

# BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

**PAES**

**2010-2011**

**Dr. NAÏMI**

Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNS

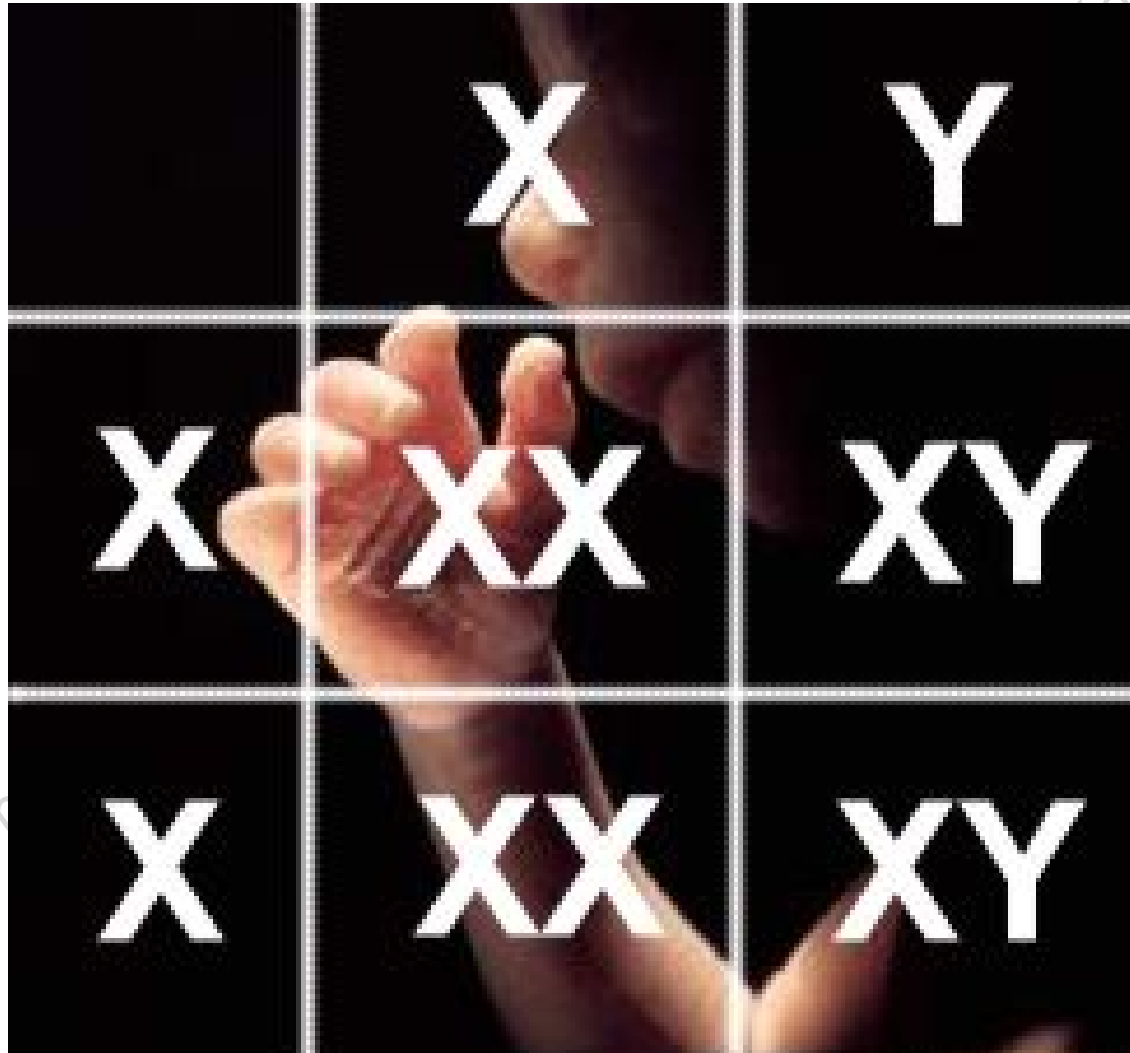
# PLAN DU COURS

- Bases essentielles de la **notion d'hérédité**
- Structure et Organisation du **Génome humain**
- **Réplication du génome**
- **Expression du génome**
  - Transcription et Traduction
- **Maintenance du génome**
  - Mutations et Systèmes de réparation

# La notion d'hérédité

- **Naissance du concept moderne d'hérédité**
  - Définitions et Introduction
  - Théorie particulière de l'hérédité
  - Théorie chromosomique de l'hérédité
  - L'ADN, support biochimique de l'hérédité
  - De l'ADN aux protéines
  - Le génome humain
- **Méiose, Avantages et inconvénients**
- **Modes d'hérédité**
  - Hérité monogénique, mendélienne et liée à l'X
  - Exceptions

# Naissance du concept moderne d'hérédité



Reproduction

decine - UNS

# Définitions

- **Hérédité = Transmission de caractères à sa descendance**

- **Hérédité liée à l'environnement, « sociale »**

- Langue maternelle, culture, métier, idées politiques....

- **Hérédité biologique**

- Caractères physiques ou biologiques, liés aux protéines
- **Phénotype** (= Ensemble des caractères) est la manifestation observable du **génotype** (= Ensemble des gènes ou génome)
- Gènes → synthèse des protéines

- Lien entre environnement et gènes (épigénétique...)

- **Génétique = Mécanismes de l'hérédité biologique**

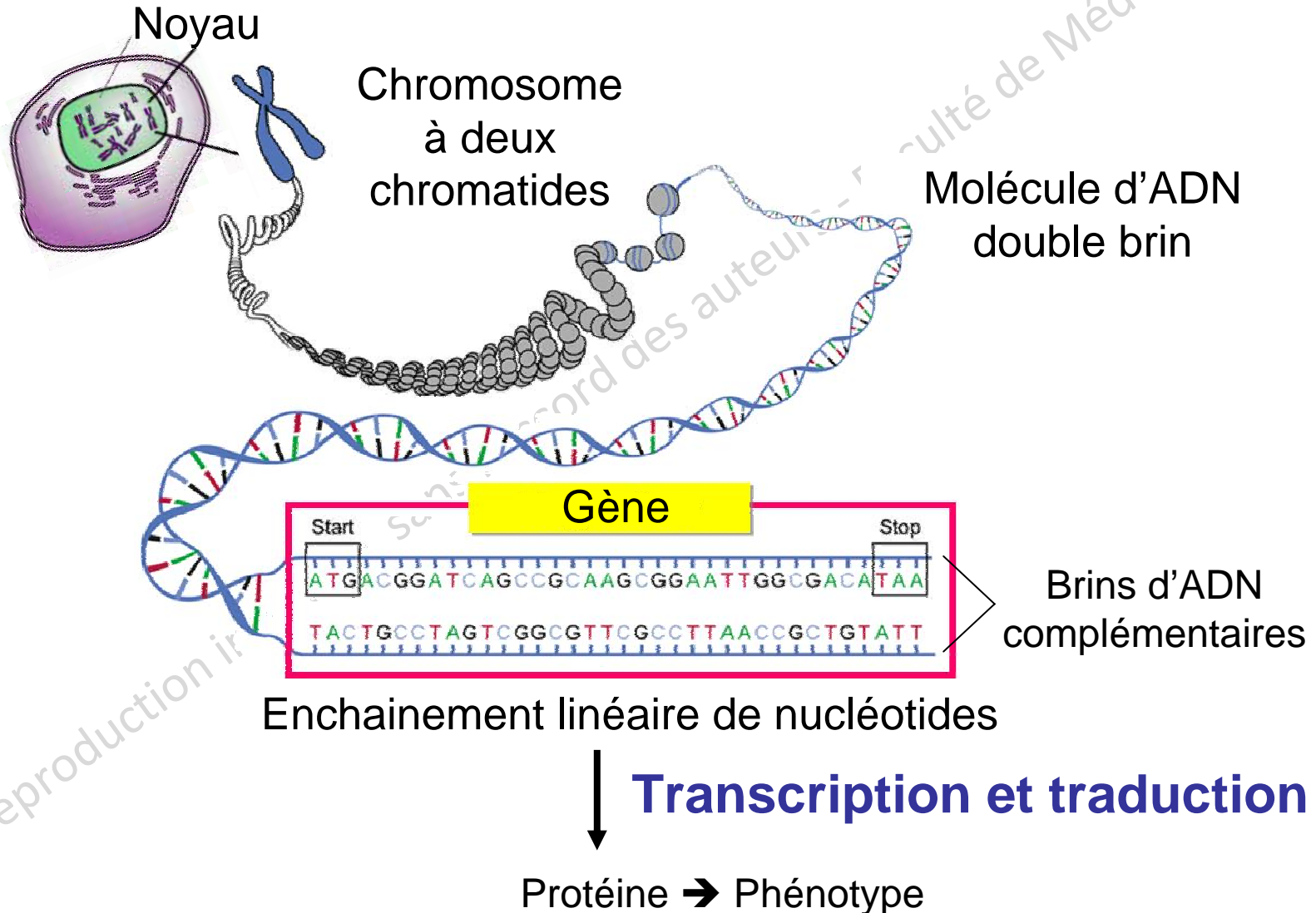
Transmission des gènes, supports de l'hérédité

- **Génétique clinique**

- **Biologie moléculaire = Bases moléculaires de l'hérédité**

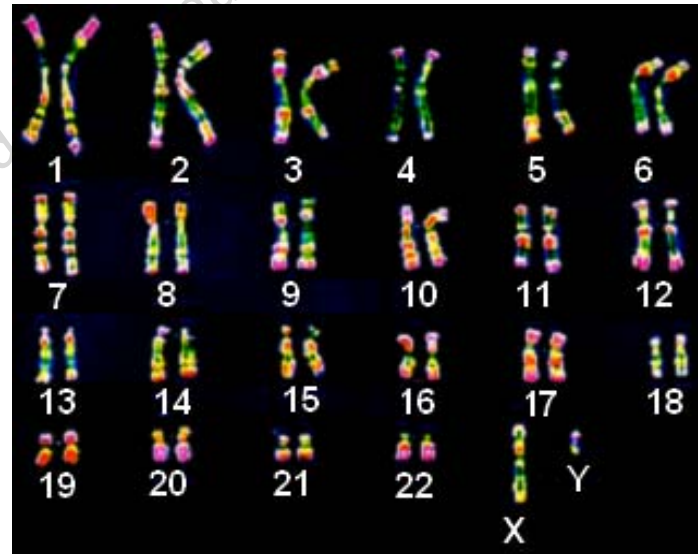
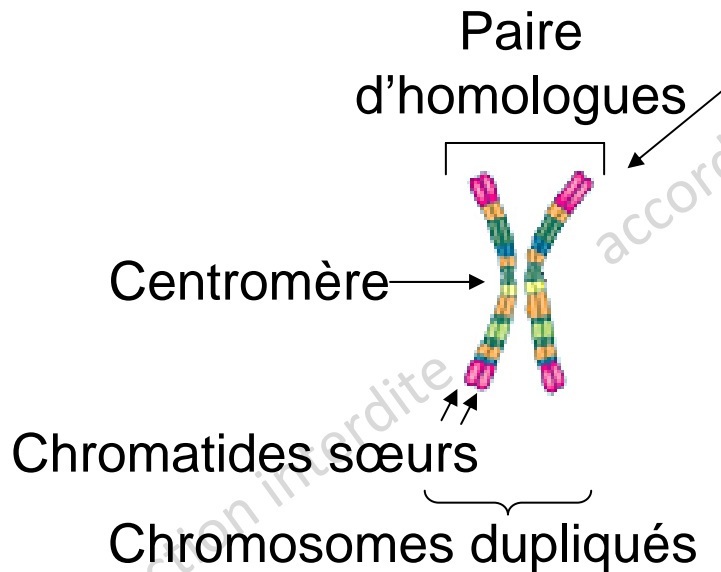
# Le patrimoine héréditaire ou génome

- **Linéaire dans le noyau = Chromosomes**
  - Et circulaire dans les mitochondries (génome mitochondrial)



# Les chromosomes humains

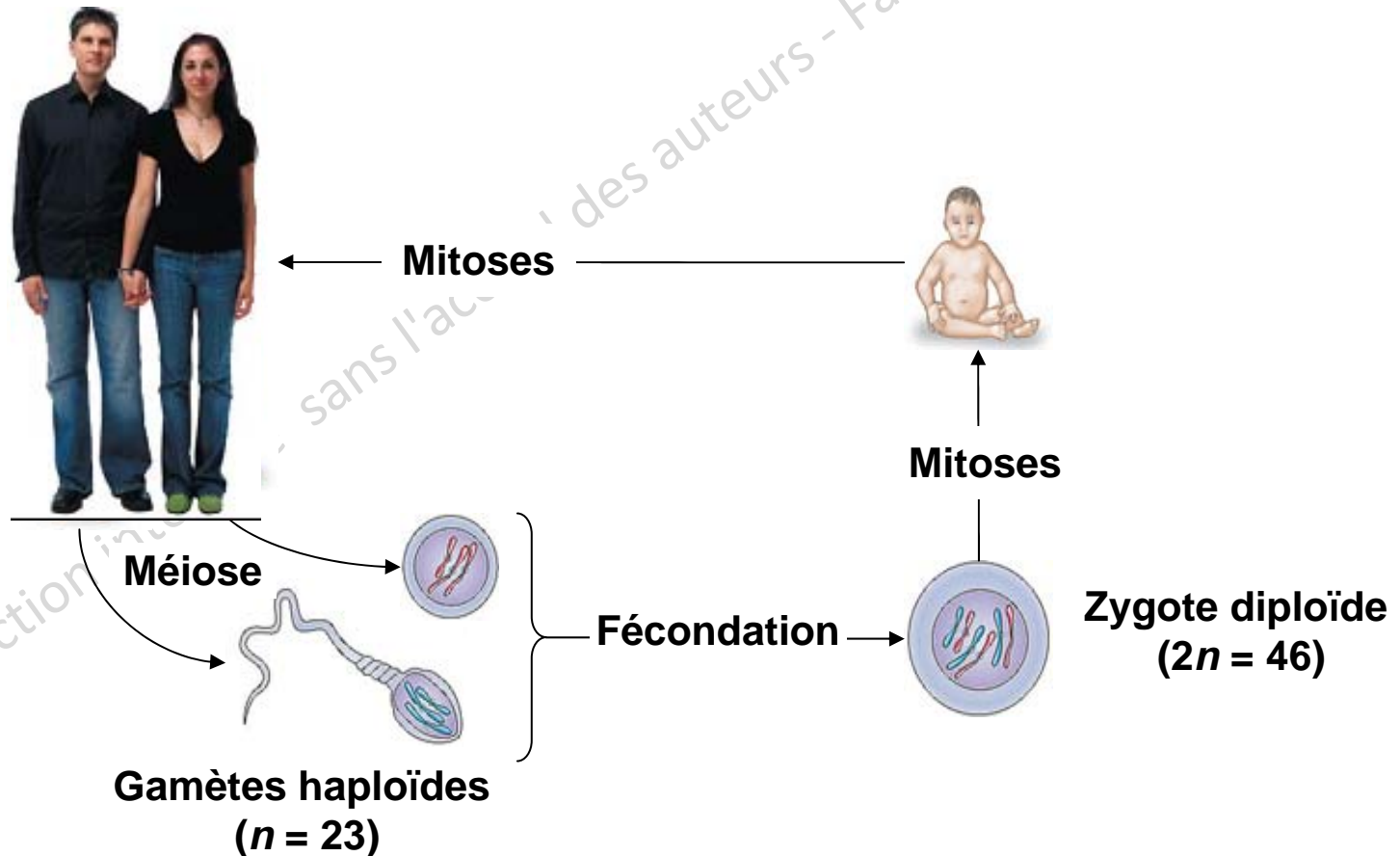
- **Cellule somatique diploïde:  $2n = 46$  chromosomes**
  - Chromosomes ~ identiques deux à deux = Homologues
  - Paire d'homologue = un chr. paternel et maternel
    - Portent des versions  $\neq$  (allèles) des mêmes gènes
    - **22 paires d'autosomes, 1 paire de gonosomes** qui détermine le sexe dans l'espèce humaine: (X; X) = femme, (X; Y) = homme




- **Gamètes haploïdes:  $n = 23$  chromosomes**
  - Un seul chromosome de chaque paire
    - 22 autosomes, 1 gonosome (X ou Y)

# Transmission sexuée du génome

- Méiose = Production de gamètes haploïdes
- Fécondation = Union aléatoire de deux gamètes
  - Rétablit la diploïdie: une version maternelle et paternelle de chaque chromosome → un allèle de chaque gène



# Histoire de la biologie moléculaire (1)

- **Découverte de la notion de gène, support de l'hérédité**
  - **Gregor Mendel (~1860)**
    - L'hérédité dépend de **particules élémentaires** (= gènes) transmises **inchangées** à la descendance selon des **règles précises** (Lois de Mendel)
- **Rôle de la méiose et des chromosomes dans l'hérédité**
  - **Edouard Van Beneden (1883)**
    - La **méiose** qui produit les gamètes réduit de  $\frac{1}{2}$  le nombre de chromosomes
    - L'union des gamètes par la **fécondation** restore le nombre de chromosomes
  - **August Weismann, 1<sup>ère</sup> théorie moderne de l'hérédité (1887)**
    - Seuls les **caractères inscrits dans les gamètes** sont transmissibles
- **Redécouverte des chromosomes, support des gènes**
  - **Walter Sutton et Théodore Boveri (1903)**
    - Le comportement méiotique des chromosomes explique les lois de Mendel
  - **Thomas Morgan (1910) : Prix Nobel de Médecine** 
    - **Les gènes sont sur les chromosomes** (crossing-over, distance génétique)
  - **Joe Hin Tjio (1952): L'espèce humaine possède 46 chromosomes**

# Théorie particulière de l'hérédité



- **Gregor Mendel (1822-1884), Moine tchèque**
  - Établit les **bases de la génétique** sans avoir le vocabulaire
    - Chaque caractère dépend de **particules (gènes)** dont il existe **deux versions (allèles)**, héritées chacune de l'un des parents
      - Un individu est **homozygote** pour un caractère si les allèles du gène contrôlant le caractère sont identiques, ou **hétérozygote** s'ils sont  $\neq$
      - Chez un hétérozygote, un allèle peut être apparent (**dominant**) et l'autre masqué (**récessif**). Ils sont notés en lettres majuscules et minuscules
    - Les **gamètes** contiennent une **seule version du caractère** (allèle), la fécondation réunissant au hasard deux versions du caractère

## Croisement entre lignées de pois « pures » c.a.d. homozygotes

Allèle « forme ronde » en double  $R/R$    $\times$    $r/r$  Allèle « forme ridée » en double



### Pois hétérozygotes

Allèle « forme ronde »  
et allèle « forme ridée »

$R/r$

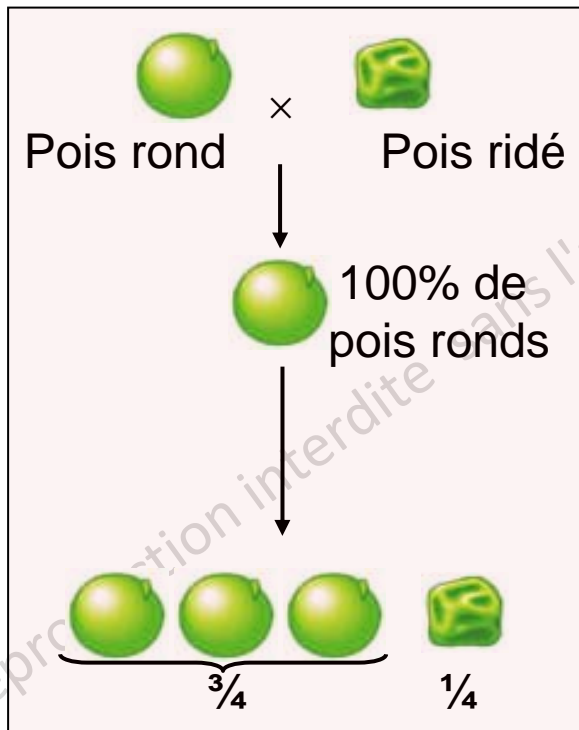


{ L'allèle « forme ronde » est dominant  
L'allèle « forme ridée » est récessif

# Théorie particulière de l'hérédité

- 1<sup>ère</sup> Loi de Mendel: La loi de la ségrégation
  - A la méiose, les allèles de chaque gène sont séparés
    - Un gamète ne contient qu'un allèle par gène, soit l'un, soit l'autre
    - A la fécondation, un couple d'allèles se reforme au hasard
    - Un caractère récessif réapparaît lors du croisement d'hétérozygotes

## Croisement monohybride



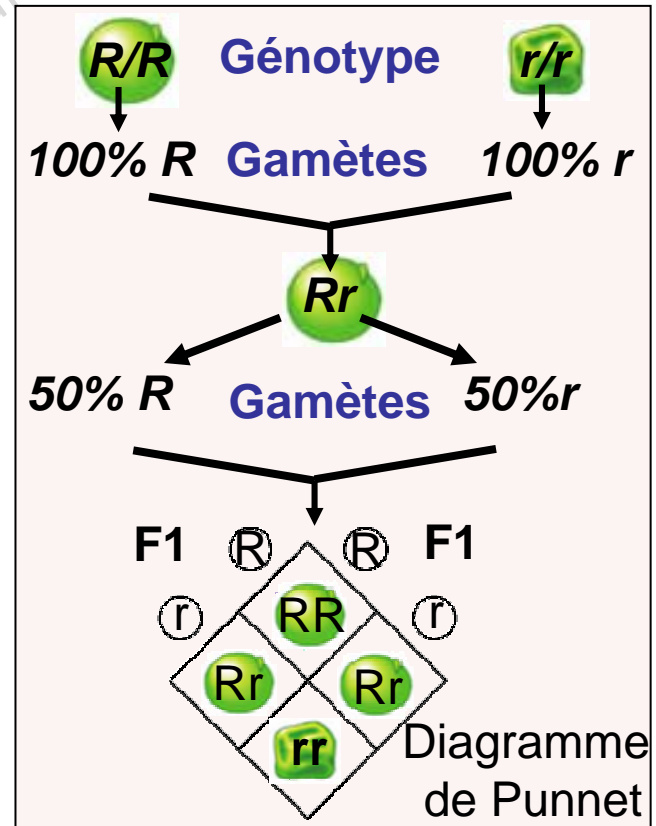
Génération parentale

Génération F1

Croisement (F1 × F1)

