

# Chapitre 1. **Rapide histoire de la génétique : de Mendel à Jacob et Monod**

## 1. Les apports de Gregor Mendel à la compréhension des processus héréditaires

Inspiré entre autres par les travaux des botanistes Karl Friedrich von Gärtner (1772-1850) et Joseph Gottlieb Kölreuter (1733-1806), Johann Gregor Mendel (1822-1884) publie en 1865 « *Recherches sur des hybrides végétaux* » dans les « *Comptes rendus des travaux de la Société d'histoire naturelle de Brno<sup>1</sup>* ».

Il y décrit ses recherches sur l'hybridation de diverses souches pures de pois *Pisum sativum* (fig. 1.1) et sur les règles de la transmission de certains caractères visibles. Dès le début de cet article il énumère quelques exigences qui feront les fondements méthodologiques de la génétique du XX<sup>ème</sup> siècle :

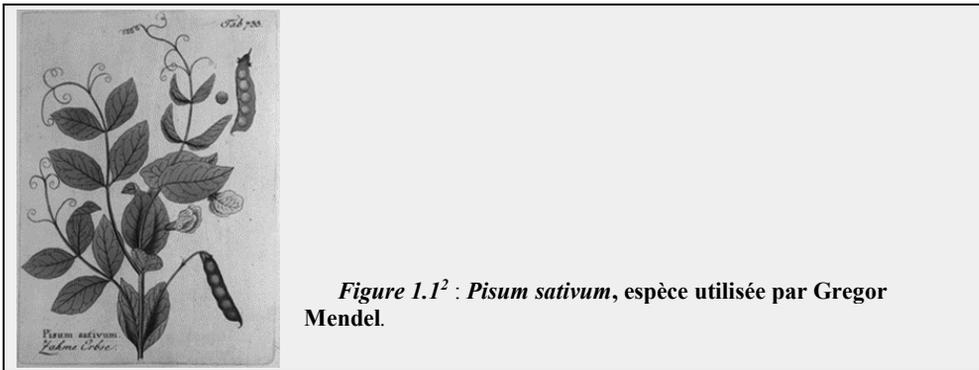
« *Les plantes d'expériences doivent absolument satisfaire à certaines conditions :*

1° *Elles doivent posséder des caractères différentiels constants.*

2° *Il faut que, pendant la floraison, leurs hybrides soient naturellement, ou puissent facilement, être mis à l'abri de toute intervention d'un pollen étranger.*

3° *Les hybrides et leurs descendants ne doivent éprouver aucune altération notable de fertilité dans la suite des générations. »*

En effet, la génétique exploitera pendant plus d'un siècle la variation des formes d'un même caractère et leur transmission pour décortiquer les processus biologiques. Elle choisira également ses modèles pour la possibilité de contrôler strictement le croisement entre populations ou individus différents (pollinisation croisée chez les plantes ou contrôle des accouplements chez les animaux). Elle sera fondée sur la même méthodologie consistant à croiser deux populations stables et homogènes divergeant pour la forme d'un caractère, en croisant les hybrides de première génération et en étudiant la distribution des deux formes du caractère dans la descendance de deuxième génération.



**Figure 1.1<sup>2</sup> : *Pisum sativum*, espèce utilisée par Gregor Mendel.**

Observant chez les hybrides de première génération la présence exclusive d'une des deux formes du caractère étudié, il invente les termes de **dominant** et **récessif** :

« *Chacun des [sept] caractères hybrides, [ou bien] s'identifie d'une façon si parfaite à l'un des deux caractères souches que l'autre échappe complètement à l'observation...*

... *on appelle caractères dominants ceux qui passent chez l'hybride complètement ou presque sans modification, représentant eux-mêmes, par conséquent, des caractères hybrides, caractères récessifs ceux qui restent à l'état latent dans la combinaison. »*

<sup>1</sup> Ville de l'empire d'Autriche, actuellement en République Tchèque

<sup>2</sup> Source : Österreichische Nationalbibliothek - Austrian National Library.

La définition de ces deux termes est utilisée à l'identique encore à l'heure actuelle.

