

CHAPITRE 13

Les chromosomes, les cartes et les relations entre méiose et hérédité

Aperçu du chapitre

- 13.1 Liaison au sexe et théorie chromosomique de l'hérédité
- 13.2 Chromosomes sexuels et détermination du sexe
- 13.3 Exceptions à la théorie chromosomique de l'hérédité
- 13.4 Les cartes génétiques
- 13.5 Quelques maladies génétiques humaines

Introduction

Les expériences de Mendel ont ouvert la voie à la compréhension de l'hérédité, mais de nombreuses questions subsistaient. Au début du vingtième siècle, nous ne connaissions pas la nature des facteurs dont Mendel avait décrit le comportement. L'étape suivante, qui a impliqué de nombreux chercheurs de cette époque, était la mise en commun des connaissances concernant le comportement des chromosomes, que l'on voit sur cette photo, et l'hérédité des caractères. Le fondement des principes mendéliens de ségrégation et d'association indépendante repose sur les phénomènes qui se déroulent pendant la méiose.

Le comportement des chromosomes en méiose n'explique pas seulement les principes de Mendel, mais il ouvre aussi des possibilités nouvelles et diverses pour l'étude de l'hérédité. La construction des cartes génétiques est un des outils majeurs de l'analyse génétique classique. Ces outils, développés chez des insectes et d'autres organismes, combinés avec les données du projet du génome humain, nous permettent maintenant de localiser les gènes et d'isoler ceux qui interviennent dans les maladies génétiques.

13.1 Liaison au sexe et théorie chromosomique de l'hérédité

Objectifs

1. Décrire l'hérédité liée au sexe chez la drosophile.
2. Expliquer les arguments en faveur de la localisation des gènes sur les chromosomes.

Le généticien allemand Carl Correns fut le premier, en 1900, à proposer un rôle central pour les chromosomes, dans un des articles annonçant la redécouverte de l'œuvre de Mendel. Un peu plus tard, l'observation de l'appariement, en méiose, des chromosomes qui se ressemblent, a conduit directement à la **théorie chromosomique de l'hérédité**, formulée en premier lieu par l'Américain Walter Sutton en 1902.

Morgan a mis en relation l'hérédité d'un caractère avec les chromosomes sexuels

En 1910, Thomas Hunt Morgan, qui travaillait sur la mouche des fruits, *Drosophila melanogaster*, trouva un mutant mâle avec des yeux blancs et non rouges (figure 13.1). Morgan chercha aussitôt à savoir si ce nouveau caractère obéissait à une hérédité mendélienne. Il croisa d'abord le mutant mâle avec une femelle normale pour voir si les yeux rouges ou blancs étaient dominants. Tous les descendants F_1 avaient des yeux rouges et Morgan en conclut donc que la couleur rouge des yeux était dominante par rapport à la couleur blanche.

Croisement de la F_1

Appliquant le schéma expérimental de Mendel, Morgan croisa ensuite entre elles les mouches aux yeux rouges de la F_1 . Sur 4 252 descendants F_2 observés, 782 (18 %) avaient des yeux blancs. Bien que le rapport entre les yeux rouges et les yeux blancs en F_2 soit supérieur à 3:1, les résultats du croisement prouvaient clairement la ségrégation de la couleur des yeux. Il y avait cependant quelque chose d'étrange dans ces résultats et qui n'était vraiment pas prévu par la théorie de Mendel – toutes les mouches F_2 aux yeux blancs étaient des mâles ! (Figure 13.2)

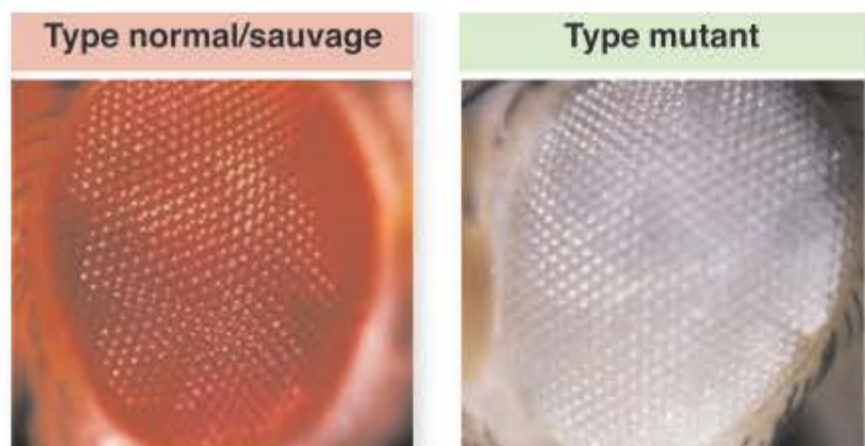


Figure 13.1 Drosophile aux yeux rouges (type sauvage) et yeux blancs (mutant). Les mutations sont des modifications héréditaires du matériel génétique. En étudiant l'hérédité des allèles blancs et rouges (localisés sur le chromosome X), Morgan fut le premier à démontrer que les gènes sont sur les chromosomes.

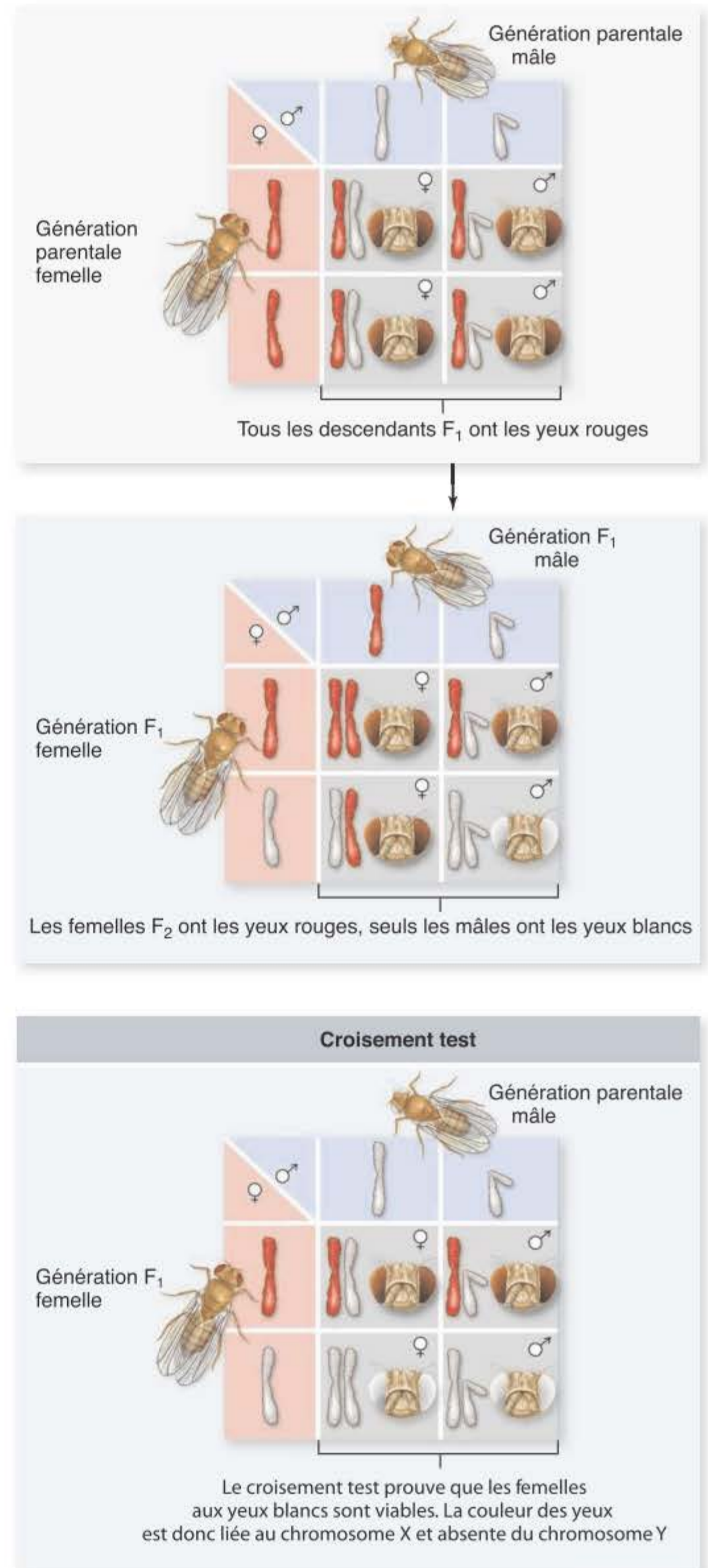


Figure 13.2 Base chromosomique de la liaison au sexe. Des mouches mâles aux yeux blancs ont été croisées à des femelles aux yeux rouges. Toutes les mouches de la génération F_1 avaient des yeux rouges, comme on peut s'y attendre pour un allèle récessif pour les yeux blancs. En F_2 , tous les insectes aux yeux blancs étaient mâles parce que le chromosome Y ne porte pas le gène (*white*) pour les yeux blancs. L'hérédité des chromosomes sexuels correspond à la couleur des yeux, ce qui montre que le gène *white* se trouve sur le chromosome X.

Le croisement test

Morgan trouva une explication à ce résultat. Une possibilité était tout simplement qu'il n'existe pas de femelles aux yeux blancs ; ces individus pouvaient être inviablés pour une raison inconnue. Pour vérifier cette hypothèse, Morgan réalisa un croisement test entre les femelles de la F₁ et le mâle d'origine aux yeux blancs. Il obtint des mâles et des femelles avec des yeux blancs et des yeux rouges dans un rapport de 1:1:1:1, exactement comme la théorie de Mendel l'avait prédit (figure 13.2). Les femelles avec des yeux blancs étaient donc viables. Puisqu'il pouvait exister des femelles aux yeux blancs, Morgan chercha une explication dans la nature des chromosomes des mâles et des femelles.

Le gène pour la couleur des yeux se trouve sur le chromosome X

Chez *Drosophila*, le sexe des individus est déterminé par le nombre d'exemplaires d'un chromosome particulier, le **chromosome X**. L'observation des chromosomes a montré que les mouches femelles possédaient deux chromosomes X, mais les mâles seulement un. L'unique chromosome X des mâles s'apparie en méiose avec un partenaire différent, le **chromosome Y**. Ces deux chromosomes sont appelés **chromosomes sexuels** à cause de leur association avec le sexe.

Pendant la méiose, la femelle ne produit donc que des gamètes X, alors que le mâle donne des gamètes avec X et d'autres avec Y. Si un spermatozoïde X intervient dans la fécondation, il en résulte un zygote XX, qui donne une femelle ; si un spermatozoïde Y intervient dans la fécondation, le résultat est un zygote XY, qui produit un mâle.

La solution de l'énigme de Morgan est la suivante : chez la drosophile, le gène responsable du caractère œil blanc se trouve uniquement sur le chromosome X – il n'y en a pas sur le chromosome Y. (Nous savons aujourd'hui que le chromosome Y des drosophiles ne porte pratiquement pas de gènes fonctionnels.) On dit qu'un caractère est **lié au sexe** s'il est associé au sexe de l'individu. Sachant que le caractère œil blanc est récessif par rapport au caractère œil rouge, nous pouvons désormais constater que le résultat de Morgan était une conséquence naturelle de la ségrégation mendélienne des chromosomes (figure 13.2).

L'expérience de Morgan fut l'une des plus importantes dans l'histoire de la génétique parce qu'elle prouvait pour la première fois de façon évidente que les gènes responsables des caractères mendéliens résident effectivement sur les chromosomes, comme Sutton l'avait supposé. La ségrégation des caractères mendéliens dans les croisements génétiques provient de la séparation des homologues pendant la formation des gamètes.

Questions d'apprentissage 13.1

Morgan a montré la ségrégation du caractère œil blanc de la drosophile avec le sexe du descendant. Les chromosomes X et Y se répartissent aussi en fonction du sexe, ce qui montre la relation entre le comportement d'un caractère et celui des chromosomes. Cette découverte confirmait la théorie chromosomique de l'hérédité, qui considère que les caractères sont portés par les chromosomes.

- Que peut-on attendre d'un croisement entre des femelles aux yeux blancs et des mâles aux yeux rouges ?

13.2 Chromosomes sexuels et détermination du sexe

Objectifs

1. Décrire la relation entre les chromosomes sexuels et la détermination du sexe.
2. Expliquer la compensation de la dose chez les mammifères et ses conséquences génétiques.

La structure et le nombre des chromosomes sexuels diffèrent parmi les organismes (tableau 13.1). Chez la drosophile, les femelles sont XX et les mâles XY comme chez l'homme et les autres mammifères. Chez les oiseaux, cependant, le mâle a deux chromosomes Z et la femelle possède un Z et un W. Certains insectes, comme les sauterelles, n'ont pas de chromosome Y – les femelles sont XX et les mâles sont représentés par X0 (0 indiquant l'absence d'un chromosome).

Chez les humains, le chromosome Y entraîne généralement le sexe mâle

Au chapitre 10, nous avons vu que les humains ont 46 chromosomes (23 paires). Vingt-deux de ces paires correspondent parfaitement chez les hommes et les femmes : ce sont les autosomes. La dernière paire comprend les chromosomes sexuels : XX chez les femmes et XY chez les hommes.

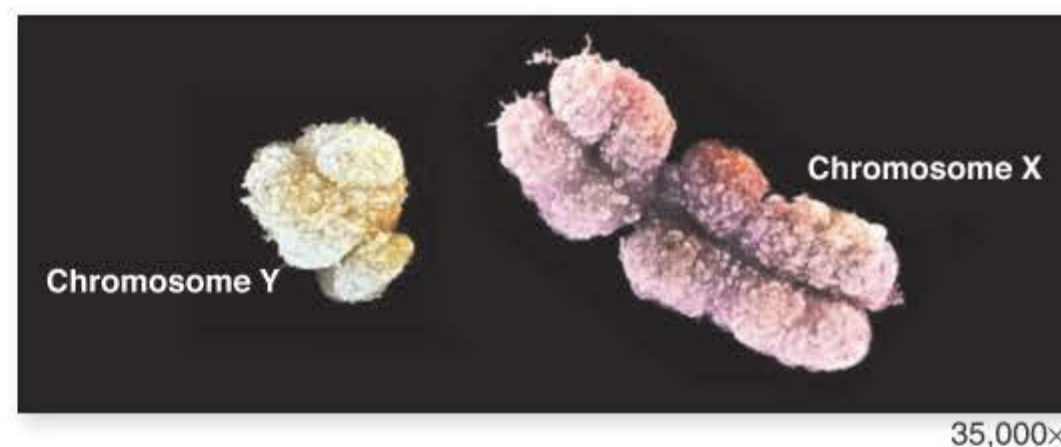


TABLEAU 13.1		Détermination du sexe chez quelques organismes	
		Femelle	Mâle
Humains, <i>drosophila</i>		XX	XY
Oiseaux		ZW	ZZ
Sauterelles		XX	X0
Abeilles		Diploïde	Haploïde

Le chromosome Y de l'homme est très condensé. Étant donné que peu de gènes de ce chromosome s'expriment, les allèles récessifs de l'unique chromosome X n'ont pas de correspondant *actif* sur Y.

