

Thème 1-A Génétique et Evolution

Classe : Terminales SPE

Durée envisagée : 4 semaines

Nombre de TP : 4

En rouge : Bilans à faire noter aux élèves

En bleu : Activités pratiques

En vert : Problématique et hypothèses



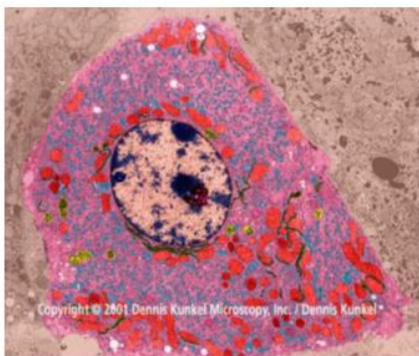
Chapitre 1 - L'origine de la diversité génétique des individus

Introduction :

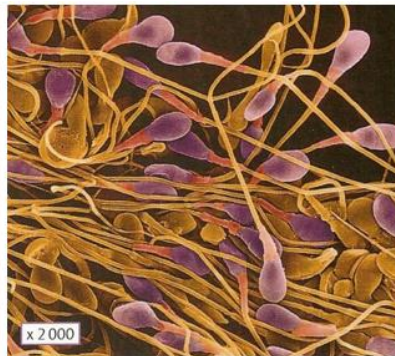
Chaque individu d'une espèce possède des **caractères typiques** (définition de l'espèce « type ») qui sont dépendants des **gènes**. Le **caryotype** et les gènes d'une espèce sont stables, mais, chaque individu issu de la reproduction sexuée (**méiose** et **fécondation**) possède des caractéristiques qui lui sont propres. En effet, chaque individu possède des **variations de caractères** définis par les **allèles**. Après la fécondation, la cellule œuf (ou zygote) se divise activement pour former un organisme.

Problématique : Comment les divisions cellulaires (mitose et méiose) permettent-elles à la fois le maintien du caryotype mais également la diversification des êtres vivants ?

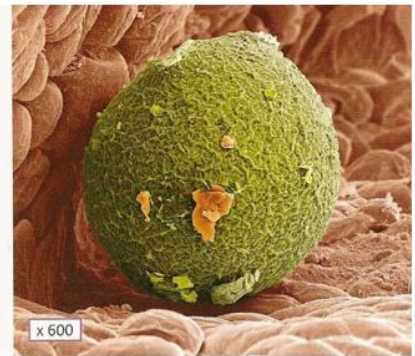
Document 1 : Caryotype d'une cellule somatique et d'une cellule germinale



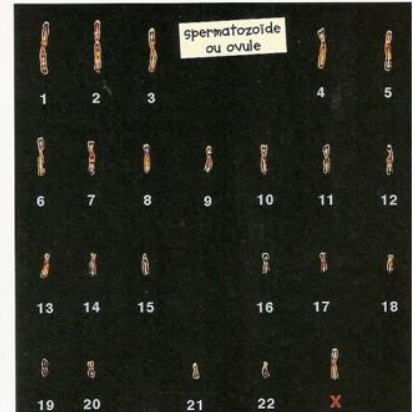
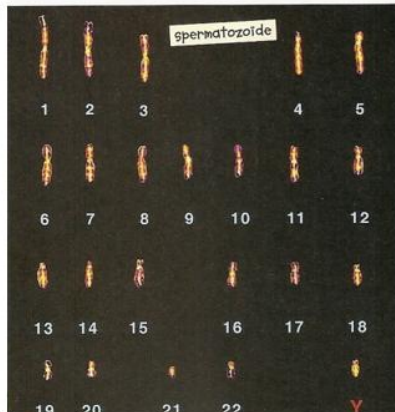
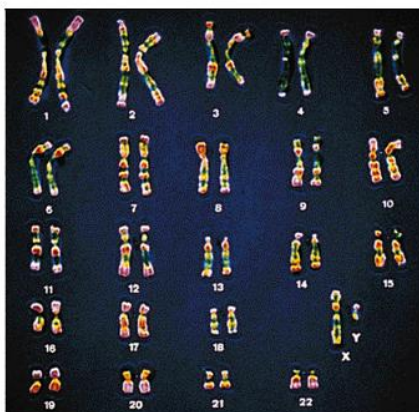
Cellule du foie et son caryotype



1 Spermatozoïdes humains au microscope (MEB).



2 Ovule humain dans une trompe de l'utérus (MEB).



I. La mitose et la conservation du patrimoine génétique

Comment la mitose assure-t-elle en partie le maintien du patrimoine génétique ?

1- La mitose produit 2 cellules filles identiques (doc 2)

La cellule œuf produite au cours de la fécondation va se diviser activement pour produire un individu composé d'une quantité importante de cellules. On estime qu'un individu humain moyen comprendrait 100 000 milliards de cellules (10^{14} cellules).

La mitose est une division cellulaire qui produit 2 cellules filles selon 4 phases principales, identifiables par les variations de morphologie et le comportement des chromosomes :

- La prophase permet la condensation des chromosomes
- La métaphase permet l'alignement des chromosomes sur la plaque métaphasique
- L'anaphase permet la séparation des chromatides sœurs (du même chromosome) : on parle également de chromatides homologues.
- La télophase permet la reconstitution des lots de chromosomes

NB : La cytodiérèse (ou cytocinèse) permet ensuite la séparation des cellules par une nouvelle membrane.

Avant chaque mitose, il y a une réplication (Phase S) qui permet la copie à l'identique des chromatides. Ainsi, un chromosome monochromatidien portant l'allèle A deviendra un chromosome bichromatidien portant 2 allèles A (copie exacte). Ainsi, la séparation des chromatides sœurs (portant A et A) au cours de l'anaphase permet de produire 2 cellules équipées des mêmes allèles.

2- La mitose produit des clones (doc 4 et 5p33 BELIN)

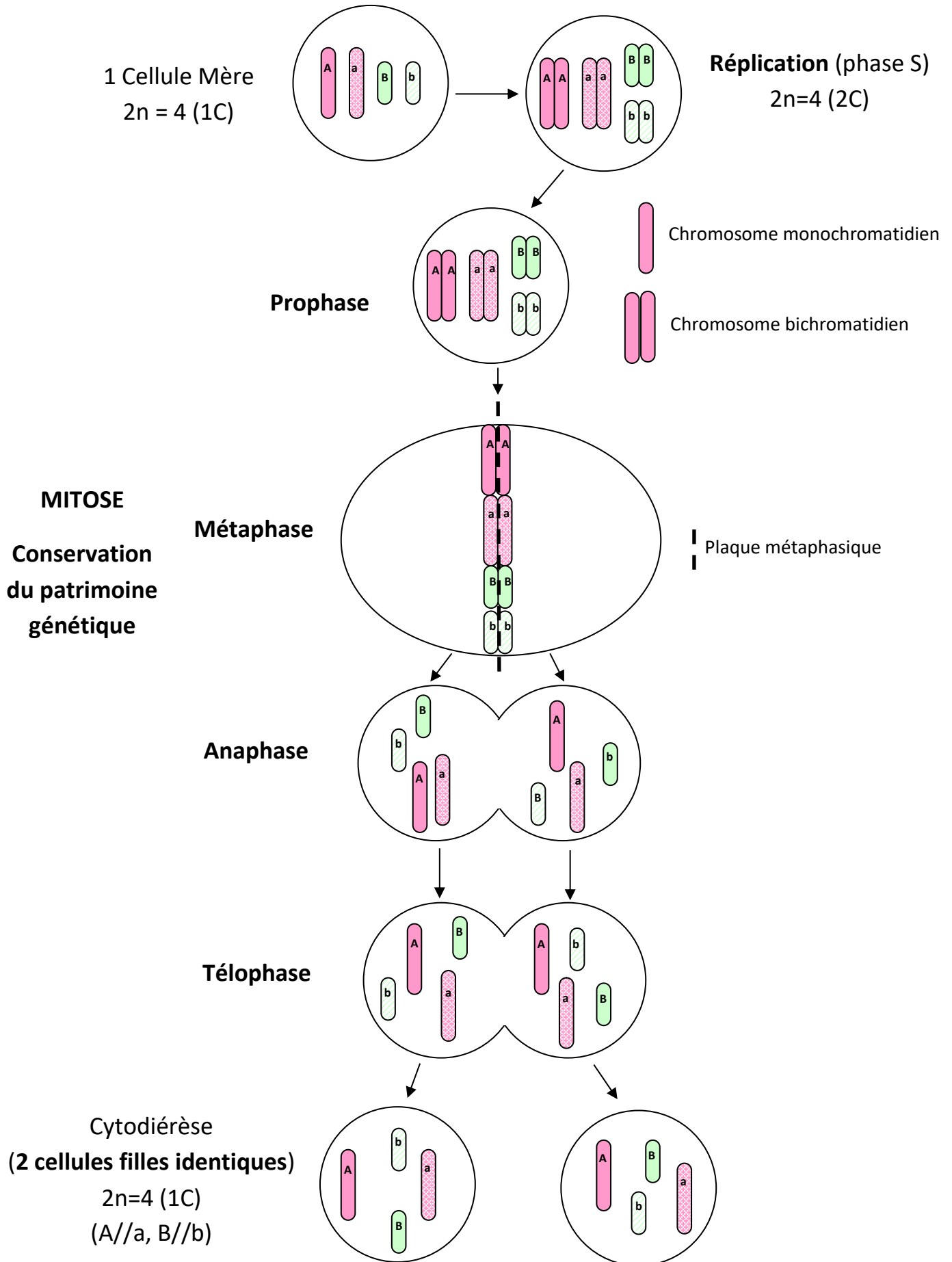
La mitose forme donc des cellules génétiquement identiques que l'on appelle que l'on appelle clones cellulaires. Les clones cellulaires peuvent être constitués de cellules séparées (ex : bactéries, levures, les cellules sanguines) ou former des tissus solides / cohésifs (ex : la peau, le foie ...).

