

1 ère partie

**Du génome aux phénotypes :
comment les caractères héréditaires sont-ils contrôlés ?**

ou

le gène est une unité de fonction qui peut muter.

**Chapitre 5 : Les caractères sont élaborés par des successions d'évènements biochimiques.
Chacun de ces événements est sous le contrôle d'un polypeptide au moins,
découlant lui-même de l'activité d'un gène.**

1. Etude de la biosynthèse de l'histidine chez la levure.

1.1. le génotype peut conduire à des phénotypes différents selon le milieu.

1.2. les souches auxotrophes pour l'histidine ne sont pas identiques, malgré leur phénotype commun.

1.2.1. pour certaines souches mutantes, l'histidinol peut remplacer l'histidine.

1.2.2. certaines souches mutantes excrètent des produits de structure proche de l'histidine.

1.2.3. interprétation des différences biochimiques observées.

2. Etude de maladies héréditaires chez l'homme.

2.1. métabolisme de la phénylalanine.

2.1.1. phénylcétonurie.

2.1.2. alcaptonurie.

2.1.3. albinisme.

2.2. une mutation sans effet phénotypique : l'hémoglobine « Porto Allègre ».

3. Etude de mutants de l'oeil de drosophile.

3.1. cycle et culture de la drosophile.

3.2. biosynthèse des pigments de l'oeil et mutants la concernant.

3.3. mutants à yeux blancs obtenus directement ou construits.

4. Conclusions.

**Chapitre 5 : Les caractères sont élaborés par des successions d'évènements biochimiques.
Chacun de ces événements est sous le contrôle d'un polypeptide au moins,
découlant lui-même de l'activité d'un gène.**

Petit à petit, nous prenons conscience que le champ d'études de la génétique est immense (1). Elle analyse les rapports entre la **base de données** (l'ADN, riche de nombres impressionnants de nucléotides) avec toutes les pièces du puzzle du métabolisme et de la structure de la cellule. Elle s'intéresse également à la construction d'un individu à partir d'un oeuf, ou encore à la diversité des générations et à la farandole de l'évolution dans le but de reconstituer l'histoire des êtres vivants. Les informations permettant tout cela existent dans le **génome** d'un individu, c'est à dire l'ensemble de son ADN.

Pour le moment, nous allons étudier d'un peu plus près le métabolisme et les gènes qui le contrôlent. La comparaison de l'information potentielle contenue dans l'ADN, et d'une partie du métabolisme (figure 1) montre que la tâche est tout à fait redoutable. Nous nous contenterons donc de quelques exemples. Chemin faisant, nous comprendrons mieux ce qui se cache derrière le mot de caractère, que nous employons sans cesse depuis le début de cet ouvrage. Pour le moment, nous avons indiqué qu'il s'agit d'un terme vague (fin du chapitre 1). Puis nous avons brièvement expliqué (chapitre 2) que les caractères sont le résultat du métabolisme, grâce aux polypeptides.

Dans ce chapitre, nous allons préciser cette relation grâce à l'utilisation des mutants et des méthodes de la génétique. L'idée générale de ces expériences est de **comprendre le fonctionnement normal** en examinant des **mutants** dont le fonctionnement est **altéré**. Au lieu d'examiner le métabolisme de manière globale, cela permet de mieux le comprendre en isolant chacun de ses éléments.

1. Étude de la biosynthèse de l'histidine chez la levure.

1.1. Le génotype peut conduire à des phénotypes différents selon le milieu.

Nous l'avons vu, la levure est capable de synthétiser les acides aminés à partir des éléments contenus dans le milieu minimum. En particulier la souche de référence synthétise l'histidine qui lui est nécessaire. Par contre on peut isoler des mutants **auxotrophes pour l'histidine**, incapables donc de se multiplier sur milieu minimum, mais capables de le faire si on ajoute de l'histidine au milieu. La comparaison de répliques permet de rappeler ces caractéristiques (figure 38).

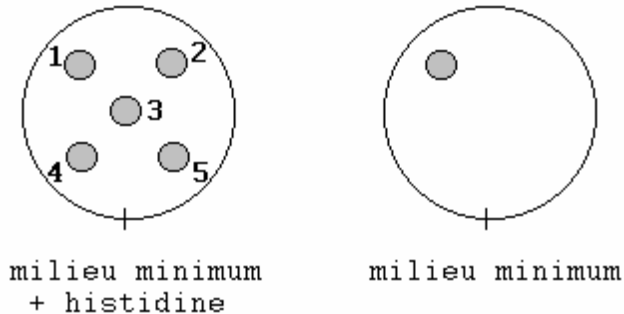
L'observation des répliques nous amène également à faire une remarque très importante :

sur milieu additionné d'histidine, la souche de référence et les souches mutantes ne peuvent pas être distinguées.

On voit donc que l'on doit faire une différence très nette entre, d'une part, l'état des gènes d'un individu (le **génotype**) qui est unique, **constant et indépendant du milieu**, et d'autre part le résultat de leur **fonctionnement**, (le **phénotype**) qui dépend étroitement des conditions de **milieu**.

