

Réf.01 Chap.I L'origine du génotype des individus

Le génotype des individus correspond aux différentes combinaisons d'allèles des gènes. Les allèles d'un gène sont issus de mutations de l'ADN. Différents mécanismes sont à l'origine de ces mutations (erreur au cours de la réplication de l'ADN, dommages subis par l'ADN en dehors de sa réplication...). Ces mutations contribuent à la diversité génétique des espèces (biodiversité génétique). Ces mutations peuvent avoir des effets sur la santé. (programme de 1^{ère} Spé SVT)
Il s'agit maintenant de comprendre comment la reproduction sexuée forme des génotypes nouveaux et contribue ainsi à la diversification du vivant.

Pour rappel :

Deux types de divisions cellulaires interviennent chez les eucaryotes.

- La mitose qui est une reproduction conforme des cellules au cours de laquelle les deux cellules filles conservent le caryotype de la cellule mère. Une cellule mère diploïde donne deux cellules filles diploïdes. Ce type de division intervient lors de la multiplication des cellules de l'organisme.

- La méiose qui concerne les cellules à l'origine des gamètes ; dans ce cas, la cellule mère diploïde donne quatre cellules filles haploïdes.

On se propose de comprendre comment ces processus sont à l'origine d'une stabilité génétique mais aussi d'une diversité génétique.

Objectifs de ce chapitre : il s'agit d'identifier les conséquences génétiques, pour les individus, des divisions cellulaires étudiées en Première Spé SVT.

Cela permet aussi :

- de comprendre que la reproduction sexuée garantit l'émergence de nouveaux génomes chez les êtres vivants, en tolérant des erreurs (qui deviennent des innovations) au sein d'espèces vivantes.
- d'acquérir les principes de bases de l'analyse génétique.

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

Quelles fonctions un clone cellulaire peut-il assurer ?

A- Stabilité génétique au sein des cellules clonales

La succession de mitoses produit un clone, c'est-à-dire un ensemble de cellules, toutes génétiquement identiques, aux mutations près.

Les cellules d'un clone sont donc toutes issues de mitoses successives.

Le clonage se déroule naturellement dans les organismes. Par exemple, lors d'une infection, l'organisme humain met en place une réponse immunitaire adaptative au cours de laquelle un clone de lymphocytes B est sélectionné puis activé. Ce clone de lymphocytes B se multiplie par mitoses successives et permettra la production d'anticorps identiques.

Les clones cellulaires sont donc impliqués dans différentes fonctions : renouvellement des tissus, défense de l'organisme, reproduction asexuée...

Quelles sont les causes et les conséquences des modifications génétiques pouvant survenir au cours de la multiplication d'une cellule ?

B- Évolution génétique des cellules clonales

Malgré cette apparente stabilité, **des mutations peuvent être à l'origine d'une diversité génétique des cellules clonales**. Ces mutations peuvent modifier la séquence nucléotidique de l'ADN d'un gène ou il peut s'agir d'accident génétique plus étendu comme la perte d'un gène. Dans ce cas, **les cellules qui proviennent par division de la cellule mutante héritent de ces mutations et forment une nouvelle lignée cellulaire (appelée sous-clone)**.

Par exemple, les cellules cancéreuses sont issues d'une cellule somatique mutante. Ces populations de cellules forment un nouveau clone ayant hérité des modifications génétiques de la cellule-mère.

Certaines de ces mutations peuvent affecter l'expression des gènes si elles affectent un site régulateur de l'expression de ces gènes.

Ces mutations sont héréditaires si elles surviennent dans une cellule de la lignée germinale. Elles seront alors transmises à la descendance des individus porteurs de ces mutations lors de la reproduction sexuée.

Comment s'effectue alors la transmission des caractères d'une génération à une autre lors de la reproduction sexuée ?

