

L'

engagement de Bateson à faire connaître l'œuvre de Mendel produit en Angleterre un résultat immédiat et important. Le médecin Archibald Garrod, qui depuis longtemps a observé la récurrence, dans certaines familles, de diverses maladies rares, publie en 1902 un article dans la revue médicale *The Lancet*, où il démontre que la maladie appelée alcaptonurie est héritée comme un caractère mendélien récessif. C'est la première preuve de la transmission mendélienne d'une caractéristique humaine. Garrod établit ensuite que la maladie (qui doit son nom au fait que l'urine de celui qui en souffre devient brun foncé au contact de l'air) est due au mauvais fonctionnement d'une enzyme qui,

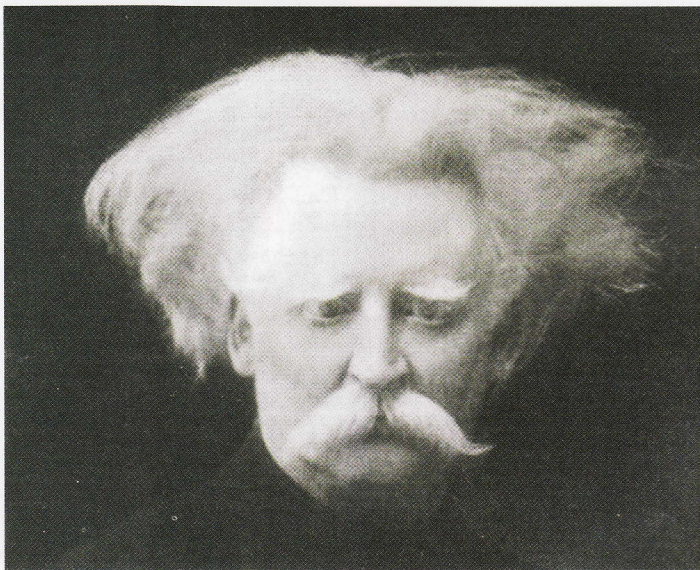
normalement, dégrade un composé pigmenté, l'acide homogentisique. Ce composé se dépose alors sous la forme de taches foncées dans la sclère (le blanc de l'œil), puis dans les tendons et les cartilages, provoquant une arthropathie spécifique.

Garrod identifie d'autres maladies dues à ce qu'il nomme des erreurs congénitales du métabolisme, comme la cystinurie, qui provoque la formation de calculs dans la vessie, et l'albinisme, dû à l'incapacité d'accumuler le pigment mélanine. Fin observateur, Garrod aime dire que les mutants sont des dons que la nature fait aux chercheurs. De fait, ses études ouvrent la voie à un nouveau secteur encore en

## Du mendélisme

*Au début du xx<sup>e</sup> siècle, une profusion de travaux confirme les observations de Mendel et révèle le matériel cellulaire porteur de l'hérédité : les chromosomes. La génétique est née.*

**Archibald Garrod (1857-1936, ci-dessous), médecin-chef au St. Bartholomew's Hospital de Londres, démontra en 1902 la validité des lois de Mendel dans la description de certaines maladies héréditaires. Il s'intéressa notamment à l'albinisme. Ci-contre, les membres albinos d'une famille d'artistes de cirque : le père (en haut), le fils et la fille. La mère, d'apparence normale, était porteuse hétérozygote du gène de l'albinisme. Ce cas et d'autres fournirent, en 1916, les premières informations sur la transmission de l'albinisme chez l'homme.**



pleine expansion aujourd'hui, la génétique médicale: de nos jours, cette discipline a permis de découvrir des milliers de gènes impliqués non seulement dans les maladies, mais aussi dans la prédisposition à les contracter.

En 1902, la deuxième conférence internationale d'hybridation des plantes organisée par la *Royal Horticultural Society* se tient au *Brooklyn Institute* de New York. Pour Bateson, c'est la gloire. Plusieurs participants connaissent déjà son *Mendel's Principles of Heredity: A Defence*, et il est assailli de demandes d'autographes enthousiastes.

Pour continuer ses expériences à *Merton House*, près de Cambridge, où il habite avec sa famille et un

## à la génétique

nombre impressionnant de poules, souris, lapins et autres animaux, Bateson a cependant besoin d'argent et d'assistants. Il se procure le premier par « des lettres de mendicité bien étudiées », raconte sa femme. Les seconds sont des volontaires enthousiastes ou aisés, prêts à accepter un modeste salaire pour participer aux expériences.