Les clones sont impliqués dans de nombreuses fonctions : la reproduction asexuée (voir THEME 2A, Chap3, IV), le renouvellement des tissus (peau) et la défense de l'organisme (clones de LB, LT4, LT8 voir THEME3B 1ere SPE).

ANNEXE : Définition importante pour la partie II

La génétique est la science qui s'intéresse à la transmission des caractères et des gènes et allèles qui déterminent ces caractères. L'identification des génotypes peut être réalisée soit par l'analyse de croisements orientés (chez la drosophile, la souris ...) soit par l'analyse d'arbre généalogiques (humain, voir 1ereS) ou des techniques de génétique moléculaire (clonage, OGM ...).

Document 2 : Schéma de la mitose montrant la conservation du patrimoine génétique

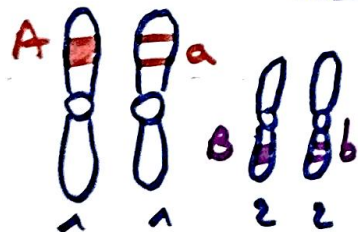




LES BASES DE GENETIQUE

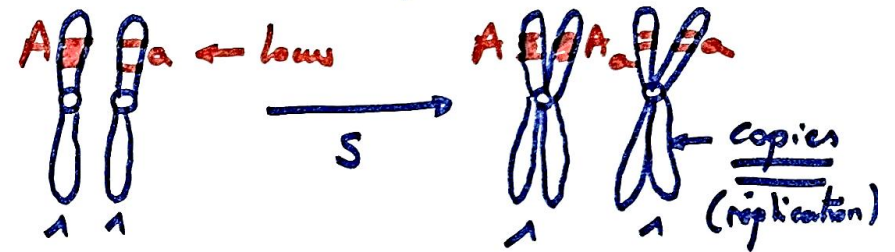
Nb de paires	Nb de C	1C = chr. simple (monochromatidien)	2C = chr. double (bichromatidien)
Diploïde $2n$ (paires) ex: $2n = 4$		Phase G₁ centromère chromatide $2n = 4 (1C)$	Phase G₂ Prophase 1 $2n = 4 (2C)$
Haploïde (1 seul chr.) ex: $n = 2$ (méiose)		F.1 Télophase 1 Gamètes $n = 2 (1C)$	Télophase 2 $n = 2 (2C)$

Gènes indépendants (sur 2 chr)



$$\left(\frac{A}{a}, \frac{B}{b} \right)$$

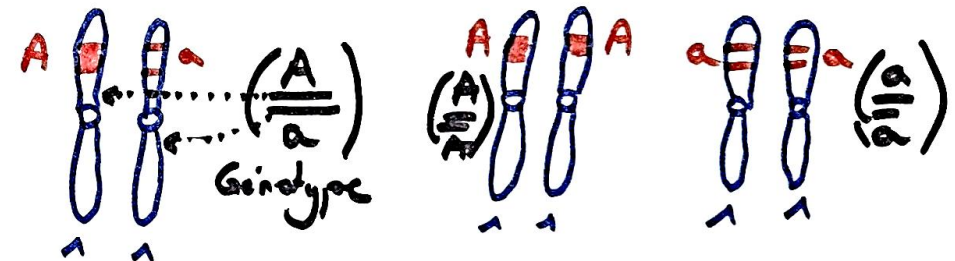
Placement des gènes sur les chromosomes



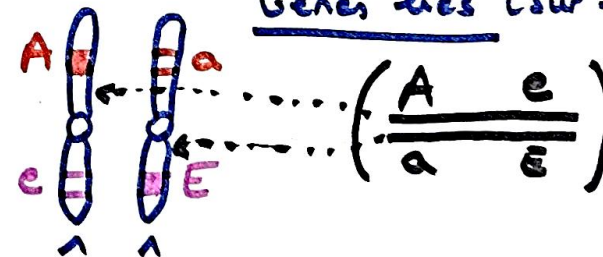
Hétérozygote

vs.

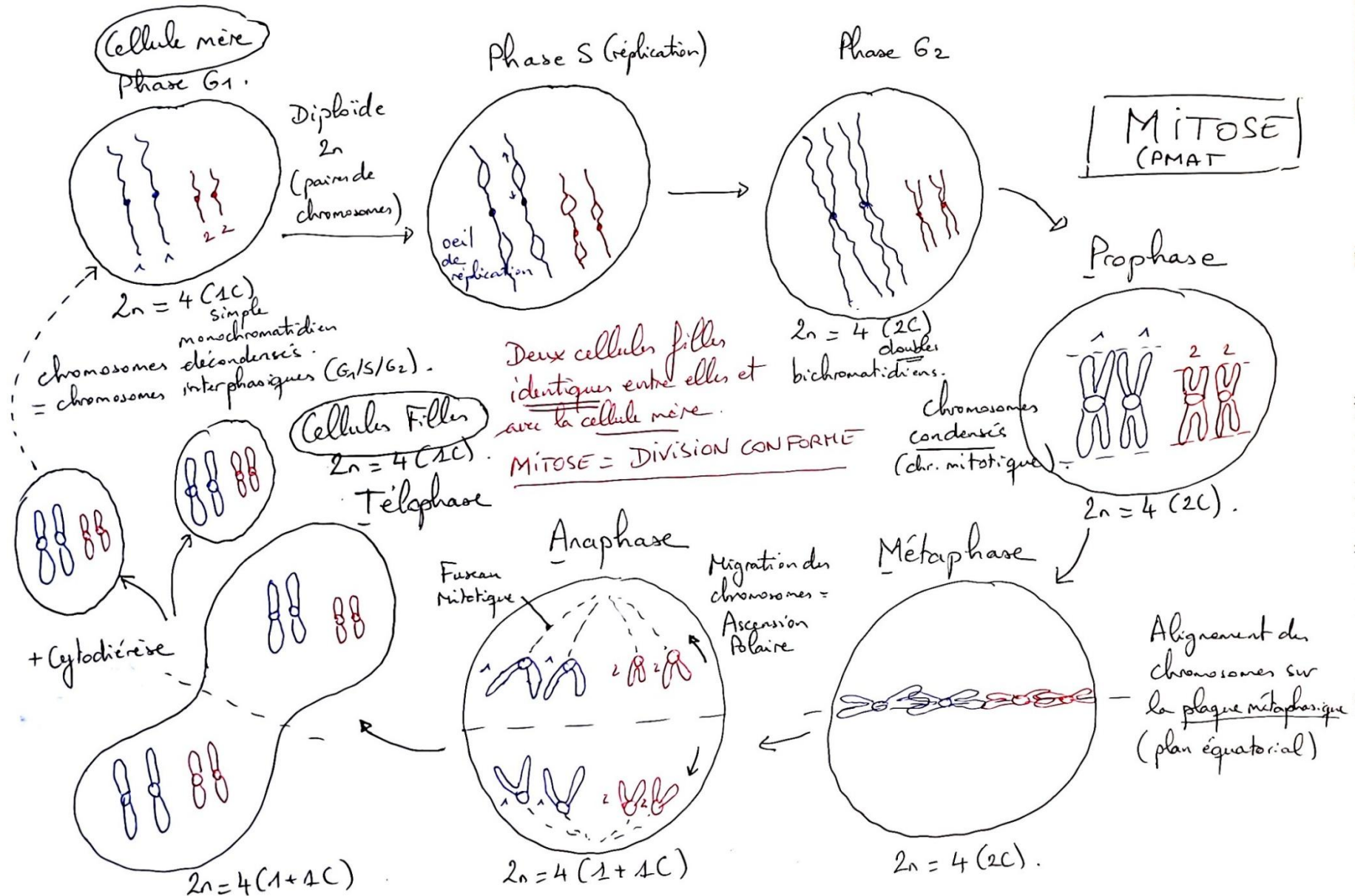
Homozygote



Gènes liés (sur le même chr)



LA MITOSE (ET LE CYCLE CELLULAIRE)



3- Les mutations et les sous-clones (doc 3)

En l'absence d'échange génétique avec l'extérieur (virus et transferts de gènes voir IV), les clones peuvent varier à cause des mutations. Toute mutation qui survient sur un clone sera alors conservée dans toute la lignée clonale : on parlera d'un sous-clone.

Le nombre de mutations (M) accumulées dans chaque lignage somatique (cellules du corps) peut être estimé en considérant 4 variables :

- Une probabilité de mutation par l'ADN polymérase $\mu = 10^{-9}$ (1 pour 1 milliard de nucléotides)
- Un nombre total de nucléotides $N = 6,4 \cdot 10^9$ (3,2 milliards de paires de nucléotides) soit $\mu \times N = 6,4$ mutations potentielles par réplication, réparties dans 2 cellules (soit 3,2 mutations par cellule fille).
- Un nombre total de cellule $C = 10^{14}$ (100 000 milliards de cellules)
- Un nombre de division $D = \log_2(C)$. En effet, il faut 2^D divisions pour obtenir l'organisme. NB : $\log_2 = \ln(x) / \ln(2)$ soit $D = \ln(C) / \ln(2)$ $D = 46,5$ env.

