

Chapitre 1

Génétique et évolution

1.1 Le brassage génétique et la diversité génétique

La reproduction sexuée permet, chez les espèces qui la pratiquent, d'obtenir une variété de descendants qui seront différents de leurs parents. Elle assure donc un **brassage génétique***. En effet, en dehors du cas très particulier des vrais jumeaux, il est courant d'observer au sein d'une même fratrie une grande diversité de caractères.

Fécondation

La fécondation est l'union d'un gamète femelle et d'un gamète mâle. Elle aboutit à la formation d'une cellule-oeuf, ou **zygote***.

Une femme possède environ un millier de follicules ovariens à la naissance ; à chaque cycle, un seul est sélectionné, au hasard, pour produire le gamète femelle, l'ovocyte. Une seule éjaculation chez l'homme libère entre 20 et 150 millions de spermatozoïdes, les gamètes mâles. Un seul d'entre eux est sélectionné, au hasard également, pour féconder l'ovocyte.

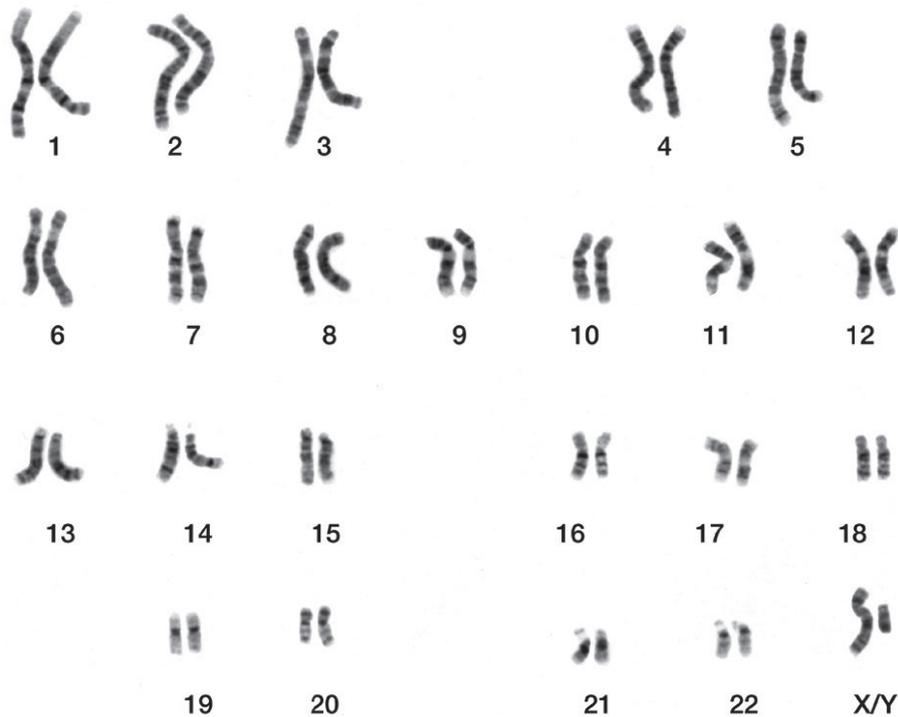
Il y a donc une très grande diversité de zygotes possibles. Seule une fraction de ces zygotes est viable et se développe.

Lors de la fécondation, le matériel génétique chromosomique de la cellule femelle s'ajoute à celui de la cellule mâle : le nombre de chromosomes est donc doublé.

Si la fécondation était seule responsable de la reproduction sexuée, le nombre de chromosomes doublerait à chaque génération, et la stabilité du caryotype ne serait pas assurée. Pire, des individus n'appartenant pas à la même génération n'auraient pas le même nombre de chromosomes, et ne pourraient pas se reproduire entre eux. Afin d'assurer la stabilité du caryotype et la durabilité de l'espèce, il est donc nécessaire

qu'une autre opération existe, qui divise par deux le nombre de chromosomes dans une cellule.

Cette opération est appelée **méiose***. Elle peut, logiquement, soit précéder, soit suivre la fécondation ; dans la première hypothèse, si la méiose précède la fécondation, cela veut dire que les cellules qui subissent la fécondation, c'est à dire les gamètes, vont contenir moitié moins de chromosomes que les autres. Leur fusion redonnera un zygote avec un caryotype normal. Dans la seconde hypothèse, ce sont les gamètes qui ont un caryotype normal, et dont la fusion donne un zygote possédant le double de chromosomes, par rapport à toutes les autres cellules, avant de subir lui-même la méiose qui rétablira le caryotype.



