



LOCALISATION DES GENES

Prof. Guimogo Dolo

LOCALISATION DES GENES

1. Groupes de liaison

Selon l'hypothèse de Morgan et son équipe les gènes sont réunis et disposés de façon linéaire au sein de groupe de liaison.

L'intensité du linkage entre deux gènes varie selon les couples de gènes considérés.

Il y a linkage absolu si on n'observe pas de crossing-over entre les deux gènes. Lorsqu'on observe des crossing-over, on peut évaluer l'intensité du linkage par le pourcentage de crossing-over: plus celui-ci est important, plus le linkage est faible.

Morgan a émis l'hypothèse que la probabilité d'un crossing-over entre deux gènes croît avec la distance qui sépare les deux gènes sur le chromosome. Le pourcentage de crossing-over observé permet alors une évaluation de la distance entre ces deux gènes.

1. Groupes de liaison (suite)

A partir de ces données théoriques, formulées en particulier par Sturtevant, un élève de Morgan, une carte factorielle du génome de la Drosophile a été établie, définissant les groupes de liaison et indiquant pour chaque groupe la distance qui sépare les différents gènes ainsi que leur ordre de succession. Sur ces cartes, l'unité de distance correspond à l'écart qui sépare deux gènes présentant 1 % de recombinaison, c'est l'unité de recombinaison ou centimorgan (~1000 kbp).

Les groupes de liaison sur lesquels les gènes se disposent linéairement sont les chromosomes eux mêmes.

2. Recombinaison et cartes factorielles

Ainsi les gènes qui se disjoignent de façon indépendante appartiennent à des groupes de liaison différents, c'est à dire qu'ils sont portés par des chromosomes différents, qui se ségrègent de façon aléatoire lors de la méiose. Par contre les gènes liés sont portés par un même chromosome et normalement ne peuvent être séparés au moment de la méiose que s'il se produit une rupture du chromosome lui-même (rupture décelable cytologiquement dans le cas des crossing-over entre deux chromosomes homologues pendant la première division de la méiose).

2. Recombinaison et cartes factorielles (suite)

Une étude cytologique précise montre:

- que les quatre chromatides peuvent être impliquées dans des crossing-over successifs (visualisés par la présence des chiasmas), mais que dans la plupart des cas deux chromatides homologues seulement sont concernées;
 - que le crossing-over est un phénomène constant lors de la méiose et qu'il affecte tous les bivalents (chromosomes homologues)
 - qu'un même bivalent peut être affecté par +sieurs crossing-over.
- Le nombre de crossing-over est proportionnel a la longueur du chromosome.

2.2 Cartes factorielles (cartes génétiques, ou cartes chromosomiques)

Dès 1913, Sturtevant avait admis que deux gènes sont éloignés l'un de l'autre, plus le taux de recombinaison qu'ils présentent est élevé. Plus ils sont rapprochés, plus ce taux est faible.

Le pourcentage de recombinaison existant entre deux gènes liés reflète très exactement la distance qui sépare deux loci sur un même chromosome. L'étude des taux de recombinaison de différents caractères pris deux à deux permet donc l'établissement de cartes factorielles définissant la séquence des gènes et la distance qui les sépare.

