

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

Université Mohamed Cherif Messaâdia  
- Souk Ahras -

Faculté des Science de la Nature et de la Vie

Vice Doyen Chargé des Études et les Questions

Liées aux Étudiants



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة محمد الشريف مساعديّة

- سوق أهراس -

كلية علوم الطبيعة والحياة

نيابة العمادة المكلفة بالدراسات

و المسائل المتعلقة بالطلبة

Polycopié de cours

Matière

# Génétique

Élaboré par: Dr BOURAFA Nadjette

Maître de conférences A



*Destiné aux étudiants Licence Tronc commun*

**Filières:** Sciences Biologiques - Écologie et environnement

Hydrobiologie marines et continentale

Année universitaire: 2023/2024

# sommaire

# Sommaire

<b>Liste des figures</b>	
<b>Liste des tableaux</b>	
<b>Préambule</b>	
<b>Chapitre 1 : Matériel Génétique</b>	
1. Matériel génétique	2
1.1. Définition du génome	2
1.2. Génomes procaryotes et Génomes eucaryotes	2
1.2.1. Génomes eucaryotes	2
1.2.2. Génomes Procaryotes	2
1.2.3. Différence entre les génomes procaryotes et eucaryotes	3
1.3. Nature chimique du matériel génétique	4
1.3.1. Composants des acides nucléiques	4
1.4. Nomenclature	7
1.5. Structure des acides nucléiques	9
1.5.1. Structure moléculaire de l'ADN	9
1.5.1.1. Structure des nucléotides	9
1.5.1.2. Structure des polynucléotides	9
1.5.1.3. Structure bicaténaire de l'ADN	10
1.6. Organisation structurale de l'ADN	13
1.6.1. Structure primaire	13

1.6.2. Structure secondaire	13
1.6.3. Structure tertiaire	18
1.7. Les règles de Chargaff et les appariements complémentaires	18
1.8. Propriétés physico-chimiques de l'ADN	19
1.8.1. Dissociation et réassociation des brins d'ADN	19
1.8.2. Contenu en bases et température de fusion	20
1.8.3. Absorption de la lumière ultraviolette à 260 nm	20
1.9. Structure de l'ARN	21
1.9.1. Structure moléculaire de l'ARN	21
1.9.2. Types d'ARN	22
1.10. Réplication de l'ADN	23
1.10.1. Définition de processus de réplication de l'ADN	23
1.10.2. Réplication semi-conservative	24
1.10.3. Synthèse cellulaire des polydésoxyribonucléotides	25
1.10.4. Origines de réplication	26
1.10.4.1. Origines de réplication chez les procaryotes	27
1.10.4.2. Origines de réplication chez les eucaryotes	27
1.10.5. Discontinuité de la réplication entre les deux brins d'ADN	28
1.10.6. La réplication chez les procaryotes	29
1.10.6.1. Les ADN polymérase chez les procaryotes	33
1.10.6.2. Mécanisme de réplication chez les procaryotes	33

1.10.7. La réplication chez les eucaryotes	33
1.10.7.1. Les ADN polymérase chez les eucaryotes	34
1.10.7.2. Mécanisme de réplication chez les eucaryotes	35
1.11. Organisation en chromosomes	35
1.11.1. Chromosomes procaryotiques	36
1.11.2. Chromosomes eucaryotiques	36
1.11.2.1. Nombre caractéristique de chromosomes	36
1.11.2.2. Chromosomes homologues	37
1.11.2.3. Appariement des chromosomes	37
1.11.2.4. Structure des chromosomes	37
1.11.3. Structure du nucléosome	38
1.11.4. Structure de la chromatine	38
1.11.5. Chromosomes et caryotype	39
1.11.5.1. Caryotype	39
1.11.5.2. Taille de chromosome	40
1.11.6. Chromosomes du génome nucléaire humain	41
1.11.7. Comparaison des chromosomes des Eucaryotes, des Procaryotes et des virus	41
1.11.8. Cellules diploïdes et cellules haploïdes	42
<b>Chapitre 2 : Transmission Des Caractères Génétiques Chez Les Eucaryotes</b>	
2. Transmission des caractères génétiques chez les eucaryotes	45
2.1. Gènes dominants et récessifs	45
2.2. Homozygotie et hétérozygotie	45
2.3. Caractère de type Mutant et de type sauvage	46
2.4. Cycle cellulaire	46

2.4.1. Phases du cycle cellulaire	47
2.4. 2. La mitose	48
2.4. 2. Phases de la mitose	49
2.5. La méiose	52
2.5.1. Phases de la méiose	53
2.5.2. Division réductionnelle division équationnelle	56
2.6. Propriétés génétiques de la mitose et de la méiose	56
2.7. Règles de la transmission de gènes individuels	57
2.7.1. Lignées pures	58
2.7.2. Techniques du croisement et de l'autofécondation	58
2.8. Monohybridisme	59
2.8.1. Etude d'un caractère génétique	60
2.8.2. Test-Cross	62
2.9. Modes de transmission des maladies	64
2.9.1. Caractéristiques typiques de Maladies récessives et dominantes liées à l'X	67
<b>Chapitre 3 : Génétique Des Haploïdes</b>	
3. Génétique des haploïdes	70

3.1.Relation phénotype génotype chez les haploïdes	70
3.2. Organismes Models	70
3.2.1. Cycle de développement vital ( <i>Neurospora Crassa</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )	70
3.2.1.1. Neurospora Crassa	70
3.2.1.1.1. Reproduction asexuée	71
3.2.1.1.2. Reproduction sexuée	71
3.3. Monohybridisme chez les haploïdes	72
3.3. 1. Cartographie des centromères et analyse des tétrades linéaires	72
3.3. 1.1. Organisme modèle : <i>Neurospora</i>	72
3.3.1.1.1.Test de croisement	73
3.3.1.1.2. Analyse de la ségrégation -Analyse des tétrades	73
3.4. Notions de liaison et de distance génétique	80
3.4.1. Notions de liaison	80
3.4.2. Distance génétique	80
3.5. Dihybridisme chez les haploïdes	81
3.5. 1.Analyse des tétrades	81
3.5.2. Gènes indépendants	82

3.5.3. Gènes liés	83
3.6. Établissement des cartes génétiques	85
3.7. <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	86
3.7. 1. Reproduction asexuée	87
3.7. 2. Reproduction sexuée	89
<b>Chapitre 4 : Génétique Des Diploïdes</b>	
4. Génétique des diploïdes	93
4.1. Dihybridisme	93
4.1.1. Gènes indépendants "Croisement impliquant deux gènes indépendants"	93
4.1.1. 1. Test-Cross	97
4.1.2. Gènes liés "Croisement impliquant deux gènes liés"	99
4.1.2.1. Recombinaison génétique	100
4.1.3. Établissement des cartes génétiques	101
4.1.3.1. Distance génétique	103
4.1.3.2. Carte génétique "carte factorielle"	104
<b>Chapitre 5 : Génétique Bactérienne Et Virale</b>	
5. Génétique bactérienne et virale	106
5.1. Aperçu sur les bactérie	106

5.2. Organisation du matériel génétique bactérien	106
5.3. Physiologiques des bactéries et symboles utilisés en génétique bactérienne	107
5.4. Mécanismes de modification du matériel génétique	107
5.4.1. Mutation	107
5.4.2. Modification par transfert horizontal	107
5.4.2.1. La conjugaison	107
5.4.2.1.1. Découverte de la conjugaison	<u>107</u>
5.4.2.1.2. La conjugaison et les différents états du facteur de fertilité F	<u>111</u>
5.4.2.2. La transformation	<u>112</u>
5.4.2.3. La transduction	<u>112</u>
5.4.2.3.1. Cycle viral	<u>114</u>
5.4.2.3.2. Processus de transduction	<u>114</u>
5.4.3. Infection mixte chez les virus	<u>115</u>
5.5. Les bactéries Hfr et la cartographie chromosomique	<u>115</u>
5.5.1. Technique de croisement interrompu	<u>117</u>
5.5.2. Processus de transfert des gènes chromosomiques	<u>121</u>
<b>Chapitre 6 : Synthèse Protéique</b>	

6. Synthèse protéique	124
6.1. Transcription	124
6.1.1. Les ARN polymérase	124
6.1.2. Différentes étapes de la transcription	125
6.1.2.1. La transcription chez les bactéries	125
6.1.2.2. La transcription chez les eucaryotes	127
6.1.3. Les ARNs polycistroniques chez les procaryotes	129
6.1.4. Différences entre la transcription chez les procaryotes et les eucaryotes	130
6.2. Code génétique	131
6.3. Traduction	132
<b>Chapitre 7 : Mutations Génétiques</b>	
7. Mutations géniques	138
7.1 Définition des mutations	138
7.2. <u>Présentation des mutations</u>	138
7.3. <u>Agents mutagène</u>	138
7.4. <u>Mutations géniques</u>	138
7.4.1. Mutations ponctuelles	138
7.5. <u>Mutations germinales et mutations somatiques</u>	140
7.6. Le polymorphisme génique	140
7.7. Effets phénotypiques des mutations	141
<b>Chapitre 8 : Mutations Chromosomiques</b>	
8. Mutations chromosomiques	145

8.1. Formes de modifications du patrimoine héréditaire	145
<u>8.1.1. Variation structurale</u>	145
<u>8.1.2. Variation numérique (exemple humain)</u>	147
<b>Chapitre 9 : Structure Et Fonction Du Gène : Génétique Biochimique</b>	
9. Structure et fonction du gène : génétique biochimique	150
9.1 Définition du gène	150
9.2. Organisation moléculaire du gène	150
9.2.1. Gènes des procaryotes et la plupart des gènes des eucaryotes unicellulaires	150
9.2.2. Eucaryotes multicellulaires	151
9.3. Contrôle génétique du métabolisme dans l'espèce humaine	152
9.4. Mutants biochimiques de <i>Neurospora</i> "les travaux de Beadle"	153
9.5. Génétique de la structure des protéines	154
9.6. Colinéarité gène-enzyme	154
<b>Chapitre 10 : Régulation De l'Expression Génétique</b>	
<b>10.</b> Régulation de l'expression génique	158
<b>10.1.</b> Expression constitutive et inductible	158
<b>10.2.</b> Protéines régulatrices	159

<b>10.3.</b> Structure d'un opéron	159
<b>10.4.</b> Contrôle positif et négatif de l'expression des gènes	159
<b>10.5.</b> Opéron lactose chez les procaryotes	160
1.6. Exemple chez les eucaryotes	167
<b>Chapitre 11 : Notions De Génétique Extra-Chromosomique</b>	
11. Notions de génétique extra-chromosomique	<u>161</u>
11.1. Génétique extra-chromosomique chez les procaryotes	<u>161</u>
11.1.1. Eléments génétiques mobiles	<u>161</u>
11.1.1.1. Les plasmides	<u>161</u>
11.1.1.2. Les transposons	<u>161</u>
11.2. Génétique extra-chromosomique chez les eucaryotes	<u>162</u>
11.2.1. Le génome chloroplastique	<u>162</u>
11.2.2. Le génome mitochondrial	<u>163</u>
<b>Chapitre 12 : Notion De Génétique Des Populations</b>	
12. Notion de génétique des populations	165
<b>12.1.</b> Étude des variations génétiques et de leur évolution au sein des populations	165
12.1.1. Variation génétique	165
12.1.2. Evolution biologique	165
<b>12.1.</b> Polymorphisme génique	166
<b>12.1.</b> Polymorphisme chromosomique	166
<b>12.1.</b> Principe de Hardy-Weinberg	167

<b>12.1.</b> Calculs des fréquences génotypiques et alléliques	168
<b>12.1.</b> Système de groupe sanguin MN	167
Références Bibliographiques	175

<b>Liste des figures</b>	
<b>Figure 1.1</b> : Les deux pentoses respectifs de l'ARN et de l'ADN	<b>5</b>
<b>Figure 1.2</b> : Structures chimiques des bases puriques et pyrimidiques des acides nucléiques	<b>6</b>
<b>Figure 1.3</b> : Structure détaillée d'un désoxyribonucléoside triphosphate. En remplaçant la lettre A (Adénine) par les lettres G, C, T/U et le désoxyribose par le ribose, la nomenclature est généralisable à tous les nucléotides de l'ADN et de l'ARN.	<b>7</b>
<b>Figure 1.4</b> : Les nucléosides d'ARN et d'ADN	<b>8</b>
<b>Figure 1.5</b> : Principe de la formation d'un brin d'ADN par la polymérisation des nucléotides	<b>10</b>
<b>Figure 1.6</b> : L'appariement des bases complémentaires	<b>11</b>
<b>Figure 1.7</b> : Types de liaisons reliant les nucléotides. A : Les liaisons phosphodiester ; B : les liaisons N-osidique ; C : Les liaisons hydrogènes ; D : bases azotées	<b>12</b>
<b>Figure 1.8</b> : Structure primaire de l'ADN	<b>13</b>
<b>Figure 1.9</b> : Structure des appariements complémentaires de deux brins antiparallèles d'ADN	<b>15</b>
<b>Figure 1.10</b> : Représentation d'un fragment d'ADN en double hélice	<b>16</b>
<b>Figure 1.11</b> : Différentes conformations de l'ADN	<b>17</b>

<b>Figure 1.12</b> : Représentation simplifiée de la dissociation-réassociation de l'ADN sous l'action d'agents dénaturants	<b>19</b>
<b>Figure 1.13</b> : Droite reliant teneur en G+C et Tm de divers organismes	<b>20</b>
<b>Figure 1.14</b> : Représentation simplifiée du processus de dissociation. La formule établit la relation entre la teneur en G+C de l'ADN et la température de fusion de l'ADN	<b>21</b>
<b>Figure 1.15</b> : Structure de l'ARN. A : Structure linéaire ; B : Les bases azotées	<b>22</b>
<b>Figure 1.16</b> : Mécanisme de synthèse de l'ADN	<b>24</b>
<b>Figure 1.17</b> : Réplication semi-conservative de l'ADN	<b>25</b>
<b>Figure 1.18</b> : Origines de réplication chez les procaryotes	<b>27</b>
<b>Figure 1.19</b> : Origines de réplication multiples chez les eucaryotes	<b>27</b>
<b>Figure 1.20</b> : Elongation de la réplication chez les procaryotes	<b>30</b>
<b>Figure 1.21</b> : Processus de Réplication de l'ADN Fourche de réplication. L'ADN nouvellement synthétisé est coloré en rose-rouge. Les amorces ARN sont en noir.	<b>31</b>
<b>Figure 1.22</b> : Processus de terminaison de la réplication	<b>32</b>
<b>Figure 1.22</b> : Différentes positions du centromère	<b>36</b>
<b>Figure 1.23</b> : Structure de chromosome	<b>36</b>
<b>Figure 1.24</b> : Structure du nucléosome (L'ADN des chromosomes est enroulé autour d'histones)	<b>37</b>
<b>Figure 1.25</b> : La chromatine	<b>38</b>

<b>Figure 1.26 :</b> Différents niveaux de condensation de l'ADN	<b>39</b>
<b>Figure 1.27 :</b> Caryotype humain	<b>40</b>
<b>Figure 1.28 :</b> Différentes tailles des chromosomes humains	<b>41</b>
<b>Figure 1.29:</b> Les cellules eucaryotiques diploïdes ont deux jeux de chromosomes	<b>42</b>
<b>Figure 2.1:</b> Cycle cellulaire d'une cellule eucaryote	<b>46</b>
<b>Figure 2.2:</b> Réplication pré-mitotique	<b>47</b>
<b>Figure 2.3:</b> Événements du cycle cellulaire (a) et quantité d'ADN (b)	<b>48</b>
<b>Figure 2.5:</b> Représentation schématique de différentes phases de la méiose	<b>56</b>
<b>Figure 2.7:</b> Produits de la méiose issus d'un méiocyte hétérozygote $A/a$	<b>57</b>
<b>Figure 2.8:</b> Pollinisation croisée et l'autofécondation	<b>59</b>
<b>Figure 2.9:</b> Mono-hybridisme (Etude d'un caractère génétique) Résultats des générations F1 et F2 obtenus par Mendel lors d'un monohybridisme chez le petit pois	<b>60</b>
<b>Figure 2.10:</b> Mode de transmission génétique autosomique dominant	<b>65</b>
<b>Figure 2.11:</b> Mode de transmission génétique autosomique récessif	<b>66</b>
<b>Figure 2.12:</b> Mode de transmission génétique lié à l'X- Transmission récessive liée à l'X	<b>67</b>
<b>Figure 3.1:</b> Cycle de vie de Champignon Ascomycetes <i>Neurospora crassa</i>	<b>72</b>
<b>Figure 3.2:</b> Croisement de deux souches haploïdes portant des allèles distincts (a ou A)	<b>74</b>

<b>Figure 3.3:</b> Rangement de spores dans les asques pré-réduits: 4/4	<b>75</b>
---	-----------

<b>Figure 3.4:</b> Deux types d'asques issus d'une méiose sans crossing-over entre le locus du gène et le centromère	<b>76</b>
<b>Figure 3.5:</b> Schéma interprétatif pour un asque post-réduits (2/2/2/2)	<b>77</b>
<b>Figure 3.6:</b> Asques obtenus dans le cas de crossing-over entre les chromatides	<b>79</b>
<b>Figure 3.7:</b> Schéma de la ségrégation d'un gène en méiose dans les asques ordonnés	<b>80</b>
<b>Figure 3.8:</b> Interprétation chromosomique des types d'asques obtenus dans le cas de deux gènes indépendants	<b>85</b>
<b>Figure 3.10 :</b> Reproduction asexuée	<b>89</b>
<b>Figure 4.1:</b> Représentation schématique de deux gènes indépendants	<b>93</b>
<b>Figure 4.2:</b> Croisement dihybride de deux gènes indépendants	<b>95</b>
<b>Figure 4.3:</b> Résultats du croisement de type test cross chez le petit pois (Cas d'un dihybridisme)	<b>98</b>
<b>Figure 4.4:</b> Représentation schématique de deux gènes liés	<b>100</b>
<b>Figure 5.1:</b> Mise en évidence du transfert de matériel génétique entre bactéries	<b>108</b>
<b>Figure 5.2:</b> Expérience de Bernard Davis	<b>110</b>
<b>Figure 5.3:</b> Souches d' <i>Escherichia coli</i> subissant la conjugaison	<b>110</b>

<b>Figure 5.4:</b> Facteur de fertilité F et différenciation sexuelle	<b>112</b>
<b>Figure 5.5:</b> Processus de transformation bactérienne	<b>113</b>
<b>Figure 5.6:</b> Processus de transduction	<b>114</b>
<b>Figure 5.7:</b> Intégration du facteur F dans le chromosome bactérien et transfert orienté de marqueurs génétiques	<b>116</b>
<b>Figure 5.8:</b> Origine du facteur F et direction du transfert	<b>119</b>
<b>Figure 5.9:</b> Processus de transfert des gènes chromosomiques	<b>121</b>

<b>Liste des tableaux</b>	
<b>Tableau 1.1 :</b> Différence entre les génomes procaryotes et eucaryotes	4
<b>Tableau 1.2 :</b> Composition en bases de l'ADN de différentes espèces vivantes	19
<b>Tableau 1.3 :</b> Caractéristiques de différents ARN	23
<b>Tableau 2.1 :</b> Croisement monofactoriel	61
<b>Tableau 2.2 :</b> Résultats du croisement monofactoriel	61
<b>Tableau 2.3:</b> Croisement Test-Cross Cas où l'individu testé est un homozygote dominant	63
<b>Tableau 2.4:</b> Croisement Test-Cross Cas où l'individu testé est un hétérozygote	63
<b>Tableau 5.1:</b> Symboles physiologiques utilisés en génétique bactérienne	107

## Préambule

La génétique est un domaine passionnant qui permet de percer les mystères de l'hérédité et de comprendre les mécanismes fondamentaux qui régissent la diversité et l'évolution des organismes vivants.

Ce document a été conçu pour fournir une base solide de connaissances en génétique, en vous guidant à travers les principaux concepts et mécanismes qui sous-tendent cette discipline.

Au fil de ces pages, vous découvrirez les secrets du matériel génétique, en commençant par une plongée profonde dans le matériel génétique. Vous découvrirez les secrets de l'ADN, cette molécule étonnante qui renferme les codes de la vie et qui est au cœur de l'héritage génétique. Nous explorerons sa structure, ses propriétés et son rôle essentiel dans la transmission des caractères héréditaires.

Nous poursuivrons ensuite notre exploration en examinant les mécanismes de transmission des caractères génétiques chez les eucaryotes. Vous comprendrez comment les traits se transmettent de génération en génération, en suivant les principes de l'hérédité mendélienne et en explorant les modes de reproduction sexuée. La génétique des haploïdes et des diploïdes représente une autre facette fascinante de ce livre. Vous découvrirez les particularités de l'hérédité chez les organismes qui possèdent un seul ensemble de chromosomes (haploïdes) ou deux ensembles de chromosomes (diploïdes). Les mécanismes de recombinaison génétique et de formation des gamètes seront également explorés en détail.

La génétique bactérienne et virale occupera une place importante dans ce polycopié. Vous plongerez dans le monde fascinant des microorganismes, en explorant les mécanismes de transmission génétique horizontale, de recombinaison et d'évolution rapide des bactéries et des virus.

La synthèse protéique, un processus essentiel à la vie, sera également au centre de notre exploration. Vous comprendrez les étapes complexes de la transcription et de la traduction, qui permettent de transformer l'information génétique en protéines fonctionnelles.

Les mutations génétiques et les mutations chromosomiques seront étudiées en détail, car elles jouent un rôle majeur dans la variation génétique et l'évolution des espèces. Vous explorerez les différents types de mutations, leurs causes, leurs effets et leurs conséquences sur les organismes vivants.

La structure et la fonction du gène seront également étudiées, en mettant l'accent sur les aspects biochimiques de la génétique. La régulation de l'expression génétique et les mécanismes qui contrôlent l'activation ou la désactivation des gènes joueront également un rôle central dans notre exploration. Enfin, nous plongerons dans les notions de génétique extra-chromosomique et de génétique des populations, qui nous permettront de comprendre comment les gènes évoluent et se propagent au sein des communautés biologiques.

Que vous soyez un étudiant en génétique, un chercheur ou simplement curieux d'en apprendre davantage sur les mystères de l'hérédité, ce polycopié du cours vous guidera à travers les différentes facettes de la génétique et vous offrira une vision approfondie de ce domaine fascinant.

# Chapitre 1

Outils enzymatiques du génie génétique

## 1. Matériel génétique

Le matériel génétique est le génome d'un organisme et se définit précisément comme l'ensemble des acides nucléiques d'une cellule.

L'information génétique **est définie au sein de la molécule de l'ADN** (acide désoxyribonucléique). L'information génétique **est stockée** dans la séquence des bases des chaînes polynucléotidiques qui constituent le génome.

### 1.1. Définition du génome

Le génome est **l'ensemble du matériel génétique d'un individu (ou d'une cellule)**.

On désigne par le terme de génome **l'ensemble des informations génétiques, codées par l'ADN** chez la plupart des organismes et parfois par l'ARN pour certains virus

### 1.2. Génomes procaryotes et Génomes eucaryotes

Les organismes vivants sont répartis en deux classes : les procaryotes et les eucaryotes sur la base de **l'existence ou de l'absence d'une** membrane nucléaire séparant le cytoplasme du matériel génétique.

#### 1.2.1. Génomes eucaryotes :

- Les cellules eucaryotes sont pourvues d'un vrai noyau et des organites (tels que les chloroplastes et les mitochondries) sont délimités par des membranes.
- Les **eucaryotes peuvent être uni- ou pluricellulaires**.

#### 1.2.2. Génomes Procaryotes :

- Les Procaryotes tels que les bactéries sont dépourvus de noyau, de sorte que leur
- Le génome est présent à l'état libre dans le cytoplasme.
- Les cellules procaryotiques n'ont ni membrane nucléaire (dépourvues de noyau) ni organites bordés de membranes.

Les procaryotes comprennent les archées et les eubactéries. Les organismes procaryotes (Eubactéries et Archées) sont des unicellulaires sans noyau.

Le génome d'un Procaryote est généralement un chromosome unique non enroulé qui, dans la plupart des cas, est circulaire. Les Eubactéries comme *Escherichia coli*

contiennent, sauf exception, une seule copie de leur génome sous la forme d'un chromosome unique circulaire.

- Les Procaryotes possèdent souvent de petits chromosomes circulaires appelés plasmides en plus de leur chromosome principal.
- Les génomes des virus sont encore plus petits et généralement linéaires.

### 1.2.3. Différence entre les génomes procaryotes et eucaryotes

- Chez les eucaryotes, l'ADN s'associe avec une classe spéciale de protéines, les **histones**. Ce complexe compact et dense d'ADN et d'histones, appelé **chromatine**, est le constituant des chromosomes eucaryotiques.
- Les eubactéries ne possèdent pas d'histones, et leur ADN n'a pas la structure hautement ordonnée de façon compacte caractéristique des cellules eucaryotiques.
- Les archées **ont aussi des protéines de type histone** qui forment un complexe avec l'ADN, mais la structure de leur chromatine est différente de celle observée chez les eucaryotes.
- Le génome des eucaryotes comporte plusieurs chromosomes.
- Les virus sont des structures simples composées d'un acide nucléique linéaire (ADN ou ARN).

**Tableau 1.1 : Différence entre les génomes procaryotes et eucaryotes**

	Cellules procaryotiques	Cellules eucaryotiques
<b>Noyau</b>	Absent	Présent
<b>Diamètre cellulaire</b>	Assez petit, de 1 à 10 $\mu\text{m}$	Assez grand, de 10 à 100 $\mu\text{m}$
<b>Génome</b>	Généralement une molécule d'ADN circulaire	Plusieurs molécules linéaires d'ADN
<b>ADN</b>	Non associé avec des histones chez les eubactéries ; quelques histones chez les archées	Associé en complexe avec des histones
<b>Quantité d'ADN</b>	Assez faible	Assez grande

### 1.3. Nature chimique du matériel génétique

**L'information génétique est contenue dans l'ADN et l'ARN :** L'information génétique est encodée dans la structure moléculaire des acides nucléiques dont il existe deux types : l'acide désoxyribonucléique (ADN) et l'acide ribonucléique (ARN).

Les acides nucléiques (ADN et ARN) sont des macromolécules composées d'un enchaînement d'unités structurales appelées **nucléotides**. Ce sont donc des **poly-nucléotides**.

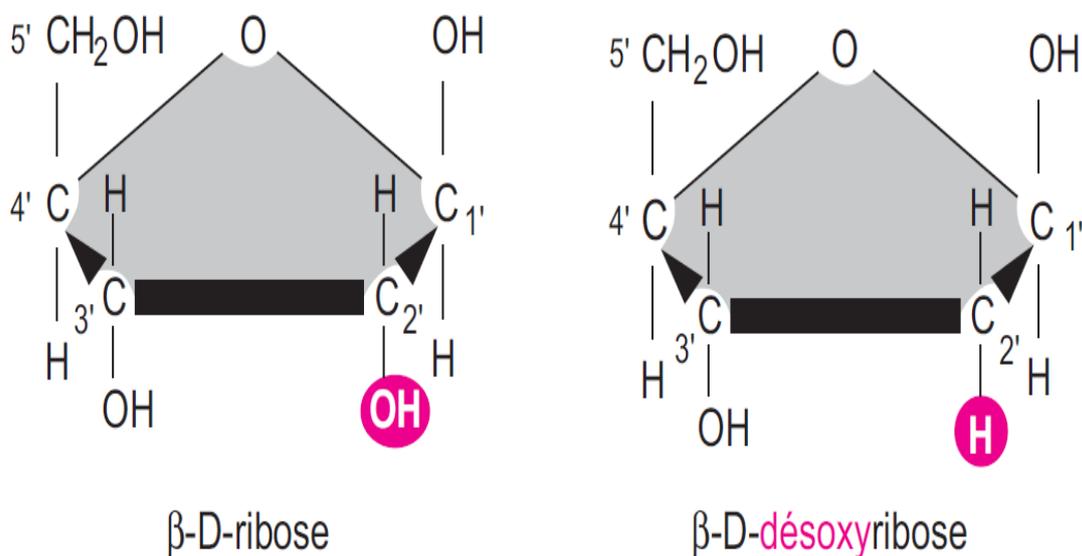
### 1.3.1. Composants des acides nucléiques

Les acides nucléiques sont des polymères d'unités de base appelées **nucléotides**; chaque nucléotide (unité monomère) est composée de trois sous-unités : un **sucres pentose** (ose à cinq atomes de carbone), une **base azotée** et un **groupe phosphate**.

#### Sucres pentose

Les nucléotides de l'ADN sont composées d'un **sucres pentose, type désoxyribose**

Les nucléotides de l'ARN sont composées d'un **sucres pentose, type ribose**

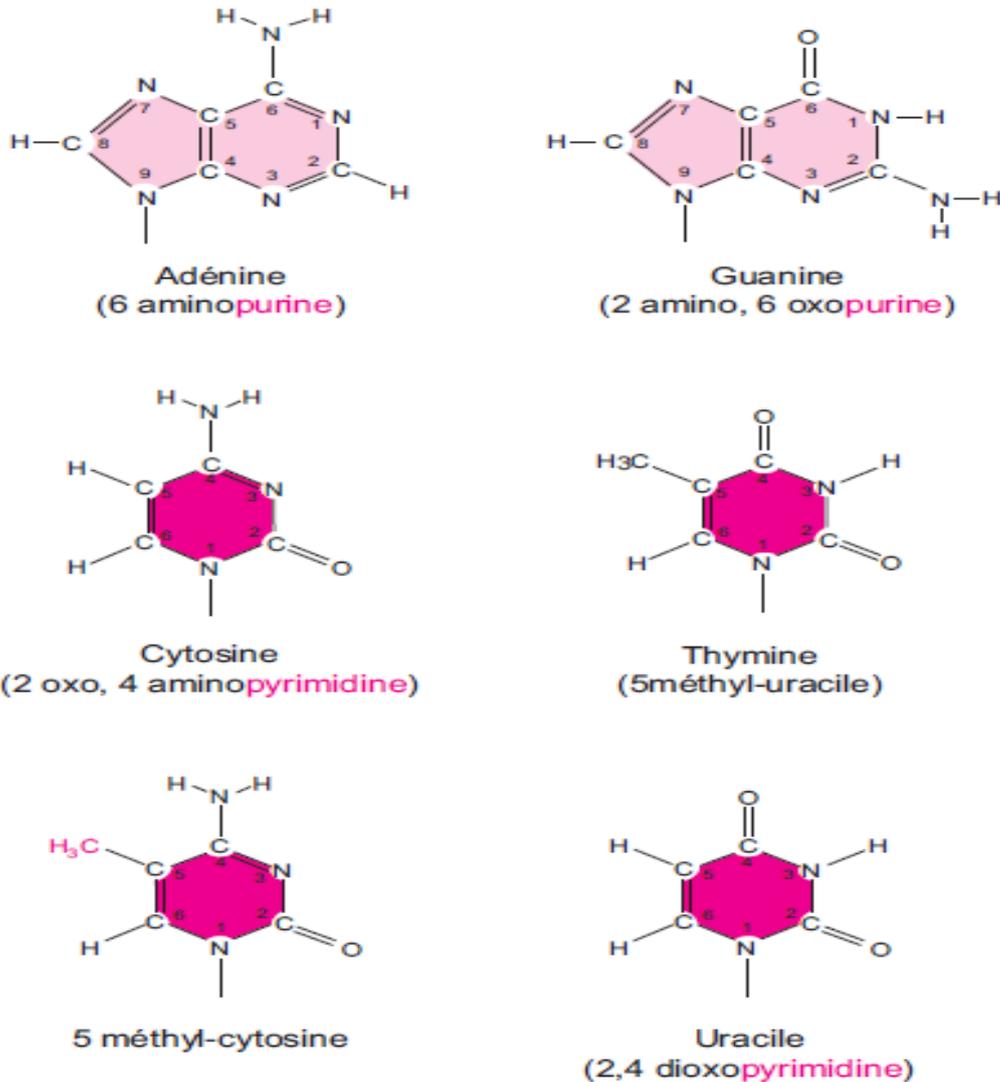


**Figure 1.1 :** Les deux pentoses respectifs de l'ARN et de l'ADN

#### Base azotée :

Une base (Fig. 2), qui peut être :

- une purine : composée de deux hétérocycles azotés « **Adénine (A)**, **Guanine (G)** »
- une pyrimidine : composée d'un seul hétérocycle azoté « **Cytosine (C)**, **Thymine (T)**, **Uracile (U)** »



**Figure 1.2** : Structures chimiques des bases puriques et pyrimidiques des acides nucléiques

Bases puriques (Adénine, Guanine), Bases pyrimidiques (Cytosine, Thymine, Uracile)

Des formes méthylées peuvent aussi être rencontrées (5-méthyl cytosine).

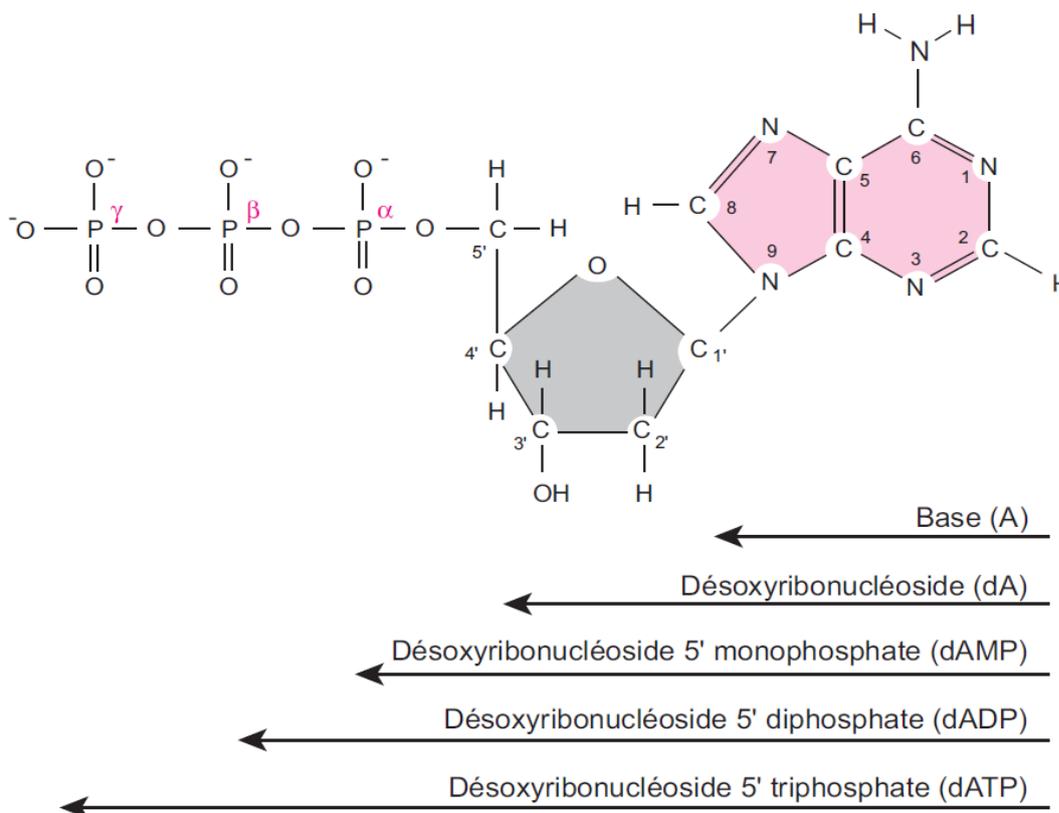
Dans l'ADN, la cytosine peut être méthylée sur le carbone 5 pour donner la **5-méthylcytosine** (Fig. 1-1). Les cytosines méthylées sont souvent présentes dans des régions de séquences ADN riches en répétition de nucléotides à guanine et cytosine.

**Les bases azotées de l'ADN sont de quatre types (Adénine, Guanine, Cytosine, Thymine, désignés en abrégé A, C, G et T), et c'est la séquence de ces bases qui code l'information génétique.**

**Les bases azotées de l'ARN** sont de quatre types (Adénine, Guanine, Cytosine, Uracile, désignés en abrégé A, C, G et U), et c'est la séquence de ces bases qui code l'information génétique chez certains virus.

### Groupement phosphate :

À l'état libre, chaque nucléotide est constitué d'un à trois groupes phosphate (Figure-3).



**Figure 1.3 :** Structure détaillée d'un désoxyribonucléotide triphosphate.

En remplaçant la lettre A (Adénine) par les lettres G, C, T/U et le désoxyribose par le ribose, la nomenclature est généralisable à tous les nucléotides de l'ADN et de l'ARN.

#### 1.4. Nomenclature

**Nucléoside** : L'union d'une base et d'un pentose s'appelle un **nucléoside**.

**Nucléotide** : Dès qu'un groupe phosphate est présent, l'ensemble est désigné par le terme **nucléotide (nucléoside + groupe phosphate = Nucléotide)**.

- Nucléoside monophosphate
- Nucléoside diphosphate
- Nucléoside triphosphate

#### Les monophosphates :

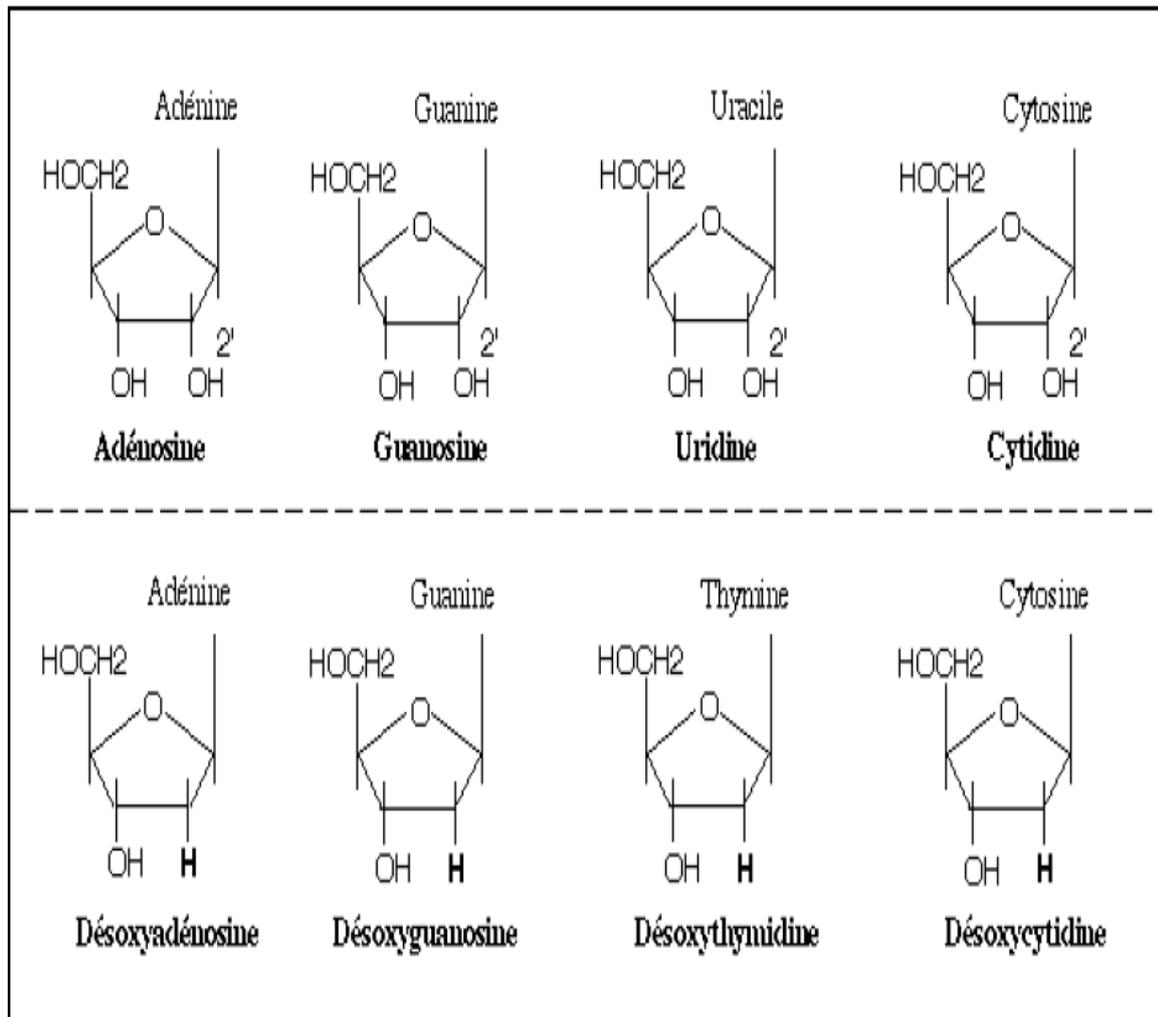
AMP : Adinosinemonophosphate (acide adénylène)

GMP : Guanosinemonophosphate (acide guanylique)

CMP : Cytosine monophosphate (Acide cytotique)

TMP : Thymine monophosphate (Acide thymique)

UMP : Uridinemonophosphate (Acide uracique)



**Figure 1.4 :** Les nucléosides d'ARN et d'ADN

## 1.5. Structure des acides nucléiques

### 1.5.1. Structure moléculaire de l'ADN

L'ADN est l'information biologique codée sous la forme d'une séquence de nucléotides.

#### 1.5.1.1. Structure des nucléotides

Dans l'ADN, l'ose est le **2'-désoxyribose** et les nucléotides sont des désoxyribonucléosidesmonophosphates. Ils ne comportent qu'un seul groupe phosphate (le phosphate a).

Les sucres et les phosphates sont identiques dans chaque nucléotide, mais il existe quatre bases différentes :

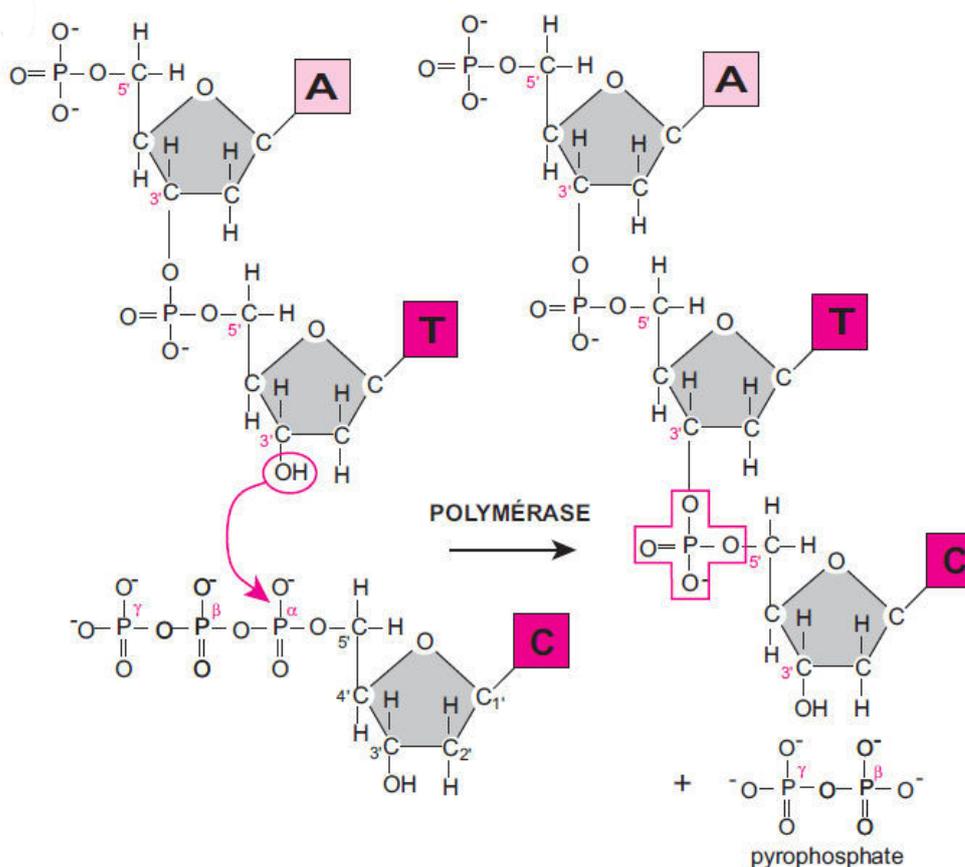
- Les bases puriques de l'ADN sont l'**adénine** et la **guanine**.
- Les bases pyrimidiques de l'ADN sont la **cytosine** et la **thymine**

### 1.5.1.2. Structure des polynucléotides

Les acides nucléiques sont des **polynucléotides** unis par des liaisons phosphodiester. (Figure 5)

Chaque liaison phosphodiester s'établit entre le groupe OH du carbone 3' d'un pentose et le groupe phosphate porté par le carbone 5' du pentose suivant. **C'est la liaison phosphodiester 3'-5'**.

Il en résulte que l'orientation du polynucléotide se trouve définie par la position du groupe phosphate libre du premier nucléotide, généralement le phosphate porté par le carbone 5', et le groupe OH libre porté par le carbone 3' du dernier nucléotide. On dit ainsi que **le polynucléotide est orienté dans le sens 5' vers 3'**.



**Figure 1.5 :** Principe de la formation d'un brin d'ADN par la polymérisation des nucléotides

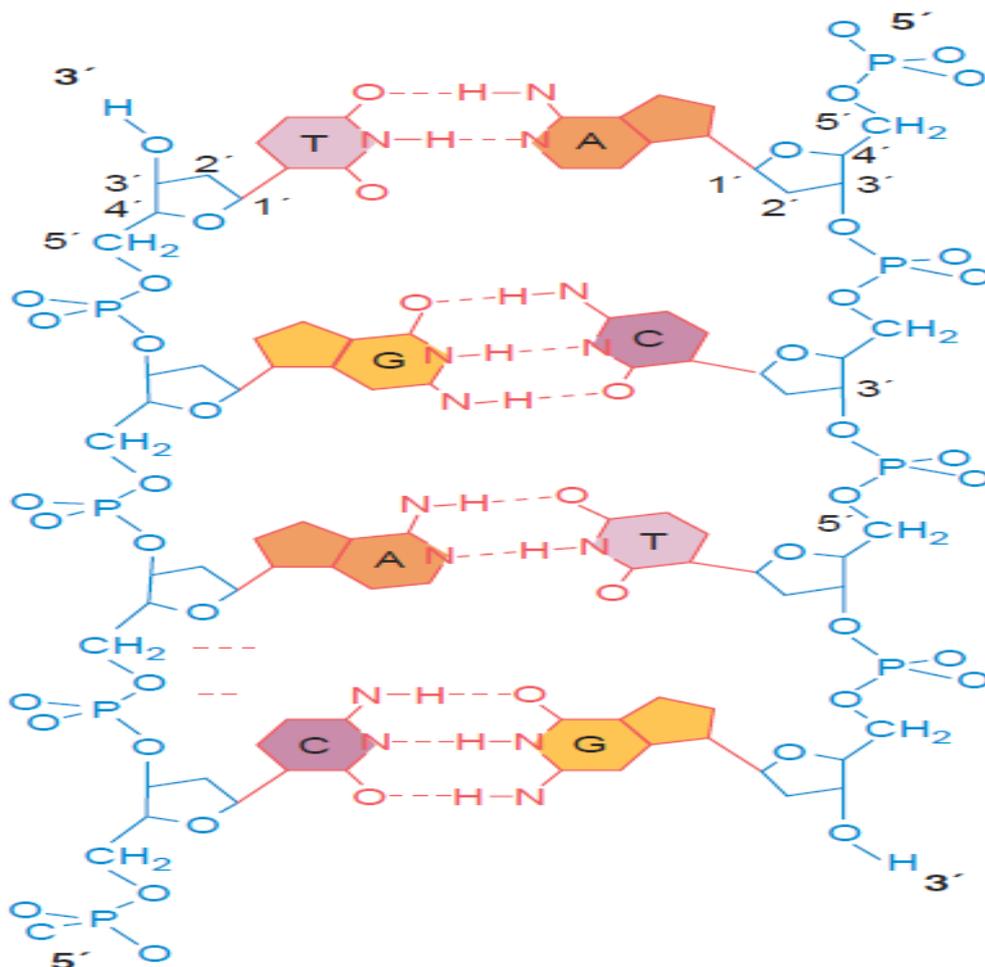
### 1.5.1.3. Structure bicaténaire de l'ADN

L'ADN est un acide nucléique **bicaténaire**, c'est-à-dire formé de deux longs brins de nucléotides associés par des **liaisons hydrogène** entre les bases.

Une molécule d'ADN est formée de deux longs brins moléculaires de nucléotides enroulés l'un autour de l'autre en une double hélice.

Les deux chaînes de la double hélice sont maintenues ensemble par un appariement complémentaire de A avec T et de G avec C.

Dans chaque brin, les sucres et les groupements phosphate forment une chaîne. Les bases font face au centre et chaque base est associée par des liaisons hydrogènes à la base qui lui fait face dans le brin opposé:



### Figure 1.6 : L'appariement des bases complémentaires

L'adénine dans un brin est toujours associée à la thymine dans l'autre, tandis que la guanine est toujours appariée à la cytosine. Cette spécificité de liaison est basée sur la complémentarité de forme et de charge.

Les liaisons hydrogène s'établissent toujours entre une purine de l'un des brins et une pyrimidine de l'autre brin. Dans cet appariement complémentaire, l'adénine (A) est toujours associée à la thymine (T) par deux liaisons hydrogène et la guanine (G) interagit avec la cytosine (C) grâce à trois liaisons hydrogène.