Génération F2

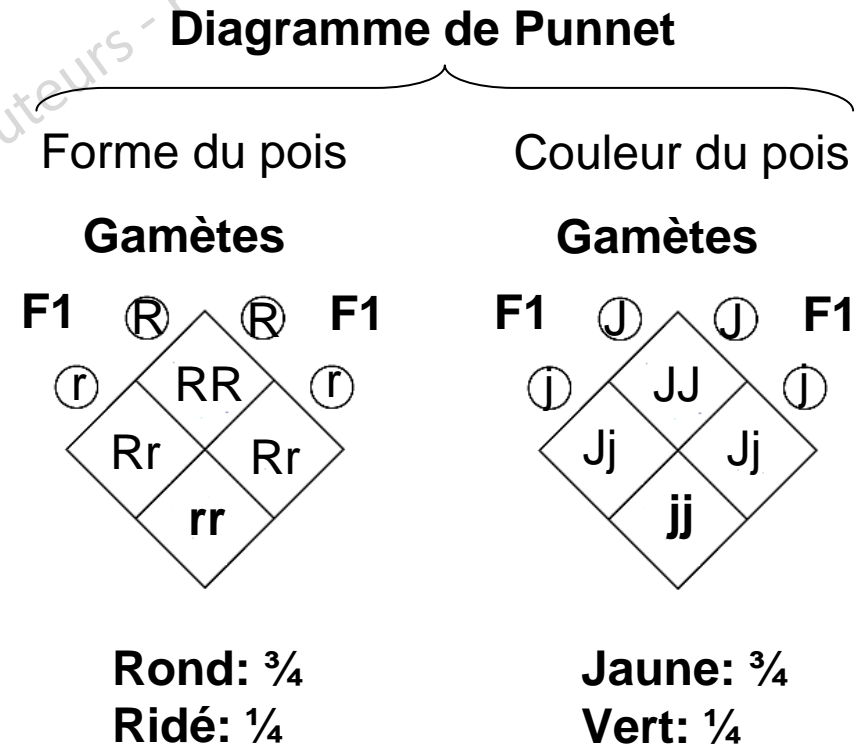
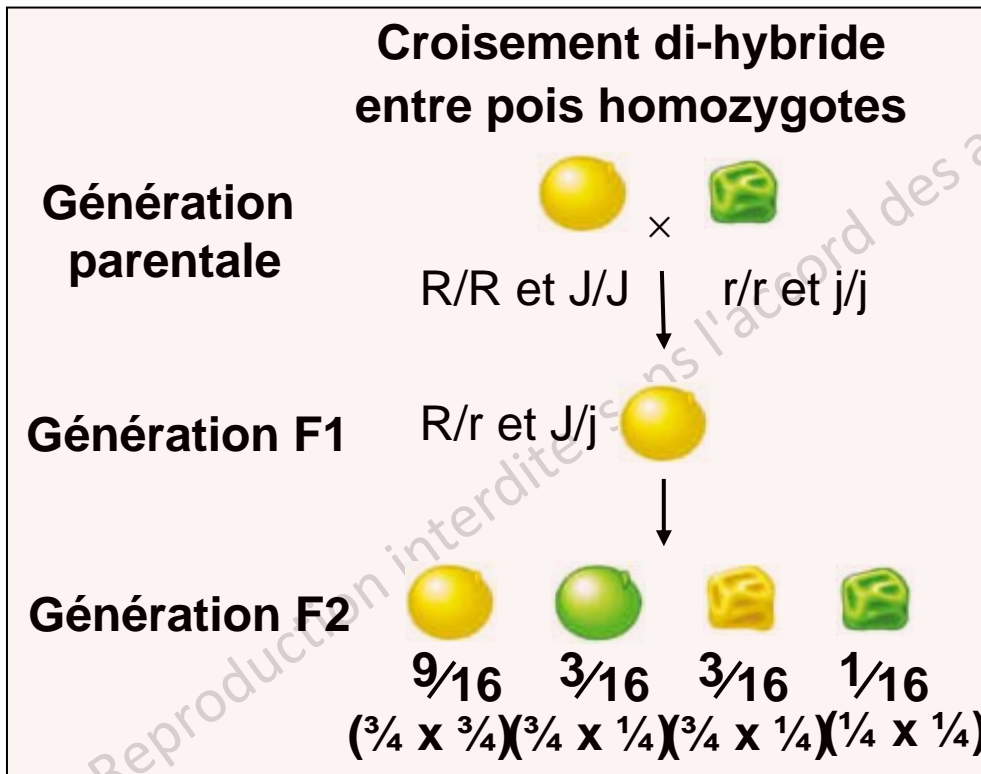
## Explication des résultats:



# Théorie particulière de l'hérédité

## • 2<sup>ème</sup> loi: La loi de l'assortiment indépendant

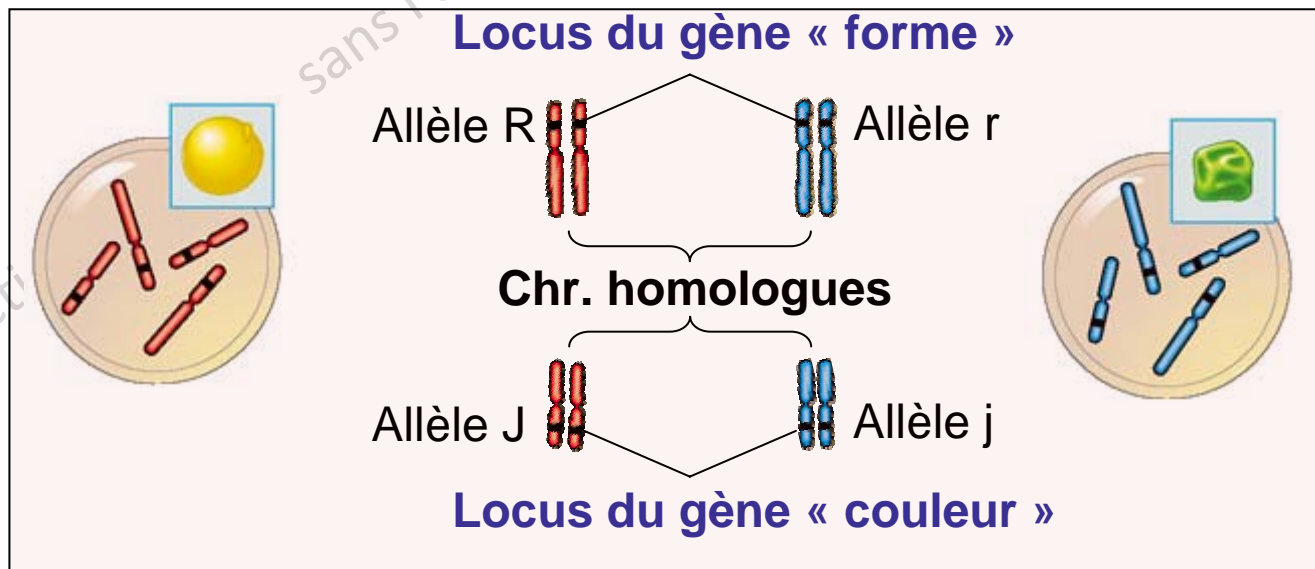
- A la méiose, les allèles de chaque gène sont séparés indépendamment des allèles des autres gènes
  - Chaque gène est indépendant et la probabilité d'exprimer deux caractères = produit de la probabilité d'exprimer chaque caractère



Les gènes situés sur un même chromosome ne sont pas indépendants !

# Théorie chromosomique de l'hérédité

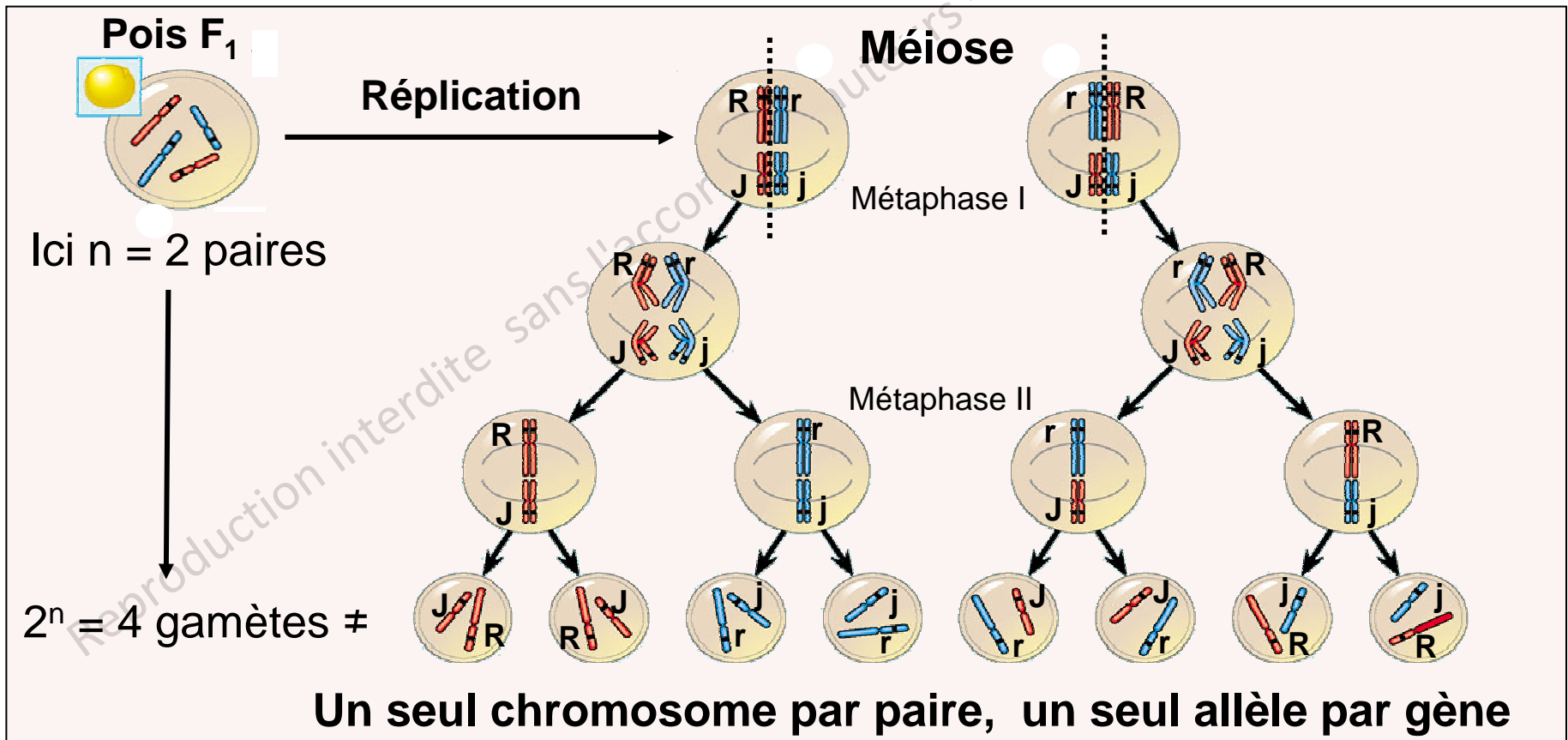
- Suggérée par la découverte de la méiose (1883)
  - Le comportement méiotique des chromosomes permet d'expliquer les lois de Mendel (Sutton et Boveri, 1903)
- Selon cette théorie
  - Un gène a une **position fixe (locus)** sur un chromosome
  - Les **allèles** sont sur les **chromosomes homologues** (chromosomes paternel et maternel de la même paire)



# Théorie chromosomique de l'hérédité

## Comportement méiotique des chromosomes

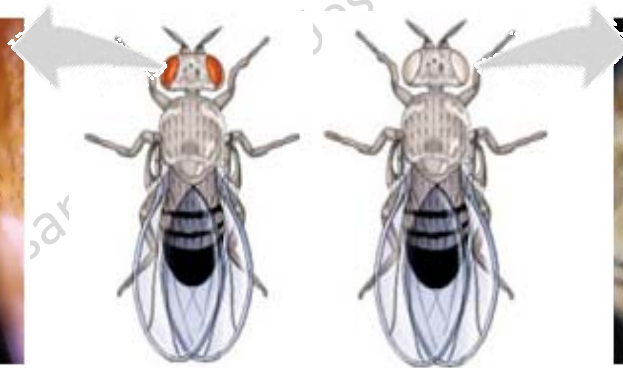
- Alignement puis distribution des homologues dans une cellule fille  $\neq$   $\rightarrow$  Ségrégation des allèles de chaque gène
- Un chromosome s'aligne avec l'un ou l'autre des homologues de l'autre paire  $\rightarrow$  Assortiment indépendant



# Théorie chromosomique de l'hérédité

- **Prouvée par T. Morgan et A. Sturtevant (1910)**
  - Etudient l'effet des rayons X sur l'apparition de mutations chez la drosophile (quatre paires de chromosomes)
    - Une paire de gonosomes X;X (femelle) ou X;Y (mâle)
  - Ils obtiennent une **mouche mâle** dont les yeux sont blancs et étudient la transmission de ce phénotype mutant

Phénotype sauvage



Phénotype mutant



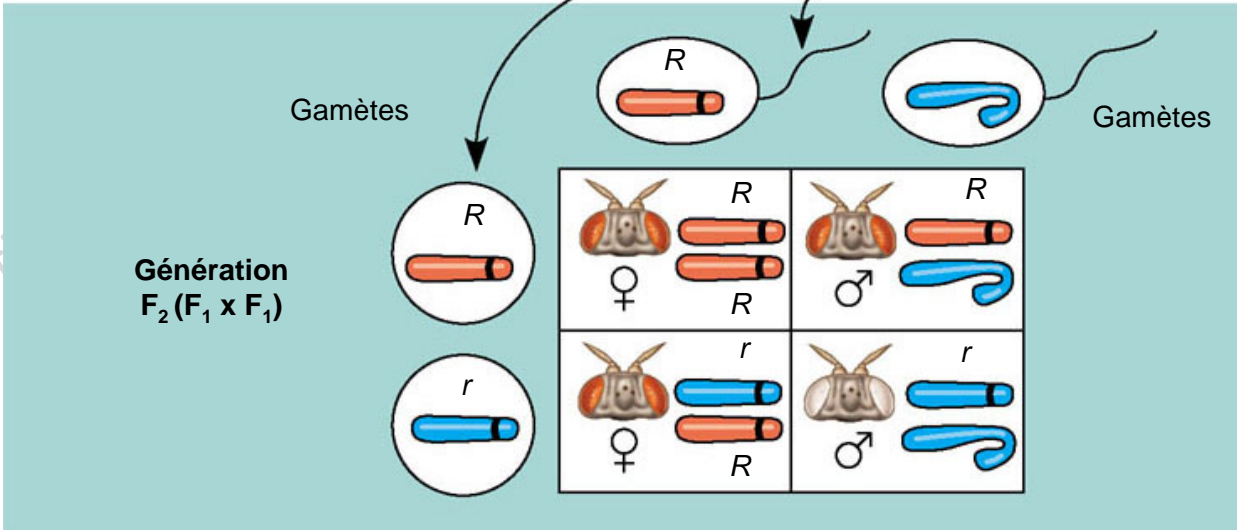
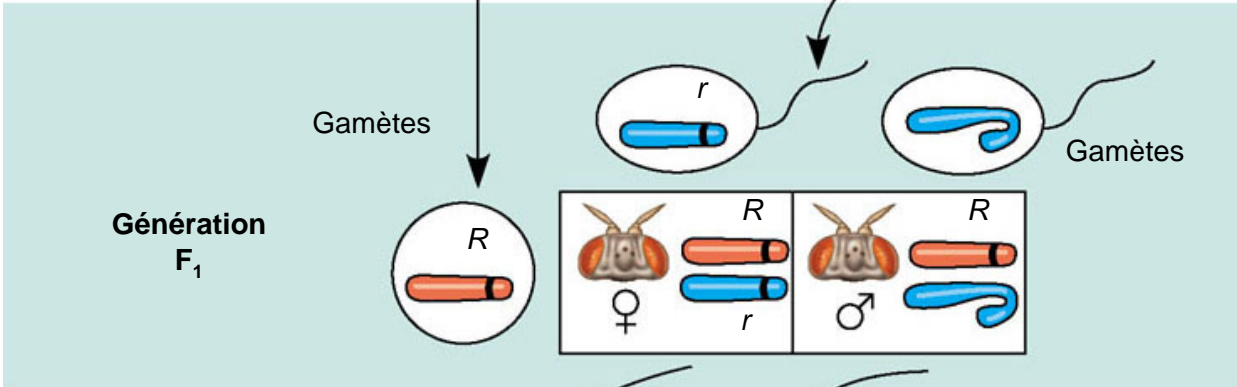
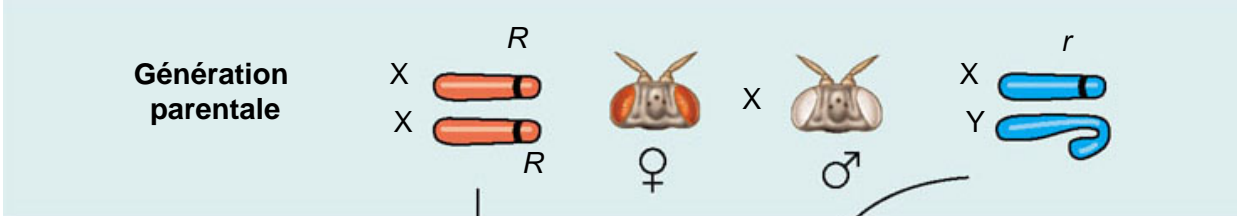
- **Le caractère mutant ne s'exprime que chez les mâles**
  - Il en concluent qu'il est **récessif** et lié à un **gène porté par le chromosome X** (aucune correspondance sur le chromosome Y)

# Théorie chromosomique de l'hérédité

- Le caractère mutant est récessif et lié à l'X

R: allèle sauvage  
(yeux rouges)

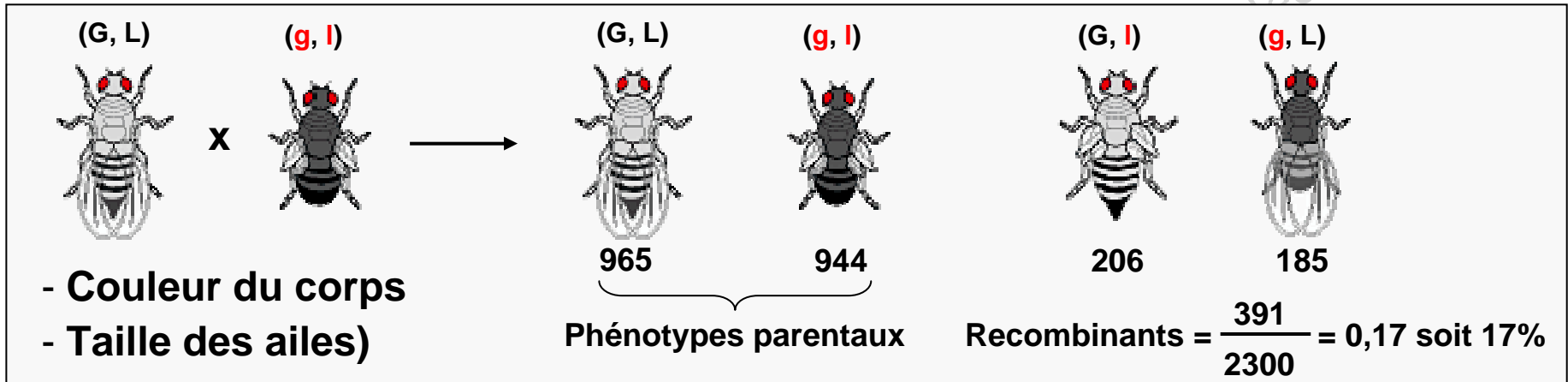
r: allèle muté  
(yeux blancs)



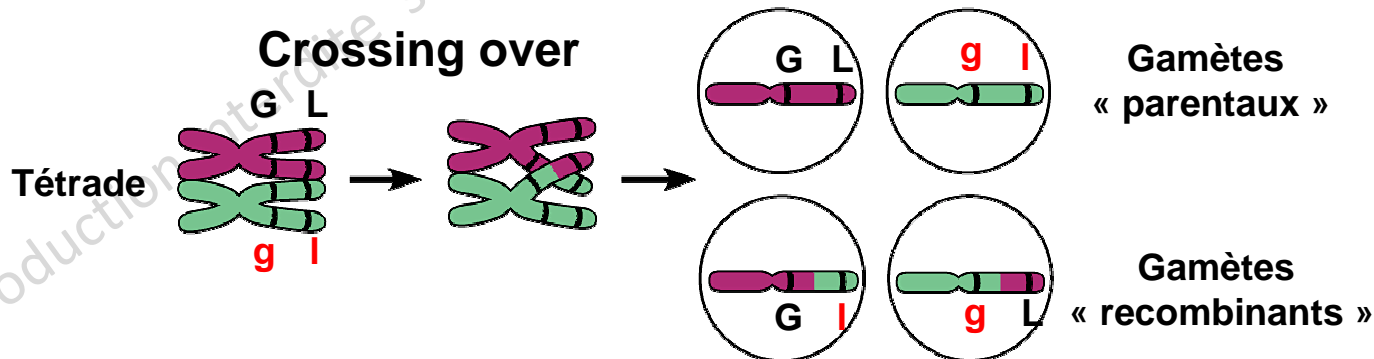
Reproduct

# Autres travaux de Morgan/Sturtevant

- Il obtient des mutations d'autres gènes du chromosome X
  - Dans les croisements, il observe de **nouvelles combinaisons d'allèles**



- Il explique ce résultat par l'existence des **crossing-over**
  - Observation de Janssens (1909): lors de la méiose, échange de segments de chromosomes entre les chromatides des homologues



- Des gènes physiquement liés peuvent être séparés...

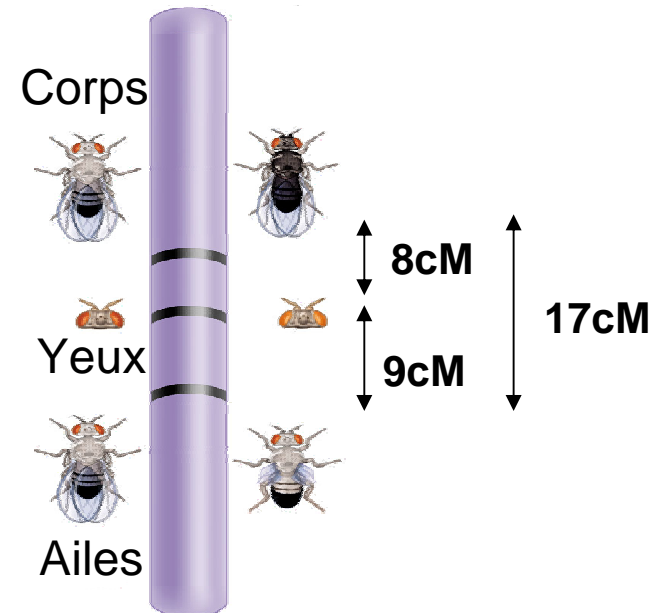
# Autres travaux de Morgan/Sturtevant

- Ils assimilent la fréquence de recombinaison entre deux gènes à la distance qui les sépare: **Distance génétique**
  - Plus des gènes sont éloignés sur un chromosome, plus la probabilité qu'un crossing-over les sépare est élevée et *vice-versa*
  - Ils créent une unité de distance génétique, le centiMorgan (cM) (fréquence de recombinaison de 1%)
- Ils établissent ainsi la 1<sup>ère</sup> carte génétique
  - **Position relative des gènes sur le chromosome X de la drosophile**

« couleur du corps » et « taille des ailes » = 17cM

« couleur du corps » et « des yeux » = 8cM

« couleur des yeux » et « taille des ailes » = 9cM



# Histoire de la biologie moléculaire (2)

## • Découverte de l'ADN

### – Frederic Miescher (1868)

- Isole la nucléine (= ADN) à partir du noyau de leucocytes

### – Albrecht Kossel (1910)

- L'ADN est constitué de bases azotées (purines et pyrimidines) et de pentose

Début 1900: Les chromosomes sont faits d'ADN et de protéines mais est-ce l'ADN ou les protéines qui constituent le matériel héréditaire ?

