

# L'HÉRÉDITÉ : LA MÉMOIRE GÉNÉTIQUE

---

François ENAULT

Information génomique et structurale, CNRS UPR 2589  
32, avenue Joseph Aiguier  
13042 Marseille cedex 20

## INTRODUCTION

La génétique est la science qui étudie la transmission des caractères héréditaires entre des géniteurs et leur descendance. L'étude de la transmission des caractères à la descendance était déjà pratiquée par les éleveurs, et on considère que les diverses races de chiens (*Canis familiaris*) proviennent de sélections successives de loups (*Canis lupus*) depuis 20 000 ans. L'interprétation à partir d'une unité qui est le gène est plus récente (voir l'Historique). **Lamarck** réalisait des expériences pour comprendre si les caractères acquis se transmettaient d'une génération à l'autre. **Louis Pasteur**, en prouvant l'absence de génération spontanée, établira qu'un être vivant possède au moins un ancêtre dont il tire ses caractéristiques.



Figure 1. Gregor Mendel.

La première étude sérieuse sur le sujet est réalisée par le moine **Gregor Mendel**, considéré comme pionnier de la génétique. En observant la transmission des caractéristiques morphologiques de pois à travers quelques générations, il définit les termes de phénotype et génotype et il énonce les lois dites de **Mendel**, base de la génétique moderne, et ce, bien avant la découverte de l'ADN. Les progrès techniques permettront peu à peu de définir la notion de gène. Il faudra attendre les progrès de la microscopie pour localiser le support des gènes : le chromosome. Dans les années 50, un nouveau pas est franchi par les Américains **James Watson** et **Francis Crick** qui déterminent la structure fine de la molécule constituant les gènes, l'ADN, et aident ainsi à comprendre les mécanismes moléculaires de l'hérédité. Un peu plus tard, trois autres Nobel, **François Jacob**, **André Lwoff** et **Jacques Monod**, montreront comment celui-ci se structure en codons pour programmer la synthèse de protéines à partir d'acides aminés, la redondance des codages, le mécanisme des mutations, et la présence d'un code de fin de lecture, comme sur une bande magnétique.

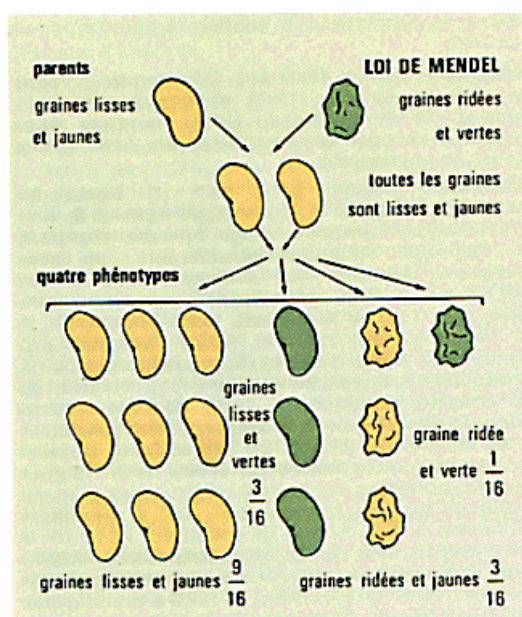
## GÉNÉTIQUE CLASSIQUE

Les lois de la génétique classique ont été établies sans que l'on connaisse l'existence de la cellule ou du noyau cellulaire. C'est en croisant des espèces végétales et en

suivant minutieusement la transmission d'un caractère au cours des générations successives que **Grégor Mendel** proposa un modèle pour expliquer l'hérédité.

Les travaux, avant **Mendel**, pour tenter de comprendre les mécanismes de l'hérédité furent un échec. La raison en est que les hybrideurs travaillaient comme ils avaient toujours travaillé c'est à dire par essais et erreurs: ils croisaient des individus présentant des caractères différents et choisissaient dans la descendance ceux qui correspondaient le mieux aux desiderata. Or ces procédures, très efficaces par ailleurs en sélection depuis l'origine préhistorique de l'élevage et de l'agriculture, ne permettaient pas une prédictivité des résultats et donc l'énoncé de lois.

