

2 ème partie

D'une génération à l'autre

ou

comment les gènes sont-ils transmis et brassés ?

### Chapitre 13 : Déterminismes multigéniques.

1. La mutation de plusieurs gènes peut conduire au même phénotype, page  
chez les mutants simples ou multiples : exemples chez la levure.

2. Un phénotype mutant peut être contrôlé par plusieurs gènes mutés. page

*2.1. exemple de l'oeil blanc de la drosophile.*

*2.2. vers la génétique des caractères à déterminisme complexe.*

2.2.1. un exemple dans l'agro-alimentaire chez le colza.

2.2.2. les caractères à déterminisme « très » multigénique.

3. Conclusions. page

## Chapitre 13 : Déterminismes multigéniques

Tout au long des chapitres que nous venons de parcourir, nous avons très souvent dit (voire rabâché) que toute analyse génétique suppose tout d'abord de rechercher le nombre de gènes en cause dans une différence de caractère héréditaire. Il est largement temps de justifier cette précaution par quelques contre-exemples, car jusqu'à présent nous n'avons analysé que des relations du type « une différence de caractère, une différence génétique ».

### 1. La mutation de plusieurs gènes peut conduire au même phénotype, chez des mutants simples ou multiples : exemples chez la levure.

Nous avons constaté que la mutation de gènes différents peut conduire par exemple à l'auxotrophie pour l'histidine (chapitres 5, 6, 7). Chaque mutation pour l'un de ces gènes donne une ségrégation 2 / 2 (chapitre 9), lors du croisement avec la souche de référence.

L'étude d'une souche de laboratoire donne un résultat inattendu lorsqu'on la croise avec la souche de référence : dans une analyse de spores en vrac, on obtient 102 colonies auxotrophes et 64 colonies prototrophes. Discutons calmement ce curieux résultat :

si un seul gène était en cause, on aurait dû observer autant d'auxotrophes que de prototrophes dans la descendance (83 et 83, aux variations d'échantillonnage près). Les résultats étant éloignés de ces nombres théoriques, on ne peut pas conserver l'hypothèse. On est donc conduit à imaginer que deux gènes sont en cause. Soit A et B ces gènes, tous deux à l'état muté chez le mutant, à l'état de référence dans la souche de même nom :

le croisement étudié est  $ab \times a+b+$ , d'où des spores  $ab$ ,  $a+b+$ ,  $ab+$  et  $a+b$ .

De deux choses l'une : ou bien la mutation de l'un de ces gènes **suffit** à donner le phénotype auxotrophe, ou bien il est **nécessaire** que les deux gènes soient mutés pour que le phénotype mutant soit observé.

Dans le premier cas les génotypes  $ab+$  et  $a+b$  conduisent au même phénotype mutant : c'est le cas simple d'une chaîne de biosynthèse interrompue à l'une ou l'autre de deux de ses étapes. Il est alors très probable que le double-mutant  $ab$  possède également le phénotype auxotrophe.

Si les deux gènes sont indépendants, on attend autant de spores des 4 catégories, ce qui donnerait 1/4 de spores  $a+b+$  possédant un phénotype prototrophe, soit ici une valeur théorique de 41,5 (166/4) ; tandis que les autres spores auraient le phénotype auxotrophe et seraient théoriquement au nombre de 124,5. Les valeurs observées sont trop différentes de celles attendues (X2 significatif) pour que l'on conserve l'hypothèse.

Continuons notre analyse toujours calmement : imaginons que les deux gènes envisagés soient liés, ce qui correspond à la phase suivante de la complexité des analyses génétiques.

Dans ces conditions  $ab = a+b+ > a+b = ab+$ . Puisque l'on observe 64 colonies prototrophes, autant doivent être  $ab$ . Par différence, les colonies  $a+b$  additionnées des  $ab+$  doivent être environ  $166 - (64 + 64) = 38$ . Il s'agit, on l'a compris des recombinants ce qui permet d'estimer leur fréquence, déduite de ce que nous venons de voir

$$(f) \text{ recombinés} = \frac{ab+ + a+b}{ab + a+b+ + ab+ + a+b} = \frac{38}{166} = 0,23$$

L'hypothèse de deux gènes liés, séparés par une distance génétique estimée à 23 unités est donc suffisante ici pour interpréter les résultats : inutile de chercher plus loin !! (1) (encart 35).

