

**République Algérienne Démocratique et Populaire**

**Ministère de l'Enseignement Supérieur**

**et de la Recherche Scientifique**

**Université Echahid Hamma Lakhdar El Oued**

**Faculté des sciences de la nature et de la vie**



# **Cours de Génétique**

**L2**

- Sciences biologiques**
- Sciences agronomique**
- Ecologie et environnement**

**Dr. Hacene Laouedj**

[soufhacene@gmail.com](mailto:soufhacene@gmail.com)

**2022/2023**

## Sommaire:

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Chapitre 1 Génétique mendélienne</b>	
1-Termes génétiques fondamentaux.....	4
Lignée pure et hybride.....	6
Expériences de Gregor Mendel.....	7
première loi de Mendel.....	7
Deuxième loi de Mendel.....	8
Types de dominance.....	9
<b>Chapitre 2 Le matériel génétique</b>	
les acides nucléiques.....	14
Nomenclature des principaux Nucléosides et Nucléotides.....	17
Association des nucléotides dans un acide nucléique.....	18
Complémentaires (règle de Chargaff 1947).....	19
Différences entre ADN et ARN.....	19
<b>Chapitre 3 La réplication de l'ADN</b>	
Généralités.....	22
Différences et similitudes entre le génome procaryote et le génome eucaryote.....	22
Présentation de la réplication de l'ADN.....	22
La réplication de l'ADN génomique	
II. Lois fondamentales de la réplication du DNA.....	23
II.1. Réplication semi-conservative.....	23
C) Réplication bidirectionnelle.....	24
II.3. Polymérisation unidirectionnelle dans le sens 5' 3'.....	25
II.4. La réplication est semi-discontinue.....	25
II.5. La réplication nécessite la présence d'une amorce.....	26
Les enzymes impliquées dans la réplication de l'ADN.....	26
<b>Chapitre 4 La biosynthèse des protéines</b>	
Traduction de l'ARNm (mRNA) en protéines.....	29
Comment les ribosomes sont-ils synthétisés ?.....	30
Codons portés par le ARNm.....	30
ARN de transfert (ARNt, tRNA).....	32
L' étapes de traduction.....	33
L'initiation.....	33
L'élongation.....	33

La terminaison.....	34
<b>Chapitre 5 Organisation en chromosomes</b>	
La chromatine.....	36
L'heterochromatine.....	36
Le nucléosome.....	37
Les histones.....	39
<b>Chapitre 6 Les mutations géniques</b>	
1- Présentation des mutations.....	42
2- Les mutations géniques.....	43
3- Effets phénotypiques des mutations.....	43
<b>Chapitre 7 Mutations chromosomiques</b>	
Duplication chromosomique.....	46
Délétion chromosomique.....	47
Inversion chromosomique.....	47
Mutation spontanée.....	48
Mutation induite (ou acquise).....	48
<b>Chapitre 8 La régulation de l'expression des gènes</b>	
1- Régulation de l'expression des gènes chez les procaryotes .....	51
2- Régulation de l'expression des gènes chez les eucaryotes.....	53
<b>Chapitre 9 Notions de génétique extra-chromosomique</b>	
1- L'ADN chloroplastique (ADNcp).....	56
2-L'ADN mitochondrial (ADNmt).....	57
<b>Chapitre 10 Les génétique bactérienne et virale</b>	
Introduction.....	60
Recombinaison génétique.....	60
La conjugaison.....	60
La transduction.....	62
Transformation.....	62
Infection mixte chez les virus.....	64
<b>Chapitre 11 Structure et fonction du gène : génétique biochimique</b>	
1- Contrôle génétique du métabolisme dans l'espèce humaine.....	68
2-Mutants biochimiques de Neurospora Les travaux de Beadle.....	69
3- Génétique de la structure des protéines.....	70
4- Colinéarité gène-enzyme.....	70
<b>Chapitre 12 Notions de génétique des populations</b>	
1- Variation génétique et évolution .....	73

2-Evolution biologique.....	73
3- La génétique des populations.....	73
4- Le principe de Hardy-Weinberg.....	73
5- La valeur adaptative.....	77

## **Introduction:**

L'invention du terme 'génétique' revient au biologiste anglais 'William Bateson', qui l'utilise pour la première fois en 1905. La génétique est une sous-discipline de la biologie. Du grec *genno*, 'donner naissance', c'est la science de l'hérédité, de la variation héréditaire et des gènes. L'hérédité est l'ensemble des caractères que les êtres vivants transmettent à leurs descendants. Un caractère est un aspect ou une propriété biologique (couleur d'une fleur, groupe sanguin ...) dont on peut étudier le déterminisme génétique à travers sa transmission héréditaire. L'information génétique gouverne les fonctions cellulaires, détermine largement l'apparence externe des individus, leurs aptitudes physiques et mentales et assure le lien entre générations chez toutes les espèces. La génétique pose trois types de questions qui ne répondent pas à l'ordre chronologique des découvertes : - Quelles sont la nature et les propriétés physico-chimiques du matériel génétique ? La réponse au problème de la nature du matériel génétique a été apportée, en 1944, par Avery, McLeod et McCarty qui ont démontré que le matériel génétique était de l'ADN. Morgan, en 1910, a démontré que les chromosomes sont le support du matériel génétique. - Quels sont les mécanismes qui assurent la transmission des caractères d'une génération à la suivante et les lois qui la régissent ? La réponse à cette question a été apportée par Gregor Johann Mendel (1822 – 1884) qui est reconnu comme le père fondateur de la génétique. Dans le jardin de son monastère de Brno en Moravie, Mendel a conduit une série d'expérimentations pendant une dizaine d'années sur le pois du jardin (*Pisum sativum*). Ses expériences, publiées en 1866, restèrent méconnues jusqu'à ce qu'ils soient reproduits et cités autour de 1900 par Carl Correns et d'autres chercheurs. Ces travaux sont alors reconnus comme fondement de la théorie de la transmission des caractères non seulement chez le pois mais chez tous les organismes supérieurs et sont à l'origine de ce qui est actuellement appelé les lois de Mendel qui définissent la manière dont les gènes se transmettent de génération en génération, c'est à dire la

transmission des caractères héréditaires entre des géniteurs et leurs descendants, discipline qui a pour nom « la génétique Mendélienne ».

# *Chapitre 1*

## **génétique Mandélienne**

## 1-Termes génétiques fondamentaux:

### Gène

Unité héréditaire contrôlant un caractère particulier. Cet élément correspondant à un segment d'ADN ou d'ARN (virus), situé à un endroit bien précis (locus) sur le chromosome. Toute séquence d'ADN produisant une molécule d'ARN fonctionnelle est un gène.

Un gène est donc une unité de :

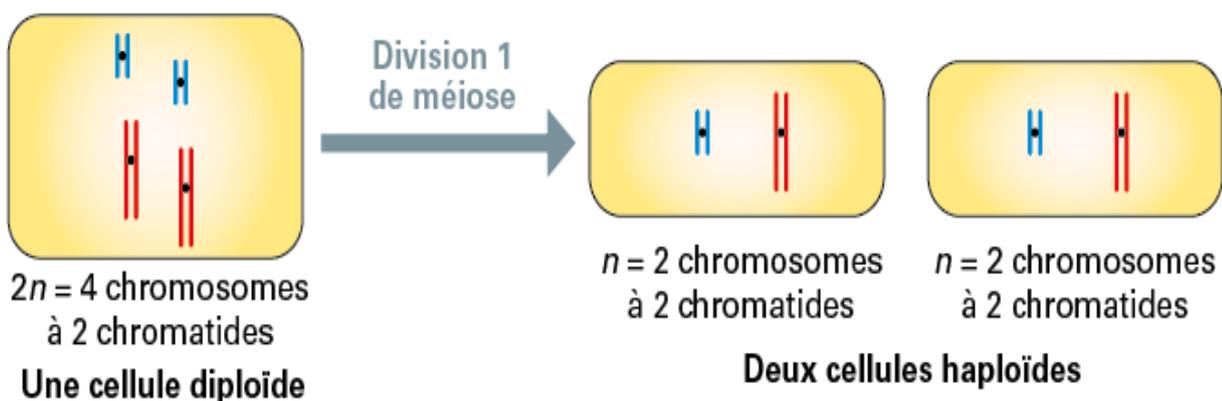
- \_ fonction
- \_ recombinaison
- \_ mutation

Dans une cellule tous les gènes se trouvent répétés  $n$  fois, selon le niveau de ploïdie de celle-ci.

➡ cellule somatique à  $2n$  ➡ les gènes sont répétés 2 fois

➡ cellule gamétique à  $n$  ➡ les gènes sont à un seul exemplaire

Les différentes formes que prennent les gènes sont des appelées : allèles



**Fig 1: Haploïde de cellule**

### Phénotype

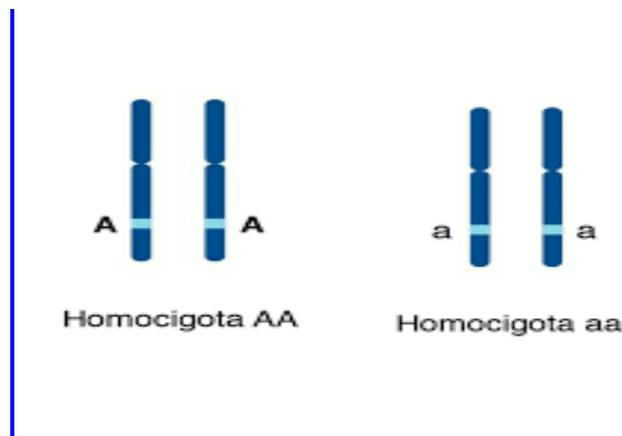
C'est la manifestation apparente du génotype d'une cellule ou d'un organisme. Un phénotype peut être visible à l'oeil (forme, couleur, maladie) ou nécessite des tests particuliers pour le mettre en évidence : groupe sanguins, fonctions physiologiques ...

## Génotype

Les allèles qui participent à l'expression d'un gène donné constituent son génotype. Un génotype est donc la combinaison entre les allèles. Tous les génotypes d'un organisme donné constituent son génome.

## Homozygotie

Se dit des cellules diploïdes. C'est lorsqu'un gène est représenté avec deux allèles identiques, AA, aa. Ce type de cellules ne donnent qu'un seul type de gamètes A et A ou a et a. les individus présentant une homozygotie sont dits homozygotes.

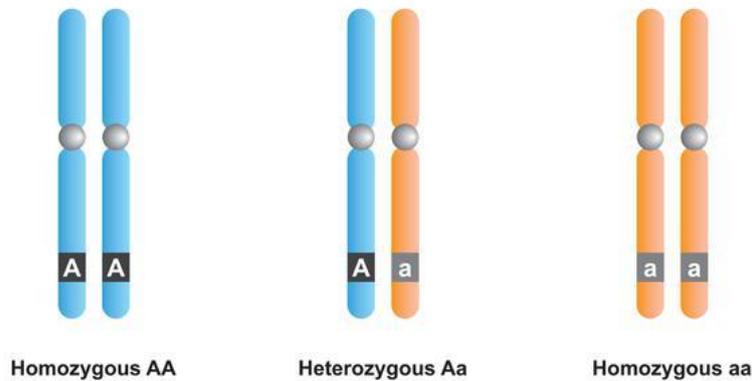


**Fig 2:** homozygotes

## Hétérozygotie

Se dit des cellules diploïdes. C'est lorsqu'un gène est représenté avec deux allèles différents, Aa, Bb. Ce type de cellules donnent deux types de gamètes A et a ou B et b. les individus présentant une hétérozygotie sont dits hétérozygotes.

## Homozygous and Heterozygous

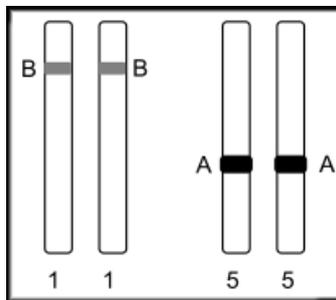


alamy - 2K0KFEW

Fig 3:hétérozygotes

### Lignée pure et hybride

Se dit des cellules diploïdes. C'est lorsqu'un gène est représenté avec deux allèles identiques (homozygote), AA, BB. Les individus lignées pure pour un gène donné sont phénotypiquement identiques pour ce gène. Pour un même individu, des gènes peuvent être à l'état homozygote (pure) et d'autre à l'état hétérozygote (hybride).



Lignée pure (homozygote)

### Le monohybridism → génétique mendélienne

est un type de croisement qui permet de suivre l'hérédité d'un seul caractère. Les différentes formes d'un caractère étant généralement contrôlées par différents allèles d'un même gène.

On croise des individus de lignée pure comme par exemple des individus à fleurs jaunes avec des individus à fleurs bleues et on observe la couleur des fleurs obtenues.

→ un seul caractère est en jeu

Les couleurs jaunes et bleues sont gouvernés par des allèles différents. Les résultat de la couleur des fleurs à la descendance dépend de la relation qui existe entre les allèles jaune et bleu : dominance ou récessivité.

### **dominance**

Pour un gène donné, lorsqu'un allèle A masque l'expression phénotypique d'un autre allèle a, on dit que A est dominant sur a. Les allèles dominants s'écrivent en lettre majuscule ➡, A, B ....

### **Récessivité**

Pour un gène donné, lorsqu'un allèle a dont l'expression phénotypique est masqué par un autre allèle A, on dit que a est récessif par rapport à A. Les allèles recessifs s'écrivent en lettre minuscule ➡, a, b ....

## **2-Expériences de Gregor Mendel**

Pour le monohybridisme ➡ on s'intéressera uniquement à un seul caractère.

Exemple 1:

Mendel ➡ croisement de 2 plantes Lignées pures: l'une à tige géante et l'autre à tige naine ➡ graines ➡ année suivante ➡ il a ressemé ➡ première génération = F1 : Il n'a obtenu que des plantes à tiges géantes ➡ il a récolté des graines sur ces tiges ➡ année suivante ➡ il a ressemé ➡ deuxième génération = F2 : il a retrouvé les deux caractères parentaux (plantes géantes et plantes naines).  
Interprétez ces résultats.

### **Interprétation des résultats**

F1 ➡ 100% homogène, une seule forme parentale apparaît, c'est la tige géante

F2 ➡ on retrouve les deux formes parentales apparaissent, tiges géantes et tiges Naine.

➡ le caractère tige naine n'est donc pas perdu en F1, il est conservé mais il n'apparaît pas, il est donc récessif et le caractère géant est donc dominant.

## **3-première loi de Mendel :**

Lorsqu'on croise deux lignées pures on obtient une première génération homogène et hétérozygote (hybride), C'est la loi de ressemblance des phénotypes même si les génotypes sont différents.

F2  $\longrightarrow$  le caractère tige naine réapparaît  $\longrightarrow$  on dit qu'il y a disjonction des 2 caractères en F2.

Interprétation génotypique et phénotypique :

Parents	Tige géante GG		Tige naine gg	
Gamètes	Un seul type G		Un seul type g	
F1	Un seul type d'individus Génotype Gg / phénotype [G] F1 100 % homogènes et hétérozygotes			
	Tige géante Gg	Tige géante Gg		
Gamètes F1	deux types G g	deux types G g		
F2 = F1 x F1		♂ G	g	
	♀ G	GG(1/4)	Gg(1/4)	
	g	Gg(1/4)	gg(1/4)	

$$F2 = \frac{1}{4} GG + \frac{1}{4} Gg + \frac{1}{4} Gg + \frac{1}{4} gg$$

$$= \frac{1}{4} GG + \frac{1}{2} Gg + \frac{1}{4} gg$$

Les génotypes :

$$\frac{1}{4} GG + \frac{1}{2} Gg + \frac{1}{4} gg$$

Les phénotypes :

$$\frac{1}{4} [G] + \frac{1}{2} [G] + \frac{1}{4} [g] = \frac{3}{4} [G] + \frac{1}{4} [g]$$

Le caractère récessif ne s'exprime qu'à l'état homozygote (pure : gg).

Sur le plan phénotypique Mendel observa en F2 :

$\frac{3}{4}$  des plantes à tige géante et  $\frac{1}{4}$  de plantes à tige naine

Proportions à la F2 sont donc  $\frac{3}{4} : \frac{1}{4}$

Mendel constate donc que chaque parent hétérozygote de la F1 donne deux types de gamètes Soit « G », Soit « g ». Dans les gamètes les allèles G et g ne peuvent pas coexister. Les gamètes sont toujours purs pour tous les gènes.

En deuxième génération il y a ségrégation indépendante des caractères due à la ségrégation des allèles en méiose productrice de gamètes.

#### 4-Deuxième loi de Mendel :

chaque gamète ne contient qu'un seul allèle pour un caractère donné , c'est la loi de pureté des gamètes:

**N.B.** : pour démontrer qu'un couple d'allèle appartient au même gène, il faut obtenir en F2 après autocroisement de la F1 (F1xF1) issue d'un croisement entre deux parents pures les proportions  $\frac{3}{4}$  pour l'allèle dominant et  $\frac{1}{4}$  pour l'allèle récessif.

Exemple 2:

Pour confirmer ses résultats, Mendel a récolté des graines issues de l'autofécondation de la F2 (F2xF2) , il les sema et observa les phénotypes obtenus en 3<sup>ème</sup> génération.

Résultats :

- ➡ toutes les plantes [g] ne donnent que des plantes [g]
- ➡ certaines plantes [G] ne donnent que des plantes [G]
- ➡ certaines plantes [G] donnent les deux [G] et [g] phénotypes avec les mêmes proportions qu'en F2

**Conclusion :**

- ➡ [g] en subissant une autofécondation ne produisent que des [g], 1 seul type de gamète ➡ génotype gg ➡ retour vers la forme parentale
  - ➡ Certains [G] en subissant une autofécondation ne produisent que des [G], 1 seul type de gamète ➡ génotype GG ➡ retour vers la forme parentale
  - ➡ certaines [G] en subissant une autofécondation produisent des [g] et des [G], deux types de gamètes ➡ génotype Gg
- ce type de plantes subissent donc une nouvelles ségrégation.

#### 5-Types de dominance

##### 5-1-Absence de Dominance

On dit qu'il y absence de dominance lorsqu'on F1, ce n'est ni l'un ni l'autre des deux allèles qui s'exprime ➡ apparition d'un phénotype nouveau par rapport aux parents pures.

