

Quelques clés pour comprendre la génétique moléculaire

D'après l'exposé de L. SCHIBLER, INRA

La génomique étudie la structure et le fonctionnement des génomes et peut offrir des perspectives variées en amélioration génétique, médecine vétérinaire, zootechnie... Voici quelques clefs pour vous aider à comprendre la suite de ce dossier.

Gènes, génome, génotype et phénotype...

Les organismes sont composés de milliards de cellules, chacune renfermant l'ensemble des informations nécessaires à son développement et à son fonctionnement. Ces caractéristiques sont transmises à la descendance via des **gènes** et l'ensemble des gènes d'un organisme constitue son **génome**. Les gènes sont portés par les **chromosomes** et chez les mammifères, les cellules comportent deux lots de N chromosomes **homologues**, l'un d'origine paternelle, l'autre d'origine maternelle, elles sont **diploïdes**. Chaque gène peut prendre plusieurs formes (**allèles**) et l'ensemble des allèles d'un organisme constitue son **génotype**. Tous les chevaux ont donc le même génome (même nombre de gènes), mais pas le même génotype, car ils peuvent porter des versions différentes d'un même gène.

Si les allèles apportés par chaque parent sont identiques, l'individu est **homozygote** pour ce gène, si non, il est **hétérozygote**. Dans ce dernier cas, si l'un des allèles s'exprime alors que l'autre est muet, le premier est dit **dominant** et le second **récessif**.

L'expression des caractères de l'organisme (taille, couleur, performance...), le **phénotype**, dépend du génotype de l'individu, mais également de son environnement, il est donc unique.

De quoi est fait un gène et à quoi sert-il ?

Les chromosomes sont composés d'une molécule d'acide désoxyribonucléique, l'**ADN**, elle-même constituée de deux brins complémentaires formant une double hélice (Figure 1). Ces brins sont constitués d'un enchaînement de quatre **nucléotides** dont les bases, l'adénine (A), la guanine (G), la cytosine (C) et la thymine (T), sont complémentaires deux à deux (un A est toujours en face d'un T, un C en face d'un G).

Cette structure permet le maintien de l'information génétique lors des divisions cellulaires. En effet, avant chaque division, l'ADN est répliqué : la double hélice s'ouvre et un brin complémentaire est synthétisé le

long de chaque brin initial par ajout de nucléotides, respectant la complémentarité des bases. Deux nouvelles molécules d'ADN, identiques au modèle original sont ainsi produites.

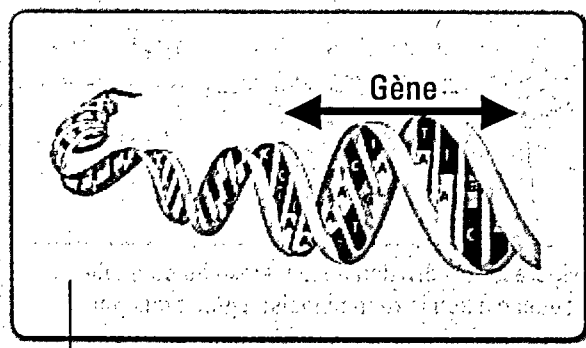


Figure 1 / Représentation de la double hélice d'ADN

Un **gène** correspond à un segment de la chaîne d'ADN dont la séquence de nucléotides a une signification fonctionnelle et code pour une **protéine** ou des molécules ayant des fonctions dans la synthèse protéique ou la régulation de l'expression. Seuls 3% du génome est codant et nous sommes donc encore loin de connaître la signification de tout le génome !

Du gène à la protéine

Les protéines sont les molécules les plus complexes et les plus variées des êtres vivants. Elles remplissent de nombreux rôles, dont des fonctions de structure, de transport, de communication, de défense. Chaque protéine est constituée d'un enchaînement d'acides aminés, choisis parmi 20, dont l'ordre est codé par l'ordre des nucléotides du gène correspondant.

