

1.1.1 L'origine du génotype des individus :

(d'après Nathan ,p.32-33; Bordas, p.36.37.54.56.57; Belin ,p.49; Hachette , p.31;Ed.2020)

I/ Stabilité génétique et évolution clonale :

1) Les caractéristiques des clones :

Au cours d'un cycle cellulaire, l'alternance réplication/mitose permet de conserver le génome de l'individu de génération en génération :

- la réplication permet la création d'une copie de la molécule d'ADN constituant chaque chromosome;
- la mitose répartit équitablement ces deux copies dans chacune des deux cellules filles.

Ainsi, le nombre des chromosomes de chaque cellule et l'information génétique qu'ils portent sont conservés au cours des générations cellulaires.

L'ensemble des cellules formées à partir de la mitose d'une cellule initiale est nommé clone. Par exemple, toutes les cellules de levures issues de la multiplication d'une levure initiale constituent **un clone**.

Les analyses génétiques montrent que les cellules clonales, bien que très proches génétiquement, ne sont pas toutes identiques. En effet, des mutations peuvent se produire lors de la réplication qui précède chaque mitose.

Au sein d'un clone, **toute mutation** qui apparaît dans une cellule est transmise à l'ensemble des cellules qui en sont issues. Ces cellules, qui diffèrent légèrement génétiquement des autres cellules du clone, forment un sous-clone.

Les cellules clonales peuvent être physiquement indépendantes (levures, cellules sanguines) ou associées de façon stable via une matrice extracellulaire, au sein d'un tissu solide.

2) Les conséquences d'un accident génétique au sein d'un clone :

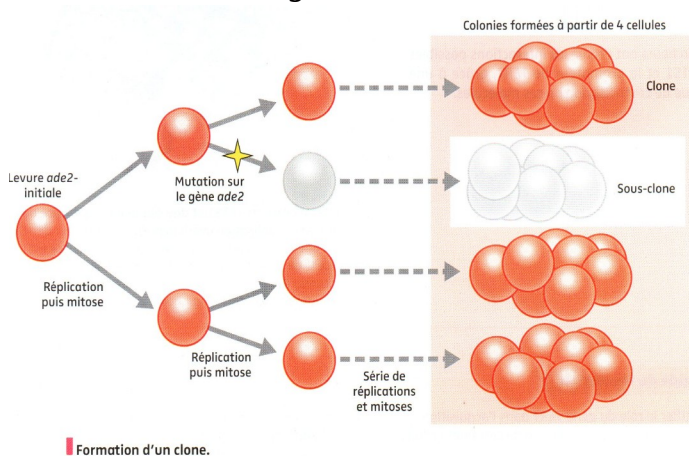
Les cellules d'une tumeur forment un clone qui n'est pas homogène génétiquement. Des mutations affectent les différentes cellules tumorales, à l'origine de sous-clones qui permettent une évolution de la tumeur.

Certaines mutations touchent des sites régulateurs, situés en amont de la séquence codante des gènes. Lorsque l'action de facteurs de transcription est modifiée à la suite de ces mutations, la transcription du gène correspondant l'est aussi (ex. du gène TERT).

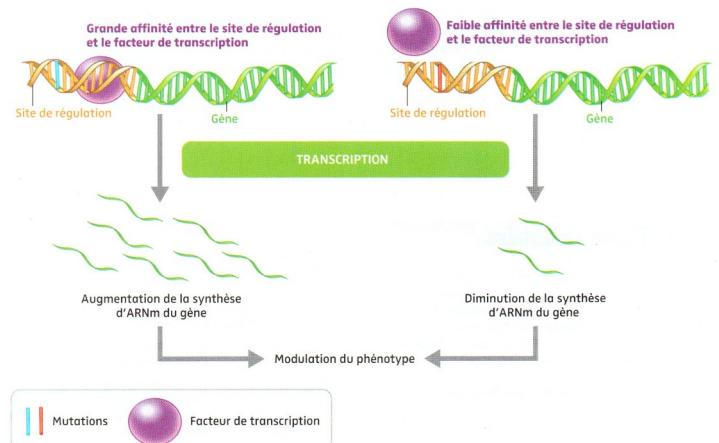
Or, la production plus ou moins intense des ARNm du gène conditionne la quantité de protéines produites : les mutations des sites régulateurs des gènes peuvent donc avoir un impact sur le phénotype, bien qu'elles n'entraînent aucune modification de la séquence protéique.

