

MODULE : GENETIQUE GENERALE ET MOLECULAIRE

IV. LES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

A l'exception des gamètes, les cellules appartenant à un même organisme eucaryote possèdent le même nombre de chromosomes. En plus, l'organisation et le nombre de gènes dans les chromosomes d'un organisme sont exactement les mêmes d'une cellule à une autre. Ces caractéristiques concernant le nombre de chromosomes et l'organisation des gènes sont les mêmes pour tous les membres de la même espèce. Les modifications sont connues sous le terme de **mutations chromosomiques** ou **aberrations chromosomiques**. Les mutations chromosomiques sont considérées comme des variations, soit dans le nombre ou dans la structure des chromosomes par rapport au type sauvage. Dans beaucoup de cas, ces modifications chromosomiques peuvent être détectées par microscopie, par analyse génétique ou par un couplage des deux méthodes. A l'opposé, les mutations géniques ne peuvent jamais être détectées par microscopie. En effet, un chromosome porteur d'une mutation génique ressemble parfaitement à un chromosome de type sauvage sous microscope.

Plusieurs mutations chromosomiques sont responsables d'anomalies dans la fonction des cellules et des organismes. Deux raisons principales peuvent expliquer cette situation. Les mutations chromosomiques peuvent donner naissance à des effets anormaux à cause d'une anomalie dans le nombre ou la position du gène. Si la mutation est due à une cassure au niveau du chromosome, ce qui est généralement le cas, la cassure peut survenir au milieu du gène, provoquant ainsi la rupture de sa séquence.

Les mutations chromosomiques sont très importantes à plusieurs niveaux différents de la biologie. En recherche, elles donnent naissance à des arrangements spéciaux des gènes qui peuvent s'avérer uniques pour répondre à certaines préoccupations. Les mutations chromosomiques sont importantes en pratique, spécialement en médecine, mais aussi dans la sélection chez les plantes et les animaux. Finalement, les mutations chromosomiques ont été d'un grand apport à la reformulation des génomes comme partie du processus de l'évolution.

L'étude des chromosomes normaux et anormaux et leurs propriétés génétiques est du ressort de la cytogénétique, une discipline qui combine cytologie et génétique. Avant d'entamer une investigation approfondie relatives aux anomalies de nombre et de structure qui touchent les chromosomes, il est indispensable de se familiariser

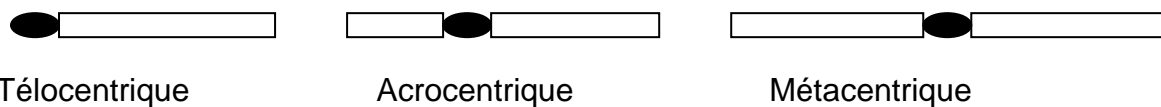
avec les caractéristiques normales du génome et des chromosomes avant de pouvoir détecter les changements éventuels.

V.1. Topographie des chromosomes

Taille des chromosomes: Il existe une différence de taille significative entre les chromosomes d'un génome. Chez l'espèce humaine, par exemple, le chromosome 1 (le plus grand chromosome) est approximativement 4 à 5 fois plus grand que le plus petit des chromosomes (chromosome 21) (Figure 1).

Position du centromère: Le centromère est la structure à laquelle s'attachent les fibres du fuseau mitotique. La région du centromère apparaît comme une constriction ; ainsi la position de cette constriction définit le rapport entre les longueurs des deux bras du chromosome (Tableau 1).

La position du centromère détermine la forme du chromosome : celui-ci peut être **télocentrique** (centromère à l'extrémité), **acrocentrique** (décalé du centre vers l'extrémité) ou **métacentrique** (centromère au milieu).



V.2. Le caryotype

Le lot complet de tous les chromosomes métaphasiques est appelé un caryotype. Pour la plupart des organismes, toutes les cellules possèdent le même caryotype. Néanmoins, le caryotype est spécifique, donc des différences de taille, de nombre et de forme des chromosomes sont observées parmi les organismes eucaryotes. A titre d'exemple, le nombre diploïde de chromosomes chez les humains est de 46, chez les chimpanzés il est de 48, 38 chez les chats, 78 chez les chiens, 40 chez la souris, 40 chez la pomme de terre et 14 chez les petits pois. Chez la drosophile, *Drosophila melanogaster*, le nombre de chromosome est 8 ; alors qu'il est de 16 chez l'algue vert *Chlamydomonas reinhardtii*, 17 chez la levure *Saccharomyces cerevisiae* et 7 chez *Neurospora crassa*.

Le tableau suivant résume les critères de classification des chromosomes.

Tableau 1 : Classification des chromosomes humains

| Group | Number | Diagrammatic representation | Relative length ^a | Centromeric index ^b |
|---------------------------|--------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Large chromosomes | | | | |
| A | 1 | | 8.4 | 48 (M) |
| | 2 | | 8.0 | 39 |
| | 3 | | 6.8 | 47 (M) |
| B | 4 | | 6.3 | 29 |
| | 5 | | 6.1 | 29 |
| Medium chromosomes | | | | |
| C | 6 | | 5.9 | 39 |
| | 7 | | 5.4 | 39 |
| | 8 | | 4.9 | 34 |
| | 9 | | 4.8 | 35 |
| | 10 | | 4.6 | 34 |
| | 11 | | 4.6 | 40 |
| | 12 | | 4.7 | 30 |
| D | 13 | | 3.7 | 17 (A) |
| | 14 | | 3.6 | 19 (A) |
| | 15 | | 3.5 | 20 (A) |
| Small chromosomes | | | | |
| E | 16 | | 3.4 | 41 |
| | 17 | | 3.3 | 34 |
| | 18 | | 2.9 | 31 |
| F | 19 | | 2.7 | 47 (M) |
| | 20 | | 2.6 | 45 (M) |
| G | 21 | | 1.9 | 31 |
| | 22 | | 2.0 | 30 |
| Sex chromosomes | | | | |
| | X | | 5.1 (group C) | 40 |
| | Y | | 2.2 (group G) | 27 (A) |

La figure suivante (Fig 2) nous montre un caryotype humain normal dans lequel les chromosomes sont généralement arrangés en fonction de leurs tailles (du plus grand au plus petit) et de la position du centromère. En plus, les chromosomes sont disposés en paires de 1 à 22 représentant les autosomes et 1 X et 1Y représentant les chromosomes sexuels.

En plus de la connaissance du sexe du futur bébé, un caryotype peut être établi sur conseil génétique de la part d'un spécialiste suite à l'analyse de l'arbre généalogique d'un couple. Les caryotypes ainsi établi (du fœtus ou de ses parents) permettront à coup sur de déterminer les types d'anomalies ayant déjà survenues (chez le fœtus) ou d'évaluer les risques d'anomalies génétiques (chez les parents) qui peuvent être transmises à la descendance. Afin de détecter toutes les anomalies chromosomiques, y compris celles qui passent inaperçues dans un caryotype standard, il est établi un caryotype en utilisant les techniques de bandes grâce à l'utilisation de colorations spécifiques.

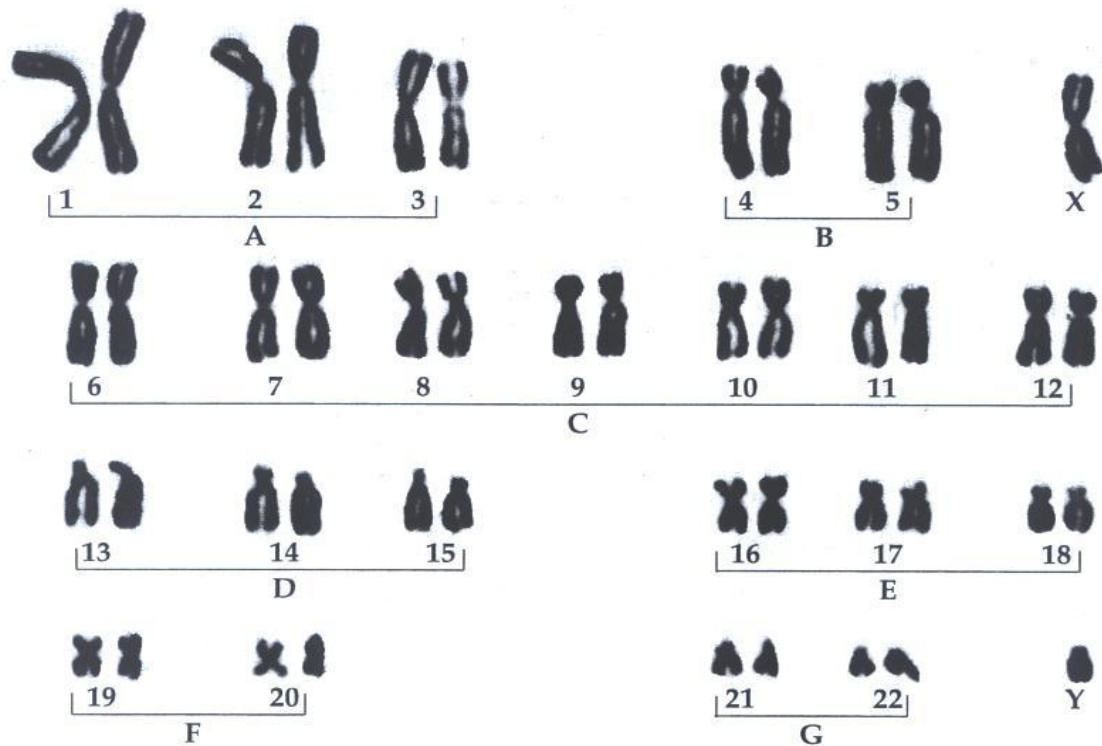


Figure 2 : Caryotype standard humain

V.3. Les bandes chromosomiques

Les chromosomes métaphasiques observés dans la figure XX sont obtenus par coloration simple au Giemsa. Cette coloration donne un aspect uniforme aux chromosomes, ce qui rend difficile la distinction entre des chromosomes de tailles et de formes similaires. C'est pour cette raison que d'autres techniques de coloration des chromosomes, appelées «techniques des bandes» où certaines régions sont plus colorées que d'autres régions sont mises au point (Figure 3). La distribution des bandes tout au long des chromosomes est spécifique, ce qui aboutit à une meilleure distinction des chromosomes de formes et de tailles similaires.

V.3.1. Les Bandes G

Les bandes de type G sont obtenues par traitement des chromosomes métaphasiques avec une chaleur modérée ou à l'aide d'enzymes protéolytiques afin de digérer partiellement les protéines associées aux chromosomes, suivie d'une coloration au giemsa pour produire des bandes noires. Les bandes G sont caractéristiques des ADN qui sont riches en Adénine et Thymine.

