

Unité 1

I. Lisez le texte suivant: **Génétique**

D'après le dictionnaire en ligne Littré, le nom de **génétique** vient de l'adjectif, qui qualifie ce qui est en rapport aux fonctions de génération. Il dérive du grec Γενετή (Genete), qui signifie engendrement.

On trouve également comme étymologie du mot génétique, dans le dictionnaire en ligne Larousse, le grec **genos** (race, clan) : la partie de la biologie qui étudie les lois de l'hérédité.

Une de ses branches, la génétique formelle, ou mendélienne, s'intéresse à la transmission des caractères héréditaires entre des géniteurs et leur descendance.

L'invention du terme « **génétique** » revient au biologiste anglais William Bateson (1861-1926), qui l'utilise pour la première fois en 1905. La génétique moderne est souvent datée de la mise en évidence de la structure en double hélice de l'ADN effectuée par James Watson et Francis Crick en 1953.



Différents champs de recherche

Très tôt, la génétique s'est diversifiée en plusieurs branches:

- **la génétique du développement** étudie les acteurs moléculaires (et les gènes qui les codent) impliqués dans la formation de l'organisme à partir du stade unicellulaire d'œuf fécondé. Elle se focalise tout particulièrement sur la mise en place de la symétrie bilatérale et les mécanismes qui permettent de passer d'un système biologique simple (unicellulaire, symétrie radiaire) à un organisme complexe (pluricellulaire, souvent métamérisé, et construit en organes spécialisés). Elle utilise souvent des espèces modèles pour étudier les mécanismes de formation de l'organisme (la drosophile, le nématode *Caenorhabditis elegans*, le poisson zèbre, une plante du genre *Arabidopsis*) ;
- **la génétique médicale** étudie l'hérédité des maladies génétiques humaines, leur ségrégation dans les familles de malades. Elle cherche à identifier par ce biais les mutations responsables des maladies, afin de mettre au point des traitements pour les soigner ;
- **la génomique** étudie la structure, la composition et l'évolution des génomes (la totalité de l'ADN, trois milliards de paires de bases chez l'être humain,

organisées en chromosomes), et tente d'identifier des motifs dans l'ADN pouvant avoir un sens biologique (gènes, unités transcrites non traduites, miRNAs, unités de régulations, promoteurs, CNGs, etc.) ;

- **la génétique quantitative** étudie la composante génétique expliquant la variation de caractères quantitatifs (la taille, la couleur du pelage, la vitesse de croissance, la concentration d'une molécule, etc.) et leur héritabilité ;
- **la génétique de l'évolution** étudie les signatures de la sélection naturelle sur le génome des espèces, et tente d'identifier les gènes qui ont joué un rôle essentiel dans l'adaptation et la survie des espèces dans des environnements changeants ;
- **la génétique des populations** étudie les forces (et leurs effets) qui influencent la diversité génétique des populations² et des espèces (mutation, dérive, sélection) par (entre autres) le développement de modèles mathématiques et statistiques.
- **la génétique chronologique** étudie l'âge de la séparation des espèces en se fiant à la différence génétique entre elles et à la vitesse d'augmentation de la différence génétique, calibrée par d'autre méthode de chronologie, du groupe d'espèces dont elles font partie.

L'hérédité, qui étudie le **phénotype** et tente de déterminer le **génotype** sous-jacent se fonde toujours sur les lois de Mendel. La biologie cellulaire et la biologie moléculaire étudient les gènes et leur support matériel (ADN ou ARN) au sein de la cellule, la biologie cellulaire pour leur expression. Les progrès de la branche ingénierie de la génétique, le génie génétique, ont permis de passer le stade de la simple étude en réussissant à modifier le génome, à implanter, supprimer ou modifier de nouveaux gènes dans des organismes vivants : il s'agit des organismes génétiquement modifiés (OGM). Les mêmes progrès ont ouvert une nouvelle voie d'approche thérapeutique : la « thérapie génique ». Il s'agit d'introduire de nouveaux gènes dans l'organisme afin de pallier une déficience héréditaire.

L'évolution sans cesse croissante de la connaissance en génétique pose plusieurs problèmes éthiques liés au clonage, aux divers types d'eugénismes possibles, à la propriété intellectuelle de gènes et aux possibles risques environnementaux dus aux OGM. La compréhension du fonctionnement de la machinerie cellulaire est ainsi rendue plus complexe : en effet, plus on l'étudie, plus les acteurs sont nombreux (ADN, ARN messager, de transfert, microARN, etc.) et le nombre de rétro-actions (épissage, édition, etc.) entre ces acteurs grandit.