Dans le cas du gène TERT, la modification de la séquence régulatrice peut aboutir à une augmentation de son expression et donc à l'acquisition de la capacité de division indéfinie, propriété essentielle des cellules cancéreuses.

Même si elles dérivent toutes d'une cellule-œuf initiale multipliée par mitoses, les cellules d'un individu ne sont pas parfaitement identiques sur le plan génétique. Lors de la réplication de l'ADN qui précède chaque mitose, des mutations ont lieu et sont présentes dans tout le sous-clone dérivant de la première cellule mutée. Chaque individu est donc une mosaïque de clones dont les cellules ont accumulé des mutations tout au long de la vie.



(Nathan, Ed.2020,p.32)



Conséquences possibles de mutations sur le site régulateur d'un gène.

(Nathan, Ed.2020,p.33)

II/ Le brassage des génomes assuré par la reproduction :

1) Une réunion de deux génomes lors de la fécondation :

La fécondation est la fusion de deux gamètes apportant chacun un lot *haploïde* (n) de chromosomes. La cellule-œuf qui en résulte est donc **diploïde** ($2n$).

Les deux génomes qui participent à la fécondation sont d'origine indépendante et apportent chacun un allèle de chaque gène. Des paires d'allèles sont ainsi constituées : si les deux allèles sont identiques, l'organisme est dit **homozygote** pour ce gène, il est **hétérozygote** si les deux allèles sont différents.

Dans une cellule diploïde, il y a donc deux allèles pour chaque gène : si le phénotype résulte de l'expression d'un seul des deux allèles, on parle de **dominance**. Au contraire, le phénotype alternatif, qui nécessite que les deux allèles soient identiques pour être exprimé, est qualifié de **récessif**. Dans les cas où les deux allèles interviennent à part égale dans la réalisation du phénotype, on parle de **codominance**.

2) Le brassage génétique résultant de la méiose :

La méiose permet d'obtenir des cellules haploïdes à partir de cellules diploïdes : en première division, les chromosomes homologues se séparent l'un de l'autre (anaphase), de manière indépendante pour chacune des paires. En fin de méiose, chaque cellule produite reçoit, avec une probabilité équivalente, l'un ou l'autre des chromosomes de chaque paire. On parle alors de **brassage génétique interchromosomique**. Le nombre de combinaisons chromosomiques différentes qu'il est possible d'obtenir par ce mécanisme augmente avec le nombre de paires de chromosomes: pour n paires de chromosomes, un individu peut former 2^n gamètes différant par leur assortiment de chromosomes.

La méiose modifie également la répartition des allèles sur les chromosomes. Au cours de la prophase de la première division, les chromosomes homologues étroitement accolés voient leurs chromatides entrer en contact en certains points nommés chiasmata. Les chromatides se cassent et se ressoudent, conduisant ainsi à un échange d'une portion de chromosome. Ce mécanisme, appelé **crossing-over**, est aléatoire quant à sa localisation et permet l'échange d'allèles entre deux chromosomes homologues. On parle de **brassage intrachromosomique**. Ce n'est pas une anomalie : il se produit fréquemment et contribue de manière très importante à la diversité génétique des individus.

La méiose est donc à l'origine d'un double brassage génétique : pour chaque gène à l'état hétérozygote, chaque cellule issue de la méiose recevra au hasard un seul des deux allèles présents, les **combinaisons d'allèles** pouvant être obtenues étant d'autant plus nombreuses que le nombre de gènes à l'état hétérozygote est élevé.

Si l'on envisage le cas de deux paires d'allèles, deux situations sont possibles, selon la localisation chromosomique des gènes impliqués:

- Si les gènes sont **indépendants**, c'est-à-dire localisés sur des **chromosomes différents**, quatre combinaisons différentes sont possibles et équiprobables. Ces probabilités ne résultent que de la distribution aléatoire et indépendante des allèles de chaque gène: $\frac{A}{a} \frac{B}{b}$ ou $\frac{A}{a} \frac{b}{B}$ → $\frac{A}{a} \frac{B}{b}$ $\frac{a}{a} \frac{b}{b}$ $\frac{A}{a} \frac{b}{B}$ $\frac{a}{a} \frac{B}{b}$

4 combinaisons équiprobables

- Si au contraire les gènes sont liés, c'est-à-dire localisés sur une **même paire de chromosomes**, le brassage intrachromosomique modifie la distribution des allèles portés par les chromosomes homologues, avant que ceux-ci ne soient distribués au hasard.