Caryotype d'un zygote humain. Tous les chromosomes sont présents en deux exemplaires, formant des paires : il s'agit d'une cellule diploïde. Source : National Human Genome Research Institute.

L'observation du caryotype d'un gamète humain permet de déterminer qu'il ne possède que 23 chromosomes, soit moitié moins que toutes les autres cellules du

corps : il est donc le résultat d'une méiose, division cellulaire qui réduit de moitié le nombre de chromosomes, et qui précède la fécondation, au cours de laquelle deux gamètes à 23 chromosomes forment un zygote à 46, rétablissant ainsi le caryotype.

Méiose et production de gamètes

Tous les chromosomes d'une cellule humaine sont normalement disposés par paires : il existe en tout 23 paires de chromosomes. Dans le gamète, qui n'en compte que 23, il y a bien un exemplaire de chaque paire. On qualifie d' **haploïde*** une telle cellule qui ne contient que des chromosomes différents, et de **diploïde*** une cellule qui contient tous ses chromosomes en double (les chromosomes X et Y sont considérés, de ce point de vue, comme identiques à bien des égards, et donc formant bien une même paire). On note n le nombre de paires possibles : chez l'Homme, $n=23$, et on notera $n=23$ une cellule haploïde, ou $2n=46$ une cellule diploïde.

Mais comment la division d'une cellule diploïde peut-elle former des cellules haploïdes ?

La méiose est une division cellulaire qui, comme pour la mitose, est précédée d'une phase de réplication de l'ADN. Les cellules qui entrent en méiose comprennent donc des chromosomes à deux chromatides, formés de deux filaments d'ADN.

Dans son schéma général, la méiose permet de passer d'une cellule à $2n$ chromosomes à 2 chromatides, à 4 cellules-filles à n chromosomes à 1 chromatide. Il y a donc bien conservation de l'ADN au cours de cette division.

On peut décomposer la méiose en deux étapes : la première division de méiose (Méiose I), ou **division réductionnelle***, au cours de laquelle le nombre de chromosomes est réduit de moitié : les paires de chromosomes homologues se séparent ; et la deuxième division de méiose (Méiose II), ou **division équationnelle***, au cours de laquelle le nombre de chromosomes se maintient : ce sont les chromatides qui, elles, se séparent.

Au cours de la méiose, la cellule reproduit des motifs qui ressemblent à ceux que l'on a observés pour la mitose, en ce qui concerne la disposition des chromosomes. On les nomme donc de la même façon.

La méiose peut ainsi se décomposer en plusieurs phases :

- Au cours de la **prophase I***, les chromosomes à deux chromatides se condensent, et deviennent visibles. Ils s'apparient, c'est à dire qu'ils se réunissent par paires.
- Au cours de la **métaphase I***, les paires de chromosomes homologues se répartissent le long de la plaque équatoriale, au centre de la cellule.
- Durant l' **anaphase I***, les chromosomes de chaque paire se séparent, et migrent vers les pôles opposés de la cellule.

- Durant la **télophase I***, les chromosomes répartis à présent en deux lots différents, devraient logiquement reformer des noyaux et se décondenser. En fait, cette phase est suivie de la **prophase II***, au cours de laquelle les chromosomes se condensent et se préparent à une nouvelle division : dans l'absolu, ces deux phases sont souvent confondues. La cellule se divise en deux cellules filles, ne contenant chacune plus que n chromosomes, à 2 chromatides. Ces deux cellules continuent simultanément de se diviser.
- Durant la **métaphase II***, les chromosomes se répartissent le long de la plaque équatoriale.
- Durant l' **anaphase II***, les chromatides de chaque chromosome se séparent, et migrent vers les pôles opposés de la cellule.
- Durant la **télophase II***, enfin, les chromosomes se décondensent, et reforment des noyaux. Les deux cellules se divisent à leur tour en deux, ce qui donne quatre cellules, chacune contenant n chromosomes à une seule chromatide.

Des anomalies peuvent survenir durant la méiose, notamment dans la répartition des chromosomes : ainsi, les deux chromosomes de la même paire peuvent se retrouver dans la même cellule-fille. Cela peut engendrer des anomalies du caryotypes, pouvant être à l'origine de pathologies. . .

