

# La vue mendélienne du monde

- 1.1 Les découvertes de Mendel
- 1.2 La théorie chromosomique de l'hérédité
- 1.3 La liaison génétique et le crossing-over
- 1.4 La cartographie des chromosomes
- 1.5 L'origine de la variabilité génétique, les mutations
- 1.6 Les premières spéculations sur les gènes et sur leur mode d'action
- 1.7 Les premières tentatives pour établir une relation entre gènes et protéines

Il est courant de considérer que, parmi tous les organismes vivants, l'être humain est à part. Nous sommes les seuls à avoir élaboré des langages compliqués qui nous permettent d'exprimer des quantités d'idées et d'émotions. Les grandes civilisations se sont développées et ont modifié notre environnement d'une façon totalement inconcevable pour d'autres formes de vie. De ce fait, nous avons toujours eu tendance à penser que quelque chose de spécial différenciait l'homme des autres espèces. Cette pensée a trouvé plus particulièrement son expression dans les nombreuses religions par lesquelles l'humanité donne un sens à sa destinée, en proposant une explication de ses origines. De cette façon, l'homme se dote de règles de conduite qui lui permettent de mener sa vie. Il y a un peu plus d'un siècle, il était normal de considérer que, si une vie humaine commence et se termine à des moments précis, l'espèce humaine et les autres formes de vie avaient dû voir le jour aussi à un moment précis.

Cette croyance a été sérieusement écornée il y a presque cent cinquante ans quand Charles Darwin et Alfred R. Wallace proposèrent leur théorie de l'évolution fondée sur la sélection des individus les plus adaptés. Leur théorie expliquait que les différentes formes de vie ne sont pas constantes mais qu'elles donnent continuellement naissance à des animaux et à des végétaux très légèrement différents, dont certains, mieux adaptés, survivent et croissent plus efficacement. À l'époque, ils ne connaissaient pas l'origine de cette variation continue, mais ils comprirent correctement que ces nouvelles caractéristiques devaient persister dans la descendance pour que ces variations puissent constituer la base de l'évolution.

Au début, les passions se déchaînèrent contre Darwin, la plupart venant de ceux qui ne voulaient pas croire que les hommes puissent avoir un ancêtre commun avec les chimpanzés, ces êtres si ridiculement obscènes à regarder, même si cet ancêtre avait vécu 10 millions d'années auparavant. Il y eut aussi, dans les premiers temps, une assez forte opposition de la part de plusieurs biologistes qui ne

trouvaient pas les arguments de Darwin bien convaincants. Parmi eux se trouvait le fameux naturaliste suisse Jean L. Agassiz, alors professeur à Harvard, qui passa de nombreuses années à réfuter les propos de Darwin et de son disciple le plus connu, Thomas H. Huxley, qui fut le plus efficace à vulgariser les idées de la théorie de l'évolution. Malgré cela, vers la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, la bataille scientifique était presque terminée. La répartition géographique des végétaux et des animaux et les apparitions étagées des fossiles dans les couches géologiques du passé ne pouvaient s'expliquer rationnellement qu'en émettant le postulat d'une constante évolution des organismes qui se diversifieraient progressivement à partir d'un lointain ancêtre commun. Aujourd'hui tout le monde accepte la théorie de l'évolution comme une réalité, mis à part un petit groupe de fondamentalistes dont les objections sont plus du ressort d'une adhésion doctrinaire à des principes religieux que de la raison.

Une conséquence immédiate de la théorie darwinienne est la prise de conscience que la vie a d'abord existé sur notre Terre il y a plus de 4 milliards d'années sous une forme très simple, probablement une bactérie – la plus simple forme vivante actuellement connue. L'existence de telles bactéries nous dit que l'essence de la vie peut être trouvée chez les plus petits organismes. La théorie de l'évolution suggère en plus que les principes de base de la vie s'appliquent nécessairement à tous les êtres vivants.

## 1.1 Les découvertes de Mendel

Les expériences de Gregor Mendel reposent sur des croisements entre des variétés de pois ne différant entre elles que pour des caractéristiques très bien définies, telles que la forme de la graine (lisse ou ridée) et sa couleur (jaune ou verte), la forme de la cosse (pleine ou étroite) et la longueur de la tige (courte ou longue). Son choix de différences bien

définies a été d'une grande importance : beaucoup d'autres avaient tenté auparavant de suivre l'hérédité de caractères plus grossiers, comme le poids de l'organisme, mais n'avaient pu découvrir de règles simples pour leur transmission des parents aux descendants (voir encadré page 6).

### Le principe de la ségrégation indépendante

Après s'être assuré que chaque souche parentale était une lignée pure – c'est-à-dire que les descendants d'une souche parentale présentaient toujours les mêmes qualités que leurs parents –, Mendel effectua des croisements entre deux parents (P) de lignées différentes qui ne différaient que par une seule caractéristique (comme la forme de la graine ou sa couleur). Tous leurs descendants (première génération filiale = F<sub>1</sub>) ne présentaient alors qu'un seul des deux caractères parentaux. Par exemple, dans un croisement entre une lignée de pois ayant des graines jaunes et une lignée à graines vertes, tous les descendants sont des pois à graines jaunes. Le caractère qui apparaît dans la descendance en F<sub>1</sub> est le caractère **dominant**, alors que le caractère qui n'apparaît pas en F<sub>1</sub> est dit **récessif**.

La signification de ces résultats s'éclaircit quand Mendel effectua un second type de croisements, entre les descendants F<sub>1</sub> cette fois. Les résultats de ces croisements montrent que le caractère récessif réapparaît dans environ 25 % des descendants F<sub>2</sub>, alors que le caractère dominant s'exprime toujours dans environ 75 % de ces descendants. Pour chacun des sept caractères qu'il suivait, le rapport à la génération F<sub>2</sub> des individus exprimant le caractère dominant par rapport à ceux exprimant

le caractère récessif était systématiquement d'à peu près 3:1. Quand on croise les individus F<sub>2</sub> qui expriment le caractère récessif entre eux, on obtient des individus F<sub>3</sub> qui expriment tous le caractère récessif. On réobtient ainsi une lignée pure. Les croisements entre individus F<sub>2</sub> qui expriment le caractère dominant donnent deux types de descendants à la génération F<sub>3</sub>. Un tiers des descendants F<sub>3</sub> forment une lignée pure pour le caractère dominant, les deux autres tiers produisent des descendants F<sub>3</sub> qui, à nouveau, expriment le caractère dominant ou le caractère récessif dans un rapport 3:1.

Mendel interpréta correctement ses résultats (voir figure 1.1). Les différents caractères sont chacun contrôlés par une paire de facteurs (que nous appelons maintenant **gènes**), un facteur provient du plant mâle, l'autre du plant femelle. Par exemple, chaque plant de la lignée pure à pois lisses porte deux copies (ou **allèles**) du gène de la rondeur du pois (*RR*), alors qu'un plant de la lignée pure à pois ridés portent deux copies de l'allèle ridé (*rr*). Les gamètes de la lignée à pois lisses portent tous l'allèle de la rondeur (*R*) ; les gamètes de la lignée à pois ridés portent tous l'allèle ridé (*r*). Dans un croisement entre des parents *RR* et des parents *rr*, la fécondation produit des plants F<sub>1</sub> qui portent tous nécessairement deux allèles (*Rr*). Les graines sont rondes et lisses parce que *R* est dominant sur *r*. Quand on se réfère à l'apparence ou à une donnée physique d'un individu, on parle de **phénotype** ; quand on se réfère à sa composition génétique, on parle de **génotype**. Des individus de phénotype identique peuvent présenter des génotypes différents, et la détermination du génotype d'un organisme