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

A Fécondation et génotype de la cellule-œuf

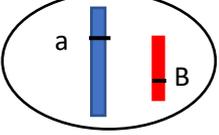
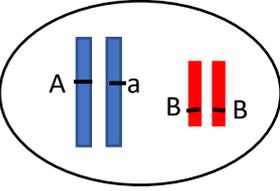
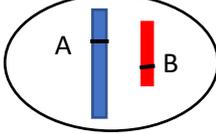
Chez les organismes eucaryotes, la méiose permet l'obtention de gamètes haploïdes. Lors de la reproduction sexuée, la fécondation entre un gamète mâle et un gamète femelle réunit deux génomes apportant chacun un lot d'allèles. La cellule-œuf qui en résulte est diploïde et présente de nouvelles combinaisons d'allèles à l'origine de la diversité génétique de la descendance.

Pour un gène donné :

- soit les allèles sont identiques, la cellule est alors homozygote pour ce gène ;
- soit les deux allèles sont différents, la cellule est alors hétérozygote pour ce gène.

L'individu issu de cette cellule-œuf possédera le même génotype que celle-ci. De ce génotype résultera le phénotype de l'individu (sans tenir compte des facteurs environnementaux).

Exemple : on considère deux gènes, A et B. Le gène A existe sous deux formes alléliques A et a et est présent sur une paire de chromosomes. Le gène B existe sous deux formes alléliques B et b et est présent sur une autre paire de chromosomes.

Gamètes haploïdes	Cellule-œuf diploïde	Individu	
Gamète mâle n = 2 	2n = 4 	Si on considère que : l'allèle A est dominant sur l'allèle a l'allèle B est dominant sur l'allèle b	Individu hétérozygote pour le gène A et homozygote pour le gène B.
Gamète femelle n = 2 		le génotype de l'individu sera (A//a, B//B) et son phénotype sera [A, B]	

Remarque : le « petit trait noir » indique le locus d'un gène (endroit où est situé un gène sur un chromosome). La cellule-œuf représentée possède des chromosomes à une chromatide donc avant répllication de l'ADN et donc duplication des chromosomes.

La cellule-œuf diploïde hérite d'une combinaison originale d'allèles. Or, au cours de la méiose, plusieurs mécanismes sont à l'origine d'une grande diversité des gamètes produits par un individu. **Le nombre de combinaisons génétiques possibles dans les gamètes est d'autant plus élevé que le nombre de gènes à l'état hétérozygote est plus grand chez les parents.** Ces différentes combinaisons d'allèles sont le résultat de deux types de brassage génétique au cours de la méiose : **un brassage intrachromosomique et un brassage interchromosomique.**

Pourquoi deux types de brassages génétiques ?

Le brassage génétique correspond aux recombinaisons des allèles (nouvelles associations des allèles) au cours de la méiose. Les gamètes ainsi obtenus présentent une très grande diversité de génotypes différents.

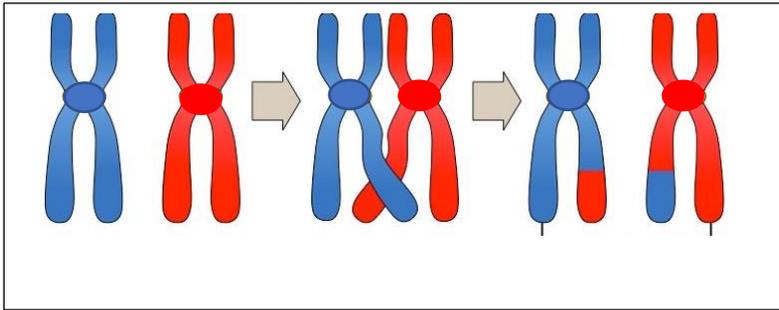
Les deux types de brassage génétique sont dus à la position des gènes sur les chromosomes : le brassage intrachromosomique concerne les gènes liés, portés par la même paire de chromosome alors que le brassage interchromosomique concerne les gènes indépendants, portés par des paires de chromosomes différents.

Comment ces deux types de brassages permettent-ils l'apparition de nouvelles combinaisons d'allèles des gamètes ? Comment ces brassages entraînent-ils l'apparition de nouveaux phénotypes dans la descendance ?

B Le brassage intrachromosomique

Au cours de la **prophase I de la méiose**, l'appariement des chromosomes homologues favorise des **crossing-over** du fait d'enjambements entre chromatides homologues. Ces crossing-over conduisent à de **nouvelles combinaisons d'allèles** lorsque l'enjambement a lieu **entre les locus des deux gènes**. C'est le brassage intrachromosomique. Ce brassage aboutit à des combinaisons d'allèles qui n'existaient pas chez les parents.