. Si la recombinaison intrachromosomique ne se produit pas entre les locus des deux gènes étudiés, les deux allèles situés sur un même chromosome sont hérités en même temps.

$\frac{A}{a} \frac{B}{b}$ → $\frac{A}{a} \frac{B}{b}$ $\frac{a}{a} \frac{b}{b}$ 2 combinaisons majoritaires équiprobables entre elles

. Si la recombinaison se produit entre les locus des deux gènes, elle crée deux nouvelles combinaisons d'allèles. La probabilité de ce second cas est variable, et d'autant plus faible que les locus des gènes étudiés sont proches sur le chromosome. Les quatre combinaisons d'allèles ne sont alors pas équiprobables (les phénotypes recombinés sont minoritaires, les phénotypes parentaux sont majoritaires) :

Crossing-over entre les locus des deux gènes
 $\frac{A}{a} \frac{B}{b}$ → $\frac{A}{a} \frac{B}{b}$ $\frac{a}{a} \frac{b}{b}$ + $\frac{A}{a} \frac{b}{B}$ → $\frac{A}{a} \frac{b}{B}$ $\frac{a}{a} \frac{B}{b}$
2 combinaisons majoritaires équiprobables entre elles 2 combinaisons minoritaires équiprobables entre elles

La fécondation produit une cellule-œuf diploïde en réunissant les génomes de deux cellules haploïdes, chacune apportant un lot d'allèles. Chaque gène est présent sous deux formes alléliques identiques (homozygotie) ou non (hétérozygotie).

La méiose produit des cellules haploïdes à partir d'une cellule diploïde, chaque cellule recevant au hasard l'un des deux allèles de chaque paire. Pour deux gènes hétérozygotes, quatre combinaisons alléliques différentes sont possibles. Elles sont équiprobables si les deux gènes sont indépendants (brassage interchromosomique), non équiprobables s'ils sont liés (brassage intrachromosomique résultant de crossing-over). Plus le nombre de gènes à l'état hétérozygote est grand, plus la méiose génère une grande diversité de combinaisons génétiques.

III/ Principes de base de l'analyse génétique :

1) La réalisation de croisements et l'interprétation des résultats :

L'analyse statistique de résultats de croisements d'individus qui ne diffèrent que par quelques caractères permet de comprendre le brassage génétique réalisé par la méiose et la fécondation qui sont à l'origine des descendants.

Les études reposent le plus souvent sur un croisement initial entre des individus de **lignées pures**, c'est à dire **homozygotes** pour leurs gènes. Ces lignées parentales sont obtenues en laboratoire à l'issue de longues séries de croisements.

Les individus issus de ces croisements initiaux constituent la première génération, nommée **F1**. Leurs parents étant homozygotes, ces descendants sont nécessairement **hétérozygotes** pour les gènes étudiés. L'observation de leur phénotype permet de déterminer la **dominance** ou la **récessivité** des allèles présents.

L'étude se poursuit par un **croisement-test** : un individu hétérozygote de la génération F1 est croisé à son tour avec un individu porteur des allèles récessifs à l'état homozygote. Ce dernier produit des gamètes qui ont tous le même génotype, et qui n'apportent que des allèles récessifs. La descendance obtenue ne devra sa diversité qu'à celle des gamètes produits par l'individu F1. Dans le cas où deux gènes sont impliqués :

- si les deux gènes sont **indépendants** la descendance contiendra autant d'individus à phénotypes parentaux (phénotypiquement semblables à leurs parents) que recombinés (possédant un caractère de chacun de leurs parents), car seul le brassage interchromosomique aura été impliqué dans l'obtention des gamètes de F1;
- si les deux gènes sont **liés**, les phénotypes parentaux seront en nombre plus important que les phénotypes recombinés, ces derniers étant alors le fruit du brassage intrachromosomique, leur proportion dépendant de la distance entre les deux gènes.

Le cas des gènes situés sur les **chromosomes sexuels** obéit à une logique particulière : chez de nombreuses espèces, les femelles possèdent deux chromosomes homologues (et donc deux allèles pour chaque gène).

Les mâles, qui ont deux chromosomes sexuels différents, possèdent alors certains allèles qui ne sont présents qu'en un seul exemplaire.