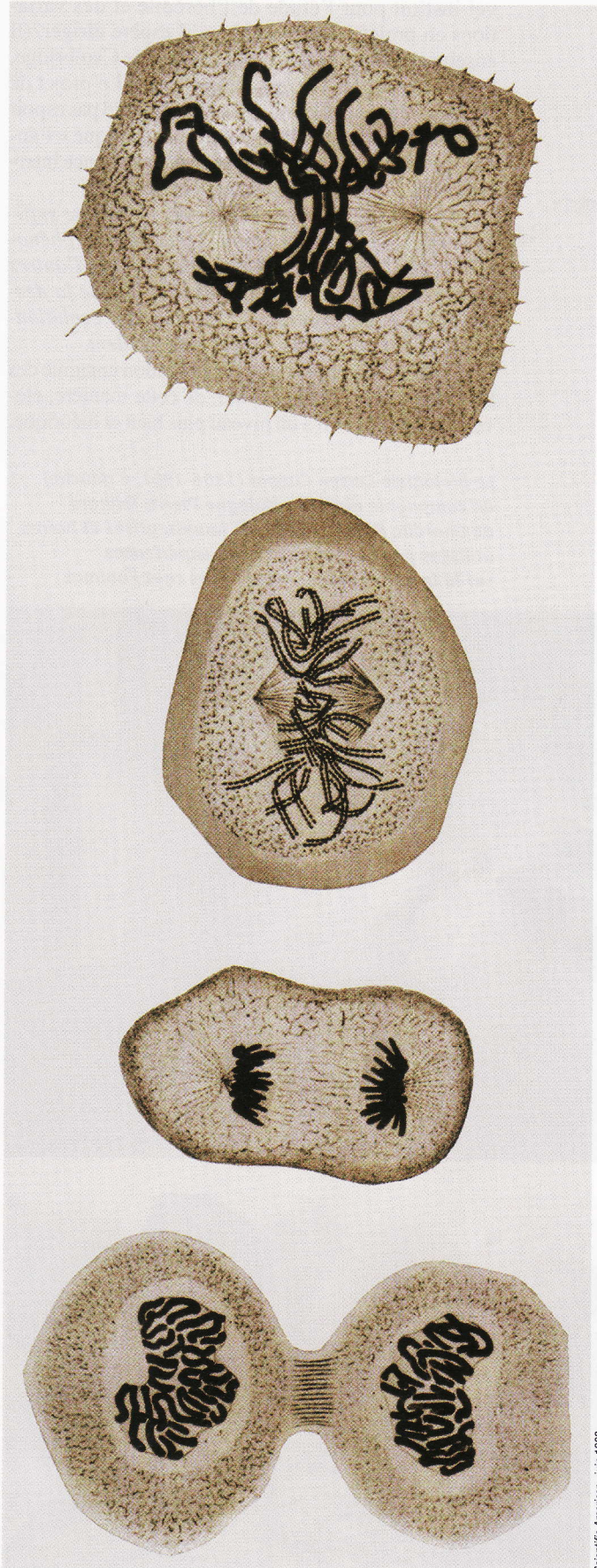
### **Merton House : un vivier d'idées**

Parmi ces derniers, en 1904, arrive Reginald Crundall Punnett, un zoologiste de l'Université de Cambridge issu d'une famille de riches commerçants de fruits et surtout connu jusqu'alors pour sa passion du sport. Punnett se révèle un assistant précieux, intelligent et patient. En 1911, dans la troisième édition de son ouvrage *Mendelism* (1905), il imagine une représentation graphique des croisements en forme d'échiquier qui permet, sur la base des allèles des gamètes, de prévoir le génotype et le phénotype de la descendance (voir la figure page 84). L'échiquier ne prendra le nom de carré de Punnett qu'à la mort de ce dernier, en 1967.

