

Chapitre 4 : L'origine du génotype des individus

Introduction - Voir les rappels de génétique

Comment les divisions cellulaires et la fécondation participent-elles à l'émergence de nouveaux génotypes ?

I) Reproduction sexuée et brassages génétiques

A) Reproduction sexuée et stabilité du caryotype

Le caryotype est l'ensemble des chromosomes métaphasiques d'un individu, d'une cellule ou d'une espèce, colorés, photographiés et rangés par paires d'homologues dans l'ordre des tailles décroissantes.

Chaque espèce est caractérisée par son caryotype. Lors du suivi de grossesse, on réalise aussi des caryotypes après amniocentèse (ou cordocentèse) pour confirmer le sexe génétique du fœtus ou pour effectuer un diagnostic prénatal (recherche d'anomalies de structure ou de nombre des chromosomes, comme dans le cas des trisomies). Un caryotype peut aussi être demandé en médecine dans le cas de patients présentant des ambiguïtés dans la différenciation phénotypique du sexe.

Historiquement, on prélevait des leucocytes (seules cellules sanguines à posséder un noyau et donc des chromosomes) que l'on bloquait en métaphase. Leur coloration faisait apparaître une série de bandes claires et sombres caractéristiques de chaque chromosome, ce qui avec leur taille permettaient alors de les identifier facilement. Aujourd'hui, les médecins réalisent des caryotypes spectraux ou SKY (spectral karyotype), à l'aide de sondes colorées spécifiques de chaque chromosome, voire de locus particuliers.

Tous les individus d'une même espèce partagent le même caryotype, c'est-à-dire une organisation identique de l'information génétique en chromosomes contenant les mêmes gènes aux mêmes locus, à l'exception des chromosomes sexuels X ou Y suivant le genre. Chez l'espèce humaine par exemple, chaque individu possède le gène de la globine β à un endroit précis du chromosome 11 (son locus).

Une espèce peut donc être définie par son caryotype, porteur de gènes codant les caractères propres à l'espèce considérée. Ce caryotype reste ainsi globalement inchangé d'une génération à une autre.

Par conséquent, depuis l'apparition de notre espèce (il y a environ 100 000 ans) et au cours des milliers de générations qui se sont succédées, s'observe une certaine stabilité des caractères spécifiques dont notamment le nombre de chromosomes (46 en l'occurrence).

Le cycle biologique d'une espèce représente les différentes phases de vie de cette espèce et ainsi la succession des événements permettant le maintien de ses caractères d'une génération à une autre. Dans le cas des espèces à reproduction sexuée, le cycle biologique est marqué par la succession d'une **méiose**, processus à l'origine des gamètes, et d'une **fécondation**, union de deux gamètes issus de parents distincts.

La quantité d'ADN dans les cellules ne double pas à chaque génération car les gamètes ne possèdent qu'une moitié du génome de l'individu qui les a formés. La méiose est donc un processus différent de la mitose.

La cellule œuf et toutes les cellules somatiques ont des chromosomes regroupés par **paires d'homologues** visibles sur leur caryotype. Deux chromosomes homologues possèdent les mêmes gènes et les mêmes locus mais des allèles éventuellement différents. Ces cellules sont **diploïdes** et leur caryotype est noté $2n$. Chez notre espèce, $2n = 46$ (soit 23 paires de chromosomes homologues).

Attention ! Ne pas confondre chromosomes homologues et chromatides...

Dans les gamètes et une partie des cellules de la lignée germinale en revanche, il n'y a qu'un seul exemplaire de chaque chromosome : les gamètes sont des cellules **haploïdes** à n chromosomes. Pour nous, $n = 23$.

faire le schéma du cycle de vie en précisant la formule chromosomique

Le cycle biologique est donc marqué par deux événements majeurs :

- la formation des gamètes (cellules haploïdes) dans les gonades à partir de cellules diploïdes lors d'un phénomène de division particulier : la **méiose** ;
- la réunion de deux cellules haploïdes, les gamètes, pour former une cellule diploïde, la cellule oeuf, lors de la **fécondation**.

*L'ensemble des étapes où les cellules de l'organisme sont diploïdes (respectivement haploïdes) est appelée **diplophase** (respectivement **haplophase**). Dans un tel cycle, la méiose se produit juste avant la fécondation à l'échelle du cycle de vie. Il s'agit donc d'un **cycle à diplophase dominante**, ou diplophasique, car la phase haploïde est réduite aux gamètes. Il est par ailleurs qualifié de **cycle monogénétique** puisqu'une seule génération connaît une réelle croissance : celle issue du zygote. C'est donc bien un **cycle monogénétique diplophasique**.*

Ce cycle est très similaire chez l'ensemble des animaux et pour la plupart des plantes ; seuls le nombre et la structure des chromosomes diffèrent (Chien $n = 39$, Tabac $n = 24$, Drosophile $n = 4$). En revanche, il peut s'avérer très différent chez d'autres espèces comme les champignons ou les algues.

record chez l'Ophioglosse avec jusqu'à 1260 chromosomes mais cycle un peu différent (deux générations)

Méiose et fécondation se succèdent donc au cours de tout cycle de développement et garantissent, sauf accident, la **stabilité du caryotype** d'une génération à une autre.

