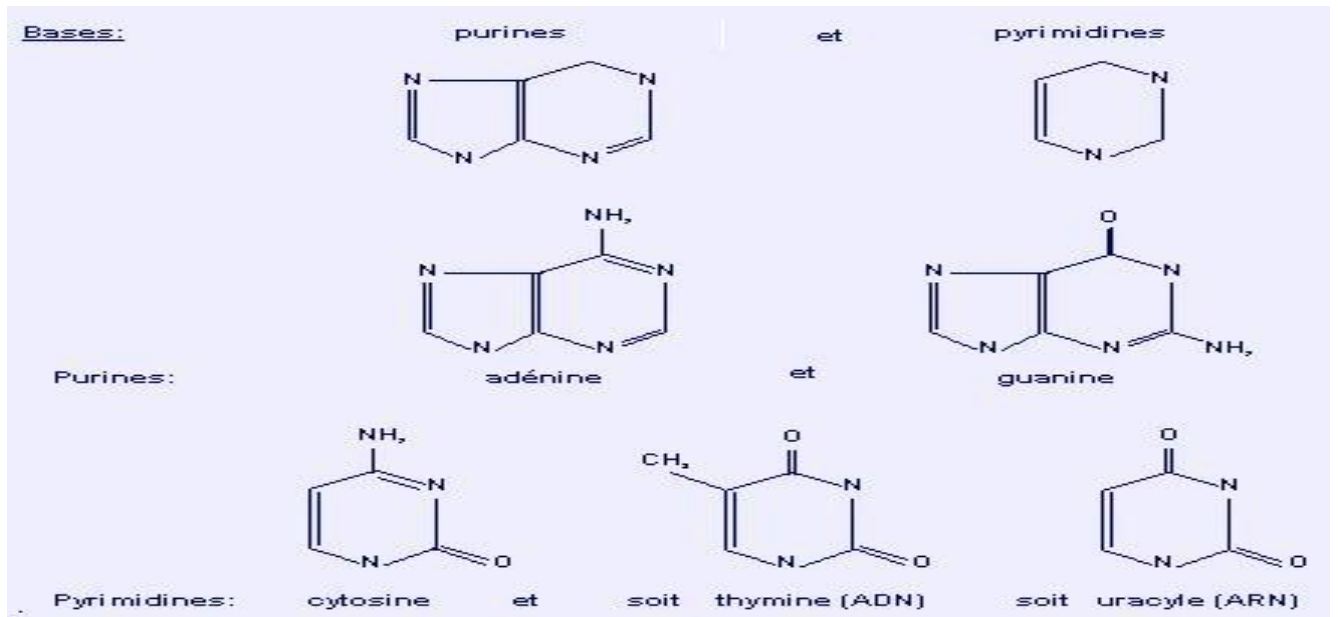
Acide phosphorique

Pentose : désoxyribose, qui est un pentose (sucre à 5 carbones) cyclique. Note: le sucre de l'ARN est un ribose. Les carbones du sucre sont notés de 1' à 5'. Un atome d'azote de la base azotée se lie au sucre en C1' au moyen de la liaison N-glycosidique (qui se forme par élimination d'une molécule d'eau), et le phosphate se lie au sucre en C5' au moyen de la liaison phosphodiester pour former le nucléotide. Le nucléotide est donc: phosphate - C5' sucre C1' - base.



