

INTRODUCTION GENERALE.....	4
Petite histoire de la génétique.....	4
Mitose et Méiose	6
1- Cycle cellulaire	6
2- Mitose	6
3. Méiose	7
Prophase I.....	7
Métaphase I :	8
Anaphase I :	9
Télophase I:.....	9
Prophase II:.....	9
Métaphase II:.....	9
Anaphase II:.....	9
Télophase II:	9
CHAPITRE 1.....	12
CARTOGRAPHIE GENETIQUE ET REPRODUCTION SEXUEE.....	12
1. Première loi de Mendel (la loi de la ségrégation).....	12
1.1. Croisement monohybride.....	12
1.2. Interprétation de Mendel.....	15
1.3. Interprétation basé sur les données de la cytogénétique.....	16
1. 4. La loi de la ségrégation.....	19
2. Deuxièmes loi de Mendel (la loi de la disjonction indépendante des différentes paires de facteurs).....	20
2.1. Croisement dihybride.....	20
2. 3. La loi de la disjonction indépendante des différentes paires de facteurs.....	25
3. Croisements polyhybrides et croisements test (tests cross).	26
3.1 Determination des gamètes qui dérivent d'un génotype.	26
3.2. Determination des différentes classes de la progéniture d'un croisement.....	27
3. 3. Croisement test (test cross).	28
4. Liaison et recombinaison.....	30
4.1. Liaison complète et incomplète.....	31
* Interprétation des résultats des tests cross.....	32
4.2. L'ordre linéaire des gènes liés et la détermination des distances qui séparent ces gènes.....	37
4.3. Le crossing-over double.....	38
4. 4. Cartographie génétique ou de linkage.....	42
4.5. Interférence chromosomique ou chiasmique.....	47
5. Facteurs liés aux hétérochromosomes.....	48
5.1. Les autosomes et les hétérochromosomes.....	49
5. 2. Distribution des hétérochromosomes chez certains animaux et chez certaines plantes.....	50
5.3. Hérité liée au sexe.....	51
5.3.1. Hérité liée au chromosome Y.....	52
5.3.2. Hérité liée au chromosome X.....	53
CHAPITRE 2.....	55
ANALYSE DES TETRADES	55
1. Introduction.....	55

* Cycle vitale de <i>Neurospora crassa</i>	55
2. Ségrégation d'un couple d'allèles chez <i>Neurospora crassa</i>	56
3. Transmission de deux caractères dont les gènes sont portés par le même chromosome.....	61
3.1. Croisement dihybride (a me) x (A +).....	61
3.2. Interprétation des résultats du croisement dihybride.....	62
4. Transmission de deux caractères dont les gènes sont portés par deux chromosomes différents.....	64
4.1. Croisement dihybride (try a) x (+ A).....	64
4.2. Interprétation des résultats du croisement (try a) x (+ A).....	65
CHAPITRE 3	67
Génétique des populations	67
1. Introduction :.....	67
2. Définitions.....	68
2.1. Population	68
2.2. Polymorphisme.....	68
3. Calcule des fréquences alléliques et génotypiques.....	68
4. Calcules des fréquences génotypiques et alléliques à partir des fréquences phénotypiques.	69
5. La loi d'équilibre de Hardy-Weinberg.	70
6. Systèmes multialléliques.....	73
7. Cas de gènes liés au sexe.....	74

Cours

INTRODUCTION GENERALE

Pourquoi s'intéresse t-on à la génétique ? on trouvera des éléments de réponse à cette question tout au long de ce livre. Cependant il est possible de donner dès maintenant une esquisse générale de la réponse.

La génétique est une science assez récente, mais elle a acquis de nos jours une position clef. Elle est indispensable pour comprendre les propriétés des êtres vivants. Elle prend de plus en plus une place importante dans la résolution des problèmes de société d'aujourd'hui (en médecine, en agriculture, etc.).

La génétique peut être définie comme étant la science qui étudie l'hérédité. Qu'est ce que l'hérédité? pour le biologiste, c'est l'ensemble des propriétés que les êtres vivants transmettent à leurs descendants par le biais de la reproduction. Ces propriétés se manifestent par l'intermédiaire des caractères héréditaires. Les caractères héréditaires ont la particularité de se manifester avec régularité au cours des générations. L'étude de l'hérédité passe par la compréhension des propriétés du matériel génétique. Il faut donc étudier les propriétés des Acides nucléique (ADN surtout et ARN) à différents niveaux. Les cellules de tout organisme, des bactéries à l'homme, possèdent un ou plusieurs compléments d'ADN appelé génome. Le génome est subdivisé en chromosomes. Ces derniers sont constitués d'une molécule d'ADN continue et très longue. Les chromosomes sont subdivisés sur leur longueur en milliers de régions fonctionnelles appelées gènes.

La génétique progresse d'une manière qui lui est propre, fondée sur l'analyse des variations naturelles ou induites, des gènes dans une population d'organismes. Cette variation constitue la matière première de la génétique. En absence de cette variation on ne peut pas faire d'analyse génétique. La génétique étudie tous les aspects du gène. L'étude de la transmission des gènes de génération en génération est dite génétique de la transmission (ou encore génétique formelle). L'étude de la structure et des fonctions des gènes est dite génétique moléculaire. L'étude du comportement des gènes dans des populations est dite génétique des populations. Cette subdivision de la génétique en plusieurs disciplines est arbitraire on a souvent des recouvrement entre ces différentes disciplines.

Petite histoire de la génétique.

L'homme fut forcément confronté aux notions d'hérédité et de variations dès qu'il commença à domestiquer les plantes et les animaux (Il y a environ 10000 ans de cela) et se trouva donc placé devant la nécessité de choisir, parmi tous les organismes qui étaient à sa disposition, ceux qui possédaient les caractéristiques les plus intéressantes et ensuite

de propager ces propriétés dans les générations à venir. La génétique moderne, en tant qu'ensemble de principes et de règles analytiques, débuta avec les recherches de Grégoire Mendel. Mendel a découvert les lois fondamentales de l'hérédité sans l'aide de la cytologie puisque cette science était très peu développée à l'époque où il a effectué ces travaux (1850-1870). La valeur des travaux de Mendel n'a pas été reconnue tout de suite, il a fallu attendre 1900 pour ça. En 1900, trois biologistes annonçaient au monde scientifique qu'ils venaient de découvrir l'explication d'un très vieux problème biologique. C'est le problème de l'hérédité. En réalité cette découverte n'était qu'une redécouverte de l'aveu même de ces biologistes puisque les lois fondamentales de l'hérédité ont été pleinement et clairement énoncé par Mendel 35 ans au paravent (c'est à dire en 1865). Par la suite le développement de la cytologie a permis de montrer que le siège de l'hérédité était dans le noyau.

L'utilisation conjointe des données génétiques et cytologiques (cytogénétique) a permis à Walter Sutton et à Theodor Boveri d'énoncer la théorie chromosomique de l'hérédité selon laquelle les gènes sont localisés sur les chromosomes de façon linéaire. Calvin Bridges en combinant les données de la génétique et de la cytologie apporta la preuve de l'exactitude de la théorie chromosomique de l'hérédité. On a ensuite montré que la nature chimique du matériel héréditaire était l'acide désoxyribonucléique (ADN).

Mitose et Méiose

Les observations des comportement des chromosomes pendant la division du noyau cellulaire est à l'origine de la théorie chromosomique de l'hérédité. Il est donc indispensable de voir en détail ce qui se passe pendant les divisions nucléaires pour pouvoir comprendre l'analyse génétique. Voyant en détail ce qui se passe au cours des deux différents types de divisions nucléaires appelées mitose et méiose. La mitose est la division nucléaire accompagnant la division des cellules somatiques. C'est le type de division qui produit un grand nombre de cellules au départ d'une seule cellule progénitrice. Chaque mitose individuelle est en général associée à une division cellulaire qui produit deux cellules filles génétiquement identiques. La méiose est le nom donné aux divisions nucléaires chez les cellules qui subissent une division spéciale rencontrée uniquement dans le cycle sexuelle. Chaque méiocyte (cellule qui s'engage dans un processus de division méiotique) subit deux divisions cellulaires accompagnées de deux divisions du noyau. Il en résulte que chaque méiocyte produit généralement quatre cellules appelées produit de la méiose et qui donneront les gamètes.

1- Cycle cellulaire

une cellule en phase de division active passe par quatre phases successives. La phase G1 est une phase de préparation, sa durée est très variable(de quelques heures à quelques jours). Après cette préparation la cellule entre en phase S (phase de synthèse). Durant cette phase l'ADN est dupliqué, sa durée est d'environ 7 heures. Cette phase est suivie d'une deuxième phase de préparation, la phase G2 d'une durée d'environ trois heures. Enfin se produit la phase de mitose (phase M). A la fin de cette phase deux cellules identiques à la première sont obtenues. Ces deux cellules entrent en phase G1 et le cycle reprend. Si les cellules arrêtent de se diviser le cycle est interrompu. Les cellules entrent en phase (phase de repos: G0). Certaines cellules comme les cellules nerveuses y resteront toute la vie de l'individu. D'autres y resteront un temps indéterminé jusqu'à ce qu'un stimulus les introduise de nouveau en phase G1 et les réintègre dans un cycle mitotique.

2- Mitose

La mitose est divisée arbitrairement et pour des fins descriptives en stades assez bien caractérisés. Avant d'entrer en Mitose, la cellule est en interphase. Les chromosomes sont très longs et fins (non individualisés et donc non observable) leur enchevêtrement forme le réseau de chromatine. La division cellulaire commence par la prophase, au cours de cette phase les chromosomes deviennent progressivement plus courts et plus épais par spiralisation (chaque chromosome forme une spirale) et nucléination (accumulation progressive de beaucoup d'ADN et d'un peu d'ARN qui combinées aux protéines forment

les nucléoprotéines qui constituent la presque totalité de la substance des chromosomes). Les chromosomes deviennent plus courts, plus épais et sont alors individualisés et facilement observables. Dès lors on constate qu'ils sont déjà dédoublés sur toute leur longueur excepté au centromère. A la fin de la prophase et au début du stade suivant (prométaphase) il y a disparition de la membrane nucléaire et du nucléole et le début de la migration des chromosomes vers le centre de la cellule. A ce moment on commence à voir facilement une structure appelée fuseau nucléaire. Il s'agit d'une structure ressemblant à une cage à oiseaux qui s'établit dans la région correspondant au noyau; elle est constituée d'une série de fibres approximativement parallèles et orientées vers les pôles de la cellule. Lorsque les chromosomes atteignent l'équateur de la cellule ils s'attachent aux fibres du fuseau par leurs centromères. L'ensemble des chromosomes forme la plaque équatoriale dont l'établissement caractérise la métaphase. La fin de la métaphase est marquée par la division de tous les centromères dans le sens de l'axe longitudinal des chromosomes. Les chromatides soeurs sont ainsi séparées, chacune acquiert son propre centromère et devient un chromosome indépendant. Chacun des deux chromosomes fils migre vers un pôle opposé à l'autre. Cette migration constitue l'anaphase. Lorsque les deux groupes de chromosomes ont atteint les pôles opposés de la cellule, il y a formation d'une nouvelle membrane nucléaire autour de chacun d'eux. Durant ce stade nommé télophase, le nucléole réapparaît et les chromosomes se despiralisent et se dénucléinent progressivement. Au cours de la télophase se produit la cytokinèse (division du cytoplasme) qui divise la cellule mère en deux cellules filles.

3. Méiose

Comme la mitose, la méiose est précédée d'une phase S préméiotique au cours de laquelle a lieu la synthèse d'ADN. La méiose comporte deux divisions successives, on distingue: La méiose I et la méiose II. les événements de la méiose I sont différents de ceux de la méiose II, mais tous deux comportent les 4 stades, prophase, métaphase, anaphase et télophase, et bien qu'on retrouve ici les mêmes appellations qu'en mitose ces deux divisions sont différentes de ce qui se passe en mitose. La prophase de la méiose I est la plus longue et la plus complexe, elle est elle-même subdivisée en stades: leptotène, zygotène, pachytène, diplotène et diacinèse.

Prophase I.

* Stade leptotène (leptos = tenu, allongé): c'est à ce stade que les chromosomes deviennent visibles sous la forme de filaments longs et minces. Les chromosomes commencent à subir une phase de spiralisation et de nucléination. On constate au moyen de microscope optique qu'ils sont constitués par un seul filament, ou chromonème, et non par deux comme à la prophase de mitose.

* Stade zygotène (zygos = union): les deux chromosomes homologues qui constituent chacune des paires commencent à se rapprocher l'un de l'autre et ils s'associent intimement sur toute leur longueur pour former des unités bivalentes. C'est ce qu'on appelle union de synapsis des chromosomes.

* Stade Pachytène (pachys = épais): les chromosomes continuent à se spiraliser et a se nucléiner et deviennent plus courts et plus épais.

* Stade Diplotène (Diploos = double): les deux chromosomes homologues de chaque bivalent s'écartent l'un de l'autre. On constate alors que chacun des deux homologues est dédoublé sur toute sa longueur, excepté au centromère. Ce dédoublement s'effectue durant l'interphase préméiotique, mais ne devient visible qu'au stade diplotène. Les deux homologues ne sont pas séparés entièrement, ils restent attachés en des endroits où on a une structure en forme de croix. Ces structures sont appelées chiasma, elles sont formées par un phénomène particulier qu'on nomme crossing-over, ces derniers ont lieu durant le stade de pachytène ou zygotène. Ces crossing-over (enjambements) aboutissent à un échange de segments de chromosomes entre chromatides non soeurs mais appartenant à des chromosomes homologues. Ils remplissent donc une fonction extrêmement intéressante qui est de promouvoir la variabilité génétique en créant de nouvelles combinaisons de gènes. A coté de ça les crossing-over ont un autre rôle tout aussi important. Ils jouent un rôle déterminant dans la disjonction des homologues appariés et la formation d'au moins un crossing-over par paire semble être nécessaire pour une ségrégation correcte. Ceci a été suggérer par l'étude de lignées d'organismes anormaux, chez qui le crossing-over est peu efficace ou inexistant. Cette étude révèle chez ces derniers des perturbations importante de l'enchaînement bien ordonné des événements qui président à la répartition des chromosomes dans les cellules issues de la méiose.

* Diacinèse: la compaction des chromosomes est maximale, ils deviennent très courts et donc plus maniables pour la suite des mouvements qu'ils vont subir. On peut compter facilement le nombre des bivalents par noyau.

Métaphase I :

Le nucléole et la membrane nucléaire disparaissent. Les bivalents migrent vers l'équateur de la cellule et s'attachent au fuseau par les centromères. On a alors formation de la plaque équatoriale. Cependant à la différence de ce qui se passe en mitose, les centromères ne se divisent pas.

Anaphase I :

chacun des chromosomes homologues migre vers un pôle opposé à l'autre. Comme les centromères ne se sont pas divisés, chaque centromère entraîne avec lui deux chromatides, qui sont éventuellement remaniées par suite de recombinaison.

Télophase I:

Une fois les deux groupes de chromosomes atteignent les pôles il y a formation autour d'eux d'une membrane nucléaire. Les chromosomes se despiralisent mais il n'y a pas de synthèse d'ADN. Cette télophase et l'interphase qui la suit forme ce qu'on appelle "intercinèse". L'intercinèse n'existe pas chez toutes les espèces: il n'y a pas formation de membrane nucléaire et les cellules entrent directement en méiose II. Cette division I est appelée division réductionnelle, puisque le nombre de chromosome est réduit de moitié.

La méiose II ressemble à une mitose dans une cellule haploïde et de ce fait est appelée division équationnelle.

Prophase II:

Les chromosomes sont individualisés et leur nombre correspond au complément haploïde (n).

Métaphase II:

Les chromosomes sont à l'équateur de la cellule. Les chromatides soeurs ne sont pas collés sur toute leur longueur contrairement à ce qu'on observe à la mitose.

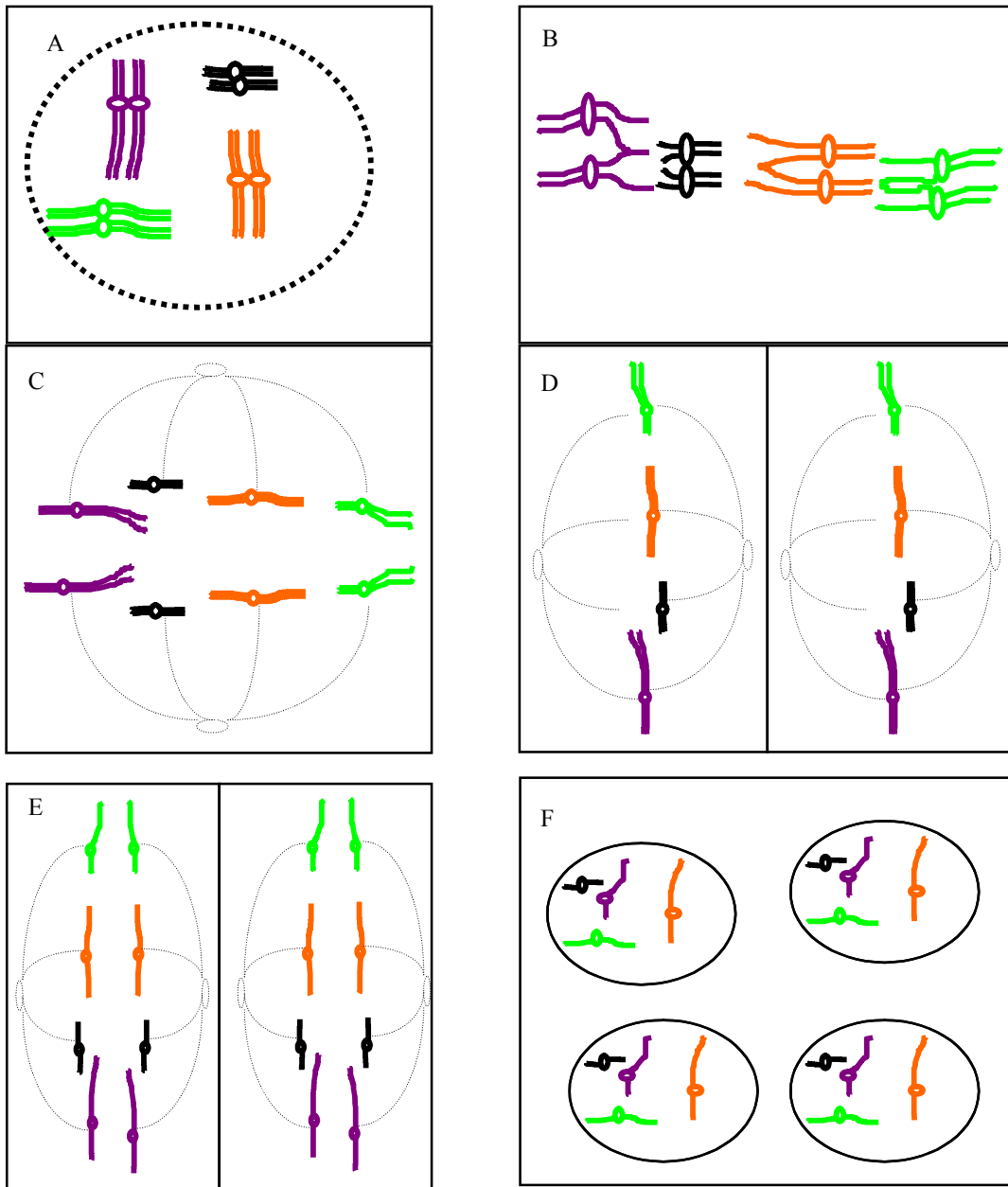
Anaphase II:

Les centromères se divisent et les chromatides soeurs se séparent et migrent à des pôles opposés.

Télophase II:

Il y a reconstitution des noyaux autour des chromosomes au niveau de chaque pôle. On obtient ainsi 4 cellules haploïdes (ont la moitié du matériel génétique du méocyte original) qui sont les produits de la méiose et qui donneront par la suite les gamètes.

Méiose



Légende:

A: Prophase I. Chaque chromosome est formé de deux chromatides soeurs. Appariement des chromosomes homologues et échange de segment d'ADN entre les homologues (crossing-over).

B: Métaphase I. Chromosomes homologues attachés au niveau des chiasmata. La plaque équatoriale est formée par les chiasmata.

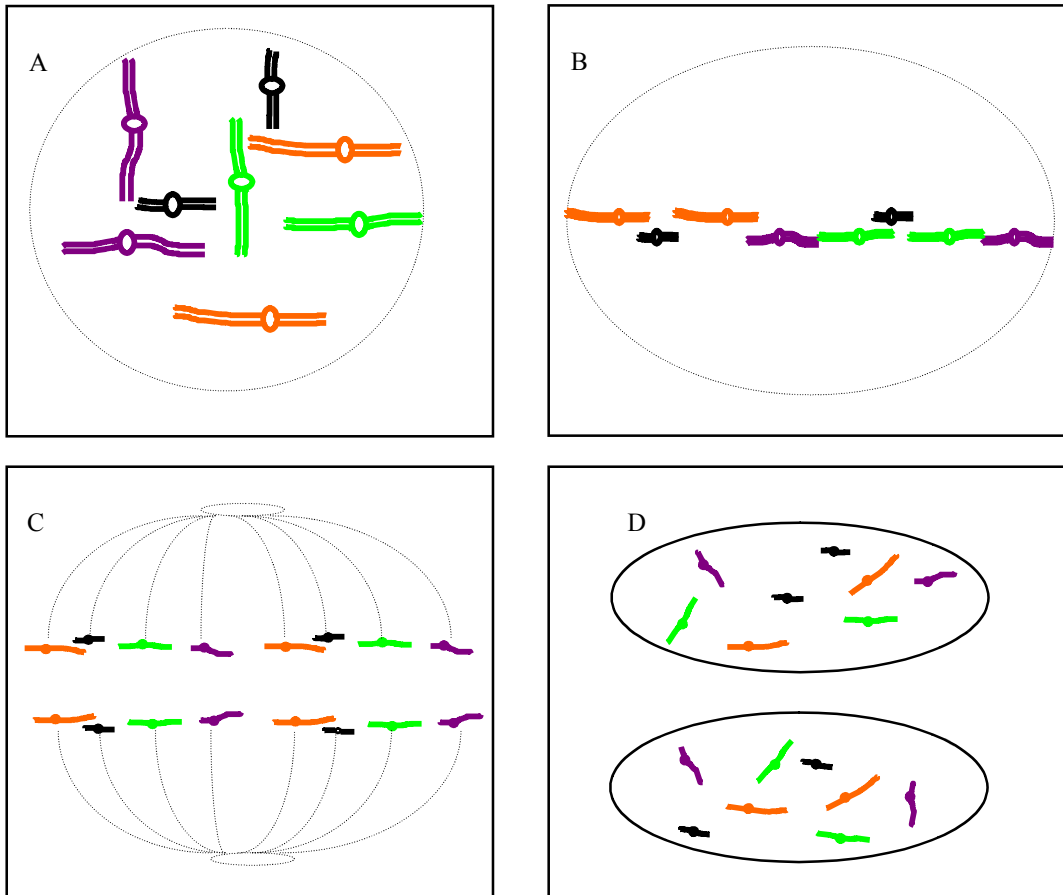
C: Anaphase I. Séparation des chromosomes homologues.

D: Métaphase II. La plaque équatoriale est formée par les centromères.

E: Anaphase II. Division des centromères et séparation des chromatides soeurs.

F: Télaphase II. Formation de cellules haploïdes (gamètes).

Mitose



Légende:

A: Prophase. Chaque chromosome est formé de deux chromatides sœurs (il n'y a pas d'appariement des chromosomes homologues).

B: Métaphase. La plaque équatoriale est formée par les centromères.

C: Anaphase. Division des centromères et séparation des chromatides sœurs.

D: Télophase II. Formation de deux cellules diploïdes identiques à la cellule mère et identiques entre elles.

CHAPITRE 1

CARTOGRAPHIE GENETIQUE ET REPRODUCTION SEXUEE.

Le gène est l'unité fondamentale de l'hérédité. Les généticiens étudient la transmission des gènes de génération en génération, leurs natures, leurs variations et leurs modes d'action. Le concept de gène fut proposé pour la première fois en 1865 par Grégoire Mendel. Jusqu'alors l'idée prédominante était que le spermatozoïde et l'oeuf contenaient chacun un échantillonnage "d'essences" provenant des différentes parties de l'organisme parental; et qu'à la fécondation ces essences se mêlaient et déterminaient ainsi le profil du nouvel individu.

A la suite de ses travaux sur les plantes de pois, Mendel proposa au contraire une théorie particulière de l'hérédité. Dans la théorie de Mendel les caractères sont déterminés par des unités génétiques discrètes qui se transmettent intacts au fil des générations. Cette théorie expliquait de nombreuses observations dont ne pouvait rendre compte l'idée d'une hérédité par le mélange.

Voyant maintenant avec plus de détails les travaux de Mendel et comment il est arrivé à formuler sa théorie et qu'elles sont les lois qu'il a découvertes.

1. Première loi de Mendel (la loi de la ségrégation).

1.1. Croisement monohybride.

Mendel étudia de nombreux croisements monohybrides (entre parents ne différant que par un seul caractère) chez le pois (tableau 1.1) dans tous ces croisements il a obtenu toujours les mêmes résultats. Pour cela on va prendre qu'un seul de ces croisements pour expliquer la première loi de Mendel.