C'est une « déficience » au cours du développement de l'embryon humain, qui est à l'origine d'une femme. Certains gènes actifs du chromosome Y, en particulier le gène *SRY*, sont responsables du caractère mâle des organes génitaux et des caractères sexuels secondaires, entraînant les aspects propres à la « masculinité » des humains. Par conséquent, tout individu possédant *au moins un chromosome Y* est normalement un homme.

Les exceptions à cette règle confirment en réalité ce mécanisme de détermination du sexe. Par exemple, le transfert de portions du chromosome Y sur le chromosome X peut faire que des individus XX donnent des hommes. Une maladie génétique empêche aussi la réponse aux hormones androgènes (syndrome de l'insensibilité aux androgènes) et fait que des individus XY sont des femmes. Enfin, des mutations du gène *SRY* lui-même peuvent entraîner le développement d'individus XY en femmes.

Cette forme de détermination du sexe chez les humains est partagée par les mammifères, mais n'est pas universelle chez les vertébrés. Chez les poissons et certaines espèces de reptiles, des facteurs environnementaux peuvent modifier l'expression de ce gène responsable de la détermination du sexe, et donc le sexe de l'adulte.

Certaines maladies humaines sont liées au sexe

Depuis l'antiquité, on a remarqué que certains états étaient plus fréquents chez les hommes que chez les femmes. On sait que le daltonisme pour le vert et le rouge est plus fréquent chez les hommes parce que le gène affecté est porté par le chromosome Y.

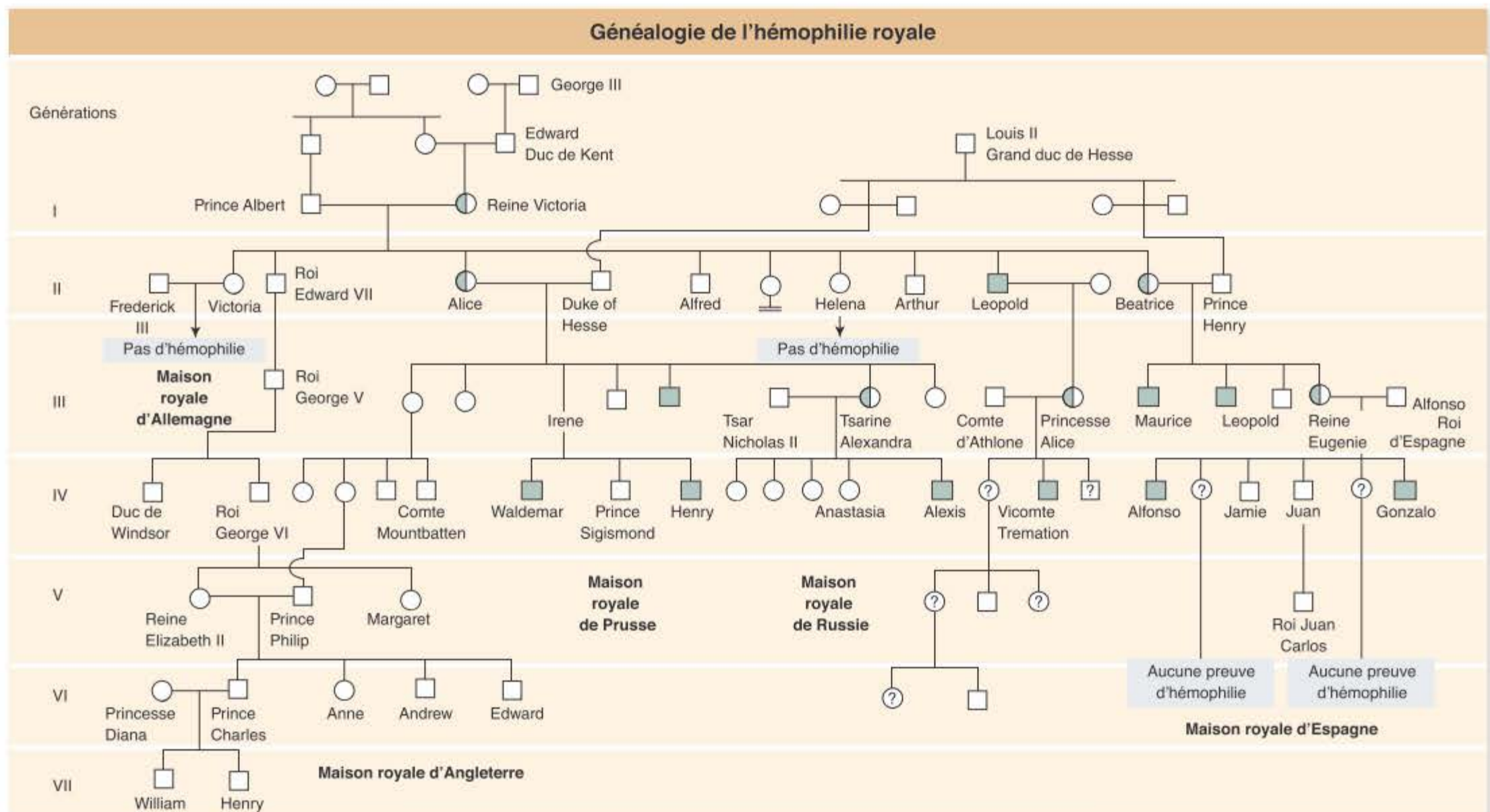
Un autre exemple est l'hémophilie, maladie qui affecte une seule protéine dans une séquence intervenant dans la formation des caillots sanguins. Un hémophile non traité ne peut donc arrêter le saignement, même à la suite d'une coupure minime. Cette forme d'hémophilie est due à un allèle récessif lié au chromosome X ; les femmes hétérozygotes pour cet allèle sont porteuses, mais ne montrent pas de symptômes et les hommes qui reçoivent l'allèle récessif expriment le caractère.

L'allèle de l'hémophilie a été introduit dans plusieurs familles royales d'Europe par la reine Victoria d'Angleterre. Les arbres généalogiques de ces familles sont bien conservés et nous avons donc un bon pedigree de cette maladie. Au cours de cinq générations issues de la reine Victoria, dix de ses descendants mâles furent hémophiles, comme on le voit dans l'arbre généalogique de la figure 13.3.

La maison russe des Romanov a reçu cette maladie par Alexandra Féodorovna, petite fille de la reine Victoria. Elle épousa le tsar Nicolas



Figure 13.3 Généalogie de l'hémophilie royale. La reine Victoria, au centre de cette photo, était porteuse pour l'hémophilie. Deux de ses quatre filles, Alice et Béatrice, ont reçu cet allèle. Deux des filles d'Alice (avec des boas de plumes) sont debout derrière Victoria : la princesse Irène de Prusse (à droite) et Alexandra (à gauche), qui allait devenir tsarine de Russie. Irène et Alexandra portaient aussi toutes deux l'hémophilie. D'après cet arbre généalogique, il est clair qu'Alice a introduit l'hémophilie dans les maisons royales de Russie et de Prusse, et que la fille de Victoria, Béatrice, l'a introduite dans la famille royale d'Espagne. Léopold, fils de Victoria, lui-même victime, a également transmis la maladie à une troisième lignée. Les symboles colorés sur une moitié représentent les porteuses avec un allèle normal et un déficient ; les symboles entièrement colorés représentent les individus atteints.



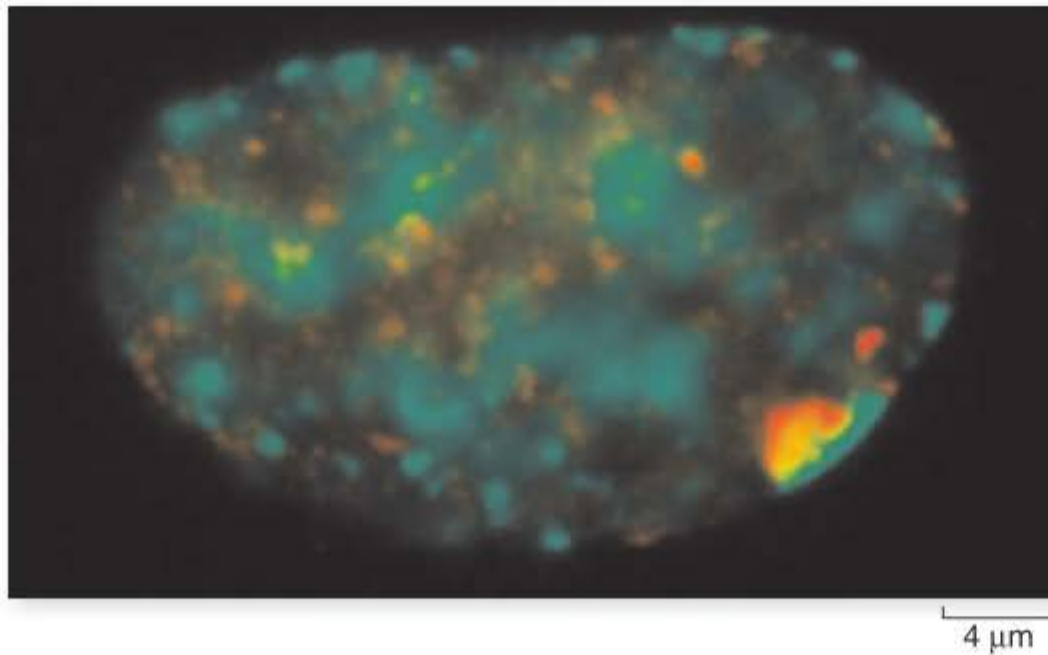
II et leur fils unique, Alexis, était atteint de la maladie. Toute la famille fut exécutée au cours de la révolution russe. En appliquant les techniques génétiques modernes pour tester ses restes, on a montré récemment qu'une femme, après avoir longtemps prétendu être Anastasia, fille survivante du tsar, n'était pas une Romanov.

Chose intéressante, la famille royale britannique actuelle n'est pas affectée par la maladie parce que le fils de Victoria, devenu le roi Édouard VII, n'a pas hérité de l'allèle de l'hémophilie. Tous les souverains anglais suivants descendent de lui.

La compensation de dose s'oppose au doublement des produits des gènes liés au sexe

Bien que les hommes ne possèdent qu'un exemplaire du chromosome X et les femmes deux, les cellules des femmes ne produisent pas deux fois plus de protéines codées par les gènes du chromosome X. Un des deux chromosomes X des femmes est inactivé au début du développement embryonnaire, peu après la détermination du sexe de l'embryon. Cette inactivation est un exemple de **compensation de dose** garantissant le même niveau d'expression des chromosomes sexuels en dépit d'un nombre différent de chromosomes chez les hommes et les femmes. (Chez la drosophile, par contre, la compensation de dosage provient d'une expression accrue sur le chromosome X du mâle.)

Celui des chromosomes X qui est inactivé chez les femmes diffère aléatoirement d'une cellule à l'autre. Si une femme est hétérozygote pour un caractère lié au sexe, certaines de ses cellules exprimeront l'un ou l'autre allèle. Le chromosome X inactivé est très condensé et apparaît sous la forme d'un **corpuscule de Barr** très coloré visible ci-dessous, fixé à la membrane nucléaire.



L'inactivation du chromosome X peut entraîner des mosaïques génétiques

L'inactivation du chromosome X à l'origine de la compensation de dose n'est pas propre aux humains, elle existe en effet chez tous les mammifères. Les femelles hétérozygotes pour des allèles du chromosome X sont des **mosaïques génétiques** : leurs cellules individuelles peuvent exprimer des allèles différents en fonction du chromosome inactivé.

Un exemple est le chat calico, une femelle avec un pelage tacheté de sombre, orange et blanc (figure 13.4). Le pelage sombre est dû à l'hétérozygotie d'un gène du chromosome X qui détermine la couleur du pigment. Un allèle donne le pelage sombre et l'autre le pelage orange.

Le second gène provoque la répartition du pigment par taches : pelage blanc = pas de pigment, pelage orange ou noir = pigment

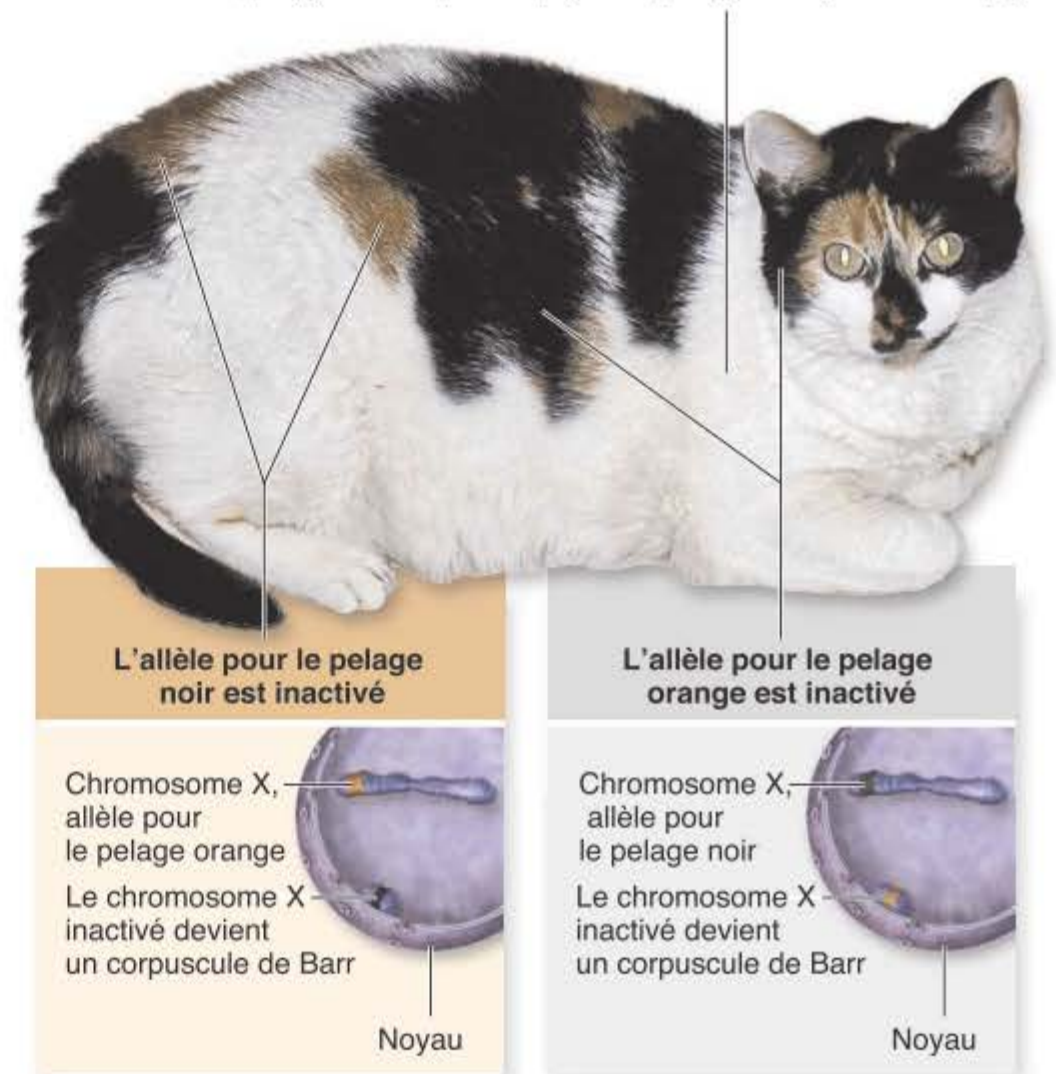


Figure 13.4 Chat calico. Ce chat est hétérozygote pour les allèles d'un gène pour la couleur du pelage noir ou orange. Ce gène se trouve sur le chromosome X, et les taches de couleur différente sont dues à l'inactivation d'un chromosome X. La répartition par taches et la couleur blanche sont dues à un autre gène épistatique sur le gène pour la couleur du pelage qui masque donc ses effets.