La fameuse répartition des formes d'un même caractère aux proportions 3/4-1/4 en deuxième génération est exprimée pour la première fois dans cet article :

*« Pendant cette génération<sup>1</sup> les caractères récessifs réapparaissent dans toute leur intégrité à côté des caractères dominants, et cela dans la remarquable proportion de 3 à 1 ; de la sorte, sur quatre plantes de cette génération, trois possèdent le caractère dominant et une le caractère récessif. Il en a été ainsi, sans exception, pour tous les caractères qui ont été mis en expérience. »*

Parmi les descendants des hybrides possédant le caractère dominant, il distingue deux catégories :

*« Les deux tiers [des formes dominantes] donnent des descendants qui portent les caractères dominant et récessif dans le rapport 3 à 1, et se comportent par conséquent exactement comme les formes hybrides ; le caractère dominant ne reste constant que d'un seul tiers. »*

Il vient de découvrir ce que nous appellerons plus tard les homozygotes et les hétérozygotes.

La spécificité des **gamètes**, cellules spécialisées de la reproduction et intermédiaires entre deux générations, ne transmettant qu'une seule des deux formes initiales du caractère, a parfaitement été comprise par G. Mendel :

*«... les hybrides du genre Pois produisent des cellules germinatives et polliniques qui, d'après leurs propriétés, correspondent, en nombre égal, à toutes les formes constantes qui proviennent de la combinaison des caractères réunis par la fécondation. »*

Cela donnera naissance aux notions de **phase haploïde** (pendant laquelle les organismes n'ont qu'une seule copie de chaque chromosome) et de **phase diploïde** (deux copies de chaque chromosome) des organismes à reproduction sexuée.

En suivant la ségrégation de deux caractères simultanément G. Mendel découvre que la descendance F2, issue de l'autofécondation d'un double hybride, se répartit en 4 catégories constituant toutes les combinaisons possibles des différentes formes de caractère :

*« Les plantes que l'on a élevées donnent des graines de quatre sortes... »*

C'est en quelque sorte la première observation du **brassage interchromosomique**, résultant à la méiose de la ségrégation aléatoire des chromosomes d'origine paternelle ou maternelle.

Dans ce travail, il pratique le **croisement test** ou **test-cross** consistant à croiser l'hybride F1 avec une souche ne portant que les formes récessives d'un caractère. L'avantage de ce type de croisement est que la forme du caractère présente chez un individu F2 ne dépend que du gamète du F1 dont il est issu. Ce type de croisement est utilisé à chaque fois que possible car son résultat, nous le verrons, est plus facile à interpréter.

## 2. La redécouverte des lois de Mendel et la naissance de la génétique

Au regard des éléments précédents, il est difficile de contester à G. Mendel le titre de *père de la génétique*. Pourtant ses travaux ont été mal compris ou leur importance mal évaluée. L'attention qu'ils méritaient ne leur a pas été portée. Il faut attendre 1900 pour que trois articles écrits et publiés indépendamment réexposent des résultats semblables. On les doit à trois botanistes, le néerlandais Hugo de Vries (1848-1935), l'allemand Carl Correns (1864-1933) et l'autrichien Erich von Tschermak-Seysenegg (1871-1962). C. Correns œuvrera pour que la primauté de ces découvertes soit bien attribuée à G. Mendel. La génétique mendélienne est née.

---

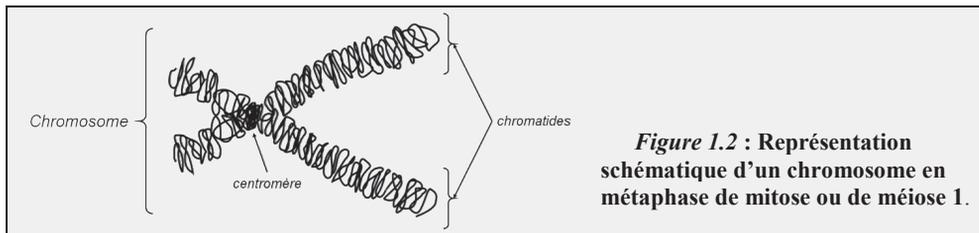
<sup>1</sup> Il parle ici de la génération issue du croisement entre hybrides qu'on dénomme maintenant la F2.

