

# Thème D – Génétique et évolution

## Introduction

La **génétique** est la science de l'hérédité. Elle étudie les caractères héréditaires des individus, leur transmission au fil des générations et leurs variations (mutations). La mise en évidence de l'ADN, qui est le support de l'information génétique, a permis le développement de la génétique moléculaire.

La génétique des populations est l'étude de la distribution et des changements de la fréquence des allèles dans les populations d'êtres vivants, qui sont un aspect majeur de l'évolution.

La génétique repose sur la connaissance du génotype des individus.

## PARTIE 1 – La diversification génétique du vivant

### Chapitre D1 - L'origine du génotype des individus.

**Problématique** : comment les divisions cellulaires et la fécondation participent à l'émergence de génotypes individuels ?

#### I- La conservation des génomes : stabilité génétique et évolution clonale

##### 1) La constitution d'un clone

La **division cellulaire** consiste en l'ensemble des processus permettant d'obtenir à partir d'une cellule mère deux cellules filles identiques. Elle conserve ainsi toutes les caractéristiques du caryotype (nombre et morphologie des chromosomes). La succession de ces divisions produit un **clone**, c'est-à-dire un ensemble de cellules en théorie toutes génétiquement identiques, car chaque mitose est précédée de la réplication de l'ADN, mécanisme efficace de copie de l'information génétique.

##### 2) Des mutations dans le clone cellulaire

Néanmoins, même si elles dérivent toutes d'une cellule-œuf initiale multipliées par mitoses, les cellules d'un individu ne sont pas parfaitement identiques sur le plan génétique, car le taux d'erreur lors de la réplication est de l'ordre de 1 pour  $10^9$  nucléotides. Ces erreurs spontanées et rares, dont la fréquence est augmentée par l'action d'agents mutagènes, sont à l'origine de **mutations**, qui seront transmises si la cellule se divise. 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.

Il existe différents types de mutations :

- Ponctuelles :
  - Décalantes :
  
  - Non décalantes :
    - Silencieuse :
  
    - Faux sens :
  
    - Non-sens :
  
- Complexes ou étendues :

Les conséquences des mutations sont variables et dépendent de la nature et de la localisation des mutations. Ainsi une **mutation sur une cellule somatique** pourra être sans effet, mais elle pourra également provoquer l'apparition d'un cancer.

Une **mutation sur une cellule germinale** quant à elle pourra également être sans conséquence phénotypique, ou au contraire provoquer l'apparition d'une maladie génétique ou d'un phénotype complètement nouveau.

Les mutations ne créent de nouveaux allèles que si la mutation est transmise à la descendance. Les mutations sont donc la source aléatoire de la diversité des allèles, fondement de la biodiversité.

### 3) Un organisme est une mosaïque de sous-clones génétiquement différents

Chaque individu est constitué d'une **mosaïque de clones** dont les cellules ont accumulé des mutations tout au long de la vie. Ces clones sont constitués de cellules séparées (cas des nombreuses bactéries ou de nos cellules sanguines) ou associées de façon stable (cas des tissus solides).

Tout accident génétique irréversible devient pérenne pour toute la lignée (sous-clone) qui dérive du mutant.

Ainsi, les tumeurs cancéreuses sont constituées de cellules portant certaines mutations spécifiques leur donnant un phénotype cancéreux, différent des cellules saines du même tissu ou du reste de l'organisme.

## II- Le brassage des génomes à chaque génération assurée par la reproduction sexuée

### 1) Cycle biologique

Le cycle de développement d'un organisme débute à la formation de cet individu (stade cellule-oeuf) et se termine à la formation d'un nouvel individu unique.

Au cours de ce cycle, des cellules passent du **stade diploïde, avec 2n chromosomes** (donc avec des paires de chromosomes) au **stade haploïde, avec n chromosomes**, (donc un seul chromosome de chaque paire).