Au niveau des phénotypes (encart 23) le génotype des souches auxotrophes conduit ou non à une différence avec le génotype de la souche de référence selon le milieu de croissance.

Figure 38 : exemples de souches auxotrophes pour l'histidine.



Les souches 2, 3, 4,5 sont
auxotrophes pour l'histidine.
La souche de référence 1 est
prototrophe.

Encart 23 : le génotype d'un individu est constitué par l'ensemble de ses gènes.

Par commodité, dans nos expériences, on ne se préoccupe que d'une partie des gènes, ou même d'un seul : le terme de génotype est alors utilisé pour cette toute petite partie des gènes. De même, le phénotype d'un individu est l'ensemble de ses caractères, mais le terme ne décrit le plus souvent que la partie qui intéresse l'expérimentateur. Il est décrit, par convention, entre crochets : [phénotype].

(1) : le terme de biologie revient à Lamarck (1802), celui de génétique est dû à Bateson (1909). Depuis Astbury (1945), il existe le terme très utilisé de biologie moléculaire, discipline qui résulte d'un mariage heureux entre une partie de la biochimie et une partie de la génétique. Autant les généticiens actuels sont capables de se reconnaître entre eux, essentiellement par leur manière de raisonner, autant il devient difficile d'indiquer des limites précises entre biologie moléculaire et génétique : cela est tellement vrai qu'il existe une génétique ... moléculaire !

1. 2 . Les souches auxotrophes pour l'histidine ne sont pas identiques malgré leur phénotype commun.

Nous allons maintenant étudier 11 souches auxotrophes présentant le même phénotype [auxotrophes pour l'histidine]. Ces 11 souches ont été obtenues de manière indépendante (chapitre 3, note 18) : on les nomme his 1... his 11.

1.2.1. Pour certaines souches mutantes, l' histidinol peut remplacer l' histidine.

L' histidinol est un produit dont la structure est proche de celle de l'histidine. Des répliques des 11 souches et de la souche de référence sont faites sur minimum, minimum additionné d'histidine, minimum additionné d' histidinol. On constate (figure 39) que les souches auxotrophes pour l'histidine (comparaison entre les lignes 1 et 2) peuvent ou non se développer sur milieu additionné d' histidinol (ligne 3).

L' histidinol peut remplacer l'histidine dans le cas des souches his 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10 ,11 (groupe X).

L' histidinol ne peut pas remplacer l'histidine dans celui des souches his 5 et 8 (groupe Y).

Figure 39 : utilisation de l 'histidinol par certains auxotrophes pour l ' histidine.

	réf	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
minimum	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
minimum+histidine	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
minimum+histidinol	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+

1.2.2. Certaines souches mutantes excrètent des produits de structure proche de l'histidine.

Lorsque les cultures sont réalisées en liquide, dans certaines conditions (2), on constate que des produits ressemblant à l'histidine apparaissent dans le milieu. Ils portent des noms complexes. Nous nous contenterons de les désigner par des initiales : IGP (imidazole glycérol phosphate), IAP (imidazole acétol phosphate), HIP (histidinol phosphate) et HOL pour l'histidinol que nous connaissons déjà. Cette fois les souches mutantes se classent en 4 groupes de ressemblances (figure 40) :

- I : 1, 2, 6, 9, 10, et 11 qui n'excrètent rien
- II : 3 qui excrète IGP
- III : 4 et 7 qui excrètent IGP et IAP
- IV : 5 et 8 qui excrètent IGP IAP HP HOL

Le groupe X de l'expérience précédente se trouve sous divisé en trois ensembles, tandis que le groupe IV est constitué des deux seules souches qui ne se multiplient pas en présence d'histidinol (groupe Y de l'expérience précédente).

1.2.3. Interprétation des différences biochimiques observées.

Les biosynthèses des constituants des êtres vivants sont des successions d'actions enzymatiques, à partir des éléments prélevés dans le milieu (chapitre 1, figure 1). Il existe des réactions communes à de nombreuses synthèses et d'autres qui concernent la synthèse d'un produit particulier (figure 41). Cette dernière partie des événements enzymatiques, spécifique d'un métabolite, peut être considérée comme une succession linéaire d'actions enzymatiques, chacune étant contrôlée par une enzyme. Par exemple, il y a synthèse successive des **précurseurs** de l'histidine à partir du produit A par les enzymes E1 à E5. Ces précurseurs et les enzymes correspondantes constituent la **chaîne de biosynthèse de l'histidine**.

Si l'une quelconque des activités E1 à E5 n'est pas réalisée, le **produit final**, l'histidine, ne peut être synthétisé. C'est le cas lorsqu'une **mutation** touche un gène responsable de la synthèse de l'un des enzymes en cause. Le mutant est **auxotrophe**. Il peut se multiplier seulement si le milieu contient de l'histidine, qui compense son défaut.

Deux exemples de chaînes de biosynthèse de mutants sont comparés à la chaîne de biosynthèse de référence (figure 42).