La couleur des différentes taches dépend de l'inactivation d'un des chromosomes X : si le chromosome portant l'allèle orange est inactivé, le pelage est sombre, et inversement.

La répartition de la couleur en forme de taches et la présence de pelage blanc sont dus à un second gène épistatique par rapport au premier (voir chapitre 12). Ainsi, la présence de ce second gène entraîne la répartition par taches du pigment, avec des zones totalement dépourvues de pigment. Dans ces zones, l'effet de l'allèle pour les deux couleurs du pelage est masqué.

Questions d'apprentissage 13.2

La détermination du sexe débute par la présence ou l'absence de certains chromosomes, les chromosomes sexuels. Des facteurs supplémentaires peuvent influencer la détermination du sexe chez différentes espèces. Chez les humains, les hommes sont XY et expriment donc les caractères récessifs des allèles du chromosome X. Chez les mammifères femelles, un chromosome X de chaque cellule est inactivé pour équilibrer l'expression des gènes. Cette inactivation aléatoire peut aboutir à des mosaïques génétiques.

- Pensez-vous qu'un individu XXX serait viable ? Si oui, serait-il mâle ou femelle ?

13.3 Exceptions à la théorie chromosomique de l'hérédité

Objectif

1. Décrire le mode d'hérédité pour les gènes présents dans l'ADN d'un chloroplaste ou d'une mitochondrie.

Bien que la théorie chromosomique explique en grande partie l'hérédité, il y a des exceptions. C'est en premier lieu dû à la présence d'ADN dans les organites, en particulier dans les mitochondries et les chloroplastes. L'hérédité non mendélienne dépendant des organites a été étudiée en profondeur par Ruth Sager qui, face au scepticisme général, construisit la première carte des gènes chloroplastiques d'une algue unicellulaire, *Chlamydomonas*, dans les années 1960 et 1970.

Les mitochondries et les chloroplastes ne se répartissent pas avec le génome nucléaire pendant la méiose. Les caractères liés aux gènes de ces organites n'auront donc pas une hérédité mendélienne.

Les gènes mitochondriaux sont transmis par le parent femelle

Les organites ne sont généralement transmis que par un parent, le plus souvent la mère. Quand il est formé, le zygote reçoit une contribution égale du génome de chaque parent, mais toutes ses mitochondries proviennent de l'ovule, qui contient beaucoup plus de cytoplasme (et donc d'organites). Quand il se divise, ces mitochondries originelles se divisent aussi et sont réparties au hasard.

Par conséquent, on peut faire remonter les mitochondries de toutes les cellules d'un organisme adulte aux mitochondries maternelles d'origine. Ce mode d'hérédité uniparentale à partir de la mère est l'**hérédité maternelle**.

Chez les humains, l'hérédité de la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) est maternelle. La cause génétique de cette maladie est un allèle mutant d'une sous-unité de la NADH déshydrogénase. Cette mutation réduit l'efficacité du flux d'électrons dans la chaîne de transport d'électrons de la mitochondrie (voir chapitre 7), réduisant à son tour la production globale d'ATP. Certaines cellules nerveuses du système optique sont particulièrement sensibles à la réduction de la production d'ATP, ce qui entraîne une dégénérescence neurale.

Une mère souffrant de cette maladie la transmettra à ses descendants, tandis qu'un père atteint ne la passera à aucun de ses descendants. Notez qu'il y a une différence avec l'hérédité liée au sexe, parce que les hommes et les femmes sont également affectés.

Les gènes des chloroplastes peuvent aussi être transmis uniparentalement

L'hérédité des chloroplastes est aussi généralement uniparentale, bien que l'on observe, dans certaines espèces, une hérédité paternelle ou biparentale des chloroplastes. Carl Correns fut le premier, en 1909, à émettre l'hypothèse que les chloroplastes étaient responsables de l'hérédité de la bigarrure (feuilles vert et blanc) de la belle-de-nuit (*Mirabilis jalapa*).

Dans son travail sur *Chlamydomonas*, Sager a montré que la résistance à la streptomycine est transmise par l'ADN du chloroplaste à partir du seul type sexuel mt^+ . Le type sexuel mt^- ne transmet pas d'ADN chloroplastique au zygote formé par fusion de gamètes mt^+ et mt^- .

Questions d'apprentissage 13.3

Les génomes des mitochondries et des chloroplastes se divisent indépendamment du noyau. Ces organites sont présents dans le cytoplasme de l'ovule, de sorte que tout caractère déterminé par ces génomes est hérité par voie maternelle et n'obéit donc pas aux lois de Mendel. Dans certaines espèces, cependant, les chloroplastes peuvent être transmis par le père ou par les deux parents.

- Comment pouvez-vous expliquer l'absence d'ADN chloroplastique mt^- dans les zygotes de *Chlamydomonas* provenant de croisements de mt^+ par mt^- ?

13.4 Les cartes génétiques

Objectifs

1. Montrer comment se répartiront des gènes portés par un même chromosome.
2. Expliquer les relations entre fréquence des recombinants et distance sur la carte.
3. Calculer les distances sur la carte à partir de la fréquence des recombinants dans les croisements tests.

Nous avons vu que les caractères mendéliens sont déterminés par des gènes localisés sur les chromosomes et que leur association indépendante est la conséquence de la ségrégation indépendante des chromosomes à la méiose. C'est vrai, mais incomplet. Des sept caractères de Mendel à la figure 12.4, six sont sur des chromosomes différents et deux sur le même chromosome, mais tous se répartissent cependant indépendamment les uns des autres. Les deux qui se trouvent sur le même chromosome ne devraient pas se comporter comme ceux qui sont sur des chromosomes différents. En fait, les organismes possèdent généralement beaucoup plus de gènes qui se distribuent indépendamment que de chromosomes. Cela signifie que la ségrégation indépendante ne peut être due seulement à l'alignement aléatoire des chromosomes en méiose.



Question Mendel n'a pas étudié la taille de la plante et la forme de la gousse dans ses croisements dihybrides. Les gènes de ces caractères sont très proches sur le même chromosome. Comment ceci aurait-il modifié les résultats de Mendel ?

La solution de ce problème se trouve dans l'observation qui a introduit le chapitre 11 : le crossing-over des homologues en méiose. En prophase I, les homologues paraissent échanger physiquement du matériel par crossing-over (figure 13.5). Au chapitre 11, nous avons vu comment cela participait au mécanisme permettant aux homologues, plutôt qu'aux chromatides sœurs, de se séparer en anaphase I.

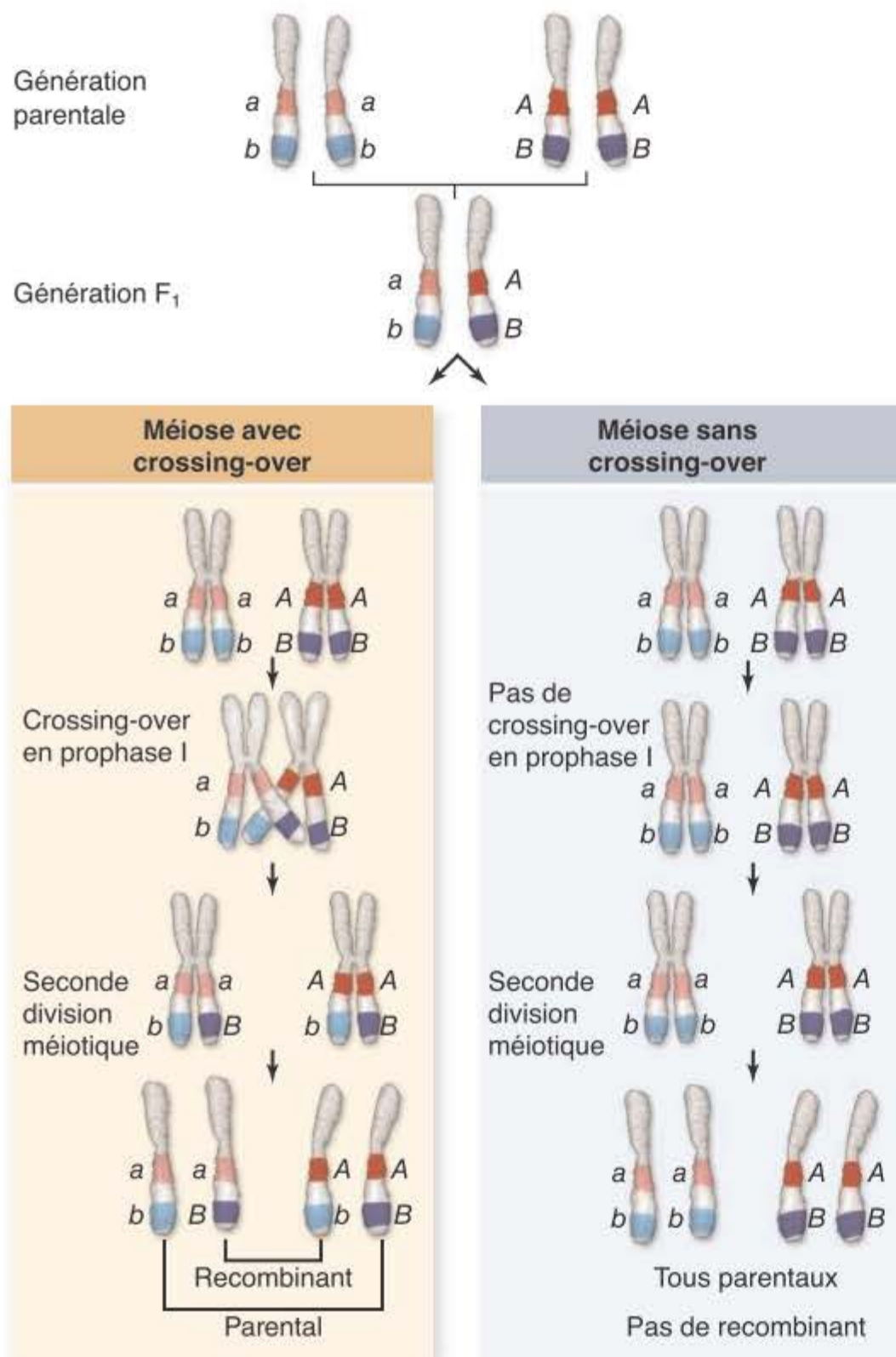


Figure 13.5 Le crossing-over échange des allèles entre les homologues. Un crossing-over entre deux locus aboutit à des chromosomes recombinants. En l'absence de crossing-over, les chromosomes porteront la combinaison des allèles des parents.

La recombinaison génétique échange des allèles entre chromosomes homologues

Considérons un croisement dihybride basé sur le schéma de Mendel. Deux parents de lignées pures différant pour deux caractères sont croisés et donnent des descendants F_1 doublement hétérozygotes. Si les gènes pour les deux caractères sont sur le même chromosome, nous devons nous attendre à ce que les allèles des deux locus migrent ensemble en méiose et ne donnent que des gamètes ressemblant aux deux types parentaux. Mais, si un crossing-over se produit entre les deux locus, chaque homologue porterait un allèle de chaque parent et produirait des gamètes combinant ces caractères parentaux (voir figure 13.5). Nous considérons les gamètes avec cette nouvelle combinaison d'allèles comme des gamètes *recombinants*, parce qu'ils sont formés par recombinaison des allèles parentaux.

Le premier chercheur à le prouver fut Morgan, qui étudiait trois gènes du chromosome X de la drosophile. Il trouva un excès de types parentaux, qu'il expliqua par la localisation des gènes sur le chromosome X et donc leur transmission conjointe. Il alla plus loin, supposant que les

génotypes recombinants étaient dus au crossing-over entre homologues pendant la méiose.

Des expériences réalisées indépendamment par Barbara McClintock et Harriet Creighton sur le maïs et par Curt Stern sur la drosophile ont prouvé l'échange physique de matériel génétique. Les expériences de Creighton et McClintock sont détaillées à la figure 13.6. Dans cette expérience, elles ont utilisé un chromosome avec deux modifications visibles au microscope : un bouton à une extrémité du chromosome et un prolongement à l'autre bout. Outre ces marqueurs visibles, le chromosome portait aussi un gène déterminant la couleur du grain (coloré ou incolore) et un gène déterminant sa texture (cireux ou farineux).

