

mini manuel

Génétique

Cours + QCM/QROC

6^e édition

Raymond Julien

Professeur émérite à l'université de Limoges

Sébastien Arico

Spécialiste en biotechnologies

DUNOD

Directeur d'ouvrage
Raymond Julien

Illustrations
Sébastien Arico

© Dunod, 2007, 2011, 2013, 2015, 2017, 2022

11, rue Paul Bert, 92240 Malakoff
www.dunod.com

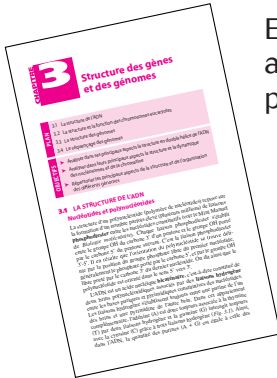
ISBN 978-2-10-084134-9

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.

Comment utiliser le Mini Manuel

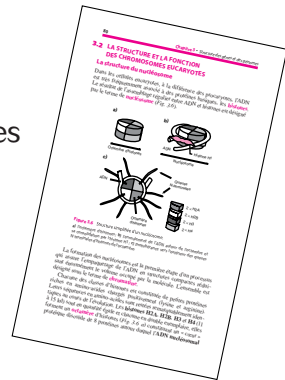
La page d'entrée de chapitre



Elle donne le plan du cours, ainsi qu'un rappel des objectifs pédagogiques du chapitre

Le cours

Le cours, concis et structuré, expose les notions importantes du programme



Les rubriques



Une erreur à éviter



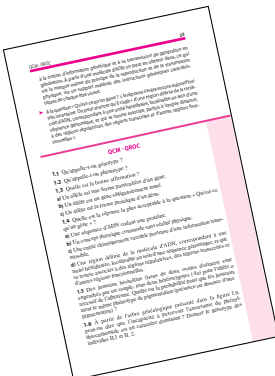
Un peu de méthode



Un exemple pour comprendre



Les points clés à retenir



Les exercices, QCM ou QROC

Ils sont proposés en fin de chapitre, pour se tester tout au long de l'année. Les solutions aux exercices, ainsi que le glossaire, auquel renvoient les termes en rose dans l'ouvrage, sont proposés en complément en ligne sur la page du livre, sur le site www.dunod.com

Table des matières

1	Éléments de génétique mendélienne	1
1.1	La démarche de Gregor Mendel	1
	Le modèle 3:1	2
	Le modèle 9:3:3:1	4
	Vérification expérimentale des deux modèles par le croisement test	5
	Méthode de calcul des rapports génétiques dans les hybrides	6
1.2	Le modèle 3:1 chez l'Homme	8
	La phénylcétonurie	8
	La perception de l'amertume par l'Homme et les grands singes	12
1.3	Dominance et récessivité, multiallélisme	13
	Aspects généraux	13
	Les groupes ABH(O) sanguins et tissulaires humains	15
1.4	Allèles létaux	18
1.5	Actualité du concept de gène	18
	Un concept historique	18
	Un concept dynamique	20
	Points clés	22
	QCM - QROC	23
2	Mutations et sélection	25
2.1	Origine des mutations	25
	Les mutations liées à des erreurs de duplication de l'ADN	27

Mutants ou variants : à propos du coronavirus SARS-CoV-2	28
Les mutations provoquées par des agents mutagènes	30
2.2 Les différents types de mutations modifiant ou non la fonction	35
Les mutations géniques	35
Les mutations chromosomiques : amplifications, délétions, translocations, inversions, perte d'hétérozygotie	37
Les mutations perte ou gain de fonction	39
Autres types de mutations : phénotypiques, biochimiques et conditionnelles	39
Nomenclature	40
2.3 La notion de paramutation	40
2.4 Effets des mutations	42
Effets défavorables	42
Effets favorables	42
2.5 La notion de sélection	43
La sélection naturelle	43
La sélection artificielle	51
Relations entre sélection et variation génétique	52
2.6 La distinction entre phénotype et génotype	53
2.7 Liaison génétique et déséquilibre de liaison	54
Liaison génétique et sélection	54
Liaison génétique entre deux caractères présents dans une famille humaine	55
Le déséquilibre de liaison mesure une distribution non aléatoire de marqueurs génétiques	56
2.8 Héritéité et héritabilité	59
La relation entre gènes et environnement	60
La génétique quantitative	60
Paramètres statistiques fréquemment utilisés en génétique quantitative	61