## POUR ALLER PLUS LOIN

### Les lois de Mendel

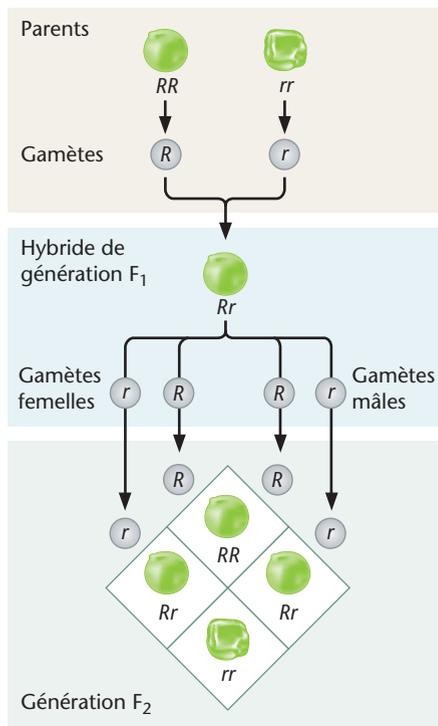
La propriété la plus étonnante d'une cellule vivante est sa capacité de transmettre ses propriétés héréditaires d'une génération cellulaire à la suivante. L'existence de l'hérédité a dû être remarquée très tôt par l'humanité, le passage d'une caractéristique des parents aux enfants, comme la couleur des yeux ou des cheveux, étant assez évidente. Cependant ses bases physiques n'ont été comprises qu'au début du xx<sup>e</sup> siècle quand la théorie chromosomique de l'hérédité a été établie au cours d'une période de créativité particulièrement fertile.

La transmission héréditaire par des cellules particulières, les spermatozoïdes et les ovules, a été découverte en 1860, et, dès 1868, Ernst Haeckel remarqua que les spermatozoïdes consistent essentiellement en un matériel nucléaire et il postula que le noyau était responsable de l'hérédité. Vingt ans passèrent avant qu'on ne découvre le rôle prépondérant joué par les chromosomes dans ce processus, il fallut

d'abord identifier les détails de la mitose, de la méiose et de la fécondation. Une fois ces connaissances accumulées, il devint évident que les chromosomes sont les seuls constituants cellulaires qui se divisent et se répartissent en deux lots identiques entre les deux cellules filles. De plus, les changements chromosomiques compliqués qui interviennent pendant la méiose, pour obtenir le nombre haploïde, furent assez vite compris comme nécessaires pour maintenir constant le nombre des chromosomes des cellules d'une espèce, génération après génération. Ces faits n'étaient pas tout à fait suffisants encore pour démontrer que les chromosomes portent l'information héréditaire.

La preuve vint à l'aube du xx<sup>e</sup> siècle avec la découverte des lois de l'hérédité. Les concepts de base furent exposés la toute première fois par Gregor Mendel en 1865 dans son article : « Expériences sur l'hybridation des plantes » qu'il communiqua à la société des sciences naturelles de Brno.

Dans cet article, Mendel décrivait minutieusement les profils de transmission de certains caractères héréditaires chez le pois, il exposait ses conclusions sur les principes de l'hérédité et leur rapport avec la théorie très controversée de l'évolution. Cependant, à l'époque, le climat de l'opinion scientifique n'était pas favorable à cette approche expérimentale trop innovante, et ses idées furent complètement ignorées en dépit des efforts qu'il déploya pour intéresser les principaux biologistes de son temps. En 1900, seize ans après la mort de Mendel, trois botanistes, qui travaillaient chacun de leur côté sur leur propre organisme végétal, retrouvèrent et confirmèrent l'importance du travail oublié de Mendel. Hugo de Vries, Karl Correns, et Erich von Tschermak-Seysenegg, tous travaillant sur des expériences du même type que celles de Mendel, obtinrent des résultats concordants entre eux et identiques à ceux de Mendel, sans connaître les travaux de ce dernier réalisés quarante ans auparavant.



**FIGURE 1.1** Comment la première loi de Mendel (la ségrégation indépendante) explique le rapport 3:1 des phénotypes dominant et récessif dans la descendance  $F_2$ .  $R$  représente l'allèle dominant et  $r$ , l'allèle récessif. Le phénotype dominant est représenté par la graine lisse et le phénotype récessif, par la graine ridée.

nécessite souvent des croisements sur plusieurs générations. Le terme **homozygote** caractérise une paire d'allèles pour laquelle l'allèle paternel et l'allèle maternel sont identiques (par exemple, les cas  $RR$  et  $rr$ ). En revanche, lorsque les deux allèles sont différents (le cas  $Rr$ ) on parle d'hétérozygotie (ou d'individu **hétérozygote**). Un ou plusieurs symboles ou lettres peuvent être utilisés pour nommer un gène particulier. L'allèle dominant du gène s'écrit en majuscules ( $R$ ) ou en ajoutant le symbole + en exposant au nom du gène ( $r^+$ ) ou, enfin, à l'aide du symbole + sans autre indication (+). L'allèle récessif est toujours écrit en minuscules ( $r$ ).

Il est primordial de bien comprendre qu'un gamète ne contiendra qu'un seul des deux allèles de chaque gène présent dans l'organisme duquel il provient (par exemple, l'allèle  $R$  ou l'allèle  $r$  mais jamais les deux) et que les deux types de gamètes (les  $R$  et les  $r$ ) sont produits en quantités identiques. Il y a donc une équiprobabilité pour qu'un gamète donné d'un individu de génération  $F_1$  contienne un allèle précis ( $R$  ou  $r$ ). Cet événement est purement dû au hasard. On ne s'attend pas à mesurer un rapport 3:1 exact dans la descendance  $F_2$  quand on observe un nombre limité d'individus. Certaines fois, le rapport sera un peu supérieur, et, d'autres fois, il sera un peu inférieur. Mais si l'on observe des populations d'individus  $F_2$  de plus en plus grandes, alors on peut s'attendre que le rapport entre les pois présentant le caractère dominant et ceux qui présentent le caractère récessif s'approche de plus en plus exactement de la valeur théorique de 3:1.

La réapparition du caractère récessif dans la génération  $F_2$  prouve que l'allèle récessif n'est ni modifié, ni perdu dans les individus ( $Rr$ ) de la génération  $F_1$ , mais que les allèles dominants et récessifs sont transmis indépendamment et donc qu'ils ségrégent indépendamment lors de la formation des cellules sexuelles. Ce **principe de la ségrégation indépendante** des allèles est souvent appelé la première loi de Mendel.

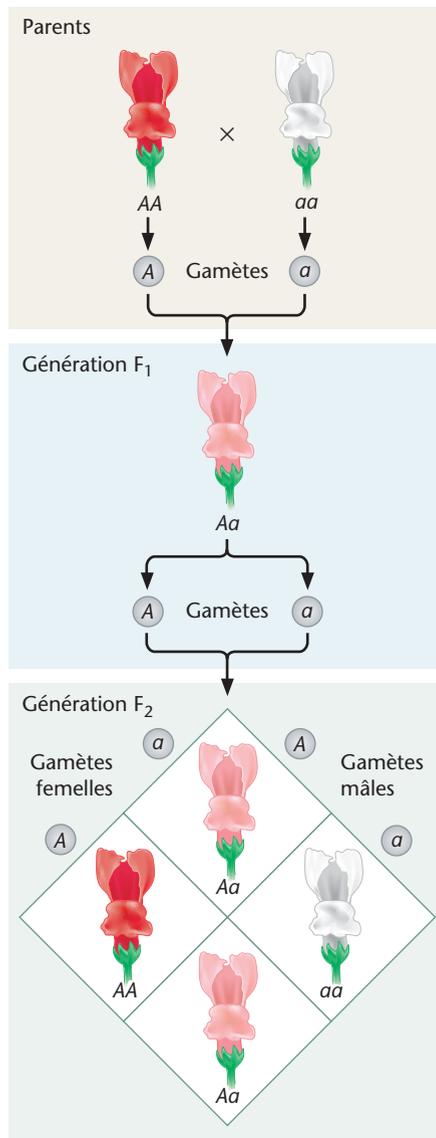
### Certains allèles ne sont ni dominants ni récessifs

Dans les croisements étudiés par Mendel, chaque allèle était soit clairement dominant, soit clairement récessif. Mais cette situation n'est pas systématique. Quelquefois, le phénotype hétérozygote est intermédiaire entre les deux phénotypes homozygotes. Par exemple, le croisement d'une lignée pure de mufliers à fleurs rouges (plante du genre *Antirrhinum*) avec une lignée pure à fleurs blanches donne une descendance  $F_1$  à fleurs roses. Si l'on croise ces descendants  $F_1$  entre eux, alors les descendants  $F_2$  portent des fleurs rouges, roses ou blanches dans la proportion 1:2:1 (voir figure 1.2). Dans ce cas précis, on peut donc distinguer les hétérozygotes des homozygotes par leur phénotype. On constate du même coup que les lois de Mendel s'appliquent aussi dans le cas où la dominance d'un allèle n'est pas totale.

