

# GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE HUMAINE

4<sup>e</sup> édition



Tom STRACHAN et Andrew READ

Médecine Sciences  
Publications

*Lavoisier*

*Chez le même éditeur*

**L'essentiel de la biologie cellulaire, 3<sup>e</sup> édition**, par B. Alberts, D. Bray, K. Hopkin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts et P. Walter  
**Biologie moléculaire de la cellule, 5<sup>e</sup> édition**, par Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts et Peter Walter  
**Biologie moléculaire de la cellule, 5<sup>e</sup> édition, Livre d'exercices**, par J. Wilson et T. Hunt  
**Biologie moléculaire et médecine**, par J.-C. Kaplan et M. Delpech  
**Génétique médicale – Thompson & Thompson**, par M.W. Thompson, R.R. McInnes et H. Willard  
**Génétique des populations** par D.L. Hartl  
**Atlas de poche de génétique**, par E. Passarge  
**Exercices et problèmes de génétique**, par G. Broussal, B. M'Batchi et P. Viaud  
**Atlas de poche de biotechnologie et de génie génétique**, par R.D. Schmid  
**Génomomes**, par T.A. Brown  
**Manuel de poche de biologie cellulaire**, par H. Plattner et J. Hentschel  
**Manuel de poche de microbiologie médicale**, par F.H. Kayser, E.C. Böttger, R.M. Zinkernagel, O. Haller, J. Eckert et P. Deplazes  
**Biochimie**, par L. Stryer, J. Berg et J. Tymoczko  
**Biochimie et biologie moléculaire**, par P. Kamoun, A. Lavoigne et H. de Verneuil  
**Aide-mémoire de biochimie et biologie moléculaire**, par P. Kamoun  
**Exercices et problèmes de biochimie**, par P. Kamoun, C. Dode, M. Jeanpierre et D. Rabier  
**Biochimie humaine**, par F. Horn, G. Lindenmeier, C. Grillhöst, I. Moc, S. Berghold, N. Schneider et B. Münster  
**Atlas de poche de biochimie**, par J. Koolman et K.-H. Röhm  
**Immunologie**, par L. Chatenoud et J.-F. Bach  
**Le monde du vivant**, par W.K. Purves, G.H. Orians, H.C. Heller et D. Sadava  
**Introduction à la neurobiologie moléculaire**, par Z.W. Hall  
**Traité de médecine**, par P. Godeau, S. Herson, P. Cacoub et J.-C. Piette  
**Principes de médecine interne Harrison**, par E. Braunwald, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo et J.L. Jameson  
**La petite encyclopédie médicale** Hamburger, par M. Leporrier  
**Dictionnaire français-anglais/anglais-français des termes médicaux et biologiques et des médicaments**, par G. S. Hill  
**L'anglais médical : spoken and written medical English**, par C. Coudé et X.-F. Coudé  
**Guide de conversation médicale français, anglais, allemand**, par C. Coudé, F.-X. Coudé et K. Kassmann

# GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE HUMAINE

4<sup>e</sup> ÉDITION

Tom STRACHAN et Andrew READ

*Traduit de l'anglais par*

**Irène Mowszowicz**

Maître de Conférences des Universités, Praticien hospitalier  
Service de Biochimie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

**Françoise Wright**

Maître de Conférences des Universités, Praticien hospitalier  
Service de Biochimie, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, Paris

Médecine Sciences  

---

Publications

<http://www.medecine.lavoisier.fr>

**Tom Strachan** est Directeur Scientifique de l'Institut de Génétique Humaine et Professeur de Génétique Moléculaire Humaine, à l'Université de Newcastle (RU) et membre de l'Académie des Sciences Médicales et de la Société Royale d'Edinburgh. Ses premiers intérêts en recherche portaient sur l'évolution des familles de gènes et sur les échanges de séquences entre les locus, en particulier dans le groupe des gènes HLA et de la 21-hydroxylase. En approfondissant son travail sur ce dernier gène, il commença à s'intéresser à la génétique médicale et aux anomalies du développement. Ses recherches les plus récentes ont porté sur le contrôle au cours du développement des régulateurs de la cohésine, Nipb1 et Mau-2.

**Andrew Read** est Professeur Émérite de Génétique Humaine à l'Université de Manchester (RU) et membre de l'Académie des Sciences Médicales. Il s'est particulièrement intéressé à rendre disponibles les bénéfices des technologies de l'ADN recombinant aux personnes atteintes de problèmes génétiques. Il a créé l'un des premiers laboratoires

diagnostiques d'ADN au Royaume-Uni, il y a plus de 20 ans (c'est maintenant l'un des deux Laboratoires Nationaux de Référence en Génétique), et il a été le président fondateur de la Société Britannique de Génétique Humaine, la principale association dans ce domaine. Ses recherches personnelles portent sur la pathologie moléculaire de différents syndromes héréditaires, en particulier la surdité héréditaire.

**Tom Strachan** et **Andrew Read** ont reçu le Prix pour l'Éducation de la Société Européenne de Génétique Humaine en 2007.

Ce livre contient des informations provenant de sources authentiques et considérées comme des valeurs sûres. Le matériel reproduit est cité avec autorisation, et les sources sont indiquées. Les listes de références sont très variées. Nous avons fait le maximum pour ne publier que des données et des informations fiables, mais les auteurs et l'éditeur ne peuvent pas assumer la responsabilité de la validité de tout le matériel, ni des conséquences de son utilisation.

Cet ouvrage est paru dans son édition anglaise sous le titre :  
*Human Molecular Genetics, 4th edition.*  
© 2011 by Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC

Traduction autorisée de l'édition anglaise publiée par :  
Garland Science, part of Taylor & Francis Group LLC  
711 Third Ave., Floor 8, New York NY 10017, USA

*Direction éditoriale* : Emmanuel Leclerc  
*Édition* : Brigitte Peyrot  
*Fabrication* : Estelle Perez-Le Du

*Composition et couverture* : Nord Compo, Villeneuve d'Ascq  
*Impression et brochage* : L.E.G.O. S.p.a., Lavis, Italie

© 2012, 1998, Lavoisier SAS  
Paris

ISBN : 978-2-257-20419-6

---

# Dédicace

---

À Rodney Harris, et à la mémoire de Margaret Weddle (1943-2009).



---

# Préface

---

Le rythme des avancées scientifiques et techniques en génétique humaine ne s'est pas ralenti depuis la parution de notre troisième édition en 2004. Une révision et une réorganisation complète de *Génétique Moléculaire Humaine* étaient donc nécessaires, et une grande partie du texte a été entièrement réécrite. Alors que seuls quelques-uns des chapitres introductifs de base sont restés identiques à la troisième édition, le but du texte reste le même : fournir un ensemble de principes plutôt qu'une liste de faits, établir un pont entre les manuels basiques et la littérature de la recherche et communiquer notre enthousiasme perpétuel concernant ce domaine de la science qui évolue si rapidement.

La séquence de référence complète du génome humain a été publiée en 2004 et nous entrons maintenant dans une ère où de grandes banques de séquences d'ADN seront produites chaque année. La possibilité de séquencer en parallèle des grandes séquences d'ADN transforme déjà complètement notre approche de la génétique. Le séquençage d'une molécule isolée va conduire à une réduction spectaculaire des coûts du séquençage et ouvre la perspective de séquencer un génome humain en quelques heures. Nous pouvons penser que d'énormes quantités de génomes d'organismes ou d'individus auront été séquencés avant la parution de la prochaine édition de ce livre.

Des programmes bioinformatiques puissants sont déjà utilisés pour comparer notre génome à celui d'un nombre croissant d'autres organismes. La génomique comparative nous aide à comprendre les forces qui ont pesé sur l'évolution de notre génome et sur celui de nombreux organismes modèles, si importants pour la recherche et ses différentes applications biomédicale. Ces études ont déjà été extrêmement utiles pour définir les parties les plus conservées et probablement les plus importantes de notre génome. Elles nous aident aussi à identifier les composants de notre génome qui changent le plus vite et ce qui fait que nous sommes uniques.

L'analyse des transcriptomes, basée sur les séquences, va devenir une industrie majeure. Ce sera un acteur important dans notre tentative de comprendre le fonctionnement des gènes humains, dans le cadre de grands projets, comme le projet ENCODE, dont le but est de créer une encyclopédie d'éléments ADN de fonction connue. Finalement, l'accumulation de grands ensembles de données sur la fonction des gènes ouvrira la route au développement d'une biologie des systèmes.

D'autres projets à grande échelle, comme HapMap, ont exploré l'étendue des variations génétiques dans la population mondiale. Dans les recherches portant sur les maladies, les analyses du génome entier à la recherche de variants du nombre de copies ont permis d'identifier des problèmes affectant de nombreux individus et conduit à la définition de nouveaux syndromes de microdélétions ou de microduplications. Le séquençage de tous les exons (exome) est maintenant sur le point de fournir l'explication de nombreuses maladies rares, récessives. Dans le cancer, les premières séquences de génomes entiers de tumeurs commencent à révéler le paysage de la carcinogenèse avec des détails sans précédents.

En ce qui concerne les maladies complexes et fréquentes, le tableau est moins plaisant. La combinaison de nouvelles connaissances (HapMap) et d'une nouvelle technologie (génotypage à haut débit des SNP) a finalement permis aux chercheurs d'identifier des facteurs de susceptibilité pour les maladies fréquentes, mais il apparaît maintenant que les variants révélés par les études d'association portant sur les génomes entiers n'expliquent qu'une toute petite partie de la susceptibilité globale à la plupart des maladies complexes. Nous restons avec un problème – où se situe la transmission cachée ? La trouverons-nous en recommençant les séquençages à grande échelle, ou se trouve-t-elle dans les effets épigénétiques ?

Tous ces développements ont affecté à la fois la manière de conduire les recherches en génétique et notre conception du génome. Plus que jamais, la génétique consiste à amasser et comparer de grandes quantités de données privées et publiques, pour en extraire des schémas significatifs. Ces données nous ont aussi forcés à revoir certaines idées de base de la génétique humaine. Les humains présentent plus de variations que nous ne le pensions, et les variants en nombre de copies rendent compte de plus de nucléotides variables que de SNP. Nous transcrivons presque tout notre génome, et la vieille image d'un nombre de petits gènes distincts, dispersés dans une mer d'ADN inutile, ne sera bientôt plus soutenable. On sait maintenant que les cellules sont inondées par une variété étonnante d'ARN non codant, dont les fonctions sont inconnues. Peut-être que notre génome est essentiellement une machine à ARN plutôt qu'une machine à protéines.

La quatrième édition de *Génétique Moléculaire Humaine* a donc été profondément renouvelée pour maintenir sa réputation de mise à jour et continuer à fournir un cadre permettant de comprendre ce domaine si excitant et qui progresse si vite. Les chapitres portant sur l'épigénétique, les ARN non codants et la biologie cellulaire, y compris les cellules souches, ont été très développés. Les principaux modèles animaux utilisés dans les études génétiques ont été décrits avec plus de détails, ainsi que leur utilisation comme modèles dans l'étude des maladies humaines. Les développements les plus récents sur le séquençage et les études de génomique comparative de nouvelle génération ont été inclus. Le texte se termine par une approche des traitements des maladies humaines. Les tests et les analyses génétiques, les cellules souches et les thérapies cellulaires, la médecine personnalisée sont discutés, mais aussi mis en face des problèmes éthiques posés par ces domaines.

Nous voudrions remercier l'équipe de Garland Science qui a entrepris de convertir nos brouillons en un produit fini, Elizabeth Owen, Mary Purton, David Borrowdale et Simon Hills, et nous espérons que les lecteurs apprécieront le travail que cela a représenté. Comme toujours, nous sommes reconnaissants à nos familles respectives pour leur tolérance et leur soutien.

## AIDES À L'ENSEIGNEMENT

Les images de ce livre peuvent être téléchargées à partir d'Internet, en format JPEG ou Powerpoint, par l'intermédiaire du système Classwire™. Ce système offre aussi un accès aux aides à l'enseignement d'autres livres de Garland Science. Le système Classwire™ peut non seulement servir d'archives d'aides électroniques à l'enseignement, mais il permet aussi aux enseignants de construire des sites en ligne de leurs cours. Vous pouvez consulter [www.classwire.com/garlandscience](http://www.classwire.com/garlandscience) ou adresser un email à [science@garland.com](mailto:science@garland.com) pour plus d'informations. (Classwire est une marque déposée de Chalkfree, Inc.)

