

THEME 1 : La Terre, la vie et l'organisation du vivant

Partie 1A : Génétique et évolution

Chapitre 1 : Stabilité génétique et évolution clonale

L'organisme humain est constitué de milliards de cellules issues de divisions successives et qui ont pour origine commune une même cellule-œuf. Toutes les cellules d'un même individu sont donc génétiquement très proches mais pas strictement identiques.

- quels sont les mécanismes expliquant les similitudes génétiques entre les cellules d'un même individu ?
- quels sont les mécanismes expliquant les différences génétiques pouvant exister entre ces mêmes cellules ?

I – Les clones cellulaires (rappels de 1^{ère} spé)

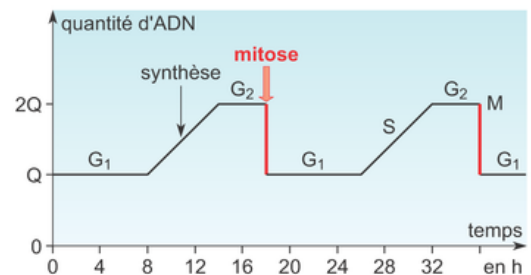
→Activité 1

Qu'est-ce qu'un clone cellulaire ? c'est un ensemble de cellules génétiquement identiques entre elles.

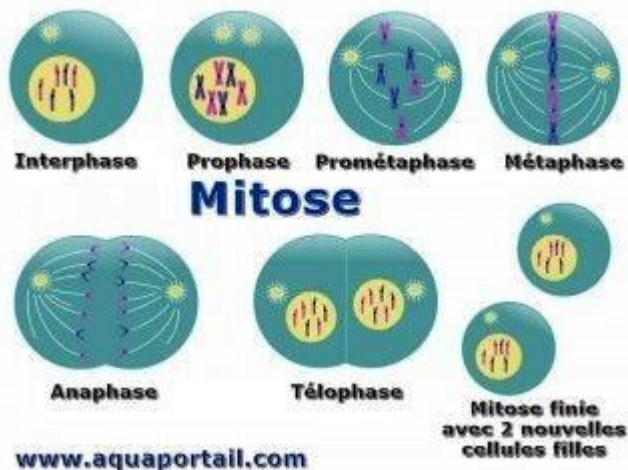
Le maintien de l'information génétique au sein d'un clone cellulaire, donc au cours des divisions cellulaires, s'explique par la succession de deux mécanismes :

- la réplication semi-conservative de l'ADN qui permet la production d'une 2^{de} chromatide pour chacun des chromosomes. Cette étape, qui se réalise au cours de l'interphase (phase précédant la mitose) aboutit à la formation d'une 2^{de} chromatide génétiquement identique à la chromatide initiale. A l'issue de la réplication, chaque chromosome est donc formé de deux chromatides génétiquement identiques.

Variation de la quantité d'ADN au cours du cycle cellulaire



- la mitose au cours de laquelle les deux chromatides de chaque chromosome se séparent et se répartissent équitablement entre les deux cellules filles.



Ainsi, à l'issue de la mitose les deux cellules filles disposent d'un lot identique de chromosomes à une chromatide. L'information génétique est donc transmise de manière conforme aux cellules filles.

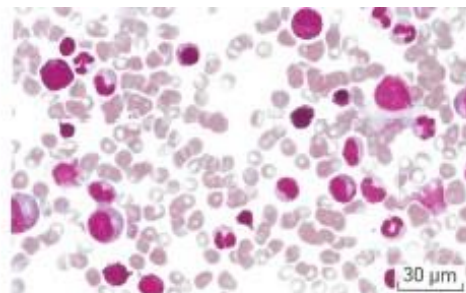
Dans l'exemple ci-contre la cellule mère est à $2n=6$ (soit 3 paires de chromosomes) ; les deux cellules filles sont également à $2n=6$.

A l'aide des 3 documents ci-dessous et de vos connaissances, déterminer l'origine possible de l'évolution clonale et ses éventuelles conséquences.

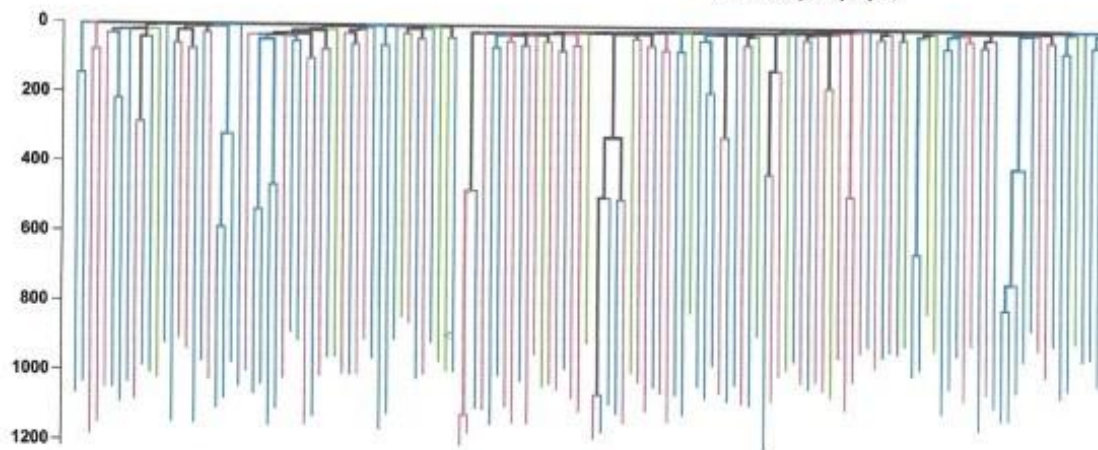
1. La diversité génétique d'un clone cellulaire (*TermSpé, Bordas, 2020*)

La moelle osseuse contient des cellules souches qui se multiplient activement tout au long de la vie pour former les cellules du sang (A). Des chercheurs ont étudié la diversité génétique de ces clones cellulaires : en comparant 140 cellules sanguines d'un homme de 59 ans, ils ont identifié 129 582 mutations les différenciant les unes des autres.

En se fondant sur le partage des mutations, les chercheurs ont pu reconstituer un arbre de parenté (B) : les cellules prélevées sont représentées par l'extrémité des branches. Chaque nœud correspond à une division qui a produit deux lignées de cellules. La longueur des branches est proportionnelle au nombre de mutations qui se sont accumulées au cours du temps.



A Frottis de cellules de la moelle osseuse (microscopie optique).

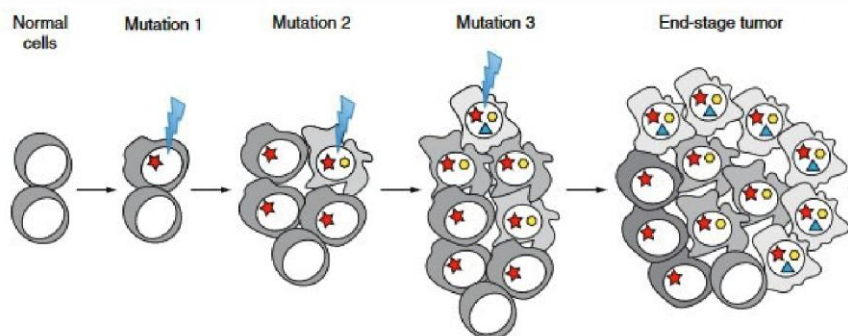


2. Cellules humaines, divisions cellulaires et mutations

D'après une étude publiée en 2016, le nombre de cellules constituant un Homme est estimé à $3,0 \cdot 10^{13}$ (valeurs pour un homme de 70 kg et de 170 cm). Les globules rouges représentent une écrasante majorité de ces cellules humaines (84%) et chaque jour environ 200 milliards de globules rouges sont produits par la moelle osseuse d'un adulte sain. On estime également qu'environ 1 million de cellules intestinales sont renouvelées par minute dans notre intestin. Les chercheurs ont établi que le nombre de divisions cellulaires au cours de l'existence d'un Homme était approximativement de 10^{17} . Nous savons par ailleurs que des mutations se produisent naturellement au cours des divisions cellulaires. A chaque division, la probabilité de mutation est d'environ 10^{-9} par nucléotide en sachant que chaque cellule humaine diploïde contient $6,4 \cdot 10^9$ paires de nucléotides.

