

G1. L'origine du génotype des individus

La stabilité génétique et l'évolution des clones.

- Un **clone** est un ensemble de **cellules génétiquement identiques** issues d'une succession de **mitoses** (= voir spécialité première B1).

- Des **mutations** peuvent se produire au cours du **cycle cellulaire** (voir spécialité première B1 à B3), particulièrement lors de la **réplication** (bien qu'il existe des systèmes de réparation) : la mutation est **spontanée**, **aléatoire** et **rare**. La probabilité qu'un NT soit modifié est faible, mais dans un organisme pluricellulaire une cellule mutée peut conduire à clone de **cellules présentant la même mutation suite aux mitoses** : ce sont **des sous-clones** (ensemble de cellules filles qui vont hériter d'une même mutation).

- Les sous-clones apportent finalement une **diversité génétique** sans qu'il y ait eu d'échanges génétiques : un individu est donc une **mosaïque de sous-clones génétiquement différents**. Ainsi des mutations voire des accidents génétiques plus conséquents comme des pertes de gènes peuvent être irréversibles, et vont devenir pérennes dans les sous-clones impliqués.

Deux cas de figure se présentent pour les clones. Soit, ils sont :

- **constitués de cellules séparées** (bactéries, globules rouges ou blancs...);
- **associés ensemble de manière stable pour constituer des tissus solides** (derme de la peau, épithélium intestinal...).

Le brassage des génomes à chaque génération : la reproduction sexuée des eucaryotes (=méiose et fécondation).

- Les **gamètes** sont des **cellules germinales** : ils sont issus de la **méiose** (voir spécialité première B1). Chaque gamète ne comporte alors **qu'un chromosome de chaque paire** : ce sont des **cellules haploïdes**. Puisque les chromosomes ne sont plus par paire, un gamète ne possède **qu'un allèle** (= version possible d'un gène) **de chaque gène** (= séquence de NT codant une protéine) avec une **probabilité équivalente**.

- La **fécondation** (= l'union des gamètes) entre les **deux gamètes haploïdes** rassemble, **dans une même cellule diploïde** (la cellule œuf, la première cellule de l'organisme), **deux génomes d'origine indépendante** apportant **chacun un lot d'allèles** : les chromosomes sont de nouveau par paire.

- Chaque paire d'allèles qui en résulte est constituée de **deux allèles identiques (homozygotie)** ou de **deux allèles différents (hétérozygotie)**.

On rappelle quelques conventions d'écriture.

- Un **phénotype** correspond au(x) caractère(s) visibles d'un individu aux différentes échelles d'observation. Il s'écrit entre **[]**.

- Un **génotype** est l'ensemble des allèles d'un individu. Souvent on ne le représente que pour le ou les gènes étudiés. Un génotype s'écrit entre **()**, et sous forme de fraction lorsqu'il est diploïde.

- Exemple de génotypes pour un gène A et deux allèles a1 et a2 :

* **génotype haploïde** (a1).

* **génotype diploïde** $\left(\frac{a_1}{a_2}\right)$.

- Lorsque les deux allèles sont différents, un allèle s'exprime au détriment de l'autre : on dit qu'il est **dominant** devant l'autre allèle (contraire : **récessif**). Si les deux allèles s'expriment et conduisant à un troisième phénotype, les allèles sont dits **codominants**.

Les travaux de Mendel (présentation avec les connaissances actuelles).

- **Mendel** a travaillé sur le **pois** (plante **diploïde**) pour comprendre le mode de transmission de caractères visibles (couleur de la fleur, couleur ou aspect de la graine...) d'une génération à l'autre. Le pois est une plante autogame (= autofécondation), ce qui a permis à Mendel d'obtenir des **lignées pures**, c'est à dire **homozygotes** (= à caractères stables d'une génération à l'autre). Par des manipulations simples, il est aussi possible de faire une fécondation croisée (= hybridation).

- Ainsi, **en croisant deux lignées pures différentes** de pois pour un **même caractère** (ce qui revient à étudier un gène et deux allèles), Mendel a obtenu une **première génération hétérozygote**.