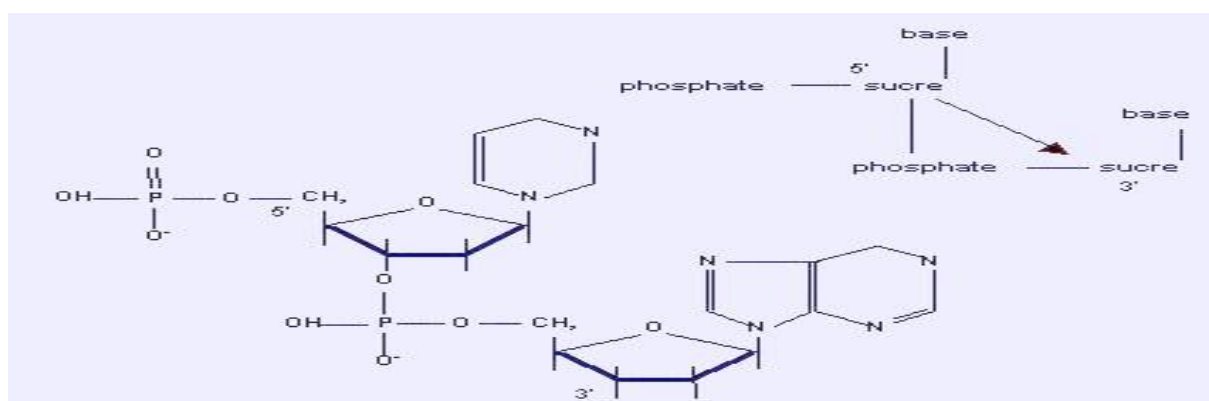
Les bases azotées sont des hétérocycles aromatiques :

- les purines plus volumineuses en particulier l'adénine (6-amino-purine) et guanine (2-amino-6-oxypurine).
- les pyrimidines moins volumineuses: cytosine (C) et thymine (T) (thymine est remplacée par l' uracyle (U) dans l' ARN).



- Noms des nucléosides: déoxyribonucléosides dans l' ADN: déoxyadénosine, déoxyguanosine, déoxycytidine, déoxythymidine (ribonucléosides dans l' ARN: adénosine, guanosine, cytidine, uridine).
- Noms des nucléotides: déoxyribonucléotides dans l'ADN: acide déoxyadénylique, acide déoxyguanylique, acide déoxycytidylique, acide déoxythymidylique (ribonucléotides dans l' ARN: acide adénylique, acide guanylique, acide cytidylique, acide uridylique).

La structure primaire est l'ordre de succession des bases le long de l'acide nucléique. Elle détermine l'information génétique. Les dinucléotides se forment par liaison phosphodiester entre 2 mononucléotides. Le phosphate d'un mononucléotide (en C5' de son sucre) se lie au C3' du sucre du mononucléotide précédent. Ainsi, nous partons d'un phosphate, puis un 5' sucre (+base) et le 3' de ce sucre, lié à un second phosphate - 5' sucre, dont le 3' est libre pour la prochaine étape d'élongation. La liaison -et donc l'orientation de la molécule- est par conséquent 5' -> 3'. Les polynucléotides sont faits de l'addition successive de monomères dans une configuration 5' -> 3' générale. Le squelette de la molécule est fait de la succession de phosphate-sucre (nucléotide n) - phosphate-sucre (nucléotide n+1), et ainsi de suite, liés de manière covalente, les bases étant à l'extérieur.



