

*Que
sais-je ?*

Gérard Seguin

La génétique fondamentale



puf

QUE SAIS-JE ?

SEP 2000

La génétique fondamentale

GÉRARD SEGUIN

Docteur ès sciences
Enseignant-chercheur
Université de Nice Sophia-Antipolis



REJETÉ / DISCARDED
BIBLIOTHÈQUE
DE
DORVAL
LIBRARY

Remerciements

Nous tenons à remercier le Pr Dan Vasilescu, biophysicien à l'Université de Nice-Sophia Antipolis, pour avoir relu les paragraphes sur la radioactivité.

Remercions aussi M. Julien Bachelier, maître ès sciences en biologie de l'Université de Nice, pour avoir remis à jour le chapitre I, et refait les figures 2 et 12 en les améliorant.

Merci aussi à M. Gabriel Gorsky, de l'Université de Paris VI et chef d'équipe du CNRS à la Station zoologique de Villefranche-sur-Mer, sans l'aide matérielle duquel nous ne serions pas venus à bout de cet ouvrage.

ISBN 2 13 050446 9

Dépôt légal — 1^{re} édition : 2000, janvier

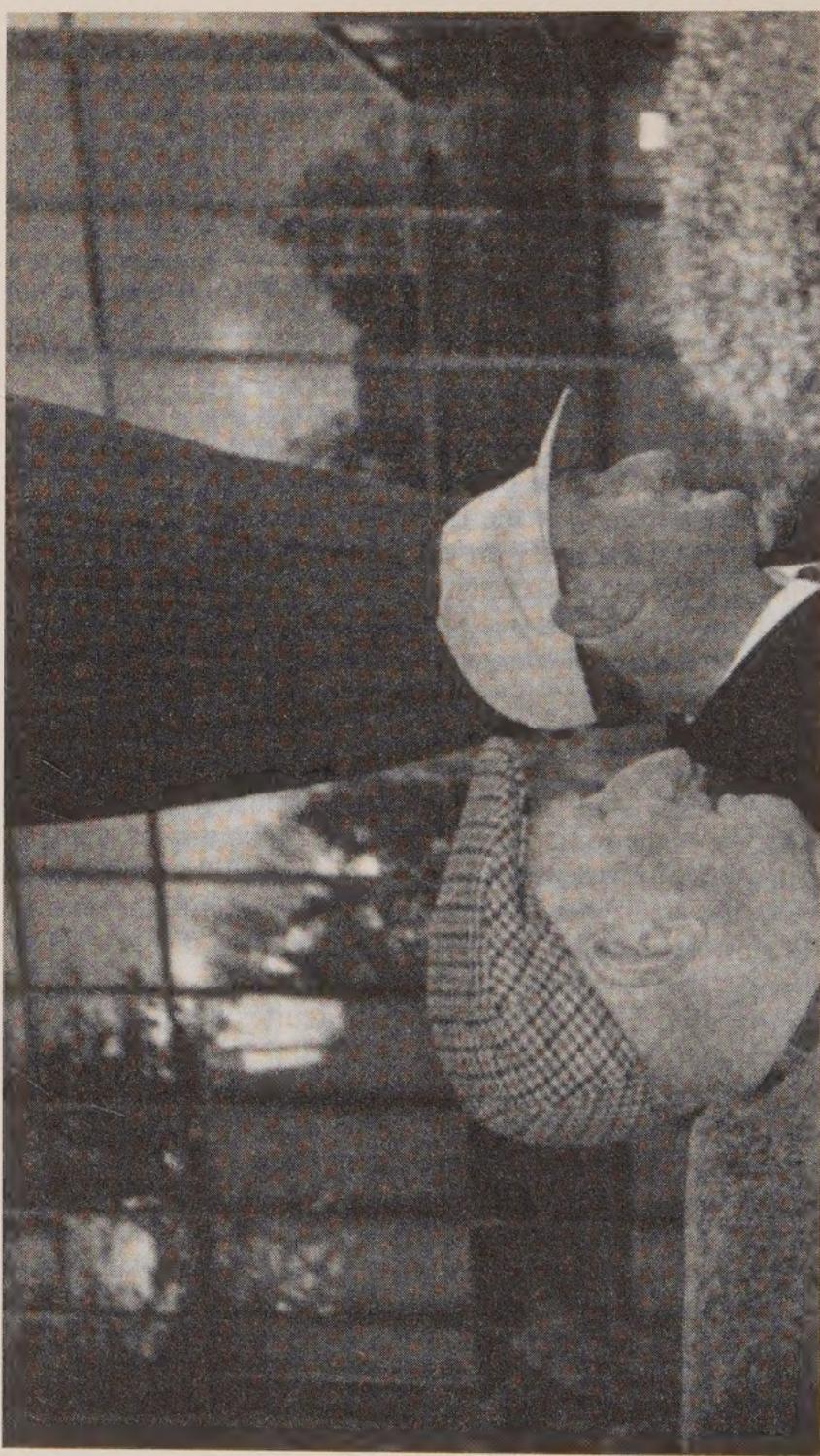
© Presses Universitaires de France, 2000
108, boulevard Saint-Germain, 75006 Paris

AVANT-PROPOS

Ayant enseigné la génétique fondamentale et humaine au PCEM de la Faculté de médecine de Nice (1976-1979) et ensuite la biologie en deug psychologie 1^{re} année (Faculté des lettres et sciences humaines de Nice) où la génétique constitue une part importante de cet enseignement, je désirais aussi mettre à la disposition des étudiants et des enseignants un petit ouvrage qui puisse leur fournir les bases fondamentales de la génétique. En effet, de nos jours, par ses progrès rapides, la génétique est devenue essentiellement une science de biologie moléculaire et dans les ouvrages récents, on occulte généralement, en la résumant très brièvement, la génétique fondamentale dont les lois universelles régissent toujours la génétique moléculaire. Ces lois qui régissent la transmission du patrimoine héréditaire chromosomique* sont bien entendu indispensables aussi bien pour la compréhension des exercices de génétique qui constituent une partie non négligeable des enseignements de la biologie que pour divers autres cursus universitaires (Instituts agronomiques, Écoles vétérinaires, Facultés de médecine et pharmacie, etc.).

La génétique fondamentale traite en effet des lois. La génétique, ou science de l'hérédité, est une discipline encore jeune, mais qui a rapidement évolué depuis une trentaine d'années uniquement sous son aspect moléculaire, dont il ne sera évidemment pas question dans cet ouvrage, sauf quelques définitions indispensables sur les structures fines du gène, nécessaires à la compréhension de certains paragraphes. Un second ouvrage de la collection

* Les mots avec astérisques renvoient au glossaire ou sont définis dans le texte.

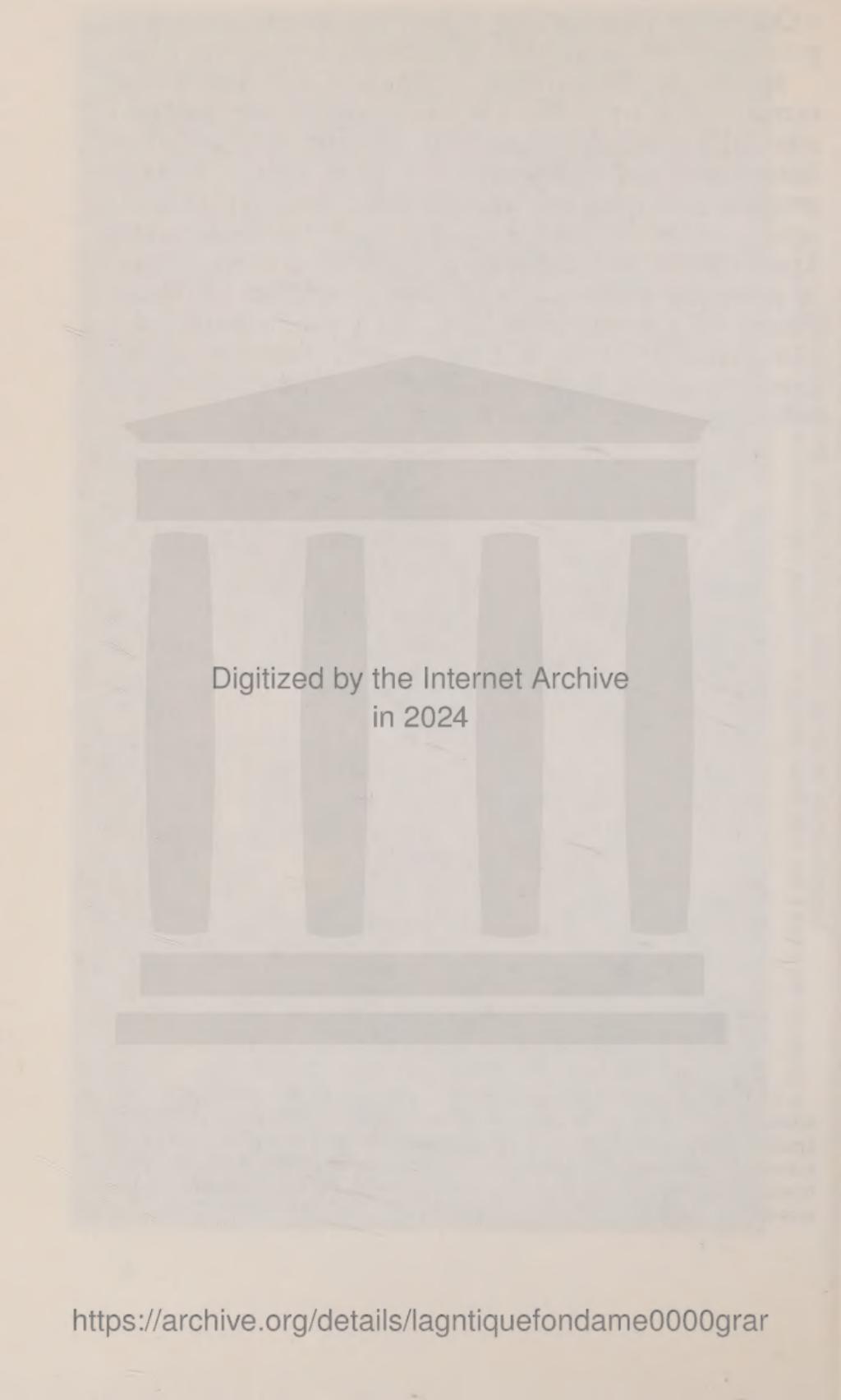


« L'hérédité, ça existe » ou « tel père, tel fils » : exemple phénotypique du nez chez un père et son fils photographiés de profil (cliché Gérard Seguin, droits réservés).

« Que sais-je ? » serait alors complémentaire et nécessaire pour traiter de la génétique moléculaire proprement dite.

Je me suis efforcé d'écrire ce livre afin de republier des connaissances que l'on ne trouve que dans des ouvrages aujourd'hui quasiment épuisés¹. Ce livre doit en effet beaucoup à des « Que sais-je ? », cités dans la bibliographie, mais aussi aux trois ouvrages remarquables que sont ceux de Charles Bocquet (PUF, 1974), de Claude-Louis Gallien (PUF, 1984) ainsi que de deux ouvrages sur la génétique traduits de l'américain. N'oublions pas aussi l'apport d'articles publiés dans des revues scientifiques (*La Recherche*, *Pour la Science*, etc.), ainsi que de la presse parisienne quotidienne (*Le Nouvel Observateur*) et hebdomadaire (*Libération*).

1. Je tiens à ce sujet à conserver pour l'iconographie celle des auteurs, dont certains sont aujourd'hui disparus et certains ouvrages épuisés. Lorsque l'on fait une synthèse des débuts d'une science, il faut retourner aux sources, comme celles de nos anciens maîtres de la Sorbonne (ex. : M. Caullery, *Génétique et hérédité*, Paris, PUF, coll. « Que sais-je ? », 1957).



Digitized by the Internet Archive
in 2024

HISTORIQUE DE LA GÉNÉTIQUE¹

La génétique est une science récente ; en effet, les idées sur les mécanismes de l'hérédité et les phénomènes de la reproduction sont longtemps restés imprécis. C'est ainsi que successivement la botanique, la zoologie, la bactériologie, la virologie, la biochimie et la biophysique se sont relayées pour comprendre cette science née avec Mendel mais en pleine évolution aujourd'hui.

I. — Les précurseurs de la génétique

Au XVII^e siècle, les « ovistes » attribuaient à l'ovule, à l'« œuf », le rôle essentiel, la fécondation ne faisant que le tirer d'une sorte de torpeur et les « animalculistes » affirmaient que seuls les « vermicules mâles » ou « animalcules spermatiques » portaient en eux tous les caractères qui se manifesteraient chez le fœtus et, plus tard, chez l'adulte.

Louis Moreau de Maupertuis (1698-1759) fut sans doute le premier à avoir des idées claires sur les mécanismes de l'hérédité et dans un chapitre de son livre intitulé « Vénus physique », il dit que « le fœtus participe également du père et de la mère, des raisons très fortes font voir que chaque sexe y contribue également ».

Linné (1707-1778) réalisa une classification des phanérogames* selon le caractère de leurs étamines et effectua les premières hybridations, et Gästner publia un traité sur les expériences d'hybridations dans le règne végétal. A cette époque cependant, l'utilisation du

1. Pour cet historique, nous nous sommes inspirés entre autres de l'excellent ouvrage, *Génétique humaine*, publié par les Laboratoires Roland Marie (sa), Documentation scientifique, 1978, et de l'ouvrage de J.-M. Robert, *Génétique*, Éd. Flammarion, « Médecine-Sciences », 1983.

microscope n'en était qu'à ses débuts. Il avait tout juste permis de voir que la matière vivante était constituée de cellules contenant un noyau dont le rôle et la structure demeuraient inconnus. La conception sur l'hérédité la plus répandue alors était millénaire et attribuait l'hérédité au mélange des sangs. Cette conception était également défendue par les partisans du fixisme dont le chef de file était Cuvier (1769-1832), fondateur de l'anatomie comparée.

Charles Darwin (1809-1882) a eu aussi le mérite d'avoir formulé des principes généraux qui sont encore admis aujourd'hui. Pour Darwin, les caractères nouveaux, les variantes, résultaient d'une fusion des patrimoines héréditaires, celui que fournit la mère et celui qui provient du père. Darwin, qui était d'origine fortunée, travailla sur le problème de l'origine des espèces de 1837 à 1882, soit pendant quarante-cinq ans, et il fut l'auteur de nombreux ouvrages (livres et traités) dont le plus célèbre est *De l'origine des espèces*.

Darwin imposa difficilement la théorie de l'évolution en l'expliquant par le jeu de la sélection naturelle, les connaissances de l'époque ne permettant pas de vérifier ces observations, ni de leur donner une justification scientifique. Bien que Mendel et Darwin aient vécu à la même époque, il semblerait que ces deux hommes considérés de nos jours comme les fondateurs de la génétique et de la théorie universellement admise de l'évolution des espèces se soient ignorés.

II. — Les généticiens

Ce fut le moine Gregor Mendel (1822-1884) (Johann était son vrai prénom) qui va ouvrir véritablement la voie de la génétique moderne. Mendel, qui était un petit-fils de paysans moraves, fut initié très tôt par son grand-père aux techniques agricoles de l'époque. Il entra jeune, en 1843, au monastère du Brünn (alors en Autriche-Hongrie), actuellement Brno (République tchèque) plutôt pour y poursuivre ses études que par vocation religieuse. Mendel, issu d'une famille pauvre, ne put poursuivre ses

études supérieures qu'au prix de nombreuses difficultés ; en effet, comme il l'a dit lui-même, il rentra au monastère pour remédier à ses problèmes financiers et se libérer de la « perpétuelle anxiété d'avoir à subvenir à ses besoins ». La plupart des moines de ce monastère y effectuaient des travaux de recherche scientifique. De là, de 1851 à 1853, il fut envoyé à l'Université de Vienne pour parachever sa formation et eut d'éminents professeurs tels le physicien Christian Doppler¹ et le biologiste Frantz Unger qui, avant son époque, professait déjà des idées évolutionnistes. Au monastère, Mendel disposa d'un petit jardin de 7 m de large sur 40 m de long, dans lequel il mena ses expériences sur les petits pois de 1856 à 1863, et son travail fut d'améliorer les espèces potagères et horticoles. Mendel connaissait bien les plantes, il avait appris à faire des greffes et effectuer des pollinisations ; il démontra ainsi que l'hérédité est fondée, non pas sur la transmission globale d'une substance contenue dans les organes reproducteurs, mais par l'intermédiaire d'éléments distincts que l'on appelle aujourd'hui des gènes. Il réalisa sept séries d'expériences sur des croisements sur les petits pois (*Pisum sativum*, espèce de la famille des Légumineuses* Papilionacées).

La première constituait à croiser des pois de lignée stable, donc de races pures, qui différaient entre eux par un seul couple de caractères facilement identifiables (graines lisses ou ridées). La seconde série d'expériences consista à croiser des plantes qui avaient non pas un, mais deux caractères différents, par exemple des graines lisses à cotylédons* jaunes d'une part, ridées et à cotylédons verts de l'autre, et ainsi de suite jusqu'à sept caractères (puisque le petit pois possède sept paires de chro-

1. L'effet Doppler fut un phénomène décrit pour la première fois par l'Autrichien Christian Doppler en 1842 et dont la théorie exacte est due au Français Hippolyte Fizeau (d'où le nom d'effet Doppler-Fizeau). Il consiste en la modification de la fréquence des ondes sonores ou lumineuses émises par une source en mouvement lors de leur réception par un observateur immobile ; un exemple connu de cet effet est, pour les ondes sonores, l'augmentation (ou la diminution) de la longueur (ou fréquence) du son du sifflet d'une locomotive quand celle-ci se rapproche (ou s'éloigne) de l'observateur.

mosomes*). Mendel cultiva environ 27 000 plants de 34 variétés différentes (dont 22 variétés pures), en examinant soigneusement environ 12 000 plants et en observant en particulier quelque 300 000 graines ! En 1865, il présenta ses résultats devant la Société d'histoire naturelle de Brno. Il fit ainsi deux conférences, les 8 février et 8 mars 1865, devant une assistance peu nombreuse et décontenancée par les formules mathématiques. Pour la première fois, il utilisa l'algèbre et aussi une curieuse méthode que l'on n'appelait pas encore la statistique. On peut dire que Mendel fut le premier à appliquer la statistique en biologie. Ces résultats que l'on décrit aujourd'hui comme les lois de Mendel furent publiés en 1866 sous forme d'un article de 44 pages dans les comptes rendus des travaux de la Société d'histoire naturelle de Brno. Ses travaux, qu'il nomma « lois de l'hybridation », étaient donc déjà appuyés par des calculs statistiques qui établissaient quantitativement la transmission et la répartition des caractères parentaux chez les produits du croisement, la pureté des gamètes, la ségrégation indépendante des caractères, l'existence de caractères dominants et récessifs, etc. Parmi les idées avancées par Mendel, l'une des plus révolutionnaires consistait à distinguer le « caractère » observé chez l'individu et l'« unité » qui, héritée des parents, régit le caractère. La chance de Mendel fut d'étudier des lignées pures, homozygotes* pour les gènes* qui exprimaient leurs différences.

Weissman (1885) émit le premier l'hypothèse de la localisation des « facteurs héréditaires » dans la chromatine nucléaire et la nécessité de la réduction chromatique.

Mais les découvertes de Mendel furent faites avant leur temps et passèrent inaperçues à l'époque. Même von Nägeli, alors considéré comme un des grands experts de l'hérédité et qui lut la publication de Mendel, n'en tira aucune conséquence. Ces travaux furent oubliés pendant trente-cinq ans et il fallut attendre 1900 pour que trois biologistes, Hugo de Vries (Hollande), Carl Correns (Allemagne) et Erich von Tschermak (Autriche) redécouvrent, indépendamment, des résultats identiques

à ceux de Mendel. Ils rendirent alors un hommage posthume au moine de Brno en appelant ces lois de l'hérédité : lois de Mendel. On peut donc dire que Mendel a été le premier dans l'histoire de la biologie à considérer les caractères héréditaires comme des entités transmises indépendamment les unes des autres, il a donc été le premier à envisager les êtres vivants comme une mosaïque de caractères à transmission héréditaire indépendante. Mendel a eu aussi le mérite d'appuyer son modèle par des observations statistiques, c'est-à-dire par la mesure de la fréquence de chacun des types de descendants au sein de séries suffisamment grandes pour éliminer les erreurs d'échantillonnage. Et ceci, Mendel le devait à sa formation poussée de physicien, car il avait eu Doppler comme professeur. Il y a donc bien eu un manque d'intérêt de l'œuvre de Mendel à son époque, bien que son article fût adressé à Berlin, Vienne, aux États-Unis et à Londres. Darwin même qui a su que cet article était paru ne l'a vraisemblablement pas consulté. Mais, à partir de ce moment, la génétique fut véritablement lancée et prit un ressort considérable. Par suite, en effet, les auteurs du xx^e siècle n'ont pas ménagé les éloges posthumes à Mendel en qualifiant son article comme « l'un des triomphes de l'esprit humain », son œuvre comme « l'une des plus brillantes de toute l'histoire des sciences », etc. On peut dire que Mendel fut un véritable génie et, si le prix Nobel avait existé à son époque, il l'aurait probablement obtenu comme Morgan par la suite.

En 1888, les chromosomes sont observés par Waldeyer et en 1903 le pharmacien danois Johansen crée le terme de « gène » à partir duquel Bateson en 1906 nomme « génétique » la science de l'hérédité, il crée aussi les termes d'homozygote, hétérozygote* et allèle* qui sont restés dans le vocabulaire. Entre 1902 et 1905, le Français L. Cuénod (1866-1951), en expérimentant sur des souris, a établi que les lois de Mendel ne s'appliquent pas seulement aux végétaux, mais aussi aux animaux et notamment aux mammifères. Elles sont considérées comme les lois générales des espèces vivan-

tes. En 1902, un jeune étudiant de l'Université Columbia, W. S. Sutton (1877-1916), se fondant sur des observations cytologiques chez l'Orthoptère* *Brachysyntola magna*, avait montré que les chromosomes s'unissent pour former des paires, l'un des deux éléments étant d'origine maternelle et l'autre d'origine paternelle. Il avait avancé que les gènes sont des unités portées par les chromosomes¹.

En 1908, F. A. Janssens complète ces observations en précisant que cette séparation est précédée par la formation de chiasmas* (chiasmatas ou croisements) au niveau desquels se produisent des échanges de segments entre les chromosomes. Entre 1905 et 1910, une série de travaux dus en particulier à Wilson assignent à certains chromosomes, nommés hétérochromosomes, un rôle primordial dans le déterminisme du sexe chez les animaux.

C'est finalement vers 1910 que le zoologiste américain Thomas Hunt Morgan (1866-1945) commença des recherches sur l'hérédité qui devaient apporter une véritable révolution dans la biologie. Morgan, à l'inverse de Mendel, naquit en 1866 dans une famille aisée ; celle-ci était originaire de Lexington (État du Massachusetts) ; il fit des études de zoologie et soutint une thèse de doctorat sur l'embryologie à l'Université de Baltimore (État du Maryland). C'est finalement à la prestigieuse Université Columbia de New York qu'il enseigna de 1904 à 1928 et ensuite au California Institute of Technology (le fameux Caltech) de 1928 à 1940 à Pasadena (Californie) où il fut président de la division de biologie. Il mourut à Pasadena en décembre 1945 à l'âge de 79 ans. Les succès extraordinaires de Morgan furent dus, pour une part, à l'emploi de méthodes précises : la statistique et l'observation microscopique directe. D'autre part, Morgan sut utiliser comme animal de laboratoire la mouche du vinaigre ou

1. Les chromosomes portent les facteurs héréditaires (terminologie des auteurs du siècle dernier) où gènes (terminologie actuelle). Chaque gène est constitué d'une petite portion du chromosome lui-même, constitué essentiellement d'une molécule d'ADN (acide désoxyribonucléique), pouvant être lié à des protéines basiques (histones). Cette portion d'ADN correspondant à un gène est également appelée séquence de nucléotides*.

drosophile* (*Drosophila melanogaster*) qui a convenu parfaitement aux recherches portant sur la génétique. Il fut en effet très facile de nourrir cette mouche et de la garder en vie dans un petit local de l'Université Columbia à New York. Les mouches étaient élevées dans des bouteilles de lait usagées placées dans une étuve à 20° et un régime à base de sucre (des régimes de bananes) servait à préparer leur nourriture. Dans ce petit laboratoire, 6 ou 7 bureaux étaient accolés les uns aux autres. Cette disposition des lieux permit aux membres de l'équipe de Morgan d'être toujours en contact et de discuter très vite de leurs résultats. Cette mouche qui se reproduit rapidement tout au long de l'année (à raison d'une génération tous les douze jours) permit, en trente ans, à l'équipe de Morgan d'obtenir plusieurs centaines de générations et d'observer 200 millions de descendants (qui équivaudraient à cinquante siècles d'humanité, soit cinq mille ans). Cela permit d'obtenir des millions d'individus de sexe facilement identifiables et qui offrirent d'innombrables possibilités de croisements entre sujets chez lesquels il est relativement fréquent d'observer des mutations* spontanées et facilement observables à la loupe binoculaire (sur les yeux, le corps, les ailes). Un caryotype* simple comprenant quatre paires de chromosomes dont trois paires d'autosomes (chromosomes non sexuels) et une paire de chromosomes sexuels (les gonosomes). La présence de chromosomes géants ou chromosomes polyténiques* dans les glandes salivaires de la larve, facilement observables au microscope optique. Morgan et son équipe ont utilisé au départ les mêmes méthodes que Mendel : des croisements sur de nombreux individus avec des résultats exprimés en pourcentages. De plus, ils eurent aussi la possibilité d'observer les chromosomes de cette espèce, ils vérifièrent aussi que les lois de Mendel s'appliquent à la drosophile, mais que ces lois ne sont pas toujours vérifiées, ils vont montrer progressivement que l'hérédité est souvent plus complexe et expliquer ainsi les insuffisances des lois de Mendel.

C'est N. J. Muller qui provoqua pour la première fois des mutations expérimentales en irradiant des larves de

drosophiles par les rayons X, il constata que l'on augmentait fortement la fréquence des mutants dans un élevage. Muller, élève de Morgan, obtint du reste un prix Nobel pour l'effet mutagène des rayonnements en 1946 (un an après Hiroshima), faisant suite à celui obtenu par Morgan, Bridges et Sturtevant en 1933 pour ce qui fut appelé la théorie chromosomique de l'hérédité. Morgan en effet a permis d'affirmer que les gènes, qui sont porteurs des caractères héréditaires, sont placés tout au long du chromosome où ils sont alignés (l'ensemble constituant un groupe de liaison) ; la désignation pour chaque gène d'un emplacement précis ou locus sur un chromosome donné, son allèle, occupant le locus correspondant sur le chromosome homologue. Morgan a aussi montré que, par un phénomène d'enjambement, « crossing-over des Anglo-Saxons », les chromosomes sont capables d'échanger des segments, c'est-à-dire, en fait, de procéder à des échanges de gènes. Enfin, Morgan et ses collaborateurs ont mis en évidence l'hérédité liée au sexe, qui est due à la présence sur un chromosome sexuel des gènes qui commandent certains caractères. A partir de la fréquence des crossing-over, on peut apprécier la distance qui sépare les loci de deux gènes sur un même chromosome. Cette distance s'exprime en unités ou centimorgans, terme consacré en l'honneur de Morgan. Ainsi a pu être fixée la position effective des loci sur un chromosome donné et de dresser la carte chromosomique de la drosophile. En 1910, Muller, élève de Morgan, a observé parmi les mouches du laboratoire en élevage aux yeux normalement rouges un mutant mâle aux yeux blancs. Morgan le croisa avec une femelle normale (aux yeux rouges) et ne vérifia pas les résultats mendéliens et le croisement réciproque (femelle aux yeux blancs et mâle aux yeux rouges) ne donna pas les mêmes résultats (car les expériences de Mendel ne portaient que sur des autosomes et dans ce cas les chromosomes porteurs du gène étaient les gonosomes). L'hérédité liée au sexe était née, ce qui constituait une exception aux lois de Mendel. Morgan observa aussi des modifications des chromosomes dans le noyau cellulaire et constata que

tout se passait comme si les facteurs héréditaires se trouvaient à l'intérieur de ces chromosomes. Morgan expliqua pourquoi, dans certains cas, la loi mendélienne de transmission de chaque facteur indépendamment des autres était violée, c'est le phénomène de liaison ou du linkage (accrochage). Morgan et ses élèves ont donc « matérialisé » le gène sur les chromosomes de la drosophile et ils ont établi ce que l'on appelle la carte chromosomique de la drosophile. Muller, de son côté, s'est attaché à étudier le phénomène des mutations artificielles, provoquées par les rayons X, qui, par l'action de leurs radiation ionisantes*, peuvent modifier la structure d'un gène et d'en transformer son action. Ainsi, pour la première fois, une méthode était inventée qui permettait de transformer le patrimoine génétique d'un être vivant. Muller était un élève de Morgan et tous les quatre avaient publié ensemble en 1915 le livre « refondateur » de la génétique : *The mechanism of Mendelian heredity* qui résume leurs travaux, établissant ce que l'on appelle la théorie chromosomique de l'hérédité. T. H. Morgan, qui avait une formation d'embryologiste, a toujours été intéressé par les rapports entre la génétique et l'embryologie, et ce n'est pas pour rien si, en 1995, le prix Nobel de médecine a été attribué à l'Américain E. B. Lewis, l'Allemande C. Nüsslein-Volhard et l'Américain Wieschaum (ces deux derniers obtinrent aussi le prix Lasker) pour leur découverte du bithorax chez la drosophile. Lewis fut l'élève de Sturtevant auquel il a d'ailleurs succédé comme titulaire de la chaire de biologie au « Caltech » à Pasadena. Les découvertes du Nobel 1995 portent en effet sur des travaux sur la drosophile et concernent le contrôle génétique du développement précoce de l'embryon. En résumé, si des gènes interviennent dans le processus du développement embryologique, il doit exister des allèles mutants de développement. Lewis a montré que ce sont une douzaine d'allèles mutés situés sur un petit morceau du chromosome 3 de la drosophile qui détermineraient l'identité des différentes parties du corps : tête, thorax et abdomen que l'on retrouve dans la morphologie de la

larve, l'asticot. Ces gènes mutants ont été nommés homéotiques, car ils interviennent dans le plan d'organisation des animaux et concernent des organes homologues. L'Allemande Nüesslein-Volhard a, quant à elle, mis en évidence les gènes qui mettent en place l'organisation spatiale de l'embryon de la drosophile et sa subdivision en segments. Pour la première fois, une image totalement cohérente du contrôle génétique de la construction d'un embryon et de la mise en place de l'architecture du futur adulte au cours de toutes les premières étapes du développement embryonnaire devenait disponible. Cette découverte illustre les possibilités offertes par la mise en évidence de systèmes homologues chez les vertébrés et en particulier chez la souris et l'espèce humaine. Cela montre que les plans d'organisation de l'ensemble des animaux, malgré leur éloignement zoologique, sont généralement apparentés, et l'on voit bien que le matériel utilisé, toujours la mouche du vinaigre, reste un animal de laboratoire des plus utiles pour la génétique, que l'école de Morgan continue de se perpétuer de nos jours, et la continuité des recherches sur la drosophile demeure et est, plus que jamais, à l'ordre du jour.

