

Chapitre 1 : L'origine du génotype des individus.

Problématique : Comment les divisions cellulaires et la fécondation impliquées dans la reproduction sexuée participent-elles à la diversification du vivant ?

I. La conservation des génomes : stabilité génétique et évolution clonale.

Bilan TP 13

Un **clone** est un ensemble de cellules issues de mitoses d'une unique cellule initiale. La succession de **réplication et de mitoses** permet de conserver le génome de la cellule initiale.

Les clones sont constitués soit de **cellules séparées** (comme les colonies de levures ou les cellules sanguines) soit de **cellules associées de façon stable** dans un tissu solide.

Les cellules d'un clone sont génétiquement homogènes, mais pas totalement identiques. Leur diversité génétique est due aux **mutations** de l'ADN.

Lors de la réplication peuvent survenir des erreurs dont le taux est de 1 pour 10^9 nucléotides copiés et sont à l'origine des mutations.

Tout accident irréversible (mutation, perte de gène) d'une cellule d'un clone est transmis à toutes les cellules issues de sa division par mitose formant alors des **sous-clones** dans la lignée somatique. Ainsi un organisme pluricellulaire constitué d'organes et de tissus différents est une mosaïque de sous-clones de cellules aux génomes légèrement différents.

Certaines mutations touchant **des sites régulateurs** situés en amont des séquences codantes ont des conséquences sur le phénotype (par exemple la mutation de la séquence régulatrice du gène TERT modifie la capacité à se diviser de la cellule mutée qui sera à l'origine de cellules cancéreuses)

Si les mutations interviennent dans une cellule de la lignée germinale elle peut alors être transmise dans les gamètes présentant alors un nouvel allèle. Certaines mutations ainsi transmises peuvent être à l'origine de nouveaux caractères susceptibles d'être sélectionnés au cours de l'évolution.

II. Le brassage des génomes à chaque génération : la reproduction sexuée des eucaryotes.

Document cours à remplir avec gène groupe sanguin et rhésus + fiche généralités sur l'expression du génome

La **fécondation** entre gamètes haploïdes rassemble dans une même cellule diploïde, deux génomes d'origine indépendante apportant chacun un lot d'allèles. Chaque paire d'allèles représentant 1 gène est constituée soit de **deux allèles identiques (homozygotie) soit de deux allèles différents (hétérozygotie)**.

Bilan TD Mendel

Pour Mendel, certains traits de caractères sont dominants car ils apparaissent systématiquement. Un trait de caractère invisible, bien que présent est qualifié de récessif. Dans le cas où les deux caractères s'expriment on parlera de codominance.

La méiose permet d'obtenir des cellules haploïdes : en première division de méiose, les chromosomes homologues se **séparent à l'anaphase de manière indépendante** pour chacune des paires. En fin de méiose, chaque cellule reçoit avec une probabilité indépendante l'un ou l'autre des chromosomes. On parle alors de **brassage interchromosomique**. Pour n paires de chromosomes, un individu peut former 2^n gamètes différant par leur assortiment de chromosomes.

1. Repérer un brassage génétique

Bilan TP14 et exo genet 1

Sur un lot de drosophile, pour repérer les brassages génétiques en cours de méiose (savoir si inter ou intra), la stratégie à adopter est la suivante :

1) Identifier les caractères étudiés (= les gènes) puis les différents allèles des gènes donnés. La question sera de savoir si ces gènes sont indépendants (non liés) ou dépendants (liés).

2) Effectuer un croisement entre homozygotes purs P1 (allèles dominants) x P2 (allèles récessifs). On obtiendra une descendance F1 hétérozygote, avec un unique et même phénotype. Avec les données fournies il sera possible de déterminer la dominance/récessivité des allèles pour chaque gène.

3) CROISEMENT TEST : Croisement entre un F1 hétérozygote x P2 homozygote récessif.

On obtient alors une génération F2 (appelée test-cross).

Le phénotype et la proportion de ces descendants correspondent aux génotypes et proportion des gamètes issus de la population hétérozygote testée.

Selon le sexe de l'individu F1 et si les gènes sont liés ou non, on obtiendra une F2 différemment répartie dans l'échiquier de croisement :

Si on observe dans la génération F2 :

- 4 phénotypes différents, répartis équitablement (4 x 25%, dont 50% de phénotypes parentaux et 50% de phénotypes recombinés), alors on a étudié la transmission de 2 gènes indépendants ayant subi un simple brassage interchromosomique.

