

L'origine des génotypes des individus

Cours

Sommaire

I La conservation des génomes

- A** La stabilité génétique
- B** L'évolution clonale

II La reproduction sexuée et ses résultats

- A** La reproduction sexuée
- B** Les résultats de la reproduction sexuée

III Les principes de base de la génétique

- A** Les lois mendéliennes de l'hérédité
- B** La théorie chromosomique de l'hérédité et les brassages génétiques
 1. Les chromosomes, supports des gènes
 2. Le brassage interchromosomique des gènes indépendants
 3. Le crossing-over et le brassage intrachromosomique des gènes liés
- C** La transmission héréditaire des caractères chez l'humain

IV Les accidents génétiques de la méiose

- A** Les crossing-over inégaux
- B** Les anomalies de migration

RÉSUMÉ

Au sein des espèces, il existe une certaine constance génétique. Génération après génération, la conservation des génomes est assurée par la reproduction sexuée. Toutefois, des brassages permettent de générer des génotypes nouveaux à chaque génération. Les principes de base de la génétique permettent de déterminer les génotypes des individus et de prévoir des risques de transmission de maladies héréditaires dans l'espèce humaine. Les accidents génétiques de la méiose conduisent à de nouveaux gènes ou à des anomalies chromosomiques.

I La conservation des génomes

La conservation des génomes assure la stabilité génétique et l'évolution clonale. La reproduction conforme permet de générer des cellules identiques les unes aux autres. La formation de clones devrait aboutir à une uniformité des génomes, mais des mécanismes innovants, les mutations, permettent d'engendrer de la diversité. Les mutations sont à l'origine de l'évolution clonale.

A La stabilité génétique

La reproduction conforme allie deux mécanismes complémentaires :

- Une réplication semi-conservative de l'ADN forme des molécules d'ADN identiques deux à deux.
- Puis une division sépare les deux exemplaires identiques de l'information génétique et les répartit dans deux cellules distinctes.

La reproduction conforme permet de constituer des clones cellulaires. À partir d'une unique cellule initiale, une population de cellules toutes identiques les unes aux autres se forme.

Ce mode de reproduction repose sur deux mécanismes complémentaires :

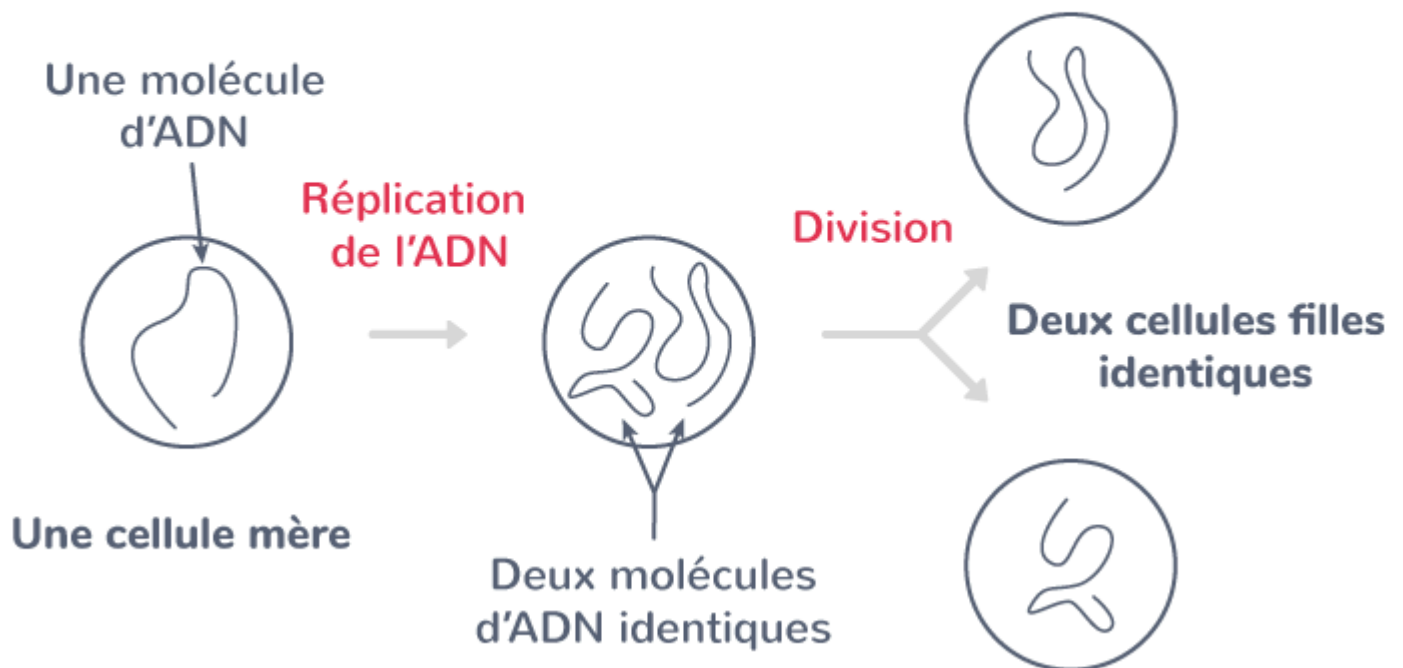
- une réplication des molécules d'ADN, support de l'information génétique ;
- une division cellulaire qui répartit les exemplaires identiques de l'information génétique dans des cellules filles distinctes.

DÉFINITION

Réplication de l'ADN

La **réplication de l'ADN** est le mécanisme cellulaire qui permet de fabriquer des copies identiques des molécules d'ADN des cellules.

Réplication de l'ADN et reproduction des cellules



La réplication de l'ADN est semi-conservative. Dans chaque molécule d'ADN issue de la réplication, l'un des brins est ancien et le brin complémentaire est néoformé.

Chez les eucaryotes, la division cellulaire est une mitose. La reproduction conforme doit aboutir à une grande homogénéité des cellules obtenues. C'est alors un clone qui est obtenu.

DÉFINITION

Clone

Un clone est une population homogène de cellules ou d'individus, tous issus de la reproduction à l'identique d'une cellule (ou d'un individu) initial.

EXEMPLE

Dans une culture bactérienne, toutes les cellules issues d'une même bactérie initiale constituent un clone.

B L'évolution clonale

L'évolution clonale repose sur les mutations, facteurs d'innovation. Les mutations sont des erreurs de réplication totalement aléatoires. Elles peuvent affecter l'ADN de diverses façons et ont des conséquences variées. Les mutations génèrent toujours de nouvelles versions de gènes : les allèles. La génération d'allèles participe à la diversification génomique et à la diversité des individus.

Au cours de la réplication de l'ADN, des erreurs de copie peuvent survenir. Ces erreurs, nommées mutations, se produisent de manière aléatoire.

DÉFINITION

Mutation

Une mutation est un changement de la séquence des nucléotides d'un gène. Elle permet ainsi de former des versions nouvelles des gènes.