- La **première génération** étant totalement **homogène**, et de **phénotype identique à un des parents**, il est possible de déterminer **quel allèle est dominant par rapport à l'autre**.

- La **deuxième génération** est obtenue par **autopolinisation**. Chaque individu produit alors **deux catégories de gamètes équiprobables** différentes. On peut le représenter par un **échiquier de croisement**.

Echiquier de croisement

	(a1) ½	(a2) ½
(a1) ½	(a1/a1) ¼	(a1/a2) ¼
(a2) ½	(a1/a2) ¼	(a2/a2) ¼

- Compte tenu des dominances et des récessivités démontrées en première génération, on obtient **deux phénotypes différents** dans les **proportions ¾ ¼**.

- A partir de ses travaux, Mendel **rétrograde l'hérédité par mélange** et propose différentes lois (la version proposée ici est « modernisée ») :

- les hybrides F1 présentent une seule forme du caractère étudié (**uniformité des hybrides**) ;
- le caractère qui est masqué en première génération réapparait à la suivante (**notion de récessivité / dominance**) ;
- chaque hybride ne reçoit de ses parents qu'un seul allèle. C'est la loi de **pureté des gamètes**.

Les travaux de Morgan chez la drosophile.

- La **drosophile** est une petite mouche à $2n=8$ chromosomes et à cycle de développement rapide. Dans des élevages on obtient alors vite de grandes populations où l'effet de mutation est rapidement visible. **Morgan** a effectué ses travaux dessus.

- Afin d'effectuer une **analyse génétique**, voici comment il faut procéder.

- Le croisement de **2 parents homozygotes** (de génotypes différents) aboutit à un **descendant hétérozygote** dont **l'observation du phénotype** et **la connaissance du génotype** permet de **déterminer les relations de dominance et récessivité** entre allèles d'un ou de deux gènes.

- une deuxième génération suivant la **technique du test-cross** (ou croisement-test) permet de déterminer le **type de brassage** conduisant aux gamètes de l'hétérozygote : **intrachromosomique** si les gènes sont liés (= **1 seule pK**) ; **interchromosomique** si les gènes sont indépendants (= **2 pK**).

- La **technique du test-cross** consiste à croiser **l'individu à tester** (souvent l'hétérozygote F1 dont les allèles récessifs ne sont pas visibles dans le phénotype), par un **homozygote récessif**. Les individus **F2** issus de la reproduction sexuée auront **différents phénotypes** dont la diversité reflètera uniquement les **gamètes**

produits par le parent F1. A partir des **fréquences obtenues**, il est alors possible d'effectuer une **analyse génétique**.

- **Pour deux gènes**, si les **fréquences** obtenues des descendants sont de $(1/4)_4$ (= équiprobabilité) : les gènes sont situés sur **deux pK différentes**.

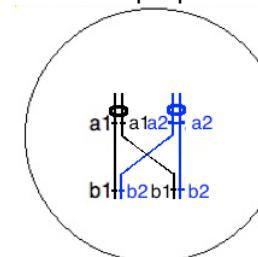
- **Pour deux gènes**, si les **fréquences** obtenues des descendants **diffèrent de $(1/4)_4$** (= non-equiprobabilité) : les gènes sont situés sur **une même pK** (2 phénotypes majoritaires et 2 minoritaires).

Diversité et **brassage intrachromosomique** (cas de gènes liés).

- Exemple de convention pour les génotypes : $\begin{pmatrix} a_1 b_1 \\ a_2 b_2 \end{pmatrix}$

- En **prophase 1**, les K s'apparent, et on observe des **chiasmas** (= « croisements de chromatides »), qui correspondent à des **CO ou enjambements**.

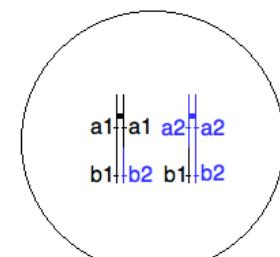
CO (enjambement) : échange de portions de chromatides entre K homologues au cours de la prophase I.



