

CHAPITRE 1 :

LA DIVERSIFICATION DU GÉNOME

DE L'INDIVIDU

Introduction:

Chaque espèce possède un caryotype et des gènes stables. Cependant, la reproduction sexuée (méiose et fécondation) mélange les gènes des parents, créant des variations (allèles) qui rendent chaque individu unique au sein de son espèce. L'organisme se développe à partir d'une cellule unique (cellule œuf) issue de cette combinaison génétique.

Problématique: Comment maintenir le patrimoine génétique tout en maintenant une diversification des êtres vivants?

I. La Mitose

A. Production de deux cellules filles identique

L'œuf fécondé se divise activement, on appelle ce processus la **mitose**.

Ce processus crée un organisme multicellulaire (ex: 100 000 milliards de cellules chez l'humain).

La mitose a 4 phases principales basées sur l'état des chromosomes :

- **Prophase** : Condensation des chromosomes.
- **Métaphase** : Alignement des chromosomes.
- **Anaphase** : Séparation des chromatides sœurs (copies identiques).
- **Télophase** : Formation de deux nouveaux noyaux avec des lots de chromosomes.

La cytotéièrese sépare ensuite les deux cellules.

Avant la mitose, l'ADN est **répliqué** (Phase S), créant des chromosomes à deux chromatides identiques.

La séparation des chromatides sœurs en anaphase assure que chaque nouvelle cellule reçoit une copie identique de l'information génétique de la cellule mère.

B. Production de clone

La mitose produit des cellules génétiquement identiques, appelées **clones cellulaires**.

Ces clones peuvent exister sous forme de cellules **séparées** (comme les bactéries, les levures ou les cellules sanguines).

Ils peuvent également s'organiser pour former des **tissus solides et cohésifs** (comme la peau ou le foie).

Les clones cellulaires jouent plusieurs rôles importants :

- **Reproduction asexuée** chez certains organismes.
- **Renouvellement des tissus** pour remplacer les cellules mortes ou endommagées (comme la peau).
- **Défense de l'organisme** (par exemple, les clones de lymphocytes B, LT4 et LT8 dans le système immunitaire).

C. Mutations et Sous-clones

Même sans échange génétique externe, les clones cellulaires peuvent évoluer à cause des **mutations** (erreurs dans la copie de l'ADN).

Une mutation dans un clone sera héritée par toutes ses cellules descendantes, formant un **sous-clone**.

On peut estimer le nombre de mutations (M) accumulées dans les cellules du corps en considérant :

- La probabilité d'une mutation par réplication ($\mu=10^{-9}$).
- Le nombre total de nucléotides ($N = 6.4 \times 10^9$).
- Le nombre total de cellules ($C = 10^{14}$).
- Le nombre de divisions cellulaires nécessaires ($D = \log_2(C) \approx 46.5$).

Le calcul théorique donne environ 148,8 mutations par lignage cellulaire, ce qui correspond aux observations sur les mutations transmises parents-enfants (30 à 300).

Le nombre total théorique de mutations dans tout le corps serait énorme (1.488×10^{16}).

