

Dalla Genetica Mendeliana  
alla Genetica Molecolare dell'Uomo

*From Mendelian Genetics  
to Molecular Genetics in Man*

TAVOLA ROTONDA  
*ROUND TABLE*

---

7 Settembre 1961

- M. LAMY, Introduction à la Séance.  
F. MAINX, Mendelian Genetics Today.  
G. DE TONI, Sindromi da Eredità Molecolare.  
J. BRACHET, ADN et l'Information Génétique.  
J. MOHR, Concerning the Genetics of Mental Features.  
C. E. FORD, Human Cytogenetics.

# De l'Hérédité Mendélienne à l'Hérédité Moléculaire chez l'Homme

(Introduction à la Séance)

**Maurice Lamy, Jean de Grouchy**

L'année 1901, trois biologistes, Correns, Tchermak et H. de Vries faisaient, à peu près simultanément, la nouvelle découverte des lois que, trente-cinq ans auparavant, Gregor Mendel avait formulées.

Les soixante ans qui se sont écoulés depuis cette date ont vu se succéder un nombre extraordinaire de découvertes qui ont prodigieusement enrichi l'ensemble de nos connaissances et bouleversé jusqu'à notre conception même de la matière vivante.

Dès le début du siècle, W. Johansenn introduisait la notion de *génotype* et de *phénotype* qui précisait l'action respective de l'hérédité et du *milieu*.

A cette époque, l'aspect particulier que prend le noyau de la cellule au moment de sa division, l'identification des chromosomes, leur forme de bâtonnets, leur colorabilité particulière, tout cela avait été reconnu déjà. Désormais, il était possible de comprendre et d'expliquer les lois mendéliennes de la ségrégation et de la recombinaison. Dès 1903 et 1904, Sutton et Boberi affirmaient que les chromosomes sont les véritables supports de l'hérédité. En 1908, L. Cuénot, expérimentant sur la souris, établissait définitivement que les lois mendéliennes ne s'appliquent pas seulement aux végétaux et aux insectes mais aussi aux mammifères et qu'elles sont des lois générales pour les espèces vivantes.

Vers 1910 le zoologiste américain, Thomas Hunt Morgan commence ses recherches. Utilisant un insecte, *drosophila melanogaster*, il affirme que les gènes, porteurs des caractères héréditaires, sont placés en série linéaire tout au long du chromosome. T. H. Morgan et ses collaborateurs montrent que par un phénomène *d'enjambement*, désigné sous le nom de « crossing-over », les chromosomes sont capables d'échanger des segments, c'est-à-dire de procéder à des échanges de gènes, et établissent que la ségrégation des caractères mendéliens est commandée par la ségrégation des gènes. Ils aboutissent ainsi, en quelque sorte, à « matérialiser » le gène. Ce n'est plus désormais une conception théorique, presque mythique, mais un élément; il est possible sinon de le voir, du moins de préciser sa présence grâce à ses effets. Déjà le gène peut être conçu comme une molécule géante.

Les chercheurs ayant désormais quelque idée sur la structure du gène et sur ses fonctions, il était tentant de trouver les méthodes capables de le modifier. C'est à cette tâche que l'un des collaborateurs directs de T. H. Morgan, Hermann Joseph Muller devait s'attacher. Après avoir évalué la fréquence exacte des mutations spontanées, il étudia les effets de différents facteurs sur la fréquence de ces mutations et démontra, dans une série d'expériences remarquables, que l'application des rayons X augmente leur nombre dans une proportion considérable.

On ne saurait trop souligner l'importance décisive d'une découverte qui touche d'une part à la théorie générale de l'évolution et qui comporte d'autre part, et dès maintenant, des applications pratiques dans le domaine de la génétique humaine.

Depuis une quinzaine d'années, les travaux portant sur les bactéries et les bactériophages ont ouvert à la génétique des voies nouvelles.

L'étude de certaines souches d'*escherichia coli*, par J. Lederberg, par E. L. Wollman et F. Jacob, a permis de démontrer qu'il existe chez elles un mécanisme assimilable à une reproduction sexuelle, une conjugaison suivie d'une « injection » d'acide désoxyribonucléique, puis une ségrégation et une recombinaison des gènes parentaux.

