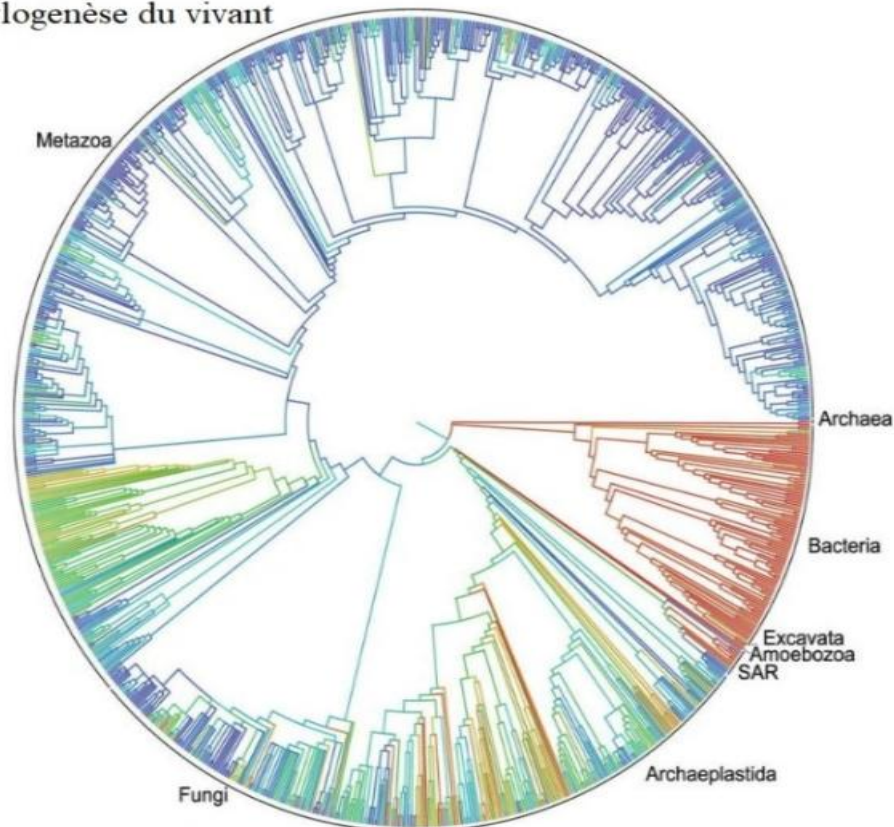


Thème 1 : Génétique et évolution

Cette figure montre comment 2,3 millions d'espèces d'animaux, de plantes, de champignons et de microbes se ramifient au fil des ans à partir d'un ancêtre commun. Les scientifiques spécialisés dans la classification des espèces, appelés phylogénéticiens ou systématiciens, estiment qu'il y aurait entre 10 et 100 millions d'espèces tout phylum confondu.

La phylogénèse du vivant



Des chercheurs de 11 organisations ont travaillé ensemble pour créer la carte génétique de toute la vie sur Terre ([lifemap](#)), tracée sur 3,5 milliards d'années d'histoire commune.

Le but de ce thème est de comprendre comment la reproduction sexuée forme des génomes individuels et contribue à la diversification du vivant, aux côtés d'autres processus génétiques et non génétiques.

Chapitre 1 : L'origine du génotype des individus

I. La conservation des génomes : stabilité génétique et évolution clonale

Problématique : Comment les divisions et la fécondation participent-elles à l'émergence de nouveaux génomes ?

A. La conservation des génomes : stabilité génétique et évolution clonale

Les organismes pluricellulaires présentant une reproduction sexuée évoluent selon des cycles, où une phase haploïde (un seul exemplaire de chaque chromosome : n) et une phase diploïde (deux exemplaires de chaque chromosome $2n$ avec n le nombre de paire) alternent.

La reproduction sexuée comprend toujours deux phénomènes fondamentaux : la méiose et la fécondation

- la méiose fait passer le nombre de chromosome par cellule de $2n$ à n
- la fécondation en réunissant deux gamètes haploïdes (n), un spermatozoïde et un ovule à n chromosomes, reconstitue les paires de chromosomes homologues, rétablit la diploïdie et conduit à une cellule œuf (zygote), cellule diploïde. Un individu est constitué de cellules diploïdes ($2n$) qui résultent de mitoses successives à partir d'une cellule œuf initiale .