**La méiose** est une division cellulaire qui se déroule dans les gonades et est à l'**origine des gamètes**.

La méiose permet le **passage de l'état diploïde à l'état haploïde** ainsi que l'obtention à partir d'une cellule mère de quatre cellules filles. Elle est précédée comme toute division d'un doublement de la quantité d'ADN (réplication). Elle consiste en deux divisions cellulaires successives et inséparables :

- division RÉDUCTIONNELLE ou méiose I : les chromosomes homologues sont séparés pour produire deux cellules filles ayant la moitié des chromosomes (n). Ces chromosomes sont par contre à deux chromatides (= chromatides sœurs) cette division aboutit donc à la disjonction des allèles (=leur séparation) : chaque cellule reçoit un seul des deux allèles.
- division ÉQUATIONNELLE ou méiose II : les chromatides sœurs sont séparées ; les cellules filles auront le même nombre de chromosomes que les cellules mères. Les 4 cellules produites lors de la méiose sont donc haploïdes.

**La fécondation** permet le **passage de l'état haploïde à l'état diploïde** en assurant la formation d'une **cellule- œuf** diploïde ou zygote suite à la fusion d'un gamète mâle et d'un gamète femelle.

Ainsi, les n chromosomes à une chromatide, apportés par chacun des gamètes sont réunis. Cela conduit à la reconstitution des paires de chromosomes, donc au rétablissement de la diploïdie.

Chez les animaux (à l'exception de quelques protozoaires), la phase diploïde est prédominante, puisque la fécondation succède immédiatement à la méiose. La phase haploïde est donc limitée aux seuls gamètes.

## 2) Le brassage génétique au cours de la méiose

### a) Le brassage interchromosomique

Lors de la **métaphase 1**, chacun des chromosomes homologues d'une paire se place aléatoirement au niveau du plan équatorial de la cellule. De ce fait, la migration de ces chromosomes lors de l'**anaphase 1 de méiose** provoque leur répartition aléatoire et statistiquement équivalente dans les deux cellules filles issues de cette 1<sup>ère</sup> division (et *in fine* dans les 4 cellules filles produites à la fin de la méiose), ce qui **conduit à des combinaisons originales d'allèles dans chaque gamète**.

Ce brassage ne peut être mis en évidence qu'avec l'étude de la **transmission de gènes indépendants**, c'est-à-dire situés sur des paires de chromosomes différentes.

Pour n paires de chromosomes, le nombre théorique de combinaisons chromosomiques différentes est  $2^n$  (chez l'Homme,  $2^{23} = 8388608$  combinaisons).

### b) Le brassage intrachromosomique

Dans les cellules **en prophase I de méiose**, les chromosomes homologues sont étroitement appariés et s'accolent sous forme de tétrades (ou chromosomes bivalents). Leurs chromatides s'enchevêtrent et entrent en contact en certains points appelés **chiasmata**. A leur niveau, les chromatides se cassent et se ressoudent conduisant ainsi à d'éventuels échanges réciproques de fragments de chromosomes homologues : c'est le phénomène **de crossing-over**. A l'issue du crossing-over, les deux chromatides d'un même chromosome ne possèdent plus la même information génétique. Ces nouvelles combinaisons d'allèles portent le nom de **recombinaisons**.

Ce phénomène ne peut être mis en évidence qu'avec l'**étude de la transmission de gènes liés**, c'est-à-dire situés sur la même paire de chromosomes.

La fréquence de ces recombinaisons entre gènes liés dépend de leur distance : un crossing-over a d'autant plus de chance de se produire que les locus des 2 gènes sont éloignés.

### c) Bilan de la méiose

La méiose est donc à l'origine d'un **double brassage génétique** : chaque cellule produite reçoit au hasard un seul des deux allèles de chaque paire avec une probabilité équivalente. 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.

Pour deux paires d'allèles, quatre combinaisons d'allèles sont possibles :

- dans le cas de **gènes indépendants**, ces **4 combinaisons sont équiprobables** ; ces probabilités ne résultent que de la distribution aléatoire et indépendante des allèles de chaque gène
  
- dans le cas de **gènes liés**, ces **4 combinaisons ne sont pas équiprobables** car les crossing-over peuvent modifier la distribution des allèles portés par les chromosomes homologues avant que ceux-ci ne soient séparés au hasard. *La fréquence d'apparition de ces types recombinés est faible car les méioses avec crossing-over sont rares.*

### 3) Le brassage génétique au cours de la fécondation

La fécondation entre gamètes haploïdes rassemble, dans une même cellule diploïde, deux génomes d'origine indépendante apportant chacun un lot d'allèles.

