

**2 ème partie**

**D' une génération à l 'autre**

**ou**

**comment les gènes sont-ils transmis et brassés ?**

**Chapitre 10 : Deuxième conséquence de la méiose :  
la recombinaison inter - chromosomique.**

## **1. Analyse directe dans le cas de la levure.**

**1.1. mise en évidence de la recombinaison des caractères.**

**1.2. interprétation génétique, dans le cas de gènes situés sur  
des chromosomes différents.**

1.2.1. analyse caractère par caractère.

1.2.2.1. analyse de spores.

1.2.2.2. analyse en tétrades.

1.2.2. analyse simultanée de deux caractères, chacun étant monogénique.

1.2.2.1. les tétrades ditypes peuvent être obtenues par migration aléatoire des centromères.

1.2.2.2. dénombrement des produits de la méiose.

1.2.2.3. fréquence de recombinaison inter-chromosomique.

## **2. Analyse indirecte chez la drosophile.**

**2.1. mise en évidence de la recombinaison des caractères.**

**2.2. analyse génétique de la F1.**

2.2.1.  $F_2 = F_1$  par double mutant.

2.2.1.1. analyse caractère par caractère.

2.2.1.2. analyse simultanée de deux couples d 'allèles.

2.2.2.  $F_2 = F_1 \times F_1$

2.2.2.1. analyse caractère par caractère.

2.2.2.2. analyse simultanée de deux couples d 'allèles.

### 3. Analyse indirecte chez l'homme : cas des gènes des globines $\alpha$ , $\beta$ .

### 4. Conclusions.

## Chapitre 10 : Deuxième conséquence de la méiose : la recombinaison inter-chromosomique .

Comme nous venons de le voir, lorsque deux individus présentent une différence phénotypique, l'étude des produits de la méiose permet de savoir **si** une seule différence génétique est alors en cause. Que se passe-t-il lorsqu'on étudie les descendants méiotiques de deux individus se distinguant par **plusieurs différences phénotypiques** ? Nous allons l'étudier tout d'abord dans le cas simple de deux différences phénotypiques correspondant à deux gènes différents. Bien entendu, nous garderons à l'esprit, que la relation entre phénotypes et génotypes peut être plus complexe.

### 1. Analyse directe chez la levure.

#### 1.1. Mise en évidence de la recombinaison des caractères.

On étudie une souche de levure haploïde auxotrophe pour l'histidine [his-] et une souche de levure haploïde auxotrophe pour le tryptophane [try-]. Une souche diploïde est constituée à partir des deux souches haploïdes parentales (appelées souvent plus simplement « parents »). Les spores obtenues après la méiose donnent des colonies qui sont répliquées sur différents milieux ce qui permet de déterminer leur phénotype. On observe quatre types de colonies.

Certaines présentent l'ensemble des caractères soit du parent P1 soit du parent P2 : elles sont [his-try+] ou [his+try-]. Ces combinaisons de caractères sont **parentales**.

D'autres colonies présentent des combinaisons nouvelles des caractères [his+try+] et [his-try-]. On parle alors de combinaisons **non - parentales (ou recombinées)**.

Leur présence indique que les caractères peuvent être l'objet de réassociations, à la suite de la méiose.

#### 1.2. Interprétation génétique dans le cas de gènes situés sur des chromosomes différents.

Les analyses génétiques doivent être faites sans se presser, en ne négligeant aucune étape. Une **erreur classique** consiste à étudier globalement et sans précautions l'ensemble des caractères. En réalité, on doit tout d'abord examiner si chacune des différences phénotypiques est (ou n'est pas) sous un contrôle génétique simple. En un mot, on doit faire ici pour **chaque caractère** ce que nous avons fait dans le chapitre précédent.

##### 1.2.1. Analyse caractère par caractère.

###### 1.2.1.1. Analyse en spores.

On étudie 1000 spores du croisement précédent. Les colonies qui en découlent sont répliquées sur divers milieux. On constate qu'il y a 241 [his-try+], 252 [his+try-], 258 [his-try-], et 249 [his+try+].

