



Centre National de la Recherche Scientifique

Institut de Génétique Humaine



Origine de la génétique

Isabelle Busseau CR1 CNRS





Qu'est-ce que la génétique ?

La génétique est la science des **gènes**

La génétique vise à comprendre :

ce qu'est un gène

de quoi il est fait

comment il fonctionne

comment il est transmis

quelles sont ses propriétés

en quoi il sous-tend le **vivant**

comment il peut être utilisé...



Perpétuer l'espèce : la reproduction



Dans l'espèce humaine...

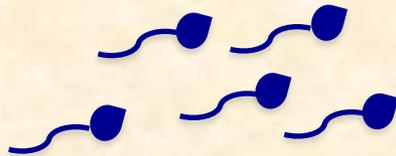


les insectes...

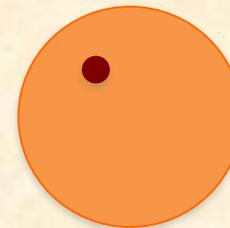


les plantes...

La reproduction sexuée résulte de la fusion de deux cellules :



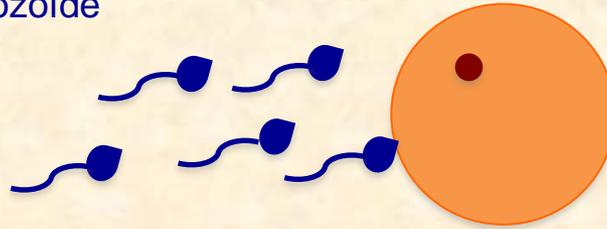
Des spermatozoïdes : gamètes mâles



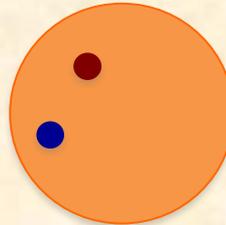
Un ovule : gamète femelle

Fécondation et premières étapes de l'embryogenèse

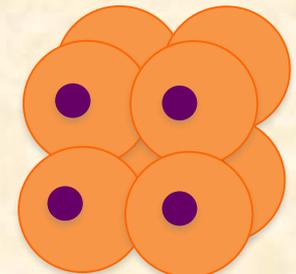
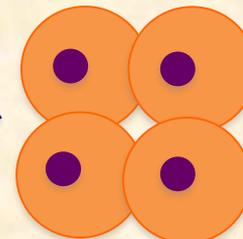
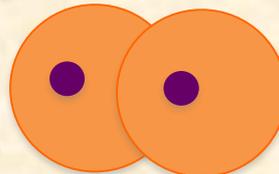
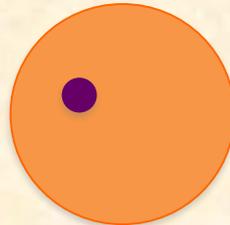
gamète mâle = spermatozoïde



gamète femelle
= ovule
= oeuf

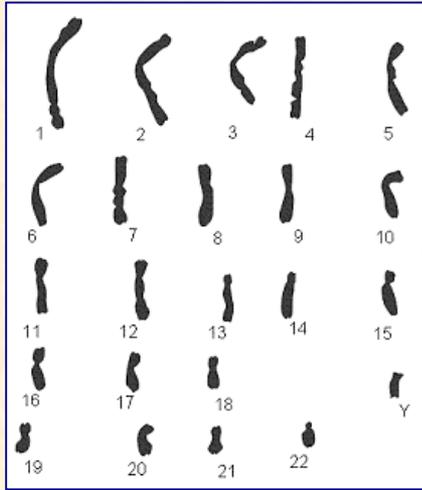


zygote
= ovule fécondé
= embryon

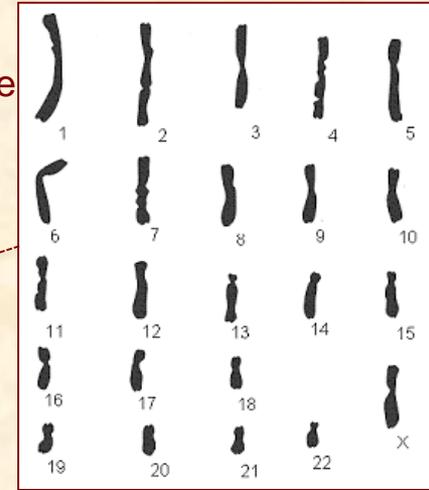


Fécondation et premières étapes de l'embryogenèse

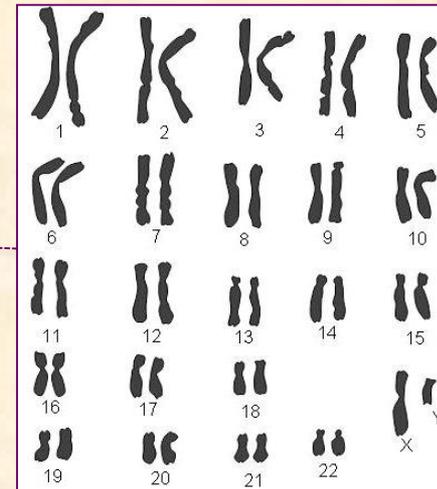
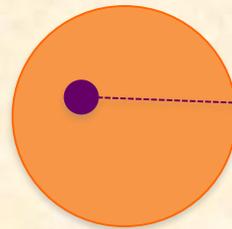
gamète mâle = spermatozoïde



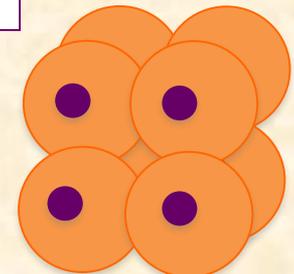
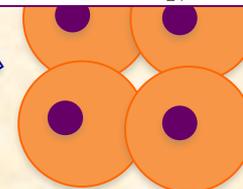
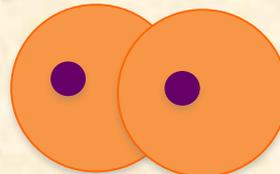
gamète femelle
= ovule
= oeuf



zygote
= ovule fécondé
= embryon

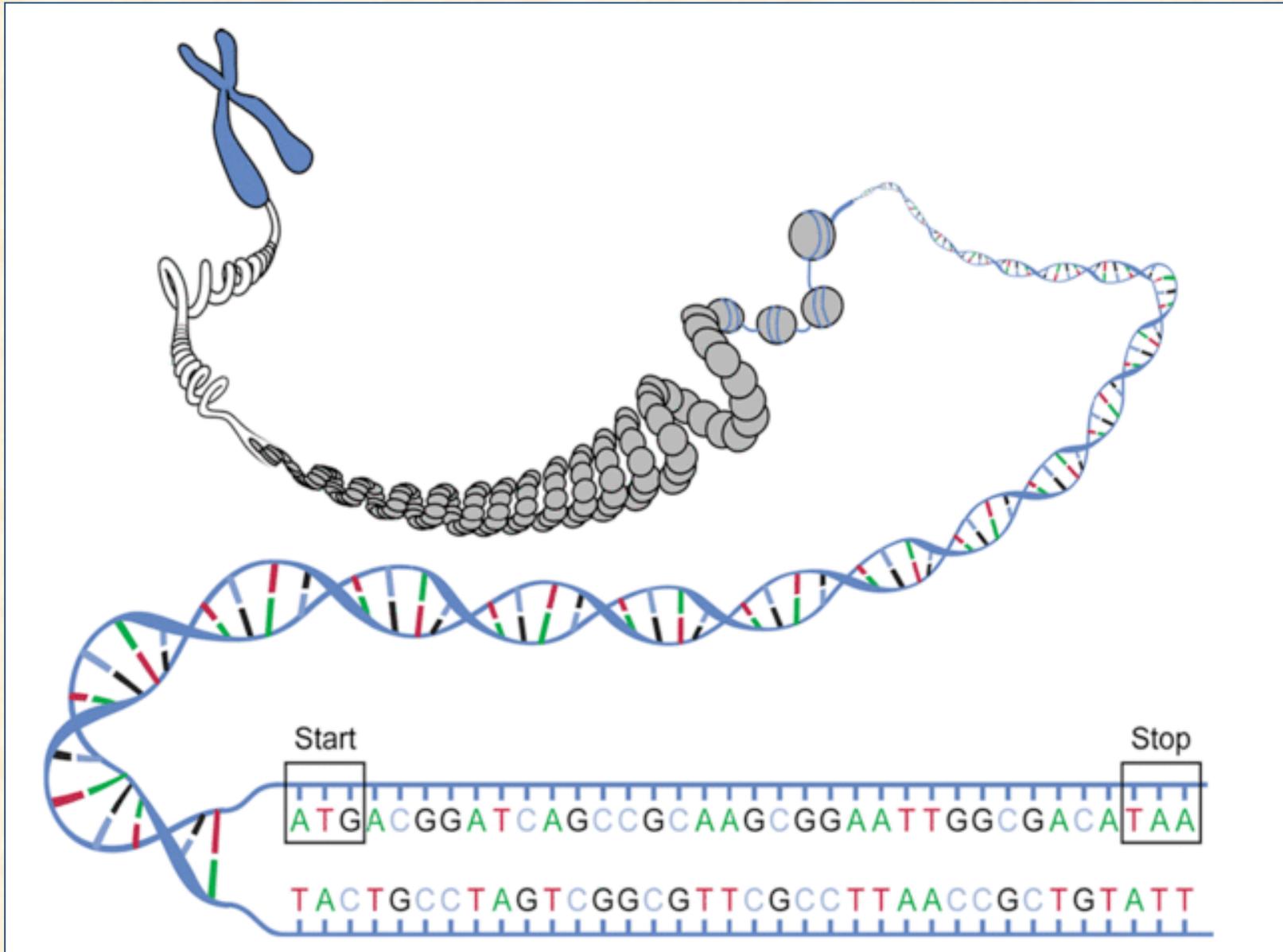


23 paires de chromosomes :
caractéristique
de l'espèce
humaine.

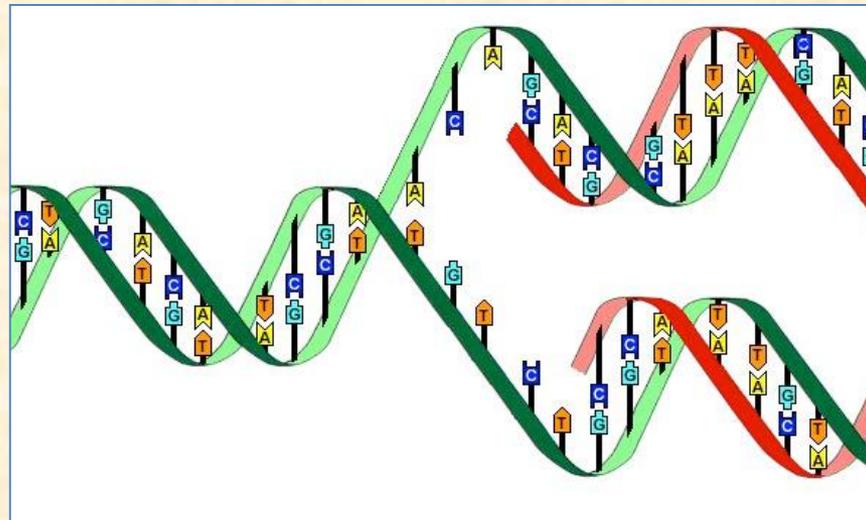
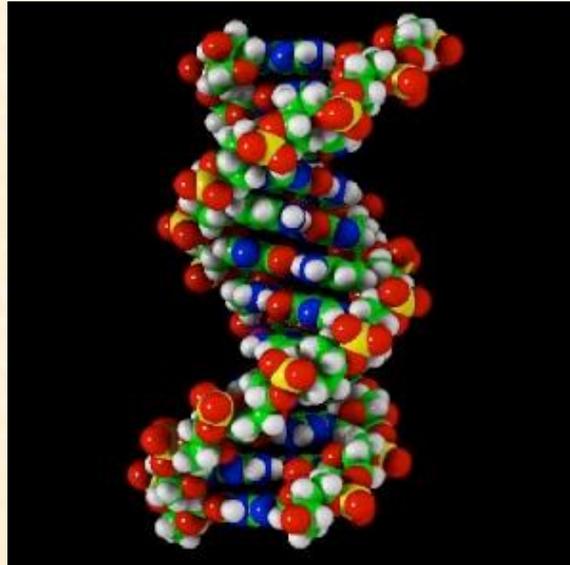
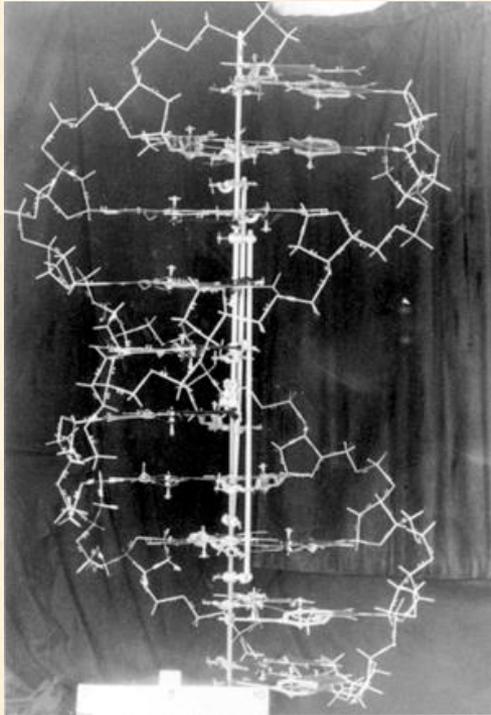


Un chromosome : protéines et ADN double brin

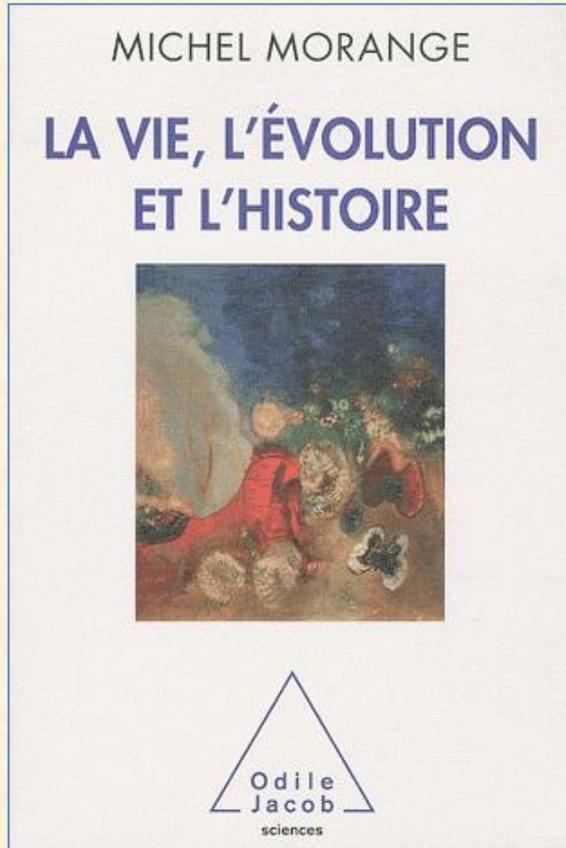
Acide Désoxyribo-Nucléique



Quelques représentations de l'ADN



Définition du gène : le gène et la vie



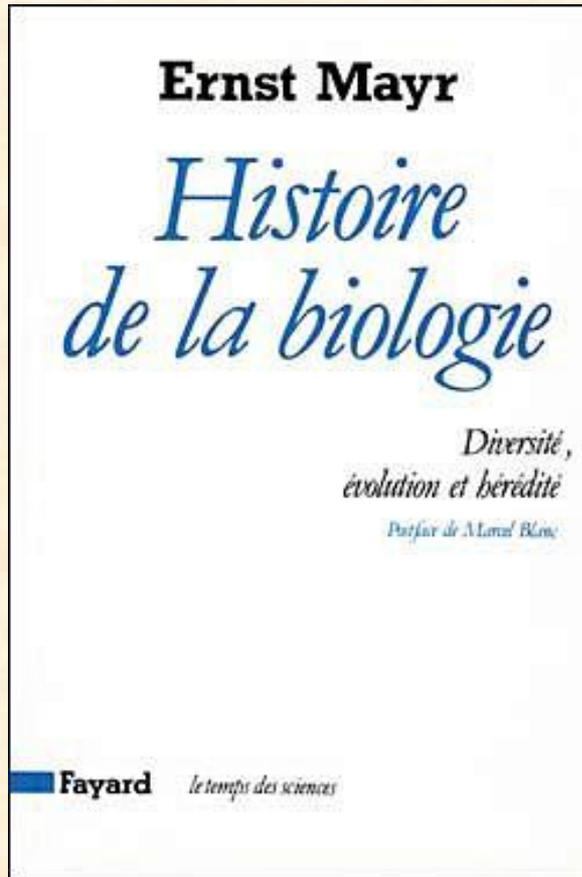
Michel Morange, 2011

"Le **concept de gène** ne peut être séparé de son histoire ; et, à cause de la richesse de cette dernière, il ne peut avoir de définition précise".