## • L'ADN est le support biochimique de l'hérédité

### – Oswald Avery, Colin McLeod et Maclyn McCarthy (1944)

- L'ADN est le matériel héréditaire: résultats « critiqués »

### – Alfred Hersey et Martha Chase (1952)

- Confirment que l'ADN est le matériel héréditaire

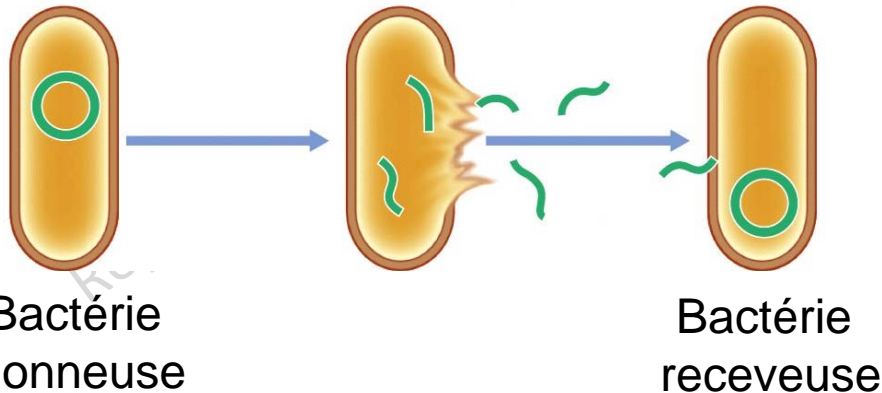
### – Watson et Crick (1953)

- Fournissent la confirmation définitive
- Une molécule d'ADN = deux brins d'ADN complémentaires (A/T ou G/C)
- **Complémentarité** = mécanisme de **copie du matériel génétique**

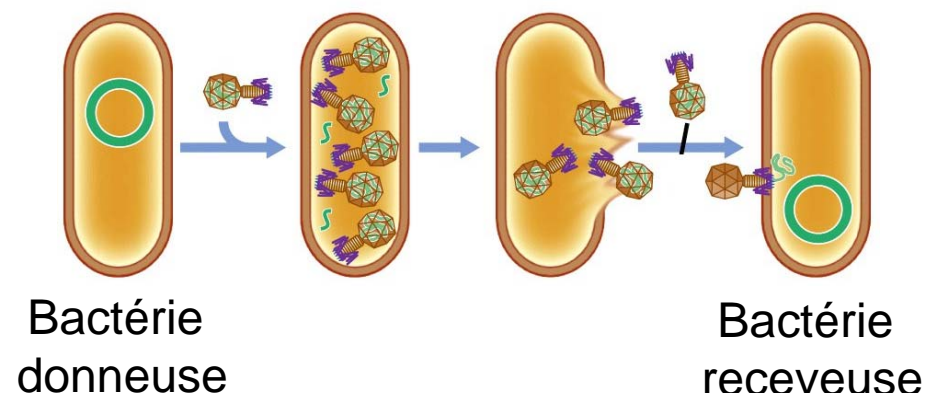
# L'ADN, support biochimique de l'hérédité

- **Découverte liée à l'étude des bactéries et de leur virus:**
  - Les bactéries possèdent un **unique chromosome circulaire** et parfois un ou plusieurs **fragments d'ADN extra-chromosomique (plasmides)**
    - Plasmides = gènes non essentiels (résistance antibiotiques, virulence...)
  - Ont la capacité d'évoluer par **transfert de gènes** entre elles
- **Les bactéries utilisent trois modes de transfert de gènes**
  - **Transformation:** Intégration d'ADN extracellulaire par une bactérie
  - **Transduction:** Transfert d'ADN entre deux bactéries par l'intermédiaire d'un bactériophage (= virus des bactéries)
  - **Conjugaison:** Transfert d'ADN entre deux bactéries par contact

**Transformation**



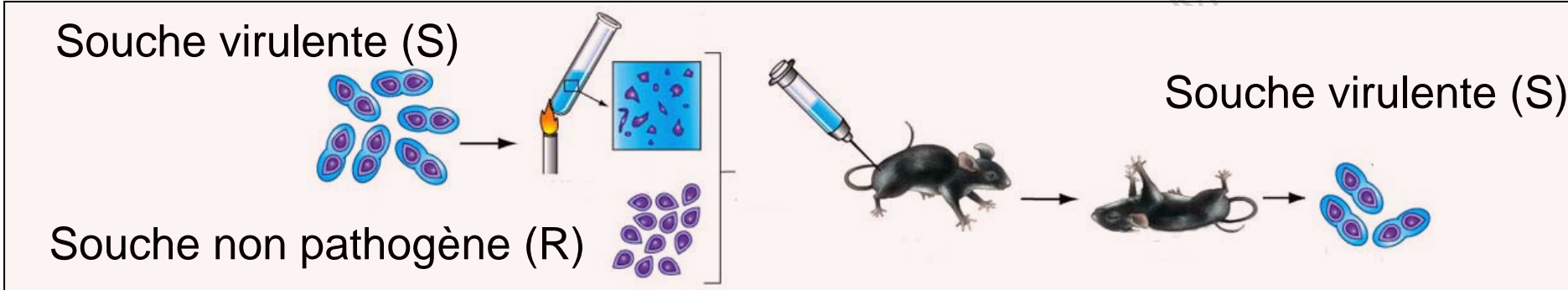
**Transduction**



# L'ADN, support biochimique de l'hérédité

- **Phénomène de transformation: Frederick Griffith (1928)**

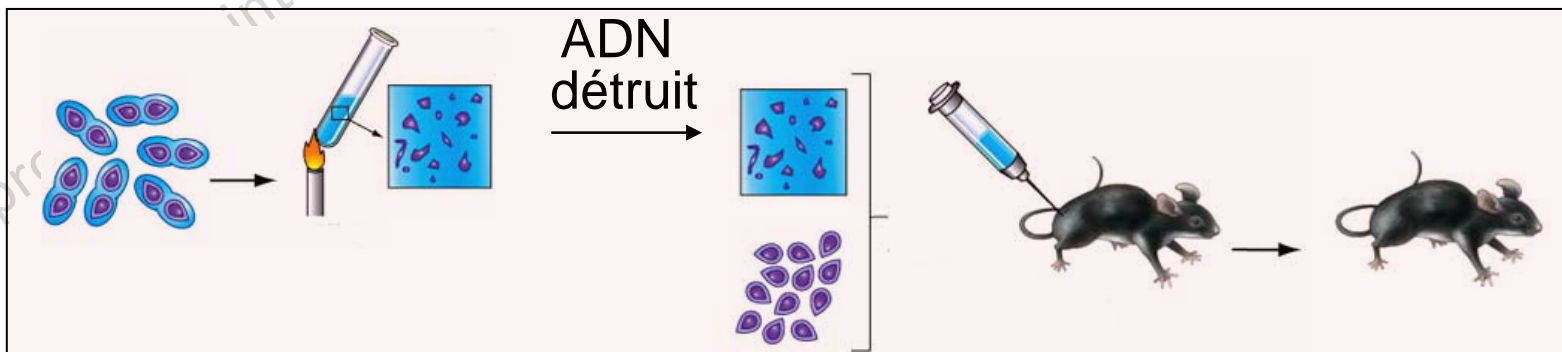
- La virulence peut-être transférée de pneumocoques virulents (capsule, S) à des pneumocoques non virulents (absence de capsule, R)



- Principe transformant non identifié: ADN ou protéines

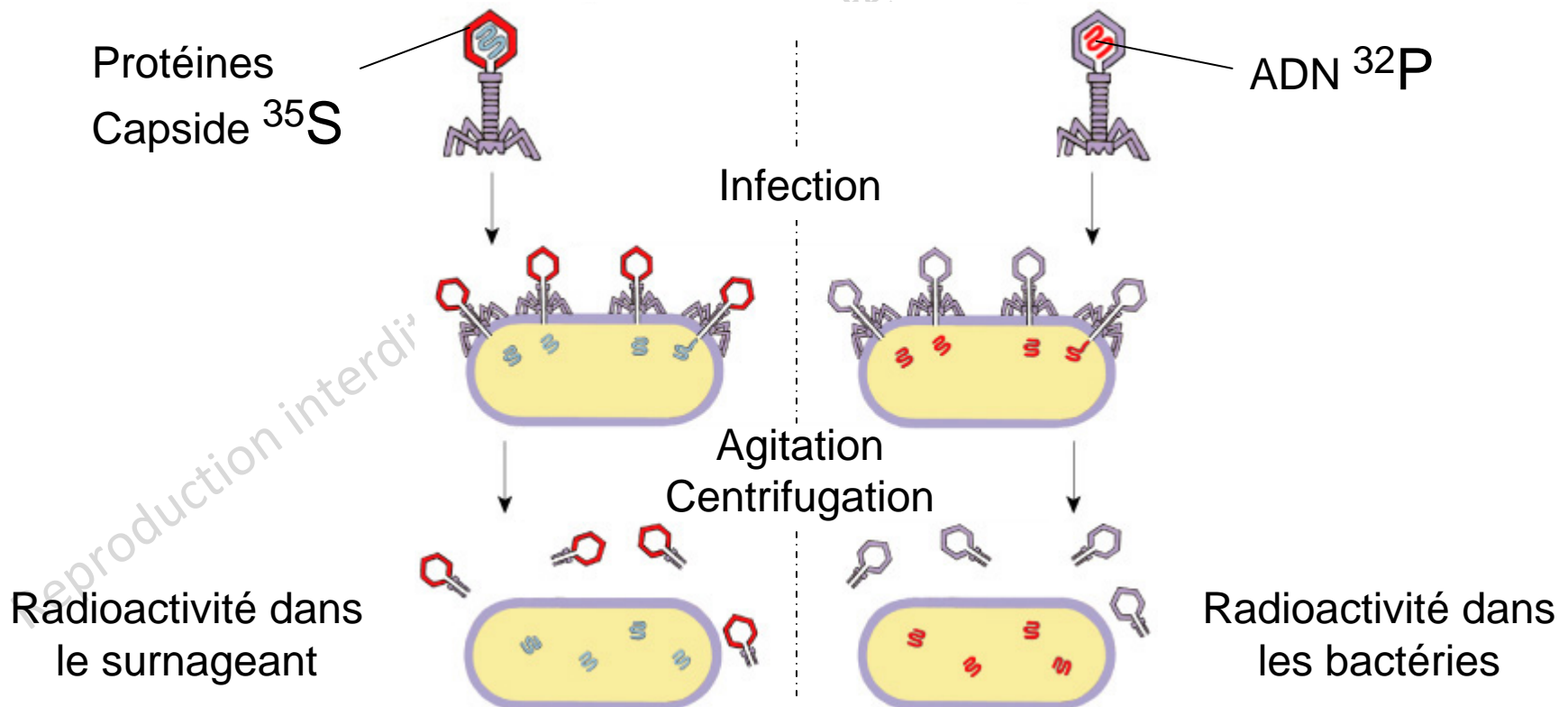
- **Démonstration que le principe transformant est l'ADN: Oswald Avery, Colin McLeod et Maclyn McCarthy (1944)**

- La transformation n'est pas observée si l'ADN est détruit



# L'ADN, support biochimique de l'hérédité

- **Phénomène de transduction: Lederberg et Zinder (1951)**
  - Un bactériophage introduit son matériel héréditaire dans la bactérie pour lui faire produire de nouveaux virus
  - Nature du matériel introduit, ADN ou protéines ?
- **Le matériel introduit est l'ADN: Hersey et Chase (1952)**
  - Phages marqués par radioactivité: Soit protéines ( $^{35}\text{S}$ ), soit l'ADN ( $^{32}\text{P}$ )



# L'ADN, support biochimique de l'hérédité

- **Ses constituants sont déjà connus:**

- **Frederic Miescher (1868):** Phosphore

- **Albrecht Kossel (1910):** Bases azotées

- **Purines:** Adénine (A) et Guanine (G)

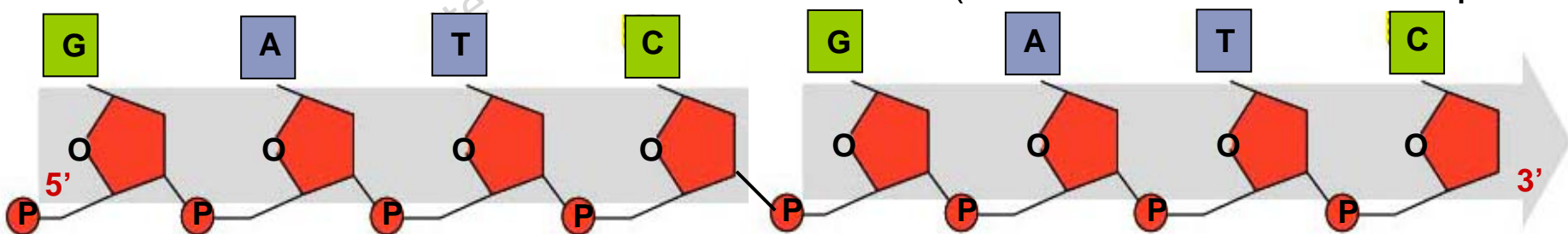
- **Pyrimidines:** Thymine (T) et Cytosine (C)

- **Phoebus Levene (1929)**

- **Pentose :** Désoxyribose dans l'ADN, ribose dans l'ARN

- **Sa structure primaire également: Phoebus Levene (1938)**

- **Enchaînement linéaire de nucléotides** (= Base+ Pentose+ Phosphore)



- Avait l'intuition que  $A = T = G = C$ , d'où son modèle erroné où l'ADN est une suite de blocs contenant A, T G et C (modèle des tétranucléotides)

# L'ADN, support biochimique de l'hérédité

## • Structure secondaire: Travaux préliminaires

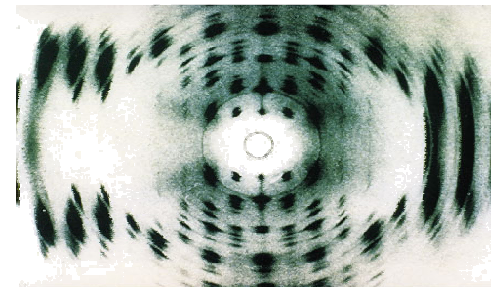
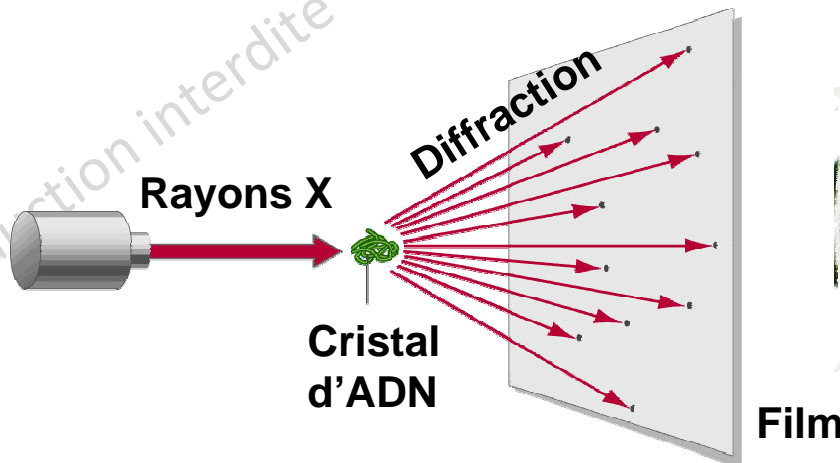
### – Erwin Chargaff (1950):

- Dans l'ADN de toutes les espèces, **A = T et G = C**

Organisme	% des bases dans l'ADN				Ratios	
	A	T	G	C	A/T	G/C
<i>C. elegans</i>	31,2	29,1	19,3	20,5	1,07	0,96
<i>Drosophile</i>	27,3	27,6	22,5	22,5	0,99	1,00
<i>Souris</i>	29,2	29,4	21,7	19,7	0,99	1,10
<i>Homme</i>	30,7	31,2	19,3	18,8	0,98	1,03

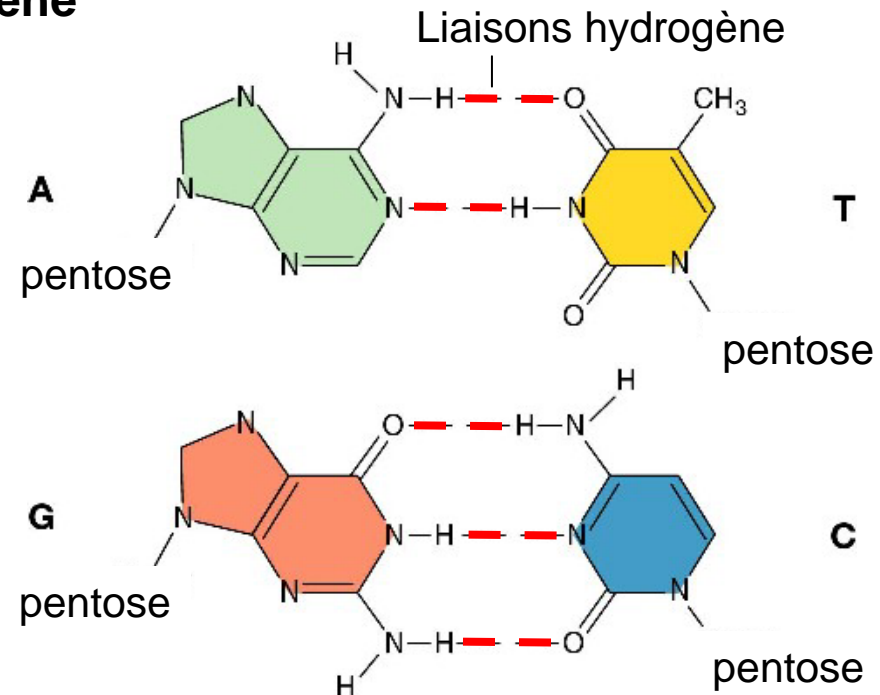
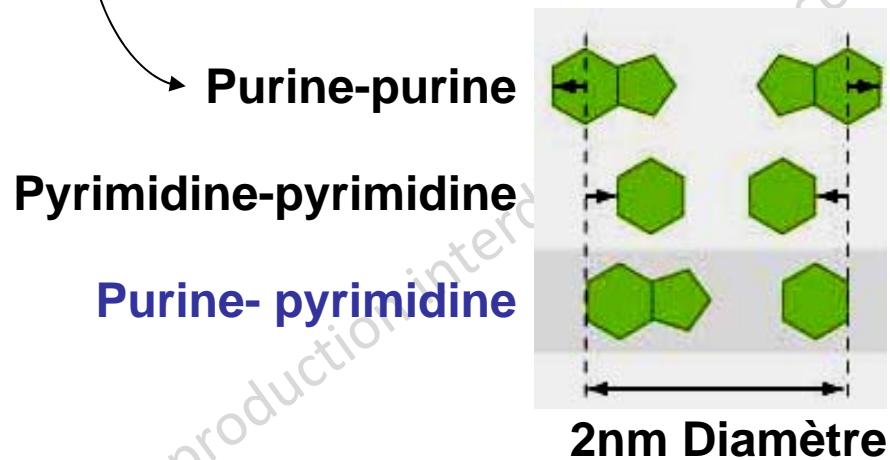
### – Rosalind Franklin (1952)

- L'ADN à la structure d'une **hélice** de 2nm de diamètre, le squelette sucre-phosphate est à l'extérieur et les bases à l'intérieur
- Combien de brins d'ADN forment cette hélice ?



# L'ADN, support biochimique de l'hérédité

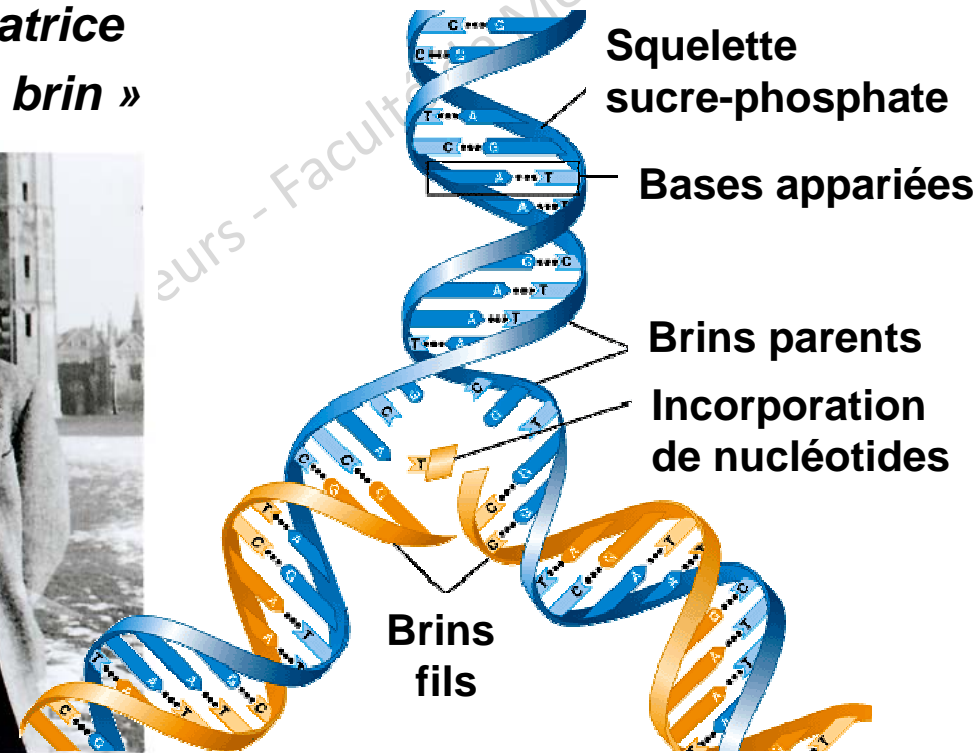
- **Le modèle de la double-hélice: Watson et Crick (1953)**
  - L'hélice est constitué de **deux brins d'ADN**
  - Chaque nucléotide d'un brin est associé à un nucléotide de l'autre brin selon le **principe de complémentarité des bases**:
  - D'après le diamètre de l'hélice et les ratios de Chargaff
    - Une **purine** (A ou G) doit s'associer à une **pyrimidine** (T ou C)
    - **L'adénine** s'apparie à la **thymine** et la **guanine** s'apparie à la **cytosine** par l'intermédiaire de **liaisons hydrogène**



# L'ADN, support biochimique de l'hérédité

- L'ADN serait bien la molécule de l'hérédité
  - La complémentarité des bases permet sa copie et sa transmission

*« Chaque brin peut servir de matrice pour la synthèse d'un nouveau brin »*



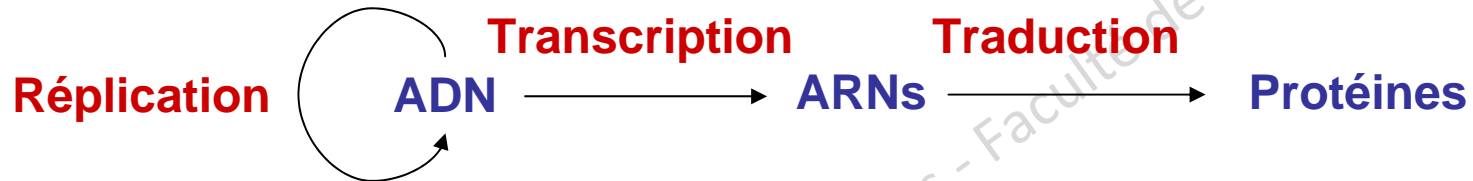
- Confirmé par la découverte de la réplication de l'ADN: 1958
  - Arthur Kornberg: L'ADN polymérase crée de l'ADN à partir d'un modèle
  - Matthew Meselson, Frank Stahl: La réplication est semi-conservative