Considérons tout d'abord le caractère [his-] / [his+] : les [his-] sont au nombre de 499 (241 + 258), les [his+] au nombre de 501 (252 + 249). Dans le chapitre précédent, nous avons vu que l'on attend des proportions de 50% [his-] et 50% [his+] dans l'hypothèse d'une seule différence génétique entre les deux souches, en ce qui concerne

le caractère étudié. C'est manifestement le cas (1). Nous conserverons donc l'hypothèse et nous noterons a et a+ les deux allèles du gène en cause (encart 24).

Considérons maintenant le caractère [ try- ] / [ try+ ] : les [ try- ] sont au nombre de 510 (252 + 258), les [ try+ ] au nombre de 490 (241+249). Ces deux nombres peuvent être assimilés aux nombres théoriques (500/500) (1). Nous ferons donc l'hypothèse d'une seule différence génétique entre [try-] et [try+] et nous noterons b et b+ les deux allèles du gène en cause (encart 24).

**Encart 29 :** Dans d'autres cas, l'hypothèse monogénique sera rejetée pour l'un ou l'autre des caractères, voire pour les deux, que ce soit par l'analyse des tétrades ou des spores en vrac. A l'inverse on peut trouver des cas où plusieurs différences phénotypiques correspondent à un déterminisme monogénique (revoir les exemples de maladies humaines à symptômes multiples (chapitre 5).

(1) : Voir note 2 du chapitre précédent. On remarquera que ces calculs doivent être faits sur les nombres et jamais sur les pourcentages ou les fréquences. Le nombre de degrés de liberté est le nombre de variables diminué des contraintes entre elles : par exemple quand il y a deux catégories, si le nombre de l'une est déterminé, le nombre de l'autre est évidemment fixé dès que l'on connaît le total des deux catégories. De même, lorsque l'on considère ici 4 catégories, le nombre de degrés de liberté est de trois.

nombre de degrés de liberté	1	2	3	.....
$\chi^2$ limite, à 5%	3,8	6,8	7,8	.....

Comme il vaut mieux dire les choses importantes plusieurs fois, rappelons qu'un test statistique permet de *conserver* une hypothèse, jamais de la *vérifier*.

### 1.2.1.2. Analyse en tétrades.

Le même croisement peut être étudié en tétrades : on constate qu'il en existe trois types (et seulement trois, même si l'on en étudie le nombre important de 250, égalant les 1000 spores étudiées en vrac (1).

I. 2 spores [his+try-] ; 2 spores [his-try+] : 45

II 2 spores [his+try+] ; 2 spores [his-try-] : 41

III 1 spore [his+try-] ; 1 spore [his-try+] ; 1 spore [his+try+] ; 1 spore [his-try-] : 164

si l'on examine le caractère [his- /his+] on constate que les 250 tétrades comportent 2 spores [ his- ] et 2 spores [his+] : cela confirme l'hypothèse qu'un seul couple d'allèles notés a / a+ est en cause .

si l'on examine le caractère [try- / try+] on constate que les 250 tétrades comportent 2 spores [try-] et 2 spores [try+] : cela confirme l'hypothèse qu'un seul couple d'allèles notés b / b+ est en cause .

## 1.2.2. Analyse simultanée de deux caractères, chacun étant à déterminisme monogénique.

### 1.2.2.1. Les tétrades ditypes peuvent être obtenues par migration aléatoire des centromères.

Les génotypes des deux souches utilisées sont a+b et ab+, combinaisons génétiques que nous qualifierons de parentales, comme nous l'avons fait pour les phénotypes. Il est probable que les deux gènes considérés se trouvent sur des chromosomes différents (2).

Les tétrades de **type I** ne comportent que deux types de spores identiques à l'une ou l'autre des **combinaisons parentales**

Les tétrades de **type II** ne comportent également que deux types de spores : cette fois il s'agit de **combinaisons non parentales** ou **recombinées**.

Tétrades I et II sont appelées **ditypes**, car elles ne comportent que deux types de spores. Les tétrades de type I sont des **ditypes parentales**, tandis que les tétrades de type II sont des **ditypes recombinées**.

Elles peuvent être obtenues très simplement lors de la méiose (figure 73) grâce à la migration des centromères des deux couples d'homologues : le fait que l'on obtienne autant (aux réserves statistiques habituelles près) de ditypes parentales que de ditypes recombinées indique que les **centromères migrent indifféremment à l'un ou l'autre des pôles**.