**Encart 35 : vérification de l'hypothèse d'un caractère dépendant d'un génotype double mutant.**

Cela ne demande aucune notion nouvelle, mais suppose une certaine habitude dans le maniement du test de complémentation et de la recombinaison méiotique.

On constitue des diploïdes entre une dizaine de souches auxotrophes prises au hasard dans les descendants du croisement étudié. Si un diploïde croît sur milieu minimum, c'est qu'il y a complémentation (les caractères donnés par les simples mutations sont alors récessifs) : son génotype est donc  $a+b / ab+$  et il donnera des prototrophes ( $a+b+$ ) par recombinaison lors de la méiose. Complémentation positive et obtention de prototrophes après la méiose sont notées 1 dans le tableau ci-dessous.

Si il y a non complémentation, cela implique que le diploïde considéré a été constitué à partir de deux souches de même génotype se distinguant de la souche de référence par la même différence (soit  $ab+$  soit  $a+b$ ). Dans ce cas, il n'y aura évidemment pas d'individus prototrophes après la méiose. Absence de complémentation chez le diploïde et absence de production de prototrophes à la méiose sont notées 2, ci-dessous.

Les individus double-mutants ne complémenteront et ne produiront pas d'individus prototrophes lors de la méiose, avec aucun des deux simples mutants

	$ab+$	$a+b$	$ab$
$ab+$	2	1	2
$a+b$	1	2	1
$ab$	2	2	2

La dizaine de souches auxotrophes étudiées permettra de déterminer les souches doubles-mutantes, et au moins une souche simple mutante de chacun des deux types. A partir de là, on analysera facilement un plus grand nombre de souches, au gré de l'expérimentateur, plutôt par test de complémentation, car sa mise en oeuvre est la plus rapide. On pourra donc connaître le génotype de nombreuses spores et confirmer le nombre de gènes en cause.

(1) : il existe également des cas où chacun des gènes mutés ne donne aucun phénotype particulier. En bref, chez un haploïde, le génotype  $ab+$  conduit au même phénotype que le génotype  $a+b$ , tous les deux étant identiques au phénotype de référence. Seul le phénotype du double mutant  $ab$  se distingue du phénotype de référence. La mutation de deux gènes est nécessaire pour donner le phénotype mutant. Bien entendu, si l'hypothèse de deux gènes en cause ne rendait pas compte des résultats, il faudrait envisager une situation génétique plus complexe.

## 2 . Un phénotype mutant peut être contrôlé par plusieurs gènes mutés.

### 2.1. Exemple de l'oeil blanc chez la drosophile.

A la suite d'une mutagenèse on a isolé une souche mutante M1 qui a les yeux blancs . D'autre part , une souche M2 a yeux blancs également , a été reçue d'un laboratoire étranger qui l'a construite (2).

Lorsque des femelles M1 sont croisées à des mâles de référence, la F1 comporte des femelles à yeux rouge sombre , semblables à ceux de la souche de référence et des mâles à yeux blancs : on peut donc faire l'hypothèse d'un caractère récessif gouverné par un ou plusieurs gènes portés par le chromosome X.

Dans l'hypothèse d'un seul gène muté, on attend en F2 , autant d'individus à yeux blancs que d'individus à yeux rouge sombre ( quel que soit le sexe)

On constate que c'est le cas lorsqu'on réalise l'expérience : la mutation d'un seul gène explique donc le phénotype mutant de la souche M1 (figure 94).

L'analyse de la souche M2 donne des résultats différents :

la F1 obtenue en croisant des femelles mutantes M2 et des mâles de référence est homogène : tous les individus possèdent des yeux rouge sombre . On en conclut que le caractère n'est pas lié au sexe et qu'il est récessif.