3. Evolution clonale dans les cellules cancéreuses

Le document ci-dessous schématise l'évolution de cellules à l'origine de cellules cancéreuses, depuis le stade initial (cellules normales) jusqu'au stade de formation de la tumeur cancéreuse (end-stage tumor).



(d'après *Tracking Evolution of BRCA1-Associated Breast Cancer*)

<https://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/candisc/2/6/486.full.pdf>

Les recherches sur les cancers du sein ou des ovaires ont ainsi montré que les femmes présentant des mutations sur le gène BRCA1 sont fortement prédisposées à développer ce type de cancer. En effet, les protéines issues de l'expression du gène BRCA1 sont impliquées dans plusieurs processus cellulaires, notamment dans la réparation des anomalies de l'ADN.

CORRECTION : Nous cherchons à comprendre comment évolue génétiquement un clone cellulaire et les éventuelles conséquences de cette évolution.

Le **document 1** nous montre que parmi les 140 cellules sanguines étudiées de cet homme il existe une forte diversité génétique puisque 129582 mutations ont été identifiées alors qu'elles proviennent toutes d'une même cellule-œuf. Cela montre qu'au cours des divisions cellulaires des mutations peuvent se produire et s'accumulent. Ainsi, l'étude réalisée montre que certaines cellules ont accumulé près de 1200 mutations au cours du temps.

Nous pouvons donc affirmer qu'un clone cellulaire ne reste pas génétiquement stable mais qu'il peut évoluer par mutations. Au sein d'un clone, chaque population de cellules partageant une même mutation est appelée sous-clone.

Le **document 2** nous indique que les mutations restent un phénomène peu fréquent par nucléotides (1 erreur sur 1 milliard par division cellulaire, soit 10^{-9}), mais compte tenu du nombre de nucléotides par cellule ($6,4 \cdot 10^9$ paires de nucléotides) et du nombre de divisions au cours d'une vie (10^{17}), les mutations ne sont pas rares. On estime qu'il existe un peu plus d'une mutation par division. Ce taux élevé permet de comprendre la situation décrite dans le document 1.

Pour autant, les effets de ces mutations restent limités car

- 1). des mécanismes de réparation corrigent en permanence un grand nombre de mutations (cf programme de 1èreSpé)
- 2). de nombreuses mutations affectent des portions de l'ADN qui n'ont pas de rôle dans le fonctionnement de la cellule mutée (soit un gène qui ne s'exprime pas dans cette cellule, soit une fraction de l'ADN qui ne code aucune protéine)

(cf : <https://www.futurasciences.com/sante/actualites/medecine-non-adn-ne-contient-pas-genes-affirme-programme-encode-41066/>).

Le **document 3** nous montre que certaines mutations peuvent s'accumuler et conduire à la formation d'une tumeur cancéreuse. Cette évolution s'explique ici par le fait que la 1ère mutation a affecté un gène (BRCA1) dont l'expression conduit, en absence de mutation, à la production de protéines qui assurent un rôle réparateur sur l'ADN. Lorsque ce gène est muté, l'expression de l'allèle muté réduit les capacités de réparation de l'ADN. Des mutations peuvent alors s'accumuler (point jaune, triangle vert) et une tumeur se développe. Ainsi, sous l'effet d'une accumulation de mutations, l'évolution d'un clone peut produire à la formation d'un sous-clone cancéreux dont les effets peuvent majeurs pour les individus concernés.

En conclusion, un clone cellulaire évolue donc par mutations successives et aboutit à la formation de populations appelées sous-clones. Cette évolution est d'autant plus importante que certaines mutations affectent des gènes dont l'activité naturelle est de réparer l'ADN.

Les différentes cellules produites par des mitoses successives à partir d'une cellule mère constituent un **clone cellulaire** qui peut être formé de cellules adhérentes entre elles formant un tissu solide (intestin, peau ...) ou de cellules séparées (globules rouges, globules blancs, bactéries). Les mitoses assurant une transmission conforme de l'information génétique (cf 1eSpé), les cellules d'un même clone cellulaire partagent la même information génétique.

Cependant, des accidents génétiques peuvent se produire au cours de la réplication, comme des mutations (modifications ponctuelles ou non d'une séquence de nucléotides) ou des pertes de gènes (accidents chromosomiques). Si de tels accidents ne sont pas réparés, ils peuvent alors se transmettre aux descendants des cellules touchées, ce qui contribue à l'évolution clonale. Ces descendants cellulaires modifiés forment alors un ensemble appelé sous-clone. De telles modifications génétiques peuvent s'accumuler au cours des générations induisant une évolution importante et pérenne des sous-clones.

II. La reproduction sexuée contribue au brassage des génomes à chaque génération.

Le **brassage génétique** peut être défini comme le phénomène conduisant à l'apparition, dans une cellule ou dans un individu, de combinaisons d'allèles ou de gènes différentes de celles observées chez les cellules ou individus parentaux. La **reproduction sexuée** qui génère des individus différents entre eux (frères – sœurs) et différents de leurs parents, contribue donc au brassage génétique.

A. Fécondation et brassage génétique → Activité 2

La fécondation réunit deux gamètes haploïdes, portant chacun un seul lot de chromosomes (23 chez l'Homme) et donc un seul lot d'allèles. La fécondation aboutit à la formation d'une cellule-œuf diploïde et conduit ainsi au rétablissement de la diploïdie (reconstitution des paires de chromosomes). La cellule-œuf contient donc des paires d'allèles qui peuvent être identiques (homozygotie) ou différents (hétérozygotie) (*on dit qu'un individu est homozygote ou hétérozygote pour tel gène*).

La fécondation contribue donc au brassage génétique en créant des combinaisons originales d'allèles issues de la réunion aléatoire de deux gamètes.

En raison du caractère dominant ou récessif des allèles, la diversité du génotype ne s'exprime pas toujours au niveau du phénotype (deux génotypes différents pouvant conduire au même phénotype). En effet, un allèle dominant s'exprime systématiquement dans le phénotype alors qu'un allèle récessif ne s'exprime qu'en absence d'un allèle dominant (*remarque : le caractère dominant ou récessif d'un allèle peut s'exprimer différemment selon le niveau du phénotype – exemple : Activité 2*).

B. Méiose et brassage génétique

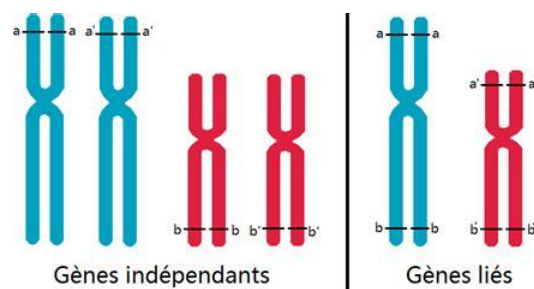
1. Les caractéristiques de la méiose : la méiose consiste en deux divisions cellulaires successives et inséparables, chacune d'elles étant scindée en 4 phases (prophase, métaphase, anaphase et télophase). La méiose affecte toujours des cellules mères diploïdes, dont les chromosomes possèdent deux chromatides (la méiose étant précédée d'une phase de réplication).

