

Transmission des caractères héréditaires : des facteurs héréditaires de *G. Mendel* à la théorie chromosomique de *T.-H. Morgan*

S. Guennoun Lehmann



Dans ce chapitre, nous allons développer les chapitres suivants :

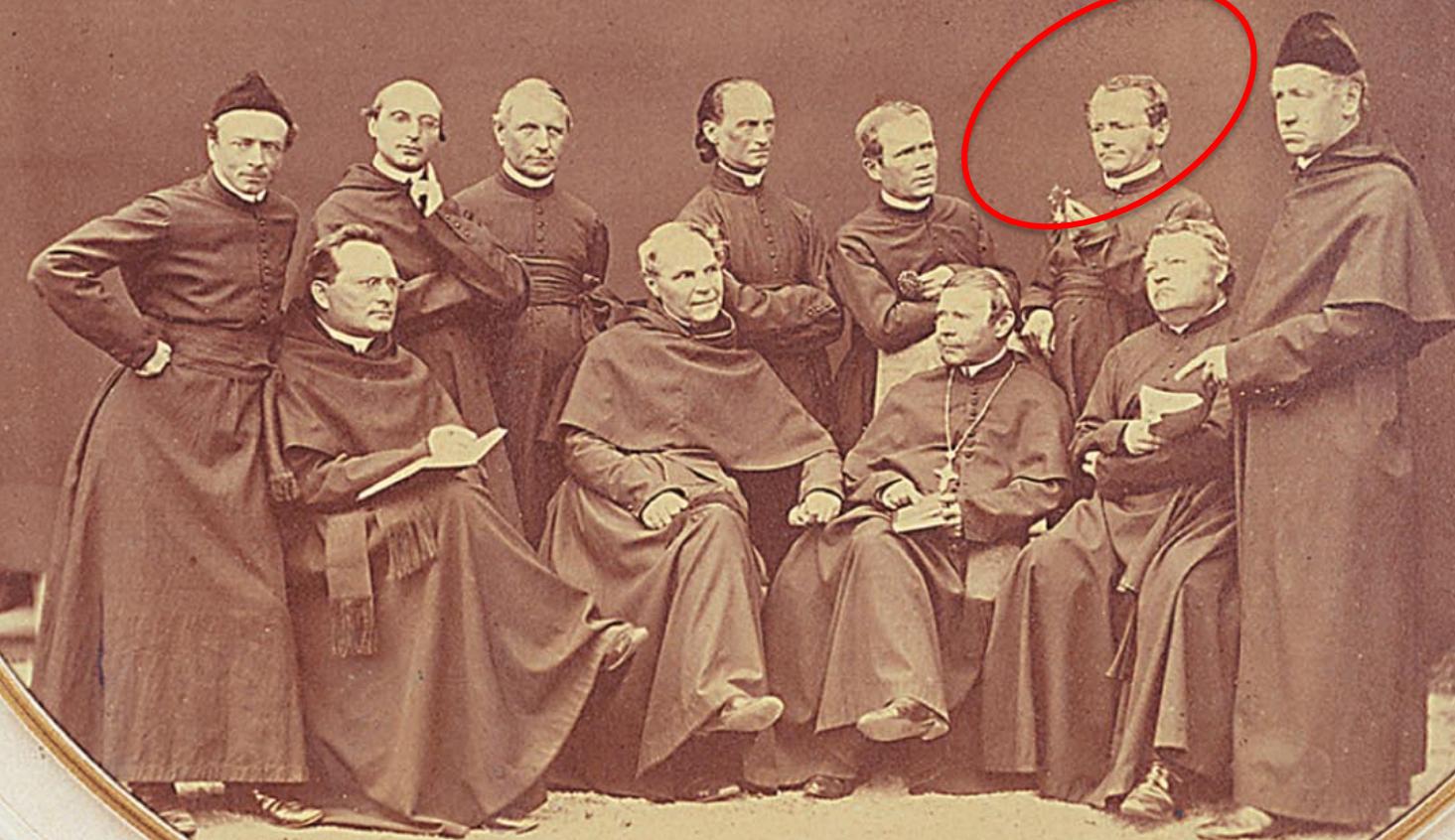
- ① Stratégie expérimentale des hybridations de *Mendel*
- ② Monohybridisme : 1^{ère} loi de *Mendel* : Loi de ségrégation “des allèles”
- ③ Dihybridisme: 2^e loi de *Mendel* : Loi d'assortiment indépendant
- ④ Accord des résultats de *Mendel* avec les événements de la méiose
- ⑤ Croisement de contrôle : test-cross
- ⑥ Règles de probabilité gouvernant les lois de *Mendel*
- ⑦ Dominance complète, dominance incomplète et codominance
- ⑧ Pléiotropie, épistasie et hérédité polygénique
- ⑨ Règles conventionnelles de lignage (Pedigree) chez l'humain
- ⑩ Maladies génétiques chez l'humain

Qui est Gregor Mendel ?

- ✓ Mathématicien et botaniste d'origine Tchèque (1822-1884)
- ✓ élabore une **théorie particulière sur l'hérédité**
- ✓ réalise des expériences structurées d'hybridation sur les petits pois dès 1857
- ✓ présente ses résultats à la Société d'Histoire Naturelle de Brno (échec) en 1865
- ✓ publie son article en 1866 : peu de scientifiques l'ont lu et ceux qui l'ont lu ne l'ont pas compris
- ✓ redécouverte et confirmation de ses travaux en 1900



Gregor Mendel



Campbell & Reece, 2010



Lois de l'hérédité de *Mendel*

- Les lois de l'hérédité de *Mendel*, ne sont pas universelles mais permettent d'expliquer la manière dont les traits (caractères) se transmettent de génération en génération

Comment *Mendel* va-t-il établir les deux lois de l'hérédité ?

