

## LA GÉNÉTIQUE HUMAINE

### *Le chromosome de Philadelphie*

C'est à des endroits stratégiques des chromosomes que se situent les gènes responsables du cycle cellulaire, c'est-à-dire de la croissance des cellules et de leur division. Certains de ces gènes codent des enzymes et d'autres protéines qui accomplissent les tâches liées à ce cycle, tandis que d'autres déterminent l'achèvement ou non de ces tâches, ainsi que la durée et la rapidité de leur exécution. Lorsque l'un ou l'autre de ces processus de contrôle est perturbé, la croissance et la division des cellules peuvent s'emballer et entraîner un cancer.

Le premier chromosome anormal associé au cancer a reçu le nom de chromosome de Philadelphie parce que c'est dans cette ville qu'il fut découvert. Ce chromosome se retrouve dans les cellules des personnes atteintes d'un certain type de leucémie.

Le dysfonctionnement s'amorce dans les cellules souches de la moelle osseuse. Les cellules souches sont des cellules non spécialisées qui conservent la capacité de se diviser par mitose. Une partie de leurs descendants se divisent à leur tour et deviennent spécialisés. La leucémie a pour effet de produire beaucoup trop de descendants d'un type, soit les globules blancs, responsables de la défense de l'organisme.

Les cellules leucémiques finissent par ne plus laisser d'espace aux cellules souches qui sont aussi à l'origine des globules rouges et des plaquettes, provoquant de l'anémie et des hémorragies internes. Elles s'infiltrèrent également dans le sang, le foie, les ganglions lymphatiques, la rate et d'autres organes, dont elles altèrent les fonctions essentielles. En l'absence de traitement, la transformation cancéreuse finit par tuer la personne atteinte.

Personne ne connaissait le chromosome de Philadelphie avant que des spécialistes en microscopie n'apprennent à le reconnaître. Rappelons ici que les chromosomes atteignent leur densité maximale au moment de la métaphase de la mitose, lorsque leur taille, leur

longueur et l'emplacement de leur centromère sont faciles à observer. Un **caryotype** est la représentation des chromosomes métaphasiques disposés selon leurs caractéristiques spécifiques. On verra dans ce chapitre comment on établit un caryotype à partir de photographies des chromosomes en métaphase. Les caryotypes apportent des données utiles lorsqu'on les compare au caryotype normal d'une espèce.

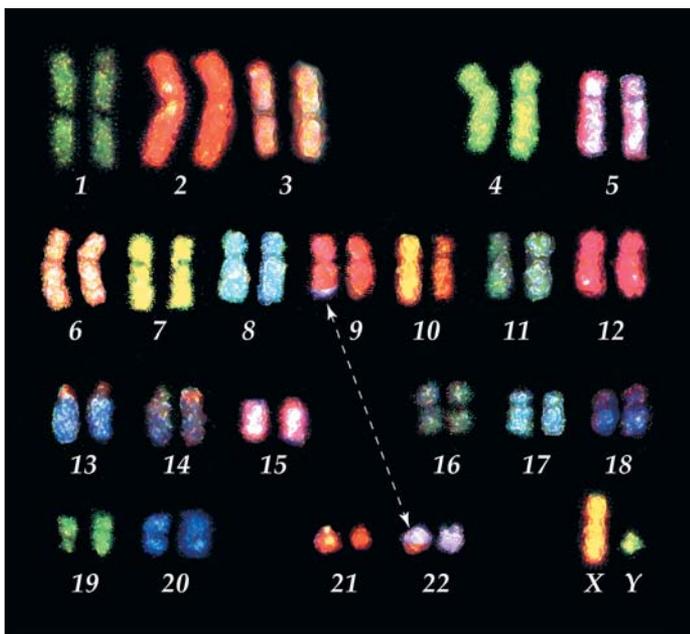
Le chromosome de Philadelphie est facilement repérable par caryotypage spectral. Ce nouvel outil de recherche et de diagnostic confère aux chromosomes une coloration artificielle qui révèle les détails de leur structure (voir la figure 12.1).

On a ainsi pu constater que le chromosome de Philadelphie est plus long que son homologue normal, le chromosome 9, et que la partie excédentaire provient en fait du chromosome 22! L'explication est la suivante: les deux chromosomes se sont brisés par hasard à l'intérieur d'une cellule souche, puis la partie brisée de chacun s'est rattachée à l'autre chromosome. Ainsi, à l'extrémité brisée du chromosome 9, un gène jouant un rôle dans la division cellulaire a fusionné avec un gène remplissant des fonctions de contrôle à l'extrémité brisée du chromosome 22. Dans sa forme fusionnée mutante, ce gène s'exprime beaucoup plus qu'il ne le devrait et il s'ensuit des divisions incontrôlées des globules blancs (voir la figure 12.2).

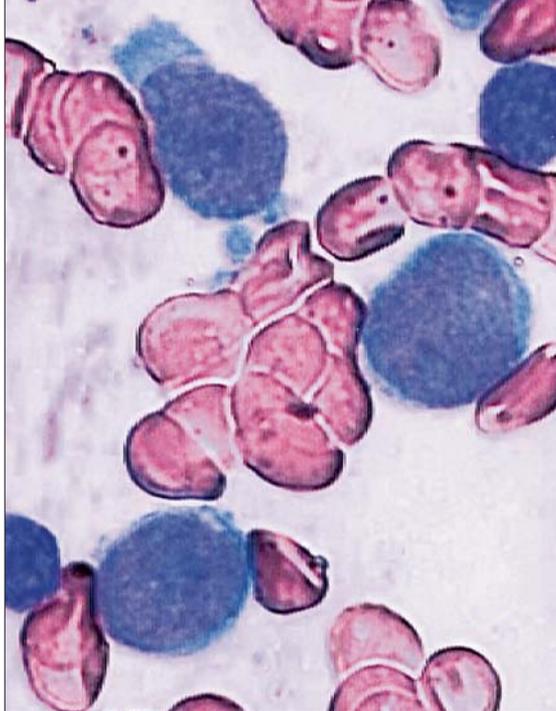
L'histoire du chromosome de Philadelphie offre un petit aperçu de l'état de la recherche contemporaine en génétique. Sa lecture permet d'apprécier le chemin parcouru dans le cadre du présent ouvrage. On a d'abord examiné la division cellulaire, qui est la première étape du mécanisme de l'hérédité, puis la façon dont les chromosomes et les gènes qu'ils portent se distribuent lors de la méiose et de la fécondation. On s'est ensuite arrêté aux découvertes de Mendel sur la transmission des caractères héréditaires et à certaines exceptions par rapport à ses conclusions, pour aboutir à un exemple, décrit ici, des connaissances actuelles sur les fondements chromosomiques de l'hérédité.

Comment a-t-on acquis toutes ces connaissances? La réponse nécessite un retour dans le passé, au moment où Mendel nous a laissés.

Lorsque Mendel mourut, en 1884, la poussière d'une centaine de bibliothèques s'accumulait depuis déjà une vingtaine d'années sur son rapport relatif aux pois. Toutefois, à cette époque, l'augmentation du pouvoir de résolution des microscopes ranima l'intérêt pour le matériel héréditaire. Walther Flemming avait observé des unités filiformes, les chromosomes, dans des cellules en division. Les chromosomes constituaient-ils le matériel héréditaire?



**Figure 12.1** Une nouvelle technique d'imagerie, le caryotypage spectral, révèle l'origine d'un tueur : une translocation entre les chromosomes humains 9 et 22. Cette translocation forme le chromosome de Philadelphie qui produit une anomalie génétique entraînant la leucémie myéloïde chronique, un type de cancer. Un nouveau médicament à prise orale, le Gleevec<sup>MD</sup>, rend inactive la protéine anormale produite par le gène et fait ainsi cesser la dangereuse prolifération des cellules. Lors d'essais préliminaires, ce médicament a suscité une rémission de la maladie chez 50 patients sur 53, tout en produisant des effets secondaires beaucoup plus faibles que ceux de la chimiothérapie.



**Figure 12.2** Un effet de la leucémie myéloïde chronique sur le sang : des globules blancs immatures et anormaux commencent à surpasser en nombre les cellules sanguines normales.

Les spécialistes en microscopie constatèrent rapidement que chaque gamète contient la moitié moins de chromosomes qu'un ovule fécondé. En 1887, August Weismann formula l'hypothèse selon laquelle une division spéciale réduirait de moitié le nombre des chromosomes avant la formation des gamètes, hypothèse confirmée la même année grâce à la découverte de la méiose. Weismann avança également l'idée que, puisque le nombre des chromosomes initialement réduit de moitié est rétabli lors de la fécondation, les chromosomes dans les cellules d'une personne doivent provenir du père pour une moitié et de la mère pour l'autre moitié. Cette hypothèse suscita de vives controverses et entraîna la réalisation de nombreux croisements expérimentaux analogues à ceux que Mendel avait lui-même effectués.

En 1900, des chercheurs examinant les publications relatives à leurs propres croisements génétiques redécouvrirent finalement le rapport de Mendel et eurent la surprise de constater que leurs résultats expérimentaux confirmaient ce que Mendel avait déjà suggéré : les cellules diploïdes possèdent généralement deux copies de chaque gène, copies qui se séparent l'une de l'autre lors de la formation des gamètes.

Les décennies suivantes permirent aux chercheurs d'en apprendre davantage au sujet des chromosomes. Quelques faits marquants de leurs travaux seront mis en lumière à mesure que se poursuivra notre étude de l'hérédité. Comme le montre l'histoire du chromosome de Philadelphie, les méthodes d'analyse sont loin d'être dénuées d'intérêt. L'information héréditaire que contient l'ADN des chromosomes donne forme à des caractères qui, pour le meilleur ou pour le pire, définissent tous les organismes, jeunes ou vieux.

## Concepts-clés

1. Les cellules de l'être humain et des autres espèces à reproduction sexuée renferment des paires de chromosomes homologues qui interagissent lors de la méiose. En général, un chromosome de chaque paire est d'origine maternelle et son homologue est d'origine paternelle.
2. Chaque gène occupe un emplacement qui lui est propre, soit un locus, sur un chromosome particulier.
3. La forme moléculaire d'un gène occupant un locus donné peut être légèrement différente d'un chromosome homologue à l'autre. Toutes les diverses formes moléculaires d'un gène portent le nom d'allèles.
4. La combinaison des allèles le long d'un chromosome ne demeure pas toujours intacte au cours de la méiose et de la formation des gamètes. L'enjambement est un mécanisme par lequel certains allèles d'un chromosome permutent avec leur partenaire situé sur le chromosome homologue. Les allèles qui permutent ainsi peuvent être identiques ou non.
5. Les recombinaisons d'allèles contribuent à la variabilité des phénotypes des descendants.
6. Un chromosome peut subir une modification structurale s'il se produit une délétion, une duplication, une inversion ou une translocation d'un de ses segments. De même, le nombre de chromosomes présents dans les cellules d'une personne peut être altéré par suite d'une séparation anormale des chromosomes doubles survenant au cours de la méiose ou de la mitose.
7. La structure des chromosomes et leur nombre s'altèrent rarement mais, lorsqu'une telle modification se produit, il peut en résulter des anomalies ou des troubles génétiques.

## LES CHROMOSOMES ET L'HÉRÉDITÉ

**Les gènes et leur emplacement sur les chromosomes**

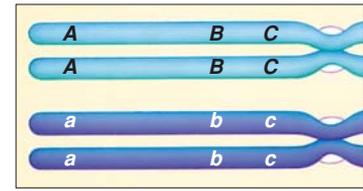
La structure des chromosomes et les événements qu'ils subissent lors de la méiose sont exposés dans les chapitres précédents. La petite synthèse ci-dessous devrait faciliter l'étude des questions qui vont en découler.

1. Les **gènes** sont des unités d'information sur les caractères héréditaires. Les gènes des cellules eucaryotes sont répartis sur des chromosomes. Chaque gène occupe son propre emplacement – son locus – sur un type de chromosome donné.
2. Toute cellule ayant un nombre diploïde de chromosomes ( $2n$ ) a hérité de paires de **chromosomes homologues**. Les chromosomes de toutes les paires, sauf une, ont la même longueur, la même forme et la même séquence de gènes. La seule paire qui fait exception regroupe deux chromosomes sexuels non identiques, X et Y par exemple. Les deux membres d'une paire de chromosomes homologues interagissent, puis se séparent l'un de l'autre lors de la méiose.
3. Un gène occupant un locus peut avoir la même forme moléculaire que celle de son partenaire situé sur le chromosome homologue, ou encore une forme légèrement différente. Dans l'ensemble d'une population, les formes particulières des gènes qui sont héritées varient généralement selon les individus.
4. Les différentes formes moléculaires d'un gène qui peuvent se retrouver à un locus donné portent le nom d'**allèles**. De nouveaux allèles apparaissent à la suite de mutations.
5. Un allèle de **type sauvage** est la forme la plus courante d'un gène, que ce soit au sein d'une population naturelle ou d'une souche standard produite en laboratoire d'une espèce. Toute forme moins courante d'un gène constitue un allèle mutant.
6. Les gènes d'un même chromosome sont physiquement liés. Plus la distance entre deux gènes est grande, plus ils sont exposés à un **enjambement**, c'est-à-dire à un échange de segments correspondants entre deux chromosomes homologues (voir la figure 12.3a, b).
7. Un enjambement donne lieu à une **recombinaison génétique**, soit l'apparition de combinaisons alléliques qui n'existaient pas dans les chromosomes de la cellule initiale (voir la figure 12.3c).
8. L'**assortiment indépendant** résulte de l'alignement aléatoire de chaque paire de chromosomes homologues lors de la métaphase I de la méiose. Il s'ensuit des combinaisons non parentales d'allèles dans les gamètes et chez la progéniture.
9. En de rares occasions, il se produit une modification anormale de la structure ou du nombre des chromosomes au cours de la mitose ou de la méiose.

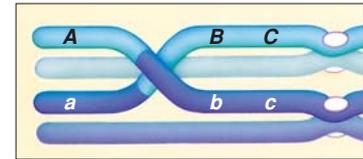
**Les autosomes et les chromosomes sexuels**

À une seule exception près, les deux chromosomes homologues d'une même paire ont la même longueur, la même forme et la même séquence de gènes. Des spécialistes en microscopie ont découvert cette exception à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle grâce à des méthodes analytiques comme l'établissement de caryotypes (voir la section 12.2). Un chromosome distinctif est présent chez la femelle ou le mâle de nombreuses espèces, mais pas chez les deux sexes. Par exemple, les cellules diploïdes d'un homme contiennent un **chromosome X** et un **chromosome Y** (XY), tandis que les cellules diploïdes d'une femme

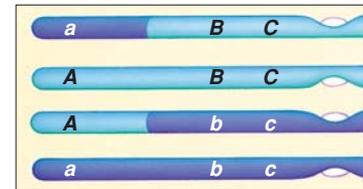
**a** Une paire de chromosomes homologues doubles (comprenant chacun deux chromatides sœurs). Dans cet exemple, des allèles différents occupent les trois locus (A et a, B et b, C et c).



**b** Pendant la prophase I de la méiose, un enjambement se produit, c'est-à-dire que deux chromatides non sœurs échangent des segments correspondants.



**c** Il résulte de l'enjambement une recombinaison génétique entre deux chromatides non sœurs (montrées ici, après la méiose, sous la forme de chromosomes simples distincts).



**Figure 12.3** L'enjambement. Comme le souligne la section 10.4, l'enjambement se produit durant la prophase de la première division méiotique. 

renferment deux chromosomes X (XX). Ce mode de transmission héréditaire est courant chez les mammifères, les drosophiles et de nombreuses autres espèces. La situation est différente pour les papillons, certains oiseaux et quelques poissons, chez qui le mâle hérite de deux chromosomes sexuels identiques, et la femelle, de deux chromosomes sexuels différents.

Les chromosomes X et Y de l'être humain diffèrent l'un de l'autre par leur longueur (voir la figure 12.4f) et par les gènes qu'ils portent. Ils peuvent néanmoins s'accoler par une petite région et former une synapse, ce qui leur permet d'agir en homologues durant la méiose.

Les chromosomes X et Y humains font partie de la catégorie générale des **chromosomes sexuels**, soit les types de chromosomes dont la combinaison détermine le sexe (masculin ou féminin) de l'individu qui se développera. Tous les autres chromosomes des cellules sont les mêmes chez les deux sexes et portent le nom d'**autosomes**.