(ci-dessous : schéma à légènder)



Remarque : dans l'espèce humaine, on estime que chaque paire de chromosomes est hétérozygote en moyenne pour une centaine de locus. Ainsi, on peut obtenir dans le cas du seul brassage intrachromosomique la formation de de 2^{100} cellules haploïdes différentes.

C Le brassage interchromosomique

Au cours de l'anaphase I de méiose, la séparation indépendante des paires de chromosomes homologues et leur migration au hasard vers les pôles de la cellule conduit à de multiples arrangements entre les chromosomes. Ainsi, chaque cellule, en fin de division réductionnelle, ne reçoit que l'un ou l'autre des chromosomes de chacune des paires d'homologues. C'est le brassage interchromosomique. Cette répartition au hasard aboutit à un nombre de combinaisons d'allèles élevés.

Remarque : le nombre de combinaisons chromosomiques haploïdes différentes produites à partir d'une même cellule diploïde est donc de 2^n (si $n = 2$, on a $2^2 = 4$ combinaisons différentes). Dans l'espèce humaine, pour chaque individu, $n = 23$, il y a donc 2^{23} combinaisons possibles.

Les brassages génétiques de la méiose offrent donc théoriquement et dans le cas de l'espèce humaine $(2^{100})^{23} = 2^{2300}$ gamètes différents pour chaque individu à la suite des deux types de brassages génétiques au cours de la méiose.

La fécondation, par rencontre au hasard des gamètes, peut donner lieu à une infinité de combinaisons d'allèles : $2^{2300} \times 2^{2300}$ soit 2^{4600} .

III Comprendre les résultats de la reproduction sexuée : principes de bases de la génétique

A- Analyse génétique de croisements

L'analyse génétique de croisement se fonde sur l'observation des **phénotypes observables dans une descendance issue du croisement entre deux parents**. Cette analyse a souvent recours à des croisements issus de **lignées pures, c'est-à-dire homozygotes**. Elle permet de **déterminer la dominance – récessivité des allèles et de déduire la localisation des gènes**. Cette analyse génétique permet d'étudier chez différentes espèces le mode de transmission d'un caractère. Elle sert notamment en agronomie ou dans les élevages pour élaborer des variétés intéressantes pour l'Homme.

➤ Dominance et récessivité des allèles

Prenons le cas d'un croisement entre deux parents, notés P1 et P2. On suit la transmission de deux caractères chacun gouverné par un gène, un gène A et un gène B. Considérons P1 avec pour phénotype $[a^+b^+]$ et P2 $[ab]$. a^+ , a sont les allèles du gène A qui s'expriment dans le phénotype, b^+ et b sont deux allèles du gène B qui s'expriment dans le phénotype.

Le croisement P1 x P2 donne une descendance F1 homogène avec 100% de phénotype $[a^+b^+]$. **On peut en déduire que $[a^+b^+]$ est un phénotype dominant. Les allèles a^+ et b^+ sont dominants, ils se sont exprimés dans le phénotype alors que les allèles a et b sont récessifs, ils ne se sont pas exprimés dans le phénotype de F1.**

L'homogénéité de la descendance F1 montre également que les parents P1 et P2 sont de lignées pures c'est-à-dire qu'ils sont doubles homozygotes. P1 possède donc deux allèles a^+ et deux allèles b^+ et P2 possède deux allèles a et deux allèles b .

Remarque : Il faut retenir qu'un individu homozygote ne produit qu'un seul type de gamète pour le gène considéré.

La localisation des gènes doit être déterminée pour pouvoir déterminer les génotypes des individus. En effet, il y a deux possibilités :

- soit les deux gènes A et B sont localisés sur deux paires différentes de chromosomes, ils sont dits gènes indépendants ;

- soit ils sont localisés sur la même paire de chromosomes, ils sont dits gènes liés.

On réalise alors des croisements-tests dont le principe est de croiser un double-homozygote récessif (comme le parent P2 ci-dessus) et un parent de phénotype dominant (à tester pour déterminer la localisation des gènes, comme le parent F1 ci-dessus).