Stratégie expérimentale

Expériences soigneusement planifiées :

Mendel a découvert les principes de l'hérédité en croisant des plants de petits pois, le *Pisum sativum*

Avantages de *Pisum sativum* comme modèle d'étude de l'hérédité :

1. Plusieurs variétés avec des caractères héréditaires différents stables et facile à observer (chaque caractère n'a que deux formes)
2. Autofécondation possible : la fleur du petit-pois possède les organes producteurs mâles (étamines) et l'organe producteur femelle (carpelle)
3. Pollinisation croisée possible : fécondation entre deux variétés de petits-pois

Hybridation : Pollinisation artificielle

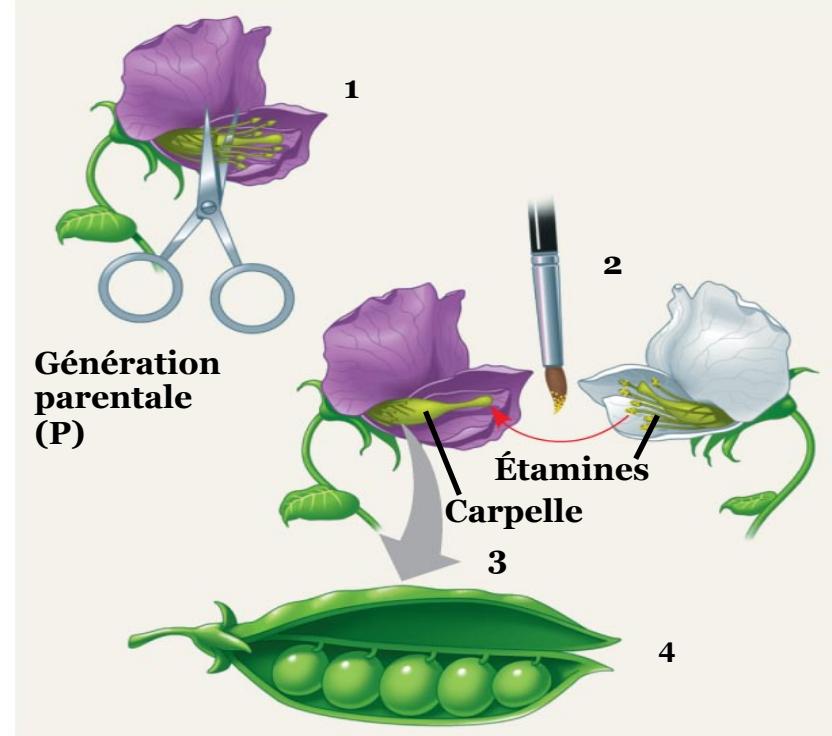
Protocole de *Mendel* :

1. Polinisation de deux lignées pures différant par 1 seul caractère : génération parentale = P
2. Récolte des graines, puis semence : 1^{ère} génération filiale = F1

F1 devient adulte et se reproduit par autopollinisation

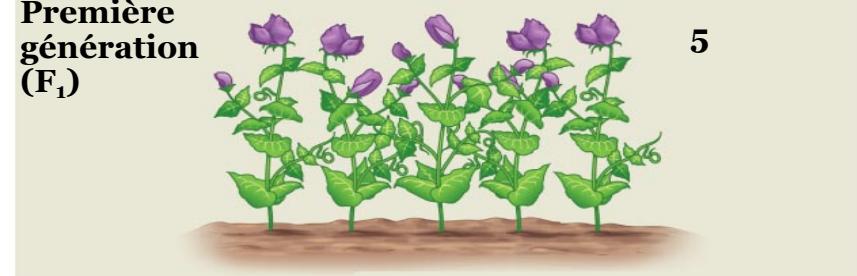
3. Récolte des graines et semence : 2^e génération = F2
4. *Idem* pour la 3^e génération = F3 et les générations suivantes

Méthode



RESULTATS

Première génération (F₁)



Avant toute hybridation, *Mendel* sélectionne des lignées pures

Une lignée pure est un plant cultivé par autopollinisation, durant plusieurs générations produisant toujours des plants fertiles et semblables à eux-mêmes

Mendel a utilisé le même protocole décrit précédemment, en autopollinisant chacun des plants, pour sélectionner des lignées pures

Hybridation de 7 variétés du plant petit-pois

Chaque variété existe sous 2 traits différents



1. Couleur de l'albumen des graines : jaune ou verte



2. Forme de la graine : lisse ou ridée



3. Forme de la gousse mûre : rectiligne ou moliniforme



4. Répartition des fleurs le long de la tige : axiale ou terminale



5. Grandeur de la tige : longue ou courte



6. Couleur de la gousse : verte ou jaune

7. Couleur des fleurs : blanche ou violette

Exploitation statistique des résultats de Mendel

De 1858 à 1863

Mendel a répertorié plus de 10.000 hybrides du plants petit-pois et a tenu un registre de 12 980 observations !

Monohybridisme : Croisement de deux individus différant par un seul caractère

P : Fl. violettes (VV) x fl. blanches (vv)

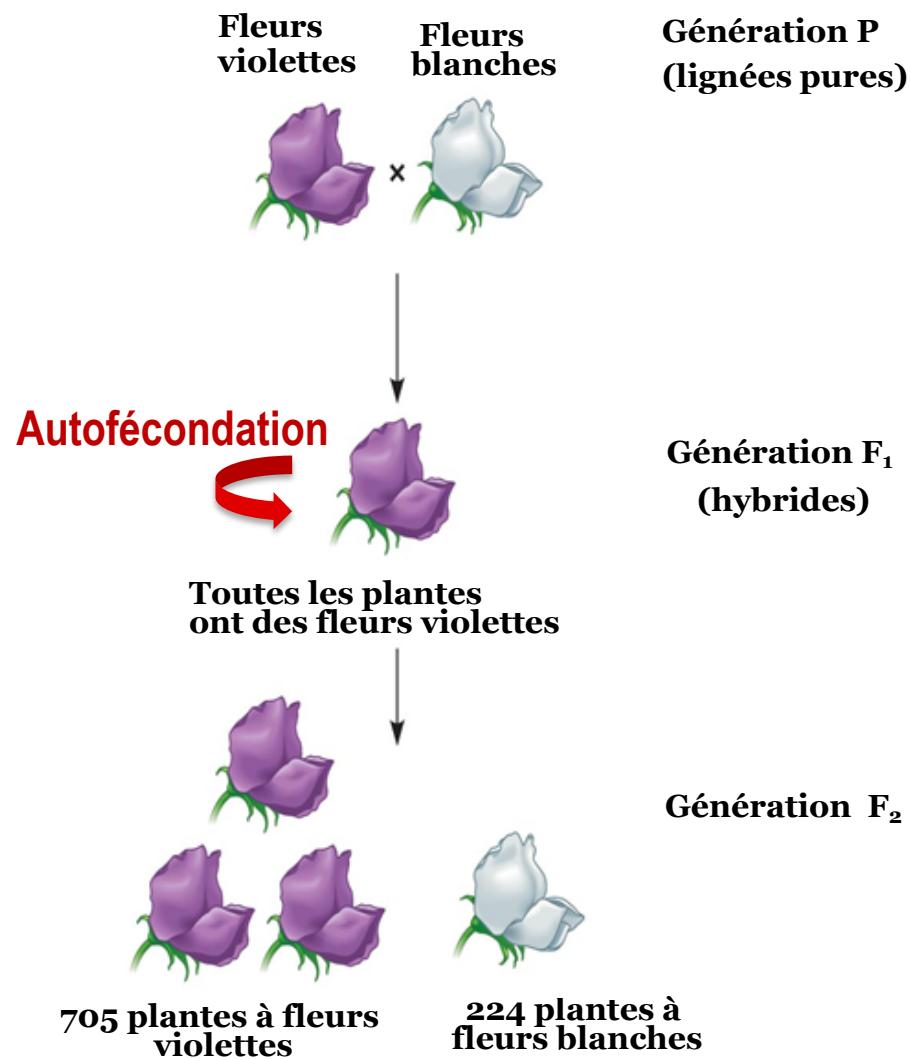
Gamètes : V x v
 ↓

F1 : Fl. violettes (Vv)