B) Les lois de l'hérédité, héritage des travaux de Mendel

Par ailleurs, en 1865, Mendel démontre la théorie de l'**héritérité** à l'aide d'un modèle végétal, les Pois. Elle est due à la transmission d'allèles d'une génération à une autre, même si ces mécanismes n'ont été compris que bien après Mendel.

Il travaillait avec des **lignées pures** de Pois, c'est-à-dire des individus de phénotype constant lorsque croisés entre eux. *Ils sont donc homozygotes pour les gènes étudiés et possèdent le même génotype.* Le croisement de deux individus de lignée pure donne une génération qualifiée d'**hybride F1**. *Si les lignées pures parentales sont identiques, les F1 sont homozygotes, si les lignées pures parentales sont différentes, les F1 sont hétérozygotes.*

Mendel fait croiser des fleurs de pois pures blanches et des fleurs de pois pourpre en bloquant l'autofécondation. Il obtient une génération filiale (F1) composée à 100% de fleur pourpre, il en déduit donc que le caractère (couleur pourpre) est dominant par rapport au caractère couleur blanche. Il décide ensuite de faire autoféconder les fleurs F1 pour obtenir une génération filiale F2 et il compte les résultats. La majorité des F2 avait des fleurs pourpres (3/4) et seulement 1/4 avaient des fleurs blanches. Le rapport dominant récessif se note 3:1.

Les expériences de Mendel ne s'arrêtent pas là car il va laisser s'autoféconder les fleurs en F2 pour obtenir la génération F3. Les plantes à caractère récessif (fleurs blanches) continuent de donner des fleurs blanches par autofécondation. Par contre 2/3 des fleurs blanches donnent des fleurs pourpre et blanche et 1/3 ne donne que des fleurs pourpres.

Les mêmes résultats sont observés avec la couleur de la fleur mais pas uniquement (forme des graines / gousses, couleur des graines / gousses ...)

À partir de ses nombreuses expériences et du dénombrement de milliers de pois, Gregor Mendel formula en 1865 **quatre principes** intervenant dans la transmission des caractères :

- Un organisme hérite de deux facteurs pour chaque caractère (*ce qui sera appelé par la suite allèle*), mais la première génération obtenue (hybrides F1) est homogène (loi d'uniformité des hybrides, il n'y a pas de mélange des caractères) ;
- Le facteur **dominant** masque le facteur **récessif** (qui réapparaît en génération F2, après croisement de deux F1) : Mendel notait le facteur dominant par une majuscule, et le récessif, par la minuscule correspondant (notation parfois encore en vigueur aujourd'hui, même s'il lui est souvent préférée la notation + pour indiquer l'allèle dominant) ;
- Les deux facteurs (allèles) se séparent durant la formation des gamètes : chaque hybride n'a reçu qu'un seul facteur de manière par les gamètes de chacun de ses parents (loi de pureté des gamètes)
- La distribution de ces couples de facteurs se fait de manière **indépendante** : ainsi, la répartition des descendants suit des lois de probabilité (binomiale en l'occurrence).

C) Méiose et brassages alléliques

1- Le brassage inter-chromosomique des allèles parentaux : une ségrégation aléatoire des chromosomes homologues

cf. CH 4 TP 1

Le **brassage inter-chromosomique** correspond à la **disjonction aléatoire** des chromosomes homologues lors de l'**anaphase 1 de méiose**. En métaphase 1, les deux chromosomes d'une même paire d'homologues se placent de part et d'autre du plan de division et cette disposition peut se faire au hasard dans un sens ou dans l'autre : un des chromosomes migre dans une cellule fille, et l'autre dans la seconde. Mais lors d'une autre méiose, c'est la répartition inverse qui peut se produire avec une probabilité de $\frac{1}{2}$.

De plus, ce choix est **indépendant** de celui des autres paires de chromosomes homologues. Chaque cellule fille reçoit donc un tirage d'un exemplaire de chaque paire de chromosomes homologues, ce qui conduit à la mise en place de plusieurs lots haploïdes possibles différents puisque les chromosomes homologues portent les mêmes gènes mais pas nécessairement les mêmes versions alléliques.