**Mendel** (voir Figure 1) va choisir les géniteurs de façon différente. Tout d'abord il adopte comme modèle expérimental les plantes à fleurs permettant l'autofécondation, l'hybridation contrôlable et produisant un grand nombre de descendants à peu de frais. Dans le cas du petit pois il choisit, par exemple, d'étudier l'hérédité du caractère « forme du pois » qui peut exister selon deux variantes : lisse ou non lisse. En réalité, les caractères transmis (le génotype) pouvaient ne pas correspondre à ceux visibles (le phénotype) chez les parents choisis. Ainsi, des pois lisses croisés avec des pois



**Figure 2.** Dans un premier temps, Mendel sélectionna des lignées de pois de race pure, c'est-à-dire des pois dont tous les descendants présentent de façon constante le même profil pour un caractère donné. Tous les descendants de première génération avaient un aspect jaune et lisse. Les caractères vert et ridé, pourtant présent chez l'un des parents, n'apparaissait plus. Toutefois, parmi les descendants de seconde génération obtenus par autofécondation des plants de première génération, Mendel obtint toutes les combinaisons possibles, dans des proportions comparables à chaque expérience: sur 16 pois, il en compta 9 lisses et jaunes, 3 lisses et verts, 3 ridés et jaunes pour 1 vert et ridé.

lisses pouvaient donner des pois ridés. Des pois lisses croisés à des ridés pouvaient donner des ridés, mais aussi des lisses... donc apparemment, rien de clair. La nouveauté - déterminante pour la suite du travail - est que **Mendel** croise des individus différents mais dont il sait qu'ils sont capables, individuellement, de transmettre les mêmes caractères. Par exemple, il a isolé une souche, qui par elle-même, c'est à dire en autofécondation, ne donnera que des pois jaunes et lisses et une autre qui ne donnera en autofécondation que des pois vert et ridés. Ces souches sont dites « pures » pour les caractères forme ( lisse ou ridée) et couleur (jaune ou vert) considérés. Il est alors dans la position de poser la question : Que va développer comme caractères les pois issus d'un tel croisement ?

Après croisement de pois jaunes et lisses avec des pois verts et ridés, les individus de la première génération sont tous jaunes et lisses (voir Figure 2). Ce résultat impose la constatation suivante: le caractère «jaune» et le caractère «lisse» sont tous deux dominants. Après autofécondation des individus de la seconde génération, Mendel obtint toutes les combinaisons possibles entre les différents allèles, dans des proportions comparables à chaque expérience: sur 16 pois, il en compta 9 lisses et jaunes, 3 lisses et verts, 3 ridés et jaunes pour 1 vert et ridé.

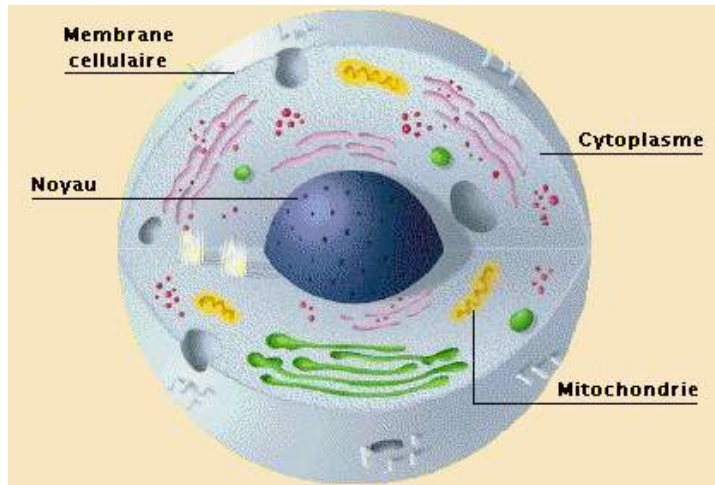
En conclusion, **Mendel** propose que les caractéristiques héréditaires des vivants sont gouvernées chacune par une double commande (une paire de gènes ou allèles) et que seule une sur deux est transmise au descendant par chaque parent.

C'est le fondement de la génétique qui va démarrer au début du 20<sup>e</sup> siècle. Du même coup, avec les premiers pas d'une biologie quantitative se développeront les statistiques.

# BASES MOLÉCULAIRES ET CELLULAIRES DE L'HEREDITE

## La cellule

La cellule a été découverte en 1665 par l'Anglais **Robert Hooke**, grâce à un microscope primitif de son invention. Dans des fragments de végétaux, il pouvait distinguer des compartiments ressemblant aux cellules des moines dans les monastères; d'où le nom donné au plus petit dénominateur commun à tout ce qui vit.



**Figure 3.** Une cellule est constituée d'un noyau, du cytoplasme et d'une membrane. On trouve également différents organites au sein du cytoplasme, comme les mitochondries par exemple.

Qu'elles composent un être végétal ou animal, les cellules participent au fonctionnement de tout l'organisme. On estime à quelques milliers de milliards le nombre de cellules composant le corps humain. Chaque cellule contient la même information génétique que portait la cellule-mère, l'œuf fécondé.