Exemple:

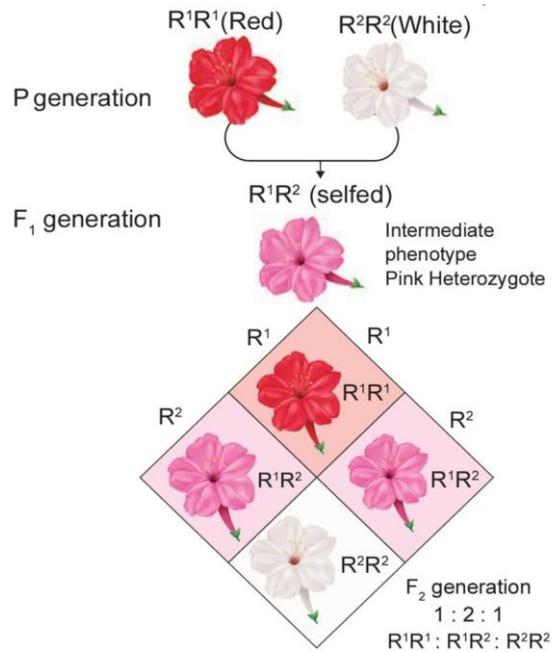
On croise un muflier à fleurs rouges avec un autre à fleurs blanches . En F1 muflier à fleurs roses. La F2 est obtenu en F1 x F1. montre :

• $\frac{1}{4}$  à fleurs rouges. • $\frac{1}{2}$  à fleurs roses. • $\frac{1}{4}$  à fleurs blanches.

Ces proportions  $\frac{1}{4} : \frac{1}{2} : \frac{1}{4}$

sont différentes de  $\frac{3}{4} : \frac{1}{4}$

Il s'agit d'une absence de dominance. C'est un nouveau phénotype qui apparaît.



**Fig 4:**L' absence de dominance

**Interprétation des resultants**

parents	Rouge (RR) [R]	Blanc (R'R')												
Gamètes	R	R'												
F1	100 % fleurs roses Génotype (RR'), phénotype [R'R']													
F2	<table border="1"> <tr> <td>♂</td> <td>R</td> <td>R'</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>R</td> <td>R'</td> </tr> <tr> <td></td> <td>RR</td> <td>RR'</td> </tr> <tr> <td></td> <td>RR'</td> <td>R'R'</td> </tr> </table>	♂	R	R'	♀	R	R'		RR	RR'		RR'	R'R'	
♂	R	R'												
♀	R	R'												
	RR	RR'												
	RR'	R'R'												

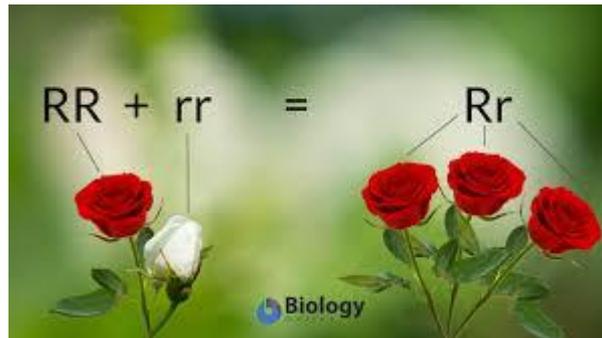
**Proportions :**

Génotypiques  $\frac{1}{4} RR : \frac{1}{2}RR' : \frac{1}{4}R'R'$  Phénotypiques  $\frac{1}{4}[R] : \frac{1}{2}[RR'] : \frac{1}{4}[R']$

Il s'agit donc d'une absence de dominance.

## 5-2-Codominance

On dit qu'il y a codominance lorsqu'on F1, les deux allèles s'expriment en même temps ➡ apparition d'un phénotype nouveau par rapport aux parents pures, on dit qu'il y a égalité de dominance entre les 2 allèles.



**Fig 5:** La dominance entre 2 allèles

Exemple chez le rhododendron

Plante à fleurs rouges croisée avec plante à fleur blanches

Plante à fleurs rouges tachetées de blanc Les 2 allèles s'expriment en même temps

Fréquences à la F2 :  $\frac{1}{4}$  :  $\frac{1}{2}$  :  $\frac{1}{4}$

Comme pour l'absence de dominance

Même Écriture que pour l'absence de dominance, C'est la signification biologique qui change.

### **Autre exemple :**

Les groupes sanguins chez l'homme. Il existe 3 groupes sanguins chez l'homme déterminés par 3 principaux allèles: A, B et O. A et B produisent des antigènes et O n'en produit pas. La combinaison des différents allèles correspond aux génotypes et phénotypes suivants :

génotypes	antigènes	Phénotypes = groupe sanguin
AA	A	[A]
AO	A	[A]
BB	B	[B]
BO	B	[B]
AB	A et B	[AB]
OO	aucun	[O]

Conclusion :

A et B codominants, A dominant sur O et B dominant sur O.

# *Chapitre 2*

## **Matériel génétique**

## **Le matériel génétique**

### **1- les acides nucléiques.**

#### Structure des acides nucléiques

Les acides nucléiques ont été isolés initialement des noyaux des cellules. En fait, il existe des acides nucléiques non seulement au noyau mais aussi dans le cytoplasme. On peut en distinguer deux grands types:

- les acides désoxyribonucléiques (ADN): essentiellement localisés dans le noyau des cellules.

- les acides ribonucléiques (ARN): essentiellement localisés dans le cytoplasme cellulaire.

Ces molécules biologiques (les acides nucléiques) représente le support de l'information génétique : l'ADN (et ARN pour certains virus) et le support de l'hérédité et du codage des composés biologiques (les ARN, les protéines).

Les acides nucléiques (ADN et ARN) sont des macromolécules et comportent des sous unités appelées nucléotides.

**1-1- Les nucléotides:** Un nucléotide est une molécule formée de trois unités moléculaires :

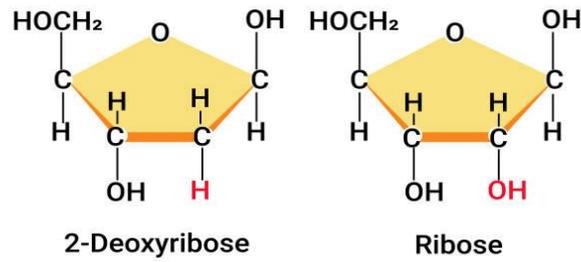
Un sucre - Une base azotée - Un groupement phosphate  $H_3PO_4$ .

#### 1-2- L'ose

**A- Ribose:** Le ribose est un pentose de la série D, dont tous les hydroxyles sont orientés à droite (représentation de Fisher). Dans les acides ribonucléiques (RNA), il est cyclisé en ribofuranose : anomère  $\beta$  spécifiquement.

#### **B- désoxyribose**

Le désoxyribose, composant des acides désoxyribonucléiques (DNA) est dérivé du ribose par une réduction de la fonction alcool secondaire du carbone n°2. Le désoxyribose confère à cet acide nucléique une plus grande stabilité propre à sa fonction de conservation de l'information génétique.



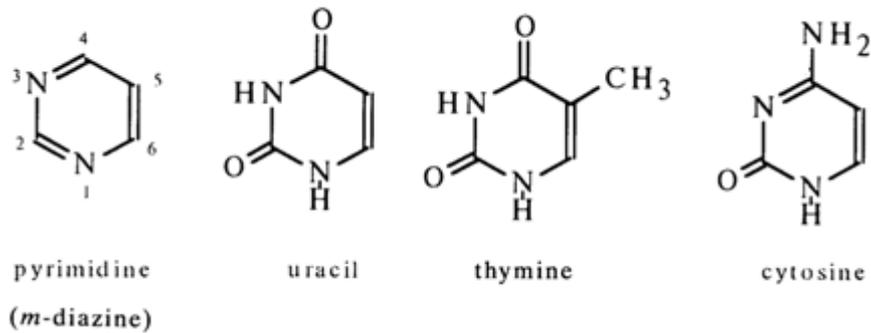
**Fig6:forme de ribose**

## 2-les bases azotées:

Il existe deux types possibles de bases ; de type pyrimidique et de type.

### 2-1- Bases pyrimidiques:

Les bases pyrimidiques sont au nombre de 3 : la cytosine, l'uracile et la thymine.



**Fig7: Les bases pyrimidiques**

### 2-2- Bases puriques:

Les bases puriques sont au nombre de 2 : l'adénine et la guanine.

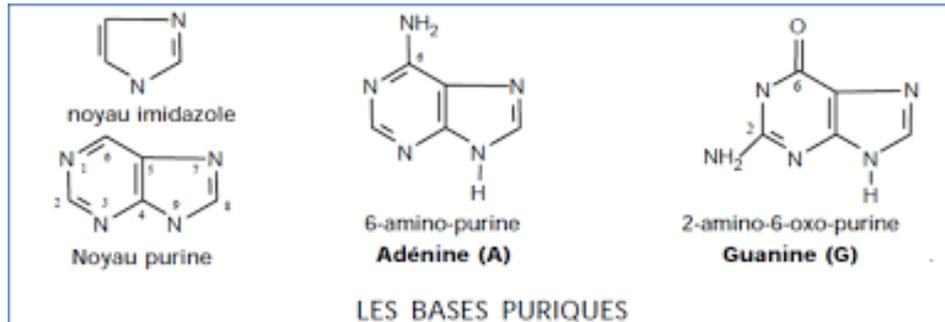
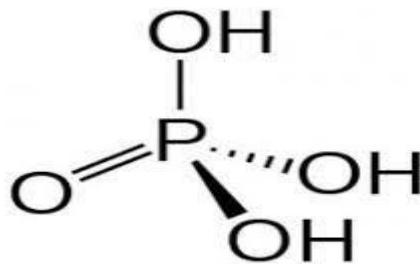


Fig 8: Les bases puriques

### 2-3- L'acide phosphorique:

Le phosphate inorganique est un ion stable formé à partir de l'acide phosphorique  $\text{PO}_4\text{H}_3$ . On l'écrit souvent  $\text{P}_i$ . L'acide phosphorique ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) possède trois fonctions acides. Deux de ces fonctions sont estérifiées dans les ADN et les ARN. La troisième fonction est libre.



### 3- L'association des trois éléments constituant un nucléotide:

Un nucléotide résulte de :

- la condensation d'un ose (pentose) avec une base nucléique (hétérocycle azoté) qu'on appelle nucléoside.
- l'estérification de l'ose d'un nucléoside par l'acide phosphorique produit un nucléotide.

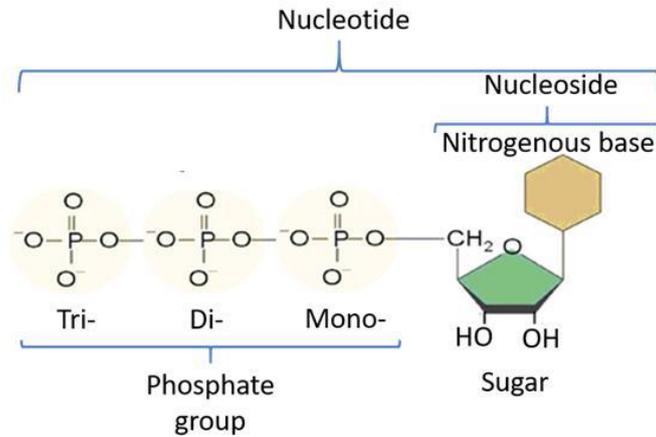


Fig 9: Un nucléotide

#### 4- Nomenclature des principaux Nucléosides et Nucléotides:

Les nucléotides à base pyrimidique, par exemple la base Uracile, le nucléoside et le nucléotide correspondants sont appelés respectivement URIDINE (Terminaison idine) et acide uridylique (Terminaison idylique). L'appellation est complétée si l'ose est un désoxyribose en faisant précéder l'abréviation du nucléoside la lettre «D » (pour desoxy).

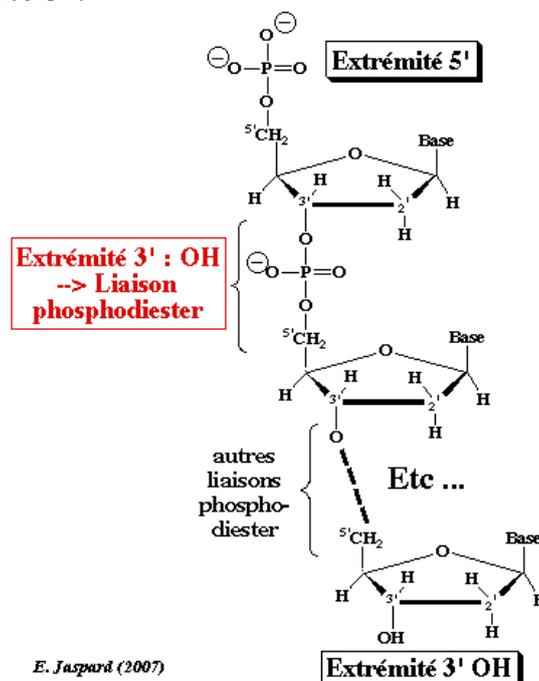
Les nucléotides à base purique par exemple la base ADENINE, le nucléoside et le nucléotide correspondants sont appelés respectivement ADENOSINE (Terminaison osine) et acide adénylique (Terminaison ylique). L'appellation est complétée si l'ose est un désoxyribose en faisant précéder l'abréviation du nucléotide la lettre «D » (pour desoxy).

Base	Nucléoside (Base + Ose)		Nucléotide (Base + Ose + Phosphate)	
	<i>ribose</i>	<i>désoxyribose</i>	<i>ribose</i>	<i>désoxyribose</i>
Uracile (U)	uridine	—	UMP	—
Thymine (T)	<u>thymidine</u>	<u>désoxythymidine</u>	TMP	<u>dTMP</u>
Cytosine (C)	<u>cytidine</u>	<u>désoxycytidine</u>	CMP	<u>dCMP</u>
Adénine (A)	adénosine	<u>désoxyadénosine</u>	AMP	<u>dAMP</u>
Guanine (G)	<u>guanosine</u>	<u>désoxyguanosine</u>	GMP	<u>dGMP</u>
			ARN	ADN

## 5- Association des nucléotides dans un acide nucléique:

### 5-1-Sens de lecture d'un acide nucléique.

Un acide nucléique possède deux extrémités:- Une extrémité qui contient le Groupements Phosphate avec deux fonctions acides libres; on l'appelle l'extrémité 5'P.  
- L'autre extrémité contient un OH libre en 3' sur l'ose; on l'appelle l'extrémité 3'OH.  
Par convention, on lit toujours un acide nucléique de l'extrémité 5' (groupe phosphate) vers l'extrémité 3'.



*E. Jaspard (2007)*

Fig 10: Sens de lecture d'un acide nucléique

(OH libre) car lors de la synthèse d'une chaîne d'acide nucléique, chaque liaison ester s'établit entre le groupe OH du carbone 3' d'un 1er nucléotide et le groupe OH porté par le carbone 5' du nucléotide suivant. C'est la liaison phosphodiester 3'--- 5'.

Représentation schématique du fragment:  $5' \xrightarrow{\text{---}} \text{C-A-G-3}'$   
 5' Phosphate -C -A -G -3' OH

### 5-2-Complémentaires (règle de Chargaff 1947)

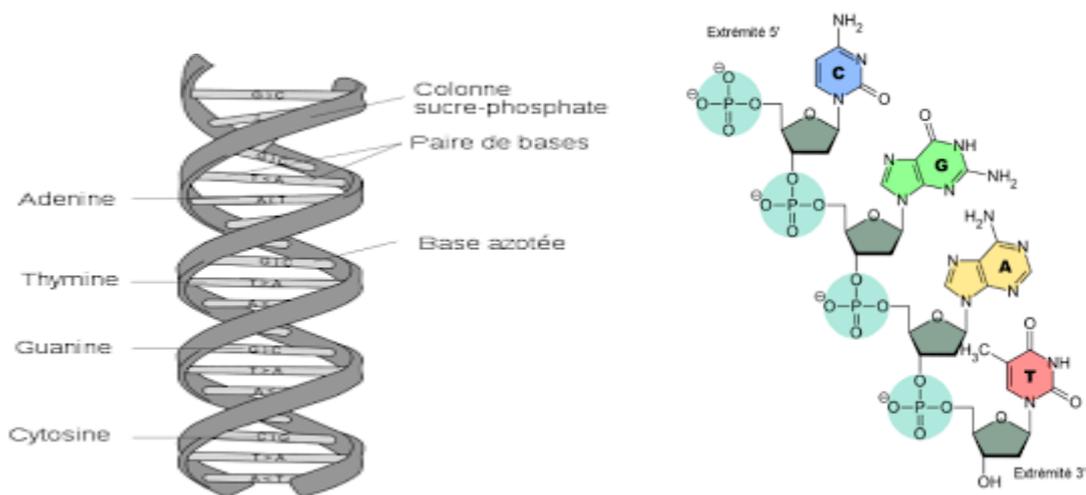
Du nom de la personne qui a remarqué (dans les années 1940) que : Quel que soit l'espèce d'origine, l'ADN contient toujours autant de purine que de pyrimidine soit

- $(A + G) = (C + T)$  ou  $(A+G) / (C+T) = 1$
- De plus, il y a autant de thymine que d'adénine  $A/T = 1$  et autant de guanine que  $G/C = 1$ .

La **structure primaire** de l'ADN est une chaîne de nucléotides joints par des liaisons phosphodiester.

La **structure secondaire** de l'ADN est sa configuration tridimensionnelle - sa structure hélicoïdale de base.

La **structure tertiaire** correspond au surenroulement de l'ADN en chromosomes.



La **structure secondaire**

La **structure primaire**

Fig 11: La **structure primaire** et **secondaire** d'ADN

## **6- Différences entre ADN et ARN:**

Il ya des differences de structure importantes entre l'ADN et l'ARN

- Au lieu du désoxyribose présent dans les nucléotides de l'ADN, les nucléotides de l'ARN contiennent un sucre ribose.
- A cause du groupe hydroxyle libre sur l'atome de carbone 2' du ribose, l'ARN est rapidement dégradé dans des conditions alcalines. L'absence de ce groupe dans le désoxyribose, rend l'ADN beaucoup plus stable.
- La thymine, une des deux pyrimidines présentes dans l'ADN, est remplacée par l'uracile dans l'ARN.
- Enfin l'ARN existe habituellement sous la forme d'une molécule simple brin (monocaténaire), tandis que l'ADN comporte généralement deux brins associés par des liaisons hydrogène entre bases complémentaires.