Le nombre de lots haploïdes possibles dépend du nombre n de paires d'homologues considérées et correspond à 2^n puisqu'il y a 2 possibilités pour chaque paire d'homologues.

=> brassage mendélien car répondant aux lois de probabilités qu'il avait énoncées

2- Le brassage intra-chromosomique des allèles parentaux

a- Mise en évidence d'un mécanisme original durant la méiose

Chez un organisme diploïde, la mise en évidence de ce brassage nécessite de considérer au minimum deux gènes hétérozygotes liés, c'est-à-dire portés par la même paire de chromosomes homologues.

Dans ce cas, lors d'un croisement test entre un individu double hétérozygote et un individu double récessif (donc forcément homozygote), d'après les règles du brassage inter-chromosomique, nous nous attendrions à retrouver uniquement deux phénotypes parmi les descendants, ceux des parents.

Or les expériences montrent que ces deux phénotypes sont bien obtenus de manière majoritaire (en général, à plus de 40 % chacun) mais que deux autres phénotypes, dits recombinés, sont également présents.

Ils sont qualifiés de recombinés car ils prennent un caractère phénotypique de chacun des parents. Ces phénotypes sont plus rares (en général, aux alentours de 5 %).

La présence de ces phénotypes recombinés découle donc d'un mécanisme original et traduit le brassage intra-chromosomique.

=> brassage non mendélien car échappant aux lois de probabilités qu'il avait énoncées

b- Mécanisme du crossing over

Le brassage intra-chromosomique intervient entre chromosomes homologues lors de leur appariement en **prophase 1 de méiose**. Au cours de cet appariement, les chromatides dédoublées de chaque chromosome peuvent s'emmêler au niveau de points appelés **chiasmas***.

Et il arrive sur des **chiasmas** que des chromatides appartenant à deux chromosomes différents au sein d'une même paire se croisent et forment un **enjambement**.

Il peut alors y avoir des cassures et les mécanismes de réparation chromosomique peuvent souder les fragments de chromatides sur le mauvais chromosome, c'est-à-dire sur le chromosome homologue de celui dont elles étaient issues.

Ces échanges de fragments équivalents de chromatides non-soeurs entre des chromosomes homologues sont appelés **crossing overs**, ou **recombinaisons homologues** de chromatides non-soeurs. Et comme les chromosomes homologues peuvent porter des allèles différents, ces crossing overs conduisent souvent à de nouvelles combinaisons alléliques.

*faire un schéma avec une paire de chromosomes et deux gènes hétérozygotes liés
préciser la différence entre un enjambement et un crossing over (quand on se croise les jambes, la
jambe gauche ne part pas avec la hanche droite après...)*

c- Formation de chromatides recombinées infinis

Les crossing overs sont un **phénomène aléatoire et fréquent** : il s'en déroule en moyenne trois par paire d'homologues, mais plus le chromosome est grand et plus la probabilité qu'un crossing over se produise est forte. Bien entendu, de nombreux enzymes sont impliqués dans la réalisation d'un crossing over et ce mécanisme est très contrôlé d'un point de vue moléculaire.

en fait, seuls certains sites se prêtent aux chiasmas et donc aux crossing overs (car reconnus par les enzymes) mais leur réalisation reste aléatoire

Le brassage intra-chromosomique permet alors un brassage des allèles portés par les chromosomes homologues, conduisant à la formation de nouvelles chromatides, les **chromatides recombinées**, et donc de **nouvelles combinaisons alléliques** : les chromosomes à deux chromatides ne sont plus vraiment ni maternels, ni paternels, mais des mosaïques des chromosomes parentaux.

En ne considérant ne serait-ce qu'un seul crossing over par paire d'homologues, on obtient déjà quatre chromatides différentes. Finalement, s'il y a n paires d'homologues, cela donne 4^n possibilités de produits de méiose différents suite au brassage intra-chromosomique (soit plus de 7.10^{13} possibilités de gamètes chez notre espèce !)

Mais comme le nombre de crossing over par paire d'homologues est variable et plus élevé, le nombre de possibilités d'associations d'allèles dans un gamète produit par méiose est **biologiquement infini**.

D'autant plus qu'il faut lui multiplier le brassage inter-chromosomique... Et ce, sans compter les **mutations** pouvant survenir au cours de la réplication de l'ADN lors de l'interphase pré-méiotique, mutations certes rares mais qui rajouteraient encore de la variabilité.