V.3.2. Les bandes Q

Dans cette technique, les chromosomes sont colorés avec la quinacrine par un processus complexe par lequel le colorant se lie préférentiellement aux régions d'ADN riches en Adénine et Thymine. Cette coloration donne naissance aux bandes Q qui peuvent être visualisées par un microscope à fluorescence. On notera ici que les bandes G et Q sont situées dans les mêmes régions sur les chromosomes.

L'anomalie est constitutionnelle : Les différents organes ("l'ensemble de l'individu") ont la même anomalie (voir Figure). L'accident chromosomique existait déjà chez l'embryon; il s'est produit avant la fécondation, dans l'un des gamètes, ou peu après, dans une des cellules du zygote. Le sujet porteur, si l'anomalie est non équilibrée (id est: si certains gènes sont présents en plus ou en moins de deux copies) a souvent une dysmorphie et/ou des malformations viscérales, et/ou un retard du développement psychomoteur (triade).

L'anomalie est acquise: Un seul organe est touché, les autres organes sont normaux. L'accident chromosomique s'est produit au cours de la vie de l'individu; il est acquis par rapport au caryotype constitutionnel. Le sujet est porteur d'un processus cancéreux sur l'organe impliqué.

L'anomalie est homogène: Si toutes les cellules du tissu examiné portent la même anomalie.

Exemple 1: une anomalie constitutionnelle survenue chez un gamète parental (ex: + 21) se retrouvera chez toutes les cellules de l'enfant descendant (ex: trisomie 21 homogène).

Exemple 2: une anomalie acquise survenue lors d'une leucémie peut être présente sur toutes les cellules sanguines étudiées chez cet individu (si les cellules sanguines normales sont suffisamment inhibées pour que l'on n'en retrouve aucune en mitose (ex: t(9;22) dans la leucémie myéloïde chronique (LMC)).

V.4. Mosaïques

On parle d'une mosaïque lorsque certaines cellules du tissu examiné portent l'anomalie alors que d'autres sont normales (notion de clone). Une anomalie constitutionnelle survenue chez le zygote après plusieurs divisions cellulaires (ex: +21) ne touchera qu'une partie des cellules de l'embryon puis de l'enfant (ex: 46, XY/47, XY, +21). Une anomalie acquise, dans une leucémie, peut n'être présente que sur une partie des mitoses si des cellules normales entrent en division; un clone

supplémentaire peut porter des anomalies additionnelles (ex: 46, XY/46, XY, t(4;11)/46, XY, t(4;11) i(7) dans une leucémie aiguë lymphoblastique). En cytogénétique, on distingue deux grands groupes d'anomalies

V.5. Les anomalies de nombre

Si un (des) chromosome(s) est (sont) surnuméraire(s) (trisomie) (ex: +21) ou manquant(s) (monosomie) (ex: XO) par perte d'un gonosome ou (-5). Note: le caryotype est toujours déséquilibré lors d'une anomalie de nombre.

V.6. Les anomalies de structure

En cas de cassures chromosomiques et réparations erronés, l'anomalie de structure est:

Équilibrée: s'il n'y a ni perte ni gain de matériel génétique

Déséquilibrée: s'il en résulte une délétion et/ou une duplication d'un fragment.

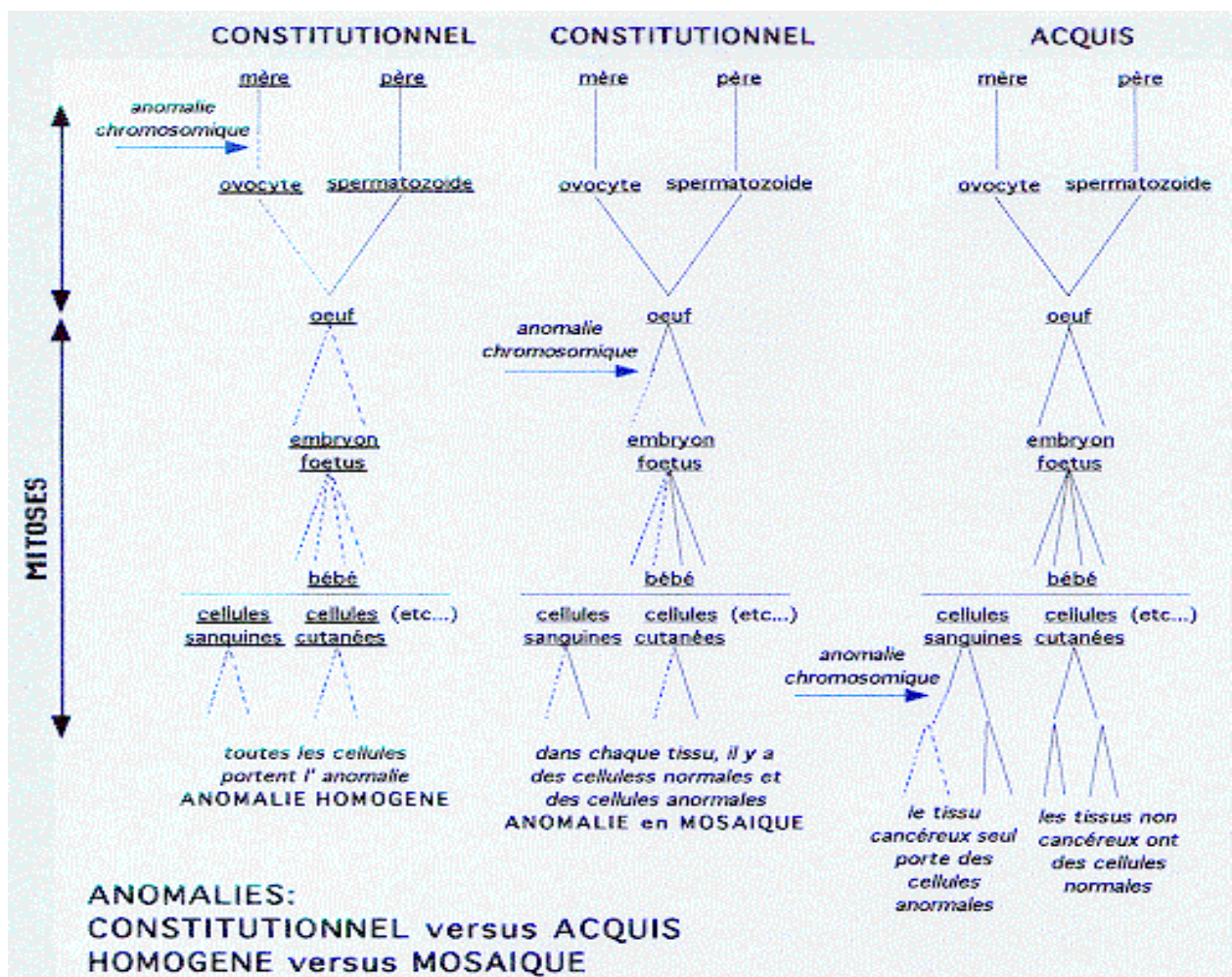


Figure 4 : Les anomalies générales

V.6.1. Les anomalies de structure

Les anomalies touchant la structure des chromosomes sont des modifications qui altèrent des parties des chromosomes. Il existe quatre types de mutations : les délétions, les duplications, les inversions et les translocations. Toutes ces modifications sont initiées par une ou plusieurs cassures au niveau du chromosome, ponctuées par des réparations erronées.

V.6.1.1. Les délétions

La délétion est une mutation chromosomique caractérisée par une perte d'un segment plus ou moins important du chromosome et elle survient après une cassure. Ces cassures peuvent être induites, par exemple, par la chaleur, les radiations (notamment les radiations ionisantes), les virus, les produits chimiques, les éléments transposables et les erreurs de recombinaison. Du fait qu'une partie du chromosome manque, ces mutants ne peuvent pas se reconvertir en type sauvage.

Noté (**del**), suivi du numéro du chromosome dans une première parenthèse, suivi dans une deuxième parenthèse des deux points de cassure indiquant la région délétée (délétion interstitielle). Dans le cas où la délétion semble terminale, un seul point de cassure est noté. Cependant, un chromosome ne peut être stable, ont pensé les cytogénéticiens depuis longtemps, que s'il porte à chaque extrémité un télomère, structure particulière qui "ferme" le chromosome. Ainsi, toute délétion serait nécessairement de type interstitiel. Ceci a été récemment démontré par diverses techniques de cytogénétique moléculaire. Les conséquences de la délétion dépendent naturellement des gènes ou des parties des gènes qui ont été délétés.

Les conséquences peuvent être insignifiantes si la délétion s'est produite dans une région du chromosome qui ne code pas pour un gène essentiel. Par contre, elles peuvent être d'une extrême gravité (léthalité) si la partie délétée est importante. A titre d'exemple, il n'existe pas chez les humains de cas vivant présentant une délétion homozygote qui touche une des 22 paires d'autosomes. Les femmes **XO** sont, cependant, viables.

Un nombre important de pathologies humaines est la conséquence de délétions de segments chromosomiques. Généralement, ces anomalies ont été détectées chez les sujets hétérozygotes ; les délétions homozygotes (perte de la même partie chez les deux chromosomes homologues) sont, dans la plupart des cas létales. Ceci démontre l'importance du nombre de copie des gènes dans le fonctionnement et le

développement de l'être humain. Un exemple bien connu d'une anomalie causée par une délétion à l'état hétérozygote est le *syndrome du cri du chat* qui est le résultat d'une délétion d'une partie du bras court (**p**) du chromosome **5**.

L'analyse par la technique des bandes a permis d'identifier la région exacte qui a été délétée ; il s'agit des bandes les plus distales, **5p15-2** et **5p15-3**. Le phénotype le plus caractéristique de ce syndrome est celui responsable de son nom, à savoir les miaulements comme des chats des enfants porteurs de cette délétion. D'autres manifestations phénotypiques du *syndrome du cri du chat* peuvent être citées: il s'agit de la microencéphalie, un visage sous forme de lune et un retard mental.

Un autre exemple est illustré par le syndrome de *Prader-Willi* qui résulte d'une délétion hétérozygote d'une partie du bras long (**q**) du chromosome **15**. Les enfants atteints de ce syndrome sont faibles à cause de la faiblesse de leur réflexes de succion, ce qui rend leur alimentation par succion du lait très difficile. Cependant, à l'âge de 5 à 6 ans, ces enfants deviennent boulimiques et souffrent d'obésité. Les autres phénotypes associés à ce syndrome sont : l'hypo-développement sexuel chez les males, des problèmes de comportement et un retard mental.

En méiose, pendant la formation des gamètes, les chromosomes homologues (le chromosome normal et l'autre chromosome porteur de la délétion) ne pourront pas s'apparier complètement ; il en résulte alors une boucle de délétion au niveau des régions non homologues (Figure 5).