# Histoire de la biologie moléculaire (3)

= Comment l'ADN permet la synthèse des protéines

- **L'hypothèse du Dogme Central: Francis Crick (1955)**

- Transfert d'information génétique de l'ADN vers l'ARN puis les protéines



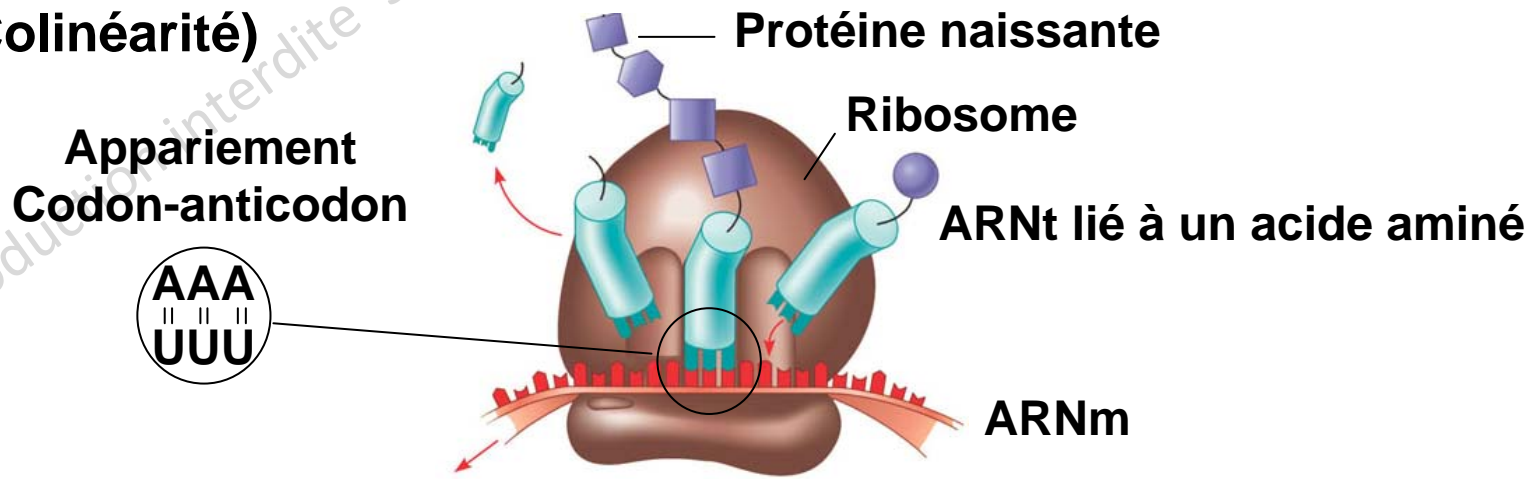
- **L'ARN messenger**, intermédiaire entre le gène et la protéine

- **Les ARN de transfert**, adaptateurs entre ARNm et acide aminés

- Chaque ARNt ≠ est lié à un acide aminé par une enzyme spécifique

- Chaque ARNt s'apparie à une séquence spécifique de l'ARNm

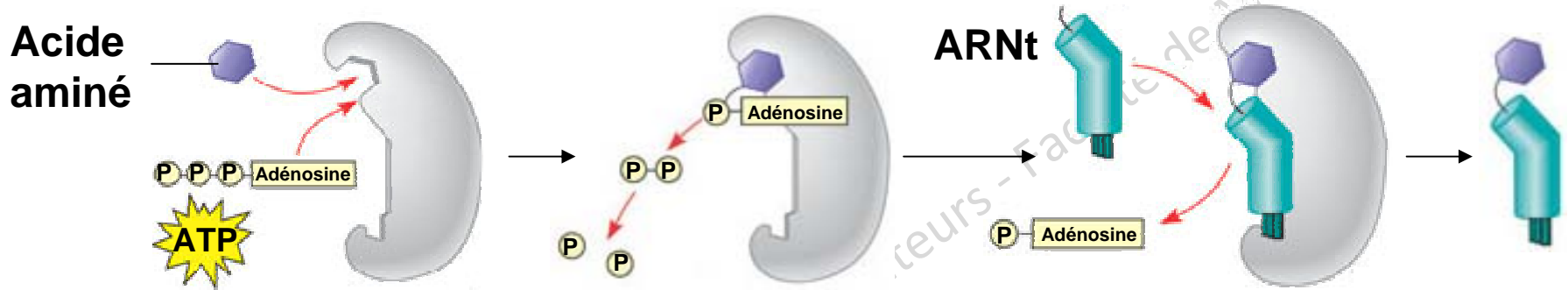
- Séquence ADN → Séquence ARNm → Séquence des acides aminés  
(=Colinéarité)



# Du gène à la protéine

- **ARNt et Aminoacyl-ARNt synthétases: Zamecnick (1958)**

- Enzyme qui interagit avec un unique acide aminé et un/plusieurs ARNt
- Elle active l'acide aminé grâce à l'ATP puis le fixe à un ARNt

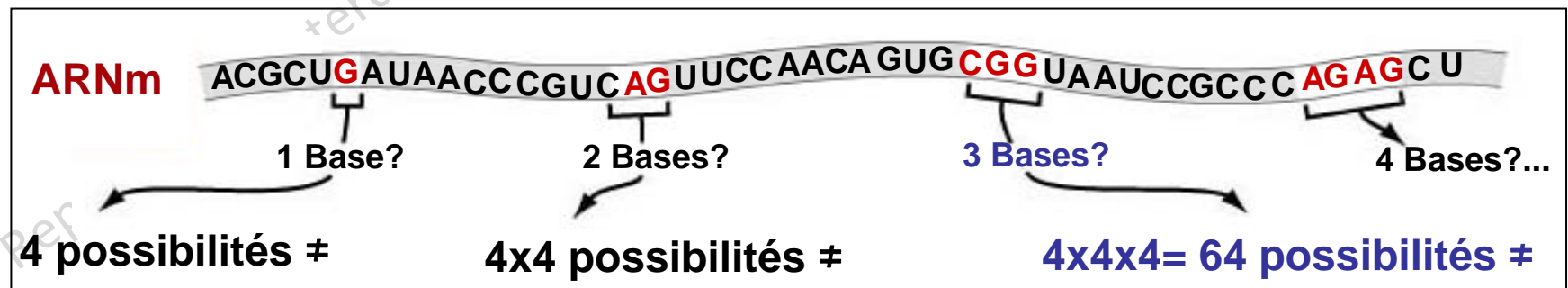


- **ARNm: Brenner, Jacob et Meselson (1961)**

- **Déchiffrement du Code génétique**

- **Francis Crick (1961)**

- Comment obtenir 20 combinaisons ≠ spécifiant chacune un acide aminé ≠ ?



- Un triplet de nucléotides (codon) de l'ARNm correspond à un acide aminé

# Du gène à la protéine

## • Déchiffrage du Code génétique

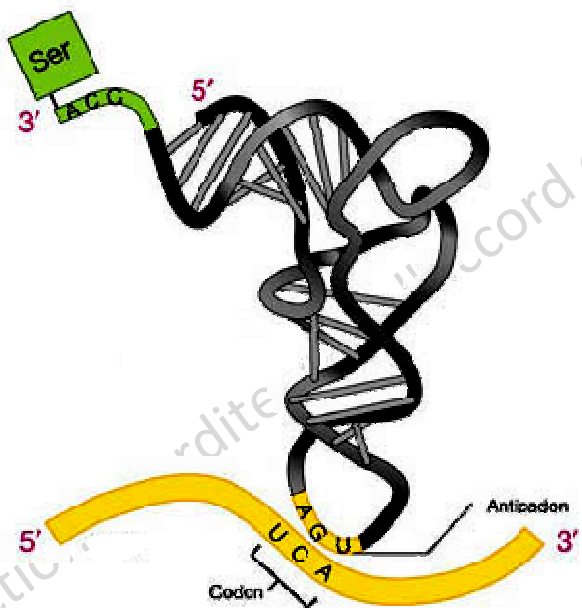
### – Marshall Nirenberg (1961)

- ARNm synthétique UUUUUUUUUU → Protéine Phe-Phe-Phe
- Le codon UUU spécifie la phénylalanine

### – Robert Holley (1965): 1<sup>ère</sup> séquence d'acide nucléique (ARNt<sup>ALA</sup>)

### – Gobind Khorana et Marshall Nirenberg (1966)

- Le code génétique (= signification de chaque codon) est entièrement déchiffré



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

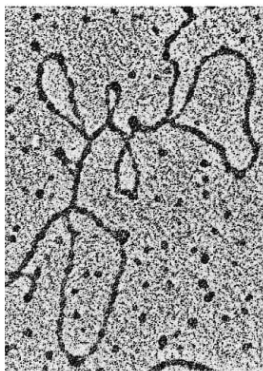
## • → Le code génétique est dégénéré: 64 codons pour 20 a.a

- Plusieurs codons spécifient le même acide aminé
- Un codon pour le début de la protéine (AUG) et trois pour sa terminaison

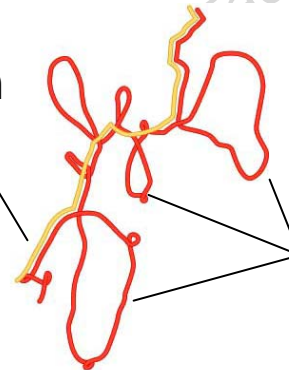
# Exception à la notion de colinéarité

- **Gènes eucaryotes sont morcelés: Sharp, Roberts (1977)** 

- Chez les bactéries, ADN et ARNm correspondant sont colinéaires
  - Si on les aligne, ils s'apparient sur toute leur longueur
- Chez les eucaryotes, boucles d'ADN entre régions appariées
  - Observation faite en microscopie électronique



ADN et ARNm appariés



— ADN

— ARNm

Boucles d'ADN non apparié

- Alternance de **séquences codantes (Exons)** et **non codantes (Introns)**
- Les introns de l'ARN pré-messager seront éliminés pour la traduction



ARN pré-messager

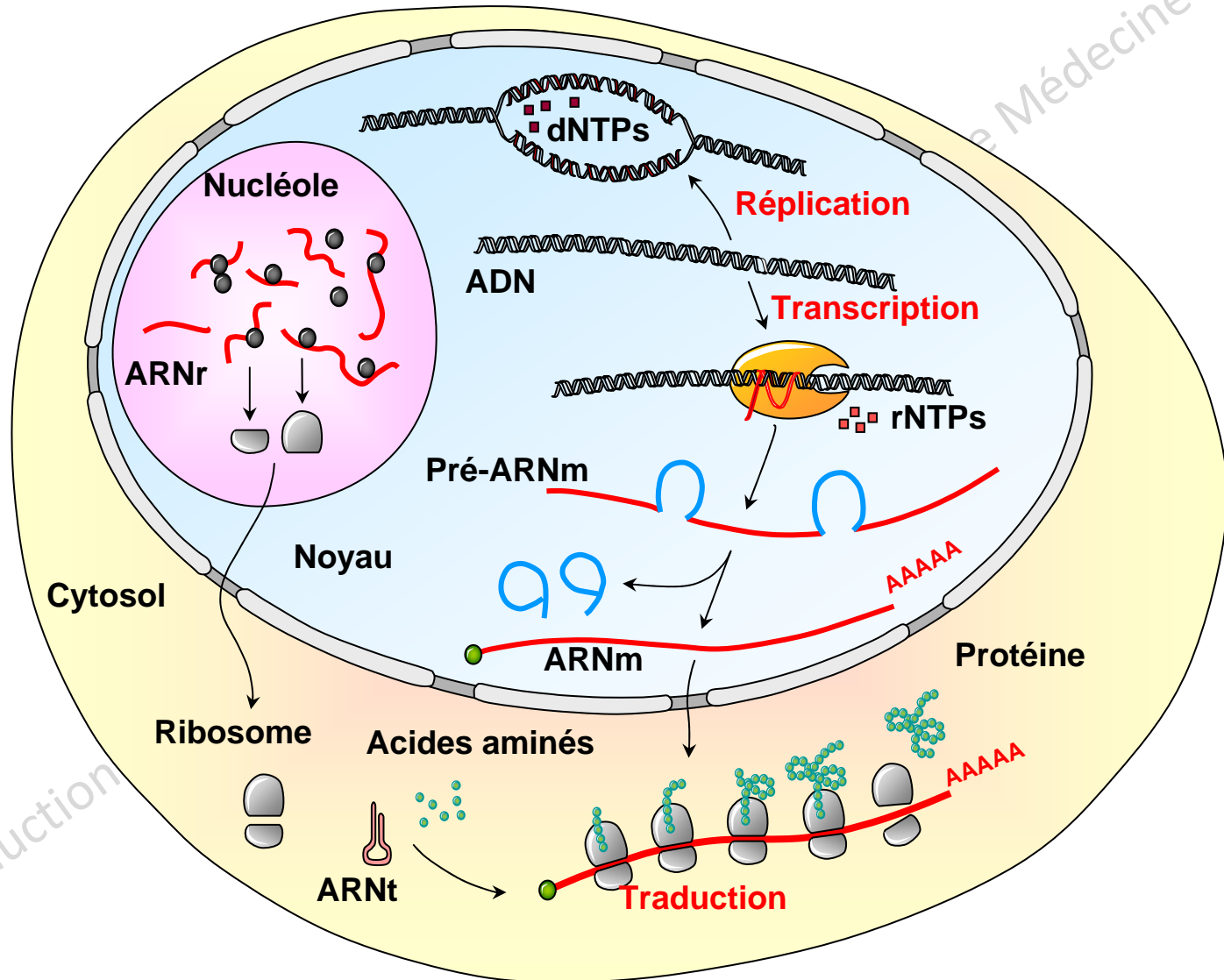


Maturation (épissage)

ARNm mature



# Du gène à la protéine: Vue d'ensemble

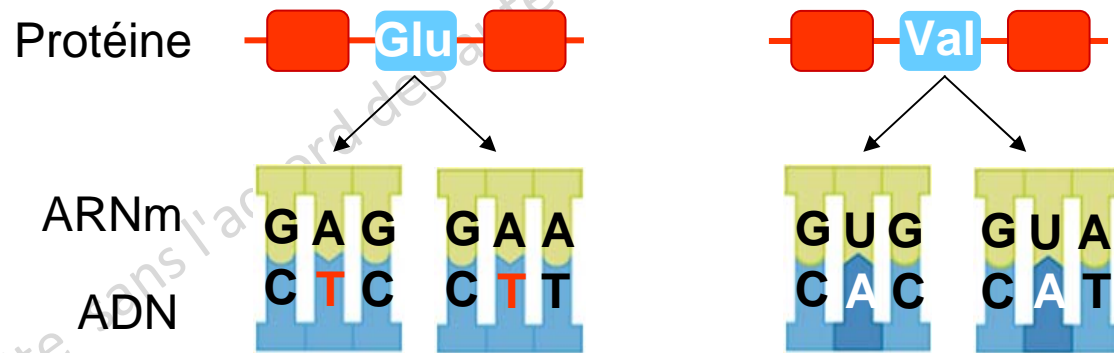
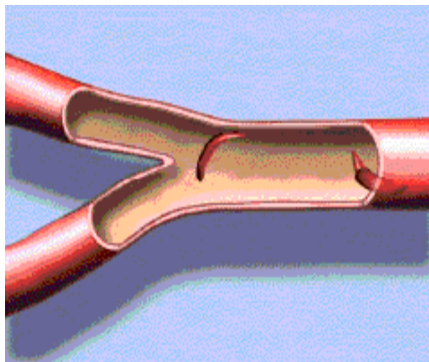


Reproduction

Medecine - UNS

# Histoire de la biologie moléculaire (4)

- **Gène = Séquence d'ADN codant pour une protéine**
  - Débute par **codon d'initiation** et se termine par un **codon stop**
  - Séquence rarement déductible de celle de la protéine (code dégénéré)
    - Drépanocytose, maladie liée à une anomalie de la chaîne de  $\beta$ -globine
    - Ingram, 1959: Séquençage de la protéine: Acide glutamique  $\rightarrow$  valine



$\rightarrow$  Remplacement d'une **T**hymine par une **A**dénine dans l'ADN

- **De nouveaux outils pour des enjeux énormes**
  - Identifier les gènes, leurs fonctions, leurs anomalies
  - Être capable de les analyser, les manipuler, voire de les remplacer

# Manipuler et Amplifier les gènes

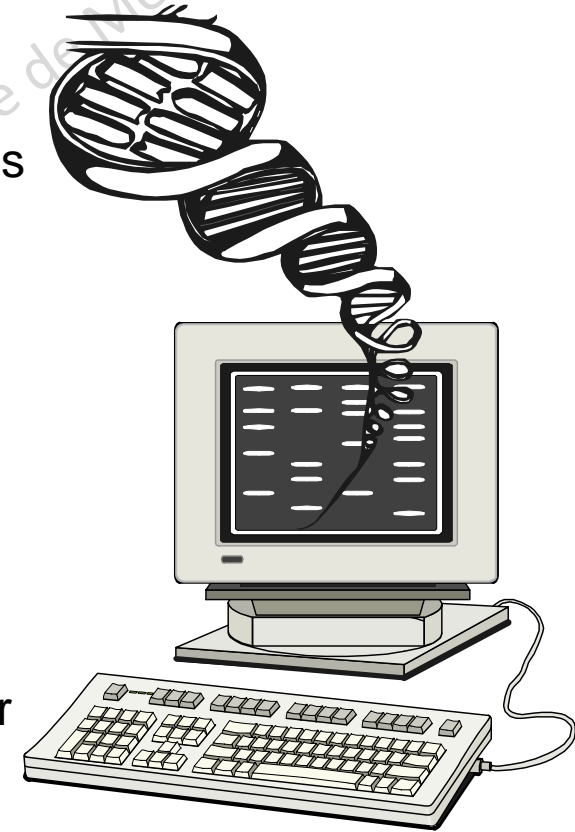
## Outils pour la plupart découverts chez les bactéries

### • Manipuler l'ADN: « couper, copier, coller, rechercher »

- **Couper:** Endonucléases de restriction (1968)
  - Coupent l'ADN au niveau de séquences spécifiques
- **Copier:** Polymérase, vecteur de clonage
- **Coller:** Ligases
  - Relient entre eux deux fragments d'ADN
- **Rechercher:** Sondes d'hybridation
  - Courtes séquences d'ADN ou d'ARN marquées
  - En s'hybridant à leur cible, permettent de la repérer

### • → Méthodes d'amplification

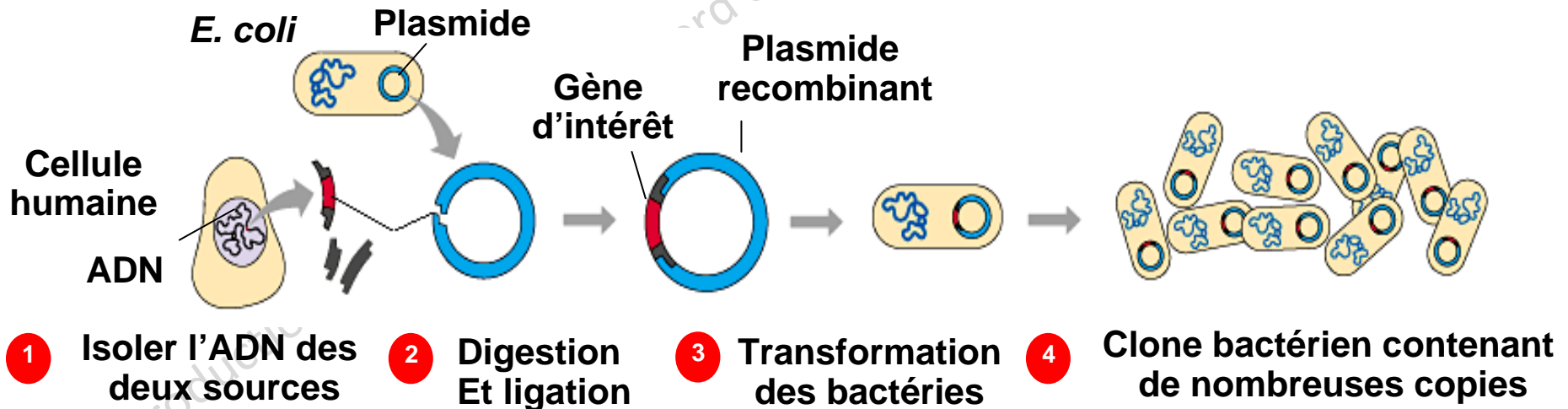
- par **Clonage** dans un vecteur (ex. plasmide bactérien)
- par **PCR** (Polymerase Chain Reaction)



# Amplifier les gènes

## • Technique de clonage (1973)

- Vecteur de clonage = Molécule d'ADN qui permet l'introduction d'ADN étranger dans une cellule, sa réplication voire son expression
- Ex. plasmides:
  - Le gène d'intérêt, ou insert (rouge) est introduit dans un plasmide après digestion par des enzymes de restriction et ligation
  - Le plasmide recombinant est introduit dans des bactéries par transformation
  - Les bactéries mises en culture « amplifient » le plasmide et le gène d'intérêt

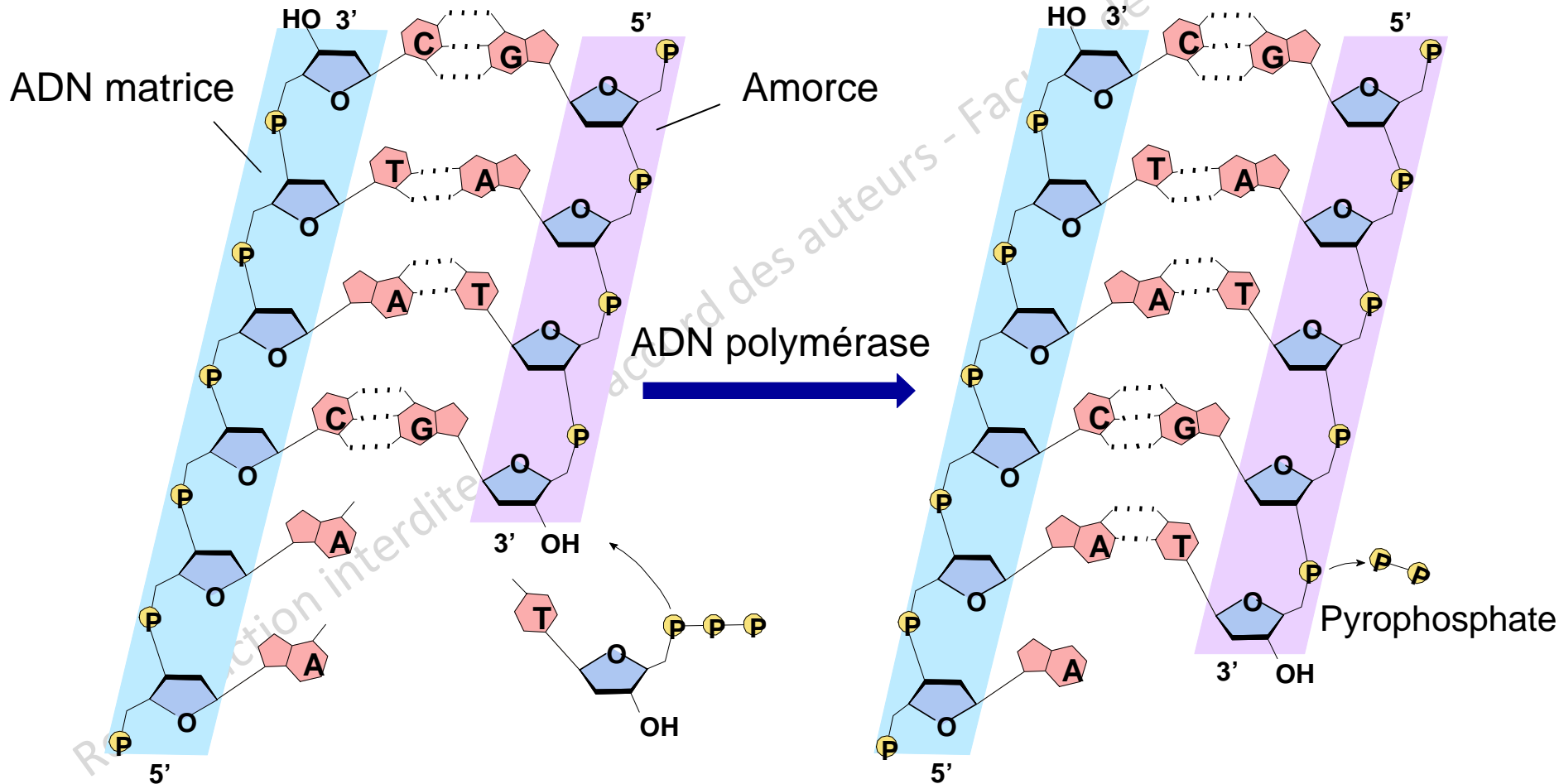


## • Applications médicales: Production de médicaments

- Insuline, hormone de croissance, facteur VIII...