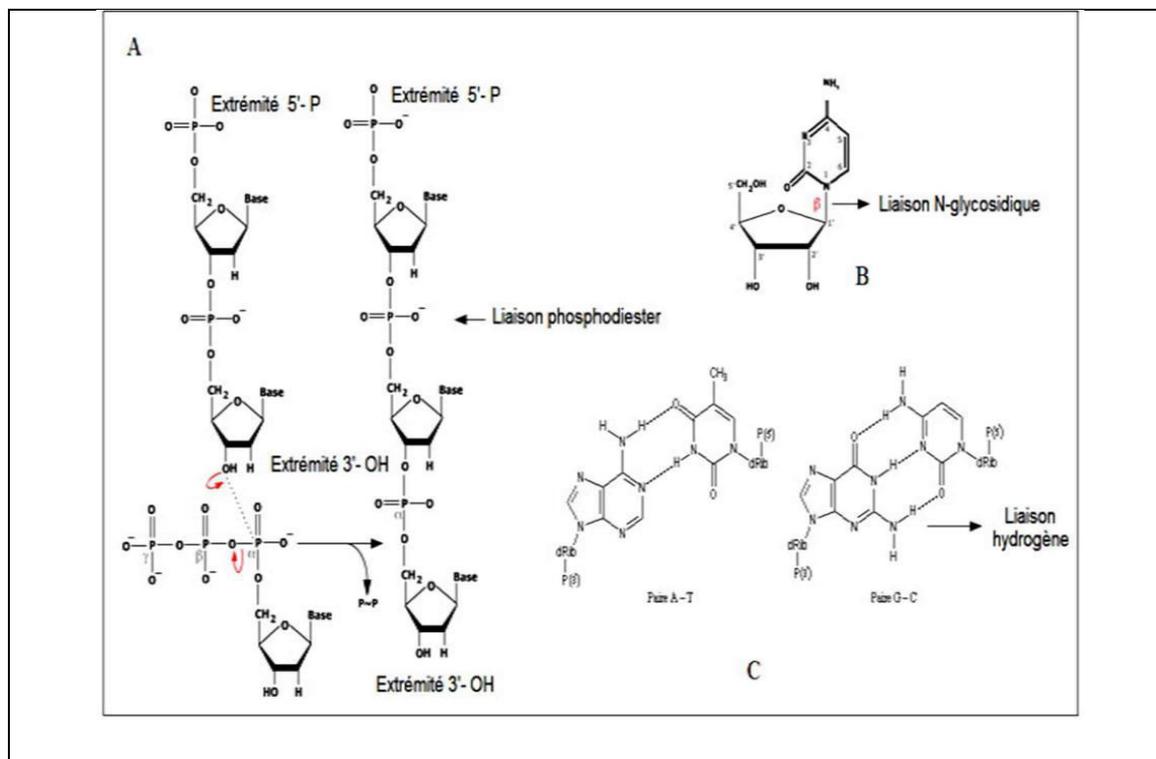
Liaison A - T : elle est moins stable parce que (2 liaisons hydrogène)

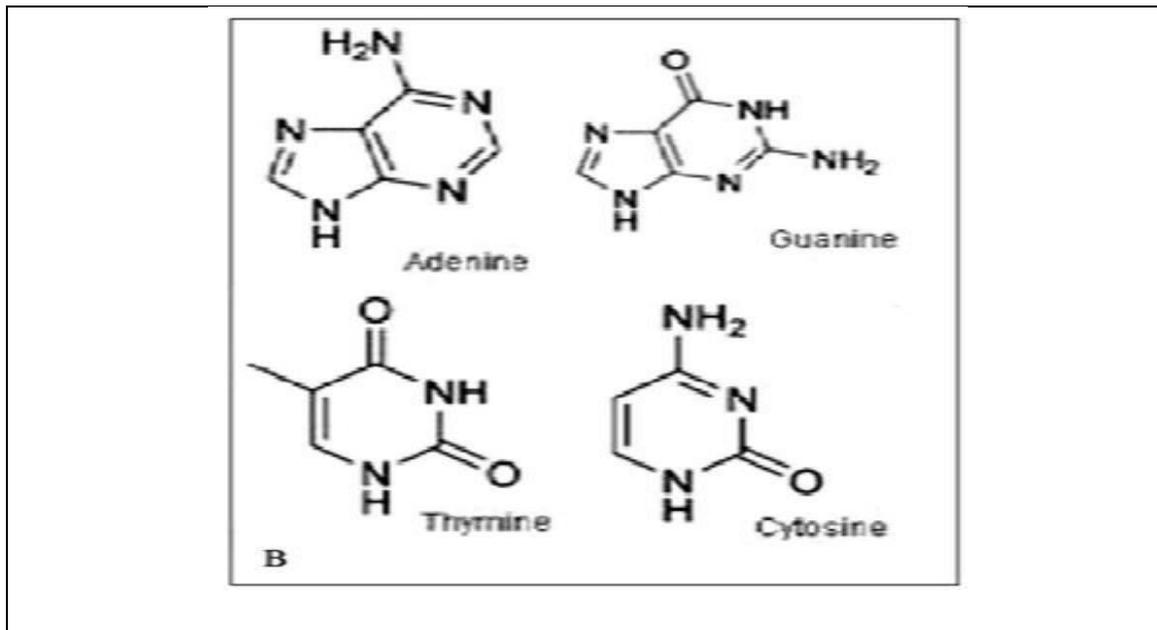
Liaison C - G : elle est plus stable parce que (3 liaisons hydrogène)

Chaque chaîne ou brin est formé par une répétition de nucléotides.

Les nucléotides sont reliés entre eux par trois types de liaisons :

- Les liaisons phosphodiester (Figure 8 A), qui relient le sucre au phosphate (3' – 5');
- Les liaisons N-osidiques (Figure 8 B), qui relient le sucre à la base ;
- Les liaisons hydrogènes (Figure 8 C), qui relient les bases entre elles.





**Figure 1.7** : Types de liaisons reliant les nucléotides.

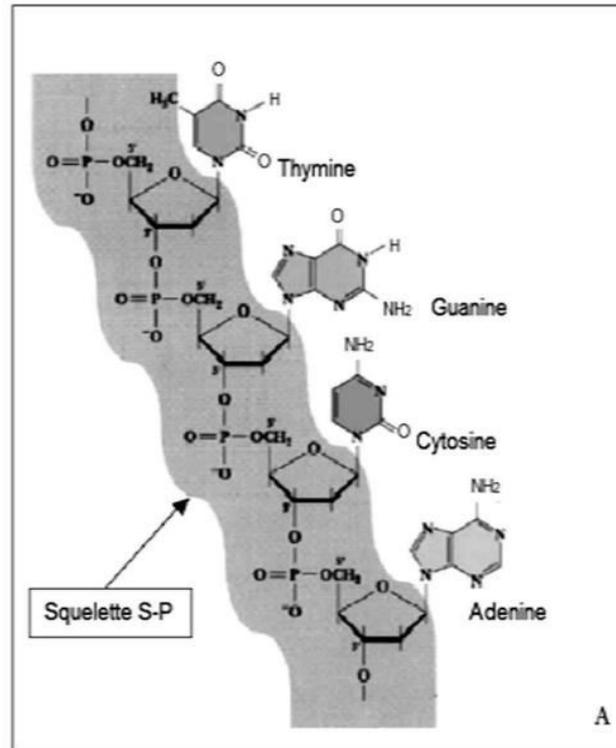
A : Les liaisons phosphodiester ; B : les liaisons N-osidique ; C : Les liaisons hydrogènes ; D : bases azotées

## 1.6. Organisation structurale de l'ADN

### 1.6.1. Structure primaire

L'ADN est constitué par l'enchaînement linéaire de sous unités de base, les nucléotides, qui forment un filament non ramifié.

Un nucléotide est composé d'un groupement phosphate, d'un sucre, le D-désoxyribose (qui constituent le squelette de l'ADN) et d'une base, purique (adénine ou guanine) ou pyrimidine (thymine ou cytosine).



**Figure 1.8** : Structure primaire de l'ADN

### 1.6.2. Structure secondaire

#### ■ Caractéristiques de la structure secondaire

Les 2 chaînes du DNA ont 3 propriétés essentielles, elles sont dites **antiparallèles**, **complémentaires**, et **hélicoïdales**.

##### ➤ Complémentaires

Les liaisons hydrogène se forment selon les **règles d'appariement** suivantes :

- La base A ou adénine est associée à la base T ou thymine par deux liaisons hydrogène (A= T).
- La base C ou cytosine est associée à la base G ou guanine par trois liaisons hydrogène (C = G).

Les deux chaînes de l'ADN sont ainsi **complémentaires**.

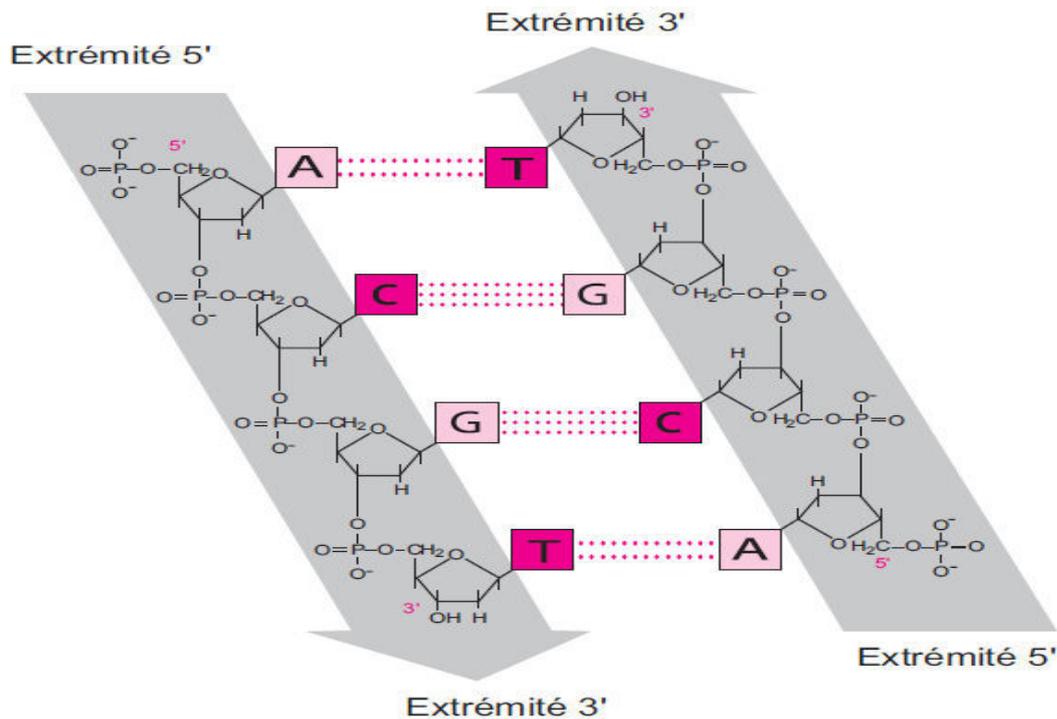
##### ➤ Anti parallèles

L'orientation d'un brin d'ADN est définie par la présence des groupes chimiques 5'-phosphate et 3'-OH portés par les carbones 5' et 3' des **deux désoxyriboses extrêmes**.

Chaque brin d'ADN possède une extrémité 5'- phosphate et une extrémité 3 -hydroxyle.

Par convention, une orientation est définie de l'extrémité 5' vers 3' (5'P— 3'OH).

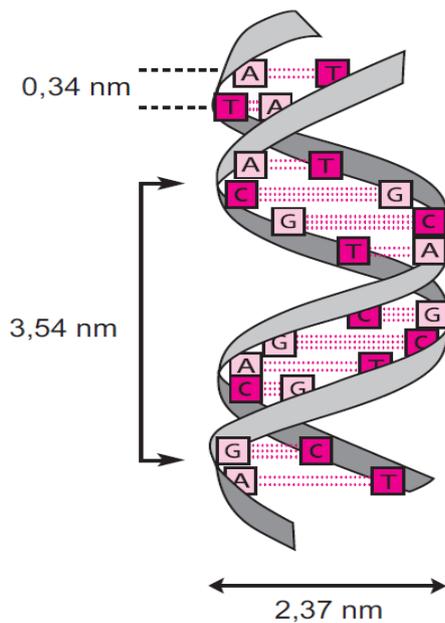
Les **deux brins sont orientés en sens opposés**, on dit qu'ils sont **anti parallèles** (Figures 11 et 12).



**Figure 1.9** :Structure des appariements complémentaires de deux brins antiparallèles d'ADN

### ➤ Hélicoïdales

Selon Watson et Crick (1953), l'ADN est formé de deux chaînes enroulées l'une autour de l'autre en une double hélice (Structure en double hélice de l'ADN).



**Figure 1.10** : Représentation d'un fragment d'ADN en double hélice

La double hélice a un diamètre de 2,37 nm et présente deux périodicités.

La première de 0,34 nm, correspond à la distance séparant deux plateaux de bases appariées. La seconde de 3,54 nm correspond au pas de l'hélice.

Chaque tour de spire est constitué de 10 paires de bases.

### ■ Différentes formes de la double hélice d'ADN

Sur le plan structural, l'ADN existe sous trois principales formes hélicoïdales différentes (Figures 13 et 14), A, B (la plus fréquente) et Z (la plus rare).

Ces trois structures se différencient schématiquement par une torsion, un enroulement et une orientation différente.

L'ADN double brin peut former une hélice de pas droit ou une hélice de pas gauche.

La première forme est la plus fréquente et existe en deux variantes, l'ADN-A et l'ADN-B. La forme d'ADN-A est plus compactée que la forme d'ADN-B

#### ▪ La conformation B

C'est celle du modèle décrit par Watson et Crick, c'est la forme principale native dans les conditions physiologiques.

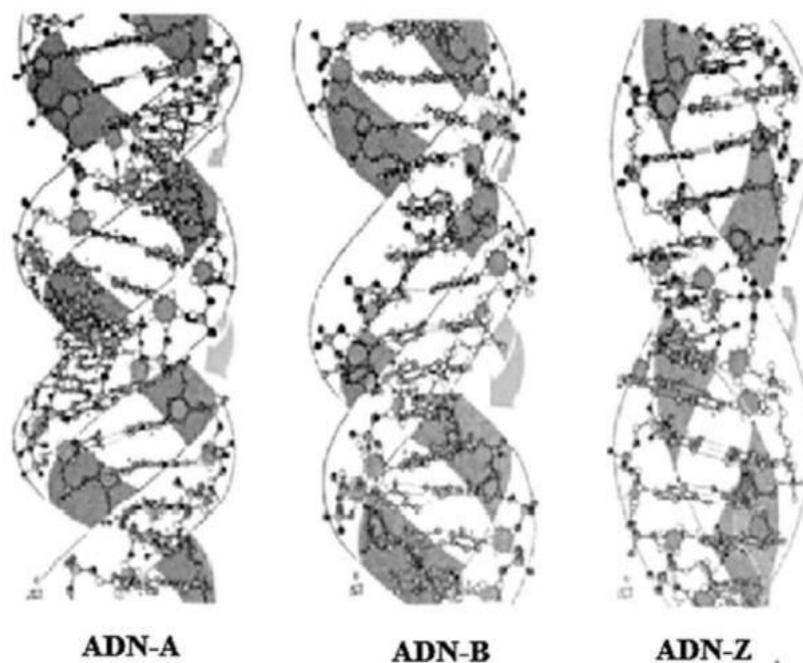
#### ▪ La conformation A

Lorsque la molécule d'ADN-B est déshydratée et cristallisée, la suppression des molécules d'eau provoque une légère modification de la double hélice. Les bases ne sont plus exactement perpendiculaires à l'axe de l'hélice. Cette forme légèrement allongée correspond à la forme A. Cependant, ce changement est réversible. La forme d'ADN-A est plus compactée que la forme d'ADN-B

#### ▪ La forme Z

La forme Z est identifiée sur des régions chromosomiques qui présentent une **double hélice tournée vers la gauche**. C'est une hélice gauche ;

La chaîne de phosphates dans cette conformation, prend une allure en zigzag d'où le nom de cette forme.



**Figure 1.11 :** Différentes conformations de l'ADN

L'intérêt des formes alternatives de l'ADN, vient de l'hypothèse selon laquelle ce dernier peut assurer ses fonctions de support de l'information génétique.

### 1.6.3. Structure tertiaire

Dans la cellule eucaryote, l'ADN est associé à des protéines pour former un complexe nucléoprotéique appelé chromatine (parce qu'il fixe les colorants), qui compose la structure des chromosomes. Les chromosomes, visibles seulement pendant la division cellulaire, sont donc composés de fibres de chromatine étroitement empaquetées.

### 1.7. Les règles de Chargaff et les appariements complémentaires

La composition en bases de l'ADN suit les règles de **d'Erwin Chargaff**, selon lesquelles :

- Le nombre de thymines est égal au nombre d'adénines et celui des cytosines au nombre de guanines.

$$A = T \quad \frac{A}{T} = 1$$

$$C = G \quad \frac{G}{C} = 1$$

- Ainsi, dans l'ADN, la quantité des purines (A+G) est égale à celle des pyrimidines (C+T).

$$(A+G)=(C+T) \quad \frac{A+G}{C+T} = 1$$

- Par contre le rapport A+T sur G+C varie selon l'origine de l'ADN (Tableau 2), il est caractéristique de l'espèce.

- Il faut cependant noter que le rapport  $(A+G) / (C+T)$  **égale pas** 1 dans le cas de l'ADN monocaténaire viral.

**Tableau 1.2 :** Composition en bases de l'ADN de différentes espèces vivantes

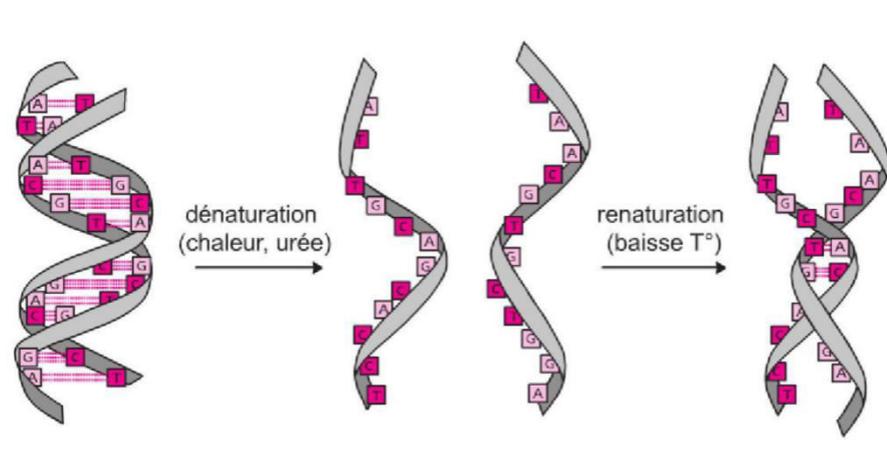
Origine de l'ADN	Bases (%)				$(A+T)/(G+C)$	$(A+G)/(T+C)$	%GC
	A	G	C	T			
Bactériophage T7	26,0	23,8	23,6	26,6	1,11	0,99	47,4
<i>Escherichia coli</i> B	23,8	26,8	26,6	23,1	0,88	1,01	53,2
Neurospora	23,0	27,1	26,6	23,3	0,86	1,00	53,8
Drosophile	30,7	19,6	20,2	29,5	1,51	1,01	39,8
Saumon	28,0	22,0	20,0	27,8	1,33	1,05	42,0
Poule	28,0	22,0	21,6	28,4	1,29	1,00	43,6
Rat	28,6	21,4	21,6	28,4	1,33	1,00	42,9
Vache	27,3	22,5	22,5	27,7	1,26	0,99	43,0
Homme	29,3	20,7	20,0	30,0	1,46	1,00	40,7

## 1.8. Propriétés physico-chimiques de l'ADN

### 1.8.1. Dissociation et réassociation des brins d'ADN

L'agitation thermique d'ADN provoque **la rupture des liaisons hydrogène** et la **dissociation (dénaturation)** des deux brins, l'ADN se trouve ainsi sous une forme monocaténaire.

Dans certaines conditions expérimentales, les deux brins de ADN dissocié peuvent se réassocier (**renaturation**) et former à nouveau une double hélice. Le phénomène s'observe lors d'un refroidissement lent de la solution d'ADN préalablement chauffée.

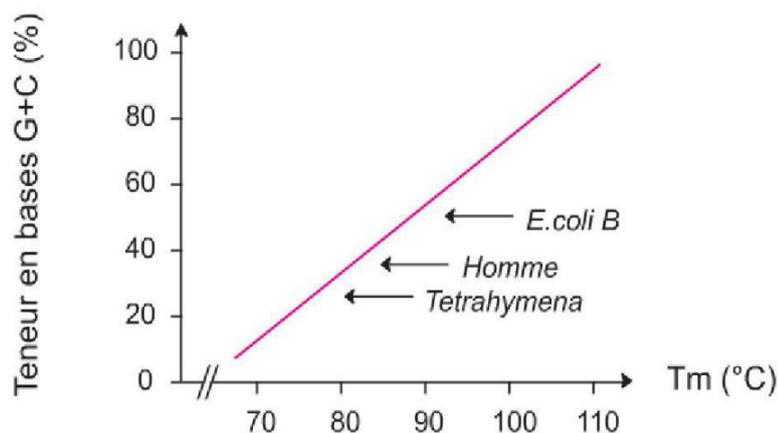


**Figure 1.12 :** Représentation simplifiée de la dissociation-réassociation de l'ADN sous l'action d'agents dénaturants

### 1.8.2. Contenu en bases et température de fusion

La température pour laquelle on observe la **dissociation de la moitié des molécules d'ADN** est dénommée **température de fusion** ou  $T_m$  (« melting Temperature »).

Plus un ADN est riche en bases G et C qui sont appariées par des triples liaisons hydrogène, plus grande sera l'énergie nécessaire pour les rompre et plus élevée sera la **température de fusion**. À l'inverse, un ADN riche en bases A et T liées par seulement deux liaisons hydrogène, aura une température de fusion plus basse.

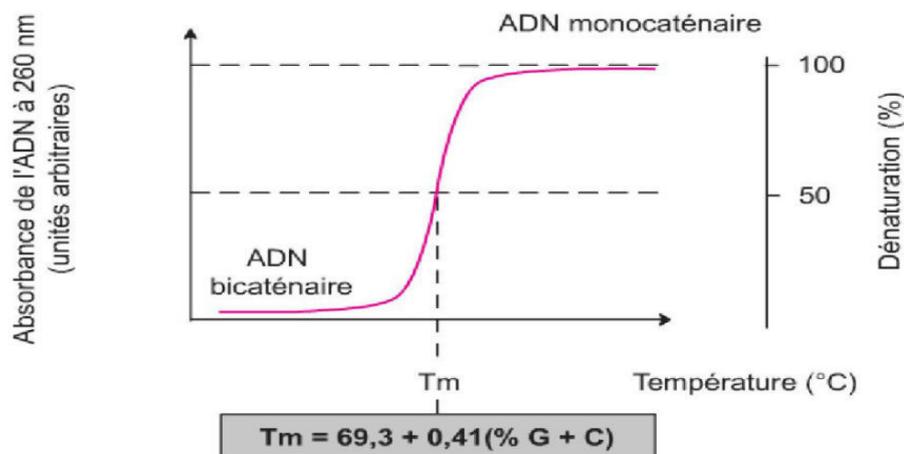


**Figure 1.13:** Droite reliant teneur en G+C et  $T_m$  de divers organismes

### 1.8.3. Absorption de la lumière ultraviolette à 260 nm

Sous sa forme bicaténaire (en double hélice) l'ADN absorbe modérément la lumière UV. Sous l'action de la chaleur ou d'agents de dénaturation, les deux brins peuvent se dissocier.

Cette séparation est mise en évidence par la mesure de l'absorption de la lumière ultraviolette à 260 nm (longueur d'onde d'absorption maximale des bases puriques et pyrimidiques), dont le démasquage des bases provoque une absorption plus marquée de la lumière UV.



**Figure 1.14 :** Représentation simplifiée du processus de dissociation. La formule établit la relation entre la teneur en G+C de l'ADN et la température de fusion de l'ADN

## 1.9. Structure de l'ARN

### 1.9.1. Structure moléculaire de l'ARN

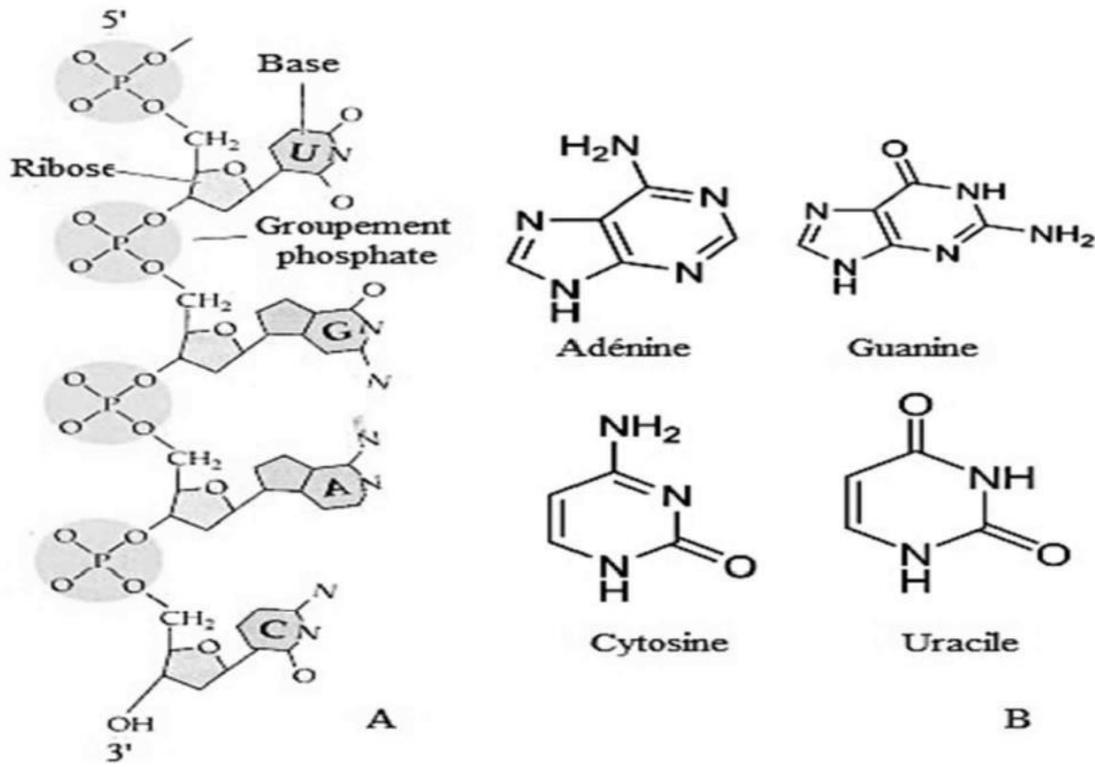
L'Acide ribonucléique est une molécule biologique représentée par un polymère linéaire constitué d'un enchaînement de nucléotides.

Les nucléotides sont liés les uns aux autres par des liaisons phosphodiester.

Chaque nucléotide contient un groupement phosphate, un sucre, le ribose et une base azotée (Figure.18 A).

Dans l'ARN, l'ose étant un **ribose**, les nucléotides sont des ribonucléosides monophosphates.

On trouve quatre bases azotées dans l'ARN, l'adénine, la guanine, la cytosine et l'uracile (Figure.18 B).



**Figure 1.15** : Structure de l'ARN. A : Structure linéaire ; B : Les bases azotées

La séquence nucléotidique de l'ARNm (Figure 1.15), est une séquence linéaire, complémentaire et antiparallèle à la séquence matrice de l'ADN dont elle est issue.

### 1.9.2. Types d'ARN

Il existe trois grands types d'ARN. Ce sont :

- L'ARN messager ou ARNm
- L'ARN de transfert ou ARNt
- L'ARN ribosomal ou ARNr

**Tableau 1.3** : Caractéristiques de différents ARN

TYPE ARN	NOMBRE DE NUCLÉOTIDES	COEFFICIENT DE SÉDIMENTATION
ARN <sub>m</sub>	Variable	
ARN <sub>r</sub>	120 à 5000	5S, 16S, 23S (Procaryotes) 5,8S, 18S, 28S (Eucaryotes)
ARN <sub>t</sub>	75 à 90	4S

Leurs propriétés de sédimentation sont liées à leur masse volumique, et on parle, par exemple d'ARN 5S où le S est l'unité de mesure qui représente le Svedberg avec 1S = 10° seconde.

## 1.10. Réplication de l'ADN

### 1.10.1. Définition du processus de réplication de l'ADN

La duplication de l'ADN est l'opération **qui précède la division cellulaire**, c'est-à-dire que la division d'une cellule doit s'accompagner de la réplication de son ADN.

Ce processus de réplication de l'ADN se produit chaque fois que les **cellules somatiques** se divisent et aussi lorsque les **cellules sexuelles (gamètes)** sont formées.

Dans ce processus enzymatique, **chaque brin d'ADN** sert de **matrice** pour **la synthèse de son brin complémentaire**.

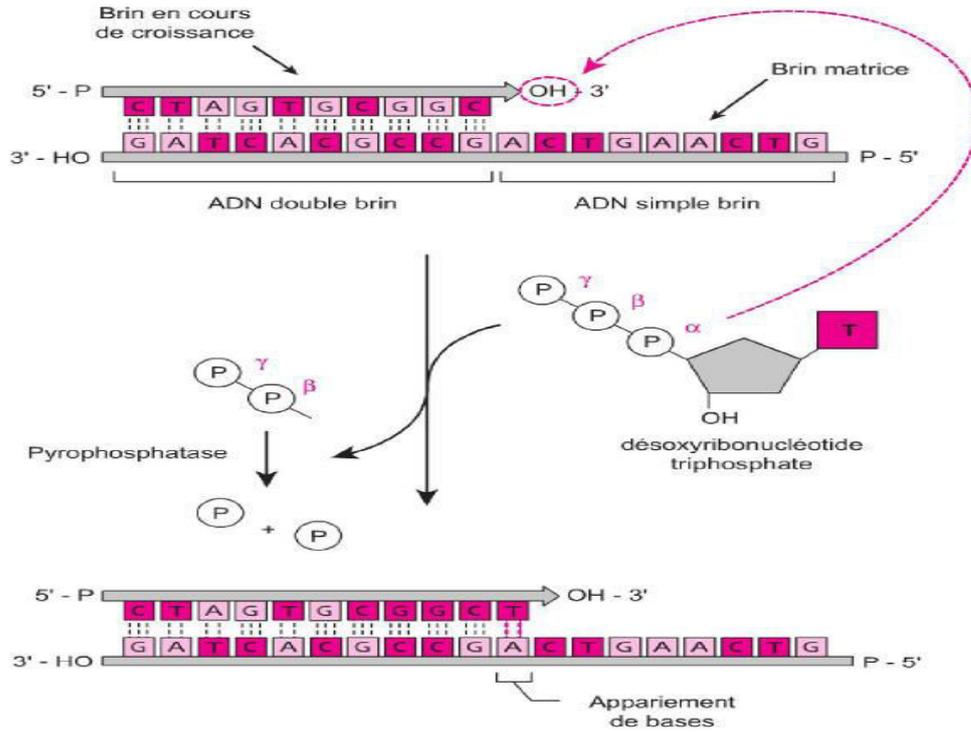
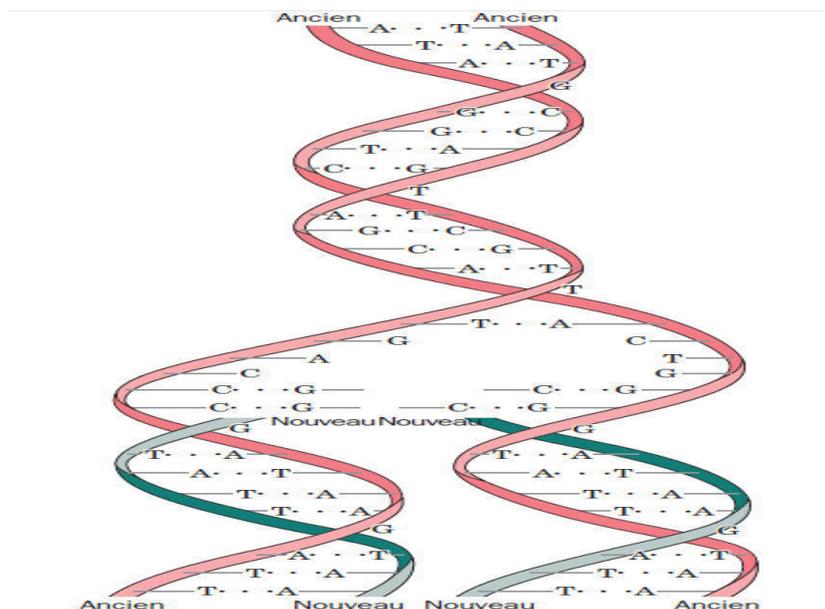


Figure 1.16 : Mécanisme de synthèse de l'ADN

### 1.10.2. Réplication semi-conservative

La réplication est **semi-conservatrice** ; chaque ADN-fils contient un brin d'ADN parental et un brin-fils nouvellement synthétisé.



**Figure 1.17 : Réplication semi-conservative de l'ADN**

Chaque brin d'ADN parental (*en rouge*) sert de matrice pour la synthèse d'un brin nouveau complémentaire (*en vert*). Ceci donne des molécules double brin identiques

La réplication semi-conservative utilise chaque brin de la double hélice mère comme matrice, et chaque double hélice fille comprend un brin mère et un brin néoformé.

La continuité génétique entre parents et descendance est maintenue par réplication semi conservative de l'ADN.

La réplication de l'ADN **permet à un chromosome de produire deux chromosomes fils transmis dans les nouvelles cellules.**

**1.10.3. Synthèse moléculaire des polydésoxyribonucléotides**

La synthèse d'ADN est fondée sur la propriété de complémentarité des bases, et fait intervenir :

- Un brin d'ADN chromosomique qui est le **brin matrice**
- des **quatre désoxyribonucléotides** précurseurs (dATP, dTTP, dGTP et dCTP)
- L'amorce
- Des enzymes qui permettent de catalyser cette réaction ;
- Des cations  $Mg^{2+}$ .

**❖ Brin d'ADN matrice :**

Un brin d'ADN matrice orienté dans le sens 3' — 5', hybridé par une courte amorce oligonucléotidique, orientée dans le sens 5'— 3'

**❖ L'amorce :**

La polymérisation de l'ADN nécessite une amorce; c'est un court segment d'ARN (de 9 à 12 nucléotides) complémentaire du début de la matrice présentant **un groupe hydroxyle en 3' libre** susceptible de réagir avec un désoxyribonucléotide ; l'amorce est synthétisée par un enzyme spécifique et elle est éliminée à la fin du processus de réplication.

L'amorce servira à l'addition successive des dNTP à partir de l'hydroxyle OH de son extrémité 3'.

#### ❖ La catalyse enzymatique

Les **ADN polymérase** catalysent la synthèse de l'ADN. Les DNA polymérase qui copient le DNA matriciel polymérisent les nucléotides dans la **direction 5' - 3'**. Un brin est synthétisé de façon continue tandis que le brin opposé est synthétisé de façon discontinue, par fragments qui sont ensuite réunis.

### 1.10.4. Origines de réplication

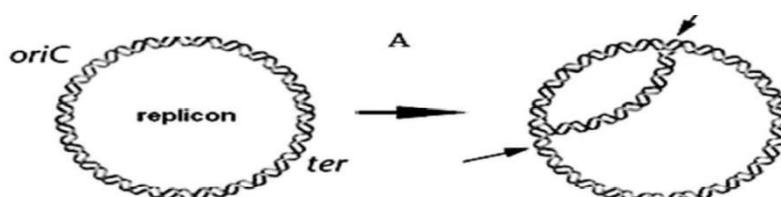
Les origines de réplication sont les sites où commence la synthèse d'ADN. L'ADN dupliqué à partir d'une origine de réplication est désigné par le terme de réplicon.

#### 1.10.4.1. Origines de réplication chez les procaryotes

Chez les cellules procaryotes, il existe au niveau de l'ADN bicaténaire une **origine de réplication** appelée **ORI C** au niveau de laquelle démarre la réplication.

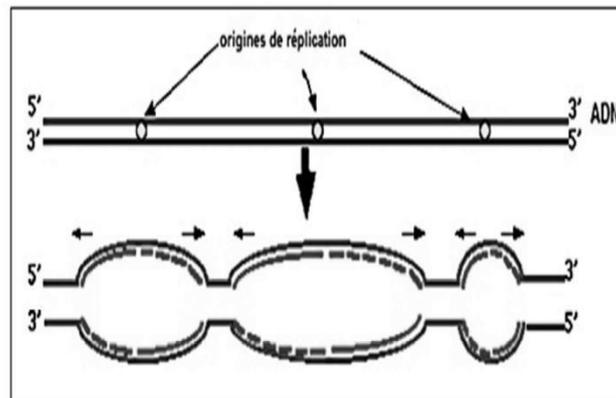
L'**unité d'ADN où se produit la réplication** est appelée **réplicon**; ce dernier a une origine où est initiée la réplication et une terminaison où elle est arrêtée.

L'ADN répliqué à partir d'une **unique origine** est appelé **réplicon**. L'ADN bactérien représente à lui seul **un réplicon**.



**Figure 1.18:** Origines de réplication chez les procaryotes**1.10.4.2. Origines de réplication chez les eucaryotes**

Chez les cellules eucaryotes existent plusieurs milliers d'origines de réplication. Les origines de réplication sont les nombreux sites où s'assemblent les divers composants protéiques, dont les ADN polymérase, nécessaires au démarrage de la réplication.

**Figure 1.19 :** Origines de réplication multiples chez les eucaryotes**1.10.5. Discontinuité de la réplication entre les deux brins d'ADN**

La réplication n'est pas identique au niveau des brins d'ADN ; en effet sur l'un des brins, elle s'effectue de manière continue, on parle alors de **brin avancé** ou **brin précoce**, alors que sur l'autre brin, elle se fait de manière **discontinue** et on parle de **brin retardé**.

La réplication du brin retardé **se fait donc par petit fragments**, ce sont les **fragments d'Okazaki** (de 100 à 1 000 nucléotides suivant les espèces).

L'ensemble de ces fragments successifs formera le **brin retardé**, après remplacement des amorces et ligatures des extrémités.

**1.10.6. La réplication chez les procaryotes****1.10.6.1. Les ADN polymérase chez les procaryotes**

Chez *E. Coli*, cinq ADN polymérase ont été décrits: les **ADN polymérase I, II et III, IV, V.**

- **La polymérase III**

La polymérase III est **l'enzyme essentiel pour la synthèse** des chaînes polynucléotidiques chez *E. coli*.

- **L'ADN polymérase I,**

La polymérase I **élimine les amorces ARN** grâce à une **activité 5'exonucléase** pour les remplacer par de l'ADN.

- **L'ADN polymérase II, IV, V**

Les trois autres ADN polymérase de la bactérie participent à diverses opérations de **réparation de l'ADN.**

- Les deux enzymes (**ADN poly III et L'ADN poly I**) possèdent de plus une activité 3' exonucléase, correctrice des erreurs de synthèse

### 1.10.6.2. Mécanisme de réplication chez les procaryotes

#### ▣ Initiation

La double hélice commence à dérouler progressivement au niveau de l'origine de réplication, ce déroulement se fait dans les deux sens grâce à une enzyme nommée **Topoisomérase**. Ces enzymes clivent l'un ou les deux brins d'ADN ce qui a pour effet de relâcher la contrainte et de dénouer les surenroulements.

La progression de la réplication implique l'intervention de l'enzyme **hélicase** qui **supprime les liaisons hydrogène** unissant les bases complémentaires. Cette action catalytique nécessite la présence d'ATP et définit l'œil de réplication.

Les brins séparés de l'ADN sont par la suite **stabilisés sous forme de simple brin** grâce à **la fixation** par des **protéines SSB** (single stand DNA binding protein), appelées aussi **protéines déstabilisant l'hélice**. Ces protéines se fixent sur chacune des deux chaînes de l'hélice parentale dès que le déroulement se produit.

Une fois qu'une partie de l'hélice est ouverte, il y'a l'intervention de la **primase** qui est une **ARN polymérase** permettant la **synthèse de l'amorce** représentée par un fragment d'ARN de 5 à 12 nucléotides. Ces amorces sont synthétisées sur le simple brin d'ADN matrice.

C'est à partir de cette séquence que l'**ADN polymérase III** commence à allonger le brin complémentaire au brin matrice.

### ▣ L'élongation

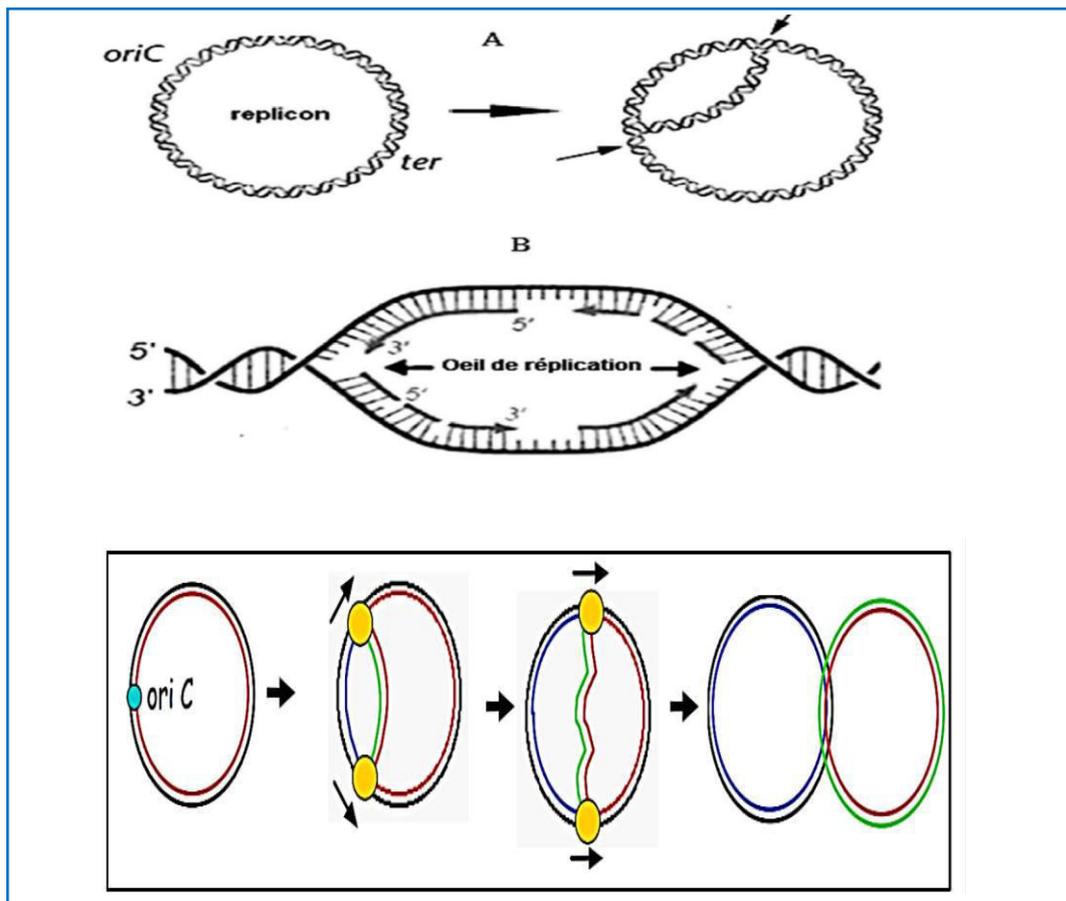
Les amorces d'ARN sont ensuite allongées par l'ADN polymérase. Une seule amorce ARN est nécessaire pour démarrer la synthèse du brin de tête. Par contre, la synthèse discontinue du brin retardé nécessite de **multiples amorçages** (plusieurs centaines, voire plusieurs milliers).

### Réplication bidirectionnelle et formation de fourches de réplication

Dans la cellule, la réplication est **bidirectionnelle**, s'éloignant de l'**ori C** dans **les deux directions**.

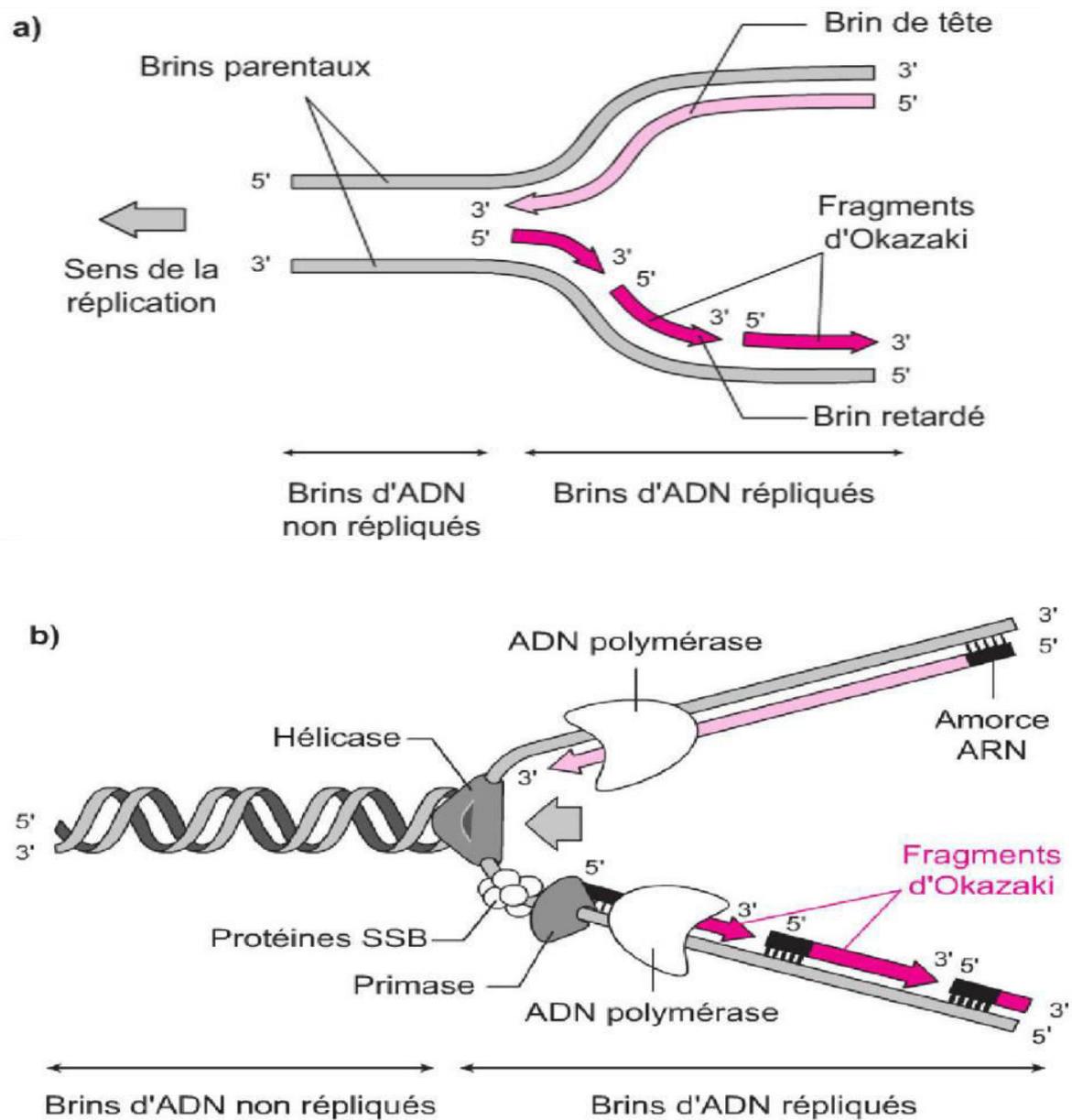
Les deux brins d'ADN sont simultanément répliqués. **Le site où se disjoignent les deux brins** se nomme la **fourche de réplication**.

La réplication donne au départ **un œil de réplication**, qui va s'agrandir dans les deux sens, définissant **deux fourches de réplication**, chacune d'elle correspondant à un demi- œil de réplication



**Figure 1.20 :** Elongation de la réplication chez les procaryotes

Au niveau d'une fourche de réplication, les deux brins fils sont synthétisés simultanément. Puisque la synthèse de l'ADN se fait toujours dans le **sens 5' vers 3'**, il existe un **brin précoce ou avancé (primaire)** qui est **le brin lu dans le sens de la fourche** et un **brin tardif ou retardé (secondaire)** qui est **lu dans le sens inverse de la fourche** et qui est dit **brin discontinu**. La synthèse de ce dernier sera segmentée en fragments de taille relativement constante, ces fragments sont appelés **fragments d'Okazaki**.



**Figure 1.21:** Processus de Réplication de l'ADN

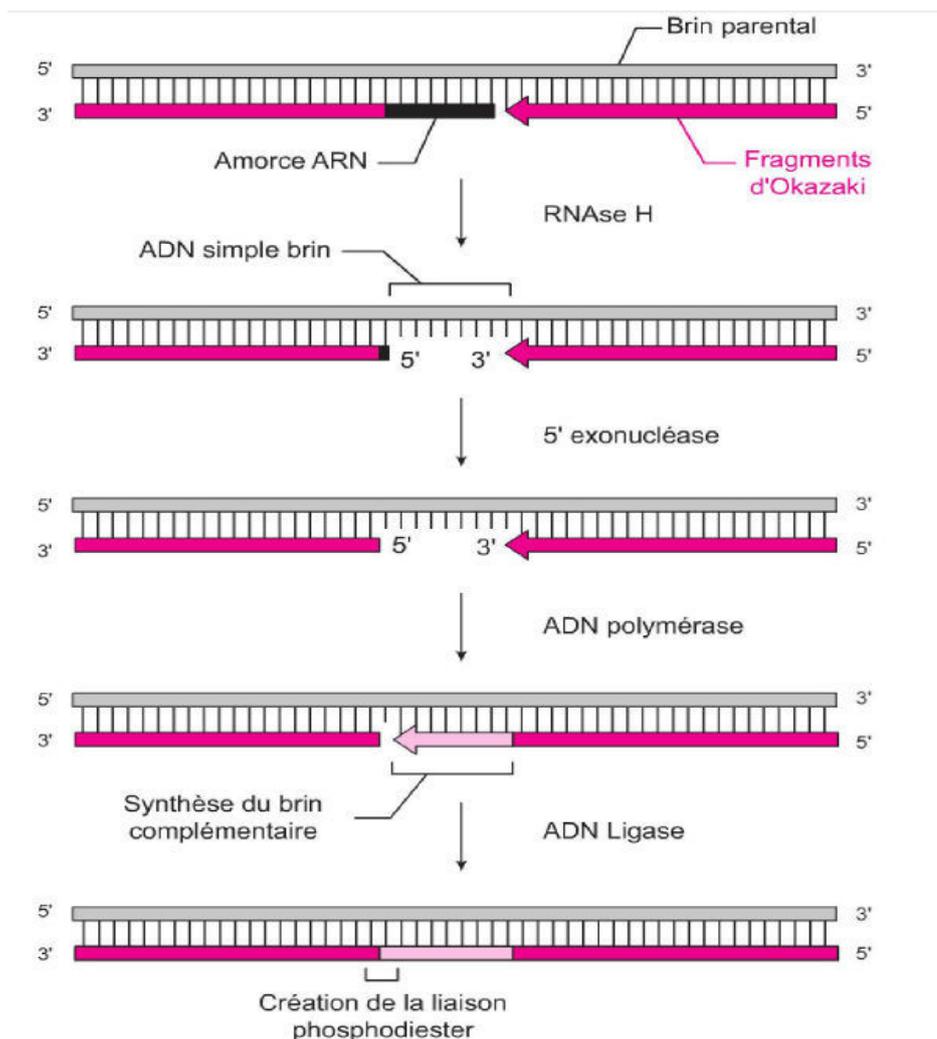
Fourche de réplication. L'ADN nouvellement synthétisé est coloré en rose-rouge. Les amorces ARN sont en noir.