A la suite des travaux de Morgan, il a été établi que la composante essentielle du chromosome est l'ADN*, celui-ci étant le constituant essentiel des chromosomes, c'est ce dernier en effet qui est le support de l'information génétique et qui assure la permanence et la transmission d'une génération à l'autre. Dès 1869, F. Fisher, isole à partir de différents types cellulaires (leucocytes polynucléaires, spermatozoïdes) une substance surtout rassemblée dans les noyaux cellulaires baptisée la nucléine. Ultérieurement désignée sous le nom de chromatine, cette substance révéla une structure originale caractérisée en particulier par l'acide désoxyribonucléique (ADN). Mac Carty (1944) avait déjà prouvé sur l'étude des bactéries que l'ADN est bien l'agent de transmission des particules héréditaires.

Entre 1940 et 1945, Ephrussi, Beadle et Tatum, en étudiant le champignon Ascomycète* *Neurospora crassa*,

ont montré le rôle du gène dans l'élaboration de ces molécules protéiques que sont les enzymes* : « Un gène, un enzyme », telle fut la formule qui devait résumer leurs résultats. L'application à la médecine de cette correspondance entre un gène et un enzyme fut la découverte par Garrod (1945) qui, en étudiant un défaut enzymatique dans une séquence* réactionnelle concernant les métabolismes des glucides, des lipides ou des acides aminés*, donc de la pathologie héréditaire, où l'exemple fut celui de la phénylcétonurie, ouvrait la voie à l'idée que les gènes contrôlaient les enzymes. Il restait à démontrer le rôle des gènes dans la synthèse des protéines, à connaître la constitution exacte de la molécule d'ADN et les modalités précises selon lesquelles est transmis le message héréditaire.

En 1949, Linus Pauling, Itano, Singer et Wells ont démontré que la mutation d'un gène entraîne une modification dans la structure d'une protéine. Leurs travaux mirent en évidence l'existence d'une forme anormale de l'hémoglobine, l'hémoglobine S, responsable de la drépanocytose. Les travaux parallèles de J. V. Neel ont prouvé que le défaut héréditaire était dû à l'action d'un seul gène « muté ». Cela mettait donc en évidence le rôle joué par les gènes dans la synthèse des protéines et que le dérèglement de cette synthèse était la conséquence d'une erreur dans l'appariement des paires de bases* dans l'ADN, ce que le déchiffrage du Code génétique devait démontrer quelques années plus tard. C'est finalement en 1953 que J. D. Watson et F. Crick et M. H. F. Wilkins, reçoivent le prix Nobel de médecine en découvrant que les molécules d'ADN sont formées d'éléments disposés les uns à la suite des autres : « comme les barreaux d'une échelle de corde », cette échelle étant enroulée sur elle-même, formant ainsi une double hélice.

En 1956, J. H. Tjio et A. Levan fixent définitivement à 46 le nombre des chromosomes chez l'homme. En définitive, à l'heure actuelle, la génétique est une science en plein essor et, à partir de 1972, de nombreux prix Nobel sont attribués à des généticiens, et la génétique

s'est diversifiée en plusieurs disciplines. Chacune atteint un tel degré de complexité qu'une génération de chercheurs ne peut les aborder toutes et se trouve pratiquement contrainte de se consacrer à une seule d'entre elles dont les principales sont : la génétique fondamentale (ou formelle, qui fait l'objet de cet ouvrage), la cytogénétique, la génétique moléculaire et la génétique biochimique, l'immunogénétique, la génétique statistique et des populations, la génétique clinique et médicale, la pharmacogénétique, la génétique du comportement, la génétique bactérienne et virologique, le génie génétique ou « ingénierie génétique » et la thérapie génique. Les végétaux restent cependant toujours un champ d'expérimentation abondant (champignons, blé, maïs, etc.), ainsi que les animaux (drosophile, souris, mammifères domestiques pour l'amélioration des races : bovine, chevaline, etc.). Sur l'homme où déontologiquement il est impensable d'expérimenter, on étudie donc essentiellement le problème de la transmission de divers caractères (groupes sanguins, maladies héréditaires ou « tares », etc.). Les généticiens aujourd'hui se recrutent non seulement parmi les scientifiques et les médecins, mais aussi chez les vétérinaires et les agronomes.

Chapitre I

LES BASES BIOLOGIQUES DE LA GÉNÉTIQUE

I. — La reproduction

Tous les organismes vivants sont constitués de cellules qui constituent l'unité de structure et de fonction de la vie. Les Métazoaires sont constitués d'un grand nombre de cellules (organismes pluricellulaires) contrairement aux Protozoaires qui sont des organismes unicellulaires. On distingue également, selon la structure de la cellule et de l'absence ou non de noyau, les Protocaryotes et les Eucaryotes. Chez les Eucaryotes qui sont considérés comme les organismes les plus évolués (animaux et végétaux), les cellules contiennent un cytoplasme renfermant des organites* et un noyau limité par une enveloppe nucléaire à double membrane. A l'intérieur du noyau est rassemblée la chromatine qui se condense pour former les chromosomes au moment de la division cellulaire. Au contraire, chez les Protocaryotes, la chromatine n'est pas séparée des organites cytoplasmiques ; au moment de la division cellulaire, l'unique « chromosome » ou filament d'ADN circulaire des bactéries apparaît dans le cytoplasme. Dans le cas des virus adaptés à la vie parasite, les organites cytoplasmiques ont régressé, seuls persistent des lipoprotéines et les acides nucléiques* (ADN et ARN*) pour leur multiplication. En effet, un virus ne peut se reproduire que s'il parasite une cellule protocaryote (bactérie...) ou eucaryote (lymphocytes pour le sida).

Le gène est situé sur le chromosome au niveau de son locus. Chaque gène est porté par une petite portion du

chromosome lui-même constitué essentiellement d'une molécule d'ADN pouvant être liée à des molécules de protéines basiques (les histones). Cette portion d'ADN correspondant à un gène est également appelée « séquence de nucléotides* ». L'ensemble des gènes d'un individu constitue son génotype duquel dépend son phénotype (caractères visibles). Le caryotype est la représentation de l'ensemble des chromosomes d'un individu.

La mitose ou division cellulaire somatique permet la multiplication cellulaire chez les Métazoaires, assurant ainsi le renouvellement de certains tissus. Cette division cellulaire produit des cellules filles identiques entre elles et identiques à leur cellule mère, c'est-à-dire ayant le même caryotype, le même génotype et les mêmes allèles (fig. 1). L'essentiel de la génétique dans le cadre qui nous intéresse ici repose sur le principe de la reproduction sexuée.

La reproduction est la génération constante d'individus qui gardent les caractéristiques de l'espèce* et qui permettent à celle-ci de se perpétuer. Dans le monde vivant, le mécanisme de cette reproduction s'effectue de deux manières, soit asexuée (par mitose) pour les organismes vivants unicellulaires et les formes les plus simples des pluricellulaires (Cnidaires, Spongiaires et l'algue *Caulerpa taxaxifolia* en Méditerranée) (Protocaryotes ou Eucaryotes, comme les bactéries*, les amibes, ou certaines algues bleues, soit sexuée (par méiose) en remontant la phylogénèse des espèces, à partir des plus évoluées.

Il existe une différence fondamentale dans le résultat de ces deux sortes de reproductions :

1. **La reproduction asexuée** va reproduire à partir d'une cellule ou d'un organisme des générations d'êtres vivants strictement semblables qui sont appelés des clones. C'est-à-dire que, dans le cadre d'une reproduction par mitose, il y aura production de cellules filles qui auront strictement le même nombre de chromosomes, portant les mêmes allèles pour chaque gène que la cellule mère. Donc, de génération en génération, toutes les cellules produites vont être strictement similaires à la cellule mère, ce qui

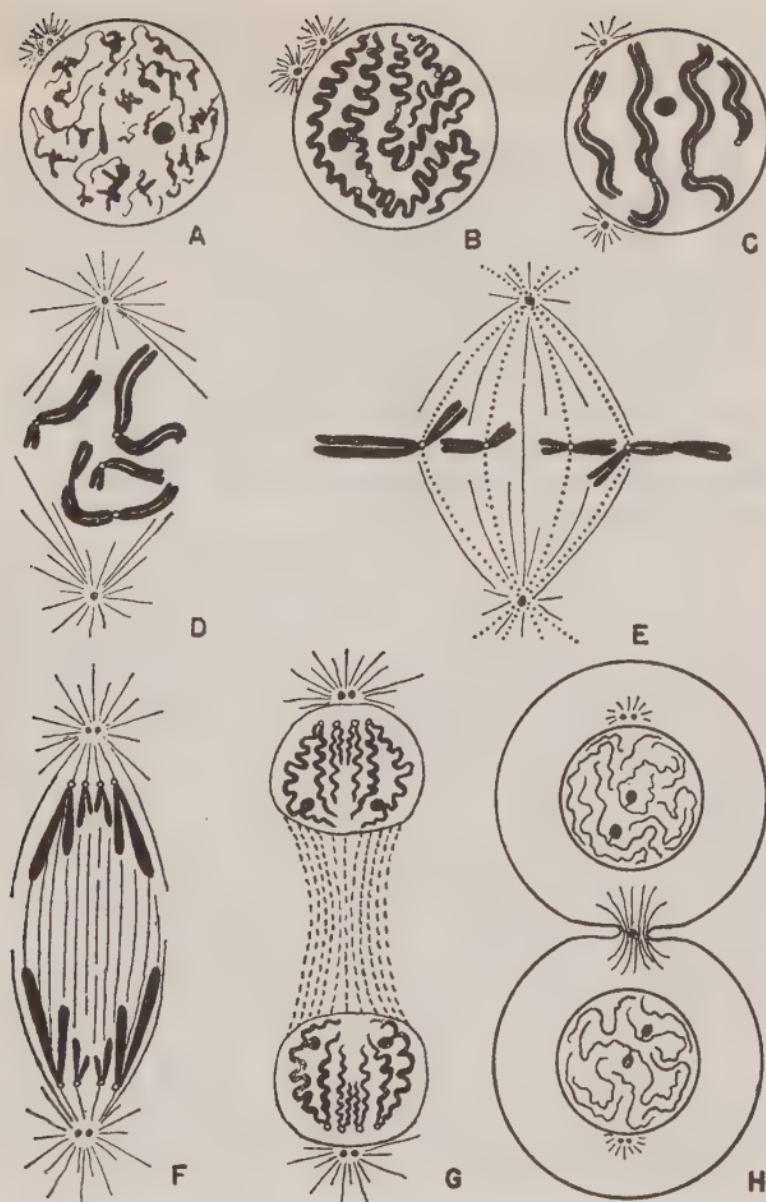


Fig. 1. — Schéma général de la mitose. Le centromère est représenté par un petit cercle blanc. Sauf en H, le contour cellulaire est omis.
 A : noyau intercinétique ; B et C : deux stades de la prophase ; D : prométaphase ; E : plaque équatoriale ; F : anaphase ; G : télophase ; H : pincement et reconstruction (d'après H. Fircket, 1972, « Que sais-je ? », n° 989, p. 77).

entraînera la stricte conservation de l'espèce et une forme d'immortalité de la cellule mère (par exemple la même amibe reproduira toujours la même amibe).

2. La reproduction sexuée. — Produit des individus qui gardent les caractéristiques de l'espèce, mais chacun de ses individus sera différent l'un de l'autre. Les individus métazoaires (ou pluricellulaires) seront formés de milliards de cellules (plusieurs milliers de milliards de cellules chez l'homme), avec deux types de cellules :

— Les cellules somatiques qui dérivent de l'œuf initial et qui, par mitoses successives classiques, se divisent et possèdent strictement le même capital génétique et la même composition en ADN que l'œuf (les tissus somatiques sont appelés le soma).

— Par contre, les cellules germinales vont se spécialiser pour la reproduction. Ces cellules spécialisées, qui sont d'abord des cellules sexuelles primitives, vont se différencier ensuite en spermatogonies ou en ovogonies. Dans le cadre de la gamétopénie (spermatogenèse dans le sexe masculin, ovogenèse dans le sexe féminin, les tissus germinaux sont appelés le germen), ces gonies vont subir une division cellulaire tout à fait particulière, appelée méiose, qui ne conserve pas le stock d'ADN primitif de l'espèce, et où le nombre de chromosomes initial sera réduit de moitié. De plus il y aura des échanges entre les chromosomes (crossing-over des Anglo-Saxons), ce qui entraînera les gamètes* à ne pas être identiques à l'un de leurs deux parents et l'un par rapport à l'autre. Le but étant de donner lieu à une grande diversité des individus tout en conservant les caractéristiques principales de l'espèce (fig. 2). La spermatogenèse et l'ovogenèse chez l'homme permettront ainsi un brassage génétique qui sera le moteur de l'évolution.

3. Cycle de la reproduction sexuée. — Lorsque les gamètes sont produits (au niveau de l'ovaire ou du testicule), grâce à cette division particulière qu'est la méiose, au lieu d'avoir $2n$ chromosomes, les gamètes ne vont plus avoir que n chromosomes. Dans l'espèce humaine, $2n = 46$ et

DÉROULEMENT DE LA MÉIOSE

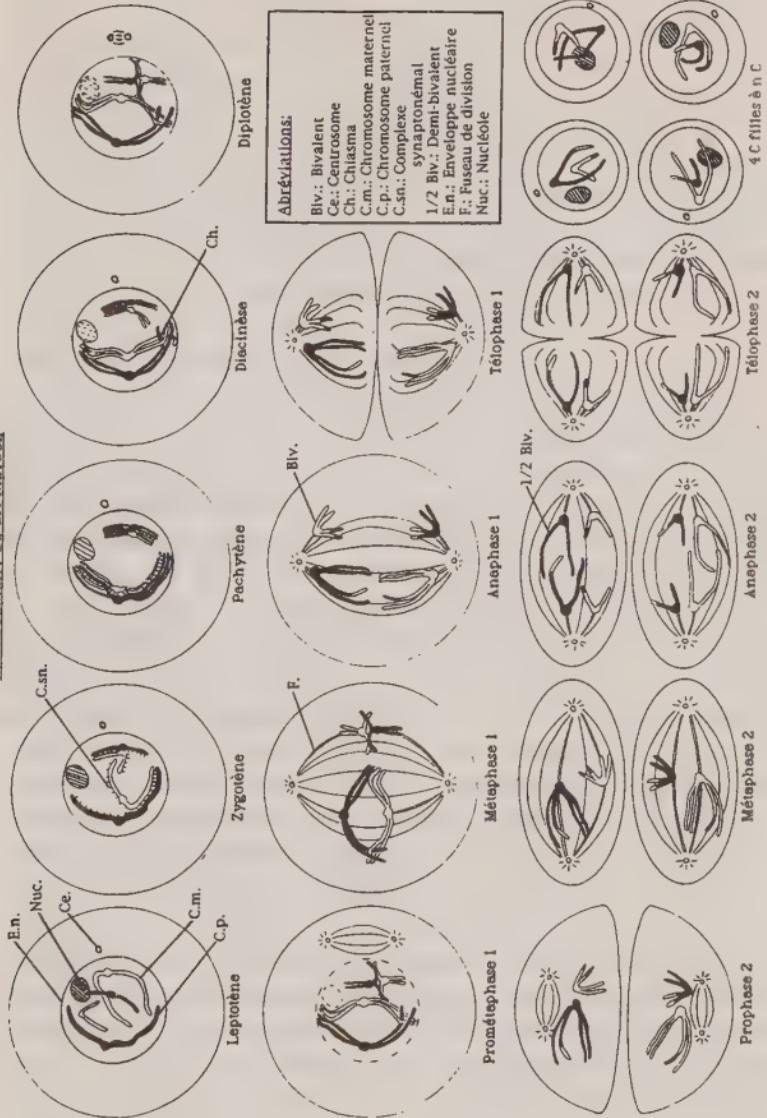


Fig. 2. — Schéma général de la ménose
(d'après J. Bachelier, 1999)

$n = 23$. Toutes les cellules somatiques ont 46 chromosomes (23 paires), sauf les cellules germinales (gamètes) qui n'en ont que 23, ce sont des cellules dites haploïdes (à n chromosomes) par opposition aux cellules somatiques qui sont dites diploïdes (car possédant $2n$ chromosomes). Le nombre diploïde de l'espèce sera donc rétabli au cours de la fécondation, lorsque vont se rencontrer un spermatozoïde possédant 23 chromosomes et un ovocyte ayant 23 chromosomes (chaque espèce a son nombre spécifique, exemple chez la souris, $2n = 40$) ; avec un lot de chromosomes homologues venant de chacun des deux parents, la rencontre des deux gamètes lors de la fécondation de l'ovocyte femelle va restituer la diploïdie.

A) *La gamétogenèse*. — Parmi les différentes espèces où la reproduction est sexuée, deux types peuvent se produire. Chez les plantes supérieures, la fécondation de la fleur, contenant le gamète femelle, se fait par pollinisation, le pollen, contenant les gamètes mâles, étant entraîné par le vent ; par les animaux (insectes), chez les invertébrés marins comme l'oursin (Échinodermes*), l'oursin mâle largue ses spermatozoïdes dans l'eau de mer, de même, la femelle largue ses ovocytes de façon identique, il y aura donc une fécondation externe. Il en est de même chez les poissons Téléostéens : poissons osseux où la laitance* est déversée dans le milieu marin, mais non chez les poissons Sélatiens ou poissons cartilagineux (les raies, les requins) ou chez les Vertébrés. Chez certains Crustacés*, les spermatozoïdes pourront être stockés dans une enveloppe appelée spermathèque* fixée sur l'abdomen des femelles.

Chez d'autres invertébrés et vertébrés, ainsi que chez tous les mammifères et *a fortiori* chez l'espèce humaine, la fécondation a lieu dans l'organisme femelle, elle est donc interne. La méiose considérée ici n'est applicable que chez les Eucaryotes.

B) *Processus de la méiose : celle-ci comprend deux divisions* (fig. 2). — Dans l'intercinèse* qui précède la méiose, il y a déjà synthèse et réPLICATION de l'ADN, donc,

au moment de la prophase, le futur gamète se présente avec $2n$ chromosomes, à 2 chromatides (ADN) sœurs chacun ($2n$, 4 chromatides).

a) *Première division de méiose ou division réductionnelle.* C'est une division très longue qui comprend cinq phases.

- La prophase : Très longue, elle comprend cinq stades :

Le stade leptotène : Il y a apparition dans la cellule des filaments chromatiques. Les chromosomes ne sont pas encore appareillés (n chromosomes d'origine paternelle et n chromosomes d'origine maternelle).

— Le stade zygotène : On observe un appariement très étroit (synopsis) des chromosomes homologues qui forment alors un bivalent, les centromères* des chromosomes homologues se font face et sont proches l'un de l'autre. Il se forme entre les chromatides un complexe synaptonémal (ou synaptonématique composé de différents éléments protéiques (dont les nodules de recombinaison).

— Le stade pachytène commence après l'achèvement du complexe synaptonémal. Pendant ce stade, le rapprochement des chromatides permet l'échange d'allèles de gènes par crossing-over (il s'agit là du premier brassage génétique).

— Le stade diplotène : La séparation des demi-bivalents commence. Ils restent attachés par certains points de constriction appelés chiasmas (ou chiasmatas), dont le nombre serait en relation avec le nombre de nodules de recombinaison. Les centromères vont commencer à s'organiser au niveau de la plaque équatoriale, les chromatides sont très proches et vont avoir à certains endroits des contacts physiques très intimes (chiasmas ou chiasmatas), et c'est au niveau de ces chiasmas, à distance des centromères, que vont avoir lieu les échanges de matériels génétiques. Une cinquantaine d'échanges vont contribuer à l'augmentation de la diversité des individus.

— Le stade diacinèse : On observe la terminaison des chiasmas. Les chromosomes homologues s'éloignent, ils

ne sont plus reliés qu'à leurs extrémités, formant ainsi des figures géométriques en croix ou en rond que l'on appelle tétrades.

- Stades prométaphase 1 et métaphase 1 : Il y a disparition de l'enveloppe nucléaire et du nucléole.

Le cytosquelette va se réorganiser pour former un fuseau de division (fuseau achromatique). A la métaphase, les chromosomes recombinés (ou demi-bivalents) vont se placer au hasard (2^e brassage génétique) sur la plaque équatoriale du fuseau.

- Stade anaphase 1 : Il y aura peu à peu, au cours de l'anaphase 1, migration des chromosomes homologues vers chacun des pôles de la cellule avec, d'un côté le demi-bivalent d'origine paternelle et de l'autre côté le demi-bivalent d'origine maternelle, les deux chromatides recombinées partant pour l'autre pôle ; la tétrade ou les 4 chromatides d'origine paternelle et les 4 chromatides d'origine maternelle partant pour l'autre pôle. Cela aura pour but : 2^{23} combinaisons différentes d'individus à partir de cette simple méiose, de cette ségrégation chromosomique (crossing-over : combinaisons incalculables (1^{er} brassage), disposition hasardeuse et séparation : 2²³ (2^e brassage).

- Stade télophase : Pas toujours présent, il est de type classique, avec, peu à peu, réapparition de l'enveloppe nucléaire et division du cytoplasme, ce qui va donner lieu à 2 cellules filles à n chromosomes, mais à 2 chromatides recombinées (diploïdie particulière).

b) *Deuxième division de méiose ou division équationnelle.* Elle se fait sans réduction du nombre de chromosomes et sans synthèse d'ADN. Sur chaque demi-bivalent on a 2 chromatides recombinées. C'est comme une mitose normale avec prophase, métaphase, anaphase et télophase. Chaque chromosome à 2 chromatides va se diviser en deux, avec 2 chromatides de chaque côté et l'on va avoir 2×2 cellules filles à n chromosomes (1 chromosome) qui seront des cellules haploïdes qui donneront les gamètes.

Au total, par la ségrégation des chromosomes d'origine paternelle et maternelle et par l'échange de

matériel génétique, la méiose a pour but essentiel d'assurer la diversité des individus au cours de la reproduction. Donc, la cellule initiale diploïde donne 4 cellules haploïdes et il y a fabrication de 4 gamètes avec des caractéristiques génétiques forcément différentes de la cellule mère.

c) *La fécondation* consistera en la fusion du gamète mâle (cellule sexuelle masculine ou spermatozoïde) et du gamète femelle (ovocyte). Par exemple, chez l'homme, le spermatozoïde contient 23 chromosomes portant les gènes paternels et l'ovocyte contient 23 chromosomes portant les gènes maternels. Le résultat de la fécondation est le zygote ou œuf qui contient dans son noyau le stock de chromosomes paternels et le stock maternel, soit 46 chromosomes. Ce zygote donnera naissance à un individu dont toutes les cellules somatiques (ou cellules du corps) porteront les 46 chromosomes.

Ainsi les gamètes contiennent deux fois moins de chromosomes que les cellules somatiques ; les cellules sexuelles contiennent n chromosomes (gonosomes), elles sont haploïdes ; les cellules somatiques ($2n$) chromosomes, elles sont diploïdes ($2n = 2$ chromosomes). Chez les végétaux, les cellules d'une espèce peuvent être polyploïdes ($2n > 2$) : tétraploïdes ($2n = 4$), héxaploïdes ($2n = 6$)... Un individu diploïde possède des paires de chromosomes homologues portant les mêmes gènes mais pas forcément les mêmes allèles.

II. — Termes principaux et définitions utilisés en génétique fondamentale

Comme toutes les sciences, la génétique a adopté, au fur et à mesure des découvertes, des symboles et un vocabulaire propres que nous définirons ici.

1. **Phénotype.** — C'est l'ensemble des caractères morphologiques qui permettent de reconnaître un individu d'une même espèce d'un autre à son aspect. Par exemple : chez l'homme, couleur des cheveux ou des yeux ; couleur du pelage chez les rats ; couleur du plu-

mage des oiseaux ; aspect des graines chez les végétaux, etc. Cet ensemble de caractères dépend évidemment de son génotype.

2. Caractère. — C'est l'expression phénotypique du gène. Un caractère peut présenter différents aspects que Mendel appelait des « versions alternatives ». Ces dernières correspondent à plusieurs états du gène qui diffèrent au niveau de la composition chimique de la molécule d'ADN. Ces différents états du même gène sont appelés des allèles, on parle aussi de séries allélomorphes (ou alléliques) lorsqu'il y a plusieurs allèles possibles pour un seul gène (cas des gènes polymorphes). Ainsi, les différents allèles d'un gène produisent des aspects différents du même caractère dans le phénotype de l'individu.

3. Génotype (ou génome). — C'est l'ensemble de l'information génétique d'une espèce donnée qui est inscrite dans son ADN et qui est transmise d'une génération à l'autre, une moitié provenant du parent mâle et l'autre moitié du parent femelle, lors de la reproduction sexuée.

4. Gène. — Appelé déterminant génétique par les premiers généticiens, les gènes sont actuellement considérés comme des séquences d'ADN qui vont coder pour un caractère particulier (caractère morphologique, tare ou maladie héréditaire, protéine* spécifique, etc.). Depuis les travaux de Morgan, on considère, que les gènes sont situés linéairement le long d'un chromosome où ils vont occuper une place définie appelée le locus, ils sont dits gènes liés¹ ; plus le locus qu'ils occupent est éloigné, plus la liaison sera distante. Comme chez tous les organismes à reproduction sexuée, chaque paire de chromosomes sera constituée par deux chromosomes homologues (autosomes), sauf pour les chromosomes

1. On désigne sous le nom de gènes liés les gènes portés par un même chromosome et le chromosome portera le nom de groupe de liaison.

sexuels, appelés hétérosomes ou gonosomes ; donc chaque gène occupera deux loci, face à face, sur le même site de chaque chromosome homologue. On désignera alors sous le nom d'allèle l'une des deux ou plusieurs formes d'un même gène, des gènes allèles gouvernent une même fonction, mais celle-ci pourra s'exprimer d'une façon différente selon l'allèle considéré (couleur des yeux, par exemple). Les allèles ne peuvent donc coexister dans une cellule que si celle-ci contient deux chromosomes homologues. Un gène ne peut d'ailleurs être décelé que s'il existe sous deux états allélomorphes au moins.

5. Mutation. — Les gènes sont transmis héréditairement, identiques à eux-mêmes de génération en génération. Rarement, une modification peut affecter le génome et l'information portée par un gène s'en trouvera altérée, ce qui se traduira par un changement de caractère pas toujours visible. On désignera sous le nom de mutation cette modification du matériel génétique. C'est un événement très rare dans la nature qui se produit sur une génération de gènes sur 100 000. C'est ce que l'on appelle les mutations naturelles. Par contre, l'homme, par la découverte des produits dits mutagènes (produits chimiques, radioactivité artificielle, etc.), a malheureusement provoqué des mutations artificielles, aussi bien chez l'homme que chez les animaux, dont les conséquences ont été désastreuses (les exemples de Hiroshima, Nagasaki et Tchernobyl, ainsi que l'utilisation de certains médicaments, comme la Thalidomide, sont là pour le rappeler). Nous reparlerons en détail des mutations dans la suite de cet ouvrage.

6. Homozygotie et hétérozygotie. — Chez les organismes à reproduction sexuée et dont les cellules sont diploïdes ($2n$ chromosomes), il existe donc deux allèles qui occupent deux loci correspondants sur chaque paire de chromosomes homologues. Lorsque ces deux allèles sont semblables, le sujet sera dit homozygote pour le locus considéré, sinon il sera hétérozygote.

On désignera sous le nom de caractère l'expression visible d'un gène ou d'un groupe de gènes.

Un même caractère peut être sous le contrôle de plusieurs couples d'allèles, on parlera de polymétrie* : ainsi, le caractère « pigmentation de la peau » chez l'homme dépend d'au moins 8 couples d'allèles qui entrent en jeu (donc 16 loci différents). Par contre, plusieurs caractères sans relations apparentes peuvent dépendre d'un même couple d'allèles, on dira alors qu'il y a pléiotropie* : c'est par exemple le cas de l'albinisme universel complet où chez l'homme (voir chap. II).

7. Caractères dominants et récessifs. — Les gènes portés par les deux chromosomes homologues peuvent être sous le même état allélique. Dans ce cas, le caractère est dit homozygote et l'individu est de race pure pour le caractère considéré. Au contraire, si les gènes portés par les deux chromosomes homologues ne sont pas sous le même état allélique, le caractère est dit hétérozygote et l'individu est hybride pour le caractère considéré. Les allèles dominants (caractères dominants) s'expriment toujours dans le phénotype de l'individu qu'il soit à l'état homozygote ou hétérozygote ; au contraire, les allèles récessifs (caractères récessifs) ne s'expriment que s'ils sont à l'état homozygote.

Pour deux allèles homologues, un allèle dominant sera représenté par une lettre majuscule et un allèle récessif par une lettre minuscule (exemple : M = yeux marron domine b = yeux bleus). On dira que M domine b . Les phénotypes et génotypes s'écriront :

Sujet homozygote : (M) M/M : yeux marron.

Sujet homozygote : (b) b/b : yeux bleus.

Sujet hétérozygote : (M) M/b : yeux marron.

Un autre type de symbolique pourra être utilisé lorsqu'on indiquera la notion de type « sauvage »* (ou allèle « sauvage ») lorsque, parmi plusieurs phénotypes possibles, exclusifs les uns des autres, et se rapportant à un caractère donné, le phénotype le plus couramment observé constitue le « type sauvage », les autres consti-

tuant des « types mutants ». L'allèle sauvage, en général dominant, sera affecté du signe + et l'allèle récessif de la lettre, en minuscule, indiquant le caractère muté. Exemple chez la drosophile où la couleur du corps G = gris, caractère sauvage, domine la couleur noir ébène = e (de *ebony* : noir ébène), caractère muté. On pourra écrire alors : sujets homozygotes : (+) +/+, (e) e/e, sujet hétérozygote : (+) +/e.

8. Croisements. — En génétique fondamentale, on analysera les relations entre un génotype et un phénotype donné, et pour cela on réalisera des croisements entre des sujets différant entre eux par certains de leurs caractères, et l'on examinera leur répartition chez les descendants ; c'est ce que Mendel a réalisé sur les petits pois, Morgan sur la drosophile, Cuénot chez la souris, etc. On désignera sous le nom d'hybrides les descendants de tels croisements, si les parents, au départ, sont évidemment issus de « lignées pures » donc homozygotes. A partir de tels croisements expérimentaux, on obtiendra des hybrides de première génération que l'on appellera la génération F1. En croisant entre les sujets de cette F1, on obtiendra une génération F2, etc.

Si l'on croise ensemble les sujets de type F1 avec les individus de types parentaux, on réalisera un rétrocroisement ou croisement en retour (*back-cross* ou *test-cross* des Anglo-Saxons).

Chapitre II

L'HÉRÉDITÉ MENDÉLIENNE

Mendel fut le premier à appliquer de façon scientifique la méthode des croisements entre individus d'une même espèce, en l'occurrence des variétés simples du petit pois (*Pisum satinum*), plante de la famille des Légumineuses papilionacées, qui différaient entre elles par un seul caractère, ou un petit nombre de caractères. La chance de Mendel fut de sélectionner des souches parentales « pures », c'est-à-dire constituées de populations homozygotes pour le ou les caractères étudiés. Mendel effectua des croisements entre des pois différant par un caractère (monohybridisme), deux (dihybridisme), trois (trihybridisme), jusqu'à 7 caractères (polyhybridisme), on sait aujourd'hui que le pois est doté de 7 caractères distincts : 7 caractères = 7 chromosomes. A partir de ses expériences, Mendel élabora les lois de la génétique fondamentale, énoncées par la suite par Morgan et Lang.

I. — Le monohybridisme

Mendel expérimenta tout d'abord sur des petits pois ne différant que par un seul caractère : pois à graines lisses (*L*) et ridées (*r*). Les hybrides de première génération, tous semblables, étaient composés de pois à graines lisses, ayant tous le même phénotype (*L*). Il y a donc la dominance du caractère « lisse » sur le caractère « ridé » de la graine, et l'on peut dire que *L* domine *r* (fig. 3). Comme les hybrides de première génération (*F*1) sont semblables, leur phénotype étant celui de l'un des parents, il y a là dominance d'un des allèles.