---

# Remerciements

---

En écrivant ce livre, nous avons bénéficié grandement des avis de nombreux généticiens et biologistes. Nous sommes reconnaissants envers de nombreux collègues des Universités de Newcastle et Manchester, qui nous ont fait part de leurs commentaires sur certains aspects du livre, en particulier : C. Brooks, K. Bushby, A. Knight, M. Lako, H. Middleton-Price, S. Ramsden, G. Saretzki, N. Thakker et A. Wallace. Nous avons également apprécié l'aide et les données apportées par différents membres de l'Institut de Bioinformatique Européen, en particulier : Xose Fernandez, Javier Herrero, Julio Fernandez Banet, Simon White et Ewan Birney. De plus, nous voudrions remercier, pour leurs suggestions dans la préparation de cette édition :

Alexandra I.F. Blakemore (Imperial College London, UK); Daniel A. Brazeau (University at Buffalo, USA); Carolyn J. Brown (University of British Columbia, Canada); Frederic Chedin (University of California Davis, USA); Edwin Cuppen (University Medical Center, Utrecht, The Netherlands); Ken Dewar (McGill University, Canada); Ian Dunham (European Bioinformatics Institute, UK); T. Mary Fujiwara (McGill University, Canada); Adrian J. Hall (Sheffield Hallam University, UK); Lise Lotte Hansen (Aarhus University, Denmark); Verle Headings (Howard University, USA); Graham Heap (Barts and The London School of Medicine and Dentistry, UK); Mary O. Huff (Bellarmine University, USA); David L. Hurley (East Tennessee State University, USA); David Iles (University of Leeds, UK); Colin A. Johnson (University of Leeds, UK); Bobby P.C. Koeleman (University Medical Center, Utrecht, The Netherlands); Michael R. Lodomery (University of the West of England, UK); Dick Lindhout (University Medical Center, Utrecht, The Netherlands); John Loughlin (Newcastle University, UK); Donald Macleod (University of Edinburgh, UK); Eleanor M. Maine (Syracuse University, USA); Rhayza Maingon (Keele University, UK); Gudrun Moore (Institute of Child Health, UK); Tom Moore (University College Cork, Ireland); Kenneth Morgan (McGill University, Canada); Karen E. Morrison (University of Birmingham, UK); Brenda Murphy (University of Western Ontario, Canada); Roberta Palmour (McGill University, Canada); Nollaig Parfrey (University College Cork, Ireland); Aimee K. Ryan (McGill University, Canada); Jennifer Sanders (Brown University, USA); Sharon Shriver (Pennsylvania State University, USA); John J. Taylor (Newcastle University, UK); Leo P. ten Kate (VU University Medical Center, The Netherlands); Jürgen Tomiuk (University of Tübingen, Germany); Patricia N. Tonin (McGill University, Canada); David A. van Heel (Barts and The London School of Medicine and Dentistry, UK); Malcolm von Schantz (University of Surrey, UK).



---

# Sommaire abrégé

---

<b>Chapitre 1</b>	Structure des acides nucléiques et expression des gènes	1
<b>Chapitre 2</b>	Structure et fonction des chromosomes	29
<b>Chapitre 3</b>	Étude des gènes à travers les arbres généalogiques et les populations	61
<b>Chapitre 4</b>	Cellules et communication intercellulaire	91
<b>Chapitre 5</b>	Principaux aspects du développement	133
<b>Chapitre 6</b>	Amplification de l'ADN : clonage cellulaire de l'ADN et PCR	163
<b>Chapitre 7</b>	Hybridation des acides nucléiques : principes et applications	191
<b>Chapitre 8</b>	Analyse de la structure et de l'expression des gènes et du génome	213
<b>Chapitre 9</b>	Organisation du génome humain	255
<b>Chapitre 10</b>	Organismes modèles, génomique comparative et évolution	297
<b>Chapitre 11</b>	Expression des gènes humains	345
<b>Chapitre 12</b>	Étude de la fonction des gènes à l'ère post-génomique	381
<b>Chapitre 13</b>	Variabilité génétique humaine et ses conséquences	405
<b>Chapitre 14</b>	Cartographie génétique des caractères mendéliens	441
<b>Chapitre 15</b>	Cartographie des gènes conférant une susceptibilité à des maladies complexes	467
<b>Chapitre 16</b>	Identification des gènes et des facteurs de susceptibilité des maladies humaines	497
<b>Chapitre 17</b>	Génétique du cancer	537
<b>Chapitre 18</b>	Analyse génétique chez les individus	569
<b>Chapitre 19</b>	Pharmacogénétique, médecine personnalisée et dépistage des populations	605
<b>Chapitre 20</b>	Manipulations génétiques d'animaux pour modéliser des maladies et analyser la fonction des gènes	639
<b>Chapitre 21</b>	Approche génétique du traitement des maladies	677
Glossaire		719
Index		737

# Sommaire détaillé

<b>Chapitre 1</b>		
<b>Structure des acides nucléiques et expression des gènes</b>	<b>1</b>	
<b>1.1 ADN, ARN ET POLYPEPTIDES</b>	<b>2</b>	
La majeure partie de l'information génétique s'organise suivant la séquence ADN → ARN → polypeptides	2	
Les acides nucléiques et les polypeptides sont des séquences linéaires d'unités simples répétées	3	
Acides nucléiques	3	
Polypeptides	4	
Les différents types de liaisons chimiques déterminent la stabilité et la fonction	6	
<b>1.2 STRUCTURE DES ACIDES NUCLÉIQUES ET RÉPLICATION DE L'ADN</b>	<b>7</b>	
Structure de l'ADN et de l'ARN	7	
La réplication est semi-conservative et semi-discontinue	9	
Les ADN polymérases ont parfois une activité de réparation et de recombinaison de l'ADN	9	
De nombreux virus ont des génomes à ARN	11	
<b>1.3 TRANSCRIPTION DES ARN ET EXPRESSION DES GÈNES</b>	<b>12</b>	
La plupart des gènes sont exprimés pour produire des polypeptides	14	
Différents ensembles de gènes à ARN sont transcrits par les trois ARN polymérases des eucaryotes	15	
<b>1.4 MATURATION DES ARN</b>	<b>16</b>	
L'épissage des ARN enlève les séquences indésirables présentes dans le transcrit primaire	16	
Des nucléotides spécialisés sont ajoutés aux deux extrémités de la plupart des transcrits produits par l'ARN polymérase II	17	
Mise en place de la coiffe en 5'	18	
Polyadénylation en 3'	18	
Les transcrits ARNr et ARNt subissent une maturation importante	19	
<b>1.5 TRADUCTION, MATURATION POST-TRADUCTIONNELLE ET STRUCTURE DES PROTÉINES</b>	<b>20</b>	
L'ARNm est décodé afin de spécifier des polypeptides	20	
Le code génétique est dégénéré et pas tout à fait universel	22	
Maturation post-traductionnelle : modifications chimiques des acides aminés et clivage des polypeptides	23	
Additions de radicaux hydrocarbonés	23	
Additions de radicaux lipidiques	24	
Clivage post-traductionnel	24	
Rapports complexes entre séquence en acides aminés et structure des protéines	25	
Hélice $\alpha$	25	
Feuillet $\beta$ plissé	26	
Tour $\beta$	27	
Structures encore plus complexes	27	
<b>LECTURES COMPLÉMENTAIRES</b>	<b>27</b>	
<b>Chapitre 2</b>		
<b>Structure et fonction des chromosomes</b>		<b>29</b>
<b>2.1 PLOÏDIE ET CYCLE CELLULAIRE</b>		<b>30</b>
<b>2.2 MITOSE ET MÉIOSE</b>		<b>31</b>
La mitose est la forme normale de la division cellulaire		31
La méiose est une division cellulaire réductrice spécialisée donnant naissance aux spermatozoïdes et aux ovules		33
Répartition indépendante		34
Recombinaison		34
Appariement X-Y		35
Mitose et méiose présentent des similitudes et des différences essentielles		36
<b>2.3 STRUCTURE ET FONCTION DES CHROMOSOMES</b>		<b>36</b>
L'ADN chromosomique est enroulé de façon hiérarchisée		36
La chromatine d'interphase présente différents degrés de compaction		38
Chaque chromosome a son propre territoire dans le noyau à l'interphase		38
Les centromères ont un rôle central dans les déplacements des chromosomes, mais ils ont évolué jusqu'à devenir très différents dans les divers organismes		39
La réplication d'un chromosome de mammifère implique l'utilisation souple d'origines de réplication multiples		40
Les télomères présentent des structures spécialisées permettant de préserver les extrémités des chromosomes linéaires		41
Structure, fonction et évolution des télomères		41
La télomérase et les problèmes posés par la réplication des extrémités des chromosomes		42
<b>2.4 ÉTUDE DES CHROMOSOMES HUMAINS</b>		<b>43</b>
L'analyse des chromosomes est plus facile lors de la mitose que de la méiose		44
Les chromosomes sont identifiés par leur taille et la séquence de leurs bandes colorées		44
Marquage en bandes des chromosomes		44

Compte rendu des analyses cytogénétiques	45	Mosaïques	77
La cytogénétique moléculaire permet de localiser des séquences particulières d'ADN sur les chromosomes	46	Chimères	78
Hybridation fluorescente <i>in situ</i> (FISH)	47		
Peinture chromosomique et caryotype moléculaire	47		
Hybridation génomique comparative (CGH)	48		
<b>2.5 ANOMALIES CHROMOSOMIQUES</b>	<b>50</b>	<b>3.4 GÉNÉTIQUE DES CARACTÈRES MULTIFACTORIELS : LA THÉORIE DU SEUIL POLYGÉNIQUE</b>	<b>79</b>
Les anomalies numériques des chromosomes impliquent un gain ou une perte de chromosomes entiers	50	Au début du vingtième siècle, il y eut un débat entre les tenants des modèles mendéliens ou quantitatifs de transmission	79
Polyploidie	50	La théorie polygénique propose une explication de la détermination génétique des caractères quantitatifs	79
Aneuploidie	50	Régression vers la moyenne	80
Mixoploidie	51	Hypothèses cachées	81
Conséquences cliniques	52	L'héritabilité est une mesure de la proportion de la variance globale qui est due aux différences génétiques	81
Un certain nombre d'anomalies de structure des chromosomes sont dues à des erreurs de réparation ou de recombinaison	53	L'héritabilité est souvent mal comprise	82
Différents facteurs contribuent aux conséquences cliniques des anomalies de structure des chromosomes	55	Le modèle avec seuil permet d'étendre la théorie polygénique aux caractères dichotomiques	82
Des chromosomes d'origine parentale incorrecte peuvent entraîner des anomalies du développement ou des maladies	56	Utilisation de la théorie du seuil pour comprendre les risques de récurrence	82
<b>CONCLUSION</b>	<b>58</b>	Le conseil génétique dans les maladies non mendéliennes est basé sur des risques empiriques	83
<b>LECTURES COMPLÉMENTAIRES</b>	<b>59</b>	<b>3.5 FACTEURS MODIFIANT LA FRÉQUENCE DES GÈNES</b>	<b>84</b>
<b>Chapitre 3</b>		Une expérience simple : tirage des gènes d'un pool de gènes	84
<b>Étude des gènes à travers les arbres généalogiques et les populations</b>	<b>61</b>	La distribution de Hardy-Weinberg établit une relation entre la fréquence des gènes et la fréquence des génotypes	84
<b>3.1 TRANSMISSION MONOGÉNIQUE VERSUS MULTIFACTORIELLE</b>	<b>62</b>	Utilisation de la distribution de Hardy-Weinberg en conseil génétique	84
<b>3.2. PROFILS DE TRANSMISSION MENDÉLIENNE</b>	<b>64</b>	Consanguinité	85
Il y a schématiquement cinq profils de base de transmission mendélienne	64	Autres conditions où la relation de Hardy-Weinberg ne s'applique pas simplement	86
Inactivation de l'X	65	La fréquence des gènes peut varier avec le temps	87
Mosaïque due à l'inactivation de l'X	66	Estimation du taux de mutations	88
Il y a peu de gènes sur le chromosome Y	67	Importance de l'avantage d'hétérozygotie	88
Gènes de la région pseudo-autosomique	67	<b>CONCLUSION</b>	<b>89</b>
Maladies dues à des mutations dans l'ADN mitochondrial	68	<b>LECTURES COMPLÉMENTAIRES</b>	<b>89</b>
Le mode de transmission peut rarement être défini de façon non ambiguë par un seul arbre généalogique	69	<b>Chapitre 4</b>	
Obtenir des rapports corrects : le problème des biais de recrutement	69	<b>Cellules et communication intercellulaire</b>	<b>91</b>
Relation entre les caractères mendéliens et les séquences de gènes	70	<b>4.1 STRUCTURE CELLULAIRE ET DIVERSITÉ</b>	<b>92</b>
Hétérogénéité de locus	71	Procaryotes et eucaryotes représentent une division fondamentale des formes cellulaires de vie	92
Hétérogénéité clinique	72	L'extraordinaire diversité des cellules du corps	93
<b>3.3. COMPLICATIONS DES PROFILS MENDÉLIENS DE TRANSMISSION GÉNÉTIQUE DE BASE</b>	<b>72</b>	Les cellules germinales sont spécialisées dans les fonctions de reproduction	93
Une maladie récessive fréquente peut imiter un schéma de transmission dominant	72	Les cellules d'un même organisme pluricellulaire peuvent avoir un contenu en ADN différent	96
Une maladie dominante peut ne pas se manifester	73	<b>4.2 ADHÉSION CELLULAIRE ET FORMATION DES TISSUS</b>	<b>97</b>
Pénétrance liée à l'âge dans les maladies à révélation tardive	73	Les jonctions cellulaires contrôlent les contacts entre les cellules	98
De nombreuses maladies ont une expression variable	74	Jonctions serrées	98
Anticipation	74	Jonctions d'ancrage	99
Empreinte	75	Jonctions communicantes	99
La mortalité masculine pourrait compliquer la transmission des pathologies liées à l'X	76	La matrice extracellulaire contrôle le comportement des cellules et sert de soutien aux tissus	99
Les mariages consanguins compliquent l'interprétation des arbres généalogiques	76	Les types cellulaires spécialisés sont organisés en tissus	100
Les nouvelles mutations et les mosaïques compliquent l'interprétation des arbres généalogiques	76	Épithélium	100
		Tissu conjonctif	101
		Tissu musculaire	101
		Tissu nerveux	101