V.6.1.2. Les duplications

Une duplication est une anomalie chromosomique qui résulte d'un dédoublement d'un segment d'un chromosome. La taille du segment dupliquée est très variable, et les segments dupliqués peuvent être dans des endroits différents dans le génome ou avoir une configuration en tandem (adjacents les uns aux autres). Parfois, l'ordre des gènes dans le segment dupliqué est opposé à l'ordre original ; dans ce cas, c'est une duplication en tandem inverse. Lorsque les segments dupliqués sont arrangés en tandem à l'extrémité d'un chromosome, on parle de duplication en tandem terminale. (Figure 5). Les duplications hétérozygotes donnent naissance aux mêmes boucles sans appariement que celles décrites précédemment pour les délétions.

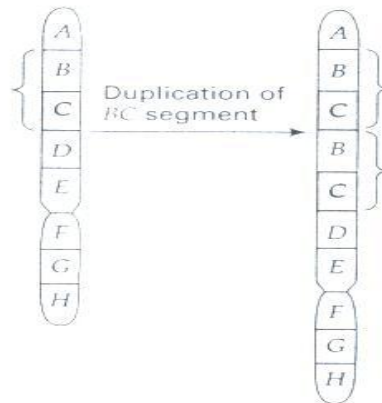


Figure 5 : les duplications

Les duplications de régions génétiques particulières peuvent avoir un phénotype unique, comme le mutant **Bar** du chromosome X de la drosophile, décrit par Alfred Sturtevant et Thomas H. Morgan durant les années 1920. Chez les souches homozygotes pour la mutation Bar, le nombre de facettes de l'œil composé est plus faible que celui de l'œil normal, donnant un phénotype en bâtonnet au lieu du phénotype ovale sauvage.

Les duplications ont joué un rôle important dans l'évolution des familles des multi-gènes. L'hémoglobine humaine, par exemple, est composée de deux copies de deux sous unités différentes, les chaînes α et β . Durant les stades de développement différents de l'embryon jusqu'à l'adulte, l'être humain possède plusieurs types de molécules d'hémoglobine formées par des types différents de chaînes α et β . En effet, les gènes des différents types de β -globine sont arrangés ensemble en tandem sur un chromosome et les gènes des différents types de globine α sont, eux aussi, arrangés ensemble en tandem sur un autre chromosome. Les séquences des gènes de la famille α sont similaires ; de même, les séquences des gènes de la famille β sont similaires.

On croit que chaque famille a évolué à partir d'un gène ancestral différent par un processus de duplication, suivi d'une divergence de séquence.

V.6.1.3. Les inversions

Une inversion est une mutation chromosomique qui apparaît lorsqu'un segment d'un chromosome est excisé (suite à 2 cassures), puis réintégré après avoir subi une rotation de 180° . Quand le centromère est inclus dans le segment inversé, on parle d'**inversion péricentrique**. Cependant, lorsque le segment inversé se trouve sur un

seul bras chromosomique et que le centromère n'est pas concerné, on parle d'**inversion paracentrique**.

En général, aucune perte d'ADN n'est constatée lorsqu'une inversion a lieu ; néanmoins, des conséquences phénotypiques peuvent être constatées quand les cassures ont lieu à l'intérieur même des gènes ou dans les régions qui contrôlent l'expression des gènes. Aussi, du moment que l'ordre des gènes est inversé lors de cette anomalie, l'expression phénotypique (l'inversion a lieu à l'intérieur du gène) ainsi que le contrôle génétique de l'expression des gènes (l'inversion a lieu en amont du gène) peuvent être sévèrement modifiés. Les inversions homozygotes peuvent être détectées à cause de l'absence de linkage de type sauvage entre les gènes au niveau de la région du segment inversé et les gènes qui flanquent cette région. A titre d'exemple, si l'ordre des gènes sur un chromosome normal est ABCDEFGH et le segment BCD est inversé, l'ordre des gènes sera ADCBEFGH. Maintenant, le gène D est plus proche de A que de E et le gène B est plus proche de E que de A. Automatiquement, les groupes de linkage seront modifiés.

Les conséquences d'une inversion chromosomique sur les produits de la méiose varient suivant l'état homozygote ou hétérozygote. Si l'inversion est homozygote (ADCBEFGH/ ADCBEFGH), la méiose se déroulera normalement et il n'y aura aucun problème de duplication ou de délétion de gènes. Cependant, des problèmes peuvent survenir si l'inversion est hétérozygote (ABCDEFGH/ADCBEFGH). Dans ce cas, les deux chromosomes homologues vont tenter de s'apparier tant bien que mal pour assurer le meilleur appariement possible. Pour ce faire, les deux chromosomes homologues vont devoir recourir à la formation d'une boucle contenant le segment inversé appelée : «Boucle d'inversion».

La présence de cette boucle d'inversion rend la séparation des chromosomes homologues en anaphase I très difficile. En effet, il peut se produire des cassures ou même un arrêt méiotique. En plus, le taux de recombinaison dans la boucle d'inversion est sensiblement réduit et les gamètes issus des chromosomes recombinés sont non viables. La létalité de ces gamètes est due à un déséquilibre dans la quantité des gènes : un ou plusieurs gènes peuvent être dupliqués ou délétés. Plus spécifiquement, si aucun crossing-over n'a lieu dans la boucle d'inversion, tous les produits de la méiose sont équilibrés et viables (2 gamètes à génotype normal ABCDEFGH et 2 gamètes à génotype inversé ADCBEFGH). Lorsqu'un crossing-over a lieu dans la boucle d'inversion, seules les chromatides non

concernées par le crossing-over donneront naissance à des gamètes normaux et viables.

A. Inversion paracentrique

Une inversion est paracentrique si un segment d'un bras de chromosome se casse (2 cassures sur un même bras) et se recolle sur ce bras de chromosome après avoir subi une rotation de 180°. Ce remaniement est plutôt rare et/ou souvent non détecté (si seulement un très petit segment est inversé). Les plus fréquemment rencontrées sont les inversions paracentriques affectant les chromosomes 3, 7 et 14. Les sujets porteurs d'une inversion paracentrique sont souvent fertiles (les hommes autant que les femmes), leur descendance est pratiquement pour moitié de sujets normaux et pour l'autre moitié de sujets porteurs de l'anomalie équilibrée (il y a peu d'aneusomie de recombinaison, en partie parce que les gamètes déséquilibrés le sont généralement trop pour donner un conceptus). A noter quelques cas de descendants malformés apparemment équilibrés. En méiose (Figure 6), les segments homologues des 2 chromosomes homologues s'apparient et forment une boucle d'inversion. Un échange de chromatides homologues dans la boucle d'inversion provoque le remaniement décrit en a: le fragment acentrique est perdu et se forme un pont chromosomique entre les 2 centromères attirés à chaque pôle. Ce pont:

1. casse: il y a alors, selon l'endroit de la cassure, duplication et déficience de certains segments dans la cellule fille; ou bien
2. empêche la diacynèse (séparation en deux cellules filles): il en résulte 1 seule cellule fille portant le double de matériel génétique; ou bien
3. le dicentrique sera exclu de chacune des deux cellules filles; ou enfin
4. entraîne l'ensemble des deux homologues dans une seule cellule fille. Dans le dernier cas, on aura en télophase de deuxième division 1- 1 cellule normale (chromatide blanche sur le dessin) 2- 1 cellule porteuse de l'inversion équilibrée (chromatide noire) 3- 1 cellule ne portant aucun exemplaire de cette chromatide et 4- une cellule portant le dicentrique. Ce dicentrique va alors: soit i) entrer dans un cycle fission-fusion (remaniements complexes), soit ii) empêcher la diacynèse provoquant une tétraploïdie, ou enfin iii) inactiver l'un de ses deux centromères et stabiliser le réarrangement.

D'autres échanges de chromatides homologues sont possibles dont certains peuvent donner naissance à 100 % de produits déséquilibrés (voir Figure). En pratique, une

forte pression sélective favorise les produits de méiose normaux ou portant l'inversion à l'état équilibré (comme souvent en génétique, une anomalie trop importante aura moins de répercussion qu'une anomalie moindre, par effet contre sélectif puissant; les gonies, oeufs, ou embryons porteurs seront rapidement éliminés:

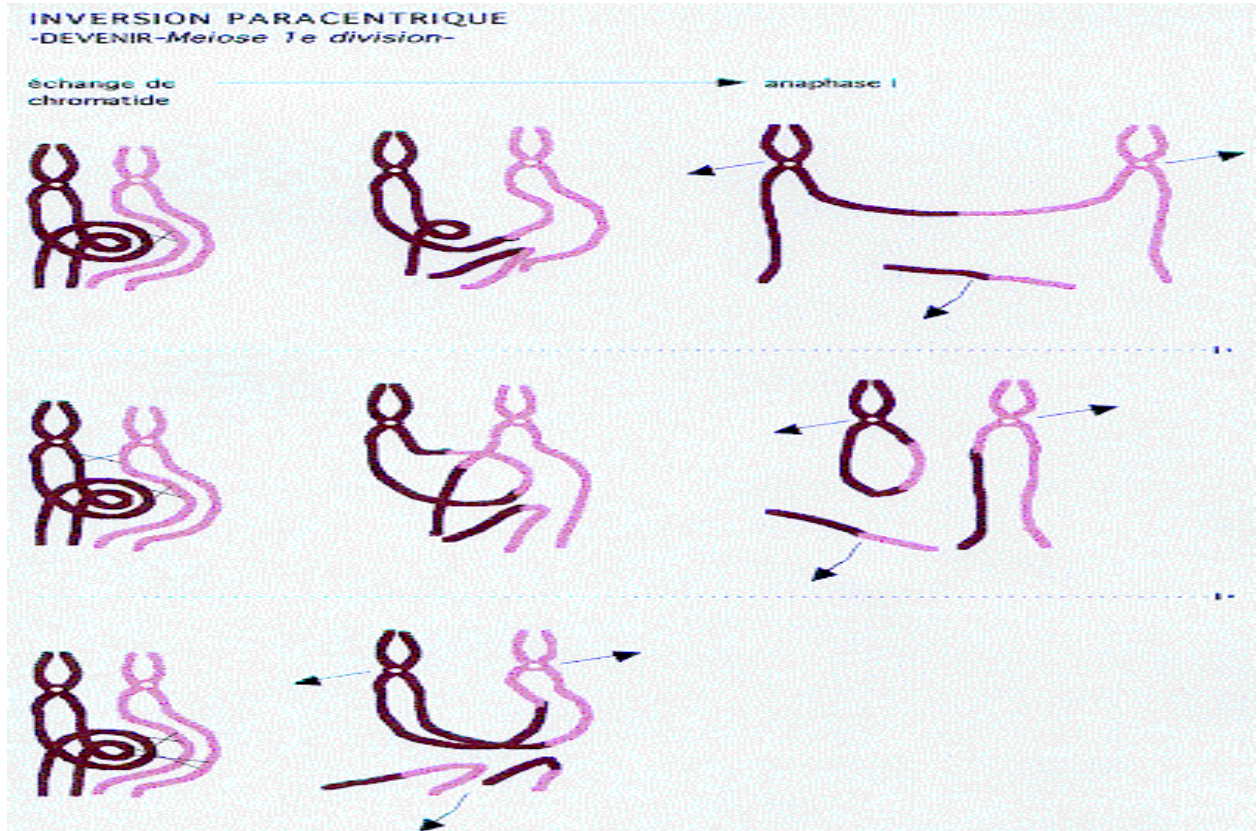


Figure 6 : Les inversions paracentriques et leurs conséquences

B. Inversion péricentrique

Une inversion est péricentrique si un chromosome se casse de part et d'autre du centromère (1 cassure sur chaque bras) et se recolle de manière erronée. Certaines sont très fréquentes et on les inclut dans les variants chromosomiques plutôt que dans les anomalies:

* $inv(9)(p11q13)$: l'inversion péricentrique du chromosome 9 existe chez un sujet pour 400 environ (avec de grandes variations géographiques). On n'a pas décrit d'aneusomie de recombinaisons pour elle (les échanges de chromatides dans l'hétérochromatine sont exceptionnels), mais sa totale innocuité est encore controversée.

