

- Bon en arrive à une de tes grandes questions : qu'est-ce que l'ADN ? Sache cependant que le sujet ne se résume pas à cette simple question.
- Comment ça ?
- En fait, la vraie question que se posaient les scientifiques, c'est : « quel est le support de l'information génétique ? ». On a vu que les caractères se transmettent de générations en générations d'une manière précise avec Mendel, que des mutations peuvent apparaître avec Morgan. Mais ce n'est pas tout.
- *Au début du XXème siècle, on a déjà observé des cellules au microscope. C'est Flemming qui, en 1880 observe pour la première fois des chromosomes. Boveri, quelques années plus tard démontre qu'ils sont indispensables à la vie et pourraient être le support de l'information génétique. Quand à leur composition, les connaissances se résument à peu près aux découvertes de Miescher, en 1868. Celui-ci a analysé la composition de la substance présente dans le noyau des cellules, et y a trouvé beaucoup de phosphate. Il appellera cette substance nucléine, puis elle sera renommée acide nucléique.*
- Alors c'est de ça qu'est fait le « matériel génétique, comme tu l'appelles ?
- Oui, en partie. Mais pas seulement, ce ne sont là que les premières découvertes dans la chimie du matériel génétique ! En 1896, Kossel a découvert ce qu'on appelle les bases

azotées, et les a caractérisées. Elles sont au nombre de 4 et se nomment Adénine, Guanine, Cytosine et Thymine. Et, figure-toi qu'on les appelle « bases azotées » parce qu'elles se composent essentiellement d'azote. Elles sont l'un des composants de l'ADN, et non des moindres. Les premières vraies découvertes concernant la composition et la structure du matériel génétique portaient plus sur la nature chimique des éléments présents dans le noyau. Ensuite, en 1909, Levene et Jacob montrent qu'un acide nucléique, les acides nucléiques de Miescher, sont un enchaînement d'une base azotée, d'un ose et d'un phosphate. Ils vont également découvrir que l'ose en question est du désoxyribose. C'est à partir de leurs découvertes, qu'en 1935, on parlera d'acide désoxyribonucléique. Le fameux ADN !

- C'est bien beau tout ça, mais ça ne me renseigne pas sur la composition du support de l'information génétique, c'est-à-dire, comme l'a dit la voix, les chromosomes !
- Patience, on y arrive ! En 1940, Caperson et Brachet montre que les chromosomes sont composés de protéines et d'acide désoxyribonucléique. On pense alors que l'information génétique est portée par les protéines chromosomiques, à cause de la diversité des acides animés qui les constituent. Il y en a en effet une vingtaine ! Les acides nucléiques, constituées seulement de 4 nucléotides différents, sont considérés comme des réserves énergétiques ou comme de simples supports.
- D'accord, mais au final, est-ce que les scientifiques de cette époque avaient raison ?

- Non, et je vais te raconter comment on en est parvenu à la conclusion que c'est l'ADN qui contient l'information génétique.