---

**Les cellules diploïdes possèdent des paires de gènes portés par des paires de chromosomes homologues. Les allèles (les formes diverses d'un même gène) occupant chaque locus peuvent être identiques ou non.**

**Par suite d'enjambements et d'autres événements se produisant lors de la méiose, les descendants héritent de nouvelles combinaisons alléliques et chromosomiques.**

**Des anomalies survenant au cours de la méiose ou de la mitose peuvent modifier la structure et le nombre des chromosomes.**

**Les autosomes sont les paires de chromosomes qui sont semblables chez le mâle et la femelle d'une même espèce. C'est une paire distincte, formée des chromosomes sexuels, qui détermine le sexe d'un nouvel individu.**

---

## L'établissement d'un caryotype

Les caryotypes permettent de répondre aux interrogations concernant les chromosomes d'une personne. C'est pendant la métaphase de la mitose que les chromosomes sont le plus dense et le plus facile à identifier. Les techniciens de laboratoire savent bien qu'il est improbable de trouver une cellule en cours de division au moment même où ils cherchent à la repérer. Ils préfèrent recourir à la culture de cellules *in vitro*, qui consiste à faire croître un échantillon de cellules (sanguines, généralement) dans une solution qui stimule la croissance cellulaire et les divisions mitotiques.

L'ajout de colchicine, extraite de plants de *Colchicum*, dans le milieu de culture interromp la division cellulaire à la métaphase et suspend la formation du fuseau de division (voir la section 4.9). Lorsqu'un fuseau ne peut se former, les chromatides sœurs des chromosomes doubles sont incapables de se séparer lors de l'anaphase. Avec des concentrations de colchicine et des temps d'exposition appropriés, les techniciens sont en mesure d'accumuler des cellules en métaphase et de faire ainsi augmenter les probabilités d'obtenir des candidates pour l'établissement d'un caryotype.

Après le traitement à la colchicine, on transfère le milieu de culture dans des tubes placés dans une centrifugeuse (voir la figure 12.4a). Puisque la masse et la densité des cellules sont supérieures à celles de la solution où elles se trouvent, le mouvement circulaire rapide de la centrifugeuse a pour effet de les éloigner du centre de rotation, jusqu'au fond des tubes.

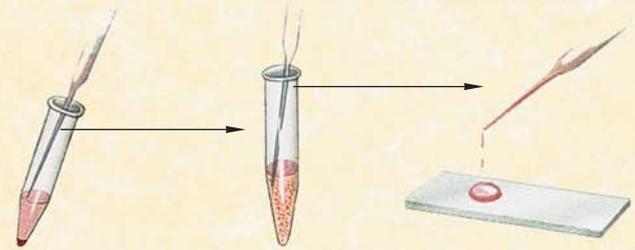
Les cellules sont ensuite immergées dans une solution saline hypotonique, où elles gonflent (par osmose) et se séparent, tout comme se séparent leurs chromosomes métaphasiques. Les cellules sont alors placées sur une lame de microscope, puis fixées (par séchage, entre autres) et colorées.

Les chromosomes absorbent uniformément certaines colorations sur toute leur longueur, ce qui permet d'en déterminer la taille et la forme. D'autres techniques de coloration permettent de faire apparaître des bandes horizontales tout le long des chromosomes de certaines espèces. Lorsqu'un chercheur dirige un rayon de lumière ultraviolette sur des chromosomes traités par des colorants fluorescents spéciaux, les bandes deviennent fluorescentes, comme le montre la figure 10.3.

Puis, on photographie les images des chromosomes apparaissant dans le microscope et on les agrandit. On découpe ensuite les chromosomes photographiés et on les dispose selon leur taille, leur forme et la longueur de leurs segments. On aligne les centromères de toutes les paires de chromosomes homologues à l'horizontale, comme le montre la figure 12.4f. Aujourd'hui, les images des chromosomes sont découpées et réarrangées par ordinateur.



**a** On place des cellules tirées d'un petit échantillon de sang dans un milieu de culture contenant un agent chimique qui stimule la mitose. On ajoute ensuite de la colchicine pour interrompre la mitose à la métaphase, puis on dépose le milieu de culture dans une centrifugeuse, un appareil rotatif utilisé pour faire tourner des tubes à grande vitesse. Les divers éléments du tube réagissent à la force centrifuge en fonction de leur masse, de leur densité et de leur forme.



**b** La centrifugation pousse les cellules au fond des tubes. On en retire le milieu de culture et on ajoute une solution saline diluée, puis un fixateur.

**c** Il faut ensuite préparer et colorer les cellules pour leur examen au microscope.

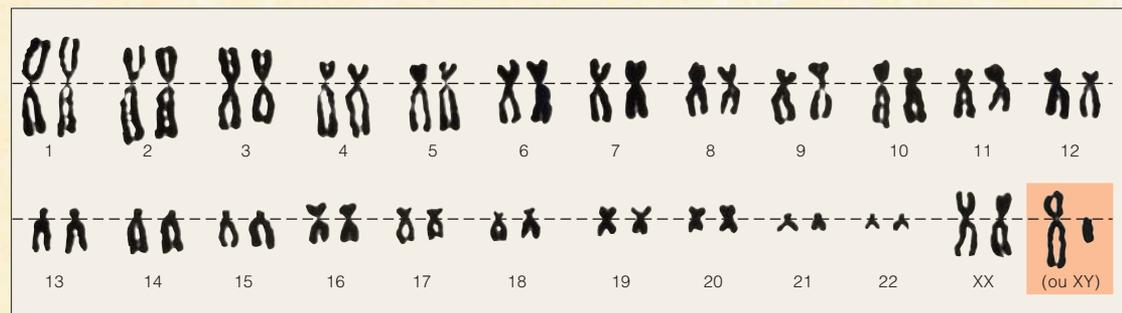


**d** On place les cellules sur une lame de microscope et on les observe.

**e** On photographie une cellule visible au microscope puis on agrandit l'image de ses chromosomes; on découpe cette image et on dispose les chromosomes selon leur taille et leur forme.

**Figure 12.4 a) à e)** La préparation d'un caryotype.

**f)** Un caryotype humain. Les cellules somatiques humaines contiennent 22 paires d'autosomes et une paire de chromosomes sexuels (XX ou XY), ce qui donne le nombre diploïde de 46. Nous voyons ici des chromosomes doubles à la métaphase, formés chacun de deux chromatides sœurs liées au centromère.



**f** Un caryotype humain.



## LA DÉTERMINATION DU SEXE CHEZ L'ÊTRE HUMAIN

L'analyse génétique des cellules humaines a démontré que tout ovule normal produit par une femme possède un chromosome X, tandis que la moitié des spermatozoïdes que produit un homme contiennent un chromosome X et que les autres contiennent un chromosome Y.

Lorsqu'un spermatozoïde porteur d'un chromosome X féconde un ovule, nécessairement porteur d'un chromosome X, le bébé engendré sera de sexe féminin. Par contre, si le spermatozoïde possède un chromosome Y, le futur bébé sera de sexe masculin (voir la figure 12.5).

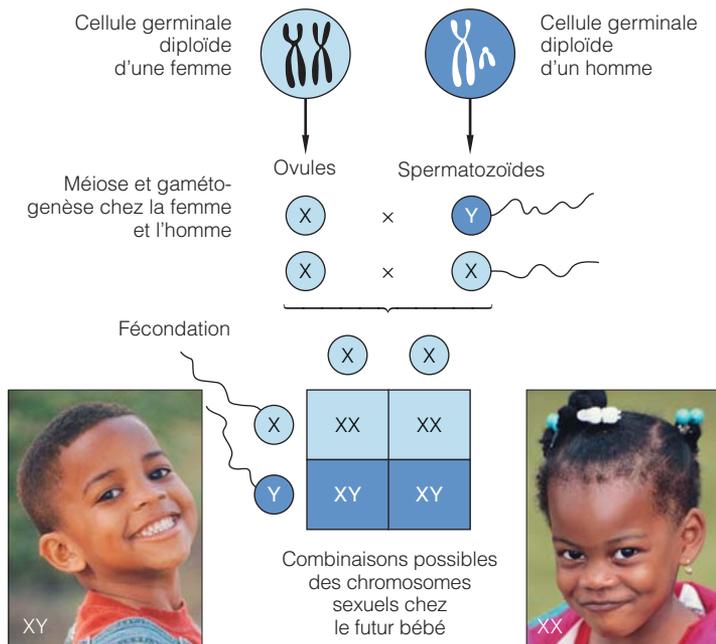


Figure 12.5 La détermination du sexe chez l'être humain.

Le chromosome Y humain ne comporte que 330 gènes, mais l'un d'eux est le gène déterminant le sexe masculin, puisque son expression se traduit par la formation des testicules, qui sont les organes sexuels primaires de l'homme (voir la figure 12.6). L'absence de ce gène entraîne la formation d'ovaires, qui sont les organes sexuels primaires de la femme. Les testicules et les ovaires produisent d'importantes hormones sexuelles influant sur le développement de caractères sexuels particuliers.

Pour sa part, le chromosome X humain comporte 2062 gènes. À l'instar d'autres chromosomes, il porte certains gènes associés à l'expression de caractères sexuels, comme la répartition de la graisse et des poils corporels. Cependant, la plupart de ses gènes ont des fonctions à caractère non sexuel, par exemple la coagulation du sang. Ces gènes peuvent s'exprimer chez les hommes comme chez les femmes, car les hommes, ne l'oublions pas, possèdent également un chromosome X.

**C'est un gène particulier du chromosome Y humain qui détermine si le futur bébé sera de sexe masculin ou non. En l'absence du chromosome Y et de ce gène particulier, le bébé sera de sexe féminin.**



a À huit semaines, un embryon mesure environ 3 cm. À gauche, on voit une partie du placenta, un organe formé de tissus maternels et embryonnaires.

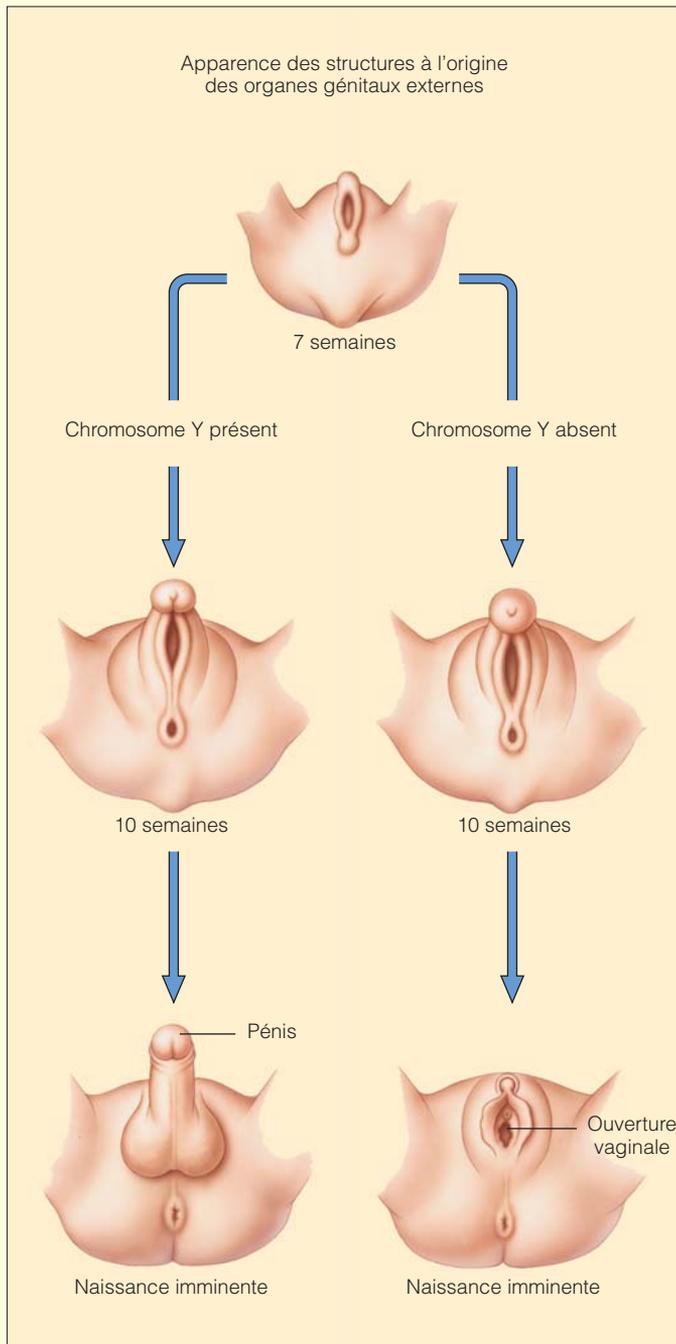
Figure 12.6 Les garçons, les filles et le chromosome Y.

Au cours des quatre premières semaines de son existence, un embryon humain ne présente pas de traits masculins ou féminins, qu'il soit porteur de deux chromosomes X ou d'un chromosome X et d'un chromosome Y. Puis s'amorce la formation de conduits et d'autres structures internes pouvant évoluer en organes d'un sexe ou de l'autre.

a) à c) Chez un embryon XX, les ovaires (les organes sexuels primaires féminins) commencent à se former en l'absence d'un chromosome Y, alors que, chez un embryon XY, ce sont les testicules (les organes sexuels primaires masculins) qui prennent forme. Il semble qu'un groupe de gènes du chromosome Y régisse une bifurcation du développement vers la constitution d'un embryon masculin.

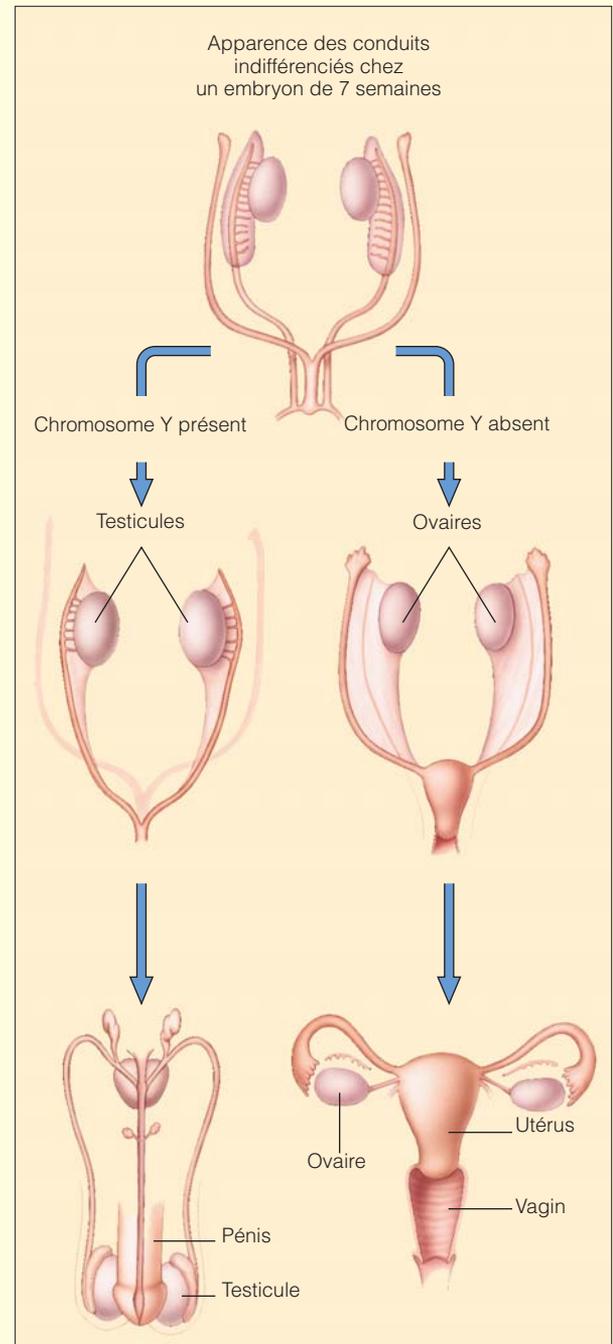
Les testicules en formation commencent à produire de la testostérone et d'autres hormones qui jouent un rôle décisif dans le développement du système reproducteur masculin. Par contre, les ovaires en formation dans un embryon XX amorcent la production d'autres types d'hormones sexuelles, y compris les œstrogènes, qui jouent un rôle crucial dans le développement du système reproducteur féminin.

Nommé *SRY*, le principal gène responsable de la détermination du sexe masculin, situé sur le chromosome Y, a été détecté dans l'ADN d'hommes et de chimpanzés, de souris, de lapins, de porcs, de chevaux, de bovins et de tigres mâles entre autres, mais chez aucune femelle de ces mêmes espèces. Des tests effectués sur des souris ont montré que le groupe de gènes s'active au moment où s'amorce le développement des testicules.



