République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche scientifique

Université de Médéa

Faculté des Sciences

Polycopié de cours de génétique

Selon le programme pédagogique officiel du L2 Sciences agronomiques

Dr. Abderrezzak Kirouani

Maître de conferences A

Département SNV

Validé par le conseil scientifique de la faculté des sciences à .....

Numéro de série: .....

Année universitaire 2022-2023

Ce polycopié a été expertisé par:

1. ..... (Prénom Nom du 1er expert), ... (grade), ... (Établissement).
2. ..... (Prénom Nom du 2eme expert), ... (grade), ... (Établissement).
3. ..... (Prénom Nom du 3eme expert), ... (grade), ... (Établissement).

SOMMAIRE

1. Matériel génétique……1

1.1. Nature chimique du matériel génétique

1.2. Structure des acides nucléiques (ADN-ARN)

1.3. Réplication de l'ADN : chez les Procaryotes et les Eucaryotes

1.4. Organisation en chromosomes

2. Transmission des caractères génétiqueschez les eucaryotes……..19

2.1. Génétique Mendélienne

2.2. L'hérédité autosomique

2.3. Génétique non Mendélienne

3. Génétique des haploïdes……31

3.1. Cycle vitale de Neurospora crassa.

3.2. Ségrégation d'un couple d'allèles chez Neurospora crassa.

3.3. Cas des gènes liés

3.4. Cas des gènes indépendants

4. Génétique des diploïdes……..43

4.1. Cas des gènes indépendants

4.2. Cas des gènes liés

4.3. Etablissement des cartes génétiques

5. Génétique bactérienne et virale…….48

5.1. Conjugaison

5.2. Transformation

5.3. Transduction

5.4. Infection mixte chez les virus

6. Synthèse protéique……...55

6.1. Transcription : synthèse et maturation des ARN

6.2. Code génétique : principe du codage

6.3. Traduction : Assemblage des acides amines

7. Mutations génétiques……..71

7.1. Les mutations génétiques

7.2. Effets des mutations nucléotidiques

8. Mutations chromosomiques……...75

8.1. Variation structurale

8.2. Variation numérique ou l'aneuploïdie

9. Structure et fonction du gène : génétique biochimique…….81

9.1. Définition des gènes

9.2. Notion de locus et d'allèle

9.3. Structure des gènes eucaryotiques

9.4. Classification des gènes

9.5. Les gènes procaryotiques

10. Régulation de l'expression génétique……..87

10.1. Régulation de l'expression génétique chez les procaryotes (opéron lactose)

10.2. Régulation de l'expression génétique chez les eucaryotes

11. Notions de génétique extra-chromosomique……...103

11.1. Le génome chloroplastique

11.2. Le génome mitochondrial

12. Notion de génétique des populations……....108

12.1. Définition

12.2. Fréquences alléliques et estimation de la fréquence des gènes

à partir des génotypes

12.3. La loi de HARDY-WEINBERG

12.4. Facteurs influençant les fréquences géniques

Références bibliographiques

1.Matériel génétique

Plan du cours

1.1. Nature chimique du matériel génétique

1.2 Structure des acides nucléiques

1.3 Réplication de l'ADN : chez les procaryotes et les eucaryotes

1.4. Organisation en chromosomes

1.1. Nature chimique du matériel génétique

Transformation bactérienne (Expérience de Griffith, 1928)

L'idée que l'ADN puisse être la molécule génétique clé, émergera à partir d'études sur les bactéries responsables de la pneumonie. En 1928, un microbiologiste anglais fit l'observation surprenante que les souches bactériennes non virulentes deviennent virulentes lorsqu'elles sont mélangées avec des souches virulentes tuées par la chaleur (Figure 1). Cela aboutit à la possibilité que lorsque des cellules pathogènes sont tuées à la chaleur, leurs composants génétiques ne sont pas endommagés.

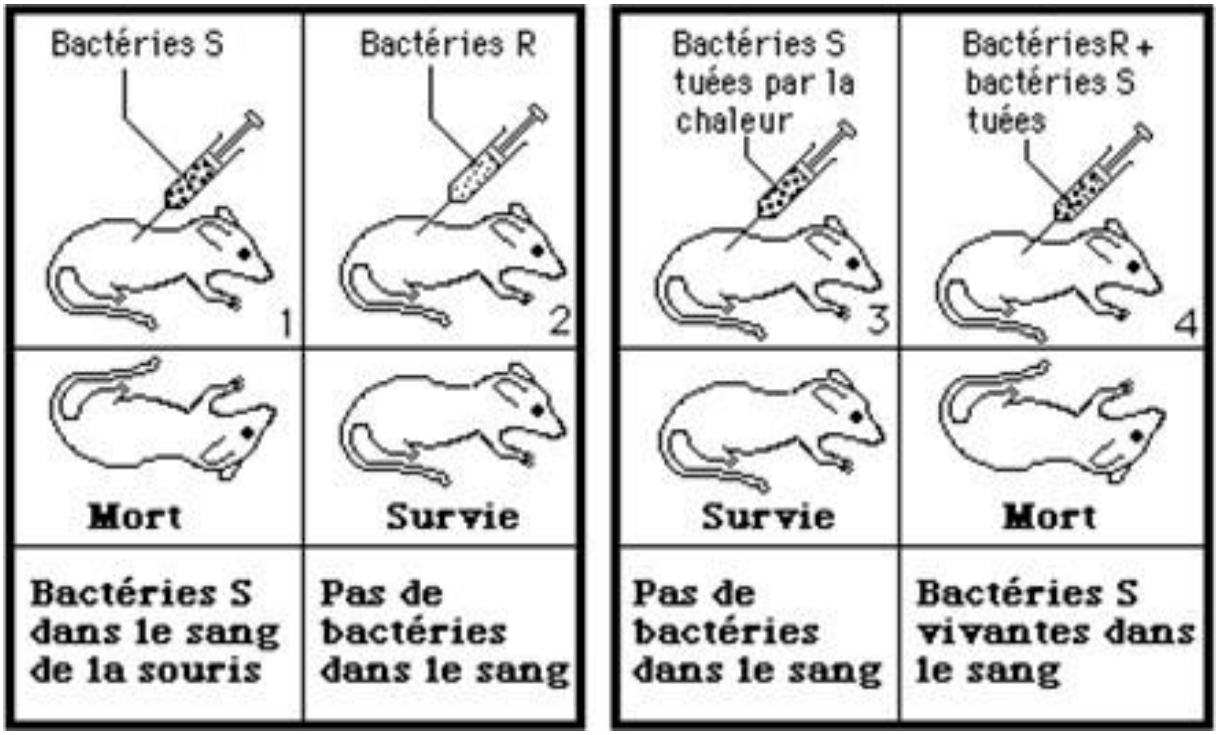


Figure 1 : Résumé de l'expérience de Grifith, 1928

http://www.khayma.com/svtfat/bacintergenet3.htm

De plus, une fois libéré de la cellule tuée à la chaleur, ce composant peut passer à travers la paroi de la cellule réceptrice et subir des recombinaisons génétiques avec son matériel génétique. La pathogénicité des souches virulentes est due à un gène qui code une enzyme impliquant dans la synthèse de la capsule et qui entoure la plupart des bactéries responsables de pneumonies. Ces souches bactériennes ont une surface lisse et visqueuse (=Smooth ou S). **D'autres souches mutantes** peuvent être phagocytés sont celles qui sont sans capsules, elles ne sont pas virulentes dotées d'une surface rugueuse (=Rough ou R)

Identité chimique de l'agent transformant

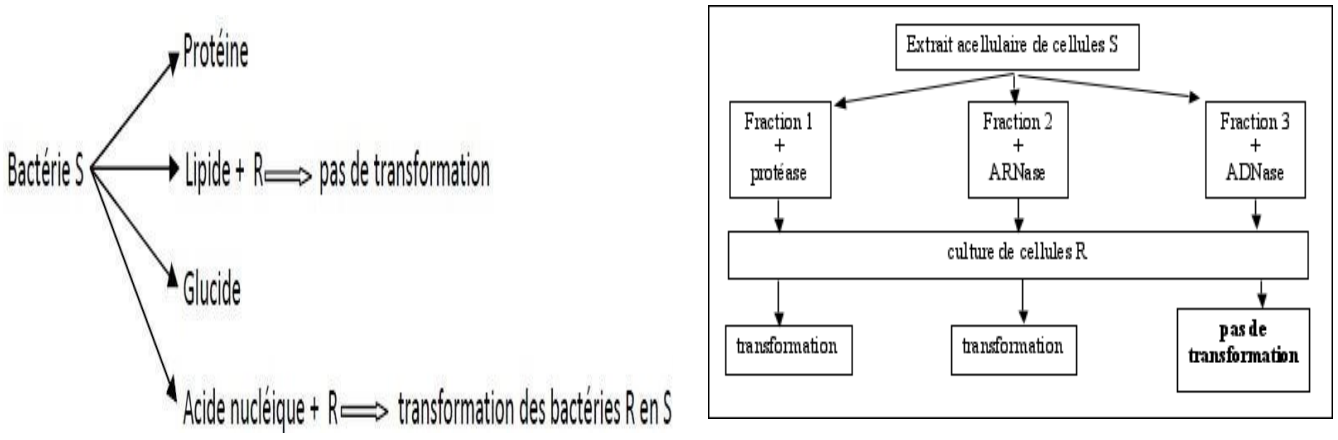
La technique de transformation du pneumocoque au laboratoire a été mise mise en évidence entre 1928 à 1944. On fait la culture des cellules R en présence de S tuées puis on récupère des S vivantes. On refait la même méthode mais cette fois-ci en utilisant un extrait acellulaire de cellules S : les cellules R vont être transformées. On conclut l'extrait acellulaire de S est un agent chimique transformant.

La transformation n'exige pas l'intégrité physique de la cellule. Pour démontrer que l'agent transformant est un acide désoxyribonucléique (ADN) et ne représente ni de poly saccharides ni de protéines ni d'acide ribonucléique (ARN), on procède au fractionnement de l'extrait contenu acellulaire puis on test chaque fraction séparément. (Figure 2 A).

La première fraction est exposée aux protéases dégradant ainsi les protéines, la seconde est exposée aux ARNase afin de dégrader l'ARN et la troisième est soumise à l'action de l'ADNase dégradant l'ADN. Les résultats de cette expérience indiquent que les deux premières fractions induisent la transformation, la troisième n'a aucun pouvoir de transformation (Figure 2 B).

Oswald T. Avery et ses collaborateurs Colin Mac Leod et Maclyn Mc Carty ont prouvé que le principe transformant a été dégradé par les ADNase mais ce n'était pas le cas ni par les ribonucléases, ni par les enzymes protéolytiques.

Les ADN purs sont les premiers responsables au transfert de l'information à une bactérie afin de synthèse d'un type de polysaccharide capsulaire.



A B

Figure 2 : Expérience d'Avery, Mac Leod et Mac Carthy

http://www.khayma.com/svtfat/bacintergenet3.htm

1.2. Structure des acides nucléiques

La découverte que l'ADN est la molécule primordiale de la génétique, celle qui porte l'information génétique au sein des chromosomes a focalisé l'attention sur sa structure. Les acides nucléiques sont des molécules qui ont des propriétés acides et qui renferment pour l'ADN un sucre C5 ou désoxyribose (déficient en un atome d'oxygène en carbone n°2) et pour l'ARN un sucre C5 ou ribose.

1.2.1. Structure de l'ADN

L'ADN est un polymère formé de la succession d'unités dites chacune un nucléotide. Ce dernier est constitué d'un assemblage de 3 types de molécules (Houalik et Lahcene, 2016) :

- De sucre (désoxyribose)
- D'acide phosphorique
- D'une base azotée : on distingue deux bases puriques : Adénine (A) et Guanine (G) et deux bases pyrimidiques : cytosine (C) et thymine (T) (Figure 4).

Formation des nucléotides et polynucléotides

Un nucléotide consiste en un phosphate attaché à un sucre, le 2'-desoxyribose, auquel la base azotée est reliée. Le complexe du pentose et de la base est appelé le nucléoside.

De la même façon, le phosphate est lié à la fonction hydroxyle en 5' du sucre par condensation, ce qui produit une liaison 5' phosphomonoester. L'ajout d'un phosphate (ou de plusieurs phosphates) au nucléoside donne un nucléotide (Figure 3).

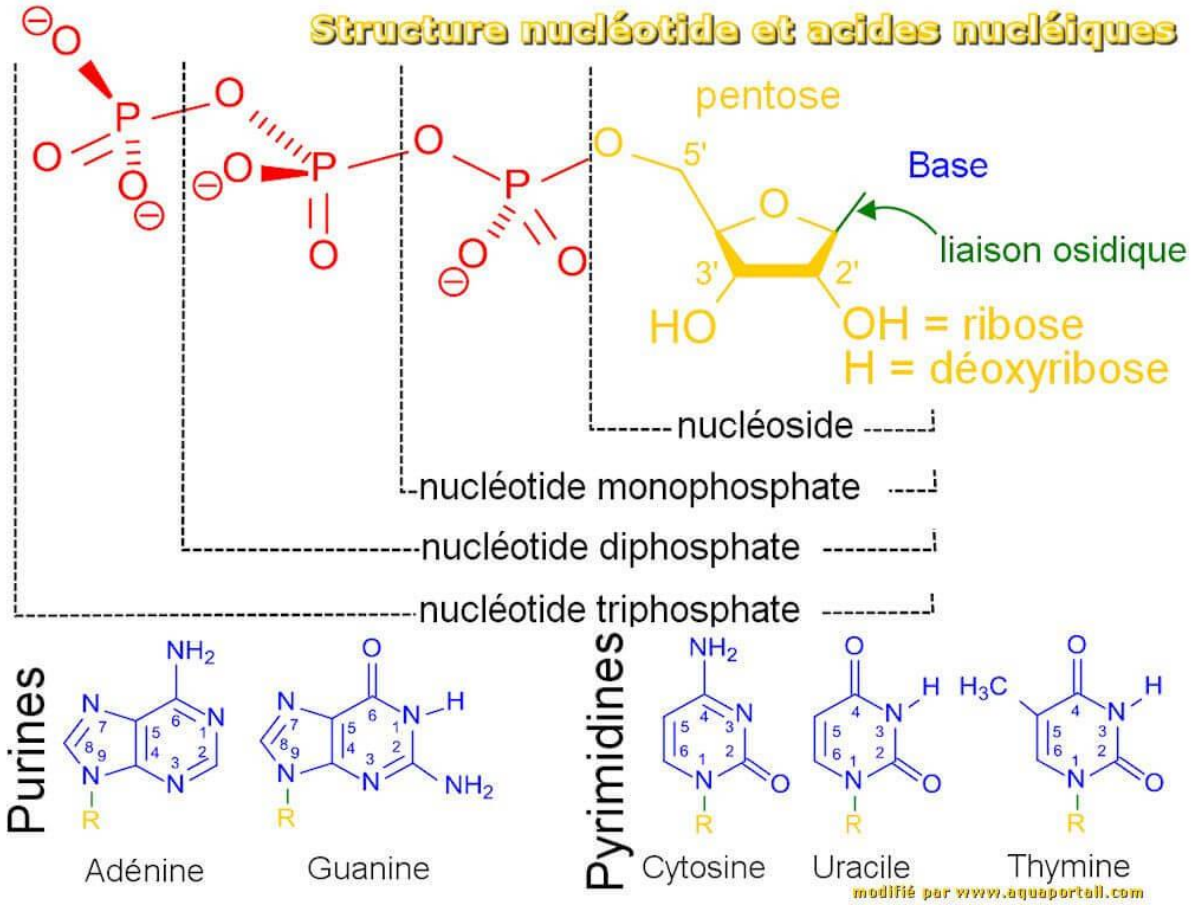


Figure 3 : Structure des bases azotées

https://fr.wikipedia.org/wiki/Nucl%C3%A9otide

Les nucléotides sont reliés entre eux pour former les chaines polynucléotidiques par une liaison entre 3' hydroxyle du 2' désoxyribose d'un nucléotide et le phosphate porté par le carbone 5' d'un autre nucléotide. Cette liaison particulière est la liaison phosphodiester dans laquelle le groupement phosphate partagé entre deux nucléotides est relié par une première liaison ester à la fonction 5' hydroxyle d'un sucre et par une seconde liaison ester au 3' hydroxyle du second sucre (Figure 4).

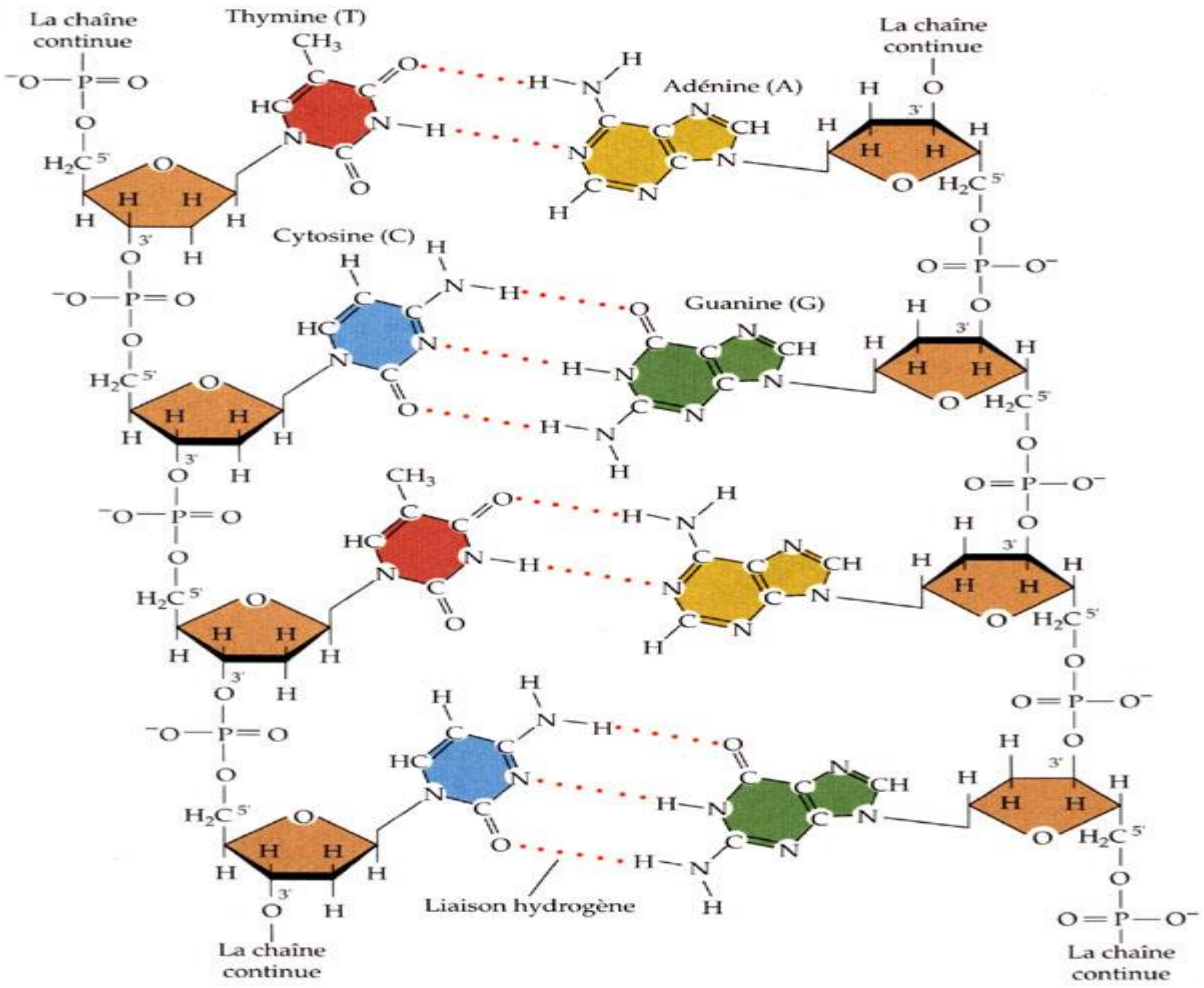


Figure 4 : Biosynthèse des acides nucléiques d'après Purves, Horians et Heller

https://www.afblum.be/bioafb/syntprot/syntprot.htm

Structure moléculaire de I'ADN

Mis à part quelques bactériophages, les chaines poly nucléotidiques se trouvent doublées reliées entre eux par des liaisons hydrogéniques à travers les bases azotées. En respectant les règles d'appariement entre les bases de la façon qu'une purine soit en face d'une pyrimidine c'est à dire en face de l'adénine il y a la thymine et la guanine se trouve en face à la cytosine.

Notons que la séquence d'une chaine sert pour la constitution de l'autre. Donc elles sont complémentaires et orientées en sens inverse c'est-à-dire autrement dit elles sont antiparallèles. L'extrémité phosphorylée de l'une faisant face à l'extrémité hydroxylée de l'autre.

La figure 5 explique le modèle découvert par Watson et Crick, qui décrivent la molécule

de l'ADN. Selon ces deux chercheurs, les deux chaines sont enroulées en spirale formant la double hélice. Les paires de bases sont enchainées d'une façon perpendiculaire au grand axe de la molécule. Chaque tour est composé de dix paires de nucléotides.

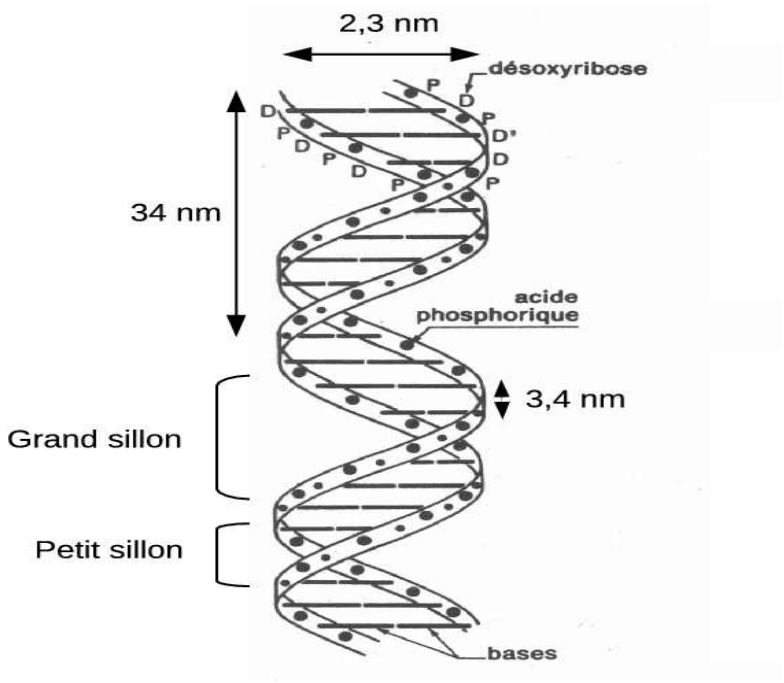


Figure 5 : ADN en double hélice d'après le modèle de Watson et Crick, Brut (2009)

1.2.2. Structure de l'ARN

L'ARN ou acide ribonucléique est un polymère linéaire formé d'un empilement de nucléotides, chaque nucléotide est formé d'un sucre (=ribose), une base azotée et un groupement phosphate. La liaison qui lie deux nucléotides s'appelle phosphodiester. Dans la molécule d'ARN, on détecte 4 bases azotées qui sont : l'adénine, la guanine, la cytosine et l'uracile (Figure 6).

L'ARN et l'ADN sont des molécules présentant beaucoup de similarités, et moins de différences liées à la structure. En effet l'ARN se présente sous forme simple brin alors que l'ADN est sous forme bicaténaire. Les nucléotides de l'ARN contiennent un sucre appelé le ribose alors que l'ADN renferme le désoxyribose, en plus l'ARN contient de l'uracile à la place de la thymine présente chez l'ADN.

Il existe trois types d'ARN qui sont impliqués dans différents aspects de la synthèse des protéines et sont nécessaires à l'expression de l'information génétique, ce sont :

- L'ARN messager

- L’ARN de transfert
- L’ARN ribosomal

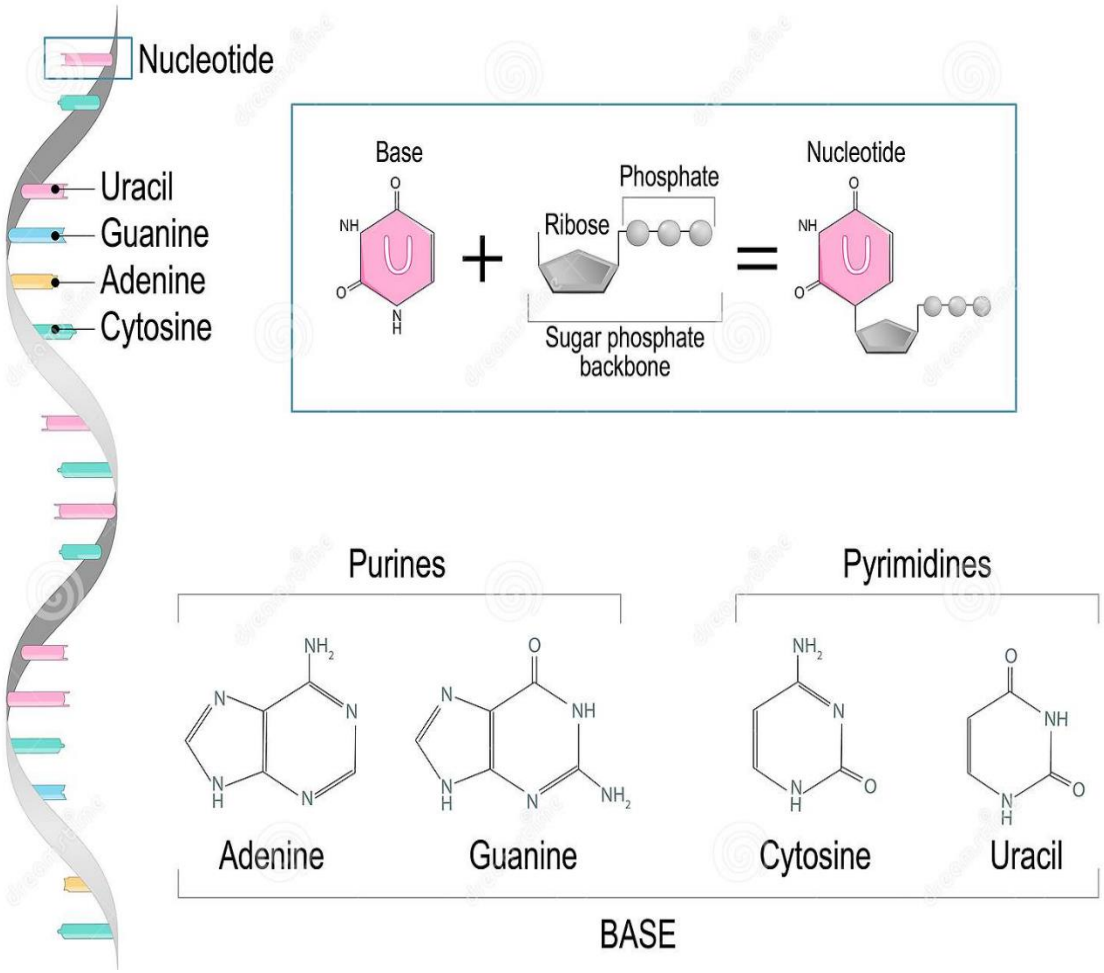


Figure 6 : Structure de l’ARN

https://www.istockphoto.com/fr/vectoriel/structure-de-larn-ad%C3%A9nine-cytosine-uracil-guanine-ribose-nucl%C3%A9otide-pyrimidine-gm1146030816-308667932

1.3. Réplication de l’ADN : chez les procaryotes et les eucaryotes

Cette phase est rapide, il s’agit de la reproduction de l’ADN. Elle se déroule dans la phase S qui se trouve entre les deux phases G1 et G2 du cycle cellulaire. La réplication de l’ADN doit être soumise à deux principes :

- A chaque division cellulaire, tout le génome doit être répliqué
- Une seule réplication qui est faite par cycle cellulaire.

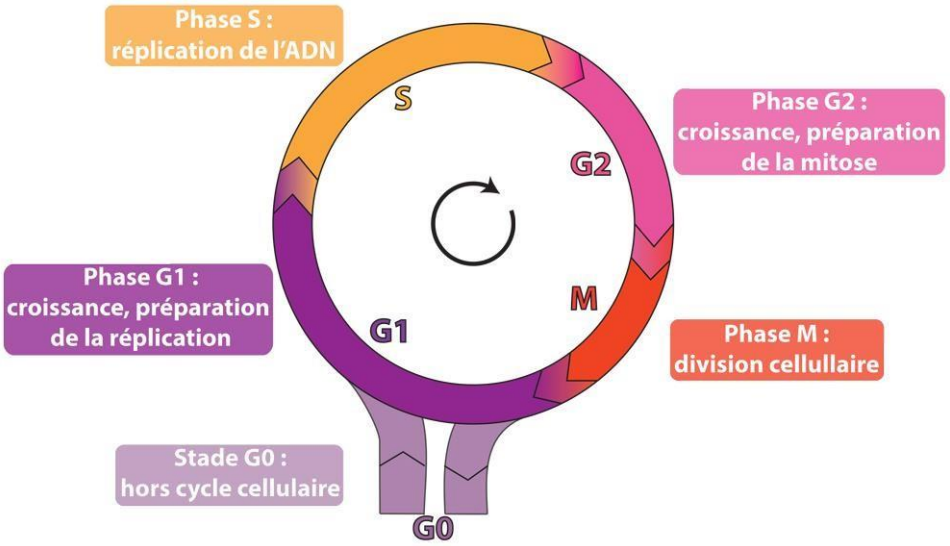


Figure 7 : Cycle cellulaire chez les eucaryotes. **rnbio.upmc.fr**

1.3.1. Le réplicon

Un réplicon est une unité de réplication de l'ADN eucaryote qui contient une origine et un point de terminaison (Remarque : l'ADN procaryote est circulaire et n'a qu'une seule origine de réplication). En fait, l'ADN peut se répliquer à plusieurs endroits en même temps (Figure 8). Les réplicons sont des fragments dont la taille varie de 30 000 à 150 000 bases, avec des nombres allant de 1 à 35 000 chez les eucaryotes. Les eucaryotes synthétisent jusqu'à 50 000 bp/min, et les procaryotes synthétisent encore plus rapidement. L'origine de la réplication n'est pas localisée au hasard sur la molécule d'ADN, mais existe en fait entre de petites répétitions reconnues par les protéines. Il mesure environ 200 paires de bases chez les procaryotes et 2000 pb chez les eucaryotes.

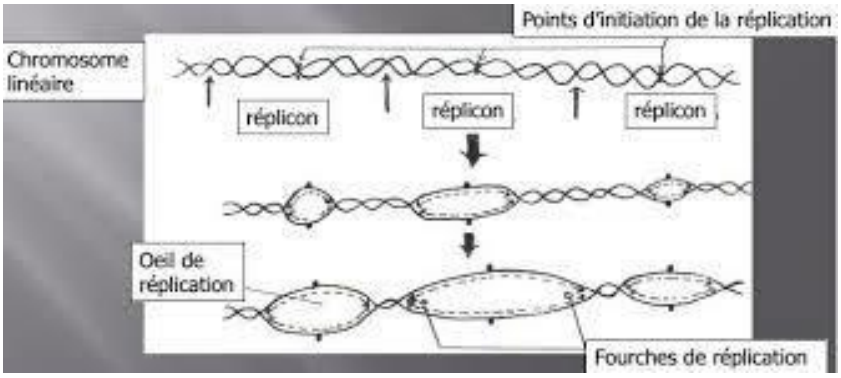


Figure 8 : Schéma d'une progression d'un réplicon

https://docplayer.fr/53226318-La-replication-de-l-adn.html

A chaque origine de réplication se forme un œil de réplication qui ne cesse de s'étendre au niveau de la fourche de réplication. Par conséquent, il existe deux systèmes de réplication allant dans des directions opposées. La réplication est dite bidirectionnelle.

1.3.2. Polymérisation unidirectionnelle et réplication semi-conservative

La polymérisation est unidirectionnelle, elle se réalise dans la direction : 5' vers 3'. On assiste à la formation d'une liaison phosphodiester entre 3'OH du brin en voie d'élongation et 5'phosphate du nucléotide additionné.

La réplication se fait en se référant à un modèle appelé : ADN matriciel qui servira de matrice aux brins néoformés, comme résultat, on peut obtenir par la suite un brin parent et un brin fils, le tout va former la nouvelle molécule d'ADN de la future cellule. Ce genre de réplication s'appelle « semi-conservative » (Figure 9).

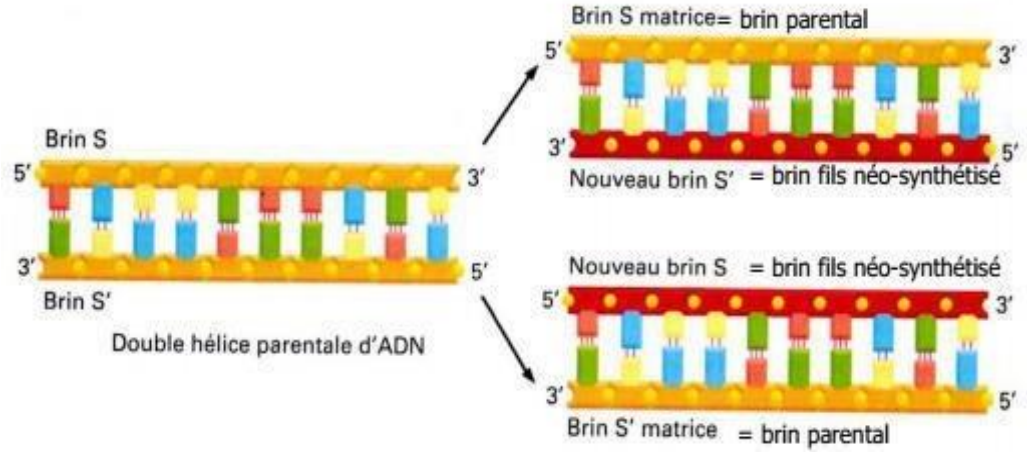


Figure 9 : Schéma du modèle semi-conservatif

elearn.univ-oran1.dz

1.3.3. Les ADN polymérases

Généralités

L'ADN polymérase est l'enzyme responsable de la polymérisation des nucléotides lors de la réplication de l'ADN. Ils sont dépendants de l'ADN, c'est-à-dire qu'ils ont besoin d'une matrice d'ADN pour générer un brin nouvellement synthétisé, pour lequel ils lisent le brin matrice 3 'à 5' pour synthétiser un nouvel ADN dans la direction 5' à 3'.

Activités des ADN polymérases

Pour les procaryotes, on distingue 3 types d'ADNs polymérases : I, II et III (Tableau 1) et cinq types pour les eucaryotes (α, β, δ, ε et γ, Tableau 2).

Tableau 1 : Caractéristiques des ADNs polymérase des procaryotes

	ADN polymérase I	ADN polymérase II	ADN polymérase III
Structure	Monomèrique	> 4 sous unités	> 10 sous unités (core + clamp + protéines associées)
Rôle	Elimine les amorces lors de la réplication + réparation	Réparation de l'ADN	Réplication de l'ADN génomique
Polymérisation 5'→3'	Oui	Oui	Oui (sous-unité α)
Exonucléase 3' →5 '	Oui	Oui	Oui (sous-unité ε)
Exonucléase 5' →3'	Oui	Non	Non
Vitesse de polymérisation	16-20 bases / sec	5-10 bases / sec	250-1000 bases / sec

http://elearning.univ-djelfa.dz/pluginfile.php/25641/mod_resource/content/1/replication%20de%20lADN.pdf

Tableau 2 : Caractéristiques des ADNs polymérase des eucaryotes

	localisation	équivalent procaryote	activité	activité 3'-5' exonucléase	facteurs associés
α = POLA	noyau	ADN Pol I	initiation	-	primase, RP-A
β = POLB	noyau		réparation, finition	-	
γ = POLG	mitochondrie		synthèse, réparation	+	
δ = POLD1	noyau	ADN Pol III	synthèse, finition	+	RF-C, PCNA
ε = POLE	noyau	ADN Pol II	synthèse, réparation	+	

https://slideplayer.fr/slide/3147093/

Les ADN polymérases ont des activités très spécifiques :

- l'activité polymérase 5' à 3' qui est leur activité principale.

