

Maxi
 **Fiches**

2^e édition

Génétique

En 82 fiches

JEAN-LOUIS SERRE
LOUISE BLOTTIÈRE

DUNOD

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

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, 2013, 2017
11 rue Paul Bert
92240 Malakoff
ISBN 978-2-10-076161-6

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

Avant-propos	VIII
1 La génétique est une science de la Nature	2
2 La naissance de la génétique	4
3 La naissance du gène	6
4 Les organismes modèles de la génétique	8
5 Ploïdie, génome et chromosomes	10
6 La mitose et la méiose	12
7 Chromosomes et caryotype	14
8 Méiose et conception dans le genre humain	16
9 Les aneuploïdies par non-disjonction	18
10 Les aneuploïdies par disjonction prématurée	20
11 Polyploïdies et mosaïques cellulaires	22
12 Quelques types d'anomalies de structure chromosomique	24
13 La structure du gène	26
14 L'expression du gène	28
15 Les mutations du gène et de l'information génétique	32
16 Les mutations de perte ou de gain de fonction d'un gène	34
17 Les maladies à triplets	36
18 Dominance ou récessivité d'une perte de fonction d'un gène	38
19 Dominance ou récessivité d'un gain de fonction d'un gène	40
20 Les empreintes génétiques	42
21 L'analyse génétique d'un mutant : principes et vocabulaire	44
22 Le test de ségrégation 2-2	46
23 La levure : cycle vital et techniques de cultures	48
24 La sélection de mutants du métabolisme chez la levure : principes généraux	52

25	La sélection de mutants du métabolisme chez la levure par gain de fonction phénotypique	54
26	La sélection de mutants du métabolisme chez la levure par perte de fonction phénotypique	56
27	Comment croiser deux souches de levure	58
28	Comment tester un phénotype chez la levure et test de dominance	60
29	Comment obtenir et analyser les produits de la méiose chez la levure	62
30	L'analyse génétique chez la levure	64
31	L'analyse génétique chez la drosophile	66
32	L'analyse génétique par test-cross	68
33	L'analyse génétique des caractères liés au sexe	70
34	Principes théoriques de la recombinaison génétique pour deux gènes physiquement indépendants	72
35	Principes théoriques de la recombinaison génétique pour deux gènes physiquement liés	74
36	Rationnel de l'analyse de la recombinaison génétique	76
37	L'analyse de la recombinaison génétique chez la levure (spores en vrac)	78
38	L'analyse de la recombinaison génétique chez la souris	80
39	L'analyse de la recombinaison génétique chez la drosophile	82
40	Chromosomes polytènes et chromosomes balanceurs chez la drosophile	84
41	Chromosomes polytènes : applications	86
42	Chromosomes balanceurs : applications	88
43	<i>Escherichia coli</i> dans tous ses états	90
44	La cartographie par cinétique de conjugaison interrompue	92
45	La cartographie fine par test trois points	94
46	Le test de dominance chez <i>E. coli</i>	96
47	La complémentation fonctionnelle chez <i>E. coli</i>	98
48	La génétique humaine	100
49	Le mode de transmission autosomique dominant	102
50	Le mode de transmission autosomique récessif	104
51	Le test de ségrégation 2-2 chez l'Homme	106
52	Le mode de transmission lié au chromosome X	108
53	Pénétrance incomplète et expressivité variable	110