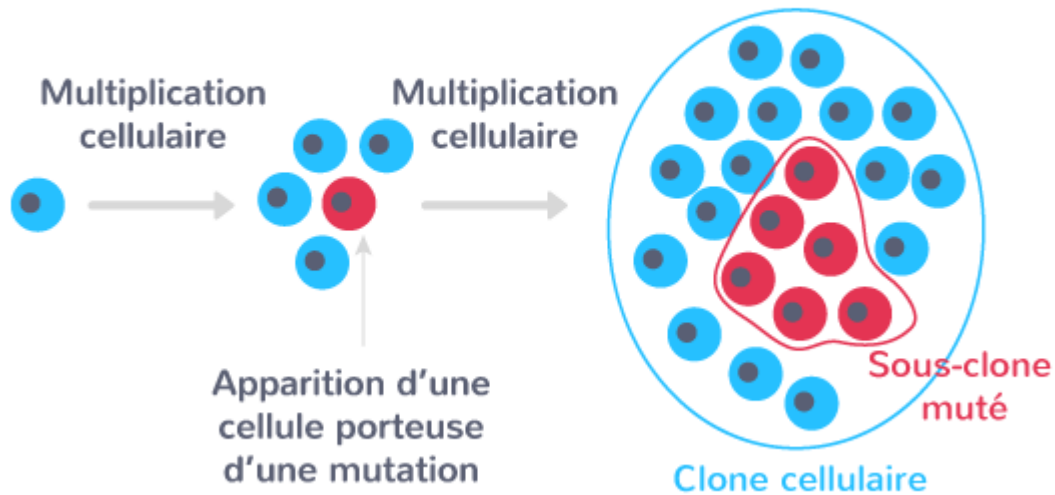
Les mutations sont des facteurs d'innovation et d'évolution au sein des clones cellulaires. Au lieu d'obtenir une population homogène, avec un seul type cellulaire, de la diversité apparaît.

Lorsqu'une mutation se produit, elle est instantanément inscrite dans l'ADN et devient transmissible aux cellules filles de la cellule touchée. Les mutations ainsi acquises se transmettent selon le processus de reproduction conforme. Un sous-clone cellulaire, porteur de la mutation, est alors formé.

EXEMPLE

Une cellule peut devenir cancéreuse par mutation. Sa multiplication forme une tumeur, qui est un véritable sous-clone cellulaire de l'organisme.

La formation d'un sous-clone cellulaire par mutations



Si la mutation affecte la lignée germinale à l'origine des gamètes, alors le nouvel allèle apparu peut se répandre dans la population. La diversité s'accroît ainsi au sein des populations, ce qui contribue à la diversité des génomes des individus.

II La reproduction sexuée et ses résultats

La reproduction sexuée nécessite deux parents. La fécondation est précédée d'une formation des gamètes par l'intermédiaire d'une méiose. Les résultats de la reproduction sexuée sont en grande partie liés à la méiose. En séparant aléatoirement les chromosomes homologues, la méiose conduit à une grande diversité des gamètes.

Les accidents génétiques de la méiose peuvent produire de nouveaux gènes ou modifier la formule chromosomique.

A La reproduction sexuée

La reproduction sexuée repose sur une méiose, puis sur une fécondation. La méiose divise le nombre de chromosomes des cellules par deux, et la fécondation les additionne. Ce mécanisme assure la stabilité des caryotypes (arrangement des chromosomes du noyau d'une cellule) lors d'un cycle de reproduction.

La reproduction sexuée permet à deux individus d'avoir un ou plusieurs descendants. Les parents forment des cellules reproductrices (gamètes) qui fusionnent lors de la fécondation.

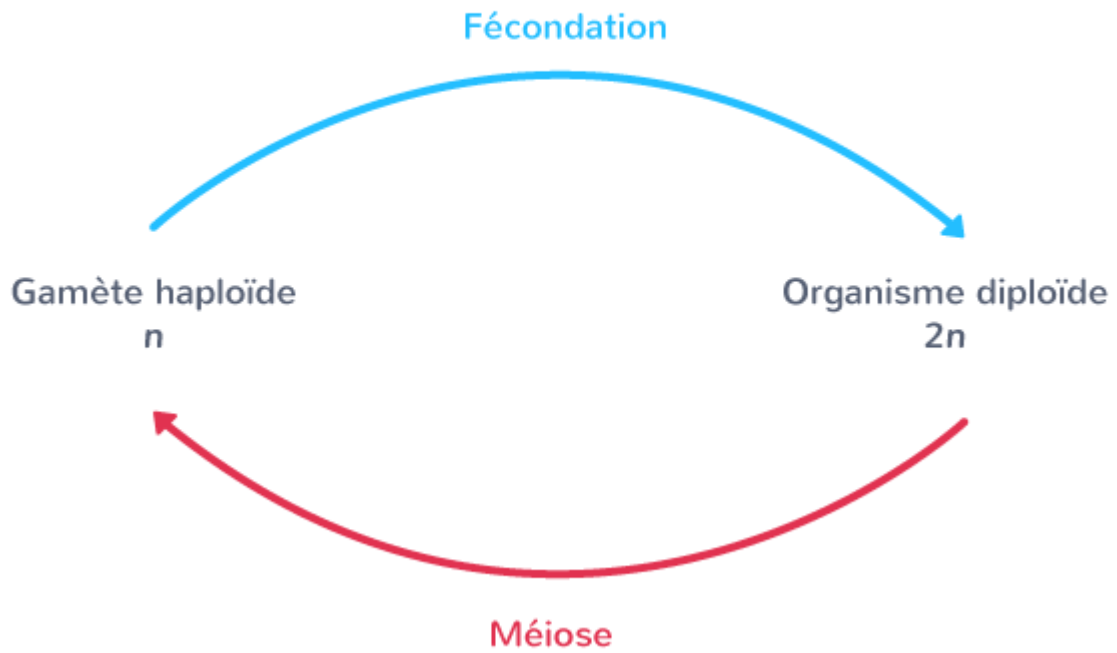
Le caryotype d'une espèce demeure constant de génération en génération. Les gamètes possèdent donc un nombre de chromosomes réduit de moitié. Cette réduction chromatique s'opère lors de la méiose, division cellulaire propre au mécanisme de formation des gamètes.

DÉFINITION

Cycle de reproduction

Un **cycle de reproduction** est l'alternance entre deux phases haploïdes (n chromosomes) et diploïde ($2n$ chromosomes). Deux mécanismes sont impliqués : la méiose et la fécondation.