# Amplifier les gènes

- **Travaux d'Arthur Kornberg sur la réplication (1958)**
  - Une séquence d'ADN peut être recopiée dans un tube, *in vitro*
    - Nécessite un ADN matrice, une ADN polymérase, des amorces et des dNTPs



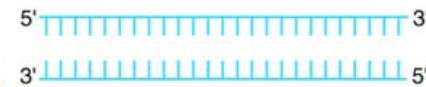
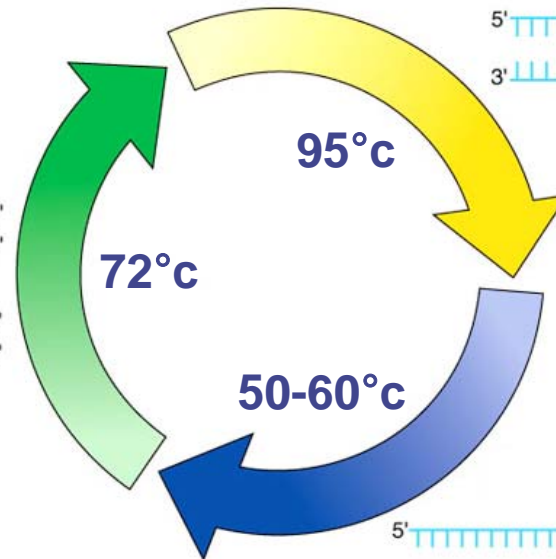
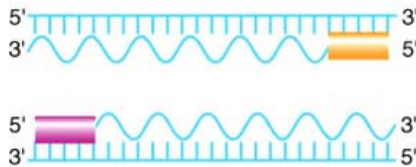
- L'ADN polymérase n'ajoute les nucléotides qu'à une extrémité 3'-OH

# Amplifier les gènes

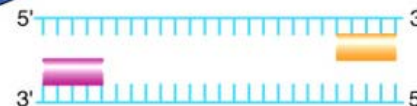
- **Technique de PCR:** (Kary Mullis, 1983) 
  - Permet l'**amplification exponentielle** d'une séquence spécifique d'ADN (= répétition du processus de réplication sur n cycles →  $2^n$  copies)
    - Thermocycleur: Appareil faisant varier la température de façon cyclique
    - ADN cible, dNTPs, Amorces, **Polymérase thermostable (Taq polymérase)**
    - Connaissance du gène: **Choisir les amorces** encadrant la région à amplifier

## Etape de dénaturation

## Etape d'élongation des amorces



**PCR**  
**20-30 cycles**  
**3 étapes/cycle**  
**30 sec/étapes**





## Etape d'hybridation des amorces

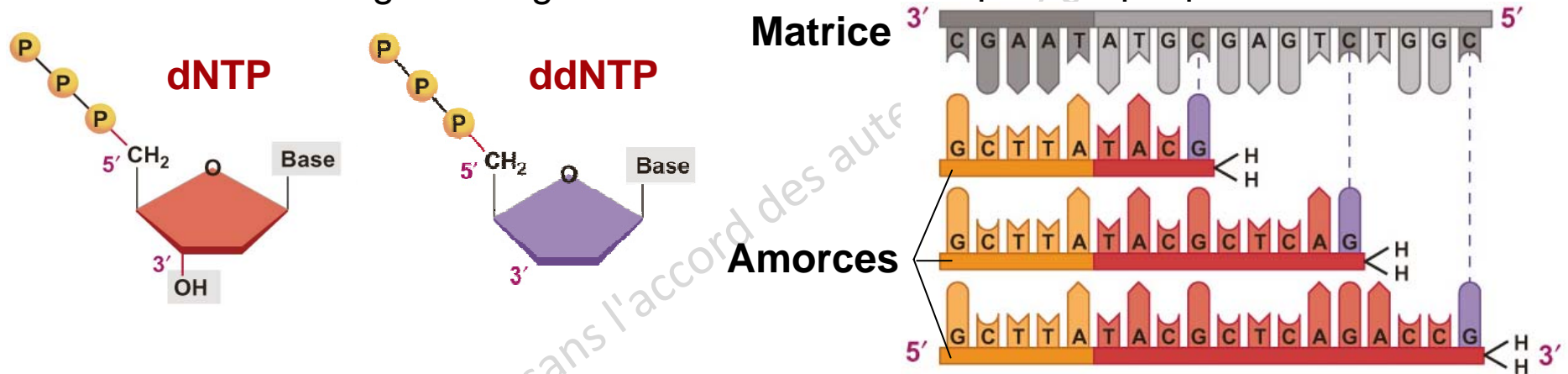
# Amplifier les gènes

- **Applications de la PCR: Hypersensible » et Révolutionnaire**
  - **Diagnostic génétique** des maladies héréditaires
    - Diagnostic post-natal
    - Diagnostic prénatal et interruption de grossesse
    - Fécondation *in vitro* et Diagnostic préimplantatoire
      - Analyse du génotype sur quelques cellules seulement
  - Amplification de l'ADN avant séquençage
  - Diagnostic en **Virologie, Parasitologie, Bactériologie**
    - Détection et quantification de microorganismes
  - **Médecine légale et Criminologie**
    - Identification des individus par les traces laissées sur les scènes de crime...



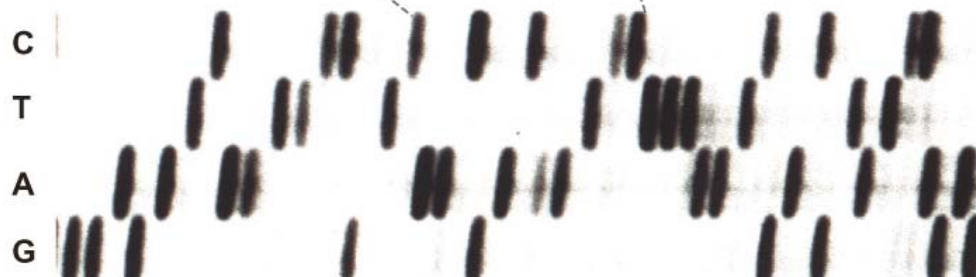
# Séquencer les gènes

- 1<sup>ère</sup> Méthode de Séquençage: Frédéric Sanger (1977)  
  - Utilise des terminateurs de chaîne (didéoxynucléotide, ddNTP) radioactifs
    - 4 réactions ≠, en présence d'un ddNTP ≠ et de chaque dNTPs,
    - Dans un tube donné, arrêt de la réaction à chaque incorporation du ddNTP
    - → Mélange de fragments dont la taille indique chaque position du dNTP



- Séparation des fragments selon leur taille et lecture de la séquence

3' GTTGCTGTTAGG 5'  
5' CAACGACAATCC 3'



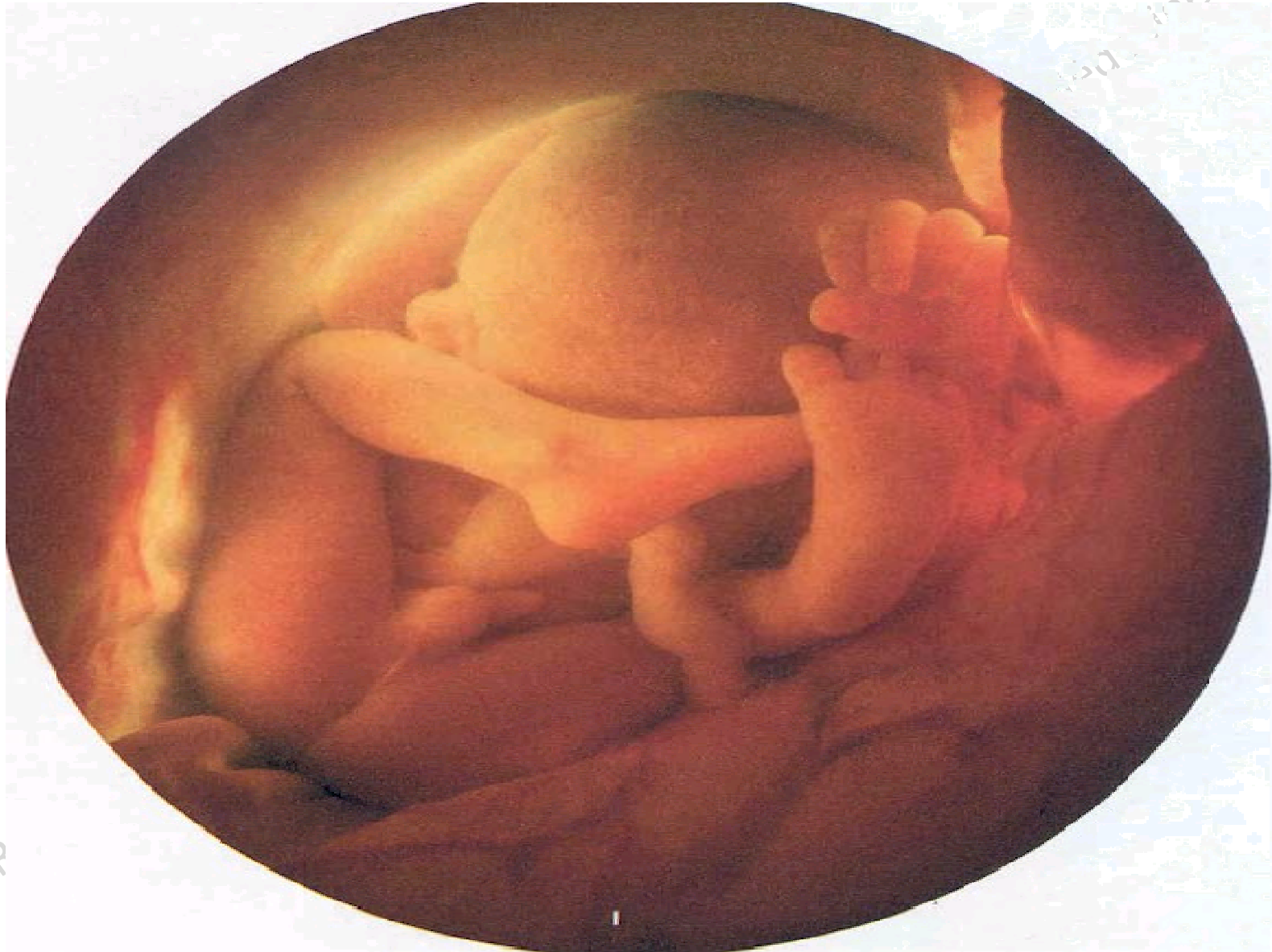
Technique laborieuse

# Projet Génome Humain 1990-2003

- **Le génome humain contient 3 milliards de bases**
  - **Le nombre de gènes est estimé entre 30-40 000**
    - La fonction de plus de 50% de ces gènes est inconnue
  - **Les séquences codantes < 5% du génome**
    - Fonction de 95% du génome inconnue
    - Importance insoupçonnée des **séquences non codantes** (transposons, microARNs...)
- **Le génome de deux individus est identique à 99,9%**
  - Soit ces variations apparemment neutres (polymorphismes)
    - Expliqueraient les  $\neq$  de susceptibilité aux maladies / réponse aux traitement
    - Leur connaissance serait la base d'une **Médecine personnalisée**
  - Soit la réponse n'est pas dans le génome lui-même
    - Importance des **modification épigénétiques**
    - Héritables, modulent l'expression des gènes sans affecter leur séquence
    - **Projet Epigénome** en cours.... **À suivre**



# Méiose: Avantages et inconvénients



# Transmission du génome

- Elle se fait par reproduction:

- Asexuée, de cellule à cellule

- **Mitose:** Une cellule diploïde ( $2n$ ) → Deux cellules diploïdes ( $2n$ )



- Sexuée, de l'individu à sa descendance

- **Méiose:** Une cellule diploïde ( $2n$ ) → Quatre gamètes haploïdes ( $n$ ) ≠



- **Fécondation:** union aléatoire de deux gamètes

- Elle nécessite dans les deux cas

- Réplication du génome et une/deux division(s) cellulaire(s)

# Transmission du génome

## MITOSE

Cellule mère

## MÉIOSE

## Méiose I

### Prophase

Chromatides sœurs

Réplication

Réplication

### Prophase I

Appariement des homologues

$2n = 6$

### Métaphase

Alignement individuel des chromosomes

### Métaphase I

Alignement par paires d'homologues

### Anaphase Télophase

Séparation des chromatides sœurs

Séparation des homologues

### Anaphase I Télophase I

Cellules haploïdes

$2n$

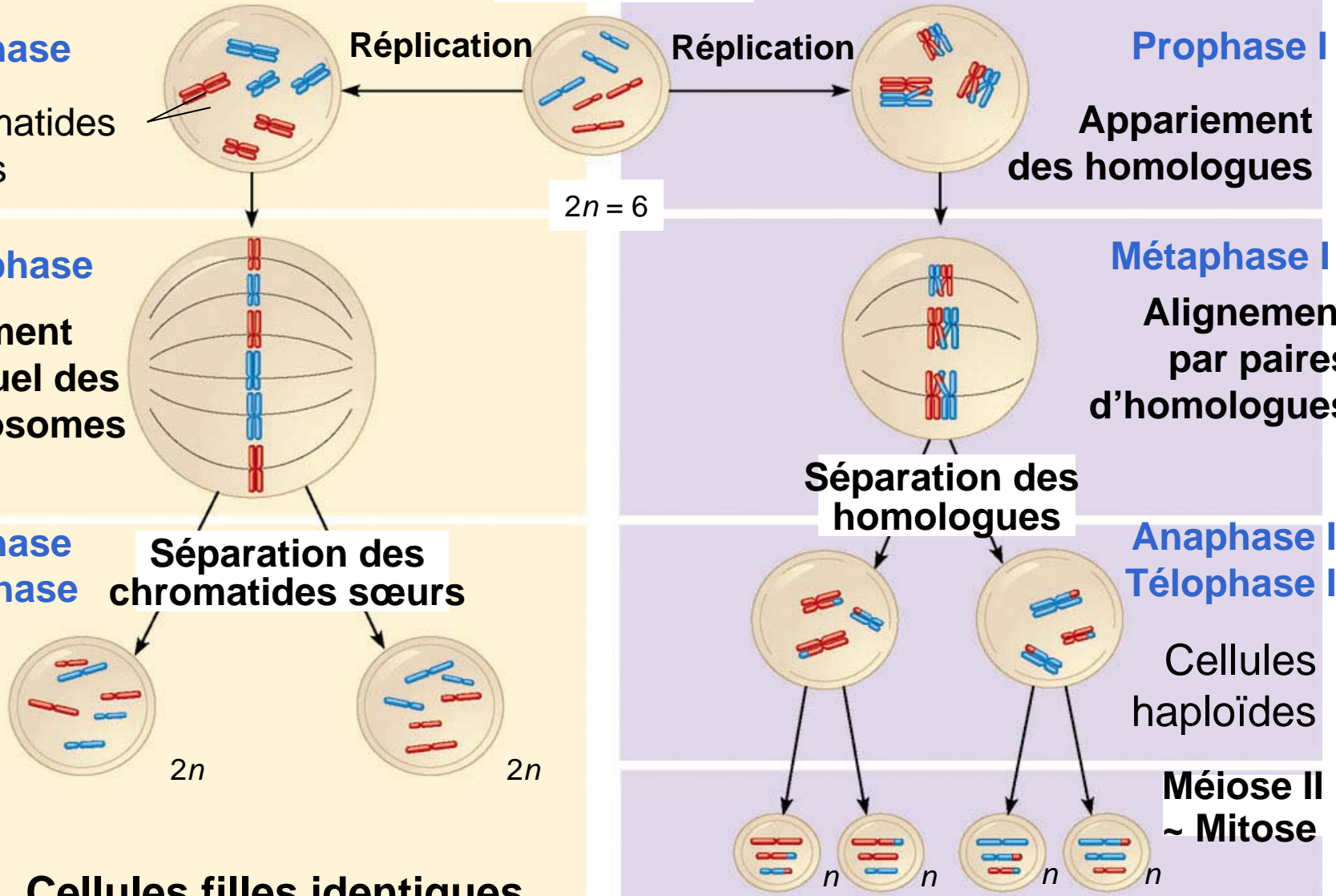
$2n$

Cellules filles identiques

## Méiose II ~ Mitose

$n$   $n$   $n$   $n$

Cellules filles distinctes



# Transmission du génome

- La mitose produit de « l'identique »
- La méiose produit de la « diversité »

## Mitose

## Méiose

	Mitose	Méiose
Rôle	Crée de nouvelles cellules (Remplacement cellulaire et croissance)	Crée de nouveaux individus (Reproduction)
Siège de survenue	Cellules somatiques	Cellules germinales
Nombre de divisions après l'étape de réplication	<b>Une division</b>	<b>Deux divisions</b>
Alignement des chromosomes en métaphase	Individuel	Par paires en méiose I Individuel en méiose II
Nombre de cellules filles	<b>Deux</b>	<b>Quatre</b>
Nombre de jeux de chromosomes des cellules filles	Deux jeux (cellules diploïdes)	Un jeu (cellules haploïdes)
Génotype des cellules filles	Identiques entre elles et à la cellule parentale <b>(pas de <i>crossing over</i>)</b>	Différentes entre elles et de la cellule parentale <b>(<i>crossing over</i>)</b>

# Méiose et diversité génétique

## • Plusieurs mécanismes:

- L'assortiment aléatoire des chromosomes paternels et maternels produit  $2^{23}$  combinaisons possibles soit **8,4 millions de gamètes distincts**.



1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	X	Chrom. paternels
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Y	Chrom. maternels

Spermatozoïdes distincts pouvant être produits par la méiose

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	X	Combinaison n° 1
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Y	Combinaison n° 2
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	X	Combinaison n° 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Y	Combinaison n° $2^{23}$
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	-------------------------

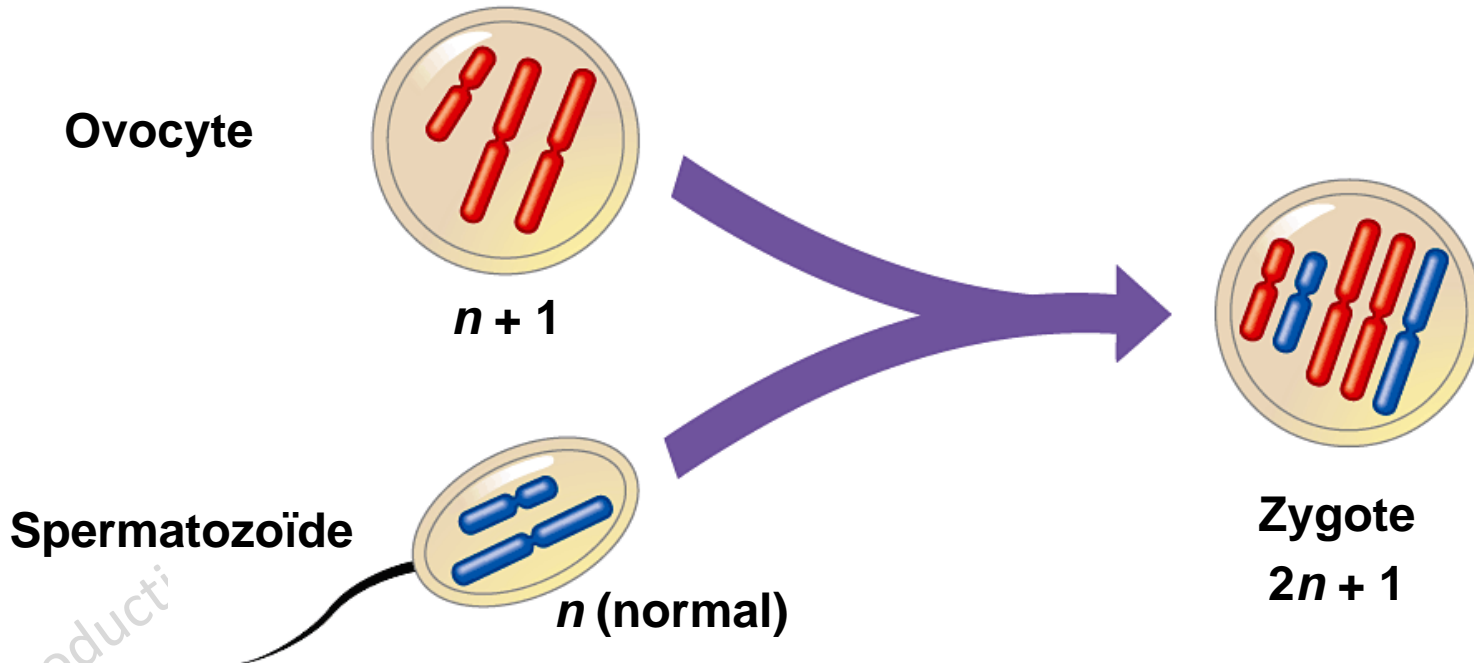
- L'union aléatoire d'un spermatozoïde et d'un ovocyte produit  $2^{23} \times 2^{23}$  soit **70 000 milliards de possibilités de zygotes distincts**

- Ce chiffre **ne tient pas compte des *crossing over*** entre chromosomes paternels et maternels qui produisent de nouvelles combinaisons d'allèles

# Méiose et Aneuploïdies

- **Aneuploïdies = anomalie du nombre de chromosomes**

- Résultent de la non-disjonction méiotique d'une paire de chromosomes homologues ou des chromatides d'un chromosome
- Après fécondation, le zygote possède une copie en plus (= **trisomie**) ou en moins (= **monosomie**) d'un autosome ou d'un chromosome sexuel



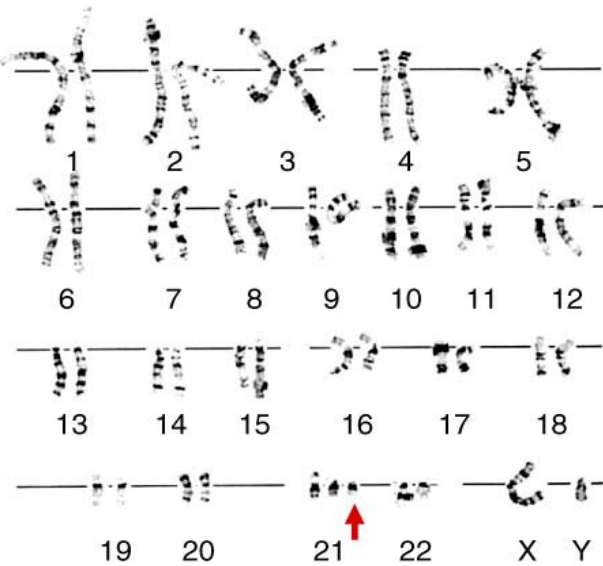
- Anomalies fréquentes dont l'incidence augmente avec l'âge maternel
- Seraient responsable de 50% des avortements spontanés