### Le principe de l'assortiment indépendant

Ensuite, Mendel croisa des lignées parentales différant par plus d'un caractère. Comme toujours, il prit le soin de croiser des variétés de pois dont il s'était assuré au préalable qu'elles étaient des lignées pures (en croisant entre eux des individus de la même lignée). L'une des lignées produisait des graines lisses et jaunes, la seconde des graines ridées et vertes. Comme les caractères lisse et jaune sont dominants sur les caractères ridé et vert, tous les plants de la génération  $F_1$  produisirent des graines lisses et jaunes. Les plants  $F_1$  furent croisés entre eux et les descendants  $F_2$  furent alors examinés pour l'aspect de leurs graines (le phénotype). En plus des deux phénotypes parentaux (lisse jaune, ridé vert), deux nouveaux types apparurent (on parle de phénotypes **recombinants**) : ridé jaune et lisse vert.

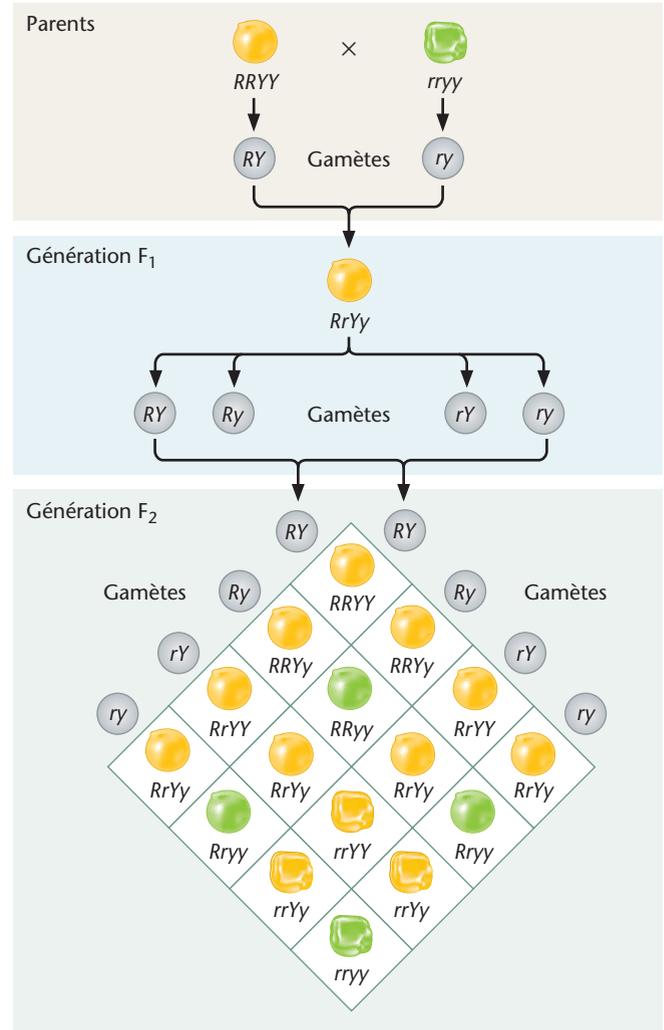
Une fois encore, Mendel parvint à interpréter de façon cohérente ce nouveau résultat à l'aide du postulat du gène, en faisant l'hypothèse que les allèles des deux gènes sont transmis à la descendance de façon indépendante l'un de l'autre lors de la formation des gamètes (voir figure 1.3). Chacun des gamètes ne contient qu'un seul des deux allèles de chaque gène. Par conséquent, les gamètes produits par un plant  $F_1$  de génotype ( $Rr Yy$ ) auront la composition  $RY$ ,  $Ry$ ,  $rY$  ou  $ry$  mais jamais les compositions  $Rr$ ,  $Yy$ ,  $YY$  ou  $RR$ . De plus, les quatre compositions d'allèles possibles sont produites chacune avec la même probabilité. Les allèles d'un parent n'ont aucune tendance à rester ensemble. De ce fait, les phénotypes des descendants  $F_2$  se distribuent dans le rapport de 9 plants à graines lisses et jaunes, pour 3 plants à graines lisses et vertes, 3 plants à graines ridées et jaunes, et 1 plant à graines ridées et vertes. C'est ce que montre le carré du bas de la figure 1.3, que l'on nomme le carré de Punnett, du nom du généticien britannique qui l'introduisit en génétique. Ce **principe de l'assortiment indépendant** est fréquemment appelé la seconde loi de Mendel.



**FIGURE 1.2** Hérité de la couleur des fleurs chez le muflier. Un parent est homozygote pour des fleurs rouges (AA) et l'autre est homozygote pour des fleurs blanches (aa). Il n'y a pas de dominance et les hybrides hétérozygotes F<sub>1</sub> portent des fleurs roses. Le rapport 1:2:1 des plantes à fleurs rouges, roses ou blanches à la génération F<sub>2</sub> est expliqué par cette figure.

## 1.2 La théorie chromosomique de l'hérédité

L'une des raisons principales pour lesquelles les travaux de Mendel furent totalement ignorés de son vivant et longtemps après sa mort était, à l'époque, l'absence de connaissance sur le comportement des chromosomes à la méiose et à la mitose. En revanche, cette connaissance était acquise quand, en 1900, les travaux de Mendel furent redécouverts. Ce mérite revient au biologiste américain Walter S. Sutton. Dans son article de 1903 désormais classique « Les chromosomes dans l'hérédité », Sutton met l'accent sur le fait que chaque caryotype diploïde consiste en plusieurs paires de chromosomes homologues, et que



**FIGURE 1.3** Comment agit la seconde loi de Mendel (l'assortiment indépendant). Dans cet exemple, l'hérédité de la couleur de la graine, jaune (Y) ou verte (y), est suivie en même temps que l'hérédité de l'aspect de la graine, lisse (R) ou ridé (r). Les allèles R et Y sont dominants sur r et y. Les génotypes des parents et de leurs descendants sont indiqués par des combinaisons de lettres et les quatre phénotypes correspondants sont schématisés par le dessin de la graine.

chaque gamète ne reçoit qu'un seul des deux homologues à l'issue de la méiose. Il utilisa alors cette information cytologique pour expliquer les résultats de Mendel, en proposant que chaque paire d'allèles d'un gène soit portée par une paire de chromosomes homologues. Il émit le postulat que les allèles Y et y des graines vertes ou jaunes étaient portés par une paire de chromosomes homologues, et que les allèles R et r des graines lisses et ridées étaient portés par une autre paire d'homologues. Cette hypothèse permit d'expliquer immédiatement le rapport observé de 9:3:3:1 et la ségrégation indépendante. Bien qu'en toute rigueur cet article ne prouve pas la validité de la théorie chromosomique de l'hérédité, il fut extrêmement important en mettant ensemble pour la première fois deux disciplines jusque-là indépendantes : la génétique (avec l'étude d'expériences de croisement) et la cytologie (avec l'étude des structures cellulaires).