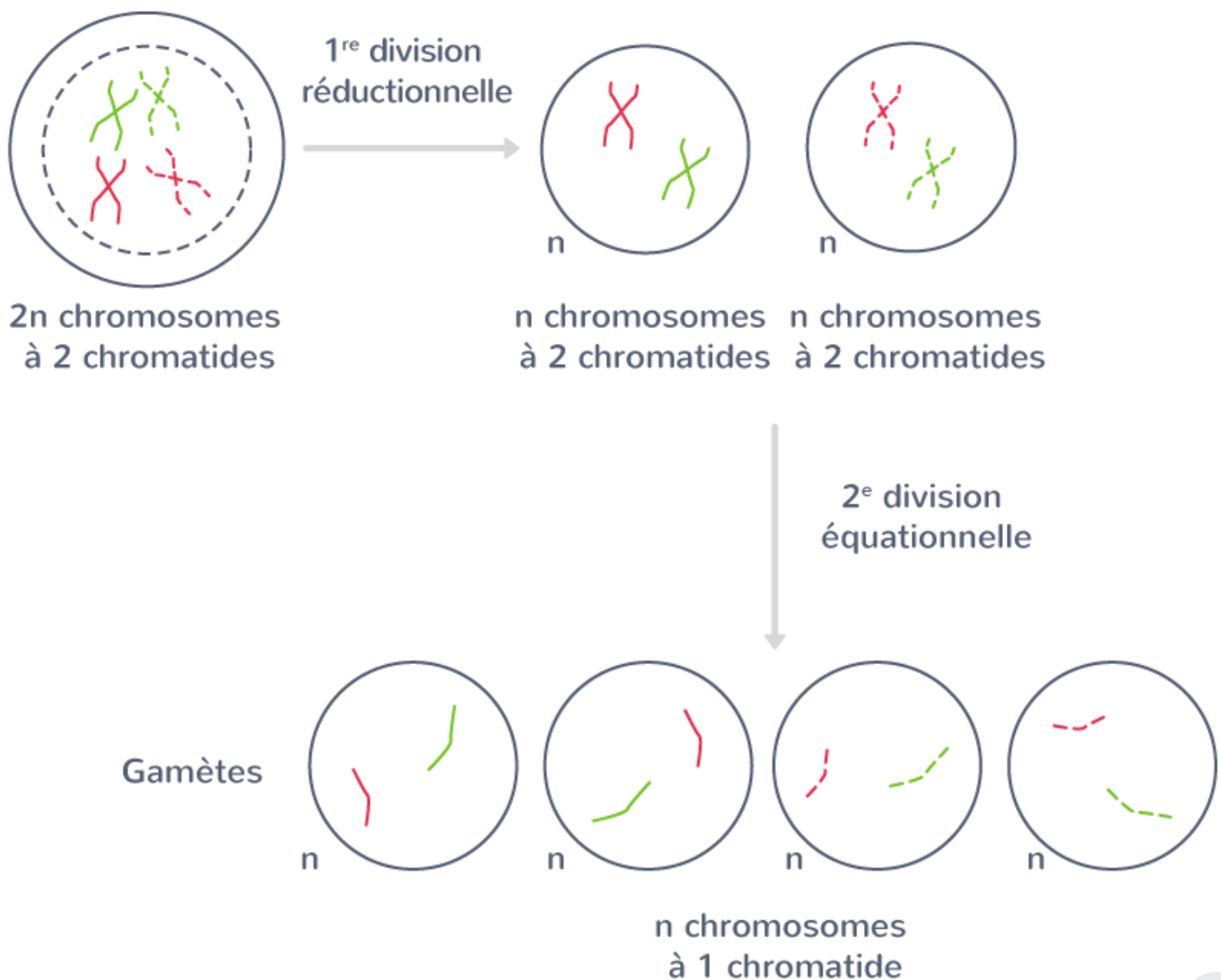
Un cycle de reproduction



La méiose est une double division cellulaire précédée d'une unique répllication des molécules d'ADN.

- La première division est réductionnelle. Elle fait passer la formule chromosomique de $2n$ à n en séparant les chromosomes homologues de chaque paire.
- La seconde division est équationnelle. La formule chromosomique reste à n . Les chromatides de chaque chromosome sont séparées.

Le déroulement de la méiose



B Les résultats de la reproduction sexuée

Du fait de la méiose, les allèles d'un même gène sont séparés lors de la formation des gamètes. Ils sont réassociés par la fécondation, qui rétablit l'état diploïde. À partir d'un même couple, le nombre théorique de descendants est gigantesque.

Lors de la méiose, les chromosomes homologues se séparent. Les allèles qu'ils portent sont donc également séparés, de façon aléatoire. Il n'y a qu'un allèle de chaque gène dans les gamètes, mais les associations d'allèles sont extrêmement nombreuses. En assurant ces phénomènes de brassage, la méiose participe à la diversité des gamètes.

EXEMPLE

Pour un individu possédant deux gènes A et B à l'état hétérozygote, sur deux paires distinctes de chromosomes (A//a, B//b), il existe quatre types de gamètes qui peuvent être formés : (A,B) ; (A,b) ; (a,B) ; (a,b).

Pour un individu hétérozygote pour trois gènes portés par trois paires de chromosomes distinctes (A//a, B//b, C//c), il existe huit types de gamètes, etc.

Ce phénomène de séparation des allèles engendre des combinaisons multiples dans les gamètes. Il est amplifié par un échange réciproque de segments homologues de chromatides. Cet échange se déroule en prophase de première division de méiose.

III Les principes de base de la génétique

La transmission des caractères héréditaires fait en grande partie intervenir le hasard. Cependant, des lois statistiques ou lois mendéliennes permettent d'étudier cette transmission. Les chromosomes contiennent l'information génétique. La théorie chromosomique de l'hérédité et les brassages génétiques conduisent à un individu unique. Les connaissances de la génétique permettent l'étude de la transmission héréditaires des caractères.

A Les lois mendéliennes de l'hérédité

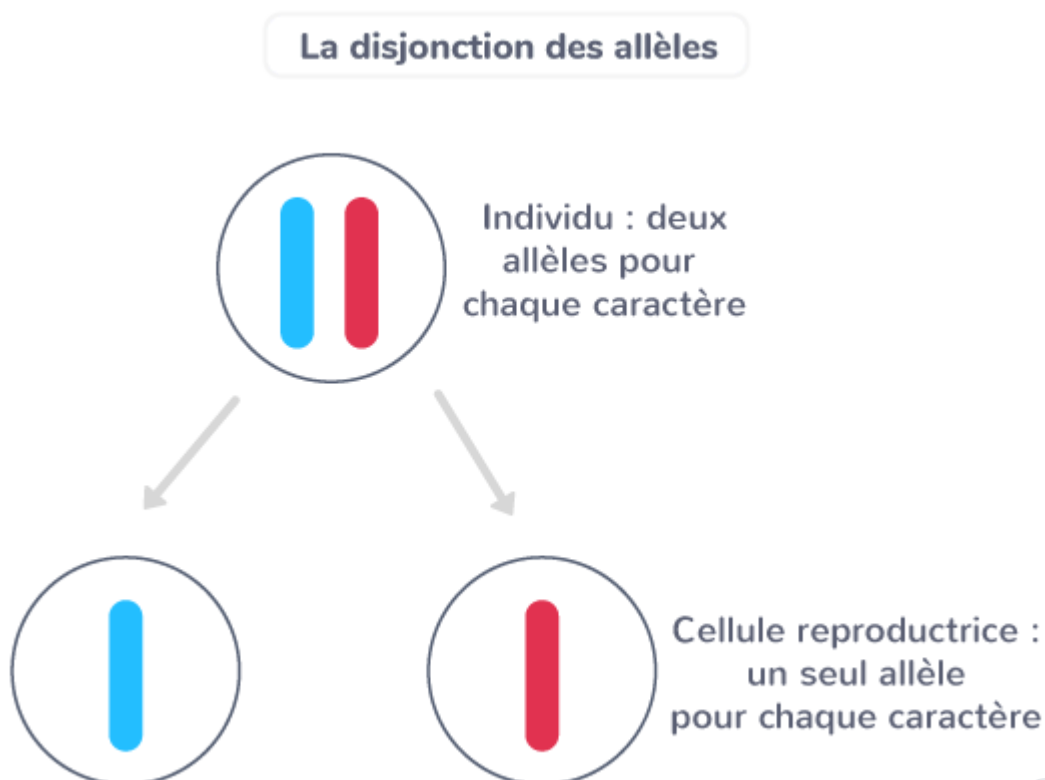
Les trois lois mendéliennes de l'hérédité régissent la transmission des caractères héréditaires. Ces trois lois sont : la loi de disjonction, la loi d'uniformisation et la loi d'association. Une étude statistique de la transmission des caractères héréditaires est envisageable à partir de ces lois.

Mendel a étudié, dans la seconde moitié du XIX^e siècle, la transmission des caractères héréditaires chez le pois. Il a déduit de ses observations et expérimentations trois lois qui régissent cette transmission.

LOI

Loi de disjonction

Les allèles pour un caractère sont au nombre de deux chez un individu. Ils se séparent lors de la formation des gamètes. Les gamètes ne peuvent avoir deux allèles pour un même caractère.



EXEMPLE

Un individu de génotype (A//a) ne fournit, dans ses gamètes, que (A) ou (a).

LOI

Loi d'uniformité (homogénéité) des F1

Les descendants (F1) du croisement de deux parents de lignée pure ont tous le même phénotype. Cette loi permet d'indiquer, dans un couple d'allèles, quel est l'allèle dominant et l'allèle récessif.

