

MODULE : GENETIQUE GENERALE ET MOLECULAIRE/ PARTIE I

I. GENETIQUE MENDELIENNE

Le **gène**, unité fonctionnelle de base de l'hérédité, représente le point focal de la génétique moderne. Les généticiens étudient la transmission des gènes de génération en génération, la structure, la variation ainsi que l'expression des gènes.

Le concept de gène a été proposé pour la première fois par **Gregor Mendel** en **1865**. Il proposa que les caractères sont déterminés par des unités discrètes qui sont héritées à travers les générations. L'importance de l'idée de Mendel n'a été formellement reconnue qu'aux environs de 1900 (après sa mort). Ses travaux ont été redécouverts par plusieurs généticiens qui ont abouti aux mêmes résultats.

I.1. La dominance

Les expériences de Mendel

Mendel a choisi le pois de jardin, *Pisum sativum*, pour deux raisons essentielles : Premièrement, les graines sont disponibles en plusieurs formes et couleurs facilement analysables. Deuxièmement, un croisement peut se faire entre deux plantes (male et femelle) comme il peut se faire dans la même plante (autofécondation). D'autres raisons ont concouru au choix du pois de jardin comme le prix et la facilité d'obtention, le temps de génération relativement court et le nombre assez grand de descendants.

I.1.1. Croisement entre deux plantes qui diffèrent par un seul caractère

Mendel a réalisé plusieurs croisements entre des plantes qui diffèrent par un seul caractère tel que la longueur de la tige (géante ou naine), la position de la fleur (terminale ou axiale), ou la couleur de la graine (jaune ou verte). En plus, Mendel s'est assuré de la pureté des lignées utilisées dans tous ses croisements en soumettant chaque lignée à plusieurs autofécondations. C'est ainsi que les plantes à tige géante croisées par d'autres plantes à tige géante ont toujours produit des plantes à tige géante. Les lignées différentes représentent des formes différentes que le caractère peut prendre : Elles peuvent être appelées des formes de caractères, des variants de caractères ou tout simplement des **phénotypes**.

Dans l'une de ses expériences, Mendel utilisa deux lignées désignées par **générations parentales (P)** : l'une ayant des fleurs pourpres (**P₁**) et l'autre ayant des fleurs blanches (**P₂**) [le pollen de la fleur blanche a été utilisé pour féconder la fleur pourpre]. Toute la descendance de ce croisement appelée **première génération filiale (F₁)** était de couleur

pourpre. Les générations produites à partir des croisements entre individus de même génération sont désignées **F₂**, **F₃**....

Mendel a aussi réalisé **des croisements réciproques**, comme indiqué ci-dessous :

phénotype A (femelle) **X** phénotype B (male)

phénotype B (femelle) **X** phénotype A (male).

Le croisement réciproque dans lequel Mendel a utilisé le pollen de la fleur pourpre afin de féconder la fleur blanche a abouti aux mêmes résultats que ceux obtenus dans le croisement original (**100 %** à fleurs pourpres).

La deuxième étape consistait en l'autofécondation des plantes obtenues en **F₁**. Mendel a planté **929** graines. Curieusement, quelques plantes de la deuxième génération présentent des fleurs de couleur blanche ; le phénotype « couleur blanche » vient de réapparaître. En comptant le nombre de plantes dans chaque phénotype, Mendel trouva **705** plantes ayant des fleurs de couleur pourpre et **224** plantes ayant des fleurs de couleur blanche. Il nota que le rapport **705/224** est presque égal à **3/1**.

Afin de vérifier la reproductibilité de ce résultat, Mendel réalisa plusieurs croisements en utilisant d'autres caractères. En effet, il trouva les mêmes rapports phénotypiques (3/1) en **F₂** (**Tableau 1**). A ce moment, Mendel commençait à croire en ce rapport phénotypique et tentait de lui trouver une explication. Dans tous les cas de figure, un phénotype parental disparaît en **F₁** et réapparaît avec une proportion de $\frac{1}{4}$ en **F₂**.

Tableau 1. Principaux croisements monohybrides réalisés par Mendel sur le petit pois montrant le rapport classique 3/1.

Phénotype des parents	F1	Phénotype de F2	Rapport F2
1. Graine (lisse X ridée)	Lisse	5474 lisse, 1850 ridées	2,96 :1
2. Graine (jaune X verte)	Jaune	6022 jaune, 2001 verte	3,01 :1
3. Pétales (pourpre X blanche)	Pourpre	705 pourpre, 224 blanche	3,15 :1
4. Tige (géante X naine)	Géante	787 géante, 277 naine	2,84 :1
5. Fleur (axiale X terminale)	Axiale	651 axiale, 207 terminale	3,14 :1

Explication: Même si les fleurs de la F₁ sont pourpres, les plantes en question gardent le potentiel de produire une progéniture aux fleurs blanches. Mendel a déduit que les plantes de F₁ ont reçu de leurs parents la capacité de produire les deux phénotypes et que cette capacité est non seulement retenue mais aussi transmise aux générations futures. Pourquoi alors le phénotype relatif à la couleur blanche n'a pas été exprimé chez les plantes de F₁ ? Mendel utilisa les termes **dominant** et **récessif** pour décrire ce phénomène sans pour autant expliquer le mécanisme. Maintenant on sait que la définition de la dominance provient du phénotype de la F₁ obtenue par croisement de deux lignées pures. Le phénotype parental exprimé dans la F₁ est par définition le phénotype dominant, alors que le phénotype silencieux est récessif. D'autres expériences concernant d'autres caractères ont été menées afin d'expliquer les résultats de la F₂. Mendel a travaillé sur la couleur des graines :

P : jaune X vert
 ↓
F₁ jaune (100 %)

Donc, jaune est dominant et vert est récessif.

Le croisement des plantes de la F₁ a donné une descendance F₂ composée de $\frac{3}{4}$ à couleur jaune et de $\frac{1}{4}$ à couleur verte. Mendel décida alors d'analyser un échantillon de 519 graines jaunes de F₂ à partir desquelles il obtint des plantes et les graines ainsi obtenues sont à leur tour analysées. Il trouva que 166 plantes contiennent uniquement des graines jaunes, et chacune des 353 plantes restantes contiennent un mélange de graines jaunes et vertes à une proportion de 3/1. En plus, les graines vertes ne donnent que des plantes ayant des graines vertes. En résumé, toutes les graines vertes de F₂ étaient de lignées pures comme la lignée parentale, mais parmi les graines jaunes de F₂ $\frac{2}{3}$ ressemblaient aux graines jaunes de F₁ et $\frac{1}{3}$ étaient comme les graines jaunes parentales de race pures. Donc, l'étude de la F₃ a démontré que le rapport phénotypique de 3/1 observé en F₂ était en réalité un rapport fondamental de **1/2/1**.

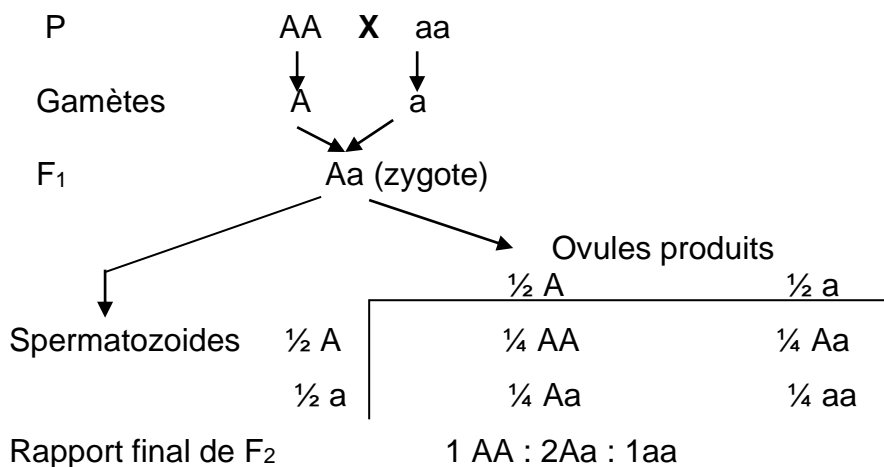
$\frac{3}{4}$ jaune ↗ $\frac{1}{4}$ jaune pure
 ↘ $\frac{1}{2}$ jaune impure

 $\frac{1}{4}$ verte → $\frac{1}{4}$ verte pure

L'étape finale entreprise par Mendel était d'expliquer et de tirer des conclusions à partir des rapports observés (1/2/1).

1. Il existe des déterminants héréditaires dissociés (Mendel n'a à aucun moment observé un mélange de phénotype). Aujourd'hui ces déterminants sont appelés **gènes**.
2. Chaque plante adulte possède deux gènes dans chaque cellule pour chaque caractère étudié.
3. Les membres constituant une paire de gènes se séparent équitablement parmi les gamètes, ovules ou spermatozoïdes.
4. Par conséquent, chaque gamète obtient une seule copie de chaque paire de gène.
5. L'union des gamètes pour former le zygote se fait de façon aléatoire.

Ces points peuvent être illustrés en utilisant un diagramme pour un cas général dont (**A**) représente le gène qui détermine le phénotype dominant et (**a**) représente le gène du caractère récessif.



A partir de ces données Mendel proposa sa première loi, le **principe de la ségrégation**, qui stipule que les deux membres d'une paire de gènes (**allèles**) se séparent l'un de l'autre pendant la formation des gamètes de tel façon que la moitié des gamètes soit constituée d'un allèle et l'autre moitié prendra le deuxième allèle. Les progénitures seront formées par une combinaison aléatoire des gamètes formés par les deux parents. En proposant le principe de ségrégation, Mendel a clairement différencié entre les facteurs (gènes) qui déterminent les traits (**génotype**) et les traits eux-mêmes (**phénotype**).

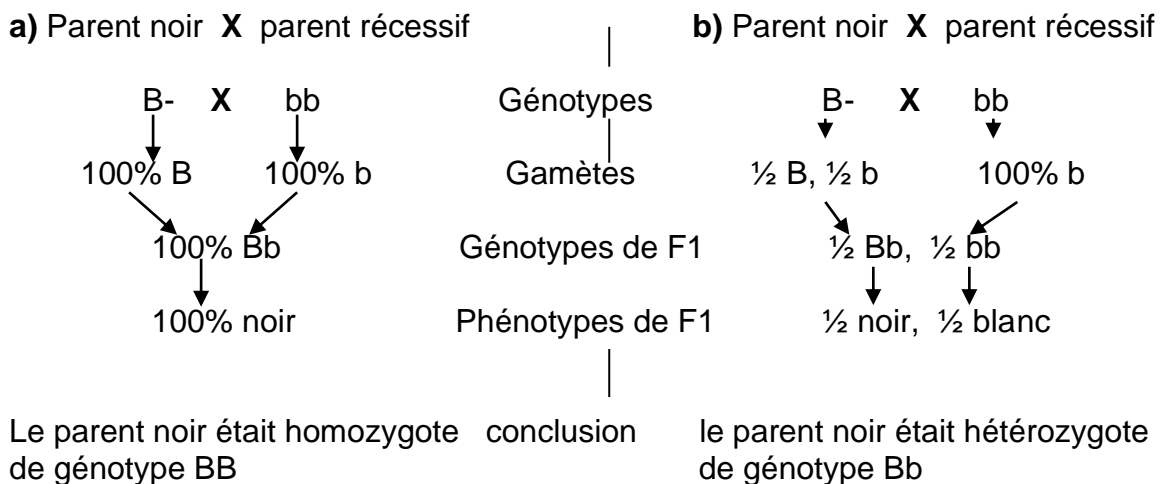
I.1.2. Les croisements monohybrides possibles

Pour illustrer ces croisements, prenons le cas des cochons d'inde chez lesquels la couleur du poil est gouvernée par un couple d'allèle tels que (**B**) est responsable de la production d'un pelage noir dominant et (**b**) produit un pelage blanc récessif. Les croisements monohybrides possibles sont les suivants:

1. Noir homozygote X noir homozygote $BB \times BB \longrightarrow BB$ (100%) noir
2. Noir homozygote X noir hétérozygote $BB \times Bb \longrightarrow \frac{1}{2} BB, \frac{1}{2} Bb$ (100% noir)
3. Noir homozygote X blanc $BB \times bb \longrightarrow Bb$ (100%) noir
4. Noir hétérozygote X noir hétérozygote $Bb \times Bb \longrightarrow \frac{1}{4} BB, \frac{1}{2} Bb$ (3/4 noir), $\frac{1}{4} bb$ (blanc)
5. Noir hétérozygote X blanc $Bb \times bb \longrightarrow \frac{1}{2} Bb$ (noir), $\frac{1}{2} bb$ (blanc)
6. Blanc X blanc $bb \times bb \longrightarrow bb$ (100% blanc)

I.1.3. Le Test Cross

Le test cross est réalisé pour lever l'ambiguïté entre un individu homozygote et un individu hétérozygote de même phénotype. Afin d'avoir une idée précise sur le nombre et la fréquence des gamètes de l'individu testé, un homozygote récessif pour tous les allèles considérés doit être utilisé comme individu testeur. Pour illustrer cet exemple, nous ferons appel, encore une fois, à la coloration des poils chez les cochons d'inde chez lesquels la coloration noire (**B-**) est dominante et la coloration blanche (**bb**) est récessive.



1.2. Les allèles multiples

Dans une population constituée de plusieurs individus, un gène peut exister sous forme de plusieurs allèles et non pas uniquement deux. On dit que ces gènes possèdent des allèles multiples.