II. Trouvez la signification des mots et des expressions suivants : dériver; l' engendrement; l'hérédité; héréditaire; la branche; la génétique formelle; la transmission; un géniteur; revenir à; la mise en évidence; se diversifier en;

la génétique du développement; la génétique médicale; la génomique; la génétique quantitative; la génétique de l'évolution; la génétique des populations; la génétique chronologique; un stade unicellulaire; un œuf fécondé; se focaliser sur; la mise en place; des espèces modèles; la drosophile; le nématode ; la ségrégation; chercher à; le biais; responsable de; l'unité transcrite; l'unité de régulations; un promoteur; implanter; supprimer; modifier; pallier; une déficience héréditaire; la propriété intellectuelle;

III. Répondez aux questions: 1. Quelle est l'étymologie du mot génétique?

2. Qui a inventé le terme « **génétique** » ?

3. En quelles branches s'est diversifiée la génétique?

4. Sur quoi se fonde l'hérédité?

5. Quel est l'objet d'études de la biologie cellulaire et de la biologie moléculaire ?

IV. Traduisez ce texte par écrit.

V. Faites le résumé écrit du texte.

VI. Pour mieux comprendre ce thème trouvez un vidéo : **La génétique, du 20. XI.2016** (https://www.youtube.com/watch?v=U1zK2dytOZO&ab_channel=pasyoscience)

Unité 2-3

I. Lisez le texte suivant: Histoire de la génétique et de la biologie moléculaire.

En 1862, **Charles Naudin** est primé par l'Académie des sciences pour son *Mémoire sur les hybrides du règne végétal*.

En 1865, passionné de sciences naturelles, le moine autrichien **Gregor Mendel**, dans le jardin de la cour de son monastère, décide de travailler sur des pois comestibles présentant sept caractères (forme et couleur de la graine, couleur de l'enveloppe, etc.), dont chacun peut se retrouver sous deux formes différentes. À partir de ses expériences, il publie, en 1866 sous l'autorité de la *Société des sciences naturelles de Brunn*, un article où il énonce les lois de transmission de certains caractères héréditaires. Cet article, « Recherche sur les hybrides végétaux », est envoyé aux scientifiques des quatre coins du monde : les réactions sont mitigées, voire inexistantes. Ce n'est qu'en 1907 que son article fut reconnu et traduit en français.

En 1869 l'ADN est isolé par **Friedrich Miescher**, un médecin suisse. Il récupère les bandages ayant servi à soigner des plaies infectées et il isole une substance

riche en phosphore dans le pus. Il nomme cette substance nucléine. Il trouve la nucléine dans toutes les cellules et dans le sperme de saumon.

En 1879, **Walther Flemming** décrit pour la première fois une mitose. La mitose avait déjà été décrite 40 ans avant par **Carl Nageli** mais celui-ci avait interprété la mitose comme une anomalie. Walter Flemming invente les termes prophase, métaphase, et anaphase pour décrire la division cellulaire. Son travail est publié en 1882.

En 1880, **Oskar Hertwig** et **Eduard Strasburger** découvrent que la fusion du noyau de l'ovule et du spermatozoïde est l'élément essentiel de la fécondation.

En 1891, **Theodor Boveri** démontre et affirme que les chromosomes sont indispensables à la vie.

En 1900, redécouverte des lois de l'hérédité : **Hugo de Vries**, **Carl Correns** et **Erich von Tschermak-Seysenegg** redécouvrent de façon indépendante les lois de Mendel.

En 1902, **Walter Sutton** observe pour la première fois une méiose, propose la théorie chromosomique de l'hérédité, c'est-à-dire que les chromosomes seraient les supports des gènes. Il remarque que le modèle de séparation des chromosomes supporte tout à fait la théorie de Mendel. Il publie son travail la même année. Sa théorie sera démontrée par les travaux de **Thomas Morgan**. Première description d'une maladie humaine héréditaire par **Archibald Garrod** : l'alcaptonurie.

En 1909, **Wilhelm Johannsen** crée le terme gène et fait la différence entre l'aspect d'un être (phénotype) et son gène (génotype). **William Bateson**, quatre ans avant, utilisait le terme génétique dans un article et la nécessité de nommer les variations héréditaires.

En 1911, **Thomas Morgan** démontre l'existence de mutations en conduisant des expériences sur des drosophiles mutantes aux yeux blancs (mouches du vinaigre). Il montre que les chromosomes sont les supports des gènes, grâce à la découverte des liaisons génétiques (*genetic linkage*) et des recombinaisons génétiques. Il travaille avec **Alfred Sturtevant**, **Hermann Muller**, et **Calvin Bridges**. Il reçoit le prix Nobel de Médecine en 1933. Ses expériences permettront de consolider la théorie chromosomique de l'hérédité.

En 1913, **Morgan** et **Alfred Sturtevant** publient la première carte génétique du chromosome X de la drosophile, montrant l'ordre et la succession des gènes le long du chromosome.

En 1928, **Fred Griffith** découvre la transformation génétique des bactéries, grâce à des expériences sur le pneumocoque. La transformation permet un transfert

d'information génétique entre deux cellules. Il ne connaît pas la nature de ce *principe transformant*.

En 1941, **George Beadle et Edward Tatum** émettent l'hypothèse qu'un gène code une (et uniquement une) enzyme en étudiant *Neurospora crassa*.

