



UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER

INSTITUT DE
GENETIQUE
HUMAINE



Isabelle Busseau, CNRS

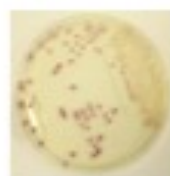
Origine de la Génétique



Drosophiles



Grenouilles, xénopes



Levures



Recherche
fondamentale



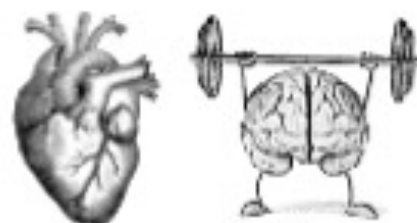
Retombées dans le
domaine des pathologies



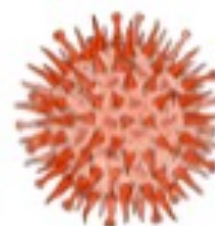
Bactéries



Souris, rats

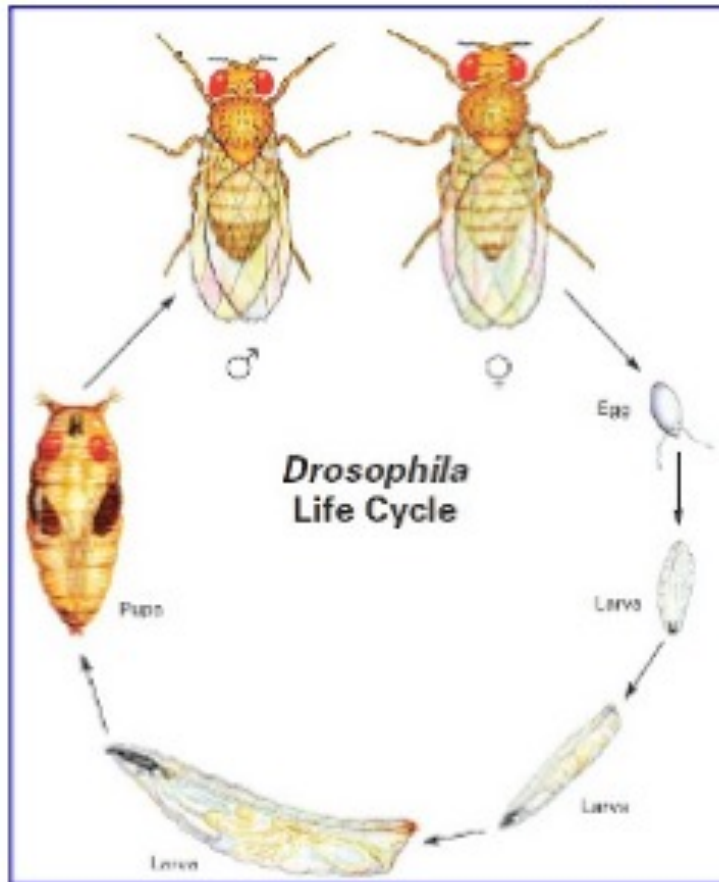


Maladies génétiques



Maladies infectieuses

Mes recherches : regulation des genes chez la Drosophile



Ce qu'on sait aujourd'hui



Perpétuer l'espèce : la reproduction



Dans l'espèce humaine...



les insectes...

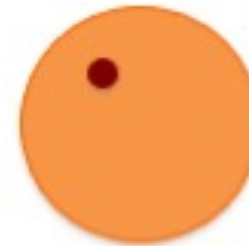


les plantes...

La reproduction sexuée résulte de la fusion de deux cellules :

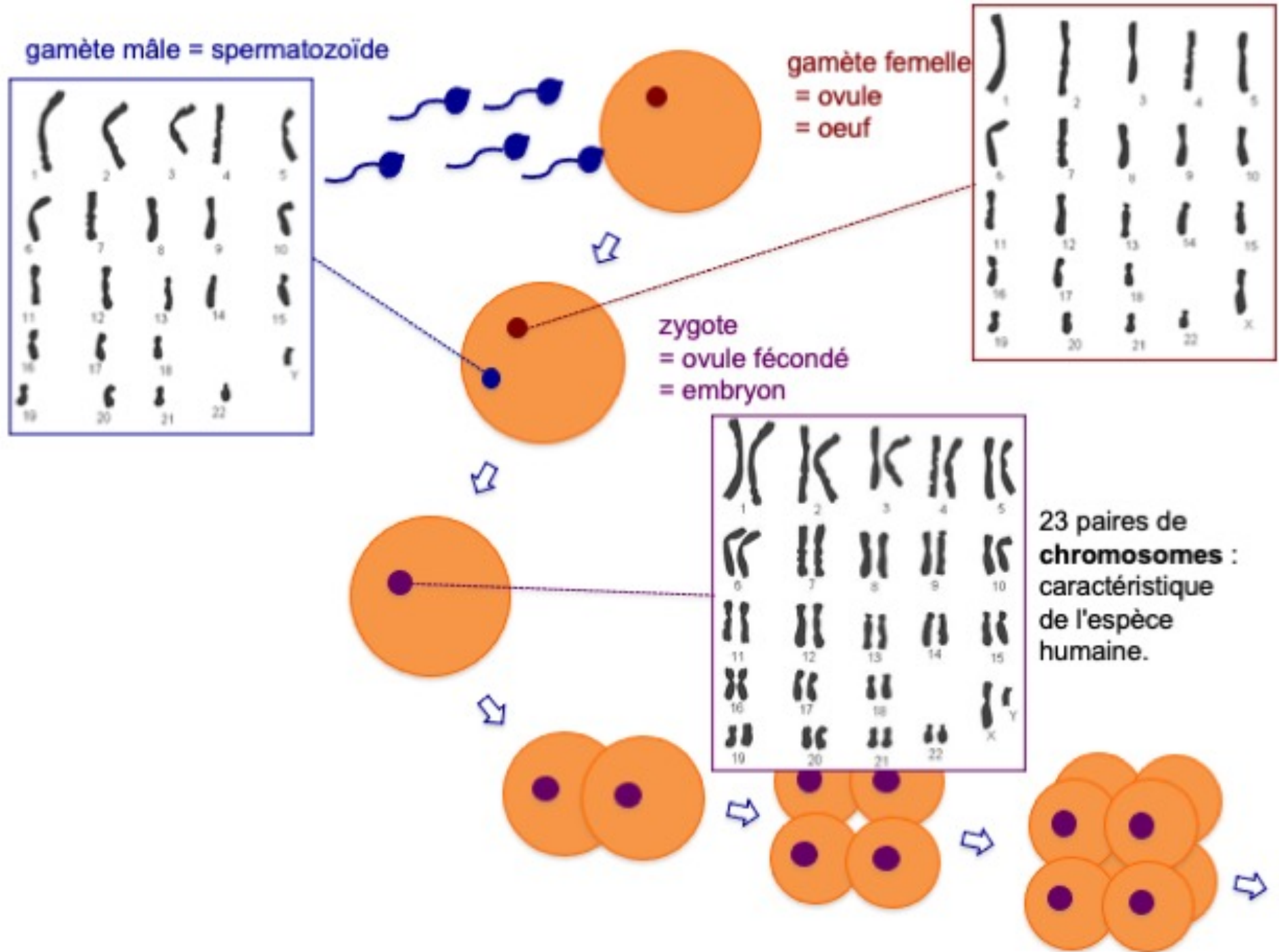


Des spermatozoïdes : gamètes mâles



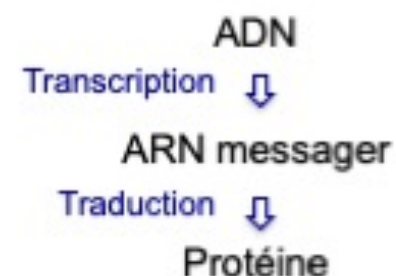
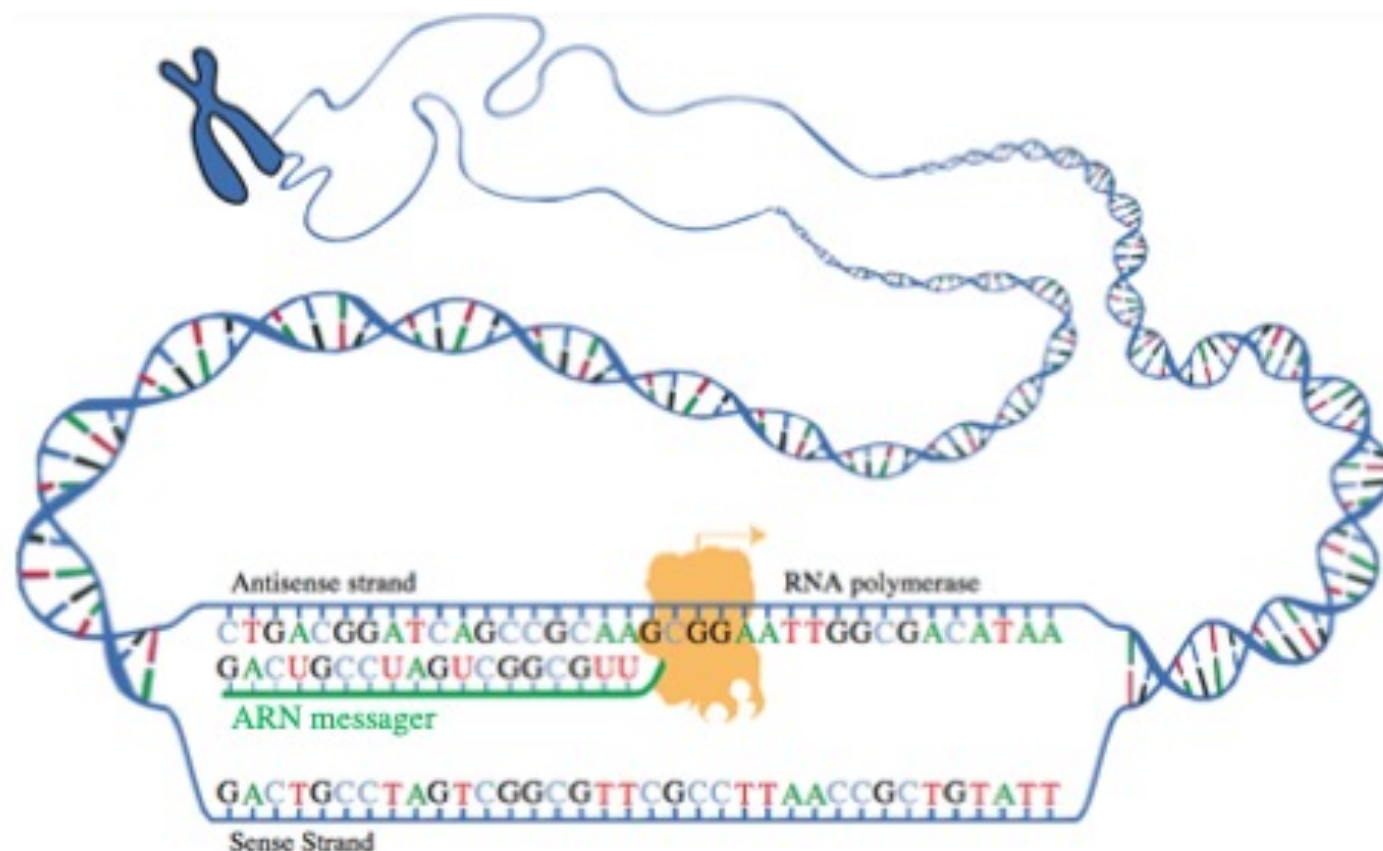
Un ovule : gamète femelle