Par une ironie du sort, grâce à ce carré, le nom de Punnett est aujourd'hui beaucoup plus connu des étudiants en génétique que celui de son maître Bateson. Pourtant, Bateson est bien l'auteur du terme *génétique*: lui qui possède une vaste culture, lit et parle parfaitement l'allemand et le français, et aime l'art et les langues anciennes, promeut ce terme dès 1905, s'inspirant du mot grec *ghenetikos*, qui signifie origine. Il propose d'appeler Institut de génétique un nou-

*La division, ou mitose, d'une cellule épithéliale de salamandre, dessinée par l'embryologiste allemand Walter Flemming (1843-1905) à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle.*

*Il fut le premier à observer la ségrégation des chromosomes (en noir) lors de la division cellulaire.*



Scientific American - Juin 1968

vel institut pour l'étude de l'hérédité et des variations en projet à Cambridge, qu'il espère diriger. (Il enseigne depuis 20 ans à l'Université de Cambridge, toujours avec des charges temporaires.) Le projet de l'institut n'aboutit pas, mais Bateson ne perd pas espoir et présente officiellement le terme « génétique » l'année suivante, à Londres, lors de la III<sup>e</sup> conférence internationale de la *Royal Horticultural Society*:

*Je propose le terme Génétique, il indique suffisamment que nous cherchons à élucider les phénomènes de l'hérédité et de la variation: en d'autres termes, que nous étudions la physiologie de la descendance et les problèmes théoriques des évolutionnistes et des systématiciens qui en découlent.*

La proposition rencontre l'approbation unanime des hybrideurs et horticulteurs qui, de cette manière, élèvent leur profession à un niveau plus haut et théorique.

**Le biologiste Lucien Cuénot (1866-1951, à gauche) en compagnie du paléontologue Pierre Teilhard de Chardin. En bas, les souris jaunes, grises et noires utilisées par Cuénot lors de ses expériences sur la transmission des caractères chez l'animal.**



Bateson ne s'arrête pas là et invente ou dépoussière d'autres termes tirés du grec: *zygote*, pour décrire l'organisme formé par l'union des deux gamètes, *homozygote* et *hétérozygote* pour qualifier des variétés pures ou hybrides, *alléломorphe* (abrégé plus tard en *allèle*) pour indiquer différentes versions d'un même trait. Le terme *gène* sera en revanche introduit en 1909 par le botaniste hollandais Wilhelm Ludwig Johannsen, en même temps que les concepts de *génotype* et de *phénotype*, en référence non pas à la génétique de Bateson, mais aux pangènes de De Vries.

## Les souris jaunes de Lucien Cuénot

En 1907, l'Université de Yale, aux États-Unis, invite Bateson à présenter ses travaux au cours de la prestigieuse *Silliman Lecture*. Il profite de l'occasion pour participer au Congrès zoologique international et tient une série de conférences dans différentes villes. Accueilli partout avec grand enthousiasme, il reste aux États-Unis quelques mois. Il écrit à sa femme, restée en Angleterre pour s'occuper des enfants et des animaux de *Merton House*: « Après des années d'humiliations, il est agréable d'être apprécié, même de façon excessive. J'avance comme une reine dans une ruche et je ne serais pas surpris de voir un admirateur s'incliner devant moi. »

À l'Université de Columbia, il rencontre Thomas Hunt Morgan, un biologiste quadragénaire déjà très connu aux États-Unis et, à cette époque, anti-mendélien convaincu. Cette année-là, Morgan est à la recherche d'une explication – en accord avec ses idées – sur un phénomène mis en évidence en 1905 par un partisan français de Mendel, Lucien Cuénot (1866-1951), de l'Université de Nancy. Selon les observations de ce dernier, la couleur du pelage des souris concernerait non pas deux allèles, mais trois: jaune dominant, gris et noir. Mais, chose étrange, lorsqu'il croise des souris jaunes avec des souris grises ou noires, si la première génération d'hybrides suit bien la loi de Mendel, la deuxième donne un résultat tout autre: au lieu de se présenter dans le rapport mendélien 1 : 2 : 1, elle produit deux hybrides jaunes pour chaque récessif gris ou noir, sans donner vie à aucun jaune pur.

Pour Cuénot, l'explication ne contredit pas les lois de Mendel: les gamètes porteurs de l'allèle jaune dominant sont tout simplement dans l'incapacité de s'unir. Le biologiste français propose l'hypothèse de la fécondation sélective. Pour Morgan, en revanche, l'expérience prouve que la ségrégation des caractères n'existe pas: « Une fois croisés, ils restent mélangés pour toujours. » Selon lui, Mendel n'a pas observé le phénomène chez les pois parce qu'il n'a pas contrôlé un nombre suffisant de générations. Chez les souris, de toute évidence, le phénomène se manifeste plus tôt. La théorie du mélange de Darwin est de retour...