**b** L'apparence des organes reproducteurs en formation chez l'embryon humain.

Le gène *SRY* code certaines protéines régulatrices. Comme l'expose le chapitre 15, de telles protéines influent sur l'activité des gènes et sur leurs produits. Le produit du gène *SRY* régit une suite de réactions qui sont nécessaires à la détermination du sexe masculin.



**c** Un groupe d'organes qui se forme tôt chez l'embryon humain peuvent évoluer en organes sexuels primaires masculins ou féminins, selon que le gène *SRY* est présent ou absent.



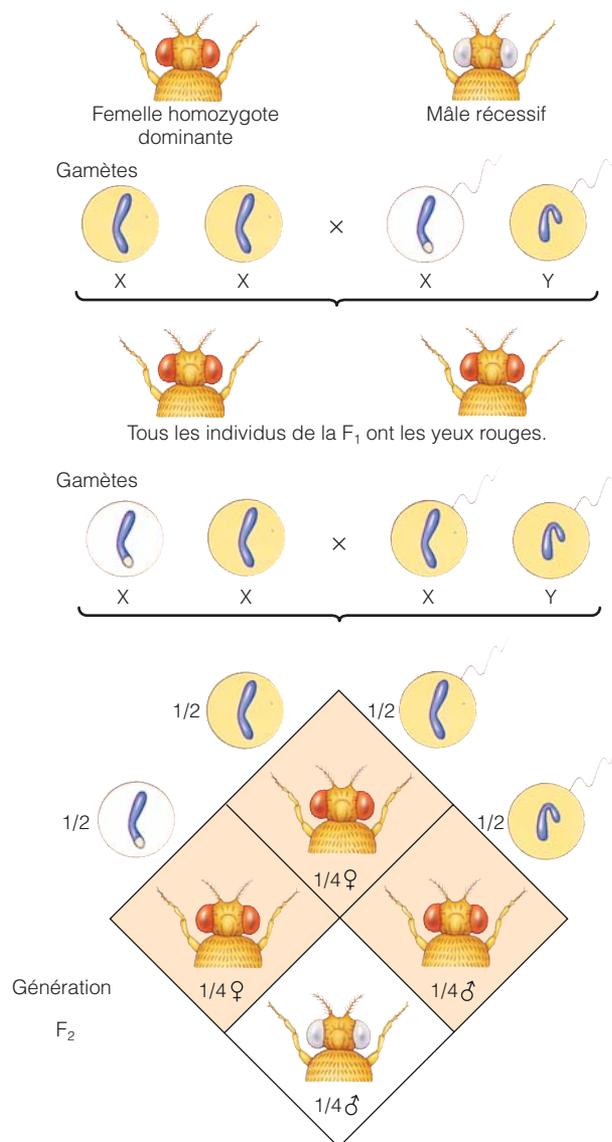
## L'ENJAMBEMENT ET LA RECOMBINAISON

Au début du XX<sup>e</sup> siècle, des chercheurs se doutaient que chaque gène occupe un emplacement spécifique sur un chromosome. Au moyen d'expériences d'hybridation réalisées avec des types mutants de drosophiles (*Drosophila melanogaster*), Thomas H. Morgan et ses collègues purent confirmer ce soupçon : ils repèrent ainsi, sur le chromosome X de cet insecte, un gène régissant la couleur des yeux et un autre déterminant la couleur du corps. La figure 12.7 décrit l'une de leurs expérimentations.

Certaines expériences sur la drosophile portaient sur deux allèles mutants du chromosome X : *w* (pour les yeux blancs) et *y* (pour le corps jaune). Ces gènes étaient-ils liés ? Restaient-ils ensemble sur un chromosome X pendant la méiose et se retrouvaient-ils dans le même gamète ? Les résultats alors obtenus laissaient croire à l'existence possible de «gènes liés au sexe». Par la suite, de nombreux gènes furent associés aux chromosomes sexuels ; on les désigne aujourd'hui sous les termes de «gènes liés au chromosome X» et «gènes liés au chromosome Y».

Des chercheurs purent ensuite identifier un grand nombre de gènes sur chaque type de chromosome, c'est-à-dire des **groupes de liaison**. Par exemple, *Drosophila melanogaster* présente quatre groupes de liaison qui correspondent à ses quatre paires de chromosomes homologues. Le maïs (*Zea mays*) possède 10 groupes de liaison qui correspondent de même à ses 10 paires de chromosomes homologues, l'être humain a 23 groupes de liaison, etc.

Si tous les gènes liés demeuraient ensemble tout au long de la méiose, il n'y aurait aucune recombinaison entre eux et il serait possible de prédire avec exactitude les rapports phénotypiques prévus chez les descendants de la F<sub>2</sub> de croisements dihybrides (voir la section 10.4 et la figure 11.3). Pourtant, certains résultats d'expériences menées sur les drosophiles ne correspondaient pas aux prévisions et indiquaient que certains gènes n'étaient pas «étroitement liés».



**Figure 12.7** Les gènes liés au chromosome X donnent un aperçu des modes de transmission héréditaire.

Thomas Morgan, un embryologiste, mit en évidence le fondement génétique du rapport entre la détermination du sexe et certains des caractères non sexuels. Ainsi, autant les hommes que les femmes possèdent des facteurs de coagulation, mais l'hémophilie, un trouble de la coagulation peu fréquent, affecte surtout les hommes. Une telle occurrence liée au sexe ne ressemblait à rien de ce que Mendel avait pu observer lors de ses croisements hybrides de plants de pois, puisque, dans le cas de ces derniers, le sexe du parent porteur d'un allèle récessif n'avait aucune importance.

Morgan étudia la couleur des yeux et d'autres caractères non sexuels chez *Drosophila melanogaster*. Cette mouche se prête très bien à des expériences de laboratoire, car elle peut vivre dans de petits flacons et se nourrir simplement d'agar-agar, de semoule de maïs, de mélasse et de levure. Une femelle pond des centaines d'œufs en quelques jours et sa progéniture est en mesure de se reproduire en moins de deux semaines. En une seule année, Morgan put observer la transmission de caractères chez une trentaine de générations comprenant des milliers de mouches.

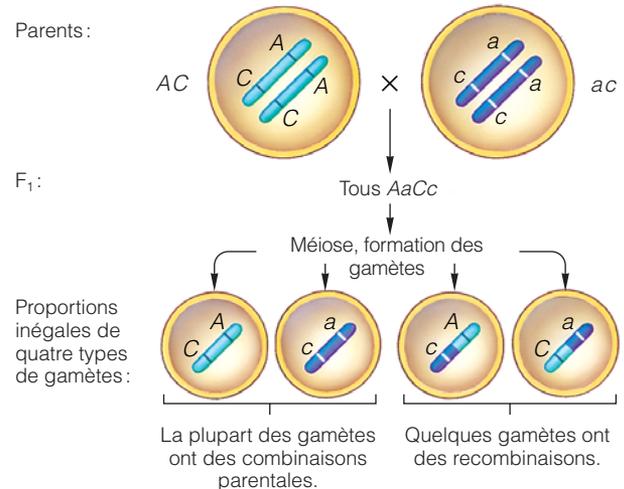
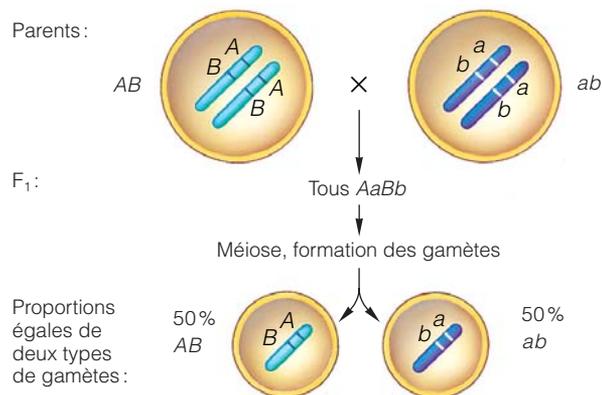
Au départ, toutes les mouches étaient du type sauvage en ce qui concerne la couleur des yeux, c'est-à-dire qu'elles avaient les yeux rouges. Puis, la chance sourit à Morgan : la mutation d'un gène régissant la couleur des yeux produisit une mouche mâle aux yeux blancs. Il réalisa à partir de ce mâle des souches de lignée pure aux yeux blancs en vue de procéder à des **croisements réciproques** (dans le premier de ces deux croisements, c'est l'un des parents qui présente le caractère étudié et, dans le second, c'est l'autre parent). Il laissa des mâles aux yeux blancs s'accoupler avec des femelles homozygotes aux yeux rouges : tous les individus de la F<sub>1</sub> avaient les yeux rouges, mais quelques mâles de la F<sub>2</sub> avaient les yeux blancs (voir la figure).

Morgan laissa ensuite des mâles de lignée pure aux yeux rouges s'accoupler avec des femelles aux yeux blancs. À sa grande surprise, la moitié des mouches de la F<sub>1</sub> étaient des femelles aux yeux rouges, et l'autre moitié des mâles aux yeux blancs. Quant aux descendants de la F<sub>2</sub>, ils se répartissaient en quatre groupes : 1/4 femelles aux yeux rouges, 1/4 femelles aux yeux blancs, 1/4 mâles aux yeux rouges et 1/4 mâles aux yeux blancs.

Ces résultats suggéraient l'existence d'un rapport entre le gène déterminant la couleur des yeux et la détermination du sexe. Le locus du gène se trouvait sans doute sur un chromosome sexuel, mais lequel ? Puisqu'il y avait des femelles (XX) aux yeux blancs, l'allèle récessif devait être sur un de leurs chromosomes X. Peut-être les mâles (XY) aux yeux blancs avaient-ils l'allèle récessif sur leur chromosome X, et leur chromosome Y ne comportait-il pas d'allèle correspondant pour la couleur des yeux ? Ces mâles auraient alors les yeux blancs, car ils n'auraient pas d'allèle dominant pour masquer l'effet de l'allèle récessif, comme le montre la figure.

Ainsi, l'hypothèse de Morgan au sujet d'un gène lié au chromosome X concordait bien avec le concept de ségrégation qu'avait proposé Mendel. Selon Morgan, les résultats de ses croisements réciproques s'expliquaient par la présence sur le chromosome X d'un gène spécifique absent du chromosome Y. Ses résultats expérimentaux étaient conformes aux prévisions.





**a** Liaison complète entre deux gènes (aucun enjambement): la moitié des gamètes présentent la combinaison génétique d'un parent et les autres présentent celle de l'autre parent.

**b** Liaison incomplète: un enjambement a modifié le résultat.

**Figure 12.8** Quelques exemples de liaison entre des gènes impliqués dans un croisement dihybride. En **a**), la liaison entre les deux locus est complète. En **b**), elle est incomplète.

Dans un groupe d'expériences, des femelles mutantes de lignée pure (yeux blancs, corps jaune) ont été croisées avec des mâles de type sauvage (yeux rouges, corps gris). Comme l'avaient prévu les chercheurs, la moitié des descendants de la  $F_1$  présentaient l'un ou l'autre des phénotypes parentaux. Toutefois, 129 des 2205 individus de la  $F_2$  étaient des recombinants, soit 5,9%.

Il s'avère ainsi que certains allèles demeurent ensemble plus souvent que d'autres au cours de la méiose parce qu'ils sont plus près l'un de l'autre sur le même chromosome et donc moins sujets aux enjambements. Par conséquent, si on considère deux gènes quelconques occupant des emplacements distincts sur le même chromosome, la probabilité qu'un enjambement perturbe leur liaison est proportionnelle à la distance entre leurs deux locus. Si, comme dans le schéma ci-dessous, les gènes  $A$  et  $B$  sont deux fois plus éloignés l'un de l'autre que ne le sont les gènes  $C$  et  $D$ , plus d'enjambements risqueront de se produire entre eux, perturbant leur liaison.



Deux gènes sont très étroitement liés lorsque la distance les séparant est faible; ils se retrouvent alors presque toujours ensemble dans le même gamète. Par contre, la liaison est plus sujette aux enjambements lorsque la distance entre les deux gènes est plus grande (voir la figure 12.8). Lorsque deux locus sont très éloignés l'un de l'autre, les enjambements sont si fréquents que les gènes s'assortissent indépendamment l'un de l'autre dans les gamètes.

Contrairement aux mouches, les êtres humains ne se prêtent pas à des croisements expérimentaux; on a néanmoins réussi à établir tous leurs groupes de liaison grâce à l'étude des phénotypes apparus dans certaines familles au fil des générations.

Par exemple, des allèles récessifs occupant deux locus différents du chromosome X sont responsables du daltonisme et de l'hémophilie,

qui sont décrits plus loin. Une femme qui possédait les deux allèles ne présentait aucune de ces affections. Étant donné que son père aussi en était exempt, il avait dû lui transmettre un chromosome X normal (un homme n'a qu'un X et un Y). C'est le chromosome X hérité de sa mère qui devait contenir les deux allèles mutants. Cette femme donna naissance à six garçons: trois étaient daltoniens et hémophiles, alors que deux n'étaient ni l'un ni l'autre, ce qui constituait une preuve phénotypique de l'absence de recombinaison. Le sixième garçon était cependant issu d'un ovule recombiné; il était daltonien mais non hémophile.

L'étude de nombreuses familles affectées par ces troubles révèle que la fréquence des recombinaisons entre ces deux gènes est faible parce qu'il sont très rapprochés à une extrémité du chromosome X. Plus généralement, des études ont montré que les enjambements ne sont pas rares. Chez l'être humain et la plupart des autres espèces eucaryotes, la méiose s'achève rarement sans que toutes les paires de chromosomes homologues prennent part à au moins un enjambement.

La cartographie des groupes de liaison des gènes humains a été complétée dans les années 1990. Aujourd'hui, les études relatives aux liaisons bénéficient de l'apport du séquençage des gènes, qui indique les distances séparant ces derniers. Les cartes génétiques sont le produit du projet Génome humain, décrit au chapitre 16.

**Des gènes occupant différents locus sur le même chromosome appartiennent au même groupe de liaison et ne s'assortissent pas indépendamment lors de la méiose.**

**Un enjambement entre des chromosomes homologues perturbe la liaison des gènes et engendre des combinaisons non parentales d'allèles dans les chromosomes.**

**Plus grande est la distance entre deux gènes situés sur un même chromosome, plus fréquents sont les enjambements et les recombinaisons génétiques entre eux.**





**Tableau 12.1** Quelques exemples d'anomalies ou de troubles génétiques humains

Anomalie ou trouble*	Principales conséquences	Anomalie ou trouble*	Principales conséquences
<b>TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE</b>		<b>TRANSMISSION RÉCESSIVE LIÉE AU CHROMOSOME X</b>	
Albinisme 11.6, 11.9 <i>QD</i>	Absence de pigmentation	Syndrome d'insensibilité aux androgènes 36.2	Individu XY ayant certains traits féminins; stérilité
Méthémoglobinémie 17.12 <i>QD</i>	Coloration bleue de la peau	Daltonisme 12.4, 12.6, 35.9	Incapacité de distinguer certaines couleurs ou toutes
Fibrose kystique 5	Sécrétions glandulaires excessives causant des dommages aux tissus et aux organes	Syndrome du X fragile 12.6	Déficiência intellectuelle
Dysplasie chondro-ectodermique 12.5, 17.11	Doigts et orteils surnuméraires, membres courts	Hémophilie 12.4, 12.6, 12.12 <i>QD</i>	Déficiência de la coagulation du sang
Anémie de Fanconi 12.11	Anomalies physiques, déficiences de la moelle osseuse	Dystrophie musculaire 12.12 <i>QD</i> , 15.7 <i>QD</i> , 37.10	Perte graduelle des fonctions musculaires
Galactosémie 12.6	Dommages au cerveau, au foie, aux yeux	Dysplasie ectodermique anhidrotique liée au chromosome X 15.4	Peau en mosaïque (régions avec ou sans glandes sudoripares); autres effets
Phénylcétonurie 12.10	Déficiência intellectuelle	<b>MODIFICATIONS DU NOMBRE DE CHROMOSOMES</b>	
Drépanocytose 3.8, 12.11, 14.4, 17.9, 38.3	Effets pléiotropiques négatifs sur de nombreux organes	Trisomie 21 12.9, 44.4	Déficiência intellectuelle; malformations cardiaques
<b>TRANSMISSION AUTOSOMIQUE DOMINANTE</b>		Syndrome de Turner 12.10	Stérilité; ovaires anormaux, caractères sexuels anormaux
Achondroplasie 12.6	Forme de nanisme	Syndrome de Klinefelter 12.10	Stérilité; légère déficiences intellectuelle
Camptodactylie 11.7	Doigts recourbés et rigides	Syndrome XXX 12.10	Anomalies légères
Hypercholestérolémie familiale 16	Taux élevé de cholestérol sanguin; obstruction possible des artères	Syndrome du double Y 12.10	Légère déficiences intellectuelle ou pas d'effets
Chorée de Huntington 12.5, 12.6	Dégénérescence progressive et irréversible du système nerveux	<b>MODIFICATIONS DE LA STRUCTURE DES CHROMOSOMES</b>	
Syndrome de Marfan 11.5, 12.12 <i>QD</i>	Tissu conjonctif anormal	Leucémie myéloïde chronique 12	Surproduction de globules blancs dans la moelle osseuse; fonctionnement anormal de certains organes
Polydactylie 12.5	Doigts et orteils surnuméraires	Syndrome du cri du chat 12.8	Déficiência intellectuelle; malformation du larynx
Progérie 12.7	Vieillessement extrêmement prématuré		
Neurofibromatose 14.5	Tumeurs du système nerveux ou de la peau		

\* Les chiffres en italique renvoient aux sections donnant la description du trouble. Les lettres *QD* renvoient à la rubrique *Questions à développement* en fin de chapitre.