"La vie est histoire ; elle l'est parce qu'il y a une histoire de l'apparition de la vie ; elle l'est aussi parce que **l'histoire de la vie fait partie de la définition, au sens large, de la vie**".

"Un organisme vivant est un système chimique [...] capable de régénérer ses propres constituants, échangeant matière et énergie avec son environnement."

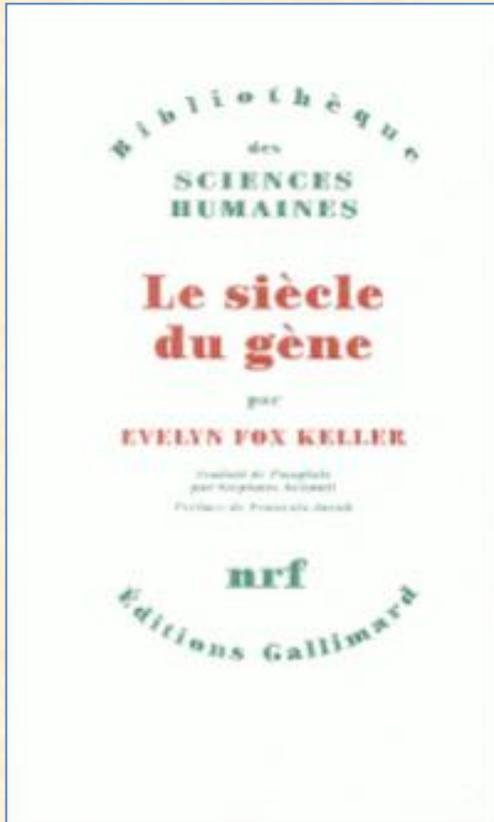
Le programme génétique et la vie



... l'aspect le plus important de l'hérédité est le **programme génétique**. C'est celui-ci qui distingue radicalement les êtres vivants du monde des objets inanimés, et il n'existe pas de phénomène biologique dans lequel un programme génétique ne soit pas impliqué.

Les généticiens ont donc affirmé que la génétique est la plus fondamentale des disciplines biologiques.

La génétique



Evelyn Fox Keller
2000, 2003 traduction Française

"La génétique est l'une des rares sciences dont on connaît la date de naissance :

la première année du XX^e siècle

avec les travaux de trois biologistes européens qui ont "retrouvé" les lois de Mendel."

La principale découverte de celui-ci avait été de montrer que le "caractère" ce que l'on voit sur un organisme – est gouverné par ce qu'il appelait un "élément" ou un "facteur" – une particule cachée au coeur de la cellule...

...Ce facteur fut baptisé gène en 1909".

"Une branche nouvelle et bien développée de la physiologie a été créée. A cette étude, nous pouvons donner le nom de **Génétique**."

William Bateson, 1906.

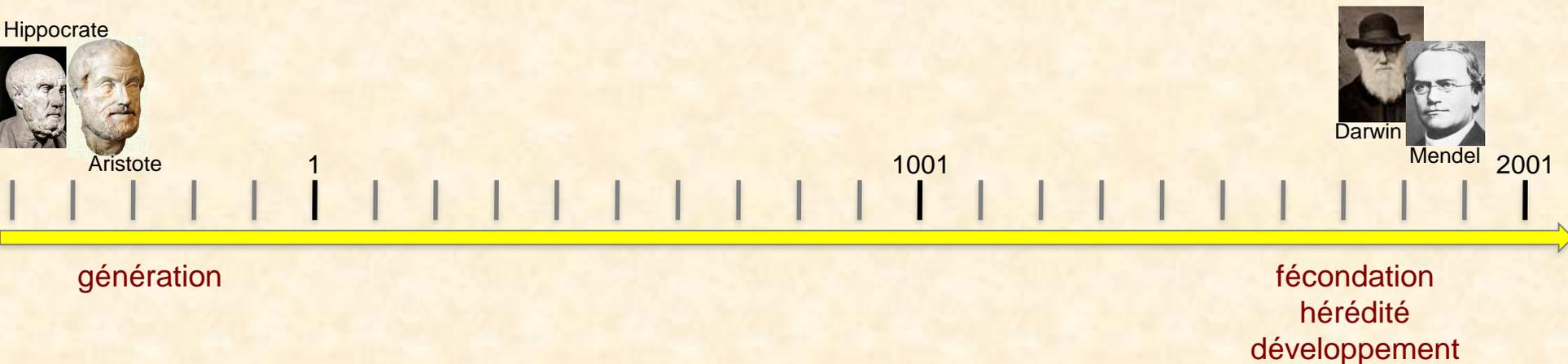
Emergence des questions



L'Homme a constaté depuis toujours que le monde vivant présente **deux aspects** :

- D'une part, il y a une **immense variabilité** des espèces, constituées d'individus qui se ressemblent sans être identiques.
- D'autre part, les caractères des parents sont généralement **transmis** à leurs descendants.

Evolution des concepts et questions sur l'hérédité

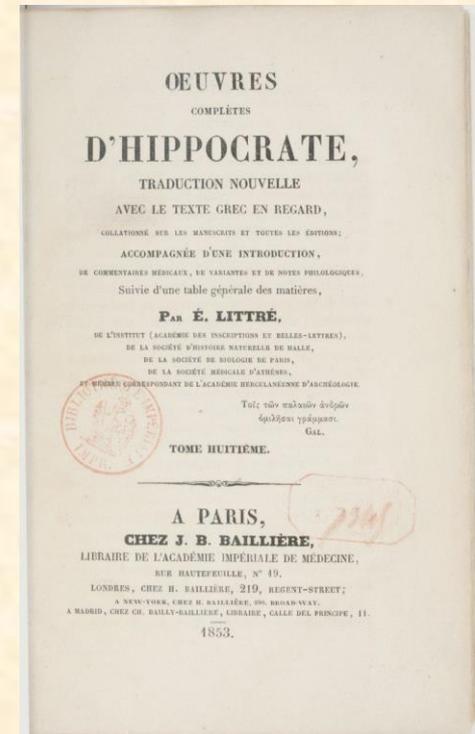
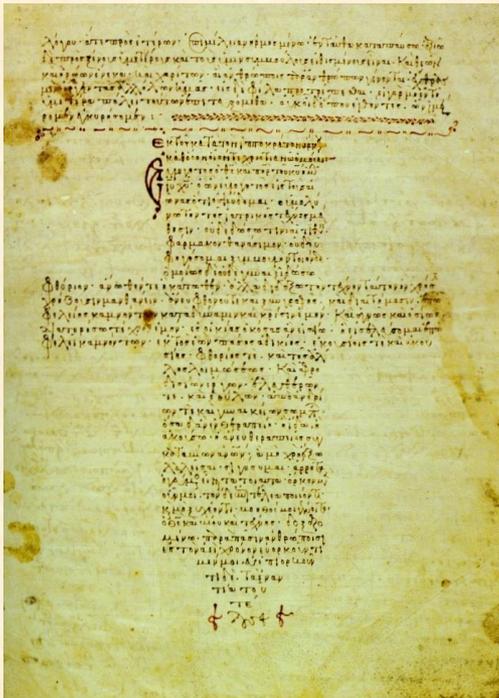
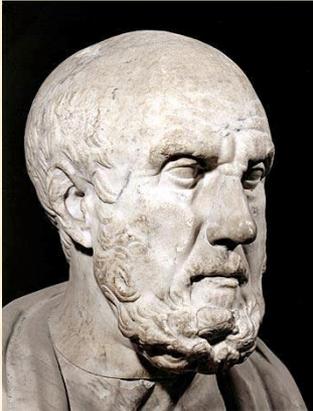


La question de la génération chez les Anciens

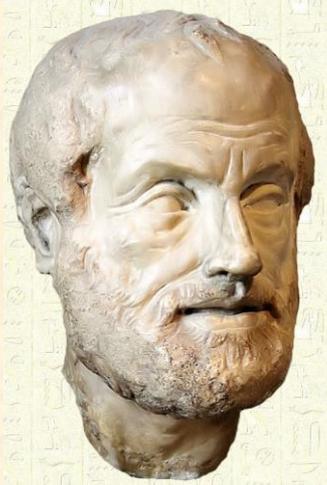
Hippocrate (460-377 av JC) médecin Grec

L'embryon se forme par le mélange de semences apportées par le père et la mère.

Ces semences proviennent de toutes les parties du corps.



La question de la génération chez les Anciens

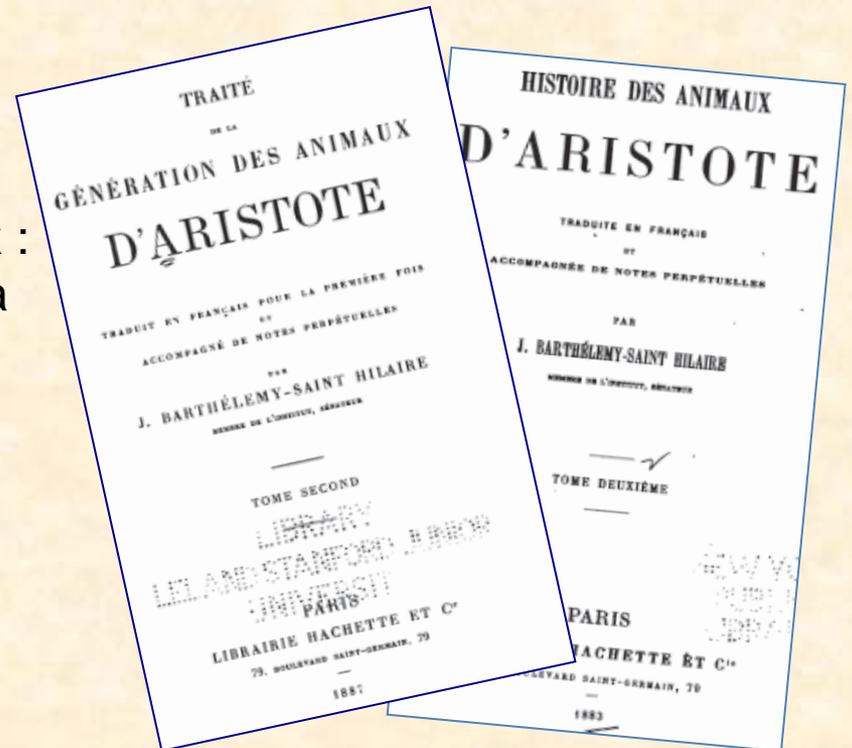


Aristote (427-346 av JC) philosophe Grec

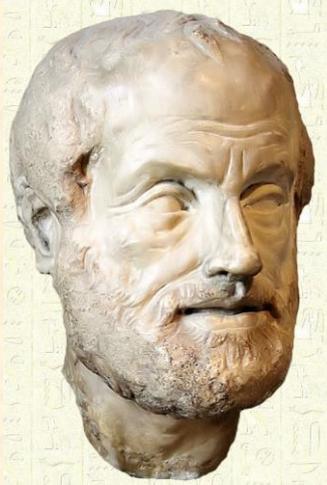
La semence du mâle apporte le principe "générateur de forme" *eidos*, alors que le sang menstruel (*catamenia*) est une substance inorganisée.

La femelle fournit le matériau, et le mâle apporte ce qui permet de façonner celui-ci, de lui donner forme (le "mouvement" et l'"idée").

Lutte entre les deux matériels séminaux : si le mâle gagne, on fait un garçon. Si la femelle gagne, on fait une fille. Idée de "force parentale" qui induit la ressemblance plus ou moins forte aux parents ou grands parents



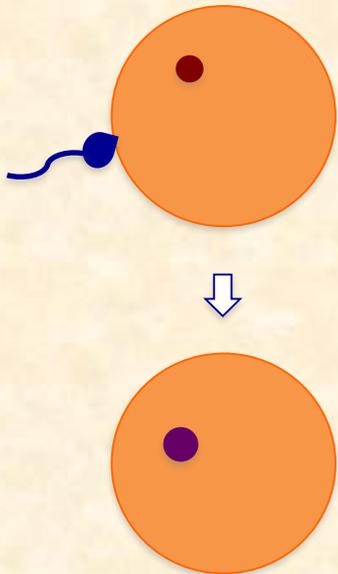
La question de la génération chez les Anciens



Aristote (427-346 av JC) philosophe Grec

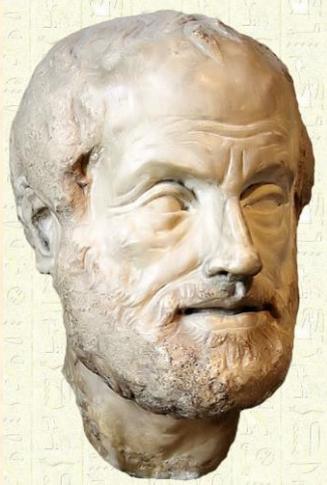
La semence du mâle apporte le principe "générateur de forme" *eidos*, alors que le sang menstruel (*catamenia*) est une substance inorganisée.