1.2.1. Les groupes sanguins ABO

L'exemple le plus connu d'un gène à allèles multiples est celui des groupes sanguins ABO chez les humains, qui a été découvert par Karl Landsteiner au début des années 1900. Dans ce système, on distingue quatre groupes sanguins : O, A, B et AB. Le tableau suivant montre les génotypes possibles de ces phénotypes. Les six génotypes qui donnent naissance aux quatre phénotypes représentent les diverses combinaisons des trois allèles I^A , I^B et i . Les individus homozygotes pour l'allèle récessif i sont de groupe sanguin O. Les allèles I^A et I^B qui sont codominants entre eux sont dominants sur l'allèle i . Le groupe sanguin A est obtenu soit par le génotype homozygote $I^A I^A$ soit par le génotype hétérozygote I^A/i . De même, le groupe sanguin B est obtenu soit par le génotype homozygote I^B/I^B soit par le génotype hétérozygote I^B/i . Le génotype I^A/I^B donne naissance au groupe sanguin AB, qui n'est ni A ni B mais un mélange de A et B simultanément (codominance).

La détermination des groupes sanguins et l'analyse de leur mode de transmission sont souvent utilisées en médecine légale dans le cas d'une dispute de paternité ou de maternité, ou alors dans des cas d'échange, par hasard ou d'une façon volontaire, de bébés dans une clinique. Dans ces cas, l'analyse génétique des groupes sanguins peut être utilisée seulement pour prouver qu'un individu n'est pas l'enfant d'un parent donné ; exemple, un enfant de phénotype AB ne peut pas être l'enfant d'un parent de groupe sanguin O. Aujourd'hui, des analyses plus approfondies sont utilisées (analyse des empreintes génétiques de l'ADN) pour lever le doute sur la paternité ou la maternité, et même pour déterminer l'innocence ou la culpabilité d'un suspect.

La détermination des groupes sanguins est d'une importance capitale dans les transfusions sanguines car les allèles des groupes sanguins spécifient un groupe de molécules appelées antigènes qui se trouvent à la surface des globules rouges. Ces antigènes sont responsables de la production d'anticorps spécifiques qui, à leurs tours, reconnaissent l'antigène qui les a produits. Un groupe sanguin est dit incompatible avec un autre groupe sanguin dans l'éventualité d'une transfusion sanguine lorsque l'un produit des anticorps contre l'autre. Quelles sont alors les transfusions sans risque ?

1. Les individus de groupe sanguin A produisent l'antigène A, donc leur sang peut être transfusé à des personnes n'ayant pas d'anticorps anti-A, c'est à dire les groupes sanguins A et AB.

2. Les individus de groupe sanguin B produisent l'antigène B et donc peuvent donner leur sang à des personnes de groupes sanguins B et AB.

3. Les individus de groupe sanguin AB produisent les deux antigènes A et B ; par conséquent, leur sang ne peut être transfusé qu'à des personnes de groupe sanguin AB.

4. Les individus de groupe sanguin O ne produisent aucun antigène et de ce fait peuvent donner leur sang aux personnes de groupes sanguins A, B, AB et O.

A partir de ces données, on constate que les personnes de groupe sanguin AB peuvent recevoir du sang des quatre groupes sanguins : ils sont appelés les receveurs universels. De même, le groupe sanguin O peut être utilisé comme donneur pour tous les autres groupes. Donc, les individus de groupe sanguin O sont appelés des donneurs universels.

Tableau 2. Expression du phénotype des groupes sanguins ABO

Phénotype (groupe sanguin)	Génotype
O	I^O/I^O
A	I^A/I^A ou I^A/I^O
B	I^B/I^B ou I^B/I^O
AB	$I^A I^B$

1.2.2. Modification des relations de dominance

Dans la plupart des exemples discutés jusqu'à présent, sauf le cas du système ABO, un allèle est dominant sur l'autre de telle façon que le phénotype de l'hétérozygote est exactement le même que celui de l'homozygote dominant. Lorsque les deux allèles sont présents à l'état homozygote récessif, le phénotype récessif s'exprimera. Ces deux situations, dominance complète et récessivité complète, représentent les deux extrêmes dans la relation de dominance. Cependant, il faut noter qu'il existe plusieurs couples d'allèles qui n'obéissent pas à cette loi.

1.2.2.1. Dominance incomplète

On appelle dominance incomplète ou partielle un allèle qui ne domine pas totalement l'autre allèle. Dans ce cas, le phénotype de l'hétérozygote ne ressemble à aucun des homozygotes croisés. La coloration du plumage chez les poulets nous offre une parfaite

illustration de ce phénomène. Un croisement entre des poulets de race pure à plumage noir (C^B/C^B) et des poulets de race pure à plumage blanc (C^W/C^W) donne une F1 à plumage gris. Notons au passage que les symboles des génotypes sont désignés de façon à donner le même poids aux deux allèles du moment que la dominance n'est pas établie. Dans ce cas, C représente la couleur alors que B et W représentent noir et blanc, respectivement. Les poulets ayant un plumage gris ne sont pas de race pure (ils sont hétérozygotes) et donc produisent des noirs, des gris et des blancs à des proportions 1 :2 :1.

Un autre exemple d'absence de dominance illustré ci-dessus concerne la couleur des fleurs chez la belle de nuit, *Mirabilis jalapa*, chez laquelle on observe deux variétés, l'une à fleurs rouges et l'autre à fleurs blanches.

P : Variété à fleurs rouges C^R/C^R Gamètes: C^R	X	Variété à fleurs blanche C^W/C^W C^W
F1		C^R/C^W Fleurs roses (100%)
F1 X F1 fleurs roses Génotypes : C^R/C^W	X	fleurs roses C^R/C^W
Gamètes :		$\frac{1}{2} C^R, \frac{1}{2} C^W$
F2 : Génotypes		$\frac{1}{4} C^R/C^R$ $\frac{1}{2} C^R/C^W$ $\frac{1}{4} C^W/C^W$
Phénotypes		fleurs rouges fleurs roses fleurs blanches

1.2.2.2. Codominance

La codominance ressemble beaucoup à la dominance incomplète (absence de dominance) avec, cependant, une nuance de taille. Dans le cas de la codominance, les phénotypes des deux parents homozygotes utilisés dans le croisement sont exprimés chez l'hétérozygote, alors que dans le cas de l'absence de dominance, l'hétérozygote donne naissance à un phénotype intermédiaire entre les deux parents homozygotes. Le système des groupes sanguins ABO nous donne un bon exemple de codominance où les hétérozygotes $I^A I^B$ donne un phénotype ni A ni B, mais A et B en même temps illustré par le groupe sanguin AB.

Il existe un autre système de groupe sanguin appelé M-N, identique au système ABO, qui obéit, lui aussi, à la codominance. Le mode de transmission de ce système multi-allélique est représenté dans le tableau :

1.2.2.3. Létalité

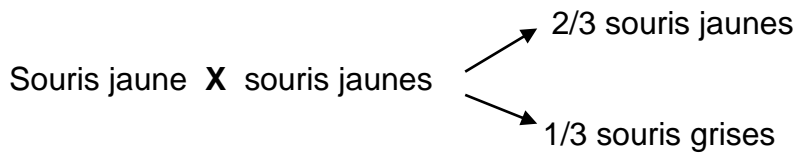
Pendant de longues années, les généticiens croyaient que les mutations n'étaient capables de changer que l'apparence de l'organisme, mais ils découvrirent plus tard qu'un allèle mutant peut, parfois, causer la mort de l'organisme. Dans ce cas, la létalité est aussi considérée comme un changement de phénotype. Un allèle qui peut provoquer la mort d'un organisme est appelé «allèle létal» et le gène mis en cause est appelé «gène essentiel». Si la mutation est due à un allèle dominant et létal, les individus homozygotes et hétérozygotes pour cet allèle vont donner le phénotype létal. Cependant si la mutation est due à un allèle récessif, seuls les individus homozygotes récessifs pour cet allèle seront létaux.

Tableau 3. Expression phénotypique des groupes sanguins MN

Phénotypes des parents	Génotypes des parents	Phénotypes des descendants	Génotypes des descendants
M X M	$L^M/L^M \times L^M/L^M$	M	L^M/L^M
N X N	$L^N/L^N \times L^N/L^N$	N	L^N/L^N
M X N	$L^M/L^M \times L^N/L^N$	MN	L^M/L^N
MN X M	$L^M/L^N \times L^M/L^M$	½ MN: ½ M	½ L^M/L^N : ½ L^M/L^M
MN X N	$L^M/L^N \times L^N/L^N$	½ MN: ½ N	½ L^M/L^N : ½ L^N/L^N
MN X MN	$L^M/L^N \times L^M/L^N$	¼ MM: ½ MN: ¼ NN	¼ L^M/L^M : ½ L^M/L^N : ¼ L^N/L^N

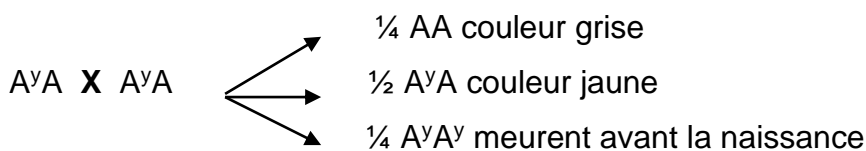
Les souris de type sauvage sont caractérisées par une coloration grise. En 1904, Lucien Cuenot a découvert des souris dont la pigmentation du corps est jaune. En réalisant un croisement entre des souris jaunes et des souris grises de race pure, Cuenot observa un rapport souris jaunes/souris grises de 1 :1. Ces observations suggèrent qu'un seul gène est responsable de ces phénotypes, que la souris jaune est hétérozygote pour ce gène et que l'allèle responsable de la couleur jaune est dominant sur l'allèle de la coloration

normale du type sauvage. En plus de ces constatations, la situation devient encore plus confuse lorsque Cuenot réalisa des croisements entre souris jaunes.



Les résultats nous montrent deux caractéristiques intéressantes : Premièrement, le rapport 2 :1 représente une déviation par rapport aux résultats attendus s'il s'agissait d'une ségrégation Mendélienne. Deuxièmement, du fait que les croisements entre souris jaunes ne donnent jamais une descendance entièrement jaune, comme dans le cas des croisements entre deux parents homozygotes, il est, donc, évident qu'il n'existe pas de souris jaunes homozygotes.

Cuenot suggéra alors cette explication pour ses résultats : Un croisement entre deux hétérozygotes donnera des rapports génotypiques 1: 2: 1. Si les souris d'une classe homozygote venaient à mourir avant la naissance, les souris viables obéiront alors à un rapport des hétérozygotes sur les homozygotes survivants de 2: 1. Il suggéra ainsi la symbolique suivante : l'allèle A^y responsable de la couleur jaune pourrait être dominant sur l'allèle normal A responsable de la couleur grise concernant la coloration, mais peut aussi agir comme allèle récessif léthal concernant la viabilité. Alors, les génotypes suivants peuvent être considérés :



Chez l'espèce humaine, il existe plusieurs exemples d'allèles récessifs létaux. Le plus connu est l'allèle mutant récessif autosomique qui, à l'état homozygote, cause la maladie de Tay-Sachs. A la naissance, les individus homozygotes ont une apparence normale, mais avant l'âge d'un an ils commencent à développer les symptômes de détérioration du système nerveux central, tels que le retard mental, la cécité et la perte des fonctions neuromusculaires. Les individus atteints de cette maladie meurent, généralement, avant d'atteindre l'âge de quatre ans. Au niveau moléculaire, cette maladie est caractérisée par une déficience d'une enzyme, l'héxosaminidase A (hex A), une enzyme requise dans le métabolisme des sphingolipides nécessaires au bon fonctionnement des cellules nerveuses.

Il existe des mutations létales liées au sexe et autosomiques, dominantes ou récessives. Chez les humains, par exemple, l'hémophilie est une maladie récessive et liée au sexe qui est létale lorsqu'elle n'est pas traitée. Un exemple de maladie causée par un allèle autosomique dominant est la maladie de Huntington caractérisée par un tonus involontaire des muscles, la dégénérescence progressive du système nerveux central et éventuellement la mort. Néanmoins, la maladie ne s'installe, généralement, qu'à l'âge de quarante ou cinquante ans, après que l'individu en question ait passé le gène à sa descendance. Aujourd'hui que le gène causant la maladie de Huntington est cloné grâce aux techniques de manipulation d'ADN, l'espoir de trouver un remède devient immense.

Exercices d'application

1). Une femme de groupe sanguin AB épouse un homme de groupe sanguin A dont le père était de groupe sanguin O. Quelle est la probabilité pour que :

a- leur deux enfants soient de groupe sanguin A ?

b- Un enfant sera de groupe B et l'autre de groupe O ?

Solution : Le génotype de la femme est $I^A I^B$ et le génotype de l'homme est $I^A I^O$.

Croisement : $I^A I^B \quad \times \quad I^A I^O$

Gamètes $\quad \frac{1}{2} I^A, \frac{1}{2} I^B \quad \quad \frac{1}{2} I^A, \frac{1}{2} I^O$

Descendance: $\frac{1}{4} I^A I^A, \frac{1}{4} I^A I^O, \quad \frac{1}{4} I^A I^B, \quad \quad \frac{1}{4} I^B I^O.$

Phénotypes: $\frac{1}{2}$ groupe A, $\quad \frac{1}{4}$ groupe AB, $\quad \frac{1}{4}$ groupe B

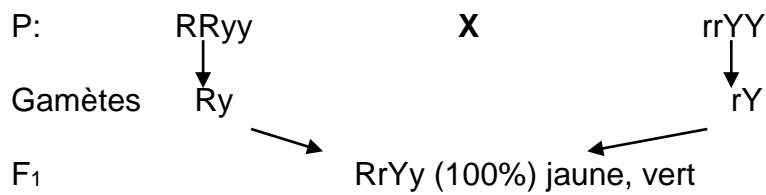
a- La probabilité est : $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$.

b- La probabilité est égale à zéro.

1.2. Croisements dihybrides

Un croisement dihybride est réalisé entre deux lignées parentales qui diffèrent par deux caractères. Nous pouvons utiliser les mêmes symboles que Mendel a utilisés dans ses expériences pour indiquer le génotype de la couleur (**Y** et **y**) et la forme (**R** et **r**) de la graine. Comme ce fut le cas pour la couleur dans laquelle le jaune (**Y**) domine le vert (**y**), la forme lisse (**R**) domine la forme ridée (**r**).

