

Chapitre 1.1: L'origine du génotype des individus

Mots clés : Clone cellulaire, mutation, mitose, méiose, cellule haploïde, cellule diploïde, cycle de développement, chromosomes sexuel (gonosome), chromosome non-sexuel (autosome), phénotype, génotype, génome, gènes indépendants, gènes liés, allèles, homozygotie, hétérozygotie, brassage inter-chromosomique, brassage intra-chromosomique, croisement-test (ou test-cross), crossing-over, duplication génique, famille multigénique, analyse génétique, séquençage, bioinformatique.

Notions	Activités, exemples
I - Toutes les cellules issues de la multiplication d'une cellule initiale par mitoses successives forment une population de cellules génétiquement identiques (clone cellulaire). La seule source de variabilité résulte d'accidents génétiques (mutations, perte d'un gène...) qui sont alors transmis aux cellules filles lors de la mitose. 1. [Rappels] Chaque individu se forme à partir d'une cellule œuf initiale (issu de la fusion d'un spermatozoïde et d'un ovule) qui se multiplie par mitoses successives, divisions cellulaires qui assurent la transmission de l'information génétique sans modification. <i>a. Les mitoses successives produisent en théorie une population de cellules identiques génétiquement (clone) pouvant être :</i> - <i>Disjointes dans le cas d'individus unicellulaires (Exemple : bactéries) ou de cellules circulantes (Exemple : cellules sanguines)</i> - <i>ou associées de façon stable dans le cas des tissus où les cellules sont reliées entre elles par la matrice extra-cellulaire.</i> <i>[Exemples :</i> - <i>La reproduction asexuée chez les végétaux, bouturage</i> - <i>Clones de lymphocytes</i> - <i>Renouvellement cellulaire]</i> <i>b. C'est l'alternance réplication / mitose au cours de chaque cycle cellulaire qui permet de conserver le caryotype (ensemble des chromosomes) et le génome (ensemble des gènes) de l'individu de générations en générations.</i> - <i>La réplication qui précède la mitose permet la création d'une copie de la molécule d'ADN constituant chaque chromosome (on passe de chromosomes à 1 chromatides à des chromosomes à 2 chromatides identiques)</i> - <i>La mitose qui sépare les chromatides de chaque chromosome répartir équitablement ces deux copies dans chacune des deux cellules filles.</i>	

2. Les cellules d'un clone, bien que très proches génétiquement, ne sont pas toutes identiques. Ainsi la diversité génétique dans un clone résulte de l'accumulation d'accidents génétiques survenus au cours des mitoses successives.

a. Avant chaque division cellulaire, des erreurs de réplication peuvent survenir malgré l'existence de mécanismes de vérification et de réparation de l'ADN. Une cellule dans laquelle apparaît une mutation la transmet ensuite à toute sa descendance par mitose.

[Exemples :

- Lorsqu'une cellule subit une mutation dans un gène impliqué dans le contrôle des divisions cellulaires, cette cellule peut être à l'origine d'une tumeur. L'accumulation de ce type de mutations peut conduire à l'apparition d'un cancer]

b. Toutes les erreurs affectant l'ADN ne sont pas néfastes. Les mutations (insertion, délétion, substitution) sont des variations de la séquence d'un gène qui peuvent également conduire à l'existence de nouveaux allèles et contribuent à la diversité génétique au sein d'une espèce. Cependant, ces innovations ne sont transmises à la descendance que si elles affectent des cellules de la lignée germinale, à l'origine des gamètes.

c. Des cassures de deux brins de l'ADN peuvent entraîner la perte d'un fragment de chromosomes et donc de gènes dans une cellule. Ces accidents génétiques sont également irréversibles : toutes les cellules du sous-clone seront affectées.

3. Chaque individu est donc constitué d'une mosaïque de sous-clones présentant de faibles variations génétiques liées aux accidents génétiques accumulés tout au long de la vie.