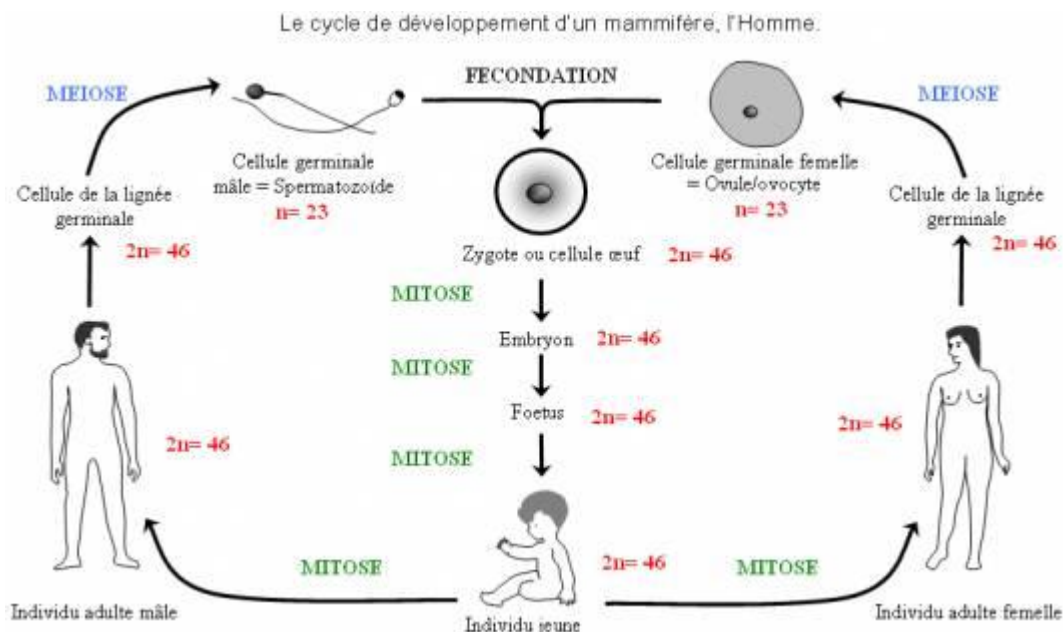


Figure 1 : cycle de développement chez l'Homme

Ces mitoses successives permettent d'obtenir un ensemble de cellules en théorie génétiquement identique, c'est-à-dire un clone, puisque la mitose est précédée d'un mécanisme efficace de copie de l'information génétique : la réplication de l'ADN.

La mitose est une reproduction conforme : elle conserve le caryotype de la cellule mère ainsi que l'information génétique. Autrement dit, toutes les cellules issues des mitoses successives d'une cellule mère possèdent la même information génétique aux mutations près : elles constituent un clone.

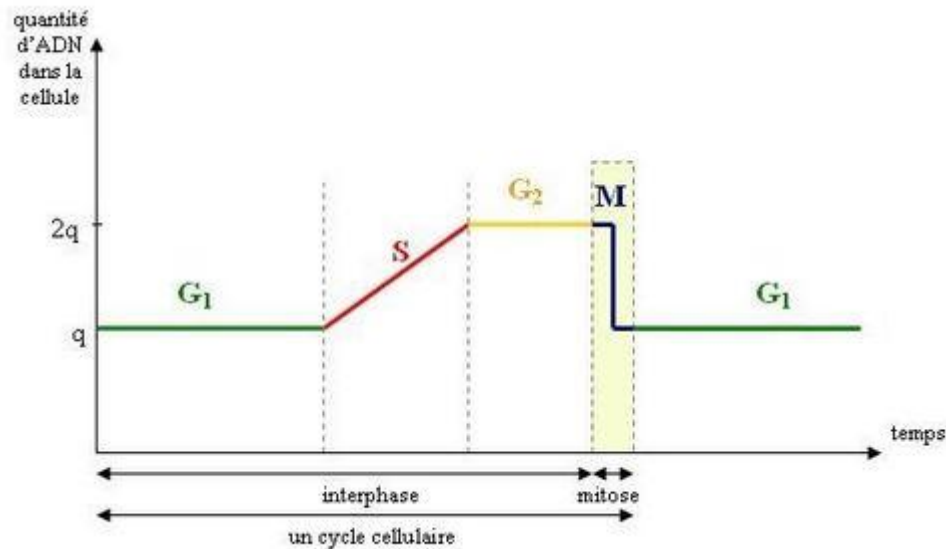


Figure 2 : Variation de la quantité d'ADN dans le noyau d'une cellule somatique au cours d'un cycle mitotique

Les individus issus de la reproduction sexuée, ressemblent à leurs parents, à leurs frères et sœurs mais sont génétiquement uniques (pas les mêmes allèles de gènes). Ainsi, si la reproduction sexuée assure la stabilité de l'espèce en maintenant le caryotype c'est-à-dire la totalité des gènes de l'espèce, elle est aussi source de variabilité génétique des individus à l'intérieur de l'espèce.

B. L'évolution clonale et la diversité génétique au sein d'un clone

Chaque individu est constitué d'une mosaïque de clones présentant de faibles variations génétiques liées à ces mutations accumulées.

- Ces clones sont constitués de cellules séparées (cellules sanguines) ou de cellules restant associées (cellules épidermiques).
- Les mutations affectant une cellule deviennent pérennes pour toute la lignée cellulaire qui dérive du mutant, formant ainsi un sous clone particulier.

En l'absence d'échanges génétiques avec l'extérieur, la diversité génétique dans un clone résulte de l'accumulation de mutations successives dans les différentes cellules.

Tout accident génétique irréversible (perte de gène par exemple) devient pérenne pour toute la lignée (sous-clone) qui dérive du mutant. Ces mutations ne sont transmises à la génération suivante que si elles affectent les cellules germinales.

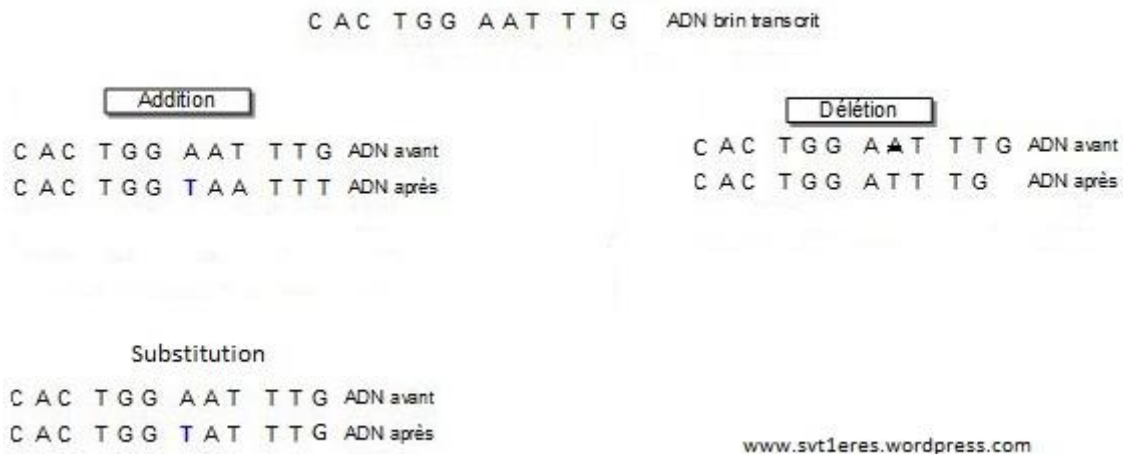


Figure 3 : différents types de mutation ponctuelle

Les UV provoquent la formation de liaisons entre 2 Thymines adjacentes, ce qui déforme la molécule d'ADN et bloque la plupart des ADN polymérase- ce blocage est à l'origine de l'effet létal des UV. Lorsque certaines polymérase réussissent à passer ces dimères, elles génèrent souvent des mésappariements