2) Mener une analyse génétique dans l'espèce humaine :

Dans l'espèce humaine, le faible nombre de descendants par couple interdit toute analyse statistique basée sur une seule famille. Néanmoins, l'analyse d'un **arbre généalogique** permet d'apporter des informations :

- si le caractère étudié apparaît chez un enfant alors qu'il est absent chez ses parents, l'allèle responsable est récessif, tandis que s'il est présent dans toutes les générations cet allèle est dominant. Cependant, il faut aussi considérer la probabilité d'une **mutation nouvelle**, apparue chez l'enfant alors que les parents ne la possèdent pas;
- si le caractère étudié est récessif mais concerne de façon beaucoup plus importante les hommes que les femmes, cela signifie que le gène est localisé sur **le chromosome X**. En effet, il suffit d'un allèle muté pour qu'un homme exprime le phénotype correspondant alors qu'il faudra la réunion des deux allèles mutés pour que la femme exprime le caractère.

La détermination du mode de transmission d'un allèle permet, par exemple dans le cas d'une maladie d'origine génétique, de procéder à une **évaluation du risque**.

Les progrès dans le domaine de la **génétique moléculaire** (techniques de séquençage de l'ADN, PCR) permettent un accès de plus en plus rapide et de moins en moins coûteux aux données génétiques individuelles. Il est ainsi possible, grâce à des tests rapides, de déterminer dans une famille où un risque de maladie génétique existe quels allèles sont présents chez les parents et leurs enfants.

La **bio-informatique** permet aujourd'hui d'accéder à des bases de données provenant de milliers de personnes dans le monde. Les chercheurs peuvent, en exploitant ces masses d'informations, relier certains phénotypes observés à des mutations précises, faisant avancer la recherche génétique et la prise en charge médicale des patients.

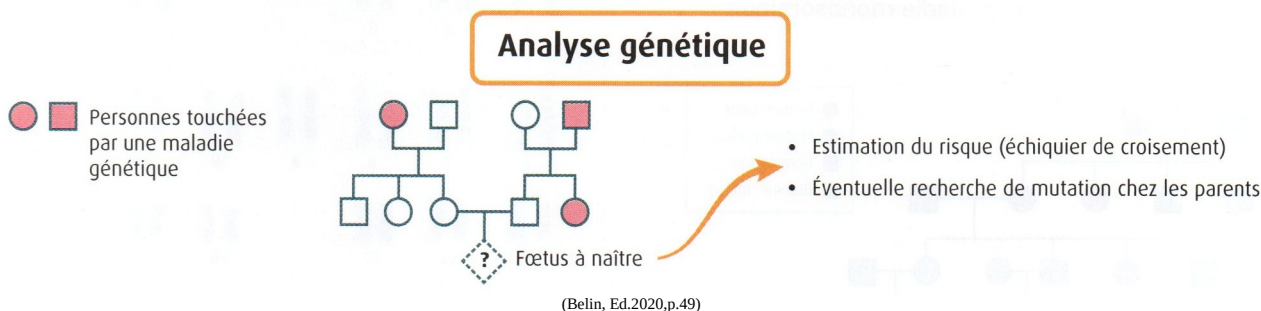
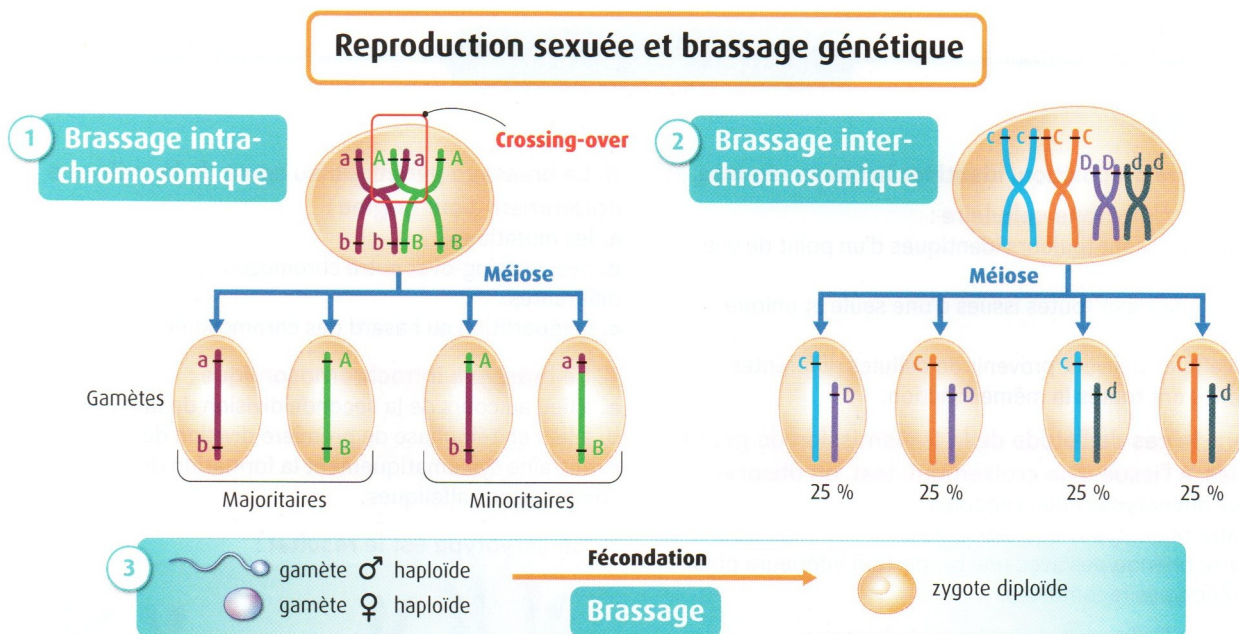
Les brassages génétiques liés à la méiose et la fécondation sont à l'origine de la diversité phénotypique des individus. L'étude de la transmission de caractères de génération en génération reflète donc la transmission des allèles.