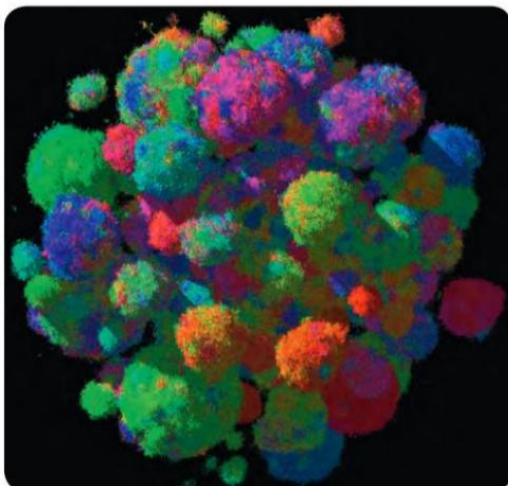
Ainsi, $M = (\mu \times N) / 2 \times D = (\mu \times N) / 2 \times \log_2(C) = 148,8$ mutations par lignage

Le séquençage de génomes des trios (père, mère, enfant) montre que le nombre de mutations transmises est de l'ordre de quelques centaines (30 à 300), ce qui correspond bien au calcul réalisé. De plus, on ne prend en compte que les erreurs de réplication qui ne sont pas les seules mutations possibles.

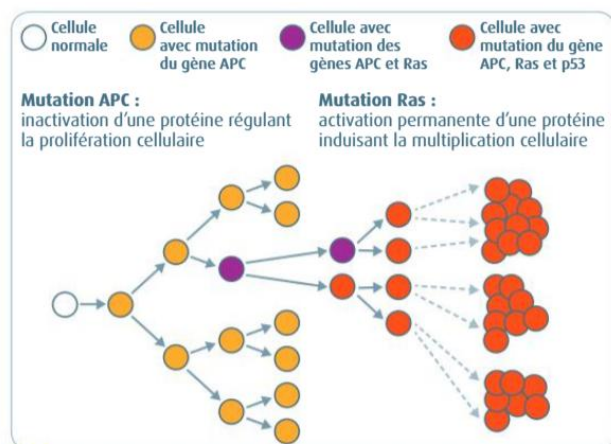
NB : Le nombre total de mutations théorique serait donc $M \times C = 1,488 \times 10^{16}$ mutations. Pourtant, le nombre total de mutations présentes chez un individu est de l'ordre de 10 millions, ce qui suggère l'importance extrême des mécanismes de réparation.

Exemples :

- les cellules cancéreuses forment des sous-clones dans lesquels des gènes sont mutés et deviennent inactifs (p53 : cf programme 1 SPE + doc p34)
- Les lymphocytes B : ils subissent des réarrangements génétiques qui leur permettent de former un anticorps spécifique de l'antigène (doc 4 p35)



2 Modélisation d'une tumeur montrant l'hétérogénéité génétique des cellules tumorales. Chaque point de couleur représente une cellule. Plus les couleurs sont proches, plus les génomes des cellules sont similaires. Les cellules d'une tumeur présentent toutes de nombreuses mutations.



3 L'origine de l'hétérogénéité des cellules tumorales. Suite à des mutations comme celle du gène p53 (voir doc. 1), les cellules tumorales accumulent plus rapidement des mutations que les cellules normales. Certaines sont sans effet sur le phénotype. D'autres entraînent une modification de l'activité de la protéine codée par le gène muté. Si cette modification d'activité favorise la prolifération cellulaire, le sous-clone aura un avantage sélectif : il formera plus de cellules filles. Ce processus est présenté ci-dessus de façon schématisée.

Document 3 : mutations somatiques chez le chat et cellules cancéreuses (doc 2 et 3 p34)

II. La méiose et les brassages chromosomiques

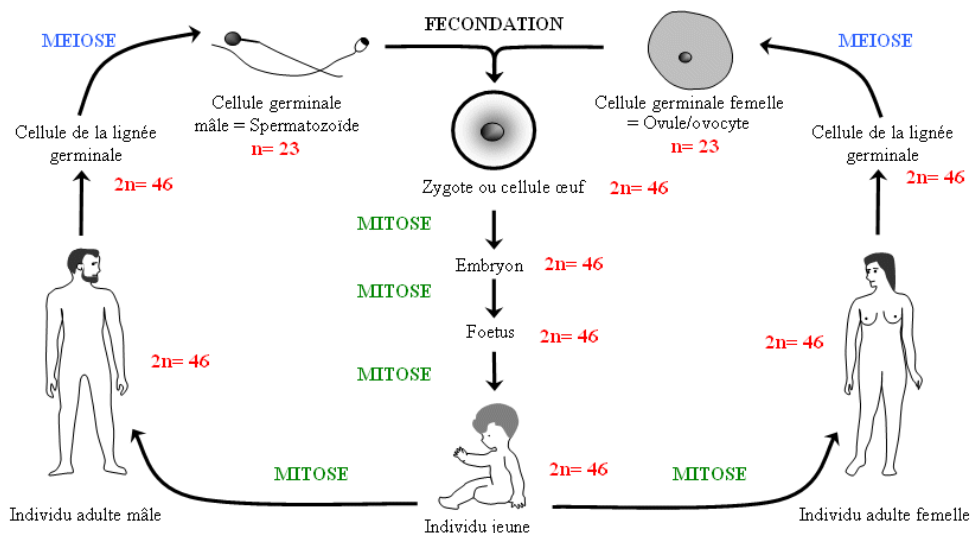
Comment la méiose assure-t-elle en partie la diversité génétique des êtres vivants ?

1- Place de la méiose dans le cycle de vie (rappels 1SPE)

La méiose est une double division cellulaire permettant la formation de 4 cellules filles haploïdes (n), les gamètes, à partir d'une cellule mère diploïde ($2n$). La méiose a lieu au sein des cellules germinales des gonades (testicules, ovaires, étamines et ovaire des végétaux). Les cellules diploïdes possèdent des paires de chromosomes, qu'ils soient simples ou doubles (mono/bichromatidiens). A l'inverse, les cellules haploïdes possèdent un seul chromosome de chaque paire, qu'ils soient simples ou doubles.

Comme lors de la mitose, la méiose nécessite une étape préalable de réplication de l'ADN (phase S, Synthèse - Réplication/Duplication). Néanmoins, la méiose ne s'intègre pas dans le « cycle cellulaire ». En effet, elle est suivie par une étape de fécondation (F) qui ramène la quantité d'ADN à la normale ($Q=1$). Par la suite, la cellule-œuf va reprendre le cycle cellulaire.

Le cycle de développement d'un mammifère, l'Homme.



Document 4 : Schéma du cycle de développement de l'humain

2- Les phases de la méiose

ARG : Le déroulement de la méiose a été identifié par l'observation microscopique et la logique chronologique (remettre les phases dans l'ordre).

La méiose comprend deux divisions :

- La première division de méiose (ou méiose I) qui sépare les (paires de) chromosomes et forme deux cellules haploïdes et réduit l'équation chromosomique : on parle de division réductionnelle. Ex : $2n=4 \rightarrow n=2$.
- La deuxième division de méiose (méiose II) qui sépare les chromatides homologues de chaque chromosome et produit 4 cellules filles haploïdes mais conserve l'équation chromosomique : $n=2 \rightarrow n=2$.

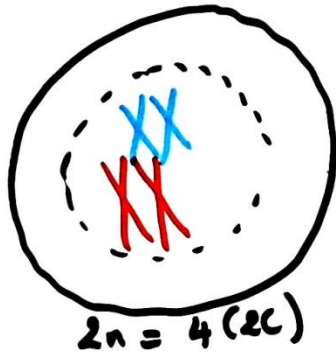
Chaque division présente 4 phases qui rappellent celles de la mitose : prophase, métaphase, anaphase et télophase (voir schéma). Ainsi, la méiose présente 8 phases et l'anaphase 1 sépare les chromosomes alors que l'anaphase 2 sépare les chromatides.