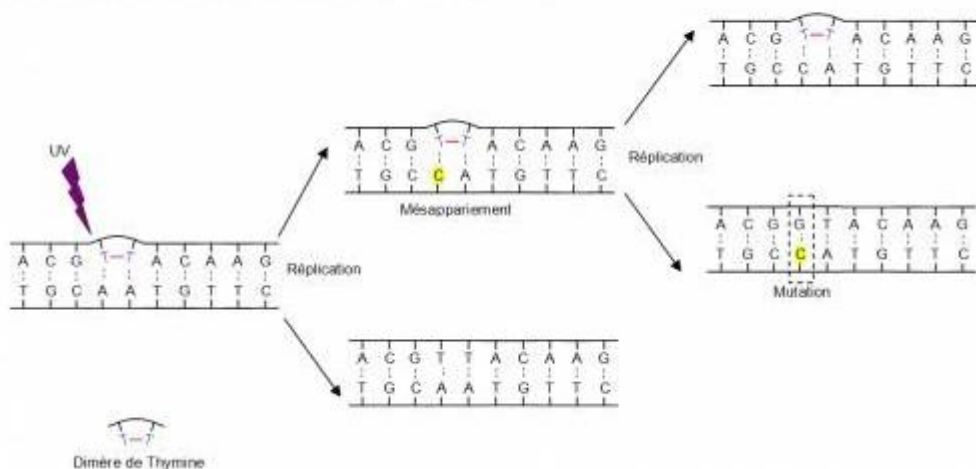


Figure 4 : Action des UV sur l'ADN

II. Le brassage des génomes à chaque génération

Problématique : Comment la méiose peut-elle produire des gamètes génétiquement diversifiés ?

Chez les mammifères la méiose se déroule dans les organes de reproduction (testicules et ovaires) et aboutit à la formation des gamètes.

Dans tous les cas la méiose est :

- toujours précédée d'une phase de réplication semi conservative de l'ADN qui forme 2 chromatides identiques de chaque chromosome,
- se compose de deux divisions cellulaires successives.

A. La première division de méiose est une réduction chromatique

La première division est dite réductionnelle, elle permet le passage de $2n$ à n avec séparation des chromosomes homologues de chaque paire.

B. La deuxième division de méiose est une séparation des chromatides

La 2ème division de méiose est équationnelle, c'est à dire que le nombre de chromosomes se maintient, seules les chromatides de chaque chromosome se séparent (anaphase II), c'est pour cela qu'elle est comparable à une mitose.