Exemple : lorsque les deux chromosomes 21 se retrouvent dans la même cellule, cela va donner un ovocyte à 24 chromosomes au lieu de 23 : il y a aura un chromosome 21 en plus. Si cet ovocyte est fécondé par un spermatozoïde, contenant 23 chromosomes, dont un chromosome 21, cela donnera un individu porteur de 47 chromosomes au lieu de 46, dont trois chromosomes 21. Cette anomalie, la trisomie 21, est à l'origine d'une pathologie assez grave, le syndrome de Down.

De la même façon, les cellules-mères des spermatozoïdes peuvent connaître des anomalies lors de la méiose, qui aboutissent à la formation de spermatozoïdes anormaux : si les deux chromosomes X et Y se retrouvent dans la même cellule-fille, on aura des spermatozoïdes anormaux, à 24 chromosomes, dont X et Y, et des spermatozoïdes anormaux à 22 chromosomes, dont aucun chromosome sexuel. S'ils fécondent un ovocyte, contenant 23 chromosomes, dont un chromosome X, les premiers donneront des individus trisomiques à 47 chromosomes, dont XXY, qui seront atteints du syndrome de Klinefelter, et les seconds, à des individus monosomiques, à 45 chromosomes, dont X, atteint du syndrome de Turner.

Toutes les trisomies et monosomies ne sont pas viables : la plupart ne permettent pas au zygote de se développer, si bien que seules les plus bénignes sont connues.

D'autres anomalies peuvent inclure des liaisons anormales entre les chromosomes : on parle alors de translocation. Les translocations peuvent conduire à des anomalies

du caryotypes : ainsi, la translocation 14-21 (la plus connue) est la fusion d'un chromosome 21 (court) sur un chromosome 14 (plus long) Il en résulte un chromosome 14-21, plus long, mais possédant tous les gènes des deux chromosomes. Une femme porteuse d'une translocation 14-21 n'aura que 45 chromosomes, dont un chromosome 14-21, porteur de tous les gènes des chromosomes 14 et 21 : elle n'aura donc aucune pathologie, et, le plus souvent, ignorera même anomalie durant une grande partie de sa vie.

Le problème survient si une femme atteinte de translocation 14-21 a des enfants ; lors de la méiose, le chromosome 14-21 s'apparie avec le chromosome 14 : les deux se séparent, et une cellule fille contiendra le chromosome 14, tandis que l'autre recevra le chromosome 14-21. Le chromosome 21 resté seul, lui, ne s'associe pas. Il se retrouve, aléatoirement, dans l'une ou l'autre des cellules filles. Il a donc une chance sur deux (50%) de se retrouver dans la cellule qui a reçu le chromosome 14-21 du point de vue génétique, ce gamète portera alors deux chromosomes 21, en comptant celui qui est fixé au 14, et donnera donc naissance à des individus trisomiques.

Une femme porteuse d'une telle anomalie chromosomique n'aura donc aucune malformation apparente, mais 50% de chance à chaque grossesse de donner naissance à un enfant trisomique.

Toutes les anomalies survenant lors de la méiose ne sont pas nécessairement problématiques : certaines sont sources de diversité. Une translocation ancienne chez un ancêtre de l'Homme a fait fusionner les deux chromosomes 2p et 2q, comme on le verra, pour produire le chromosome 2 humain : ceci explique le caryotype à 46 chromosomes de l'Homme, alors que tous ses cousins en ont 48.

Brassage génétique lors de la méiose

Brassage interchromosomique

Lors de la méiose, les chromosomes de chaque paire sont séparés.

L'étude de la descendance permet de comprendre de quelle manière. On s'intéresse à la descendance de deux *Drosophiles* (*Drosophila melanogaster*, ou Mouche du vinaigre, un insecte parent des mouches) : La première possède des yeux rouges, et un corps gris-beige, et la seconde, des yeux bruns (*sepia*) et un corps noir. Ces deux caractères sont sous le contrôle de deux gènes, le gène Vg (*Vestigial*), responsable de la longueur des ailes, et le gène Se (*Sepia*), responsable de la couleur des yeux. Les deux individus sont *de lignée pure*, c'est à dire que l'on considère qu'ils sont homozygotes, et ne possèdent qu'un seul allèle (en deux exemplaires) pour chacun des gènes considérés.

La descendance de ces individus, notés P1 et P2 respectivement ("P" pour *Parent*), donne une première génération fille F1, dont 100% des individus ont le corps clair et les yeux rouges. On peut donc en déduire que l'allèle responsable de la couleur rouge des yeux, noté $Se+$ est dominant sur celui responsable de la couleur brune, que l'on note Se . De même, l'allèle responsable des ailes longues sera noté $Vg+$ car il est dominant sur l'allèle Vg récessif responsable des ailes vestigiales.