En 1943, la diffraction au rayon X de l'ADN par **William Astbury** permet d'émettre la première hypothèse concernant la structure de la molécule : une structure régulière et périodique qu'il décrit comme une pile de pièces de monnaie (*like a pile of pennies*).

En 1944, **Oswald Avery, Colin MacLeod, et Maclyn McCarty** démontrent que l'ADN est une molécule associée à une information héréditaire et peut transformer une cellule.

Barbara McClintock montre que les gènes peuvent se déplacer et que le génome est beaucoup moins statique que prévu. Elle reçoit le prix Nobel de Médecine en 1983.

En 1950, la structure chimique de l'ADN a été définie par **Phoebus Levene** (post mortem) et **Alexander Robert Todd**.

En 1952, **Alfred Hershey et Martha Chase** découvrent que seul l'ADN d'un virus a besoin de pénétrer dans une cellule pour l'infecter. Leurs travaux renforcent considérablement l'hypothèse que les gènes sont faits d'ADN.

En 1953, simultanément aux travaux de recherche de **Maurice Wilkins** et **Rosalind Franklin** qui réalisèrent un cliché d'une molécule d'ADN, **James Watson** et **Francis Crick** présentent le modèle en double hélice de l'ADN, expliquant ainsi que l'information génétique puisse être portée par cette molécule. **Watson, Crick et Wilkins** recevront en 1962 le prix Nobel de médecine pour cette découverte.

En 1955, **Joe Hin Tjio** fait le premier compte exact des chromosomes humains : 46. **Arthur Kornberg** découvre l'ADN polymérase, une enzyme permettant la réplication de l'ADN.

En 1957, le mécanisme de réplication de l'ADN est mis en évidence.

En 1958, le P^r **Raymond Turpin** de l'hôpital Trousseau, **Marthe Gautier** et **Jérôme Lejeune** réalisent une étude des chromosomes d'un enfant dit « mongolien » et découvre l'existence d'un chromosome en trop sur la 21^e paire. Pour la première fois au monde est établi un lien entre un handicap mental et une anomalie chromosomique. Par la suite, **Jérôme Lejeune** et ses collaborateurs découvrent le mécanisme de bien d'autres maladies chromosomiques, ouvrant ainsi la voie à la cytogénétique et à la génétique moderne.

Dans les années 1960, **François Jacob et Jacques Monod** élucident le mécanisme de la biosynthèse des protéines. Introduisant la distinction entre « gènes structuraux » et « gènes régulateurs », ils montrent que la régulation de cette synthèse fait appel à des protéines et mettent en évidence l'existence de séquences d'ADN non traduites mais jouant un rôle dans l'expression des gènes. Le principe de code génétique est admis.

En 1961, **François Jacob, Jacques Monod et André Lwoff** avancent conjointement l'idée de programme génétique.

En 1962, **Crick, Watson et Wilkins** reçoivent le prix Nobel de médecine pour avoir établi que les triplets de bases étaient des codes. Le comité Nobel évoquera « la plus grande réussite scientifique de notre siècle ».

En 1966, **J. L. Hubby et Richard C. Lewontin** ouvrent la voie au domaine de la recherche sur l'évolution moléculaire en introduisant les techniques de la biologie moléculaire comme l'électrophorèse sur gel dans la recherche sur la génétique des populations.

- 1968 : prix Nobel décerné pour le déchiffrement du code génétique.
- 1975 : autre prix Nobel pour la découverte du mécanisme de fonctionnement des *virus*.

La génomique devient dès lors l'objet d'intérêts économiques importants.

Dans le même temps, la sociobiologie et la psychologie évolutionniste d'**Edward O. Wilson** se fondent sur l'idéologie du déterminisme génétique que génère l'idée - devenue fautive - de programme génétique. De la sorte, c'est-à-dire selon une conception évolutionniste (linéaire et réductionniste) générée par le néodarwinisme et le mythe du Graal de la génétique, ces deux domaines débordent sur la sphère sociale et politique. C'est ainsi que, tout en apportant une conception scientifique selon une pensée « dialectique », et quelques autres membres du groupe de *Science for the People* ont dé**Stephen Jay Gould, Richard C. Lewontin** marré la polémique encore en cours sur la sociobiologie et la psychologie évolutionniste.

En 1980, la Cour Suprême des États-Unis admet pour la première fois au monde le principe de brevetabilité du vivant pour une bactérie génétiquement modifiée (*oil-eating bacteria*). Cette décision juridique est confirmée en 1987 par l'Office Américain des Brevets, qui reconnaît la brevetabilité du vivant, à l'exception notable de l'être humain.

En 1986, est réalisé le premier essai en champ de plante transgénique (un tabac résistant à un antibiotique).

En 1989, il est décidé de décoder les 3 milliards de paires de bases du génome humain pour identifier les gènes afin de comprendre, dépister et prévenir les maladies génétiques et tenter de les soigner. Une première équipe se lance dans la course : le Human Genome Project, coordonné par le NIH (National Institutes of Health) et composé de 18 pays dont la France avec le Génoscope d'Évry qui sera chargée de séquencer le chromosome 14.