54	Les maladies multifactorielles	112
55	Pré et post-réduction	114
56	La distance génétique gène-centromère	116
57	L'analyse de tétrades pour deux gènes physiquement indépendants	118
58	L'analyse de tétrades pour deux gènes physiquement liés	121
59	L'analyse de la recombinaison génétique par analyse de tétrades	124
60	La distance estimée par analyse de tétrades	126
61	Exemple d'analyse de tétrades chez la levure – étape 1	128
62	Exemple d'analyse de tétrades chez la levure – étape 2	130
63	La complémentation fonctionnelle	132
64	Le test de complémentation fonctionnelle chez la levure	134
65	Le test de complémentation fonctionnelle chez la drosophile	136
66	Le test de complémentation fonctionnelle chez l'Homme	138
67	Les révertants phénotypiques – Définition	140
68	Les révertants phénotypiques – Mise en évidence d'un supprimeur	142
69	L'analyse génétique des supprimeurs	144
70	L'analyse fonctionnelle des supprimeurs	146
71	Les supprimeurs informationnels	148
72	Les supprimeurs physiologiques	150
73	Mutagenèse ciblée et génétique inverse	152
74	Génétique inverse – Test d'activité et de dominance	154
75	Génétique inverse – Analyse du ciblage cellulaire	156
76	Génétique inverse et gènes de fusion	158
77	UAS-Gal4 et doubles hybrides	160
78	Les souris KO	162
79	« Omes » & « omiques »	164
80	La diversité génétique des populations	166
81	L'évolution de la diversité génétique des populations	168
82	Fenêtres sur la suite	170
	Glossaire	173
	Index	181

Avant-propos

Notre objectif en proposant cette seconde édition du *Maxi-fiches de génétique* n'a pas varié outre le fait qu'en offrant deux fiches supplémentaires sur la diversité génétique et l'évolution des populations et des espèces, elle constitue désormais un « tour de la génétique en 82 fiches » plus complète que la précédente.

Nous observons aujourd'hui une baisse, variable d'une université à l'autre, du temps consacré à l'enseignement des bases de la génétique et de ses modes de raisonnement au profit de la génomique et de la biologie moléculaire, non seulement parce que, la quantité de connaissances croissant, on tente de bourrer les programmes, aussi parce qu'à tort on imagine ne plus avoir vraiment besoin des concepts et des méthodes qui ont marqué l'origine de la discipline.

Hélas, cette attitude est de même nature que celle qui consiste à supprimer l'enseignement des langues anciennes car elles n'auraient plus d'utilité. Or ce type d'« utilitarisme » est à l'opposé d'un véritable enseignement académique.

Nous ne polémiquerons pas mais cela conforte notre projet de maxi-fiches, comme celui de poursuivre l'offre de l'ouvrage *Génétique – théorie, analyse et ingénierie* (bientôt à sa cinquième édition) car ces deux ouvrages, à des niveaux différents et par des pédagogies adaptées, maintiennent, pour les étudiants et sans doute quelques enseignants, la possibilité d'acquérir ou de conforter ces connaissances de base nécessaires et utiles à la construction d'un savoir vraiment maîtrisé en génétique.

Ce savoir est encore accessible dans de grands manuels universitaires, tous ou presque d'origine anglo-saxonne, mais pour simplifier le travail des étudiants et atteindre notre but, nous avons décidé de choisir, parmi les objets, les phénomènes et les méthodes de référence de la génétique, ceux et celles dont la connaissance et la maîtrise sont incontournables et indispensables pour comprendre tout le reste.

L'ordre des fiches a été pensé pour faciliter l'emploi de l'ouvrage par le lecteur. Après une introduction qui présente la génétique dans un contexte historique et épistémologique, en rappelant des principes qui valent pour toutes les sciences de la Nature et que tout scientifique se doit d'avoir vu et de retenir (fiches 1-4), le lecteur pourra orienter sa lecture :

- en fonction de l'organisme modèle, s'il est concerné par une approche méthodologique spécifique (fiches 43-47 pour la génétique bactérienne, fiches 48-54 pour la génétique humaine) ;
- en fonction de l'échelle d'approche des phénomènes (fiches 5-12 pour l'échelle cellulaire et chromosomique avec la méiose et ses dysfonctionnements ; fiches 13-20 pour l'échelle moléculaire avec la biologie moléculaire du gène ; fiches 81 et 82 pour l'échelle de la population ou de l'espèce) ;
- en fonction du niveau du cursus concerné :
 - L1 ou L2 pour les bases de l'analyse génétique (fiches 21-42 sur la sélection et l'analyse des mutants ; fiches 63-66 sur l'analyse fonctionnelle des mutants par le test de complémentation) ;

- L2 ou L3 pour une approche plus approfondie (fiches 55-62 avec l'analyse de tétrades ; fiches 67-72 avec l'étude des révertants phénotypiques et des supprimeurs) ;
- L3 ou M1 pour faire la jonction avec la suite du cursus licence (fiches 73-80 avec la construction de mutants et la génétique inverse).

