

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 6 : Chez un hétérozygote (référence + mutant) un caractère peut être masqué par « l'autre ».

1. Interprétation de phénotypes récessifs : exemples chez la levure.

1.1. construction de souches diploïdes homozygotes et hétérozygotes.

1.2. étude de la dominance et de la récessivité.

1.3. interprétation des phénotypes mutants récessifs.

2. Interprétation d'un phénotype dominant : exemple d'une anémie chez l'Homme.

3. Exemples chez la drosophile.

4. Conclusion : il n'y a pas d'allèles dominants ou récessifs, à proprement parler

Chapitre 6 : Chez un hétérozygote (référence + mutant) un caractère peut être masqué par « l'autre ».

Dans les trois chapitres précédents, nous avons étudié le gène et ses allèles en examinant les résultats de leur fonctionnement. Nous avons analysé des manifestations phénotypiques diverses, de référence ou mutantes, y compris jusqu'au polypeptide.

Pour le moment nous avons étudié des souches haploïdes ou des lignées diploïdes homozygotes. Nous allons maintenant nous intéresser à diverses situations dans lesquelles des génomes différents sont mis en présence, par exemple dans des cellules diploïdes.

Ce type de problème remonte à Mendel lui-même : c'est ainsi que dans le chapitre 1, nous avons laissé de côté l'interprétation du phénotype de la F1. Lorsqu'il croise une lignée à graines lisses et une lignée à graines ridées, il constate que la F1 est homogène et que toutes les plantes donnent des graines lisses (chapitre 1, figure 1 et note 13).

Les lecteurs qui connaissent un peu ces problèmes peuvent estimer que cela est plus ou moins « normal ». Il n'en est rien : nous allons voir qu'il faut être prudent à propos de ce type d'observations car l'on peut à nouveau commettre des confusions entre génotype et phénotype.

1. Interprétation de phénotypes mutants récessifs : exemples chez la levure.

1.1. Construction de souches diploïdes homozygotes et hétérozygotes

Dans le chapitre précédent, nous avons étudié des mutants auxotrophes pour l'histidine, chez la levure. Ces souches mutantes sont haploïdes.

Il est facile de constituer des souches diploïdes afin de les étudier: il suffit pour cela de mettre en présence, dans un milieu de culture approprié, des cellules haploïdes des deux types « sexuels » (figure 26).

On obtient une **souche diploïde homozygote de référence** à partir de souches haploïdes des deux types sexuels issues de la souche de référence.

On obtient **une souche diploïde homozygote mutante** à partir de souches haploïdes des deux types sexuels issues de la souche mutante (1).

On obtient une **souche diploïde hétérozygote** en mettant en présence une souche mutante haploïde et une souche de référence haploïde, de groupes sexuels convenables.

Dans les deux premiers cas l'information génétique mutante ou de référence est redoublée, ce qui donne des souches diploïdes respectivement auxotrophes ou prototrophes; dans le troisième cas, deux types d'informations génétiques cohabitent, l'une représentant le génotype de référence, l'autre le génotype mutant.

Quel est le phénotype de ces diploïdes hétérozygotes ?

Il ne faut pas croire que la réponse est si simple: seule l'expérience permet de répondre.

(1) : Il faut pour cela avoir procédé à un croisement et avoir obtenu des méioses comme on le verra plus loin. On considère dans la pratique (et en particulier dans cet exposé) que les deux souches haploïdes issues de la souche initiale sont strictement identiques, au groupe sexuel près.

1.2. Étude de la dominance et de la récessivité.

L'addition des génomes de chacune des 11 souches auxotrophes et de celui de la souche de référence donne naissance à 11 souches diploïdes que l'on réplique sur milieu minimum et sur milieu contenant de l'histidine en même temps que la souche diploïde de référence qui sert de témoin à l'expérience.

On **observe** que les 12 diploïdes se développent sur le milieu contenant de l'histidine, comme le font les haploïdes mutants ou de référence.

On **observe** que 10 des diploïdes constitués à partir de la souche de référence et d'un haploïde auxotrophe se développent sur milieu minimum : **on en conclut** que le phénotype de la souche de référence est dominant sur celui de chacune des souches mutantes. Le **phénotype mutant** de ces souches est qualifié de **récessif**.

On **observe** que le diploïde constitué à partir de la souche de référence et de la souche mutante haploïde numéro 11 ne se développe pas sur milieu minimum. **On en conclut** que le **phénotype mutant** de cette souche est **dominant** et que, cette fois, le phénotype mutant de référence est récessif.