Dans les années 1990, à Évry, des méthodologies utilisant des robots sont mises au point pour gérer toute l'information issue de la génomique.

En 1992, l'Union européenne reconnaît à son tour la brevetabilité du vivant et accorde un brevet pour la création d'une souris transgénique. Elle adopte en 1998 la directive sur la brevetabilité des inventions biotechnologiques : sont désormais brevetables les inventions sur des végétaux et animaux, ainsi que les séquences de gènes. En 1998, l'Europe adopte une Directive fondamentale relative à la protection des inventions biotechnologiques : sont désormais brevetables les inventions sur des végétaux et animaux, ainsi que les séquences de gènes.

Dans le même temps les premiers Mouvement anti-OGM se forment contre le lobby du « complexe génético-industriel » dans le domaine de l'OGM. Les OGM, *organismes génétiquement modifiés* sont en réalité pour le généticien Richard C. Lewontin et Jean-Pierre Berlan des CCB, *clones chimériques brevetés*. Cela ouvre de nombreux débats politiques et médiatiques, divers et variés, sur l'OGM conduisant à des réglementations.

En 1992-1996, les premières cartes génétiques du génome humain sont publiées par **J. Weissenbach** et **D. Cohen** dans un laboratoire du Généthon.

En 1998, créée par **Craig Venter** et **Perkin Elmer** (leader dans le domaine des séquenceurs automatiques), la société privée Celera Genomics commence elle aussi le séquençage du génome humain en utilisant une autre technique que celle utilisée par le NIH.

En 1999, un premier chromosome humain, le 22, est séquencé par une équipe coordonnée par le centre Sanger, au Royaume-Uni.

En juin 2000, le NIH et **Celera Genomics** annoncent chacun l'obtention de 99 % de la séquence du génome humain. Les publications suivront en 2001 dans les journaux Nature pour le NIH et Science pour Celera Genomics.

En juillet 2002, des chercheurs japonais de l'université de Tokyo ont introduit 2 nouvelles bases, S et Y, aux 4 déjà existantes (A, T, G, C) sur une bactérie de type *Escherichia coli*, ils l'ont donc dotée d'un patrimoine génétique n'ayant rien de commun avec celui des autres êtres vivants et lui ont fait produire une protéine

encore inconnue dans la nature. Certains n'hésitent pas à parler de nouvelle genèse, puisque d'aucuns y voient une nouvelle grammaire autorisant la création d'êtres vivants qui non seulement étaient inimaginables avant mais qui, surtout, n'auraient jamais pu voir le jour.

Le 14 avril 2003, la fin du séquençage du génome humain est annoncée.

Les années 2010 vont vers la fin du « tout gène » et du réductionnisme de la génétique moléculaire des quarante dernières années avec la découverte de phénomènes épigénétiques liés à l'influence de l'environnement sur le gène.

(<https://fr.wikipedia.org/wiki/>)

II. Trouvez la signification des mots et des expressions suivants : travailler sur; des pois comestibles; la graine; l'enveloppe; énoncer; les lois de transmission de caractères héréditaires; l'ADN (Abréviation d'Acide DésoxyriboNucléique); récupérer les bandages; servir à; soigner des plaies infectées; une substance riche en phosphore; la nucléine; une mitose; la prophase; la métaphase; l'anaphase; la division cellulaire; la fusion du noyau; la fécondation; le modèle en double hélice; une enzyme; la réplication de l'ADN; un handicap mental ; une anomalie chromosomique; la cytogénétique; la biosynthèse des protéines; faire appel à; les triplets de bases; l'alcaptonurie; le déchiffrement du code génétique; déborder sur; dépister et prévenir les maladies génétiques; mettre au point; une souris transgénique; relative à; l'OGM (*les organismes génétiquement modifiés*) ; des CCB (*clones chimériques brevetés*) ; la carte génétique; le séquençage du génome humain; l'obtention ; une bactérie de type ; doter d'un patrimoine génétique; la découverte de phénomènes épigénétiques; être lié à ; l'influence;

III. Traduisez ce texte par écrit.

IV. Faites le résumé écrit du texte.

Unité 4-5

I. Lisez le texte suivant: Les notions-clés de la génétique médicale

Comprendre la génétique et comment se transmettent et se développent certaines maladies nécessite d'avoir quelques notions de biologie. Voici un résumé des connaissances de base qui vont vous aider à mieux comprendre le lien entre l'être humain, la génétique et l'hérédité.

ADN, CHROMOSOMES ET GÈNES: LE PLAN DE NOTRE ORGANISME

Le corps humain est constitué de milliards de "cellules" comportant chacune un noyau. Ce noyau renferme toute notre information génétique. Celle-ci est contenue dans nos chromosomes qui contiennent eux-mêmes notre ADN.

Qu'est-ce qu'un chromosome?

