

# Les bases chromosomiques de l'hérédité

# 15



## VOS OUTILS INTERACTIFS



Consultez votre MANUEL NUMÉRIQUE, qui vous donne accès aux animations, aux exercices et à la plateforme d'anatomie interactive.

▲ **Figure 15.1** Où sont situés les facteurs héréditaires de Mendel dans la cellule ?

## CONCEPTS CLÉS

- 15.1** Morgan a démontré que le fondement physique de l'hérédité mendélienne réside dans le comportement des chromosomes
- 15.2** Les gènes liés au sexe ont un mode de transmission héréditaire qui leur est propre
- 15.3** Les gènes liés sont souvent transmis ensemble, parce qu'ils se trouvent près les uns des autres sur le même chromosome
- 15.4** Les anomalies du nombre ou de la structure des chromosomes causent certaines maladies génétiques
- 15.5** Certains modes de transmission héréditaire font exception à la théorie classique de l'hérédité mendélienne



◀ Dessin d'une mitose (Flemming, 1882).

## La localisation des gènes sur les chromosomes

De nos jours, nous savons que les gènes (les facteurs héréditaires de Mendel) sont des segments d'ADN situés sur les chromosomes. Il est même tout à fait possible de localiser un gène particulier en marquant des chromosomes au moyen d'un colorant fluorescent qui met en évidence ce gène. Par exemple, dans la **figure 15.1**, les quatre points jaunes marquent un gène particulier sur une paire de chromosomes homologues humains. (Les chromosomes se sont répliqués, de sorte qu'ils possèdent deux copies de l'allèle, chacune située sur une chromatide sœur.) Toutefois, lorsque Gregor Mendel a supposé l'existence de facteurs héréditaires en 1860, il ne s'agissait que d'un concept abstrait. En effet, à cette époque, aucune structure cellulaire pouvant accueillir ces unités imaginaires n'avait encore été identifiée et la plupart des biologistes se montraient sceptiques à l'égard des lois de l'hérédité proposées par Mendel.

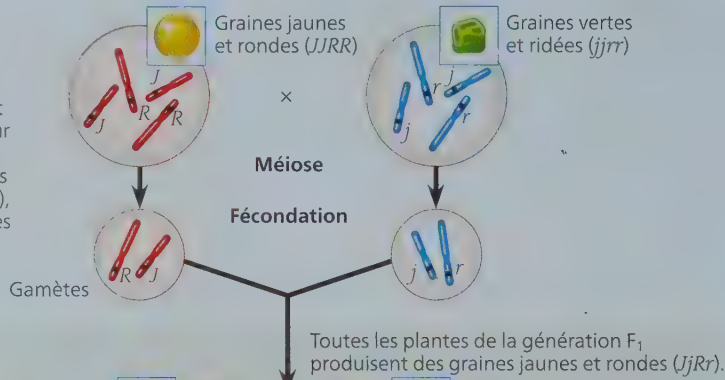
Grâce aux progrès de la microscopie, les cytologistes ont pu décrire le mécanisme de la mitose en 1875 et celui de la méiose au cours des années 1890. (Voir le dessin de la mitose publié par le biologiste allemand Walther Flemming en 1882.) La cytologie et la génétique ont commencé à converger quand les biologistes ont remarqué des similitudes entre le comportement des facteurs héréditaires proposés par Mendel au cours des cycles de développement sexués et celui des chromosomes. Comme le montre la **figure 15.2**, les chromosomes forment des paires dans les cellules diploïdes, tout comme les gènes. Pendant la méiose, les chromosomes homologues se séparent, et les allèles subissent la ségrégation. Après la méiose, les paires de chromosomes ainsi que les paires de gènes se reconstituent au moment de la fécondation. Vers 1902, Walter S. Sutton, Theodor Boveri et d'autres chercheurs

**▼ Figure 15.2 Les fondements chromosomiques des lois de Mendel.** Nous montrons ici l'analogie entre les résultats de l'un des croisements dihybrides de Mendel (voir la figure 14.8) et le comportement des chromosomes au cours de la méiose (voir la figure 13.8). Leur position à la métaphase I de la méiose et leur déplacement pendant l'anaphase I expliquent respectivement l'assortiment indépendant et la ségrégation des allèles de la couleur et de la forme des graines. Chaque cellule qui subit la méiose dans une plante de la génération F<sub>1</sub> produit deux types de gamètes. Si l'on compte les résultats pour toutes les cellules, toutefois, chaque plante de la génération F<sub>1</sub> produit les quatre types de gamètes en nombre égal, étant donné que les arrangements possibles des chromosomes de la métaphase I ont une égale probabilité de survenir.

**?** Si vous croisez une plante de la génération F<sub>1</sub> avec une plante homozygote récessive pour les deux gènes (*jjrr*), comment se comparerait la proportion phénotypique des descendants avec la proportion de 9:3:3:1 observée ici ?

### Génération P

Les deux pois de la génération parentale sont de lignée pure. Nous allons suivre deux de leurs gènes au cours des générations F<sub>1</sub> et F<sub>2</sub>. Ce sont respectivement les gènes de la couleur des graines (allèles *J* pour jaunes et *j* pour vertes) et de la forme des graines (allèles *R* pour rondes et *r* pour ridées), qui se trouvent sur deux chromosomes différents. (Chez les pois, il y a sept paires de chromosomes, mais nous n'en avons illustré que deux.)



### Génération F<sub>1</sub>

#### LOI DE LA SÉGRÉGATION

Les deux allèles de chaque gène se séparent au cours de la formation des gamètes. Par exemple, suivez l'évolution des chromosomes longs (qui portent les allèles *R* ou *r*). Lisez les explications numérotées ci-dessous.

1 La ségrégation des allèles *R* et *r* a lieu à l'anaphase I, ce qui donne deux types de cellules filles pour ce locus.

2 Chaque gamète ne reçoit qu'un seul chromosome long avec un allèle *R* ou un allèle *r*.

Gamètes

$\frac{1}{4}$  (*JR*)

$\frac{1}{4}$  (*jr*)

$\frac{1}{4}$  (*Jr*)

$\frac{1}{4}$  (*jR*)

#### LOI DE L'ASSORTIMENT INDÉPENDANT

Les allèles des gènes sur des chromosomes non homologues se séparent indépendamment au moment de la formation des gamètes. Par exemple, suivez en même temps les chromosomes longs et les chromosomes courts dans les deux voies. Lisez les explications numérotées ci-dessous.

1 Les allèles des deux locus se séparent à l'anaphase I, ce qui donne quatre types de cellules filles selon l'arrangement des chromosomes à la métaphase I. Comparez l'arrangement des allèles *R* et *r* avec celui des allèles *J* et *j* à l'anaphase I.

2 Chaque gamète reçoit un chromosome long et un chromosome court dans l'une des quatre combinaisons d'allèles.

Méiose

Deux arrangements également possibles des chromosomes à la métaphase I

Anaphase I

Métaphase II

### Génération F<sub>2</sub>

3 La fécondation produit un assortiment aléatoire des allèles *R* et *r*.

Fécondation croisée F<sub>1</sub> × F<sub>1</sub>

9 : 3 : 3 : 1

3 À la génération F<sub>2</sub>, le croisement de plantes de la génération F<sub>1</sub> produit quatre différents phénotypes dans la proportion de 9:3:3:1.

ont souligné chacun de leur côté ces similitudes, et ils ont commencé à élaborer la **théorie chromosomique de l'hérédité**. Selon cette théorie, les gènes mendéliens occupent des locus (emplacements) sur les chromosomes, et ce sont les chromosomes qui subissent les phénomènes de la ségrégation et de l'assortiment indépendant.

Comme le montre la figure 15.2, la séparation des chromosomes homologues pendant l'anaphase I explique la ségrégation des deux allèles d'un gène dans différents gamètes, et la disposition aléatoire des paires des chromosomes pendant la métaphase I explique l'assortiment indépendant des allèles pour deux gènes (ou plus) situés sur différentes paires de chromosomes homologues. Cette figure suit le même croisement dihybride de pois que celui de la figure 14.8. En étudiant attentivement la figure 15.2, vous pourrez constater comment le comportement des chromosomes au cours de la méiose de la génération  $F_1$  et de la fécondation aléatoire subséquente donne à la génération  $F_2$  le rapport phénotypique observé par Mendel.

Dans le présent chapitre, le fait d'établir un lien entre le comportement des chromosomes et celui des gènes vous permettra d'approfondir les connaissances acquises dans les deux chapitres précédents. D'abord, nous présenterons les données tirées des expériences réalisées avec la mouche drosophile qui appuient fortement la théorie chromosomique. (Malgré sa grande cohérence, il fallait mettre cette théorie à l'épreuve par l'expérimentation.) Ensuite, nous présenterons le fondement chromosomique de la transmission des gènes des parents à leurs descendants, et nous verrons ce qui se produit lorsque deux gènes sont situés sur le même chromosome. Enfin, il sera question de certaines des exceptions importantes au mode de transmission héréditaire.

## CONCEPT 15.1

### Morgan a démontré que le fondement physique de l'hérédité mendélienne réside dans le comportement des chromosomes

C'est Thomas Hunt Morgan, un embryologiste expérimental de la Columbia University, qui a apporté au début du 20<sup>e</sup> siècle la première preuve convaincante permettant d'associer un gène à un chromosome. Bien qu'il ait éprouvé un certain scepticisme à l'égard de la génétique mendélienne et de la théorie chromosomique, ses premières expériences lui ont fourni la preuve que les facteurs héréditaires de Mendel se trouvaient bel et bien sur les chromosomes.

### Le choix des organismes expérimentaux de Morgan

L'histoire de la biologie est jalonnée de découvertes majeures faites par des personnes assez perspicaces ou chanceuses pour choisir un organisme convenant parfaitement au type de recherche envisagé. Mendel a opté pour le pois, parce qu'il en existe plusieurs variétés bien distinctes. Pour ses travaux, Morgan a choisi un insecte commun, la mouche du vinaigre, ou drosophile (*Drosophila melanogaster*), qui se nourrit des moisissures

poussant sur les fruits. La drosophile est prolifique : un seul accouplement produit des centaines de descendants, et il est possible d'obtenir une nouvelle génération tous les 15 jours. Sa petite taille permet aussi d'en élever un très grand nombre dans un espace restreint. Le laboratoire de Morgan a commencé à utiliser cet insecte particulièrement commode pour les recherches en génétique en 1907 et ce local a rapidement été surnommé *the fly room* (« la pièce des mouches »).

La drosophile présente aussi l'avantage de posséder seulement quatre paires de chromosomes, que l'on peut aisément distinguer au microscope photonique : ils comprennent trois paires d'autosomes et une paire de chromosomes sexuels. La femelle possède une paire de chromosomes X homologues, et le mâle, un chromosome X et un autre, Y.

Contrairement à Mendel, qui n'éprouvait aucune difficulté à trouver auprès des fournisseurs les variétés du pois dont il avait besoin, Morgan était probablement le premier à vouloir se procurer différentes variétés de drosophiles. Il a donc été contraint d'effectuer de nombreux accouplements, une tâche fastidieuse, et d'examiner au microscope un grand nombre de descendants à la recherche de mutants. Au terme de nombreux mois consacrés à cette besogne, il a manifesté sa déception : « Deux années de travail perdues. Pendant tout ce temps, j'ai croisé ces mouches et je n'ai rien obtenu. » Morgan ne s'est pas découragé pour autant et il a fini par découvrir un mâle particulier : au lieu d'avoir les yeux rouges normalement présents chez l'espèce, il avait des yeux blancs. (Depuis lors, on a découvert chez la drosophile un grand nombre de mutants différents, obtenus soit naturellement soit expérimentalement.) Le phénotype le plus commun d'un caractère donné dans les populations naturelles, comme les yeux rouges de la drosophile, est appelé **phénotype sauvage** (figure 15.3). Les phénotypes qui remplacent parfois le phénotype sauvage, comme les yeux blancs de la drosophile en question, sont appelés *phénotypes mutants*, parce qu'on suppose que les allèles correspondants résultent d'une modification (ou mutation) de l'allèle sauvage.

Pour représenter les allèles, Morgan et ses étudiants ont établi une convention toujours en usage de nos jours dans le cas de la génétique de la drosophile. Chez cette mouche, le gène correspondant à un caractère donné est désigné par un symbole choisi en fonction du nom du premier mutant (type non sauvage)

#### ▼ Figure 15.3 Le premier mutant découvert par Morgan.

Les drosophiles du type sauvage ont les yeux rouges (à gauche). Dans son échantillon, Morgan a découvert un mâle mutant aux yeux blancs (à droite), ce qui lui a permis d'associer le gène de la couleur des yeux à un chromosome spécifique.



Type sauvage

Mutant

découvert. Ainsi, le symbole de l'allèle des yeux blancs chez la drosophile est  $w$  ( $w$  pour *white*, soit « blanc » en anglais; nous utilisons ici la nomenclature internationale, qui conserve les symboles adoptés par Morgan). Quant à l'exposant « + », il désigne l'allèle du caractère sauvage: on écrira ainsi  $w^+$  pour les yeux rouges, par exemple. Toutefois, ce système de notation n'est pas universel; il en existe d'autres, créés au fil des ans pour les divers organismes qui ont fait l'objet d'études génétiques, même si cela complique un peu les choses pour les étudiants qui essaient d'en comprendre la logique. Par exemple, les gènes humains sont généralement désignés par des lettres majuscules, comme *HTT* pour le gène responsable de la maladie de Huntington. (Comme dans cet exemple, les allèles peuvent être désignés par plus d'une lettre.)

## La corrélation du comportement des allèles d'un gène avec celui d'une paire de chromosomes

Morgan a accouplé le mâle aux yeux blancs qu'il a découvert à une femelle aux yeux rouges. Tous les individus de la génération  $F_1$  ont eu les yeux rouges, ce qui lui a permis de penser que le type sauvage est dominant. Lorsqu'il a croisé entre elles les drosophiles de la génération  $F_1$ , il a retrouvé la proportion phénotypique classique de 3:1 à la génération  $F_2$ . Cependant, une surprise de taille l'attendait: le caractère des yeux blancs n'était présent que chez les mâles. Toutes les femelles avaient les yeux rouges, alors que la moitié des mâles avait les yeux rouges, et l'autre moitié, les yeux blancs. Morgan en a donc tiré la conclusion que la couleur des yeux de la drosophile devait être en quelque sorte liée au sexe. (Si le gène de la couleur des yeux n'était pas lié au sexe, il se serait attendu à ce que la moitié des drosophiles aux yeux blancs soit des mâles, et l'autre moitié, des femelles.)

Rappelez-vous qu'une femelle a deux chromosomes X (XX), tandis qu'un mâle a un X et un Y (XY). La corrélation entre le caractère des yeux blancs et le sexe mâle des drosophiles de la génération  $F_2$  a permis à Morgan de déduire que, chez un mutant aux yeux blancs, le gène en question est situé exclusivement sur le chromosome X; il n'existe pas d'allèle correspondant sur le chromosome Y, qui ne possède que très peu de gènes fonctionnels, chez la drosophile comme chez l'humain. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle les caractères liés au sexe sont généralement portés sur le chromosome X et sont très rarement présents sur le chromosome Y. Morgan a pu supposer que, même si la plupart des maladies ou des anomalies liées au sexe se trouvent sur le chromosome X, elles s'expriment surtout chez les mâles, parce qu'ils n'ont pas de deuxième chromosome X pour compenser. On peut suivre son raisonnement à la **figure 15.4**. Il suffit qu'un mâle reçoive un exemplaire de l'allèle mutant pour qu'il ait les yeux blancs; comme il n'a qu'un seul chromosome X, il ne peut avoir un deuxième allèle, du type sauvage ( $w^+$ ), qui masquerait l'effet de l'allèle récessif. Par contre, la femelle ne peut avoir des yeux blancs que si elle porte un exemplaire de cet allèle mutant récessif ( $w$ ) sur chacun de ses deux chromosomes X, ce qui est impossible dans le cas des femelles de la génération  $F_2$  de l'expérience de Morgan. En effet, tous les pères de la génération  $F_1$  ayant les yeux rouges, chaque femelle de la génération  $F_2$  a reçu un allèle  $w^+$  sur le chromosome X provenant du père.

La découverte de Morgan sur la corrélation entre un caractère particulier et le sexe d'un individu a donné de la crédibilité à la théorie chromosomique de l'hérédité selon laquelle un gène donné est porté par un chromosome spécifique (ici, le gène de la couleur des yeux sur le chromosome X). De plus, les recherches de Morgan ont indiqué que les gènes situés sur un chromosome sexuel présentent des modes de transmission héréditaire uniques, que nous aborderons à la section suivante. Reconnaisant l'importance des travaux réalisés par Morgan, de nombreux étudiants brillants ont alors commencé à fréquenter la *pièce des mouches*.