A l'attention de nos lecteurs ayant eu des premiers contacts avec la génétique avant de lire cet ouvrage, nous insistons :

Un phénotype mutant peut être récessif ou dominant (2).

1.3. Interprétation des phénotypes mutants récessifs.

Grâce à l'analyse de l'accumulation et de l'utilisation des précurseurs par les mutants, nous avons déterminé que 4 gènes *au moins* interviennent dans la voie de biosynthèse (chapitre 5, alinéas 1.2.3). Les 4 gènes correspondants (A B C D) sont fonctionnels dans la souche de référence : nous noterons. Leurs allèles respectifs a^+ , b^+ , c^+ , d^+ , le signe + symbolisant la forme de référence (encart 23). En ce qui concerne les gènes qui nous intéressent, le génotype de la souche haploïde de référence est donc

$$a^+ b^+ c^+ d^+$$

L'un de ces gènes, par exemple B, est sous une forme différente dans une souche mutante. Soit b cette forme (encart 23). Le génotype mutant est alors :

$$a^+ b c^+ d^+$$

Les cellules diploïdes hétérozygotes constituées à partir de ce mutant et de la souche de référence possèdent en particulier deux allèles pour chacun des gènes intervenant dans la chaîne de biosynthèse de l'histidine. Le génotype des cellules diploïdes est la somme des deux génotypes haploïdes, soit donc $2a^+ 1b^+ 1b 2c^+ 2d^+$, que l'on a coutume d'écrire :

$$\begin{array}{ccc} a^+ & b & c^+ & d^+ & \text{ou, plus simplement (3)} & a^+ & b & c^+ & d^+ \\ a^+ & b^+ & c^+ & d^+ & & a^+ & b^+ & c^+ & d^+ \end{array}$$

A partir de cette représentation, il suffit d'écrire les gènes et les polypeptides qui en découlent pour interpréter facilement la récessivité de certains phénotypes mutants.

Dans les cellules diploïdes hétérozygotes que nous étudions, les 2 allèles sont identiques au niveau des trois gènes

A, C, D et après transcription et traduction, donnent des molécules de polypeptides fonctionnels (P1, P3, P4).

L'un des allèles du gène B, celui de référence b^+ , contrôle la formation de molécules du polypeptide fonctionnel P2, tandis que la transcription et la traduction de l'allèle mutant b donne des molécules d'un polypeptide ($p2$) modifié de telle manière que nous savons qu'il est inactif lorsqu'il est seul dans les cellules haploïdes.

La population de molécules ($P2 + p2$) agit comme si les molécules $p2$ n'existaient pas : l'étape biochimique est normalement réalisée.

Figure 48 : observation du développement de souches diploïdes hétérozygotes.