Lignées parentales

P

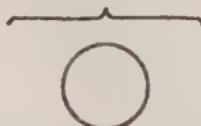


variété graine lisse

variété graine ridée

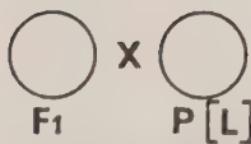
croisement par hétéropollinisation (expérimentale)

F₁

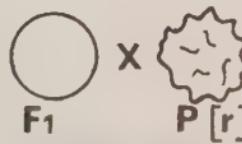


croisement par autopollinisation (naturelle)

F₂



100 p.cent



50 p.cent + 50 p.cent

Fig. 3. — Représentation schématique des résultats de Mendel sur les pois : expérience de monohybridisme (F₁ et F₂ et croisements en retour) ; dominance complète (d'après Bocquet, PUF, coll. « Sup », 1974, p. 13)

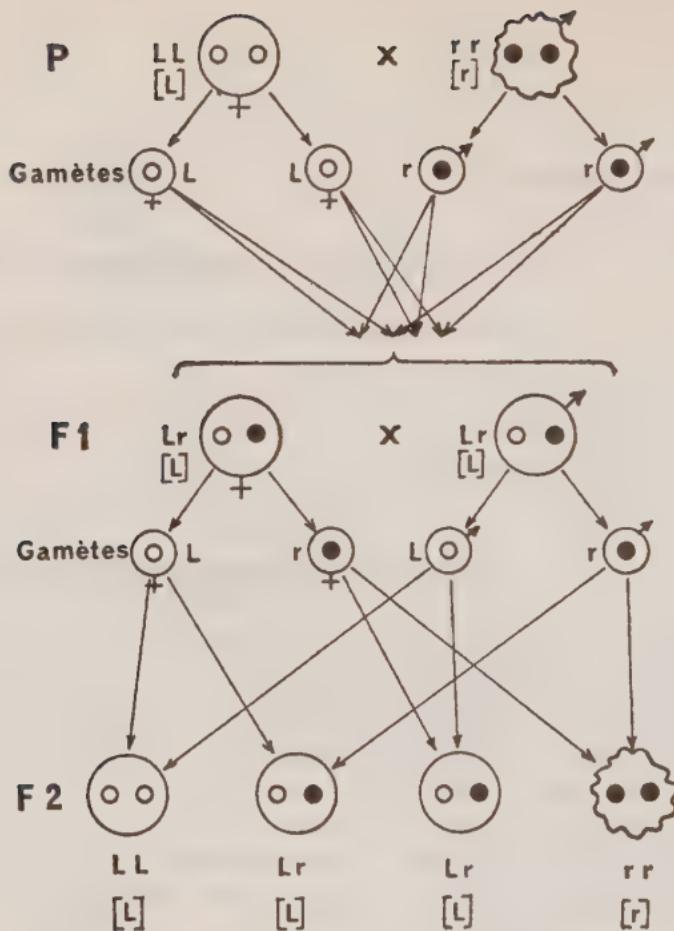


Fig. 4. — Interprétation mendélienne du monohybridisme : résultats de F1 et de F2
(d'après L'Héritier, in Bocquet, PUF, 1974, p. 18)

L'interprétation chromosomique du monohybridisme nous est donnée par les figures 4 et 5.

Parfois le phénotype des individus de la F1 peut réaliser un caractère intermédiaire, il y aura alors codominance des deux allèles. C'est le cas du croisement chez les fleurs la « belle-de-nuit » (*Mirabilis jalappa*), phanérogame de la famille des Nyctaginacées, dont certaines sont à fleurs à pétales blancs et d'autres à pétales rouges, et l'on n'obtient en F1 que des fleurs à pétales de couleur rose (fig. 6). En F2, on observe une disjonction

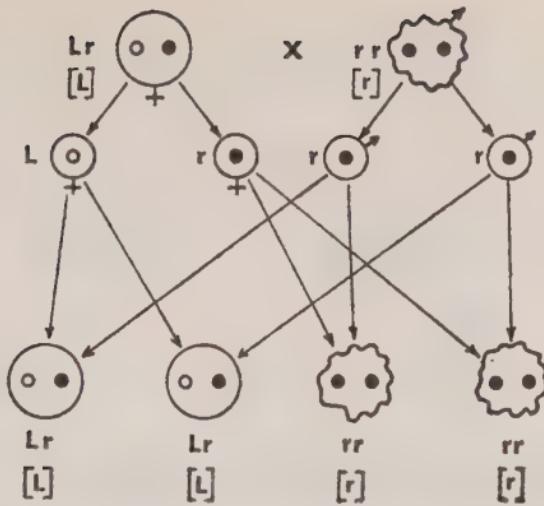


Fig. 5. — Interprétation mendélienne du monohybridisme (croisement en retour entre l'hétérozygote de F1 et le parent récessif) (d'après L'Héritier, in Bocquet, PUF, 1974, p. 15)

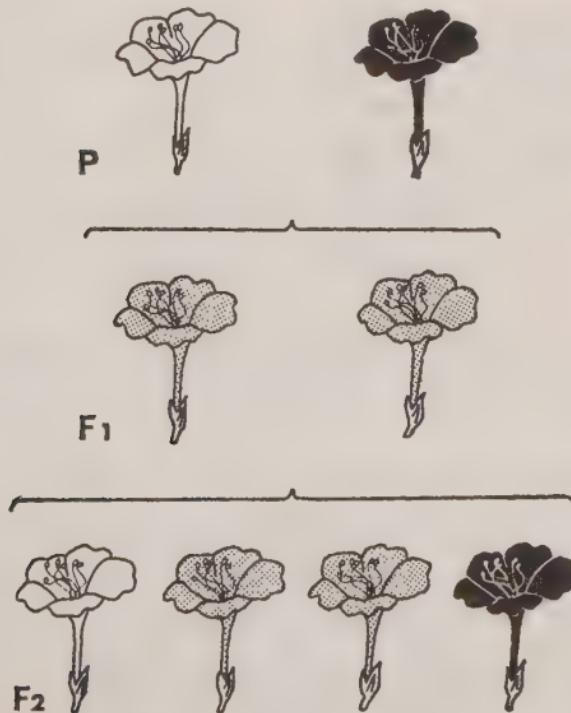


Fig. 6. — Représentation schématique des résultats de croisements entre *Mirabilis jalappa* à fleurs blanches et rouges : cas de monohybridisme, dominance incomplète (d'après Bocquet, PUF, 1974, p. 17).

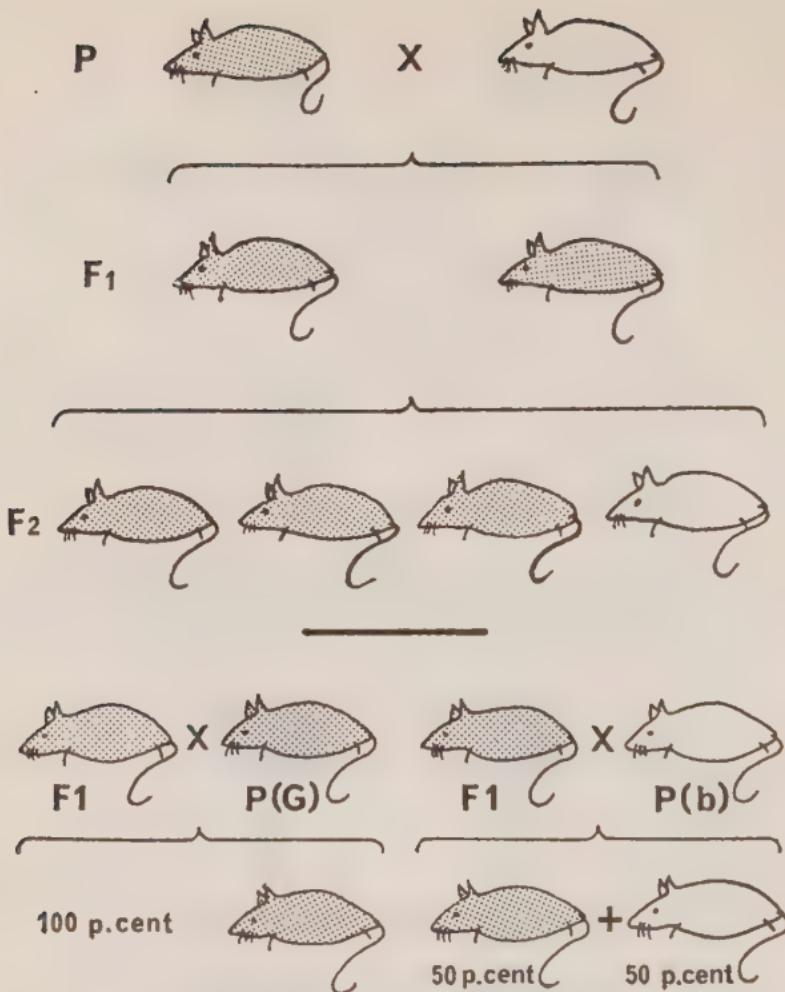


Fig. 7. — Représentation schématique des résultats de croisements entre souris grises et blanches. Cas de monohybridisme, dominance complète (d'après Bocquet, PUF, 1974, p. 15)

des caractères parentaux, avec formation de 25 % d'individus de variété paternelle, 25 % d'individus de variété maternelle et 50 % d'individus hybrides, semblables aux hybrides de F1. Chez la souris, le Français Cuénnot (1902-1905) fut le premier à retrouver les phénomènes mendéliens chez les animaux, et dans le cas du monohybridisme, en croisant des souris grises avec des souris blanches, il obtint 100 % de souris grises en F1 (le

caractère gris (G) est dominant par rapport au caractère blanc (g).

En F₂, il obtint 25 % de souris blanches (g) et 75 % de souris grises (G) (fig. 7).

L'interprétation chromosomique de ce croisement, comme chez les petits pois, permet de préciser que les parents d'origine de race pure sont homozygotes,

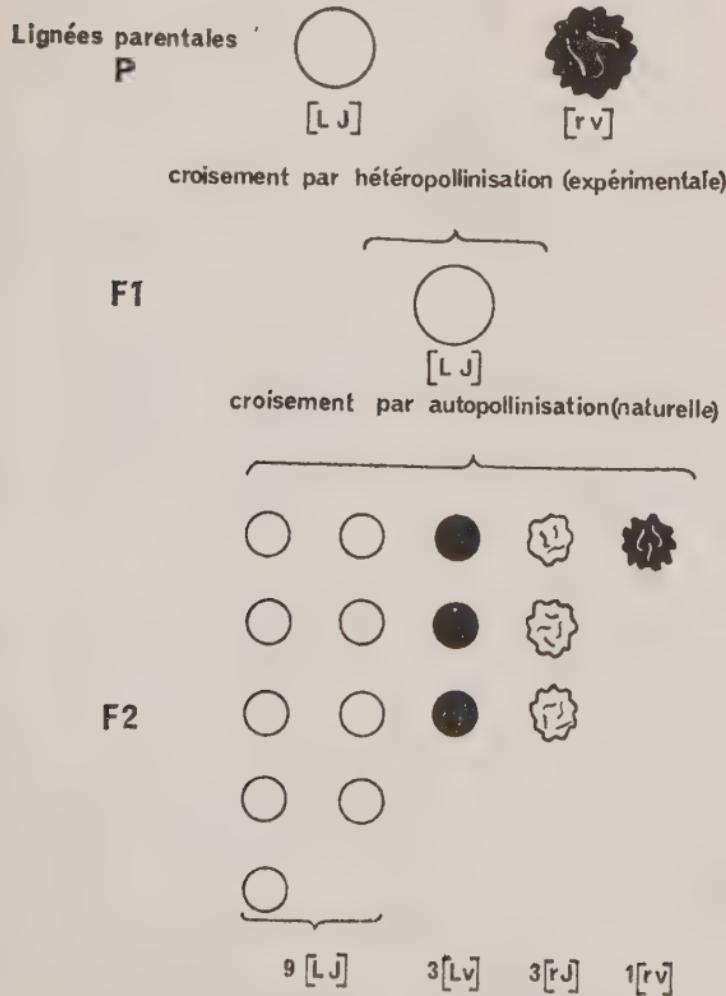


Fig. 8. - Représentation schématique des résultats de Mendel sur les pois : expérience de dihybridisme (d'après Ch. Bocquet, PUF, 1974, p. 26)

soit (G) G/G, soit (b), b/b, les F1 sont hétérozygotes (G) G/b et la F2 est constituée de 25 % d'individus blancs homozygotes (b) b/b, de 25 % d'individus gris homozygotes G/G et de 50 % d'individus gris hétérozygotes G/b.

De même, Morgan (1910), en expérimentant sur la drosophile, retrouva les résultats de Mendel sur le monohybridisme, en croisant des mouches caractérisées par des ailes normales ou sauvages (ailes longues, l'allèle L étant dominant) avec d'autres à ailes réduites (« vestigial » des Anglo-Saxons, l'allèle vg étant récessif). Leur croisement donne en première génération des mouches qui sont toutes à ailes longues. Le croisement des hybrides de la F1 donne en F2 environ 75 % de mouches à ailes normales (L) (dont 50 % sont des hybrides analogues à celles de la F1) et 25 % de mouches à ailes vestigiales (vg).

L'interprétation chromosomique de ce croisement permet de préciser que les parents de race pure sont homozygotes $+/+$ et vg/vg , à la F1 tous les individus sont hétérozygotes $+/vg$. La F2 est constituée de 25 % d'individus (vg) homozygotes vg/vg , de 25 % d'individus (+) homozygotes $+/+$, et de 50 % d'individus hétérozygotes $+/vg$.

Lois de Mendel sur le monohybridisme :

De ses expériences du monohybridisme, Mendel fit deux observations que l'on appela par la suite les lois de Mendel :

— Première loi : loi de l'uniformité des hybrides de première génération. Le croisement entre deux variétés ne différant que par un seul caractère donne naissance à une génération F1 homogène, constituée d'hybrides tous semblables entre eux et ressemblant à un type parental.

— Deuxième loi : loi dite de pureté des gamètes. A la deuxième génération, les caractères parentaux récessifs réapparaissent inchangés, d'où la notion de pureté des facteurs héréditaires.

II. — Le dihybridisme

Si l'on croise entre eux des individus qui diffèrent par deux caractères, on constate que ces caractères sont héréditaires, dans les générations suivantes, de façon indépendante, l'un de l'autre et se retrouvent associés en F2 comme s'ils avaient été distribués au hasard. Mendel croisa par hétéropollinisation expérimentale des petits pois, dont l'un avait des graines lisses et des cotylédons¹ jaunes, l'autre des graines ridées et des cotylédons verts. Le croisement entre ces (L, J) et ces (r, v) donne en F1 des graines qui sont toutes de phénotype (L, J). Cela nous montre bien que le caractère lisse domine le caractère ridé et que jaune domine vert. La génération F2, obtenue par croisement par autopollinisation naturelle était répartie en quatre catégories phénotypiques et Mendel obtint 315 graines (L, J) 108 (L, v), 101 (r, J) et 32 (r, v), chiffres qui correspondent aux proportions respectives de 9-3-3-1 (fig. 8).

Les résultats de la F2 d'un traitement dihybride sont simples ; les lignées parentales étant pures pour les deux caractères c'est-à-dire homozygotes pour les allèles correspondants ; ces lignées parentales auront comme génotype L/L, J/J pour l'une et r/r, v/v pour l'autre. Les gamètes des parents seront donc : (L, J) et (r, v). Les hybrides de la génération F1 seront des hétérozygotes doubles de phénotype (L, J) et de génotype L/r et r/J. Lors de la formation de leurs gamètes, les allèles des deux couples vont donc subir une ségrégation (ou disjonction) indépendante de leurs caractères ; leurs gamètes respectifs seront : (L, J) (L, v) (r, J) et (r, v). Les fécondations possibles entre les quatre catégories de gamètes femelles conduisent à 16 combinaisons possibles indiquées par le tableau I. L'examen de ce tableau montre bien que 9 cases sur 16 correspondent à des phénotypes (L, J), 3 cases sur 16 correspondent à des (L, v),

1. Feuille primordiale de l'embryon des plantes à graines, souvent adaptée à digérer l'albumen et à en absorber la substance au profit de la plantule tout entière. L'albumen est le cytoplasme de l'embryon de la future graine.

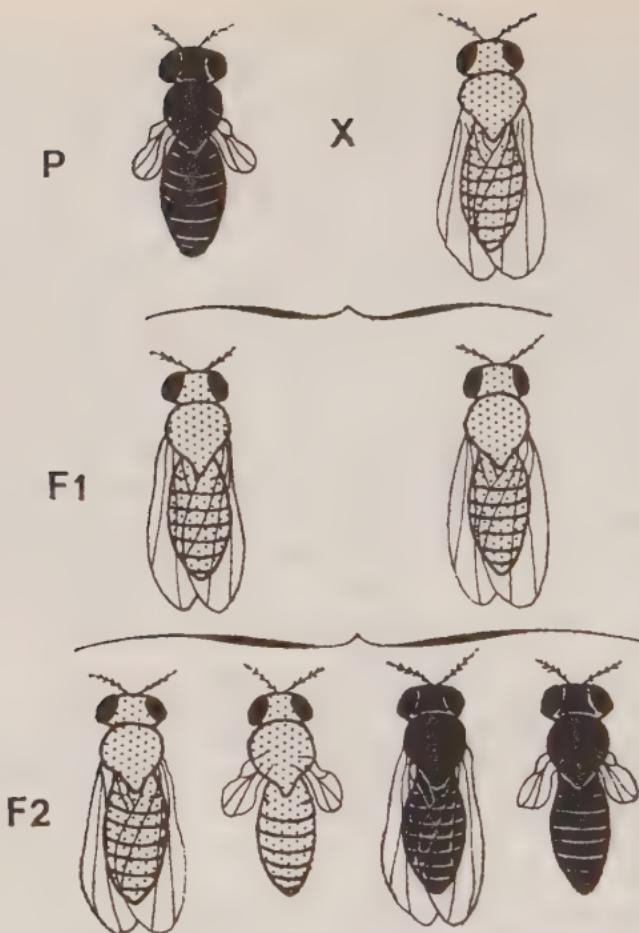


Fig. 9. — Représentation schématique d'un croisement dihybride chez la drosophile. Parents ayant respectivement un corps ébène et des ailes vestigiales ou un corps gris et des ailes longues (d'après Bocquet, PUF, 1974, p. 30).

3 autres cases à des (*r*, *J*) et la 16^e case, en bas et à droite du tableau, à l'individu double récessif, homozygote (*r*, *v*). Il existe également un double dominant homozygote de phénotype (*L*, *J*), en haut et à gauche du tableau. D'autres croisements d'hybrides ont été réalisés et qui ont donné les mêmes résultats. Citons parmi eux ceux qui sont réalisés par T. H. Morgan (1910) sur la mouche du vinaigre, *Drosophila melanogaster*. Le croisement entre une lignée à corps gris et à ailes normales

Tableau I. — Selon la théorie chromosomique, composition de la descendance de F2 (issue du croisement des gamètes de type F1) dans un cas de dihybridisme (d'après Bocquet, PUF, 1974).

σ gamètes	LJ	Lv	rJ	rv	
φ	LJ	LLJJ	LLJv	LrJJ	LrJv
Lv	LLJv	LLvv	LrJv	Lrvv	
rJ	LrJJ	LrJv	rrJJ	rrJv	
rv	LrJv	Lrvv	rrJv	rrvv	

(G, N) et une lignée à corps noir ébène, *e* (gène *ebony*) et à ailes très réduites (gène *vestigial*, *vg*). Toutes les mouches de la F1 sont à corps gris et à ailes normales (G domine *e* et L domine *vg*, et la F2 est composée de 9 (G, L), 3 (G, *vg*), 3 (*e*, L) et 1 (*e*, *vg*) (fig. 9).

Énoncé de la troisième loi de Mendel ou loi du dihybridisme : c'est la loi de disjonction ou de ségrégation indépendante des caractères. Le croisement entre deux variétés différentes entre elles par deux couples de caractères indépendants conduit, en F1, à des hybrides tous semblables entre eux et doubles hétérozygotes. En F2, on assiste à une disjonction ou ségrégation

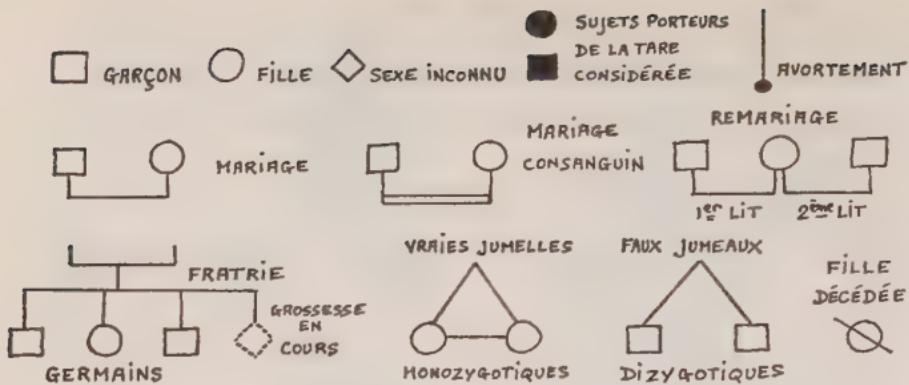


Fig. 10. — Symboles généalogiques internationaux
(d'après C.-L. Gallien, PUF, coll. « Biomed », 1984, p. 24)

indépendante des caractères hybrides, avec production, à côté des phénotypes initiaux, de phénotypes nouveaux, résultant d'une recombinaison des caractères parentaux. Si, pour chaque couple de caractères, l'un des allèles est totalement dominant sur l'autre, les quatre catégories phénotypiques sont représentées dans cette deuxième génération dans les proportions suivantes : 9 doubles dominants, 3 dominants pour l'un des caractères et récessifs pour l'autre, 3 récessifs pour le premier de ces caractères et dominants pour l'autre et 1 double récessif.

III. — Trihybridisme et polyhybridisme

Sans être plus complexe dans son principe, l'analyse des croisements entre lignées différant par 3, 4..., n couples de caractères indépendants devient de plus en plus compliquée. Les résultats expérimentaux ainsi que les prévisions théoriques permettent d'observer en F₂ des descendants de plus en plus nombreux qui, rapidement, se situent au-delà des possibilités pratiques des croisements expérimentaux.

Envisageons cependant le cas encore simple de trihybridisme. Les parents, A/A, B/B, C/C et a/a, b/b, c/c, par exemple, produiront des gamètes (A, B, C) et (a, b, c).

La F1 sera uniformément constituée de triples hétérozygotes A/a, B/b, C/c. La disjonction indépendante des 3 couples d'allèles entraîne la formation de $2^3 = 8$ catégories de gamètes mâles et de gamètes femelles, en quantités égales : ABC, ABc, AbC, Abc, aBC, aBc, abC et abc. Le tableau II, à 64 cases, donne les génotypes de la F2. Son dépouillement montre que la F2 comporte 8 phénotypes. Sur 64 individus, 27 sont tridominants, il existe 3 catégories de 9 bidominants, 3 catégories de 3 monodominants et 1 trirécessif. Les génotypes pareniaux ne sont représentés qu'une seule fois, pour chacun

Tableau II. — Composition de la descendance de F2 dans un cas de trihybridisme. Il est à noter que les individus caractérisés par la diagonale de ce tableau sont homozygotes pour chacun des caractères, de même que pour le tableau I (d'après Bocquet, PUF, 1974).

| gamètes ♀ ♂ | ABC |
|-------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| ABC | AAB _B C _C |
| ABc | AAB _B C _c |
| AbC | AAB _b C _C |
| Abc | AAB _b C _c |
| aBC | AaB _B C _C |
| aBc | AaB _B C _c |
| abC | AaB _b C _C |
| abc | AaB _b C _c |

d'entre eux : cases extrêmes en haut à gauche et en bas à droite du tableau II. Cet exemple montre la complexité des résultats que l'on pourrait attendre dans les cas de tétra-, penta-, hexa- et polyhybridisme.

Par exemple : pour le monohybridisme : 1 caractère : F1 fournira 2 types de gamètes et en F2 on aura 2 catégories phénotypiques et 3 catégories génotypiques (2 homozygotes + 1 hétérozygote) ; pour le dihybridisme : 2 caractères : 2^2 catégories phénotypiques, soit 4 types de gamètes et $3^2 = 9$ catégories génotypiques.

Ainsi la diversité des phénotypes et génotypes résultant des croisements entre hétérozygotes pour 1, 2, 3, 4..., n couples d'allèles indépendants (en supposant, *a priori*, qu'il y a dominance totale d'un des allèles sur l'autre, pour chaque couple d'allèles considéré) est bien exprimée dans le tableau III.

Tableau III. — Diversité des phénotypes et des génotypes résultant (au moins partiellement) des croisements entre hétérozygotes pour 1, 2, 3, ..., n couples d'allèles indépendants. On a supposé qu'il y avait une dominance totale d'un des allèles sur l'autre, pour chaque couple d'allèles considéré. Le nombre de catégories de gamètes formés dans chaque sexe est égal au nombre de catégories phénotypiques indiqué (d'après Bocquet, PUF, 1974).

<i>Nombre de couples d'allèles indépendants</i>	<i>Nombre de catégories phéno-typiques</i>	<i>Proportions des divers phénotypes</i>	<i>Nombre de catégories géno-typiques</i>
1 (monohybridisme)	2	3 : 1	3
2 (dihybridisme)	$2^2 = 4$	$(3 : 1)^2$	$3^2 = 9$
3 (trihybridisme)	$2^3 = 8$	$(3 : 1)^3$	$3^3 = 27$
4 (tétrahybridisme)	$2^4 = 16$	$(3 : 1)^4$	$3^4 = 81$
5 (pentahybridisme)	$2^5 = 32$	$(3 : 1)^5$	$3^5 = 243$
6 (hexahybridisme)	$2^6 = 64$	$(3 : 1)^6$	$3^6 = 729$
7 (heptahybridisme)	$2^7 = 128$	$(3 : 1)^7$	$3^7 = 2\,187$
<i>n</i>	<i>2n</i>	$(3 : 1)^n$	3^n

Ainsi, outre la couleur de la graine et du cotylédon, Mendel examina la variété des cinq autres caractères suivants : longueur de la tige (géante ou naine), position de la fleur (axiale ou terminale), coloration de la fleur (rouge ou blanche), forme de la gousse (lisse ou ridée), coloration de la gousse (verte ou jaune).

Pour l'homme où $n = 23$, la descendance virtuelle entre hétérozygotes comprendrait $2^{23} = 8.398.608$ catégories phénotypiques et $3^{23} = 94.143.178.827$ catégories génotypiques. Telle serait la diversité de la descendance d'un couple humain virtuel (en supposant que sa fécondité soit pratiquement illimitée et les conjoints hétérozygotes pour un seul couple d'allèles sur chacun de leurs couples chromosomiques).

IV. — Applications des lois de Mendel à l'espèce humaine

Comme nous l'avons vu, ces lois s'appliquent aussi bien au règne végétal qu'animal, et donc, bien entendu, à l'espèce humaine. Chez l'homme, certains caractères peuvent être interprétés à l'aide des lois de Mendel, c'est le cas en particulier dans la transmission des groupes sanguins et des maladies héréditaires (ou tares)¹; nous donnerons quelques exemples de ces dernières.

Les tares à l'origine sont dues à des mutations, l'allèle normal ou sauvage (+) est modifié et donne naissance à un nouvel allèle considéré comme défavorable pour l'individu. Cet allèle muté peut être dominant ou récessif. La transmission de certaines de ces tares suit les lois de Mendel, c'est en particulier le cas des tares autosomiques qui concernent les caractères somatiques. Les tares somatiques correspondent à des loci qui sont situés sur les autosomes par opposition aux gonosomes qui portent les loci des caractères sexuels ou liés aux sexe (voir chap. III).

De nombreuses maladies héréditaires ou phénotypes

1. A l'heure actuelle, on préfère parler de maladies héréditaires, car « certaines tares » ne sont que des phénotypes différents (comme le rutilisme, caractérisé chez l'homme par des cheveux roux).

particuliers dérivent d'une mutation affectant un gène « sauvage » et l'allèle muté est alors responsable de la tare.

L'étude d'une généalogie humaine s'établit selon un arbre généalogique précis avec des symboles propres (fig. 10).

1. Exemples de tares autosomiques dominantes. — Une tare autosomique dominante se transmet à chaque génération. L'affection la plus souvent citée est celle de la brachydactylie où le sujet est caractérisé par une brièveté de la phalange moyenne des doigts (phalangine), celle-ci étant parfois soudée à la phalange terminale.

Une tare dominante se transmet le plus souvent par mariage entre un parent malade, mais hétérozygote et un parent sain. Si l'on désigne par *B* l'allèle mutant dominant et *b* l'allèle sauvage (ou normal) récessif, le croisement entre ces deux parents sera le suivant :

Parents	Phénotypes Génotypes Gamètes	(B) B/b B et <i>b</i>	×	(<i>b</i>) <i>b/b</i> <i>b</i>
Descendants	Génotypes Phénotypes	B <i>b</i> (B) 50 %	et	<i>b/b</i> (<i>b</i>) 50 %

Il semble que la brachydactylie, en condition homozygote (2 allèles mutés), s'exprime par de très graves anomalies du squelette : « Dans une lignée de brachydactyles, le mariage de deux cousins germains, dont les deux étaient atteints, a donné naissance à un individu complètement dépourvu de doigts et d'orteils, qui pérît à l'âge de un an » (Lamy, 1975).

Autres exemples :

— La maladie de Huntington (ou chorée de Huntington). C'est une affection neuropsychiatrique mortelle qui atteint près de 3 naissances sur 10 000 et touche près de 5 000 personnes en France. Elle ne se manifeste presque jamais avant l'âge de 30 à 40 ans ; les premiers symptômes sont des mouvements désordonnés, des per-

tes de mémoire qui conduisent en dix à quinze ans à une profonde démence fatale. Mais la chorée de Huntington ne se résout pas à une perte des fonctions motrices. Les signes cliniques impliquent aussi des symptômes psychologiques (dépression, anxiété, agressivité...) et une perte des fonctions intellectuelles (mémoire, langage, concentration...). C'est une mutation dominante située sur le chromosome 7. Actuellement un test de dépistage est possible dans les familles concernées, ce test, pour être fiable, demande une prise de sang de plusieurs membres de la famille.

— L'héméralopie (ou cécité crépusculaire) consiste en une diminution de l'acuité visuelle au crépuscule et la nuit. Elle atteint près de 3 000 naissances sur 10 000.

— La sclérose tubéreuse de Bourneville est une affection qui se révèle dans la petite enfance et à la puberté, elle se caractérise par des crises d'épilepsie, un déficit intellectuel et des lésions cutanées (nodules de la face, du nez, des ongles et quelquefois rétiniens).

— L'achondroplasie ou arrêt de la croissance des os longs, 80 % des cas sont sporadiques.

— Le prognathisme : On observe chez le sujet atteint une saillie du maxillaire inférieur d'importance variable et une épaisseur anormale de la lèvre inférieure. Cette affection a été particulièrement observée dans la famille des Habsbourg (chez beaucoup de membres de cette famille princière, elle était accompagnée par d'autres particularités comme la longueur excessive du nez, un aplatissement transversal du crâne et une exophthalmie).

2. Exemples de tares autosomiques récessives. — Ce type de tare n'apparaît chez le sujet que si elle est présente sur les 2 chromosomes homologues, donc si elle est à l'état homozygote. Dans les populations, ces tares sont très nombreuses ; elles sont en effet difficilement éliminées par la sélection naturelle même si elles sont létales, car elles peuvent se transmettre sans apparaître au cours de plusieurs générations.