Schémas en prophase

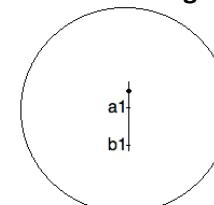
1
2n=2

A gauche : CO
A droite : résultat

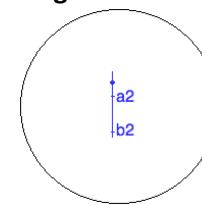


- On obtient **quatre catégories de gamètes** suite au **CO ayant eu lieu entre les deux gènes** : **deux recombinés** où les **associations alléliques parentales ont été modifiées** (ceux où le CO est visible) + **deux non recombinés** (qui vont se **mélanger** avec ceux produits par **méiose sans CO entre les deux gènes**).

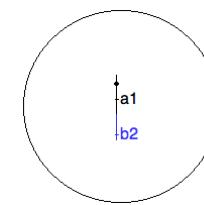
Catégories de gamètes issus d'un CO entre les deux gènes.



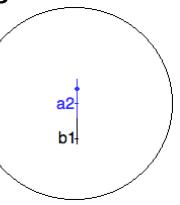
Parental 1 n=1



Parental 2 n=1



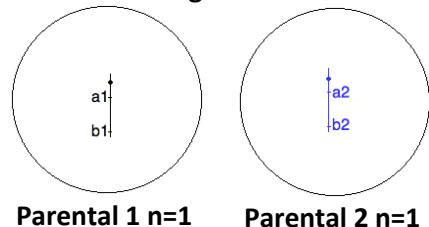
Recombiné 1 n=1



Recombiné 2 n=1

- Comme la localisation des CO entre les deux gènes étudiés à une faible probabilité d'occurrence, la fréquence des gamètes recombinés est très inférieure à celle des gamètes parentaux (faire attention à la formulation : le CO est un événement normal de méiose).

Catégories de gamètes issus d'une division de méiose sans CO entre les deux gènes.



- Bilan : (Parental 1 = parental 2) > (recombiné 1 = recombiné 2) (en fréquence).

- Il s'agit d'un brassage intrachromosomique. Pour démontrer ce brassage, il faut une paire de K, avec 2 gènes et 2 couples d'allèles sur la paire.

- Le brassage intrachromosomique produit donc à une diversité de gamètes.

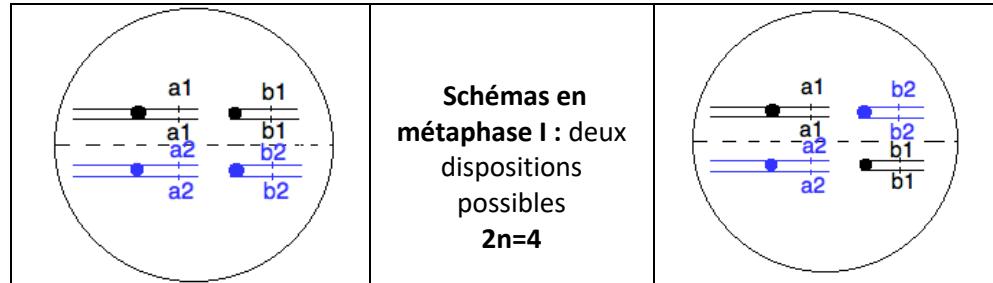
- La fécondation avec les gamètes de l'homozygote doublement récessif aboutit à quatre phénotypes non-équiprobables :

Gamètes de F1 \ Gamètes de P2	(a1b1)	(a2b2)	(a1b2)	(a2b1)
Fréq. forte	Fréq. forte	Fréq. faible	Fréq. faible	
(a2b2)	$\left(\frac{a1b1}{a2b2}\right)$	$\left(\frac{a2b2}{a2b2}\right)$	$\left(\frac{a1b2}{a2b2}\right)$	$\left(\frac{a2b1}{a2b2}\right)$
Phénotype	[a1b1] maj.	[a2b2] maj.	[a1b2] min.	[a2b1] min.