En fin de compte, un individu peut produire par méiose un **nombre quasi-infini de gamètes** tous génétiquement différents : en tout cas, **le nombre de combinaisons génétiques différentes excèdent de plusieurs ordres de grandeur le nombre de gamètes qu'un individu est capable de produire au cours de sa vie !**

Par les brassages intra et inter-chromosomique qui ont lieu quasi-simultanément, chaque méiose conduit à des cellules haploïdes (gamètes) qui représentent une combinaison originale d'allèles différente des autres gamètes et différente des combinaisons parentales. En ce sens, **la reproduction sexuée engendre de la variabilité.**

D) Fécondation et amplification du brassage allélique

Dans les conditions naturelles, les deux membres d'un couple sont hétérozygotes pour beaucoup de leurs gènes et génétiquement différents l'un de l'autre par de nombreux allèles. Grâce à la méiose, chacun produit une grande diversité de gamètes possédant tous une combinaison allélique unique.

Mais comme les deux individus sont génétiquement différents, les gamètes de l'un sont également différents de celui de l'autre. Or, lors de la fécondation, deux gamètes parentaux s'unissent de manière **aléatoire**. Chaque gamète apporte un allèle pour chacun des gènes constituant le patrimoine génétique de l'espèce : les couples d'allèles sont donc reconstitués.

Par conséquent, la fécondation réunit deux gamètes au hasard : chaque spermatozoïde du père est susceptible de s'unir à n'importe quel ovocyte 2 produit par la mère. Aussi, par rapport à la diversité des gamètes produits, tout autant importante pour les mâles que pour les femelles, le nombre d'assortiments chromosomiques possibles pour la cellule œuf, et donc de combinaisons génétiques différentes, est alors passé au carré...

La fécondation est bien responsable d'un **nouveau et troisième brassage allélique**, qui amplifie considérablement les deux brassages méiotiques.

En considérant uniquement le brassage inter-chromosomique, avec n paires d'homologues, le nombre de cellules œufs différentes que la fécondation peut générer à partir des deux mêmes partenaires est : $2^n \times 2^n = 2^{2n}$, nombre faramineux sous-évaluant encore largement la réalité puisque ce brassage s'applique à des chromosomes préalablement remaniés par le brassage intra-chromosomique...

pour l'espèce humaine, 70 000 milliards de combinaisons possibles (et ce, sans même prendre en compte les crossing overs...)

On peut donc dire qu'en réunissant de manière aléatoire deux combinaisons originales d'allèles, la fécondation amplifie considérablement le brassage génétique de la méiose. La méiose et la fécondation entraînent ainsi la formation d'un nouvel individu tout-à-fait unique génétiquement.

La combinaison de la méiose et de la fécondation lors de la reproduction sexuée aboutit de cette manière à former une **infinité biologique d'individus génétiquement différents** par de multiples brassage alléliques. Ceci justifie bien le célèbre à-peu-près d'André Langaney : « qui fait un oeuf, fait du neuf ! »

Par la reproduction sexuée, les enfants sont toujours des versions génétiques uniques et différentes de leurs parents, bien que le caryotype soit maintenu. La reproduction sexuée répond donc à un paradoxe apparent : en brassant les allèles parentaux, elle génère des génotypes, et donc des phénotypes, inédits tout en conservant le caryotype et assurant ainsi la stabilité quantitative du génome.

II) Principes de l'analyse génétique

A) Croisement test et décompte des phénotypes des descendants

cf. exercices de génétique

Les organismes **diploïdes** possèdent des gènes présents en deux exemplaires mais sur le même locus. Les individus qui possèdent deux allèles identiques pour un gène donné sont qualifiés d'**homozygotes**. À l'inverse, les individus qui possèdent deux allèles différents pour un même gène sont qualifiés d'**hétérozygotes**. Pour un grand nombre de gènes, les individus sont hétérozygotes, ce qui revient à dire qu'ils ont hérité de leurs parents un allèle paternel différent de l'allèle maternel par rapport au gène considéré.

Expérimentalement, les chercheurs peuvent obtenir des **lignées pures** d'espèces modèles, c'est-à-dire des individus homozygotes pour les gènes qui nous intéressent, voire complètement homozygotes, en croisant de manière répétitive des individus apparentés (ex : la souris blanche de laboratoire, certaines races d'animaux domestiques, la plupart des cultivars végétaux). **Ces lignées présentent souvent des tares génétiques et ne seraient pas sélectionnées en milieu naturel.**

ATTENTION : par abus de langage, on parlera d'individu homozygote, ou hétérozygote, en sous-entendant « pour le gène qui nous intéresse dans l'exercice ».

Un allèle est dit **dominant** par rapport à un autre allèle s'il est le seul à s'exprimer en cas d'hétérozygotie pour le gène concerné. L'allèle ne s'exprimant pas est qualifié de **récessif**. Dans les cas (moins fréquents dans les exercices) où les deux allèles s'expriment, on parle de **codominance**.