La cellule des organismes pluricellulaires sont constitués d'un noyau et du cytoplasme, une sorte de gelée entourant ce noyau. Une

cellule est également enveloppée d'une membrane permettant les échanges d'aliments, d'énergie et de fluides (voir Figure 3).

Toute l'activité cellulaire est orchestrée à partir du noyau et particulièrement des molécules d'ADN présentes dans celui-ci.

## Les gènes

Les parents transmettent à leur progéniture de l'information codée sous forme de molécules d'ADN structurées en unités héréditaires appelées gènes.

L'ADN constitue le matériel héréditaire que les organismes se transmettent au fil des générations. Très longue, la molécule d'ADN porte des milliers de gènes. Chaque gène occupe une position spécifique le long de la molécule (locus). Lorsqu'une cellule se divise, son ADN est copié et transmis à la génération suivante. Les instructions qui dirigent toutes les activités de la cellule sont encodées dans la structure de l'ADN. Cependant, l'ADN ne participe pas directement aux opérations de la cellule; seules les protéines exécutent les programmes dictés par l'ADN.

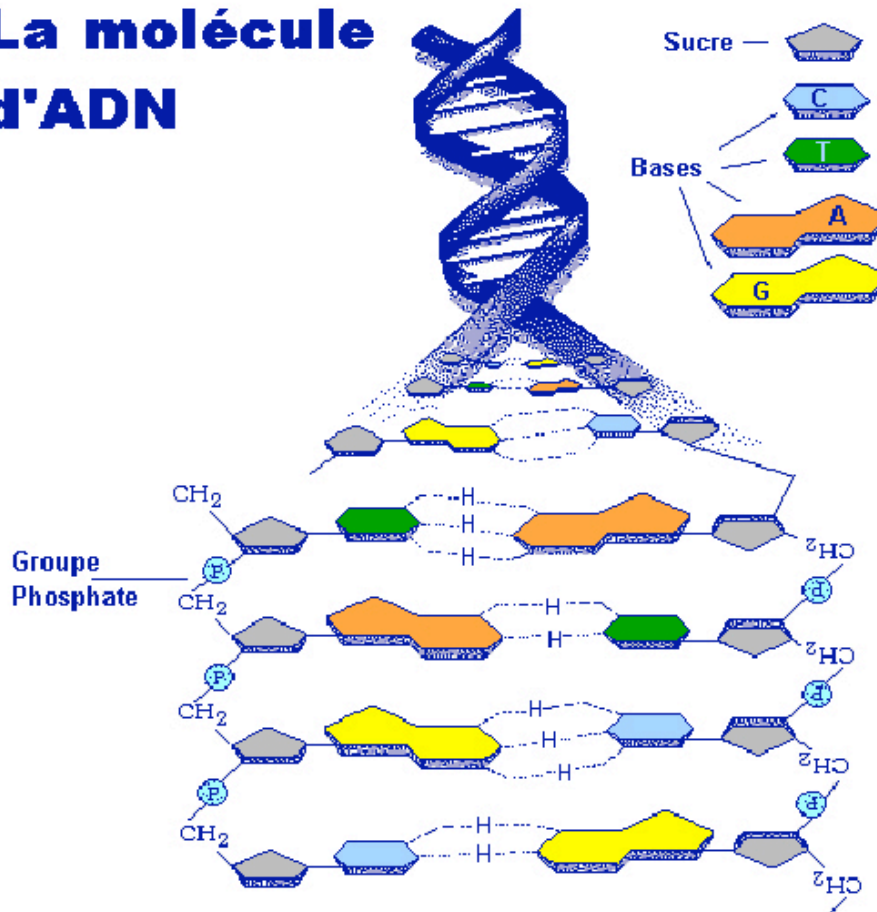
Unique en son genre, l'ADN fournit les directives pour sa propre répllication; cette "reproduction moléculaire" est à la base de la continuité de la vie.

## Répllication de la double hélice d'ADN

Les molécules d'ADN des cellules se composent en fait de deux chaînes de polynucléotides enroulées en spirale autour d'un axe imaginaire pour former une double hélice. **James Watson** et **Francis Crick**, au cours de leurs travaux de recherche à l'Université de Cambridge, ont été les premiers, en 1953, à proposer la double hélice comme structure tridimensionnelle de l'ADN. Les deux squelettes pentose-phosphate se trouvent sur les bordures extérieures de l'hélice, alors que les bases azotées se font face à l'intérieur de l'hélice et s'apparient par des liaisons

hydrogène (voir Figure 4). Les deux chaînes de polynucléotides, appelées brins, demeurent attachées ensemble grâce à ces liaisons hydrogène. La majorité des molécules d'ADN sont très longues (plusieurs millimètres) et possèdent des milliers ou même des millions de paires de bases reliant les deux chaînes. Une longue molécule d'ADN représente à elle seule un grand nombre de gènes, dont chacun occupe un segment particulier de la double hélice.