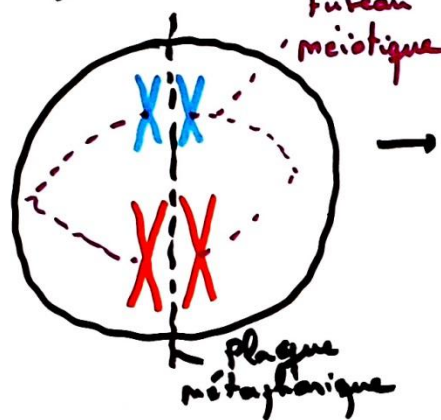
LA MEIOSE

1^{ère} division
• Cellule mère diploïde

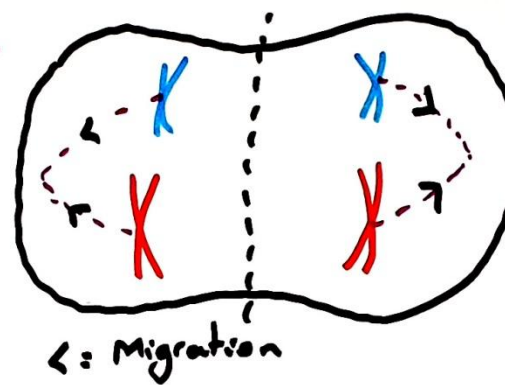
PROPHASE 1



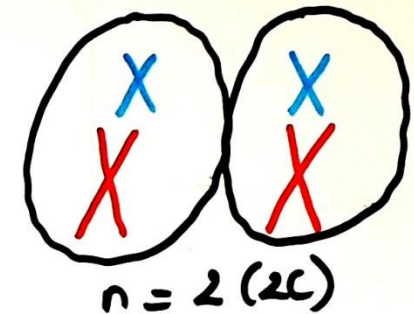
METAPHASE 1
• Alignement des chromosomes



ANAPHASE 1
• Séparation des chromosomes

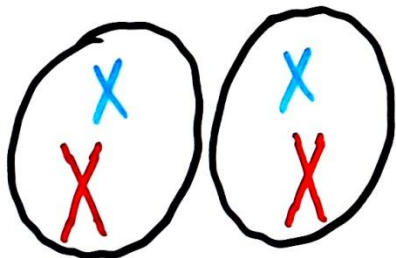


TELOPHASE 1
• Séparation des cellules (cytokinèse)

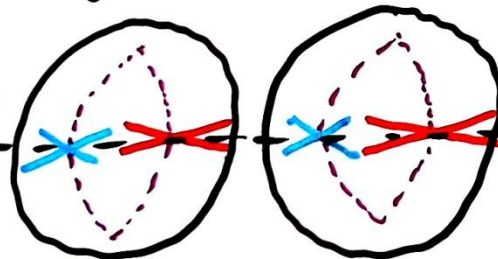


2^{ème} division
• $\approx$ Telophase 1

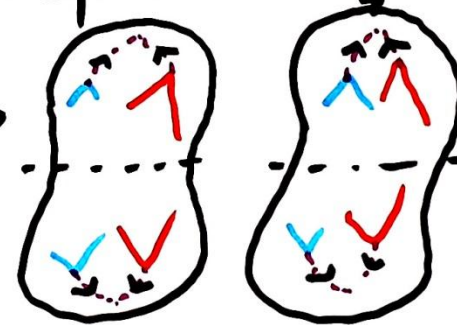
PROPHASE 2



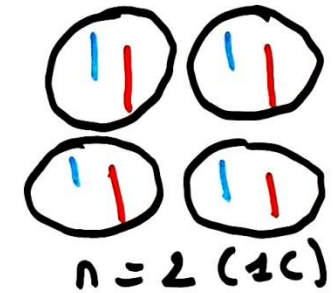
METAPHASE 2
• Alignement des chromosomes



ANAPHASE 2
• Séparation des chromatides



TELOPHASE 2
• 4 cellules filles haploïdes = GAMÈTES



Schema des phases de la méiose

3- Le brassage inter-chromosomique

TP1 : Brassage chromosomique au cours de la méiose (1/2)

ARG : Afin de déterminer le génotype d'un individu (et les gamètes qu'il a produit), il est important de réaliser un croisement test (test cross an anglais). Le croisement test consiste à croiser un individu à tester (ici F1) par un individu homozygote pour l'allèle récessif.

Si l'individu à tester est homozygote (dominant), alors la descendance aura un phénotype 100% homogène. En effet, tous les individus seront hétérozygotes. A l'inverse, si l'individu à tester est hétérozygote, alors les descendants seront de 2 types : les hétérozygotes (allèle dominant//allèle récessif) et les homozygotes récessifs (allèle récessif//récessif). Le test cross permet donc d'identifier les différents gamètes produits et indirectement le génotype de l'individu à tester à partir du comptage des individus de la descendance (F2BC).

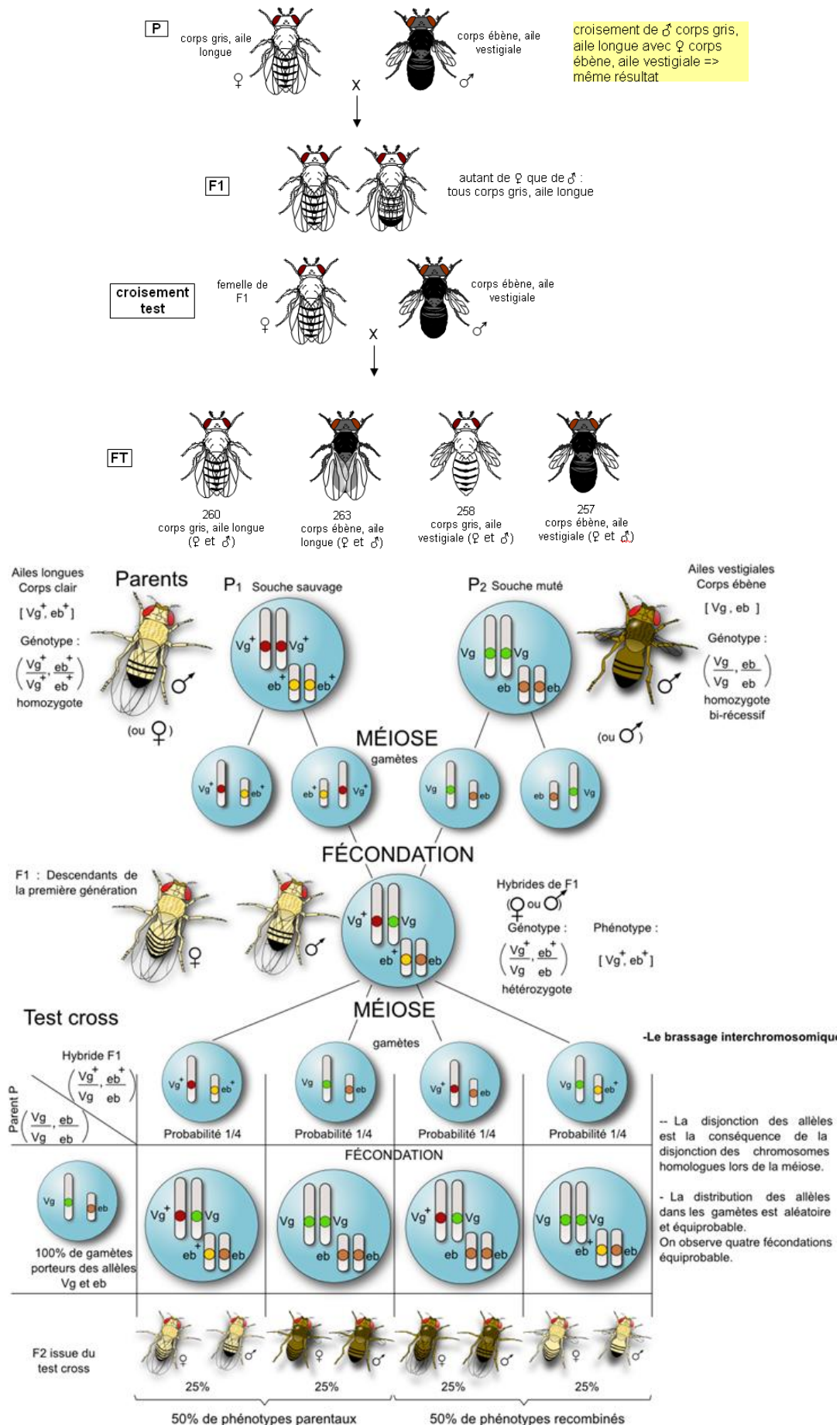
NB : on parle de back cross si ce croisement test est effectué avec le parent homozygote récessif (pas toujours intéressant lors des cas de dihybridisme).

En anaphase 1 de méiose, les chromosomes homologues de chaque paire se séparent. Dans ce cas, un individu hétérozygote (A//a) va produire 2 cellules qui sont différentes : l'une comprendra A tandis que l'autre comprendra a.

De plus, lorsqu'on étudie plusieurs gènes à l'état hétérozygote (A//a, B//b), on comprend qu'il y a plusieurs possibilités d'associations d'allèles : soit A sera associé à B, soit il sera associé à b. Ainsi, la méiose produit des combinaisons alléliques différentes grâce à la répartition aléatoire et indépendante des chromosomes au cours de l'anaphase 1 : c'est le brassage interchromosomique.