D'autre part, et dès 1944, O. T. Avery, C. M. McLeod et M. Mc Carthy avaient montré qu'une espèce bactérienne peut subir une *transformation* de son génotype, du fait d'une absorption d'acides nucléiques provenant d'une autre espèce. Enfin, il a été démontré qu'un phénomène analogue, auquel a été donné le nom de *transduction*, peut être causé par l'action de bactériophages capables de faire pénétrer à l'intérieur d'une bactérie un matériel composé d'acides nucléiques provenant d'un autre organisme.

Ces remarquables observations dues à J. Lederberg, M. Demerec, A. D. Hershey, C. Levinthal, C. Pontecorvo, A. Lwoff qu'ont complétés les notions de *lysogénie*, de *phage tempéré* et de *phage virulent* ont profondément modifié plusieurs conceptions des généticiens.

Elles ont définitivement établi le rôle essentiel que joue l'acide désoxyribonucléique en tant que support et transmetteur des caractères héréditaires.

Elles ont précisé l'importance des processus enzymatiques commandés par les gènes, mécanismes qu'avaient démontrés les travaux de J. B. S. Haldane sur le contrôle chimique et génétique de la couleur des fleurs, les élégantes expériences de Beadle et Tatum sur « *neurospora crassa* » et aussi les observations — les premières dues à Archibald Garrod au début du siècle — sur les « erreurs innées du métabolisme chez l'homme ».

Ces études, enfin, ont renouvelé nos conceptions du gène. En permettant une analyse raffinée, en rendant possible l'étude d'un nombre considérable de « recombinants », elles ont fait éclater en quelque manière le gène mendélien traditionnel qui, désormais, ne paraît plus être à la fois la plus petite unité de fonction, de recombinaison et de mutation.

Les recherches de S. Benzer, celles de E. B. Lewis sur les « hétéro-allèles » ont montré que le gène considéré comme une unité de fonction, c'est-à-dire le *cistron*, est un élément possédant une structure linéaire, comportant plusieurs centaines de « sites » qui sont autant d'unités de mutation et d'unités de recombinaison.

Se fondant sur des données cristallographiques et radiologiques, J. D. Watson et F. H. C. Crick ont proposé d'attribuer à la molécule d'acide désoxyribonucléique cette structure bihélicoïdale qui est connue aujourd'hui de tous les biologistes.

L'hypothèse du modèle, ou du moule (*template hypothesis*), devait quant à elle se révéler une hypothèse de travail infiniment précieuse. Elle n'est en fait que l'aboutissement moderne du concept « un gène, une enzyme », de l'idée que le gène « préside » à la synthèse d'une enzyme spécifique.

Ce concept s'est modernisé en subissant deux transformations profondes. D'une part, on admet que les gènes assurent la synthèse non seulement des enzymes nombreuses qui régissent les innombrables voies métaboliques de la matière vivante mais aussi de protéines con-

stitutives non enzymatiques, dont l'exemple le plus remarquable est, sans doute, l'hémoglobine. D'autre part, le gène, ou mieux le *cistron*, est considéré comme un véritable modèle pour la synthèse protéique, l'enchaînement spécifique des paires de nucléotides déterminant l'enchaînement spécifique des acides aminés.

Si nous acceptons cette conception, deux problèmes se posent. En premier lieu, comment l'information génétique, c'est-à-dire la spécificité de l'enchaînement des acides aminés dans le polypeptide, est-elle inscrite dans la molécule d'acide désoxyribonucléique? En second lieu, comment cette information est-elle transmise du chromosome, c'est-à-dire du noyau cellulaire, aux mitochondries et aux microsomes, là où se déroulent les synthèses protidiques proprement dites?

Les diverses « hypothèses du code » ont cherché à répondre à la première question. Etant donné qu'il existe quatre bases dans l'acide désoxyribonucléique et vingt amino-acides différents dans les protéines, les biophysiciens ont dû imaginer des systèmes grâce auxquels l'arrangement de quatre bases puisse déterminer celui de vingt acides aminés différents ou, si l'on préfère, traduire un code de quatre lettres en un code de vingt lettres.