Fécondation et premières étapes de l'embryogenèse

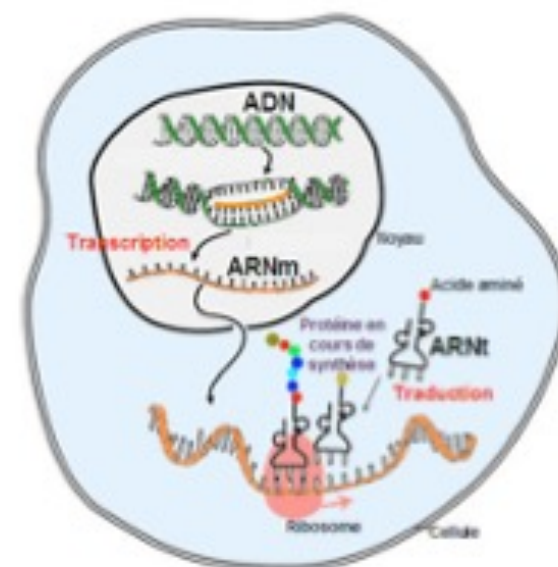


Du chromosome au gène

Un chromosome : protéines et ADN double brin Acide Désoxyribo-Nucléique

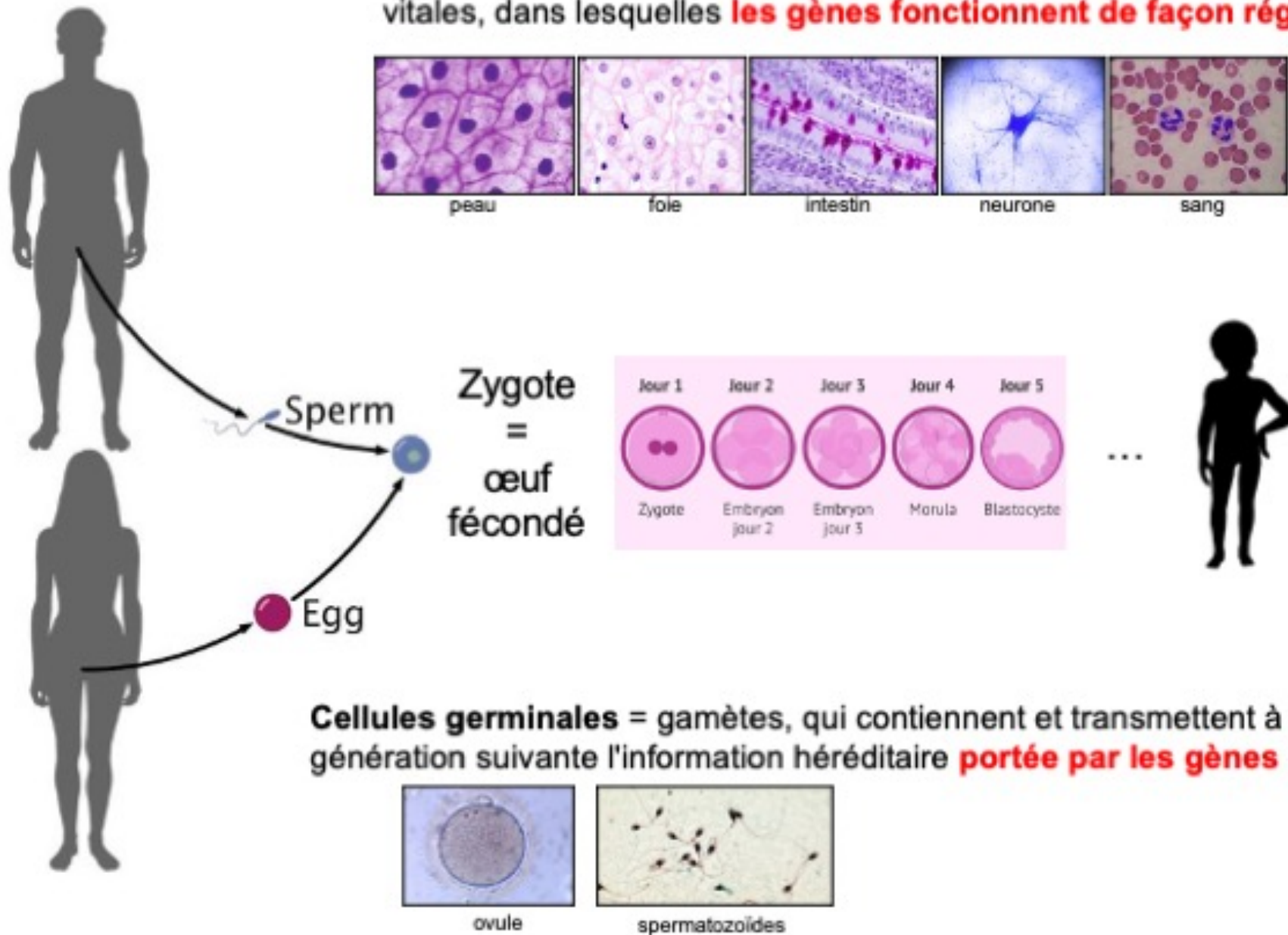
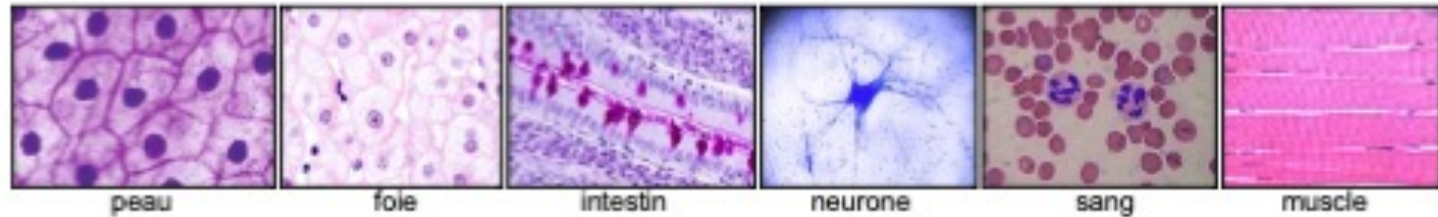


L'ADN (le gène) dans le noyau est transcrit en ARN qu'on appelle messenger (ARNm)
l'ARNm est traduit en protéine : la séquence est "lue" par groupes de 3 bases, auxquelles correspondent des acides aminés. L'enchaînement des acides aminés constitue une protéine.



Distinction soma et germen

Cellules somatiques = les cellules du corps, qui effectuent les fonctions vitales, dans lesquelles **les gènes fonctionnent de façon régulée**



Cellules germinales = gamètes, qui contiennent et transmettent à la génération suivante l'information héréditaire **portée par les gènes**



Comment imaginait-on les choses avant de savoir tout ça ?

Hérédité des caractères

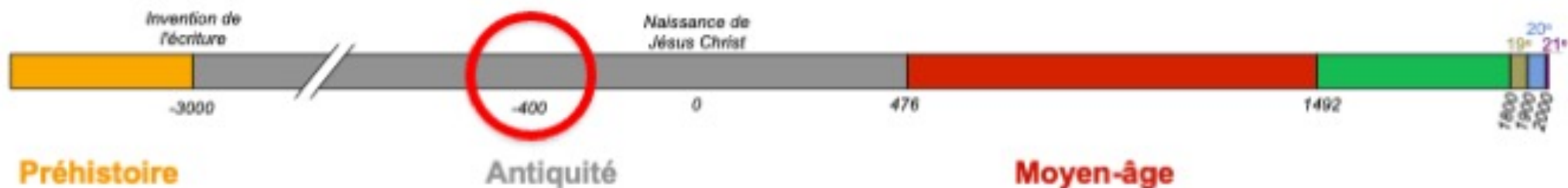
- de l'espèce : semble immuable



- des individus au sein d'une espèce : variations

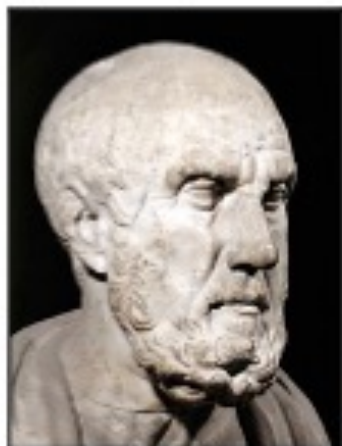


Dans l'antiquité : spéculations et hypothèses



Dans l'Antiquité, la science n'était pas encore expérimentale, et les moyens techniques étaient réduits. Spéculations et hypothèses pour tenter d'expliquer la formation des êtres vivants au cours de la reproduction remplaçaient l'insuffisance des techniques.

Hippocrate (460-377 av JC)



L'embryon se forme par le mélange d'"humeurs" provenant de toutes les parties du corps, apportées par le père et la mère.

= pangenèse



Aristote : le premier scientifique

Aristote a rassemblé et organisé une somme considérable d'observations du monde.

Aristote (427-346 av JC)



C'est à lui qu'on doit le premier traité d'embryologie connu, ainsi que la première classification des animaux selon leur mode de reproduction (ovipares, vivipares, ...).

Il est le premier à proposer une théorie complète de l'hérédité. Ses écrits anticipent sur plusieurs principes de la génétique : origine de la semence, fécondation, forme spécifique, déterminisme du sexe et ressemblance héréditaire (Lherminier M/S 1998).

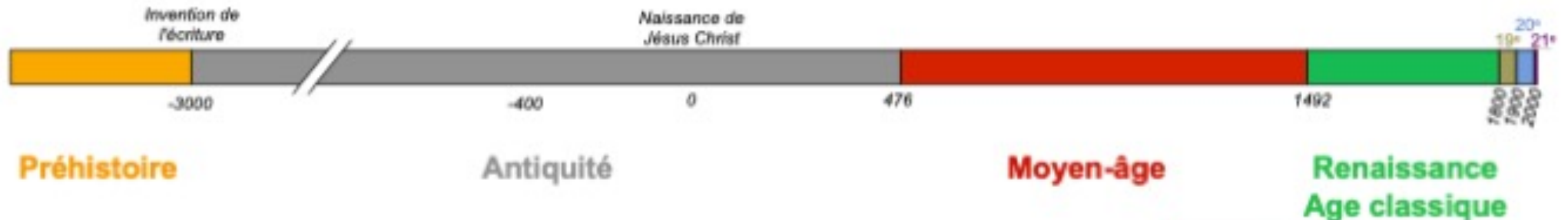
Pour Aristote, la semence est de nature identique au sang.

La mère n'est qu'un réceptacle passif. Les embryons se forment à partir du sang menstruel des femelles, substance inorganisée qui constitue le matériau de départ.

L'enfant est le produit de son père. C'est la semence apportée par le mâle qui va permettre de façonner ce matériau. Elle apporte le principe "générateur de forme" (l'idée).

Idée de "force parentale" qui induit la ressemblance plus ou moins forte au père ou à la mère, ou aux grands parents...