a) Distance entre gènes liés

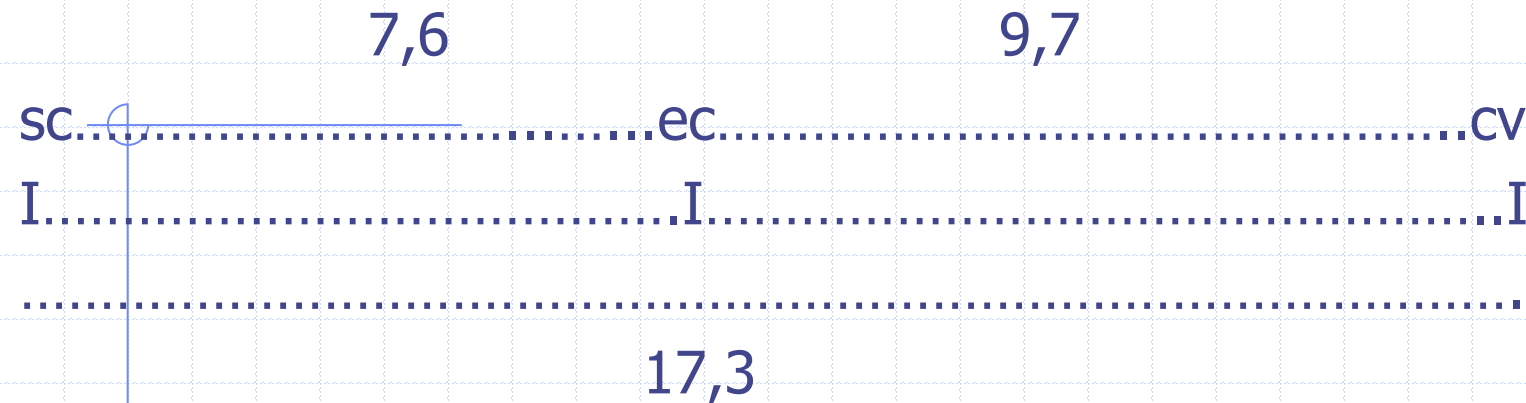
Ex: Chez la drosophile, les gènes echinus (ec), scute (sc), et crossveinless (cv) sont trois mutants récessifs portés par le chromosome X et qui déterminent respectivement une modification de la surface de l'œil, l'absence de certaines soies, l'absence de nervures sur les ailes.

Ces trois gènes, portés par le même chromosome, sont liés deux à deux. Des expériences de croisement (Bridges et Olbrycht) ont permis d'établir les distances génétiques entre ces gènes pris deux à deux. Ces distances exprimées en pourcentages de recombinaisons sont égales à:

- 7,6 % entre sc et ec
- 9,7% entre ec et cv
- 17,3% entre sc et cv

a) Distance entre gènes liés

Un tel résultat s'interprète par l'alignement des trois points sc, ec, cv.

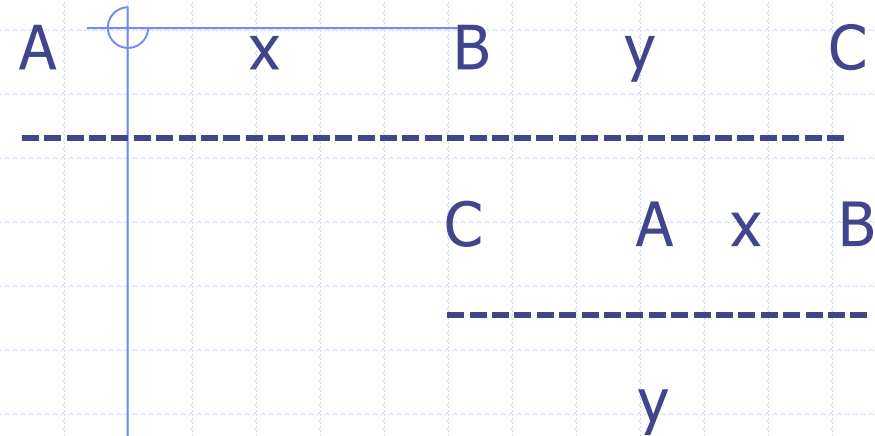


Généralisation

Ce résultat a une valeur très générale, si un gène A est lié à un gène B, la distance génétique AB étant égale à x , et si le gène B est lié à un troisième gène C, la distance BC étant égale à y , on constate (pourvu que les distances ne soient pas trop grandes ni trop petites), que A est lié à C et que la distance AC est donnée par la relation: $z = x + y$ (premier cas)

a) Distance entre gènes liés

Ou bien $z = x - y$ (deuxième cas, $x - y$ en valeur absolue), ce qui correspond à un alignement des trois gènes.



On peut ainsi calculer les distances successives pour un nombre plus élevé de gènes et les situer chacun à un emplacement précis sur une droite. On obtient alors une carte génétique (ou **carte chromosomique** ou **carte factorielle**).

b) Notion de locus

L'étude des recombinaisons entre gènes permet d'assigner à chaque gène un **emplacement bien défini** sur la carte génétique. Cet emplacement est appelé **locus**. A cet emplacement précis sur la carte doit correspondre un emplacement précis sur le chromosome.

Un gène et ses allèles sont situés au même locus.

Inversement, deux gènes distincts occupent des locus différents.

En raison de cette correspondance entre gène et locus on emploie souvent ce dernier terme dans un sens élargi voisin du sens du gène.

c) Double crossing-over

Entre deux gènes situés à des **loci** suffisamment **éloignés** peuvent se produire deux crossing-over.