Points clés	62
QCM - QROC	64
3 Structure des gènes et des génomes	67
3.1 La structure de l'ADN	67
Nucléotides et polynucléotides	67
La double hélice	70
3.2 La structure et la fonction des chromosomes eucaryotes	74
La structure du nucléosome	74
La structure et le remodelage de la chromatine	76
La structure des chromosomes au cours du cycle cellulaire	76
3.3 La structure des génomes	78
Qu'est-ce qu'un génome ?	78
La taille des génomes	79
Les génomes viraux	80
Les génomes procaryotes	80
Les génomes eucaryotes	80
Les génomes d'organites	82
3.4 Le séquençage des génomes	82
Fragmenter puis assembler	82
Le séquençage « historique » du génome humain	83
Points clés	94
QCM - QROC	95
4 Introduction à la génétique des micro-organismes	97
4.1 Génétique bactérienne	98
Mutants bactériens	98
Conjugaison bactérienne	99
La transformation bactérienne	107
Les mutants bactériens résistants aux antibiotiques	110

4.2 La microbiologie des populations bactériennes	114
Le microbiote intestinal	115
Le microbiote vaginal	115
Le microbiote de la peau	115
Les microbiotes animaux	116
Les microbiotes végétaux	116
Les biofilms bactériens	117
4.3 Génétique des bactériophages	118
Le cycle biologique des bactériophages	118
La lysogénie	119
La transduction	120
4.4 Génétique de la levure	124
Les groupes de complémentation et dénombrement des gènes	125
Invalidation de gènes chez la levure	127
Les levures eucaryotes modèles et outils	127
4.5 Micro-organismes et génie génétique	129
Les protéines recombinantes	129
L'ARN messager, un vaccin génétique	131
Points clés	134
QCM - QROC	136
 5 Expression des gènes et des génomes	 139
5.1 Expression des gènes : la transcription de l'ADN	139
Les protéines nécessaires à la transcription	139
L'exemple historique de l'opéron lactose de <i>E. Coli</i>	141
Une même protéine régulatrice peut être répressive ou activatrice	143
Les isolateurs eucaryotes	144
La régulation transcriptionnelle à l'échelle de la chromatine	147

5.2 Expression des gènes : l'épissage alternatif des transcrits	147
Gènes morcelés et épissage des transcrits	147
Épissage alternatif et régulation	149
5.3 Expression des gènes : régulation traductionnelle	151
5.4 Régulations épigénétiques de l'expression des gènes	153
Modifications biochimiques des histones et de l'ADN : l'épigénomique	153
Génétique et épigénétique des jumeaux monozygotiques	154
Modifications post-transcriptionnelles des transcrits par « éditing »	155
Empreintes parentales	155
À propos de l'origine des empreintes parentales	158
5.5 Les réseaux de régulation de l'expression des gènes	159
Analyse de l'expression à l'échelle des génomes : les outils de la génomique	159
Les notions de hiérarchie et de réseaux de gènes	163
Autres « omiques »	165
5.6 La génomique en santé humaine et pour la sélection animale	165
La génomique en santé humaine	165
La génomique pour la sélection animale	170
Points clés	174
QCM - QROC	176
6 Transmission et hérédité	179
6.1 Les divisions cellulaires	179
La mitose	179
La méiose	181
La recombinaison méiotique	181

6.2 Liaison génétique et cartographie	188
Fréquence de recombinaison intrachromosomique et distance génétique	189
Comment cartographier plus de deux gènes liés	189
La notion d'interférence entre crossing-over	193
6.3 Cartographie des centromères et analyse des tétrades linéaires	194
Inversion chromosomique et cartographie	195
6.4 Cytogénétique et assignation chromosomique	197
6.5 Analyse de la liaison génétique et test du chi-deux ou χ^2	199
6.6 Héritéité liée au sexe	201
Déterminisme du sexe	202
Héritéité liée au chromosome X	202
Les caractères influencés par le sexe	204
Les caractères limités à un sexe	205
6.7 Transmission de transgènes	205
Les souris transgéniques « knock out » et « knock in »	205
Un nouvel outil d'ingénierie des génomes : le système CRISPR-Cas 9	209
6.8 Dérives aux lois de Mendel dans la transmission des caractères	211
L'épistasie	211
Les gènes suppresseurs	213
Points clés	214
QCM - QROC	216

7 Génétique de l'évolution et du développement des organismes	221
7.1 Génétique de l'évolution	221
Macro et microévolution : aperçu général et définitions	222
Les racines d'une nouvelle discipline : l'évo-dévo	223