La femelle fournit le matériau, et le mâle apporte ce qui permet de façonner celui-ci, de lui donner forme (le "mouvement" et l'"idée").



L'ovule a la moitié des chromosomes (des gènes) PLUS du cytoplasme
Le spermatozoïde a la moitié des chromosomes (des gènes)

La question de la génération chez les Anciens



Aristote (427-346 av JC) philosophe Grec

La semence du mâle apporte le principe "générateur de forme" *eidos*, alors que le sang menstruel (*catamenia*) est une substance inorganisée.

La femelle fournit le matériau, et le mâle apporte ce qui permet de façonner celui-ci, de lui donner forme (le "mouvement" et l'"idée").

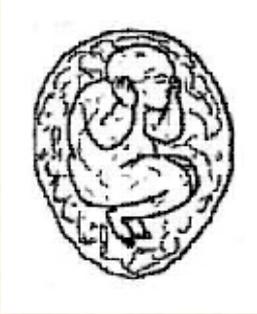
Lutte entre les deux matériels séminaux : si le mâle gagne, on fait un garçon. Si la femelle gagne, on fait une fille. Idée de "force parentale" qui induit la ressemblance plus ou moins forte aux parents ou grands parents



Dans l'espèce humaine :

gène *SRY* sur le **chromosome Y** : sa présence induit la différenciation des organes sexuels mâles chez le fœtus.

Du moyen-âge à la fin du XIXe siècle : épigénèse ou préformation ?



ovisme

Préformation : l'embryon est tout formé d'avance

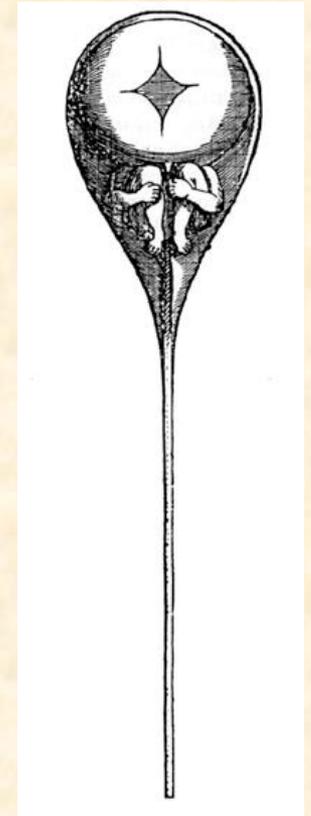
Les germes de tous les organismes vivants n'ont pas changé depuis la Création.

Les germes contiennent des homonculi emboîtés les uns dans les autres comme des poupées russes.

Epigénèse : l'embryon se développe en se complexifiant

Le mélange des semences mâle et femelle donne un élan qui, par chaleur et dilatation, induit croissance embryonnaire et émergence progressive des organes (Descartes).

La théorie de l'épigénèse a été confortée à la fin du XIXe siècle grâce à l'émergence de l'embryologie expérimentale.



animalculisme

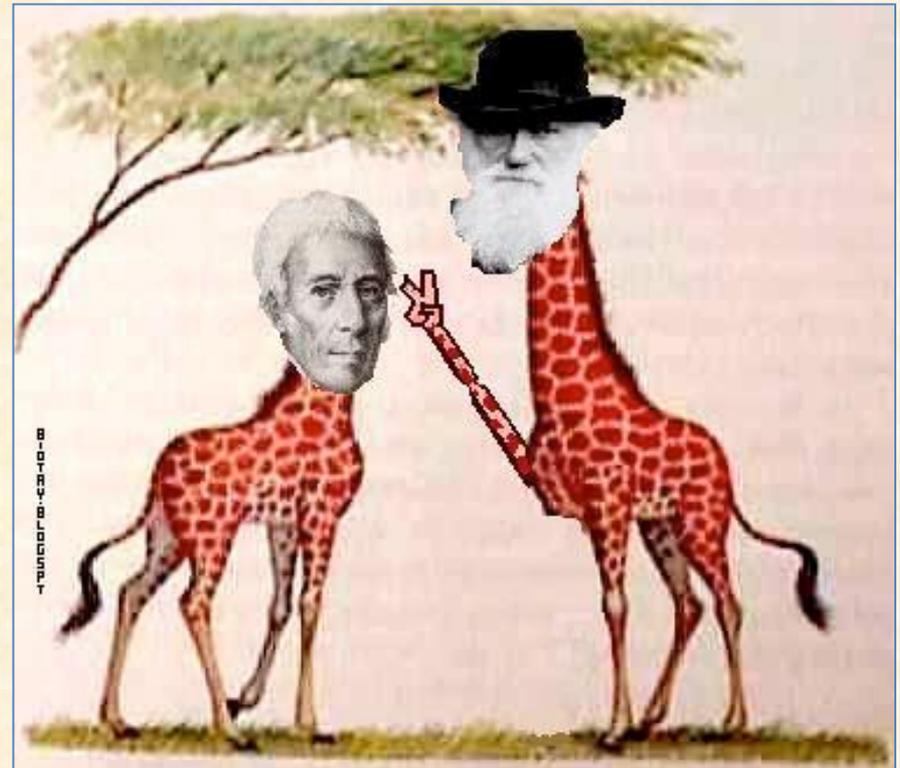
Du moyen-âge à la fin du XIXe siècle : Des avancées majeures dans le domaine de la biologie

XVIIe siècle : l'invention du microscope



Les classifications
L'invention de la biologie
La théorie cellulaire

XIXe siècle : les théories de l'évolution



La théorie cellulaire

Le microscope de Robert Hooke (1635-1703)

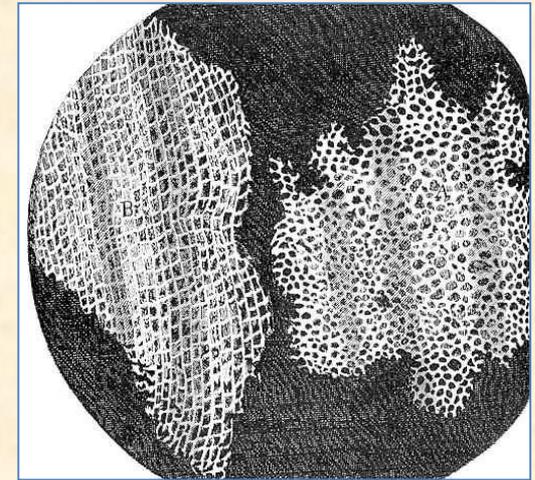
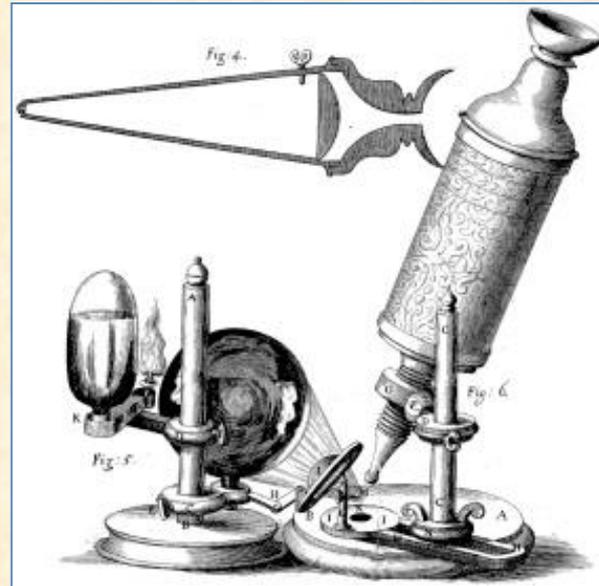
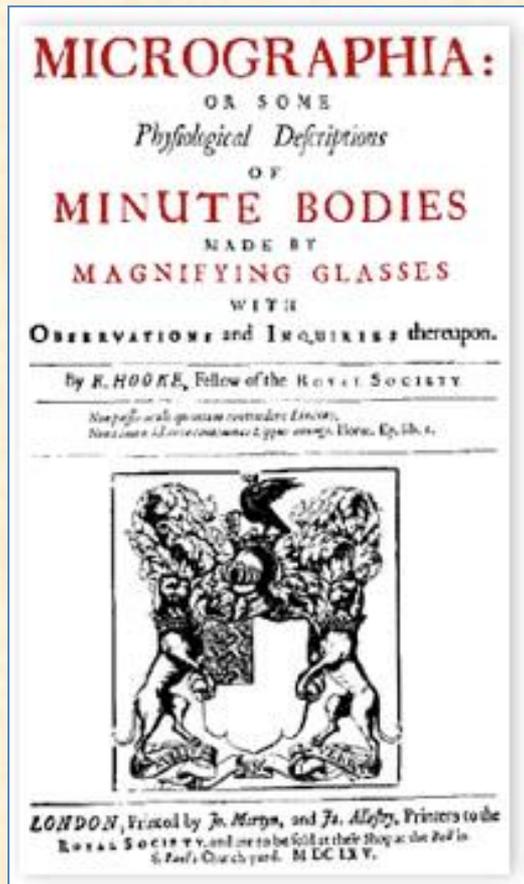
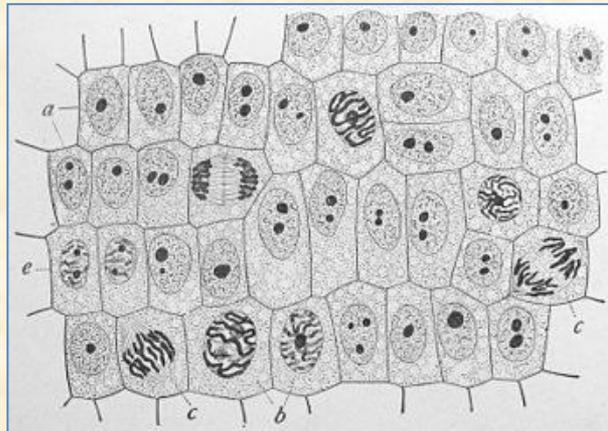


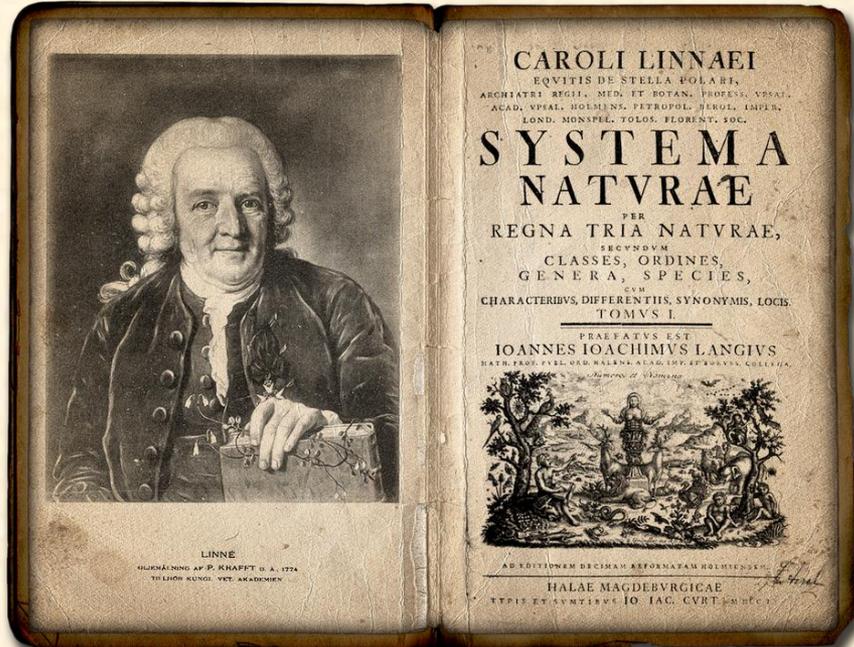
Illustration du liège par Robert Hooke
Première observation de cellules

Tous les organismes sont faits de petites unités : **les cellules.**
(Schleiden 1838, Schwann 1839)



Sciences naturelles et classifications

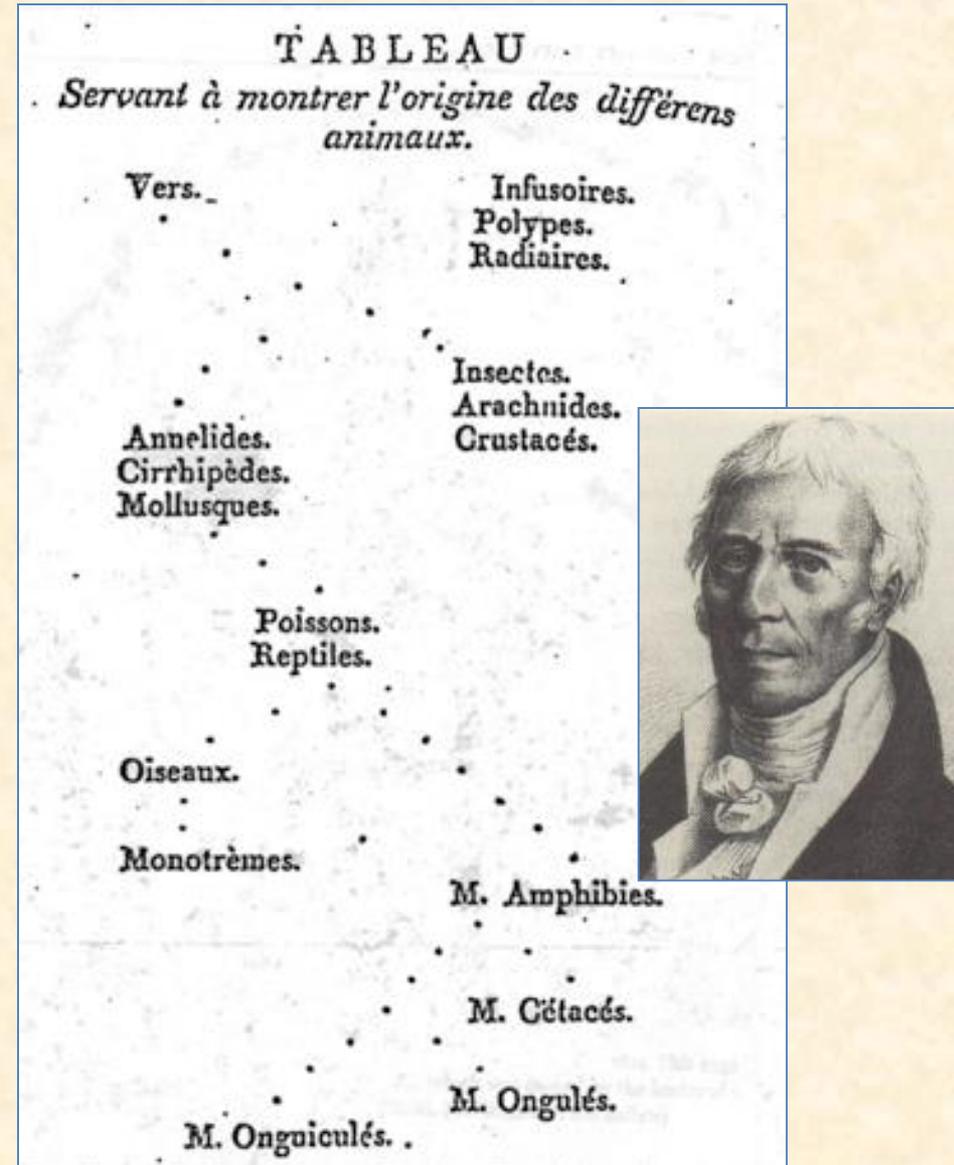
Carl von Linné (1707-1778)



Tout ce qui est généralement commun aux végétaux et aux animaux, comme toutes les facultés qui sont propres à chacun de ces êtres sans exception, doit constituer l'unique et vaste objet d'une science particulière qui n'est pas encore fondée, qui n'a même pas de nom, et à laquelle je donnerai le nom de **biologie**.