II. Chez les eucaryotes, la reproduction sexuée, tout en assurant la stabilité du caryotype de l'espèce de générations en générations, est source de diversité génétique des individus. Méiose et fécondation permettent des brassages alléliques tels que chaque individu est unique sur le plan génétique.

1. [Rappels] Un cycle de développement d'une espèce se caractérise par une alternance de deux phénomènes compensateurs permettant une stabilité du caryotype : méiose et fécondation.

a. Un cycle de développement correspond à l'ensemble des étapes depuis la formation de la première cellule de l'individu jusqu'à la formation de la première cellule de l'individu de la génération suivante.

b. La phase diploïde (cellules à $2n$ chromosomes) débute lors de la fécondation et se termine à la méiose. Dans les cellules diploïdes, les chromosomes sont présents par paires (chromosomes homologues).

- Pour chaque paire, chaque gène est donc représenté sous 2 formes alléliques

- Pour un gène donné, si les deux allèles sont identiques, il y a homozygotie.

- Si les 2 allèles sont différents, il y a hétérozygotie.

c. La phase haploïde (cellules à n chromosomes) débute par la méiose et se termine à la fécondation. Dans les cellules haploïdes, il n'y a qu'un chromosome par paires, donc un seul allèle par gène.

[Rappel : Le caryotype de l'espèce humaine est formé de 44 chromosomes homologues et 2 chromosomes sexuels soit un caryotype diploïde : $2n = 46$]

2. La méiose, en réalisant deux processus de brassage alléliques (brassage intra- et inter-chromosomique), produit une diversité considérable de gamètes génétiquement originaux.

a. [Rappels] La méiose est une suite de deux divisions cellulaires précédée d'une seule réplication. Elle assure le passage d'1 cellule diploïde à 4 cellules haploïdes (gamètes).

- *Au cours de la première division, il y a appariement des chromosomes homologues puis séparation des paires formées. Cette division cellulaire produit donc deux cellules à n chromosomes à deux chromatides à partir d'une cellule à $2n$ chromosomes à deux chromatides*

- *Au cours de la deuxième division, il y a séparation des chromatides de chaque chromosome. Chaque cellule issue de la division précédente donne ainsi deux nouvelles cellules à n chromosomes à une chromatide.*

b. La disjonction aléatoire et indépendante des chromosomes homologues en 1ère division de méiose produit des gamètes génétiquement différents (**brassage inter-chromosomique**)

- *Au cours de l'anaphase 1 de méiose, les chromosomes homologues migrent aléatoirement dans l'une ou l'autre des deux cellules filles et de façon indépendante des autres paires*

- *Les deux chromosomes d'une même paire ne possédant pas forcément les mêmes allèles, chaque cellule fille hérite d'une combinaison originale d'allèles*

- *Ainsi si on considère deux gènes indépendants portés par deux paires de chromosomes différents, et une cellule hétérozygote pour les deux gènes, le brassage inter-chromosomique produit 4 combinaisons d'allèles*

équiprobables

- Pour une espèce à n paires de chromosomes, il y a 2^n gamètes génétiquement différents. Pour l'espèce humaine, $n = 23$ donc 2^{23} millions de possibilités.
- Plus le nombre de gènes à l'état hétérozygote est grand, plus la méiose produit une grande diversité de combinaisons alléliques.

c. Au cours de la méiose, des échanges de fragments de chromatides peuvent également se produire entre chromosomes homologues d'une même paire. Ce phénomène peut être à l'origine d'un **brassage intra-chromosomique**.

- Au cours de la prophase 1 de méiose, les chromosomes homologues sont appariés et peuvent échanger de façon aléatoire des portions de chromatides (crossing-over), ce qui induit un échange d'allèles.
- Ainsi, pour deux gènes liés (portés par la même paire de chromosomes), la méiose permet également de former quatre combinaisons d'allèles, mais dans ce cas elles ne sont pas équiprobables : Les proportions des gamètes « parentaux » (avec des chromosomes qui portent les mêmes associations d'allèles que l'un des parents) et des « recombinés » (avec des chromosomes qui associent des allèles qui ne l'étaient pas chez les parents, dépendent de la fréquence des crossing-over pouvant se réaliser ces deux gènes.