# *Chapitre 3*

## **La réplication de l'ADN**

## 1-Généralités:

### 1-1-Différences et similitudes entre le génome procaryote et le génome eucaryote:

Chez les eucaryotes comme chez les procaryotes, un **ADN double brin** est le **support Moléculaire de l'information génétique**. La transmission des génomes procaryotes et eucaryotes se fait selon un processus commun la replication semi-conservative de l'ADN.

#### Chez les procaryotes:

- Absence de noyau (on parle de nucléoïde),
- ADN **circulaire**. Il est directement diffus dans le cytoplasme.
- Il existe un chromosome unique + un plasmide (circulaire, structure facultative).
- L'ADN est associé à des protéines non-histones.

#### Chez les eucaryotes:

- Présence d'un «vrai » noyau délimité par une membrane nucléaire.
- **ADN linéaire** individualisé sous forme de chromosomes dans le noyau.
- Plusieurs chromosomes nucléaires + génomes mitochondriaux et chloroplastiques.
- ADN toujours associés à des protéines de type histones.
- Un génome quantitativement plus important chez les eucaryotes.
- Plusieurs copies possibles de chaque chromosome (suivant la ploïdie).

### 1-2-Présentation de la réplication de l'ADN:

La réplication de l'ADN correspond à un ensemble de phénomènes qui permettent de former à partir d'une molécule d'ADN, deux molécules d'ADN identiques. Ce mécanisme explique comment l'information génétique est conservée dans toutes les cellules de l'organisme, lesquelles vont permettre la transmission de cette information à la descendance (c'est l'hérédité). La réplication est donc à l'origine de la permanence des caractéristiques globales de chaque espèce animale, végétale, virale ou bactérienne.

## 2- Lois fondamentales de la réplication du DNA

La réplication est gouvernée par un ensemble de lois fondamentales:

- Semi-conservative.
- Commence à partir d'une origine et Bidirectionnelle.
- Polymérisation unidirectionnelle dans le sens.
- semi-discontinue.
- Nécessite la présence d'une amorce.

### 2-1-Réplication semi-conservative

Sur les deux brins de toute molécule d'ADN, il y a toujours :

- **Un brin d'ADN ancien (parental)** qui provient de l'un des 2 brins d'ADN parental.
- **Un brin d'ADN jeune (néosynthétisé)**, nouvellement formé lors de la réplication.

Ainsi, à chaque réplication, il se produit une séparation des deux brins d'ADN parental. Chaque brin servira de modèle pour la synthèse d'un nouveau brin complémentaire. On obtient donc *deux molécules d'ADN identiques, chacune des deux contenant un brin parental et un brin fils*.

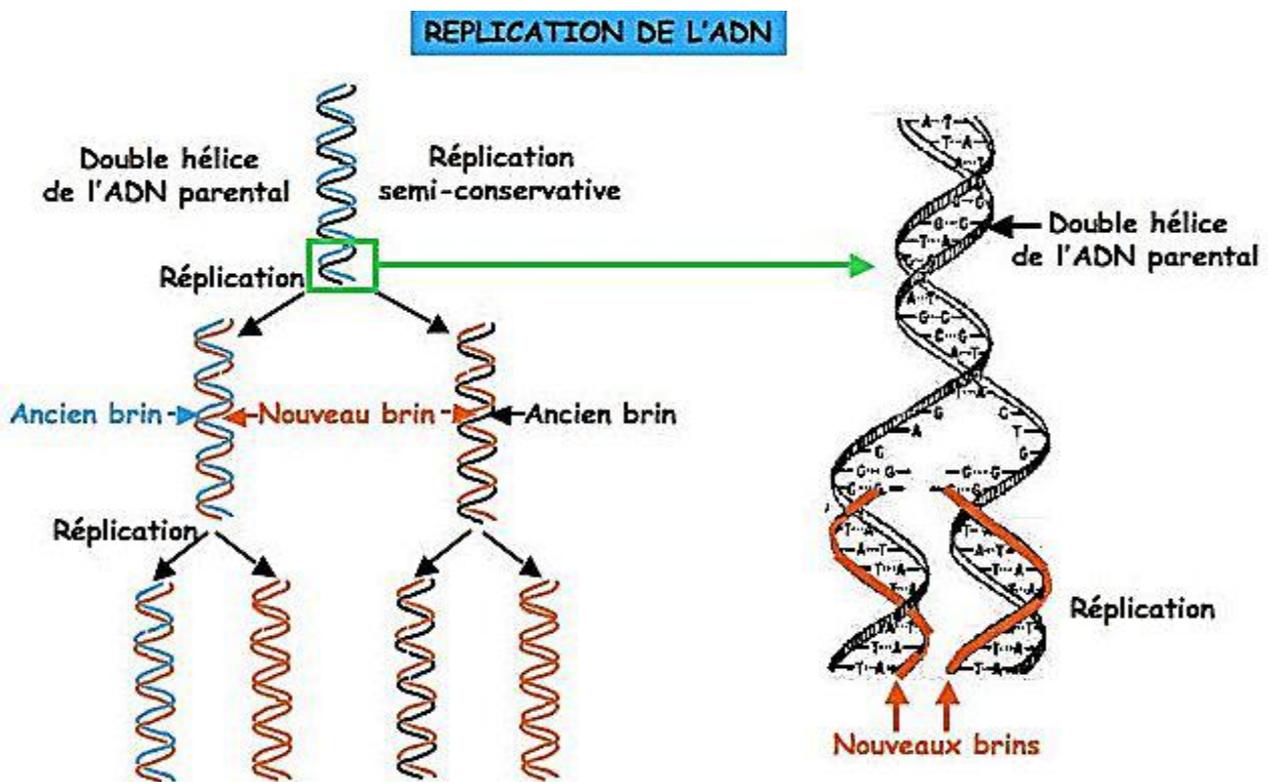


Fig 12: Les deux brin d'ADN

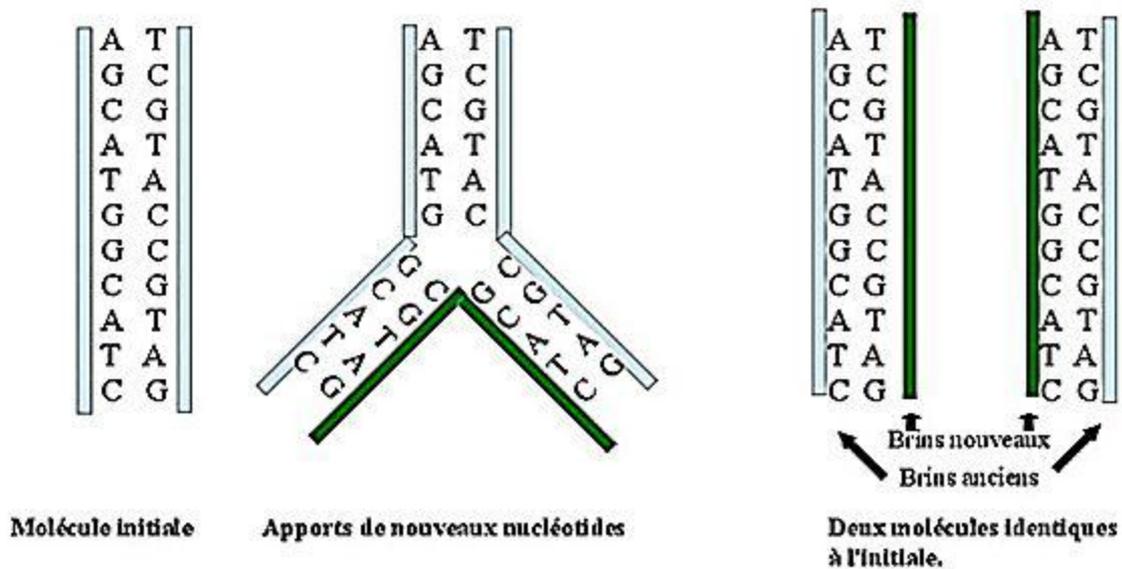
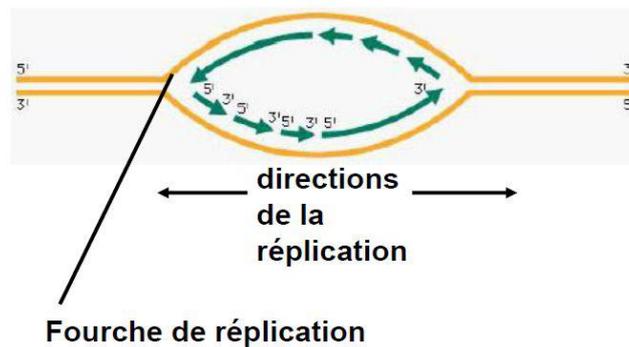


Fig 12: Réplication semi-conservative

- **Réplication bidirectionnelle**

La région où la double hélice est déroulée et le nouvel ADN synthétisé est appelée fourche de réplication du fait de sa structure en forme d'Y. Cette fourche est amorcée au niveau des origines de réplication. A chaque origine, il y a formation d'un oeil de réplication qui s'agrandit tout le long de l'avancement au niveau des fourches de réplication. Il y a ainsi deux systèmes de réplication qui évoluent en sens opposés. On dit que la réplication est **bidirectionnelle** car à partir de ce point d'initiation, la réplication procède dans les deux directions jusqu'à ce que l'ADN soit dédoublé et que deux chromosomes se soient formés.



### 3-.Polymérisation unidirectionnelle dans le sens 5' 3'

La polymérisation est **unidirectionnelle** et se fera toujours dans le même sens : **5' vers 3'**. Il y a formation d'une liaison phosphodiester entre l'extrémité 3' OH du brin en voie d'élongation et l'extrémité 5' phosphate du nucléotide ajouté.

### 4-.La réplication est semi-discontinue

La synthèse de l'ADN s'effectue toujours dans le sens 5' → 3'. Les deux brins sont antiparallèles, en suivant la direction de la fourche de réplication un brin est synthétisé dans le sens 5' → 3' mais l'autre brin devrait être synthétisé dans le sens 3' → 5' ce qui est impossible.

La découverte de cette synthèse revient à **REIJ OKAZAKI**. Ce brin est synthétisé par étapes ou par morceaux. Ce sont de petits fragments appelés maintenant fragment d'Okazaki qui sont synthétisés en discontinue dans le sens 5' → 3' sur le deuxième de l'ADN. Ces fragments peuvent aller de quelques centaines à des milliers de nucléotides. Le premier brin est donc synthétisé dans le sens 5' → 3' en continu alors que le deuxième brin est synthétisé toujours dans le sens 5' → 3' mais en discontinu (en petits morceaux).

On appelle le brin continu, le brin directeur ou précoce ou le brin avancé et le brin discontinu, le brin retardé ou tardif (sens inverse du mouvement de la fourche de réplication).

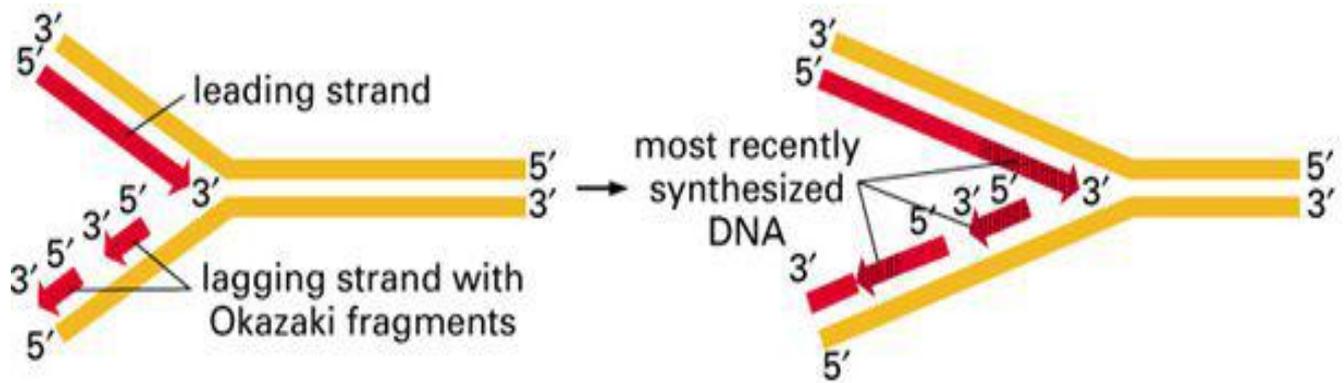


Fig 3:La direction de la fourche de réplication et des brins nouvellement synthétisés

### 5- La réplication nécessite la présence d'une amorce :

C'est une courte séquence nucléotidique de nature ARN de 5 à 10 nucléotides et obligatoire à l'initiation de la réplication. Cette séquence est synthétisée par une enzyme appelée primase à partir duquel l'ADN polymérase se lie au bout 3' et entamera par la suite la synthèse du nouveau brin. Chez les eucaryotes, les amorces peuvent être des molécules mixtes ARN/ADN de 25 à 30 nucléotides (5 à 12 ARN et le reste ADN) et sont synthétisées par l'ADN polymérase  $\alpha$ .

### 6-Les enzymes impliquées dans la réplication de l'ADN:

#### Les topo-isomérases

sont présentes en aval de la fourche permettant d'enlever les contraintes pour que l'hélicase puisse avancer.

#### Les hélicases

Déroulent la double hélice par rupture des liaisons hydrogène avec consommation d'ATP. Elles coupent et déroulent de courts segments d'ADN juste avant chaque fourche de réplication.

#### Les protéines SSB

empêchent l'ADN simple brin de se réenrouler.

#### ADN polymérases

Les ADN polymérases sont les enzymes responsables de la polymérisation des nucléotides lors de la réplication de l'ADN. Elles sont ADN dépendantes, c'est à-dire

qu'elles ont besoin d'une matrice d'ADN pour produire le brin néo-synthétisé. Pour ce faire, elles lisent le brin matriciel de 3' vers 5' pour synthétiser l'ADN dans le sens 5' vers 3'.

### **Les ADN polymérase I**

présentent l'activité polymérasique 5' vers 3' ainsi que les activités exo-nucléasiques 5'-3' et 3'-5'. Leur vitesse de synthèse est faible (20 nt/s). Elles sont utilisées dans la réparation de l'ADN et pour combler les brèches laissées par l'ADN polymérase III. Elles enlèvent les amorces d'ARN et les remplacent par de l'ADN.

### **Les ADN polymérase III**

sont responsables de la synthèse des fragments longs de l'ADN, ayant une vitesse de synthèse rapide (environ 1000 nt incorporés par seconde). Elles présentent les activités polymérasique 5' – 3' (mais pas exo-nucléasique 5' -3'). Elle prolonge les fragments d'OKAZAKI (voir plus loin).

### **Les ADN ligases :**

Catalysent la formation de la liaison phosphodiester mais elles sont incapables de placer les nucléotides. L'ADN ligase a besoin d'ATP.

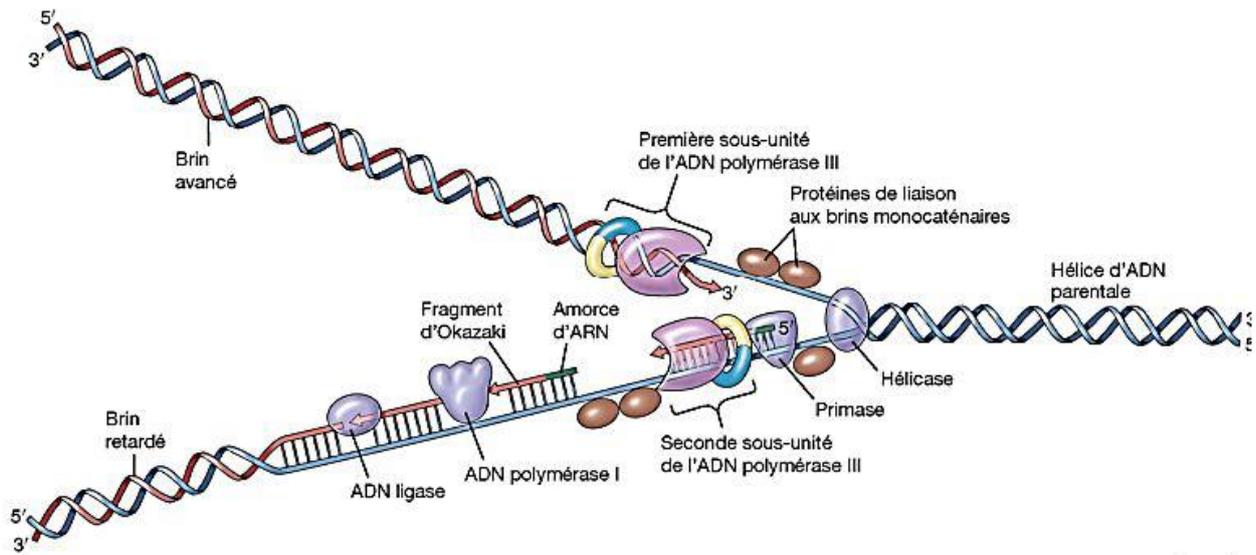


Fig14: La fourche de la réplication

# *Chapitre 4*

## **La biosynthèse des protéines**

## La biosynthèse des protéines

### 1-Traduction de l'ARNm (mRNA) en protéines

La **traduction** est l'interprétation des codons de l'**ARNm** (**RNAm**) en **protéines** (séquences d'acides aminés). La traduction s'effectuant dans le cytoplasme, nécessite des acides aminés qui seront polymérisés selon l'ordre déterminé par les codons du ARNm. Elle a besoin des ribosomes, des ARNt (RNAt), de la l'aminoacyl-ARNt synthétase (enzyme) et d'un plan apporté par l'ARNm. Aussi, la traduction a besoin d'énergie. Par exemple, E.coli utilise 90% de son énergie pour la traduction !