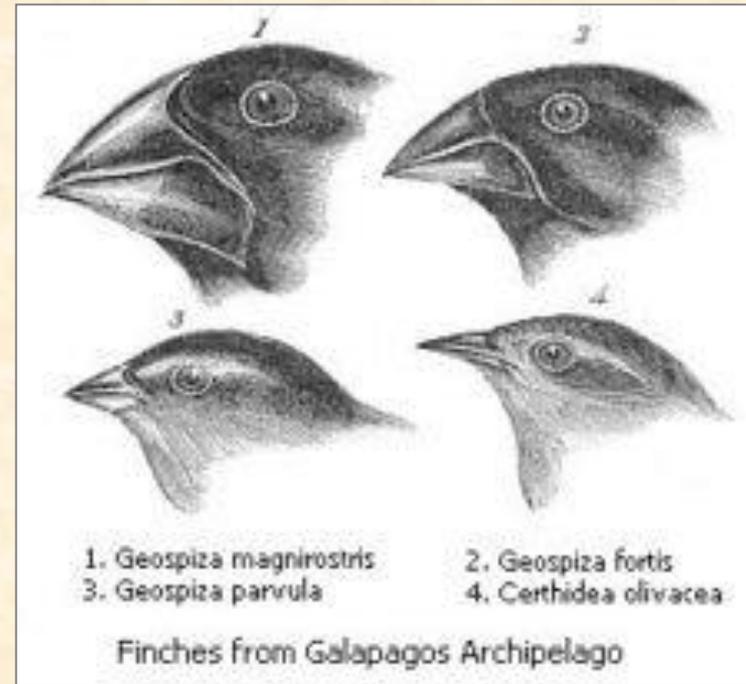
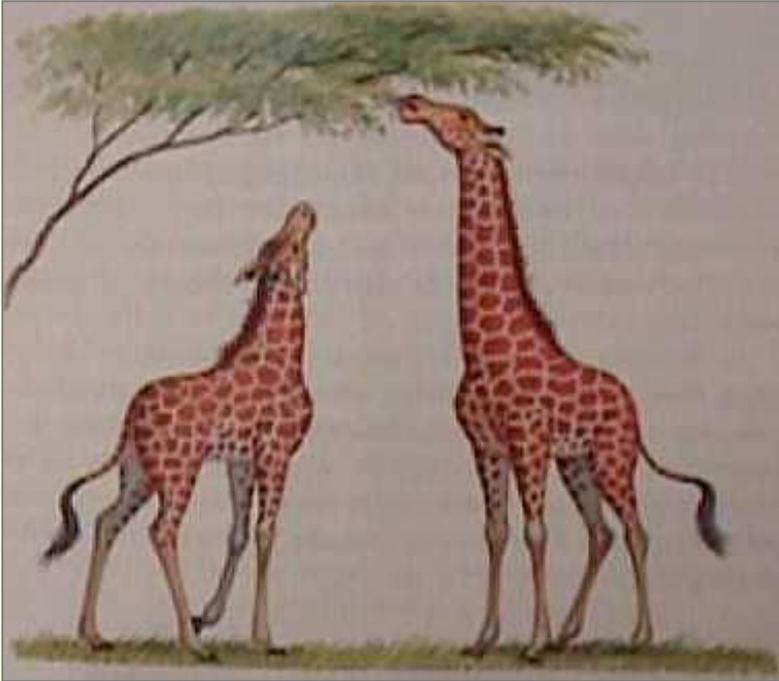
Lamarck, 1802

Jean-Baptiste de Lamarck (1744-1829)



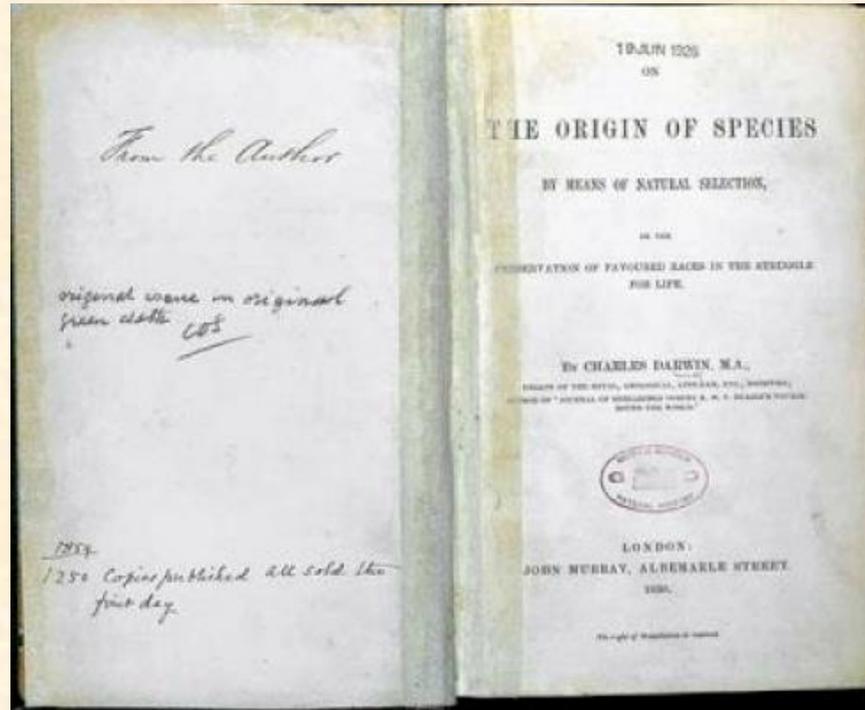
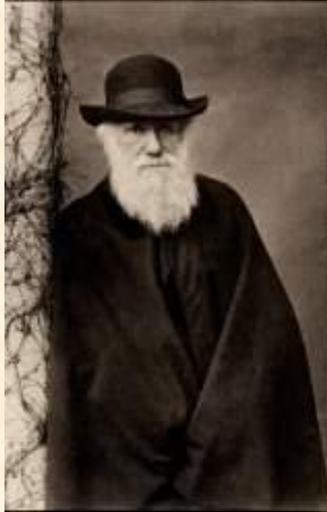
Théories de l'évolution

Lamarck (1744-1829, France) : les êtres vivants se transforment au cours de leur vie pour être plus adaptés à leur environnement.



Darwin (1809-1882, Angleterre) : tous les êtres vivants proviennent d'un ancêtre unique. Les espèces présentant les caractères les plus avantageux survivent, et celles les moins adaptées disparaissent.

1859 **Charles Darwin** publie *The Origin of Species* (De l'origine des Espèces) après son voyage sur le Beagle.



La théorie de l'évolution de Darwin est basée sur l'apparition de variations des êtres vivants, c'est sur ces variations que repose la sélection naturelle.

Le gros point faible de cette théorie à l'époque : on ne comprend pas l'origine et la nature de ces variations des êtres vivants ?

La **variation** est le premier problème que doit expliquer une théorie de l'hérédité.

Deux façons d'étudier l'hérédité

1°) Etude des généalogies : dès 1745 Maupertuis et la polydactylie sur 4 générations, Réaumur montrait que c'est un caractère dominant. Etude sur l'hémophilie, le daltonisme. Mais ces généalogies bien connues au XIXe siècle ne servirent pas de base à l'établissement de théories de l'hérédité.

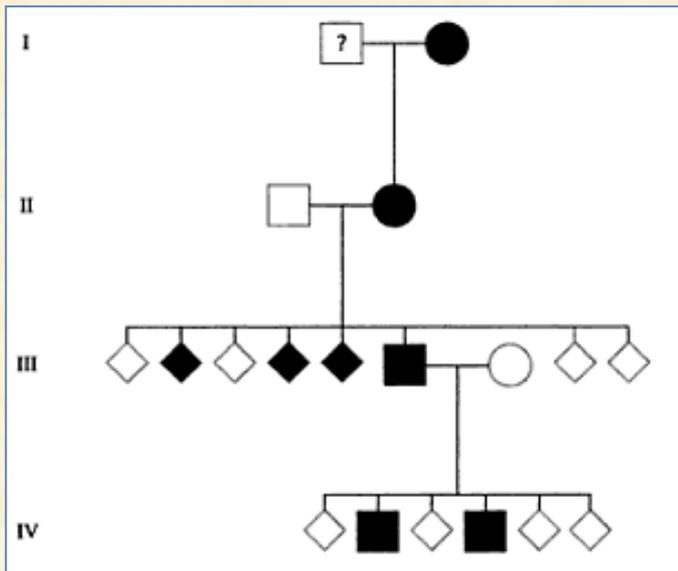
2°) Recours aux croisements. Méthode utilisée par les éleveurs et hybrideurs d'espèces de plantes et d'animaux.

Deux façons d'étudier l'hérédité

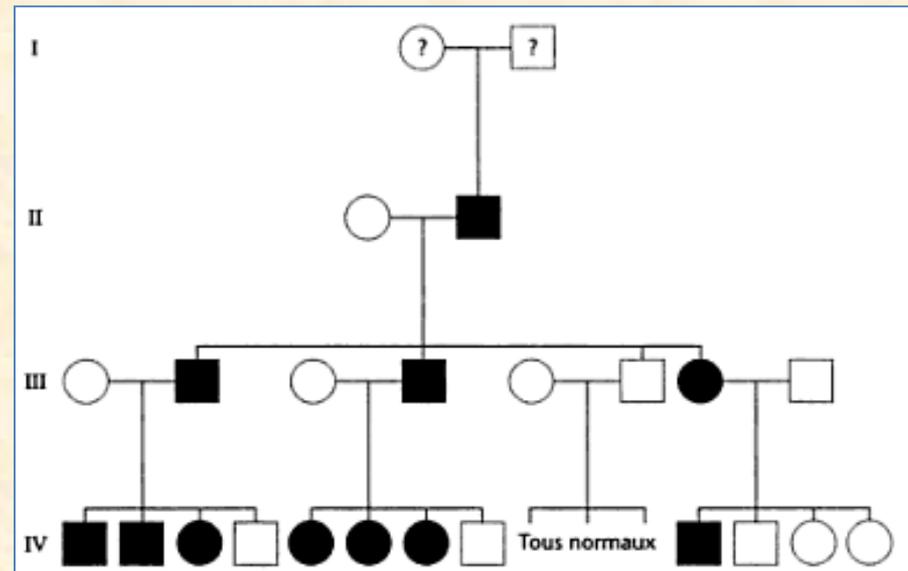
1°) **Etude des généalogies** : deux études indépendantes de **polydactylies** familiales par Maupertuis et Réaumur (France) au XVIIIe siècle.



Maupertuis (1698-1759)



Réaumur (1683-1757)

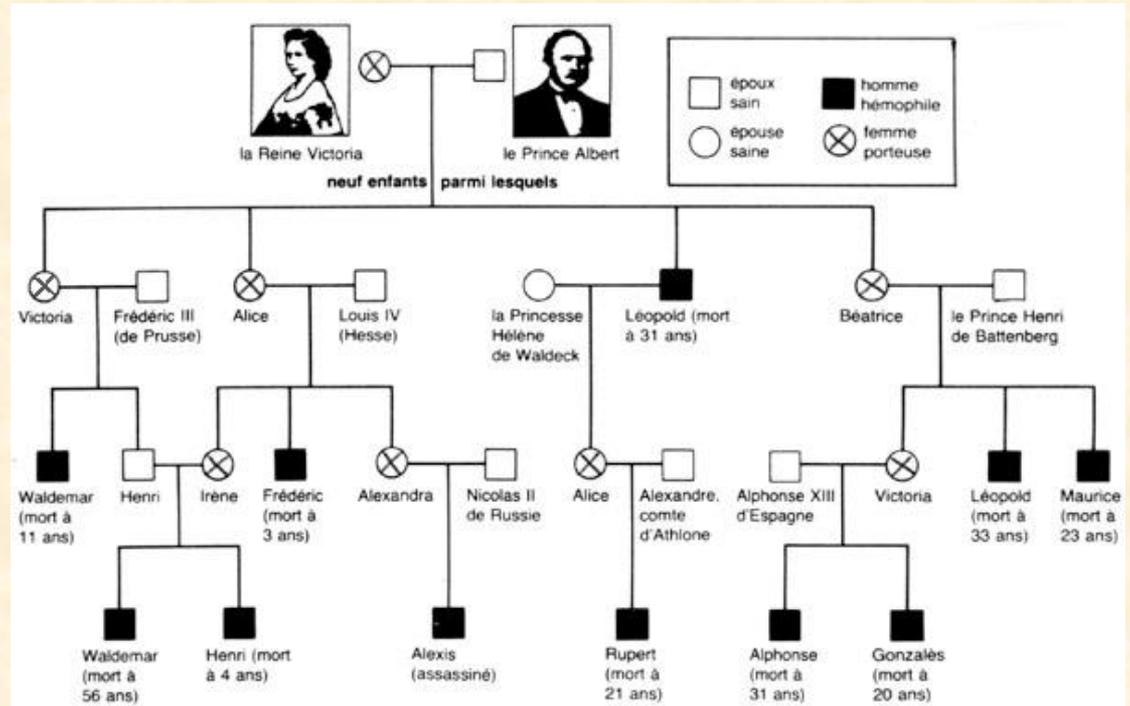


Arbres généalogiques montrant que dans ces familles la polydactylie présente les caractéristiques d'une hérédité autosomique dominante.

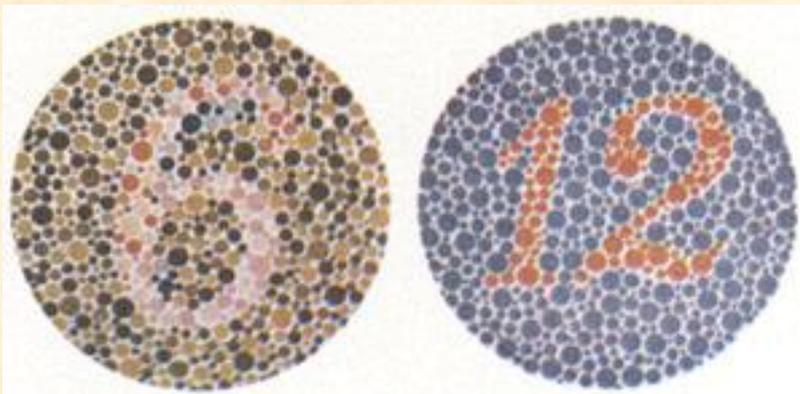
Deux façons d'étudier l'hérédité

1°) Etude des généalogies : l'hémophilie dans la descendance de la reine Victoria.