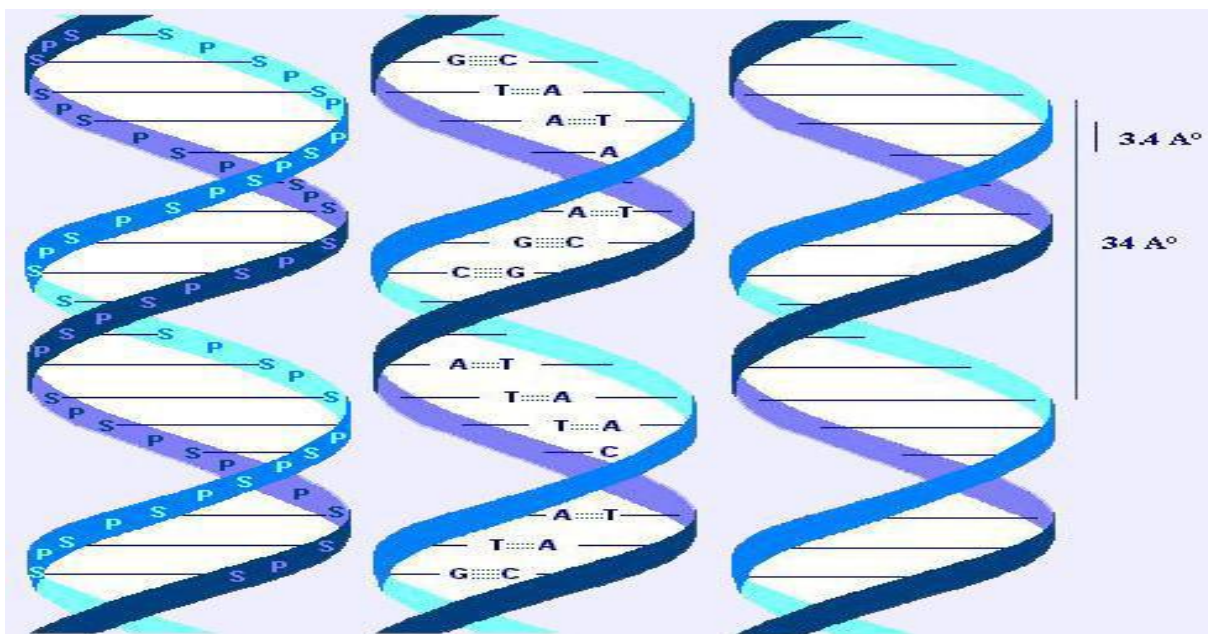
Structures Secondaire L'ADN est fait de 2 chaînes ("ADN duplex") ou brins hélicoïdaux dextrogyres (comme un pas de vis), s'enroulant autour d'un axe pour former une double

hélice de 20Å de diamètre. Les 2 brins sont antiparallèles: leurs orientations 5'→3' sont de direction opposée. L'apparence générale du polymère montre une périodicité de 3.4 Å correspondant à la distance entre 2 bases, et une autre de 34 Å correspondant à 1 tour d'hélice (et à 10 paires de bases). La structure secondaire est la structure bicaténaire et hélicoïdale proposée par Watson et Crick (1953). Les bases (hydrophobes) sont empilées à l'intérieur; leur plan est perpendiculaire à l'axe de la double hélice. L'extérieur (phosphate et sucre) est hydrophile. Les liaisons hydrogène entre les bases d'un brin et les bases de l'autre brin maintiennent les 2 brins unis.

Une purine sur un brin se lie obligatoirement à une pyrimidine sur l'autre brin. En corollaire, le nombre de résidus purine est égal au nombre de résidus pyrimidine. A se lie à T (par 2 liaisons hydrogène). G se lie à C (par 3 liaisons hydrogène: liaison plus stable: 5.5 kcal vs 3.5 kcal). La composition en A de l'ADN est donc égale à la composition en T, et la composition en ADN est égale à la composition en C. Cette correspondance stricte (A↔T et G↔C) fait que les 2 brins sont complémentaires. Cette propriété permet la réplication exacte (réplication semi-conservative). Le rapport (A+G)/(T+C) = 1, par contre le rapport (A+T)/(G+C) appelé rapport de dissymétrie varie selon les ADN.

La structure tertiaire de la molécule désigne la conformation tri-dimensionnelle de l'ADN.

Structure quaternaire de la molécule – Chromatine : L'ADN est associé à des protéines (histones) et condensé pour former la chromatine. L'ADN dans son ensemble est acide (chargé négativement) et se lie à des protéines basiques (chargées positivement) appelées histones. L'enroulement autour du noyau protéique permet la formation du nucléosome.



II. REPLICATION OU BIOSYNTHESE DE L'ADN

La réplication ou duplication de l'ADN s'effectue pendant la **phase S de l'interphase** - Dès 1953, Watson et Crick, les découvreurs de l'architecture de la molécule d'ADN, proposèrent un modèle **semi-conservatif** de la réplication. Les expériences de Taylor en 1957 et de Meselson et Stahl en 1958 ont contribué à valider cette hypothèse.