Lorsqu'une lignée pure de petits pois ayant le génotype **RRyy** est croisée avec une autre lignée pure de génotype **rrYY**, la F_1 est entièrement de phénotype jaune et lisse. Le croisement entre plantes issues des graines de la F_1 a donné non seulement des plantes qui ressemblent aux lignées parentales, mais aussi à des combinaisons de caractères, comme on peut le constater dans le schéma suivant :



F ₁ X F ₁	$RrYy$ X $RrYy$	
F ₂	Graines obtenues	Rapport
	315 jaune et lisse	9
	108 vert et lisse	3
	101 jaune et ridé	3
	32 vert et ridé	1
	556	16

Les résultats phénotypiques peuvent être expliqués en faisant appel à un tableau dans lequel toutes les combinaisons susceptibles de produire un zygote seront représentées (**Tableau XX**). Dans notre cas, le génotype dihybride $RrYy$ produira quatre types de gamètes : RY , Ry , rY et ry . Étant donné que les deux paires de gènes sont indépendants, il est attendu que les types de gamètes soient produits à fréquence égale.

Tableau 4 : Tableau aux seize zygotes représentant toutes les combinaisons génotypiques et phénotypiques d'un croisement dihybride

		Gamètes males			
		$\frac{1}{4} RY$	$\frac{1}{4} Ry$	$\frac{1}{4} rY$	$\frac{1}{4} ry$
Gamètes femelles	$\frac{1}{4} RY$	$\frac{1}{16} RRYYY$ Lisse et jaune	$\frac{1}{16} RRYy$ Lisse et jaune	$\frac{1}{16} RrYY$ Lisse et jaune	$\frac{1}{16} RrYy$ Lisse et jaune
	$\frac{1}{4} Ry$	$\frac{1}{16} RRYy$ Lisse et jaune	$\frac{1}{16} RRyy$ Lisse et vert	$\frac{1}{16} RrYy$ Lisse et jaune	$\frac{1}{16} Rryy$ Lisse et vert
	$\frac{1}{4} rY$	$\frac{1}{16} RrYY$ Lisse et jaune	$\frac{1}{16} RrYy$ Lisse et jaune	$\frac{1}{16} rrYY$ Ridé et jaune	$\frac{1}{16} rrYy$ Ridé et jaune
	$\frac{1}{4} ry$	$\frac{1}{16} RrYy$ Lisse et jaune	$\frac{1}{16} Rryy$ Lisse et vert	$\frac{1}{16} rrYy$ Ridé et jaune	$\frac{1}{16} rryy$ Ridé et vert

Génotypes F₂:Phénotypes F₂

$$1/16 \text{ RRY} \text{Y} + 2/16 \text{ RrY} \text{Y} + 2/16 \text{ RRY} \text{y} + 4/16 \text{ RrY} \text{y} = 9/16 \text{ Lisse et jaune}$$

$$1/16 \text{ RRy} \text{y} + 2/16 \text{ Rry} \text{y} = 3/16 \text{ Lisse et vert}$$

$$1/16 \text{ rrY} \text{Y} + 2/16 \text{ rrY} \text{y} = 3/16 \text{ Ridé et jaune}$$

$$1/16 \text{ rry} \text{y} = 1/16 \text{ Ridé et vert}$$

L'analyse du croisement dihybride montre que le rapport 9: 3: 3: 1 est, en réalité, composé de deux rapports 3 :1 ; il est, par conséquent, possible de scinder chaque croisement à deux caractères en deux croisements à un seul caractère. Les résultats de ces deux croisements monohybrides sont, eux même, présentés sous formes de deux tableaux différents : tableau des génotypes et tableau des phénotypes.

Tableau des génotypes

F₁: RrYy X RrYy

1). Considérons d'abord le locus R: Rr X Rr produira ¼ RR, ½ Rr, et ¼ rr

2). Considérons maintenant le locus Y: Yy X Yy produira ¼ YY, ½ Yy et ¼ yy.

Récapitulons ces probabilités dans un même tableau.

	¼ RR	½ Rr	¼ rr
¼ YY	1/16 RRYy	2/16 RrYy	1/16 rrYY
½ Yy	2/16 RRYy	4/16 RrYy	2/16 rrYy
¼ yy	1/16 RRyy	2/16 Rryy	1/16 rryy

Tableau des phénotypes

1). Prenons d'abord le caractère de la couleur des grains :

$$\text{Rr X Rr} \longrightarrow \frac{3}{4} \text{ jaune et } \frac{1}{4} \text{ vert}$$

2). Considérons maintenant le caractère de la forme des grains

$$\text{Yy X Yy} \longrightarrow \frac{3}{4} \text{ lisse et } \frac{1}{4} \text{ ridé}$$

Récapitulons ces données dans un tableau.

	¾ jaune	¼ vert
¾ lisse	9/16 jaune et lisse	3/16 vert et ridé
¼ ridé	3/16 jaune et ridé	1/16 vert et ridé

1.3. Croisements trihybrides

Un croisement trihybride est un croisement qui prend en considération trois caractères différents. Prenons comme exemple le cas de deux plantes de petits pois: l'une ayant une tige géante et des graines jaunes et lisses, et l'autre ayant une tige naine et des graines vertes et ridées.

P tige géante, graine jaune et lisse X tige naine, grain verte et ridée

TTYRr

ttyrr

F1

TtYyRr
géant, jaune et lisse

F1 X F1 TtYyRr X TtYyRr

Les résultats de ce croisement trihybride sont illustrés dans la figure suivante :

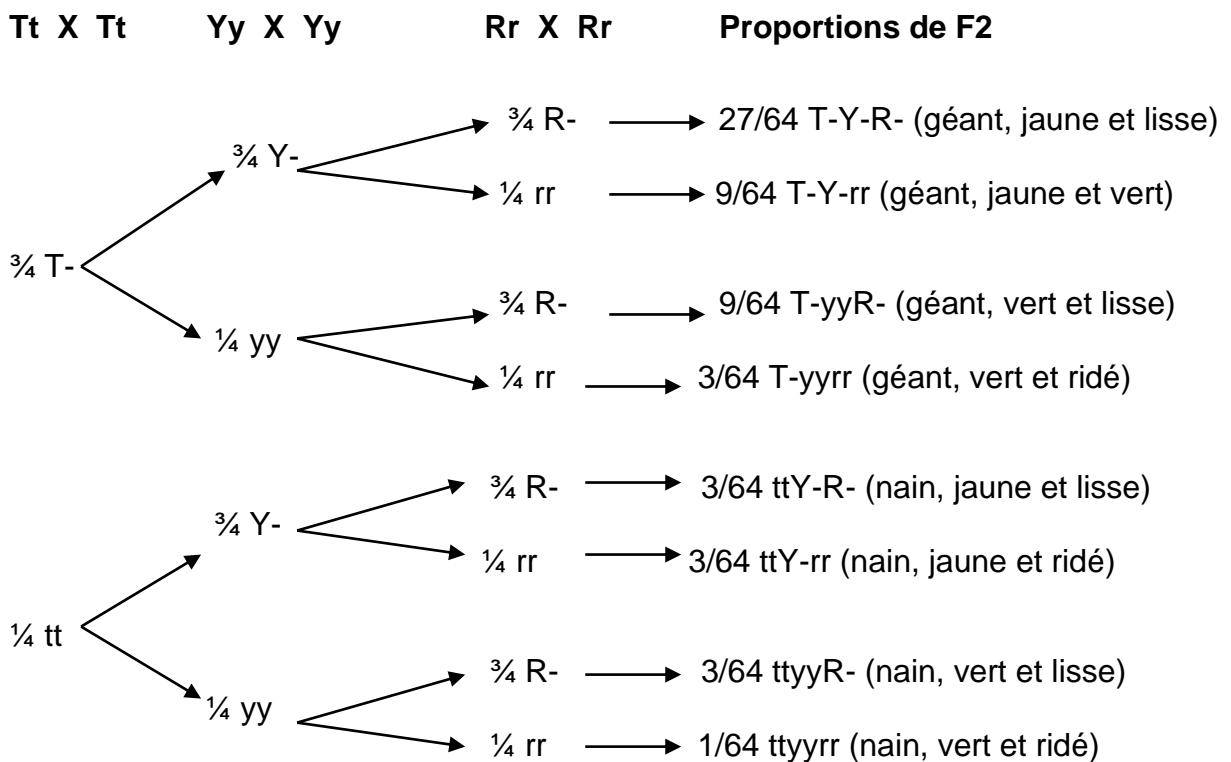


Figure 1. Résultats d'un croisement trihybride en utilisant la technique de branchement.

1.4. La génétique Mendélienne chez l'homme

Dans certains cas, l'analyse Mendélienne est impossible. En effet, l'espèce humaine représente l'un des systèmes les plus importants, mais aussi le plus difficile du fait que les croisements ne peuvent pas être menés à la manière des petits pois, de la drosophile ou de la souris. C'est pour cette raison que les généticiens font appel à **l'analyse de**

pedigree. Le membre de la famille qui attire l'attention du généticien pour la première fois est appelé un **propositus**; celui-ci présente un phénotype particulier ou même anormal tel que le nanisme, l'albinisme ou l'hémophilie. Ensuite, le chercheur va suivre l'historique du caractère à travers la famille du propositus et dessiner l'arbre généalogique (pedigree) de toute la famille en utilisant des symboles standards, dont quelques uns sont indiqués dans la figure ci-dessous. Les males sont représentés par des carrés, les femelles par des cercles. Un trait entre un male et une femelle symbolise le mariage alors qu'un trait perpendiculaire à celui du mariage désigne la descendance. Les carrés et les cercles pleins représentent des sujets atteints, alors que les sujets sains sont désignés par des carrés et des cercles vides.

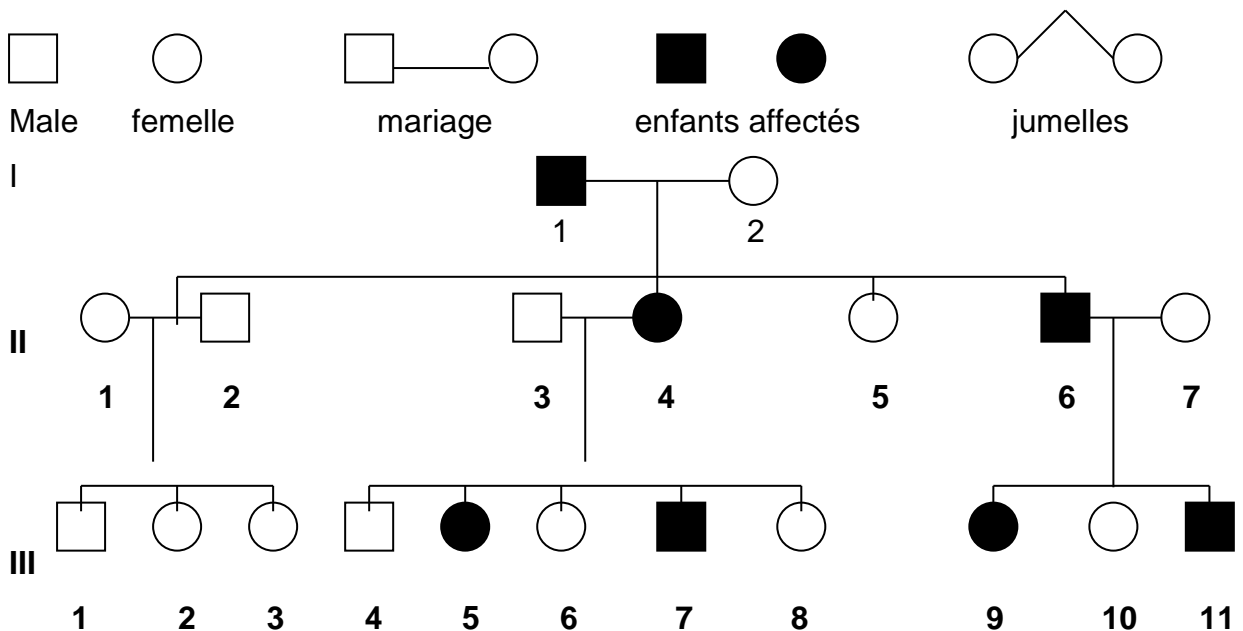


Figure 2: Pedigree d'une maladie transmise par un allèle dominant

Après une analyse minutieuse, les génotypes des individus sont déterminés ;

I-1: Aa, I-2: aa.

II-1,2,3,5,7: aa; II-4,6: Aa.

III-1,2,3,4,6,8,10: aa; III-5,7,9,11: Aa.

Exercices d'application

Exercice 1. Deux souris noires ont été croisées avec le même male brun. La femelle X a produit 9 souriceaux noirs et 7 bruns et la femelle Y a produit 14 souriceaux noirs.

a- Déterminer le mode de transmission des deux couleurs.

b- Déterminer les génotypes des parents.

Solution :

a- Les données nous indiquent que la première femelle a donné autant d'individus noirs que bruns alors que le deuxième croisement a donné des individus noirs uniquement. Ceci indique que le noir est dominant et le brun est récessif. On suppose que l'allèle responsable de la couleur noire est B, l'allèle responsable de la couleur brune est b.

b- Génotypes des parents : La femelle X croisée avec un individu récessif a donné des petits de couleur noire et brune à proportions égales. Donc, elle est hétérozygote de génotype Bb. La femelle Y croisée avec un male brun a donné 100% d'individus noirs. La femelle est donc homozygote de génotype BB.

Exercice 2. Chez la courge le fruit blanc (W) est dominant et le fruit jaune (w) est récessif, et le fruit en forme de disque (D) est dominant sur le fruit en forme circulaire (d).