### Les troubles génétiques humains

Le tableau 12.1 présente une liste de caractères héréditaires ayant fait l'objet d'études détaillées. Quelques-uns de ces caractères sont des anomalies, c'est-à-dire des écarts par rapport à la condition moyenne. En d'autres termes, une **anomalie génétique** n'est rien de plus qu'une version rare ou peu commune d'un caractère, comme dans le cas d'une personne née avec six orteils, plutôt que cinq, à chaque pied. Qu'un individu ou que toute une société estime qu'un trait anormal est disgracieux ou simplement intéressant relève de la subjectivité. Comme le montre le roman *Le Bossu de Notre-Dame*, de Victor Hugo, il n'y a dans ces caractères rien de dangereux ou même de laid.

Par ailleurs, un **trouble génétique** est une condition héritée qui sera tôt ou tard à l'origine de problèmes médicaux légers ou graves. Le terme **syndrome** désigne un ensemble des symptômes reconnus qui caractérisent un trouble donné.

Puisque les allèles responsables de troubles génétiques graves mettent en danger la vie de leurs porteurs, ils sont rares au sein des populations. Pourquoi alors ne disparaissent-ils pas complètement? D'abord, il faut s'attendre à ce que des mutations rares engendrent la réapparition de ces allèles dans la population. Ensuite, chez les hétérozygotes, un allèle nocif est apparié à un allèle normal qui peut en masquer l'action, de sorte qu'il peut tout de même être transmis aux descendants.

On entend parfois des personnes qualifier de maladie un trouble génétique, mais ces termes ne sont pas toujours équivalents. Une maladie aussi est une altération des fonctions de l'organisme et se caractérise par la présence d'un ensemble de symptômes. Cependant, une **maladie** résulte de facteurs infectieux, alimentaires ou environnementaux et non de l'action de gènes mutants hérités. Il demeure néanmoins approprié de parler de maladie génétique lorsque certains facteurs altèrent des gènes en bon état et perturbent ainsi le fonctionnement de l'organisme.

Nous allons maintenant examiner quelques exemples de transmission héréditaire dans la population humaine, dont certains relèvent de l'hérédité mendélienne simple. De nombreux caractères s'expliquent par la présence d'un allèle dominant ou récessif sur un autosome ou un chromosome X, alors que d'autres résultent de modifications touchant la structure ou le nombre des chromosomes.

**Pour de nombreux gènes, l'analyse d'un arbre généalogique révèle une hérédité mendélienne simple qui permet aux chercheurs de prédire la probabilité que ces gènes soient transmis aux enfants.**

**Une anomalie génétique est une version rare ou moins commune d'un caractère héréditaire. Un trouble génétique est une condition héréditaire qui engendre des problèmes médicaux légers ou graves.**

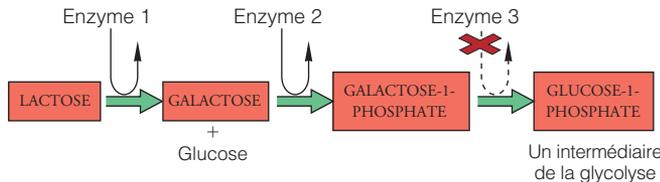


## QUELQUES MODES DE TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE

### La transmission autosomique récessive

Le mode de transmission de certains caractères fournit deux indices qui signalent la présence d'un allèle récessif sur un autosome. D'abord, si les deux parents sont hétérozygotes, leurs enfants risquent d'être hétérozygotes dans 50 % des cas et homozygotes récessifs dans 25 % des cas (voir la figure 12.10a). Ensuite, si les deux parents sont homozygotes récessifs, tous leurs enfants le seront également.

En moyenne, 1 nouveau-né sur 100 000 est homozygote pour un allèle récessif causant la galactosémie, c'est-à-dire que son organisme ne peut synthétiser une enzyme qui empêche normalement un produit de la dégradation du lactose de s'accumuler jusqu'à atteindre des concentrations toxiques. Le lactose est normalement transformé en glucose et en galactose, et ce galactose en glucose-1-phosphate (qui est décomposé au cours de la glycolyse ou converti en glycogène). La pleine conversion est bloquée chez les personnes atteintes de galactosémie :



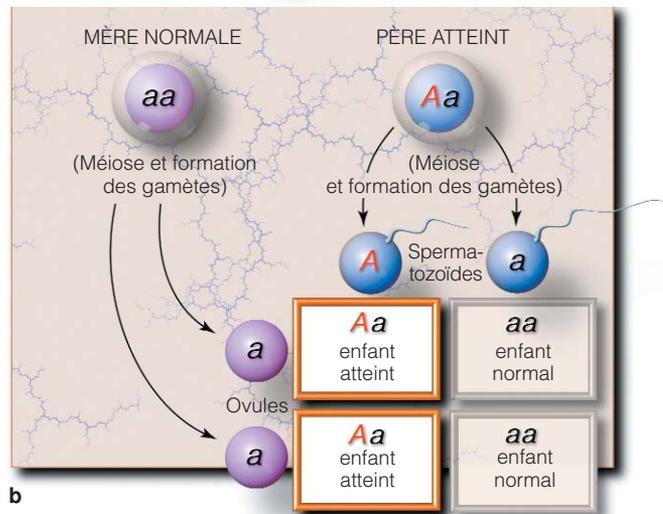
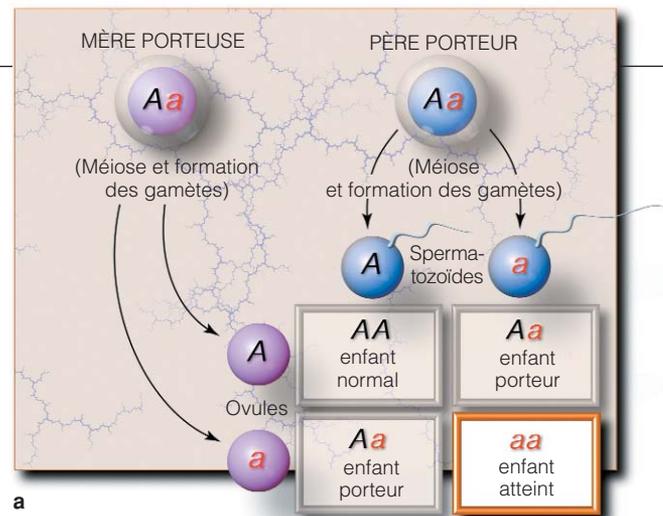
Le galactose atteint des concentrations sanguines telles qu'on peut le détecter dans l'urine. Cet excès de galactose endommage les yeux, le foie et le cerveau, et cause des diarrhées et des vomissements. La galactosémie non traitée entraîne souvent le décès dès l'enfance. Par contre, l'adoption rapide d'un régime alimentaire excluant les produits laitiers peut mettre les personnes atteintes à l'abri de tout symptôme.

### La transmission autosomique dominante

Deux indices révèlent la présence d'un allèle dominant autosomique déterminant un caractère donné. D'abord, ce caractère apparaît de manière typique à chaque génération puisque l'allèle s'exprime habituellement, même chez les hétérozygotes. Ensuite, si un parent est hétérozygote et que l'autre est homozygote récessif, leurs enfants risqueront d'être hétérozygotes dans 50 % des cas (voir la figure 12.10b).

Quelques allèles dominants se maintiennent au sein des populations même s'ils causent de graves troubles génétiques. Certains persistent en raison de mutations spontanées, alors que d'autres s'expriment sans nuire à la reproduction ou ne suscitent l'apparition de symptômes graves chez les personnes atteintes qu'après qu'elles aient eu des enfants.

Par exemple, la chorée de Huntington se caractérise par l'apparition graduelle de mouvements involontaires et la détérioration du système nerveux, menant inévitablement à la mort (voir la figure 12.9). Les symptômes ne se manifestent parfois qu'après la trentaine, âge auquel beaucoup de personnes ont déjà eu des enfants. Les personnes atteintes meurent généralement dans la quarantaine ou la cinquantaine, parfois avant même de savoir si elles ont transmis l'allèle mutant à leurs enfants.

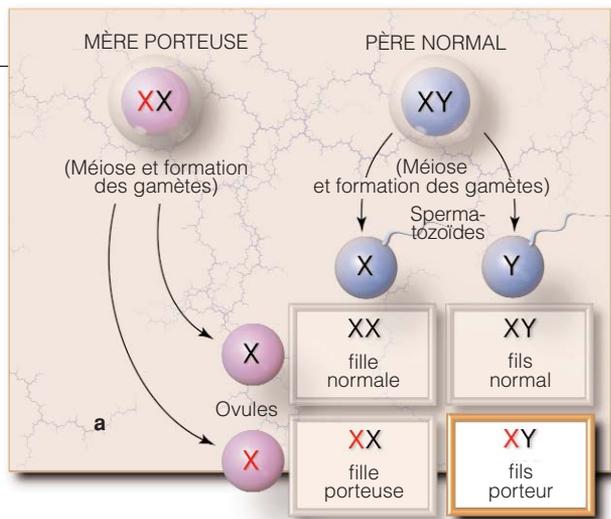


**Figure 12.10 a)** La transmission autosomique récessive. Dans ce cas, les deux parents sont des porteurs hétérozygotes de l'allèle récessif (en rouge). **b)** La transmission autosomique dominante. L'allèle dominant (en rouge) s'exprime pleinement chez les porteurs.



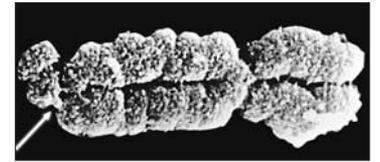
**Figure 12.11** L'infante Marie-Thérèse de la cour royale espagnole, accompagnée de suivantes, dont une atteinte d'achondroplasie (à droite).

Un autre exemple : l'achondroplasie frappe 1 personne sur 10 000, environ. Les bébés homozygotes dominants sont ordinairement mort-nés, mais les hétérozygotes vivent et peuvent avoir des enfants. En bas âge, le cartilage du squelette des personnes atteintes se forme incorrectement, de sorte qu'à l'âge adulte elles ont les bras et les jambes anormalement courts par rapport aux autres parties de leur corps (voir la figure 12.11). Les nains achondroplasiques adultes mesurent moins de 1,32 m. Souvent, l'allèle ne produit aucun autre effet phénotypique.

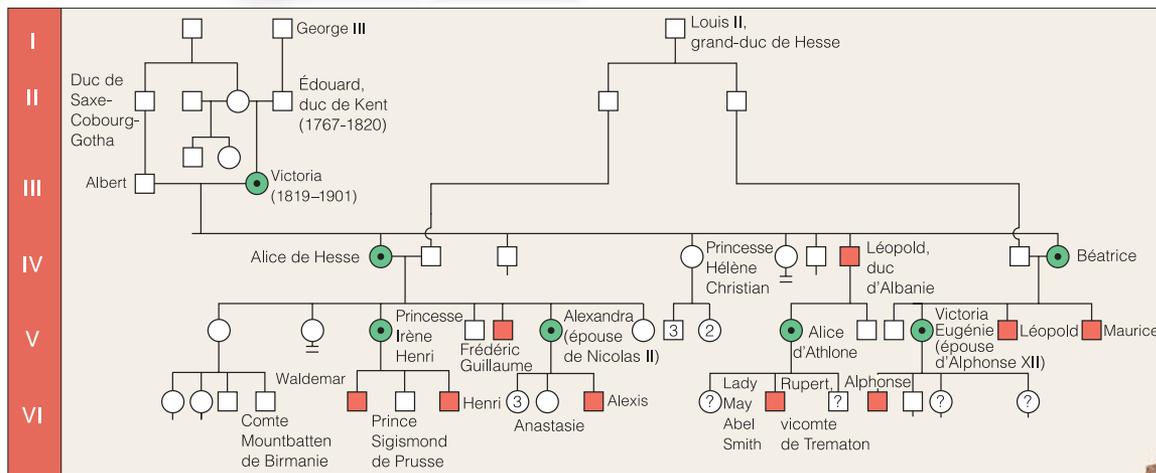


**Figure 12.12 a)** La transmission d'un gène lié au chromosome X. Dans cet exemple, on suppose que la mère porte l'allèle récessif sur l'un de ses chromosomes X (en rouge).

**b)** La partie de l'arbre généalogique des descendants de la reine Victoria, sur lequel les hommes portant l'allèle responsable de l'hémophilie A, et donc atteints de ce trouble, sont identifiés par la couleur rouge; les femmes porteuses sont identifiées en vert. Parmi les membres de la famille royale russe visibles sur la photographie, la mère était porteuse et le prince héritier Alexis était hémophile.



**Figure 12.13** Un chromosome X fragile d'une cellule en milieu de culture. La flèche indique le site fragile.



**b**

### La transmission récessive liée au chromosome X

Des indices précis apparaissent souvent lorsqu'un allèle récessif situé sur un chromosome X cause un trouble génétique. D'abord, le phénotype récessif se manifeste plus souvent chez les hommes que chez les femmes. Chez celles-ci, un allèle dominant situé sur l'autre chromosome X peut masquer l'allèle récessif, ce qui n'est pas le cas chez les hommes, puisqu'ils n'ont qu'un chromosome X (voir la figure 12.12a). Ensuite, un fils ne peut hériter l'allèle récessif de son père, alors qu'une fille peut en hériter. Si elle est hétérozygote, la probabilité que chacun de ses fils hérite de l'allèle est de 50 %.

Le daltonisme, soit l'incapacité de distinguer certaines couleurs ou toutes, constitue un caractère récessif lié au chromosome X qui est assez courant. Ainsi, le daltonisme rouge-vert se caractérise par l'absence d'une partie ou de la totalité des récepteurs sensoriels qui réagissent normalement aux longueurs d'onde rouges et vertes de la lumière visible.

L'hémophilie A, qui est un trouble de la coagulation du sang, est aussi due à un allèle récessif lié au chromosome X. Dans des conditions normales, un mécanisme de coagulation sanguine interrompt rapidement tout saignement causé par une blessure légère. La coagulation nécessite la participation de plusieurs substances codées par des gènes, dont certains se trouvent sur le chromosome X. Lorsque le chromosome X d'un homme porte l'un de ces gènes mutants, le temps de saignement se prolonge anormalement. Environ 1 homme sur 7 000 est atteint par l'hémophilie A. Le temps de coagulation est à peu près normal chez les femmes hétérozygotes.

L'incidence de l'hémophilie A était élevée au sein des familles royales européennes au XIX<sup>e</sup> siècle, parmi lesquelles les mariages

consanguins étaient assez fréquents. La reine Victoria d'Angleterre en était porteuse elle-même (voir la figure 12.12b), si bien qu'à un certain moment l'allèle récessif était présent chez 18 de ses 69 descendants.

Le syndrome du X fragile, un trouble récessif lié au chromosome X qui cause une déficience mentale, affecte 1 homme sur 1500 aux États-Unis. Dans des cellules en culture, un chromosome X porteur de l'allèle mutant présente une constriction à l'extrémité de son bras long (voir la figure 12.13). Cette constriction est qualifiée de site fragile parce que l'extrémité du chromosome tend à se rompre. Il faut toutefois préciser ici que la rupture se produit uniquement dans des cellules cultivées et non dans les cellules de l'organisme.