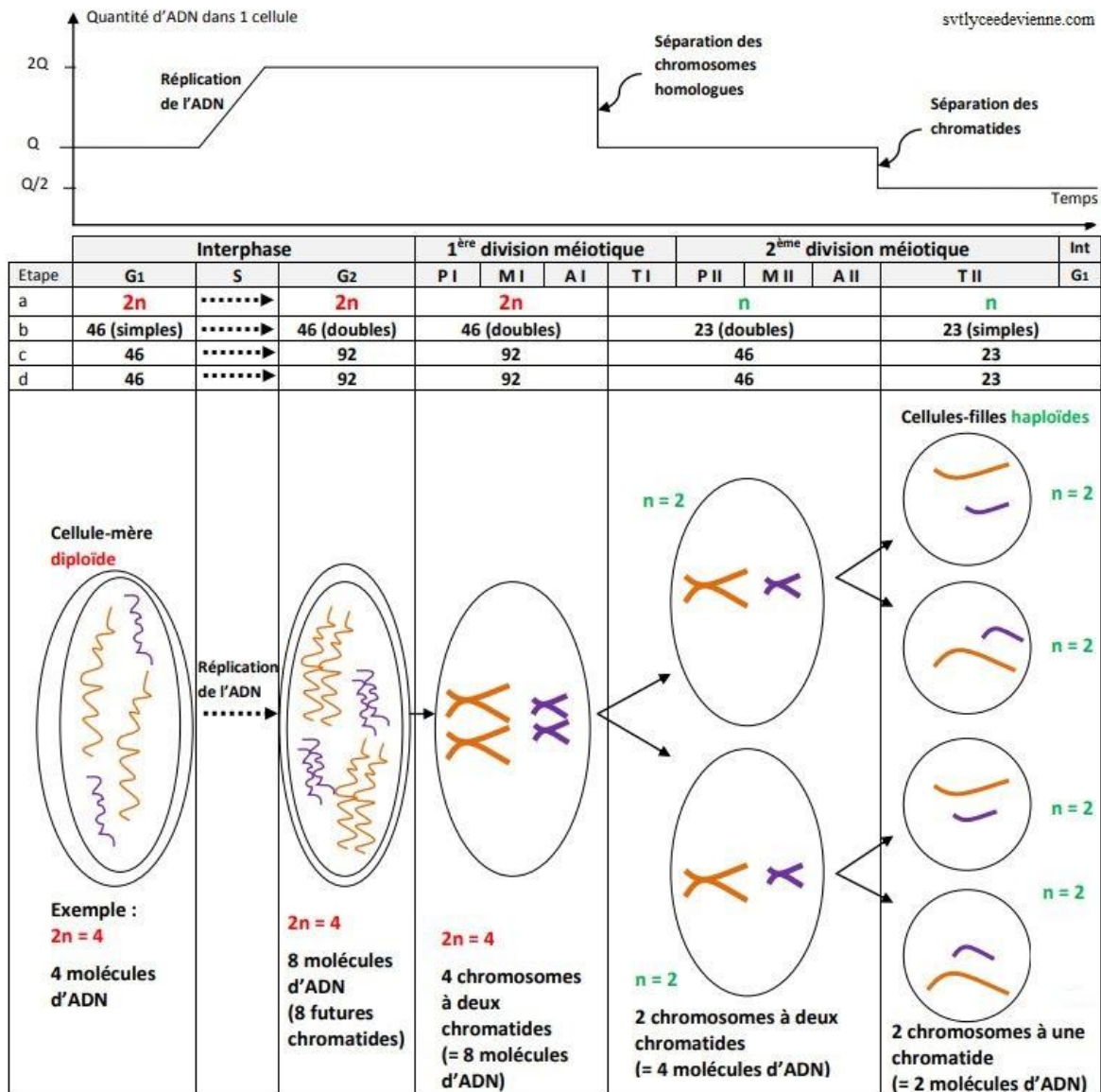


Figure 5 : Schéma de synthèse de la méiose

Elle présente également 4 phases, dont l'anaphase 2 qui permet la séparation des chromatides par rupture des centromères. A l'issue de cette deuxième division, 4 cellules haploïdes sont formées.

Les individus issus de la reproduction sexuée, ressemblent à leurs parents, à leurs frères et sœurs mais sont génétiquement uniques (pas les mêmes allèles de gènes). Ainsi, si la reproduction sexuée assure la stabilité de l'espèce en maintenant le caryotype c'est-à-dire la totalité des gènes de l'espèce, elle est aussi source de variabilité génétique des individus à l'intérieur de l'espèce.

C. La méiose réalise un brassage interchromosomique

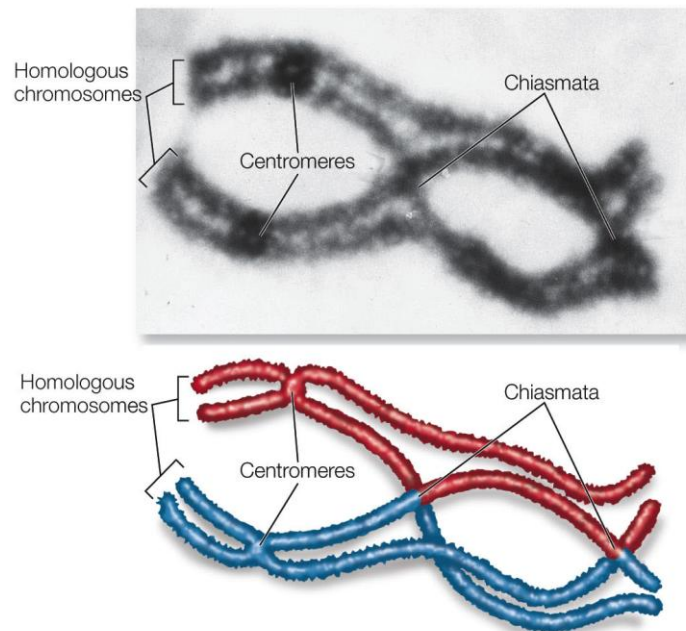


Figure 6 Chiamas ou crossing-over

Lors de la prophase 1 de la méiose les chromosomes homologues de chaque paire sont étroitement appariés. On observe en effet des enjambements entre leurs chromatides qui se croisent en formant des chiasmata aussi appelés des crossing over. A leur niveau se produisent des échanges des portions de chromatides qui aboutissent à des échanges d'allèles du même gène. On dit qu'il y a eu recombinaison homologue et formation de chromatides recombinées différentes de celles des parents appelées chromatides parentales. Du coup, les chromosomes ne contiennent plus la même information génétique que ceux d'origine. Les emplacements des ces échanges varient d'une méiose à une autre et sont aléatoires, ce qui entraîne une variabilité des résultats de ce brassage.

A la fin de la prophase 1 de la méiose certains chromosomes n'ont pas les 2 chromatides identiques, ils n'ont donc pas les mêmes allèles sur leurs deux chromatides.

Les descendants de première génération ($P1 \times P2 = F1$) permettent de déterminer la dominance ou la récessivité des allèles. 100% de phénotypes identiques confirment que les parents étaient de lignée pure.

	A	100% des F1 sont de génotype (A//a) et de phénotype [A]
a	(A//a)	

Le croisement test ou backcross (F1 x double récessif) permet de trouver le génotype des gamètes produits par l'individu de la F1. En effet, les gamètes du double récessifs n'apportent que des allèles récessifs, le phénotype des individus obtenus est donc imposé par les allèles des gamètes de l'individu F1.