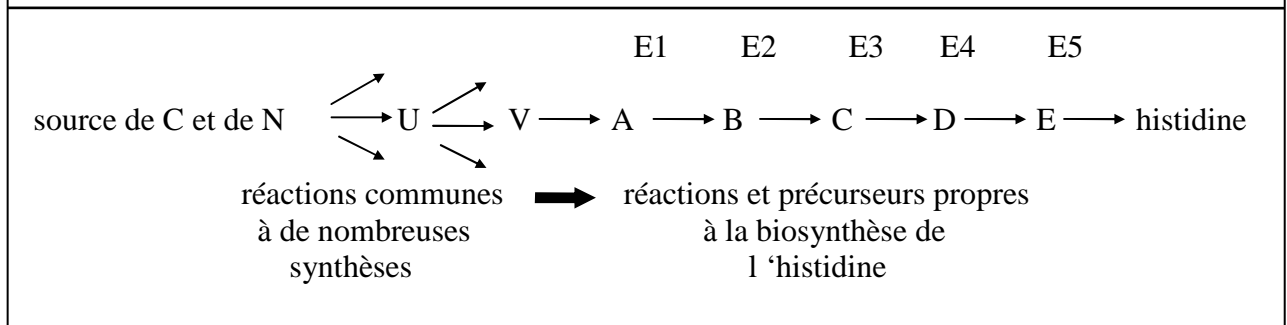
Le mutant his x est dépourvu de l'activité enzymatique E1. Il synthétise A mais ni les précurseurs B, C, D, et E ni l'histidine, car les enzymes E2, E3, E4 et E5, normalement actives, n'ont pas de substrat (3) à leur disposition.

Le mutant his y est dépourvu de l'activité enzymatique E3. Il synthétise A B et C mais pas les précurseurs D et E pas plus que l'histidine, car les enzymes E4 et E5, normalement présentes n'ont pas de substrat à leur disposition.

Figure 40 : produits proches de l'histidine, excrétés par certains mutants.

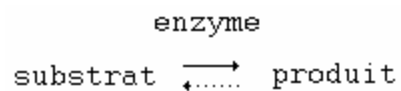
Souche	ref	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
produit excrété	aucun	aucun	aucun	IGP	IGP et IAP	IGP, IAP HIP et HOL	aucun	IGP et IAP	IGP IAP HIP et HOL	aucun	aucun	aucun

Figure 41 : la chaîne de biosynthèse de l'histidine, dans le métabolisme général.



(2): les cultures doivent être faites avec de faibles quantités d'histidine. Si l'histidine est en fortes concentrations (supérieures à 5 mg/ml) il n'y a pas de produits détectés car des phénomènes de rétrocontrôle et de répression se mettent en place (note 1, chapitre).

(3): une activité enzymatique est l'action d'une enzyme sur des molécules de **substrat** transformé en un **produit** de la réaction. Sans entrer dans les détails, une activité enzymatique est réversible et fonctionne dans un sens ou un autre selon les concentrations relatives du substrat et du produit.



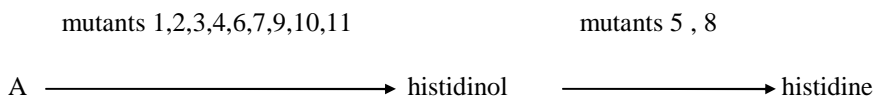
Ces interprétations permettent d'y voir plus clair (figure 42) :

- on comprend comment **l'histidine peut être remplacée par un autre produit**, à condition qu'il s'agisse d'un précurseur situé **après** l'interruption de la chaîne (4).

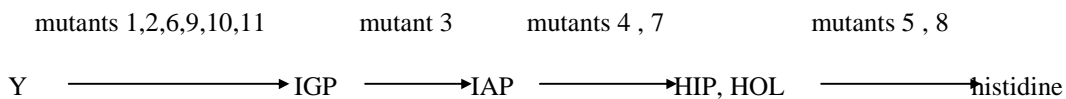
-on comprend l'origine de l'accumulation de certains produits: dans le cas du mutant his^x le **produit A, non utilisé** par l'enzyme E1 **s'accumule** (ce qui est représenté dans la figure par la répétition de A). Par action de masse, l'accumulation de C a pour conséquence celle de B qui elle-même provoque l'accumulation de A. En règle générale,

les précurseurs situés avant l'interruption s'accumulent

Puisque l'histidinol peut remplacer l'histidine pour certains mutants c'est parce qu'il est très probablement un précurseur de ce produit. Si l'histidinol n'est pas une source d'histidine pour les mutants 5 et 8, c'est parce que ces mutants ont donc un défaut dans une activité enzymatique située après l'histidinol (5).



Une autre manière d'ordonner l'intervention des mutants ainsi que les précurseurs est possible : les mutants qui accumulent le plus de produits différents sont interrompus en fin de chaîne, ceux qui n'accumulent pas de produits sont interrompus au début. .



On remarquera que l'on ignore le nombre exact d'enzymes correspondant à chaque groupe de mutants : en bref, une flèche ci-dessus peut représenter une ou plusieurs enzymes (6).