### ■ Terminaison

Pour achever la synthèse de l'ADN :

- Les deux fourches finissent par se fusionner lorsque la réplication arrive à sa fin au niveau de la région de terminaison **ter** (signal pour arrêter la réplication). Donc la terminaison est réalisée lorsque les deux fourches de réplication se rencontrent

- Les **amorces ARN** sont **ensuite éliminées** et remplacées par de l'ADN. Cette opération, particulièrement importante pour le brin retardé, est réalisée par une ribonucléase (RNase) spéciale, appelée **RNase H** (H pour hybride). Elle dégrade spécifiquement l'ARN hybridé à l'ADN en formant, notamment sur le brin retardé.
- **L'ADN polymérase I** élimine le reste des amorces au niveau de l'extrémité 5'phosphate et **reconstitue les parties manquantes**. C'est-à-dire que les lacunes engendrées sont comblées par des fragments d'ADN par l'ADN polymérase I
- Les fragments d'ADN néosynthétisés subissent par la suite une **ligature** sous l'action de la **ligase**. Donc les extrémités 3'-OH et 5' phosphate des multiples morceaux d'ADN sont ligaturées par l'ADN ligase



## Figure 1.22 : Processus de terminaison de la réplication

### 1.10.7. La réplication chez les eucaryotes

#### 1.10.7.1. Les ADN polymérases chez les eucaryotes

Les cellules eucaryotes possèdent de nombreuses ADN polymérases. **Trois ( $\alpha$  : alpha,  $\delta$  : delta,  $\epsilon$  : Epsilon)** sont essentielles pour dupliquer le génome

1- l'**ADN polymérase  $\alpha$ /primase** impliquée dans la synthèse des amorces d'ARN et l'initiation de la réplication

2- les **ADN polymérases  $\delta$  et  $\epsilon$** , qui sont hautement processives et remplacent rapidement l'ADN polymérase  $\alpha$  pour **allonger efficacement** le nouvel ADN que cette dernière a synthétisé.

Les autres ADN polymérases eucaryotes (polymérase **béta, gamma..**) participent comme pour les bactéries à la réparation de l'ADN.

#### 1.10.7.2. Mécanisme de réplication chez les eucaryotes

Le mécanisme de réplication chez les eucaryotes est comparable mais, néanmoins plus complexe que celui des procaryotes. La réplication se fait de manière :

- Bidirectionnelle ;
- Complémentaire, antiparallèle, dans le sens 5' à 3' ;
- Discontinue pour l'un des deux brins ;
- Nécessite des amorces d'ARN.

#### ▣ Caractéristiques particulières :

- **La réplication se fait en de nombreux points d'initiation**, ceci est rendu nécessaire en raison de la longueur de l'ADN eucaryote.
- L'ADN des eucaryotes **possède plusieurs réplicons**.

### 1.11. Organisation en chromosomes

L'ADN est organisé en gènes et en chromosomes.

#### 1.11.1. Chromosomes procaryotiques

Les procaryotes ne possèdent qu'un seul chromosome par cellule et n'ont donc qu'une **seule copie des gènes** par cellule. Cependant les bactéries peuvent contenir un matériel extra-génétique circulaire, les plasmides.

### 1.11.2. Chromosomes eucaryotiques

Le jeu des chromosomes d'un organisme eucaryote d'une même espèce possède des chromosomes dont le nombre et l'aspect sont **spécifiques**.

#### 1.11.2.1. Nombre caractéristique de chromosomes

Chaque espèce d'eucaryote a un nombre caractéristique de chromosomes :

- ✓ la pomme de terre a 48 chromosomes,
- ✓ la drosophile en a 8
- ✓ l'homme en a 46.

Il ne semble pas y avoir de relation significative entre la complexité d'un organisme et le nombre de chromosomes dans ses cellules.

Le matériel génétique nucléaire de la majorité des cellules eucaryotiques contient **deux jeux identiques de chromosomes**

La présence de ces deux jeux est **une conséquence de la reproduction sexuée**. Un jeu est hérité du parent mâle et l'autre du parent femelle

#### 1.11.2.2. Chromosomes homologues

Chez un diploïde, les deux membres d'une paire de chromosomes s'appellent des **chromosomes homologues** ou simplement des homologues.

Les chromosomes homologues sont **quasiment identiques**, ils portent les mêmes gènes dans des **positions relatives identiques**. Par conséquent chez les diploïdes, **chaque gène est présent sous la forme d'une paire de gènes**.

#### 1.11.2.3. Appariement des chromosomes

Dans un noyau de cellule du corps, les paires de chromosomes ne sont pas physiquement appariés, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas forcément l'un à côté de l'autre.

Cependant, **un appariement physique des homologues se produit lors de la division nucléaire, appelée méiose** ; comme nous le verrons au chapitre 2

#### **1.11.2.4. Structure des chromosomes**

Les chromosomes des eucaryotes sont plus grands et plus complexes que ceux des procaryotes. Les molécules d'ADN des chromosomes eucaryotiques sont hautement repliées et condensées

Un chromosome fonctionnel possède trois éléments essentiels :

- ✓ **un centromère**
- ✓ **une paire de télomères**
- ✓ **des origines de réplication**

**Centromère**: Une région étroite du chromosome appelée **centromère** sert de point d'attache pour déplacer le chromosome au cours de la division cellulaire.

Région d'hypercondensation de la chromatine, auxquels viennent se fixer de part et d'autre des protéines formant des complexes protéiques, appelés kinétochores;

Au cours de la division cellulaire les microtubules du fuseau s'attachent à ces kinétochore

Selon la localisation du centromère, les chromosomes sont classés en quatre catégories :

**Métacentriques** : si le centromère est situé vers le milieu,

**Submétacentriques** : s'il est proche du centre de chromosome,

**Acrocentriques** : s'il est proche d'une extrémité,

**télocentriques** : si le centromère est situé à l'extrémité de chromosome

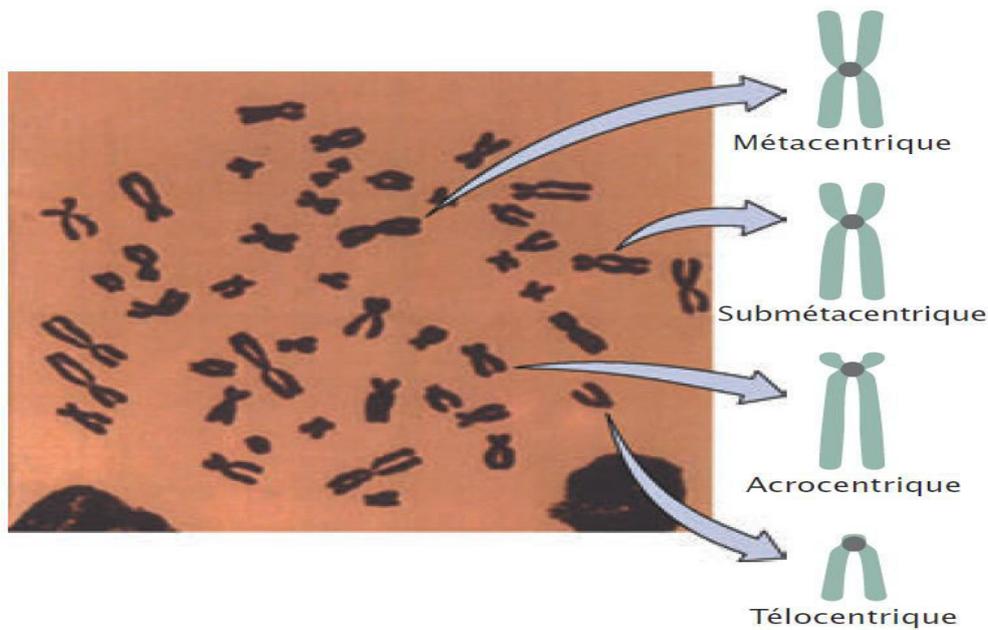
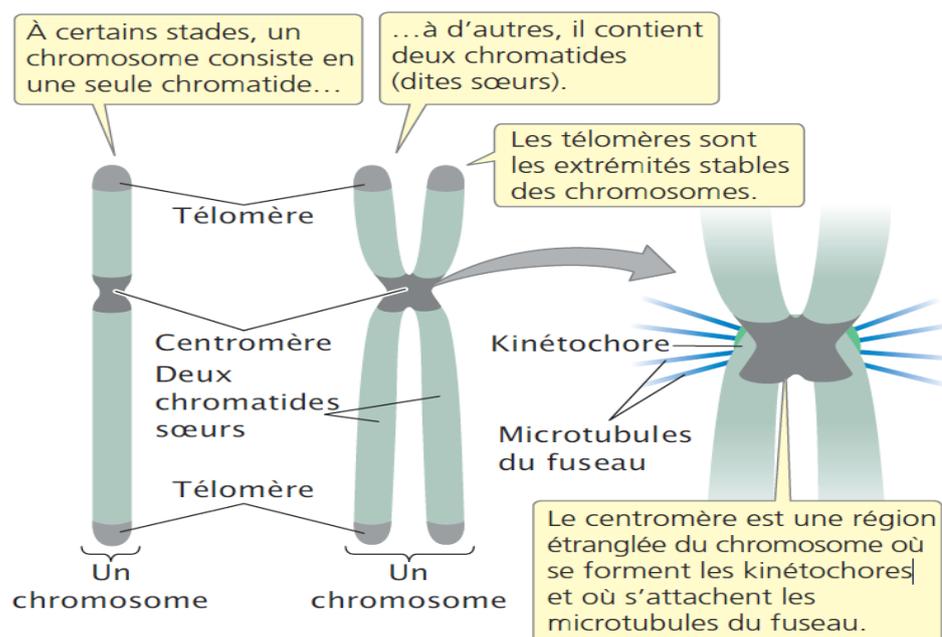


Figure 1.22 : Différentes positions du centromère

Le centromère divise le chromosome en deux bras. Le plus court est appelé p et le plus long q.

### Téломères :

Les extrémités des chromosomes s'appellent des **téломères**. Ils **stabilisent** ces **extrémités**



### Figure 1.23 : Structure de chromosome

Chaque chromosome eucaryotique possède un centromère et des télomères **kinétochore** : des complexes protéiques se fixent de part et d'autre sur le centromère avant la division cellulaire. Ensuite, les microtubules du fuseau s'attachent au kinétochore.

En préparation à la division cellulaire, chaque chromosome se réplique, les deux copies identiques, appelées **chromatides sœurs**, sont maintenues ensemble par le centromère.

#### 1.11.3. Structure du nucléosome

Dans les cellules eucaryotes, à la différence des procaryotes, l'ADN est très fréquemment associé à des protéines basiques, les **histones**.

L'ADN des chromosomes est enroulé autour d'histones. Le résultat de l'assemblage régulier entre ADN et histones est désigné par le terme de **nucléosome**. Chaque nucléosome est composé de huit protéines d'histones.

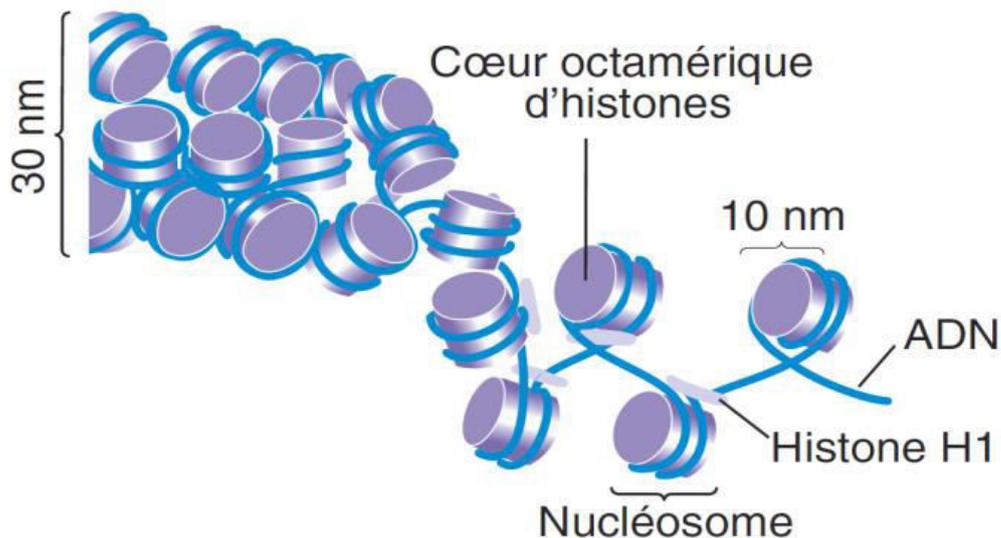


Figure 1.24 : Structure du nucléosome

(L'ADN des chromosomes est enroulé autour d'histones)

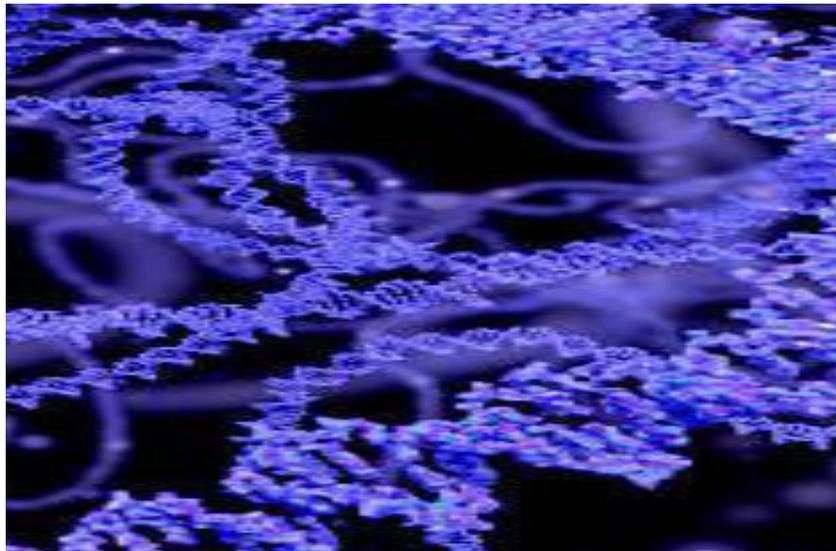
Le rôle des histones n'était pas limité à l'enroulement de l'ADN pour l'empaquetage des chromosomes, mais il semble qu'elles remplissent également une fonction

**régulatrice** en limitant l'accès des protéines régulatrices aux gènes, bloquant ainsi l'activation de ces derniers.

#### 1.11.4. Structure de la chromatine

L'ensemble formé par l'ADN et les nucléosomes qui lui sont associés s'appelle la **chromatine**

La formation des nucléosomes est la première étape d'un processus qui assure l'empaquetage de l'ADN en structures compactes réduisant énormément le volume occupé par la molécule.



**Figure 1.25** : La chromatine

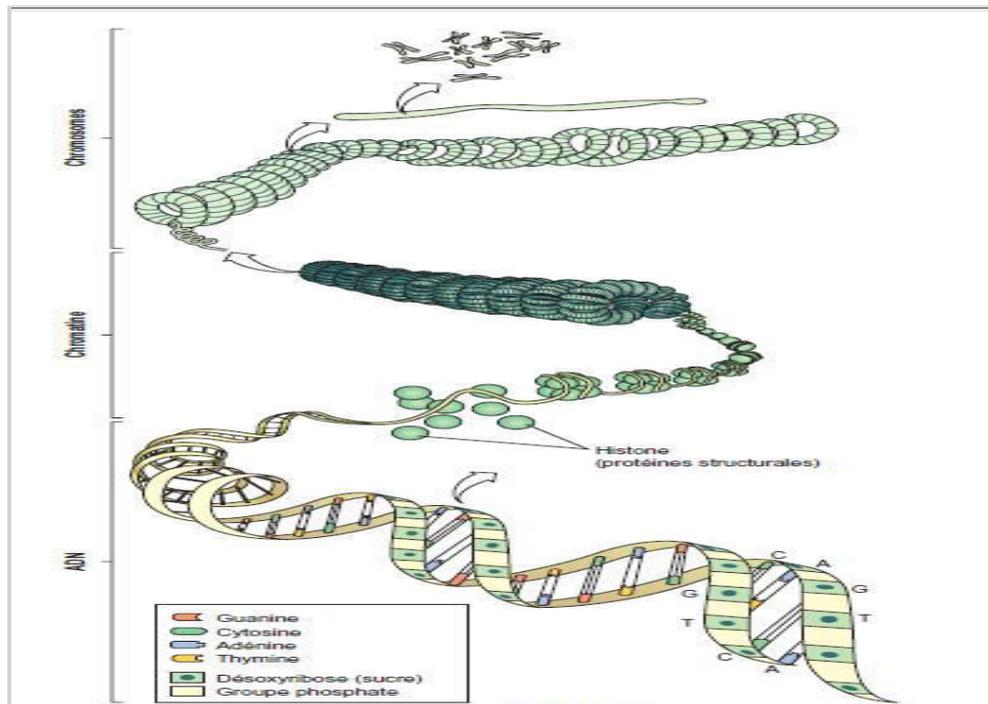


Figure 1.26 : Différents niveaux de condensation de l'ADN

### 1.11.5. Chromosomes et caryotype

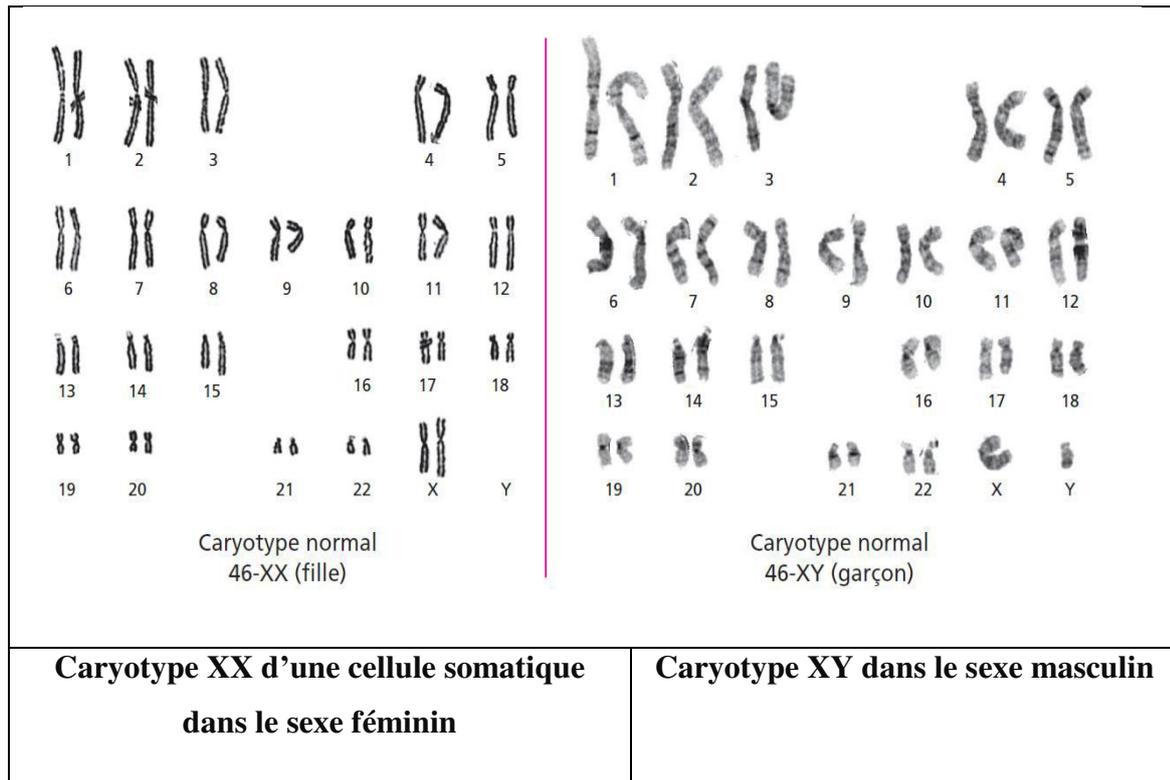
#### 1.11.5.1. Caryotype

La représentation des paires de chromosomes s'appelle caryotype

Établir un caryotype consiste à classer les chromosomes selon leur taille et la position de leur centromère.

Le terme de caryotype est également utilisé pour désigner le nombre de chromosomes, établi par l'observation microscopique d'une cellule en métaphase.

Chaque espèce vivante possède un caryotype qui lui est propre.

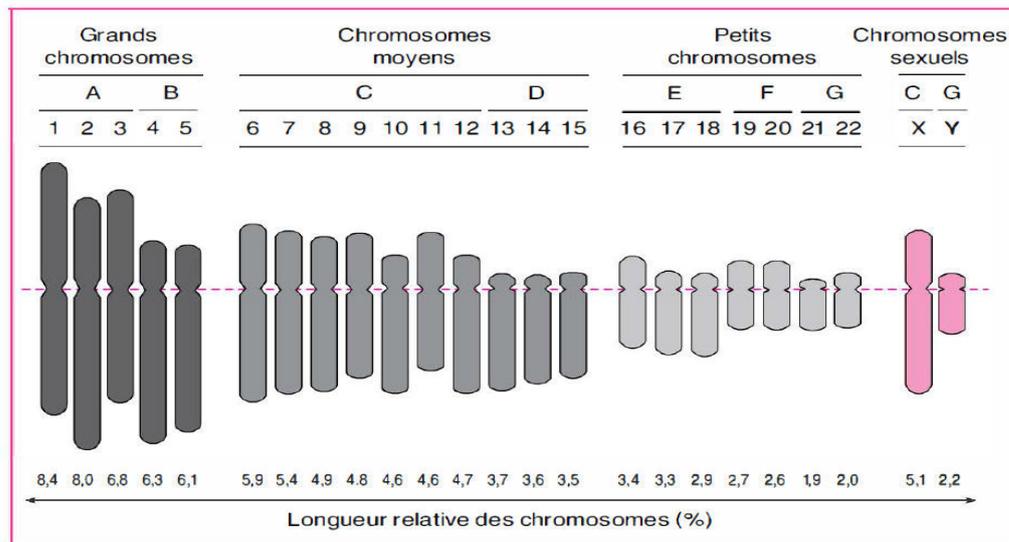


**Figure 1.27 :** Caryotype humain

### 1.11.5.2. Taille de chromosome

Au sein d'une espèce, les chromosomes peuvent différer fortement en taille. Chez l'homme les chromosomes 1 et 2 ont une grande taille alors que les chromosomes 21 et 22 sont quatre fois plus petits.

Pour mieux les analyser, le cytogénéticien classe les chromosomes d'un organisme suivant leur appartenance à un groupe de taille (de A à G chez l'homme)



**Figure 1.28 :** Différentes tailles des chromosomes humains

### 1.11.6. Comparaison des chromosomes des Eucaryotes, des Procaryotes et des virus

Les Eucaryotes, Procaryotes et virus possèdent tous des chromosomes sur lesquels se trouvent les gènes, mais il existe quelques différences d'un génome à l'autre. Par exemple :

Les chromosomes des eucaryotes sont plus grands et plus complexes que ceux des procaryotes. Les molécules d'ADN des chromosomes eucaryotiques sont hautement repliées et condensées

- Les **chromosomes procaryotes sont circulaires**, alors que les **chromosomes eucaryotes et les chromosomes viraux sont linéaires**.
- Deux organites eucaryotes – les **mitochondries** et les **chloroplastes** – contiennent des chromosomes circulaires distincts.

### 1.11.7. Cellules diploïdes et cellules haploïdes

#### ■ Cellules diploïdes

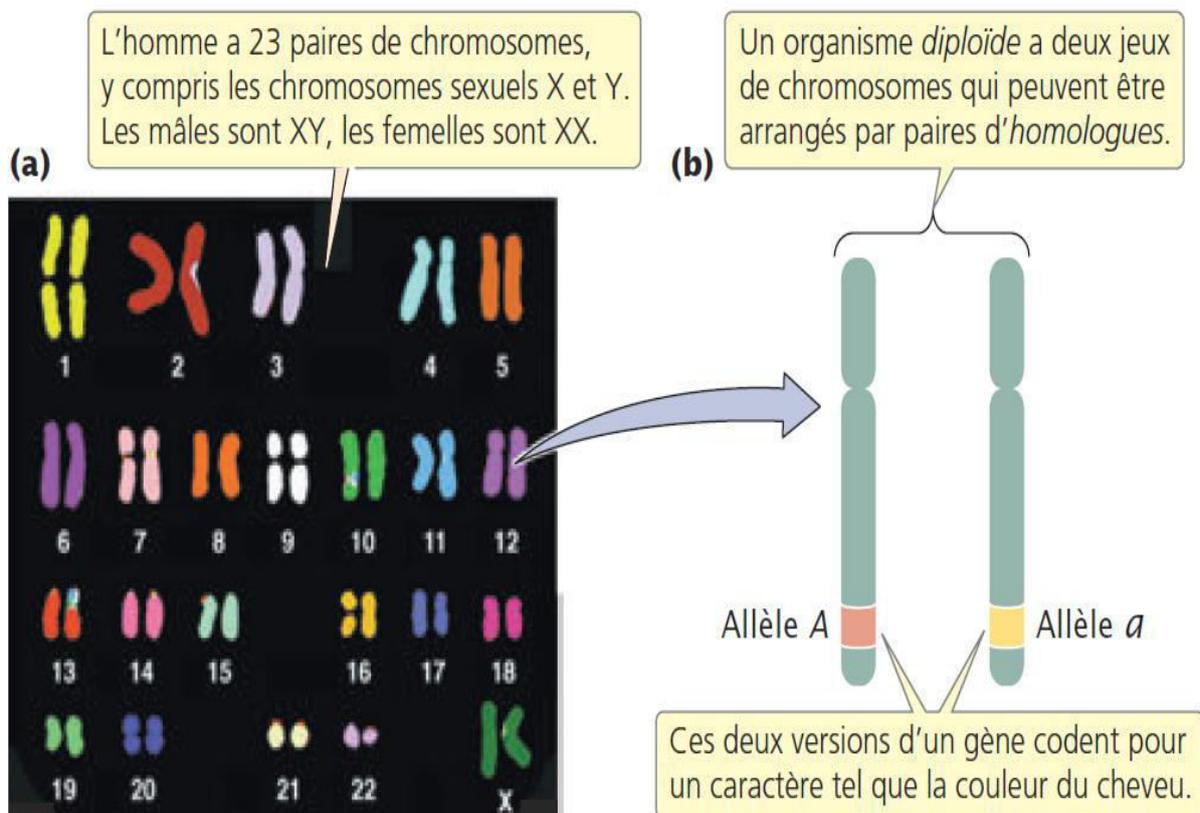
La majorité des cellules (notamment les cellules somatiques) contiennent deux jeux d'information génétique : ces cellules sont **diploïdes**

Les cellules humaines, par exemple, ont 46 chromosomes qui forment 23 paires d'homologues

Chaque chromosome d'un jeu a un correspondant dans l'autre jeu, et ensemble, ils constituent une **paire d'homologues**.

Par exemple, si un gène d'un chromosome particulier code pour un caractère héréditaire tel que la couleur des cheveux, une autre copie du gène (**chaque copie étant appelée un allèle**), à la même position sur le chromosome homologue, code aussi pour la couleur des cheveux. Toutefois, ces deux allèles ne sont pas nécessairement identiques : l'un peut coder pour des cheveux roux et l'autre pour des cheveux blonds.

Les deux chromosomes d'une **paire d'homologues** sont généralement de **structure** et de **taille similaire** et chacun **contient l'information génétique** pour le même jeu de caractéristiques héréditaires (à l'exception des chromosomes sexuels).



**Figure 1.29:** Les cellules eucaryotiques diploïdes ont deux jeux de chromosomes

### ■ Cellule haploïde

Les cellules reproductrices (comme les œufs, les spermatozoïdes et les spores), ne contiennent qu'un **seul jeu de chromosomes**. Ces cellules sont haploïdes. Une cellule **haploïde** ne contient qu'une copie de chaque gène.

De nombreux Eucaryotes tels que les champignons sont haploïdes, c'est-à-dire que leur noyau **ne contient qu'un jeu de chromosomes**. Par exemple la moisissure du pain *Neurospora* est haploïde et  $n = 7$ .

# Chapitre 2

Les systèmes hôtes-vecteurs et clonage  
moléculaire

## 2. Transmission des caractères génétiques chez les eucaryotes

La transmission des caractères génétiques chez les eucaryotes concerne la manière dont les traits héréditaires sont transmis d'une génération à l'autre chez les organismes eucaryotes. Les eucaryotes comprennent une vaste gamme d'organismes tels que les plantes, les animaux et les champignons, qui possèdent des cellules avec un noyau contenant leur matériel génétique.

La transmission des caractères génétiques chez les eucaryotes se fait principalement par le biais de la reproduction sexuée, bien que certains organismes eucaryotes puissent également se reproduire de manière asexuée.

Les eucaryotes possèdent des chromosomes qui contiennent les gènes, chez l'homme ces gènes sont transmis aux générations suivantes par le biais des gamètes, les cellules reproductrices spécialisées telles que les ovules et les spermatozoïdes. Lors de la fécondation, les gamètes fusionnent pour former un nouvel individu, qui hérite de l'information génétique provenant de ses deux parents.

La transmission des caractères génétiques chez les eucaryotes est également influencée par des mécanismes tels que la recombinaison génétique, qui se produit lors de la formation des gamètes et permet un échange d'informations génétiques entre les chromosomes parentaux. De plus, des mutations génétiques peuvent survenir, apportant de nouvelles variations génétiques susceptibles d'être héritées par la descendance.

### 2.1. Gènes dominants et récessifs

Pour chaque caractéristique, nous héritons d'un **gène** du père et d'un **gène** de la mère. Les **gènes** sont soit **dominants**, soit récessifs. Si un **gène** est **dominant**, il s'impose toujours. Si un **gène** est **récessif**, il faut que la mère et le père le transmettent tous les deux pour qu'il s'impose.

### 2.2. Homozygotie et hétérozygotie

Un œuf fécondé, la première cellule qui se développe en un descendant, s'appelle un **zygote**. Le zygote qui possède une paire d'allèles identiques est un **homozygote** (ou est homozygote) et le zygote dans lequel les allèles de la paire diffèrent est un **hétérozygote**.

### 2.3. Caractère de type Mutant et de type sauvage

- **Type Mutant** : Un organisme qui présente une forme modifiée d'une propriété normale. De nombreuses maladies humaines comme la mucoviscidose sont causées suite à des mutations génétiques
- **Type sauvage** : La forme normale de n'importe quelle propriété d'un organisme s'appelle le **type sauvage**, celui que l'on trouve « dans la nature ».

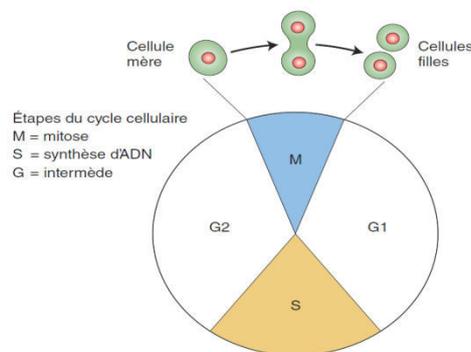
## 2.4. Cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est le processus par lequel une cellule se divise et se reproduit. Il comprend différentes phases qui se succèdent de manière ordonnée.

### 2.4.1. Phases du cycle cellulaire

Dans les cellules eucaryotes, le cycle cellulaire est divisé en deux phases principales : l'**interphase** et la **mitose**

La duplication du chromosome puis sa ségrégation s'opère dans des phases distinctes du **cycle cellulaire**. On distingue dans l'ordre 4 phases : G1, S, G2 et M.



**Figure 2.1:** Cycle cellulaire d'une cellule eucaryote

**M: Mitose** qui intervient entre les phases G2 et G1 et qui est le moment exact où le matériel génétique est réparti dans les deux cellules filles

### L'interphase :

L'**interphase** c'est une phase du cycle cellulaire où la cellule fait une copie de son ADN.

Le préfixe *inter-* signifie entre, donc l'interphase **se fait entre une phase de mitose et la suivante.**

L'interphase correspond à la période comprise entre la fin d'une division et le début de la suivante.

**Sa durée varie en fonction de la nature et des conditions physiologiques de la cellule.** Ex : les **cellules intestinales** se divisent **deux fois par jour**, les **cellules hépatiques** **une à deux fois par an.**

**L'interphase se décompose en trois phases successives** : la phase G1, la phase S et la phase G2. (G : initiale de Gap, intervalle).

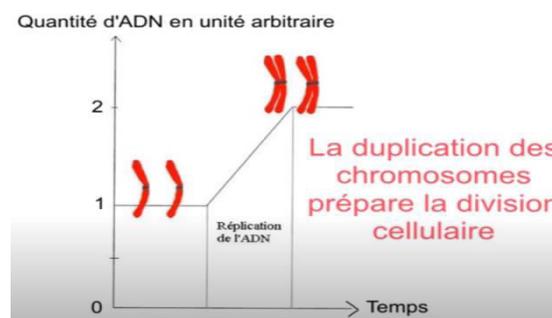
- **Phase G1**

La phase G1 est une phase de présynthèse au cours de laquelle la cellule se prépare à la réplication (synthèse d'enzymes) et accumule des réserves pour la division cellulaire.

- **Phase S**

La Phase S : c'est la phase de réplication d'ADN (**Réplication pré-mitotique**)

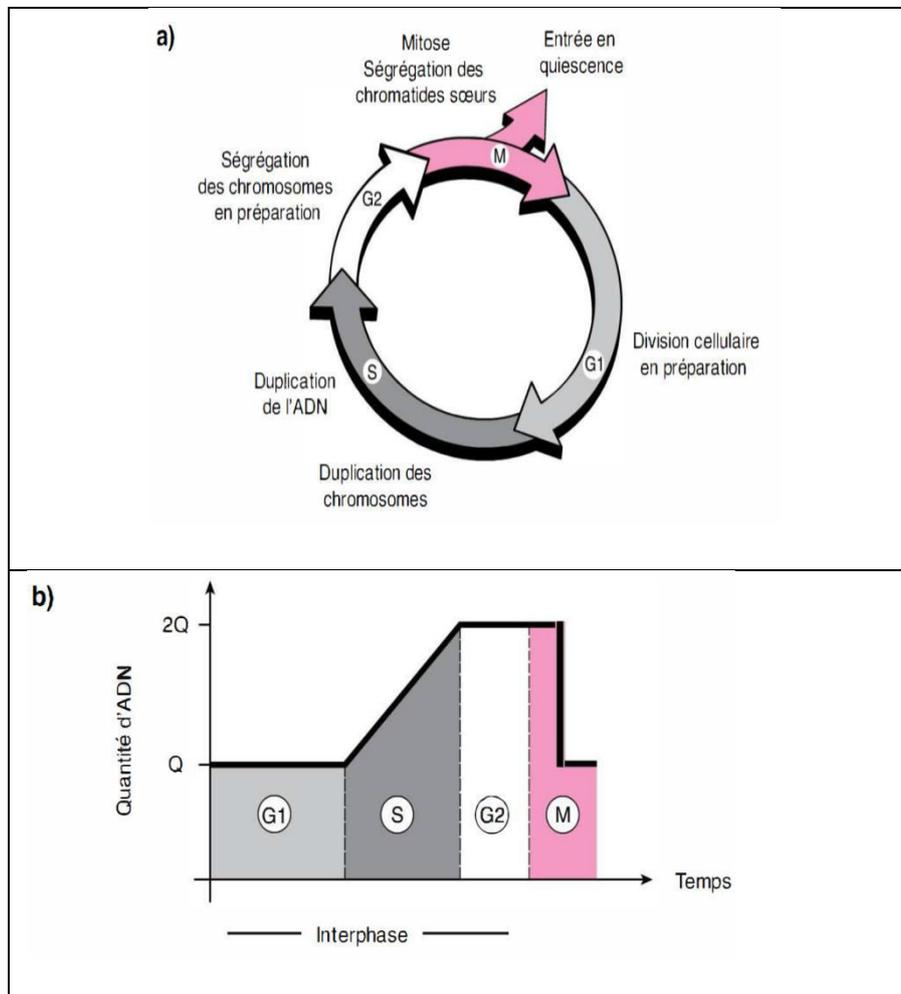
La réplication produit des paires de **chromatides sœurs identiques** maintenues ensemble par un complexe protéique appelé cohésine, jusqu'à la ségrégation, celle-ci s'opère durant la phase M (pour mitose).



**Figure 2.2:** Réplication pré-mitotique

- **Phase G2**

La phase G2 : c'est la phase prémitotique, un certain nombre de facteurs y sont synthétisés (Croissance et préparation de la mitose)



**Figure 2.3:** Événements du cycle cellulaire (a) et quantité d'ADN (b)

Au cours du processus complet de la division cellulaire, l'état de condensation des chromosomes varie profondément. Durant les phases G1, S et G2 (groupées sous le terme d'interphase) il est plus faible que durant la phase M.

#### 2.4. 2. La mitose

C'est la division la plus courante pour les cellules eucaryotes, aussi bien chez les unicellulaires que chez les pluricellulaires.

Lorsque les cellules somatiques (du corps) se divisent pour accroître leur nombre, la division nucléaire conjointe s'appelle la **mitose**. La mitose est une étape du cycle cellulaire (celui-ci se décompose comme indiqué dans la figure illustré ci-dessus).

La mitose s'effectue après la réplication de l'ADN qui s'accomplit au cours de la phase S du cycle cellulaire (Réplication pré-mitotique)

À l'issue de la mitose, une cellule mère donne naissance à deux cellules filles génétiquement identiques à la cellule mère.

Le nombre de chromosome par cellule demeurant constant, les deux cellules « filles » résultantes possèdent le même contenu génétique que la cellule « mère ».

Par conséquent :

Soit  $2n \rightarrow 2n + 2n$  ou  $n \rightarrow n + n$

La mitose peut se dérouler dans des cellules **diploïdes** ou **haploïdes**.

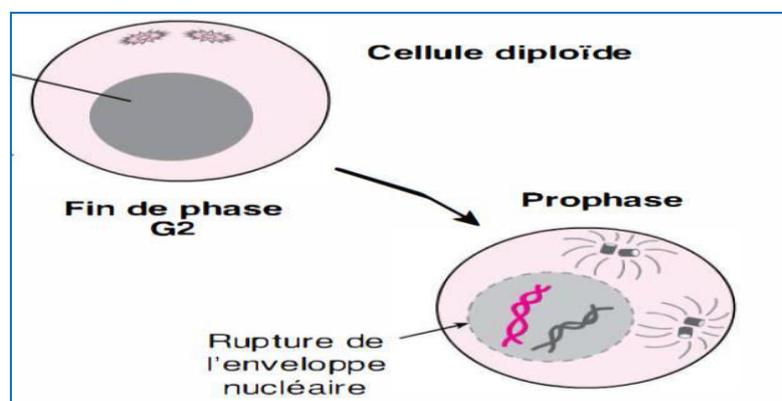
Une cellule à  $2n$  chromosomes donne naissance à 2 cellules à  $2n$  chromosomes.

Lorsqu'une cellule se divise, chaque membre d'une paire de chromatides sœurs est tiré dans chaque cellule fille où il remplit le rôle de chromosome à part entière. Par conséquent, chaque cellule fille possède le même contenu chromosomique que la cellule originelle.

#### 2.4. 2.1. Phases de la mitose

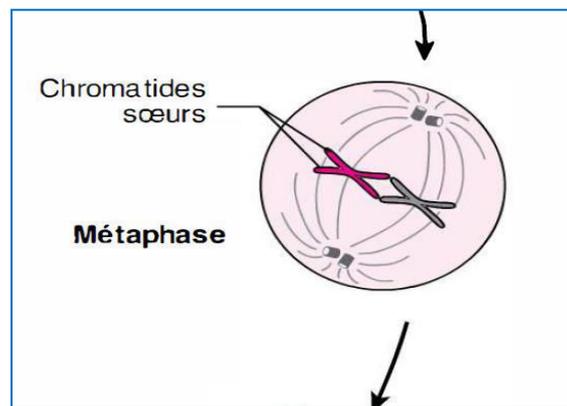
La mitose se subdivise en quatre phases

**La prophase** : C'est la phase de **condensation de la chromatine**, et l'individualisation des chromosomes, la chromatine se condense en structure très ordonnée et individualisée pour donner la forme en chromosome



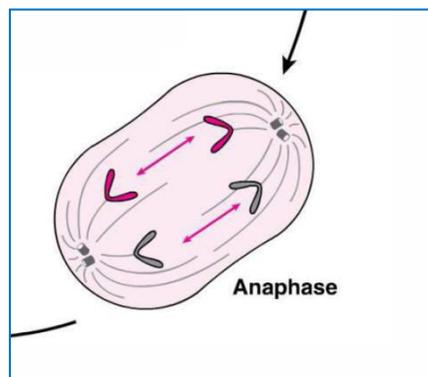
À ce stade, les deux chromatides sœurs sont accolées sur toute leur longueur (plus particulièrement au niveau du centromère), Les chromatides sœurs qui ne sont pas visibles lors de l'interphase, apparaissent au cours de la prophase

**La métaphase** : Les paires de chromatides sœurs gagnent le plan équatorial de la cellule



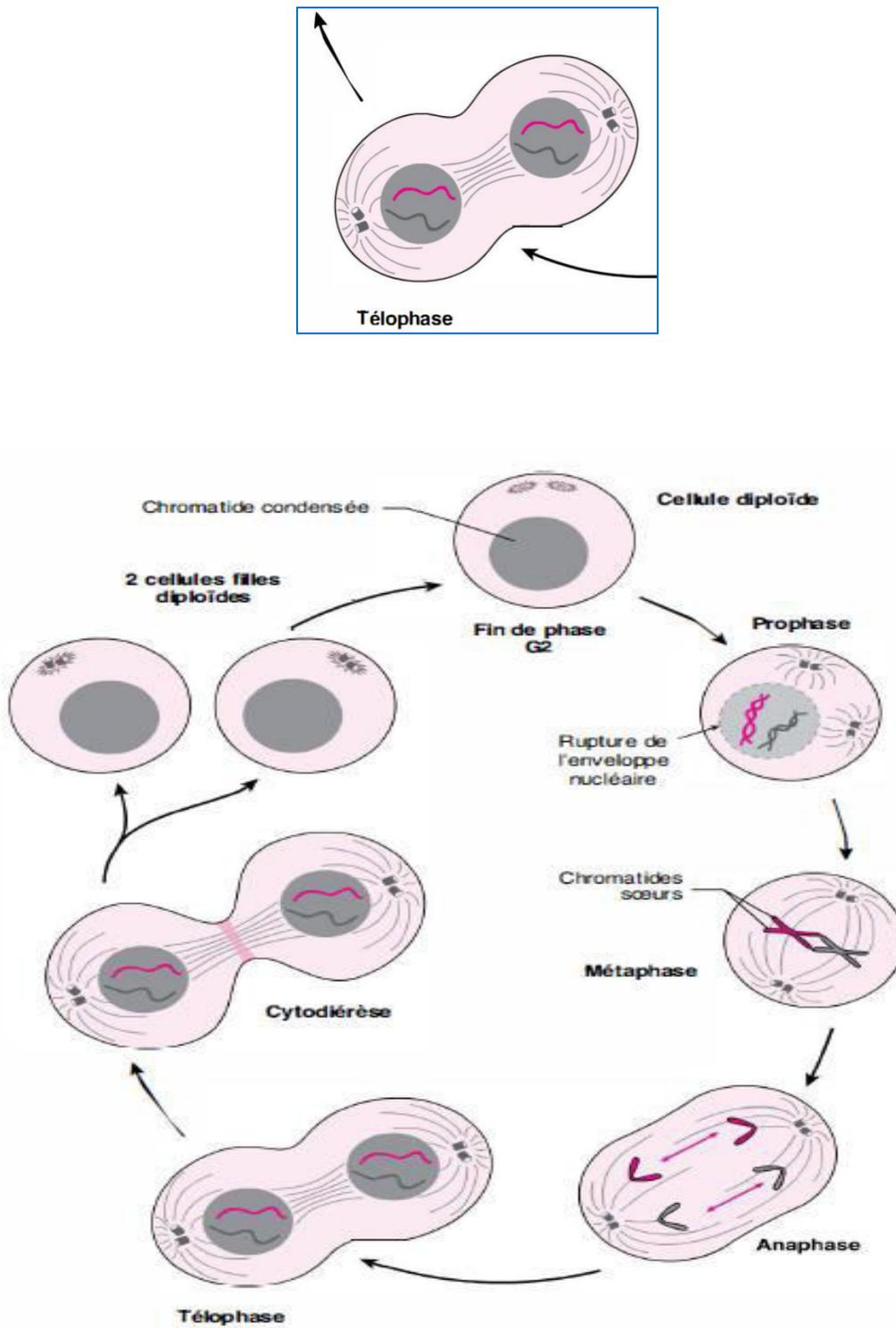
**L'anaphase** :

Les chromatides sœurs sont tirées vers les extrémités (pôles) opposées de la cellule par les microtubules qui se fixent aux centromères



**La télophase** :

Se caractérise par le regroupement des chromosomes fils aux pôles de la cellule qui marque la fin de la mitose. Des enveloppes nucléaires se reforment autour de chaque lot de chromosomes fils qui commencent à se décondenser.



**Figure 2.4:** Représentation schématique de différentes phases de la mitose

Ainsi, les deux cellules filles héritent d'un nombre égal de chromosomes ( $n$  pour les cellules haploïdes et  $2n$  pour les cellules diploïdes).

## 2.5. La méiose

Cette division est très importante car elle est impliquée dans la **reproduction sexuée** des organismes.

La plupart des Eucaryotes présentent un cycle sexué et chez ces organismes, des cellules diploïdes spécialisées appelées **méiocytes** sont mises en réserve pour se diviser et produire les cellules sexuelles telles que le **spermatozoïde** et l'**ovule** chez les animaux ou les **spores** sexuées chez les champignons et les algues.

Attention, la reproduction sexuée n'est pas une étape obligatoire chez les eucaryotes car de nombreux organismes ont une reproduction uniquement asexuée.

Deux divisions cellulaires successives ont lieu et on appelle **méiose** les deux divisions nucléaires conjointes. **Puisqu'il existe deux divisions, quatre cellules sont produites.**

La méiose a lieu **uniquement** dans des cellules diploïdes et les cellules qui en résultent (les spermatozoïdes et les ovules chez les animaux et les végétaux) sont haploïdes.

Donc, la méiose ne peut exister que pour des cellules obligatoirement diploïdes et aboutit à partir d'une **cellule mère diploïde** à **quatre cellules haploïdes**.

La **réduction du contenu en chromosomes** résulte de l'existence **d'une seule réplication de l'ADN suivie par deux cycles de divisions méiotiques** :

Au cours de la méiose, il y a **deux divisions successives** qui aboutissent à la production de 4 cellules haploïdes à  $n$  chromosomes.

Le résultat net de la méiose est donc :

$$2n \longrightarrow n + n + n + n$$

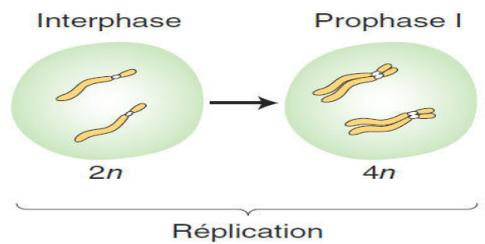
La méiose est la division particulière qui permet le passage de la phase diploïde à la phase haploïde.

Pour effectuer la méiose, il faut donc partir d'une cellule diploïde à  $2n$  chromosomes. Cette division est **précédée** comme pour la mitose de la duplication du matériel génétique.

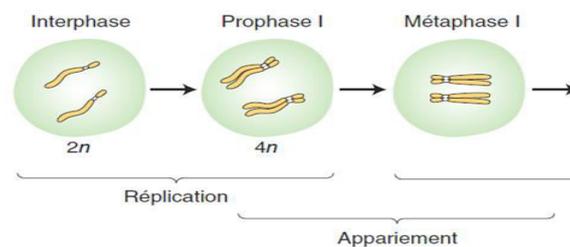
### 2.5.1. Phases de la méiose

**Interphase:** Avant la méiose, **une phase S duplique chaque ADN chromosomique pour former des chromatides sœurs**, exactement comme lors de la mitose.

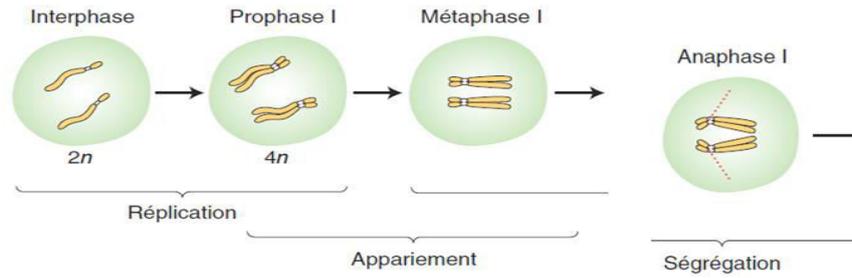
**Prophase I:** Comme dans la mitose, **les chromatides sœurs deviennent visibles durant la prophase I.**



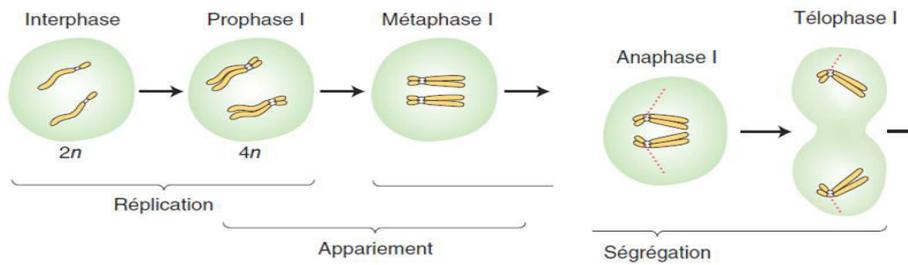
**Métaphase I:** les chromosomes homologues s'apparient pour former des **groupes de quatre chromatides** appelés **tétrades**.