## La molécule d'ADN



**Figure 4.** Structure de l'ADN. La molécule d'ADN est constituée d'une très longue chaîne constituée de plusieurs milliards de paires de nucléotides ou base. Chaque nucléotide se compose d'un acide phosphorique (P), d'un sucre et de plusieurs bases : adénine (A), thymine (T), guanine (G) et cytosine (C). Les nucléotides forment ainsi une double hélice inversée qui s'enroule de nombreuses fois sur elle-même. La répétition de ces 4 lettres dans un ordre forme le matériel génétique d'un individu. La disparition d'un seul acide aminé de cette chaîne peut déclencher des maladies, parfois héréditaires.

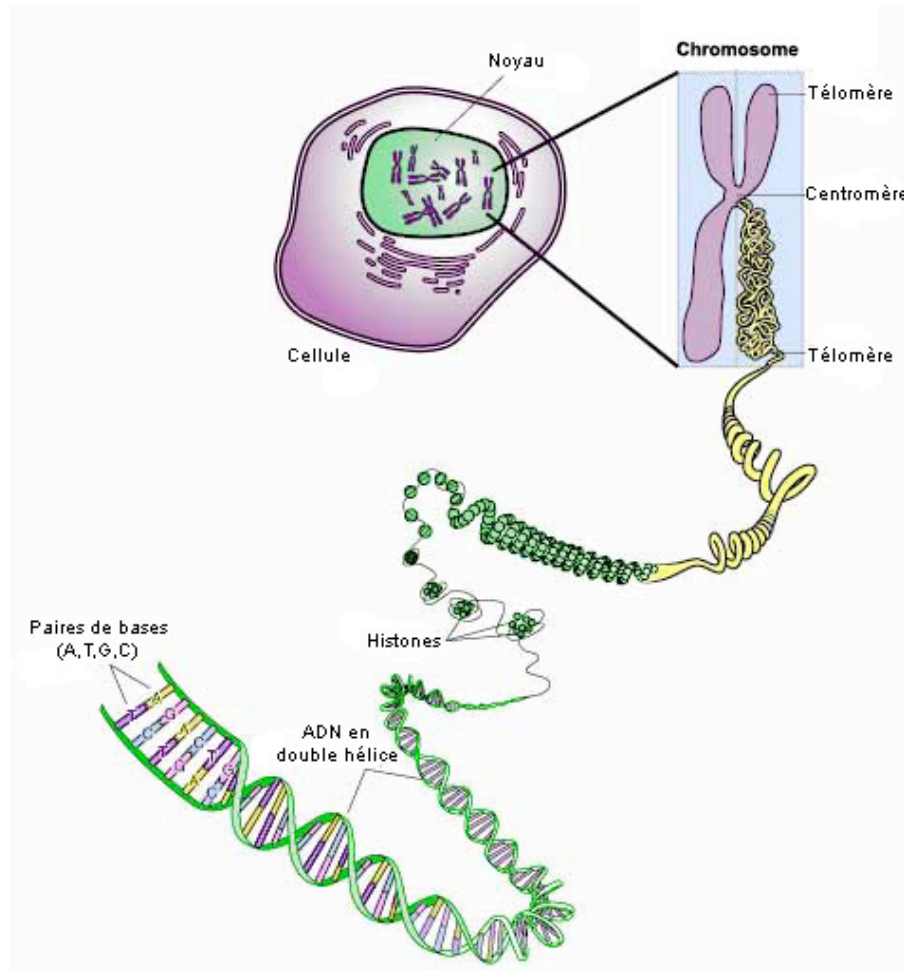
Dans la double hélice, chacune des bases azotées a un complément exclusif : l'adénine (A) forme toujours une paire avec la thymine (T), et la guanine (G) forme toujours une paire avec la cytosine (C).

## Le chromosome

Le matériel génétique de chaque individu est retrouvé dans le noyau des cellules. Associé à diverses protéines, l'ADN est replié et enroulé de façon très complexe; la double hélice qu'il forme constitue la structure du chromosome (voir Figure 5). En dehors des périodes de division cellulaire, les chromosomes sont trop effilés et entremêlés pour qu'on puisse les distinguer individuellement. Au microscope photonique comme au microscope électronique, leur enchevêtrement apparaît comme une masse de matière colorée qu'on appelle chromatine. Les chromosomes

deviennent distincts seulement lorsqu'ils se condensent et s'épaississent, au moment où le noyau se prépare à la division.