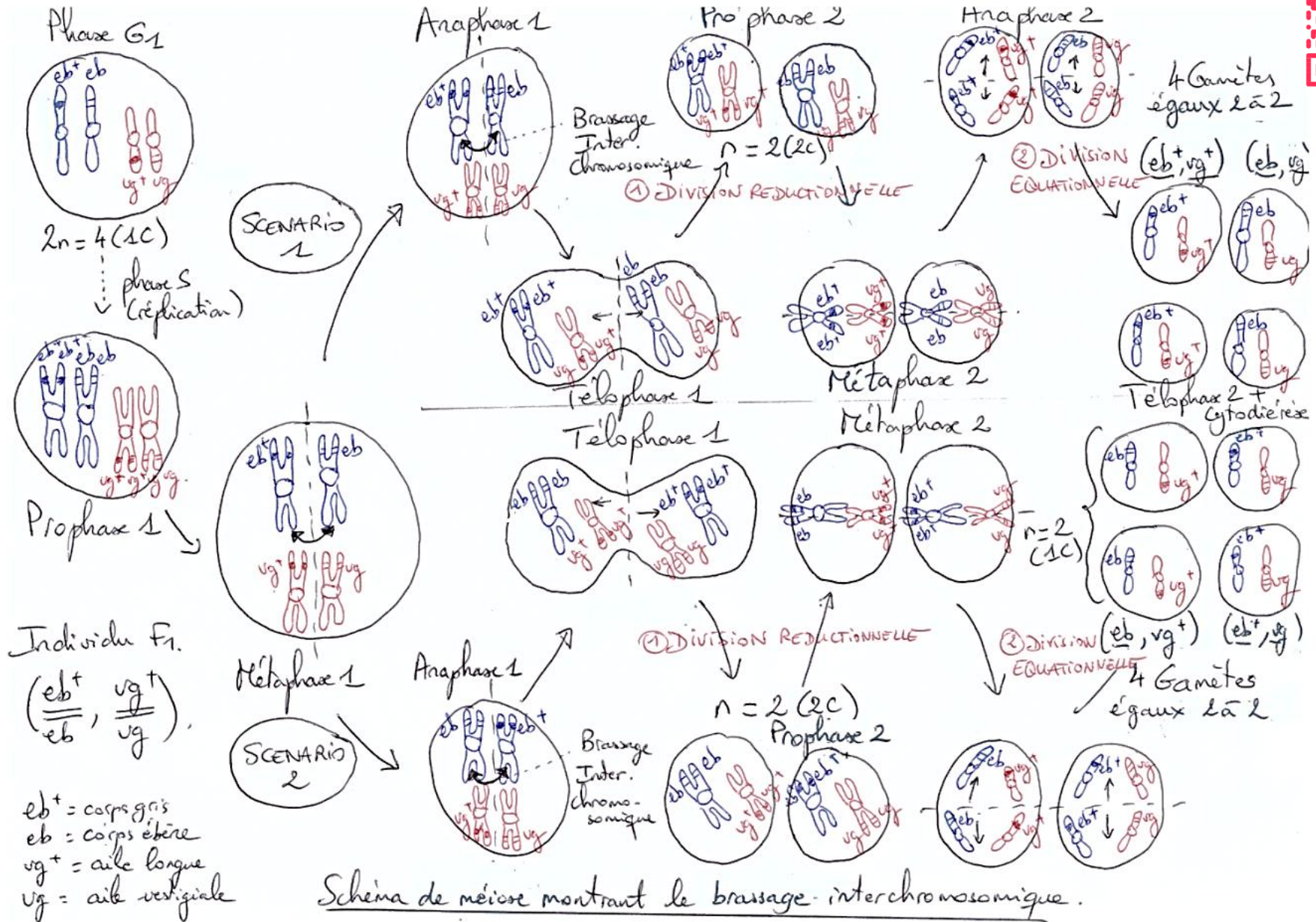
Néanmoins, chaque scénario de méiose produit 4 gamètes égaux 2 à 2. En envisageant 2 scénarios de méiose (A avec B ou A avec b), on obtient donc 8 gamètes, égaux 2 à 2. De plus, la probabilité d'obtenir chaque gamète est identique (équiprobabilité) : on obtient donc 4 types de gamètes à hauteur de 25%. Ainsi, la descendance d'un croisement-test pour un individu F1 hétérozygote pour 2 gènes (A//a, B//b) produit 4 types d'individus équiprobables (4 x 25%).

Le nombre de gamètes différents correspond à 2^n , n étant le nombre de paires de chromosomes. Un humain peut donc produire 2^{23} gamètes soit 8,388 millions de possibilités via le brassage inter-chromosomique.



Document 6 : Croisements de drosophiles et leur analyse montrant le brassage inter-chromosomique

Document 7 : Schéma de la méiose et du brassage interchromosomique



4- Le brassage intra-chromosomique

TP2 : Brassage chromosomique au cours de la méiose (2/2)

Tous les cas de dihybridisme ne présentent pas forcément 4 types de descendants équiprobables. Dans ce cas, on constate que 4 phénotypes sont présents dans la descendance. Néanmoins, 2 phénotypes sont surreprésentés (phénotypes parentaux) alors que 2 phénotypes sont sous-représentés (phénotypes recombinés : « mélange des caractères parentaux »). Ceci prouve que les allèles parentaux restent associés : les gènes sont donc liés (et non indépendants).

Lors de la prophase I, les chromosomes homologues sont étroitement appariés et leurs chromatides s'enchevêtrent, formant des figures d'enjambements appelés : chiasma. Des échanges de fragments de chromatides entre chromosomes homologues sont alors possibles : c'est le crossing-over. De nouvelles combinaisons d'allèles apparaissent alors sur les chromatides remaniées : on parle de remaniement ou brassage intrachromosomique.

Ces gamètes recombinés sont mis en évidence par des croisements test ou test cross de deux gènes liés. Le test cross permet donc de déterminer si les gènes étudiés sont indépendants (sur 2 chromosomes différents) ou liés (sur 1 même chromosome).

On peut estimer le nombre possible de gamètes possible suite au brassage intrachromosomique : c'est le nombre de « recombinaisons » possibles sur les chromosomes. Chez l'homme, chaque chromosome porte en moyenne 1300 gènes (30 000 à 35 000 gènes répartis sur 23 paires) et le taux d'hétérozygotie moyen serait de 70%. Le nombre de permutations de 2 allèles pour environ 1000 combinaisons hétérozygotes s'élèverait donc à 2^{1000} soit 1.10^{301} possibilités - et ce pour 23 paires (donc $\times 23$) soit $2,42.10^{302}$ (en fait, plus de 24 (milliards)₃₃) de gamètes pour le caryotype humain.

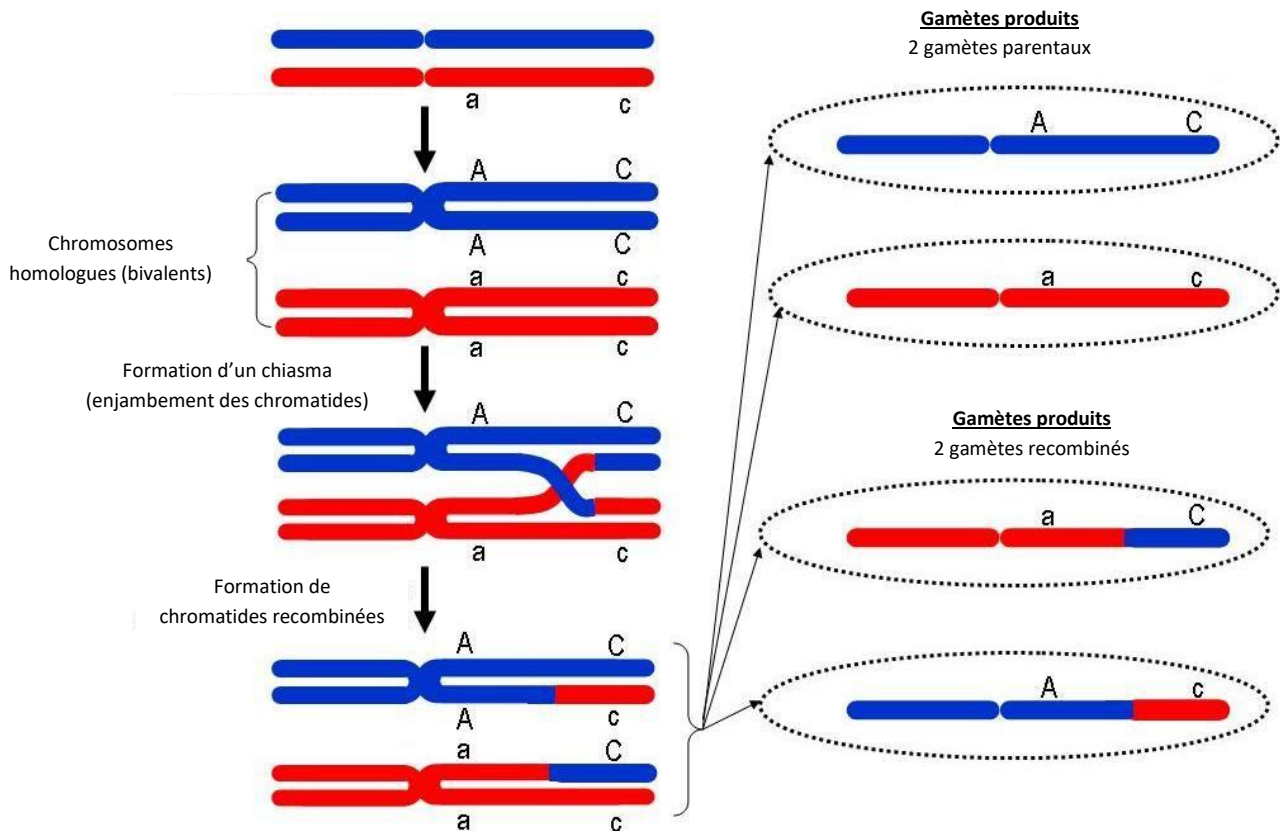
Le brassage interchromosomique (en anaphase 1) et le brassage intrachromosomique (en prophase 1), permettent la formation de gamètes d'une diversité potentiellement infinie ($2^{23} \times 23 \cdot 2^{1000} = 2.10^{309}$ soit 2000 (milliards)₃₄).