On étudie 1000 descendants d'un croisement F1X F1 ; Cette F2 comporte :

67 individus à yeux blancs  
556 individus à yeux rouge sombre  
192 individus à yeux marrons  
185 individus à yeux roses

Si le caractère yeux blancs de la souche M2 était dû à un déterminisme monogénique, la F2 aurait dû comporter 3/4 d'individus semblables à la souche de référence et 1/4 d'individus à yeux blancs ... et c'est tout (figure 95) !

L'apparition de nouveaux phénotypes nécessite une hypothèse moins simple : imaginons donc que deux gènes physiquement indépendants soient en cause pour donner le phénotype yeux blancs (figure 96).

Une des 16 cases du tableau correspond à des individus génotypiquement semblables à la souche M2 telle que nous l'envisageons : ils sont doubles-mutants et ont les yeux blancs -case notée 1-. Trois cases notées -2- correspondent à des individus homozygotes a/a , trois cases notées -3- correspondent à des individus homozygotes b/b.

Les 9 autres cases correspondent à des individus possédant au moins un allèle de référence pour chacun des deux gènes : on peut faire l'hypothèse qu'ils sont phénotypiquement semblables à la souche de référence.

Lorsque l'on compare ces remarques avec les résultats expérimentaux , il y a manifestement compatibilité (X2 non significatif, par rapport aux résultats théoriques , 62,5 ; 187,5 ; 187,5 ; 562,5 ) donc deux gènes sont en cause.

Les nouveaux phénotypes s'interprètent facilement : les homozygotes a/a ont les yeux marrons tandis que les homozygotes b/b ont les yeux roses. Comme on l'a vu dans la chapitre 5 , la différence phénotypique [yeux blancs] n'est donc pas forcément monogénique : les mutations de deux gènes **coopèrent** ici pour donner le caractère mutant (1).

Figure 94 : étude de la souche M1				
femelles M1 a/a X mâles ref a+/Y ↓ F1 : femelles a/a+ mâles a/Y	F2		gamètes des mâles F1	
			50% a	50% Y
	gamètes des femelles F1	50% a	a / a	a / Y
50% a+		a / a+	a+ / Y	

Figure 95 : souche M2, 1ère hypothèse : une seule différence génétique.				
femelles M2 a/a X mâles ref a+/a+ ↓ F1 : a/a+	F2		gamètes de la F1	
			50% a	50% a+
	gamètes de la F1	50% a	a / a	a / a+
50% a+		a / a+	a+ / a+	

Figure 96 : souche M2, 2ème hypothèse, deux gènes mutés, génétiquement indépendants						
M2 a b / a b X ref a+ b+ / a+ b+ ↓ F1 a b/a+ b+	gamètes de la F1					
			25% ab	25% a+b+	25% ab+	25% a+b
	gamètes de la F1	25% ab	1		2	3
		25% a+b+				
		25% ab+	2		2	
25% a+b		3			3	

*Encart 36 : les deux souches ont déjà été étudiées dans le chapitre 5 ( 3.3 ).*

*Une étude très approfondie de la souche M1 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'affecte qu'un gène (A)*

*Le même phénotype a été obtenu par l'expérimentateur en construisant 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...on peut envisager plusieurs possibilités génétiques conduisant à l'oeil blanc: l'association de l'une des 3 formes mutantes interrompant la chaîne du pigment brun (ver, cin, sca) avec l'une des deux formes mutantes interrompant la chaîne de biosynthèse du pigment rouge( ros, mar). Le nombre de ces possibilités est évidemment de 3 X 2 =6. Dans toutes ces souches, deux gènes au moins sont mutés ( B et C ). La souche M2 est l'une de ces 6 souches construites (2).*