La réalité de tels crossing-over ne pourra être établie que si l'on peut étudier un troisième **gène C intermédiaire** et montrer qu'il y a eu recombinaison entre gène au locus A et gène au locus C d'une part, alors qu'il n'apparaît pas de recombinaison entre A et B.

Le marqueur médian, en cas de double crossing-over, présentera une association nouvelle avec les deux marqueurs terminaux qui restent en association parentale.

d) Interférence (chromosomique)-Coïncidence

Soit trois gènes A , B , C situés dans cet ordre sur un chromosome.

Des expériences de croisement montrent un pourcentage de "crossing-over" x entre A et B et y entre B et C:

- Si les crossing-over se produisent au **hasard** indépendamment les uns des autres entre A et B d'une part et entre B et C d'autre part, on peut s'attendre à un **pourcentage f_D** de doubles crossing-over tel que : **$f_D = x.y$**

d) Interférence (chromosomique)-Coïncidence

- Si le nombre réel de doubles crossing-over révélé par les expériences de croisements est différent de $x \cdot y$, on dit qu'il y a eu interférence. On définit un coefficient de coïncidence t_c par:

$$t_c = \frac{f_D \text{ observé}}{f_D \text{ théorique}} = \frac{f_D \text{ observé}}{x \cdot y}$$

En général, l'interférence est très importante entre deux gènes très proches (t_c voisin de 0). Elle est très faible entre gènes éloignés (t_c voisin de 1).

3. Preuves de la localisation chromosomique des gènes

3.1. Hérité lié au sexe.

3.1.1. Détermination génétique du sexe .

Dans la plupart des espèces animales, chaque individu ne peut fournir qu'un seul type de gamètes : **gamètes mâles** (spermatozoïdes) ou **gamètes femelles** (ovules). Les sexes sont séparés , on dit qu'il y a gonochorisme . Au niveau cytologique cette différence entre les deux sexes peut se refléter dans la constitution chromosomique (sexe déterminé par un mécanisme génétique). Dès 1890 , les cytologistes avaient observé qu'un des chromosomes du lot haploïde ne possédait pas toujours un partenaire identique . En règle générale, les deux sexes ne diffèrent pas seulement par un couple de gènes (un gène mâle et son allèle femelle), mais par un chromosome tout entier .

3 . 1 . 1 . Détermination génétique du sexe

Dans l'espèce humaine comme chez la drosophile , la **femelle** possède une paire de chromosomes sexuels homologues XX, le **mâle** possédant un seul X et un chromosome morphologiquement différent Y .

Cette situation suggère à Wilson et Stevens (1906) l'existence d'un mécanisme simple de détermination du sexe :

- tous les gamètes (ovules) d'une femelle possèdent un chromosome X, ils sont (A + X) , les femelles sont dites homogamétiques (A représente le lot haploïde des autosomes) .
- pour les gamètes mâles la situation est différente ; 50 % des spermatozoïdes possèdent un chromosome X , ils sont (A + X) , et 50 % possèdent un chromosome Y, ils sont (A + Y) . Les mâles sont hétérogamétiques .

3.1.1. Détermination génétique du sexe

Les chromosomes X et Y sont appelés **chromosomes sexuels** ou **allosomes** ou encore **hétérochromosomes**. Les autres chromosomes qui forment des paires semblables dans les deux sexes, sont opposés aux hétérochromosomes sous le nom d'**autosomes**.

Si le sexe femelle possède la constitution (A A + XX) et le sexe mâle (A A + XY), le sexe des descendants d'un couple est déterminé de la façon suivante :

| | | | | |
|---------------------|----------|----------|----------|-------|
| Parents ...femelle. | A A + XX | x | A A + XY | mâle |
| Gamètes | A + X | | A + X | A + Y |
| | 100 % | | 50 % | 50 % |
| F1 | femelle | A A + XX | A A + XY | mâle |
| | | 50 % | 50 % | |

3 . 1 . 1 . Détermination génétique du sexe

Pour la première fois la preuve de l'existence d'une relation entre un chromosome cytologiquement défini et une propriété héréditaire était mise en évidence. Par ailleurs ces Observations permettaient d'expliquer le maintien de l'égalité numérique des sexes à travers les générations successives (*sex-ratio*).