Schéma 1 : Brassage intra-chromosomique (crossing-over)

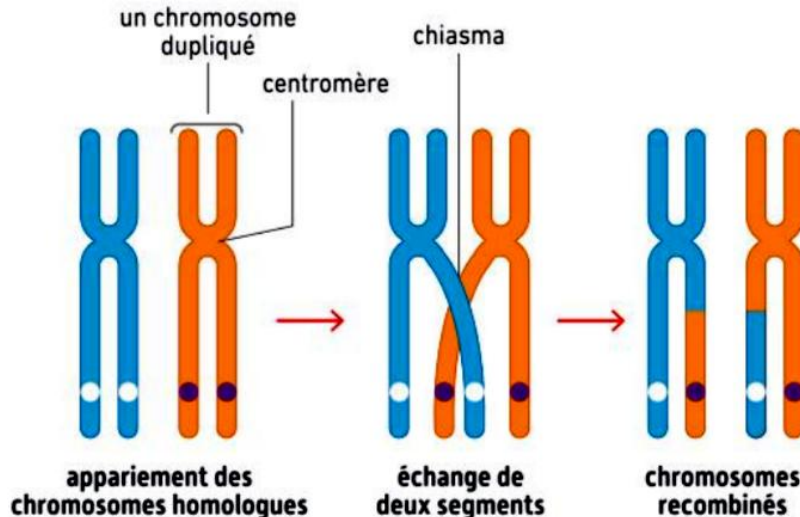
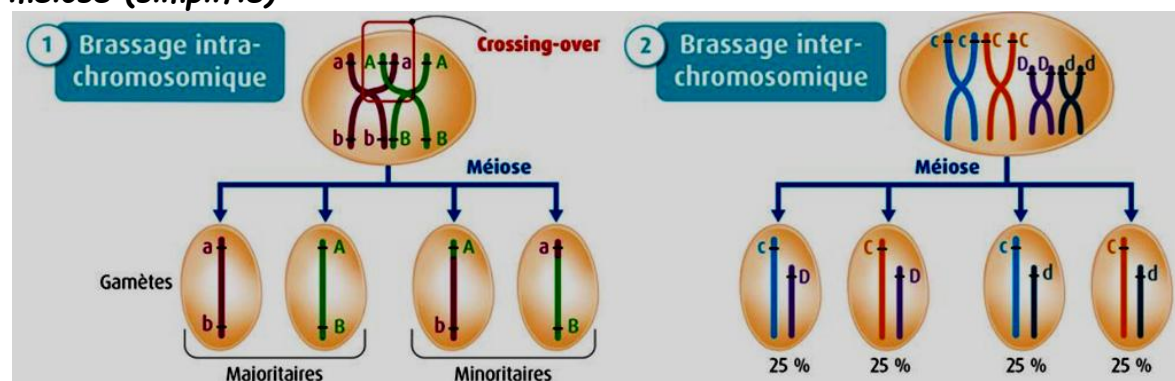


Schéma 2 : Brassages intra et inter-chromosomiques au cours de la méiose (simplifié)



3. La fécondation amplifie encore le brassage génétique en réunissant au hasard deux gamètes parmi de très nombreuses possibilités.

a. La fécondation est la rencontre aléatoire puis la fusion de deux gamètes apportant chacun un lot haploïde (n) de chromosomes. La cellule-œuf (zygote) qui en résulte est donc diploïde (2n)

b. Chez l'espèce humaine, un couple peut produire $2^{23} \times 2^{23} = 2^{46}$ soit 70 000 milliards de zygotes génétiquement différents.