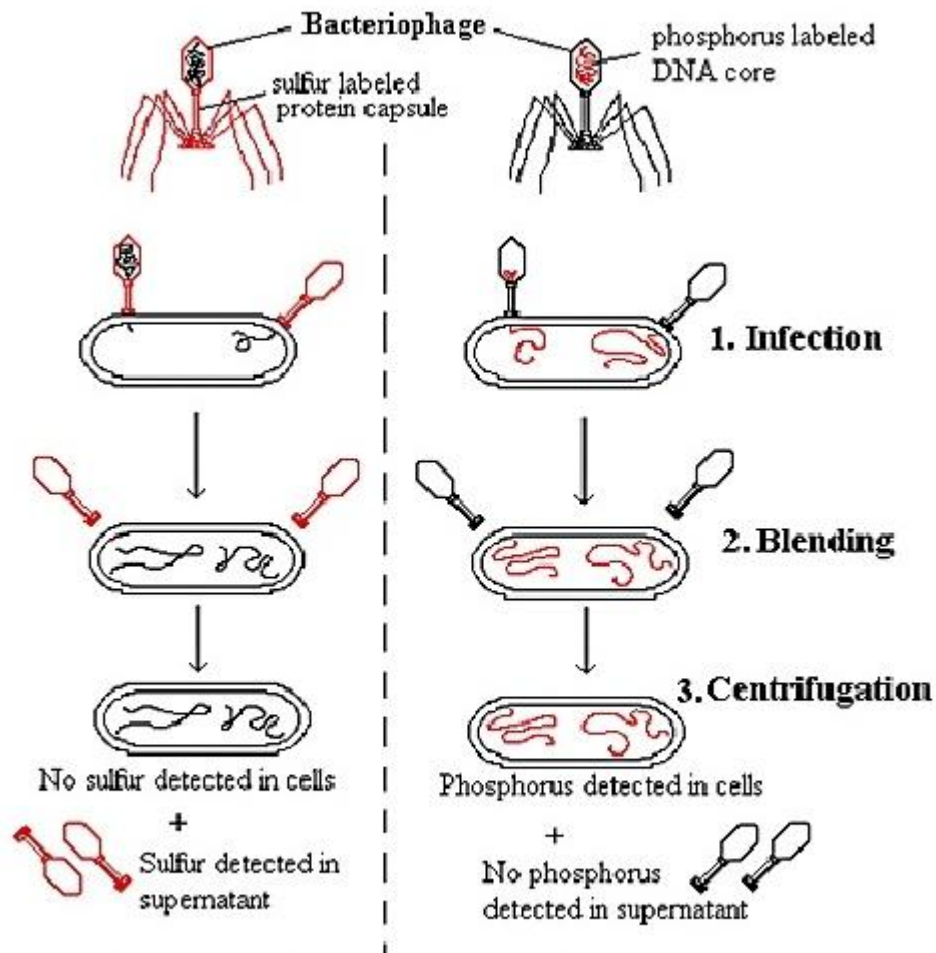
En 1928, Griffith réalise une expérience sur des pneumocoques, un micro-organisme. Ses résultats montrent qu'en présence de pneumocoques virulents, des pneumocoques inoffensifs deviennent virulents.

- Il y a donc quelque chose qui a modifié leur information génétique, si je suis bien ?
- C'est bien ça. C'est en 1944 qu'Avery et son équipe cherchent la raison de cette modification. Ils vont pour cela infecter des souris avec différentes souches de pneumocoques. Regarde donc ces résultats *présenter tableau*

	Souches de bactéries	résultats
1	Bactéries virulentes vivantes	Les souris meurent
2	Bactéries virulentes tuées par chaleur	Les souris vivent
3	Bactéries non-virulentes vivantes	Les souris vivent
4	Mélange de bactéries non-virulentes et de bactéries virulentes tuées par chaleur	Les souris meurent

- Cela prouve bien qu'un facteur a modifié les pneumocoques...