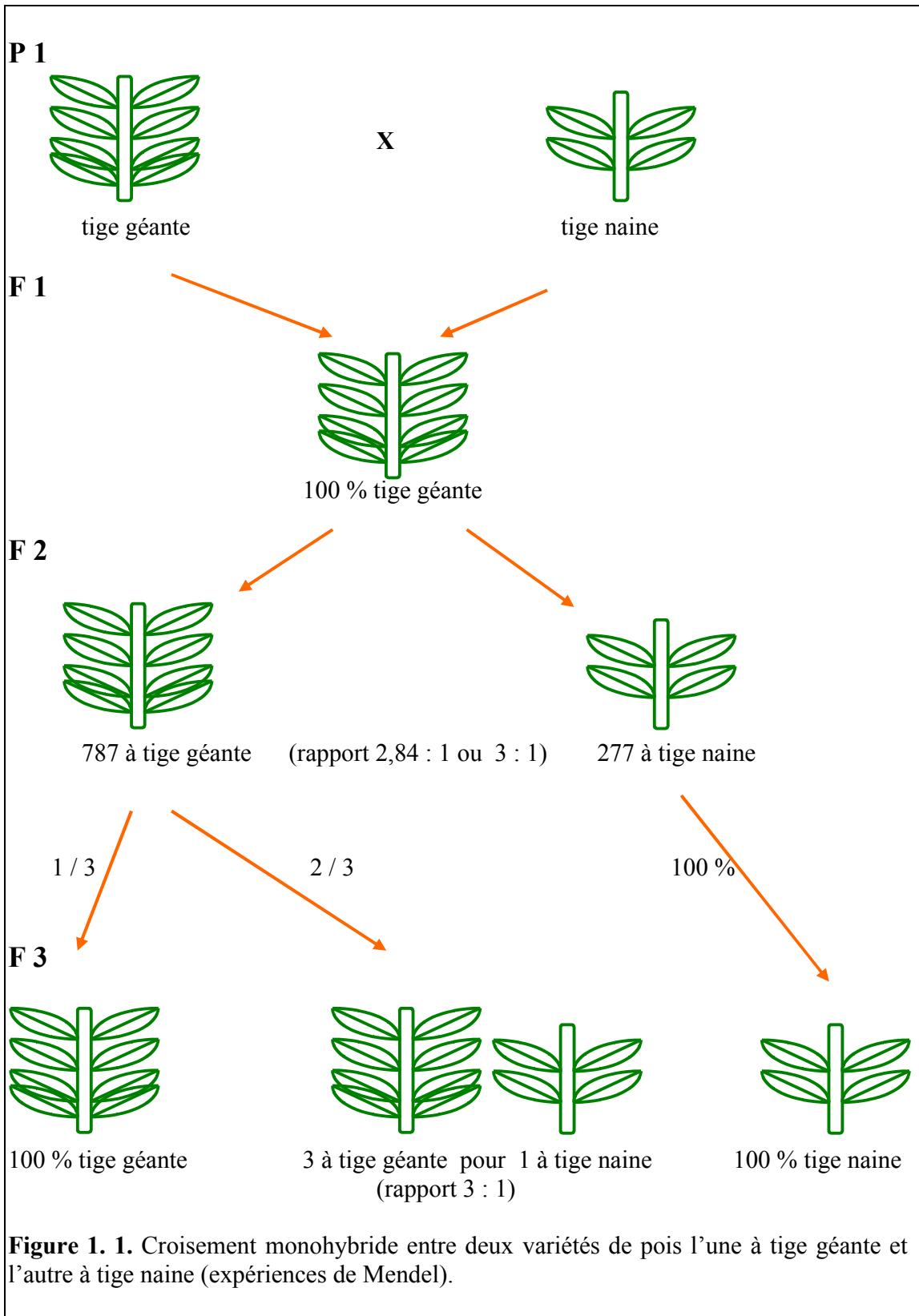
Phénotype parental	F 1	F 2	Rapport à la F2
1. pois rond x pois ridés	ronds	5474 ronds; 1850 ridés	2,96 : 1
2. pois jaunes x pois verts	jaunes	6022 jaunes; 2001 verts	3,01 : 1
3. pétales pourpres x pétales blancs	pourpres	705 pourpres; 224 blancs	3,15 : 1
4. gousses pleines x gousse plissées	pleines	882 pleines; 299 plissées	2,95 : 1
5. gousses vertes x gousses jaunes	vertes	428 vertes; 152 jaunes	2,28 : 1
6. fleur axiales x fleurs terminales	axiales	651 axiales; 207 terminales	3,14 : 1
7. tiges géantes x tiges naines	géante	787 géantes; 277 naines	2,84 : 1

Tableau 1. 1. Résultats des croisements effectués par Mendel entre parents qui diffèrent par un seul caractère.

La figure 1.1 présente les données du croisement que Mendel fit entre deux variétés de pois l'une à tige géante et l'autre à tige naine. Les graines obtenues par croisement de la plante femelle de la génération des parents (P1) furent semées l'année suivante et donnèrent la première génération filiale (F1). Mendel constata que toutes les plantes de la F1 avait des tiges géantes et qualifia de dominant le caractère qui s'était manifesté (tige géante) et de récessif celui qui ne s'était pas manifesté (tige naine).

Les plantes de la F1 donnèrent par autofécondation des graines qui furent semées l'année suivante et produisirent la deuxième génération filiale (F2). Dans cette génération, les deux caractères impliqués dans le croisement se manifestèrent puisque cette progéniture était constituée par 787 plantes à tige géante et 277 à tige naine. Mendel calcula que le rapport entre les deux classes phénotypiques (tige géante et tige naine) était de 1/2,84 (1 plante à tige naine pour 2,84 à tige géante). Comme les autres croisements (voir tableau 1.1) donnèrent un rapport qui était autour de 3:1, il en conclut que 3:1 était le rapport moyen de cette génération.

Les graines produites (par autofécondation) par les plantes de la F2 furent semées l'année suivante et donnèrent la troisième génération filiale (F3). C'est alors qu'il constata que les plantes à tige géante de la F2 étaient de deux sortes puisque un tiers d'entre elles (environ 260 sur les 787) ne produisirent que des plantes à tige géante, alors que les deux autres tiers (environ 520 sur les 787) produisirent environ 3 plantes à tige géante pour 1 plante à tige naine. Les plantes à tige naine de la F2 étaient au contraire d'une seule sorte puisque toutes ne donnèrent en F3 que des plantes à tige naine.



Les résultats de la F3 montrent que le rapport 3:1 de la F2 n'était pas véridique et qu'en réalité le rapport de la F2 est de 1:2:1. En effet, comme on peut le constater en examinant les résultats de la F3 (figure 1.1), parmi les plantes à tige géante de la F2, environ une sur trois (1/3) était pure puisque toute sa progéniture était constituée par des plantes identiques à elles mêmes (à tige géante). Alors que deux sur trois (2/3) n'étaient pas pures puisque leur progéniture était constituée par deux sortes de plantes, soit trois plantes à tige géante pour une plante à tige naine. le véritable rapport de la F2 était donc:

1 plante pur à tige géante: 2 plantes impures à tige géante: 1 plante pure à tige naine.

1.2. Interprétation de Mendel.

L'étude des résultats de ces différents croisements a permis à Mendel de formuler les interprétations suivantes:

Etant donné que les gamètes sont le seul lien entre les générations, l'information héréditaire est donc véhiculée par eux. Mendel supposait que chaque caractère est contrôlé par un facteur héréditaire de nature inconnue.

Les plantes de la F1 doivent posséder, à la fois, le facteur déterminant le caractère tige géante (noté T) et le facteur déterminant le caractère tige naine (noté t), puisqu'elles donnent par autofécondation (en F2) des plantes à tige géante et des plantes à tige naine. Elles sont donc de formule Tt. Les plantes de la P1 à tige géante possèdent donc la formule TT, puisqu'elles donnent par autofécondation que des descendants à tige géante. Les plantes de la P1 à tige naine possèdent donc la formule tt, puisqu'elles donnent par autofécondation que des descendants à tige naine.

L'autofécondation des plants de la F2 donne trois type de descendance en F3:

- une descendance composée d'individus tous à tige naine et qui est donc issue de plantes à tige naine de F2 qui doivent avoir la formule tt (elles représentent le 1/4 de la F2).
- une descendance composée d'individus tous à tige géante et qui est donc issue de plantes à tige géante de F2 qui doivent avoir la formule TT (elles représentent le 1/4 de la F2).
- une descendance composée d'individus à tige naine et d'individus à tige géante et qui est donc issue de plantes à tige géante de F2 qui doivent avoir la formule Tt (elles représentent le 1/2 de la F2).

Donc la descendance F2 est en faite constituée par:

1 plante pure à tige géante (TT) : 2 plantes impures à tige géante (Tt) : 1 plante pure à tige naine (tt).

1/4 TT: 1/2 Tt: 1/4 tt.

Le rapport **1TT: 2Tt: 1tt** de la F2 résulte sans doute des combinaisons des facteurs transmis par les gamètes. Il ne peut être réalisé que de la façon suivante:

$$\begin{array}{r}
 \text{gamètes femelles} \quad T + t \\
 \\
 \text{gamètes mâles} \quad T + t \\
 \hline
 = TT + Tt \\
 \quad Tt + tt \\
 \hline
 = 1TT + 2Tt + 1tt
 \end{array}$$

Etant donné que les plantes qui ont produit ces gamètes avaient pour formule Tt, on conclut que les deux unités qui constituent une paire de facteurs se séparent au moment de la formation des gamètes afin que ces derniers ne contiennent que l'une ou l'autre de ces unités et qu'à la fécondation la rencontre des gamètes mâles et femelles se fait au hasard (un gamète mâle T a autant de chance de rencontrer un gamète femelle T qu'un gamète t; un gamète mâle t a autant de chance de rencontrer un gamète femelle T qu'un gamète t et inversement).

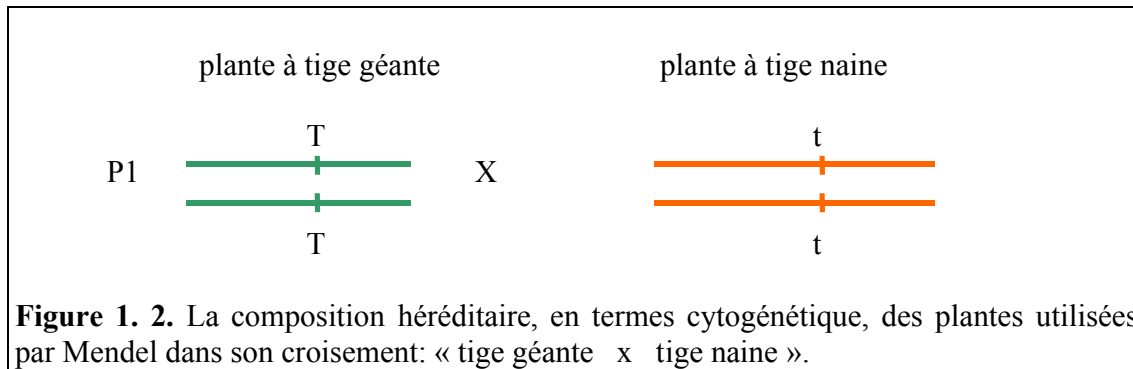
1.3. Interprétation basée sur les données de la cytogénétique.

Quand Mendel avait fait ces expériences, il n'avait pas à sa disposition les données de la cytogénétique que nous possédons maintenant. Cependant l'analyse et les conclusions auxquelles il est arrivé se sont révélées très justes.

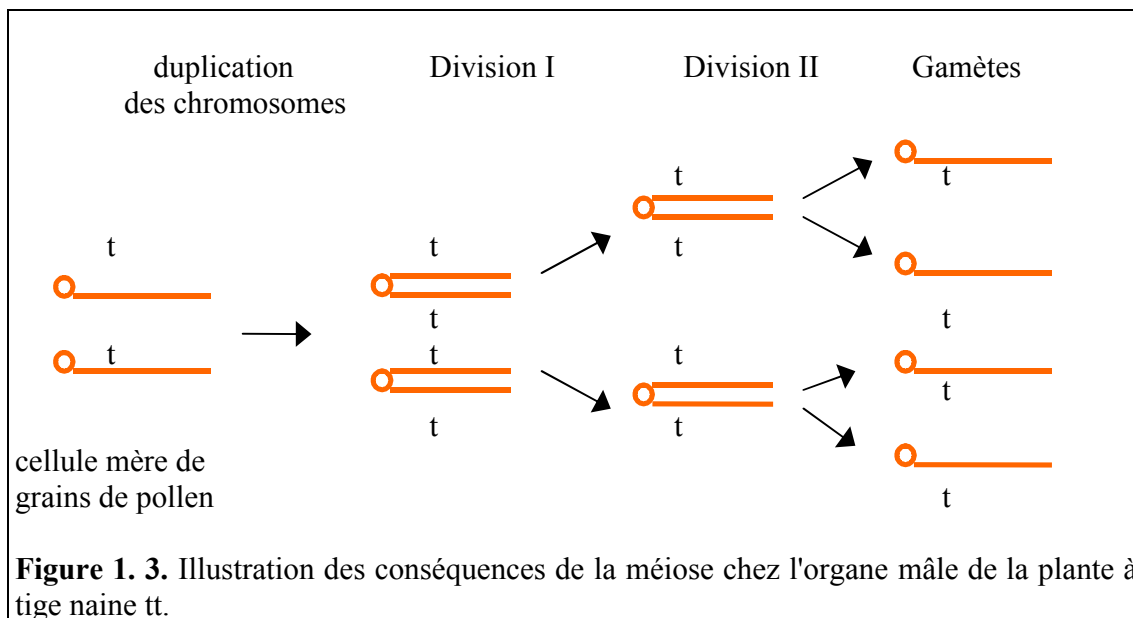
On sait maintenant que le support de l'information génétique sont les acides nucléiques, le plus souvent c'est l'acide désoxyribonucléique (ADN) et quelques fois l'acide ribonucléique (ARN), que l'unité fonctionnelle de l'hérédité est le gène et que les gènes sont disposés de façon linéaire tout au long des chromosomes. Chez les organismes diploïdes, tous les chromosomes sont en double exemplaire, ce qui fait que tous les gènes sont en double exemplaire. Les deux copies d'un gène donné ne sont pas sur un même chromosome, mais une des deux copies se trouve sur un chromosome et l'autre sur le chromosome homologue. Chez le pois (utilisé par Mendel) on trouve 7 paires de chromosomes donc on a 14 chromosomes au total.

On utilisera toutes ces données en plus de ce que nous savons sur la mitose et la méiose pour expliquer les résultats obtenus par Mendel dans ces expériences (citées plus haut).

Le gène déterminant la longueur de la tige chez le pois se trouve sous deux formes la forme T déterminant la tige géante et la forme t déterminant la tige naine (chacune de ces deux formes est un allèle: on a l'allèle T et l'allèle t). Le gène déterminant la longueur de la tige se trouve sur une des sept paires de chromosomes en un endroit donné (appelé locus). La composition des plantes de la génération parentale P1 est indiquée dans la figure 1. 2.



Chacune des plantes de la génération parentale produira des gamètes. Ces gamètes sont produits par méiose. Au cours de la méiose le nombre de chromosomes est divisé par deux et les allèles vont être séparés (voir figure 1.3).



Au moment de la fécondation, les gamètes femelles T fécondés par les gamètes mâles t produiront des individus F1 ayant pour composition héréditaire Tt (figure 1.4). Ces individus de la F1 à composition Tt, seront des plantes à tige géante: lorsque T est associé à t, le seul caractère qui se manifeste est celui déterminant la tige géante. Au moment de la gamétogenèse chez les plantes de la F1, il y aura production de deux types de gamètes à proportions égales, c'est à dire 50 % de gamètes T et 50 % de gamètes t. La figure 1.5 illustre ce qui se passera au cours de la microsporogénèse. La macrosporogénèse (processus de formation des gamètes femelles) aura des conséquences identiques: les macrospores fonctionnelles contiendront T dans 50% des cas et t dans 50% des cas.

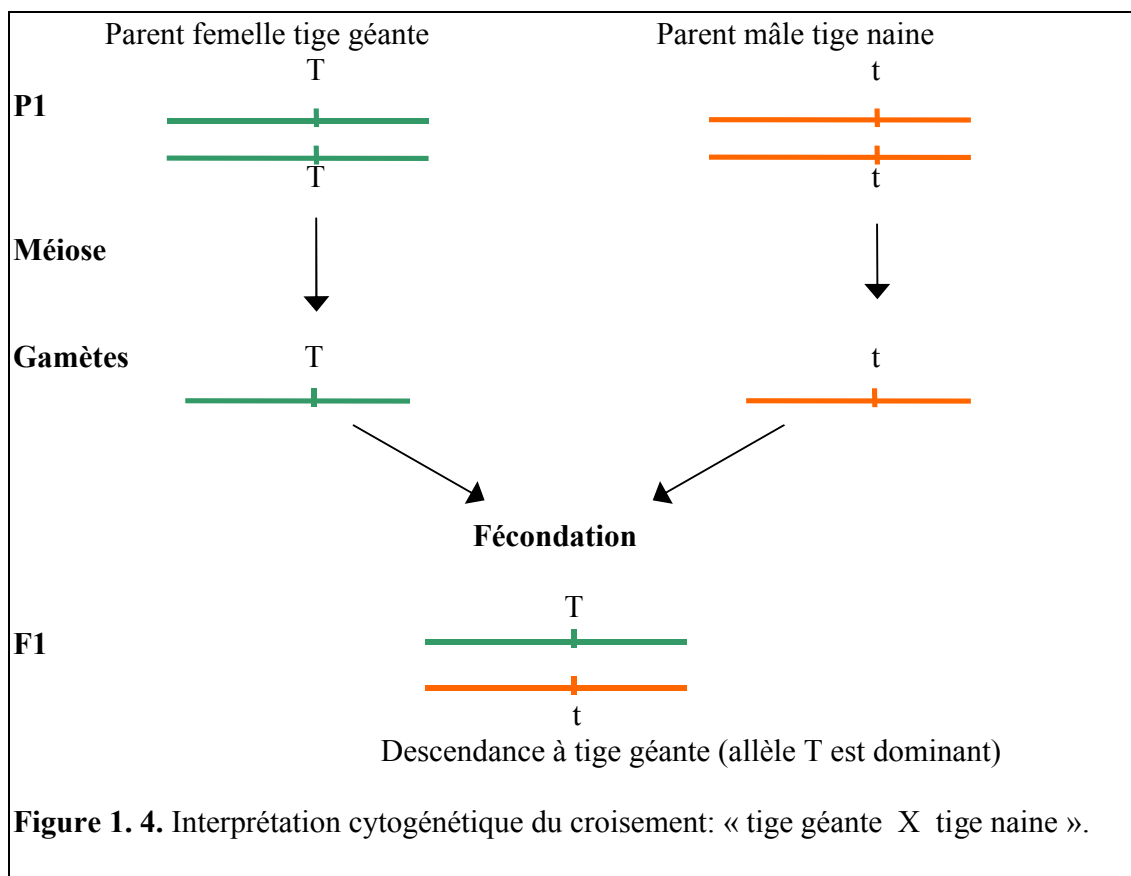


Figure 1. 4. Interprétation cytogénétique du croisement: « tige géante X tige naine ».

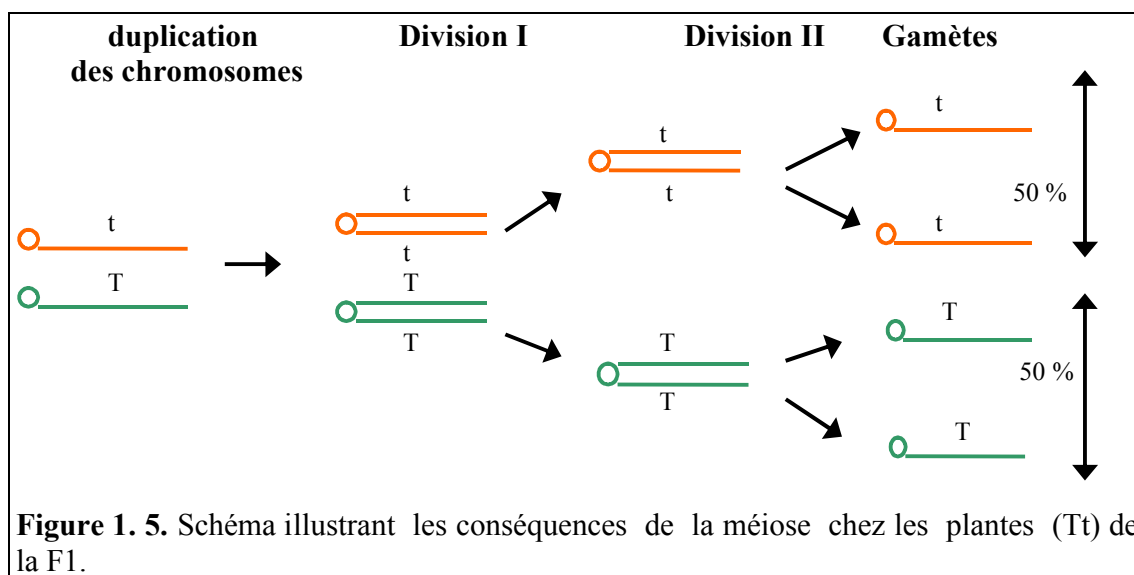


Figure 1. 5. Schéma illustrant les conséquences de la méiose chez les plantes (Tt) de la F1.

La fécondation se fait au hasard chez la très grande majorité des êtres à reproduction sexuée. Ceci signifie, de point de vue génétique, que la composition génétique des gamètes d'un sexe n'influence pas le choix des gamètes de l'autre sexe. Dans le cas présent, un gamète mâle (T) a autant de chances de féconder un gamète

femelle (t) qu'un gamète femelle (T), et les proportions relatives entre les zygotes qui seront produits dépendront seulement des proportions existantes entre les différents types de gamètes mâles et femelles. Donc puisqu'il y a 1/2 (T) et 1/2 (t) tant du côté femelle que du côté mâle, les proportions relatives obtenues seront, en moyenne de :

$$\begin{array}{r}
 1/2 T + 1/2 t \\
 \times \\
 1/2 T + 1/2 t \\
 \hline
 = 1/4 TT + 1/4 Tt \\
 + \\
 1/4 Tt + 1/4 tt \\
 \hline
 = 1/4 TT + 1/2 Tt + 1/4 tt
 \end{array}$$

On peut arriver à déterminer les proportions des différents zygotes de la F2 en utilisant la technique de l'échiquier de Punnett (voir figure 1.6)









♂	♀	1/2  T	1/2  t
1/2  T		1/4  T [tige géante]	1/4  t [tige géante]
1/2  t		1/4  t [tige géante]	1/4  t [tige naine]

Figure 1. 6. Echiquier de Punnett, permettant de déterminer la descendance obtenue par autofécondation à partir des plantes (Tt) de la F1. Cette descendance constitue la F2.

1. 4. La loi de la ségrégation.

La loi de la ségrégation découverte par Mendel en analysant les résultats de sept croisements monohybrides (tableau 1.1) peut être formulée comme suit : les deux unités qui forment une paire de facteurs à l'état homozygote (TT ou tt) ou hétérozygote (Tt) se séparent (ou se séparent) lors de la formation des gamètes, de sorte que tout gamète (mâle ou femelle) ne contient qu'une seule des deux unités qui forment une paire de facteurs.

2. Deuxième loi de Mendel (la loi de la disjonction indépendante des différentes paires de facteurs).

2.1. Croisement dihybride.

Dans les expériences décrites jusqu'ici, on s'est occupé de croisements faisant intervenir deux lignées pures qui diffèrent entre elles par un seul caractère (croisement monohybride ou monohybridisme). On se demande maintenant ce qui se passe dans le cas de dihybridisme, (croisement entre deux lignées pures qui diffèrent entre elles par deux caractères).

Mendel fit un croisement entre deux lignées de petits pois, l'une à graines rondes et vertes et l'autre à graines ridées et jaunes. Chacune des deux lignées après autofécondation donne 100 % de graines de même phénotype que la génération parentale, ceci signifie que ces deux lignées sont pures. Lorsque Mendel croisa des plantes de ces deux lignées entre elles il obtint une F1 à graines rondes et jaunes. Les résultats de la F2 sont rassemblés dans la figure 1.7.

Mendel fit des expériences semblables avec d'autres paires de caractères dans de nombreux croisements dihybrides, dans chaque cas, il obtint le rapport 9/3/3/1. Il avait là un nouveau phénomène à expliquer.

A l'analyse de ces croisements Mendel constata que le rapport obtenu pour chaque paire de gènes dans les croisements dihybrides était le même que dans un croisement monohybride. Si on ne considère que les phénotypes ronds et ridés et on fait le total de toutes les graines appartenant à ces deux classes (voir figure 1.7). Les totaux sont $315 + 108 = 423$ graines rondes et $101 + 32 = 133$ graines ridées. Dès lors le rapport de monohybridisme 3/1 se maintient ($(315+108)/(101+32) = 3/1$). Pareillement le rapport graines jaunes/graines vertes est: $(315 + 101)/(108 + 32) = 416/140 = 3/1$. Mendel déduit de ce qui précède que les deux systèmes héréditaires étaient indépendants l'un de l'autre. Mathématicien qu'il était, Mendel s'est vite rendu compte que le rapport 9/3/3/1 n'était rien d'autre que la combinaison aléatoire de deux rapports 3/1 indépendants.

*** Quelques règles du calcul des probabilités.**

1) Définition de la probabilité:

Probabilité = $\frac{\text{Le nombre de cas favorables à l'arrivée d'un événement}}{\text{Le nombre d'occasions qu'il a de se produire (ou le nombre d'essais)}}$

Par exemple, la probabilité d'obtenir pile en lançant une pièce de monnaie d'un seul essai est :

$$p(\text{pour pile}) = 1/2$$

car la pièce de monnaie a deux cotés. Si chaque face a une chance égale de "sortir", le résultat moyen devrait être pile pour chaque série de deux lancers.

