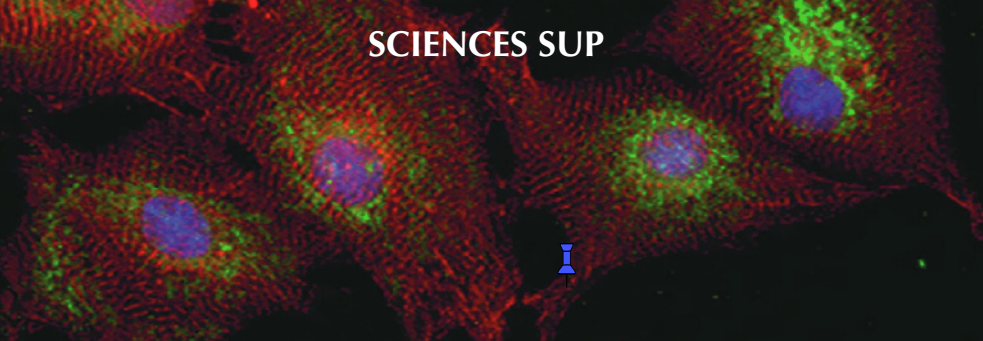




SCIENCES SUP

Aide-mémoire

L1/L2 • PCEM 1 • PH1

AIDE-MÉMOIRE BIOLOGIE ET GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRES

Bernard Swynghedauw

avec la collaboration de Jean-Sébastien Silvestre

DUNOD

AIDE-MÉMOIRE

BIOLOGIE

ET GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRES

Bernard Swynghedauw

Directeur de recherche émérite à l'INSERM (hôpital Lariboisière)

Jean-Sébastien Silvestre

Directeur de recherche à l'INSERM (hôpital Lariboisière)

3^e édition

DUNOD

Les auteurs remercient Ludovic Dénard et Benjamin Peylet
pour leurs précieux conseils.

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

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

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

les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée. Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation de l'auteur, de son éditeur ou du Centre français d'exploitation du

droit de copie (CFC, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).



© Dunod, Paris, 2008, 2000

© Nathan, 1994 pour la 1^{re} édition.

ISBN 978-2-10-053798-3

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

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

Table des matières

CHAPITRE 1 • INTRODUCTION	3
CHAPITRE 2 • RAPPEL HISTORIQUE	7
2.1 Avant le milieu du XIX ^e siècle	8
2.2 1855-1865	9
2.3 La filiation	10
CHAPITRE 3 • DONNÉES DE BASE ET SÉMANTIQUE ÉLÉMENTAIRE	15
3.1 Les unités du vivant	15
3.2 Structure de l'appareil génétique	20
3.3 Les grands mécanismes	43
CHAPITRE 4 • VARIABILITÉ GÉNOTYPIQUE ET VARIABILITÉ PHÉNOTYPIQUE	71
4.1 Variabilité du génome	71
4.2 Variabilité du phénotype	86
4.3 Conséquences de la variabilité	88

CHAPITRE 5 • TECHNIQUES ET BIOTECHNOLOGIES	99
5.1 Quelques outils de base	99
5.2 Analyses globalisées du génome et de son expression	119
5.3 Transferts géniques	127
CHAPITRE 6 • QUELQUES APPLICATIONS	139
6.1 Génétique médicale	139
6.2 Pharmacogénétique et pharmacogénomique	152
6.3 Empreintes génétiques en Biométrie	155
RÉFÉRENCES	158
7.1 Livres ou Traités	158
7.2 Références citées	159
ADDENDA	161
INDEX	167

► Note

Les gènes sont en italiques, comme c'est la règle, par contre « *les mots anglais sont en italique entre guillemets* ». On peut indifféremment écrire « des ARNs », « des ADN » comme le font les anglophones (« *RNAs, DNAs* ») ou « des ARN », « des ADN » puisqu'en français beaucoup n'admettent pas de pluriel sur les abréviations. « Des ARN », « des ADN » a été choisi, bien que ce choix puisse être contesté.

Chapitre 1

Introduction

« Biologie moléculaire » est un terme consacré par l'usage. *Stricto sensu*, « biologie moléculaire » devrait inclure tous les aspects moléculaires des études portant sur la vie. Il en va en pratique un peu différemment et l'on entend par là tout ce qui concerne les gènes, les produits des gènes, les aspects moléculaires de l'hérédité, c'est dire que « génétique moléculaire » (Clark 2005) ou « génomique » (Gibson 2004) seraient à la limite plus appropriés. La biologie moléculaire comprend aussi, et depuis peu, tout ce qui concerne les techniques dérivées de l'étude et de l'analyse de l'ensemble du génome, c'est-à-dire la génomique. D'une manière générale, la génomique inclut l'étude de la structure, du contenu et de l'évolution du génome, et recouvre de fait la génétique moléculaire, mais en pratique « génomique » recouvre également tout ce qui concerne l'expression génique aussi bien au niveau des ARN messagers (le transcriptome) qu'à celui des protéines (la protéomique), et de leur fonction (le physiome). Le point commun à toutes ces techniques est qu'elles mesurent la totalité des gènes exprimés ou

des protéines, et pas seulement quelques éléments sélectionnés *a priori*, comme c'était le cas jusqu'à maintenant. La métabolomique met potentiellement en évidence les effets nets des réactions enzymatiques en mesurant les produits (Gibson 2004). L'étape finale (pour l'instant) est la mise au point d'un outil permettant d'intégrer l'ensemble de ces données dans des réseaux interconnectés. Comme on le voit la définition est vaste et très empirique, surtout si on la compare par exemple aux définitions beaucoup moins ambiguës qui sont celles de la biologie cellulaire et de la biochimie.