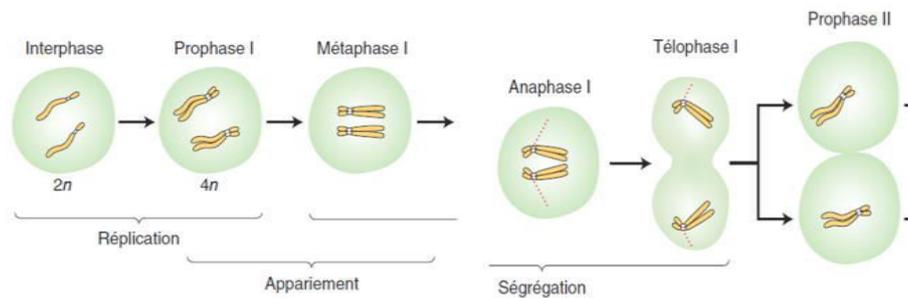
**Anaphase I:** Chacune des deux paires de chromatides sœurs se prépare pour gagner un noyau fils (pôle) différent.



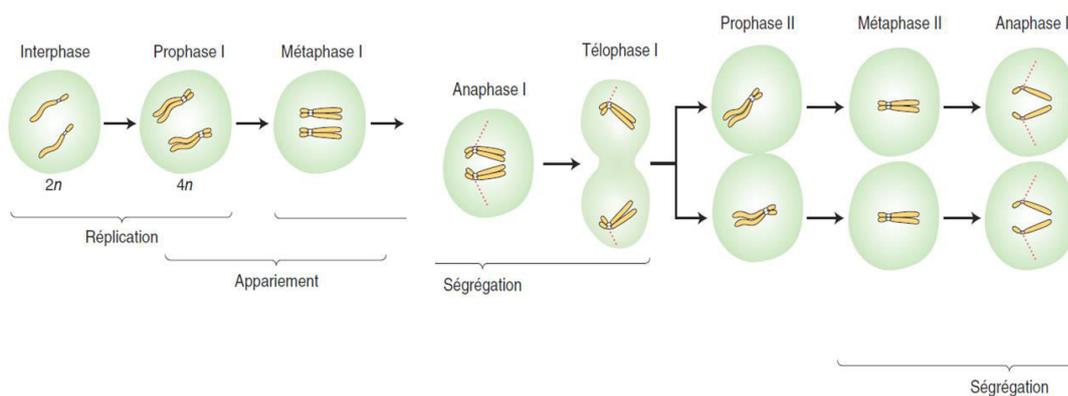
**Télophase I:** La plupart du temps, une membrane nucléaire se reforme.



**Prophase II:** On note la présence du nombre haploïde de chromosomes.

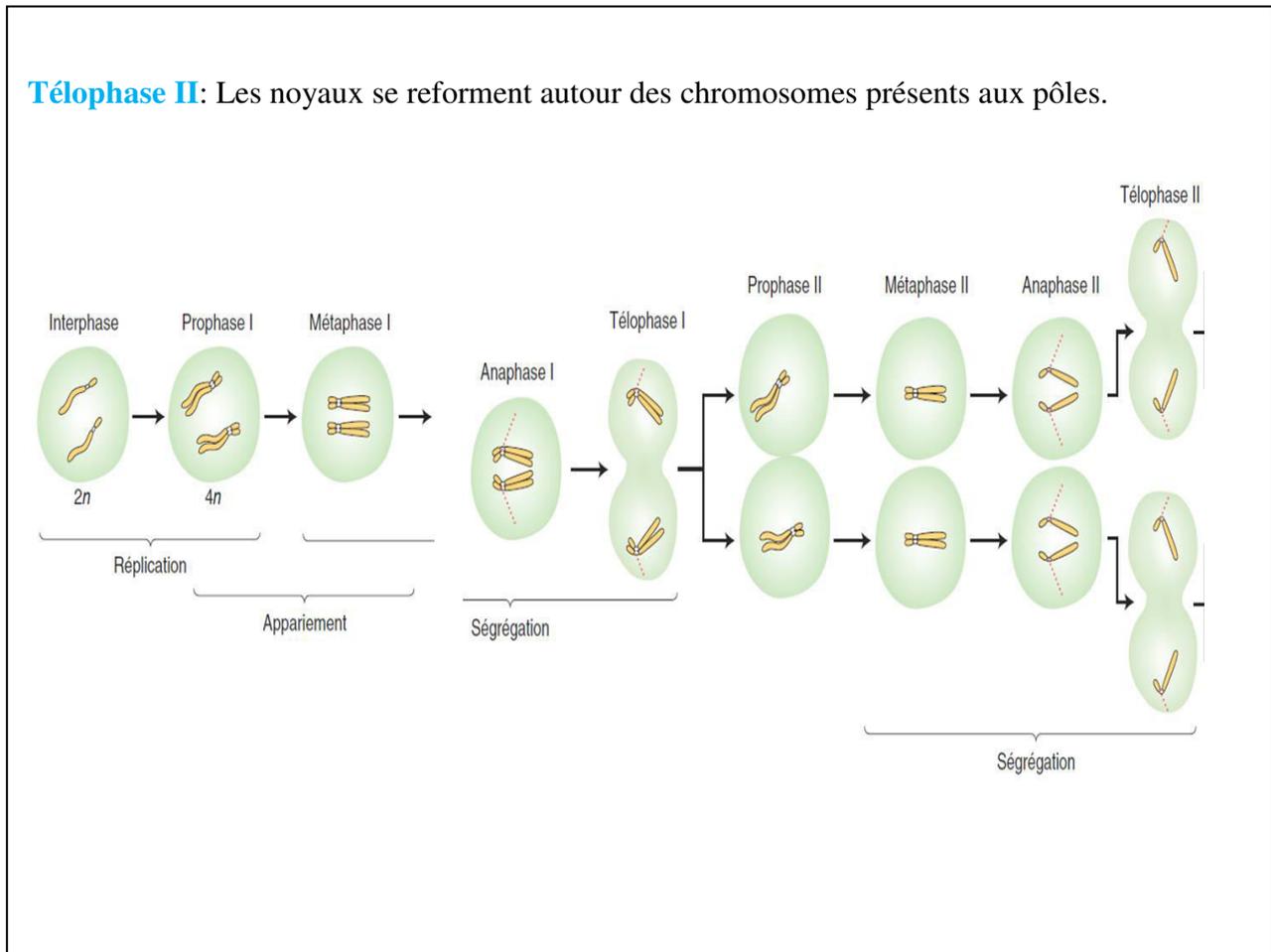


**Métaphase II:** Les chromosomes s'alignent dans le plan équatorial. À ce stade, les chromatides se préparent pour se dissocier de leur partenaire.



**Anaphase II:** Les centromères se scindent et les chromatides sœurs gagnent les pôles opposés avec l'aide des fibres du fuseau.

**Télophase II:** Les noyaux se reforment autour des chromosomes présents aux pôles.



### 2.5.2. Division réductionnelle division équationnelle

Les deux divisions nucléaires successives appelées **méiose I** et **méiose II**.

#### ☐ **Méiose I**

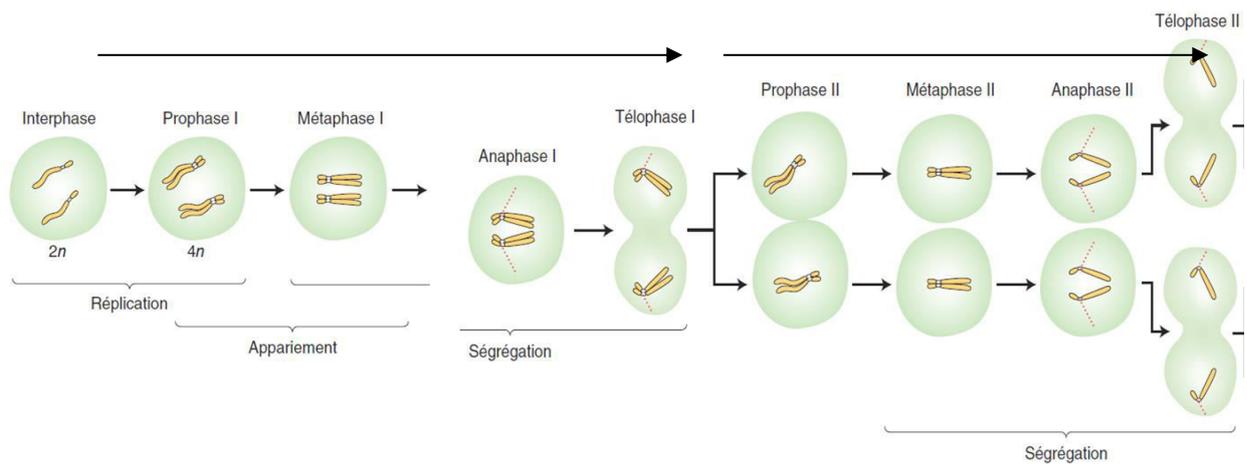
La première division méiotique ou méiose 1, au cours de laquelle :

- Les chromosomes dont **les chromatides restent associés ségrègent à chacun des pôles de la cellule** lors de **l'anaphase 1**.
- Il y a **réduction du nombre de chromosomes**, leur nombre étant divisé par 2, à la suite de cette première division, on parle alors de **division réductionnelle**

## ■ Méiose II

La deuxième division méiotique ou méiose II durant laquelle :

- Les **chromatides sœurs se séparent** et **migrent aux pôles de la cellule** selon un mode égal de répartition. On parle de **division équationnelle**.



**Figure 2.5:** Représentation schématique de différentes phases de la méiose

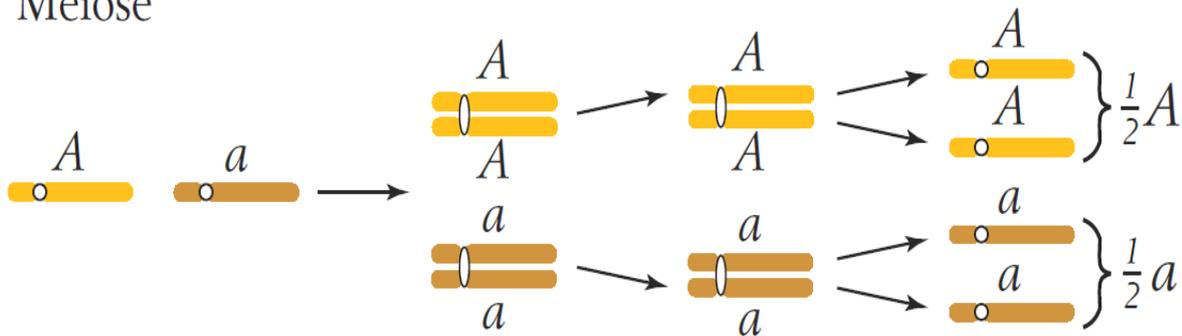
## 2.6. Propriétés génétiques de la mitose et de la méiose

Mitose et méiose sont deux divisions cellulaires aux conséquences génétiques différentes

- La mitose permet à une **cellule mère** de se dupliquer en deux cellules filles génétiquement identiques et permet ainsi aux organismes de se développer à partir de la cellule initiale issue de la fécondation (La mitose est un processus de division des tissus somatiques).
- La méiose permet aux **cellules germinales diploïdes** de se diviser pour former **des gamètes haploïdes** où ne demeurent **qu'un exemplaire de chaque paire de chromosomes** et donc **un seul exemplaire de chaque gène**.

- Une cellule diploïde hétérozygote  $A/a$  donne par mitose deux cellules filles diploïdes génétiquement identiques  $A/a$  mais donne par méiose quatre cellules haploïdes, deux  $A$  et deux  $a$  (ségrégation 2-2).

## Méiose



**Figure 2.7:** Produits de la méiose issus d'un méiocyte hétérozygote  $A/a$

Les produits de la méiose issus d'un méiocyte hétérozygote  $A/a$  sont donc  $1/2 A$  et  $1/2 a$

## 2.7. Règles de la transmission de gènes individuels

Les règles de la transmission de gènes individuels ont été découvertes dans les années 1860 par **Gregor Mendel**

Mendel choisit le pois, *Pisum sativum*, comme organisme de recherche. Les petits pois sont **faciles à cultiver** et à **croiser**. Mendel a analysé l'hérédité du pois sur un nombre considérable de croisements.

### 2.7.1. Lignées pures

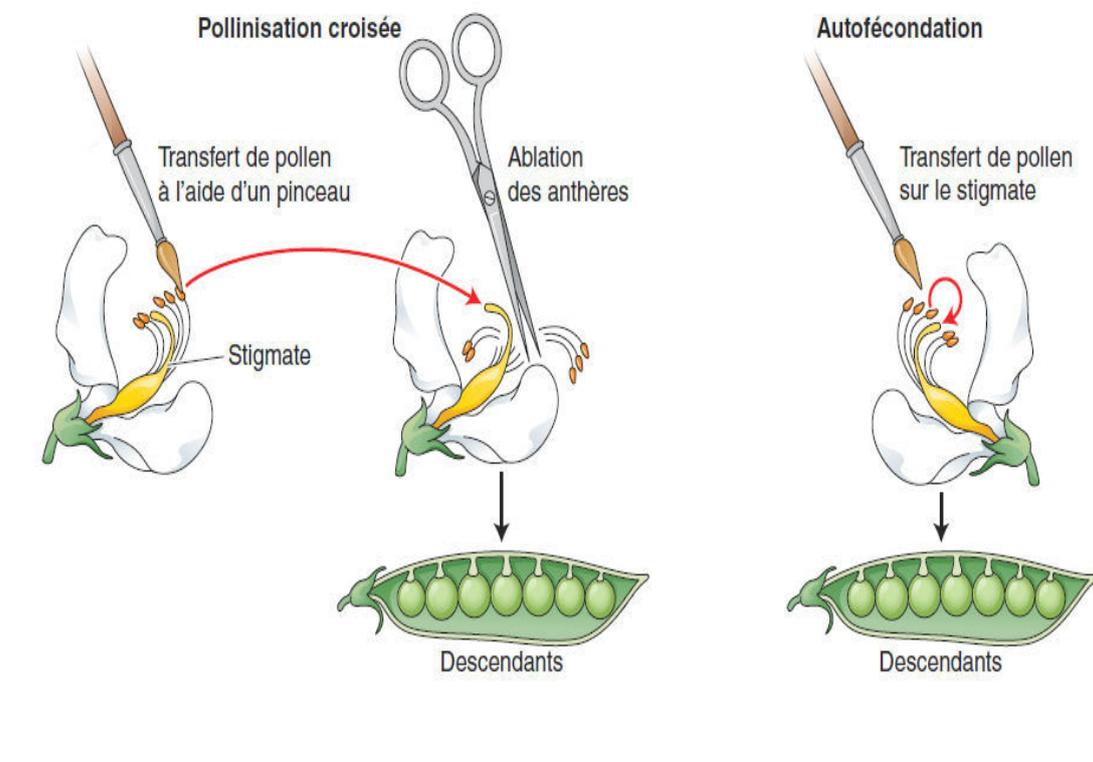
**Lignées pures** signifie que pour le phénotype en question, tous les descendants produits par des croisements entre des membres de cette lignée étaient **identiques**.

Toutes les lignées utilisées par Mendel étaient des **lignées pures**. Par exemple, dans la lignée à graines jaunes, tous les descendants de n'importe quel croisement avaient également des graines jaunes.

### 2.7.2. Techniques du croisement et de l'autofécondation

- Pour effectuer **un croisement entre des plantes** telles que le pois, il suffit donc de transférer **le pollen des anthères d'une plante** sur **le stigmate d'une autre plante**.
- Il existe un type particulier de croisement appelé **autofécondation** qui est réalisé **en laissant tomber le pollen d'une fleur sur son propre stigmate**.

Les techniques du croisement et de l'autofécondation sont illustrées dans la Figure suivante



**Figure 2.8:** Pollinisation croisée et l'autofécondation

Mendel choisit d'étudier la transmission de **sept propriétés de l'espèce de pois**, parmi ces caractères, on cite par exemple : **la couleur et la forme du pois, la couleur des fleurs, la hauteur de la plante** ...etc.

Pour chaque caractère, il étudiait deux **phénotypes contrastés**.

**Lors d'une autofécondation**, elles ne peuvent donc que rester des lignées pures.

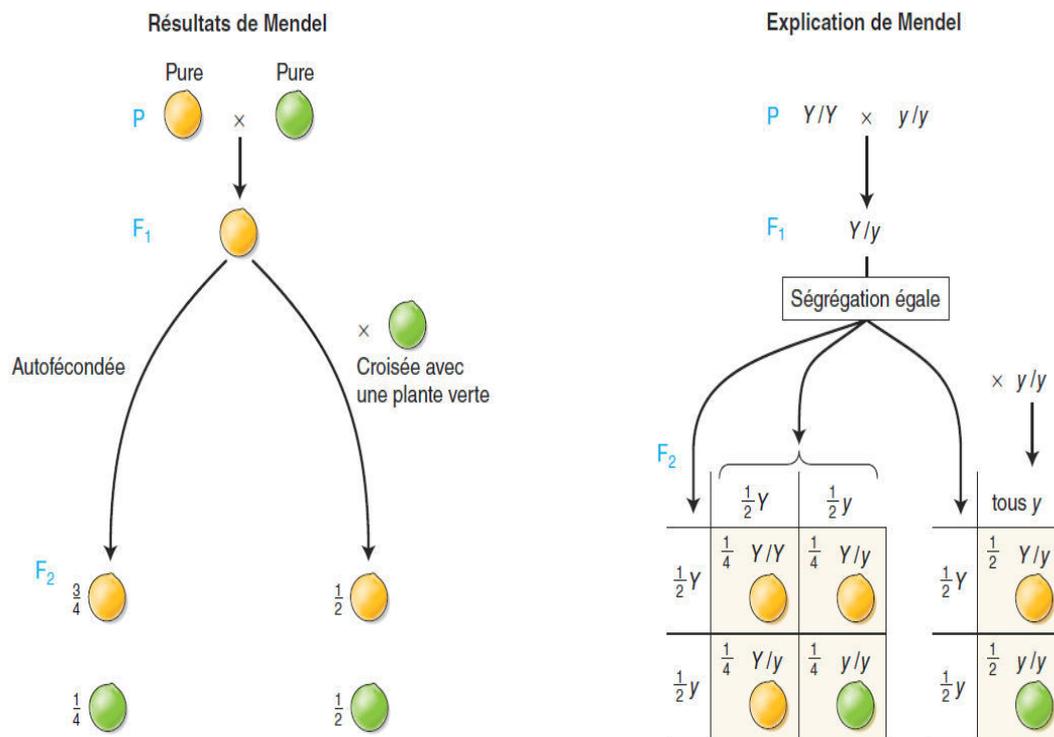
## 2.8. Monohybridisme

C'est l'étude du mode de transmission d'un seul caractère, contrôlé par un gène donné à travers les générations.

Le monohybridisme est un croisement dans lequel **un seul caractère est analysé**.

### 2.8.1. Etude d'un caractère génétique

Les résultats de Mendel furent quasiment les mêmes pour chaque caractère, c'est pourquoi nous pouvons utiliser un caractère, la couleur des graines de pois, comme illustration.



**Figure 2.9:** Mono-hybridisme (Etude d'un caractère génétique)

Résultats des générations F<sub>1</sub> et F<sub>2</sub> obtenus par Mendel lors d'un monohybridisme chez le petit pois

Les lignées pures sont homozygotes  $Y/Y$  ou  $y/y$ . Par conséquent, chaque lignée produit uniquement des gamètes  $Y$  ou seulement des gamètes  $y$ .

Lorsqu'on les croise ensemble, les lignées  $Y/Y$  et  $y/y$  produisent une génération F1 constituée exclusivement d'individus **hétérozygotes** ( $Y/y$ ).

Puisque  $Y$  est dominant, tous les individus de la F1 ont un phénotype jaune.

Une autofécondation des individus de la F1 peut être imaginée comme un croisement du type  $Y/y \times Y/y$ ,

Le caractère dominant étant celui qui apparaît à la première génération est donc représenté par l'allèle jaune désigné par convention la lettre  $Y$ , alors que l'allèle récessif est représenté par  $y$ .

Les individus de la F1, sont tous de génotype : ( $Y/ y$ ) et de phénotype [ $Y$ ]. Ce sont les individus hybrides de la première génération.

P  $YY \times yy$  (jaune  $\times$  vert)

F1  $Yy$  (jaune)

F1  $\times$  F1  $Yy \times Yy$

**Tableau 2.1** : Croisement monofactoriel

	<b>Y</b>	<b>y</b>
<b>Y</b>	<b>YY</b>	<b>Yy</b>
<b>y</b>	<b>Yy</b>	<b>yy</b>

**Tableau 2.2** : Résultats du croisement monofactoriel

Croisement	Résultats Génotypique			Résultats Phénotypique		
	Génotype	Nombre	Rapport	Phénotype	Nombre	Rapport
<b>Yy <math>\times</math> Yy</b>	YY	1	1/4	jaune	1	3/4
	Yy	2	2/4	jaune	2	
	yy	1	1/4	vert	1	1/4

## Un modèle faisant intervenir un seul gène explique les rapports obtenus par Mendel

Le modèle de Mendel pour la couleur du pois par exemple, se traduit de la manière suivante:

1. Un facteur héréditaire appelé **gène** est nécessaire pour produire la couleur du pois.
2. Chaque plante possède **une paire de ce type de gènes**.
3. Le gène existe **sous deux formes appelées allèles**. Les deux allèles peuvent être représentés par  $Y$  (qui désigne le phénotype jaune) et  $y$  (qui désigne le phénotype vert).
4. Une plante peut être  $Y/Y$ ,  $y/y$  ou  $Y/y$ . La barre oblique indique que les allèles forment une paire.
5. Dans la plante  $Y/y$ , l'allèle  $Y$  domine, de sorte que le phénotype est jaune. Par conséquent, le phénotype de la plante  $Y/y$  définit l'allèle  $Y$  comme **dominant** et l'allèle  $y$  comme **récessif**. Donc, un individu peut être classifié comme **homozygote dominant** (tel que  $Y/Y$ ), **hétérozygote** ( $Y/y$ ) ou **homozygote récessif** ( $y/y$ ).
6. Pour cette raison, **un gamète unique contient un seul membre de la paire de gènes**.
7. Lors de la fécondation, **les gamètes fusionnent au hasard**, indépendamment des allèles qu'ils portent.

### 2.8.2. Test-Cross

**Test-cross**, appelé aussi **croisement informatif** ou **croisement test**; c'est le croisement d'un **homozygote récessif** avec un **individu testé** (dont le génotype est inconnu).

Le but étant **de déterminer le génotype de l'individu testé**.

Exemple, un génotype homozygote dominant donne le même phénotype que le génotype hétérozygote, un test cross est donc nécessaire pour les distinguer.

Un individu homozygote dominant produira seulement un type de gamètes, Un individu hétérozygote produira deux sortes de gamètes en proportions égales.

Donc le test-cross permet de déterminer combien de gamètes différents sont produits par l'individu dont le génotype est étudié.

On obtient **deux résultats possibles** :

- 1-Dans le cas où l'individu testé est un homozygote dominant :  
Les résultats du test sont uniformes, c'est-à-dire qu'on obtient un seul phénotype avec une proportion de 100 %.

**Tableau 2.3:** Croisement Test-Cross  
Cas où l'individu testé est un homozygote dominant

Parents	Femelle (les yeux marrons) MM	<b>Mâle</b> <b>(les yeux verts)</b> <b>mm</b>
Gamètes	M	m
F1	Mm 100% (marron)	

Cela

démontre que l'individu testé est un homozygote dominant.

- 2-Dans le cas où l'individu testé est un hétérozygote :  
Les résultats du test donnent deux phénotypes avec les mêmes proportions (50 %)

**Tableau 2.4:** Croisement Test-Cross  
Cas où l'individu testé est un hétérozygote

Parents	Femelle (les yeux marrons) Mm	<b>Mâle</b> <b>(les yeux verts)</b> <b>mm</b>
Gamètes	M et m	m
F1	50% Mm et 50% mm	

Génotype : 1 Mm et 1 mm

Phénotype : 1 marron et 1 vert

1 : 1

50% et 50%

1/2marron et 1/2vert

Cela veut dire que l'individu testé est un **hétérozygote**.

### Remarque:

L'étude du mode de transmission de deux caractères génétiques est abordée aux chapitres suivants (Chapitre 3-Génétique des haploïdes et Chapitre 4-Génétique des diploïdes), dans les quels on va étudier l'indépendance et la liaison des deux gènes, ainsi que l'établissement des cartes génétiques

## 2.9. Modes de transmission des maladies

Une maladie génétique est due à la transmission au hasard de l'hérédité d'un gène malade.

Les mécanismes de transmission des maladies génétiques les plus connus et plus courants sont de trois ordres :

- le mécanisme **autosomique** dominant (MAD)
- le mécanisme **autosomique** récessif (MAR)
- le mécanisme **gonosomique** ou lié au **chromosome sexuel** (notamment le chromosome X).

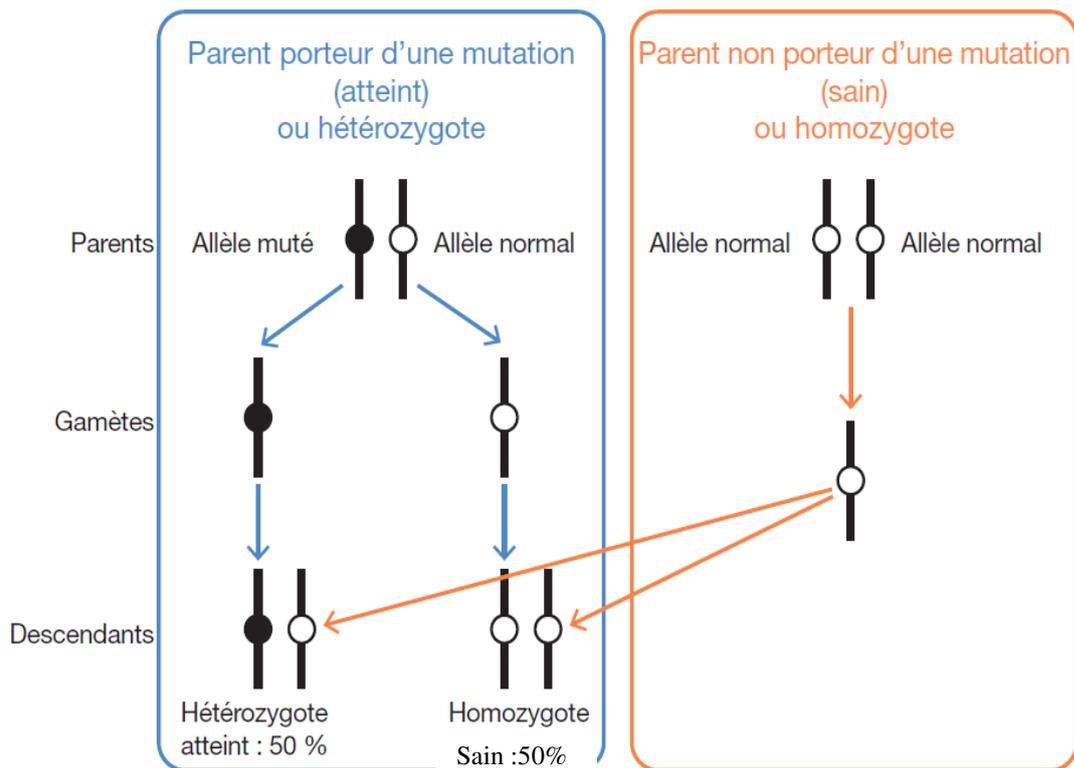
Les deux premiers modes sont lorsque le gène malade **se situe sur un chromosome non sexuel** , dans ce cas on parle de **mode d'hérédité autosomique dominant et mode d'hérédité autosomique récessif**

le troisième mode d'hérédité **est lié au chromosome X** lorsque le gène malade est situé **sur l'un des chromosomes sexuels (gonosomes : les chromosomes qui déterminent le sexe)**, le chromosome X.

### **Le principe du mécanisme autosomique dominant (MAD)**

Dans le cas d'une pathologie à expression autosomique dominante, l'expression d'une seule copie du gène muté, transmis soit par la mère soit par le père, suffit à déclarer la maladie.

Aussi bien les hommes que les femmes peuvent transmettre l'anomalie génétique et peuvent être atteints par la maladie.



**Figure 2.10:** Mode de transmission génétique autosomique dominant

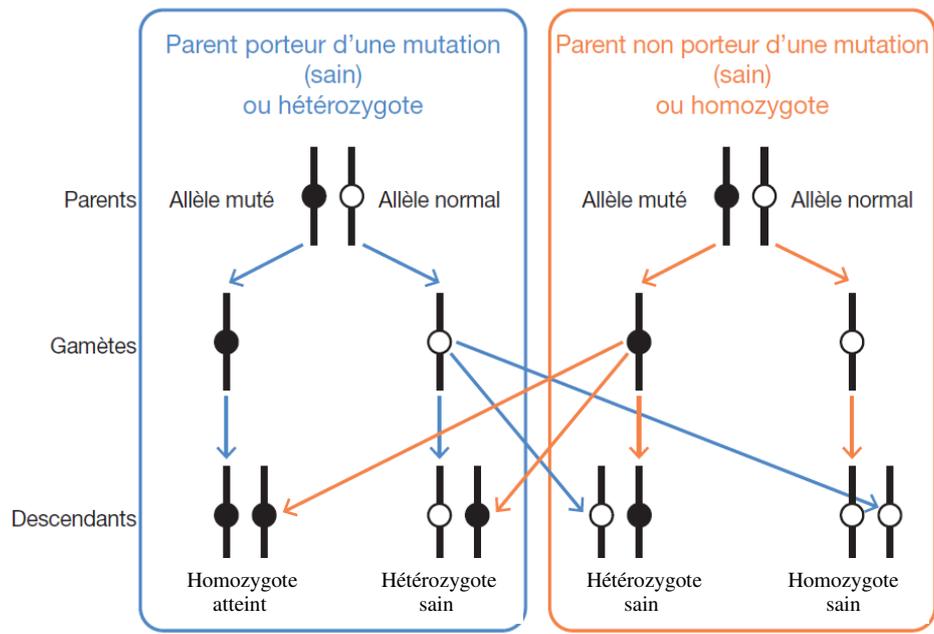
Le risque pour la descendance de parent atteint d'une maladie autosomique dominante est donc de  $1/2$ , à chaque grossesse.

\* Gamète : cellule reproductrice

### Le principe du mécanisme autosomique récessif (MAR)

Dans le cas d'une pathologie à expression autosomique récessive, **l'expression des deux copies du gène muté** (un du père, un de la mère) est nécessaire **pour déclarer la maladie**.

Aussi bien les hommes que les femmes peuvent transmettre l'anomalie génétique et peuvent être atteints par la maladie.



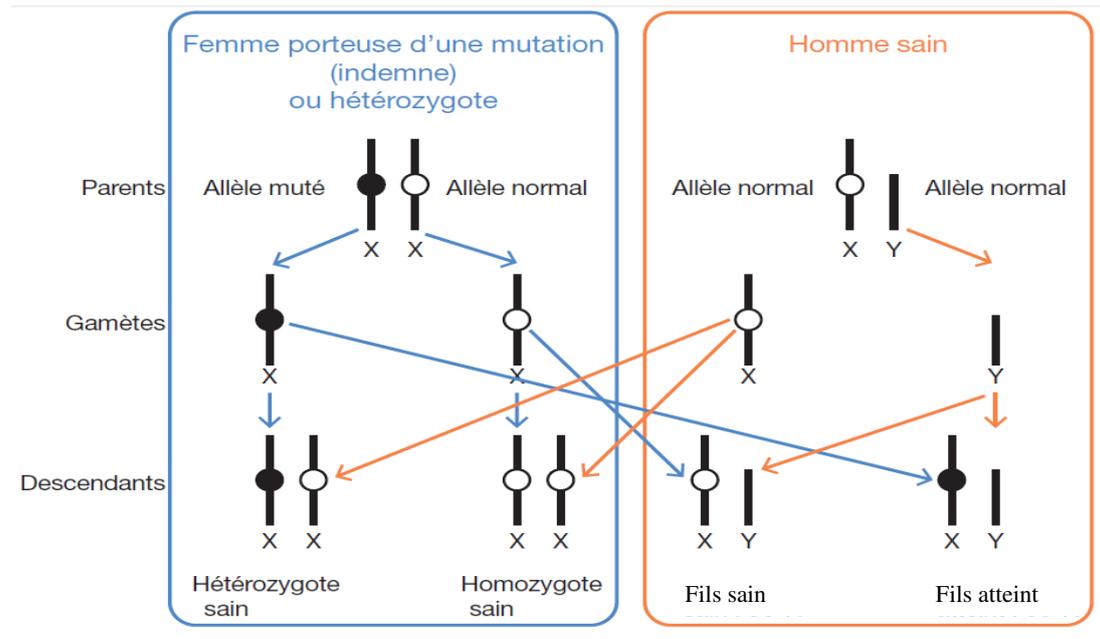
**Figure 2.11:** Mode de transmission génétique autosomique récessif

Certaines maladies autosomiques récessives comme la mucoviscidose se déclarent en présence de deux allèles différents mutés chez un patient.

### Le principe de la transmission liée à l'X

#### Mécanisme gonosomique ou lié au chromosome sexuel

Contrairement au MAD et MAR, lors d'une transmission liée à l'X, l'allèle est localisé sur un chromosome sexuel. Les hommes porteurs d'une anomalie génétique sont atteints, les femmes porteuses de l'anomalie sont indemnes (si elles sont hétérozygotes) ou atteintes (si elles sont homozygotes).



**Figure 2.12:** Mode de transmission génétique lié à l'X- Transmission **récessive** liée à l'X

## 2.9.1. Caractéristiques typiques de Maladies récessives et dominantes liées à l'X

### 2.9.1.1. Maladies dominantes liées à l'X

Les phénotypes dominants dont la transmission est liée à l'X présentent typiquement les caractéristiques suivantes dans les arbres généalogiques:

- 1- Les hommes affectés **transmettent la maladie à toutes leurs filles** mais à aucun de leurs fils.
- 2- Les femmes porteuses de la maladie et mariées à des hommes non affectés transmettent la maladie à la **moitié de leurs fils et de leurs filles**.

### 2.9.1.2. Maladies récessives liées à l'X

Les **phénotypes récessifs dont la transmission est liée à l'X** présentent typiquement les caractéristiques suivantes dans les arbres généalogiques :

- 1- Les descendants d'un **homme affecté** ne sont généralement pas atteints (**sauf lorsque la mère est atteinte ou hétérozygote**), mais toutes les filles seront porteuses de l'allèle récessif masqué dans l'état hétérozygote.

2- Aucun des fils d'un homme affecté ne présente le phénotype étudié, ni ne transmettra la maladie à sa descendance si la mère est saine homozygote.

### **2.9.2. Hérité liée à l'Y**

Gène situé dans le **chromosome Y** et transmis **uniquement aux garçons**, de père en fils.

Une mutation sur le chromosome Y sera automatiquement transmise du père à son fils et ne sera jamais retrouvée chez une femme.

# Chapitre 3

Hybridation moléculaire, sondes et marquage  
de l'ADN

### 3. Génétique des haploïdes

L'état haploïde caractérise des cellules (ou organismes) qui ne contiennent qu'un seul exemplaire de l'ensemble du génome. Dans les noyaux de toutes les cellules d'un organisme haploïde il y a une seule copie de chacun des chromosomes homologues.

Organismes haploïdes tels que plusieurs espèces de champignons et d'algues.

#### 3.1. Relation phénotype génotype chez les haploïdes

Il s'avère facile de détecter les recombinants chez les organismes dont les cycles vitaux sont haploïdes comme la **levure** car les génotypes peuvent être déduits directement des phénotypes.

#### 3.2. Organismes Models

- ✓ **Ascomycètes** (Champignon) : *Neurospora Crassa* (moisissure rouge du pain, Sordaria
- ✓ **Levure**: La levure de boulangerie *Saccharomyces cerevisiae*
- ✓ **Algue** : L'algue verte *Chlamydomonas*

##### 3.2.1. Le cycle de développement vital (*Neurospora Crassa*, *Saccharomyces cerevisiae*)

Les 2 organismes possèdent deux façons de reproduction différentes :

- **La reproduction asexuée**: se fait grâce au mécanisme de division cellulaire la **Mitose**.
- **La reproduction sexuée**: cette reproduction demande la fusion de deux types de cellules de signe contraire.

##### 3.2.1.1. *Neurospora Crassa*

Le génome de *Neurospora crassa* est constitué de sept chromosomes nucléaires et d'un chromosome mitochondrial circulaire.

### 3.2.1.1.1. Reproduction asexuée

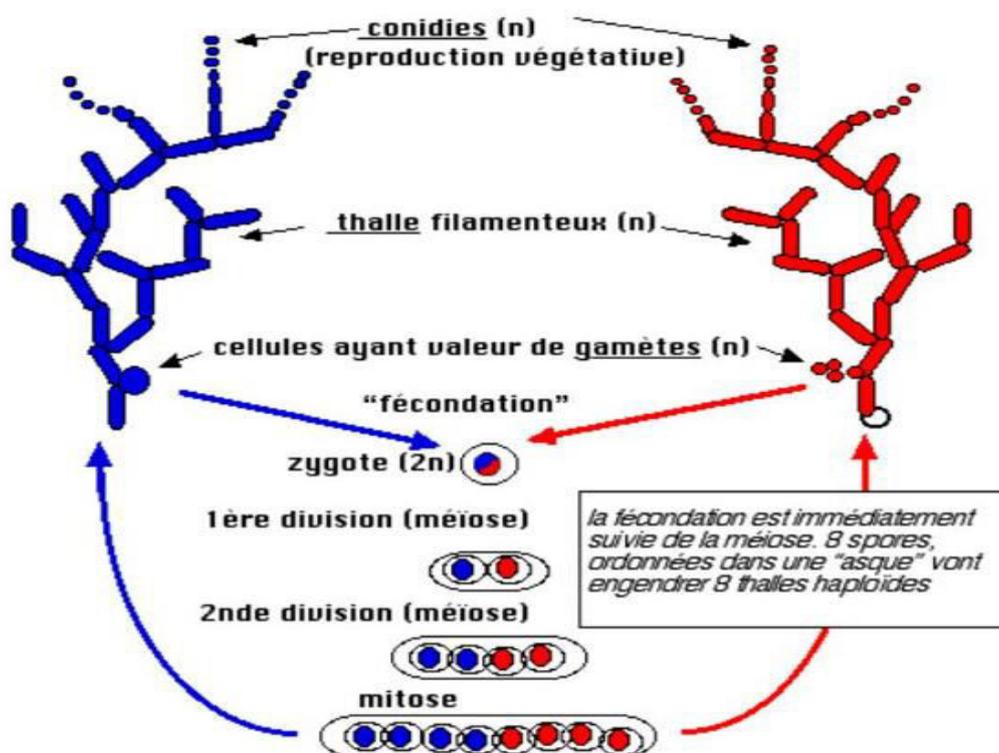
Elle a lieu par **bourgeoisement des spores** pour donner un Thalle. Ensemble de thalles constitué le **Mycélium**, le *Neurospora Crassa* possède **07 chromosomes**, ce nombre est transmis dans toutes les cellules et dans toutes les générations.

Le mycélium va produire des conidies (spores) de même génotype que celui de la spore mère.

### 3.2.1.1.2. Reproduction sexuée

*Neurospora crassa* possède deux types sexuels appelés **mata** et **matA** et qui différencie des gamètes mâles et femelles. La fécondation ne peut se produire qu'entre deux gamètes de types sexuels opposés : ♂ mata x ♀ matA et ♂ matA x ♀ mata.

Donc, on peut dire que chez le *N. Crassa*, il existe 2 types de spores (A) et (a), la fusion de ces spores, on obtient une cellule diploïde transitoire, cette cellule va passer par division méiotique.



**Figure 3.1:** Cycle de vie de Champignon Ascomycetes *Neurospora crassa*

Lorsque **la phase haploïde est très longue** alors que **la phase diploïde est réduite au minimum**, on parle alors de cycle **haplobiontique**. Ce type de cycle est présent chez les champignons filamenteux comme *Neurospora crassa*, *Aspergillus nidulans* ou *Podospora anserina*.

Chez les animaux et les plantes supérieures, la phase diploïde dure très longtemps alors que la phase haploïde est réduite au minimum. On parle de cycle **diplobiontique**

### 3.3. Monohybridisme chez les haploïdes

#### 3.3. 1. Cartographie des centromères et analyse des tétrades linéaires

##### 3.3. 1.1. Organisme modèle : *Neurospora*

**Caractère étudié** : couleur des spores chez *Neurospora*.

On considère deux souches de *Neurospora* :

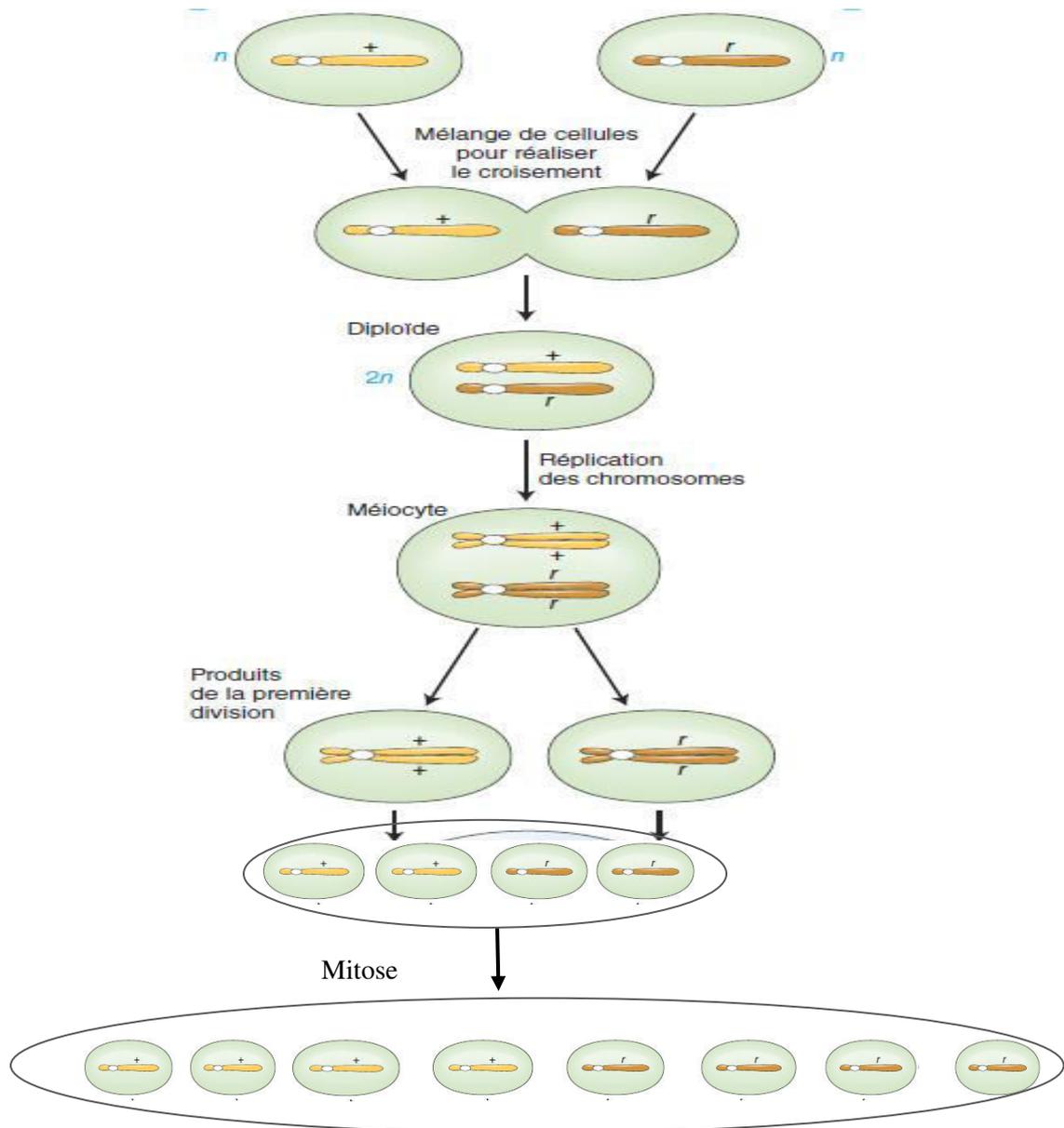
- La souche sauvage à spores colorées (A)
- La souche mutante à spores blanches (a)

##### 3.3.1.1.1. Test de croisement

- Croisement de deux souches **haploïdes** ayant chacun un allèle différent (a ou A)
- Lorsque des cellules haploïdes de **types sexuels différents** entrent en contact (un croisement des souches de **type sexuel opposé**) **les noyaux mâle et femelle fusionnent**, et forme une **cellule diploïde hétérozygote** qui devient le **méiocyte**.
- La réplication et la méiose commencent.

**La réplication et la ségrégation (Méiose I et Méiose II) conduiraient à la formation de 4 noyaux haploïdes disposés linéairement (une tétrade).**

- Il se produit ensuite une **mitose postméiotique**. C'est-à-dire une mitose supplémentaire qui donnera 8 spores.



**Figure 3.2:** Croisement de deux souches haploïdes portant des allèles distincts (a ou A)

Les huit ascospores sont réparties dans l'asque en fonction du profil de ségrégation résultant des deux divisions méiotiques. Les huit ascospores, constituent une octade.

### 3.3.1.1.2. Analyse de la ségrégation -Analyse des tétrades

Il existe différentes dispositions métaphasiques à la méiose I, selon qu'un **crossing-over** est survenu ou non entre le locus du gène et son centromère.

**Caractère à analyser :**

Signe sexuel, coloration de spore, forme de spore, croissance du mycélium, caractères d'auxotrophie et de prototrophie...

Pour analyser ces caractères on utilise généralement deux types de souches (une souche de référence et une souche mutante)

- **Souche de référence** : généralement souche sauvage (existe dans la nature)
- **Souche mutante** : existe dans la nature ou induite.

### Caractère étudié : Couleur de spore

Le gène code pour la couleur de spore (A, a):

#### Les méioses sans crossing-over

En absence de crossing-over dans la région comprise entre le locus et le centromère, les noyaux à l'issue de la première division porteront les mêmes allèles (aa ou AA).

Les chromatides sœurs portent la même forme allélique (aa ou AA).

Lorsqu'on trouve **ensemble les spores de même couleur**, c'est qu'il n'y a pas eu de crossing-over entre le gène de la couleur des spores et le centromère. Ce profil est appelé profil **de ségrégation à la première division méiotique**, parce que les **deux allèles A et a sont physiquement séparés à la première division méiotique**.

#### ▣ Asques préréduits

La séparation des caractères se fait à la **première division méiotique**. **C'est-à-dire que les 2 différents allèles sont séparés lors de la 1ère division méiotique**.

On obtient des **asques préréduits**.

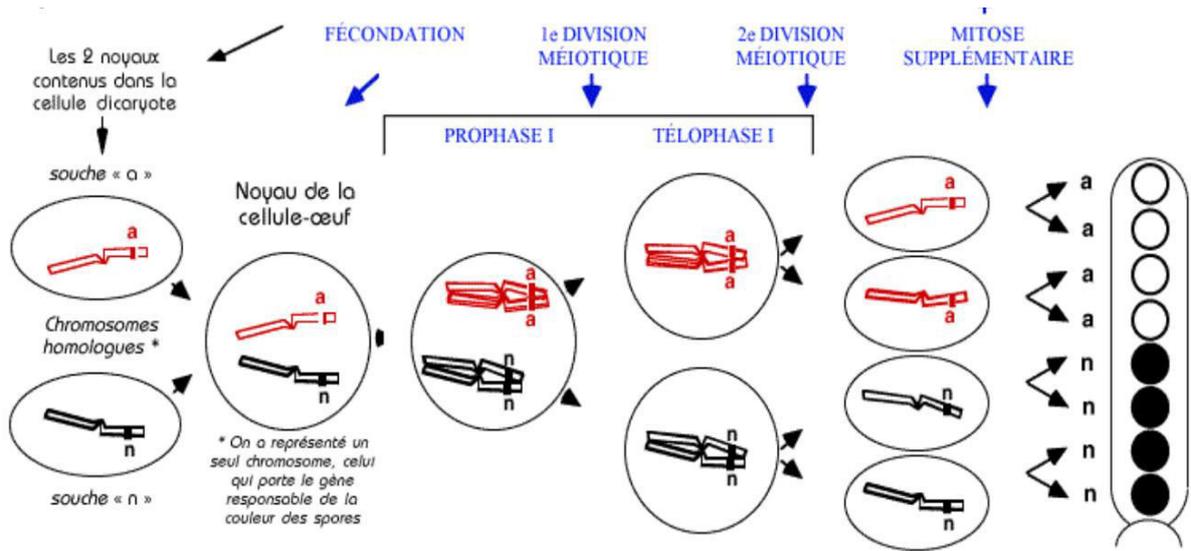
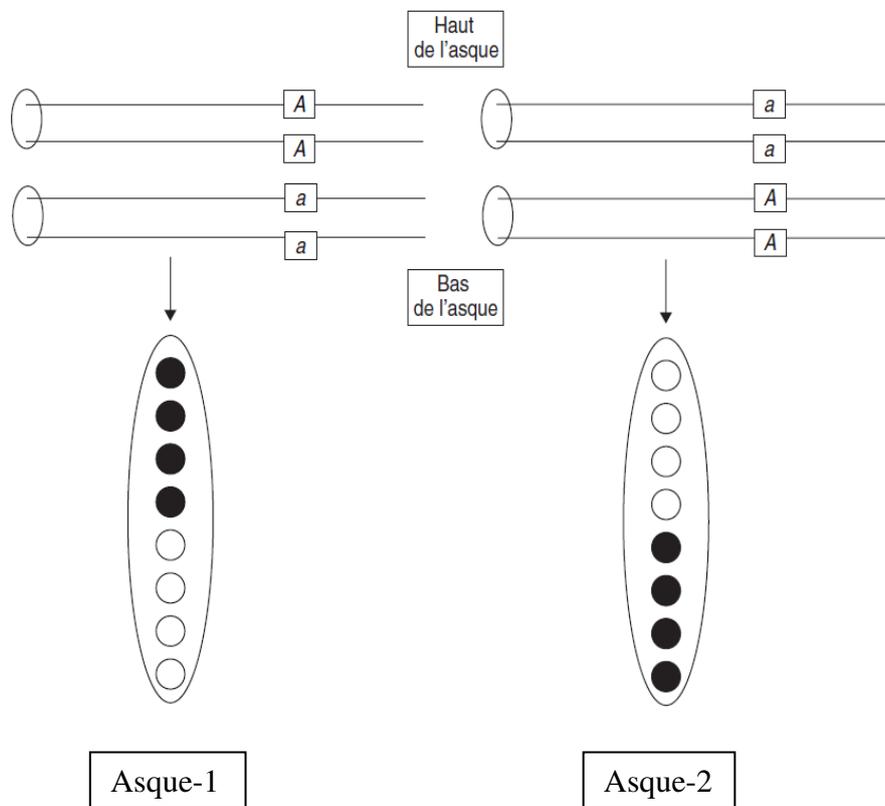


Figure 3.3: Rangement de spores dans les asques préreduits: 4/4

Les spores sont ordonnées dans l'asque.