Lorsque vous avez affaire à une étude génétique de cas, la première chose à faire est d'identifier parmi les allèles présents lesquels sont récessifs ou dominants. Pour cela, le moyen le plus simple consiste en l'analyse du phénotype des individus **hybrides de première génération** ou **F1**, obtenus en croisant deux lignées pures (donc homozygote pour le gène qui nous intéresse) de phénotypes distincts. En effet, **ces individus, tous identiques a priori, sont hétérozygotes et leur phénotype correspond donc à l'expression des allèles dominants.**

Chez les organismes diploïdes, le résultat du brassage méiotique est difficile à observer car nous ne pouvons pas observer le génotype des gamètes isolés, mais seulement le phénotype des individus issus de la fécondation de ces gamètes avec d'autres gamètes.

Pour analyser la disjonction des allèles lors de la méiose, est effectué un croisement test ou **test cross**. L'individu dont le génotype est recherché, ce qui revient à vouloir connaître les différents types de gamètes qu'il produit, est croisé avec un individu homozygote récessif pour les gènes étudiés. **Un croisement test est donc le croisement entre un individu hétérozygote avec un homozygote récessif. Dans ces conditions, le phénotype des individus issus du croisement est déterminé par les allèles apportés par les gamètes de l'individu à tester.**

Les choses se compliquent lors de l'étude de deux caractères (soit deux couples d'allèles) ou **dihybridisme**. Pour cela, en général un test cross est réalisé avec un individu F1. Il existe deux cas de figure : - si les deux gènes sont **indépendants** (i.e. leurs locus sont portés par deux chromosomes différents), le brassage est un **brassage inter-chromosomique**. Les quatre phénotypes obtenus sont alors **équiprobables** ; *répartition des phénotypes après test cross : 4 fois 25 %*

- si les deux gènes sont **liés** (i.e. leurs locus sont sur le même chromosome), le brassage est un **brassage intra- et inter-chromosomique**. Les quatre phénotypes obtenus ne sont pas équiprobables : il y aura plus de phénotypes parentaux que de **phénotypes recombinés** car les **crossing over** sont des événements fréquents mais pas systématiques. La probabilité d'obtenir des phénotypes recombinés est d'autant plus faible que les locus des gènes liés incriminés sont proches sur le chromosome.

*répartition des phénotypes après test cross : deux phénotypes parentaux majoritaires (> 40 %)
deux phénotypes recombinés minoritaires (< 10 %)*

B) Études généalogiques et transmission héréditaire des caractères

cf. exercices de génétique

Espèce humaine = problème car impossible de faire des croisements test (et de toute façon pas assez de descendants pour une approche statistique fiable) mais analyse d'**arbre généalogique** permet d'apporter des informations si caractère étudié est présent dans toutes les générations = probablement porté par un allèle **dominant** si le caractère apparaît chez un enfant alors qu'il est absent chez les parents => allèle **récessif** (ou mutation spontanée apparue chez cet enfant).

Si la maladie concerne beaucoup plus les hommes que les femmes => possibilité que le caractère soit porté par les chromosomes sexuels (**caractère gonosomal**) : soit récessif porté par le X (dans ce cas, probabilité que les femmes soient homozygotes faible et donc moins de femmes touchées), soit porté par le Y (et dans ce cas aucune femme touchée) si ≈ équiprobable => **caractère autosomal** porté par un chromosome non sexuel (ou gonosomal porté par le X et dominant, mais dans ce cas, tous les hommes sont touchés sans qu'il n'y ait de transmission père-fils)

Une fois le mode de transmission déterminé => possibilité de procéder à une évaluation de risque dans le cadre d'une maladie génétique

C) Séquençage des génomes et prédition génétique

Progrès dans les biotechnologies : **séquençage** , PCR, bio-informatique) => accès de plus en plus rapide et de moins en moins coûteux aux données génétiques individuelles
=> possible dans une famille touchée par une maladie génétique de déterminer exactement les allèles concernés et les personnes porteuses ou non

bio-informatique < bases de données de milliers de personnes du monde entier => croisement des informations et lien entre certains phénotypes et des mutations précises => avancée de la recherche génétique et de la prise en charge des malades mais **questions bioéthiques** soulevées => lois de bio-éthique

III) Accidents génétiques lors de la reproduction sexuée et conséquences évolutives

A) Les anomalies de la méiose et leurs conséquences

1) Crossing-over inégal et duplication génique

cf. CH4 TP 2

Au sein du génome d'une espèce, la séquence d'ADN de certains gènes présente de grandes similitudes avec celle d'une autre espèce. C'est le cas par exemple des gènes de la famille de la globine ou encore de certains **gènes homéotiques** (comme les gènes *Hox*). Ces gènes sont ainsi qualifiés de **familles multigéniques**. Les généticiens estiment qu'à partir de plus de 20 % de similitude, le hasard seul ne peut expliquer la similitude de séquence et les gènes concernés appartiennent à la même famille, c'est-à-dire qu'ils proviennent d'un **même gène ancestral**.