Jean-Louis Serre : Depuis toujours, je répète aux étudiants qu'en génétique, comme en géométrie, « *il suffit de comprendre pour savoir* ». Aussi, les fiches que les étudiants se font pour réviser ne sont nullement une garantie de réussite si leur but est d'apprendre sans avoir au préalable compris.

Or la génétique est constituée d'un ensemble de représentations mentales d'objets ou de phénomènes difficiles à exposer pour l'enseignant ou à comprendre pour l'étudiant sans une matérialisation sous la forme d'une illustration claire et didactique.

Ce fut l'une des conclusions à laquelle nous aboutîmes, Louise Blottière et moi-même quand, il y a quelques années déjà, en L1, elle préparait un exposé sur le diagnostic prénatal, puis quand elle vint enseigner la génétique, en TD, à Versailles, durant sa thèse.

Il se trouve que ses études en génétique puis sa carrière professionnelle dans l'édition et l'infographie faisaient d'elle la meilleure co-auteure possible pour exposer et illustrer, sur chaque fiche de deux pages, un principe et son application, et offrir ainsi un tour de la génétique en 82 fiches.

Jean-Louis Serre est professeur émérite à l'université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines. Son domaine de recherche concernait la physio-pathologie des maladies génétiques et la génétique des populations humaines, notamment l'estimation et l'approche génomique de la consanguinité. Il est à l'origine du master professionnel par apprentissage qui forme des coordinateurs de recherche dans le domaine de la santé ou coordinateur de recherche clinique.

Louise Blottière : Oui, en génétique, « *il suffit de comprendre pour savoir* » et j'ajouterais qu'il suffit de visualiser pour comprendre.

Mitose et méiose deviennent limpides dès que l'on parvient à se figurer la valse des chromosomes. Les tests de ségrégation sont un jeu d'enfant dès lors que l'on se représente les pérégrinations des allèles d'une génération à l'autre. Mais sans support visuel, un tel exercice est difficile. C'est pourquoi j'ai accepté avec plaisir la proposition de Jean-Louis Serre d'illustrer ce recueil de fiches et de participer comme co-auteure à sa pédagogie, indispensable pour s'approprier cette intrigante et captivante matière qu'est la génétique. Pour répondre au mieux aux besoins du lecteur, j'ai replongé dans la peau de l'étudiante et de l'enseignante que j'ai été, ai confronté mon expérience à celle de Jean-Louis Serre et de cette concertation sont nés des schémas à la fois aussi proches de la réalité que possible et suffisamment simples pour être facilement restitués sur un tableau noir ou une copie d'examen. À vos crayons !

Ainsi, avec la *Génétique en 82 fiches*, il s'agit de se « bien mettre sur les rails » afin d'être en mesure, pour ceux qui étudient, de suivre plus facilement les cours ou les compléter, et pour ceux qui enseignent, de mieux expliquer ou présenter cette discipline paradoxalement simple et pourtant ressentie comme difficile à saisir et à transmettre.

Louise Blottière, docteur en génétique, est journaliste, illustratrice et traductrice scientifique. Elle participe ainsi de différentes façons à la transmission des connaissances en sciences de la vie, la génétique restant son domaine de prédilection.

1

La génétique est une science de la Nature

Mots clés

Matérialisme philosophique/méthodologique, logique, rationalité

1. LES SCIENCES DE LA NATURE

Les sciences de la Nature regroupent l'astronomie, la physique, la chimie et la biologie, avec leurs extensions ou leurs intersections (astrophysique ou biochimie) ; leur objectif unique est la connaissance de la Nature, c'est-à-dire une compréhension de la structure et du fonctionnement de tous les objets présents dans l'Univers. La place des mathématiques ne sera pas discutée ici.