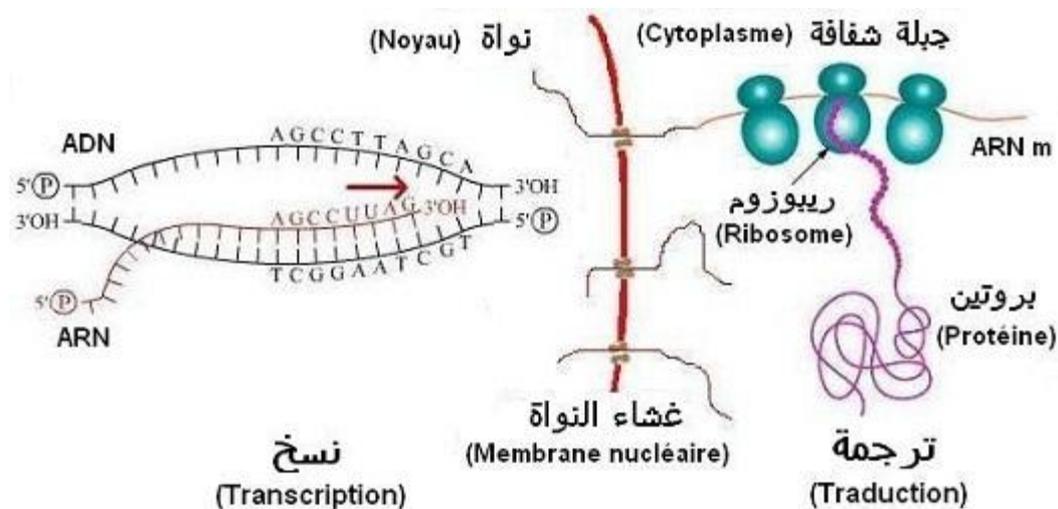


Fig 15: Chemin de La biosynthèse des protéines

### Ribosomes

Les ribosomes sont des organites intra-cellulaires situés dans le cytoplasme. Ils constituent l'usine de fabrication des protéines. Chaque ribosome, procaryote ou eucaryote, consiste en une petite et un grande sous unité associées entre elles. Chaque sous unité contient de nombreuses protéines différentes et une molécule d'ARNribosomique (ARNr, rARN) majoritaire.

### Comment les ribosomes sont ils synthétisés ?

Ribosomes = protéines ribosomales + ARN ribosomaux. Les protéines ribosomales

sont fabriquées dans le cytosol et importées dans le noyau où elles sont assemblées avec les ARN ribosomiaux pour constituer les ribosomes qui seront exportés dans le cytosol (voir adressage et transport des protéines).

Les sous-unités du ribosome possèdent 3 sites : A (aminoacyl-ARNt, position où le nouvel acide aminé prend place), P (peptidoacyl-ARNt, position où le peptide s'allonge) et E (exit). Le ribosome se déplace sur le ARNm dans le sens 5' vers 3'.

## 2-Codons portés par le ARNm

S'il existe 20 acides aminés différents dans les protéines et quatre bases nucléotidiques différentes dans le ARNm, on en déduit qu'il faut un enchaînement de trois bases pour définir l'ensemble des 20 acides aminés. Le codon est donc la succession de 3 nucléotides (lire plus de détails sur la structure des acides aminés).

		الحرف الثاني								
		U		C		A		G		
U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U	( الحرف الثالث ) اتجاه 3'
	UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys	C	
	UUA	Leu	UCA	Ser	UAA <sup>2</sup>	Stop	UGA <sup>2</sup>	Stop	A	
	UUG	Leu	UCG	Ser	UAG <sup>2</sup>	Stop	UGG	Trp	G	
C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U	
	CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	C	
	CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg	A	
	CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg	G	
A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U	
	AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser	C	
	AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg	A	
	AUG <sup>1</sup>	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg	G	
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U	
	GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly	C	
	GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly	A	
	GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly	G	

1 رمز البداية  
Codon d'initiation

2 رمز النهاية  
Codon de terminaison

Fig 16: les Code Génétique

Le codon UGA (codon stop) peut parfois coder une sélénocystéine (acide aminé rare, s'abrègant Sec pour le code à trois lettres et U pour le code à une lettre), produisant ainsi une sélénoprotéine.

**Remarque:**

Le code génétique utilisé dans les mitochondries d'animaux et de champignons diffère du code standard utilisé dans tous les gènes nucléaires procaryotes et eucaryotes. Le code génétique mitochondrial ainsi que la taille de l'ADNmt, le nombre et la nature des protéines qu'il code, varient fortement entre les organismes.

Un ARNm peut être décomposé en plusieurs régions dont:

- une région leader en 5' (appelée "capping" chez les eucaryotes). Elle est non codante (donc non traduite).
- un codon initiateur AUG. C'est le premier acide aminé (toujours Methionine)
- une région codante (suite de codons)
- un codon non sens (ou codon STOP) qui détermine la fin de la traduction
- une queue en 3' (polyadénylée chez les eucaryotes). Elle est non codante

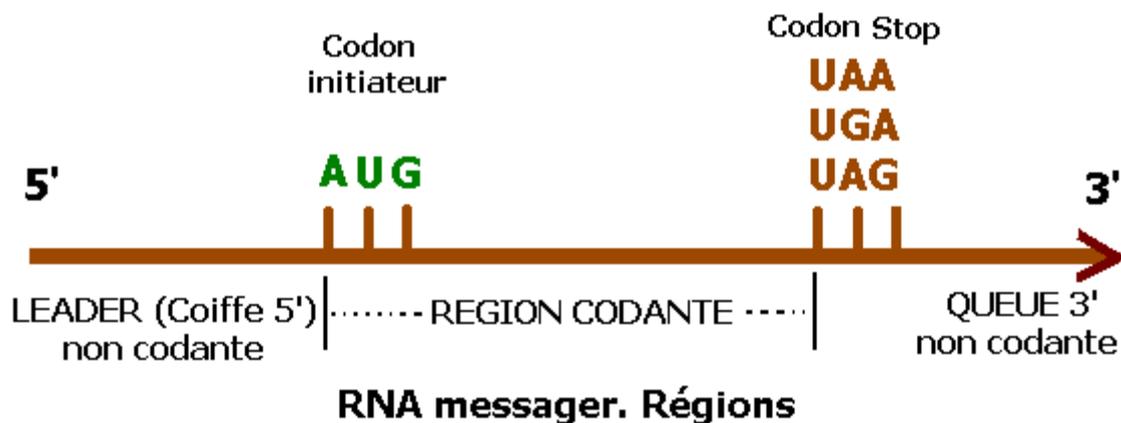


Fig 17: les codons stop

**2-1-Codon initiateur**

Le codon AUG, appelé codon-initiateur, permet de commencer la traduction, en formant l'acide aminé méthionine, qui se détachera plus tard de la chaîne polypeptidique.

## **2-2-Codon stop**

Sur les 64 codons disponibles: 3 codons (UAA, UAG, UGA) sont des codons qui ne peuvent pas être traduits en acides aminés. Ce sont des codons appelés non sens ou codons stop qui provoquent l'arrêt de la traduction.

## **2-3-Code génétique dégénéré**

61 codons codent pour 20 acides aminés. Le tryptophane et la méthionine sont codés par un seul codon. Les 18 autres acides aminés sont définis individuellement par plusieurs codons (2 à 6).

## **2-4-Cadre de lecture**

La synthèse de toutes les chaînes polypeptidiques commence avec la mise en place d'une méthionine. Le codon start de démarrage (AUG) code pour la méthionine. Les codons UAA, UGA et UAG ne correspondent à aucun acide aminé. Il s'agit de codons stop qui marquent le carboxyle terminal de la chaîne polypeptidique. La séquence de codons qui va d'un codon start à un codon stop est appelé cadre de lecture.

Un cadre de lecture qui consiste exclusivement en triplets qui correspondent à des acides aminés est appelé cadre ouvert de lecture : ORF = open reading frame. Un cadre de lecture qui ne peut être lu en protéine à cause de nombreux codons de terminaison est dit cadre bloqué.

## **3-ARN de transfert (ARNt, tRNA)**

Le tARN est la macromolécule qui réalise la traduction des codons en acides aminés. A chaque acide aminé correspond donc un sous ensemble de l'ARNt.

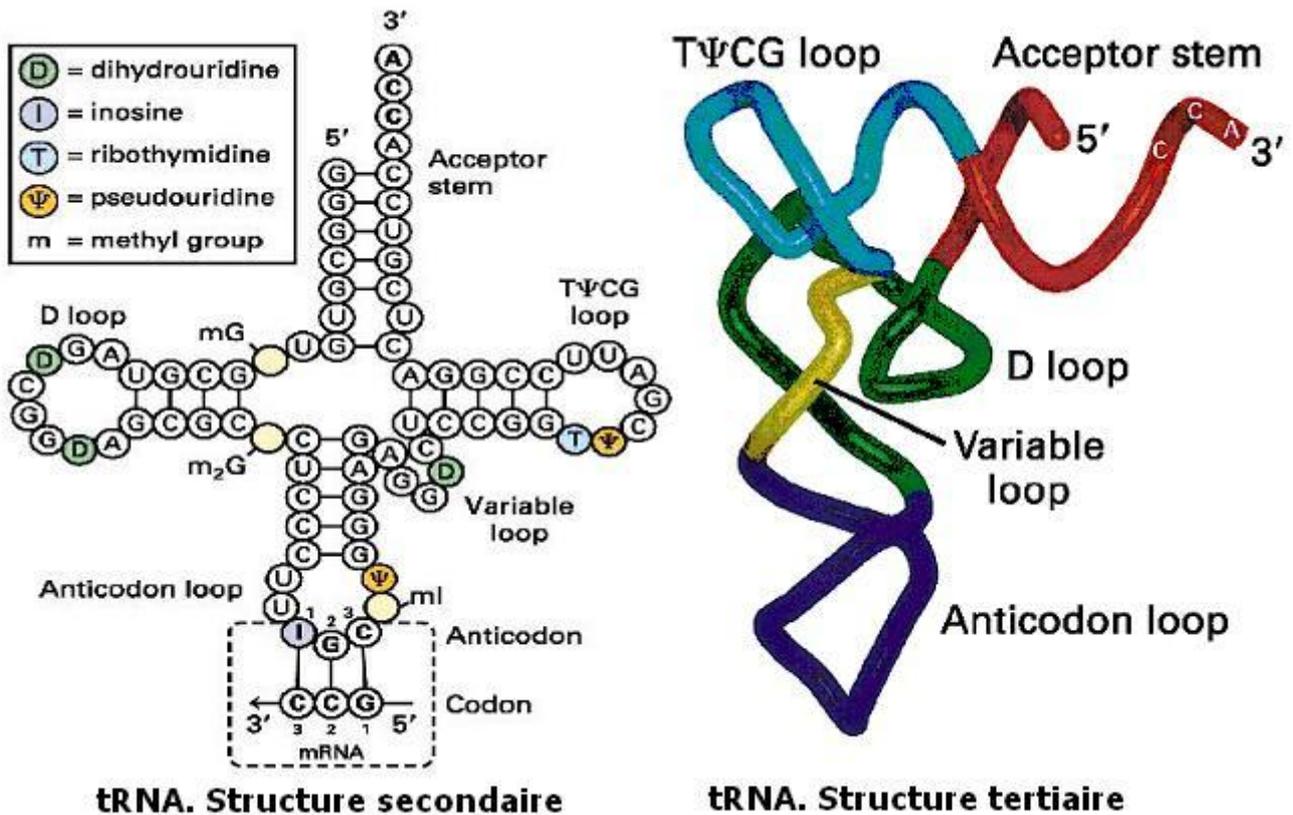


Fig 18: les structures d'ARN<sub>t</sub>

Le tARN a une structure en 'L'. Une extrémité du L porte la séquence CCA-3', l'autre extrémité porte la séquence de l'anticodon. La fixation d'un acide aminé sur l'extrémité CCA-3' de son tARN est possible grâce à une enzyme l'aminocyl-tARN synthétase (tARN + A.aminé + ATP -->AminoacyltARN + AMP + 2 Pi).

#### 4-L' étapes de traduction

**4-1-L'initiation** de la traduction commence par 1/ la fixation de la petite sous-unité du ribosome (30 S) sur la région leader 5' du ARNm, 2/Positionnement du 1ertARN sur la petite sous unité ribosomique. Ce tARN porte la méthionone dont l'anticodon est UAC. L'initiation exige du GTP, du Mg<sup>++</sup> et deux facteurs d'initiations (IF) et 3/ Déplacement du complexe sur le codon AUG et fixation de la grosse sous unité (50 S) et positionnement du tARN au site P.

**4-2-L'élongation** nécessite 3 facteurs d'élongation (EF = Elongation Factor), du GTP et du Mg<sup>++</sup>. Elle comporte les étapes: 1/ Fixation du tARN chargé sur le site A du

ribosome et 2/Formation de la liaison peptidique et libération du site P. Elle est catalysée par la peptidyltransferase du rARN 23 S.

**4-3-La terminaison** nécessite un codon stop (UAA ou UAG ou UGA), des facteurs de terminaison (Facteur R, Release Factor). Elle consiste en trois étapes: 1/ Blocage de la translocation, 2/ Relargage de la chaîne polypeptidique et 3/ Séparation des sous unités ribosomiques

Le même filament de ARNm peut servir à la synthèse simultanée de plusieurs molécules de protéines, lorsque plusieurs ribosomes s'en occupent. Avant d'être détruite, cette molécule participe à la fabrication de 10 à 20 protéines. L'ensemble formé par un ARNm et plusieurs ribosomes se déplaçant dessus s'appelle un polysome (voir animation).

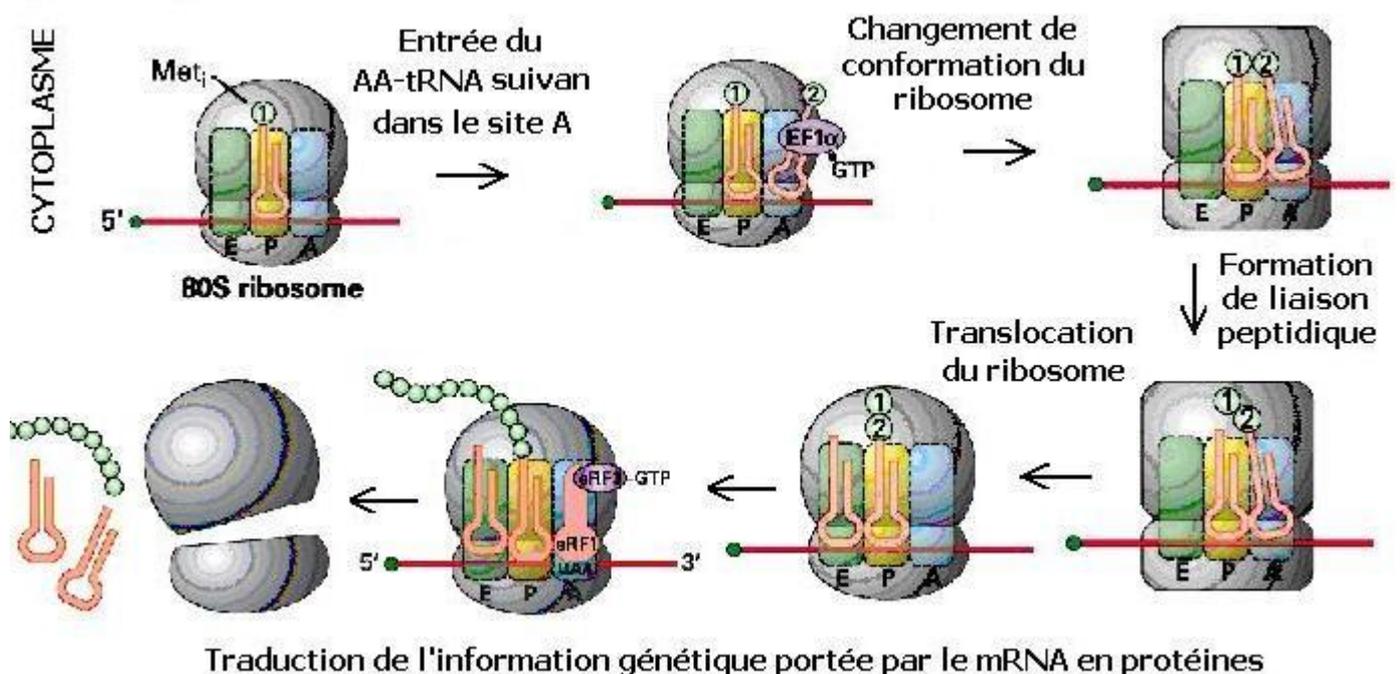


Fig 19: L'étapes de la synthèse des protéines

# *Chapitre 5*

## **Organisation en chromosomes**

## **Organisation en chromosomes**

### **1-la chromatine**

Dans les cellules eucaryotes, le matériel génétique est organisé en une structure complexe constituée d'ADN et de protéines et il est localisé dans un compartiment spécialisé, le noyau. Cette structure a été baptisée **chromatine** (du grec khroma: couleur et sôma: corps). Environ deux mètres d'ADN dans chaque cellule doivent être contenus dans un noyau de quelques mm de diamètre. En plus de cet énorme degré de compaction, l'ADN doit être rapidement accessible afin de permettre son interaction avec les machineries protéiques régulant les fonctions de la chromatine:

- la réplication
- la réparation
- la recombinaison.

Ainsi l'organisation dynamique de la structure chromatinienne influence, potentiellement, toutes les fonctions du génome.

L'unité fondamentale de la chromatine est appelée le **nucléosome** qui est composé d'ADN et d'histones. Il constitue le premier niveau de compaction de l'ADN dans le noyau. Cette structure est ensuite régulièrement répétée pour former le nucléofilament qui peut, lui-même, adopter des niveaux d'organisation plus compacts (Figs 1 et 3), le niveau de condensation le plus élevé étant atteint au sein du chromosome métaphasique. Au sein du noyau interphasique, la chromatine est organisée en territoires fonctionnels.

La chromatine a été divisée en:

- **euchromatine** et
- **hétérochromatine**.

L'hétérochromatine a été définie comme une structure qui ne change pas d'état de condensation au cours du cycle cellulaire tandis que l'euchromatine apparaît décondensée pendant l'interphase. L'hétérochromatine est localisée principalement en

périphérie du noyau et du nucléole tandis que l'euchromatine est répartie à l'intérieur du nucléoplasme.