Déterminer les génotypes des parents dans chacun des croisements suivants :

a- Blanc, en disque **X** jaune, circulaire donne $\frac{1}{2}$ blanc, en disque et $\frac{1}{2}$ blanc, circulaire.

b- Blanc, circulaire **X** blanc, circulaire donne $\frac{3}{4}$ blanc, circulaire et $\frac{1}{4}$ jaune, circulaire.

c- Jaune, en disque **X** blanc, circulaire donne 100% blanc, en disque.

d- Blanc, en disque **X** jaune, circulaire donne $\frac{1}{4}$ blanc, circulaire ; $\frac{1}{4}$ blanc, en disque ; $\frac{1}{4}$ jaune, en disque ; et $\frac{1}{4}$ jaune, circulaire.

e- Blanc, en disque **X** blanc, circulaire donne $\frac{3}{8}$ blanc, en disque ; $\frac{3}{8}$ blanc, circulaire ; $\frac{1}{8}$ jaune, en disque ; et $\frac{1}{8}$ jaune, circulaire.

Solution

a- On déduit que le blanc est homozygote dominant alors que la forme en disque est hétérozygote. Les génotypes sont : WWdD **X** wwdd.

b- Wwdd **X** Wwdd

c- wwDD **X** WWdd

d- WwDd **X** wwdd

e- WwDd **X** Wwdd

Problèmes supplémentaires

1. Chez le pois de jardin, on observe des variétés à fleurs rouges et à fleurs blanches. Lorsqu'on croise une variété à fleurs rouges par une autre à fleurs blanches, la F_1 est entièrement à fleurs rouges. Des individus de F_1 furent utilisés pour réaliser les croisements suivants:

a- $F_1 \times P_1$ à fleurs rouges = 100% à fleurs rouges

b- $F_1 \times F_1$ = 7 fleurs rouges, 2 à fleurs blanches

c- $F_1 \times P_1$ à fleurs blanches = 4 à fleurs rouges, 3 à fleurs blanches

- Quel caractère est dominant et lequel est récessif?

- En représentant l'allèle dominant par R et l'allèle récessif par r, indiquez les génotypes des individus mentionnés dans les croisements ci-dessus.

2. Chez les bovins de certaines races, la robe est rouge, blanche ou rouane. A partir des résultats ci-dessous, nommez le phénomène en cause et indiquez les génotypes des types d'individus mentionnés.

Rouge X Rouge = Rouge

Blanche X Blanche = Blanche

Rouge X Blanche = Rouanne

Rouanne X Blanche = 1 Rouanne, 1 Blanche

Rouanne X Rouge = 1 Rouanne, 1 Rouge

Rouanne X Rouanne = 1 Rouge, 2 Rouannes, 1 Blanche

3. Les tomates à tige géante sont produites par l'allèle dominant (D), les plantes à tige naine par l'allèle (d). La présence de poils sur les tiges est due à l'allèle dominant (H), l'absence de poils est due à l'allèle récessif (h). Le testcross d'une plante à tige géante avec des poils a donné la F_1 suivante:

59 géantes avec poils; 61 naines sans poils; 56 géantes sans poils; 54 naines avec poils.

- Schématiser ce croisement

- Trouver les rapports : géant/nain, et avec poils/sans poils.

4. La thalassémie est une anémie rare dans le monde mais fréquente chez les populations du bassin méditerranéen. Elle existe sous deux formes : une forme mineure viable et une forme majeure létale.

Un homme atteint de thalassémie mineure épouse une femme normale. Quels genres d'enfants et dans quelles proportions obtiendront-ils ?

Dans une autre famille, l'homme et la femme sont atteints de thalassémie mineure. Donnez les phénotypes de la descendance.

5. Chez la drosophile, un individu au corps sombre est de génotype ee , l'allèle sauvage e^+ conduisant à un individu à corps clair. Concernant les ailes, vg conduit à des ailes vestigiales, l'allèle dominant vg^+ conduisant à des ailes vestigiales. Des doubles hétérozygotes sont croisés et on obtient 256 descendants.

Combien de phénotypes différents observe-t-on et combien d'individus compte-t-on dans chaque phénotype?

6. Chez le pois, Mendel trouva que la coloration jaune du grain est dominante par rapport à la coloration verte, et que le lisse est dominant par rapport à ridé. Soient deux souches pures : grain jaune lisse et vert ridé. Ces deux souches sont croisées. Les individus de la F_1 sont croisés à leur tour entre eux.

a- Qu'obtiendra-t-on phénotypiquement à la F_2 ?

b- A la F_2 quelles sont les proportions entre jaune et vert, et entre lisse et ridé ?

7. La couleur de la tige de tomate est sous la dépendance d'une paire d'allèles tel que : (A-) donne une couleur rose alors que (aa) donne une couleur non pigmentée d'anthocyanine (verte). Les feuilles sont rugueuses sous l'influence de l'allèle dominant (C), elles sont lisses sous l'influence de l'allèle récessif (c). L'allèle dominant (M) produit des fruits composés, l'allèle récessif (m) produit des fruits simples. Un croisement est réalisé entre deux plantes de race pure: Rose lisse, composée X vert, rugueux, simple.

Prévoir les rapports phénotypiques en F_2 .

II. LA THEORIE CHROMOSOMIQUE DE L'HEREDITE : GENES LIES AU SEXE

En 1902, Walter Sutton et Theodor Boveri ont, indépendamment l'un de l'autre, reconnu que le comportement des unités de Mendel pendant la production des gamètes chez les petits pois suit en parallèle celui des chromosomes pendant la méiose: les gènes sont en paires (les chromosomes aussi); les allèles d'un gène se séparent équitablement entre les gamètes (les deux chromosomes homologues aussi se séparent de la même façon); les gènes différents agissent d'une manière indépendante (les chromosomes aussi). Après avoir reconnu ces similitudes, les deux chercheurs ont aboutit à la même conclusion: les gènes sont localisés sur les chromosomes.

II.1. La découverte du linkage au sexe

Nous avons déjà vu que les croisements réciproques (souche A femelle **X** souche B male et souche A male **X** souche B femelle) utilisés par Mendel donnaient les mêmes progénitures. La première exception à cette règle a été décrite en 1906 par L. Doncaster et G.H. Raynor. Cependant, il a fallu attendre jusqu'à 1909 pour enfin voir une explication apportée par Thomas Hunt Morgan. D'ailleurs, ses travaux sur la drosophile lui permirent d'obtenir le prix Nobel en 1934.

La couleur normale des yeux chez la drosophile est rouge. Au début de ses études Morgan découvrit une drosophile de sexe male dont les yeux sont complètement blancs. Lorsqu'il a croisé ce male avec une femelle aux yeux rouges, toute la descendance avait les yeux rouges, indiquant que le phénotype blanc est récessif. En croisant les individus de F1 entre eux, Morgan a obtenu un rapport yeux rouges/yeux blancs de 3/1, mais toutes les mouches ayant les yeux blancs sont des males. Parmi les drosophiles ayant les yeux rouges, le rapport femelles/males est 2/1. Que s'est-il passé ? L'explication ne tarda pas à venir puisque Morgan a décidé de réaliser d'autres croisements.

Lorsqu'il a croisé des males aux yeux blancs avec des femelles aux yeux rouges (issus du croisement males blancs **X** femelles rouges), il a obtenu des males aux yeux rouges, des femelles aux yeux rouges, des males aux yeux blancs et des femelles aux yeux blancs à des proportions égales. Le croisement réciproque (femelles aux yeux blancs **X** males aux yeux rouges) donna des femelles aux yeux rouges et des males aux yeux blancs. Ces résultats sont équivalents à ceux obtenus avec les poulets, avec néanmoins une différence : chez les poulets la progéniture ressemble au parent de sexe opposé lorsque le parent male porte l'allèle récessif ; dans les croisements de la drosophile, ce résultat est observé lorsque le parent femelle est porteur de l'allèle récessif.

En utilisant les informations cytologiques disponibles, Morgan donna une explication à ces résultats. Premièrement, il paraît que les chromosomes X et Y déterminent le sexe chez la drosophile. En effet, les drosophiles femelles ont quatre paires de chromosomes alors que les males ont trois paires plus une paire hétéromorphe. Donc, la méiose chez la femelle produit des ovules qui possèdent un chromosome X alors que la méiose chez les males produit deux types de spermatozoïdes, un type ayant le chromosome X et un autre type possédant le chromosome Y. Selon cette explication, l'union entre un ovule et un spermatozoïde à X donnera un zygote femelle et l'union entre un ovule et un spermatozoïde à Y donnera un zygote male. En plus, des nombres approximativement égaux de males et de femelles sont attendus étant donné la ségrégation égale de X et Y. Une fois que le problème des sexes ratio a été réglé, Morgan s'était attaqué au problème de la couleur des yeux. Assumons que les allèles responsables de la couleur rouge ou blanche des yeux sont présentes sur le chromosome X, sans contre partie sur le chromosome Y. Donc, les femelles auront deux allèles pour ce gène alors que les males n'auront qu'un seul. Cette situation, pour le moins inattendue, est en accord avec les résultats. Dans le croisement original males aux yeux blancs **X** femelles aux yeux rouges, toute la descendance avait les yeux rouges, indiquant que l'allèle responsable des yeux rouges était dominant (W) alors que l'allèle responsable des yeux blancs était récessif (w).

<u>Premier croisement</u>	P	$X^W X^W$ (femelle rouge)	X	$X^w Y$ (male blanc)
	Gamètes	X^W		$\frac{1}{2} X^w, \frac{1}{2} Y$
	F1	$\frac{1}{2} X^W X^w$ (femelle rouge)	X	$\frac{1}{2} X^W Y$ (male rouge)
	Gamètes	$\frac{1}{2} X^W, \frac{1}{2} X^w$		$\frac{1}{2} X^W, \frac{1}{2} Y$
	F2	$\frac{1}{4} X^W X^W$ Femelle (rouge)	$\frac{1}{4} X^W X^w$ femelle (rouge)	$\frac{1}{4} X^W Y$ male (rouge)
<u>Croisement réciproque</u>	P	$X^w X^w$ (femelle yeux blancs)	X	$X^W Y$ male yeux rouges
	Gamètes	X^w		$\frac{1}{2} X^W, \frac{1}{2} Y$
	F1	$\frac{1}{2} X^W X^w$ (femelle rouge)	X	$\frac{1}{2} X^w Y$ (male blanc)
	Gamètes	$\frac{1}{2} X^W, \frac{1}{2} X^w$		$\frac{1}{2} X^w, \frac{1}{2} Y$
	F2	$\frac{1}{4} X^W X^w$, Femelle (rouge)	$\frac{1}{4} X^w X^w$, femelle (blanc)	$\frac{1}{4} X^W Y$, male (rouge)

Figure 3: Résultats des croisements réciproques chez la drosophile

Comme on peut le constater dans la figure ci-dessus, les résultats des deux croisements réciproques sont en accord avec le comportement méiotique des chromosomes X et Y. Cette expérience approuve l'hypothèse selon laquelle les gènes sont localisés sur les chromosomes. En plus, la même théorie chromosomique peut être appliquée pour les résultats des croisements sur les poulets et les papillons. Dans ce cas, il a fallu juste assumer que les males possèdent une paire de chromosomes identiques alors que les femelles possèdent une paire hétéromorphe. Afin de bien distinguer entre cette situation et celle de la drosophile, Morgan suggéra que la paire hétéromorphe des males soit ZW et la paire identique des femelles soit ZZ. Contrairement à l'espèce humaine et la drosophile, la femelle est hétérogamétique et produit deux types de gamètes (Z et W), alors que le male est homogamétique et ne produit qu'un seul type de gamète (Z). Donc, si les gènes des poulets et un certain nombre d'autres espèces étaient localisés sur le chromosome Z, les croisements peuvent être schématisés comme suit :

Prenons l'exemple d'un gène dominant (B) et lié au sexe qui donne un plumage rayé alors que l'allèle récessif (b) donne un plumage non rayé.

<u>Premier</u>	P	Z ^B Z ^B (males rayés)	X	Z ^b W (femelles non rayées)
<u>Croisement</u>	Gamètes	Z ^B (100%)		½ Z ^b , ½ W
	F1	Z ^B Z ^b (males rayés)	et	Z ^B W (femelles rayées)
<u>Croisement</u>	P	Z ^b Z ^b (males non rayés)	X	Z ^B W (femelles rayées)
<u>Réciproque</u>	Gamètes	Z ^b (100%)		½ Z ^B , ½ W
	F1	Z ^B Z ^b (males rayés)	et	Z ^b W (femelles non rayées)

Figure 4: Résultats des croisements réciproques chez les poulets

Les mammifères, en général, et les humains en particulier possèdent un mécanisme de détermination du sexe X/Y, dans lequel XY spécifie le male et XX la femelle. Chez la drosophile, le rapport des chromosomes sexuels aux autres chromosomes détermine le sexe masculin alors que chez les humains, la présence du chromosome Y détermine la masculinité. Cette différence est démontrée par les phénotypes sexuels des génotypes chromosomiques aberrants suivants :

Espèce	XX	XY	XXY	XO
Drosophile	femelle	male	femelle	male
Homme	femelle	male	male	femelle

Après avoir étudié la méiose chez les males, les cytogénéticiens ont divisé les chromosomes X et Y de quelques espèces en régions homologues qui peuvent s'apparier et en régions différentes incapables de s'apparier. Les gènes qui existent uniquement dans les régions différentes sont désignés «hémizygotés» chez les males lorsque le gène en question est porté sur le chromosome X.