— Exemple de l'albinisme universel complet ou chez l'homme : un seul couple d'allèles serait responsable de

l'absence de pigment mélanique qui entraîne : l'absence de pigmentation cutanée, une décoloration des cheveux, de l'iris, une épaisseur inférieure à la normale du tégument, un faible développement du système pileux, la coloration rougeâtre de l'iris de l'œil, et une fragilité de la peau et des yeux au soleil. Chez l'albinos, les cheveux sont complètement blancs ou d'un blond extrêmement clair, l'iris est rose, car il laisse voir, par transparence, les vaisseaux sanguins du fond de l'œil ; il y a souvent des troubles de la vision et une déficience générale (taille plus réduite, fécondité réduite). Cette anomalie est fort rare en Europe (en moyenne un cas sur 100 000) ; elle serait un peu plus fréquente en Autriche. En Afrique de l'Ouest, cet allèle est, par contre, particulièrement répandu et la naissance d'enfants albinos est assez commune dans la population.

L'individu albinos (*a*) est homozygote *a/a*, l'individu normal (+) peut être soit homozygote *+/+*, soit hétérozygote *+/a*. La descendance d'un couple constitué d'un homozygote *+/+* et *a/a* est une F1 homogène (+) mais hétérozygote. Si l'un de ces descendants épouse un autre hétérozygote, la génération suivante sera identique à la F2 de Mendel avec apparition de 1 enfant albinos sur 4.

Autres exemples chez l'homme :

— L'audimutité (ou surdi-mutité), qui a une fréquence d'un cas sur 3 600 naissances, est une infirmité caractérisée par une surdité de perception qui est la conséquence d'un défaut de développement d'un tissu ou d'un organe de l'oreille interne.

Toutefois, l'union de deux sourds-muets génétiques peut produire des enfants à audition normale, car il existe plusieurs gènes capables de déterminer l'audimutité (polymétrie*), de sorte que l'effet du gène morbide provenant de l'un des parents pourra se trouver compensé par l'effet du gène normal provenant de l'autre.

— Le nanisme hypophysaire ou nanisme harmonieux est caractérisé par une courte taille des individus, mais avec des proportions harmonieuses, sans aucun trouble mental, par opposition au nanisme par hypothyroïdie

qui est aussi héréditaire. En principe, la plupart des nanismes sont héréditaires et sont dus à des gènes récessifs ou dominants.

— La mucoviscidose est une affection familiale rare caractérisée par des sécrétions muqueuses des glandes intestinales, pancréatiques et bronchiques. Cette viscosité anormale entraîne des troubles digestifs graves et une infection des voies respiratoires.

— La galactosémie : C'est une intoxication de l'organisme par le galactose provenant du lactose. Il faut alors un régime sans lactose.

C'est toujours ainsi que ces caractères récessifs réapparaissent par des mariages entre hétérozygotes à phénotype normal, mais qui sont porteurs de la tare. Cette situation se retrouve plus fréquemment dans les mariages consanguins, par exemple entre cousins ou même dans des populations isolées comme nos villages de montagnes autrefois, ou chez les habitants du Mzab au Sahara. Cependant certaines de ces mutations sont très répandues dans le monde et la naissance d'un homozygote peut survenir dans un couple dont les parents sont originaires de pays différents. On explique aujourd'hui la présence de ces mutations largement répandues dans le monde par l'ancienneté de la mutation survenue chez un groupe restreint d'hommes, ancêtres communs de tous les hommes actuels. Les hommes actuels sont en réalité tous cousins plus ou moins éloignés.

Le premier groupe d'*Homo sapiens* serait apparu, il y a environ cent mille ans, avec un effectif de 100 000 à 10 millions d'individus (soit 5 000 générations avant nous).

Dans les cas de mutations récentes, seulement une population restreinte et localisée géographiquement est concernée. C'est le cas de la thalassémie, maladie du sang due à une mutation génique au niveau de l'hémoglobine qui se rencontre seulement dans le pourtour méditerranéen ; c'est aussi le cas de la drépanocytose due aussi à une mutation de l'hémoglobine que l'on rencontre principalement en Afrique de l'Ouest et dans les Caraïbes.

Chapitre III

L'HÉRÉDITÉ CHROMOSOMIQUE

I. — Localisation des gènes

1. **Théorie chromosomique de l'hérédité.** — C'est Weissman (1885) qui émit le premier l'hypothèse de la localisation des « facteurs héréditaires » dans la chromatine nucléaire. Au début du siècle, L'Héritier expliqua les résultats de Mendel en utilisant les connaissances acquises sur la méiose. En particulier, il base son interprétation sur la présence de « deux déterminants » pour le même caractère chez l'individu et d'un seul « déterminant » dans les gamètes. Les individus de races pures ont deux « déterminants identiques » pour le même caractère contrairement aux hybrides qui ont deux « déterminants différents ».

Morgan et son équipe assurèrent la continuité des recherches de Mendel par leurs travaux sur la drosophile pendant une trentaine d'années qu'ils résumèrent ainsi : « Le matériel génétique est constitué d'unités capables individuellement de reproduction conforme, unités dont les changements accidentels sont indépendants les uns des autres. » Aujourd'hui, ces unités sont appelées des gènes et leurs changements accidentels des mutations.

2. **Les interactions géniques réciproques.** — Il serait inexact de penser que tout caractère dépend d'un seul couple d'allèles. Certains caractères sont régis par plusieurs gènes distincts. C'est le cas de la poule domestique (*Gallus domesticus*) où deux gènes dominants et leurs allèles récessifs interagissent sur un seul caractère, la forme de la crête. C'est également le cas du pelage des

souris, des cobayes, des lapins (Cuénot, 1905). Ce phénomène semble également en jeu dans la transmission héréditaire de la pigmentation cutanée chez l'homme, avec cette particularité que les gènes multiples affectés à ce seul caractère n'offrent pas de dominance les uns sur les autres.

Chez la poule domestique, 4 types de crête sont connus (fig. 11), avec les allèles suivants : $R > r$ et $P > p$.

La crête simple, dentelée, normale ou sauvage, correspond à un double récessif, de phénotype (r, p) et de génotype $r/r, p/p$.

La crête en Rose (ressemblant à la fleur du rosier) présente un plateau à papilles multiples, prolongé par une sorte de palpe postérieur ; le type Rose est dominant sur le type simple (sauvage), le phénotype sera (R, p) et le génotype $R/R, p/p$ ou $R/r, p/p$.

La crête en Pois, relativement réduite, ressemblant à une gousse de petit pois, avec ses 3 carènes faiblement

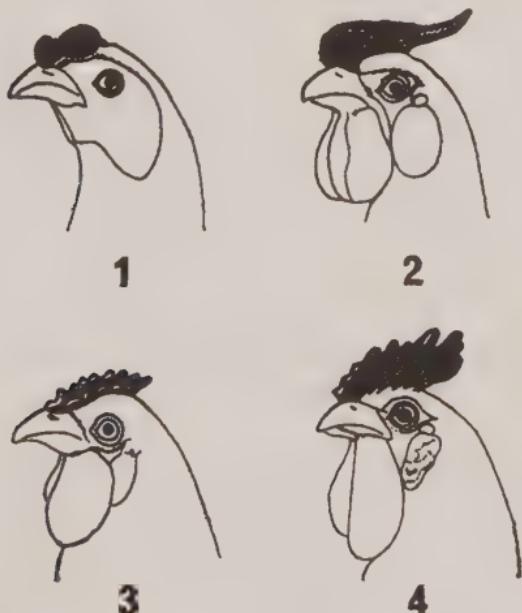


Fig. 11. — Types de crête chez la poule domestique : 1, type Noix ; 2, type Rose ; 3, type Pois ; 4, type normal
(d'après King, in Bocquet, PUF, 1974, p. 168)

dentelées ; le type Pois est également dominant sur le type simple ou sauvage ; le phénotype sera (*r*, P) et le génotype *r/r*, P/P ou *r/r*, P/p.

La crête en Noix ressemble, par ses nodosités à une demi-noix décortiquée ; le type Noix est un double dominant (R, P) avec 4 génotypes possibles : R/R, P/P ; R/R, R/p ; R/r, P/P ; et R/r, P/p.

Un croisement entre souches homozygotes Rose et Pois, R/R, p/p et *r/r*, P/P donne en F1 des R/r, P/p de type noix ; croisés entre eux les descendants de la F1 donnent en F2 : 9/16 de type Noix, 3/16 de type Pois, 3/16 de type Rose et 1/16 de type simple ou normal ou sauvage. On obtient là une descendance typique d'une F2 de dihybridisme.

3. L'épistasie et l'hypostasie. — Par opposition aux cas de dominance et de récessivité, qui sont régis par les allèles d'un même gène, on parle, depuis Bateson, d'épistasie lorsqu'on observe un effet dominant d'un allèle d'un gène sur l'un ou l'autre des allèles d'un autre gène, et d'hypostasie pour l'effet dominé correspondant. Par exemple, si l'allèle *b* (du gène B) et l'allèle *a* (du gène A) sont responsables de phénotypes différents mais que les individus hétérozygotes *a/b* ne présentent que le phénotype de l'allèle *b*, alors on dit que *b* est épistatique sur *a*. L'épistasie en réalité est très fréquente, tout caractère d'un phénotype est susceptible d'être influencé par la mutation d'un nombre élevé de gènes distincts intervenant notamment dans la synthèse des enzymes. L'épistasie est souvent l'indication que les gènes A et B interagissent dans une voie de régulation.

4. La pléiotropie. — C'est la faculté d'un gène d'entraîner des effets multiples. Un gène unique peut avoir plusieurs actions, il y a pléiotropie lorsqu'un seul et même gène commande simultanément deux ou plusieurs effets (morphologiques ou fonctionnels).

Chez les insectes, on peut citer deux exemples chez la drosophile.

La mutation « club » de la drosophile provoque le

phénotype suivant : ailes chiffonnées, tête aplatie, yeux petits, torsion latérale du thorax et de l'abdomen, alors qu'elle ne concerne qu'un gène unique, situé sur un locus précis et qu'elle est héritée des lois de Mendel.

Les drosophiles à yeux non pigmentés (ou (*w*) = *white* des Anglo-Saxons) sont homozygotes pour cet allèle *w* qui est porté par l'hétérochromosome X (héritéité liée au sexe). On observe, chez les mouches femelles X^w/X^w une spermathèque* anormale.

Chez les mammifères, on peut citer aussi plusieurs exemples : les souris blanches ou les rats blancs sont beaucoup moins agressifs et plus fragiles que les formes sauvages de couleur grise (caractère dominant).

Chez les souris jaunes hétérozygotes, le gène J (jaune) est pléiotrope, car il conditionne la couleur des poils et, de plus il est létal : nous constatons là qu'un gène pléiotrope peut présenter certains caractères de manière dominante et certains caractères de manière récessive, comme nous le verrons lorsque nous parlerons de la létalité. De plus, ces souris jaunes hétérozygotes sont en outre mal portantes et ont tendance à devenir obèses.

On rencontre assez fréquemment des chats domestiques, non albinos, à pelage blanc, mais possédant un gène dominant qui empêche l'accumulation de pigments dans les poils. Or ces mêmes chats sont plus ou moins sourds, car ils présentent des anomalies de l'oreille interne. Ici un allèle dominant conditionne à la fois la couleur des poils et la surdité.

Dans l'espèce humaine, on connaît des gènes pléiotropes qui sont à l'origine de syndromes « polymalformatifs », différents les uns des autres, mais qui doivent être bien connus des généticiens médicaux si ceux-ci veulent informer correctement sur le pronostic des naissances à venir les parents qui ont donné naissance à un tel enfant. A titre d'exemple, le syndrome de Meckel, dû à l'existence d'un gène pathologique à l'état homozygote, associe : polydactylie (doigts en plus), reins polykystiques (un ou plusieurs kystes dans un ou les deux reins) et une méningocèle occipitale (les méninges

ne se referment pas ainsi que certains os du crâne, ce qui provoque une protubérance du cerveau hors de la boîte crânienne).

5. **La létalité.** — C'est le Français Cuénot (1905) qui a montré que certains gènes entraînaient la mort des individus qui les portaient à l'état homozygote. A strictement parler, un génotype est létal dès lors qu'aucun individu de ce génotype n'atteint l'âge de la reproduction. Si la létalité provoque la mort du fœtus, elle modifie les proportions mendéliennes dans la descendance. Cependant, la mort peut se produire à un stade avancé du cycle vital lorsque survient l'impossibilité de produire un métabolite essentiel.

A) *Exemple chez les souris jaunes.* — Chez la souris (*Mus musculus*), un exemple de létalité est celui du croisement entre souris jaunes. C'est Grüneberg (1943) qui, en croisant entre elles des souris jaunes, a obtenu des souris jaunes et des souris agouties¹ (marron) dans un rapport phénotypique de 2/1. Les résultats expérimentaux publiés de Grüneberg concernant ce croisement étaient de 2 386 souris jaunes et 1 235 souris marron. Ce chercheur a donc réussi à expliquer ce résultat en supposant que les souris jaunes parentales n'étaient pas de lignées pures, mais hybrides (hétérozygotes) avec un gène pléiotrope responsable de la coloration du pelage et de la létalité. Grüneberg avait en effet constaté lors des portées, en disséquant un certain nombre de femelles jaunes fécondées par des mâles jaunes, une grande quantité de mortalité intra-utérine. L'allèle (ou le gène) jaune a une double action (couleur des poils et létalité) et pouvait s'écrire ainsi : phénotype (J, L) et génotype J^l / j^L où J est dominant ($J > j$) représente la couleur des poils et la létalité et L, dominant représentant la non-létalité et l la létalité ($L > l$). Le croisement entre souris jaunes

1. Agouti : petit mammifère rongeur des Antilles et de l'Amérique du Sud, de la taille d'un lièvre et de couleur marron.

ainsi défini explique bien les résultats expérimentaux de Grüneberg :

Parents	J^L / j^L	\times	J^L / j^L
Descendance	J^L / J^L	$+$	J^L / j^L
Soit	1/4 létales	1/2 jaunes	1/4 agouties

B) *Exemple chez l'homme. L'anémie falciforme, drépanocytose² ou sicklemie².* — C'est une maladie héréditaire grave, souvent mortelle, toujours handicapante, observée d'abord parmi les populations d'Afrique noire (1 % des Noirs du Congo en sont atteints), puis décelée chez les Noirs d'Amérique (aux Antilles) et ensuite chez les Asiatiques. Actuellement, elle sévit en réalité un peu partout dans le monde.

Selon Robert (1983) : « Les Français ont établi de bonnes statistiques dans les Caraïbes où un Guadeloupéen sur huit est porteur sain du gène de la maladie. Il n'est pas malade, mais peut transmettre ce gène à sa descendance, de sorte que, s'il s'unit à un autre porteur sain, il y aura 1 chance sur 4 de mettre au monde un enfant malade. Un couple sur 65 risque d'engendrer un enfant malade. Depuis les années 1980, une unité de l'INSERM* de l'hôpital de Pointe-à-Pitre effectue un dépistage néonatal systématique. Malheureusement, il faut informer de la maladie et vaincre l'ignorance des gens, les tabous et la méfiance et pénétrer dans les régions les plus reculées de l'île où règnent encore des communautés fermées de Noirs et d'Indiens. Les familles n'en parlent jamais, c'est une histoire de sang gâté, dit-on là-bas. »

Chez les malades, les hématies perdent leur aspect de disque pour adopter des formes allongées ou irrégulières, souvent bifides, en forme de faux ou de fauille (d'où les noms donnés à la maladie¹). Dans les veines, cette déformation s'oppose au passage des globules rouges dans les capillaires sanguins, et par conséquent à une oxygénation normale des tissus du malade ; les globules

1. En grec *drepanon* = faux et en anglais *sickle* = fauille.

rouges perdent leur plasticité, leur élasticité ; ils peuvent se casser (provoquant une hémolyse¹) ou former des amas (agglutination), ce qui empêche une irrigation normale des organes et provoque un arrêt de la circulation, entraînant une anémie. Le défaut génétique de cette maladie fut découvert par L. Pauling vers 1949, il démontra que l'hémoglobine des malades se polymérisé* spontanément en longues fibres qui déforment les hématies. L'anémie falciforme est l'exemple classique d'une maladie génétique affectant une portion du gène de l'hémoglobine ; l'hémoglobine anormale ne diffère que par un seul acide aminé de l'hémoglobine normale. Il s'agit d'une maladie métabolique et létale, due à la formation chez le malade d'une hémoglobine anormale (désignée par Hb « s »). L'hémoglobine est constituée de deux chaînes d'acides aminés : la chaîne α formée de 141 acides aminés et la chaîne β formée de 146 acides aminés. Les hétérozygotes ont une résistance naturelle au paludisme ; cette résistance explique peut-être la sélection de cette mutation dans les régions intertropicales que l'on a tenté d'expliquer soit par des gènes liés, soit par la pléiotropie, soit par de l'hémoglobine repoussante pour les moustiques.

La transmission héréditaire de la maladie se fait ainsi :

Parents hétérozygotes	HbA / Hbs	\times	HbA / Hbs
Descendants	HbA / HbA, HbA / Hbs, Hbs / Hbs		
	1/4		1/2 1/4 (létaux)

Selon l'état hétérozygote A/s ou homozygote s/s, l'anomalie clinique est latente ou grave. Seuls les homozygotes récessifs s/s sont atteints de drépanocytose. Les hétérozygotes A/s transmettent la maladie sans en manifester les symptômes ; cependant, on peut facilement les identifier, car ils ont dans le sang des hématies légèrement modifiées, la mutation a aussi un effet pléiotrope. Les sujets hétérozygotes HbS / HbA représentent en effet

1. Du grec *lusis* : lyse = destruction des globules rouges.

un phénotype intermédiaire, l'anémie est moins prononcée, mais ces sujets présentent des troubles de la respiration en altitude (car la tension en O₂ est réduite).

Ce sont ces hétérozygotes porteurs qui transmettent la maladie dans une population. En étudiant la carte de la répartition géographique de la drépanocytose, on s'est aperçu que les hétérozygotes A/s bénéficient d'une résistance au paludisme, dont les homozygotes A/A sont dépourvus. Ainsi, un gène létal « s » à l'état homozygote s/s confère un avantage lorsqu'il est « à demi-dose » chez les hétérozygotes A/s. Il apparaît ainsi qu'un gène n'est pas nécessairement toujours bon ou toujours mauvais et que sa valeur peut dépendre des conditions du milieu. Ici, l'hétérozygotie confère au sujet un avantage sélectif. C'est un phénomène couramment observé en génétique, les hybrides animaux et végétaux sont recherchés pour leur « vigueur hybride ».

Il est utile de rappeler que le paludisme est transmis à l'homme par l'hématzoaire du paludisme qui se multiplie dans le sang des homozygotes A/A, mais non chez les hétérozygotes A/s.

L'hématzoaire est un protozoaire* du genre *Plasmodium* (ex. : *Plasmodium falciparum*, etc.) vivant à l'état adulte dans le sang des vertébrés. Le paludisme ou malaria (fièvre des marais) est une maladie parasitaire, fébrile, endémique et cosmopolite due à ce parasite transmis par la piqûre de la femelle du moustique du genre *Anophele*. Près de deux milliards d'humains sont exposés au risque d'infection malarique (Afrique, Asie, Océanie, Amérique latine, îles Caraïbes). L'incidence globale annuelle du paludisme est estimée à 200 millions de cas cliniques. En Afrique subsaharienne, on estime à 100 millions le nombre de décès, essentiellement des enfants. Le neuro-paludisme, la forme la plus grave, reste l'endémie parasitaire la plus meurrière. Actuellement il n'existe pas de vaccin efficace à 100 %, seul le professeur colombien Pattaroyo, en collaboration avec des chercheurs suisses, a pu mettre au point un vaccin efficace à 30 % en expérimentant en Tanzanie. La seule prévention possible est la prise d'un médicament (le plus commode étant la mélfloquine,

car ne nécessitant qu'une prise par semaine), qui reste très onéreux pour les pays du Tiers Monde. Les enfants qui sont homozygotes HbA/HbA s'ils ne le prennent pas ne dépassent pas l'âge de 10 ans. Ces homozygotes sont donc sensibles au paludisme.

II. — L'hérédité du sexe

1. **Les caryotypes.** — Dès 1890, les généticiens, en observant au microscope les mitoses, s'étaient aperçus de la présence d'un chromosome particulier qui était, soit impair, soit qui ne présentait pas un aspect identique à son homologue. Ces chromosomes spéciaux, observés chez la grande majorité des espèces d'insectes et chez les vertébrés supérieurs, sont appelés chromosomes sexuels, hétérochromosomes ou gonosomes et sont désignés par les symboles X et Y.

Le sexe mâle, caractérisé par la présence simultanée des deux éléments est dit hétérogamétique et le caryotype sera : 2A (ou AA + XY) (A = autosome) (fig. 12). Le sexe femelle est dit homogamétique et le caryotype sera 2A (ou AA + XX). A la méiose, lors de la formation des gamètes, il n'y aura donc formation que d'une catégorie d'ovules, A + X, et de deux catégories de spermatozoïdes, A + X et A + Y. Grâce à ce mécanisme, le *sex ratio*, c'est-à-dire le rapport du nombre de mâles sur celui des femelles obtenu sera statistiquement voisin de 1, c'est-à-dire que les deux sexes seront produits à chaque génération dans des proportions relativement identiques. En fait, en France, sur 1 000 nouveau-nés, il y aura environ 515 garçons pour 485 filles.

Chez la plupart des espèces gonochoriques*, ce rapport est voisin de 1 (1,06 chez l'homme, 1,07 chez le chat, 1,05 chez le chien et 0,98 chez le mouton). On essaie d'expliquer cela en invoquant la possibilité qu'un sexe soit plus fragile que l'autre ou que le pouvoir fécondant des spermatozoïdes ne soit pas exactement le même selon qu'ils possèdent un X ou un Y.

Par opposition chez certains ordres* d'insectes (les Lépidoptères*, comme certains papillons), chez les our-

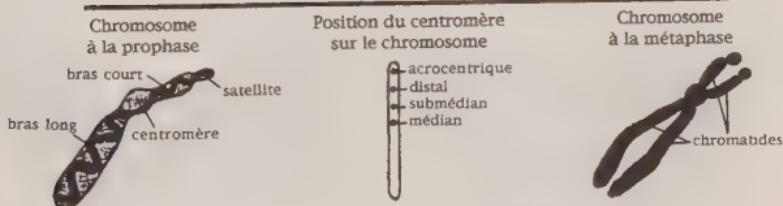
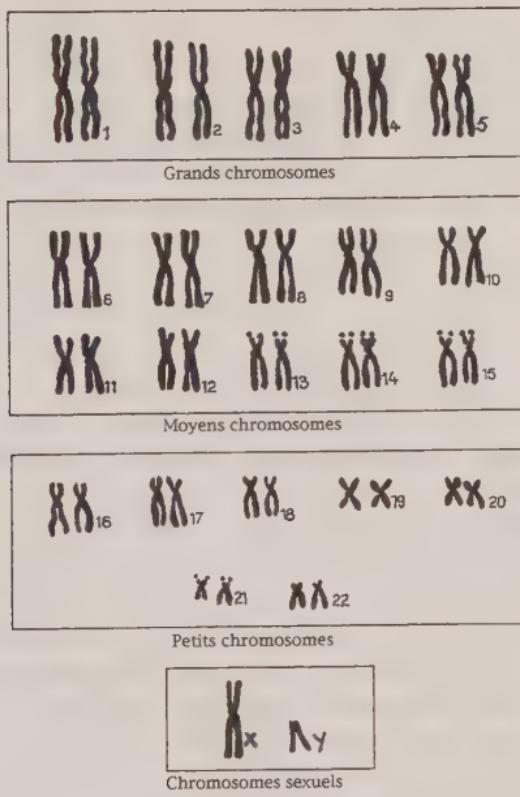


Fig. 12. — Caryotype humain
(d'après Lejeune et Turpin, 1956, modifié par J. Bachelier, 1999)

sins (Échinodermes) chez certains Crustacés (Arthropodes*), les tritons, certains serpents et les oiseaux, c'est au contraire la femelle qui est hétérogamétique et le mâle homogamétique. Les symboles utilisés seront alors différents ; on désignera par la lettre Z le gonosome du sexe hétérogamétique et par W celui du sexe homogamétique, présent dans les deux sexes.

La formule chromosomique du mâle sera : 2A (ou AA) + WW et celui de la femelle 2A (ou AA) + WZ.

Le premier type de formule chromosomique sera appelé le type *Drosophila* (dont l'homme fait partie) et le deuxième, type *Abraxas*. Ainsi, le mâle sera XY et la femelle XX pour le type *Drosophila*, le mâle est WW et la femelle WZ pour le type *Abraxas*.

2. Découverte de l'hérédité liée au sexe. — C'est Doncaster qui le premier a mis en évidence l'hérédité liée au sexe chez le papillon de type *Abraxas*. Chez ce papillon lépidoptère (*Abraxas grossulariata*) fut observé le premier exemple, inexplicable par l'hérédité mendélienne classique, de ce type d'hérédité. Les croisements ont été effectués par ce chercheur entre le type sauvage, *Abraxas grossulariata*, qui est caractérisé par de grosses taches noires sur les ailes, et une variété (ou sous-espèce), *Abraxas grossulariata lacticolor*, récessive qui présente des tâches noires beaucoup plus réduites sur les ailes (fig. 13).



Fig. 13. — *Abraxas grossulariata*. A) Forme *grossulariata* ;
B) Variété *lacticolor*
(d'après Doncaster, in Bocquet, PUF, 1974, p. 73)

Doncaster démontre que le croisement direct ne présentait pas les mêmes résultats que le croisement réciproque (ou inverse) ; (G), *grossulariata* est dominant par rapport à (l), *lacticolor* ; $G > l$.

A) *Croisement direct :*

Parents : femelle (l) $W/Z \times$ mâle (G) W_G/W_G .

F1 : 1/2 de femelles (G) $W_G/Z + 1/2$ de mâles (G) W_G/W_G (donc 100 % de G).

F2 : 1/4 de femelles (G) $W_G/Z + 1/4$ de femelles (l) $W/Z + 1/4$ de mâles (G) $W_G/W_l + 1/4$ de mâles (G) W_G/W_G .

B) *Croisement réciproque :*

Parents : femelle (G) $W_G/Z \times$ mâle (l) W/W_l .

F1 : 1/2 de femelles (l) $W/Z + 1/2$ de mâles (G) W_G/W_l .

F2 : 1/4 de femelles (G) $W_G/Z + 1/4$ de femelles (l) $W/Z + 1/4$ de mâles (G) $W_G/W_l + 1/4$ de mâles (l) W/W_l .

Chez le genre *Abraxas*, les hétérochromosomes sont généralement indiscernables cytologiquement. Ce sont donc les résultats des croisements qui ont permis à Doncaster d'affirmer l'hétérogamétie des femelles et l'homogamétie des mâles.

C'est en 1890 que les généticiens en observant au microscope les mitoses se sont aperçus de la présence d'un chromosome particulier, soit impair, soit ne présentant pas un aspect identique à son homologue. Mais la découverte de l'hérédité du sexe n'a été réalisée qu'en 1905 et 1906 simultanément par deux chercheurs, Wilson et Stevens, travaillant aussi sur des papillons, mais correspondant ici au système *Drosophila*.

Stevens, travaillant sur l'insecte *Tenebrio molitor*, avait observé chez le mâle un chromosome différent de son homologue qui était plus petit ; or, chez la femelle, ces deux chromosomes étaient identiques. Ce chromosome particulier de petite taille fut appelé Y, car on ne le rencontrait que chez le mâle et les caryotypes mâle et femelle furent traduits ainsi : femelle : X/X ; mâle : X/Y (comme nous l'avons déjà indiqué plus haut).

Ces travaux de Wilson et Stevens démontrèrent le mécanisme de l'hérédité du sexe, donnèrent une explication sur le maintien de l'égalité numérique des sexes d'une génération à l'autre (ou *sex ratio*, décrit plus haut), et mirent pour la première fois en évidence une relation directe entre un caractère et un chromosome déterminé.

Ces chromosomes sexuels portent les gènes qui conditionnent l'orientation vers le sens mâle ou femelle, mais ils possèdent également des gènes dirigeant des caractères non sexuels, l'ensemble de ces caractères non sexuels mais liés à ces chromosomes suivent la descendance mendélienne.

3. Les travaux de Morgan sur la drosophile.

A) *Transmission du caractère « yeux blancs ».* — En 1910, Morgan et Bridges obtinrent chez *Drosophila melanogaster* une mutation naturelle provoquant une coloration blanche de l'animal, y compris de ses yeux, ils appellèrent cette mutation *White* et en recherchèrent l'hérédité, entraînant l'absence de coloration oculaire (allèle muté *white* ou *w*) alors que l'allèle sauvage confère aux yeux une coloration rouge brique (*R*). En croisant des individus normaux (ou sauvages) aux yeux rouges brique, ils obtinrent des individus différents avec les croisements réciproques, selon que le parent d'origine *white* était mâle ou femelle.

Croisements direct et réciproque avec interprétation chromosomique des résultats.

En croisant des individus aux yeux rouges brique (*R*) avec des individus *white* (*w*), ils obtinrent des descendances différentes en effectuant les croisements direct et réciproque.

Croisement direct :

Parents : femelles (*R*) $X^R/X^R \times$ mâles (*R*) X^w/Y .

F1 : 1/2 de femelles (*R*) $X^R/X^w + 1/2$ de mâles (*R*) X^R/Y .

F2 : 1/4 de femelles (*R*) $X^R/X^R + 1/4$ de femelles (*R*) $X^R/X^w + 1/4$ de mâles (*R*) $X^R/Y + 1/4$ de mâles (*w*) X^w/Y .

Croisement réciproque :

Parents : femelles (*w*) X^w/X^w × mâles (*R*) X^R/Y .

F1 : 1/2 de femelles (*R*) X^R/X^w + 1/2 de mâles (*w*) X^w/Y .

F2 : 1/4 de femelles (*w*) X^w/X^w + 1/4 de femelles (*R*) X^R/X^w + 1/4 de mâles + (*w*) X^w/Y + 1/4 de mâles (*R*) X^R/Y .

Les résultats obtenus dans les descendances de F1 et F2 peuvent s'interpréter par la théorie chromosomique si on considère que *white* est une mutation récessive (*w*) et que le locus est situé sur le chromosome X dont le mâle ne possède qu'un seul exemplaire.

B) *Transmission du caractère « Bar »* (fig. 14 et 15). La mutation *Bar* est également localisée sur le chro-

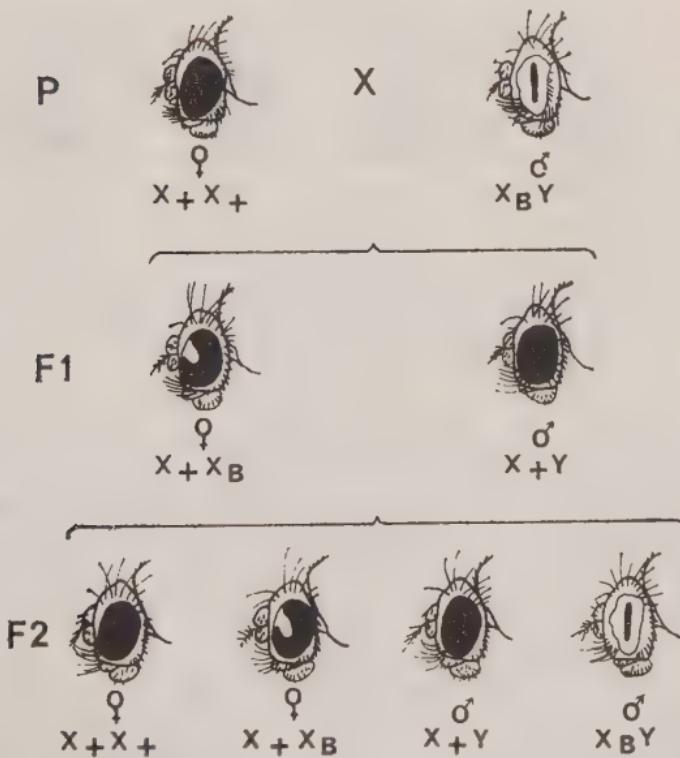


Fig. 14. — Hérédité liée au sexe : croisement entre drosophile femelle à yeux normaux et mâles à yeux *Bar*
(d'après Guyénot, in Bocquet, PUF, 1974, p. 70)

somatiques du testicule, y compris les cellules de Leydig productrices de testostérone (hormones mâles). Cette souris était cependant stérile, ce qui résultait sans doute de la présence de deux chromosomes X dans la même cellule, puisque les mâles XXY sont également stériles, ce qui est le cas du syndrome de Klinefelter chez l'homme (voir chap. IV). Actuellement les loci des gènes SRY/sry sont connus.