III. L'analyse génétique repose notamment sur l'étude de la transmission héréditaire de caractères observables dans des croisements ou des études généalogiques.

1. L'analyse statistique de résultats de croisements d'individus qui ne diffèrent que par un petit nombre de caractères permet de comprendre les brassages alléliques réalisés par la méiose et la fécondation.

a. Le croisement entre deux individus de lignée pure (homozygotes) donne naissance à une 1^{ère} génération d'individus hétérozygotes appelée F1. Leur phénotype permet de déterminer la dominance ou la récessivité des allèles présents.

b. Un croisement-test (ou test-cross) consiste à croiser un individu hétérozygote F1 avec le parent porteur des allèles récessifs à l'état homozygote. Ce croisement permet notamment de déterminer si les gènes sont indépendants ou liés.

- Dans le cas d'un croisement test, les phénotypes des descendants obtenus correspondent aux génotypes des gamètes produits par l'hétérozygote F1.

- En considérant 2 gènes :

✓ Si cette descendance contient 4 phénotypes en quantité équiprobable → gènes indépendants

✓ Si cette descendance contient 2 phénotypes parentaux plus fréquents que 2 phénotypes recombinés → gènes liés

Dans ce dernier cas, plus la fréquence des recombinés est d'autant plus élevée que la distance entre les gènes est grande.

c. L'étude de la transmission d'un gène porté par un chromosome sexuel (X ou Y) est un cas d'hérédité liée au sexe.

Dans ce cas, chez l'espèce humaine, un gène porté par le chromosome X est présent en 2 exemplaires (2 allèles). Un gène porté par la partie spécifique du chromosome Y (qui n'a pas son homologue sur le X) n'est présent qu'en un seul exemplaire.

2. Dans le cas de l'espèce humaine, l'identification des allèles portés par un individu peut s'appuyer sur une étude généalogique au sein de la famille.

a. Dans le cas d'une maladie génétique, l'étude d'un arbre généalogique permet de déterminer le mode de transmission d'un allèle.

b. La connaissance du mode de transmission permet de procéder à une évaluation du risque (médecine prédictive)

3. Les progrès dans le domaine de la génétique moléculaire permettent un accès de plus en plus rapide aux données génétiques individuelles.

a. Les techniques actuelles de séquençage de l'ADN permettent de connaître directement le génotype des individus d'une famille.

b. La bio-informatique, qui permet d'accéder à des bases de données provenant de milliers de personnes dans le monde, permet aux chercheurs d'établir une relation entre certains allèles et certains phénotypes

IV. Des anomalies peuvent survenir au cours de la méiose (répartition des chromosomes ou des chromatides lors des divisions cellulaires, crossing-over inégaux). Certains d'entre, source d'une diversification importante des génomes, jouent un rôle essentiel dans l'évolution biologique.

1. Des anomalies de la migration des chromosomes lors de la méiose (non-séparation des chromosomes homologues ou des chromatides par exemple) peuvent être à l'origine d'anomalies chromosomiques chez les gamètes. Si ces gamètes sont impliqués dans une fécondation, les cellules-œuf obtenues ont également un caryotype anormal, souvent à l'origine de troubles.

a. Des erreurs de répartition des chromosomes peuvent survenir :

- Au cours de la 1ère division de méiose ; les chromosomes homologues d'une même paire ne se disjoignent pas; ils migrent du même côté,
- Au cours de la 2ème division : séparation des chromatides mais migration du même côté.
→ Les gamètes formés sont anormaux : à $n + 1$ chromosomes ou $n - 1$ chromosomes

b. Suite à la fécondation d'un gamète anormal avec un gamète normal, la cellule œuf hérite d'un caryotype anormal :

- Trisomie ($2n+1$)
- Monosomie ($2n-1$)

c. Généralement, chez les animaux, les anomalies chromosomiques portant sur nombre des autosomes sont incompatibles avec la vie (anomalies létales, entraînant la mort de l'embryon). En revanche, chez les végétaux, la polyploïdie est souvent tolérée et peut être source de diversité.

