

1.1. Gène et chromosome

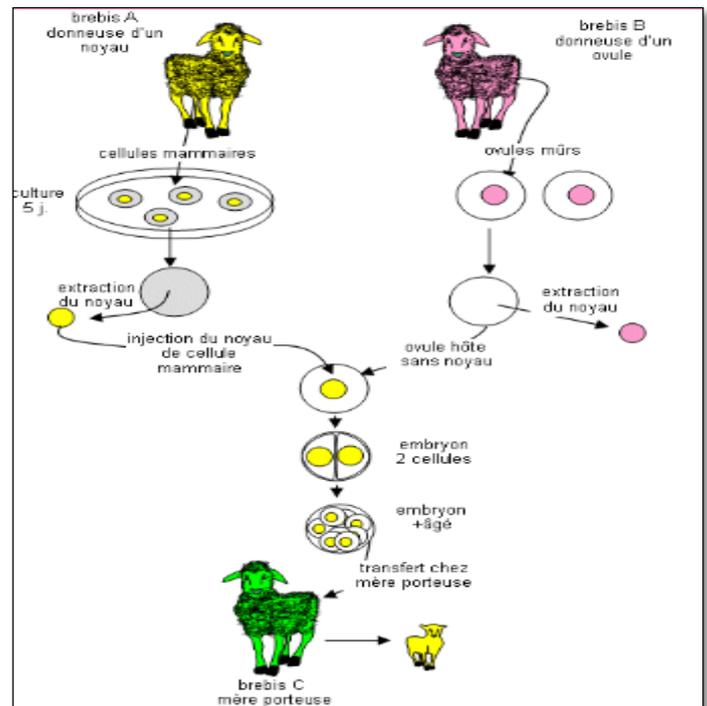
1.1.1. Site des facteurs génétiques

a) Dans la cellule

Afin de déterminer le site des facteurs internes génétiques responsables d'un caractère donné, on analyse les étapes et les résultats de l'expérience suivante :

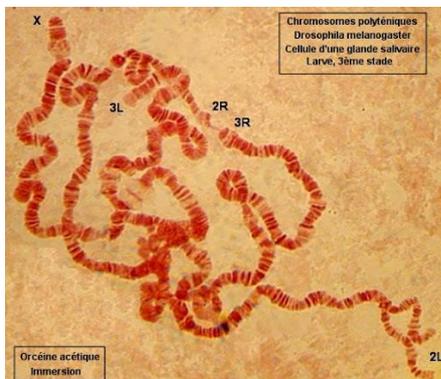
Figure 1. Expérience de la greffe nucléaire.

D'après le résultat de cette expérience, on déduit que le **noyau** est le site des facteurs génétiques dans la cellule.



b) Dans le Noyau :

Muller a effectué son expérience sur la drosophile – insecte ayant des **chromosomes** géants au niveau de ses glandes salivaires- et à l'aide des rayons X, il a pu avoir des souches mutées (nouvelles souches différentes de la souche sauvage naturelle) portant de nouveaux caractères : les yeux brillant, les ailes atrophiés, le corps bossu, etc.



L'apparition de ces nouveaux caractères coïncide avec des changements au niveau de bandes précises sur les chromosomes, appelées les **gènes**.

Le **gène** est une très petite portion de chromosome, correspond à une information génétique particulière

C'est donc Comme nous possédons chaque chromosome en double, chaque gène est également présent en double dans nos cellules. Ces deux copies d'un même gène, appelées « **allèles** », sont le plus souvent différentes : une d'origine paternelle et une d'origine maternelle.

On distingue deux types d'allèle :

-**Allèle dominant** : Un allèle est dominant si présent sur l'un seulement des deux chromosomes homologues (l'un d'origine paternelle, l'autre d'origine maternelle), il est *capable d'exprimer* un caractère. Ainsi il exprime son caractère qu'il soit présent sur les deux chromosomes de la paire ou sur un seul.

- **Allèle récessif** : Un allèle est récessif si son *expression* nécessite sa présence sur les *deux* chromosomes homologues. Un allèle dominant masque la présence d'un allèle récessif.

- **Individu homozygote** : sujet chez lequel les deux chromosomes d'une même paire portent, pour un caractère déterminé, deux gènes **identiques** (l'un provient du père, l'autre de la mère). Ces individus donnent des gamètes identiques (AA donne un seul type de gamètes A).

- **Individu hétérozygote** : sujet chez lequel les deux chromosomes d'une même paire portent, pour un caractère déterminé, deux gènes **différents** (l'un provient du père, l'autre de la mère). Ces individus donnent des gamètes différents (AB donne deux types de gamètes A et B).