Toutefois, après diverses tentatives pour démontrer que les caractères dominants se mélangent avec les récessifs, Morgan renonce et se consacre à d'autres

recherches plus fructueuses. L'énigme des souris de Cuénot est résolue peu après par l'Américain William Castle, de l'Université de Harvard: il propose que pour les embryons, le fait de posséder deux allèles dominants jaunes soit léthal. L'hypothèse est confirmée par l'examen des embryons qui ne se sont pas développés: ils possèdent tous les deux allèles dominants. Le rapport mendélien est ainsi rétabli.

Le problème de Morgan – et de Bateson – est en réalité ailleurs: tous deux sont très réticents devant la toute récente théorie chromosomique de l'hérédité, selon laquelle les chromosomes, ces longues molécules présentes dans le noyau des cellules, sont les porteurs et vecteurs de l'hérédité. Pour Bateson, cette théorie est trop mécaniciste; pour Morgan, les chromosomes sont trop peu nombreux pour expliquer la multiplicité des caractères. Tous deux doivent cependant se raviser devant les preuves qu'une autre discipline, la cytologie, a accumulées à cette époque.

## Les bases physiques de l'hérédité

C'est à partir d'un substrat peu attirant qu'en 1869, Johannes Friedrich Miescher, un scientifique suisse qui travaillait en Allemagne, découvrit le matériau le plus important du noyau cellulaire. En étudiant le pus qui imprégnait les bandages des blessés, riche en globules blancs (les cellules nucléées du sang), Miescher isola un nouveau composé qui contenait du phosphore et se présentait en longues molécules, auquel il donna le nom de *nucléine*, ou *chromatine*, en raison de la facilité avec laquelle il était possible de le colorer. Il ne fut toutefois pas en mesure de l'associer au matériau héréditaire, malgré de fortes présomptions.

Peu après, on découvrit que le matériau nucléaire pouvait s'organiser en corpuscules, les chromosomes, dont le Russe Vladimir O. Kovalevskii fournit en 1871 un premier dessin. Un important pas en avant fut réalisé quelques années plus tard par l'embryologiste

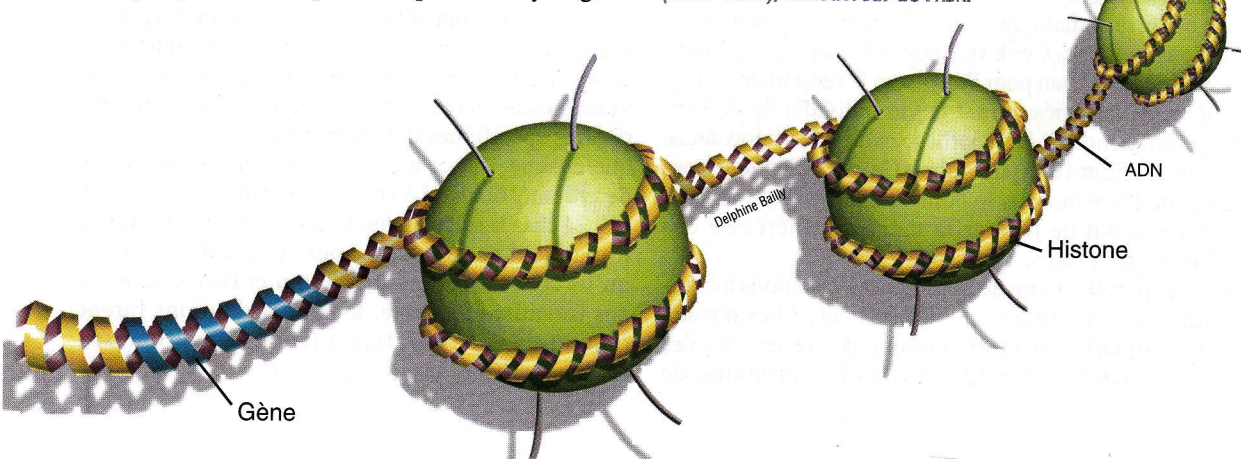
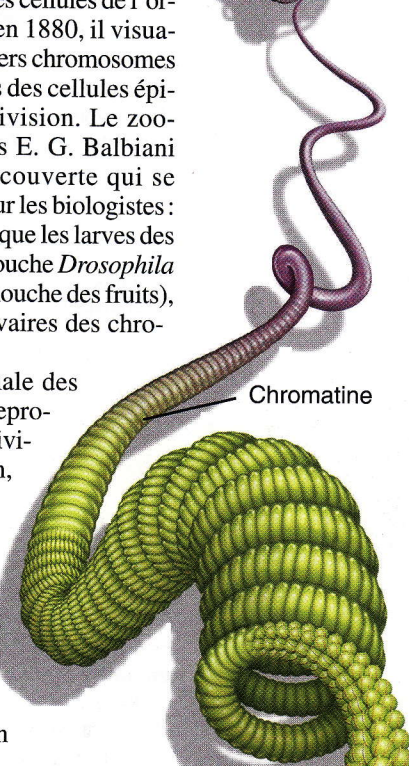
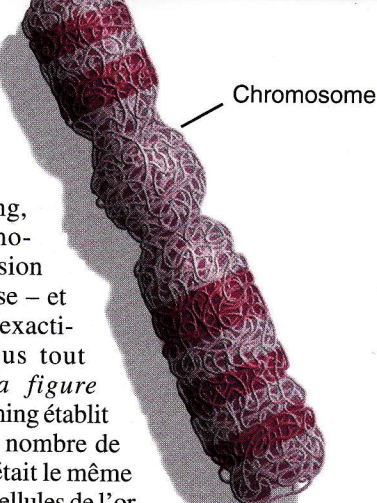