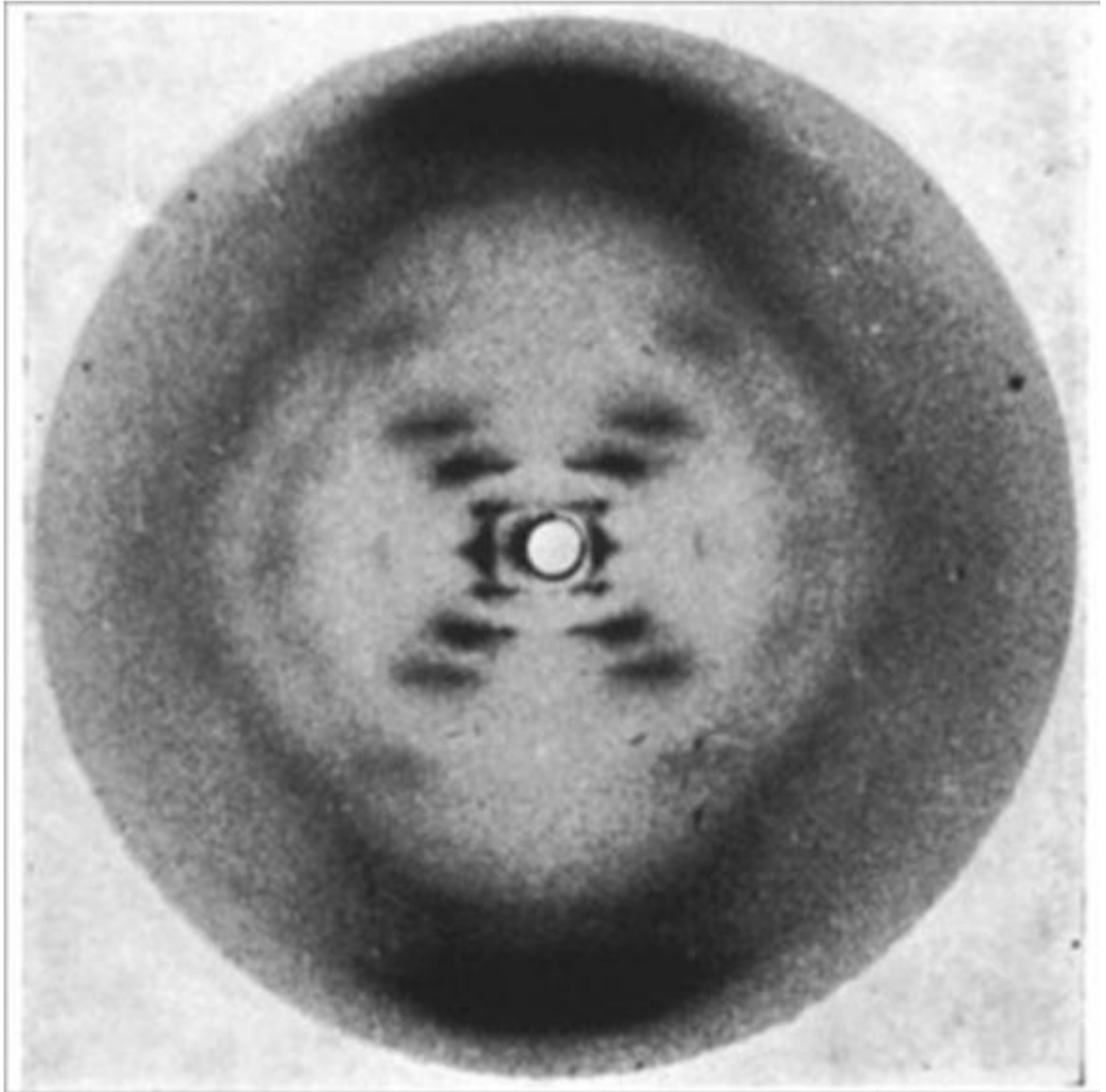
- Oui. Par analyse, Avery montrera qu'il s'agit de l'ADN. Celui-ci serait ainsi le support de l'information génétique, qui permet de passer d'une bactérie inoffensive à une bactérie destructrice. Cependant, il n'a pas réussi à convaincre la communauté scientifique.
- Pourquoi ?
- Tu te rappelles qu'on pensait que l'information génétique était contenue dans les protéines ? Et bien quelques protéines ont été trouvées dans les résultats.
- Comment est-on certain que le support de l'information génétique est l'ADN, alors ?
- Ce sont les expériences d'Hershey et Chase en 1954 qui vont permettre d'en convaincre le monde scientifique.
présenter schéma



The Hershey-Chase Experiment

- La molécule qui supporte l'information génétique, le matériau qui composent les gènes est donc bien l'ADN.
- Oui. Par contre, à l'époque, on connaît mal sa structure. D'autant plus que la plupart des scientifiques ne s'en préoccupent guère, préférant chercher par quel mécanisme l'ADN se réplique.
- L'ADN se réplique ?
- Oui, mais si ça ne te dérange pas, nous reviendront là-dessus plus tard. Pour l'instant, restons sur la nature de l'ADN. On sait désormais sa composition et son utilité, mais quelle est sa forme ?