On distingue:

**l'hétérochromatine constitutive** qui contient peu de gènes, formée principalement de séquences répétées et dont les plus grandes régions sont situées à proximité des centromères et des télomères, de

**l'hétérochromatine facultative** qui contient des régions codantes pouvant adopter les caractéristiques structurale et fonctionnelle de l'hétérochromatine, comme le chromosome X inactif chez la femelle des mammifères.

Dans cette revue, nous rappellerons les composants de la chromatine et nous présenterons les différents niveaux d'organisation de la chromatine, en partant du niveau du nucléosome jusqu'à celui de l'organisation en domaines dans le noyau.

Nous discuterons ensuite comment les variations dans la composition fondamentale de la chromatine peuvent influencer son activité et comment les facteurs capables de faciliter la formation de ces structures jouent un rôle critique pour transmettre des caractères de diversité dans la structure chromatinienne dynamique.

Finalement, nous exposerons comment la chromatine influence l'organisation du génome à l'échelle du noyau.

## **2-Le nucléosome**

La digestion partielle de l'ADN organisé en chromatine génère des fragments de 180 à 200 pb, caractérisés par des images en "échelle" après migration électrophorétique. La régularité de cette structure a été ensuite confirmée par analyse en microscopie électronique révélant une chromatine constituée de particules régulièrement espacées,

dont l'aspect rappelle celui d'un "collier de perles". La stoechiométrie ADN-histones est de 1/1 en masse.

Le nucléosome est l'unité fondamentale de la chromatine. Il est composé de:

- une particule cœur
- une région de liaison (ou région internucléosomale) qui relie les particules coeurs adjacentes .

La particule cœur, dont la structure est très conservée parmi les espèces, est composée de 146 pb d'ADN enroulées selon environ 1,7 tour autour d'un octamère protéique comprenant deux exemplaires de chacune des histones H3, H4, H2A et H2B.

La longueur de la région d'ADN internucléosomale varie selon l'espèce et le type cellulaire. C'est au niveau de cette région que les histones internucléosomales également variables, sont incorporées.

Ainsi, la longueur d'ADN caractéristique d'un nucléosome peut varier selon les espèces entre 160 et 241 pb.

Des analyses ont révélé d'une part, l'enroulement de l'ADN autour de l'octamère d'histones et d'autre part, les interactions entre histones/ADN et histones/histones par leur "motif histone fold" selon une configuration en poignée de mains.

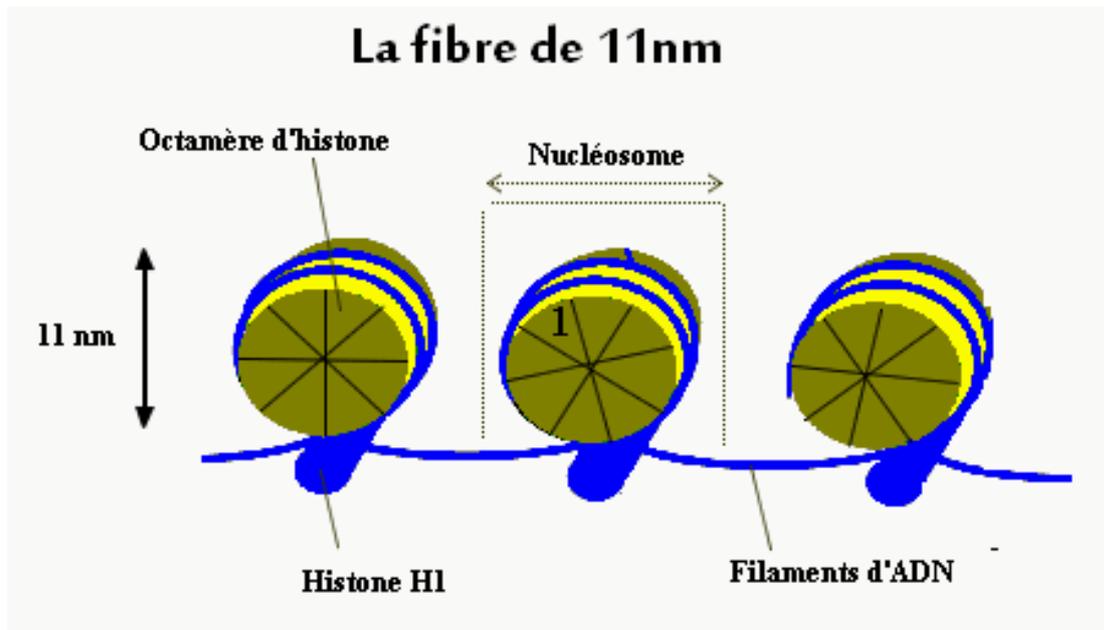


Fig 20: Eléments de définition du nucléosome et du chromatosome.

### 3-Les histones

#### 3-1-Les histones de la particule cœur

Les histones de la particule cœur, H3, H4, H2A et H2B sont de petites protéines basiques très conservées au cours de l'évolution (Fig 2). La région la plus conservée de ces histones est leur domaine central structuré composé du "motif histone fold" qui comprend trois hélices séparées par deux boucles. En revanche, les extrémités N-terminales de ces histones sont plus variables et sont dépourvues de structure secondaire. Ces extrémités sont particulièrement riches en résidus lysine et arginine et donc très basiques. Elles sont la cible de nombreuses modifications post-traductionnelles pouvant affecter leurs charges mais aussi l'accessibilité à l'ADN et les interactions protéines/protéines avec le nucléosome.

#### 3-2-Les histones internucléosomales

Les histones internucléosomales sont les protéines qui s'associent à la région d'ADN de liaison entre deux nucléosomes. Contrairement aux histones de la particule cœur,

elles sont peu conservées parmi les espèces. Chez les eucaryotes supérieurs, elles sont composées de trois domaines: un domaine globulaire central non polaire, essentiel pour les interactions avec l'ADN, et deux extrémités N- et C- terminales non structurées, hautement basiques, et soumises à des modifications post-traductionnelles. Les histones internucléosomales joueraient un rôle dans l'espacement des unités nucléosomales et dans la compaction de l'ADN au sein du nucléosome en créant une région d'interaction entre les nucléosomes adjacents.

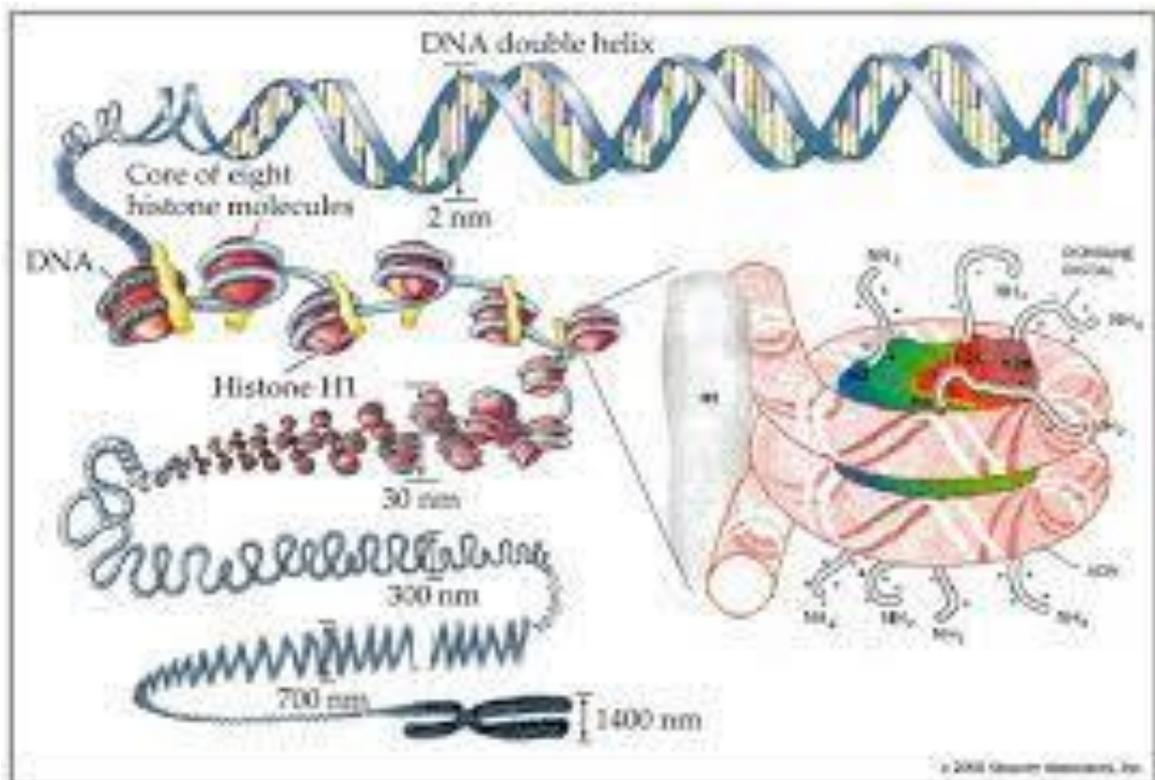


Fig 21:Les principales étapes de l'assemblage de la chromatine.

# *Chapitre 6*

## **Les mutations géniques**

## Les mutations géniques

### 1- Présentation des mutations

Les mutations sont des changements de la séquence de l'ADN. C'est le processus par lequel des gènes passent d'une forme allélique à une autre. Elles sont à l'origine de la variation génétique. De nombreuses mutations ont des effets nuisibles, provoquant chez l'homme et l'animal diverses anomalies et maladies héréditaires. Les mutations dues à des changements naturels de la structure de l'ADN sont appelées mutations spontanées. Les mutations dues à des changements provoqués par des agents chimiques ou physiques dans l'environnement sont des mutations induites. Tout agent présent dans l'environnement et qui augmente significativement le taux de mutation spontanée est un mutagène. Les mutations se subdivisent en mutations géniques et mutations chromosomiques (voir plus loin).

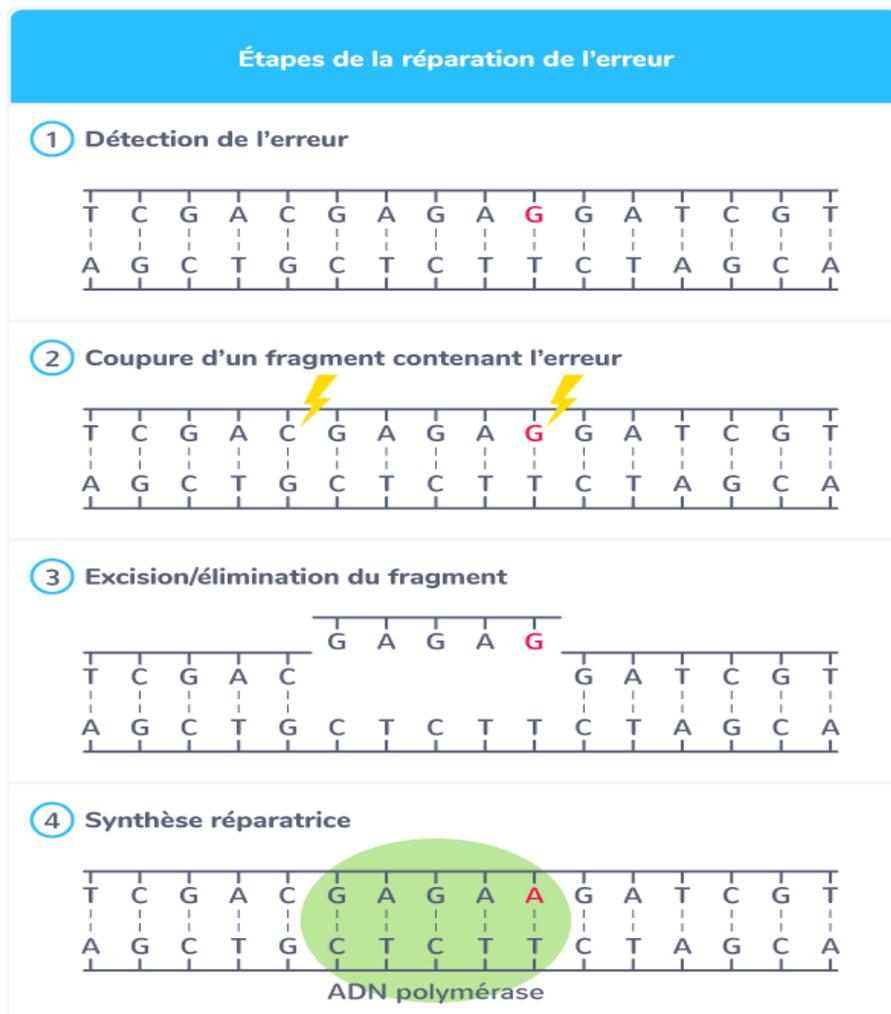


Fig 22: L'étapes de la réparation de l'erreur

## **2- Les mutations géniques**

Les mutations géniques affectent un seul gène. Il en existe plusieurs classes :

### **2-1- Les substitutions de bases**

Il s'agit d'un changement d'un seul nucléotide dans l'ADN :

- Une transition : Remplacement d'une purine par une autre purine, ou d'une pyrimidine par une autre pyrimidine
- Une transversion : Une purine est remplacée par une pyrimidine ou vice versa.

### **2-2- Les insertions et les délétions**

- L'insertion est l'addition d'une ou plusieurs paires de nucléotides.
- La délétion est la perte d'une ou plusieurs paires de nucléotides. Des insertions et des délétions dans une séquence codant une protéine peuvent provoquer le décalage du cadre de lecture. Ces mutations changent en général tous les acides aminés codés par les nucléotides en aval de la mutation dans le gène, de sorte qu'elles ont des effets très prononcés sur le phénotype. Cependant, l'insertion ou la délétion de trois ou d'un multiple de trois nucléotides ne changera pas le cadre de lecture. Ces mutations sont appelées des insertions ou des délétions en phase.

### **2-3- L'amplification de répétitions de trinucleotides**

Ces mutations consistent en l'augmentation du nombre d'exemplaires d'un motif répété de trois nucléotides. Exemple : Le syndrome du X fragile est associé à un retard mental qui résulte d'une augmentation du nombre de répétitions d'un motif trinucleotidique CGG au-delà d'un certain seuil. Parfois, les sites fragiles sont susceptibles de se rompre.

## **3- Effets phénotypiques des mutations**

L'effet phénotypique d'une mutation se définit par comparaison avec le phénotype sauvage :

- **Mutation directe** : change un allèle de type sauvage

- **Mutation réverse** (réversion, ou mutation en retour) : restaure l'allèle de type sauvage au départ d'un allèle mutant
- **Mutation faux-sens** : une substitution de base qui résulte en l'incorporation d'un acide aminé différent dans une protéine
- **Mutation non-sens** : change un codon sens en codon non-sens. Si une mutation nonsens se produit au début de la séquence codante d'un gène, la protéine correspondante sera sérieusement raccourcie et très probablement non fonctionnelle
- **Mutation silencieuse** : crée une séquence d'ADN différente, mais qui spécifie le même acide aminé que la séquence de type sauvage, suite à la redondance des codons.
- **Mutation neutre** : une mutation faux-sens qui change la séquence des acides aminés d'une protéine sans en altérer la fonction. Les mutations neutres remplacent un acide aminé par un autre de nature chimique similaire ou elles affectent un acide aminé qui n'a que peu d'effet sur la fonction de la protéine
- **Mutation perte de fonction** : provoque l'absence complète ou partielle d'une fonction. Ces mutations peuvent altérer la structure d'une protéine et la rendre partiellement ou complètement inactive. Elles peuvent aussi survenir dans des régions régulatrices qui affectent la transcription, la traduction ou la maturation d'une protéine.
- **Mutation gain de fonction** : provoque l'apparition d'un nouveau caractère ou provoque l'apparition d'un caractère dans un tissu inapproprié ou à un moment inopportun du développement. Son effet peut affecter la viabilité de l'organisme mutant
- **Mutation conditionnelle** : n'est exprimée que dans certaines conditions
- **Mutation létale** : provoque la mort prématurée de l'organisme affecté
- **Mutation suppresseur** : masque ou supprime l'effet d'une autre mutation. Ce type de mutation est distinct d'une mutation réverse qui rétablit la séquence de type sauvage originale. Une mutation suppresseur se produit à un site différent de celui de la mutation originale.

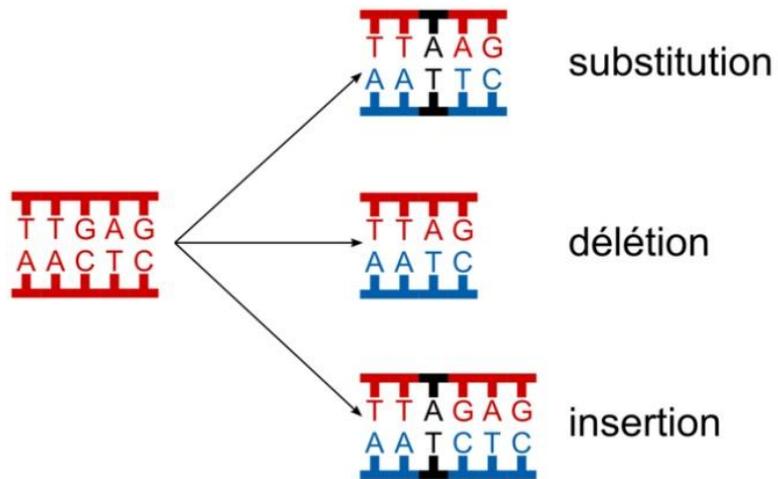


Fig 23: Type de mutation d'ADN

# *Chapitre 7*

## **Mutations chromosomiques**

Les mutations peuvent être beaucoup plus importantes que les petites mutations génétiques et peuvent toucher des chromosomes entiers et des segments de chromosomes. Les mutations chromosomiques modifient de grandes parties de la structure chromosomique, ce qui a pour conséquence de faire muter de nombreux gènes en les supprimant ou en les dupliquant. L'effet collectif de ces mutations nuit généralement à l'organisme.

Il existe plusieurs types de mutations chromosomiques.