Gamètes : V x v

F2 :

	♀	V (1/2)	v(1/2)
V(1/2)		VV violet	Vv Violet
v(1/2)		Vv Violet	vv blanc



Monohybridisme

- *Mendel a estimé que seul le facteur héréditaire “couleur violette” a donné la trait couleur violette aux fleurs des hybrides F1*
- il a appelé la couleur violette, trait **dominant** et la couleur blanche trait **récessif**
- il a observé le même mode de transmission dans les six autres couples de caractères différentiels du plant petit-pois
- Les termes techniques ont été progressivement modifiés ou remplacés depuis la redécouverte et la confirmation des lois de *Mendel* :

Ce que *Mendel* a appelé **facteur héréditaire**, aujourd’hui est appelé **gène** et **allèle**

Character	Dominant Trait	x	Recessive Trait	F ₂ Generation Dominant:Recessive	Ratio
Flower color	Purple	x	White	705:224	3.15:1
		x			
Flower position	Axial	x	Terminal	651:207	3.14:1
		x			
Seed color	Yellow	x	Green	6,022:2,001	3.01:1
		x			
Seed shape	Round	x	Wrinkled	5,474:1,850	2.96:1
		x			
Pod shape	Inflated	x	Constricted	882:299	2.95:1
		x			
Pod color	Green	x	Yellow	428:152	2.82:1
		x			
Stem length	Tall	x	Dwarf	787:277	2.84:1
		x			

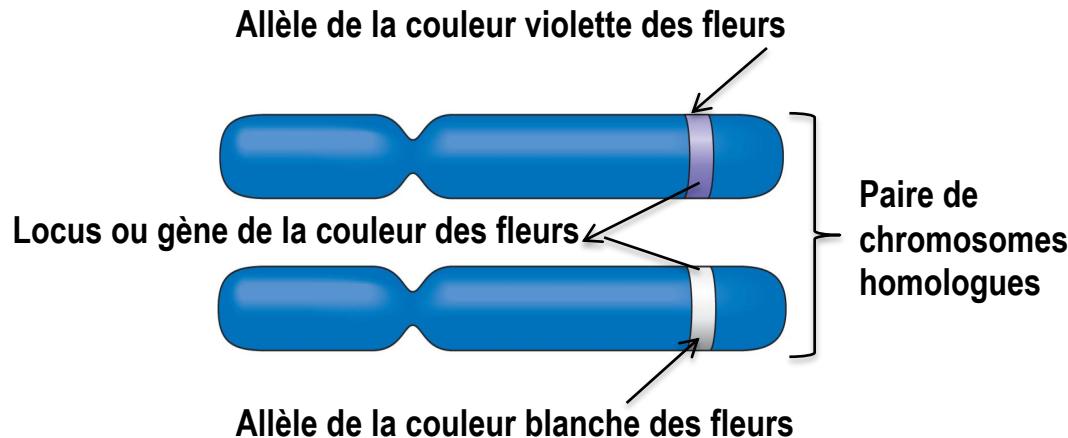
Monohybridisme

Chaque facteur héréditaire se trouve sous deux versions différentes : **deux allèles** (chaque allèle provient de l'un des deux parents)

Les quatre concepts de Mendel

➤ 1^{er} concept :

- Ce qui est transmit à la descendance est un **facteur héréditaire physique**, qui existe sous deux versions différentes : **allèles**
- Chaque allèle représentant le même caractère (**gène**) occupant le même **locus** d'une paire de chromosomes homologues



Les quatre concepts de *Mendel*

➤ 2^e concept :

Un organisme hérite deux allèles pour chaque caractère : un allèle maternel et un allèle paternel

- lorsque les deux allèles d'un caractère sont identiques : l'organisme est **homozygotes** pour ce caractère
- lorsque les deux allèles d'un caractère sont différents : l'organisme est **hétérozygote** pour ce caractère

Les quatre concepts de *Mendel*

➤ **3^e concept** : Lorsque les deux allèles sont différents :

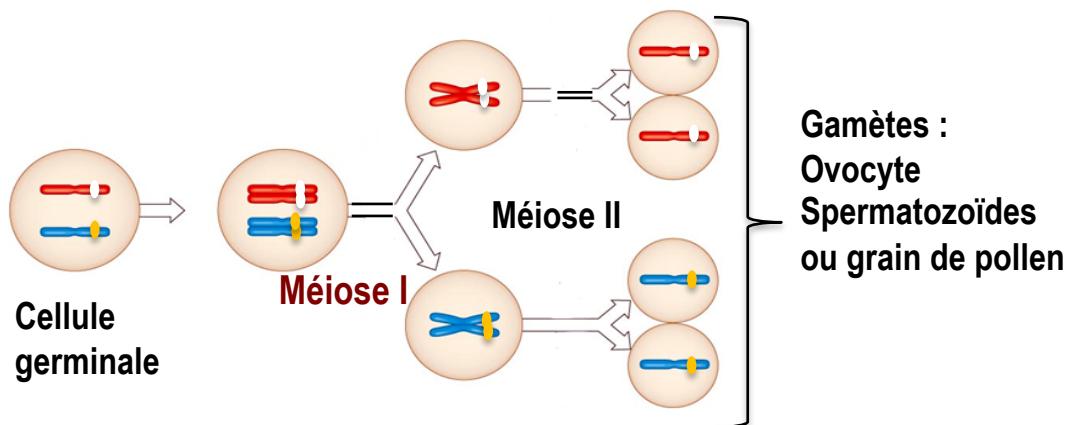
- l'un est **dominant** et détermine le trait de l'organisme,
- l'autre est **récessif** et n'a pas d'effet notable sur l'apparence

Les quatre concepts de Mendel

✓ **4^e concept** c'est la 1^{ère} loi de Mendel : **loi de ségrégation des caractères**

les deux allèles d'un caractère héréditaire se séparent lors de la formation des gamètes, où chaque gamète reçoit un allèle

- Ainsi, un ovocyte ou un spermatozoïde (ou pollen) ne reçoit que l'un des deux allèles qui sont présents dans les cellules germinales d'un organisme
- Cette ségrégation (action de mettre à part) des allèles correspond à la séparation des chromosomes homologues lors de l'anaphase I