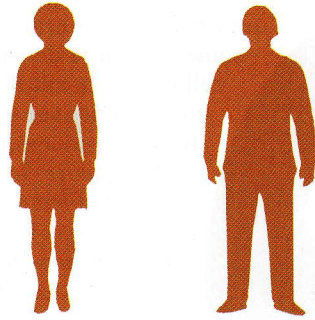
allemand Walter Flemming, qui observa les chromosomes durant la division cellulaire – la mitose – et qui décrit avec exactitude le processus tout entier (voir la figure page 81). Flemming établit en outre que le nombre de chromosomes était le même dans toutes les cellules de l'organisme et, en 1880, il visualisa les premiers chromosomes humains dans des cellules épithéliales en division. Le zoologiste français E. G. Balbiani fit alors une découverte qui se révéla très utile pour les biologistes: en 1881, il remarqua que les larves des diptères, y compris la mouche *Drosophila* (la mouche du vinaigre, ou mouche des fruits),

possédaient dans leurs glandes salivaires des chromosomes géants.

Après la mitose, division normale des cellules n'intervenant pas dans la reproduction, ce fut au tour de la méiose, division des cellules de la reproduction, d'être découverte: en 1883, le biologiste belge Eduard van Beneden observa la division avec réduction de moitié du nombre de chromosomes qui survient pendant la maturation des cellules ovulaires et spermatiques. Cette découverte permit à August Weismann, professeur de zoologie à Fribourg, en

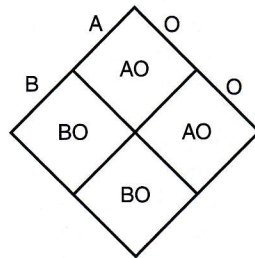
*Chez les organismes supérieurs, l'ADN s'enroule autour de protéines, les histones, pour former une structure, la chromatine, qui s'organise à son tour en chromosomes, observables lorsque la cellule est sur le point de se diviser. Plusieurs niveaux d'enroulement permettent de compacter plus de deux mètres d'ADN dans un noyau cellulaire de quelques micromètres de diamètre. Les gènes sont des portions d'ADN: le génome humain en compte entre 20 000 et 25 000. En médaillon, Friedrich Miescher (1844-1895), découvreur de l'ADN.*