### RETOUR SUR LE CONCEPT

15.1

1. Laquelle des lois de Mendel concerne la transmission des allèles pour un seul caractère? Laquelle concerne la transmission des allèles de deux caractères dans un croisement dihybride?
2. **FAITES DES LIENS** ► Revoyez la description de la méiose (voir la figure 13.8) et les lois de la ségrégation et de l'assortiment indépendant de Mendel (voir le concept 14.1). Quel est le fondement physique de chacune des lois de Mendel, en relation avec les étapes des divisions cellulaires?
3. **ET SI ?** ► Proposez une raison qui permettrait d'expliquer que l'apparition du premier mutant de Morgan faisait intervenir un gène situé sur un chromosome sexuel.

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

### CONCEPT

15.2

## Les gènes liés au sexe ont un mode de transmission héréditaire qui leur est propre

Comme vous venez de l'apprendre, la découverte par Morgan d'un caractère (yeux blancs) lié au sexe des drosophiles a constitué une étape cruciale dans l'élaboration de la théorie chromosomique de l'hérédité. Étant donné qu'il est possible de déduire quels chromosomes sexuels porte un individu en observant le sexe de cette mouche, le comportement des deux membres de la paire de chromosomes sexuels peut être corrélé avec celui des deux allèles du gène de la couleur des yeux. Dans cette section, nous approfondirons l'étude du rôle des chromosomes sexuels dans l'hérédité.

### Les bases chromosomiques du sexe

Même si le sexe a toujours été présenté sous forme de catégories binaires, nous commençons à réaliser que la classification des sexes est probablement moins rigide qu'il y paraît. Ici, nous utilisons le terme « sexe » pour désigner la classification dans un groupe partageant un ensemble de caractères anatomiques et physiologiques. (Le terme « genre », autrefois utilisé comme un synonyme de sexe, est de plus en plus employé pour décrire l'expérience culturelle d'une personne se considérant comme un homme, une femme ou autre.) En ce sens, le sexe est établi, dans une vaste mesure, par les chromosomes.

Lors d'un croisement d'une drosophile femelle du type sauvage avec un mâle mutant aux yeux blancs, quelle sera la couleur des yeux des individus des générations F<sub>1</sub> et F<sub>2</sub> ?

**HYPOTHÈSE** ■ Si le trait sauvage est dominant, un tel croisement devrait donner pour la F<sub>1</sub> des mouches aux yeux rouges seulement, alors que la F<sub>2</sub> devrait donner des mouches aux yeux rouges et d'autres aux yeux blancs dans les proportions attendues (3:1); ces phénotypes devraient être indépendants du sexe, selon la loi de l'assortiment indépendant de Mendel.

**EXPÉRIENCE** ■ Thomas Hunt Morgan a voulu analyser le comportement de deux allèles du gène de la couleur des yeux chez la drosophile. Dans des croisements semblables à ceux que Mendel a effectués avec le pois, Morgan et ses collègues ont croisé une femelle du type sauvage (yeux rouges) avec un mâle mutant aux yeux blancs.



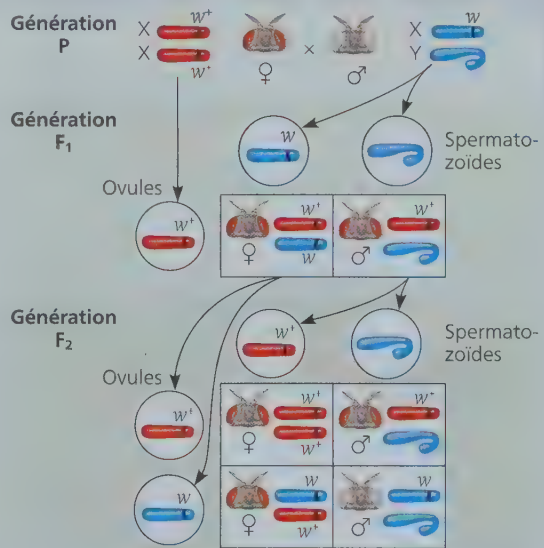
Puis, Morgan a croisé une femelle aux yeux rouges de la génération F<sub>1</sub> avec un mâle aux yeux rouges de la génération F<sub>1</sub> pour produire la génération F<sub>2</sub>.

**RÉSULTATS** ■ À la génération F<sub>2</sub>, il a obtenu la proportion phénotypique mendélienne classique de trois mouches aux yeux rouges pour une mouche aux yeux blancs. Cependant, toutes les mouches aux yeux blancs étaient des mâles; aucune femelle n'avait le phénotype yeux blancs.



**CONCLUSION** ■ Tous les individus de la génération F<sub>1</sub> ont les yeux rouges, de sorte que le phénotype mutant des yeux blancs (*w*) doit être récessif par rapport au phénotype sauvage des yeux rouges (*w*<sup>+</sup>). Comme le phénotype récessif (yeux blancs) ne s'exprimait que chez

les mâles de la génération F<sub>2</sub>, Morgan en a déduit que le gène correspondant à la couleur des yeux était situé sur le chromosome X et qu'il n'y avait pas de locus équivalent sur le chromosome Y. La couleur des yeux des mouches serait donc liée au sexe.



Source des données: T. H. Morgan, Sexlimited inheritance in *Drosophila*, *Science* 32: 120-122 (1910).

**ET SI ?** ► Supposez que ce gène de la couleur des yeux est situé sur un autosome. Prédisez le phénotype (et le sexe) des individus de la génération F<sub>2</sub> issus de ce croisement hypothétique. (Indice: Dessinez une grille de Punnett.)

L'humain et les autres mammifères présentent deux types de chromosomes sexuels, appelés X et Y. Le chromosome Y est beaucoup plus petit que le chromosome X (figure 15.5). Une personne qui hérite de deux chromosomes X (un de sa mère et l'autre de son père) présente habituellement l'anatomie associée au sexe féminin, alors que les propriétés du sexe masculin exigent la transmission d'un chromosome X et

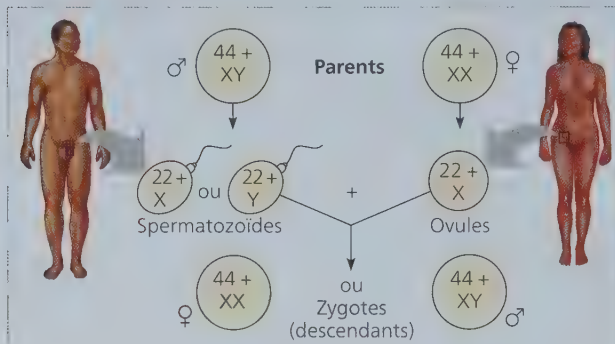


► **Figure 15.5**  
Les chromosomes sexuels humains.

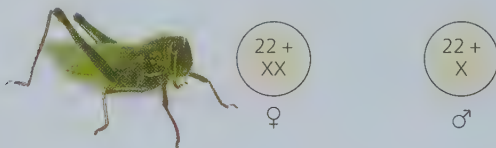
d'un chromosome Y (figure 15.6a). De courts segments à chaque extrémité du chromosome Y, ne représentant que 5% de sa longueur, sont les seules régions homologues qui peuvent se recombiner avec celles du chromosome X. Dans un testicule, pendant la méiose, ces régions homologues des extrémités des chromosomes X et Y leur permettent de s'associer et de se comporter comme une paire d'homologues.

Chez les mammifères, les deux chromosomes sexuels subissent une ségrégation au cours de la méiose, qui a lieu dans les testicules ou les ovaires. Un ovule (gamète femelle) reçoit nécessairement un chromosome X. Par contre, il y a deux catégories de spermatozoïdes (gamètes mâles): la moitié d'entre eux porte un chromosome X, et l'autre moitié, un chromosome Y. Le sexe de tout individu est donc déterminé au moment de la conception: si un spermatozoïde porteur d'un chromosome X

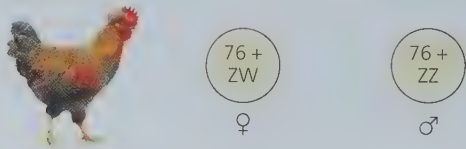
▼ **Figure 15.6** Quelques systèmes de détermination chromosomique du sexe. Les chiffres indiquent le nombre d'autosomes chez les espèces illustrées. Chez la drosophile, les mâles possèdent les chromosomes sexuels XY. Cependant, chez cette mouche, c'est le rapport entre le nombre de chromosomes X et le nombre de jeux d'autosomes qui détermine le sexe; il ne dépend pas de la présence du chromosome Y: si ce rapport est de  $\frac{1}{2}$ , la drosophile sera du sexe mâle. Toutefois, le chromosome Y semble jouer un rôle dans la fertilité du mâle.



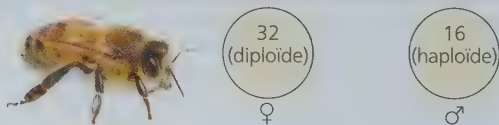
(a) **Système X-Y.** Chez les mammifères, le sexe d'un individu dépend du chromosome sexuel (X ou Y) porté par le spermatozoïde (c'est le mâle qui est hétérogamétique).



(b) **Système X-0.** Chez les sauterelles, les coquerelles (ou cafards) et plusieurs autres insectes, il n'y a qu'un type de chromosome sexuel, le chromosome X. Les femelles sont XX, et les mâles n'ont qu'un seul chromosome sexuel (X0). Le sexe d'un descendant est donc conditionné par la présence ou l'absence, dans le spermatozoïde, d'un chromosome X.



(c) **Système Z-W.** Chez les oiseaux ainsi que certains poissons, reptiles, amphibiens et insectes, le sexe est déterminé par le chromosome présent dans l'ovule avant sa fécondation (c'est la femelle qui est hétérogamétique). Les chromosomes sexuels sont désignés par les lettres Z et W. Les femelles sont donc ZW, et les mâles, ZZ.



(d) **Système haplo-diploïde.** La plupart des espèces d'abeilles et de fourmis n'ont pas de chromosomes sexuels. Les femelles se développent à partir d'ovules fécondés et sont donc diploïdes. Les mâles se développent à partir d'ovules non fécondés et sont haploïdes; ils n'ont pas de père.

féconde l'ovule, le zygote sera XX, une femelle. Si le spermatozoïde contient un chromosome Y, le zygote sera XY, un mâle (figure 15.6a). La détermination du sexe est donc généralement le fruit du hasard, chaque résultat ayant une chance sur deux de se produire. Notez que le système X et Y des mammifères n'est pas le seul système de détermination chromosomique du sexe. La **figure 15.6b-d** montre trois autres systèmes.

Chez l'humain, les caractéristiques anatomiques du sexe apparaissent lorsque l'embryon a environ deux mois. Avant cela, les rudiments des gonades (organes qui produisent les gamètes) sont indifférenciés: ils peuvent devenir des ovaires ou des testicules selon qu'un chromosome Y est présent ou absent, et selon les gènes actifs. Situé sur le chromosome Y, le gène *SRY*, pour *sex-determining region of Y* («région du Y déterminant le sexe»), est nécessaire au développement des testicules. En l'absence de *SRY*, les gonades deviennent des ovaires, même dans un embryon XY.

Un gène situé sur un chromosome sexuel est appelé **gène lié au sexe**. Chez l'humain, le chromosome X contient environ 1 100 gènes, appelés **gènes liés au chromosome X**, alors que ceux qui sont situés sur le chromosome Y sont appelés **gènes liés au chromosome Y**. Les chercheurs ont identifié sur le chromosome Y humain 78 gènes codant pour environ 25 protéines (la plupart des gènes sont dédoublés). Environ la moitié de ces gènes ne s'expriment que dans les testicules, et certains assurent le fonctionnement normal des testicules et la production de spermatozoïdes normaux. Certains gènes n'ont aucun rapport avec la détermination du sexe ou la fertilité. Le chromosome Y est transmis presque intact par le père à tous ses fils. Étant donné qu'il y a tellement peu de gènes liés au chromosome Y, le père transmet très peu d'anomalies à ses fils par l'intermédiaire du chromosome Y.

Un gène connu sous le nom de *WNT4* (situé sur le chromosome 1, un autosome) est nécessaire à la formation des gonades féminines. En effet, ce gène code pour une protéine qui favorise le développement des ovaires. Chez un embryon XY qui possède des copies supplémentaires du gène *WNT4*, les gonades féminines peuvent se développer de façon rudimentaire. Dans l'ensemble, le sexe est déterminé par des interactions au sein d'un réseau de produits génétiques comme ceux-ci.

Les caractéristiques biochimiques, physiologiques et anatomiques associées aux sexes «féminin» et «masculin» s'avèrent plus complexes qu'on l'imaginait puisque leur développement dépend de plusieurs gènes. La complexité du mécanisme laisse la place à de nombreuses variations. À la naissance, certains individus présentent des caractéristiques sexuelles intermédiaires («intersexués»), ou encore des caractéristiques anatomiques qui ne correspondent pas à la perception qu'ils ont de leur propre sexe (personnes «transgenres»). La détermination du sexe est un domaine de recherche actif qui devrait nous permettre, au cours des années à venir, de mieux comprendre le processus.

## La transmission des gènes liés au chromosome X

La transmission d'un nombre différent de chromosomes X, chez les individus de sexe féminin et masculin, produit un modèle d'hérédité différent de celui qu'on observe lorsque les gènes sont situés sur des autosomes. Comme on l'a mentionné plus haut, le chromosome Y porte très peu de gènes et la plupart d'entre eux jouent un rôle dans la détermination du sexe. À l'inverse, les chromosomes X portent les gènes de nombreux caractères qui ne

sont pas sexuels. Chez les humains, la transmission héréditaire des gènes liés au chromosome X suit le même modèle que celui décrit par Morgan dans le cas du locus de la couleur des yeux qu'il a étudié chez la drosophile (voir la figure 15.4). Les pères transmettent les allèles liés au chromosome X à toutes leurs filles, mais pas à leurs fils. Par contre, les mères peuvent transmettre à leurs filles et à leurs fils les allèles liés au chromosome X (figure 15.7) et, par conséquent, un trouble léger lié aux chromosomes X, dont la deutéranopie (daltonisme).

Le daltonisme est une anomalie héréditaire de la vue caractérisée par l'absence de perception de certaines couleurs ou par la confusion de certaines couleurs. La première description de cette affection a été donnée en 1794 par John Dalton, célèbre chimiste anglais, et lui-même daltonien, qui a donné ses yeux à la science lors de son décès afin que l'on découvre les causes de ce trouble. La forme de daltonisme la plus fréquente affecte la perception du rouge et du vert, et c'est cette forme de daltonisme (deutéranopie) ainsi que la forme entraînant une cécité pour le rouge (protanopie) qui sont liées au chromosome X. (Une troisième forme, plus rare, qui entraîne une cécité partielle pour le bleu est causée par un gène situé sur le chromosome 7.)

Si un caractère lié au chromosome X est dû à un allèle récessif, une femme aura le phénotype correspondant seulement si elle est homozygote pour cet allèle. On ne peut dire que les hommes sont homozygotes ou hétérozygotes puisqu'ils n'ont qu'un seul locus de gènes liés au chromosome X. On dit plutôt qu'ils sont hémizyotes. Tous les garçons qui reçoivent de leur mère l'allèle récessif expriment le caractère correspondant. Ce phénomène explique pourquoi les hommes sont beaucoup plus nombreux que les femmes à souffrir d'une maladie héréditaire récessive liée au chromosome X. Il arrive évidemment que des femmes soient atteintes d'une maladie héréditaire liée au sexe. Toutefois, la probabilité qu'elles héritent de deux exemplaires de l'allèle mutant est beaucoup plus faible que la probabilité qu'un homme en

reçoive un seul. Par exemple, un père daltonien et une mère daltonienne ou porteuse saine peuvent avoir une fille daltonienne (voir la figure 15.7c), mais la probabilité globale dans la population est très faible, parce que l'allèle du daltonisme est relativement rare (seulement 0,4% des femmes sont daltoniennes).