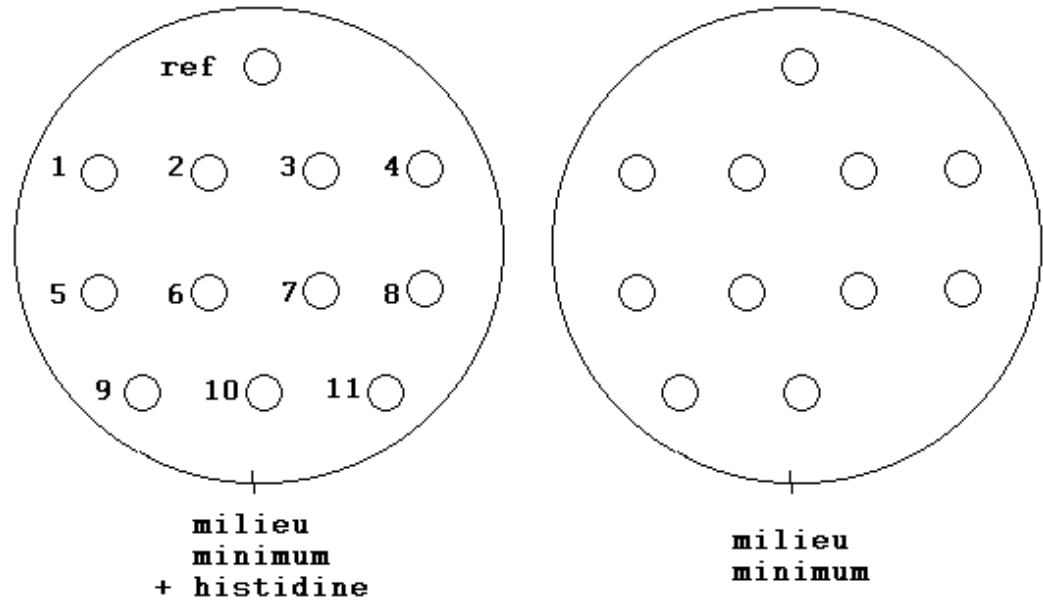
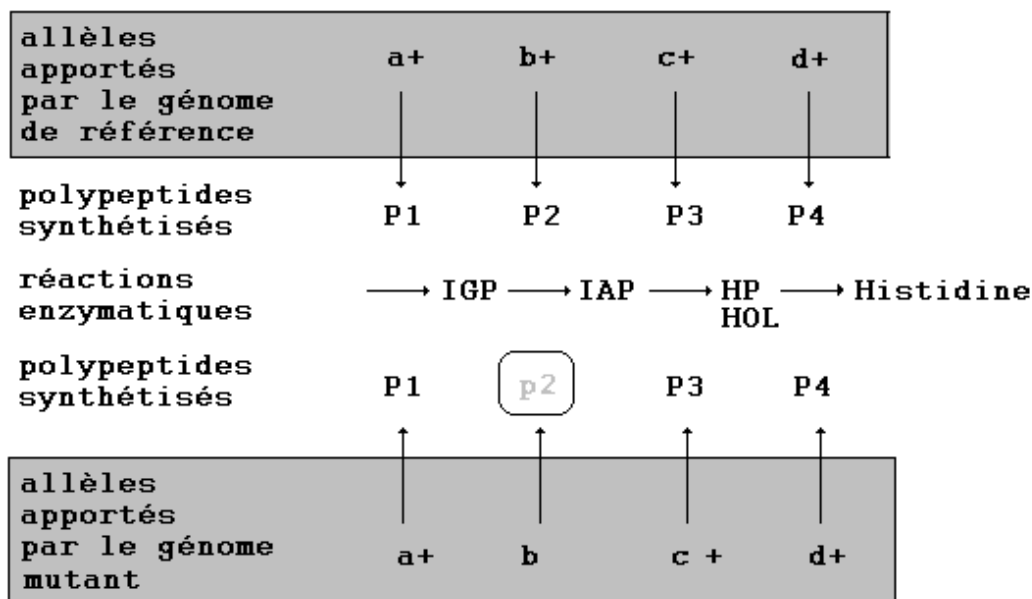


Figure 49 : allèles et polypeptides dans un hétérozygote.



(2) : parfois semi dominant comme on le verra plus loin.

(3) : les deux traits symbolisent un couple de chromosomes homologues. Par commodité on réduit le plus souvent l'image à un seul trait, séparant les matériels génétiques des deux parents haploïdes. Notons que ces beaux alignements ne représentent rien dans la réalité cellulaire. En réalité, les gènes sont portés par leurs chromosomes respectifs (ce que l'on tente de symboliser par le double trait), chromosomes qui sont complètement intriqués dans les cellules pendant les phases où le métabolisme a lieu, en dehors des réplifications (en interphase, voir plus loin). En tous cas ceux qui connaissent une écriture différente doivent s'en débarrasser dès à présent, car l'expérience montre que d'autres représentations, que nous ne citerons évidemment pas, sont sources d'erreurs graves.

On remarquera que le polypeptide P2 est contrôlé par un seul allèle fonctionnel, tandis que deux allèles de référence contrôlent les autres polypeptides. Sa quantité est deux fois plus faible que celle des polypeptides P1, P3 et P4. Dans le cas d'un phénotype récessif, cette **différence relative** (4) n'affecte pas le fonctionnement de la chaîne de biosynthèse.

Des explications du même type pourraient être données pour tous les mutants dont le phénotype est récessif, que ce soit pour les autres mutants auxotrophes pour l'histidine que nous étudions ou pour d'autres phénotypes mutants.

Nous reviendrons un peu plus loin sur le cas du mutant 11 et sur son phénotype dominant.

2. Interprétation d'un phénotype dominant : exemple d'une anémie chez l'homme.

Nous avons déjà étudié diverses anémies dues à des modifications de la séquence de la chaîne β de l'hémoglobine. A l'hôpital de Savannah, aux États Unis, on a repéré une personne dont l'anémie est due à une mutation dont le résultat est tout à fait comparable à ce que nous avons déjà rencontré : l'acide aminé 24 est *gly* chez les individus non anémiés; il est *val* chez le patient que nous étudions.