D'autre part, on voit que ces observations ont des limites : on ne connaît pas l'ordre exact d'intervention de tous les précurseurs dans la chaîne (par exemple ici, HIP et HOL sont figurés par ordre alphabétique).

1.3. Phénotype et génotype des auxotrophes et de la souche de référence.

Les observations biochimiques que nous venons de faire permettent de faire des hypothèses sur l'état des gènes.

Par exemple, l'observation de l'utilisation de l'histidinol nous a conduit à partager les mutants auxotrophes pour l'histidine en 2 lots, puis celle de l'accumulation des précurseurs en 4. Dans les deux cas, les mutants sont interprétés comme affectant des étapes biochimiques différentes, liées chacune à **au moins une enzyme, faite au moins d'un polypeptide**.

Comme nous savons qu'un polypeptide est contrôlé par un gène, nous sommes conduits à conclure qu'il y a autant de gènes différents contrôlant cette chaîne de biosynthèse, que de polypeptides envisagés.

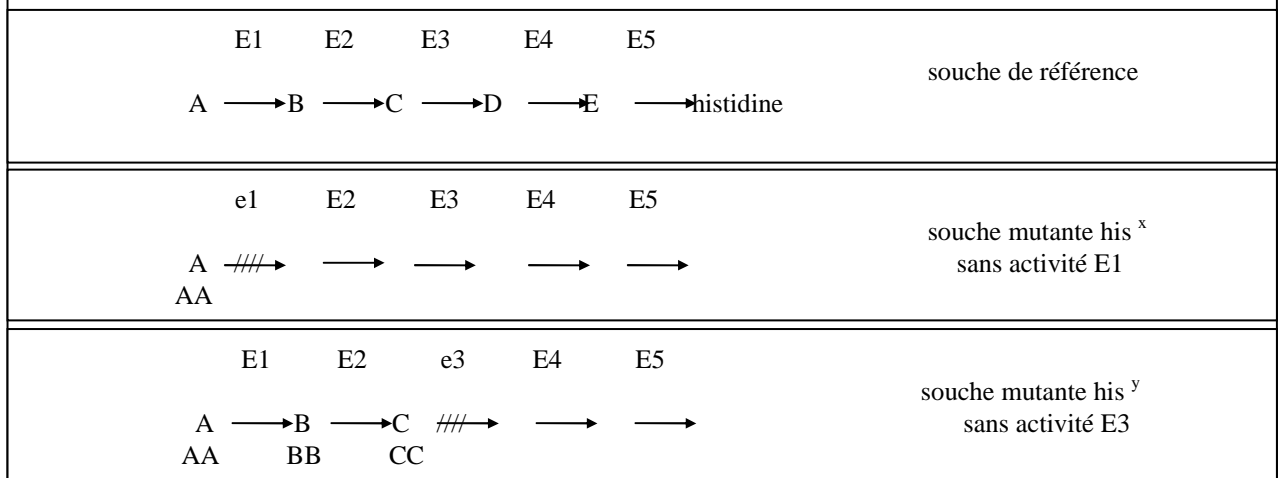
Si l'on s'était contenté de l'observation de l'utilisation de l'histidinol la conclusion aurait été qu'*au moins deux gènes* interviennent, l'un contrôlant la transformation de A en histidinol, l'autre contrôlant celle d'histidinol en histidine.

Lorsque l'on observe l'accumulation des *précurseurs* il faut envisager qu'*au moins quatre gènes* sont en cause (7).

Ces gènes (A, B, C, D) sous **forme fonctionnelle tous les quatre** permettent la biosynthèse de l'histidine chez la souche de référence de phénotype prototrophe et dont le génotype est a⁺ b⁺ c⁺ d⁺ (par définition).

Il suffit que l'un de ces gènes soit affecté par une **mutation** pour que la souche soit de phénotype **auxotrophe** : le génotype mutant peut être par exemple a⁻ b⁺ c⁺ d⁺ ou a⁺ b⁻ c⁺ d⁺ dans l'hypothèse où une seule différence distingue la souche mutante de la souche de référence (8), comme dans la figure 42.

Figure 42 : précurseurs et enzymes, chez la souche de référence et deux souches mutantes.



(4) : il faut cependant apporter un complément à cette règle : les précurseurs situés après l'interruption sont utilisables seulement s'ils sont capables de **pénétrer** dans les cellules. En général les produits phosphorylés (ici IAP, HP....) pénètrent mal ou pas du tout. Par contre, les produits phosphorylés peuvent être excrétés. On les retrouve donc sous forme de déchets dans le milieu de culture ou ils peuvent être repérés et étudiés

(5) : on remarquera que ce premier résultat permet d'être certain que tous les mutants auxotrophes pour l'histidine ne sont pas identiques : bien que l'on ignore totalement le nombre d'activités enzymatiques nécessaires à la biosynthèse de l'histidine, on peut déjà être certain que les mutants 5 et 8 n'ont pas la même activité enzymatique déficiente que celle des autres mutants.