Les méioses sans crossing-over présentent deux dispositions possibles conduisant à deux types d'asques différents.



**Figure 3.4:** Deux types d'asques issus d'une méiose sans crossing-over entre le locus du gène et le centromère

Les asques de catégorie 4/4, sont de deux types, AAAAaaaa ou aaaaAAAA.

Asques de type 1 et 2, **chaque demi-asque est homogène** (4/4)

Les fréquences des deux types d'asques sont équivalentes (équiprobables) ou à **fréquences égales**.

Pour le deuxième type d'asque 4/4, caractérisé par la répartition aaaaAAAA, il suffit **d'inverser la position des chromosomes** lors de l'anaphase 1 de la méiose.

On obtient ainsi **deux différents profils** de répartition. On les appelle **profils de ségrégation de première division méiotique (M<sub>I</sub>)**.

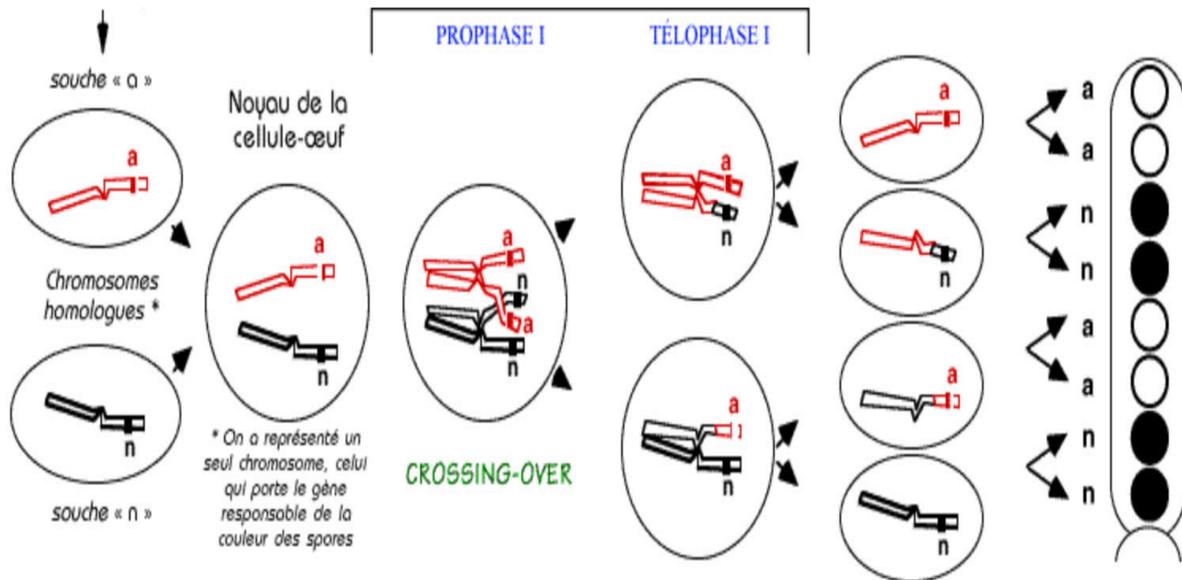
#### Les méioses avec crossing-over :

Si **un crossing-over** s'effectue dans la région comprise entre le locus et le centromère, les ascospores seront réparties par bloc de deux **en fonction des chromatides impliquées dans la recombinaison**. On obtient ainsi **quatre différents profils** de répartition (Figure ci-dessous) (quatre types d'asques différents), **chaque demi asque est hétérogène** (2 noires, 2 blanches).

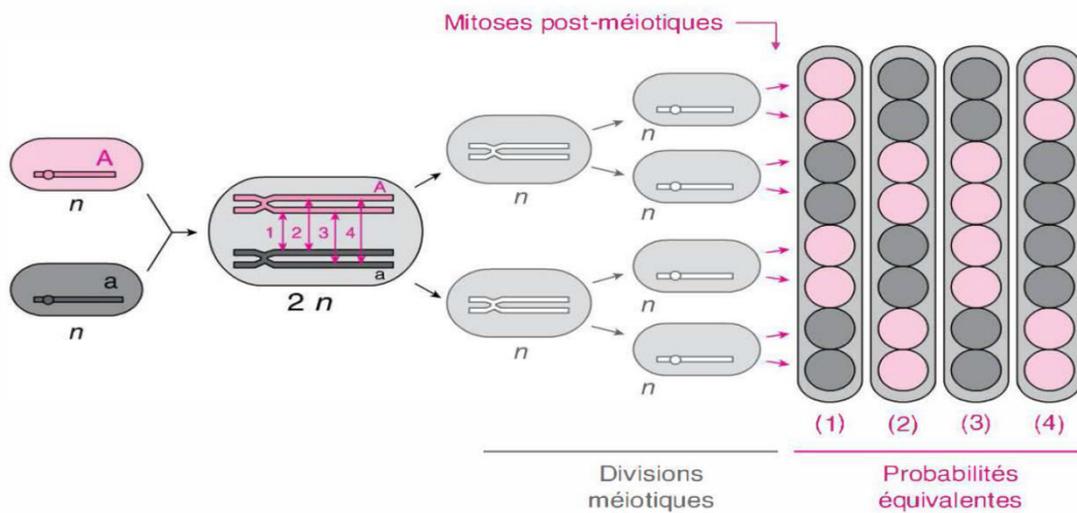
L'événement de **crossing-over** peut avoir lieu à n'importe quelle paire de chromatides non-sœurs. Ils se répartissent au hasard et leurs fréquences sont équivalentes.

#### ▣ Asques post réduits

La séparation des caractères se fait à la **seconde division méiotique**. On obtient des **asques post réduits** (recombinés).

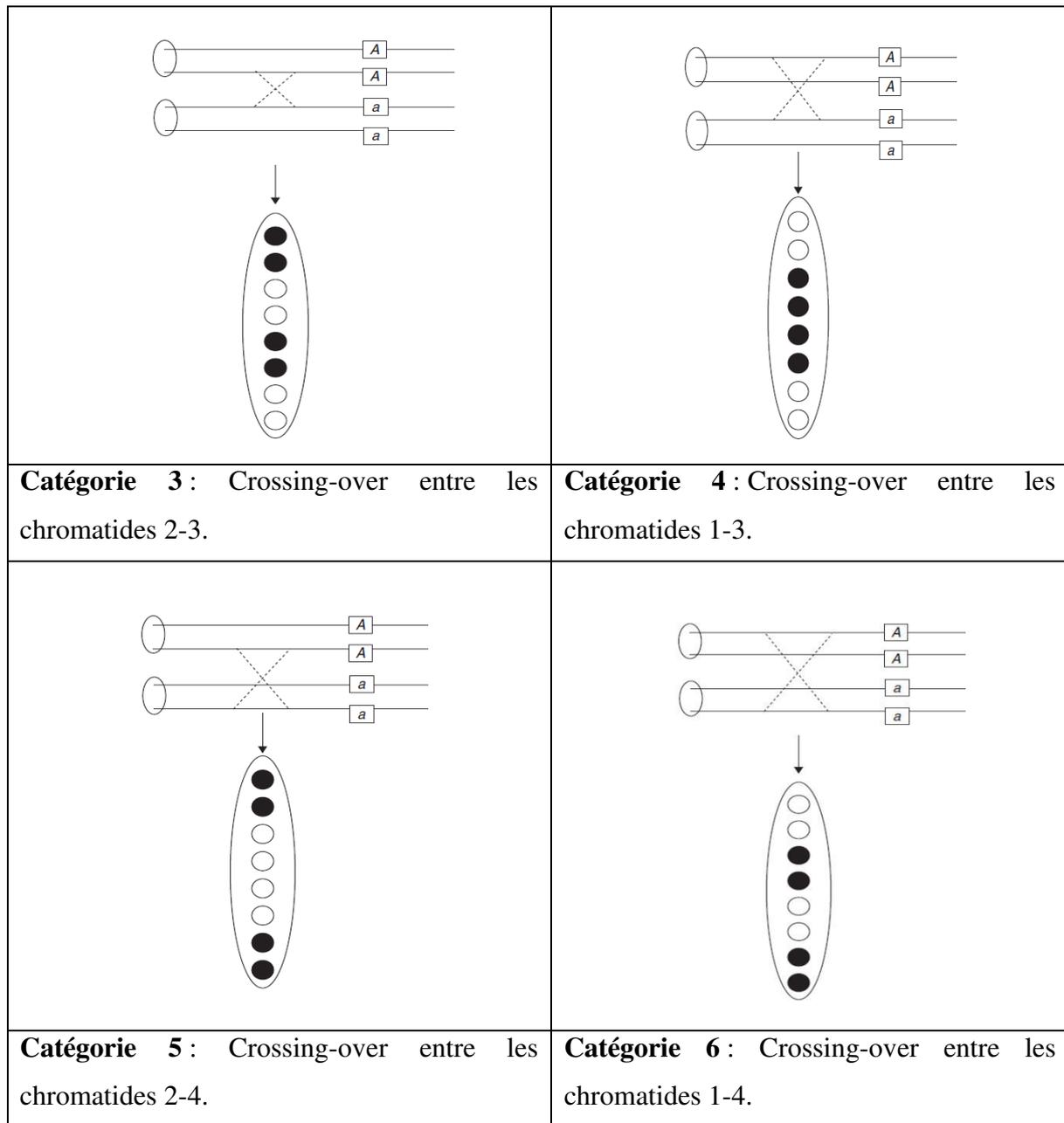


**Figure 3.5:** Schéma interprétatif pour un asque post réduits (2/2/2/2)



**Figure 3.5:**

Pour ces quatre catégories d'asques (1, 2, 3, 4), il y a eu *postréduction*, les deux allèles A et a n'ont pas été séparés, du fait d'un crossing-over entre le locus du gène et son centromère, séparés dès la méiose I, mais n'ont été disjoints qu'à l'issue de la méiose II, ce qui se traduit par l'observation de demi-asques hétérogènes, avec deux spores noires et deux spores blanches.



**Figure 3.6:** Asques obtenus dans le cas de crossing-over entre les chromatides

Ainsi, l'observation des **asques de catégorie 2/2/2/2** ou de **catégorie 2/4/2**, montre que les allèles A et a ne sont pas séparés à la 1ère méiose mais ils le sont à la 2ème méiose.

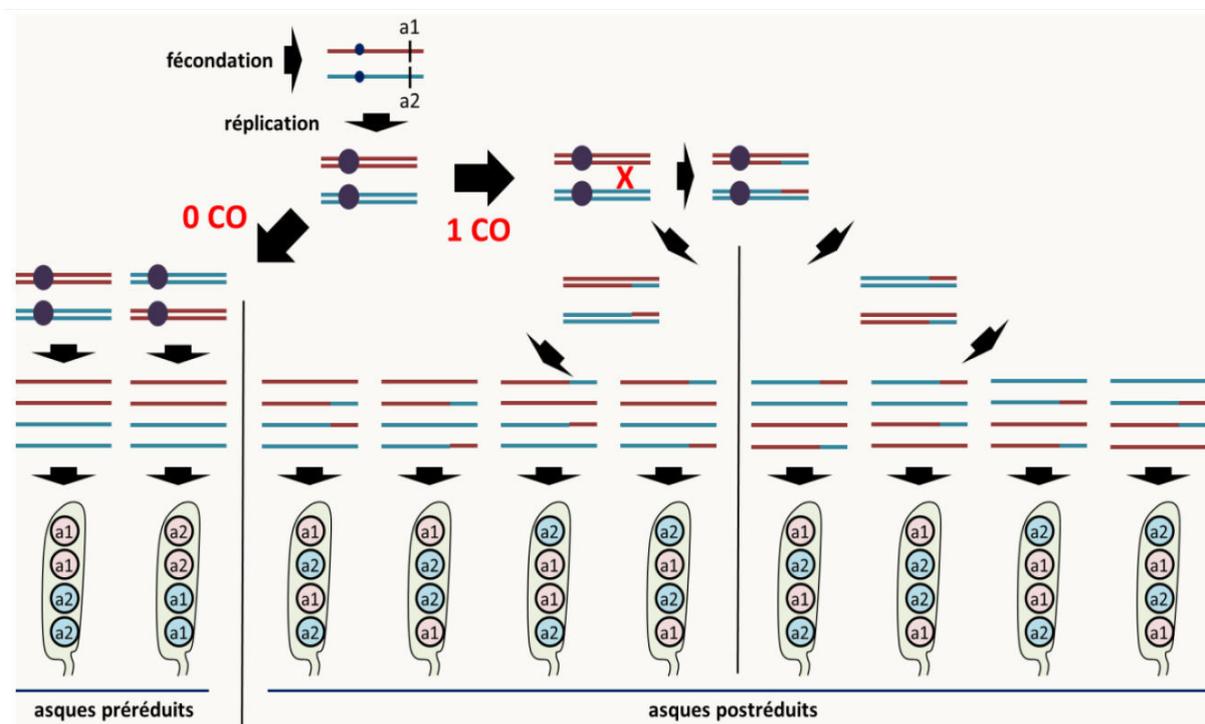
On assiste donc à un brassage des allèles du gène codant pour la couleur des spores, c'est le brassage intra-chromosomique.

On obtient ainsi **quatre différents profils** de répartition. On les appelle **profils de ségrégation de seconde division méiotique ( $M_{II}$ )**. C'est-à-dire que les 2 différents allèles sont séparés lors de la 2ème division méiotique

### Conclusion :

La ségrégation des allèles peut se produire à la première ou à la deuxième division méiotique. Ceci dépend de l'absence ou la présence d'un crossing-over entre les locus des allèles envisagés et leurs centromères correspondant.

La figure suivante présente le schéma de la ségrégation d'un gène en méiose sans et avec crossing-over.



**Figure 3.7:** Schéma de la ségrégation d'un gène en méiose dans les asques ordonnés

Les octades étant ordonnées, il est possible de distinguer les **méioses pré-réduites**, conduisant à **deux demi-asques homogènes**, des **méioses post-réduites** conduisant à **deux demi-asques hétérogènes**. La mitose ne faisant que dupliquer les spores.

### 3.4. Notions de liaison et de distance génétique

Les proportions d'asques préréduits et postréduits **dépendent** de la fréquence des crossing-over qui se produisent entre le centromère et le gène. On peut calculer la distance entre le gène et le centromère.

### 3.4.1. Notions de liaison

De la même manière que la fréquence de gamètes recombinés entre deux gènes physiquement liés dépend de leur distance, **la fréquence des asques post-réduits dépendra de la distance entre le locus du gène et son centromère.**

### 3.4.2. Distance génétique

Les expériences se permettent de remarquer que **plus la distance est grande entre (centromère-gène) plus les crossing-over sont fréquents.**

Une formule mathématique permet de **calculer cette distance qui dépend principalement à la fréquence de Crossing-Over.**

$$\text{Fréquence (C.O) entre centromère et gène} = \frac{\text{Nombre d'asques post-réduits}}{\text{Totale des asques}} \times 100$$

$$\text{Distance/gène- centromère} = \frac{\text{Nb d'asques post-réduits}/2}{\text{Totale des asques}} \times 100$$

On divise par 02 car le C. O touche les 2 chromatides (pour chaque asque postréduit, seulement la moitié des chromatides est recombinée).

**Remarque :** Chez la levure on ne peut pas appliquer cette formule, car les **tétrades ne sont pas ordonnées.**

**Règles à retenir :**

**Que se passe-t-il si le gène est très proche du centromère ?**

- Dans ce cas, on n'obtient que des asques préréduits, et la distance est nulle.

### Que se passe-t-il si le gène est très éloigné de son centromère ?

- Dans ce cas, on obtient un mélange d'asques préréduits et postréduits dans une proportion respectivement de 1/3 et 2/3. En effet :

- **si pas de crossing-over entre le gène et son centromère** : 100% des asques sont préréduits
- **si 1 crossing-over entre le gène et son centromère** : 100% des asques sont postréduits
- **si 2 crossing-over entre le gène et son centromère** : 50 % d'asques préréduits et 50 % d'asques postréduits.

## 3.5. Dihybridisme chez les haploïdes

### Deux caractères génétiques

#### 3.5. 1. Analyse des tétrades

Pour les deux caractères génétiques (2 gènes), l'analyse méiotique chez les haploïdes a permis de classer les asques en 3 classes :

- **Ditypes parentaux (DP)** : pour lesquels uniquement les associations parentales sont présentes dans les spores.

Ex: Génotype parentaux :

$A^+B^-$       ✕       $A^-B^+$

$A^+ B^-$
$A^+ B^-$
$A^- B^+$
$A^- B^+$

**DP**

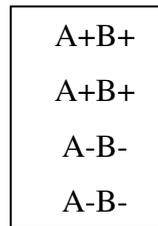
Donc, toutes les **tétrades de type I** possèdent deux spores ( $A^+B^-$ ) et deux spores ( $A^-B^+$ ) et sont appelées **ditypes parentaux (DP)**.

Tous les produits en même phénotype que celui des parents se sont des produits d'une **méiose sans crossing-over**, on les appelle (**Ditypes parentaux**).

- **Ditypes recombinés (DR)** : pour lesquels **uniquement les associations recombinées** sont présentes dans les spores.

Donc, les **tétrades de type II** possèdent deux spores ( $A^+B^+$ ) et deux spores ( $A^-B^-$ ) et sont appelées **ditypes recombinés (DR)**.

Génotypes parentaux :  $A^+B^-$  ✖  $A^-B^+$



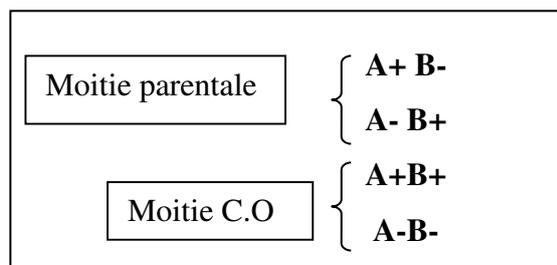
**DR**

**Donc, aucun phénotype parental** n'est observé dans les produits de la méiose. Ils sont subis **deux ou plusieurs C. O.** On les appelle : **Ditypes recombinée (DR)**

- **Tétratypes (T)** : pour lesquels deux spores ont une association parentale et les deux autres une association recombinée.

Les tétrades de **type III** possèdent une spore de chacun des quatre génotypes possibles et sont donc appelées **tétratypes (T)**.

Génotypes parentaux :  $A^+B^-$  ✖  $A^-B^+$



**T**

La moitié des produits de méiose au même phénotype que celui des parents par contre l'autre moitié est recombinée c'est-à-dire issue d'un crossing-over, ce type est appelé « **Tétra types** » (T)

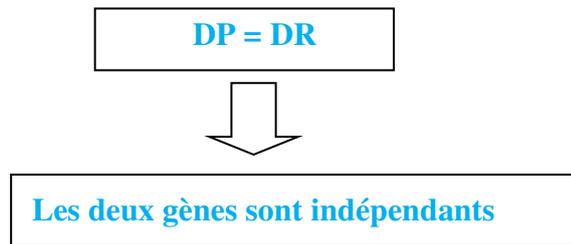
### 3.5.2. Gènes indépendants

#### Ségrégation indépendante de deux gènes

Dans le cas où les gènes (A) et (B) sont sur 2 chromosomes différents :

**La fréquence de DP égale celle de DR.**

Donc : les deux gènes sont indépendants



Exemple :

### - Ségrégation indépendante de deux gènes

- **Exemple** : Considérons deux allèles mutants théoriques, a et b, chez *Chlamydomonas*.

Le croisement (ab) x (++) donne 100 tétrades réparties comme suit :

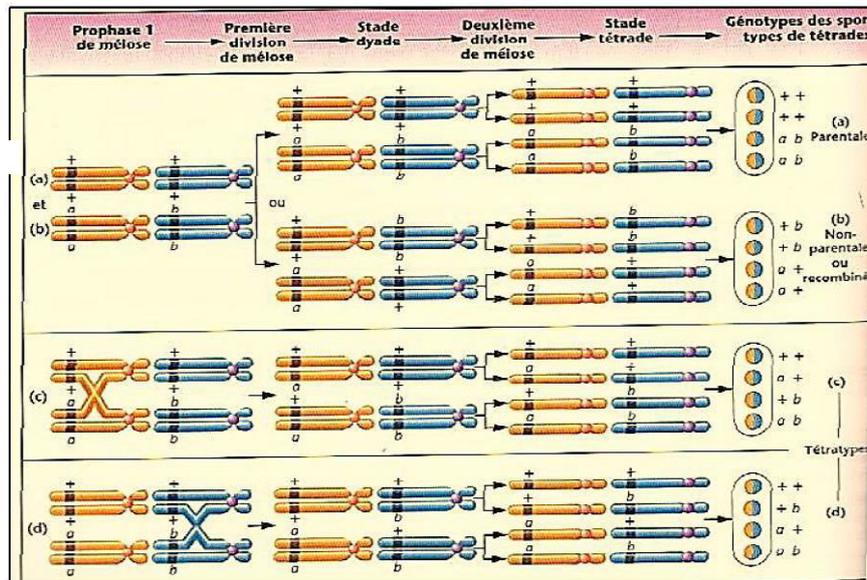
	<b>Parental (DP)</b>	<b>Recombiné (DR)</b>	<b>Tétratype (T)</b>
	++	a+	++
	++	a+	a+
	a b	+b	+b
	a b	+b	a b
Effectifs	<b>43</b>	<b>43</b>	<b>14</b>

### - Interprétation

Les tétrades se répartissent entre trois types de distribution possibles :

- Toutes les tétrades de type I possèdent deux spores (++) et deux spores (ab) et sont appelées ditypes parentaux (DP).
- Les tétrades de type II possèdent deux spores (a+) et deux spores (+b) et sont appelées ditypes recombinés (DR).
- Les tétrades de type III possèdent une spore de chacun des quatre génotypes possibles et sont donc appelées tétratypés (T).

Ces données sont compatibles avec l'hypothèse que les gènes représentés par les allèles a et b sont localisé sur des chromosomes différents: les fréquences des DP et des DR sont égales. La figure ci-dessous représente l'origine des différents types de tétrades chez *Clamydomonas* dans le cas de deux gènes situés sur des chromosomes différents.



**Figure 3.8:** Interprétation chromosomique des types d'asques obtenus dans le cas de deux gènes indépendants

Les parties (a) et (b) de la figure précédente montrent l'origine des ditypes parentaux (DP) et des ditypes recombinés (DR) dans le cas de deux gènes non liés.

- Selon le principe de Mendel de ségrégation indépendante de deux gènes non liés, on s'attend à des proportions à peu près égales de ces deux types de tétrades.

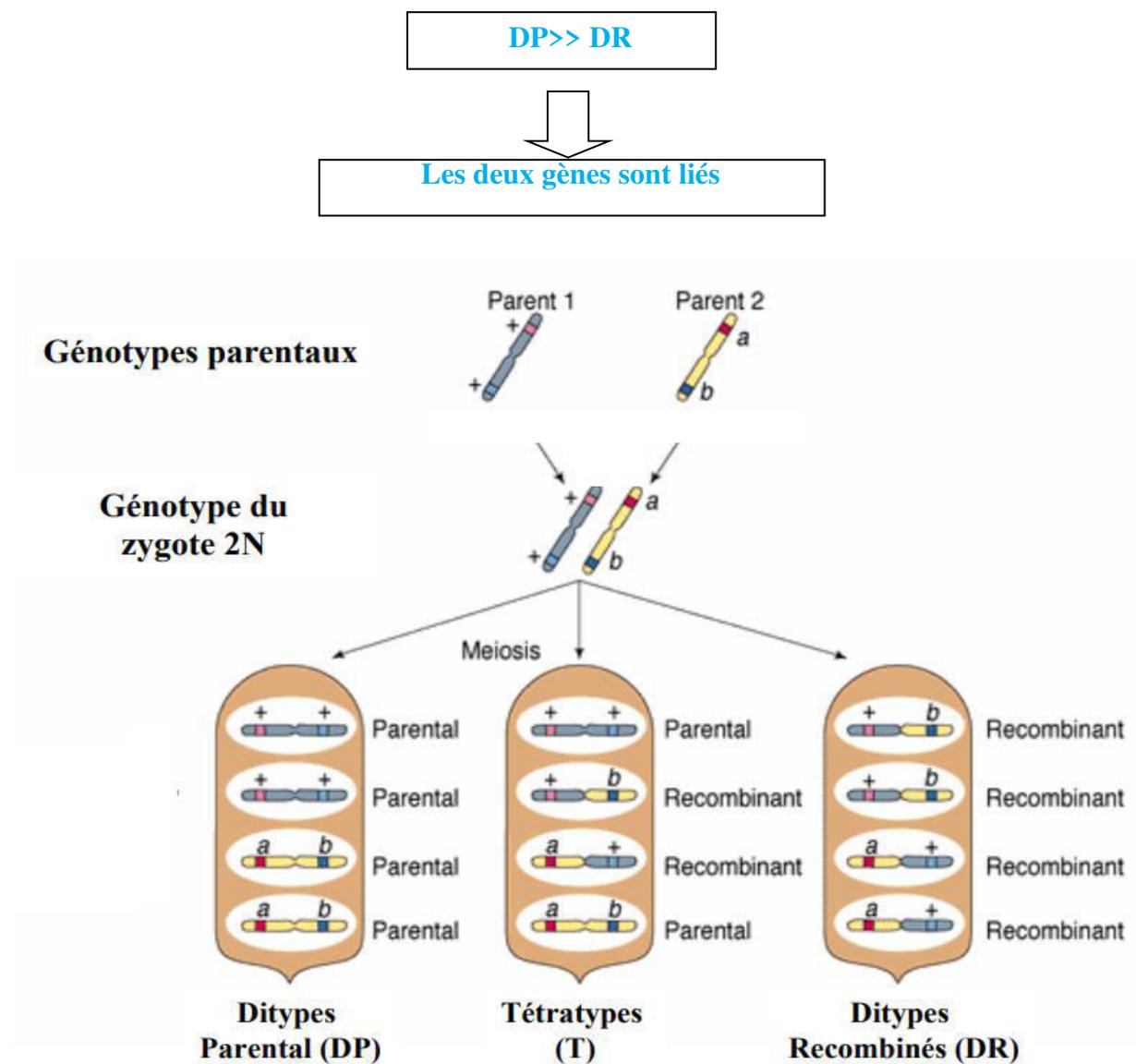
- Par conséquent, quand le nombre de ditypes parentaux est égal au nombre de ditypes recombinés, les deux gènes sont indépendants génétiquement.

- La catégorie III (tétratypes) peut apparaître de deux manières différentes impliquant chacune un crossing-over entre les gènes et leurs centromères. Dans la partie (c) de la figure, l'échange

implique un des deux chromosomes et se situe entre le gène a et le centromère ; dans la partie (d), l'autre chromosome est impliqué, l'échange se situant entre le gène b et le centromère.

### 3.5.3. Gènes liés

Les gènes (A) et (B) sont sur le même chromosome, **la fréquence de DP est trop grande à celle de DR** donc : les gènes sont liés.



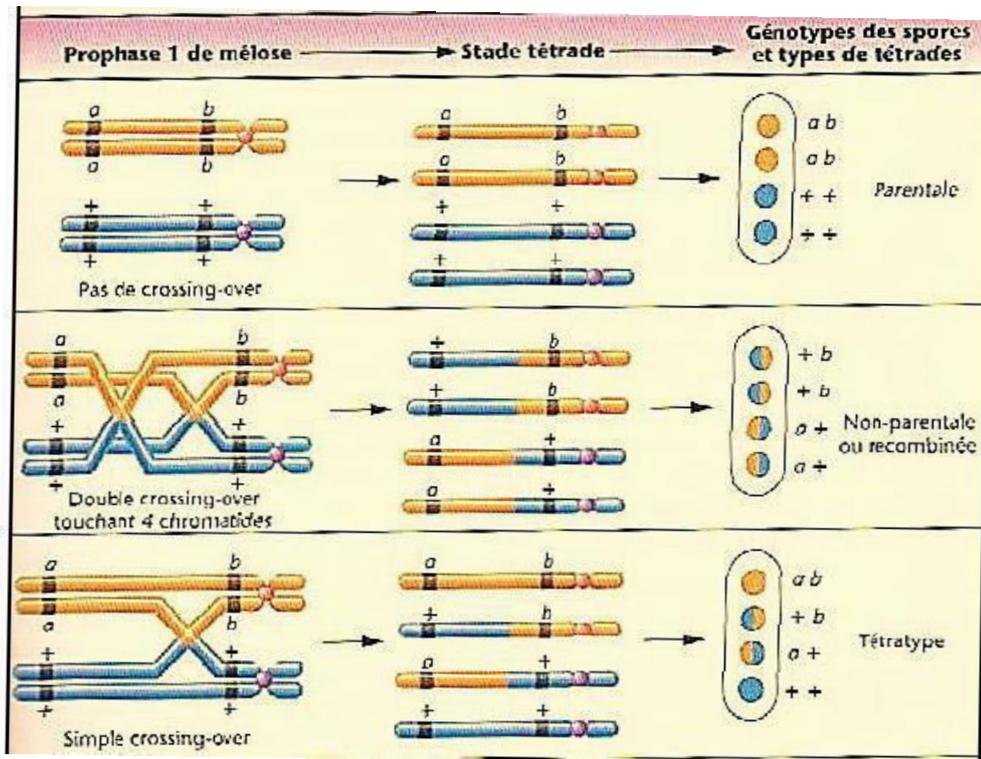
### 3.6. Établissement des cartes génétiques

Considérons le cas où les gènes *a* et *b* sont localisés sur le même chromosome (liés physiquement) chez *Chlamydomonas*. Le croisement  $(++) \times (ab)$  donne les résultats suivants :

Catégorie I	Catégorie II	Catégorie III
DP	DR	T
64	6	30

### Interprétation chromosomique :

La figure montre les différents types d'échanges conduisant aux différents types de tétrades.



**Figure 3.9:** Interprétation chromosomique des types d'asques obtenus dans le cas de deux gènes liés

- Les ditypes parentaux (DP) n'apparaissent que s'il n'y a pas d'échange entre les deux gènes.
- Les ditypes recombinés (DR) ne sont obtenus qu'après un double échange impliquant les quatre chromatides entre les deux gènes
- Les ditypes parentaux et recombinés n'étant pas produits en fréquences égales ( $DP > DR$ ), nous pouvons conclure qu'il n'y a pas eu ségrégation indépendante et que les deux gènes sont liés.

Dans ce cas-là, on peut calculer la distance entre gène-gène par la relation suivante :

$$D/ \text{gène-gène} = \frac{\sum DR + \sum T/2}{\text{Totale (DR + DP+ T)}} \times 100$$

### Distance génétique et cartographie :

La formule suivante répertorie la fréquence des échanges, qui est proportionnelle à la distance génétique entre les deux gènes :

$$d = \text{Fréquence d'échange (\%)} = \frac{DR + \frac{1}{2}(T)}{\text{Nombre total des tétrades}} \times 100$$

Dans notre exemple :

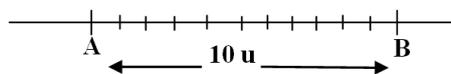
$$d = \frac{6 + \frac{1}{2}(30)}{100} = \frac{6 + 15}{100} = \frac{21}{100} = 0,21 \times 100 = 21\% = 21 \text{ UM}$$

### Remarque :

- La fréquence de recombinaison peut être utilisée comme mesure de la distance entre 2 gènes sur un chromosome.
- 01 unité sur la carte génétique correspond à 1 % de recombinaison ou C. Over
- La distance correspond ainsi au pourcentage de la recombinaison.

Exemple : d/ gène-gène = 10%

1 unité = 1%



### 3.7. *Saccharomyces cerevisiae*

Si la phase haploïde est aussi longue que la phase diploïde, le cycle est dit **haplodiplobiontique**. Ce type de cycle est présent chez quelques levures dont la levure de boulanger *Saccharomyces cerevisiae*.

### 3.7. 1. Reproduction asexuée

Pour la levure de boulanger *Saccharomyces cerevisiae*, il existe 2 types sexuels appelé mata et mat  $\alpha$ . Les cellules haploïdes mata ou mat $\alpha$ , peuvent se diviser par mitose et générer des clones. La division s'effectue par **bourgeonnement d'une cellule fille à partir de la cellule mère** donnant deux cellules de tailles différentes : la cellule mère et la cellule fille (visible dans l'image à gauche).

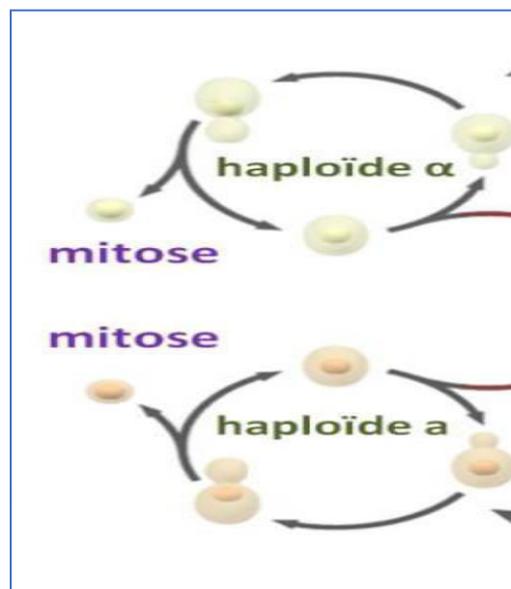
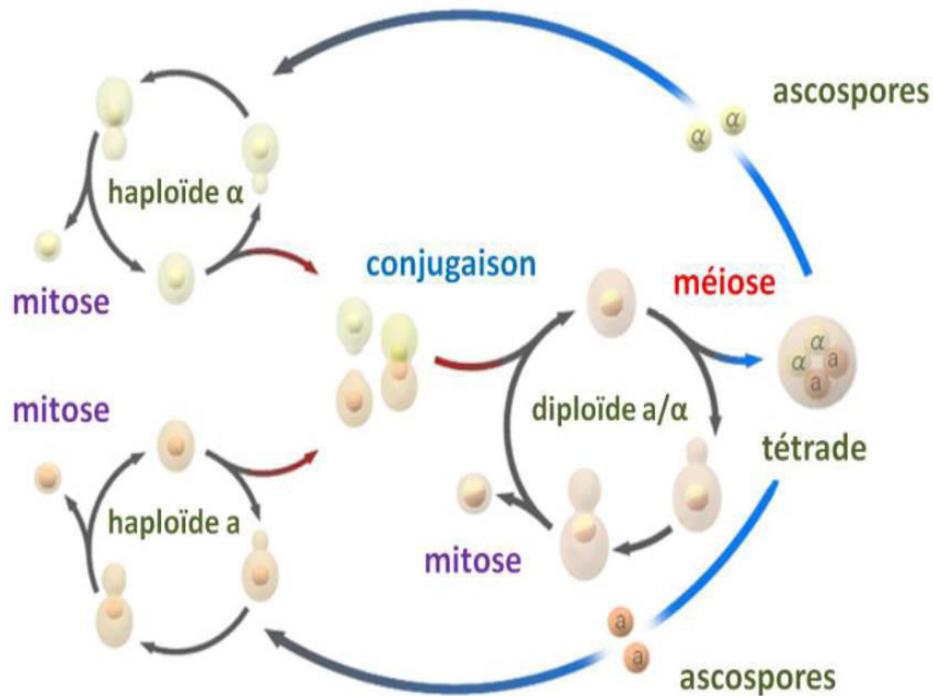


Figure 3.10 : Reproduction asexuée

### 3.7. 2. Reproduction sexuée

La conjugaison (équivalent à la **fécondation**) ne peut avoir lieu qu'entre une cellule **haploïde mata** et une cellule **haploïde mat $\alpha$** . La **cellule diploïde résultant de la fusion peut aussi se diviser par mitose**. Lorsque se produit une carence en nutriments, la cellule effectue une méiose. Celle-ci ne peut se produire que dans une cellule diploïde mata/mat $\alpha$ . Elle produit **4 spores haploïdes** empaquetées dans un asque que l'on appelle une tétrade; les spores sont alors appelées des ascospores. Deux ascospores seront mata et les deux autres mat $\alpha$ .

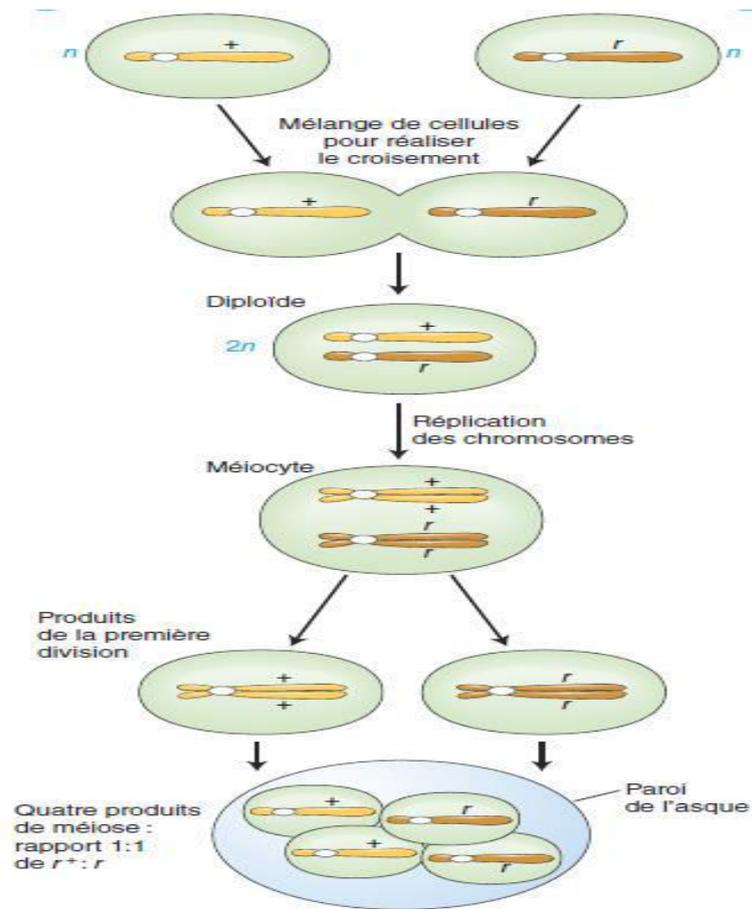
Donc, chez la levure, les tétrades ne sont pas **ordonnées**, ils se répartissent de façon aléatoire.



**Figure 3.11** : Reproduction asexuée – Reproduction sexuée  
Cycle de vie de la levure de boulanger *Saccharomyces cerevisiae*

Il existe 2 types de spores ( $a$ ) et ( $\alpha$ ), elles peuvent fusionner et donner une **cellule diploïde transitoire**, elle passe par une **division méiotique**, et on obtient 4 spores.

Il est possible d'observer les résultats de la méiose dans des asques non ordonnés. Ceux-ci contiennent 4 spores d'où leur nom de **tétrades**. Comme, elles **ne sont pas ordonnées**, **l'information de position par rapport au centromère est perdue**. **Cette analyse fournit donc moins de renseignements que l'analyse des asques ordonnés.**



**Figure 3.11** : Démonstration de la ségrégation égale dans un méiocyte de la levure *S. cerevisiae*

Les deux cellules de types sexuels opposés fusionnent, une cellule diploïde est formée et c'est cette cellule qui devient le méiocyte. Le méiocyte diploïde serait hétérozygote  $r^+/r$ .

### ■ Conclusion :

Chez les organismes haploïdes seulement l'analyse de tétrades ordonnées chez le *Neurospora crassa* **permet de calculer la distance** entre un gène et un centromère, mais impossible dans le cas des tétrades non ordonnées chez la levure.

# Chapitre 4

Techniques d'analyse du génome et de ses  
modifications

#### 4. Génétique des diploïdes

L'état **diploïde** est l'état d'un organisme ou d'une cellule qui possède dans son patrimoine génétique **deux lots ou deux jeux de chromosomes** transmis **l'un par son père** et l'autre **par sa mère**. Chez un organisme ou une cellule diploïde, **chaque chromosome est donc représenté en deux exemplaires**.

Une cellule somatique humaine diploïde contient donc deux génomes : un génome paternel et un génome maternel, alors qu'une cellule sexuelle (ovule ou spermatozoïde) n'en contient qu'un seul.

Les gènes qui contrôlent les caractères héréditaires occupent des positions fixes sur les chromosomes, appelés **locus**.

##### 4.1. Dihybridisme

C'est l'étude du mode de **transmission de deux caractères**, contrôlés par deux gènes à travers les générations.

##### 4.1.1. Gènes indépendants "Croisement impliquant deux gènes indépendants"

Dans cette section on étudiera deux caractères gouvernés par des gènes différents et indépendants, c'est-à-dire des gènes situés sur des chromosomes différents, autres que les chromosomes sexuels (gonosomes).

Un croisement qui implique l'analyse de deux caractères indépendants se nomme un **croisement dihybride** ou **dihybridisme**.



**Figure 4.1:** Représentation schématique de deux gènes indépendants

**Deux gènes indépendants**, donc sont portés par **deux paires différentes de chromosomes homologues**. La transmission dans ce cas suit le principe d'assortiment indépendant de

Mendel qui indique que les gènes d'un individu seront transmis à la génération suivante indépendamment les uns des autres donc la ségrégation de chaque couple d'allèle se fait indépendamment de celle du second couple d'allèle.

Dans le croisement dihybride, deux parents de lignée pure sont croisés pour donner une génération F1. Les hybrides de F1 sont alors croisés pour donner une génération F2.

### Exemple :

#### ✧ **Modèle Mendélien**

Les caractères étudiés par Mendel sont, la couleur et la forme de la graine chez les petits pois. La couleur de la graine est définie par les allèles, jaune (Y) et vert (y), le jaune domine le vert, quant à la forme de la graine, elle est représentée par le couple d'allèles lisse (R) et ridé (r), l'allèle lisse étant dominant par rapport à l'allèle ridé.

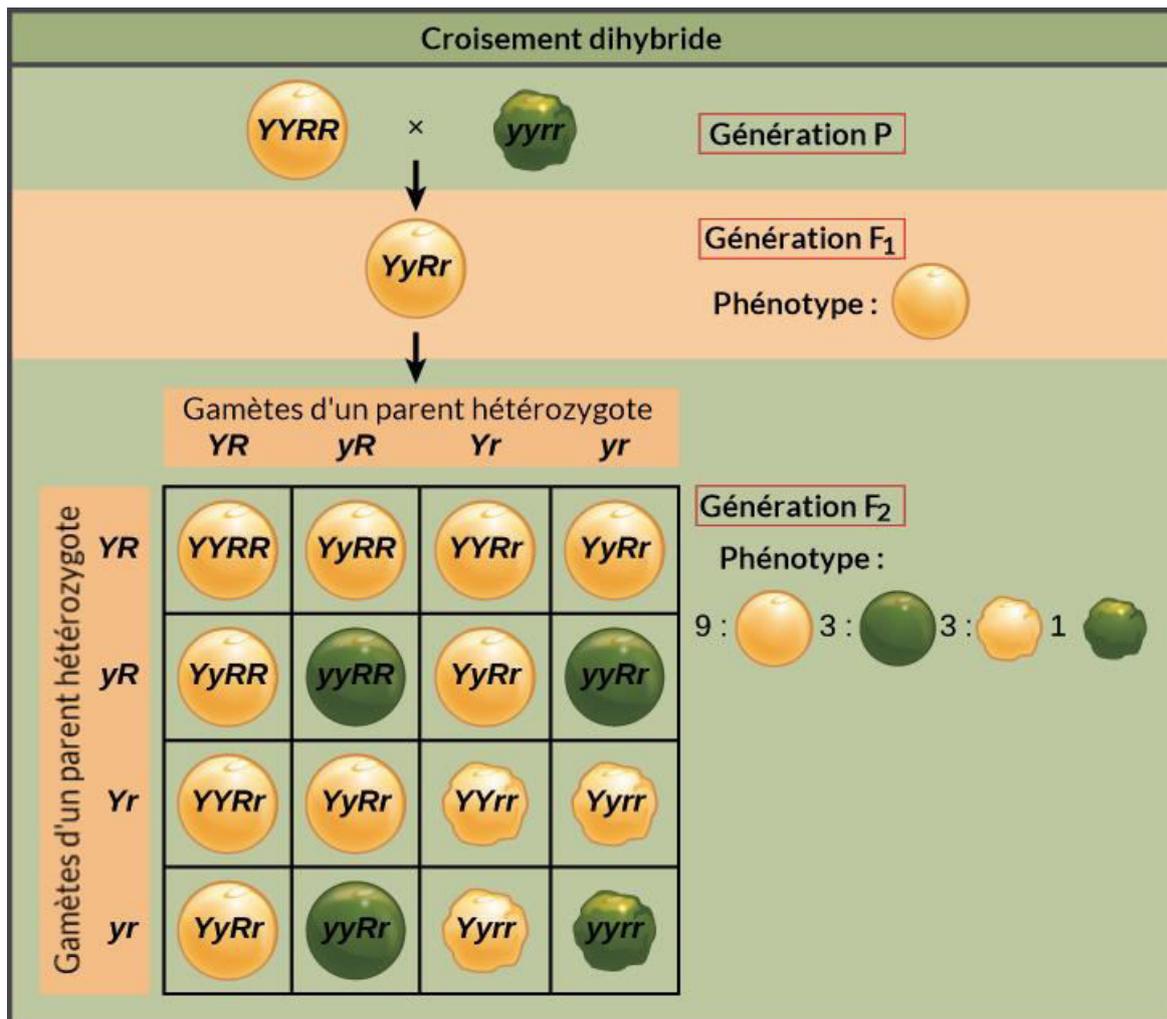
#### ✧ **Soit le croisement suivant :**

Deux pois génétiquement purs : le premier avec des **graines jaunes et lisses (YYRR)** et le deuxième avec des **graines vertes et ridées (yyrr)**.

Comme chaque parent est homozygote, la loi de la ségrégation nous dit que les gamètes produits par la plante verte et ridée sont tous  $ry$ , et les gamètes produits par la plante jaune et lisse sont tous  $RY$ .

La génération F1 est entièrement  $RrYy$ .

Le croisement de deux individus de la F1, donne la descendance F2; illustrée par le tableau de croisement ci-dessous :

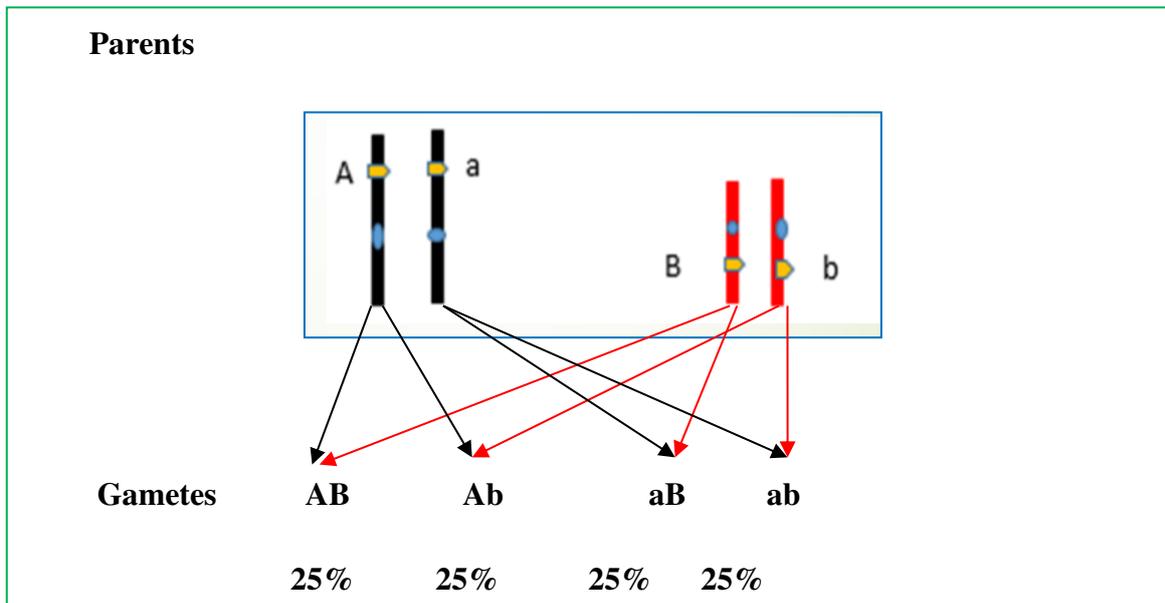
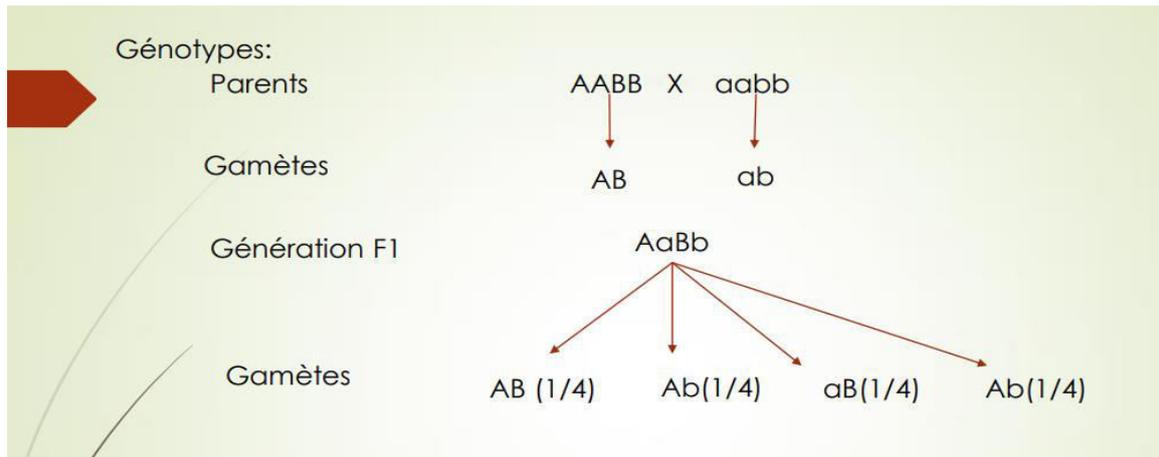


**Figure 4.2:** Croisement dihybride de deux gènes indépendants

Ainsi, les proportions phénotypiques et les proportions génotypiques d'un dihybridisme avec dominance sont démontrées.