# Méiose et Aneuploïdies

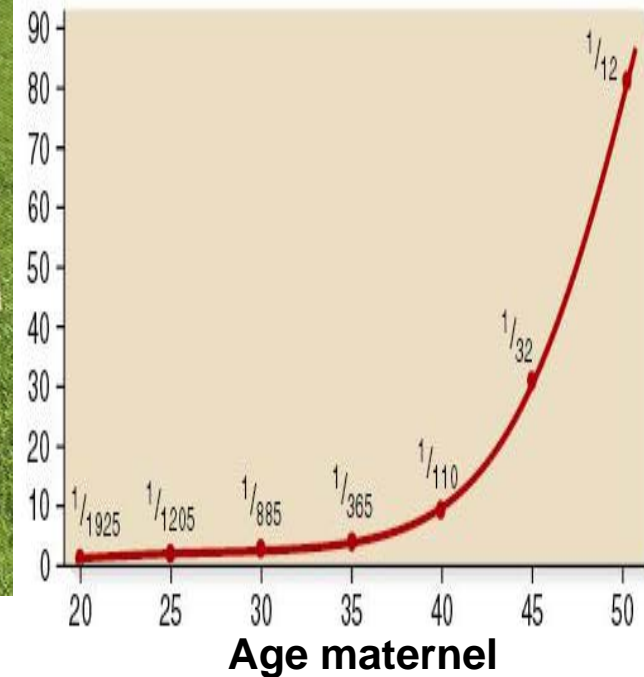
## • Principales Aneuploïdies viables

### - Anomalies de nombre des autosomes

- ✓ La plupart ne sont pas viables
- ✓ **Trisomie 13 et 18 et 21**



### Probabilité de Trisomie 21



### - Anomalies de nombre des gonosomes

- ✓ Moins sévères, intelligence ~ normale mais stérilité
- ✓ **Syndrome de Turner (XO) et de Klinefelter (XXY)**

# Hérédité mendélienne et Exceptions

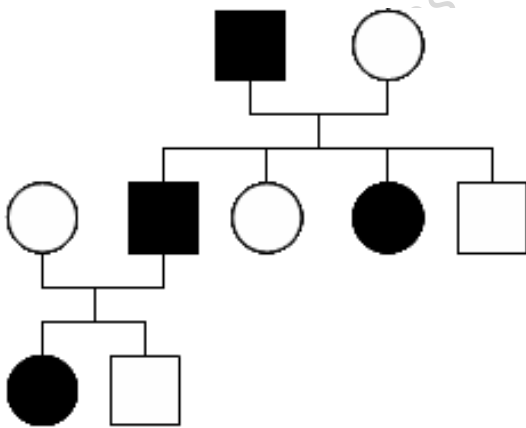
de Médecine - UNS



Repro

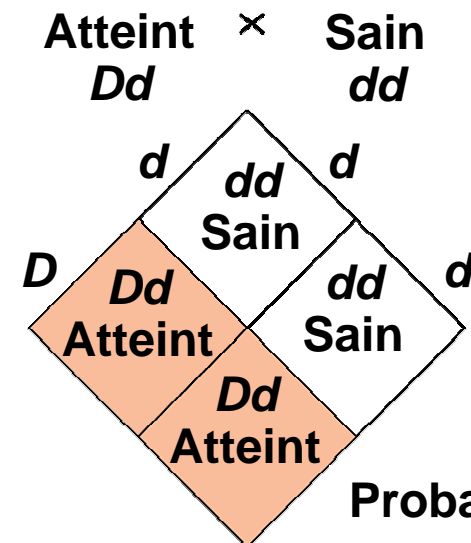
# Théorie particulière de l'hérédité

- Elle s'applique aux maladies héréditaires autosomiques dominantes et récessives (gène muté sur les autosomes)
- Dans les **maladies autosomiques dominantes**
  - C'est l'allèle muté du gène qui « prédomine » sur l'allèle normal
  - **La présence d'un seul allèle muté suffit à conférer la maladie**
  - Chaque individu atteint à l'un de ces parents atteint (transmission verticale de la maladie) et transmet la maladie avec une probabilité de  $\frac{1}{2}$ . Les deux sexes sont également touchés



P

La transmission de la maladie est verticale



# Exemples de pathologies autosomiques dominantes

## Polydactylie



- Doigt surnuméraire sur un, deux, trois ou quatre membres

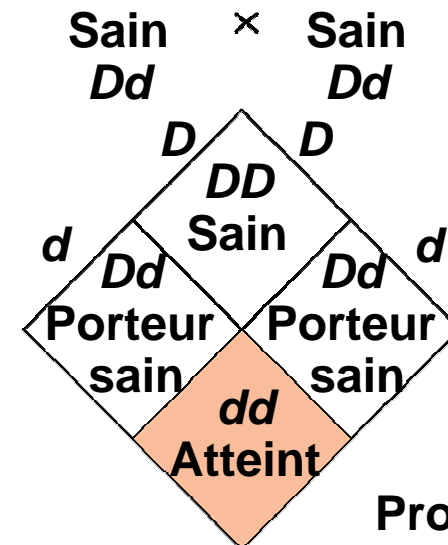
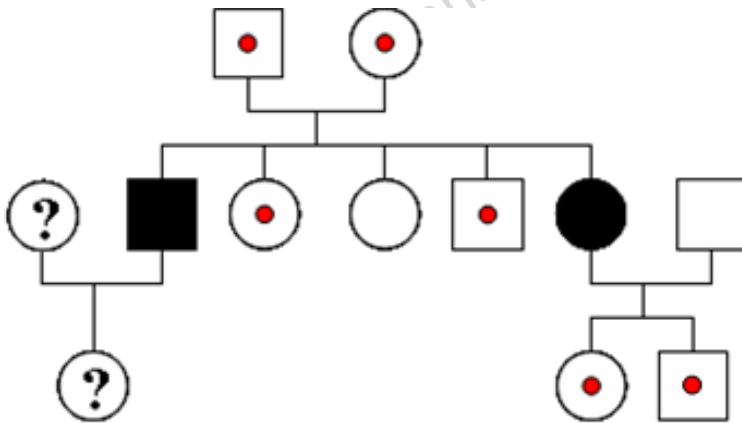
## Achondroplasie



- Absence de récepteur pour un facteur de croissance du cartilage

# Théorie particulière de l'hérédité

- Dans les maladies autosomiques récessives
  - C'est l'allèle normal du gène qui « prédomine » sur l'allèle muté
  - La présence de deux allèles mutés confère la maladie
  - Les parents d'un individu atteint sont **hétérozygotes pour l'allèle muté (porteurs sains)** et transmettent la maladie dans  $\frac{1}{4}$  des cas à chaque nouvelle naissance (transmission horizontale de la maladie)
  - Les **descendants d'un individu atteint** sont **tous porteurs** mais ne sont malades que si l'autre membre du couple est hétérozygote
  - Les deux sexes sont également touchés

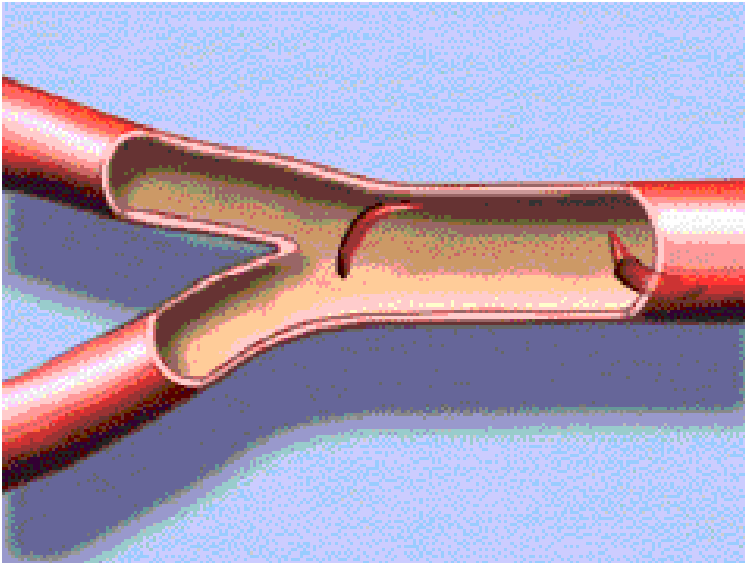


Probabilité  $\frac{1}{4}$

La transmission de la maladie est horizontale

# Exemples de pathologies autosomiques récessives

## Drépanocytose



- Hémoglobine anormale
  - Globules rouges rigides
  - Occlusion des vaisseaux et Infarctus

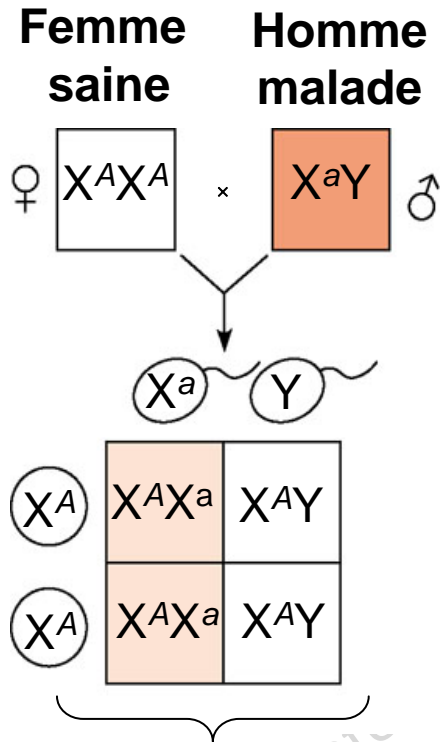
## Albinisme



- Défaut de synthèse de mélanine
  - Vision déficiente
  - Risque cancer cutanés

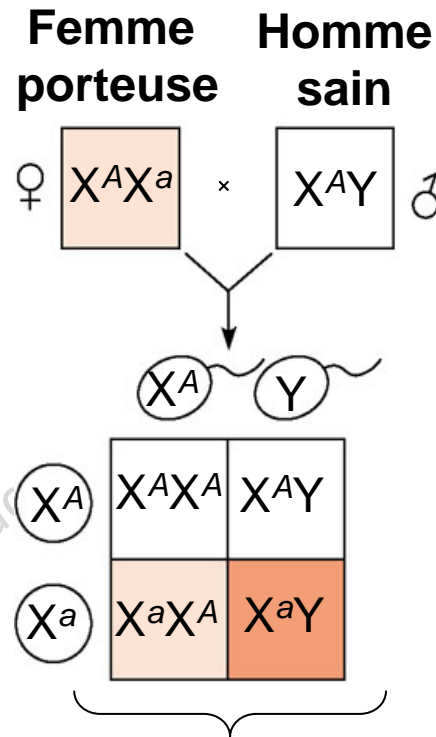
# Théorie chromosomique de l'hérédité

- Pose les bases de l'hérédité récessive liée à l'X

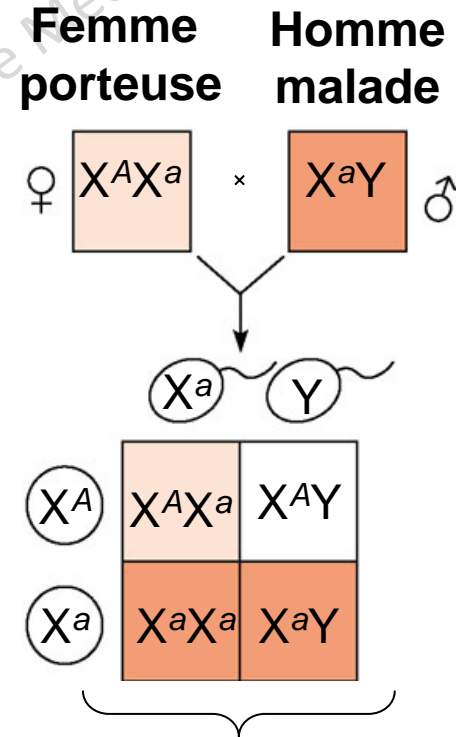


100% de femmes porteuses  
100% d'hommes sains

**(pas de transmission père-fils)**



50% de femmes porteuses  
50% d'hommes malades



50% de femmes porteuses  
et de femmes malades  
50% d'hommes sains et  
d'hommes malades

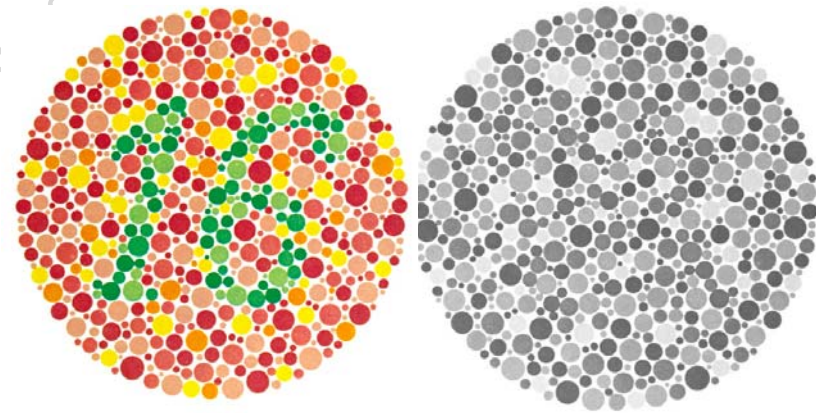
# Exemples de pathologies récessives liées à l'X

## Dystrophie musculaire de Duchenne



- Myopathie

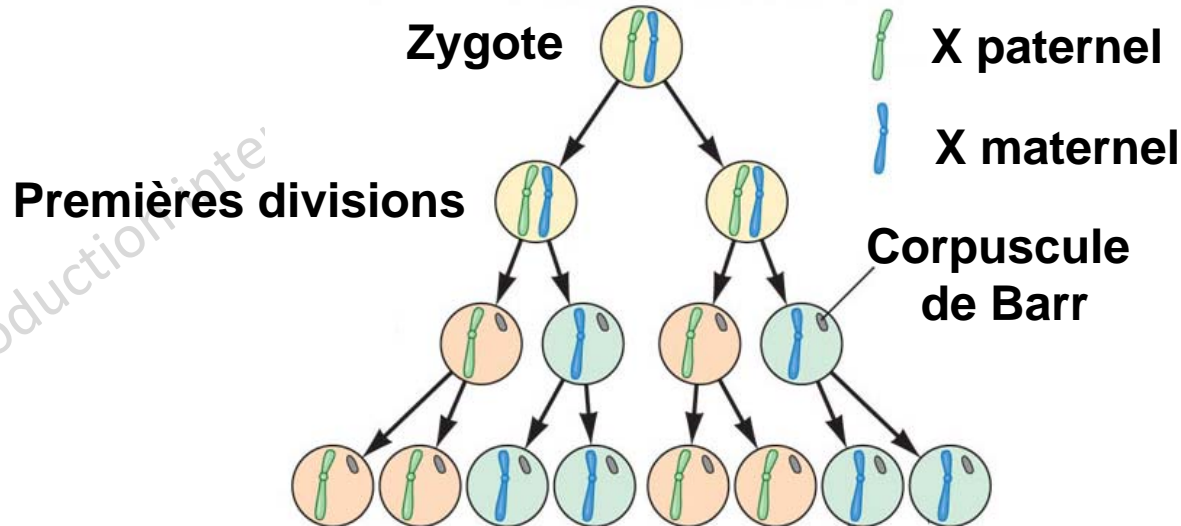
## Daltonisme



- Défaut de vision des couleurs

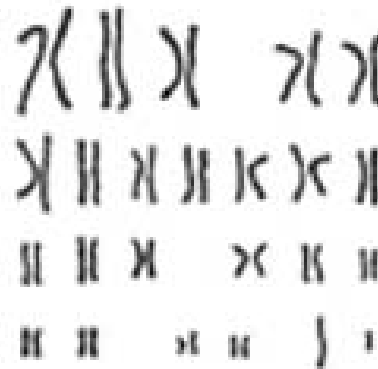
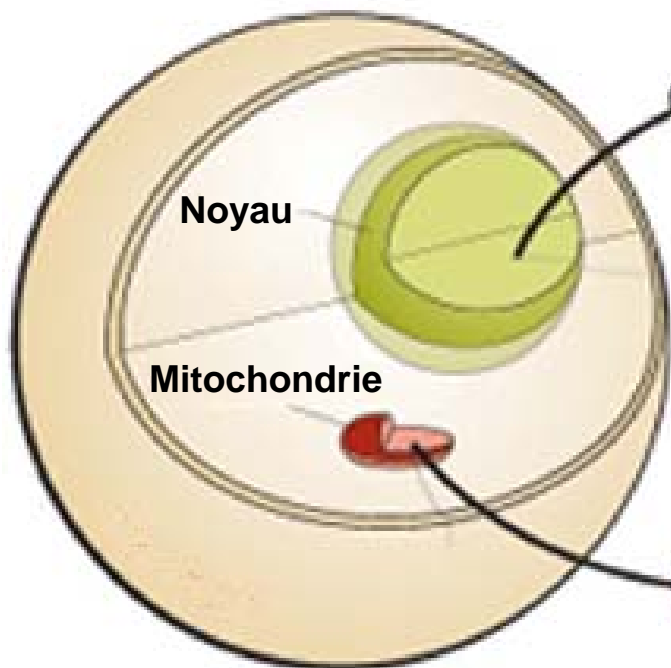
# Inactivation de l'X chez la femme

- **Phénomène de Lyonisation (→ égalité des sexes)**
  - Les femmes ont deux chr. X (problème de dosage génique)
    - Dans chaque cellule d'une femme, un des chromosome X est inactivé sous forme d'hétérochromatine (= corpuscule de Barr)
    - Phénomène précoce, aléatoire (tantôt un x, tantôt l'autre), se transmet de manière clonale et aboutit à un mosaïcisme tissulaire
  - Une maladie récessive liée à l'X peut s'exprimer si l'X normal est préférentiellement inactivé (biais d'inactivation)



# Hérédité mitochondriale

- Notre matériel génétique à une double origine
  - Chaque parent contribue pour  $\frac{1}{2}$  au **génomme nucléaire**
  - Le **génomme mitochondrial** (et les maladies associées) est uniquement transmis par la lignée maternelle



## Génomme nucléaire

- $3 \cdot 10^9$  paires de bases
- 20 000 gènes
- ADN linéaire, associé à des protéines

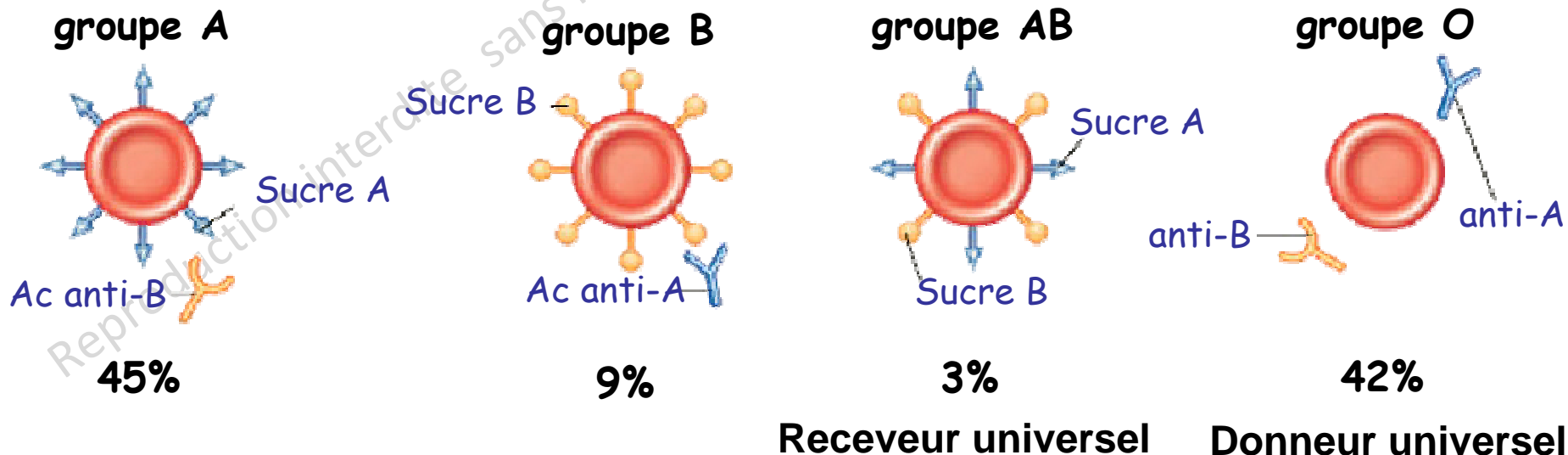
## Génomme mitochondrial

- $16 \cdot 10^3$  paires de bases
- 37 gènes
- ADN circulaire, nu

# Multiallélisme et Codominance

- Exemple du groupe sanguin ABO

- Il est déterminé par les sucres (=antigènes) de la surface des globules rouges, dont il existe deux types, A et B
- On exprime l'un ou l'autre des sucres, **les deux** ou aucun
- Un individu développe des anticorps contre le(s) sucre(s) absent(s) de la surface de ses propres globules rouges



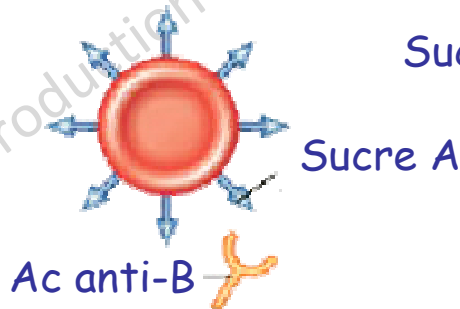
# Multiallélisme et Codominance

- Multiallélisme = Un gène existe sous plus de deux formes alléliques différentes
  - Allèles possibles du gène du groupe ABO:  $I^A, I^B, i$
- Codominance = Expression équivalente de deux allèles d'un gène
  - Les allèles  $I^A$  et  $I^B$  sont codominants mais dominant  $i$

Génotype:

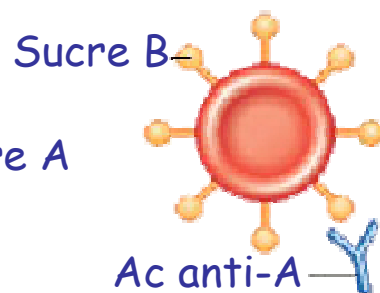
$I^A I^A$   
ou  $I^A i$

groupe A



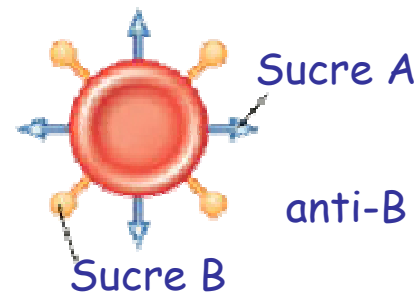
$I^B I^B$   
ou  $I^B i$

groupe B



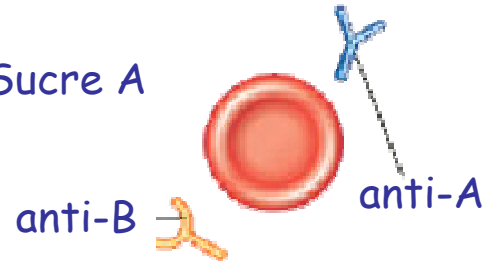
$I^A I^B$

groupe AB



$ii$

groupe O



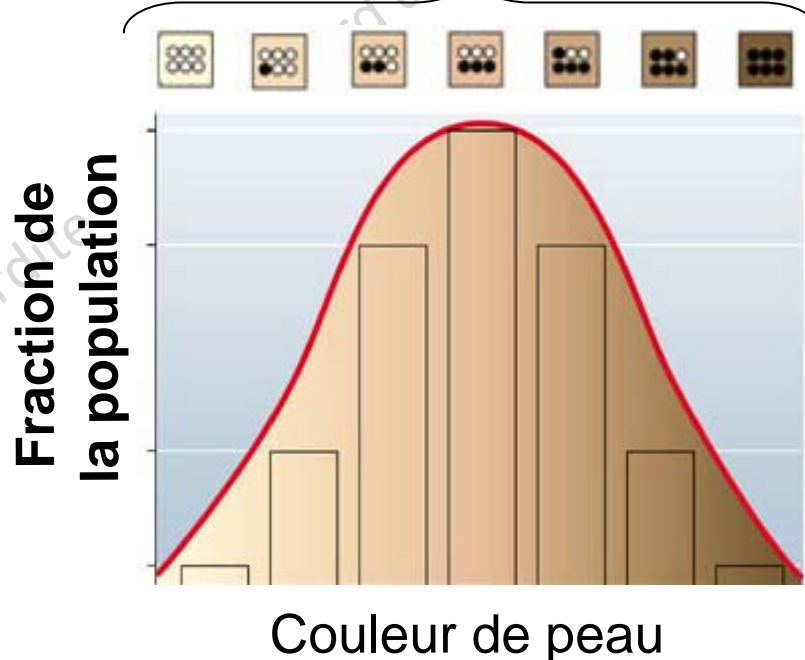
# Hérédité polygénique

- Certains caractères sont sous l'influence des effets additifs de plusieurs gènes

– Taille, poids, couleur des yeux ou de la peau....