L'interprétation de ces expériences est la suivante : lors de la réplication, une molécule mère d'ADN en donne deux. Ces deux molécules filles d'ADN **sont formées chacune d'un brin matrice** issu de la molécule de départ **et d'un brin néoformé** provenant de l'assemblage de nucléotides initialement dispersés dans le milieu cellulaire. Dans chacune des deux molécules d'ADN obtenues, la moitié de la molécule de départ est conservée, c'est pourquoi le mécanisme de réplication est qualifié de semi-conservatif.

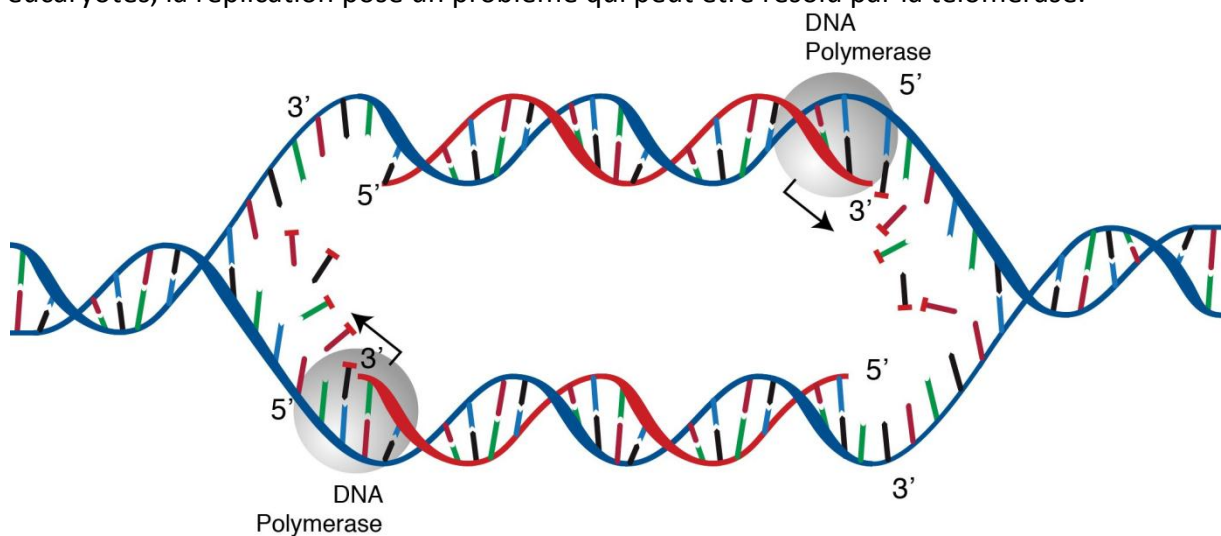
Les processus d'ouverture de la double hélice et d'appariement des nucléotides dépendent d'un complexe enzymatique, l'ADN- polymérase. La réplication de l'ADN consomme de l'énergie.-Kornberg montre les ADNp permettent la réplication en présence d'une matrice et de nucléosides triphosphates. La fourche de réplication est la structure formée lorsque l'ADN se réplique, et sur laquelle l'ADN polymérase vient se fixer. L'ADN polymérase est une enzyme catalysant la formation des liaisons nucléotidiques. Le complexe enzymatique intervenant dans la réplication est appelé réplicase.

-Lors de la synthèse de l'ADN, la double hélice constituée de deux brins antiparallèles (5'-3' et 3'-5') est ouverte et stabilisée par les DNAses ou hélicases (DNA A, B, C) et il se forme une fourche de réplication au niveau de laquelle la synthèse débute. La synthèse est initiée le long de chaque brin matrice au niveau des sites spécifiques ou repicon par la primase qui synthétise une amorce constituée par des courts segments d'ARN qui déterminent l'activité des ADNp.