➤ **Cas des gènes liés**

On prend l'exemple de deux gènes A et D avec d^+ et d deux allèles du gène D. (d^+ dominant et d récessif)

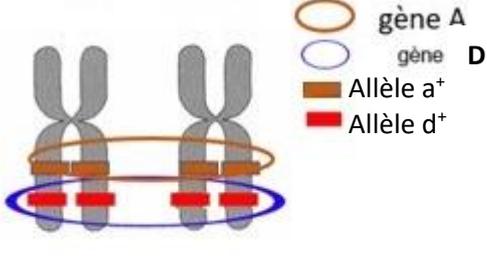
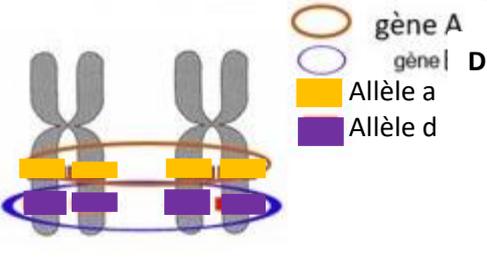
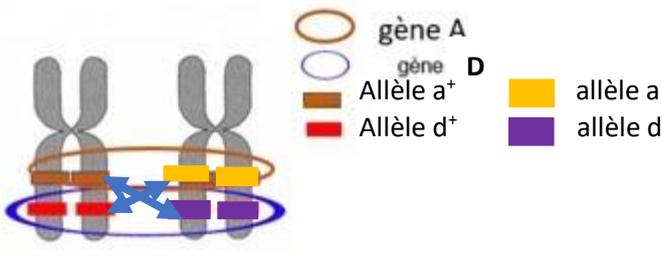
Résultat d'un croisement test F1 [a^+d^+] x P2 [ad] (F1 est issu d'un croisement entre P1 [a^+d^+] double homozygote et P2 [ad] double homozygote).

La descendance notée F2-CT montre dans ce cas 4 phénotypes en proportions différentes :

[a^+d^+] et [ad], phénotypes de type parental, en forte proportion alors que deux nouveaux phénotypes, appelés phénotypes recombinés [a^+d] et [ad^+] sont en faibles proportions.

Etant donné que P2 n'a pu produire qu'un seul type de gamète contenant a et d car il est double-homozygote, F1 a produit 4 types de gamètes, contenant les combinaisons d'allèles a^+ et d^+ , a et d en proportion importante et a^+ et d , a et d^+ en faibles proportions. Cela suppose donc qu'au cours de la méiose, il y a eu apparition de nouvelles combinaisons d'allèles, a et d^+ et a^+ et d , par un phénomène relativement rare qui se déroule lors de la prophase I de la méiose : le crossing-over. Les chromosomes homologues de la même paire ont échangé des portions de chromatides homologues à l'origine de deux nouvelles combinaisons d'allèles.

On en déduit ainsi que les deux gènes A et D sont ici liés. On peut alors déterminer le génotype de chaque individu.

Parent P1 Double homozygote avec allèles dominants	Parents P2 Double homozygote avec allèles récessifs
 <p>P1 a pour phénotype [a^+d^+] : phénotype parental P1 a pour génotype ($a^+d^+//a^+d^+$)</p>	 <p>P2 a pour phénotype [ad] : phénotype parental P2 a pour génotype ($ad//ad$)</p>
Descendance F1 issue du croisement P1 X P2	
 <div data-bbox="917 1552 1308 1776" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Phénotype de F1 [a^+d^+] : on en déduit que ce phénotype est dominant, a^+ et d^+ sont des allèles dominants. Génotype de F1 : ($a^+d^+//ad$)</p> </div> <p>Les flèches indiquent la possibilité, lors de la formation des gamètes de F1, d'un crossing-over entre le locus du gène A et celui du gène D. Cette possibilité est d'autant plus grande que les locus des deux gènes sont éloignés. F1 va produire alors 4 types de gamètes : une majorité de gamète de type parental (a^+d^+) et (ad) et une minorité de gamète de type recombiné (a^+d) et (ad^+)</p>	

➤ **Cas des gènes indépendants**

Résultat d'un croisement test F1 [a^+b^+] x P2 [ab]

La descendance notée F2-CT montre 4 phénotypes en proportion équivalente :

25 % [a⁺b⁺] 25% [ab] , phénotypes de type parental (comme P1 et P2) et deux nouveaux phénotypes, appelés phénotypes recombinés 25% [a⁺b] 25% [ab⁺].