- Activité exonucléase correspondant à la dégradation d'une des extrémités de la chaîne

L'ADN nouvellement synthétisé lors de la réplication peut être de 2 types :

De 3' à 5', cela correspond à une dégradation depuis l'extrémité 3'OH. L'activité exonucléase 3' à 5' permet ce que l'on appelle la relecture, qui correspond à la correction des bases mésappariées en cassant les liaisons phosphodiester et en remplaçant les nucléotides mésappariés.

De 5' vers 3', cela correspond à la dégradation depuis l'extrémité 5' phosphate lors de la ligature des fragments d'ADN synthétisés sur le brin retard (voir suite de la leçon).

Conditions d'activités

Pour qu'ils soient fonctionnaires, les ADN polymérases exigent la présence de certain nombre de conditions d'activités :

- Les 4 désoxy-ribo-nucléotides 5' tri-phosphate (dATP, dTTP, dCTP et dGTP).
- Des ions Mg2+ qui travaillent comme stabilisateurs de l'ADN et les protéines.
- Une matrice d'ADN qui sert de modèle.
- Une amorce d'ADN ou d'ARN (=Primer) ayant une extrémité 3'OH libre.

1.3.4. Mécanismes de la réplication des procaryote (exemple : *E-Coli*)

Les deux fourches de réplication doivent migrer dans des sens opposés, la synthèse de l'ADN se fait dans une direction unique 5' vers 3' au même temps le brin matriciel est lu de 3' vers 5'.

1.2.4.1. Différentes molécules mise en jeu

- Les protéines de reconnaissance qui ont pour rôle de reconnaitre les sites d'initiation et de terminaison.
- Les topo-isomérases ou ADN gyrase relâchent les torsion de l'ADN.
- Les hélicases (DNA B) déroulent la double hélice par coupure des liaisons hydrogènes entre les deux brins de l'ADN, en exigeant la présence de l'énergie sous forme d'ATP.
- Les protéines SSB (*Single Stranded Binding Protein*) ont une forte affinité pour l'ADN simple brin qui l'empêche de se ré-enrouler.
- La primase s'agit d'une ARN polymérase ADN dépendante qui forme l'amorce.
- Il y a trois types d'ADN polymérases procaryotes :

  Les ADN polymérases I sont les plus répandues à une fréquence de 400 molécules/cellule. Elles sont dotées d'une activité polymérasique 5' vers 3' ainsi que les activités exo-nucléasique 5' vers 3' et 3' vers 5'. Elles travaillent avec une vitesse de polymérisation faible de l'ordre de 20 nt/s. Elles sont impliquées directement dans la réparation de l'ADN.

  Les **ADN polymérases III** sont des multimères hétérogènes de haut poids moléculaire, elles sont responsables à la polymérisation des fragments d'ADN longs,

avec une vitesse de synthèse rapide de l'ordre de 1000 nts/s. Elles présentent l'activité polymérasique 5' vers 3' et exo-nucléasique de 3' vers 5' mais elles sont dépourvues de l'activité exo-nucléasique de 5' vers 3'.

- Les **ADN ligases** (ou DNA G) catalyse l'élaboration de la liaison phosphodiester, mais il est inapte d'enchainer des nucléotides. Lors de réparation de l'ADN, les nucléotides déjà placés ne sont plus triphosphatés alors que l'ADN ligase nécessite de l'**ATP**.

1.2.4.2. Origines et terminaisons chez E-Coli

L'origine de réplication est sous forme d'une séquence répétée de 13 pb riche en thymine, ainsi qu'une séquence dite « GATC » présente abondamment (10aine de fois).

Le terminateur est une séquence qui fait environ 350 kpb et est formé de 7 séquences de 23pb quasi identiques.

1.2.4.3. Etapes de la réplication procaryote : Elles sont illustrées dans la figure 10

- **Ouverture de la double hélice et formation de la fourche réplicative**

les DNA A (les topo-isomérases) assurent reconnaissance de l'origine de réplication (OriC) pour que l'ouverture de la double hélice soit mise en place sur une longueur de 40 pb. Elles se présentent en avant permettant d'enlever les contraintes essentielles à l'avancée des hélicases (DNA B) qui déroulent en premier lieu la double hélice. Après l'ouverture de l'ADN, l'œil de réplication commence à se former et des deux fourches de réplication apparaissent. A ce moment, les protéines SSB conservent les ADN simples brins pour ne pas se ré-enrouler.

- **Elongation du brin précoce**

Le brin qui sert de matrice au brin précoce (appelé aussi brin continu ou primaire) est lu dans la même direction que l'avancée de la fourche, c à d de 3' à 5'. Au niveau de l'origine de réplication, les ADN polymérases exigent une amorce qui sera synthétisée par les primases. Ce n'est qu'à partir de cette amorce que l'ADN polymérase III peut initier l'élongation du brin précoce.

- **Elongation du brin tardif**

Le brin qui sert de matrice pour le brin tardif (appelé aussi brin discontinu ou secondaire) doit également être lu dans la voie 3' à 5', donc la fourche se déplace dans le sens inverse, l'ADN polymérase III sera également chargé de la polymérisation du brin tardif. De cette

façon, sa synthèse sera fractionnée en fragment de taille relativement constante en suivant toujours le sens d'élongation 5' vers 3'. Ces fragments s'appellent « fragments d'Okasaki ». Ces derniers mesurent chez les eucaryote 100 à 200 pb et 1000 à 2000 pb chez les procaryotes. A chaque fragment, on assiste à l'intervention de la primase qui va synthétiser une amorce d'ARN formée de dizaine de nucléotides selon l'espèce. Après, les amorces vont être dégradées par des des RNases en collaboration avec l'ADN polymérase I. L'établissement des dernières liaisons phosphodiesters entre les différents fragments d'Okasaki sera réalisé par l'ADN ligase.

- **Terminaison**

Le terminateur consiste en un site de fixation de protéines « Tus » responsable à la reconnaissance des régions Ter.

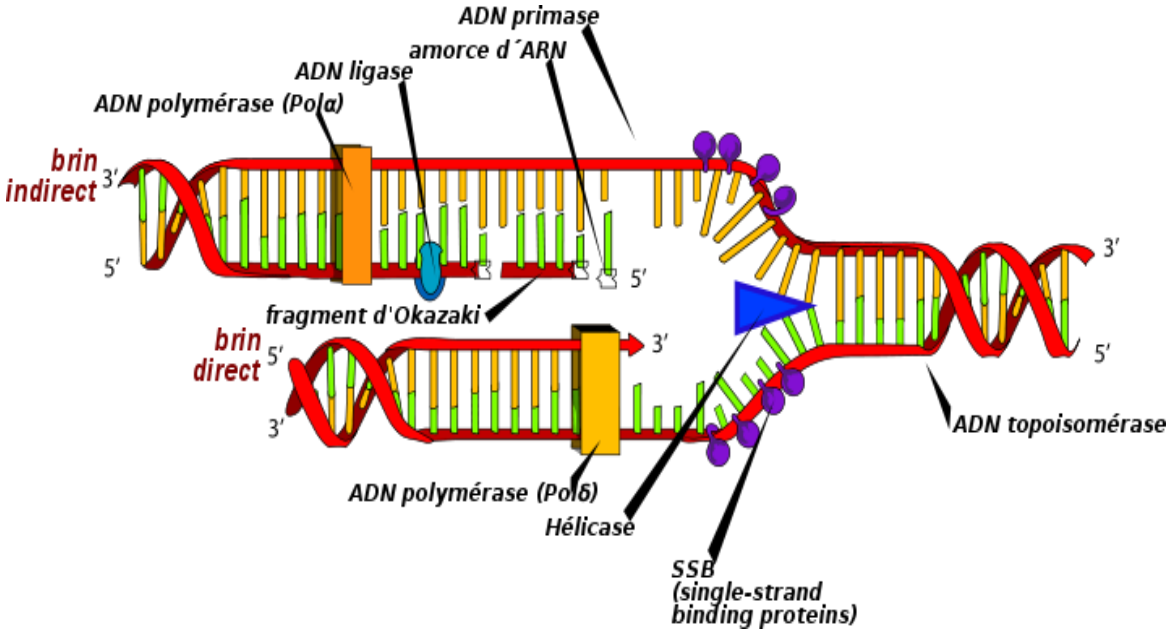


Figure 10 : Etapes de réplication de type semi-conservatif

https://www.cours-pharmacie.com/biologie-moleculaire/replication-de-ladn.html

1.3.5. La réplication eucaryote

Les ADN polymérases eucaryotes

L'ADN polymérase γ est disponible dans les mitochondries mais, elle est codée par un gène intégré dans le génome nucléaire. Elle est intégrée dans la réplication de l'ADN mitochondrial (16000 pb) qui code pour 13 protéines, 2 ARNr et 22 ARNt.

L'ADN polymérase α joue la fonction de primase. Les ADN polymérases δ et ε ont pour rôle de répliquer le brin précoce et des fragments d'Okasaki.

Les télomères

Les chromosomes se condensent à chaque division cellulaire. Leurs extrémités permettent la conservation du matériel génétique. Les télomères dont leur taille et leur nombre de réplication sont très important. En cas de leur absence, la cellule meurt par apoptose. Le télomère est constitué grâce à des télomérases qui sont des ribo-nucléoprotéines pouvant s'adhérer à des séquences répétées spécifiques de l'extrémité du chromosome. Les télomérases servent de matrice pour les ADN polymérases qui vont synthétiser les télomères.

Les télomères maintiennent l'intégrité des informations génétiques, protègent les ADN vis-à-vis des exo-nucléases, évitent les fusions des chromosomes au niveau de leurs parties terminales, jouent un rôle dans l'organisation de la chromatine pendant l'interphase par.

1.3.6. La réplication du matériel génétique des rétrovirus

Les rétrovirus sont des virus à ARN à un seul brin, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou virus du SIDA est un exemple de cette classe (Figure 11).

La réplication des rétrovirus constitue à partir d'un ARN simple brin, un ADN double brin en utilisant par 3 principales enzymes :

- Une ADN polymérase ARN dépendante, qui sert comme une transcriptase inverse responsable de la transcription reverse de l'ARN virale. Elle synthétise dans la direction 5′ vers 3′, et a besoin d'une amorce, une matrice, ainsi que les désoxyribonucléosides triphosphate ; elle est dépourvue d'une activité exo-nucléasique 3' vers 5'.
- Une RNase responsable à la dégradation de l'ARN virale.
- Une ADN polymérase ADN dépendante qui forme l'ADN double brin et qui sera intégré par la suite dans le génome de la cellule receptrice.

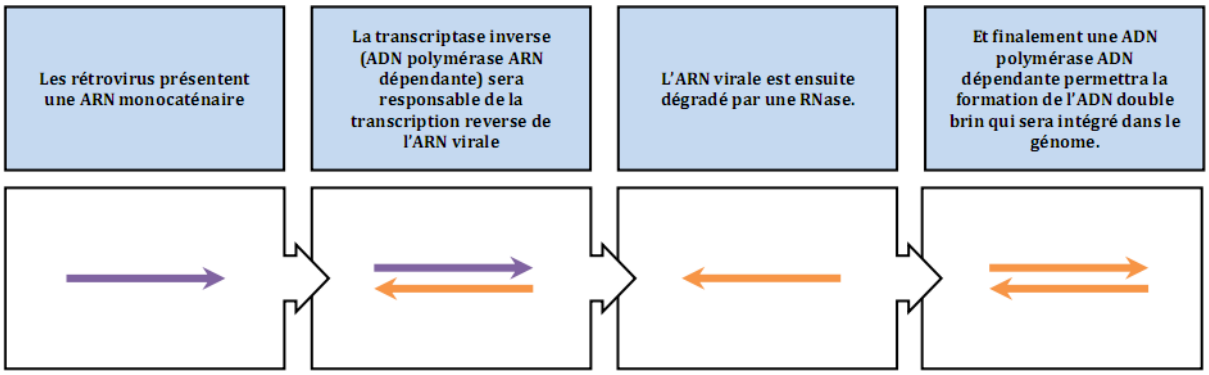


Figure 11 : Réplication du matériel génétique des rétrovirus

https://www.cours-pharmacie.com/biologie-moleculaire/replication-de-ladn.html

1.4. Organisation de l'ADN en chromosomes

Chez les eucaryotes, l'ADN se trouve toujours associé à des protéines responsable à une structure bien particulière, la chromatine, afin d'occuper le minimum d'espace vu sa longueur. L'ADN passe par différents niveaux de compaction. Le chromosome est le dernier niveau de compaction au cours du cycle cellulaire.

1.4.1. Premier niveau d'organisation :

Le nucléosome :

La majorité de l'ADN des cellules eucaryotes est condensée en nucléosomes, ce sont des fibres de 10 nm et de 140 paires de bases d'ADN, représentant le 1er niveau de compaction, l'ADN est enroulé autour d'un octamère protéique formé de 8 protéines basiques : les histones : 2H2A, 2H2B, 2H3 et 2H4 (présentes en deux exemplaires) (Figure 12).

1.4.2. Deuxième niveau d'organisation :

La chromatine est une fibre de 30 nm, c'est l'état naturel de l'ADN, sa structure de base est le nucléosome qui s'enroule autour de lui-même grâce à une protéine histone en forme de bâtonnet l'H1 (H1 : la 5éme histone : stabilise l'enroulement de l'ADN autour du nucléosome) (Figure 12). Entre deux nucléosomes successifs, on trouve une portion d'ADN (linker) de 200pb environ chez les organismes supérieurs. Deux types de chromatines peuvent être distingués : l'euchromatine, qui consiste en ADN actif, de structure décondensée formée de fibres de 10nm de diamètre

L'hétérochromatine est la région d'ADN la plus condensé, qui consiste en ADN inactif contrairement à l'hétérochromatine qui est située en périphérie du noyau et du nucléole.

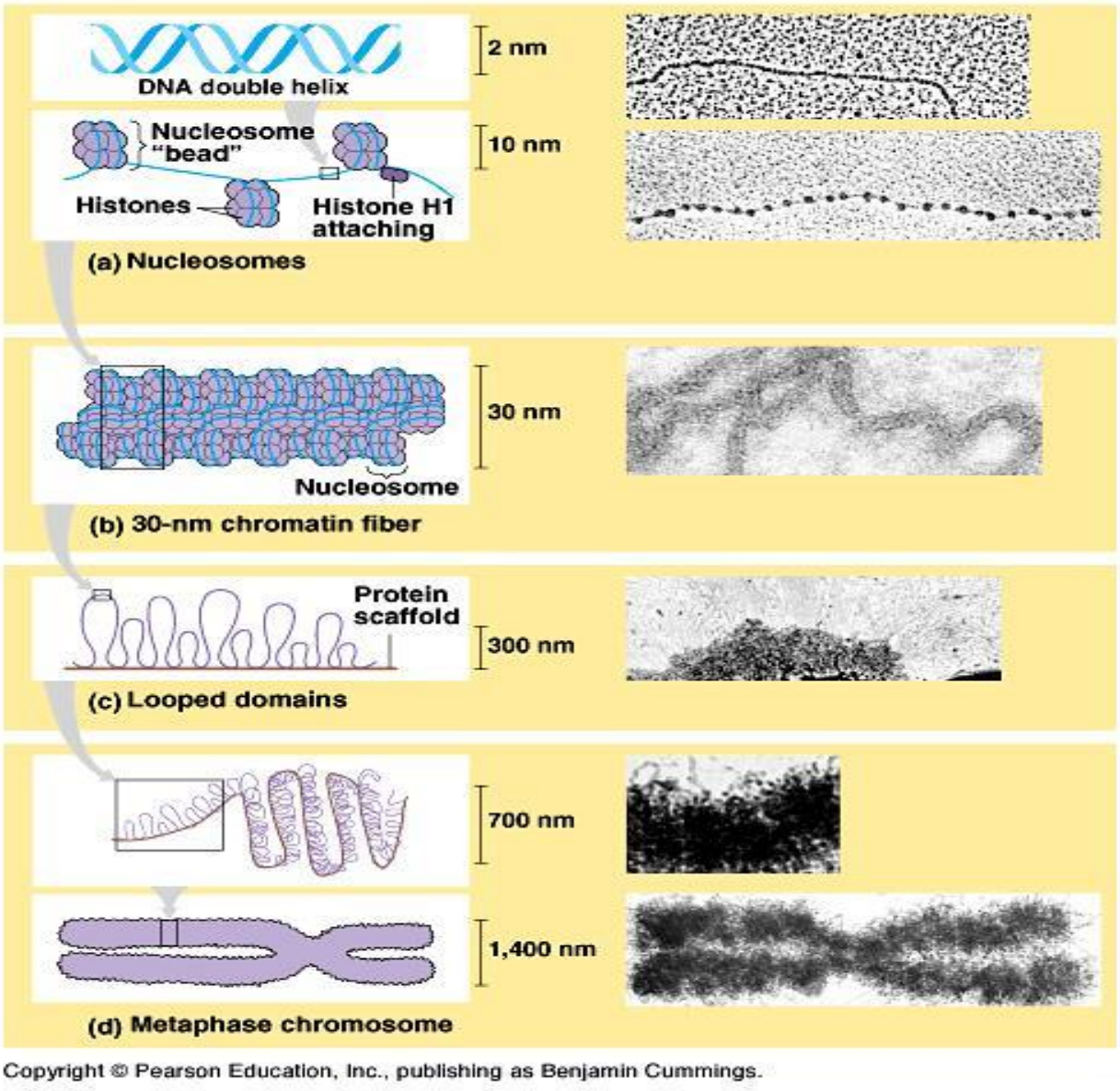


Figure 12 : Différents niveaux de compaction de l'ADN pour s'organiser en chromosomes

http://nfabien-svt.fr/courslycee2019/1ere_spe2019/01theme1a/chap06.htm

1.4.3. Troisième niveau d'organisation :

La chromatide :

Lorsque la fibre de 30 nm se condense donnant naissance à une chromatide chromosomique, a ce moment on est dans la compaction finale. La chromatide s'organise en boucles et hélices autour d'un corps protéique central appelé « Scaffold »

La conséquence génétique de ce processus de compaction d'ADN et de protéines de la chromatine au chromosome, est qu'il facilite le mouvement du matériel génétique au

cours de la division du noyau. Sans cette condensation les chromosomes seraient si mélangés qu'il se produirait de nombreuses anomalies dans la réplication du matériel génétique aux cellules filles pendant la division cellulaire.

1.4.4. Structures chromosomiques spécialisées

Tous les chromosomes d'eucaryotes contiennent 2 zones distinctes, il s'agit de :

- **Les centromères**

Sont les sites où se fixe le fuseau durant la division cellulaire et l'existence de centromères fonctionnels est indispensable à ce processus.

- **Les télomères**

Les télomères ne sont pas uniquement les extrémités des chromosomes et des molécules d'ADN, mais des structures spécialisées qui contiennent de multiples répétitions de séquences simples et courtes d'ADN. Chez l'homme la séquence répétée est 5'TTAGGG3' (250-500 copies).

Des protéines spécifiques fixent la région télomérique et on pense que les structures nucléoprotéiques résultantes évitent la recombinaison entre les extrémités chromosomiques. La longueur des télomères est maintenue constante par une enzyme télomérase, une protéine contenant un ARN complémentaire de l'ADN répété des télomères qui agit comme matrice pour l'élongation du télomère. Les rôles des télomères sont :

- Protection des chromosomes de l'action exonucléases,
- Empêchent la fusion des chromosomes,
- Facilitent la réplication des télomères

1.4.5. Origine de réplication

Chez les procaryotes, les chromosomes consistent en une unique molécule d'ADN, qui est généralement circulaire. Chaque chromosome possède une unique origine de réplication.

Chez les eucaryotes, les chromosomes sont linéaires, différents et qui sont contenus dans le noyau. Chaque chromosome d'une cellule eucaryote dispose de plusieurs origines de réplications.

2. Transmission des caractères génétiques chez les eucaryotes

Plan du cours

2.1. Génétique Mendélienne

2.2. L'hérédité autosomique

2.3. Génétique non Mendélienne

Gregor Johann Mendel (1822-1884), est un botaniste, autrichien qui s'est chargé d'hybrider des petits pois en créant des lois basées principalement sur les statistiques, étudiant principalement la transmission des caractères héréditaires à travers les générations.

Par convention, la génération de départ s'appelle P, les générations suivantes ou les descendants sont représentées par F1, F2, F3…ect.

L'espèce sur laquelle Mendel a conduit tous ses travaux était le pois cultivé ou *Pisum sativum,* ses expériences ont porté sur le croisement entre des lignées parentales qui diffèrent par un seul caractère ou monohybridisme, ou différant par deux caractères ou dihybridisme. Après Mendel, d'autres chercheurs venant expliquer d'autres lois qui n'étaient pas conformes aux lois de Mendel, ce sont les exceptions.

2.1. Génétique Mendélienne :

2.1.1. Définitions :

Locus désigne l'emplacement spécifique d'un gène.

Les allèles désignent tous les variants possibles à un locus donné.

Individu homozygote : un individu diploïde dont les deux allèles d'un même gène sont identiques.

Individu hétérozygote : un individu diploïde dont les deux allèles d'un même gène sont différents.

Génotype qui correspond à une combinaison allélique

Phénotype correspond le ou les caractères que l'on observe suite à l'expression des allèles
Lignée pure : une lignée dont tous les individus sont identiques, croisés entre eux, ils donnentdes individus identiques. Une lignée pure est homozygote pour tous les gènes gouvernant lescaractères que l'on observe.

2.2. L'hérédité autosomique (expérience de Mendel) :

2.2.1. Monohybridisme

Le choix de Mendel était basé sur la disponibilité des variétés de pois, la diversification des caractères qu'elle peut exprimer l'espèce en question en plus, ces caractères sont facilement repérables, on peut citer : la longueur des tiges, la couleur des graines, la forme de la gousse ou la position des fleurs (Tableau 3). D'autre part, les deux voie de pollinisation que ce soit croisée ou par autofécondation naturelle était possible. Enfin, leur cycle de vie

est relativement court avec la présence d'un nombre élevé de descendants.

Tableau 3 : Les croisements effectués par Mendel et leurs résultats F1 respectives

Croisement effectué (P)	Résultat obtenu (F1)
Graines vertes X jaunes	Graines à couleurs jaunes
Graines ridées X lisses	Graines à couleurs lisses
Tiges courtes X longues	Tiges à tailles longues
Fleurs terminales X axiales	Fleurs à tailles axiales
Fleurs blanches X violettes	Fleurs à couleurs violettes
Gousses jaunes X vertes	Gousses à couleurs vertes
Gousses étranglées X gonflées	Gousses à aspect gonflées

https://khaymasvt.ma/genetique_lois_mendel/

Mendel a utilisé des lignées pures pendant deux ans. Il a travaillé sur sept paires de lignées pures, chaque paire se différencie par rapport aux autres par un caractère unique, c'est tout simplement le monohybridisme (Tableau 3). Après avoir croiser deux lignées pures qui ne distinguent que par un seul caractère, comme résultat, l'un des deux caractères va disparaître à la génération suivante, autrement dit la première génération filiale ou F1.

Le caractère qui se présente en F1 est donc dominant alors que celui qui est absent ou masqué est récessif : on est donc à la première loi de Mendel (= Loi d'uniformité) qui annonce que tous les hybrides de première génération venant du croisement de deux lignées pures se ressemblent phénotypiquement et possèdent le caractère de l'un des deux parents.

A titre d'exemple : si des une lignée pure de pois possédant des graines jaunes sont hybridés avec une lignée pure de pois présentant des graines vertes, comme résultats on obtient en F1 que des pois à graine jaune. Comment peut-on expliquer ces résultats ?

Le caractère « graine jaune » est donc dominant et le caractère « graine verte » est donc récessif. On peut interpréter en utilisant des symboles comme suit : l'allèle J est le symbole qui désigne la couleur jaune (dominant) et l'allèle j est le symbole indicateur du vert (récessif).

En croisant ensuite les hybrides de première génération (F1) entre eux, on aboutit alors

auxrésultats suivants (Tableau 4).

Tableau 4 : Les croisements effectués par Mendel et leurs résultats F2 respectives

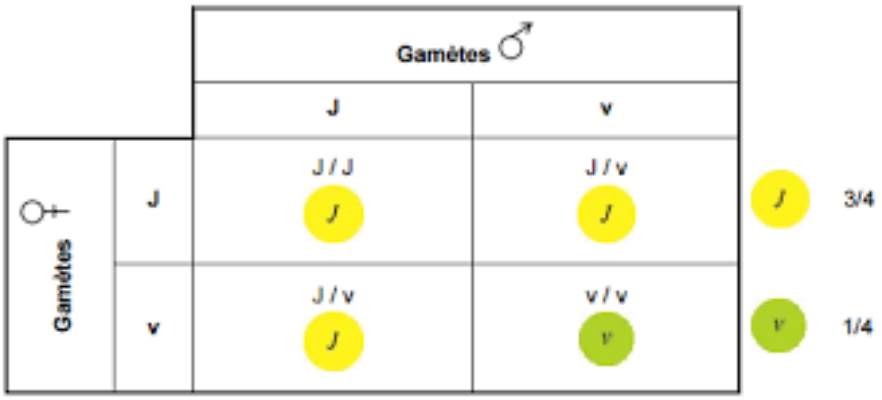
Génération parentale (P)	Hybrides de F1	Hybrides de F2
Graines vertes X jaunes	100% jaunes	2 001 vertes ; 6 022 jaunes
Graines ridées X lisses	100% lisses	1 850 ridées ; 5 474 lisses
Tiges courtes X longues	100% longues	277 courtes ; 787 longues
Fleurs terminales X axiales	100% axiales	207 terminales ; 651 axiales
Fleurs blanches X violettes	100% violettes	224 blanches ; 705 violettes
Cosses jaunes X vertes	100% vertes	152 jaunes ; 428 vertes
Cosses étranglées X gonflées	100% gonflées	299 étranglées ; 882 gonflées

https://khaymasvt.ma/genetique_lois_mendel/

A la deuxième génération, on assiste à l'apparition des deux caractères parentaux mais dans un rapport 3/1 c à d, 75% des hybrides apparus en deuxième génération exhibant le caractère dominant et 25% uniquement présentant le caractère récessif.

C'est en effet la deuxième loi de Mendel (= Loi de ségrégation) qui annonce que tous les individus de deuxième génération venant du croisement de deux hétérozygotes pour un même couple d'allèles (caractère) ne se ressemblent pas et possèdent l'un ou l'autre des caractères de la génération de départ (parentale).

Un carré de croisement ou échiquier de Punnett peut expliquer ces résultats. Il s'agit d'un tableau à double entrée (verticale et horizontale) où sont figurés les différents types de gamètes formant les parents. La réunion arbitraire des gamètes mâle et femelle dans chaque case permet d'obtenir le résultat de la fécondation, représentant ainsi les différents génotypes.



D'après le tableau, on obtient les rapports suivants : 1/4 de JJ, 1/2 de Jv et 1/4 de vv, soit 3/4 d'individus présentant le phénotype « graine jaune » et 1/4 présentant le phénotype « graine verte ».

2.2.2. Dihybridisme

On parle du dihybridisme, lorsque les lignés utilisées comme parents diffèrent par deux caractères distincts, reprenons les expériences de Mendel effectuées mais cette fois-ci à partir de pois à graines jaunes et ridées et de pois à graines vertes et lisses.

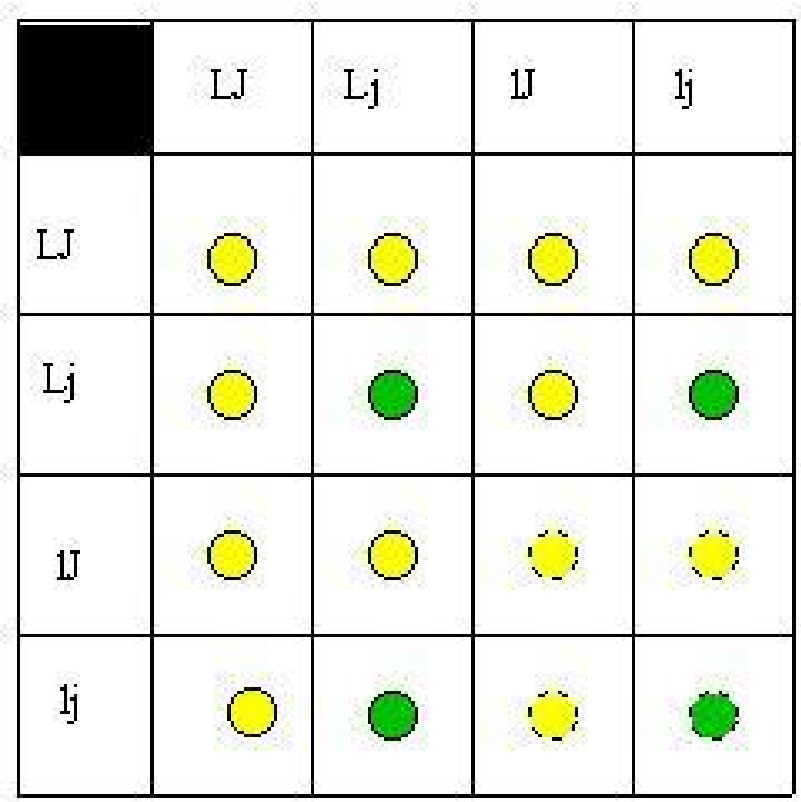
Comme le cas du monohibridisme, les lignées pures sont homozygotes et lorsque on fait des croisements entre des lignées pures de pois à graines jaunes et ridées nous donne que des pois à graines jaunes et lisses, les caractère de l'autre partent qui est « graines vertes et ridées » n'apparaissent pas. Donc, en F1 tous les pois de F1 montrant le même phénotype qui est graines jaunes et lisses. On peut donc en conclure une nouvelle fois que les caractères « graine jaune » et « graine lisse » sont dominants alorsque les caractères « graine verte » et « graine ridée » sont récessifs. Ce qui en termes de génotype et de phénotype peut s'énoncer de la manière suivante en utilisant l'allèle J pour « jaune dominant ».

L'allèle L pour « lisse dominant », l'allèle j pour « vert récessif » et l'allèle l pour « ridé récessif ».

Génotype (J/J ; L/L) x (j/j ; l/l) → Génotype J/j ; L/l
Phénotype (J ; L) x (j ; l) → Phénotype J ; L

Quand Mendel a fait des croisements entre les individus de l'hybride obtenus en F1, il a pu observer que les caractères parentaux réapparaissent en F2 avec deux autres nouveaux caractères en montrant les rapports de : 9/16 des pois à graines jaunes et lisses (J ; L), 3/16 à graines jaunes et ridées (J ; l), 3/16 à graines vertes et lisses (j ; L) et 1/16 à graines vertes

et ridées (j ; l), les différentes combinaisons sont illustrées au tableau suivant :



https://fr.wikipedia.org/wiki/Lois_de_Mendel

Il y a donc vérification des deux lois de Mendel celles de l'uniformité et de la ségrégation : Les hybrides de première génération sont tous semblables mais pas la cas chez la génération de deuxième génération.

2.2. Génétique non Mendélienne :

2.2.1. Les rétrocroisements :

On appelle rétrocroisement ou croisement de retour (**back-cross**) un croisement entre un individu de la F1 et l'un ou l'autre des parents. Ils permettent de déceler les allèles récessifs.

On appelle test-cross un croisement entre un individu issu d'un croisement entre deux lignéespures et individu de la lignée pure récessive. Pour un caractère gouverné par deux allèles (L,l), si l'on croise l'hétérozygote récessif (ll), on obtient :

	Gamètes de l'hétérozygote	
Gamètes de l'homozygote	L	i
i	Li	ii
	(L)	(i)

A l'issue de croisement, on obtient 50% de pois lisses et 50% de pois ridés.Le rapport des phénotypes est de 1 : 1

Pour deux caractères gouvernés par deux allèles (L,l ;Jj), si l'on croise l'hétérozygote récessif (lljj),on obtient :

	Gamètes de l'hétérozygote			
Gamètes de l'homozygote	LJ	Lj	lJ	li
lj	LlJj	LljJj	llJj	lljj
	(LJ)	(LJ)	(lJ)	(lj)

A l'issue de croisement, on obtient 25% de chacun des 4 phénotypes possibles.Le rapport des phénotypes est de 1 : 1 : 1 : 1.

Les croisements avec un homozygote pour tous les caractères étudiés permettant à l'expérimentation de déterminer le génotype de l'individu testé et de révéler les allèles récessifs dont il est porteur.

2.2.2. Codominance et dominance incomplète :

- Dominance intermédiaire :

Ce genre de dominance correspond à l'apparition d'un phénotype intermédiaire à l'état hétérozygote, il s'agit d'un caractère qui se situe entre deux homozygotes (Ex: la belle de

nuit).

Exemple d'application :

Parents [Rouges] X [Blanches]

Génotype RR BB

Gamètes R B

F1 : 100% [Roses]

Génotype RB X RB

Parent F1 X F1

Génotype RB X RB

Gamètes R ou B R ou B

F2

	R	B
R	RR Rouge	RB Rose
B	RB Rose	BB Blanche

- Codominance et polyallélisme

On parle de codominance lorsque les deux phénotypes sont exprimés, (ex : groupes sanguins), on les symbolise avec 2 majuscules.

Quand un gène montre plus de deux allèles pour un même locus, on parle ici du polyallélisme. Les groupes sanguins sont définis comme exemple pour définir le polyallélisme, il y a la présence d'antigènes A et B spécifiques à la surface des hématies. Le gène situant au niveau du locus I du chromosome 22 est responsable à la production des antigènes. De ce fait, l'individu de génotype IA/IA qui est un homozygote va donc synthétiser des antigènes A. L'individu IB/IB va élaborer des antigènes B.

IA/IB qui est un hétérozygote génère une nouvelle information totalement aux génotypes précédents et qui correspond à deux allèles différents pour un même locus, le phénotype de cet individu est [AB]. Il existe un autre allèle doté d'une fonction perdue et qui ne spécifie aucune enzyme capable de d'élaborer un antigène, celui de « i », dans ce cas, il doit exprimer à l'état homozygote récessif « ii » présentant groupe 0. « i » est récessif par rapport IA et IB, ces derniers sont codominants, les deux allèles sont exprimées d'une façon autonome différemment aux caractères dominants ou intermédiaires. Les situations possibles dans le cas de cet exemple sont :

- $I^A I^A$; I^A I ------ [A]
- $I^B I^B$; I^B i------- [B]
- $I^A I^B$---------- [AB]
- i i---------- [O]

2.2.3. Cas d'allèles létaux

Il existe des allèles affectant la viabilité des individus qui les portent. Ainsi, certains allèles à l'état homozygotes, qu'ils soient récessifs, dominants ou codominants provoquent la mort de l'individu. C'est le cas par exemple de l'anémie falciforme qui résulte d'une anomalie de la chaine β de l'hémoglobine (H^S). Les homozygotes H^SH^S décèdent rapidement alors que les hétérozygotes portant un allèle normal (H^N) et un allèle muté (H^S) sont viables.