Loi de ségrégation des caractères

- Le modèle de ségrégation de *Mendel* représente un rapport proche de 3: 1, observée dans la génération F_2
- Les combinaisons, possibles, des spermatozoïdes et des ovules peuvent être prédites en utilisant l'échiquier de *Punnett*
- L'allèle dominant est symbolisé par une lettre majuscule et l'allèle récessif par la même lettre, mais en minuscule

Échiquier de Punnett

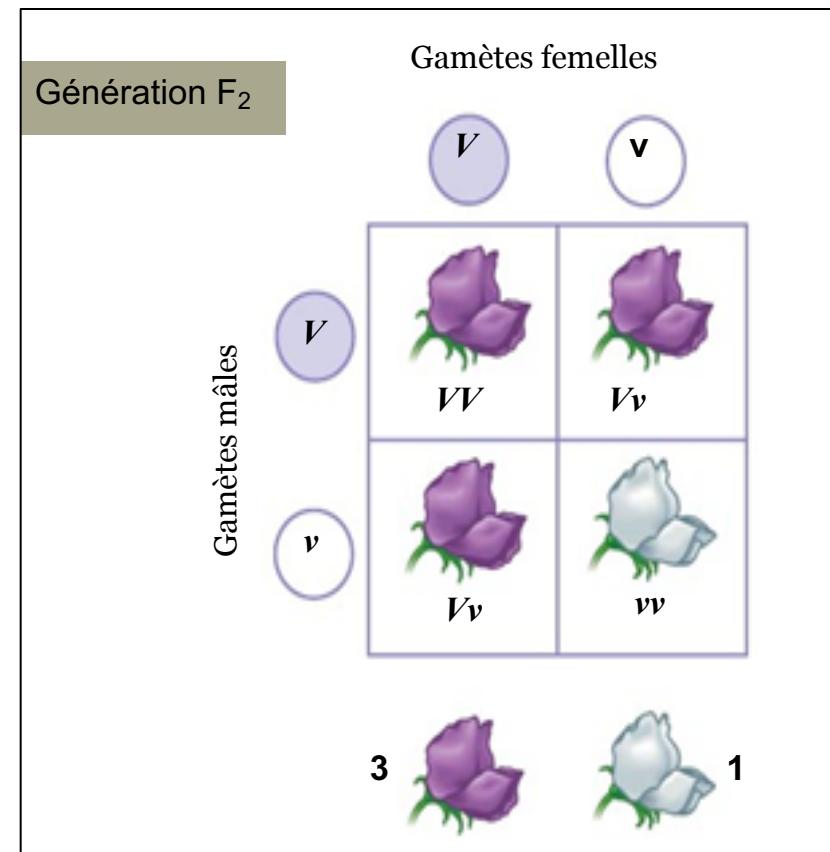


(Wikipedia.org)

Reginald Crundall Punnett (1875-1967)

Punnett a conçu un diagramme pratique pour afficher les différentes combinaisons génétiques probables

La loi de ségrégation des caractères, c'est-à-dire la séparation des allèles lors de la formation des gamètes est en corrélation avec la dynamique de la méiose : séparation des chromosomes homologues, en anaphase I



Génotype vs Phénotype

La distinction entre génotype et phénotype opérée par *Mendel* est fondamentale :

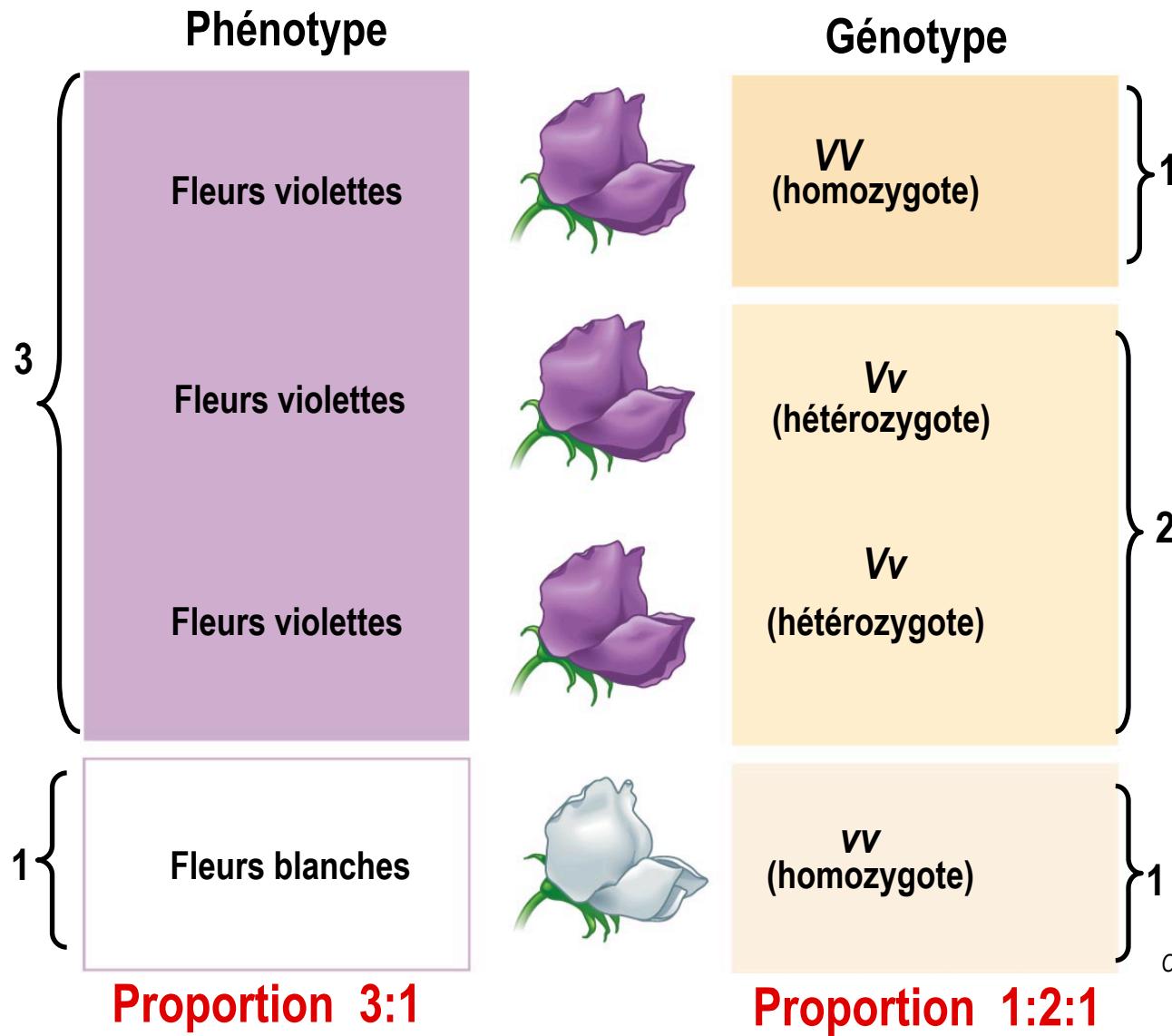
En raison des différents effets des allèles dominants et récessifs, les traits d'un organisme ne révèlent pas toujours sa composition génétique