Exemple : les groupes sanguins sont codés par un gène porté sur le chromosome 9, ce gène présente 3 allèles, A, B, O.

Entre A et B il n'y a pas de dominance, on parle donc d'un cas de codominance. Alors, ces deux allèles dominent l'allèle O.

$I^A = I^B > i^o$, et de ce fait :

Les individus du groupe A sont : AA ou AO, du groupe B sont BB ou BO, du groupe AB (AB) et les individus du groupe O sont toujours OO.

c) ADN, support de l'information génétique

- **Composition chimique de l'ADN :**

Les travaux de Kornberg révélèrent que les précurseurs de l'ADN étaient des nucléotides riches en énergie (dNTP, dCTP, dTTP, dGTP).

Chaque nucléotide est composé d'acide phosphorique (3), base azotée (A, T, C, G) et un pentose (2'-désoxy-β-D-Ribose). La liaison formée entre deux phosphates donne un anhydride avec une liaison très riche en énergie, et la liaison entre le groupement acide du phosphate et l'hydroxyle du sucre donne une liaison ester. La liaison formée entre le sucre et la base est une liaison osidique de type β-N-glycosidique.

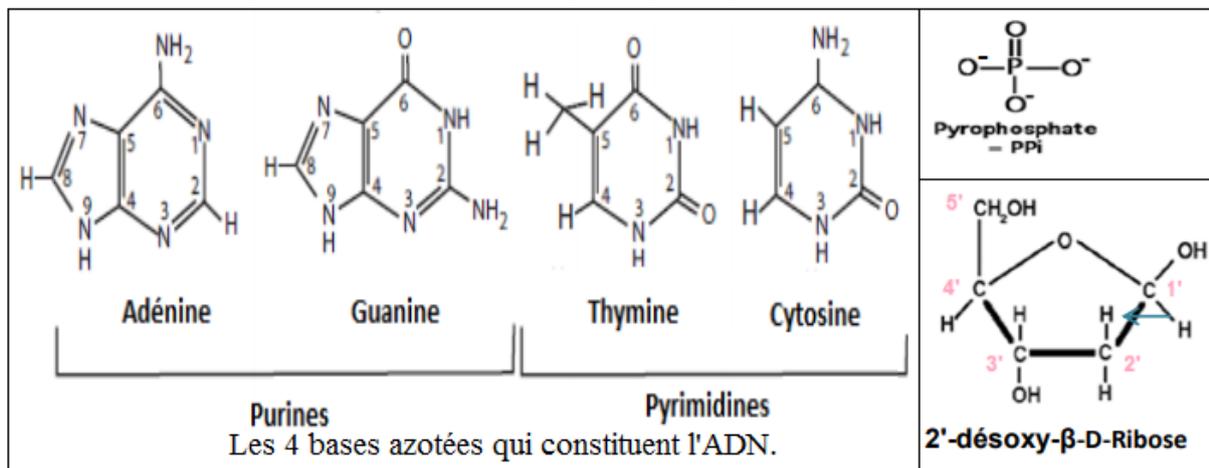


Figure 2. Composition chimique de l'ADN.

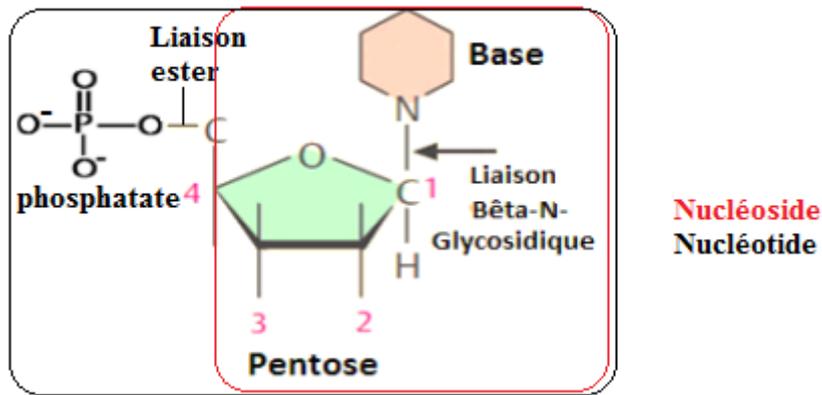


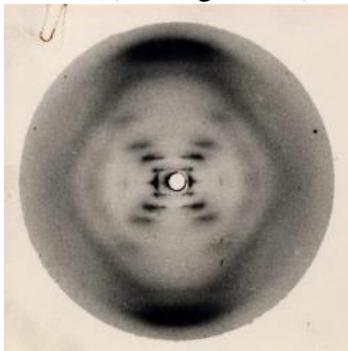
Figure 3. Nucléoside. Le sucre se lie à la base azotée par une liaison impliquant un des azotes (l'azote n°1 des pyrimidines ou azote n°9 des purines) et le carbone 1' de l'ose (carbone réducteur ou fonction semi-acétalique), c'est une liaison N-osidique.