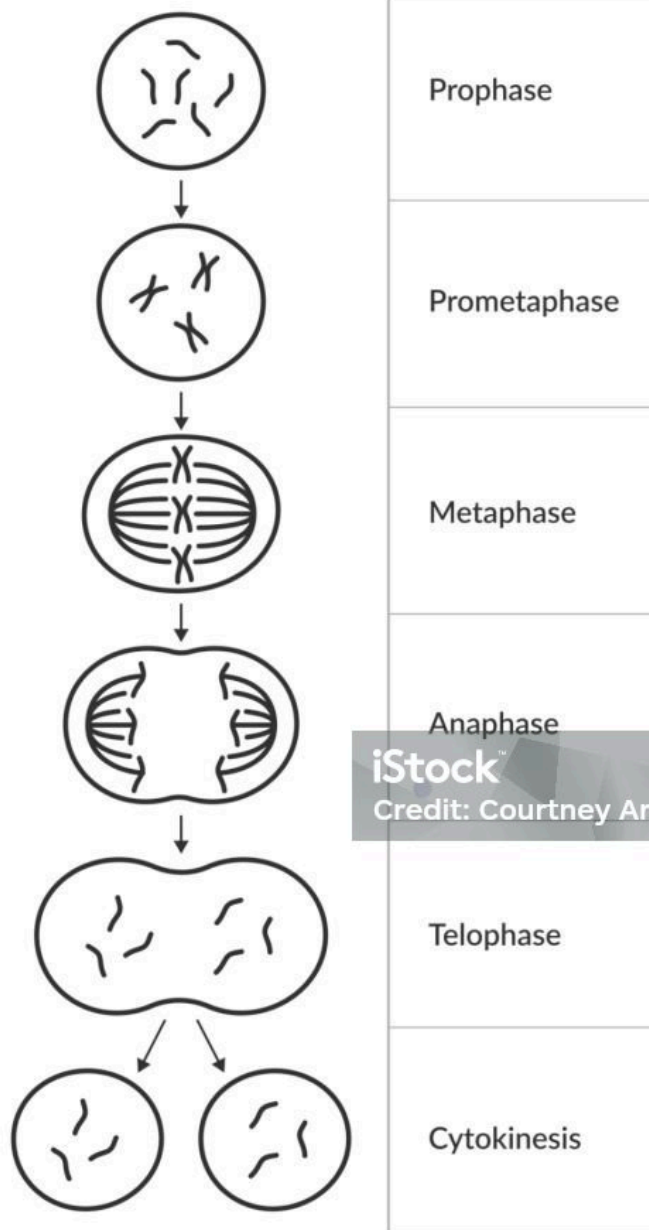
Cependant, le nombre réel de mutations chez un individu est bien plus faible (environ 10 millions), ce qui souligne l'importance des **mécanismes de réparation de l'ADN**.

Exemples de l'importance des mutations dans les clones :

- Les **cellules cancéreuses** forment des sous-clones avec des gènes mutés
- Les **lymphocytes B** créent des clones avec des gènes réarrangés pour produire des anticorps spécifiques.

Schéma de la Mitose:

Mitosis



II. La Méiose

A. Le cycle de la vie

La méiose est un processus de **double division cellulaire**.

Elle produit **4 gamètes** (cellules reproductrices haploïdes, avec la moitié du nombre de chromosomes : n) à partir d'une cellule mère diploïde ($2n$).

La méiose se déroule dans les **cellules germinales** des organes reproducteurs (gonades).

Comme la mitose, elle est précédée d'une **réplication de l'ADN** (phase S).

Contrairement à la mitose, la méiose ne fait pas partie du cycle cellulaire classique.

Elle est suivie par la **fécondation (F)**, qui restaure le nombre normal de chromosomes (diploïde) dans la cellule-œuf.

La cellule-œuf reprend ensuite le cycle cellulaire pour former un nouvel organisme.

B. Le brassage inter-chromosomique

Durant l'**anaphase 1** de la méiose, les paires de **chromosomes homologues** se séparent.

Chez un individu **hétérozygote** pour un gène (par exemple, A/a), cela signifie que deux cellules filles différentes sont produites : l'une reçoit le chromosome portant l'allèle A, et l'autre celui portant l'allèle a.

Quand on considère **plusieurs gènes hétérozygotes** (par exemple, A/a et B/b), les allèles de ces gènes peuvent s'associer de différentes manières dans les gamètes (A avec B, ou A avec b).

Cette production de combinaisons alléliques variées est due à la **répartition aléatoire et indépendante des chromosomes homologues** pendant l'anaphase 1, un phénomène appelé **brassage interchromosomique**.

Chaque déroulement spécifique de la méiose produit **4 gamètes égaux deux à deux**.