### **1-Duplication chromosomique**

Dans les duplications chromosomiques, un organisme porte une ou plusieurs copies supplémentaires d'un ou plusieurs chromosomes ou segments de chromosomes. Une grande quantité de matériel génétique supplémentaire peut être nuisible, mais peut aussi présenter des avantages sur le plan de l'évolution. De tels avantages ont été observés chez les plantes. Par exemple, les plantes polyploïdes peuvent avoir des feuilles et des fleurs plus grandes. De nombreuses cultures sont même sélectionnées pour leur polyploïdie. Les organismes possédant plus de deux ensembles de chromosomes sont dits polyploïdes.

### **2-Délétion chromosomique**

Dans les délétions chromosomiques, un ou plusieurs segments de chromosomes ou chromosomes entiers sont perdus ou supprimés. Comme dans le cas des duplications chromosomiques, cette importante modification de la quantité de matériel génétique a des conséquences phénotypiques significatives. Par exemple, le syndrome de Wolf-Hirschhorn est un syndrome de délétion chromosomique résultant d'une délétion partielle sur le bras court du chromosome 4. Cette délétion entraîne des déformations des os du crâne et du visage et une déficience intellectuelle.

### **3-Inversion chromosomique**

Lors d'une inversion, un segment de chromosome se détache du reste du chromosome et se rattache dans le sens inverse. Les inversions chromosomiques réarrangent le

chromosome. Chez les humains, les inversions chromosomiques peuvent causer des problèmes de fertilité mais n'ont généralement pas d'autres effets nuisibles. Par exemple, les inversions sur le chromosome 9 peuvent causer des problèmes de fertilité.

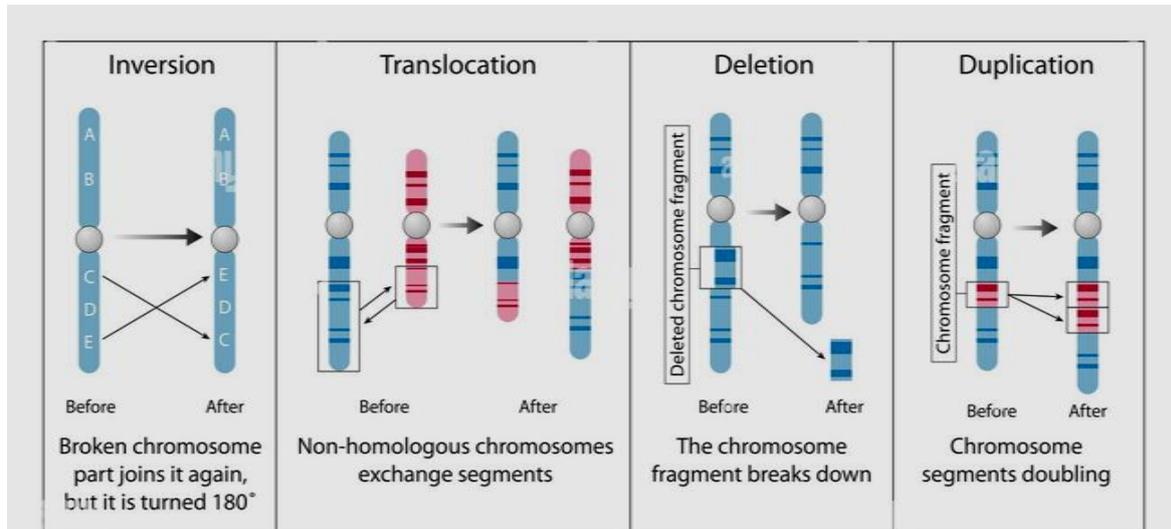


Fig 24:Les types de mutation chromosomique

#### 4-Mutation spontanée

Les mutations se produisent par différents mécanismes. Des mutations spontanées ont lieu de manière aléatoire et résultent de processus biologiques naturels tels que des erreurs de réplication de l'ADN lors de la production de spermatozoïdes et d'ovules. Les mutations spontanées affectent généralement toutes les cellules d'un organisme, y compris ses cellules reproductrices, et sont transmises à sa progéniture.

#### 5-Mutation induite (ou acquise)

D'un autre côté, les mutations induites (ou acquises) peuvent provenir de certaines substances et conditions dans l'environnement qui mutent l'ADN. De telles conditions et substances sont considérées « mutagènes », car elles génèrent de nombreuses mutations chez les organismes. Ces mutations induites n'existent que dans certaines cellules du corps.

## Types of mutation

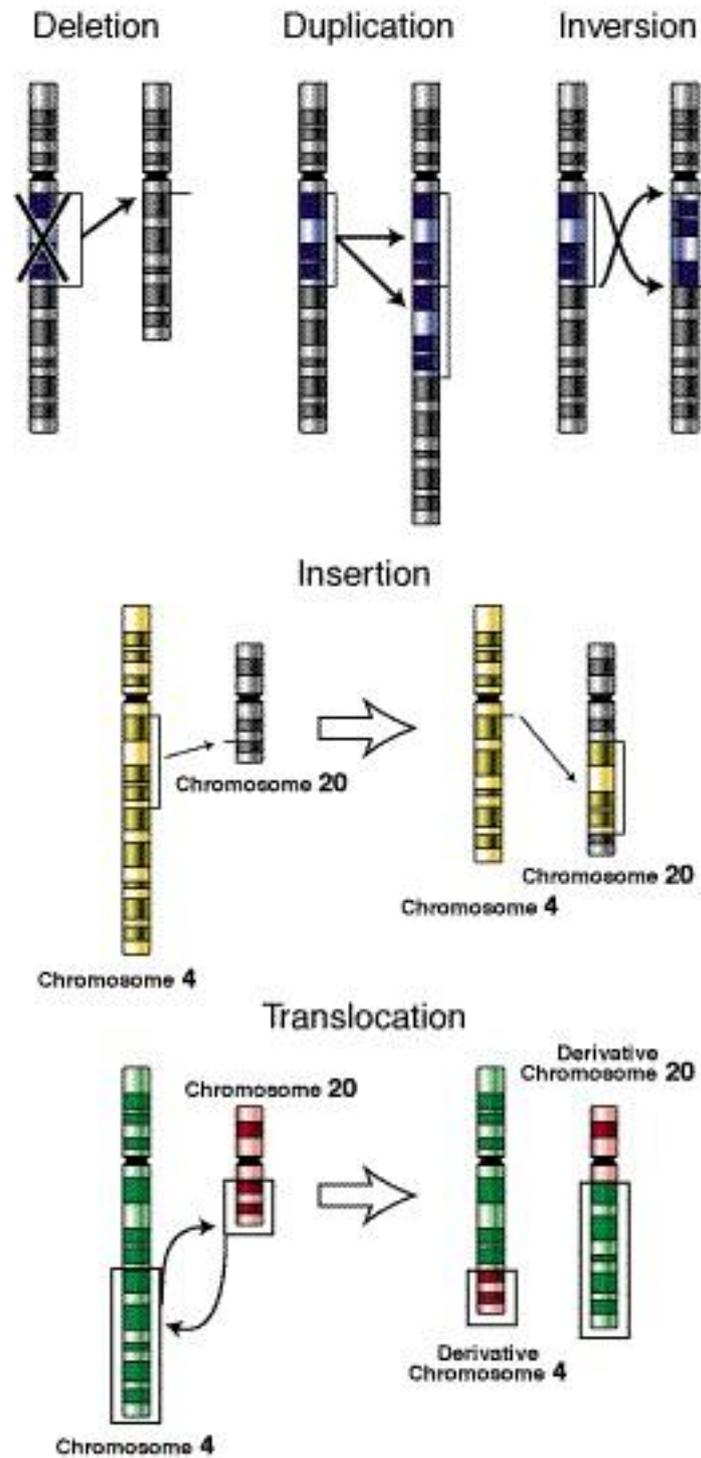


Fig 25: Les types de mutation chromosomique

# *Chapitre 8*

## **La régulation de l'expression des gènes**

## **La régulation de l'expression des gènes**

Les gènes d'un organisme vivant ne sont pas tous exprimés en même temps. La régulation des gènes permet leur activation ou leur répression. Chez les eucaryotes, toutes les cellules ont le même patrimoine génétique ; la régulation permet donc l'expression spécifique des gènes de chaque type cellulaire. Chez les procaryotes, cette régulation permet l'adaptation de la cellule à son environnement immédiat.

### **1- Régulation de l'expression des gènes chez les procaryotes**

Chez les procaryotes, les gènes sont groupés en unités fonctionnelles appelées opérons. Chaque opéron comporte un nombre variable de gènes de structure appelés cistrons et des séquences d'ADN responsables de la régulation. L'opéron possède un promoteur et un opérateur. Il existe deux grands types d'opérons :

**1-1- Les opérons répressibles** : codent pour les enzymes de la voie anabolique (biosynthèse). Exemple: opéron tryptophane.

**1-2- Les opérons inductibles** : codent pour des enzymes de la voie catabolique (dégradation).

**Exemple** : l'opéron lactose L'opéron lactose comprend trois gènes de structures : Lac Z, Lac Y et Lac A, codant pour des protéines différentes. Ces gènes font partie d'une même unité de transcription, que l'on appelle unité polycistronique. Les trois gènes sont précédés par un opérateur (O) qui est lui-même précédé par un promoteur (P). Le gène I code pour une protéine appelée le répresseur qui possède une haute affinité pour l'opérateur.

## THE LAC OPERON

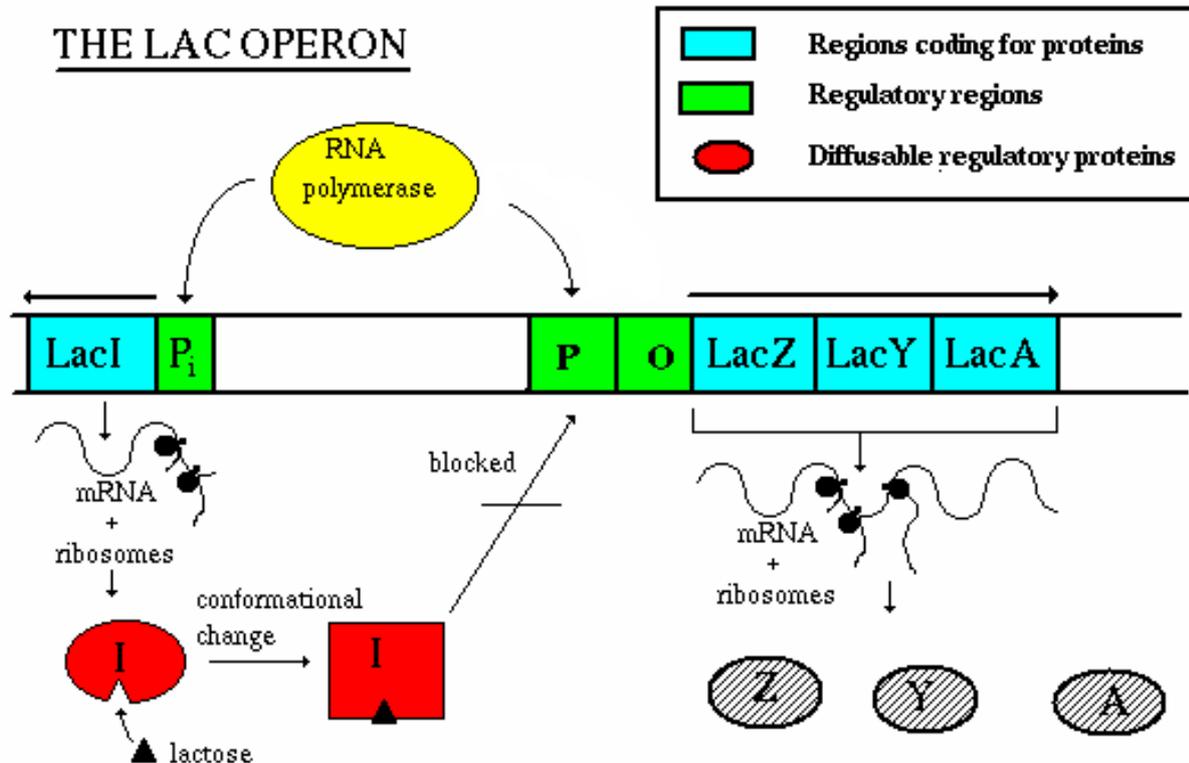


Fig 26: L'opéron lactose et synthèse du répresseur 35

### 1-3- En présence de glucose et absence de lactose

Dans ce cas, il y a inhibition de la transcription (répression) des 3 gènes de structure. Le gène régulateur possède son propre promoteur qui est différent de celui des gènes de structure. Dans ces conditions, si le répresseur se fixe sur l'opérateur, l'ARN polymérase ne peut pas transcrire les gènes de structure car elle ne peut pas progresser vers ces gènes à partir de son site de fixation qui est le promoteur.

### 1-4- En présence du lactose

Dans ce cas, l'inhibition de la transcription est levée. Il y a nécessité pour la bactérie de synthétiser les 3 enzymes pour survivre. Le répresseur synthétisé par le gène régulateur est reconnu par le lactose et s'associe avec lui ; le répresseur ne peut pas se fixer sur l'opérateur. Si le répresseur y est déjà fixé, il est décroché par l'inducteur (allolactose). Dans ces conditions, l'ARN polymérase peut librement transcrire les 3 gènes de structure puisqu'elle peut se fixer sur le promoteur.

- Le gène Z : code la  $\beta$ -galactosidase qui hydrolyse la liaison  $\beta(1-4)$  osidique des  $\beta$ galactosides
- Le gène Y : code pour une lactose perméase qui est une protéine membranaire permettant l'entrée du lactose dans la cellule
- Le gène A : code pour une thiogalactosidetransacétylase qui acétyle les  $\beta$ -galactosides non métabolisables qui peuvent alors être éliminés hors de la cellule par diffusion par la membrane plasmique.

**1-6- En présence de glucose et de lactose** La bactérie métabolise d'abord le glucose. Elle arrête ensuite temporairement sa croissance jusqu'à ce que les gènes de l'opéron lactose subissent l'induction qui permettra le métabolisme du lactose. On dit qu'il y a répression catabolique (régulation positive).

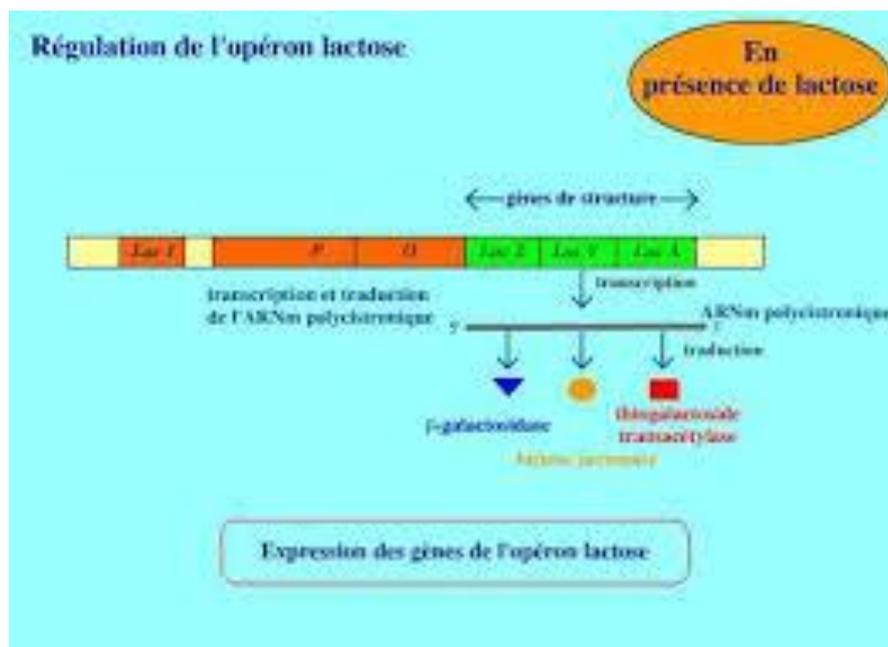


Fig 27: Régulation de l'opéron lactose

## 2- Régulation de l'expression des gènes chez les eucaryotes

### 2-1- Régulation de l'expression des gènes par des hormones ou des cytokines

Les hormones ou les cytokines influencent leurs cellules cibles en activant la transcription de certains gènes.

- **Exemple 1** : les hormones stéroïdes pénètrent dans les cellules où elles se fixent à une protéine récepteur hormonal des stéroïdes, la détachant ainsi d'une protéine

inhibitrice. Le récepteur se dimérise et se transloque vers le noyau où il se fixe aux promoteurs des gènes cibles et active leur transcription.

- **Exemple 2** : les hormones polypeptidiques et les cytokines se fixent à des récepteurs situés à la surface de la cellule. L'activation de gènes est déclenchée par la transduction du signal suivant un réseau de protéines activées de façon séquentielle par des phosphorylations.

## **2-2- Activation du gène au niveau du chromosome**

- Un gène activé doit être situé dans des régions non compactées de la chromatine (euchromatine). A défaut, le gène ne sera pas accessible aux polymérase.

- Pour que le gène soit transcrit, il ne faut pas qu'il soit méthylé. La méthylation des bases est reconnue par des enzymes et déclenche la condensation de l'ADN, et conduit donc à l'inactivation des gènes (principe de l'interrupteur on/off).

## **2-3- Régulation de la transcription**

- Des interactions entre l'ARN polymérase II et les facteurs de transcription conduisent à la formation du complexe d'initiation de la transcription au niveau de la boîte TATA. D'autres facteurs de transcription modifient le taux d'initiation de transcription en se fixant au promoteur et en influant sur la stabilité du complexe d'initiation de la transcription

- La transcription eucaryote est aussi régulée par les régions du type enhancers (une région d'ADN qui peut fixer des protéines pour stimuler la transcription) ou silencers (une région d'ADN qui peut fixer des protéines pour empêcher la transcription).

## **2-4- Au niveau traductionnel**

La régulation peut se faire par modulation de la durée de vie des ARNm.

Généralement, les ARNm ont une vie assez courte mais certains ARNm ont une vie plus longue (Exemple la chaîne de l'hémoglobine).