Par conséquent :

le **phénotype** correspond à l'**apparence physique** (le trait)

le **génotype** correspond à la **combinaison allélique**

Génotype vs Phénotype



Campbell & Reece, 2010

Croisement de contrôle : *testcross*

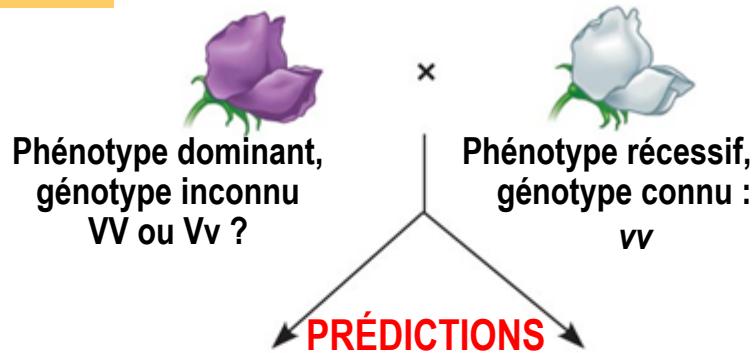
Comment déterminer le génotype d'un individu lorsqu'on connaît son phénotype (dominant) ?

Autrement dit : Un individu avec un allèle dominant, est-il homozygote ou hétérozygote pour ce caractère ?

- Pour répondre à cette question on fait un testcross :

On croise l'individu à phénotype dominant (dont on cherche le génotype) avec un individu à phénotype récessif