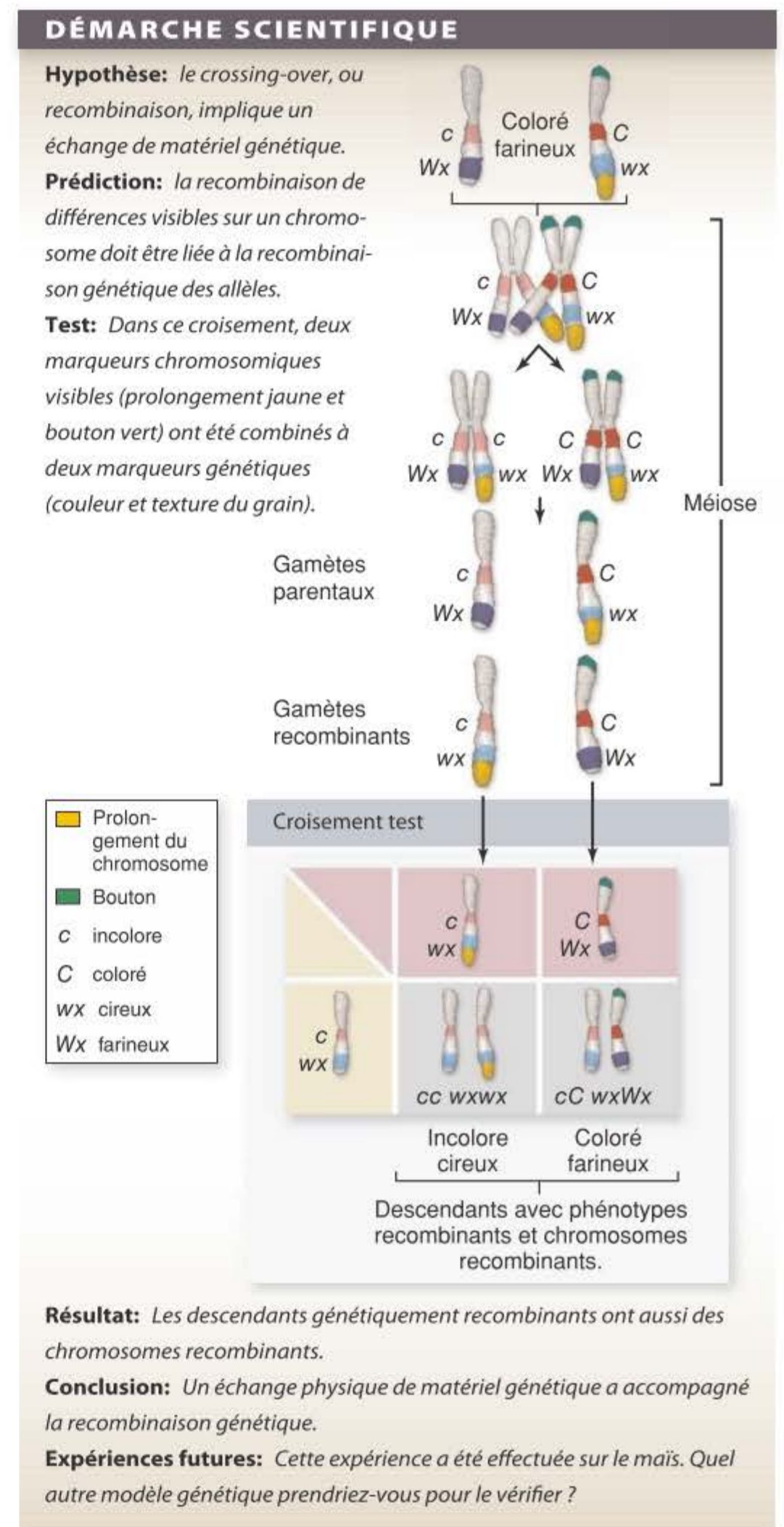


Figure 13.6 Expérience de Creighton et McClintock.

Le long chromosome, avec aussi le bouton, portait l'allèle coloré dominant pour la couleur du grain (*C*) et l'allèle cireux récessif pour sa texture (*wx*). Les hétérozygotes ont été obtenus avec ce chromosome apparié à un chromosome d'aspect normal porteur du gène incolore récessif pour la couleur du grain (*c*) et l'allèle farineux dominant pour sa texture (*Wx*) (figure 13.6). Ces plantes étaient colorées et farineuses parce que hétérozygotes pour les deux locus, et elles étaient aussi hétérozygotes pour les deux chromosomes visiblement distincts.

Ces plantes, hétérozygotes pour les chromosomes et pour les marqueurs génétiques, ont été utilisées dans un croisement test avec des plantes incolores cireuses à chromosomes d'aspect normal. Les descendants furent analysés pour la recombinaison physique (observation microscopique des chromosomes) et la recombinaison génétique (phénotype des descendants). Les résultats étaient clairs. Tous les descendants génétiquement recombinants (colorés farineux ou incolores cireux) possédaient aussi un seul des marqueurs chromosomiques. La recombinaison génétique était donc accompagnée d'un échange physique de matériel chromosomique.

La recombinaison est à la base des cartes génétiques

La possibilité de cartographier la localisation des gènes sur les chromosomes à partir des résultats de croisements génétiques est un des outils les plus utiles en génétique. Comme beaucoup de découvertes importantes, celle qui a permis cette technique est tellement simple qu'elle paraît a posteriori évidente.

Morgan avait déjà suggéré que la fréquence d'apparition d'un groupe particulier de recombinants était en relation avec la localisation relative des gènes sur les chromosomes. Un post-doctorant de son laboratoire, Alfred Sturtevant, soumit cette observation à une étude quantitative. Il pensait que la fréquence des recombinaisons observée dans les croisements pouvait servir à mesurer une distance génétique. Autrement dit qu'une plus grande distance sur le chromosome augmente la probabilité de recombinaison (crossing-over) entre les locus géniques. Selon cette hypothèse, la fréquence des gamètes recombinants produits est une mesure de la distance qui les sépare sur un chromosome.

Les liaisons

Pour pouvoir mesurer facilement la fréquence des recombinaisons, les chercheurs ont utilisé un croisement test plutôt que des croisements entre individus F_1 comme l'avait fait Mendel. Les phénotypes des descendants d'un croisement test représentent les gamètes produits par le double hétérozygote F_1 . En cas de recombinaison, les descendants semblables au parent n'ont pas subi de crossing-over et les recombinants ont subi un crossing-over entre les deux locus concernés (voir figure 13.5).

Quand des gènes sont proches les uns des autres sur un chromosome, les génotypes parentaux sont plus nombreux que les recombinants : on dit alors que ces gènes sont liés. La fréquence de recombinaison est obtenue en divisant le nombre de descendants recombinants par le nombre total de descendants. Cette valeur est transformée en pourcentage et chaque pour cent de recombinaison est considéré comme une unité sur la carte. Cette unité est appelée **centimorgan (cM)** pour T.H. Morgan.

Construction des cartes

Pour construire une carte génétique, il suffit donc d'effectuer un croisement test sur des individus doublement hétérozygotes et de compter les

descendants de chaque phénotype pour connaître le pourcentage de recombinaison. Le mieux est de prendre un exemple de croisement impliquant deux gènes (croisement à deux points).

Des drosophiles homozygotes pour deux mutations, ailes vestigiales (*vg*) et corps noir (*b*), sont croisées à des mouches homozygotes pour les allèles sauvages (normaux) de ces gènes (*vg⁺ b⁺*). Les descendants F_1 doublement hétérozygotes sont ensuite croisés avec des individus

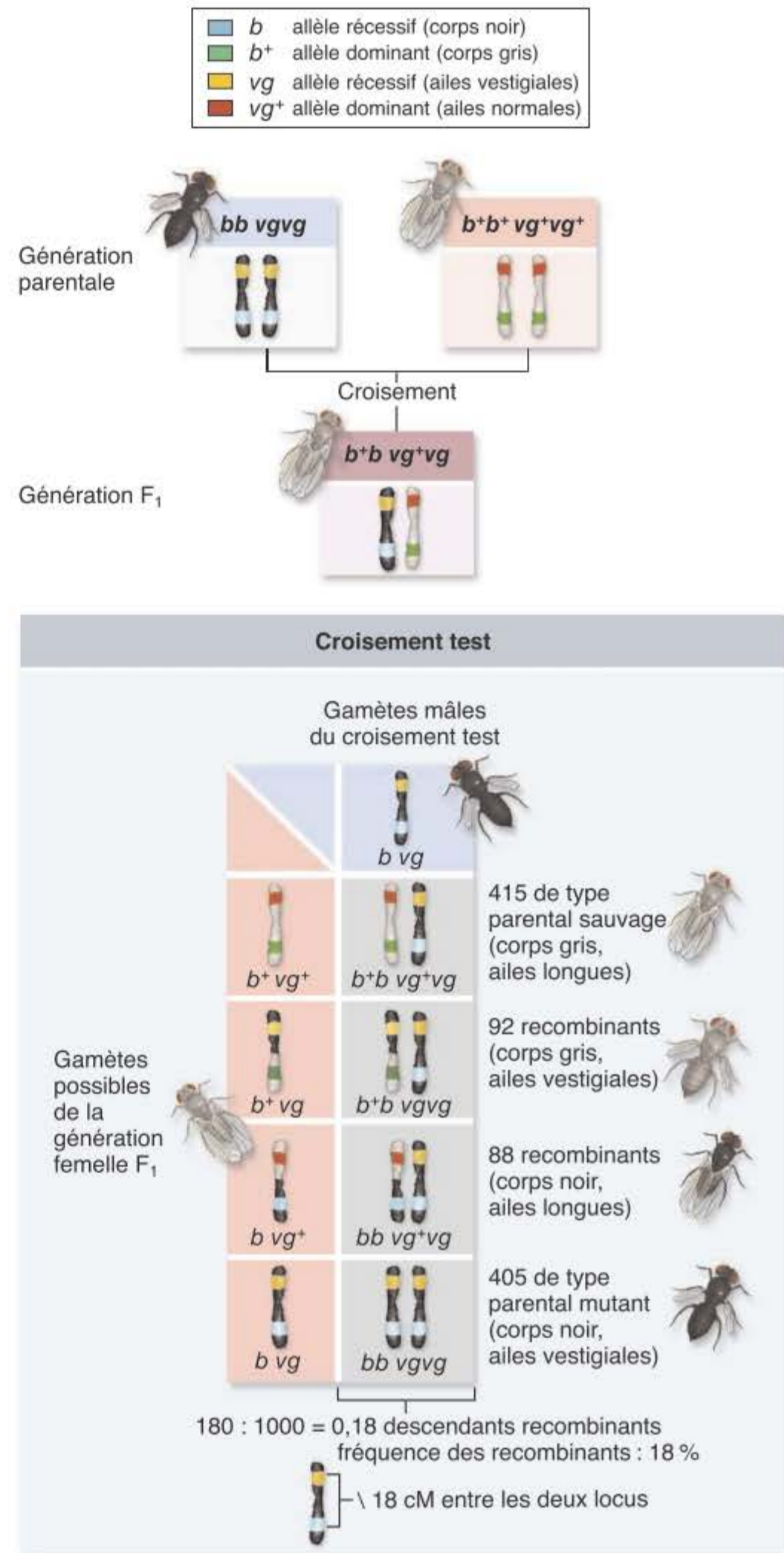


Figure 13.7 Cartographie des gènes par croisement à deux points. Des drosophiles homozygotes pour les ailes longues (*vg⁺*) et corps gris (*b⁺*) sont croisées avec des mouches homozygotes pour les ailes vestigiales (*vg*) et le corps noir (*b*). Ailes vestigiales et corps gris sont des caractères récessifs par rapport aux caractères normaux (type sauvage), ailes longues et corps gris. On a fait un croisement test entre la F_1 et l'homozygote vestigial noir pour obtenir les descendants destinés à la cartographie. Les résultats sont analysés dans le texte.

homozygotes récessifs ($vg\ b/vg\ b$) et l'on compte les génotypes des descendants (figure 13.7). Les résultats sont les suivants :

ailles vestigiales, corps noir ($vg\ /vg\ bb$)	405 (parental)
ailles longues, corps gris ($vg^+\ b^+/vg^+\ b^+$)	415 (parental)
ailles vestigiales, corps gris ($vg\ b^+/vg\ b$)	92 (recombinant)
ailles longues, corps noir ($vg^+\ b/vg^+\ b$)	88 (recombinant)
Total	1000

La somme des recombinants est divisée par le nombre total de descendants pour obtenir la fréquence de recombinaison. Elle est de $92 + 88$ divisé par 1000, soit 0,18. La distance séparant ces deux locus sur la carte est donc de 18 cM.

Les crossing-over multiples peuvent aboutir à des résultats correspondant à des ségrégations indépendantes

Si la distance entre les locus augmente, la probabilité d'une recombinaison entre eux augmente aussi pendant la méiose. Que se passe-t-il s'il y a plusieurs recombinaisons ?

Si les chromosomes homologues subissent deux crossing-over entre les locus, la combinaison parentale est rétablie. Cela aboutit à une sous-estimation de la distance génétique réelle parce que tous les événements ne peuvent être notés. Par conséquent, la relation entre la distance réelle sur le chromosome et la fréquence de recombinaison n'est pas linéaire. Elle débute comme un trait rectiligne, mais la pente diminue ; la courbe s'aplatit pour une fréquence de recombinaison de 0,5 (figure 13.8).

Les événements multiples deviennent fréquents pour les longues distances. Dans ce cas, les nombres impairs de crossing-over (1, 3, 5) donnent des gamètes recombinants, tandis que l'absence de crossing-over et les nombres pairs (0, 2, 4) donnent des gamètes de types parentaux. Quand les distances sont suffisantes, ces fréquences sont à peu près égales, et le nombre de gamètes recombinants est égal au nombre de gamètes parentaux : la ségrégation des locus est indépendante ! C'est pourquoi Mendel pouvait utiliser deux locus du même chromosome avec une ségrégation indépendante.

Analyse des données Qu'aurait observé Mendel dans un croisement dihybride si les deux locus avaient été séparés de 10 cM sur le même chromosome ? Aurait-il eu des chances d'arriver à l'idée de la ségrégation indépendante ?

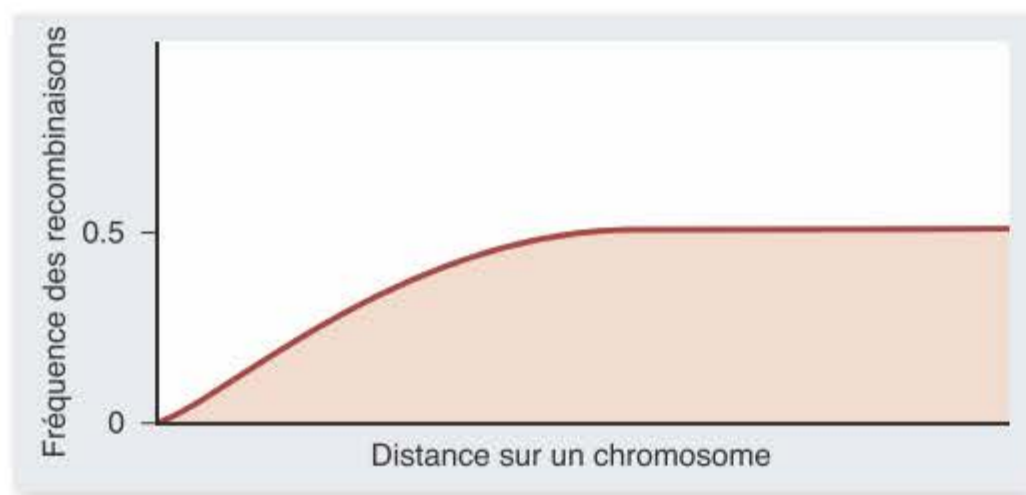


Figure 13.8 Relation entre la distance réelle et la fréquence des recombinaisons. Quand la distance sur le chromosome augmente, tous les recombinants ne sont plus détectés à cause des doubles crossing-over. La courbe s'aplatit donc à partir de 0,5.