<b>4.3 PRINCIPES DE LA SIGNALISATION CELLULAIRE</b>	<b>102</b>	D'autres mécanismes de recombinaison et de mutation contribuent à la diversité des récepteurs dans les cellules B, mais pas dans les cellules T	130
Les molécules de signalisation se lient à des récepteurs spécifiques dans leurs cellules cibles et déclenchent des modifications du comportement cellulaire	102	La monospécificité des Ig et des TCR est due à l'exclusion allélique et à l'exclusion de la chaîne légère	131
Certaines molécules de signalisation se lient à des récepteurs intracellulaires qui activent directement les gènes cibles	103	<b>LECTURES COMPLÉMENTAIRES</b>	<b>132</b>
La signalisation par l'intermédiaire de récepteurs à la surface des cellules implique souvent des cascades de kinases	105	<b>Chapitre 5</b>	
Les voies de transduction du signal utilisent souvent des petites molécules intermédiaires de signalisation intracellulaire	106	<b>Principaux aspects du développement</b>	<b>133</b>
La signalisation synaptique est une forme spécialisée de signalisation cellulaire qui ne nécessite pas l'activation de facteurs de transcription	107	<b>5.1 VUE GÉNÉRALE SUR LE DÉVELOPPEMENT</b>	<b>134</b>
<b>4.4 PROLIFÉRATION CELLULAIRE, VIEILLISSEMENT ET MORT CELLULAIRE PROGRAMMÉE</b>	<b>108</b>	Modèles animaux de développement	135
La plupart des cellules des animaux adultes ne se divisent pas, mais certains tissus et cellules se renouvellent rapidement	108	<b>5.2 SPÉCIALISATION CELLULAIRE AU COURS DU DÉVELOPPEMENT</b>	<b>136</b>
Les mitogènes stimulent la prolifération cellulaire en surmontant les mécanismes qui freinent la progression en G <sub>1</sub> du cycle cellulaire	109	La spécialisation des cellules se fait par une succession de décisions irréversibles et hiérarchiquement organisées	136
Les limites de la prolifération cellulaire et le concept de vieillissement cellulaire	111	Le choix entre les différents destins cellulaires dépend souvent de la position de la cellule	137
Un grand nombre de nos cellules sont normalement programmées pour mourir	111	Parfois, le destin d'une cellule peut être spécifié par son lignage plutôt que par sa position	138
Importance de la mort cellulaire programmée	112	<b>5.3 FORMATION D'UN SCHÉMA AU COURS DU DÉVELOPPEMENT</b>	<b>139</b>
Les caspases sont responsables de l'apoptose en réponse à des signaux de mort ou à un stress cellulaire prolongé	113	L'émergence du plan corporel dépend de la spécification des axes et de la polarisation	139
Voie extrinsèque : signalisation par les récepteurs de mort de la surface cellulaire	113	La formation du schéma repose souvent sur des gradients de molécules de signalisation	141
Voie intrinsèque : réponse intracellulaire au stress cellulaire	113	Les mutations homéotiques ont permis d'identifier les mécanismes moléculaires impliqués dans l'identité positionnelle	142
<b>4.5 CELLULES SOUCHES ET DIFFÉRENCIATION</b>	<b>114</b>	<b>5.4 MORPHOGENÈSE</b>	<b>144</b>
La spécialisation cellulaire implique une série de décisions contrôlées et hiérarchisées	114	La morphogenèse peut être dirigée par des changements de forme et de taille des cellules	144
Les cellules souches sont des cellules progénitrices rares et capables de s'auto-renouveler	115	Des changements morphogénétiques majeurs de l'embryon sont le résultat de changements d'affinité entre les cellules	145
Les cellules souches tissulaires permettent le remplacement de tissus adultes spécifiques	115	La prolifération cellulaire et l'apoptose sont des mécanismes morphogénétiques importants	145
Niches de cellules souches	117	<b>5.5 DÉVELOPPEMENT HUMAIN PRÉCOCE : DE LA FÉCONDATION À LA GASTRULATION</b>	<b>146</b>
Renouvellement des cellules souches versus différenciation	117	Au cours de la fécondation, l'œuf est activé pour former un individu unique	146
Les cellules souches embryonnaires et les cellules germinales embryonnaires sont pluripotentes	117	Le zygote se divise par clivage en de nombreuses cellules plus petites	147
Origine des cellules souches embryonnaires en culture	118	Les œufs de mammifères sont parmi les plus petits du règne animal, et le clivage chez les mammifères présente plusieurs aspects particuliers	148
Tests de pluripotence	119	Seul un petit pourcentage de cellules de l'embryon précoce donne naissance à l'organisme adulte	148
Cellules germinales embryonnaires	119	Implantation	150
<b>4.6 CELLULES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE : FONCTIONNEMENT PAR LA DIVERSITÉ</b>	<b>119</b>	La gastrulation est un processus dynamique au cours duquel les cellules de l'épiblaste donnent naissance aux trois couches germinales	151
Le système immunitaire inné fournit une réponse rapide basée sur un schéma général de reconnaissance des agents pathogènes	121	<b>5.6 DÉVELOPPEMENT DU SYSTÈME NERVEUX</b>	<b>154</b>
Le système immunitaire adaptatif élabore une réponse immune très spécifique qui est encore amplifiée par des cellules mémoires	122	Le mésoderme axial induit le développement en système nerveux de l'ectoderme qui le recouvre	155
L'immunité humorale dépend de l'activité d'anticorps solubles	123	La formation du schéma du tube neural implique l'expression coordonnée de gènes le long de deux axes	155
Dans l'immunité cellulaire, les cellules T reconnaissent les cellules qui contiennent des fragments de protéines étrangères	125	La différenciation neuronale implique l'activité combinatoire de facteurs de transcription	157
Activation des cellules T	127		
Organisation unique et expression des gènes d'Ig et de TCR	128		

<b>5.7 CELLULES GERMINALES ET DÉTERMINATION DU SEXE CHEZ LES MAMMIFÈRES</b>	<b>158</b>	Dans la présentation sur phages ( <i>phage display</i> ), des protéines hétérologues sont exprimées à la surface des particules de phages	179
Les cellules germinales primordiales sont induites au début du développement de l'embryon de mammifère et migrent vers les gonades en développement	158	L'expression des gènes d'eucaryotes est effectuée avec une plus grande fidélité dans les lignées cellulaires eucaryotes	180
La détermination du sexe implique à la fois des informations intrinsèques et des informations positionnelles	159	Expression transitoire dans des cellules d'insectes grâce au baculovirus	181
<b>5.8 CONSERVATION DES VOIES DE DÉVELOPPEMENT</b>	<b>160</b>	Expression transitoire dans les cellules de mammifères	181
De nombreuses maladies humaines sont dues à l'échec des processus de développement normaux	160	Expression stable dans les cellules de mammifères	181
Les processus développementaux sont souvent hautement conservés, mais certains présentent des différences d'espèces considérables	160	<b>6.4 CLONAGE DE L'ADN <i>IN VITRO</i> : LA RÉACTION EN CHAÎNE DE LA POLYMÉRASE</b>	<b>182</b>
<b>LECTURES COMPLÉMENTAIRES</b>	<b>161</b>	La PCR peut être utilisée pour amplifier un ADN cible rare de façon sélective à partir d'une population complexe d'ADN	183
<b>Chapitre 6</b>		La nature cyclique de la PCR conduit à une amplification exponentielle de l'ADN cible	183
<b>Amplification de l'ADN : clonage cellulaire de l'ADN et PCR</b>	<b>163</b>	L'amplification sélective des séquences cibles dépend de la liaison très spécifique des séquences amorces	184
Clonage de l'ADN à partir de cellules	165	La PCR est désavantagée en tant que méthode de clonage car elle produit des fragments courts et son rendement en produit est relativement faible	185
La réaction en chaîne catalysée par l'ADN polymérase (PCR)	165	De nombreux types différents de PCR ont été développés pour des applications particulières	186
<b>6.1 PRINCIPES DU CLONAGE CELLULAIRE DE L'ADN</b>	<b>165</b>	PCR spécifique d'allèle	187
Des séquences maniables de l'ADN cible sont accolées aux molécules vectrices à l'aide d'endonucléases de restriction et de l'ADN ligase	166	PCR sur génomes entiers et amplification de cibles multiples	187
Le clonage de base de l'ADN dans des cellules bactériennes utilise des vecteurs fabriqués à base de réplicons extra-chromosomiques naturels	168	Mutagenèse par PCR	188
Le clonage dans des cellules bactériennes utilise comme vecteurs des plasmides ou des bactériophages génétiquement modifiés et des cellules hôtes modifiées	169	PCR en temps réel (PCRq)	189
La transformation est l'étape clé du fractionnement de l'ADN dans le clonage cellulaire de l'ADN	171	<b>LECTURES COMPLÉMENTAIRES</b>	<b>189</b>
L'ADN recombinant peut être purifié sélectivement après criblage et amplification des clones cellulaires portant les fragments d'ADN cibles désirés	172	<b>Chapitre 7</b>	
<b>6.2 CLONAGE DES GRANDS INSERTS ET SYSTÈMES DE CLONAGE PERMETTANT DE PRODUIRE UN ADN SIMPLE BRIN</b>	<b>172</b>	<b>Hybridation des acides nucléiques : principes et applications</b>	<b>191</b>
Les premiers vecteurs de clonage acceptant de longs inserts exploitaient les propriétés du bactériophage $\lambda$	173	<b>7.1 PRINCIPES DE L'HYBRIDATION DES ACIDES NUCLÉIQUES</b>	<b>192</b>
De longs fragments d'ADN peuvent être clonés dans des cellules bactériennes en utilisant des réplicons extra-chromosomiques à faible nombre de copies	174	Dans l'hybridation des acides nucléiques, une population d'acides nucléiques connus permet d'analyser une population d'acides nucléiques mal connus	192
Chromosome artificiel bactérien (BAC) et fosmides	174	Les hétéroduplex formés entre la sonde et la cible sont plus simples à identifier après fixation sur un support solide	193
Bactériophage P1 et chromosomes artificiels P1	175	La dénaturation et l'hybridation sont modifiées par la température, l'environnement chimique et la quantité de liaisons hydrogène	194
Les chromosomes artificiels de levure (YAC) permettent le clonage de fragments d'ADN de l'ordre de la mégabase	175	Des conditions d'hybridation rigoureuses (astringentes) augmentent la spécificité de formation des duplex	195
Production d'ADN simple brin pour le séquençage de l'ADN et pour les expériences de mutagenèse <i>in vitro</i> spécifique de site	176	La cinétique de réassociation de l'ADN dépend aussi de la concentration en ADN	196
Vecteurs M13	176	<b>7.2 MARQUAGE DES ACIDES NUCLÉIQUES ET DES OLIGONUCLÉOTIDES</b>	<b>197</b>
Vecteurs phagémides	177	Différentes classes de sondes d'hybridation peuvent être préparées avec pour substrat de l'ADN, de l'ARN ou des oligonucléotides	197
<b>6.3 SYSTÈMES DE CLONAGE CONÇUS POUR L'EXPRESSION DE GÈNES</b>	<b>178</b>	Les longues sondes d'acides nucléiques sont habituellement marquées au cours de la synthèse du brin en y incorporant des nucléotides marqués	197
De grandes quantités de protéines peuvent être produites par clonage d'expression dans des cellules bactériennes	178	Marquage de l'ADN par <i>nick translation</i>	198
		Marquage de l'ADN à l'aide d'amorces aléatoires ( <i>Random primed DNA labelling</i> )	198
		Marquage au cours de la synthèse de brins par PCR	198
		Marquage des ARN	198