L'influence d'Aristote



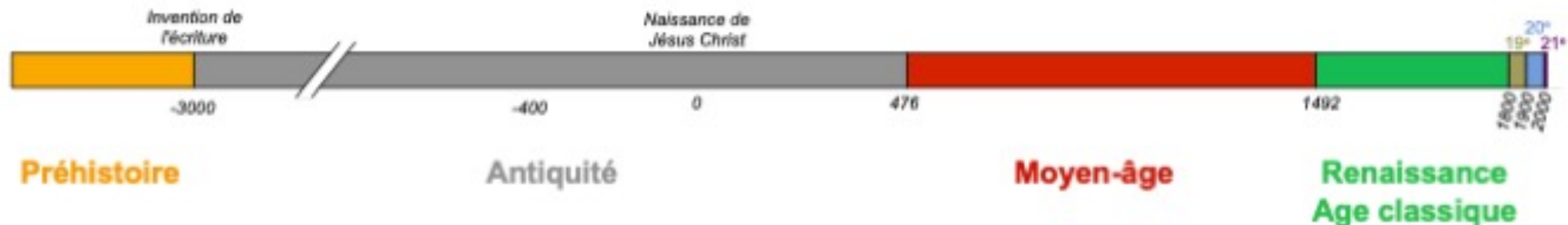
L'influence d'Aristote sur la science en Europe est très importante pendant le **Moyen-âge**, jusqu'à la **Renaissance**.

Faire de la science signifiait alors principalement étudier les écrits d'Aristote, compatibles avec la doctrine chrétienne.



Aristote
Détail de "l'Ecole d'Athènes"
de Raphaël (XV^{ème} siècle)

La revolution scientifique



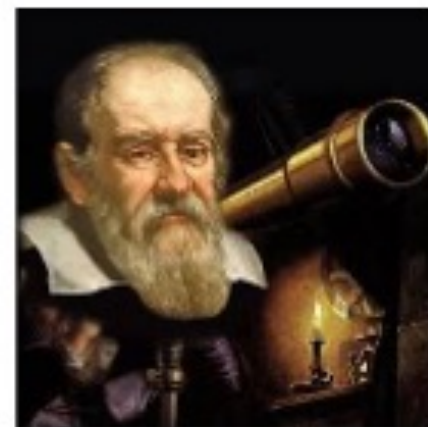
17^e siècle: "l'affaire Galilée"



(dessin de Jean-Léon Huens)



Dialogue sur les deux grands systèmes du monde (1632).



Galilée présente des résultats scientifiques qui vont à l'encontre des théories d'Aristote et des principes de l'Eglise : la Terre n'est pas au centre du monde, elle tourne autour du soleil.

A la Renaissance, les scientifiques se libèrent peu à peu de l'emprise d'Aristote.
Naissance des sciences expérimentales.

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

**L'invention du microscope
(Robert Hooke 1635-1703)**



La théorie cellulaire

L'observation des
spermatozoïdes,
de la fécondation,
des chromosomes

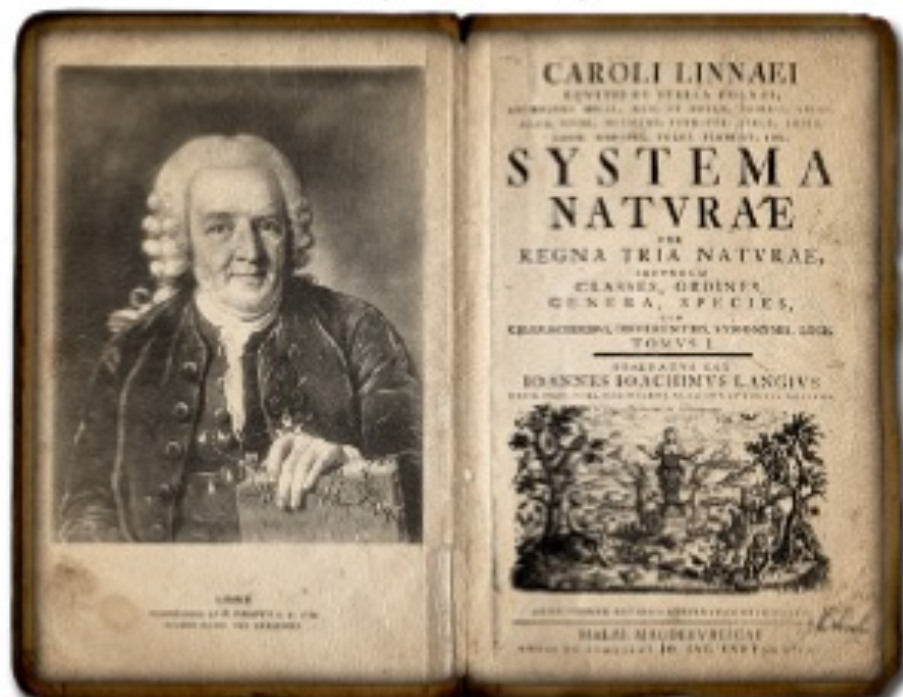


**Les classifications des êtres vivants
(Carl von Linné 1707-1778)**



Les théories de l'évolution
(Lamarck, Darwin)

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

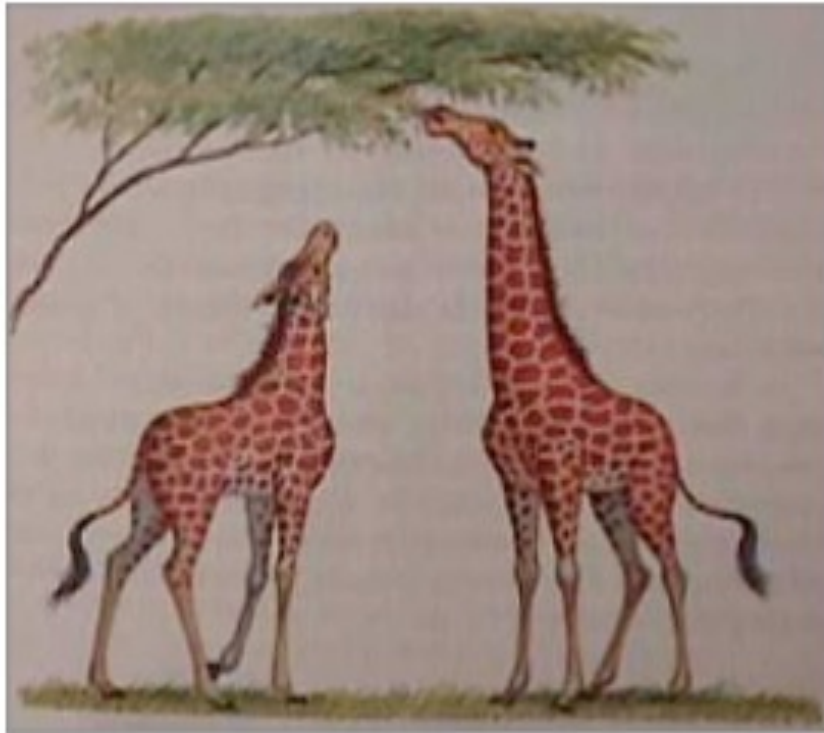
(Roose/Burdach/Treviranus)

Jean-Baptiste de Lamarck (1744-1829)



Théorie transformiste de l'évolution
complexification
spécialisation

Théories de l'évolution (explication aux girafes)



Lamarck (1744-1829)

Théorie transformiste de l'évolution

Le cou des girafes a tendance à s'allonger à force qu'elles le tendent pour attraper les feuilles hautes. Les girafes qui ont allongé leur cou transmettent ce caractère acquis à leurs enfants, qui eux-mêmes allongent le cou un peu plus encore, et à leur tour transmettent leur caractéristique à leurs enfants... Ainsi, de génération en génération, le cou des girafes s'allonge.

Théorie finaliste

Hérédité des caractères acquis

Darwin (1809-1882)

Théorie de l'évolution par sélection naturelle

Les espèces présentant les caractères les plus avantageux survivent, et celles les moins adaptées disparaissent. Dans une population de girafes il y a des petites différences de taille de cou. Bien sûr, les girafes qui se trouvent avoir un cou un peu plus long mangent mieux, et donc sont en meilleure forme globale, se reproduisent plus efficacement, ont plus de descendants, à qui elles transmettent leur caractéristique. Ainsi, de génération en génération, il y a de plus en plus de girafes au long cou.

Différences pré-existantes, héréditaires, et sélection des plus avantageuses

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

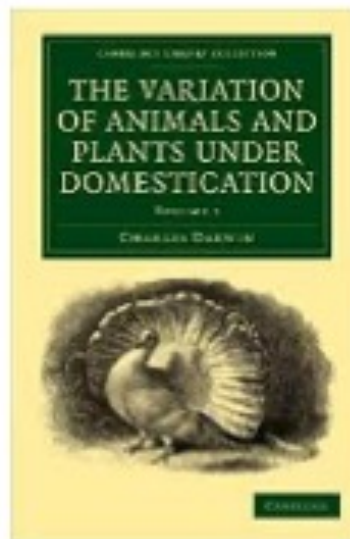
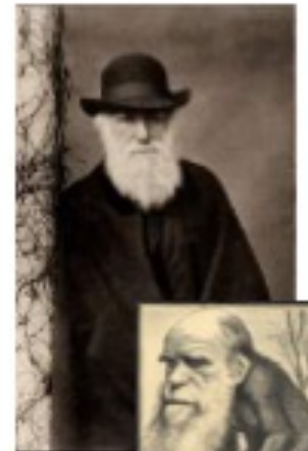


1859

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 point à expliquer de cette théorie : les variants !

On ne comprend pas l'origine, la nature, et la transmission de ces variations des êtres vivants ?



1868

Théorie de la pangenèse selon Darwin

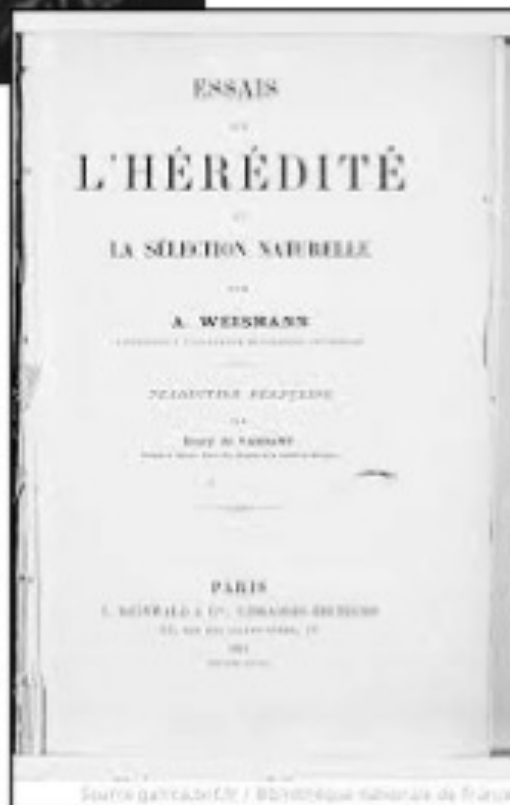
Je suppose que les cellules... émettent de petits grains ou atomes, qui circulent librement dans tout le système... nous pourrions appeler ces grains des **gemmules**...

Nous supposons qu'elles sont transmises par les parents à leurs descendants, se développent généralement dans la génération qui suit immédiatement, mais peuvent souvent se transmettre pendant plusieurs générations à un état dormant, et se développer plus tard...