* $inv(Y)$: Elle existe chez 1 à 2 sujets sur 1000 sujets masculins.

Une inversion péricentrique peut provoquer des fausses couches spontanées, parfois une stérilité chez l'homme, et des aneusomies de recombinaison à la méiose. Un échange de chromatide homologue à la méiose, s'il se produit dans la boucle d'inversion, va faire apparaître des chromosomes recombinants (rec) portant une duplication d'un segment et une déficience d'un autre (une duplication de p - déficience en q sera notée rec dup(p)). Note: les segments dupliqués-déficients sont les segments se trouvant en dehors de la boucle d'inversion (Figure 7).

Si l'inversion est grande, le risque de crossing-over dans la boucle d'inversion sera plus grand et les segments dupliqués-déficients (hors boucle) plus petits. Cependant, le risque est alors plus grand, car la possibilité que le conceptus soit viable est plus importante. Au contraire, une inversion petite implique un risque moindre d'échange de chromatides dans la petite boucle d'inversion. Si cet échange de chromatides intervient, les segments dupliqués-déficients, très importants auront un effet contre sélectif important, et le risque de conceptus malformé sera théoriquement moindre.

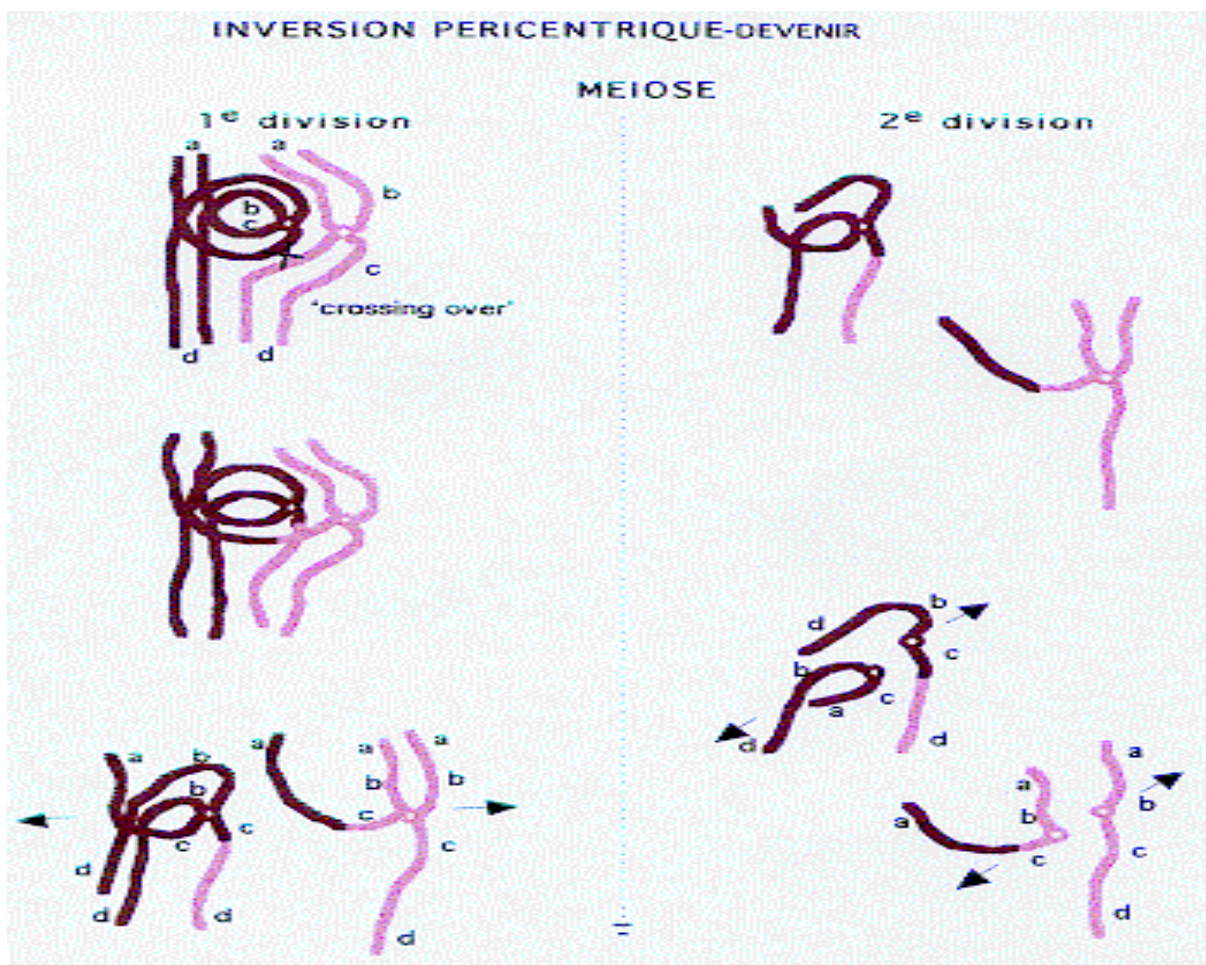


Figure 7 : Les inversions péricentriques et leurs conséquences

Note sur les inversions para et péricentriques:

Les échanges de chromatides survenant dans les zones non inversées sont sans conséquences.

Quel que soit le lieu de l'échange de chromatides dans la boucle, la conséquence est la même. Deux, ou un nombre pair, d'échanges de chromatides dans la boucle s'annulent.

V.6.1.4. Isochromosomes

Il s'agit de la perte d'un bras entier d'un chromosome, "remplacé" par la duplication de l'autre bras (donc équivalent d'une monosomie pour un bras et d'une trisomie pour l'autre: remaniement déséquilibré). Noté *i* suivi d'une parenthèse indiquant le numéro du chromosome impliqué et la lettre du bras dupliqué (ex: *i*(17q) ou *i*(17)(q10): perte du bras p et duplication du bras q). La fréquence de ce réarrangement sur le chromosome X (syndrome de Turner par *i*(Xq)). Fréquent en tant qu'anomalie acquise (exemple: *i*(17q), anomalie secondaire de la leucémie myéloïde chronique).

Les mécanismes de formation d'un isochromosome sont variés (Figure 8). S'il s'est formé en 1ère division de la méiose, le matériel génétique dupliqué sera hétérozygote; sinon (formation en 2e division de méiose ou au cours d'une mitose), le matériel génétique dupliqué sera homozygote. Dans les cellules somatiques, le mécanisme de survenue le plus probable est la cassure/délétion de 2 chromatides sœurs dans une région pericentromérique avec recollement en forme de U.

V.6.1.5. Insertions

Un fragment de chromosome se casse, les régions flanquant ce fragment se recollent (comme dans une délétion), et le fragment se réinsère à un autre endroit, soit sur le même chromosome, soit sur un autre chromosome. Le remaniement est équilibré.

Noté *ins*, suivi d'une parenthèse indiquant le numéro du chromosome qui reçoit l'insertion, suivie éventuellement d'un point virgule indiquant le numéro du chromosome donneur du segment (si ce chromosome n'est pas le même que celui qui reçoit), suivi d'une deuxième parenthèse indiquant le point d'insertion suivi d'un point virgule seulement si le chromosome donneur est différent, suivi des points de cassure du fragment (ex: *ins*(2)(p13q31q34) et *ins*(5;2)(p12;q31q34): le fragment

q31q34 d'un chromosome 2 est inséré respectivement en p13 du même chromosome 2, et sur un chromosome 5 en p12.