EXEMPLE

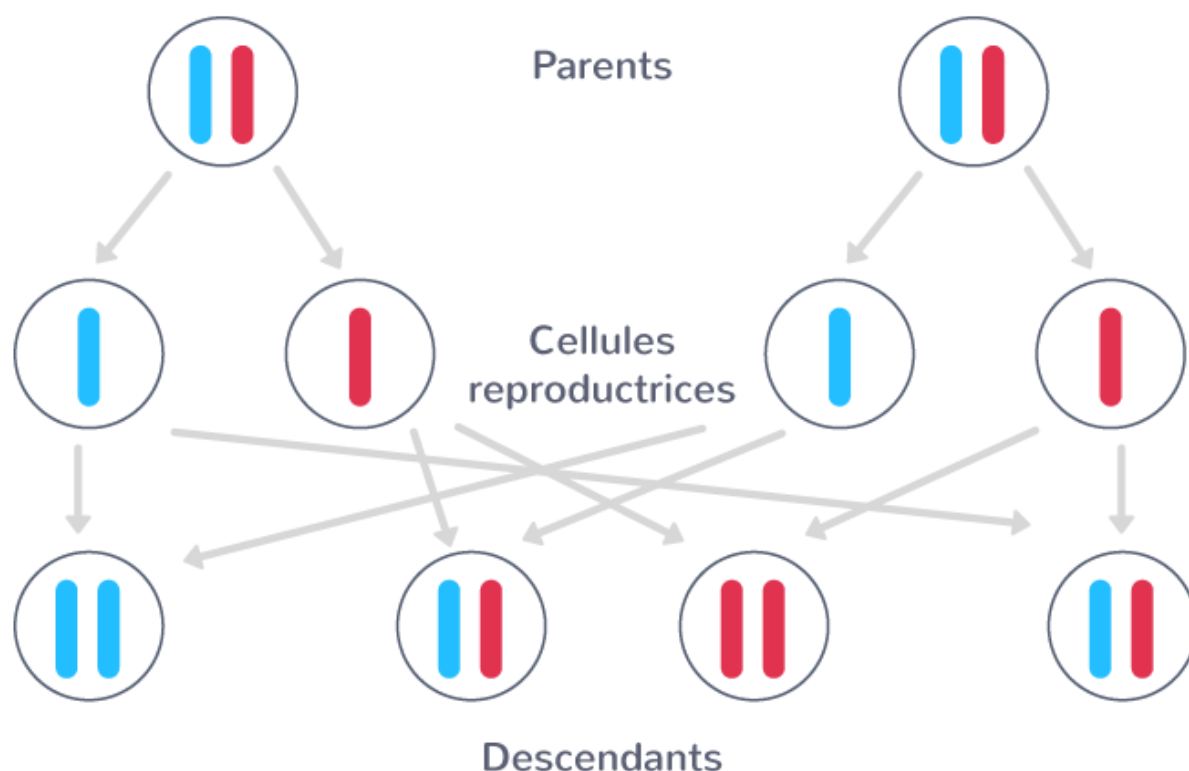
Un croisement est assuré entre deux parents de phénotype [A1] et [A2]. Les descendants sont tous [A1]. L'allèle A1 domine l'allèle A2.

LOI

Loi d'association

Lors de la fécondation, les allèles apportés dans les gamètes se réassocient. Ces réassociations suivent des lois statistiques précises.

Disjonction et réassociation des allèles lors de croisements



Il apparaît $\frac{1}{4}$ de « double bleu », $\frac{1}{4}$ de « double rouge » et $\frac{1}{2}$ de « bleu et rouge ».



Les proportions statistiques apparaissent également en faisant un échiquier de croisement (ou tableau de rencontre des gamètes).

EXEMPLE

Un croisement est fait entre deux parents possédant chacun deux allèles A et a. Ils peuvent, dans leurs gamètes, apporter soit A, soit a (loi de disjonction).

















L'association de ces allèles lors de la fécondation peut alors être présentée ainsi :

	A	a
A	A//A 1/4	A//a 1/4
a	A//a 1/4	a//a 1/4

À l'aide de ces lois, Mendel a expliqué la répartition en phénotypes de la descendance F2 de deux individus différents par deux caractères.

EXEMPLE

Les croisements de Mendel chez le pois

Gamètes ♀ \ Gamètes ♂	R Y $\frac{1}{4}$	R y $\frac{1}{4}$	r y $\frac{1}{4}$	r Y $\frac{1}{4}$
R Y $\frac{1}{4}$	RR YY $\frac{1}{16}$ 	RR Yy $\frac{1}{16}$ 	Rr Yy $\frac{1}{16}$ 	Rr YY $\frac{1}{16}$ 
R y $\frac{1}{4}$	RR Yy $\frac{1}{16}$ 	RR yy $\frac{1}{16}$ 	Rr yy $\frac{1}{16}$ 	Rr Yy $\frac{1}{16}$ 
r y $\frac{1}{4}$	Rr Yy $\frac{1}{16}$ 	Rr yy $\frac{1}{16}$ 	rr yy $\frac{1}{16}$ 	rr Yy $\frac{1}{16}$ 
r Y $\frac{1}{4}$	Rr YY $\frac{1}{16}$ 	Rr Yy $\frac{1}{16}$ 	rr Yy $\frac{1}{16}$ 	rr YY $\frac{1}{16}$ 

9  3  3  1 

 Pois jaunes

 Pois jaunes ridés

 Pois verts

 Pois verts ridés

Deux caractères ici : forme et couleur des grains.



B La théorie chromosomique de l'hérédité et les brassages génétiques

La théorie chromosomique repose sur l'étude statistique de la transmission des caractères. Elle montre que les gènes sont localisés sur les chromosomes. L'observation des cellules et de la formation des gamètes explique les mécanismes aléatoires de brassages des gènes. Le brassage interchromosomique mélange les allèles des gènes portés par des paires distinctes de chromosomes. Le brassage intrachromosomique mélange les allèles des gènes portés par une même paire de chromosomes.