- La réplication est bidirectionnelle : l'un des brins dit brin précoce sert de synthèse continue d'ADN dans la direction 3'-5' prise par la fourche de réplication et l'autre brin dit retardé permet une synthèse discontinue dans le sens opposé formant les fragments d'Okazaki qui sont ensuite reliés par l'ADN ligase.

- Les ADNp éliminent et remplacent les amorces d'ARN par de l'ADN qui est relié au reste par l'ADN ligase. Les échanges entre les brins d'ADN (recombinaison génétique) se font grâce aux enzymes qui peuvent couper et relier les brins d'ADN.

-La réplication est identique mais plus complexe chez les eucaryotes par rapport aux procaryotes car il y a plusieurs origine de la réplication et de multiples formes d'ADNp qui contrôlent la synthèse d'ADN. Par ailleurs, au niveau des télomères des chromosomes eucaryotes, la réplication pose un problème qui peut être résolu par la télomérase.



III. TYPES D'ADN

Le génome des eucaryotes se caractérisent par la présence de séquences hautement répétées, de séquences moyennement répétées et des séquences uniques. La grande majorité des génomes eucaryotes est constituée de séquences non codantes.

Différentes catégories d'ADN dans les cellules eucaryotes :

- **Les séquences hautement répétées (5-10%)** constituées de motifs d'une dizaine de bases qui peuvent se répéter jusqu'à un millions de fois. Elles sont généralement non transcrites : ADN satellite formé de séquences hétérochromatiques répétées en tandem autour du centromère (séquences CEN) ou au niveau des télomères (séquences TEL) ;

- **Les séquences moyennement répétées (30-40%)**

Elles sont soit répétées **en tandem** : gènes des ARN ribosomiaux, gènes des ARNt et de certaines protéines de structure comme les histones, les minisatellites ou VNTR (*Variable number tandem repeat*) constituées de motifs de 10 à 100 nucléotides répétées (1000 à 20000 pb de longueur) et microsatellites ou STR (*Short repeat tandemt*) constituées de motifs courts de 2 à 7 nucléotides répétées en tandem. Les variations de taille des minisatellites et des microsatellites entre individus est à la base de la technique de médecine légale ou empreinte génétique.

Les séquences moyennement dispersées peuvent être **dispersées** dans le génome : ce sont les éléments transposables qui sont plus ou moins longues comme les séquences SINES ou *short interspersed elements* (200-500pb comme les séquences Alu) et LINES ou *Long interspersed elements*.

- **Les séquences uniques** constituées de gènes (ADN génique transcrit et traduit) et de pseudo-gènes (copies de gènes non fonctionnels). Chez l'homme, il existe 25 000 à 30 000 gènes qui représentent 5% du génome. Les gènes sont constitués des exons (séquences de gènes exprimées, transcrites et traduites, environ 50 à 500 paires de bases) et des introns (environ 100 à 10000 paires de bases, présentes dans le transcrit primaire puis éliminées au cours de la maturation, séquences intercalées entre les exons). Le gène eucaryote est discontinu (les procaryotes constituées de séquences non répétées et codantes).

IV. TRANSCRIPTION

La transcription est la biosynthèse à partir de l'ADN d'ARNm qui repose sur la complémentarité des bases. Contrairement à la réplication qui touche tout le génome, la transcription touche une partie en fonction du développement et de l'environnement. La transcription se déroule en 3 phases :

- **l'initiation** où l'ARNp (transcriptase) se fixe sur le brin 3'-5' de l'ADN grâce aux facteurs d'initiation. Un seul brin d'ADN est transcrit : on dit que la transcription est asymétrique. Alors que les procaryotes possèdent un seul type d'ARNp, chez les eucaryotes, on distingue 3 types d'ARNp :