- J'ai entendu parler de double-hélice...
- C'est une partie de la réponse.
- En 1940, Chargaff définit ce qu'on appelle les « règles de Chargaff. C'est-à-dire *écrit à la craie/stylo* : $A+G/T+C=1$ et $A/T=C/G=1$. Cela signifie que la quantité de nucléotide A est la même que celle de T, et que celle de G est égale à celle de C. De là à dire, que les nucléotides vont toujours par paire, il n'y a qu'un pas très vite franchi.
- Quel est le rapport avec la double-hélice ?
- J'y arrive, j'y arrive... En 1943, Astbury réalise des expériences par diffraction au rayon X. Il montre ainsi que l'ADN a une forme régulière et périodique, c'est-à-dire une répétition de la même forme. En 1953, Wilkins et Franklin réalisent la première photo de l'ADN *montrer photo*.



- Ce n'est pas très net...
- C'est pourtant en partie grâce à cela que Crick et Watson vont élucider le mystère de la forme de l'ADN. Ces deux scientifiques se sont essentiellement servis des découvertes de leurs congénères, qu'ils parviennent à synthétiser et ainsi à montrer plusieurs choses.
- Essentiellement ?
- Oui, ils avaient également des compétences en génétique et en processus biologiques. En faisant cristalliser la molécule,

en la soumettant à des faisceaux de rayons X et en étudiant les différents modes de diffraction des rayons, il est possible de reconstituer la forme de la molécule et de comprendre son fonctionnement. Et c'est ainsi qu'ils ont découvert que l'ADN est composé de deux brins, c'est-à-dire d'enchaînement de phosphates et de désoxyribose, que ces brins sont associés en forme de double-hélice, et de manière anti-parallèle. Egalement, les bases azotées forment comme des barreaux d'échelles entre les deux brins d'ADN et sont reliées entre elles par des liaisons hydrogènes. Ainsi, il y a deux liaisons entre A et T, et trois entre C et G. *montre maquette*

- Tu parlais de duplication de l'ADN tout à l'heure, qu'est-ce que ça veut dire ?
- Eh bien, est-ce que tu sais que les cellules ont une durée de vie limitée ?
- Alors comme ça une cellule naît, vit et meurt ?
- On peut dire ça comme ça, oui. Mais sa dernière action, avant de mourir, c'est de se séparer en deux autres cellules, de « donner vie » à deux cellules-filles.
- *En 1839, Nageli est le premier à observer et décrire une mitose, ou division cellulaire. Il considère cependant cette découverte comme une anomalie. C'est Flemming qui, quarante ans plus tard, décrira à nouveau la mitose et inventera les termes de prophase, métaphase, anaphase et télophase. Ces termes désignent les différentes étapes par lesquelles passe une mitose. Durant la prophase, le fuseau de fibres se forme et commence à se déployer. La chromatine se condense en chromosomes constitués de deux*

chromatides liées par le centromère, et l'enveloppe nucléaire disparaît. L'étape suivante est la métaphase : les chromosomes, « tirés » par le fuseau, s'alignent à l'équateur de la cellule. Puis les chromatides se séparent et migrent chacune d'un côté de la cellule durant l'anaphase. Enfin, pendant la télophase, la cellule achève sa division. Dans une cellule végétale, une paroi de forme à l'équateur de la cellule-mère, pour le cas d'une cellule animale, les deux nouvelles cellules se séparent par étranglement.

- Mais dis-moi, si les cellules se divisent, où elle va l'information génétique ?
- Entre deux mitoses la quantité d'ADN va être multipliée par deux. Ainsi, l'information génétique est en quelque sorte recopiée, une copie en est faite. La question est maintenant de savoir comment est-elle réalisée.
- Et donc ?
- Trois scénarios sont possibles : la réplication conservative, la réplication semi-conservative et la réplication dispersive.
dessiner schéma
- Laquelle est la bonne ?
- Crick et Watson avaient déjà émis l'hypothèse de la réplication semi-conservative. Meselson et Stahl l'on confirmé. *dessiner schéma et présenter expérience*
- C'est donc le scénario de la réplication semi-conservative qui est le bon !
- Et oui ! Est-ce que tu savais qu'il existe une autre forme de division cellulaire ? C'est celle qui permet de former les