En considérant différents déroulements possibles (par exemple, pour deux gènes hétérozygotes), on obtient au total **4 types de gamètes différents avec une probabilité égale** (équiprobabilité de 25% pour chaque type).

Pour un individu hétérozygote pour deux gènes, un croisement-test donnera donc **4 types de descendants équiprobables**.

Le nombre de types de gamètes différents qu'un organisme peut produire grâce au brassage interchromosomique est de 2^n , où n est le nombre de paires de chromosomes.

Chez l'humain (avec 23 paires de chromosomes), cela représente 2^{23} soit environ **8,388 millions de combinaisons possibles** de chromosomes dans les gamètes.

C. Le brassage intra-chromosomique

Tous les croisements dihybrides ne donnent pas forcément 4 types de descendants équiprobables.

Quand les gènes sont **liés** (sur le même chromosome), on observe une **surreprésentation des phénotypes parentaux** et une **sous-représentation des phénotypes recombinés** (mélange des caractères des parents).

Ceci indique que les allèles parentaux ont tendance à rester associés pendant la méiose.

Durant la **prophase I** de la méiose, les chromosomes homologues s'appairent étroitement et peuvent former des **chiasmas** (points d'enchevêtrement).

Au niveau des chiasmas, des **échanges de fragments de chromatides** entre chromosomes homologues peuvent se produire : c'est le **crossing-over** ou **brassage intrachromosomique**.

Le crossing-over crée de **nouvelles combinaisons d'allèles** sur les chromatides remaniées (gamètes recombinés).

Les **croisements tests** permettent de déterminer si des gènes sont liés ou indépendants en analysant les proportions des phénotypes de la descendance.

Le brassage intrachromosomique augmente considérablement le nombre de types de gamètes possibles.

Chez l'humain, avec un grand nombre de gènes hétérozygotes par chromosome, le nombre de combinaisons possibles dues au brassage intrachromosomique est astronomique (estimé à plus de 2.42×10^{302} pour l'ensemble du caryotype).

La combinaison du **brassage interchromosomique** (répartition aléatoire des chromosomes) et du **brassage intrachromosomique** (crossing-over) génère une **diversité potentiellement infinie** de gamètes (estimée à environ 2×10^{309} pour l'humain).

D. Diversification grâce à la reproduction

La fécondation est la **fusion de deux gamètes haploïdes** (n).

Elle permet de **restaurer un caryotype diploïde complet** ($2n$) dans la cellule-œuf (zygote).

Des mécanismes de **reconnaissance entre les gamètes** assurent la formation d'associations correctes.

Des contrôles empêchent la **fusion de plusieurs gamètes** (polyspermie), garantissant la stabilité du caryotype.

La fécondation **amplifie considérablement la diversité génétique** créée par la méiose.

Elle **associe aléatoirement deux gamètes**, produisant de nouvelles combinaisons d'allèles dans le zygote.

La diversité génétique résultant de la fécondation est le **produit de la diversité des gamètes mâles et femelles** ($F = G_f \times G_m$). Si on considère une diversité gamétique similaire (G), alors $F = G^2$.

En se basant sur la diversité potentielle des gamètes humains (due au brassage inter- et intrachromosomique), le nombre de combinaisons génétiques possibles lors de la fécondation est astronomique (environ 4.27×10^6).

E. Les analyses génétiques dans la population humaine

L'analyse génétique des populations humaines utilise les **arbres généalogiques** et les **techniques de séquençage de l'ADN**.

L'étude du gène **CFTR**, responsable de la mucoviscidose, révèle qu'il existe de **nombreuses mutations différentes** pouvant causer la maladie.

La mutation la plus fréquente est **deltaF508** (environ 85% des cas).

D'autres mutations existent, comme **G542X** et **G551D** (environ 4,5% des cas combinés), ainsi qu'un grand nombre d'autres mutations beaucoup plus rares.

Ceci illustre la **diversité allélique** pouvant exister pour un même gène au sein d'une population et comment différentes mutations peuvent entraîner la même maladie.