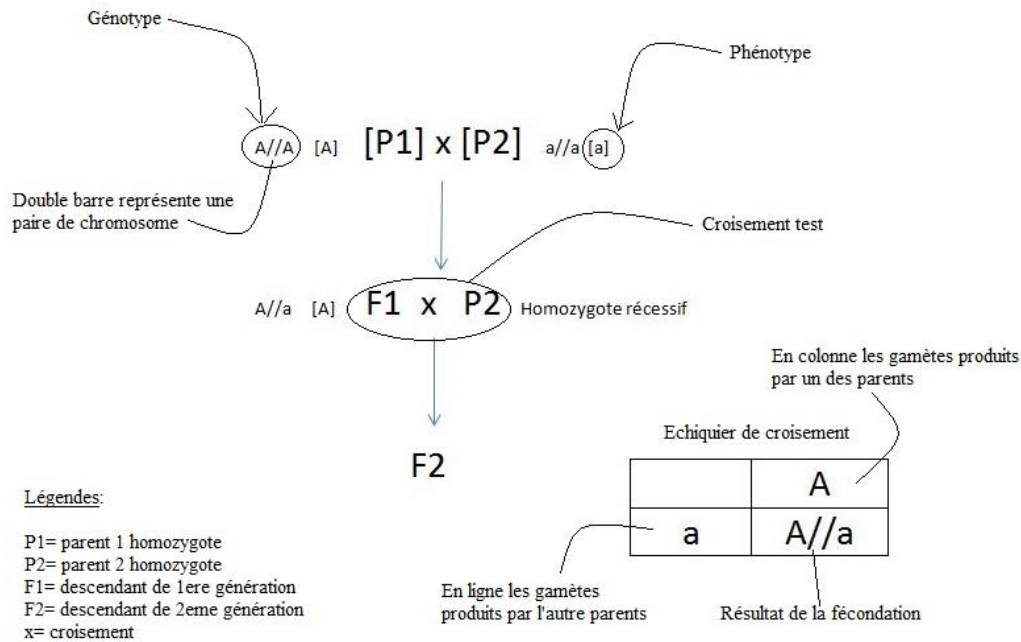


Figure 7 : Croisement test ou backcross

Les phénotypes des individus issus du test cross représentent les génotypes des gamètes de l'individu F1.

Les différentes proportions obtenues à l'issue de ces croisements test apportent des informations supplémentaires :

- Pour un caractère donné, si le résultat du test cross donne 50% - 50% c'est que le caractère n'est sous la dépendance que d'un seul gène pour la détermination du phénotype.

	A	a
a	(A//a)	(a//a)
	[A] 50%	[a] 50%

- Pour un caractère donné, si le résultat du test cross donne des pourcentages inégaux, c'est que deux ou plusieurs gènes sont impliqués dans l'établissement de ce caractère unique.

- S'il y a 4 types de gamètes dans des proportions équiprobables, c'est que les deux gènes ont été brassés de manière indépendante, ils sont donc sur des chromosomes différents, on dit que les deux gènes sont indépendants. Quand on obtient 4 types de gamètes équiprobables, on a mis en évidence un brassage interchromosomique qui a lieu en anaphase I de méiose.

	A ; B	A ; b	a ; B	a ; b
a ; b	(A//a ; B//b)	(A//a ; b//b)	(a//a ; B//b)	(a//a ; b//b)
	[AB] 25%	[Ab] 25%	[aB] 25%	[ab] 25%

- S'il y a 4 types de gamètes avec des proportions différentes, c'est que les deux gènes n'ont pas été brassés de manière indépendante. Certains gamètes ont une plus faible probabilité de se former, ils nécessitent la réalisation d'un événement peu probable, le crossing-over, entre les deux gènes. C'est que les deux gènes sont sur la même paire de chromosomes, on dit que les 2 gènes sont liés.

	AB	Ab	aB	ab
ab	(AB//ab)	(Ab//ab)	(aB//ab)	(ab//ab)
	[AB] >25%	[Ab] <25%	[aB] <25%	[ab] >25%

Quand on obtient 4 types de gamètes non équiprobables, on a mis en évidence un brassage interchromosomique en Anaphase I et un brassage intrachromosomique en Prophase I.

Remarque 1 : Dans le cas des croisements de deux individus différent par deux caractères, il faut considérer d'abord chacun des caractères indépendamment de l'autre afin de déterminer si chaque caractère est contrôlé par un seul ou plusieurs gènes. Dans le cas où deux gènes sont impliqués pour un de ces deux caractères, il faut déterminer s'ils sont liés ou indépendants

Remarque 2 : Chez les drosophiles le mâle ne fait jamais de crossing-over, c'est pour cela que l'on choisit toujours le mâle récessif pour le test cross.

D. La fécondation amplifie le brassage génétique.

La fécondation ajoute un brassage supplémentaire car elle mélange deux lots de chromosomes venant de deux êtres différents. Ces 2 individus produisent des gamètes de génotype variable qui sont réunis au hasard lors de la fécondation qui est ainsi source de variabilité. La fécondation réunit deux gamètes au hasard et reconstitue les couples d'allèles.

Si l'on ne considère que le seul brassage interchromosomique, le nombre de cellules-œufs différentes que la fécondation peut engendrer est $2^{23} \times 2^{23} = 8\,388\,608 \times 8\,388\,608 = 70\,368\,744\,177\,664$ soit plus de 70 milliards de milliards de combinaisons chromosomiques, donc aucune chance pour que 2 personnes aient exactement le même génome (et ces calculs ne tiennent pas compte des crossing-over) ! Le nombre de combinaisons génétiques possibles dans les gamètes est d'autant plus élevé que le nombre de gènes à l'état hétérozygote est plus grand chez les parents.

La fécondation en réunissant au hasard un gamète mâle et un gamète femelle, **amplifie** donc considérablement le brassage génétique.

La méiose et la fécondation réalisent un brassage génétique qui assure l'unicité des descendants.

III. Transmission d'un caractère et phénotypes associés

Dans le cas de l'espèce humaine, l'étude de la transmission des allèles repose sur des analyses généalogiques familiales mais aussi sur des données issues des techniques modernes d'exploration de l'ADN : séquençage, PCR et analyses biostatistiques.