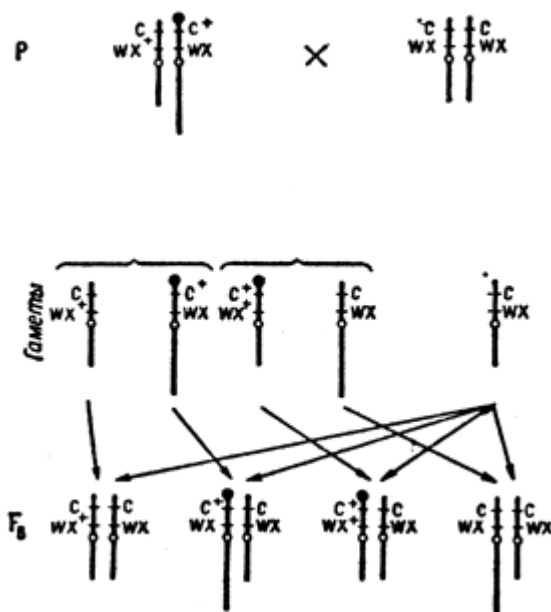
cellules reproductrices : on l'appelle la méiose. Et tu sais pourquoi elle est particulière ?

- Si je réfléchis bien, les gamètes mâle et femelle fusionnent pour former la cellule-œuf, non ?
- Oui, poursuit, tu es sur la bonne voie !
- Donc, si elles sont formées comme les autres cellules, elles contiennent chacune 46 chromosomes (chez l'Homme). Or, si elles fusionnent, alors l'enfant aura 2 fois trop de chromosomes !
- C'est là toute la particularité de la méiose. Elle permet de réduire le nombre de chromosomes. Ainsi, les gamètes ne contiennent qu'un chromosome de chaque paire. Je vais t'expliquer comment on en est arrivé à cette conclusion.
- *En 1883, le biologiste belge Edouard Van Beneden (1846-1910) découvre chez l'ascaris, un ver parasite du cheval, que le noyau des cellules sexuelles (ovules et spermatozoïdes) contient deux fois moins de chromosomes que celui des cellules germinales d'où ils proviennent. Cela est dû au phénomène de méiose aussi appelée réduction chromatique. Mais, en supposant que les chromosomes d'origine mâle sont simplement éliminés, Van Beneden se méprend sur un mécanisme dont le cytologiste allemand Theodor Boveri (1862-1915) établira le véritable déroulement.*
- La méiose est observée pour la première fois en 1902 par Sutton. C'est à partir de là qu'il émet sa fameuse théorie chromosomique de l'hérédité, c'est-à-dire que l'information génétique est portée par les chromosomes. Les principaux

stades successifs de la méiose sont décrits pour la première fois en 1900 par von Winiwarter, un élève de van Beneden. La méiose, comme la mitose, comporte quatre phases. Cependant, de nombreux éléments les différencient : ces quatre étapes se répètent deux fois pour aboutir à la formation de quatre cellules comportant chacune une moitié de l'information génétique. La première prophase est également divisée en 4 « sous-phases » : leptotène, zygotène, pachytène et diplotène. La première division permet ainsi de passer de $2n$ chromosomes (chez l'Homme, $n=23$), c'est-à-dire d'un lot diploïde de chromosomes, à n chromosomes, c'est-à-dire à un lot haploïde de chromosomes. Chacun de ces chromosomes contient deux chromatides, qui vont se séparer lors de la seconde division. *dessiner schéma avec 1 paire de chrom.*

- D'accord. Donc, chaque personne peut produire deux gamètes différents ? Ca me paraît peu...
- Oui, en effet, c'est peu. Mais c'est pour cela qu'il existe un autre mécanisme dans la méiose. Il s'agit d'une théorie de Morgan et s'appelle le crossing-over. Elle a été démontrée par McClintock et Creighton grâce à l'analyse phénotypique et cytologique de croisement de maïs.
- D'accord, mais le crossing-over, c'est quoi ?
- Il s'agit d'une recombinaison des gènes. En gros, les chromatides de deux chromosomes homologues peuvent échanger certaines de leurs portions et ainsi donner de nouvelles chromatides. Ingénieux, non ?
- Oui, comme ça les possibilités sont bien supérieures ! Mais comment cette théorie a-t-elle été démontrée ?