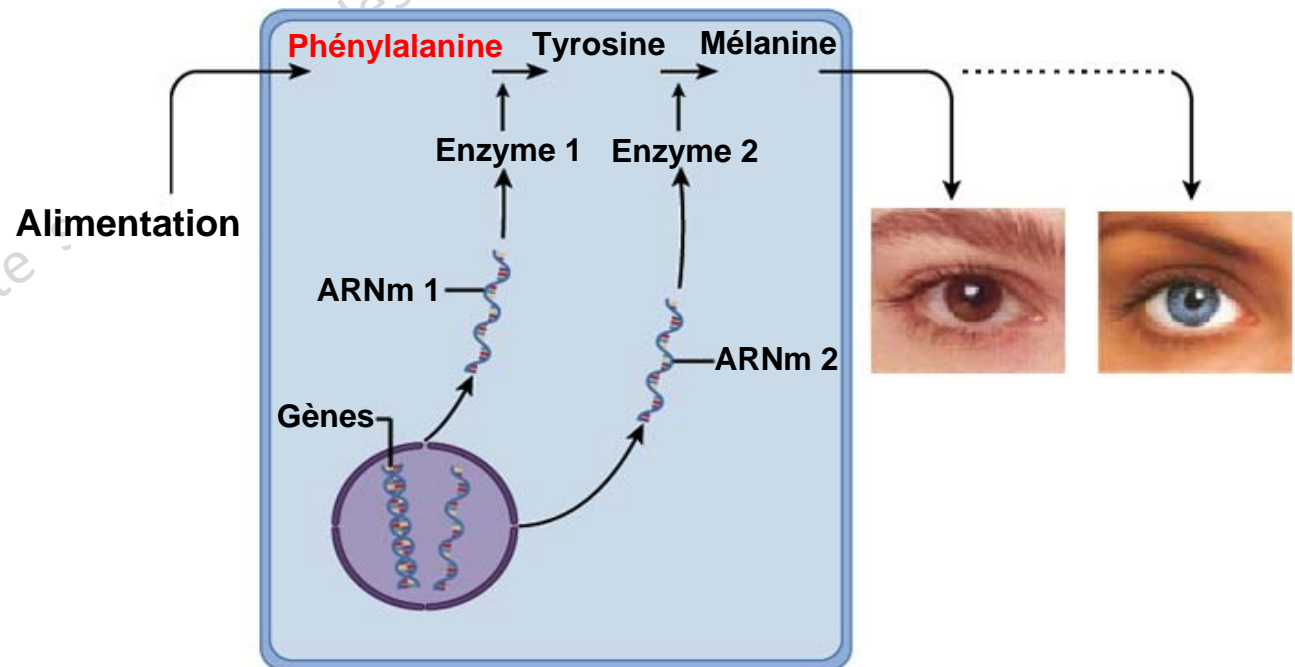
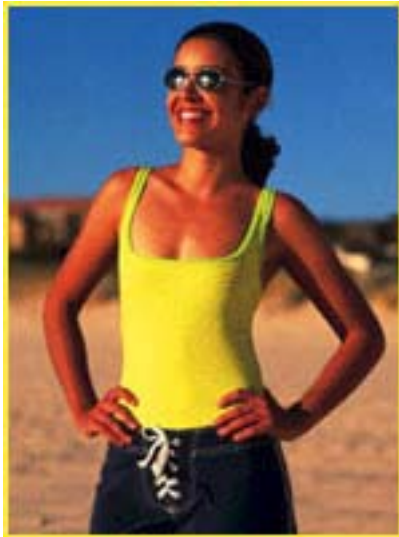
– Leur répartition dans la population suit une distribution gaussienne

$aabbcc$  (peau très claire) ×  $AABBCC$  (peau très foncée)



# Hérédité polyfactorielle

- Le phénotype est contrôlé à la fois par le génotype et par l'environnement
  - Couleur de la peau ou des yeux...
    - La couleur brune de l'iris nécessite la présence de phénylalanine dans l'alimentation



# Le génome humain

- **Les acides nucléiques**

- Deux grands types d'acides nucléiques
- Constituants des acides nucléiques
- Structure secondaire de l'ADN et des ARNs

- **Le génome nucléaire**

- Compaction et régulation
- Composition en répétitions et séquences uniques
- Dynamique du génome et évolution

# Les acides nucléiques

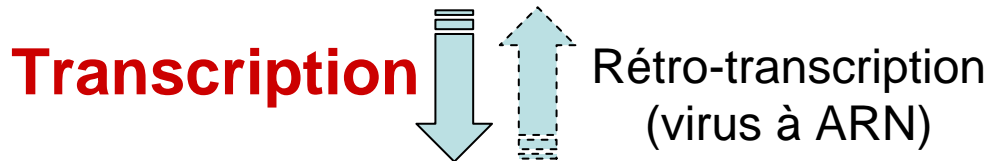


# Deux types d'acides nucléiques

- Acide désoxyribonucléique et ribonucléique

- L'ADN

- Stockage de l'information génétique
- Transmission de génération en génération
- Expression de l'information génétique



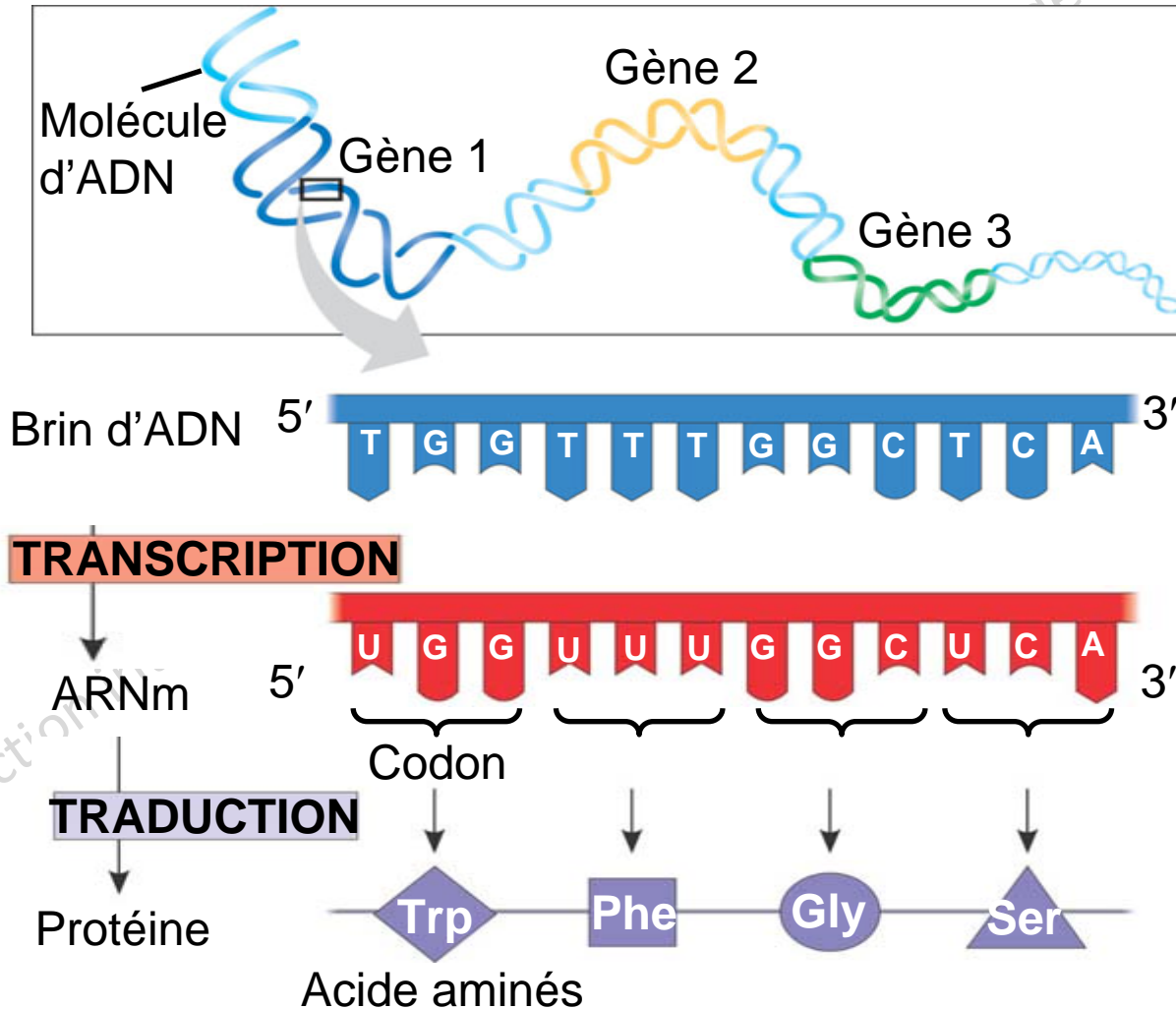
- Les ARN (messagers, de transfert, ribosomiaux...)



- Les protéines

# Structure primaire des acides nucléiques

- La structure primaire de l'ADN détermine celle des ARNs et des protéines (colinéarité)



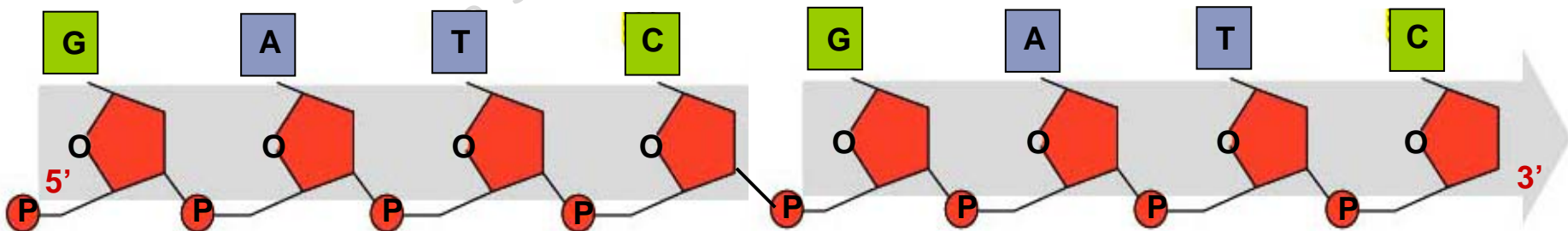
# Structure primaire des acides nucléiques

## • Les constituants:

- **Frederic Miescher (1868):** Phosphore
- **Albrecht Kossel (1910):** Bases azotées
  - **Purines:** Adénine (A) et Guanine (G)
  - **Pyrimidines:** Cytosine (C), Thymine (T) dans l'ADN, Uracile (U) dans l'ARN
- **Phoebus Levene (1929)**
  - **Pentose :** Désoxyribose dans l'ADN, ribose dans l'ARN

## • Structure primaire: Phoebus Levene (1938)

- **Enchaînement linéaire de nucléotides** (= Base+ Pentose+ Phosphore)

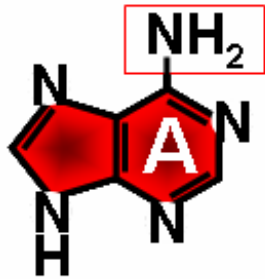


- Avait l'intuition que  $A = T = G = C$ , d'où son modèle erroné où l'ADN est une suite de blocs contenant A, T G et C (modèle des tétranucléotides)

# Structure primaire des acides nucléiques

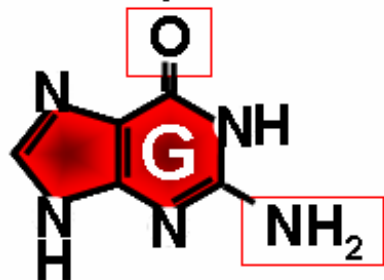
- Polymères de nucléotides

= Base azotée, un sucre (pentose) et groupe phosphate



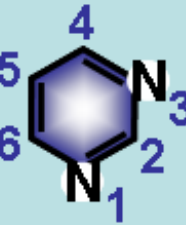
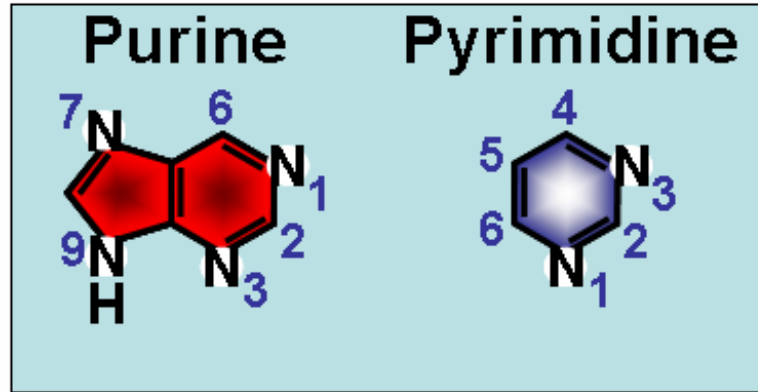
Adénine

6-amino-purine



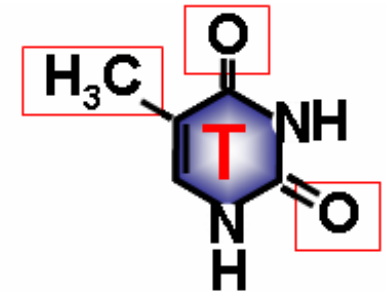
Guanine

2-amino-6-oxy-purine



Cytosine

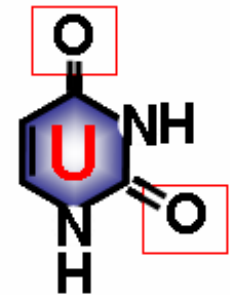
2-oxy-4-amino-pyrimidine



Thymine

5-méthyl-uracile

(ADN)



Uracile

2,4-dioxy-pyrimidine

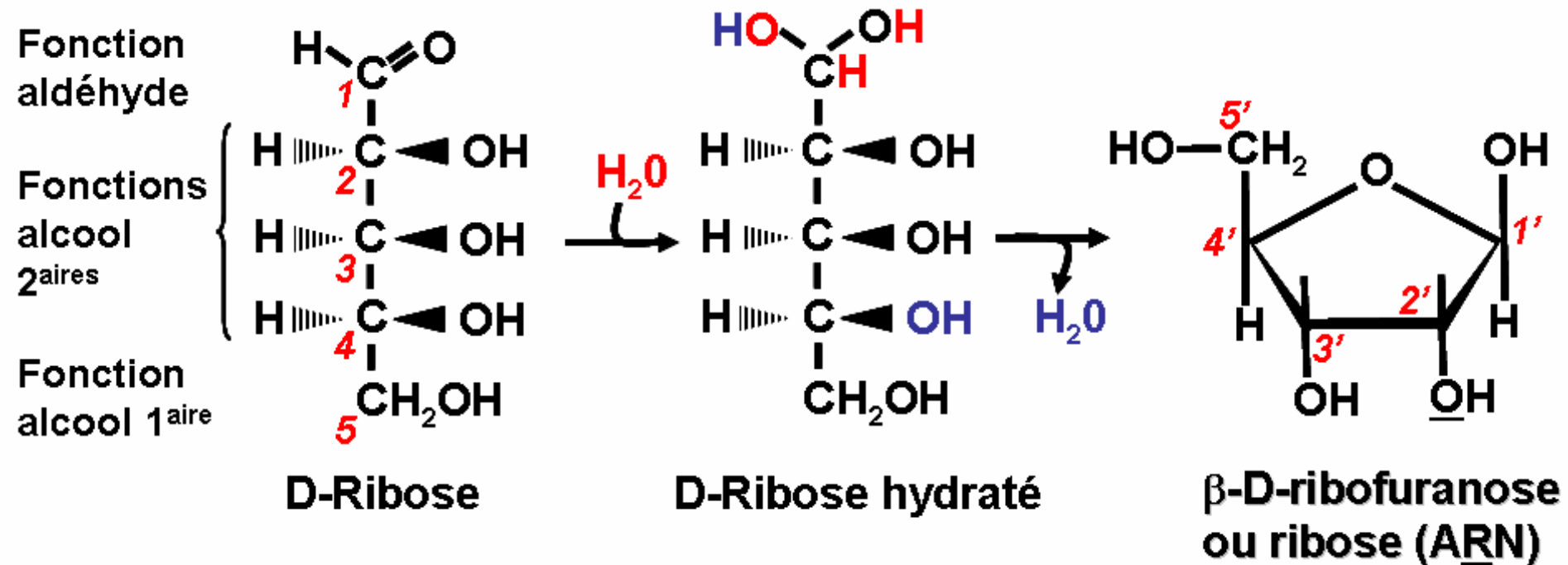
(ARN)

# Structure primaire des acides nucléiques

- Polymères de nucléotides

= Base azotée, un sucres (pentose) et groupe phosphate

– Le pentose de l'ARN est le ribose



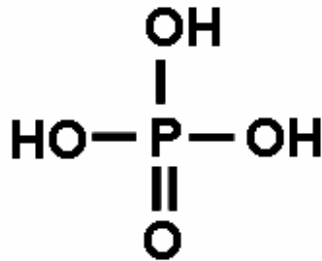
– Le pentose de l'ADN: 2'-désoxyribose (pas de OH en 2')

- Base + pentose = nucléoside

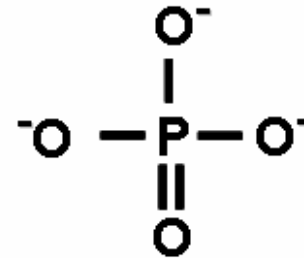
# Structure primaire des acides nucléiques

- Polymères de nucléotides

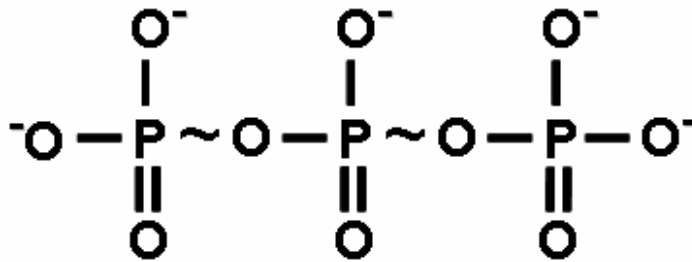
= Base azotée, un sucre (pentose) et groupe phosphate



Acide phosphorique



Ion phosphate ou phosphate inorganique (Pi)



~ Liaison anhydre  
(riche en énergie)