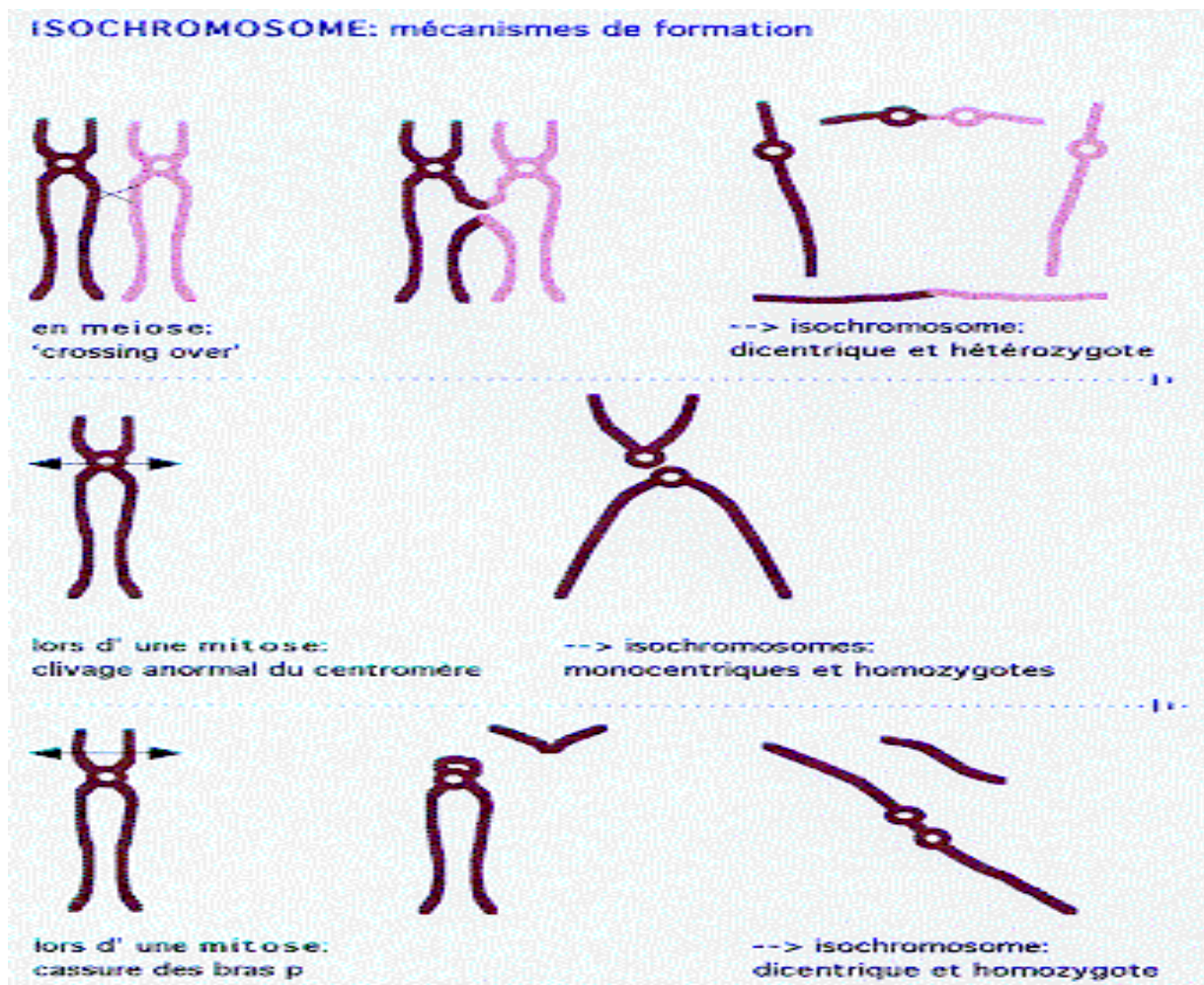


Figure 8 : Les isochromosomes

Une insertion peut être directe (dir ins) si le fragment garde son orientation par rapport au centromère (la bande la plus proximale restant la plus proche du centromère), (exemples ci-dessus: la bande q31 est notée avant la bande q34). Une insertion peut être inversée (inv ins) si la bande la plus proximale du fragment se retrouve la plus éloignée du centromère (ex: $\text{ins}(2)(p13q34q31)$ et $\text{ins}(5;2)(p12;q34q31)$).

Cette aberration peut rester équilibrée et stable dans les cellules somatiques au cours des générations cellulaires. Mais elle est très instable en méiose; dans beaucoup de cas, le segment inséré est trop petit pour induire la formation d'un tétravalent. Même ainsi, la ségrégation en première division de méiose implique que la moitié des gamètes soit déséquilibrée. Si au contraire ce segment est assez large

pour permettre la formation occasionnelle d'un tétravalent, alors, comme le montre la Figure 9, 25% des gamètes seront normaux si l'insertion est directe, 0% si elle est inversée (où il y a la difficulté supplémentaire d'un pont dicentrique et d'un fragment acentrique). (Note: il est difficile d'imaginer un appariement sans boucle, mais cette interprétation reste théorique ; il est possible que des complexes synaptonémaux au pachytène/diplotène montrant une telle configuration en boucle aient été vus, au moins chez la souris ou le hamster).

INSERTION - CONSEQUENCES

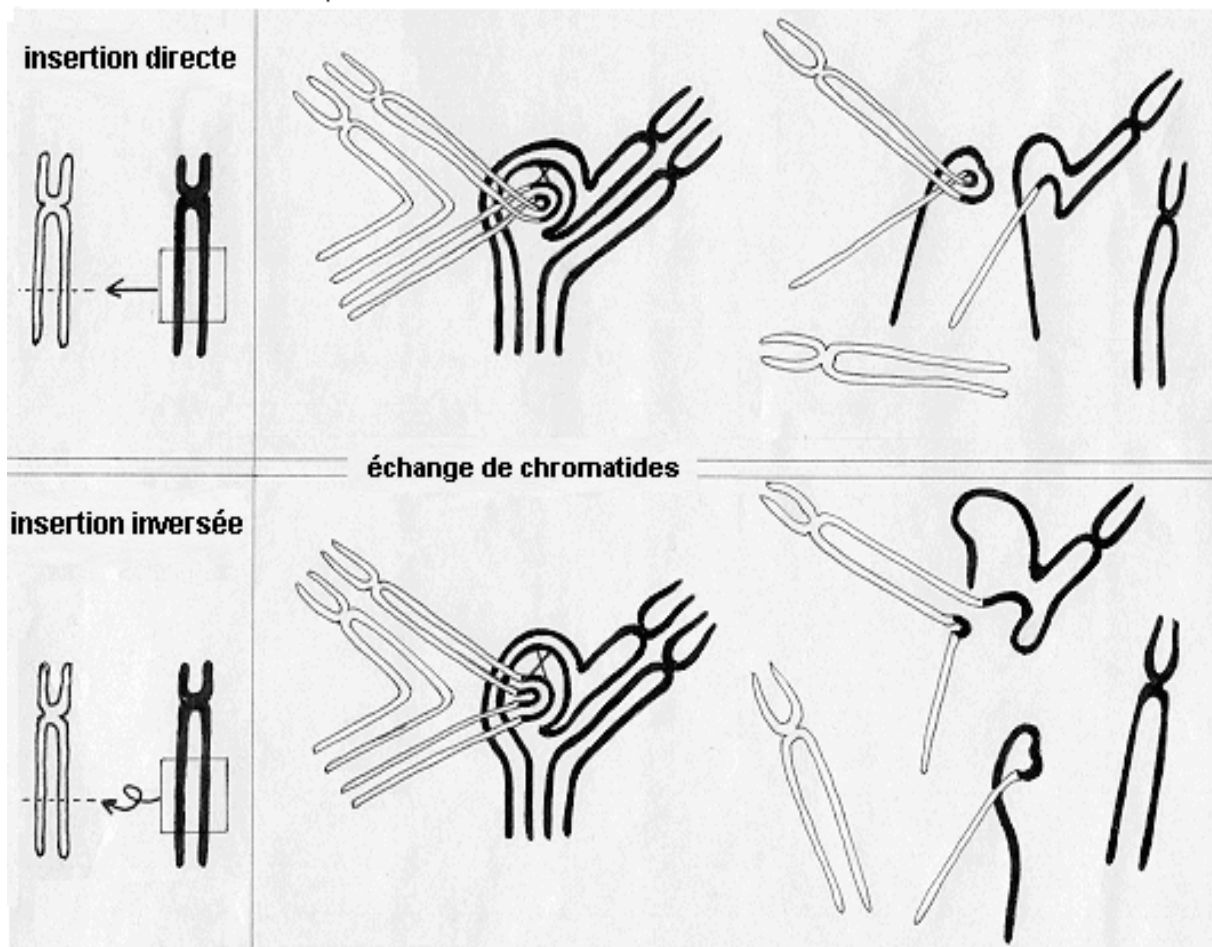


Figure 9: Les insertions et leurs conséquences

V.6.1.6. Les translocations

V.6.1.6.1. Translocations réciproques

Une translocation réciproque est un échange, entre deux chromosomes, d'une partie d'un de leurs bras. Tous les chromosomes de l'espèce peuvent être concernés par un tel réarrangement. Du fait qu'aucune perte de gène n'est observée, la translocation est un remaniement équilibré.

Noté t, suivi d'une parenthèse indiquant les numéros des 2 chromosomes impliqués, séparés d'un point virgule; une deuxième parenthèse indique les points de cassure sur chacun des deux chromosomes qui sont concernés par cette aberration.

Transmission à la descendance (génétique constitutionnelle)

En méiose, les chromosomes homologues s'apparient (en bivalent) et des échanges de chromatides peuvent se produire. En cas de translocation réciproque (voir Figure), la seule manière d'apparier chaque zone homologue est de former un tétravalent (ou quadrivalent). A la métaphase I de la méiose, il n'y a pas de clivage des centromères et le tétravalent se démantèle. Enfin, en anaphase II la ségrégation des chromatides peut se faire selon les modes suivants:

* *Le type alterné* produit des gamètes normaux, ou porteurs équilibrés de la translocation parentale.

* *Le type adjacent 1* est fréquent: il associe un chromosome normal (ex; chromosome a) avec le remanié de l'autre paire (der(b)). Il y a alors "duplication-déficience": présence en excès d'une séquence et défaut d'une copie d'une autre séquence.

* *Le type adjacent 2* est très rare: il associe un chromosome normal avec son homologue remanié (ex: a + der(a)).

* *Le type 3:1* est rare: Soit un chromosome remanié est transmis avec les homologues normaux (ex: a, b, der(b)) dans une cellule fille, et l'autre remanié (der(a)) dans l'autre cellule; Soit un homologue normal est transmis avec les deux chromosomes remaniés (b, der(a), der(b)) dans une cellule, et l'autre chromosome normal (a) dans l'autre cellule). Contrairement aux cas précédents, les zygotes n'ont pas 46 chromosomes, mais 47 ou 45 (Figure 10).

Caractéristiques

Les translocations réciproques sont des remaniements équilibrés (lorsqu'ils se produisent), et le sujet porteur est de phénotype normal. Ils exposent à des mauvaises ségrégations (surtout s'il existe un chromosome acrocentrique dans la translocation), ce qui provoque alors un déséquilibre. D'une façon générale, les zygotes déséquilibrés produits sont d'autant moins viables que les segments qui ont été échangés sont plus grands. Un échange de chromatides homologues en méiose n'aura pas de conséquence sur la structure des chromosomes impliqués. Certaines

translocations réciproques se font avec des points de cassure dans les centromères, et échanges complets de bras courts ou longs.