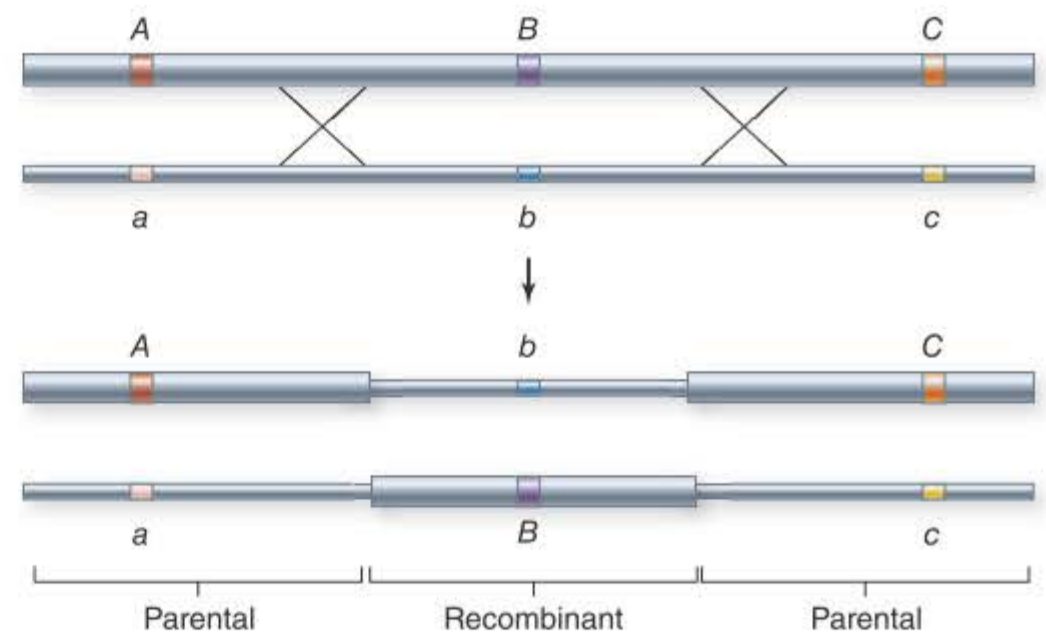


Figure 13.9 Utilisation d'un croisement à trois points pour classer les gènes. Dans un croisement à deux points, les locus extérieurs paraissent parentaux pour les doubles crossing-over. Avec l'addition d'un troisième locus, on peut détecter les deux crossing-over parce que le locus du milieu sera recombinant. Cette classe de doubles crossing-over devrait être la moins fréquente et tout locus ayant des allèles recombinants dans cette classe doit se trouver au milieu.

On peut déterminer l'ordre des gènes grâce aux croisements à trois points

Étant donné que les crossing-over multiples réduisent le nombre de recombinants observés dans la descendance, les longues distances sur la carte ne sont pas correctes. Par conséquent, lorsque les généticiens tentent de construire des cartes à partir d'une série de croisements à deux points, déterminer l'ordre des gènes est problématique. Le problème peut être résolu en remplaçant le croisement à deux points par un croisement à trois points.

Dans un croisement à trois points, le gène intermédiaire permet d'identifier les recombinaisons qui se produisent de part et d'autre de lui. Par exemple, un double crossing-over entre les deux locus externes est en fait un crossing-over simple entre le locus intermédiaire et chacun des deux locus externes (figure 13.9).

La probabilité de deux crossing-over est égale au produit des probabilités des deux crossing-over individuels, toutes deux relativement faibles. Dans tout croisement à trois points, le groupe de descendants avec deux crossing-over est donc le moins nombreux. L'analyse de ces individus pour l'identification du locus recombinant permet donc de trouver, parmi les trois, celui qui se trouve au milieu (figure 13.9).

En pratique, les généticiens utilisent les croisements à trois points pour déterminer l'ordre des gènes, puis les résultats des croisements à deux points les plus proches pour trouver les distances. Les plus longues distances sont obtenues simplement par l'addition des distances courtes. On évite ainsi de se servir de mesures incorrectes à partir de croisements à deux points entre locus éloignés.

On peut construire des cartes génétiques du génome humain

On peut cartographier les gènes humains, mais les données proviennent des arbres généalogiques historiques, comme ceux des familles royales européennes déjà cités à la section 13.2. Le principe est le même – la distance génétique reste proportionnelle à la fréquence des recombinaisons – mais l'analyse nécessite des statistiques complexes et la compilation des données de nombreuses familles.

Difficulté de la cartographie chez les humains

Quand on regarde les animaux non humains offrant des cartes génétiques détaillées, la plupart des marqueurs génétiques correspondent à des locus dont les allèles provoquent des modifications morphologiques, comme des différences dans la couleur des yeux, la couleur du corps ou la forme des ailes des mouches. Chez les humains, ces allèles provoquent généralement, mais pas toujours, ce que nous considérons comme des maladies. Au début des années 1980, les marqueurs du génome humain se chiffraient en centaines. Ce génome est cependant tellement vaste que ce nombre réduit ne permettrait pas de réaliser des cartes génétiques.

D'autre part, nous souhaitons surtout cartographier des gènes dont les allèles sont responsables de maladies, mais la fréquence de ces allèles est faible dans la population. Il est très peu probable de trouver une famille porteuse de multiples allèles responsables de maladies, dont l'analyse de la ségrégation permettrait de les cartographier.

Marqueurs moléculaires

La situation a changé avec le développement de **marqueurs moléculaires**, marqueurs génétiques décelables par des techniques moléculaires sans être responsables de phénotypes particuliers. La nature de ces marqueurs a évolué avec la technologie, aboutissant à une série standardisée de marqueurs répartis dans tout le génome. Relativement denses, ces marqueurs peuvent être mis en évidence par des techniques faciles à automatiser. Grâce à ces analyses, les généticiens disposent maintenant de plusieurs milliers de marqueurs au lieu de centaines, et ils ont réalisé une carte génétique humaine que l'on ne pouvait imaginer il y a 30 ans (figure 13.10). (Aux chapitres 17 et 18, nous envisagerons quelques techniques moléculaires mises en œuvre pour l'étude des génomes).

Le polymorphisme d'un seul nucléotide (SNP)

Les informations obtenues à partir du séquençage du génome humain permettent d'identifier et localiser les substitutions d'une seule base qui diffèrent entre les individus. Toute différence entre individus d'une popu-

lation est appelée *polymorphisme* ; le polymorphisme d'une seule base à un locus est un **polymorphisme d'un seul nucléotide (SNP, pour single-nucleotide polymorphism)**. On estime qu'il existe plusieurs millions de SNP dans le génome humain. Ils sont identifiés et localisés sur la carte par un consortium international et ces données sont accessibles à tous. Il s'agit d'un outil très important pour l'analyse génétique moderne.

Les cartes génétiques ne sont pas seulement importantes pour les gènes relativement peu nombreux qui manifestent une hérédité mendélienne simple. La réalisation d'une carte génétique à haute résolution et la caractérisation de millions de SNP permettent également de caractériser les gènes responsables de caractères quantitatifs complexes chez les humains.

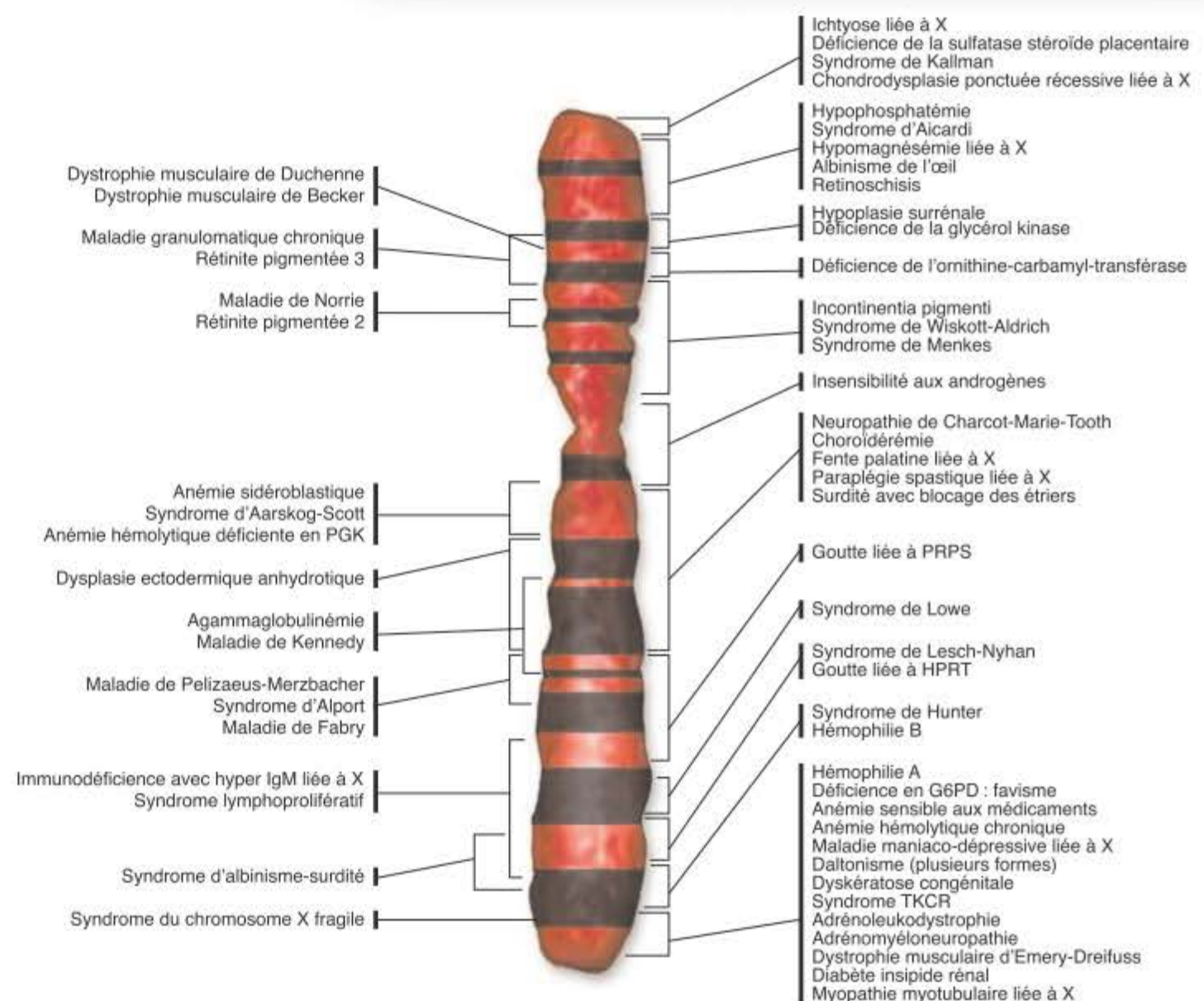
D'un point de vue plus pratique, les marqueurs moléculaires sont également utilisés en médecine légale. Sans être aussi rapides que certains programmes de télévision pourraient le faire croire, ils permettent des tests rapides d'ADN sur des échantillons prélevés sur le site d'un crime pour confirmer ou infirmer la présence de suspects sur les lieux, ainsi que pour des tests de paternité.

Questions d'apprentissage 13.4

Le crossing-over pendant la méiose échange des allèles entre chromosomes homologues. Cette recombinaison d'allèles peut servir à localiser les gènes sur les cartes. On dit que les gènes proches les uns des autres sont liés ; les types parentaux sont plus fréquents que les recombinants dans un croisement test. Les fréquences des recombinaisons dans les croisements tests sont utilisées pour estimer les distances génétiques. Des crossing-over multiples se produisent entre les locus séparés par de longues distances, ce qui peut entraîner une ségrégation indépendante.

- Si deux gènes ségrègent indépendamment, pouvez-vous dire s'ils se trouvent sur le même chromosome et suffisamment éloignés ou sur deux chromosomes différents ?

Figure 13.10 Carte génétique du chromosome X humain. On a représenté ici une partie seulement du chromosome X humain ; une carte plus détaillée demanderait une figure beaucoup plus grande. Les bandes noires représentent le type de coloration observable au microscope, et la constriction est le centromère. L'analyse des séquences du chromosome X révèle la présence de 1805 gènes : pour 821 de ces gènes on a identifié des allèles mutants entraînant des maladies. 59 de ces gènes ont été localisés dans des zones spécifiques du chromosome X.



13.5 Quelques maladies génétiques humaines

Objectifs

1. Expliquer comment des mutations peuvent causer des maladies.
2. Décrire les conséquences de la non-disjonction chez les humains.
3. Voir comment l’empreinte génomique peut entraîner une hérédité non mendélienne.

On connaît depuis bien des années des maladies fréquentes dans des familles. Certaines ne sont pas mortelles, comme l’albinisme, d’autres peuvent entraîner une mort prématurée, comme la maladie de Huntington : elles ont déjà été utilisées comme exemples de caractères récessifs et dominants chez les humains. Le tableau 13.2 réunit un petit échantillon de maladies dues à des altérations des allèles d’un gène. Nous parlerons de la nature de ces modifications au chapitre 15. Dans cette section, nous envisagerons quelques déficiences génétiques découvertes dans les populations humaines.

L’anémie à cellules falciformes est due à une hémoglobine modifiée.

L’anémie à cellules falciformes est la première maladie pour laquelle on a découvert qu’elle provenait d’une mutation d’une protéine. Elle est provoquée par une déficience dans l’hémoglobine, qui transporte l’oxy-



Figure 13.11 L’anémie à cellules falciformes. Chez les individus homozygotes pour le caractère cellules falciformes, beaucoup d’érythrocytes sont en forme de faucilles ou irréguliers, comme la cellule de gauche.

gène ; cette déficience entraîne une réduction de la fourniture d’oxygène aux tissus. Les molécules d’hémoglobine déficientes s’agglutinent et provoquent la formation de structures linéaires qui modifient la forme des érythrocytes qui les contiennent. Ces érythrocytes prennent une forme caractéristique de faucille à l’origine de leur nom, « cellules falciformes » (figure 13.11).

Les individus homozygotes pour l’allèle responsable des cellules falciformes sont souvent malades et leur espérance de vie est réduite. Les hétérozygotes ne se distinguent pas des individus normaux dans un environnement normal en oxygène, bien que la capacité de transport d’oxygène par leurs érythrocytes soit réduite.