XIX^e siècle



Le daltonisme



Deux caractères montrant une hérédité liée au chromosome sexuel X

Deux façons d'étudier l'hérédité

2°) Recours aux croisements.

Hybrideurs d'espèces, éleveurs de plantes et d'animaux

Joseph Gottlieb Kölreuter (1733-1806)
Allemagne



Charles Naudin (1815-1899)
France



Aux alentours des années 1850, de bonnes bases avaient été jetées par les hybrideurs et les éleveurs de plante. Ils avaient établi la plupart des faits nécessaires à une théorie génétique :

- la **contribution égale** des deux parents à la fécondation
- la relative **uniformité de la première génération** entre hybrides
- la **variabilité de la deuxième génération** (ségrégation)

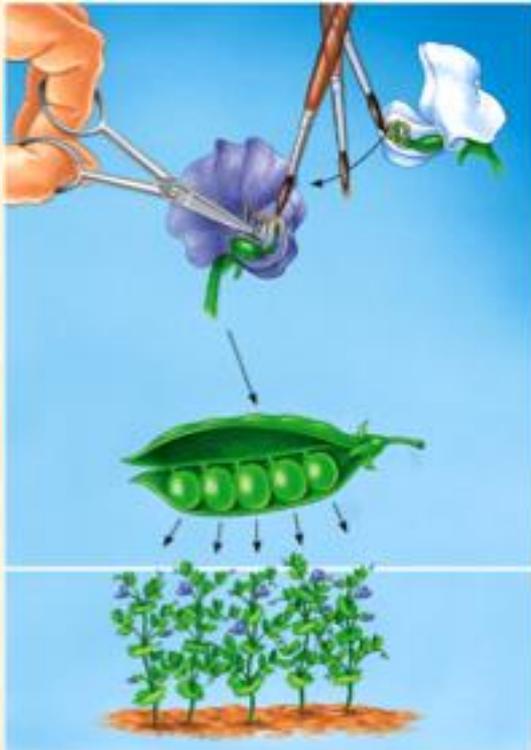
1865 : Mendel découvre les lois fondamentales de l'hérédité



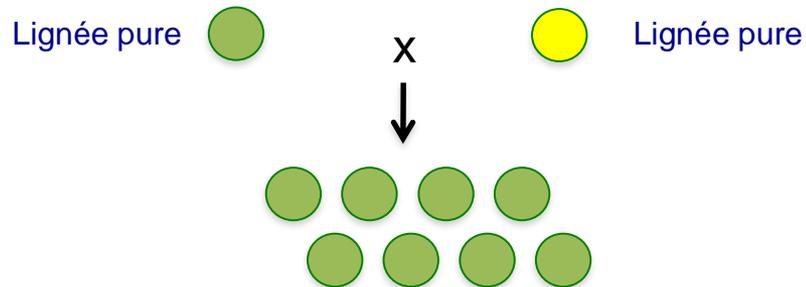
Johann Gregor Mendel 1822-1884

Moine dans le monastère de Brno (Moravie).

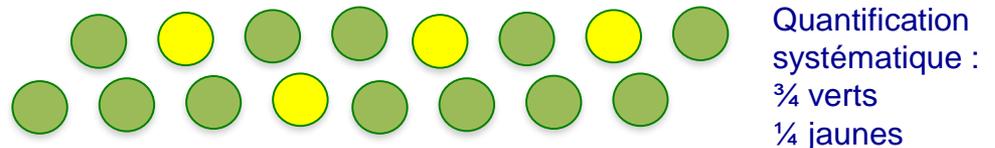
Il consacre tout son temps libre à l'étude des sciences naturelles.



Si on croise une plante à pois verts avec une plante à pois jaunes : on obtient **exclusivement** des plantes à pois verts.



Si on entre elles ces plantes à pois verts de première génération : on obtient un mélange proportionnel 3:1 de plantes à pois verts et de plantes à pois jaunes.



Explication : théorie de Mendel

**Les caractères et les éléments qui déterminent ces caractères ne sont pas la même chose.
Ce sont les éléments qui sont transmis, pas les caractères.**

Il y a toujours deux éléments par individu pour déterminer un caractère.

Un de ces deux éléments peut dominer l'autre.

Chaque individu donne, **au hasard**, un de ses deux éléments à chaque fécondation.

Les éléments Les caractères



... ou facteurs

... ou gènes

Ici, vert domine jaune

Explication : théorie de Mendel

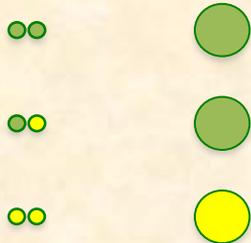
**Les caractères et les éléments qui déterminent ces caractères ne sont pas la même chose.
Ce sont les éléments qui sont transmis, pas les caractères.**

Il y a toujours deux éléments par individu pour déterminer un caractère.

Un de ces deux éléments peut dominer l'autre.

Chaque individu donne, **au hasard**, un de ses deux éléments à chaque fécondation.

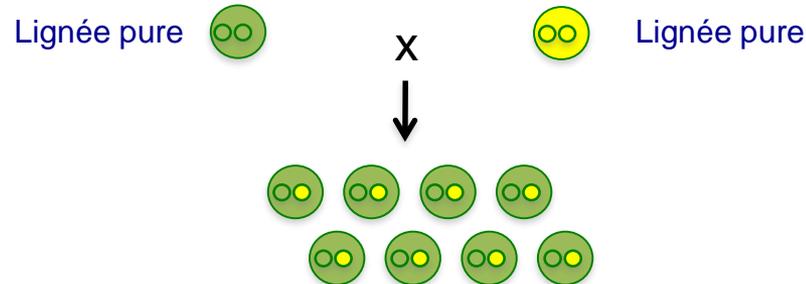
Les éléments Les caractères



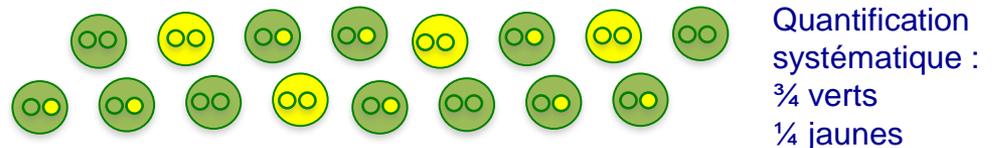
... ou facteurs
... ou gènes

Ici, vert domine jaune

Si on croise une plante à pois verts avec une plante à pois jaunes : on obtient **exclusivement** des plantes à pois verts.



Si on entre elles ces plantes à pois verts de première génération : on obtient un mélange proportionnel 3:1 de plantes à pois verts et de plantes à pois jaunes.

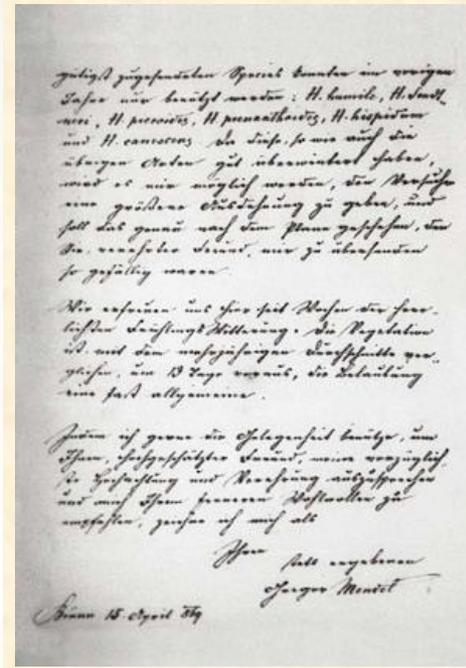
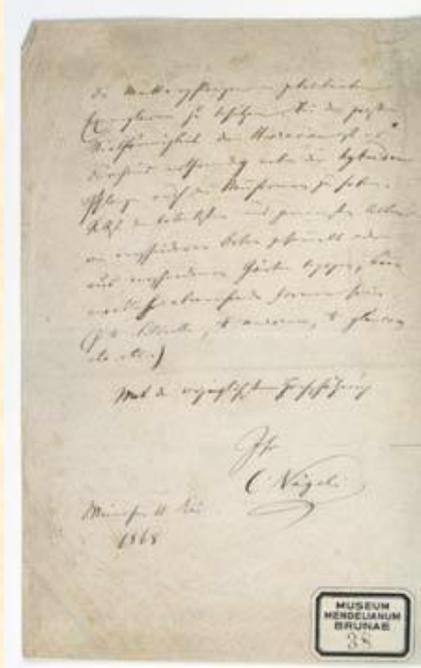


30 ans d'oubli : correspondance avec Carl Nägeli

Mendel publia en 1866 les résultats de ses études dans les Comptes Rendus de la Société d'Histoire Naturelle de Brno, dans un article intitulé : *recherches sur des hybrides végétaux*.



Carl Nägeli
1817-1891
Suisse



Johann Gregor Mendel
1822-1884
Moravie

Puis il entama une correspondance de plusieurs années avec un des plus grands botanistes et biologistes de son époque, Carl Nägeli.

Malheureusement Carl Nägeli ne comprit pas les travaux de Mendel et rejeta sa théorie (vraisemblablement parce que lui-même adhéraait totalement à une théorie de l'hérédité par mélange).

Naissance de la génétique

1900 Hugo de Vries, Carl Correns, Erich von Tschermack : "redécouverte" de l'article de Mendel.



William Bateson
1861-1926
Angleterre

1906 William Bateson au Congrès International de Botanique :
"Une branche nouvelle et bien développée de la physiologie a été créée.
A cette étude, nous pouvons donner le nom de **Génétique**."

Génétique

Génétique formelle – génétique mendelienne

Génétique moléculaire

Génétique des populations – génétique évolutive

Génétique humaine

Génétique médicale

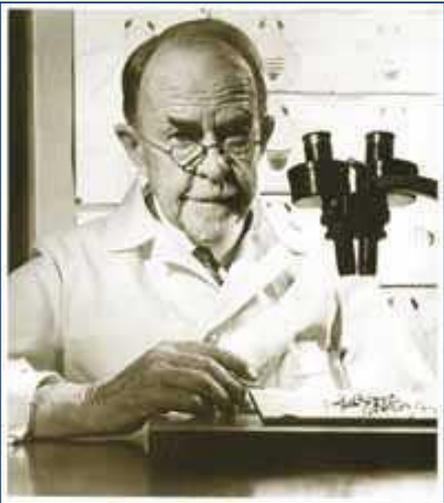
Génétique quantitative – génétique multifactorielle

1909 William Johannsen : propose le mot **gène** pour désigner les éléments de Mendel.

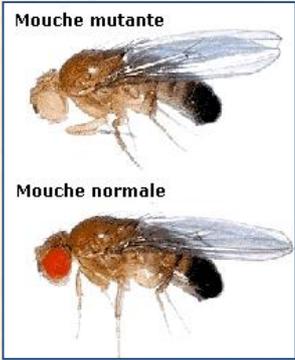
Invente aussi **génotype** : composition **allélique** des gènes d'un individu. ● ●

phénotype : caractères observables d'un individu. ●

1910 : ses études sur la **drosophile** permettent à **Thomas Hunt Morgan** de proposer la **théorie chromosomique de l'hérédité**



Thomas Hunt Morgan
1866-1945
USA



Les gènes sont portés par les chromosomes



La drosophile : un modèle animal puissant pour les études génétiques

Ses premiers élèves :



Alfred Sturtevant
1891-1970



Calvin Bridges
1889-1938

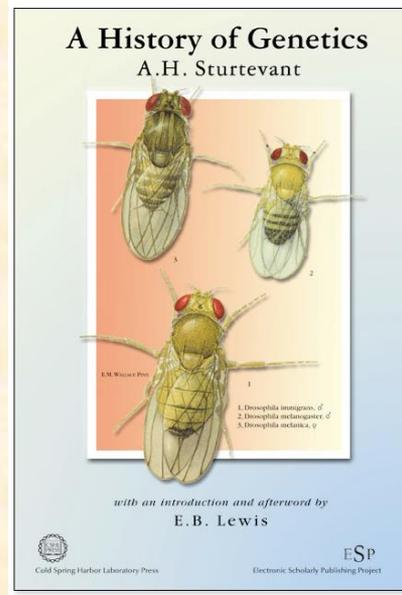


Hermann Muller
1890-1967

Cartographie des gènes le long des chromosomes

Découverte de la génération de mutations par l'irradiation aux rayons X

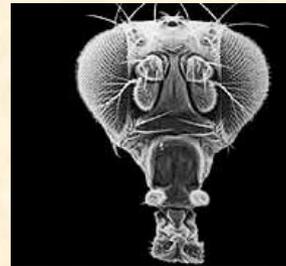
Génétique du développement de la drosophile



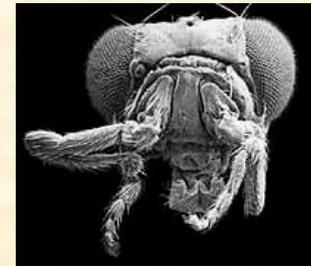
type sauvage



bithorax



type sauvage



antennapedia



Manipulation des drosophiles endormies sous loupe binoculaire

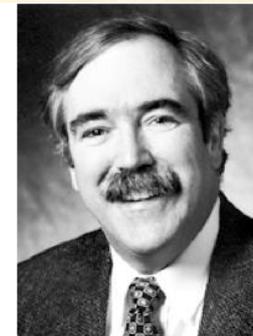
Prix Nobel 1995



Edward B. Lewis



Christiane Nüsslein-Volhard



Eric F. Wieschaus

Le développement embryonnaire est contrôlé par les gènes

La biologie moléculaire : qu'est-ce qu'un gène au niveau moléculaire ? Comment il fonctionne ?

1928 Griffith : le gène peut passer d'un organisme à l'autre

1944 Avery, MacLeod et McCarty : l'ADN porte les gènes (controversé)

1952 Hershey et Chase: l'ADN porte les gènes (cette fois on est convaincu)

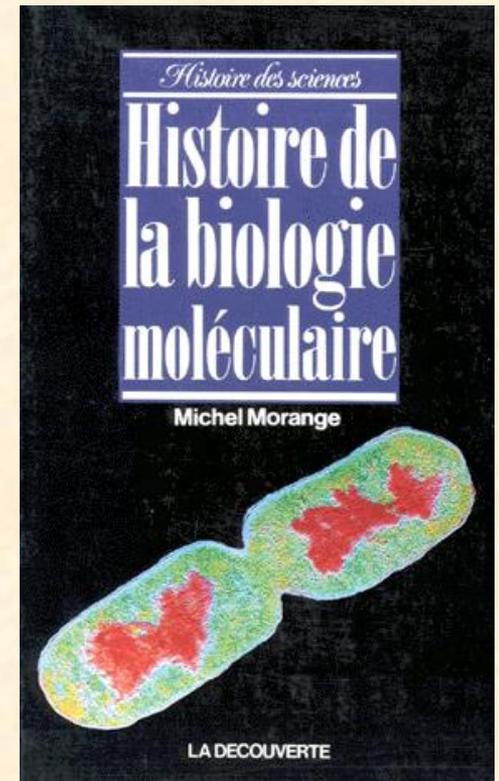
1953 : **Watson et Crick décrivent la structure en double hélice de la molécule d'ADN.**



Un gène est une séquence d'ADN... qui fait quoi ?