Les chromosomes sont constitués d'ADN qui porte les **gènes** (25 000 environ). L'information génétique est répartie sur les 46 chromosomes (23 paires). Pour chaque paire, il y a un chromosome d'origine paternelle et un chromosome d'origine maternelle. Ainsi, pour une même paire, les deux chromosomes ne seront pas identiques. Les 22 premières paires sont appelées « **autosomes** ». La 23^{ème} paire est celle qui détermine le sexe de la personne. Il s'agit des **chromosomes** X et Y. Les femmes possèdent deux chromosomes X, alors que les hommes possèdent un chromosome X et un chromosome Y.

Qu'est-ce que l'ADN? qu'est-ce qu'un gène?

L'**ADN**, qui constitue nos chromosomes, porte les gènes (25000 environ). Les gènes sont donc eux aussi présents en 2 copies (maternelle/paternelle). La molécule d'ADN, également connue sous le nom d'*acide désoxyribonucléique*, se trouve dans toutes nos cellules. C'est le « plan détaillé » de notre organisme aussi appelé code génétique : il contient toutes les informations nécessaires au développement et au fonctionnement du corps. L'ADN est constitué de quatre éléments complémentaires, les nucléotides : l'adénine, la thymine, la guanine et la cytosine : A, T, G, C.

Le **gène**, lui, est un morceau de cet ADN qui correspond à une information génétique particulière qui code pour une protéine unique. C'est donc une très petite portion de chromosome.

Comme nous possédons chaque chromosome en double, chaque gène est également présent en double dans nos cellules. Ces deux copies d'un même gène, appelées « **allèles** », sont le plus souvent différentes : une d'origine paternelle et une d'origine maternelle

LE GÈNE: PIVOT DU BON FONCTIONNEMENT DE NOTRE CORPS

Les gènes indiquent à chaque cellule son rôle dans l'organisme. Sur leur ordre, elles synthétisent des protéines : c'est la traduction du code génétique. Nous produisons des dizaines de milliers de protéines. Chaque protéine a un rôle différent à jouer.

Par exemple, l'hémoglobine est la protéine qui sert à transporter l'oxygène dans le sang. L'actine et la myosine sont des protéines qui servent à la contraction des muscles. Les anticorps protègent l'organisme des corps étrangers. D'autres protéines encore, interviennent pour définir la couleur des yeux ou la forme du visage.

Une anomalie génétique (mutation ou anomalie chromosomique) peut perturber la fabrication des protéines. Elle donne en quelque sorte de « mauvais ordres » pour les fabriquer avec pour conséquence : absence de fabrication, excès de fabrication ou fabrication anormale. La protéine ne peut donc plus jouer son rôle ce qui engendre une maladie génétique.

Néanmoins, une anomalie génétique n'aboutit pas toujours à une maladie, certaines erreurs de fabrication peuvent passer totalement inaperçues ou ne s'exprimer qu'en fonction de l'environnement. En effet, l'environnement joue un rôle dans l'expression des gènes.

[(Attention nous ne sommes pas « tout génétique » !

Dans certains cas, le rôle des gènes est déterminant dans le risque de développer une maladie génétique. Pour d'autres, les facteurs environnementaux (alimentation, tabac, mode de vie, etc.) jouent un rôle plus ou moins important, diminuant parfois le poids de la part du patrimoine génétique.)]

INNÉE OU ACQUISE: COMMENT SURVIENT UNE MALADIE GÉNÉTIQUE?

L'ADN (chromosomes, gènes) de chaque humain est pour moitié hérité de son père et pour l'autre de sa mère. C'est pourquoi les maladies génétiques ont la particularité de concerner non seulement la personne atteinte mais souvent aussi sa famille (grands-parents, parents, oncles/tantes, frères/sœurs, enfants, neveux/nièces, cousins/cousines).

En fonction du mécanisme génétique, la maladie ne se transmet pas selon le même mode. Il existe trois principaux modes de transmission: **autosomique dominant**, **autosomique récessif**, **lié à l'X**.

Une maladie génétique n'est pas systématiquement héritée. L'anomalie génétique peut survenir de façon accidentelle, non héritée, lors de la fabrication des gamètes (spermatozoïde, ovocyte) ou bien très tôt après la fécondation. C'est ce qu'on appelle des mutations *de novo*. Dans ce cas, la maladie ne pourra concerner que les descendants (éventuels) du patient.

L'anomalie génétique peut survenir dans une autre cellule qu'un gamète. Elle ne concerne alors que quelques cellules au sein de l'organisme. La mutation est acquise, elle n'est pas transmissible et n'a pas été héritée. Ces cellules peuvent alors être à l'origine de cancers. On parle alors de maladie génétique somatique, acquise par le patient au cours de sa vie.

<https://www.genetique-medicale.fr/la-genetique-medicale-et-vous>

Unité 6

Rudiments concernant la génétique moléculaire

Qu'est-ce qu'un gène ?