...

Les tissus du corps sont, d'après la doctrine de la pangenèse, directement affectés par les nouvelles conditions, et émettent par conséquent des gemmules modifiées qui se transmettent à la descendance avec leurs nouvelles particularités. »

Auguste Weismann (1834-1914)



1892

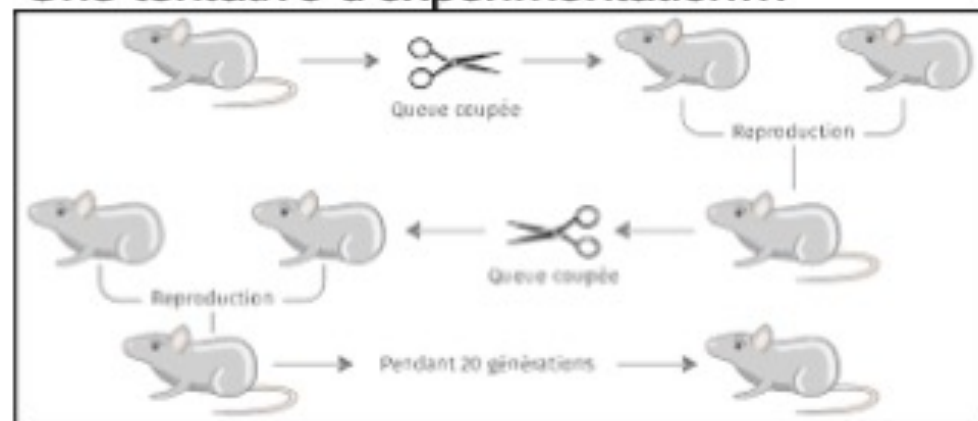
La théorie du **plasma germinatif** propose que les organismes pluricellulaires sont constitués de deux catégories de cellules :

- les **cellules germinales**, contenant l'information héréditaire, contenues dans les organes reproducteurs.
- les **cellules somatiques** qui effectuent les fonctions vitales.

Les cellules germinales ne sont ni influencées par ce que le corps apprend, ni par n'importe quelles capacités qu'il acquiert au long de sa vie, et ne peuvent donc pas transmettre ces capacités à la génération suivante.

Cette vision revisite et complète celle de Darwin et constitue la base du « néo-darwinisme ».

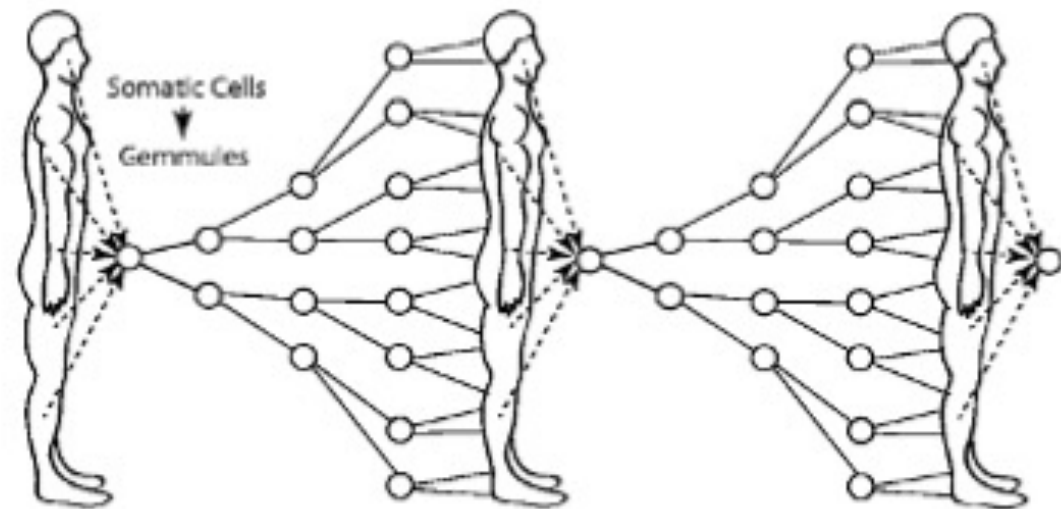
Une tentative d'expérimentation...



Théorie de la continuité du plasma germinative : Auguste Weismann

(a) Charles Darwin's Pangenesis Theory

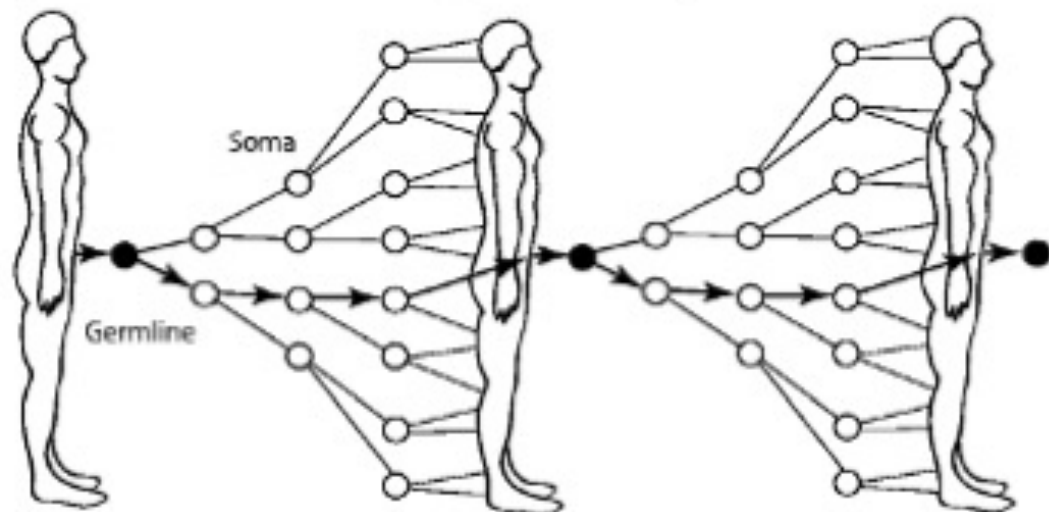
Ici chaque partie du corps projette des « gemmules » porteuses des caractéristiques de l'individu vers les organes reproducteurs



Environment → Modified Gemmules → Inheritance of Acquired Traits

(b) August Weismann's Germplasm Theory

Ici les cellules germinales assurent la continuité de l'espèce en déterminant les caractéristiques des cellules somatiques qui en sont issues.



Environment → No Inheritance of Acquired Traits *sensu* Lamarck

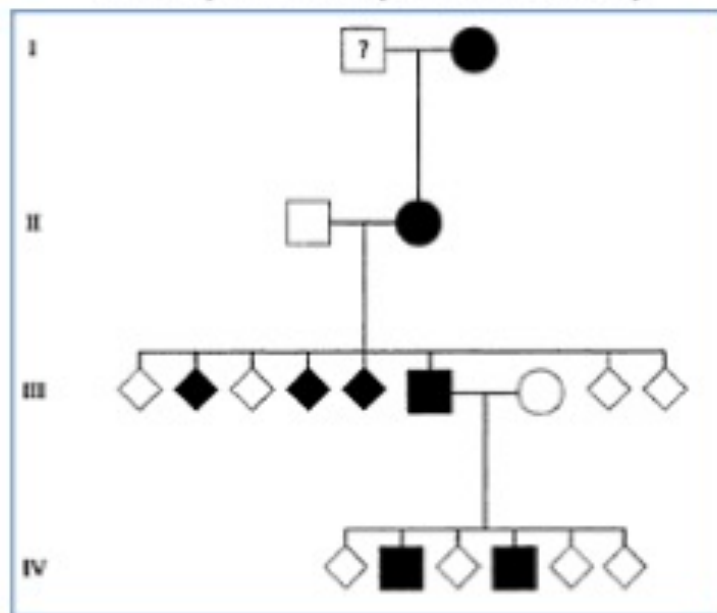
Etudes des généalogies

Les études de généalogies ne servirent pas de base à l'établissement de théories de l'hérédité.

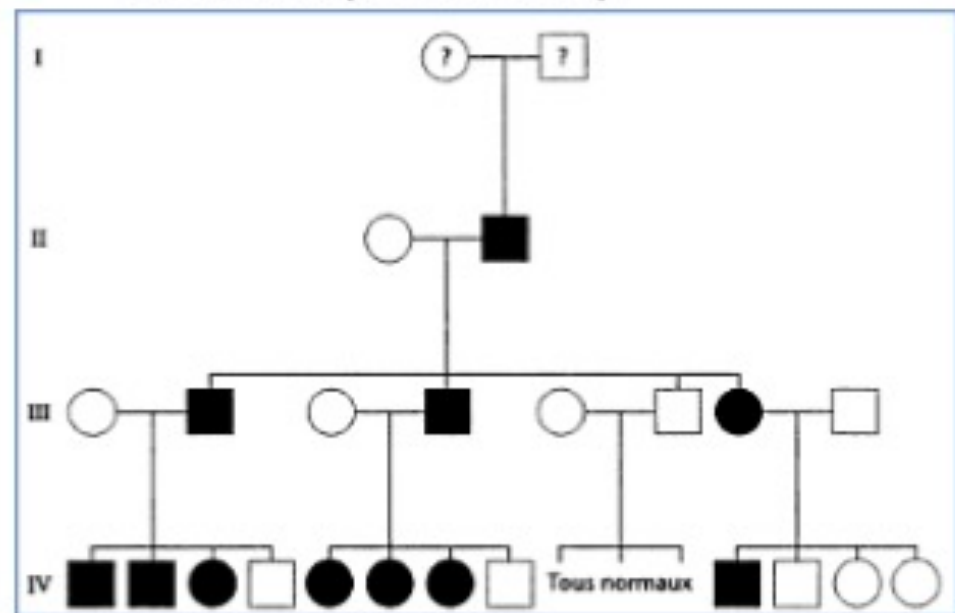


Polydactylie, trait dominant.

Maupertuis (1698-1759)



Réaumur (1683-1757)



Deux études indépendantes de polydactylies familiales, sur plusieurs générations, par Maupertuis et Réaumur au XVIIIe siècle.

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

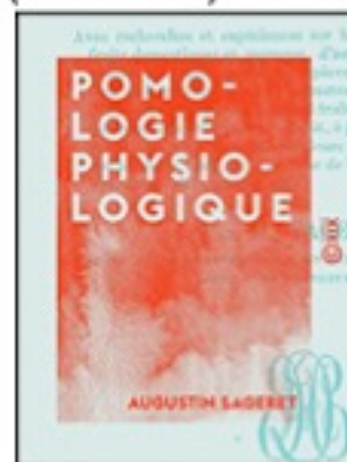
Joseph Gottlieb Kölreuter
(1733-1806) Allemagne



Karl Friedrich von Gärtner
(1772-1850) Allemagne



Augustin Sageret
(1763-1851) France



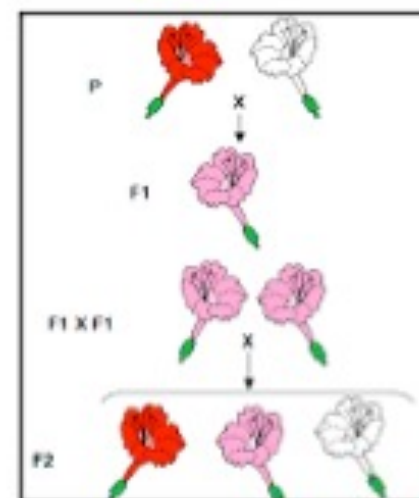
Charles Naudin
(1815-1899) France



Aux alentours des années 1850, de bonnes bases avaient été jetées par les hybrideurs et les éleveurs de plantes. 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** d'hybrides
- la **variabilité de la deuxième génération**

Pas de quantifications.