Les premiers généticiens tels que H. de Vries seront en désaccord avec la vision darwinienne de la diversité. En effet, C. Darwin et ses successeurs militent pour une vision progressive, graduelle, des changements alors que les généticiens travaillent par nécessité méthodologique sur des variations brusques, discontinues. Dès 1901 H. de Vries utilisera le terme de **mutation** pour désigner un changement radical qui engendrerait selon lui une nouvelle espèce. La définition d'espèce est loin d'être stabilisée à cette époque.

C'est le zoologiste William Bateson (1861-1926) qui en 1905 donne à cette nouvelle science de l'hérédité le nom de **génétique**. Ce mot vient du grec *genete* qui signifie « naissance ». W. Bateson occupera d'ailleurs la première chaire consacrée à cette discipline en 1908 et inventera les termes :

- Allélomorphe (du grec *allêlon* : les uns les autres) et de *morphê* : la forme) traduisant l'existence de plusieurs formes d'un même caractère, et qui donnera le mot **allèle**.
- **Homozygotes** et **hétérozygotes** (du grec *homós* : pareil ; *héteros* : autre ; *zugôtos* : assemblé) pour désigner des individus ayant reçu la même information de leurs deux parents ou deux informations différentes, ce que G. Mendel appelait les formes constantes et les formes hybrides.
- **Épistasie** (du grec *epistasis* : surintendance) qui désigne la capacité d'un caractère à en perturber un autre.

En 1909 le danois Wilhelm Johannsen (1857-1927) invente le mot **gène** pour désigner l'unité d'information génétique mendélienne. On lui doit aussi à la même époque les termes de **phénotype** (du grec *phaino* : rendre visible et *týpos* : la marque) qui désigne pour un caractère l'aspect visible d'un individu, et **génotype** (contraction de gène et de *týpos*) qui désigne pour un caractère la composition allélique d'un individu.



Parallèlement à ces avancées sur la transmission des caractères, le biologiste allemand Walther Flemming (1843-1905) utilise pour la première fois le terme de **chromatine** (du grec *chrôma* : couleur) pour désigner une substance acide colorable à l'aniline et contenue dans le noyau des cellules. Il appelle **mitose** (du grec *mitos* : filament) la division cellulaire en référence à l'aspect de la chromatine au cours de ce processus. Ces filaments de chromatine seront dénommés **chromosomes** par Wilhelm von Waldeyer-Hartz (1836-1921) en 1888 (du grec *sôma* : le corps). On en dérivera le mot **chromatide** (le suffixe *-id* en latin renvoie à l'idée de descendance) désignant chaque copie d'un même chromosome, généralement reliée par le centromère et issue de la réplication avant division cellulaire (fig. 1.2).

Le belge Edouard Van Beneden (1846-1910) décrit la **méiose** (du grec *meiôsis* : diminution) d'un point de vue cytologique dès 1887 mais le parallèle entre les lois de Mendel et celle-ci ne sera fait que progressivement par Edmond Beecher Wilson (1856-1939), Walter Sutton (1877-1916) puis Theodor Boveri (1862-1915) aboutissant à la théorie chromosomique de l'hérédité (1902).

En 1910, Thomas Morgan qui expérimente un nouveau modèle animal, la drosophile, découvre un mâle mutant aux yeux blancs<sup>1</sup> et démontre que le facteur mendélien (gène) gouvernant ce caractère se transmet exactement comme le chromosome X. C'est la première démonstration du lien entre gène et chromosome et la première description de l'hérédité d'un caractère **lié au sexe**.

Les travaux que T. Morgan réalisera avec son étudiant Alfred Sturtevant (1891-1970) conduiront à la première carte génétique, celle du chromosome X de la drosophile avec 6 gènes positionnés (1913). La notion de **locus**, position d'un gène sur le chromosome et de **brassage intrachromosomique** naîtront de ces travaux. La découverte par le belge Frans Janssens (1865-1924) des chiasmats, points de jonction entre chromosomes lors de la méiose et ses propres travaux lui permettront de théoriser la notion de **crossing-over**. Le brassage intrachromosomique sera interprété comme un échange d'information entre chromatides non-sœurs. L'efficacité de cet échange pour 2 gènes donnés donnera naissance à la notion de **distance génétique**. En l'honneur de T. Morgan, A. Sturtevant donnera à l'unité de cette mesure le nom de centimorgan (cM).