Remarque : variabilité du crossing over

Le crossing over est un événement assez courant (même parfois plusieurs crossing over sur une paire de chromosomes) mais il est d'autant plus visible que les gènes sont éloignés. Ainsi, plus la distance entre les gènes diminue, plus le pourcentage d'individus recombinés diminue.



Document 8 : Photographie de MET de chromosomes en prophase 1 de méiose



Document 9 : Schématisation des conséquences du crossing over et identification du brassage intra-chromosomique

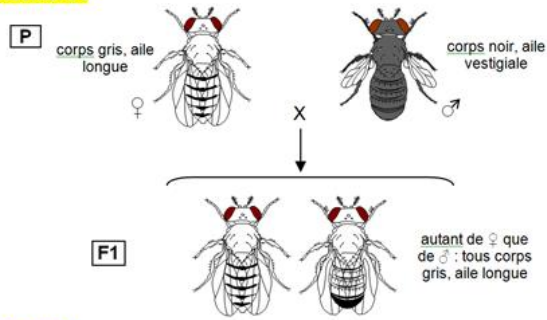
RESUME MEIOSE ET BRASSAGE :

La méiose permet de produire des gamètes haploïdes qui permettent la conservation du patrimoine génétique et du caryotype. En effet, une cellule mère à $2n=6$ induit la formation de gamètes à $n=3$ qui, après fécondation, permettront de former à nouveau des cellules à $2n=6$.

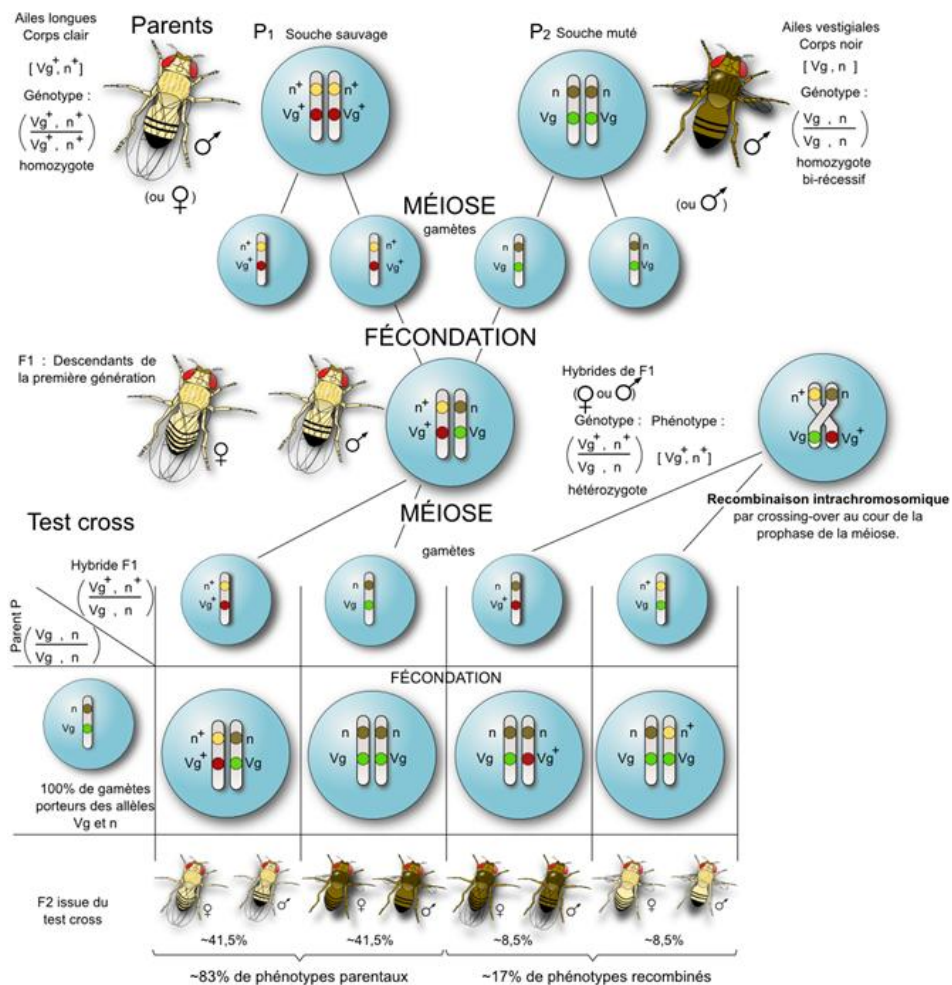
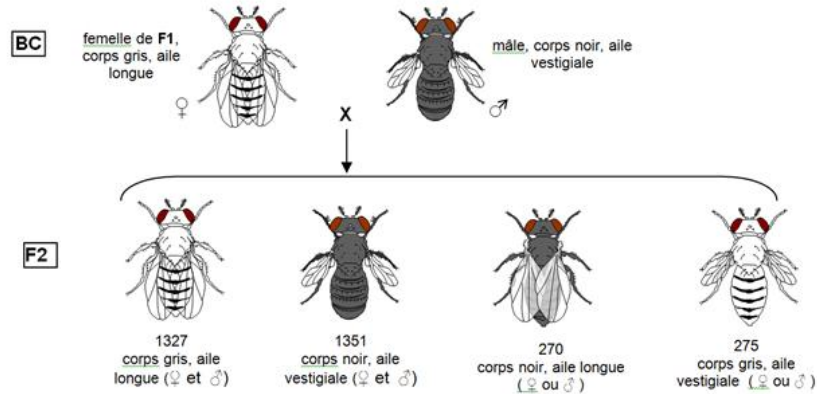
Dans le même temps, ces gamètes sont diversifiés par les brassages (mélanges) chromosomiques : ce sont les mécanismes permettant de « mélanger » les allèles au cours de la méiose, notamment :

- le brassage intra-chromosomique en prophase 1 qui est permis par le crossing over.
- le brassage inter-chromosomique en anaphase 1 de méiose grâce à la séparation aléatoire et indépendante des chromosomes.

1er croisement :

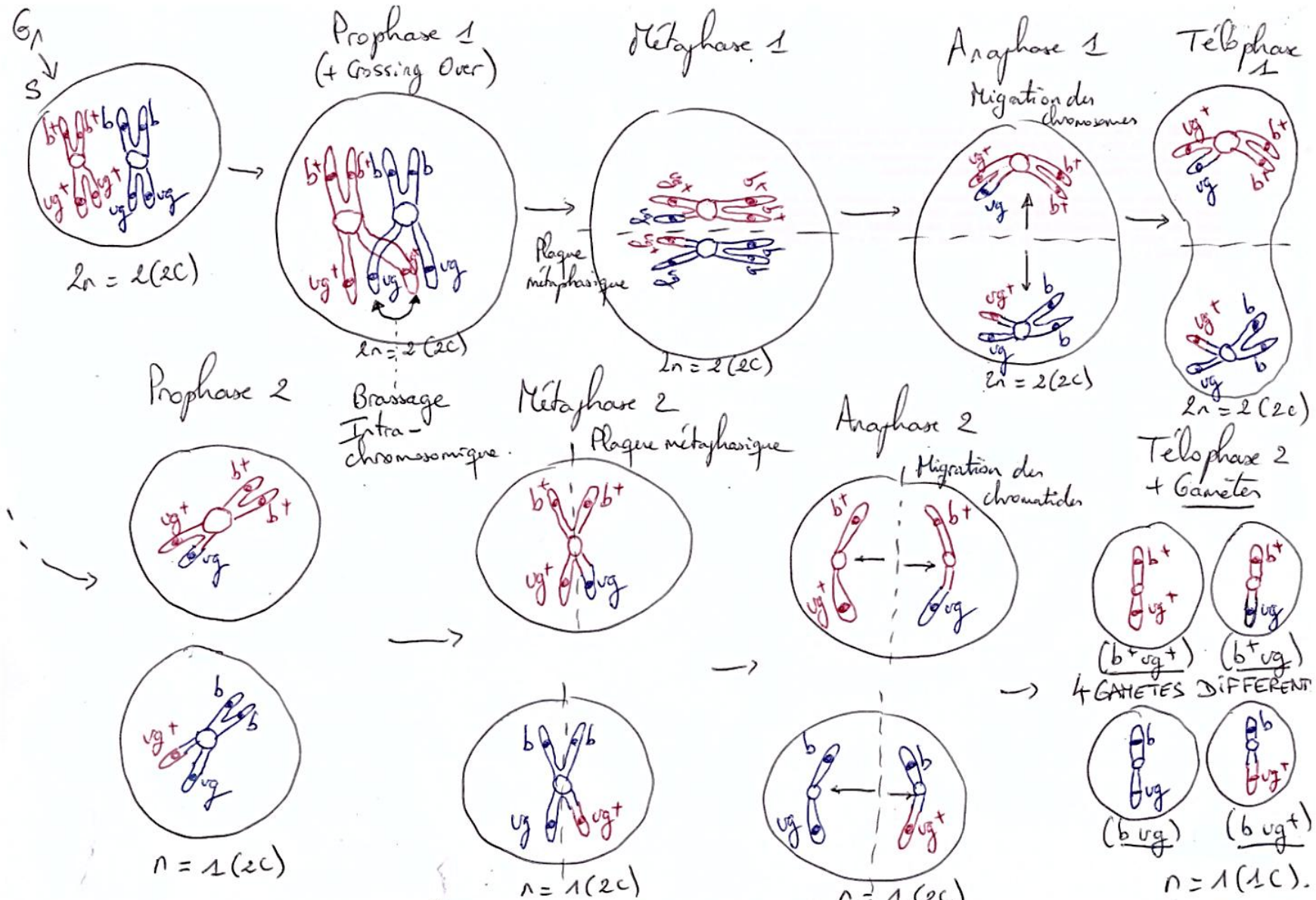


2° croisement :