Les isotopes radioactifs peuvent être utilisés pour marquer les acides nucléiques, mais ils sont fugaces et peuvent être dangereux	199	Séquençage d'une molécule unique isolée	220
Des fluorophores sont souvent utilisés pour le marquage non isotopique des acides nucléiques	200	Les méthodes de capture d'ADN sur micropuces permettent le re-séquençage de façon efficace	223
<b>7.3 HYBRIDATION À DES ACIDES NUCLÉIQUES CIBLES IMMOBILISÉS</b>	<b>203</b>	<b>8.3 ANALYSE DE LA STRUCTURE DU GÉNOME ET LES PROJETS « GÉNOME »</b>	<b>224</b>
L'hybridation en dot-blot permet un criblage rapide et utilise souvent des sondes d'oligonucléotides spécifiques d'allèles	203	Des cartes de référence sont nécessaires pour le premier séquençage des génomes complexes	225
L'hybridation en Southern ou Northern blot permet de détecter des ADN ou des ARN après fractionnement en fonction de leur taille	204	L'ordre dans lequel les clones d'ADN génomique apparaissent dans un contig suit leur organisation originale dans le chromosome	226
Hybridation en Southern blot	204	Le Projet Génome Humain a été le premier grand projet de coopération internationale en biologie	228
Hybridation en Northern blot	204	Les premières cartes génétiques humaines étaient de faible résolution et construites essentiellement avec des marqueurs ADN anonymes	228
Dans l'hybridation <i>in situ</i> , l'échantillon d'ADN ou d'ARN est immobilisé dans une préparation de cellules ou de chromosomes fixée	205	Les cartes physiques du génome humain ont évolué de cartes positionnant des marqueurs en cartes situant des clones contigus (contigs)	230
Hybridation chromosomique <i>in situ</i>	205	La phase finale de séquençage du Projet Génome Humain fut une véritable course à qui finirait le premier	231
Hybridation tissulaire <i>in situ</i>	206	Des projets du type Génome ont aussi été menés pour toute une variété d'organismes modèles	234
L'hybridation peut servir à cribler des colonies bactériennes porteuses d'ADN recombinant	206	De banques de données et des navigateurs puissants aident à stocker et à analyser les données sur le génome	235
<b>7.4 DOSAGE D'ADN PAR HYBRIDATION SUR MICROPUCES</b>	<b>207</b>	Différents programmes informatiques sont conçus pour prédire et répertorier (annoter) les gènes au sein des séquences génomiques	235
L'hybridation sur micropuces permet l'hybridation en parallèle de milliers de sondes différentes immobilisées	207	De façon surprenante, il est extrêmement difficile d'obtenir une estimation précise du nombre de gènes chez l'Homme	238
Les micropuces à très forte densité en oligonucléotides sont des outils très performants pour l'analyse d'échantillons complexes d'ADN et d'ARN	208	<b>8.4 ANALYSES DE BASE DE L'EXPRESSION DES GÈNES</b>	<b>239</b>
Micropuces Affymetrix à oligonucléotides	209	Principes du criblage d'expression	239
Micropuces Illumina à oligonucléotides	209	Les méthodes basées sur l'hybridation permettent une analyse semi-quantitative à haute résolution des transcrits de gènes individuels	240
L'hybridation sur micropuces est surtout utilisée pour étudier le profil des transcrits ou détecter les modifications de l'ADN	209	Méthodes basées sur l'hybridation pour mesurer la taille et quantifier les transcrits	241
<b>LECTURES COMPLÉMENTAIRES</b>	<b>211</b>	Hybridation tissulaire <i>in situ</i>	241
<b>Chapitre 8</b>		Les méthodes de PCR quantitatives sont largement utilisées pour le criblage d'expression	241
<b>Analyse de la structure et de l'expression des gènes et du génome</b>	<b>213</b>	Des anticorps spécifiques peuvent être utilisés pour suivre les protéines exprimées par des gènes particuliers	242
<b>8.1 BANQUES D'ADN</b>	<b>214</b>	L'expression de protéines dans les cellules en culture est souvent analysée par différents types de microscopie à fluorescence	244
Les banques d'ADN génomique comprennent des copies de tous les fragments obtenus à partir des différentes molécules d'ADN d'une cellule	214	<b>8.5 ANALYSES MASSIVEMENT PARALLÈLES DE L'EXPRESSION DES GÈNES</b>	<b>245</b>
Les banques d'ADNc comprennent des copies ADN des différentes molécules d'ARN contenues dans une cellule	214	Les micropuces à ADN ou à oligonucléotides permettent d'effectuer rapidement un profil global de transcrit	245
Pour être utile une banque d'ADN doit pouvoir être facilement criblée et propagée	215	Le profilage moderne de l'expression globale des gènes utilise le séquençage afin de quantifier les transcrits	248
Criblage des banques	215	Le profil d'expression global des protéines est souvent déterminé par électrophorèse bidimensionnelle sur gel et spectrométrie de masse	249
Amplification et propagation des banques	216	Électrophorèse bidimensionnelle sur gel de polyacrylamide	249
<b>8.2 SÉQUENÇAGE DE L'ADN</b>	<b>217</b>	Spectrométrie de masse	250
Le séquençage de l'ADN par les didésoxynucléotides repose sur la synthèse enzymatique de l'ADN en présence de terminateurs de chaîne spécifiques à chacune des bases	217	L'analyse comparative de l'expression des protéines a de nombreuses applications	252
L'automatisation du séquençage de l'ADN utilisant les didésoxynucléotides augmente son efficacité	218	<b>LECTURES COMPLÉMENTAIRES</b>	<b>253</b>
Le pyroséquençage itératif enregistre les séquences ADN pendant leur synthèse	219		
Le séquençage parallèle massif d'ADN permet le séquençage simultané d'une énorme quantité de fragments d'ADN différents	220		
Séquençage parallèle massif d'ADN amplifié	220		

<b>Chapitre 9</b>			
<b>Organisation du génome humain</b>	<b>255</b>		
<b>9.1 ORGANISATION GÉNÉRALE DU GÉNOME HUMAIN</b>	<b>257</b>		
L'information génétique du génome mitochondrial est empaquetée de façon dense	257		
Réplication de l'ADN mitochondrial	257		
Gènes mitochondriaux et leur transcription	257		
Le code génétique mitochondrial	258		
Le génome nucléaire humain est constitué de 24 molécules très différentes d'ADN chromosomique	260		
Le génome humain contient au moins 26 000 gènes, mais le nombre exact de gènes est difficile à déterminer	261		
Les gènes humains sont répartis de façon inégale entre et au sein des chromosomes	263		
La duplication de segments d'ADN a entraîné des variations dans le nombre de copies des gènes et la création de familles de gènes	263		
Mécanismes de duplication de gènes	263		
<b>9.2 GÈNES CODANT DES PROTÉINES</b>	<b>265</b>		
Les gènes humains codant des protéines ont une taille et une organisation interne très variables	265		
Diversité de taille	265		
Séquences répétées au sein de l'ADN codant	266		
Des protéines différentes peuvent être codées par des unités de transcription chevauchantes	266		
Gènes chevauchants et gènes à l'intérieur d'un gène	266		
Gènes transcrits de façon divergente ou co-transcrits à partir d'un promoteur commun	266		
Les gènes humains codant des protéines appartiennent souvent à des familles de gènes qui peuvent être regroupées ou dispersées sur des chromosomes différents	268		
On distingue plusieurs classes de familles de gènes humains en fonction du degré d'homologie de séquence ou de structure de leurs produits protéiques	269		
Les duplications de gènes ayant donné naissance aux familles multigéniques ont aussi créé des pseudogènes et des fragments de gènes	271		
<b>9.3 GÈNES D'ARN</b>	<b>274</b>		
Plus de 1 000 gènes humains codent des ARNr et ARNt, le plus souvent au sein de grands groupes de gènes	277		
Gènes des ARN ribosomiques	277		
Gènes des ARN de transfert	279		
Des familles de gènes dispersées codent différents petits ARN nucléaires qui facilitent l'expression génique générale	280		
Gènes des petits ARN nucléaires des splicéosomes	281		
Gènes des petits ARN nucléaires non impliqués dans les splicéosomes	282		
Gènes des petits ARN nucléolaires	282		
Gènes des petits ARN des corpuscules de Cajal	283		
Près de 1 000 microARN humains différents contrôlent des ensembles complexes de gènes cibles en s'appariant aux transcrits ARN	283		
Plusieurs milliers d'ARNpi différents et de petits ARNsi endogènes inhibent la transposition et contrôlent l'expression génique	285		
ARN interagissant avec les protéines Piwi	285		
Petits ARN interférents endogènes	286		
		Plus de 3 000 gènes humains synthétisent une grande variété d'ARN régulateurs, d'une taille moyenne à grande	287
		<b>9.4 ADN HAUTEMENT RÉPÉTITIF : HÉTÉROCHROMATINE ET RÉPÉTITIONS DE TRANSPOSONS</b>	<b>289</b>
		L'hétérochromatine constitutive est essentiellement composée de longs ensembles de répétitions d'un grand nombre de copies d'ADN en tandem	289
		Les répétitions dérivées de transposons représentent plus de 40 % du génome humain et sont issues surtout d'intermédiaires ARN	290
		Transposons à LTR humains	291
		Transposons fossiles d'ADN humain	291
		Quelques éléments LINE-1 humains sont des transposons actifs et permettent la transposition d'autres types de séquences ADN	291
		Les répétitions Alu sont les éléments d'ADN humain les plus nombreux et ils proviennent de copies de l'ARN 7SL	292
		<b>CONCLUSION</b>	<b>293</b>
		<b>LECTURES COMPLÉMENTAIRES</b>	<b>294</b>
		<b>Chapitre 10</b>	
		<b>Organismes modèles, génomique comparative et évolution</b>	<b>297</b>
		<b>10.1 ORGANISMES MODÈLES</b>	<b>298</b>
		Les organismes modèles unicellulaires aident à comprendre la biologie cellulaire fondamentale et les agents pathogènes microbiens	298
		Quelques modèles d'invertébrés offrent la possibilité d'analyses génétiques à haut débit et à faible coût, et peuvent parfois être utilisés comme modèles de maladie	301
		Différents modèles de poissons, grenouilles et oiseaux permettent d'accéder à l'étude du développement des vertébrés	301
		Les modèles de mammifères sont désavantagés par des limitations pratiques et des préoccupations éthiques	303
		L'homme est l'ultime organisme modèle et c'est probablement celui qui sera le plus utilisé dans un futur proche	305
		<b>10.2 GÉNOMIQUE COMPARATIVE</b>	<b>306</b>
		Contraintes au cours de l'évolution et préservation de la fonction par la sélection purificatrice	306
		Séquences évoluant rapidement et sélection positive	308
		Différents programmes informatiques permettent l'alignement automatisé des séquences du génome	308
		La génomique comparative permet de valider les gènes prédits et d'en identifier de nouveaux	309
		La génomique comparative a révélé une quantité surprenante d'ADN fonctionnel non codant chez les mammifères	310
		La génomique comparative a été particulièrement importante pour l'identification des séquences régulatrices	312
		<b>10.3 ÉVOLUTION DES GÈNES ET DU GÉNOME</b>	<b>313</b>
		La complexité génique est augmentée par la duplication et le transfert d'exons	314
		Duplication d'exons	314
		Transfert d'exons	315
		La duplication de gènes peut permettre d'augmenter le dosage génique, mais son intérêt principal est de permettre la complexité fonctionnelle	315