Autrement dit, **lorsqu'un croisement met en jeu deux couples d'allèles situés sur des chromosomes différents, les tétrades ditypes parentales (TDP) et les tétrades ditypes recombinées (TDR) sont en proportions égales, 50% des unes 50% des autres (1).**

(1) : on remarquera qu'il n'existe pas de tétrades contenant 3 ou 1 recombinés : une brève réflexion accompagnée de quelques notes sur un papier doit montrer au lecteur que l'existence de telles tétrades n'est pas compatible avec les ségrégations 2/2. Par exemple, l'existence d'une tétrade à trois recombinés telle que  $a-b-$ ,  $a-b-$ ,  $a+b+$ ,  $a-b+$ , poserait bien des problèmes d'interprétation.

(2) : lorsqu'on considère **deux gènes pris au hasard**, il y a de fortes chances qu'ils **ne soient pas** sur le même chromosome, pour une raison très simple. Par exemple, la levure a un génome fait de 16 chromosomes. En admettant que tous ces chromosomes portent le même nombre de gènes, si un gène est sur le chromosome III, il y a une chance sur 16 pour qu'un deuxième gène quelconque soit également sur ce chromosome. (En réalité c'est un peu plus complexe car il y a des grands et des petits chromosomes, mais l'approximation faite reste correcte).

(3) : au fait, n'oubliez pas qu'un trait symbolise une double hélice et que la réplication est semi-conservative.

### **Figure 73 : obtention de tétrades ditypes : cas de deux gènes situés sur deux chromosomes différents (3).**

#### [figure73](#)

#### 1.2.2.2. Dénombrement des produits de la méiose.

Les 1000 spores étudiées en vrac se partagent en quatre catégories,

deux parentales : 241 [ his-try+ ] , 252 [ his+try- ] ,

deux recombinées : 258 [his-try- ] , 249 [ his+try+ ] .

Ces résultats sont cohérents avec ce que l'on connaît des tétrades. En effet, on obtient autant de spores [his-try+] que de spores [ his+try-] à partir des TDP et autant de spores [his-try- ] et [his+try+ ] à partir des tétrades TDR. Comme d'autre part les TDP et les TDR sont en fréquences théoriques égales, les quatre catégories de combinaisons génétiques sont équiprobables (  $ab+ = a+b = a+b+ = ab$  ).

Quel que soit le nombre de tétrades tétratypiques et les raisons de leur existence (que nous étudierons dans le chapitre suivant), leur présence ne change strictement rien, puisque chacune d'entre elles comporte une spore de chacun des quatre génotypes possibles.

Dans ces conditions, le nombre théorique des quatre catégories de génotypes est égal au quart de l'effectif.

Dans le cas du croisement que nous étudions, les nombres observés ne sont pas statistiquement différents de ces nombres théoriques (1).

Nous pouvons énoncer une variante de ce que nous avons conclu lors de l'étude des tétrades:

**Lorsque deux couples d'allèles sont situés sur des chromosomes différents, les produits de la méiose forment quatre catégories génétiques en quantités égales chacune à 25 %**

#### 1.2.2.3. Fréquence de recombinaison inter-chromosomique.

Une autre manière de présenter les résultats consiste à additionner les produits de la méiose qui sont différents des combinaisons génétiques des parents (ici 258 et 259) et à calculer leur fréquence, sur l'ensemble des individus (ici 1000).

On obtient ainsi la **fréquence des recombinés** ici  $517/1000 = 0,517$  en ce qui concerne les résultats observés, 0,50 si l'on considère des résultats théoriques, puisque chacune des deux catégories recombinées a alors une fréquence de 0,25.

Là aussi on peut énoncer une proposition générale:

**Lorsque deux gènes sont situés sur deux chromosomes différents, on dit qu'ils sont indépendants. La fréquence des recombinés est alors de 0,50 (4).**

**(4) : fréquence de recombinés et fréquence de recombinaison ne sont pas toujours égales.  
Nous verrons pourquoi un peu plus loin.**

## 2 Analyse indirecte dans le cas de la drosophile.

Cette fois, les caractères étudiés sont ceux des adultes qui sont diploïdes. Les produits de la méiose sont les gamètes, qui sont les homologues des spores de levure. Ils ne peuvent pas être étudiés directement car ils n'ont pas la capacité de se multiplier par mitose, ce qui les rendraient éventuellement observables. De plus, on voit mal comment on pourrait étudier la couleur de l'oeil ou la forme des ailes des adultes chez les gamètes.....