Chaque chromosome comprend une très longue molécule d'ADN représentant des milliers de gènes. C'est précisément grâce à ce regroupement des gènes en chromosome que la réplication et la distribution d'un nombre aussi élevé de gènes réussissent. L'ADN est associé à diverses protéines qui maintiennent la structure du chromosome et concourent à la régulation de l'activité des gènes.



**Figure 5.** Organisation de l'ADN en chromosome. Les chromosomes, présents dans le noyau des cellules sont constitués de molécules d'ADN compactées et entourées de différents types de protéines.

Chaque espèce eucaryote possède un nombre caractéristique de chromosomes. La cellule humaine, par exemple, contient 46 chromosomes dans son noyau (cellules somatiques), exception faite des cellules sexuelles (l'ovule et le spermatozoïde), qui en contiennent seulement 23. Les cellules qui contiennent 46 chromosomes ont en fait 23 paires de chromosomes. Les chromosomes d'une même paire ont la même longueur, présentent le même arrangement de bandes et ont leur centromère situé au même endroit; on les appelle chromosomes homologues. Les deux chromosomes de chaque paire portent des gènes qui déterminent les mêmes caractères héréditaires. Par exemple, si un gène déterminant la couleur des yeux occupe un certain locus sur un chromosome donné, alors l'homologue de ce chromosome portera lui aussi, au même locus, un gène pour la couleur des yeux. Dans les cellules somatiques humaines, la

règle des chromosomes homologues connaît une exception importante : les deux chromosomes distincts que l'on appelle X et Y. La femme possède une paire de chromosomes homologues (XX) alors que l'homme a un chromosome X et un Y (XY). Comme ce sont les chromosomes X et Y qui déterminent le sexe de l'individu, on les nomme chromosomes sexuels. Les autres chromosomes sont appelés autosomes.

## Division cellulaire

La présence de paires de chromosomes dans notre caryotype est le résultat de notre origine sexuée. Chacun de nos parents nous transmet un chromosome de chaque paire. Ainsi, les 46 chromosomes de nos cellules somatiques constituent en fait deux jeux de 23 chromosomes, soit un jeu paternel et un jeu maternel. Les cellules reproductrices, ou gamètes, possèdent 23 chromosomes; 22 autosomes et un chromosome sexuel soit X, soit Y. Les cellules qui ne possèdent qu'un jeu de

chromosome sont appelées cellules haploïdes ( $1n$ ). La fécondation d'un ovule avec un spermatozoïde donne un oeuf fécondé que l'on nomme zygote qui contient deux jeux haploïdes de chromosomes dont les gènes représentent les lignées paternelle et maternelle. Le zygote et toutes les autres cellules qui possèdent deux jeux de chromosomes sont des cellules diploïdes ( $2n$ ). La division cellulaire des gamètes a recours à un processus qui réduit de moitié le nombre de chromosomes des gamètes, ce qui permet de conserver le nombre de chromosomes de l'espèce après la fécondation. Cette division cellulaire se nomme la méiose et se produit seulement dans les ovaires et les testicules.

Pendant que l'être humain se développe pour atteindre l'âge adulte, les gènes du zygote se transmettent avec précision à toutes les cellules somatiques de l'organisme par mitose. Les cellules somatiques, en préparation de la division, copient leur génome entier en répliquant chaque chromosome. À la fin de la réplication, chaque chromosome se compose de deux chromatides soeurs qui portent chacune le même assemblage de gènes. Une région spécialisée du chromosome, le centromère, unit les deux chromatides en leur milieu. Puis, au cours de la mitose, les chromatides soeurs se séparent et vont former un jeu chromosomique complet dans leur noyau respectif situé à chaque extrémité de la cellule. Généralement, la mitose, la division cellulaire du noyau, est immédiatement suivie de la cytokinèse, la division du cytoplasme. Comme résultante on obtient deux cellules filles qui sont l'équivalent génétiquement de la cellule mère

L'hérédité mendélienne régit la plupart des caractères. Chez les organismes diploïdes comme les humains, chaque individu possède deux copies de chaque gène, une copie venant de la mère et l'autre du père (exception : les gènes des chromosomes sexuels). Si ces deux versions sont identiques, l'individu est dit homozygote pour le gène considéré. Dans le cas contraire, il possède deux versions différentes (deux allèles différents), et il est dit hétérozygote pour ce gène.