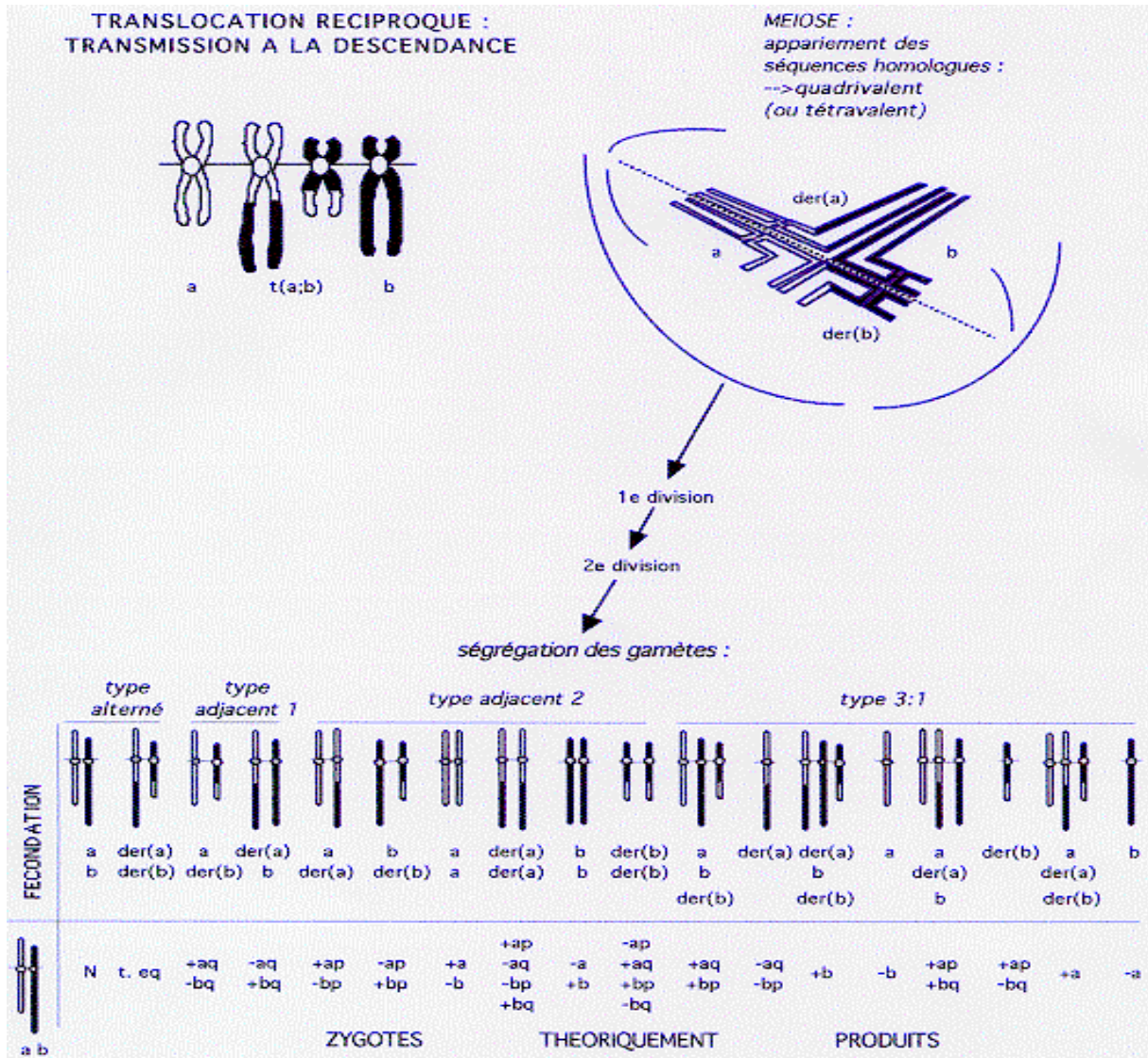


Figure 10: Les translocations réciproques

V.6.1.6.2. Translocations complexes

Le même processus peut s'effectuer avec 3 (ou plus) chromosomes, et des transferts de segments en chaîne entre les chromosomes concernés. Les translocations équilibrées rapportées dans la littérature sont généralement des translocations cycliques.

Note: les translocations réciproques peuvent intervenir à n'importe quel moment au cours de la vie; elles s'observent notamment dans les processus cancéreux.

V.6.1.6.3. Translocations Robertsoniennes

Il s'agit de la fusion de deux chromosomes acrocentriques par cassure-recollement à proximité des centromères, plus souvent sur les bras p, engendrant alors un chromosome dicentrique (dic), possédant deux centromères. L'un des deux centromères est généralement inactivé, permettant au chromosome remanié de se comporter comme un chromosome monocentrique normal, sans problème de ségrégation à l'anaphase. Le chromosome remanié comporte dans tous les cas les bras longs des deux chromosomes acrocentriques concernés, alors que les bras courts sont généralement perdus. Le caryotype est pourtant dit équilibré, parce que la perte des bras courts de deux chromosomes acrocentriques est sans retentissement phénotypique. Le caryotype du porteur à phénotype normal comporte alors 45 chromosomes.

Noté t, suivi d'une parenthèse indiquant le numéro de chaque chromosome suivi de la notation q (ex: t(14q21q)).

Caractéristiques:

Les fusions centriques représentent l'anomalie chromosomique la plus fréquente dans la population humaine. Le rôle physiologique des chromosomes acrocentriques dans l'organisation nucléolaire rapproche leurs bras courts, et les expose à ce type de remaniement. Ces NORs actifs forment les nucléoles. Fréquemment, plusieurs de ces nucléoles fusionnent, mettant à proximité les uns des autres les bras courts des chromosomes acrocentriques, ce qui favorise les échanges, et donc les translocations. Au contraire, dans certains cas, la présence d'un nucléole peut être une barrière physique empêchant un rapprochement trop important et donc un risque de translocation.

Elles peuvent survenir *de novo*, ou être transmises. Elles exposent à la constitution de gamètes déséquilibrés (Figure 11), graves pour les chromosomes 13 et 21 surtout, car viables en trisomie. Toutes les combinaisons entre acrocentriques ne sont pas aussi fréquentes; la plus fréquente est la t(14q21q).

Les translocations entre chromosomes homologues ne permettent de former que des gamètes déséquilibrés. Les fusions centriques jouent un rôle important dans la spéciation.

V.6.1.7. Chromosomes en anneau

Ce sont des délétions plus ou moins étendues aux deux extrémités d'un chromosome et recollement du segment intermédiaire (par absence de télomères), ce qui aboutit à une structure annulaire (il existe également des anneaux acentriques, mais ceux ci sont rapidement perdus, comme tout fragment ne possédant pas de centromère). Le remaniement est déséquilibré.

Noté: r(ring), suivi du numéro du chromosome dans une parenthèse, suivi éventuellement d'une deuxième parenthèse indiquant les points de cassure, si ceux-ci sont localisables (ex: r(13)(p12q33)). Comme les anneaux se réarrangent sans cesse, les points de cassures varient, et leur notation n'est pas forcément pertinente.

Par échange de chromatides sœurs lors d'une mitose, l'anneau peut se dupliquer en anneau double dicentrique (Figure 12). Cet anneau entre alors dans le cycle fusion-fission. L'anneau peut alors être perdu (surtout si se forme un anneau acentrique), remanié (anneaux de tailles variables), en multiples copies, parfois intriquées. Le plus fréquemment rencontré est l'anneau du 13.