### 2.1. Mise en évidence de la recombinaison des caractères.

La souche de référence de drosophile [ref] a des yeux rouge sombre et des ailes qui dépassent l'extrémité du corps.

On étudie deux souches mutantes : le « Parent » n° 1 ( P1 ) qui a les yeux marrons , et le « Parent » n° 2 ( P2 ) qui a les ailes plus courtes que le corps.

Le croisement P1 X ref donne une F1 dont les yeux sont rouge sombre : le caractère mutant est donc récessif.

Le croisement P2 X ref donne une F1 dont les ailes sont longues : le caractère mutant est donc récessif

Le croisement P1 x P2 donne une F1 dont les caractères sont ceux de la souche de référence, ce qui confirme les deux conclusions que nous venons de faire.

Le croisement F1 X F1 donne des individus semblables à P1 ou à P2 et des individus qui possèdent soit les caractères de la souche de référence soit les deux caractères mutants : ces deux dernières catégories montrent que les caractères associés dans les souches P1 [yeux marrons, ailes longues] et P2 [yeux rouge sombre, ailes courtes] peuvent être recombinés dans certains descendants.

### 2.2. Analyse génétique de la F1.

#### 2.2.1. Croisement F1 X double mutant.

L'expérimentateur dispose d'une souche double mutante (D.M.) qui a des yeux marrons et des ailes courtes (5).

On observe 1000 mouches issues du croisement F1 X DM : les résultats suivants sont obtenus.

[ yeux marrons ailes longues ]	(cf P1)	253
[ yeux rouge sombre ailes courtes ]	(cf P2)	241
[ yeux rouge sombre ailes longues ]	(cf réf =R1)	249
[ yeux marrons ailes courtes ]	(cf D.M.=R2)	257

Soit P1 et P2 les individus semblables à l'une des deux souches étudiées.

#### 2.2.1.1. Analyse caractère par caractère.

On dénombre 510 mouches [yeux marrons] et 490 mouches [yeux rouge sombre]. Si cette différence phénotypique est sous le contrôle d'un seul couple d'allèles, les croisements et les divers individus s'écrivent de la manière suivante (6) :

$$\begin{array}{ccccccc}
 & a & & a+ & & a & & a & & a \\
 \text{P1:} & \text{===} & \text{P2:} & \text{===} & \text{F1:} & \text{===} & \text{F1 X DM:} & \text{===} & \text{X} & \text{===} \\
 & a & & a^+ & & a^+ & & a^+ & & a
 \end{array}$$

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent (figure 70) on s'attend à obtenir deux types d'individus en quantités égales, soit donc, en théorie 500 à yeux marrons et 500 à yeux rouge sombre. Le calcul du  $\chi^2$  montre que l'on peut conserver l'hypothèse (1): la différence de caractère concernant la couleur de l'oeil est sous la

dépendance d'un seul couple d'allèles.

(5) : cette souche double mutante ( D.M.) a été obtenue dans le croisement précédent , F1 X F1.

(6) : === symbolise les deux chromosomes homologues. Pour simplifier on se contentera de ----- par la suite. Par commodité, afin d'alléger, on écrira souvent a / a+ dans le corps du texte, comme dans le chapitre précédent.

De la même manière, on dénombre 502 mouches à ailes longues et 508 mouches à ailes courtes. Si cette différence phénotypique est sous le contrôle d'un seul couple d'allèles, on peut écrire les croisements et les divers individus de la manière suivante :

$$\begin{array}{ccccccc}
 & b & b+ & b & & b & b \\
 P2 : & --- & P1 : & --- & F1 : & --- & F2 = F1 \times DM & --- & \times & --- \\
 & b & b+ & b+ & & b+ & b & & & 
 \end{array}$$

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, ( figure 69 ) on s'attend à obtenir deux types d'individus en quantités égales, soit donc , en théorie 500 à yeux marrons et 500 à yeux rouge sombre. Le calcul du X<sup>2</sup> montre que l'on peut conserver l'hypothèse (1): la différence de caractère concernant la longueur des ailes est sous la dépendance d'un seul couple d'allèles.