Par exemple, un enfant possédant deux fois l'allèle « A » pour le gène du groupe sanguin sera de groupe A, alors qu'un enfant hétérozygote avec un allèle « A » et un allèle « B » sera de groupe AB. Ces deux allèles s'expriment également : on parle de codominance. Mais tous les allèles ne sont pas codominants : l'allèle O (zéro, c'est-à-dire pas de marqueur) ne l'est pas. Un homozygote « O/O » est de groupe O, mais un hétérozygote « A/O » est de groupe A, « B/O » de groupe B. On dit que l'allèle O est récessif, et les allèles A et B dominants par rapport à O.

Toutefois, il existe des caractères qui ne suivent pas les lois de la génétique mendélienne. Il s'agit de l'hérédité extra-nucléaire, qui correspond à la transmission des caractères liés à l'ADN présent non dans le noyau mais dans des organites à double membrane comme les mitochondries (organites de la respiration cellulaire) et les chloroplastes (organites de la photosynthèse chlorophyllienne chez les végétaux). En général ces organites sont apportés par l'ovule. Par exemple, le spermatozoïde humain laisse ses mitochondries hors de l'ovule lors de la fécondation. Les caractères sont donc issus des mitochondries maternelles : on parle de transmission matrilineaire, et non mendélienne.

## **Variations dues au milieu et mutations**

Les influences du milieu (alimentation, humidité, température et lumière) provoquent une variation de forme chez les êtres vivants. Elles ne touchent en aucun cas le patrimoine génétique. Une mutation est due à une modification dans le chromosome. Même le plus léger écart dans l'organisation des chromosomes peut conduire à un changement durable du phénotype. Ces mutations se produisent naturellement ou peuvent aussi être provoquées par la radioactivité, les rayons X et certains produits chimiques.

## HÉRÉDITÉ HUMAINE

Bien que l'étude de l'hérédité qui traite des humains soit plus fastidieuse que celles des plantes ou des animaux, des méthodes permettent d'analyser la descendance des familles. Deux méthodes sont employées, les biotechniques et les pedigrees. Les pedigrees sont surtout utilisés pour étudier les maladies ou anomalies héréditaires d'une famille. On peut de nos jours, à l'aide des biotechniques savoir si l'on est porteur d'un gène défectueux.

L'hérédité humaine peut se diviser en deux grandes parties : l'hérédité reliée aux gènes ou aux super-gènes autosomiques, et l'hérédité reliée au chromosome sexuel.

### Hérédité reliée aux gènes ou aux super-gènes autosomiques

Les gènes autosomiques sont situés sur les 22 paires de chromosomes communs aux deux sexes. Ils sont très nombreux, plusieurs centaines de milliers : couleur des yeux, forme des cheveux, groupes sanguins...

Quelques-uns de ces gènes portent des défauts héréditaires comme l'albinisme.

Lorsqu'un caractère héréditaire n'est pas lié à un seul gène, mais à plusieurs, c'est une hérédité que l'on pourrait souvent qualifier de cumulative. Plus il y a de gènes favorisant le caractère considéré, plus ce caractère est accentué. Dans de tels cas nous ne pouvons parler de dominance ou récessivité, mais plutôt de tendance. Cette hérédité régit plusieurs caractères connus et elle est en étroite relation avec les conditions du milieu. Parmi ces caractères, on

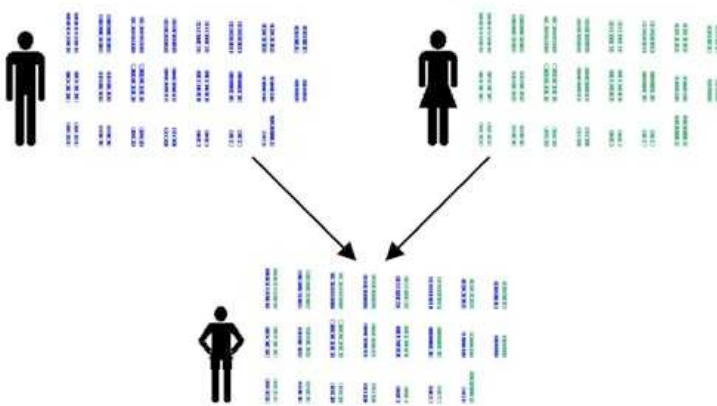


Figure 6. Chaque individu possède une copie de gène provenant de la mère et une autre du père.

retrouve la taille, l'intelligence, la mémoire.