La superfamille de la globine illustre les divergences de régulation et de fonction des gènes après leur duplication	317	Élongation du transcrit	349
Deux ou trois duplications majeures du génome entier ont eu lieu chez les vertébrés depuis leur séparation d'avec les tuniciers	318	Terminaison de la transcription	349
Des réarrangements chromosomiques majeurs ont eu lieu au cours de l'évolution du génome des mammifères	319	De nombreuses autres protéines modulent l'activité de l'appareil de transcription de base	349
Dans les chromosomes sexuels hétéromorphes, le plus petit chromosome est limité à un sexe et ne comporte que peu de gènes dont la plupart sont non recombinants	320	Les protéines de liaison à l'ADN spécifiques de séquences peuvent se lier à proximité du promoteur ou à distance	350
Les régions pseudo-autosomiques ont changé rapidement au cours de l'évolution	322	Les co-activateurs et les co-répresseurs agissent sur les promoteurs sans se lier à l'ADN	352
Les chromosomes sexuels humains sont apparus après le développement d'un locus de détermination sexuelle sur un autosome, ce qui a entraîné sa divergence de son homologue	323	<b>11.2 CONFORMATION DE LA CHROMATINE : MÉTHYLATION DE L'ADN ET CODE DES HISTONES</b>	<b>353</b>
De nombreux gènes situés sur le chromosome Y et exprimés dans le testicule sont maintenus essentiellement par conversion génique intrachromosomique	324	Les modifications des histones dans les nucléosomes pourraient représenter un code des histones	353
L'inactivation du chromosome X s'est développée en réponse à la déplétion du chromosome Y	326	Chromatine ouverte et fermée	354
<b>10.4 PLACE DE L'HOMME DANS L'ARBRE DE LA VIE</b>	<b>326</b>	Complexes de remodelage de la chromatine dépendant de l'ATP	356
La phylogénétique moléculaire utilise les alignements de séquences pour construire des arbres de l'évolution	326	La méthylation de l'ADN est un mode de contrôle important de l'expression génique	357
Les arbres de l'évolution peuvent être construits de différentes manières et leur fiabilité est testée par des méthodes statistiques	328	Protéines de liaison aux CpG méthylés	358
Le paradoxe de la valeur G : la complexité d'un organisme n'est pas reliée de manière simple au nombre de gènes codant des protéines	329	Méthylation de l'ADN au cours du développement	359
L'expansion marquée de familles de gènes spécifiques de lignées implique souvent des gènes environnementaux	332	Les états de la chromatine sont entretenus par différents mécanismes dépendant les uns des autres	360
Les séquences d'ADN régulatrices et d'autres séquences d'ADN non codant ont subi des expansions significatives chez les métazoaires complexes	333	Rôle de la protéine HP1	361
Des mutations dans les séquences régulatrices en <i>cis</i> conduisent à des différences d'expression des gènes, qui sous-tendent la divergence morphologique	333	Rôle des petites molécules d'ARN	361
Les exons spécifiques de lignées et les éléments régulateurs en <i>cis</i> peuvent provenir d'éléments transposables	335	Rôle de la localisation nucléaire	361
Des expansions de familles de gènes et des pertes/inactivations de gènes se sont produites récemment dans les lignées humaines, mais les gènes spécifiquement humains sont très rares	337	N'y a-t-il pas une unique cause première ?	362
La génomique comparative et les études portant sur les phénotypes cherchent à identifier des séquences ADN importantes dans la définition d'un humain	339	Le but du projet ENCODE est d'apporter une vue complète de la transcription et de son contrôle	362
<b>CONCLUSION</b>	<b>341</b>	La transcription est beaucoup plus étendue qu'on ne l'avait imaginé	362
<b>LECTURES COMPLÉMENTAIRES</b>	<b>342</b>	Comment prédire les sites d'initiation de la transcription	364
<b>Chapitre 11</b>		<b>11.3 MÉMOIRE ÉPIGÉNÉTIQUE ET EMPREINTE</b>	<b>365</b>
<b>Expression des gènes humains</b>	<b>345</b>	La mémoire épigénétique dépend de la méthylation de l'ADN et peut-être des groupes de protéines	365
<b>11.1 PROMOTEURS ET TRANSCRITS PRIMAIRES</b>	<b>347</b>	Polycomb et Trithorax	365
La transcription par l'ARN polymérase II est un processus en plusieurs étapes	347	Inactivation de l'X : une modification épigénétique transmissible d'une cellule à sa cellule fille, mais pas de parent à enfant	365
Définition du promoteur principal et du site d'initiation de la transcription	347	Initiation de l'inactivation de l'X : rôle de XIST	366
Assemblage de l'appareil de transcription de base	348	Échapper à l'inactivation de l'X	367
		Dans les loci soumis à empreinte, l'expression dépend de l'origine parentale	367
		Les syndromes de Prader-Willi et d'Angelman sont des exemples classiques de pathologies de l'empreinte chez l'homme	368
		Deux questions se posent à propos de l'empreinte : comment et pourquoi ?	370
		Les paramutations sont un type de modification épigénétique transgénérationnelle	370
		Certains gènes sont exprimés à partir d'un seul allèle, mais indépendamment de l'origine parentale	371
		<b>11.4 UN GÈNE – PLUS D'UNE PROTÉINE</b>	<b>372</b>
		De nombreux gènes ont plusieurs promoteurs	372
		L'épissage alternatif permet à un unique transcrit de coder plusieurs isoformes d'une protéine	373
		L'édition de l'ARN peut modifier la séquence d'un ARNm après la transcription	374
		<b>11.5 CONTRÔLE DE L'EXPRESSION DES GÈNES AU NIVEAU DE LA TRADUCTION</b>	<b>375</b>
		Des contrôles supplémentaires décident où et quand un ARNm est traduit	375

La découverte de nombreux petits ARN qui contrôlent l'expression des gènes a entraîné un déplacement de paradigme dans la biologie cellulaire	376	L'étude des interactions entre protéines (interactome) permet d'aborder la biologie des systèmes	399
Les microARN en tant que régulateurs de la traduction	376	La définition des interactions entre acides nucléiques et protéines est cruciale pour la compréhension du fonctionnement des gènes	401
MicroARN et cancer	378	Cartographie des interactions entre protéine et ADN <i>in vitro</i>	401
Quelques questions non résolues	378	Cartographie des interactions entre protéines et ADN <i>in vivo</i>	402
<b>CONCLUSION</b>	<b>378</b>	<b>CONCLUSION</b>	<b>403</b>
<b>LECTURES COMPLÉMENTAIRES</b>	<b>379</b>	<b>LECTURES COMPLÉMENTAIRES</b>	<b>404</b>
<b>Chapitre 12</b>		<b>Chapitre 13</b>	
<b>Étude de la fonction des gènes à l'ère post-génomique</b>	<b>381</b>	<b>Variabilité génétique humaine et ses conséquences</b>	<b>405</b>
<b>12.1 ÉTUDE DE LA FONCTION DES GÈNES : GÉNÉRALITÉS</b>	<b>382</b>	<b>13.1 LES DIFFÉRENTS TYPES DE VARIATIONS ENTRE LES GÉNOMES HUMAINS</b>	<b>406</b>
La fonction des gènes peut être étudiée à différents niveaux	383	Les polymorphismes portant sur un seul nucléotide sont en nombre les variants génétiques les plus abondants	406
Études de l'expression des gènes	383	Les séquences dispersées et les répétitions en tandem peuvent présenter des variations polymorphes	408
Inactivation des gènes et inhibition de leur expression	383	Polymorphismes des courtes répétitions en tandem : outil de base des études familiales ou de médecine légale	408
Définition de partenaires moléculaires pour les produits de gène	383	Les variations à grande échelle du nombre de copies surviennent avec une fréquence surprenante dans le génome humain	409
L'analyse de l'ensemble du génome vise à intégrer les analyses de la fonction des gènes	384	<b>13.2 DOMMAGES DE L'ADN ET MÉCANISMES DE RÉPARATION</b>	<b>411</b>
<b>12.2 APPROCHES BIO-INFORMATIQUES DE L'ÉTUDE DE LA FONCTION DES GÈNES</b>	<b>384</b>	L'ADN dans les cellules demande un entretien constant pour réparer les dommages et corriger les erreurs	411
Les recherches d'homologies de séquences peuvent apporter des indices précieux sur la fonction des gènes	385	Effets des dommages de l'ADN	413
La recherche dans les banques de données est souvent effectuée avec une séquence modèle conservée au cours de l'évolution	386	La réplication, la transcription, la recombinaison et la réparation de l'ADN utilisent des complexes multiprotéiques dont certains composants sont communs	415
La comparaison avec des domaines et motifs protéiques documentés peut apporter des indices supplémentaires sur la fonction des gènes	388	Les défauts de réparation de l'ADN sont la cause de nombreuses maladies humaines	415
<b>12.3 ÉTUDE DE LA FONCTION DES GÈNES PAR INACTIVATION SÉLECTIVE OU MODIFICATION</b>	<b>389</b>	Groupes de complémentations	416
Des indices sur la fonction des gènes peuvent être déduits à partir de différents types de manipulations génétiques	389	<b>13.3 VARIANTES D'ADN PATHOGÈNES</b>	<b>416</b>
La technique de l'ARN interférent est la principale méthode permettant d'évaluer la fonction des gènes dans des cellules de mammifères en culture	390	Il peut être difficile de déterminer si un variant de séquence d'ADN est pathogène ou non	416
Le criblage global par ARNi représente une approche au niveau des systèmes pour l'étude de la fonction des gènes dans les cellules	392	Le changement d'un seul nucléotide ou d'autres changements à petite échelle sont fréquemment pathogènes	417
L'inactivation des gènes dans la lignée germinale permet d'acquérir l'information la plus détaillée sur la fonction des gènes	392	Mutations faux-sens	417
<b>12.4 PROTÉOMIQUE, INTERACTIONS PROTÉINE-PROTÉINE ET INTERACTIONS PROTÉINES-ADN</b>	<b>393</b>	Mutations non-sens	418
La protéomique s'intéresse essentiellement à l'identification et à la caractérisation biochimique et fonctionnelle des protéines	393	Changements affectant l'épissage du transcrit primaire	419
Des études à grande échelle sur les interactions de protéine à protéine cherchent à définir les réseaux protéiques fonctionnels	395	Décalsages du cadre de lecture	420
Le criblage par la technique du double hybride de levure est basé sur la reconstitution d'un facteur de transcription fonctionnel	396	Changements affectant le niveau d'expression des gènes	421
La spectrométrie de masse couplée à la purification par affinité est souvent utilisée pour cribler d'éventuelles protéines partenaires à une protéine test	397	Changements synonymes (silencieux) pathogènes	422
Les interactions entre protéines suggérées par le criblage sont souvent validées par co-immunoprécipitation ou par la méthode dite du « pull-down »	398	Les variations des répétitions courtes en tandem peuvent éventuellement être pathogènes	422
		Mutations dynamiques : une classe spéciale de variants de microsatellites pathogènes	423
		Les variants qui affectent le dosage d'un ou de plusieurs gènes peuvent être pathogènes	425
		<b>13.4 PATHOLOGIE MOLÉCULAIRE : COMPRENDRE LES EFFETS DES VARIANTES</b>	<b>428</b>
		La distinction la plus importante en pathologie moléculaire se fait entre perte de fonction et gain de fonction	428
		L'hétérogénéité allélique est un trait fréquent des phénotypes perte de fonction	429