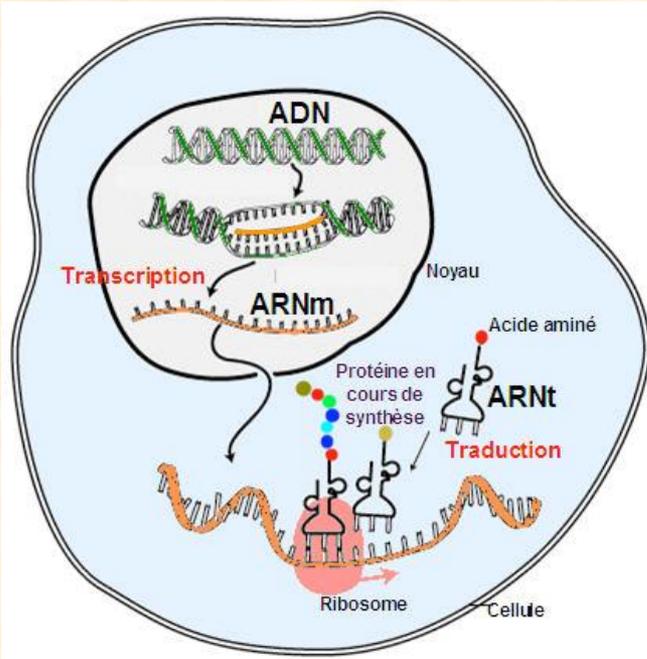
1941 Beadle et Tatum : correspondance gène – enzyme ou gène – protéine.

Un gène fait une protéine...comment ?

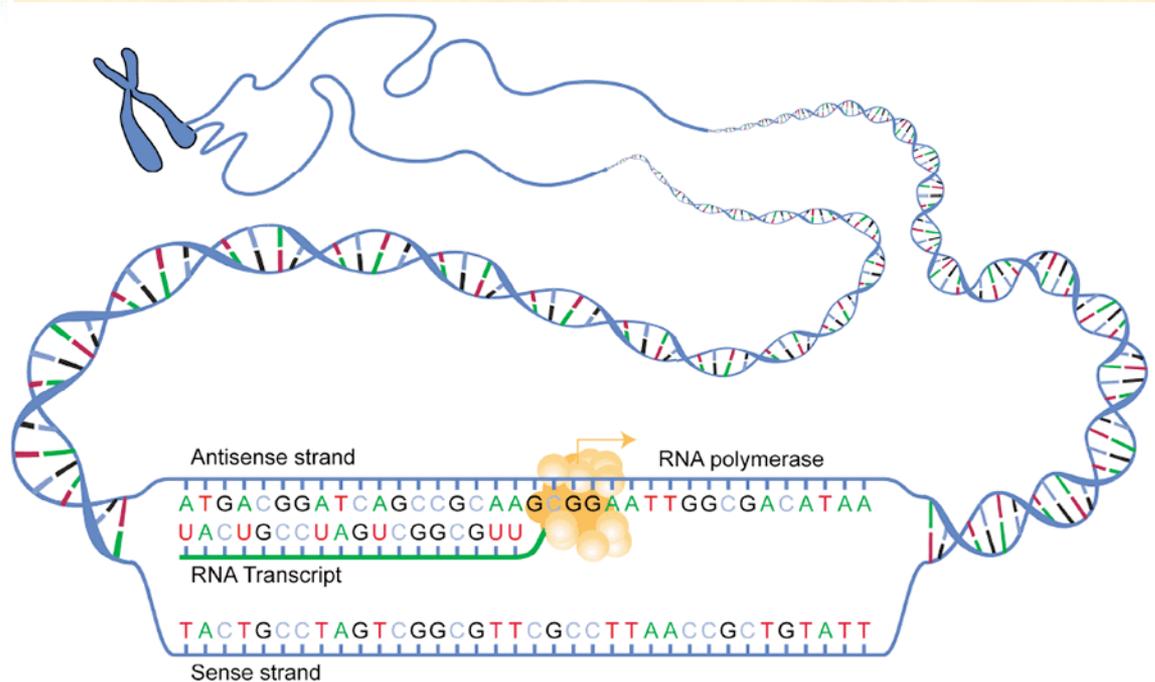


Expression des gènes

L'ADN (le gène) dans le noyau est transcrit en ARN qu'on appelle messager (ARNm)
l'ARNm est traduit en protéine : la séquence est "lue" par groupes de 3 bases, auxquelles correspondent des acides aminés. L'enchaînement des acides aminés constitue une protéine.

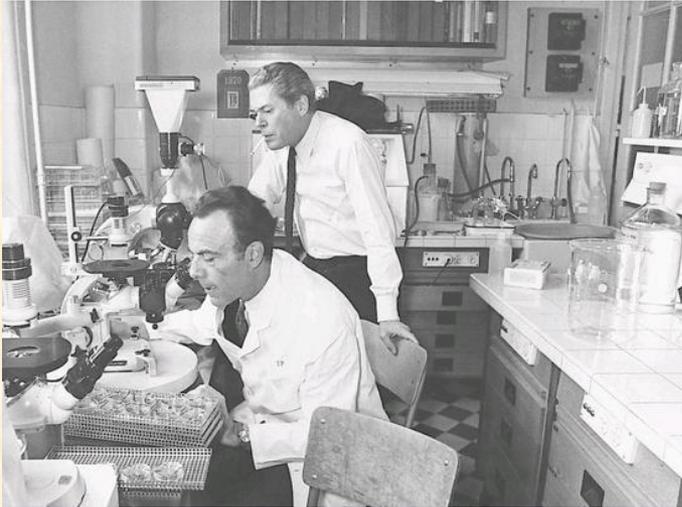


ADN
Transcription ↓
ARN
Traduction ↓
Protéine

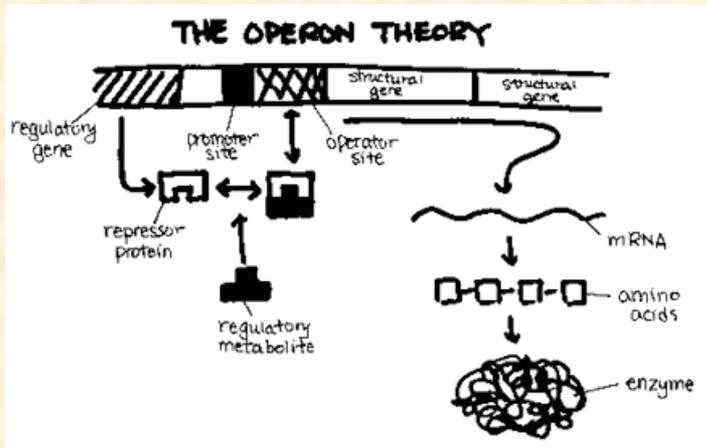


Régulation de l'expression des gènes

François Jacob (1920-2013), Jacques Monod (1910-1976), André Lwoff (1902-1994) - France



1961 l'opéron lactose



Tous les gènes ne s'expriment pas tout le temps.

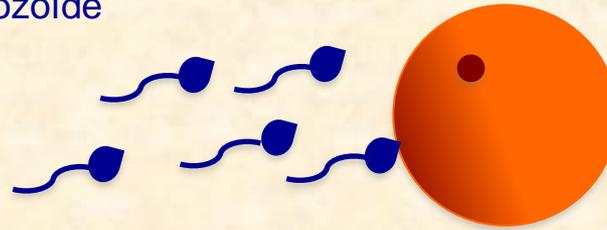
Il y a des **gènes de structure**, qui font les protéines nécessaires à la fabrication et au fonctionnement des cellules.

Il y a des **gènes de régulation**, qui font des protéines qui régulent l'expression des gènes de structure.

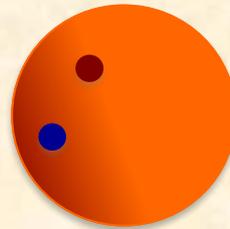
Qu'est-ce qui régule les gènes de régulation ?

Fécondation et premières étapes de l'embryogenèse

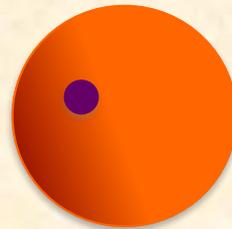
gamète mâle = spermatozoïde



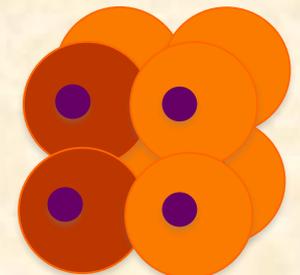
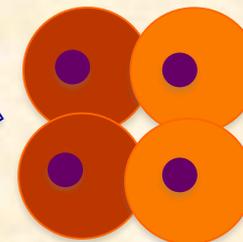
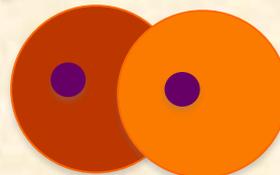
gamète femelle
= ovule



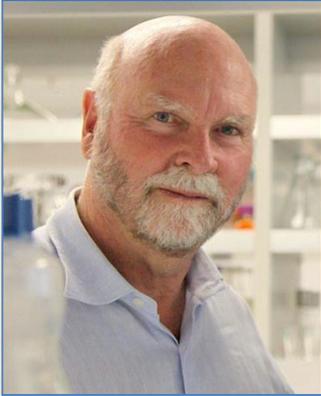
zygote
= ovule fécondé
= embryon



Mise en route du
programme génétique



Projet génome humain



John Craig Venter
(né en 1956)
USA

Connaitre la séquence nucléotidique complète de notre génome

2001 Le génome de l'Homme a été (presque) intégralement séquencé, c'est-à-dire que la quasi-totalité de la succession des nucléotides qui constituent les macromolécules d'ADN humaines – le génome – est connue et disponible sous la forme d'un texte long de près de 3 milliards de lettres. Ces lettres – A, C, G, T – sont les initiales des motifs chimiques qui distinguent les quatre types de nucléotides.

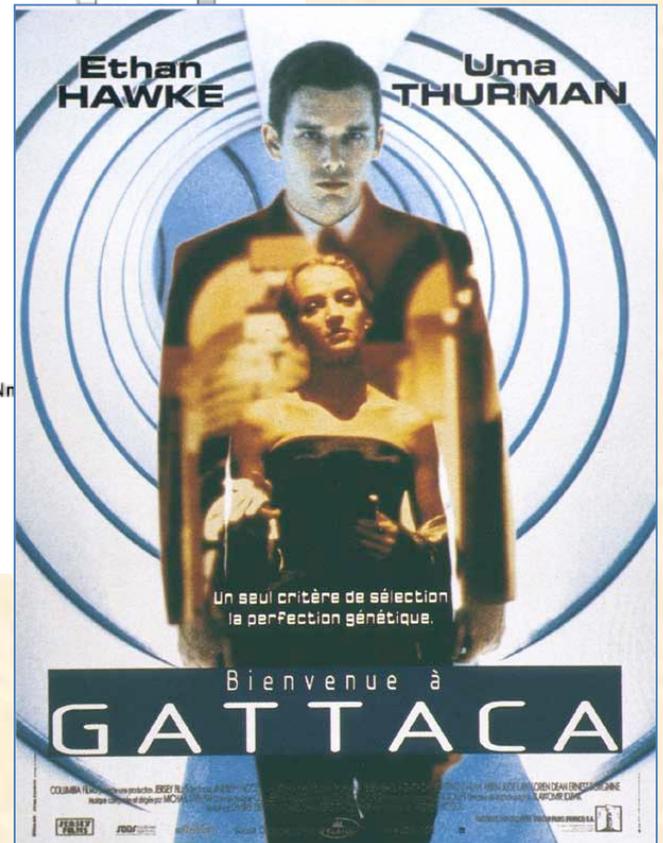
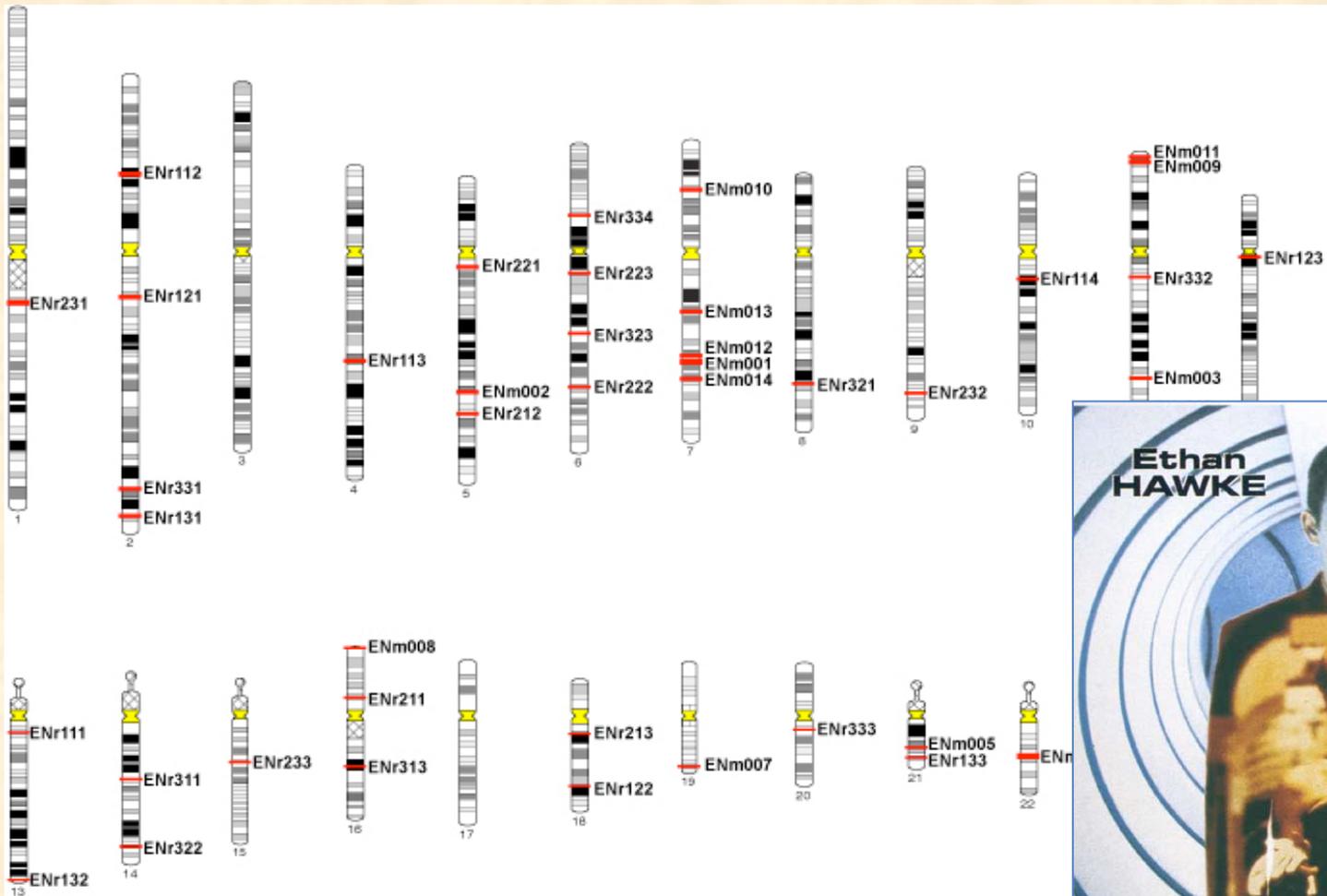