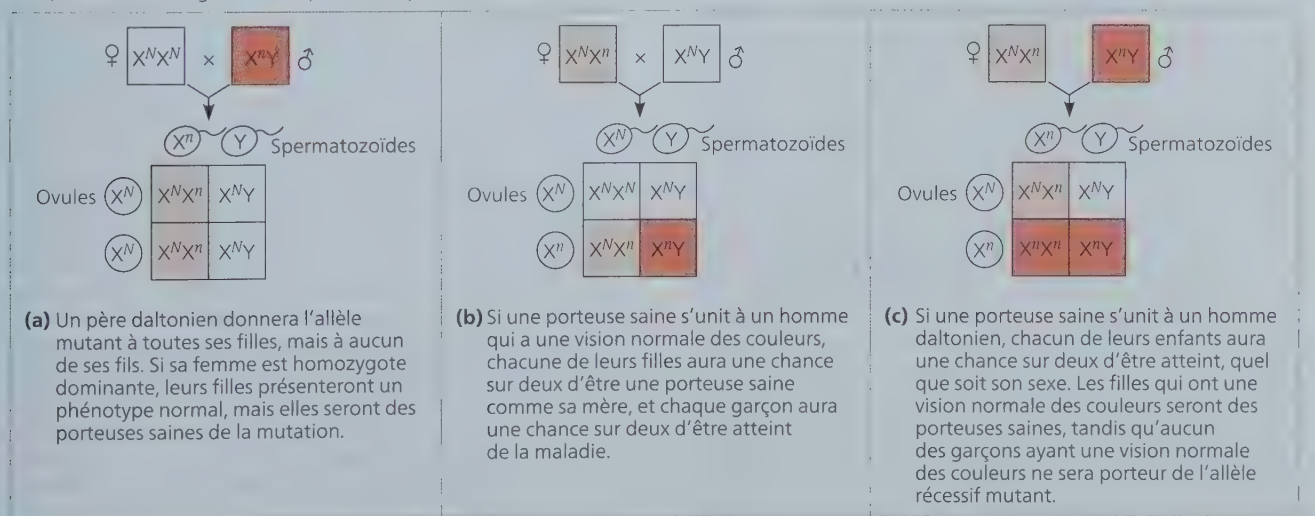
Chez l'humain, certaines maladies récessives liées au chromosome X sont beaucoup plus graves que le daltonisme; c'est le cas, notamment, de la **myopathie de Duchenne**, qui touche environ 1 garçon sur 3 500. Cette affection se caractérise par un affaiblissement progressif des muscles et par une perte graduelle de la coordination. Les personnes qui en sont atteintes dépassent rarement le début de la vingtaine. Les chercheurs ont lié cette maladie à l'absence d'une protéine essentielle des muscles appelée *dystrophine* (la maladie est aussi appelée *dystrophie musculaire de Duchenne*). Ils ont cartographié le gène codant pour cette protéine sur un locus spécifique du chromosome X.

L'**hémophilie** est une maladie récessive liée au chromosome X. Cette affection résulte de l'absence d'une ou de plusieurs protéines assurant la coagulation sanguine. Lorsqu'une personne hémophile se blesse, son saignement se prolonge, parce que le caillot est lent à se former. Les petites éraflures sont habituellement sans gravité, mais les saignements qui surviennent dans les muscles ou les articulations peuvent être douloureux et entraîner des séquelles graves. Dans les années 1800, l'hémophilie était très répandue dans les familles royales d'Europe. Ainsi, la reine Victoria a transmis l'allèle à plusieurs de ses descendants. Par la suite, les mariages consanguins avec les membres de familles royales d'autres nations, comme l'Espagne et la Russie, ont propagé ce caractère lié au chromosome X, et son incidence est bien documentée dans les lignages royaux. Il y a quelques années, de nouvelles techniques génomiques ont permis d'effectuer le séquençage d'ADN isolés à partir de très petites quantités d'ADN provenant des restes inhumés des membres de la famille royale britannique. On comprend maintenant le fondement

▼ **Figure 15.7** La transmission de caractères récessifs liés au chromosome X.

Dans ce schéma, nous prenons l'exemple du daltonisme. L'exposant  $N$  désigne un allèle dominant de la vision normale porté par le chromosome X, alors que l'exposant  $n$  correspond à un allèle récessif qui résulte d'une mutation provoquant le daltonisme. Les cases blanches représentent les individus normaux, les cases orange clair, les porteurs sains, et les cases orange foncé, les personnes qui sont atteintes de l'anomalie.

❓ Si une femme daltonienne se marie avec un homme qui a une vision normale des couleurs, quels seraient les phénotypes probables de leurs enfants ?



génétique de la mutation et les raisons pour lesquelles elle est à l'origine d'un facteur de coagulation dysfonctionnel. À notre époque, on traite les hémophiles au besoin en leur injectant la protéine manquante par voie intraveineuse.

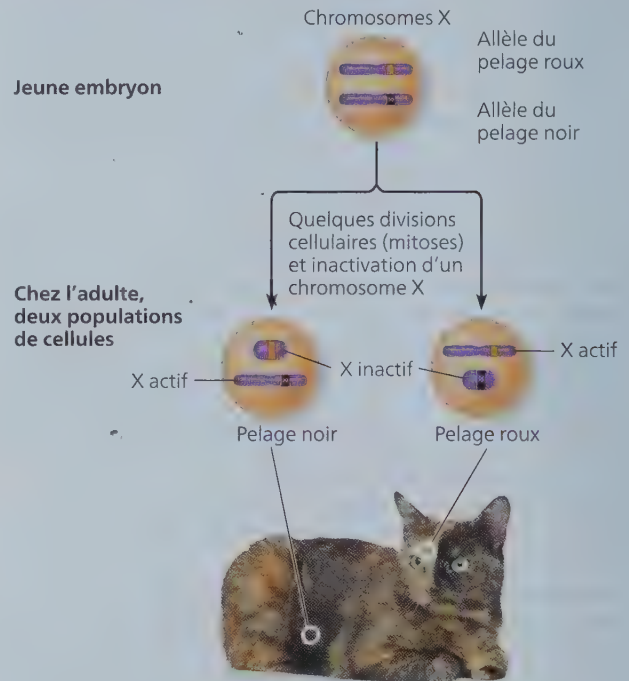
## L'inactivation d'un chromosome X chez les mammifères femelles

Chez les mammifères qui possèdent deux chromosomes X (donc chez toutes les femelles de chaque espèce), un des deux chromosomes X est inactivé, ce qui rend le niveau d'expression des gènes de ce chromosome équivalent à celui des mâles, qui n'ont qu'un seul X.

**POUR APPROFONDIR** ■ Les mammifères femelles (ce qui inclut les femmes) reçoivent deux chromosomes X (le double du nombre reçu par les mâles), de sorte qu'on peut se demander si les femelles fabriquent deux fois plus de protéines codées par les gènes liés au chromosome X que les mâles. En fait, dans chacune des cellules des mammifères femelles, un des deux chromosomes X est presque complètement inactivé au cours du développement embryonnaire. Par conséquent, les cellules somatiques des femelles et des mâles ont quasiment la même proportion effective (un exemplaire actif) de la plupart des gènes liés au chromosome X. Chez la femelle, le chromosome X inactif de chaque cellule se condense et forme une masse compacte appelée **corpuscule de Barr** (découvert par l'anatomiste canadien Murray Barr en 1948). Celui-ci se place contre la face interne de l'enveloppe nucléaire. La plupart de ses gènes ne s'expriment pas, quoique de 15 à 25 % d'entre eux échappent à l'inactivation. Par ailleurs, dans les ovaires, le corpuscule de Barr est réactivé dans les cellules qui forment les ovules, de sorte que chaque gamète d'une femelle porte un chromosome X actif après la méiose. Ce n'est qu'après la fécondation, au cours des nombreuses mitoses participant au développement embryonnaire, qu'un des deux chromosomes X sera inactivé en formant un corpuscule de Barr dans chaque nouvelle cellule du fœtus.

La généticienne britannique Mary Lyon a démontré que, dans chacune des cellules embryonnaires présentes au moment de l'inactivation, le choix du chromosome X qui formera le corpuscule de Barr se fait au hasard et de façon indépendante. Par conséquent, la femelle est une *mosaïque* de deux types de cellules: dans certaines, le X actif provient du père, et dans d'autres, il provient de la mère. Une fois qu'un chromosome X est inactivé dans une cellule donnée, il le reste dans toutes les cellules qui descendent de celle-ci par mitose. Par conséquent, si une femelle est hétérozygote pour un caractère lié au sexe, la moitié de ses cellules environ exprimera un allèle, et l'autre moitié, l'autre allèle. La **figure 15.8** montre comment ce mosaïcisme produit un pelage inégal chez une chatte écaillée de tortue ou une chatte tricolore (calico). Chez l'humain, une mutation récessive particulière liée au chromosome X cause une maladie appelée *dysplasie ectodermique anidrotique*, qui se caractérise par des problèmes d'adaptation à la chaleur par suite de l'absence de glandes sudoripares et de poils. Une femme hétérozygote pour ce caractère présente des régions de la peau normales et des régions dépourvues de glandes sudoripares et de poils, et ces régions ne seront pas les mêmes d'une femme hétérozygote à l'autre. Une femme homozygote ne présentera pas ce phénotype, toutes ses cellules possédant et exprimant le même allèle.

**▼ Figure 15.8 L'inactivation du chromosome X chez la chatte écaillée de tortue.** Le gène du pelage écaillé de tortue (de couleur noire mêlée de roux) se trouve sur le chromosome X. Ce phénotype ne s'exprime qu'en présence de deux allèles différents, l'un pour le pelage roux, l'autre pour le pelage noir. Normalement, seules les femelles peuvent recevoir les deux allèles parce qu'elles seules ont deux chromosomes X. Une chatte hétérozygote pour le caractère de la couleur du pelage présentera le phénotype écaillé de tortue. Les taches rousses sont formées par les populations de cellules dont le chromosome X actif est celui qui porte l'allèle du pelage roux; les taches noires sont formées par les cellules dont le chromosome X actif porte l'allèle du pelage noir. La grandeur des taches dépend du moment où l'inactivation du chromosome X est survenue: plus elle apparaît tôt, plus la mitose pourra produire de cellules filles avec le phénotype. (La chatte d'Espagne ou calico présente également des taches blanches qui sont déterminées par un autre gène.)



L'inactivation d'un chromosome X sous-tend une modification de l'ADN et des histones (protéines) qui y sont liées, comme l'ajout de groupements méthyle ( $-\text{CH}_3$ ) à la cytosine, l'une des bases azotées des nucléotides d'ADN. (Le rôle régulateur de la méthylation de l'ADN est traité plus en détail au concept 18.2.) Une région particulière de chaque chromosome X porte plusieurs gènes qui jouent un rôle dans le processus d'inactivation. Les deux régions, une sur chaque chromosome X, s'associent brièvement l'une avec l'autre dans chacune des cellules lors d'une phase initiale du développement embryonnaire. Alors, un des gènes nommé *Xist* (*X-inactive specific transcript* ou « transcription spécifique du X inactif ») devient actif *seulement* sur le chromosome du corpuscule de Barr. Des copies multiples de l'ARN produit par la transcription de ce gène semblent se lier au chromosome X en question au fur et à mesure qu'elles sont produites, jusqu'à le recouvrir presque entièrement. C'est cette interaction qui amorce l'inactivation de ce chromosome, et les produits de l'ARN d'autres gènes voisins aident à assurer la régulation du processus. ■

1. Une drosophile femelle aux yeux blancs est accouplée à un mâle aux yeux rouges (type sauvage), soit l'inverse du croisement illustré à la figure 15.4. Quels phénotypes et quels génotypes prédiriez-vous chez les descendants issus de ce croisement ?
2. Ni Thomas ni Zoé ne souffrent de la myopathie de Duchenne, mais leur fils premier-né en est atteint. Quelle est la probabilité que leur deuxième enfant ait la maladie ? Quelle est la probabilité si le deuxième enfant est un garçon ? Une fille ?
3. **FAITES DES LIENS** ► Considérez ce que vous avez appris concernant les allèles dominants et récessifs dans le concept 14.1. Si une maladie est causée par un allèle dominant lié au chromosome X, comment le mode de transmission héréditaire se distingue-t-il de ce que nous avons vu pour les maladies récessives liées au chromosome X ?

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

**CONCEPT 15.3**

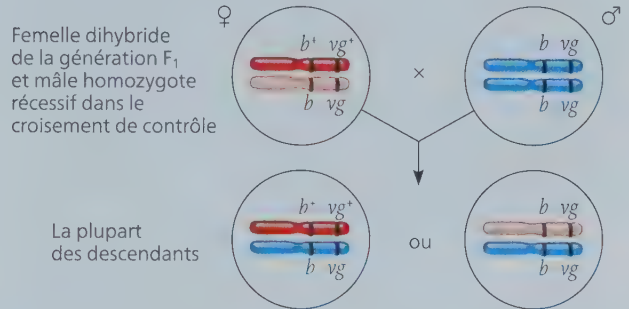
## Les gènes liés sont souvent transmis ensemble, parce qu'ils se trouvent près les uns des autres sur le même chromosome

Dans une cellule, les chromosomes sont beaucoup moins nombreux que les gènes ; en fait, chaque chromosome porte des centaines, voire des milliers de gènes (à l'exception du chromosome Y, plus petit). Lors des croisements, les gènes qui se trouvent à proximité les uns des autres sur le même chromosome sont généralement transmis ensemble ; on dit que ces gènes sont liés génétiquement et on les appelle **gènes liés**. Lorsque les généticiens suivent les gènes liés au cours d'expériences de croisement, les résultats qu'ils obtiennent n'obéissent pas à la loi mendélienne de l'assortiment indépendant des caractères.

### Le mode d'action des liaisons génétiques sur la transmission héréditaire

Pour comprendre comment les liaisons génétiques influent sur la transmission héréditaire de deux caractères distincts, examinons une autre expérience réalisée par Morgan sur les drosophiles. Les caractères étudiés ici sont ceux de la couleur du corps et de la taille des ailes, chacun ayant deux phénotypes différents. Les drosophiles du type sauvage ont le corps gris et des ailes normales. En plus de ces drosophiles, Morgan avait réussi à obtenir, par accouplement, des mutants pour ces deux caractères : certaines de ses drosophiles avaient le corps noir et des ailes beaucoup plus petites que la normale et qualifiées de *vestigiales*. Ces allèles mutants sont récessifs. Aucun des gènes concernés n'est lié au sexe. Pour étudier ces deux gènes, Morgan a effectué les croisements représentés dans la **figure 15.9**. Il a d'abord croisé des drosophiles de la génération P pour générer des dihybrides de la génération F<sub>1</sub>, puis il a effectué un croisement de contrôle.

Chez les drosophiles descendant de ces croisements, la proportion des combinaisons de caractères observées chez les individus de la génération P (combinaisons de caractères appelées phénotypes parentaux) était beaucoup plus élevée que si les deux gènes avaient subi un assortiment indépendant. Morgan en a conclu que le caractère de la couleur du corps et celui de la forme des ailes étaient habituellement transmis ensemble, dans des combinaisons spécifiques (combinaisons parentales), parce que les gènes sont liés ; ils sont situés à proximité sur le même chromosome.



Gardez toujours en tête la distinction entre les termes *gènes liés* (au moins deux gènes qui sont situés sur le même chromosome et qui tendent à être transmis ensemble) et *gène lié au sexe* (un gène situé sur un chromosome sexuel).

Comme le montre la figure 15.9, Morgan a obtenu au cours de ses expériences les deux combinaisons de caractères qui n'ont pas été observées dans la génération P (combinaisons appelées phénotypes non parentaux), ce qui indique que les allèles de la couleur du corps et de la taille des ailes ne sont pas toujours liés génétiquement. Pour mieux comprendre cette conclusion, nous devons étudier plus à fond la **recombinaison génétique**, c'est-à-dire l'apparition, dans la descendance, de combinaisons de caractères qui n'existaient chez aucun des parents de la génération P.

### La recombinaison et la liaison génétiques

Chez les organismes sexués, la méiose et la fécondation aléatoire créent une variation génétique à chaque génération. Cette variation s'explique par l'assortiment indépendant des chromosomes et par l'enjambement qui surviennent pendant la méiose I (voir le concept 13.4), ainsi que par les possibilités de combinaison d'un ovule et d'un spermatozoïde lors de la fécondation. Nous allons étudier ici les fondements chromosomiques de la recombinaison des allèles en relation avec les résultats génétiques de Mendel et de Morgan.

#### La recombinaison de gènes non liés : l'assortiment indépendant des chromosomes

À partir de ses croisements, au cours desquels il étudiait deux caractères, Mendel a constaté que les caractères de certains descendants formaient des combinaisons différentes de celles des parents. Par exemple, supposons un croisement entre un pois dihybride à graines jaunes et rondes, hétérozygote pour la couleur et la forme de la graine (*JjRr*), et un pois homozygote pour les deux allèles récessifs (graines vertes et ridées, *jjrr*). (Il s'agit d'un croisement de contrôle, car les résultats mettront en évidence le

Comment la liaison entre deux gènes influence-t-elle la transmission des caractères ?

■ **HYPOTHÈSE** ■ Les gènes liés ne suivent pas la loi de l'assortiment indépendant de Mendel.

■ **EXPÉRIENCE** ■ Morgan voulait savoir si les gènes de la couleur du corps et de la taille des ailes étaient génétiquement liés, et si oui, comment cela influençait leur transmission. Les allèles de la couleur du corps sont  $b^+$  (gris) et  $b$  (noir), et ceux de la taille des ailes sont  $vg^+$  (normales) et  $vg$  (vestigiales).

Morgan a croisé des drosophiles de lignée pure de la génération P (parentale), de type sauvage, avec des individus au corps noir et aux ailes vestigiales. Il a obtenu à la génération F<sub>1</sub> des dihybrides ( $b^+ b \ vg^+ vg$ ) hétérozygotes ayant tous le phénotype sauvage.