Chaque individu de la génération F1 a hérité d'un allèle de chacun de ses deux parents, pour chacun des gènes considérés : il possède donc un allèle $Vg+$ et un allèle Vg , ainsi qu'un allèle $Se+$ et un allèle Se . Ils sont donc **hétérozygotes*** pour chacun des gènes considérés.

Lors de la méiose, les deux allèles $Vg+$ et Vg , portés par deux chromosomes différents de la même paire, vont être séparés, et se retrouver dans deux gamètes différents. De même, les allèles $Se+$ et Se vont également être séparés. Ainsi, on obtient 4 types de gamètes différents possibles :

$$(\underline{Vg+} \ \underline{Se+}) ; (\underline{Vg+} \ \underline{Se}) ; (\underline{Vg} \ \underline{Se+}) \text{ et } (\underline{Vg} \ \underline{Se}).$$

Un chromosome porteur d'un allèle du gène Vg et un chromosome porteur d'un allèle du gène Se vont se retrouver dans chaque gamète ; la question est de savoir s'il existe un déterminisme, c'est à dire que les chromosomes porteurs de certains allèles se retrouvent avec des chromosomes particuliers, ou bien si la répartition se fait au hasard.

Si cette répartition se fait au hasard, alors chaque gamète aura la même probabilité d'apparition.

On s'intéresse maintenant au croisement de deux individus F1 x F1 : chaque individu pouvant générer quatre types de gamètes différents, et la fécondation ayant lieu entre deux gamètes au hasard parmi ceux-là, cela donne donc 16 possibilités de croisements différents, qui sont résumées dans un tableau, appelé **échiquier de croisement*** :

	(Vg+ ; Se +)	(Vg+ ; Se)	(Vg ; Se+)	(Vg ; Se)
(Vg+ ; Se +)	(Vg+//Vg+ ; Se+//Se+)	(Vg+//Vg+ ; Se+//Se)	(Vg+//Vg ; Se+//Se+)	(Vg+//Vg ; Se+//Se)
(Vg+ ; Se)	[Vg+ ; Se+] (Vg+//Vg+ ; Se//Se+)	[Vg+ ; Se+] (Vg+//Vg+ ; Se//Se)	[Vg+ ; Se+] (Vg+//Vg ; Se//Se+)	[Vg+ ; Se+] (Vg+//Vg ; Se//Se)
(Vg ; Se +)	[Vg+ ; Se+] (Vg//Vg+ ; Se+//Se+)	[Vg+ ; Se] (Vg//Vg+ ; Se+//Se)	[Vg+ ; Se+] (Vg//Vg ; Se+//Se+)	[Vg+ ; Se] (Vg//Vg ; Se+//Se)
(Vg ; Se)	[Vg+ ; Se+] (Vg//Vg+ ; Se//Se+)	[Vg+ ; Se+] (Vg//Vg+ ; Se//Se)	[Vg ; Se+] (Vg//Vg ; Se//Se+)	[Vg ; Se+] (Vg//Vg ; Se//Se)
	[Vg+ ; Se+]	[Vg+ ; Se]	[Vg ; Se+]	[Vg ; Se]

Ces 16 possibilités de croisement conduisent à 4 phénotypes différents ; si la répartition des chromosomes se fait dans les gamètes, alors chaque combinaison aura la même probabilité d'apparition, soit $1/16$; on s'attend donc à trouver les quatre phénotypes dans les proportions suivantes :

- $9/16$ d'individu au yeux rouges et aux ailes longues,
- $3/16$ d'individus au yeux rouges et aux ailes atrophiées,
- $3/16$ d'individus au yeux bruns et aux ailes longues,
- $1/16$ d'individus au yeux bruns et aux ailes atrophiées.

Il suffit donc de vérifier si ces proportions se vérifient dans la génération F2, issue du croisement F1 x F1. Si c'est le cas, cela voudra dire que les chromosomes se répartissent dans les gamètes au hasard ; sinon, cela voudra dire que la répartition suit un schéma déterminé.

Le comptage des individus des différents phénotypes dans la génération F2 permet de vérifier la première hypothèse : lors de la méiose, les chromosomes se répartissent aléatoirement dans chacune des deux cellules-filles : c'est le **brassage interchromosomique*** (entre les différentes paires de chromosomes).