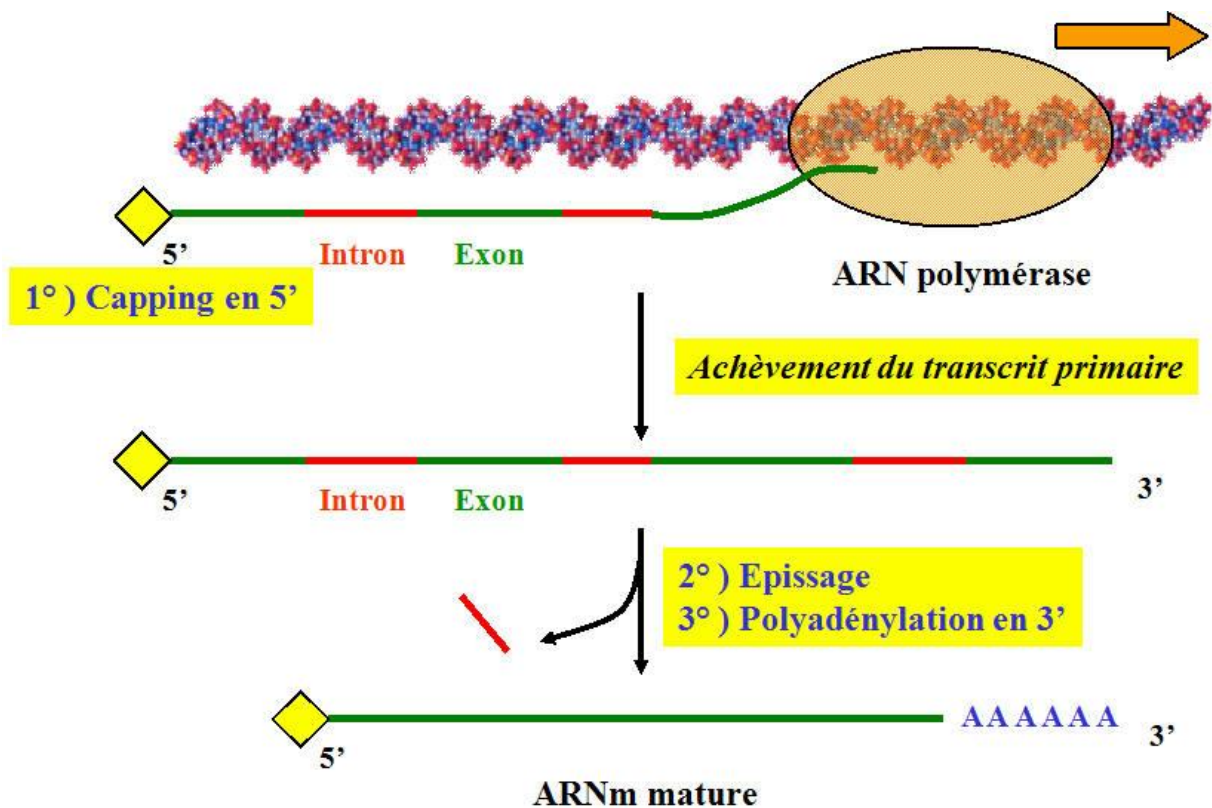
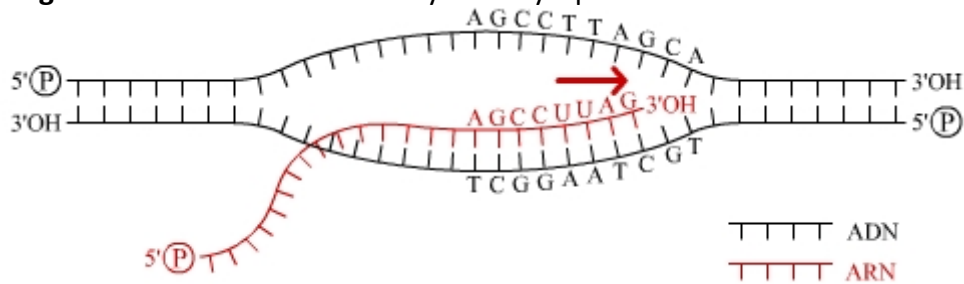
*les **ARNp A** ou I localisés dans les nucléoles et qui transcrivent les gènes ribosomiques donc assurent la synthèse des ARNr (60% des ARN cellulaires).