*(2) : le lecteur inlassablement supposé attentif, peut se demander pourquoi on précise que la souche double mutante est construite par l'expérimentateur. La raison de cette précision est très simple : l'obtention d'une telle souche au cours d'une seule mutagenèse est très peu probable, compte tenu des fréquences de mutations. On ne l'obtiendrait relativement facilement qu'en deux mutagenèses : la première donnant par exemple un individu à yeux roses, que l'on multiplierait avant de réaliser une deuxième mutagenèse où l'on repèrerait les individus à yeux blancs. Ils seraient alors de deux types possibles : soit correspondant à la mutation d'un gène affectant la deuxième voie de biosynthèse, soit à la mutation du gène décrit dans la souche M1...On voit que la situation n'est pas simple et qu'il vaut mieux discuter d'une souche « construite »...*

## 2.2. Vers la génétique des caractères à déterminisme génétique complexe .

### 2.2.1. Un exemple dans l'agro-alimentaire , chez le colza .

L'huile de colza de la souche de référence présente deux inconvénients, une forte teneur en acide érucique , soupçonnée toxique , et une teneur importante en composés soufrés , les glucosinolates . Cette substance rend les tourteaux inacceptables pour la nourriture du bétail, qui n'aime pas son goût.

L'INRA s'est proposée de sélectionner une lignée dépourvue à la fois d'acide érucique et de glucosinolates.

44% des lipides de la souche de référence sont de l'acide érucique. Dans un premier temps une lignée qui en est dépourvue dite « erucique<sup>o</sup> » a été obtenue. La F1 avec la lignée de référence possède seulement 22% de ses lipides sous forme d'acide érucique . Le phénotype mutant est donc semi-dominant (chapitre 6).

Le croisement F1xF1 a donné des graines, possédant des % divers d'acide érucique, assimilables à cinq catégories phénotypiques (figure 97).

Si le déterminisme du phénotype mutant est monogénique , on attend 3 génotypes ( a/a , a+/a+ , a/a+ ) donnant trois catégories phénotypiques , puisque l'on sait que le phénotype de la F1 ( a/a+ ) est intermédiaire. Comme ce n'est pas le cas , on imagine que deux gènes sont en cause.

soient a/a+ et b/b+; les deux couples d'allèles envisagés. Classiquement, dans le cas de caractères récessifs, on attend 4 types d'individus, dans des proportions 9/ 3 /3 /1 si les gènes sont indépendants.

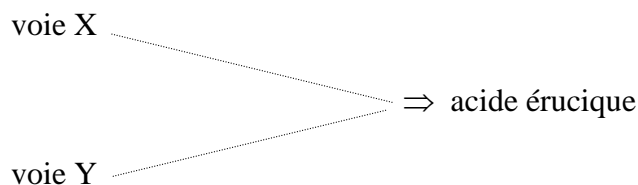
Le simple fait d'observer 5 catégories ne permet pas de conserver cette hypothèse classique. Cette fois , on imagine que les effets des gènes sont **additifs** , chaque allèle de référence « travaillant » pour son compte . La F2 est alors décrite et interprétée par le tableau de la figure 98.

Cette situation est très différente de toutes celles que nous avons rencontrées précédemment. Jusqu'à présent , les choses étaient très simples , chaque gène agissant sur une étape d'une seule chaîne métabolique linéaire, un allèle muté pouvant avoir une activité nulle.

gènes intervenant successivement

précurseur-----> produit

Tout se passe ici comme si l'acide érucique pouvait être synthétisé de deux manières différentes , quantitativement équivalentes :



De plus, il y a ici un **dosage génique** (4 ) pour chacun des gènes, l'hétérozygote ne fabriquant que la moitié de l'acide érucique produit par l'homozygote de référence :

$$a+/a+ = 2 ; a+/ a = 1 ; a/a = 0$$

$$b+/b+ = 2 ; b+/ b = 1 ; b/b = 0$$

Il faut que les deux voies soient interrompues pour obtenir une lignée [érucique<sup>o</sup> ] .

Il faut que le génotype soit a+/a+ et b+/b+ pour que la quantité maximale d'acide érucique soit produite.