- 4 phénotypes différents où le nombre de phénotypes parentaux est supérieur au nombre de phénotypes recombinés (% [phénotypes parentaux] > % [phénotypes recombinés]), alors on a étudié la transmission de 2 gènes liés, avec un croisement qui a pu permettre un brassage intrachromosomique (crossing-over).

2. Brassage interchromosomique à l'Anaphase I

En métaphase de méiose I, la disposition des chromosomes de chaque chromosome d'une paire de part et d'autre du plan équatorial se fait de manière aléatoire.

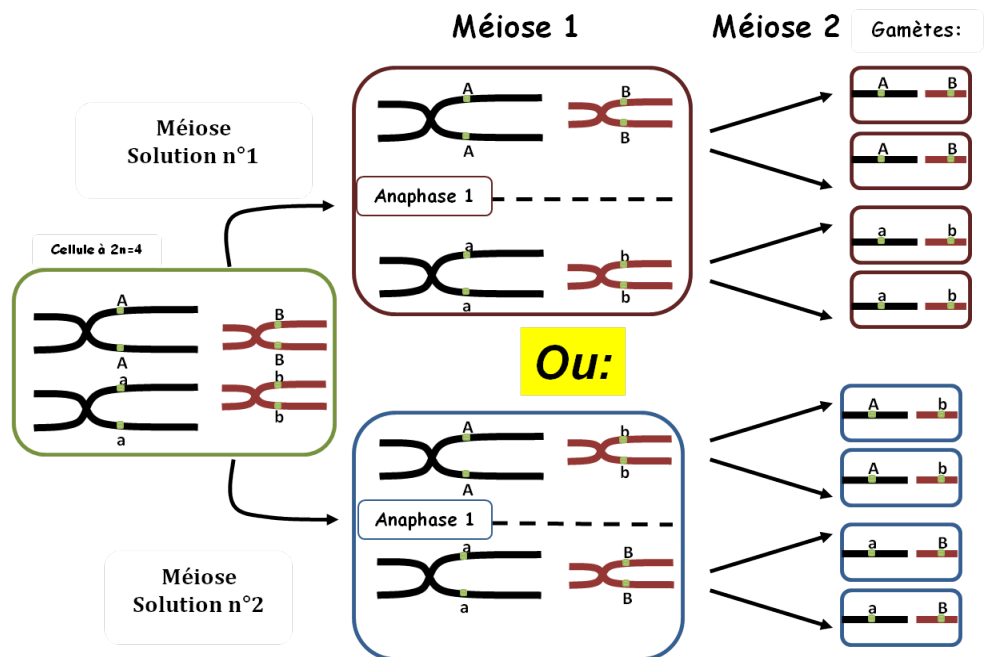
Par conséquent, en anaphase I, les chromosomes homologues de chaque paire se disjoignent et migrent chacun vers un pôle de la cellule. On obtient deux lots

haploïdes de chromosomes

qui sont identiques en quantité, homologues mais non identiques génétiquement (ils portent les mêmes gènes, mais pas nécessairement les mêmes allèles).

Brassage interchromosomique = répartition aléatoire des chromosomes de chaque paire en anaphase I.

2ⁿ gamètes différents produits

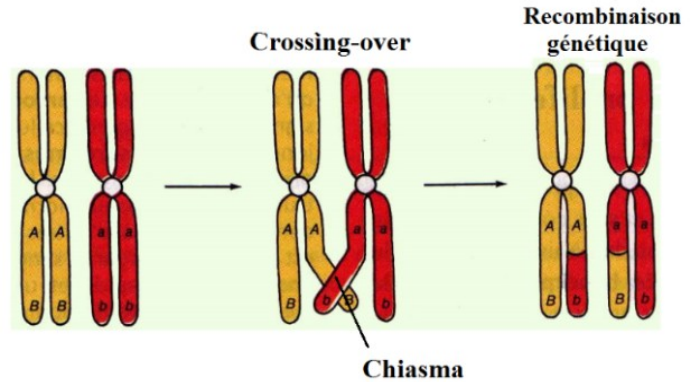


A partir d'une cellule à 2n=4, le brassage interchromosomique seul conduit à 4 types de gamètes équiprobables différents, c'est-à-dire à 4 combinaisons alléliques différentes.