– la **première division méiotique** (ou division réductionnelle) consiste en une **séparation des deux chromosomes homologues de chaque paire**. Elle produit donc des cellules filles haploïdes, contenant n chromosomes à deux chromatides.

– la **seconde division méiotique** (ou division équationnelle) consiste en une **séparation des 2 chromatides de chaque chromosome**. Elle produit donc des cellules filles (toujours haploïdes), contenant n chromosomes à une chromatide.

Une méiose produit donc 4 cellules filles qui reçoivent chacune un seul des deux allèles portés par chaque paire de chromosomes de la cellule mère.

2. Méiose, brassages et combinaisons alléliques : à l'issue de la méiose, les 4 cellules filles produites sont génétiquement différentes. La diversité génétique des gamètes produits dépend du nombre de gènes à l'état hétérozygote étudié et de la localisation chromosomique de ces gènes : gènes indépendants car disposés sur des paires différentes de chromosomes ou gènes liés car portés par une même paire de chromosomes.



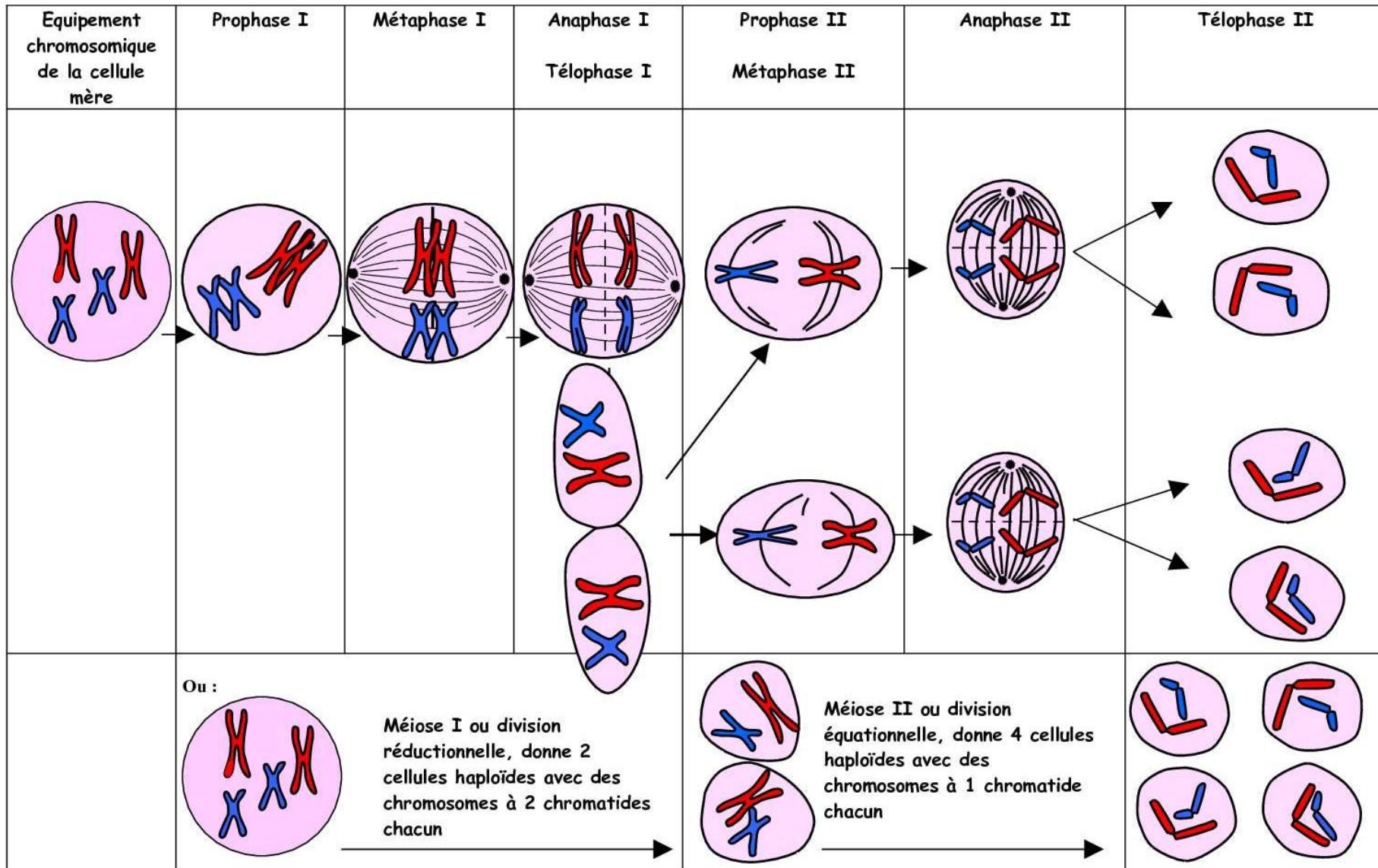
A l'issue de la méiose, il existe :

– pour 2 gènes indépendants à l'état hétérozygote, 4 combinaisons alléliques équiprobables

– pour 3 gènes indépendants à l'état hétérozygote, 8 combinaisons alléliques équiprobables ; le nombre de combinaisons augmentant lorsque le nombre de gènes à l'état hétérozygote augmente ($= 2^n$) ;

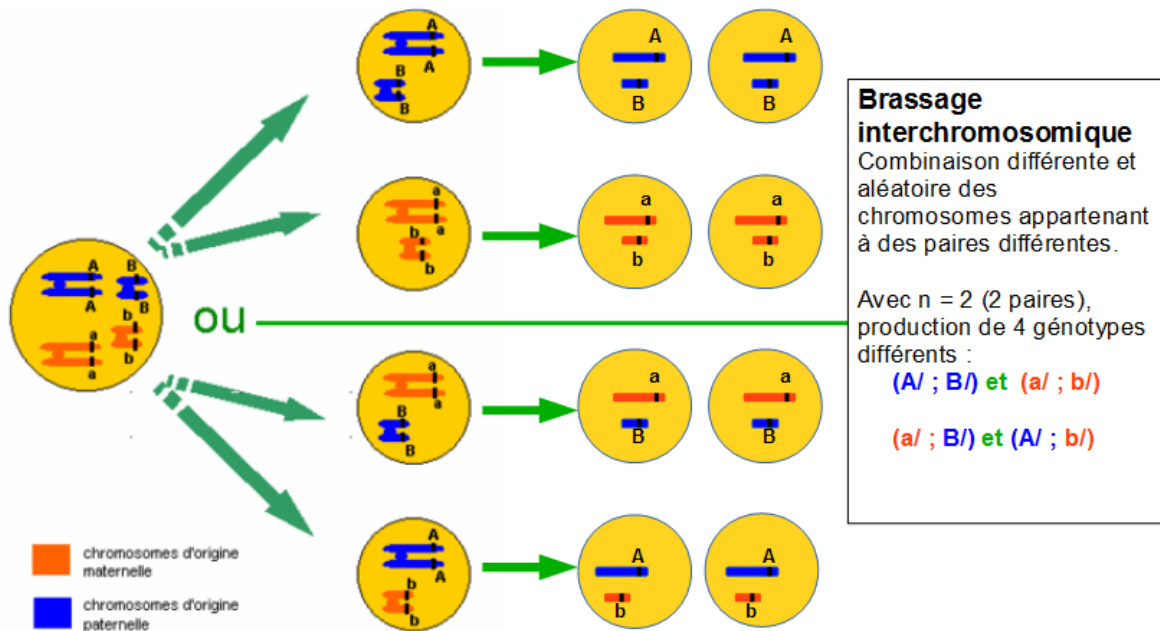
– pour 2 gènes liés à l'état hétérozygote, 4 combinaisons alléliques, mais les combinaisons parentales sont plus nombreuses.