Variation du système de détermination du sexe:

- Le sexe hétérogamétique est tantôt le sexe mâle comme dans l'exemple précédent , tantôt le sexe femelle (on emploie alors les symboles W et Z pour désigner les chromosomes sexuels).
- X O (Y souvent réduit jusqu'à même disparaître, XO chez les oiseaux)
- **Hermaphrodites** ne présentent pas de chromosomes sexuels spécialisés (**pathologie chromosomique**).
- Chromosomes X ou Y surnuméraires chez l'homme.

3.1.2. Transmission des caractères liés au sexe

Selon la localisation des gènes concernés , on distingue trois cas d'hérédité liés au sexe :

- hérédité liée à X

- hérédité liée à Y

- hérédité incomplètement liée au sexe

a) Hérédité liée à X.

C'est le cas le plus fréquent .

Exemple 1 : Le daltonisme . C'est une affection relativement fréquente qui se manifeste par le fait que les sujets atteints ne parviennent pas à distinguer certaines couleurs , et en particulier le rouge du vert . Il est dû à un gène récessif d porté par X.

- Si un sujet daltonien du sexe mâle (d) X^d / Y épouse une femme normale (d⁺) X^{d+}/X^{d+} , on a : mâle (d) X^d / Y x femelle (d⁺) X^{d+}/X^{d+}

a) Hérité liée à X.

Exemple 2 . Hémophilie.

L'hémophilie consiste fondamentalement en une anomalie de la coagulation du sang, très lente chez les sujets atteints. Elle est provoquée par l'absence d'un facteur de coagulation (globine anti-hémophilique).

Sa transmission s'explique par la présence d'un gène récessif porté par le chromosome X .

Elle a été très étudiée sur de nombreuses familles et suivie en particulier de façon spectaculaire chez les descendants de la reine Victoria (porteuse de trait X^+/X^h). Dans ce cas , on constate que la tare affecte essentiellement les hommes hémizygotés (X^h/Y) et se transmet par l'intermédiaire des femmes, apparemment saines, mais porteuses du trait.

a) Hérité liée à X

Exemple 2 . Hémophilie.

Les femmes homozygotes pour l'allèle muté, et par conséquent manifestant la tare, sont rarement observées :

- pour qu'une femme **homozygote** pour le gène muté apparaisse il faut envisager un croisement parental entre un homme **hémizygote** manifestant la tare et une femme **hétérozygote**, ce qui n'est pas fréquent, encore faut-il ajouter que dans ce type de croisement une fille sur deux seulement sera homozygote. Dans certains cas chez les femmes homozygotes possédant deux allèles mutés, la manifestation de la tare revêt un caractère plus grave que chez l'homme hémizygote, et peut être incompatible avec la survie du sujet (hémophilie).

a) Hérité lié à X

Exemple 3. Transmission d'une tare due à un gène dominant porté par le chromosome X.

Le **rachitisme vitamino-résistant**. Cette maladie se traduit par des déformations osseuses qui affectent surtout les membres inférieurs et peut aboutir à un nanisme **dysharmonieux**; la prescription de la vitamine D aux doses habituelles en cas de rachitisme n'est suivie d'aucun effet.

L'analyse de pedigree (Lamy et al , 1968) portant sur 69 familles montre que 45 femmes malades ont engendré 24 filles normales , 24 filles malades, 22 garçons normaux et 26 garçons rachitiques . En revanche 24 hommes rachitiques ont eu 29 filles , toutes malades et 25 garçons tous sains .

Ces observations permettent d'affirmer que la tare est gouvernée par un gène dominant porté par le chromosome X . (R Dominant sur R⁺).

On a : mâle (R⁺) X^{R+} / Y] x femelle (R) X^R / X^{R+}

b) Hérité lié à Y

Théoriquement un caractère déterminé par un gène situé sur le chromosome Y et sans correspondant sur le chromosome X sera transmis dans le sexe hétérogamétique uniquement. Si le génotype XY correspond au sexe mâle le gène est dit holandrique .

Si le génotype XY correspond au sexe femelle, le gène est dit **hologynique**.

La transmission de quelques très rares anomalies a été rapportée à ce mode d'hérité dans l'espèce humaine :

- une forme d'ichtyose, l'*ichtyosis hystrix gravior*, caractérisée par l'apparition de formations épidermiques à aspect d'épines (hommes porcs-épics)
- l'hypertrichose des oreilles (Roberts).