**Exemple :**

Distribution des gamètes :



<b>AB</b>	<b>Ab</b>	<b>aB</b>	<b>Ab</b>
1	1	1	1
<b>1/4</b>	1/4	1/4	1/4
25%	25%	25%	25%

Croisement entre deux individus de la génération F1 : F1X F1

Génotype :  $AaBb \times AaBb$

Génération F2 : le rapport typique du dihybridisme mendélien : 9 : 3 : 3 : 1

	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

-Phénotype double dominant (AB) : 9/16 ; génotype : AABB(1/16), AABb(2/16), AaBB(2/16), AaBb(4/16).

-Phénotype double récessif (ab) : 1/16 ; génotype : aabb.

-Phénotype A dominant b récessif (Ab) ; génotype : AAbb (1/16), Aabb(2/16).

-Phénotype a récessif, B dominant (aB) : génotypes aaBb (2/16), aaBB (1/16).

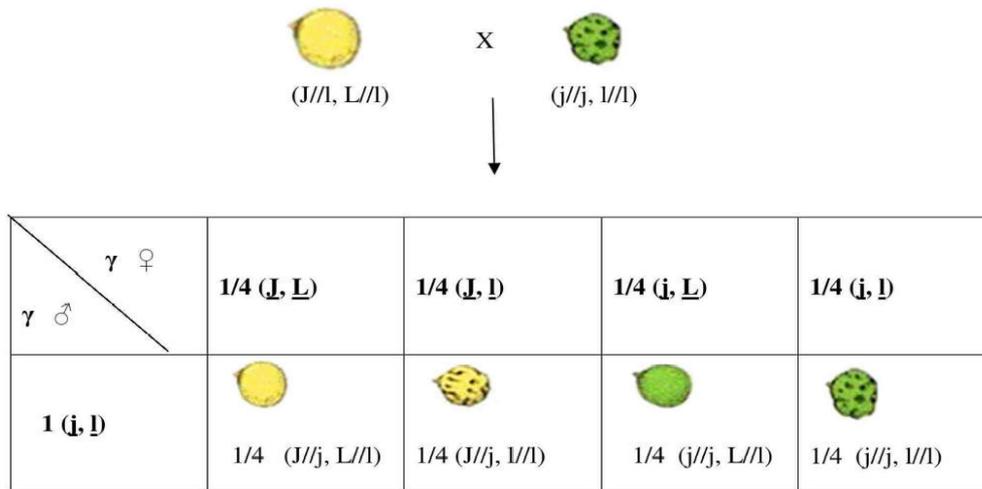
#### 4.1.1. 1. Test-Cross

Le but étant de déterminer le génotype de l'individu testé.

Test-Cross dans le cas d'un **dihybridisme avec indépendance des caractères** :

- 1-Dans le cas où l'individu testé est un hybride hétérozygote :

Le croisement entre un **individu hybride hétérozygote** (JjLl) avec un **individu double homozygote récessif**, tel qu'il est représenté par le tableau de croisement illustré par la figure ci-dessous, donne les proportions équiprobables de 1/4 (ou 25 %) pour chaque phénotype et donc chaque génotype obtenu. Donc ce croisement donne **1 : 1 : 1 : 1** de rapports génotypiques et phénotypiques, indiquant que les deux paires de gènes ségrégent et s'assortissent **indépendamment**.



**Figure 4.3:** Résultats du croisement de type test cross chez le petit pois (Cas d'un dihybridisme)

On peut également dire un rapport phénotypique et génotypique = 1 : 1 : 1 : 1 ou 25%, 25%, 25%, 25% ou (1/4, 1/4, 1/4, 1/4)

- **1- Dans le cas où l'individu testé est un homozygote pour un caractère et hétérozygote pour le deuxième :**

Les test-cross à partir d'individus homozygotes pour un caractère et hétérozygotes pour le deuxième montrent un rapport phénotypique de **1 : 1**

Jaune lisse x vert ridée

JJLl x jlll

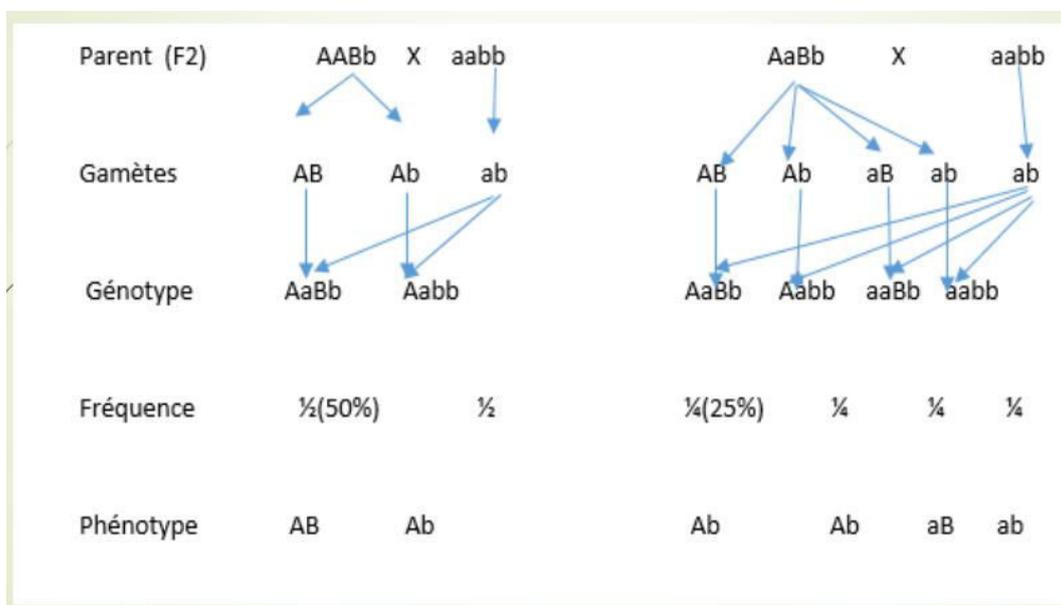
Gamètes	<b>Jl</b>
<b>JL</b>	JjLl
<b>Jl</b>	Jjll

Descendants	Rapport phénotypique	Rapport génotypique
JjLl	Jaune lisse $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ (JjLl)
Jjll	Jaune ridée $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ (Jjll)

On peut également dire un rapport phénotypique et génotypique = 1 : 1 ; ou 50%, 50% ou  $\frac{1}{2}$ ,  $\frac{1}{2}$

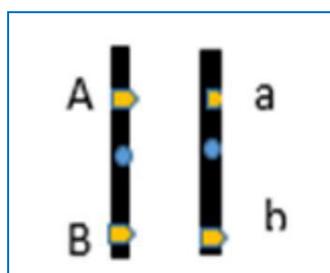
### Exemple :

Résultat de **test –cross** pour deux individus de même phénotype mais de génotype différent pour la transmission de deux caractères indépendant.



#### 4.1.2. Gènes liés "Croisement impliquant deux gènes liés"

Deux gènes liés, c'est-à-dire situés dans des loci appartenant au même chromosome. Ces gènes situés à proximité l'un de l'autre sur le même chromosome sont alors transmis ensemble plutôt que de manière indépendante.



**Figure 4.4:** Représentation schématique de deux gènes liés

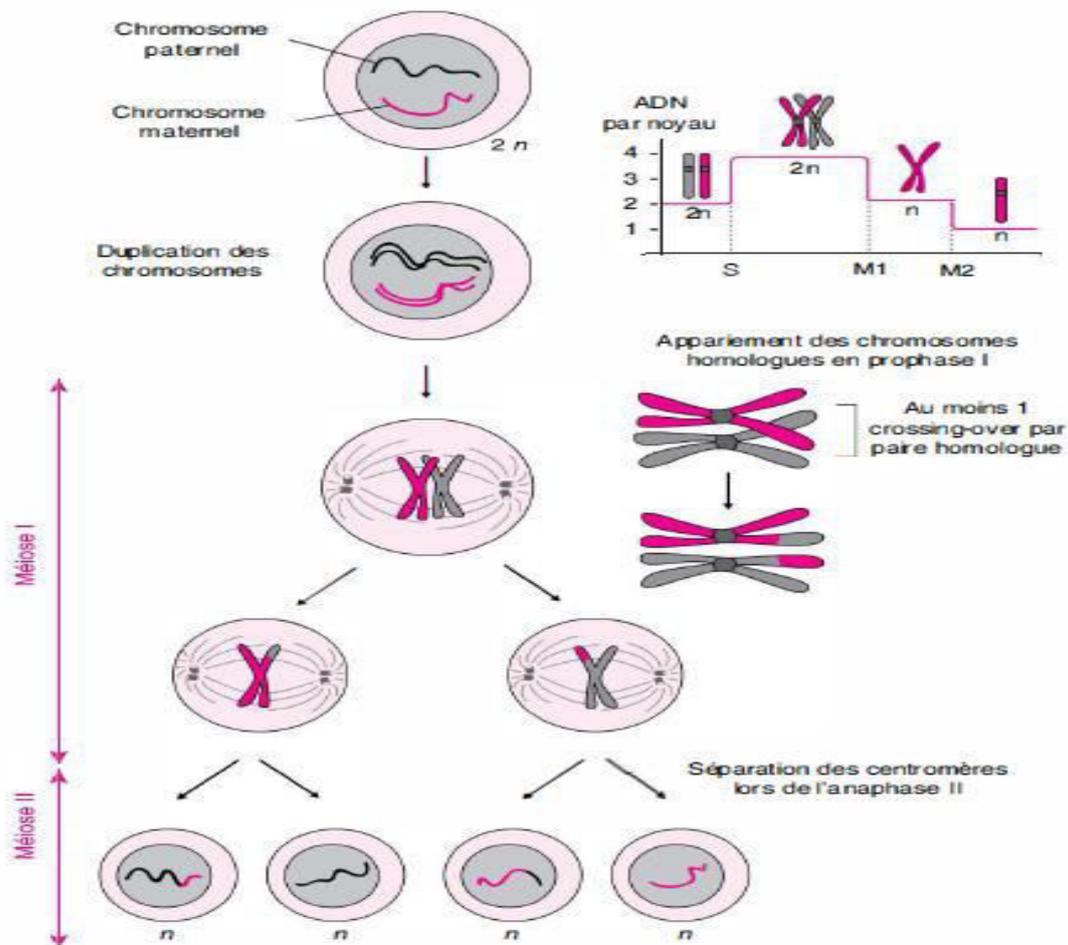
Deux couples d'allèles Aa et Bb portés par des locus appartenant à la même paire de chromosome homologue.

**4.1.2.1. Recombinaison génétique "Recombinaison méiotique"**

La reproduction sexuée implique la différenciation de cellules diploïdes en cellules reproductrices haploïdes qui, après fécondation, forment des cellules diploïdes portant chaque chromosome en deux exemplaires, dits homologues, un d'origine maternelle et un d'origine paternelle. Le passage de l'état diploïde à l'état haploïde est réalisé lors de la méiose par un cycle cellulaire modifié constitué d'une phase de réplication suivie de deux divisions successives. Avant la première division, des échanges entre chromosomes homologues se produisent, par un processus appelé recombinaison méiotique ou **crossing-over**.

**Le Crossing-over** est un changement réciproque entre chromatides dans les paires de chromosomes homologues appariés en fin de prophase de méiose.

Ces échanges, ou crossing-over, sont nécessaires et contribuent à augmenter la diversité génétique en créant de nouvelles combinaisons d'allèles.



**Figure 4.5:** Représentation schématique du processus de crossing-over

Les chromatides non sœurs s'engagent dans un processus de **cassure et de réunion** appelé **crossing-over**.

**Les recombinants sont produits par deux processus distincts : l'assortiment indépendant et les crossing-over.**

#### 4.1.3. Établissement des cartes génétiques

Rappelons qu'un échange réciproque de segments chromosomiques peut avoir lieu lors de l'appariement des chromosomes homologues; cet évènement est appelé **Crossing over (C.O)** et aboutit à une recombinaison des gènes entre les chromosomes homologues.

- Le taux de recombinaison n'est pas constant le long des chromosomes
- Très faible aux centromères

-Très élevé au niveau des télomères et des séquences répétées.

**Lorsque deux gènes sont situés sur le même chromosome, les cas suivants sont possibles :**

- Si aucun C.O n'a lieu entre les **deux gènes**, seuls deux types de gamètes seront formés. Chaque gamète conservera la combinaison d'allèles présente sur l'un ou l'autre chromosome. Ces gamètes sont dits **parentaux (P)**.

- Deux gènes peuvent être si proches l'un de l'autre que la probabilité d'un C.O est trop faible pour être facilement détectée. Ce cas de **liaison totale** ne donne que les deux types de gamètes parentaux. On parle de **limite inférieure** ( $d=0$ )

- Si un Crossing Over a lieu entre les deux gènes, il entraînera l'apparition de deux nouvelles combinaisons alléliques. Ce sont deux types de **gamètes recombinés (R)**.

- Quand deux gènes situés sur le même chromosome sont éloignés l'un de l'autre, la proportion des gamètes recombinés tend vers 50% (sans jamais dépasser cette valeur). Donc, lorsque la distance entre les deux gènes augmente, la fréquence d'apparition des gamètes recombinés augmente et celle des gamètes parentaux diminue.

S'il existe 50% de recombinés, les quatre types de gamètes sont en proportions égales (**1 : 1 : 1 : 1**). Dans ce cas-là, la transmission de deux gènes éloignés sur un même chromosome est **semblable** à la transmission de deux gènes sur deux chromosomes différents (**indépendants**) ( $P=R$ ). On parle de **limite supérieure**.

**Exemple**

Soient deux gènes chez le maïs :

- Couleur du grain :  $c^+/c$  : L'allèle  $c^+$  donne des grains (colorés), l'allèle  $c$  donne des grains (incolores)

- Forme du grain :  $r^+/r$ . L'allèle  $r^+$  donne des grains (ronds), l'allèle  $r$  donne des grains (ovale)

**On croise deux lignées pures :**

- L'une à grains colorés et ronds ( $c^+c^+r^+r^+$ )

- L'autre à grains incolores et ovales ( $ccrr$ )

A la **F1**, tous les grains sont colorés et ronds ( $c^+c^+r^+r^+$ ). Le test cross : ( $c^+c^+r^+r^+$ )  $\times$  ( $ccrr$ ) donne :

**F2 :**2017 ( $c^+r^+$ ),76 ( $c^+r$ ),75 ( $c r^+$ ),2016 ( $c r$ ).

En F2, les résultats ne sont pas conformes à la loi de ségrégation indépendante de deux gènes. Les proportions sont **différentes de  $\frac{1}{4}$ ,  $\frac{1}{4}$ ,  $\frac{1}{4}$ ,  $\frac{1}{4}$ . Les deux gènes ne sont pas indépendants.**

Parentaux = ( $c^+r^+$ ) et ( $c r$ ) = 2017 + 2016 = 4033

Recombinés = ( $c^+r$ ) et ( $c r^+$ ) = 76 + 75 = 151

**Les parentaux sont supérieurs aux recombines**

**Donc les loci des gènes  $c^+/c$  et  $r^+/r$  se situent sur le même chromosome : gènes liés.**

**4.1.3.1. Distance génétique**

Établir les distances génétiques entre des gènes en exploitant le pourcentage de recombinaisons à la méiose.

Le nombre de C.O entre deux gènes d'un même chromosome est proportionnel à la distance entre ces deux gènes. Plus les gènes sont liés (proche sur le même chromosome), plus la probabilité d'un échange entre leurs deux loci est faible. Ainsi, le pourcentage des gamètes recombines varie en fonction de la distance entre les deux gènes. La distance est calculée comme suit :

**D = Nombre de recombines x 100**

**Nombre total des descendants**

La distance est exprimée en unité Morgan (UM) ou en centi-Morgan (cM)

**L'unité est le centimorgan (cM)**

1 cM = 1% de produits recombines = un « segment » de chromosome sur lequel la probabilité de crossing over par méiose est de 1%.

Crossing over rares = le % de gamètes R sera d'autant plus faible que les gènes seront proches.

Dans notre exemple :  $d = (76 + 75) \times 100 / 4184 = 3,6 \text{ cM}$

#### 4.1.3.2. Carte génétique "carte factorielle"

Le calcul de la distance génétique est la base de la construction de cartes chromosomiques indiquant les localisations relatives des gènes sur le chromosome.



**Nb**

- **Indépendance génétique** : on dit que deux gènes sont indépendants quand leur distance génétique est de 50 cM ( $R=P=50\%$ ). Ceci peut signifier que les deux gènes sont sur des chromosomes différents ou très éloignés sur le même chromosome.
- **Liaison génétique** : on dit que deux gènes sont liés quand leur distance génétique est inférieure à 50 cM ( $P>50\%$ ,  $R<50\%$ ). Ceci signifie que les gènes sont proches sur le même chromosome: la probabilité d'avoir un crossing over entre les deux gènes est d'autant plus faible qu'ils sont proches.

# Chapitre 5

Détermination des séquences des acides  
nucléiques, banques d'ADN génomique et  
d'ADNc

## **5. Génétique bactérienne et virale**

### **5.1. Aperçu sur les bactérie**

Les bactéries appartiennent à une classe d'organismes appelés procaryotes qui inclut également les algues bleues ou cyanobactéries, ces organismes sont des **êtres unicellulaires** qui possèdent les éléments essentiels à la vie cellulaire.

Les bactéries se reproduisent par scissiparité, c'est-à-dire que la cellule mère se divise en deux cellules filles identiques, puis les 2 cellules se divisent et donnent 4 cellules et ainsi de suite.

### **5.2. Organisation du matériel génétique bactérien**

#### **▣ Le chromosome bactérien**

Ce sont des organismes procaryotes qui ne possèdent pas de noyau, mais un ADN chromosomique circulaire situé dans le cytoplasme.

#### **▣ Les plasmides**

De nombreuses bactéries contiennent une autre structure d'ADN extra-chromosomique, appelée **plasmide**.

Ce sont des fragments **d'ADN bicaténaire extra chromosomique circulaire**, **capables de s'autorépliquer indépendamment** du chromosome bactérien, et peuvent se transférer d'une bactérie à l'autre par conjugaison.

De nombreux plasmides conjugatifs possèdent des gènes variés qui confèrent de nouvelles propriétés à la cellule hôte (Résistance aux antibiotiques, production de métabolites, de toxines....etc)

### **5.3. Physiologiques des bactéries et symboles utilisés en génétique bactérienne**

Pour une espèce bactérienne donnée, la souche qui a perdu la capacité de synthétiser un métabolite essentiel (un acide aminé par exemple) est dite **auxotrophe** (pour cet acide aminé). À l'inverse, la souche de type sauvage qui ne présente pas cette exigence nutritionnelle sera dite **prototrophe**.

**Auxotrophie:** incapacité d'un organisme vivant de synthétiser un composé organique nécessaire à son développement.

**Prototrophie:** capacité de proliférer dans un milieu de base (milieu minimum) sans nécessiter la présence de facteurs de croissance particuliers.

**Tableau 5.1: Symboles physiologiques utilisés en génétique bactérienne**

Symboles	Phénotypes associés
<i>leu</i> <sup>-</sup>	Auxotrophe pour la leucine qui doit être présente en plus du milieu minimum
<i>leu</i> <sup>+</sup>	Prototrophe pour la leucine, alors inutile dans le milieu minimum
<i>lac</i> <sup>-</sup>	Incapable d'utiliser le lactose comme source de carbone
<i>lac</i> <sup>+</sup>	Utilise le lactose comme source de carbone
<i>amp</i> <sup>s</sup>	Sensibilité à un antibiotique, ici l'ampicilline
<i>amp</i> <sup>r</sup>	Résistance à un antibiotique, l'ampicilline

## 5.4. Mécanismes de modification du matériel génétique

### 5.4.1. Mutation

La mutation est une modification permanente et héréditaire (transmissible à la descendance) du matériel génétique.

### 5.4.2. Modification par transfert horizontal

La bactérie peut être l'objet de variations génétiques autres que la mutation (Un changement dans la séquence d'ADN). Celles-ci impliquent un transfert horizontal de matériel génétique via trois processus différents: la conjugaison, la transformation et la transduction. Ces processus participent énormément à l'évolution bactérienne.

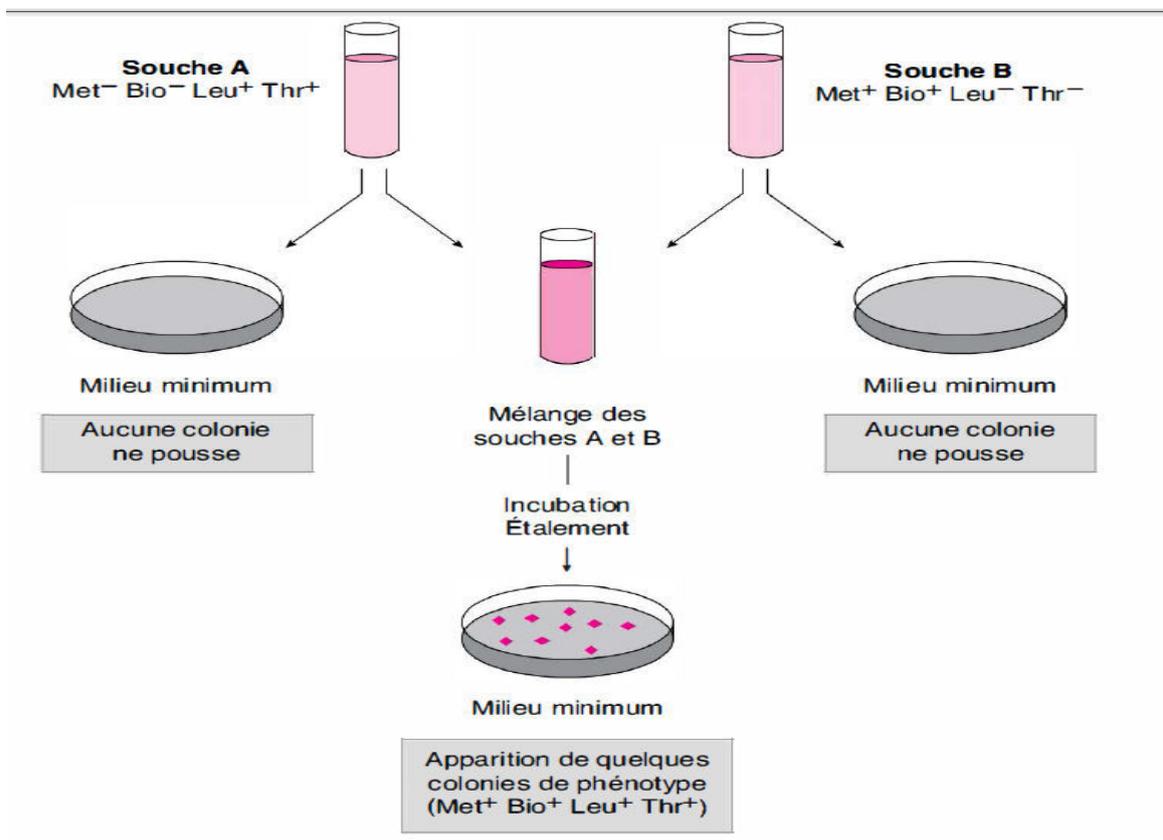
#### 5.4.2.1. La conjugaison

##### 5.4.2.1.1. Découverte de la conjugaison

### ☐ Expérience de Joshua Lederberg et Edward Tatum

En 1946, Joshua Lederberg et Edward Tatum, par une expérience simple, exploitent les exigences d'*E. coli* en certains nutriments pour démontrer l'existence de la recombinaison génétique.

- **La souche A** est auxotrophe pour la méthionine et la biotine et prototrophe pour la leucine et la thréonine ; son phénotype est donc : **met<sup>-</sup>, bio<sup>-</sup>, leu<sup>+</sup>, thr<sup>+</sup>**.
- **La souche B** est auxotrophe pour la thréonine et la leucine et prototrophe pour la méthionine et la biotine ; d'où son phénotype : **met<sup>+</sup>, bio<sup>+</sup>, leu<sup>-</sup>, thr<sup>-</sup>**.



**Figure 5.1:** Mise en évidence du transfert de matériel génétique entre bactéries

Si des cultures de bactéries A et B en mélange sont étalées sur des boîtes contenant un milieu minimum sans supplément nutritionnel, quelques colonies apparaissent après 48 h.

Seules des bactéries prototrophes (met+, bio+, leu+, thr+) sont capables de se développer sur un tel milieu. Par contre, aucune colonie n'est visible sur les boîtes témoins ensemencées avec des bactéries A ou B.

Les souches A et B ne peuvent pas se diviser sur un milieu minimal. En effet la souche A doit trouver dans le milieu la méthionine et la biotine et la souche B, la leucine et la thréonine. Or, le milieu minimal ne les contient pas. Le mélange des souches, qui favorise le transfert de matériel génétique, conduit à l'apparition de colonies recombinantes capables de synthétiser elles-mêmes les quatre métabolites à partir des constituants du milieu minimal.

#### ■ Expérience de Bernard Davis

Lederberg et tatum n'avaient pas directement prouvé que le **contact physique** des cellules était nécessaire pour le transfert de gènes.

Pour s'assurer que les souches ne sécrétaient pas de substances qui auraient été absorbées et utiliser par les autres cellules pour leur prolifération, Bernard Davis construisit **un tube en U** dont **les deux bras** sont **séparés par un filtre** qui ne peut laisser passer que les molécules dissoutes dans le milieu.

En introduisant la souche A dans un bras, et la souche B dans l'autre, et après plusieurs heures d'incubation, Davis testa les cellules de chaque bras du tube et constata l'absence de cellules de phénotype met+, bio+, leu+, thr+.

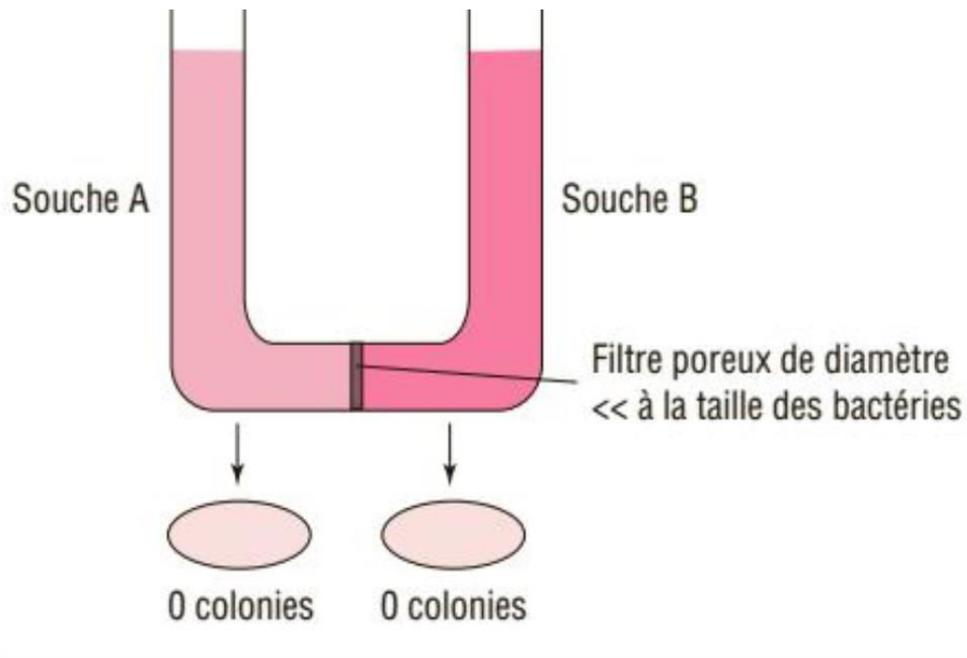


Figure 5.2: Expérience de Bernard Davis

✧ **Conclusion**

Il en conclut qu'une union physique des bactéries est nécessaire pour qu'un transfert d'information génétique entre les deux souches ait eu lieu. Cette union physique, visible en microscopie électronique, est appelée **conjugaison**.



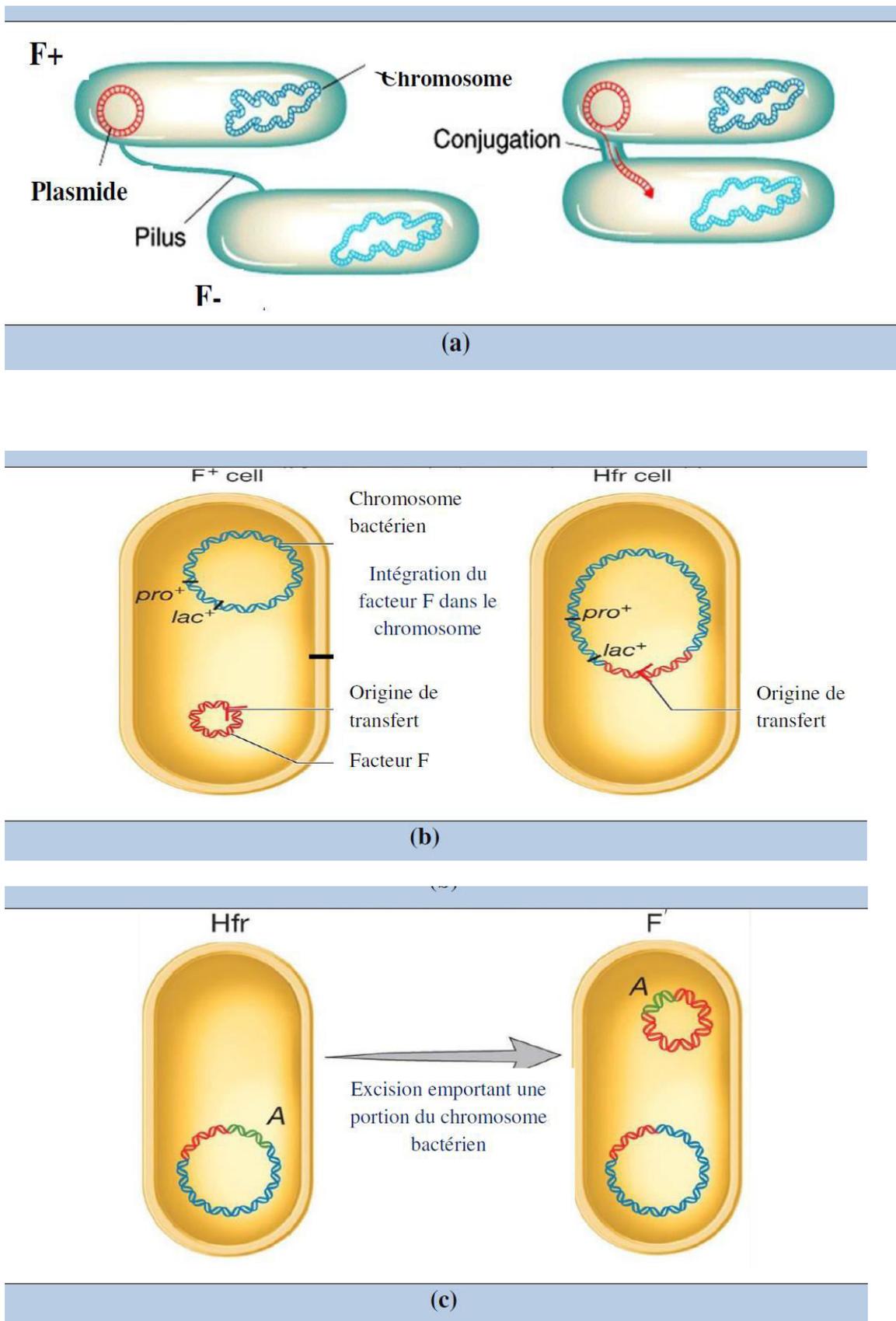
**Figure 5.3:** Souches d'*Escherichia coli* subissant la conjugaison

La conjugaison est un **transfert unidirectionnel** d'ADN entre une bactérie donatrice et une bactérie réceptrice, qui nécessite un contact direct de cellule à cellule.

La conjugaison repose sur la présence dans la bactérie donatrice (ou mâle) d'un facteur de sexualité ou de fertilité (facteur F). Celui-ci permet la synthèse de pili sexuels. Ce contact entre la bactérie donatrice (F+) et la bactérie réceptrice (F-) est assuré par le pili sexuel produit par la bactérie F+

**5.4.2.1.2. La conjugaison et les différents états du facteur de fertilité F****✧ Facteur de fertilité F et différenciation sexuelle**

- La bactérie ne possédant pas le facteur F est **dite F-**
- Si le facteur F est autonome au niveau de la bactérie, elle est **dite F+** (Figure 5.4 « a »).
- Si le facteur F est intégré au chromosome bactérien, la bactérie est **dite Hfr** (pour haute fréquence de recombinaison). Cette cellule possède en effet un grand pouvoir de transfert de gènes chromosomiques (Figure 5.4 « b »).
- Le facteur F revient parfois sous forme d'un plasmide libre et souvent porte avec lui des gènes bactériens adjacents, cette condition est **appelée F'** (Figure 5.4 « c »).



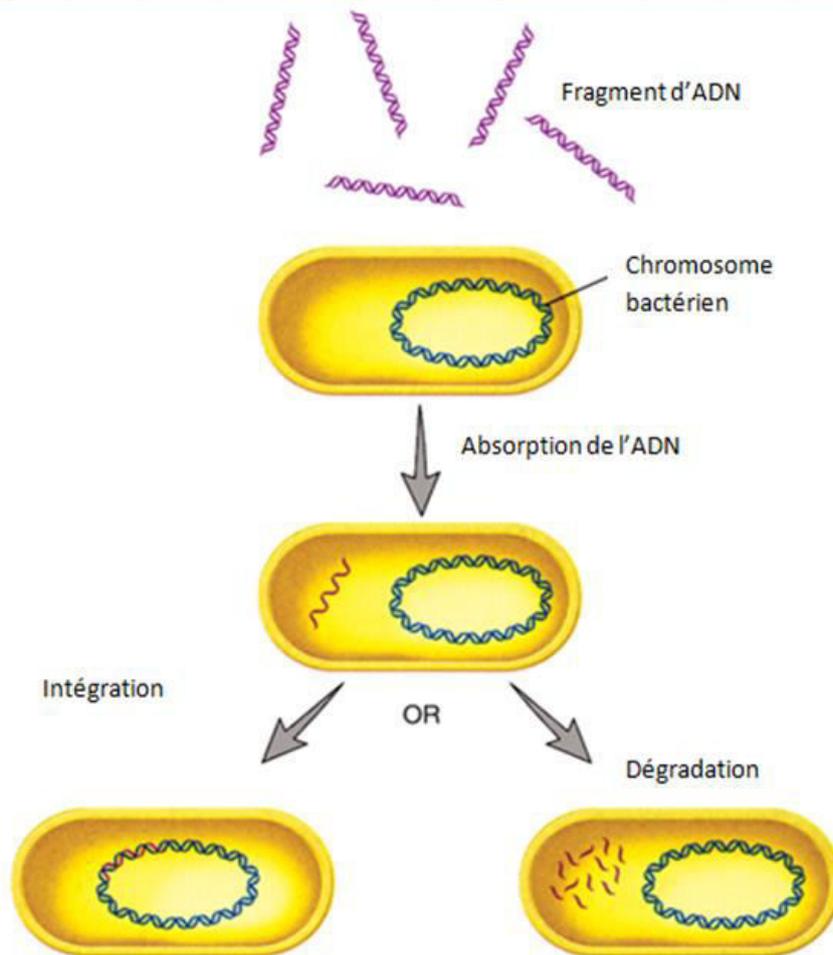
**Figure 5.4:** Facteur de fertilité F et différenciation sexuelle

### 5.4.2.2. La transformation

C'est la **capture et l'intégration d'un fragment d'ADN exogène** (présent dans l'environnement) et **nu** (provenant généralement d'une souche bactérienne lysée de la même espèce ou de genre proche) dans le chromosome de la cellule réceptrice dite **compétente** « capable d'absorber l'ADN et d'être transformée », et ce fragment lui prodiguer de nouveaux caractères génétiques stables et transmissibles.

**La transformation inclut deux événements successifs :**

- la pénétration de l'ADN nu (exogénote) dans la bactérie réceptrice compétente.
- la recombinaison génétique entre l'exogénote et l'endogénote.



**Figure 5.5:** Processus de transformation bactérienne

L'ADN exogène présente de larges homologies avec une région du génome de la bactérie réceptrice, une recombinaison homologue peut s'établir. Ce qui va donner à la bactérie réceptrice de nouvelles caractéristiques qu'elle va les transmettre à sa descendance.

### 5.4.2.3. La transduction

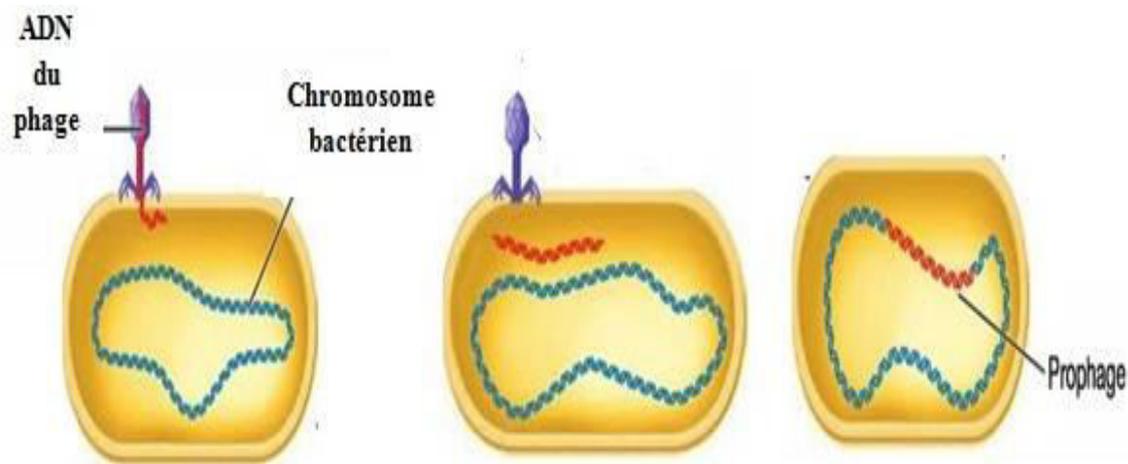
#### 5.4.2.3.1. Cycle viral

Dans la bactérie le phage peut se comporter de deux manières :

- 1- **Soit il est virulent** ; il se reproduit et la **bactérie est lysée**, c'est le **cycle lytique**.
- 2- **Soit il est tempéré** ; son ADN s'intègre au **chromosome bactérien**. La bactérie continue son cycle et se réplique normalement tout en répliquant l'ADN viral et le transmettant aux cellules filles. C'est le **cycle lysogène**

#### 5.4.2.3.2. Processus de transduction

C'est le transfert d'un fragment d'ADN d'une bactérie à une autre par l'intermédiaire d'un **bactériophage à ADN bicaténaire**.



**Figure 5.6:** Processus de transduction

Ces phages sont appelés phages tempérés (prophages).

Ex : le phage lambda (phage tempéré) s'intègre chez *E. coli* entre le gène lactose et le gène biotine

### 5.4.3. Infection mixte chez les virus

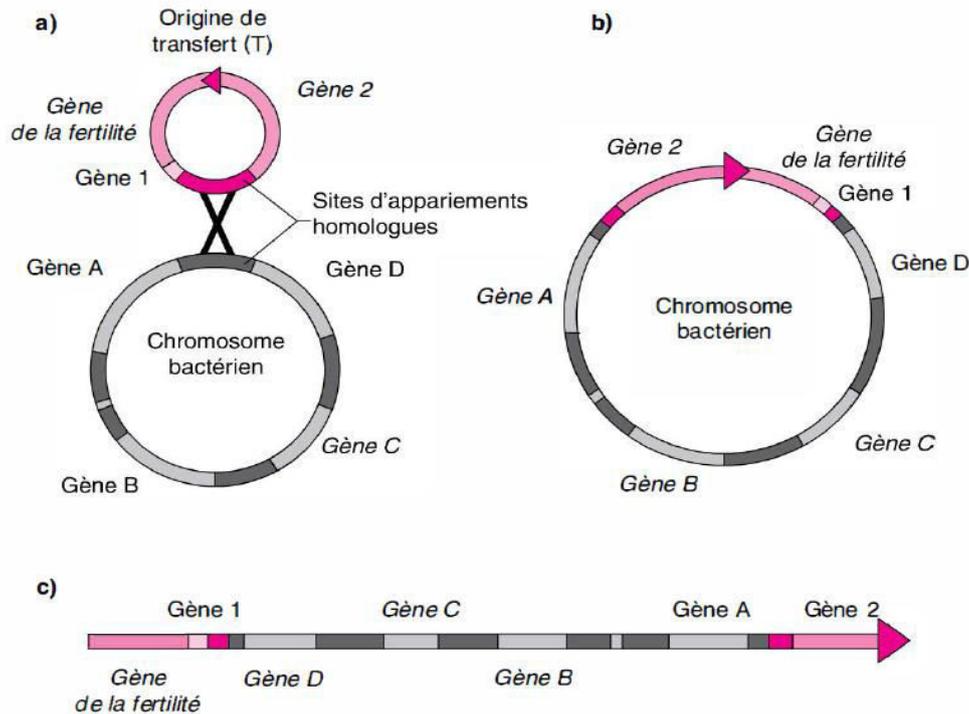
Une recombinaison virale ne peut se produire que lorsque **deux virus** infectent simultanément **une même cellule**. Des infections mixtes peuvent survenir en impliquant par exemple un virus d'oiseau (**grippe aviaire**) et un virus humain (**grippe humaine**).

Les deux génomes viraux sont composés de huit fragments d'ARN différents. Lors de la co-infection d'une cellule, les segments de gènes des deux virus s'associent, se mélangent et donnent de nombreux variants. Ainsi, la cellule infectée va synthétiser un nouveau virus issu du brassage des deux virus.

### 5.5. Les bactéries Hfr et la cartographie chromosomique

Les **épisomes** sont des plasmides qui peuvent se répliquer à l'état autonome mais qui peuvent aussi **s'insérer dans le chromosome bactérien**. Si le facteur F est intégré au chromosome bactérien, la bactérie est dite **Hfr** (pour haute fréquence de recombinaison).

Le facteur F est en réalité une unité génétique autonome appelée **plasmide**



**Figure 5.7:** Intégration du facteur F dans le chromosome bactérien et transfert orienté de marqueurs génétiques

En **a)**, le facteur F s'intègre dans le chromosome bactérien par recombinaison en mettant en jeu des homologies de séquences entre les deux molécules d'ADN.

En **b)**, le facteur F intégré dans le chromosome d'une bactérie devenue de ce fait Hfr ;

En **c)**, dans le cas présent l'endroit où s'intègre le facteur F permet le transfert à partir de l'origine T (ou O) des marqueurs dans l'ordre, A, B, C et D (1 et 2 sont des marqueurs symboliques pour orienter l'ADN inséré).

Le **facteur F épisome bactérien** qui confère à la cellule qui le possède la **propriété de transmettre du matériel génétique**.

Le facteur F est un épisome et peut s'intégrer dans le chromosome bactérien en **de nombreux sites différents** par recombinaison entre **séquences d'insertion homologues (IS)** présentes dans le plasmide et le chromosome de l'hôte ;

Le plasmide peut diriger la synthèse de pili et transférer le matériel génétique à une receveuse F<sup>-</sup>

Les gènes bactériens sont fréquemment transférés à la cellule receveuse lorsqu'une souche Hfr participe à la conjugaison. Ce type de donneur est appelé souche Hfr parce qu'il possède un grand pouvoir de transfert de gènes chromosomiques comparé à celui des cellules F<sup>+</sup>.

### 5.5.1. Technique de croisement interrompu

Pour sélectionner les bactéries recombinantes, il est recommandé d'utiliser **une souche Hfr** qui est sensible à un type d'antibiotique et une cellule réceptrice (F<sup>-</sup>) résistante au même antibiotique

#### Expérience 1:

Hfr : thr<sup>+</sup> , leu<sup>+</sup> , lac<sup>+</sup> , gal<sup>+</sup> , strp<sup>s</sup>

F<sup>-</sup> : thr<sup>-</sup> , leu<sup>-</sup> , lac<sup>-</sup> , gal<sup>-</sup> , strp<sup>r</sup>

Strp : antibiotique « streptomycine »

Une culture contenant **un mélange de cellules Hfr et de cellules F<sup>-</sup>** est incubée, et des échantillons sont prélevés à temps variés et soumis à une agitation. **L'agitation sépare les bactéries conjugantes et stoppe le transfert du chromosome.**

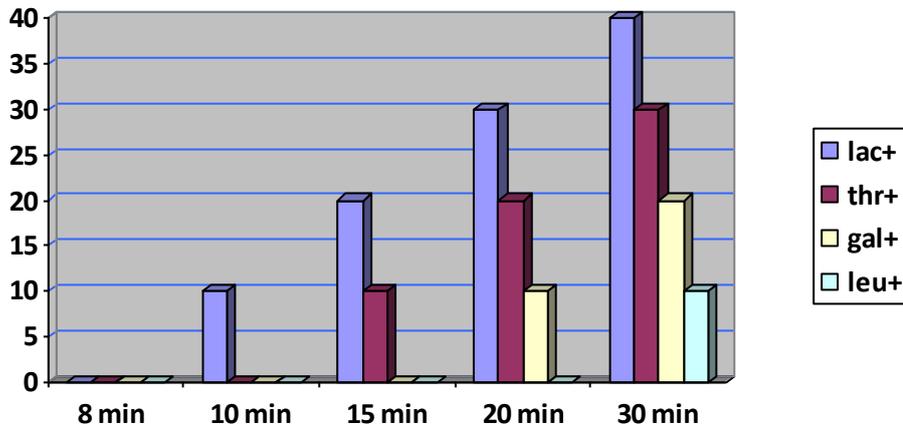
Ce protocole expérimental est appelé "**croisement interrompu**"

Chaque échantillon était ensuite étalé sur quatre milieux minimums gélosés contenant la streptomycine (afin de **tuer les cellules Hfr donneuses**), et chaque milieu renferme **que trois des quatre éléments suivants** : (thr , leu , lac , gal)

Après l'incubation, on compte le nombre total des colonies pour chaque type de milieu

#### **Observation:**

Quelques gènes spécifiques d'une souche Hfr donnée sont transférés et recombinaient plus tôt que d'autre. Les résultats du croisement interrompu sont présentés dans l'histogramme et le tableau figurés ci-dessous.



Durant les 8  
minutes

	8 min	10min	15min	20min
lac+	0	10	20	30
thr+	0	0	10	20
gal+	0	0	0	10
leu+	0	0	0	0

premières  
suivant le

mélange des deux souches aucune recombinaison génétique ne peut être détectée.

A environ 10 minutes, la recombinaison du gène **lac<sup>+</sup>** est détectée, mais pas celle des gènes **thr<sup>+</sup>**, **leu<sup>+</sup>**, **gal<sup>+</sup>**

A 15 minutes, le pourcentage de recombinants **lac<sup>+</sup>** a augmenté et les recombinants **thr<sup>+</sup>** sont détectés. Cependant, aucun n'est de **gal<sup>+</sup>** ou de **leu<sup>+</sup>**.

A 20 minutes, le gène **gal<sup>+</sup>** est trouvé parmi les recombinants, et à 30 minutes le gène **leu<sup>+</sup>** commence aussi à être transféré.

**Donc l'ordre de transfert est le suivant : lac<sup>+</sup> thr<sup>+</sup> gal<sup>+</sup> leu<sup>+</sup>.**

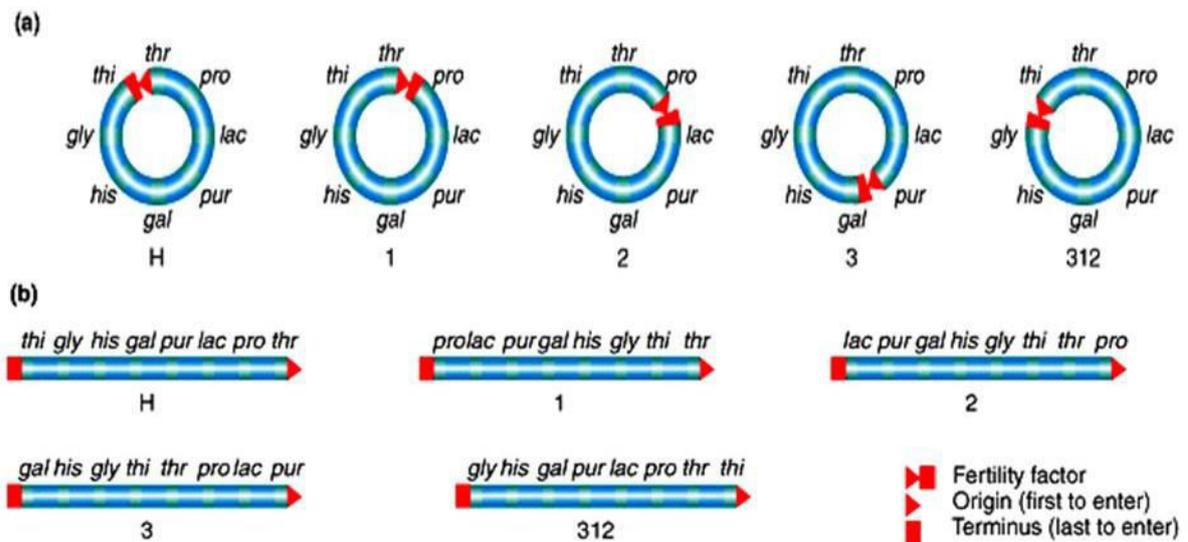
*Remarque.* La streptomycine joue le rôle de **marqueur de sélection** des réceptrices et permet de bloquer la croissance des Hfr sauvages prélevées dans la coculture et qui, en absence de l'antibiotique, donneraient des colonies dans toutes les boîtes d'étalement, les rendant ininterprétables.

### **Expérience 2:**

Le même type d'expérience a été répété avec d'autres souches Hfr de la même espèce

### **Observation:**

Des résultats similaires ont été obtenus mais avec une différence importante. Bien que les gènes soient toujours **transmis linéairement en fonction du temps** (Comme dans la première expérience) les premiers qui entraînent et ceux qui suivent ensuite **variaient d'une souche Hfr à une autre.**



**Figure 5.8:** Origine du facteur F et direction du transfert

La différence majeure entre chaque souche était simplement le **point de départ** et **la direction** dans laquelle l'entrée se faisait à partir de ce point.

Si le **point d'origine O** variait d'une souche à une autre, une séquence différente de gènes serait transférée dans chaque cas. Dans les différentes souches Hfr, **le facteur F était intégré à des endroits différents du chromosome** et son site d'intégration déterminait le site O.

Durant la conjugaison entre Hfr x F<sup>-</sup> la position du facteur F détermine le point initial de transfert.