Méiose pour cellule à $2n = 4$



Les différentes combinaisons alléliques possibles chez les gamètes résultent de phénomènes de brassage chromosomique qui se déroulent au cours de la méiose.

a. le brassage interchromosomique : ce brassage résulte de la disposition relative de chaque paire de chromosomes dans le plan équatorial lors de la **métaphase 1**. En effet, chaque paire de chromosomes peut se disposer selon deux positions aléatoires et équiprobables qui vont déterminer ensuite la cellule-fille qui sera héritière de l'un ou l'autre des chromosomes homologues. Ce brassage ne peut être mis en évidence qu'avec l'étude de la **transmission de gènes indépendants**, c'est-à-dire portés par au moins deux paires différentes de chromosomes. (voir TP1).



Exercice 1 : étude d'un croisement entre lignées pures

Soient deux caractères gouvernés par 2 gènes indépendants chez la souris :

- Aspect des poils : poil soyeux ou terne
- Forme des oreilles : oreilles droites ou courbées

On croise deux parents de lignées pures, un male à poil terne et à oreilles droites avec une femelle à poils soyeux et oreilles courbées

On obtient 100% d'individus à poils soyeux et oreilles droites

Expliquer ce résultat à l'aide des écritures conventionnelles et en réalisant les tableaux de croisement.

Pour cet exercice, on notera le caractère poil par p et le caractère oreille par o

Exercice 2 : étude d'un test cross

On reprend le même exemple et les mêmes écritures

Soient deux caractères gouvernés par 2 gènes indépendants chez la souris :

- Aspect des poils : poil soyeux ou terne
- Forme des oreilles : oreilles droites ou courbées

mais on réalise un test cross entre un individu de la F1 (parent 1) et un parent de lignée pure double homozygote récessif soit à poil terne et oreilles courbées (parent 2)

Proposer une définition du cross-test

Indiquer les génotypes et phénotypes possibles ainsi que leurs proportions pour la génération obtenue à l'issue de ce croisement.

Justifier l'intérêt d'un tel croisement.

CORRECTION :

Exercice 1 : Pour cet exercice, on notera le caractère poil par p et le caractère oreille par o, on voit que chez la F1 seuls les allèles soyeux et droites s'expriment, ce sont les dominants, ils seront donc notés respectivement p+ et o+.

On réalise le croisement suivant :

Parents	Mâle [p, o+] (p//p, o+//o+)	Femelle [p+, o] (p+//p+, o//o)
Croisement F1	100% [p+, o+] (p+//p, o+//o)	

Le tableau de croisement suivant nous présente les résultats

Gamètes mâles \ Gamètes femelles	(p,o+)	(p,o+)
	(p+, o)	(p+, o)
(p+, o)	(p+//p, o+//o)	(p+//p, o+//o)
(p+, o)	(p+//p, o+//o)	(p+//p, o+//o)

Tableau de croisement F1

Principe et intérêt du croisement entre lignées pures : Les individus obtenus en génération F1 sont nécessairement hétérozygotes, ce croisement permet de définir le caractère récessif ou dominant d'un allèle.

Un organisme est **hétérozygote** pour un gène quand il possède deux allèles différents de ce gène sur un même locus pour chacun de ses chromosomes homologues.

Exercice 2 :

Définition du cross-test : Croisement entre un individu que l'on veut étudier et un individu homozygote récessif pour le/les gènes étudiés.

Gamètes P1 \ Gamètes P2	(p+, o+)	(p+, o)	(p, o+)	(p, o)
	(p+, o)	(p+, o)	(p, o+)	(p, o)
(p, o)	(p+//p, o+//o) 25% [p+, o+]	(p+//p, o//o) 25% [p+, o]	(p//p, o+//o) 25% [p, o+]	(p//p, o//o) 25% [p, o]

La proportion 25% de chaque phénotype est la preuve de gènes non liés, c'est-à-dire présents sur deux chromosomes indépendants.

Intérêt du test cross Il permet de visualiser les gamètes produits par l'individu étudié et de connaître le génotype de cet individu au phénotype dominant au travers de sa descendance (= savoir si le parent est homozygote dominant ou hétérozygote pour les gènes étudiés).

Attention : Si Parent 1 Homozygote pour un gène et hétérozygote pour l'autre x parent 2 double récessif.

Gamètes P1 \ Gamètes P2	(p+, o+)	(p+, o)	(p+, o+)	(p+, o)
	(p+, o)	(p+, o)	(p+, o+)	(p+, o)
(p, o)	(p+//p, o+//o) 25% [p+, o+]	(p+//p, o//o) 25% [p+, o]	(p+//p, o+//o) 25% [p+, o+]	(p+//p, o//o) 25% [p+, o]
	Soit 50% [p+, o+] Et 50% [p+, o]			

Exercice Bonus : Trouver le nombre de gènes impliqués dans un caractère.

On formule l'hypothèse que chez la souris, la couleur du pelage est gouvernée par un seul gène.

Validez ou invalidez l'hypothèse proposée en la confrontant aux résultats des deux croisements.

Document : Résultats de croisement de souris

A. Croisement n°1

Souris 1
lignée pure
pelage noir



Descendants = souris F1
100 % pelage noir



B. Croisement n°2

Souris 2
lignée pure
pelage blanc



Souris F1
pelage noir



Souris 3
lignée pure
pelage blanc



Descendants

50% pelage blanc

25 % pelage noir

25 % pelage brun



on notera le gène couleur du pelage par la lettre c avec c+ noir et c blanc

Correction Exercice Bonus : Trouver le nombre de gène impliqués dans un caractère.

Tableaux de croisement :

Croisement 1	
Gamètes souris 1	(c+)
Gamètes souris 2	(c)
	(c+//c) 100% [c+]

Croisement 2 (croisement test)		
Gamètes souris F1	(c+)	(c)
Gamètes souris 3	(c)	(c)
	(c+//c) 50% [c+] -> noir	(c//c) 50% [c] -> blanc

D'après les tableaux de croisement, lorsqu'un seul gène détermine la couleur, on observe 50% de souris noires et 50% de souris blanches. Il n'y a pas de souris brunes, **l'hypothèse est rejetée.**

BILAN : En métaphase I de méiose, les chromosomes homologues (d'une même paire) se positionnent de part et d'autre de la ligne équatoriale. Cette disposition se fait au hasard, et indépendamment des autres paires.

En anaphase I, un chromosome d'une paire peut alors être associé à l'un ou l'autre des chromosomes d'une autre paire.

On appelle brassage interchromosomique la création de nouvelles combinaisons alléliques liées à la disposition aléatoire des chromosomes homologues en métaphase I.

Ces deux phases de la méiose induisent un brassage interchromosomique qui est à l'origine de la création de nouvelles combinaisons d'allèles.

On considère 2 gènes, obligatoirement situés sur 2 chromosomes différents (car les gènes d'un même chromosome sont transmis « en bloc ») nommés gènes libres ou indépendants.

Le brassage interchromosomique conduit à la formation de 4 types de gamètes en fin de méiose : deux gamètes dits « parentaux » (50%) et deux gamètes dits « recombinés » (50%). Ils sont obtenus en proportion identique (1/4 soit 25% pour chaque type).

Ce brassage concerne toutes les paires de chromosomes. Le nombre de gamètes différents produits par individu dépend du nombre de chromosomes : il est égal à 2^n .

Dans l'espèce humaine, $n = 23$ donc chaque individu produit 2^{23} soit plus de 8 millions d'ovules et de spermatozoïdes différents.