Le gène qui commande l'apparition des ovaires chez la femme a été décrit en 1994 par deux équipes de chercheurs italiens et américains. Il a été localisé sur le bras court du chromosome X et a été appelé « DSS » (pour *Dosage Sensitive Sex Reversal* ou inversion de sexe sensible au dosage). Le gène est donc clairement essentiel dans la mise en place du sexe féminin.

(On parle d'inversion de sexe lorsqu'une personne équipée de deux chromosomes X, normalement femelle, a des organes sexuels masculins ou quand un individu XY, normalement mâle a des organes sexuels féminins. Ce phénomène est rare, mais pas exceptionnel, puisqu'on compte une anomalie de ce type pour 20 000 naissances.)

A) *Transmission d'une maladie due à un gène récessif porté par le chromosome X.*

a) L'hémophilie est une anomalie de la coagulation du sang qui est particulièrement lente. Chez les hémophiles, le sang se coagule plus lentement que chez les sujets normaux (18 à 60 mn au lieu de 10 à 25). La fréquence de cette « tare », dans le sexe mâle est d'environ 1/10 000. On ne connaît pas de femmes hémophiles (alors que théoriquement il devrait y en avoir $1/10\,000 \times 1/10\,000$, soit 1/10 000 000) et l'on ne sait si c'est à cause de la létalité du gène en condition homozygote, ou parce qu'il ne peut s'exprimer en présence d'hormones femelles (œstradiol) qui paraissent en effet s'opposer dans une certaine mesure à la manifestation du gène : on avait même fondé là-dessus un traitement hormonal de l'hémophilie. Les hémophiles atteignent rarement l'âge adulte ; les femmes hétérozygotes

(porteuses ou conductrices du trait) présentent quelquefois de légers troubles de la coagulation. Divers facteurs chimiques¹ (dits de coagulation) sont nécessaires pour que la coagulation du sang se réalise normalement lors d'une hémorragie : facteurs I, II, III, VII, VIII, IX, X, XI. L'absence de certains facteurs entraîne des troubles de la coagulation qui peuvent compromettre la vie du sujet en cas de blessures souvent bénignes pour des sujets normaux. Il existe deux mutations différentes qui provoquent l'hémophilie : l'une est due à l'absence de facteur VIII, c'est l'hémophilie A qui est provoquée par l'activité très abaissée d'un facteur de coagulation (F VIII C), sa transmission s'explique par un gène récessif porté par le chromosome X lié au sexe ; l'autre est due à l'absence de facteur IX, c'est l'hémophilie B, et une autre forme, très rare, autosomique. L'hémophilie A, que nous prendrons comme exemple ici, est conditionnée par le couple allélique suivant : *h*, allèle récessif hémophile, + (ou N), allèle dominant normal (non hémophile). Le locus de ce gène étant localisé sur l'hétérochromosome X.

Les génotypes et les phénotypes possibles sont donc : X_{+}/y (homme normal (non hémophile)) ; X_h/y : (homme hémophile, le gène n'est pas dominé par + puisqu'il n'y a qu'un X) ; X_{+}/X_{+} : femme normale ; X_{+}/h : femme non hémophile (car + domine *h*), dite vectrice, conductrice ou porteuse ; X_h/X_h , non viable car létale chez la femme. On remarque donc que : seuls les hommes peuvent présenter l'hémophilie A. La maladie se transmet généralement par l'intermédiaire d'une femme vectrice qui épouse un homme sain. Un cas célèbre est celui de la reine Victoria d'Angleterre (1819-1901). Elle était conductrice de l'hémophilie (et son mari était sain), son génotype était X_{+}/X_h , mais non hémophile, on trouva des hommes hémophiles parmi ses descendants.

La tare affecte essentiellement les hommes, dits hémizygotes, et se transmet par l'intermédiaire de femmes

1. Les facteurs VIII et IX sont des protéines antihémophiliques.

apparemment saines mais porteuses du trait selon le schéma suivant :

Hommes :

(+) X^+/Y ou (h) X^h/Y

Femmes :

(+) X^+/X^+ ou (+) X^+/X^h

Parents :

X^+/X^h	×	X^+/Y
femme saine, vectrice du trait		homme sain

Descendants :

X^+/X^+	X^+/X^h	X^+/Y	X^h/Y
femme saine, non porteuse	femme saine, vectrice du trait	homme sain	homme hémophile

b) *La myopathie de Duchenne est une myopathie héréditaire* qui débute généralement avant l'âge de 4 ans par des troubles de la marche. L'arrêt de la marche intervient vers l'âge de 12 ans et l'évolution, ralentie par la physiothérapie et la kinésithérapie, reste très sombre avec atteinte myocardique et une insuffisance respiratoire aiguë. On observe aussi une atrophie des muscles, une scoliose et des déformations thoraciques. Due également à une mutation située sur le chromosome X, le locus exact a été précisé par Antony Monaco en 1986. Il existe d'autres formes de myopathie qui sont à transmission autosomique et qui concernent alors les filles et les garçons, mais ces myopathies sont plus rares.

B) *Transmission d'une maladie dominante portée par le chromosome X.* — Le rachitisme vitamino-résistant idiopathique en est un bel exemple ; c'est une maladie due à un gène dominant porté par le chromosome X. Cela provoque des déformations osseuses, surtout visibles sur les membres inférieurs, qui aboutissent à un nanisme disharmonieux. La calcémie est normale, mais la phosphatémie très basse. La maladie n'est curable qu'avec des doses considérables de vitamine D, atteignant et

dépassant 1 mg par jour. Les observations par Lamy et al. (1968) portant sur les pedigrees de 69 familles ont permis d'affirmer que la tare est gouvernée par un gène dominant porté par le chromosome X ($X^R > X^+$).

Exemples :

Homme sain \times femme malade hétérozygote :
 $X^+/Y \times X^R/X^+ = 1/4$ de femmes rachitiques X^R/X^+ ;
1/4 de femmes saines X^+/X^+ ; 1/4 d'hommes sains X^+/Y ;
1/4 d'hommes rachitiques X^R/Y .

Homme malade \times femme saine : $X^R/Y \times X^+/X^+ = 1/2$
de femmes rachitiques X^R/X^+ et 1/2 d'hommes
sains X^+/Y .

C) *Transmission d'une maladie due à un gène porté par le chromosome Y.* — Appelée aussi hérédité holandrique, tous les garçons qui héritent de l'Y paternel sont atteints par la maladie.

Les exemples de tares liées à Y sont très rares. Actuellement, la seule anomalie malformatrice attribuée à une mutation sur le chromosome Y est l'hypertrichose des oreilles (poils longs et épais à la face postérieure des oreilles). L'étude généalogique sur quatre générations par J. A. F. Roberts aux Indes a montré que les hommes atteints ont donné naissance à des fils tous atteints et des filles toutes indemnes qui elles-mêmes ont eu des fils normaux. Cette affection, en effet, semble être plus répandue aux Indes qu'ailleurs.

III. — Gènes liés

1. **Mise en évidence par Morgan sur la drosophile.** — Déjà Mendel avait eu de nombreux échecs quand il avait voulu généraliser ses lois sur le dihybridisme. Dès 1905, de nombreux chercheurs observèrent que les facteurs ne se transmettent pas toujours de façon indépendante (Bateson, Saunders, Pumett). En particulier, ils n'observèrent pas les proportions des phénotypes 9, 3, 3, 1, dans les descendances d'un croisement entre deux doubles hybrides ; ils n'obtinrent que les phénotypes paren-

taux dans les proportions de 1/4 et 3/4 (comme dans les résultats d'une F1 de monohybridisme).

A partir de 1910, Morgan fit les mêmes observations en étudiant la transmission de plusieurs couples de caractères chez la drosophile. Par exemple, c'est le cas de la transmission de deux caractères : *glass* (*gl*) (yeux d'apparence vitreuse) et *ebony* (*e*) (couleur noir ébène du corps), deux mutations récessives par rapport aux caractères dominants (R) et (G). C'est aussi le cas des deux mutations *ebony* (*e*) et ailes vestigiales (*vg*). En F2, les proportions obtenues sont celles du monohybridisme sans recombinaison des caractères parentaux. Morgan réalise également les croisements en retour entre l'hybride et le parent double récessif. Les descendants montrent deux phénotypes dans les proportions de 1/2 chacun, comme dans le monohybridisme, alors que les proportions du dihybridisme sont de quatre phénotypes dans les proportions de 1/4 chacun.

Croisement direct : mâles (*w*) $X^w/Y \times$ femelles (R) X^R/X^R .

Gamètes mâles : X^w , Y, femelles : X^R , X^R .

Soit : X^w , Y $\times X^R$, X^R

F1 : mâles (*w*), $X^w/Y \times$ femelles (R), $X^R/X^R = 50\%$ de mâles (R) X^R/Y et 50 % de femelles (R) X^R/X^w , soit 100 % de (R).

Gamètes de F1 : mâles : X^R , Y, femelles : X^R , X^w .

Soit : X^R , Y $\times X^R$, X^w .

F2 : mâles : (R), X^R/Y (25 % de R), X^w/Y (25 % de *w*), femelles : (R), X^R/X^R (25 %), (R), X^R/X^w , soit 100 % de femelles (R).

Croisement réciproque : mâles (R) $X^R/Y \times$ femelles (*w*) X^w/X^w .

Gamètes : mâles : X^R , Y, femelles : X^w , X^w .

Soit : X^R , Y $\times X^w$, X^w .

F1 : mâles (R), $X^R/Y \times$ femelles (*w*), $X^w/X^w = 50\%$ de mâles (*w*) X^w/Y et 50 % de femelles (R) X^R/X^w .

Gamètes de F1 : mâles : X^w , Y, femelles : X^R , X^w .

Soit : X^w , Y $\times X^R$, X^w .

F2 : mâles : (R), X^R/Y (25 % de R), X^w/Y (25 % de *w*),

femelles : (*w*) X^w/X^w (25 % de *W*) et (*R*) X^R/X^w (25 % de *R*), soit 50 % de mâles et femelles (*R*) et 50 % de (*w*), mâles et femelles.

Ces résultats peuvent s'expliquer au niveau chromosomal si l'on considère que ces mutations sont situées sur les mêmes chromosomes, les gènes sont liés (*linkage* des Anglo-Saxons). Dans ces conditions, les hybrides ne produisent que deux types de gamètes chacun (un gamète portant les deux mutations et un autre gamète portant les allèles sauvages), ne permettant que quatre combinaisons différentes et deux phénotypes comme dans le monohybridisme.

2. Exceptions aux lois de Mendel. Les groupes de liaison.

— D'après les résultats précédents, il est possible de déterminer que deux caractères sont liés lorsqu'ils ne présentent pas de disjonction à la F₂ d'un croisement de type dihybridisme.

En réalisant de nombreux croisements entre souches de drosophiles qui montraient des différences au niveau de deux caractères, Morgan et Sturtevant ont défini des ensembles de caractères liés entre eux, nommés groupes de liaison. Ils ont ainsi isolé chez la drosophile quatre ensembles de caractères liés entre eux, correspondant aux *n* chromosomes. Les quatre paires de la drosophile ont été numérotées : la paire I correspond à l'hétérochromosome X, II et III correspondent aux paires de grands chromosomes, IV correspond à la paire de petits chromosomes punctiformes (fig. 19). Sur la drosophile, en effet, on n'a pas décelé de manière certaine de gènes sur le chromosome Y. Donc la paire I porte les loci trouvés sur le chromosome X. Morgan et son équipe ont mis en évidence différents mutants avec leurs loci : 70 allèles pour le groupe I (gènes liés au sexe), 110 les groupes II et III et 6 pour le groupe IV. Les gènes qui se disjoignent de façon indépendante obéissant aux lois du dihybridisme appartiennent à des groupes de liaison différents.

Sturtevant remarqua que le nombre de caractères liés dans les quatre groupes de liaison mis en évidence chez la drosophile était proportionnel à la longueur respec-

tive des quatre paires de chromosomes. Il émet alors l'hypothèse que les groupes de liaison correspondent au nombre de couples de chromosomes homologues de l'espèce.

Depuis, la carte génétique de nombreux organismes, c'est-à-dire la disposition d'allèles connus le long d'un chromosome et de son homologue, a pu être établie. Cela a permis de définir des groupes de liaison chez de nombreuses espèces, qui sont égaux au nombre haploïde de chromosomes.

Exemples : nombre de groupes de liaison connus = nombre haploïde de chromosomes :

Végétaux :

Petits pois	7	$n = 7$
Maïs (<i>Zea mays</i>)	10	$n = 10$
Protozoaires	100 à 150	$n = 100$ à 150

Animaux :

Insectes (drosophile)	4	$n = 4$
Mollusques (escargot)	27	$n = 27$
Amphibiens (grenouille)	13	$n = 13$

Mammifères :

Souris	20	$n = 20$
Rat	21	$n = 21$
Chat, tigre	19	$n = 19$
Homme	23	$n = 23$

Singes :

<i>Macacus rhesus</i> ,	21	$n = 21$
Chimpanzé, gibbon	24	$n = 24$
Gorille, orang-outang	24	$n = 24$
Cobaye	32	$n = 32$

3. Recombinaison de caractères liés. Rôle du crossing-over.

A) *Exemple chez la drosophile.* — En pratiquant plusieurs centaines de croisements entre individus homozygotes pour deux caractères liés, Morgan et Sturtevant se sont aperçus que ces caractères liés pouvaient parfois



Fig. 16. — Représentation schématique d'un crossing-over.
Formation de chromosomes recombinés portant G et *vg* ou L et *b*
(Bocquet, fig. 24, p. 95)

se séparer et donner à la F₂ un certain pourcentage de phénotypes recombinés (fig. 16). Par exemple, dans le cas des caractères *black* (*b*), corps noir et *vestigial* (*vg*), ailes très réduites, un faible pourcentage de phénotypes recombinés réapparaissent dans la descendance du croisement en retour entre le parent double récessif et l'hétérozygote :

(+, +)	(+, <i>vg</i>)	(+, <i>b</i>)	(<i>vg</i> , <i>b</i>)
41,5 %	8,54 %	8,5 %	41,5 %

Les deux phénotypes recombinés réciproques correspondant à deux loci situés sur le même chromosome présentent des fréquences identiques. De plus, en répétant les mêmes expériences un grand nombre de fois, l'équipe de Morgan montra que la fréquence de recombinaison entre deux gènes liés tend à être une constante. La valeur de cette constante varie pour des gènes différents.

B) *Rôle du crossing-over méiotique*. — Dès 1909, Janssens associe ces recombinaisons de caractères liés à des échanges de fragments de chromatides, ou échanges chiasmatiques, qu'il a observés au microscope à la méiose. En 1911, Morgan se rallie à cette théorie.

A la méiose, le crossing-over se produit après l'appariement des chromosomes homologues, les chromatides s'entrecroisent, elles peuvent alors se rompre et se recoller en échangeant une portion de leur chromatide ou échange chiasmatique.

Ainsi l'exemple des souches de drosophile, « *vg* », ves-

tigial, et « *b* », *black*, peut s'interpréter par un échange chiasmatique ou crossing-over (fig. 16).

Seuls les crossing-over affectant les génotypes hétérozygotes ont un effet de recombinaison des gènes liés. Pour mettre en évidence un type de recombinaison et évaluer son pourcentage, il est préférable de réaliser des croisements de type *backcross* dans lesquels un parent seulement est hétérozygote et l'autre porteur des allèles récessifs à l'état homozygote. C'est la technique utilisée par l'équipe de Morgan sur un grand nombre de gènes liés.

IV. — Les cartes génétiques

1. Les cartes factorielles.

A) *Principe*. — Sturtevant avait constaté que, pour deux caractères correspondants à deux gènes liés, le taux de recombinaison tendait vers une constante si on réalisait

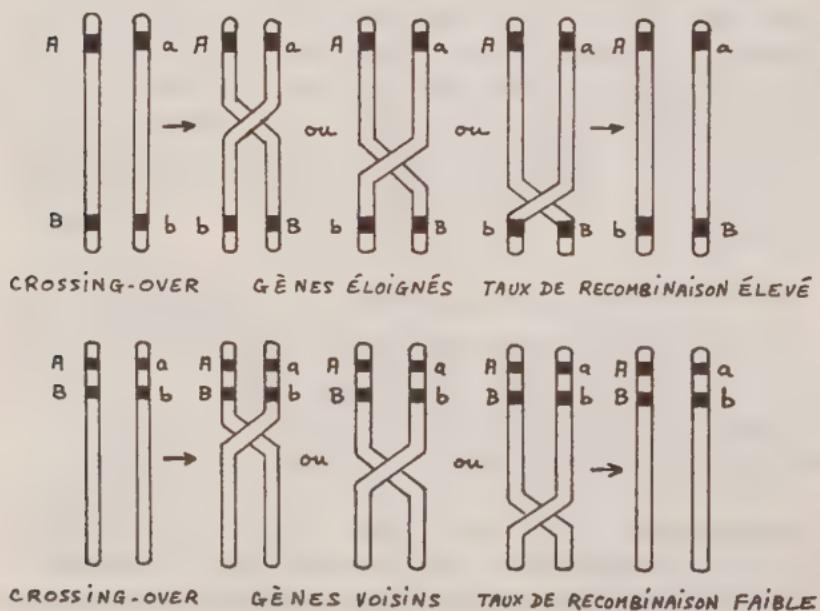


Fig. 17. — (D'après Cl.-L. Gallien, PUF, coll. « Biomed », 1984, p. 45).

sait un grand nombre de croisements de type rétrocroisement (*backcross* des Anglo-Saxons).

Dès 1911, lorsqu'ils découvrirent le phénomène de liaison entre gènes, Morgan et Sturtevant pensèrent que ce taux de recombinaison était en rapport avec la position des gènes ou locus sur les chromosomes.

En 1913, Sturtevant admettait que plus les deux loci sont éloignés l'un de l'autre, plus le taux de recombinaison qu'ils présentaient était élevé et plus ils étaient rapprochés, plus le taux de recombinaison était faible. En effet, si deux gènes ont des loci très éloignés sur la chromatide d'un chromosome, un grand nombre de crossing-over peut se produire entre ces deux loci. Au contraire, si les loci sont très rapprochés, il y a peu de chance pour qu'un crossing-over les sépare ; dans ce dernier cas, le taux de crossing-over entre ces deux gènes sera faible et s'ils sont très rapprochés, il sera nul (fig. 17).

Sturtevant proposa d'utiliser cette fréquence constante de recombinaison entre deux gènes, ou valeur de crossing-over de ces gènes, pour dresser la carte des positions des loci sur les chromosomes ; ces cartes seront appelées des cartes factorielles.

Le postulat de Sturtevant permet non seulement de déterminer l'écart qui sépare deux loci, mais aussi de définir la position relative des différents gènes (donc de leurs loci) portés par un même chromosome, c'est-à-dire la séquence des gènes.

B) *Distance ou valeur de crossing-over.* — L'étude quantitative de la recombinaison est basée sur la proportion des recombinants ou fraction de recombinaison, qui est égale au nombre de recombinants par rapport au nombre total de descendants.

Pour de courtes distances entre gènes, la fraction de recombinaison est considérée comme égale à la valeur de crossing-over.

Soit les gènes liés AB / ab, si on réalise le *backcross* suivant :

Descendance	(AB)	(Ab)	(Ab)	(aB)
Nombre d'individus	n1 = 45	n2 = 45	n3 = 5	n4 = 5
Exemple numérique	45	45	5	5

On peut donc ainsi calculer la proportion (P) de recombinants (ou fraction de recombinaisons ou la valeur de crossing-over) :

$$P = \frac{n3 (Ab) + n4 (aB)}{\text{Total des individus de la descendance}} * \times 100$$

= Résultat en unité CentiMorgan = CM.

L'unité de 1 CM est définie comme étant la distance qui sépare deux gènes présentant 1 % de recombinants.

Exemple numérique :

$$P = \frac{5 + 5}{45 + 45 + 5 + 5} \times 100 = 10 \text{ CM.}$$

C) *Additivité des distances et séquences des gènes.* — Si on étudie la recombinaison entre trois gènes liés A, B, C, parmi les trois distances calculées entre les loci de A et B, B et C et A et C, la somme de deux d'entre elles est égale à la troisième.

Si p_1 représente la fraction de recombinaison entre A et B, p_2 la fraction de recombinaison entre B et C et p_3 la fraction de recombinaison entre A et C, on a la relation suivante : $p_3 = p_1 + p_2$. Cette relation exprime le théorème de l'additivité des fractions de recombinaison ou de l'additivité des distances entre gènes.

Exemple : Soit chez *Drosophila* trois gènes liés, œil *glass* (*gl*), corps *ebony* (*e*) et petites soies (*ss*), *spineless* (petites soies) des Anglo-Saxons. On cherche à déterminer leurs distances et leurs positions relatives sur le chromosome. Trois séquences sont possibles *a priori*. Pour déterminer la séquence exacte de ces trois gènes, les trois croisements dihybrides, de type *backcross double hybride* par le parent double récessif, sont donc nécessaires.

Premier croisement entre les caractères (*gl*) et (*e*) :

gl, e / +, + × gl, e / gl, e.

Recombinants : (*gl, +*) (*e, +*).

4 % + 4 % = 8 CM.

Deuxième croisement entre les caractères (*gl*) et (*ss*) :

gl, ss / +, + × gl, ss / gl, ss.

Recombinants : (*gl, +*) (*ss, +*).

2,5 % + 2,5 % = 5 CM.

Troisième croisement entre les caractères (*ss*) et (*e*) :

ss, e / +, + × ss, e / ss, e.

Recombinants : (*ss, +*) (*e, +*).

6,5 % + 6,5 % = 13 CM.

La représentation graphique est la suivante :

$$\begin{array}{ccc} 5 \text{ CM} & 8 \text{ CM} \\ ss & gl & e \\ \hline 13 \text{ CM} \end{array}$$

D) *Limites et relativité de l'additivité des distances.* — Le raisonnement que nous venons de tenir ne s'applique qu'aux gènes situés sur des chromatides courtes ou aux gènes situés sur des chromatides longues mais à des distances au plus égales à 12 unités CM. Sur de grands chromosomes, la distance calculée entre deux gènes suffisamment éloignés n'est pas égale mais inférieure à la somme des distances calculées entre les gènes intermédiaires.

Soit A et F, deux gènes éloignés et B, C, D, E, les gènes intermédiaires. La somme des distances : AB + BC + CD + DE + EF > AF ou : $p_1 + p_2 + p_3 + p_4 + p_5 > p_6$.

Cette discordance est due au fait qu'il peut se produire simultanément deux crossing-over entre deux gènes éloignés. Dans ce cas, les allèles peuvent conserver leur combinaison parentale (fig. 18). Par conséquent, dès que la distance entre deux gènes est égale ou supérieure à 12 CM, il faut s'attendre à ce que l'estimation directe soit sous-estimée.

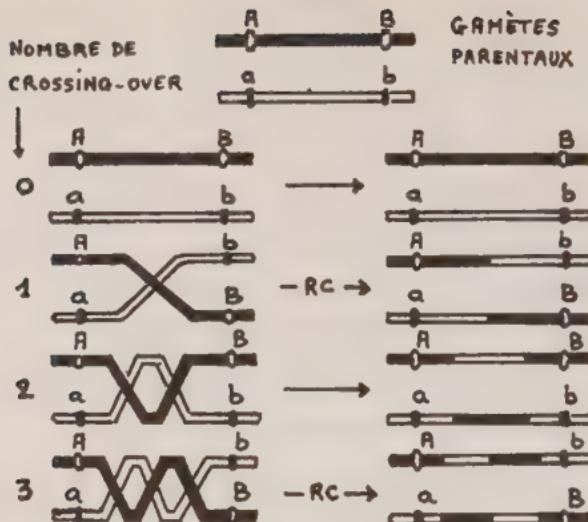


Fig. 18. — Formation de gamètes parentaux ou recombinés (RC) en fonction du nombre de crossing-over entre deux loci A et B
(d'après Cl.-L. Gallien, PUF, 1984, p. 47)

V. — Les cartes cytologiques

Les cartes cytologiques furent réalisées à partir de l'observation directe des chromosomes et des mutations chromosomiques au microscope sur des chromosomes géants appelés aussi politènes ou polyténiques et observables chez les glandes salivaires des larves de certains insectes (ordre des Diptères*) dont celles de la drosophile. L'interprétation de ces chromosomes géants a permis de faire progresser considérablement les recherches cytologiques qui avaient jusque-là porté sur les chromosomes métaphasiques normaux. Les chromosomes géants sont le résultat d'un grand nombre de divisions nucléaires non accompagnées de divisions du cytoplasme : les générations successives de chromatides restent déroulées et accolées (jusqu'à 32 000). On a pu comparer chaque chromosome à un câble téléphonique formé de la juxtaposition de nombreuses fibres (les chromatides). Le nombre de chromosomes reste ainsi constant, mais leur épaisseur devient considérable (ayant chacune entre 100

et 200 Å). Ils sont donc larges en raison du grand nombre de chromatides qui restent accolées en faisceaux, et ils sont très longs. Chaque fibre correspondrait à une molécule d'ADN, enveloppée de protéines (les histones), elle serait relativement déroulée au niveau de ce qu'on appelle les interbandes et au contraire plus étroitement enroulée au niveau des bandes. On a montré que 95 % environ de l'ADN était concentré dans les bandes, le reste étant réparti dans les interbandes. On comprend aisément la disposition des chromosomes polyténiques des drosophiles en fonction de deux constatations (fig. 19) : les centromères et les régions hétérochromatiques fusionnent en un chromocentre unique. Les bras homologues des chromosomes paternels et maternels sont intimement unis en une torsade. Il en résulte que les 8 chromosomes de *Drosophila melanogaster* (nombre diploïde) se présentent sous la forme de cinq grands bras et d'un bras très petit, émergeant du chromocentre. Le bras minuscule correspond au couple de chromosomes punctiformes IV, chacun des couples de chromosomes II et III est représenté par deux bras. Quant aux hétérochromosomes, ils correspon-

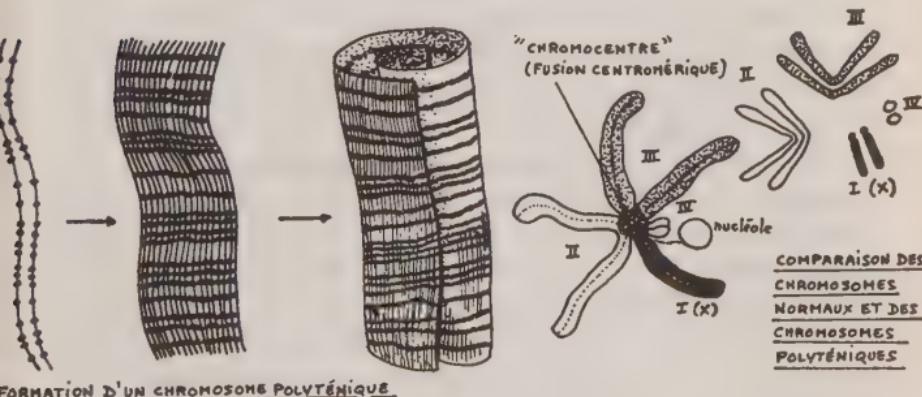


Fig. 19. — Formation d'un chromosome polyténique chez *D. melanogaster* et comparaison schématique de la garniture chromosomique normale (métaphase) et des chromosomes géants. Les deux dessins ne sont pas à l'échelle en raison de l'énorme différence de taille entre les chromosomes autosomiques et les chromosomes polyténiques (échelle de 1 à 250). Chromocentre : fusion centromérique ; nucléole. Il s'agit d'un caryotype de femelle où les quatre paires de chromosomes sont numérotées de I à IV ; la paire I représentant les chromosomes sexuels, XX (d'après Cl.-L. Gallien, PUF, 1984, p. 52).

dent chez les femelles (XX) à un bras d'épaisseur normale et chez les mâles (XY) à un bras d'épaisseur de moitié, le chromosome Y étant pratiquement intégré, dans sa totalité, dans le chromocentre. Le nucléole est associé au chromocentre ou peut être rattaché à la base du bras correspondant aux chromosomes X. La longueur totale des bras, pour les chromosomes des glandes salivaires de *D. melanogaster* est d'environ 2 000 μm , soit environ 250 fois supérieure à celle des chromosomes mitotiques normaux de l'espèce. Des recherches récentes ont montré qu'à certaines bandes correspondaient plusieurs gènes différents. Certains biologistes considèrent aujourd'hui que le génome de *D. melanogaster* comporte de l'ordre de plusieurs dizaines de milliers de gènes, bien que 5 149 bandes seulement aient été cataloguées. L'examen minutieux des glandes salivaires de mouches de génotypes très variés permet au spécialiste de détecter des petites anomalies telles que l'absence d'une ou de deux bandes ; l'inversion d'un petit segment, par exemple, peut être identifiée chez l'hétérozygote. Toute mutation qui s'accompagne régulièrement d'une de ces anomalies « visibles » peut ainsi être localisée au niveau d'une bande ou d'un groupe de bandes. Chaque fois qu'une carte cytologique peut être établie, elle coïncide exactement avec la carte factorielle établie par l'analyse génétique, du moins en ce qui concerne l'ordre normal des gènes.

Les premières observations sur les mutations chromosomiques sur ces chromosomes géants ont permis de localiser certains gènes et donc de mettre au point progressivement une deuxième méthode pour l'établissement d'une carte génétique, c'est la carte cytologique.

— *Variations de l'épaisseur des bandes* : Vers 1930, les élèves de Morgan ont associé pour la première fois la mutation *white*, couleur blanche des yeux, à des anomalies de stries sur le chromosome I (chromosome sexuel) se traduisant par des différences d'épaisseur de certaines bandes sombres.

Par l'observation de ces chromosomes géants, on peut déceler les mutations chromosomiques et parfois certaines mutations génétiques. Bridges et Morgan ont

localisé des gènes à l'aide de mutations chromosomiques qui leur ont servi de repère sur les chromosomes. Les mutations chromosomiques modifient le nombre ou la forme des chromosomes. Ces mutations se produisent souvent au moment de la méiose (voir chap. I), soit par un partage inégal des chromosomes homologues entre cellules filles, soit par des échanges chiasmatiques entre chromosomes non homologues, soit encore par des pertes chiasmatiques. Ces mutations sont souvent létales ou ont des effets particulièrement graves dans la descendance. Les mutations chromosomiques ou génétiques peuvent se produire naturellement sous l'effet en particulier des rayonnements solaires et de la radioactivité terrestre et peuvent alors modifier la configuration des gènes. Mais l'apparition de ces mutations naturelles est aléatoire, et donc peu pratique pour les expérimentations. Les chercheurs ont donc cherché à produire artificiellement des mutations, en utilisant des rayonnements (ultraviolets, rayons X), ou encore par l'action de facteurs chimiques provoquant la dénaturation ou la destruction partielle de la molécule d'ADN (ex. : l'acide nitreux).