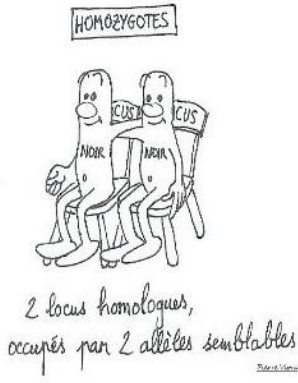
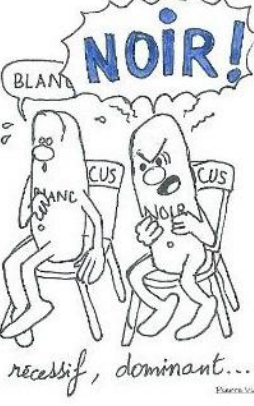
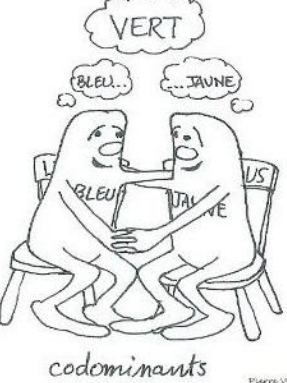
Problématique : Comment la combinaison de deux allèles détermine-t-elle le phénotype ? Comment l'exploitation des informations génétiques et généalogiques permet-elle de prédire ou de suivre la transmission des allèles ?

A. L'examen des arbres généalogiques permet de déterminer les modalités de transmission d'un allèle muté

L'étude statistique sur une seule famille ne présente pas d'intérêt dans l'espèce humaine. L'analyse génétique peut se fonder sur l'étude de la transmission héréditaire des caractères observables (phénotype) dans des croisements issus le plus souvent de lignées pures (homozygotes) et ne différant que par un nombre limité de caractères. Dans le cas de l'espèce humaine, l'identification des allèles portés par un individu s'appuie d'abord sur une étude au sein de la famille, en appliquant les principes de transmission héréditaire des caractères :

- le caractère dominant ou récessif d'une maladie

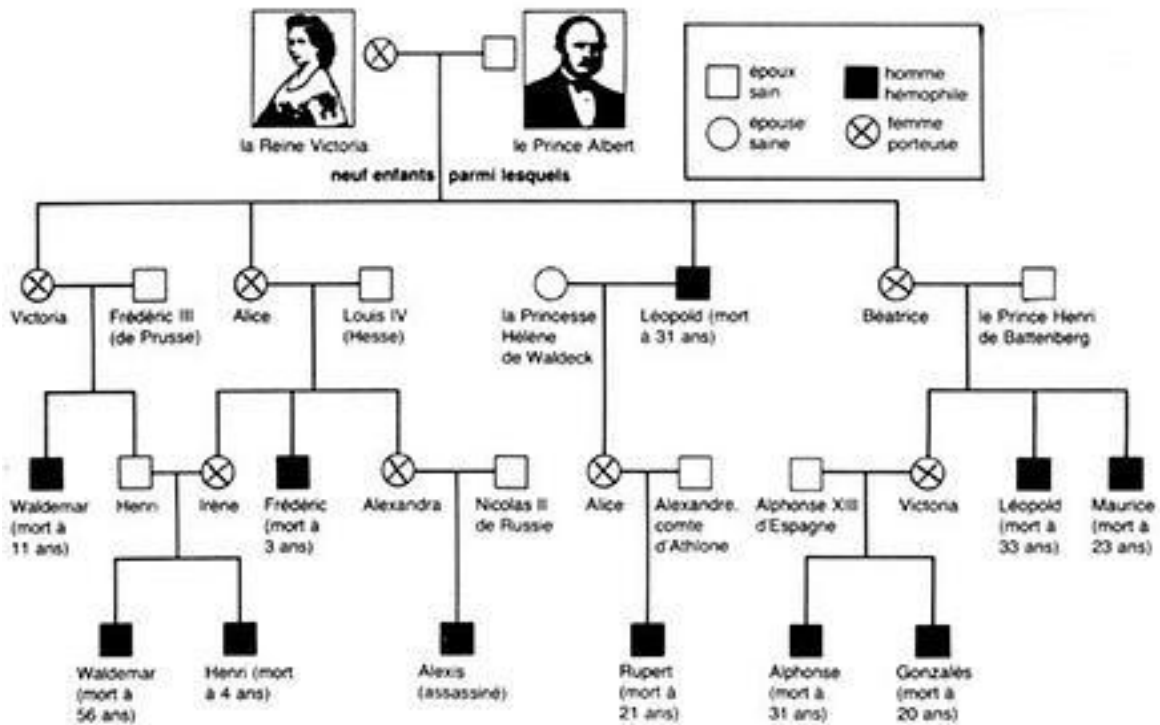
Les deux allèles peuvent être des:

<u>Allèles identiques</u> et donc déterminent le même caractère.	<u>Allèles différents</u> :	
L' <u>allèle récessif</u> doit être présent en double exemplaire pour s'exprimer.	L' <u>allèle dominant</u> s'exprime et l' <u>allèle récessif</u> ne s'exprime pas.	Les <u>deux allèles</u> s'expriment, il y a <u>codominance</u> .
		

svtlyceedevienne.com

Les chromosomes d'une même paire ont les mêmes gènes mais pas forcément les mêmes allèles.

- la position du gène impliqué sur les chromosomes (autosomes ou gonosome)



le risque génétique. Le caractère hémophile est transmis de la part des parents à la progéniture de manière mendélienne. Ce motif peut être analysé à l'aide d'un carré de Punnett.

Carré de Punnett	Parent 1		
	Gamètes	S	s
Parent 2	S	S/S	S/s
	s	s/S	s/s

B. Des techniques de séquençage de l'ADN et de bio-informatique donnent directement accès au génotype.

Nous parlons beaucoup dans ce cours de séquences génomiques ou séquences d'ADN, que nous voyons pour des raisons algorithmiques sous forme de chaînes de caractères.

Problématique : Comment ces séquences, ces chaînes de caractères, sont-elles obtenues ?