7.2	Une brève histoire de l'origine des gènes	224
	L'ARN a-t-il précédé l'ADN comme support moléculaire de l'hérédité ?	224
	Origine des introns et des exons, structure des gènes et évolution	225
7.3	La boîte à outils génétiques du développement	226
	Les gènes du développement	228
	Le modèle historique de la drosophile	231
7.4	D'où vient la nouveauté en matière de développement ?	235
	L'évolution de l'expression génique	236
	La régulation en <i>cis</i> et en <i>trans</i> de l'expression génique	236
	Estimation simplifiée de la taille moyenne des sites régulateurs mutables pour un gène standard	238
	Modifications épigénétiques de l'expression génique	241
	Une évolution de type lamarckien est-elle possible ?	241
	Points clés	244
	QCM - QROC	245
8	Génétique des populations	247
8.1	Calculs des fréquences génotypiques et alléliques	248
8.2	Le modèle de Hardy-Weinberg	250
	Conditions requises pour l'application du modèle	250
	Généralisation du modèle de Hardy-Weinberg	251
	Mise en évidence de la relation entre équilibre allélique et équilibre génotypique	253
8.3	Applications aux allèles rares	254
8.4	Parenté et coefficient de consanguinité	256
8.5	Modélisation de la sélection naturelle	258
8.6	Une génétique moléculaire des populations	261
	Préambule	261

Séquençage génomique de populations et identification de variants à l'échelle d'un pays	262
Les études d'associations des génomes et des phénotypes	263
Quelques définitions pour comprendre le point précédent	264
Comprendre l'architecture des traits complexes	265
Points clés	268
QCM - QROC	269
Index	271

Glossaire

Réponses aux exercices



Éléments de génétique mendélienne

PLAN

- 1.1 La démarche de Gregor Mendel
- 1.2 Le modèle 3:1 chez l'Homme
- 1.3 Dominance et récessivité, multiallélisme
- 1.4 Allèles létaux
- 1.5 Actualité du concept de gène

OBJECTIFS

- Réviser les éléments de base de l'analyse mendélienne
- Approfondir la notion de caractère héréditaire
- Examiner la relation entre génotype et phénotype
- Réfléchir à la notion de gène

1.1 LA DÉMARCHE DE GREGOR MENDEL

Dans le mémoire publié par Gregor Mendel en 1866, on ne trouve aucune référence aux gènes ou à la génétique, deux mots qui n'apparaissent qu'en 1905. Pas de référence non plus aux chromosomes, qui n'ont pas encore été observés, ni d'ailleurs à l'hérédité. Pourtant, l'intérêt fondateur du travail de Gregor Mendel, est d'avoir abordé l'étude de la variation des caractères entre parents et descendants, en limitant le nombre des caractères, en choisissant un modèle biologique peu sensible aux conditions de l'environnement, et surtout en adoptant une démarche d'analyse quantitative simple, consistant à compter à chaque génération les individus qui présentent le caractère sélectionné par l'expérimentateur. Gregor Mendel mit ainsi en lumière par ces choix, l'existence d'une sorte d'algèbre capable de prédire la distribution des caractéristiques d'un individu en révélant l'existence de causes cachées, conservées dans les cellules sexuelles et transmissibles à la génération suivante selon une combinatoire statistiquement invariable.

Redécouvert au début du xx^e siècle après 40 ans d'oubli, le travail de Gregor Mendel suscita immédiatement un engouement extraordinaire. La première tâche fut de tester et de clarifier les trois principes ou « lois » de Mendel : la « loi » de dominance (qu'il n'avait

pas formulée !), la « loi » de disjonction des caractères et la « loi » de ségrégation indépendante des caractères. En raison de nombreuses exceptions, la loi de dominance fut très vite abandonnée, celle de la ségrégation indépendante contestée (il faut que les caractères soient portés par des chromosomes séparés) et celle de disjonction (« loi de pureté des gamètes »), la seule réellement universelle, rencontra certaines exceptions. La plupart de celles-ci s'expliquent par des mécanismes particuliers n'affectant pas fondamentalement la règle. C'est le cas de l'épistasie (voir page 211) ou altération de l'expression d'un gène par un autre gène ; c'est le cas aussi des allèles multiples, des « polygènes » (différents gènes sont susceptibles de modifier l'expression quantitative d'un même caractère, voir *chapitre 8*). Tous ces phénomènes ont finalement renforcé le modèle de Mendel, car ils n'affectaient que l'expression des gènes, non les règles de transmission.