Document 10 : Croisements de drosophiles et leur analyse montrant le brassage intra-chromosomique

Document 11 : Schéma de la méiose et du brassage intrachromosomique



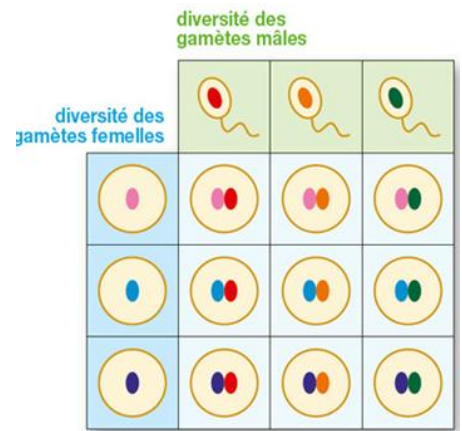
SCHEMA DE MEIOSE MONTRANT LE BRASSAGE INTRACHROMOSOMIQUE

III. La fécondation et les mutations, amplificateurs de diversité

1- La fécondation amplifie la diversification génétique

La fécondation correspond à la fusion des gamètes, ce qui associe 2 lots de chromosomes haploïdes pour reformer un caryotype diploïde complet : on parle de restauration de la diploïdie. La fécondation implique la reconnaissance du gamète mâle pour éviter une mauvaise association de gamètes (intégrité du caryotype). De plus, la fécondation est contrôlée pour éviter la fusion de plusieurs gamètes (polyspermie). Ainsi, la stabilité du caryotype est maintenue au cours des générations.

D'autre part, la fécondation amplifie la diversité génétique produite par la méiose. La fécondation associe aléatoirement deux gamètes dont l'association produit de nouvelles combinaisons lors de la formation du zygote. La diversité produite par la fécondation correspond au carré de la diversité des gamètes ($F = G_f \times G_m = G^2$) soit $4,27.10^{618}$ possibilités soit 4,27 (milliards)₆₈.



Document 12 : Tableau montrant la diversité produite par la combinaison des gamètes

2- Les analyses génétiques dans la population humaine

Dans les populations humaines, les analyses génétiques sont menées par des analyses d'arbres généalogiques (voir 1ere SPE) mais aussi grâce aux techniques de séquençage (voir 1ere SPE).

L'analyse du gène CFTR dont la séquence est mutée chez les individus atteints de mucoviscidose montre qu'il existe en fait de nombreuses mutations différentes contribuant à cette maladie génétique : la principale deltaF508 (85%) mais aussi G542X, G551D (4,5% env) ainsi que de nombreuses autres mutations très peu représentées.

Mutation	Pourcentage de personnes avec 1 ou 2 copie(s) des mutations
ΔF508	86,8
G542X	4,6
G551D	4,4
R117H	2,7
N1303K	2,5
W1282X	2,4
R553X	1,8
621+1G → T	1,7
1717-1G → T	1,6
3849+10kbC → T	1,5
2789+5G → A	1,3
3120+1G → A	1,0

Document 13 : Tableau montrant les fréquences des mutations de la mucoviscidose

CONCLUSION :

Chaque nouvel individu produit par la reproduction sexuée (méiose et fécondation) contient un équipement en chromosomes cohérent avec son espèce (ex : caryotype humain à $2n=46$ chromosomes). Néanmoins, chaque individu possède une combinaison unique et nouvelle d'allèles qui assure la diversité génétique.

- [Exercice Poulets Andalous](#)
- [Exercice Pelage souris \(monohybridisme à vérifier\)](#)
- [Exercice Mendel \(F1x F1\)](#)

IV. Les anomalies lors de la méiose et leurs conséquences.

TP3 : Des accidents au cours de la méiose

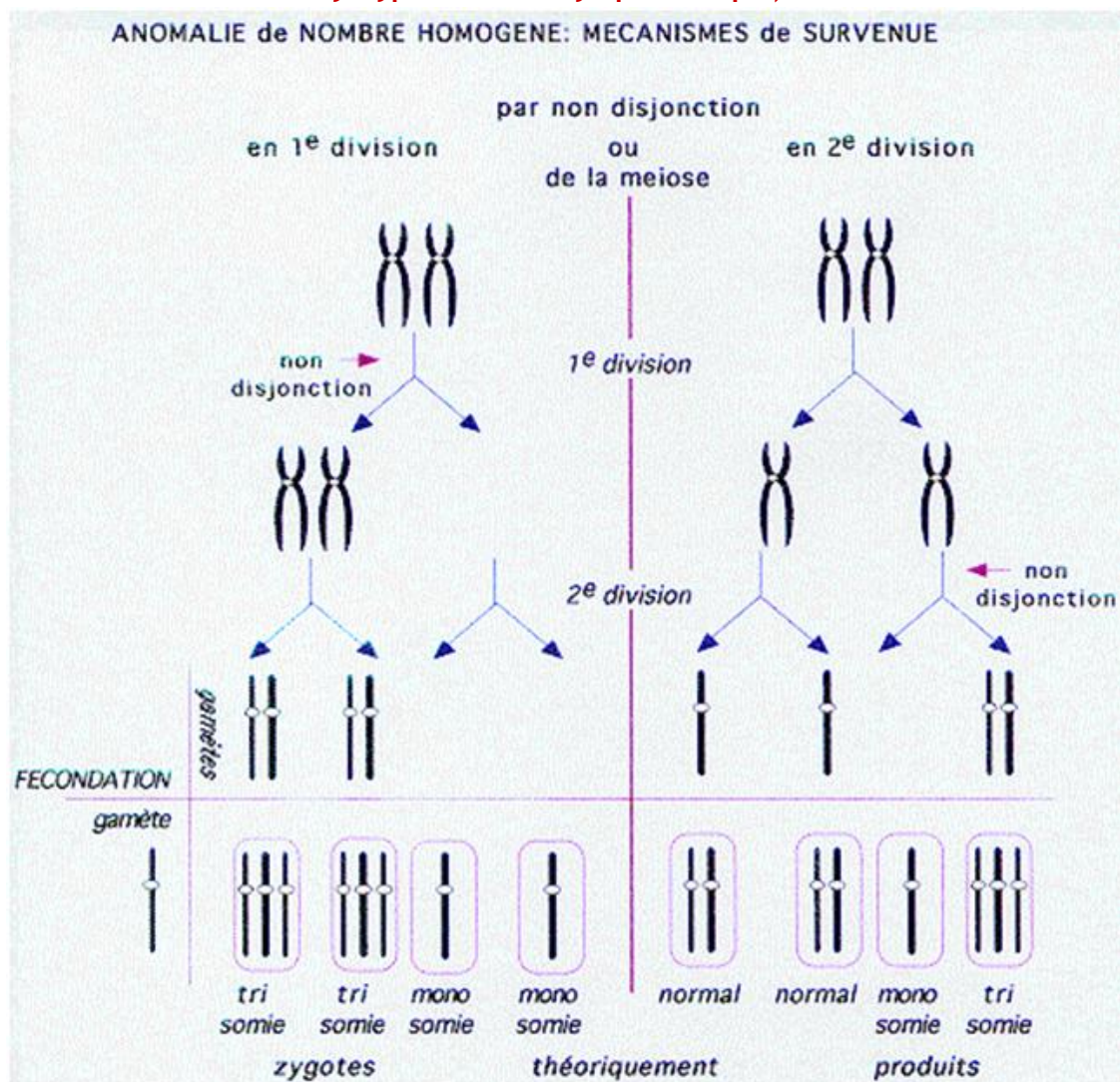
1- Les anomalies de caryotypes : les aneuploïdies

Des anomalies peuvent survenir au cours de la migration des chromosomes homologues ou des chromatides lors des anaphases I ou II. Lorsque 2 chromosomes ou 2 chromatides ne se séparent pas correctement, on parle de « non disjonction ». Elles peuvent se produire en anaphase 1 (mauvaise séparation des chromosomes) ou en anaphase 2 (mauvaise séparation des chromatides).

Cela conduit à un nombre anormal de chromosomes dans certains gamètes. L'individu produit après fécondation est alors porteur de trisomie ou monosomie.