Un gène est une unité d'information génétique, constitué par plusieurs nucléotides (1 nucléotide est constitué par un groupement phosphate, un sucre et une base azotée). Les gènes sont soit codant et leur information génétique est utilisée : 1/pour la biosynthèse des protéines 2/lors de la formation d'un embryon, ou bien sont de l'ADN non codant et dont l'information génétique ne sera pas traduite directement en protéine mais assurera toute une série d'autres fonctions, comme l'activation et la désactivation de l'expression de certains gènes.

Plus largement dans une définition prenant en compte les découvertes récentes, notamment sur les microARN, on peut dire qu'un gène est « l'ensemble des séquences d'ADN qui concourent à la production régulée d'un ou plusieurs ARN, ou d'une ou plusieurs protéines ».

Quel est le support de l'information génétique?

L'information génétique est portée par l'acide désoxyribonucléique, ou ADN.

L'ADN est une macromolécule formée par l'enchaînement de nombreux nucléotides. Chaque nucléotide est formé d'un groupement phosphate, d'un glucide, le désoxyribose, et d'une base azotée. Il existe quatre bases azotées différentes donc quatre nucléotides différents dans l'ADN : l'adénine, la cytosine, la guanine et la thymine.

La molécule d'ADN est formée de deux chaînes de nucléotides enroulées en double hélice. Les nucléotides sont complémentaires deux à deux : en face d'une cytosine se trouve toujours une guanine ; en face d'une adénine se trouve toujours une thymine.

C'est la séquence, c'est-à-dire l'ordre et le nombre des nucléotides d'un gène, qui porte l'information génétique.

Comment l'information génétique gouverne-t-elle le phénotype ?

L'ADN sert de support pour la synthèse des protéines. L'information génétique portée par l'ADN est « reportée » dans une molécule d'ARNm (acide ribonucléique « messenger ») lors de la transcription, puis l'ARNm sert de support pour la synthèse d'une protéine lors de la traduction. Chaque triplet de nucléotide (ou codon) de l'ARNm « code » un acide aminé (cela signifie que chaque triplet « appelle » un acide aminé précis), selon la correspondance établie par le code génétique. Ainsi la séquence en acides aminés de la protéine dépend directement de la séquence en nucléotides de l'ADN. Or les protéines forment le phénotype moléculaire de la cellule ou de l'individu. Le phénotype moléculaire conditionne le phénotype cellulaire et finalement le phénotype de l'organisme.

Comment l'information génétique est-elle transmise lors de la division cellulaire ?

Tous les organismes vivants : animaux, végétaux, sont constitués de cellules. Ainsi, un être humain est composé de, selon les auteurs, 50 000 milliards à 100 000 milliards de cellules. Toutes les cellules d'un être vivant proviennent de la même cellule initiale qui s'est divisée un très grand nombre de fois, au cours de l'embryogenèse puis du développement fœtal.

Au cours d'un cycle cellulaire (succession des étapes de la vie de la cellule), la cellule réplique son ADN, c'est-à-dire que toute l'information génétique est dupliquée à l'identique : elle se retrouve avec deux « copies » complètes de son information génétique, ses chromosomes sont constitués de deux chromatides identiques. Lors de la division cellulaire, ou mitose, les deux chromatides de chaque chromosome se séparent pour former deux lots identiques de chromosomes (à une seule chromatide). Chaque cellule fille reçoit un de ces lots. Ainsi, au terme d'une mitose, les deux cellules filles issues de la cellule mère possèdent exactement le même patrimoine génétique : elles sont des copies conformes l'une de l'autre¹⁹.

<https://fr.wikipedia.org/wiki/>

Unité 7

Revue générale de la génétique

Par David N. Finegold

University of Pittsburgh

Dernière révision totale sept. 2019 | Dernière modification du contenu sept. 2019

Un gène, l'unité fondamentale d'hérédité, est un segment d'ADN contenant toutes les informations nécessaires pour synthétiser un polypeptide (la protéine). La synthèse des protéines, une structure en plis, tertiaire et quaternaire déterminent au final une grande partie de la structure et des fonctions du corps.

Structure

Les humains ont environ 20 000 à 23 000 gènes selon la définition d'un gène. Les gènes sont contenus dans les chromosomes du noyau cellulaire et des mitochondries. Chez l'homme, les noyaux de cellules somatiques contiennent normalement 46 chromosomes, répartis en 23 paires. Chaque paire est constituée d'un chromosome provenant de la mère et l'autre du père. Les 22 paires de chromosomes (numéros de 1 à 22), dits autosomes, sont habituellement homologues (identiques en dimension, forme, position et nombre de gènes). La 23e paire, les chromosomes sexuels (X et Y), détermine le sexe d'une personne et contient d'autres gènes fonctionnels. Les femmes possèdent 2 chromosomes X (qui sont homologues) dans les noyaux des cellules somatiques; les hommes ont un chromosome X et un chromosome Y (qui sont hétérologues).