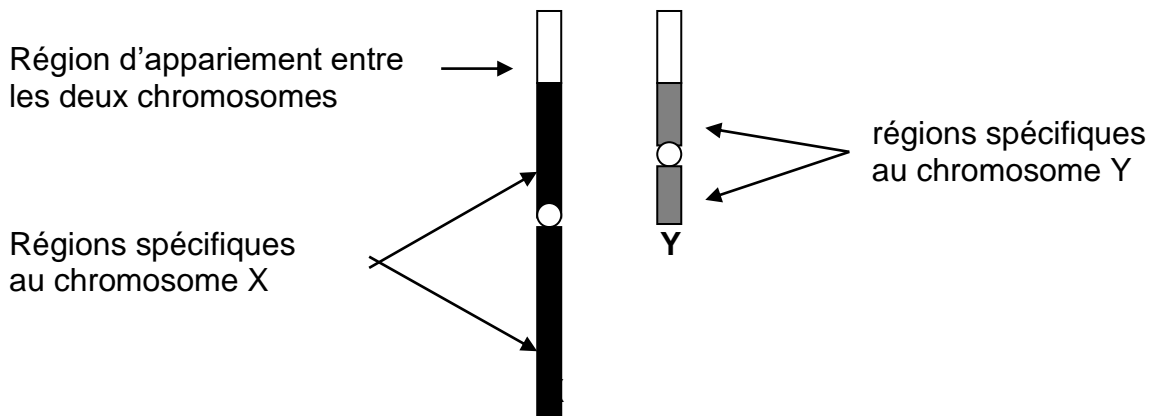


Figure 5: Régions d'appariement (homologues) et régions de non appariement (non homologues) des chromosomes sexuels humains X et Y

Les gènes liés au sexe à transmission récessive peuvent être déduits à partir de pedigrees humains en utilisant les critères suivants :

1. En général, le phénotype récessif est observé beaucoup plus chez les males que chez les femelles. Ceci est dû au fait qu'une femelle affectée ne peut être produite que si et seulement si les deux parents portent l'allèle récessif ($X^A X^a \times X^a Y$), alors qu'un male affecté peut être obtenu lorsque seule la mère est porteuse de l'allèle récessif. Dans les cas où l'allèle récessif est très rare, presque toutes les personnes affectées sont des males.
2. Pour un phénotype rare, toute la descendance d'un male affecté est saine ; ses filles portent l'allèle à l'état hétérozygote. La moitié des garçons issus du mariage de ces filles est atteinte.
3. Aucun garçon du male affecté n'hérite l'allèle en question ; ils ne transmettront pas l'allèle à leurs progénitures.

Maintenant, considérons quelques anomalies rares et liées au sexe chez les humains:

Le cas le plus fréquent est probablement le daltonisme caractérisé par la non distinction des couleurs rouge et vert. La vision des couleurs est due à l'existence de trois types de cellules à cône au niveau de la rétine, chacune d'elles est sensible à l'une des couleurs : rouge, vert ou bleu. Aujourd'hui, il est bien établi que les déterminants pour les cellules

coniques rouges et vertes sont localisés sur le chromosome X. Comme c'est le cas pour la plupart des maladies récessives et liées au sexe, le nombre de males souffrant de cette anomalie est supérieur à celui des femelles.

L'autre exemple qui est assez familier est l'hémophilie caractérisée par la non coagulation du sang. L'hémophilie la plus répandue est caractérisée par l'absence d'une protéine, appelée facteur XIII.

La myopathie de Duchenne est une maladie récessive liée au sexe qui est fatale. Elle est caractérisée par une atrophie musculaire qui s'installe dès l'âge de six ans. Elle est dégénérative et provoque la mort avant 20 ans.

Les gènes liés au sexe à transmission dominante peuvent, eux aussi, être détectés dans des pedigrees humains en utilisant les critères suivants :

1. Les males atteints transmettent l'anomalie à leurs filles mais pas à leurs garçons.
2. Après un mariage avec un homme normal, les filles transmettent l'anomalie à la moitié de la descendance male et femelle.

II.2. L'inactivation d'un chromosome X

Durant les stades précoces du développement chez les mammifères, un des deux chromosomes X devient inactivé. Le chromosome inactivé devient hautement condensé ; il est, par conséquent, visible sous forme d'une masse très dense appelée le corpuscule de Barr. En plus, cette inactivation persiste tout au long des divisions mitotiques successives qui aboutissent à la formation de l'individu. Le processus d'inactivation est aléatoire : il peut affecter le chromosome X paternel de la même façon qu'il peut toucher le chromosome X maternel. Le processus régissant cette inactivation n'est pas bien élucidé, mais il permet un respect des dosages des gènes liés au sexe. En effet, si une telle inactivation n'existait pas, les femelles produiraient alors deux fois plus de produits des gènes liés au sexe que les males étant donné que ces derniers ne possèdent qu'un seul chromosome X.

Exercices d'application

1. Une drosophile femelle de race pure aux yeux vermillon est croisée avec un male de type sauvage (yeux rouges). La F₁ est composée de femelles aux yeux rouges et de males aux yeux vermillon. Déterminer le mode de transmission de la couleur des yeux.

Solution

Du moment que toute la descendance femelle possède les yeux rouges et la descendance male a hérité le caractère vermillon des yeux, on peut assumer que le caractère vermillon est lié au sexe (lié au chromosome X). Les résultats sont en accord avec cette hypothèse puisque les males de F₁ ont reçu un chromosome X^v (v = vermillon) de leur mère (X^vX^v). Les femelles de F₁, quand à elles, ont reçu un X^{v+} de leur père et un X^v de leur mère ; elles sont de génotype X^{v+}X^v. Si le gène était autosomique et récessif, toute la descendance de F₁ aurait des yeux de type sauvage. Si le gène était autosomique et dominant, les males aussi bien que les femelles de F₁ auraient des yeux vermillon. Si le gène était lié au sexe et dominant, toute la descendance aurait des yeux vermillon.

2. Chez les humains, l'hémophilie est récessive et liée au sexe. Une femme normale dont le père était hémophile épouse un homme normal. Calculer la probabilité pour ce couple d'avoir un hémophile parmi la descendance male et femelle.

Solution

La femme est hétérozygote puisque son père est atteint de la maladie. Si on attribue le symbole (h) pour l'allèle de l'hémophilie et (h⁺) pour l'allèle normal, la femme sera de génotype X^{h+}X^h. Son mari est normal ; il est hémizygotique de génotype X^{h+}Y. Toutes les filles de ce couple seront phénotipiquement normales puisqu'elles reçoivent un X^{h+} de leur père. Génotypiquement, elles seront X^{h+}X^{h+}(1/2) et X^{h+}X^h (1/2). Donc, la probabilité de naissance d'une fille hémophile est nulle. Cependant, les garçons obtiennent leur chromosome X de leur mère. Il y a une chance sur deux pour qu'un garçon reçoive le mauvais chromosome (X^h). Donc la probabilité d'avoir un garçon malade est 1/2.

Problèmes supplémentaires

1. Omar, son père et une de ses sœurs ainsi que son oncle maternel sont tous atteints d'une maladie liée au sexe, alors que sa mère et son autre sœur sont normales. La sœur malade a trois enfants: 2 garçons atteints et une fille normale. Omar a deux garçons et deux filles sains.

a- Reconstruire l'arbre généalogique (Pedigree)

b- Le gène responsable de cette maladie est-il récessif ou dominant? Pourquoi?

c- Donner les génotypes des individus cités en expliquant pourquoi.

2. Chez la drosophile, il existe deux gènes récessifs (a et b) responsables respectivement de la formation des ailes courtes et des yeux blancs. Une femelle ayant le phénotype sauvage est croisée avec un mâle aux yeux blancs. La descendance est comme suit : 491 femelles de type sauvage, 248 mâles de type sauvage, 504 femelles aux yeux blancs ; 253 mâles aux yeux blancs ; 250 mâles aux ailes courtes.

- Analysez le croisement et trouvez les génotypes des parents.

3. Deux souches de drosophiles sont croisées ; des mâles sauvages (corps gris œil rouge) avec des femelles mutantes récessives au corps noir (b) et œil vermillon (v). La descendance obtenue comprend des mâles dont 296 œil vermillon corps noir et 304 œil vermillon corps gris et des femelles dont 290 œil rouge corps noir et 310 œil rouge corps gris.

- Analysez le croisement et trouvez les génotypes des parents.

4. Chez les poulets, un gène récessif (k) lié au sexe, retarde l'apparition des plumes primaires donnant des poulets à plumage retardé alors que son allèle dominant k^+ donne des poulets à plumage précoce. Ce caractère est utilisé pour déterminer le sexe des poussins quelques jours après l'éclosion.

- Si des femelles à plumage précoce sont croisées avec des mâles à plumage retardé, quels seront les phénotypes F_1 et F_2 et leurs proportions?

- Quels seront les phénotypes F_1 et F_2 et leurs proportions si des mâles précoces (k^+k^+) sont croisés avec des femelles à plumage retardé?

III: LINKAGE ET CARTES GENETIQUES : GENES LIES ENTRE EUX

Dans beaucoup de cas, certains gènes sont hérités ensembles parce qu'ils sont situés sur le même chromosome. Les gènes localisés sur le même chromosome sont appelés des **gènes liés** et donc appartiennent au même **groupe de linkage**. Lors des analyses génétiques, les progénitures des croisements entre deux parents sont analysées pour déterminer la fréquence avec laquelle les allèles apparaissent dans les nouvelles combinaisons. Les descendants ayant la même combinaison des allèles que les parents sont désignés «**types parentaux**», alors que les descendants ayant une combinaison autre que celle des parents sont appelés «**types recombinants**». Le processus par lequel les individus recombinants sont formés est appelé « **recombinaison génétique** ». Si deux gènes montrent un taux de recombinaison inférieur à 50%, ils sont considérés liés. En utilisant un testcross, on peut déterminer si deux gènes sont liés et, par conséquent, on peut construire la carte de linkage du chromosome.

En 1905, W. Bateson, E.R. Saunders et R.C. Punnett ont découvert la première exception à la loi de la ségrégation indépendante des caractères chez les petits pois. Ils ont réalisé un croisement entre deux variétés de race pure, l'une aux fleurs pourpres et un pollen long et l'autre aux fleurs rouges et un pollen rond. La F1 est constituée entièrement de plantes aux fleurs pourpres et au pollen long, indiquant que la couleur pourpre des fleurs et la forme longue du pollen sont des caractères dominants. Les 381 plantes de la F2 étaient constituées de 305 aux fleurs pourpres et 76 aux fleurs rouges. De même, il a été retrouvé 305 plantes ayant le pollen long et 76 plantes ayant le pollen rond. Pris individuellement, ces rapports sont loin d'être identiques aux rapports classiques d'un croisement monohybride (3: 1).

Le croisement F1 X F1 réalisé par Punnett en 1917 a donné une F2 aux phénotypes suivants : 4831 (69,5%) fleurs pourpres, pollen long ; 390 (5,6%) fleurs pourpres, pollen rond ; 393 (5,6%) fleurs rouges, pollen long ; 1338 (19,3%) fleurs rouges, pollen rond. On notera ici que les valeurs obtenues sont significativement différentes des valeurs attendues selon l'hypothèse de la ségrégation indépendante des caractères. Pendant ce temps, il était impossible aux chercheurs de trouver une explication à ces résultats même si certains ont tenté d'expliquer ce phénomène par une simple modification des rapports Mendéliens. Aujourd'hui, on sait que les gènes étudiés sont localisés sur le même chromosome. Donc, les résultats peuvent être expliqués comme suit : Si on symbolise l'allèle pourpre par P, l'allèle rouge par p, l'allèle du pollen long par L et l'allèle du pollen rond par l, le croisement est PPLL X ppll. Le double hétérozygote de F₁ est PpLl.

L'analyse des résultats montre clairement que la fréquence des gamètes des individus PpLl est différente de celle attendue pour une ségrégation indépendante des caractères. En effet, les rapports phénotypiques observés en F2 peuvent être obtenu dans le cas où 44% des gamètes sont PL, 44% sont pl, et 6% pour Pl et pL, respectivement. C'est ainsi qu'on obtient deux combinaisons parentales PL et pl, et deux combinaisons non parentales issues d'un **crossing-over** entre les deux **chromosomes homologues** durant la méiose. Parce que ces gamètes sont exactement les mêmes que ceux des lignées pures originales, les chercheurs ont postulé que l'association des allèles dominants P et L et des allèles récessifs p et l (**association en cis**) peut être à l'origine de l'empêchement de leur ségrégation indépendante. Quelques temps après, Morgan trouva une déviation des rapports phénotypiques chez la drosophile similaire à celle du petit pois. Morgan étudia les gènes affectant la couleur des yeux (pr^+ , rouge et pr , pourpre) et la forme des ailes (vg^+ , ailes longues et vg , ailes vestigiales) où les allèles de type sauvage sont dominants sur les allèles mutants. Morgan réalisa le croisement suivant : $prprvvg$ X $pr^+pr^+vg^+vg^+$ puis réalisa le testcross de la F₁. Les résultats suivants ont été obtenus : pr^+vg^+ 1339 ; $prvg$ 1195 ; pr^+vg 151 ; $prvg^+$ 154.

Il est clair que ces chiffres dévient d'une manière dramatique des prédictions Mendéliennes et que les gènes sont liés. On constate que les deux classes les plus représentatives (pr^+vg^+ et $prvg$) sont similaires à la combinaison parentale, indiquant que les gènes dominants sont localisés sur le même chromosome et les gènes récessifs sont localisés sur le chromosome homologue (association en cis).

A la lumière de ces données, il devient impératif de refaire les croisements tout en changeant la combinaison des allèles. Dans ce croisement, chaque parent est homozygote pour un allèle dominant et un allèle récessif. Encore une fois, les femelles F₁ ont fait l'objet d'un testcross.

P : pr^+pr^+vvg X $prprvg^+vg^+$

F₁ : pr^+prvg^+vg

pr^+prvg^+vg (femelle) X $prprvvg$ (male)

F₂ : 157 pr^+vg^+ ; 146 $prvg$; 965 pr^+vg ; 1067 $prvg^+$

Encore une fois, on constate l'émergence de deux classes phénotypiques dont les nombres sont largement supérieurs aux deux autres classes. Cependant, les classes les plus représentatives sont celles qui sont caractérisées par la présence d'un allèle dominant pour le premier locus et un allèle récessif pour le deuxième locus et vice versa,

comme illustré chez les parents originaux. Le terme **répulsion** a été utilisé pour désigner une « **association en trans** ».