2) Règle du produit.

La probabilité que deux événements indépendants se produisent simultanément est le produit de leur probabilité respective. Par exemple, si on prend deux pièces de monnaie une de 5 DH et une autre de 1 DH, qui constituent des objets indépendants. On a:

$$p(\text{pour avoir le coté face de la pièce 5 DH et le coté pile de la pièce 1 DH}) = 1/2 \times 1/2 = 1/4.$$

3) Règle de la somme .

La probabilité que se produise l'un ou l'autre de deux événements qui s'excluent mutuellement est la somme de leur probabilité individuelle. Par exemple avec les deux pièces de monnaie:

$$p(\text{pour avoir face pour les 2 pièces ou pile pour les 2 pièces}) = 1/4 + 1/4 = 1/2.$$

Dans le cas du pois, on peut prévoir la composition de la F2 d'un croisement dihybride si le mécanisme qui répartit R et r parmi les gamètes est indépendant de celui qui répartit J et j. La fréquence des types de gamètes peut se calculer en déterminant leurs probabilités respectives à partir des règles qu'on vient d'énoncer. Donc si on prend un gamète au hasard, la probabilité de saisir un gamète d'un certain type est la même que la fréquence de ce type de gamète dans la population.

D'après la première loi de Mendel on sait que :

$$\text{fréquence des gamètes J} = \text{fréquence des gamètes j} = 1/2$$

$$\text{fréquence des gamètes R} = \text{fréquence des gamètes r} = 1/2$$

Pour une plante Rr Jj la probabilité qu'une gamète soit R et J est écrite p(RJ). Pareillement, p(Rj) signifie la probabilité qu'un gamète soit R et j. puisqu'il a été montré que les paires de R/r et J/j agissent indépendamment l'une de l'autre on peut appliquer la règle du produit pour calculer que:

$$p(\text{RJ}) = 1/2 \times 1/2 = 1/4$$

$$p(\text{Rj}) = 1/2 \times 1/2 = 1/4$$

$$p(\text{rj}) = 1/2 \times 1/2 = 1/4$$

$$p(\text{rJ}) = 1/2 \times 1/2 = 1/4$$

On peut maintenant représenter la génération F2 par l'échiquier de Punnett" (figure 1-8).

La probabilité de 1/16 indiquée dans chaque case de la grille se déduit d'une application de la règle du produit. La composition du zygote dérive de deux entités indépendantes le gamète mâle et le gamète femelle. Par exemple, la probabilité (ou fréquence) des zygotes RRJJ (combinant un gamète mâle RJ avec un gamète femelle RJ) sera $1/4 \times 1/4 = 1/16$. Si on regroupe tous les types offrant le même phénotype, on abouti au rapport 9: 3: 3:1

ronds et jaunes	9/16 ou 9
ronds et verts	3/16 ou 3
ridés et jaunes	3/16 ou 3
ridés et verts	1/16 ou 1

















♂	♀	1/4 R J	1/4 R j	1/4 r J	1/4 r j
1/4 R J	R/R J/J	1/16  [rondes jaunes]	1/16  [rondes jaunes]	1/16  [rondes jaunes]	1/16  [rondes jaunes]
1/4 R j	R/R J/j	1/16  [rondes jaunes]	1/16  [rondes vertes]	1/16  [rondes jaunes]	1/16  [rondes vertes]
1/4 r J	R/r J/J	1/16  [rondes jaunes]	1/16  [rondes jaunes]	1/16  [ridées jaunes]	1/16  [ridées jaunes]
1/4 r j	R/r J/j	1/16  [rondes jaunes]	1/16  [rondes vertes]	1/16  [ridées jaunes]	1/16  [ridées vertes]

Figure 1. 8 Echiquier de Punnett relatif à l'interprétation des résultats du croisement dihybride.

Voyant maintenant comment on interprète cette indépendance des deux paires d'allèles (rond ou ridé et jaune ou vert) à la lumière des données de la cytogénétique.

Pour que le parent Rr Jj issu de la F1 du croisement entre les deux parents RRjj et JJrr (Figure 1.9) produit les quatre types de gamètes (Rj),(rJ), (rj) et (rj) avec des proportions égales (1/4) il faut que chacune des deux paires d'allèles soit portée par un chromosome différent (figure 1.9).

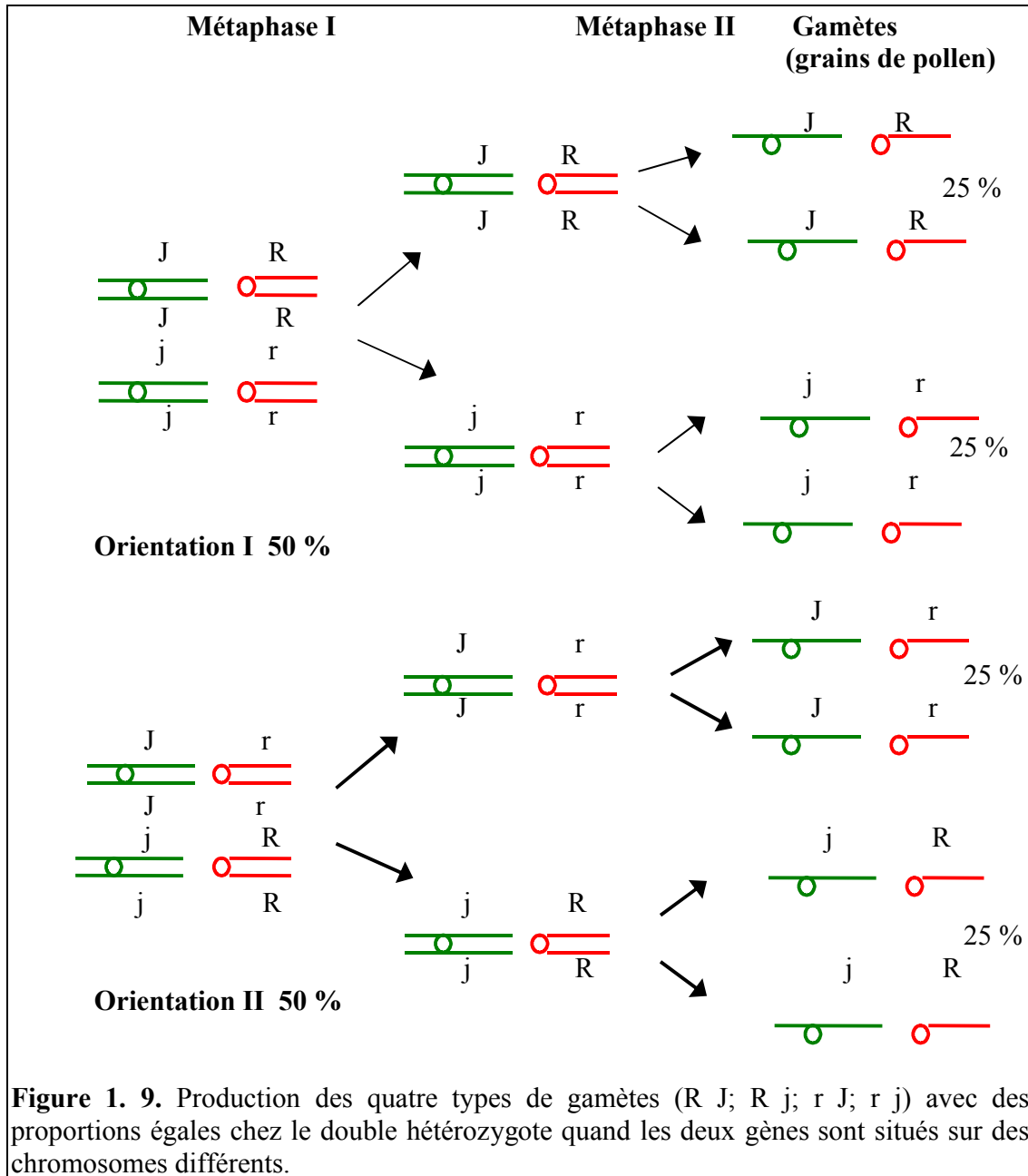


Figure 1. 9. Production des quatre types de gamètes (R J; R j; r J; r j) avec des proportions égales chez le double hétérozygote quand les deux gènes sont situés sur des chromosomes différents.

Le parent double hétérozygote Rr Jj possède pour chacun des deux locus, les deux formes alléliques:

- locus déterminant la forme des pois: l'allèle R donnant la forme ronde des pois est dominant et l'allèle r donnant la forme ridée est récessif.

- locus déterminant la couleur des graines: l'allèle J donnant la couleur jaune des pois est dominant et l'allèle j donnant la couleur vertes des pois est récessif.

Pour chaque locus les deux formes alléliques sont chacune sur l'un des deux chromosomes homologues.

* Avant que la cellule entame la méiose, chaque chromosome est dédoublé et donc chacun des allèles est présenté en deux copies. Chacune des deux copies d'un même allèle est sur l'une des deux chromatides soeurs (figure 1.9).

* A la première division méiotique (figure 1.9) (division réductionnelle), les chromosomes homologues qui étaient attachés entre eux au niveau des chiasma vont se séparer et chacun des deux chromosomes homologues va migrer vers un pôle de la cellule. A ce niveau de la méiose on aura donc la séparation des allèles pour chaque locus.

Si on regarde la ségrégation des allèles au niveau des deux locus, on constate qu'on peut avoir deux types d'orientation des chromosomes, chacune aboutissant à la formation de deux types d'association des allèles: RRJJ et rrjj pour l'orientation de type I; RRjj et rrJJ pour l'orientation de type II. Ces deux types d'orientation sont équiprobables puisqu'elles s'obtiennent au hasard (50% des cas on a l'orientation I et 50 % des cas on a l'orientation II).

* A la 2^{ème} division méiotique (division équationnelle) les chromatides soeurs d'un même chromosome vont se séparer (chaque chromatide migre vers un pôle de la cellule) et on obtient finalement les gamètes qui ne contiennent qu'une seule copie de chaque allèle. Pour l'orientation de type I on obtient deux types des gamètes RJ et rj et pour l'orientation de type II on obtient aussi deux types de gamètes : Rj et rJ.

* En récapitulant on peut constater que la méiose chez le parent double hétérozygote RrJj abouti à la formation de 4 types de gamètes avec des proportions égales quand chacun des deux locus est sur un chromosome différent.

2. 3. La loi de la disjonction indépendante des différentes paires de facteurs.

Pour que les individus R/r J/j de la F1 puissent produire ces quatre types de gamètes (RJ, Rj, rJ, rj), en nombres égaux, il faut que les deux paires de facteurs (c'est à dire la paire Rr d'une part et la paire Jj d'autre part) aient été indépendantes l'une de l'autre au moment de leur ségrégation ou disjonction.

C'est la conclusion à laquelle est arrivé Mendel en étudiant les résultats du croisement dihybride décrit dans le paragraphe ci dessus.

3. Croisements polyhybrides et croisements test (tests cross).

3.1 Détermination des gamètes qui dérivent d'un génotype.

La nature et le nombre de gamètes que peut produire un individu dépend de sa formule génotypique. Chez les individus diploïdes on a pour chaque gène 2 copies. Si les deux copies sont de la même forme allélique l'individu est dit homozygote.

Exemple : le gène contrôlant la couleur des graines chez le pois: un individu qui a pour formule génotypique JJ est dit homozygote dominant ; un individu qui a pour formule génotypique jj est dit homozygote récessif. Si les deux copies sont de formes alléliques différentes l'individu est dit hétérozygote (Jj).

Si on s'intéresse maintenant à deux gènes à la fois (exemple: le gène de pois déterminant la couleur de la graine et le gène déterminant la forme des graines). Un individu peut être homozygote pour les deux gènes (formule JJ RR ou jj rr). Il peut être homozygote pour un gène et hétérozygote pour l'autre, dans ce cas l'individu est dit monohybride (exemples : JJ Rr ou Jj rr ou jj Rr ou Jj RR). Il peut être hétérozygote au niveau des deux gènes dans ce cas l'individu est dit dihybride (exemple: Jj Rr).

Selon qu'un individu soit homozygote, monohybride ou dihybride les types de gamètes produits changent.

A/ Ainsi un individu homozygote pour tous les gènes considérés produit toujours un seul type de gamètes puisque les chromosomes homologues qui se séparent durant la méiose portent des allèles identiques.

Exemple : dans le premier exemple on s'intéresse à un seul locus (R) et dans le deuxième on s'intéresse à 2 loci (R et J) mais dans les deux cas l'individu est totalement homozygote.

- 1) RR \longrightarrow 1R.
- 2) rr JJ \longrightarrow 1rJ.

B) Un individu monohybride produit deux types de gamètes car une seule de ses paires de facteurs est cause de ségrégation génétique.

- 1) Rr \longrightarrow 1R: 1r.
- 2) RR Jj \longrightarrow 1RJ: 1Rj

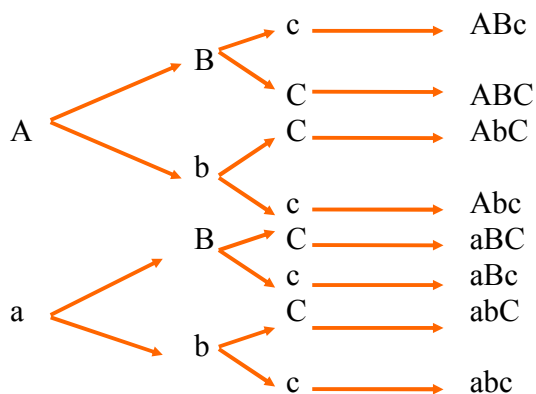
C) Un individu dihybride produit quatre types de gamètes par ce que deux de ses paires de facteurs sont cause de ségrégation génétique.

$$Rr Jj \longrightarrow 1Rj: 1RJ: 1rj: 1rJ.$$

Donc plus le degré d'hybridation d'un individu augmente plus le nombre de types de gamètes augmente. Ainsi pour un individu trihybride le nombre de types de gamètes

produites est de huit. Donc le nombre de gamètes augmente de façon exponentielle et ce nombre devient rapidement important et difficile à trouver. Pour faciliter cette opération on utilise la méthode dichotomique (pour les individus qui ont un degré d'hybridité supérieur à 2).

Cette méthode consiste en la séparation dichotomique pour toutes les paires de facteurs hétérozygotes (puisque'on a chez les diploïdes deux types d'allèles) et les paires homozygotes s'il y en a ne détermine pas de dichotomie (puisque'on a un seul type d'allèle). L'exemples suivants illustre cette méthode: un individu trihybride de génotype AaBbCc produit les types de gamètes suivants:



3.2. Détermination des différentes classes de la progéniture d'un croisement.

Au moment de la fécondation les gamètes, mâles et femelles, se combinent au hasard pour donner des zygotes présentant toutes les combinaisons possibles des différents allèles mis en jeux lors d'un croisement.

Pour déterminer toutes les combinaisons possibles ainsi que la fréquence de ces combinaisons, il faut tout d'abord déterminer les différents types de gamètes et leur fréquence pour chacun des deux parents (parent mâle et parent femelle). Ensuite on applique les lois de calcul des probabilités pour déterminer la fréquence des différentes combinaisons. Pour faciliter ce travail, on utilise la méthode de l'échiquier de Punnett (voir plus haut).

La construction de l'échiquier consiste à placer les différents types de gamètes du 1^{er} parent en colonnes et du 2^{ème} parent en lignes ainsi on obtient un échiquier dont le nombre de cases est fonction du nombre de type de gamètes produites par les deux parents (nombre de cases = nombre de différents types de gamètes produits par le 1^{er} parent multiplié par le nombre de différents types de gamètes produits par le 2^{ème} parent). Chaque case de l'échiquier consiste en une possibilité de rencontre. La formule génotypique de chacune des possibilités de rencontre est obtenue par la combinaison des formules génotypiques des gamètes en ligne et colonne donnant cette case. La fréquence de cette combinaison est obtenue en multipliant les fréquence des deux types de gamètes mâles et femelles. La figure 1. 8 illustre cette méthode de l'échiquier.

3. 3. Croisement test (test cross).

Le test cross (ou croisement test) est un type de croisement très employé en analyse génétique. Le croisement consiste à croiser un individu de génotype inconnu avec un individu homozygote récessif (testeur).

Pourquoi le deuxième parent (testeur) doit être homozygote récessif? Dans un croisement on connaît les phénotypes des deux parents et l'observation de la descendance permet de déterminer son phénotype. Mais les génotypes ne sont pas connus avec certitude. Par suite de l'existence de la dominance un individu de phénotype dominant est soit homozygote dominant soit hétérozygote. Mais un individu de phénotype récessif ne peut être que homozygote récessif et produit un seul type de gamète . Quand on croise un individu de génotype inconnu avec le double récessif, le génotype de ce dernier est connu ainsi que le type de gamète qu'il produit, la seule inconnue est le génotype du 1^{er} parent. En analysant la descendance du croisement test on peut alors déduire le génotype du 1^{er} parent d'après les différentes classes phénotypiques de la descendance puisque les allèles du parent testeur sont silencieux (ne s'expriment pas au niveau du phénotype).

Pour illustrer cette propriété du test cross, prenant comme exemple le croisement dihybride fait par Mendel cité plus haut. On a vu qu'à la F2 on trouve 4 classes phénotypiques et 9 formules génotypiques, donc il y a plusieurs formules génotypiques qui donnent une seule classe phénotypique. Prenant comme exemple la classe phénotypique correspondant aux graines rondes et jaunes, cette classe peut avoir une des quatre formules génotypiques suivantes: R/R J/J, R/r J/J, R/R J/j ou R/r J/j.

Si on prend un parent de phénotype graines rondes et jaunes, pour déterminer sa formule génotypique on le croise avec le double récessif (graines ridées et vertes). On fait donc un croisement test. La descendance d'un tel croisement peut être l'une des quatre possibilités suivantes (correspondant au quatre génotypes possibles):

- 1) 100% graines rondes et jaunes.
- 2) 50% graines rondes jaunes et 50% graines ridées jaunes.
- 3) 50% graines rondes jaunes et 50% graines rondes vertes.
- 4) 25% graines rondes jaunes, 25% graines ridées jaunes, 25% graines rondes vertes et 25% graines ridées vertes.

Dans le cas 1 on a comme descendance du test cross une seule classe phénotypique. Donc le parent de génotype inconnu produit un seul type de gamète ce qui veut dire qu'il doit être homozygote pour les deux loci. Donc le génotype est R/R J/J.

On laissera la déduction des génotypes des autres cas au lecteur et pour l'aider dans cette tâche on a préparé les échiquiers suivants :

a/ R/. J/. X r/r j/j

♂	♀	r j
R J	$\begin{array}{cc} \underline{R} & \underline{J} \\ r & j \end{array}$	100 % graines rondes et jaunes

Donc le génotype du parent testé est: **R/R J/J.**

b/ R/. J/. X r/r j/j

♂	♀	r j
R J	$\begin{array}{cc} \underline{R} & \underline{J} \\ r & j \end{array}$	50 % graines rondes et jaunes
r J	$\begin{array}{cc} \underline{r} & \underline{J} \\ r & j \end{array}$	50 % graines ridées et jaunes

Donc le génotype du parent testé est: **R/r J/J.**

c/ R/. J/. X r/r j/j

♂	♀	r j
. .	$\begin{array}{cc} \dot{r} & \dot{j} \\ r & j \end{array}$	50 % graines rondes et jaunes
. .	$\begin{array}{cc} \dot{r} & \dot{j} \\ r & j \end{array}$	50 % graines rondes et vertes

Le génotype du parent testé est: **./R ./J.**

d/ R/. J/. X r/r j/j

♂	♀	r j
.	.	ṛ j̣ 25 % graines rondes et vertes
.	.	ṛ j̣ 25 % graines rondes et jaunes
.	.	ṛ j̣ 25 % graines ridées et vertes
.	.	ṛ j̣ 25 % graines ridées et jaunes

Le génotype du parent testé est: . / R . / J.

Figure 1 . 10 . Analyse à compléter des progéniture obtenue dans les quatre cas de test cross fait pour déterminer le génotype des graines rondes et vertes. Dans tous les cas le parent double récessif ne produit qu'un seule type de gamètes : des gamètes rj. Donc si dans la descendance on obtient un phénotype récessif c'est que le parent de génotype inconnu a donné des gamètes portant l'allèle récessif et si on obtient dans la descendance un phénotype dominant c'est que le parent de génotype inconnu à donné des gamètes portant l'allèle dominant, on fait cette analyse pour chaque locus séparément et ainsi on déduit la formule allélique du parent à tester et donc son génotype.

4. Liaison et recombinaison.

Chez la majorité des espèces animales et végétales le nombre de chromosome est inférieur à 100 paires. Alors que les gènes que possèdent les métazoaires est sans doute de l'ordre de plusieurs milliers. Ceci implique qu'on a plusieurs lieux héréditaires (locus ou loci) sur un même chromosome. Chez *Drosophila melanogaster* par exemple on a 4 paires de chromosome et on estime le nombre de gènes qu'elle possède à plusieurs milliers (de 10000 à 50000 selon les estimations) donc en moyenne un chromosome de *Drosophila* doit avoir entre 2 500 à 12 500 loci.

Dans les paragraphes précédents on a vu que deux gènes qui sont situés sur deux chromosomes différents segrégent de façon indépendante. Dans le présent paragraphe on va voir comment segrégent des gènes qui sont situés sur un même chromosome.

4.1. Liaison complète et incomplète.

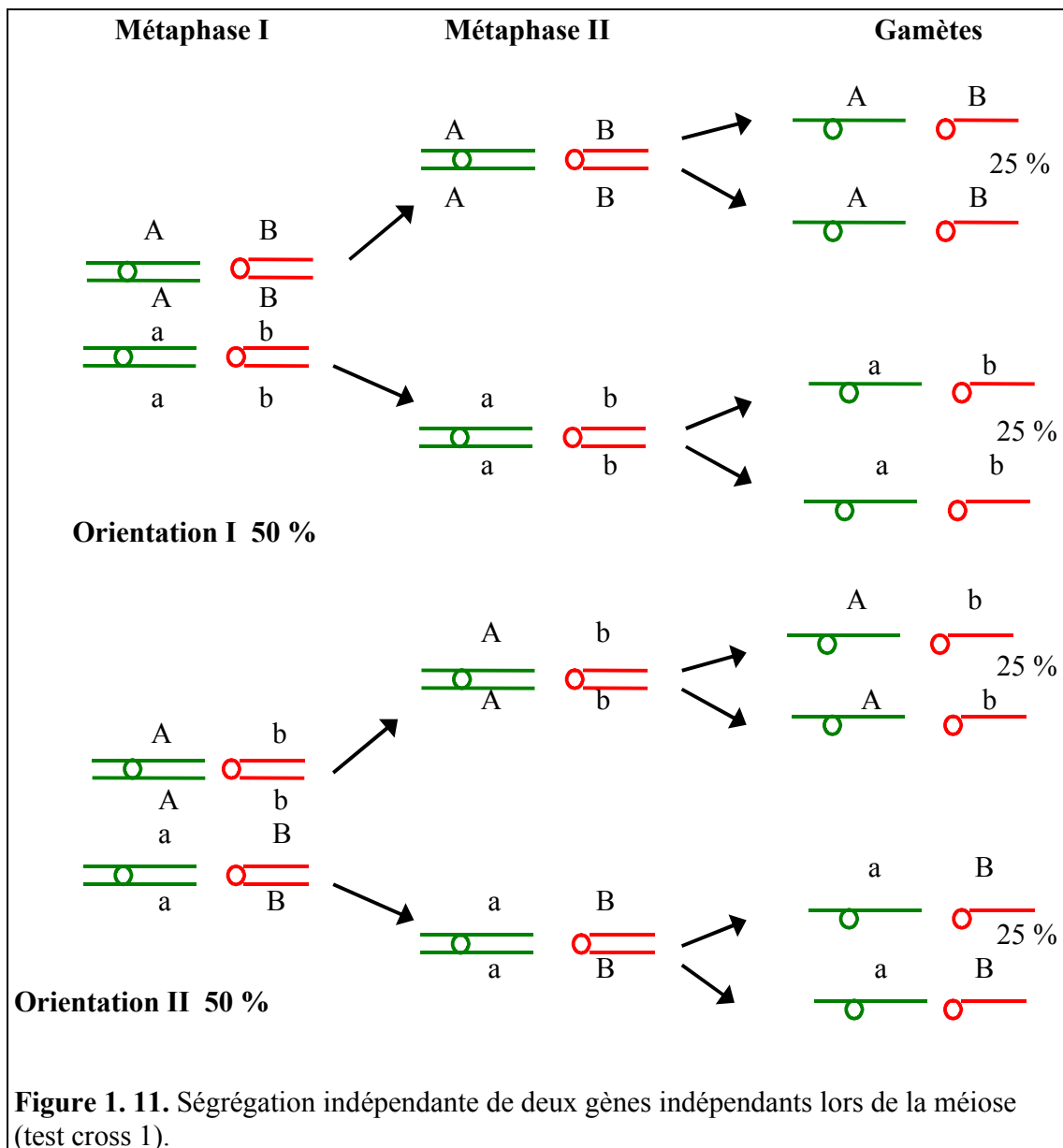
Le mot liaison (linkage) est employé pour désigner le phénomène déterminé par la localisation de plusieurs gènes sur le même chromosome, de tels gènes sont donc liés (ne sont pas indépendants) et vont ségréger d'une façon différente des gènes indépendants. Cependant cette liaison n'est pas qualitative (il y a liaison ou indépendance) mais les propriétés des être vivant font que la liaison est un phénomène quantitatif : la liaison peut être plus ou moins forte, complète ou incomplète. L'étude du linkage est le plus souvent faite grâce aux tests cross. En résumant, les gènes peuvent ségréger de façon indépendante ou de façon liées. Dans ce dernier cas la liaison peut être complète (linkage complet) ou incomplète (linkage incomplet). Prenant un exemple théorique de deux gènes "A" et "B" et voyant comment ils se comportent dans les trois cas (indépendance, linkage incomplet et linkage complet). Examinant les résultats du test cross entre le parent double hétérozygote et le parent homozygote récessif. Pour le 1^{er} locus, "A" est l'allèle dominant, "a" est l'allèle récessif ; pour le second locus, "B" est l'allèle dominant, "b" est l'allèle récessif.

test cross 1 gènes indépendants	P 1: [A B] X [a b] <u>A B</u> <u>a b</u> a b a b	F1: <u>phénotype</u> % <u>Rapport</u> -[A B] 25 1 -[A b] 25 1 -[a B] 25 1 -[a b] 25 1
test cross 2 liaison incomplète	P 1: [A B] X [a b] <u>A B</u> <u>a b</u> a b a b	F1: <u>phénotype</u> % <u>Rapport</u> -[A B] 45 9 -[A b] 5 1 -[a B] 5 1 -[a b] 45 9
test cross 3 liaison complète	P 1: [A B] X [a b] <u>A B</u> <u>a b</u> a b a b	F1: <u>phénotype</u> % <u>Rapport</u> -[A B] 50 1 - - -[a b] 50 1

Figure 1. 10. Résultats des tests cross impliquant deux gènes qui ségrégent de façons indépendante (**test cross 1**), deux gènes qui sont liés mais la liaison est incomplète (**test cross 2**) et deux gènes qui sont complètement liés (**test cross 3**). **N. B:** la barre qui sépare les allèles est discontinuée dans le cas d'indépendance et est continue dans le cas de liaison.