Il a ensuite accouplé des femelles dihybrides de type sauvage de la génération F<sub>1</sub> avec des mâles homozygotes récessifs. Ce croisement de contrôle permet de révéler le génotype des ovules produits par la femelle dihybride.

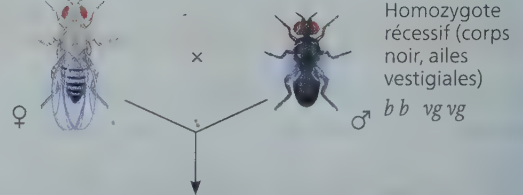
Les spermatozoïdes du mâle ne portent que des allèles récessifs, de sorte que le phénotype des descendants est relié au génotype des ovules de la femelle.

Note: Seules les femelles (abdomens pointus) sont illustrées, mais la moitié des descendants dans chaque classe sont des mâles (avec l'abdomen arrondi).

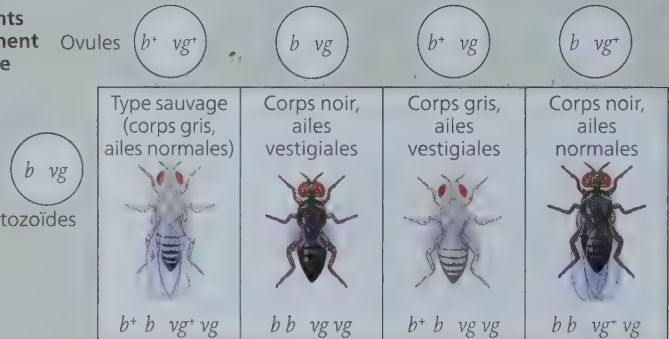
**Génération P**  
(homozygote)  
Type sauvage  
(corps gris, ailes normales)  
 $b^+ b^+ \ vg^+ vg^+$



**Dihybride de la génération F<sub>1</sub> issu du croisement de contrôle**  
Dihybride de la génération F<sub>1</sub> ayant le phénotype sauvage (corps gris, ailes normales)  
 $b^+ b \ vg^+ vg$



**Descendants du croisement de contrôle**



**Proportions prédites chez les descendants issus du croisement de contrôle**

Si les gènes sont situés sur des chromosomes différents:	1	:	1	:	1	:	1
	1	:	1	:	0	:	0
Si les gènes sont situés sur un même chromosome et que les allèles parentaux sont toujours transmis ensemble:	1	:	1	:	0	:	0

■ **RÉSULTATS** ■

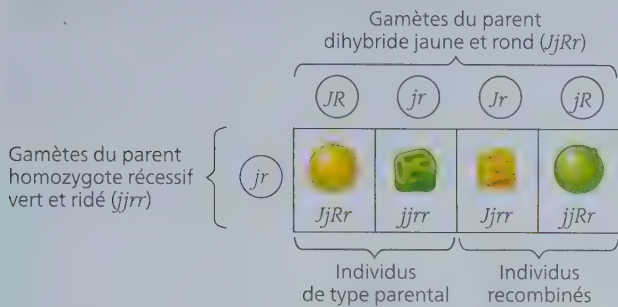
Données tirées de l'expérience de Morgan: 965 : 944 : 206 : 185

■ **CONCLUSION** ■ Étant donné que la plupart des individus avaient un phénotype parental (génération P), Morgan a conclu que les gènes correspondant à la couleur du corps et à la taille des ailes étaient liés génétiquement sur le même chromosome. Cependant, l'apparition d'un nombre relativement petit d'individus ayant des phénotypes non parentaux indique qu'un certain mécanisme brise quelquefois la liaison existant entre des allèles spécifiques des gènes situés sur un même chromosome.

**Source des données:** T. H. Morgan et C. J. Lynch, The linkage of two factors in *Drosophila* that are not sex-linked, *Biological Bulletin* 23: 174-182 (1912).

**ET SI ?** ► Si les drosophiles parentales (génération P) avaient été de lignée pure pour un corps gris avec des ailes vestigiales et pour un corps noir avec des ailes normales, quelles classes phénotypiques seraient les plus grandes parmi les descendants du croisement de contrôle ?

génotype des gamètes produits dans la plante dihybride  $JjRr$ . Représentons ce croisement par la grille de Punnett suivante :



Remarquez que cette grille de Punnett permet de prévoir que la moitié des individus aura l'un des deux phénotypes parentaux (génération P) croisés, au départ, pour produire les descendants dihybrides de la génération  $F_1$  (voir la figure 15.2). Les descendants correspondants issus de ce croisement sont alors des **types parentaux**. Mais deux autres phénotypes non parentaux seront également présents. Comme ces individus présenteront de nouvelles combinaisons d'allèles (relatives à la forme et à la couleur des graines), on dit qu'ils sont de **types recombinés** ou recombinants. Lorsque la moitié des descendants (appartenant à la même génération) est constituée d'individus recombinés, comme dans cet exemple, les généticiens disent que la fréquence de recombinaison est de 50%. Les proportions phénotypiques prévues parmi les descendants sont semblables à celles que Mendel avait observées dans des croisements  $JjRr \times jjrr$ .

Dans ces croisements de contrôle, on observe aussi une fréquence de recombinaison de 50% dans le cas de deux gènes qui sont situés sur des chromosomes différents et qui, par conséquent, ne peuvent pas être liés. Du point de vue physique, la recombinaison de gènes non liés s'explique par l'agencement aléatoire des chromosomes homologues à la métaphase I de la méiose, qui mène à un assortiment indépendant de deux gènes non liés (voir la figure 13.11 et la question dans la légende de la figure 15.2).

### La recombinaison de gènes liés : l'enjambement

Expliquons maintenant les résultats du croisement de contrôle de la drosophile illustré à la figure 15.9. Rappelez-vous que la plupart des individus issus du croisement de contrôle relatif à la couleur du corps et à la forme des ailes ont des phénotypes parentaux. Cela indique que les deux gènes sont sur le même chromosome, étant donné que la présence des types parentaux à une fréquence supérieure à 50% implique que les gènes sont liés. Environ 17% des individus, toutefois, sont recombinés.

À la lumière de ces résultats, Morgan a émis une hypothèse pour expliquer ce phénomène : il a supposé qu'un certain processus brisait quelquefois la liaison existant entre les allèles spécifiques des gènes sur un même chromosome. Des expériences ultérieures ont montré que ce processus, que l'on appelle maintenant **enjambement**, expliquait la recombinaison des gènes liés. En effet, à la prophase de la méiose I, lorsque les chromosomes homologues sont appariés, il arrive qu'un jeu de protéines orchestre un échange de segments correspondants entre une chromatide maternelle et une chromatide paternelle (voir la figure 13.9). En fait, chaque fois qu'il se produit un enjambement, les extrémités de deux chromatides non sœurs changent de place.

La **figure 15.10** montre comment l'enjambement chez une drosophile dihybride produit des ovules recombinés et, finalement, des descendants recombinés dans les croisements de contrôle de Morgan. La plupart des ovules possédaient un chromosome ayant un génotype parental de la couleur du corps et de la taille des ailes  $b^+ vg^+$  ou  $b vg$ , mais certains ovules possédaient un chromosome recombinant ( $b^+ vg$  ou  $b vg^+$ ). La fécondation de ces différents ovules par des spermatozoïdes homozygotes récessifs ( $b vg$ ) a produit une population dont 17% des individus avaient un phénotype recombiné non parental, qui correspondait donc aux combinaisons d'allèles non observées auparavant chez l'un ou l'autre des parents de la génération P. Dans la rubrique **Habilités scientifiques**, vous effectuerez un test statistique qui vous permettra d'analyser les résultats d'un croisement de contrôle de descendants dihybrides de la génération  $F_1$  et vous vérifierez si les deux gènes s'assortissent de façon indépendante, ou s'ils sont liés.

### Les nouvelles combinaisons d'allèles : une variation pour la sélection naturelle

**EVOLUTION** Le comportement physique des chromosomes au cours de la méiose contribue à la génération de variations chez les descendants (voir le concept 13.4). Chaque paire de chromosomes homologues s'aligne indépendamment des autres paires durant la métaphase I; après un enjambement au cours de la prophase I, les chromosomes peuvent assortir des parties des homologues maternels et paternels. Les expériences méticuleuses de Mendel démontrent que le comportement des entités abstraites appelées gènes (ou, plus concrètement, les allèles des gènes) est également la source de variations chez les descendants (voir le concept 14.1). Si vous rassemblez ces différentes idées, vous en déduirez deux faits importants. Premièrement, les chromosomes recombinés issus d'un enjambement peuvent rapprocher les allèles dans de nouvelles combinaisons. Deuxièmement, les événements ultérieurs de la méiose distribuent aux gamètes les chromosomes recombinés dans une multitude de combinaisons, comme les nouvelles variantes génétiques illustrées aux figures 15.9 et 15.10. La fécondation aléatoire augmente alors encore davantage le nombre de combinaisons d'allèles qui peuvent être créées.

Cette abondance de variations génétiques fournit la matière brute sur laquelle la sélection naturelle travaille. Si les caractères conférés par des combinaisons particulières d'allèles sont mieux adaptés pour un milieu donné, on s'attend à ce que les organismes qui possèdent ces génotypes survivent et se reproduisent davantage, assurant ainsi le maintien de leur complément génétique. À la prochaine génération, évidemment, les allèles créeront de nouvelles combinaisons. Par la suite, l'action réciproque entre environnement et phénotype (et, par conséquent, le génotype) déterminera quelles combinaisons génétiques persistent avec le temps.

### L'établissement d'une carte des distances entre les gènes à partir des données obtenues grâce à la recombinaison

À partir de la découverte des gènes liés et de la recombinaison par enjambement, l'un des étudiants de Morgan, Alfred H. Sturtevant, a mis au point une méthode permettant d'établir une **carte génétique**, c'est-à-dire une liste ordonnée des locus tout le long d'un chromosome.

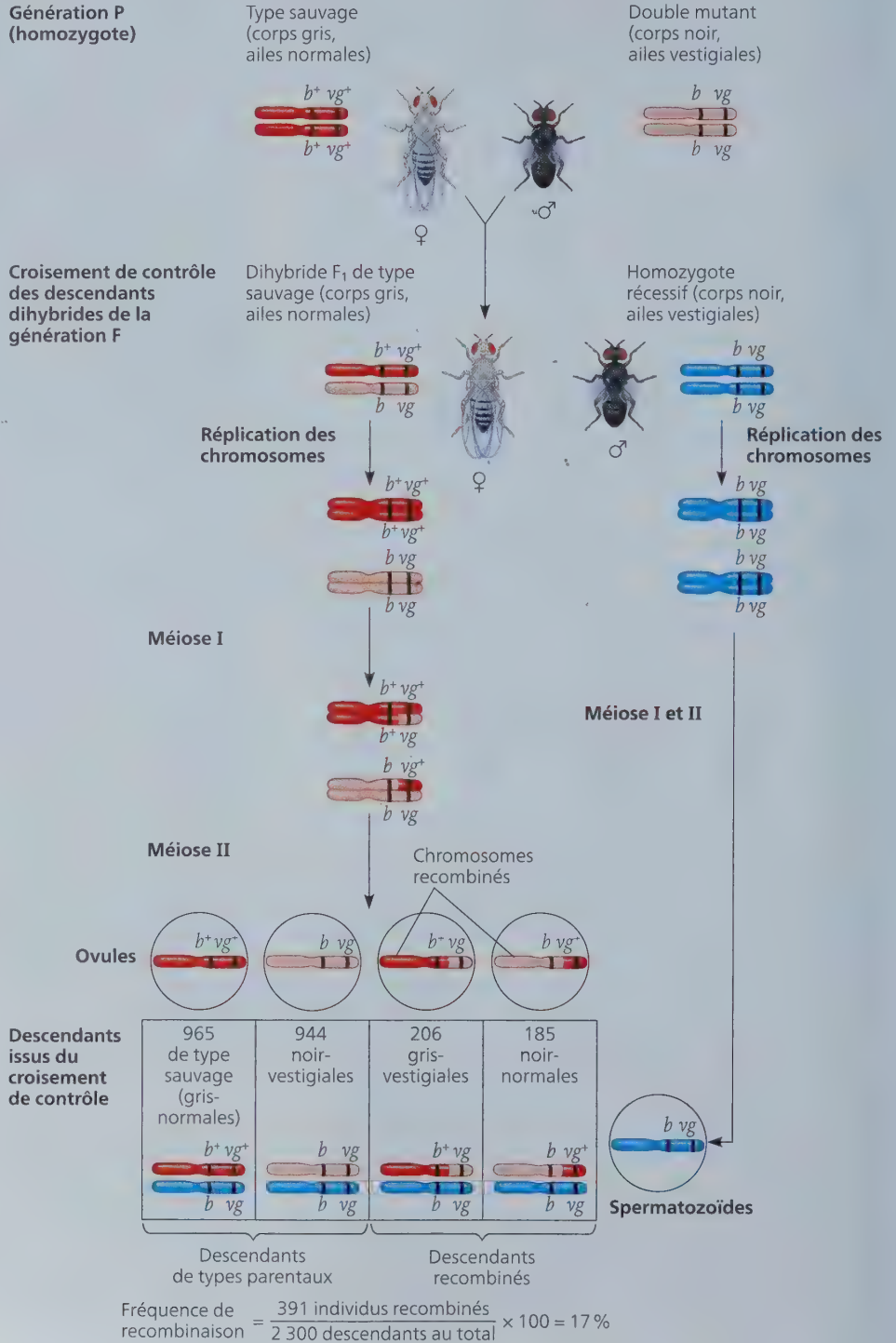
Sturtevant a émis l'hypothèse selon laquelle le pourcentage d'individus recombinés, autrement dit la *fréquence de recombinaison*, calculé à partir d'expériences semblables à celle qui est illustrée aux figures 15.9 et 15.10, est proportionnel aux distances entre les gènes le long d'un chromosome. Il a supposé qu'un enjambement était un événement aléatoire et que sa

probabilité était à peu près la même en tout point du chromosome. À partir de cette hypothèse, il a prédit que *plus les gènes sont éloignés l'un de l'autre, plus il y a de chances qu'un enjambement survienne entre eux, et, par conséquent, plus la probabilité qu'une recombinaison se produise est élevée*. Son raisonnement est simple : plus l'intervalle entre les gènes est grand, plus ceux-ci

► **Figure 15.10**  
**Les bases chromosomiques de la recombinaison des gènes liés.**

Ces schémas reproduisent le croisement de contrôle présenté à la figure 15.9; nous pouvons suivre ici et les chromosomes et les gènes. Nous avons utilisé deux couleurs (rouge et rose) pour les chromosomes maternels (présents dans la génération dihybride F<sub>1</sub> de type sauvage) afin de mieux différencier les deux homologues avant qu'un enjambement méiotique se produise. Parce qu'un enjambement entre les locus *b*<sup>+</sup>/*b* et *vg*<sup>+</sup>/*vg* se produit seulement dans certaines cellules produisant les ovules, il y a formation chez les femelles accouplées d'un plus grand nombre d'ovules possédant les chromosomes de types parentaux (sans recombinaison) que d'ovules recombinés. La fécondation des ovules par des spermatozoïdes de génotype *b vg* donne un certain nombre de descendants recombinés. La fréquence de recombinaison est le pourcentage d'individus recombinés parmi l'ensemble des individus de la même génération.

**FAITES UN DESSIN** ► Supposez, comme dans la question au bas de la figure 15.9, que les individus de type parental (génération P) sont de lignée pure pour un corps gris avec des ailes vestigiales et pour un corps noir avec des ailes normales. Dessinez les chromosomes dans chacun des quatre types d'ovules possibles issus d'une femelle de la génération F<sub>1</sub>, et indiquez pour chaque chromosome s'il est de type «parental» ou de type «recombiné».



Réaliser un test du khi carré ( $\chi^2$ )

**DEUX GÈNES SONT-ILS LIÉS, OU NON ?** Lorsque les gènes sont très proches les uns des autres sur un même chromosome, les allèles liés sont le plus souvent transmis ensemble. Mais comment peut-on déterminer si certains allèles sont transmis ensemble parce qu'ils sont liés, ou simplement parce que le hasard les a réunis lors de la méiose ? Dans cet exercice, vous réaliserez un test statistique simple, soit le test du khi carré ( $\chi^2$ ), pour analyser les phénotypes des descendants issus d'un croisement de contrôle de la génération  $F_1$  et déterminer si les deux gènes sont liés, ou non.

**MÉTHODE** Si les gènes ne sont pas liés et qu'ils s'assortissent de façon indépendante, le rapport phénotypique des descendants issus d'un croisement de contrôle de la génération  $F_1$  devrait être de 1:1:1:1 (voir la figure 15.9). Toutefois, si les gènes sont liés, on pourra observer un rapport différent. Puisqu'il est possible de noter certaines fluctuations aléatoires dans les données, dans quelle mesure les valeurs observées doivent-elles s'éloigner des valeurs prévues pour conclure que les gènes ne s'assortissent pas indépendamment mais qu'ils sont plutôt liés ?

