

SCIENCES SUP



Cours et exercices corrigés

Licence 1^{re}, 2^e et 3^e années • PCEM • PCEP • CAPES

GÉNÉTIQUE

Les grands principes

3^e édition



Daniel L. Hartl
Elisabeth W. Jones

DUNOD



Daniel L. Hartl

Elisabeth W. Jones

Traduit de l'américain par Emmanuel Dequier, Sandra Duharcourt,
David Jutier, Arnaud Le Rouzic, Golbahar Pahlavan et Nuria Serrano

3^e édition

GÉNÉTIQUE

Les grands principes

Déjà best-seller aux Etats-Unis, ce manuel de génétique s'adresse aux étudiants des filières sciences de la vie et médecine (universités, classes préparatoires, PCEM, PCEP...) ainsi qu'aux candidats préparant les concours de l'enseignement (CAPES, agrégation).

Les efforts des auteurs ont principalement porté sur l'intégration de l'enseignement de la génétique moléculaire à celui de la génétique classique qui se situe à l'échelle des organismes. Les sujets traités ont été choisis de manière que l'étudiant apprenne à formuler une hypothèse, à en prévoir les conséquences théoriques et à la tester par rapport à des données expérimentales. L'ouvrage aborde aussi les applications récentes de la génétique comme le séquençage des génomes (dont celui de l'Homme), les origines génétiques du cancer, le clonage ou l'utilisation de cellules souches embryonnaires, tout en mettant l'accent sur les débats éthiques et sociaux qui entourent cette discipline.

Le cours fait la part belle aux illustrations. La couleur est utilisée pour rehausser leur valeur d'outil d'apprentissage. Des rubriques jalonnent le texte et permettent de mieux assimiler les connaissances : des extraits d'articles scientifiques fondamentaux en génétique humaine donnent une perspective historique et sociologique, des exercices d'application visent à rendre plus concret un concept abstrait. À la fin de chaque chapitre, figurent un résumé, une liste de mots clés, des questions de cours, des exercices résolus et une liste de recommandations de lecture. En fin d'ouvrage un glossaire récapitule les mots importants avec leur traduction en anglais.

Contenu : L'ADN, le code génétique des gènes et des génomes. Génétique de l'hérédité : l'héritage de Mendel. Les bases chromosomiques de l'hérédité. Liaison génétique et cartographie génétique. Caryotypes humains. Structure chimique, réplication et manipulation de l'ADN. Mécanismes de mutation et de réparation de l'ADN. Génétique des bactéries et de leurs virus. Génétique moléculaire de l'expression et de la régulation des gènes. Génie génétique et génomique fonctionnelle. Contrôle génétique du développement. Origines génétiques du cancer. Génétique des populations et évolution. Architecture génétique des caractères complexes.



ISBN 2 10 006735 4

<http://www.dunod.com>

DANIEL L. HARTL

est professeur à
l'université d'Harvard.

ELISABETH W. JONES

est professeur à
l'université
Carnegie Mellon.

MATHÉMATIQUES

PHYSIQUE

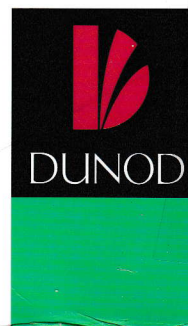
CHIMIE

SCIENCES DE L'INGÉNIEUR

INFORMATIQUE

SCIENCES DE LA VIE

SCIENCES DE LA TERRE



sommaire

VUE D'ENSEMBLE DE LA GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE ET DE LA GÉNOMIQUE

chapitre 1	L'ADN : Le Code Génétique des Gènes et des Génomes	1
------------	---	----------

ANALYSE GÉNÉTIQUE CLASSIQUE

chapitre 2	Génétique de l'hérédité : l'héritage de Mendel	33
chapitre 3	Les bases chromosomiques de l'hérédité	73
chapitre 4	Liaison génétique et cartographie génétique	121
chapitre 5	Caryotypes humains et comportement chromosomique	167