Cette personne a épousé un partenaire non anémié et le couple a eu trois enfants, tous trois anémiés.

Comment interpréter cette observation?

La personne anémiée ne fabrique que des chaînes β val. Son époux ne fabrique que des chaînes β gly. Il s'agit

donc de deux homozygotes, le premier avec deux allèles mutants a , tandis que le deuxième possède deux allèles de référence $a+$. Les cellules de leurs enfants ont donc un allèle a et un allèle $a+$.

Sur le plan du **génotype** la situation est strictement la **même que précédemment** : ces enfants sont hétérozygotes $a / a+$ comme les cellules de levure obtenues par l'addition d'un génome haploïde mutant et d'un génome haploïde de référence.

L'interprétation des résultats phénotypiques est différente.

On a remarqué que la personne anémiée a des globules rouges dont une partie est une masse amorphe, appelée corpuscule de Heinz du nom de son découvreur. Par contre, ce corpuscule n'existe pas dans les globules rouges de référence.

Une analyse biochimique a montré que le corpuscule est fait de chaînes d'hémoglobine qui ne s'associent pas en tétramères, à la suite de la différence d'acide aminé due à la mutation.

Les enfants hétérozygotes, anémiés, ont également des globules rouges présentant des corpuscules de Heinz. La raison en est très simple:

les chaînes α , toutes normales, peuvent rencontrer des chaînes β normales ou β' anormales : il peut se faire *trois* types de tétramères: $2 \alpha 2 \beta$ (actifs) $2 \alpha 2 \beta'$ (qui se dénaturent) $2 \alpha \beta\beta'$ (qui se dénaturent également) .

Les deux derniers types de tétramères entrent dans le corpuscule de Heinz. Le tiers de tétramères normaux qui subsiste s'avère insuffisant pour assurer le transport de l'oxygène et l'enfant est anémié bien que, hétérozygote, il possède un allèle de référence.

Un phénotype mutant dominant peut être dû à des propriétés particulières du polypeptide résultant de la mutation.

Une analyse biochimique a pu montrer que c'est aussi le cas, chez la levure, du mutant auxotrophe pour l'histidine n°11 dont nous avons laissé le cas sans explication dans l'étude précédente (5).

Encart 24 : La notation utilisée pour les explications ci-dessus est lourde. Elle peut et doit être simplifiée : au lieu de tenir compte des 4 gènes A, B, C, D , il est suffisant de considérer par exemple, le gène A, pour lequel on envisage une différence entre la souche de référence et la souche mutante. L'hétérozygote s'écrit tout simplement : $a / a+$

(4) : la différence quantitative est évidemment due à la transcription, produisant deux fois plus d'ARN messager à partir de deux ADN qu'à partir d'un seul. En général, la traduction ne fait que reproduire cette différence quantitative.

(5) : il existe de nombreux mutants à phénotype dominant , chez tous les organismes : les explications biochimiques ne sont pas réduites au type de celle que nous envisageons ici.

3. Exemples chez la drosophile.

On a étudié un nombre impressionnant de mutants de drosophile (des dizaines de milliers, affectant ou non des gènes différents). On a observé que les cas des mutants de phénotype récessif sont les plus nombreux (6).

Par exemple, un croisement entre la lignée pure de référence, dont les yeux sont rouges sombre avec une lignée pure mutante à yeux bruns donne une F1 dont les yeux sont rouges sombre.

Dans l'hypothèse selon laquelle le phénotype est dû à la mutation d'un seul gène comme nous l'avons rencontré jusqu'à présent, le génotype hétérozygote $a+ / a$ donne un phénotype identique à celui d'une souche de référence de génotype $a+ / a+$. Le phénotype mutant est donc **récessif**.

D'autres mutants n'ont pas un caractère récessif. Par exemple, il existe une souche à ailes relevées, au contraire des ailes de la souche de référence dont les ailes sont plates. La F1 obtenue en croisant cette souche par la souche de

référence a des ailes relevées : le phénotype mutant est donc **dominant**.

Enfin on envisagera un dernier cas, celui d'une souche mutante dont l'oeil est réduit (7) et a une apparence réniforme. Lorsque l'on observe des mouches F1, on constate que l'oeil a une dimension intermédiaire entre la dimension de l'oeil mutant et celle de l'oeil de référence : on dit que le phénotype mutant est **semi-dominant** (8).