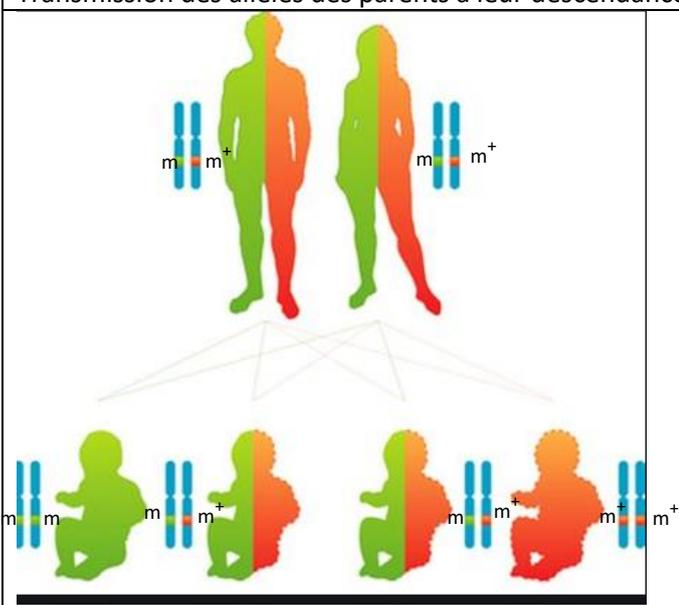
Etant donné que P2 n'a pu produire qu'un seul type de gamète contenant a et b car il est double-homozygote, F1 a produit 4 types de gamètes, contenant les combinaisons d'allèles a⁺ et b⁺, a et b, a⁺ et b, a et b⁺ et dans les mêmes proportions de 25%. Cela suppose donc **qu'au cours de la méiose, il y a eu répartition aléatoire des chromosomes homologues de chaque paire en anaphase 1** de méiose avec séparation aléatoire des couples d'allèles a et a⁺, b et b⁺. Quatre combinaisons d'allèles équiprobables sont possibles.

On en déduit ainsi que les deux gènes A et B sont ici indépendants. On peut alors déterminer le génotype de chaque individu.

B- Analyse génétique dans l'espèce humaine

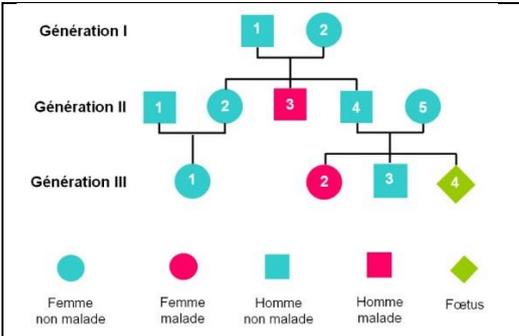
➤ Analyse d'arbre généalogique

Dans le cas de l'espèce humaine, l'étude des arbres généalogiques permet de déterminer le génotype à partir du phénotype des individus et de donner la probabilité de la transmission héréditaire d'un allèle. En s'appuyant ainsi sur l'étude de la transmission d'un caractère au sein d'une famille sur plusieurs générations, on peut identifier la dominance ou la récessivité des allèles d'un gène, la localisation de ce gène sur un autosome ou sur un chromosome sexuel (X ou Y).