ANALYSE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

chapitre 6	Structure chimique, réplication et manipulation de l'ADN	209
chapitre 7	Mécanismes de mutation et de réparation de l'ADN	249
chapitre 8	La génétique des bactéries et de leurs virus	287

BIOLOGIE MOLÉCULAIRE DES GÈNES ET DES GÉNOMES

chapitre 9	La génétique moléculaire de l'expression des gènes	329
chapitre 10	Les mécanismes moléculaires de la régulation des gènes	369
chapitre 11	Génie génétique et génomique fonctionnelle	407
chapitre 12	Le Contrôle Génétique du Développement	443
chapitre 13	Les Origines génétiques du Cancer	475

CARACTÈRES QUANTITATIFS ET GÉNÉTIQUE ÉVOLUTIVE

chapitre 14	Génétique des populations et Évolution	501
chapitre 15	Architecture génétique des caractères complexes	539

VUE D'ENSEMBLE DE LA GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE ET DE LA GÉNOMIQUE

chapitre 1 L'ADN : Le Code Génétique des Gènes des Génomes

- 1.1 L'ADN est la molécule de l'hérédité** 3
Les caractères génétiques peuvent être altérés par un traitement avec de l'ADN pur 3
La transmission de l'ADN est le lien entre les générations 4
- 1.2 La structure de l'ADN est une double-hélice composée de deux brins entrelacés** 7
- 1.3 Au cours de la réplication, chaque brin parental d'ADN dirige la synthèse d'un nouveau brin partenaire** 9
- 1.4 Les gènes codent des protéines** 9
Des défauts dans une enzyme ont pour résultat des erreurs innées du métabolisme 10
Une enzyme déficiente résulte d'un gène mutant 14
L'un des brins d'ADN dirige la synthèse d'une molécule d'ARN 14
Une molécule d'ARN dirige la synthèse d'une chaîne polypeptidique 16
Le code génétique est un code de triplets 18

- 1.5 Les gènes changent par mutation** 20
- 1.6 Les caractères sont affectés par l'environnement aussi bien que par les gènes** 22
- 1.7 L'évolution implique continuité et changements** 22
Des groupes d'organismes qui partagent des caractères fondamentaux descendent d'un ancêtre commun 23
L'unité moléculaire de la vie est apparente dans les comparaisons des génomes et des protéomes 24

Chez l'Homme

L'urine noire

Archibald E. Garrod, 1908
Inborn Errors of Metabolism

Résumé du chapitre

Mots clés

Concepts et questions : testez vos connaissances

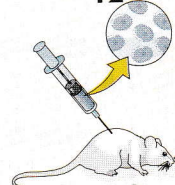
Solutions pas à pas

Application des concepts : exercices à résoudre

Pour aller plus loin

Génétique sur le Web

12



ANALYSE GÉNÉTIQUE CLASSIQUE

chapitre 2 Génétique de l'hérédité : l'héritage de Mendel

- 2.1 Mendel a adopté une vision résolument moderne de la génétique de l'hérédité** 34
Mendel a choisi les caractères avec soin 35
Les croisements réciproques produisent les mêmes types de descendants 36
La mutation ridée provoque une erreur innée de la synthèse de l'amidon 38

- 2.2 Les gènes vont par paires, se séparent dans les gamètes et se réunissent au hasard au moment de la fécondation** 39
Les gènes sont des particules qui vont par paires 40

L'analyse de l'ADN replace les expériences de Mendel dans un contexte moderne 38

Les paires de gènes se séparent (ségrègent) lors de la formation des cellules reproductrices 41

Les gamètes s'unissent au hasard lors de la fécondation 41

Le génotype désigne la composition génétique; le phénotype correspond au caractère observé 42

La descendance de la génération F_2 confirme l'hypothèse de Mendel 43

La descendance des croisements test-cross confirme également l'hypothèse de Mendel 44