C'est un gène mutant, et non une telle rupture, qui cause le syndrome. Ce gène code une protéine nécessaire au développement normal des neurones de l'encéphale. Dans ce gène, un segment d'ADN se répète plusieurs fois, mais certaines mutations par réplication ont pour effet d'ajouter de nombreuses autres répétitions de ce segment dans l'ADN. Il en résulte un allèle mutant dont les fonctions sont altérées. Puisque cet allèle est récessif, les hommes qui en héritent et les femmes homozygotes pour cet allèle présentent le syndrome du X fragile. On sait maintenant que les mutations par réplication sont responsables de la chorée de Huntington et d'autres troubles génétiques.

**Les analyses génétiques d'arbres généalogiques familiaux ont révélé l'existence de modes mendéliens simples pour la transmission de certains caractères, ainsi que pour de nombreux troubles génétiques qui résultent de l'expression d'allèles spécifiques sur un autosome ou un chromosome X.**



### La progérie : trop jeune pour être si vieux

Imaginons un enfant âgé de 10 ans dont l'esprit est prisonnier d'un corps qui se flétrit rapidement, qui devient plus fragile – plus vieux – chaque jour. Il est juste assez grand pour atteindre le dessus du comptoir de la cuisine et il pèse moins de 16 kg. Il est déjà chauve et a le nez tout ridé. Il lui reste peut-être quelques années à vivre. Serait-il capable, comme Mickey Hayes et Fransie Geringer (voir la figure 12.14), de s'amuser encore avec des amis ?

Un nouveau-né sur huit millions est destiné à vieillir beaucoup trop rapidement, car un de ses autosomes porte un allèle mutant qui cause la progérie (ou syndrome de Hutchinson-Gilford). Par suite de centaines, de milliers, puis de nombreux milliards de répliquions d'ADN et de mitoses, la terrible information codée par ce gène a été systématiquement distribuée dans toutes les cellules de l'embryon en développement, puis du nouveau-né. Il en résulte un vieillissement accéléré et une espérance de vie très réduite. La photographie de Mickey et de Fransie montre quelques-uns des symptômes que manifestent les enfants atteints.

La mutation perturbe fortement les interactions entre les gènes responsables de la croissance et du développement de l'organisme. Les premiers symptômes visibles apparaissent avant l'âge de deux ans. La peau, normalement charnue et résistante, commence à s'amincir, les muscles squelettiques s'affaiblissent, le tissu osseux des membres, censés s'allonger et se renforcer, commence à s'amollir ; la perte des cheveux s'accroît, rendant inévitable une calvitie extrêmement prématurée. Il n'existe pas de familles chez lesquelles on ait pu suivre des cas de progérie, ce qui signifie que le gène doit subir une mutation spontanée aléatoire. Il s'agit sans doute d'un gène dominant son partenaire normal sur le chromosome homologue.

La plupart des enfants atteints de progérie meurent au début de l'adolescence des suites d'un accident vasculaire cérébral ou d'une crise cardiaque, résultant tous deux d'un durcissement de la paroi des artères, phénomène ne survenant généralement qu'à un âge assez avancé. À 18 ans, Mickey est la victime de la progérie qui a atteint l'âge le plus avancé. Quant à Fransie, il est décédé à l'âge de 17 ans.



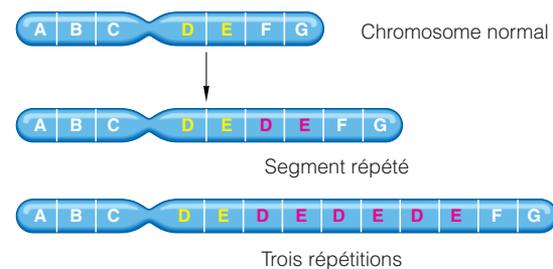
**Figure 12.14** Mickey et Fransie se sont rencontrés lors d'un rassemblement d'enfants atteints de progérie qui s'est déroulé à Disneyland (Californie), lorsqu'ils n'avaient pas encore 10 ans.

### LES MODIFICATIONS DE LA STRUCTURE DES CHROMOSOMES

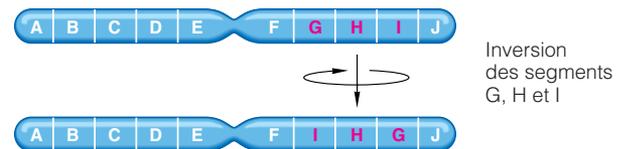
En de rares occasions, la structure physique d'un ou de plusieurs chromosomes se modifie et donne lieu à une anomalie ou à un trouble génétique. De telles modifications se produisent spontanément dans la nature. Elles peuvent également être provoquées en laboratoire par une exposition à des produits chimiques ou à des radiations. On peut les détecter au moyen d'un examen microscopique et d'une analyse du caryotype de cellules en mitose ou en méiose. Quatre types de modification structurale, ayant parfois des conséquences graves ou même fatales, sont examinés ici.

#### Les principales catégories de modifications structurales

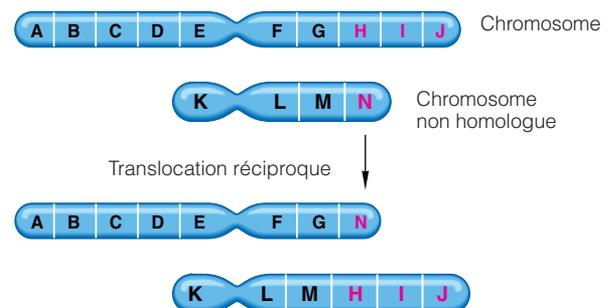
**LA DUPLICATION** Même des chromosomes normaux contiennent des séquences de gènes qui se répètent de quelques dizaines à plusieurs milliers de fois. Il s'agit de **duplications**.

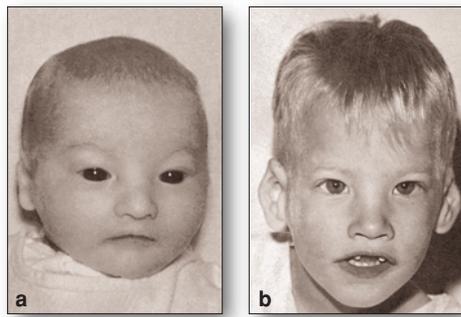


**L'INVERSION** Dans le cas d'une **inversion**, un segment linéaire d'ADN au sein du chromosome s'oriente dans la direction inverse, sans perte moléculaire.



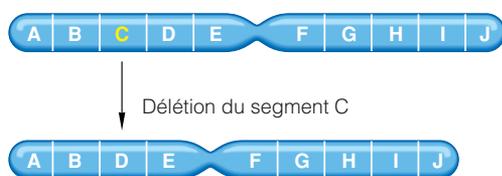
**LA TRANSLOCATION** Comme l'a signalé l'introduction du présent chapitre, le chromosome de Philadelphie qu'on a associé à une forme de leucémie résulte d'une **translocation**, lors de laquelle la partie rompue d'un chromosome s'attache à un chromosome non homologue. La plupart des translocations sont réciproques, c'est-à-dire que les deux chromosomes échangent leurs segments rompus.





**Figure 12.15 a)** Un nourrisson ayant ultérieurement manifesté le syndrome du cri du chat. Les oreilles occupent une position basse sur le côté de la tête par rapport aux yeux. **b)** Le même garçon, quatre ans plus tard. À cet âge, les enfants atteints cessent d'émettre les miaulements qui caractérisent ce syndrome.

**LA DÉLÉTION** Des attaques virales ou chimiques, une irradiation (surtout par un rayonnement ionisant) et divers autres agents du milieu peuvent entraîner une **délétion**, soit la perte d'un segment de chromosome.

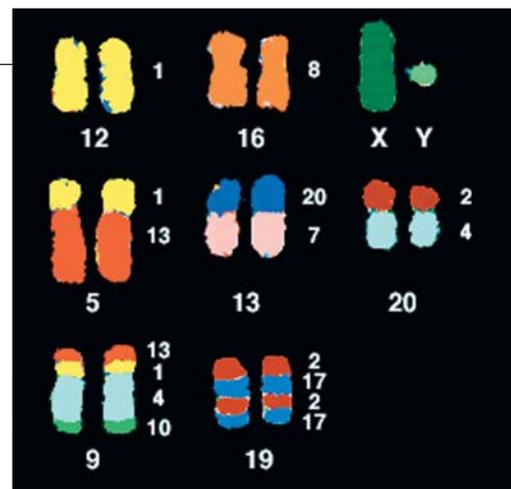


La plupart des délétions sont létales ou engendrent de graves troubles chez les mammifères, puisqu'elles perturbent les interactions normales des gènes responsables de la croissance et du développement entre autres. Par exemple, une délétion dans le chromosome 5 provoque une déficience intellectuelle et une malformation du larynx. Un bébé affecté par cette délétion produit, lorsqu'il pleure, des sons semblables au miaulement d'un chat; c'est pourquoi ce trouble a été nommé *syndrome du cri du chat*. La figure 12.15 montre la photo d'un enfant atteint de ce syndrome.

### **L'évolution de la structure des chromosomes**

Certaines modifications de la structure des chromosomes ne sont pas permanentes et sont éliminées par la sélection naturelle au fil de l'évolution. On peut néanmoins constater chez de nombreuses espèces les traces de modifications antérieures. Ainsi, les duplications sont courantes et beaucoup n'ont eu aucun effet nuisible pour leurs porteurs. Des duplications neutres se sont accumulées depuis quelques milliards d'années et font maintenant partie de l'ADN de toutes les espèces.

Une duplication de séquences de gènes ayant des effets neutres pourrait procurer un avantage adaptatif à son porteur. En effet, la présence de deux gènes identiques pourrait permettre à l'un de subir une mutation pouvant être bénéfique, alors que l'autre continuerait à synthétiser le produit nécessaire. La séquence comprenant les gènes dupliqués pourrait se modifier légèrement, de sorte que les produits des deux gènes pourraient exercer une action un peu différente ou inédate.



**Figure 12.16** Une partie du caryotype spectral du gibbon, l'une des espèces de grands singes. Les couleurs correspondent à des parties des chromosomes du gibbon dont la structure est identique à celle des chromosomes humains (voir la figure 12.1).

Rangée du haut: les chromosomes 12, 16, X et Y sont les mêmes chez les deux primates.

Deuxième rangée: des translocations présentes dans les chromosomes 5, 13 et 20 du gibbon correspondent à des parties des chromosomes humains 1, 13, 20, 7, 2 et 4.

Troisième rangée: le chromosome 9 du gibbon correspond à des parties de plusieurs chromosomes humains. Des duplications dans le chromosome 19 du gibbon se produisent dans les chromosomes humains 2 et 17.

Il appert que plusieurs types de gènes dupliqués et modifiés auraient joué un rôle crucial dans l'évolution. Un bon exemple est celui des groupes de gènes codant les chaînes polypeptidiques de l'hémoglobine (voir la section 3.8). Chez l'être humain et d'autres primates, ces groupes comportent de multiples séquences de nucléotides qui sont remarquablement similaires. Ces séquences codent des familles entières de chaînes ayant chacune une structure un peu différente. Les différences structurales se traduisent par de légères variations de l'efficacité avec laquelle l'hémoglobine peut lier et transporter l'oxygène dans diverses conditions cellulaires.

Il semble également que certaines duplications, inversions et translocations aient contribué à orienter les ancêtres primates de l'être humain sur une voie évolutive distinctive en favorisant des divergences qui ont mené à l'apparition des singes récents et de l'espèce humaine. Ainsi, 18 des 23 paires de chromosomes humains sont presque identiques à leurs homologues chez les chimpanzés et les gorilles, tandis que les cinq autres paires diffèrent par l'inversion et la translocation de séquences de gènes. La figure 12.16 donne un aperçu de la similarité frappante entre les chromosomes d'un être humain et ceux d'un gibbon.

**En de rares occasions, un segment de chromosome peut subir une duplication, une inversion, une translocation ou une délétion.**

**La plupart des modifications des chromosomes ont des effets nuisibles ou fatals lorsqu'elles altèrent les interactions géniques responsables de la croissance, du développement et des activités liés à l'alimentation.**

**L'évolution a favorisé la conservation de nombreuses modifications ayant procuré à leurs porteurs une meilleure adaptabilité ou ayant eu des effets neutres.**



## LES MODIFICATIONS DU NOMBRE DE CHROMOSOMES

Il se produit quelquefois des événements anormaux avant ou pendant la division cellulaire, si bien que des gamètes et des nouveau-nés se retrouvent avec un nombre anormal de chromosomes. Il en résulte des modifications physiques de tout ordre, parfois fatales.

**Les catégories de modifications et leurs mécanismes**

L'**aneuploïdie** se caractérise généralement par l'absence d'un chromosome ou la présence d'un chromosome surnuméraire. Elle est une des principales causes des échecs de reproduction humaine. Elle pourrait affecter la moitié de tous les ovules fécondés. Les autopsies pratiquées ont montré que la plupart des embryons et des fœtus perdus lors d'une fausse couche (avortement spontané avant la fin de la grossesse) sont aneuploïdes.

La **polyplôïdie** désigne le fait qu'un individu possède au moins trois chromosomes de chaque type. La moitié environ de toutes les espèces de plantes à fleurs sont polyplôïdes (voir la section 18.3). Les chercheurs parviennent souvent à susciter la polyplôïdie dans des cellules végétales indifférenciées en les exposant à la colchicine (voir la section 12.2). Certaines espèces d'insectes, de poissons et d'autres animaux sont polyplôïdes. Cependant, la polyplôïdie est fatale chez l'être humain. Quelque 99 % des embryons humains atteints de polyplôïdie meurent avant la naissance et les autres décèdent peu après.

Le nombre de chromosomes peut se modifier au cours de la division cellulaire mitotique ou méiotique. Prenons le cas d'une cellule dont la réplication de l'ADN et la mitose se sont effectuées, mais dont le cycle s'interrompt avant la cytokinèse. Cette cellule est maintenant tétraploïde, c'est-à-dire qu'elle a quatre chromosomes de chaque type. Si une ou plusieurs paires de chromosomes ne se séparent pas lors de la mitose ou de la méiose, un événement nommé **non-disjonction**, une partie ou la totalité des futures cellules auront trop ou trop peu de chromosomes, comme le montre la figure 12.17.

Le nombre de chromosomes peut aussi se modifier pendant la fécondation. Par exemple, si un gamète normal s'unit à un gamète

$n + 1$  (un chromosome surnuméraire), le nouveau-né sera « trisomique » ( $2n + 1$ ), c'est-à-dire qu'il aura trois chromosomes d'un type et deux chromosomes de tous les autres types. Si un gamète  $n - 1$  s'unit à un gamète normal, le nouveau-né sera « monosomique » ( $2n - 1$ ).

Presque toutes les modifications héréditaires du nombre de chromosomes résultent d'une non-disjonction survenue lors de la méiose et de la formation des gamètes. Les divisions cellulaires mitotiques perpétuent l'erreur pendant le développement de l'embryon. Examinons d'abord une modification du nombre d'autosomes, puis, dans la section suivante, abordons quelques modifications du nombre de chromosomes sexuels.

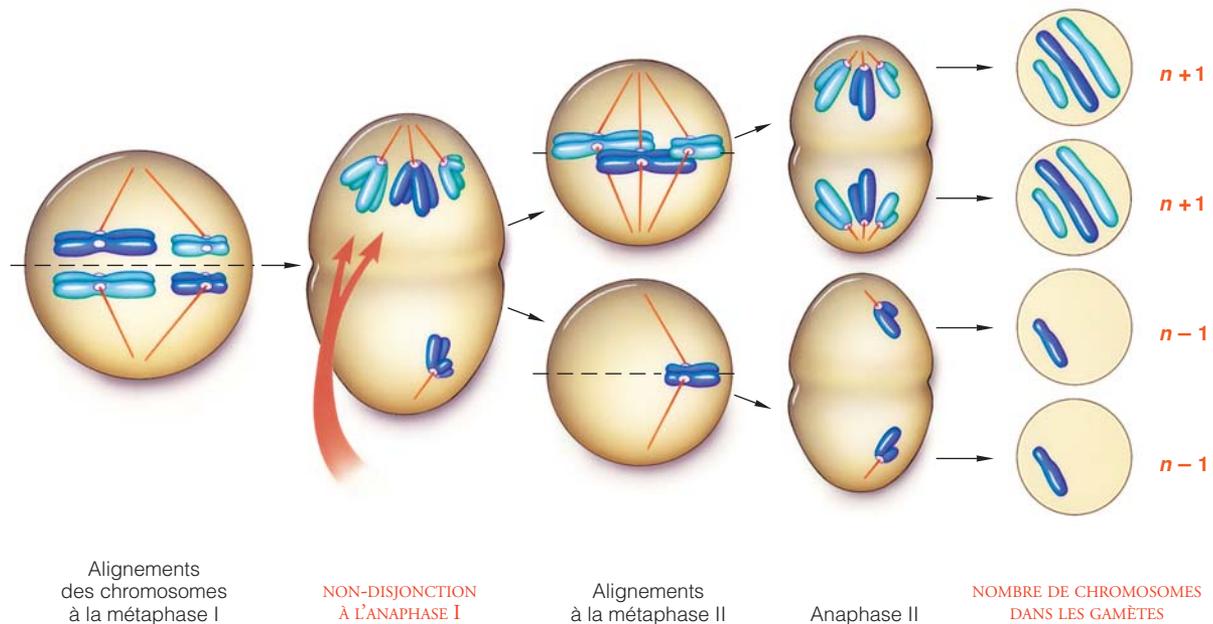
**La trisomie 21**

Un nouveau-né ayant 3 chromosomes 21 développera la trisomie 21, qui constitue la modification la plus fréquente du nombre de chromosomes chez l'être humain. Ce trouble autosomique frappe 1 nouveau-né sur 800 à 1000 et affecte plus de 350 000 personnes aux États-Unis seulement. La figure 12.18 montre un caryotype représentatif de la trisomie 21 et quelques individus affectés.