## EXPÉRIENCES CLÉS

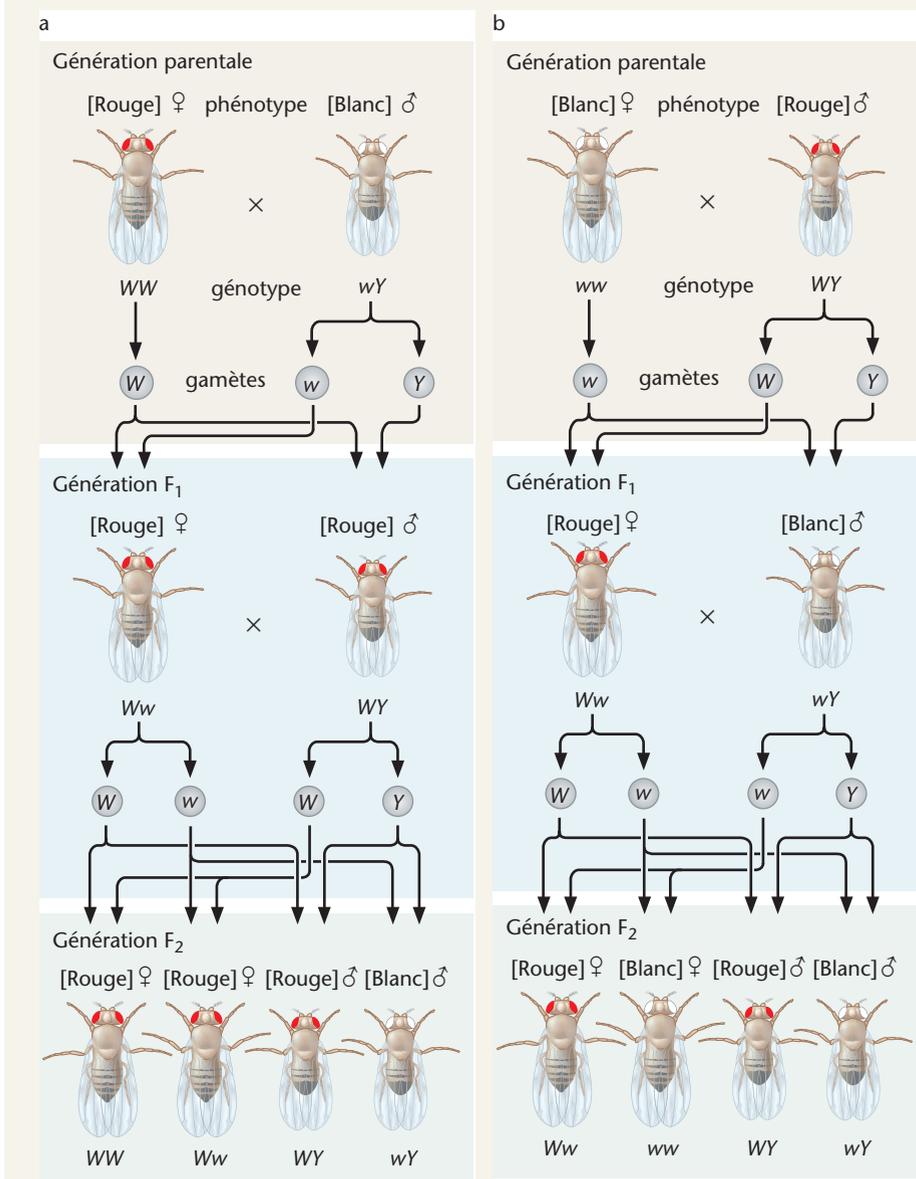
### Les gènes sont liés aux chromosomes

À l'origine, toutes les expériences de croisement utilisaient des différences génétiques naturelles. C'est ainsi que Mendel utilisait des graines de pois qu'il obtenait chez le grainetier local, qui devait certainement les obtenir des fermiers des environs. L'existence de multiples formes du même gène pose le problème de savoir comment elles surviennent. Une hypothèse immédiate est de postuler que les gènes peuvent changer (muter) pour donner des variants nouveaux (des **gènes mutés**). Cette hypothèse a été confrontée à l'expérience pour la première fois en 1908 par le grand biologiste américain Thomas Hunt Morgan et ses jeunes collaborateurs, les généticiens Calvin B. Bridges, Hermann J.

Muller et Alfred H. Sturtevant. Ils utilisèrent comme matériel vivant pour ces études la petite mouche du vinaigre, *Drosophila melanogaster*. Le tout premier mutant qu'ils isolèrent était une drosophile mâle avec des yeux tout blancs, alors que les drosophiles ont des yeux normalement rouges. Le variant à yeux blancs était apparu spontanément dans une fiole de culture de mouches à yeux rouges. Comme toutes les drosophiles trouvées dans la nature ont des yeux rouges, l'allèle dominant les yeux rouges a été baptisé **allèle sauvage** ; l'allèle qui donne les yeux blancs a été baptisé allèle mutant.

La drosophile mutante aux yeux blancs, a alors été immédiatement utilisée dans de

nombreux croisements (voir figure 1) avec un résultat très surprenant : le comportement (l'expression) de cet allèle mutant suivait la distribution du chromosome X dans la descendance (c'est-à-dire que ce gène était lié au sexe). Cette découverte conduisit Morgan et ses collaborateurs à suggérer que le gène de pigmentation de l'œil pourrait être localisé sur le chromosome X avec les autres gènes contrôlant les caractères sexuels. Cette hypothèse fut très vite amplement confirmée par les résultats d'autres croisements avec d'autres gènes. Beaucoup d'autres gènes mutants trouvés par Morgan sont aussi liés au sexe.



■ **Figure 1 L'hérédité des gènes liés au sexe chez la drosophile.** Les gènes liés aux chromosomes sexuels s'expriment différemment s'ils sont dans un organisme mâle ou femelle. Ainsi, un allèle récessif lié au chromosome X s'exprimera chez les mâles. Cette figure présente deux croisements de drosophiles. Chaque croisement implique un allèle récessif  $w$  (pour yeux blancs, *white* en anglais) d'un gène porté par le chromosome X. (a) Le parent mâle a des yeux blancs ( $wY$ ) et le parent femelle a des yeux rouges et est homozygote ( $WW$ ). (b) Le parent mâle a des yeux rouges ( $WY$ ) et le parent femelle a des yeux blancs ( $ww$ ). La lettre  $Y$  ne correspond pas, ici, à un allèle mais représente le chromosome sexuel  $Y$  présent chez toutes les drosophiles mâles. Il n'y a aucun gène sur le chromosome  $Y$  correspondant aux allèles  $w$  ou  $W$  du chromosome  $X$ .

### 1.3 La liaison génétique et le crossing-over

Le principe de l'assortiment indépendant est basé sur le fait que des gènes portés par des chromosomes différents se comportent indépendamment lors de la méiose. Cependant, il arrive souvent que deux gènes ne ségrègent pas indépendamment l'un de l'autre parce qu'ils sont localisés sur le même chromosome (**gènes liés**, voir encadré page 9).

Beaucoup de cas de ségrégations non-aléatoires ont été observés dès qu'un grand nombre de mutants étaient accessibles pour les analyses de croisement. Dans tous les cas bien étudiés, le nombre de groupes de liaison est identique au nombre de paires de chromosomes. Par exemple, chez la drosophile, il y a quatre groupes de liaison génétique pour les mutants et quatre paires de chromosomes morphologiquement distincts dans les cellules. La liaison n'est jamais complète. La probabilité que deux gènes d'un même chromosome restent ensemble durant la méiose est comprise entre presque 50 % et un peu moins de 100 %. Cette variation de la liaison a suggéré qu'un mécanisme d'échange de gènes devait exister au sein d'une paire d'homologues.

Ce mécanisme est appelé **crossing-over**. Sa réalité cytotogique a été montrée pour la première fois par le cytologiste belge F.A. Janssens. Au début de la méiose, les deux chromosomes homologues de chaque paire se rapprochent et s'accolent l'un à l'autre dans le sens de la longueur par un processus d'appariement, la **synapse**. À ce stade, chaque chromosome est dupliqué et porte donc deux chromatides. La synapse place les chromatides côte à côte pour former une tétrade (encore appelée un bivalent). Janssens émit l'hypothèse que, sous l'effet des tensions qui résultaient de cet accolement, deux des chromatides non-sœurs accolées pouvaient parfois se rompre au même endroit. Cet événement aboutirait alors à des chromosomes cassés dont les segments disjointes se réassocieraient, mais donc de façon croisée avec un échange de matériel génétique entre chromatides non-sœurs de telle sorte que le segment d'une chromatide se trouverait réassocié à l'autre chromatide, et réciproquement (voir figure 1.4).