Le croisement entre hétérozygotes donne le tableau de croisement des gamètes suivant :

	Gamètes de l'hétérozygote	
Gamètes de l'hétérozygote	H^S	H^N
H^S	H^S H^S	H^N H^S
	(Létal)	(N)
H^N	H^N H^S	H^N H^N
	(N)	(N)

Dans cet exemple, chez les individus viables, il n'y a qu'un seul phénotype (N) et la proportion des génotypes 2 (H^N H^S) : 1(H^N H^N).

2.2.4. Hérédité liée au sexe :

Chez de nombreux êtres vivants, il existe en plus des autosomes (22 chez l'être humain), une paire de chromosomes particuliers qui se présentent différemment (structure et fonction) chez le mâle et la femelle. C'est les chromosomes sexuels, les hétérosomes ou les gonosomes.

Un sexe est dit homogamétique lorsque la paire des chromosomes sexuels est constitué de deux chromosomes identiques.

Exemple : XX chez l'l'être humain (sexe féminin)

Parallèlement, Un sexe est dit hétérogamétique lorsque la paire des chromosomes sexuels est constitué de deux chromosomes différents.

Exemple : XY chez l'l'être humain (sexe masculin)

Systèmes de chromosomes sexuels :

Il existe plusieurs systèmes de chromosomes sexuels, on cite :

- **Le système XX-XO**

Les femelles possèdent une paire de chromosomes X, tandis que les mâlesn'ont qu'un seul chromosome X.

Exemple : plusieurs espèces d'insectes, les sauterelles.

- **Le système XX-XY**

Les femelles possèdent une paire de chromosomes X, tandis que les mâlespossèdent un chromosome X et un chromosome Y.

Exemple : les mammifères et la drosophile.

- **Le système ZZ-ZW**

Les femelles sont hétérogamétiques ZW, et les mâles sont homogamétiques ZZ.

Exemple : les serpents, papillons et oiseaux.

Les chromosomes X et Y renferment un petit segment homologue ; c'est au niveau de cette région que se déroule l'appariement et ce au cours de la méiose apparue chez le sexe hétérogamétique. Le reste des régions et qui représente la majorité est hétérologue autrement dit la région différentielle où les gènes situant dans X ne trouve pas ses homologies dans le Y et réciproquement. Dans la région différentielle, les gènes ne peuvent jamais être homozygote mais seulement hémizygote (Figure 13). Le type d'hérédité qui s'intéresse à l'étude des gènes portés par les chromosomes sexuels s'appelle "hérédité liée au sexe" qui se traduit par une répartition différente des caractères en fonction du sexe de la descendance.

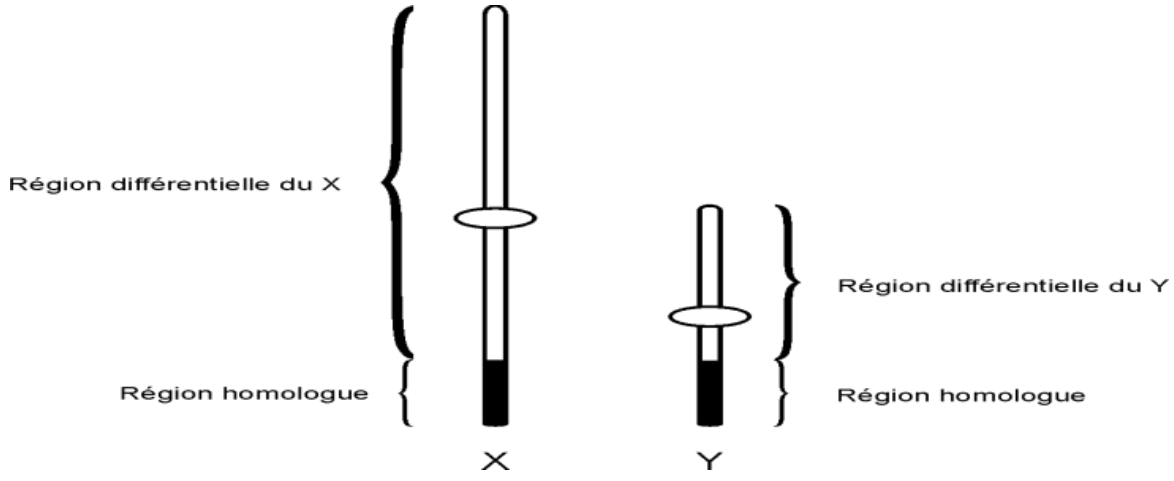


Figure 13 : Les régions homologues et hétérologues du chromosome X et Y

http://www.aem2.org/wp-content/uploads/2011/05/GENETIQUE-01.10-10h.12h-CR.pdf

Dans une hérédité liée au sexe, les croisements réciproques entre mâles et femelles de lignées pures ne donnent pas les mêmes résultats.

Exemple : Dans une première expérience, on croise deux lignées pures de drosophiles différant par la couleur des yeux, des femelles à yeux rouges et des mâles à yeux blancs. En F1, 100% des drosophiles possèdent des yeux rouges.

A partir des données de l'exercice, l'allèle rouge est dominant et l'allèle blanc est récessif, le caractère « couleur des yeux » se distribuent selon les lois de Mendel.

Dans une autre expérience on croise des femelles à yeux blancs avec des mâles à yeux rouges, on obtient en F1 50% de drosophiles mâles possédant des yeux blancs et 50% de drosophiles femelles à yeux rouges. Les hybrides de première génération ne sont pas semblables nécessitant un autre mécanisme pour l'expliquer.

Ça serait facile de comprendre les résultats lorsqu'on sait que les caractères « œil blanc » et « œil rouge » sont portés par des gènes positionnés dans la région différentielle du chromosome X.

En croisant une femelle à yeux rouge pure (X^RX^R) et un mâle à yeux blanc (X^bY), tous leurs descendants seront de phénotype « œil rouge » puisque l'allèle rouge est dominant sur l'allèle blanc : les femelles seront hétérozygotes X^RX^b et les mâles X^RY.

		♂ **Gamètes**	
		X^b	**Y**
Gamètes ♀	**X^R**	X^R / X^b ♀ *œil rouge*	X^R / Y ♂ *œilrouge*
	X^R	X^R / X^b ♀ *œil rouge*	X^R / Y ♂ *œilrouge*

En croisant une femelle à yeux blanc X^bX^b avec un mâle à yeux rouge X^R/Y, on obtiendra obligatoirement 50% de femelles à yeux rouge X^RX^b et 50% de mâles à yeux blanc X^bY puisque le chromosome Y n'intervient pas dans la couleur de l'œil.

		♂ **Gamètes**	
		X^R	**Y**
	X b	X^R / X^b ♀ *œil rouge*	X^b / Y ♂ *œilblanc*
	X b	X^R / X^b ♀ *œil rouge*	X^b / Y ♂ *œilblanc*

3. Génétique des haploïdes

Plan du cours

3.1. Cycle vitale de *Neurospora crassa*.

3.2. Ségrégation d'un couple d'allèles chez *Neurospora crassa*.

3.3. Cas des gènes liés

3.4. Cas des gènes indépendants

Cette partie est réservée à l'analyse génétique chez les haplobiontiques où la phase diploïde est réduite. Les caractères génétiques de ce genre d'organisme s'expriment directement sans qu'il y ait de dominance ou de récessivité car un seul allèle qui se présente chez les haploïdes. Nous avons choisi comme espèce d'étude *Neurospora crassa* qui est un champignon ascomycète afin d'examiner la transmission des caractères héréditaires.

3.1. Cycle vitale de Neurospora crassa.

Neurospora crassa appartenant aux champignons hétérothaliques auto-imcompatibles ; elle est formée par deux sortes de thalles déterminés par un couple d'allèles désignés A et a. Ce sont des thalles chacun est bisexué, ils sont monoïque (ils portent des organes femelles nommés ascogones et des organes mâles appelés conidies), ces talles ne peuvent pas assurer l'autofécondation. Les thalles sont constitués de cellules multi-nucléées tous sont haploïdes (Figure 14).

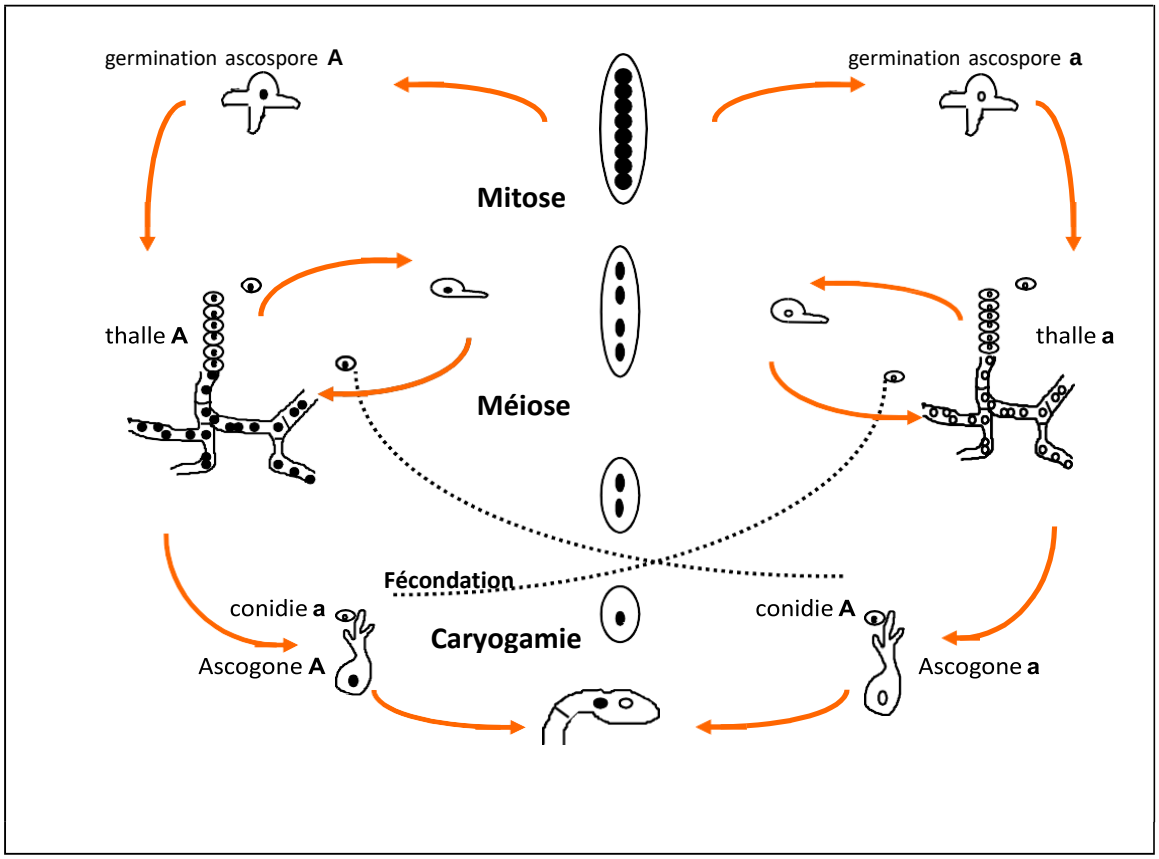


Figure 14. Cycle de vie de *Neurospora crassa*.
http://www.perrin33.com/microbiologie/lereste/cyclesbiologiques_3.php

3.2. Ségrégation d'un couple d'allèles chez *Neurospora crassa*.

Pour un couple d'allèle, après la fécondation il se forme un organisme zygotique diploïde (2n

chr) qui au cours d'un croisement monohybride, les allèles se séparent durant la première division méiotique et plus précisément pendant la séparation des chromosomes homologues. L'examen de la ségrégation chez le cas du gène responsable du signe du thalle chez *Neurospara* va montrer clairement comment les allèles se ségrégent lors de la méiose.

Deux allèles se présentent chez ce gène :

- Un allèle **(A)** offre au thalle le signe **(A)**
- Un allèle **(a)** offre au thalle le signe **(a)**

On croise un thalle de signe A avec un autre de signe a, la descendance seront l'objet d'un examen (Figure 15)

Après la méiose des cellules fécondées, on obtient directement la descendance c'est à dire les gamètes. L'observation phénotypique du talle détermine directement le génotype car les thalles qui proviennent des ascospores sont haploïdes ce qui élimine toute interaction de dominance et récessivité.

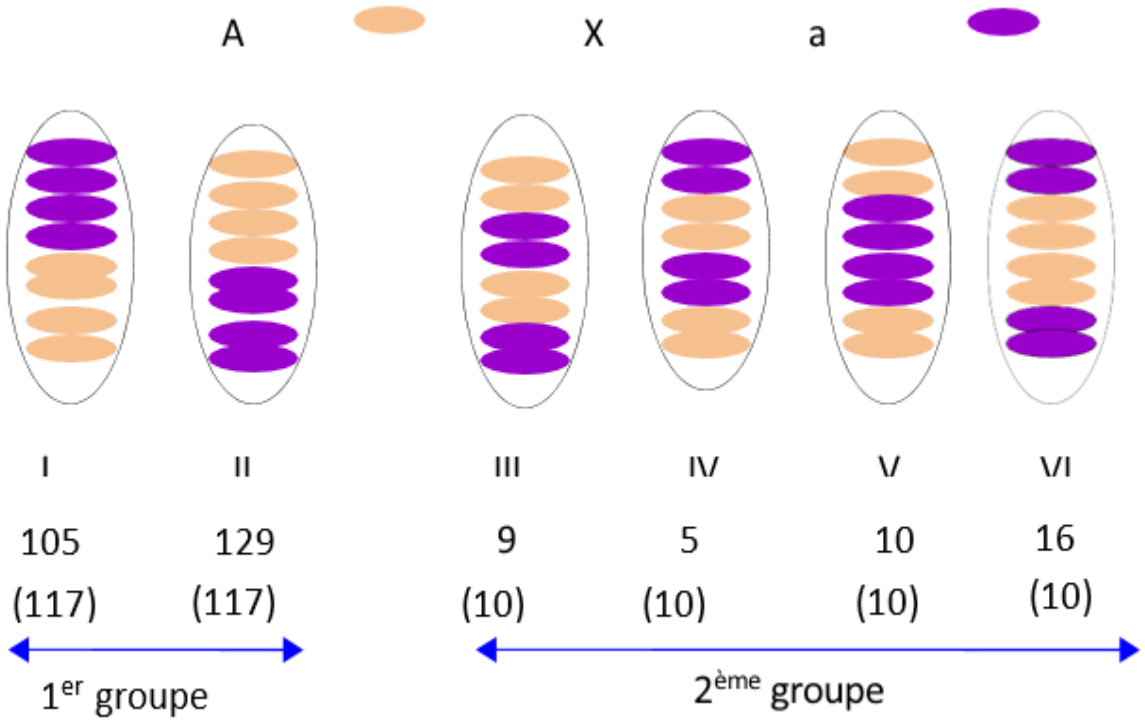


Figure 15. Les différents types d'asques obtenus après un croisement monohybride chez ***Neurospora crassa*** (en prenant en considération l'ordre des spores dans l'asque).

http://www.fsm.rnu.tn/useruploads/cours/ulpcsm/biologie/analgen/sexercer/7_applications/exercice3/projet/cours/cours1_1.htm

Dans les deux types I et II du groupe 1 (Figure 15), les asques du *Neurospora crassa* sont ordonnées, ainsi, les deux divisions équationnelles continuent sur le même ordre que la première division réductionnelle de la sorte qu'on peut distinguer les ascospores des deux signes A et a.

Si on ne prend pas en considération l'ordre des ascospores au sein des asques, on ne cite qu'un seul type d'asque contenant une moitié des spores de signe « A » et l'autre moitié de signe « a ». Dans le cas inverse, on peut citer jusqu'à six types d'asques dont l'ordre des ascospores est différent.

D'après la fréquence d'apparition des différents types d'asques, on peut citer deux groupes d'asques :

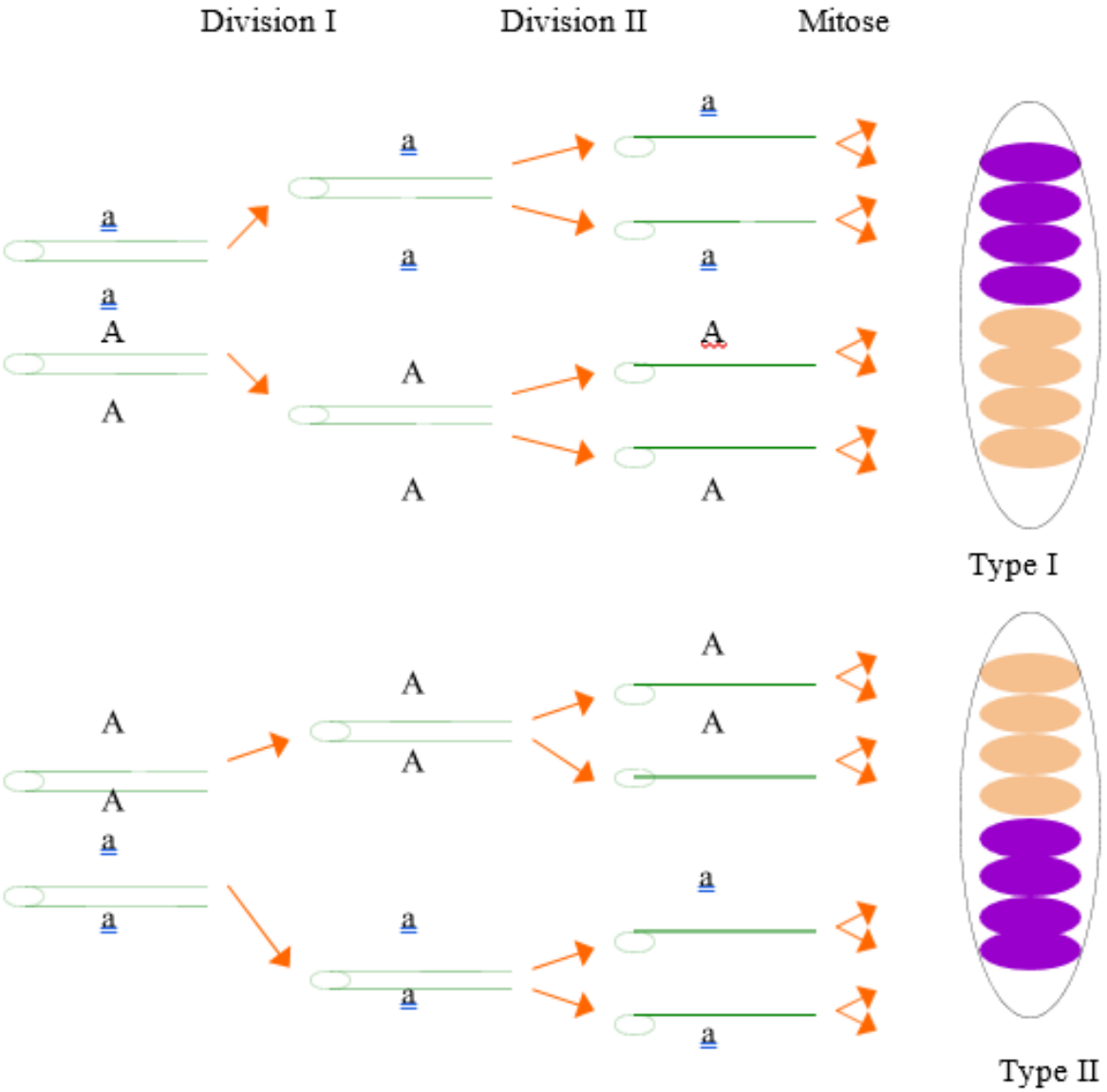
***** 1er groupe : représente les asques dont la fréquence est élevée à savoir le type I et II

***** 2ème groupe : montre les asques dont la fréquence est faible tels que les types III, IV, V et VI

Au sein des groupes que ce soit 1 ou 2 les fréquences sont statistiquement comparables. On appelle les asques du premier groupe « les asques préréduits » où l'allèle « A » est séparé de celui de « a » dès la première division de la méiose. Cependant, les asques du deuxième groupe s'appellent « asques postréduits » où les allèles « A » et « a » ne se séparent qu'à partir de la deuxième division méiotique.

La postréduction se déroule en cas où il y a du crossing-over qu'il se fait entre le centromère du chromosome et le locus du gène responsable au signe « A » et « a » (figure 16).

PREREDUCTION



POSTREDUCTION

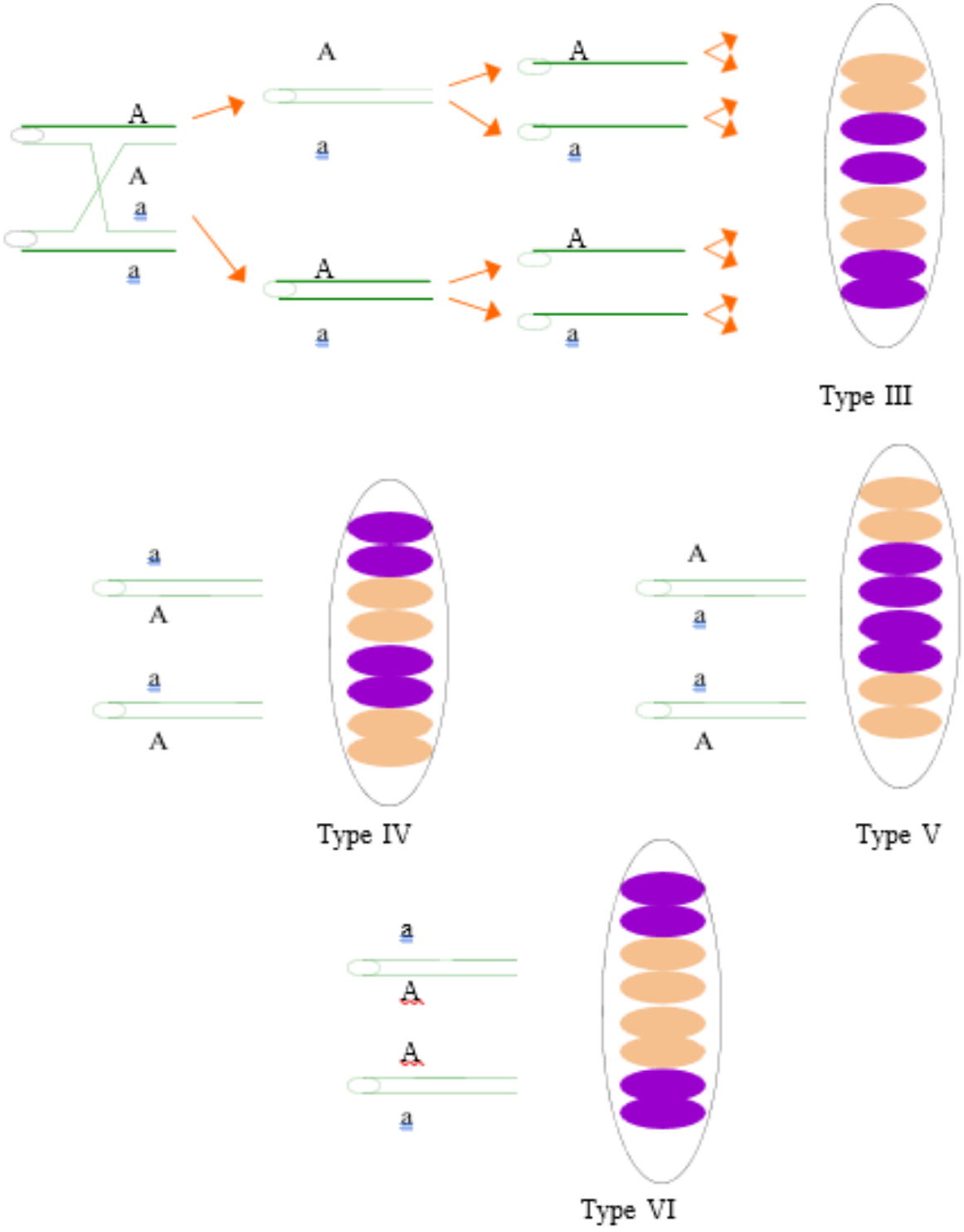


Figure 16. Résultats de la préréduction et de postréduction chez *Neurospora crassa*

http://bchgene.c.b.f.unblog.fr/files/2014/04/cm-haploides.pdf

Les asques préréduits se génèrent en absence du crossing-over dans la région qui se situe entre le centromère et locus du gène. A cause de l'absence du phénomène du crossing over les fréquences de préréduction sont en générale beaucoup plus élevées que celles de postréduction.

L'analyse des fréquences pour d'autres coules d'allèles est donnée dans le tableau 5.

Tableau 5. Ségrégation allélique monohybride chez *Neurospora crassa*.

Caractère	Nombre d'asques préréduits (I et II)	Nombre d'asques postréduits (III, IV,V et VI)	Pourcentages des asques de postréduction
Scumbo	63	0	0
Prototrophie pour la leucine	98	7	7,1
Signe du thale	351	61	14,8
Prototrophie pour l'isoleucine et la valine	33	11	25
Prototrophie pour lacholine	30	28	48,2
Prototrophie pour l'acide paraaminobenzoïque	25	35	58,3

Tous les couples d'allèles sont portés par les six types d'asques répartis en deux préréduits et quatre postréduits, à l'exception du gène Scumbo qui est porté uniquement par les asques préréduits. Les asques préréduits sont toujours plus fréquents que les asques postréduits sauf chez le cas pour le gène de la prototrophie pour l'acide paraaminobenzoïque où la fréquence des asques postréduits est supérieure à celle des asques préréduits. Le pourcentage de postréduction diffère d'un couple d'allèle à celui d'un autre de 0 à plus de 50 % dans certains cas. Ceci est dépendant de la distance qui sépare le locus au centromère du chromosome. En effet, plus cette distance est large plus la fréquence de postréduction est élevée. En ce qui concerne le gène Scumbo, la fréquence des asques postréduits est zéro car, la distance entre ce dit gène et le centromère est très faible ne laisse aucune chance d'avoir crossing-over.

La fréquence de postréduction est utile pour mesurer la distance entre un gène et son centromère.

L'examen des asques postréduits révèle que la moitié des spores ont des chromatides recombinées et que l'autre moitié possède des chromatides non recombinées ou sauvage. Cependant, dans les asques préréduits toutes les spores sont sauvages. La distance entre le gène et son centromère se calcule comme suit :

d (gène, centromère) = pourcentage de recombinaison

$$= \frac{\text{Nombre de spores recombinées}}{\text{Nombre totale des spores}} \times 100$$

$$= \frac{1/2\,(III + IV + V + VI)}{100I + II + III + IV + V + VI} \times$$

Calculons maintenant la distance entre le gène déterminant le signe du thalle et son centromère (Figure 15) :

$$\text{d (gène, centromère)} = \frac{1/2\,(9 + 5 + 10 + 16)}{105 + 129 + 9 + 5 + 10 + 16} \times 100 = 7{,}3\% = 7{,}3\ \text{cM}\ (1\% = 1\text{cM})$$

3.3. Cas des gènes liés

3.3.1. Croisement dihybride (a Met-) x (A Met+).

Ici nous étudierons la transmission de 2 gènes dépendants chez ***Neurospora crassa*** :

- Le premier gène responsable au signe du thalle (A, a).

- Le deuxième gène intervenant dans la biosynthèse de la méthionine. Ce gène contient deux versions alléliques, l'allèle sauvage responsable à la prototrophie pour la méthionine (Met+), il rend la souche capable de synthétiser la méthionine, par conséquent elle peut se développer dans un milieu de culture pauvre en méthionine. L'allèle mutant responsable à l'auxotrophie pour la méthionine (Met-), il rend la souche incapable de synthétiser la méthionine donc il devient un besoin qu'il faut ajouter pour assurer le développement de la souche fongique. Si on croise une souche de signe (a) et auxotrophe pour la méthionine (Met-) avec une autre de signe (A) et prototrophe pour la méthionine (Met+). Après l'analyse de la descendance (les ascospores), on compte 36 types d'asques différents si on prend en considération l'ordre des spores dans les asques, et seulement 3 types d'asques si l'ordre des spores n'est pas pris en considération (figure 17) :

- Dans le premier type d'asques (ditype parentale : TIIP), nous avons uniquement des spores avec les combinaisons alléliques parentales (a. Met- ou A Met+)

- Dans le deuxième type d'asque (ditype recombinant : TIIR), nous avons deux types de spores

recombinées c à d non parentales (a Met+ ou A Met-).

- Dans le troisième type d'asque (tetratype : TIV), nous avons les deux types de spores parentales et recombinées.

P1	(a Met-) X (A Met+)		
Descendance	**TIIP**	**TIV**	**TII R**
	2.a Met- 2.a Met- 2.A Met+ 2.A Met+	2.a Met- 2.a Met+ 2.A Met+ 2.A Met-	2.a Met+ 2.a Met+ 2.A Met- 2.A Met-
Nombre d'asques	**140**	**68**	**4**
Fréquences	**0,66**	**0,32**	**0,02**

Figure 17. Les différents types d'asques obtenus après un croisement dihybride

Les trois types d'asques (TIIP, TIIR et TIV) présentent différentes fréquences. Ainsi, les asques de type TIIP sont les plus fréquents avec une valeur de 0,66 alors que les asques de types TIIR sont les moins fréquents avec une valeur de 0,02. Les asques de type TIV possèdent une fréquence intermédiaire avec une valeur de 0,32.

Interprétation des résultats du croisement dihybride.

Les spores parentales (DIIP) dérivent de méioses sans crossing-over. Alors que les spores recombinées (DIIR) sont issues de méioses avec des crossing-over réalisés entre les deux gènes à travers toutes les chromatides non sœurs.

Pour les tetratypes (TIV), la moitié des spores sont parentales et les autres spores sont recombinées. Donc le crossing-over a été lieu entre les deux chromatides médianes non sœurs offrant des spores recombinées, cependant les deux autres chromatides non sœurs offrant des spores parentales (Figure 18).

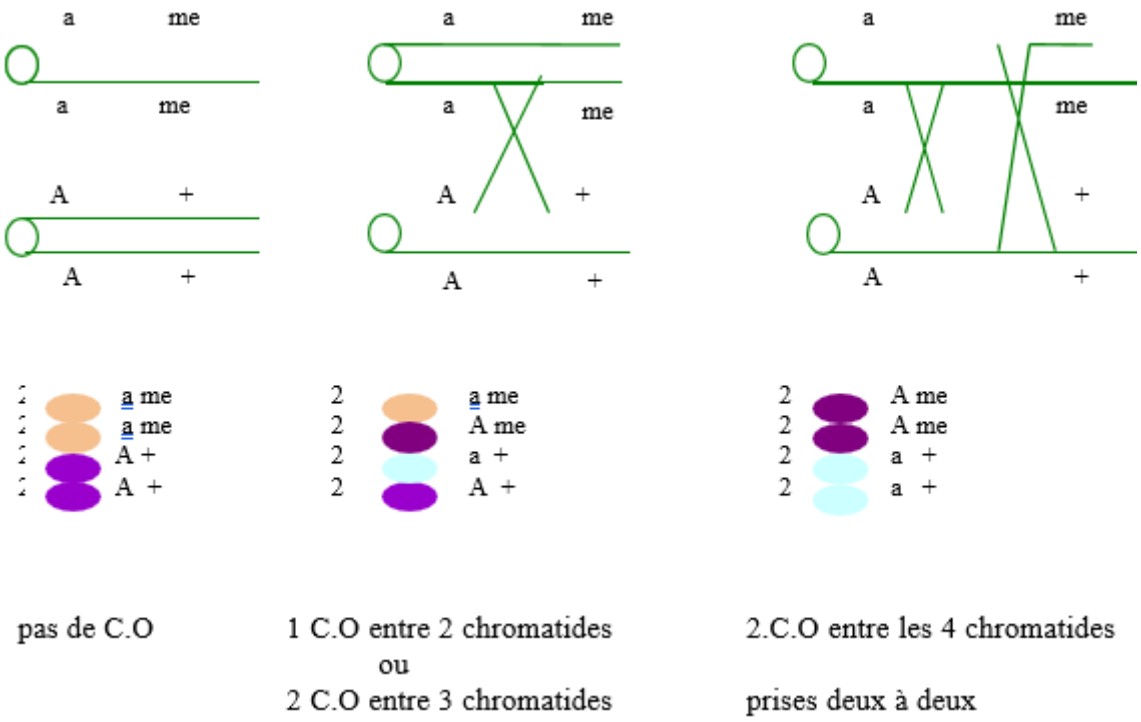


Figure 18. Les types d'asques TIIP, TIV et TIIR obtenus lors d'un croisement dihybride

3.4. Cas des gènes non liés ou indépendants

3.4.1. Croisement dihybride (Try- a) X (Try+ A).

Cette exemple va montrer la transmission de deux gènes indépendants c'est-à-dire ils sont portés par deux chromosomes différents.

On fait un croisement entre deux souches différentes de ***Neurospora crassa*** différant par deux gènes :

- Le 1er gène est responsable à la détermination du signe du thalle

- Le 2ème gène est responsable à la détermination de la capacité à synthétiser le tryptophane.

Une première souche portant le signe "a" et auxotrophe pour le tryptophane (Try-) avec une deuxième souche possédant le signe "A" et prototrophe pour le tryptophane (Try+) (figure 19).

P1	a Try- X A Try+		
Descendance	TIIP	TIV	TIIR
	2. a Try-	2. a Try-	2. A Try-
	2. a Try-	2. A Try-	2. A Try-
	2. A Try+	2. A Try+	2 a Try+
	2. A Try+	2. a Try+	2. a Try+
Nombre d'asques	81	135	87
Fréquences	0,26	0,44	0,29

Figure 19. Résultat d'un croisement dihybride chez *Neurospora crassa*.

Si on prend en considération l'ordre des spores dans les asques, on obtient essentiellement trois types d'asques :

- Des asques ditype parentales (TIIP)
- Des asques ditype recombinants (TIIR)
- Des asques tétratype (TIV).

Les résultats obtenus dans le cas des gènes indépendant sont semblables par rapport à ceux obtenus dans le cas des gènes liés ou dépendants, la différence portent sur les fréquences obtenues. Dans le cas des gènes liés, on remarque que les fréquences sont presque égales entre les types TIIP et TIIR. Alors que la fréquence du TIIP est supérieure à celle du TIIR et TIIP.

Interprétation des résultats du croisement dihybride (a Try- X A Try+).

D'après l'analyse des résultats obtenus, les TIIP sont obtenus en absence du crossing-over entre le gène et son centromère à la prophase I, les deux allèles (Try- a) issus du 1er parent, migrent au même pôle et les deux autres allèles (Try+ A) issus du 2ème parent, migrent au pôle opposé. Dans le cas inverse, les TIIR qui seront obtenus c'est-à-dire les deux allèles (Try- A) migrent au même pôle et les deux autres allèles (Try+ a) migrent au pôle opposé. Ici di on élimine l'hypothèse d'avoir un crossing-over, l'effet du hasard est le seul qui est responsable à la nature de la combinaison allélique donnant les TIIP et TIIR d'une façon

équiprobables. Ceci explique clairement l'égalité dans leurs fréquences.

Dans le cas où le crossing-over a eu lieu entre l'un des deux gènes et son centromère, le type TIV est obtenu (figure 20). La fréquence des tetratype sera dépendante à la distance des gènes et leurs centromères respectifs. Si cette fréquence tend vers 0, cela veut dire que le gène se trouve très proches de son centromère et vice versa.