Les gènes adjacents à O sont transférés en premiers, **le facteur F est le dernier fragment** à être transféré, cependant la conjugaison est rarement voir jamais suffisamment longue pour permettre le passage du chromosome entier à travers le tube de conjugaison, ceci explique pourquoi les cellules réceptrices croisées avec des cellules Hfr restent F<sup>-</sup>.

Il existe un grand nombre de souches de type Hfr puisque l'intégration du facteur F s'effectue grâce à un mécanisme de crossing-over en de nombreux sites du chromosome de la bactérie. Les régions d'appariements, identiques sur le plasmide et le chromosome, proviennent d'éléments mobiles, appelés **séquences d'insertion**.

Toutes ces souches Hfr transfèrent donc à des souches F<sup>-</sup> toujours la partie de leur chromosome qui est immédiatement en amont de l'origine de transfert.

En effet, **l'origine et la direction du transfert** sont déterminées par la même extrémité du facteur F, appelée origine de transfert libérée par clivage. Lors de la conjugaison d'une bactérie Hfr avec une bactérie F<sup>-</sup>, l'information génétique du facteur F sera donc toujours transférée en dernier lieu après que tout le chromosome de la souche Hfr soit transféré, c'est-à-dire très rarement.

Le processus est fragile et la rupture du pont cytoplasmique et de l'ADN en cours de transfert se produit fréquemment. Par conséquent, la souche F<sup>-</sup> n'est quasiment jamais convertie en F<sup>+</sup> à la suite de son croisement avec la souche Hfr.

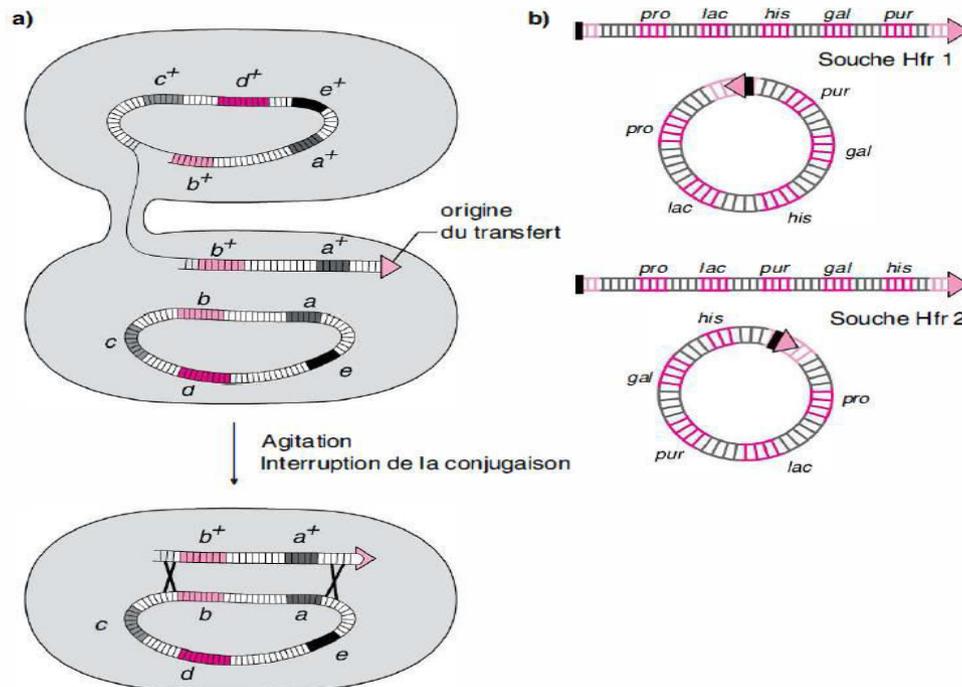
L'utilisation de la technique de croisement interrompu avec différentes souches Hfr a permis de cartographier la totalité du chromosome d'*E. coli*. Le transfert est standardisé à 100 minutes chez *E. coli* et la connexion entre les cellules est habituellement rompue avant la fin de ce processus, un facteur F complet n'est donc habituellement transféré et la cellule receveuse reste F<sup>-</sup>

### 5.5.2. Processus de transfert des gènes chromosomiques

Le transfert d'ADN débute lorsque le facteur F subit une coupure à son site d'origine du transfert, ce transfert de gènes **peut se faire dans le sens d'aiguille d'une montre ou dans le sens opposé** au tour du chromosome circulaire **selon l'orientation de facteur F intégré**; tout en se répliquant le chromosome Hfr transfère un simple brin vers la cellule F<sup>-</sup> à travers le pilus ou le tube de conjugaison réunissant donneur et receveur.

Le brin transféré est converti en une double hélice dans la cellule receveuse et certains gènes du donneur peuvent être incorporés dans le chromosome du receveur grâce à des crossing-over, s'il n'y a pas de recombinaison les fragments d'ADN transférés sont simplement dégradé (les nucléotides générés peuvent être utilisés par les processus : réplication, transcription) ou perdu au cours de la division cellulaire.

Après réplication l'ADN transféré a la possibilité de recombiner avec des régions homologues du chromosome hôte



### Processus de transfert des gènes chromosomiques

En **a)** : Principe d'une expérience de conjugaison interrompue chez les bactéries. On a représenté le passage du chromosome de la bactérie Hfr dans la bactérie F<sup>-</sup> et la rupture du pont cytoplasmique et du chromosome en fonction du temps. L'arrêt de la conjugaison s'effectue par agitation. Une partie du fragment d'ADN ayant pénétré dans la bactérie receveuse peut s'intégrer par recombinaison homologue dans le chromosome.

En **b)**, chromosomes de deux souches Hfr. L'origine de transfert est représentée par un triangle, le terminus de transfert par un rectangle noir. La position et l'orientation de l'origine de transfert imposent le sens du transfert. Pour la souche 1 c'est le gène  $pur$  qui sera transféré en premier alors que pour la souche 2 c'est le gène  $his$ .

Les souches Hfr ont une haute fréquence de recombinaison soit 1000 fois plus fréquemment que la souche F<sup>+</sup> d'origine.

Si les cellules donneuses sont du type Hfr, les cellules réceptrices bien qu'elles montrent parfois une recombinaison génétique ne deviennent presque jamais F<sup>+</sup>, elles restent F<sup>-</sup>.  
Donc:

**$F^+ \times F^-$  : les réceptrices deviennent  $F^+$**

**$Hfr \times F^-$  : les réceptrices restent  $F^-$**

Parce que **la coupure initiale se fait dans le plasmide F** seule une partie en est transférée au début de la conjugaison, le receveur  $F^-$  **ne deviendra donc  $F^+$**  que si **l'entièreté** du chromosome est transférée.

Le facteur sexuel existe en deux 2 états:

\*A l'état de plasmide: sous la forme d'un élément cytoplasmique libre, facilement transféré aux receveuses  $F^-$

\*A l'état intégré: sous la forme d'une partie intégrante d'un chromosome circulaire, transmis seulement vers la fin de la conjugaison

# Chapitre 6

Techniques d'analyse de l'expression des  
gènes

## 6. Synthèse protéique

L'information génétique est conservée par la cellule au niveau de son ADN. Cette information est transcrite en ARNm, puis traduite en protéines. Ce sont ces protéines fonctionnelles qui sont l'expression des gènes.

### 6.1. Transcription

La **transcription** est la première étape de l'expression d'un gène et fournit une copie ARN de l'ADN.

#### 6.1.1. Les ARN polymérases

Ce processus est catalysé par une famille d'enzymes, les ARN polymérases qui polymérisent (**sans amorces**) des ribonucléotides triphosphates (dans **le sens 5' — 3'**) en un polynucléotide monocaténaire conformément à la séquence du brin matrice de l'ADN.

Les ARN polymérases se fixent à des régions de l'ADN désignées sous le terme de **promoteurs**, souvent avec l'aide de protéines additionnelles.

Quelles que soient leurs origines, procaryote ou eucaryote, les ARN polymérases cellulaires sont des enzymes multimériques (composées de plusieurs sous-unités polypeptidiques).

- **Les ARN polymérases Chez les procaryotes**

Chez les procaryotes (bactéries) une seule ARN polymérase assure la synthèse de tous les ARN

L'ARN polymérase est constitué au total de 5 sous-unités polypeptidiques : 2 sous unités  $\alpha$  et un exemplaire de chacune des sous unités  $\beta$ ,  $\beta''$  et  $\epsilon$  ( $\delta$ ).

Le rôle du facteur  $\delta$  est de reconnaître le promoteur et d'amener l'ARN polymérase au site de démarrage de la transcription

La sous unité  $\beta$  possède le site actif de polymérisation des nucléotides alors que la sous-unité  $\beta''$  semble avoir un rôle dans l'attachement de l'enzyme à la matrice d'ADN.

- **Les ARN polymérases Chez les eucaryotes**

Chez les eucaryotes, trois ARN polymérases sont connues

L'ARN polymérase II (souvent désignée par l'abréviation Pol II), la plus étudiée, assure la transcription de la plupart des gènes codant les protéines ainsi que de petits ARN nucléaires.

Les deux autres ARN polymérases, Pol I et Pol III transcrivent uniquement des ARN non codants (les ARN ribosomiques, les ARN de transfert, des petits ARN nucléaires et cytosoliques).

### 6.1.2. Différentes étapes de la transcription

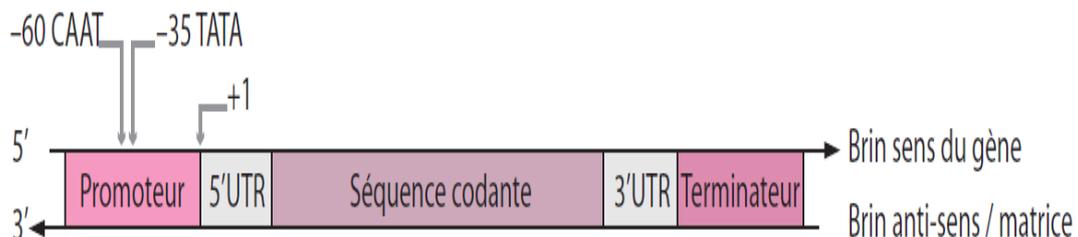
Quelle que soit l'ARN polymérase on distingue toujours trois étapes dans le processus de transcription: **une première phase de démarrage** (formation d'un complexe entre l'ADN et l'ARN-polymérase), **une seconde d'allongement** du polyribonucléotide naissant, **enfin une troisième phase d'arrêt et de libération de la copie ARN**.

#### 6.1.2.1. La transcription chez les bactéries

Les procaryotes, comme les bactéries, ont une portion codante unique sans introns

##### ✧ Les promoteurs bactériens

La plupart des promoteurs bactériens reconnus par le facteur  $\delta$  possèdent deux séquences conservées (se trouvent en amont du premier nucléotide transcrit, le nucléotide +1). Des mutations dans ces séquences peuvent avoir de sérieuses conséquences sur le démarrage et l'efficacité de la transcription.



**Figure 6.1:** Boîtes CAAT et TATA de Promoteur

##### ✧ Phases transcription

- La phase d'initiation

Contrairement au démarrage de la synthèse de l'ADN, le démarrage de la synthèse de l'ARN ne nécessite pas d'amorce.

L'initiation de la transcription se fait au niveau du promoteur. La présence du facteur  $\delta$  dans l'holoenzyme confère à l'ARN polymérase une très forte affinité pour le promoteur.

Après s'être liée au promoteur, l'ARN polymérase catalyse la phase d'initiation en insérant le premier ribonucléoside -5-triphosphate complémentaire du premier nucléotide du site d'initiation du brin d'ADN matrice.

L'initiation va durer le temps que la polymérase associe 7 ou 8 ribonucléotides (selon d'autres ouvrages 90 premiers nucléotides) sous forme d'un polymère hybridé au brin matrice (duplex ADN/ARN).

- **La phase d'allongement**

Le facteur  $\delta$  se décroche et c'est le **core-enzyme** qui va seul continuer la transcription

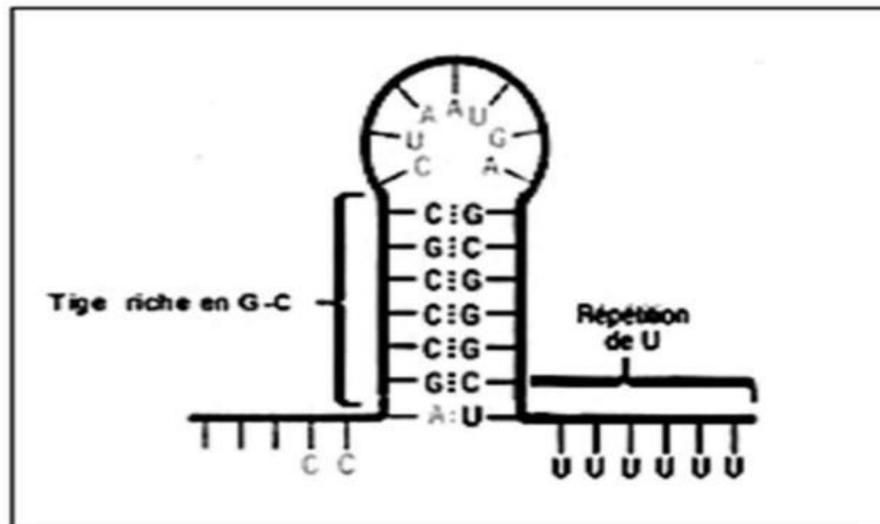
Le facteur  $\delta$  se détache alors de l'ARN polymérase pour s'associer avec une nouvelle molécule d'ARN polymérase et assurer le démarrage d'une nouvelle synthèse. **L'élongation se fait dans le sens 5' à 3'** par formation de **liaisons phosphodiester**

Lors de la synthèse d'un ARNm, l'extrémité 5' devenue libre est prise en charge par la machinerie de la traduction (ribosomes et facteurs de biosynthèse des protéines). **Ce couplage physique de la transcription et de la traduction est spécifique des procaryotes**

- **La phase de terminaison**

L'arrêt de la transcription fait intervenir des **séquences terminateur** et des **facteurs de terminaison rho**.

Le terminateur est représenté par une séquence sous forme de structure secondaire de type épingle à cheveux sur l'ARN. Cette structure secondaire contient en général une forte proportion de G/C suivit d'une région riche en U.



**Figure 6.2:** Structure du terminateur

Certains terminateurs possèdent trop peu de G/C dans la région correspondant à l'épingle à cheveux pour que cette structure ne se forme pas. Un facteur supplémentaire (**facteur rho**) va alors stabiliser cette structure secondaire. On parle dans ce cas de terminaison Rhô dépendante.

Donc, chez les bactéries, les terminateurs sont de deux types, suivant qu'ils fonctionnent en présence ou non du facteur d'arrêt p (Rhô).

### 6.1.2.2. La transcription chez les eucaryotes

La portion codante d'un gène d'eucaryote est complexe et polymorphe, elle peut correspondre à des séquences traduites (**exons**) ou non traduites en protéines (**introns**). Le gène comprend donc une succession d'exons et d'introns.

Les introns sont situés entre les exons, ils sont d'abord transcrits, puis au cours de la maturation des ARN ils sont excisés. Les exons sont les seules portions du gène qui sont représentées dans l'ARN transcrit mature et qui sont porteuses du code génétique

### La maturation de L'ARN

Le transcrit primaire d'ARNm, qui correspond à la totalité de la région génétique (introns et exons), est produit dans le noyau où il subit de profondes modifications, avant d'être transporter vers le cytoplasme siège de la traduction.

### Processus de maturation de l'ARN

➤ **L'addition de la coiffe :**

Une étape initiale de la maturation de l'ARNm eucaryote, implique l'addition par la guanyltransférase d'une **7-méthylguanosine** (7-mG) liée à l'extrémité 5° du transcrit primaire par une liaison triphosphate, c'est la **coiffe**, appelée aussi **cap**.

**Rôle de la coiffe**

- Cette coiffe protège l'extrémité 5' de la molécule des attaques des nucléases (exonucléases à l'extrémité 5')
- Elle semble être impliquée dans le transport de l'ARNm mature à travers l'enveloppe nucléaire jusqu'au cytoplasme,
- Impliquées également à l'initiation de la traduction,
- Elle est en effet nécessaire pour la reconnaissance par les ribosomes du site d'initiation de la traduction.

➤ **Epissage des exons**

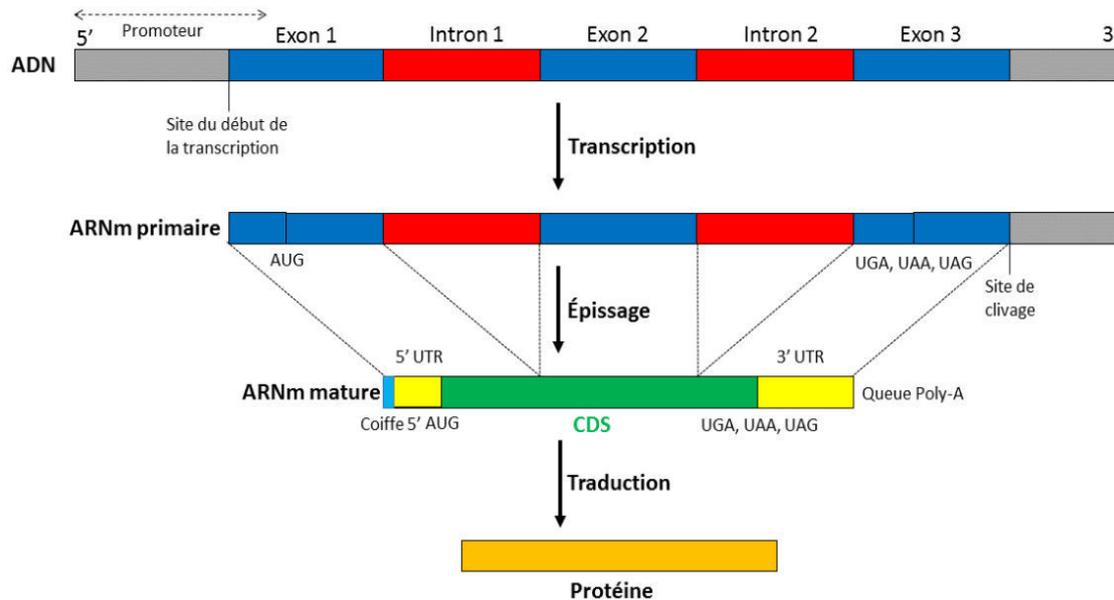
Le transcrit primaire (pré-ARNm) subit un épissage qui élimine les introns et réassemble les exons entre eux. La séquence de l'ARN mature obtenu peut comporter une région codante, définie par la position des codons de démarrage (AUG) et d'arrêt (UGA) de la traduction.

Les petits ARN nucléaires (small nuclear RNA ou RNAsn, de 100 à 190 pb) sont impliqués dans l'épissage du pré-ARNm

➤ **L'addition la queue poly A**

L'addition de séquences poly A (AAAAAAAA...), représente la troisième étape de la maturation.

C'est la queue poly A, longue de 150 à 200 résidus, dont la fonction n'est pas encore complètement connue, elle semble cependant, essentielle pour les transcrits ; en effet, en l'absence de cette queue, les transcrits d'ARN sont rapidement dégradés. De plus, elle semble jouer un rôle dans la stabilité de l'ARNm



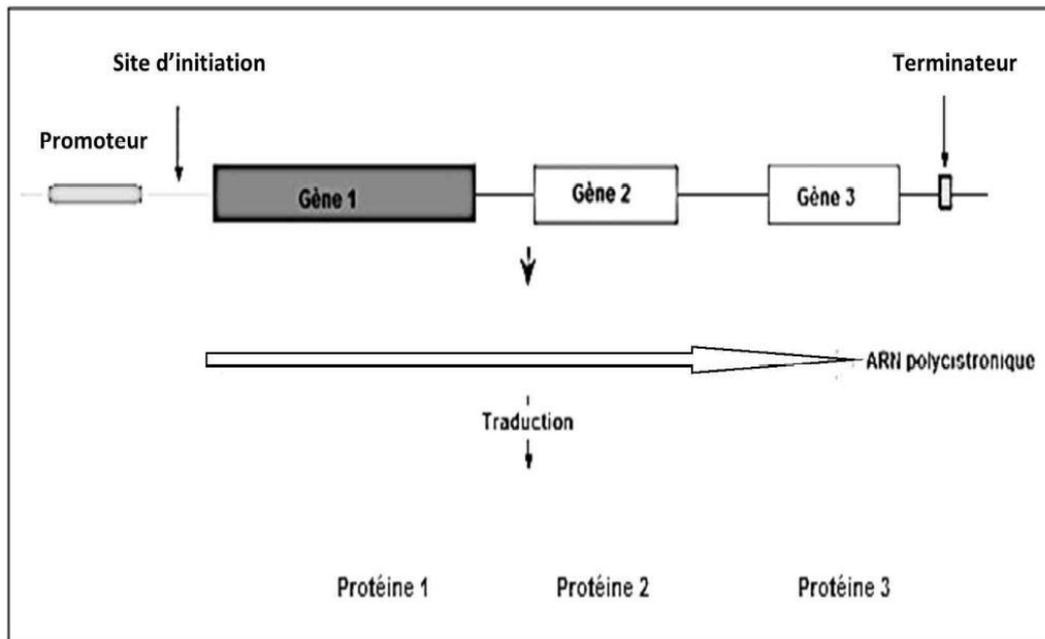
**Figure 6.3:** Processus de maturation de l'ARN

L'ARNm mature ainsi obtenu migre vers le cytoplasme où a lieu la traduction

### 6.1.3. Les ARNs polycistroniques chez les procaryotes

Les gènes procaryotes sont rassemblés en **opérons**, structures qui renferment plusieurs gènes, impliqués dans une même voie métabolique, sous le contrôle d'un même promoteur.

On retrouve donc au sein d'un même ARNm appelé ARNm polycistronique, des séquences codant pour plusieurs protéines.



**Figure 6.4:** Structure des gènes procaryotes

#### 6.1.4. Différences entre la transcription chez les procaryotes et les eucaryotes

- Chez les eucaryotes le mécanisme de base de la transcription est identique à ce qui a été décrit pour les procaryotes. Néanmoins, une des différences majeures concerne les **modifications post-transcriptionnelles des ARN eucaryotes**, correspondant au mécanisme de maturation du transcrit primaire
- Les procaryotes ont **un seul type d'ARN polymérase** alors que les eucaryotes en possèdent trois, les ARN Pol I, Pol II et Pol III.
- L'ARNm primaire des bactéries et des phages comporte une série continue de codons, alors que celui des eucaryotes (transcrit primaire) est généralement morcelé en séquences **codantes (exons)** alternant avec des séquences **non codantes (introns)**.
- Chez les eucaryotes, **les molécules d'ARNm codent toujours une seule protéine**, alors que chez les procaryotes, **de nombreux ARNm en codent plusieurs**. (ARNm polycistronique chez les procaryotes, et monocistronique chez les eucaryotes)

## 6.2. Code génétique

## Comment la séquence nucléotidique de l'ARNm peut-elle être traduite en une séquence d'acides aminés formant la protéine ?

La structure que l'ADN contient l'information est écrite sous la forme d'un **code génétique**

Des groupes de **trois nucléotides** appelés **codons** constituent les « mots » à trois lettres du langage du code génétique.

Chaque combinaison de trois nucléotides désigne l'un des 20 acides aminés spécifiques.

Les codons de l'ARNm sont « lus » les uns à la suite des autres dans la machine traductionnelle appelée ribosome.

Par conséquent, une séquence linéaire spécifique de nucléotides est convertie en une séquence linéaire d'acides aminés formant une protéine spécifique.

**Tableau 6.1:** Le code génétique

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

**Tableau 6.2:** Les acides aminés et les codons génétiques correspondants

Acide Aminé	Triplets correspondant
Méthionine	AUG [Codon initiateur]
Tryptophane	UGG
Phénylalanine	UUU UUC
Histidine	CAU CAC
Glutamine	CAA CAG
Asparagine	AAU AAC
Lysine	AAA AAG
Acide aspartique	GAU GAC
Acide glutamique	GAA GAG
Cystéine	UGU UGC
Tyrosine	UAU UAC
Isoleucine	AUU AUC AUA
Valine	GUU GUA GUC GUG
Proline	CCU CCA CCC CCG
Thréonine	ACU ACA ACC ACG
Alanine	GCU GCA GCC GCG
Glycine	GGU GGA GGC GGG
Sérine	UCU UCA UCC UCG AGU AGC
Leucine	CUU CUA CUC CUG UUA UUG
Arginine	CGU CGA CGC CGG AGA AGG
[Codons "Stops"]	UAA UAG UGA

Noter qu'il existe plusieurs triplets pour chacun des acides aminés, ces triplets qui codent pour le même acide aminé sont dits synonymes.

### Le code génétique est dégénéré

Le code génétique, qui gère la correspondance entre codon, anticodon et acide aminé, est universel et dégénéré (redondant). Un même amino-acide possède donc plusieurs codons.

Pour cette raison, on dit que le code génétique est dégénéré

### 6.3. Traduction

Le terme traduction désigne le processus qui assure au sein de la cellule vivante, la synthèse des protéines, conformément aux instructions codées dans la séquence de l'ADN et qui sont au préalable transcrites en ARN messagers.

La biosynthèse des protéines a lieu dans le cytoplasme des cellules eucaryotes et des cellules procaryotes, et se déroule dans **le sens 5' à 3' de l'ARNm**

**Dans ce mécanisme, interviennent :**

Les **ribosomes**, les **ARNm matures** (prêt à être décodés), les **ARNt**, les différents acides aminés, le Mg, l'énergie (sous forme d'ATP ou de GTP), les différentes enzymes qui catalysent les réactions biochimiques

- **Ribosomes procaryotes**

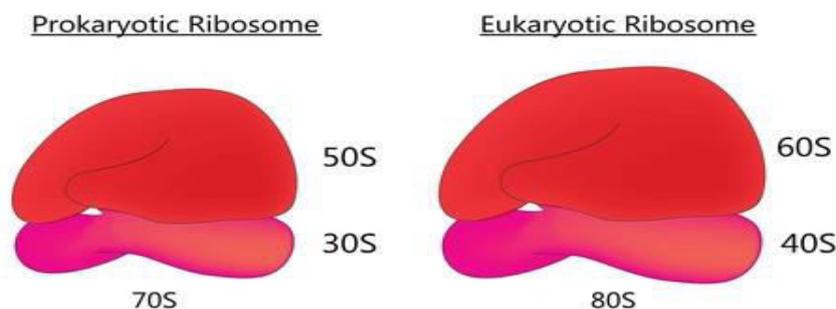
**Les ribosomes procaryotes (70S)** sont constitués d'une petite sous-unité 30S et d'une grande sous-unité 50S.

- **La sous-unité 50S** est constituée des **ARNr 23S, 8S** (2900 nucléotides) et **5S** (120 nucléotides) ainsi que de 31 protéines.
- **La sous-unité 30S** est constituée d'un **ARNr 16S** (1540 nucléotides) et de 21 protéines.

- **Ribosomes eucaryotes**

**Les ribosomes eucaryotes (80S)** sont constitués d'une petite sous-unité 40S et d'une grande sous-unité 60S.

- **La sous-unité 60S** est constituée des **ARNr 28S** (4800 nucléotides), **5,8S** (160 nucléotides) et **5S** (120 nucléotides) ainsi que de 49 protéines.
- **La sous-unité 40S** est constituée d'un **ARNr 18S** (1900 nucléotides) et de 33 protéines.



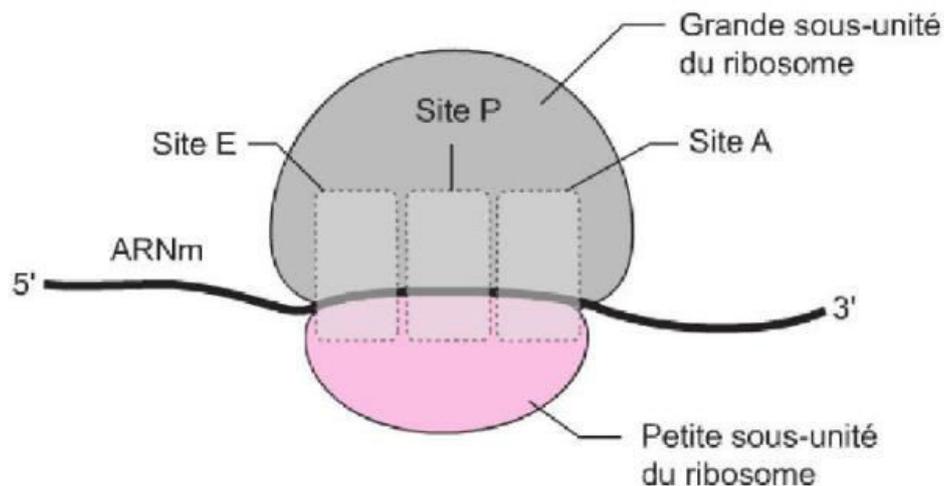
**Figure 6.5:** Les ribosomes eucaryotes et procaryotes

**Principaux rôle des ARN ribosomiaux**

L'ARNr de la petite sous-unité du ribosome est impliqué dans la lecture de l'ARN messager. C'est lui qui vérifie que l'interaction entre le codon localisé dans le site A du ribosome et l'anticodon de l'ARNt est correct. Quand celle-ci est réalisée, le ribosome catalyse l'allongement de la chaîne protéique en cours de synthèse et avance sur l'ARN messager

- Le grand ARNr de la grande sous-unité du ribosome est impliqué dans la formation des liaisons peptidiques. C'est le catalyseur direct de la synthèse des protéines.

### Mécanisme de traduction :



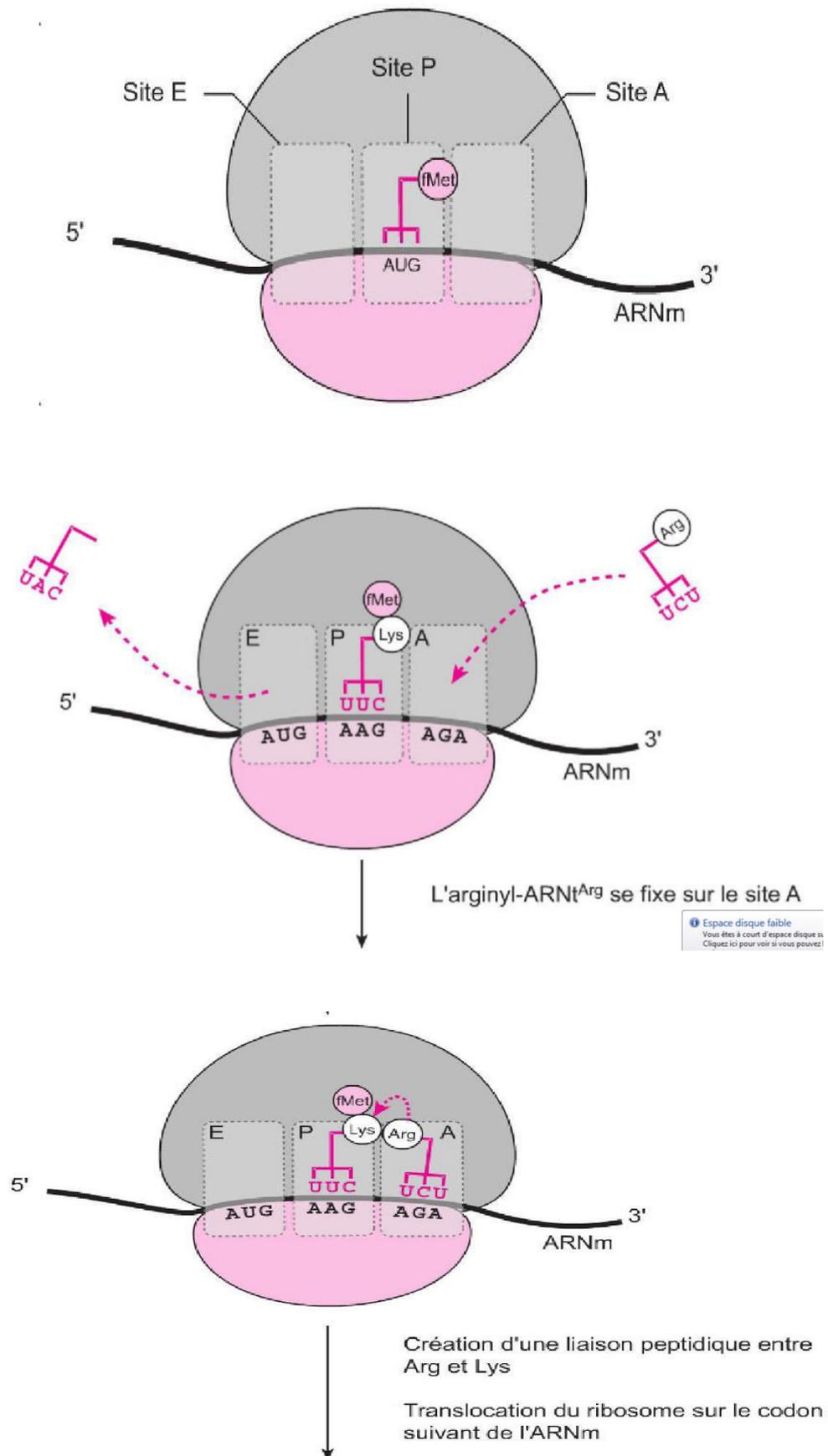
**Figure 6.6:** Les trois sites de liaison des ARNt au ribosome

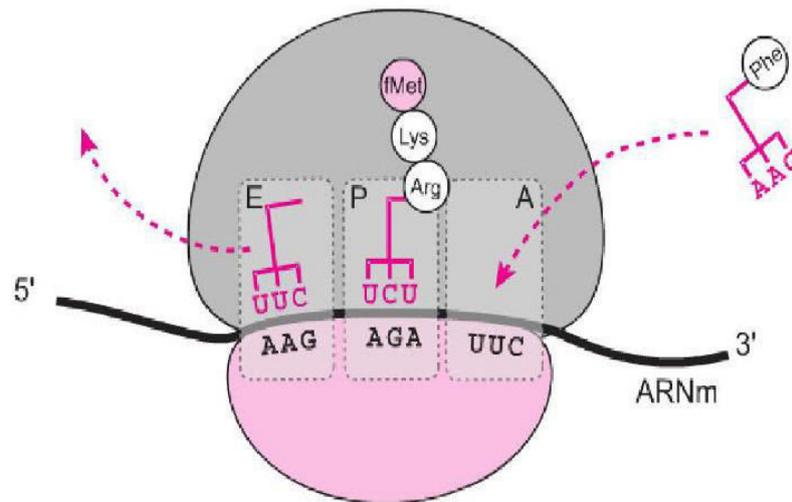
Les trois sites chevauchent les deux sous-unités ribosomales

**Le site A :** appelé site de liaison de l' aminoacyl-ARNt ou site A, qui est le site d'entrée d'un ARNt porteur d'un acide aminé. (Appelé également **site A « Aminoacyl »**)

**Le site P :** Un site appelé, site de liaison du peptidyl-ARNt ou site P, fixe la molécule d'ARNt qui porte la chaîne polypeptidique en croissance. Donc le site P héberge l'ARNt lié à la chaîne peptique en cours de synthèse. (Appelé également **site P « Peptidyl »**)

**Le site E :** appelé site **E «Exit»**, il contient l'ARNt déchargé avant sa libération par le ribosome.





**Figure 6.7:** Représentation schématique des étapes de traduction

Ces étapes sont très comparables chez les procaryotes et les eucaryotes.

**Chaque type d'ARNt** présente d'un côté **un acide aminé spécifique** et de l'autre **un anticodon complémentaire** d'un des 61 codons sens du code génétique.

Par exemple l'ARNt ayant l'**anti-codon AAA** ne s'hybridera qu'avec **un triplet UUU**, apportant alors une phénylalanine.

Donc, l'anticodon s'apparie au codon sur l'ARNm assurant ainsi la correspondance entre codon et acide-aminé, conformément au code génétique.

# Chapitre 7

Applications biotechnologiques de l'ADN  
recombinant

## 7. Mutations géniques

### 7.1 Définition des mutations

Les mutations sont des **changements de la séquence de l'ADN**. De nombreuses mutations ont des effets nuisibles, provoquant chez l'homme et l'animal diverses anomalies et maladies héréditaires.

Les mutations sont à l'origine de la variation génétique. C'est le processus par lequel des **gènes passent d'une forme allélique à une autre**.

Les mutations se subdivisent en **mutations géniques** et **mutations chromosomiques** (voir chapitre suivant pour les mutations chromosomiques).

### 7.2. Présentation des mutations

- **Mutations spontanées**

Les mutations dues à des **changements naturels** de la structure de l'ADN sont appelées **mutations spontanées**.

- **Mutations induites**

Les mutations dues à des changements provoqués par des agents chimiques ou physiques dans l'environnement sont des **mutations induites**.

### 7.3. Agents mutagène

Tout agent synthétique ou présent dans l'environnement et qui augmente significativement le taux de mutation spontanée est un **mutagène**.

### 7.4. Mutations géniques

Les mutations géniques affectent un gène dans l'une de ses séquences et peuvent affecter sa fonction.

#### 7.4.1. **Mutations ponctuelles :**

Les modifications ponctuelles ou SNP (Single Nucleotide Polymorphism). On appelle ponctuelles des modifications qui n'affectent qu'un ou quelques nucléotides. Ces

modifications ne sont en général détectables au niveau de la molécule d'ADN que par séquençage.

Les mutations géniques affectent la séquence nucléotidique d'un **gène**.

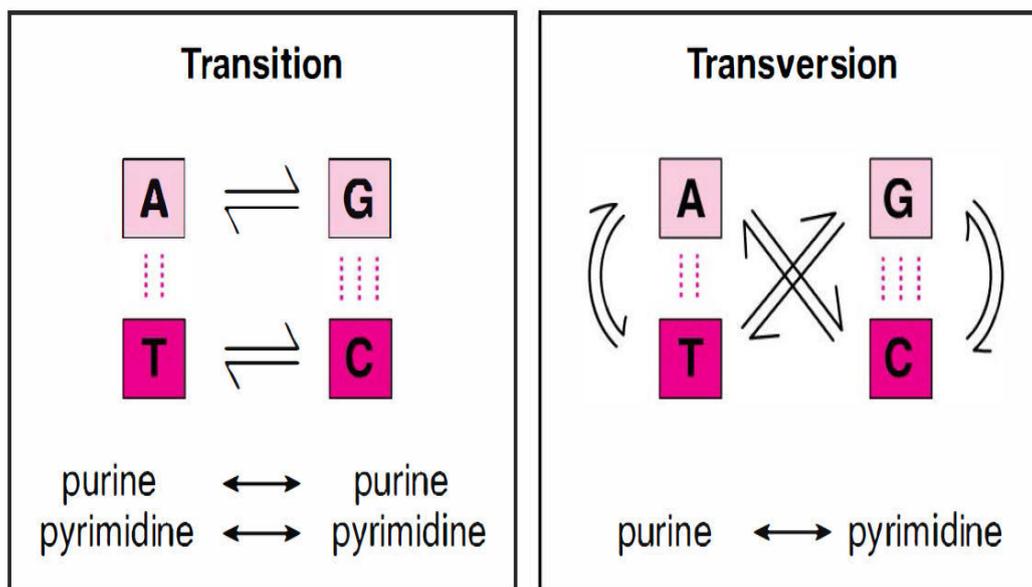
Ces mutations modifient un ou quelques nucléotides (changement de la nature de nucléotides ou insertion/délétion de nucléotides).

- **Les substitutions de bases**

Il s'agit d'un **changement d'un seul nucléotide** dans l'ADN :

- **Une transition** : Remplacement d'une purine par une autre purine, ou d'une pyrimidine par une autre pyrimidine

- **Une transversion** : Une purine est remplacée par une pyrimidine ou *vice versa*.



**Changements de bases pyrimidiques ou puriques par transition ou transversion.**

- **Les insertions**

- L'**insertion** est l'addition d'une ou quelques paires de nucléotides.

- **Les délétions**

- La **délétion** est la perte d'une ou quelques paires de nucléotides.

Nb : Les délétions peuvent également englober une partie d'un gène, un gène entier ou plusieurs gènes. Leurs effets sont souvent drastiques. Si la délétion est de grande taille, elle englobe plusieurs gènes dont certains peuvent être essentiels. **Les grandes délétions** sont donc, en général, **létales chez les haploïdes**.

### **7.5. Mutations germinales et mutations somatiques :**

Ici nous devons faire la distinction entre deux types de mutations différentes. Dans la nature, il existe *grosso modo* deux types d'organismes : ceux pour lesquels toute cellule peut assurer sa descendance (exemple : les bactéries, les champignons, les protistes, etc.) et ceux pour lesquels il existe deux types de cellules : les cellules **somatiques** qui n'assure pas la descendance et les cellules **germinales** qui assurent la descendance (exemple : les animaux et les plantes supérieures).

Dans le premier groupe d'organismes, toute mutation est susceptible de se transmettre à la génération suivante par contre dans le deuxième groupe seule celles affectant la lignée germinale se transmettront à la descendance, ce sont les **mutations germinales**. Il existe d'autres mutations qui affectent spécifiquement les cellules somatiques dites **mutations somatiques**.

Attention **une mutation qui apparaît dans une cellule somatique se transmet à tous les descendants de cette cellule, elle ne sera par contre pas transmise à la génération suivante aux descendants** issus de la lignée germinale.

Ces mutations ne sont cependant pas négligeables biologiquement car une catégorie importante regroupe les mutations somatiques qui conduisent à la formation de tumeurs cancéreuses!

### **7.6. Le polymorphisme génique**

Selon sa nature (changement, perte ou insertion d'une ou plusieurs paires de bases) et son site dans le gène, une mutation peut se révéler être :

- **Sur le plan fonctionnel :**

– **une mutation de perte de fonction**, si elle entraîne la **diminution ou l'absence de produit** (**mutation quantitative**) ou la présence **d'un produit moins actif ou inactif** (**mutations qualitatives**); ces mutations peuvent altérer la structure d'une protéine et la rendre partiellement ou complètement inactive. Elles peuvent aussi survenir dans des régions régulatrices qui affectent la transcription, la traduction ou la maturation d'une protéine.

– **une mutation de gain de fonction** si elle entraîne une surproduction (**mutations quantitatives**), ou la présence d'un produit plus actif, ou d'un produit doué d'une propriété nouvelle, absente du produit « sauvage » (**mutations qualitatives**), éventuellement toxique dans le cas de certaines maladies dominantes.

▣ **Sur le plan phénotypique**, l'effet d'une mutation peut se révéler :

– « **dominant** » vis-à-vis de l'effet de l'allèle sauvage si **l'hétérozygote pour ces deux allèles est de phénotype muté** ;

– « **récessif** » vis-à-vis de celui de l'allèle sauvage **si l'hétérozygote pour ces deux allèles est de phénotype sauvage** et que le phénotype muté n'est observable que chez les porteurs de deux allèles mutés du gène.

Il convient de rappeler que les pertes de fonction peuvent, selon les gènes touchés, avoir un effet dominant chez certains ou récessifs chez d'autres, de la même manière que les gains de fonction, assez souvent dominants peuvent aussi avoir un effet récessif.

### 7.7. Effets phénotypiques des mutations

L'effet phénotypique d'une mutation se définit par comparaison avec le phénotype sauvage :

La mutation ponctuelle d'un gène est une modification locale de sa séquence d'ADN par substitution d'une paire de base par une autre (SNP : *Single Nucleotide Polymorphism*) ou par délétion ou insertion d'une, deux ou trois paires de bases. **Une mutation ponctuelle peut par conséquent conduire à une modification de l'information génétique portée par ce gène. Cette nouvelle version du gène** constitue de toute façon, qu'elle ait ou non une conséquence phénotypique, **un allèle différent de l'allèle d'origine.**

Les mutations sont souvent qualifiées par le polymorphisme qu'elles créent (inversion, insertion...etc.) ou les caractères qu'elles entraînent.

- **Mutation directe** : change un allèle de type sauvage
- **Mutation réverse (réversion, ou mutation en retour)** : restaure l'allèle de type sauvage au départ d'un allèle mutant.

- **Mutation silencieuse** :

La plupart de ces mutations, en particulier celles affectant la troisième paire de base des codons, sont neutres ou silencieuses (encore une fois à cause de la dégénérescence du code).

- **Mutation faux-sens** :

Une substitution de base qui résulte en l'incorporation d'un acide aminé différent dans une protéine. Des mutations faux-sens où un acide aminé en remplace un autre. Dans la plupart des cas, les mutations faux-sens ont un impact limité sur le fonctionnement des protéines, sauf bien évidemment si elles intéressent le site catalytique d'un enzyme.

- **Mutations non-sens** :

Au contraire, les mutations générant des codons stop ou mutations non-sens ont un impact important sur le fonctionnement des protéines en les tronquant.

<b>ADN</b>	<b>GAG</b> <b>CTC</b>	<b>GAA</b> <b>CTT</b>	<b>GGG</b> <b>CCC</b>	<b>TAG</b> <b>ATC</b>
	↓	↓	↓	↓
<b>ARN</b>	<b>GAG</b>	<b>GAA</b>	<b>GGG</b>	<b>UAG</b>
	↓	↓	↓	↓
<b>protéine</b>	<b>Glu</b>	<b>Glu</b>	<b>Gly</b>	<b>STOP</b>
		mutation neutre	mutation faux sens	mutation non sens
	protéine native	protéine native	protéine modifiée	protéine tronquée

### Effet des transitions et des transversions sur le fonctionnement des protéines

- **Mutation conditionnelle** : n'est exprimée que dans certaines conditions
- **Mutation létale** : provoque la mort prématurée de l'organisme affecté
- **Mutations d'auxotrophie** qui ne permettent plus aux souches qui les portent de pousser sur milieu minimum.

- **Mutations pléiotropes** qui affectent plusieurs caractères en même temps

*Etc...*

- **Mutations décalant le cadre de lecture**

Des insertions et des délétions dans une séquence codant une protéine peuvent provoquer le **décalage du cadre de lecture**. Ces mutations changent en général tous les acides aminés codés par les nucléotides en aval de la mutation dans le gène. Généralement, cela aboutit, comme dans le cas des mutations non-sens, à un produit tronqué plus ou moins fonctionnel

# Chapitre 8

Mutations chromosomiques

## **8. Mutations chromosomiques**

Les maladies héréditaires apparaissent suite à des modifications (mutations) du patrimoine héréditaire, spontanées ou provoquées par des agents nocifs externes. Les chromosomes, mais aussi chacun des gènes, peuvent être touchés.

### **8.1. Formes de modifications du patrimoine héréditaire**

Les anomalies chromosomiques sont responsables de plusieurs pathologies. Celles qui concernent les autosomes (les 22 paires chromosomes appariés qui sont semblables chez l'homme et chez la femme) sont plus fréquentes que celles touchant les chromosomes sexuels (X et Y).

Les mutations ou les aberrations/anomalies chromosomiques peuvent concerner soit le nombre de chromosomes, soit leur structure

#### **8.1.1. Variation structurale**

Des anomalies chromosomiques structurales surviennent en cas de perte ou de gain de matériel génétique au sein des chromosomes et apparaissent le plus souvent de façon sporadique sous la forme de nouvelles mutations.

Les **anomalies structurales** comprennent

- Les translocations de fragments chromosomiques (anomalies dans lesquelles un chromosome complet ou des segments de chromosomes se soudent de manière inappropriée à d'autres chromosomes)
- Délétions et duplications de diverses parties de chromosomes
- Des inversions et des fusions centriques

**Chromosome normal**

**Remaniement chromosomique**



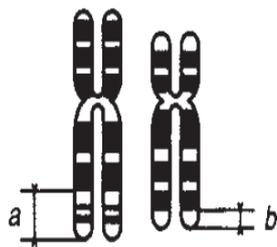
Chromosome 3



Chromosome 15



Chromosome 18



Chromosomes

7 10



Chromosomes

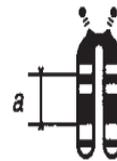
14 21

Délétion de a



Centromère médian  
(chromosome métacentrique)

Inversion de a

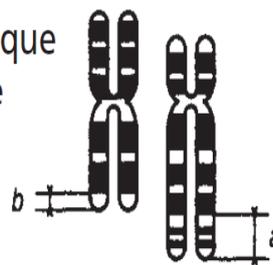


Centromère terminal  
(chromosome acrocentrique)

Duplication de a



Translocation réciproque  
(échange a x b entre les chromosomes)



Translocation Robertsonienne  
(fusion des 2 chromosomes acrocentriques en un chromosome sub-métacentrique)



14q - 21q

**Quelques exemples de remaniements chromosomiques observés chez l'homme**

### **8.1.2. Variation numérique (exemple humain)**

En cas d'aberration chromosomique numérique, chacune des cellules du corps possède un nombre supérieur ou inférieur aux 46 chromosomes habituellement présents chez l'homme;

Les mutations génomiques qui ne concernent plus un fragment de chromosome mais un ou plusieurs chromosomes dans leur totalité; ce sont les :

- **Monoploïdie** : changements de ploïdie par perte d'un lot haploïde de chromosomes (monoploïdie),
- **Tri-, tétraploïdie** par gain d'un ou plusieurs lots (tri-, tétraploïdie),
- **Aneuploïdies** par perte ou gain d'un ou plusieurs chromosomes, les cellules dont le nombre de chromosomes s'écarte de la norme sont appelées **aneuploïdes**
  - ✓ **monosomie** si un chromosome est absent ;
  - ✓ **trisomie** quand il y a un chromosome surnuméraire.

Ces mutations sont souvent pathologiques et létales car elles perturbent profondément le déroulement du programme génétique, notamment lors du développement embryonnaire.