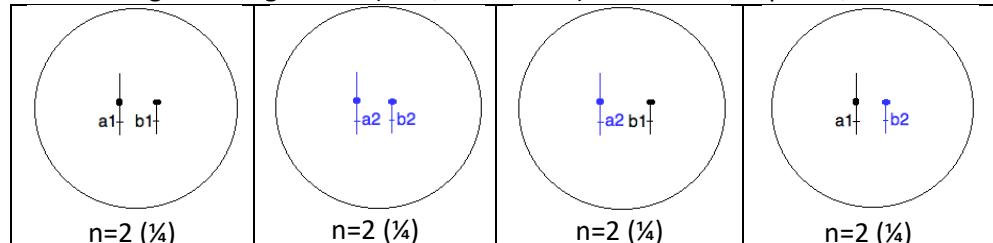
Diversité et brassage interchromosomique (cas de gènes indépendants).

- Exemple de convention pour les génotypes : $\left(\frac{a_1}{a_2}; \frac{b_1}{b_2}\right)$

- En métaphase 1, les K de chaque paire se font face à face de part et d'autre de l'équateur. Il y a donc deux dispositions aléatoires possibles pour 2pK qui conditionnent leur migration an anaphase 1 conduisant alors à 4 catégories de gamètes équiprobables en fin de méiose.



- Il s'agit ici d'un brassage interchromosomique. Pour deux paires de K, il y a 2^2 donc 4 catégories de gamètes ($f = 0,25$ chacune). Si on étudie 3 paires, 2^3 etc...



- Chez l'homme, comme il y a 23 paires, cela représente 2^{23} gamètes différents. Pour démontrer ce brassage, il faut 2 paires de chromosomes, 2 gènes et 2 couples d'allèles (1 gène par paire).

- Le brassage interchromosomique aboutit donc à une diversité de gamètes produits.

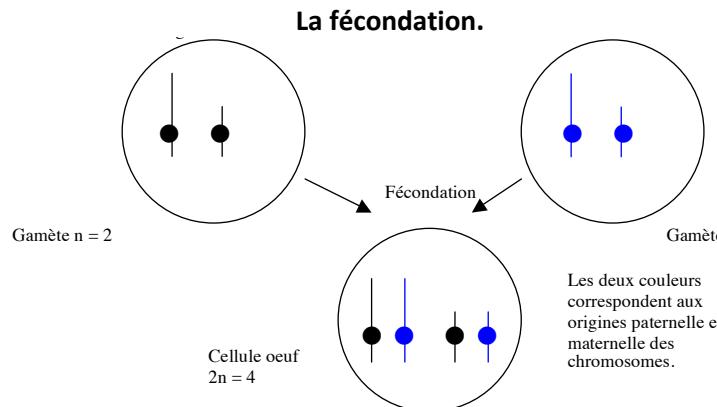
- La fécondation avec les gamètes de l'homozygote doublement récessif aboutit à quatre phénotypes équiprobables :

Gamètes de F1 \ Gamètes de P2	(a1 ; b1)	(a2 ; b2)	(a1 ; b2)	(a2 ; b1)
	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$
(a2 ; b2) 1	$\left(\frac{a_1}{a_2}; \frac{b_1}{b_2}\right) \frac{1}{4}$	$\left(\frac{a_2}{a_2}; \frac{b_2}{b_2}\right) \frac{1}{4}$	$\left(\frac{a_1}{a_2}; \frac{b_2}{b_2}\right) \frac{1}{4}$	$\left(\frac{a_2}{a_2}; \frac{b_1}{b_2}\right) \frac{1}{4}$
Phénotype	[a1 ; b1] $\frac{1}{4}$	[a2 ; b2] $\frac{1}{4}$	[a1 ; b2] $\frac{1}{4}$	[a2 ; b1] $\frac{1}{4}$

- Par méiose, l'organisme produit ainsi potentiellement une infinité de gamètes.

- 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.

- Les gamètes fusionnent lors de la **fécondation** : on obtient une **cellule œuf** qui va ensuite se diviser par **mitoses successives**. La parité des chromosomes se rétablit lors de la fécondation, et les allèles d'origine paternelle et maternelle sont réunis.



- L'**alternance méiose-fécondation** permet ainsi la **stabilité des caryotypes** (conservation du nombre chromosomes au cours des générations).

L'hérédité liée au sexe.