(6) : de plus, une enzyme peut être faite de plusieurs chaînes polypeptidiques, nous l'avons déjà dit. On verra que le nombre d'étapes et le nombre de chaînes polypeptidiques ne sont pas forcément égaux.

(7) : une analyse plus poussée, concernant un plus grand nombre de mutants, montre que la chaîne de biosynthèse de l'histidine est contrôlée par 10 gènes chez la levure.

(8) : c'est l'hypothèse la plus simple, donc celle qui doit d'abord être envisagée, sans pour cela la transformer en conclusion.

2. Etude de maladies héréditaires chez l'Homme.

Les analyses génétiques ne sont pas faciles à conduire chez l'Homme, principalement parce que le nombre des descendants est faible et que les mariages ne dépendent pas de la volonté de l'expérimentateur. En première approximation (9), on peut cependant faire l'hypothèse qu'une **maladie est héréditaire** lorsque deux conditions sont réunies : la maladie est **rare** (par exemple, un cas sur 10^5 personnes) et pourtant deux (ou plusieurs) membres d'une **même famille** en sont atteints. Nous admettrons que c'est le cas dans ce qui suit.

2.1. Métabolisme de la phénylalanine.

2.1.1. Phényl cétonurie.

Le tableau clinique de la maladie est assez impressionnant (figure 43).

L'étude biochimique de personnes affectées par la maladie montre qu'elles sont déficientes en phénylalanine hydroxylase, une enzyme qui participe ordinairement à l'élimination des excès éventuels de phénylalanine, en la transformant en tyrosine, qui donne elle-même naissance à de nombreux produits. Lorsque cette enzyme ne remplit pas son rôle, l'accumulation de phénylalanine qui en résulte conduit à une surproduction d'acide phénylpyruvique et d'autres produits qui en dérivent par des voies biochimiques habituellement minoritaires (figure 44). Ces produits sont toxiques à haute dose et provoquent l'ensemble des symptômes de la maladie.

Cette découverte a permis de réduire considérablement les dégâts de la maladie : un régime pauvre en phénylalanine pendant l'enfance permet un développement normal. Ensuite, l'adulte n'a pas de problèmes, car son métabolisme n'est pas identique à celui de l'enfant (12).

Plus généralement on tirera de cet exemple l'idée que les métabolismes ne sont pas forcément linéaires, et qu'une même substance peut avoir bien des destinées dans l'organisme.

2.1.2. Alcaptonurie.

Les patients sont dépourvus d'acide homogentisique oxydase, ce qui provoque une forte accumulation d'acide homogentisique, dont l'élimination provoque le noircissement des urines et dont le stockage produit la pigmentation et les problèmes d'arthrite.

2.1.3. Albinisme.

Le manque de tyrosinase interrompt la voie de biosynthèse des pigments que l'on appelle les mélanines. Comme cette synthèse est complexe et requiert de nombreuses étapes, et donc de nombreux gènes, tous les albinos ne sont pas identiques que ce soit au niveau de leur phénotype et bien entendu dans leur génotype.

2.2. Une mutation sans effet sur l'organisme : l'hémoglobine « Porto-Allègre ».

La chaîne β d'une hémoglobine découverte dans l'hôpital de Porto-Allègre présente une différence au niveau du 9^{ème} acide aminé: la serine de la séquence de référence est remplacée par une lysine. Il s'agit très probablement d'une substitution d'un nucléotide par un autre.

In vitro, cette différence de la chaîne β conduit à une molécule à 8 chaînes polypeptidiques, au lieu des tétramères habituels. Pourtant, l'individu qui porte la mutation ne présente aucun signe particulier sur le plan clinique, manière plus habituelle de décrire un phénotype.

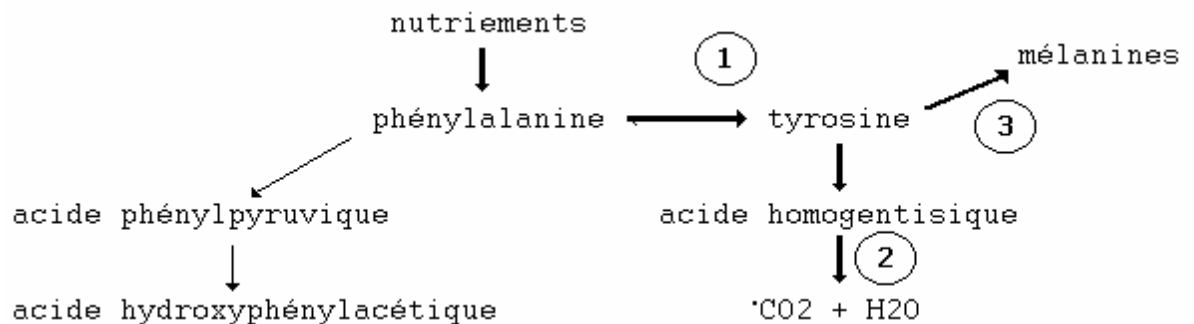
On a donc ici un exemple assez étonnant d'un bouleversement moléculaire sans conséquence phénotypique : cette observation renforce notre décision d'écrire l'allèle muté **a** (et non a -).