TABEAU 13.2 Quelques maladies génétiques importantes

Maladie	Symptôme	Déficience	Dominant/ Récessif	Fréquence des naissances chez l’homme
Mucoviscidose	Le mucus encombre les poumons, le foie et le pancréas	Défaut dans le système de transport des ions chlorure	Récessif	1/2500 (Caucasiens)
Anémie à cellules falciformes	Mauvaise circulation du sang	Molécules anormales d’hémoglobine	Récessif	1/600 (Afroaméricains)
Maladie de Tay-Sachs	Dégradation du système nerveux central chez les enfants	Enzyme déficiente (Hexosaminidase A)	Récessif	1/3500 (Juifs ashkénases)
Phénylkétonurie	Mauvais développement du cerveau chez l’enfant ; possibilité de traitement par restrictions alimentaires	Enzyme déficiente (phénylalanine hydrolase)	Récessif	1/12 000
Hémophilie	Pas de coagulation du sang	Facteur VIII de coagulation du sang déficient	Récessif lié au chromosome X	1/10 000 (Caucasiens mâles)
Maladie de Huntington	Dégradation progressive du cerveau à un âge moyen	Production d’un inhibiteur du métabolisme des cellules du cerveau	Dominant	1/24 000
Dystrophie musculaire (Duchenne)	Dépérissement des muscles	Dégradation de l’enveloppe de myéline des nerfs stimulant les muscles	Récessif lié au chromosome X	1/3700 (hommes)
Hypercholestérolémie	Taux excessif de cholestérol dans le sang entraînant des maladies cardiaques	Forme anormale de récepteur de cholestérol à la surface des cellules	Dominant	1/500

L'allèle responsable des cellules falciformes est particulièrement répandu dans les descendants d'Africains. Dans certaines régions d'Afrique, 45 % de la population peut être hétérozygote pour ce caractère et 6 % des individus sont homozygotes. La proportion d'hétérozygotes est plus élevée que si elle dépendait uniquement du hasard. Il apparaît que l'hétérozygotie augmente la résistance au parasite du sang responsable de la malaria. Dans les régions d'Afrique Centrale où la malaria est endémique, l'allèle responsable des cellules falciformes est également plus fréquent.

L'allèle responsable des cellules falciformes ne met pas un terme à l'histoire du gène de la α -globine ; il existe beaucoup d'autres variations de ce gène responsables d'anémies. En fait, pour l'hémoglobine, composée de deux α -globines et de deux β -globines, on a enregistré plus de 700 variants structuraux. On estime que 7 % de la population humaine mondiale est porteuse de différentes maladies héréditaires de l'hémoglobine.

La banque de données concernant les mutations géniques humaines est un catalogue répertoriant les nombreux allèles responsables de maladies comme, par exemple, l'anémie falciforme. La plupart de ces allèles semblent être des modifications simples. Près de 56 % des quelque 115 000 allèles réunis dans cette banque de données sont de simples substitutions de bases. Vingt-quatre autres pour cent sont dus à de petites insertions ou délétions de moins de 20 bases. Cette analyse détaillée des altérations responsables de maladies a également révélé des modifications plus importantes. On les considère maintenant comme des différences dans le nombre de copies et elles paraissent plus importantes qu'on ne l'avait cru.

La non-disjonction des chromosomes modifie leur nombre

On parle de **non-disjonction** lorsque les homologues ou les chromatides sœurs ne se séparent pas régulièrement pendant la méiose. Il en résulte l'addition ou la perte d'un chromosome : on parle d'**aneuploïdie**. On estime que la fréquence de l'aneuploïdie chez l'homme atteint 7 à 10 % des conceptions cliniquement connues.

Non-disjonction des autosomes

Les humains qui ont perdu un exemplaire d'un autosome sont des **monosomiques** et ils ne dépassent généralement pas le développement embryonnaire. Dans presque tous les cas, ceux qui ont reçu un autosome supplémentaire (les **trisomiques**) ne survivent pas non plus. Les données concernant les avortements spontanés cliniquement identifiés indiquent des taux d'aneuploïdie atteignant 35 %.

La présence d'un troisième exemplaire des cinq petits chromosomes – les numéros 13, 15, 18, 21 et 22 – n'empêche pas la survie, au moins temporairement. La présence d'un chromosome 13, 15 ou 18 surnuméraire entraîne des déficiences graves du développement et les enfants présentant ce profil meurent en quelques mois. Par contre, les individus possédant un exemplaire supplémentaire du chromosome 21 ou, plus rarement, du chromosome 22, atteignent généralement l'âge adulte. Chez ces personnes, la maturation du squelette est généralement retardée, leur taille est par conséquent souvent réduite et leur vigueur musculaire est faible. Leur développement mental est également affecté, et la trisomie 21 entraîne un certain niveau de retard intellectuel chez les enfants.

La déficience du développement liée à la trisomie 21 (figure 13.12) a été décrite pour la première fois en 1866 par J. Langdon

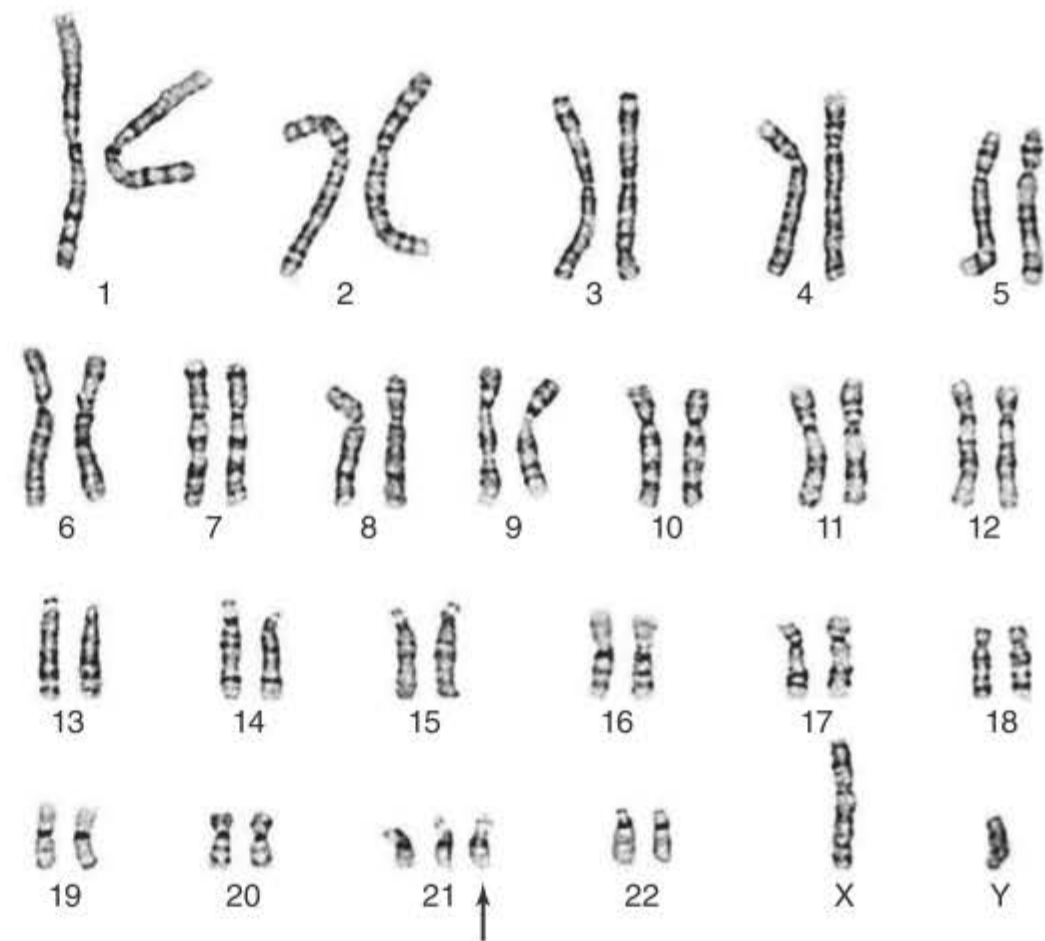


Figure 13.12 Le syndrome de Down. Dans ce caryotype mâle, on voit que le syndrome de Down est associé à la trisomie du chromosome 21 (le troisième exemplaire du chromosome 21 est indiqué par une flèche).

Down ; c'est pour cette raison que l'on parle du syndrome de Down. Ce syndrome se manifeste chez un enfant sur 750 environ et cette fréquence est comparable dans tous les groupes raciaux. La même situation se retrouve chez les chimpanzés et chez d'autres primates proches.

Chez les humains, cette déficience survient quand un petit segment du chromosome 21 est présent trois fois au lieu de deux. Dans 97 % des cas observés chez l'homme, tout le chromosome 21 est présent en trois exemplaires. Pour les trois autres pour cent, une petite portion du chromosome 21 contenant le segment critique est fixée à un autre chromosome à la suite d'une *translocation* (voir chapitre 15) ; ce segment s'ajoute aux deux exemplaires normaux du chromosome 21. Dans ce cas, on parle du *syndrome de Down par translocation*.

Chez les mères de moins de 20 ans, le risque de donner naissance à un enfant atteint du syndrome de Down est seulement d'environ 1 sur 1700 ; entre 20 et 30 ans, il est d'environ 1 sur 1400. Mais, pour les mères de 30 à 45 ans, le risque monte à 1 sur 750 et à 1 sur 16 à l'âge de 45 ans (figure 13.13).

Les non-disjonctions sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes, probablement parce que tous les gamètes femelles sont bloqués en fin de prophase I dès la naissance. La probabilité qu'une anomalie se produise lorsque la méiose reprend augmente donc avec l'âge de la femme, en particulier la non-disjonction. Au contraire, chez l'homme, de nouveaux spermatozoïdes sont produits chaque jour ; les mutations ponctuelles y sont plus fréquentes parce que les cellules germinales se renouvellent par mitose pendant toute la vie à partir des cellules souches. C'est pour cette raison que l'âge de la mère est plus critique que celui du père pour les couples attendant un enfant.

Non-disjonction des chromosomes sexuels

L'addition ou la perte d'un chromosome sexuel n'entraîne généralement pas les anomalies graves du développement qu'elles provoquent s'il s'agit d'autosomes. En dépit de caractéristiques quelque peu anormales, ces

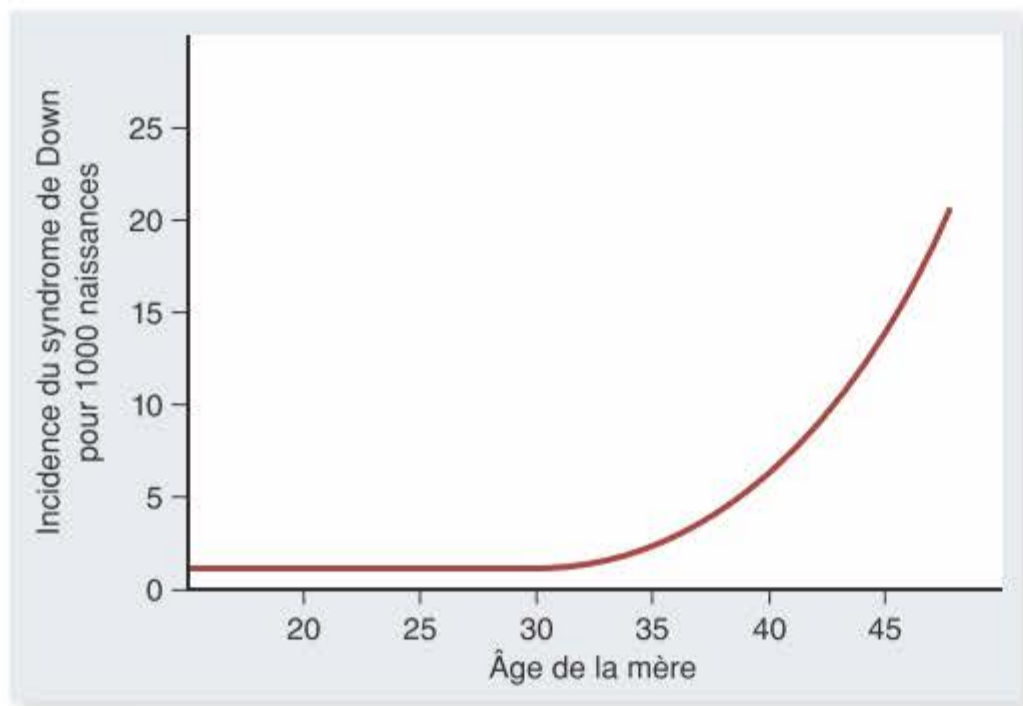


Figure 13.13 Corrélation entre l'âge de la mère et l'incidence du syndrome de Down. Quand la mère prend de l'âge, les chances de donner naissance à un enfant atteint du syndrome de Down augmentent. La fréquence de ce syndrome augmente rapidement à partir de 35 ans.



Analyse des données Sur une période de 5 ans, entre 20 et 25 ans, l'incidence du syndrome de Down augmente de 0,1 pour mille ; sur une même période, entre 35 et 40 ans, l'incidence passe à 8,0 pour mille, 80 fois plus. La période de temps est la même dans les deux cas. Qu'est-ce qui a changé ?

individus arrivent souvent à maturité et, dans certains cas, ils peuvent être fertiles.

Non-disjonction du chromosome X. Si les chromosomes X ne se séparent pas pendant la méiose, certains gamètes possèdent les deux chromosomes X : ce sont des gamètes XX ; les autres gamètes n'ont aucun chromosome sexuel et sont représentés par « 0 » (figure 13.14).

Si un gamète XX s'unit à un gamète X, le zygote XXX produit donne une femme possédant un chromosome X fonctionnel et deux corpuscules de Barr. Elle peut avoir une taille supérieure, mais elle est généralement normale pour le reste.

D'autre part, les conséquences sont plus graves si un gamète XX se combine à un gamète Y. Le zygote XXY donne un homme possédant beaucoup de caractéristiques corporelles féminines et, dans certains cas seulement, ses facultés mentales sont réduites. Cette situation, appelée *syndrome de Klinefelter*, se produit environ une fois sur 500 naissances mâles.

Si un gamète 0 s'unit à un gamète Y, le zygote 0Y n'est pas viable et ne se développe pas ; les gènes du chromosome X sont indispensables à la survie de l'homme. D'autre part, si un gamète 0 s'unit à un gamète X, le zygote X0 donne une femme stérile de petite taille, avec une malformation de la peau («*webbed neck*») et ses organes sexuels n'arrivent jamais à maturité à la puberté. Le niveau mental d'un individu X0 est faible. Cet état, appelé *syndrome de Turner*, survient environ une fois sur 5000 naissances de filles.