Ces familles multigéniques sont formées par des épisodes de **duplication** : des séquences plus ou moins longues d'ADN, pouvant correspondre à un gène entier, peuvent être dupliquées puis transposées sur d'autres chromosomes.

À l'origine des duplications, se trouve un phénomène rare : les **anomalies de crossing over**. En effet, si la plupart des crossing overs correspondent à des échanges de portions de chromatides parfaitement homologues, cela n'est pas toujours le cas.

Si l'échange porte accidentellement sur des portions qui ne sont pas tout-à-fait homologues, le crossing over devient inégal. En effet, il existe des séquences répétées plusieurs fois dans le génome qui peuvent leurrer les mécanismes enzymatiques responsables de la recombinaison. Ils raccordent deux morceaux de chromatides au niveau de séquences répétées qui ne sont pas au même locus. Cela conduit à l'obtention d'un chromosome portant une partie de son information en double exemplaire, alors que son homologue a justement perdu la partie correspondante de cette information. C'est ainsi qu'un gène peut disparaître d'un chromosome ou au contraire se retrouver dupliqué sur un autre.

Dans ce cas, il s'agit de **recombinaisons non homologues** des chromosomes qui amènent des modifications parfois majeures des chromosomes : fragments voire chromosomes complets échangés ou inversés.

Un tel phénomène est à l'origine de la différence majeure de caryotype entre l'espèce humaine et le Chimpanzé (une des paires humaines résulte de la fusion de deux paires de l'ancêtre commun avec le Chimpanzé).

Ainsi, au sein du génome d'une espèce, les similitudes entre gènes sont interprétées comme le résultat d'une ou plusieurs duplications d'un gène ancestral, gène ayant donné naissance aux gènes actuels de la famille multigénique par duplication.

Les étapes pour former deux nouveaux gènes à partir d'un gène ancestral sont les suivantes :

- **Duplication** (copie) du gène ancestral ;
- **Transposition** du gène dupliqué sur un autre **locus**, c'est-à-dire à une autre position sur le même chromosome ou sur un chromosome d'une autre paire ;
- **Evolution indépendante** par mutations successives des nouveaux gènes : du fait de leur caractère aléatoire, il n'y a aucune raison que les deux gènes connaissent les mêmes mutations, donc petit-à-petit **leurs séquences dérivent** et ils peuvent conduire, une fois traduits, à des **protéines acquérant des fonctions différentes** (mais souvent proches : c'est le cas des opines, qui sont toutes sensibles à des radiations lumineuses mais de longueurs d'onde différentes).

2) Mauvaise répartition des chromosomes et aneuploïdie

Si des anomalies surviennent lors des divisions méiotiques, elles surviennent aussi bien durant la spermatogenèse que l'ovogenèse, ainsi la cellule oeuf résultant de la fécondation de ces gamètes anormaux peut présenter des aberrations du nombre de chromosomes appelées **aneuploïdies**. Par exemple, il peut y avoir un chromosome en trop, aneuploïdie de type $2n+1$ (**trisomie**), ou en moins, aneuploïdie de type $2n-1$ (**monosomie**).

Ces anomalies peuvent survenir au cours de la première division de méiose : dans ce cas, il s'agit de la **non-disjonction** (non séparation) **d'une paire de chromosomes homologues**. Mais cela peut également se produire durant la deuxième division de méiose ; il s'agira alors d'une **non-disjonction des chromatides soeurs**. Dans tous les cas, il s'agit d'un problème de **migration** de chromosome en anaphase, dû à un mauvais placement de ces chromosomes au cours de la métaphase...

Le **syndrome de Down** ou trisomie 21 est l'une des anomalies chromosomiques les plus fréquentes chez l'espèce humaine (1 grossesse sur 800 en moyenne mais l'incidence augmente avec l'âge). Elle affecte la 21e paire qui contient alors trois chromosomes au lieu de deux. Le caryotype total est donc composé de 47 chromosomes, ce qui entraîne de nombreuses anomalies phénotypiques, dont un épicanthus (responsable des yeux bridés) caractéristique et un retard mental plus ou moins sévère.

Certaines trisomies sont viables (trisomies 13, 18, 21), mais les autres ont des conséquences si importantes que l'embryon ne survit pas. Il existe également des trisomies touchant les chromosomes sexuels : par exemple, le **syndrome de Klinefelter** résulte d'un caryotype (XXY).

Les monosomies se traduisent par la perte d'un chromosome. Par exemple, le **syndrome de Turner** caractérise des femmes ayant un caryotype ne comportant qu'un seul chromosome sexuel (X).