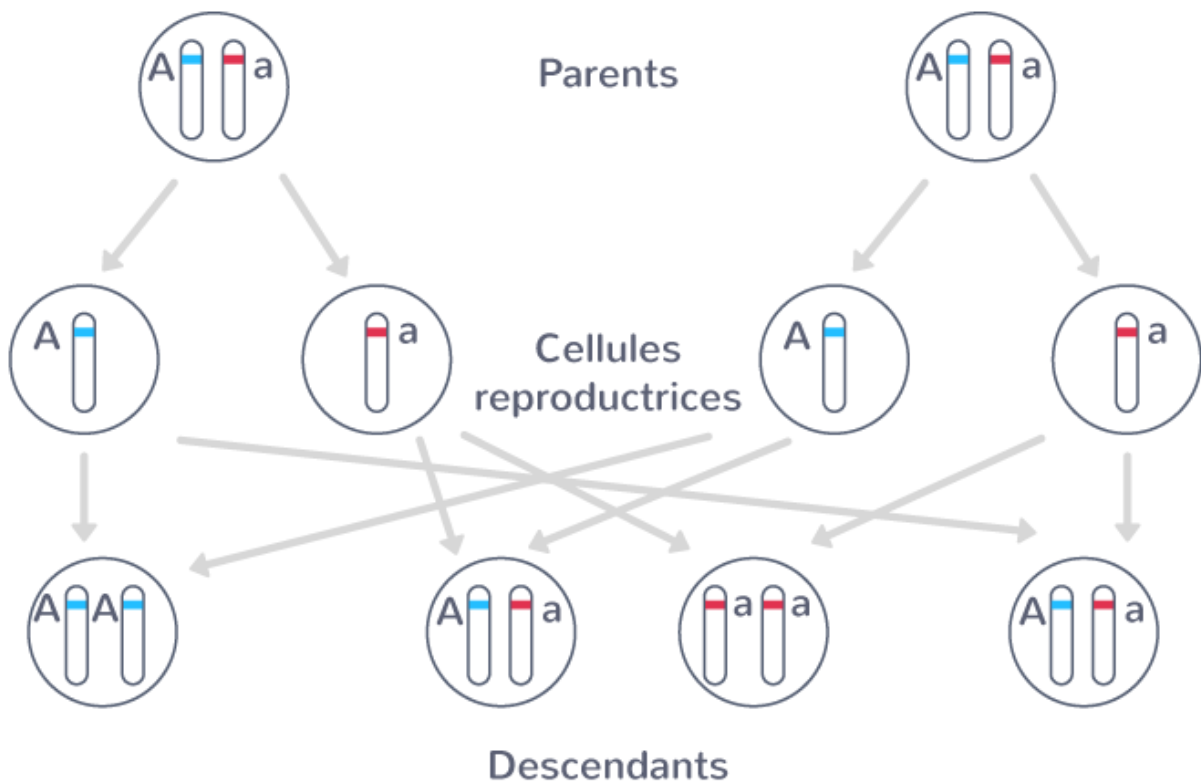
1. Les chromosomes, supports des gènes

Les chromosomes sont les supports des gènes. Les chromosomes sont séparés par la méiose et rassemblés lors de la fécondation.

Les lois de Mendel ont été établies grâce à des cas simples de transmission héréditaire de caractères. Mais des exceptions à ces lois ont été observées. Elles ont conduit à remettre en cause leur caractère absolu.

Les études génétiques au niveau de la cellule ont mis en évidence la ségrégation de bâtonnets, les chromosomes, lors de la méiose. La théorie chromosomique de l'hérédité a alors été proposée : les chromosomes sont le support des allèles. Les travaux sur les drosophiles ont largement confirmé cette théorie. Les gènes peuvent être indépendants (cas de l'hérédité mendélienne) ou liés, c'est-à-dire portés par une seule paire de chromosomes. L'hérédité, dans ce cas, ne suit plus les proportions théoriques établies par Mendel.

Explication d'un croisement par la théorie chromosomique de l'hérédité



Même croisement que dans la figure 6, mais en faisant appel à des chromosomes porteurs d'allèles *A* et *a*.



2. Le brassage interchromosomique des gènes indépendants

Lors de la première division de méiose, la séparation aléatoire des chromosomes homologues entraîne la séparation des allèles qu'ils portent. Les gènes indépendants sont situés sur des paires distinctes de chromosomes. Un individu hétérozygote pour deux gènes indépendants peut, par un brassage interchromosomique, former quatre combinaisons équiprobables d'allèles dans ses gamètes.

Lors de la première division de méiose, il y a séparation des deux chromosomes homologues de chaque paire. Chaque chromosome porte un allèle, et ces allèles sont donc séparés. Mais la disposition des paires de chromosomes peut varier d'une division à une autre. Les associations d'allèles ainsi constituées aléatoirement peuvent différer.

Il existe des lois statistiques qui permettent de décrire le comportement de ces chromosomes, et donc de ces allèles.

DÉFINITION

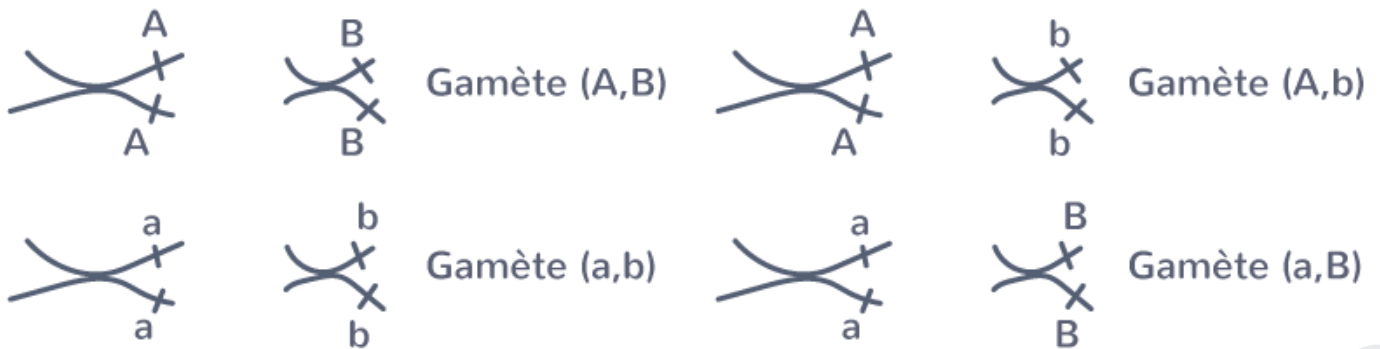
Brassage interchromosomique

Le **brassage interchromosomique** est la redistribution aléatoire des allèles portés par des paires distinctes de chromosomes et provenant des parents d'un individu, dans ses propres gamètes.

EXEMPLE

Chez un individu double hétérozygote pour deux gènes portés par deux paires de chromosomes ($A//a$, $B//b$), la disposition des homologues peut se présenter de deux façons différentes, ce qui engendre quatre catégories de gamètes, équiprobables (25 % de probabilité d'apparition pour chaque) :

Les deux dispositions en métaphase déterminent les quatre catégories de gamètes formées



3. Le crossing-over et le brassage intrachromosomique des gènes liés

Lors de la première division de méiose, il existe des mécanismes d'échanges d'allèles entre homologues d'une même paire (crossing-over). Les gènes liés sont situés sur une même paire de chromosomes. Un individu hétérozygote pour deux gènes liés peut, par un brassage intrachromosomique, former quatre combinaisons non équiprobables d'allèles dans ses gamètes.

Lorsque les gènes sont portés par une même paire de chromosomes, ils sont liés. Ce n'est pas le brassage interchromosomique qui peut générer dans ce cas de nouvelles combinaisons d'allèles.

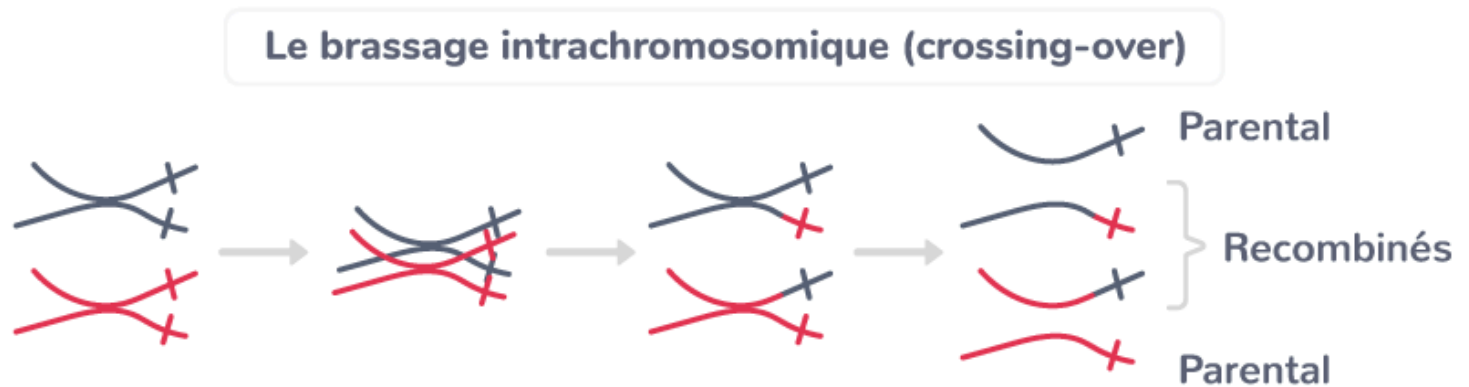
Cependant, au cours de la prophase de première division de méiose, les chromosomes homologues de chaque paire se rapprochent et peuvent échanger des segments de chromatide. Le point où les chromatides se croisent est nommé chiasma.