Ce qui définit peut-être le mieux la biologie moléculaire telle qu'on la pratique actuellement, c'est qu'elle permet de mieux considérer la vie comme ce qu'elle est fondamentalement c'est-à-dire un processus unique, commun aux plantes, aux bactéries, aux insectes et aux animaux, ayant un ancêtre commun et que l'incroyable panoplie de techniques diverses qui constitue actuellement la Biotechnologie s'applique à toutes les formes de la vie (Clark 2005). C'est dire que l'Évolution, au sens darwinien du terme, doit toujours rester au cœur de la réflexion biologique (Darwin 1859, Ridley 2004, Stearns 2005).

Après un rappel historique, ce livre comportera quatre parties : structure et la fonction de l'ADN, données concernant le polymorphisme génotypique et phénotypique, en y incluant les bases de l'évolution, les principales biotechnologies et, pour finir, un certain nombre d'exemples issus de la génétique médicale, de la pharmacogénétique et de la biologie médicale. Les termes anglais figurent partout où ils ont semblé nécessaires, car en pratique l'étudiant et le chercheur les rencontreront tous les jours dans leurs lectures; les traductions ne sont souvent pas rentrées dans les mœurs.

Je souhaite par cet aide-mémoire venir en aide aux seniors, cultivés, désireux d'avoir une idée rapide de la révolution contemporaine en biologie, et aider les plus jeunes à se situer par rapport aux deux révolutions scientifiques majeures contemporaines, la biologie moléculaire et l'informatique, la première étant d'ailleurs très dépendante de la seconde. Il n'y a pas de livre de ce type qui ne reflète l'expérience professionnelle de l'auteur, le présent ouvrage ne fait pas exception à la

règle, et le lecteur ne sera pas étonné de le voir illustré par des exemples pris surtout chez l'homme et en cardiologie.

Résumer l'essentiel de la biologie moléculaire en quelques pages était relativement facile il y a quelques années, les connaissances en biologie ont pris en ce moment une croissance exponentielle qui impose des choix, voire de véritables paris sur l'avenir. La biologie moléculaire et la génétique sont des disciplines en plein développement, presque chaque année apparaissent de nouvelles techniques, certaines représentent des avancées si considérables qu'elles rendent caduques les techniques encore routinières l'année d'avant. Nous avons tenu compte de ces avancées (exemple « *genome-wide association* », Ch. 5.2.).

L'avenir de la discipline et les sources d'emploi pour le jeune Docteur ès sciences sont certes dans l'enseignement et la recherche publique, mais surtout dans les applications, qu'il s'agisse des biotechnologies, de la Recherche/Développement (R/D) voire du marketing. Les biotechnologies offrent des possibilités immenses en R/D dans l'industrie pharmaceutique —mais aussi dans la quête de nouveaux biomarqueurs, dans la recherche biométrique, agronomique et dans l'industrie alimentaire. Il ne faut pas oublier, voire mépriser le marketing, ce secteur est souvent demandeur de scientifiques formés et à l'esprit ouvert. Ayant été confronté à ce problème pendant toute ma carrière, l'avenir concret du jeune scientifique ou du jeune médecin est une arrière-pensée, très terre à terre, qui fut un fil conducteur durant toute la rédaction de ce petit aide-mémoire.

Chapitre 2

Rappel historique

La révolution biologique à laquelle nous assistons n'aurait bien évidemment pas été possible sans l'ensemble du mouvement scientifique et technologique –à la limite, on pourrait dire que l'invention de l'imprimerie par Gutenberg ou celle de l'électricité ont été décisives –mais on peut être plus précis. Les racines de la biologie contemporaine deviennent identifiables au milieu du XIX^e siècle. Quatre noms ont été décisifs, chacun d'eux symbolisant une des idées-piliers de la biologie contemporaine : Charles Darwin et la théorie de l'évolution, Gregor Mendel et les lois de l'hérédité, Claude Bernard qui fit de la physiologie une science expérimentale, enfin Louis Pasteur et la microbiologie, outil premier des biotechnologies. Le milieu du XIX^e siècle n'a, bien entendu, pas été une période décisive qu'en biologie, il l'a été aussi dans presque toutes les autres sciences exactes, mais les racines ont bien commencé à pousser à cette époque et il y a bien, en biologie, aux environs de 1855-1865, un avant et un après.