Non-disjonction du chromosome Y. Il arrive aussi que les chromosomes Y ne se séparent pas à la méiose, qui donne des gamètes YY. Quand ces gamètes se combinent à des gamètes X, les zygotes donnent des hommes fertiles d'apparence normale. La fréquence du

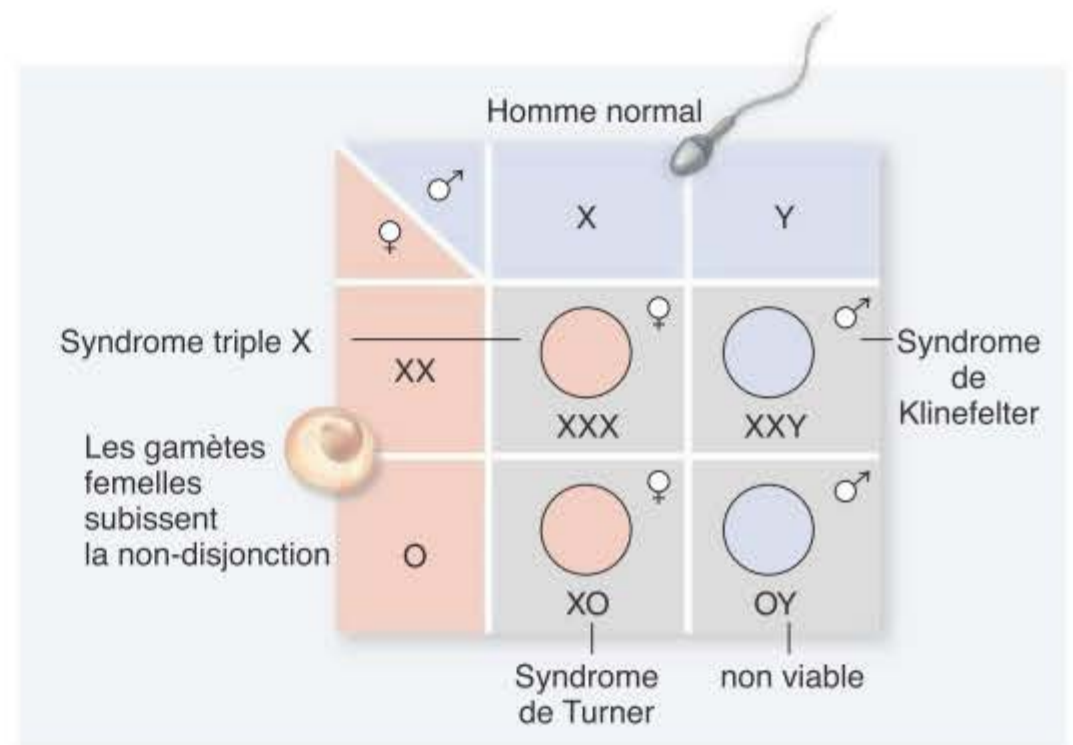


Figure 13.14 Comment la non-disjonction peut entraîner des anomalies dans le nombre de chromosomes sexuels. En cas de non-disjonction lors de la formation des gamètes femelles, le gamète possédant deux chromosomes X (XX) donne des garçons avec le syndrome de Klinefelter (XXY) et des filles triple X (XXX). Le gamète dépourvu de chromosome X (O) est à l'origine du syndrome de Turner chez les filles (XO) et de garçons OY non viables, dépourvus du chromosome X.



Question Deux types de non-disjonctions pourraient-ils donner un homme XXY ?

génotype XYY (*syndrome de Jacob*) est d'environ 1 sur 1000 naissances de garçons.

L'empreinte génomique dépend de l'origine parentale des allèles

À la fin du vingtième siècle, les généticiens pensaient connaître les mécanismes de base de l'hérédité. Ce fut une surprise totale quand on constata que, pour certains gènes, l'hérédité dépendait de l'origine parentale. Plus étrange encore, ce mécanisme ne s'observe que dans deux groupes, les angiospermes et les mammifères. On parle d'**empreinte génomique** quand le phénotype correspondant à un allèle spécifique apparaît si l'allèle provient d'un parent, mais pas de l'autre.

Dans l'empreinte génomique, l'expression d'un gène dépend de son passage par la lignée germinale maternelle ou paternelle. Certains gènes sont inactivés dans la lignée paternelle et ne s'expriment donc pas dans le zygote. D'autres sont inactivés dans la lignée germinale maternelle, avec le même résultat. De ce fait, le zygote est en réalité haploïde pour le gène impliqué. L'expression des allèles variants de ces gènes dépend du parent d'origine. En outre, les gènes qui subissent l'empreinte semblent concentrés dans des régions particulières du génome. Ces régions comprennent des gènes avec empreinte maternelle et paternelle.

Les syndromes de Prader-Willi et d'Angelman

Un exemple d'empreinte génomique chez les humains concerne deux maladies, les syndromes de Prader-Willi (SPW) et d'Angelman (SA). Le SPW se manifeste par une détresse respiratoire, l'obésité, une taille

réduite, un retard mental léger et un comportement obsessionnel et compulsif. Le SA se manifeste par un retard du développement, un retard mental grave, l'hyperactivité, un comportement agressif et un rire inapproprié.

Les recherches génétiques ont montré que les gènes impliqués sont sur le chromosome 15 pour les deux maladies, mais leur mode d'hérédité est complémentaire. Leur cause la plus fréquente est une délétion d'une partie du chromosome 15 et, en fait, la même délétion peut entraîner les deux syndromes. Le facteur déterminant est l'origine parentale des chromosomes normal et modifié. Si le chromosome avec la délétion est hérité du père, il entraîne le SPW, s'il provient de la mère, il provoque le SA.

La région perdue du chromosome 15 est soumise à l'empreinte, certains gènes étant inactivés dans la lignée germinale maternelle et d'autres dans la lignée germinale paternelle. Dans le SPW, les gènes sont inactivés dans la lignée germinale maternelle, et la délétion ou toute autre perte de la fonction des allèles provenant du père entraîne le syndrome. C'est le contraire pour le SA : les gènes sont inactivés dans la lignée paternelle et la perte des allèles d'origine maternelle conduit au syndrome.

L'empreinte génomique est un exemple d'épigénétique

L'empreinte génomique est un exemple d'un phénomène plus général, l'**hérédité épigénétique**. On définit une modification épigénétique comme une modification mitotique et/ou méiotique d'une fonction génique n'impliquant pas de changement dans la séquence d'ADN. Dans ce chapitre, un exemple est l'inactivation du chromosome X : tout le chromosome est silencieux et cette inactivation persiste après de nombreuses mitoses. Chez les souris et les rats, cela peut même affecter l'alimentation maternelle chez les animaux F₂.

La méthylation de l'ADN et des modifications des histones interviennent dans les modifications épigénétiques. On a aussi évoqué des ARN non codants et l'organisation nucléaire. Des modifications de la structure de la chromatine et l'accessibilité de l'ADN semblent être le point de convergence de nombreux mécanismes épigénétiques (voir chapitre 16). Dans des cas bien étudiés, l'empreinte intervenant dans la lignée germinale mâle et femelle provient de types spécifiques de méthylation et de modifications des protéines intervenant dans la structure des chromosomes.

On peut détecter certaines déficiences génétiques en début de grossesse

Bien que la plupart des maladies génétiques soient encore incurables, leur connaissance progresse beaucoup et leur thérapie a fait des progrès dans de nombreux cas. En l'absence de thérapie, le recours consiste à tenter d'éviter la naissance d'enfants atteints de ces symptômes. L'objectif du **conseil génétique** est l'identification des parents qui risquent d'avoir des enfants souffrant de déficiences génétiques et une estimation de la constitution génétique des jeunes embryons.

Analyse généalogique

On peut estimer les risques par l'analyse généalogique ; cette analyse est souvent utile pour le conseil génétique. L'étude de la généalogie d'un individu permet parfois d'estimer la probabilité qu'il soit porteur de certaines déficiences. Si, par exemple, l'histoire familiale d'une per-

sonne révèle qu'un proche parent a été affecté par une maladie génétique récessive comme la mucoviscidose, il est peut-être hétérozygote et porteur de l'allèle récessif responsable de cette maladie.

Si un couple attend un enfant et si l'analyse généalogique indique chez les deux parents une probabilité importante d'être porteurs d'un allèle récessif néfaste, la grossesse est à haut risque. Dans ce cas, il existe une probabilité importante que l'enfant soit atteint de la maladie.

Une autre catégorie de grossesse à haut risque est celle des mères âgées de plus de 35 ans. Comme nous l'avons vu dans cette section, la fréquence du syndrome de Down augmente beaucoup lors de grossesses chez les femmes âgées (voir figure 13.13).

L'amniocentèse

Quand on a diagnostiqué une grossesse à haut risque, beaucoup de femmes choisissent de subir une **amniocentèse**, technique permettant le diagnostic prénatal de nombreuses maladies génétiques. Pendant le quatrième mois de la grossesse, on introduit une aiguille hypodermique stérile dans l'utérus dilaté de la mère, de manière à prélever un petit échantillon du liquide amniotique qui baigne le fœtus (figure 13.15). Dans ce liquide flottent des cellules dérivées du fœtus ; après leur prélèvement, on peut cultiver ces cellules en laboratoire.

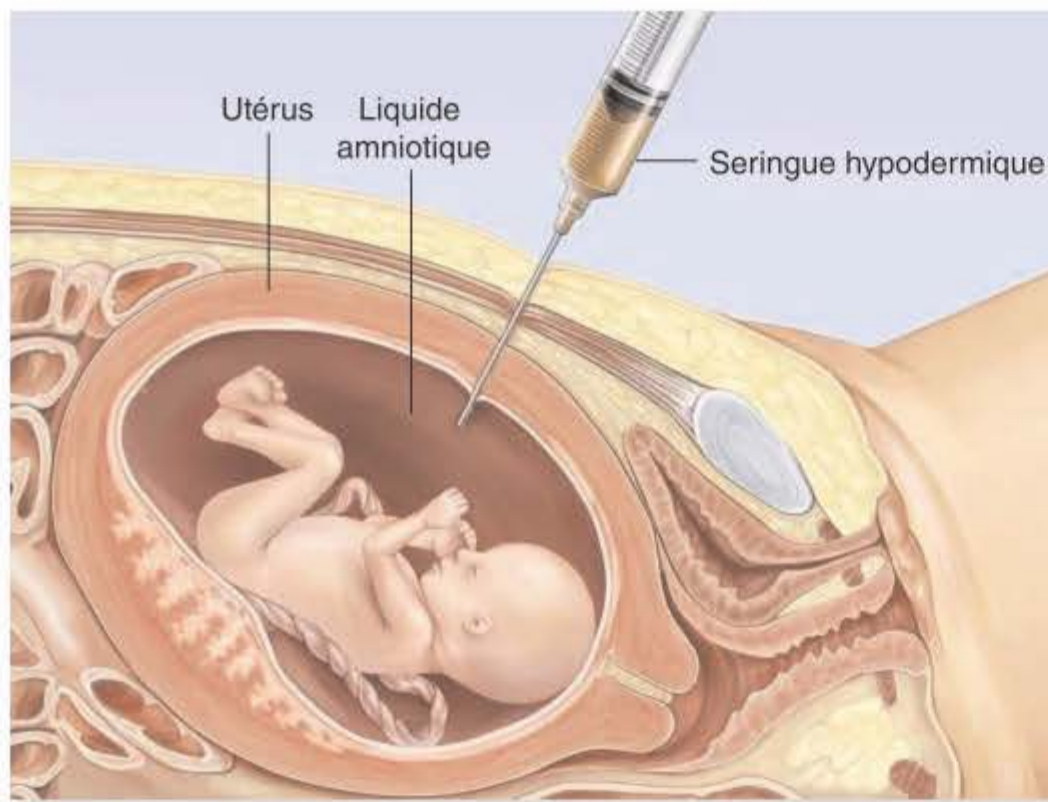
Au cours de l'amniocentèse, on suit généralement la position de l'aiguille et celle du fœtus par les *ultrasons*. Les ondes acoustiques utilisées dans les ultrasons sont sans danger pour la mère et pour le fœtus ; elles permettent à la personne qui prélève le liquide amniotique de travailler sans dommage pour le fœtus. Les ultrasons peuvent aussi servir à l'examen du fœtus pour y déceler des traces d'anomalies majeures. Environ une amniocentèse sur 200 peut cependant provoquer la mort du fœtus et l'avortement.

Échantillonnage des villosités chorioniques

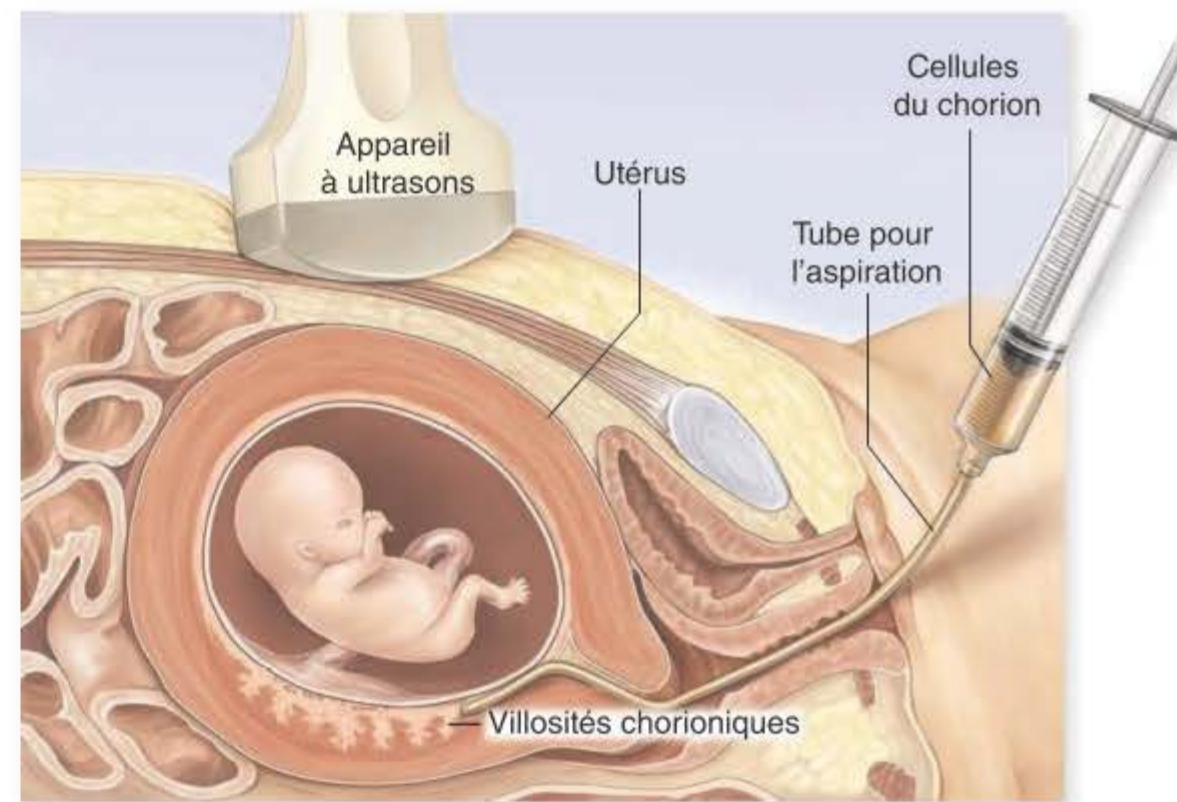
Les médecins se sont de plus en plus tournés, ces dernières années, vers une nouvelle méthode moins invasive, les **échantillons de villosités chorioniques**. Ici, le médecin prélève des cellules du chorion, portion membraneuse du placenta qui alimente le fœtus (figure 13.15). Cette technique peut être appliquée à un stade plus précoce de la grossesse (vers la huitième semaine) et donner des résultats beaucoup plus rapidement que l'amniocentèse. Les risques sont comparables à ceux de l'amniocentèse.