L'analyse génétique est généralement une étude statistique de croisements entre individus à partir de lignées pures qui ne diffèrent que par quelques caractères. Le phénotype des hétérozygotes de la génération F1 permet de déterminer la dominance ou la récessivité des allèles.

Un croisement-test révèle si les gènes étudiés sont liés ou indépendants.

Dans l'espèce humaine, l'analyse génétique se fait par une étude généalogique : l'observation des phénotypes des membres d'une famille permet de déterminer le mode de transmission d'un allèle (dominant ou récessif, localisation sur un chromosome sexuel ou non) et d'évaluer un risque génétique.

Les techniques de séquençage de l'ADN révèlent directement le génotype d'un individu. La bio-informatique constitue et exploite des bases de données génétiques pour identifier l'association entre certains gènes mutés et certains phénotypes.



IV/ Les accidents génétiques de la méiose et diversification du génomes :

1) Des modifications du caryotype :

La méiose, à l'origine d'anomalies chromosomiques

Des accidents chromosomiques peuvent survenir au cours de la méiose. Une **migration anormale** d'un chromosome en anaphase (I ou II) se traduit par la formation de gamètes ayant un chromosome supplémentaire ou au contraire un chromosome en moins. Après fécondation, la cellule-œuf sera **trisomique** (possédant pour l'un de ses chromosomes trois exemplaires au lieu de deux ou **monosomique** (possédant pour l'un de ses chromosomes un seul exemplaire au lieu de deux).

Les chromosomes peuvent subir d'autres types d'anomalies:

- fission : scission d'un chromosome en deux chromosomes distincts;
- fusion : soudure de deux chromosomes non homologues;
- inversion : cassure d'un chromosome, retournement puis soudure;
- translocation : cassure de deux chromosomes non homologues et soudure après échange réciproque d'une partie de chromosome.

Ces anomalies ont des conséquences importantes pour l'individu qui en hérite. Très souvent, les anomalies chromosomiques sont incompatibles avec la vie et conduisent à des avortements spontanés en début de grossesse (« fausses couches »). Dans l'espèce humaine, certaines anomalies sont cependant viables comme par exemple la trisomie 21 (la plus fréquente) ou la monosomie X.

Une source de diversification génomique

On constate que des espèces étroitement apparentées (les primates hominoïdes par exemple) ont des caryotypes présentant de fortes similitudes. La comparaison de leurs caryotypes montre une variation du nombre de chromosomes due à des **fusions** ou des **inversions**.

Ainsi, aussi paradoxal que cela puisse paraître, on observe que des anomalies chromosomiques dues à des méioses anormales sont une source de **diversification des caryotypes** et jouent un rôle important dans l'évolution des espèces. En effet, des configurations différentes du caryotype constituent des **barrières entre populations**, conduisant à un isolement reproducteur, prélude d'un événement de spéciation.