- techniques modernes d'exploration de l'ADN : le séquençage

- Lorsque l'ADN polymérase choisit par hasard un didésoxynucléotide (ce qui est rare puisqu'il y en a moins que des nucléotides) et qu'elle l'incorpore dans la chaîne en synthèse, celle-ci s'interrompt prématurément.
- On obtient ainsi des chaînes de toutes les tailles (correspondant à un arrêt de la synthèse à chaque nucléotide) et beaucoup de fragments d'une même taille.
- On sépare ainsi par électrophorèse les chaînes d'ADN obtenues en fonction de leur taille. Plus les chaînes sont courtes, plus elles migrent loin et tous les fragments d'une même taille migrent à la même distance. On obtient alors une succession de bandes colorées, chacune correspondant au dernier nucléotide incorporé. Il suffit alors de lire la succession des couleurs pour connaître l'ordre des nucléotides, c'est-à-dire la séquence de l'ADN, étape assurée automatiquement par les détecteurs du séquenceur.

- **techniques modernes d'exploration de l'ADN : la PCR**

L'amplification en chaîne par polymérase (*Polymerase Chain Reaction* en anglais) est une méthode de biologie moléculaire d'amplification génique *in vitro*. Elle permet de dupliquer en grand nombre (avec un facteur de multiplication de l'ordre du milliard) une séquence d'ADN ou d'ARN connue, à partir d'une faible quantité (de l'ordre de quelques picogrammes) d'acide nucléique et d'amorces spécifiques constituées d'oligonucléotides de synthèse de 20 à 25 nucléotides.

- **techniques modernes d'exploration de l'ADN : les analyses biostatistiques.**

Les progrès de la bioinformatique donnent directement accès au génotype de chaque individu comme à ceux de ces ascendants et descendants. Une collection annotée de toutes les séquences d'ADN disponibles publiquement est déposée directement par les laboratoires (GenBank au NCBI, DNA DataBank of Japan (DDBJ), European Molecular Biology Laboratory (EMBL)).

L'utilisation de bases de données informatisées permet d'identifier des associations entre certains gènes mutés et certains phénotypes. Le développement des techniques de séquençage de l'ADN et les progrès de la bio-informatique donnent directement accès au génotype des individus. Grâce aux techniques de séquençage, il est possible d'établir les séquences des allèles de certains gènes en particulier les gènes responsables de maladies.

L'utilisation de bases de données informatisées permet d'identifier des associations entre certains gènes mutés et certains phénotypes. BLAST est une méthode de recherche heuristique utilisée en bioinformatique. Il permet de trouver les régions similaires entre deux ou plusieurs séquences de nucléotides ou d'acides aminés, et de réaliser un alignement de ces régions homologues.

IV. Les accidents génétiques de la méiose

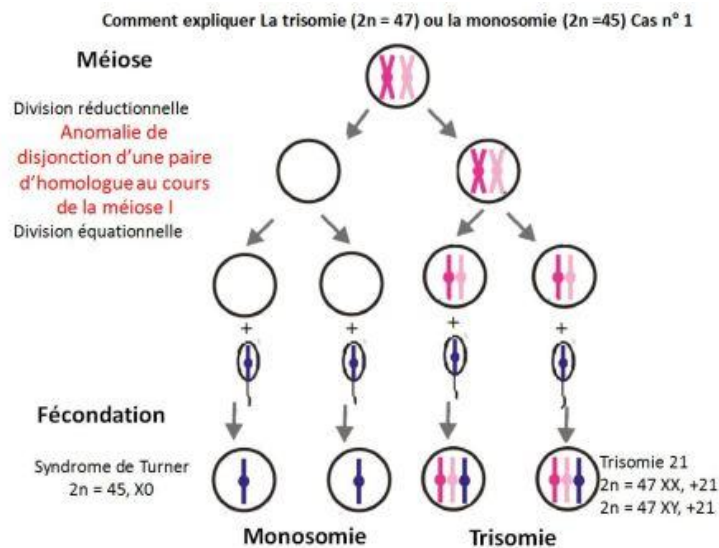
Problématique : Comment les anomalies chromosomiques contribuent-elles à la diversité des génomes et à l'évolution des espèces ?

A. Migration anormale des chromosomes au cours de la méiose

1. Anomalie de disjonction chromosomique

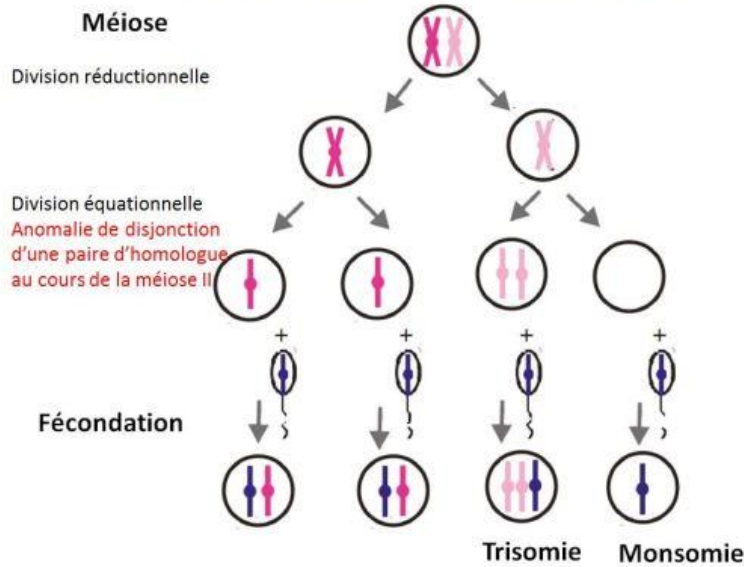
Des perturbations dans la répartition des chromosomes au cours de la méiose conduisent à des anomalies du nombre de chromosomes. Ces anomalies peuvent se produire au cours de chaque division :