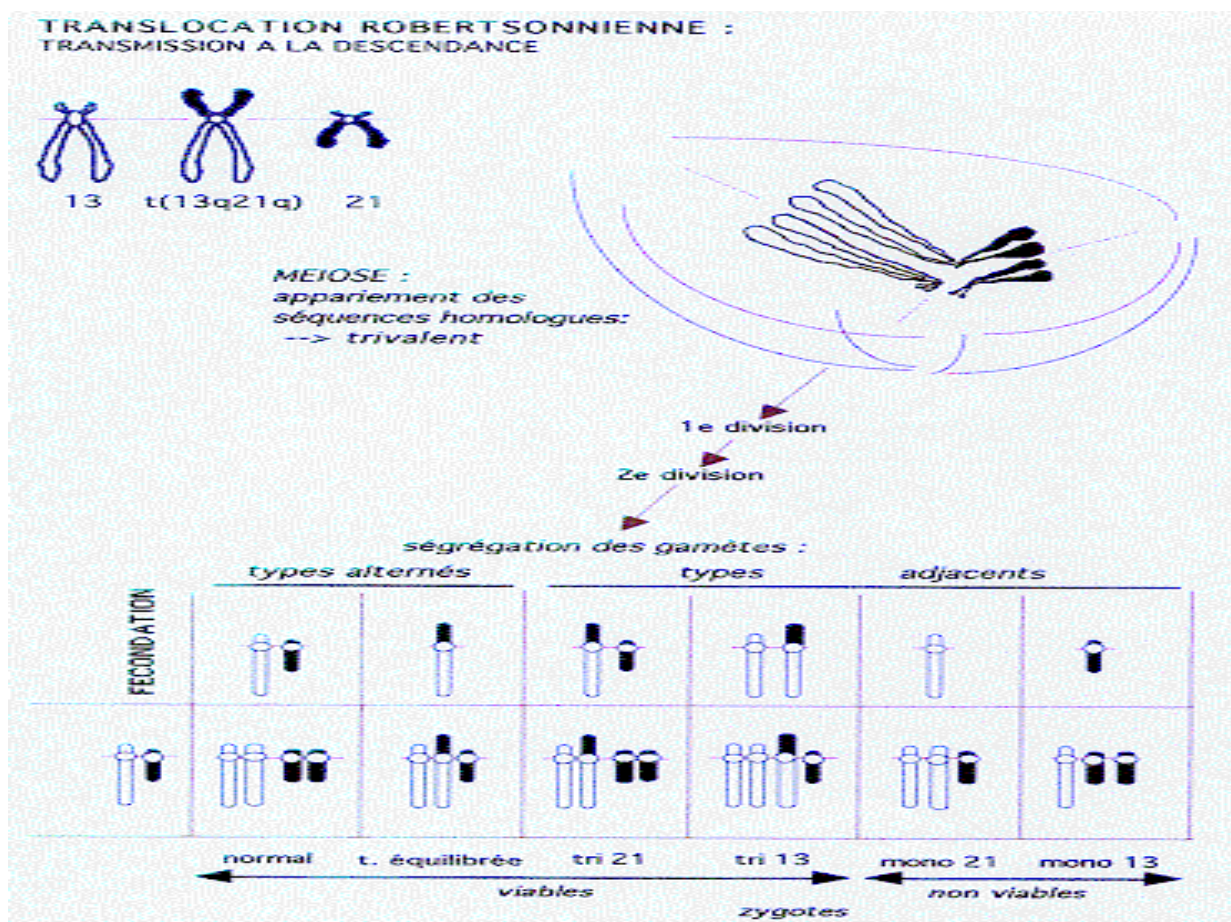


Figure 11: Translocations Robertsonniennes

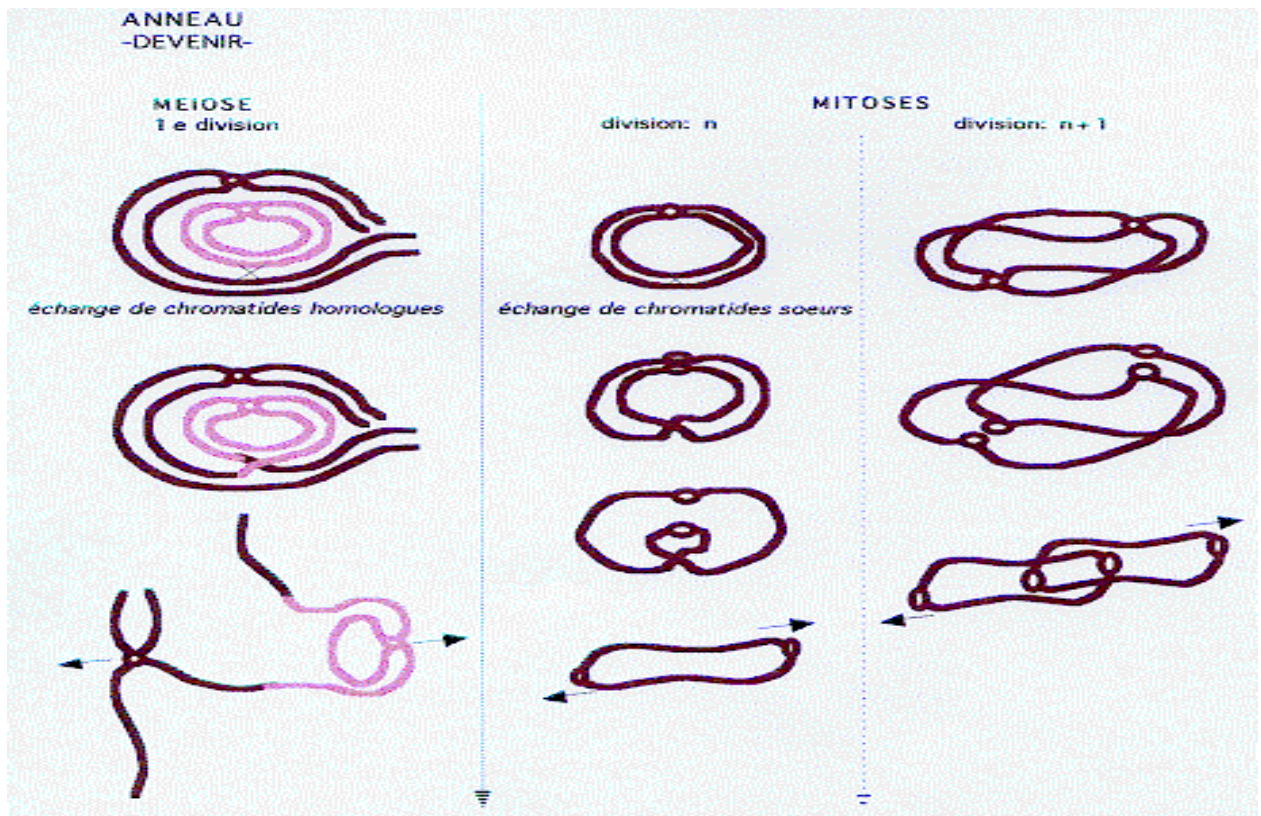


Figure 12: Les chromosomes en anneau

Exercices d'application

1/- Deux plantes homozygotes de maïs ont des fréquences de recombinaison différentes dans les régions P_1 et S_n . La plante normale a une fréquence de recombinaison de 26% alors que la plante anormale a une fréquence de recombinaison de 8%. Le croisement des deux plantes donne des hybrides à fertilité réduite.

Quelle est l'aberration responsable de la réduction du taux de recombinaison.

Schématiser l'aberration chromosomique.

Pourquoi les hybrides ont-ils une fertilité réduite?

2/- On a découvert une drosophile mâle hétérozygote pour une translocation réciproque entre les chromosomes 2 et 3. (On suppose que les chromosomes sont métacentriques et la translocation s'est produite à côté des centromères.

Schématiser l'appariement des homologues en méiose.

On constate que cette drosophile est porteuse des allèles récessifs (b) et (e) sur les chromosomes non transloqués 2 et 3 respectivement et les allèles sauvages sur les chromosomes transloqués. Cette drosophile est croisée avec une femelle ayant des chromosomes normaux et homozygote pour les deux allèles.

Déterminer les phénotypes de la descendance en assumant qu'aucun crossing-over n'a lieu.

3/- Une drosophile trisomique pour le chromosome 4 ayant le gène récessif (b) responsable des poils courbes est croisée avec un mâle phénotypiquement normal mais qui est monosomique pour le chromosome 4.

a)- Donner les génotypes et les phénotypes ainsi que les proportions de descendants. (On assume que les tétrasomiques et les nullisomiques sont létaux).

b)- Donner les proportions phénotypiques du croisement entre des trisomiques de (a).

4/- Chez la drosophile, on a isolé un chromosome ayant 8 gènes dans l'ordre ABCDEFGH. Quatre souches différentes de la drosophile indiquée au dessus possèdent les ordres suivants: a-AHBDCFEG, b-AEDCFBHG, c-AHBDGEFC, d-AEFCDBHG.

En assumant que chacune de ces 4 souches s'est développée à partir d'une autre souche, montrez comment ces 4 souches se sont développées.

5/- Un croisement a été réalisé entre une tomate femelle trisomique pour le chromosome 6 et une tomate diploïde qui est homozygote pour le gène récessif (p) responsable de la formation de plantes à feuille anormale. Un backcross est réalisé entre une plante F_1 trisomique et le parent mâle. Quelle est la proportion des plantes à feuilles normales: Feuilles anormales en supposant que le gène « p » est situé sur le chromosome 6.

Trouver la même proportion qu'en haut en supposant que « p » n'est pas situé sur le chromosome 6 (utiliser des schémas).

V.6. 2. Les anomalies de nombre

V.6.2.1. Homogènes par non disjonction méiotique touchant les autosomes

Une non disjonction en première division produit 4 gamètes déséquilibrés.

Une non disjonction en deuxième division produit 2 gamètes déséquilibrés et 2 gamètes normaux. Les gamètes possédant un autosome en excès produisent un zygote trisomique: de nombreuses trisomies ne sont pas viables et involuent très précocement, ou sous forme de fausses couches spontanées (trisomie 16 par exemple). D'autres sont plus ou moins viables: trisomies 21, 13, 18, 8. Les gamètes nullisomiques produisent des monosomies. La monosomie 21 serait, si elle s'avère exister, la seule monosomie d'autosome viable. Les monosomies, bien que produites en nombre théoriquement égal aux trisomies, pour des raisons mal connues, subissent une élimination précoce encore plus stricte. Les non disjonctions peuvent concerner chaque paire de chromosomes et peuvent être multiples au cours d'une méiose (les non disjonction multiples impliquent souvent un gonosome). Il ne s'agit pas d'un événement rare, mais d'un phénomène très fréquent, compensé le plus souvent par l'élimination précoce du conceptus déséquilibré. Chez l'homme les 4 types de gamètes représentés figurent effectivement dans le sperme. Chez la femme un seul participera à la fécondation, les trois autres étant des globules polaires, éliminés) (Figure 13).

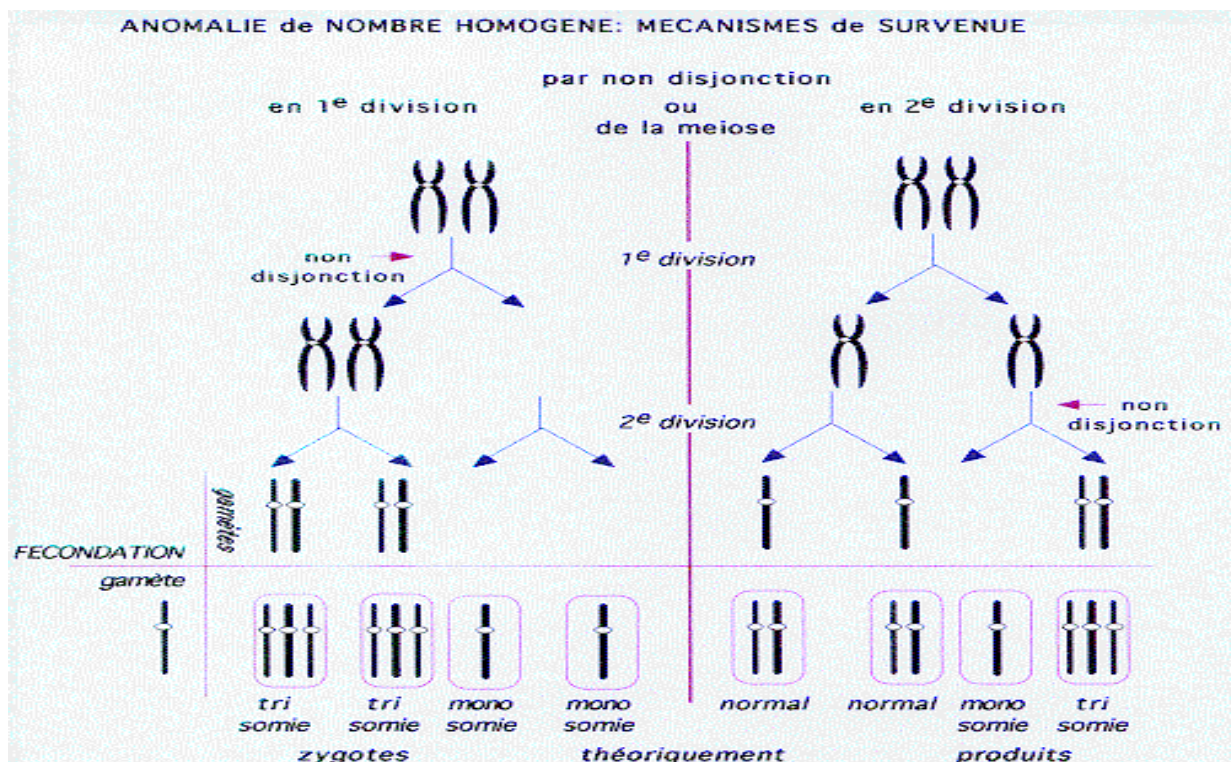


Figure 13 : Mécanismes de survenue des anomalies de nombre.

Gonosomes

Pour les gonosomes, ou chromosomes sexuels, la viabilité des conceptus déséquilibrés est plus grande, et le phénomène de non disjonction apparaît alors, dans la grande variété de ses conséquences (Tableau 2).

Tableau 2 : Anomalies touchant les chromosomes sexuels

| gamètes | O | Y | X | XY | YY | XX | XYY | XXY | XXYY |
|---------|------|-------|-------|-------|------|-------|-------|------|------|
| O | | | X | XY* | | XX* | XYY | XXY | XXYY |
| X | X | XY° | XX° | XXY | XYY | XXX | XXYY | XXXY | |
| XX | XX* | XXY | XXX | XXXY | XXYY | XXXX | XXXXY | | |
| XXX | XXX | XXXY | XXXX | XXXXY | | XXXXX | | | |
| XXXX | XXXX | XXXXY | XXXXX | | | | | | |

On peut distinguer les formules gonosomiques des zygotes produits pour tous les types de gamètes obtenus. Les cases non remplies ne donnent pas de conceptus viables. Les cases XX et XY avec une ° sont des zygotes normaux issues de gamètes normaux. Les cases avec une * sont des zygotes normaux éventuellement produits par des gamètes dont les anomalies se sont compensées.