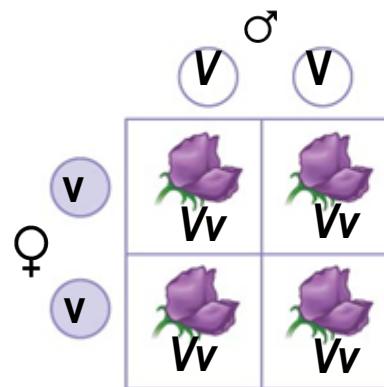
MÉTHODE



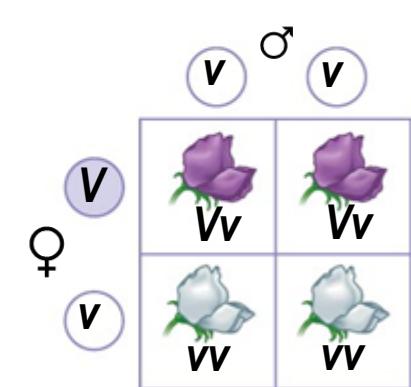
Testcross

Exemple : couleur de la fleur du petit-pois

Si : VV



Si : Vv



RÉSULTATS



100% de fleurs
violettes

ou



50% fleurs violettes
50% à fleurs blanches

Dihybridisme

**Croisement de deux lignées pures portant
deux couples de caractères différentiels**

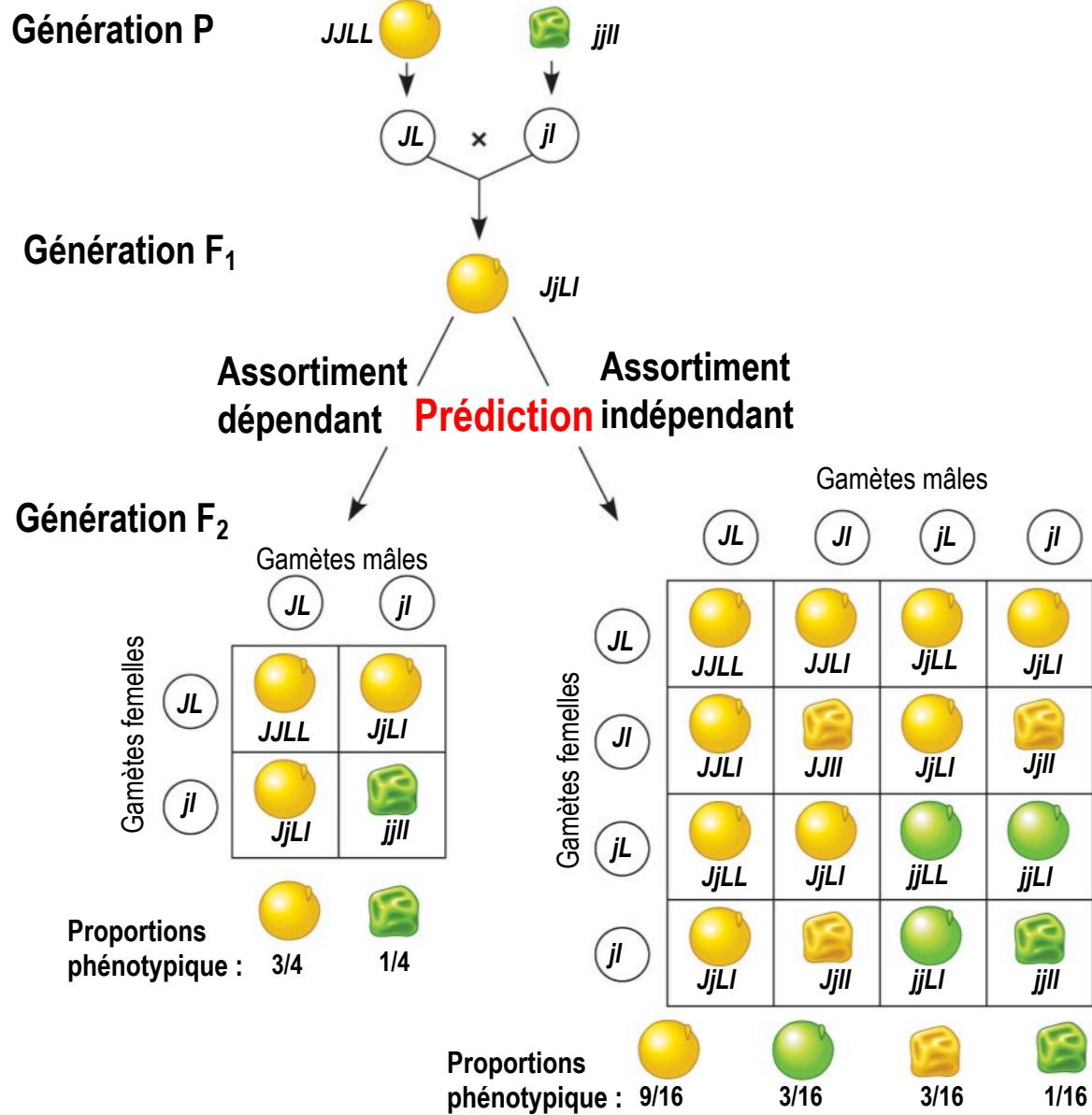


Deuxième loi de Mendel

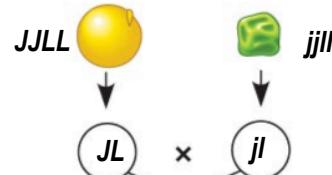
Dihybridisme

- Mendel a édifié sa **2^e loi** de l'hérédité en étudiant, simultanément, la transmission de deux caractères différentiels
- Le croisement de deux parents de lignée pure, portant deux couples de caractères différentiels, produit une génération F_1 , **dihybride** et donc hétérozygote pour les deux caractères
- L'autofécondation des dihybrides F_1 , peut déterminer si le couple de caractères différentiels est transmis à la descendance comme un ensemble ou d'une manière indépendante

Les 2 couples d'allèles se transmettent comme un ensemble ou de manière indépendante ?



Génération P

Génération F₁

Assortiment dépendant Assortiment indépendant
Prédiction

Génération F₂

Gamètes mâles		Gamètes femelles	
JL	jl	JL	JL
JL	jl	JJLL	JjLI
JL	jl	JjLI	jjll
jL	Jl	JjLL	JjLI
jL	Jl	JjLI	Jjll

Proportions phénotypique : 3/4 1/4

		Gamètes mâles				
		JL	Jl	jL	jl	
		JL	JJLL	JjLI	JjLL	JjLI
		Jl	JJLI	JJll	JjLI	Jjll
		jL	JjLL	JjLI	jjLL	jjLI
		jl	JjLI	Jjll	jjLI	jjll

Proportions phénotypique : 9/16 3/16 3/16 1/16

Les 2 couples d'allèles se transmettent de manière indépendante

Dihybridisme

Loi de l'assortiment indépendant : lors de la formation des gamètes, chaque paire d'allèles d'un caractère se sépare indépendamment des autres paires d'allèles d'autres caractères

- Cette loi ne peut s'appliquer que lorsque les deux gènes (2 couples d'allèles) sont portés par des chromosomes différents
- Lorsque deux gènes différents sont situés sur le même chromosome et que l'un se trouve près de l'autre, ils ont tendance à être transmis ensemble (*linkage*) (voir plus loin les expériences de *Morgan*)

Règles de probabilités gouvernant l'hérédité de *Mendel*

- Les lois de ségrégation et de l'assortiment indépendant de *Mendel* obéissent aux règles de probabilités (jet d'une pièce de monnaie, lancé d'un dé ou lorsqu'on tire une carte d'un jeu)
- Le résultat d'un lancer particulier d'une pièce de monnaie n'est pas influencé par les résultats des lancers précédents. De tels événements sont dits indépendants

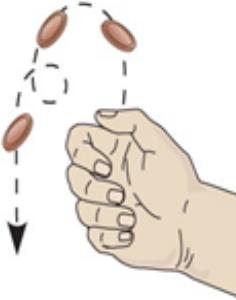
Probabilité de l'arrivée d'un évènement = nombre de façons possibles d'obtenir cet évènement / Le nombre total des possibilités

 Rr \times

Ségrégation des allèles lors de la formation des gamètes femelles

 Rr

Ségrégation des allèles lors de la formation des gamètes mâles



Gamètes mâles

 $1/2 R$ $1/2 r$ 

	$1/4 RR$	$1/4 Rr$
$1/2 R$	$1/4 rR$	$1/4 rr$

Règles de probabilités appliquées au monohybridisme

La **règle de multiplication** est appliquée pour déterminer la probabilité pour que deux événements (ou plus) indépendants se produisent en même temps :

1. on calcule la probabilité de chaque événement indépendant
2. on multiplie les probabilités individuelles pour obtenir la probabilité globale de ces événements qui se produisent ensemble

Règles de probabilités appliquées au monohybridisme

Lorsqu'on jette deux pièces de monnaie en même temps, la probabilité qu'elles tombent toutes les deux sur le côté face est : $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$

Exemple :

la probabilité pour qu'un plant de pois hétérozygote (Rr) autofécondé produise une descendance à pois ridés (rr) est égale à la probabilité pour qu'un spermatozoïde portant un allèle ridé féconde un ovule portant aussi un allèle ridé. Cette probabilité est de $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$

Règles de probabilités appliquées au monohybridisme

La **règle d'addition** est appliquée pour déterminer la probabilité pour qu'un événement se produise dans deux ou plusieurs façons différentes

1. on calcule la probabilité de chacune des façons
2. on fait la somme des probabilités individuelles de chacune de ces façons

Exemple :

la probabilité pour qu'un plant de la génération F_2 soit hétérozygote est la combinaison d'un allèle dominant avec un allèle récessif. Deux possibilités :

- soit l'allèle dominant provient du père et l'allèle récessif de la mère : $\frac{1}{4}$
- soit l'allèle dominant provient de la mère et l'allèle récessif du père : $\frac{1}{4}$

On additionne : $\frac{1}{4} + \frac{1}{4} = \frac{1}{2}$

C'est la probabilité d'obtenir un hétérozygote en F_2

Règles de probabilités appliquées au dihybridisme, trihybridisme, ...

Exemple :

L'autofécondation des hybrides hétérozygotes ($JjRr$) de la génération F_1 donne en F_2 des pois dont les proportions phénotypiques sont : 9/16 jaune-rond, 3/16 vert-rond, 3/16 jaune-ridé, et 1/16 vert-ridé

- Pour calculer leurs proportions génotypiques, en utilisant les règles de multiplication :
 - Le croisement monohybride du caractère couleur ($Jj \times Jj$) donne les gamètes : JJ (1/4), Jj (1/2) et jj (1/4)
 - Le croisement monohybride du caractère forme ($Rr \times Rr$) donne les gamètes : RR (1/4), Rr (1/2) et rr (1/4)

La probabilité d'avoir le génotype $JJRR$, par exemple, est : $\frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = 1/16$

Combinaison des règles de multiplication et d'addition pour résoudre des problèmes de génétique encore plus complexes

Exemple :

Croisement trihybride d'un plant de petit-pois à fleurs violettes, graines jaunes et rondes (hétérozygote pour les 3 caractères) avec une plante à fleurs violettes et à graines vertes et ridées (hétérozygote pour la couleur des fleurs, mais homozygote récessif pour les 2 autres caractères)

Les symboles mendéliens pour chacun des parents sont :

$VvJjRr \times Vvjjrr$

Quelle est la fraction des descendants à phénotypes récessifs pour au moins deux caractères ?