"Une forme d'explication est parvenue à dominer la pensée biologique au cours des quelques dernières décennies : l'hypothèse selon laquelle **un catalogue de gènes correspondant aux caractères d'un organisme représente une "compréhension" de cet organisme.**"

Evelyn Fox Keller "Expliquer la vie"
2002, 2004 traduction Française

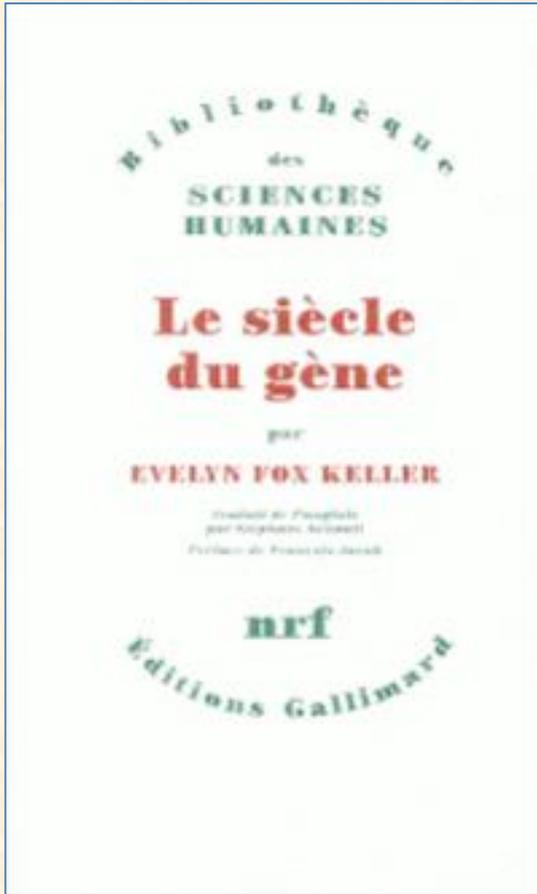
Connaître un texte est une chose,
l'interpréter en est une autre.

Interpréter le génome humain : génomique fonctionnelle



...et demain ?

L'Homme et ses gènes



Evelyn Fox Keller
2000, 2003 traduction Française

"Pendant presque cinquante ans, nous nous sommes assoupis dans la conviction que, en découvrant les bases moléculaires de l'information génétique, nous avons trouvé le "secret de la vie" : nous étions certains que **si nous pouvions seulement décoder le message contenu dans la séquence de nucléotides de l'ADN, nous comprendrions le "programme" qui fait d'un organisme ce qu'il est.** Et nous nous émerveillions que la réponse semblât aussi simple.

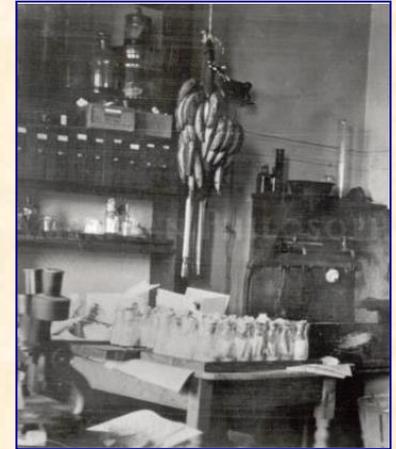
Mais aujourd'hui, dans l'appel qui est lancé en faveur d'une génomique fonctionnelle, nous pouvons entendre la reconnaissance, au moins implicite, de l'ampleur réelle du **fossé qui existe entre "l'information" génétique et le sens biologique**".

Toujours vrai début XXI^e siècle...

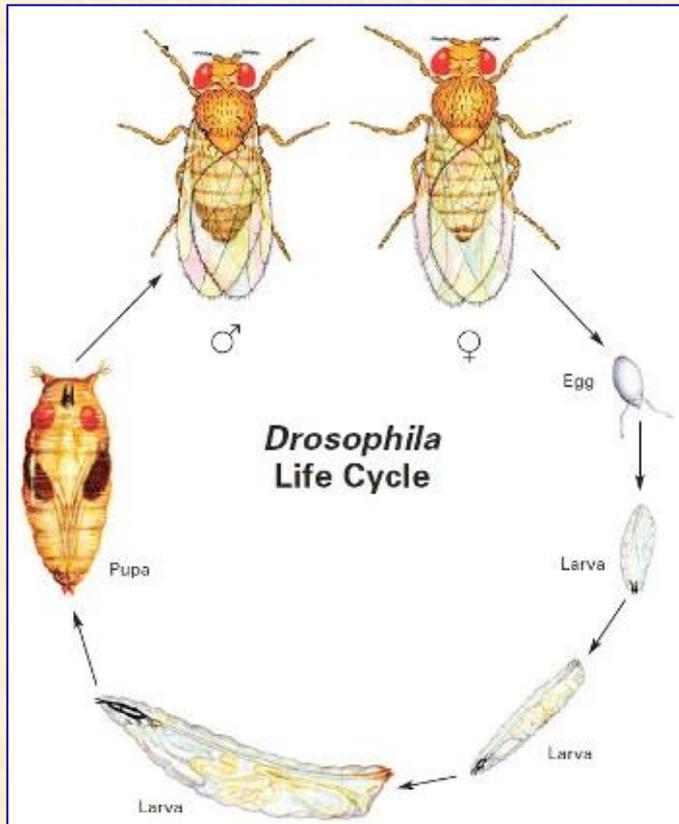
Cycle de vie de la Drosophile



Habitat naturel : fruits pourris



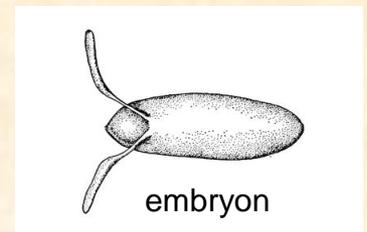
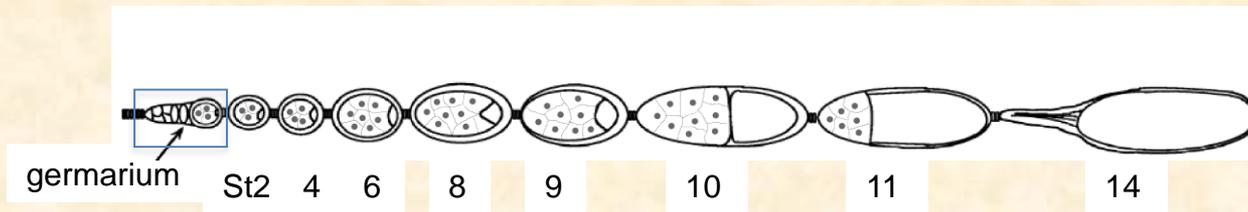
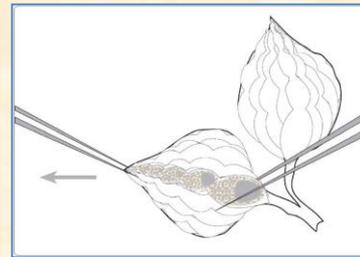
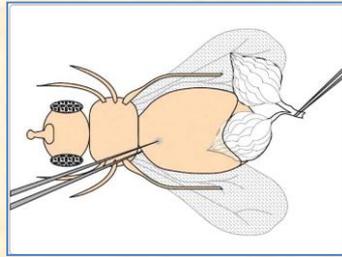
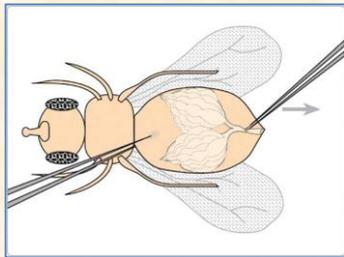
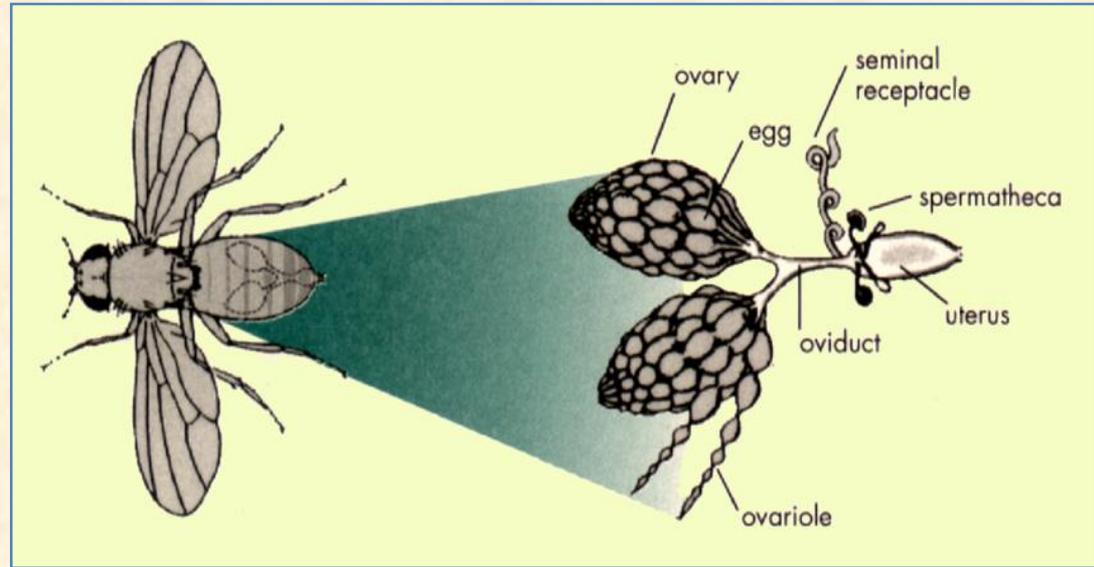
Le labo de Morgan



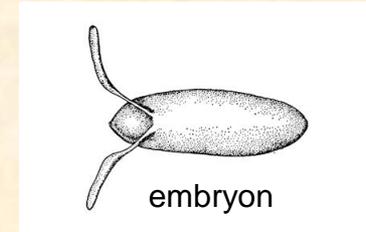
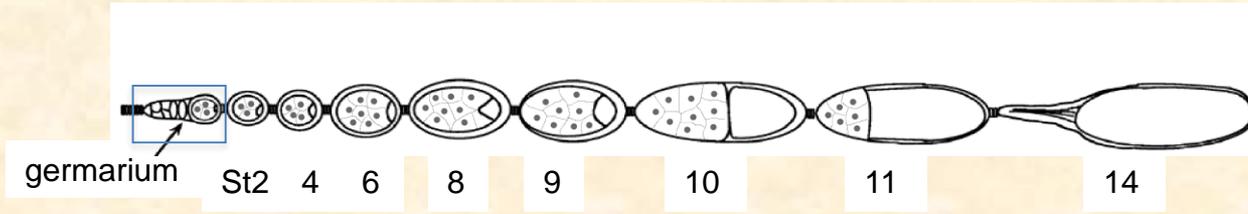
à l'IGH



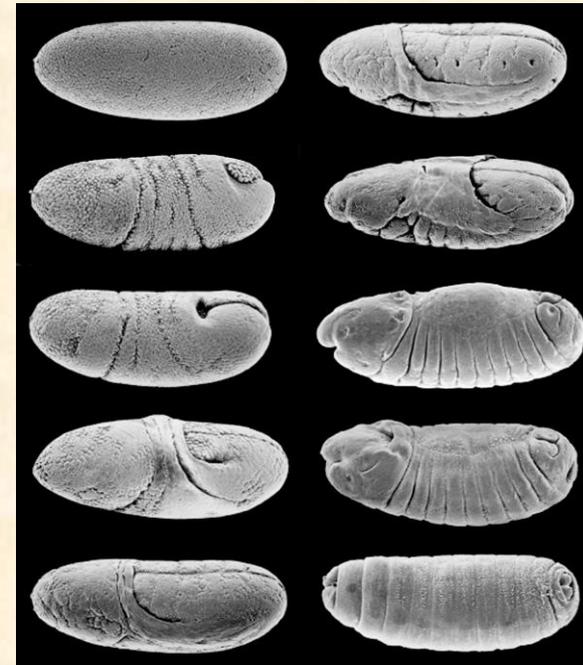
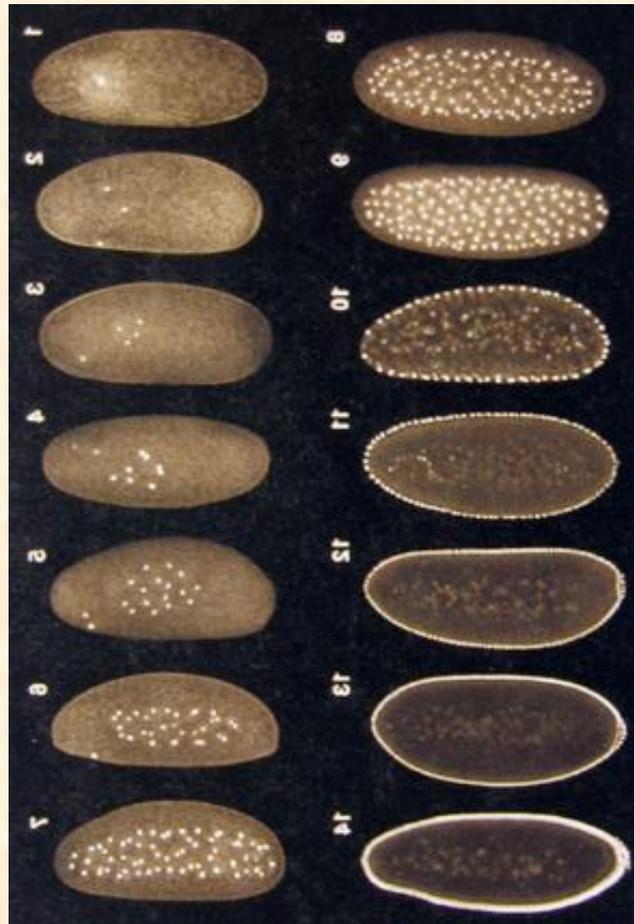
L'ovogenèse chez la Drosophile