Ainsi donc dans le cas qui nous intéresse ici, on envisage que deux couples d'allèles correspondent respectivement aux deux différences phénotypiques observées.

Redisons, en insistant, que **ce n'est pas toujours le cas** (encart 27).

### 2.2.1.2. Analyse simultanée de deux couples d'allèles.

Nous pouvons maintenant écrire le génotype complet des deux souches et de la F1 , en admettant que les deux gènes sont situés sur des chromosomes différents, comme cela est le plus probable ( 2 ).

$$\begin{array}{ccc}
 a \ b+ & a+ \ b & a \ b+ \\
 P1 : & --- & P2 : & --- & F1: & --- & --- \\
 a \ b+ & a+ \ b & a+ \ b & & a+ \ b & & 
 \end{array}$$

d'après ce que nous avons vu chez la levure, les méioses d'un tel diploïde donnent 4 types de produits , en proportions équivalentes,

ab+ = a+b = ab = a+b+

La rencontre de ces 4 types de gamètes avec les gamètes ab produits par le double mutant donne 4 types de diploïdes, « parentaux » ( P1 et P2 ) ou « recombinés » (R1 et R2) pour lesquels compte tenu de la dominance et de la récessivité des caractères, tout se passe comme si l'apport des gamètes a b « ne servait à rien ».

a b+  
 --- --- de phénotype oeil marron, ailes longues signale un gamète a b+ (P1).  
 a b

a+ b  
 --- --- de phénotype oeil rouge sombre, ailes courtes signale un gamète a+b (P2).  
 a b

a b  
 --- --- de phénotype oeil marron, ailes courtes signale un gamète a b (R1).  
 a b

a+ b+  
 --- --- de phénotype oeil rouge sombre ailes longues signale un gamète a+ b+ (R2).  
 a b

De manière assez spectaculaire, le dénombrement des individus F2 permet donc, encore ici, d'étudier les proportions des gamètes de la F1, même si c'est de manière indirecte.

Les mêmes propositions que celles vues chez la levure peuvent être énoncées : **lorsque deux gènes sont situés sur deux chromosomes différents**, les 4 catégories parentales et recombinées sont en quantités égales (1) ce qui conduit à **50% de recombinés**.

### 2.2.2. Analyse de la F2 = F1 X F1

Des individus mâles et femelles de la même F1 ont été mis en présence. Mille individus de la F2 ainsi obtenue sont étudiés : 4 catégories sont observées .

548 ont des yeux rouge sombre et des ailes longues  
 186 ont des yeux rouge sombre et des ailes courtes  
 194 ont des yeux marrons et des ailes longues  
 72 ont des yeux marrons et des ailes courtes

La répétition a une grande vertu pédagogique...espérons-le : **encore une fois, il ne faut pas se précipiter, et il est nécessaire de respecter le protocole exposé plusieurs fois.**

#### 2.2.2.1. Analyse caractère par caractère.

Compte tenu de la récessivité de chacun des caractères mutants (voir plus haut) et du croisement réalisé, on s'attend à obtenir 3/4 d'individus à yeux rouge sombre et 1/4 d'individus à yeux marrons si un seul gène est en cause (figure 74) :

Ici, on recense 734 mouches à yeux sombres (548+186) et 266 mouches à yeux marrons (194 + 72), nombres observés qui ne sont pas significativement différents des nombres théoriques attendus ( 750 et 250 ) (1). L'hypothèse d'une seule différence génétique peut donc être conservée.

Le même type d'analyse montre qu'il existe 742 mouches à ailes longues (548 +194) et 258 mouches à ailes courtes (186+72) : on peut donc conserver l'hypothèse d'un seul couple d'allèles responsable de la deuxième différence phénotypique étudiée ici. Nous le nommerons b / b+.

#### 2.2.2.2. Analyse simultanée des deux couples d'allèles.

Deux gènes au moins sont en cause puisque l'on trouve des individus recombinés, différents des souches parentales.

Cette hypothèse nécessaire, qui est également suffisante *ici*, permet d'écrire le génotype des deux souches et de la F1

a b+		a+b		a+b		a+b		a+b		a+b
	P1	----	P2	----	F1	----	F1 X F1	----	X	----
ab+		a+b		ab+		ab+		ab+		a+b

Dans l'hypothèse de gènes situés sur des chromosomes différents, 4 **catégories** de gamètes sont produits par les individus F1, avec des fréquences égales (figure 75).