Pour répondre à ce genre de question, les scientifiques utilisent le test du khi carré ( $\chi^2$ ). Grâce à ce test statistique, ils peuvent comparer l'ensemble des données observées avec l'ensemble des données prévues en fonction d'une hypothèse (ici, que les gènes ne sont pas liés), mesurer l'écart entre les deux groupes de données, puis établir la qualité de l'ajustement. Si l'écart entre les données obtenues et les données prévues est si important qu'il est impossible de l'attribuer à une fluctuation aléatoire, on peut en conclure que des preuves statistiquement significatives infirment l'hypothèse (dans le cas présent, que les données montrent que les gènes sont liés). Si l'écart est peu important, il est fort possible que la fluctuation aléatoire seule soit à l'origine des valeurs observées. Le cas échéant, on peut en déduire que les données observées sont compatibles avec l'hypothèse, ou que l'écart n'est pas significatif sur le plan statistique. Cependant, il est à noter qu'une compatibilité avec l'hypothèse n'est pas synonyme d'une confirmation. Voilà pourquoi il est important de tenir compte de la taille du groupe de données expérimentales: si la taille de ce groupe est petite (comme dans le cas qui nous occupe) et si la liaison entre les gènes est faible, le hasard peut faire en sorte que l'écart entre les valeurs observées et les valeurs prévues est léger, et ce, même si les gènes sont liés. Dans cet exemple, nous avons sous-estimé l'effet de la taille de l'échantillon afin de simplifier la situation.

**RÉSULTATS** Si on prend l'exemple du cosmos (une fleur originaire du Mexique), la tige mauve (A) est un caractère dominant par rapport à la tige verte (a), et les pétales courts (B) sont un caractère dominant par rapport aux pétales longs (b). Dans un croisement simulé, des plantes AABb ont été croisées avec des plantes aabb pour générer des dihybrides de la génération  $F_1$  (AaBb). Ceux-ci ont ensuite fait l'objet d'un croisement de contrôle (AaBb  $\times$  aabb). Au total, 900 plantes ont été produites et notées en fonction de la couleur de la tige et de la longueur des pétales des fleurs.

Descendants issus du croisement de contrôle: AaBb ( $F_1$ ) $\times$ aabb	Tige mauve/pétales courts (A-B-)	Tige verte/pétales courts (aaB-)	Tige mauve/pétales longs (A-bb)	Tige verte/pétales longs (aabb)
Rapport prévu si les gènes ne sont pas liés	1	1	1	1
Nombre prévu de descendants (sur 900)				
Nombre observé de descendants (sur 900)	220	210	231	239



▲ Cosmos.

INTERPRÉTEZ LES DONNÉES ▼

- Le tableau présenté les résultats du croisement de contrôle simulé de dihybrides de la génération  $F_1$ . Selon l'hypothèse voulant que les deux gènes ne soient pas liés, le rapport phénotypique des descendants est de 1:1:1:1. En vous fondant sur ce rapport, calculez le nombre prévu de descendants pour chaque phénotype (sur un total de 900 descendants) et écrivez les valeurs dans le tableau des données.
- On établit la qualité de l'ajustement en calculant la valeur de  $\chi^2$ . Le résultat indique les quantités par lesquelles les valeurs observées se distinguent des valeurs prévues. Elle indique également le degré de correspondance entre les deux ensembles de données. Voici la formule permettant de calculer la valeur de  $\chi^2$ :

$$\chi^2 = \sum \frac{(o - p)^2}{p}$$

où o = observée et p = prévue. Calculez la valeur de  $\chi^2$  des données en vous reportant au tableau ci-dessous. Remplissez le tableau en effectuant les opérations figurant dans la rangée supérieure. Additionnez ensuite les entrées de la dernière colonne pour calculer la valeur de  $\chi^2$ .

Descendants issus du croisement de contrôle	Valeur prévue (p)	Valeur observée (o)	Écart (o - p)	(o - p) <sup>2</sup>	(o - p) <sup>2</sup> /p
(A-B-)		220			
(aaB-)		210			
(A-bb)		231			
(aabb)		239			
				$\chi^2 =$ somme	

- En soit, la valeur de  $\chi^2$  ne signifie rien – elle est utilisée pour déterminer la probabilité que les données observées soient attribuables à des fluctuations aléatoires, en supposant que l'hypothèse soit vraie. Une faible probabilité indique que les données observées ne sont pas compatibles avec l'hypothèse, qui doit donc être rejetée. Les biologistes utilisent généralement un seuil de probabilité de 0,05 (5%). Si la probabilité correspondant à la valeur de  $\chi^2$  est de 0,05 ou moins, les écarts entre les valeurs observées et les valeurs prévues sont jugés statistiquement significatifs, et l'hypothèse (que les gènes ne sont pas liés) doit être rejetée. Si la probabilité est supérieure à 0,05, les résultats ne sont pas significatifs sur le plan statistique, et les données observées sont donc compatibles avec l'hypothèse.

Pour déterminer la probabilité, situez la valeur de  $\chi^2$  dans le tableau de répartition des valeurs de  $\chi^2$  de l'appendice F. Le degré de liberté (dl) de l'ensemble de données correspond au nombre de catégories (dans cet exemple, 4 phénotypes) moins 1. Dans le cas présent, le degré de liberté est donc de 3 (dl = 3). (a) Déterminez où se situe la valeur calculée de  $\chi^2$  dans la ligne dl = 3 du tableau. (b) Les titres des colonnes indiquent la plage des probabilités pour la valeur calculée de  $\chi^2$ . En vous fondant sur la présence ou l'absence d'écarts non significatifs ( $p \leq 0,05$ ) ou significatifs ( $p > 0,05$ ) entre les valeurs observées et les valeurs prévues, expliquez si les données sont compatibles avec l'hypothèse voulant que les deux gènes ne soient pas liés et s'assortissent indépendamment, ou si les données suffisent pour rejeter cette hypothèse.

sont séparés par un grand nombre de points pouvant être le siège d'un enjambement. Sturtevant a entrepris d'attribuer aux gènes des positions relatives sur les chromosomes, c'est-à-dire de *cartographier* les gènes à partir des fréquences de recombinaison obtenues à l'aide de croisements de drosophiles.

On appelle **carte de liaison génétique** une carte des gènes dressée à partir des fréquences de recombinaison. La **figure 15.11** montre une carte de liaison génétique établie par Sturtevant. Elle représente les positions relatives de trois gènes situés sur le même chromosome : celui de la couleur du corps (*b*) et celui de

la taille des ailes (*vg*), que vous avez vus à la figure 15.10, et enfin celui de la couleur vermillon, symbolisé par *cn* (pour cinabre). Ce dernier est l'un des nombreux gènes déterminant la couleur des yeux de la drosophile. Les yeux vermillon (un phénotype mutant) sont d'un rouge plus vif que celui du type sauvage. La fréquence de recombinaison entre *cn* et *b* est de 9%, celle entre *cn* et *vg* est de 9,5%, tandis que celle entre *b* et *vg* est de 17%. Autrement dit, la fréquence des enjambements entre *cn* et *b* et entre *cn* et *vg* est environ deux fois moins élevée qu'entre *b* et *vg*. Pour représenter ces chiffres de façon logique, il faut dessiner une carte génétique où *cn* se trouve à peu près à mi-chemin entre *b* et *vg* (on peut le vérifier en établissant les autres cartes de liaison génétique possibles). Sturtevant a exprimé la distance entre les gènes en **unités cartographiques** : une unité cartographique est définie comme équivalant à une fréquence de recombinaison de 1%.

L'interprétation des données de recombinaison est plus complexe que ne le laisse croire le présent exemple. À cause des enjambements multiples qui peuvent survenir entre gènes éloignés, il n'est pas toujours possible de détecter les recombinants, de sorte que la distance entre les gènes éloignés est habituellement plus grande que les résultats de croisement ne le laissent croire. En outre, certains gènes d'un même chromosome sont parfois si éloignés l'un de l'autre que l'apparition d'un enjambement entre eux est presque certaine. La fréquence de recombinaison entre ces deux gènes peut atteindre une valeur maximale de 50%. Il est impossible de distinguer un tel résultat de la valeur obtenue dans le cas de gènes situés sur des chromosomes différents. Bien qu'ils soient sur le même chromosome et par conséquent *physiquement liés*, les gènes sont *génétiquement non liés* ; les allèles de ces gènes subissent un assortiment indépendant comme s'ils étaient situés sur des chromosomes différents. En fait, on sait maintenant que les gènes de deux des caractères du pois étudiés par Mendel (le gène de la couleur des graines et celui de la couleur des fleurs) se trouvent tous deux sur le même chromosome. Cependant, ils sont si éloignés l'un de l'autre que les croisements génétiques ne permettent pas de remarquer qu'ils sont liés. Par conséquent, dans les expériences de Mendel, les deux gènes se comportent comme s'ils étaient situés sur des chromosomes différents. Pour cartographier les gènes localisés sur un même chromosome, mais distants l'un de l'autre, on additionne les fréquences de recombinaison des croisements faisant intervenir des paires de gènes plus rapprochées situées entre les deux gènes distants.

À l'aide des résultats de divers croisements, Sturtevant et ses collaborateurs ont réussi à cartographier de nombreux gènes de la drosophile. Ils ont découvert l'existence de quatre groupes de gènes liés (*groupes de liaison*). Par microscopie photonique, les biologistes avaient identifié auparavant quatre paires de chromosomes chez la drosophile ; la carte de liaison est donc venue confirmer que les gènes se situent bel et bien sur les chromosomes. Les gènes portés par chaque chromosome sont alignés, chaque gène occupant son propre locus (**figure 15.12**).

Comme la carte de liaison génétique représente strictement des fréquences de recombinaison, elle ne donne qu'une image approximative d'un chromosome. La fréquence des enjambements n'est pas la même tout le long du chromosome, comme le supposait Sturtevant ; les unités cartographiques ne correspondent donc pas à des distances physiques réelles (en nanomètres, par exemple). Une carte de liaison génétique indique

## DÉMARCHE SCIENTIFIQUE

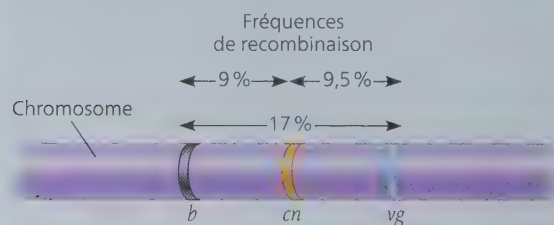
### MÉTHODE DE RECHERCHE

#### L'établissement d'une carte de liaison génétique

■ **APPLICATION** ■ Une carte de liaison génétique indique les emplacements relatifs des gènes le long d'un chromosome.

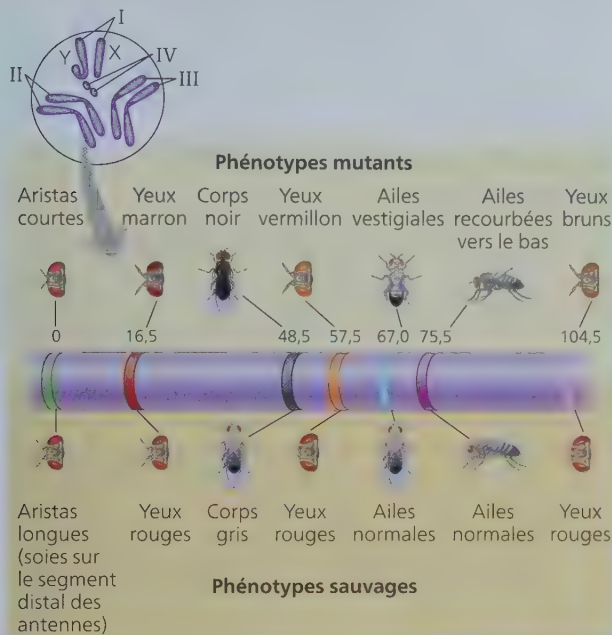
■ **TECHNIQUE** ■ Pour obtenir ce type de carte, on suppose que la probabilité qu'un enjambement se produise entre deux locus est proportionnelle à la distance qui les sépare. On obtient les fréquences de recombinaison permettant d'établir la carte de liaison génétique d'un chromosome quelconque en effectuant des croisements expérimentaux, comme celui qui est illustré aux figures 15.9 et 15.10. Ces croisements, appelés *tests en trois points*, s'effectuent entre des individus hétérozygotes pour trois paires de gènes. On exprime les distances entre les gènes en unités cartographiques ; une unité cartographique est définie comme équivalant à une fréquence de recombinaison de 1%. Les gènes sont disposés sur le chromosome selon la séquence qui représente le mieux les fréquences obtenues.

■ **RÉSULTATS** ■ Dans le présent exemple, les fréquences de recombinaison observées entre trois paires de gènes de la drosophile (entre *b* et *cn*, 9% ; *cn* et *vg*, 9,5% ; *b* et *vg*, 17%) représentent le mieux une séquence linéaire dans laquelle *cn* se trouve à peu près à mi-chemin entre les deux autres gènes :



La fréquence de recombinaison observée entre *b* et *vg* (17%) est légèrement inférieure à la somme de celles qui ont lieu entre *b* et *cn* et entre *cn* et *vg* ( $9 + 9,5 = 18,5\%$ ) à cause du petit nombre de fois qu'un enjambement se produit entre *b* et *cn* et un autre entre *cn* et *vg*. Un deuxième enjambement pourrait « annuler » le premier, réduisant la fréquence de recombinaison observée entre *b* et *vg* tout en contribuant à la fréquence entre chacune des paires de gènes les plus rapprochées. La valeur de 18,5% (18,5 unités cartographiques) est plus proche de la distance réelle entre les gènes. C'est pourquoi, en pratique, les généticiens additionnent les distances les plus courtes en construisant une carte.

▼ **Figure 15.12** La carte de liaison génétique partielle d'un chromosome de la drosophile. Cette carte de liaison génétique simplifiée montre seulement sept des gènes qui ont été repérés sur le chromosome II de la drosophile. (Le séquençage de l'ADN a mis en évidence plus de 9 000 gènes sur ce chromosome.) Le nombre inscrit à chaque locus d'un gène indique le nombre d'unités cartographiques entre ce locus et celui de la longueur des aristas (extrémités des antennes). Remarquez qu'un caractère phénotypique donné, comme la couleur des yeux, peut être influencé par plusieurs gènes.



L'ordre des gènes le long d'un chromosome, mais elle ne montre pas leur emplacement exact. Les généticiens se servent d'autres méthodes pour dresser des *cartes chromosomiques* (ou *cartes cytogénétiques*), indiquant la position précise des gènes par rapport à certaines portions chromosomiques révélées par des bandes colorées visibles au microscope. Les avancées technologiques réalisées au cours des 20 dernières années ont permis de séquencer l'ADN beaucoup plus rapidement, tout en réduisant les coûts. Aussi, la plupart des chercheurs procèdent maintenant au séquençage des génomes entiers afin de cartographier l'emplacement des gènes d'espèces données. La séquence nucléotidique entière constitue une carte physique plus précise d'un chromosome, et elle montre les distances entre les locus des gènes en termes de nombre de nucléotides d'ADN (voir le concept 21.1). Lorsqu'on compare une carte de liaison génétique d'un chromosome donné avec une carte physique sous forme de séquence ou même avec une carte chromosomique, on constate que l'ordre des gènes sur le chromosome reste identique, mais que les espaces qui les séparent ne sont pas les mêmes.

### RETOUR SUR LE CONCEPT 15.3

1. Lorsque deux gènes sont situés sur le même chromosome, quel est le fondement physique de la production d'individus recombinés dans un croisement de contrôle entre un parent dihybride et un parent double mutant (récessif) ?

2. **HABILITÉS VISUELLES** ► Pour chacun des types de descendants représentés à la figure 15.9, expliquez la relation entre son phénotype et les allèles parentaux fournis par la femelle. (Il est utile de mettre en évidence les chromosomes de chacune des mouches et de suivre les allèles tout au long du croisement.)

3. **ET SI ?** ► Les gènes A, B et C sont situés sur le même chromosome. Des croisements de contrôle montrent que la fréquence de recombinaison entre A et B est de 28 % et celle entre A et C est de 12 %. Pouvez-vous déterminer la séquence linéaire de ces gènes ? Expliquez votre réponse.

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

## CONCEPT 15.4

### Les anomalies du nombre ou de la structure des chromosomes causent certaines maladies génétiques

Comme vous l'avez appris jusqu'à maintenant dans le présent chapitre, le phénotype d'un organisme peut être influencé par des modifications mineures mettant en jeu des gènes individuels. Des mutations aléatoires sont la source de tous les nouveaux allèles, ce qui peut entraîner de nouveaux caractères phénotypiques.