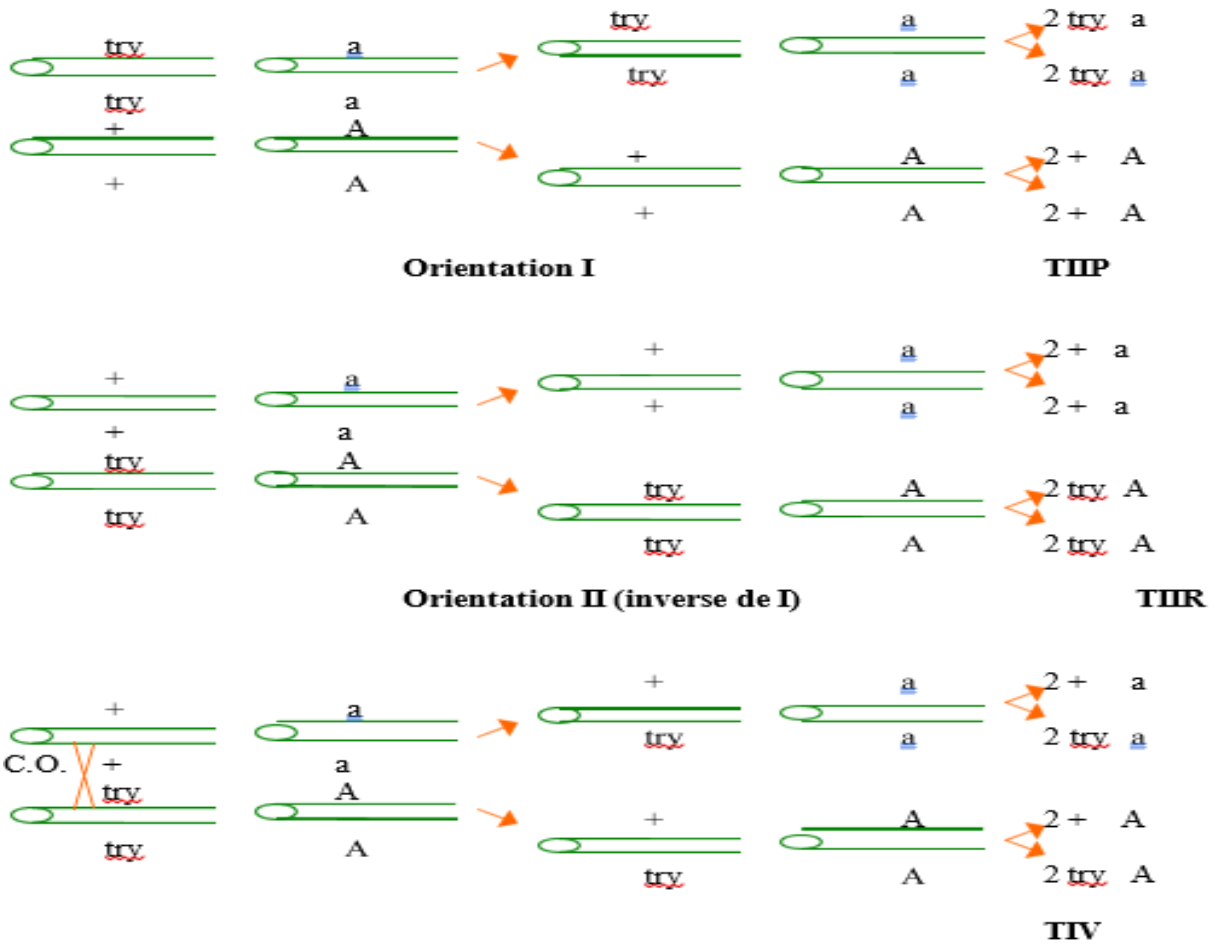


Figure 20. Résultat du croisement dihybride dans le cas de deux gènes indépendants

http://gec.sdv.univ-paris-diderot.fr/cours/genetique/chap/05.html

4. Génétique des diploïdes

Plan du cours

4.1. Cas des gènes indépendants

4.2. Cas des gènes liés

4.3. Etablissement des cartes génétiques

Chez les eucaryotes, la plupart des recombinaisons ont lieu lors de la méiose conduisant à un « brassage génétique ». Notons que des recombinaisons ont également lieu lors de la mitose mais relèvent d'accidents chromosomiques.

Si l'on s'intéresse aux produits d'une division, on dit qu'il y a production de recombinants si l'on obtient un type (phénotype ou génotype) différent du type parental.

Notons que les évènements de recombinaison ne sont détectables que chez les individus hétérozygotes.

4.1. Cas des gènes indépendants (L'assortiment indépendant) :

Considérons l'exemple de dihybridisme traité dans le chapitre 2. Les allèles responsables à la détermination de la couleur jaune ou verte, la forme lisse ou ridée se positionnent sur deux paires de chromosomes différents. Les résultats obtenus en croisant deux lignées pures, sont des hybrides (hétérozygotes) pour les deux caractères générant donc quatre formes possibles de gamètes.

Les résultats après croisement des hybrides entre eux, sont conformes aux lois de Mendel, il s'agit de 9 génotypes différents et 4 phénotypes qui détiennent les rapports 9/3/3/1.

Pour deux gènes indépendants, la fréquence de recombinaisons lors de la méiose est de 50% (Figure 20)

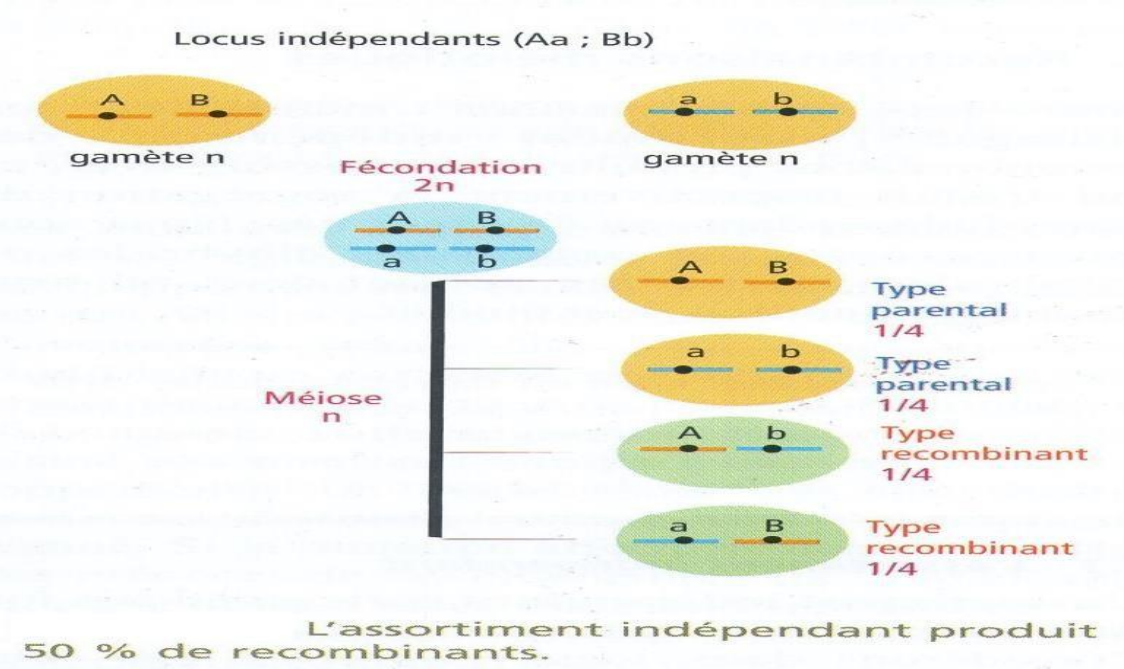


Figure 20 : L'assortiment indépendant (Cas des gènes indépendants) Serre, 2006

2. Cas des gènes liés (Recombinaison par crossing-over) :

Les travaux de Mendel, bien qu'ignorés de son vivant, ont résisté à l'épreuve du temps et constituent encore aujourd'hui la base de toute étude génétique consacrée à la transmission des caractères héréditaires. Pourtant, il existe des cas où la descendance observée ne correspond pas aux prévisions attendues. On parle alors de distribution non conforme.

Le phénomène fut observé pour la première fois au début des années 1900 par Bateson et Punett chez le Pois de senteur. En laissant se reproduire les hybrides de F1 obtenus après croisement de deux lignées pures (l'une à fleur pourpre et grain de pollen long, l'autre à fleur rouge et grain de pollen rond), la F2 présentait des proportions très éloignées du rapport 9/3/3/1 attendu.

Phénotypes issus du croisement	**Nombre de descendants observés**	**Nombre de descendants attendus**
Fleurs pourpres / Grains de pollen longs	4 831	3 911
Fleurs pourpres / Grains de pollen ronds	390	1 303
Fleurs rouges / Grains de pollen longs	393	1 303
Fleurs rouges / Grains de pollen ronds	1 338	435
	6 952	6 952

Il fallut attendre les travaux de Morgan sur la Drosophile pour que l'on comprenne que les allèles correspondant à la couleur de la fleur et à la forme du grain de pollen se situent sur le même chromosome, tout en occupant des locus différents.

Supposons maintenant qu'un même chromosome porte les deux gènes (**gènes liés**). Les hybrides de F1 renfermeront à nouveau les quatre allèles mais ceux-ci seront disposés sur la même paire de chromosomes. Conséquence, ils ne pourront former que deux types de gamètes (liaison complète).

Ce phénomène, qui porte aujourd'hui le nom de **liaison génétique** ou de **linkage**, aboutira donc, au hasard des fécondations suivantes, à un nombre beaucoup plus restreint de génotypes et de phénotypes que dans le cas précédent (les gènes non lies).

Morgan qui suggéra qu'il pouvait y avoir échange de matériel génétique entre deux chromosomes d'une même paire au cours de la méiose.

Il faut en effet se rappeler qu'au cours de la prophase réductionnelle, les homologues s'apparient (stade zygotène) puis s'enjambent (stade diplotène) pour former des chiasmas. Il est alorspossible qu'en ce point de contact entre les chromosomes d'une même paire, une partie de la chromatide de l'un s'échange avec la partie correspondante de la chromatide de l'autre (Figure 21).

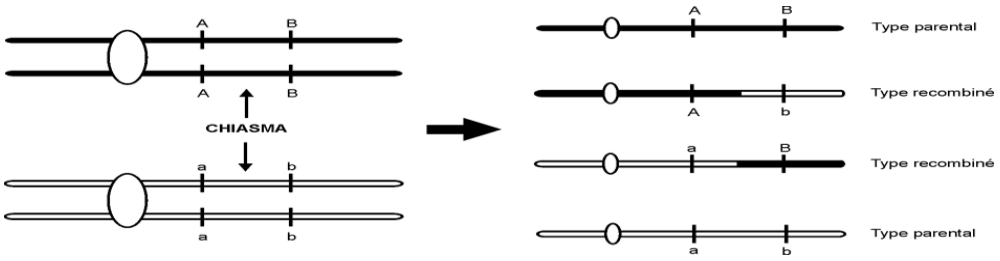


Figure 21 : Crossing-over entre les deux chromatides médianes

Ce phénomène aléatoire dénommé **crossing-over** permet ainsi une recombinaison des gènes portés par un même chromosome et explique l'apparition de types recombinés à côté des typesparentaux.

La fréquence de recombinaison dépend de la distance entre les gènes. Cette fréquence varie de 0 à 50%. Plus cette distance est petite, plus la probabilité d'un crossing-over entre les deux gènes est faible (Figure 22).

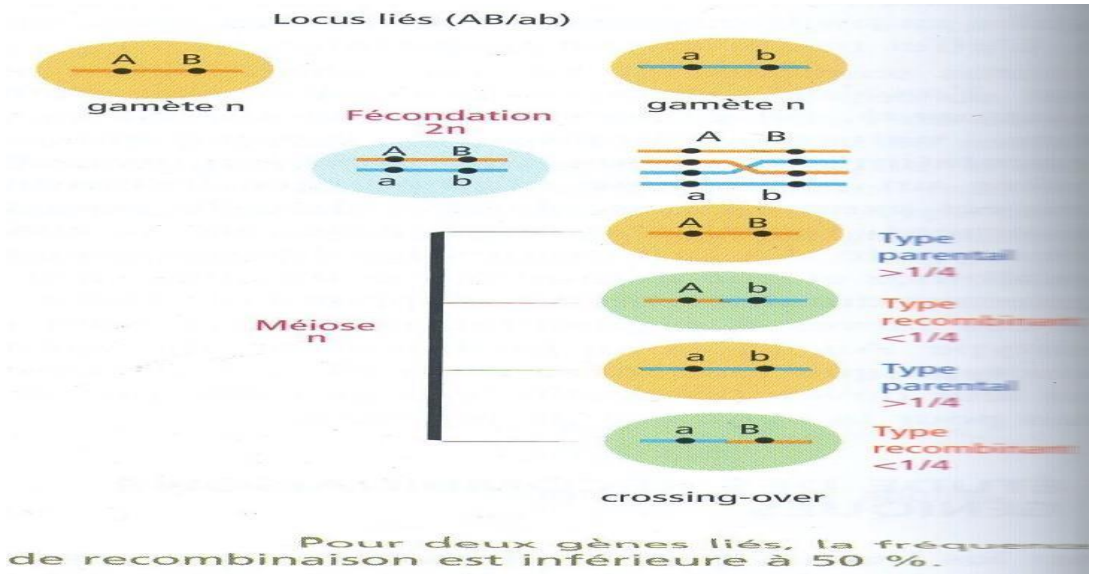


Figure 22 : Recombinaison par crossing-over (Cas des gènes liés) Serre, 2006

4.3. Etablissement des cartes génétiques :

La confection des cartes génétiques a deux aspects : positionner les gènes les uns aux autres et calculer les distances entre eux. Morgan, à travers ses expériences, il a confectionné la carte génétique chez la drosophile en mettant l'unité de la distance génétique.

La distance génétique ou **unité génétique** est obtenue en calculant la fréquence des recombinants. En étudiant la distance entre les gènes, on peut déterminer leur localisation relative. On étudie ainsi les liaisons génétiques.

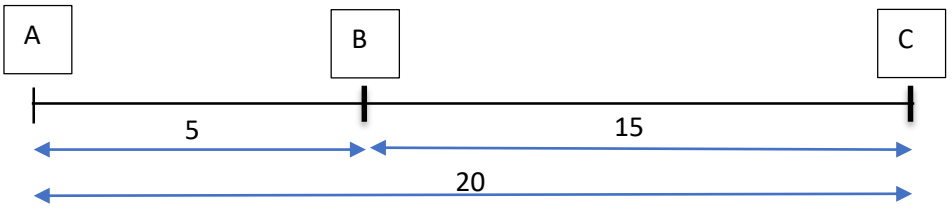
La **distance génétique D** est obtenue par la formule suivante :

$$D\ (cM) = \frac{\text{Nombre de recombinants}}{\text{Nombre total de descendants}} \times 100$$

cM : centiMorgan

Les distances génétiques, sont additives pour les gènes portés par un même chromosome. Si les gènes A et B sont distants de 5 cM et si le gène C est distant de 15 cM de B, alors les gènes A et C sont distants de 20 cM. En d'autres termes, il existe un taux de recombinaison de 20% entre les gènes A et C.

Les gènes peuvent être ordonnés de façon, on peut cartographier le génome, c à d obtenir des cartes génétiques.



5. Génétique bactérienne et virale

Plan du cours

5.1. La conjugaison

5.2. La transformation

5.3. La transduction

5.4. Infection mixte chez les virus

Les bactéries sont des organismes appartenant au règne des procaryotes, dépourvus de noyau, mais son ADN génomique circulaire baigne directement dans le cytoplasme. Plusieurs bactéries possèdent un autre matériel génétique : c'est l'ADN extra-chromosomique ou plasmidique. Les bactéries sont entourées par une paroi complexe possédant parfois des moyens de locomotion, appelés : flagelles. Il y a deux types de bactéries en fonction de la structure de leur paroi et en partie sur la quantité peptidoglycanes de leur paroi. Les bactéries Gram+ ont une épaisse couche de peptidoglycanes par contre les bactéries Gram- ont une mince couche de peptidoglycanes et possèdent une membrane externe.

Certains organismes bactériens peuvent se croitre et se développer dans un milieu minimum offrant uniquement du carbone et d'énergie principalement le glucose additionné à une source azotée, une source de soufre, de sels minéraux et d'eau. Les bactéries qui peuvent se développer sur de tels milieux non supplémentés sont qualifiées de phototrophes. Si n'importe quel type de substance organique doit être ajouté au milieu minimum pour obtenir la croissance, les bactéries sont alors qualifiées d'auxotrophes.

Les bactéries se reproduisent de façon asexuée. La cellule mère va se diviser donnant naissance à deux cellules filles identiques génétiquement, sans qu'il y ait un brassage génétique. Dans le cas où il y a une recombinaison génétique entre son ADN et un autre provenant de l'extérieur, des variations génétiques pourraient avoir lieu conduisant à l'apparition des mutations (Voir le chapitre des mutations). Plusieurs mécanismes assurant le transfert du matériel génétique d'une bactérie à une autre à savoir : la transformation, la transduction et la conjugaison bactérienne.

Recombinaison génétique chez les bactéries

La méiose est absente chez les bactéries. Toute sources de diversité génétique chez les bactérie est issue d'un transfert horizontal de gènes. Trois mécanismes sont posibles afin d'obtenir des bactéries recombinantes :

5.1. La conjugaison

C'est un transfert génétique qui se fait dans une seule direction ou unidirectionnel, d'un fragment d'ADN chromosomique ou extra-chromosomique (plasmidique), faite par contact direct entre une bactérie donatrice dite mâle possédant des pilis avec une bactérie réceptrice dite femelle qui en possède pas. La présence des pili chez la bactérie mâle est dûe à l'existence dans son cytoplasme d'un facteur dit de fertilité (F). La bactérie qui le contient est appelée F+, l'autre bactérie qui en dépourvue est nommée F-. Le plasmide F est doté d'une origine de réplication d'ADN et plusieurs gènes codant pour des sous-unités de protéines qui se regroupent à la

surface de la bactérie en formant un pilus utile au transfert et responsable à la formation d'un pont de conjugaison. Le plasmide F par son origine de réplication génère son deuxième brin complémentaire qui lors de la conjugaison il passe dans l'autre cellule en constituant un nouveau plasmide F stable. La cellule réceptrice devient une cellule F+ après la réception du facteur F, elle bactérie est dans ce cas, capable d'exprimer les gènes du pilus F et de se comporter comme une donneuse (Figure 23).

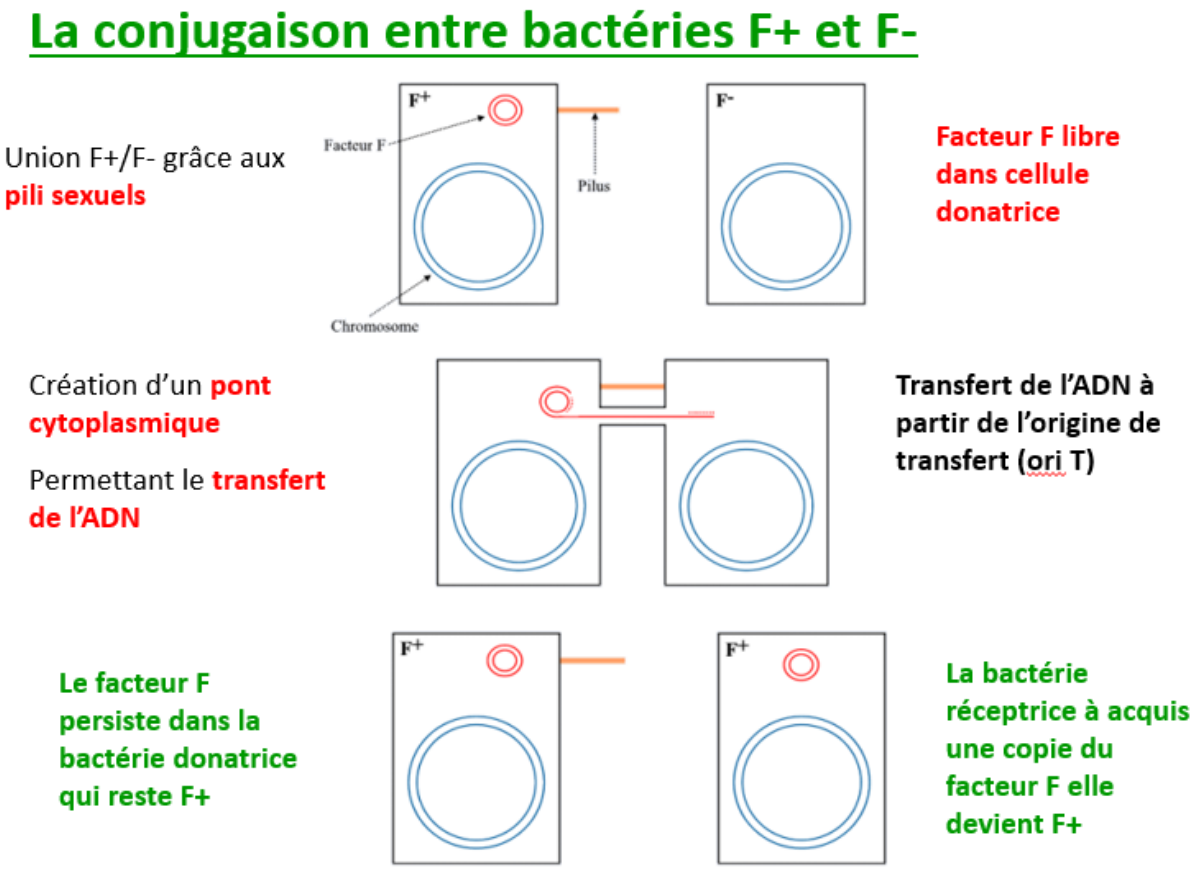


Figure 23 : Les étapes de la conjugaison

https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BA/2020/chapitre%203%20les%20transferts%20g%C3%A9n%C3%A9tique%20la%20conjugaison.pdf

Les bactéries Hfr (Haute fréquence de recombinaison) dérivent de bactéries F+, c'est-à-dire le facteur F se trouve intégré au chromosome bactérien, donc ce facteur n'est pas autonome. On parle d'épisome (Figure 24).

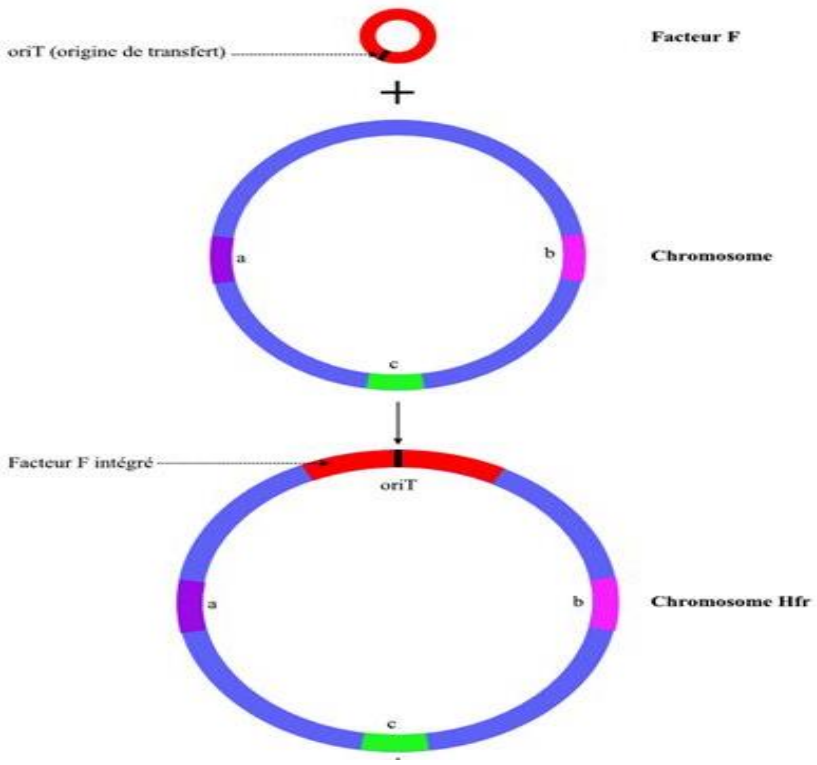


Figure 24 : Schéma d'un épisome

https://slideplayer.fr/slide/1321750/

5.2. Transformation

La transformation bactérienne est le transfert d'ADN nu originaire d'une cellule bactérienne dans une cellule différente. Lorsque la cellule bactérienne se rompt (par un processus appelé lyse cellulaire), son AND est libéré dans l'environnement. L'efficacité de la transformation dépend de la compétence de la cellule. La compétence de la cellule est l'aptitude de la cellule à incorporer de l'ADN nu. Pendant cet état de compétence, la cellule produit une ou plusieurs protéines appelées facteurs de compétence qui modifient la paroi cellulaire qui peut ainsi se lier à des fragments d'ADN exogène et aident à prendre et incorporer l'ADN étranger. Tout fragment d'ADN qui est transféré (par transformation ou par toute méthode) d'une cellule donneuse à une cellule receveuse est appelé **exogénote**. L'**endogénote** est l'ADN natif de la cellule réceptrice (Figure 25).

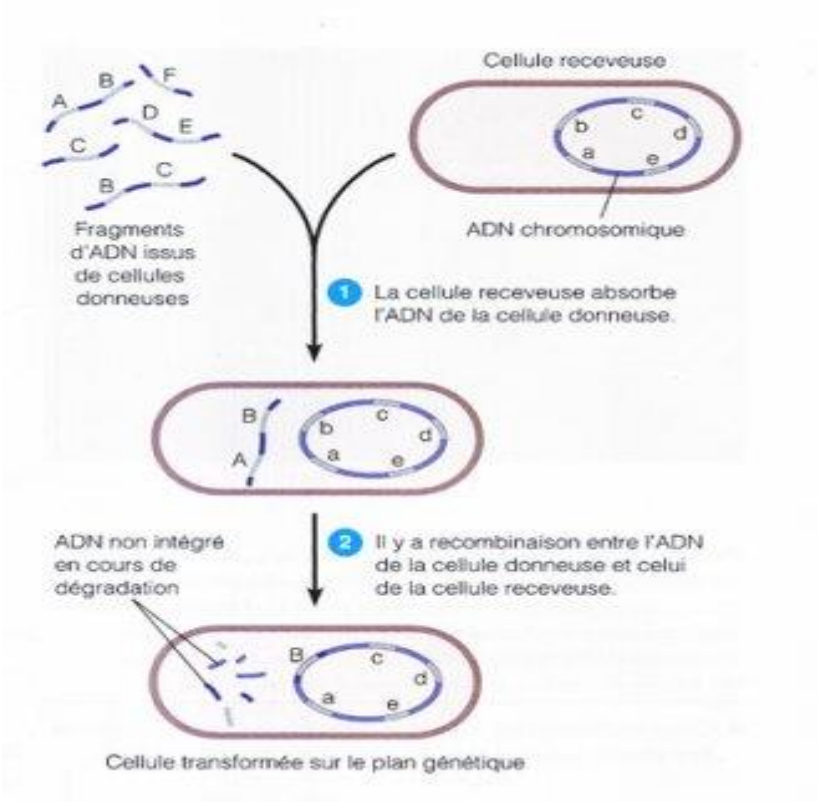


Figure 25 : Les étapes de la transformation bactérienne

https://i.skyrock.net/3752/58953752/pics/2374215979_small_1.jpg

5.3. Transduction

La transduction est un mécanisme par lequel il se fait le transfert du matériel génétique de la bactérie donatrice à la bactérie réceptrice par le biais d'un bactériophage (Classe d'un virus). Ce dernier se fixe sur la paroi de la bactérie donatrice et y injecte son ADN viral. De nouveaux phages sont nés en intégrant une partie du matériel génétique bactérien dans leur propre génome phagique. Les phages libérés contant un matériel d'origine bactérien vont infecter d'autres bactéries vont injecter leurs ADN dans la nouvelle bactérie réceptrice. L'ADN injecté va trouver son homologie en conduisant à une recombinaison avec le chromosome de la bactérie réceptrice (Figure 26).

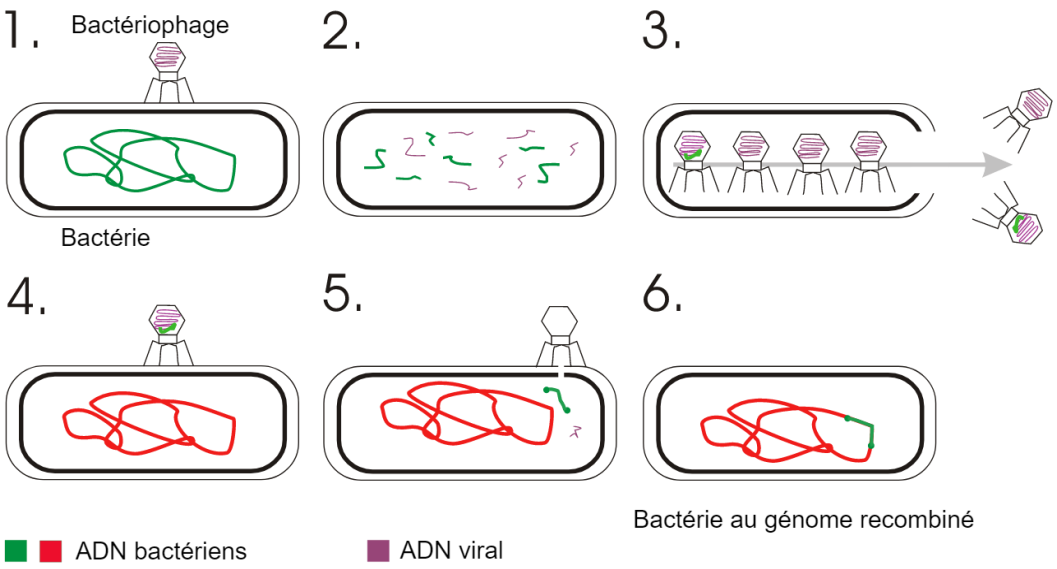


Figure 26 : Les étapes de la transduction bactérienne

1=1ere infection, 2=dégradation du chromosome bactérien, 3=lyse, 4=2eme infection, 5=injection, 6=intégration de l'ADN phagique au sein du chromosome bactérien.

https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Transduction_genetic_fr.svg

5.4. Infection mixte chez les virus

La recombinaison virale est un cas qui peut se produire si deux virus infectent au même temps la même cellule ou ce qu'on appelle les infections mixtes. Citons l'exemple de la rencontre du virus d'oiseau causant la maladie de la grippe aviaire avec un virus humain causant la grippe humaine. Lors de la co-infection des deux virus de la même cellule bactérienne, les fragments de gènes des deux virus s'associent, en donnant naissance à de nouveaux variants suite à brassage génique (Figure 27).

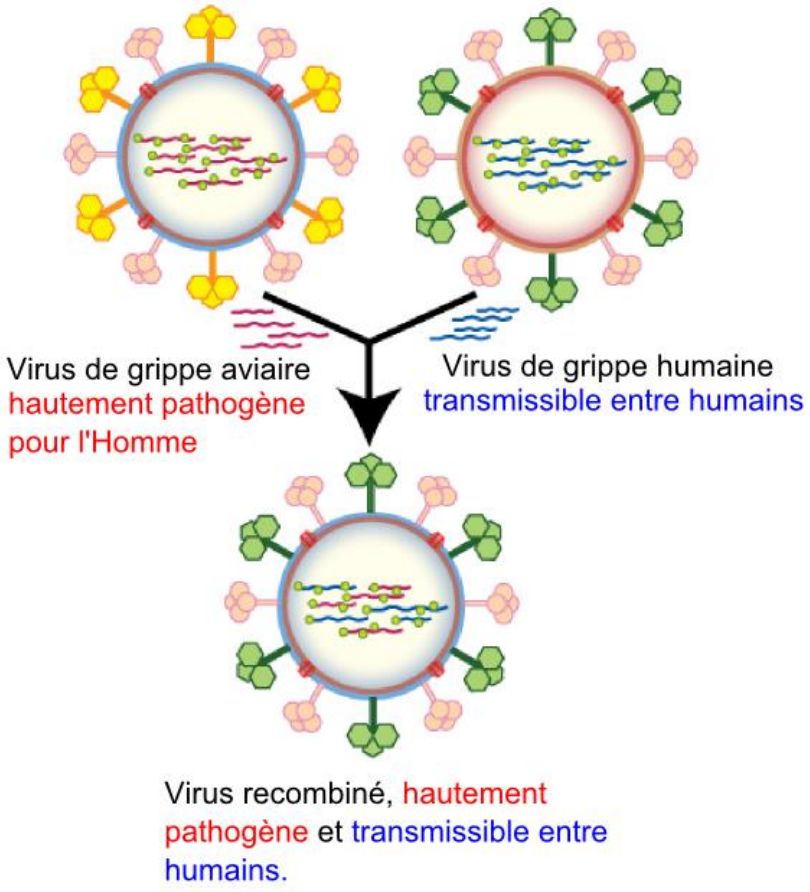


Figure 27 : La recombinaison du virus de la grippe par réassortiment

https://www.wikiwand.com/fr/Recombinaison_virale

6. Synthèse protéique

6.1. La transcription : synthèse et maturation des ARN

6.2. Le code génétique : principe du codage

6.3. La traduction : Assemblage des acides amines

La synthèse protéique est un processus qui consiste en un assemblage à partir d'une information génétique d'une chaine peptidique synthétisée à base d'unité appelé « acides aminé » disponible dans le cytoplasme d'une cellule d'un organisme vivant. Elle se fait en deux étapes :

Transcription : elle consiste en une synthèse d'une copie d'ARN en utilisant l'ADN comme matrice, on dénombre plusieurs types d'ARN à savoir : ARNm, ARNt et ARNr.

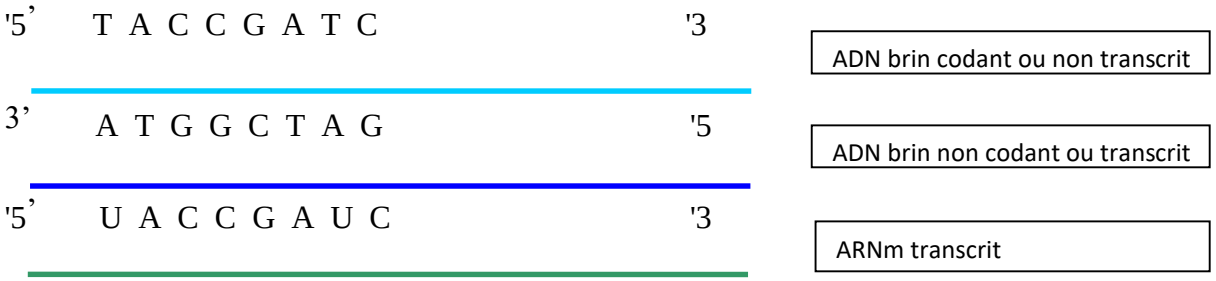
Traduction : elle consiste en une synthèse d'un polypeptide en utilisant l'ARNm comme matrice nécessitant la disponibilité de plusieurs molécules telles que les ARNr et ARNr.

Chez les organismes procaryotiques, les deux étapes : transcription et traduction se déroulent simultanément et dans le même espace. La traduction commence alors que la transcription n'est pas encore terminée.

Chez les organismes eucaryotiques, les deux étapes : transcription et traduction se déroulent d'une manière séparée dans le temps et dans l'espace : D'abord, les ARNs sont synthétisés à l'intérieur du noyau puis évacués vers le cytoplasme où se fera la traduction.