— *Mise en évidence des loci* : Ces observations se font à l'aide de colorations qui font apparaître des bandes (*banding*) plus ou moins colorées et plus ou moins épaisses qui sont liées à la nature chimique de l'ADN (fig. 20, 21 et 22). La modification de la largeur ou de la coloration d'une bande sur un chromosome déterminé peut indiquer le locus d'un gène affecté d'une mutation.

Vers 1930, les élèves de Morgan ont associé la mutation *white* à des anomalies de stries sur le chromosome sexuel (I) se traduisant par des bandes sombres de différentes épaisseurs.



Fig. 20. — Subdivision d'un chromatide en 16 cordons
(d'après Painter, in M. Caullery, PUF, coll. « Que sais-je ? »,
n° 113, 1957, p 77)

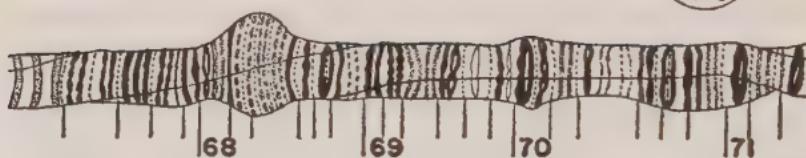


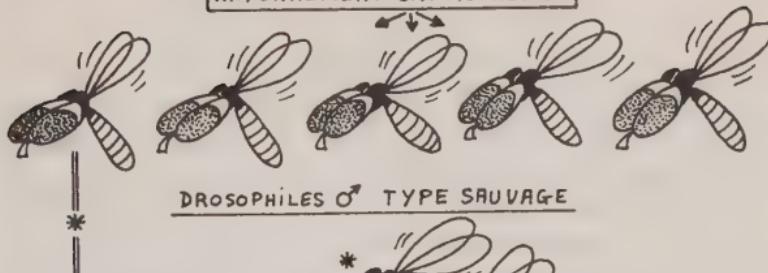
Fig. 21. — Fragment d'un chromosome géant de drosophile. Deux larges rubans (les deux homologues) sont accolés. Pour le repérage des bandes transversales (*banding*), on a divisé la longueur totale de ce chromosome en un peu plus de 100 segments numérotés (subdivisés chacun en 6). A droite, figure de mitose dans une cellule reproductrice à la même échelle. Le trait noir correspond à 10 μm (in H. Fircket, PUF, coll. « Que sais-je ? », n° 989, 1972, p. 109).

1. Duplication d'une série de bandes. — Il y a duplication lorsqu'un gène ou un fragment chromosomique, au lieu d'exister à un exemplaire sur le chromosome, est représenté deux fois. Chez l'organisme diploïde, certains gènes seront donc présents à trois exemplaires. Le fragment supplémentaire peut rester séparé des chromosomes normaux.

En 1936, Bridges montre que les mutations de type *Bar* sont dues à une altération de la structure du chromosome X. En comparant le chromosome X polyténique des individus sauvages et des individus *Bar*, il observe chez ce dernier une duplication d'une zone de la chromatide. Le type sauvage présente 6 bandes sombres dans cette zone, le type *Bar* présente une répétition ou duplication de cette zone avec la présence de 12 bandes sombres. Ces mutations par duplication sont bien connues actuellement chez les insectes, car elles apparaissent fréquemment lors de nouvelles résistances aux pesticides.

2. Délétions et déficiences. — Une délétion ou déficience est une mutation chromosomique qui correspond à la perte d'une portion de la chromatide (fig. 23). Si la délétion s'est produite à l'extrémité de la chromatide, celle-ci est raccourcie ; si la délétion s'est produite dans une zone intermédiaire, la mutation fait apparaître une

RAYONNEMENT U.V. MUTAGÈNE



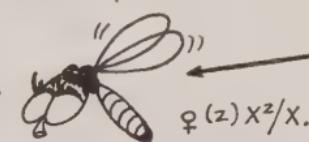
UNE MUTATION (DÉFICIENCE) EST PRODUITE AU NIVEAU DU LOCUS GOUVERNANT LE FACTEUR ZESTE, ET AFFECTE CERTAINS GAMÈTES PORTEURS DU CHROMOSOME X.



$\sigma^*(+)\times\sigma^*(z)X^z/X^z$

σ^*	X^+	$X.$	$Y.$
$\sigma^*(z)$	X^z/X^z	$X^z/X.$	$X^z/Y.$
	(+)	(z)	(z)

EXAMEN DES CHROMOSOMES DES GLANDES SALIVAIRES (LARVE)



CHROMATIDES D'ORIGINE PATERNELLE (DÉFICIENCE)

PORTION DU CHROMOSOME X MONTRANT UNE DÉFICIENCE AU NIVEAU OÙ SE TROUVE LE LOCUS DU FACTEUR ZESTE



DE PART ET D'AUTRE DE LA BOUCLE LES LOCUS HOMOLOGUES RESTENT ASSOCIÉS POINT PAR POINT

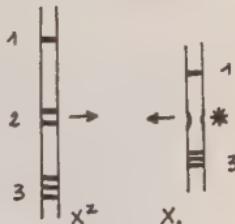


Fig. 22. — Exemple de déficience due aux rayons ultraviolets mutagènes, sur une portion du chromosome X, au niveau où se trouve le locus du facteur zeste (d'après Cl.-L. Gallien, PUF, 1972, p. 54).

boucle sur les chromosomes géants. On parle donc de boucle de délétion pour désigner de grandes déficiences portant sur la partie moyenne d'un chromosome, dont les extrémités se sont soudées pour former un chromosome plus petit (voir aussi au chap. IV).

Chez *Drosophila*, le gène mutant récessif « z » (zeste), porté par le chromosome X détermine une coloration jaune citron des yeux. L'action de rayons X ou UV entraîne, en effet, des délétions sur le chromosome X. Pratiquement, en irradiant un grand nombre de mâles normaux, ces mâles irradiés sont ensuite croisés avec des femelles porteuses homozygotes du gène (z) muté dont le locus est recherché (fig. 22).

Dans les descendances de première génération, après recherche, les femelles zeste ont reçu un chromosome X^- de leur mère et un chromosome X^+ irradié de leur père (dont l'allèle sauvage a été enlevé par une délétion). L'observation cytologique des chromosomes géants montre la présence d'une boucle sur une chromatide du chromosome sexuel (boucle de délétion) qui correspond à la délétion sur le chromosome paternel et également au locus du gène zeste.

3. Inversions (voir chap. IV). — Ces mutations provoquent des inversions dans la séquence des gènes sur le chromosome. Ces mutations sont très fréquentes à l'état naturel. Les effets de ces mutations sont très variables, parfois très discrets ou au contraire très spectaculaires. De plus, ces mutations sont souvent dominantes. Par exemple, chez la drosophile, les mutations dominantes *Plum* (yeux brunâtres) ou *Curly* (ailes bouclées) sont dues à des inversions. Toujours chez la drosophile, des inversions ont provoqué l'apparition de deux nouvelles espèces (*D. persimilis* et *D. pseudo-obscura*).

4. Généralisation et utilisation des différentes cartes génétiques.

Les différentes cartes génétiques. — Les cartes factuelles et cytologiques permettent de positionner les loci d'un certain nombre de gènes sur les chromosomes ;

dans ce positionnement intervient l'ordre des gènes, ou séquence des gènes et leurs distances respectives. La séquence des gènes établie d'après les deux types de carte factorielle et cytologique est toujours la même, ce qui constitue une preuve irréfutable de la localisation chromosomique des gènes. Les distances entre les loci par contre sont souvent différentes. Les erreurs de calculs proviennent surtout des cartes factorielles en raison des doubles crossing-over mais aussi de la position des gènes sur les chromosomes, les gènes situés dans la partie du chromosome étant plus souvent affectés par des crossing-over. Ainsi, dans les cartes factorielles, les gènes situés dans la région médiane du chromosome paraissent plus espacés que dans les cartes cytologiques.

L'établissement de cartes factorielles exige de nombreux rétrocroisements pour l'établissement de pourcentage et cette technique devient vite très onéreuse avec la plupart des animaux de laboratoire. Au contraire, les contrôles cytologiques peuvent être réalisés seulement sur quelques individus pour permettre de localiser un gène. En réalité, ces deux techniques ont été le plus souvent réalisées parallèlement afin d'obtenir des cartes génétiques les plus complètes possible (fig. 23).

Ces deux techniques cependant ne permirent jamais d'obtenir des cartes complètes avec tous les loci pour une espèce même très étudiée comme la drosophile. C'est seulement depuis quelques années, grâce aux méthodes de la biologie moléculaire, que les génomes entiers de certaines espèces sont connus (ex. : le séquençage du virus du sida a permis de constater que son ARN était constitué de 170 000 paires de bases).

Tous les types de cartes génétiques ont été élaborés successivement à l'aide de ces différentes méthodes pour la plupart des plantes cultivées et les animaux d'élevage. Elles ont contribué, surtout pour les plantes, à l'amélioration de nombreuses variétés.

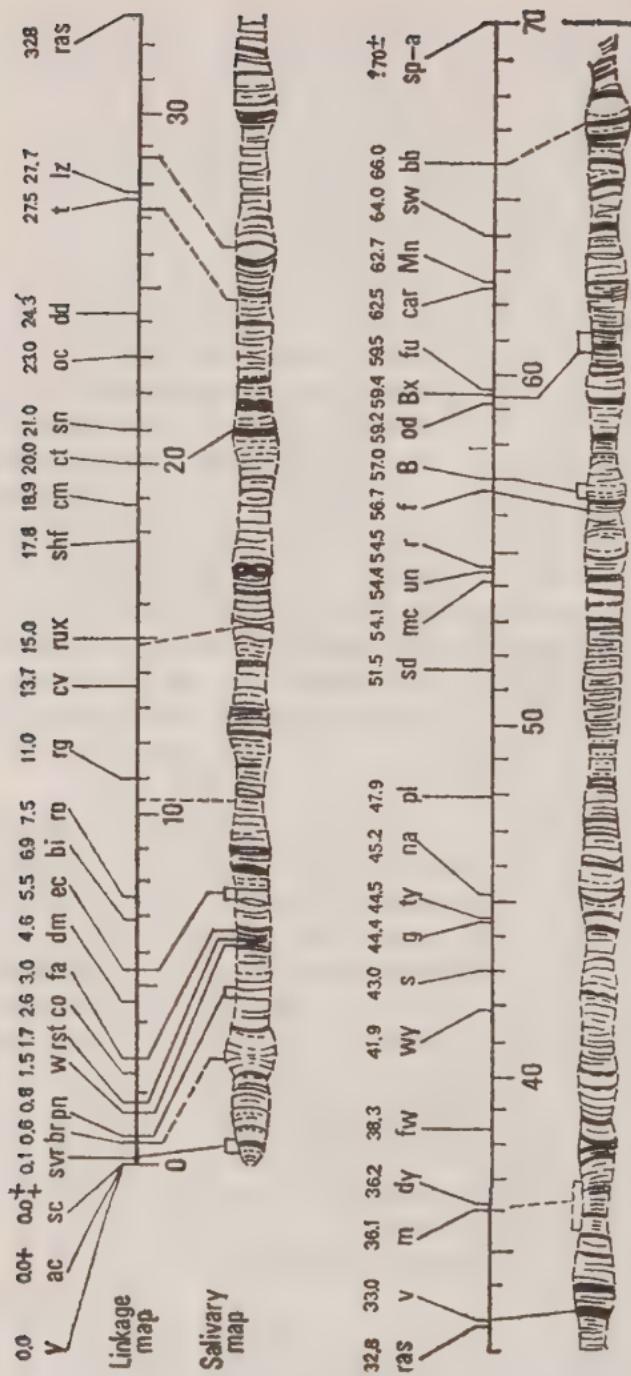


Fig. 23. — Correspondance entre cartes factorielles et cytologiques du chromosome I de la Drosophile
(d'après Bridges, in Ch. Bocquet, PUF, 1974, p. 118).

Chapitre IV

LES MUTATIONS

I. — Avant-propos

1. Évolution du concept d'unité génétique.

A) *Dans l'optique mendélienne, on parlait de « caractères » que l'on assimilait à un symbole.* — C'était « ce que l'on voyait » et on étudiait surtout sa transmission (exemple chez la souris). L'étude permettait implicitement de présumer l'origine de l'observable : le caractère.

B) *Dans l'optique morganienne, on considérait une « unité héréditaire », responsable de l'apparition de l'observable, le caractère étant dû à un gène, situé sur un locus, les loci étant disposés en séries linéaires sur les chromosomes.* La théorie chromosomique de l'hérédité, si elle est plus explicative de celle de la transmission, ne montre pas plus le rapport intime qui existe entre la présence d'une unité héréditaire (ou gène) sur un locus déterminé et la formation du caractère phénotypique que l'on observe.

C) *Ce sont d'autres étapes qui ont permis la mise en évidence de la relation gène-caractère et qui ont montré que les gènes permettaient des chaînes de réactions chimiques dont l'aboutissement est la réalisation d'un caractère phénotypique déterminé.* Il faut rappeler l'aphorisme de Beadle et Tatum (1948) : « un gène, un enzyme ». Cette notion montrait qu'une réaction biochimique se faisait par étapes, chaque étape étant catalysée par un enzyme et que le défaut d'un gène responsable de

l'apparition d'un enzyme rompait la chaîne et provoquait l'apparition d'une erreur génétique. La biologie moléculaire a généralisé ce point de vue. Exemple : les différents groupes sanguins sont des allotypes qui traduisent une variabilité individuelle à l'intérieur de l'espèce humaine ; ces allotypes ne sont pas forcément pathologiques. Une mutation peut provoquer une modification importante d'une protéine. Parmi les protéines, on distingue les protéines constitutives (ou de structure) qui constituent la matière vivante (os, muscles, etc., les organites de nos cellules, etc.) et les protéines actives telles que les enzymes qui catalysent les réactions de synthèse ou d'hydrolyse. On y englobe aussi les phénomènes immunologiques au sens général (comme le système antigène-anticorps), les hormones, etc. Les enzymes spécifiques sont des protéines mises en place pour aboutir à un produit final (protéine) normal. Les réactions biochimiques qui se produisent dans les organismes vivants sont des réactions en chaîne où une succession d'enzymes peuvent intervenir (E₁, E₂, E₃, etc.). La synthèse de ces enzymes est soumise à différents systèmes de régulation par d'autres gènes qui codent pour des protéines dites régulatrices. Les maladies métaboliques sont dues à des mutations ponctuelles au niveau des gènes de structure, ou enzymatiques, ou au niveau des gènes de régulation.

Ne sont héréditaires que les mutations qui touchent les cellules germinales.

2. Classification des anomalies. — Ces considérations nous permettront en particulier de classer ces anomalies, selon que :

A) L'on considérera celles qui sont dues à des mutations génétiques, dites ponctuelles, au niveau de l'unité de codage. Cela pourra entraîner des maladies génétiques ou métaboliques (qui se révèlent être de plus fréquentes au fur et à mesure qu'on les connaît mieux). Mais des erreurs peuvent se produire dans la transformation d'un gène qui permettra la construction d'une

protéine enzymatique fausse qui se manifestera soit par une absence de fabrication d'une protéine dans l'organisme, soit par une carence plus ou moins grave, soit par une accumulation d'une protéine qui pourra provoquer une maladie de surcharge.

B) *Les mutations chromosomiques*. — On considérera là des syndromes en relation avec des anomalies décelables sur le caryotype, c'est-à-dire des erreurs portant sur la structure ou le nombre des chromosomes ; on parlera alors de mutations chromosomiques.

3. Erreurs de métabolisme et mécanisme des mutations génétiques. Notions de métabolisme. — La vie est représentée par les changements qui interviennent en permanence dans notre organisme et dans chacune de nos cellules. Ces changements se manifestent par le métabolisme, qui comporte deux aspects : l'anabolisme et le catabolisme. Le métabolisme utilise des glucides, des lipides, des protéines. Le métabolisme des glucides et des lipides dépend surtout d'apports exogènes par les aliments ; de plus, ce sont des aliments cataboliques producteurs d'énergie. Le métabolisme des protéines, au contraire, et surtout par son aspect anabolique, est mis en place sur les dépendances d'informations génétiques.

Dans le règne animal, les glucides et les lipides proviennent surtout de l'alimentation. Au contraire, les protéines sont dites spécifiques car elles sont synthétisées par les animaux sous le contrôle du génome. C'est la nature des protéines d'un être vivant qui détermine son appartenance à une espèce. Ainsi, une espèce est déterminée par un ensemble de protéines qui sont ses molécules spécifiques.

Exemple : Une mutation sur la molécule d'hémoglobine A, au niveau des sites fonctionnels, entraîne la formation d'isotypes qui sont toujours pathologiques, car le transport d'oxygène est perturbé (anémies plus ou moins graves).

II. — Les mutations et agents mutagènes

1. **Définitions.** — On appelle mutation une modification du matériel héréditaire. Le terme fut employé par Hugo de Vries en 1906 pour désigner un changement brusque et héréditaire des organismes avec apparition et conservation d'un phénotype nouveau dans les générations suivantes.

On distinguera deux types de mutations : les mutations génétiques et les mutations chromosomiques. Les mutations génétiques sont beaucoup plus fréquentes ; elles conduisent à la formation des différents allèles d'un même gène. C'est d'ailleurs à partir d'un allèle muté que l'on a pu mettre en évidence les gènes au niveau de tel ou tel locus. On pense aujourd'hui que ce sont les mutations qui auraient permis l'évolution des espèces.

Elles sont connues depuis longtemps dans les cultures et les élevages domestiques. Le fait que tous les individus d'une espèce ne soient pas strictement semblables indique qu'il existe une tendance à produire des variations dans les caractères héréditaires, ces derniers étant gouvernés par les gènes. Actuellement, la notion de gène ayant beaucoup évolué depuis les vingt dernières années, cette notion s'est considérablement affinée et les biologistes moléculaires vous parleront de gènes en mosaïque ou non, de parties codantes d'un gène ou non, d'introns et d'exons, de gènes de structures, de gènes opérateurs, de gènes régulateurs, etc. Certains gènes sont caractérisés par le nombre de bases contenues dans la portion d'ADN qui constitue le gène (ex. : un gène pourra avoir une longueur de 300 kilobases, 1 kilobase étant égal à 1 000 paires de bases dans une séquence d'ADN). Mais ces derniers propos feraient l'objet d'un autre « Que sais-je ? » sur la génétique moléculaire proprement dite.

2. **Les mutations naturelles.** — Dans la nature, les mutations sont rares et chez la Drosophile, étudiée par Morgan et ses collaborateurs, il faut élever 20 000 à

200 000 individus pour en mettre une en évidence. Mais les individus mutants se reproduisent identiques à eux-mêmes lorsqu'on isole leurs populations.

De telles mutations ont été aussi observées chez les végétaux comme le maïs. Le propre de ces maladies d'origine génétique est d'être considérées comme incurables. Cette notion est actuellement en totale révision, surtout en ce qui concerne les maladies métaboliques. Un certain nombre d'entre elles ont été longtemps confondues avec d'autres maladies infectieuses (comme la mucoviscidose longtemps considérée comme une bronchite chronique). Avec les progrès de la génétique humaine, on découvre chaque année des maladies métaboliques d'origine génétique, on en connaît actuellement plus de 4 000. L'ensemble des anomalies et maladies d'origine génétique entraînant des handicaps graves représentent environ 5 % des naissances en Europe.

Tableau IV. — Affections génétiques les plus fréquentes dans la population française

Drépanocytose	1/400 aux Antilles et 1/100 dans certaines régions du Congo
Maladie de Tay-Sachs	1/3 000 chez les Juifs d'origine d'Europe centrale
Mucoviscidose	1/2 000 chez les Européens, rareté chez les autres
Hémophilie	1/2 500 (garçons)
Myopathie de Duchenne	1/2 500 (garçons)
Drépanocytose	1/400 aux Antilles
Phénylcétonurie	1/10 000 chez les Européens
Anomalies chromosomiques autosomiques (surtout Trisomie 21)	1/700 chez les nouveau-nés
Anomalies chromosomiques gono-somiques (surtout Turner et Klinefelter)	6/1 000
Maladie du chromosome X fragile	1/750

Le diagnostic et le dépistage de ces différentes affections posent de nombreux problèmes. La connaissance de l'origine de certaines affections et anomalies est relativement récente. En 1959, Lejeune, Gautier et Turpin ont découvert la cause du « mongolisme » due au surnombre du chromosome 21. Les caryotypes sont donc utilisés, de nos jours, pour le diagnostic et le dépistage des anomalies d'origine génétique. Pour les maladies métaboliques, le diagnostic et le dépistage dépendent de la connaissance de la mutation, de son locus, des perturbations provoquées au niveau cellulaire.

Cependant, dans le cas des anomalies que l'on ne peut traiter, en particulier celles qui sont provoquées par les mutations chromosomiques, il reste la possibilité d'essayer de les éviter par le dépistage précoce. L'examen anténatal est le dépistage d'une maladie grave chez le fœtus. Ces examens sont réalisés chez les femmes susceptibles d'avoir un enfant atteint, soit chez une femme de plus de 35 ans (trisomies et maladies chromosomiques), soit en raison d'un antécédent familial après une étude généalogique.

3. Les mutations artificielles ou induites. — Elles sont dues à trois agents, l'un chimique, les deux autres physiques.

A) *Un grand nombre de substances chimiques*, très différentes les unes des autres, peuvent provoquer des mutations. C'est le cas des substances militaires comme le chlore (l'hypérite, gaz de combat qui fut utilisé durant la guerre de 1914-1918). Les gaz lacrymogènes, également à base de chlore, le formol, l'eau oxygénée et la plupart des sulfamides et des antibiotiques. Mais toutes ces substances ne peuvent agir que si elles entrent en contact avec les produits génitaux. Certains médicaments (molécules chimiques) ont dû être retirés du marché, car ils ont provoqué des mutations (c'est le cas de la thalidomide, administrée à des femmes enceintes, qui avaient accouché d'enfants sans bras et dont les mains étaient insérées au niveau des épaules). On peut citer

aussi les antimitotiques (colchicine, substance chimique qui bloque les mitoses), les antibiotiques, les hallucinogènes (comme le LSD 25, qui peut entraîner une fragilité chromosomique) et les antimétaboliques.

Parmi les agents physiques, on distingue :

B) *La chaleur*. — Il se produit une augmentation significative des mutations pour une différence de température de l'ordre de 0,1° Celsius. Par exemple, chez les hommes, le port constant de kilt (ou de robes) par opposition au pantalon n'est pas sans effet sur le taux de spermatozoïdes mutés. D'où la protection par un manchon des testicules de certains étalons reproducteurs (chevaux, etc.)

C) *La radioactivité*. — C'est H. J. Muller (1927) qui démontre le premier que, en irradiant des larves de drosophiles aux rayons X, on augmente fortement la fréquence des mutants dans un élevage.

On appelle radioactivité toute transformation des noyaux atomiques (protons + neutrons*) accompagnés de l'émission de corpuscules. Découverte par Becquerel en 1896 (prix Nobel de physique en 1903), les travaux sur la radioactivité ont été poursuivis par Pierre et Marie Curie qui obtinrent pour leurs travaux communément le prix Nobel de physique (1903). Cette dernière obtint aussi celui de chimie en 1913. On trouve dans la nature des substances radioactives comme l'uranium : on parle alors de radioactivité naturelle. On peut aussi créer de la radioactivité artificielle, en bombardant des noyaux d'atomes radioactifs stables avec des particules : neutrons, photons, protons. On distingue alors trois types de radioactivité selon la nature des particules émises par les noyaux : la radioactivité α , β et γ .

La particule alpha (α) est le noyau d'hélium ${}_{2}^{4}\text{He}$ composée de deux protons et deux neutrons, expulsés du noyau atomique ; il suffit d'une feuille de papier ou d'une couche d'air de quelques centimètres pour l'arrêter.

On distingue, pour le rayonnement béta (β), le rayonnement β^- (émission d'un électron e^-) et le rayonnement β^+ (émission d'un positon e^+). Les rayons β pénè-

trent la matière plus facilement ; pour les arrêter, il suffit d'un écran en plexiglas d'une épaisseur de 1 à 2 cm.

La radioactivité gamma (γ) ne change pas la nature du noyau, mais le noyau diminue sa masse en émettant un photon de haute énergie ($h\nu$) où h est la constante de Planck et ν la fréquence de rayonnement. Il s'agit là du même phénomène que lorsqu'un atome émet de la lumière visible, mais les énergies mises en jeu dans le noyau et donc dans les rayons γ sont un million de fois supérieures. La radioactivité γ est la plus dangereuse. Les particules γ sont les plus graves et, pour les arrêter, il faut un écran de plomb de 15 cm d'épaisseur. Les rayonnements γ ont une longueur d'onde faible inférieure à 1 Å, soit 0,1 nm et peuvent atteindre 10^{-5} dans le vide. L'énergie des photons est très dense et élevée, les photons détruisent facilement la matière biologique (cellules, tissus) et sont très difficilement arrêtés par la matière. Ils se propagent à une vitesse fixe de 300 000 km/s.

De là vient la notion de rayonnement électromagnétique ou radiations électromagnétiques. Elles sont dues à la propagation simultanée d'un champ électrique et d'un champ magnétique et sont caractérisées par une longueur d'onde. Ce sont Einstein et Planck qui introduisirent la notion de particule dans un rayonnement (alors qu'il y avait dualité onde-particule pour Louis de Broglie) et jetaient les bases de ce qu'on appelle la physique quantique ou mécanique quantique. Le photon est la particule élémentaire qui transmet la lumière et peut donc être considéré soit comme un faisceau de particules, soit comme une onde électromagnétique. Sont définies comme ondes électromagnétiques : les ondes radio, la lumière visible et invisible (rayons ultraviolets et infrarouges), les rayons X et gamma qui correspondent à des photons dont l'énergie est variable. Un photon ne porte pas de charge électrique, il a une masse nulle et se déplace à la vitesse de la lumière dans le vide. Un rayonnement électromagnétique est composé d'ondes électromagnétiques caractérisées par une longueur d'onde lambda (λ) et une fréquence (ν).

Parmi les rayonnements électromagnétiques, on distinguerá :

— *Les rayonnements peu ionisants* : Ce sont les rayons ultraviolets qui ont une longueur d'onde lambda (λ) de 400 nm à 1 nm (1 nm = 10^{-9} m). Celles, en particulier, proches de 260 nm correspondent à l'absorption maximale par l'ADN. L'effet mutagène des rayons ultraviolets (UV) a probablement joué un grand rôle dans l'évolution et la genèse des multiples formes animales et végétales, ce que l'on désigne aujourd'hui sous le terme de « biodiversité », donc dans l'évolution l'ensemble des êtres vivants depuis que la vie est apparue sur la terre. Les rayons ultraviolets ne produisent pas d'ionisations : ils déclenchent des transformations chimiques et perturbent l'ordre normal des molécules de la matière vivante soumise à leur action. Les rayons ultraviolets produisent essentiellement des mutations génétiques.

— *Les radiations très ionisantes* : Ce sont les rayons X, α , β ou γ et neutrons émis par les substances radioactives. Ce sont des rayonnements particulaires ou radiations dues à des déplacements de particules.

Les rayons X consistent en un bombardement de photons, ils se comportent comme des particules très pénétrantes, ils sont absorbés par les couches profondes des atomes (couches K ou L). Ils peuvent impressionner une plaque photographique (d'où leur application en radiographie médicale). Leur longueur d'onde est comprise entre 10^{-2} et 1 nm environ. Cela explique l'usage des tabliers de plomb utilisés par les anciens radiologues et les médecins utilisant les rayons X.

Les atomes des tissus vivants exposés aux rayons X ou gamma (γ) perdent des électrons chargés négativement et par suite deviennent des ions* positifs. On dit qu'il y a ionisation. Pour cette raison, les rayons X, γ , α , β , neutrons et photons sont regroupés sous le nom de radiations ionisantes ; celles-ci produisent des radicaux libres dans l'eau ou directement sur les biomolécules. Ces radicaux libres sont responsables des mutations en déclenchant des cassures au niveau de la liaison sucre-phosphate de l'ADN. La fréquence des mutations artifi-

cielles va dépendre du nombre d'ionisations produites, donc de la dose de rayonnement utilisée.

Les radiations ionisantes ont une action directe ou indirecte, elles doivent atteindre les chromosomes des cellules et donc l'ADN pour que celles-ci montrent des modifications génétiques. Si les organes génitaux sont atteints, la descendance sera altérée.

Selon Van Ganssen (1989) : « Les effets mutagènes et cancérogènes des substances radioactives ont été dramatiquement illustrées par les effets des bombes larguées sur le Japon lors de la dernière guerre mondiale (Hiroshima et Nagasaki, 1945). Les effets de la radioactivité ont été étudiés chez les survivants d'Hiroshima ; sur 285 000 survivants, on a recensé entre 500 et 1 000 cas de cancers supplémentaires, ce sont des cancers de la moelle, des os, de la thyroïde et des voies digestives. »

« C'est en 1946 que les États-Unis choisissent l'atoll de Bikini, dans l'archipel des îles Marshall pour réaliser leurs premières expériences en temps de paix. Les habitants de l'île ayant été au préalablement déplacés sur d'autres atolls, le 1^{er} mars 1954 on fait exploser la bombe la plus puissante de l'histoire : la bombe à hydrogène "Bravo", de 15 Mt, soit 750 fois plus puissante que celle d'Hiroshima. Lors de cette explosion un atoll plus éloigné a été irradié. Les cancers de la peau et de la thyroïde sont devenus légion ; comme chez les jeunes marins américains présents sur les bateaux au moment des explosions. Après douze ans d'essai, le président Eisenhower déclara un moratoire, mais 23 bombes auront explosé au total. "Bravo" a déposé une couche de césium 137. Cinquante ans après, ce césium empoisonne toujours le sol et empêche la consommation de tout ce qui pousse à Bikini. Il y a eu aussi depuis beaucoup de cancers aux îles Marshall. En 1911, la Maison-Blanche a officiellement reconnu que les essais atmosphériques pratiqués jusqu'en 1962 dans le désert du Nevada avaient irradié les populations voisines du centre d'expérimentation. Le Congrès leur a même présenté ses excuses » (*Le Nouvel Observateur*, février 1998).

Après les tirs de Reggane au Sahara (1961), « les

expérimentations françaises ont recommencé dans le Pacifique en 1966 à l'air libre, sur barge, puis sous ballon pour être poursuivies à partir de 1974 par des tirs souterrains. Le 2 juillet 1966, la bombe qui explose sur l'atoll de Moruroa est une bombe de 15 à 20 kgt (un peu plus que celle d'Hiroshima). Le 5 juillet, les premiers résultats positifs de radioactivité se sont révélés sur le plancton et les poissons. Les produits de consommation locale présentaient une radioactivité de 18 000 pCi/g, soit le niveau de contamination des laitues aux alentours directs de la centrale de Tchernobyl le jour de l'accident. Le 8 juillet, après des pluies abondantes pendant douze heures, des échantillons de sol prélevés dans les caniveaux comptent 1 400 pCi*/g. Le deuxième tir sur barge a lieu le 24 septembre. L'essai était une explosion de 250 kgt (20 fois Hiroshima). La radioactivité de l'eau de pluie à Mangareva (atoll des îles Gambier) a été de 100 000 Bq/l, soit le niveau de contamination des eaux souterraines à Tchernobyl les jours qui suivirent l'accident » (*Le Nouvel Observateur*, février 1998). « Sur les 7 000 habitants dans les îles australes, Tuamotu et Gambier, des chercheurs de l'INSERM* et de l'OPRI* ont étudié les femmes nées dans la région de 1950 à 1975, pendant la période des tirs. Sur cinq cas de cancers, il y avait quatre cancers de la thyroïde, c'est-à-dire 80 %, constate Florent de Vathaire, l'un des épidémiologiste auteur de l'étude de l'INSERM » (*Libération*, 30 août 1998). « Les premiers tirs français sur barge de 1966 avaient contaminé les îles de Mangareva, Turcia, Pukarna, Reao et leurs 1 200 habitants, selon les archives de la Direction des centres d'expérimentation nucléaire (DIRCEN), stockées dans le château de Vincennes. Invoquant le secret médical, le ministère de la Défense et le Commissariat à l'énergie atomique (CEA) refusent toujours de communiquer aux épidémiologistes la liste des travailleurs de Moruroa et des doses radioactives qu'ils ont pu recevoir. Il en est de même pour les mesures de radioactivité relevées à terre ou en mer » (*Le Nouvel Observateur*, février 1998).