Les modifications chromosomiques de grande ampleur peuvent également influencer le phénotype d'un organisme. Des facteurs physiques et chimiques, de même que des erreurs qui surviennent pendant la méiose, peuvent endommager gravement les chromosomes d'une cellule ou encore modifier leur nombre. Chez les humains et d'autres mammifères, les aberrations (ou mutations) chromosomiques de grande ampleur provoquent souvent l'avortement spontané du fœtus, et les individus qui naissent avec ce type de défauts génétiques présentent souvent divers troubles du développement. Les végétaux semblent mieux tolérer de telles anomalies génétiques que les animaux.

### Le nombre anormal de chromosomes

Normalement, le fuseau mitotique répartit les chromosomes sans erreur dans les cellules filles. Mais il se produit parfois un accident appelé **non-disjonction** : les chromosomes homologues ne se séparent pas comme ils le devraient pendant la méiose I ou encore les chromatides sœurs ne se séparent pas pendant la méiose II (**figure 15.13**). En cas de non-disjonction, l'un des gamètes reçoit deux chromosomes de la même paire, alors qu'un autre n'en reçoit aucun. Habituellement, les autres chromosomes sont transmis de façon normale.

S'il se produit une union entre un gamète normal et l'un des gamètes anormaux (ce qui serait le cas de 20 % des gamètes femelles chez l'humain), le zygote qui en résultera possédera un nombre anormal d'un chromosome donné, un état appelé **aneuploidie**. L'aneuploidie peut concerner plus d'une paire de chromosomes. La fécondation mettant en jeu un gamète qui ne possède pas de copie d'un chromosome donné peut entraîner l'absence d'un chromosome dans un zygote (de sorte que la cellule possède  $2n - 1$  chromosomes) ; on dit que le zygote aneuploïde est **monosomique** pour ce chromosome. Quand il y a trois exemplaires du même chromosome dans le zygote (soit  $2n + 1$  chromosomes au total), on dit que cette cellule

aneuploïde est **trisomique** pour ce chromosome. L'anomalie se transmet ensuite à toutes les cellules de l'embryon par mitose. On estime qu'une monosomie et une trisomie surviennent dans 10 à 25% des fécondations humaines et qu'elles sont la principale cause des fausses couches. Si l'organisme survit, il présente habituellement un ensemble de caractères liés au nombre anormal de gènes dû au chromosome surnuméraire ou à l'absence d'un chromosome. Chez l'humain, le syndrome de Down constitue un exemple de trisomie que nous décrirons plus loin. La non-disjonction peut également survenir pendant la mitose. Si elle se produit au début du développement embryonnaire, alors l'état aneuploïde se transmettra par mitose à un grand nombre de cellules. Cette situation aura probablement des effets importants sur l'organisme.

Certains organismes possèdent plus de deux jeux complets de chromosomes dans toutes leurs cellules somatiques. Ce type d'anomalie chromosomique porte le nom générique de **polyploïdie**; les termes spécifiques de *triploïdie* et de *tétraploïdie* désignent respectivement un nombre de trois jeux chromosomiques ( $3n$ ) et de quatre jeux chromosomiques ( $4n$ ). Une cellule triploïde peut être formée par la fécondation d'un ovule anormal, devenu diploïde à cause de la non-disjonction de tous ses chromosomes. Quant à l'état tétraploïde, il peut résulter de l'absence de division d'un zygote (originellement à  $2n$ ) après la réplication de ses chromosomes en vue de la première mitose. Les mitoses ultérieures normales produisent alors un embryon à  $4n$ .

La polyploïdie est relativement fréquente dans le règne végétal. D'une manière générale, les individus polyploïdes ont une apparence plus normale que les aneuploïdes. L'absence d'un chromosome ou, au contraire, la présence d'un chromosome

surnuméraire semble rompre l'équilibre génétique plus gravement que la présence d'un jeu complet de chromosomes supplémentaires, du moins chez les végétaux. L'apparition spontanée d'individus polyploïdes joue un rôle important dans leur évolution (voir le concept 24.2). Beaucoup d'espèces végétales que nous consommons sont polyploïdes : les bananes (*Musa paradisiaca*) sont triploïdes, le blé (*Triticum aestivum*), hexaploïde ( $6n$ ), et les fraises (*Fragaria sp.*), octoploïdes ( $8n$ ). Chez les animaux, la polyploïdie est beaucoup moins commune, mais elle existe chez certains poissons et amphibiens. Chez l'humain, la polyploïdie n'est pas viable; on estime que les fœtus triploïdes représentent un peu plus de 15% des fausses couches.

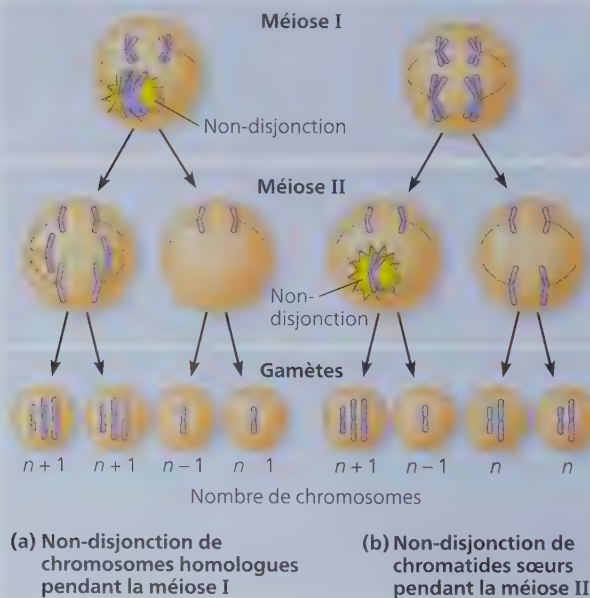
## Les modifications de la structure chromosomique

Les erreurs pendant la méiose ou les agents endommageant les chromosomes (comme les radiations) peuvent causer leur rupture, ce qui crée quatre types de modifications possibles de leur structure (**figure 15.14**). La **délétion** suppose une cassure du chromosome en un ou deux points et une perte, lors de la division cellulaire, du fragment terminal du chromosome ou du fragment qui se trouvait entre les deux points de cassure. Il manque alors certains gènes au chromosome en question. (Si le centromère est supprimé, tout le chromosome sera perdu.) Le fragment peut s'attacher à une chromatide sœur et former un segment supplémentaire, entraînant une **duplication** d'une partie du chromosome. Le fragment chromosomique peut aussi s'attacher de nouveau à son chromosome d'origine, mais à l'envers, ce qui constitue une **inversion**. Enfin, le segment détaché peut se joindre à un chromosome non homologue, entraînant ainsi une **translocation**.

C'est pendant la méiose, lors d'un enjambement, que les délétions et les duplications risquent le plus de se produire. Des fragments de chromatides non sœurs échangent parfois des segments d'ADN de tailles inégales, de sorte que l'une des chromatides perd des gènes, alors que l'autre en reçoit en trop (voir la figure 21.13). Le résultat final d'un tel enjambement non réciproque donne un chromosome avec une délétion, et un autre avec une duplication.

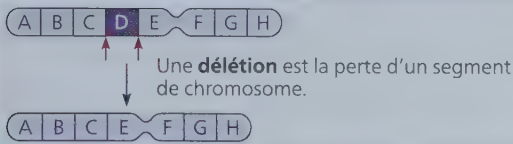
Chez un embryon diploïde dont deux chromosomes homologues ont subi une délétion (ou chez un mâle dont l'unique chromosome X a perdu un fragment), il peut manquer une partie d'un seul gène si la délétion est courte, ou un certain nombre de gènes essentiels dans le cas de délétions plus importantes. Ce dernier état est généralement létal. Les duplications et les translocations ont aussi souvent des effets nocifs. Dans le cas des translocations réciproques (échanges de segments entre chromosomes non homologues) et des inversions, tous les gènes sont présents en nombre normal chez l'individu qui porte ces anomalies chromosomiques, et l'équilibre n'est généralement pas rompu (à moins que la rupture du chromosome se soit produite à l'intérieur même d'un gène et ne perturbe son expression). Il reste que les translocations et les inversions risquent de se répercuter sur le phénotype, un gène pouvant s'exprimer en fonction de son emplacement sur le chromosome, soit de sa position par rapport aux autres gènes. De tels événements ont parfois des effets dévastateurs : le lymphome de Burkitt, par exemple, un cancer de cellules immunitaires, est le plus souvent associé à une translocation réciproque des chromosomes 8 et 14.

▼ **Figure 15.13** La non-disjonction méiotique. Pendant la méiose I ou la méiose II, il y a des étapes durant lesquelles une non-disjonction peut survenir; il en résulte des gamètes avec un nombre anormal de chromosomes. Pour simplifier, la figure ne montre pas les spores formées par la méiose chez les végétaux. Par la suite, les spores forment des gamètes qui possèdent les anomalies illustrées (voir la figure 13.6b).

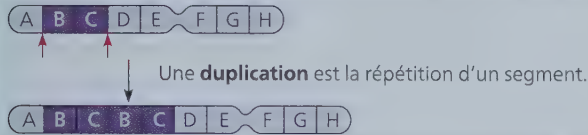


▼ **Figure 15.14 Les altérations de la structure chromosomique.** Les flèches rouges indiquent les endroits où les chromosomes se brisent. Les parties colorées en violet foncé représentent les morceaux de chromosome affectés par les remaniements.

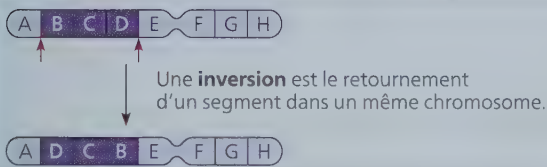
**(a) Délétion**



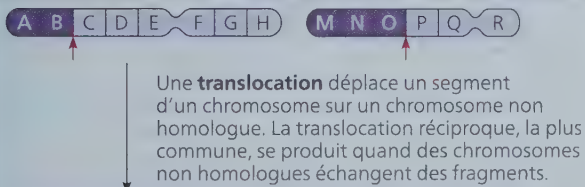
**(b) Duplication**



**(c) Inversion**



**(d) Translocation**



La translocation non réciproque est moins fréquente: elle a lieu lorsqu'un chromosome donne un fragment à un chromosome non homologue sans en recevoir un autre en échange (elle n'est pas illustrée).

On connaît aussi des cas d'inversion entraînant de graves conséquences, par exemple lorsqu'il se forme des gamètes portant des délétions ou des duplications de gènes résultant d'enjambements survenus entre le chromosome portant une inversion et le chromosome normal.

**Les maladies humaines résultant d'aberrations chromosomiques**

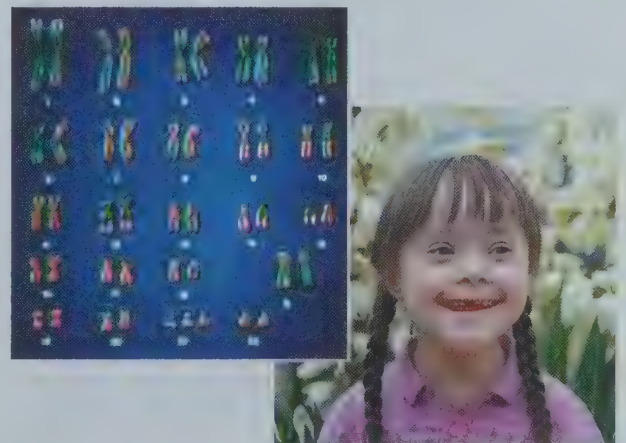
Les modifications du nombre et de la structure des chromosomes sont associées à certaines maladies graves chez l'être humain. Comme nous l'avons décrit précédemment, lorsqu'une non-disjonction survient au cours de la méiose, les gamètes qui en sont issus et les zygotes produits sont aneuploïdes. La fréquence des zygotes aneuploïdes peut être assez élevée chez l'humain. Toutefois, la plupart des aberrations chromosomiques de cette nature ont des conséquences si désastreuses sur le développement

que les embryons atteints sont expulsés spontanément bien avant la naissance. Certains types d'aneuploïdie perturbent moins l'équilibre génétique que les autres, de sorte que les grossesses sont menées à terme et que les individus atteints de l'anomalie vivent un certain temps. Chaque type d'aneuploïdie (il y en aurait une dizaine chez l'humain) s'accompagne d'un ensemble de symptômes (un *syndrome*) caractéristiques, mais ils ont presque toujours un effet sur le développement de l'encéphale. Les maladies génétiques causées par l'aneuploïdie peuvent être diagnostiquées chez les fœtus avant la naissance (voir la figure 14.19).

**Le syndrome de Down (trisomie 21)**

L'état aneuploïde appelé **syndrome de Down** survient, à une fréquence d'environ 1 naissance sur 830 aux États-Unis (**figure 15.15**). Ce syndrome porte le nom du médecin britannique John Langdon Down, qui l'a décrit en 1866. La maladie est habituellement due à la présence surnuméraire du plus petit des autosomes humains, le chromosome 21 (225 gènes): chaque cellule a donc 47 chromosomes au total au lieu de 46. Par convention, on désigne ce syndrome de la façon suivante: 47,+21. Comme la cellule est trisomique pour le chromosome 21, le syndrome de Down est souvent appelé trisomie 21 (il s'agit de la première trisomie humaine découverte et de l'aneuploïdie la plus fréquente). Les personnes atteintes ont des traits faciaux caractéristiques, une petite taille, des malformations cardiaques soignables et un retard de développement. Elles ont un risque accru de souffrir de la leucémie (20 fois plus élevé) et de la maladie d'Alzheimer (4 fois plus élevé), mais un taux inférieur d'hypertension artérielle, d'athérosclérose (durcissement des artères), d'accident vasculaire cérébral et de nombreux types de tumeurs solides. Bien que la durée de vie moyenne des personnes souffrant du syndrome de Down soit inférieure à la normale, la plupart d'entre elles atteignent, avec un traitement médical approprié, un âge assez avancé (plus de 60 ans). Beaucoup vivent seules ou à la maison avec leur famille, ont un emploi et sont de précieuses intervenantes pour leur communauté. Presque tous les hommes et environ la moitié des femmes atteintes de la maladie ne se développent pas complètement sur le plan sexuel et sont stériles.

▼ **Figure 15.15 Le syndrome de Down (trisomie 21).** Le caryotype montre la trisomie 21, la cause la plus fréquente du syndrome de Down. L'enfant présente le faciès caractéristique de cette anomalie.



La fréquence du syndrome de Down augmente avec l'âge de la mère (et de façon moins marquée avec l'âge du père). Cette anomalie apparaît chez seulement 0,04% (4 naissances sur 10 000) des enfants issus de mères ayant moins de 30 ans. La proportion passe à 0,92% (92 naissances sur 10 000) chez les femmes de 40 ans et elle s'élève encore plus chez celles qui sont plus âgées. La corrélation entre la fréquence de cette anomalie et l'âge de la mère reste inexpliquée. La plupart des cas de syndrome de Down résultent d'une non-disjonction lors de l'anaphase de la méiose I et des recherches mettent en cause une anomalie liée à l'âge. L'incidence des trisomies des autres chromosomes s'accroît aussi avec l'âge de la mère, mais les nouveau-nés souffrant des deux autres trisomies autosomiques les plus répandues survivent rarement bien longtemps. En raison du faible risque qu'il pose et des informations utiles que fournit le diagnostic prénatal, les experts médicaux recommandent qu'il soit offert à toutes les femmes enceintes. De nombreux pays (en Europe, en Amérique et ailleurs) ont adopté des lois sur le diagnostic prénatal dans lesquelles il est généralement stipulé que les médecins doivent fournir aux parents de l'information exacte et à jour à propos de tout diagnostic prénatal ou postnatal. De plus, dans bien des cas, des services de soutien aux parents sont aussi mis en place pour offrir un suivi à la suite du diagnostic.

### L'aneuploïdie des chromosomes sexuels

Le plus souvent, il semble que les types d'états aneuploïdes liés aux chromosomes sexuels créent un déséquilibre génétique moins grave que dans les formes d'aneuploïdie touchant les autosomes. Cette moindre gravité pourrait également être due au fait que le chromosome Y porte relativement peu de gènes et que les exemplaires surnuméraires du chromosome X sont inactivés sous la forme de corpuscules de Barr.

Un garçon sur environ 500 à 1 000 porte, à la naissance, un chromosome X surnuméraire (47, XXY). Cette anomalie est appelée *syndrome de Klinefelter*. Les hommes touchés ont des organes sexuels masculins, mais leurs testicules sont atrophiés et ils sont stériles. Même si le chromosome X surnuméraire est inactif, ils ont souvent des seins développés et présentent d'autres caractères physiques féminins. Ils ont des membres très longs, mais ne semblent pas souffrir de retard mental. Des sujets de sexe masculin (1 sur 1 000) naissent avec un chromosome Y surnuméraire (47, XYY), qui n'est cependant jamais transmis à leurs descendants; ces individus bénéficient d'un développement sexuel normal et ils ne présentent aucun syndrome bien défini, mais leur taille est supérieure à la moyenne (au-dessus de 1,80 m).