La méiose et le brassage interchromosomique

3. Brassage intrachromosomique en Prophase I : Crossing-over

En **Prophase I de méiose**, il peut se produire des **échanges de fragments de chromatides entre les chromosomes homologues d'une même paire**, au moment où ils sont étroitement accolés (sous forme de tétrades). Ces échanges se réalisent en des points de contact appelés **chiasmata**. On appelle ces échanges **crossing-over** ou encore **enjambements**: des allèles d'un chromosome peuvent alors être échangés avec les allèles portés par le chromosome homologue.



Ces échanges ne sont visibles d'un point de vue génétique que si :

- Ces **gènes sont liés ou dépendants** (c'est-à-dire, **sur le même chromosome**),
- Il y a hétérozygotie pour les gènes considérés
- Ces échanges se font entre chromatides non-sœurs.

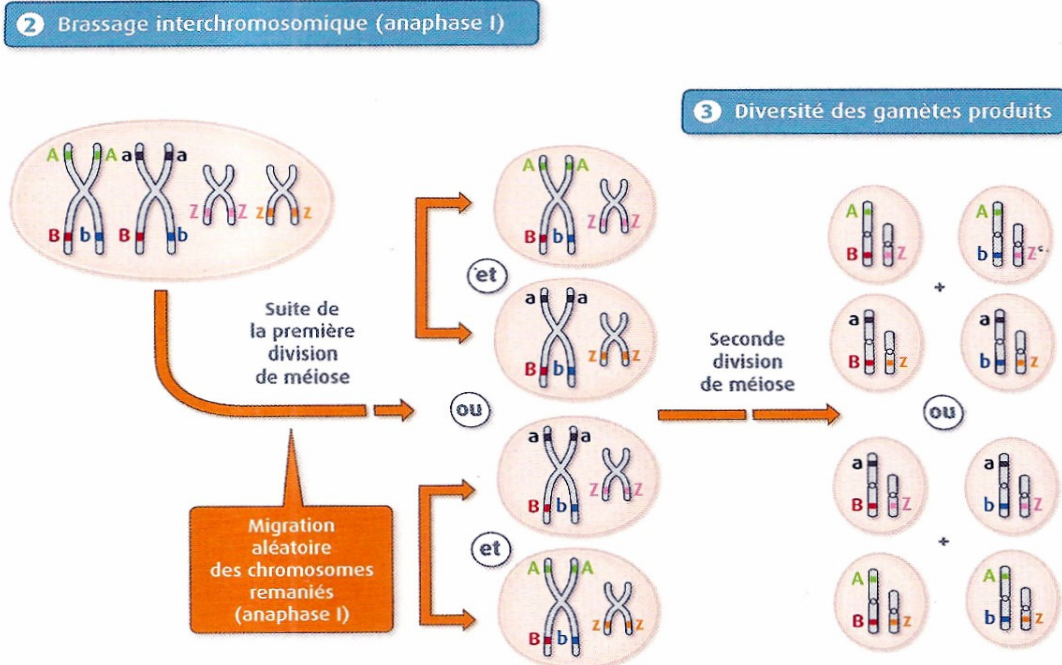
Ces crossing-over **permettent un brassage génétique intrachromosomique** qui correspond à un **brassage entre les allèles** d'une paire de **chromosomes homologues**.

A l'issue de la première division de méiose, les chromatides des chromosomes peuvent ainsi être génétiquement différents.

4. Association des brassages intrachromosomiques et interchromosomiques

Les brassages intra- et interchromosomique permettent, au sein d'une même cellule, d'obtenir de nouvelles associations alléliques. Ces brassages ne sont pas exclusifs l'un de l'autre, au contraire, **le brassage interchromosomique intervient, en anaphase I, sur des chromosomes remaniés par le brassage intrachromosomique**, ayant eu lieu en prophase I.

A la fin de la méiose, une diversité potentiellement infinie de cellules à n chromosomes (gamètes) est produite.