*** Interprétation des résultats des tests cross.**

- **test cross 1:** Quand on a deux gènes qui segrégent de façon indépendante on obtient 4 classes phénotypiques avec des proportions égales, puisque chez le parent double hétérozygote au niveau de la méiose (métaphase I) les deux types d'orientations des chromosomes sont équiprobables. Ce qui implique qu'on obtient quatre types de gamètes avec des proportions égales (figure 1.11).



Pour le parent homozygote récessif on obtient un seul type de gamète (qui seront des gamètes ab). Si on construit l'échiquier (figure 1.12) on voit qu'on obtiendra les 4 classes phénotypiques avec des proportions égales (1/4 [AB], 1/4 [Ab], 1/4 [aB] et 1/4 [ab])

♂	♀				
		1/4 A B	1/4 a b	1/4 A b	1/4 a B
1 a b		1/4 $\frac{A}{a} \frac{B}{b}$ [A B]	1/4 $\frac{a}{a} \frac{b}{b}$ [a b]	1/4 $\frac{A}{a} \frac{b}{b}$ [A b]	1/4 $\frac{a}{a} \frac{B}{b}$ [a B]

Figure 1.12. Echiquier du test cross 1.

*** Test cross 2 :** On obtient 4 classes phénotypiques qui sont les mêmes que dans le cas du test cross 1, mais cette fois les 4 classes ne sont pas également représentées. On a deux classes qui sont majoritaires [AB] et [ab] avec 45 % chacune et deux classes qui sont en proportion moindre [Ab] et [aB] avec 5% chacune. Cette inégalité des proportions des 4 classes phénotypiques reflète en réalité une inégalité des proportions des gamètes produits par le parent double hétérozygote (AB/ab). On constate donc que les gamètes qui donnent les classes phénotypiques les plus fréquentes ont les associations alléliques "AB" ou "ab". Donc on a tendance à ce que les allèles "A" et "B" d'une part et "a" et "b" d'autre part, segrégent le plus souvent ensemble. Mais il arrive que ces deux associations alléliques changent et dans ce cas on obtient des gamètes qui auront les deux autres associations "Ab" et "aB" qui donneront les classes phénotypiques moins fréquentes [Ab] et [aB]. Donc on a une liaison entre les allèles "A" et "B" d'une part et "a" et "b" d'autre part. Ceci est dû d'une part au fait que chez le parent double hétérozygote les allèles "A" et "B" se trouvent sur un même chromosome (on a donc une liaison physique entre les deux allèles : ils font partie d'une même macromolécule qui est l'acide désoxyribonucléique (ADN) qui constitue l'ossature d'un chromosome) et d'autre part les allèles "a" et "b" se trouvent sur un autre chromosome : le chromosome homologue au chromosome portant les allèles "A" et "B" (figure 1.13).

Cependant il arrive que ces deux associations alléliques soient rompues (on a plus "A" et "B" qui segrégent ensemble de même pour "a" et "b"). Cela suppose que le lien physique qui maintient les associations alléliques soit rompu; donc cela implique qu'il y a eu cassure du chromosome au niveau de la région qui sépare les deux locus des deux gènes. Une fois les cassures se sont faites au niveau des deux chromosomes homologues (figure 1.13) il se produit un échange des segments entre les deux chromosomes ce qui abouti aux deux nouvelles associations ("A" avec "b" d'une part et

''a'' avec ''B'' d'autre part). Ce phénomène de cassure et d'échange de segments chromosomiques entre deux chromosomes homologues est ce qu'on appelle ''**Crossing-over**'' (enjambement). Ce phénomène se produit à la prophase I de la méiose (stade diplotène) et abouti à la formation d'une structure dite chiasma qui est bien visible en métaphase I (voir paragraphe : mitose et méiose).

Les associations alléliques (''AB'' d'une part et ''ab'' d'autres part) sont dites association parentales elle aboutissent à la formation de gamètes parentales qui donneront les classes phénotypiques parentales [AB] et [ab].

Les classes phénotypiques parentales sont les plus fréquentes, puisque le plus souvent on a production de gamètes parentals car le plus souvent on a des méioses sans crossing-over dans la région qui sépare les deux gènes (le crossing-over étant un événement rare).

Quand on a des méioses où il se passe un crossing-over dans la région qui sépare les deux gènes on a plus les associations alléliques parentales, mais de nouvelles associations dites recombinées (Ab et aB) qui aboutissent à la formation de gamètes recombinés qui donneront les classes phénotypiques recombinées [Ab] et [aB].

N.B : La fréquence des classes phénotypiques recombinées est généralement plus petite que celle des classes phénotypiques parentales. La fréquence des classes recombinées dépend de la fréquence des crossing-over et cette dernière dépend de la distance qui sépare les deux loci. Plus la distance séparant les deux loci est grande plus la fréquence des crossing-over est grande et donc plus la fréquence des classes recombinées est grande et vis vers ca.

Cette relation entre la distance physique qui sépare deux loci et la fréquence des classes recombinées a donné l'idée à Morgan d'utiliser la fréquence des classes recombinées (fréquence de recombinaison) pour donner une estimation génétique de la distance physique qui sépare deux gènes.

distance séparant deux locus (gènes) = % de recombinaison.

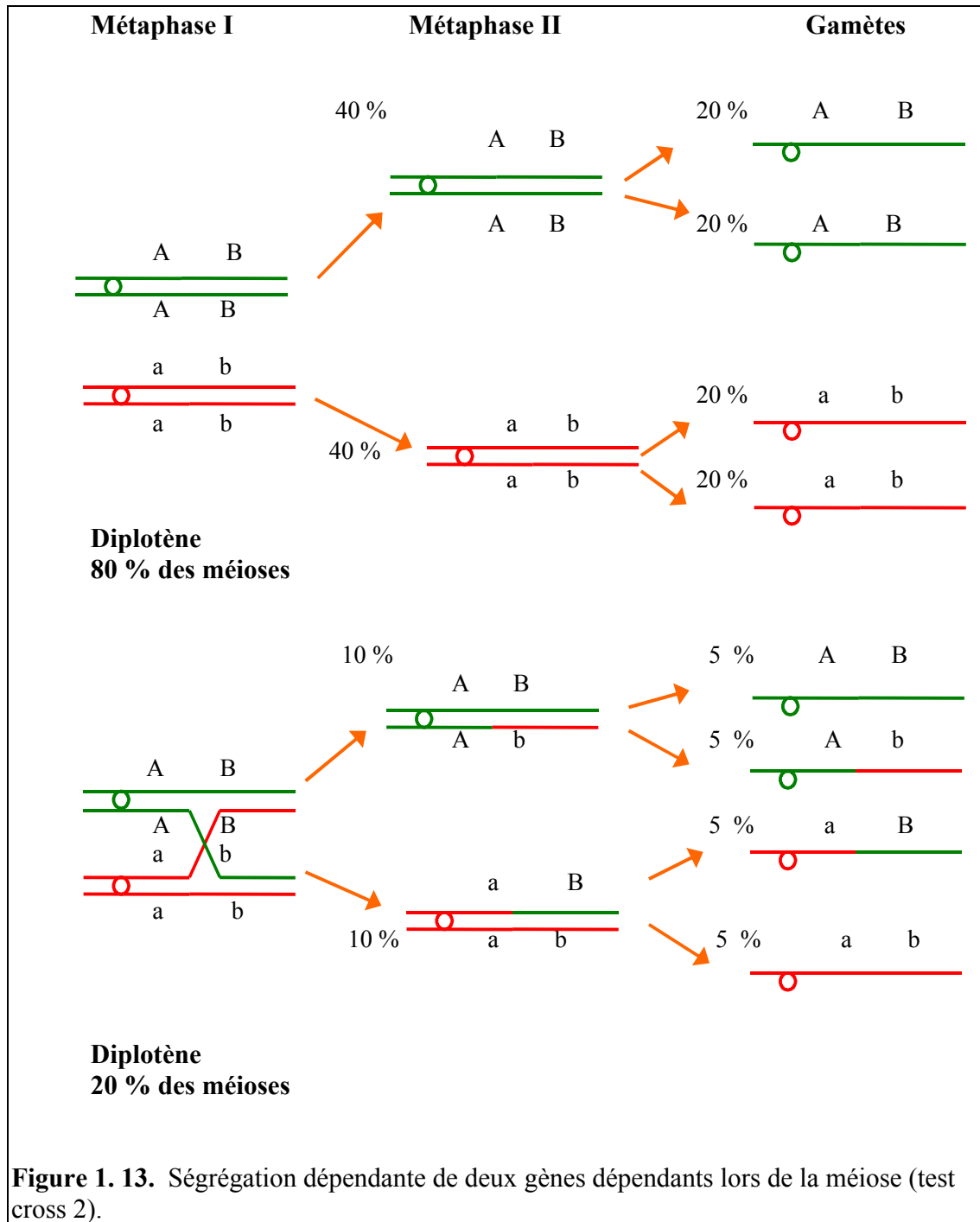
$$= \frac{\text{effectif des classes recombinées}}{\text{effectif totale des descendants}} \times 100$$

Ainsi dans notre exemple

$$\text{distance entre les deux loci A et B} = 10 \% = 10 \text{ cM}$$

Le cM (centiMorgan) est l'unité de cette distance. Il faut noter ici que cette distance est seulement une estimation génétique de la distance physique réelle. Etant

donné que c'est une estimation on peut ne pas trouver la même distance quand on fait deux fois le même croisement. Pour que cette estimation soit la plus précise possible il faut que la taille de l'échantillon soit suffisante (ici l'échantillon c'est la descendance, donc il faut que le nombre des descendants soit le plus grand possible).



N.B : * Quand on a un crossing-over dans la région qui sépare les deux locus on a seulement deux des 4 chromatides (chacun des deux chromosomes homologues a deux chromatides) qui y participent, les deux autres conservent les associations alléliques parentales. Ce qui fait qu'une méiose avec crossing-over produit la moitié des gamètes qui sont parentale et l'autre moitié sont des gamètes recombinés. * Une méiose avec un crossing-over qui se passe en dehors de la région du chromosome qui est entre les deux loci, ne produit comme la méiose sans crossing-over, que des gamètes parentaux (figure 1.13).

♂	♀				
		9/20 A B	9/20 a b	1/20 A b	1/20 a B
1 a b		9/20 $\frac{A B}{a b}$	9/20 $\frac{a b}{a b}$	1/20 $\frac{A b}{a b}$	1/20 $\frac{a B}{a b}$
		[A B] soit 45 %	[a b] soit 45 %	[A b] soit 5 %	[a B] soit 5 %

Figure 1. 14. Echiquier du test cross 2

* **Test cross 3** : La descendance se compose seulement de deux classes phénotypiques qui correspondent aux classes parentales, on a pas donc de production de classes phénotypiques recombinées. Ceci est du au fait qu'il n y a jamais production de gamètes recombinés donc il ne se produit jamais de crossing-over et les associations alléliques parentales (AB et ab) ne sont jamais rompues.

♂	♀	1/2 AB	1/2 ab
1 a b		1/2 $\frac{A B}{a b}$	1/2 $\frac{a b}{a b}$
		[A B] soit 50 %	[a b] soit 50 %

Figure 1. 15. Echiquier du test cross 3

N.B : Si le pourcentage de recombinaison s'approche des 50 % on ne peut pas dire si les gènes sont physiquement liés ou non. En effet des gènes qui sont physiquement liés mais très éloignés peuvent se comporter comme des gènes indépendants puisqu'on aura autant de parentaux que de recombinés.

4.2. L'ordre linéaire des gènes liés et la détermination des distances qui séparent ces gènes.

Prenant maintenant deux exemples de tests cross (ici il s'agit de test bilocaux) fait chez *Drosophila*. La figure 1.16 illustre les résultats de ces deux tests cross.

test cross 1	P 1:		F1:	
	$[+ +]$ X $[vg\ cn]$		<u>phénotype</u>	<u>effectif</u>
	$\frac{+}{vg} \frac{+}{cn}$	$\frac{vg}{vg} \frac{cn}{cn}$	- $[+ +]$ ailes longues yeux rouges	398
			- $[+ cn]$ ailes longues yeux cinabres	41
			- $[vg +]$ ailes vestigiales yeux rouges	48
			- $[vg cn]$ ailes vestigiales yeux cinabres	<u>416</u>
				903
test cross 2	P 1:		F 1:	
	$[+ +]$ X $[vg\ b]$		<u>phénotype</u>	<u>effectif</u>
	$\frac{+}{vg} \frac{+}{b}$	$\frac{vg}{vg} \frac{b}{b}$	- $[+ +]$ ailes longues corps gris	307
			- $[+ b]$ ailes longues corps noir	69
			- $[vg +]$ ailes vestigiales corps gris	65
			- $[vg b]$ ailes vestigiales corps noirs	<u>298</u>
				739

Figure 1. 16. Tests bilocaux. cn : cinnabar, b: black.

N.B: On a vu précédemment que les allèles sont notés par des lettres majuscules pour les dominants et par lettres minuscules pour les allèles récessifs ; ici "les drosophilistes" ont un autre type de notation: les allèles sauvages (souvent dominants) sont notés par le symbole "+" ou par une ou deux lettres dérivant du nom de la mutation avec le symbole "+" en exposant "X+" alors que les allèles récessifs (souvent les allèles mutants) sont notés simplement par une ou deux lettres minuscules sans exposant "xy"

exemple : La mutation white donnant des yeux blancs est noté "+" ou "w+" pour l'allèle dominant (allèle sauvage) et "w" pour l'allèle mutant (récessif). Si on a une mutation dominante, la mutation barre par exemple donnant des yeux réduits l'allèle sauvage est noté "+" (allèle récessif) alors que l'allèle mutant qui est dominant est noté par une lettre majuscule "B".

Chacun des deux tests cross donne 4 classes phénotypiques mais qui sont avec des proportions inégales. Donc il s'agit dans les deux cas d'un linkage incomplet. Dans le croisement 1 on a les classe phénotypiques $[+ +]$ et $[vg\ cn]$ qui sont en proportions élevées se sont les classes parentales alors que les classes $[+ cn]$ et $[vg +]$ correspondent aux classes de fréquences basses. Ce sont les classes recombinées. Pour le croisement 2 les classes parentales sont $[+ +]$ et $[vg\ b]$ et les classes recombinées sont $[+ b]$ et $[vg +]$.

Donc pour chacun de ces deux croisements on peut donner une estimation de la distance qui sépare les deux locus en calculant le pourcentage de recombinant dans chaque croisement:

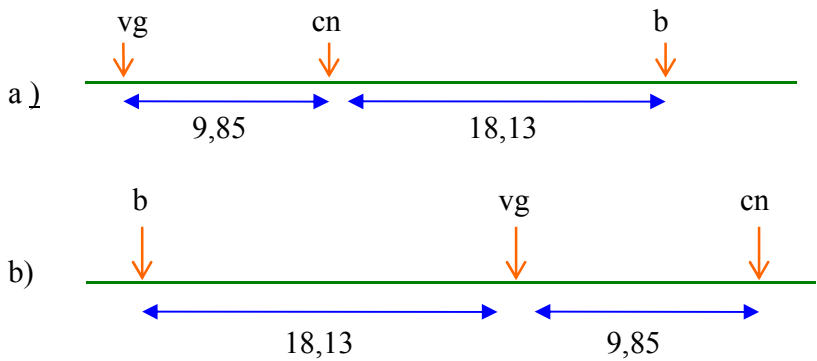
croisement 1

distance entre vg et cn = $\frac{41 + 48}{903} \times 100 = 9,85 \%$ soit 9,85 cM

croisement 2

distance entre vg et b = $\frac{69 + 65}{739} \times 100 = 18,13 \%$ ou 18,13 cM

En analysant les résultats de ces deux tests on voit que dans le test 1 vg et cn sont liés donc ils sont sur le même chromosome. De même on conclut pour vg et b qu'ils sont sur le même chromosome. Donc les trois gènes b, vg et cn sont sur le même chromosome, on sait donc la distance entre vg et b et la distance entre cn et vg mais on ne peut pas déterminer l'ordre linéaire de ces trois gènes à partir de ces deux tests bilocaux. Donc pour représenter ces trois gènes sur le chromosome on a deux possibilités:

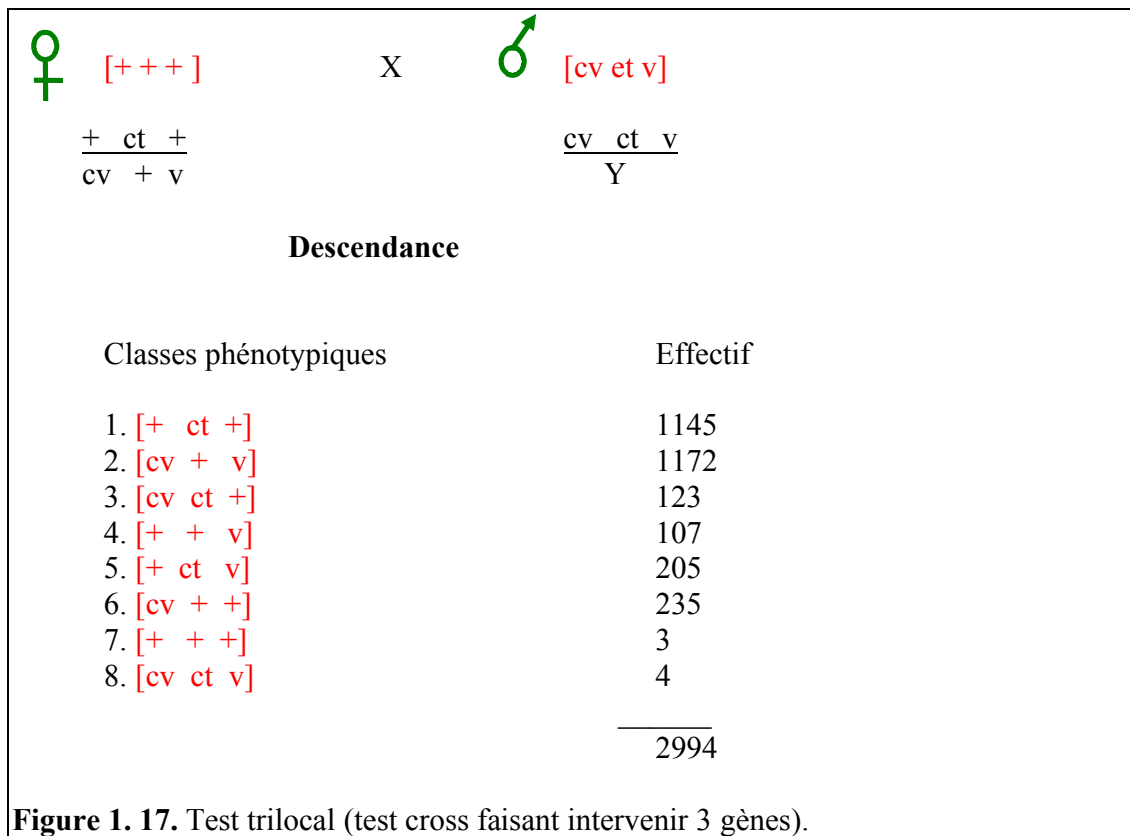


4.3. Le crossing-over double.

En utilisant des tests bilocaux on ne peut que calculer la distance entre deux locus, sans pouvoir ordonner les gènes sur le chromosome. Dans ce qui suit on verra que pour ordonner les gènes sur le chromosome il faut faire des tests trilocaux (Test cross faisant intervenir 3 gènes).

Considérant maintenant un test cross (figure 1.17) faisant intervenir 3 gènes liés (se trouvant sur le chromosome "X" de *Drosophila melanogaster*) les trois gènes sont: cv : cross vein less; la mutation provoque l'absence de la nervure verticale au niveau des ailes. ct : cut : la mutation au niveau de ce gène donne des ailes découpées. v : vermillon : la coloration sauvage de l'oeil est rouge et la mutation au niveau de ce gène provoque une coloration vermillon des yeux.

- NB : Chez la drosophile la femelle a deux chromosomes "X" alors que le mâle a un seul chromosome "X" et un chromosome "Y" (donc le mâle ne peut avoir qu'un seul allèle à la fois pour les gènes portés par le chromosome "X" on dit qu'il est hémizygote).



La descendance se compose de huit classes phénotypiques mais les proportions des différentes classes sont inégales (figure 1.17); donc les trois gènes sont liés (linkage incomplet). Dans la descendance on a 2 classes phénotypiques qui sont très majoritaires (classes 1 et 2) se sont les classes parentales les six autres classes sont des classes recombinées. Ceci est dû donc au fait que le parent triple hétérozygote produit 8 types de gamètes avec des proportions inégales. On a donc production de 2 types de gamètes majoritaires et 6 types de gamètes issus de méioses avec des événements de crossing-over qui ont eu lieu dans le segment du chromosome occupé par les trois loci (entre les loci cv et v).

Voyant maintenant comment sont produits les huit types de gamètes (figure 1.18). N.B: Les intervalles entre les lieux adjacents sont désignés régions de crossing-over. Il est convenu de les numéroter de gauche à droite : Ainsi la région (R1) dans le croisement est entre le locus cv et le locus ct; la région (R2) est entre le locus ct et le locus v.

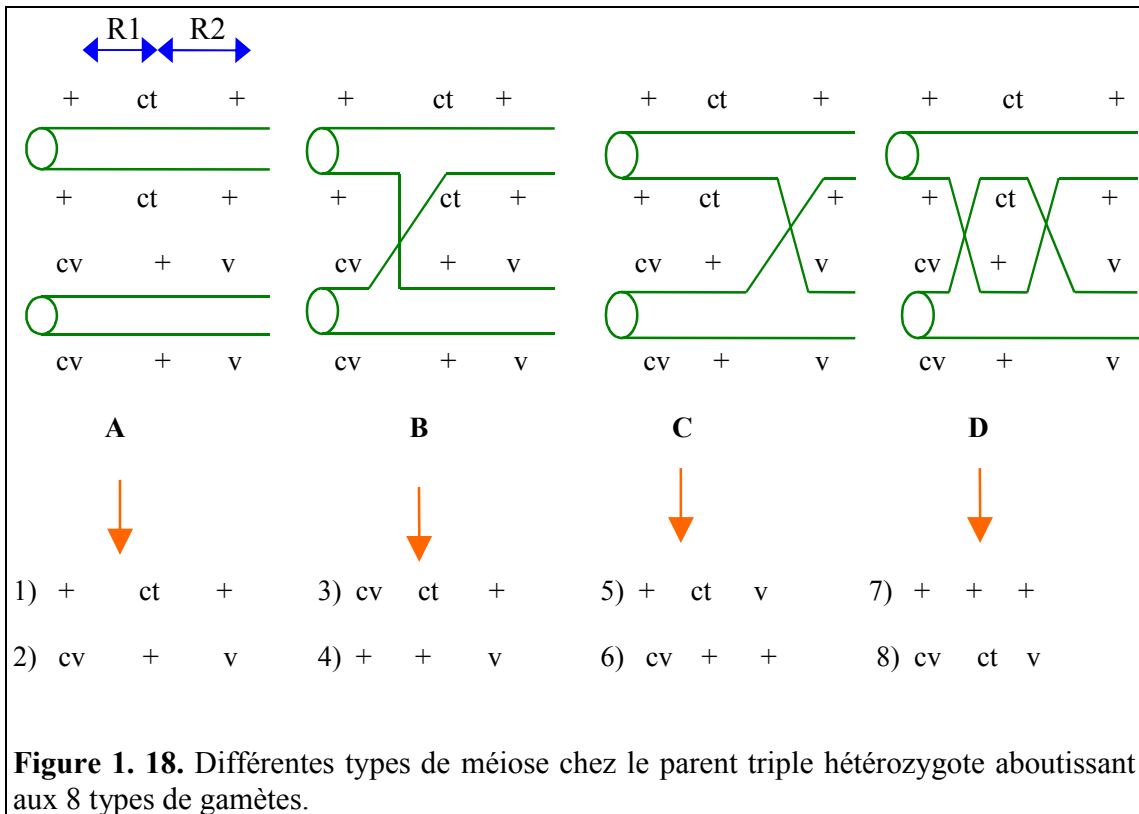
Chez le parent triple hétérozygote on peut avoir 4 types différents de méiose :

- une méiose sans événement de crossing-over dans le segment de chromosome entre cv et v aboutissant à la production des gamètes qui ont conservé les associations alléliques parentales se sont des gamètes parentales : gamète de type 1 et 2 (figure 1.18).