L'utilisation industrielle de l'énergie nucléaire pose à

l'humanité et au monde vivant dans son ensemble une vue inquiétante pour le futur. En effet, la majorité des mutations produites par les rayonnements ionisants entraînent des modifications structurales des chromosomes. Car les produits radioactifs tuent les individus de manière directe ou différée (cancer), mais hypothèquent l'avenir en induisant des mutations germinales fréquentes dans les populations humaines, animales ou végétales irradiées. Un exemple qui le montre bien est les conséquences de l'accident de la centrale de Tchernobyl, il y a quatorze ans, sans compter que l'énergie des armes nucléaires stockées dans le monde suffit largement à faire sauter la planète.

Rappelons que la radioactivité nucléaire (réacteurs ou centrales nucléaires, bombes nucléaires, sous-marins nucléaires) consiste à produire de l'énergie à partir de la fission* de noyaux atomiques lourds (uranium, plutonium). Ce dernier est un élément radioactif artificiel créé lors de la fission des noyaux d'uranium dans le combustible nucléaire. « Le plutonium est un émetteur γ puissant, extrêmement radiotoxique. A cela s'ajoute que le plutonium reste dangereux pendant des milliers d'années. Ce n'est qu'après vingt-quatre mille ans qu'il perd la moitié de son intensité de rayonnement. Cela signifie que le plutonium qui pénètre dans l'environnement lors d'un essai nucléaire constitue une menace pour la santé de plusieurs milliers de générations » (revue de Greenpeace, été 1997). Cela provoque des rayonnements de neutrons et de rayons γ qui sont extrêmement dangereux pour la vie et l'organisme humain et dont les conséquences peuvent être dramatiques (fuites, explosions) et le problème du stockage défectueux, car les déchets radioactifs constituent une composante non fissile du combustible.

Problème des déchets nucléaires : « Où entreposer les déchets radioactifs les plus dangereux produits par les 434 centrales nucléaires en activité dans le monde, sans oublier ceux qui proviennent du démantèlement des missiles balistiques ? Les Américains envisageaient de les stocker dans des boues argileuses, épaisse de plusieurs centaines de mètres, qui s'accumulent depuis 50

à 100 millions d'années dans le fond des océans, à plus de 4 000 m de profondeur, à l'écart de toute activité sismique. Mais la Convention de Londres de 1972 a exclu le rejet des déchets nucléaires dans les fosses abyssales océaniques, rejets qui étaient pratiqués au début du nucléaire par Américains, Britanniques, Français et Russes » (*Le Nouvel Observateur*, 22-28 janvier 1998). La dispersion des déchets radioactifs en mer ou dans les profondeurs de la terre est dangereuse. La radioactivité artificielle constitue donc le plus gros danger actuel pour la vie (bombes que l'on expérimente encore dans certains pays), surveillance permanente des centrales, transport des déchets. En France, la tendance serait d'enfouir les déchets à moins de 40 m, en subsurface. Rappelons que le plutonium, l'uranium enrichi et le césium sont les plus dangereux (cinq millions d'années de période de radioactivité (période = demi-vie de la radioactivité)). Il faut soit les recycler, soit les mettre dans des décharges (déchets).

Tout récemment (février 1997), l'Institut de protection et de la sûreté nucléaire (IPSN) rappelle que « plus de 300 000 colis radioactifs sont transportés en France par route, fer, mer ou air, dont 5 000 de type B, ceux qui présentent le plus de risques » (*Le Nouvel Observateur*, 13 février 1997). « Depuis 1997, 1 % des personnels qui ressortent des centrales nucléaires EDF présentent une contamination de leurs vêtements de ville, notamment du cobalt 60, radioélément provenant du cœur du réacteur. Selon l'OPRI*, ce phénomène est connu depuis plus d'un an, seuls les vêtements sont en cause. Cela révèle une sortie dans la nature de radioéléments, en théorie confinés à l'intérieur des centrales ! » (*Libération*, 9 juin 1998). « Le laboratoire indépendant CRII-Rad* vient de saisir Bruxelles d'une demande d'enquête sur le risque d'irradiation des convois de déchets nucléaires » (*Libération*, 9 juin 1998) ; « La CRII-Rad a effectué des mesures au mois de juillet, le long de wagons qui transportaient du combustible irradié de la centrale EDF de Bugey (Ain). La radioactivité constatée était de 129 μ sieverts*/h de radioactivité contre 0,15 généralement pré-

sents dans l'atmosphère. Dans son rapport, la CRii-Rad note que des cheminots ont été maintenus pendant des années dans la plus totale ignorance des rayonnements auxquels ils étaient soumis. Et d'ajouter que, l'hiver, certains d'entre eux avaient pour habitude de se réchauffer sur les plates-formes de ces wagons qui dégagent de la chaleur » (*Libération*, 1^{er} septembre 1998). Aujourd'hui « 160 000 sources radioactives sont en circulation en France. Chaque année, 4 600 utilisateurs, industriels et hôpitaux, utilisent 42 000 sources radioactives scellées et 120 000 sources non scellées. La France n'est donc pas à l'abri d'un incident comme celui de l'aciérie espagnole Acerinox qui a répandu un nuage de césium 137 sur tout le sud de l'Europe » (*Le Figaro*, 8 juillet 1998).

Le citoyen doit faire effectuer des contre-expertises par rapport aux résultats donnés par les organismes officiels (en France, en effet, l'EDF, le CEA et l'armée ont érigé le secret et le silence absolu comme principe en matière nucléaire, civile et militaire. Les résultats des mesures de Cousteau à Moruroa n'ont même pas été publiés. Il en est de même de la pollution en Russie due à Tchernobyl, etc. Les armées ne communiquent aucun résultat sur leurs essais et l'on voit comment a été traité le mouvement international Greenpeace en Polynésie française, par exemple !). D'autre part, personne ne peut affirmer que la croûte terrestre ne variera pas ou que les eaux souterraines ne remonteront pas en surface. Les océanographes nous ont bien montré qu'il y a des remontées d'eaux profondes en surface en de nombreuses régions du globe (*upwelling* des Anglo-Saxons). Pendant longtemps, les déchets ont été déversés dans les grandes profondeurs marines dans des fûts en béton. Le problème de la fissuration de ces fûts se posera à la longue. L'usine de la Cogema* de retraitement de La Hague provoque une fréquence des leucémies chez les personnes vivant à proximité. « L'épidémiologiste français Jean-François Viel et son équipe ont permis de récolter suffisamment de données pour en tirer des conclusions significatives. Les résultats ont dévoilé de façon irréfutable ce que l'industrie nucléaire tente de

garder secret depuis si longtemps déjà : la région de La Hague se distingue par un excès de leucémies chez les enfants et les jeunes. Pour tout l'arrondissement de Cherbourg, près de La Hague, on a constaté 9 % de cancers de plus qu'attendus dans l'ensemble du département. La fréquence des cancers du poumon, du sein, de l'œsophage et des mélanomes* augmente. Les responsables ne sont pas seulement les autorités françaises, mais aussi les compagnies électriques allemandes, belges, hollandaises et japonaises qui de débarrassent de leurs combustibles irradiés en les envoyant pour retraitement en France » (revue de Greenpeace, été 1997). Le retraitement consiste à extraire des combustibles usés les 95 % d'uranium qu'ils contiennent encore, ainsi que 1 % de déchets (produits de fission). « Cette stratégie a conduit à accumuler sur le sol français plus de 70 t de plutonium. Ce stock, qui résulte de combustibles nucléaires usés français et étrangers stockés à l'usine Cogema de La Hague, continue de grossir d'une dizaine de tonnes par an, faute de débouchés. Signalons que La Hague coûte l'équivalent de 60 avions de type Airbus par an pour le recyclage de ses déchets nucléaires. Récemment deux physiciens célèbres, le Français Georges Charpak (prix Nobel de physique, 1992) et l'Américain Richard Garwin ont passé en revue l'ensemble des problèmes posés par l'atome civil et militaire. Fait significatif, les deux auteurs sont en désaccord sur le retraitement des déchets ; le Français y est favorable, l'Américain estime qu'il faut enfouir tous les combustibles usés avec leurs produits de fission » (*Le Nouvel Observateur*, mai 1997). « 58 réacteurs, deux dépôts officiels de déchets nucléaires, plusieurs centaines de décharges radioactives, et pas moins de quatorze usines de fabrication ou de retraitement des combustibles (dont la fameuse usine de La Hague) ; sans compter quelques dizaines de sites nucléaires militaires, sur lesquels on est forcément encore moins bien renseignés, font incontestablement de la France le pays le plus nucléarisé du monde » (*Le Nouvel Observateur*, novembre 1998), alors qu'il n'y a aucune centrale en Italie

par exemple. Citons aussi l'excellent article de Hélène Crié et Michèle Rivasi¹.

Classification des déchets : « Les déchets A sont de faible radioactivité, sur une période courte (moins de trente ans). Ils sont issus du fonctionnement normal d'une centrale. Actuellement stockés dans l'Aude, ils représenteront un million de mètres cubes en 2030. Les déchets B, d'activité moyenne sur une longue période, atteindront 90 000 m³ en 2030. Il s'agit de matériels divers (embouts de combustible, filtres, pompes, outils, etc.). Les déchets C sont hautement radioactifs sur des périodes pouvant aller jusqu'à des millions d'années. La France en accumulera 4 500 m³ en 2030. Il s'agit de déchets vitrifiés à La Hague, une fois le plutonium et l'uranium prélevés pour être réutilisés... » (*Libération*, 12 mars 1999). Pour conclure ce paragraphe, citons *Libération* (12 mars 1999) : « Les journalistes, les ministres concernés et les députés rencontrent des difficultés à obtenir des informations claires sur le nucléaire en France et en particulier en Europe en général. Depuis 1970, le nucléaire a pris le pas sur le charbon et le gaz. Ce programme nucléaire fut lancé au lendemain de la seconde guerre mondiale avec la création du CEA*, dont la mission était de regrouper toutes les recherches nucléaires. L'expression "tout nucléaire" date de 1966. A l'époque, la France était en retard sur l'Angleterre et les États-Unis. C'est en Amérique qu'ont été inventés les réacteurs à neutrons rapides, puis les réacteurs à eau légère, concept qui s'est généralisé dans tous les pays... En France, l'information pour ce qui concerne le nucléaire est un sujet tabou... Les journalistes ne sont pas les seuls à buter contre ce mur du silence, contre le pouvoir tout-puissant de l'appareil nucléaire. Corinne Lepage, ex-ministre de l'Environnement, et Dominique Voynet, qui lui a succédé, sont toutes d'accord pour dénoncer la difficulté, même pour un ministre, d'obtenir

1. Les nouveaux mensonges du nucléaire (*Science et Vie*, n° 973, octobre 1998), ainsi que leur ouvrage *Ce nucléaire qu'on nous cache* (Albin Michel, 1998).

des informations correctes... la seconde confirme que, dans ce domaine, les mêmes disent : "Oui, il y a bien un problème, mais il n'y aura aucun impact sanitaire" » (*Le Nouvel Observateur*, 11 avril 1999).

4. Cas des mutations génétiques. Diagnostic et dépistage. — La première maladie métabolique héréditaire, citée plus haut et décrite par Garrod (1902), est l'alcaptonurie. Cette maladie est due à une mutation qui empêche la transformation de l'acide hydroxyphénylpyruvique en alcaprone éliminé normalement dans l'urine. Cette accumulation provoque différents symptômes dont une arthrite et un durcissement progressif des cartilages. Ultérieurement, ce sont les mutations de l'hémoglobine qui ont été décrites (drépanocytose, thalassémie) et les hémophilies (absence de facteurs de coagulation A ou B). Mais ces dernières années de nombreuses maladies métaboliques d'origine génétique ont été décrites.

Le diagnostic génétique de ces maladies repose pour la plupart sur des tests biochimiques et non sur des caryotypes. Selon les maladies, ces tests permettent : un dépistage systématique, un dépistage anténatal dans les familles à risque (contrairement aux syndromes causés par des mutations chromosomiques, les maladies métaboliques ne sont plus considérées comme des fatalités irrémédiablement incurables).

5. Conséquences sur un cas concret : l'idiotie amaurotique ou maladie de Tay-Sachs. — Il s'agit d'une transmission récessive autosomique causée par une absence ou insuffisance dans les cellules et dans le sang d'un enzyme de dégradation de certains lipides (aldolase) avec accumulation d'acide neuraménique. Si l'on symbolise l'aldolase par A, les sujets homozygotes dominants A/A ont un taux normal d'aldolase, les hétérozygotes A/a ont un taux égal à la moitié de la normale et les homozygotes récessifs a/a n'ont pas du tout d'enzymes :

$$A/a \times A/a = 25 \% \text{ de } A/A + 50 \% \text{ de } (A/a + a/A) + 25 \% \text{ de } a/a \text{ (maladie de Tay-Sachs).}$$

Il n'y a pas de dépistage précoce, donc la maladie est indécelable à la naissance et se manifeste à partir de 5 à 6 mois par de l'acousie (et même hyperacousie) qui est une réaction de frayeur avec réaction tonique au moindre bruit ; puis cécité progressive, retard mental et augmentation du volume du crâne. Isthme* fatal assez rapide (2 à 4 ans) par dégénérescence du système nerveux. C'est une maladie qui fut fréquente chez les Juifs de la frontière russe-polonaise et dont la cause était la consanguinité.

III. — Cas des anomalies chromosomiques

1. Les méthodes d'étude du génome humain et les maladies génétiques. — Le diagnostic et le dépistage de ces différentes affections posent de nombreux problèmes. La connaissance de l'origine de certaines affections et anomalies est relativement récente. C'est seulement en 1959 que les Français Lejeune, Gautier et Turpin ont découvert la cause du « mongolisme » ou syndrome de Down (il fut décrit en 1886 par Down et appelé mongolisme) en observant le surnombre d'un chromosome 21, d'où le nom de trisomie 21. L'organisation mondiale de la santé a retenu le terme de « syndrome de Down » pour remplacer celui plus ancien de « mongolisme »¹. Elle est observée plus fréquemment chez les garçons que chez les filles (trois garçons pour deux filles), le crâne est aplati dans le sens antéro-postérieur.

Le syndrome de Down se manifeste par un faciès caractéristique qui lui a donné le nom de mongolisme, on observe des pommettes saillantes, une obliquité mongoloïde des paupières, vers le haut, les oreilles sont petites et mal ourlées, il y a protusion de la langue. Cette

1. Pourtant cette maladie avait été décrite dès 1846 (vingt ans avant Down) par le Français É. Seguin (*Pour la Science*, 1987). Édouard Seguin, Clamecy 1812 - New York 1880, médecin américain d'origine française, élève d'Isnard et d'Esquirol, s'intéressa à l'éducation des enfants déficients mentaux et différencia le retard mental de la démence.

morphologie est accompagnée d'une hypotonie générale, de brachycéphalie et souvent de cardiopathie (présence d'un canal atrio-ventriculaire dans un cas sur trois ; de plus la débilité mentale est plus ou moins accentuée et elle est accompagnée de dermoglyphes particuliers (2 lignes, celles du bas, comme chez les singes)). La fréquence augmente avec l'âge de la mère : 1/2 000 si la mère est âgée de 20 ans, 1/300 à 35 ans, et 1/50 à 40 ans. De nos jours, grâce à des soins intensifs consacrés surtout à l'éveil psychique, la débilité est atténuée et l'espérance de vie des trisomiques est passée de 20 ans à 50 ans (ils mourraient autrefois pendant le jeune âge, ne résistant pas à la crise pubertaire). On a observé des cas de trisomie chez les chimpanzés (49 chromosomes au lieu de 48, avec débilité plus cardiopathie, donc syndrome voisin de l'humain).

La trisomie 21 peut avoir différentes origines : la plus fréquente est la trisomie libre (95 % des cas), la trisomie familiale et la trisomie en mosaïque.

La trisomie 21 libre ou accidentelle se produit par non-disjonction des chromosomes à la méiose surtout dans les ovules, sa fréquence s'accroît avec l'âge des femmes. (Un examen anténatal est préconisé à partir de 35 ans chez les femmes enceintes.)

La trisomie mosaïque – 2 à 3 % des trisomies – est probablement due à des mutations au cours des premières divisions de segmentation de l'œuf, les effets sont atténués. Cela donne des lignées trisomiques et des lignées normales. L'importance des stigmates dépend de la proportion des deux types de lignées.

Les deux mutations suivantes peuvent survenir chez la mère :

— La fusion centromérique 21-21 est un cas très rare, tous les enfants seront atteints (monosomiques létaux ou trisomiques).

— La translocation équilibrée 13-21 ou 14-21 ou 15-21, par fusion centromérique ou fusion tandem, peut provoquer dans la descendance de cette femme, les vecteurs (stigmates mongoliens, mensurations crâniennes, dermoglyphes), on peut prévoir les probabilités sui-

vantes : 1/4 létaux (monosomiques), 1/4 trisomiques, 1/4 normaux, 1/4 translocation équilibrée.

2. Les mutations chromosomiques.

A) *Diagnostic : le caryotype*¹. — Le caryotype représente les chromosomes à la métaphase, après division des chromatides et avant division des centromères.

Les mutations chromosomiques sont le plus souvent provoquées par un accident au moment de la méiose dans le gamète mâle ou femelle (98 % des cas), elles seraient dix fois plus fréquentes chez les femmes à partir de 38 ans. Ces mutations peuvent entraîner des variations dans le nombre ou dans la structure et la forme des chromosomes. Dans ce dernier cas, leur mise en évidence nécessite un caryotype avec *banding** qui sont des colorations des chromosomes qui font apparaître des alternances de bandes plus ou moins colorées bien déterminées et dont toute modification est due à une mutation (ex. : bandes Giemsa*, bandes R* et C*).

B) *Anomalies de structure des chromosomes chez l'homme*. — Les accidents (tableau V) aboutissent à la formation de chromosomes anormaux : plus grands, s'ils sont bénéficiaires d'une translocation ou d'une duplication ; plus petits, s'ils ont subi une déficience ou une délétion ; réaménagés, s'ils ont subi une inversion, duplication, etc.

1. Chez l'*Homo sapiens*, les chromosomes sont numérotés de 1 à 22 + les hétérochromosomes, en grands, moyens et petits chromosomes, plus ou moins acrocentriques ou plus ou moins métacentriques selon la position du centromère (fig. 12). L'hétérochromosome X est un grand métacentrique, le Y est un petit acrocentrique. Un tel caryotype montre un équilibre qui permet un développement harmonieux à partir de l'œuf pour donner un individu « normal ». Le moindre déséquilibre de la balance génétique se manifeste par des troubles variés : létalité, c'est-à-dire mort durant l'embryogenèse ou de l'individu jeune (cause du plus grand nombre d'avortements spontanés) ; malformations variées ; troubles psychomoteurs plus ou moins prononcés. Il faudra donc demander un examen de caryotype chaque fois que l'on se trouvera face à : des malformations à la naissance, une imprécision (indétermination plus ou moins nette du sexe, une insuffisance intellectuelle d'origine variée).

Tableau V. — Différents types d'anomalies chromosomiques

1.	A a	B b	C c	D d	E e	F f	G g	H h	I i	J j	K k	Normal hétérozygote
2.	A a	B b	C c	D d	E e	F f	G g	H h	I i	J j	K k	Déficience hétérozygote
3.	A a	B b	C c	D d	E e	F f	G g	H h	I i			Déficience homозигote
4.	A a	B b	C c	D d	E e	F f	G g	H j	I k	J J	K K	Délétion hétérozygote
5.	A a	B b	C c	D d	E e	F f	G g	J j	K k			Délétion homозигote
6.	A a	B b	C c	D d	E e	F f	I g	H h	G i	J j	K k	Inversion hétérozygote
7.	A a	B b	C c	D d	E e	F f	I i	H h	G g	J j	K k	Inversion homозигote
8.	A a	B b	C c	D d	E ej	F f	G g	H h	I i	J J	K K	Translocation hétérozygote
9.	A a	B b	C c	D d	EJ ej	K k	F f	G g	H h	I i		Translocation homозигote
10.	A a	B b	A c	B d	C e	D f	E g	F h	I i	J j	K k	Duplication hétérozygote

a) *Les différentes mutations.* Les mutations chromosomiques possibles sont les déficiences, les délétions, les inversions, les translocations et duplications (tableau V). Elles surviennent le plus souvent à la méiose, à la fin de la première division réductionnelle donnant naissance à un individu dont toutes les cellules seront porteuses de la mutation. Mais elles peuvent parfois survenir au cours de mitoses pendant la segmentation de l'œuf et ne concerteront alors qu'un territoire plus ou moins étendu de l'individu (structure en mosaïque). Au moment de la séparation des chromosomes homologues, les échanges

chiasmatiques ne sont pas toujours équilibrés entre chromosomes homologues, il peut y avoir aussi perte d'un fragment chiasmatique ou échange chiasmatique entre chromosomes non homologues appelées translocations. Dans ce dernier cas, si la translocation est équilibrée, l'individu porteur peut être normal, mais ses descendants seront atteints d'anomalies graves portant sur le nombre des chromosomes. Parfois, la division du centromère se réalise selon un axe erroné et il y a formation d'isochromosomes, chacun d'eux portant deux chromatides identiques (avec les mêmes loci).

b) *Exemples chez l'homme : les délétions.* Les effets sont graves ou létaux. Dans le cas de délétion hétérozygote, un problème se pose au moment de l'appariement des chromosomes à la méiose, puisque les chromosomes doivent s'apparier chromosome à chromosome, donc caractère à caractère. La délétion du bras court du chromosome 5 provoque la maladie du cri du chat qui entraîne une déformation du larynx, une microcéphalie, une implantation basse des oreilles, des yeux obliques (dus à une obliquité antimongoloïde des paupières), un visage lunaire, une débilité mentale marquée et une mortalité vers 5 ans.

La délétion du bras court du chromosome 18 entraîne l'hypotrophie de la stature, la cataracte et une arriération mentale, parfois une cyclopie et une bouche à coins tombants.

La délétion du bras long du chromosome 18 provoque l'hypotrophie de la stature, une microcéphalie, un menton saillant, des malformations viscérales et une arriération mentale.

Remarque : Les translocations touchent surtout les chromosomes acrocentriques et les autosomes, cependant un cas de Y sur le chromosome 21 est connu.

Ce sont là quelques exemples classiques d'accidents, de cassures, parmi les très nombreux aléas que subissent les chromosomes au cours des divisions cellulaires. Chaque décennie augmente le nombre de cas connus. Ce qui est remarquable, c'est la « constance » de la tendance statistique à ce qu'un incident se produise à un

endroit bien particulier provoquant un syndrome « classique ». Il semble que tout se passe comme si les crossing-over avaient tendance à se produire à des endroits privilégiés où les chromosomes manifestent une certaine « fragilité ». Quant à l'origine, la cause « originelle » de ces accidents, on en est encore au stade des conjectures ; on incrimine aussi bien des agents physiques divers (radiations, etc.) que des agents chimiques divers, viraux ou autres (vieillissement, etc.).

La délétion sur le chromosome X chez la femme entraîne une atteinte des fonctions sexuelles, un faible développement mammaire et ovarien et une débilité mentale plus ou moins marquée.

La fragilité du chromosome X, syndrome décrit en 1975 seulement, correspond à une psychose infantile avec déficience intellectuelle particulièrement fréquente chez les garçons ; il serait plus fréquent que la trisomie 21 (mongolisme). 30 % ont des comportements autistiques ; réciproquement, parmi des enfants diagnostiqués autistes, 8 % sont atteints de l'X fragile (*Pour la Science*, août 1993). La fréquence est de 1/750 (plus fréquente chez les garçons).

Les inversions : Ces mutations sont encore peu connues, car elles ne sont visibles que sur des *bandings* et, de plus, leurs effets se traduisent surtout par des handicaps mentaux plus ou moins sévères traités en psychiatrie.

Les translocations et duplications : Les translocations les plus fréquentes sont les 13-21, 14-21, 15-21. Les translocations équilibrées ont parfois un effet discret chez le porteur, cependant elles entraînent des trisomies et des monosomies dans la descendance. Un certain nombre de cancers sont provoqués également par des translocations réciproques : ce sont surtout des leucémies, en particulier la leucémie myéloïde. La plupart des malades atteints de cette maladie mortelle (90 %) sont porteurs d'une translocation réciproque entre le chromosome 9 et le 22. De même, la leucémie courante en Afrique appelée le lymphome de Burkitt est liée à une translocation 8-14, 8-2 ou 8-22.

Les premières duplications ont été observées chez la drosophile (mutation *Bar*). Actuellement, de nombreuses mutations de ce type sont connues chez les insectes car elles induisent des résistances aux insecticides, comme nous l'avons déjà vu plus haut.

C) *Anomalies du nombre des chromosomes.* — Si le nombre des chromosomes est exact au moment de la fécondation, la multiplication cellulaire et l'embryogénie se produisent normalement chez le fœtus. Dans le cas contraire, des troubles graves vont apparaître chez le fœtus. Le plus souvent, ces troubles entraînent la mort du fœtus (50 % des fausses couches). Si l'enfant vient à naître, il présentera des malformations, des anomalies génitales ou une insuffisance intellectuelle grave.

Les erreurs numériques se produisent également le plus souvent à la méiose par non-disjonction des chromosomes homologues, par retard d'anaphase entraînant l'élimination d'un chromosome, par translocation réciproque.

a) *Cas des autosomes et processus des mutations.* A partir de la formule diploïde de l'espèce, il se produit un accroissement du nombre des couples de chromosomes : c'est la polypliodie, ou d'un seul chromosome : c'est l'aneuploidie. La polypliodie peut être provoquée artificiellement par la colchicine*. Chez les végétaux cultivés, la polypliodie est apparue d'abord spontanément, puis elle a été recherchée et provoquée pour l'amélioration de certaines plantes cultivées à haut rendement et les plantes d'ornement (le blé, les roses, etc.).

Chez les Métazoaires animaux, la polypliodie est rare (cas de certains mollusques...), chez l'homme, seule l'aneuploidie est possible ; la monosomie (un seul chromosome homologue) ou la trisomie (3 chromosomes homologues) sont les seuls cas connus. L'endomitose (plusieurs duplications de l'ADN à l'intérieur de la cellule), qui donne naissance à des chromosomes géants, est une forme de polypliodie qui se produit dans certains tissus animaux (glandes salivaires des diptères, cellules du foie des mammifères, on a également mis en évidence la pré-

sence de cellules polyploïdes chez les femmes ayant utilisé des contraceptifs oraux pendant de longues périodes).

Les trisomies : Il existe chez l'homme trois cas : la trisomie 13 (bec-de-lièvre et polydactylie) ; la trisomie 18 (malformation du crâne, des mains, du cœur entraînant une mort précoce) et la trisomie 21 décrite plus haut.

b) Diagnostic de Barr. Il se fait par l'observation du corpuscule de Barr, technique mise au point par Grumbach (1958) et Mary Lyon (1961), moins coûteux et plus rapide qu'un caryotype, pratiquée sur une cellule somatique en interphase (prélèvement de cellules de l'épithélium buccal). Le caryotype viendra en confirmation, si nécessaire. Le corpuscule de Barr correspond à un chromosome X inactivé présent seulement dans les cellules somatiques des femmes. Il apparaît comme un amas chromatinién en bordure de l'enveloppe nucléaire. En observant les cellules d'une femme, on trouve 30 à 50 % de cellules avec ce corpuscule ; au contraire, chez l'homme, on ne doit trouver que 5 % au maximum de cellules avec ce corpuscule. En effet, selon Grumbach et Mary Lyon, un seul X est suffisant pour assurer des fonctions biochimiques dévolues au chromosome X dans chaque cellule. Donc, chez la femme à caryotype normal : un X est actif et un X est inactivé (au hasard) et apparaît sous forme du corpuscule chromatinién de Barr.

Il faut remarquer que l'observation du corpuscule de Barr n'indique que le nombre de X inactivé et ne présume en aucun cas de sa présence, simple ou multiple ; il ne donne pas non plus de renseignements sur Y. Chez l'homme XY, le seul X est actif et on ne trouve pas de corps de Barr. C'est vers le vingtième jour de l'embryogenèse que l'un des deux X est inactivé (stade de 2 000 à 3 000 cellules chez l'embryon).

Si le Barr positif permet de soupçonner une anomalie gonomosomique, il faut faire un caryotype pour en avoir confirmation.

c) Les principaux syndromes chez l'homme.

— Le syndrome de Turner (X0) correspond à des individus de petite taille, à organes sexuels infantiles

accompagnés de stérilité, les capacités intellectuelles ne sont pas affectées (fréquence, 1/600).

— Le syndrome de Klinefelter (XXY) correspond à des individus de taille élevée, à caractères sexuels secondaires mâles mais avec une pilosité peu développée et une stérilité due au faible développement des testicules et psychisme, mais débilité pour les caryotypes XXXY et XXXXY.

— Le triplo X (XXX ou tétra X, XXXX) est souvent de taille réduite avec un faible développement musculaire, le triplo X est cependant fécond, mais on observe une débilité mentale.

— Le super-mâle (XYY) représentant 1 à 2/1000 correspond à des individus de grande taille, souvent chauves. Ce caryotype, selon Patricia Jacobs, serait particulièrement fréquent parmi les criminels de sang, 3,3 % aux États-Unis au lieu de 0,1 % dans l'ensemble de la population mondiale.

— *Origine cellulaire de ces différentes anomalies* : Les anomalies du nombre des gono-somes sont la conséquence de la non-disjonction ou perte d'un chromosome au cours de la gamétogenèse. Il existe également des individus en mosaïques dont les syndromes sont atténués.

Une disjonction anormale chez le père peut donner naissance à un syndrome de Turner (X0) ou à un syndrome de Klinefelter (XXY).

Une disjonction anormale chez la mère peut donner naissance à un syndrome de Turner (X0), un syndrome de Klinefelter (XXY), un triplo X (XXX ; XXXY) ou un tétra X (XXXX ; XXXXY).

D'une façon générale, la présence du chromosome Y provoque l'apparition du phénotype mâle, son absence conduit au phénotype féminin, la perte d'un chromosome X (X0 : Turner) agit surtout sur le développement sexuel de l'individu et la présence d'un seul X provoque l'agénésie, mais ne paraît pas affecter les capacités intellectuelles.

On peut aussi rencontrer des individus en mosaïques, si les accidents se produisent au cours des premières mitoses de l'embryogenèse.