*les **ARNp B** ou II localisés dans le nucléoplasme et qui transcrivent les gènes des ARNm (60% des ARN cellulaires) qui sont ensuite traduits en protéines ;

*les **ARNp C** ou III localisés dans les nucléoplasme et qui assurent la synthèse des ARN nucléaires (ARNt et ARNr 5S), des gènes mitochondriaux et chloroplastiques.

- **l'élongation** où l'ARNp grâce aux facteurs d'élongation, réalise la dénaturation locale de l'ADN et polymérisent les ribonucléotides formés par complémentarité.

- **la terminaison** qui marque la fin de la transcription par un codon d'arrêt. Chez les eucaryotes on obtient un transcrit primaire ou ARN prémessager qui contient des nucléotides issus des introns et des exons. Chez les procaryotes, il n'y a pas de maturation.
- **la maturation** est un ensemble de modifications post-transcriptionnelles aboutissant à la transformation du transcrit primaire en ARNm mur ou ARNm cytoplasmique. Elle comprend :
 - * **formation en 5' de la coiffe** (résidu méthylé de la guanine en position inversée)
 - * **clivage et adjonction d'une séquence polyadénylée** ou queue (poly A) en 3'
 - * **excision-épissage** cad excision ou clivage des séquences issues des introns grâce aux spliceosomes et jonction de celles issues des exons.
 - * **migration de l'ARNm** mur du noyau au cytoplasme.



V. TRADUCTION

La traduction est le mécanisme par lequel le flux d'information passe de la forme d'acides nucléiques (ARNm) à la forme protéique grâce au code génétique qui établit la correspondance entre les 64 codons (triplets de nucléotides) et les 20 acides aminés.

Le code génétique présente les propriétés suivantes :

- il est **universel** cad est le même pour tous les organismes à l'exception du transfert mitochondrial qui est légèrement différent ;

- il est **dégénéré** cad non biunivoque : un acide aminé peut être déterminé par plusieurs codons différents à part la méthionine (AUG) et le tryptophane (UGG) ;
- il est **non chevauchant** cad la lecture se fait codon par codon et non nucléotide par nucléotide ;
- il possède un **codon d'initiation (AUG)** et 3 **codons non sens ou codons stop (UUA, UAG et UGA)** qui ne codent pour aucun acide aminé et marquent la fin de l'élongation ;
- il subit **des mutations** cad des changements héréditaires dans leur structure primaire entraînant l'existence des allèles différents et la formation des protéines non fonctionnelles ou différentes.

La traduction se déroule dans le cytoplasme et comporte les phases suivantes :

L'initiation où les facteurs de la traduction initient le début de la traduction sur l'ARNm transféré dans le cytoplasme au niveau du ribosome. Le facteur d'initiation **IF3** qui peut fixer la petite sous-unité du ribosome (40S) est un régulateur de la traduction.

L'élongation où les ARN de transfert assurent la reconnaissance et la correspondance entre les codons et les acides aminés correspondants. Les **ARNt** sont de petites molécules d'environ 70 nucléotides avec une structure en forme de trèfle qui possède à la base un anticodon (triplet de nucléotides complémentaires au codon de l'ARNm) et au sommet un site de fixation de l'acide aminé. Il existe autant d'ARNt que de codons (61).

Les **aminoacyl-ARNt synthétases** sont des enzymes qui assurent la liaison entre un ARNt et l'acide aminé correspondant. Les ribosomes assurent la polymérisation des acides aminés issus de la traduction permettant la synthèse des protéines.