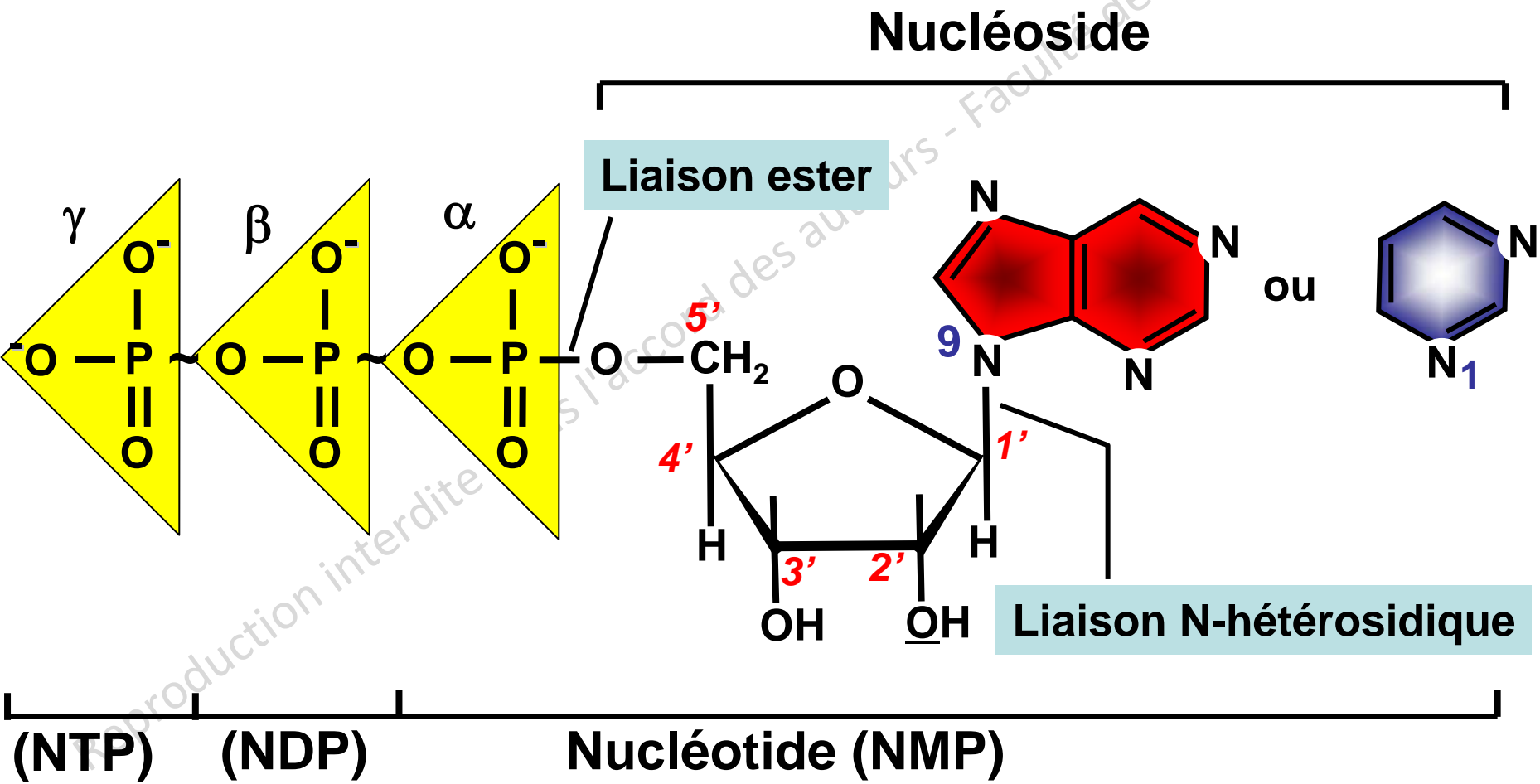
Groupe Triphosphate

- Nucléoside + groupe phosphate = **nucléotide**

# Structure primaire des acides nucléiques

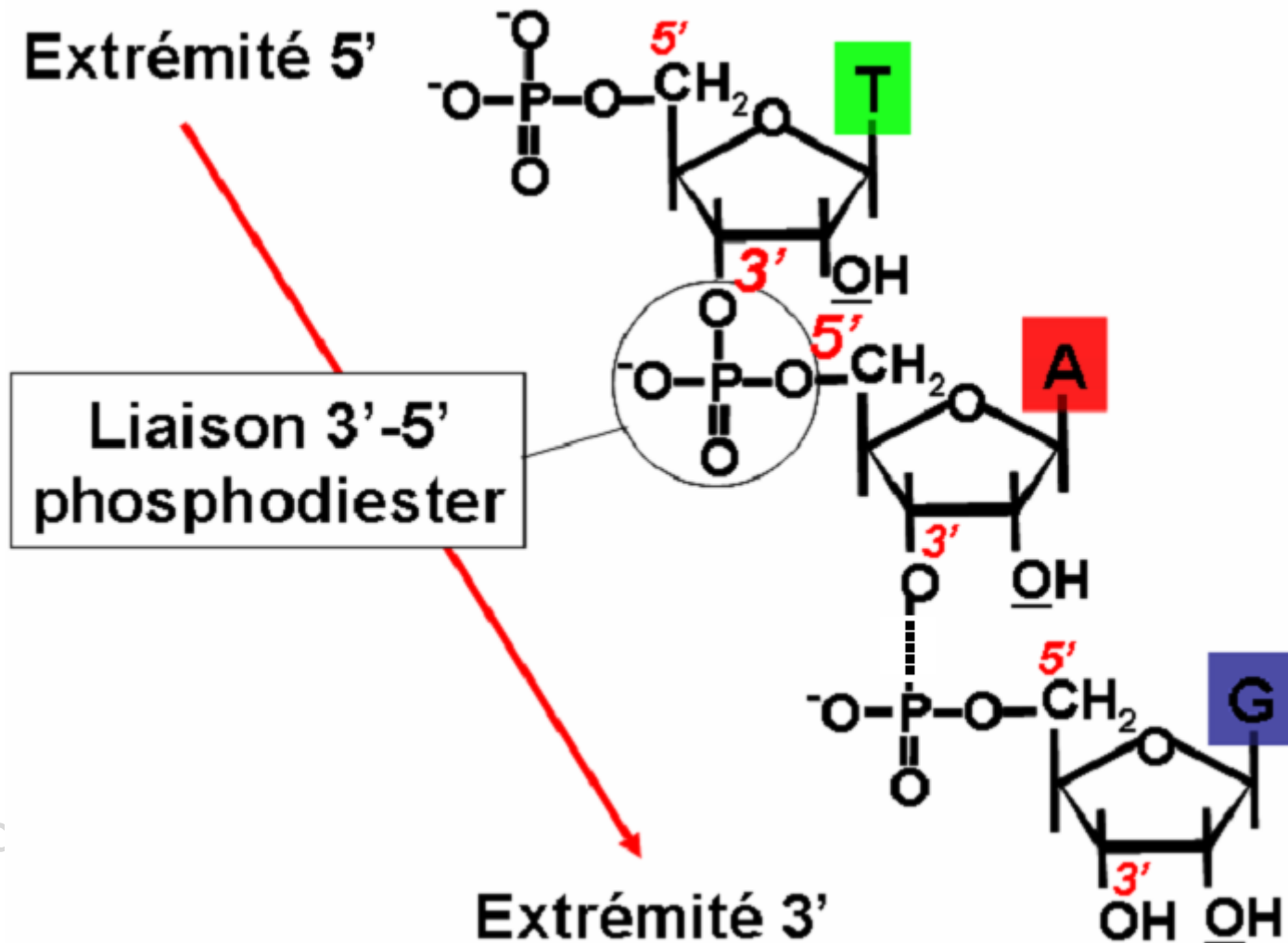
- Polymères de nucléotides

= Base azotée, un sucre (pentose) et groupe phosphate



# Structure primaire des acides nucléiques

- Enchaînement polarisé de nucléotides



# Structure primaire des acides nucléiques

- Nomenclature des nucléosides et nucléotides

Bases azotées	Nucléosides	Nucléotides
<b>Purines</b>		
Adénine	(d)Adénosine (A)	Acide 5'-(désoxy)adénylique
Guanine	(d)Guanosine (G)	Acide 5'-(désoxy)guanylique
<b>Pyrimidines</b>		
Cytosine	(d)Cytidine (C)	Acide 5'-(désoxy)cytidylique
Thymine	(d)Thymidine (T)	Acide 5'-(désoxy)thymidylique
Uracile	Uridine (U)	Acide 5'-uridylique

# Structure de l'ADN et l'ARN

- **Une structure primaire « identique »**
  - Thymine dans l'ADN / Uracile dans l'ARN
  - Désoxyribose dans l'ADN / Ribose dans l'ARN
- **Une structure secondaire différente**
  - Une molécule d'ADN: deux brins d'ADN associés
  - Une molécule d'ARN: un seul brin

# Structure secondaire de l'ADN

- Les données préliminaires d'autres chercheurs:
  - Chargaff et la composition en bases de l'ADN

Composition en bases de l'ADN d'espèces variées						
Organisme	% des bases dans l'ADN				Ratios	
	A	T	G	C	A/T	G/C
<i>C. elegans</i>	31,2	29,1	19,3	20,5	1,07	0,96
<i>Drosophile</i>	27,3	27,6	22,5	22,5	0,99	1,00
<i>Souris</i>	29,2	29,4	21,7	19,7	0,99	1,10
<i>Homme</i>	30,7	31,2	19,3	18,8	0,98	1,03

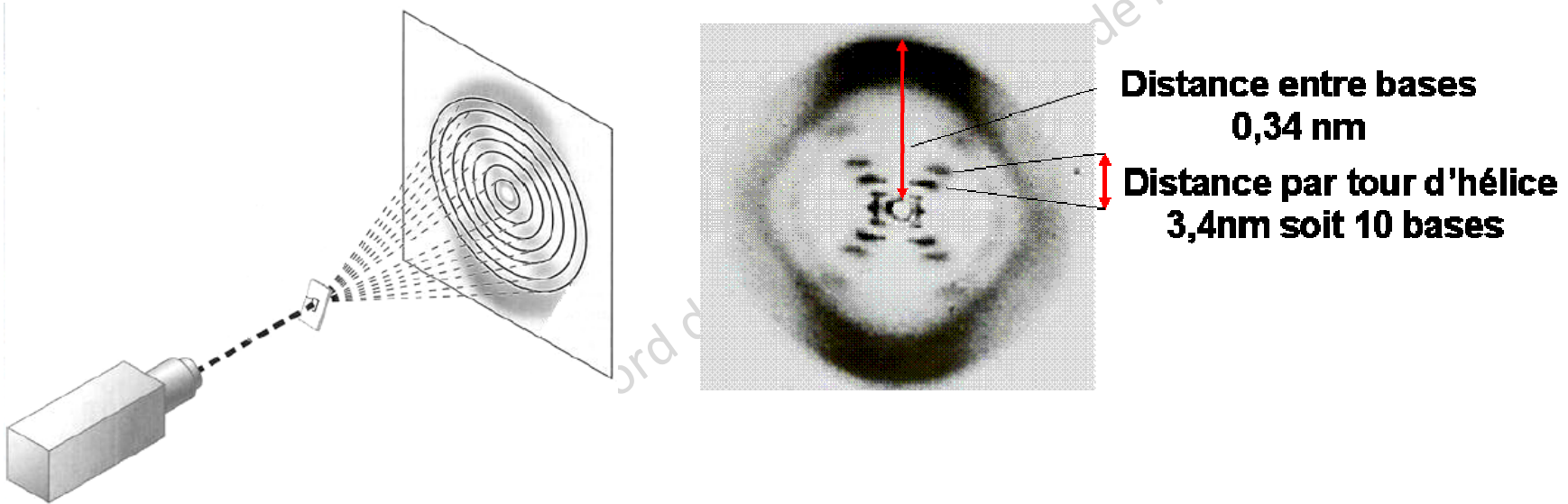
Autant d'adénine que de thymine ( $A = T$  et  $A/T = 1$ )

Autant de guanine que de cytosine ( $G = C$  et  $G/C = 1$ )

Le rapport  $(A+T) / (G+C)$  varie entre espèces.

# Structure secondaire de l'ADN

- Les données préliminaires d'autres chercheurs:
  - Franklin: la diffraction des rayons X par l'ADN



- L'ADN a la structure d'une **hélice** de 2nm de diamètre
- Le squelette sucre-phosphate est à l'extérieur de l'hélice et les bases à l'intérieur
- Combien de brins d'ADN forment cette hélice ?

# Structure secondaire de l'ADN

- **L'idée originale de Watson et Crick (1953):**

- L'hélice est constitué de **deux brins d'ADN**
- Chaque nucléotide d'un brin est associé à un nucléotide de l'autre brin selon le **principe de complémentarité des bases**:
- D'après le diamètre de l'hélice et les ratios de Chargaff
  - Une **purine** (A ou G) doit s'associer à une **pyrimidine** (T ou C)
  - **L'adénine** s'apparie à **la thymine** et **la guanine** s'apparie à **la cytosine** par l'intermédiaire de **liaisons hydrogène**

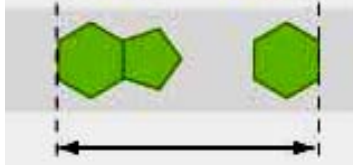
**Purine-purine**



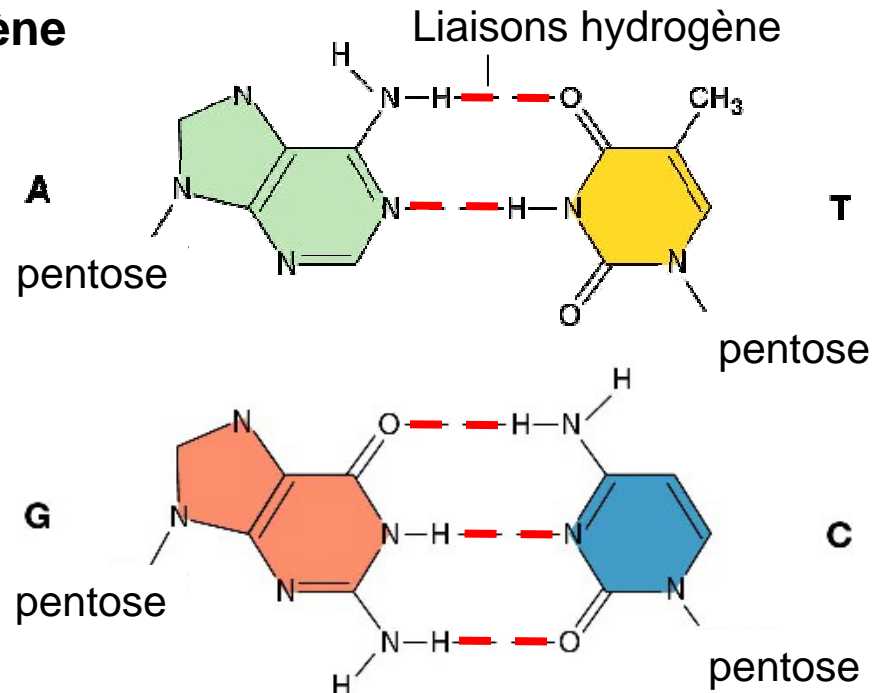
**Pyrimidine-pyrimidine**



**Purine- pyrimidine**

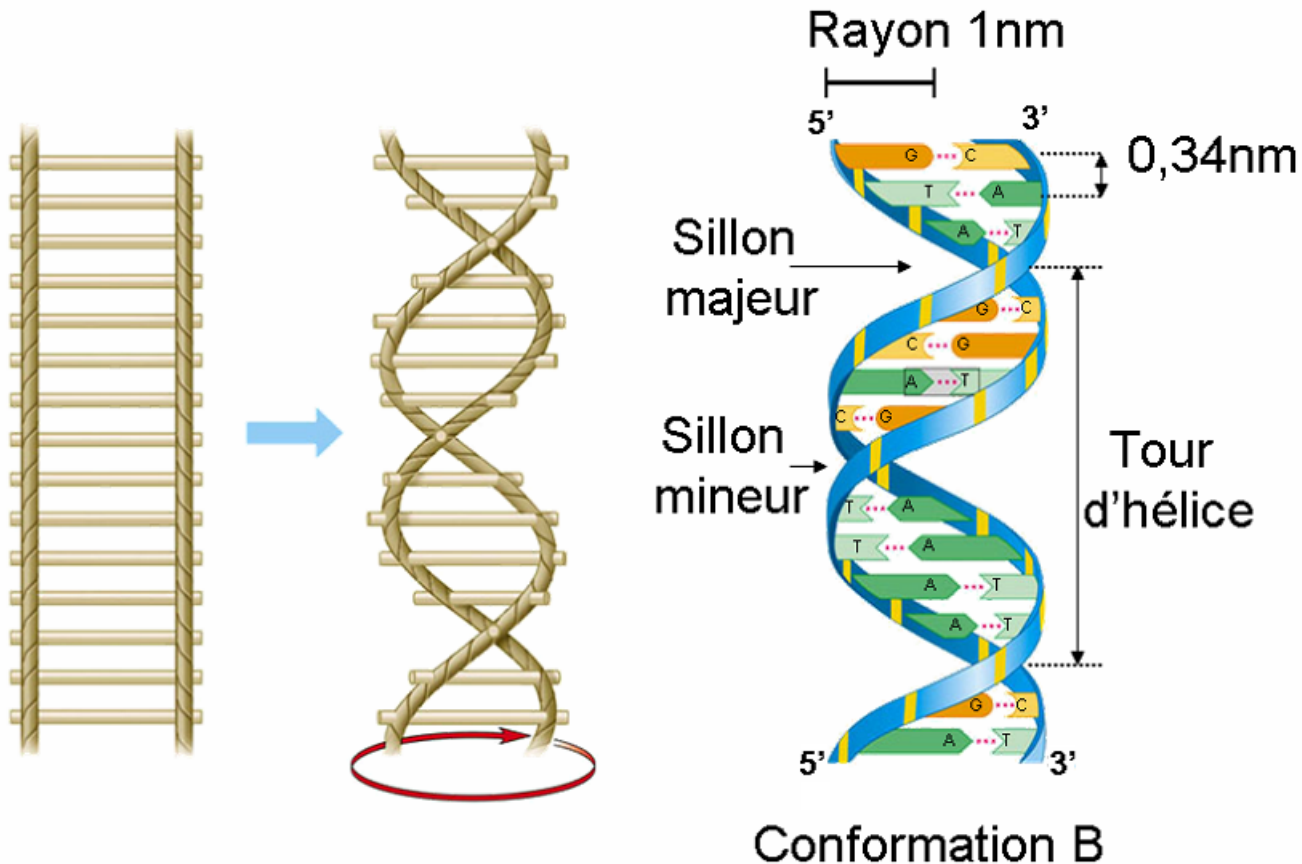


**2nm Diamètre**



# Structure secondaire de l'ADN

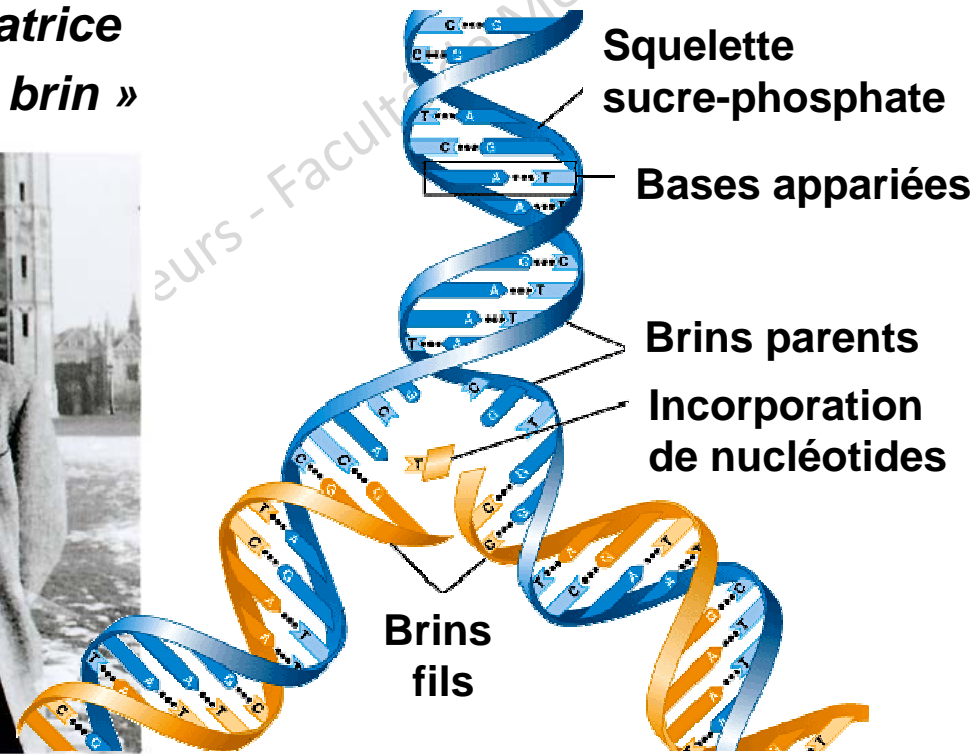
- L'idée originale de Watson et Crick (1953):
  - Deux brins d'ADN forment une double hélice: hélice droite



# Structure secondaire de l'ADN

- L'idée originale de Watson et Crick (1953):
  - La complémentarité des bases permet sa copie et sa transmission

*« Chaque brin peut servir de matrice pour la synthèse d'un nouveau brin »*

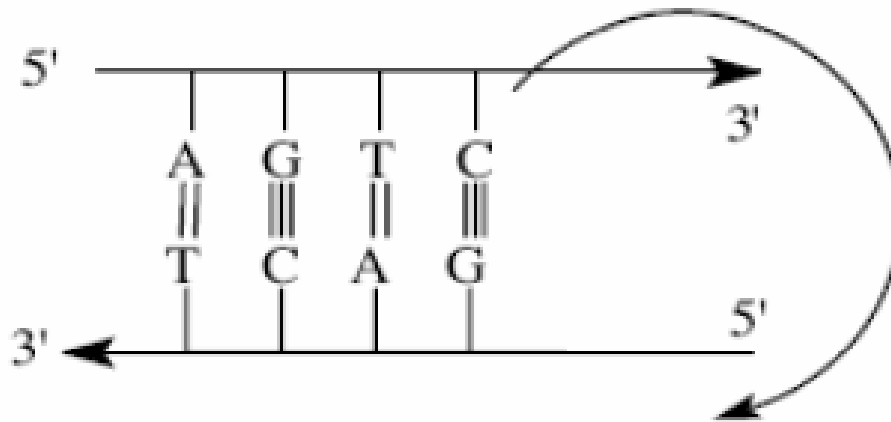


- Découverte de la réplication de l'ADN: 1958

- Arthur Kornberg: L'ADN polymérase crée de l'ADN à partir d'un modèle
- Matthew Meselson, Frank Stahl: La réplication est semi-conservative

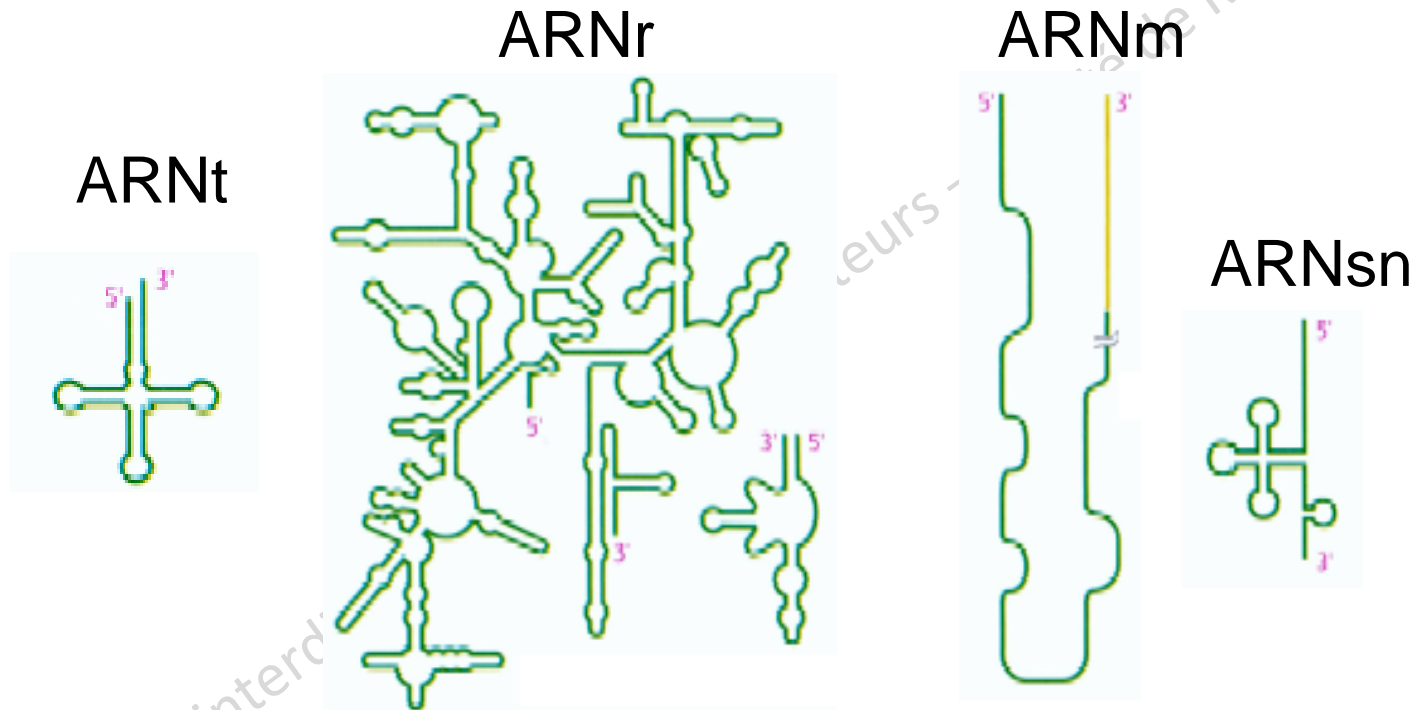
# Structure secondaire de l'ADN (Watson et Crick, 1953)

- **Disposition antiparallèle** des brins de l'hélice
  - L'extrémité 5' d'un brin → Extrémité 3' de l'autre brin
  - Chaque brin: information différente lue dans le sens 5'-3'



# Structure secondaire des ARNs

- Les ARNs restent sous forme simple brin



- Ils se replient et forment diverses structures secondaires par appariement intramoléculaire de bases entre régions complémentaires

# Mentions légales

**L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle.**

**Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.**

**Ce document est interdit à la vente ou à la location par un tiers autre que l'Université de Nice-Sophia Antipolis.**

**La diffusion, la duplication, la mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), la mise en réseau, de tout ou partie de ce document, sont strictement réservées à l'Université de Nice-Sophia Antipolis.**

**L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits aux cours et au tutorat organisés par l'UFR de Médecine de l'Université de Nice-Sophia Antipolis, et non destinée à toute autre utilisation privée ou collective, gratuite ou payante.**