6.1. La transcription : synthèse et maturation des ARNs

6.1.1. Origines des ARNs synthétisés



La synthèse des ARN se fait par des ARN polymérases :

- Sur la base d'une matrice d'ADN

La synthèse des ARNs nécessite la disponibilité des :

- Ribonucléotides triphosphates à savoir : ATP, UTP, CTP, GTP
- Ions de magnésium : Mg^{2+}

6.1.2. La synthèse des ARNs chez les Procaryotes :

Chez les organismes procaryotiques, une seule enzyme qui est responsable à la synthèse de toutes les catégories d'ARN (R, T, M). L'ARN polymérase est un complexe contenant quatre sous unités (Tableau 6) : $\underset{N}{(\underline{\alpha_2\beta\beta'\sigma})}$

Tableau 6 : Rôle des sous unites formant l'ARN polymérase des procaryotes

Sous unité	Nombre	mMasse (kd)	Rôle
α	2	37	Mal connu
β	1	151	Forme les liaisons phosphodiester
β'	1	155	Se fixe sur l'ADN matrice
σ	1	50	Reconnaît le site promoteur et initie la synthèse

6.1.3. Etapes de la transcription chez les procaryotes

Les étapes de la transcription sont résumées dans la figure suivante (28)

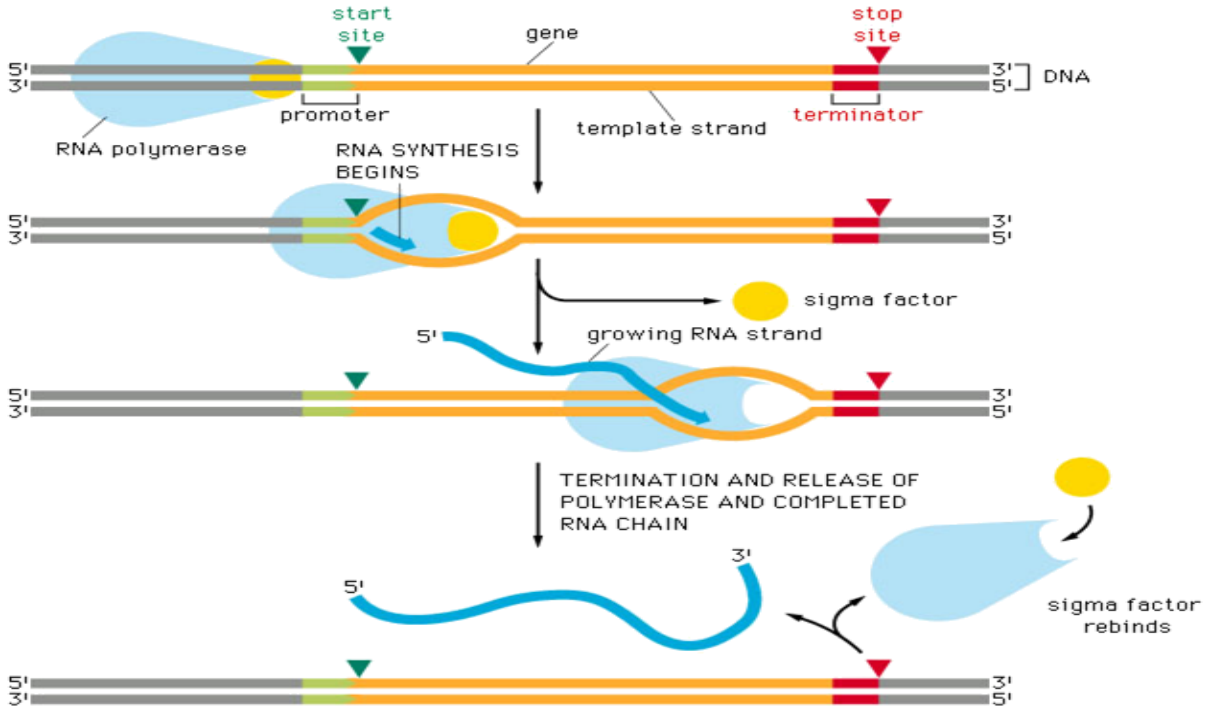


Figure 28 : Etapes de la transcription chez les procaryotes

http://masterprepasantemarseille.fr/wp-content/uploads/2018/10/Transcription-et-maturation-des-ARN-messagers.pdf

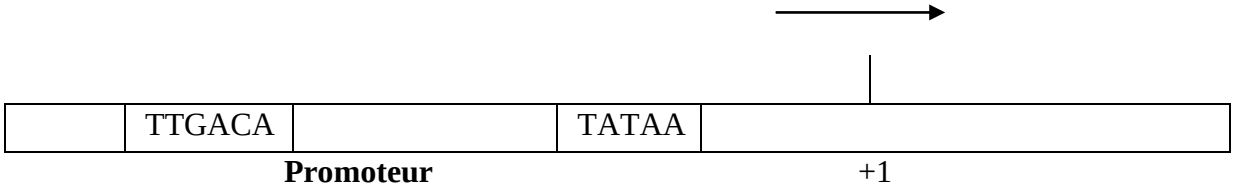
a. Initiation de la transcription

Cette étape nécessite des séquences promoteurs qui se trouvent au début du gène sur la molécule d'ADN. Elles assurent la reconnaissance du complexe enzymatique.

Sur le brin non transcrit ou codant de la molécule d'ADN, le premier nucléotide du gène est compté +1. Les séquences qui se situent avant du côté 5' sont comptées en négatif (-1, -2,….).

D'après l'analyse de plusieurs séquences promotrices de nombreux gènes : une séquence consensus a été établie. Deux zones sont apparues essentielles :

- La séquence autour du nucléotide -10 ou région -10
- La séquence autour du nucléotide -35 ou région -35



La sous unité ϭ joue tout le rôle au stade de l'initiation : elle assure la reconnaissance des séquences promoteurs et la fixation de L'holoenzyme sur ces séquences. Cette fixation se réalise au niveau des régions -35 et -10 du promoteur. La sous unité ϭ assure aussi la séparation des deux brins d'ADN en cassant les liaisons hydrogénique entre les bases azotée. En effet, le brin non codant sert de matrice pour synthétiser l'ARN.

La synthèse de l'ARN peut commencer, sans avoir exigé de l'amorce contrairement ce qui se passe lors de la synthèse d'ADN : l'ARN polymérase est chargé de synthétiser l'ARN.

b. Elongation de la transcription

Elle se déroule uniquement dans le sens 5' à 3'. La liaison phosphodiester se catalyse par l'unité ϭ. L'élongation se réalise grâce au brin d'ADN non codant (transcrit) qui sert de matrice où l'ARN polymérase additionne les nucléotides complémentaires, et synthétise donc une copie. Le brin d'ADN qui sert de matrice est donc lu dans le sens 3' à 5'.

La lecture et la synthèse se réalisent dans une bulle de transcription, à l'intérieur des deux brins séparés, l'ARN constitue un hybride avec l'ADN. Durant l'élongation, cette bulle se déplace tout au long de l'ADN comme l'enzyme. La double hélice s'ouvre en avant et se ré-enroule à l'arrière. Après environ 10 nucléotides additionnés, la sous unité ϭ se détache, il ne reste que

l'enzyme cœur qui poursuit l'élongation.

L'ARN pol travaille avec une vitesse de 50 nucléotides/seconde. Il ne possède pas d'activité exonucléasique donc il ne peut pas corriger des éventuelles erreurs. La fidélité de la transcription est un peu faible comparativement à celle de la réplication.

c. La terminaison de la transcription

La libération de l'enzyme, la fermeture de la bulle ainsi que la dissociation de l'hybride ARN-ADN sont les signaux de terminaison entraînant l'arrêt de la polymérisation.

- Les séquences de terminaison mesurent environ 40pb, elles sont riches en bases C et G additionnées à une séquence riche en A dans le brin matrice.

- Le facteur ρ (rho) est un facteur protéique favorisant la terminaison, capable d'hydrolyser l'ATP. Il se fixe dans des séquences spécifiques de l'ARN simple brin, il se déplace le long de l'ARN, puis il finit par rencontrer l'enzyme cœur de l'ARN pol en provoquant son détachement. L'enzyme cœur se réassocie après sa libération avec la sous unité σ, l'holoenzyme formé va à la recherche d'un nouveau promoteur.

L'ARNm subit peu ou pas de changements chez les Procaryotes, contrairement aux ARNm des Eucaryotes où ils subissent une maturation.

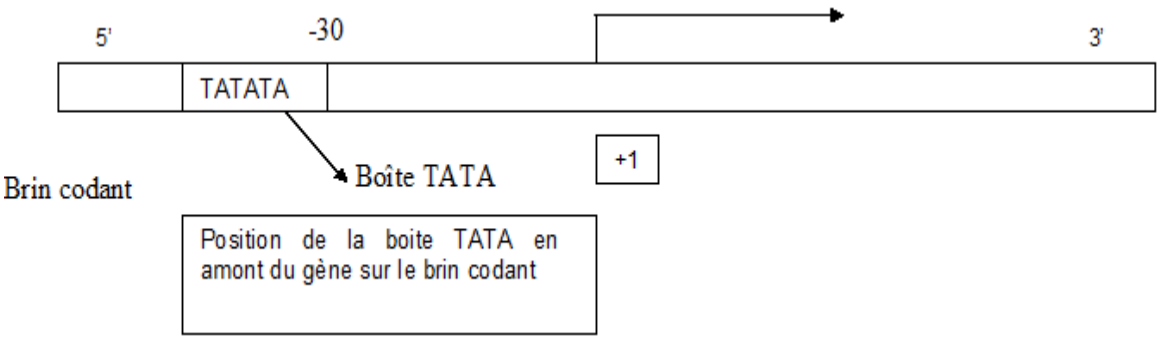
6.1.4. Etapes de la transcription chez les eucaryotes

Trois types d'ARN polymérases se présentent :

- L'ARN polymérase I se situe dans le nucléole, il synthétise les ARNr 18S, 5.8S et 28S.
- L'ARN polymérase II se situe dans le nucléoplasme, il permet la synthèse des ARNm.
- L'ARN polymérase III se situe dans le nucléoplasme, permet la synthèse des ARNt, l'ARNr 5S et les petits ARN_{sn} (sn = small nucleair).

a. Initiation de la transcription :

Elle est dépendante de l'organisme, chez les Eucaryotes, les promoteurs sont organisés comme suit :



Ces séquences promoteurs sont reconnues par des protéines TF (Transcription Factors), Ces dernières sont les facteurs de transcription indispensable à toute transcription, parmi eux on cite : TFII A, B, D, E, F et H.

Le processus de la transcription commence par la fixation du facteur TFIID au niveau de la boite TATA par le biais de sa sous-unité TBP ou TATA Binding Protein, le complexe d'initiation de la transcription est maintenant installé. La protéine TFIID reconnait tout d'abord la séquence TATA puis elle se fixe sur l'ADN, elle cause la déformation de la double hélice en rendant la molécule d'ADN linéaire, facilitant l'ancrage des autres facteurs.

L'adjonction ultérieure des deux facteurs TFIIB et TFIIF facilité la fixation de l'ARN polymérase II, qui détermine à la fois le brin transcrit et la direction de la transcription. Par la suite les deux facteurs TFIIE et TFIIH s'ajoutent à ce complexe déjà formé. La transcription peut alors commencer au site +1 qui se situe loin à environ 25 à 30 nucléotides de la boite TATA.

TFIIH est doté d'une activité hélicase permettant en présence d'ATP de casser les liaisons d'hydrogène liant les bases azotée au point d'initiation de la transcription, à ce moment les autres facteurs se libèrent du complexe. L'ARN polymérase peut alors commencer la synthèse de l'ARNm en se servant du brin d'ADN transcrit comme matrice.

b. Elongation de la transcription :

Elle est semblable à celle des procaryotes, cette opération ne nécessite pas d'amorce, l'élongation se déroule dans le sens 5'vers 3', l'ARN pol II ne possède aucune activité exonucléasique.

c. Terminaison de la transcription :

La fin de la transcription est marquée par l'attachement des facteurs à l'ARN polymérase afin de reconnaitre une séquence 3' TTATTT 5' suivie dans la plupart des cas d'un autre signal 3'ATACAAAC 5' sur le brin antisens (transcrit) libérant ainsi l'ARN polymérase.

La transcription s'achève peu après le premier signal. L'ARN polymérase se sépare de l'ADN, libérant par la suite le transcrit primaire et l'ADN double hélice restaure sa forme initiale. L'ARN ainsi libéré prend une forme simple brin, sa longueur mesure entre 70000 à 10000 nucléotides.

6.1.5. Mécanismes de maturation des ARNs

a. Mécanismes de maturation des ARNm

L'ARNm qui le transcrit primaire subit des modifications dans le noyau avant d'être évacué au cytoplasme. Ces modifications sont :

- Une méthylation de l'extrémité 5' : une méthyl guanosine tri phosphate (GMP) est ajoutée au cours de la transcription, en formant la coiffe (guanyl transférase), qui va protéger l'ARNm contre les attaques des exonucléases. La coiffe assure un rôle essentiel lors de l'initiation de la traduction.

- L'ajout d'une queue poly A à l'extrémité 3' : Ce changement est indispensable pour que l'ARN_m soit mature et actif. La queue poly A protège l'ARN_m au cours la traduction et participe à sa stabilisation au niveau du cytoplasme. Elle intervient aussi dans l'évacuation des ARN_m matures du noyau au cytoplasme. Elle offre le signal de reconnaissance en combinaison avec la coiffe 5' permettant l'ARN_m d'être valide et intact avant d'entamer la traduction.

L'ARN pré-messager est maintenant préparé à une étape très importante appelée **excision-épissage**, elle s'agit d'une étape de la maturation, qui consiste en l'élimination ou l'excision des introns ou les séquences non codantes de la structure primaire puis l'attachement des exons ou les séquences codantes les uns aux autres, c'est l'étape de l'épissage. Cette étape se déroule au sein du noyau (Figure 29).

Le complexe enzymatique qui est chargé de l'épissage comprend des protéines additionnées à certains ARNs spécifiques dit ARN_{sn} ou ARN petit nucléaires.

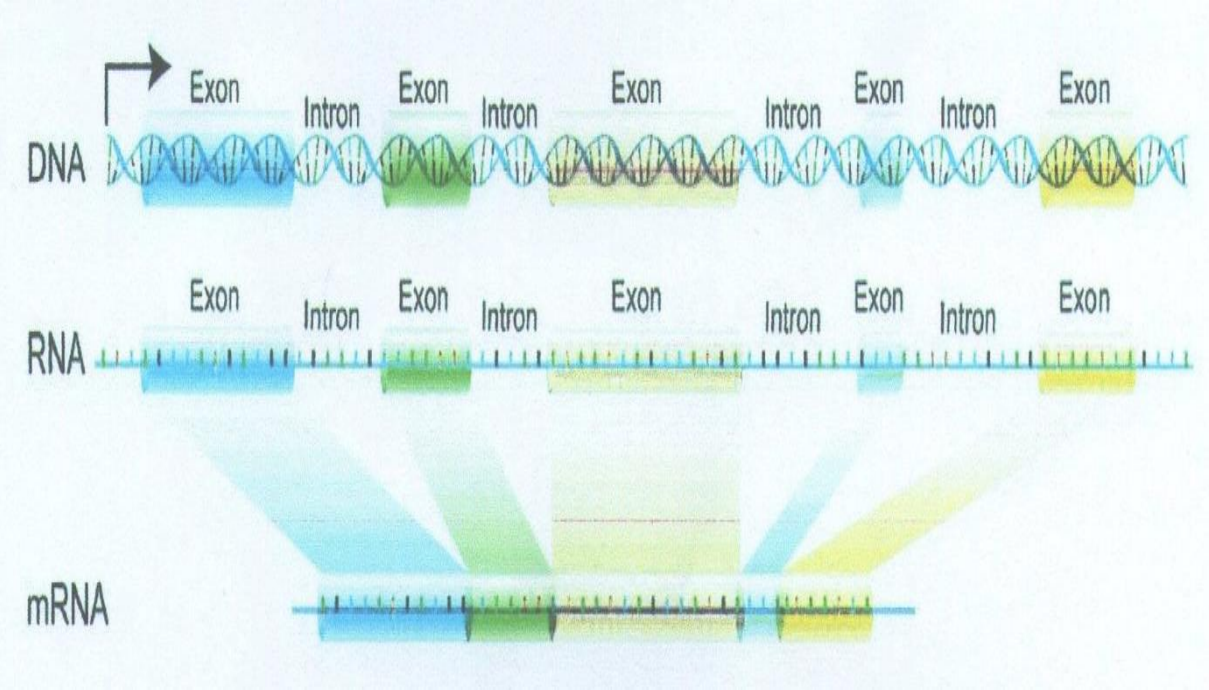


Figure 29 : Maturation des ARNm : Epissage-excision des introns. Housset, 2006

L'ARNm ainsi mature est ensuite exporté vers le cytoplasme à travers les pores nucléaires.

b. Modifications chimiques et structure III des ARNt

L'ARNt subit les mêmes modifications aussi bien chez procaryotes (Figure 30) que les eucaryotes. Les gènes d'ARNt se trouvent alignées en tandem (répétée).

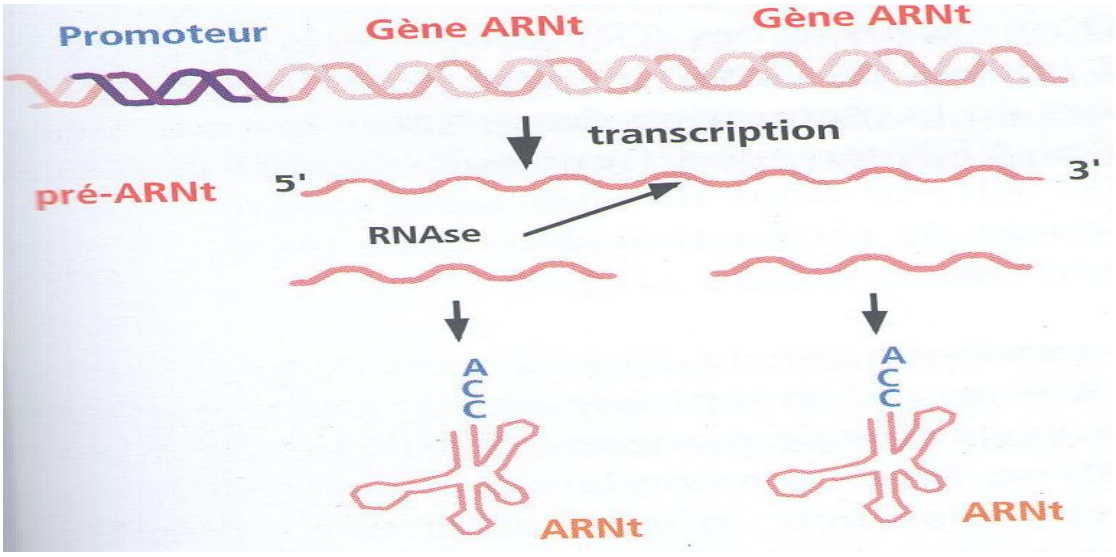


Figure 30 : La série polygénique de pré-ARNt des procaryotes est clivée donnant naissance à plusieurs molécules d'ARNt. **Housset, 2006**

c. Assemblage protéines ARNr dans les ribosomes

Chez les Eucaryotes, les gènes d'ARNr se regroupent en familles répétées en tandem. Ainsi, grâce à la présence de plusieurs copies, la cellule produit d'une quantité importante d'ARNr. On compte 4 types d'ARNr :

- Les ARNr 18S, 5.8S et 28S fabriqués par le biais d'un seul précurseur qui est ensuite clivé en 3 morceaux (Figure 31). Cette tâche est assurée par l'ARN pol I du nucléole.
- L'ARNr 5S est synthétisé par l'ARN pol III.

Les ARNs forment 2/3 des ribosomes, le reste est constitué des protéines, le nombre de molécules formant les différents types d'ARNr est donné comme suit :

- les ARNr 5,8S, 28S et 5S s'associent avec 50 protéines constituant à la grosse sous unité (60S)
- L'ARNr 18S s'associe avec 30 protéines aboutissant à la formation de la petite sous unité (40S)

Les protéines des ribosomes sont construites dans le cytoplasme, puis sont introduites dans le noyau afin de les assembler avec les ARNr. La petite sous unité et la grosse ainsi formées sont évacuées séparément à travers les pores nucléaires.

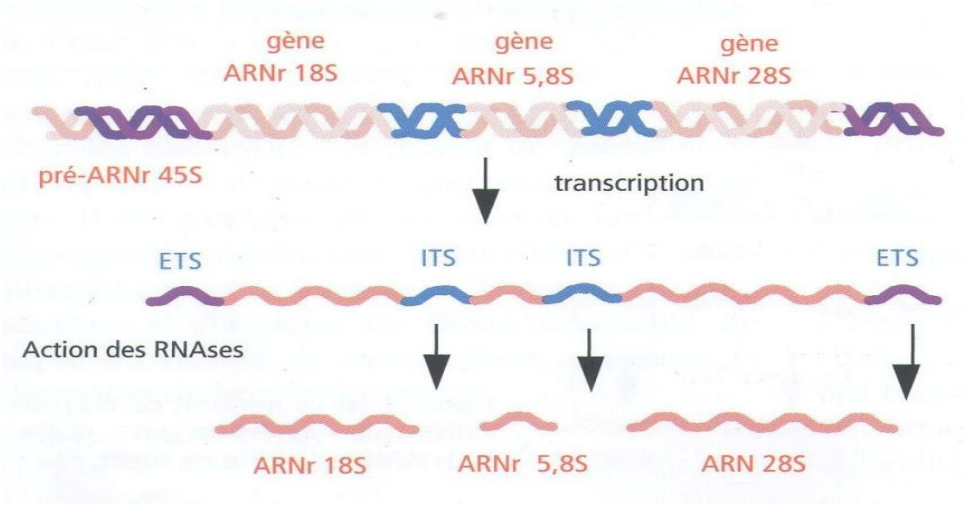


Figure 31 : Maturation des ARNr chez les Mammifères faite à partir d'un pré-ARN 45S

Housset, 2006

6.2. Le code génétique : principe

Le code génétique est utilisé lors de la traduction qui consiste à convertir l'information qui se trouve sous forme d'une séquence nucléotidique à une séquence polypeptidique à base d'acides

aminés suivant le code génétique. Ce dernier définit l'équivalent de chaque acide aminé en codon ou triplet de nucléotides. Le nombre total de triplet est de 4^3=64 ce qui représente l'équivalent de 20 acides aminés.

Dans le tableau du code génétique, un acide aminé peut être représenté par un ou plusieurs triplets. Ainsi, la méthionine et le tryptophane sont représentés chacun par un seul codon. L'arginine, la leucine et la serine sont décryptés chacun par six triplets différent. Par conséquent, le code génétique est dégénéré ou redondant. Les triplets représentant le méme acide aminé « triplets synonymes » se diffèrent le plus souvent au niveau de la dernière base. Comme indique l'exemple de la proline qui détient les quatre codons CCA, CCC, CCU, CCG. Trois triplets ne spécifient aucun acide aminé, ils s'appellent « les codons stop », ils commandent l'arrêt de la traduction. Par exemple UGA (Figure 32).

Le code génétique est commun à toutes les espèces autrement dit, il est universel. Il y a quelques exceptions, celles qui ont été découvertes dans le code génétique de la mitochondrie, cette dernière possède son propre système de transcription et de la traduction. Ainsi, AUA code la méthionine au lieu de l'isoleucine.

	U		C		A		G		
U	UUU	phénylalanine	UCU	sérine	UAU	tyrosine	UGU	cystéine	U
	UUC		UCC		UAC		UGC		C
	UUA	leucine	UCA		UAA	stop	UGA	stop	A
	UUG		UCG		UAG		UGG	tryptophane	G
C	CUU	leucine	CCU	proline	CAU	histidine	CGU	arginine	U
	CUC		CCC		CAC		CGC		C
	CUA		CCA		CAA	glutamine	CGA		A
	CUG		CCG		CAG		CGG		G
A	AUU	isoleucine	ACU	thréonine	AAU	asparagine	AGU	sérine	U
	AUC		ACC		AAC		AGC		C
	AUA		ACA		AAA	lysine	AGA	arginine	A
	AUG	méthionine	ACG		AAG		AGG		G
G	GUU	valine	GCU	alanine	GAU	acide aspartique	GGU	glycine	U
	GUC		GCC		GAC		GGC		C
	GUA		GCA		GAA	acide glutamique	GGA		A
	GUG		GCG		GAG		GGG		G

Figure 32 : Le code génétique

https://ressources.unisciel.fr/DAEU/biologie/P3/co/P3_chap1_c06.html

6.3. La traduction : assemblage des acides amines

6.3.1. Structure et caractéristiques des ARNs

quatre types d'ARN existent :

Les ARN ribosomaux qui sont les plus abondants de la cellule, environ 82%, contrairement aux ARN de transfert qui ne représentent qu'environ 16%, les ARN_m environ 2%, et les ARN_{sn} moins de 1% des ARN totaux de la cellule.

L'ARN messager qui sert de matrice pour que la traduction soit effectuée, lors de cette étape des séquences nucléotidiques seront converties en séquences peptidiques chez les procaryotes, aussi bien chez les eucaryotes.

La durée de vie des ARN_m est très restreinte, elle dure quelques minutes chez les bactéries et de quelques minutes à quelques jours pour les eucaryotes.

Les ARN_m se renouvellent et se dégradent très vite. Ils pourront cependant lus plusieurs fois par les ribosomes.

L'ARN_m est formé d'une seule chaine de nucléotides comportant les mêmes sortes de bases : A, U, C, G.

L' ARN_r

Les ribosomes sont des particules nécessaires à la synthèse des protéines, ils sont situés dans le cytoplasme. Ce sont les véritables "usines à protéines" de la cellule (Figure 33).

Un ribosome (70S) de *E.coli* est formé de deux sous unités :

- une grande sous unité (50S) qui contient un ARN_r 5S de 120 nts, un ARN_r 23S de 2904 nts et 34 protéines
- une petite sous unité (30S) qui contient un ARN_r 16S de 1542 nts et 21 protéines

(S pour Svedberg, unité de mesure de la vitesse de sédimentation).

Chez les eucaryotes, les ribosomes sont un peu plus gros, Un ribosome (80S) est formé de deux sous unités :

- une grande sous unité (60S) qui contient un ARN_r 5S, un ARN_r 5,8S et 28S et 45 protéines
- une petite sous unité (40S) qui contient un ARN_r 18S et 33 protéines

Les ARN_r ont un rôle structural puisqu'ils constituent en partie la matière d'un ribosome et un

rôle de facilitation de la fixation sur le ribosome des autres ARN (ARN_t et ARN_m) ils jouent également un rôle dans la reconnaissance du site d'initiation de la traduction (AUG) sur l'ARN_m des bactéries.

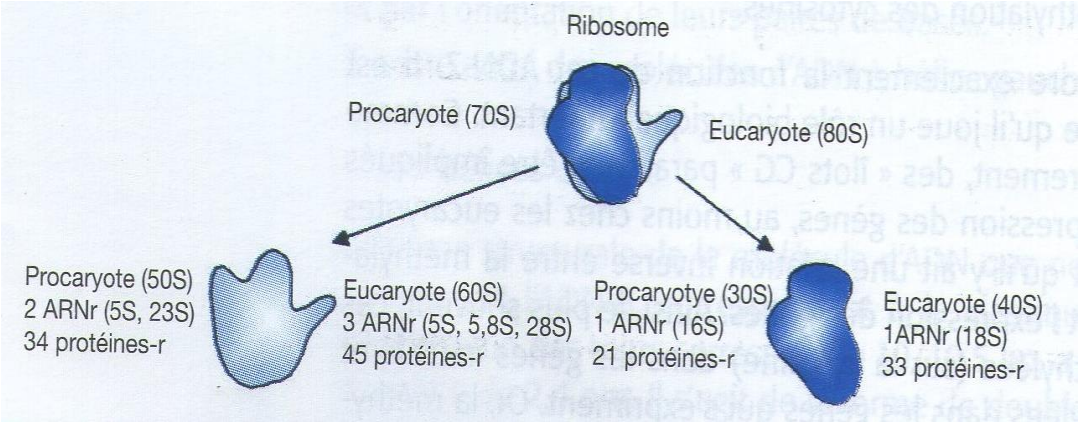


Figure 33 : Les ARN_r et protéine-r, Housset, 2006

L' ARN_t

Ils vont transférer, véhiculer les acides aminés qui se trouvent dans le cytoplasme jusqu'au ribosome, lieu de la synthèse protéique.

Un ARN_t contient des nucléotides atypiques (inhabituels), comme l'hypoxanthine, dont le nucléotide correspondant est IMP qui provient de la désamination de l'adénine (NH_2 étant remplacé par OH). On trouve également des bases comme la thymine (étant remplacé par UMP), ce qui est inhabituel dans un ARN. Ces bases inhabituelles sont formées secondairement par modification d'une des quatre bases (Figure 6).

La chaine d'ARN_t , constituée d'une centaine de nucléotides environ, se replie pour donner un aspect général en forme de trèfle, ceci s'explique car:

- Les branches du trèfle se forment par liaisons hydrogènes entre bases complémentaires ; ce sont de courtes doubles hélices.
- Les boucles sont au contraire formées de nucléotides non appariés, on y trouve entre autres les nucléotides atypiques.

Dans l'espace, en fait, cette molécule se replie pour donner une forme appelant L, ceci est dû à ce qu'une double hélice se forme en deux endroits de cet ARN_t et que ces deux segments hélicoïdaux se disposent perpendiculairement l'un par rapport à l'autre (Figure 34).

L'ARN_t s'oriente toujours de 3'- 5' de gauche à droite et l'inverse pour l'ARN_m.

On appelle anticodon un groupe de trois nucléotides situé sur une boucle de l'ARN_t.

Cet anticodon joue un rôle très important car il reconnaitra le codon, groupe de trois nucléotides situé sur l'ARN_m.

L'ARN_t apporte son acide aminé au ribosome par une liaison covalente (ester) au niveau du dernier nucléotide AMP dans l'extrémité 3', par le biais d'une enzyme appelée aminoacyl-ARN_t synthétase.

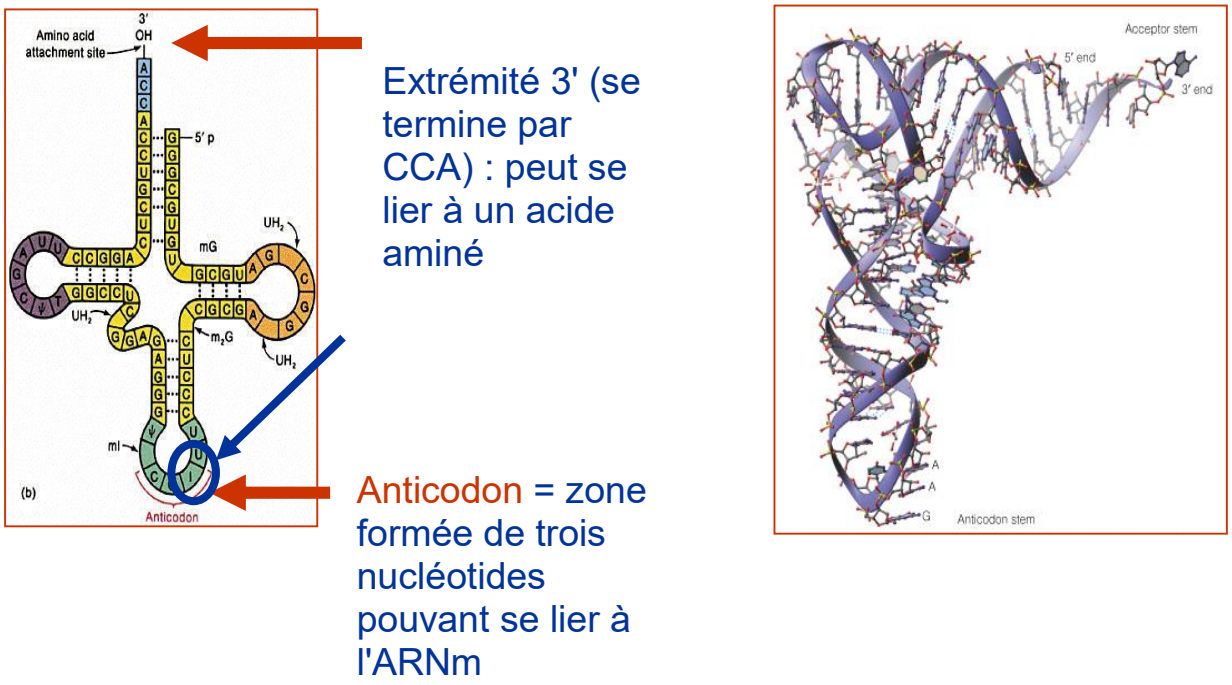


Figure 34 : Structure de l'ARNt en 2D (à gauche) et en 3D (à droite)

https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01599233/document

6.3.2. Mécanismes de la traduction chez les Procaryotes

Initiation de la traduction

Plusieurs molecules intervenant lors de la traduction : 2 sous unités de ribosome, détachées l'une de l'autre, 1'ARNm, une vingtaine d'ARNt où s'attachent les acides aminés. Comment se fait l'assemblage de ces molécules afin d'amorcer la traduction ?

Le signal du début de la traduction détermine le cadre de lecture. En cas de décalage, toute la protéine synthétisée sera falsifiée.

Chez les Procaryotes : Le codon initiateur est en général AUG correspondant à la méthionine. Ce dernier va être transporté par un ARNt spécial, dit initiateur, il doit posséder posséder l'anticodon « UAC » de la méthionine.

Plusieurs facteurs d'initiation de nature protéiques sont indispensables à savoir : IF1, IF2, IF3.

1- l'initiation est marquée par la fixation de l'ARNm à la petite sous unité 30S. Cette fixation est stimulée par le facteur IF3.

2- La synthèse du polypeptide commence du côté 5', le couple ARNt-Met se lie au codon AUG au site P de la petite sous unité. Cette opération est activée par IF2. la Méthionine sera retirée de la chaine polypeptidique à la fin de la traduction.

3- La grosse sous unité (50S) s'assemble sur la petite sous unité pour former le complexe d'initiation 70S, nécessitant l'hydrolyse d'un GTP (lié à IF2). A ce moment les facteurs IF2, IF3 et IF1 sont libérées.

Les ARNm procaryotes sont polycistroniques : ils portent la séquence copiée de plusieurs gènes.

Chez les eucaryotes, l'ARN_t initiateur, porteur d'une méthionine, se fixe dans un premier temps sur la petite sous unité, ainsi que des protéines supplémentaires appelés facteurs d'initiation, don't la protéine elF (eucaryotic initiation factor). Parmi tous les ARN_t seul l'ARN_t initiateur est capable de se fixer sur la petite sous unité. La reconnaissance et la liaison de la petite sous unité sont dues à la présence d'une coiffe et d'autres facteurs d'initiation (elF-4) au niveau de l'extrémité 5'. La petite sous unité se déplace alors le long de l'ARN_m dans le sens 5' vers 3' pour détecter le premier AUG. Lorsque cet AUG est rencontré, les facteurs d'initiation se détachent de la petite sous unité ribosomale, pour permettre à la grande sous unité de s'associer à la petite, et former ainsi un ribosome complet. La région de l'ARN situé entre l'extrémité 5' et le premier AUG, qui n'est donc pas traduite, est appelée 5' UTR (untranslated rgion).

L'ARN_t qui transporte la méthionine initiale possède une conformation particulière qui lui permet d'être placé exceptionnellement par rapport aux autres ARN_t dans le site P du ribosome (Figure 35).