Association des allèles en cis

association des allèles en trans

En pratique, la détermination du type d'association entre allèles nécessite un testcross du double hétérozygote ainsi que l'analyse des descendants.

IV.1. La recombinaison

La première expérience ayant démontré un lien entre la recombinaison génétique et l'échange chromosomique fut réalisée en 1931 par Harriet B. Creighton et Barbara McClintock sur le Mais, *Zea mays*. Leurs expériences ont pris en considération le fait que les deux chromosomes étudiés sont cytologiquement différents dans les deux segments concernés par le **crossing-over**. Les croisements ont été réalisés sur une souche de Mais hétérozygote pour deux gènes sur le chromosome 9. L'un des gènes détermine la formation des grains colorés (C) ou non colorés (c) ; l'autre gène détermine les formes de l'amidon synthétisé par les plantes : les plantes normales (Wx) produisent deux formes d'amidon, l'amylose et l'amylopectine alors que les plantes anormales (wx) produisent uniquement l'amylopectine. L'un des chromosomes a une apparence normale et de génotype cWx. Son homologue, de génotype Cwx, possède une extrémité à coloration noire située à proximité du gène C et est plus long que le chromosome cWx pour la simple raison qu'un fragment du chromosome 8 a été transloqué (la translocation est l'échange de fragments chromosomiques entre deux chromosomes) à l'extrémité du gène wx. Des formes cytologiquement différentes telles que celles observées dans ce cas représentent des marqueurs cytologiques ; les gènes mis en cause sont appelés des marqueurs génétiques.

Pendant la méiose, le crossing-over a lieu entre les deux loci. Lorsque les deux classes de recombinants (cwx et CWx) sont examinées, Creighton et McClintock ont constaté qu'à chaque fois que les gènes ont subi une recombinaison, les marqueurs cytologiques ont, à leur tour, subi une recombinaison. Cependant, les types parentaux n'ont subi aucun changement au niveau des marqueurs cytologiques. Ces résultats suggèrent

fortement que la recombinaison génétique est associée avec un échange de fragments entre chromosomes homologues.

Quelques semaines après la publication de ces résultats, Curt Stern avait abouti aux mêmes conclusions concernant des études menées sur la drosophile, indiquant que les résultats observés chez le Mais ne sont pas spécifiques à l'espèce.

IV.2. La cartographie génique

Nous avons déjà vu que la recombinaison génétique résulte d'un crossing-over entre chromosomes homologues. En plus, il est bien établi que le crossing-over se déroule pendant la prophase I de la méiose et concerne seulement deux des quatre chromatides. Nous allons maintenant examiner comment des expériences génétiques peuvent être utilisées pour déterminer la position relative des gènes sur un chromosome chez un organisme eucaryote. Ce processus est appelé «**cartographie génique**».

IV.2.1. Détection du linkage par le test cross

Avant d'entamer des expériences afin de construire une carte génétique de la position relative des gènes sur le chromosome, les généticiens doivent d'abord démontrer que les gènes mis en cause sont liés. En effet, une façon de déterminer, sans le moindre doute, que des gènes sont liés est d'analyser les résultats des croisements pour voir si les données dévient considérablement des résultats attendus d'une ségrégation indépendante.

Le meilleur croisement utilisé est le testcross, un croisement d'un individu de génotype inconnu avec un autre individu homozygote récessif pour tous les gènes considérés. Dans ce cas, les différentes classes phénotypiques issues du testcross sont déterminées par l'individu testé qui fournit les différentes combinaisons gamétiques étant donné que l'individu testeur ne fournit qu'un seul type de gamètes.

Considérons les données d'un testcross chez les drosophiles où on connaît une mutation autosomique récessive (b) qui, à l'état homozygote, donne un corps noir appelé ébène, et une autre mutation autosomique récessive (vg) qui, à l'état homozygote, produit des ailes vestigiales.

P : $b/bvg^+/vg^+$ X $b^+/b^+vg/vg$

F1 : $b^+/bvg^+/vg$ (100%) corps gris et ailes longues

Testcross: $b^+/bvg^+/vg$ X $b/bvg/vg$

Descendants: 283 corps gris et ailes longues; 1294 corps gris et ailes vestigiales; 1418 corps noir et ailes longues; 241 corps noir et ailes vestigiales.

Du moment que les résultats du testcross sont significativement différents des résultats d'une ségrégation indépendante des caractères, on conclut que les gènes sont liés.

D'après les données du testcross, on constate que les deux classes phénotypiques les plus fréquents (1294 : corps gris, ailes vestigiales et 1428 : corps noir, ailes longues) sont identiques aux parents originaux. Ils sont donc appelés les types parentaux. On conclut alors que les gènes e et vg^+ sont localisés sur le même chromosome et que les gènes e^+ et vg sont localisés sur le chromosome homologue, ce qui représente une association des allèles en trans.

Le taux de recombinaison entre les deux allèles est calculé en prenant en considération le nombre d'individus de type recombinant par rapport à la somme de la descendance.

Donc, le taux de recombinaison entre les deux gènes = 16,19%.

Morgan pensa que les fréquences caractéristiques d'un testcross concernant les gènes liés peuvent être directement liées aux distances séparant les gènes sur le chromosome. En 1913, l'étudiant de Morgan, Alfred Sturtevant détermina que les taux de recombinants peuvent être utilisés comme une mesure quantitative de la distance génétique entre deux paires de gènes sur la carte génétique. Selon Sturtevant, un taux de recombinaison de 1% entre deux gènes est défini comme une unité de distance. C'est à dire, une unité de distance est la distance entre une paire de gènes pour laquelle 1% des produits est recombinant. Aujourd'hui, une unité de distance est appelée un **centi-Morgan** (cM) en honneur à Morgan.

IV.2.2. Test bifactoriel

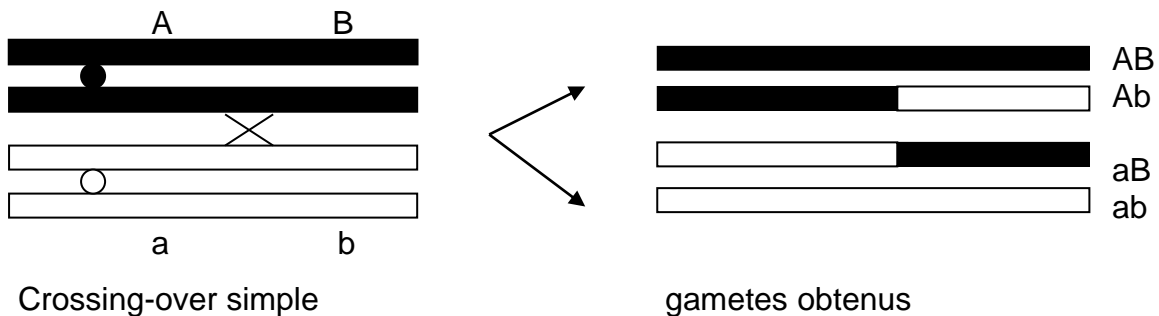
Nous avons déjà vu que le pourcentage des recombinants résultant d'un crossing-over est utilisé pour déterminer la distance entre deux gènes liés. En réalisant un testcross bifactoriel, on peut déterminer le nombre de classes parentales et recombinants de la progéniture. Dans le cas de gènes autosomiques récessifs, un double hétérozygote est croisé avec un individu homozygote récessif. Lorsque la F1 de génotype hétérozygote a^+b^+/ab issue du croisement $a^+b^+/a^+b^+ \times ab/ab$ subit un testcross avec un individu ab/ab , la F₂ est composée de quatre classes phénotypiques. Deux classes de fréquences égales ont le phénotype parental a^+b^+ et ab qui dérivent de gamètes n'ayant pas subi de crossing-over. Les deux autres classes phénotypiques de fréquence égale ont le phénotype recombinant a^+b et ab^+ qui dérivent du génotype diploïde ayant subi un seul crossing-over entre les deux chromosomes.

Parents : a^+b^+/a^+b^+ X ab/ab
 Chromosomes phénotype sauvage X phénotype mutant
 homologues
 Gamètes : a^+b^+ ab
 F1 : a^+b^+/ab
 Phénotype sauvage

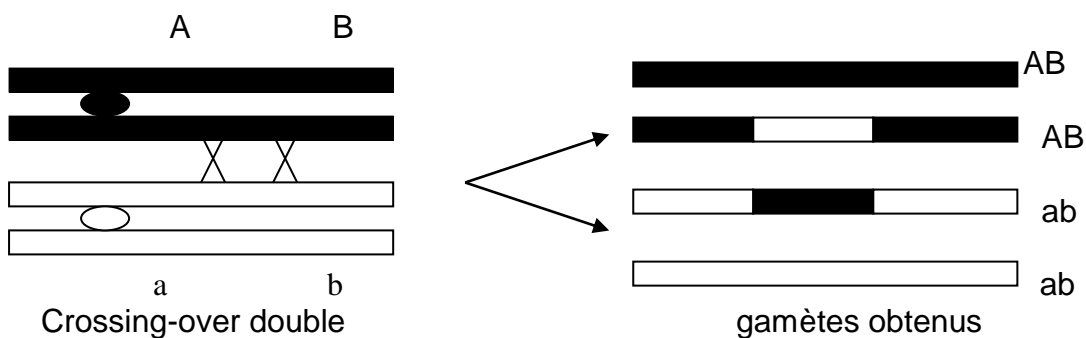
Testcross : a^+b^+/ab X ab/ab
 Progéniture de type parentale : a^+b^+/ab et ab/ab ; phénotypes a^+b^+ et ab
 Progéniture de type recombinant : a^+b/ab et ab^+/ab ; phénotypes a^+b et ab^+

Figure 6 : Test Cross pour montrer que les deux gènes sont liés ; les gènes a et b sont liés sur le même chromosome et les gènes a^+ et b^+ sont liés sur le chromosome homologue.

Du moment que les gamètes recombinants représentent théoriquement 50% des gamètes produits par l'individu hétérozygote, le taux de recombinaison entre les deux gènes ne peut excéder 50%. Donc, la distance séparant deux gènes sur le même chromosome ne peut, elle aussi, aller au delà de 50 cM. Etant donné que l'apparition d'un crossing-over est un événement rare, le nombre d'individus de type parental est plus élevé que le nombre d'individus recombinants, un fait utilisé pour indiquer que les gènes sont liés.



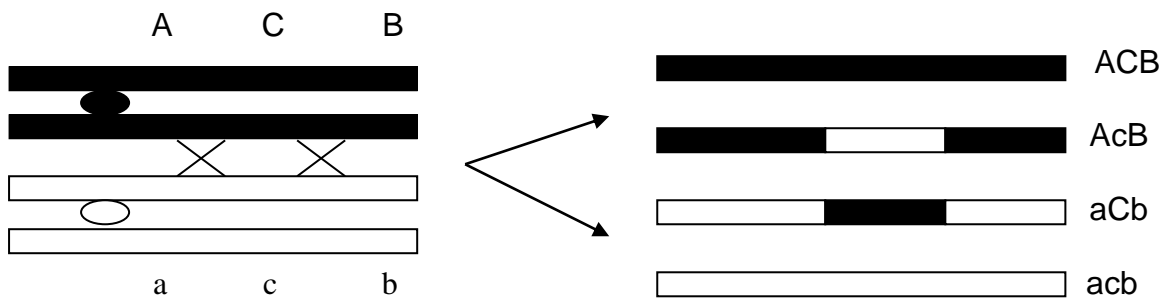
Lorsqu'un crossing-over a lieu entre deux marqueurs A et B, la moitié des gamètes sont de type parental (AB et ab) ; l'autre moitié est de type recombinant (Ab et aB).



Lorsqu'un double crossing-over a lieu entre deux marqueurs A et B, 100% des gamètes sont de type parental (50% AB et 50% ab). En effet, les gamètes recombinants ne peuvent pas être détectés par la méthode du testcross à deux points. Dans ce cas, nous devons faire appel à la méthode du testcross à trois points (testcross à trois facteurs).

IV.2.3. Test à trois facteurs

L'avantage d'un testcross à trois facteurs peut être illustré dans la figure suivante dans laquelle une paire d'allèles C/c est insérée entre les deux paires A/a et B/b.



On voit très bien ici que la présence de C/c entre A/a et B/b permet de détecter les doubles recombinants AcB et aCb.

IV.2.4. Etablissement des cartes chromosomiques

Afin de bien comprendre la cartographie chromosomique à travers l'utilisation d'un test cross à trois facteurs, il est utile de prendre un exemple concret. Supposons une plante dans laquelle nous connaissons trois gènes liés qui interviennent dans le contrôle du phénotype du fruit. L'allèle récessif (p) du premier gène détermine la couleur pourpre du fruit, contrairement au type sauvage de couleur jaune. L'allèle récessif (r) du deuxième gène donne naissance à un fruit rond, alors que le fruit de type sauvage est de forme allongée. L'allèle récessif (j) du troisième gène donne un fruit juteux alors que le type sauvage est de nature sèche. Il s'agit, maintenant, de trouver l'ordre des gènes sur le chromosome et la distance entre les trois gènes. Afin d'aboutir à ces résultats, il faut réaliser le test cross approprié entre un individu hétérozygote (+++/prj) et un individu homozygote récessif (prj/prj) et compter les différentes classes phénotypiques de la progéniture comme indiqué dans le croisement suivant :

P : +++/prj X prj/prj

Descendance du test cross:

Classe	Phénotype	Nombre	Génotype du gamète issu du parent hétérozygote
1	jaune, allongé et sec	179	+++
2	pourpre, rond et juteux	173	prj
3	pourpre, allongé et sec	52	p++
4	jaune, rond et juteux	46	+rj
5	pourpre, allongé et juteux	22	p+j
6	jaune, rond et sec	22	+r+
7	jaune, allongé et juteux	4	++j
8	pourpre, rond et sec	2	pr+
		Total = 500	

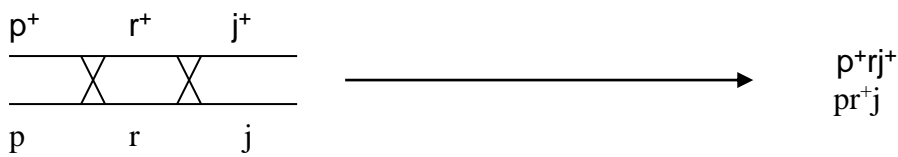
IV.2.5. Etablissement de l'ordre des gènes

Avant de déterminer les distances entre les gènes, il faut d'abord trouver l'ordre des gènes sur le chromosome, notamment le gène situé au milieu. Du moment que l'un des deux parents est hétérozygote et l'autre est homozygote récessif pour tous les allèles considérés, il est évident que les phénotypes des descendants soient déterminés par les gamètes du parent triple hétérozygote. A partir des résultats, on constate que les deux premières classes ressemblent aux parents originaux ; c'est à dire qu'elles sont issues de méioses dans lesquelles aucun crossing-over n'a lieu dans la région du chromosome comprenant les trois gènes. Les classes 1 et 2 sont donc désignées «types parentaux». La première classe est le résultat de l'union d'un gamète (+++) du parent hétérozygote avec un gamète (prj) du parent homozygote. La deuxième classe est le résultat de l'union d'un gamète (prj) du parent hétérozygote avec un gamète (prj) du parent homozygote. On peut conclure que les trois gènes sont liés en cis : les allèles sauvages (+++) sont localisés sur le même chromosome, alors que les allèles mutants (prj) sont localisés sur le chromosome homologue.