2) Un enrichissement du génome :

La méiose, à l'origine de la duplication des gènes

Lors d'un crossing-over en prophase I de méiose, les chromosomes homologues appariés sont habituellement parfaitement alignés, de telle sorte qu'un chiasma se situe au même niveau sur chaque chromosome: il en résulte un simple échange d'allèles entre les deux chromosomes, sans gain ni perte de gène.

Mais il peut arriver que l'appariement des chromosomes homologues soit décalé, le chiasma ne se situant pas au même niveau sur les deux chromosomes. Les portions de chromatides échangées n'étant pas de même longueur, un chromosome se retrouve porteur d'une portion en double exemplaire, alors qu'elle a été perdue par son homologue.

Un tel **crossing-over inégal** constitue une anomalie. Ce phénomène est qualifié de **duplication génique**.

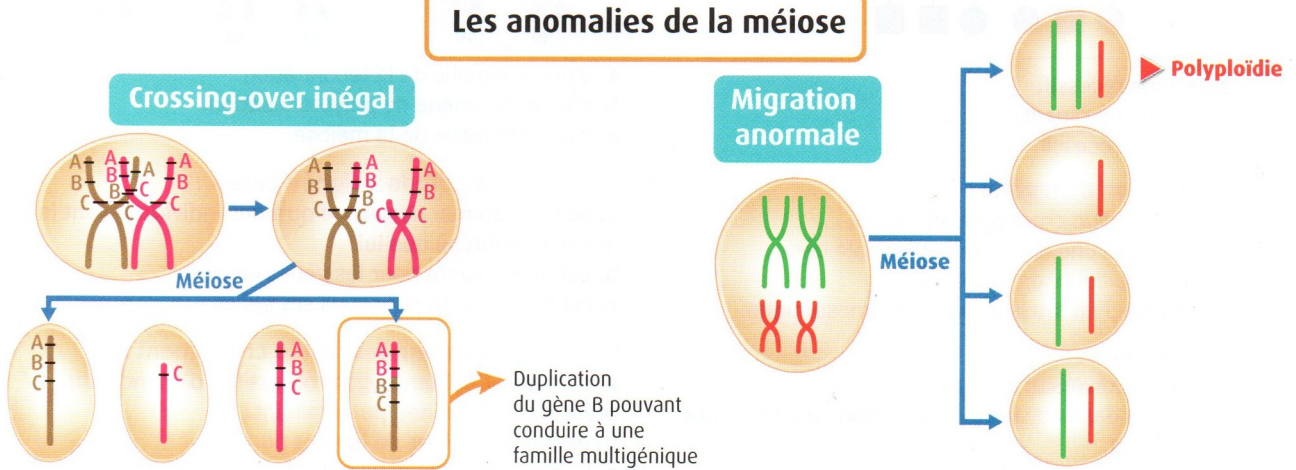
D'importantes conséquences pour l'évolution des espèces

L'**enrichissement du génome** par duplication génique est un événement qui n'est pas rare dans l'histoire de l'évolution des êtres vivants : chez les mammifères par exemple, il apparaît que de nombreuses espèces possèdent plusieurs copies du gène codant pour l'amylase salivaire, permettant une meilleure adaptation à leur régime alimentaire. Au sein même de l'espèce humaine, il existe une diversité du nombre de gènes codant pour cette enzyme.

Cependant, les exemplaires dupliqués d'un même gène peuvent subir des **mutations** aléatoires, rendant ces gènes de plus en plus différents avec le temps. Cela peut aboutir à la fabrication de diverses protéines, procurant de nouvelles fonctions aux cellules qui expriment ces gènes. C'est ainsi que se constitue ce qu'on appelle une **famille multigénique** : des duplications suivies de mutations produisent un ensemble de gènes différents mais présentant des ressemblances de séquences dues à leur origine commune. Il est possible de reconstituer l'histoire d'une famille multigénique en comparant deux à deux les gènes qui en font partie (ou les protéines qu'ils codent), et en considérant que plus leurs ressemblances sont grandes, plus la duplication génique qui leur a donné naissance est récente.