- Chez l'espèce humaine, les monosomies autosomiques sont toutes létales
- Certaines trisomies autosomiques sont viables. [Exemple : la Trisomie 21]

d. Chez l'espèce humaine, les anomalies chromosomiques portant sur le nombre de gonosomes (chromosomes sexuels) sont viables :

- Monosomie X = syndrome de Turner → femme stérile
- Trisomie XXY = syndrome de Klinefelter → Homme stérile aux caractères sexuels secondaires peu développés.

e. Les anomalies phénotypiques résultant des monosomies ou trisomies soulignent bien l'importance d'un caryotype stable.

2. Un échange non équilibré de chromatides, ou crossing-over inégal, peut entraîner soit une perte de gènes, soit une duplication de gènes. Ces anomalies, souvent délétères, permettent parfois une diversification des génomes et jouent un rôle essentiel dans l'évolution des populations.

a. Au cours de la prophase 1 de méiose, si l'une des paires de chromosomes homologues est mal appariée, l'échange de portions de chromatides n'est plus réciproque. Il en résulte la présence en double exemplaire d'une partie de l'information génétique sur l'une des chromatides, et son absence sur l'autre chromatide.

b. Les duplicata du gène peuvent rester proches sur le même chromosome ou être déplacés sur des chromosomes différents.

c. Par ce mécanisme, si un gène ancestral subit une duplication, les copies évolueront de façon indépendante en accumulant des mutations différentes : elles constituent alors une famille de gènes dont les séquences sont proches (famille multigénique)

- La comparaison des séquences des gènes d'une famille multigénique permet de retracer son histoire : le nombre de mutations accumulées est d'autant plus grand que la duplication est ancienne.

- Les gènes d'une même famille peuvent coder pour

- ✓ des protéines identiques : l'innovation est simplement quantitative (→ davantage de protéine fabriquée)
- ✓ des protéines différentes mais ayant la même fonction ou des fonctions voisines :

[Exemples] : Chaînes α , β de l'hémoglobine pour le transport de l'O₂, les opsines des cellules de rétine qui captent différentes longueurs d'onde.

- ✓ des protéines différentes ayant des fonctions différentes :

[Exemple] : hormones de l'hypophyse antérieure et du placenta (FSH, LH, TSH, HCG)

Schéma 3 : Crossing-over inégal et ses conséquences génétiques

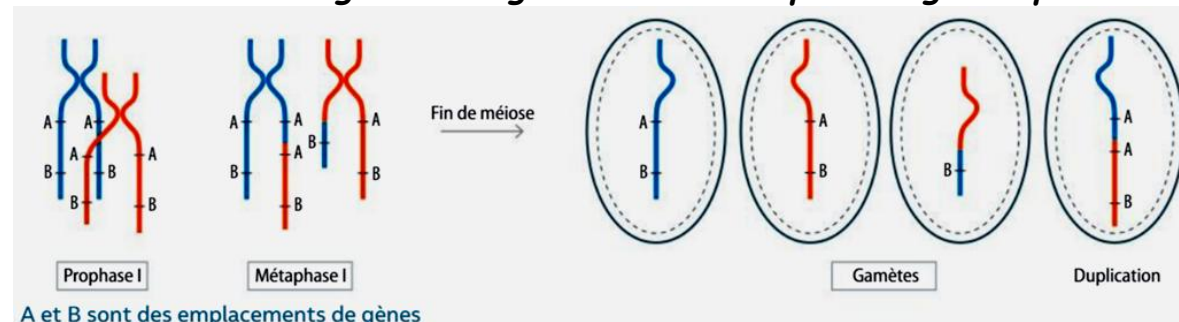


Schéma 4 : Apparition d'une famille multigénique au cours de l'évolution