# *Chapitre 9*

## **Notions de génétique extra- chromosomique**

## **Notions de génétique extra-chromosomique**

La majeure partie du génome eucaryote est contenue dans les chromosomes du noyau (génome nucléaire). Cependant, en plus de l'ADN nucléaire, certains organites cellulaires : mitochondries et chloroplastes contiennent également un génome qui leur est « spécifique »

### **1- L'ADN chloroplastique (ADNcp)**

- L'ADNcp est circulaire, double brin, répliqué selon un mode semi-conservatif, mais ne possède pas les protéines associées à l'ADN caractéristiques de l'ADN eucaryote.
- Il possède un plus grand nombre de gènes que l'ADNmt
- Renferme de nombreuses séquences non-codantes (introns).
- Des recombinaisons génétiques entre les multiples copies d'ADN à l'intérieur des chloroplastes ont été décrites chez certains organismes.
- De nombreux produits géniques codés par l'ADN des chloroplastes participent au processus traductionnel de l'organite. De plus, l'ADN chloroplastique code de nombreux ARNt, de nombreuses protéines ribosomales spécifiques des ribosomes chloroplastiques.
- Les ribosomes chloroplastiques ont un coefficient de sédimentation légèrement inférieur à 70S. Même si certaines protéines ribosomales des chloroplastes sont codées par l'ADN chloroplastique et d'autres par l'ADN nucléaire, la plupart d'entre elles, si ce n'est toutes, se distinguent de leurs homologues des ribosomes cytoplasmiques.
- Des gènes chloroplastiques, spécifiques de la photosynthèse, ont été identifiés. Il s'agit par exemple de gènes qui codent des protéines qui font partie de la membrane des thylakoïdes. Des mutations dans ces gènes peuvent inactiver la photosynthèse.
- Une distribution typique des gènes entre le noyau et le chloroplaste est illustrée par l'une des enzymes majeures de la photosynthèse, la ribulose-1,5-biphosphate carboxylase (Rubisco). La petite sous-unité de cette enzyme est codée par un gène nucléaire, alors que la grande est codée par l'ADNcp.

## 2- L'ADN mitochondrial (ADNmt)

- Chez la plupart des eucaryotes, l'ADNmt se présente comme un cercle fermé, double brin qui se réplique selon un mode semi-conservatif et est dépourvu des protéines 38 caractéristiques de l'ADN chromosomique eucaryote. Une exception est trouvée chez certains ciliés protozoaires, chez lesquels l'ADN est linéaire
- Hormis quelques rares exceptions, les introns sont absents des gènes mitochondriaux et les duplications des gènes ainsi que les régions intergéniques sont rarement présentes. Cette description s'applique surtout aux espèces dont l'ADNmt est assez petit en taille, tel que celui de l'homme. Cependant, chez *Saccharomyces cerevisiae*, dont la molécule d'ADN est beaucoup plus grande, la plupart de l'ADN excédentaire est dû à l'ADN des introns et des régions intergéniques
- L'expression des gènes mitochondriaux utilise le code génétique universel avec quelques modifications.
- La réplication est dépendante d'enzymes codées par l'ADN nucléaire. Chez l'homme, l'ADNmt code 2 ARNr, 22 ARNt ainsi que 13 polypeptides essentiels à la chaîne respiratoire oxydative de l'organite. Dans la plupart des cas, ces polypeptides font partie de protéines multimériques dont les autres sous-unités sont souvent codées dans le noyau, synthétisées dans le cytoplasme et transportées à l'intérieur de l'organite. Ainsi, l'appareil de synthèse protéique et les composants moléculaires de la respiration cellulaire sont issus à la fois de gènes nucléaires et mitochondriaux.
- Les ribosomes mitochondriaux de différentes espèces varient considérablement quant à leur coefficient de sédimentation, allant de 55S à 80S Les produits des gènes nucléaires essentiels à l'activité biologique à l'intérieur des mitochondries sont assez nombreux. Ils incluent, par exemple, les ADN et ARN polymérase, les facteurs d'initiation et d'élongation essentiels à la traduction, les protéines ribosomales, les aminoacyl-ARNt-synthétases et plusieurs espèces d'ARNt. Ces composés importés sont distincts de leurs équivalents cytoplasmiques, même si les deux lots sont codés par des gènes nucléaires. Par exemple, les synthétase, enzymes essentiels pour charger

les aminoacyls sur les molécules d'ARN, montrent une affinité différente pour les ARNt mitochondriaux et les ARNt cytoplasmiques.

- L'ARN polymérase des mitochondries se compose d'une seule chaîne polypeptidique.
- L'ADNmt est particulièrement vulnérable aux mutations. L'interruption par mutation de n'importe quel gène mitochondrial peut avoir un impact sévère sur cet organisme.

# *Chapitre 10*

**Les génétique bactérienne  
et virale**

## **Les génétique bactérienne et virale**

### **1-Introduction**

Les bactéries sont des procaryotes, ils font partie d'une catégorie d'organismes appelée micro-organismes. Ce sont des organismes unicellulaires dont l'ADN n'est pas confiné dans un vrai noyau. L'information génétique consiste en une seule molécule d'ADN double brin circulaire appelée chromosome bactérien. Certaines bactéries peuvent aussi contenir de petites molécules d'ADN circulaire capable d'autoréplication appelées plasmides.

Le chromosome bactérien ne se condense pas, il n'a pas de centromère et aucun fuseau de division ne se développe. Au lieu de cela, le chromosome bactérien se réplique et lorsque la cellule s'allonge, une nouvelle paroi est mise en place. Les copies de chromosome sont séparées selon un processus appelé scission binaire.

### **2- Recombinaison génétique**

La génétique bactérienne se fonde sur trois phénomènes ou mécanismes naturels permettant, chez les bactéries l'entrée d'ADN exogène venant compléter ou remplacer localement l'information génétique endogène. Ces mécanismes sont connus sous le nom de transferts horizontaux de gènes, ils sont représentés par : la conjugaison, la transduction et la transformation.

Si l'ADN donneur est incorporé ou se recombine avec le génome de la cellule réceptrice, on obtient un organisme recombinant qui pourra présenter un ou plusieurs nouveaux phénotypes.

#### **2-1- La conjugaison**

La conjugaison implique l'union temporaire de deux cellules de type opposé, suivi d'un transfert unidirectionnel d'une partie de du matériel génétique par un pont cytoplasmique entre la cellule donatrice et la cellule réceptrice, puis ensuite la dissociation des deux cellules.

**Un épisome** est un ADN circulaire extrachromosomique qui peut exister comme une unité qui se réplique de façon autonome du chromosome bactérien, il est capable de s'intégrer dans un chromosome d'une cellule réceptrice (hôte).

Dans certaines souches d'*E. coli* il y a un facteur de fertilité épisomal appelé plasmide sexuel ou plasmide F ; les souches qui portent ce plasmide sont appelées mâles et désignées  $F^+$ . Ce sont les souches donatrices. Cependant les souches réceptrices sont dépourvues de ce facteur, est ainsi appelées femelles et désignées par  $F^-$ .

Le plasmide F contient une centaine de gènes dont ceux qui permettent l'établissement d'un pont cytoplasmique de conjugaison appelé **pili sexuel**. La contraction d'un pilus associe deux cellules dans un contact proche.

Quand une cellule  $F^+$  conjugue avec une cellule  $F^-$ , la réplication du plasmide F est initiée. Un des brins du plasmide F est cassé, et la réplication se réalise selon un mécanisme de cercle roulant, ce qui entraîne l'extrémité 5' du brin cassé à rentrer dans la cellule réceptrice à travers les pilis, où il est copié en double brin d'ADN. L'autre brin du plasmide F du donneur est répliqué simultanément ; aussi la cellule donneuse ne perd pas son plasmide (elle reste  $F^+$ ) et la cellule réceptrice devient aussi  $F^+$ .

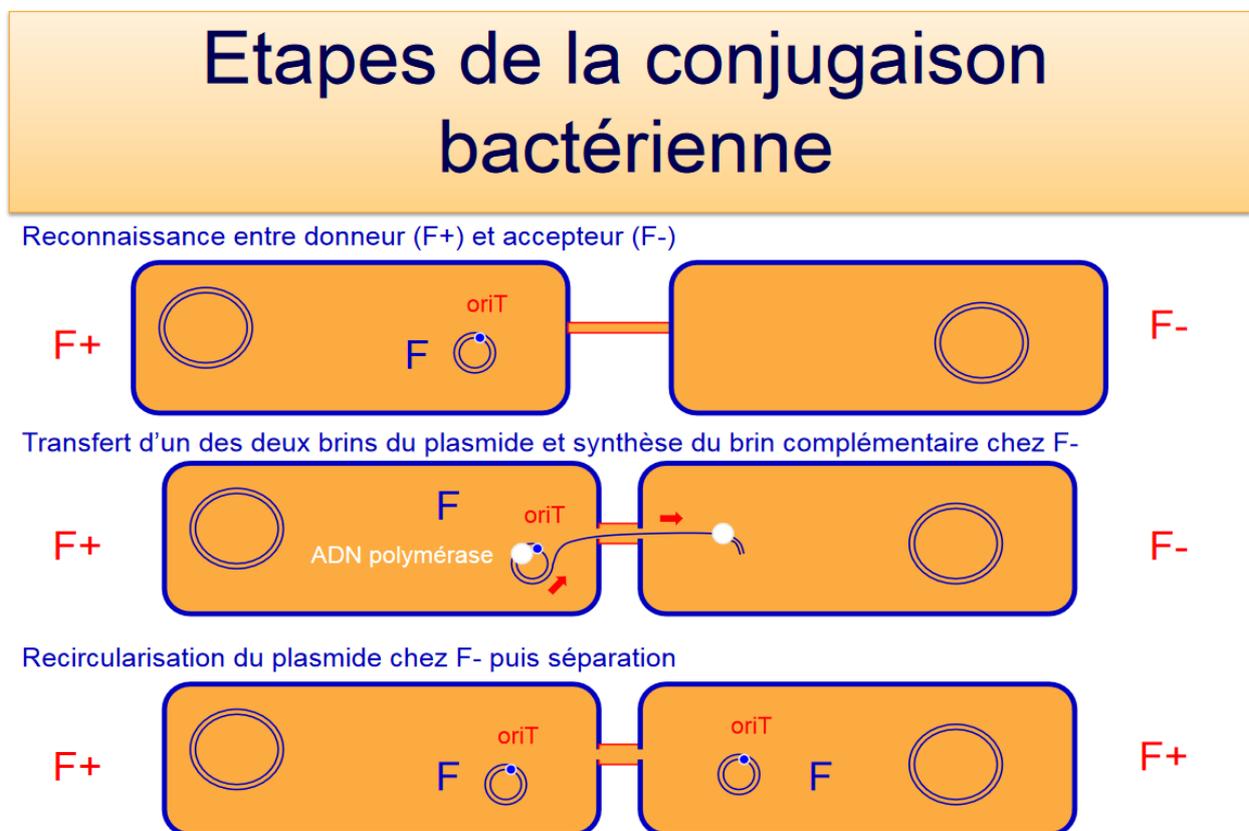


Fig 28: Les étapes de conjugaison bactérienne

L'intégration du plasmide F dans le chromosome bactérien donne une bactérie Hfr (Haute fréquence de recombinaison), c'est le phénomène de recombinaison non homologue.

### 3- La transduction

C'est un mécanisme de transfert de gènes d'une bactérie donatrice à une bactérie réceptrice utilisant un virus bactérien (bactériophage ou phage). L'infection de la bactérie par un bactériophage conduit à une fragmentation du génome bactérien, ces phages peuvent être en capsides à la place du génome viral, ils sont dits transducteurs. Ils sont capables, en infectant des bactéries réceptrices, de leur transférer ce fragment de génome bactérien qui peut alors remplacer une partie ou la totalité du chromosome bactérien.

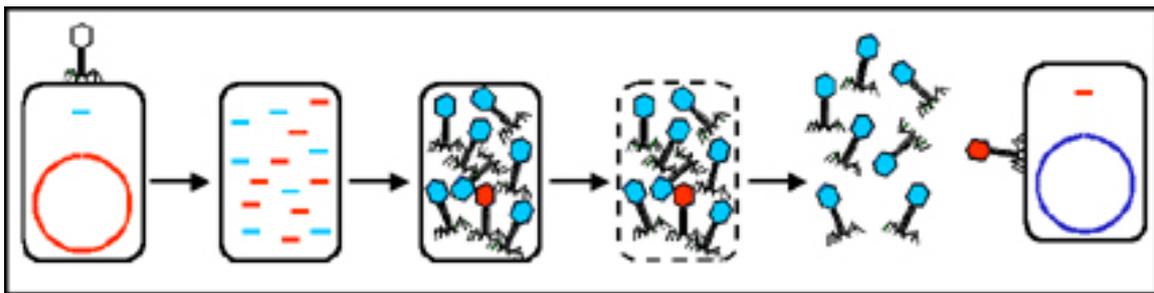


Fig 29: mécanisme de transfert de gène chez les bactéries (La transduction)

### 4-Transformation

La transformation est le transfert de gènes résultant de l'absorption d'ADN nu par une cellule receveuse à partir d'une cellule donneuse. Certaines bactéries (ex : Bacillus, Haemophilus, Neisseria, Pneumococcus) peuvent absorber de l'ADN à partir de l'environnement et l'ADN absorbé peut être incorporé dans le chromosome du receveur.

#### 4-1- Facteurs affectant la transformation

##### a. Taille de l'ADN

L'ADN double brin qui fonctionne le mieux pour la transformation fait au moins  $5 \times 10^5$  daltons. En conséquence, la transformation est sensible aux nucléases de

l'environnement.

#### **4-2- Compétence du receveur**

Certaines bactéries sont capables d'absorber de l'ADN naturellement. Cependant, ces bactéries prennent seulement de l'ADN à un moment précis de leur cycle de croissance quand elles produisent une protéine spécifique appelée facteur de compétence. A cette étape on dit que les bactéries sont compétentes. D'autres bactéries ne sont pas capables d'absorber de l'ADN naturellement. Cependant, dans ces bactéries, la compétence peut être induite in vitro par traitement chimique (ex :  $\text{CaCl}_2$ ).

#### **4-3- Etapes de la transformation**

##### **a. Absorption de l'ADN**

L'absorption d'ADN diffère pour les bactéries en fonction qu'elles soient Gram + ou Gram -. Dans les bactéries Gram+ l'ADN est absorbé sous la forme d'une molécule simple brin et le brin complémentaire est fabriqué chez le receveur. Par contraste, les bactéries Gram – absorbent l'ADN sous forme de double brin.

##### **b. Recombinaison légitime/homologue/générale**

Après que l'ADN du donneur ait été internalisé, un évènement de recombinaison réciproque a lieu entre le chromosome et l'ADN donneur. Cette recombinaison nécessite une homologie entre l'ADN donneur et le chromosome ce qui résulte en la substitution de l'ADN entre le receveur et le donneur comme illustré sur la figure.

La recombinaison nécessite les gènes de recombinaison bactériens (recA, B et C) et une homologie entre les ADN impliqués. Ce type de recombinaison est appelé légitime ou homologue ou générale. A cause de la nécessité d'une homologie entre les ADN du donneur et de l'hôte, c'est seulement l'ADN de bactéries fortement apparentées qui peut se transformer de manière efficace, bien que dans de rares cas le transfert de gènes entre des bactéries peu apparentées a déjà été mis en évidence.

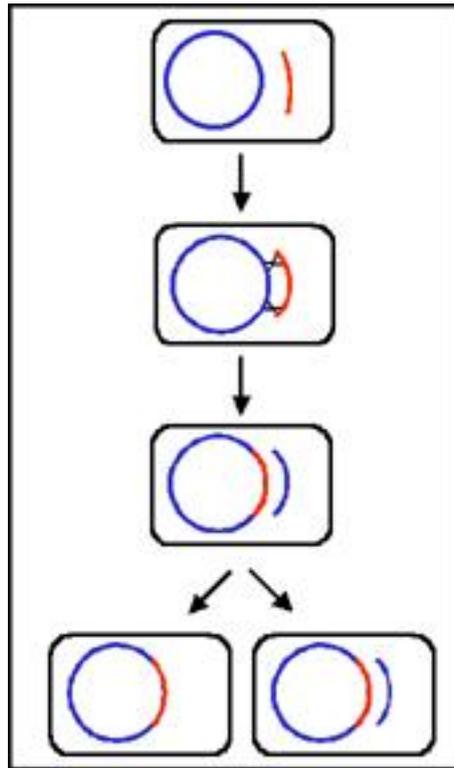


Fig 30: Recombinaison générale. L'ADN donneur est représenté en rouge et l'ADN receveur en bleu.

### 5-Infection mixte chez les virus

Un virus est une entité biologique nécessitant un hôte, souvent une cellule, dont il utilise le métabolisme et ses constituants pour se répliquer. Le virus est donc un parasite intracellulaire obligatoire, incapable de se multiplier par division, il a besoin pour cela d'infecter une cellule hôte. Composé d'une ou plusieurs molécules d'acide nucléique (soit d'ADN, soit d'ARN, simple ou double brin), entourées d'une coque de protéines (capside) ou d'une enveloppe. Ne possédant aucune enzyme pouvant produire de l'énergie. Les virus existent sous:

- \* Une forme extracellulaire (virion), les virus sont infectieux, constitués au minimum d'un acide nucléique englobé dans une capsid de protéines.
- \* Une forme intracellulaire (virus intégré, forme dormante), à l'intérieur de la cellule hôte, les virus peuvent se répliquer de façon indépendante par rapport au chromosome, mais non indépendamment de la cellule hôte.

## **Recombinaison et réassortiment**

L'échange des gènes homologues est faisable chez les virus semblables lors de l'infection d'une même cellule. Dans les populations humaines lorsqu'il y a une forte transmission du virus, les infections mixtes avec plusieurs sous- -types sont possibles avec des formes recombinantes des deux virus « parentaux ».

**Exemple:** Des infections mixtes peuvent survenir en impliquant par exemple un virus d'oiseau et un virus humain, les segments des virus (fragments d'ARN), qui sont au nombre de 8 codant pour les protéines, peuvent se mélanger et donner lieu à de nombreux variants. Le réassortiment, qui peut survenir lorsque le génome du virus est segmenté (virus de la grippe, influenza A), qui est à l'origine un virus d'oiseaux aquatiques. Chez ces espèces, de nombreux types différentes de ce virus sont présents. Les virus issus de ces infections mixtes présentent des combinaisons variées de segments provenant des deux virus d'origine. La cellule infectée va synthétiser un nouveau virus issu du brassage du génome des deux parasites. Il se produit, en fait, le même type de recombinaison génétique observé dans la reproduction sexuée chez les eucaryotes. Des réassortiments avec des conséquences moins importantes existent également : exemple le virus influenza A HIN2 (hémagglutinine 1, neuraminidase 2) qui est un virus réassorti à partir des deux types circulant d'influenza A, HIN1, et H3N2.