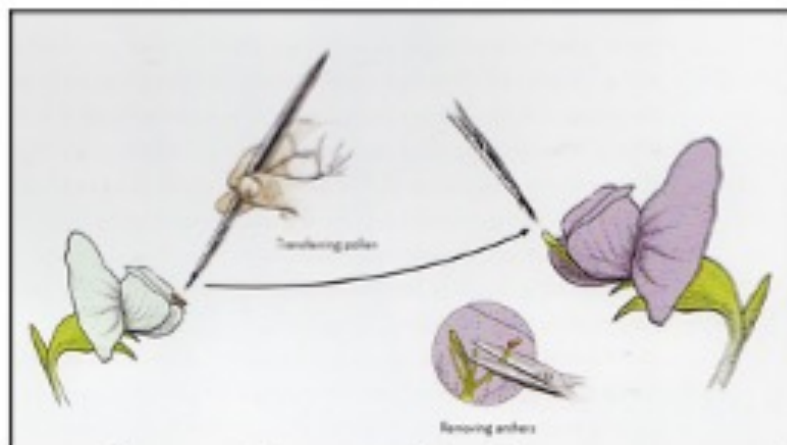


Gregor Mendel : premiers pas vers une théorie génétique de l'hérédité

La théorie de Darwin incite Mendel à entreprendre son étude de l'hérédité pour comprendre la nature des variants.



Gregor Mendel
(1822-1884)



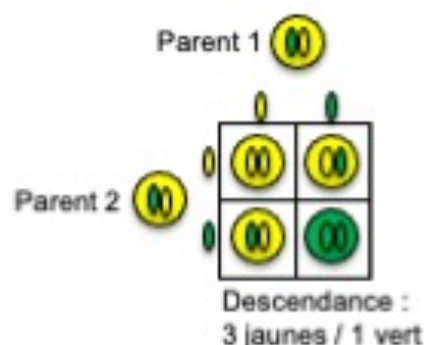
Pisum sativum : petit pois

Flower Position	Flower Color	Plant Height	Pea Shape	Pea Color	Pod Shape	Pod Color
Terminal	Purple	Tall	Round	Yellow	Inflated	Yellow
Axial	White	Short	Wrinkled	Green	Constricted	Green

Simon Mawer "Gregor Mendel, Planting the Seeds of Genetics" Abrams, NY, 2006

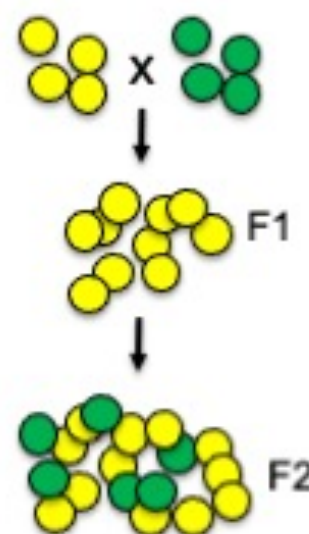
Protocole expérimental d'une rigueur parfaite

- sept caractères, chacun existant sous forme de deux traits
- utilisation de **lignées pures** (stables au fil des générations)
- contrôle de chaque croisement (fécondation manuelle)
- **comptages** des individus obtenus à chaque génération



100% : trait dominant

Loi de probabilité {
3/4 trait dominant
1/4 trait récessif



Gregor Mendel : premiers pas vers une théorie génétique de l'hérédité

Mendel montre l'existence d'"éléments" présents dans les cellules, qui régissent les caractères, et qui se transmettent en suivant les lois des probabilités.

On comprend que ces éléments sont des **unités discrètes** qui vont par **paires**. Les deux éléments d'une paire se séparent dans les gamètes, pour créer une nouvelle paire à la fécondation, dans la génération suivante.

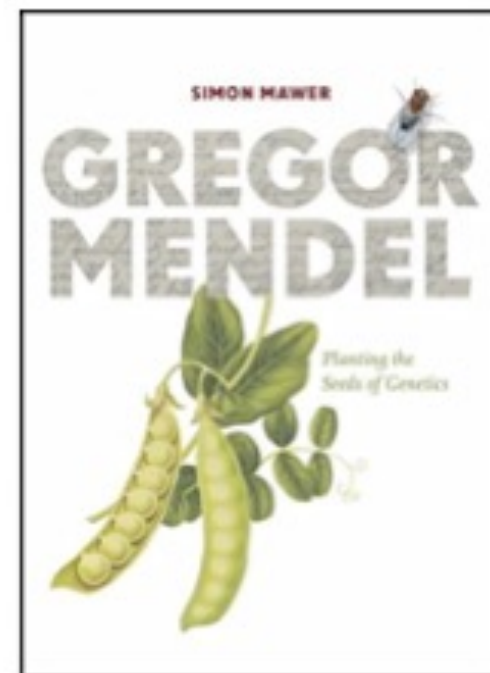
Les travaux de Mendel permettent pour la première fois de **séparer les caractères de leurs déterminants**.

Les caractères ne sont pas transmis d'une génération à la suivante, ce sont leurs déterminants qui le sont.

Tous ceux qui cherchent des humeurs, gemmules et autres pangènes perdent leur temps. Il n'y a pas d'hérédité par mélange, pas non plus de possibilité de transmission des caractères acquis.

C'est Auguste Weisman qui aura raison avec sa théorie du plasma germinatif.

Domage : Auguste Weismann et Gregor Mendel n'ont pas eu connaissance de leurs travaux respectifs.



Théorie synthétique de l'évolution (1930, Mayr, Dobzhansky, Simpson) :
Darwin + Weismann + Mendel

Naissance de la génétique

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)

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 adhérait totalement à une théorie de l'hérédité par mélange).

We can forgive von Nägeli for being obtuse and supercilious. We can forgive him for being ignorant, a scientist of his time who did not have the equipment to understand the significance of what Mendel had done despite the fact that he (von Nägeli) speculated extensively about inheritance. But omitting an account of Mendel's work from his book is, perhaps, unforgivable.

Simon Mawer "Gregor Mendel, Planting the Seeds of Genetics" Abrams, NY, 2006

1900 : redécouverte des travaux de Mendel par de Vries, Correns, von Tschermak.

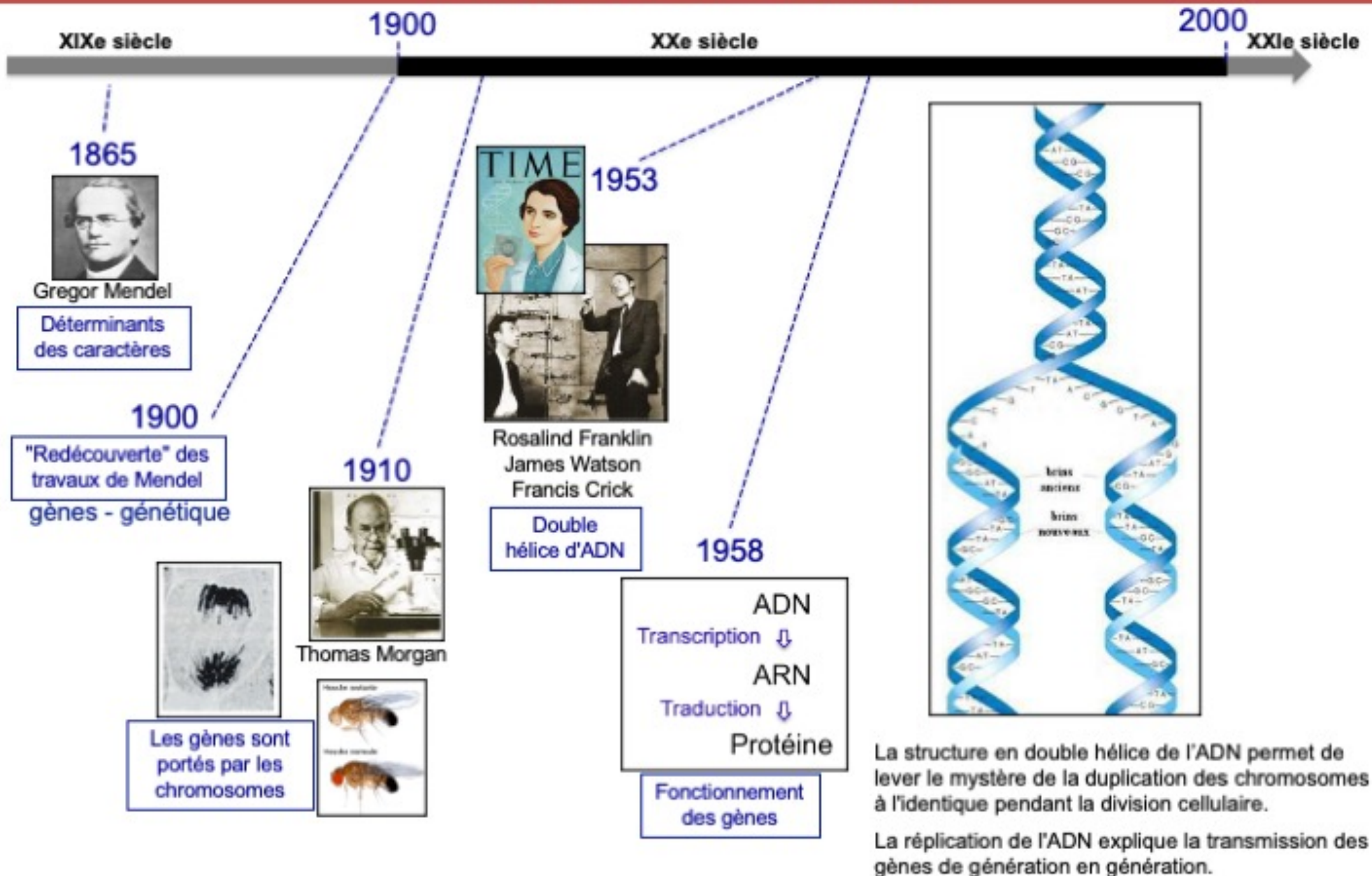
L'hérédité est basée sur la transmission d'éléments qui déterminent les caractères.

Ces éléments sont nommés **gènes** (Johannsen)

La science qui étudie les gènes, supports de l'hérédité, est nommée **génétique**.