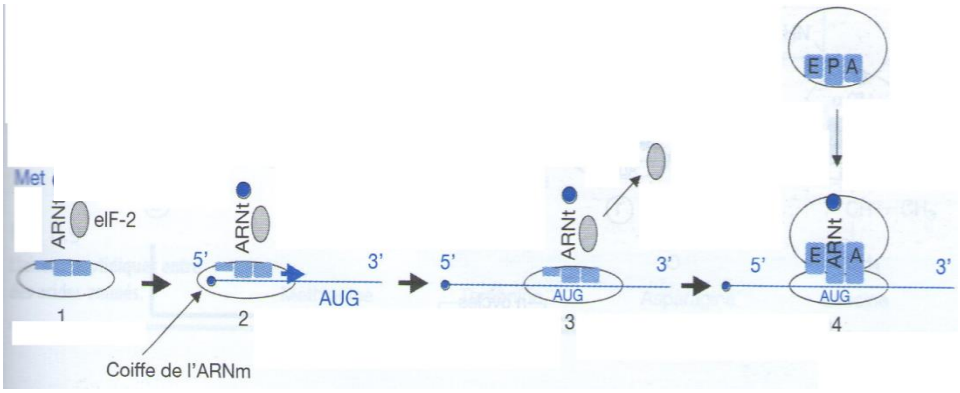


Figure 35 : Initiation de la traduction, Housset, 2006

L'élongation de la traduction

Après la phase de l'initiation, le premier acide aminé est déjà en place, reste attaché à l'ARN_t au niveau du site P du ribosome. Pour assurer la liaison peptidique entre les acides aminés, l'ARNm doit être lu dans le sens 5' vers 3'.

Les acides aminés sont additionnés en faisant 3 étapes (Figure 36).

1- L'ARNt suivant portant l'acide aminé s'insère au niveau du site A assurant la complémentarité codon-anticodon. Cet appariement est contrôlé par un facteur d'élongation nommé « EF-Tu » chez le cas des procaryotes et « EF-1 » chez le cas des eucaryotes. EF-Tu et EF-1 renferment un site de fixation au à la coiffe « GTP » et s'insère aussi au complexe « ARNt-AA ». ce dernier s'attache au site A, le GTP est ensuite hydrolysé et le EF-Tu et EF-1 sont ainsi libérés.

2- La deuxième étape consiste en la rupture de la liaison peptidique à haute énergie qui lie l'ARNt à la méthionine au niveau du site P. L'énergie ainsi libérée est utilisée afin de former la liaison peptidique entre la méthionine qui se trouve au site P et le deuxième acide aminé qui se positionne sur le site A. Cette formation est catalysée par l'activité peptidyl transférase de la grosse sous unité du ribosome. Parallèlement, la grosse sous unité réalise un décalage en avant d'une distance d'un triplet après un changement de conformation de la sous unité : c'est la translocation. Par conséquent, l'ARNt du site A se retrouve au site P alors que l'ARNt du site P se retrouve au site E. La translocation e la grosse sous unité est contrôlée par un facteur de traduction appelé « EF-G » chez les procaryotes et EF-2 chez les eucaryotes, utilisant l'énergie issue de l'hydrolyse du GTP.

3- La petite sous unité subisse aussi un changement de conformation qui lui permet de réaliser un décalage de 3 nucléotides. Le ribosome est à nouveau reconstitué, il est prêt à

recevoir un nouvel ARNt au niveau du site A, l'ARN_t qui occupe le site E se dissocie.

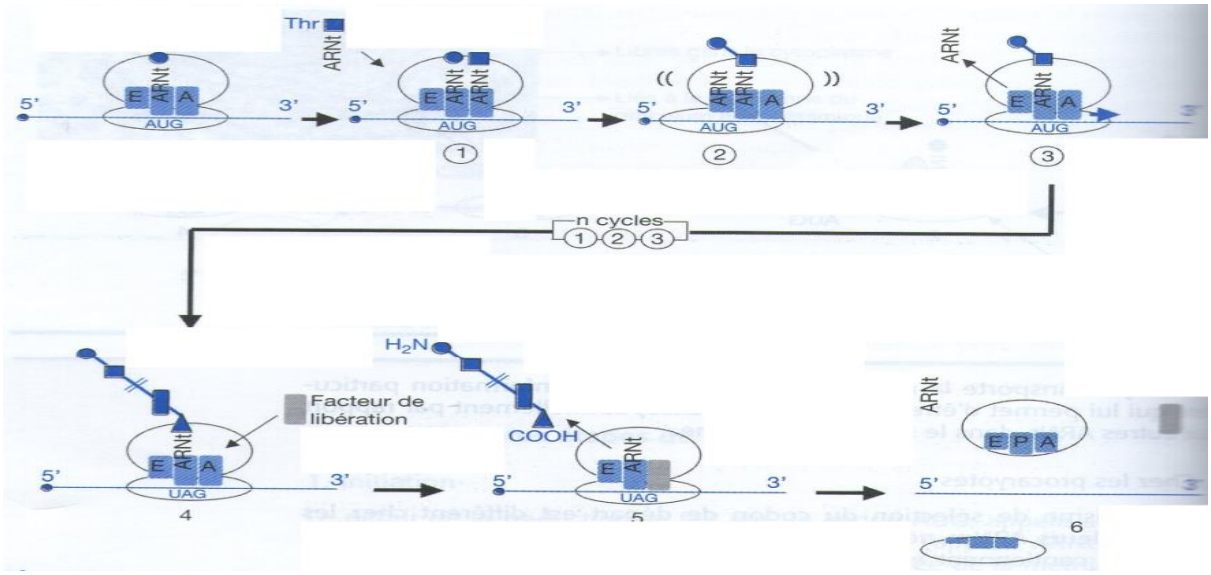


Figure 36 : Élongation de la traduction, Housset, 2006

Terminaison de la traduction

La fin de de la traduction est marquée par la présence de l'un des trois codons stop (UAA, UAG, UGA) dans la séquence codante de l'ARNm, qui ne seront reconnus par aucun ARNt. Cependant, ils seront reconnus par des facteurs de libération nommés « RF » qui signifient « release factor ».

- Le facteur RF possède une structure 3D qui s'adapte à la fois : à la structure 3D de l'ARNt et au site A face au codon stop.
- L'hydrolyse du GTP permet l'ajout d'une molécule d'eau à la protéine. Le dernier acide aminé se détache de son ARNt. Et la chaîne peptidique se détache du ribosome.
- Et enfin le ribosome se détache de l'ARNm résultant la séparation des deux sous unités.

La structure primaire de la protéine est finalement constituée avant d'être livrée à la maturation.

7. Mutations génétiques

Plan du cours

7.1. Les mutations génétiques

7.2. Effets des mutations nucléotidiques

Les mutations sont des modifications au niveau de la séquence de l'ADN. Il s'agit d'un processus consiste en un passage des gènes d'une version allélique à une autre. Elles sont une source de variation génétique. De l'autre côté, les mutations peuvent conduire à l'apparition de diverses maladies transmissibles ou non chez l'homme, les animaux ou les végétaux.

Les changements naturels survenant la structure de l'ADN sont qualifiés de mutations spontanées. Par contre, si ces changements qui surviennent la séquence d'ADN sont causés par des agents physiques, chimiques, ils sont qualifiés de mutations induites.

Ces agent présent dans l'environnement sont appelés des mutagènes.

Il existe deux types de mutations : géniques et chromosomiques.

7.1. Les mutations génétiques ou géniques

Ce type de mutation affecte un seul gène. De nombreuses classes existent :

7.1.1. Les substitutions de bases

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

- **Une transition :** C'est le tout remplacement entre les bases de même classe, c'est-à-dire une base pyrimidique par une autre base pyrimidique, ou une base purique par une autre base purique. Exemple : le remplacement entre la base A et G est vice versa ou entre T et C et vice versa. Donc il y a 4 probabilités.



- **Une transversion** : C'est le tout remplacement entre les bases de différente classe. C'est-à-dire, une purine est remplacée par une pyrimidine ou inversement. Exemple : la base A est remplacé par T, la base A est remplacée par C, la base G est remplacée par T, la base G est remplacée par C et inversement, on aura donc 8 probabilités



7.1.2. Les insertions et les délétions

- L'insertion est l'ajout d'une ou de plusieurs nucléotides.

Exemple : ACGCTGTT après insertion de la base G, la séquence devient : ACGCT**G**GTT

- La délétion est l'élimination d'une ou de plusieurs de nucléotides.

Exemple : ACGC**TG**TT après délétion de deux bases « TG » la séquence devient : ACGCTT

Les deux derniers types de mutations géniques (insertions et délétions) peuvent causer le décalage du cadre de lecture. Dans ce cas-là le polypeptide ainsi formé sera changé, au niveau des acides aminés codant les triplets de nucléotides situant après l'insertion ou la délétion d'une ou de plusieurs bases. Par conséquent, ce changement aura des effets majeurs sur le phénotype. Cependant, l'insertion ou la délétion de trois ou d'un multiple de nucléotides ne changera pas le cadre de lecture.

7.2. Effets des mutations nucléotidiques

Dans certains cas, les substitutions nucléotidiques ne présentent aucune conséquence sur la fonction des protéines.

- **Mutation faux-sens :** il s'agit d'une substitution d'une base résultant la génération d'un acide aminé différent dans une protéine.

GAU-CAU-UUG-ACU-GCC-GAA-GAA

Tyr His Leu Thr Ala Glu Glu

GAU-CAU-UUG-ACU-GCC-G**U**A-GAA

Tyr His Leu Thr Ala Val Glu

- **Mutation non-sens :** C'est la substitution d'un codon sens par un codon non-sens. Si ce changement touche le début de la séquence codante d'un gène, la protéine générée sera très courte et fortement probable qu'elle ne soit pas fonctionnelle.

GAU-CAU-UUG-ACU-GCC-GAA-GAA

Tyr His Leu Thr Ala Glu Glu

GAU-CAU-U**A**G

Tyr His Stop

- **Mutation silencieuse** : Elle génère une séquence d'ADN différente à la séquence sauvage sans causer aucune modification du polypeptide car les deux triplets (muté et sauvage) spécifient le même acide aminé, ceci est dû à la redondance des codons.

GAU-CAU-UUG-ACU-GCC-GAA-GAA

Tyr His Leu Thr Ala Glu Glu

GAU-CAU-UUG-AC**C**-GCC-GAA-GAA

Tyr His Leu Thr Ala Glu Glu

-**Mutation par décalage**

la suppression d'un seul nucléotide ou ce qu'on appelle « la délétion » change le cadre de lecture d'une séquence codante et par conséquent, ceci va entrainer une mutation par décalage.

GAU-CAU-UUG-ACU-GCC-GAA-GAA

Tyr His Leu Thr Ala Glu Glu

GUU-CAU-UUG-CUC-GCG-AAG-AA

Tyr His Leu Leu Ala Lys

- **Mutation neutre :** Il s'agit d'une mutation de type faux-sens changeant la séquence polypeptidique sans altérer sa fonction. Deux cas sont possibles : soit un remplacement d'un acide aminé par un autre ayant une nature chimique semblable ou une altération d'un acide aminé ayant peu d'effet sur la fonction du polypeptide.

- **Mutation perte de fonction :** Suite à une altération de la structure d'un polypeptide, ce genre de mutation peut provoquer la perte partielle ou complète de sa fonction causant par la suite son inactivation. Cette mutation peut aussi attaquer les régions régulatrices affectant les processus de transcription, de la traduction ou de la maturation d'un polypeptide.

- **Mutation gain de fonction :** Elle cause l'acquisition d'un nouveau caractère dans un moment inadéquat du développement. Elle peut toucher la viabilité du mutant.

-**Mutation conditionnelle** : elle est liée à des conditions précises.

- **Mutation létale :** Elle cause la mort prématurée de l'organisme mutant.

- **Mutation suppresseur :** Elle masque ou élimine l'impact d'une autre mutation. Ce genre de mutation diffère d'une mutation réverse qui restaure la séquence sauvage ou originale. La mutation suppresseur se réalise à un site différent autre que celui de la mutation d'origine.

8. Mutations chromosomiques

Plan du cours

8.1. Variation structurale
8.2. Variation numérique ou l'aneuploïdie

Les mutations chromosomiques affectent le nombre ou la structure des chromosomes.

8.1. Variation structurale

Les variations structurales sont des mutations qui modifient la structure d'un chromosome. Il existe 4 types :

- **Les duplications**

Se traduisent par une répétition d'une copie d'un fragment de chromosome (intra ou inter chromosomique) conduisant à une augmentation du matériel chromosomique. (Figure 37).

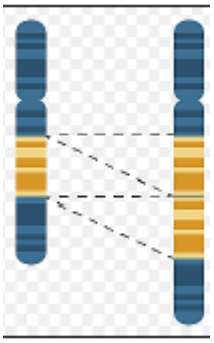


Figure 37 : Duplication en tandem

https://www.kindpng.com/imgv/hwixmoo_chromosomal-duplication-hd-png-download/

Plusieurs formes de duplications à savoir :

La **duplication en tandem** qui signifie que lorsque la région dupliquée est adjacente à la portion d'origine**.** Alors que la **duplication inverse** signifie que la portion dupliquée se trouver adjacente à la portion d'origine mais elles sont inversées. **La duplication déplacée s**ignifie que lorsque la portion dupliquée se trouve loin de la portion d'original.

- **Les délétions chromosomiques**

Les délétions consistent en la perte d'une portion centrique ou acentrique d'un chromosome, c'est-à-dire segmentaire ou terminale. La délétion est facilement détectable lorsqu'elle est grande. Par conséquent, le chromosome sera réduit de façon visible (Figure 38).

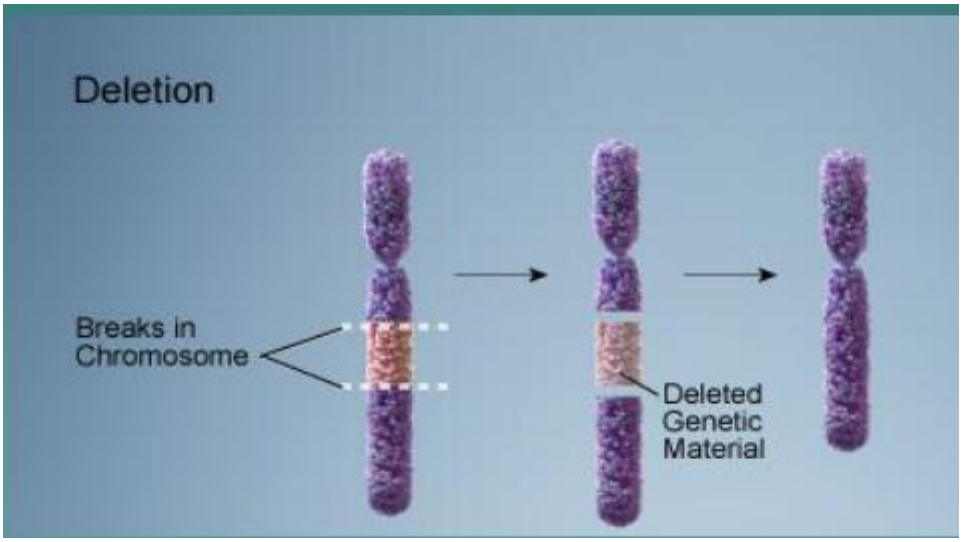


Figure 38 : Délétion chromosomique

https://sansgene38.skyrock.com/3288848960-II-Les-maladies-chromosomiques-origine-et-consequences.html

Les inversions chromosomiques

Dans ce cas, un segment de chromosome est inséré en sens inverse assurant une rotation de 180° (Figure 39). On distingue deux positions :

- Des **inversions paracentriques** qui n'affectent pas le centromère.

- Des **inversions péricentriques** qui comprennent le centromère.

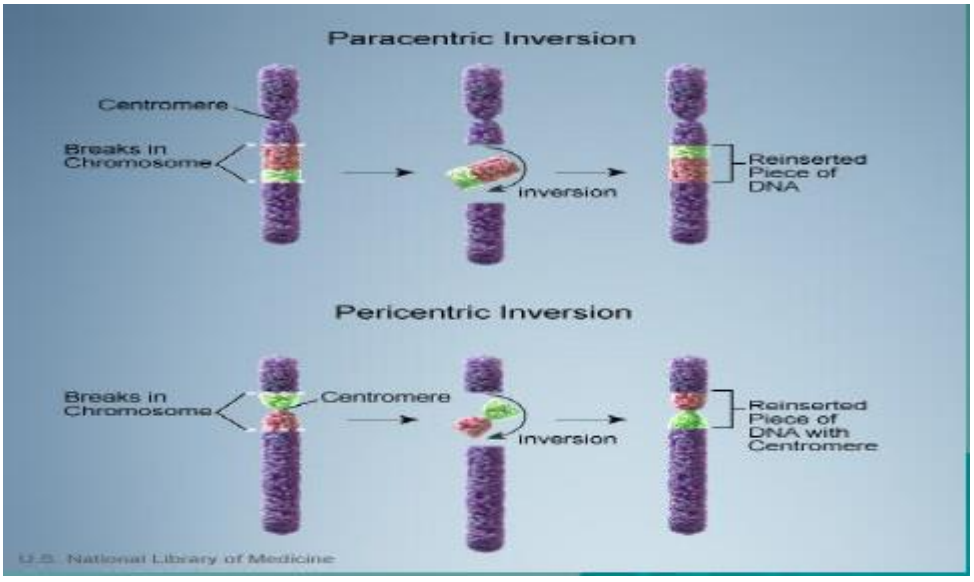


Figure 39 : Inversions paracentriques et péricentriques

https://sansgene38.skyrock.com/3288848960-II-Les-maladies-chromosomiques-origine-et-consequences.html

Les translocations

C'est le déplacement d'un segment chromosomique d'un chromosome à un autre non homologue (Figure 40). On distingue deux types :

- Une **translocation non réciproque** du matériel génétique qui signifie que le déplacement d'une portion d'un chromosome à un autre non homologue sans qu'il y ait un échange réciproque.

- Une **translocation réciproque** indique que le déplacement se fait sous forme d'une permutation de deux segments entre deux chromosomes non homologues.

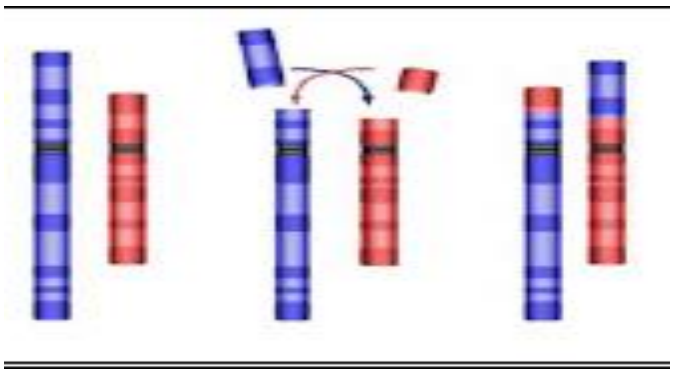


Figure 40 : Translocation réciproque

https://embryologie.medecine.parisdescartes.fr/cytogen/cadricon/fich2-1/27-29/mouleb1.htm

8.2. Variation numérique ou l'aneuploïdie

Lorsqu'il y a un changement dans le nombre de chromosome, on parle d'aneuploïdie, c'est-à-dire l'ajout ou la perte d'un ou de plusieurs chromosomes. Elle se fait de différentes manières :

- Lors de la méiose ou à la mitose, le centromère d'un chromosome est manquant donc le chromosome ne vas pas migrer vers aucun des deux pôles de la cellule.

- A la méiose ou à la mitose, la disjonction ou la séparation des chromosomes ou des chromatides sœurs ne se produit pas générant des gamètes ou des cellules contenant un chromosome en plus ou surnuméraire et d'autres cellules contenant un manque d'un chromosome (Figure 41).

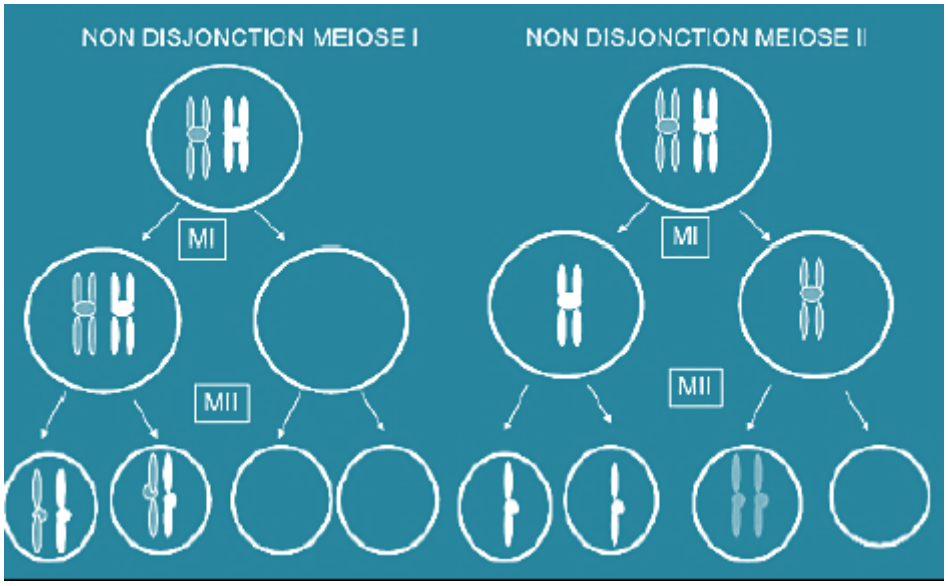


Figure 41 : Non disjonction des chromosomes en méiose

https://slideplayer.fr/amp/3247712/

Il existe plusieurs types d'aneuploïdie :

- Perte d'une paire de chromosomes homologues ou 2n–2 : c'est **la nullisomie :**

- Gain d'une paire de chromosomes homologues ou 2n+2 : c'est **la tétrasomie**

- Perte d'un seul chromosome ou 2n-1 : c'est **la monosomie**

- Gain d'un seul chromosome ou 2n+1 : c'est **la trisomie**

- Gain de deux chromosomes non homologues ou 2n+1+1 : c'est **la double trisomie**

- Perte de deux chromosomes non homologues de moins ou 2n-1-1 : c'est **la double monosomie**

- Gain de deux paires de chromosomes homologues ou 2n+2+2 : c'est **la double tétrasomie**

Exemple de l'être humain

- **Aneuploïdie des chromosomes sexuels :** Perte du chromosome sexuel Y causant les syndromes de Turner (45, X) et gain d'un chromosome sexuel de type X générant les syndromes de Klinefelter (47, XXY).

- **Aneuploïdies autosomiques :** Mène dans la plupart des cas à un avortement spontané, à titre d'exception, l'aneuploïdie autosomique la plus répandue est la **trisomie 21** ou **syndrome de Down** (Figure 42).

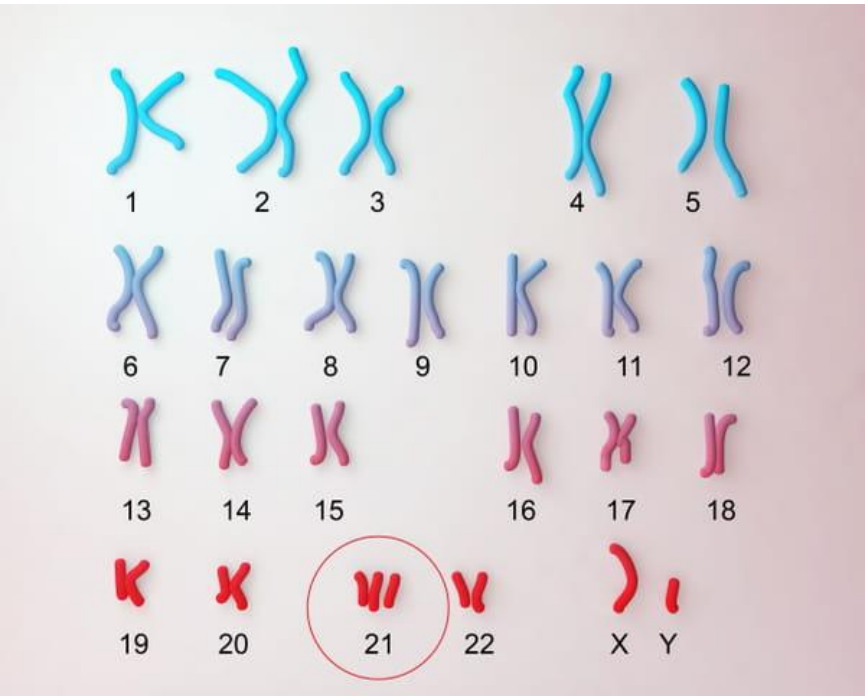


Figure 42 : Caryotype d'un individu atteint de trisomie 21

https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2359005-trisomie-21-syndrome-down-definition-cause-pere-mere-test-hereditaire-esperance-vie-depistage/

D'autres types d'aneuploïdie autosomique existent comme la trisomie 18 ou syndrome d'Edwards, la trisomie 13 ou syndrome de Patau ou la trisomie 8, cette dernières est très rare.

9. Structure et fonction du gène : génétique biochimique

Plan du cours

9.1. Définition des gènes

9.2. Notion de locus et d'allèle

9.3. Structure des gènes eucaryotiques

9.4. Classification des gènes

9.5. Les gènes procaryotiques

9.1. Définition des gènes :

Ce sont des séquences de nucléotides de l'acide désoxyribonucléique contenant l'information nécessaire pour la synthèse d'un acide ribonucléique (transcription) ou d'une protéine (transcription-traduction). Les gènes sont situés sur les chromosomes, dans le noyau de la cellule. Les gènes sont dispersés et séparés par de l'ADN intergénique

9.2. Notion de locus et d'allèle :

Le locus qu'occupe chaque gène le long du chromosome s'appelle : locus ou loci au pluriel. Chaque version ou forme que présente chaque gène à un locus donné est nommé « allèle ». Exemple : pour le caractère « couleurs des pétales chez le petit pois », les versions jaune ou violète représentent les deux allèles possibles du gène responsable à ce caractère (Figure 43).

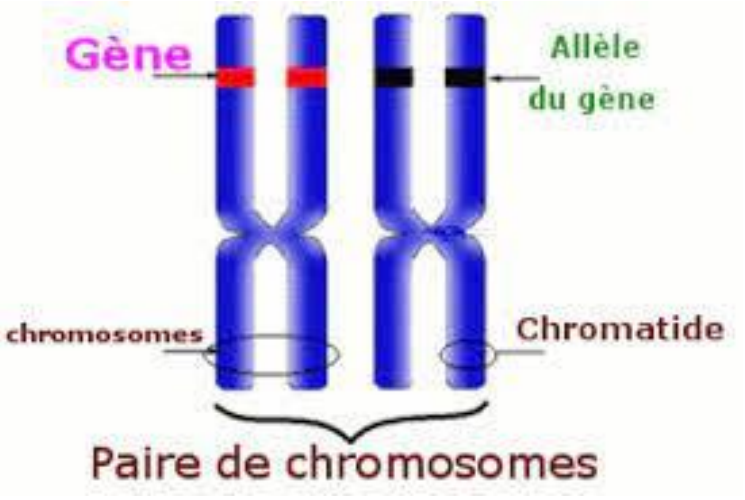


Figure 43 : Les deux formes allélique d'un gène

9.3. Structure des gènes eucaryotiques :

Un gène codant pour une protéine commence au site de départ de la transcription et termine par des séquences qui seront transcrites mais pas traduites : Ceux-ci sont appelés la région 5 'non traduite (5' UTR) et la 3 'UTR à l'extrémité 3'. A quelques dizaines ou quelques centaines de paires de bases en aval, le codon d'initiation ATG est le site de départ de la traduction. Puis vient une succession de séquences tantôt codantes, les exons qui seront transcrits et traduits, tantôt non codantes, les introns (qui séparent deux exons) qui seront transcrits mais pas traduits.

Les séquences codantes (exons) et non codantes (introns) sont numérotés dans le sens 5 'à 3'

du brin codant ou non transcrit (brin d'origine). Ces deux types de séquences exoniques et introniques sont transcrits en un ARN primaire (précurseur). Les introns sont ensuite eliminés du transcrit primaire et les exons de part et d'autres des introns sont soudés par un processus nommé « épissage ». Ce dernier doit être très précis pour éviter tout changement inapproprié dans le cadre de lecture. Dans l'ADN, les introns commencent en amont par les nucléotides GT dans le sens 5' à 3' et GU dans l'ARN et en aval par AG (Figure 44).

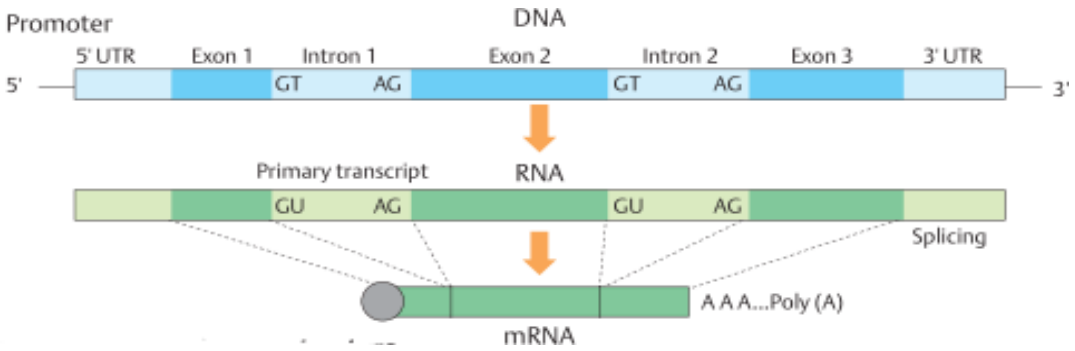


Figure 44 : Structure générale d'un gène eucaryotique

https://www.magazinescience.com/biologie/structure-genes-eucaryotes/

Les séquences introniques qui commencent à l'extrémité 5' par GT constituent « le site donneur d'épissage » alors qu'à l'extrémité 3′ qui se terminant par AG s'appelle « site accepteur d'épissage ». A la fin du dernier exon, un codon stop (TAA, TAG ou TGA) est le site de fin de la traduction.

En amont, coté 5'du gène, se trouve **le promoteur** : cette séquence, d'une centaine de paires de bases, définit le site de départ de la transcription et sa direction, plus exactement le promoteur est un ségment d'ADN au début de la séquence codante renfermant le site de d'attachement de l'ARN polymérase ainsi que les sites de fixation des protéines régulatrice de la transcription. Il comporte des séquences très conservées (Figure 45) :

- **La boîte TATA** : Elle se situe à environ -25 paires de bases loin de l'origine de la transcription. C'est une séquence composée de 6 nucléotides contenant les bases A et T. La séquence la plus rencontrée ou dite consensus est TATAAA.
- **La boîte GC** : Elle se situe souvent dans la région entre -110 et -40. Elle est formée de 6 nucléotides contenant un motif GC répété plusieurs fois. La séquene de cette boite est 5'-GGGCGG-3'.

- **La boîte CCAAT** : Elle se situe souvent dans la région entre -120 et -80. Elle peut se retrouver avant ou après la boîte GC voire même entre deux boîtes de type GC.

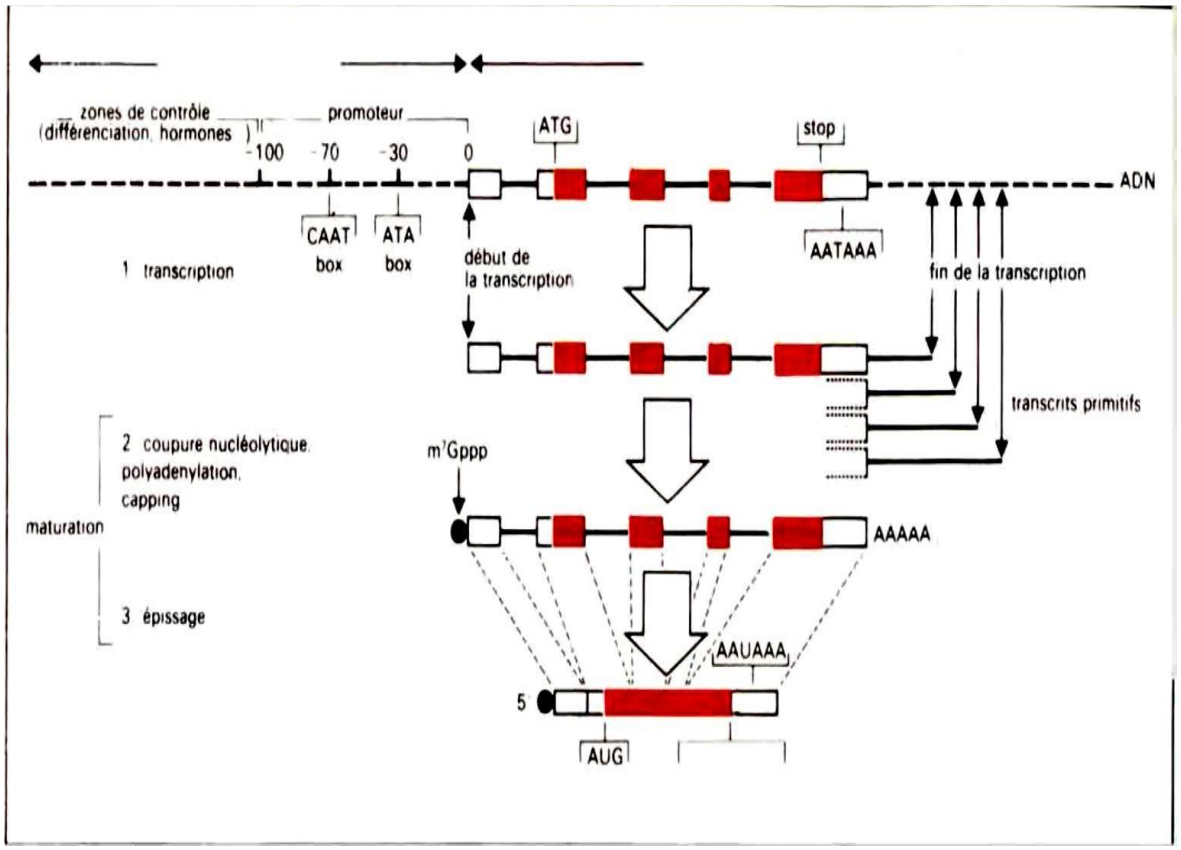


Figure 45 : Structure détaillée d'un gène eucaryotique, **Matiaz et al, 2018**

Par ailleurs, des séquences régulatrices sont présentes à des distances très variables du promoteur. Ces séquences constituent des éléments fondamentaux de la régulation de l'expression du génome des eucaryotes, leur importance fonctionnelle venant de leur propriété d'être régulées par des facteurs spécifiques de la différenciation tissulaire, voire par des hormones. il s'agit des séquences extinctrices (ou inhibitrices) appelées « silencers » ou des séquences stimulatrices les dits « enhancers » (Figure 46),

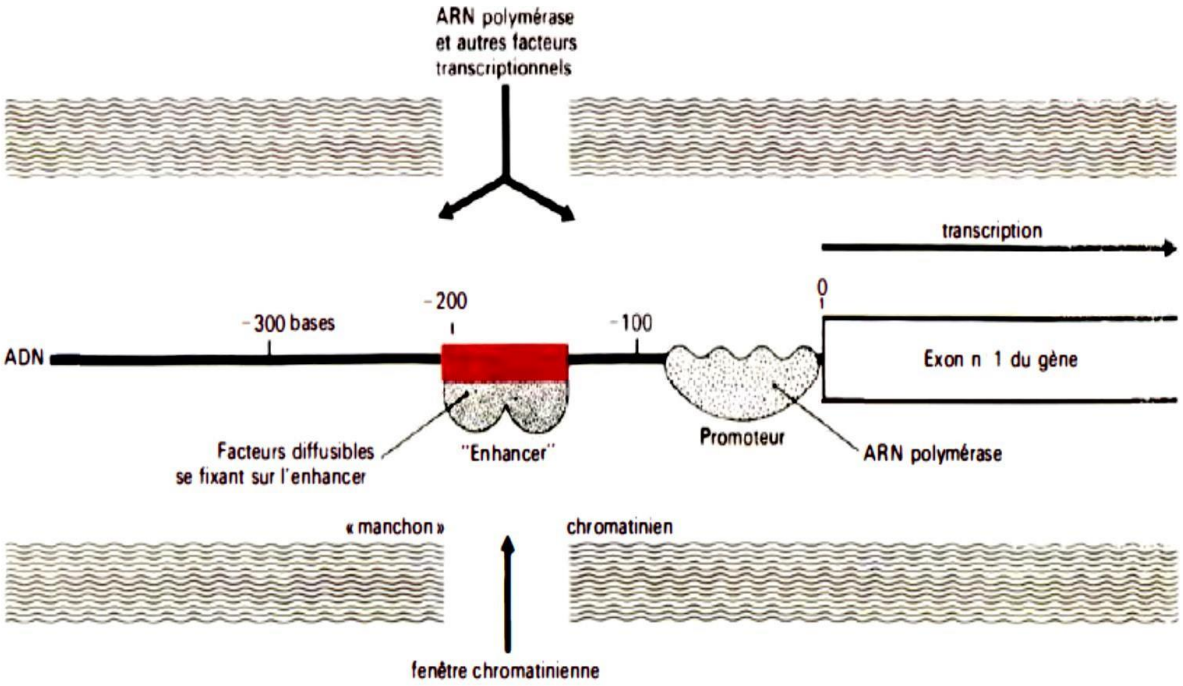


Figure 46 : Les séquences régulatrices d'un gène eucaryotique

9.4. Classification des gènes : Les gènes sont classés selon

- **La complexité :**

- Gène unique
- Famille de gènes
- Super famille de gènes

- **Le tissu d'expression :**

- Gène spécifique
- Gène domestique qui s'exprime dans toutes les catégories cellulaires, le produit de ce gène joue les fonctions de vitalité des cellules. Ce genre de gène n'est pas concerné par la régulation.