De cette manière, des chromatides recombinantes seraient formées qui contiendraient un segment dérivé de chacun des chromosomes homologues. La preuve formelle de la réalité de cette hypothèse sur l'échange de matériel génétique entre chromosomes homologues lors d'un crossing-over fut apportée vingt ans plus tard. En 1931, Barbara McClintock et Harriet B. Creighton, qui travaillaient sur le maïs à l'université Cornell, conçurent une élégante démonstration cytotogique de la cassure lors d'un crossing-over (voir figure 1.5).

### 1.4 La cartographie des chromosomes

Thomas Hunt Morgan et ses étudiants n'attendaient pas la preuve cytotogique du crossing-over pour exploiter l'hypothèse de Janssen. Leur raisonnement de départ était que des gènes localisés à proximité l'un de l'autre devaient ségréger ensemble plus fréquemment que des gènes éloignés. De là, ils passèrent très vite à l'hypothèse que c'était un bon moyen de localiser (cartographier) les positions relatives des gènes sur les chromosomes pour produire des **cartes génétiques**.

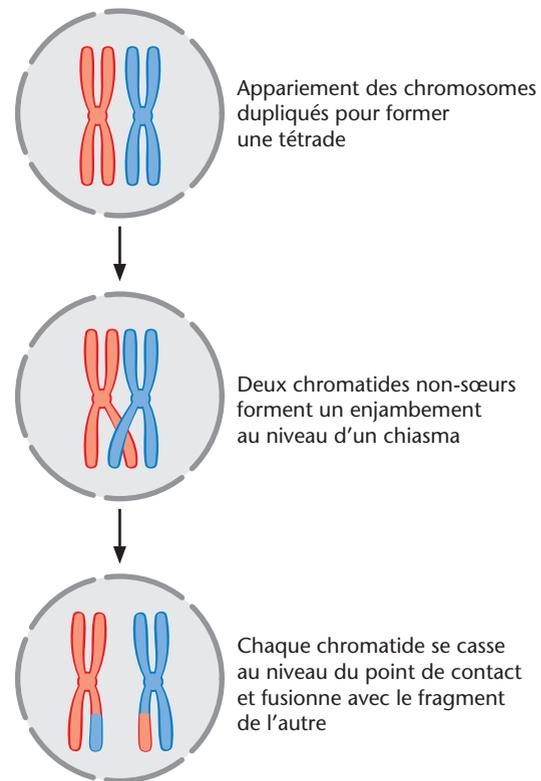
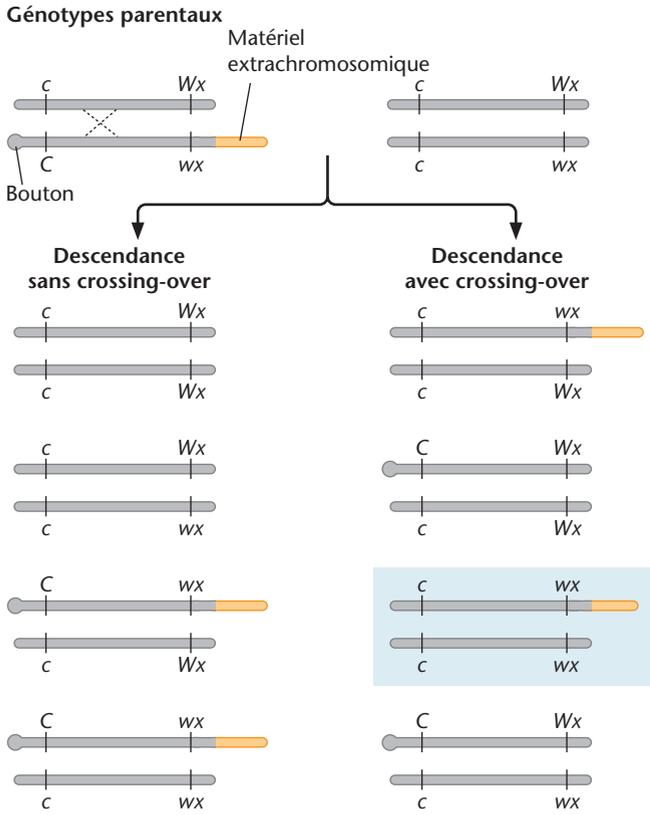


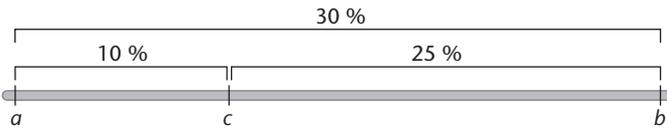
FIGURE 1.4 Hypothèse de Janssens sur le crossing-over.

La manière dont ils utilisèrent les fréquences des différentes classes de recombinaison est particulièrement astucieuse. Ils considèrent d'abord la ségrégation de trois gènes localisés sur le même chromosome. L'arrangement de ces trois gènes pouvait être déterminé au moyen de trois croisements dans lesquels ils suivaient la répartition de chaque paire de gènes possible dans la descendance. Un croisement entre  $AB$  et  $ab$  donnera dans la descendance les deux génotypes parentaux ( $AB$  et  $ab$ ) et les deux génotypes recombinés ( $Ab$  et  $aB$ ). Un croisement entre  $AC$  et  $ac$  donnera les deux combinaisons parentales ainsi que les recombinants  $Ac$  et  $aC$ , et un croisement entre  $BC$  et  $bc$  donnera les types parentaux et les deux types recombinés  $Bc$  et  $bC$ . Chaque croisement produit des types recombinés avec une fréquence spécifique. Prenons comme exemple le fait que le premier croisement produise 30 % de recombinants, le second 10 % et le troisième 25 %. Ce résultat montre que les gènes  $a$  et  $c$  sont plus près l'un de l'autre que les gènes  $a$  et  $b$  ou  $b$  et  $c$ , et que la distance génétique entre  $a$  et  $b$  est proche de celle entre  $b$  et  $c$ . L'arrangement des gènes qui correspond le mieux à ces valeurs de fréquence est  $a-c-b$  (voir figure 1.6).

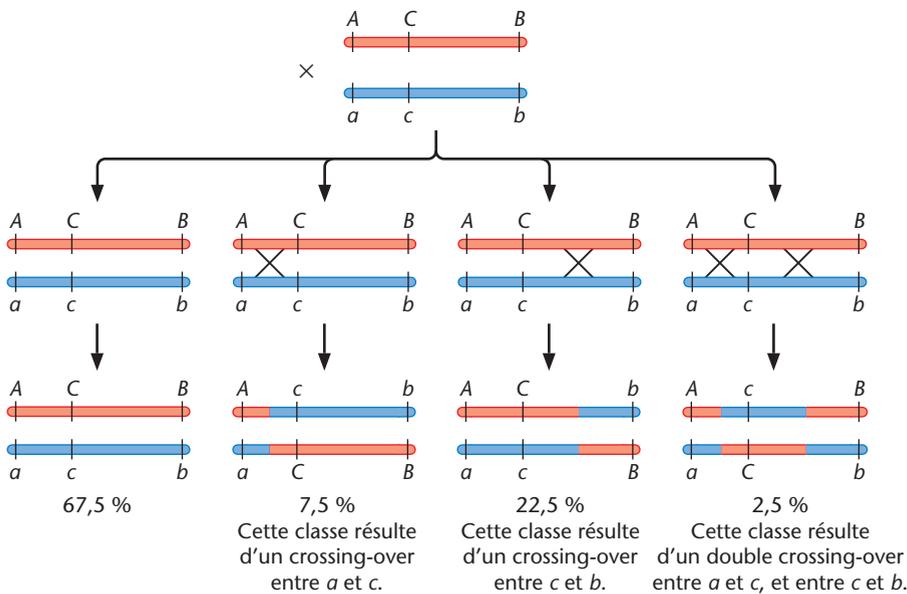
L'exactitude de l'ordre des gènes suggéré par ces croisements à deux facteurs peut être confirmée de façon non ambiguë par un seul croisement à trois facteurs. Lorsqu'on suit le devenir des trois gènes précédents dans le croisement  $ABC \times abc$ , on observe six génotypes recombinés (voir figure 1.7). Ces six génotypes correspondent à trois groupes de paires réciproques. Le plus rare de ces groupes provient d'un double événement de crossing-over. Les génotypes des classes les moins fréquentes suffisent alors immédiatement à confirmer ou non l'arrangement postulé. Les résultats de la figure 1.7