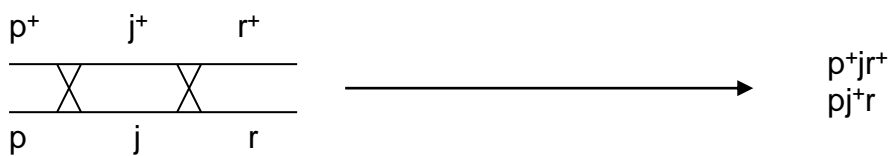
Les progénitures issues d'un double crossing-over peuvent être reconnues en inspectant les chiffres de chaque classe phénotypique. Du moment que la fréquence d'un double crossing-over dans une région est plus faible que la fréquence d'un simple crossing-over, les gamètes issus d'un double crossing-over sont représentés par les fréquences les plus faibles. Dans le croisement précédent, les classes phénotypiques 7 et 8 sont les plus faibles ; ceux sont les doubles recombinants.

Afin de déterminer l'ordre exact des gènes, nous devons considérer toutes les possibilités et étudier les doubles recombinants issus de chaque ordre possible. Il n'existe que trois possibilités d'ordre, suivant le gène qui se trouve au milieu.

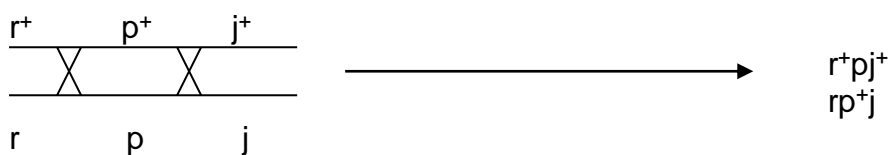
a)- ordre: p+r+j+/prj



b)- ordre: p+j+r+/pjr



c)- ordre: r+p+j+/rpj

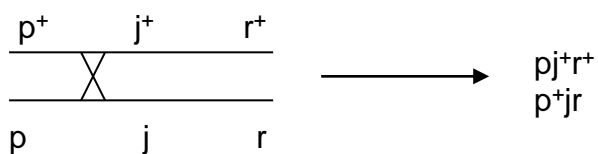


D'après les résultats, on constate que les génotypes des gamètes doubles recombinants de la possibilité (b) sont en accord avec les doubles recombinants du croisement (p⁺r⁺j et prj⁺). Donc, l'ordre des gènes est : p⁺j⁺r⁺/pjr ; j est au milieu flanqué de p et r.

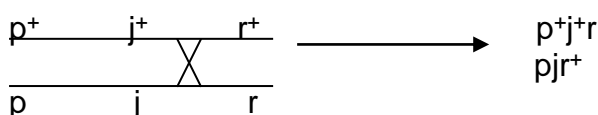
IV.2.6. Détermination des distances entre les gènes

Une fois que l'ordre des gènes a été établi et les individus doubles recombinants connus, nous pouvons déterminer les individus simples recombinants entre p et j ainsi que les simples recombinants entre les gènes j et r.

Simple recombinants dans la région p-j :



Simple recombinants dans la région j-r :



Maintenant que toutes les classes sont identifiées, nous pouvons entreprendre l'étape suivante qui consiste en le calcul effectif des distances entre les gènes. Pour la distance p-j, tous les crossing-over qui ont eu lieu dans cette région doivent être pris en compte.

Donc, nous devons prendre en considération les simples recombinants qui ont eu lieu dans la région p-j, mais aussi les doubles recombinants qui ont eu lieu simultanément dans les deux régions (p-j et j-r). Donc, le calcul se fera comme suit :

$$\text{Taux de recombinaison dans la région p-j} = \frac{(46+52) + (4+2)}{500} \times 100 = 20,8\%$$

En d'autres termes, la distance entre les gènes p et j est égale à 20,8 cM.

La même méthode sera utilisée pour calculer la distance entre les gènes j et r. Encore une fois, tous les crossing-over qui ont eu lieu dans la région j-r seront pris en considération.

$$\text{Taux de recombinaison dans la région j-r} = \frac{(22+22) + (4+2)}{500} \times 100 = 10,0\%$$

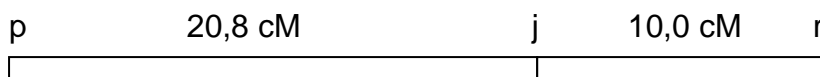
Donc, la distance entre les gènes j et r est égale à 10,0 cM.

La distance entre les gènes p et r est donc égale à : $20,8 + 10,0 = 30,8$ cM.

Cette distance peut être trouvée directement à partir des données en prenant en considération les deux formules :

$$\text{Distance j-r} = \frac{52 + 46 + 22 + 22 + 2(4 + 2)}{500} \times 100 = 30,8 \text{ cM.}$$

Par conséquent, la carte de linkage de la région du chromosome comprenant les gènes p, j et r est la suivante :



Exercice d'application

1. Chez la drosophile, l'allèle récessif b donne la couleur noire du corps alors que la couleur grise de type sauvage est le résultat de l'allèle b⁺. Un autre allèle wx produit des ailes collantes, contrairement à l'allèle sauvage wx⁺ qui produit des ailes normales. Un troisième allèle cn donne des yeux cinnabar alors que l'allèle sauvage cn⁺ produit des yeux rouges. Une femelle hétérozygote pour les trois gènes est croisée avec un male récessif et on produit la progéniture suivante : 5 type sauvage ; 6 noir, waxy, cinnabar ; 69 waxy, cinnabar ; 67 noir ; 382 cinnabar ; 379 noir, waxy ; 48 waxy ; et 44 noir cinnabar.

a- Déterminer les génotypes des parents.

b- Déterminer les distances entre les trois gènes.

Solution

Avant d'aboutir à la détermination des génotypes et des distances entre les trois gènes, il est nécessaire de déterminer le type d'association entre les allèles ainsi que l'ordre des gènes sur les chromosomes. Les individus les plus nombreux sont représentés par deux classes phénotypiques, à savoir : 382 cinnabar et 379 noir et waxy. Il est évident que les individus appartenant à ces deux classes sont issus de méioses n'ayant subies aucune recombinaison. Ils sont, donc, considérés des types parentaux. De cette constatation, on peut déduire que les allèles b^+ , wx^+ et cn sont localisés sur le même chromosome et les allèles b , wx et cn^+ sont localisés sur le chromosome homologue. C'est une association dite en trans. Maintenant, déterminons l'ordre des gènes, donc le gène du milieu. Pour cela, nous allons supposer tous les ordres possibles, faire ressortir les gamètes doubles recombinants et comparer ceux-la aux doubles recombinants de l'exercice qui sont : 6 noir, waxy et cinnabar ; et 5 type sauvage.

a- Ordre : $\frac{b^+ \quad wx^+ \quad cn}{\underline{\quad X \quad X \quad}} \quad \frac{b \quad wx \quad cn^+}{\quad}$ les doubles recombinants sont : $b^+ wx cn$ et $b wx^+ cn^+$

b- Ordre: $\frac{b^+ \quad cn \quad wx^+}{\underline{\quad X \quad X \quad}} \quad \frac{b \quad cn^+ \quad wx}{\quad}$ les doubles recombinants sont : $b^+ cn^+ wx^+$ et $b cn wx$

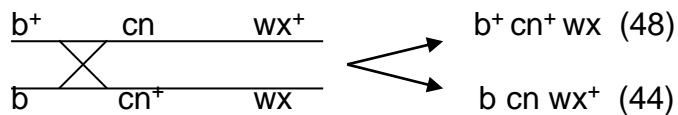
c- Ordre: $\frac{wx^+ \quad b^+ \quad cn}{\underline{\quad X \quad X \quad}} \quad \frac{wx \quad b \quad cn^+}{\quad}$ les doubles recombinants sont : $wx^+ b cn$ et $wx b^+ cn^+$

La comparaison des doubles recombinants obtenus dans les trois ordres supposés et les doubles recombinants donnés par l'exercice montre que seuls les doubles recombinants de la deuxième possibilité sont en accord avec ceux de l'exercice. On conclut que l'ordre des gènes sur le chromosome est : $b^+ cn wx^+ / b cn^+ wx$.

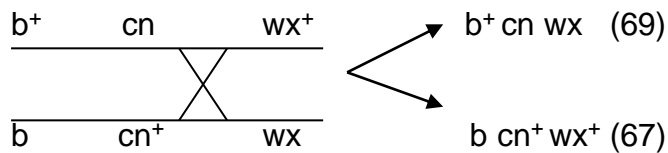
Le testcross est le suivant : $\frac{b^+ \quad cn \quad wx^+}{\underline{\quad b \quad cn^+ \quad wx}} \quad X \quad \frac{b \quad cn \quad wx}{\underline{\quad b \quad cn \quad wx}}$

Afin de calculer les distances entre les gènes b - cn , d'une part et cn - wx , d'autre part, nous devons, au préalable, déterminer les individus simples recombinants dans les deux régions indiquées ci-dessus.

1. Simples recombinants dans la région b-cn :



2. Simples recombinants dans la région cn-wx :



Taux de recombinaison dans la première région: $\frac{(48+44)+(6+5)}{1000} \times 100 = 10,3\%$

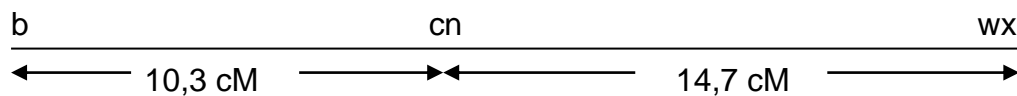
Donc, la distance b-cn = 10,3 cM.

Taux de recombinaison dans la deuxième région : $\frac{(69+67)+(6+5)}{1000} \times 100 = 14,7\%$

Donc, la distance cn-wx = 14,7 cM.

Par conséquent, la distance b-wx = 10,3 + 14,7 = 25 cM.

La carte génétique des trois gènes b, cn et wx peut être établie comme suit :



Problèmes supplémentaires

1. Chez le maïs, le gène récessif (sh) est responsable de la production de grains à albumen rétracté. L'allèle dominant (sh⁺) donne des grains bien pleins. L'allèle récessif (c) provoque une absence de couleur de l'albumen alors dominant (c⁺) permet sa coloration on croise deux plantes homozygotes. La F₁ est homogène à grains pleins et colorés, la F₁ fait l'objet d'un testcross dont la descendance est composée de 149 grains rétractés et colorés, 4035 rétractés non colorés, 152 pleins non colorés et 4032 pleins et colorés.

Quels sont les génotypes et les phénotypes des parents?

Calculez les distances séparent (sh) et (c).

2. Chez la drosophile le gène récessif Kidney (k) responsable de la forme en haricot de l'œil est situé sur le 3^{ème} chromosome. La couleur orange de l'œil appelé cardinal est due à un allèle récessif (cd) situé sur ce même chromosome. Entre ces deux loci se situent un troisième locus dont un allèle récessif ebony (e) est responsable de la couleur noire du corps. Des femelles Kidney cardinal sont croisées par des mâles ebony. Les femelles F₁ issues de ce croisement ont fait l'objet d'une testcross dont 4000 descendants ont été analysés, il a été trouvé: 1761 Kidney cardinal, 97 Kidney, 1773 Ebony, 89 Ebony cardinal, 128 Kidney ebony, 6 Kidney ebony cardinal, 138 Cardinal, 8 Sauvage.

Calculez les distances génétiques entre les loci.

3. Chez la tomate on connaît sur le groupe de liaison V trois gènes dont les allèles récessifs a, hl, et j sont respectivement responsables de l'absence d'anthocyanine, de l'absence de poils et de pédicelles chez les fruits. 3000 descendants du testcross d'un triple hétérozygote ont été analysés et ont donné les résultats suivants:

259 sans poils, 268 sans anthocyanine, ni poil, ni pédicelles.

40 Sans poils, ni pédicelles, 941 sans anthocyanine ni poils.

931 Sans pédicelles 32 sans anthocyanine.

260 Normaux, 269 sans anthocyanine ni pédicelles.

- Comment les gènes sont-ils associés chez parents du triple hétérozygote?

- Calculez les distances entre les gènes.