- **Structure de l'ADN :**

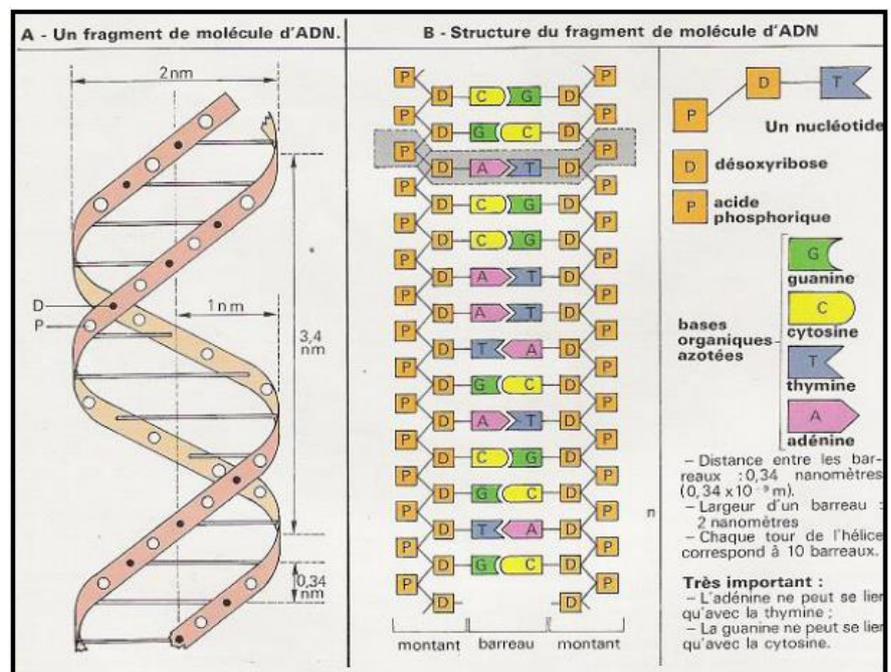
En 1950: Chargaff a fait l'équivalence en bases dans l'ADN des animaux, végétaux, bactéries et phages. En conclusion il a trouvé que :

- Le rapport $A + G / T + C \approx 1$ (purines / pyrimidines ≈ 1) chez tous les organismes testés. - -
- Le rapport AT / GC est variable selon les espèces, cela implique que l'ADN est formé de deux chaînes nucléotidiques.

En 1952-1953: Franklin a obtenu une excellente photographie d'ADN par diffraction des rayons X. Elle a permis de distinguer deux chaînes d'ADN avec des groupements phosphate pentose périphériques, alors que la liaison entre les deux chaînes s'effectue à l'aide des bases azotées (voir figure ↓).



- La même année Watson et Crick utilisant les données de Chargaff et l'image obtenue par Franklin ont établi le modèle de la double hélice (voir figure →).

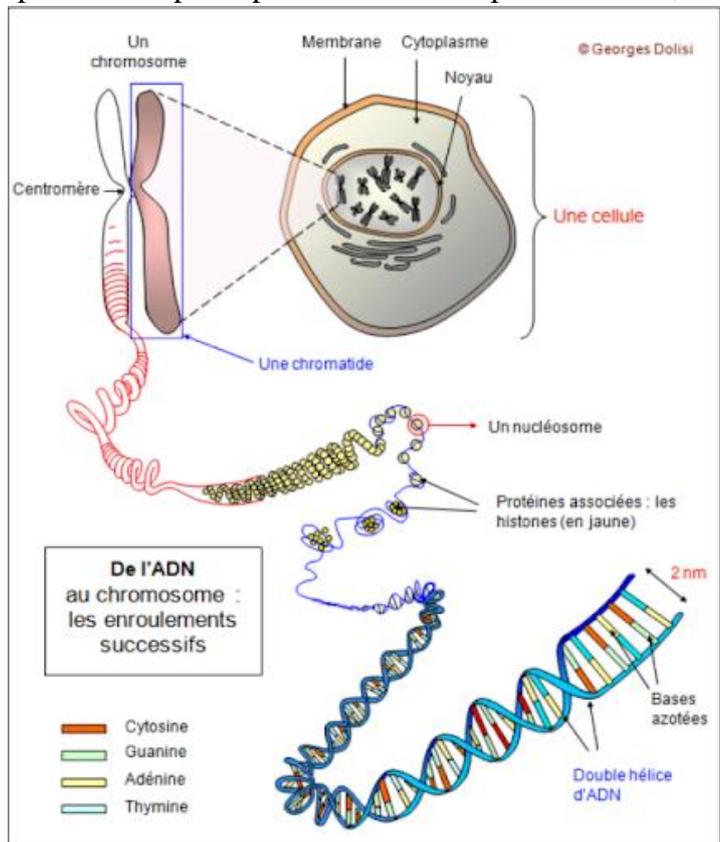


- Deux types de paires de bases, souvent appelées paires de bases complémentaires prédominants dans la plupart des ADN A-T et C-G. Le paire de base A-T est associé par deux liaisons hydrogène et le G-C par trois.