- Si l'on croise des individus mâles de phénotype 1 par des individus femelles de phénotype 2 et que l'on ´tudie le **croisement réciproque** individus mâles de phénotype 2 par des individus femelles de phénotype 1 et que **l'on n'obtient pas le même résultat**, c'est que **le gène est porté par un chromosome sexuel X ou Y** (en règle générale X).

- Il faut donc ´tudier ce croisement en prenant les conventions suivantes (gène a avec allèle a1) :

* Femelle : $\left(\frac{Xa1}{Xa1}\right)$ **On précise que le gène est porté par l'X.**

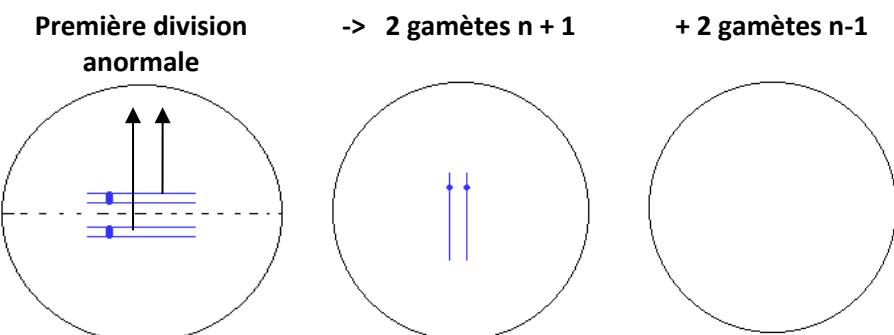
* M le : $\left(\frac{Xa1}{Y0}\right)$ **Y ne porte pas le gène. Le m le produisant deux catégories de gamètes différents** ($Xa1$) ou ($Y0$), cela explique que les croisements réciproques n'aboutissent pas aux mêmes résultats.

L'analyse génétique dans l'espèce humaine.

- Dans le cas de **l'espèce humaine**, l'identification des allèles portés par un individu s'appuie en premier lieu sur une ** tude au sein de la famille** (exploitation d'**arbres généalogiques**). On exploite alors un exemple de **maladie génétique**.
- Les principes de **transmission héréditaire des caractères** sont les mêmes que dans les espèces animales et végétales.
- L'exploitation des arbres permet de déterminer **la dominance ou la r cessit ** des allèles. Elle permet g galement de **préciser la localisation du gène** : **autosome** (sur une paire de chromosomes non sexuelle) ou **gonosome** (sur le X ou sur le Y).
- On peut aussi **calculer le risque** pour certaines personnes de développer la maladie (par exemple un enfant ´ natre).
- Par ailleurs, le **développement des techniques de séquençage de l'ADN** et les **progrès de la bioinformatique** donnent **directement accès au g n otype** de chaque individu comme ´ ceux de ses ascendants et descendants.
- L'utilisation de **bases de données informatisées** permet **d'identifier des associations entre certains gènes mutés et certains phénotypes**.

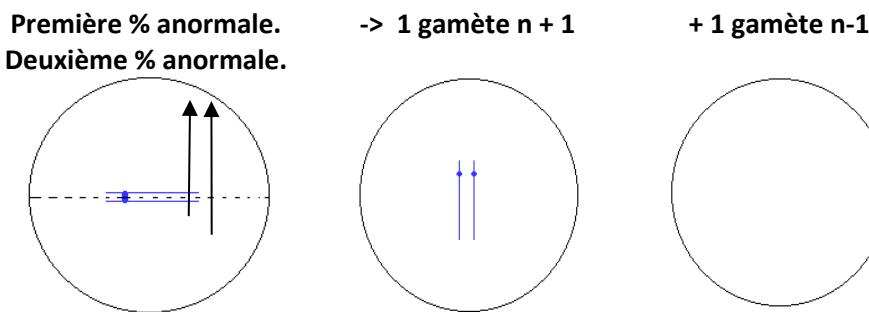
Les accidents génétiques de la méiose et leurs conséquences.