Les ribosomes sont des organites complexes constitués d'ARNr et d'une cinquantaine de protéines qui diffèrent entre les procaryotes et les eucaryotes. Les ribosomes sont formés de deux sous-unités ribonucléoprotéiques qui se mettent en place pendant l'initiation de la traduction. La petite sous unité reconnaît l'ARNm et s'y fixe. La grande sous-unité (60S) vient compléter le ribosome qui a deux sites de reconnaissance : le site p qui est reconnu par un ARNt initiateur chargé en méthionine et le site A qui est reconnu par les autres ARNt qui libèrent leurs acides aminés. Les acides aminés s'enchaînent au moyen de la liaison peptidique en présence des facteurs d'élongation.

La terminaison est marquée par un codon d'arrêt. Le polypeptide formé subit une phase de **maturation post-traductionnelle** pour devenir une protéine ou une enzyme : changement de conformation, hydroxylation, phosphorylation, fixation du groupement prosthétique, formation d'un site actif.

Supplément 1. Les maladies héréditaires

Sicklémie ou drépanocytose (1 /100000 en Afrique)	Mutations géniques avec A qui remplace T, malformations des hématies provoquant des troubles graves, gènes récessifs A>S>C : Tests pré-nuptiaux, pas de mariages entre AS
Hémophilie A et B (1/20 000)	Absence de prothrombine, défaut de coagulation sanguine et hémorragies, gène récessif lié à X, léthal ; injection de prothrombine
Mucoviscidose ou fibrose cystique	Insuffisances respiratoires, accumulation de mucus, gène récessif du chromosome 7 Physiothérapie
Myopathie de Duchenne ou dystrophie de Becker (1/3000 en Europe)	Dégénérescence musculaire chez l'enfant, gène récessif porté par X
Phénylcétonurie (1/10 000)	Accumulation de l'alanine, troubles psychomoteurs et arriération mentale, gène récessif
Daltonisme	Défaut de synthèse de certains pigments rétinien et confusion de certaines couleurs ; récessif et lié à X
Polykystose rénale	Insuffisance rénale vers 40ans, gène récessif
Chorée de Huntington	Atteinte neurologique et démence vers 40 ans, répétition du triplet CAG sur le chromosome 4, gène dominant ; éviter les mariages entre les descendants de malades
Thalassémies	Graves anémies dues à une délétion dans le gène de l'hémoglobine, gène récessif
Maladies des enfants-bulles	Déficiences immunitaires, défaut de synthèse de certains anticorps, leucémies, gène récessif sur chromosome X ou 20
Albinisme	Absence de production de mélanine dans l'iris, les cheveux et la peau. Gène récessif
Facteur Rhésus	Gène récessif, Incompatibilité, Test pré-nuptiaux, une femme rh- ne doit épouser un homme rh+
Maladie de Fabry	Déficit en galactosidase A, anomalies cardiaques et rénales, mort précoce, gène récessif lié à X
Syndrome de Lesch-Nyhan	Déficit enzymatique entraînant un retard moteur et mental, mort précoce, gène récessif lié à X
Ichthyose	Déficit en stéroïde sulfatase , peau sèche et squameuse, gène récessif lié à X
Maladie de Creutzfeldt-Jakob	Dégénérescence progressive mortelle du système nerveux, gène dominant du chromosome 20
Syndrome de Marfan	Gène dominant
Galactosémie	Gène récessif, ne peut métaboliser le galactose
Maladie de Tay-Sachs	Gène récessif du chromosome 15, dégénérescence progressive mortelle du système nerveux central due à un défaut enzymatique, mortel avant deux ans, éviter les mariages entre les descendants de malades
Diabète (1/3 des cas)	Hyperglycémie due à un défaut de synthèse ou d'utilisation de l'insuline, gène récessif ; Traitement régulier à l'insuline
Crétinisme mental	Arriération mentale, gène récessif sur chromosome X