- McClintock et Creighton ont créé une souche spéciale de maïs par irradiation aux rayons X. Ainsi, son chromosome 9 avait les deux extrémités modifiées : d'une part, un renflement et d'autre part, un fragment d'autre chromosome. Ces deux modifications sont un rôle de marqueur. Ils observent la transmission de deux gènes, celui de la couleur de la graine et celui de l'aspect de la couleur de la réserve en amidon (cireux ou non). Le résultat de l'expérience donne effectivement à voir une recombinaison : les chromatides ont subi une modification physique. *montrer schéma*



- L'observation de la recombinaison permet de monter une carte génétique des chromosomes. A partir de l'observation de cellules et des caractéristiques de leur structure, Bridges reconstitua une carte cytologique des chromosomes, qui se trouva être en accord avec celles établies précédemment, c'est-à-dire les cartes génétiques
- *Juste une petite précision : la cytologie, c'est la science qui étudie les cellules dans leur composition globale, leur forme,*

leur évolution, etc.
Après Morgan, une autre question restait en suspens : comment passe-t-on d'un gène à un caractère ?

- Ce sont Beadle et Tatum, qui, les premiers, vont chercher à le déterminer. En irradiant le champignon « haploïde *neurospora* », ils provoquent chez lui des mutations entraînant une incapacité à synthétiser le tryptophane. Ils le font ensuite prospérer sur différent milieu afin de comprendre ce qui l'en empêche. Ainsi, ils espèrent comprendre quelles sont les réactions métaboliques qui permet la synthèse de cette enzyme à partir du milieu minimum (sucre, minéraux et biotines). Ils obtiennent ainsi trois souches mutantes différentes :
 - La première perd complètement ou en partie la capacité à synthétiser la vitamine B6
 - La seconde perd la capacité à synthétiser le thiazole (moitié de la vitamine B1)
 - La troisième ne peut plus synthétiser l'acide para-amino-benzoïque.

dessiner schéma

L'incapacité à synthétiser le B6 semble montrer que cette substance peut être élaborée par l'organisme à partir de plusieurs gènes. En effet, cette capacité n'est pas toujours complètement perdue. Cependant, l'expérience montre aussi qu'un gène ne code qu'une enzyme, puisque en fonction du gène perdu, ce sont différents enzymes qui ne sont plus synthétisés. Ce n'est pas parce que la cellule a perdu la

capacité à synthétiser le B1 qu'elle ne peut plus synthétiser l'acide PAB.

(s'il y a des grosses anneries dans cette réplique, c'est normal. J'ai eu beau chercher, j'ai trouvé tout et son contraire, que ce soit dans les bouquins ou sur internet...)

- Donc, un gène ne code qu'une enzyme, mais une enzyme peut être codée par plusieurs gènes !
- Le problème, c'est qu'à l'époque, on ne savait pas à quoi correspondait matériellement un gène. Il n'était donc pas possible d'affirmer qu'un gène était suffisant pour la synthèse d'une enzyme, d'autant plus que de nombreux biologistes pensaient encore que gène et enzyme ne font qu'un.
- Oui, puisque le contraire sera démontré par Hershey et Chase en 1956 ! Mais dis-moi, une enzyme, c'est fabriqué dans le cytoplasme, non ?
- Oui.
- Et le matériel génétique, dans le noyau et les mitochondries. Donc, comment les informations portées par l'ADN passent-elles du noyau fermé dans lequel cette molécule reste au cytoplasme, dans lequel sont fabriquées les protéines et les enzymes ?
- Un messenger est nécessaire entre les deux, tu t'en doutes. L'hypothèse, dans les années 1940 était la relation un gène -> un ribosome -> une protéine.
- Et donc ?

- Le messenger devait de trouver à la fois dans le noyau et dans le cytoplasme, être indispensable à la fabrication d'une protéine, et être proche de l'ADN. Pour ce dernier critère, une molécule était déjà bien connue, l'acide ribonucléique ou ARN. Plusieurs types d'ARN différents étaient connus. Il y avait les ARN ribosomiques, ceux de la théorie jusque-là communément admise. Cependant, il était trop stable pour constituer un messenger plausible : ce dernier devait être capable de recopier une portion d'ADN, et donc de se modifier. Les ARN de transfert, quant à eux, avaient une composition trop éloignée de celle de l'ADN pour servir de messenger à celui-ci.
- Mais alors, ce messenger n'était pas un ARN ?
- Si, mais d'un autre genre. Qu'on appelle d'ailleurs ARN messenger. Ils ont été décrits en 1956 par Volkin et Astrachan. Ils ont infecté des Escherichia Coli avec des bactériophages T2. L'ARN trouvé à la suite de cette infection possédait le nombre de bases azotées correspondant aux bactériophages et non aux bactéries, ce qui permet de le considérer comme un candidat possible.