Figure 43 : signes cliniques de maladies reliées au métabolisme de la phénylalanine.

Phénylcétonurie	-décalcification des os longs et retard de croissance. -dépigmentation, eczéma. -microcéphalie, maxillaire proéminent, espace inter-dentaire élargi. -retard psychomoteur, hyperactivité, agressivité, quotient intellectuel réduit (10)
Alcaptonurie	- urine noircissante à pH alcalin. - pigmentation bleue noire se développant avec l'âge (sclérotique de l'oeil, oreilles, cartilages, reins, poumons, épiderme). - arthrite surtout chez l'homme (11)
Albinisme	-cheveux blancs -peau rose -oeil gris ou bleu

Figure 44 : quelques réactions du métabolisme de la phénylalanine.

① phénylalanine hydroxylase ② acide homogentisique oxydase ③ tyrosinase.
Réactions majoritaires : → réactions minoritaires : →



(9) : lorsque plusieurs membres d'une famille présentent une même maladie, elle peut être contagieuse ou due à une cause héréditaire. Le choix entre les deux hypothèses n'est pas toujours facile. Il n'est complètement justifié que lorsqu'on isole le défaut biochimique ou le gène responsable.

(10) : ce gène intervient donc sur le quotient intellectuel. Cela n'a rien de surprenant. Par contre imaginer que le quotient intellectuel est sous la dépendance de ce seul gène est le contraire de tout ce que nous sommes en train de percevoir dans les rapports complexes entre les phénotypes et les génotypes. De plus le Q.I. est extrêmement lié au milieu social. La « génétique » du Q.I. fait écrire énormément de stupidités, surtout lorsque l'on tente de se servir de ce « détail » pour distinguer des groupes humains. Lire le numéro de décembre 97 du « Monde de l'Education ».

(11) : cas assez courant d'hérédité limitée par le sexe, qu'il ne faut pas confondre avec le résultat de mutations affectant les chromosomes « sexuels » X et Y pour lesquels on parle d'hérédité liée au sexe.

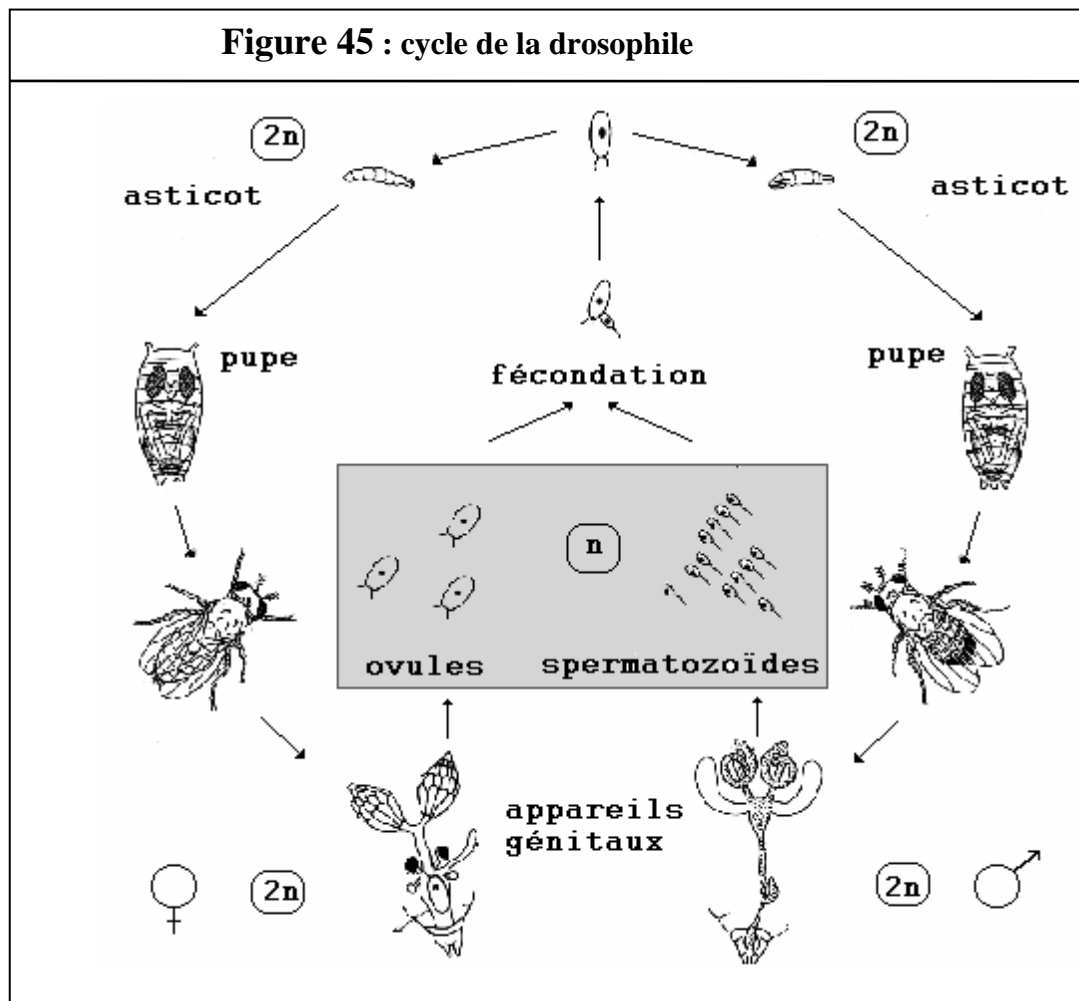
(12) : on remarquera que la tyrosine ne fait pas défaut aux malades, car il en existe d'autres sources dans le métabolisme. De plus, cet acide aminé est présent dans la nourriture.