- soit en anaphase 1 une paire d'homologue ne se sépare pas,



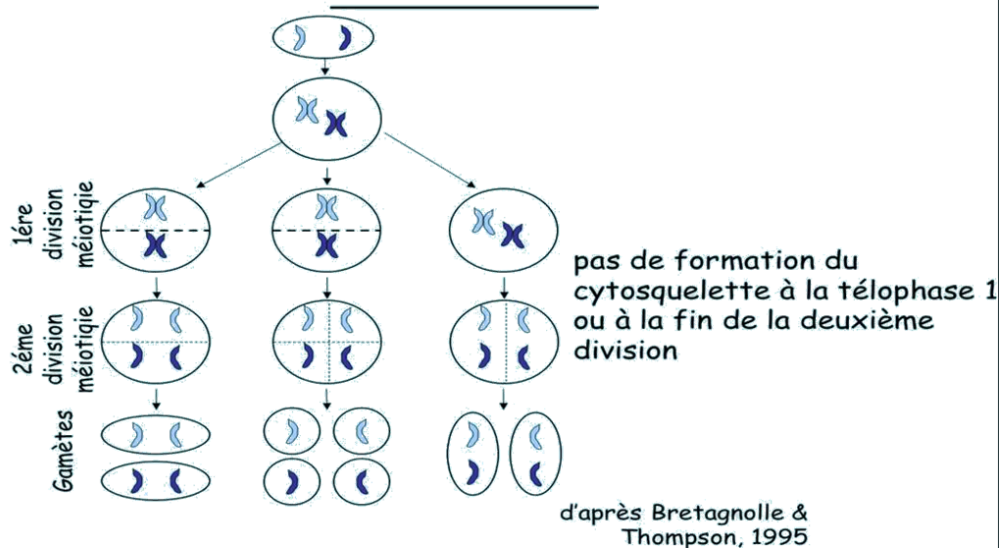
- soit en anaphase 2 : un chromosome ne sépare pas ses 2 chromatides, elles se séparent après. (Caryotype humain à $2n = 45$: individus monosomiques ou $2n = 47$: chromosomes individus trisomiques)

Comment expliquer La trisomie (2n = 47) ou la monosomie (2n =45) Cas n° 2



2. Anomalie de cytodiérèse

Formation des gamètes non réduites



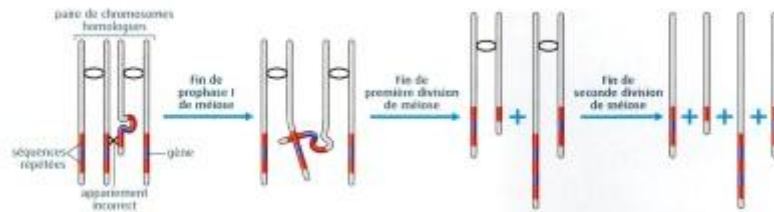
Une absence de cytodiérèse à la télophase de la 2ème division méiotique peut entraîner la formation de 2 gamètes au lieu de 4. L'hybride résultant des gamètes de ce type serait directement tétraploïde et fertile (les chromosomes qui s'ajoutent viennent du même organisme = autopolyploïdie).

L'autopolyploïdisation est entre autres le mécanisme à l'origine du blé cultivé appelé Blé tendre : Hervé Le Guyader l'explique dans cet article de Pour la Science de Décembre 2018 " Comment le blé est devenu tendre ?" (https://drive.google.com/file/d/1mB84W7kO4yv7_bxS9jZj0Bi5piWBVVab/view)

B. Des crossing over inégaux à l'origine de duplication de gènes

La possibilité de survenue d'anomalies lors du déroulement de la méiose (crossing-over inégal) implique la possible duplication de certains gènes. De nouveaux gènes peuvent apparaître par mutations du gène préexistant.

Schéma à l'origine de la duplication :



Une fois dupliquée, la copie obtenue s'insère sur le même chromosome ou sur un autre (sur un autre locus). C'est la transposition. Les différences entre les copies s'expliquent par l'accumulation de mutations indépendantes après les duplications, les deux versions du gène dupliqué, d'abord identiques, deviennent de plus en plus différentes.

Les innovations génétiques sont aléatoires et leur nature ne dépend pas des caractéristiques du milieu.

Ces accidents, souvent létaux, engendrent parfois une diversification importante des génomes et jouent un rôle essentiel dans l'évolution biologique :

Il existe des familles multigéniques. Pour ces familles, il existe des similitudes de séquences et elles sont classiquement interprétées comme un indice de parenté, de sorte que les gènes d'une même famille sont considérés comme dérivant tous d'un gène ancestral commun.

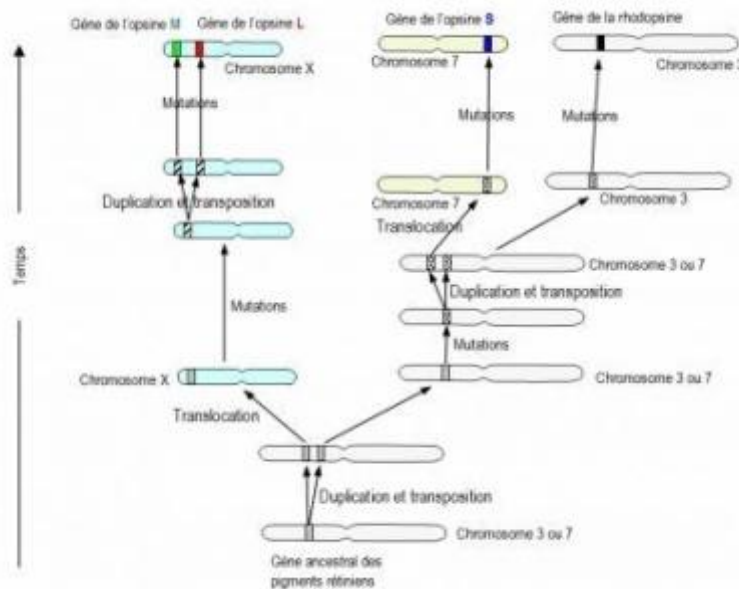


Figure 8 : Schéma représentant l'origine des différents gènes d'une même famille multigénique