Une non-disjonction pendant la méiose est à l'origine de quelque 95 % de tous les cas de trisomie 21, alors qu'une translocation ou un mosaïcisme sont responsables des autres cas. Il y a **mosaïcisme** lorsqu'une non-disjonction survient dans une des cellules de l'embryon qui se forment après la fécondation. Toutefois, seules les cellules filles de la cellule altérée héritent de 3 chromosomes 21, alors que les autres cellules du corps comportent le nombre normal de chromosomes. Quant à la translocation, elle se produit pendant la gamétogenèse ou après la fécondation; une partie du chromosome 21 se rompt alors et va se lier à un autre chromosome dans le gamète ou dans une cellule de l'embryon.

À l'heure actuelle, la ou les causes de la non-disjonction demeurent encore inconnues. Son incidence augmente avec l'âge de la mère (voir la figure 12.19). Le père également peut être à l'origine de la

**Figure 12.17** Un exemple de non-disjonction : une des deux paires de chromosomes homologues illustrées ici ne se sépare pas lors de l'anaphase I de la méiose, si bien que le nombre de chromosomes se trouve modifié dans les gamètes. (À l'aide d'un dessin représentant une non-disjonction durant l'anaphase II, illustrez le nombre de chromosomes dans les gamètes).



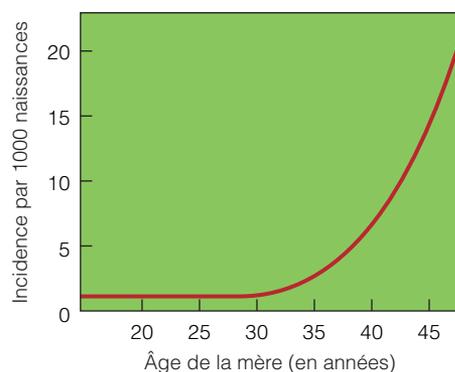
**Figure 12.18** Un caryotype révélant la trisomie 21 chez un jeune garçon. La petite fille (au centre) et l'adolescente (à droite) ont été photographiées pendant leur participation aux Jeux paralympiques organisés chaque année à San Mateo (Californie).



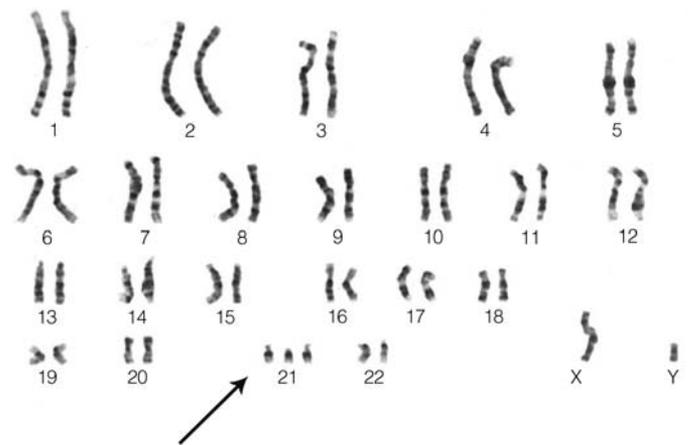
non-disjonction, mais beaucoup moins fréquemment. Quelles que soient les causes de la non-disjonction, les conséquences sont les mêmes : pendant le développement de l'embryon, les divisions cellulaires mitotiques ajoutent une partie ou la totalité d'un chromosome 21 à un certain nombre de ses cellules ou à toutes.

Parmi les caractéristiques propres à ce trouble figurent les yeux bridés et obliques, un repli cutané qui couvre l'angle interne de l'œil, un profond sillon traversant la paume des mains et la plante des pieds, un (et non deux) sillon traversant l'auriculaire, une langue volumineuse par rapport à la cavité buccale, un visage quelque peu aplati et un faible tonus musculaire. Les enfants atteints souffrent souvent de malformations cardiaques et de troubles digestifs et respiratoires, dont la plupart peuvent désormais être traités. Pour leur part, les adultes développent fréquemment la maladie d'Alzheimer. Avec les soins médicaux appropriés, les personnes atteintes de trisomie 21 ont maintenant une espérance de vie moyenne de 55 ans.

Ce ne sont pas toutes les personnes atteintes de trisomie 21 qui en manifestent la totalité des symptômes. Certains nouveau-nés n'en



**Figure 12.19** Une courbe du rapport entre la fréquence de la trisomie 21 et l'âge de la mère au moment de la naissance du bébé. Les résultats utilisés ici proviennent d'une étude effectuée auprès de 1119 enfants trisomiques nés à Victoria, en Australie, de 1942 à 1957. Le risque de donner naissance à un bébé atteint de trisomie 21 augmente avec l'âge de la mère. Cela peut sembler surprenant, car environ 80 % des bébés atteints de trisomie 21 sont nés de mères âgées de moins de 35 ans. Toutefois, ces mères se trouvent dans la catégorie d'âge où le taux de fécondité est le plus élevé, ce qui signifie simplement qu'elles ont plus de bébés.



présentent que quelques-uns. Par ailleurs, certaines des caractéristiques présumées propres à ce trouble apparaissent également au sein de l'ensemble de la population.

La plupart des personnes atteintes de trisomie 21 présentent une déficience intellectuelle de degré variable et héritent souvent d'une malformation cardiaque. Le squelette se développe de façon anormale, de sorte que, chez les enfants plus vieux, les parties du corps sont plus courtes, les articulations sont lâches et les os des hanches, des doigts et des orteils sont mal alignés. De même, les muscles et les réflexes musculaires sont plus faibles, alors que la parole et d'autres capacités motrices se développent plus lentement.

La trisomie 21 est un des nombreux troubles qui peuvent être détectés au moyen d'un diagnostic prénatal (voir la section 12.11). Grâce à une intervention médicale appropriée et à un entraînement spécial commençant en bas âge, les personnes atteintes de trisomie 21 peuvent prendre part à toutes sortes d'activités normales. Dans l'ensemble, elles sont souvent joyeuses et affectueuses, et aiment beaucoup socialiser (voir la figure 12.18).

**Lorsqu'elle survient avant la division cellulaire dans les cellules reproductrices ou les premières cellules de l'embryon, la non-disjonction modifie le nombre d'autosomes ou de chromosomes sexuels. Une telle modification exerce ses effets sur le développement et sur les phénotypes qui en résultent.**



## LES MODIFICATIONS DU NOMBRE DE CHROMOSOMES SEXUELS

La non-disjonction est responsable de la plupart des modifications numériques non seulement des autosomes, mais aussi des chromosomes X et Y. Affectant 1 naissance sur 400, ces dernières modifications sont souvent la cause de difficultés d'apprentissage et de motricité, dont la parole, mais les problèmes sont parfois si peu apparents que leur cause n'est même pas identifiée.

Les modifications numériques des chromosomes sexuels sont légèrement moins fréquentes que celles des autosomes, en partie parce que souvent le phénotype des personnes atteintes n'est pas gravement altéré. La plupart de ces modifications peuvent être diagnostiquées avant la naissance par les moyens décrits dans la prochaine section.

### *Les anomalies touchant les femmes*

**LE SYNDROME DE TURNER** Hériter d'un chromosome X sans hériter d'un chromosome X ou Y correspondant donne lieu au syndrome de Turner, qui affecte 1 bébé de sexe féminin sur 2500 à 10 000 environ. La figure 12.20 montre un caryotype XO. Une non-disjonction d'origine paternelle est responsable de 75 % de tous les cas. Les cas de syndrome de Turner sont moins nombreux que ceux d'autres anomalies des chromosomes sexuels, sans doute parce qu'au moins 98 % de tous les embryons XO sont perdus lors d'avortements spontanés au début de la grossesse. Une étude a révélé qu'environ 20 % de tous les embryons porteurs d'une anomalie chromosomique perdus lors d'un avortement spontané étaient XO.

Malgré cette létalité très élevée, les survivants XO ne sont pas éprouvés aussi durement que d'autres aneuploïdes. Ils croissent de façon bien proportionnée mais conservent une petite taille, 1,42 mètre en moyenne, et ils affichent un comportement normal durant l'enfance.

La plupart des filles atteintes de ce syndrome ont des ovaires non fonctionnels, ne produisent pas les quantités normales d'hormones sexuelles et sont stériles. L'hyposécrétion d'hormones sexuelles a une incidence négative sur le développement des caractères sexuels secondaires, comme le développement des seins. Ces filles produisent bien quelques ovocytes primaires, mais ceux-ci sont détruits avant qu'elles n'atteignent l'âge de deux ans. Peut-être à cause de leur développement sexuel interrompu et de leur petite taille, les adolescentes XO

sont souvent passives et facilement intimidées par leurs pairs. Une hormonothérapie substitutive, une chirurgie corrective ou une combinaison des deux peuvent atténuer certains des symptômes les plus lourds chez ces personnes.

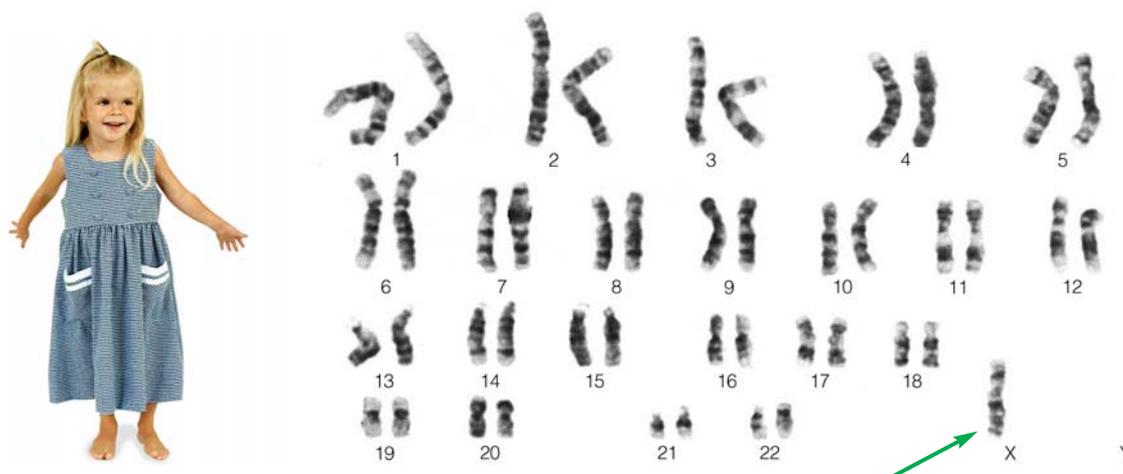
**LE SYNDROME XXX** Quelques filles héritent de trois, quatre ou cinq chromosomes X. Le syndrome XXX affecte environ 1 naissance sur 1000. La plupart des femmes atteintes mesurent quelques centimètres de plus que la moyenne et sont aussi plus minces, et elles sont stériles. N'éprouvant que de légères difficultés d'apprentissage, elles présentent une apparence normale et peuvent généralement mener une vie sociale satisfaisante.

### *Les anomalies du chromosome sexuel masculin*

**LE SYNDROME DE KLINEFELTER** Un homme sur 500 à 2000 hérite de 1 chromosome Y et d'au moins 2 chromosomes X, habituellement en conséquence d'une non-disjonction. Les hommes atteints ont un caryotype XXY ou, plus rarement, XXXY, XXXXY ou une mosaïque XY/XXY; environ 67 % d'entre eux ont hérité le chromosome surnuméraire de leur mère.

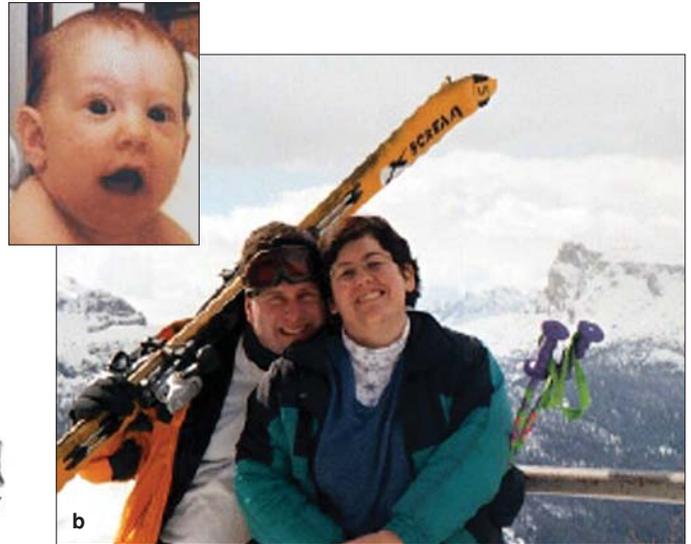
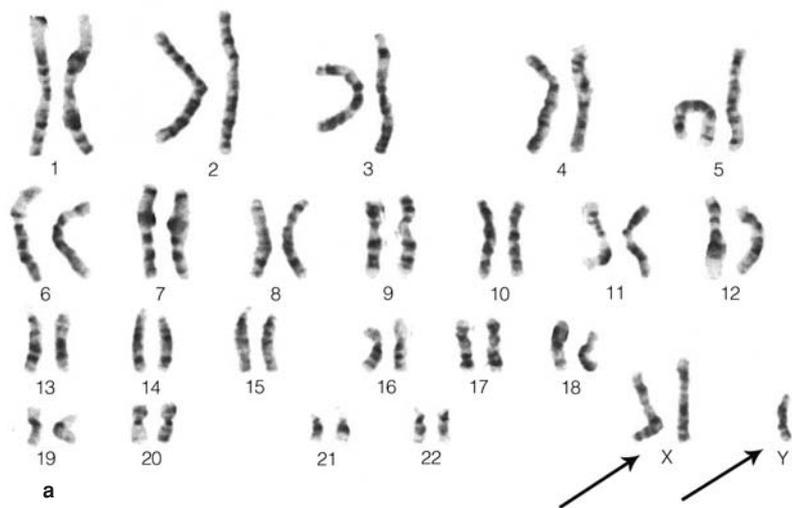
Les symptômes du syndrome de Klinefelter qui en résulte se manifestent après le début de la puberté. Ainsi, les hommes XXY ont tendance à être plus grands que la moyenne et ont souvent un excès de poids, mais la plupart présentent une apparence générale normale. Toutefois, les testicules et la prostate sont habituellement beaucoup plus petits que la moyenne, mais pas le pénis et le scrotum.

Chez les hommes atteints, la production de testostérone est inférieure à la normale, alors que la production d'œstrogènes est plus élevée, ce qui produit des effets féminisants : la numération des spermatozoïdes est basse, la pilosité est ténue sur tout le corps, la voix est aiguë et les seins augmentent quelque peu de volume. Des injections de testostérone faites à partir de la puberté peuvent inverser la féminisation des traits, sans toutefois améliorer la fertilité. Même sans un tel traitement, les phénotypes XXY ne sont pas si différents des autres. De nombreux hommes atteints ne sont même pas conscients de leur anomalie chromosomique avant de subir des tests de fertilité.



**Figure 12.20**

Un caryotype XO chez une fille atteinte du syndrome de Turner.



Si beaucoup d'hommes XXY possèdent une intelligence pouvant être qualifiée de normale, certains souffrent de troubles affectant la parole et la mémoire à court terme. Ceux qui ne bénéficient pas d'un diagnostic et d'un encadrement précoces éprouvent souvent des difficultés analogues à celles que décrit la légende de la figure 12.21.