La génétique est la révolution biologique du XXe siècle

XXe siècle : le siècle de la génétique



XXe siècle : le siècle de la génétique

XIXe siècle

1900

XXe siècle

2000

XXIe siècle

1961



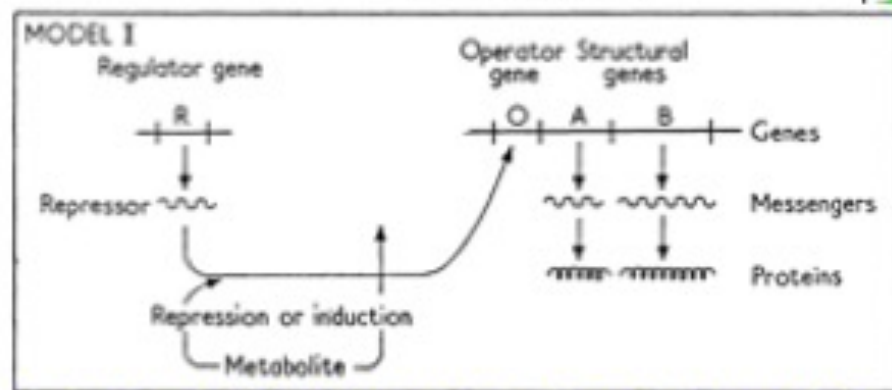
François Jacob
Jacques Monod

Régulation des gènes

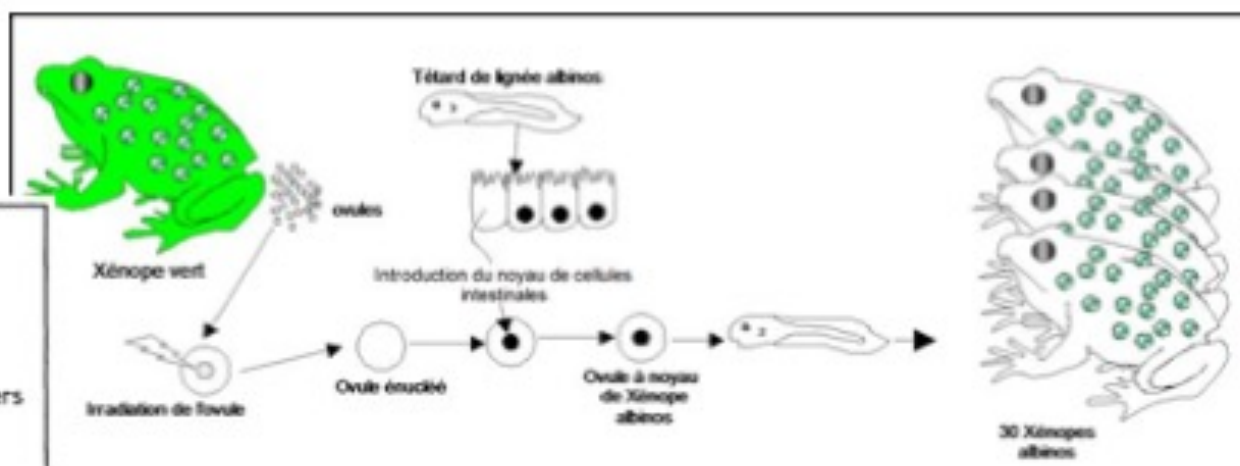
1962



John Gurdon



Modèle de la régulation des gènes publié par Jacob & Monod (1961).



Première expérience de clonage animal : une cellule somatique contient tous les gènes pour refaire un individu complet

The discovery of regulator and operator genes, and of repressive regulation of the activity of structural genes, reveals that the genome contains not only a series of blue-prints, but a coordinated program of protein synthesis and the means of controlling its execution.

Notion de **programme génétique**

XXe siècle : le siècle de la génétique

XIXe siècle

1900

XXe siècle

2000

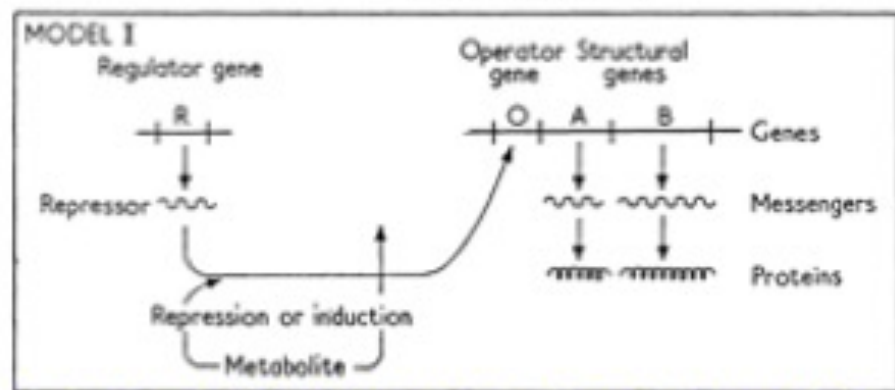
XXIe siècle

1961



François Jacob
Jacques Monod

Régulation des gènes

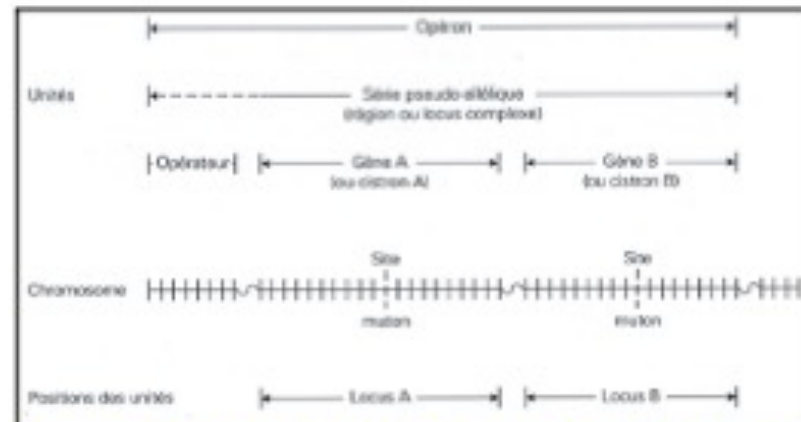


Modèle de la régulation des gènes publié par Jacob & Monod (1961).

1963



Ed Lewis



Intégration du modèle de l'opéron aux séries pseudo-alléliques (Lewis, 1963).

The discovery of regulator and operator genes, and of repressive regulation of the activity of structural genes, reveals that the genome contains not only a series of blue-prints, but a coordinated program of protein synthesis and the means of controlling its execution.

Notion de **programme génétique**

Ovisme



Théorie de la préformation : l'embryon est tout formé d'avance, la fécondation ne fait que déclencher sa croissance.

Les germes de tous les organismes vivants n'ont pas changé depuis la Création. Ils contiennent des homonculi emboîtés les uns dans les autres comme des poupées russes.

Cette théorie a du mal à expliquer les ressemblances aux parents.

Théorie de l'épigénèse : l'embryon se développe en se complexifiant (Aristote, Harvey, Wolff, etc...)

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

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

Animalculisme



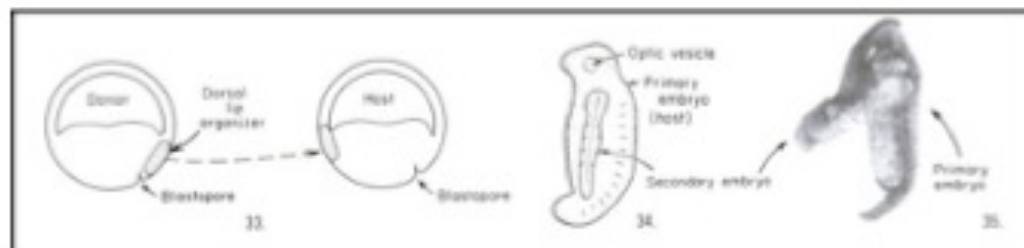
Homunculus de
Hartsoeker
(1694)

L'embryologie expérimentale au XIXème et XXème siècles

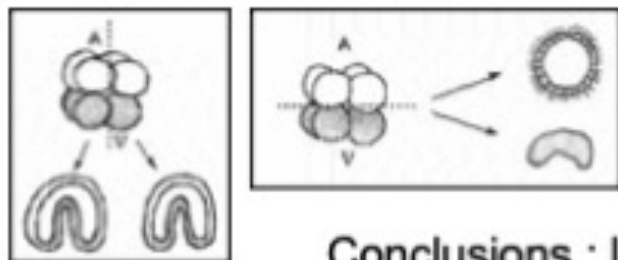
1888 - Expériences de destruction de cellules embryonnaires (Roux)

1892 - Expériences d'ablation de cellules embryonnaire (Driesch)

1924 - Expériences de greffes (Spemann et Mangold)



1935 - Asymétrie de l'embryon précoce d'oursin (Hörstadius)



Conclusions : l'embryogenèse est constituée de phénomènes résultant d'actions purement mécaniques à partir de centres organisateurs : mouvements cellulaires et tissulaires, pliages de feuillet.

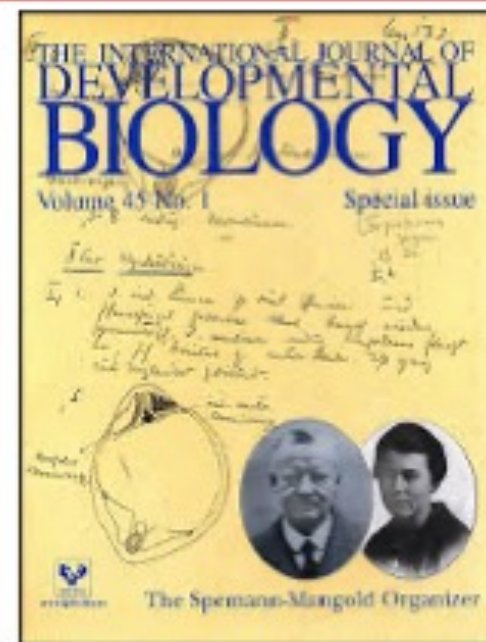
Le point de vue des embryologistes sur la génétique :

Pour les embryologistes, les processus de l'embryogenèse sont complexes et produisent des caractères fondamentaux. Il n'y a pas nécessité d'invoquer les gènes pour comprendre ces phénomènes mécaniques.

La génétique ne s'occupe que de caractères simples et superficiels.

Le point de vue des généticiens :

Les gènes sont d'une importance capitale, ils sont vraisemblablement impliqués dans tous les processus biologiques, donc aussi dans le développement de l'embryon.

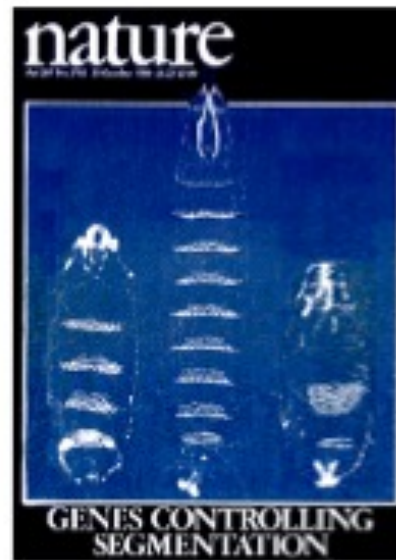


Gènes du développement



Christiane
Nusslein-Volhard

Eric
Wieschaus



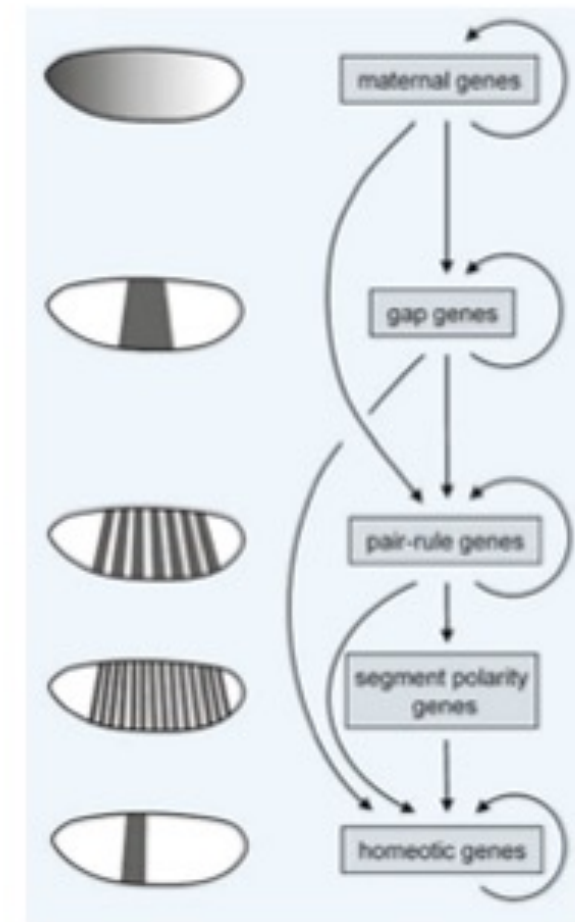
1980

Crible génétique de mutants du développement

Mutagenèse : drosophiles nourries à l'EMS, puissant mutagène.
Etablissement de lignées.