4. Chez le maïs homozygote pour le gène récessif stérilité variable (s), on observe au cours de la méiose des anomalies dans la répartition des chromosomes. Un autre gène récessif appelé virescent (v) donne aux grains une couleur jaunâtre. Un troisième gène récessif appelé glossy (g) rend les feuilles luisantes. Deux plantes homozygotes sont croisées entre elles et donnent naissance à une F₁ sauvage. le testcross de la F₁ a donné la descendance suivante: 60 virescent ; 7 glossy ; 40 stérilité variable ; 270 stérilité variable, virescent et glossy ; 48 virescent et glossy ; 235 sauvages ; 4 stérilité variable et virescent ; 62 stérilité variable et glossy.

Quels sont les génotypes et les phénotypes des parents?

Schématiser les associations entre allèles de la F₁.

Déterminer les distances séparant les gènes.

IV. INTERACTIONS ALLELIQUES/EPISTASIQUES

Le phénotype est le résultat d'un grand nombre de réactions moléculaires très complexes qui sont sous le contrôle de gènes. Lorsque les allèles sont soumis à un assortiment indépendant, nous avons déjà vu qu'un croisement entre deux doubles hétérozygotes produisait un rapport phénotypique de 9: 3: 3: 1 en F2. Dans cette partie, nous allons discuter les processus généraux qui sont à l'origine des modifications des rapports Mendéliens.

III.1. La couleur des poils chez les mammifères

Les études concernant la coloration des poils chez les mammifères ont révélé parfaitement comment les gènes coopèrent dans la détermination d'un caractère. La souris est un bon exemple d'étude de la coloration des poils chez les mammifères vue sa petite taille et son cycle de reproduction assez court. Jusqu'à aujourd'hui, pas moins de cinq gènes intervenant dans la coloration des poils chez la souris sont mis en évidence : Il s'agit des gènes A, B, C, D et S.

III.1.1. Le gène A

Ce gène détermine la distribution de pigment au niveau des poils. L'allèle de type sauvage (A) produit un phénotype appelé agouti de couleur grisâtre donnant ainsi la couleur commune des mammifères dans la nature. Dans le phénotype non-agouti produit par l'allèle récessif (a), on observe une coloration sombre (noir).

III.1.2. Le gène B

Ce gène détermine la couleur du pigment de tel sorte que l'allèle (B) donne la couleur normale grise lorsque combiné avec (A), mais donne la couleur noir en association avec (aa). Le génotype A-bb donne une couleur marron rayée appelée **cinnamon** alors que le génotype aabb donne une couleur marron uni.

AAbb (cinnamon) X aaBB (noir)
Ou AABB (agouti) X aabb (marron)
F1 : AaBb (100%) agouti
AaBb (agouti) X AaBb (agouti)
F2 : 9 A-B- (agouti)
3 A-bb (cinnamon)
3 aaB- (noir)
1 aabb (marron)

Chez les chevaux domestiques, il paraît que les croisements successifs ont éliminé l'allèle (A) qui détermine le phénotype agouti. Néanmoins, il existe chez les chevaux une couleur comparable à la couleur marron des souris et qui est récessive par rapport à la couleur noir et elle est appelée « noisette ».

III.1.3. Le gène C

L'allèle de type sauvage (C) permet l'expression de la couleur alors que l'allèle récessif (c) empêche l'expression de tous les allèles responsables de la couleur. Dans ce cas, le génotype (cc) est dit épistatique (exerce une épistasie) sur les autres gènes de coloration. Les individus ayant ce génotype (cc), ne possédant pas de pigmentation, sont appelés « albinos ». En effet, les albinos sont communs chez les mammifères mais ont été aussi rapporté chez les oiseaux, les serpents et les poissons.

III.1.4. Le gène D

Ce gène intervient pour contrôler l'intensité des pigments spécifiés par les autres gènes. Les génotypes (DD) et (Dd) permettent l'expression complète des couleurs chez les souris mais le génotype (dd) fait diluer les couleurs, obtenant ainsi des couleurs moins vives.

III.1.5. Le gène S

Le gène (S) contrôle la présence ou l'absence de taches. Le génotype (S-) ne produit pas de taches pendant que le génotype (ss) donne naissance à des taches caractéristiques chez les souris et les chevaux.

III.2. Epistasie

III.2.1. Epistasie récessive (9: 3: 4)

Afin d'expliquer ce type d'interaction nous ferons appel à la coloration des poils chez les chiens domestiques de la race Labrador ou on observe trois couleurs : noir, chocolat (brun) et golden. Les allèles B et b sont similaires à ceux observés chez la souris et donnent les phénotypes noir et chocolat, respectivement. Sur un autre locus, la constitution homozygote (ee) empêche l'expression des allèles B- et bb, donnant ainsi un troisième phénotype appelé golden. Dans ce cas, pour qu'un chien soit de couleur noire ou chocolat, il doit posséder l'allèle (E). Le rapport phénotypique 9 :3 :4 est alors observé, comme illustré dans l'exemple ci-dessous.

$BBcc$ (albino) X $bbCC$ (brun)
 Ou $BBCC$ (noir) X $bbcc$ (albino)

↓

F1 : $BbCc$ (100%) noir
 $BbCc$ (noir) X $BbCc$ (noir)

↓

F2 : 9 B-C- (noir) **9**
 3 bbC- (brun) **3**
 3 B-cc (albino)
 1 bbcc (albino) **4**

III.2.2. Epistasie à deux gènes récessifs se traduisant par le même phénotype (9: 7)

Ce type d'épistasie est illustré de fort belle manière chez le pois de jardin. Lorsque deux plantes de race pure de petits pois aux fleurs blanches sont croisées, toute la descendance de F1 est de couleur pourpre. Le croisement des individus de F1 donne une F2 composée de plantes à fleurs pourpres et à fleurs blanches à des proportions 9 :7. On comprend ici que deux gènes différents chez le petit pois ont des effets identiques sur la coloration des pétales. Pour mieux comprendre le phénomène, représentons les allèles des deux gènes par A, a et B, b.

Lignée blanche 1 X lignée blanche 2

↓

F1 : $AaBb$ (100%) pourpre
 $AaBb$ (pourpre) X $AaBb$ (pourpre)

↓

F2 : 9 A-B- (pourpre) **9**
 3 A-bb (blanche)
 3 aaB- (blanche) **7**
 1 aabb (blanche)

III.2.3. Epistasie dominante (12: 3: 1)

La courgette est caractérisée par trois couleurs : blanche, jaune et verte. Dans les croisements : blanche X jaune et blanche X verte, la couleur blanche est toujours représentée et donc exprimée. Dans les croisements : jaune X verte, la couleur jaune apparaît. Donc, la couleur jaune est récessive par rapport à la couleur blanche mais dominant par rapport à la couleur verte. Considérons deux paires de gènes : W/w et Y/y. Les courgettes de génotype W /- sont de couleur blanche quel que soit le génotype sur le deuxième locus. Les courgettes de génotype w/w sont de couleur jaune si un allèle dominant du deuxième locus est présent et de couleur verte s'il est absent. En d'autres

termes, les génotypes $W/-Y/-$ et $W/-y/y$ donnent des fruits blancs, $w/wY/-$ donnent des fruits jaunes alors que le génotype $w/wy/y$ produit des fruits de couleur verte. Donc le croisement entre deux individus hétérozygotes de la F1 donnera une F2 composée de fruits blancs, jaunes et verts avec les proportions **12: 3: 1**.

III.2.4. Interaction entre deux génomes l'un dominant et l'autre récessif (13: 3)

Ce type d'interaction est illustré par la capacité à produire un produit chimique appelé «maldivine» chez les plantes du genre *Primula*. La production de maldivine est déterminée par un allèle dominant K. Cependant, l'action de cet allèle dominant peut être supprimée par un autre allèle dominant D situé sur un autre locus indépendant du premier.

$$\begin{array}{l}
 \text{KKdd (maldivine) } \times \text{ kkDD (sans maldivine)} \\
 \text{F1 } \text{KkDd (100\% sans maldivine)} \\
 \text{KkDd (sans maldivine) } \times \text{ KkDd (sans maldivine)} \\
 \\
 \text{F2 : } \quad 9 \text{ K-D- (sans maldivine)} \\
 \quad \quad 3 \text{ kkD- (sans maldivine) } \quad \mathbf{13} \\
 \quad \quad \quad 1 \text{ kkdd (sans maldivine)} \\
 \quad \quad 3 \text{ K-dd (maldivine) } \quad \quad \mathbf{3}
 \end{array}$$

III.2.5. Action de deux gènes dominants sans effet cumulatif (15: 1)

La proportion classique 9:3:3:1 devient une proportion **15: 1** lorsque les allèles dominants à chacun des deux loci s'expriment par le même phénotype sans effet cumulatif. Donc, la présence d'un seul allèle dominant du premier locus, ou d'un seul allèle dominant du deuxième locus ou des deux à la fois produit le même phénotype. La présence des deux allèles récessifs des deux loci en même temps permet l'apparition d'un autre phénotype.

III.2.6. Effet cumulatif de deux gènes (9: 6: 1)

Lorsque la présence d'un seul allèle dominant à l'état homozygote ou hétérozygote sur un locus se traduit par un même phénotype, on obtient en F2 une proportion de **9: 6: 1**.

Exemple : Si des gènes épistasique sont impliqués dans la production d'un pigment et si les génotypes dominants à l'un ou à l'autre locus produisent indépendamment une unité de pigment, les individus de génotype $A-bb$ et $aaB-$ produiront chacun une unité de pigment et auront donc le même phénotype (6 individus). Par contre, chez un individu $aabb$ aucun pigment ne sera synthétisé alors que chez les individus de génotypes $A-B-$ (9 individus), l'effet cumulatif des deux gènes se traduira par la synthèse de deux unités de pigment

Les différents types d'interaction entre deux gènes sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Types d'épistasies

Type d'interaction	9 A-B-	3 A-bb	3 aaB-	1 aabb	Rapport phénotypique
Aucune (Dominance de A et B)	9	3	3	1	9: 3: 3: 1
Épistasie dominante			3	1	12: 3: 1
Épistasie récessive	9	3			9: 3: 4
Deux gènes à effet cumulatif	9			1	9: 6: 1
Interaction à deux gènes dominants				1	15: 1
Interaction à deux gènes récessifs	9				9: 7
Interaction entre un gène dominant et un gène récessif			3		13: 3

En résumé, plusieurs types de modifications phénotypiques sont possibles suite à des interactions entre les produits de deux paires de gènes. Ces interactions peuvent être détectées à chaque fois qu'on observe des déviations des résultats et des rapports phénotypiques attendus d'un croisement dihybride. Nous avons présenté des exemples d'interaction dans lesquels les allèles des deux gènes obéissent à une ségrégation indépendante et à une dominance complète. Il est donc, tout à fait évident, que les rapports phénotypiques peuvent encore être modifiés dans le cas où les gènes étaient liés et codominants.

III.3. Interaction entre génotype et environnement

III.3.1. La température

Normalement les enzymes catalysant les réactions biochimiques ne sont pas affectées par les changements de température dans un intervalle raisonnable. Cependant, certains allèles d'un gène codant une enzyme peuvent donner naissance à une enzyme sensible à la température; l'enzyme en question peut fonctionner normalement à une certaine température mais devenir inactive à une autre température. Un exemple de gène dont l'expression est affectée par la température est celui relatif à la coloration des poils chez les lapins de l'himalaya. Certains génotypes de ce lapin blanc provoquent le développement de poils noirs au niveau des extrémités (nez, oreilles, pattes,...) où la

température est inférieure à celle du corps. Etant donné que toutes les cellules du corps se développent à partir d'un seul zygote, cette différence dans la coloration des poils ne peut pas être le résultat d'une différence génotypique au niveau des cellules du nez et de l'oreille. C'est ainsi que l'hypothèse d'une influence par la température externe a été retenue. Lorsqu'un lapin est élevé à une température supérieure à 30°C, il est tout blanc. Lorsque le lapin est élevé à une température moyenne de 25°C, il en résulte alors le phénotype typiquement Himalayen.

Problèmes

1. Un croisement entre rats noirs ayant le même génotype a produit la descendance suivante: 14 Crème; 47 Noirs et 19 Albinos.

De quelle genre d'épistasie s'agit-il?

Donner les rapports épistatiques.

Donner les génotypes des parents et des descendants.

2. Un gène dominant S chez la drosophile produit des yeux anormaux appelés «Star». L'allèle récessif S⁺ produit le type sauvage, l'expression de (S) est supprimée par un allèle dominant sur un autre locus, C. L'allèle récessif de ce locus, C⁺, n'a pas d'effet sur S⁺.

Quel est le type d'interaction?

Quand un mâle aux yeux normaux de génotype C/C, S/S est croisé avec une femelle sauvage homozygote de génotype C⁺/C⁺, S⁺/S⁺, quelle est la proportion phénotypique attendue en F₁ et F₂.

3. Une variété de poulets possède des pattes emplumées. Lorsque ces poulets sont croisés avec une autre variété sans plumes, toute la F₁ possède des pattes emplumées. Sur les 360 individus de F₂, 24 n'ont pas de plumes et 336 sont emplumées.

Déterminer le mode d'interaction.

Donner la proportion des poulets F₂ emplumés qui seront hétérozygote à un locus et homozygote à un autre.

4. Deux variétés de petits pois à fleurs blanches sont croisées et ont produit une F₁ à fleurs pourpres. Un croisement des individus de F₁ a produit une descendance de 96 plantes composées de : 53 à fleurs pourpres et 43 à fleurs blanches.

Quelles sont les proportions phénotypiques de F_2 ?

Quel type d'interaction est mise en cause?

Quel est le génotype probable des parents?

5. Sur le chromosome 3 du maïs existe un gène dominant (A_1) qui, lorsque combiné avec un autre gène dominant (A_2) sur le chromosome 9 produit un fruit coloré. Toutes les autres combinaisons génétiques produisent des fruits non colorés. Deux variétés pures non colorées sont croisées et ont produit une F_1 colorées.

Trouver les génotypes de parents et de la F_1 .

Quelles sont les proportions phénotypiques de la F_2 .

Quelles sont les proportions génotypiques parmi les individus non colorés de F_2 .