Les mutations perte de fonction produisent des phénotypes dominants en cas d'haplo-insuffisance	429	Les <i>lod scores</i> de +3 et de -2 sont les critères de liaison ou d'exclusion (pour un test unique)	453
Les effets dominants-négatifs s'observent lorsque le produit d'un gène muté contrarie la fonction du produit normal	431	Pour les recherches sur la totalité du génome, un seuil de signification incluant le génome entier doit être utilisé	455
Les mutations gain de fonction affectent souvent la façon dont un gène ou son produit réagit aux signaux régulateurs	432	<b>14.4 CARTOGRAPHIE MULTIPPOINTS</b>	<b>455</b>
Maladies dues à un gain de fonction des récepteurs hormonaux couplés à une protéine G	433	Les familles du CEPH ont été utilisées pour construire des cartes de référence de marqueurs	455
L'homogénéité allélique n'est pas toujours due à un gain de fonction	433	La cartographie multipoints permet de localiser le locus d'une maladie sur une carte de marqueurs	456
Des mutations perte de fonction ou gain de fonction dans un même gène donneront des phénotypes différents	433	<b>14.5 CARTOGRAPHIE GÉNÉTIQUE FINE CONSTRUITE À PARTIR DE FAMILLES ÉTENDUES ET D'HAPLOTYPES ANCESTRAUX</b>	<b>457</b>
<b>13.5 LA RECHERCHE DES CORRÉLATIONS GÉNOTYPE-PHÉNOTYPE</b>	<b>435</b>	La cartographie par autozygotie permet de localiser efficacement les maladies récessives dans les familles consanguines étendues	457
L'effet sur le phénotype des mutations perte de fonction dépend du niveau résiduel de fonction du gène	435	L'identification de segments de chromosomes ancestraux partagés permet de tracer une carte génétique à haute résolution	459
Les corrélations génotype-phénotype sont particulièrement pauvres dans les maladies dues à des mutations mitochondriales	436	<b>14.6 PROBLÈMES POSÉS PAR L'ANALYSE STANDARD DE LOD SCORES</b>	<b>460</b>
La variabilité au sein des familles est une preuve de l'existence de gènes modificateurs ou d'effets aléatoires	437	Des erreurs de génotypage et des diagnostics erronés peuvent faire apparaître des faux recombinants	461
<b>CONCLUSION</b>	<b>438</b>	Des difficultés informatiques limitent les familles qui peuvent être analysées	462
<b>LECTURES COMPLÉMENTAIRES</b>	<b>438</b>	L'hétérogénéité d'un locus est toujours un piège pour la cartographie des gènes humains	462
<b>Chapitre 14</b>		La cartographie basée sur les études familiales a une résolution limitée	462
<b>Cartographie génétique des caractères mendéliens</b>	<b>441</b>	Les caractères dont la transmission n'obéit pas aux lois de Mendel ne peuvent pas être cartographiés par les méthodes décrites dans ce chapitre	463
<b>14.1 RÔLE DE LA RECOMBINAISON DANS LA CARTOGRAPHIE GÉNÉTIQUE</b>	<b>442</b>	<b>CONCLUSION</b>	<b>463</b>
Les recombinants sont identifiés par génotypage des parents et de leurs enfants au niveau de paires de locus	442	<b>LECTURES COMPLÉMENTAIRES</b>	<b>464</b>
La fraction de recombinaison est une mesure de la distance génétique entre deux locus	442	<b>Chapitre 15</b>	
Si grande que soit la distance entre deux locus, la fréquence de recombinaison ne dépasse jamais 0,5	445	<b>Cartographie des gènes conférant une susceptibilité à des maladies complexes</b>	<b>467</b>
Les fonctions de cartographie définissent les relations entre fraction de recombinaison et distance génétique	445	<b>15.1 ÉTUDES FAMILIALES DE MALADIES COMPLEXES</b>	<b>468</b>
Le nombre de chiasmas donne une estimation de la longueur totale de la carte	446	Le rapport de risque ( $\lambda$ ) est une mesure du regroupement familial	468
Les événements de recombinaison ne sont pas distribués au hasard le long des chromosomes et les distances sur les cartes génétiques peuvent donc ne pas correspondre aux distances physiques	446	Un environnement familial partagé est une explication alternative aux regroupements familiaux	469
<b>14.2 CARTOGRAPHIE D'UN LOCUS DE MALADIE</b>	<b>448</b>	Les études de jumeaux présentent de nombreuses limitations	469
La cartographie des gènes responsables de maladies humaines repose sur des marqueurs génétiques	448	Jumeaux monozygotes séparés	470
Des méioses informatives sont nécessaires pour réaliser des analyses de liaisons	449	Les études d'adoption sont la méthode de référence pour distinguer les facteurs génétiques des facteurs environnementaux	471
Des marqueurs doivent être répartis tout le long du génome	449	<b>15.2 ANALYSE DE SÉGRÉGATION</b>	<b>471</b>
En général, les analyses de liaisons utilisent comme marqueurs soit des microsatellites marqués par fluorescence, soit des SNP	450	L'analyse de ségrégation complexe estime le mélange le plus probable de facteurs génétiques à partir d'un ensemble de données familiales	471
<b>14.3 CARTOGRAPHIE À DEUX POINTS</b>	<b>451</b>	<b>15.3 ANALYSES DE LIAISON DES CARACTÈRES COMPLEXES</b>	<b>473</b>
Déterminer les recombinants dans les généalogies humaines n'est pas toujours facile	451	L'analyse standard de <i>lod score</i> n'est habituellement pas adaptée aux caractères non mendéliens	473
L'analyse informatique des <i>lod scores</i> est le meilleur moyen de rechercher les liaisons entre caractères mendéliens dans les généalogies complexes	452	Familles presque mendéliennes	473
		L'analyse de liaison non paramétrique ne nécessite pas de modèle génétique	474
		Identité par descendance contre identité par état	474
		Analyse des paires de germains	474
		L'analyse de liaison des maladies complexes présente plusieurs faiblesses	475
		Seuils de signification	475
		Avoir de la chance	476
		Un exemple : l'analyse de liaison de la schizophrénie	476

<b>15.4 ÉTUDES D'ASSOCIATION ET DE DÉSÉQUILIBRE DE LIAISON</b>	<b>477</b>	Les modèles de souris jouent un rôle particulier dans l'identification des gènes responsables des maladies humaines	503
Les associations peuvent avoir de nombreuses causes possibles	477		
L'association est distincte de la liaison, excepté lorsque famille et population se confondent	479		
Les études d'association dépendent de la présence de déséquilibre de liaison	479		
La taille des fragments de chromosome ancestraux partagés	480		
Étude du déséquilibre de liaison	481		
Le Projet HapMap est l'étude décisive des déséquilibres de liaison du génome humain	481		
Utilisation de marqueurs SNP	484		
<b>15.5 ÉTUDES DES ASSOCIATIONS EN PRATIQUE</b>	<b>484</b>		
Les premières études ont souffert de plusieurs faiblesses de méthodologie	485		
Le test de déséquilibre de transmission évite le problème des contrôles appariés	485		
Les études d'association peuvent être plus puissantes que les études de liaison pour détecter des allèles à faible susceptibilité	486		
Les études cas-témoins présentent une alternative possible aux études d'association par TDT	487		
Des populations particulières peuvent offrir des avantages dans les études d'association	488		
Une nouvelle génération d'études d'association sur le génome entier a finalement permis de sortir de l'impasse dans laquelle se trouvait la recherche sur les maladies complexes	488		
La taille du risque relatif	490		
<b>15.6 LIMITES DES ÉTUDES D'ASSOCIATION</b>	<b>491</b>		
L'hypothèse « à maladie fréquente, variant fréquent » propose que les facteurs de susceptibilité ont des origines très anciennes	491		
L'hypothèse d'un rôle sélectif des mutations suggère qu'un ensemble hétérogène de mutations récentes est responsable de la plupart des susceptibilités aux maladies	492		
Pour arriver à rendre compte de la susceptibilité génétique, il faudra tenir compte à la fois de l'hypothèse « maladie fréquente, variant fréquent » et de l'hypothèse « mutation-sélection »	493		
<b>CONCLUSION</b>	<b>494</b>		
<b>LECTURES COMPLÉMENTAIRES</b>	<b>495</b>		
<b>Chapitre 16</b>			
<b>Identification des gènes et des facteurs de susceptibilité des maladies humaines</b>	<b>497</b>		
<b>16.1 CLONAGE POSITIONNEL</b>	<b>498</b>		
Le clonage positionnel permet d'identifier le gène d'une maladie à partir de sa localisation approximative sur un chromosome	499		
La première étape du clonage positionnel consiste à définir la région candidate le plus précisément possible	500		
La deuxième étape consiste à établir une liste de gènes dans la région candidate	500		
La troisième étape consiste à décider quels gènes, dans la région candidate, seront testés en priorité à la recherche de mutations	501		
Expression appropriée	501		
Fonction appropriée	502		
Homologies et relations fonctionnelles	502		
		Les patients présentant une anomalie chromosomique équilibrée et un phénotype inexpliqué fournissent des données importantes à la recherche	504
		Les translocations X-autosomes représentent un cas particulier	505
		Les réarrangements qui apparaissent équilibrés au microscope ne sont pas toujours équilibrés au niveau moléculaire	506
		L'hybridation génomique comparative permet une recherche systématique des microdélétions et des microduplications	507
		Les effets à distance sont des pièges dans l'identification d'un gène responsable d'une maladie	508
		<b>16.3 STRATÉGIES D'IDENTIFICATION DES GÈNES DE MALADIE INDÉPENDANTES DE LA POSITION</b>	<b>509</b>
		Le gène responsable d'une maladie peut être identifié si on connaît la protéine qu'il produit	509
		Le gène responsable d'une maladie peut être identifié par la fonction ou les interactions de son produit	509
		Le gène responsable d'une maladie peut être identifié à l'aide d'un modèle animal, même en l'absence d'information positionnelle	511
		Le gène d'une maladie peut être identifié en utilisant les caractéristiques de la séquence ADN	511
		<b>16.4 COMMENT TESTER UN GÈNE CANDIDAT DÉFINI PAR CLONAGE POSITIONNEL</b>	<b>512</b>
		Pour les maladies mendéliennes, on recherche généralement des mutations du gène candidat dans un groupe de patients non apparentés	512
		Des modifications épigénétiques peuvent être responsables d'une maladie sans changement de la séquence ADN	513
		Le gène sous-tendant une maladie n'est pas forcément évident	514
		L'hétérogénéité de locus est la règle plutôt que l'exception	514
		Des études supplémentaires sont souvent nécessaires pour confirmer que le gène correct a été identifié	515
		<b>16.5 IDENTIFICATION DES VARIANTS RESPONSABLES À PARTIR DES ÉTUDES D'ASSOCIATION</b>	<b>515</b>
		L'identification de variants responsables n'est pas simple	516
		Les variants responsables sont identifiés par une combinaison d'études statistiques et fonctionnelles	516
		L'analyse fonctionnelle des SNP dans les séquences sans fonction connue est particulièrement difficile	518
		Calpaïne-10 et diabète de type 2	518
		Le chromosome 8q24 et la susceptibilité au cancer de la prostate	518
		<b>16.6 HUIT EXEMPLES D'IDENTIFICATION DE GÈNES RESPONSABLES DE MALADIES</b>	<b>519</b>
		Étude de cas 1 : la dystrophie musculaire de Duchenne	519
		Étude de cas 2 : la mucoviscidose	520
		Étude de cas 3 : le syndrome branchio-oto-rénal	522
		Étude de cas 4 : déficit multiple en sulfatase	522
		Étude de cas 5 : persistance de la lactase intestinale	523
		Étude de cas 6 : le syndrome CHARGE	525
		Étude de cas 7 : cancer du sein	526
		Étude de cas 8 : la maladie de Crohn	528