- une méiose avec un crossing-over dans la région 1 (entre cv et ct). On a production de gamètes recombinés dans la région 1: gamètes de type 3 et 4.

- Une méiose avec un crossing-over dans la région 2 (entre ct et v). On a production de gamètes recombinés dans la région 2 : gamètes de type 5 et 6.

- Enfin une méiose avec deux crossing-over, l'un dans la région 1 et l'autre dans la région 2 (on a donc un crossing-over double). Il y a donc production de gamètes doubles recombinés : gamètes de type 7 et 8.



N.B: Au niveau des méioses avec crossing-over (cas B, C et D dans la figure 1.17), la moitié des gamètes produits sont recombinés et l'autre moitié sont des gamètes parentaux. On a deux chromatides sur quatre qui n'ont pas participé au crossing-over et qui ont donc conservé l'association allélique parentale.

Au niveau des proportions il paraît donc logique que la plus grande fréquence des gamètes soit celle des gamètes parentaux : puisque la plus part des méioses sont des méioses sans crossing-over (les crossing-over sont des événements rares) et même quand on a production des gamètes recombinés il y a en même temps production de gamètes parentaux. Pour les gamètes doubles recombinés, il paraît logique qu'ils soient les moins représentés de tous les gamètes puisqu'ils nécessitent que deux événements rares se passent simultanément (crossing-over double).

Les gamètes recombinés dans la région 1 et dans la région 2 ont des fréquences intermédiaires entre les gamètes parentaux et les gamètes doubles recombinés puisqu'ils nécessitent un seul crossing-over. Mais les fréquences relatives des recombinés dans la région 1 et dans la région 2 dépendent des distances dans les régions 1 et 2.

Les fréquences des différents types de gamètes produits par le parent triple hétérozygote se répercutent sur la fréquence des différentes classes phénotypiques dans la descendance, puisque le parent hémizygoté récessif produit un seul type de gamète qui n'a que des allèles récessifs. Donc le phénotype et la fréquence des descendants dépendent de la fréquence et du génotype des gamètes produits par le parent triple hétérozygote (voir l'échiquier du croisement).



 	4/2994 cv ct v	1145/2994 + ct +	1172/2994 cv + v	123/2994 cv ct +	107/2994 + + v	205/2994 + ct v	235/2994 cv + +	3/2994 + + +
1/2 cv ct v	$\frac{cv\ ct\ v}{cv\ ct\ v}$ [cv ct v]	$\frac{+ ct +}{cv\ ct\ v}$ [+ ct +]	$\frac{cv + v}{cv\ ct\ v}$ [cv + v]	$\frac{cv\ ct +}{cv\ ct\ v}$ [cv ct +]	$\frac{+ + v}{cv\ ct\ v}$ [+ + v]	$\frac{+ ct v}{cv\ ct\ v}$ [+ ct v]	$\frac{cv + +}{cv\ ct\ v}$ [cv ++]	$\frac{+ + +}{cv\ ct\ v}$ [+ ++]
1/2 Y	$\frac{cv\ ct\ v}{Y}$ [cv ct v]	$\frac{+ ct +}{Y}$ [+ ct +]	$\frac{cv + v}{Y}$ [cv + v]	$\frac{cv\ ct +}{Y}$ [cv ct +]	$\frac{+ + v}{Y}$ [+ + v]	$\frac{+ ct v}{Y}$ [+ ct v]	$\frac{cv + +}{Y}$ [cv ++]	$\frac{+ + +}{Y}$ [+ ++]

Figure 1. 19. Echiquier du croisement de la figure 1.18.

On peut maintenant calculer les distances génétiques dans les régions 1 et 2.

* la distance dans la région1 (R1):

$$DR1 = d \text{ entre cv et ct} = \frac{123 + 107 + 3 + 4}{2994} \times 100 = 7,91 \text{ cM}$$

N. B: Pour calculer la distance dans la région 1 il faut comptabiliser les recombinés dans la région 1 plus les doubles recombinés puisque ces derniers sont aussi issus d'un événement de recombinaison dans la région 1 (en plus, bien sûr, de la recombinaison dans la région 2). La même chose est vraie pour le calcul de la distance dans la région 2.

*La distance dans la région 2 (R2):

$$dR2: d \text{ entre ct et v} = \frac{205 + 235 + 4 + 3}{2994} \times 100 = 14,93 \text{ cM}$$

Pour le calcul de la distance entre cv et v on peut soit utiliser la méthode indirecte qui consiste à additionner les distances de la R1 et de la R2, soit comptabiliser tous les recombinés (méthode directe).

* Méthode indirecte : calcule de la distance entre cv et v.

$$d \text{ entre cv et v} = 7,91 + 14,93 = 22,84 \text{ cM}$$

* Méthode directe.

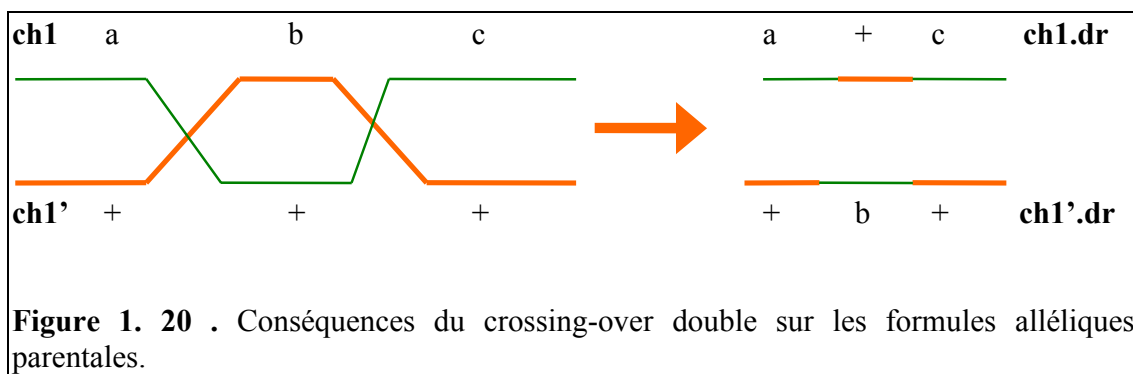
$$d \text{ entre cv et v} = \frac{123 + 107 + 205 + 235 + 2(3 + 4)}{2994} \times 100 = 22,84 \text{ cM}$$

4. 4. Cartographie génétique ou de linkage.

Pour cartographier plusieurs gènes liés, comme on l'a déjà dit il faut en plus de connaître les distances qui les séparent, déterminer l'ordre dans lequel ils sont distribués sur le chromosome. Pour cela on fait des test trilocaux (tests cross faisant intervenir 3 gènes). Pour déterminer l'ordre de 3 gènes, il suffit de déterminer qui des trois occupe l'emplacement médian.

L'analyse de la descendance d'un test cross faisant intervenir 3 gènes peut nous fournir cette information. La comparaison des formules alléliques parentales et des formules alléliques issues du crossing-over double (formule alléliques des doubles recombinés) nous renseigne sur le gène qui occupe la position médiane.

Pour comprendre prenant un exemple théorique d'un triple hétérozygote et regardant les conséquences du crossing-over double sur les formules alléliques parentales (figure 1.20).

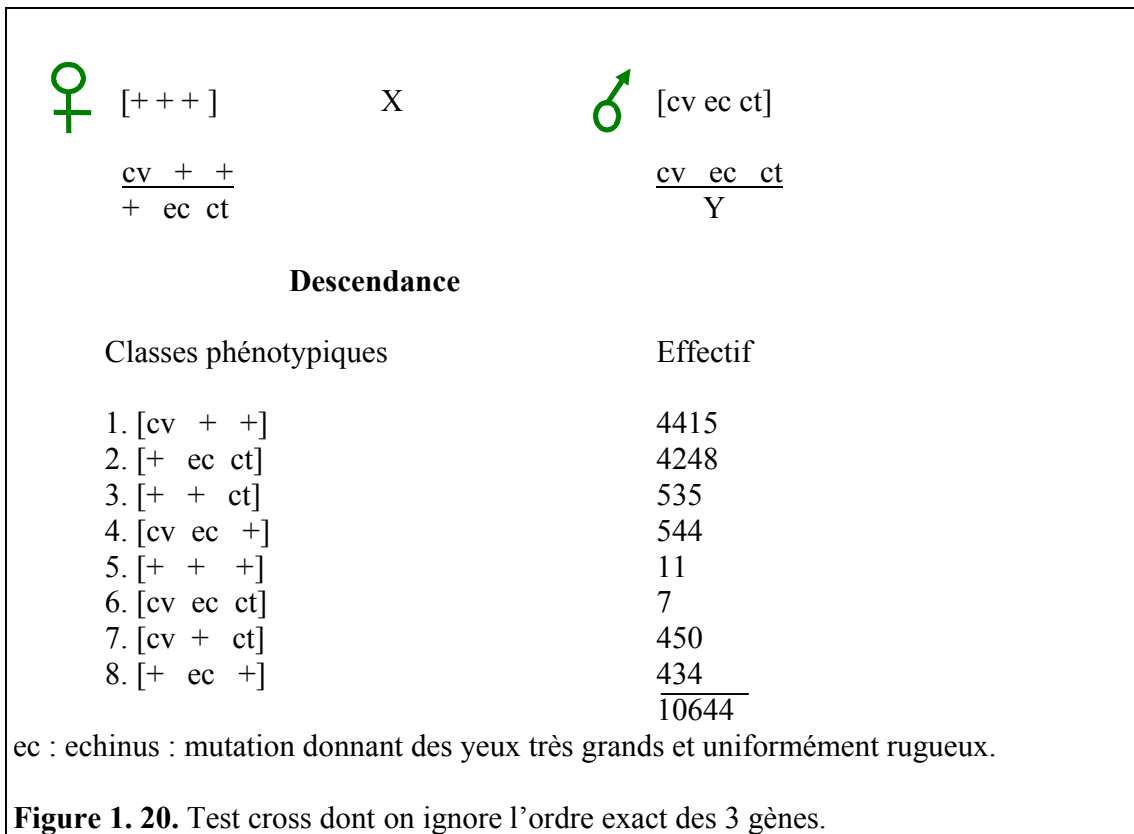


Avant le crossing-over double le parent triple hétérozygote avait les formules alléliques: abc sur la chromatide 1 (ch1) et la formule allélique (+++) sur la chromatide homologue 1' (ch1'). Après le crossing-over double, la chromatide 1 double recombinée (ch1.dr) a la formule (a + c) et la chromatide 1' double recombinée (ch1'.dr) a la formule (+ b +) . On voit que la différence entre la chromatide avant la recombinaison et après, consiste en l'échange de la partie médiane (le segment du chromosome qui est entre les deux crossing-over) entre les deux chromatides homologues. Donc se sont les allèles du gène médian qui ont été échangés tandis que les allèles des deux autres gènes ne l'ont pas été.

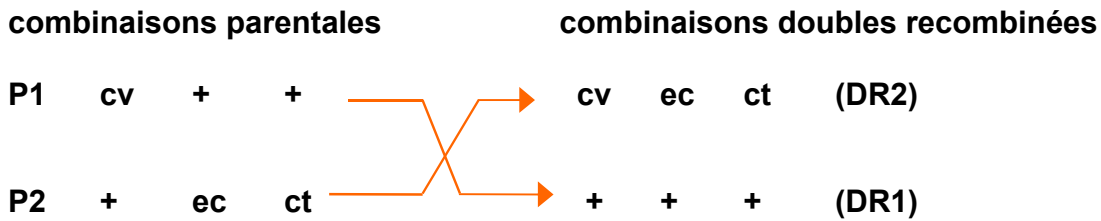
Donc en comparant les formules alléliques parentales et les formules allélique double recombinant deux à deux, on déterminera lequel des trois gènes qui a vu ces allèles échanger et ainsi on aura déterminé le gène qui occupe l'emplacement médian.

Mais si on ne sait pas l'ordre exact des gènes dans un test trilocal comment déterminer parmi les 8 classes de la descendance lesquelles sont les parentaux et lesquelles sont les doubles recombinées? Ce sont les fréquences des différentes classes de la descendance qui peuvent nous renseigner. On a déjà vue que dans un test cross faisant intervenir trois gènes liés on a les classes parentales qui ont les fréquences les plus élevées et les classes doubles recombinées qui ont les fréquences les plus basses.

Pour illustrer cette méthode de détermination de l'ordre de trois gènes prenant un exemple d'un test cross dont on ignore l'ordre des gènes : dans cette exemple (figure 1.20) les trois gènes ont été inscrits dans un ordre incorrect et essayant de trouver l'ordre exacte . Dans cet exemple on prend trois gènes situés sur le chromosome "X" chez la drosophile . Le parent femelle est triple hétérozygote et le parent mâle est hémizyote récessif.



D'après les fréquences des classes phénotypiques les formules alléliques parentales sont [cv + +] et [+ ec ct] et les formules alléliques doubles recombinés sont [+ + +] et [cv ec ct]. Comparant les combinaisons parentales et double recombinés deux à deux:



On voit donc que se sont les allèle du gènes cv qui changent entre les combinaisons parentales et doubles recombinaées donc c'est le gène cv qui occupe la position médiane. Donc l'ordre des gènes est ec cv ct.

N.B: La comparaison des combinaisons parentales et doubles recombinaées deux à deux se faisant au hasard, on peut soit comparer P1 → DR1 et P2 → DR2 et dans ce cas on a un seul gène qui change donc c'est la bonne comparaison. Mais si on fait la comparaison P1 → DR2 et P2 → DR1 on trouvera qu'il y a deux gènes qui changent et dans ce cas ce n'est pas la bonne comparaison. Pour l'ordre des gènes on a pris l'ordre ec cv ct on peut tout aussi bien prendre l'ordre ct cv ec qui est aussi juste.

Il nous reste maintenant à identifier les combinaisons recombinaées dans la région 1 et dans la région 2. On a pris l'ordre ec cv ct donc les recombinaées dans la région 1 seront des recombinaées entre ec et cv; et les recombinaées dans la région 2 seront ceux entre cv et ct (figure 1.21).

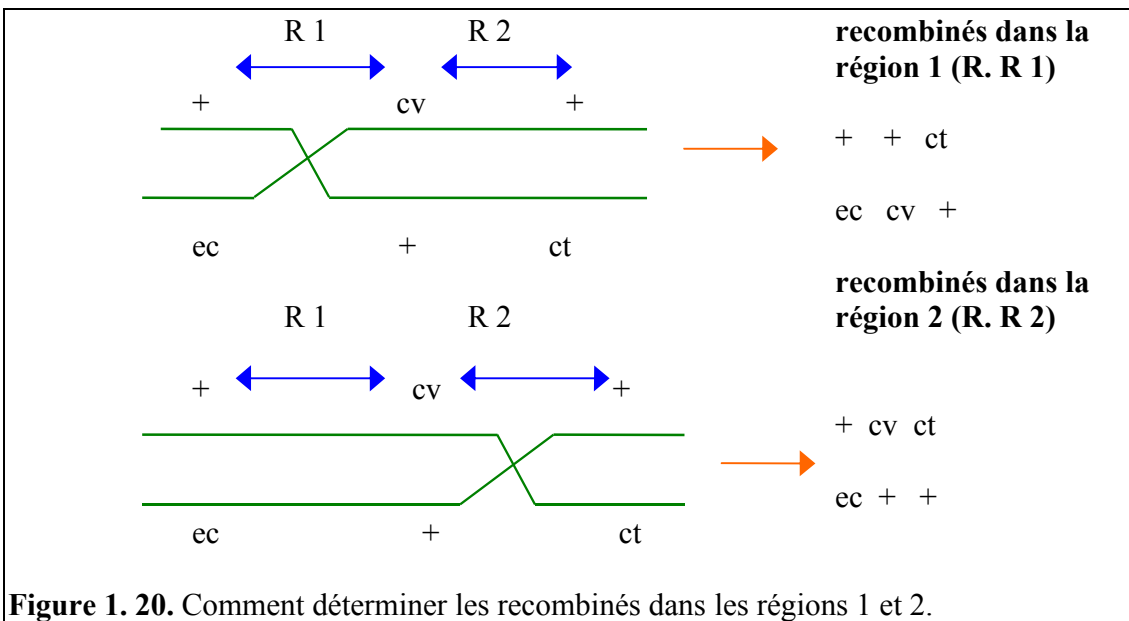
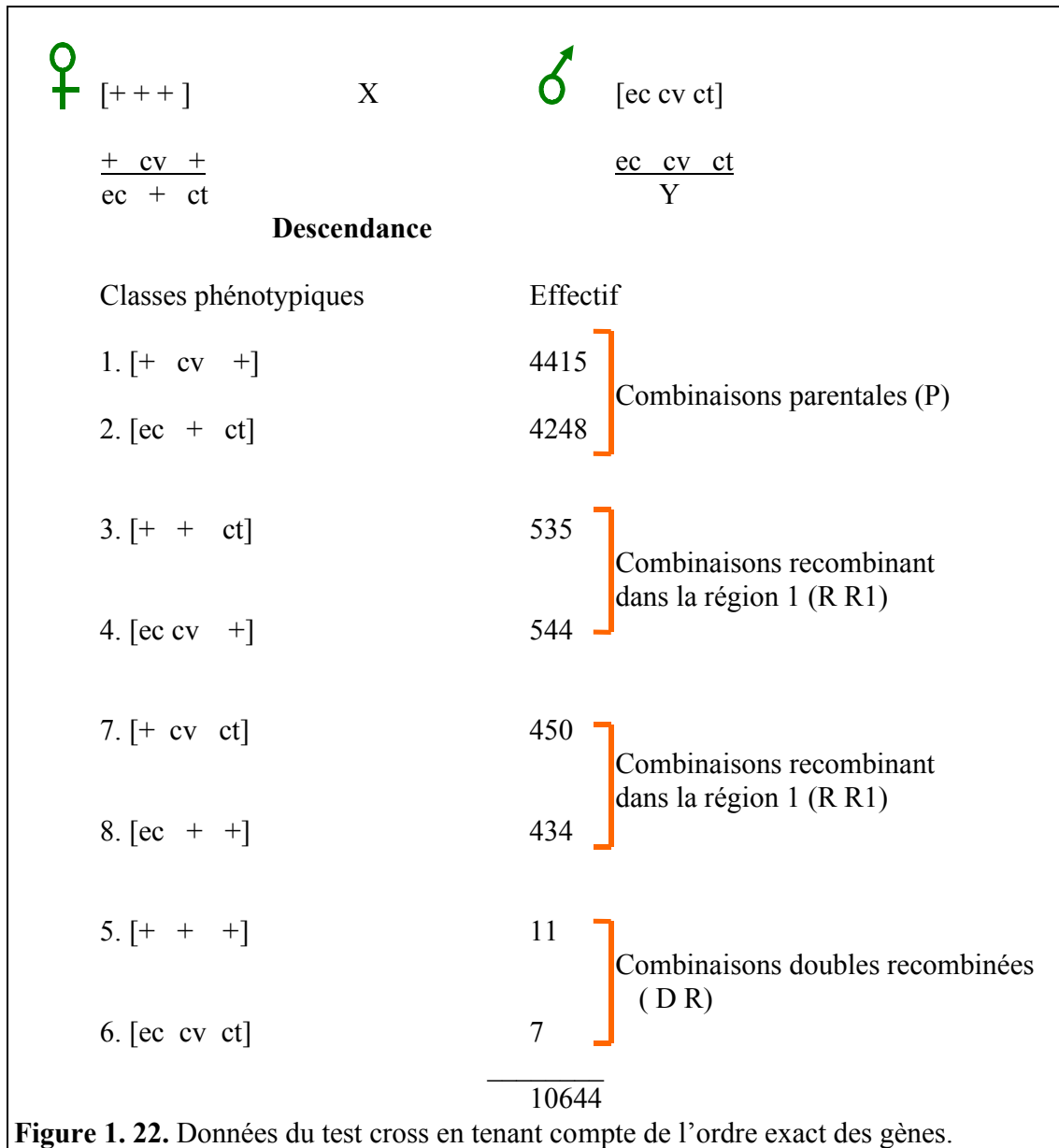


Figure 1. 20. Comment déterminer les recombinaés dans les régions 1 et 2.

Les données de ce test peuvent maintenant être réécrites en tenant compte de l'ordre correct des trois gènes (figure 1.22).



Maintenant il nous reste qu'à calculer les distances génétique dans les régions 1 et 2.

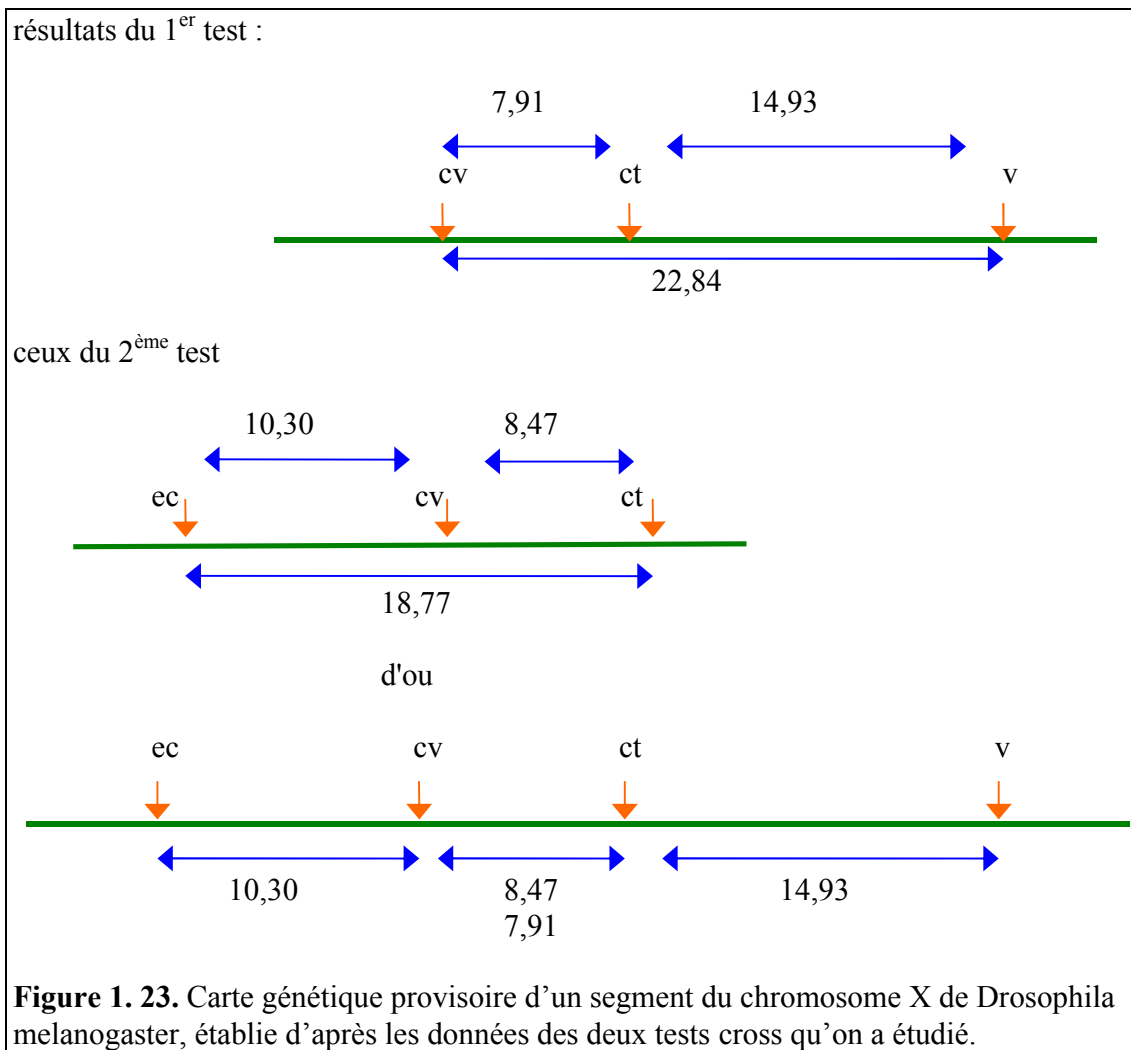
*** distance génétique dans la R1 : entre ec et cv:**

$$\frac{535 + 544 + 11 + 7}{10644} \times 100 = 10,3 \text{ cM}$$

*** distance génétique dans la R2 : entre cv et ct**

$$\frac{450 + 434 + 11 + 7}{10644} \times 100 = 8,47 \text{ cM}$$

Nous pouvons maintenant regrouper les résultats des deux test trilocaux que nous avons vu jusqu'à maintenant (le 1^{er} faisant intervenir les locus cv ct v et le 2^{ème} faisant intervenir les locus ec cv ct. Ces quartes gènes appartenant tous au chromosome X on peut faire la carte provisoire d'un segment du chromosome "X".