### Hérédité reliée aux chromosomes sexuels

Schématiquement, les chromosomes sexuels peuvent être subdivisés en régions d'appariement (homologue) et différentielle. Les régions d'appariement des chromosomes X et Y sont considérées comme homologues. Les régions différentielles portent des gènes qui n'ont pas d'équivalent sur l'autre type de chromosome sexuel. Les gènes dans la région différentielle du X présentent un schéma héréditaire appelé liaison à l'X; ceux de la région différentielle de l'Y présentent une liaison à l'Y. Les gènes dans la région d'appariement présentent ce qu'on pourrait appeler une liaison à l'X et à l'Y. Outre le rôle qu'ils jouent dans la détermination du sexe, les chromosomes sexuels, et en particulier les chromosomes X, portent les gènes de nombreux caractères totalement indépendants du sexe. Chez l'humain, le terme lié au sexe désigne habituellement des caractères portés par le chromosome X. Le père transmet les allèles liés au chromosome X à ses filles mais aucun à ses fils alors que la mère peut transmettre les allèles liés au sexe aussi bien à ses filles qu'à ses fils.

#### Hérédité reliée à l'Y

Lorsqu'un caractère est situé sur le chromosome Y et qu'il n'a pas d'homologue sur le chromosome X, ce caractère ne peut apparaître que chez le mâle, ce caractère est dit holandrique. Un tel caractère ne peut se transmettre que de père en fils (exemple : hypertrichose des oreilles, homme porc-épic).

## Hérédité reliée à l'X

Un caractère héréditaire peut être relié aux chromosomes X et ne pas avoir d'homologue sur le chromosome Y. Dans un tel cas, une femelle a deux chromosomes portant le caractère et un mâle n'a qu'un chromosome portant le caractère. Un tel caractère peut être dominant ou récessif. S'il est récessif, il sera plus fréquent chez les mâles que chez les femelles. En effet, les femelles doivent recevoir deux allèles récessifs pour avoir la maladie héréditaire alors que le mâle ne doit recevoir qu'un allèle de la mère portant le caractère récessif (exemple : hémophilie, daltonisme et myopathie de Duchenne).

## Hérédité reliée X et Y

Peu d'informations sont connues sur les caractères héréditaires se retrouvant dans cette région. C'est la seule partie commune au X et au Y où il peut avoir des allèles pour les caractères se retrouvant à cet endroit.

# LES BIOTECHNIQUES

## Dépistage et conseil génétique

Une approche préventive peut être adoptée dans le domaine des maladies génétiques, parce que, dans certains cas, il est possible de déterminer les risques d'apparition d'une maladie génétique avant même la conception d'un enfant ou cours des premiers mois de grossesse. De nombreux hôpitaux offrent aux futurs parents l'aide de conseillers en génétique à même de leur fournir des informations si une maladie présente dans leur famille leur inspire des inquiétudes. Grâce à l'étude du pedigree de la famille, on peut appliquer les règles de probabilité et déterminer quels sont les risques d'avoir un enfant atteint d'une certaine maladie héréditaire. Par contre, lorsque l'on se sert des lois de Mendel pour prévoir les résultats possibles d'une union, il faut considérer que le hasard n'a pas de mémoire : chaque enfant résulte d'un événement indépendant, c'est-à-dire que son génotype ne subit pas l'influence du génotype de ses frères et soeurs plus âgés. Ainsi, un couple qui a une probabilité de  $\frac{1}{4}$  de voir son enfant atteint d'une maladie génétique aura à chaque conception d'un nouvel enfant la même probabilité de voir apparaître la maladie chez le nouveau-né.

## Dépistage des transmetteurs sains

La plupart des enfants victimes de maladies récessives naissent de parents au phénotype normal; pour évaluer le risque génétique représenté par une maladie donnée, il s'avère essentiel de déterminer si les futurs parents sont des transmetteurs hétérozygotes du caractère récessif. Dans le cas de certaines maladies héréditaires, il existe des tests permettant de savoir si un individu normal est homozygote dominant ou hétérozygote. À titre d'exemple, citons les tests de dépistage des transmetteurs sains des allèles de la maladie de Tay-Sachs, de l'anémie à hématies falciformes et de la forme la plus répandue de la fibrose kystique. Ces tests permettent aux individus dont les antécédents familiaux comportent des maladies génétiques de prendre des décisions éclairées s'ils désirent des enfants.

## Diagnostic prénatal

Supposons qu'un homme et une femme soient des transmetteurs sains de la maladie de Tay-Sachs, et qu'ils décident d'avoir un enfant. Les tests réalisés en même temps que l'amniocentèse permettent de déterminer, parfois dès la quatorzième semaine de grossesse, si le fœtus en cours de développement est atteint de la maladie de Tay-Sachs.