- Plusieurs **aneuploïdies** (= nombre anormal de K) c'est-dire trisomies ou monosomies sont possibles dans l'espèce humaine (par exemple, la trisomie 21). Très peu sont cependant viables.
- En règle générale, ces anomalies surviennent :
 - **soit en première division de méiose** où l'on observe une non-séparation des K homologues d'une paire : les deux K de la paire migrent vers le même p le.



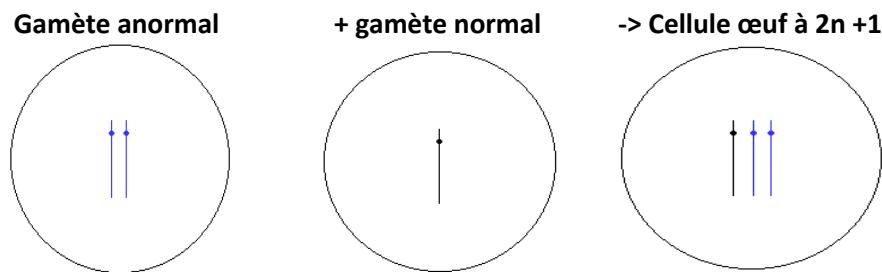
- A noter que dans ce cas, l'anomalie se produisant en première division de méiose, **les quatre cellules filles (gamètes) issues de la méiose sont anormales**.

- **soit en deuxième division de méiose** où l'on observe une non-disjonction des chromatides sœurs : les chromatides sœurs se séparent trop tardivement et migrent vers le même pôle.



- A noter que dans ce cas, l'anomalie se produisant en deuxième division de méiose, **seules deux cellules filles (gamètes) issues de la méiose sont anormales**.

- Les aneuploidies se révèlent lors de la **fécondation** avec un gamète normal.



- Des **remanierments plus complexes** peuvent se produire, **sans conséquence pour l'individu qui les porte lorsqu'ils sont équilibrés** (pas de perte ni de gain de matériel génétique) : fusion de chromosomes, fission de chromosomes, inversions de portions de chromosomes, translocations de chromosomes. Cela engendre toutefois des **problèmes lors de la méiose** (appariement des chromosomes incorrect, perte ou gain de gènes).

- Les **remanierments chromosomiques** engendrent ainsi parfois une **diversification importante des génomes** et jouent un rôle essentiel dans

l'évolution biologique : des barrières entre populations peuvent apparaître à l'origine de spéciations.

- Ils expliquent par exemple que malgré un ancêtre commun très récent (7 Ma) entre chimpanzé et humain, et une forte proximité génétique, il existe des différences entre les caryotypes de chimpanzé ($2n = 48$) et *Homo sapiens* ($2n=46$).

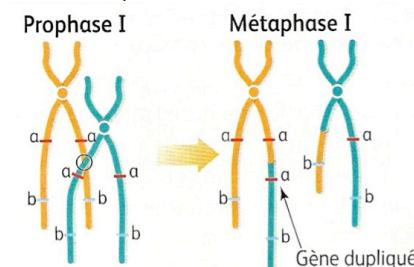
- Des **gènes qui se ressemblent fortement** (qu'ils aient ou non gardé la même fonction), situés sur une même pK ou non font partie d'une **famille multigénique**.

- En règle générale, cela se voit soit dans la séquence de NT, soit sans la séquence d'AA pour les protéines synthétisées par les gènes : **les séquences présentent de fortes similitudes** (*au-delà de 40 % pour les nucléotides, et 20 % pour les AA*).

- Ces gènes **dérivent d'un gène ancestral commun** qui aurait subi des **duplications** successives, puis les copies auraient évolué indépendamment par **mutations** et auraient acquis éventuellement de nouvelles fonctions. On peut expliquer cette duplication par une anomalie de méiose : des **crossing-over inégaux** se seraient produits.

Le CO inégal. a et b sont deux gènes différents.

D'après SVT TS Nathan 2012



- On parle de **famille multigénique**.

- **Familles multigéniques** : ensemble de gènes apparentés (qui présentent de fortes similitudes). Les différents gènes dérivent d'un gène ancestral par duplication et mutations successives.

- Ce mécanisme est donc à l'origine d'une **diversification du vivant** et a donc un rôle dans l'**évolution biologique**).