**LE SYNDROME DU DOUBLE Y** Environ 1 homme sur 500 à 1000 hérite d'un chromosome X et de deux chromosomes Y. Les hommes atteints du syndrome du double Y sont généralement plus grands que la moyenne. Certains d'entre eux ont une légère déficience intellectuelle, mais la plupart présentent un phénotype normal. On croyait autrefois que les hommes XYY avaient une prédisposition génétique à la criminalité, mais il s'agissait d'une conclusion erronée, fondée sur l'examen d'un faible nombre de cas faisant partie de groupes très restreints, y compris des détenus. Les chercheurs savaient souvent lesquels de ces hommes étaient XYY, ce qui peut avoir biaisé les résultats de leurs études.

En outre, ils n'avaient procédé à aucune **étude à double insu**, c'est-à-dire une étude dans le cadre de laquelle plusieurs chercheurs rassemblent des données chacun de son côté et ne les appariant qu'après l'obtention complète de tous les ensembles de données. Dans le cas présent, ce sont les mêmes chercheurs qui avaient recueilli les caryotypes et les antécédents personnels. De plus, un rapport sensationnaliste publié en 1968 affirmait qu'un tueur en série de jeunes infirmières était XYY, ce qui était faux.

En 1976, un généticien danois a publié les résultats d'une vaste étude ayant porté sur les dossiers de 4139 hommes de grande taille et âgés de 26 ans qui s'étaient présentés à leur bureau national du service militaire. En plus de donner les résultats des examens médicaux et des tests d'intelligence, les dossiers comprenaient des renseignements sur leur situation sociale et économique, leur scolarisation et les condamnations pénales prononcées contre eux. Seulement 12 de ces hommes étaient XYY, ce qui signifie que plus de 4000 hommes faisaient partie du groupe témoin. La seule conclusion utile était que les hommes de grande taille ayant une déficience intellectuelle qui pratiquent une activité criminelle sont simplement plus susceptibles de se faire arrêter par la police, peu importe le caryotype.

Des travaux récents semblent indiquer que de 64 % à 85 % de tous les enfants XXY, XXX ou XYY n'ont même pas été correctement

**Figure 12.21 a)** Le caryotype d'un homme atteint du syndrome de Klinefelter. **b)** Voici l'histoire de Stefan. Avant l'adolescence, il était timide et réservé, mais avait parfois des accès de colère sans raison apparente. Ses parents ont compris qu'il devait y avoir un problème, mais les psychologues et les médecins n'arrivaient pas à le cerner. Ils supposaient qu'il éprouvait des difficultés d'apprentissage affectant la compréhension, le traitement des sons, la mémoire et la pensée abstraite. Un psychologue lui dit même qu'il était stupide et paresseux, et qu'il ne terminerait probablement pas ses études secondaires.

Stefan obtint pourtant son diplôme d'études secondaires et fit ensuite des études universitaires, décrochant un baccalauréat en gestion des affaires et en gestion des sports. Il n'a jamais nié avoir des difficultés d'apprentissage et s'est même fait un point d'honneur de faire ses travaux lui-même et d'être traité comme les autres.

Ce n'est qu'à l'âge de 25 ans que Stefan a su qu'il était atteint du syndrome de Klinefelter, lorsqu'un médecin pratiquant un simple examen de routine remarqua que les testicules de Stefan étaient plus petits que la normale. Par la suite, des tests effectués en laboratoire et l'établissement d'un caryotype ont révélé qu'il avait une mosaïque 46XY/47XXY.

La même année, Stefan a décroché un emploi d'informaticien. La tâche était difficile, mais il était convaincu qu'il n'aurait jamais connu autant de succès s'il n'avait pas appris à travailler de façon autonome. C'est d'ailleurs grâce à son emploi à temps plein qu'il a découvert la possibilité de faire du bénévolat au sein du réseau d'aide aux personnes atteintes du même syndrome, où il a ensuite rencontré sa future épouse, dont le fils était également atteint de ce syndrome.

diagnostiqués. Certaines personnes les qualifient injustement de sous-performants, sans même se douter de la cause génétique des difficultés d'apprentissage de ces enfants.

**Les anomalies des chromosomes sexuels découlent le plus souvent d'une non-disjonction survenue lors de la méiose. Elles sont généralement à l'origine de difficultés d'apprentissage, de langage et de motricité qui sont parfois difficiles à déceler.**

**Elles sont un peu moins répandues que les anomalies autosomiques, en partie parce qu'elles sont rarement létales et que leurs effets sont habituellement beaucoup moins graves.**

## Les perspectives en génétique humaine

À la naissance de leur bébé, les parents s'empressent de demander au médecin : « Notre bébé est-il normal ? » Il est assez naturel de souhaiter que son bébé n'ait pas de troubles génétiques, et la plupart des bébés n'en ont d'ailleurs pas. Mais que faire si un tel trouble est diagnostiqué ?

Les troubles héréditaires et les maladies ne sont pas traités de la même façon. On combat les maladies à l'aide d'antibiotiques, d'opérations chirurgicales et d'autres moyens médicaux. Toutefois, comment combattre un « ennemi » héréditaire qui peut être transmis aux enfants ? Faut-il mettre sur pied des programmes régionaux, nationaux ou mondiaux en vue de dépister les éventuels porteurs d'allèles nuisibles ? Faut-il dire aux parents qu'ils ont un « problème » et qu'ils risquent de transmettre un trouble à leurs enfants ? Qui va décider que certains allèles sont nuisibles ? La société dans son ensemble devrait-elle assumer les coûts qu'impose le traitement des troubles génétiques avant et après la naissance ? Dans l'affirmative, devrait-elle prendre part à la décision consistant soit à laisser naître l'embryon atteint, soit à effectuer un avortement ? Un **avortement** désigne l'expulsion avant terme d'un embryon ou d'un fœtus hors de l'utérus.

Toutes ces questions ne représentent que la partie visible d'un iceberg éthique et elles n'ont pas encore reçu de réponses acceptables pour tous.

**LES TRAITEMENTS PHÉNOTYPIQUES** Il est souvent possible d'atténuer ou d'éliminer les symptômes d'un trouble génétique par des moyens diététiques, une adaptation au milieu environnant, une intervention chirurgicale ou une hormonothérapie substitutive.

Ainsi, le recours à des moyens diététiques est efficace dans le cas de la phénylcétonurie. Un gène code une enzyme qui transforme un acide aminé, la phénylalanine, en un autre, la tyrosine. Chez une personne homozygote récessive pour la forme mutante de ce gène, la

phénylalanine s'accumule dans l'organisme. Lorsque l'excédent de cet acide aminé est dirigé vers d'autres voies métaboliques, il peut se former du phénylpyruvate et d'autres composés, mais une concentration élevée de phénylpyruvate dans le sang peut altérer le fonctionnement du cerveau. Lorsque les personnes atteintes réduisent leur apport de phénylalanine, elles n'ont pas d'excédent à éliminer et peuvent donc mener une vie normale. Entre autres moyens à leur disposition, elles peuvent s'abstenir de consommer des boissons gazeuses et des aliments comprenant de l'aspartame, un composé qui contient de la phénylalanine.

L'adaptation au milieu extérieur peut atténuer ou supprimer les symptômes de certains troubles, à l'exemple des albinos qui évitent l'exposition directe au soleil. Une intervention chirurgicale peut remédier à des malformations comme un bec-de-lièvre, c'est-à-dire une fissure de la lèvre supérieure qui ne s'est pas refermée pendant le développement de l'embryon. Cette malformation résulte habituellement d'interactions entre de nombreux gènes provenant des deux parents et de facteurs propres au milieu.

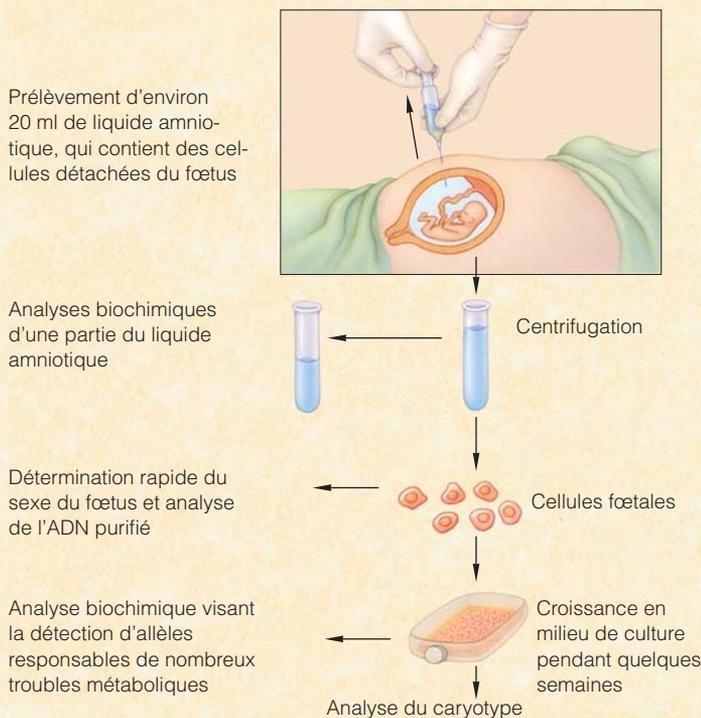
**LE DÉPISTAGE GÉNÉTIQUE** Grâce à des programmes de dépistage à grande échelle visant la population dans son ensemble, les personnes atteintes d'un trouble et les porteurs d'un allèle nuisible peuvent souvent être repérés assez rapidement pour que des mesures préventives à leur intention soient appliquées avant l'apparition des premiers symptômes. Par exemple, la plupart des hôpitaux aux États-Unis procèdent à un dépistage de la phénylcétonurie chez les nouveau-nés, de sorte que les personnes manifestant les symptômes de ce trouble sont aujourd'hui moins nombreuses qu'auparavant.

**LE CONSEIL GÉNÉTIQUE** Des parents qui apprennent que leur premier enfant ou un parent proche est atteint d'un trouble héréditaire grave se feront certainement du souci pour leurs enfants subséquents. Ils peuvent alors faire appel à un conseiller professionnel dûment qualifié pour les aider à évaluer les possibilités qui s'offrent à eux. Une consultation en génétique comprend souvent l'identification des génotypes parentaux et l'établissement d'arbres généalogiques détaillés, ainsi que la réalisation de tests génétiques pour détecter l'un ou l'autre des centaines de troubles métaboliques connus. Un généticien peut aussi contribuer à évaluer les risques d'apparition d'un trouble génétique. Tout conseiller doit toujours rappeler aux futurs parents qu'un risque donné est généralement présent pour chaque grossesse successive.

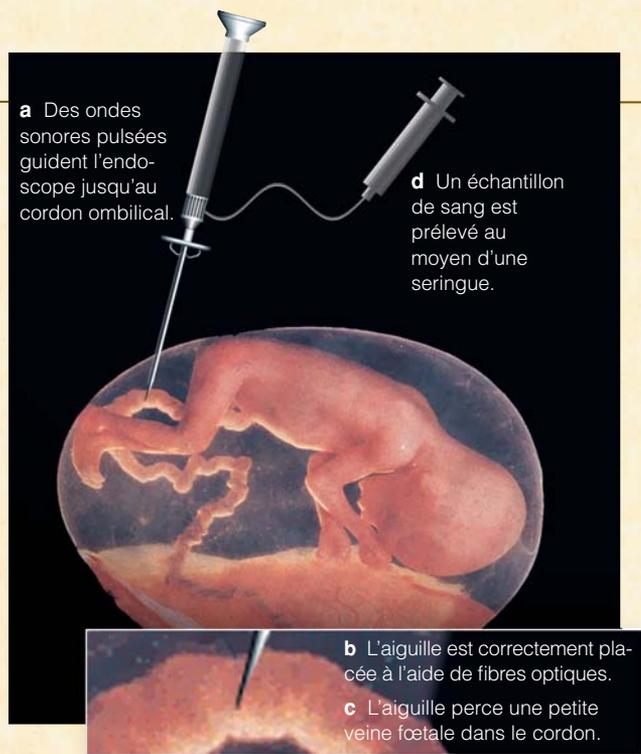
**LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL** Les méthodes employées pour le diagnostic prénatal servent à déterminer le sexe de l'embryon ou du fœtus et à détecter plus d'une centaine de problèmes génétiques (le terme « embryon » s'emploie pour les huit premières semaines après la fécondation, après quoi il s'agit d'un « fœtus »).

Prenons le cas d'une femme qui devient enceinte à l'âge de 45 ans et qui nourrit des craintes au sujet de la trisomie 21. Entre la 12<sup>e</sup> et la 16<sup>e</sup> semaine de sa grossesse, elle peut demander un diagnostic prénatal par amniocentèse (voir la figure 12.22). Dans un tel cas, un clinicien prélève un petit échantillon du liquide se trouvant dans l'amnios, qui est l'enveloppe membraneuse entourant le fœtus. Les cellules perdues par le fœtus qui sont en suspension dans l'échantillon sont ensuite placées en milieu de culture et analysées.

Le prélèvement des villosités chorales est une autre méthode de diagnostic, lors de laquelle un clinicien prélève des cellules du



**Figure 12.22** L'amniocentèse, une méthode de diagnostic prénatal.



**Figure 12.23** La fœtoscopie est pratiquée à des fins de diagnostic prénatal. Elle s'accompagne ici d'une cordocentèse afin de prélever du sang du fœtus.

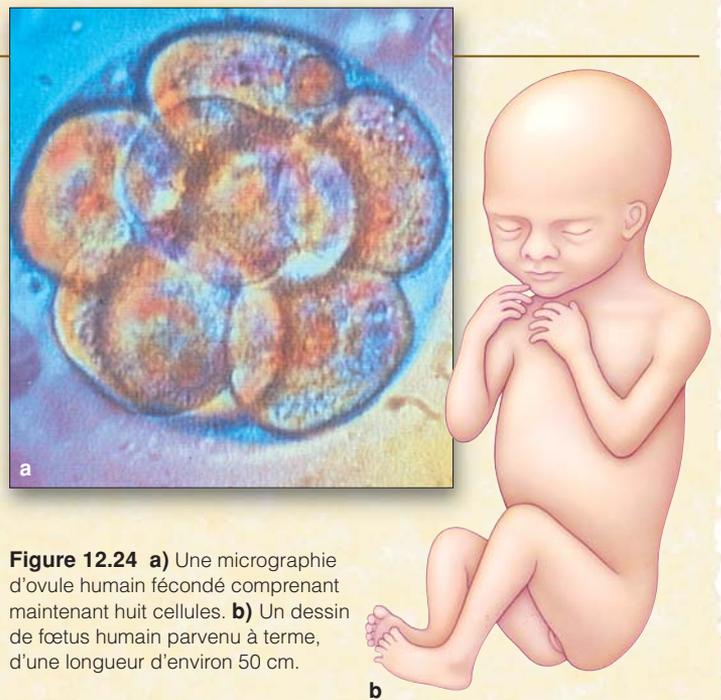
chorion, la membrane extra-embryonnaire à l'origine de la portion fœtale du placenta. Pouvant être effectué quelques semaines avant l'amniocentèse, le prélèvement des villosités choriales peut donner des résultats dès la huitième semaine de grossesse.

La visualisation directe d'un fœtus en développement est possible grâce à la fœtoscopie. Un appareil à fibres optiques nommé *endoscope* envoie des ondes sonores pulsées qui procèdent au balayage de l'utérus et au repérage visuel de certaines parties du fœtus, du cordon ombilical ou du placenta (voir la figure 12.23). La fœtoscopie facilite le diagnostic de troubles affectant les cellules sanguines tels que la drépanocytose et l'hémophilie.

Ces trois méthodes de diagnostic prénatal peuvent causer une infection ou blesser le fœtus. Un amnios percé qui ne se referme pas rapidement peut laisser écouler une quantité excessive de liquide amniotique, ce qui est nuisible pour le fœtus. Une amniocentèse fait augmenter de 1 % à 2 % le risque d'une fausse couche, un prélèvement des villosités choriales engendre un risque (évalué à 0,3 %) que l'enfant naisse avec des doigts ou des orteils manquants ou sous-développés, tandis qu'une fœtoscopie entraîne une hausse, allant de 2 % à 10 %, du risque de fausse couche.

Les futurs parents seraient bien avisés de consulter un médecin afin qu'il les aide à évaluer les avantages et les inconvénients du recours à ces méthodes dans leur cas. Ils pourraient désirer s'informer au sujet du faible risque (3 % en tout) qu'un enfant naisse avec une quelconque anomalie congénitale et s'enquérir de la gravité de tout trouble génétique susceptible d'affecter leur enfant. Ils devraient également considérer l'âge de la mère au moment de la grossesse.