2.3 Les allèles de gènes différents ségrègent indépendamment. 45

Les génotypes F_2 d'un croisement dihybride sont conformes à la prédiction de Mendel 46

La descendance des test-cross présente le résultat d'un assortiment indépendant 48

2.4 Le hasard joue un rôle central dans la génétique mendélienne 49

La règle de l'addition s'applique aux événements mutuellement exclusifs 49

La règle de la multiplication s'applique également aux événements indépendants 50

2.5 Les résultats de la ségrégation peuvent être observés dans les pedigrees humains 52

2.6 La dominance est une propriété d'un couple d'allèles liée à un attribut particulier du phénotype 54

La couleur des fleurs chez le mufler *Antirrhinum majus* est un exemple de dominance partielle 55

Les groupes sanguins humains du système ABO illustrent à la fois la dominance et la codominance 56

Un gène mutant n'est pas toujours exprimé exactement de la même façon 58

2.7 L'épistasie peut affecter les proportions observées des phénotypes 59

2.8 La complémentation entre des mutations de gènes différents est un principe fondamental de la génétique 62

La complémentation indique que deux mutations affectent deux gènes différents 63

L'absence de complémentation indique que les deux mutations sont des allèles d'un même gène 63

Le test de complémentation permet de regrouper les mutations en classes d'allèles 64

Chez l'Homme 57

Querelle de sang

Karl Landsteiner, 1901

On Agglutination Phenomena in Normal Blood

Résumé du chapitre 66

Mots clés 67

Concepts et questions : testez vos connaissances 67

Solutions pas à pas 68

Application des concepts : exercices à résoudre 69

Pour aller plus loin 71

Génétique sur le Web 71

chapitre 3 Les bases chromosomiques de l'hérédité 73

3.1 Chaque espèce possède un lot caractéristique de chromosomes 74

3.2 Lors d'une mitose les cellules filles héritent d'un nombre de chromosomes identique 75

Les cyclines et les protéines kinases qui leur sont associées, assurent le bon déroulement du cycle cellulaire 76

En mitose, les chromosomes répliqués s'alignent sur le fuseau et les chromatides sœurs se séparent 78

3.3 La méiose produit des gamètes génétiquement différents

La première division de méiose réduit de moitié le nombre de chromosome par cellule 86

La seconde division de méiose est équationnelle 89

3.4 Les chromosomes eucaryotes sont des complexes très condensés d'ADN et de protéines 90

Les molécules d'ADN chromosomique peuvent être séparées par électrophorèse en fonction de leur taille 90

Le nucléosome est l'unité structurale de base de la chromatine 90

Les fibres de chromatine sont formées de filaments enroulés 95

L'hétérochromatine est riche en ADN satellite et contient peu de gènes 96

3.5 Les centromères et les télomères sont des parties essentielles des chromosomes. 96

Les centromères sont indispensables à la ségrégation des chromosomes 96

Les télomères sont indispensables à la stabilité de l'extrémité des chromosomes 98

3.6 Les gènes sont portés par les chromosomes 100

Chez de nombreux organismes, la détermination du sexe est due à des chromosomes spécifiques 101

Les gènes liés à l'X sont transmis en fonction du sexe 102

L'hémophilie est un exemple classique de transmission de gène lié à l'X chez l'Homme 104

Chez les oiseaux, les mites et les papillons, la détermination du sexe est inversée 105

La preuve expérimentale de la théorie chromosomique a été apportée par la non-disjonction 106

3.7 L'analyse des données génétique utilise les probabilités et les statistiques 107

La descendance d'un croisement est prédite par une loi de probabilité binomiale 107

Le test de conformité du chi-2 permet de comparer des effectifs observés à des effectifs attendus 109