**FIGURE 1.5** Démonstration des échanges physiques entre chromosomes homologues. Chez la plupart des organismes, les paires de chromosomes homologues ont la même forme. Cependant, de temps à autre, les deux chromosomes homologues sont différents. L'un d'eux est alors caractérisé par la présence de matériel extrachromosomique à l'une de ses extrémités et d'une boule compacte formant un bouton télomérique à l'autre extrémité. Mc Clintock et Creighton ont découvert une telle paire d'homologues dissymétriques et l'ont utilisée pour montrer que le crossing-over implique un échange réel physique de matériel entre chromosomes. Dans l'expérience qui est schématisée sur cette figure, la descendance homozygote ( $c,wx$ ) ne peut apparaître qu'à la suite d'un crossing-over entre les loci  $C$  et  $wx$ . Lors de l'examen cytologique des descendants de génotype ( $c,wx$ ), des chromosomes à boutons télomériques furent observés, ce qui démontre que la région  $Wx$ , sans bouton à l'origine, a été remplacée physiquement par la région  $wx$ , avec un bouton télomérique. Le chromosome remanié dans le descendant homozygote ( $c,wx$ ) est identifié par la case colorée.



**FIGURE 1.6** Arrangement le plus probable de trois gènes sur la base de trois croisements à deux facteurs.



**FIGURE 1.7** Utilisation des croisements à trois facteurs pour déterminer l'ordre des gènes. La paire la moins fréquente de recombinants réciproques ne peut être produite que par un double crossing-over. Les pourcentages donnés pour les différentes classes sont les valeurs théoriques attendues pour une population de taille infinie. Les valeurs observées sont soumises à des fluctuations statistiques autour de la valeur théorique car les populations analysées sont finies.

confirmer l'ordre suspecté à l'issue des croisements à deux facteurs. Seul l'arrangement *a-c-b* des gènes explique que les types recombinés *AcB* et *aCb* soient les plus rares.

L'existence de crossing-over multiples explique que le taux de recombinaison entre deux gènes très éloignés (*a* et *b* dans notre exemple) est habituellement plus petit que la somme des taux de recombinaison entre *a* et *c* et entre *c* et *b*. Afin d'obtenir une approximation plus précise de la distance des marqueurs génétiques les plus éloignés, on calcule la probabilité ( $ac \times cb$ ) qu'un crossing-over ayant lieu entre les marqueurs *c* et *b*, un second crossing-over ait simultanément lieu entre *a* et *c* (et vice-versa pour la probabilité  $cb \times ac$ ). Cette probabilité soustraite de la somme des taux de recombinaison précédents donne alors une valeur plus exacte du taux de recombinaison réel entre les deux marqueurs les plus éloignés. La formule

$$ab = ac + cb - 2(ac)(cb)$$

est applicable dans tous les cas où un premier crossing-over n'affecte pas la probabilité d'occurrence du second crossing-over. Malheureusement, une cartographie exacte est souvent perturbée par des phénomènes d'*interférence* qui soit augmentent soit diminuent la probabilité de crossing-over simultanés.

Sur la base de ce raisonnement, le groupe dirigé par Morgan à l'université Columbia avait, en 1915, localisé plus de 85 gènes mutants chez la drosophile (voir tableau 1.1) plaçant chacun à un emplacement précis sur l'un des quatre groupes de liaison, à savoir l'un des quatre chromosomes de la drosophile. Un des résultats les plus remarquables est que les gènes d'un même chromosome sont alignés sur ce chromosome. L'arrangement des gènes est donc linéaire sans jamais présenter d'embranchements.

La carte génétique de l'un des chromosomes de la drosophile est représentée sur la figure 1.8. Les distances entre les gènes sur une telle carte sont mesurées en **unités de distance génétique** (encore appelées centimorgan [cM]) qui sont les taux de recombinaison observés entre chaque paire de gènes. Ainsi, si le taux de recombinaison entre deux gènes est de 5 %, ces deux

gènes sont séparés par 5 cM. Les doubles événements de crossing-over étant plus probables entre deux gènes très séparés, une mesure en unité de distance génétique n'est exacte que lorsque la recombinaison est mesurée pour des gènes proches.

Même lorsque les deux gènes sont localisés chacun à l'une des extrémités du même chromosome, on observe qu'ils ségrégent néanmoins ensemble dans au moins 50 % des cas du fait des crossing-over multiples. Les deux allèles seront séparés si un nombre impair de crossing-over a lieu, et ils ségrégeront ensemble pour un nombre pair de crossing-over. Cela explique pourquoi, aux débuts de l'analyse génétique de la drosophile, il était souvent impossible de discerner le cas où les deux gènes sont sur des chromosomes différents du cas où les deux gènes sont aux deux extrémités du même chromosome. Ce n'est qu'avec un grand nombre de gènes cartographiés qu'il devint possible de démontrer de façon convaincante que le nombre des groupes de liaison entre gènes mutants est égal au nombre de chromosomes visibles en cytologie. En 1915, Morgan et ses élèves, Alfred H. Sturtevant, Hermann J. Muller et Calvin B. Bridges, publièrent leur travail dans le célèbre livre *Le Mécanisme de l'hérédité mendélienne*, qui le premier présentait l'idée générale selon laquelle les chromosomes constituent le support matériel de l'hérédité. Aujourd'hui ce concept, avec ceux de la théorie cellulaire et de la théorie de l'évolution, est l'un des résultats majeurs de notre quête dans la compréhension de la nature et du monde vivant.

## 1.5 L'origine de la variabilité génétique, les mutations

Ces découvertes permirent aussi de comprendre la nature des variations héréditaires que l'on trouve dans le monde biologique et qui forment la base de la théorie de l'évolution. Les gènes sont copiés à l'identique pendant la duplication chromosomique. Cependant, des changements (les **mutations**) surviennent très rarement, les mutations donnent alors une forme