3. Etude de mutants de coloration de l'oeil de la drosophile.

La drosophile n'est pas cet objet désuet que l'on peut déjà croire connaître. Au contraire, c'est un objet de laboratoire très actuel, sur lequel de nombreux chercheurs travaillent. Nous nous contenterons ici de donner des indications permettant de suivre la base de la génétique de ce modèle animal (13).

3.1. Cycle et culture de la drosophile.

La drosophile est la mouche du vinaigre, *drosophila melanogaster* que l'on remarque près des fruits en décomposition. Il s'agit d'un insecte diptère (14) dont on ne peut facilement observer que la phase diploïde, contrairement à ce que nous avons fait avec la levure (figure 45). Son cycle complet est accompli en deux semaines. Ceci en fait un remarquable matériel de laboratoire. D'autres qualités s'ajoutent encore pour le généticien : petite taille, facilité d'élevage sur un milieu simple, possibilité de contrôler les croisements car les mâles naissent avant les femelles, ce qui permet d'obtenir des femelles vierges que l'on peut croiser aux mâles choisis par l'expérimentateur (15).



(13) : un livre entier vient encore de lui être consacré : la drosophile , des chromosomes aux molécules ; J. Deutsch 1994 (Libbey éditeur).

(14) : les diptères sont un groupe d'insectes faciles à classer: ils ont une seule paire d'ailes bien développées, contrairement à la plupart des insectes « supérieurs » qui en possèdent quatre.

(15) : il existe chez les « drosophilistes » un acte quasi rituel : on « lève les vierges »... cela signifie que l'on vide les bouteilles d'élevage le matin et que l'on récupère les jeunes femelles dans la soirée: les mâles nés en même temps ne sont pas aptes à la fécondation avant un délai plus long. Les jeunes femelles sont restées vierges et peuvent donc être croisées aux mâles choisis.

3.2 . Biosynthèse des pigments de l'oeil et mutants la concernant.

Une étude semblable à celle que nous avons décrite chez la levure, pour la biosynthèse de l'histidine, a été réalisée à propos de la coloration de l'oeil de la drosophile. Ses résultats, encore incomplets sont illustrés dans la figure 46. Nous constatons tout d'abord que **deux** chaînes de biosynthèse sont impliquées, celle de la xanthomadine (ou pigment brun) et celle de la drosoptérine (ou pigment rouge).

Chez la souche de référence l'addition de ces deux pigments donne une couleur rouge sombre.

On a isolé des mutants (16) dont la couleur de l'oeil est extrêmement variée, du blanc au marron foncé, en passant par toutes sortes de nuances, souvent très plaisantes à observer : ivoire, abricot, rouge cerise, rouge vif, écarlate.....Ces phénotypes ont été utilisés pour nommer les mutants (17).

L'étude de quatre d'entre eux a été réalisée de manière diverse : analyse de croisements (voir plus loin), ou biochimique (analyse des produits accumulés, activités enzymatiques absentes). On a ainsi déterminé l'étape ne fonctionnant pas chez chacun de ces quatre mutants, dans l'une des deux chaînes de biosynthèse : celle de la xanthomatine (ou pigment brun) pour ver, cin et sca ; celle de la drosoptérine (ou pigment rouge) pour ros et mal (18).

3.3. Deux souches mutantes à yeux blancs, l'une obtenue directement, l'autre construite.

A la suite d'une mutagenèse, on a isolé (16) une souche mutante à **oeil blanc** qui s'est avérée avoir les deux chaînes de biosynthèse tout à fait fonctionnelles, sans aucune interruption. Compte tenu de ce que nous connaissons cela est apparu surprenant.

Une étude très approfondie a permis de montrer que les deux pigments sont bien fabriqués mais qu'ils ne se déposent pas normalement dans l'oeil, qui reste donc non coloré. La mutation n'a affecté ici qu'**un seul gène**, comme toutes celles que nous avons étudiées jusqu'à présent.

Le **même phénotype** peut être obtenu par l'expérimentateur à partir des souches mutantes décrites plus haut. Il suffit pour cela de construire une souche possédant à la fois une interruption de la chaîne de biosynthèse du pigment brun et une interruption de la chaîne de biosynthèse du pigment rouge. D'après la figure 42 on peut envisager plusieurs possibilités génétiques conduisant à l'oeil blanc : l'association de l'une des 3 formes mutantes de gènes contrôlant la chaîne du pigment brun (ver, cin, sca) avec l'une des deux formes mutantes de gènes contrôlant la chaîne de biosynthèse du pigment rouge (ros, mar). Le nombre de ces possibilités est évidemment de $3 \times 2 = 6$. Dans toutes ces souches, **deux gènes** au moins sont mutés.