Transmission des allèles des parents à leur descendance	Génotypes des différents individus
	<p>On considère ici un gène avec deux allèles m et m⁺. Le locus du gène est indiqué sur le schéma.</p> <p>Les parents possèdent les deux allèles, leur génotype est donc (m//m⁺), ils sont hétérozygotes tous les deux. Chaque parent produit donc deux types de gamètes en proportion chacun de 1/2: des gamètes avec l'allèle m de génotype (m/) et des gamètes avec l'allèle m⁺ de génotype (m⁺/).</p> <p>Au cours de la fécondation, la réunion au hasard peut produire 4 types de génotypes pour la descendance:</p> <p>(m//m) : enfant homozygote n°1 avec proportion de 1/4</p> <p>(m//m⁺) : enfant hétérozygote n°2 et 3 avec proportion de 2/4</p> <p>(m⁺//m⁺) : enfant homozygote n° 4 avec proportion de 1/4</p>

Echiquier de croisement correspondant avec proportion des génotypes (probabilité):

Type de gamète du père	(m ⁺ /) 1/2	(m/) 1/2
Type de gamète de la mère		
(m ⁺ /) 1/2	(m ⁺ //m ⁺) ½ x ½ = ¼	(m//m ⁺) ½ x ½ = ¼
(m/) 1/2	(m//m ⁺) ½ x ½ = ¼	(m//m) ½ x ½ = ¼

<p>Génération I</p> 	<p><u>Exemple de la transmission d'un caractère au sein d'une famille suivie sur trois générations.</u></p> <p>Les phénotypes malade ou non malade sont indiqués en légende. On admet que le caractère étudié ne dépend que d'un seul gène. La génération I ne présente pas le phénotype malade qui apparaît cependant à la génération II. On en déduit que l'allèle responsable de la maladie est récessif, les grands-parents I1 et I2 sont des porteurs sains, hétérozygotes et leur fils II3, malade, a hérité des deux allèles récessifs. Les individus malades sont donc homozygotes.</p>
--	---

On observe aussi que la maladie est présente aussi chez la fille III2. **On en déduit que le gène est porté par un autosome.** Les parents II4 et II5 sont aussi hétérozygotes.

On peut alors déterminer les génotypes des grands-parents, des personnes malades et des parents II4 et II5.

On considère que m est l'allèle récessif et m⁺ l'allèle dominant :

I1 et I2 ont pour génotype (m⁺//m) ainsi que II4 et II5 ;

II3 et III2 ont pour génotype (m//m)

La probabilité pour que le fœtus soit malade est $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$

Dans l'exemple précédent, le risque pour le couple II4 et II5 d'avoir un enfant malade est de 25%. Dans ce cas, des études complémentaires peuvent être réalisées à l'aide des techniques de séquençage de l'ADN.

➤ Séquençage de l'ADN

Le séquençage de l'ADN consiste à déterminer l'ordre d'enchaînement des nucléotides de l'ADN. Les génotypes des individus d'une famille peuvent être connus grâce aux progrès des techniques de séquençage ainsi que ceux en bioinformatique. **L'utilisation des bases de données informatisées permet d'identifier des associations entre certains gènes mutés et certains phénotypes.**

Comment certains accidents génétiques lors de la méiose concourent-ils à l'évolution biologique ?

IV Les accidents génétiques de la méiose

Des anomalies peuvent survenir au cours de la méiose comme

- un **crossing-over inégal** : cet événement intervient lorsque des séquences répétées de nucléotides aboutissent à un appariement anormal de chromatides homologues en **prophase 1** de méiose. Dans ce cas, un échange inégal de portions de chromatides s'effectue aboutissant à une chromatide présentant une **duplication** (avec potentiellement augmentation du nombre de gènes) et l'autre une **délétion** (avec potentiellement perte de gènes). Si un gamète porteur de ce type d'anomalie fusionne avec un autre gamète, la cellule-œuf qui en résulte peut ne pas être viable. Si la cellule-œuf est viable, le phénotype de l'individu sera modifié. Un ensemble de symptômes peut apparaître. Toutefois, **les crossing-over inégaux sont aussi à l'origine d'innovations génétiques** qui accompagnent l'évolution du monde vivant. En effet, des recombinaisons inégales de chromatides peuvent être à l'origine de duplication de gènes. Les gènes qui en résultent présentent une très forte similitude dans leur séquence nucléotidique, ce sont des gènes homologues. Ils appartiennent à une **famille multigénique**. De tels mécanismes sont à l'origine de la complexification du génome du vivant.