La stabilité du messenger est démontrée en 1960 par Pardee et Riley. Ceux-ci montrent en effet que lorsque l'on détruit un gène, la synthèse d'une protéine s'arrête immédiatement. Ainsi, il est démontré que le messenger ne sert qu'une fois.

- D'accord, mais comment a-t-on prouvé quel ARN permettait de faire la liaison entre le génotype et le phénotype ?
- Jacob et Brenner, en 1960, toujours en infectant des bactéries, montrent que les ARN synthétisés par les bactériophages s'associent aux ribosomes déjà présents dans

les bactéries. Ainsi donc l'ARN est bien le messager qui permet la synthèse des protéines. Les ribosomes, eux servent de simple usine de montage. Les expériences menées dans le même temps par Gros, Hiatt, et Gilbert dans le laboratoire de Jim Watson, mènent au même résultat de la mise en évidence d'un ARN messager servant d'intermédiaire entre l'ADN et la synthèse des protéines. Cet ARN, fabriqué dans le noyau des cellules en sort ensuite et est décodé par d'autres ARN.

- Et quel est la composition de l'ARN messager ?
- Ah oui, je ne te l'ai pas dit précisément. Eh bien, il ressemble à l'ADN. Sauf qu'il n'est formé que d'un seul brin, et l'ose n'est pas du désoxyribose, mais du ribose. Egalement, la base T n'existe pas sous la forme ARN et est remplacée par une base U (uracile).

Mendel

- Alors, c'était quoi cette histoire de petits pois ?
- C'est un moine de Moravie, Gregor Mendel, passionné de botanique, qui le premier, a cherché à comprendre comment apparaissent les caractères, de générations en générations. Il s'est pour cela servi de petits pois. En effet, leurs caractères sont faciles à observer : la couleur (jaune ou verte), et l'aspect, (ridé ou lisse) sont évidents à déceler. Pour commencer, il croise une plante à graines jaunes et une à graines vertes, toutes deux de lignées pures. Il n'obtient que des graines jaunes. Ce qui permet de réfuter la théorie auparavant admise de l'hérédité par mélange, c'est-à-dire que l'enfant est le juste milieu entre ses deux parents. Ensuite, il croise les graines qu'il a obtenu auparavant entre elle. Il obtient 25 % de graines vertes, et 75 % de graines jaunes. *présenter schéma*
- Comment les vertes ont-elles pu réapparaître ?
- C'est pour le comprendre qu'il a recroisé encore une fois cette génération entre elle. Mais les verts avec les verts, et les jaunes avec les jaunes. Les graines vertes vont donner des graines vertes, mais il va obtenir de nouveau les mêmes résultats avec les graines jaunes. Il en déduit donc que le caractère « jaune » est dominant, et le caractère vert, « récessif ». C'est-à-dire que lorsque le caractère vert est en présence du caractère jaune, il cède sa place au jaune. Il ne s'exprime donc que lorsqu'il est seul présent. Voici le tableau récapitulatif : *présenter tableau*. Ces résultats se résument par la formule $A+2Aa+a$!

Et ce sont là les fameuses lois de Mendel : les caractères selon lui sont totalement indépendants les uns des autres, ils s'expriment indépendamment. Il est également impossible, en première génération, d'obtenir un individu présentant le caractère récessif si les parents sont de souches pures. Enfin, les caractères ne se mélangent pas dans les hybrides mais sont transmis en quantité discrète.

- Quel accueil a-t-il reçu ?
- Et bien la communauté scientifique n'y voyait aucun intérêt s'en est presque aussitôt désintéressée et ses recherches sont, pour un temps, tombées dans l'oubli. Cependant, sur le moment l'accueil a plutôt été favorable.