Lors de l'amniocentèse, on extrait une petite quantité de liquide amniotique afin d'effectuer des tests. Les médecins peuvent déceler certaines maladies à partir des substances chimiques qui se trouvent dans le liquide même; d'autres maladies peuvent être détectées en effectuant des tests sur des cultures cellulaires provenant des cellules fœtales présentes dans le liquide. On procède entre autres à des analyses chimiques visant à rechercher certaines enzymes, et on établit un caryotype pour déterminer si les cellules du fœtus ont le nombre de chromosomes voulu et si, au microscope, ces derniers ont une apparence normale. Dans le cas des biopsies des villosités chorioniques, un minuscule morceau de tissu fœtal provenant du placenta, l'organe qui assure le transport des éléments nutritifs et des déchets entre le fœtus et la mère, est aspiré. On utilise l'échantillon de tissu fœtal pour établir aussitôt un caryotype. Cette dernière technique est beaucoup plus rapide car les résultats peuvent être obtenus en 24 heures alors que l'amniocentèse prend plusieurs semaines. Cependant, les risques que représente la biopsie des villosités chorioniques ne sont pas déterminés de façon précise.

## CONCLUSION

Très tôt, la génétique s'est diversifiée en plusieurs branches différentes. L'hérédité, qui étudie le phénotype et tente de déterminer le génotype sous-jacent se base toujours sur les lois de Mendel. La biologie moléculaire étudie les gènes et leur support matériel au sein de la cellule. Les progrès de la branche ingénierie de la génétique, le génie génétique, a pu passer le stade de la simple étude en permettant de modifier le génome, d'implanter, supprimer ou modifier de nouveaux gènes dans des organismes vivants : il s'agit des organismes génétiquement modifiés (OGM). Les mêmes progrès ont ouvert une nouvelle voie d'approche thérapeutique : la « thérapie génique ». Il s'agit d'introduire de nouveaux gènes dans l'organisme afin de pallier une déficience héréditaire.

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

## RÉFÉRENCES

Mendel, G.J. (1886). Versuche über Pflanzenhybriden. *Verhandlungen des Naturforschenden Vereines in Bruenn*, 4, 3-47.

Pour une approche détaillée de l'analyse mendélienne, se reporter à *Introduction à l'analyse génétique*, De Boeck Université, 1997 (chapitre 2).

Watson J.D., Crick, F.H.C. (1953). Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid. *Nature*, 171, 964-967.

Wyatt P.R., Cox D.M. (1977). Utilization of electron microscopy in the prenatal diagnosis of genetic disease. *Hum Hered*, 27(1), 22-37.

Recent progress in molecular genetics and cytogenetic investigations for early prenatal and postnatal diagnosis. Proceedings of the 14th Workshop on Fetal Cells and Fetal DNA. April 17-18, 2004. Jena, Germany. *J Histochem Cytochem*. 2005, 53(3), 253-422

## Historique

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

En 1880, Oskar Hertwig et Eduard Strasburger découvrent que le noyau des cellules est le siège de l'hérédité.

Dans le début des années 1900, Wilhelm Johannsen crée le terme gène.

En 1902, W. Sutton propose la théorie chromosomique de l'hérédité, c'est-à-dire que les chromosomes seraient les supports des gènes, ce qui sera démontré par les travaux de Thomas Morgan.

En 1910, Thomas Morgan découvre une drosophile (mouche) mutante aux yeux blancs. Ses expériences permettront de consolider la théorie chromosomique de l'hérédité.

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

En 1944, Oswald Avery démontre que l'ADN est une molécule associée à une information héréditaire.

En 1953, simultanément aux travaux de recherche de Maurice Wilkins et Rosalind Franklin qui réalisèrent un cliché d'une molécule d'ADN, James Watson et Francis Crick présentent le modèle en double hélice de l'ADN, expliquant ainsi que l'information génétique puisse être portée par cette molécule. Watson, Crick et Wilkins recevront en 1963 le prix Nobel de médecine pour cette découverte.

En 1955, il est montré que le nombre de chromosomes humains est de 46.

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

Dans les années 60, François Jacob et Jacques Monod élucident le mécanisme de la synthèse de protéines. Le principe de code génétique est admis. Ils montrent que la régulation de cette synthèse fait appel à des protéines et mettent en évidence l'existence de séquences d'ADN non traduites mais jouant un rôle dans l'expression des gènes.

1968 : prix Nobel décerné pour le déchiffrement du code génétique.

1975 : autre prix Nobel pour la découverte du mécanisme de fonctionnement des virus

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

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

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

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

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

En 1999, un premier chromosome humain, le 22, est séquencé par une équipe coordonnée par le centre Sanger, en Grande-Bretagne.

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