F. Test cross

Le **croisement test** (ou test cross) est une méthode pour déterminer clairement le **génotype** d'un individu et les **gamètes** qu'il produit.

Il consiste à croiser l'individu dont on veut connaître le génotype (souvent un individu de la génération F1) avec un individu **homozygote récessif** pour le ou les gènes étudiés.

Si l'individu testé est homozygote dominant, toute la descendance sera hétérozygote et présentera un **phénotype homogène** (le phénotype dominant).

Si l'individu testé est hétérozygote, la descendance sera de **deux types** :

- Des individus **hétérozygotes** (portant l'allèle dominant et l'allèle récessif), qui expriment le phénotype dominant.
- Des individus **homozygotes récessifs** (portant deux copies de l'allèle récessif), qui expriment le phénotype récessif.

Les proportions des différents phénotypes dans la descendance du croisement test reflètent les types de gamètes produits par l'individu testé, permettant ainsi de déduire son génotype.

Le **back cross** est un type de croisement test spécifique où l'individu à tester est croisé avec le parent homozygote récessif. Il n'est pas toujours le plus pertinent dans les cas de dihybridisme (étude de deux gènes).

III. Les anomalies pendant la méiose

A. Les aneuploïdies

Des **anomalies** peuvent se produire lors de la séparation des chromosomes homologues (anaphase I) ou des chromatides sœurs (anaphase II) pendant la méiose.

Lorsqu'une **mauvaise séparation** a lieu, on parle de **non-disjonction**.

La non-disjonction entraîne la formation de **gamètes avec un nombre anormal de chromosomes** (soit un chromosome en plus, soit un en moins).

Si un tel gamète est fécondé, l'individu résultant peut présenter une **trisomie** (un chromosome supplémentaire) ou une **monosomie** (un chromosome manquant).

Exemples de conséquences de non-disjonctions chez l'humain :

- **Trisomie 21** (un chromosome 21 en trop).
- **Trisomie 18** (un chromosome 18 en trop).
- **Syndrome de Turner (XO)** (un seul chromosome X).
- **Syndrome Triple X (XXX)** (trois chromosomes X).
- **Syndrome de Klinefelter (XXY)** (deux chromosomes X et un chromosome Y).

Le caryotype **XXY** est généralement asymptomatique.

B. Duplication génétique

a – Crossing-over inégaux :

- La majorité des crossing-over en prophase 1 échangent des portions homologues de chromatides de manière égale.
- Cependant, des **appariements incorrects** des chromosomes homologues peuvent parfois se produire.
- Dans ce cas, le **crossing-over est inégal**.
- Une chromatide résultante gagne une portion de matériel génétique (duplication), tandis que l'autre en perd une (délétion).
- Ce mécanisme est une source de **duplication de gènes** et contribue à la **diversification du génome**.

b – Duplication de gènes et familles multigéniques :

- Les copies de gènes créées par duplication peuvent accumuler des **mutations** et évoluer de manière indépendante au fil du temps.
- Plus les séquences de deux gènes dupliqués sont différentes, plus la duplication est ancienne.

- Ce processus peut conduire à la formation de **nouveaux gènes** situés à des **loci différents** (ce ne sont pas des allèles).
- Ces gènes dupliqués codent pour des **protéines similaires** mais potentiellement avec des **rôles différents**, tout en restant apparentés (25% à 99% de séquences communes).
- L'ensemble de ces gènes apparentés forme une **famille multigénique** (exemples : gènes de la globine, gènes des opsines).

c – Les arbres phylogénétiques :

- Les **duplications de gènes**, les **transpositions** (résultant de crossing-over inégaux), et les **mutations** sont des moteurs importants de la **diversification des génomes et des êtres vivants**.
- L'histoire évolutive des familles multigéniques peut être étudiée en construisant un **arbre phylogénétique**.
- Ces arbres sont basés sur les **séquences des gènes ou des protéines** des membres de la famille multigénique, permettant de retracer les événements de duplication et de divergence au cours de l'évolution.