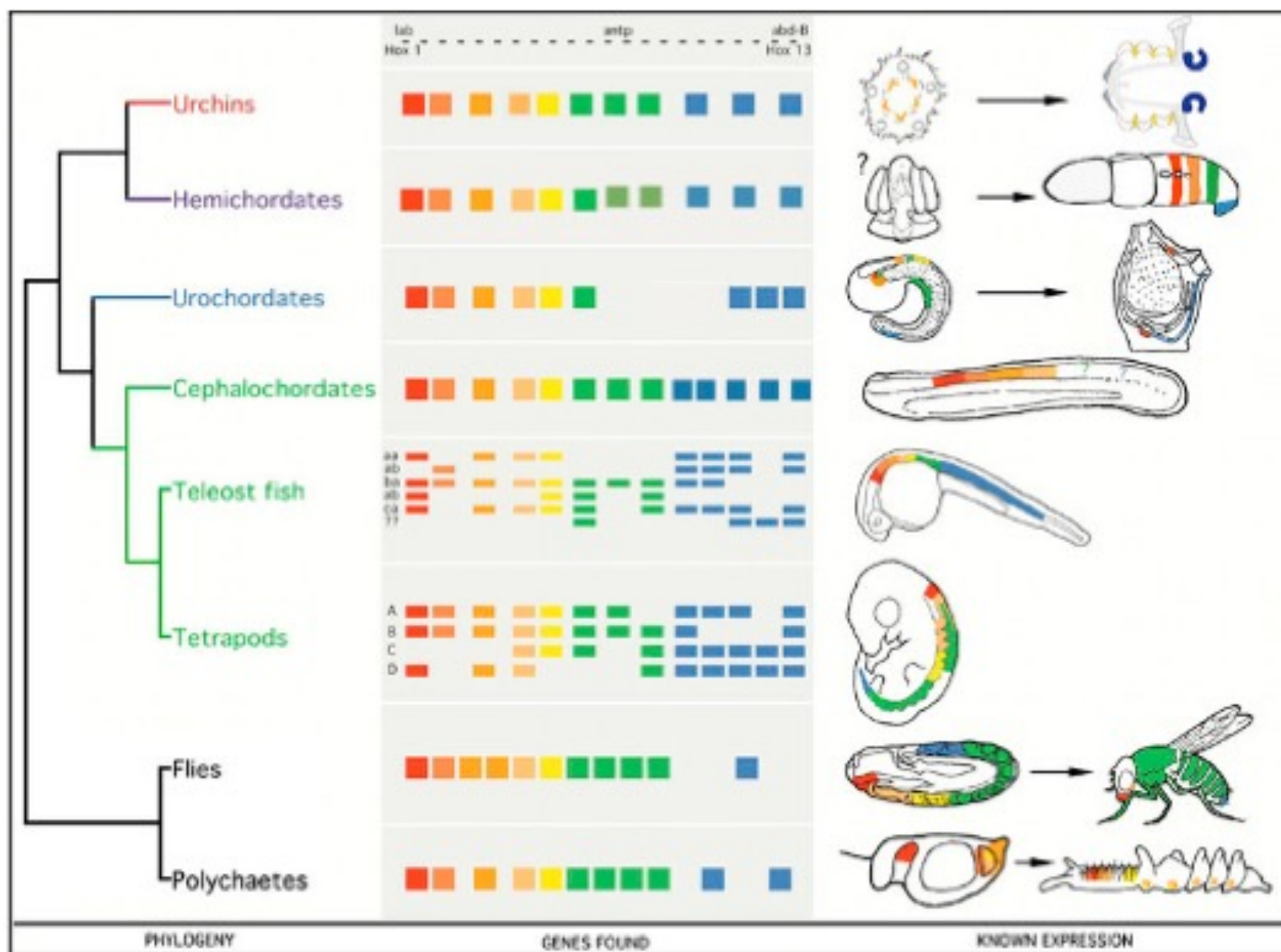
Sélection : examen des embryons homozygotes de chaque lignée,
description et caractérisation des défauts de développement.

Raisonnement : une lignée qui produit des embryons anormaux
est donc mutée dans un gène qui a une fonction importante
pendant l'embryogenèse.

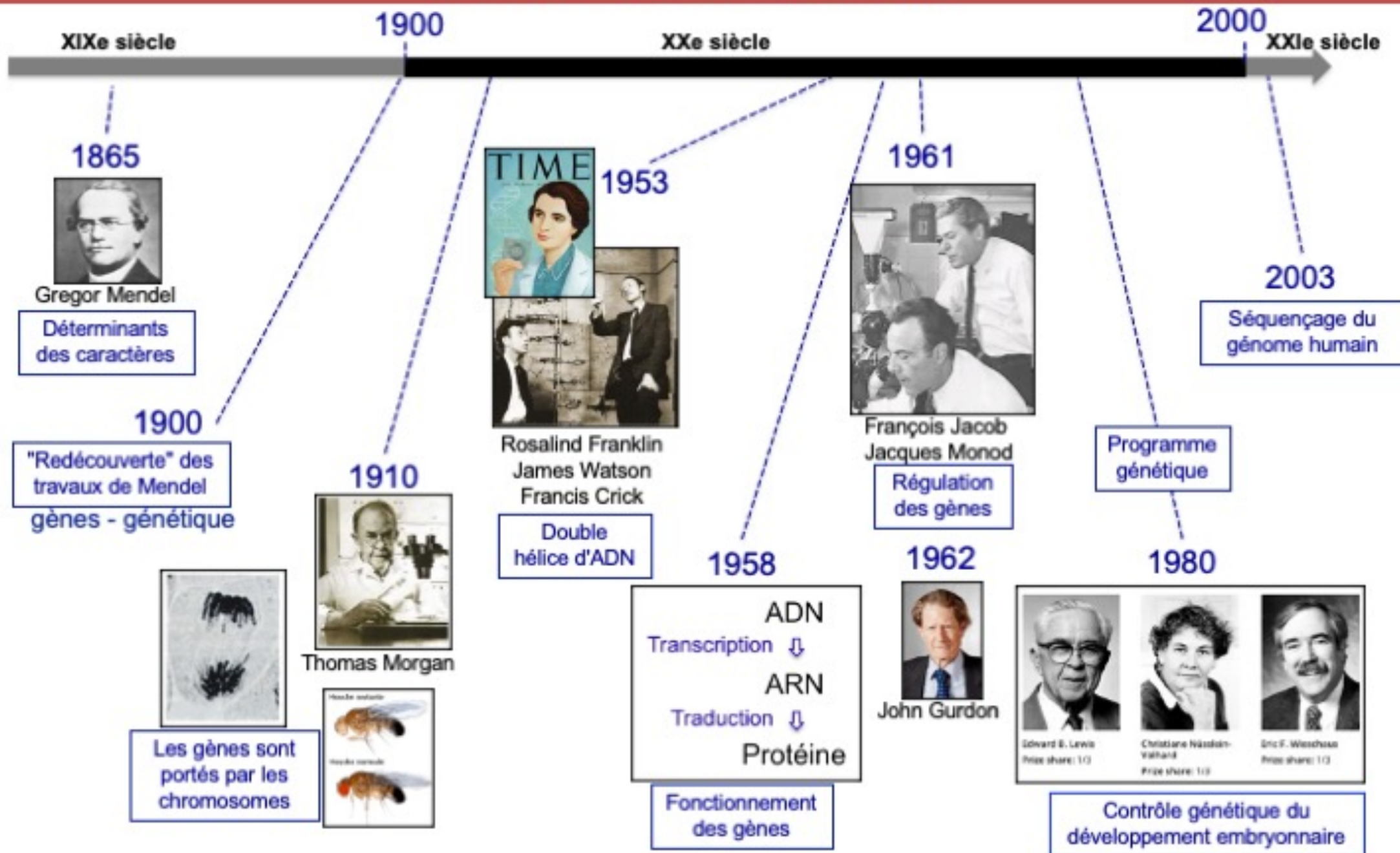


Notion de **programme génétique** qui dirige le développement des
organismes à partir de la fécondation, depuis l'embryon jusqu'à l'adulte.

Les gènes homéotiques sont conservés chez les bilatériens



XXe siècle : le siècle de la génétique



2003 Détermination de la séquence nucléotidique du génome humain



Projet génome humain, ENCODE, etc...

Identification des gènes et des protéines qu'ils codent, de leurs fonctions biochimiques, de leurs interactions...

2003 Détermination de la séquence nucléotidique du génome humain



Projet génome humain, ENCODE, etc...

Identification des gènes et des protéines qu'ils codent, de leurs fonctions biochimiques, de leurs interactions...