Les principes méthodologiques et philosophiques des sciences de la Nature sont nés avec la philosophie grecque, et la Renaissance en a hérité par le truchement de la civilisation arabo-islamique. Il faut attendre le siècle des Lumières puis l'époque moderne pour que ces principes se libèrent des contraintes idéologiques ou des confusions, notamment de nature religieuse, qui ont longtemps entravé le développement des sciences de la Nature, principalement de la biologie parce qu'elle implique l'Homme. Voici les principales caractéristiques des sciences de la Nature.

- Elles sont matérialistes dans leur démarche méthodologique. Elles ne sont d'aucun recours dans la dichotomie philosophique entre spiritualisme (primat de l'esprit incréé sur la matière créée) et matérialisme philosophique (primat de la matière incréée sur l'esprit créé). Cette dichotomie relève de la foi, une question qui indiffère la science, ce qui ne signifie aucunement qu'elle n'est pas respectable (dans son sens philosophique « indiffère » n'a aucune connotation péjorative).
- Cette démarche méthodologique matérialiste consiste à postuler que tout phénomène naturel a une cause exclusivement matérielle : elle exclut par principe tout recours à une cause providentielle en considérant qu'un phénomène incompris constitue une « boîte noire » (fiche 3) que la recherche expérimentale et la réflexion théorique finiront par ouvrir pour en découvrir les causes matérielles.
- La démarche méthodologique matérialiste des sciences de la nature est fondée sur des principes intellectuels comme :
 - la logique et la rationalité qui se manifestent par la notion d'« hypothèse de travail » à valider par des démarches expérimentales indépendantes, collectives et reproductibles, et par le principe de parcimonie selon lequel l'hypothèse la plus vraisemblable est celle qui est la plus cohérente vis-à-vis des faits et la plus économe vis-à-vis des incertitudes ;
 - le doute et la rationalité qui admettent le droit individuel à remettre en cause une hypothèse théorique quand l'exercice de la raison et de la logique peut présenter une argumentation cohérente : opposer à celle-ci des arguments d'autorité, notamment de nature religieuse conduit à introduire dans la science un élément qui lui est étranger et qui la pervertit.

- Les sciences de la Nature fondent leurs théories scientifiques sur deux catégories de preuves, la **preuve expérimentale** quand un dispositif peut valider ou invalider une hypothèse (expérimentation génétique) et la « **preuve historique** » quand un ensemble de faits passés et présents sont réunis au sein d'une théorie cohérente et parcimonieuse (théorie de l'évolution, tectonique des plaques, théorie du Big Bang).
- Les sciences de la Nature constituent une sphère publique à l'échelle du monde par leurs théories scientifiques validées auxquelles adhère une communauté de savants, par-delà leurs opinions politiques ou religieuses. Elles fonctionnent donc selon les principes de la « laïcité à la française » qui veut que les croyances soient respectables mais relèvent de la sphère strictement privée et que la science soit un domaine « indifférent » aux croyances philosophiques ou religieuses.
- Ceci explique pourquoi il n'y a aucune contradiction de voir Louis Pasteur, matérialiste et rationaliste au laboratoire en semaine, croyant et pratiquant à la messe le dimanche, ni aucun doute à avoir sur la foi de Gregor Mendel alors même qu'il renonce, contrairement à la quasi-totalité des hybrideurs qui l'ont précédé, à tout recours au principe de création originelle des espèces dans l'interprétation de l'instabilité des hybrides (fiche 2).

2. LA GÉNÉTIQUE NE FAIT PAS EXCEPTION

La génétique est une science de la Nature avec ses principes théoriques, ses méthodologies et ses applications.