Le modèle 3:1

Les lignées parentales sont pures. Croisés entre eux, les individus de chaque lignée transmettent à leurs descendants des caractères homogènes et exclusifs. Les lignées sélectionnées par Gregor Mendel diffèrent chez les parents pour un seul caractère. Il observe et dénombre les deux phénotypes parentaux sur chaque individu de la descendance de première génération (F1, filiation de 1^{re} génération) obtenue par croisement des parents et sur la descendance de deuxième génération (F2) obtenue par croisement des individus F1 entre eux (*Tableau 1.1*).

TABLEAU 1.1 RÉSULTATS OBTENUS PAR GREGOR MENDEL DANS LES CROISEMENTS DE LIGNÉES PURES DE POIS DIFFÉRANT PAR UN CARACTÈRE.

Phénotypes parentaux en croisement	Phénotype de F1	Phénotype de F2	Rapport des 2 phénotypes de F2
Graines lisses × ridées	100 % lisses	5 474 lisses 1 850 ridées	2,96:1
Graines jaunes × vertes	100 % jaunes	6 022 jaunes 2 001 vertes	3,01:1
Pétales violets × blancs	100 % violets	705 violets 224 blancs	3,15:1
Gousses jaunes × vertes	100 % vertes	428 vertes 152 jaunes	2,82:1
Fleurs axiales × terminales	100 % axiales	651 axiales 207 terminales	3,14:1

Chez les individus F1, l'un des deux **phénotypes** parentaux est dominant et observable, l'autre est récessif et caché. Cependant tous les individus F1 possèdent potentiellement la capacité d'engendrer les deux phénotypes puisque le phénotype récessif réapparaît à la génération F2 et représente le quart des « individus » (rapport des phénotypes F2 proche de 3:1). Par l'examen des individus de la génération F3, obtenue par autofécondation des individus F2, Gregor Mendel révèle que les individus F2 se distribuent en réalité selon un rapport génotypique 1:2:1. Autrement dit chaque plante F1 possède une paire de gènes pour un caractère phénotypique : l'un des gènes est responsable du phénotype dominant, l'autre du phénotype récessif. Les deux gènes se distribuent à la méiose dans les gamètes mâle et femelle de sorte que chaque gamète ne possède qu'un des deux gènes parentaux. Au moment de la reproduction, la formation de l'œuf par la fusion des gamètes produit un descendant avec une paire de gènes reconstituée aléatoirement.

Un gène peut exister sous différentes formes dénommées **allèles** (ou allélomorphes, formes alternatives). Un individu, né de la fusion des gamètes (ovule et spermatozoïde), reçoit deux lots de gènes « équivalents » formant un seul ensemble de **gènes appariés** (paires de gènes). On doit dire en réalité paire d'allèles. En effet, chaque gène (nommé par exemple : « *G* ») se trouve représenté chez cet individu sous la forme de deux allèles, l'un maternel, l'autre paternel. Les allèles ainsi réunis peuvent être identiques ou différents. Lorsqu'ils sont identiques l'individu sera dit « **homozygote** » (*GG* ou *gg*) et lorsqu'ils diffèrent, il sera dit « **hétérozygote** » (*Gg*). L'un des deux allèles du gène peut l'emporter sur l'autre dans son expression (l'allèle *G* est dit dominant sur l'allèle *g*, dit récessif). On parlera d'homozygote dominant (*GG*) ou d'homozygote récessif (*gg*) lorsque les 2 allèles sont identiques. Chaque individu possède une formule génétique appelée **génotype** qui regroupe 2 allèles parmi tous les allèles de ce gène présents dans l'espèce. On dira par exemple que *GG* et *Gg* sont deux génotypes distincts, alors que les phénotypes sont généralement similaires puisque *G* domine sur *g*. Le génotype de tout individu possédant deux allèles du gène « *G* » aura au choix la formule *GG* ou *Gg* ou *gg*. On voit ici que gène et allèle sont deux termes associés dans une relation proche de celle qui réunit par exemple les termes genre et espèce. Un genre peut avoir de nombreuses espèces, et une espèce appartient à un genre. Un gène peut avoir de nombreux allèles, et un allèle se rapporte toujours à un gène. À l'échelle moléculaire, la compréhension des deux termes s'avère finalement plus simple. Puisqu'un gène est une séquence en bases de l'ADN, dotée d'une fonction, toute séquence modifiée, même sur une seule base, altérant ou non la fonction, doit être considérée comme un allèle. Ainsi,