Le chromosome X est porteur des gènes responsables de nombreux traits héréditaires; le chromosome Y, plus petit, porte les gènes qui déclenchent la différenciation sexuelle masculine, mais aussi d'autres gènes en plus petit nombre. Puisque le chromosome X porte beaucoup plus de gènes que le chromosome Y, de nombreux gènes du chromosome X ne sont pas appariés chez le sujet de sexe masculin; afin de maintenir l'équilibre du matériel génétique entre les hommes et les femmes, un des chromosomes X est inactivé au hasard chez les femmes ([lyonisation](#)). Le caryotype illustre le jeu complet de chromosomes des cellules d'un individu.

Les cellules germinales (ovules et spermatozoïdes), se divisent par méiose, qui réduit le nombre de leurs chromosomes à 23, la moitié de celui des cellules somatiques. Au cours de la méiose, les informations génétiques héréditaires de la

mère et du père sont recombinaées par "crossing-over" (échange entre chromosomes homologues). Ainsi, lorsqu'un ovule est fécondé par un spermatozoïde lors de la conception, le nombre normal de 46 chromosomes est reconstitué.

Les gènes sont disposés linéairement à l'intérieur de l'ADN des chromosomes. Chaque gène a une localisation spécifique (locus) et généralement identique sur chacun des 2 chromosomes homologues. Les gènes qui occupent les mêmes loci sur chaque paire de chromosomes (un hérité de la mère et l'autre du père) sont appelés allèles. Chaque gène est constitué d'une séquence d'ADN spécifique; 2 allèles peuvent avoir des séquences nucléotidiques légèrement différentes ou identiques. L'homozygotie se définit comme une paire d'allèles identiques d'un gène particulier; un sujet présentant 2 allèles identiques pour un gène particulier est dit homozygote. Certains gènes apparaissent sous forme de multiples copies qui peuvent se trouver les unes à côté des autres ou à différents endroits de chromosomes identiques ou différents.

Unité 8 Applications cliniques de la génétique

Par David N. Finegold, MD, University of Pittsburgh

Dernière révision totale sept. 2019 | Dernière modification du contenu sept. 2019

Compréhension de la maladie

La génétique a une compréhension avancée de nombreux troubles leur permettant parfois d'être reclassés. Par exemple, la classification de nombreuses ataxies spinocérébelleuses a été changée depuis des critères cliniques vers des critères basés sur la génétique. L'Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) est une base de données qui catalogue les gènes humains et les troubles génétiques. (Voir aussi Revue générale de la génétique.)

Diagnostic

Le dépistage génétique est utilisé pour détecter de nombreux troubles (p. ex., syndrome de Turner, syndrome de Klinefelter, hémochromatose). Le diagnostic d'un trouble génétique indique souvent que les proches de la personne affectée doivent être dépistés pour le défaut génétique ou pour leur statut de porteur. Un catalogue des tests génétiques et des études concernant de nombreuses maladies génétiques avec des stratégies diagnostiques et des

recommandations en matière de conseils quant aux risques sont disponibles dans [Genetic Testing Registry](#).

Dépistage génétique

Le dépistage génétique peut être utilisé dans les populations à risque d'une affection génétique particulière. Les critères habituels de dépistage génétique sont les suivants

- Des modes de transmission génétique sont connus.
- Une thérapie efficace est disponible.
- Les examens de dépistage sont suffisamment valides, fiables, sensibles et spécifiques, non invasifs et sans danger.

La prévalence dans une population donnée doit être suffisamment élevée pour justifier le coût du dépistage.

Un objectif de dépistage génétique prénatal est d'identifier le parent hétérozygote asymptomatique porteur d'un gène d'une maladie récessive. Par exemple, les juifs Ashkénazes sont examinés à la recherche d'une maladie de Tay-Sachs, les Noirs sont testés pour la drépanocytose et plusieurs groupes ethniques sont dépistés pour la thalassémie ([Dépistage génétique dans certains groupes ethniques](#)). Si le partenaire d'un hétérozygote est également hétérozygote, le couple risque de concevoir un enfant atteint. Si le risque est suffisamment grand, le dépistage prénatal peut être poursuivi (p. ex., avec une amniocentèse, un prélèvement de villosités choriales, un prélèvement de sang de cordon, un prélèvement de sang maternel, une imagerie fœtale). Dans certains cas, des troubles génétiques diagnostiqués en prénatal peuvent ensuite être traités, évitant des complications. Par exemple, un traitement prophylactique (régime alimentaire spécial ou traitement substitutif) peut être envisagé pour la phénylcétonurie, la galactosémie et l'hypothyroïdie. Des corticostéroïdes administrés à la mère avant la délivrance peuvent réduire la sévérité d'hypoplasie virilisante des surrénales congénitale.

Un dépistage peut être approprié en cas d'antécédents familiaux de troubles à transmission dominante qui se manifeste plus tard au cours de la vie comme la maladie d'Huntington ou des cancers associés à des anomalies des gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Le dépistage clarifie le risque de cette personne de développer le trouble, qui peut alors faire des projets appropriées, tels qu'un dépistage plus fréquent ou un traitement préventif.