BRASSAGE INTER-CHROMOSOMIQUE :

- Répartition aléatoire des chromosomes : Métaphase 1

- Ségrégation aléatoire : Anaphase 1

- Gènes indépendants (chromosomes différents)

- 4 x 25 %

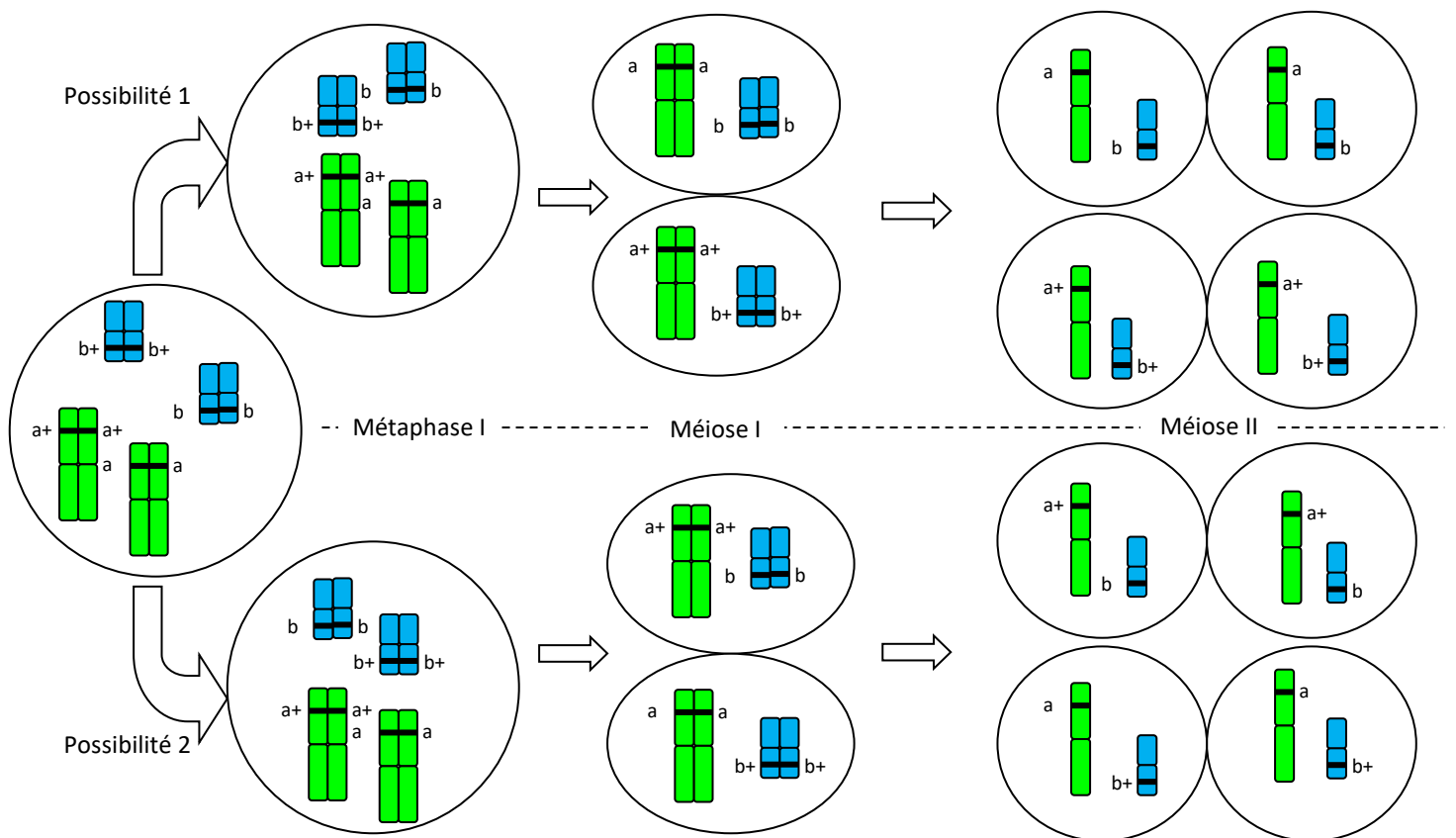


Schéma bilan du brassage interchromosomique

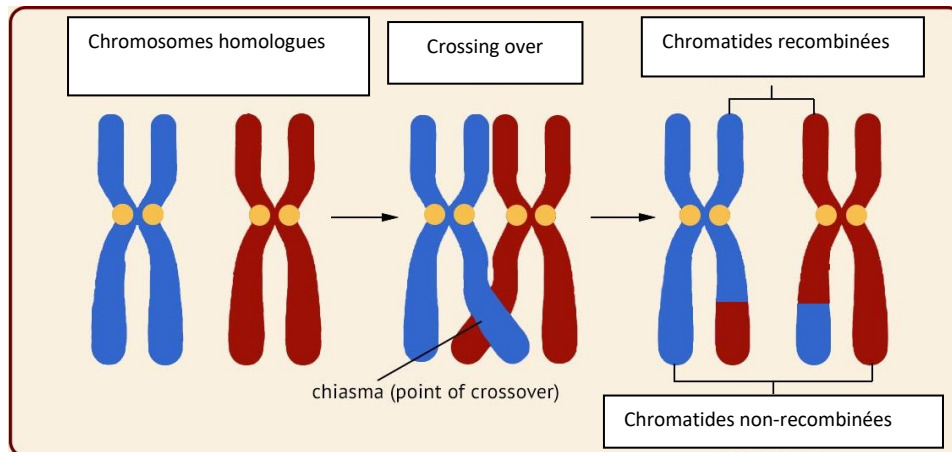
b. le brassage intrachromosomique : lors de l'appariement (=formation de paires) des chromosomes homologues à la **prophase 1**, il existe des zones de contact entre chromatides appelées **chiasmata**. C'est à ce niveau que peuvent se réaliser des échanges réciproques de fragments de chromatides également appelés **crossing-over**. A l'issue du crossing-over, les deux chromatides d'un même chromosome ne possèdent plus la même information génétique. Les crossing-over ne peuvent avoir lieu qu'entre 2 chromatides de 2 chromosomes homologues et uniquement lorsque les deux chromosomes homologues sont réunis (prophase 1). (voir TP2)

Définitions :

Crossing-over : Echange d'une (ou plusieurs) portion(s) de chromosome entre deux chromosomes homologues en prophase I.

Chiasma : Chevauchement des chromatides de deux chromosomes homologues.

Recombinaison : Apparition de nouvelle association d'allèle par crossing-over.