- **La fonction :**

- Gène actif
- Pseudogènes Sont des gènes non fonctionnels (par absence de région promotrice, de codond'initiation, d'un cadre de lecture suffisant ….). Il existe 2 sortes de pseudogènes :
  - Les gènes dupliqués (mal dupliqués ou mutés au cours de l'évolution : ils sont

pourvus d'introns)

- Les gènes rétrotranscrits à partir d'ARNm (les rétropseudogénes n'ont ni promoteur, ni introns, mais une séquence poly (A)).

  Comme ils ne sont pas fonctionnels, les pseudogènes ne subissent aucune pression desélection et les mutations s'y accumulent en grand nombre.

- **Le type de protéine :**

- Gène de structure : il est responsable à la détermination de la séquence d'une protéine composée d'acides aminés
- Gène de régulation : il s'appelle aussi « gène de contrôle » responsable au contrôle du fonctionnement des gènes de structure. Il jour le rôle d'un répresseur de façon à freiner la transcription ou au contraire déclencher voir accélérer la transcription dans ce dernier cas on parle d'un inducteur.

- **La transcription :**

- Gènes de classe I : ARNr
- Gènes de classa II : ARNm
- Gènes de classa III : ARNt

9.4. Les gènes procaryotiques

Chez les procaryotes, le matériel génétique baigne librement dans la cellule, le génome de la des organismes procaryotiques est formé d'un seul chromosome circulaire mélangé avec de très peu de protéines associées non histoniques formant une masse dense appelée le nucléoïde. Les gènes procaryptiques sont organisés sous forme d'unités appelées « opérons », transcrits en un seul ARN messager. Un autre matériel génétique constitué d'ADN extra-chromosomique qui est une structure facultative appelées « plasmides ».

10. Régulation de l’expression génétique

Plan du cours

10.1. Régulation de l’expression génétique chez les procaryotes (opéron lactose)

10.2. Régulation de l'expression génétique chez les eucaryotes

10.1. Régulation de l'expression génétique chez les procaryotes

Les cellules microbiennes possèdent plusieurs mécanismes responsables à la régulation de leurs activités vis-à-vis aux aléas environnementaux, afin d'optimiser ses fonctions principales (nutrition, croissance, résistance…etc.).

Comme prérequis, les différents processus de l'expression génétique (synthèse protéique) chez les eucaryotes et les procaryotes ont été déjà traités. La régulation de l'expression génétique à la transcription et à la traduction seront traités dans le chapitre en cours.

10.1.1. Différents niveaux de la régulation

La régulation de l'expression génétique joue un rôle très important au niveau cellulaire puisqu'elle permet d'économiser les ressources et l'énergie. Deux modes existent (Figure 47) :

1- Régulation transcriptionnelle et post-transcriptionnelle de la production des enzymes.

2. Régulation de l'activité post-traductionnelle des enzymes présentes.

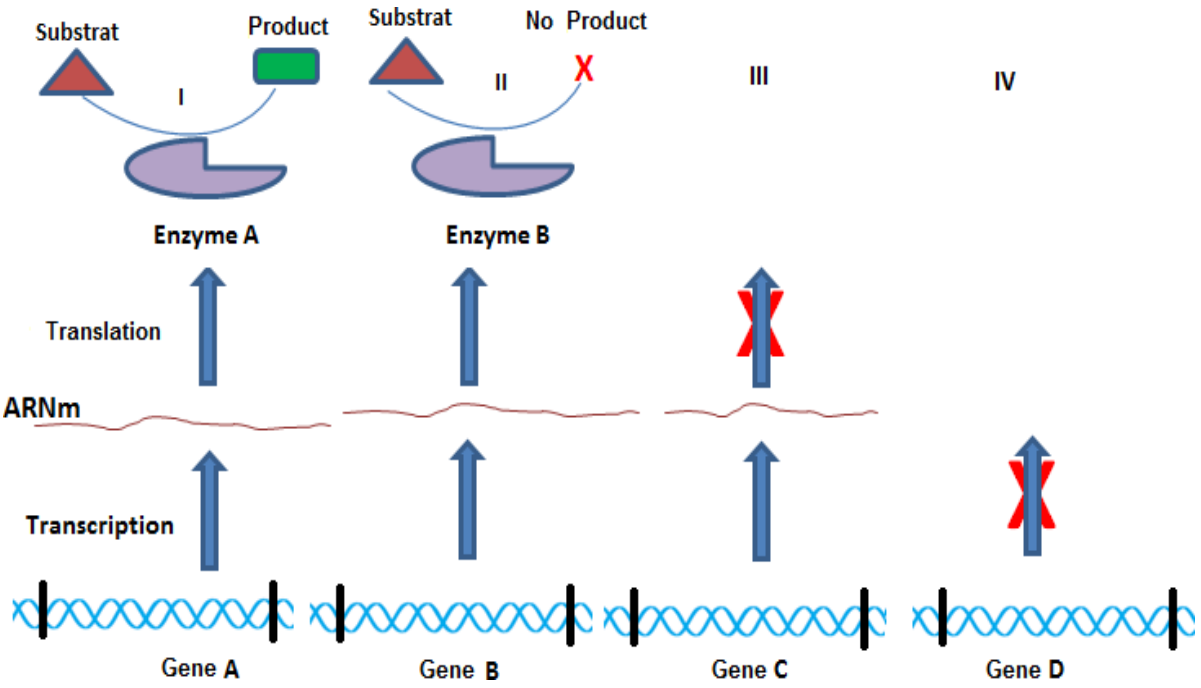


Figure 47 : Régulation de l'expression génétique à différents niveaux [I: Pas de contrôle, II: Contrôle post-traductionnel de l'activité enzymatique. III: Contrôle traductionnel (Absence de synthèse de l'enzyme). IV: Contrôle transcriptionnelle (Absence de synthèse d'ARNm).

10.1.2. Différents mécanismes de la régulation de l'expression génétique

10.1.2.1. Régulation de l'activité enzymatique:

Deux types d'enzymes existent :

a- Enzymes constitutives : Quel que soit les conditions de croissance, la synthèse et l'activité de ces enzymes ne subissent pas de contrôle.

b- Enzymes inductibles ou adaptatives : Elles sont créé uniquement en présence du substrat. Exemple : la bêta-galactosidase.

La régulation de l'activité enzymatique se fait par deux moyens principaux :

Dans le cas du contrôle de la quantité d'enzyme, et suite à un changement dans les conditions environnementales, des systèmes complexes sont mis en place afin de moduler la quantité d'enzyme. Exemple : le cas des enzymes inductibles.

Dans le cas du contrôle de l'activité enzymatique : L'activité enzymatique peut être directement changée par des modifications conformationnelles et covalentes, ou par des modifications non-covalentes en modulant l'affinité des enzymes au substrat par l'intervention des molécules ou sous-unités protéiques régulatrices.

- Retro-inhibition ou end-product inhibition

Les deux figures 48 & 49 expliquent la rétro-inhibition, des notions sont importantes à définir afin de comprendre ce mécanisme.

Enzyme allostérique : Ce type d'enzyme possède 2 sites de fixation : le site actif où s'attache le substrat et le site allostérique ou modulateur où s'insère l'effecteur.

Allostérie : C'est un processus d'inhibition enzymatique par le biais d'un effecteur allostérique, en cas où l'effecteur s'attache de façon non-covalente sur le site allostérique, la conformation spatiale de l'enzyme sera changée et le substrat ne plus s'attacher au site actif.

La rétro-inhibition est un processus essentiel par lequel l'activité enzymatique est contrôlée. Elle permet la régulation des voies complètes de biosynthèse. Exemple : synthèse des nucléotides ou des acides aminés aromatiques.

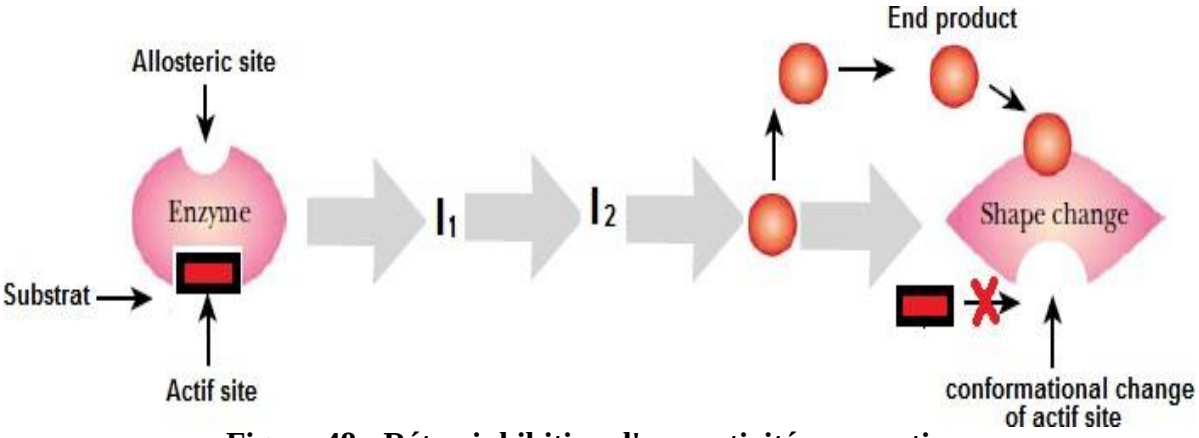


Figure 48 : Rétro-inhibition d'une activité enzymatique.

Quand l'effecteur est absent, le substrat est converti en intermédiaires I1 puis I2 par l'enzyme et après en produit final. La fixation non covalente de l'effecteur ou dans ce cas le produit final au niveau du site allostérique modifie la conformation de l'enzyme et la rendre inactive c'est-à-dire l'enzyme devient inapte de fixer le substrat.

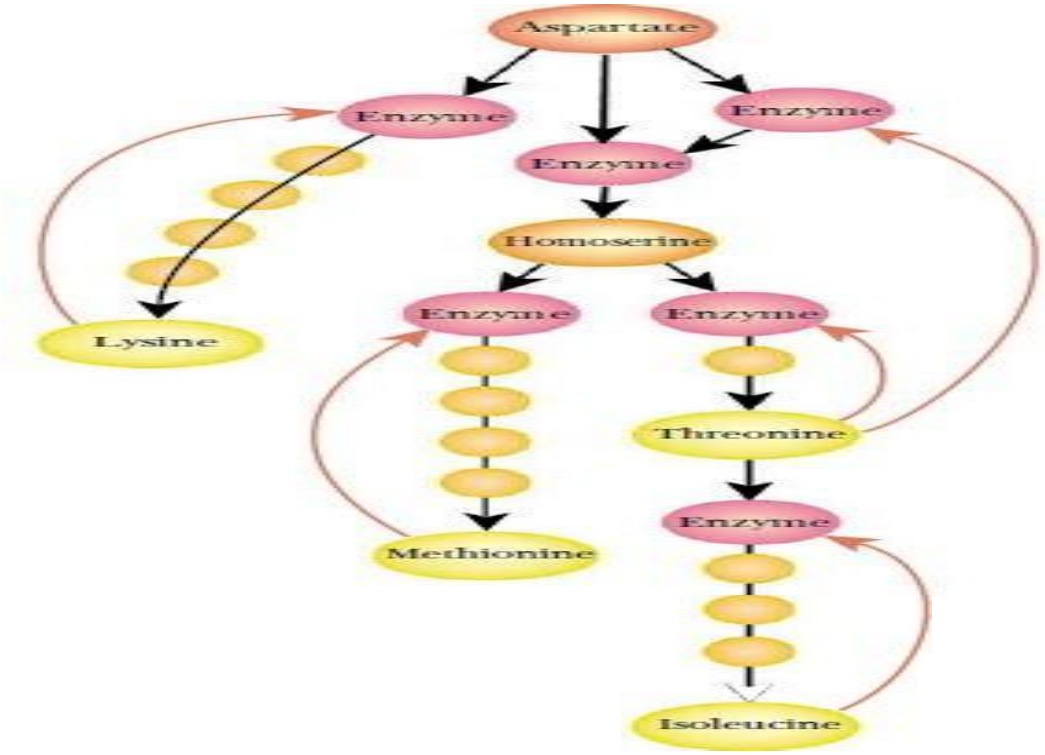


Figure 49 : Biosynthèse des acides aminés issus de l'asparate et les boucles de rétro-inhibition

indiqué par les flèches rouges. Clark (2005).

10.1.2.2. Régulation transcriptionnelle

La régulation transcriptionnelle la plus commune est celle de l'initiation de la transcription. Deux raisons sont possibles : Le coût en ressource et en énergie dépensé et la facilité de réalisation de la régulation lors de l'initiation de la transcription.

Des signaux extracellulaires sont chargés de contrôler la régulation. Chez les bactéries, ces signaux sont issus des molécules présentes dans le milieu environnant. Ils sont ensuite transmis aux gènes via des protéines régulatrices. Ces dernières veuillent au contrôle de l'accès de l'ARN polymérase aux promoteurs de l'ADN bactériens pour enfin contrôler le taux de la transcription. Donc ces protéines facilitent aux cellules d'évaluer leur environnement. Les gènes qui codent pour ces protéines sont nommés « régulateurs ».

Deux types de protéines régulatrices se présentent :

1- Les activateurs ou régulateurs positifs qui servent à augmenter la transcription d'un gène

2- Les répresseurs ou régulateurs négatifs qui diminuent ou bloquent sa transcription

10.1.2.2.1. Contrôle négatif (Répression) et positif (induction) de la transcription

On parle de la répression quand l'activité de synthèse d'une enzyme est bloquée suite à la présence en excès du produit de la réaction.

On parle de l'induction lorsqu'il y a une production d'une enzyme, ceci se déroule lorsque son substrat est présent.

Chez les bactéries, un opéron signifie un groupe de gènes, transcrit en un ARNm polycistronique sous le contrôle d'un seul promoteur, un cistron veut dire la plus petite unité génétique assurant une seule fonction. Les gènes d'un opéron donné sont sous un contrôle coordonné.

Le contrôle de l'opéron lactose d'*E.coli* est l'un des exemples explicatif de la régulation. D'après les expériences de François Jacob et Jacques Monod (Fin de 1950), faites sur l'analyse génétique des mutants bactériens, tous les éléments régulateurs du métabolisme du lactose ont été identifiés.

a- Régulation de l'expression d'un operon inducteur

- **Cas de l'opéron lactose de la bactérie *Esherichia coli* (*lac* ZYA)**

Organisation de l'opéron lactose

L'opéron lactose contient (Figure 50) :

• Un gène régulateur : Lac I qui se situe à l'extrémité 5' renfermant son propre promoteur (PI) qui code pour une protéine nommée répresseur I

•Trois gènes structuraux :

¬ Le gène lacZ : qui code pour La β-galactosidase qui est une enzyme responsable à l'hydrolyse du lactose en glucose et galactose

¬ Le gène lacY qui code pour La lactose perméase : une protéine membranaire interne qui permet l'accès du lactose dans la cellule.

¬ Le gène lacA qui code pour la thiogalactoside transacétylase : mal connu

•Une région régulatrice de ces trois genes contenant du promoteur (p) et de l'opérateur (o). ces trois gènes figurant au niveau du promoteur commençant par un site CAP chargé de fixer une protéine CAP activée par l'AMPc qui après leur fixation induit l'activation du promoteur qui à son tour déclenche la transcription des gènes de structure. En aval du promoteur, on trouve un opérateur : une séquence d'ADN chargée de fixer des protéines régulatrices régulant la transcription de l'opéron

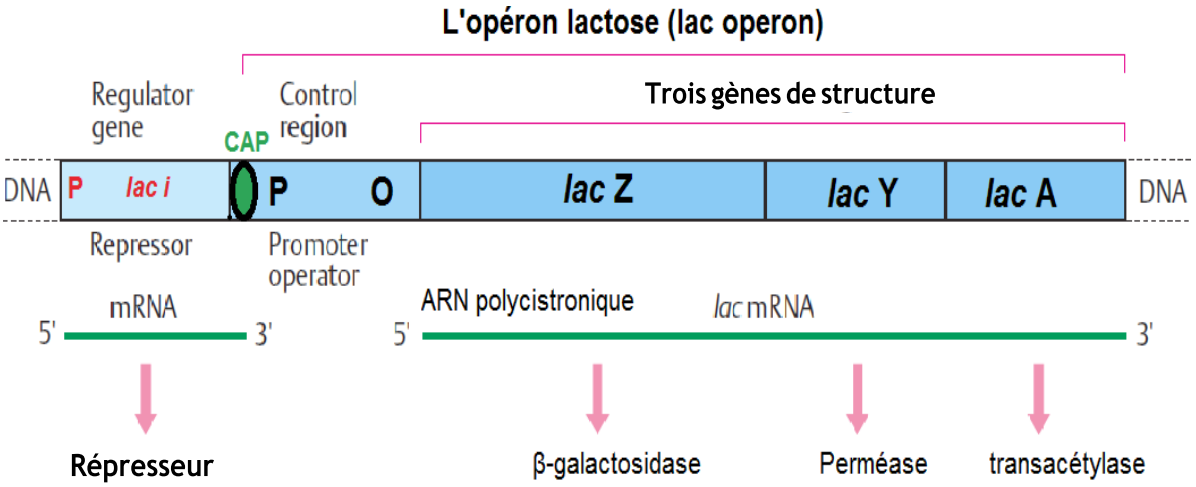


Figure 50 : Organisation de l'opéron lactose d'*E. coli* (Passarge, 2007).

Trois cas sont possibles :

-En présence du lactose et en absence du glucose

La concentration au niveau cellulaire de trois protéines s'élève lorsque *E. coli* est mis dans un milieu de culture contenant uniquement du lactose comme source de carbone, (Figure 51).

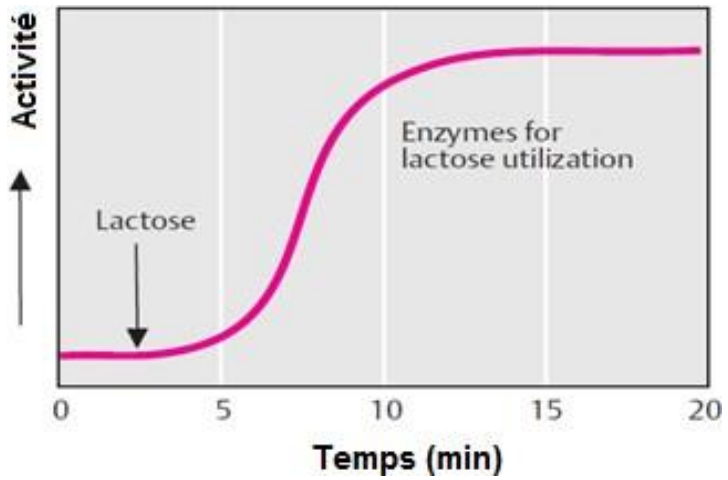


Figure 50 : Induction par le lactose.

En présence du lactose et en absence du glucose qui est une source de carbone et d'énergie préférée, les gènes de l'opéron lactose présentent un niveau élevé d'expression.

La présence des perméases à une petite quantité dans la cellule, facilite la pénétration du lactose à l'intérieur la cellule. Ce dernier va se transformer en allolactose qui possède une affinité avec le répresseur. L'allolactose s'attache au site spécifique situé sur le répresseur tetramérique modifiant par la suite sa conformation et son détachement. De ce fait, le represseur ne pourra plus s'attacher à l'operateur. A ce moment l'ARN polymérase peut initier la transcription conduisant à la production des enzymes chargées de métabolisme du lactose. Donc le lactose est considéré comme inducteur des enzymes chargées de son métabolisme.

En absence du glucose, les niveaux d'AMPc générés à partir de l'ATP par l'adénylate cyclase sont élevés, ceci amène à l'insertion de la CRP à l'AMPc formant un complexe qui se fixe sur le promoteur. L'ADN s'incline de 90°, stimulant l'attachement des éléments trans de l'ARN polymérase aux éléments cis du promoteur afin d'amplifier le taux de la transcription de 50 fois (Figure 52).

En présence du glucose et de lactose

Le glucose est la source de l'énergie et du carbone facilement assimilable et donc la plus préférée. Son augmentation provoque la diminution de concentration de l'AMPc, ceci va empêcher la fixation de l'AMPc à la protéine CAP. De ce fait l'ARN polymérase ne va pas se

fixer sur le promoteur donc pas d'expression de l'opéron lactose. L'opéron lac ne contient pas d'un promoteur fort suite à la présence d'une faible séquence consensus surtout à la région « -35 ». A cause de cette raison, l'attachement de l'ARN polymérase doit être facilité par une protéine d'activation spécifique, nommée : protéine réceptrice d'AMPc (CRP) ou protéine activatrice du catabolisme (CAP). Après la fin du stock du glucose, il y aura accumulation de l'AMPc induisant la formation du complexe CAP-AMPc et sa fixation par la suite sur le promoteur amorçant ainsi la transcription de l'ARN polymérase et la production des enzymes chargées. L'allolactose forme un complexe avec le répresseur synthétisé par le gène Lac I. Le complexe CAP-AMPc forme un régulateur positif et le répresseur frome un régulateur négatif. En présence du glucose et de lactose la croissance bactérienne est diauxique.

-En présence du glucose et absence du lactose

En absence du lactose, un répresseur monomérique inactif est synthétisé via le gène LacI, puis il se développe après assemblage des protéines en un répresseur formant un complexe tétraédrique actif. La fixation de ce complexe au niveau de l'operateur inhibant l'avancé de transcription de l'ARN polymérase attaché à l'operateur, par conséquent, Pas de synthèse d'enzymes assurant le métabolisme du lactose.

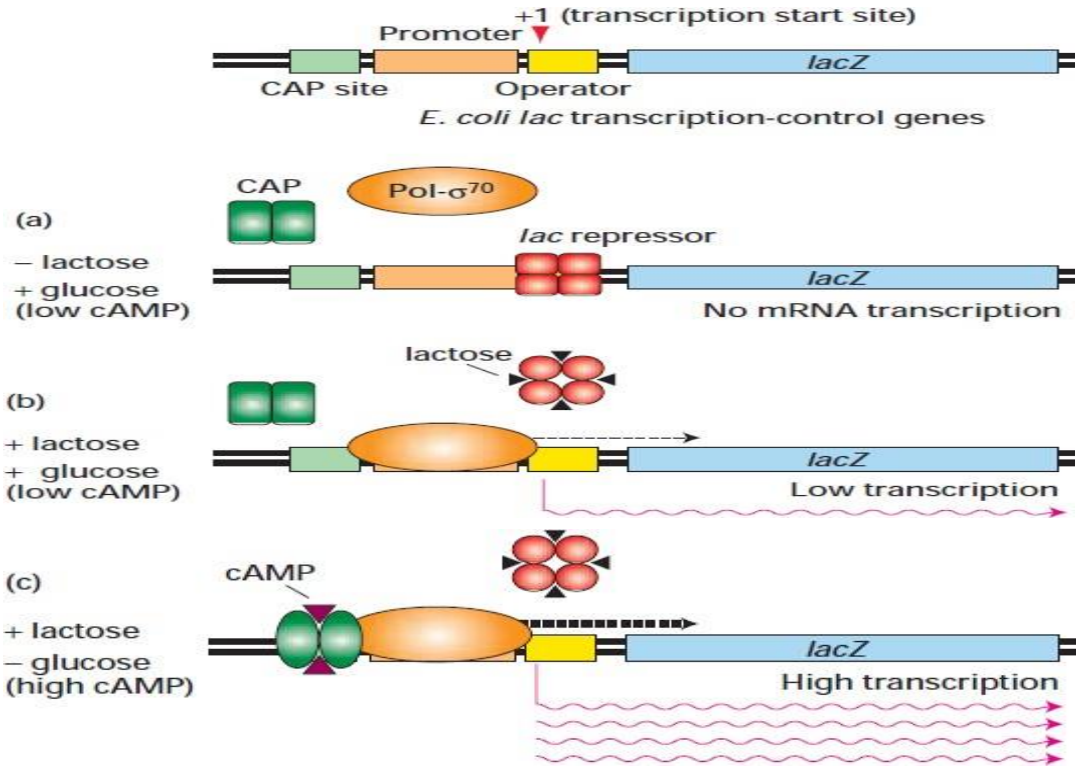


Figure 52 : Expression des gènes lac en présence/absence du glucose et le lactose. (Lodish et al., 2003).

b- Régulation de l'expression de l'opéron *arg* CBH (Represseur)

La production de l'argénine est un autre exemple de la régulation de l'expression génétique en utilisant les mécanismes d'induction et de répression. L'ajout de l'arginine dans le milieu de culture bloque la production des enzymes utilisées dans la biosynthèse de l'arginine. La concentration en protéines totales n'est pas influencée après l'addition de l'argénine (Figure 53).

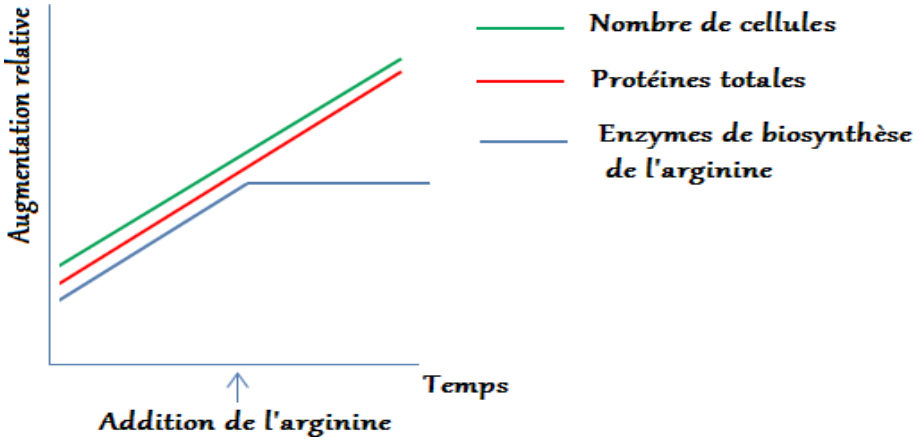


Figure 53 : Effet de l'addition de l'arginine dans un milieu de culture dépourvu de l'arginine et ensemencé Par *E. coli*.

La transcription de l'opéron aura lieu si le répresseur reste détaché de l'opérateur. La transcription de l'opéron arg CBH s'arrête ou se bloque lorsqu'un corépresseur (une petite molécule) qui est l'arginine s'attache au répresseur, c'est à ce moment que le répresseur puisse s'attacher à l'opérateur (Figure 54).

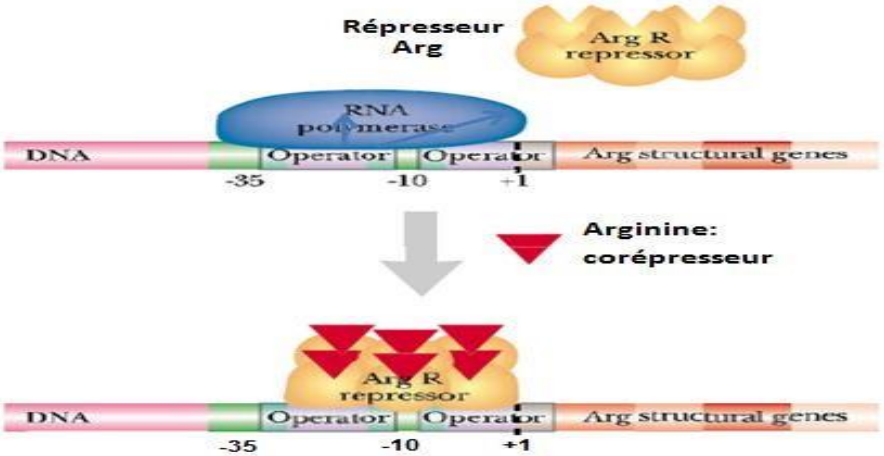


Figure 54 : Mécanisme de régulation de l'expression de l'opéron argCBH (Clark, 2005).

c- Régulation de l'expression de l'opéron *mal* EFG (inducteur)

Chez *E. coli* l'opéron du catabolisme du maltose présente un type de contrôle positif où la fixation de l'ARN polymérase est activée par une protéine régulatrice.

En absence du maltose (inducteur), la protéine activatrice et l'ARN polymérase ne peuvent se fixer sur l'ADN. En présence du maltose, ce dernier s'attache avec la protéine activatrice provoquant un changement de sa conformation (protéine allostérique), le complexe formé par le maltose et l'activateur, s'attache ensuite au site de fixation de l'activateur. Ceci assure la fixation de l'ARN polymérase sur le promoteur pour pouvoir initier la transcription (Figure 55).

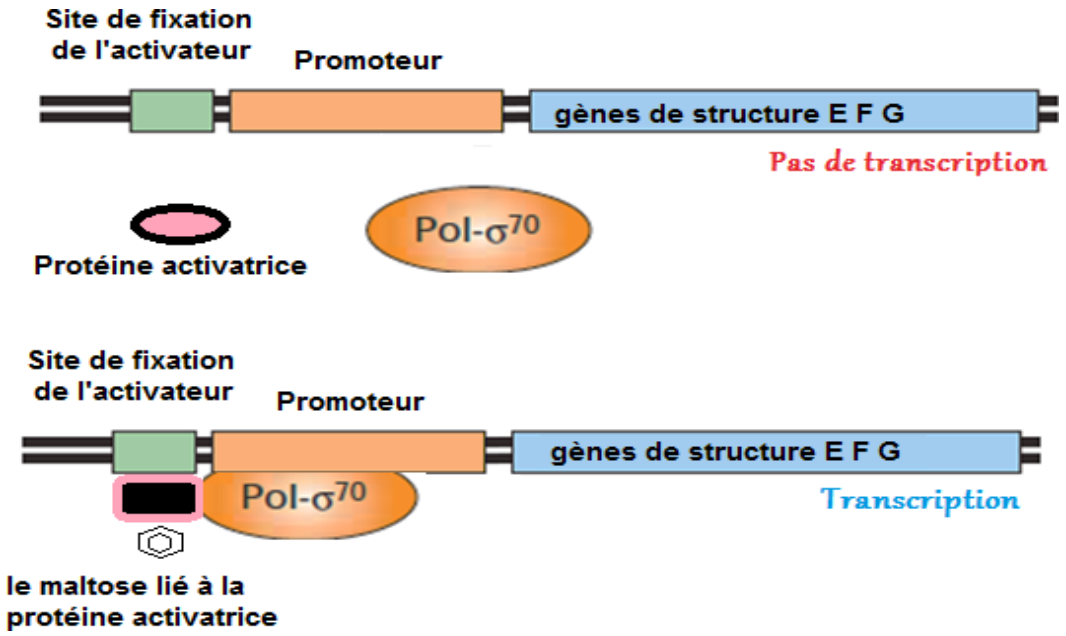


Figure 55 : Mécanisme de contrôle positif de l'opéron malEFG chez E. coli (Lodish et al., 2003).

d- Régulation de l'opéron *ara* BAD (induction et repression)

Le catabolisme de l'arabinose est régulé par une protéine régulatrice appelée « AraC » qui se comporte comme un répresseur en absence du sucre et d'activateur. L'attachement de l'arabinose sur la protéine AraC génère une modification de sa conformation, en se liant par la suite à l'ADN au niveau du site 1 et 2 favorisant ensuite l'installation de l'ARN polymérase sur le promoteur et la transcription des gènes codants les enzymes : isomérase(B), kinase (A), et épimérase (D), chargées du catabolisme de l'arabinose en ribulose puis en rébulose 5-phosphate puis par la suite en Xylulose 5-phosphate. En absence de l'arabinose le répresseur AraC se fixe sur les sites 2 et 3

en formant une structure secondaire, de ce fait gène s'inactive (Figure 56).

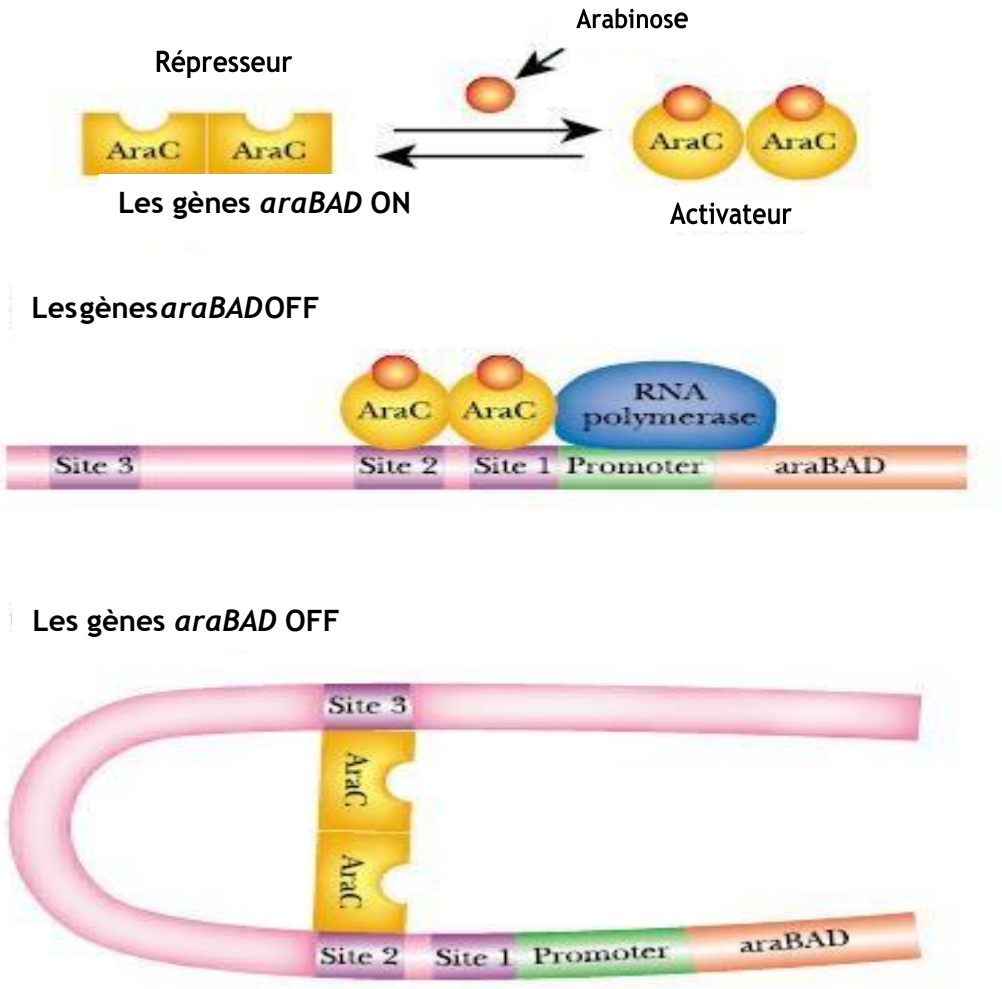


Figure 56 : Régulation du catabolisme de l'arabinose par la protéine régulatrice AraC (Clark, 2005).

e. Contrôle de l'expression génétique par atténuation

Chez *E. coli* les opérons chargés de biosynthèse des acides aminés comme le tryptophane sont régulés par mécanisme de l'atténuation. L'opéron Trp est formé de 5 gènes adjacents codant les enzymes responsables à la synthèse du tryptophane. Ces gènes s'expriment en absence du tryptophane. Dans ce cas-là, cet acide aminé est un répresseur.