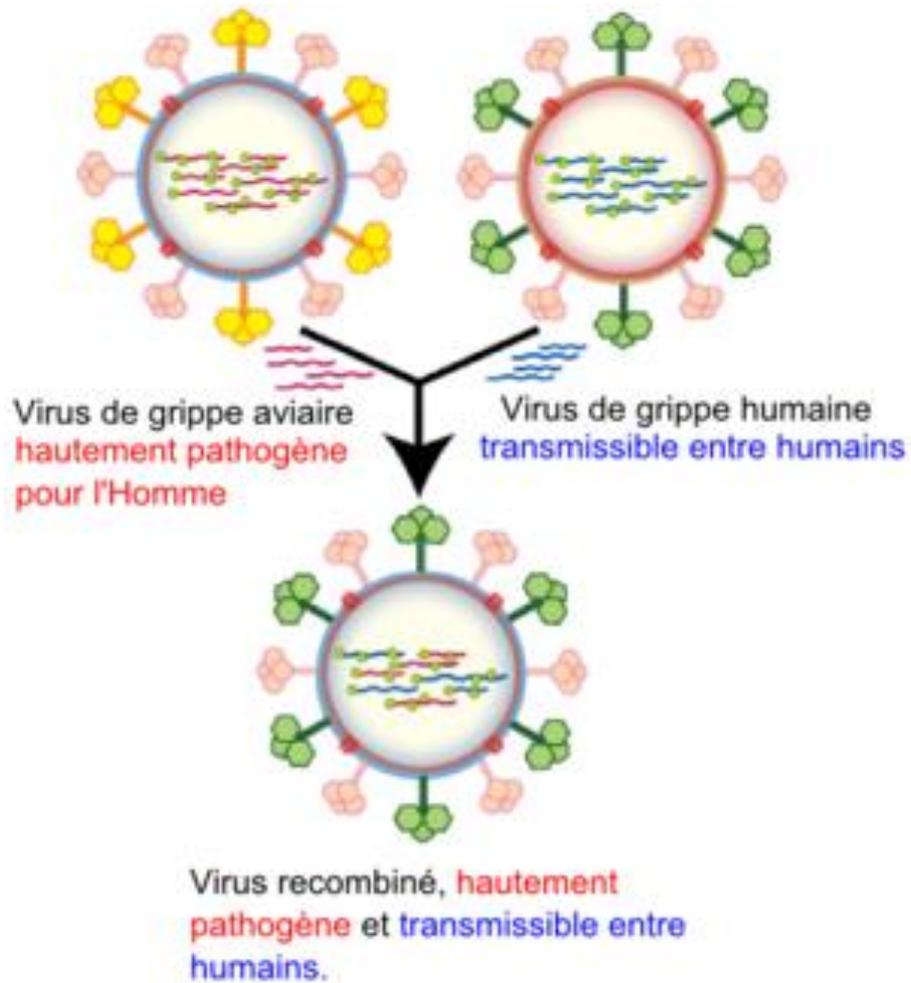


Fig 31:La recombinaison du virus de la grippe, par réassortiment

# *Chapitre 11*

**Structure et fonction du gène  
(généétique biochimique)**

## **Structure et fonction du gène : génétique biochimique**

Jusqu'à présent, nous avons considéré les gènes comme des entités individuelles, nous avons décrit leur structure en terme de séquence de nucléotides, leur transcription en copies d'ARN (le gène étant fait d'ADN) et la traduction de l'ARN en séquence d'amino-acides, quand le produit du gène est une protéine. Dans la cellule, les chaînes polypeptidiques ont une fonction structurale ou enzymatique. Cependant une cellule est un ensemble très complexe dont la fonction dépend de l'intégration des activités de nombreux gènes. Dans ce chapitre, nous allons résumer d'un point de vue historique la somme des résultats que l'on possède sur les relations entre gènes et enzymes et sur le rôle des enzymes dans les voies métaboliques.

### **1- Contrôle génétique du métabolisme dans l'espèce humaine**

Dès 1909, le chirurgien Archibald Garrod dans un livre intitulé Les erreurs innées du métabolisme présentait des preuves de l'existence de relations entre les gènes et les enzymes. Le Dr Garrod s'intéressait aux maladies humaines qui semblaient posséder un support génétique et il étudiait en particulier l'alcaptonurie. Il s'agit d'une maladie rare, caractérisée par un certain nombre de symptômes comme le durcissement et le noircissement des cartilages, et le noircissement des urines exposées à l'air. Ces symptômes proviennent de l'accumulation de grandes quantités d'acide homogentisique, composé qu'on ne trouve pas habituellement dans l'urine ou le cartilage. Le Dr Garrod montra que la quantité d'acide homogentisique augmentait quand l'alimentation des patients atteints d'alcaptonurie était enrichie en phénylalanine et en tyrosine. Il en déduisit que l'acide homogentisique devait être un des intermédiaires de la dégradation de ces deux acides aminés et que les malades ne possédaient plus l'activité enzymatique requise pour effectuer normalement la dégradation de l'acide homogentisique. En même temps, A. Garrod et W. Bateson montrèrent, en analysant les phénotypes d'individus apparentés, que l'alcaptonurie était causée par une mutation récessive. Ce fut le premier résultat, suggérant un lien entre les gènes et les enzymes, c'est-à-dire entre une maladie métabolique héréditaire et l'absence d'une activité enzymatique. Garrod postula que ce type de lien causal devait

s'appliquer à d'autres. L'hypothèse de Garrod fut confirmée en 1958 quand les voies métaboliques de la phénylalanine et de la tyrosine furent élucidées. Chaque étape de la voie métabolique est catalysée par une enzyme et chaque enzyme est codée par un gène. La dégradation métabolique de ces deux acides aminés nécessite donc la coopération d'un nombre important de produits de gènes. Pour préciser les études de Garrod, on sait maintenant que les malades alcaptonuriques ne peuvent convertir l'acide homogentisique en acide maléylacétoacétique car l'homogentisate oxydase qui catalyse la réaction est inactive chez ces individus.

## **2- Mutants biochimiques de Neurospora Les travaux de Beadle.**

Ephrussi et Tatum menèrent directement à l'étude des mutants biochimiques des micro-organismes. A cet égard, les expériences de G. Beadle et E. Tatum au début des années 40, sur les relations entre gènes et enzymes chez le champignon *Neurospora crassa*. Ils ont une grande importance historique. La préférence donnée à *Neurospora* plutôt qu'à la drosophile pour mener ces études sur la fonction du gène s'explique parce que ce champignon est un organisme plus simple, haploïde (les relations de dominance n'existent donc pas) manipulable aussi facilement que les autres micro-organismes. De plus, comme nous l'avons déjà exposé dans le chapitre sur la mutation, le type sauvage de *Neurospora* a des besoins nutritionnels très simples, c'est-à-dire d'un milieu minimum composé de sels minéraux, d'une source de carbone et d'une vitamine, la biotine. A partir de ce milieu, *Neurospora* peut synthétiser tous les composés nécessaires à sa croissance : acides aminés, nucléotides, vitamines, etc. (Nous avons vu qu'il était relativement simple d'isoler des mutants auxotrophes (nutritionnels) puisqu'ils ne poussent plus sur le milieu minimum et ont besoin d'un composé particulier supplémentaire pour assurer leur croissance. On obtient ainsi divers types de mutants auxotrophes pour un acide aminé particulier, une purine, etc. Beadle et Tatum supposèrent pour commencer que le fonctionnement des cellules reposait sur l'interaction des produits d'un grand nombre de gènes et que la cellule de *Neurospora* de type sauvage transformait les constituants du milieu minimum en acides aminés, nucléotides... par des séries de réactions successives, organisées en

voies métaboliques. C'est-à-dire qu'un composé biochimique complexe est synthétisé par une succession de petites étapes, chacune d'entre elles catalysée par une enzyme spécifique, le produit de chaque étape étant le substrat pour l'enzyme spécifique de l'étape suivante. Le raisonnement de Beadle et Tatum était le suivant : si les enzymes d'une voie métabolique sont déterminées par des gènes, il doit être possible de sélectionner des souches mutantes dont l'un de ces gènes est défectueux et dont l'enzyme correspondante est absente ou inactive. Beadle et Tatum conclurent qu'il existait une relation précise et directe entre un gène et une enzyme. Ils donnent l'hypothèse appelée un gène- une enzyme qui dit simplement que chaque réaction biochimique dans la cellule est catalysée par une enzyme, codée par un gène sur l'ADN. Ce concept possède actuellement une valeur limitée car on sait qu'il est trop simple. On sait en effet que des gènes codent pour des chaînes polypeptidiques simples qui peuvent s'associer pour former des enzymes plus complexes, des anticorps, des protéines structurales, et qu'ils peuvent aussi coder pour des portions d'ARN non traduites.

### **3- Génétique de la structure des protéines**

Nous avons déjà vu qu'il existe une relation directe entre gènes et enzymes. Ainsi si une enzyme catalyse une réaction dans une chaîne biochimique, une mutation du gène correspondant à l'enzyme va provoquer un blocage de la chaîne. Les conséquences pour l'organisme vont dépendre à la fois de la nature de la chaîne biosynthétique, des effets du produit intermédiaire "accumulé juste avant le blocage, et des effets du manque du produit final. En fait, même si toutes les enzymes sont des protéines, toutes les protéines ne sont pas des enzymes: et la fonction des protéines peut aussi être affectée par l'altération de la séquence en acides aminés et de la structure tertiaire.

### **4- Colinéarité gène-enzyme**

Les travaux de C. Yanofsky et de son équipe en 1967 vont nous permettre de préciser et d'approfondir les relations entre un gène (un cistron) et la séquence polypeptidique correspondante. L'objet de ce travail, la tryptophane synthétase d'E. coli. est composée de deux fois deux polypeptides distincts A et B. codés par deux gènes adjacents. C'est

donc un exemple où deux gènes codent pour une enzyme, exception évidente à l'hypothèse de Beadle et Tatum. L'enzyme catalyse une des réactions de la voie de biosynthèse du tryptophane. On peut facilement isoler la tryptophane synthétase et purifier les polypeptides A et B. De plus, la séquence des 267 acides aminés du polypeptide A était déjà connue au début de leurs travaux. Ils isolèrent une série de mutants d'*E. coli* auxotrophes pour le tryptophane et identifièrent par des tests appropriés ceux qui étaient incapables de fabriquer le tryptophane à partir de l'indole-glycérolphosphate et de la serine. Ils employèrent conjointement les méthodes de cartographie fine pour localiser les diverses mutations à l'intérieur du gène et les méthodes d'analyse des séquences d'acides aminés pour repérer les substitutions d'acides aminés dans les polypeptides, causées par les mutations. Ils conclurent des données expérimentales qu'il y avait une correspondance exacte entre l'ordre des positions relatives des mutations et les substitutions d'acides aminés dans les polypeptides, c'est-à-dire qu'elles étaient colinéaires. De plus, les résultats expérimentaux indiquaient qu'aucune mutation unique n'affectait plus d'un acide aminé et que des mutations différentes mais étroitement liées pouvaient provoquer la substitution d'acides aminés différents sur une même position dans la chaîne polypeptidique. Le travail de Yanofsky fut tout à fait déterminant puisqu'il continuait l'hypothèse que les gènes codaient exactement pour la séquence en acides aminés des polypeptides.

# *Chapitre 12*

## **Notions de génétique des populations**

## **Notions de génétique des populations**

### **1- Variation génétique et évolution**

La diversité génétique, c'est-à-dire les différences dans les allèles de gènes présents chez les individus d'une population, est le fondement de la sélection naturelle. De telles variations sont très fréquentes dans les populations naturelles.

### **2-Evolution biologique**

Avec le temps, une espèce accumule des variations ; en conséquence, les descendants diffèrent de leurs ancêtres. De cette manière, une nouvelle espèce se développe à partir de celles qui existent déjà. L'évolution peut résulter de tout ce qui provoque un changement dans la composition génétique d'une population. De nombreux processus peuvent conduire aux changements évolutifs :

- Selon Darwin, l'évolution des espèces se produisait par le processus de sélection naturelle. Des individus dans une population acquièrent certains caractères héréditaires qui assurent à leur progéniture une survie plus longue que celle des individus dépourvus de ces caractères. En conséquence, la population comptera de plus en plus d'individus dotés des caractères avantageux. De cette manière, la population évolue et s'adapte mieux aux contingences locales.
- Lamarck apporta une théorie rivale qui est celle de la transmission héréditaire des caractères acquis, selon laquelle les individus transmettent à leur descendance les changements physiques et comportementaux acquis durant leur vie.

### **3- La génétique des populations**

La génétique des populations est l'étude des propriétés des gènes dans les populations. Elle étudie la variabilité génétique par des analyses statistiques.

### **4- Le principe de Hardy-Weinberg**

Le principe de Hardy-Weinberg permet de prévoir les fréquences des génotypes. L'équilibre de Hardy-Weinberg est atteint lorsque les fréquences génotypiques observées correspondent à la prédiction des fréquences calculées. Ceci n'est permis que lorsque les processus d'évolution n'interviennent pas en modifiant la distribution des allèles ou des génotypes dans la population. Les proportions originales

des génotypes dans une population resteront constantes de génération en génération aussi longtemps que les conditions suivantes seront rencontrées :

- Aucune mutation ne survient
- Aucun gène ne provient d'autres sources, c'est-à-dire aucune immigration n'a eu lieu
- Les fécondations sont aléatoires .
- La population est très vaste.
- Aucune sélection n'est exercée.

**Exemple** : Considérons une population de 100 chats : - 84 sont de phénotype (noir) avec la fréquence 0,84 (84%) - 16 sont de phénotype (blancs) avec la fréquence 0,16 (16%).

Si les chats noirs sont homozygotes dominants B/B ou hétérozygotes B/b, nous pouvons calculer la fréquence des deux allèles à partir de la proportion d'individus noirs et blancs, en assumant que la population est en équilibre de Hardy-Weinberg.

$p$  = fréquence de l'allèle B ;  $q$  = fréquence de l'allèle b La somme de  $p$  et  $q$  doit toujours être égale à 1 (population totale).

La somme des trois fréquences de génotypes doit également être égale à 1.

Si la fréquence de l'allèle B est  $p$ , la probabilité qu'un individu ait deux allèles B est tout simplement la probabilité que chacun de ses allèles soit un B.

La probabilité que l'individu ait reçu un allèle B de son père est  $p$  et la probabilité qu'il ait reçu un allèle B de la mère est également  $p$ , alors que la probabilité qu'il ait reçu les deux est  $p \times p = p^2$  .

Par le même raisonnement, la probabilité pour qu'un individu ait deux allèles b est  $q^2$  .

L'individu pourrait recevoir un B de son père et b de sa mère ; ou vice versa. La probabilité du premier cas est  $p \times q$  ; et la probabilité du second est  $q \times p$ . Puisque dans les deux cas, le résultat est l'hétérozygotie de l'individu, sa probabilité est la somme de deux probabilités :  $2pq$ .

Pour résumer :

Si une population est en équilibre de Hardy-Weinberg avec les fréquences des allèles,  $p$  et  $q$ , la probabilité qu'un individu ait l'un des trois génotypes possibles est :  $p^2 + 2pq + q^2$

Si la probabilité que tout individu soit hétérozygote est  $2pq$ , la proportion d'individus hétérozygotes dans la population est  $2pq$  ; la fréquence des homozygotes  $BB$  et  $bb$  devrait être  $p^2$  et  $q^2$  .

Dans notre exemple :

Si le pelage blanc est un caractère récessif, ces individus doivent avoir le génotype  $b/b$ . Si la fréquence de ce génotype est  $q^2 = 0,16$  (la fréquence des chats blancs), alors  $q$  (la fréquence de l'allèle  $b$ ) =  $0,4$ .

Puisque  $p + q = 1$ , donc  $p$ , la fréquence de l'allèle  $B$ , serait de  $1 - 0,4 = 0,6$ .

Les chats  $BB$  homozygotes dominants constitueraient le groupe  $p^2$  , et la valeur de  $p^2 = (0,6)^2 = 0,36$ , ou 36 individus  $B/B$  homozygotes dominants dans une population de 100 chats.

Les chats hétérozygotes ont le génotype  $B/b$  et auraient la fréquence correspondante à  $2pq$  ou  $2 \times 0,6 \times 0,4 = 0,48$ , ou 48 individus  $B/b$  hétérozygotes.

Ainsi, nous avons supposé que l'union du spermatozoïde et de l'ovule chez ces chats était aléatoire, de sorte que toutes les combinaisons des allèles  $B$  et  $b$  puissent se produire. Les allèles sont mélangés de façon aléatoire et sont représentés dans la génération suivante en proportion de leur représentation d'origine. Chaque ovule ou spermatozoïde individuel a 6 chances sur 10 de recevoir, à chaque génération, un allèle  $B$  ( $p=0,6$ ) et 4 chances sur 10 de recevoir un allèle  $b$  ( $q=0,4$ ).

A la génération suivante, la chance de combinaison de deux allèles  $B$  est  $p^2$  ou  $0,36$ , c'est-à-dire  $0,6 \times 0,6$ , et approximativement 36% des individus dans la population continueront à être du génotype  $B/B$ . La fréquence des individus  $b/b$  est  $q^2$  ( $0,4 \times 0,4$ ), ainsi, elle restera environ de 16%, et la fréquence des individus  $B/b$  sera  $2pq$  ( $2 \times 0,6 \times 0,4$ ), en moyenne 48%.

Phénotypiquement, sur 100 chats, nous en aurons encore environ 84 noirs (avec les génotypes B/B ou B/b) et 16 blancs (avec le génotype b/b).

### **5- La valeur adaptative:**

La valeur adaptative est définie par le succès reproducteur d'un organisme par rapport à celui des autres membres de sa population. Son succès dépend de sa survie, de la fréquence de ses accouplements et du nombre de descendants qui en résultent à chaque fois. La valeur adaptative relative assigne, aux différents phénotypes, des valeurs numériques relatives à celles du phénotype le mieux adapté.