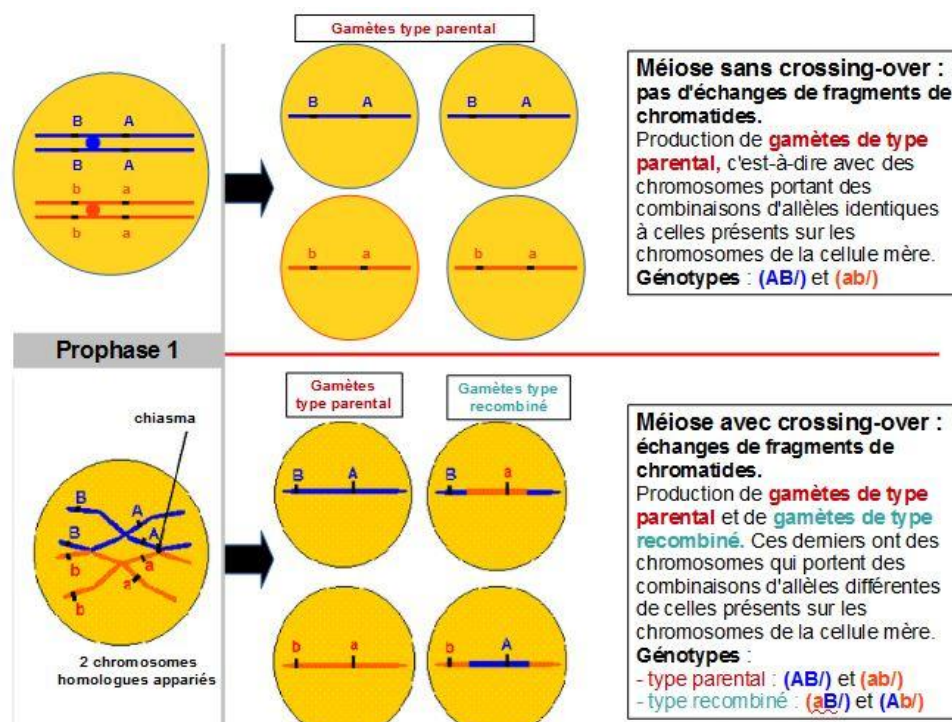


L'existence d'un crossing-over entre deux gènes permet l'apparition d'une nouvelle combinaison d'allèles et donc la formation de chromatides différentes des chromatides originales (portées par la cellule mère). **Ce phénomène ne peut donc être mis en évidence qu'avec l'étude de la transmission de gènes liés, c'est-à-dire portés par la même paire de chromosomes.**

Une cellule-mère diploïde, possédant deux couples d'allèles (AB//ab), portés par la même paire de chromosomes, produit donc 4 types différents de gamètes :

– **2 gamètes de type parental**, car leurs chromosomes contiennent des combinaisons alléliques identiques à celles portées par les chromosomes de la cellule mère (donc identiques aux combinaisons alléliques de chacun des « parents » de la cellule mère). Les cellules haploïdes de type parental sont en proportion importante car la majorité des méiose se réalise sans crossing-over;

– **2 gamètes de type recombiné**, dont les chromosomes portent une nouvelle combinaison allélique (aB et Ab). Ces deux types ont été générés par les crossing-over. La fréquence d'apparition de ces types recombinés est faible car les méioses avec crossing-over sont rares (voir TP5).



Exercice: Drosophile et crossing-over

On cherche à comprendre le mode de transmission de deux caractères chez la *Drosophile*, organisme diploïde. Les résultats présentés dans le document s'expliquent par l'intervention d'un crossing-over lors de la formation des gamètes des individus de F1.

Justifier l'existence de ce crossing-over en exploitant le document.

Document

Les deux caractères étudiés sont : le développement des soies (normales ou "chevelues") et la forme des pièces buccales (normales ou en "trompe d'éléphant". Le gène S contrôle le développement des soies du corps, le gène P contrôle le développement des pièces buccales. Ces deux gènes sont localisés sur le même chromosome (gènes liés).

Le croisement de deux parents de lignée pure (homozygotes), l'un à soies normales et à pièces buccales en "trompe d'éléphant", l'autre à soies "chevelues" et à pièces buccales normales donne des individus F1 qui présentent tous le même phénotype : soies et pièces buccales normales.

On croise un individu F1 avec un individu de lignée pure présentant des soies "chevelues" et de pièces buccales en "trompe d'éléphant". Les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous.

phénotype	nombre d'individus
soies normales et "trompe d'éléphant"	598
soies "chevelues" et pièces buccales normales	626
soies "chevelues" et "trompe d'éléphant"	172
soies normales et pièces buccales normales	151

On notera : *s* l'allèle soies et *p* l'allèle pièces buccales

s+ l'allèle soies normales et *p+* l'allèle pièces buccales normales

s l'allèle soies "chevelues" et *p* l'allèle pièces buccales en "trompe d'éléphant"

Correction de l'exercice : Drosophile et crossing-over

Gamètes femelle Gamète mâle	Gamètes femelle (s+p)
(sp+)	(s+p//sp+) 100% [s+p+]
Croisement F1	

Gamètes F1 Gamète D3	(s+p)	(s+p+)	(sp)	(sp+)
(sp)	(sp//s+p)	(sp//s+p+)	(sp//sp)	(sp//sp+)
	40% [s+p]	10% [s+p+]	10% [sp]	40% [sp+]
Cross test				

On nous donne les résultats suivants pour le cross test :

598 [s+p]	151 [s+p+]	172 [sp]	626 [sp+]
38,6%	9,8%	11,1%	40,5%

On retrouve les proportions attendues avec 80% de phénotypes parentaux donc majoritaires et 20% de phénotypes recombinés donc minoritaires.

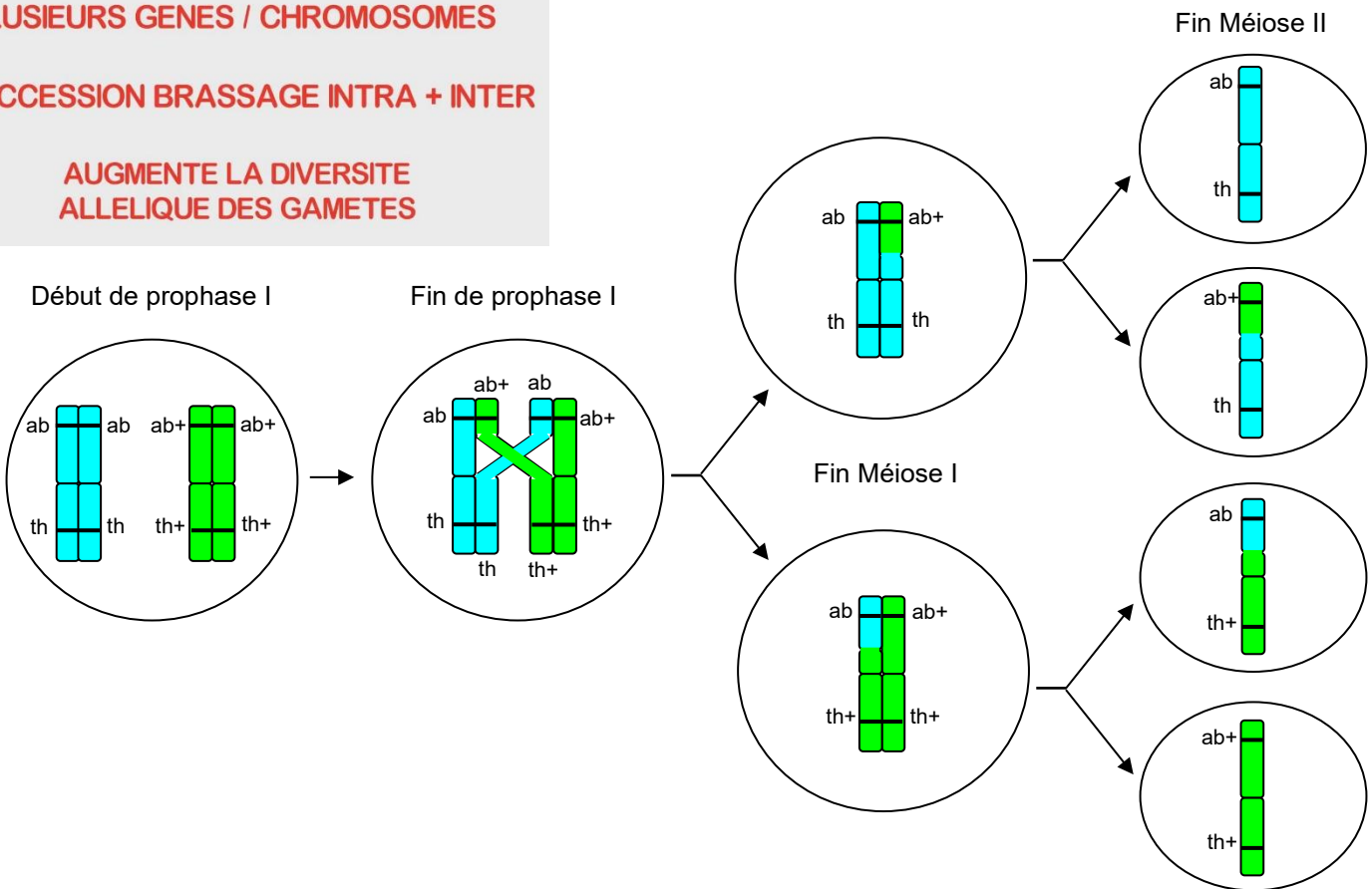
Nous sommes bien dans un croisement où le crossing-over est intervenu.