Exemples :

- trisomie 21, trisomie 18
- syndrome de Turner : XO
- Syndrome Triple X : XXX
- Syndrome de Klinefelter : XXY
 - NB : Le caryotype XYY est asymptotique)



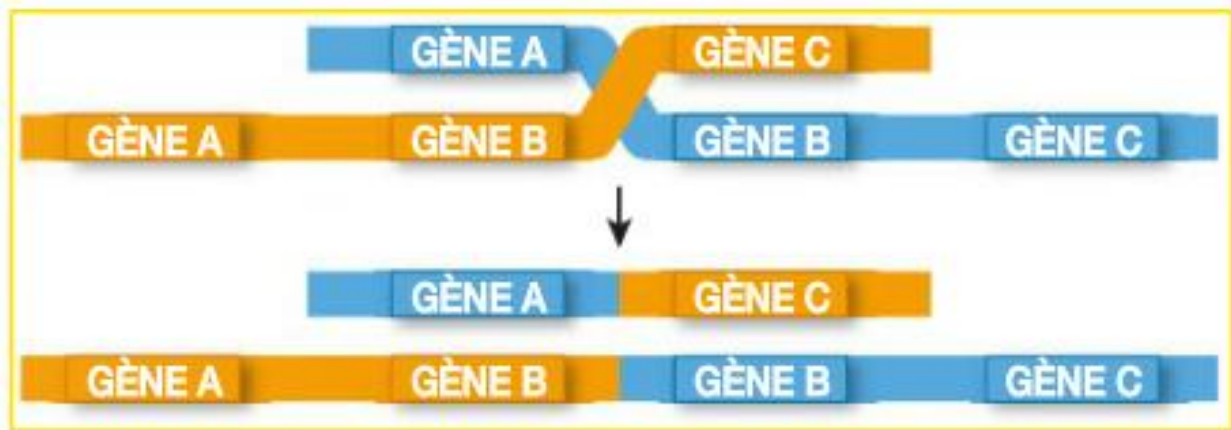
Document 13 : Schéma d'anomalies de méiose entraînant des non-disjonctions en anaphase 1 ou 2.

2- La duplication géniques

a – Des crossing over inégaux

La très grande majorité des crossing over (prophase 1) correspondent normalement à des échanges de portions parfaitement homologues de chromatides.

Néanmoins, on observe parfois des appariements incorrects des chromosomes. Le crossing-over est alors inégal. Une des chromatides possède une partie de matériel génétique supplémentaire (en double) alors que l'autre en perd une partie. Ce mécanisme est à l'origine de la duplication des gènes et conduit à la diversification du génome.



Document 14 : Schéma du crossing over inégal et de la duplication d'un gène (ici B)

b – Duplication de gènes et familles multigéniques

Les copies ainsi dupliquées peuvent subir des mutations et évoluer indépendamment. Plus le temps passe, plus la quantité de mutations accumulées est importante. Ainsi, plus leurs séquences sont éloignées, plus la duplication entre les 2 gènes est ancienne.

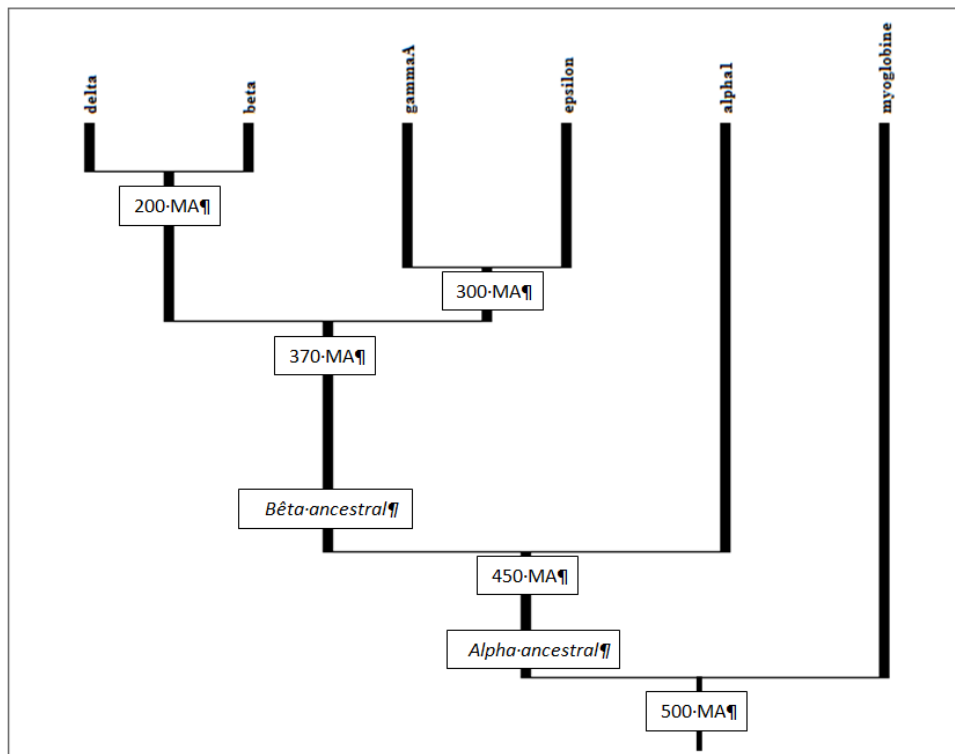
Ce phénomène contribue à la formation de nouveaux gènes. Il ne s'agit pas d'allèles du même gène : en effet ces séquences ont des loci différents. Ces gènes codent pour des protéines proches mais qui peuvent avoir des rôles différents et restent très apparentés (entre 25% et 99% de séquences communes). Ils forment une famille multigénique (ex : gènes de Globine, gènes d'opsines ...).

c – Les arbres phylogénétiques :

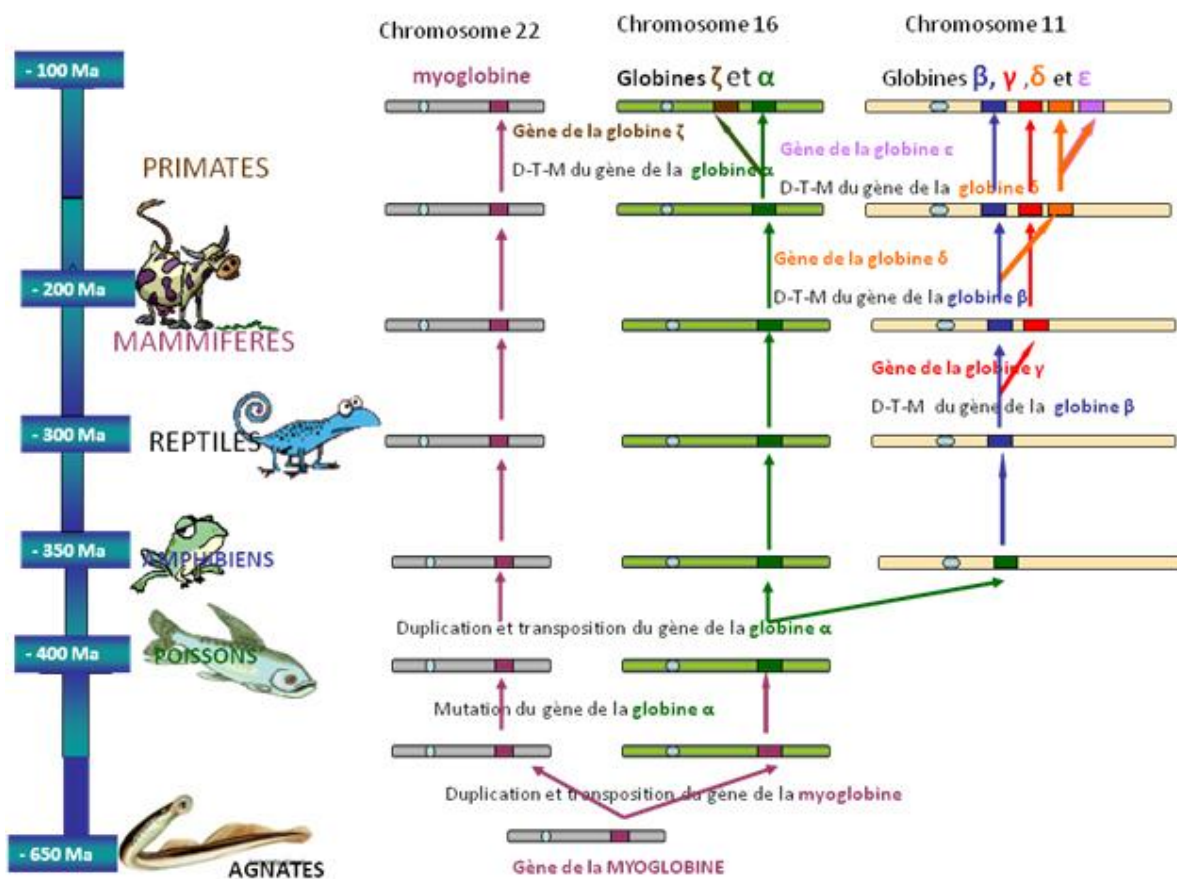
Les duplications, les transpositions (crossing over inégaux) et les mutations sont à l'origine de la diversification des génomes et des êtres vivants. L'histoire évolutive des familles multigéniques peut être retracée par la réalisation d'un arbre phylogénétique basé sur les séquences des gènes ou protéines étudiées (voir TP3).

CONCLUSION :

Les anomalies de méiose peuvent également contribuer à la diversification des individus (caryotypes mono/trisomiques) mais aussi à la diversification des génomes au cours de l'évolution (formation de familles multigéniques).



Document 15a : Arbre phylogénétique daté de la famille des globines



Document 15b : Reconstitution de l'histoire de la famille des globines

Source : <http://lycee-bellepierre.ac-reunion.fr>