N.B: La distance génétique entre cv et ct a été mesuré dans les deux test, dans le 1^{er} on a 7,9 cM et dans le 2^{ème} 8,4 cM. On a donc des valeurs qui sont voisines mais pas exactement les mêmes ce qui montre que la distance génétique n'est pas une mesure précise mais une estimation basée sur des données statistiques.

C'est ainsi, en combinant les résultats de plusieurs tests cross qu'on arrive à des cartes génétiques des chromosomes. Chez la drosophile modèle préféré des généticiens on est arrivé à construire les cartes génétiques les plus denses.

4.5. Interférence chromosomique ou chiasmique.

Pour illustrer le phénomène d'interférence chromosomique prenant l'exemple du test trilocal suivant (figure 1.24) :

♀	X	♂	
[+ + +]		[sc ec cv]	
+ ec +		sc ec cv	
sc + cv		Y	
Descendance			
Classes phénotypiques	Effectif		Pourcentages des recombines dans les régions 1 et 2
1 [+ ec +]	1419		
2 [sc + cv]	1445		
3 [+ + cv]	150	}	R R1: 7,5 %
4 [sc ec +]	112		
5 [+ ec cv]	185	}	R R2: 10,1 %
6 [sc + +]	168		
	3479		

Figure 1. 24. Test cross illustrant le phénomène d'interférence chromosomique.

En regardant la descendance de ce croisement on remarque qu'on obtient que six des huit classes qu'on obtient habituellement. Ce sont les classes doubles recombines qui manquent. Pourtant on a des recombines dans la région 1 (7,5 %) et des recombines dans la région 2 (10,1 %). Normalement si les crossing-over dans les deux régions sont indépendants, on devrait avoir des doubles recombines avec une fréquence d'environ $0,075 \times 0,101 = 0,0075$ ou bien 0,75 % ce qui représente environ 26 individus. Ceci indique clairement que la formation des crossing-over (chiasma) ne sont pas toujours indépendants les un des autres et qu'il arrive que la formation d'un chiasma empêche totalement ou partiellement la formation d'un autre chiasma. C'est ce qu'on appelle

interférence chromosomique (ou chiasmique). Pour mesurer le degré de cette interférence on utilise ce qu'on appelle le coefficient de coïncidence.

Coefficient de coïncidence (Cc) = $\frac{\text{proportion obtenue des doubles recombinés}}{\text{proportion prévue des doubles recombinés}}$

La valeur de ce coefficient varie entre 1 et 0. Quand le coefficient a une valeur de 0 on a une interférence totale (absence totale des doubles recombinés). Quand il a une valeur égale à 1 on a une interférence nulle (Proportion prévue = proportion obtenue des doubles recombinés). Quand le coefficient a une valeur entre 0 et 1 on a une interférence négative partielle. L'interférence négative partielle est d'autant plus forte que le Cc tend vers 0.

Dans l'exemple qu'on a vu dans ce paragraphe on peut mesurer l'interférence chromosomique, en calculant le coefficient de coïncidence (Cc):

$$Cc = \frac{0}{0,0075} = 0$$

Donc on a une interférence totale.

N.B: Chez certaines espèces (bactériophages champignons) on a obtenu des Cc qui ont une valeur supérieure à 1. On a donc une interférence positive c'est à dire qu'un chiasma favorise l'apparition d'un deuxième.

5. Facteurs liés aux hétérochromosomes.

Les espèces animales et végétales peuvent être divisées en deux groupes. On a les espèces monoïque où on a un seul type d'individu qui a des organes mâles et femelles et produit les deux types de gamètes mâles et femelles.

Chez les espèces dioïque on a deux types d'individu chacun produit un seul type de gamète, mâle ou femelle. Chez les dioïque le sexe de l'individu est déterminé génétiquement. Le plus souvent le déterminisme génétique du sexe est contrôlé par une (ou plusieurs) paire de chromosomes.

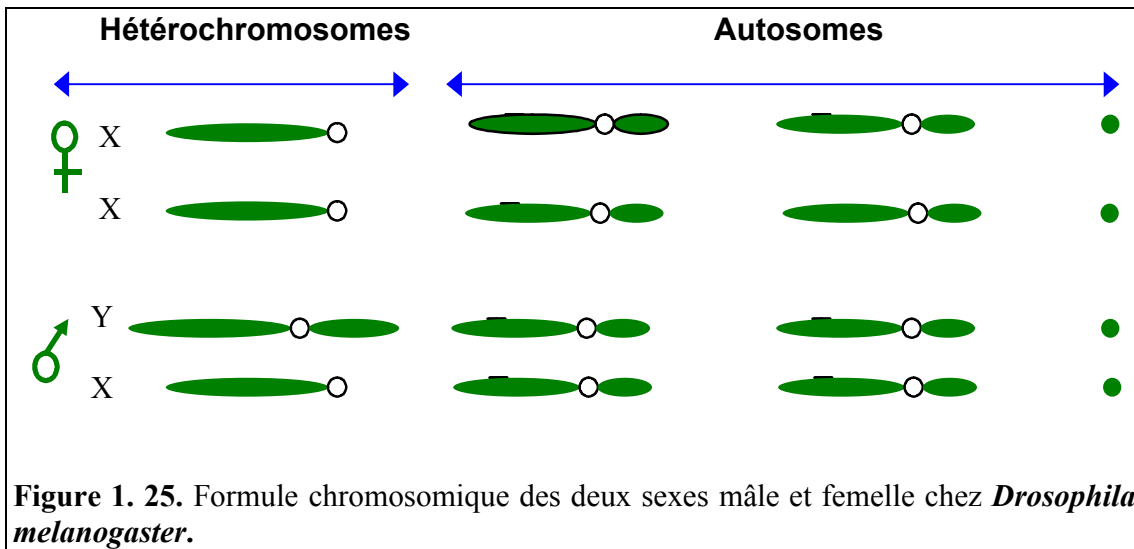
N.B: Il existe des espèces dans lesquelles le déterminisme génétique est contrôlé par un ou plusieurs gènes et non pas par des chromosomes entiers.

5.1. Les autosomes et les hétérochromosomes.

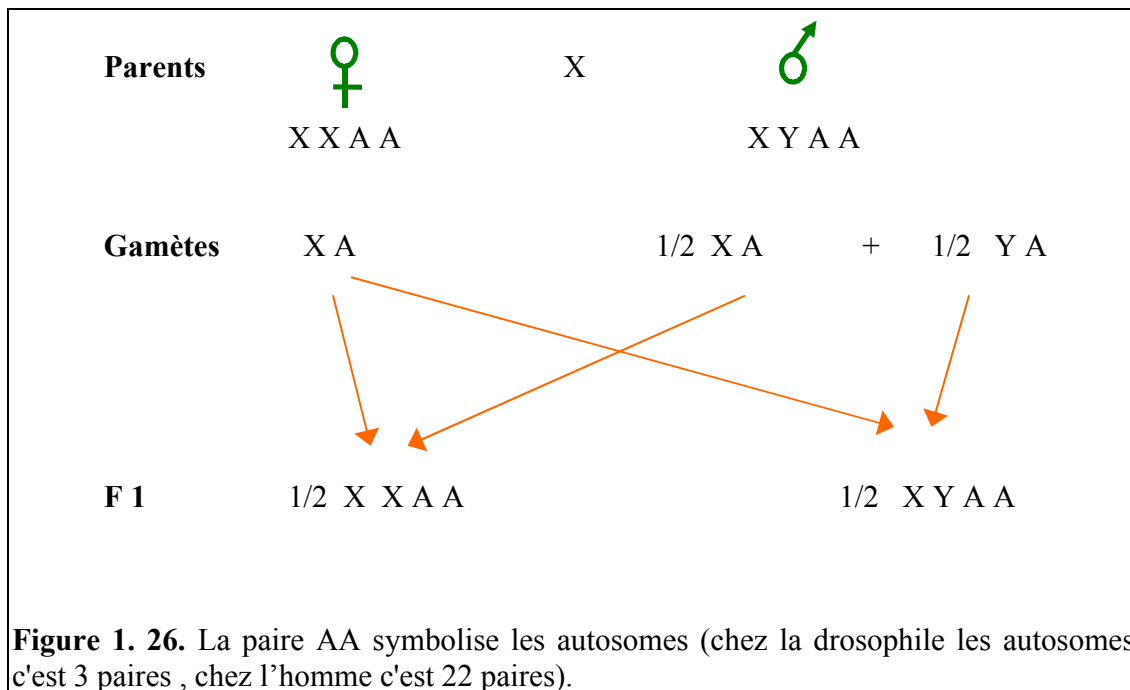
Chez la drosophile comme chez les mammifères y compris l'homme le sexe est déterminé par une paire de chromosome. Chez ces organismes diploïdes les chromosomes sont en doubles exemplaires : chaque chromosome a un chromosome qui lui est homologue. Mais chez les individus de sexe mâle on a une paire de chromosome où les deux chromosomes ne sont pas homologues. Cette paire est constituée par un chromosome appelé X et un chromosome Y. Chez la femelle par contre on trouve deux chromosomes X. Donc les deux sexes diffèrent au niveau de cette paire de chromosomes sexuels.

Cette paire constitue ce qu'on appelle les **hétérochromosomes** (ou hétérosomes) car elle est constituée différemment chez les deux sexes. Alors que les autres paires de chromosomes sont identiques chez les deux sexes, on les nomme les **autosomes**.

Pour illustrer ce qui précède prenant comme exemple la drosophile; en examinant la constitution chromosomique de la drosophile on voit qu'on a quatre paires de chromosomes (la paire I,II,III et IV) . Chez la drosophile les paires II,III et IV sont identiques chez les mâles et les femelles, se sont les autosomes (figure 1.25). Alors que la paire I est différente : chez les femelles elle est constituée par deux chromosomes identiques (XX) alors que chez les mâles elle est constituée par deux chromosomes différents (XY) cette paire constitue les hétérosomes (ou hétérochromosomes).



Ce système de déterminisme du sexe grâce aux hétérosomes permet d'avoir une population constituée pour moitié d'individus mâles et pour l'autre individus femelles (figure 1. 26).



On voit que le mâle produit deux types de gamètes; on dit qu'il est hétérogamétique. Alors que le sexe femelle qui ne produit qu'un seul type de gamètes est dit sexe homogamétique.

5. 2. Distribution des hétérochromosomes chez certains animaux et chez certaines plantes.

Le système de déterminisme sexuel grâce à des chromosomes sexuels est largement répandu dans le monde animal et végétal mais il existe plusieurs variantes de ce système : le tableau 1.3 résume ces différentes variantes.

Il y a deux grands groupes : dans le 1^{er} groupe le sexe homogamétique est le sexe femelle et le sexe hétérogamétique est le sexe mâle. Dans le second on a l'inverse c'est à dire que le sexe homogamétique est le sexe mâle et le sexe hétérogamétique est le sexe femelle. A l'intérieur de chacun de ces deux groupes on a deux variantes du système de déterminisme sexuel.

-1^{ère} variante: le sexe homogamétique a deux chromosomes identiques (XX ou ZZ) et le sexe hétérogamétique deux chromosomes différents (XY ou ZW).

-2^{ème} variante : le sexe homogamétique a deux chromosomes identiques (XX ou ZZ) mais le sexe hétérogamétique n'a qu'un seul chromosome (X ou Z). Dans ce cas le sexe hétérogamétique produit deux types de gamètes : des gamètes avec un chromosome sexuel (X ou Z) et des gamètes sans chromosomes sexuels (O). Prenant comme exemple le déterminisme sexuel chez les sauterelles pour illustrer ce dernier cas (figure 1. 27).

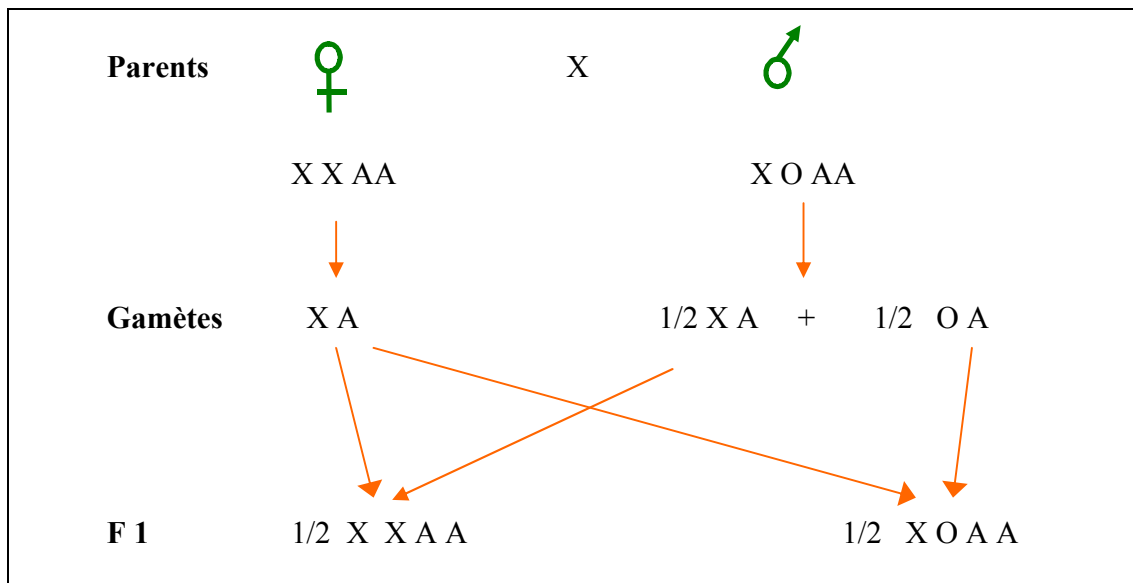


Figure 1. 27. Exemple de déterminisme chez une espèce dont le sexe hétérogamétique ne possède qu'un seul chromosome sexuel. O signifie absence de chromosome sexuel.

♀	Sexe	♂	Exemples de groupes taxonomique ou d'espèces.
			1/ femelle homogamétique et mâle hétérogamétique.
XX		XY	mammifères y compris l'homme, Drosophila, Angiosperme dioïques...
XX		XO	Sauterelles, plusieurs orthoptères et hémiptères
			2/ Femelle hétérogamétique et mâle homogamétique.
XY(ZW)		XX(ZZ)	Les oiseaux, lépidoptères, amphibiens et reptiles...
XO(ZO)		XX(ZZ)	Tritons, certains papillons (Abraxas, Bombyx) ...

Tableau 1. 3. Les différentes variantes du système de déterminisme du sexe grâce aux chromosomes sexuels.

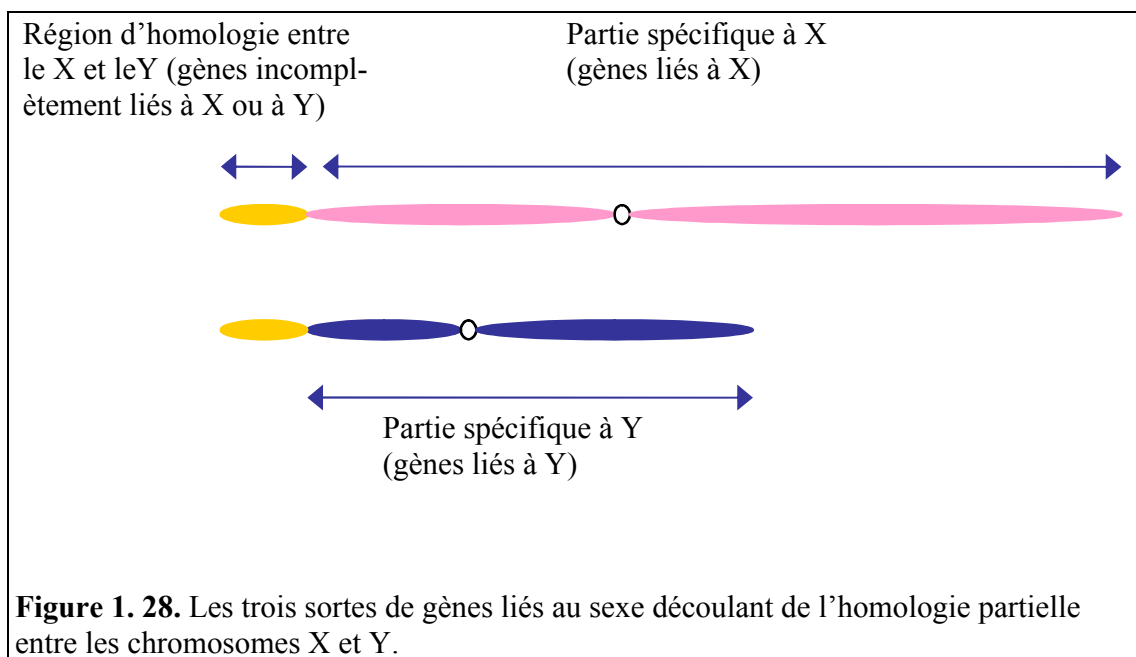
5.3. Hérité liée au sexe.

Les chromosomes sexuels, bien que portant des gènes responsables du déterminisme sexuel, ils portent plusieurs autres gènes dont l'expression est totalement indépendante du sexe et touche des tissus somatiques (exemple coloration des yeux chez les drosophiles, hémophilie chez l'homme).

Comme on a une différence dans la composition des chromosomes sexuels entre les deux sexes mâle et femelle et comme les chromosomes X et Y sont différents, il s'en suit que la transmission des gènes liés aux chromosomes sexuels est différente de celle des gènes liés aux autosomes.

Les chromosomes X et Y ne sont pas totalement différents mais partiellement homologues. Cette homologie partielle fait qu'on a 3 sortes de gènes liés au sexe (figure 1.28).

1. Des gènes qui se trouvent sur le chromosome X au niveau de la partie qui a son homologue au niveau du chromosome Y. On peut dire que ces gènes auront une transmission qui est homologue aux gènes liés aux autosomes. ce sont des gènes incomplètement lié à X ou à Y (par suite de recombinaison un allèle peut passer du X à Y).
2. Des gènes qui se trouvent au niveau de la partie du chromosome X qui n'a pas son homologue sur le Y . Ce sont des gènes liés à X.
3. Des gènes qui se trouvent au niveau de la partie du chromosome Y qui n'a pas son homologue sur le X . Ce sont des gènes liés à Y.



5.3.1. Hérité liée au chromosome Y.

Les gènes qui sont liés à Y n'ont pas donc d'allèle homologue, ils sont à l'état hémizygote et donc s'expriment toujours (on a pas la distinction allèles dominants, allèles récessifs). Les gènes liés à Y ont un mode de transmission très simple, ils se transmettent toujours de pères à fils ne passent presque jamais chez les femelles de tels gènes sont dits

gènes hollendriques. Ce type de gène est rare chez l'homme et la drosophile, mais se rencontre assez souvent chez certains poissons.

5.3.2. Hérité liée au chromosome X.

Les gènes liés à X contrairement a ceux liés à Y peuvent s'exprimer chez le mâle et la femelle. Mais cette expression se fait de façon différente dans les deux sexes. Les gènes liés à X sont chez le mâle toujours à l'état hémizygoté (on a un seul chromosome X) et s'expriment donc toujours que l'allèle soit dominant ou récessif. Par contre chez les femelles les allèles récessifs ne s'expriment qu'a l'état homozygote. Ce mode d'expression différentielle dans les deux sexes fait que les croisements réciproques ne donnent pas la même descendance.

Prenant comme exemple illustrant la transmission de gène lié à X, le gène contrôlant la coloration des yeux chez la drosophile, le gène white (w) (figure 1-29). L'allèle sauvage (w+) donne la coloration rouge des yeux de la drosophile, tandis que l'allèle mutant (w) donne une coloration blanche des yeux. L'allèle sauvage est dominant.

N.B: A côté de l'hérité liée au sexe qu'on vient de voir il existe un type particulier d'hérité dite hérité influencée par le sexe. Dans ce type d'hérité les gènes sont situés sur des autosomes, mais leur expression est influencée par le sexe de l'individu. Comme exemple de cette hérité, prenant le cas de la calvitie précoce chez l'homme.

La calvitie précoce est sous le contrôle d'un allèle B qui est dominant chez l'homme mais récessif chez la femme (tableau 1.4) . En plus l'expression de cet allèle chez la femme ne va jamais jusqu'à la chute totale des cheveux (même quand le gène est à l'état homozygote BB).

Génotype	Phénotype du Sexe	
	Mâle	Femelle
BB	calvitie	calvitie (qui ne va jamais jusqu'à la chute totale des cheveux)
Bb	calvitie	pas de calvitie
bb	pas de calvitie	pas de calvitie

Tableau 1. 4. Exemple d'hérité influencée par le sexe.

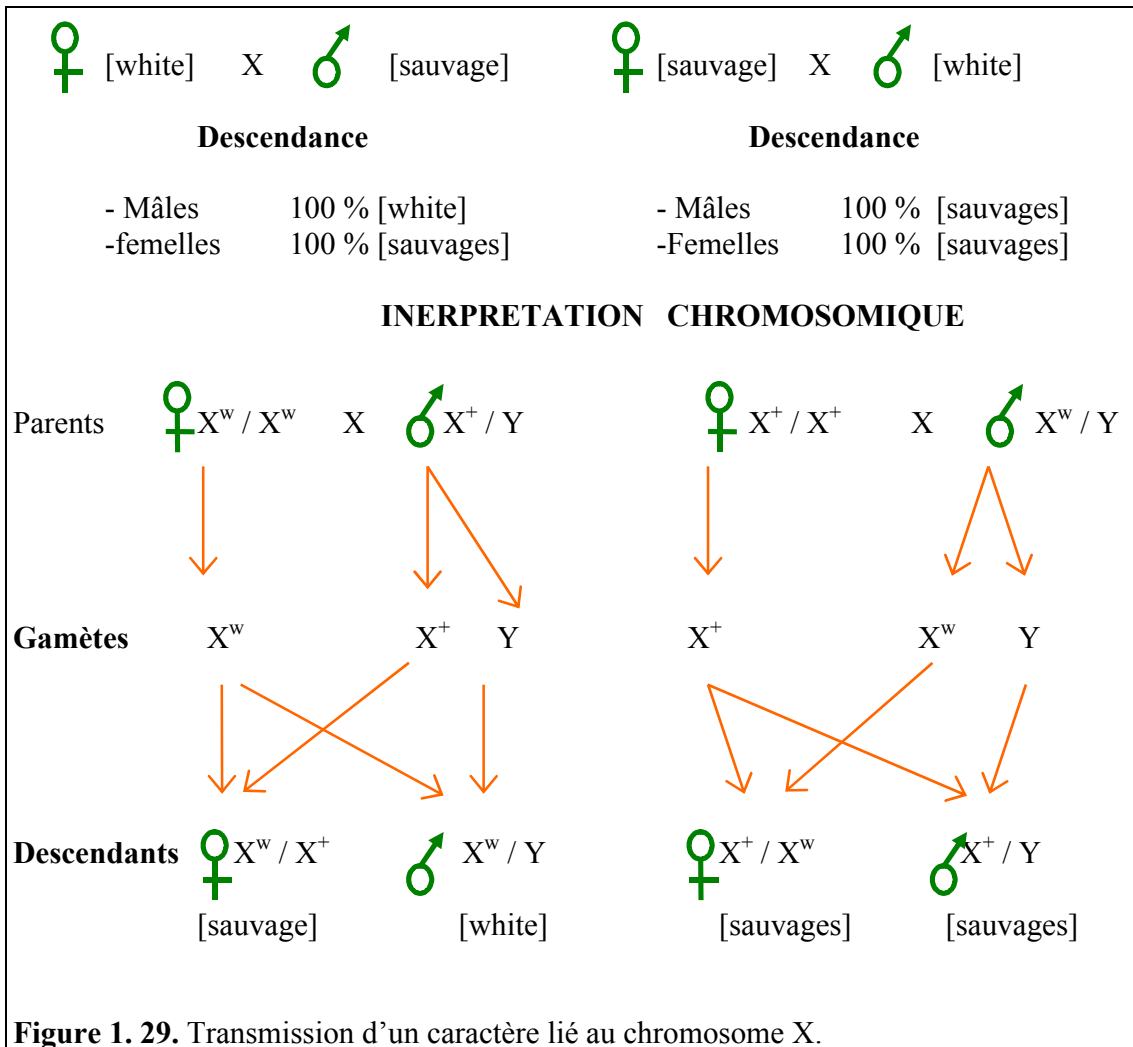


Figure 1. 29. Transmission d'un caractère lié au chromosome X.

CHAPITRE 2

ANALYSE DES TETRADES

1. Introduction.

Dans ce chapitre nous allons voir l'analyse génétique chez des organismes haplobiontiques. Dans le chapitre précédent nous avons vu une analyse génétique faite chez des organismes dont la majorité du cycle de vie est sous forme diploïde et la phase haploïde est réduite au stade gamétique (organismes diplobiontiques). Chez les organismes haplobiontiques, c'est l'inverse qui se produit, la phase diploïde est réduite tandis que la phase haploïde est prépondérante.

La particularité de l'analyse génétique chez les haplobiontiques est que les caractères génétiques s'expriment directement (absence de dominance / récessivité). Ceci est dû au fait que les gènes sont en un seul exemplaire chez les haploïdes. L'analyse génétique chez les haplobiontiques a permis de confirmer la théorie chromosomique de l'hérédité grâce à l'expression directe des gènes et grâce à l'analyse des tétrades.