"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"



Article | Published: 05 April 2021

white* regulates proliferative homeostasis of intestinal stem cells during ageing in *Drosophila

Ayaka Sasaki, Takashi Nishimura, Tomomi Takano, Saki Naito & So Kan Yee

Nature Metabolism (2021) | Cite this article



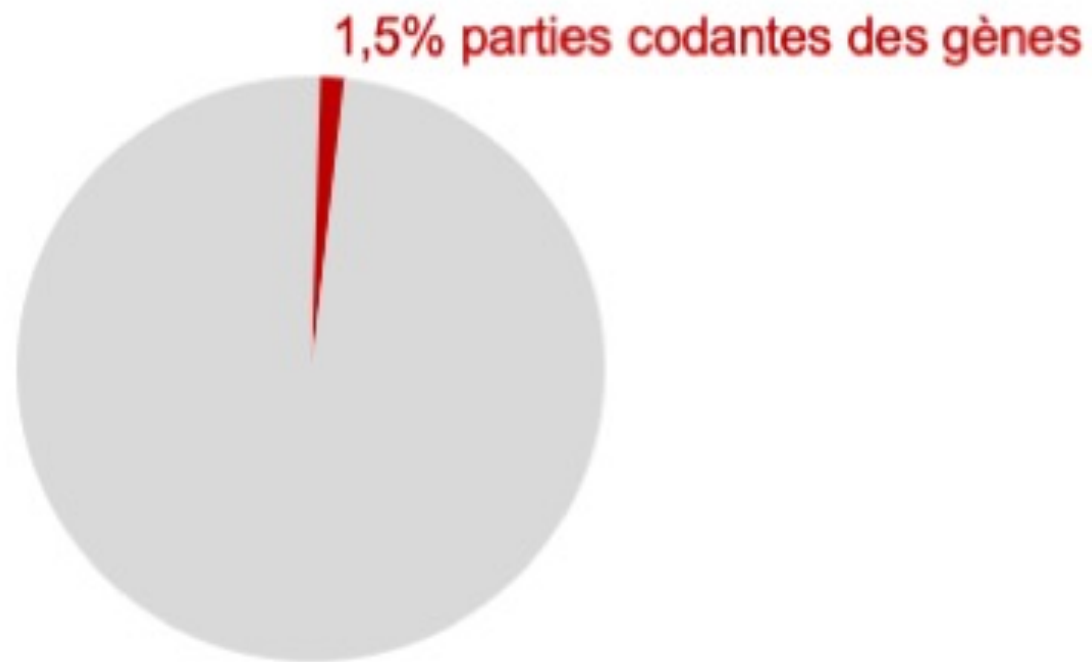
Hervé Seitz

Un exemple parmi d'autres des difficultés de la génétique moderne

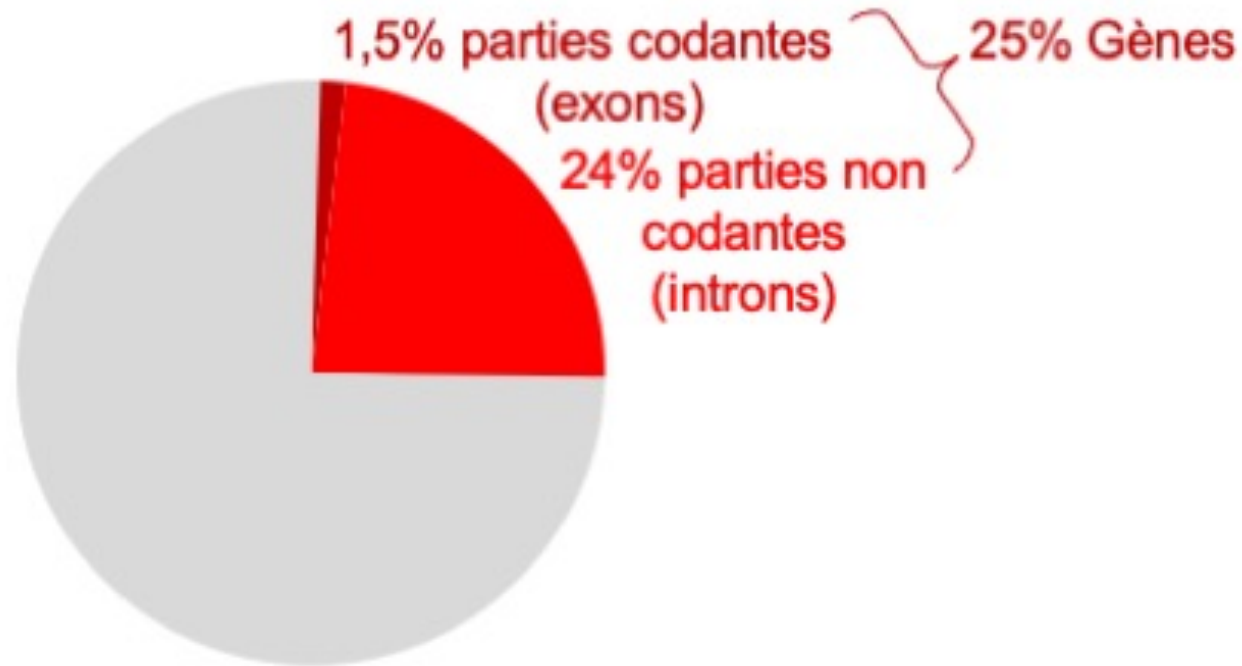
Conférence des 50+1 ans de l'Afis à Marseille le 30 novembre 2019

https://www.youtube.com/watch?v=va0xll_6gOw

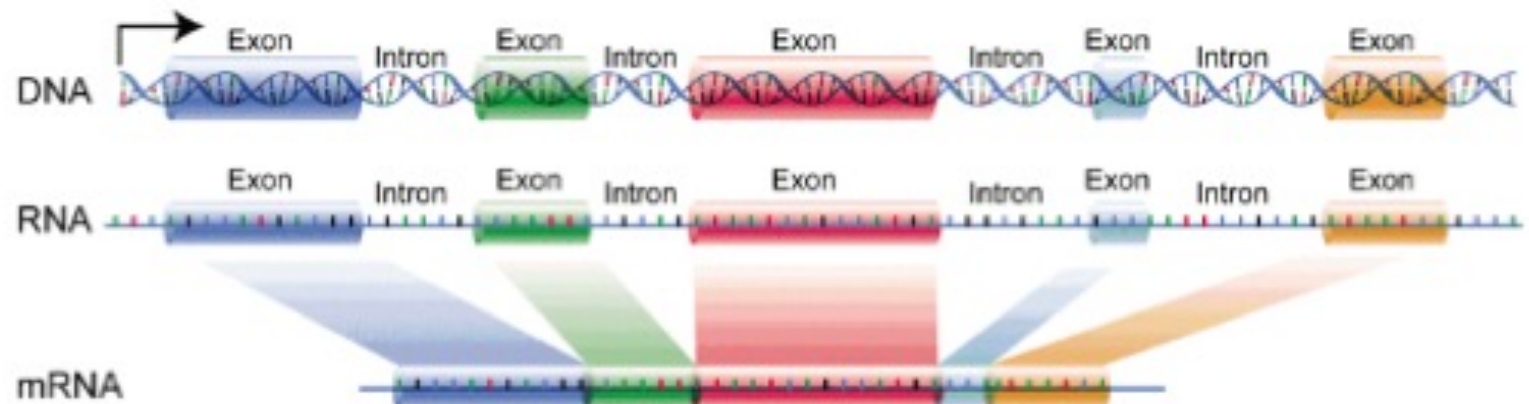
Composition du génome humain



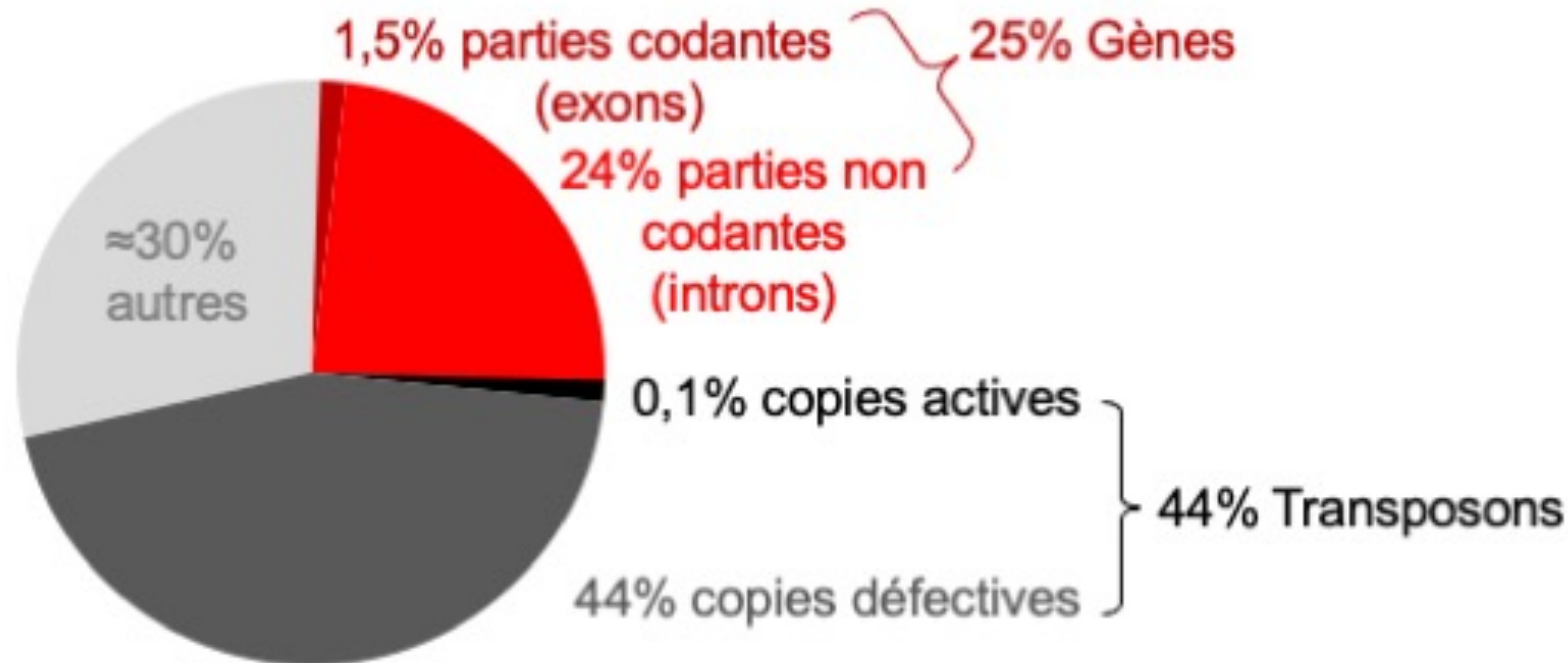
Composition du génome humain



Les gènes sont "morcelés" : les parties codantes sont interrompues par des séquences plus ou moins longues, les introns, qui ne se retrouvent pas dans l'ARN messager.



Composition du génome humain



Les transposons, ou éléments génétiques mobiles, constituent presque la moitié du génome

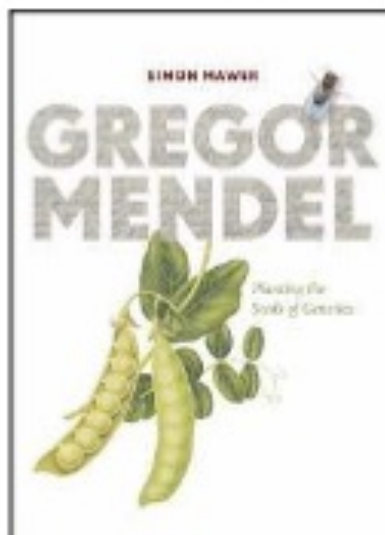
- Rétrotransposons à LTR : ERV = Endogenous RetroVirus
- Rétrotransposons sans LTR : LINEs = Long Interspersed Nuclear Elements
- Rétrotransposons non autonomes : Alu

Les éléments L1 (LINEs) dans le génome humain comptent 500000 copies dont seulement une centaine sont actives (taux de transposition germinale estimé à 1 pour 200 cellules germinales).

Un peu de bibliographie



Un des meilleurs livres de fond sur l'histoire de la biologie



Le plus complet, non traduit en français



Evelyn Fox Keller, sociologue, "gender studies", féministe

Evelyn Fox Keller (1996) *Drosophila* embryos as transitional objects : The work of Donald Poulson and Christiane Nusslein-Volhard. *Historical studies in the physical and biological sciences*, 26(2), 313-346.



Autobiographie, très émouvant



Assez difficile



Un des nombreux ouvrages de Michel Morange, spécialiste de l'histoire de la biologie moléculaire