**Figure 97 : quantité d 'acide érucique dans les individus F2.**

% ac. érucique (3)	0	11	22	33	44
% de graines (3)	6,25	25	37,5	25	6,25

**Figure 98 : nombre d 'allèles de référence des deux gènes dans les différents individus.**

	ab	a+b+	ab+	a+b
ab	0	2	1	1
a+b+	2	4	3	3
ab+	1	3	2	2
a+b	1	3	2	2

(3) : aux variations aléatoires près.

(4) : en général, un hétérozygote  $a+ / a$  fournit la moitié de la quantité d 'enzyme active fabriquée par un homozygote  $a+ / a+$  (voir chapitre 6. alinéas 1.3 ).

En ce qui concerne les glucosinolates , une situation du même type est rencontrée : cette fois, ce sont trois gènes à effets additifs qui sont en cause , avec 7 classes phénotypiques en F2 ( FIX F1).

On peut saisir , au moins intuitivement , que la fabrication d 'une lignée [érucique<sup>0</sup> glucosinolates<sup>0</sup> ] , à partir des deux lignées que nous venons d 'envisager n 'est pas une chose simple .... Si l 'on réfléchit un peu plus , on constate qu 'il y a en effet cinq couples d 'allèles en cause , soit donc  $2^5$  types de gamètes mâles ou femelles ( 32 ) , donnant  $2^{10}$  possibilités de rencontres ( soit 1024 , autant que de cases du tableau de gamètes que l 'on pourrait construire... ). Comme une seule de ces rencontres donne le diploïde que nous recherchons (de génotype  $abc / abc$  ) on montre ( 5 ) que l 'on a une bonne chance de le rencontrer en analysant environ 5000 plantes F2....

### 2.2.2. Vers les caractères à déterminisme « très multigénique ».

Nous venons de voir que certains gènes ont des effets additifs. : avec deux couples d 'allèles de tels gènes on trouve 5 catégories phénotypiques. On en trouverait 7 avec trois gènes etc. ...

Lorsque le nombre de gènes ayant des effets additifs devient grand, et que chaque effet est susceptible d 'une certaine variation aléatoire, la variable génétiquement déterminée tend à avoir une distribution continue. Elle est alors proche de la distribution normale, dite de Gauss, correspondant à la variation d 'une grandeur autour d 'une valeur moyenne et qui se traduit par une courbe « en cloche ».

C 'est ainsi que la taille des personnes est un caractère génétiquement déterminé sous le contrôle de très nombreux gènes dont les effets sont additifs. En simplifiant à l 'extrême deux parents [grands] ont plus de chances d 'avoir des enfants de grande taille que des enfants de petite taille , mais ce n 'est qu 'une question de probabilités ( 6 ).

D'autres phénotypes posent également des problèmes de grande complexité génétique : par exemple, on estime que certains allèles de 500 gènes peuvent contribuer à donner une susceptibilité aux maladies cardio-vasculaires.

### 3. Conclusion.

Plus encore que dans tous les chapitres précédents, nous avons vu que le rapport entre phénotype et génotype est complexe. D'ailleurs, le titre même du chapitre comporte une ambiguïté. En effet, nous avons vu qu'un déterminisme multigénique peut correspondre soit à une redondance soit à une nécessité.

Dans le premier cas, il s'agit d'une situation rare, lorsque deux événements mutationnels ont, simultanément ou successivement (7) donné des mutations de gènes différents mais conduisant au même phénotype.

Le deuxième cas, par contre, est fréquent dans les conditions naturelles : on est alors loin des situations souvent décrites dans les chapitres précédents, où l'on précisait sans cesse qu'il fallait vérifier qu'un seul gène était en cause ... ce qui était pratiquement toujours le cas !

La génétique des **caractères à déterminisme complexe** est aussi importante que celle des caractères à déterminisme génétique simple ( monogénique ). Nous ne l'avons qu'effleurée au cours de ce chapitre, simplement parce que sa grande complexité ( y compris statistique ) en fait une spécialisation de haut niveau, dans les domaines de la sélection de caractères quantitatifs des races animales ou végétales et dans le domaine de l'analyse de certaines maladies héréditaires de l'homme, dites **plurigéniques** ou **polygéniques**.