PLUSIEURS GENES / CHROMOSOMES

SUCCESION BRASSAGE INTRA + INTER

**AUGMENTE LA DIVERSITE
ALLELIQUE DES GAMETES**



BILAN : En prophase I de méiose, les chromosomes homologues s'apparient. Il y a chevauchement de chromatides (**chiasmata**). Lorsque ces chiasmata entraînent un échange de portion d'ADN entre les chromatides (crossing-over), il y a réassociation des allèles portés par les chromosomes, ce qui crée de nouvelles combinaisons alléliques.

On appelle brassage intrachromosomique la création de nouvelles combinaisons alléliques liée aux crossing-over durant la prophase I de méiose.

La présence de crossing-over est mise en évidence en étudiant la transmission de deux gènes liés, c'est-à-dire portés par le même chromosome.

Chez un individu hétérozygote pour ces deux gènes liés, la méiose produit deux types de gamètes :

- les gamètes de type parental : dont la combinaison d'allèles existait déjà avant la méiose.
- les gamètes de type recombiné : possédant une nouvelle combinaison d'allèles.

La fréquence des crossing-over étant faible, les gamètes de type recombiné sont minoritaires par rapport aux gamètes de type parental majoritaires.

Cela conduit donc à la formation de 4 types de gamètes :

- 2 gamètes parentaux, en grande proportion,
- et deux gamètes recombinés, en proportion moindre.

L'existence de ce brassage intrachromosomique augmente encore le nombre de gamètes différents produits par un individu.

➔ Questionnaire sur livre p 49

III. Les méthodes et les apports de l'analyse génétique

George Mendel a élaboré les principes de la génétique sous la forme de 3 lois. Lors d'un croisement, les hybrides de première génération présentent un phénotype homogène, les gamètes ne contiennent qu'un seul des 2 allèles d'un gène (pureté des allèles) et les allèles se séparent de manière indépendante.

A. L'analyse génétique et son approche statistique

L'exploitation de résultats de différents croisements, réalisés chez des espèces à descendance abondante (drosophiles, pois, ...), peut permettre de déterminer les caractéristiques de la transmission héréditaire des caractères observables : gènes liés ou indépendants ; gènes portés par des autosomes ou non.

Les études reposent souvent sur un croisement initial entre individus de lignée pure, généralement complété par des croisements-tests. Selon les résultats de ces différents croisements, il est possible de déterminer le nombre de gènes impliqués et leur localisation chromosomique.

B. L'analyse génétique dans le cas de l'espèce humaine

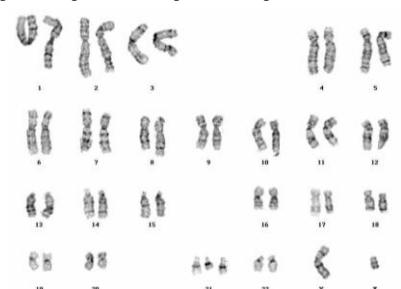
→ Activité 3 et Activité Arbre généalogique

Dans l'espèce humaine, compte-tenu du faible nombre de descendants, il n'est pas possible de disposer de données statistiques pour déterminer les caractéristiques de la transmission héréditaire des phénotypes. L'analyse s'appuie alors sur une étude au sein de la famille (arbre généalogique), en appliquant les principes de transmission héréditaire des caractères.

Le développement de techniques de biologie moléculaire (séquençage de l'ADN, amplification des gènes) permet aujourd'hui d'accéder facilement et rapidement au génotype de chaque individu comme à 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

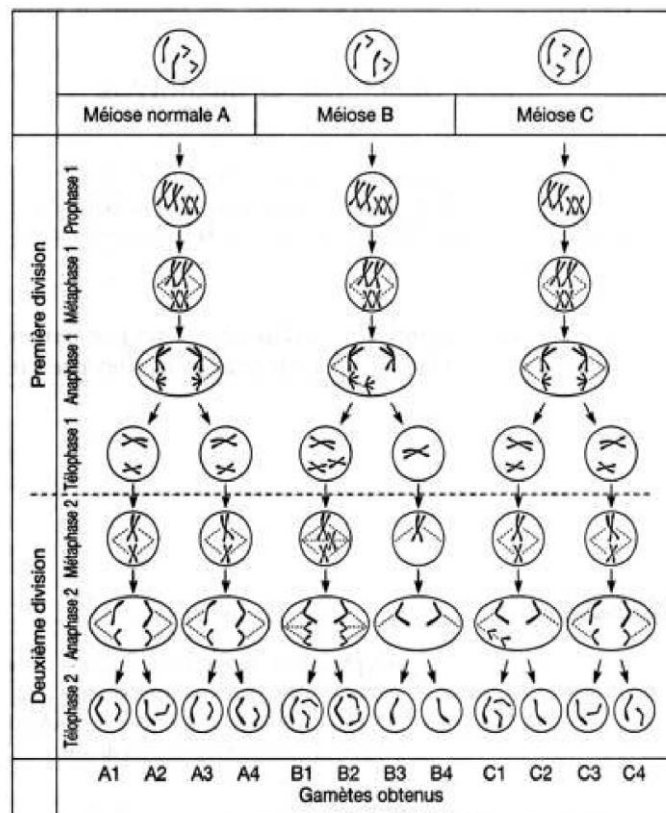
IV. Les accidents génétiques de la méiose participent à la diversification du génome

A. Anomalies chromosomiques provoquées par un mouvement anormal des chromosomes



Le schéma ci-contre présente, pour 3 situations différentes, les étapes de la méiose jusqu'à la formation des gamètes. Les cellules mères ont pour formule chromosomique $2n=4$.

- En exploitant les informations fournies par ce document, montrer comment des accidents de méiose peuvent contribuer à la diversification du génome.



Certains individus possèdent un caryotype anormal, caractérisé par une anomalie du nombre de chromosomes appelée **anomalie chromosomique**. Par rapport au caryotype normal (46, XX ou 46, XY), l'individu possède alors un chromosome supplémentaire dans une paire (= trisomie) ou au contraire un chromosome absent dans une paire (= monosomie).
Exemple : trisomie 13, trisomie 18, trisomie 21, syndrome de Klinefelter (47, XXX); syndrome de Turner (45, X); la plupart sont des trisomies; les monosomies étant létales sauf si elles concernent les chromosomes sexuels (syndrome Turner).