Démarche à suivre pour répondre à cette question :

1. Commencer par énumérer tous les génotypes répondant à cette question: vvjjRr
vvJjrr, Vvjjrr, VVjjrr et vvjjrr (condition d'avoir au moins 2 caractères récessifs)
2. Ensuite, on se sert de la règle de la multiplication pour calculer la probabilité d'apparition de chacun des génotypes résultant du croisement VvJjRr X Vvjjrr
3. Enfin, on se sert de la règle d'addition pour faire la somme des probabilités d'apparition de tous les génotypes différents qui remplissent la condition de présenter au moins 2 caractères récessifs

$$\text{vvjjRr} \quad \frac{1}{4} \text{ (probabilité de vv)} \times \frac{1}{2} \text{ (jj)} \times \frac{1}{2} \text{ (Rr)} = \frac{1}{16}$$

$$\text{vvJjrr} \quad \frac{1}{4} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{16}$$

$$\text{Vvjjrr} \quad \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{8} \text{ soit } \frac{2}{16}$$

$$\text{VVjjrr} \quad \frac{1}{4} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{16}$$

$$\text{vvjjrr} \quad \frac{1}{4} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{16}$$

Probabilité d'apparition d'au moins 2 phénotypes récessifs = 6/16 soit 3/8

Généralisation des lois d'hérédité de Mendel appliquées à un seul gène

Il existe une gamme de relations entre dominance et récessivité

- Le cas extrême est caractéristique des croisements de *Mendel*, qui montrent une dominance complète de l'un des allèles par rapport à l'autre
- À l'autre extrême, on trouve la codominance, dans laquelle les deux allèles d'un gène se manifestent entièrement et de manière indépendante

Généralisation des lois d'hérédité de Mendel appliquées à un seul gène

1. Un gène, deux allèle :

Gamme de relations dominance/récessivité

- L'hérédité de *Mendel* correspond à la dominance complète
- L'hérédité de certains caractères déterminés par un seul gène s'écarte du principe de l'hérédité de *Mendel* :

Certains allèles ne sont pas complètement dominants ou récessifs :

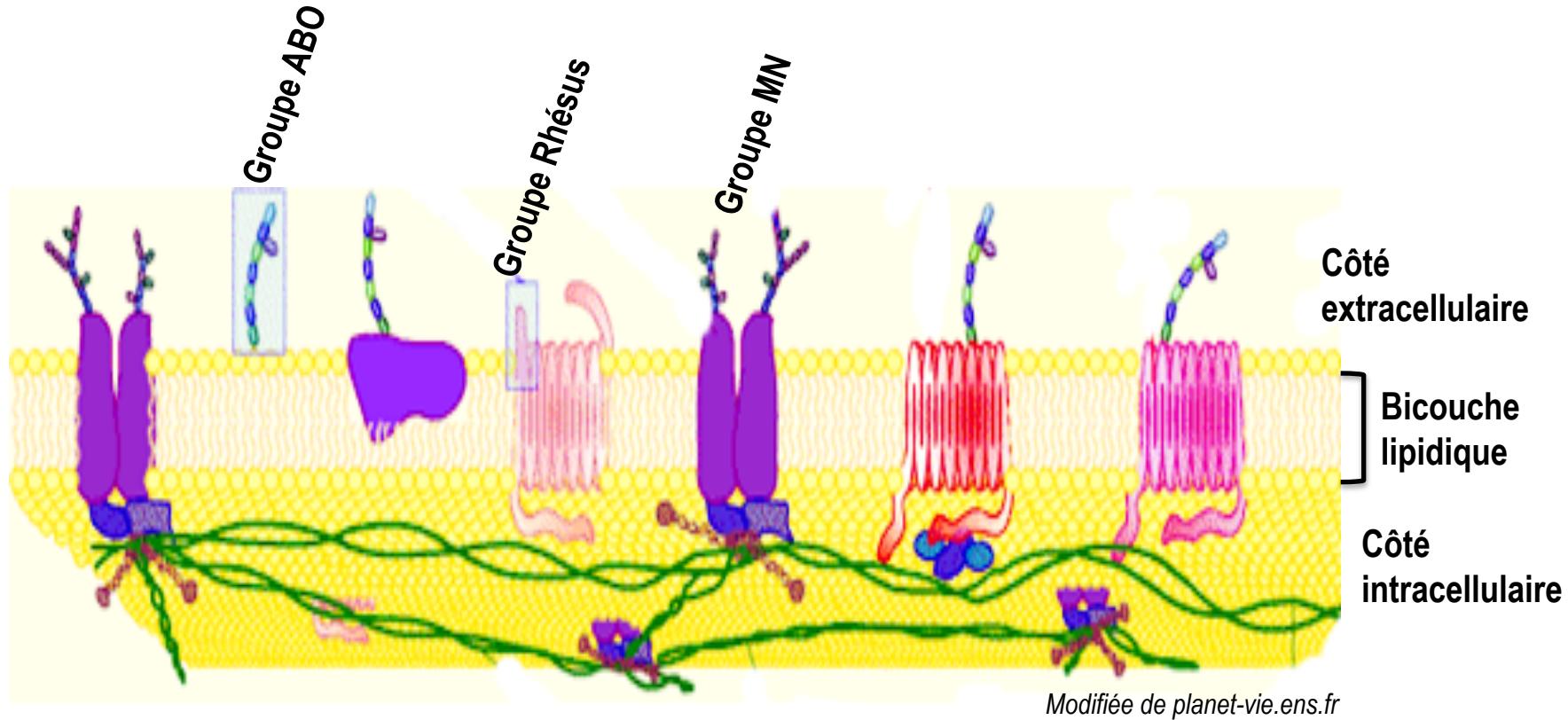
- Les deux allèles sont tous les deux dominants : **codominance**
- Les deux allèles ne sont pas exclusivement dominants ou récessifs : **dominance incomplète**

Codominance

Chez l'humain, le **système sanguin ABO des globules rouges**, suit une hérédité par **codominance**

Globules rouges = hématies = érythrocytes

Les hématies portent à leur surface les antigènes des groupes sanguins



Les marqueurs concernent les oligosaccharides extracellulaires des protéines qui traversent la membrane (parfois insérées latéralement) des globules rouges

Codominance : système sanguin MN chez l'humain

- Les individus homozygotes pour l'allèle M (génotype MM) ont les molécules de type M sur leurs globules rouges
- Les individus homozygotes pour l'allèle N (génotype NN) ont le type N
- Les individus hétérozygotes pour les allèles M et N (génotype MN) ont les deux types de molécules M et N présentes sur leurs globules rouges

Le phénotype MN n'est absolument pas intermédiaire entre les phénotypes M et N, les hétérozygotes ont ces deux phénotypes puisque les deux molécules sont présentes.