(5): pour les amateurs seulement ( ? ! ) : c'est la loi de Poisson qui permet de déterminer le nombre de plantes à étudier pour avoir une probabilité satisfaisante de ne pas rater l'évènement rare.

(6) : est-il besoin de préciser que ce n'est qu'une possibilité et que les conditions de croissance jouent un rôle important.

(7): la probabilité d'une double mutation conduisant au même phénotype est extrêmement faible  $(10^{-8})^2$ . Par contre un individu mutant peut subir une deuxième mutation avec la fréquence habituelle de  $10^{-8}$  de manière spontanée. Cette remarque rejoint celle de la note 2.



## Etat des conclusions après les deux premières parties.

Mettons encore une fois de côté les problèmes de différences dues au milieu, qui seront traités dans la 4<sup>ème</sup> partie.

**Tous les caractères sont déterminés par plusieurs gènes** intervenant dans une ou plusieurs chaînes de biosynthèse. Cela paraît évident une fois que l'on a examiné de près le métabolisme (chapitre 5).

Par contre, il faut être très attentif lorsqu'on étudie le **rapport entre différences phénotypiques et les situations génotypiques correspondantes**,

**ce rapport peut être complexe :**

- une série de différences phénotypiques peut être sous le contrôle d'un seul gène (chapitre 5 : exemples des symptômes multiples de maladies héréditaires de l'homme).

- une différence phénotypique peut être due à l'effet de plusieurs gènes (chapitre 13).

**ou très simple:**

- la différence phénotypique est due à une seule différence génétique (chapitres 9 /12).

Cette diversité des situations implique que la toute première analyse génétique doit être de rechercher le **nombre de gènes** en cause dans une différence phénotypique.

Lorsqu'on étudie plusieurs individus de **même phénotype**, différent du phénotype de référence, deux techniques sont à notre disposition :

- le **test de complémentation** permet de savoir si oui ou non le même gène est en cause (chapitre 7), de manière totalement indépendante de la distance des gènes.

- le **test de recombinaison** permet d'affirmer que des gènes différents sont en cause seulement si les mutations affectent des zones éloignées du même chromosome, ou si les gènes sont sur des chromosomes différents.

Ces **deux techniques génétiques** sont complémentaires. La première exprime les identités ou les différences de fonction des gènes. La deuxième exprime des différences de localisation, via l'étude de la recombinaison (1).

L'analyse de la recombinaison est lourde : elle a tout d'abord été réalisée pour elle-même, en débouchant sur la constatation que le nombre de groupes de liaison est le même que le nombre de chromosomes. Cette constatation a été le socle de ce que l'on a appelé la **théorie chromosomique de l'hérédité**, théorie qui est devenue **une réalité** indiscutable de nos jours.

Pourtant, aujourd'hui encore, on recherche des liaisons génétiques, y compris avec les moyens les plus modernes de la génétique moléculaire. Sans entrer dans les détails, l'obtention d'une **carte génétique** très détaillée est un moyen puissant d'analyse. Par exemple cela permet au sélectionneur de « suivre » un allèle d'un gène donnant un phénotype intéressant mais non directement repérable (2).

(1) : historiquement, les études de la recombinaison ont nettement précédé l'analyse de la complémentation.

(2) : imaginons qu'un gène A sous sa forme allélique a, qui ne donne pas de phénotype particulier, intéresse le sélectionneur. Imaginons que A soit proche d'un gène B que l'on peut facilement suivre sous sa forme allélique b qui donne un phénotype visible. Dans une descendance méiotique, si l'on dispose d'une souche "ab" les individus porteurs de "b" (que l'on repérera sans problème dans notre exemple) auront d'autant plus de chance de porter "a" que la distance AB sera faible. "Suivre" l'allèle b du gène B permettra de repérer des combinaisons portant a dans une proportion d'autant plus forte que la liaison AB sera forte. La connaissance de la carte génétique d'un organisme est donc très utile