Le dépistage peut également être indiqué lorsqu'un membre d'une famille est diagnostiqué avec un trouble génétique. Une personne qui est identifiée comme porteuse peut ainsi prendre des décisions éclairées sur la procréation.

Traitement

Comprendre les bases génétiques et moléculaires de la pathologie permet de guider son traitement. Par exemple, une restriction alimentaire peut éliminer les composés toxiques chez les patients qui présentent certaines anomalies génétiques, telles que la phénylcétonurie ou l'homocystinurie. Des vitamines ou d'autres agents peuvent améliorer un processus biochimique et donc réduire le niveau toxique d'un composé; p. ex., le folate (acide folique) réduit les taux d'homocystéine chez les sujets porteurs d'un polymorphisme particulier de la 5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase. Le traitement peut faire appel au remplacement d'un composant déficient ou au blocage d'une voie métabolique hyperactive.

Pharmacogénomique

La pharmacogénomique est la science de la façon dont les caractéristiques génétiques influencent la réponse aux médicaments. Un des aspects de la pharmacogénomique est de savoir comment les gènes affectent la pharmacocinétique. Les caractéristiques génétiques d'une personne permettent de prédire la réponse aux traitements. Par exemple, le métabolisme de la warfarine est déterminé en partie par des variantes de gènes de l'enzyme CYP2C9 et de la vitamine K époxyde réductase 1. Les variations génétiques (p. ex., dans la production de l'UDP [uridine diphosphate]-glucuronosyltransférase 1A1) permettent également de prédire si le médicament anticancéreux irinotécan aura des effets indésirables intolérables.

Un autre aspect de la pharmacogénomique est la pharmacodynamique (comment les médicaments interagissent avec les récepteurs cellulaires). La génétique et donc les caractéristiques des récepteurs des tissus pathologiques peut indiquer des cibles plus précises lors de l'élaboration de nouveaux médicaments (p. ex., médicaments anticancéreux). Par exemple, le trastuzumab peut cibler des récepteurs spécifiques des cellules cancéreuses dans les cancers du sein métastatique qui amplifient le gène *HER2/neu*. La présence du chromosome Philadelphie en cas de leucémie myéloïde chronique (LMC) guide la chimiothérapie.

Thérapie génique

La thérapie génique peut être globalement considérée comme tout traitement qui modifie la fonction des gènes. Cependant, la thérapie génique fait souvent appel à

l'insertion de copies normales d'un gène dans les cellules de sujets atteints d'une maladie génétique spécifique. Les gènes normaux peuvent être fabriqués, par Polymerase Chain Reaction (PCR), à partir de l'ADN normal d'un autre sujet. Puisque la plupart des troubles génétiques sont récessifs, généralement un gène dominant normal est inséré. Actuellement, une telle thérapie génique d'insertion sera probablement plus efficace dans la prévention ou la guérison d'anomalie monogénique, telle que la mucoviscidose.

La **transfection virale** est un moyen de transférer de l'ADN dans les cellules hôtes. L'ADN normal est inséré dans un virus, qui transfecte ensuite les cellules hôtes, transmettant ainsi l'ADN dans le noyau cellulaire. Certaines préoccupations importantes sur l'insertion au moyen d'un virus sont représentées par les réactions au virus, la perte rapide du nouvel ADN normal (échec de la propagation) et les lésions du virus par les Ac développés contre la protéine transfectée que le système immunitaire reconnaît comme étrangère. Une autre manière de transférer l'ADN est d'utiliser des liposomes, qui sont absorbés par les cellules hôtes et ainsi livrer leur ADN au noyau cellulaire. Les problèmes potentiels avec les méthodes d'insertion de liposome comprennent l'incapacité à absorber les liposomes dans les cellules, une dégradation rapide de l'ADN normal et la perte rapide de l'intégration de l'ADN.

Avec la **technologie antisens**, plutôt que l'insertion de gènes normaux, l'expression des gènes peut être modifiée; p. ex., des médicaments peuvent se combiner avec des parties spécifiques de l'ADN, empêchant ou diminuant l'expression génique. La technologie antisens est actuellement essayée dans le traitement du cancer mais elle est encore expérimentale. Cependant, elle semble plus prometteuse que la thérapie génique d'insertion parce que le taux de réussite peut être plus élevé avec les complications moindres.

Une autre approche de la thérapie génique consiste à modifier chimiquement l'expression des gènes (p. ex., par une modification de la méthylation de l'ADN). De telles méthodes ont été testées expérimentalement dans le traitement du cancer. Une modification chimique peut également affecter l'empreinte génomique, bien que cet effet soit encore mal connu.

La thérapie génique est également étudiée expérimentalement dans la transplantation chirurgicale. Modifier les gènes des organes transplantés afin de les rendre plus compatibles avec les gènes du receveur rend le rejet (et ainsi au recours des médicaments immunosuppresseurs) moins probable. Cependant, à ce jour ce processus ne fonctionne que rarement.