Codominance : autre exemple

Les 2 allèles déterminant la couleur des plumes chez certaines poules s'expriment dans une même proportion chez la descendance.

	N	N
B	NB	NB
B	NB	NB

Poules à plumage noir et blanc (bigarré)



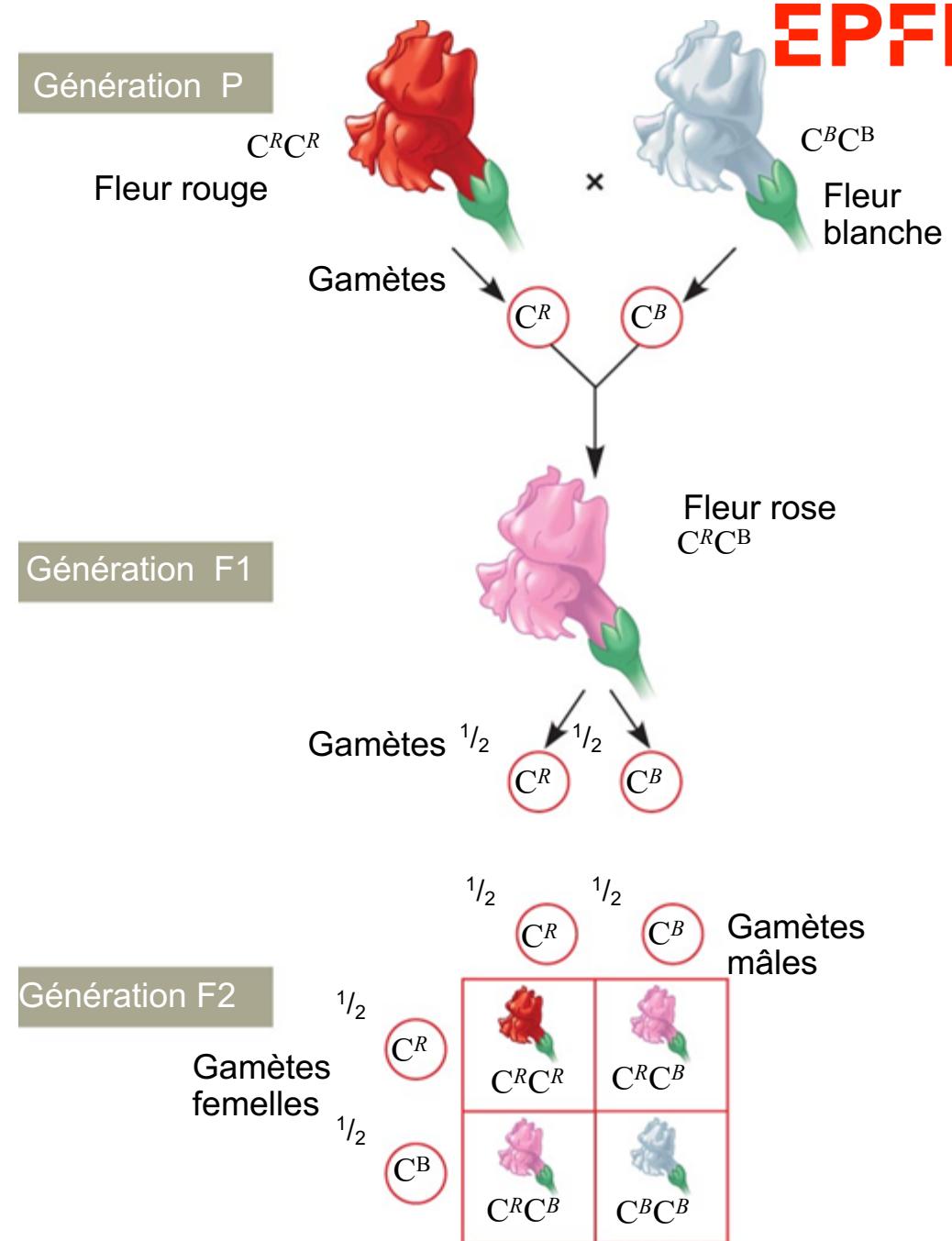
Dominance incomplète

Ex. Couleur des fleurs du muflier : gueule-de-loup

➤ Rapport phénotypique de la génération F₂ est 1: 2 : 1 (\neq de 3 : 1 de Mendel)

Un rapport de 1 : 2 : 1 en F₂ indique qu'il n'y a pas d'allèle dominant

Cependant il y a confirmation de la loi mendélienne de la ségrégation indépendante



Relation moléculaire dominance/phénotype

- Un allèle dominant n'empêche pas l'expression de l'allèle récessif ; les allèles n'interagissent pas entre eux
- Les allèles sont simplement des variations de la séquence nucléotidique d'un gène

Relation moléculaire dominance/phénotype

Exemple : pois ronds (lisses) et les pois ridés de *Mendel*

- L'allèle "rond", dominant, code pour la synthèse d'une enzyme qui catalyse la transformation du saccharose en amidon
- L'allèle "ridé", récessif, code pour une forme défectueuse de cette enzyme
=> le saccharose non transformé en amidon s'accumule et absorbe de l'eau par osmose, ce qui fait gonfler le pois. Lorsque ce pois mûrit et sèche, il devient ridé

Relation moléculaire dominance/phénotype

C'est dans la transposition du génotype en phénotype que la dominance et la récessivité entrent en jeu

- Au niveau de l'organisme, l'homozygote et l'hétérozygote pour l'allèle dominant donnent des pois ronds

Pourquoi ?

- Au niveau biochimique : il suffit d'un seul allèle, pour exprimer une enzyme fonctionnelle transformant le saccharose en amidon
- Au niveau génétique, l'allèle "rond" est donc dit dominant

Nombre de gamètes possibles chez un individu dont on connaît le génotype : 2^n , n = nombre des paires d'allèles hétérozygotes

Génotype

AA

aa

Aa

AaBB

AaBb

AaBbCC

AaBbCc

Gamètes possibles

Un seul type de gamète : **A**

Un seul type de gamète : **a**

2 types de gamètes possibles : **A** (50%), **a** (50%).

2 types de gamètes possibles : **AB** (50%), **aB** (50%).

4 types de gamètes possibles : **AB**(25%), **Ab**(25%), **aB**(25%), **ab**(25%).

4 types de gamètes possibles: **ABC**, **AbC**, **aBC**, **abC**, chacun à 25%

8 types de gamètes possibles : **ABC**, **Abc**, **AbC**, **Abc**, **aBC**, **abC**, **aBc**, **abc**

Chacun 1/8 ème