Les données de Mendel sont-elles un peu trop belles pour être vraies? 112

Chez l'Homme 101

Quand les télomères s'emmêlent

William C. Hahn, Christopher M. Counter, Ante S. Lundberg, Roderick L. Beijersbergen, Mary W. Brooks, et Robert A. Weinberg 1999

Creation of Human Tumor Cells with Defined Genetic Elements

Résumé du chapitre 114

Mots clés 115

Concepts et questions : testez vos connaissances 116

Solutions pas à pas 116

Application des concepts : exercices à résoudre 117

Pour aller plus loin 119

Génétique sur le Web 118

chapitre 4 Liaison génétique et cartographie génétique

121

4.1 Les allèles liés ont tendance à rester ensemble lors de la méiose 122

Le degré de liaison se mesure par la fréquence de recombinaison 122

La fréquence de recombinaison est la même pour des hétérozygotes en couplage ou en répulsion 124

La fréquence de recombinaison varie d'un couple de gènes à l'autre 124

Les mâles de la drosophile ne recombinent pas 125

4.2 La recombinaison est le résultat des crossing-over entre allèles liés 126

La distance physique est souvent corrélée à la distance cartographique, mais pas toujours 132

Un crossing-over peut en cacher un autre 133

4.3 Les doubles crossing-over sont mis en évidence par des croisements à trois points 135

L'interférence diminue les chances de crossing-over multiples 140

4.4 Les séquences d'ADN polymorphes sont utilisées en cartographie génétique humaine 141

Les polymorphismes mono-site (SNPs : *Single-Nucleotide Polymorphism*) sont courants au sein du génome humain 145

4.5 Les tétrades contiennent les quatre produits de la méiose 146

Les tétrades non-ordonnées ne reflètent pas la géométrie de la méiose 147

Les tétrades tétratypiques démontrent que les crossing-over ont lieu au cours du stade quatre chromatides de la méiose et qu'ils sont réciproques 147

L'analyse des tétrades donne les moyens de tester aisément la liaison 148

La géométrie de la méiose est révélée par les tétrades ordonnées 150

La conversion génique suggère un mécanisme moléculaire de la recombinaison 152

4.6 La recombinaison est le résultat de la cassure puis de la réunion des molécules d'ADN 155

Chez l'Homme 136

Point trop n'en faut!

Joe Hin Tijo et Albert Levan, 1956
The Chromosome Number in Man

Résumé du chapitre 158

Mots clés 159

Concepts et questions : testez vos connaissances 160

Solutions pas à pas 160

Application des concepts : exercices à résoudre 162

Pour aller plus loin 165

Génétique sur le Web 163

chapitre 5 Caryotypes humains et comportement chromosomique 167

5.1 L'Homme possède 46 chromosomes répartis en 23 paires 168

La garniture chromosomique humaine est composée de 22 paires d'autosomes et de deux chromosomes sexuels 168

Les chromosomes dépourvus de centromère ou possédant deux centromères sont génétiquement instables 171

La compensation de dosage ajuste l'activité des gènes du chromosome X chez les femelles 173

Les chats calicot sont une preuve visible de l'inactivation du chromosome X 175

Certains gènes du chromosome X sont également présents sur le chromosome Y 176

La région pseudoautosomale des chromosomes X et Y s'est réduite de plus en plus au cours de l'Évolution 176

5.2 Les anomalies chromosomiques sont une cause fréquente des grossesses n'arrivant pas à terme 177

Le syndrome de Down est dû à la présence d'une troisième copie du chromosome 21 178

Les chromosomes à l'état trisomique ne ségrègent pas normalement 181

Un chromosome X ou un chromosome Y surnuméraire a généralement peu d'effets 182

5.3 les réarrangements chromosomiques peuvent avoir d'importants effets génétiques 182

Une délétion prive un chromosome de certains de ses gènes 182

Les réarrangements sont visibles sur les chromosomes géants polytènes 183

Un chromosome porteur d'une duplication possède des gènes surnuméraires 185