3) Une conséquence possible, la diversification du vivant

Les épisodes de duplication et de transposition sont des **événements rares, aléatoires et accidentels**. Leur probabilité d'occurrence est plus faible que celle des mutations. Ils peuvent être favorisés par certains facteurs de l'environnement et pour être transmis, ils doivent bien entendu toucher les cellules de la lignée germinale.

La divergence des gènes d'une même famille s'explique par l'accumulation de mutations. Dans certains cas, ces mécanismes génétiques peuvent conduire à l'apparition de gènes correspondant à de nouvelles fonctions (myoglobine versus globines). Dans d'autres cas, les mutations s'accumulent sans affecter la fonction du polypeptide (globines α et β) : les différentes protéines codées par ces gènes pourtant différents réalisent la même fonction.

*Enfin, certaines copies du gène peuvent perdre leur fonction, par apparition d'une mutation non-sens par exemple, ce qui donne les **pseudogènes**.*

En étudiant le degré de similitude entre séquences de gènes apparentés, il est possible de retracer sous forme d'arbre l'histoire de la famille multigénique, et donc l'histoire des gènes. Plus les gènes sont similaires, plus leur duplication à partir d'un autre gène est récente. Chaque duplicita évolue par des processus de mutation. Ces gènes sont qualifiés d'**homologues**.

*En comparant les gènes des globines chez différentes espèces de Vertébrés et en utilisant les dates d'apparition supposées de ces espèces grâce aux fossiles retrouvés, les biologistes peuvent proposer un scénario évolutif pour les différentes duplications et transpositions qui se sont produites au sein des gènes considérés au cours des temps géologiques. Cette observation confirme qu'il existait un **ancêtre commun** à tous les Vertébrés qui possédait un gène ancestral à l'origine de la famille multigénique des globines.*

Ces mécanismes (duplications et aneuploïdie), lorsqu'ils sont viables, peuvent conduire à un **enrichissement** et à une **diversification** des génomes.

B) Les anomalies de la fécondation et leurs conséquences

Malgré les blocages de la polyspermie, il peut cependant arriver qu'un ovocyte soit fécondé par deux spermatozoïdes : cela conduit à une **cellule œuf triploïde** non-viable (chez les Mammifères) et dont le développement est brutalement interrompu après quelques divisions cellulaires anarchiques.

Il peut également se produire une ovulation d'un ovocyte en première division de méiose mais dont les chromosomes sont à deux chromatides. En cas de fécondation par un spermatozoïde, cela aboutit de la même façon à une cellule triploïde qui dégénère rapidement ou n'arrive pas à s'implanter dans la cavité

T spé SVT
utérine au moment de la nidation. Il sera alors éliminé durant les règles : c'est donc l'origine d'un certain nombre de fausses-couches.

Ces deux cas réunis concernent **moins de 2 % des fécondations**.

Il peut également y avoir des cas de fécondation entre des espèces différentes (mais généralement assez proches). Cela conduit à des hybrides qui sont généralement stériles, justement car leur caryotype est anormal et n'est pas composé de chromosomes homologues. Comme il ne peut y avoir d'appariement en prophase 1, il ne peut y avoir de méiose.

Dans certains cas, les agriculteurs favorisent néanmoins ces hybrides du fait de leurs propriétés agronomiques intéressantes (**vigueur hybride**). C'est l'un des mécanismes de la **domestication**. Cela peut former des individus **polyploïdes** : le Bananier $3n$, le Blé $6n$, l'Huître $3n$...

les individus triploïdes sont stériles et ne peuvent se reproduire que par clonage (méiose impossible)

IV) Stabilité génétique, évolution clonale et conservation des génomes

A) Qu'est-ce qu'un clone ?

Clone = ensemble de cellules identiques issues de mitoses successives d'une cellule initiale (fidélité génétique assurée par la **réplication** de l'ADN, processus conservateur d'information génétique)
=> individu issu de mitoses successives depuis la cellule œuf totipotente devrait être composé d'un seul clone.

B) Mutations et diversité génétique sous-clonale

calculer le nombre de mutations chez un humain adulte

Erreur de réplication (1 pour 10^9 nucléotides copiés) => **mutation**.

Processus rare mais vu la taille du génome humain ($6,4 \cdot 10^9$ pb) et le nombre de divisions par mitose (10^{17} au cours de la vie) => diversité génétique chez un individu.

Mutations (ou autres accidents génétiques encore plus rares) = pérennes pour toute la lignée cellulaire qui dérive du mutant = **sous-clone**.

Si mutation au niveau de la **lignée germinale**, transmission possible à la génération suivante, si mutation au niveau de la **lignée somatique**, pas de transmission (mais conséquence possible sur le phénotype de l'individu).