DÉFINITION

Brassage intrachromosomique (crossing-over)

Le brassage intrachromosomique (crossing-over) est un échange réciproque de segments de chromatides entre chromosomes homologues, qui permet de générer des combinaisons nouvelles d'allèles lorsque les gènes sont liés.

À l'issue du brassage intrachromosomique, quatre catégories de gamètes sont formées dans des proportions non équiprobables.



Les deux chromosomes ont échangé des portions homologues de chromatides.



À l'issue de la méiose, quatre types non équiprobables de gamètes peuvent être formés. Il y a toujours plus de gamètes « parentaux », contenant des combinaisons d'allèles existant déjà chez les parents, que de gamètes « recombines », contenant des combinaisons nouvelles d'allèles.

C La transmission héréditaire des caractères chez l'humain

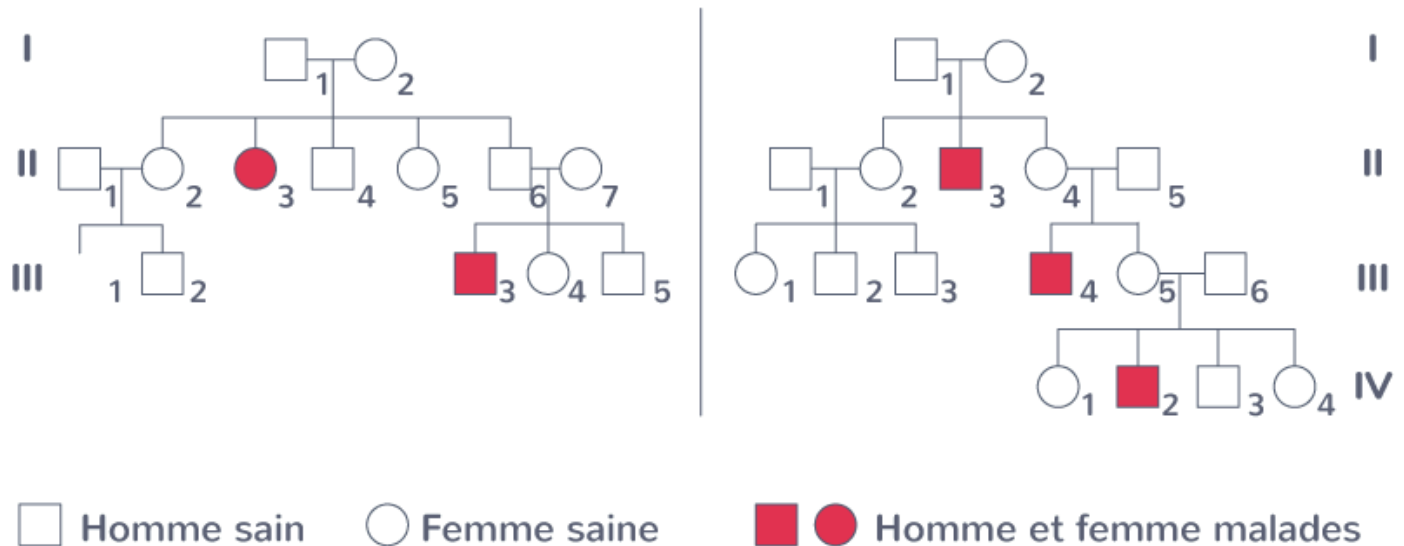
L'analyse des généalogies permet de comprendre la transmission héréditaire des caractères chez l'humain (on parle de génétique humaine). Les biotechnologies permettent d'approfondir ces connaissances en déterminant les allèles présents chez un individu donné.

Dans l'espèce humaine, la transmission des caractères héréditaires s'effectue comme dans toute espèce : les mêmes mécanismes de brassages inter et intrachromosomiques sont impliqués.

L'étude d'arbres généalogiques permet d'identifier le mode de transmission des maladies héréditaires. Le mode de transmission dépend du type de l'allèle responsable de la maladie : récessif ou dominant par rapport à l'allèle normal.

EXEMPLE

Deux modes de transmission de maladies dans l'espèce humaine



À gauche, la mucoviscidose, autosomique récessif ; à droite, myopathie de Duchenne, gonosomique (X) récessif.

Dans le cas de cette maladie, ce sont presque exclusivement les garçons qui sont touchés : ils reçoivent un chromosome X porteur de l'allèle muté de leur mère qui est saine (elle possède un autre X porteur de l'allèle sain) et un chromosome Y qui ne porte pas ce gène, de leur père. Ils n'ont donc qu'un seul allèle : l'allèle muté, qui s'exprime alors.



Le mode de transmission dépend également du type de chromosome qui porte le gène de la maladie. Si ce gène est sur un autosome, la maladie est autosomique : elle touche indifféremment les individus des deux sexes. Si le gène impliqué est porté par le gonosome X ou Y, la maladie est gonosomique X ou Y.

EXEMPLE

Dans un couple, l'un des individus est de groupe sanguin A, rhésus positif. L'autre est de groupe B, rhésus positif.

Les deux gènes sont portés par des paires distinctes de chromosomes.

Le premier individu peut, par exemple, être de génotype (A//O, +//+), et l'autre (B//O, +//+).

Le premier peut former des gamètes ayant pour combinaison allélique (A,+), (A,-), (O,+) ou (O,-) : il y a brassage interchromosomique.

Pour les mêmes raisons, le second individu peut former des gamètes (B,+), (B,-), (O,+) ou (O,-).

Ainsi, dans la descendance de ces deux parents, il y aura théoriquement des individus de groupe O, ou de groupe A, ou de groupe B ou encore de groupe AB, tous pouvant être de rhésus positif ou négatif.

Une grande diversité génotypique est donc observable avec cet exemple, pourtant simple.

La descendance théorique d'un couple est statistiquement composée de descendants pouvant posséder plus de 2^{4600} génotypes différents.

Les études menées à l'aide des arbres généalogiques peuvent être complétées par des méthodes biotechnologiques ou de biologie moléculaire. Ces méthodes permettent de suivre la transmission d'allèles d'un gène dans une famille en les visualisant directement chez les membres d'une fratrie.

EXEMPLE

Étude des allèles dans une famille, par utilisation d'enzymes de restriction et électrophorèse



Sens de la migration et taille des fragments d'ADN
(1 kb = 1 000 paires de bases)

5 kb
3 kb
2 kb



Fragments d'ADN séparés par électrophorèse

Les enzymes de restriction coupent l'ADN en des sites précis, qui varient selon les allèles. L'électrophorèse est une méthode de séparation des fragments d'ADN dans un champ électrique. Les fragments identifiés ici sont constitués de 5, 3 ou 2 kilobases (= milliers de paires de bases azotées). Les individus malades dans cette famille présentent tous un même allèle, caractérisé par deux fragments de taille 3 et 2 kb. Les individus sains ne possèdent qu'un allèle, correspondant à un fragment d'ADN de 5 kb.

IV Les accidents génétiques de la méiose

Au cours de la méiose, des accidents peuvent se produire de manière aléatoire. Des crossing-over inégaux sont à l'origine de nouveaux gènes. Des anomalies de migration des chromosomes peuvent engendrer des modifications de la formule chromosomique.

A Les crossing-over inégaux

Au cours de la méiose, des crossing-over inégaux peuvent se produire par échange de segments de chromatides de tailles différentes. Des gènes peuvent ainsi être dupliqués. Des familles multigéniques sont alors constituées.