Les tétrades dont il est question ici sont les produits des deux divisions d'une même méiose. Chez les organismes supérieurs comme la drosophile ou l'homme, les produits d'une méiose sont irrémédiablement mélangés aux produits des autres méioses d'un même individu. Par contre chez les champignons ascomycètes (et les autres organismes à tétrades) les produits d'une même méiose restent un certain temps (assez pour qu'on puisse les isoler) regroupés dans une structure qu'on appelle "asque" et qui empêche leur séparation.

Pour illustrer la particularité de l'analyse génétique chez les haplobiontique, nous allons examiner la transmission des caractères héréditaires chez un champignon ascomycète *Neurospora crassa*.

*** Cycle vitale de *Neurospora crassa*.**

Neurospora crassa est un champignon hétérothalique autoincompatible ; ceci signifie que l'espèce est constitué par deux types de thalles (type A et type a). Bien que les deux types de thalles sont bisexués, ils ne peuvent s'autoféconder. L'hétérothallisme est déterminée par un couple d'allèles désignés A et a. Les deux types de thalles ne correspondent pas à deux sexes puisque chaque thalle est bisexué (Monoïque, c'est à dire portent des organes femelles "ascogones" et des organes mâles "conidis"). Les thalles sont formés de cellules multinucléées dans lesquelles tous les noyaux sont haploïdes (Figure 2.1).

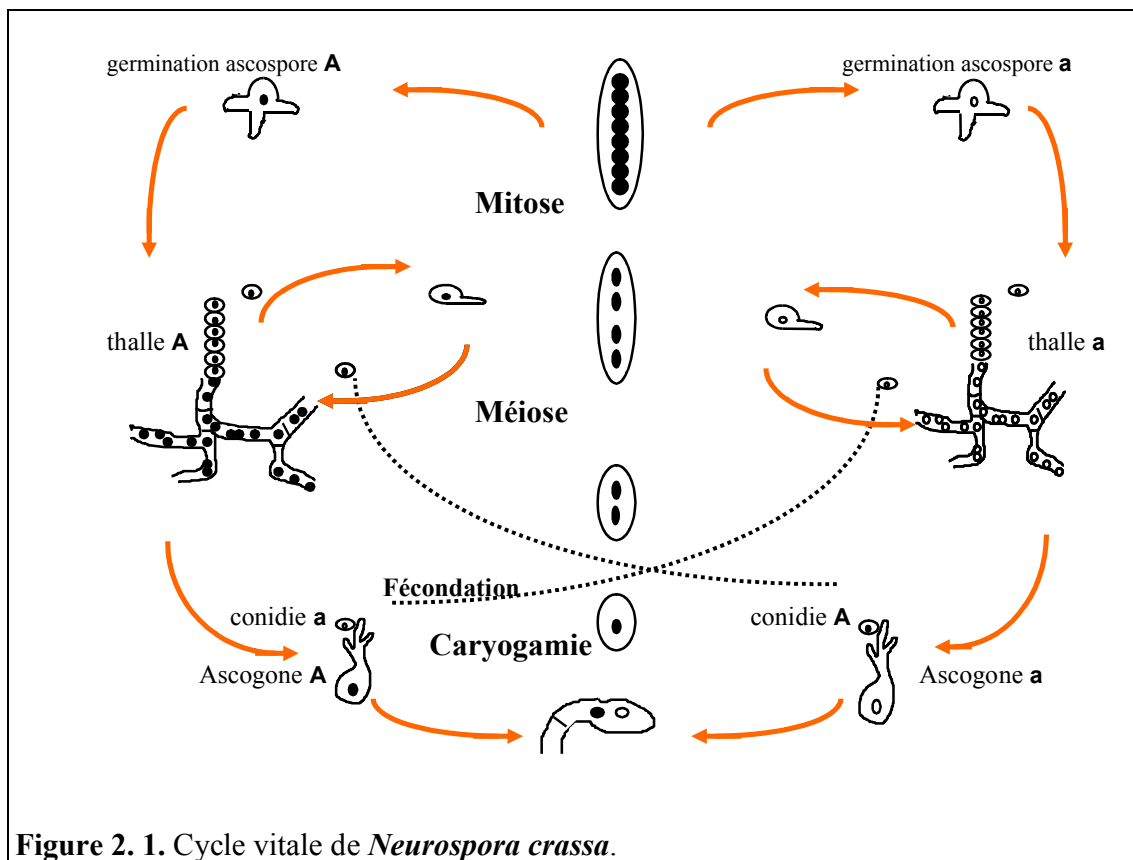


Figure 2. 1. Cycle vitale de *Neurospora crassa*.

2. Ségrégation d'un couple d'allèles chez *Neurospora crassa*.

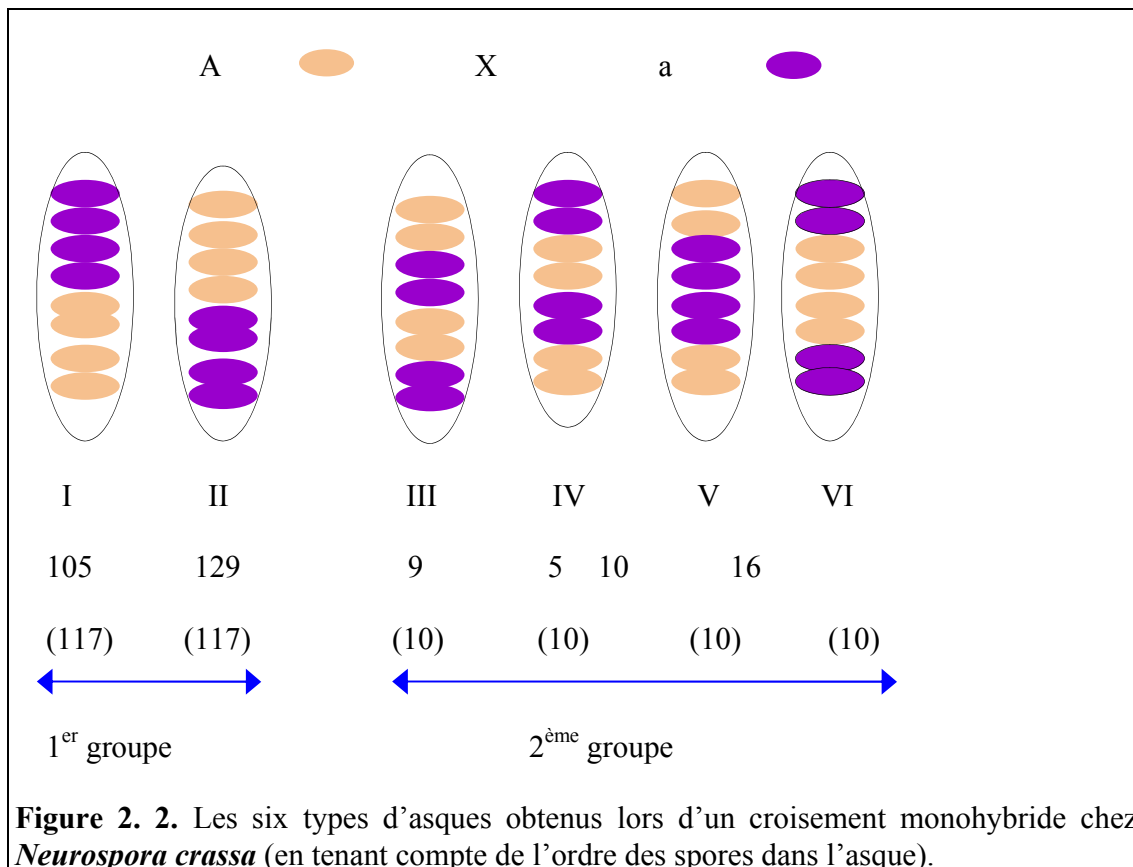
Chez les organismes diploïdes au cours d'un croisement monohybride, les allèles se séparent pendant de la méiose et plus exactement au niveau de la première division méiotique lors de la séparation des chromosomes homologues. L'examen de la ségrégation d'un couple d'allèles chez *Neurospora* (voir ce qui suit) confirmera cette ségrégation des allèles lors de la méiose.

L'exemple qui va être pris est celui de la transmission du gène responsable du signe du thalle. Ce gène possède deux allèle :

- un allèle dit "A": donne au thalle "le signe A"
- un allèle dit "a": donne au thalle " le signe a"

Un thalle de signe A est croisé avec un autre de signe a, la descendance est examinée (figure 2.2.)

NB: ici la descendance est issue directement de la méiose donc nous obtenons directement le génotype des produits de méiose (c'est à dire les gamètes). Comme les thalles qui vont dériver des ascospores sont haploïdes, le génotype est déterminé directement à partir de l'observation du phénotype.



Chez *Neurospora crassa* les asques sont ordonnées, ce qui revient à dire que les produits de la méiose sont telles qu'on peut distinguer les deux ascospores issues de chacune des deux divisions équationnelles de la méiose.

S'il n'est pas tenu compte de l'ordre des ascospores dans les asques, il y a un seul type d'asques qui contient une moitié des spores de signe A et l'autre moitié de signe a. Mais s'il est tenu compte de l'ordre des spores dans les asques dans ce cas il y a six types d'asques (figure 2.2.).

Regardons maintenant la fréquence de chacun des six types d'asques, nous constatons qu'on a deux groupes d'asques:

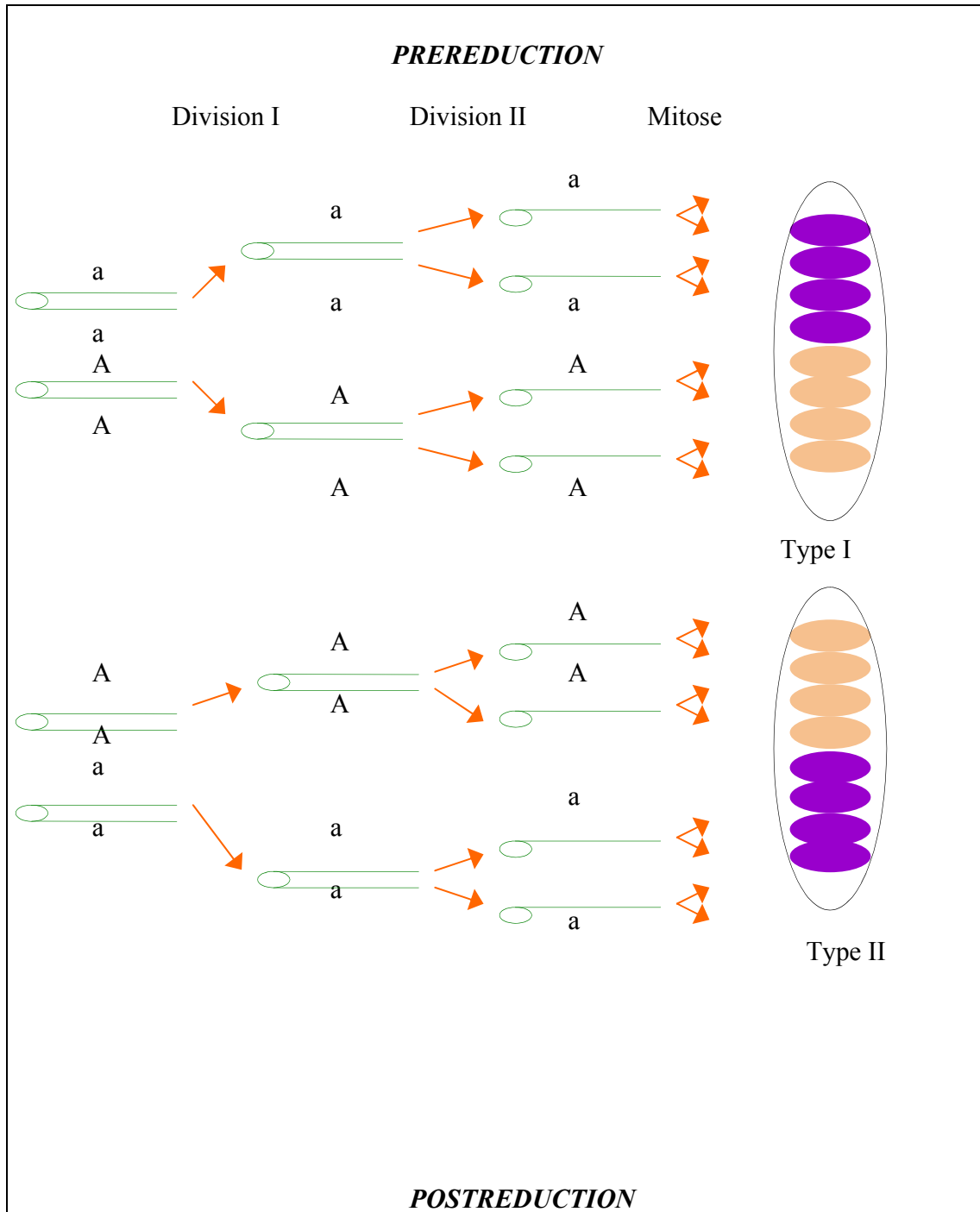
* **1^{er} groupe: des asques qui sont très fréquents : type I et II**

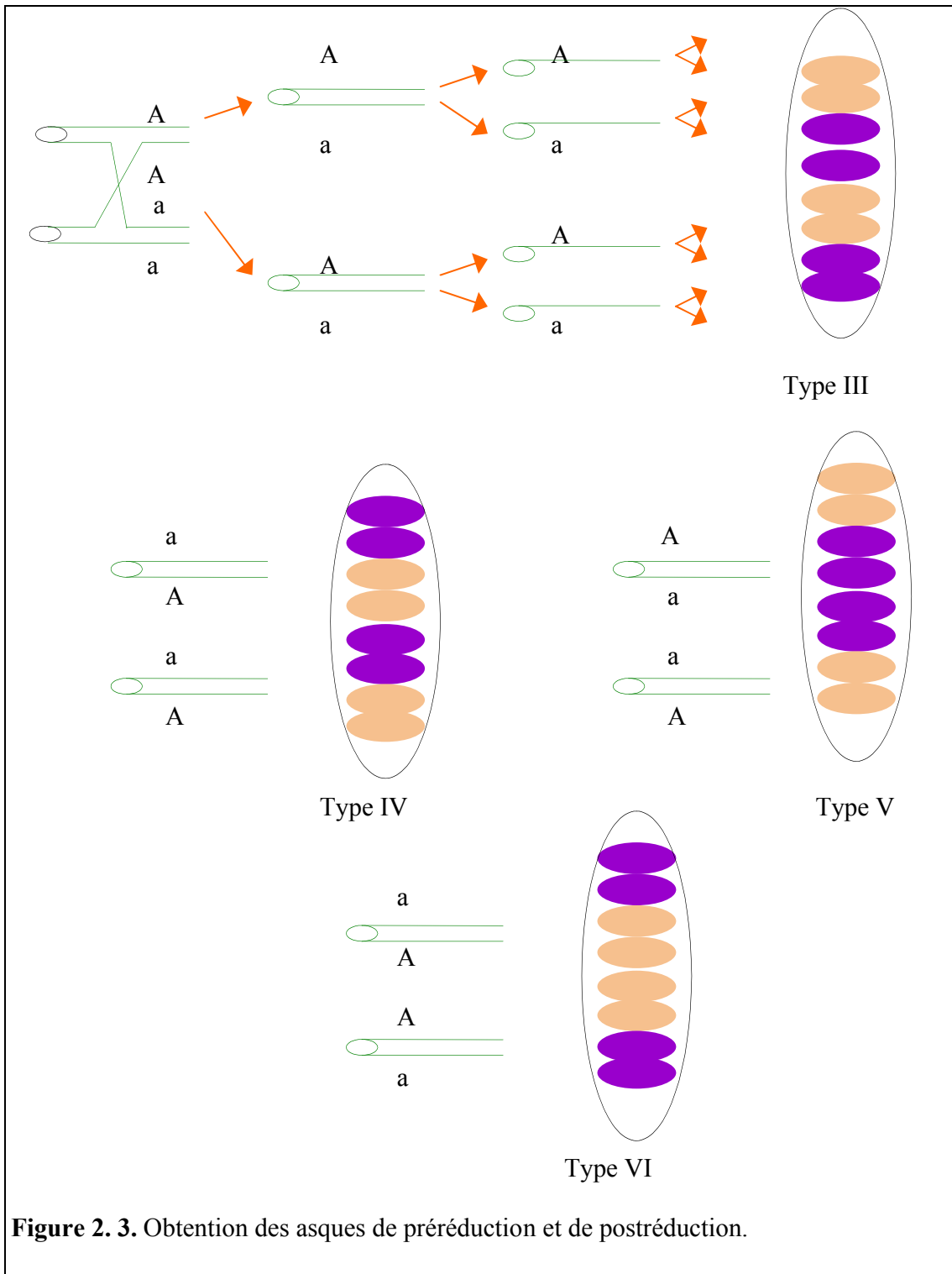
* **2^{ème} groupe: des asques peu fréquents : type III, IV, V et VI**

A l'intérieur de chacun des deux groupes les fréquences sont voisines (statistiquement ils sont égaux). Les asques du 1^{er} groupe sont dit asques pré-réduits où les

allèles (A et a) sont séparés dès la première division de la méiose (division réductionnelle). Tandis que les asques du second groupe sont dit asques postréduits où les allèles ne se séparent qu'à la deuxième division de la méiose (division équationnelle).

Quand est ce que nous avons postréduction ou pré réduction? Nous avons une postréduction quand on a un événement de crossing-over qui a lieu entre le centromère du chromosome et le locus du gène déterminant le signe (figure 2.3.).





Les asques pré-réduits sont produit l'ors de méiose sans crossing-over (ou avec un crossing-over qui a lieu en dehors de la région qui sépare le centromère du locus du

gène). Ceci explique que les fréquences de préréduction soient en générale beaucoup plus grandes que les fréquences de postréduction.

L'examen de la ségrégation d'autres couples d'allèles donne-t-il le même résultat ? Le tableau 2.1 résume les résultats obtenue pour un certain nombre de couples d'allèles.

Caractère	Nombre d'asques préréduits (I et II)	Nombre d'asques postréduits (III, IV, V et VI)	Pourcentages des asques de postréduction
Scumbo	63	0	0
Prototrophie pour la leucine	98	7	7,1
Signe du thale	351	61	14,8
Prototrophie pour l'isoleucine-valine	33	11	25
Prototrophie pour la choline	30	28	48,2
Prototrophie pour l'acide paraaminobenzoïque	25	35	58,3

Tableau 2.1. Ségrégation de différents couples d'allèles chez *Neurospora crassa*.

Pour tous ces couples d'allèles nous obtenons six types d'asques deux préréduits et quatre postréduits, sauf pour le gène Scumbo. Les asques préréduits sont toujours (sauf pour le gène de la prototrophie pour l'acide paraaminobenzoïque) plus fréquents que les asques postréduits. Mais la fréquence de postréduction varie de 0 à plus de 50 %. Le pourcentage de postréduction varie d'un couple d'allèle à un autre (de 0 à plus de 50 %). Cette variation est due à la variation des distances de chaque locus par rapport au centromère du chromosome où il réside. Il est évident que le pourcentage de post réduction est proportionnel à la distance qui sépare un gène du centromère de son chromosome. Ainsi plus la distance entre le locus d'un gène et son centromère est grande plus le pourcentage de postréduction est grand. Pour le cas du gène Scumbo, l'absence d'asque postréduit est dûe au fait que ce gène est très proche du centromère et que la distance qui le sépare de ce dernier n'est pas suffisante pour qu'un crossing-over puisse avoir lieu.

La fréquence de postréduction peut donc servir pour mesurer la distance entre un gène et son centromère. Cependant pour calculer cette distance la fréquence de postréduction ne sera pas utiliser directement, mais dans un souci d'avoir une homogénéité avec la distance génétique qui a été déjà définie, nous allons mesurer cette distance en unité de recombinaison.

L'examen des asques postréduits montre que la moitié des spores ont eu des chromatides recombinés et que l'autre moitié ont eu des chromatides non recombinés (sauvage). Donc la moitié des spores sont recombinées dans les asques postréduits. Dans les asques de préréduction toutes les spores sont sauvages. D'où la distance entre le gène et son centromère est:

$$\begin{aligned}
 d(\text{gène, centromère}) &= \text{pourcentage de recombinaison} \\
 &= \frac{\text{Nombre de spores recombinées}}{\text{Nombre totale des spores}} \times 100 \\
 &= \frac{1/2 (\text{III} + \text{IV} + \text{V} + \text{VI})}{\text{I} + \text{II} + \text{III} + \text{IV} + \text{V} + \text{VI}} \times 100
 \end{aligned}$$

Prenons l'exemple du gène déterminant le signe du thalle, la distance entre ce gène et son centromère est:

$$d(\text{gène, centromère}) = \frac{1/2 (9 + 5 + 10 + 16)}{105 + 129 + 9 + 5 + 10 + 16} \times 100 = \frac{1/2 (40)}{274} \times 100 = 7,3 \text{ cM}$$

3. Transmission de deux caractères dont les gènes sont portés par le même chromosome.

3.1. Croisement dihybride (a me) x (A +).

Dans ce paragraphe nous nous intéressons à la transmission de deux gènes liés chez *Neurospora crassa*. Un croisement dihybride entre deux souches de *Neurospora* est réalisé. Ces deux souches diffèrent au niveau de deux gènes:

- le gène déterminant le signe du thalle.
- un gène entrant dans la voie de biosynthèse de la methionine . L'allèle sauvage donne à la souche le phénotype de prototrophie pour la methionine ; c'est à dire que la souche peut synthétiser la methionine et qu'elle peut pousser dans un milieu de culture qui ne la contient pas. L'allèle mutant donne à la souche phénotype d'auxotrophie pour la methionine ; c'est à dire que la souche est incapable de synthétiser la methionine et en a besoin dans le milieu de culture pour qu'elle pousse. Le croisement d'une souche de signe "a" et auxotrophe pour la methionine avec une autre de signe "A" et prototrophe pour la methionine est réalisé. La descendance de ce croisement (les ascospores) a été étudiée quand au signe du thalle auquel elles donne naissance et quand aux besoins en methionine de ces mêmes thalles. Si nous tenons compte de l'ordre des spores dans les asques, il y a 36 types d'asques différents. Mais s'il n'est pas tenu compte de l'ordre, il y a essentiellement 3 types d'asques (figure 2.4.):
- Dans le premier types d'asques qu'on appelle : **ditype parentale (TIIP)**, nous n'avons que des spores qui ont les combinaisons alléliques parentales (a. me ou A +).

- Dans le second type d'asque: **ditype recombinant (TIIR)**, nous avons deux sortes de spores recombinées qui n'ont plus les combinaisons alléliques parentales (a me et A +) mais de nouvelles combinaison recombinées (a + ou A me).

- Dans le troisième type d'asque : **tetratype (TIV)**, nous avons les deux types de spores parentales et les deux types de spores recombinées.

P1	(a me)	X	(A +)
Descendance	TIIP :	TIV :	TIIR :
	2.a me	2.a me	2.a +
	2.a me	2.a +	2.a +
	2.A +	2.A +	2.A me
	2.A +	2.A me	2.A me
Nombre d'asques	140	68	4
Fréquences	0,66	0,32	0,02

Figure 2. 4. Les différents types d'asques obtenus par le croisement dihybride: (a me) X (A +).

Si nous regardons maintenant les fréquences relatives de ces trois types d'asques, nous constatons qu'ils n'ont pas les même fréquences. Les asques "TIIP" sont les plus fréquents (0,66) tandis que les asques "TIIR" sont les moins fréquents (0,02), alors que les asques "TIV" ont une fréquence intermédiaire (0,32).

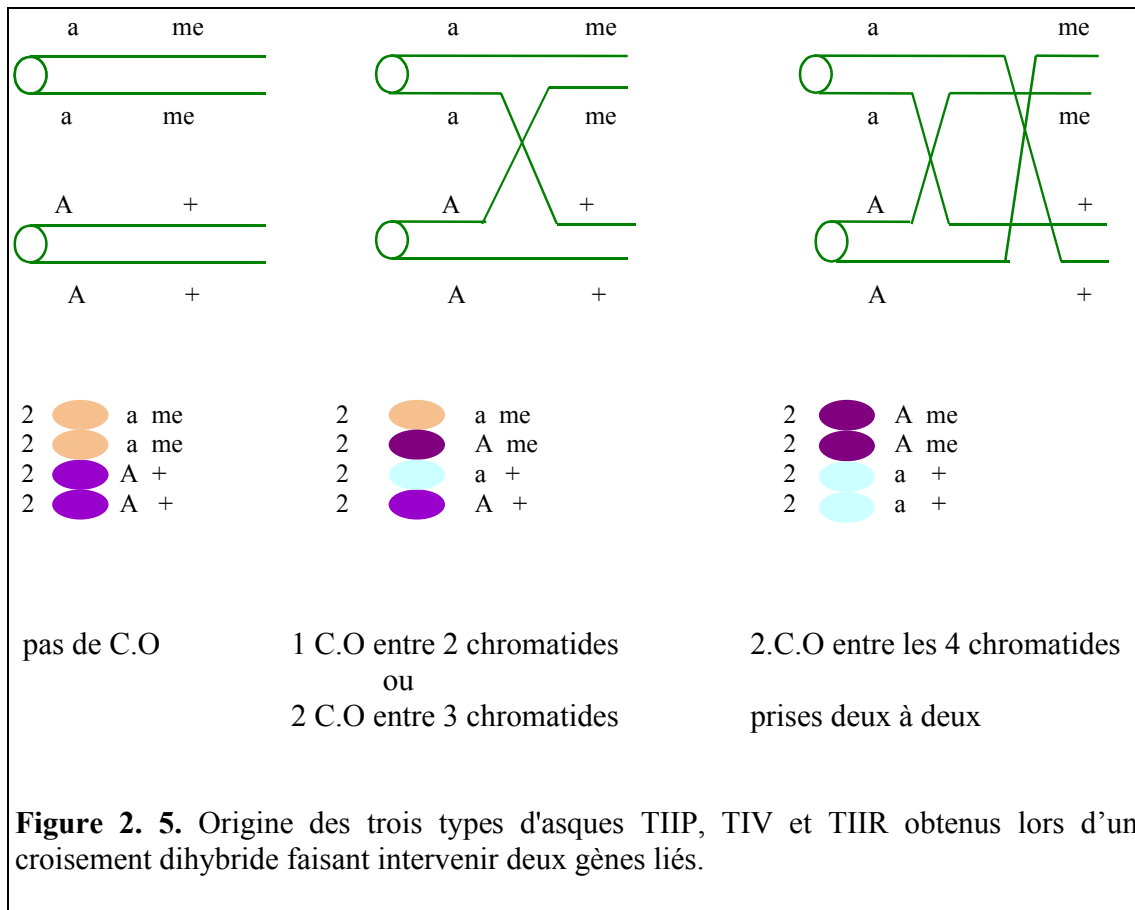
3.2. Interprétation des résultats du croisement dihybride.