Tableau VI. — Anomalies portant sur le nombre de gonosomes

<i>Sexe phénotypique</i>	<i>Génotype</i>	<i>Fertilité</i>	<i>Corpuscules de Barr</i>	<i>Caryotype</i>
Mâle normal	mâle	+	+	44 A + XY
Femelle normale	femelle	+	1	44 A + XX
Klinefelter	mâle	-	1	44 A + XXY
Turner	femelle	-	0	44 A + X
Triple X, Y	mâle	-	2	44 A + XXXY
Triple X	femelle	+	2	44 A + XXX
Tétra X, Y	mâle	-	3	44 A + XXXXY
Tétra X	femelle	±	3	44 A + XXXX
Super-mâle	mâle	+	0	44 A + XYY

CONCLUSION

Il est indispensable de répéter que ce sont les expériences entreprises par Mendel sur les petits pois, ainsi que celles poursuivies par Morgan et son équipe sur la drosophile qui, en jetant les bases fondamentales de leurs lois, ont, par la suite, permis la continuation de recherches qui ont amené à affiner considérablement la connaissance du gène. La génétique actuelle est devenue d'une effroyable complexité ; des espèces, même voisines, diffèrent par de très nombreux gènes. Une bactérie, comme le colibacille *Escherichia coli*, possède quelque 3 000 gènes et des estimations attribuent plusieurs dizaines milliers de gènes à la drosophile et quelques centaines de milliers à un vertébré supérieur. Il ne faut pas oublier, non plus, que les mutations décelées qui sont les seules à permettre de matérialiser l'existence de gènes situés en des loci précis, sont encore bien peu nombreuses actuellement et que la thérapie génique, terme fort employé de nos jours, n'en est encore qu'à ses balbutiements, la théorie en ce domaine étant toujours plus facile à expliquer qu'à appliquer. On peut dire que les chercheurs travaillant sur les végétaux (agronomes et docteurs ès sciences ou d'Université) sont en avance sur les généticiens des mammifères. Il n'en demeure pas moins qu'en agriculture : « La fronde des anti-OGM (organismes génétiquement modifiés) se coordonne et s'internationalise... Au Brésil, José Hermero Hofmann, secrétaire d'État à l'Agriculture de l'État du Rio Grande del Sul..., refuse toute culture de plantes transgéniques... En juin 1999, une caravane de 400 agriculteurs des dix États du sud de l'Inde a parcouru l'Europe des places financières, des centres de décision politico-économiques, des arsenaux militaires et des pôles de biotech-

nologie... car les transnationales obtiennent des droits sur tout ce qui peut produire un profit : micro-organismes, plantes, animaux et composantes du génome humain. Le génie génétique et les brevets sur le vivant représentent une des menaces les plus graves auxquelles l'humanité ait jamais été confrontée, car ils donnent à l'industrie biotechnologique un contrôle sans précédent sur nos vies... Le conflit sera alors porté devant l'OMC (Organisation mondiale du commerce)... pour démontrer que les OGM sont "dangereux" » (*Libération*, 22 mai 1999). De même une nouvelle bataille d'experts est lancée autour du maïs transgénique insecticide... cette décision, prise au nom du principe de précaution, fait écho (*Nature*, 20 mai 1999) de travaux américains montrant que le maïs transgénique « insecticide », transformé génétiquement par la bactérie *Bacillus thuringiensis* (Bt), qui est déjà cultivé sur 5 millions d'hectares aux États-Unis et proposé comme la lutte parfaite contre un papillon dévastateur nommé pyrale (*Asclepias curanavica*), pourrait bien être responsable d'empoisonner d'autres espèces de papillons comme celui connu sous le nom de monarque (*Monarch butterfly*). Quant à ce qui est du domaine de la médecine, je reprendrai l'expression que m'a dite en aparté un chimiste moléculaire, professeur à l'Université de Nice : « Je ne crois pas à la thérapie génique. » En effet, si celle-ci semble devenir un espoir comme l'une des futures thérapeutiques du III^e millénaire, il ne faut pas oublier que le séquençage du génome humain n'est encore que très fragmentaire ; et citons à ce sujet l'éditorial de *La Recherche*, n° 315, décembre 1998, consacré à la thérapie génique : « Si ce défi mobilise des acteurs de plus en plus nombreux, la thérapie génique sera-t-elle à la hauteur des promesses qu'elle suscite ?... Un regard sur les grands programmes à visée thérapeutique du passé incite à une relative prudence. N'avait-on pas déclaré la guerre au cancer au début des années 1970, programmant la "victoire" pour deux décennies plus tard ? » Les sciences sont « comme la mode », et, selon les décennies et les pays, il y a des disciplines considérées comme « porteuses » et d'autres

qui ne le sont pas, ce qui est totalement absurde. On peut citer, comme exemple, celui de la systématique végétale et animale, science indispensable pour l'écologie qui est depuis plus d'une quinzaine d'années plus ou moins complètement écartée et de moins en moins enseignée dans les Facultés des sciences françaises, alors que dans les pays anglophones, en Allemagne et en Italie, cette discipline demeure toujours très en pointe. Ce qui fait dire au Pr Meinesz¹, de l'Université de Nice, et algologue de renommée mondiale, que la biologie française est actuellement dominée par les biologistes moléculaires, qu'il nomme, avec justesse, « les réductionnistes ». A l'Académie des sciences française, hélas aussi, la systématique est quasiment mise à l'écart, comme l'a répété plusieurs fois, sur une chaîne de télévision nationale, le très sérieux savant et célèbre Pr Théodore Monod.

1. Lire à ce sujet : *Le roman noir de l'algue tueuse*. Paris, Éd. Belin, 1997, par Alexandre Meinesz.

GLOSSAIRE

Acide aminé : Composé organique ayant une fonction acide (COOH) et une fonction amine (NH_2) rattachées au même atome de carbone de leur molécule. Les acides aminés diffèrent les uns des autres par la structure de leur radical R ou chaîne latérale. Les acides aminés se relient entre eux pour former des chaînes peptidiques plus ou moins longues aboutissant à la formation de *polypeptides* et de *protéines* par des *liaisons peptidiques*. 20 acides aminés différents seulement entrent dans la composition des protéines.

Acide nucléique : Acide organique complexe présent dans le noyau et parfois dans le cytoplasme des cellules vivantes, formé d'une longue chaîne de nucléotides. Les deux types d'acides nucléiques : l'ADN et l'ARN constituent le support de l'hérédité. Les nucléotides sont composés d'un sucre (respectivement désoxyribose et ribose). L'ordre dans lequel ils sont disposés le long du brin d'acide nucléique détermine le code génétique.

Acrocentrique : Chromosome avec un centromère situé près de l'extrémité ; chez l'être humain, les chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21 et 22) ont des bras courts et des satellites à leurs extrémités.

ADN (acide désoxyribonucléique) : Molécule en forme de double hélice capable de se dupliquer (réPLICATION) lors des divisions cellulaires et qui conservent l'information génétique de l'espèce. Elles comportent un groupe phosphorique, un sucre en C5, le désoxyribose et une base azotée (adénine, thymine, guanine et cytosine). C'est la substance de base dont sont formés les gènes.

ADN non codant : Il constitue au moins 90 % du patrimoine génétique humain et les gènes opérationnels se trouvent donc ainsi dissimulés dans une masse d'ADN surabondant. C'est ainsi qu'en 1986 le P^r Alec Jeffreys de l'Université de Leicester a remarqué que la disposition de ce fatras est particulière à chaque individu, héritée pour moitié de chacun de ses parents,

et constitue donc un véritable code-barres. Cette découverte a abouti à la technique dite des empreintes génétiques.

Allèle : Version d'un gène occupant un locus donné ; du grec *allélos*, l'un, l'autre ; une forme particulière d'un gène que l'on trouve à un endroit précis d'un génome.

Aneuploïde : Tout nombre chromosomique qui n'est pas un multiple exact du nombre haploïde. Les formes habituelles d'aneuploïdie chez l'être humain sont la trisomie (la présence d'un chromosome supplémentaire) ou la monosomie (l'absence d'un chromosome). Cellule aneuploïde : une cellule possédant un petit nombre de chromosomes en plus ou en moins du nombre normal.

Angström (Å) : 10^{-10} .

ARN (Acide ribonucléique) : Acide nucléique formé à partir d'une copie d'ADN et contenant un autre sucre en C5 (le ribose au lieu du désoxyribose) et de la base uracile au lieu de la thymine et formé d'un seul brin et non d'un double comme pour l'ADN. Il en existe trois types : l'ARN messager (ARNm), l'ARN de transfert (ARNt) et l'ARN ribosomal (ARNr).

Arthropode (voir à *Catégories taxinomiques*) : Embranchement formant un groupe animal très important, d'un million d'espèces, dont font partie les insectes.

Ascomycètes : Du grec *arbos* (outre) et mycètes. Ordres de champignons dont les spores se forment dans des asques (ex. : les moisissures).

Atome : Assemblage électriquement neutre de protons, de neutrons et d'électrons. Les protons et les neutrons sont aggrégés et forment le noyau atomique, très petit, concentrant toute la masse de l'atome et sa charge électrique positive (protons) et autant d'électrons (chargés négativement) que de protons. Les tailles des atomes sont de l'ordre de 10^{-10} m.

Bactéries : Du grec *baktēria*, bâton, micro-organismes unicellulaires inférieurs, de structure très simple, sans noyau et se reproduisant par scissiparité. On les classe dans les Protocaryotes (par opposition aux Eucaryotes ou cellules à noyau), et dont le génome ne contient qu'une copie de chaque gène (état haploïde). De nombreuses bactéries sont pathogènes ou toxiques (intoxications alimentaires).

Bandes C : Coloration spécifique du matériel hétérochromatique : centromères, constrictions secondaires des chromosomes 1, 9 et 16 et du bras long de l'Y dans l'espèce humaine.

Bandes chromosomiques (banding des Anglo-Saxons) : Découvertes par Caspersson et al. d'un marquage en bandes séquentielles des chromosomes grâce à la coloration par les

dérivés fluorescents de la quinacrine et examen en bandes ultra-violettes (ex. : les bandes Q).

Bandes G : Bandes claires et sombres sur les chromosomes. Apparaissent après traitement par la trypsine et coloration au Giemsa.

Bandes Q : Distribution des bandes claires et sombres, observées en fluorescence sur les chromosomes lorsque ceux-ci, après coloration à la quinacrine, sont exposés à une lumière ultraviolette.

Bandes R : Coloration par le Giemsa après action de la chaleur.

Banding : Technique de coloration des chromosomes conférant à ceux-ci une morphologie caractérisée par une succession de bandes transversales (bandes G et Q).

Base (ou hydroxyle) : En chimie, radical -OH.

Becquerel (Bq) : Unité légale mesurant l'activité d'une source émettrice de particules α , β ou γ . Le becquerel correspond à la désintégration d'un noyau par seconde en moyenne, quels que soient le nombre, la nature, l'énergie et le devenir ultérieur des particules émises.

Caryotype : Du grec *karuon*, noyau, et *tupos*, forme ; formule chromosomique d'une cellule ou d'un organisme, visualisant au microscope en classant les chromosomes selon leur taille.

Catégories taxinomiques (ou taxonomiques ou systématiques) : (d'après le code de nomenclature, Simpson (1985), 1945, etc. : *Règne* - *série* - *phylum* (*embranchements*) - *classe* - *sous-classe* - *ordre* - *superfamille* - *famille* - *sous-famille* - *genre* - *sous-genre* - *espèce* - *sous-espèce* (*race* ou variété géographique)).

CEA : Commissariat à l'énergie atomique.

Centromère : Constriction primaire d'un chromosome ; une région au niveau de laquelle les chromatides sœurs sont maintenues.

Cogema : Compagnie générale des matières nucléaires (ex. : l'usine Cogema de retraitement des déchets nucléaires de La Hague).

Colchicine : Alcaloïde qui possède la propriété d'arrêter la mitose cellulaire lors de la métaphase pour étudier les caryotypes. Utilisé aussi pour bloquer la division des cellules cancéreuses.

CRii-Rad : Commission de recherche et d'information indépendante sur la radioactivité (organisme indépendant des organismes officiels, tels le CEA, l'EDF, l'armée, de l'Etat).

Curie (Ci) : Unité historique mesurant l'activité d'une source radioactive. La curie correspond à $3,7 \times 10^{10}$ bq, soit approximativement l'activité d'un gramme de radium pur.

Délétère : Qui entraîne la mort.

Diptères (embranchement des Arthropodes, classe des Insectes) : Ce sont des insectes ne possédant qu'une paire d'ailes membraneuses fonctionnelles (ex. : les moustiques *Anophele* et *Culex*; les anophèles sont les agents vecteurs du paludisme; les culex sont les hôtes de divers nématodes (filaire), vers parasites de l'homme et la drosophile (*Drosophila melanogaster*), mouche des vendanges ou mouche du vinaigre qui transporte la levure de bière sur les raisins et permet ainsi la fermentation alcoolique. Ce petit diptère a été le principal objet des études sur l'hérédité faites par Morgan et ses collaborateurs.

DSIN : Direction de la sûreté des installations nucléaires.

Drosophile (voir à *Diptères*).

Échinodermes (embranchement) : Animaux marins à symétrie rayonnante comprenant plusieurs classes dont les plus courantes sont celles des Echinidae (Oursins), des Astéridae (Étoiles de mer), des Ophiuridae (Ophiures) et des Holothuriidae (Holothuries).

Électron-volt (ev) : Unité naturelle de mesure d'énergie dans le domaine des particules. L'électron-volt correspond à l'énergie qu'acquiert un électron soumis à une tension électrique d'un volt.

Enzymes : Protéines solubles produites par les cellules vivantes, qui provoquent ou accélèrent une réaction biochimique à la température de l'organisme. Certaines enzymes sont sécrétées hors des cellules, d'autres sont intracellulaires.

Espèce (voir à *Catégories taxinomiques*).

Exon : Partie codante de l'ADN, ce qui l'oppose à l'intron, fraction non codante.

Feulgen : Nom du cytologiste qui a défini la coloration du même nom. Réaction colorée qui permet de mettre en évidence l'ADN, elle est spécifique et ne colore que l'ADN et rien d'autre. L'expression Feulgen+ montre que la préparation prend la coloration et Feulgen montre que la coloration n'est pas révélée. C'est une coloration histologique à base de fushine (colorant rouge) basique.

Fissile : Noyaux atomiques pour lesquels on peut induire la fission, par capture d'un seul neutron.

Fratrie : Tous les frères et sœurs d'une même famille.

Gamète : Cellule reproductrice.

Gène : Le génome humain est, d'après les descriptions de la structure fine des gènes, constitué de 3 milliards de paires de bases, appelées adénine, guanine, thymine et cytosine, et qui s'agencent en séquences qui vont constituer un gène. Longs de 2 000 à 2 millions de bases, les gènes sont au nombre d'environ 60 000 et l'on appelle séquençage génique l'étude qui permet de repérer chaque gène et de connaître sa séquence. La taille et la complexité de l'ADN humain sont comme le séquençage du génome humain est une chose très complexe et, à l'heure actuelle, seuls une dizaine de laboratoires travaillent à « lire » le génome humain (ou tenter de le lire), chromosome après chromosome.

Gène de régulation : Gène qui code pour une protéine qui régule l'expression d'autres gènes.

Giemsma (coloration de) : Technique de coloration utilisée en histologie (hématologie et bactériologie) qui consiste à appliquer sur une préparation fixée une solution fraîche de Giemsma (solution d'azur et de violet de méthylène dans l'alcool méthylique et la glycérine) en eau neutre.

Gonochorique : Se dit de la reproduction lorsque celle-ci est due à des individus de sexes séparés.

Histones : Protéines associées à l'ADN dans les chromosomes. Elles sont riches en acides aminés basiques et ont très peu varié au cours de l'évolution des Eucaryotes.

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale.

Ion : Atome ou molécule électriquement chargée.

Intron (voir à *Exon*).

Isotopes : Se dit de deux noyaux ayant le même nombre de protons, mais différant par leur nombre de neutrons.

Isthme : Portion rétrécie d'un organe (isthme utérin, isthme du corps thyroïde, etc.).

Kilobase (kb) : Ensemble de 1 000 paires de bases d'ADN double brin ou d'ARN simple brin. Le KB est utilisé comme unité de taille. On estime que la taille moyenne d'un est de 1 à 2 kb.

Laitance : Liquide des glandes mâles du poisson.

Légumineuses (famille des) : Phanérogames dont le fruit est une gousse.

Lépidoptères : Ordre de la classe des insectes, ainsi nommés à cause des fines écailles qui recouvrent leurs ailes (ex. : les papillons).

Létal : Qui provoque la mort (un gène létal, une dose létale).

Lourenço : Charles Blanck.

Assimilate composition of blood in the presence of plasma

Il nous faut négoce ces deux de la part
d'un autre, et il est nécessaire de faire
un compromis en son milieu.

Monogram — No name or monogram is visible on the glass.

Musicales. La legge ha già stabilito le norme per la creazione di nuovi corpi di polizia.

Il est donc possible de déterminer la charge électrique à masse connue.

For each intersection point, the average of previous 5000 points is taken as the final value.

Nach dem Krieg wurde das Land wieder zu einem Frieden und Wohlstand. Das ist nicht so, dass es keine Probleme gibt, aber es gibt auch keine, die so schwerwiegend sind wie die der 2. Weltkrieg (mit Nachkriegszeit).

Néanmoins, Néoborée nous force à modifier ce que nous
avons dit au sujet de la grande progression faite par les
métiers et de l'augmentation de leur nombre (les métiers
naufrageurs).

D'après les données recueillies dans l'ensemble des 2000 m² de surface des îles, il résulte que le pourcentage de 100% à 200% d'espèces à deux étages ou plus est de 55%. Ainsi, une trentaine de ces espèces, ou 8%, sont assez rares, les autres étant assez courantes et même polyvalentes.

1. *Leucosia* *leucostoma* *leucostoma* *leucostoma* *leucostoma*

Il est à noter que les deux dernières années ont été marquées par une diminution de la mortalité infantile.

Mr. Clegg be pleased to call in his services, &c.

Phenomenology of the Human Mind (1923) by Edmund Husserl

fleurs qui à un moment donné de leur développement se reproduisent par graine.

Plutonium : Élément radioactif ayant quasiment disparu de l'écorce terrestre. Une quantité équivalant à celle du plutonium naturel a été créée artificiellement par capture de neutrons sur l'uranium dans les réacteurs nucléaires. L'isotope 239 du plutonium est fissile.

Polymère (ou polymérisation) : Molécule constituée par un grand nombre de molécules simples et identiques (ou monomères) liées entre-elles par des liaisons chimiques.

Polyplioïdie : Tout multiple du nombre haploïde, sauf le nombre diploïde ; donc $3n$, $4n$ et ainsi de suite.

Protéines : Macromolécules biologiques constituées d'une ou plusieurs chaînes d'acides aminés. Les protéines constituent plus de la moitié de poids sec des cellules et déterminent la plus grande partie de leurs structures et de leurs fonctions. Elles sont constituées d'atomes de carbone, d'hydrogène, d'oxygène mais aussi d'azote, d'où le nom de matières azotées.

Radiations ionisantes : Ondes électromagnétiques (hertzien, infrarouges, visibles, rayons X, rayons γ).

Radioactivité α : Émission de rayons α , c'est-à-dire de noyaux d'hélium.

Radioactivité β : Émission de rayons β , c'est-à-dire d'électrons par des noyaux dont la proportion de protons et de neutrons est hors d'équilibre. Les noyaux riches en neutrons émettent des électrons (rayons β^-), et les noyaux riches en protons émettent des positons (rayons β^+).

Radioactivité γ : Émission de rayons γ , c'est-à-dire de photons, par des noyaux possédant un excédent d'énergie. La radioactivité γ accompagne le plus souvent une radioactivité α ou β .

Sievert : Unité légale de mesure des effets biologiques de la radioactivité (Sv/h). Cette unité prend en compte les dommages biologiques spécifiques à chaque particule. Le Sievert est l'équivalent de doses de radiations absorbées par heure (se mesure en millisieverts).

Spermathèque : Réservoir ou poche destinée à recevoir des spermatozoïdes.

Taxinomie, taxonomie ou systématique : Terme créé en 1813 par le botaniste de Candolle (du grec *taxos* : rangement, et *nomos* : loi), les auteurs préfèrent actuellement celui de systématique. La taxinomie définit des catégories : espèces, genres, famille, etc. La classification des espèces répartit les êtres vivants (végétaux et animaux) en catégories hiérarchisées. Le

Code international de nomenclature zoologique fixe les règles d'établissement du nom des animaux à partir de la famille.

Thalidomide : Substance à pouvoir tératogène élevé.

Tyroxine : Hormone thyroïdienne.

Uranium : Élément radioactif naturel. L'uranium disponible sur terre aujourd'hui est composé à 99,2 % de l'isotope 238 et à 0,7 % de l'isotope 235. L'uranium 238 est le combustible principal des réacteurs nucléaires. L'uranium 238, une fois transmuté en plutonium 239 fissile, contribue à la combustion nucléaire.

BIBLIOGRAPHIE

- Alberts (B.), Bray (D.), Lewis (J.), Raff (M.), Robert (K.) et Watson (D.), *Biologie moléculaire de la cellule*, 3^e éd., Paris, Éd. Flammarion, « Médecine-Sciences », 1995.
- Auffray (Ch.), *Le génome humain*, Paris, Éd. Flammarion, coll. « Dominos », 1996.
- Ayraud (N.), *Génétique médicale*, PCEM1, cours polycopié, Nice, Université de Nice - Sophia Antipolis, Faculté de médecine, 1996-1997.
- Ayraud (N.) et Lambert (J.-C.), *Génétique*, Paris, Éd. Heures de France, DCEM, Médecine, 1984.
- Bailey (J.), *La génétique*, Paris, Éd. France Loisirs, 1996.
- Beisson (J.), *La génétique*, Paris, PUF, coll. « Que sais-je », n° 113, 1973.
- Belaisch (J. et J.-C.), Bensaïd (F.) et Mandelbaum (J.), *Les maladies héréditaires et leur dépistage*, « Les Monographies Choay », 11, Paris, 1978.
- Binet (P.), *Cours de biologie animale et génétique*, Éd. SEDES, 1981.
- Bocquet (C.), *Précis de génétique formelle*, Paris, PUF, coll. « Sup » Le Biologiste, n° 4, 1974.
- Bodmer (F. Walter) et Cavalli-Sforza (Luigi L.), *Genetica Evoluzione uomo*, vol. I : *I meccanismi dell'eredità* ; vol. II : *Genetica di popolazioni e genetica biometrica*, vol. III : *Evoluzione, benessere e società umana*, Milano, Éd. Sci. e Tech. Montatori, Biblioteca della EST, 1977.
- Caulery (M.), *Génétique et hérédité*, PUF, coll. « Que sais-je », n° 113, 1957.
- Cavedon (J.-M.), *La radioactivité*, Paris, Éd. Flammarion, coll. « Dominos », 1996.
- Charpak (G.) et Garwin (R.), *Feux follets et champignons nucléaires*, Paris, Éd. Odile Jacob, 1998.
- Crié (H.) et Rivasi (M.), *Les nouveaux mensonges du nucléaire*, *Science et Vie*, n° 973, Paris, octobre 1997.
- Dictionnaire médical Flammarion (sous la dir. de J. Hamburger), Paris, Éd. Flammarion, « Médecine-Sciences », 1975.
- Gallien (Cl.-L.), *Biologie*, 2 : *Génétique*, Paris, PUF, coll. « Biomed », 1984.
- Gould (St.-J.), *L'éventail du vivant. Le mythe du progrès*, Paris, Éd. du Seuil, 1997.
- Goux (J.-M.), *Les applications de la génétique*, PUF, coll. « Que sais-je », n° 1621, 1975.
- Griffiths (Anthony J. F.), Miller (Jeffreys H.), Suzuki (David T.), Lewontin (Richard C.), Gelbert (William M.), *Introduction à l'analyse génétique*, Bruxelles, De Boeck Université, 1997.
- Hessabah (H.) et Bedoui (M. H.), *Le risque nucléaire, santé et environnement*, 3^e Atelier d'écologie globale et humaine, santé et environnement,

- ment (sous la présidence du Pr M. ben Fredj), Faculté de médecine et de pharmacie de Monastir (Tunisie), 24 et 25 avril 1998.
- Jauvert (V.), *Essais nucléaires : les archives interdites de l'armée*, *Le Nouvel Observateur*, Paris, 5-11 février 1998.
- Laboratoires Roland Marie (SA), *Génétique humaine*, Documentation scientifique, 1978.
- Lamotte (M.) et L'héritier (Ph.), *Biologie générale*, II : *Lois et mécanismes de l'hérédité*, Éd. Doin, coll. « Biologie », 1966.
- Lamy (M.), *Génétique médicale*, Éd. Masson, 1975.
- Lamy (M.), *Les maladies héréditaires*, PUF, coll. « Que sais-je », n° 1177, 3^e éd., 1976.
- La Recherche* (numéro spécial) : *La génétique et l'hérédité*, n° 155, Paris, mai 1984.
- La Recherche*, dossier : « Thérapie génique. Une nouvelle frontière pour la recherche médicale », n° 315, Paris, décembre 1998.
- Le Dictionnaire des sciences* (sous la dir. de L. Salem), Paris, Éd. Hachette, 1990.
- Levin (B.), *Genes*, Oxford, Oxford University Press, 1990.
- Levine (R. P.), *Génétique*, éd. française dirigée par G. Rizet, Édisience, 1969.
- L'Héritier (Ph.), *Génétique*, Éd. Masson, coll. « Maîtrises de biologie », 1975.
- L'Héritier (Ph.), *La grande aventure de la génétique*, Paris, Flammarion, coll. « De la science à l'homme », 1984.
- Lints (F.), *Génétique 3*, Bruxelles, Office international de librairie, 1991.
- Losey (J. E.), Rayor (L. S.) et Carter (M. E.), Transgenic pollen harms monarch larvae, *Nature*, vol. 399, Londres, 20 mai 1999.
- Lovell-Badge (R.), Testing determination : Soft Talk and Kindy Sexee, *Current Opinion in Genetics and Development*, 2, 596-601, 1992.
- Lyon (M. F.), X chromosome inactivation and the location and expression of X linked, *Genes. Am. J. Hum. Genet.*, 1998.
- Monod (J.), *Le hasard et la nécessité. Essai sur la philosophie naturelle de la biologie moderne*, Paris, Éd. du Seuil, 1970.
- Petit (Cl.) et Prévost (G.), *Génétique et évolution*, Paris, Hermann, coll. « Méthodes », 1970.
- Pour la Science (Bibliothèque), *Hérédité et manipulations génétiques*, Paris, Librairie Belin, 1979.
- Pracontal de (M.), Nucléaire : la nouvelle controverse, *Le Nouvel Observateur*, Paris, 16-22 janvier 1997.
- Radvanyi (P.) et Bordy (M.), *La radioactivité artificielle et son histoire*, Paris, Éd. Le Seuil/CNRS, coll. « Points-Sciences », 1983.
- Rivasi (M.) et Crié (H.), *Ce nucléaire qu'on nous cache*, Paris, Éd. Albin Michel, 1998.
- Robert (J.-M.), *Éléments de génétique médicale*, Lyon, Éd. Sinep, 1968.
- Robert (J.-M.), *Génétique*, Paris, Éd. Flammarion, « Médecine-Sciences », 1983.
- Rossignol (J.-L.), *Génétique*, Paris, Éd. Masson, coll. « Abrégés », 1985.
- Ruffié (J.) et Colombies (P.), *Génétique générale et humaine*, Éd. Masson, coll. « Abrégés », 1985.
- Science et Vie, n° 973, Les nouveaux mensonges du nucléaire, par H. Crié et M. Rivasi, Paris, octobre 1998.
- Seguin (G.), *Génétique fondamentale et humaine*, cours non polycopié de PCEM, Faculté de médecine de Nice (1976-1979).

Seguin (G.) et Caye (G.), *Génétique fondamentale et humaine*, Deug psychologie, 1^{re} année, cours non polycopié, Faculté des lettres et sciences humaines, Université de Nice, Sophia Antipolis, Nice, année 1997.

Sournia (J.-C.) (sous la dir. de), *Dictionnaire de génétique*, Conseil international de la langue française, Paris, Fondation postuniversitaire interculturelle, 1991.

Thomson (Margareth W.), McInnes (Roderich R.) et Huntington (F. Willards), *Génétique médicale*, Paris, coll. « De la biologie à la clinique », Thompson & Thompson, 5^e éd., Éd. Flammarion, « Médecine-Sciences », 1995.

Watson (J. D.), *Biologie moléculaire du gène*, Paris, Édiscience, 1968.

Watson (J. D.), *La double hélice*, Paris, Éd. Laffont, 1984.

Watson (J. D.), Hopkins (N. H.), Robert (J. V.), Steitz (J. A.), Wiesner (A. M.), *La biologie moléculaire du gène*, Paris, Inter-Éditions, 1989.

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos	3
Historique de la génétique	7
I. Les précurseurs de la génétique, 7 — II. Les géni- ciens, 8.	
Chapitre I — Les bases biologiques de la génétique	19
I. La reproduction, 19 — II. Termes principaux et défi- nitions utilisés en génétique fondamentale, 27.	
Chapitre II — L'hérédité mendélienne	32
I. Le monohybridisme, 32 — II. Le dihybridisme, 39 — III. Trihybridisme et polyhybridisme, 42 — IV. Appli- cations des lois de Mendel à l'espèce humaine, 45.	
Chapitre III — L'hérédité chromosomique	50
I. Localisation des gènes, 50 — II. L'hérédité du sexe, 58 — III. Gènes liés, 69 — IV. Les cartes géneti- ques, 74 — V. Les cartes cytologiques, 78.	
Chapitre IV — Les mutations	87
I. Avant-propos, 87 — II. Les mutations et agents mutagènes, 90 — III. Cas des anomalies chromosomi- ques, 104.	
Conclusion	114
Glossaire	117
Bibliographie	125

Imprimé en France
Imprimerie des Presses Universitaires de France
73, avenue Ronsard, 41100 Vendôme
Janvier 2000 — N° 46 911

SEP 2000

Date Due

OCT	23 2000		
JAN	18 2001		
FEB	10 2001		
MAR	01 2001		

REJECT / DISCARDED

JUN	23 2009	

BRODART

Cat. No. 23 233

Printed in U.S.A.

BIBLIOTHÈQUE
DE
DORVAL
LIBRARY

Que sais-je ?

COLLECTION ENCYCLOPÉDIQUE
fondée par Paul Angoulvent

Cette histoire de la génétique fondamentale, qui est à la base de la génétique moléculaire, analyse l'hérédité mendélienne puis l'hérédité chromosomique avant d'insister particulièrement sur les agents mutagènes, principalement sur le phénomène des mutations artificielles provoquées par les rayonnements électromagnétiques, et sur les conséquences des mutations génétiques chez l'homme.

Gérard Seguin, enseignant-chercheur à l'Université de Nice - Sophia-Antipolis (UFR Faculté des sciences), a enseigné la génétique aux Facultés de médecine et des lettres et sciences humaines de Nice.

Derniers titres parus

- 3494 Les maladies à vecteurs
F. RODHAIN
- 3495 L'histoire des sciences
P. ACOT
- 3496 La régénération urbaine
C. CHALINE
- 3497 L'enseignement de la morale
L. MAURY
- 3498 La politique européenne
des transports
M.-M. DAMIEN
- 3499 Les nouvelles maladies
infectieuses
D. RAOUlt
- 3500 La crise asiatique
Y. GOUNIN et S. VIVIER-LIRIMONT
- 3501 Gandhi
R. DELIÈGE
- 3502 Science et communication
J. CARAÇA
- 3503 Les responsabilités
des juridictions
F. SARDA
- 3504 Internet et le droit
A.-R. BERTRAND et T. PIÉTÉ-C
- 3505 L'Assistance publique -
hôpitaux de Paris
M. DUPONT et F. SALAÜN
- 3506 Les mesures de la qualité d
A. LEPLÈGE
- 3507 La crise des banlieues
J.-M. STÉRÉ



9 782130 504467

* O6-JUA-580 *