Le deuxième problème, celui des rapports nucléo-cytoplasmiques pour la synthèse protidique a, quant à lui, provoqué des découvertes qui sont parmi les plus brillantes de ce trois ou quatre dernières années. Des travaux ont montré le rôle prépondérant joué par les acides ribonucléiques dans la synthèse des protides. Un acide ribonucléique « messenger » viendrait « cueillir » l'information génétique sur l'acide désoxyribonucléique chromosomique pour la transmettre, après avoir franchi l'espace nucléocytoplasmique, à l'acide ribonucléique des mitochondries et des microsomes, ou des modernes ribosomes. Cet acide ribonucléique devient alors le véritable modèle de la synthèse protidique. Les acides aminés du *pool* cellulaire deviennent actifs sous l'action d'enzymes spécifiques et fixent de petites particules d'acide ribonucléique. « Accrochées » en quelque sorte aux aminoacides, elles reconnaissent, à leur tour, des sites spécifiques dans l'acide ribonucléique des ribosomes et s'y fixent, permettant ainsi aux acides aminés de s'enchaîner les uns aux autres selon un ordre spécifique. Il ne reste plus alors au polypeptide nouvellement formé qu'à se séparer de son modèle d'acides nucléiques dont les particules se détachent et sont de nouveau utilisables.

Tout compte fait, la génétique des micro-organismes a permis de concevoir le gène comme un fragment d'acide désoxyribonucléique, plus ou moins long, contenant, inscrit dans l'enchaînement spécifique de ses paires de bases un message destiné à être traduit en un autre message, celui de l'enchaînement des acides aminés d'un polypeptide, la traduction s'effectuant par des intermédiaires qui sont les acides ribonucléiques. Mais des fautes peuvent survenir dans l'écriture de la phrase à traduire, ce sont les mutations. Elles peuvent être petites, comme si une lettre était remplacée par une autre, ce sont alors les mutations « punctuelles »; elles peuvent être plus importantes, comme si un mot avait été oublié, ce sont alors de courtes délétions intragéniques. Et surtout, ces mutations peuvent survenir en un grand nombre d'endroits différents, dans la phrase, c'est-à-dire dans le gène ou plutôt le *cistron*.

Dans l'hypothèse du modèle, ces fautes se traduisent par des fautes correspondantes dans l'« écriture » du polypeptide. Le grand apport de la biologie humaine et des travaux de V. M. Ingram sur les hémoglobines humaines, a été de montrer que de telles fautes existent vraiment et qu'effectivement une erreur localisée à tel ou tel « site » à l'intérieur d'un gène se traduit par

une erreur dans l'enchaînement de tel ou tel acide aminé du polypeptide. A ce titre, les observations de V. M. Ingram apparaissent aujourd'hui comme l'une des plus belles preuves de l'hypothèse moléculaire élaborée par les microbio-généticiens.

Les conséquences d'une erreur dans la constitution d'un polypeptide, donc d'une protéine, sont très variables, et c'est encore un des apports de la biologie humaine que de nous donner maints exemples de cette variabilité dans l'expression. A l'extrême, l'erreur est tellement grave que la protéine devient sans action; à la lettre, elle ne signifie plus rien (« non sens protein »). S'il s'agit d'une enzyme, elle ne pourra plus assurer sa fonction. A l'état homozygote, on observera un blocage enzymatique complet et souvent, à l'état hétérozygote, une diminution de l'activité enzymatique.

Mais l'erreur peut être moins grave et entraîner la synthèse d'une protéine qui, bien que modifiée, exerce encore, plus ou moins, sa fonction. Dans le cas des enzymes, nous connaissons, par exemple, les variantes de la cholinestérase sérique et dans celui des protéines non enzymatiques, celles des hémoglobines.

Enfin, l'erreur peut n'être pas une véritable erreur mais simplement une *différence*: certaines protéines, en effet, ne sont pas identiques chez tous les individus, bien qu'elles conservent la même valeur fonctionnelle. Dans le cas des enzymes, celles qui assurent la synthèse des mucopolysaccharides responsables des groupes sanguins en sont un exemple. Dans le cas des protéines non enzymatiques, nous connaissons celles, nombreuses, qui peuplent le sérum et déterminent les groupes sanguins sériques.

Mais il apparaît de plus en plus que cette variabilité génétique pourrait bien intéresser toutes les protéines de l'organisme et que chaque homme serait fondamentalement différent de son semblable. La biologie moderne écrit peut être une de ses pages les plus glorieuses quand elle montre que cette remarquable diversité est le reflet d'une égale diversité dans la structure moléculaire.