Le même phénotype [oeil blanc] peut donc correspondre à des génotypes différents, avec un ou deux gènes mutés, ces derniers pouvant être différents.

4. Conclusions .

Depuis le début de cet ouvrage, nous avons étudié un petit nombre de caractères, mais très différents et chez des organismes assez variés (figure 47).

Cette variété est suffisante : nous pouvons **affirmer définitivement que la structure et le fonctionnement des êtres vivants sont génétiquement contrôlés via les propriétés des polypeptides** (19).

L'autre idée majeure que nous pouvons tirer de ces analyses est qu'un **caractère** nécessite souvent que de **nombreux gènes** fonctionnent d'une certaine manière et que des **phénotypes mutants** peuvent être dus à des **génotypes différents**, plus ou moins complexes, comme on vient de le voir dans l'exemple de la coloration de l'œil de la drosophile, et comme nous l'avons vu plus haut, dans le cas de l'histidine.

Figure 46 : les deux chaînes de biosynthèse du pigment de l'œil de la drosophile

Les abréviations utilisées pour désigner les mutants proviennent de leur description phénotypique vue par les découvreurs anglo-saxons: ver pour vermillion, cin pour cinnabar, sca pour scarlet, ros pour rosy, mar pour maroon like.

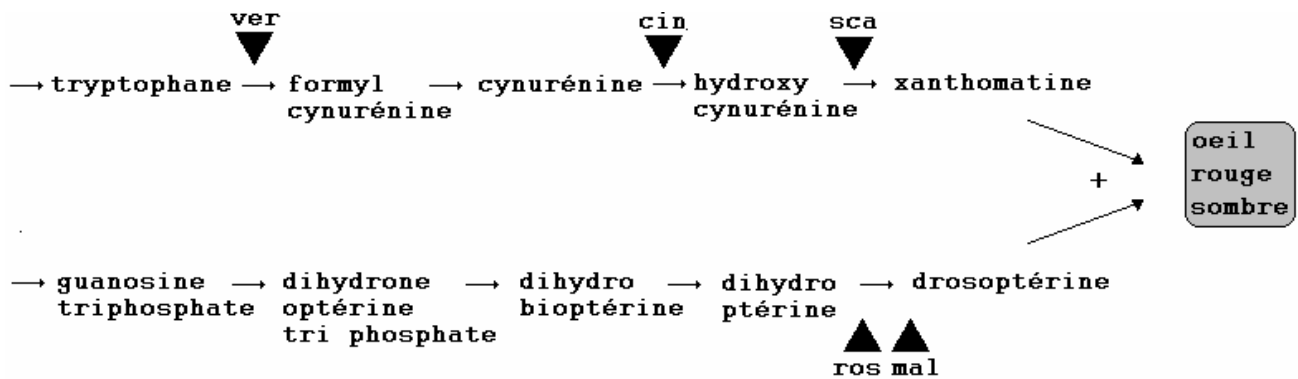


Figure 47 : exemples de caractères étudiés.

caractère analysé	espèce concernée	phénotype de référence étudié	phénotype mutant étudié
capsule	pneumocoque	présence	absence
transport de l'oxygène	homme	efficace	anémie possible
surfactant pulmonaire	homme	actif	mucoviscidose
métabolisme de l'histidine	levure	complet	interrompu
métabolisme de la phénylalanine	homme	complet	interrompu
couleur de l'œil	drosophile	rouge sombre	couleurs variées

(16) : L'isolement des mutants chez la drosophile nécessite des trésors d'ingéniosité. Les lecteurs avertis ou qui auront lu le chapitre suivant comprendront que la diploïdie de l'organisme est un redoutable obstacle à l'isolement de mutants dont le caractère est récessif.

(17) : Afin d'homogénéiser le plus possible les notations, on utilise ici pour désigner les génotypes les trois premières lettres du phénotype, comme on l'a déjà fait pour les mutants auxotrophes pour l'histidine. On dira, juste un peu plus loin, que cette assimilation d'un phénotype (ici la couleur de l'oeil) à un génotype est extrêmement ambiguë, et même erronée.

(18) : On remarquera que les mutants dépourvus de pigment brun (vermillion = ver, cinnabar = cin , scarlet = sca) ont l 'œil rouge vif et que , réciproquement , les mutants dépourvus de pigment rouge (rosy = ros ; maroon like = mal) ont l 'œil marron.

(19) : S'il n'y avait pas de gènes, il n' y aurait pas d'individu (!). Si les gènes n'étaient pas dans un milieu, il n'y aurait pas de vie non plus. Tout est inné... tout est acquis! Les généticiens ne comprennent pas cette querelle, qui n'en finit pas parce qu'elle est idéologique. On espère que le lecteur attentif aura également compris qu'il s'agit d'un faux problème.