5. Hérité liée au sexe. Bilan TD hérité liée au sexe exo genet 2.

Le croisement d'individus de lignée pure pour un gène peut parfois engendrer des individus au phénotype différent dès la première génération F1. Cela signifie que le gène considéré est porté par l'un **des chromosomes sexuels**. Les mâles qui ont deux chromosomes sexuels différents possèdent alors certains allèles qui ne sont présents qu'en un seul exemplaire.

III. Les analyses génétiques prédictives.

Bilan TD mucoviscidose p 40-41

Dans le cas de l'espèce humaine, l'identification des **allèles morbides** (allèle responsable de maladie) portés par un individu s'appuie d'abord par une étude au sein de la famille, en appliquant les principes de la transmission héréditaire des caractères.

Le développement des techniques de séquençage de l'ADN et les progrès de la bioinformatique donnent directement accès au génotype de chaque individu comme à ceux de ses parents et descendants. L'utilisation des bases de données informatisées permet d'identifier des associations entre certains gènes mutés et certains phénotypes.

Par exemple des allèles mutés associés à des allèles normaux ne seront pas responsables de troubles sévères, alors que leur association pourra être à l'origine de troubles sévères de la mucoviscidose, qui est une maladie complexe du point de vue de sa transmission. L'analyse génétique apporte donc de précieuses informations dans les risques de transmission au sein d'une famille.

IV. Des anomalies au cours de la méiose.

1. Les anomalies du caryotype.

Ex trisomie 21, syndrome de Turner

Des **perturbations dans la répartition des chromosomes** lors de la formation des gamètes conduisent à des anomalies du nombre des chromosomes.

Dans l'espèce humaine, l'anomalie la plus fréquente : **trisomie 21** à l'origine du **syndrome de Down** ou **mongolisme** (1 enfant sur 700). Anomalie viable et grave = **présence d'un chromosome 21 supplémentaire** (3 au lieu de 2) dans la cellule-œuf. Toutes les cellules de l'individu auront donc 1 chromosome 21 supplémentaire, c'est à dire au total 47 chromosomes au lieu de 46.

Origine des trisomies : Mauvaise répartition des chromosomes lors de la méiose 1 (non disjonction des chromosomes homologues) ou de la méiose 2 (non disjonction des chromatides), soit chez la mère soit chez le père.

Il existe d'autres anomalies chromosomiques :

- trisomie 18
- présence d'un chromosome X au lieu de 2 chez des femmes, souvent stériles. (syndrome de Turner)
- Homme : 2 chromosomes X au lieu d'un seul : XXY (au lieu de Y) Syndrome de Klinefelter

De nombreuses anomalies du caryotype ne sont pas viables (embryons non viables, éliminés en début de grossesse).

2. Les accidents à l'origine d'une diversité génétique supplémentaire

Bilan TP15 + schéma à savoir refaire dans TP15 (CO inégal et schéma famille multigénique)

La présence de séquences répétées sur un chromosome peut conduire à des **appariements incorrects des chromosomes homologues lors de la prophase de méiose I**. Ces chromosomes subissent des **crossing-over inégaux**, à l'issue desquels une des chromatides présente un gain de matériel génétique et l'autre une perte de matériel génétique.

Un gène peut donc avoir disparu d'un chromosome et se retrouver en double exemplaire sur le chromosome homologue ou subir une translocation sur un autre chromosome.

Ce phénomène permet ainsi la **duplication** d'un gène. Des **mutations ponctuelles** peuvent ensuite se produire au cours du temps et affecter ces duplicata. De tels gènes présentent néanmoins suffisamment de similitudes pour constituer une **famille multigénique** :

Une **famille multigénique est un ensemble de gènes** (et, par extension, des protéines codées par ces gènes) **dont les similitudes de séquences (> 20 %) témoignent d'une origine commune** ;

- ces gènes proviennent d'une série de duplications d'un gène ancestral initial ;
- les différents duplicata initialement identiques se différencient en accumulant des mutations ponctuelles différentes ;
- plus deux gènes de la même famille multigéniques sont proches et plus la duplication dont ils sont issus est récente (exemple globines alpha1 et alpha2) ;
- en accumulant des mutations différentes, les gènes obtenus finissent par coder des protéines différentes, qui parfois peuvent avoir de nouvelles fonctions)

Cela permet de retrouver une chronologie à l'histoire d'une famille multigénique.

Ce mécanisme de duplication suivi de mutations participe à la diversification du vivant.