En 1941, George Beadle (1903-1989) et Edward Tatum (1909-1975) font pour la première fois la démonstration du lien entre mutation d'un gène et un déficit enzymatique. Nait dans la suite de ces travaux, le concept « un gène – une protéine ». Si ce lien est largement discutable sur de nombreux aspects, il met fin à la théorie « un gène-un caractère » et constitue un pas très important vers la compréhension du lien entre gène et fonction, gène et caractère.

L'analyse des chromosomes avait montré qu'ils étaient constitués d'ADN et de protéines. La formulation simple de l'ADN (4 monomères différents) poussait nombres de chercheurs à considérer les protéines (20 acides aminés différents) comme porteuses des gènes. Il faut attendre 1944 pour qu'Oswald Avery (1877-1955) démontre que l'ADN est bien porteur de l'information constituée par les gènes.

Dès lors la quasi-totalité des concepts utiles à la génétique formelle était établie. Ces concepts ont permis le développement de la génétique jusqu'à nos jours.

### 3. La naissance de la biologie moléculaire

On sait à la suite des travaux de G. Beadle et E. Tatum que les protéines indispensables à la réalisation d'un caractère sont codées par les gènes. O. Avery a montré que ces derniers sont contenus dans l'ADN des chromosomes. La manière dont cette information est stockée et exploitée reste à découvrir.

Le premier pas est effectué par Rosalind Franklin (1920-1958), une physico-chimiste anglaise spécialiste de la cristallographie qui réalise des clichés de la molécule d'ADN par diffraction aux rayons X. C'est en étudiant ces clichés que James Watson, Francis Crick et Maurice Wilkins élucideront la structure en double hélice de l'ADN (1953). Ils obtiennent pour cela le prix Nobel en 1962. Rosalind Franklin décédée entre temps<sup>2</sup> d'un cancer des ovaires sans doute lié à ces travaux ne sera pas véritablement associée à cette découverte. Pire, J. Watson, qui s'avère déjà un personnage peu recommandable<sup>3</sup>, fera tout pour minimiser l'importance de ses travaux.

---

<sup>1</sup> Les yeux de la drosophile sont rouge brique à l'état sauvage.

<sup>2</sup> Le prix Nobel ne peut être attribué qu'à des chercheurs vivants.

<sup>3</sup> Des déclarations sur la nécessité d'éliminer les gènes de l'homosexualité (1997) puis sur la supériorité de la race blanche (2007) feront reparler de lui.

François Jacob (1920-2013) et Jacques Monod (1910-1976) au début des années 1960<sup>1</sup> mirent en évidence l'intermédiaire entre le gène (ADN) et la protéine : l'ARN messenger. Ce fut le début de la compréhension des mécanismes de régulation de l'expression des gènes.

Ne restait qu'une question fondamentale : comment un message sous forme d'acides nucléiques (ADN et ARN) pouvait être transformé en protéine. F. Crick avait suggéré l'existence du codon. Mais ce sont Marshall Nirenberg (1927-2010), Robert Holley (1922-1993) et Har Goding Khorama (1922-2011) qui déchiffrèrent le code génétique, correspondance entre 3 nucléotides (codon) et un acide aminé ainsi que les mécanismes par lesquels cette transition se fait (traduction)<sup>2</sup>.

Dès lors, les concepts principaux dont nous aurons besoin étaient établis même si l'histoire de la génétique ne s'arrête pas là. Elle sera intimement mêlée à la naissance de la biologie moléculaire et au développement du génie génétique. Elle bénéficiera des techniques de séquençage des protéines et surtout de l'ADN<sup>3</sup> et plus récemment de l'explosion de la bio-informatique. Nous ne développerons pas cette histoire récente dont vous pouvez retrouver un récit dans de nombreux autres ouvrages.

---

<sup>1</sup> Prix Nobel de médecine en 1965 avec André Lwoff.

<sup>2</sup> Prix Nobel conjointement pour les 3 chercheurs en 1968.

<sup>3</sup> Frederick Sanger recevra deux prix Nobel pour la mise au point des techniques de séquençage des protéines (1958) et de l'ADN (1980).