Phénotype	AB	O
Génotype	AB	O
Gamète	A, B	O, O

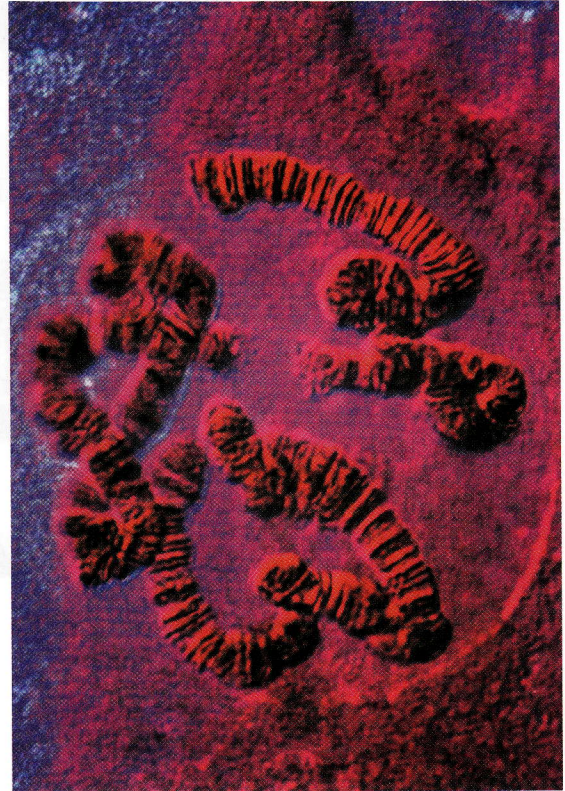
Enfants  
(génotype)



**Carré de Punnett appliqué aux groupes sanguins, identifiés par Karl Landsteiner en 1900 (ci-dessus). À droite, chromosomes géants de chironome, un insecte diptère. De tels chromosomes peuvent atteindre une largeur de 20 micromètres et une longueur de 500 micromètres (la longueur des chromosomes humains varie entre un et dix micromètres). Ils furent observés pour la première fois en 1881 par E. G. Balbiani.**

Allemagne, d'avancer la même année la *théorie de la continuité du plasma germinatif*: selon lui, l'hérédité était due à la transmission de la substance (« plasma germinatif ») organisée en chromosomes dans les cellules de la reproduction, les « cellules germinales » ; cette substance, support immortel de l'hérédité, était strictement séparée de celle organisée en chromosomes dans les autres cellules – les « cellules somatiques », responsables du fonctionnement du corps. Cette seconde substance, le « plasma somatique », était pour Weismann le support des caractères développés durant la vie individuelle de l'organisme mortel. L'hypothèse avait déjà été avancée entre 1872 et 1875 par Francis Galton, éclectique cousin de Darwin, sous le nom de théorie de la souche, dans le but de réfuter la thèse de l'hérédité des caractères acquis.

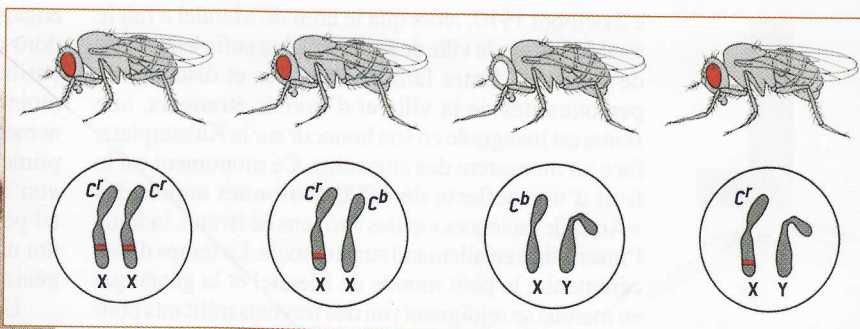
Il restait encore de nombreuses questions à clarifier. En 1889, Hugo de Vries écrivait : « Les noyaux doivent être considérés comme des réservoirs des caractères héréditaires, et il doit se produire, de



l'une ou l'autre manière, une transmission de ces caractères du noyau au cytoplasme. »

À l'aube du nouveau siècle pointèrent les premières réponses. Entre 1901 et 1902, l'Américain Walter S. Sutton (1877-1916) non seulement observa pour la première fois un chromosome particulier associé au sexe, mais souligna le parallèle entre la séparation des chromosomes que l'on observe pendant la méiose (anaphase) et la ségrégation des facteurs héréditaires postulée par Mendel. Il démontra aussi sans ambiguïté que, tandis que dans les gamètes le nombre de chromosomes est divisé par deux, dans la cellule ovulaire fécondée, on retrouve le nombre complet de chromosomes.