<b>16.7 DANS QUELLE MESURE L'IDENTIFICATION DES GÈNES RESPONSABLES DES MALADIES A-T-ELLE ATTEINT SON BUT ?</b>	<b>531</b>	ATM, le détecteur initial des lésions	555
La plupart des variants responsables de maladies mendéliennes ont été identifiés	531	La nibrine et le complexe MRN	555
Les études d'association sur génome entier ont connu de nombreux succès, mais l'identification du vrai variant fonctionnel reste difficile	532	CHEK2, une kinase intermédiaire	555
Des résultats cliniquement utiles ont été obtenus dans quelques maladies complexes	532	Rôle de BRCA1/2	556
Maladie d'Alzheimer	532	p53 à la rescousse	556
Dégénérescence maculaire liée à l'âge	533	Des anomalies de la machinerie de réparation sous-tendent de nombreuses maladies génétiques s'accompagnant d'une prédisposition au cancer	556
Eczéma (dermatite atopique)	533	L'instabilité des microsatellites a été découverte au cours des recherches sur le cancer familial du côlon	557
Problème de la transmission cachée	534	<b>17.6 CANCER ET ETUDE DU GENOME ENTIER</b>	<b>559</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>534</b>	La cytogénétique et les analyses sur micropuces donnent un aperçu des changements de structure de l'ensemble du génome	559
<b>LECTURES COMPLÉMENTAIRES</b>	<b>535</b>	Les nouvelles méthodes de séquençage permettent une étude des changements de séquence sur l'ensemble du génome	559
<b>Chapitre 17</b>		D'autres études apportent un aperçu sur l'ensemble des modifications épigénétiques observées dans le génome des tumeurs	560
<b>Génétique du cancer</b>	<b>537</b>	Des analyses d'expression génique sur tout le génome sont utilisées pour établir des signatures d'expression	560
<b>17.1 DÉVELOPPEMENT DU CANCER</b>	<b>539</b>	<b>17.7 COMPRENDRE LE DÉVELOPPEMENT EN PLUSIEURS ÉTAPES D'UNE TUMEUR</b>	<b>561</b>
<b>17.2 ONCOGÈNES</b>	<b>540</b>	La microévolution du cancer colorectal a été particulièrement bien étudiée	561
Les oncogènes interviennent dans les voies de signalisation impliquées dans la croissance cellulaire	541	<b>17.8 INTÉGRATION DES DONNÉES : LE CANCER EN TERMES DE BIOLOGIE CELLULAIRE</b>	<b>564</b>
L'activation d'un oncogène implique un gain de fonction	542	On devrait penser la tumorigenèse en terme de voies suivies plutôt que de gènes particuliers	564
Activation par amplification	542	Les tumeurs doivent être capables de stimuler l'angiogenèse et la formation de métastases.	565
Activation par une mutation ponctuelle	543	La biologie des systèmes pourrait finalement permettre une vue d'ensemble unifiée du développement des tumeurs	566
Activation par translocation créant un nouveau gène chimérique	543	<b>CONCLUSION</b>	<b>566</b>
Activation par translocation dans une région de la chromatine active sur le plan de la transcription	544	<b>LECTURES COMPLÉMENTAIRES</b>	<b>567</b>
L'activation des oncogènes n'est oncogénique que dans certaines circonstances	546	<b>Chapitre 18</b>	
<b>17.3 GÈNES SUPPESSEURS DE TUMEURS</b>	<b>546</b>	<b>Analyse génétique chez les individus</b>	<b>569</b>
Le rétinoblastome a fourni un paradigme qui a permis de comprendre les gènes suppresseurs de tumeurs	546	<b>18.1 QUE TESTER ET POURQUOI</b>	<b>571</b>
Certains gènes suppresseurs de tumeurs présentent des variations par rapport au paradigme des deux événements	547	De nombreux types différents d'échantillons peuvent être utilisés pour les tests génétiques	571
La perte d'hétérozygotie a été largement utilisée comme marqueur pour localiser les gènes suppresseurs de tumeurs	548	ARN ou ADN ?	572
Les gènes suppresseurs de tumeurs sont souvent inhibés par le mécanisme épigénétique de méthylation	549	Tests fonctionnels	572
<b>17.4 ANOMALIES DE LA RÉGULATION DU CYCLE CELLULAIRE DANS LE CANCER</b>	<b>550</b>	<b>18.2 ANALYSE D'UN GÈNE À LA RECHERCHE DE MUTATIONS</b>	<b>572</b>
Trois gènes suppresseurs de tumeur principaux contrôlent les événements de la phase G <sub>1</sub>	551	La recherche des mutations d'un gène est réalisée habituellement par séquençage	573
pRb, un régulateur clé de la progression en phase G <sub>1</sub>	551	Différentes techniques ont été utilisées pour analyser un gène rapidement et chercher des mutations	574
p53, le « gardien du génome »	551	Méthodes de recherche basées sur la détection de mésappariements ou d'hétéroduplex	574
CDKN2A, un gène qui code deux protéines régulatrices clés	552	Méthodes de recherche basées sur l'analyse de conformation d'un simple brin	576
<b>17.5 INSTABILITÉ DU GÉNOME</b>	<b>553</b>	Méthodes de recherche basées sur la traduction : test de protéine tronquée	576
Différentes méthodes sont utilisées pour détecter les anomalies chromosomiques dans les cellules cancéreuses	553	Les micropuces permettent d'analyser un gène en une seule fois pour presque n'importe quelle mutation	576
Trois mécanismes principaux sont responsables de l'instabilité des chromosomes et des caryotypes anormaux	553	Les profils de méthylation de l'ADN peuvent être détectés par différentes méthodes	577
Les télomères sont essentiels pour la stabilité des chromosomes	554	Les variants non décrits sont un problème majeur	578
L'ADN endommagé envoie des signaux à p53, qui initie les réponses de protection	555		

<b>18.3 RECHERCHE D'UN CHANGEMENT DE SÉQUENCE PARTICULIER</b>	<b>579</b>	<b>Chapitre 19</b>	
Rechercher la présence ou l'absence d'un site de restriction	579	<b>Pharmacogénétique, médecine personnalisée et dépistage des populations</b>	<b>605</b>
Hybridation d'oligonucléotides spécifiques d'allèles	580	<b>19.1 ÉVALUATION DES TESTS CLINIQUES</b>	<b>606</b>
Amplification par PCR spécifique d'allèle	581	La validité analytique d'un test est mesurée par son exactitude	606
Test par ligation d'oligonucléotides	581	La validité clinique d'un test est mesurée par sa capacité à prédire une maladie	607
Miniséquençage par extension d'amorce	581	Il faut aussi évaluer l'utilité clinique des tests et savoir s'ils sont éthiquement acceptables	608
Pyroséquençage	583	<b>19.2 PHARMACOGÉNÉTIQUE ET PHARMACOGÉNOMIQUE</b>	<b>609</b>
Génotypage par spectrométrie de masse	583	De nombreuses différences génétiques affectent le métabolisme des médicaments	610
Génotypage en parallèle en masse des SNP sur micropuces	583	Les cytochromes P450 sont responsables d'une grande partie de la phase 1 du métabolisme des médicaments	610
<b>18.4 QUELQUES TESTS PARTICULIERS</b>	<b>585</b>	CYP2D6	611
La recherche de délétion ou de duplications d'exon entier nécessite des techniques particulières	585	Autres enzymes P450	612
Test d'amplification de sonde en multiplex dépendant de la ligation (MLPA)	585	Un autre variant d'une enzyme de phase 1 pose un problème en chirurgie	613
Délétion du gène de la dystrophine chez les hommes	586	Les réactions de conjugaison de la phase 2 produisent des dérivés d'un médicament, solubles dans l'eau et faciles à excréter	613
Absence apparente de maternité dans une famille où est observée la ségrégation d'une délétion	587	Acétylateurs lents ou rapides	613
Une PCR quantitative est utilisée pour le diagnostic prénatal d'aneuploidie chromosomique chez le fœtus	587	UGT1A1 glucuronyltransférase	614
Certaines maladies liées à des répétitions de triplets nécessitent des tests spécifiques	588	Glutathion-S-transférase GSTM1, GSTT1	614
Le dépistage des mutations de certaines maladies doit tenir compte des variations géographiques	589	Thiopurine-méthyltransférase	614
L'analyse des maladies présentant une hétérogénéité de locus importante reste un défi	590	Les variations génétiques de sa cible peuvent modifier la pharmacodynamique d'un médicament	614
<b>18.5 SÉGRÉGATION DE GÈNES</b>	<b>592</b>	Variants des récepteurs bêta-adrénergiques	614
La ségrégation de gènes implique trois étapes logiques	592	Variations de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.	615
La recombinaison impose des limites fondamentales à la fiabilité de la technique de ségrégation de gènes	593	Variations du récepteur de la sérotonine HT2RA	615
Calculs de risques et ségrégation de gènes	594	Hyperthermie maligne et récepteur de la ryanodine	616
Calculs de Bayes	594	<b>19.3 MÉDECINE PERSONNALISÉE : PRESCRIRE LE MEILLEUR MÉDICAMENT POSSIBLE</b>	<b>616</b>
Utilisation d'un programme d'analyse de liaison pour calculer les risques génétiques	595	En l'absence de génotypage au lit du malade, il est difficile de mettre cet idéal en pratique	616
Problèmes particuliers posés par la dystrophie musculaire de Duchenne	595	Les effets des médicaments sont souvent polygéniques	616
<b>18.6 ÉTABLIR UN PROFIL ADN</b>	<b>596</b>	Warfarine	617
Un grand nombre de polymorphismes différents de l'ADN ont été utilisés pour établir les profils ADN	596	Les laboratoires pharmaceutiques n'avaient jusqu'à maintenant que peu d'intérêt à promouvoir la médecine personnalisée	618
Empreinte ADN utilisant des sondes minisatellites	596	Les étapes du développement d'un médicament	618
Profils ADN utilisant des microsatellites marqueurs	597	Certains médicaments sont conçus ou agréés pour le traitement de patients présentant un génotype particulier	619
Polymorphismes du chromosome Y et des mitochondries	597	Le trastuzumab pour les cancers du sein avec amplification de HER2	619
Le profil d'ADN est utilisé pour exclure ou établir une paternité	598	Géfitinib pour le cancer du poumon et d'autres cancers présentant des mutations de <i>EGFR</i>	620
Le profil ADN peut être utilisé pour identifier l'origine d'échantillons cliniques	598	L'établissement du profil d'expression des tumeurs pourrait conduire à un traitement personnalisé	620
Le profil ADN peut être utilisé pour déterminer si des jumeaux sont homozygotes ou non	598	Une approche alternative : la médecine dépersonnalisée et la pilule multiple ( <i>polypill</i> )	621
Le profil ADN a révolutionné les investigations en médecine légale, mais pose des problèmes concernant les libertés civiles	599	<b>19.4 MÉDECINE PERSONNALISÉE : TESTS DE SUSCEPTIBILITÉ AUX MALADIES COMPLEXES</b>	<b>622</b>
Problèmes techniques	599	Les chercheurs sont enfin capables d'identifier des facteurs génétiques de susceptibilité	622
Problèmes juridiques	600	Les facteurs individuels sont presque toujours faibles	622
Considérations éthiques et politiques	601		
<b>CONCLUSION</b>	<b>602</b>		
<b>LECTURES COMPLÉMENTAIRES</b>	<b>603</b>		