Pour tester certaines maladies génétiques, les conseillers génétiques tiennent compte de deux caractéristiques dans les cultures de cellules provenant des échantillons de l'amniocentèse ou des villosités chorioniques. L'analyse du caryotype peut d'abord révéler une aneuploïdie et des modifications grossières des chromosomes. En second lieu, il est souvent possible de vérifier directement le bon fonctionnement des enzymes impliquées dans les maladies génétiques. La présence de la maladie est signalée par l'absence d'une activité enzymatique normale. Par exemple, l'absence de l'enzyme responsable de la dégradation de la phénylalanine signale la phénylcétonurie (PKU) ; l'absence de l'enzyme responsable de la décomposition des gangliosides est un indice de la maladie de Tay-Sachs, etc. De plus, avec les informations provenant du Projet du Génome Humain, on connaît d'autres allèles de maladies génétiques. On peut même identifier des allèles d'une maladie spécifique dans une population même s'ils sont peu nombreux.

Les progrès de la génétique humaine découlant du Projet du Génome Humain (voir chapitre 18) ont permis la mise au point de tests



a.



b.

Figure 13.15 Deux méthodes pour obtenir des cellules du fœtus *a.* Dans l'amniocentèse, on insère une aiguille dans la cavité amniotique et l'on prélève, au moyen d'une seringue, un échantillon de liquide amniotique contenant des cellules libres dérivées du fœtus. *b.* Dans l'échantillonnage des villosités chorioniques, on prélève les cellules par aspiration avec un tube inséré dans le col de l'utérus. C'est possible dès la huitième ou la dixième semaine. Dans les deux cas, on peut cultiver ces cellules, puis examiner les caryotypes et faire des tests biochimiques et génétiques.

pour beaucoup plus de maladies. Il reste difficile de déterminer le nombre et la fréquence des allèles responsables de maladies, mais ces difficultés ne sont pas insurmontables. Ce test peut aujourd'hui détecter plus de 200 maladies. Ce nombre devrait s'accroître et concerner des allèles qui ne conduisent pas directement à des maladies, mais prédisposent un individu à une maladie particulière.

? **Question** En fonction de ce que vous avez lu dans ce chapitre, quelles raisons pourraient pousser une mère à subir l'IVG, en tenant compte des risques faibles, mais réels ?

Questions d'apprentissage 13.5

Les mutations de l'ADN produisant des protéines altérées peuvent provoquer des maladies héréditaires. Les études généalogiques et les tests génétiques peuvent préciser le risque de maladie. Au niveau des chromosomes, la non-disjonction à la méiose peut donner des gamètes avec pas assez ou trop de chromosomes, la plupart des descendants étant non viables. L'empreinte concerne une inactivation des allèles qui dépend du parent dont ils proviennent ; dans ce cas, les descendants paraissent haploïdes pour le gène affecté, bien qu'ils soient diploïdes.

- Pendant la spermatogenèse, le résultat est-il différent entre une non-disjonction en première et en seconde division ?



Résumé

13.1 Liaison au sexe et théorie chromosomique de l'hérédité

Morgan a mis en relation l'hérédité d'un caractère avec les chromosomes sexuels (figure 13.2).

Morgan a croisé des mouches aux yeux rouges et aux yeux blancs et constaté une hérédité différente en fonction du sexe des descendants. Tous les descendants aux yeux blancs étaient mâles, mais les croisements tests montraient que l'on pouvait avoir des femelles aux yeux blancs, et que le gène pour les yeux blancs était sur le chromosome X.

Le gène pour la couleur des yeux se trouve sur le chromosome X.

La ségrégation de la couleur de l'œil de la drosophile correspond à celle du chromosome X : on parle d'une hérédité liée au sexe.

13.2 Chromosomes sexuels et détermination du sexe

Chez les animaux, la détermination du sexe est généralement associée à une différence chromosomique. Deux chromosomes sexuels sont les mêmes chez les femelles de certains animaux et ils sont différents chez les mâles. Dans d'autres espèces, les femelles ont des chromosomes sexuels différents (voir tableau 13.1).

Chez les humains, le chromosome Y entraîne généralement le sexe mâle.

Le chromosome Y est très condensé et n'a pas de partenaire actif pour la plupart des gènes du chromosome X. Le gène *SRY* du chromosome Y est responsable de la masculinisation des organes sexuels et des caractères sexuels secondaires. Un individu XY peut devenir une femme stérile par mutation du gène *SRY* ou incapacité de l'embryon de répondre aux androgènes.

Certaines maladies humaines sont liées au sexe (figure 13.3).

Les maladies génétiques humaines sont liées au sexe si le gène impliqué se trouve sur le chromosome X ; l'hémophilie en est un exemple.

La compensation de dose s'oppose au doublement des produits des gènes liés au sexe.

Chez les drosophiles, les mâles doublent l'expression des gènes de leur unique chromosome X. Chez les mammifères, un des chromosomes X de la femelle est aléatoirement inactivé pendant le développement.

L'inactivation du chromosome X peut entraîner des mosaïques génétiques.

Quand une femelle de mammifère est hétérozygote pour des allèles du chromosome X, l'inactivation d'un de ces chromosomes produit une mosaïque, comme on le voit pour la couleur du pelage des chats calico (figure 13.4).

13.3 Exceptions à la théorie chromosomique de l'hérédité

Les gènes mitochondriaux sont transmis par le parent femelle.

Les mitochondries possèdent leur propre génome et se divisent indépendamment. Elles sont généralement transmises aux descendants par le cytoplasme de l'ovule.

Les gènes des chloroplastes peuvent aussi être transmis uniparentalement.

Les chloroplastes se trouvent aussi dans le cytoplasme, possèdent leur propre génome et se divisent indépendamment. Leur hérédité est généralement maternelle.

13.4 Les cartes génétiques

La recombinaison génétique échange des allèles entre chromosomes homologues.

La ségrégation indépendante de Mendel est trop simpliste. Les gènes portés par un même chromosome ne sont pas toujours indépendants.

La recombinaison est à la base des cartes génétiques.

Les chromosomes homologues peuvent échanger des allèles par crossing-over (figure 13.5). Cela résulte d'une rupture et d'une réparation des chromosomes, comme le montrent des croisements où les chromosomes portent des marqueurs (figure 13.6).

Les crossing-over multiples peuvent aboutir à des résultats correspondant à des ségrégations indépendantes.

On dit que des gènes proches les uns des autres sur un chromosome sont liés. Plus deux gènes liés sont éloignés, plus élevée est la fréquence de

recombinaison. On peut ainsi construire des cartes génétiques basées sur la fréquence des recombinaisons. Une unité sur la carte correspond à 1 % de recombinants.

On peut déterminer l'ordre des gènes grâce aux croisements à trois points.

Si l'on utilise trois gènes au lieu de deux, on peut se servir des résultats des crossing-over multiples pour ordonner les gènes. Les longues distances ne tiennent pas compte des crossing-over multiples et sous-estiment ainsi les distances réelles. Les distances sont plus correctes quand on tient compte des gènes intermédiaires moins distants.

On peut construire des cartes génétiques du génome humain.

La cartographie génétique de l'homme était difficile parce qu'elle impliquait la ségrégation de nombreux allèles responsables de maladies dans une famille. Le processus est devenu plus facile grâce aux marqueurs moléculaires qui n'ont pas forcément d'impact sur le phénotype. Le polymorphisme d'un seul nucléotide (SNP) permet de détecter des différences entre les individus et de les identifier.

13.5 Quelques maladies génétiques humaines

L'anémie à cellules falciformes est due à une hémoglobine modifiée.

On peut mettre en relation le phénotype de l'anémie à cellules falciformes et une altération de la structure de l'hémoglobine qui modifie la forme des érythrocytes. On a identifié plus de 700 variants de la structure de l'hémoglobine, dont certains entraînent aussi des maladies.

La non-disjonction des chromosomes modifie leur nombre.

On observe une non-disjonction quand les chromatides sœurs ne se séparent pas en méiose. Elle entraîne l'aneuploïdie : monosomie ou trisomie pour un chromosome dans le zygote. L'aneuploïdie est généralement létale ; chez les humains, les trisomies 21 (syndrome de Down) peuvent cependant être viables. La non-disjonction d'un chromosome sexuel peut donner des gamètes XX, YY ou sans chromosomes sexuels (figure 13.14). La non-disjonction est plus fréquente chez les femmes et sa fréquence augmente avec l'âge.

L'empreinte génomique dépend de l'origine parentale des allèles.

Dans l'empreinte génomique, l'expression d'un gène dépend de l'origine parentale. C'est un exemple d'épigénétique, où une modification héréditaire du phénotype ne découle pas d'une modification de l'ADN. De tels gènes paraissent inactivés par méthylation. L'empreinte donne un phénotype haploïde.

On peut détecter certaines déficiences génétiques en début de grossesse.

On peut identifier les déficiences génétiques humaines par analyse généalogique, amniocentèse ou échantillonnage des villosités chorioniques.

Questions

COMPRÉHENSION

- Pourquoi observe-t-on toujours le phénotype œil blanc chez les mâles porteurs de l'allèle œil blanc ?
 - Parce que ce caractère est dominant
 - Parce que ce caractère est récessif
 - Parce que l'allèle est situé sur le chromosome X et que les mâles n'ont qu'un X
 - Parce que l'allèle est situé sur le chromosome Y et que seuls les mâles ont des chromosomes Y

- Dans le génome d'un organisme, les *autosomes* sont
 - les chromosomes qui diffèrent entre les sexes.
 - les chromosomes intervenant dans la détermination du sexe.
 - transmis seulement par la mère (hérédité maternelle).
 - tous les chromosomes autres que les chromosomes sexuels.

3. Quel mécanisme cellulaire est responsable de la recombinaison génétique ?
 - a. L'alignement indépendant des paires d'homologues en première division méiotique.
 - b. La séparation des homologues en première division méiotique.
 - c. La séparation des chromatides en seconde division méiotique.
 - d. Le crossing-over entre homologues.
4. Sur une carte, la distance entre deux gènes est déterminée par
 - a. la fréquence des recombinaisons.
 - b. la fréquence des types parentaux.
 - c. le rapport entre les gènes et la longueur du chromosome.
 - d. le rapport entre les descendants parentaux et recombinants.
5. Combien d'unités séparent deux allèles sur la carte si la fréquence des recombinaisons est de 0,07 ?
 - a. 700 cM b. 70 cM c. 7 cM d. 0,7 cM
6. Quelle est la différence entre l'hérédité maternelle des gènes mitochondriaux et la liaison au sexe ?
 - a. Les gènes mitochondriaux n'interviennent pas dans le phénotype de l'individu.
 - b. Les femelles seules sont affectées parce que les mitochondries sont transmises par la mère.
 - c. Les femelles comme les mâles sont affectés parce que les mitochondries sont transmises par la mère.
 - d. Les gènes mitochondriaux doivent être dominants. Les caractères liés au sexe sont normalement récessifs.
7. Des génotypes suivants dus à la non-disjonction de chromosomes sexuels, lequel (ou lesquels) est létal
 - a. XXX b. XXY c. OY d. XO
4. On peut observer une ségrégation indépendante de gènes situés sur un même chromosome
 - a. s'ils sont suffisamment éloignés l'un de l'autre pour permettre deux crossing-over.
 - b. s'ils sont suffisamment éloignés l'un de l'autre pour que les nombres impairs de crossing-over soient à peu près égaux aux nombres pairs.
 - c. seulement s'il y a peu de recombinaisons pour ce chromosome.
 - d. seulement si l'empreinte génomique affecte les gènes.
5. La distance séparant les gènes *A* et *B* sur un chromosome est de 10 cM. Si un croisement test est réalisé entre un hétérozygote *AB/ab* et *ab/ab*, quels seraient les nombres d'individus dans chaque classe de descendants sur un total de 100 ?
 - a. 25 *AB*, 25 *ab*, 25 *Ab*, 25 *aB*
 - b. 10 *AB*, 10 *ab*
 - c. 45 *AB*, 45 *ab*
 - d. 45 *AB*, 45 *ab*, 5 *Ab*, 5 *aB*
6. Au cours de la spermatogenèse, une non-disjonction pendant la seconde division
 - a. serait pire que pendant la première division parce que les quatre produits de la méiose seraient aneuploïdes.
 - b. serait moins grave que pendant la première division parce que deux des quatre produits de la méiose seulement seraient aneuploïdes.
 - c. aurait les mêmes conséquences que pendant la première division avec les quatre produits aneuploïdes.
 - d. aurait les mêmes conséquences que pendant la première division, deux produits seulement étant aneuploïdes.

APPLICATION

1. Chez les humains, un gène récessif lié au sexe entraîne l'absence de glandes sudoripares. Une femme hétérozygote pour ce caractère
 - a. n'aura pas de glandes sudoripares.
 - b. aura des glandes sudoripares normales.
 - c. aura des portions de peau avec et sans glandes sudoripares.
 - d. aura trop de glandes sudoripares.
2. Quand la distance génétique effective augmente, la distance calculée par la fréquence des recombinaisons est
 - a. surestimée parce les crossing-over multiples ne peuvent être comptés.
 - b. sous-estimée parce que les crossing-over multiples ne peuvent être comptés.
 - c. sous-estimée parce que les crossing-over multiples s'ajoutent à la fréquence des recombinaisons.
 - d. surestimée parce que les crossing-over multiples s'ajoutent à la fréquence des recombinaisons.
3. Le syndrome de Down est la conséquence de la trisomie du chromosome 21. Pourquoi ces trisomiques sont-ils viables et pas les trisomiques pour la plupart des autres chromosomes ?
 - a. Le chromosome 21 est grand et le matériel génétique supplémentaire n'est pas nuisible.
 - b. Le chromosome 21 a un comportement différent des autres chromosomes en première division méiotique.
 - c. Le chromosome 21 est petit, porte peu de gènes et a moins d'influence sur le génome.
 - d. Le chromosome 21 est moins sujet à la non-disjonction que les autres.

RÉVISION

1. Le daltonisme est dû à un gène récessif lié au sexe. Si une femme, dont le père était daltonien, épouse un homme normal, quel pourcentage de leurs enfants sera daltonien ? Quel pourcentage des garçons ? Des filles ?
2. Supposons que les gènes pour la couleur et pour la forme de la graine sont situés sur le même chromosome. Un croisement test est réalisé entre une plante hétérozygote pour les deux gènes et une plante à graines vertes et ridées et il donne les résultats suivants :

vert, ridé	645
vert, rond	36
jaune, ridé	29
jaune, rond	590

Quels étaient les génotypes des parents et quelle était la distance entre les gènes ?
3. Est-il possible d'avoir un chat calico mâle ? Pourquoi ?