Les sujets de sexe féminin atteints de trisomie X (47, XXX), une anomalie qui touche environ 1 fille née vivante sur 1 000, ont une santé normale et ne présentent aucune caractéristique physique inhabituelle, si ce n'est leur taille légèrement supérieure à la moyenne. Les femmes atteintes du syndrome du triple X sont exposées à des troubles d'apprentissage, mais sont fertiles. La monosomie X (45, X ou XO), appelée *syndrome de Turner*, touche 1 fille sur 2 500 environ. C'est la seule monosomie viable chez l'humain. Bien que les personnes atteintes aient un phénotype féminin, leurs organes sexuels ne parviennent pas à maturité et elles sont stériles (la présence des deux chromosomes X semble nécessaire pour permettre le développement normal des organes sexuels). Cependant, elles acquièrent des caractères sexuels secondaires si elles reçoivent une thérapie de

remplacement d'œstrogènes. La plupart ont une intelligence normale, sont de petite taille (inférieure à 1,50 m), présentent certains problèmes auditifs et possèdent un pli caractéristique de la peau au niveau du cou. N'ayant qu'un seul chromosome X, elles risquent davantage d'être touchées par les maladies transmises par des gènes liés au sexe.

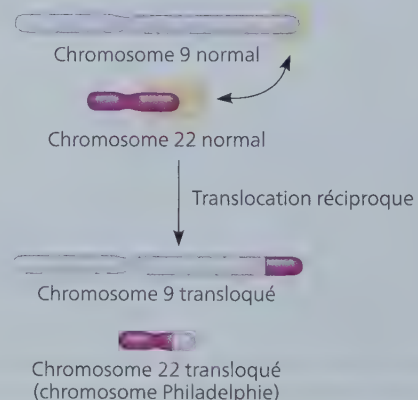
### Les maladies causées par des modifications de la structure chromosomique

Beaucoup de délétions affectant des chromosomes, même à l'état hétérozygote, provoquent des déficiences graves. L'un de ces syndromes, appelé *cri du chat*, est dû à une délétion de l'extrémité d'un des chromosomes de la paire 5. Un enfant atteint de cette anomalie à la naissance (1 sur 50 000) accuse un retard mental important, possède une petite tête et des traits faciaux inhabituels, et, par suite d'une anomalie au niveau du larynx, ses pleurs ressemblent au miaulement d'un chat en détresse. La longueur du segment de chromosome manquant étant variable, le syndrome aura des effets plus ou moins sévères. La mort survient cependant habituellement dans la première année de vie ou au début de l'enfance.

La translocation chromosomique peut également survenir pendant la mitose; on l'a reliée à certains cancers, y compris la *leucémie myéloïde chronique* (LMC). Cette maladie survient lorsqu'une translocation réciproque se produit durant la mitose des cellules qui donneront les globules blancs du sang. Dans ces cellules, une grande partie du chromosome 22 a été échangée contre un petit fragment de l'extrémité du chromosome 9 pour donner un chromosome 22 beaucoup plus petit et facile à reconnaître, appelé *chromosome Philadelphie* (c'est dans cette ville qu'on l'a découvert en 1960) (**figure 15.16**). Un tel échange cause le cancer en créant un nouveau gène « fusionné » qui provoque une progression incontrôlée du cycle cellulaire. Les cellules anormales se mettent alors à proliférer en entraînant une surabondance de globules blancs. (Le mécanisme de l'activation des gènes sera traité au chapitre 18; voir le concept 18.2.)

#### ▼ Figure 15.16 Translocation et leucémie myéloïde chronique (LMC).

Les cellules cancéreuses chez presque tous les patients atteints de LMC comportent un chromosome 22 anormalement court, le chromosome Philadelphie, et un chromosome 9 anormalement long. Ces chromosomes modifiés sont dus à une translocation réciproque, illustrée ici, qui est probablement survenue dans un seul précurseur de globule blanc du sang pendant la mitose; ils sont par la suite transmis à toutes les cellules descendantes.



1. Une translocation chromosomique, dans laquelle un troisième exemplaire du chromosome 21 est rattaché au chromosome 14 (le plus souvent), est décelée chez environ 5 % des individus atteints du syndrome de Down. Si cette translocation se produit dans les gonades d'un parent, comment peut-elle entraîner le syndrome de Down chez un enfant ?
2. **FAITES DES LIENS** ► On a établi que le locus du groupe sanguin ABO se trouve sur le chromosome 9. Un père AB et une mère O ont un enfant A, qui est atteint de trisomie 9. À partir de cette information, pouvez-vous déterminer lequel des parents a subi la non-dissjonction ? Expliquez votre réponse. (Voir les figures 14.11 et 15.13.)
3. **FAITES DES LIENS** ► Le gène qui est activé sur le chromosome Philadelphie code pour une tyrosine kinase intracellulaire. Revoyez la présentation sur la régulation du cycle cellulaire dans le concept 12.3 et expliquez comment l'activation de ce gène peut contribuer à l'apparition du cancer.

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

## Certains modes de transmission héréditaire font exception à la théorie classique de l'hérédité mendélienne

Dans la section précédente, vous avez appris l'existence d'anomalies des modes de transmission chromosomique habituels résultant d'événements anormaux au cours de la méiose et de la mitose. Nous concluons le présent chapitre par la description de deux exceptions *normales* à la génétique mendélienne, l'une mettant en jeu des gènes situés dans le noyau, et l'autre, des gènes situés à l'extérieur du noyau. Dans les deux cas, le sexe du parent qui donne un allèle est un facteur dans le mode de transmission.

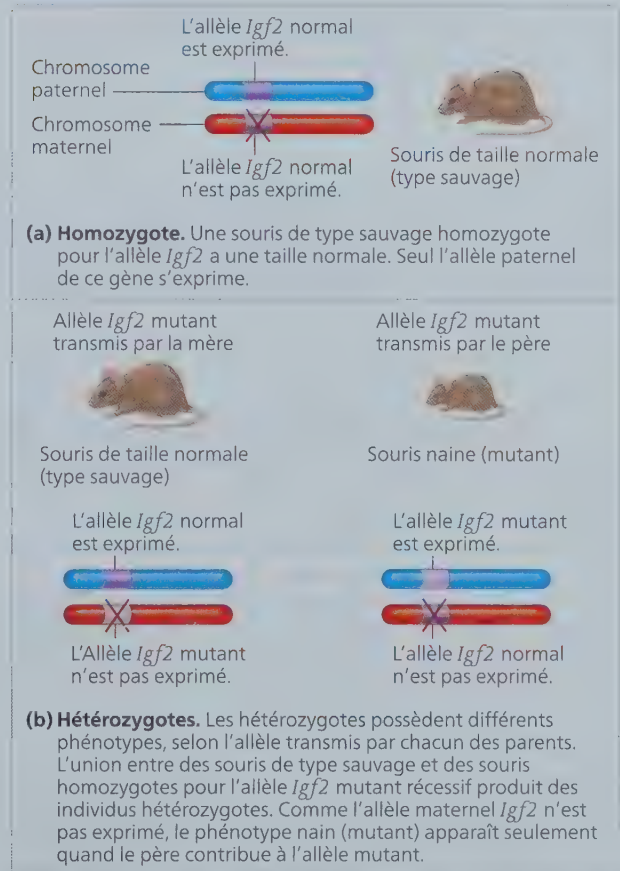
### L'empreinte génomique

Tout au long de notre présentation de la génétique mendélienne et des bases chromosomiques de l'hérédité, nous avons supposé qu'un allèle donné exerçait le même effet, qu'il soit transmis par la mère ou par le père. C'est probablement vrai dans la plupart des cas. Par exemple, lorsque Mendel croisait des plants de pois à fleurs violettes avec d'autres plants de pois à fleurs blanches, il obtenait des résultats identiques, que le parent à fleurs violettes ait fourni le gamète mâle ou le gamète femelle. Cependant, les généticiens ont identifié récemment chez les mammifères un certain nombre de caractères dont l'expression dépend de l'identité du parent qui transmet l'allèle correspondant; ce type de variation dans le phénotype est appelé **empreinte génomique** (ou empreinte parentale). Remarquez que, contrairement aux gènes liés au sexe, la plupart des gènes ayant reçu une empreinte sont situés sur des autosomes. Grâce à des méthodes plus récentes de séquençage de l'ADN, on a décelé chez les êtres humains près de 100 gènes marqués d'une empreinte, et 125 chez la souris.

L'empreinte génomique se produit au cours de la formation des gamètes et inactive un allèle donné de certains gènes. Étant donné que ces gènes reçoivent une empreinte différente dans le spermatozoïde et dans l'ovule, un zygote n'exprime qu'un seul allèle des gènes ayant reçu l'empreinte, soit l'allèle transmis par un parent spécifique, c'est-à-dire la mère ou le père, selon le gène. Les empreintes sont transmises à toutes les cellules de l'organisme au cours de la croissance. À chaque génération, les vieilles empreintes sont « effacées » dans les cellules productrices de gamètes, et les chromosomes des gamètes reçoivent une nouvelle empreinte selon le sexe de l'individu chez qui ils se trouvent. Les empreintes génomiques se transmettent donc d'une cellule à l'autre par la mitose, mais non par la méiose. Chez une espèce donnée, la façon dont les gènes reçoivent leur empreinte est toujours la même. Par exemple, un gène qui a reçu une empreinte pour l'expression d'un allèle maternel reçoit toujours une empreinte pour l'expression d'un allèle maternel, une génération après l'autre.

Considérons, par exemple, le gène de la souris pour le facteur de croissance insulinoïde-2 (*Igf2*), un des premiers gènes subissant une empreinte qu'on a identifiés. Bien que ce facteur de croissance soit requis pour un développement prénatal normal, seul l'allèle paternel s'exprime (figure 15.17a). Des croisements entre des souris de taille normale (type sauvage) et des souris génétiquement naines homozygotes pour une mutation récessive dans le

▼ **Figure 15.17** L'empreinte génomique du gène *Igf2* de la souris.



gène *Igf2* ont constitué une preuve que ce gène reçoit initialement une empreinte. Les phénotypes des descendants hétérozygotes (avec un allèle normal et un allèle mutant) diffèrent selon que l'allèle mutant provenait du père ou de la mère (**figure 15.17b**).

L'empreinte génomique devient manifeste quand un individu porte un gène ayant un allèle avec empreinte, tandis que l'autre allèle est absent par suite d'une délétion. Chez l'humain, c'est le cas de deux syndromes affectant le développement neurologique (celui de PraderWilli et celui d'Angelman) et mettant en cause une même région (plusieurs gènes) du chromosome 15. Lorsque les gènes du père sont absents (à cause d'une délétion), l'individu souffre du syndrome de PraderWilli (petite taille et obésité notamment), tandis que l'absence des gènes maternels entraîne le syndrome d'Angelman (caractérisé notamment par un retard mental important). Dans les deux cas, l'individu n'a aucun allèle actif pour ce gène puisqu'un des deux allèles a été inactivé par empreinte génomique et que l'autre allèle est absent à cause de la délétion.

Par quel mécanisme une cellule produit-elle l'empreinte génomique ? En fait, une empreinte peut inactiver ou activer un allèle situé dans l'un ou l'autre type de gamète (ovule ou spermatozoïde). Dans de nombreux cas, l'empreinte ferait intervenir la méthylation des nucléotides de cytosine de l'un des allèles. Cet ajout de groupements méthyle ( $-\text{CH}_3$ ) sur cette base azotée neutraliserait un allèle, un effet qui concorde avec le fait que les gènes très méthylés sont habituellement inactifs (voir le concept 18.2). Cependant, pour quelques gènes, il a été démontré que la méthylation active l'expression de l'allèle. C'est ce qui arrive dans le cas du gène *Igf2* : la méthylation de certaines cytosines sur le chromosome paternel entraîne l'expression de l'allèle *Igf2* paternel par un mécanisme indirect dans lequel interviennent la structure de la chromatine et les interactions protéines-ADN.

L'empreinte génomique pourrait n'influencer qu'une petite fraction des gènes dans les génomes des mammifères, mais la plupart des gènes touchés par l'empreinte génomique connus jusqu'à maintenant ont une fonction critique dans le développement embryonnaire. Des expériences menées sur des souris appuient cette idée. Ainsi, on a manipulé des embryons de souris afin de leur donner deux exemplaires de certains chromosomes d'un même parent ; chez ces animaux, aucune gestation n'a été menée à terme, quel qu'ait été le sexe du parent en question. Il y a quelques années, cependant, des scientifiques japonais ont combiné le matériel génétique issu de deux gamètes femelles dans un zygote en permettant l'expression du gène *Igf2*, ainsi que plusieurs autres gènes marqués, d'un seul des deux noyaux gamétiques. Le zygote s'est développé en une souris apparemment saine. Il semble que le développement ne peut se dérouler normalement que s'il y a un (et un seul) exemplaire actif de certains gènes (et non zéro ou deux). Le lien entre une empreinte aberrante et un développement anormal, ou l'apparition de certains cancers, a suscité de nombreuses recherches en cours sur la façon dont divers gènes reçoivent une empreinte.

## La transmission des gènes des organites

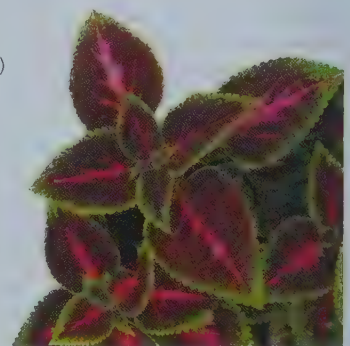
Bien que ce chapitre ait porté essentiellement sur les bases chromosomiques de l'hérédité, nous allons le conclure par une mise au point importante : les gènes des cellules eucaryotes ne sont pas tous situés sur les chromosomes du noyau ni même dans le

noyau ; il existe des gènes localisés dans des organites contenus dans le cytoplasme. Parce qu'ils sont situés à l'extérieur du noyau, ces gènes sont parfois appelés gènes extranucléaires ou gènes cytoplasmiques. Les mitochondries, de même que les chloroplastes et d'autres plastides des végétaux, contiennent de petites molécules d'ADN circulaires (appelées ADNmt chez la mitochondrie et ADNcp chez le chloroplaste) qui portent un certain nombre de gènes. Ces organites se reproduisent et transmettent leurs gènes à des organites fils. Les gènes situés sur l'ADN des organites sont peu nombreux (la mitochondrie chez l'humain ne porte que 37 gènes, alors que le noyau en contient environ 30 000) ; ils ne suivent pas le modèle mendélien de l'hérédité, parce qu'ils ne sont pas transmis aux descendants selon les mêmes lois que les chromosomes nucléaires pendant la méiose.

Les premières indications de l'existence des gènes extranucléaires ont été fournies par Karl Correns, un scientifique allemand, alors qu'il étudiait la transmission héréditaire des panachures jaunes ou blanches parsemant les feuilles d'une plante dont les autres parties étaient vertes. En 1909, il a observé que la coloration des descendants dépendait seulement du parent femelle ayant fourni les ovules, et non du parent mâle ayant fourni le pollen. Des recherches ultérieures ont permis de montrer que les motifs de couleur, ou le feuillage panaché, sont dus aux mutations (beaucoup plus fréquentes dans l'ADN des organites que dans l'ADN nucléaire) des gènes déterminant la pigmentation situés à l'intérieur des plastides (**figure 15.18**). Chez la plupart des végétaux, tous les plastides du zygote proviennent du cytoplasme du gamète femelle et non du gamète mâle, celui-ci n'apportant qu'un jeu haploïde de chromosomes. Un gamète femelle peut contenir des plastides avec différents allèles du gène de la pigmentation. Lors du développement du zygote, des cellules filles reçoivent au hasard les plastides renfermant des gènes déterminant la pigmentation, de type sauvage ou mutant. Le motif de la coloration des feuilles dépend du rapport entre les plastides de type sauvage et ceux de type mutant dans divers tissus.

Chez la plupart des animaux et des végétaux, les gènes des mitochondries sont aussi transmis par hérédité maternelle : les mitochondries transmises à un zygote proviennent du cytoplasme de l'ovule. Les mitochondries transmises par les spermatozoïdes, peu nombreuses, seraient détruites dans l'ovule par autophagie (voir la figure 6.13). Les produits de la plupart des gènes mitochondriaux contribuent (avec ceux de quelques gènes nucléaires) à la constitution des complexes protéiques de la chaîne de transport des électrons et de l'ATP synthase (voir la figure 9.15). Par conséquent, si une ou plusieurs de ces protéines

► **Figure 15.18** L'ortie flamboyante ou coléus. Les feuilles panachées (à motifs) de ce coléus (*Plectranthus scutellarioides*) sont dues à des mutations qui modifient l'expression des gènes de la pigmentation situés dans les plastides, qui proviennent généralement du gamète femelle.



sont endommagées, la cellule ne peut pas synthétiser tout l'ATP nécessaire. Chez les êtres humains, cette déficience causerait certaines maladies rares (jusqu'à 1 naissance sur 5 000) qui touchent surtout le système nerveux et les muscles (les systèmes les plus exposés aux déficits énergétiques). Par exemple, les personnes atteintes de *myopathie mitochondriale* souffrent de faiblesse, d'intolérance à l'exercice et de dégénérescence musculaire. Une autre maladie mitochondriale, l'*atrophie optique de Leber*, peut provoquer une cécité soudaine chez de jeunes personnes dans la vingtaine ou la trentaine. La maladie n'apparaît pas à la naissance, car il faut un certain temps avant que les mitochondries portant les allèles anormaux s'accumulent dans les cellules au fil des mitoses successives. Les quatre mutations découvertes jusqu'ici qui sont responsables de cette maladie influent sur la phosphorylation oxydative durant la respiration cellulaire, une fonction essentielle pour la cellule (voir le concept 9.4).