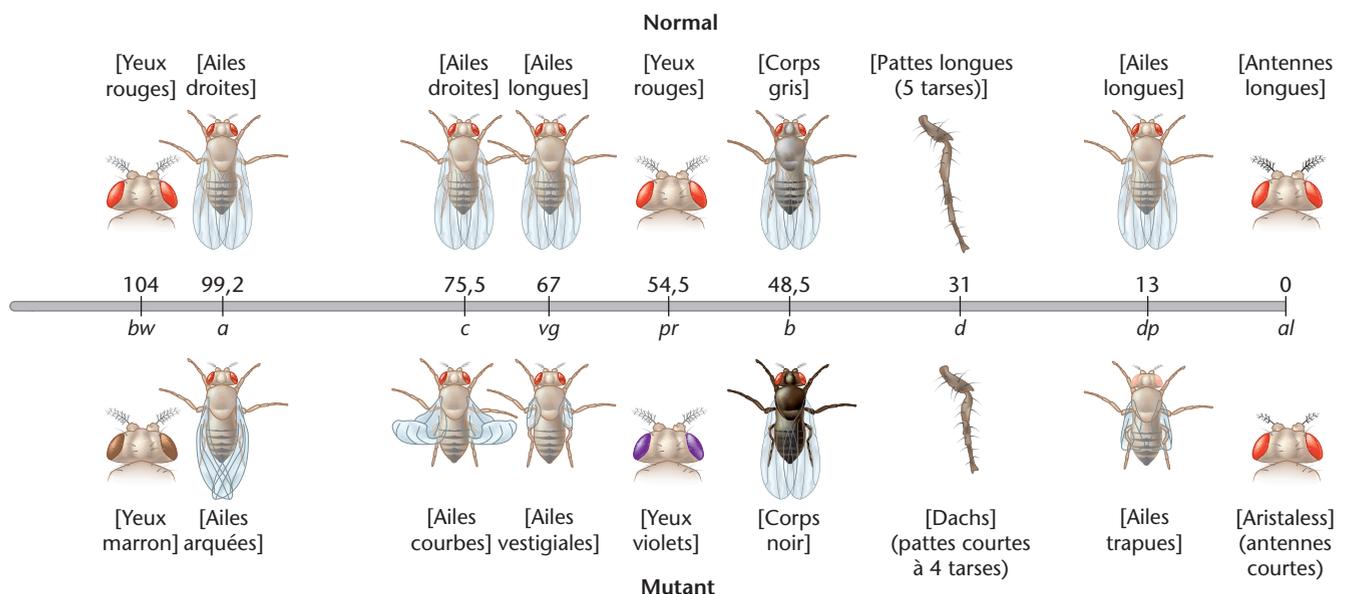


FIGURE 1.8 La carte génétique du chromosome 2 de *Drosophila melanogaster*.

TABLEAU 1.1

LES 85 GÈNES MUTANTS CONNUS EN 1915 CHEZ *DROSOPHILA MELANOGASTER*

Nom du gène mutant	Région du corps affectée	Nom du gène mutant	Région du corps affectée
<b>Groupe 1</b>			
<i>Abnormal</i>	Abdomen	<i>Lethal, 13</i>	Corps, non viable
<i>Bar</i>	Yeux	<i>Miniature</i>	Ailes
<i>Bifid</i>	Vascularisation des ailes	<i>Notch</i>	Vascularisation des ailes
<i>Bow</i>	Ailes	<i>Reduplicated</i>	Couleur des yeux
<i>Cherry</i>	Couleur des yeux	<i>Ruby</i>	Pattes
<i>Chrome</i>	Couleur du corps	<i>Rudimentary</i>	Ailes
<i>Cleft</i>	Vascularisation des ailes	<i>Sable</i>	Couleur du corps
<i>Club</i>	Ailes	<i>Shifted</i>	Vascularisation des ailes
<i>Depressed</i>	Ailes	<i>Short</i>	Ailes
<i>Dotted</i>	Thorax	<i>Skee</i>	Ailes
<i>Eosin</i>	Couleur des yeux	<i>Spoon</i>	Ailes
<i>Facet</i>	Facettes oculaires	<i>Spot</i>	Couleur du corps
<i>Forked</i>	Soies	<i>Tan</i>	Antennes
<i>Furrowed</i>	Yeux	<i>Truncate</i>	Ailes
<i>Fused</i>	Vascularisation des ailes	<i>Vermilion</i>	Couleur des yeux
<i>Green</i>	Couleur du corps	<i>White</i>	Couleur des yeux
<i>Jaunty</i>	Ailes	<i>Yellow</i>	Couleur du corps
<i>Lemon</i>	Couleur du corps		
<b>Groupe 2</b>			
<i>Antlered</i>	Ailes	<i>Jaunty</i>	Ailes
<i>Apterous</i>	Ailes	<i>Limited</i>	Bandes abdominales
<i>Arc</i>	Ailes	<i>Little crossover</i>	Chromosome 2
<i>Balloon</i>	Vascularisation des ailes	<i>Morula</i>	Facettes oculaires
<i>Black</i>	Couleur du corps	<i>Olive</i>	Couleur du corps
<i>Blistered</i>	Ailes	<i>Plexus</i>	Vascularisation des ailes
<i>Comma</i>	Marques thoraciques	<i>Purple</i>	Couleur des yeux
<i>Confluent</i>	Vascularisation des ailes	<i>Speck</i>	Marques thoraciques
<i>Cream II</i>	Couleur des yeux	<i>Strap</i>	Ailes
<i>Curved</i>	Ailes	<i>Streak</i>	Aspect général
<i>Dachs</i>	Pattes	<i>Trefoil</i>	Aspect général
<i>Extra Vein</i>	Vascularisation des ailes	<i>Truncate</i>	Ailes
<i>Fringed</i>	Ailes	<i>Vestigial</i>	Ailes
<b>Groupe 3</b>			
<i>Band</i>	Aspect général	<i>Pink</i>	Couleur des yeux
<i>Beaded</i>	Ailes	<i>Rough</i>	Yeux
<i>Cream III</i>	Couleur des yeux	<i>Safranin</i>	Couleur des yeux
<i>Deformed</i>	Yeux	<i>Sepia</i>	Couleur des yeux
<i>Dwarf</i>	Taille du corps	<i>Sooty</i>	Couleur du corps
<i>Ebony</i>	Couleur du corps	<i>Spineless</i>	Épine dorsale
<i>Giant</i>	Taille du corps	<i>Spread</i>	Ailes
<i>Kidney</i>	Yeux	<i>Trident</i>	Aspect général
<i>Low crossing over</i>	Chromosome 3	<i>Truncate</i>	Ailes
<i>Maroon</i>	Couleur des yeux	<i>Whitehead</i>	Aspect général
<i>Peach</i>	Couleur des yeux	<i>White ocelli</i>	Œil simple (ocelle)
<b>Groupe 4</b>			
<i>Bent</i>	Ailes	<i>Eyeless</i>	Yeux

Les mutations se regroupent en quatre groupes de liaison. Comme la cytologie montre quatre chromosomes, on en conclut que les gènes sont localisés sur les chromosomes. Il est à noter que des gènes différents peuvent agir sur le même caractère, comme par exemple la couleur du corps.

altérée du gène. La plupart de ces formes mutantes – *mais pas toutes* – fonctionnent moins bien que l'allèle sauvage. Ce processus est rare par nécessité, autrement beaucoup de gènes changeraient à chaque cycle cellulaire et les descendants seraient très différents de leurs parents. Il y a néanmoins un avantage important à ce que le taux de mutations ne soit pas nul, mais très petit : c'est une source constante de nouveauté, nécessaire aux plantes et aux animaux pour s'adapter constamment à un environnement physique et biologique changeant.

De façon plutôt inattendue, les résultats des généticiens mendéliens ne furent pas reconnus tout de suite par les biologistes classiques qui, à cette époque, faisaient autorité sur les relations d'évolution entre les diverses formes de vie. Les principales critiques portaient sur le fait que les changements génétiques observés par Morgan et ses étudiants étaient de trop petite portée pour permettre l'évolution de structures anatomiques radicalement nouvelles, comme l'aile ou l'œil. Ces biologistes pensaient que des « macromutations » beaucoup plus puissantes dans leurs effets, devaient avoir lieu, autorisant ainsi les grandes avancées de l'évolution.

Petit à petit, ces doutes s'estompèrent pour disparaître totalement, grâce aux efforts en génétique de mathématiciens tels que Sewall Wright, Ronald A. Fisher et John Burden Sander-son Haldane. Ces hommes démontrèrent que si l'on prend en compte le grand âge de la Terre, alors le faible taux de mutations mesuré sur la drosophile peut expliquer l'accumulation graduelle de nouveaux attributs favorables, pourvu que ces mutations présentent isolément un avantage sélectif, même petit. Dans les années 1930, les biologistes étaient de plus en plus nombreux à réévaluer leur système de connaissance sur l'origine des espèces et, du même coup, à s'intéresser aux travaux des généticiens. Parmi ces néo-darwiniens, il y avait le biologiste Julian Huxley (l'un des petits-fils de Thomas Huxley, le vulgarisateur bien connu des travaux de Darwin), le généticien Theodosius Dobzhansky, le paléontologue George Gaylord Simpson et l'ornithologue Ernst Mayr. Dans les années 1940, chacun de ces quatre scientifiques publia une étude majeure démontrant, avec leur propre point de vue, la véritable compatibilité qui existe entre la génétique de Mendel et la théorie de l'évolution de Darwin.