- Les principes théoriques d'une Science sont des « représentations mentales » d'objets ou de mécanismes naturels en l'occurrence, pour la génétique, le gène et sa structure moléculaire, ses mécanismes d'expression, la mitose, la méiose et ses dysfonctionnements, la recombinaison génétique par crossing-over, la mutation et ses conséquences phénotypiques (relation génotype-phénotype), etc.
- Les méthodologies expérimentales spécifiques de la génétique sont la sélection de mutants pour en faire l'étude par différents types de croisements ou, avec les biotechnologies, la construction de mutants (organismes génétiquement modifiés) pour observer directement les conséquences phénotypiques des mutations ciblées d'un gène.
- Les applications relèvent, comme dans toute science de la Nature, du fait qu'ayant compris le fonctionnement d'un objet ou le mécanisme d'un phénomène, il s'avère possible d'utiliser cet objet ou ce phénomène hors de son cadre naturel habituel pour l'appliquer comme solution à un problème relevant de la société humaine, économique, médicale, militaire, scientifique... par exemple les OGM en agronomie, les médicaments bioproducts, les thérapies géniques ou cellulaires, la procréation médicalement assistée, la production énergétique par bio-masse.
- La génétique recourt à la méthodologie historique comme dans toute science de la Nature, quand elle s'intéresse à des phénomènes non reproductibles qui ne sont survenus qu'une seule fois, comme l'évolution moléculaire des génomes ou de la diversité génétique des populations ou des espèces, même si quelques généticiens ont réussi à reproduire au laboratoire des phénomènes évolutifs à petite échelle.

2

La naissance de la génétique

Mots clés

Mendel, hybridisme, mitose, méiose

1. MENDEL : L'APPORT DE L'HYBRIDOLOGIE À LA NAISSANCE DE LA GÉNÉTIQUE

Mendel (1822-1884) appartenait à l'ordre des Augustiniens, voué à l'enseignement. Il s'intéressa très tôt aux problématiques scientifiques qui agitaient alors la ville de Brunn (Brno) et la Moravie en plein essor industriel et agricole, notamment aux problèmes rencontrés par les agronomes ou hybrideurs à la recherche de variétés nouvelles qui butaient sur la question de l'instabilité des hybrides.

Mendel, au fait de la très récente théorie cellulaire, avait la conviction que tout résidait dans la compréhension des mécanismes de l'hérédité chez ces hybrides. Partant des travaux des hybrideurs anglais Seton et Goss sur le petit pois, il a réinterprété leurs résultats et a construit un protocole expérimental adapté à la validation de ses hypothèses.

- Il observe que tous les croisements entre une variété pure à pois jaunes et une variété pure à pois verts donnent des pois hybrides toujours jaunes, mais que ceux-ci, croisés entre eux, laissent réapparaître à la génération suivante des pois verts.
- Ce fait, déjà connu de Seton et Goss, est réinterprété par Mendel selon un principe simple de physicien et non sur la base d'une « tendance naturelle au retour vers les espèces fixes originelles voulues par le Créateur ».
- Mendel émet l'hypothèse minimaliste que la variation de couleur résulte de l'action d'une cause simple, sous la forme de deux facteurs différents, A et a , et que le pois hybride issu du croisement contient, même s'il est jaune, les deux facteurs, ce qui permet de comprendre le retour de pois verts dans la descendance.
- Il fait alors l'hypothèse de la « pureté des gamètes » de sorte qu'un hybride A/a est fait à 50 % de gamètes purs A et à 50 % de gamètes purs a , ce qui lui permet d'expliquer les proportions de 75 % de pois jaune et 25 % de pois verts à l'issue des croisements entre pois hybrides ; il démontre même que parmi ces pois jaunes, un tiers sont purs et deux tiers sont encore hybrides.

Mais cette hypothèse (ségrégation 2-2) est pour l'époque (1865) purement formelle car elle ne correspond à aucun mécanisme qui puisse lui donner corps et la justifier ; au contraire on ne conçoit pas à l'époque l'hérédité sous la forme de facteurs qui se combinent mais plutôt de fluides qui se mélangent !

Et même si Mendel a « raison avant l'heure », il n'a pas conscience que son hypothèse est universelle et qu'il a découvert, sans le savoir, le cœur de l'hérédité biologique dans la reproduction sexuée. C'est pour cela qu'il ne peut être considéré comme le fondateur de la génétique en tant que science (fiche 1), mais son travail permet de conclure qu'il en est le précurseur principal et qu'il est le fondateur de la méthodologie d'analyse par croisements et analyse des gamètes.