Le fait que les troubles mitochondriaux soient transmis seulement par la mère laisse croire qu'il existe un moyen d'éviter leur transmission. Les chromosomes de l'ovule d'une mère touchée par ces troubles pourraient être transférés dans l'ovule d'une donneuse saine et duquel on aurait retiré les chromosomes. Par la suite, l'ovule conçu à partir des deux mères pourrait être fécondé par le spermatozoïde du père potentiel, puis finalement être transplanté dans l'utérus de la mère potentielle. L'embryon ainsi créé aurait donc trois parents. Après avoir optimisé les conditions expérimentales de cette approche auprès de singes, des chercheurs ont rapporté, en 2013, avoir réussi à réaliser l'intervention dans des ovules humains. D'autres recherches seront nécessaires pour maximiser les conditions expérimentales permettant d'assurer la santé de l'embryon. En

outre, l'autorisation des organismes gouvernementaux concernés serait nécessaire si on devait avoir recours à une telle approche.

Les défauts de l'ADN mitochondrial ne sont pas seulement responsables de maladies rares. En effet, des mutations mitochondriales transmises par la mère contribuent à certains types de diabète et à des maladies cardiaques, ainsi qu'à d'autres troubles communs chez les personnes âgées, comme la maladie d'Alzheimer. Au cours de la vie, de nouvelles mutations s'accumulent peu à peu dans l'ADN mitochondrial (car la mitochondrie, contrairement au noyau, ne possède pas d'enzymes de réparation de l'ADN), et certains chercheurs pensent qu'elles jouent un rôle dans le processus de vieillissement normal.

## RETOUR SUR LE CONCEPT 15.5

1. Le dosage génique, c'est-à-dire le nombre d'exemplaires d'un gène qui est exprimé activement, est important pour un développement approprié. Nommez et décrivez deux processus qui permettent d'établir le dosage approprié de certains gènes.
2. Des croisements réciproques entre deux variétés de primevères (*Primula spp.*), A et B, ont donné les résultats suivants: femelle A × mâle B → individus à feuilles toutes vertes (non panachées). Femelle B × mâle A → individus à feuilles à motifs (panachées). Expliquez ces résultats.
3. **ET SI ?** ► Les gènes des mitochondries jouent un rôle déterminant dans le métabolisme énergétique des cellules, mais les maladies mitochondriales causées par les mutations de ces gènes ne sont généralement pas létales. Expliquez pourquoi.

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

# RÉVISION DU CHAPITRE 15



Consultez votre MANUEL NUMÉRIQUE, qui vous donne accès aux animations, aux exercices et à la plateforme d'anatomie interactive.

## Résumé des concepts clés

### CONCEPT 15.1

#### Morgan a démontré que le fondement physique de l'hérédité mendélienne réside dans le comportement des chromosomes (p. 323 et 324)

- C'est grâce à ses travaux, qui portaient sur le gène de la couleur des yeux chez la mouche drosophile, que Morgan a pu élaborer la **théorie chromosomique de l'hérédité**. D'après cette théorie, les gènes se trouvent sur les chromosomes et les lois de Mendel s'expliquent par le comportement des chromosomes pendant la méiose.

? Quelle caractéristique des chromosomes sexuels a permis à Morgan d'établir une corrélation entre leur comportement et celui des allèles du gène de la couleur des yeux ?

### CONCEPT 15.2

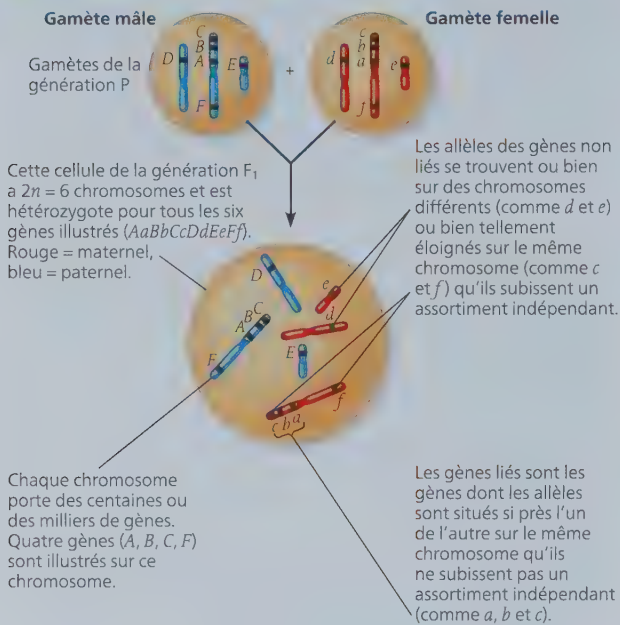
#### Les gènes liés au sexe ont un mode de transmission héréditaire qui leur est propre (p. 324 à 329)

- Le sexe est souvent déterminé par les chromosomes. Les humains et les autres mammifères ont un système XY, dans lequel le sexe est normalement déterminé par la présence ou l'absence d'un chromosome Y. Il existe d'autres systèmes de détermination du sexe chez les oiseaux, les poissons et les insectes.
- Les chromosomes sexuels portent les **gènes liés au sexe**, qui sont pratiquement tous situés sur le chromosome X (**gènes liés au chromosome X**). Tout mâle ayant reçu de sa mère un allèle récessif lié au chromosome X exprime le caractère correspondant, comme le daltonisme.
- Chez les mammifères femelles, un des deux chromosomes X dans chaque cellule est inactivé de façon aléatoire au cours du développement embryonnaire; ce chromosome se condense fortement et forme un **corpuscule de Barr**.

? Pourquoi les hommes sont-ils beaucoup plus nombreux que les femmes à souffrir de maladies héréditaires récessives liées au chromosome X ?

## CONCEPT 15.3

### Les gènes liés sont souvent transmis ensemble, parce qu'ils se trouvent près les uns des autres sur le même chromosome (p. 329 à 335)



- Un croisement de contrôle de descendants dihybrides de génération F<sub>1</sub> produit des **types parentaux** portant la même combinaison de caractères que les parents de la génération P, ainsi que des **types recombinés** (ou recombinants) présentant de nouvelles combinaisons de caractéristiques qui n'apparaissent chez aucun des parents de la génération P. À cause de l'assortiment indépendant des chromosomes, les gènes non liés présentent une fréquence de recombinaison de 50% dans les gamètes. Pour les **gènes liés** génétiquement, l'**enjambement** entre des chromatides non sœurs pendant la méiose I explique les recombinés observés, en proportion généralement inférieure à 50% du total.
- On peut déduire l'ordre des gènes sur un chromosome et les distances relatives entre eux à partir des fréquences de recombinaison observées dans des croisements génétiques. Ces données permettent de construire une **carte de liaison** (un type de **carte génétique**). Plus les gènes sont éloignés l'un de l'autre sur un chromosome, plus la probabilité est grande que leurs allèles se recombinent au cours de l'enjambement.

❓ Pourquoi les allèles spécifiques de deux gènes éloignés l'un de l'autre ont-ils plus de chances d'être recombinés que ceux de deux gènes plus proches l'un de l'autre ?

## CONCEPT 15.4

### Les anomalies du nombre ou de la structure des chromosomes causent certaines maladies génétiques (p. 335 à 339)

- L'**aneuploïdie**, un nombre anormal de chromosomes, peut apparaître à la suite d'une **non-disjonction** survenue pendant la méiose. Lorsqu'un gamète normal s'unit à un gamète contenant deux exemplaires ou, au contraire, ne contenant aucun exemplaire d'un chromosome particulier, le zygote formé et les cellules qu'il produira auront soit un exemplaire supplémentaire de ce chromosome (**trisomie**, 2n + 1), soit un exemplaire en moins (**monosomie**, 2n - 1). La **polyploïdie** (plus de deux jeux complets de chromosomes) peut résulter d'une non-disjonction complète.

- Le bris d'un chromosome peut mener à divers types de modifications de la structure d'un chromosome : **délétion**, **duplication**, **inversion** et **translocation**. Les translocations peuvent être réciproques ou non réciproques.
- Des modifications du nombre de chromosomes par cellule ou de la structure des chromosomes individuels peuvent se répercuter sur le phénotype et, dans certains cas, être la cause de maladies humaines. Les aberrations de ce type sont la cause du **syndrome de Down** (généralement dû à la trisomie du chromosome 21), de certains cancers associés aux translocations chromosomiques qui surviennent pendant la mitose et de diverses autres maladies humaines.

❓ Pourquoi les inversions et les translocations réciproques sont-elles moins susceptibles d'être létales que l'aneuploïdie, les duplications, les délétions et les translocations non réciproques ?

## CONCEPT 15.5

### Certains modes de transmission héréditaire font exception à la théorie classique de l'hérédité mendélienne (p. 339 à 341)

- Chez les mammifères, les effets phénotypiques d'un petit nombre de gènes particuliers dépendent de l'identité du parent qui transmet l'allèle (le père ou la mère). Ce phénomène est appelé **empreinte génomique**. Les empreintes se produisent au cours de la formation des gamètes et elles empêchent un allèle de s'exprimer chez les descendants (soit l'allèle maternel, soit l'allèle paternel).
- L'hérédité des caractères régis par les gènes présents dans les mitochondries et les chloroplastes ou d'autres plastes végétaux dépend seulement de la mère parce que le cytoplasme du zygote contenant ces organites provient de l'ovule. Certaines maladies touchant le système nerveux et les muscles sont causées par des défauts des gènes mitochondriaux qui empêchent les cellules de synthétiser suffisamment d'ATP.

❓ Expliquez en quoi l'empreinte génomique et l'hérédité de l'ADN présent dans les mitochondries et les chloroplastes sont des exceptions à l'hérédité mendélienne classique.

## Évaluation

### NIVEAU 1 : CONNAISSANCES ET COMPRÉHENSION

1. Un homme souffrant d'hémophilie (une maladie héréditaire récessive liée au sexe) a une fille qui n'est pas atteinte par la maladie. Elle épouse un homme qui ne souffre pas d'hémophilie. Quelle est la probabilité qu'une fille issue de cette union soit hémophile ? Qu'un fils issu de cette union soit hémophile ? Calculez la probabilité que le couple ait un fils et que celui-ci soit normal. Si le couple a quatre fils, quelle est la probabilité que tous soient hémophiles ?
2. La myopathie de Duchenne est une maladie héréditaire qui provoque une dégénérescence progressive des muscles. Elle frappe presque exclusivement des garçons nés de parents qui ne sont apparemment pas atteints par la maladie. Elle aboutit habituellement à la mort au début de l'adolescence. Est-elle causée par un allèle dominant ou récessif ? Son mode de transmission héréditaire est-il lié aux chromosomes sexuels ou aux autosomes ? Comment le sait-on ? Expliquez pourquoi cette maladie ne touche presque jamais les filles.
3. Une drosophile de phénotype sauvage (hétérozygote pour un corps gris et des ailes normales) est accouplée à un mâle noir à ailes vestigiales. Leurs descendants ont la distribution suivante : phénotype sauvage, 778 ; corps noir-ailes vestigiales, 785 ; corps noir-ailes normales, 158 ; corps gris-ailes vestigiales, 162. Quelle est la fréquence de recombinaison entre les gènes de la couleur du corps et de la taille des ailes ? Ces résultats sont-ils comparables à ceux de l'expérience présentée à la figure 15.9 ?

4. Une planète est habitée par des êtres qui se reproduisent selon les mêmes lois génétiques que les humains. Trois de leurs caractères phénotypiques sont la taille ( $G$  = grand,  $g$  = nain), la présence d'appendices sur la tête ( $A$  = à antennes,  $a$  = sans antennes) et la forme du museau ( $R$  = retroussé,  $r$  = pendant). Comme ce sont des créatures très fécondes, les scientifiques terriens ont l'occasion d'observer de multiples croisements impliquant divers hétérozygotes. Les descendants d'un hétérozygote grand à antennes avec un homozygote nain sans antennes se répartissent comme suit : 46 grands à antennes ; 7 nains à antennes ; 42 nains sans antennes ; 5 grands sans antennes. Les descendants d'un hétérozygote avec des antennes et un museau retroussé se répartissent comme suit : 47 à antennes et à museau retroussé ; 2 à antennes et à museau pendant ; 48 sans antennes et à museau pendant ; 3 sans antennes et à museau retroussé. Calculez les fréquences des recombinaisons obtenues dans les deux expériences.

## NIVEAU 2 : APPLICATION ET ANALYSE

5. En tenant compte des données de l'énoncé du problème 4, les scientifiques observent d'autres croisements entre un hétérozygote pour la taille et pour la morphologie du museau avec un homozygote nain à museau pendant. Les descendants se répartissent comme suit : 40 grands et à museau retroussé ; 9 nains et à museau retroussé ; 42 nains et à museau pendant ; 9 grands et à museau pendant. Calculez la fréquence de recombinaison à partir de ces données, puis utilisez votre réponse au problème 4 pour déterminer la bonne séquence des trois gènes liés.
6. On croise une drosophile de type sauvage (hétérozygote pour un corps gris et des yeux rouges) avec une drosophile au corps noir et aux yeux pourpres. Leurs descendants ont les phénotypes suivants : type sauvage, 721 ; corps noir-yeux pourpres, 751 ; corps gris-yeux pourpres, 49 ; corps noir-yeux rouges, 45. Quelle est la fréquence de recombinaison entre les gènes de la couleur du corps et de la couleur des yeux ? Si vous tenez compte des données du problème 3, quelles drosophiles (précisez les génotypes et les phénotypes) croiseriez-vous pour connaître la disposition des gènes de la couleur du corps, de la taille des ailes et de la couleur des yeux sur un chromosome ?

7. Supposez que les gènes  $A$  et  $B$  soient situés sur le même chromosome et qu'ils se trouvent à 50 unités cartographiques de distance. On croise un animal hétérozygote pour les deux locus avec un autre qui est homozygote récessif pour les deux locus. Quel pourcentage des descendants aura les phénotypes recombinés résultant d'un enjambement ? Si vous ne savez pas que ces gènes sont situés sur le même chromosome, comment pourriez-vous interpréter les résultats de ce croisement ?
8. Chez une plante, un gène détermine la couleur des pétales – ils sont bleus ( $B$ ) ou blancs ( $b$ ) –, et l'autre, la forme des étamines – elles sont rondes ( $R$ ) ou ovales ( $r$ ). Les deux gènes sont liés et se situent à une distance de 10 unités cartographiques. Vous croisez une plante homozygote à pétales bleus et à étamines ovales avec une plante homozygote à pétales blancs et à étamines rondes. Vous croisez des individus de la génération  $F_1$  avec des plantes homozygotes à pétales blancs et à étamines ovales. Vous obtenez 1 000 descendants. Combien de plantes de chacun des quatre phénotypes vous attendez-vous à trouver ?
9. Vous effectuez des croisements de drosophiles pour obtenir des données de recombinaisons pour le gène  $a$ , qui est situé sur le chromosome illustré à la figure 15.12. Le gène  $a$  possède des fréquences de recombinaison de 14 % avec le locus des ailes vestigiales et de 26 % avec le locus des yeux bruns. Localisez approximativement le gène  $a$  sur le chromosome.

## NIVEAU 3 : SYNTHÈSE ET ÉVALUATION

10. Les bananes, qui sont triploïdes, ne produisent pas de graines et sont stériles. Proposez une explication possible.

### 11. INVESTIGATION

- FAITES UN DESSIN** ► Supposez que vous cartographiez les gènes  $A$ ,  $B$ ,  $C$  et  $D$  d'une drosophile. Vous savez que ces gènes sont liés sur un même chromosome et vous déterminez que la fréquence de la recombinaison entre chaque paire de gènes est la suivante :  $A-B$ , 8 % ;  $A-C$ , 28 % ;  $A-D$ , 25 % ;  $B-C$ , 20 % ;  $B-D$ , 33 %.
- a) Expliquez comment vous avez établi la fréquence de la recombinaison pour chaque paire de gènes.
- b) Dessinez une carte chromosomique en vous fondant sur vos données.

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