La création de la protéine débute par la synthèse de plusieurs « copies de travail » des gènes : c'est la **transcription** en ARN messager (**ARNm**). La **traduction** des ARNs en protéines suppose un transcodage de l'alphabet à 4 bases en alphabet protéique à 20 acides aminés, sur la base de combinaisons de 3 nucléotides (**codon**). Les protéines subissent ensuite diverses **modifications post-traductionnelles** avant d'être fonctionnelles.



Comment sont transmis les gènes dans les gamètes ?

Les cellules des mammifères étant diploïdes, la formation des **gamètes** comprend une division particulière, la **méiose**, permettant la séparation des paires de chromosomes homologues. Les gamètes héritent ainsi d'une combinaison aléatoire constituée de l'un des deux chromosomes de chaque paire, et sont donc potentiellement tous différents pour un individu donné. Lors de cette méiose, des échanges réciproques de fragments

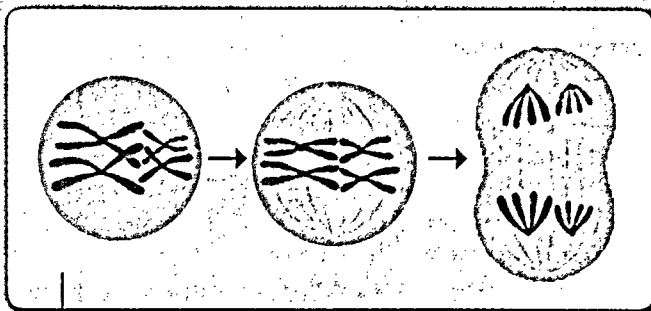


Figure 2 / 1^{ère} division de la méiose au cours de laquelle a lieu la recombinaison génétique par échange de fragments d'ADN

peuvent se produire entre deux chromosomes homologues : c'est la **recombinaison génétique** (Figure 2).

Mutations et allèles

Sous l'effet d'agents extérieurs (UV, radioactivité...), ou d'erreurs de réplication, l'ADN peut subir des changements, appelés **mutations**, qui peuvent être des substitutions de bases, des insertions ou des délétions. Ce phénomène est à la base de la formation des différents allèles d'un même gène.

Régulation de l'expression du génome

Toutes les cellules d'un organisme contiennent les mêmes gènes, mais seuls certains s'expriment dans un type cellulaire donné. De même, l'expression du génome est finement contrôlée en réponse aux conditions environnementales (alimentation, entraînement...). Différents mécanismes de régulation ont été découverts, dont des petits ARNs non codants (**microARNs**) qui provoquent l'inhibition de la traduction ou la dégradation de leurs ARNm cibles.

Quels sont les outils de la génomique ?

D'après l'exposé de L. SCHIBLER, INRA

Qu'est ce que la génomique et quels sont les outils utilisés ?

La **génomique structurale** étudie l'architecture et l'évolution des génomes, son objectif est d'obtenir la séquence du génome. Le matériel d'étude est l'ADN qui peut être extrait à partir de prélèvements sanguins ou de spermé chez les étalons.

La **génomique fonctionnelle** vise à déterminer la fonction et l'expression des gènes. Le matériel d'étude est l'ARN et les protéines qui doivent être extraits à partir de biopsies du tissu d'intérêt.

Les outils de la génomique structurale

Cartographie

Elle consiste à se repérer sur le génome grâce à des balises (=marqueurs) et des cartes.

Par exemple, plusieurs générations après l'apparition d'une mutation « intéressante » dont on ne connaît pas l'emplacement sur le génome, si un marqueur (que l'on sait repérer) est suffisamment proche de cette mutation, un de ses allèles sera plus fréquent dans la population « cas » que dans la population contrôlée. Les individus

possédant cet allèle du marqueur ont donc plus de chances de posséder également la mutation d'intérêt. La cartographie exploite désormais les marqueurs **SNPs** (mutation d'un seul nucléotide) qui sont très abondants (tous les 50 à 1 000 bases) et distribués uniformément dans tout le génome. Chez le cheval, une puce à 54 000 SNP, et ensuite une puce à 74 000 SNP depuis avril 2011, ont été développées, permettant d'automatiser le génotypage.

Des applications sont présentées dans l'article « Quel rôle de la génomique dans l'amélioration génétique ? » de A. Ricard, proposé dans ce dossier.