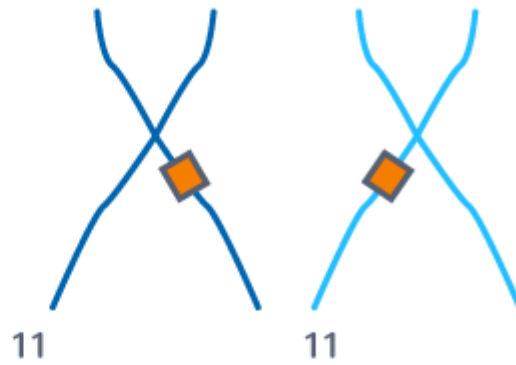
Lors de la prophase de première division de méiose, des crossing-over se produisent. Ce sont des échanges réciproques de segments de chromatides. Ils entraînent un brassage intrachromosomique.

Parfois, ces phénomènes se produisent de manière déséquilibrée et l'échange de portions de chromatides n'est pas strictement homologue. Un gène peut se retrouver en double exemplaire sur une même chromatide. Il a subi une duplication. L'une des gamètes issue de cette méiose accidentelle hérite donc de deux exemplaires de ce gène.

Le crossing-over inégal (non réciproque)

Paire de chromosomes homologues n°11

■ : Emplacement d'un gène A



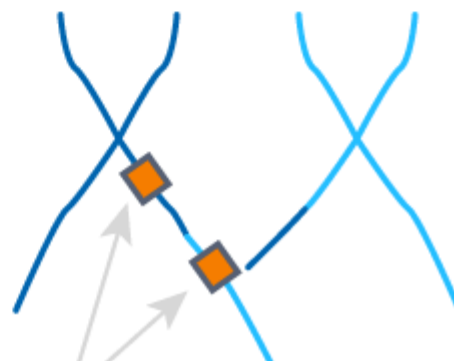
Prophase I de la méiose



Cassure des fragments d'ADN



Recollage des fragments d'ADN de façon inégale



Duplication du gène A



Si cette anomalie est viable, les deux exemplaires du gène évoluent différemment. En effet, les mutations apparaissant par hasard, il n'y a aucune raison pour que celles affectant l'un des deux gènes touche également l'autre.

Petit à petit, ces deux copies du gène divergent. Elles peuvent finir par coder pour des protéines assurant des fonctions proches, mais néanmoins différentes.

Le phénomène peut ensuite se répéter. Un gène peut alors être présent en de multiples exemplaires.

Il y a ainsi constitution d'une famille multigénique.

DÉFINITION

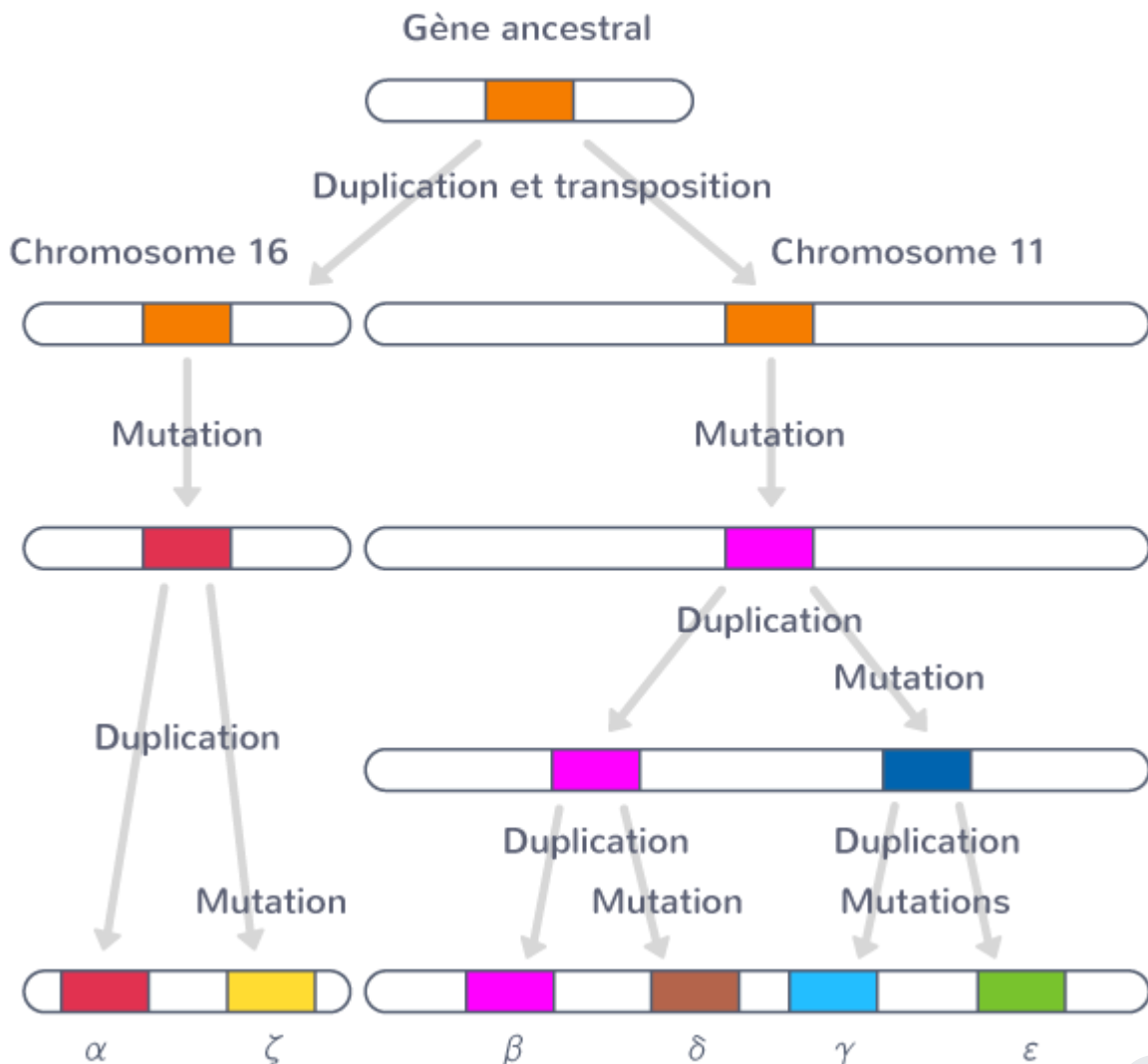
Famille multigénique

Une famille multigénique est un ensemble de gènes apparentés. Les différents gènes d'une famille multigénique proviennent d'un même gène ancestral par des mécanismes de duplication et de mutations.