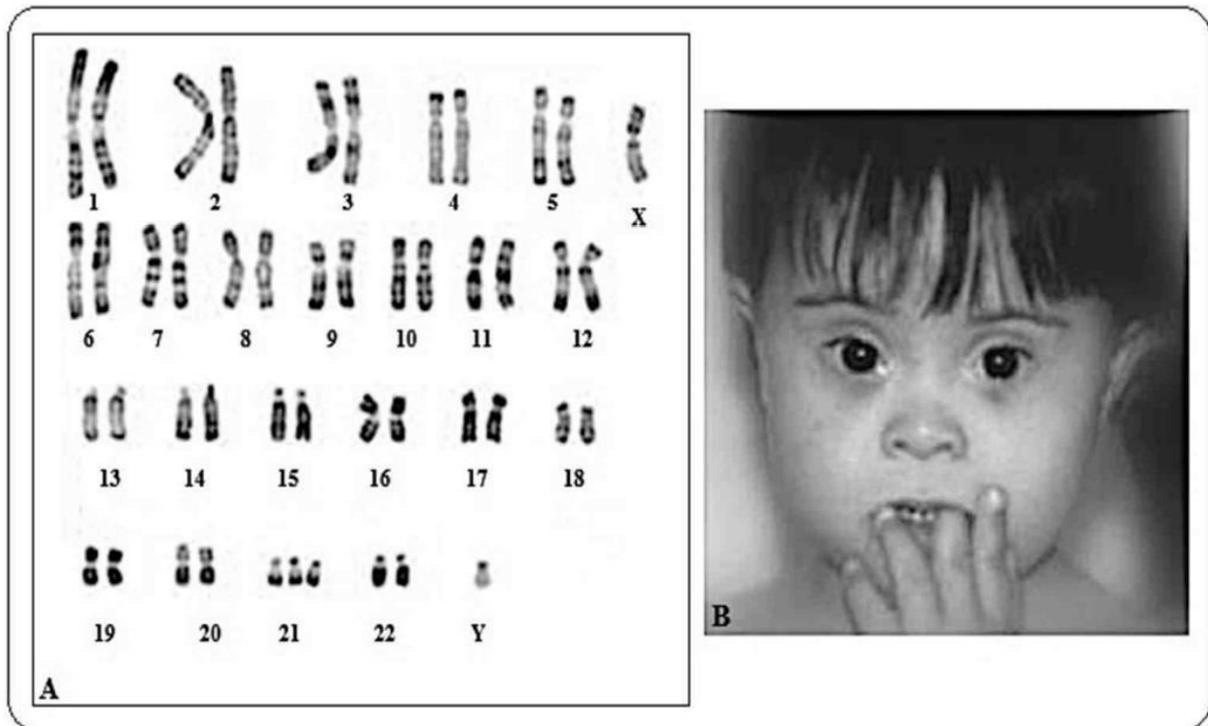
**Nb** : Aneuploïdie: l'anomalie chromosomique la plus fréquente provoquée par un chromosome supplémentaire ou manquant.

#### ▣ **Variation numérique (exemple humain)**

### **Trisomie 21**

Le cas le plus fréquent d'aberration chromosomique numérique compatible avec la vie est la trisomie 21 responsable du syndrome de Dawn.

Un nouveau-né ayant trois chromosomes 21, développera la trisomie 21 (ou syndrome de Dawn), connu aussi sous le nom de mongolisme qui constitue la modification la plus fréquente du nombre de chromosomes chez l'être humain. Ce trouble autosomique affecte un nouveau-né sur 800 à 1 000.



**Trisomie 21. A : Caryotype (47, XY + 21) ; B : Enfant trisomique**

# Chapitre 9

Structure et fonction du gène

## 9. Structure et fonction du gène : génétique biochimique

### 9.1 Définition du gène

Un gène est **une séquence d'ADN occupant un site qui lui est propre dans le génome de l'espèce**, sur un des chromosomes ; sa fonction est de coder une molécule effectrice, utile pour la cellule, le plus souvent une protéine, parfois un ARN (ex. ARN ribosomiaux, de transfert).

Le gène est l'unité de base de l'hérédité, il est considéré comme une unité d'information qui code une caractéristique génétique.

### 9.2. Organisation moléculaire du gène

La séquence codante d'un gène contient le message du gène dont le brin sens sera copié ou transcrit sous une forme ARN simple brin (ARN messenger) pour être traduit sous une forme peptidique, le brin anti-sens servant de brin matrice au système de transcription.

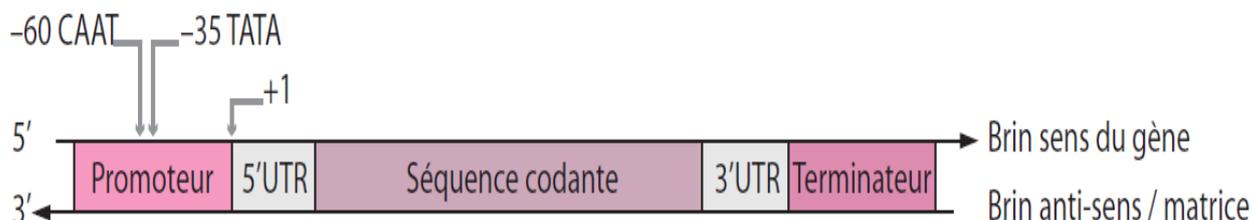
#### **Nb :**

On voit encore certains ouvrages utiliser le terme de « brin codant » pour l'opposer à l'autre brin servant de matrice à la transcription : c'est une erreur car les deux brins sont codants au sens génétique du terme, l'un comme un positif, l'autre comme un négatif, ce qui permet bien la duplication de l'information génétique de l'ADN par séparation des deux brins et synthèse d'un brin complémentaire. En fait, il convient plutôt de distinguer le brin « sens », celui dont la séquence est présente et lue ou décodée sur le messenger et le brin « anti-sens » qui sert de brin matrice à la transcription.

#### **9.2.1. Gènes des procaryotes et la plupart des gènes des eucaryotes unicellulaires**

Les gènes des procaryotes et la plupart des gènes des eucaryotes unicellulaires se présentent comme le schématise la figure suivante (Les flèches montrent le sens de la

transcription)



**Figure 1:** Structure d'un gène des procaryotes et la plupart des gènes des eucaryotes unicellulaires

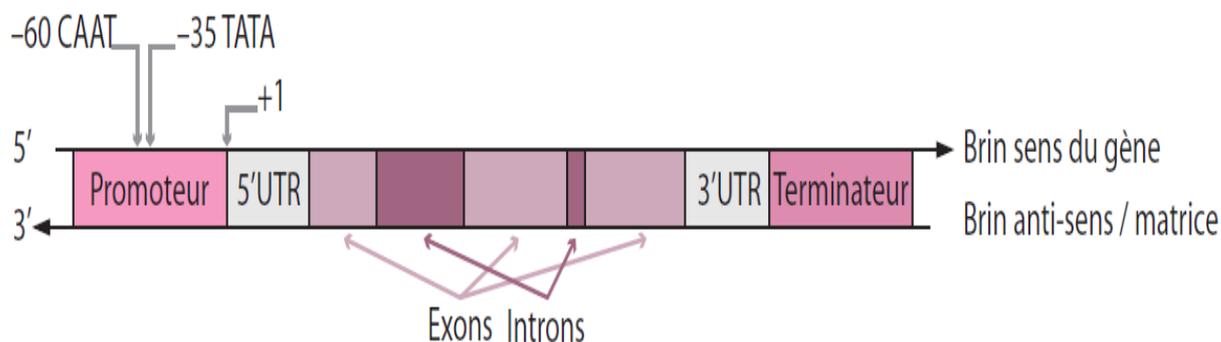
La séquence codante est bordée par deux séquences 5'UTR et 3'UTR (UTR = *untranslated*) présentes encore sur l'ARN messager sans être traduites mais qui peuvent avoir une fonction puisqu'une mutation dans ces séquences peut avoir des conséquences phénotypiques.

Le **promoteur** et le **termineur** sont les séquences du gène où la **transcription** est respectivement initiée et achevée.

Un promoteur de gène eucaryote présente 35 pb en amont du site d'initiation de la transcription (+1), une séquence TATA constituant le **site principal de reconnaissance** et de formation du complexe de transcription, et assez souvent une séquence secondaire CAAT, 60 pb de bases en amont. Ces séquences sont communément appelées TATA box et CAAT box.

### 9.2.2. Eucaryotes multicellulaires

Les gènes des eucaryotes multicellulaires, et même quelques-uns de la levure, présentent une structure plus complexe du fait que leur séquence codante est fragmentée par des séquences intercalaires dénommées **introns**.



**Figure 2:** Séquence d'un gène eucaryote fragmenté par deux introns

À l'issue de la transcription, ces séquences sont excisées et les **exons** sont épissés pour reconstituer la continuité de la séquence codante.

### 9.3. Contrôle génétique du métabolisme dans l'espèce humaine

Dès 1909, le chirurgien Archibald Garrod présentait des preuves de l'existence de relations entre les gènes et les enzymes. Le Dr Garrod s'intéressait aux maladies humaines qui semblaient posséder un support génétique et il étudiait en particulier l'alcaptonurie.

L'alcaptonurie est la 1<sup>ère</sup> maladie héréditaire identifiée comme une maladie métabolique, en 1902 <sup>(1)</sup>. Elle est due à un déficit enzymatique en oxydase homogénisique, résultant en une augmentation des concentrations d'acide homogénisique et de ses dérivés oxydés.

Il s'agit d'une maladie héréditaire extrêmement rare, caractérisée par un certain nombre de symptômes comme le durcissement et le noircissement des cartilages, et le noircissement des urines exposées à l'air.

Elle provoque également une maladie articulaire handicapante avec atteinte axiale et périphérique (arthropathie ochronotique) ainsi qu'une atteinte valvulaire cardiaque.

Ces symptômes proviennent de l'accumulation de grandes quantités d'acide homogentisique, composé qu'on ne trouve pas habituellement dans l'urine ou le cartilage.

#### **9.4. Mutants biochimiques de *Neurospora* "les travaux de Beadle"**

Les travaux de Beadle sur les mutants biochimiques de *Neurospora* ont été révolutionnaires dans le domaine de la génétique et de la biologie moléculaire. *Neurospora crassa*, un champignon filamentaire, a été utilisé comme organisme modèle pour étudier les relations entre les gènes et les enzymes.

Beadle a réalisé une série d'expériences dans les années 1940, où il a exposé des souches de *Neurospora* à des agents mutagènes, tels que les rayons X, afin de produire des mutations aléatoires dans leur génome. Ensuite, il a observé les phénotypes des mutants obtenus, en se concentrant sur leurs capacités à métaboliser différents nutriments.

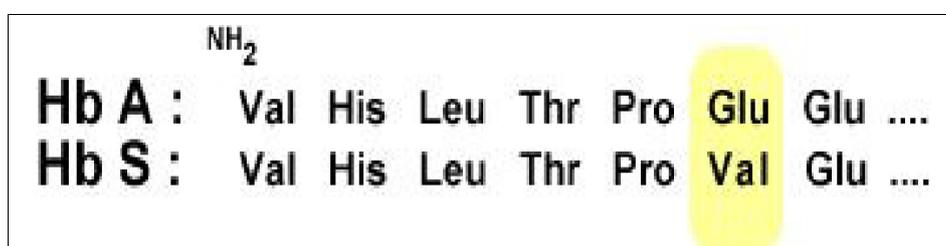
Ce qui a rendu les travaux de Beadle si remarquables, c'est sa proposition audacieuse du "un gène, une enzyme". En étudiant les mutants biochimiques de *Neurospora*, Beadle a établi des correspondances entre des mutations spécifiques et des déficiences enzymatiques particulières. Par exemple, il a identifié des mutants incapables de synthétiser certains acides aminés essentiels en raison de mutations dans les gènes impliqués dans les voies métaboliques correspondantes.

#### **9.5. Génétique de la structure des protéines**

Ingram, vers 1957 a été l'un des premiers à établir la relation précise entre une mutation bien caractérisée ayant comme manifestation phénotypique une maladie héréditaire grave : l'anémie falciforme (ainsi nommée en raison de la forme en faucille des hématies des sujets homozygotes pour la maladie) et une protéine spécifique : l'hémoglobine.

L'hémoglobine normale de l'adulte, est dite de type A. Elle est composée de quatre motifs polypeptidiques : deux chaînes alpha et deux chaînes beta, l'hémoglobine S, des sujets atteints est également composée des quatre sous unités mais elle se distingue de la A par sa mobilité électrophorétique.

des méthodes d'analyse d'oligopeptides et de séquençage protéique ont montré que l'hémoglobine S diffère de la normale (A) par un seul acide aminé, en position 6, dans les chaînes  $\beta$  :



La biochimie des protéines a permis de comprendre qu'une très légère altération de la structure primaire pouvait bouleverser les structures secondaires et tertiaires avec des conséquences physiologiques considérables. Ce n'est pas toujours le cas, tout dépend de la position de la modification dans la protéine, certaines substitutions d'acides aminés ne peuvent avoir que peu ou pas d'effet.

### 9.6. Colinéarité gène-enzyme

Les recherches menées par C. Yanofsky et son équipe en 1967 nous permettent d'affiner et d'approfondir notre compréhension des relations entre un gène (un cistron) et la séquence polypeptidique correspondante. L'objet de leur étude était la tryptophane synthétase d'E. coli, une enzyme composée de deux paires distinctes de polypeptides, A et B, codés par deux gènes adjacents.

Ce cas est un exemple où deux gènes codent pour une enzyme, ce qui constitue une exception évidente à l'hypothèse de Beadle et Tatum. L'enzyme catalyse l'une des réactions de la voie de biosynthèse du tryptophane. Grâce à cette étude, nous avons pu

mieux comprendre comment plusieurs gènes peuvent collaborer pour la synthèse d'une enzyme fonctionnelle et pour la réalisation d'une voie métabolique spécifique, en contraste avec le modèle classique "un gène, une enzyme" proposé par Beadle et Tatum.

# Chapitre 10

Régulation de l'expression génétique

## 10. Régulation de l'expression génique

Dans n'importe quelle cellule, **tous les gènes ne sont pas actifs en même temps**. Certains produits des gènes doivent être synthétisés continuellement, alors que d'autres sont nécessaires seulement pendant certaines phases de cycle de vie ou peut être lors des conditions environnementales particulières.

On parle habituellement de **l'expression différentielle des gènes** ce qui signifie que selon le stade de développement ou du cycle vital (c'est-à-dire, le moment) et selon le tissu ou l'organe ou le type cellulaire considéré (c'est-à-dire le lieu) tel ou tel gène sera plus ou moins exprimé et pas tel autre. Cela est vrai **non seulement pour un organisme multicellulaire** mais également **pour une bactérie ou une levure**

Même lorsque des gènes sont exprimés, la quantité des protéines qu'ils spécifient peut devoir être contrôlée. Certaines **protéines doivent être synthétisées en grande quantité** et **d'autres seulement en petite quantité**.

Par conséquent, l'activité potentielle de tous les gènes doit être régulée d'une ou de plusieurs manières de façon à réaliser l'utilisation la plus efficace de l'énergie disponible à la cellule.

Ces mécanismes de régulation de l'expression des gènes peuvent agir à un ou plusieurs niveaux. **La régulation** peut se réaliser au niveau **du gène lui-même** en contrôlant **le moment et le taux de sa transcription**. D'autres **mécanismes de contrôle** peuvent fonctionner **pendant la traduction**. **Après la traduction** certaines protéines doivent être modifiées pour devenir fonctionnelles.

### 10.1. Expression constitutive et inductible

Certains gènes, particulièrement ceux qui **codent des fonctions cellulaires essentielles** **sont exprimés de façon continue** et sont dits **constitutifs**.

**D'autres gènes** ne s'expriment **qu'en présence de substrat inducteur** et sont dits **inductible**.

## 10.2. Protéines régulatrices

De façon simple, parler de **la régulation d'un gène** c'est aborder les **mécanismes grâce auxquels son expression augmente ou diminue** en réponse aux besoins manifestés par la cellule ou l'organisme pour les produits de ce gène.

**La relation** entre **signaux environnementaux** et **gènes** est assurée par **des protéines cellulaires régulatrices** qui sont soit à effet **activateurs**, ou **répresseurs**.

## 10.3. Structure d'un opéron :

Un opéron est une unité de transcription et de régulation chez les bactéries. Un opéron comprend **des gènes de structure, un promoteur commun**, et **d'autres séquences (telles qu'un opérateur) qui contrôlent la transcription des gènes de structure**

Un gène régulateur est un gène qui contrôle l'expression des gènes de l'opéron. Le gène régulateur a son propre promoteur et il est transcrit en une molécule d'ARNm qui est traduit en protéine régulatrice.

### ■ Opérons inductibles et répressibles

Les **opérons inductibles** sont ceux dont la transcription est normalement éteinte ; un **événement doit se produire pour induire la transcription** (pour l'allumer).

Les **opérons répressibles** sont ceux dont la transcription est normalement allumée ; un **événement doit se produire pour réprimer la transcription** (pour l'éteindre).

## 10.4. Contrôle positif et négatif de l'expression des gènes

On parle de contrôle positif à propos des mécanismes qui **stimulent l'expression des gènes**, tandis que le contrôle négatif désigne les mécanismes qui **inhibent leur expression**

Un contrôle négatif de la transcription, dans lequel une protéine régulatrice agit comme un répresseur qui se lie à l'ADN à un site opérateur, pour inhiber la transcription.

Un contrôle positif de la transcription, dans lequel une protéine régulatrice agit comme un activateur qui se lie à l'ADN (le plus souvent à des sites autres que l'opérateur), pour stimuler la transcription.

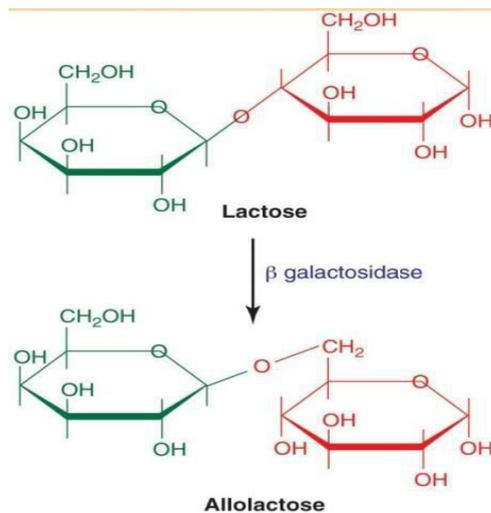
Les **bactéries** et les **eucaryotes** utilisent les deux types de mécanismes de contrôle positif et négatif pour réguler l'expression de leurs gènes.

### 10.5. Opéron lactose chez les procaryotes

#### ■ Opéron lactose d'*E. coli*

L'opéron lactose comporte trois gènes adjacents dénommé **lacZ**, **lacY** et **lacA**.

- **lacZ** : code la  **$\beta$ -galactosidase**, une enzyme qui hydrolyse le lactose en glucose et galactose, deux oses utilisés par la cellule pour ses besoins énergétiques. Cette enzyme peut aussi convertir le lactose en **allolactose**, un isomère de lactose qui joue un rôle important dans la régulation du métabolisme du lactose.



**Les isomères** sont des molécules dont **les formules brutes sont identiques** mais qui diffèrent par **l'arrangement des atomes** les uns par rapport aux autres.

- **lacY** : code une **perméase** membranaire qui importe le lactose dans la cellule ;
- **lacA** : code une **thiogalactoside transacétylase**, son rôle dans le métabolisme de lactose n'est pas bien connu. (Parmi les fonctions qui restent encore à confirmer : - elle purge la cellule des thiogalactosides toxiques introduits par la perméase. - la thiogalactoside transacétylase acétyle les galactosides non métabolisés par la  $\beta$ -galactosidase, ce qui permet leur diffusion à travers la membrane plasmique et leur élimination de la cellule).

Un **seul ARN messager polycistronique**, transcrit à partir du promoteur situé en amont du gène lacZ, fournit après traduction les trois protéines. **Elles sont produites quand le lactose est disponible (on dit que le lactose agit comme un inducteur) et que le glucose est absent.**

**L'opérateur** est le site de liaison d'une protéine régulatrice dite répresseur de l'opéron.

#### ■ **Le répresseur Lac et l'activateur CAP:**

La **régulation de l'opéron lactose** est assurée par deux protéines :

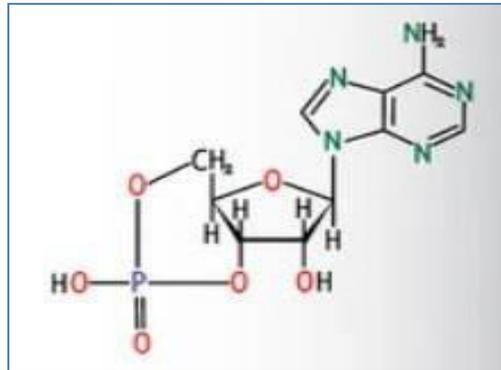
**L'activateur CAP** (catabolite activator protein) ou CRP (cAMP Receptor Protein) et **le répresseur Lac.**

Ces deux protéines se lient à l'ADN en des sites spécifiques et connectent les niveaux du glucose et du lactose, disponibles pour la cellule.

- **La protéine CAP** (catabolite activator protein) ou CRP (cAMP Receptor Protein) **est codée par un gène indépendant de l'opéron lac**. Cette protéine se lie à un site qui se trouve juste en amont du promoteur de l'opéron lac. L'ARN polymérase se lie peu **efficacement** au promoteur, sauf quand CAP s'est préalablement liée à l'ADN.

**La protéine CAP activera l'opéron lac seulement en l'absence du glucose.**

Pour se lier à l'ADN, CAP **doit former un complexe** avec l'adénosine **monophosphate cyclique** (AMP cyclique ou AMPc), qui est une molécule importante de la signalisation cellulaire dans les cellules bactériennes et eucaryotiques.



Structure de l'AMP cyclique

L'AMPc est synthétisée par l'enzyme **adénylate cyclase**, qui catalyse la **conversion de l'ATP en AMPc**.

Chez *E. coli*, **la concentration de l'AMPc est régulée de telle sorte que sa concentration est inversement proportionnelle à celle du glucose**.

- Quand la **concentration cellulaire de glucose est élevée**, **celle de l'AMPc est basse**, et il n'y a que **peu** de complexe **CAP-AMPc** pour se lier à l'ADN. **L'ARN polymérase se lie peu efficacement au promoteur lac.**
- A **basse concentration de glucose**, la **production d'AMPc est stimulée**, et la quantité de **complexe CAP-AMPc lié à l'ADN augmente (en présence de lactose)**, ce qui optimise la liaison de l'ARN polymérase au promoteur lac et **augmente la transcription des gènes lac.**

- **Le répresseur Lac** est codé par le gène *lacI*, proche physiquement de l'opéron *lac* et transcrit lui aussi indépendamment en un ARNm monocistronique.

La molécule de répresseur est un tétramère de polypeptides LacI.

Le répresseur contient deux types de sites de liaison : un site qui lie l'allolactose, et un site qui lie l'ADN au niveau de l'opérateur.

➤ **En présence de glucose et de lactose:**

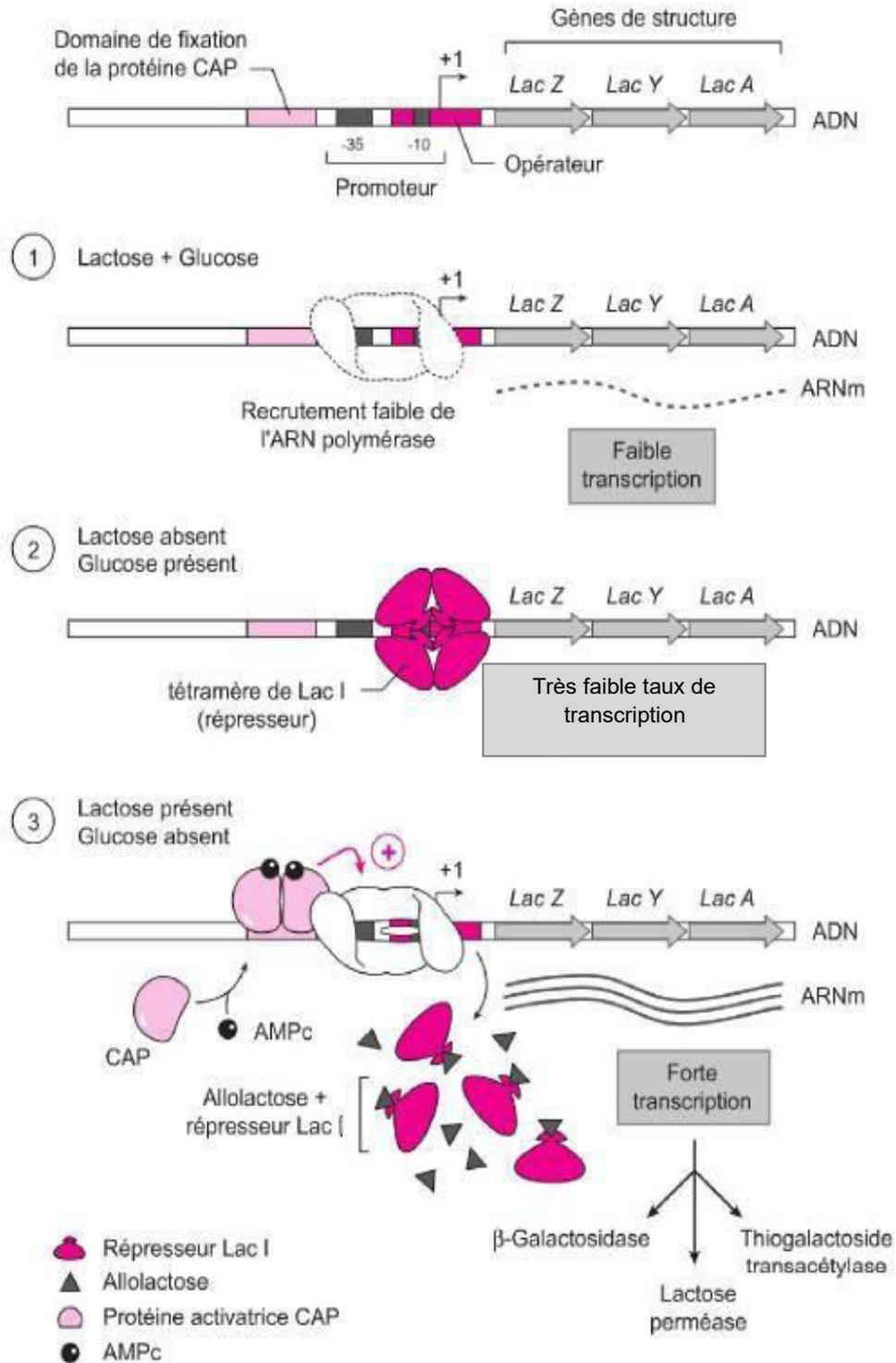
La bactérie utilise préférentiellement le glucose pour ses besoins métaboliques en énergie et en composés carbonés, et il existe un faible taux de transcription de l'opéron *lac* et quelques molécules des enzymes sont synthétisées.

➤ **En présence de glucose et en l'absence de lactose:**

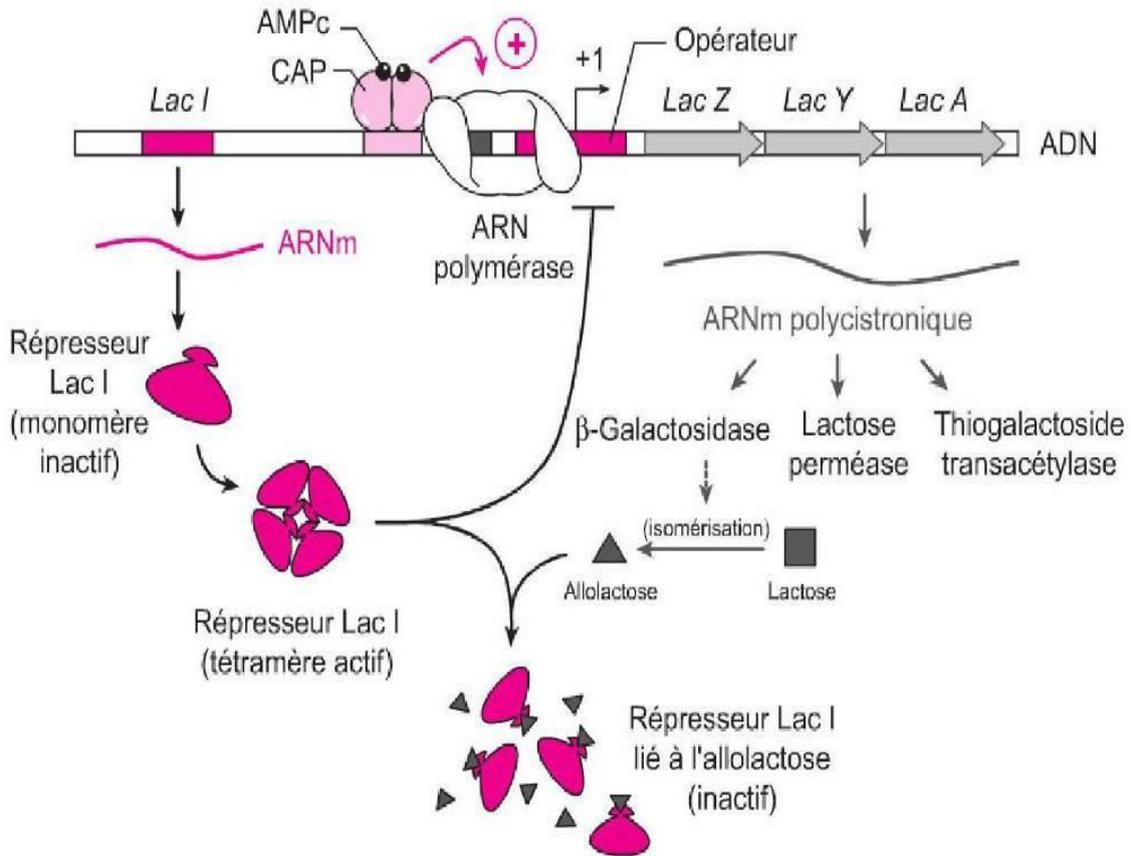
Si le lactose est absent, le répresseur Lac réprimera la transcription de l'opéron *lac* en se liant au site Opérateur. La liaison du répresseur à l'opérateur empêche l'attachement efficace de l'ARN polymérase. La répression n'inhibe jamais complètement la transcription de l'opéron *lac* même quand le répresseur actif est lié à l'opérateur. Les quantités de  $\beta$ -galactosidase et des deux autres protéines sont produites à un niveau basal, soit environ 5 molécules par cellule.

➤ **En présence du lactose et en l'absence du glucose:**

- **Le lactose ne diffuse librement que très peu à travers la membrane plasmique** des cellules d'*E. coli* et il **doit être transporté activement** dans la cellule **par l'enzyme perméase**.
- **Quand le lactose apparaît dans le milieu, la perméase existante suffit à en transporter une petite quantité dans la cellule**, où les **quelques molécules de  $\beta$ -galactosidase présentes suffisent à convertir une partie du lactose en allolactose**, qui se lie au répresseur et **provoque son détachement de l'opérateur**. Donc **le répresseur devient inactif** ce qui **induit la transcription de l'opéron**.
- La protéine CAP liée à l'AMPc **activera l'opéron *lac*** seulement en l'absence du glucose. On peut dénombrer jusqu'à 5 000 molécules de  $\beta$ -galactosidase par cellule lorsque l'opéron est pleinement actif.



**Régulation de l'expression de l'opéron lac par le répresseur Lac et la protéine CAP activatrice**



### Positionnement des divers partenaires fonctionnels de l'opéron lac

La transcription des gènes *lacZ*, *lacY* et *lacA* n'est effective que lorsque le lactose est présent c'est-à-dire lorsque le répresseur est inactif et l'opérateur inoccupé.

La protéine CAP complexée à l'AMPc stimule le recrutement de la polymérase en l'absence du glucose.

Bien que le lactose apparaisse comme responsable de l'induction, c'est en réalité l'allolactose qui est l'inducteur. Le lactose est converti en allolactose par la  $\beta$ -galactosidase dans une réaction alternative à une hydrolyse. Le passage du lactose à l'allolactose (catalysé par la  $\beta$ -galactosidase) est nécessaire pour produire l'inducteur à l'intérieur de la cellule.

## 1.6. Exemple chez les eucaryotes

Un autre mode de régulation peut s'effectuer durant la traduction.

### ▣ Régulation traductionnelle chez les eucaryotes

Chez les eucaryotes, il existe des mécanismes qui régulent de façon spécifique certains ARNm.

- L'inhibition de la traduction de certains ARNm **est régulée par des protéines qui se lient à la région 5' non traduite** et **inhibent l'attachement des ribosomes.**
- De nombreuses protéines eucaryotiques **sont modifiées après la traduction** par le **clivage sélectif et l'élimination d'acides aminés** à leurs extrémités, **par acétylation**, ou **par l'addition de groupement phosphate, carboxyle ou méthyle**, ou par **l'addition de sucre à la protéine**. Ces modifications ont un effet sur le transport, la fonction et l'activité des protéines et elles ont donc la capacité d'affecter l'expression génique au niveau du phénotype.

# Chapitre 11

Notions de génétique extra-chromosomique

## 11. Notions de génétique extra-chromosomique

### 11.1. Génétique extra-chromosomique chez les procaryotes

Chez la cellule procaryote, l'ADN extra-chromosomique est représentés par des plasmides et les transposons.

#### 11.1.1. Éléments génétiques mobiles

##### 11.1.1.1. Les plasmides

Ce sont des fragments d'ADN bicaténaires extra chromosomiques circulaires, capables de s'autorépliquer indépendamment du chromosome bactérien, et peuvent se transférer d'une bactérie à l'autre surtout par conjugaison.

Certains plasmides sont responsables de la virulence (ex. : production de toxines), de la résistance aux antiseptiques, du métabolisme de certains composés (lactose, lysine, etc.), et de la dégradation de substances, par exemple le toluène, l'octane et l'acide salicylique.

Les bactéries comportent généralement 5 à 30 copies de plasmide, les levures entre 50 et 100 exemplaires par cellule.

Parmi les phénotypes résultant de l'expression des gènes plasmidiques, on cite :

Résistance aux antibiotiques,

Production d'antibiotiques,

Résistance aux métaux lourds,

Production de bactériocine.

##### 11.1.1.2. Les transposons

Les éléments transposables sont des segments mobiles d'ADN linéaires double-brin présents sur un réplicon (chromosome, plasmide), qui sont capables de s'insérer ailleurs, sur le même ou sur un autre réplicon. **Incapables de se répliquer**, en s'intégrant dans un réplicon par recombinaison dans des sites privilégiés d'insertion.

**Les conséquences de la transposition** : une modification de l'expression des gènes chez la bactérie-hôte. Les transposons peuvent être responsables de la résistance aux antibiotiques ou de la virulence de la souche bactérienne qui dans la quelle ils ont insérés

Bactériophages transposables : cas du phage Mu (pour « mutateur ») est le plus connu d'un petit groupe de phages tempérés transposables aussi appelés phages mutateurs en raison des mutations créées lorsqu'ils s'intègrent au hasard dans le génome de la bactérie hôte.

## **11.2. Génétique extra-chromosomique chez les eucaryotes :**

Chez la cellule eucaryote, l'ADN extra-nucléaire est représenté par les molécules d'ADN contenues dans le chloroplaste et la mitochondrie.

Les gènes mitochondriaux et chloroplastiques codant pour des protéines ne correspondent qu'à une petite fraction du nombre total des protéines entrant dans la constitution de ces deux organites cellulaires. Le reste des protéines est codé par les gènes nucléaires.

Tous les ADN mitochondriaux (ADN mt) et les ADN chloroplastiques (ADN cp), codent des ARNr, des ARNt et certaines protéines impliquées dans le transport mitochondrial ou photosynthétique d'électrons et la synthèse d'ATP.

### **11.2.1. Le génome chloroplastique**

Le chloroplaste est un organite spécifique de la cellule végétale ; il est responsable de la photosynthèse.

Les premières étapes de cette transformation exigent de l'énergie lumineuse qui est captée par les pigments photosynthétiques associés à des protéines dans les chloroplastes.

La cellule chlorophyllienne possède en moyenne une centaine de chloroplastes, et un chloroplaste renferme une centaine de copies d'ADN.

Environ 70 gènes codent des protéines impliquées dans l'expression de ce génome (ARN polymérase, protéines ribosomales, facteurs de traduction...) ou dans les processus bioénergétiques de la photosynthèse ou de la photo-respiration.

### 11.2.2. Le génome mitochondrial

Les mitochondries se retrouvent chez la cellule animale et la cellule végétale, elles sont chargées d'assurer :

La respiration cellulaire, c'est-à-dire la plus grande partie des oxydations cellulaires (cycle de Krebs, B-oxydation des acides gras ...), au moyen d'une chaîne respiratoire formée de transporteur d'électrons aboutissant à l'oxygène.

La récupération de l'énergie ainsi produite sous forme d'ATP. Ainsi, le génome mitochondrial code 13 protéines, 22 ARNt et 2 ARNr.

# Chapitre 12

Notion de génétique des population

## 12. Notion de génétique des populations

La génétique des populations est l'étude des propriétés des gènes dans les populations. Elle étudie la variabilité génétique par des analyses statistiques.

Dans une population, il existe des variations entre les individus, ces variations concernent leur morphologie, leur physiologie et leur comportement. Il en ressort que les populations naturelles se composent d'individus génétiquement différents pour un grand nombre de gènes et qu'il existe un **polymorphisme génétique** des populations

La génétique des populations, son point de départ est **la recherche des différents allèles d'un gène dans une population concernée** et **l'analyse des fréquences de ceux-ci**.

Pour un grand nombre de gènes, l'analyse du polymorphisme donnera une estimation de la diversité génétique globale rencontrée entre des individus d'une même population mais aussi entre des populations.

Pour un locus donné, la génétique des populations cherche à comprendre la relation entre deux variables étroitement liées : **la fréquence génotypique** et la **fréquence allélique** ou génique.

Plus un allèle est rare dans une population, plus la proportion d'hétérozygote est supérieure à celle des homozygotes pour cet allèle.

### 12.1. Étude des variations génétiques et de leur évolution au sein des populations

#### 12.1.1. Variation génétique

La diversité génétique, c'est-à-dire les différences dans les allèles de gènes présents chez les individus d'une population. De telles variations sont très fréquentes dans les populations naturelles.

#### 12.1.2. Evolution biologique

Avec le temps, une espèce accumule des variations; en conséquence, les descendants diffèrent de leurs ancêtres. De cette manière, une nouvelle espèce se développe à partir de celles qui existent déjà.

L'évolution des espèces se produisait par le processus de **sélection naturelle**

L'évolution peut résulter de tout ce qui provoque **une modification dans la composition d'ADN génomique** d'une population.

En effet, les individus transmettent à leur descendance les changements physiques et comportementaux acquis durant leur vie.

## 12.2. Polymorphisme génique

Les mutations géniques affectent un gène dans l'une de ses séquences et peuvent affecter sa fonction. Les mutations géniques provoquent l'absence complète ou partielle d'une fonction. Les effets des mutations sur le plan fonctionnel et phénotypique sont représentés dans le cours de mutations géniques

## 12.3. Polymorphisme chromosomique

Des mutations peuvent survenir à une autre échelle au sein du génome et affecter **le nombre** ou la **structure** des chromosomes. Ces mutations sont souvent associées à des pathologies.

Les cytogénéticiens ont depuis longtemps précisé le nombre et l'ampleur des remaniements chromosomiques existant entre le caryotype à 46 chromosomes de l'homme et celui à 48 du chimpanzé.

En publiant en 1859 De l'origine des espèces, Darwin exposait une théorie de l'évolution des espèces par sélection naturelle qui peut se résumer en trois principes :

- le principe de variation : dans une population, il existe une variation entre individus et elle concerne leur morphologie, leur physiologie et leur comportement ;
- le principe de l'hérédité : les jeunes ressemblent plus à leurs géniteurs qu'à des individus auxquels ils ne sont pas apparentés ;
- le principe de sélection : certains individus sont plus aptes à survivre et à se reproduire dans un environnement donné.

Il en ressort que les populations naturelles se composent d'individus génétiquement différents pour un grand nombre de gènes et qu'il existe un polymorphisme génétique des populations.

#### **12.4. Principe de Hardy-Weinberg**

Dans une population théorique idéale, les fréquences des allèles et des génotypes au cours des générations suivent une loi simple appelée **loi de Hardy-Weinberg** qui constitue le modèle de référence en génétique des populations.

Cette loi doit son nom à Hardy, mathématicien anglais et Weinberg, médecin allemand, qui l'ont établie indépendamment en 1908.

**Le principe de Hardy-Weinberg permet de prévoir les fréquences des génotypes.**

**L'équilibre de Hardy-Weinberg est atteint** lorsque les fréquences génotypiques observées correspondent à la prédiction des fréquences calculées.

Ceci n'est permis que lorsque les **processus d'évolution n'interviennent pas** en modifiant la distribution des allèles ou des génotypes dans la population.

Les proportions originales des génotypes dans une population resteront constantes de génération en génération aussi longtemps que les conditions suivantes seront rencontrées :

- Aucune mutation ne survient
- Aucun gène ne provient d'autres sources, c'est-à-dire aucune immigration n'a eu lieu
- Les fécondations sont aléatoires
- La population est très vaste
- Aucune sélection n'est exercée.

F \ H	H	
	p	q
p	A	a
p	A	a
q	a	a
	p <sup>2</sup>	pq
	AA	Aa
	pq	q <sup>2</sup>
	Aa	aa

Fréquence génotypique :  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$

Fréquence allélique :  $p+q = 1$

### 12.5. Calculs des fréquences génotypiques et alléliques

La génétique des populations s'intéresse à l'évolution des fréquences alléliques et génotypiques. Il est donc important dans un premier temps de savoir calculer ces fréquences.

Pour un locus donné, la génétique des populations cherche à comprendre la relation entre deux variables étroitement liées : la fréquence génotypique et la fréquence allélique ou génique.

$f(A)$  se dit fréquence de l'allèle A ou fréquence allélique ;  $f(G)_x$  se dit fréquence génotypique pour x qui représente ici la combinaison des allèles AA.

#### ■ Calcul des fréquences génotypiques

Une fréquence est une proportion ou un pourcentage exprimé sous forme de fraction décimale.

Par exemple si dans une population, 20% des allèles à un locus particulier sont A, nous dirons que la fréquence de l'allèle A dans la population est 0.2.

Dans les grandes populations où il n'est pas possible de déterminer les allèles portés par tous les individus, on calcule les fréquences génotypiques et alléliques d'échantillon représentatif.

Pour calculer une **fréquence génotypique**, nous additionnons tout simplement le nombre des individus qui possèdent ce génotype et nous divisons par le nombre total d'individus dans l'échantillon (N).

$$f(AA) = \frac{\text{nombre d'individus porteur du génotype étudié}}{\text{nombre total d'individus de la population}}$$

$$f(AA) = \frac{\text{nombre d'individu AA}}{N}$$

$$f(Aa) = \frac{\text{nombre d'individu Aa}}{N}$$

$$f(aa) = \frac{\text{nombre d'individu aa}}{N}$$

La fréquence de toutes les fréquences génotypiques est toujours égale à 1

#### ▣ Calcul des fréquences allélique :

Le patrimoine génétique d'une population peut aussi être décrit en termes de fréquence alléliques. Il y a toujours **moins d'allèles que de génotypes**.

Les types et les nombres des allèles présentent une vraie continuité à travers les générations et qui constituent le patrimoine génétique de la population.

$$\text{Fréquence allélique} = \frac{\text{nombre d'exemplaires de l'allèle}}{\text{nombre d'exemplaires de tous les allèles à ce locus}}$$

$$\text{Fréquence allélique} = \frac{\text{nombre d'allèle du type considéré}}{\text{nombre total d'allèles}}$$

Pour un locus où il n'y a que deux (A et a), les fréquences alléliques sont habituellement représentées par p et q, et peuvent être calculées comme suit :

$$P = f(A) = \frac{(2n_{AA} + n_{Aa})}{2N}$$

$$P = f(a) = \frac{(2n_{aa} + n_{Aa})}{2N}$$

Où  $n_{AA}$ ,  $n_{Aa}$  et  $n_{aa}$  représentent les nombres d'individus AA, Aa, et aa, et N, le nombre total d'individus dans l'échantillon. On divise par 2N parce que chaque individu diploïde a deux allèles à chaque locus. Par définition, la somme des fréquences alléliques est égale à 1 : ( $p+q = 1$ ), ce qui fait qu'après avoir calculé p, q peut s'obtenir par soustraction :  $q = 1 - p$

On peut aussi calculer les fréquences alléliques à partir des fréquences génotypiques. Pour ce faire, on additionne la fréquence de l'homozygote pour chaque allèle à la moitié de la fréquence de l'hétérozygote (puisque'il contient une moitié d'allèles de chaque type) :

$$P = f(A) = f(AA) + 1/2f(Aa)$$

$$q = f(aa) + 1/2f(Aa)$$

Les deux méthodes de calcul donnent les mêmes valeurs de p et q.

## 12.6. Système de groupe sanguin MN

Le système de groupe sanguin MN résulte de variations ponctuelles dans la séquence en acides aminés de la partie N-terminale de la glycophorine A, protéine présente à la surface des érythrocytes. Les phénotypes sont mis en évidence à l'aide d'anticorps dirigés contre le produit de l'un ou l'autre des deux allèles. L'antigénicité est déterminée par le polymorphisme des acides aminés 1 et S. Pour l'allèle M la séquence N-terminale de la glycoprotéine est : Ser-Ser-Thr-Thr-Gly-Val-etc., et pour l'allèle N : Leu-Ser-Thr-Thr-Glu-Val-etc.

Pour une population donnée, la somme des fréquences (phénotypiques ou alléliques) est bien évidemment égale à 1.

**Fréquences des groupes sanguins MN dans diverses populations.**

Populations	Fréquences phénotypiques (ou génotypiques*)			Fréquences des allèles	
	M/M	M/N	N/N	p (M)	q (N)
Indiens américains	0,60	0,35	0,05	0,78	0,22
Blancs américains	0,29	0,50	0,21	0,54	0,46
Noirs américains	0,28	0,50	0,22	0,53	0,47
Esquimaux	0,83	0,16	0,01	0,91	0,09
Allemands	0,30	0,50	0,20	0,55	0,45
Chinois	0,33	0,49	0,18	0,57	0,43
Nigériens	0,30	0,50	0,20	0,55	0,45

# Références Bibliographiques

- Ameur ameur Abdelkader . Génétique générale. Al-djazair, Alger, 2015
- Bernard Swynghedauw et Jean-Sébastien Silvestre. Aide-mémoire Biologie et génétique moléculaires. 3eme édition; 2008
- Berche P. Histoire de la biologie moléculaire.feuillets de Biologie/N° 333 - NOVEMBRE 2016
- Hacene Laouedj. Cours de Génétique. Université Echahid Hamma Lakhdar El Oued. 2023
- Jean-Louis Serr. GÉNÉTIQUE DES POPULATIONS. Cours et exercices corrigé. Dunod, Paris, 2006
- Jérôme Goudet. Génétique des populations : une introduction. Biophore, UNIL-Sorge, CH-1015 Lausanne. Suisse. 2020
- Houali K. Lahcene S. Génétique.Tome 1. Office des publications universitaires.www.biologie.com. 2016
- Abderrahman Maftah, Jean-Michel Petit et Raymond Julien. Mini manuel de biologie moléculaire, 4e édition. DUNOD. 2018
- Jean-Louis Serre et Louise Blottièr. Maxi Fiches. Génétique.En 82 fiche; 2ème édition. 2017
- Jean-Louis Serre. Génétique.Rappels de cours, exercices et problèmes corrigés 3eme édition; 2006
- Jean-Michel Petit , Sébastien Arico et Raymond Julien. Mini Maniel de Génie génétique; 4e édition. 2015
- Étienne Jacqueline, Clauser Éric, Housset Chantal, Roingeard Philippe . Biochimie génétique biologie moléculaire. Masson, 9éd, 2006
- Lynn B. Jorde , John C. Carey , Michael J. Bamshad , Raymond L. White . Génétique médicale. Elsevier, 4. 2004
- Nadine Hanna, Béatrice Parfait, Dominique Vidaud et Michel Vidaud. Mécanismes et conséquences des mutations. Volume 21, Number 11. Med Sci (Paris). 2005.
- Pasternak Jack J . Génétique moléculaire humaine, une introduction aux mécanismes des maladies héréditaires. Sciences médicales. De Boeck Supérieur. 2003

Carlo V Bruschi et Kresimir Gjuracic. Yeast Artificial Chromosomes. Chapter · Macmillan Publishers Ltd, Nature Publishing Group. 2006

Tagu Denis, Jaubert-Possamai Stéphanie et Méreau Agnès . Principes des techniques de biologie moléculaire et génomique; 3ème édition.QUAE 2018

James D. Watson, Tania Baker, Stephen Bell, Alexander Gann, Michael Levine et Richard Losick. Biologie moléculaire du gène. 6eme édition. Pearson. 2010

Timothée Lionnet et Vincent Croquette. Introduction à la Biologie Moléculaire. <http://www.phys.ens.fr/~biolps/>. 2005

Rachel Vincent. Génétique moléculaire, deBoeck. 2007

Swynghedauw Bernard . Biologie Et Génétique Moléculaires - Aide-mémoire-Dunod, Paris. 2008

Tagu Denis, Stéphanie Jaubert-Possamai S J, Méreau A. Principes des techniques de biologie moléculaire et génomique, 3éd, éditions Quae. 2018

Watson J., Baker T., Bell S., Gann A., Levine M.,. Biologie moléculaire du gène. PEARSON Education, France. 2009

Shimaa Badawy, Maria I. Pajunen , Johanna Haiko et al. Identification and Functional Analysis of Temperate Siphoviridae Bacteriophages of *Acinetobacter baumannii*. *Viruses* , 12, 604; doi:10.3390/v12060604. 2020

Souria Aissaoui et Hanaa Aissaoui. Le conseil génétique en pathologie humaine. Elsevier Masson.2017

COHEN P.La réplication de l'ADN.Biologie moléculaire. Tutorat Santé Lyon Sud. 2017

Corinne Grey, Vérane Sommermeyer, Valérie Borde et Bernard de Massy. Déterminants de la carte génétique Le rôle-clé de la spécification des sites de recombinaison méiotique. médecine/sciences 2011

Griffiths Wessler et Carroll Doebley  
Introduction à l'analyse génétique. 6e édition. De boeck supérieur 2013

Peter Meier-Abt. La génétique dans la médecine au quotidien  
Guide pratique. 2e édition, Édité par l'Académie Suisse des Sciences Médicales. 2011

Raymond Cunin. L'essentiel de la génétique. De Boeck Supérieur s.a., 2012

Martin Krahn et Damien Sanlaville. Génétique médicale.  
Enseignement thématique. Elsevier Masson SAS. 2016

Jean-Louis Serr. Génétique Des Populations. Cours et exercices corrigé. Dunod, Paris,  
2006

Fernandes J et al. Inborn Metabolic Diseases 4th Edition. Springer 2006

Philippe SILAR. Génétique : Concepts de Base et Notions Approfondies. Première  
édition . Creative Commons, 444 Castro Street, Suite 900, Mountain View, California,  
94041, USA. 2016

### **Webographie**

<https://www.cours-pharmacie.com/biologie-moleculaire/caracteristiques-des-acides-nucleiques.htm>

<https://www.orpha.net/> Orphanet - Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins.

<https://www.istockphoto.com/fr/photos/chromatine>

<https://genet.univ-tours.fr/>