Le processus d'atténuation assure le contrôle de la transcription de l'ARNm. Si le tryptophane se trouve en quantité importante, la transcription des gènes se fait d'une façon prématurée ou

incomplète. Dans le cas contraire, la transcription des gènes se déroule en entier.

Une séquence leader de 161 nts située au début du 1er codon du gène trpE. Cette séquence renferme 4 régions (de 1 à 4) (Figure 57). Parmi les nuclétides de cette séquence, il existe deux codons codant pour le tryptophane. S'il y a un déficit en tryptophane, la synthèse du peptide leader sera incomplète, causée par le manque des ARNt portant le tryptophane.

L'arrêt de la transcription (atténuation) est lié à la capacité de l'ARN à constituer des structures secondaires entre des régions complémentaires : 2=3 ou 3=4 (figure 58).

Si le tryptophane se trouve en quantité suffisante, la traduction de la séquence leader se fait jusqu'au codon stop, le reste de l'ARNm leader constitue une structure secondaire entre les régions 3 et 4 (3=4) suivi par une séquence formée principalement en uracile qui assure la terminaison.

Dans le cas où le tryptophane se retrouve en quantité insuffisante ou absent totalement, la synthèse du polypeptide leader sera incomplète. Le ribosome se bloque en permettant la formation d'une structure secondaire différente à celle du cas passé, elle se fait entre les régions 2 et 3 (2=3), empêchant la formation du signal de terminaison. L'l'ARN polymérase continue la transcription de tous les gènes de structure.

Le mécanisme de la régulation par atténuation concerne au moins six opérons codant pour la biosynthèse des acides aminés à savoir : la Thréonine, l'Histidine, et le Phenylalanine. Plusieurs manomères de chaque acides aminés (8 Thr, 7 His, 7 Phe) existent dans la séquence peptidique leader des opérons de synthèse. Ces opérons ne montrent pas la même combinaison d'éléments de contrôle de la régulation comparativement à celle de l'opéron trp. Exemple : le mécanisme d'atténuation chez l'opéron his est le seul processus de contrôle.

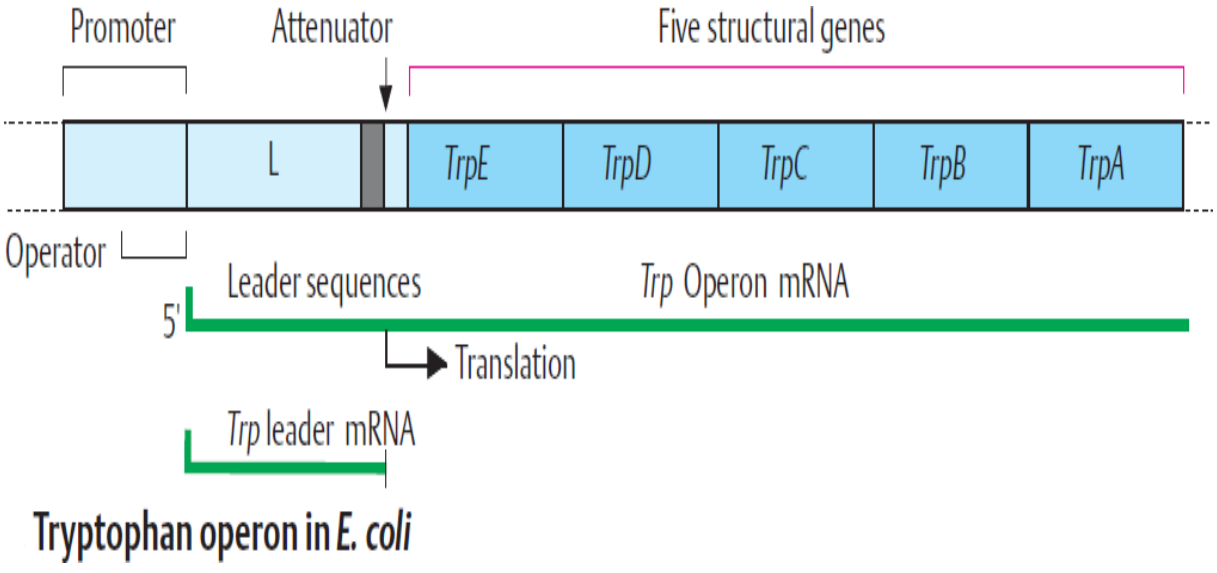


Figure 57: L'opéron trp chez *E. coli* (Lodish et al., 2003).

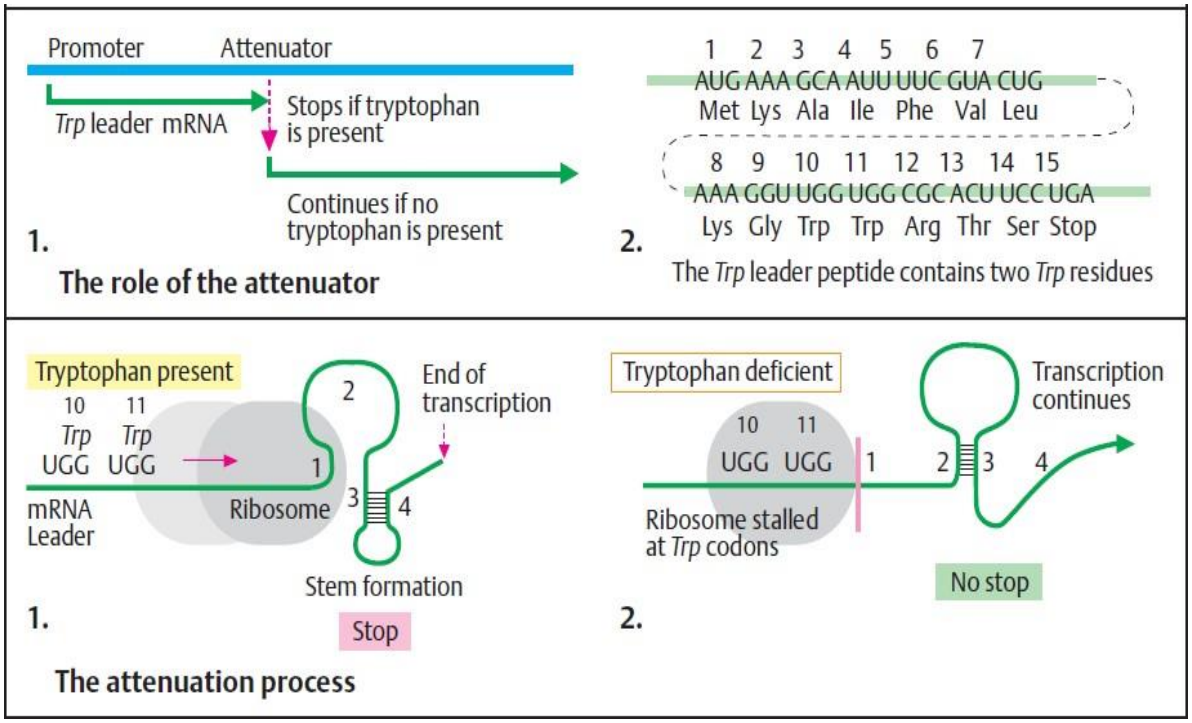


Figure 58 : Processus de l'atténuation de l'opéron trp chez E. coli (Passarge et al., 2007).

10.2. Régulation de l'expression génétique chez les eucaryotes

Elle est différente à celle des procaryotes, elle fait appel à différents niveaux de contrôle :

10.2.1. Au niveau de l'ADN et de la chromatine :

Il existe deux formes :

Hétérochromatine : Transcription inactive

Euchromatine : Transcription active

a- Modification des histones :

Certains enzymes changent l'état de ces histones comme : acétylase, désacetylase, méthylase, déméthylase, phosphorylase, déphosphorylase, ect)

Exemple : Acétylation de l'histone par acétyl transférase

b- Modification de la structure d'ADN :

L'ADN Z est une forme spécifique de L'ADN qui est transcriptionellement inactif peut changer la compaction de l'ADN

c- Méthylation de l'ADN :

5 à 10% des histones sont méthylés en carbone 5', cette méthylation faite des méthylases afin de de diminuer la transcription

Pour qu'un gène soit transcrit, il faut deux conditions :

- Il doit être situé dans l'euchromatine donc il doit être activé
- Il ne doit pas être méthylé

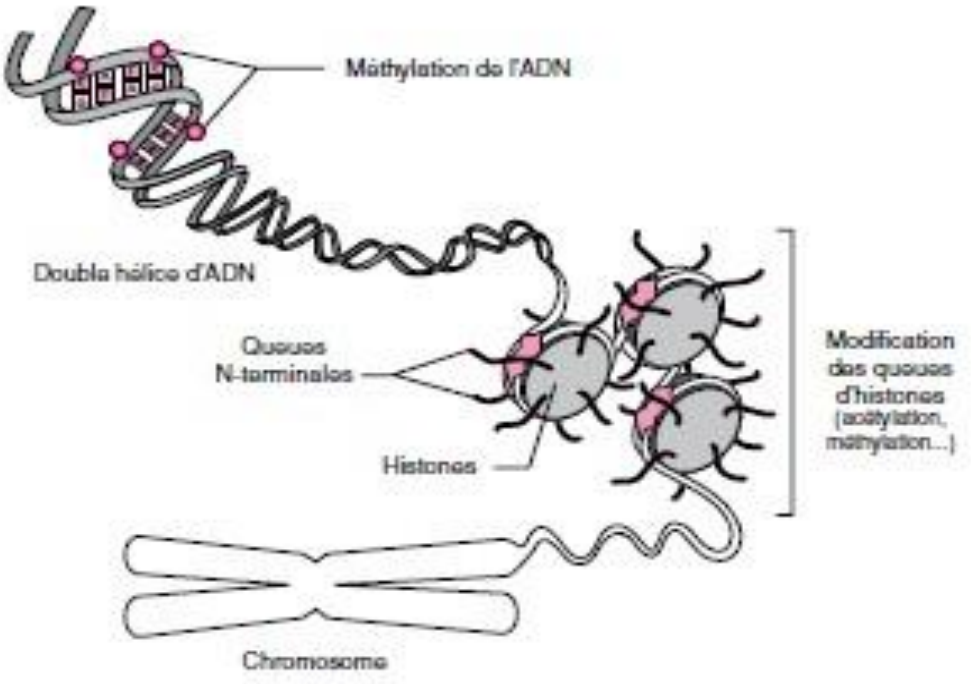


Figure 59. Les principaux composants du code épigénétque de la chromatine

10.2.2. Au niveau de la transcription :

La régulation de la transcription fait appel à des facteurs régulateurs qui s'attachent à l'ADN assurant un contrôle positif ou négatif de la transcription afin de répondre à des stimuli externes spécifiques.

Ces facteurs régulateurs sont :

-**Les séquences cis-régulatrice qui se trouvent au niveau d'ADN, comprennent** : le promoteur, Les séquences activatrices ou modératrices ; Les séquences insulateurs (isolateurs) qui permet d'isoler le gène du reste de la chromatine ; Les séquences de réponse et la combinaison de plusieurs séquences

-Les facteurs de régulation dite trans : certains interviennent d'une manière générale ; certains sont spécifiques ; d'autres inductibles ; parfois des signaux extra cellulaire comme les hormones thyroïdiennes, stéroïdes agissant au niveau des récepteurs nucléaires.

10.2.3. Au niveau post- transcriptionnel :

Plusieurs systèmes de régulation peuvent intervenir apres la transcription de l'ARN :

L'épissage alternatif :

Des protéines différentes peuvent être codées par un gène, par exemple :

Dans la thyroïde les deux processus « excision et épissage » d'un gène aboutit à la formation d'une protéine qui est la calcitonine, au niveau du système nerveux le même gène après épissage mène à la formation d'une protéine différente.

10.2.4. Au niveau de la traduction :

Plusieurs mécanismes existent :

Inhibition de lecture de l'ARN :

Exemple : Synthèse de la ferritine qui est une molécule de stockage du fer qui existe en excès dans la cellule, En absence du fer au sein des cellules, y a plus de ferritine conduisant au blocage de l'ARNm donc pas d'expression de ferritine. Cependant, en présence d'un excès de fer, la traduction de l'ARNm mène à l'expression de la ferritine.

Les micro ARN

Des ARN non codants de longueurs de 21 à 25 nucléotides qui contrôlent l'expression génique qui en s'appariant ave des ARN cibles assurant la répression de la traduction ou clivant l'ARNm cible au niveau du site d'attachement du micro ARN

10.2.5. Au niveau post traductionnel :

Concerne les mécanismes liés à la maturation et l'activation des protéines synthétisées.

11. Notion de génétique extra chromosomique

Plan du cours

11.1. Le génome chloroplastique

11.2. Le génome mitochondrial

En plus le matériel génétique contenu dans le noyau, certains organites cellulaires comme les mitochondries et chloroplastes renferment aussi un génome spécifique.

Les chromosomes mitochondriaux (ADNmt) et chloroplastiques (ADNcp) sont formés de molécules d'ADN double brin. Les mitochondries et les chloroplastes contiennent de multiples copies de leurs chromosomes, et, dans chaque cellule, ces organites sont présents en nombre variable.

11.1. Le génome chloroplastique

Le plastidome forme l'ensemble des chloroplastes d'une cellule, La taille des génomes chloroplastiques change d'une plante à une autre. L'ADNcp a une forme circulaire, double brin, répliqué suivant le mode semi-conservatif, mais il est dépourvu des protéines liées à l'ADN comparativement à l'ADN nucléaires.

Le nombre de gènes chez L'ADNcp est plus important que l'ADNmt (Figure 60). L'ADN chloroplastique contient plusieurs introns ou séquences non-codantes. Des recombinaisons génétiques ont été observées entre de multiples copies d'ADN.

De nombreuses molécules codées par l'ADN chloroplastique rentrent dans le processus traductionnel de l'organite. L'ADN chloroplastique code plusieurs ARNt, protéines ribosomales chloroplastiques. Le coefficient de sédimentation de ces ribosomes est légèrement inférieur à 70S. Les protéines ribosomale chloroplastiques se diffèrent à celles qui se trouvent au cytoplasmique.

Des gènes chloroplastiques liés à la photosynthèse ont été détectés. C'est le cas des protéines qui constituent la membrane des thylakoïdes.

La ribulose-1,5-biphosphate carboxylase (Rubisco) est une enzyme codée par des gènes nucléaires et chloroplastiques. Sa petite sous-unité est codée par un gène nucléaire, alors que sa grande est codée par l'ADNcp.

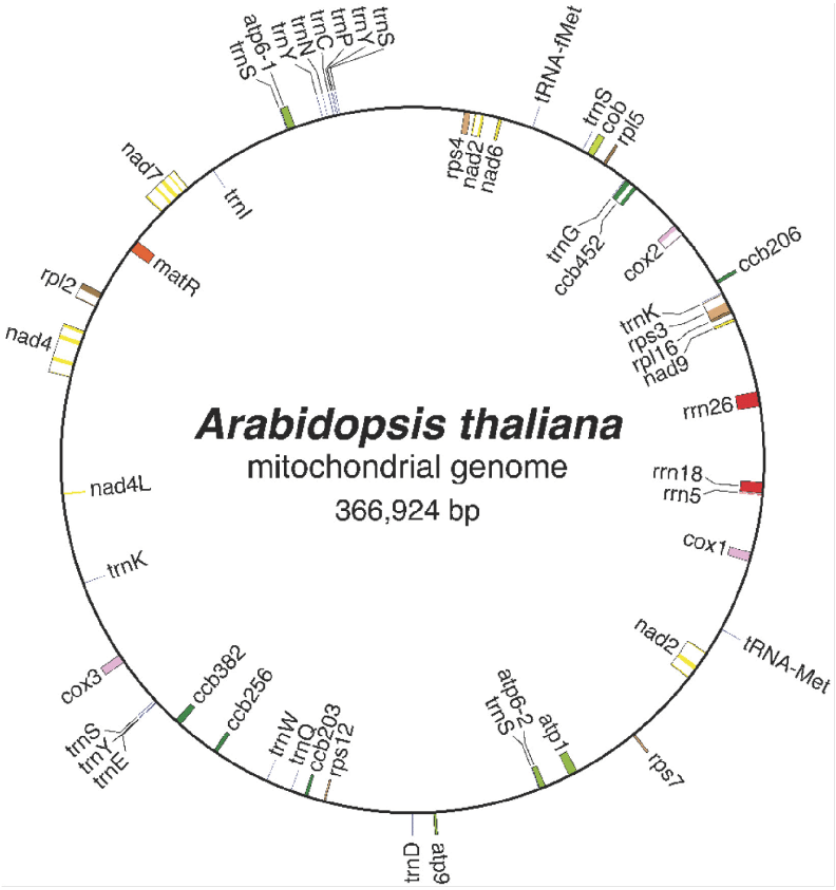


Figure 60 : Structure du génome chloroplastique *d'Arabidopsis thaliana,* Cincu, 2014

11.2. Le génome mitochondrial

Cet organite renferme plusieurs copies d'ADN circulaire. L'ADN mitochondrial forme moins de 1% de l'ADN total cellulaire. Il est compacté en agrégats appelés mito-chromosomes ou nucléoïdes. Le génome mitochondrial est de 16569 paires de base beaucoup plus petit comparativement à celui des plantes et dépourvu d'introns, contrairement celui de la levure qui est formé d'exons et d'introns.

L'ADN mitochondrial renferme deux gènes d'ARN ribosomiques (12S et 16S) et 22 gènes d'ARN de transfert (Figure 61).

Beaucoup de protéines mitochondriales sont codées par l'ADN nucléaire puis introduites dans la mitochondrie. D'autres protéines mitochondriales sont codées par l'ADN mitochondrial.

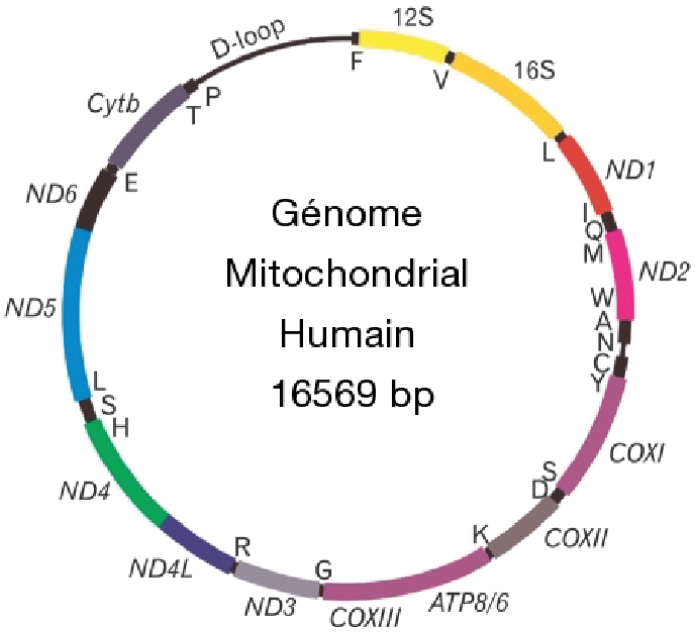


Figure 61 : Structure de l'ADN mitochondrial, Loublier, 2009

Deux brins qui constituent l'ADN mitochondrial : brin H (Heavy) ou brin lourd, riche en bases G, et le brin L (Light) ou brin léger riche en bases C. Chez tous les vertébrés, l'ADNmt se caractérise par la présence d'un seul segment non-codant, il s'appelle région de contrôle « la boucle de déplacement ou D-loop » qui est une structure triple-brin, non-codante, plus variable en séquence chez différentes espèces, contenant deux séquences HV1 et HV2 (Hyper Variable). Le brin H contient une origine de réplication et des sites de régulation pour la transcription, ces derniers se présentent aussi chez le brin L.

La réplication des deux brins H et L de l'ADNmt se fait de manière asynchrone et asymétrique à partir de deux origines distinctes OH et OL. Elle fait intervenir de l'ADN polymérase γ spécifique de la mitochondrie. Elle est initiée par la synthèse du brin H. Elle débute par la production d'une amorce d'ARN transcrite du brin L réalisée sous le contrôle du facteur de transcription mitochondrial mtTFA (mitochondrial Transcription Factor A). L'amorce avec l'ADN forme un hybride stable appelé R-Loop. L'ADN polymérase γ commence la synthèse du brin H néoformé. L'amorce ARN est clivée par une ARNase MRP (Mitochondrial RNA Processing). Les autres molécules intervenant dans la réplication ont été identifiées à savoir : l'hélicase TWINKLE, les topoisomérases de type I et II et l'ADN ligase III (Figure 62).

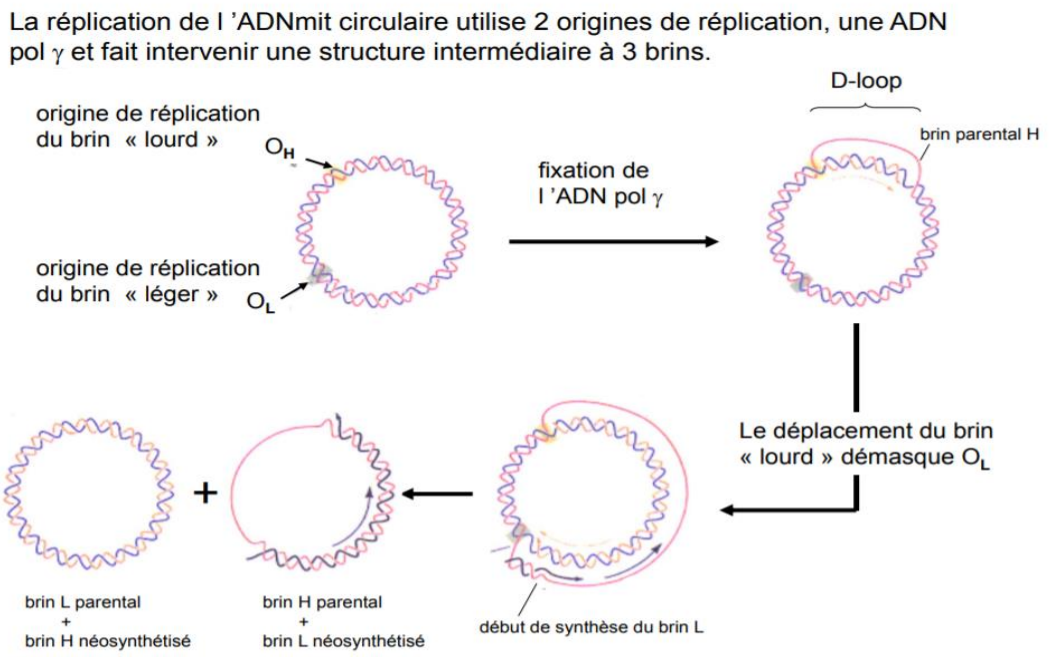


Figure 62 : Réplication de l'ADN mitochondrial

http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/genetique1an-replication2018hannachi.pdf

Le brin d'ADNmt est transcrit comme les procaryotes en ARN poly-cistronique. Il est ensuite clivé par des ARNase spécifiques au niveau des ARNt. Les ARNm sont poly-adénylés, afin d'assurer la constitution des codons STOP pour les ARN qui se terminent par UA ou U. Le code génétique de la mitochondrie contient une légère différence à celui du noyau. L'ensemble de ces étapes est en grande partie faite par des protéines nucléaires.

12. Notion de génétique des populations

Plan du cours

12.1. Définition

12.2. Fréquences alléliques et estimation de la fréquence des gènes à partir des génotypes

12.3. La loi de HARDY-WEINBERG

12.4. Facteurs influençant les fréquences géniques

L'objectif de la génétique des populations est l'étude de la fréquence génique et génotypique, ainsi que les facteurs qui font modifier ces fréquences au cours des générations ultérieures. La sélection, les mutations, la dérive génétique et les migrations sont les principaux facteurs qui peuvent modifier la fréquence génique et génotypique. La consanguinité est un autre facteur qui peut changer la fréquence génotypique sans causer un effet sur la fréquence génique.

La loi de Hardy-Weinberg décrit les relations qui se trouvent entre les fréquences des génotypes et celles des allèles. Cette loi établit l'estimation de la fréquence des hétérozygotes pour les maladies récessives autosomiques.

12.1. Définitions.

12.1.1. Population

Une population est l'ensemble d'individus d'une même espèce et qui peuvent se reproduire entre eux. Certains obstacles d'ordre spatiotemporels peuvent empêcher la reproduction. Donc ces individus doivent se retrouvées ensemble dans le temps et dans l'espace.

On peut définir aussi une population comme étant une communauté génétique constituée par l'ensemble des génotypes des individus qui la composent c'est le Pool génétique qui est la somme de tous les versions allélique pour chaque gène.

12.1.2. Polymorphisme.

Le polymorphisme consiste en la variabilité génétique apparue d'une population. Cette diversité est dûe à la présence des différences mineures au niveau d'une portion codante ou non codante d'ADN correspondant à plusieurs formes alléliques.

La valeur seuil de différences mineures change de 1% à 5% définissant la limite entre les gènes polymorphes. Les gènes qui ne présentent aucune variabilité allélique sont dits monomorphes.

12.2. Fréquences alléliques et estimation de la fréquence des gènes à partir des génotypes

Pour un gène autosomique, il existe 2N locus pour une population de N individus,

Supposons qu'un locus comporte un coupe d'allèles A et a, dans ce cas-là on définit « p » la proportion d'allèles A et « q » la proportion d'allèles a.

L'estimation de la fréquence génique à partir des génotypes est possible dans le cas de la codominance.

L'estimation de la fréquence allélique est donnée comme suit : p = f (AA) + 1/2 f (AB) et

q = f (BB) + 1/2f (AB)

12.3. La loi de HARDY-WEINBERG

Proposée le mathématicien anglais Hardy et le médecin allemand Weinberg en 1908 , la loi de Hardy-Weinberg déclare que les proportions des différents génotypes restent constantes d'une génération à l'autre où la reproduction se fait au hasard (PANMIXIE) et en absence de migration et de sélection avec taux de mutations stable.

Exemple : Un locus à couple d'allèles A et a, p est la proportion de l'allèle A et q est la proportion de l'allèle a

p+q =1 (q est généralement utilisé pour l'allèle récessif).

La loi de Hardy-Weinberg

	Gamètes mâles A (p)	*a (q)*
Gamètes A (p)	*AA (p^2)*	*Aa (pq)*
Gamètes a (q)	*Aa (pq)*	*aa (q^2)*

Fréquence du génotype **AA :**
p^2 Fréquence du génotype **aa**
: q^2 Fréquence du génotype
Aa : 2pq

f (A) = p2 + pq = p (p+ q)= pf (a) = q2 + pq = q (p + q)= q

Dans une population telle que définie précédemment, nous allons voir comment évolue la fréquence des gènes d'une génération à l'autre :

Unions possibles	*AA*	*Aa*	*aa*
A *A*	*p4*	*2p3q*	*p2q2*
Aa	*2p3q*	*4p2q2*	*2pq3*
aa	*p2q2*	*2pq3*	*q4*

Fréquence des mariages aa x Aa = 2pq3 + 2pq3 = 4 pq3

		Génotypes des enfants		
Type d'union	*Fréquences*	*AA*	*Aa*	*aa*
AA X AA	*p4*	*p4*		
AA X Aa	*4p3q*	*2p3q*	*2p3q*	
Aa X Aa	*4p2q2*	*p2q2*	*2p2q2*	*p2q2*
aa X aa	*q4*			*q4*
aa X Aa	*4pq3*		*2pq3*	*2pq3*
AA x aa	*2p2q2*		*2p2q2*	

Total :

AA : p2 (p4 + 2p3q + p2q2) = p2 (p2 + 2pq + q2) = p2 Aa : 2pq (p4 + 2p3q + p2q2) = 2pq (p2 + 2pq + q2) = 2pqAa : q2 (p4 + 2p3q + p2q2) = q2 (p2 + 2pq + q2) = q2

La proportion des génotypes reste donc inchangée à la deuxième génération, c'est l'équilibre de Hardy-Weinberg.

12.4. Facteurs influençant les fréquences géniques

12.4.1. MUTATIONS

Les mutations non-récurrentes

Si une mutation est unique ou très rare, la probabilité qu'elle disparaisse est très grande du fait des fluctuations d'échantillonnage.

Une mutation unique qui n'entraine pas d'avantage sélectif pour le mutant ne peut pas produire d'effet permanent dans une population.

Les mutations récurrentes

Si une mutation est récurrente, on parle de pression de mutation.

Soit un gène A, avec deux allèles A1 et A2 de fréquence p0 et q0 à un instant t0

	μ	*v*
	A1 > A2	A2 > A1
Fréquences	p0 μp0	qo *v*q0

La fraction de A1 transformée en A2 par mutation sera de μp. La fraction de A2 transformée en A1 par mutation sera de *v* qEn fait, *v* est habituellement beaucoup moins fréquent que μ.

Donc, l'allèle A1 devrait tendre à diminuer au profit de A2. Pour maintenir l'équilibre, il y adonc un autre mécanisme, la **sélection**.

12.4.2. SÉLECTION

On parle de sélection naturelle lorsque différents génotypes ne sont pas également viables et féconds.

A chaque génotype, on peut associer un coefficient s **ou coefficient de sélection** compris entre 0 et 1.

Dans une **maladie létale** ou génétiquement létale (les individus peuvent survivre mais ne se reproduisent pas) **s = 1**

La valeur adaptative (f) d'un génotype est définie comme son efficacité à produire des descendants.

Cette valeur adaptative est mesurée en valeur relative, **1** symbolisant la f du génotype optimum. **s = 1 - f**

12.4.3. DÉRIVE GÉNÉTIQUE

Dans les grandes populations, les variations (liées au hasard) du nombre d'enfants produits par des individus de génotypes différents, n'ont pas d'effet significatif sur la fréquence des gènes.

Dans les **petites populations**, ces variations peuvent avoir un effet considérable :

- si un gène particulier n'est retrouvé que chez un petit nombre d'individus, si ces individus n'ont pas d'enfants ou, que par chance (hasard), ces enfants n'héritent pas de ce gène, le gène en question va complètement disparaître de la population (éteint : fréquence = 0) et son allèle va devenir fixé (fréquence = 1).

La part de la **dérive génique aléatoire** dépend de la taille de la population. Elle est plus grande dans les petites populations où les variations dans la fréquence des gènes peuvent être considérables d'une génération à l'autre.

Références bibliographiques

Beaumont Simon, (2007). Biologie moléculaire PCEM1, Dunod, Paris 180-193p

Bechkri, S, Cours de génétique, Université de Constantine 1. Polycopié de cours, 2020, 92p

Brut, M. (2009). Nouvelle approche méthodologique pour la prise en compte de la flexibilité dans les interactions entre molécules biologiques : Les Modes Statiques. Thèse de doctorat. Université de Toulouse. 146p.

Carl Herrmann. (2006), la régulation de la transcription. Institut de Biologie duDéveloppement MarseilleLuminy. Université de la Méditerranée 56p.

EBERHARD PASSARGE. Atlas de poche de Génétique. Médecine Sciences Flammarion, 2003.

Etienne, J., Clauser, E., Housset, C., Roingeard, P. (2006). Biochimie, génétique, Biologie moléculaire. Elsevier Masson S.A.S. 294p.

Filali-Maltouf Abdelkarim, Cours Biologie Moléculaire ; 2ème Partie, L'expression de l'information génétique et les signaux impliqués. Faculté des sciences. Université MohamadV Rabat 50p.

Ghalek M et Taleb-Bendiab A, Génétique des eucaryotes : les champignons haploïdes, Fac SNV, Université Oran 1, 2020-2021

Griffiths AJF, Wessler SR, Lewontin RC, Gelbart WM, Suzuki DT, Miller JH.2006. Introduction à l'analyse génétique 4 ème édition. Edition De Boeck. Pp 721

Henry, JP et Gouyon, PH, Précis de génétique des populations avec exercices corrigés, Ed. Dunod, 2003.

Houali, K., Lahcen, S. (2016). Biologie moléculaire. Office des publications universitaires, Alger. 126 p.

Houalik K, Biologie moléculaire, Tome I, 2e ED. OPU, 2014, 126p.

Housset C. et A. Raisonnier. (2006). Biologie Moléculaire. Biochimie PCEM1, Université Paris-VI. 204p.

Jean-Louis Serre, Génétique, 3e Ed Dunod, 2006, 399p

Klug S. W., M. R. Cummings, C. A. Spencer & M. A. Palladino. (2013). Essentials ofgenetics. 8th

Ed. Pearson Education. New Jersy. USA. 608p.

Klug W, Cummings M, Spencer Ch. 2006. Génétique 8ème édition. Edition Nouveaux horizons. Pp 704

Lodish, Berk, Matsudaira, Kaiser, Krieger, Scott, Zipursky, Darnell. (2003). Molecular Cell Biology. 6th Ed. 937p.

MAFTAH A, PETIT JM, JULIEN R. Mini Manuel de Biologie moléculaire. 4ème Ed. Dunod, 2018.

PERRIN Pascale. (2010), Le contrôle de l'expression génétique FLBI399. UniversitéMontpellier 2-53p.

PETIT JM, ARICO S, JULIEN R. Mini Manuel de Génétique 2ème Ed. Dunod, 2011.

Pierce BA. 2012. L'essentiel de la génétique. Edition De Boeck. Pp 453

Rossignol JL, Berger R, Deutsch J, Fellous M, Lamour-Isnard C, OzierKalogeropoulos O, Picard M, De Vienne D. 2004. Génétique ; gènes et génomes. Edition Dunod. Pp 231

Serre JL. 2006. Génétique 3ème Edition. Edition Dunod. Pp 417

Serre, J.L. (2006). Génétique. 3ème Ed. Dunod. Paris. 399p.

Silar, P. (2016). Génétique : Concepts de base et notions approfondies. California, USA. 245p.

Tazi, L. (2016). Polycopié de cours génétique formelle des eucaryotes. Université Mohamed V, Faculté des sciences de Rabat. 44p.

Waston, J., Baker, T., Bell, S., Gann, A., Levine, M., Losick, R. (2012). Biologie moléculaire du gène. Pearson Education France. 688p.