Dans la descendance du croisement dihybride (voir plus haut parag 3.1), il y a des asques qui ne contiennent que des spores parentales (DIIP) et des asques qui ont des spores recombinées (DIIR et TIV). Donc les premiers dérivent de méioses sans crossing-over entre les deux gènes et les derniers dérivent de méioses avec des crossing-over ayant lieux entre les deux gènes.

Pour les tetratypes la moitié des spores sont recombinées, les autres spores sont parentales. Ceci est du au fait que seulement deux des quatre chromatides (il y a deux

chromosomes homologues à l'état diploïde et chaque chromosome a deux chromatides par suite de réplication de l'ADN à la phase "S" du cycle cellulaire) qui participent au crossing-over et les deux autres non. Les deux chromatides participant au crossing-over vont donner des spores recombinées tandis que les deux autres vont donner des spores parentales (figure 2.5).

Pour le ditype recombinant, il n'y a que des spores recombinées ce qui implique que les quatre chromatides ont participé à des crossing-over (figure 2.5). Donc il y a eu deux crossing-over entre ces deux gènes. Mais pour obtenir que des spores recombinées il faut que les quatre chromatides participent aux deux crossing-over deux à deux (chaque crossing-over faisant intervenir deux chromatides différentes de ceux qui participent dans l'autre crossing-over).



4. Transmission de deux caractères dont les gènes sont portés par deux chromosomes différents.

4. 1. Croisement dihybride (try a) x (+ A).

Pour illustrer la transmission de deux caractères dont les gènes sont portés par deux chromosomes différents, nous allons prendre un exemple de croisement dihybride faisant intervenir deux gènes, mais qui segrégent cette fois de façon indépendante.

Le croisement entre deux souches différentes de *Neurospora crassa* a été réalisé. Ces deux souches diffèrent entre elles au niveau de deux gènes:

- le 1^{er} gène détermine le signe du thalle
- le 2^{ème} gène détermine la capacité de synthétiser le tryptophane.

La souche de signe "a" et auxotrophe pour le tryptophane est croisée avec une deuxième de signe "A" et protrophe pour le tryptophane (figure 2.6).

P1	try a	X	+ A
Descendance	TIIP :	TIV :	TIIR :
	2.try a	2.try a	2.try A
	2.try a	2.try A	2.try A
	2. + A	2.+ A	2 + a
	2. + A	2.+ a	2.+ a
Nombre d'asque	81	135	87
Fréquence	0,26	0,44	0,29

Figure 2. 6. Résultat d'un croisement dihybride faisant intervenir des gènes qui segrégent de façon indépendante chez *Neurospora crassa*.

En ne tenant pas compte de l'ordre des spores dans les asques nous obtenons essentiellement trois types d'asques (comme pour le croisement précédent):

- des asques ditype parentales (TIIP)
- des asques ditype recombinants (TIIR)
- des asques tétratypique (TIV).

Mais si les types d'asques obtenues dans les deux cas sont les mêmes, il n'en est pas de même pour les fréquences. Dans le cas des gènes indépendants des fréquences sensiblement égales pour le TIIP et TIIR sont obtenues. Alors que dans le cas des gènes liés la fréquence du TIIP est très largement supérieure à celle du TIIR.

4.2. Interprétation des résultats du croisement (try a) x (+ A).

Pour comprendre pourquoi dans le cas de gènes indépendants les fréquences de TIIP et de TIIR sont égales, analysons comment sont obtenus les différents types d'asques (figure 2.7). Les TIIP sont obtenus quand il n'y a pas de crossing-over entre l'un des gènes et son centromère et quand l'orientation des chromosomes homologues à la métaphase I fait qu'à l'anaphase I les deux chromosomes issus du 1^{er} parent (try a) migrent tous deux au même pôle et les deux chromosomes issus du 2^{ème} parent (+ A) migrent au pôle opposé. Les TIIR sont obtenus quand l'orientation des chromosomes est inverse de celle décrit pour les TIIP (un des chromosome issu du 1^{er} parent migre avec un chromosome issu du 2^{ème} parent). Les orientations donnant les TIIP et TIIR sont donc équiprobables puisque l'orientation des chromosomes homologues à la métaphase I de la méiose se fait au hasard. Ce qui explique que les fréquences soient sensiblement égales pour les TIIP et TIIR.

Quand au TIV, il est obtenu quand un crossing-over intervient entre l'un des deux gènes et son centromère (figure 2.7). La fréquence des tétratypique va donc dépendre des distances des gènes par rapport à leurs centromères respectifs. Il a été montré que cette fréquence varie de 0 à 0,66. Cette fréquence est proche de 0 quand les deux gènes sont tous deux proches de leur centromère, et est proche de 0,66 quand au moins l'un des deux gènes est très éloigné de son centromère.

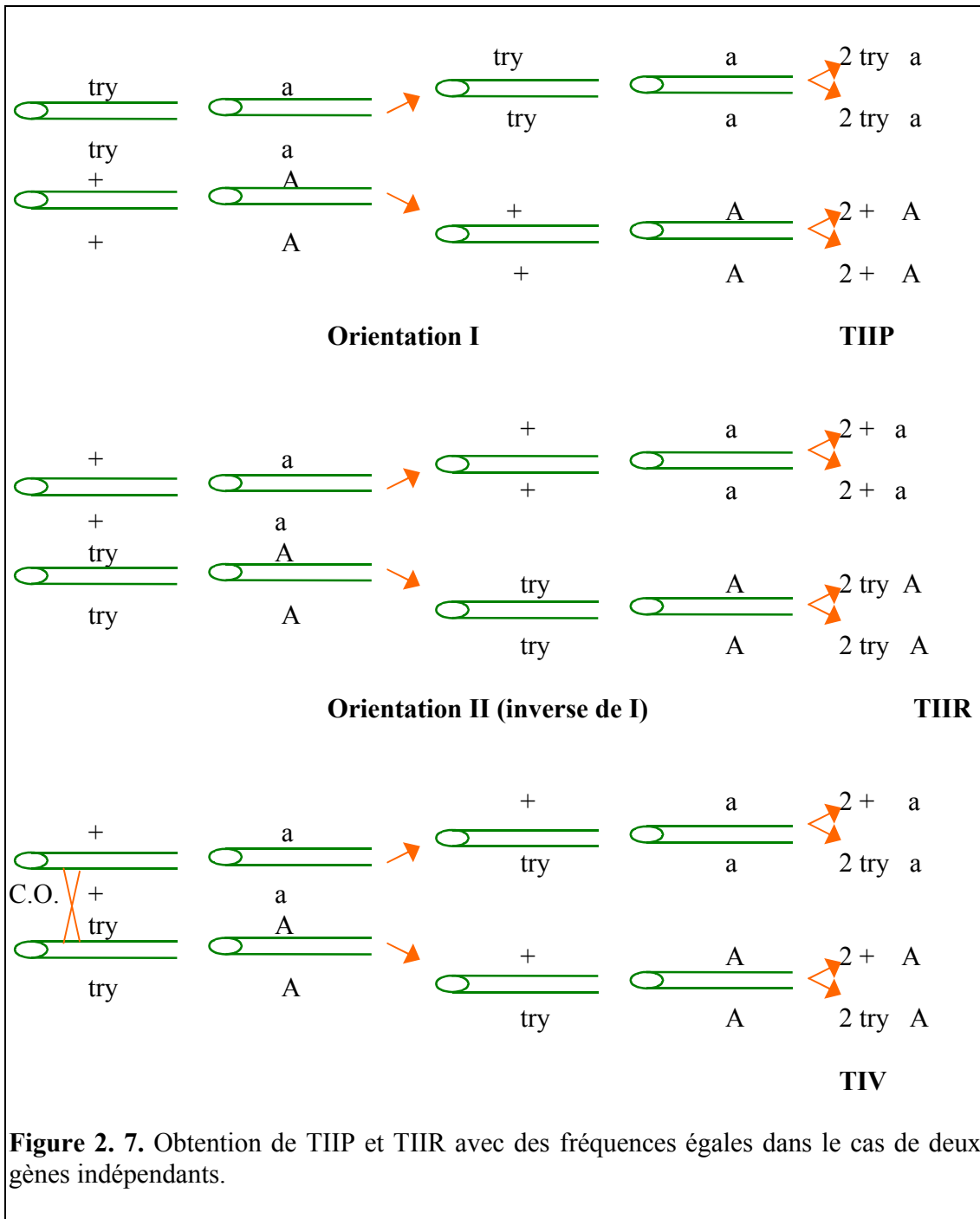


Figure 2. 7. Obtention de TIIP et TIIR avec des fréquences égales dans le cas de deux gènes indépendants.

CHAPITRE 3

Génétique des populations

1. Introduction :

La génétique mendélienne étudie la transmission des caractères héréditaires entre parents et leurs descendants. Les croisements sont considérés un à la fois. Prenant l'exemple d'un croisement monohybride :

Aa X Aa

F1 : 1/4 AA 1/2Aa 1/4 aa

La génétique des populations décrit les proportions des génotypes au sein d'un ensemble d'individus issus de croisements non contrôlés entre de nombreux parents.

		AA Aa Aa aa AA aa Aa AA aa aa Aa aa AA Aa aa aa Aa aa AA Aa AA
AA aa Aa Aa AA Aa aa aa AA aa AA Aa AA aa	AA ? Aa ? aa ?	

La génétique des populations a pour objectif de décrire la structure génétique d'une population en un temps donné et de prévoir l'évolution de cette structure dans le temps en fonction des forces qui s'exercent sur la population. La structure génétique d'une population est connue pour un locus donné, quand on sait les fréquences alléliques et génotypiques du dit locus. La structure génétique d'une population n'est pas figée mais elle évolue et passe dans certains cas par des phases stable (situations d'équilibres).

Dans ce chapitre nous allons aborder comment calculer les fréquences alléliques et génotypiques d'une population. Nous décrirons aussi les conditions qui permettent à une population d'être en équilibre. Nous introduirons donc la loi d'équilibre de Hardy-Weinberg et les forces qui agissent sur cette équilibre : Mutations, Migration, Sélection et dérive.

2. Définitions.

2.1. Population

Une population est un groupe d'individus appartenant à une même espèce et qui peuvent effectivement se reproduire entre eux. Si tous les individus appartenant à une même espèce peuvent théoriquement se reproduire entre eux, dans les faits, certaines contraintes d'ordre spatiotemporelles peuvent faire barrière à cela. Une population est constituée donc, d'un ensemble d'individus qui peuvent se reproduire entre eux en un temps donné dans un espace donné.

Une population représente une communauté génétique constituée par l'ensemble des génotypes des individus qui la composent (Pool génétique). Le pool génétique est la somme de tous les génotypes individuelles pour chaque gène.

2.2. Polymorphisme.

Le polymorphisme désigne la variabilité génétique présente au sein d'une population. La définition du polymorphisme peut être énoncée comme suit :

Il y a polymorphisme si dans une même population une portion codante ou non codante d'ADN présente une variation de séquence correspondant à plusieurs formes alléliques dont la plus fréquente ne représente pas plus d'une certaine fraction de la population totale, fixée à 95 ou 99%.

La valeur seuil de 1% ou 5% définit la limite entre les gènes polymorphes, dont la variation allélique est fréquente et les gènes pour lesquels la variation allélique a un caractère exceptionnel avec un allèle très majoritaire et une ou plusieurs formes alléliques rares (< 1%). Dans ce cas on parle de cryptopolymorphisme qui est la conséquence de mutations désavantageuses, qui ont tendance à être éliminées par sélection naturelle. Par opposition les gènes qui ne présentent pas de variabilité allélique sont dit monomorphes.

3. Calcule des fréquences alléliques et génotypiques.

La composition génétique d'une population pour un locus donné est définie par trois paramètres :

1. Le nombre d'allèles différents
2. Les fréquences de chacun des allèles
3. Les fréquences des différents génotypes.

Il peut ne pas être clair pourquoi on doit considérer à la fois les paramètres 2 et 3 puisqu'on peut déterminer les fréquences des allèles à partir de celles des génotypes. Pour illustrer ce fait prenons l'exemple suivant :

Soit deux populations hypothétiques suivantes :

	AA	Aa	aa
Population 1	50	0	50
Population 2	25	50	25

Dans les deux populations, la fréquence des allèles A est de (0,5), cependant les fréquences génotypiques de la population 1 sont différentes de ceux de la population 2.

4. Calculs des fréquences génotypiques et alléliques à partir des fréquences phénotypiques.

Quand on étudie une population, les seules données immédiatement accessibles sont ceux concernant les fréquences phénotypiques (observation directe dans le cas de caractères morphologique et indirecte dans les autres cas).

Prenant l'exemple d'un gène autosomale à deux allèles, l'allèle dominant R déterminant la coloration rose des pétales de la fleur, et l'allèle r récessif déterminant la couleur blanche. Dans une population de N individus, on dénombre Nr individus à pétales roses et Nb individus à pétales blanches. Les fréquences phénotypiques dans cette population pour le caractère couleur des fleurs sont :

Fréquences du phénotype rouge $f(r) = Nr/N$

Fréquence du phénotype blanc $f(b) = Nb/N$

Dans ce cas on ne peut que calculer la fréquence du génotype rr, qui est égale à $f(b)$. On ne peut pas calculer les fréquences des génotypes RR et Rr puisqu'ils déterminent tout deux le même phénotype.

Dans le cas où il y a codominance, où l'hétérozygote présente un phénotype distinct des deux homozygotes, on peut dériver les fréquences génotypiques directement des fréquences phénotypiques.

Pour illustration, Prenant l'exemple de la coloration des pétales qu'on vient juste de voir et supposant que le génotype Rr détermine le phénotype pétales roses. Si Nr, Np, Nb représentent respectivement les fractions de la population avec un phénotype rouge, rose et blanc on a alors :

$$f(RR) = N_r/N$$

$$f(Rr) = N_p/N$$

$$f(rr) = N_b/N$$

Ainsi, pour ce locus la population est complètement décrite, du moment qu'on connaît la fréquence des trois génotype possibles.

A partir des fréquences génotypiques, il est facile de calculer les fréquences alléliques. Dans l'exemple précédent, on a une population de N individus diploïdes. On a deux allèles différents : R et r. Etant donné que nous avons 2N allèles dans la population et que :

les N_r individus de phénotype rouge on a 2 copie de l'allèle R,
les N_p individus de phénotype rose on a 1 copie de l'allèle R et une autre de l'allèle r,
les N_b individus de phénotype blanc on a 2 copie de l'allèle r,

on a alors :

$$f(R) = p = (2 N_r + N_p)/2N$$

$$f(r) = q = (2 N_b + N_p)/2N$$

$$\text{Avec } p + q = 1$$

Les fréquences alléliques p et q représentent également la probabilité qu'un gamète mâle ou femelle porte l'allèle R ou r. Il faut noté aussi que les fréquences alléliques apportent moins d'informations que les fréquences génotypiques car les premières ne renseignent pas sur la manière dont les allèles sont associés deux à deux.

5. La loi d'équilibre de Hardy-Weinberg.

Pour illustré cette loi de référence dans la génétique des populations, prenant l'exemple d'un gène à deux allèles et intéressons nous à la relation entre les fréquences génotypiques entre deux générations successives. Pour ce faire, nous allons utiliser une technique très utile en génétique des populations : nous allons construire la table des croisements.

Soit :

A et a les deux allèles du gène en question

x_{11} la fréquence du génotype (AA) à la génération parentale

x_{12} la fréquence du génotype (Aa) à la génération parentale

x_{22} la fréquence du génotype (aa) à la génération parentale

p la fréquence de l'allèle (A)

q la fréquence de l'allèle (a)

		Génotypes des descendants		
Croisements	Fréquence	AA	Aa	aa
AA X AA	x_{11}^2	1	0	0
AA X Aa	$x_{11} x_{12}$	1/2	1/2	0
AA X aa	$x_{11} x_{22}$	0	1	0
Aa X AA	$x_{12} x_{11}$	1/2	1/2	0
Aa X Aa	x_{12}^2	1/4	1/2	1/4
Aa X aa	$x_{12} x_{22}$	0	1/2	1/2
aa X AA	$x_{22} x_{11}$	0	1	0
aa X Aa	$x_{22} x_{12}$	0	1/2	1/2
aa X aa	x_{22}^2	0	0	1

En construisant cette table nous avons déjà fait trois suppositions concernant la transmission de la variabilité génétique d'une génération à l'autre.

Supposition 1

La fréquences des génotypes est la même chez les mâles et les femelle.

Supposition 2

Les différents génotypes ont tous la même chance de se croiser entre eux.

Supposition 3

La méiose est juste. En particulier, nous supposant qu'il n'y a pas de distorsion de la ségrégation, de compétition entre les gamètes, de différences dans la capacité des zygotes à se développer ou de la fertilité des spermés.

Maintenant, que nous avons dressé cette table, on peut l'utilisé pour calculer la fréquence de chacun des trois génotypes possible parmi les zygotes nouvellement produits pourvu que nous faisons trois suppositions additionnelles :

Supposition 4

Il n'y a pas d'apport de nouveau matériel génétique, que ça soit par apparition de nouvelles mutations (gamètes sont produits sans mutations) ou par migration (tous les zygotes sont issues de la réunion de gamètes produites par des individus appartenant à la population).

Supposition 5

La taille de la population est infini de tel sort que la fréquence actuelle des croisements est égale à leur probabilité calculée et la fréquence des zygotes issus de ces croisements suit ce que prévoient les lois de Mendel.

Supposition 6

Tous les croisements produisent en moyenne les mêmes nombres de descendants.

Si ces trois suppositions sont vérifiées, nous pouvons calculer la fréquence de chaque génotype parmi les zygotes de la génération suivante qui est :

\sum (fréquence du croisement) (fréquence du génotype parmi ceux produits par le croisement)

Ainsi, la fréquence du génotype AA parmi les zygotes nouvellement formés est :

$$\begin{aligned} f(\text{AA parmi zygotes}) &= x_{11}^2 + \frac{1}{2} x_{11} x_{12} + \frac{1}{2} x_{12} x_{11} + \frac{1}{4} x_{12}^2 \\ &= x_{11}^2 + x_{11} x_{12} + \frac{1}{4} x_{12}^2 \\ &= (x_{11} + x_{12}/2)^2 \\ &= p^2 \end{aligned}$$

$$f(\text{Aa parmi zygotes}) = 2pq$$

$$f(\text{aa parmi zygotes}) = q^2$$

Ces fréquences génotypique sont ceux des zygotes et pour retrouver ces mêmes proportion parmi les descendants adultes, nous devons faire encore deux autres suppositions :

Supposition 7

Il n'y a pas de chevauchement entre les générations

Supposition 8

Tous les zygotes (quelque soit leurs génotypes) ont la même probabilité d'atteindre l'age adulte.

Après une seule génération où toutes les 8 suppositions citées plus haut sont vérifiées nous avons les fréquences génotypiques suivantes :

$$f(\text{AA}) = p^2$$

$$f(\text{Aa}) = 2pq$$

$$f(\text{aa}) = q^2$$

Dans une population qui satisfait toute ces conditions les fréquences alléliques et génotypiques restent stables de génération en génération. On dit que la population est en équilibre de Hardy-Weinberg.

Nous pouvons vérifier que les fréquences alléliques restent stables de génération en génération :

Soit p_0 et q_0 les fréquences alléliques à la génération G_0 des allèles A et a respectivement

Soit p_1 et q_1 les fréquences alléliques à la génération G_1 des allèles A et a respectivement

Pour A $p_1 = p_0^2 + p_0q_0 = p_0(p_0 + q_0) = p_0$

Pour a $q_1 = q_0^2 + p_0q_0 = q_0(p_0 + q_0) = q_0$

Il n'existe pas dans la nature, une seule population qui satisfait toutes les 8 conditions. Cependant la loi de **Hardy-weinberg** est importante, car chaque fois qu'il y a violation d'une des condition de l'équilibre, cela nous permettra détecter les forces évolutifs et d'estimer leur magnitude.

6. Systèmes multialléliques.

La loi de Hardy-Weinberg est aussi valable pour les gènes à plus de deux allèles. L'équilibre correspond alors à l'association aléatoire des différents allèles deux à deux pour former les différents génotypes possibles dont la fréquence restera stable au cours des générations.

Pour un locus à K allèles $A_1, A_2, A_3, A_4, \dots, A_k$, on aura $(k(k+1))/2$ génotypes différents.

Si les fréquences de ces différents allèles sont $p_1, p_2, p_3, p_4, \dots, p_k$, les fréquences des différents génotypes seront à l'équilibre obtenu par le développement de :

$(p_1 + p_2 + p_3 + \dots + p_k)^2$ soit :

$f(A_1A_1) = p_1^2$ $f(A_2A_2) = p_2^2$ $f(A_3A_3) = p_3^2$ $f(A_kA_k) = p_k^2$

$f(A_1A_2) = 2p_1p_2$ $f(A_1A_3) = 2p_1p_3$... $f(A_1A_k) = 2p_1p_k$, $f(A_2A_3) = 2p_2p_3$... $f(A_2A_k) = 2p_2p_k$ etc.

Comme exemple de système multiallélique prenant l'exemple du déterminisme génétique des groupes sanguin chez l'homme. Les groupes sanguin dans le système ABO, sont du à la présence de trois allèles A, B et O. Si les fréquences respectives sont p, q et r nous aurons alors à l'équilibre de Hardy-Weinberg les fréquences génotypiques suivantes :

$f(AA) = p^2$ $f(BB) = q^2$ $f(OO) = r^2$ $f(AB) = 2pq$ $f(AO) = 2pr$ $f(BO) = 2qr$

7. Cas de gènes liés au sexe.

Prenant l'exemple d'organismes dont la détermination du sexe se fait grâce aux hétérochromosomes. Considérons le cas particulier où le sexe homogamétique est le sexe femelle (voir chapitre 1) tel que l'homme ou la drosophile (femelles XX et mâles XY).

Les deux sexes ont des contributions génétiques différentes et s'ils sont en sexe ratio équilibrée (autant de mâles produits que de femelle à chaque génération), le sexe homogamétique détient pour les gènes concernés les 2/3 du pool génétique de la population, tandis que le sexe hétérogamétique n'en détient que le 1/3.

Si les fréquences alléliques chez les deux sexes sont égales, $p_m = p_f = p$ et $q_m = q_f = q$.

p_m étant la fréquence de l'allèle A chez les mâles
 q_m étant la fréquence de l'allèle a chez les mâles
 p_f étant la fréquence de l'allèle A chez les femelles
 q_f étant la fréquence de l'allèle a chez les femelles

Les fréquences génotypiques pour une population à l'équilibre seront donc :

Femelles	Mâles
$f(X_A X_A) = p^2$	$f(X_A Y) = p$
$f(X_A X_a) = 2pq$	$f(X_a Y) = q$
$f(X_a X_a) = q^2$	

Si les fréquences alléliques sont différentes, $p_m \neq p_f$ et $q_m \neq q_f$, alors cette différence est maintenue pendant plusieurs générations à cause de la contribution différentielle des deux sexes à la descendance. Cette différence néanmoins disparaîtra progressivement au cours des générations.

Etant donné que les mâles reçoivent leurs chromosomes X de leurs mères, la fréquence allélique chez les mâles à la génération t, est égale à la fréquence chez les femelles à la génération précédente t-1 :

$$f(A) : p_{mt} = p_{ft-1}$$

$$f(a) : q_{mt} = q_{ft-1}$$

Etant donné que les femelles reçoivent un chromosome X de leurs mères et un autre de leurs pères, la fréquence allélique chez les femelles à la génération t correspond à la moyenne des fréquences alléliques des deux sexes à la génération t-1 :

$$f(A) : p_{ft} = (p_{mt-1} + p_{ft-1})/2$$

$$f(a) : q_{ft} = (q_{mt-1} + q_{ft-1})/2$$

Dans l'ensemble de la population les fréquences globales en cas de sexe ratio équilibré, sont obtenues en calculant les moyennes des fréquences dans chaque sexe pondérées par leurs contributions relatives : soit 1/3 pour les mâles et 2/3 pour les femelles.

Fréquences globales dans la population :

$$f(A) : p = 2/3p_f + 1/3p_m$$

$$f(a) : q = 2/3q_f + 1/3q_m$$

Si la proportion des deux sexes est inégale, la pondération tient compte du nombre de mâles N_m et de femelles N_f :

$$f(A) : p = (2N_f p_f + N_m p_m) / (N_m + 2N_f)$$

$$f(a) : q = (2N_f q_f + N_m q_m) / (N_m + 2N_f)$$