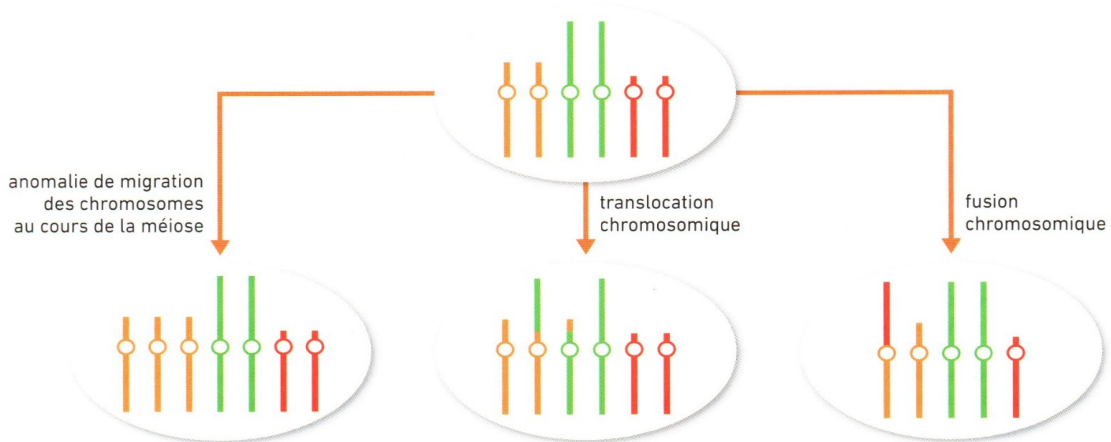
Dans le génome humain, on a pu identifier de nombreuses familles multigéniques (familles des globines, des hormones hypophysaires, des opsines...). Ainsi, il apparaît qu'une part importante de la **diversité des génomes** résulte de duplications accidentelles suivies de mutations.

Les anomalies de la méiose



(Belin, Ed.2020,p.49)

Des accidents générateurs d'une diversification du caryotype

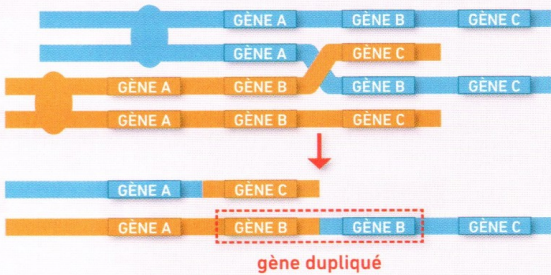


- ▶ anomalies **souvent létales** avant la naissance
- ▶ peuvent néanmoins **diversifier le caryotype**
- ▶ mise en place d'une **barrière de reproduction** entre populations

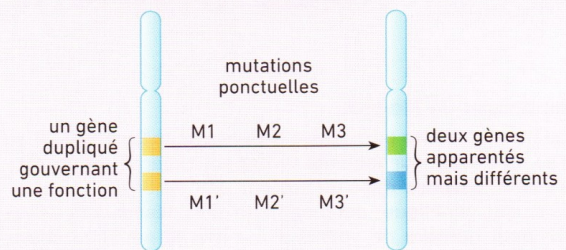
Des mécanismes génétiques qui enrichissent les génomes

Un mécanisme qui multiplie les gènes

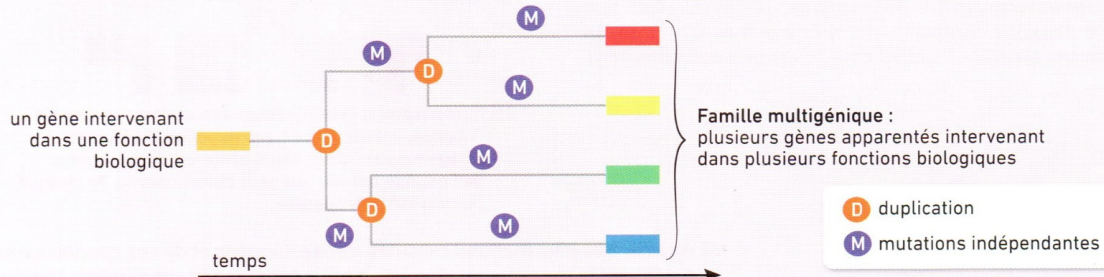
crossing-over inégal



Des gènes apparentés qui se différencient au cours du temps



De nouveaux gènes qui confèrent de nouvelles fonctions



(Bordas, Ed.2020,p.57)

CARTE MENTALE