L'étude de pédigrées portant sur 13 familles montre qu'en première génération tous les descendants mâles sont atteints (poils longs et épais sur l'hélix): (H) alors que toutes les filles sont normales (H⁺) on a : mâle (H) X/Y^H x femelles (H⁺) X/X

C) Hérité incomplètement liée au sexe (gènes " non sexuels).

Les gènes entièrement liés à X ou entièrement liés à Y sont localisés sur des régions de X qui n'ont pas d'homologues sur Y ou sur des régions de Y qui n'ont pas d'homologues sur X , régions appelées " segments différentiels ".

Mais il existe, au moins dans certaines espèces (mammifères, insectes), des gènes gouvernant des caractères dont l'hérité se révèle partiellement liée au sexe et qui sont représentés à la fois sur X et sur Y.

Ces gènes sont localisés dans des régions homologues de X et Y et se transmettent exactement comme les gènes portés par les autosomes.

Exemple: Chez la drosophile le gène récessif bobbed qui modifie les soies est présent à la fois sur X et sur Y. Les régions homologues de X et de Y sont susceptibles de s'apparier à la méiose, de former des « chiasmas » et de subir des "crossing-over ", un gène localisé sur Y peut par "crossing-over" passer sur X.

3. 2. Preuves cytologiques de la localisation des gènes.

La carte factorielle de la *Drosophile* a été établie avec une très grande précision à partir de données essentiellement théoriques confirmées indirectement par les résultats des croisements expérimentaux.

L'existence dans les cellules des glandes salivaires de la *Drosophile* de chromosomes géants a permis d'obtenir des preuves cytologiques de la nature et de la localisation chromosomique du matériel génétique (moustiques anophèles: ovarioles des femelles et glandes salivaires des larves).

3.2.1. Les chromosomes polyténiques

Chez les Diptères, le développement de certains territoires (des larves ou adultes) ne se fait pas par multiplication cellulaire, mais par accroissement de la taille des cellules dont le nombre demeure fixe. Cet accroissement de la taille des cellules peut être accompagné par un phénomène de polyténie qui affecte les chromosomes.

On assiste à une série de duplications Chromosomiques, non suivies de la séparation des chromatides. Les chromosomes polygéniques longs et épais représentent un grand nombre de chromatides sœurs accolées sur toute leur longueur; on estime qu'un chromosome polygénique peut comporter plus de 1000 chromatides. Le nombre de chromosomes géants observables dans les noyaux des cellules correspond au nombre haploïde de l'espèce.

En effet, ces chromosomes résultent initialement de l'appariement point par point des chromosomes homologues d'origine paternelle et maternelle (toutefois cet appariement est sans rapport avec les phénomènes que l'on observe à la méiose).

3.2.2. Localisation des unités génétiques

Nous allons localiser cytologiquement la position sur le chromosome du gène « zeste » : " z " qui gouverne la coloration jaune citron de l'œil de la drosophile (rouge brique à l'état sauvage). Ce gène est récessif, lié au sexe et porté par le chromosome X , suivant les données théoriques. On irradie (rayons X ou U.V) des drosophiles mâles de type sauvage afin de provoquer expérimentalement une déficience, c'est-à-dire la destruction d'une petite région chromosomique . Statistiquement on peut espérer que l'une de ces déficiences se traduira au niveau de quelques uns des gamètes élaborés par l'animal irradié, par une perte de matériel chromosomique dans la région du chromosome X où est localisé le locus " zeste " .

Normalement lorsqu'on croise des mâles irradiés de type sauvage (+) , X^+/Y avec des femelles de phénotype " zeste " (z), donc forcément homozygotes X^z/X^z , on doit obtenir des femelles de type sauvage (+) , hétérozygotes X^+/X^z puisque l'allèle " zeste " est récessif .

3.3. Carte chromosomique de l'homme

Les études portant sur la transmission des caractères (analyse de pédigrées) et sur les résultats de l'hybridation somatique permettent de définir la position de plus de 200 loci sur les éléments du caryotype humain.

Les chromosomes les mieux connus sur le plan topographique sont le chromosome 1 (plus de 20 locus recensés) et le chromosome X.

On connaît près de 100 gènes liés au chromosome X, pour une vingtaine d'entre eux, on sait définir avec précision le bras porteur du locus, ou encore leur séquence ainsi que la distance qui les sépare.

On connaît chez l'homme près de 5000 gènes caractérisés et 600 maladies génétiques.