## 1.6 Les premières spéculations sur les gènes et sur leur mode d'action

Presque aussitôt après la redécouverte des lois de Mendel, les généticiens commencèrent à spéculer sur la nature chimique des gènes et leur mode d'action. Aucun progrès réel ne fut possible au début, parce que l'identité chimique du matériel génétique restait totalement inconnue. Même si l'on savait déjà que les chromosomes sont constitués de protéines et d'acides nucléiques, la structure de ces diverses macromolécules restait encore un mystère. La réflexion la plus fructueuse se focalisait sur le fait que les gènes devaient, d'une manière ou d'une autre, se dupliquer eux-mêmes. Chaque fois qu'un chromosome se duplique, la structure des gènes

doit être exactement recopiée. Cela ouvrait une nouvelle problématique chimique de savoir comment une molécule nécessairement complexe pouvait être très exactement recopiée.

Certains physiciens furent aussi intrigués par le gène, et lorsque la mécanique quantique apparut sur la scène scientifique, à la fin des années 1920, l'idée se fit jour que, pour comprendre les gènes, il faudrait peut-être leur appliquer les subtilités de la physique la plus récente. Malheureusement, ces idées ne purent s'appliquer car même les meilleurs physiciens ou les meilleurs chimistes ne pouvaient pas travailler sur une substance dont on ne connaissait même pas la structure. Un seul travail expérimental permit néanmoins d'avancer dans cette réflexion : celui de Muller et L.J. Stadler qui avaient découvert, indépendamment en 1927, que les rayons X pouvaient induire des mutations chez les organismes vivants. Or plus un gène est grand et plus un rayon X a de chances de l'atteindre ; la fréquence des mutations induites par une dose donnée de rayons X est donc une estimation de la taille des gènes. Mais, même dans cette approche, il y avait tant d'hypothèses à formuler sur la nature des gènes que personne, pas même Muller ou Stadler, ne prit réellement au sérieux cette manière de mesurer les gènes.

## 1.7 Les premières tentatives pour établir une relation entre gènes et protéines

Les premières tentatives fructueuses pour trouver une relation entre les gènes et les protéines ont consisté à examiner quelles protéines seraient affectées par le changement d'un gène. Au début, ces recherches s'avèrent difficiles, notamment parce que personne ne savait vraiment quelles protéines particulières formaient les structures cellulaires ou anatomiques comme l'œil ou l'aile d'une mouche. Très rapidement, il devint clair que l'étude de fonctions métaboliques simples serait beaucoup plus facile que l'étude des gènes contrôlant la forme des structures anatomiques. Le tout premier exemple fut donné par l'étude d'une maladie héréditaire qui affecte le métabolisme des acides aminés chez l'homme. Des mutations spontanées ont comme effet de diminuer la capacité de métaboliser la phénylalanine. Quand des individus homozygotes pour le caractère mutant mangent une nourriture contenant de la phénylalanine, leur impossibilité à la convertir en tyrosine se traduit par l'accumulation dans leur sang à un niveau toxique d'acide phénylpyruvique. Cette maladie, typique des « erreurs congénitales du métabolisme », suggéra dès 1909 au médecin anglais Archibald E. Garrod que l'allèle sauvage est directement responsable de la présence de l'enzyme nécessaire à la conversion de la phénylalanine en tyrosine et que, en revanche chez l'homozygote pour l'allèle mutant, cette enzyme est absente de façon héréditaire.

L'hypothèse de la relation directe gène-enzyme formulée par Garrod fut relancée dans les années 1930 par plusieurs travaux, sur les pigments de fleurs par Haldane et Rose Scott-Moncrieff en Angleterre, sur la pigmentation des poils du cochon d'Inde par Wright aux États-Unis, sur les pigments des yeux d'insectes par A. Kuhn en Allemagne et par Boris Éphrussi et George W. Beadle, travaillant d'abord en France puis en Californie. Dans tous les cas, les résultats obtenus démontraient qu'un gène

particulier affectait une étape précise de la formation du pigment. Son absence, chez le mutant, change la couleur de l'organe étudié, comme la couleur de l'œil de la drosophile qui passe de rouge à vermillon. Cependant, l'absence de connaissance fondamentale sur la structure des enzymes correspondantes empêchait toute analyse plus poussée de la relation entre gène et protéine. De même, il n'était pas certain que la plupart des gènes contrôlaient la synthèse des protéines ni même que toutes les protéines étaient sous contrôle génétique.

Dès 1936, les généticiens mendéliens s'aperçurent qu'ils arrivaient à une sorte de cul-de-sac conceptuel pour comprendre la manière dont les gènes fonctionnaient. Ils

devraient plutôt trouver des objets biologiques plus accessibles à l'analyse chimique. Ils étaient conscients que les connaissances de l'époque sur les acides nucléiques et les protéines étaient complètement inadéquates pour une approche de chimie fondamentale même avec le meilleur système biologique. Fort heureusement, les limites de la chimie ne les ont pas découragés d'apprendre à faire des expériences de génétique avec des moisissures, des bactéries et des virus. Et, comme nous allons le voir, les faits chimiques nécessaires pour comprendre la relation entre gène et protéine devinrent disponibles au moment où ils étaient prêts à les utiliser.

## RÉSUMÉ

- **L'hérédité est assurée par les chromosomes qui sont les porteurs cellulaires des gènes.** Les facteurs héréditaires ont été découverts et décrits en 1865 par Mendel, mais leur importance n'a été comprise qu'au début du  $xx^e$  siècle.
- **Chaque gène peut exister sous une diversité de formes dénommées « allèles ».** Mendel émit l'hypothèse que le facteur héréditaire (ce qu'on nomme aujourd'hui le gène) de chaque caractère est donné par chaque parent à chacun de ses descendants.
- **La base de ce comportement est la distribution des deux chromosomes homologues à la méiose.** Un seul de ces deux homologues (choisi au hasard) est distribué dans chaque cellule sexuelle (gamète) haploïde.
- **Quand deux gènes sont localisés sur le même chromosome, ils ont tendance à être hérités ensemble (gènes liés).** Des gènes qui contrôlent des caractéristiques différentes peuvent être hérités indépendamment parce qu'ils sont localisés sur des chromosomes différents. Il est cependant rare que la liaison soit totale parce que les chromosomes homologues s'accrochent l'un à l'autre pendant la méiose. Une cassure peut alors survenir qui conduit à un échange de segment de chromatides (par crossing-over). Le crossing-over, par exemple, peut transférer certains allèles initialement portés par le chromosome paternel sur le chromosome maternel.
- **Les différents allèles d'un gène proviennent de changements héréditaires (les mutations) qui touchent le gène lui-même.** Habituellement, les gènes sont extrêmement stables et sont recopiés très exactement lors de la duplication des chromosomes. Les mutations ne surviennent que rarement et sont le plus souvent nocives. En revanche, l'effet d'une mutation est quelquefois bénéfique. C'est l'accumulation de mutations rares et favorables qui fournit la diversité génétique qui est présupposée par la théorie de l'évolution.
- **Pendant longtemps, la structure des gènes et la chimie par laquelle ils contrôlent les fonctions cellulaires sont restées un mystère.** Dès qu'un grand nombre de gènes mutants furent décrits, il apparut clairement qu'une relation « un gène–un caractère » n'existe pas et que tous les caractères complexes d'un organisme sont sous le contrôle de plusieurs gènes.
- **L'idée la plus sensée, proposée par Garrod dès 1909, est que les gènes agissent sur la synthèse des enzymes.** Malheureusement, les outils des généticiens de l'époque – des organismes comme le maïs, la souris et la drosophile – n'étaient pas adaptés à l'étude chimique détaillée des relations entre gènes et protéines. Cette étude, qui devenait indispensable, allait prendre son essor avec des organismes beaucoup plus simples.