**L'AVORTEMENT** Que faire lorsqu'un diagnostic prénatal révèle effectivement un grave problème? Les futurs parents devraient-ils opter pour un avortement provoqué? Tout ce que nous pouvons dire ici, c'est qu'ils auront alors à évaluer, à l'aune de leurs convictions morales



**Figure 12.24** a) Une micrographie d'ovule humain fécondé comprenant maintenant huit cellules. b) Un dessin de fœtus humain parvenu à terme, d'une longueur d'environ 50 cm.

ou religieuses, la gravité que représente pour eux le trouble génétique diagnostiqué. Cette question délicate est également abordée dans les sections 44.14 et 44.16.

**LE DIAGNOSTIC PRÉIMPLANTATOIRE** Le diagnostic préimplantatoire est une méthode liée à la **fécondation *in vitro***. Des spermatozoïdes et des ovules provenant des futurs parents sont placés dans un milieu de culture enrichi. Un ou plusieurs ovules peuvent alors être fécondés. En deux jours, les divisions cellulaires mitotiques peuvent transformer un de ces ovules en une petite masse de huit cellules (voir la figure 12.24a).

Certains qualifient de stade de « prégrossesse » l'état où se trouve alors cette petite masse libre qui, comme l'ovule non fécondé qu'une femme expulse chaque mois, n'est pas rattachée à l'utérus. Toutes ses cellules ont les mêmes gènes et n'ont pas encore commencé à se différencier pour devenir des cellules cardiaques, pulmonaires ou autres. Un médecin prélève ensuite une de ces cellules indifférenciées et en analyse les gènes. Si cette cellule ne présente aucune anomalie génétique détectable, la petite masse sera insérée dans l'utérus.

Certains couples qui risquent de transmettre la dystrophie musculaire, la fibrose kystique ou d'autres anomalies choisissent parfois cette méthode. Un grand nombre de bébés « éprouvettes » sont ainsi nés en bonne santé, exempts des allèles mutants.

En 2000, le dépistage génétique de 12 ovules fécondés a révélé qu'un embryon était exempt d'un certain gène mutant. Les deux futurs parents étaient porteurs de ce gène et leur premier enfant, une petite fille nommée Molly, était atteint de l'anémie de Fanconi, qui se caractérise par l'absence de pouces, une déformation des bras, le développement incomplet de l'encéphale et le décès rapide des suites d'une leucémie. À la naissance de son frère, on a prélevé des cellules souches sanguines de son cordon ombilical afin de les transfuser à Molly. L'opération a été un succès, de sorte que la moelle osseuse de Molly produit maintenant des globules rouges et des plaquettes sanguines qui combattent son anémie. Le premier embryon génétiquement sélectionné pour sauver une vie a donc accompli sa mission.

1. Les gènes sont des unités d'information sur les caractères héréditaires qui sont disposés successivement le long des chromosomes. Chaque gène occupe son propre emplacement, nommé *locus*, sur un type de chromosome. Différentes formes moléculaires d'un même gène, soit les allèles, peuvent occuper ce locus. **12.1**
2. Les cellules somatiques humaines sont diploïdes ( $2n$ ) et renferment 23 paires de chromosomes homologues qui interagissent lors de la méiose. Les deux chromosomes de toutes les paires (sauf XY) ont la même longueur, la même forme et les mêmes gènes. **12.1**
3. Un allèle sur un chromosome peut être identique ou non à l'allèle situé sur le locus équivalent du chromosome homologue. **12.1**
4. Chez l'être humain, les femmes ont deux chromosomes X, tandis que les hommes ont un chromosome X apparié à un chromosome Y. Tous les autres chromosomes sont des autosomes (les mêmes chez la femme et l'homme). C'est un gène du chromosome Y qui détermine le sexe. **12.1, 12.3**
5. Les caryotypes sont établis à des fins d'analyse génétique pour que les chromosomes d'un individu puissent être comparés (selon leurs caractéristiques structurales propres) à des préparations normales de chromosomes métaphasiques. **12, 12.2**
6. Les gènes d'un même chromosome constituent un groupe de liaison, mais cette liaison peut toutefois être perturbée par un enjambement (rupture et échange de segments de chromosomes homologues). Plus grande est la distance entre deux locus le long d'un chromosome donné, plus élevée est la fréquence des enjambements entre leurs gènes. **12.4**
7. Un arbre généalogique est un schéma illustrant les liens génétiques qui unissent des lignées de descendants. Il procure des informations utiles au sujet de la transmission de certains caractères. **12.5**
8. Des modes mendéliens d'hérédité caractérisent certains allèles dominants ou récessifs situés sur des autosomes ou sur le chromosome X. **12.5, 12.6**
9. Il peut parfois se produire une modification structurale d'un chromosome. Le cas échéant, un segment peut faire l'objet d'une délétion, d'une inversion, d'une translocation ou d'une duplication. **12.8**
10. Le nombre de chromosomes peut être altéré. Les gamètes et les enfants peuvent hériter d'un chromosome de plus ou de moins que les parents (aneuploïdie) ou encore de trois chromosomes ou plus de chaque type (polyploïdie). Une non-disjonction survenant durant la méiose est responsable de la plupart des modifications numériques des chromosomes. **12.9**
11. Les modifications de la structure ou du nombre des chromosomes entraînent souvent des anomalies ou des troubles génétiques. Des traitements phénotypiques, le dépistage génétique, le conseil génétique et le diagnostic prénatal constituent autant de moyens destinés à contrer ces problèmes. **12.8 à 12.10**
12. Les enjambements augmentent la variation des caractères au sein d'une population, variation pouvant représenter un avantage adaptatif. Presque toutes les modifications structurales ou numériques des chromosomes sont nuisibles ou létales. Au fil de l'évolution, certaines modifications se sont pérennisées dans les chromosomes de toutes les espèces. **12.8**

## Exercices

1. Qu'est-ce qu'un gène? Qu'est-ce qu'un allèle? **12.1**
2. Expliquez ce qui différencie: **12.1, 12.2**
  - a) un chromosome homologue d'un chromosome non homologue;
  - b) un chromosome sexuel d'un autosome.
3. Donnez la définition d'une recombinaison génétique et décrivez la façon dont elle peut se produire par suite d'un enjambement. **12.4**
4. Donnez la définition d'un arbre généalogique, puis illustrez au moyen d'exemples la différence entre une anomalie génétique et un trouble génétique. **12.5**
5. Comparez le mode de transmission d'un caractère autosomique récessif avec celui d'un caractère autosomique dominant. **12.6**
6. Décrivez deux effets qui se manifestent fréquemment lorsqu'un allèle récessif porté par le chromosome X est la cause d'un trouble génétique. **12.6**
7. Énoncez les différences entre une délétion, une duplication, une inversion et une translocation chromosomiques. **12.8**
8. Donnez les définitions de l'aneuploïdie et de la polyploïdie, puis faites un schéma simple illustrant un cas de non-disjonction. **12.9**

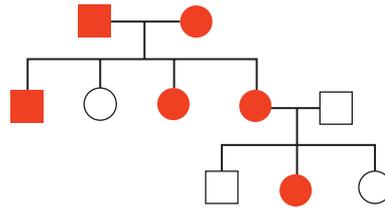
## Autoévaluation RÉPONSES À L'ANNEXE III

1. \_\_\_\_\_ s'alignent puis se séparent durant la \_\_\_\_\_.
  - a) Les chromosomes homologues; mitose
  - b) Les gènes de chromosomes non homologues; méiose
  - c) Les chromosomes homologues; méiose
  - d) Les gènes d'un chromosome; mitose
2. La probabilité que se produise un enjambement de deux gènes du même chromosome \_\_\_\_\_.
  - a) est indépendante de la distance les séparant
  - b) est plus élevée lorsque la distance les séparant sur le chromosome est faible
  - c) est plus élevée lorsque la distance les séparant sur le chromosome est grande
3. Les troubles génétiques sont causés par \_\_\_\_\_.
  - a) une modification du nombre de chromosomes
  - b) une modification de la structure des chromosomes
  - c) une mutation
  - d) toutes ces réponses
4. Un ensemble de symptômes reconnus qui caractérisent un trouble spécifique est \_\_\_\_\_.
  - a) un syndrome
  - b) une maladie
  - c) un arbre généalogique
5. La structure d'un chromosome peut être modifiée par suite d'une \_\_\_\_\_.
  - a) délétion
  - b) duplication
  - c) inversion
  - d) translocation
  - e) toutes ces réponses
6. La non-disjonction correspond à \_\_\_\_\_.
  - a) un enjambement lors de la mitose
  - b) une ségrégation lors de la méiose
  - c) l'absence de séparation des chromosomes lors de la méiose
  - d) de multiples assortiments indépendants
7. Un gamète affecté par une non-disjonction \_\_\_\_\_.
  - a) subirait une modification du nombre normal de chromosomes
  - b) se retrouverait avec un chromosome manquant ou surnuméraire
  - c) serait susceptible de causer un trouble génétique
  - d) toutes ces réponses
8. Appariez chaque terme à la définition appropriée.
 

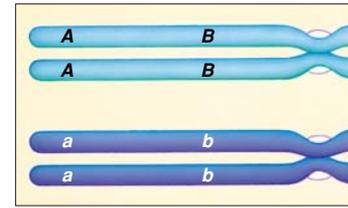
_____ Enjambement	a) Nombre et caractéristiques des chromosomes métaphasiques d'un individu
_____ Délétion	b) Déplacement d'un segment de chromosome jusqu'à un chromosome non homologue
_____ Non-disjonction	c) Perturbation de la liaison entre les gènes lors de la méiose
_____ Translocation	d) Événement à l'origine d'un nombre anormal de chromosome dans un gamète
_____ Caryotype	e) Perte d'un segment de chromosome
_____ Groupe de liaison	f) Ensemble des gènes d'un chromosome donné



**Figure 12.25** Une drosophile mutante aux ailes vestigiales.



**Figure 12.26** Il s'agit ici d'identifier le mode de transmission du caractère étudié.



**Figure 12.27** Voici deux gènes liés sur une paire de chromosomes homologues.

## Questions à développement : problèmes de génétique

RÉPONSES À L'ANNEXE IV

- Chez l'être humain, les femmes sont XX et les hommes sont XY.
  - Un homme hérite-t-il le chromosome X de sa mère ou de son père?
  - En ce qui concerne les gènes liés au chromosome X, combien de types distincts de gamètes un homme peut-il produire?

- Si une femme est homozygote pour un gène lié au chromosome X, combien de types de gamètes peut-elle produire en ce qui concerne ce gène?
- Si une femme est hétérozygote pour un gène lié au chromosome X, combien de types de gamètes peut-elle produire en ce qui concerne ce gène?

2. L'allèle de type sauvage d'un gène responsable de la longueur des ailes de *Drosophila melanogaster* produit des ailes de longueur normale. La figure 12.25 montre que l'homozygotie pour un allèle récessif mutant donne lieu à la formation d'ailes vestigiales. On suppose maintenant que vous exposez à des rayons X une mouche homozygote dominante à ailes normales, puis que vous la croisez avec une mouche homozygote récessive aux ailes vestigiales. Les œufs donnent naissance à des drosophiles adultes : la plupart sont hétérozygotes et ont des ailes normales, mais quelques-unes ont des ailes vestigiales. Comment expliquer de tels résultats?

3. Le syndrome de Marfan est un trouble génétique ayant des effets pléiotropiques (voir la section 11.15). Les personnes atteintes sont souvent très grandes et minces ; la courbure de leur colonne vertébrale est anormale ; leurs bras, leurs doigts et leurs membres inférieurs sont d'une longueur disproportionnée ; et le cristallin de leurs yeux se déplace facilement. Les valves cardiaques, qui permettent de diriger le flux sanguin, peuvent battre dans la mauvaise direction lorsque le cœur se contracte. Les battements du cœur sont irréguliers. La principale artère à la sortie du cœur est fragile, son diamètre s'accroît et ses parois peuvent se déchirer.

L'analyse génétique montre que le trouble relève d'un mode de transmission autosomique dominante. Quelle est la probabilité qu'un enfant hérite de l'allèle si l'un de ses parents est hétérozygote pour ce gène?

4. Dans l'arbre généalogique illustré à la figure 12.26, le phénotype indiqué par les carrés et les cercles rouges correspond-il à un mode de transmission autosomique dominante, autosomique récessive ou liée au chromosome X?

5. Un type de dystrophie musculaire (trouble génétique) est causé par un allèle récessif porté par le chromosome X dont les symptômes se manifestent généralement dès l'enfance. La perte graduelle des fonctions musculaires entraîne la mort, souvent au début de la vingtaine. À la différence du daltonisme, ce trouble ne frappe presque jamais les femmes. Formulez une explication.

6. On suppose que vous êtes porteur de deux gènes liés présentant les allèles *Aa* et *Bb*, comme le montre la figure 12.27. Si la fréquence des enjambements entre ces deux gènes est nulle, quels génotypes devraient apparaître chez les gamètes que vous produisez et à quelles fréquences apparaîtraient-ils?

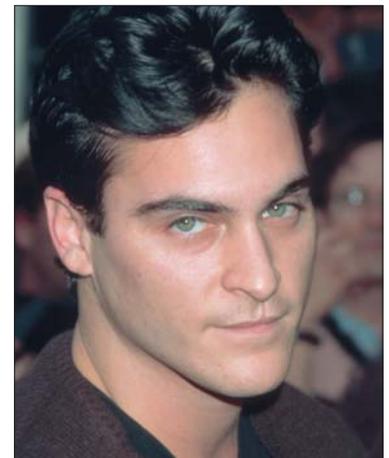
7. Les individus atteints de trisomie 21 ont habituellement un chromosome 21 surnuméraire, de sorte que les cellules de leur organisme contiennent 47 chromosomes.

- À quels stades de la méiose I et II pourrait se produire une erreur entraînant cette modification du nombre de chromosomes?
- Quelques individus atteints possèdent 46 chromosomes, dont 2 chromosomes 21 ayant une apparence normale et 1 chromosome 14

anormalement long. Expliquez les causes possibles d'une telle anomalie chromosomique.

8. Dans la population humaine, une mutation de deux gènes du chromosome X donne lieu à deux types d'hémophilie liée au chromosome X (types A et B). Dans quelques cas connus, une femme est hétérozygote pour les deux gènes (avec un allèle mutant sur chacun de ses deux chromosomes X). Tous ses fils devraient être atteints d'hémophilie A ou B. Pourtant, il y a eu quelques très rares cas où une telle femme a donné naissance à un garçon qui n'est pas hémophile et dont le chromosome X ne porte aucun des deux allèles mutants. Expliquez les causes possibles de la présence d'un tel chromosome X.

9. Revoquez les définitions d'un trouble génétique et d'une anomalie génétique qui figurent dans le présent chapitre. Réfléchissez ensuite à la subjectivité qui caractérise l'acceptation ou non par chacun d'un trait hors de l'ordinaire. Par exemple, une fissure labiale vous semblerait-elle être un trait acceptable, voire séduisant, chez quelqu'un qui serait moins beau que Joaquin Phoenix (photo ci-contre)? Vous ne trouverez pas de réponse à cette question à l'annexe IV. Nous la formulons simplement pour vous inciter à mener une réflexion critique au sujet de ce que notre société qualifie de phénotypes « idéaux ».



## Vocabulaire

Allèle 12.1	Enjambement 12.1
Aneuploïdie 12.9	Étude à double insu 12.10
Anomalie génétique 12.5	Fécondation <i>in vitro</i> 12.11
Arbre généalogique 12.5	Gène 12.1
Assortiment indépendant 12.1	Groupe de liaison 12.4
Autosome 12.1	Inversion 12.8
Avortement 12.11	Maladie 12.5
Caryotype 12	Mosaïcisme 12.9
Chromosome homologue 12.1	Non-disjonction 12.9
Chromosome sexuel 12.1	Polyplôïdie 12.9
Chromosome X 12.1	Recombinaison génétique 12.1
Chromosome Y 12.1	Syndrome 12.5
Croisement réciproque 12.4	Translocation 12.8
Délétion 12.8	Trouble génétique 12.5
Duplication 12.8	Type sauvage 12.1

## Lectures complémentaires

Fairbanks, D. et W. R. Andersen (1999). *Genetics: The Continuity of Life*. Monterey, California : Brooks-Cole.

Lectures complémentaires en ligne : consultez l'InfoTrac à l'adresse Web [www.brookscole.com/biology](http://www.brookscole.com/biology)