Si l'on cherche à établir toutes les combinaisons possibles, on constate que pour deux paires de chromosomes, il y a quatre gamètes possibles, soit $2^2 = 4$; pour trois paires de chromosomes, il y a huit combinaisons possibles, soit $2^3 = 8$.

De manière générale, pour n paires de 2 chromosomes, il y aura donc $2n$ possibilités de gamètes produits au cours de la méiose.

Ainsi, dans le cas de l'Homme, par exemple, qui possède 23 paires de chromosomes, une femme peut produire $2^{23} = 8\,388\,608$ ovocytes différents, et un homme, autant de spermatozoïdes différents. Un seul couple pourra donc produire, par le seul brassage interchromosomique, $2^{23} \times 2^{23} = 2^{(23+23)} = 2^{46}$, soit environ $7,03.10^{13}$ zygotes différents possibles.

Brassage intrachromosomique

Bien que l'on ait démontré que les chromosomes se répartissent aléatoirement, les proportions prédites dans les échiquiers de croisement ne s'observent pas toujours.

Ainsi, si l'on reproduit l'expérience précédente, mais en utilisant cette fois des gènes différents : le parent P1 a le corps clair et les ailes longues ; le parent P2 a le corps noir, et les ailes vestigiales. P1 et P2 sont de lignées pures, considérés homozygotes pour chacun des gènes considérés.

Les individus F1 issus du croisement entre P1 et P2 sont donc tous hétérozygotes. Ils présentent tous un phénotype avec des ailes longues, et un corps clair, ce qui permet d'établir que $Vg+$, codant pour les ailes longues, est dominant sur l'allèle

Vg, codant pour les ailes vestigiales, mais aussi que B+ (*Black*), codant pour le corps clair, est dominant sur l'allèle B, codant pour le corps noir.

Comme précédemment, chaque individu F1 peut produire quatre types de gamètes ; on croise un individu F1 avec un individu au corps noir, et aux ailes vestigiales : on connaît le génotype de cet individu, puisqu'ayant un phénotype double récessif, il est obligatoirement double homozygote récessif pour chacun des gènes considérés, et ne peut donc produire qu'un seul type de gamète.

Ce type de croisement, avec un individu double récessif, est appelé **croisement test***, ou test cross en anglais. Il permet de simplifier considérablement l'échiqueté de croisement vu au 1.1. On dispose déjà d'un individu double récessif : P2. Lorsque l'on croise F1 avec son parent P2, il s'agit d'un cas particulier de croisement test, appelé *croisement retour*, ou, plus couramment, « back cross » en anglais.

Ce croisement nous donne l'échiquier de croisement suivant :

	(Vg+ ; B+)	(Vg+ ; B)	(Vg ; B+)	(Vg ; B)
(Vg ; B)	(Vg//Vg+ ; B//B+)	(Vg//Vg+ ; B//B)	(Vg//Vg ; B//B+)	(Vg//Vg ; B//B)
	[Vg+ ; B+]	[Vg+ ; B]	[Vg ; B+]	[Vg ; B]

D'après l'échiquier de croisement, si les gènes Vg et B sont sur des chromosomes différents, on devrait obtenir les proportions suivantes parmi la descendance F2 :

- 25% d'individus aux ailes longues, et au corps clair,
- 25% d'individus aux ailes longues, et au corps noir,
- 25% d'individus aux ailes courtes, et au corps clair,
- 25% d'individus aux ailes courtes, et au corps noir.

En réalité, on a obtenu des résultats différents :

- 38% d'individus aux ailes longues et au corps clair,
- 12% d'individus aux ailes longues, et au corps noir,
- 12% d'individus aux ailes courtes, et au corps clair,
- 38% d'individus aux ailes courtes, et au corps noir.

On a supposé que les gènes Vg et B étaient placés sur des chromosomes différents ; or, on a vu que les chromosomes se séparaient de manière aléatoire. On en a donc déduit que l'on devait obtenir quatre phénotypes possibles, avec une proportion de 25%. Cependant, *on n'observe pas le résultat attendu* : cela veut donc dire que *l'hypothèse est fautive* : les gènes Vg et B ne sont pas placés sur des chromosomes différents. S'ils ne sont pas sur des chromosomes différents, c'est qu'ils sont *sur le même chromosome*.

En effet, un chromosome ne porte pas qu'un seul gène : par exemple, le génome humain comporte entre 20 000 et 25 000 gènes environ, pour seulement 23 chro-