Simultanément, en Allemagne, Theodor Boveri (1862-1915), menant des expériences sur la fécondation d'œufs d'oursin, effectua quelques découvertes fondamentales. Il observa que seule une organisation chromosomique correcte permet le développement de l'embryon, que tout changement du nombre de chromosomes modifie de façon particulière le développement (notamment, un chromosome contrôle le sexe) et que chaque chromosome possède son individualité, dans la mesure où des caractéristiques héréditaires spécifiques dépendent de lui. Il trouva aussi que chaque espèce a un nombre constant de paires de chromosomes : 12 chez la courtilière, 16 dans le blé, 24 chez la salamandre, la tomate et l'homme (pour l'homme il se trompait : nous savons depuis 1956 qu'ils sont 23). Bien que Sutton et Boveri n'aient pas travaillé ensemble, leurs contributions furent réunies dans ce qui devint la théorie chromosomique de l'hérédité.



## Le revirement de Morgan

Tandis que Bateson n'accepte la théorie chromosomique de l'hérédité de Sutton et Boveri que peu avant sa mort, Morgan a le bon sens de se raviser beaucoup plus tôt; il se consacre alors à l'étude des mutations. Si, pour de Vries, ce phénomène a une signification particulière dans le cadre de la théorie de l'évolution, pour Morgan, il devrait fournir des informations sur l'hérédité. En 1909, par commodité et avec ce brin de chance qui favorise parfois les chercheurs (et qui, dans son cas, lui octroiera le prix Nobel en 1933), il choisit comme animal pour ses expériences la *Drosophila melanogaster*, ou drosophile, la mouche commune des fruits, qui demande peu d'espace (dans le laboratoire de Morgan, les colonies vivent confortablement dans une bouteille de lait), se reproduit très rapidement et, surtout, a seulement quatre paires de chromosomes, bien visibles avec les microscopes de l'époque.

Pour obtenir des mutations dans ses colonies de *Drosophila*, Morgan utilise les rayons X, mais ce n'est qu'après plusieurs tentatives qu'à sa plus grande joie, il observa une véritable mutation : une mouche aux yeux blancs et non pas rouges, comme ceux de ses congénères. En répétant l'expérience, il établit que seuls les mâles sont porteurs de la mutation et, donc, que celle-ci est liée au sexe.

Devenu partisan convaincu de la théorie chromosomique de l'hérédité, il crée un groupe de recherche cité aujourd'hui sous le nom de « groupe de la *Drosophila* », dont font partie, entre autres, Alfred H. Sturtevant, Calvin B. Bridges et Hermann J. Muller. Grâce à

*Thomas Hunt Morgan (1866-1945, à gauche) reçut le prix Nobel en 1933 pour ses découvertes en génétique. En effectuant des mutations sur la mouche Drosophila et en étudiant leur transmission, son groupe montra que les gènes étaient disposés sur les chromosomes en des positions déterminables, les loci. À droite, le résultat du croisement d'une femelle Drosophila normale (C<sup>r</sup>) avec un mutant aux yeux blancs (C<sup>b</sup>) : dans la génération F<sub>2</sub> le trait réapparaît chez un quart des sujets, tous mâles.*

l'humble mouche, le groupe explique le *linkage* – association entre les gènes – observé en 1905 par Bateson et Punnett : il démontre que les nombreux caractères peuvent se trouver associés sur un même chromosome, que les gènes sont distribués sur les chromosomes en des positions bien déterminables, les *loci* (lieux), et qu'il est donc possible d'établir de véritables cartes génétiques. Il observe aussi que, pendant la méiose, les chromosomes homologues, avant de se séparer dans les gamètes, peuvent s'échanger des segments entiers, un processus appelé *recombinaison*. En définitive, comme l'écrit Gilberto Corbellini dans *Le grammatiche del vivente* (1999) : « Dépassant avec habileté et intelligence tous les problèmes techniques et d'interprétation des résultats et pariant sur le fait que le chromosome était une séquence linéaire de facteurs mendéliens, le groupe de Morgan fournit des preuves circonstanciées que les gènes mendéliens sont des parties physiques des chromosomes, en s'appuyant sur des expériences de croisement et sur l'établissement d'une carte génétique. » Mendel peut-il enfin reposer en paix ? ■