Le problème de l'oeuf et la ~~po~~ie Drosophile

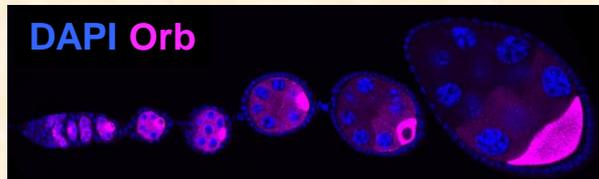
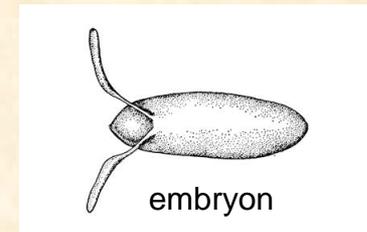
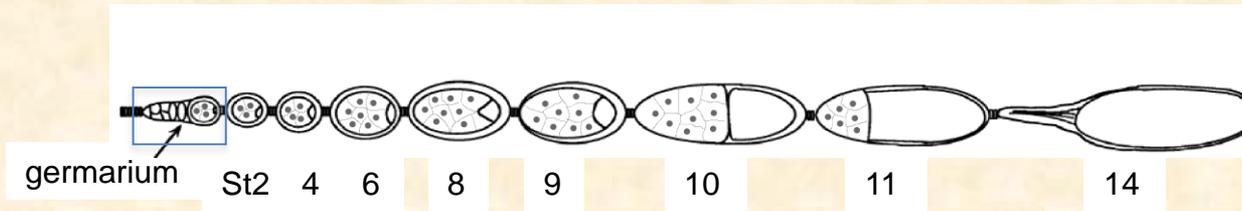
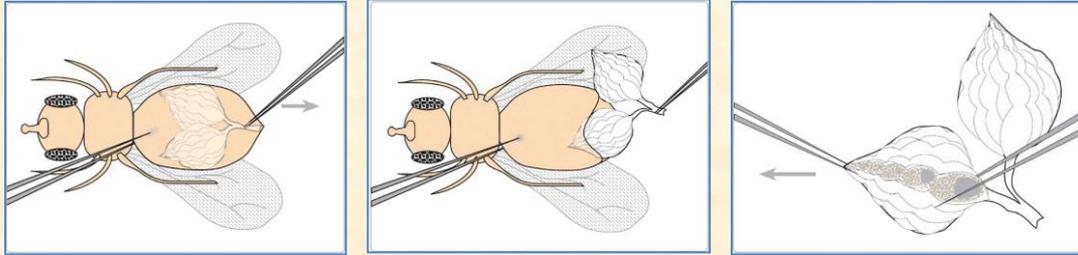


Oeuf fécondé



Larve

L'ovogenèse chez la Drosophile



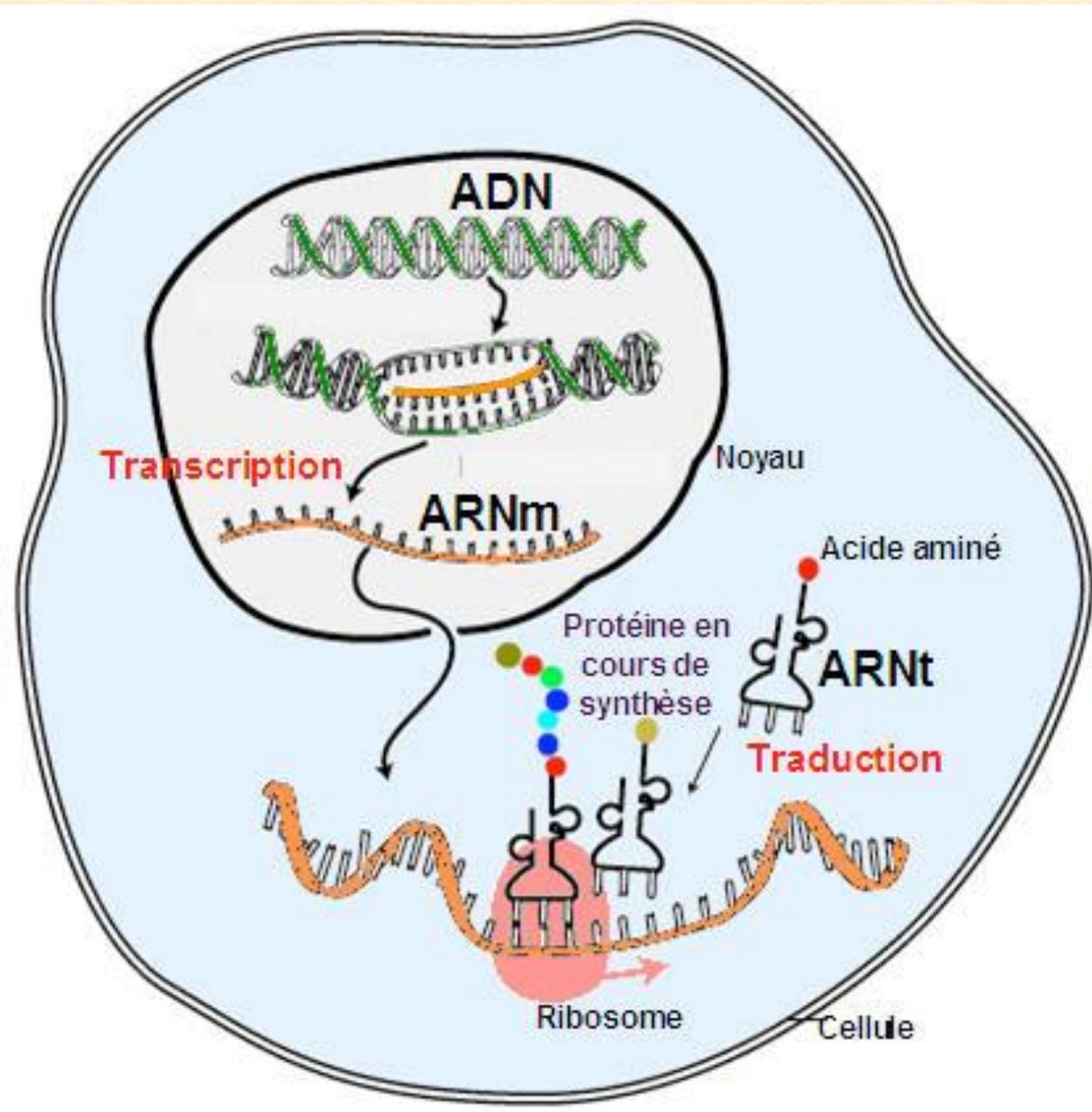
mutant *orb* :

l'ovogenèse s'arrête à un stade très précoce

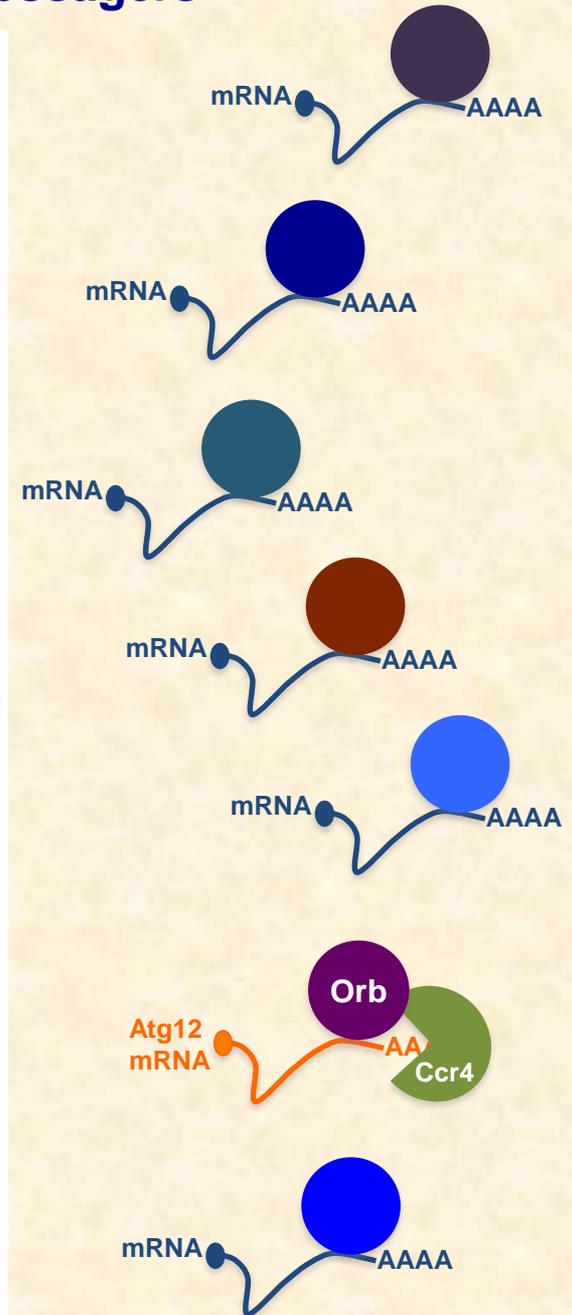
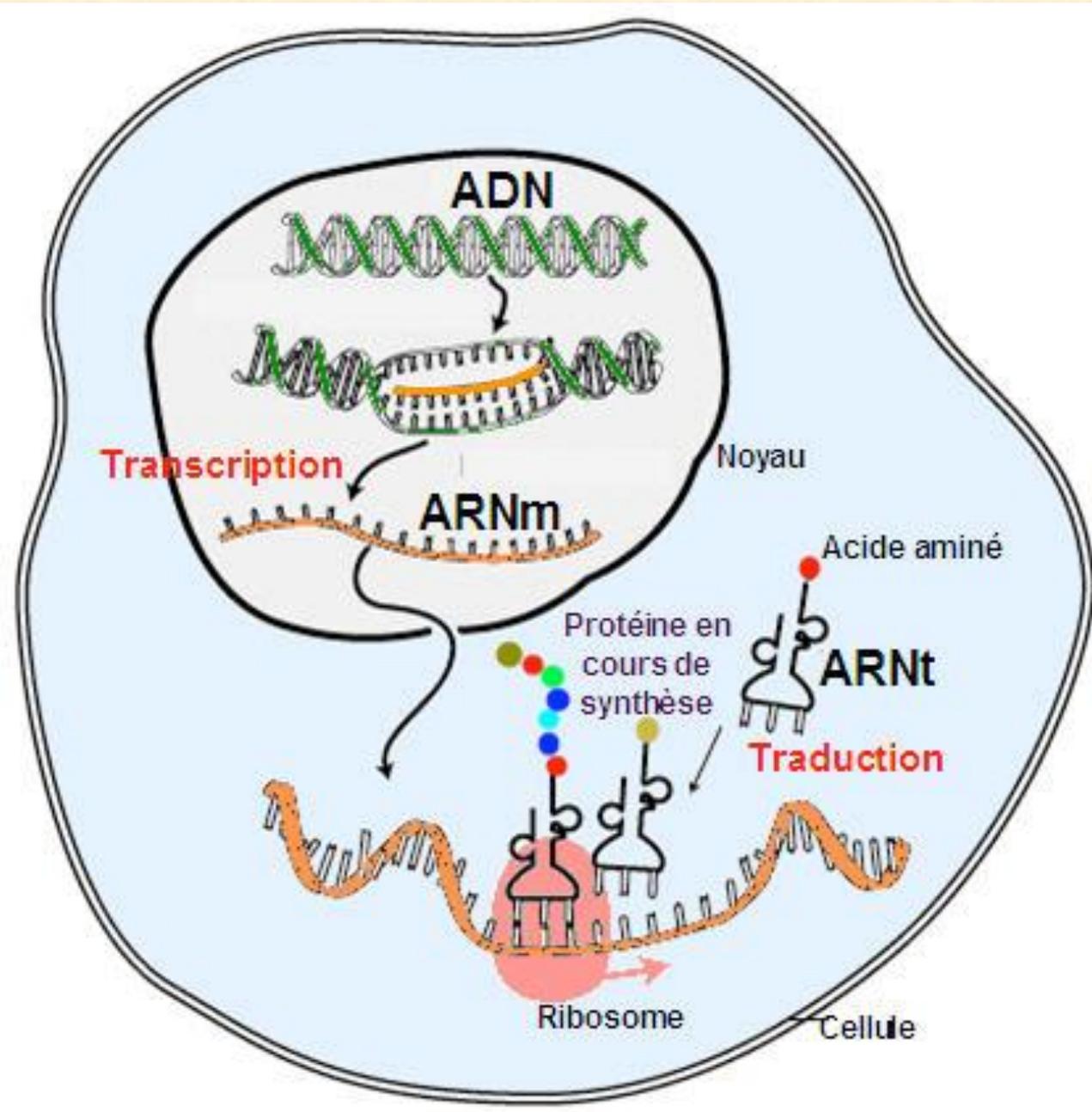
Les cellules meurent par autophagie

Donc la protéine Orb a un rôle protecteur contre l'autophagie

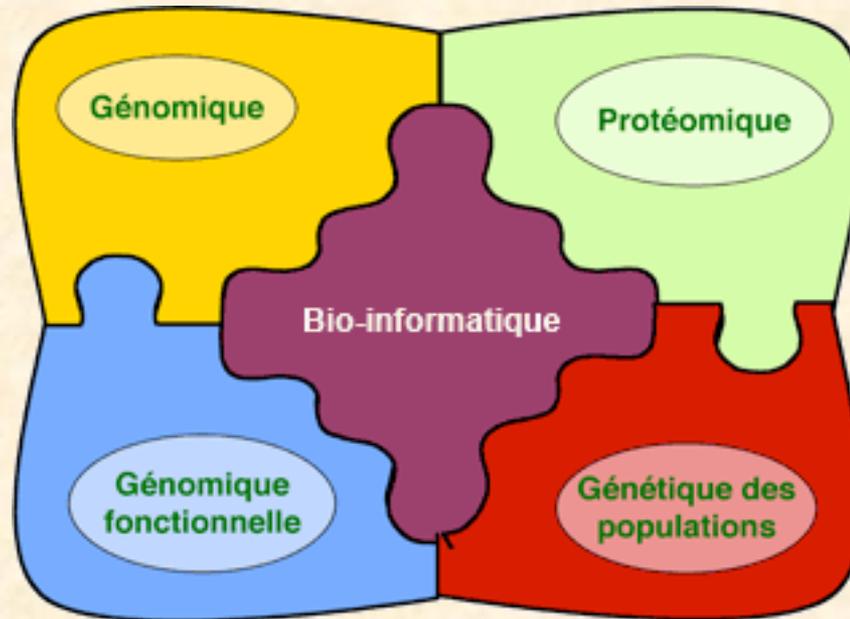
Répression traductionnelle des ARN messagers



Répression traductionnelle des ARN messagers



Vers une génomique intégrée : biologie des systèmes



Quelques livres...

FRANÇOIS JACOB

la logique du vivant
une histoire de l'hérédité



tel gallimard

FRANÇOIS JACOB

**LA STATUE
INTERIEURE**

EDITIONS
ODILE JACOB

L'art
d'aimer la
science

Pascal
Nouvel

Préface de

François Jacob

Science histoire et société

puf