Des paires d'allèles sont ainsi constituées :

- si les deux allèles sont identiques, l'organisme est dit **homozygote** pour ce gène
- si les deux allèles sont différents, l'organisme est dit **hétérozygote** pour ce gène.

Cette étape s'effectue par la **combinaison totalement aléatoire** de deux gamètes.

Dans une cellule diploïde, il y a donc deux allèles pour chaque gène :

- si le phénotype résulte de l'expression d'un seul des deux allèles, ce dernier est dit **dominant**
- si le phénotype nécessite que les deux allèles soient identiques pour être exprimés, cet allèle est dit **récessif**
- si les deux allèles interviennent à part égale dans la réalisation du phénotype, on parle de **codominance**.

### 4) Les accidents génétiques de la méiose à l'origine d'une modification du génome de l'individu.

**Une disjonction anormale des chromosomes homologues en anaphase de méiose I ou des chromatides en anaphase de méiose II, crée des gamètes avec un nombre anormal de chromosomes.**

Par rapport au caryotype normal (46, XX ou 46, XY), l'individu issu de la fécondation possède alors un chromosome supplémentaire dans une paire (= trisomie) ou au contraire un chromosome absent dans une paire (= monosomie).

*Exemple :*

La majorité de ces anomalies :

- sont d'origine maternelle; on a pu corréler l'augmentation de ces anomalies avec l'âge maternel
- conduisent à des avortements spontanés parfois non perceptibles par la mère; *on estime qu'environ 6% des fécondations aboutissent à des zygotes porteurs d'une aneuploïdie conduisant à un avortement spontané (peut-être même que 10 à 30% des embryons portent un nombre anormal de chromosomes).*

## III- Comprendre les résultats de la reproduction sexuée : les principes de base de l'analyse génétique

### 1) La génétique formelle : étude de croisements

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. On parle d'**analyse mendélienne**.

Ces lignées parentales sont obtenues en laboratoire à l'issue de longues séries de croisements.

Le croisement entre deux individus de **lignées pures** donne naissance à une première génération d'individus appelé **F1**, forcément hétérozygotes pour les gènes étudiés. L'étude de leur phénotype permet de déterminer les relations de dominance/récessivité des allèles.

Le **croisement-test** (test cross) consiste ensuite à croiser un individu F1 avec un individu porteur des allèles récessifs à l'état homozygote. Ce dernier produit évidemment des gamètes ayant tous le même génotype constitué des allèles récessifs. La descendance obtenue (=individus **F2**) ne doit alors sa diversité qu'à celle des gamètes produits par l'individu F1 : **les phénotypes des individus F2 (et leur proportion) reflètent les génotypes des gamètes produits par l'individu F1 (et leur proportion).**

Ainsi, si dans la population F2 :

- les phénotypes parentaux et recombinés sont équiprobables, alors les gènes étudiés étaient indépendants
- les phénotypes parentaux sont largement représentés par rapport aux phénotypes recombinés, alors les gènes étudiés étaient liés.

*Exemple ...*

**Le cas des gènes situés sur les chromosomes sexuels** obéit à une logique particulière. Contrairement aux autosomes, les chromosomes sexuels X et Y ne sont pas homologues. Chez les femmes qui possèdent deux chromosomes X, en général un des deux est inactivé au cours du développement embryonnaire ; la plupart des gènes du chromosome X inactivé ne s'expriment pas. Le choix du chromosome inactivé peut varier d'une cellule à l'autre.

*Exemple ...*

## 2) Le développement de la génétique moléculaire et la prédiction génétique dans l'espèce humaine

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 recensement des phénotypes des individus permet de construire un arbre généalogique dont l'étude renseigne sur le mode de transmission de l'allèle responsable du caractère étudié (héréditaire ou non). On parle d'**analyse généalogique** ou **analyse prédictive**.

La détermination du mode de transmission d'un allèle permet dans le cas d'une maladie d'origine génétique, de procéder à une **évaluation du risque de transmission**.

*Etude de cas :*

Le développement des techniques de **séquençage de l'ADN, de PCR** et les progrès de la **bioinformatique** donnent directement accès au génotype de chaque individu d'une famille. L'utilisation de bases de données informatisées permet d'identifier des associations entre certains gènes mutés et certains phénotypes. Ces connaissances font avancer la recherche génétique et améliore la prise en charge des patients.