Si un test unique ne permet pas une prédiction forte, peut-être qu'une batterie de tests le permettra	623	Le transfert nucléaire a été utilisé pour produire des mammifères domestiques génétiquement modifiés	646
Il reste beaucoup d'inconnues concernant la validité clinique des tests de susceptibilité	624	Les promoteurs exogènes représentent un moyen commode pour contrôler l'expression des transgènes	646
Risque du diabète de type 2 : les études Framingham et scandinaves	625	Expression induite du transgène contrôlée par la tétracycline	647
Risque de cancer du sein : l'étude de Pharoah et al.	625	Expression induite du transgène contrôlée par le tamoxifène	647
Risque de cancer de la prostate : l'étude de Zheng et al.	627	L'expression du transgène peut être influencée par des effets de position et la structure du locus	648
Les preuves de l'utilité clinique des tests de susceptibilité sont presque totalement manquantes	627	<b>20.3 MODIFICATIONS CIBLÉES DU GÉNOME ET INACTIVATION DE GÈNES <i>IN VIVO</i></b>	<b>648</b>
<b>19.5 DÉPISTAGE DES POPULATIONS</b>	<b>628</b>	La capacité d'isoler des lignées cellulaires ES pluripotentes a été l'événement phare de la génétique des mammifères	648
Les tests de dépistage ne sont pas des tests de diagnostic	629	Le ciblage des gènes permet la production d'animaux porteurs d'une mutation définie dans chacune de leurs cellules	649
Le dépistage prénatal du syndrome de Down définit un seuil arbitraire pour établir le diagnostic	629	Différentes approches pour le ciblage de gènes permettent de créer des allèles nuls ou de subtiles mutations ponctuelles	650
Un programme de dépistage acceptable doit obéir à certains critères	631	Gènes invalidés (knock-out)	650
Quel est le but du dépistage ?	631	Insertion d'un gène invalidant ( <i>knock-in</i> )	650
Sensibilité et spécificité	631	Création de mutations ponctuelles	651
Comment choisir les sujets d'un dépistage	633	Les systèmes microbiens de recombinaison spécifiques de site permettent l'inactivation conditionnelle de gènes et l'utilisation des techniques de génie génétique sur les chromosomes chez les animaux	651
Un cadre éthique pour le dépistage	633	Inactivation conditionnelle de gène	653
Certaines personnes craignent que les programmes de dépistage prénatal dévaluent et stigmatisent les individus atteints	633	Génie génétique sur les chromosomes	653
Certaines personnes craignent que permettre aux individus porteurs de maladies génétiques de mener une vie normale ne soit porteur de difficultés pour les générations futures	634	Les nucléases à doigts à zinc constituent une méthode alternative au ciblage de gène	654
<b>19.6 LE NOUVEAU PARADIGME : PRÉDIRE ET PRÉVENIR</b>	<b>634</b>	Les invalidations de gènes ciblées au niveau des ARN impliquent de couper les transcrits de gène ou d'inhiber leur traduction	656
<b>CONCLUSION</b>	<b>636</b>	Inactivation de gène <i>in vivo</i> par ARN interférent	656
<b>LECTURES COMPLÉMENTAIRES</b>	<b>637</b>	Inactivation de gène avec les morpholino-oligonucléotides antisens	656
<b>Chapitre 20</b>		<b>20.4 MUTAGENÈSE AU HASARD ET DÉPISTAGE À GRANDE ÉCHELLE DES ANIMAUX MUTANTS</b>	<b>657</b>
<b>Manipulations génétiques d'animaux pour modéliser des maladies et analyser la fonction des gènes</b>	<b>639</b>	Le dépistage à haut débit implique souvent des mutations aléatoires produites par des agents chimiques qui induisent la mutation des bases de l'ADN par addition de radicaux éthyle	658
<b>20.1 ASPECTS GÉNÉRAUX</b>	<b>640</b>	La mutagenèse d'insertion peut être effectuée dans des cellules ES par piégeage de gène au moyen de transgènes dont l'expression est déficiente	658
Les modèles animaux sont produits dans un large éventail d'espèces	640	Les transposons entraînent l'inactivation aléatoire du gène inséré en se déplaçant à l'intérieur du génome	658
La plupart des modèles animaux sont créés artificiellement par modification génétique planifiée	640	Mutagenèse d'insertion avec le transposon Sleeping Beauty	659
De nombreux types d'analyses de phénotypes peuvent être faits sur les modèles animaux	642	Transposition par l'intermédiaire du transposon piggyBac (PB)	660
<b>20.2 PRODUIRE DES ANIMAUX TRANSGÉNIQUES</b>	<b>643</b>	Le Consortium International « Mouse Knockout » s'est fixé pour but d'invalider tous les gènes de la souris	660
Les animaux transgéniques ont de l'ADN exogène inséré dans leur lignée germinale	643	<b>20.5 UTILISATION D'ANIMAUX GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS POUR MODÉLISER DES MALADIES ET ANALYSER LA FONCTION DES GÈNES</b>	<b>661</b>
La micro-injection dans le pronucléus est une méthode bien établie de production d'animaux transgéniques	644	Les animaux génétiquement modifiés nous ont permis de progresser dans notre connaissance de la fonction des gènes	661
Des transgènes peuvent être directement insérés dans la lignée germinale par l'intermédiaire de cellules germinales, de gamètes ou de cellules pluripotentes issues de jeunes embryons	645	Création de modèles animaux de maladies humaines	662
Transfert de gène dans des gamètes et des précurseurs de cellules germinales	645	Les mutations perte de fonction sont modélisées par inactivation sélective du gène orthologue de la souris	662
Transfert de gène dans les cellules pluripotentes du jeune embryon ou des cellules souches pluripotentes en culture	645	Allèles nuls	663
Transfert de gène dans des cellules somatiques (clonage animal)	645	Allèles humanisés	663

Mutations de fuite et hypomorphes	663	<b>21.4 PRINCIPES DE THÉRAPIE GÉNÉRIQUE ET SYSTÈMES DE TRANSFECTION DE GÈNES DE MAMMIFÈRES</b>	<b>696</b>
Les mutations gain de fonction sont facilement modélisées en exprimant un transgène mutant	663	Les gènes peuvent être transférés dans les cellules du patient qu'elles soient en culture ou dans les tissus	699
La modélisation des anomalies chromosomiques est un véritable défi	666	L'intégration des gènes thérapeutiques dans les chromosomes de l'hôte présente des avantages significatifs, mais pose aussi des problèmes de sécurité	700
La modélisation de cancers humains chez la souris est compliquée	667	Les vecteurs viraux sont très efficaces pour le transfert de gène, permettent parfois une expression à long terme du transgène, mais beaucoup posent des problèmes de sécurité	700
Gènes invalidés pour modéliser la perte de la fonction de suppresseur de tumeur	668	Vecteurs rétroviraux	701
Souris transgéniques pour modéliser l'activation des oncogènes	670	Utilisation de l'adénovirus et des virus associés à l'adénovirus (AAV) comme vecteurs	702
Modélisation des cancers sporadiques	670	Autres vecteurs viraux	703
Les souris dites humanisées peuvent permettre de surmonter certaines des différences entre espèces à l'origine de l'imperfection des modèles de souris	670	Les systèmes de vecteurs non viraux sont plus sûrs, mais le transfert de gène est moins efficace et l'expression du transgène souvent relativement faible	704
De nouvelles avancées en génétique vont permettre d'étendre la gamme des modèles de maladies	671	Transfert d'acide nucléique par injection directe ou bombardement de particules	704
<b>CONCLUSION</b>	<b>672</b>	Transfert de gène par l'intermédiaire de lipides	704
<b>LECTURES COMPLÉMENTAIRES</b>	<b>673</b>	Nanoparticules d'ADN compactées	704
<b>Chapitre 21</b>		<b>21.5 THÉRAPEUTIQUES À BASE D'ARN ET D'OLIGONUCLÉOTIDE ET RÉPARATION THÉRAPEUTIQUE DE GÈNE</b>	<b>704</b>
<b>Approche génétique du traitement des maladies</b>	<b>677</b>	Les ARN thérapeutiques et les oligonucléotides sont souvent conçus pour inactiver sélectivement un allèle mutant	705
<b>21.1 TRAITEMENT DES MALADIES GÉNÉTIQUES VERSUS TRAITEMENT GÉNÉTIQUE DES MALADIES</b>	<b>678</b>	Ribozymes thérapeutiques	706
Il est d'autant plus facile de traiter une maladie génétique que sa base biochimique est bien comprise	678	ARNsi thérapeutiques	707
Le traitement génétique d'une maladie peut se faire à différents niveaux	679	Les oligonucléotides anti-sens peuvent induire des sauts d'exons qui court-circuitent une mutation nocive	707
<b>21.2 APPROCHES GÉNÉTIQUES DU TRAITEMENT DES MALADIES PAR LES MÉDICAMENTS, LES PROTÉINES RECOMBINANTES ET LES VACCINS</b>	<b>680</b>	Le ciblage d'un gène avec une nucléase à doigts à zinc peut réparer une mutation pathogène spécifique ou inactiver de façon spécifique un gène cible	708
Les laboratoires pharmaceutiques ont lourdement investi dans la génomique pour essayer d'identifier de nouvelles cibles pour les médicaments	680	<b>21.6 LA THÉRAPIE GÉNÉRIQUE EN PRATIQUE</b>	<b>709</b>
Les protéines thérapeutiques peuvent être produites par clonage d'expression dans les microbes, les lignées cellulaires de mammifères ou les animaux transgéniques	681	Les premiers succès de la thérapie génique ont concerné des maladies héréditaires récessives des cellules sanguines	710
Le génie génétique a permis la fabrication de nouveaux anticorps au potentiel thérapeutique	683	Les thérapies géniques pour de nombreuses autres maladies monogéniques n'ont eu généralement que des succès limités	712
Les aptamères sont sélectionnés pour se lier à des protéines cibles spécifiques et inhiber leurs fonctions	685	La thérapie génique du cancer a pour but la destruction sélective des cellules cancéreuses, mais les tumeurs peuvent se développer à nouveau par prolifération des cellules survivantes	713
Des vaccins ont été produits par génie génétique pour améliorer leur fonction	686	Plusieurs stratégies de thérapie génique du VIH sont en cours, mais les progrès vers un traitement efficace sont lents	714
Vaccins contre le cancer	687	<b>CONCLUSION</b>	<b>715</b>
<b>21.3 PRINCIPES ET APPLICATIONS DE LA THÉRAPIE CELLULAIRE</b>	<b>687</b>	<b>LECTURES COMPLÉMENTAIRES</b>	<b>716</b>
Les thérapies à base de cellules souches pourraient transformer le potentiel des transplantations	687		
Cellules souches embryonnaires	688		
Cellules souches tissulaires	688		
Difficultés pratiques de la thérapie cellulaire avec les cellules souches	689		
Thérapie cellulaire allogène ou autologue	689		
La reprogrammation nucléaire permet de nouvelles approches thérapeutiques et la création de modèles humains des maladies humaines	690		
Pluripotence induite dans les cellules somatiques	693		
Trans-différenciation	694		
On a montré que la thérapie par les cellules souche pouvait fonctionner, mais elle n'est pas encore au point	695		

# GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE HUMAINE

Tom STRACHAN et Andrew READ

4<sup>e</sup> édition



Depuis la publication, en 2004, de la séquence complète du génome humain grâce au Projet Génome Humain, de grandes banques de séquences d'ADN sont produites chaque année. De puissants programmes bioinformatiques sont capables de comparer les génomes d'organismes différents. La génétique comparative permet ainsi de comprendre l'évolution du génome humain et celui de nombreux autres organismes modèles, ouvrant la voie à la recherche biomédicale.

De grands projets internationaux ont été mis en place afin de comprendre le fonctionnement de nos gènes : le projet ENCODE vise à créer une encyclopédie des éléments fonctionnels de notre ADN ; le projet HapMap étudie les variations génétiques dans la population mondiale, permettant aux chercheurs d'identifier les gènes impliqués dans les maladies. Enfin le développement constant de nouvelles technologies telles que le génotypage à haut débit des SNP ou les micropuces à ADN offre des outils puissants et hautement performants.

La 4<sup>e</sup> édition de **Génétique moléculaire humaine** intègre ces avancées scientifiques et technologiques. Véritable pont entre les manuels de base et la littérature issue de la recherche, l'ouvrage fournit en 21 chapitres le cadre permettant de comprendre ce domaine, depuis les aspects fondamentaux jusqu'aux notions les plus pointues de biologie moléculaire.

Après des chapitres généraux sur la structure et la fonction des acides nucléiques, des chromosomes, la répartition des gènes dans la population, il présente les techniques d'étude et d'analyse des gènes.

Des chapitres très développés et à la pointe des connaissances actuelles portent sur l'épigénétique, les ARN non codants, les cellules souches.

Les principaux organismes modèles utilisés dans les études génétiques et l'étude des maladies humaines sont décrits en détail.

Les traitements des maladies humaines – et les questions d'éthique qui en découlent – sont abordés à travers les tests et analyses génétiques, l'utilisation des cellules souches, la thérapie cellulaire, génique, oligonucléotidique et la médecine personnalisée.

Enfin, un glossaire de plus de 600 définitions et un index de près de 10 000 entrées complètent ce livre exhaustif, actuel et richement illustré.

L'ouvrage intéresse les étudiants en médecine, en biologie, en sciences et leurs enseignants ; les généticiens, les biologistes, les pédiatres ainsi que les personnes désireuses d'appréhender de manière scientifique la génétique moléculaire humaine et ses applications médicales.

[www.medecine.lavoisier.fr](http://www.medecine.lavoisier.fr)



9 782257 204196