4. Conclusion : il n'y a pas, à proprement parler, d'allèles récessifs ou dominants .

Ce chapitre est court. Il nous apporte cependant des précisions importantes en ce qui concerne la nomenclature et le vocabulaire de la génétique.

Afin de bien distinguer les génotypes et les phénotypes, il est classique de noter les phénotypes entre crochets quelle que soit l'abréviation que l'on choisisse pour décrire le phénotype

auxotrophe pour l'histidine : [his]
anémie : [anémie]
oeil rouge sombre : [rge sombre]

Pour les gènes, nous conseillons très fortement d'utiliser pour le moment au moins la nomenclature utilisée ici :

soit un caractère se présentant sous deux formes (deux phénotypes) on notera A le gène correspondant , a+ l'allèle de référence et a l'allèle muté chaque fois que l'on fera l'hypothèse que la différence phénotypique observée correspond à une seule différence génétique

(hypothèse qu' il ne faut toujours pas supposer vérifiée : nous reviendrons sur cette remarque dans la deuxième partie de l' ouvrage).

Il est prudent dans un premier temps d' éliminer toutes les écritures qui relient les allèles (voire les gènes) avec les termes *récessif* et *dominant*. En effet, nous avons largement souligné que l'essentiel des analyses repose sur les observations des phénotypes mais que c'est seulement ensuite que viennent les interprétations reliant ces phénotypes aux génotypes.

Nous avons été amené à rappeler qu'un allèle de référence et un allèle mutant sont deux fragments d' ADN qui peuvent être transcrits et traduits. La coexistence des polypeptides P2 et p2 dans le cas de la levure, celle entre β et β' dans le cas de l'anémie Savannah que nous avons étudiée ici donnent des résultats variés.

En tous cas, les deux allèles existent et ont bel et bien fonctionné, ce qui produit presque toujours (9) :

que les phénotypes soient dominants ou récessifs,

il n'y a pas d' interférence fonctionnelle au niveau de l' ADN des deux allèles d'un même gène dans un diploïde.

(6) : Le fait que de nombreux mutants aient un phénotype récessif explique pourquoi il existe une fâcheuse tendance à égaler référence et dominant, mutant et récessif. Il faut bien se rendre compte que ce défaut historique doit être féroce éliminé car il est une des nombreuses confusions entre génotype et phénotype. Un gène, un allèle ne sont ni bons ni mauvais, ni forts ni faibles, ni normaux ni anormaux....ils SONT tout simplement ! Seul le milieu leur donnera une « valeur » positive ou négative: nous reviendrons plus loin sur ce problème.

(7) : L'oeil de la drosophile est un oeil composé . Il est constitué de la juxtaposition d'yeux élémentaires , les ommatidies, au nombre de 600 chez la souche de référence, de seulement 60 chez la souche mutante. L'hétérozygote en possède environ 260.

(8) : On aurait pu dire semi-récessif ! Un exemple d'un phénotype semi-dominant est historique. Il est repris, probablement pour cela, dans de nombreux ouvrages : la lignée de référence des « belles de nuit » a des fleurs de couleur rouge. On connaît par ailleurs une lignée dont les fleurs sont blanches. La F1 a des fleurs roses. La F2 est faite de plantes à fleurs rouges (cf. lignée de référence) à fleurs blanches (cf. lignée mutante) et à fleurs roses(cf. F1). Il est possible que l'interprétation de ce type de résultats ait été à l'époque des premiers généticiens encore plus difficile à faire que dans le cas où il y a dominance du caractère de référence. Il fallait en effet résister à l'idée séduisante d'un mélange des caractéristiques héréditaires (rouge + blanc = rose). Or, si l'on revient au premier chapitre, on se rappellera que l'apport essentiel de Mendel est d'avoir imaginé la constance de ses « facteurs » au contraire des caractères.

(9) : Il existe quelques cas très rares où seul un des deux allèles est transcrit : leur interprétation sort totalement du cadre de cet ouvrage. Nous avons choisi de tenter d'éliminer la nomenclature « allèles dominant ou récessif » , pour bien montrer que les deux allèles sont très généralement transcrits. D'autres raisons pédagogiques vont également dans le sens de ce choix. Si l'on vient à enfreindre la règle fixée ici , il faut que ce soit en toute connaissance de cause , en particulier en sachant que la dominance et la récessivité sont des caractéristiques relatives qui dépendent des circonstances de milieu (4 ème partie).