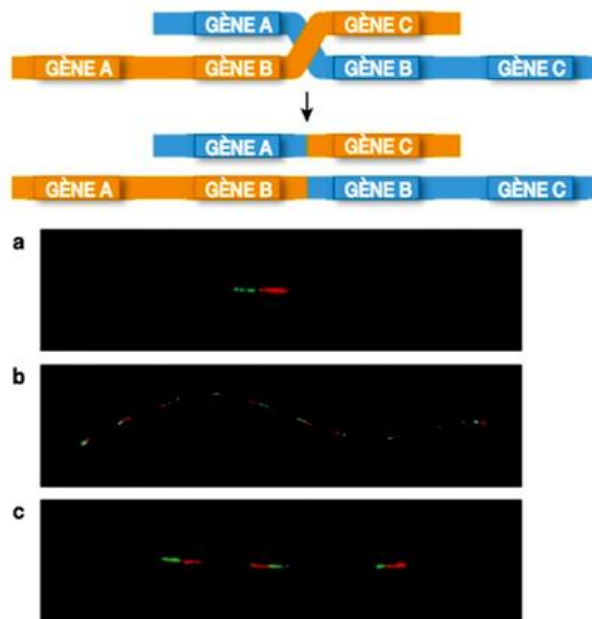
Ces anomalies apparaissent après fécondation lorsqu'un des gamètes impliqués apporte un nombre anormal de chromosomes (22 ou 24 chromosomes). Cette situation s'explique par une **anomalie de la séparation des chromosomes au cours de la 1ère division ou des chromatides au cours de la 2de division**.

B. Anomalies chromosomiques provoquées par un crossing-over inégal

A l'aide du document suivant, **montrer** que certaines anomalies chromosomiques peuvent s'avérer positives

- Au cours de la prophase I de méiose, il peut arriver qu'un échange se produise entre deux portions non parfaitement homologues des chromosomes appariés. On parle de **crossing-over inégal** (*schéma ci-contre*). À la suite de cet accident, un chromosome possède une portion de chromosome en double, alors que son homologue a perdu une partie de l'information qu'il portait. Un gamète peut donc hériter d'un chromosome porteur de deux exemplaires d'un même gène.
- Pour déterminer le nombre de copies du gène **AMY1** (responsable de la production d'une **enzyme**, l'amylase, impliquée dans la digestion de l'amidon), des chercheurs ont mis en contact l'ADN de sujets avec deux sondes fluorescentes reconnaissant spécifiquement le gène **AMY1**. Cette technique a été appliquée au Chimpanzé ainsi qu'à diverses populations humaines se distinguant par un taux de sécrétion plus ou moins important de l'amylase :
 - **a** : Chimpanzé (qui se nourrit de fruits, de feuilles, d'insectes).
 - **b** : Individu d'une population ayant une alimentation riche en céréales ou tubercules.
 - **c** : Individu d'une population au mode de vie de type chasseur-cueilleur.

(D'après G.H. Perry, 2007)



Images **FISH** obtenues (correspondant à un seul chromosome)

Doc. 3 Origine et mise en évidence d'une duplication génique.

Correction : On voit sur le document que les anomalies de méiose peuvent conduire à l'ajout de gène(s) surnuméraire(s) dans un des gamètes par des crossing-over inégaux. Dans ce cas on voit que les populations qui consomment beaucoup de céréales ou tubercules ont un génome avec des gènes de l'amylase surnuméraires.

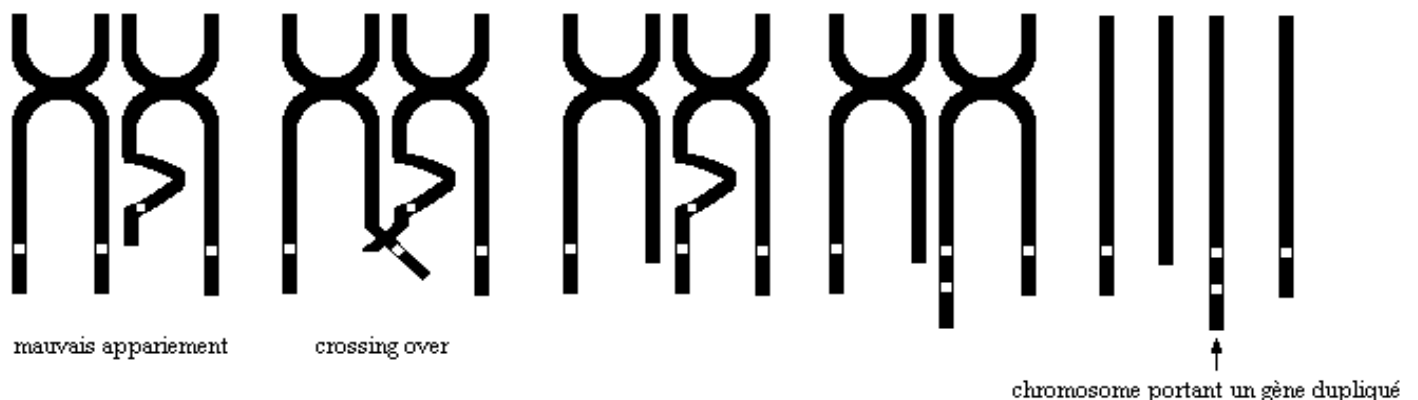
Il y a eu duplication du gène de l'amylase au cours de l'évolution.

On sait que les céréales contiennent de l'amidon digéré par cette enzyme, l'amylase.

On en conclut que la sélection naturelle a favorisé au fur et à mesure de l'évolution des individus possédant des capacités de digestion en relation avec le type d'alimentation consommé.

On ajoute que ces duplications conduisent à des familles particulières de gènes nommées familles multigéniques.

Schéma d'un crossing-over inégal entrainant la formation d'un chromosome avec gène dupliqué



Dans certains cas, les deux chromosomes homologues qui sont appariés en prophase sont décalés, ce qui engendre, lors d'un éventuel crossing-over, un échange « inégal » de fragments de chromatide. Dans ce cas, à la fin du crossing-over, une des chromatides recombinées est privée d'un ou plusieurs gènes et l'autre chromatide recombinée possède un ou plusieurs gènes en plus. Le **crossing-over inégal conduit donc à une duplication génique** (=copie d'un ou plusieurs gènes).

Lorsqu'une fécondation implique un gamète porteur d'un tel chromosome, un zygote peut donc porter ce type d'anomalie (gènes surnuméraires ou gènes absents). En règle générale, la perte d'un gène étant létale, le chromosome dépourvu d'un ou plusieurs gènes ne se maintient pas dans la population puisque les zygotes porteurs de ce type d'anomalies ne peuvent se développer. En revanche, le gain d'un gène n'est pas dangereux. Il peut même représenter un avantage pour l'individu et, dans ce cas, le chromosome porteur d'une copie d'un gène se maintiendra au cours des générations.

Ce mécanisme est à l'origine des **familles multigéniques qui réunissent chacune différentes copies d'un gène ancestral, chaque copie ayant évolué ensuite par mutations successives**. Ces différentes copies, qui présentent donc une origine commune, possèdent des similitudes importantes dans leur séquence. Chez l'Homme, on a identifié différentes familles multigéniques, comme les globines (protéines de transport de l'O₂), les hormones hypophysaires ou les opsines (pigments rétinien).

Les conséquences de ces deux types d'anomalies chromosomiques sont donc variables :

- les anomalies chromosomiques sont très souvent létales, donc elles ne se maintiennent pas dans la population;
- les duplications géniques et les mutations qui suivent peuvent permettre la formation de nouvelles protéines et éventuellement de nouvelles fonctions biologiques. Ces dernières peuvent générer des potentialités nouvelles, susceptibles d'être maintenues dans les populations et les espèces. Il s'agit donc d'un mécanisme génétique important pour la diversification et l'évolution des espèces.

Au sein du génome d'une espèce, la séquence de certains gènes présente de grandes similitudes. Une similitude supérieure à 20% ne peut pas être due au hasard, elle indique une parenté (origine commune). C'est le cas des gènes des globines qui forment une famille multigénique. Ces familles de gènes sont interprétées comme le résultat de duplications, transpositions, mutations d'un gène ancestral liées à des anomalies lors de la méiose (crossing-over inégaux).