V.6.2.2. Homogènes par anomalie de la fécondation

Les anomalies de cette nature entraînent une polyploïdie

Triploïdies: Elles sont les plus fréquentes. $3N = 69$ chromosomes 69, XXX ou 69, XXY ou 69, XYY. Présentes dans 20 % des fausses couches spontanées, elles peuvent aboutir à la naissance d'enfants vivants, qui meurent cependant très rapidement. Le mécanisme de formation des triploïdies est double:

La digynie: non expulsion du 2ème globule polaire.

La diandrie: fécondation d'un ovocyte I par 2 spermatozoïdes. La diandrie est 4 fois plus fréquente que la digynie.

Les tétraploïdies: $4N = 92$ chromosomes (très rares naissances vivantes décrites, rapidement fatales). Elles sont présentes dans 6% des fausses couches spontanées.

Ces accidents de la fécondation sont estimés à 2 à 3 % des œufs fécondés.

V.6.2.3. Mosaïques

Un individu en mosaïque est constitué de deux (ou plus de deux) populations à contenu chromosomique différent, mais provenant du même zygote (une mosaïque est notée par une barre oblique entre les 2 clones décrits; ex: trisomie 21 en mosaïque 46, XY / 47, XY, +21). Elle a pour cause une non-disjonction mitotique: 1 cellule fille emportera 3 chromatides sur les 4, l'autre cellule fille n'emportant qu'une chromatide sera donc monosomique pour ce chromosome. Les autres cellules présentes chez ce zygote se divisent normalement. Dans l'exemple de la trisomie 21 en mosaïque ci-dessus, le clone monosomique 21, non viable a disparu.

Les mosaïques ont une composition variable en fonction:

- * de la précocité de la (ou des) non disjonction(s) mitotique(s) (45, X / 47, XXX sans aucune cellule à 46: événement zygotique; 45, X / 46, XX / 47, XXX: événement post-zygotique, d'autant plus tardif que les cellules 46, XX sont plus nombreuses; si l'accident s'est produit au stade 32 ou 64 cellules, tout, ou partie, ou aucune cellule de l'embryon (ne) sera affecté.

- * de la répartition des populations cellulaires au cours de l'embryogenèse. La proportion des différents clones peut varier d'un organe à l'autre.

- * de la pression de sélection à laquelle ces populations peuvent réagir de façon différente, in vivo, avec avantage d'un clone sur un autre, ou combinaison chromosomique létale (in vitro également où les différents clones peuvent avoir une cinétique de croissance variable).

Un cas particulier de mosaïque est le monozygotisme hétérocaryote où deux jumeaux vrais sont par exemple l'un 46, XY, garçon normal, l'autre 45, X avec syndrome de Turner. Pour ce dernier, la perte de l'Y a coïncidé avec la séparation de l'oeuf pour former les deux jumeaux. La mosaïque s'est répartie sur deux personnes, qui ont le même matériel génétique à l'anomalie chromosomique près. Un certain nombre de cas ont été rapportés, avec des anomalies variées.

Une mosaïque ne doit pas être confondue avec une chimère qui est un organisme dont les cellules dérivent de deux zygotes (ou plus) distincts. Elles sont produites:

- * Par mélange ou échange de cellules entre zygotes différents (fusion précoce de deux embryons, ou circulation croisée avec greffe des cellules échangées entre jumeaux dizygotes).

* Par syngamie: fécondation anormale avec, par exemple, dispermie, participation de l'ovotide et du deuxième globule polaire aboutissant à la constitution d'un individu XX/XY. (individu à "2 pères et 2 mères").

Dans les chimères, les caryotypes des différentes lignées peuvent être différents, et surtout les contenus géniques de ces lignées le sont toujours.

V.6.2.4. Quelques exemples d'anomalies de nombre chez l'homme

V.6.2.4.1. Le mongolisme ou Trisomie 21 ou syndrome de Down

La trisomie 21, appelée aussi mongolisme ou syndrome de Down, est la plus fréquente des anomalies de nombre chez l'espèce humaine. Sa fréquence est de l'ordre de 1,5 pour 1000 naissances ; son sexe ratio est de 3 garçons pour deux filles. Elle est due essentiellement à l'âge maternel augmenté (34 ans). En effet, le risque augmente avec l'âge maternel: <0,1% au dessous de 30 ans; entre 0,1% et 1% entre 30 et 40 ans (0,2% à 34 ans, 0,5% à 38 ans, 0,7% à 39 ans); >1% au dessus de 40 ans (5% à 46 ans, 15% à 50 ans).

Les signes évocateurs du mongolisme sont :

- * Microencéphalie fréquente, cou court, nuque plate, faciès lunaire
- * Angle naso-facial effacé, aspect des narines en prise de courant
- * Bouche souvent ouverte, langue pendante
- * Retard de dentition (anomalies de nombres)
- * Retard mental, peu net chez le nourrisson, s'établit rapidement
- * Difficulté de langage

Il existe plusieurs formes de trisomie :

Trisomie 21 libre et homogène (92,5 % des cas):

Caryotype : 47, XY + 21 ou 47, XX + 21

La cause primordiale est la non disjonction méiotique (première division : 70% des cas, deuxième division : 20% des cas).

Elle peut être d'origine paternelle (première division : 5% des cas, deuxième division : 5% des cas).

Trisomie 21 libre en mosaïque (2,5 % des cas):

Caryotype : 46, XY / 47, XY+21 ou 46, XX / 47, XX+21.

Il s'agit, dans ce cas, d'une mauvaise ségrégation post-zygotique (mitotique).

Trisomie 21 par translocation:

* De novo ou par transmission d'une translocation parentale (équilibré chez l'ascendant).

* Caryotype à 46 chromosomes : le chromosome 21 surnuméraire est transloqué le plus souvent sur un chromosome du groupe D (13 ou 14) ou du groupe G (21 ou 22).
Exemple : 46, XY t(14 ;21).

V.6.2.4.2. Trisomie 13 (syndrome de Patau)

Sa fréquence est d'environ 0,1 pour 1000 naissances et est due, elle aussi, à l'âge maternel avancé. Le conceptus est souvent retrouvé dans les fausses couches précoces ou tardives ; les mort-nés sont fréquents ; les nouveaux nés meurent souvent en période néonatale et très peu atteignent l'âge adulte. Le retard mental est important. Le caryotype montre généralement une trisomie libre et homogène, parfois une translocation t(13q 14q) et parfois en mosaïque.

V.6.2.4.3. Trisomie 18

Sa fréquence est à 0,2 pour 1000 naissances et est due à l'âge paternel augmenté. Elle est souvent retrouvée dans les fausses couches ; les morts nés sont fréquents ; morts fréquentes en période néo-natale et très peu atteignent l'âge adulte. Le retard mental est sévère. Le caryotype montre généralement une trisomie libre. Les doubles aneuploïdes et les mosaïques sont assez fréquents.

V.6.2.4.4. Dysgonosomies et syndromes apparentés

a. Syndrome de Turner

En quelques mots, le syndrome de Turner (ou de Turner-Ullrich) est un retard de croissance avec impubérisme, malformation cardiaque et/ou rénale fréquente, et intelligence normale. Ce syndrome est dû à un déséquilibre chromosomique: 45, X et variants. Sa fréquence est évaluée à 0,4 nouveau-nées filles (mais 20% des anomalies chromosomiques dans les fausses couches précoces, soit environ 10% des fausses couches précoces). Ce syndrome est caractérisé par la perte du gonosome maternel dans 20 à 30% des cas et du gonosome paternel dans les 70 à 80% des cas restants. Généralement, le caryotype est 45, X0.

b. Syndrome de Klinefelter

La fréquence de ce syndrome est de 1,5 pour 1000 naissances masculines ; elle est due à l'âge maternel augmenté et l'X surnuméraire provient le plus souvent de la mère. Les individus atteints souffrent de retard mental et de réduction de fertilité. La formule chromosomique est une trisomie libre et homogène de type 47, XXY. Quelques cas de mosaïques sont signalés.

c. 47, XXX

Ce syndrome de fréquence de 1 pour 1000 naissances féminines est du à l'âge paternel augmenté. On parle de super femmes puisque les sujets atteints sont de très grande taille. La fertilité est généralement normale ; la ménopause est précoce. Les individus atteints présentent des troubles psychosociaux.

d. 47, XYY

Sa fréquence est de 1 cas pour 1000 naissances masculines. Les hommes atteints sont de grande taille et leur fertilité est réduite. Ils souffrent de retard mental, d'impulsivité et de troubles caractériels fréquents. Le chromosome Y en plus est souvent appelé «chromosome du crime».

e. Males 46, XX

Ayant une fréquence de 0,1 cas sur 1000 naissance, cette inversion sexuelle peut être due à la présence de gènes de détermination sexuelle dans le sens masculin sur un chromosome X (par échange X/Y en méiose paternelle), ou sur un autosome (par translocation Y/autosome chez le père). Il s'agit en particulier de SRY (Sex determining Region, Y chromosome). D'autres gènes déterminants du sexe, situés sur les gonosomes ou les autosomes, sont probablement impliqués.

f. Femmes 46, XY

Cette anomalie de fréquence de 0,1 cas sur 1000 naissances est une inversion sexuelle chez les femmes XY qui peut être due à une mutation dans SRY dans 15% des cas, mais aussi à des mutations (connues ou inconnues) dans d'autres gènes; certains de ces gènes sont localisés sur des autosomes (ex: SOX9 sur le chromosome17).

Exercices d'application

1. Le mariage d'un homme et une femme aux génotypes normaux a donné les foetus suivants :

a) XX/XO, b) XX/XXYY, c) XO/XXX, e) XX/XY

Expliquer ces résultats (soyez précis).

2. Une drosophile trisomique pour le chromosome 4 ayant le gène récessif (b) responsable des poils courbes est croisée avec un mâle phénotypiquement normal mais qui est monosomique pour le chromosome 4.

a- Donner les génotypes et les phénotypes et les proportions des descendants. (On assume que les tétrasomiques et les nullisomiques sont létaux).

b)- Donner les proportions phénotypiques du croisement entre des trisomiques de (a).

3. On dispose d'une lignée de souris ayant plusieurs formes du chromosome 4. L'extrémité peut avoir un bouton (4^K), ou satellite (4^S) ou rien (4). Le croisement d'une femelle ($4K4S$) avec un mâle (44) donne des descendants (4^K4) et (4^S4) ; mais aussi: (4^K4^K4), (4^K4^S4), (4^K), $4/4^K4^K4$ ($4^K4/4^S4$).

- Expliquer ces résultats.

4. Un homme et sa femme ont une vision normale, mais un de leurs enfants est une fille Turner-daltonienne. Expliquer cette situation.

- Dans une autre famille, la mère est daltonienne et le père est normal. Un de leurs enfants à une vision normale mais atteinte du syndrome de Klinefelter - Expliquez.

- Supposons qu'un certain mariage a donné naissance à un enfant Mongolien-Klinefelter. Expliquer.