Il y a 16 possibilités de rencontre des gamètes qui donnent 9 types différents de génotypes, car certaines rencontres de gamètes donnent le même génotype diploïde (figure 76):

Compte tenu de la récessivité des deux caractères mutants étudiés ici, les phénotypes différents sont au nombre de quatre. Les 4 génotypes du groupe I donnent les yeux rouge sombre et les ailes longues; les 2 génotypes du groupe II donnent les yeux marrons et les ailes longues; les 2 génotypes du groupe III donnent les yeux rouges sombre et les ailes courtes; le génotype du groupe IV donne les yeux marrons et les ailes courtes (7).

Dans l'hypothèse de gènes situés sur des chromosomes différents, les quatre catégories de gamètes sont équiprobables. Les 16 possibilités de rencontre des gamètes le sont également.

Dans ce cas (figure 77) on s'attend donc à observer 9/16 ème de mouches à yeux rouges sombres et ailes longues ( $1000 \times 9/16 = 562,5$ ) 3/16 ème de mouches à yeux marrons et à ailes longues ( $1000 \times 3/16 = 187,5$ ) 3/16 ème de mouches à yeux rouge sombre et ailes courtes (187,5) et 1/16 ème de mouches à yeux marrons et à ailes courtes ( $1000 \times 1/16 = 62,5$ ).

La comparaison de ces nombres théoriques (562,5 ; 187,5 ; 187,5 ; 62,5) et des nombres observés (respectivement 548 ; 186 ; 194 ; 72) montre que l'hypothèse que nous avons faite peut être conservée (1) : rien ne s'oppose à ce que les deux gènes (A avec ses allèles a et a+ ; B avec ses allèles b et b+) soient situés sur des chromosomes différents.

### Figure 74 : exemple d 'analyse d 'un croisement F1 X F1.

Une différence de caractère, une seule différence génétique.

a	a+	a	a	a
P1 : ---	P2 : ---	F1 : ---	F2 : ---	X ---
a	a+	a+	a+	a+

		gamètes F1	
		50% a	50% a+
rencontre des gamètes	gamètes	50% a	diploïdes a/a
	F1	50 a+	diploïdes a/a+
			diploïdes a/a+
			diploïdes a+/a+

**Figure 75 :**  
analyse d'une F2  
gamètes de la  
F1

**F1**  
**X F1**  
parentaux  
recombinés  
cas de deux  
différences génétiques

25% ab+      25% a+b  
25% ab      25% a+b+

gamètes	25% ab+	1	2	3	4
parentaux					
de	25% a+b	5	6	7	8
la	25% ab	9	10	11	12
recombinés					
F1	25% a+b+	13	14	15	16

**Figure 76 : génotypes des diploïdes F2 = F1 X F1**

1 a/a b+/b+	5 a/a+ b/b+	9 a/a b/b+	13 a/a+ b+/b+
2 a/a+ b/b+	6 a+/a+ b/b	10 a/a+ b/b	14 a+/a+ b/b+
3 a+/a+ b/b+	7 a/a+ b/b	11 a/a b/b	15 a/a+ b/b+
4 a/a+ b+/b+	8 a+/a+ b/b+	12 a/a+ b/b+	16 a+/a+ b+/b+

**Figure 77 : si 2 différences phénotypiques récessives sont dues à 2 différences génotypiques**

**une F2 = F1 X F1 produit des diploïdes de 9 génotypes et de 4 phénotypes différents .**

2=5=12=15 :	a/a+ b/b+		1	a/a b+/b+	
4=13 :	a/a+ b+/b+	groupe I	3=9	a/a b/b+	groupe II
8=14 :	a+/a+ b/b+				
16 :	a+/a+ b+/b+				
6	a+/a+ b/b	groupe III	11	a /a b/b	groupe IV
7=10	a/a+ b/b				

(7) : 16 possibilités de rencontre de gamètes, 9 génotypes obtenus et les 4 phénotypes qui en découlent, *dans le cas étudié ici*. On pourra méditer encore une fois sur le fait qu 'un phénotype peut correspondre à bien des génotypes.