EXEMPLE

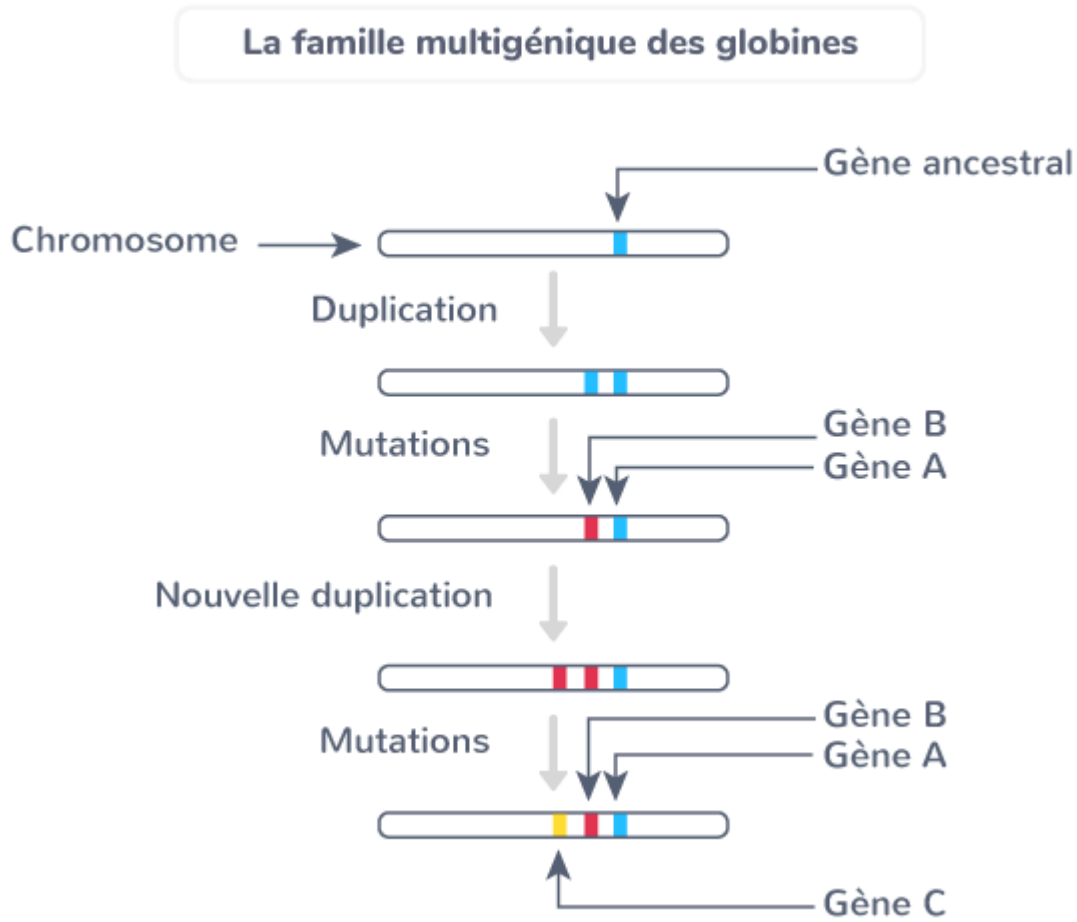
Les gènes codant pour les chaînes de globines (protéines assurant le transport du dioxygène) constituent une famille multigénique.

Mécanisme général de constitution d'une famille multigénique



L'histoire d'une famille multigénique peut être reconstituée par la comparaison des séquences des nucléotides des gènes. La ressemblance traduit l'origine commune, mais le nombre de différences souligne la proximité.

EXEMPLE



Le nombre de différences entre les gènes B et C est inférieur au nombre de différences entre B et A ou C et A.

Après les phénomènes de duplication, certaines copies des gènes peuvent également passer sur un autre chromosome. Il y a alors translocation.

B Les anomalies de migration

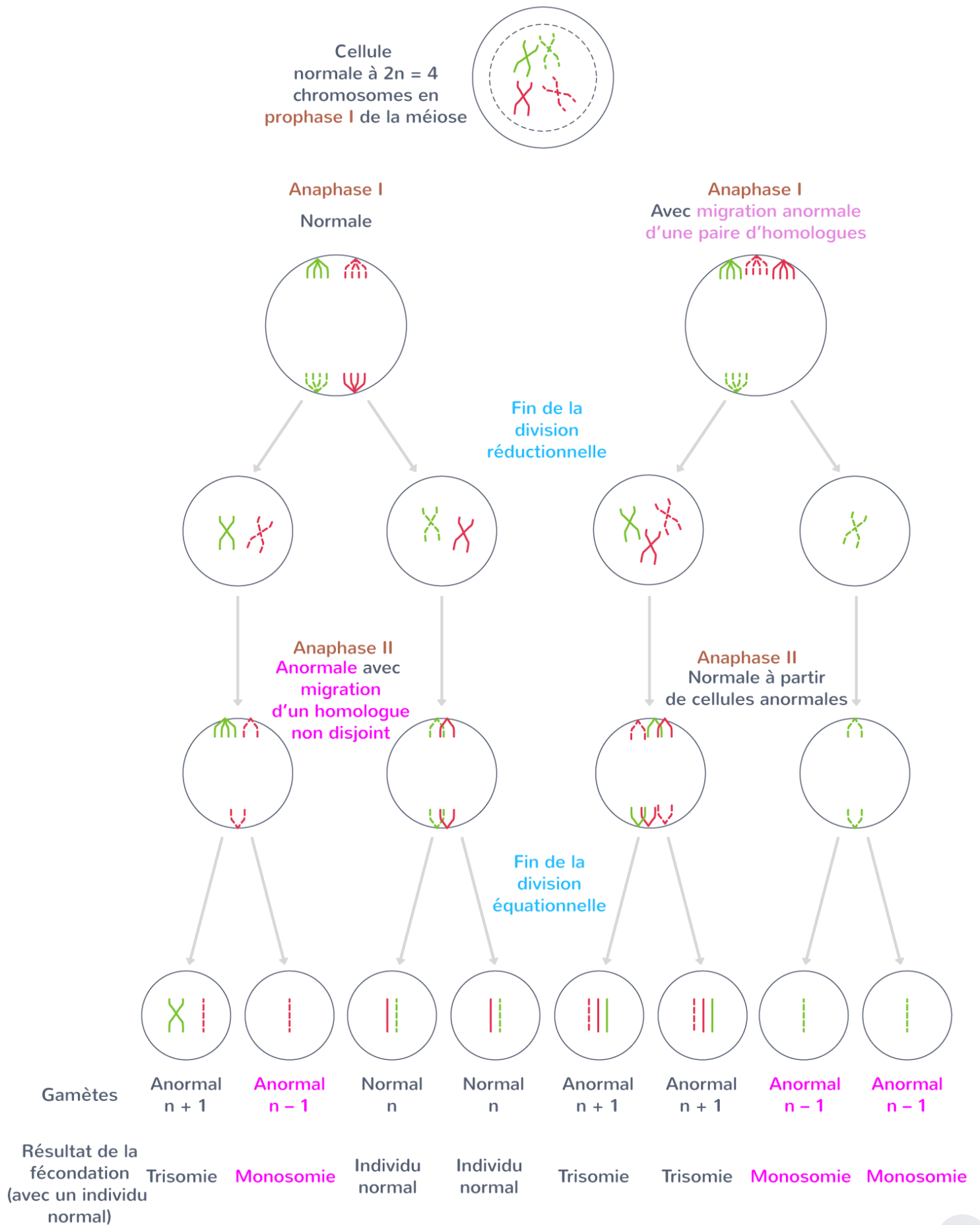
Lors des anaphases I ou II de méiose, des erreurs de séparation de chromosomes ou de chromatides peuvent se produire. Ces anomalies de migration sont souvent mortelles mais peuvent parfois mener à une diversification des génomes et donc à l'évolution des populations.

La méiose, lorsqu'elle se déroule normalement, aboutit à une séparation des chromosomes homologues. Le résultat est qu'il n'y a qu'une chromatide de chaque paire d'origine au terme de la seconde division, dans les gamètes. Toutefois, des accidents peuvent survenir :

- une mauvaise séparation des chromosomes homologues peut se produire en anaphase I ;
- une mauvaise séparation des chromatides peut se produire en anaphase II.

Dans ce cas, les gamètes formés ne contiennent pas le nombre normal de chromosomes, caractéristique des gamètes de l'espèce. Certaines cellules ont un chromosome surnuméraire ($n + 1$ chromosomes au lieu de n), alors que dans d'autres, il manque un chromosome ($n - 1$ au lieu de n).

Mécanisme d'apparition des trisomies et des monosomies au cours de la méiose



Lorsque ces cellules sont impliquées dans une fécondation avec un gamète normal (apportant n chromosomes), la cellule-œuf formée a une formule chromosomique anormale :

- $2n + 1$, un chromosome surnuméraire, il s'agit d'une trisomie ;
- $2n - 1$, un chromosome en moins, il s'agit d'une monosomie.

EXEMPLE

Le syndrome de Down résulte d'une trisomie 21.

Caryotype d'un individu féminin présentant une trisomie 21