Mutation = seule source de diversité dans un clone / peut toucher un gène ou une séquence régulatrice du gène ou un gène régulant d'autres gènes (via un facteur d'expression) => possibilité de perte de fonction, partielle ou totale du gène concerné (même si le gène lui-même peut ne pas avoir été touché).

C) Un individu, une mosaïque de sous-clones

Individu = mosaïque de sous-clones présentant une faible variation génétique par accumulation de ces mutations

Clones = cellules séparées (ex : cellules sanguines) ou qui restent associées en tissus par leur matrice extracellulaire (ex : myocytes)

Chez les Eucaryotes, ces divisions permettent de constituer des tissus*, constitués de cellules identiques ; ces cellules peuvent être

- Séparées, comme les érythrocytes (globules rouges) dans un milieu liquide, ou comme les lymphocytes B spécifiques d'un antigène ;
- Assemblées par des fibres conjonctives, comme les cellules musculaires ;

Dans tous les cas, ces tissus forment aussi des **clones**.

**tissu* : ensemble de cellules spécialisées participant à une fonction commune et fonctionnant de manière coordonnée.

Exemple malheureux = une tumeur = sous-clone d'un individu dont la caractéristique est d'échapper au contrôle du cycle cellulaire => divisions anarchiques (et même sous-clone mosaïque car mutations affectent les cellules tumorales => évolution de la tumeur, éventuellement maligne)

Conclusion - Vers une diversification des génomes

On observe ainsi dans les cycles de reproduction sexuée une alternance de phases n et de phases $2n$.
La méiose permet de passer d'une phase $2n$ à une phase n . La fécondation permet de restaurer la diploïdie en réunissant deux génomes haploïdes.

Méiose et fécondation se compensent et participent ainsi à la stabilité relative de l'espèce, en rendant compatible la conservation obligatoire du caryotype et la reproduction biparentale sans que la quantité d'ADN ne double à chaque génération et en gardant inchangé le nombre de gènes de l'espèce.

Des perturbations de la méiose comme de la fécondation entraînent de graves problèmes pathologiques, ce qui montre bien l'importance de la stabilité du caryotype.

À chaque génération, méiose et fécondation permettent donc à la fois :

- la stabilité du caryotype d'une espèce, soit la **stabilité quantitative de l'information génétique**, faisant que tous les individus d'une même espèce ont les mêmes gènes, aux mêmes locus sur les mêmes chromosomes, codant les mêmes caractères spécifiques de l'espèce ;
- la formation de combinaisons originales d'allèles, soit une **variabilité qualitative de l'information génétique**, faisant que tous les individus d'une même espèce sont différents car possédant une combinaison unique d'allèles (à l'exception des vrais jumeaux). **Ce brassage est triple : intra- puis inter-chromosomique et enfin amplification par la fécondation.**

Les biologistes estiment qu'avec la reproduction sexuée, le nombre de possibilités différentes d'associations d'allèles dans un zygote à partir de deux génomes parentaux est du même ordre de grandeur que le nombre d'atomes dans l'univers connu ! De même, il est possible d'affirmer sans crainte que chaque être humain possède une combinaison allélique originale, qui n'a jamais existé auparavant et qui n'existera jamais plus. Il suffit d'observer les grandes différences entre les phénotypes des différents frères et soeurs d'un même couple pour s'en convaincre.

La reproduction sexuée forme de nouvelles combinaisons d'allèles. En revanche, elle ne forme ni de nouveaux allèles (rôle des mutations), ni de nouveaux gènes (rôle des duplications suivies de mutations).

En revanche, mutations et reproduction sexuée génèrent une grande diversité dans les génotypes et les phénotypes des individus d'une même population. C'est sur cette diversité que la **sélection naturelle** et la **dérive génétique** s'exercent.

Le génome dont le support est la molécule d'ADN n'est pas immuable. Il subit des modifications qui peuvent avoir des conséquences plus ou moins importantes sur le phénotype de l'individu, voire de l'espèce. Cependant, si la fréquence de ces changements peut être augmentée par des facteurs environnementaux, **la nature des mutations, elle, n'est en aucun cas influencée par les conditions du milieu**. Il faut donc chercher ailleurs l'explication de l'**adaptation des espèces à leur environnement** : cela est dû à l'action de tri de la sélection naturelle.

Mots-clés : **méiose, chromosomes homologues, gène, allèle, récessif, dominant, haploïdie, diploïdie, chromatides, caryotype, brassages inter-chromosomique et intra-chromosomique, crossing over, combinaison allélique, fécondation, crossing over inégal, duplication génique, aneuploïdie, trisomie, mitose, clone, sous-clone** ;