- une **inégale répartition des chromosomes** : elle correspond à une mauvaise répartition des chromosomes lors de la méiose avec non-disjonction des chromosomes homologues en division réductionnelle ou non-disjonction des chromatides sœurs en division équationnelle. Les gamètes formés auront alors un nombre anormal de chromosomes (formule chromosomique n + 1 ou n - 1). La fécondation de ces gamètes par des gamètes normaux conduira respectivement à des cellules-œufs à 2n + 1 ou 2n - 1 chromosomes. La plupart des cellules-œufs ne sont pas viables. Toutefois, ces erreurs peuvent aboutir aussi à des innovations génétiques et contribuer ainsi à l'évolution du vivant.

La reproduction sexuée permet ainsi l'apparition de nouveaux génotypes ce qui assure une **biodiversité génétique au sein des populations**. Certaines erreurs sont conservées, car non létales pour les individus qui en sont porteurs, et peuvent être ainsi transmises à leur descendance. **Ces processus sont importants car ils assurent non seulement la biodiversité des populations et leur capacité d'adaptation** (par sélection naturelle par exemple) mais conditionnent également **l'apparition d'innovations génétiques au sein des populations**.

Lexique référentiel 01 :

Allèle : version d'un gène situé au même locus que ce gène. Les allèles d'un gène diffèrent par leur séquence nucléotidique.

Autosome : chromosome non sexuel

Brassage interchromosomique : sépare les allèles des gènes indépendants soit en anaphase I soit en anaphase II.

Brassage intrachromosomique : se produit en prophase de première division de méiose. Il permet une recombinaison entre les différents allèles des gènes liés.

Cellule-œuf ou **zygote** : cellule diploïde résultant de la réunion de deux gamètes haploïdes par le processus de fécondation.

Cellules germinales : cellules qui donneront des cellules reproductrices (gamètes)

Cellules somatiques : cellules formant le corps d'un organisme multicellulaire, c'est-à-dire toutes les cellules n'appartenant pas à la lignée germinale.

Chromosomes homologues : chromosomes de la même paire et porteurs des mêmes gènes

Clone cellulaire : ensemble de cellules issues des mitoses successives d'une cellule initiale.

Diploïde : se dit d'une cellule ou d'un organisme possédant deux lots de chromosomes (présence de paire de chromosomes).

Gènes indépendants : situés sur des paires de chromosomes différents

Gènes liés : situés sur la même paire de chromosomes homologues

Génotype : combinaison des allèles d'un gène

Gonosome : chromosome sexuel (chromosome impliqué dans la détermination du sexe phénotypique)

Haploïde : se dit d'une cellule ou d'un organisme possédant un seul lot

Hétérozygote : se dit d'une cellule ou d'un individu qui possède deux allèles différents d'un gène.

Homozygote : se dit d'une cellule ou d'un individu qui possède les deux mêmes allèles d'un gène.

Lignée pure : ensemble des individus qui ont le même génotype et qui sont homozygotes pour un gène donné.

Mutation (génétique) : modification de la séquence nucléotidique de l'ADN

Phénotype : ensemble des caractères d'un individu (peut se définir à trois échelles différentes : moléculaire, cellulaire, macroscopique).

Capacités et attitudes attendues pour ce chapitre :

- Comprendre la notion de clone à partir de divers exemples tirés de l'agriculture ou du domaine de la santé (cellules cancéreuses, lymphocytes B producteurs d'un seul anticorps, clones bactériens).
- Estimer le nombre théorique de mutations qui surviennent dans l'organisme humain lors de son développement connaissant le nombre moyen de mutations à chaque division cellulaire.
- Extraire et organiser des informations sur les mutations et leurs effets phénotypiques, notamment sur un site régulateur de l'expression d'un gène.
- Comprendre les relations de dominance / récessivité en fonction de l'équipement chromosomique chez les organismes diploïdes.
- Schématiser les conséquences de la méiose pour deux paires d'allèles portés par deux chromosomes différents ou par un même chromosome.
- Recenser des informations sur les nombreux mutants du gène de la mucoviscidose et les analyses prédictives qui peuvent être conduites.
- Schématiser les mécanismes expliquant certaines anomalies chromosomiques après méiose et fécondation.

Références :