N.B. La molécule d'ADN est d'autant plus stable quand elle renferme un grand nombre de bases C-G ce qui nécessite une température de fusion très élevée.

d) Lien entre chromosome et ADN :

Chaque chromosome est composé d'un filament d'ADN. Ce filament est enroulé sur des protéines que l'on appelle histones, qui permettent principalement de compacter l'ADN, formant des régions plus ou moins denses. Ensemble, les particularités de la séquence nucléotidique et la configuration des histones contribuent à la structure générale du chromosome.



1.1.2. Le caryotype :

C'est l'arrangement standard de l'ensemble des chromosomes d'une cellule, à partir d'une prise de vue microscopique. Les chromosomes sont photographiés et disposés selon un format standard : par paire et classés par taille, et par position du centromère. On réalise des caryotypes dans le but de détecter des aberrations chromosomiques (telles que la trisomie 21) ou d'identifier certains aspects du génome de l'individu, comme le sexe (XX ou XY). Notons qu'un caryotype se présente sous forme de photographie.

Le caryotype est une représentation ordonnée de l'ensemble des chromosomes d'une cellule somatiques.

Toutes les cellules somatiques possèdent l'intégralité des chromosomes (excepté les globules rouges).

L'information génétique est répartie sur les 46 chromosomes (23 paires). Pour chaque paire, il y a un chromosome d'origine paternelle et un chromosome d'origine maternelle. Ainsi, pour une même paire, les deux chromosomes ne seront pas identiques. Les 22 premières paires sont appelées « autosomes ». La 23^{ème} paire est celle qui détermine le sexe de la personne. Il s'agit des chromosomes X et Y. Les femmes possèdent deux chromosomes X, alors que les hommes possèdent un chromosome X et un chromosome Y.

La réalisation d'un **caryotype** consiste à analyser et à classer l'ensemble des chromosomes d'une cellule. Ce caryotype s'obtient en bloquant la division cellulaire à un stade où les chromosomes sont particulièrement visibles (principalement en métaphase). Les chromosomes peuvent être ainsi se regrouper par paires de chromosomes de même type. Les chromosomes, qui sont **homologues deux à deux**, sont définis en fonction des critères suivants :

- taille des chromosomes
- position du centromère
- disposition de bandes de colorations

Ainsi, au sein de chaque espèce, il existe un nombre déterminé de chromosomes homologues, ce nombre est noté n .

Dans l'espèce humaine, chaque cellule (exception faite des cellules reproductrices) compte **23 paires** de chromosomes dont 22 paires d'**autosomes** (chromosomes non sexuels) et une paire de **gonosomes** (chromosomes sexuels).

Le sexe d'un individu est déterminé par le **système XY** : les femmes possèdent deux chromosomes X (XX) tandis que les hommes possèdent un chromosome X et un chromosome Y (XY).

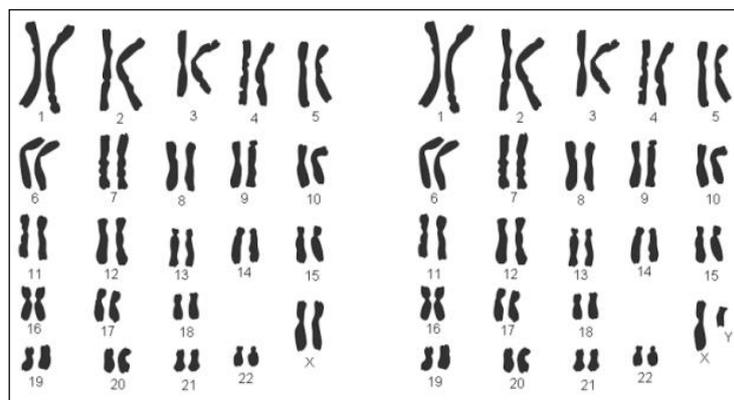


Figure 3. Caryotypes d'un individu de l'espèce humaine de sexe féminin (à gauche) et de sexe masculin (à droite)

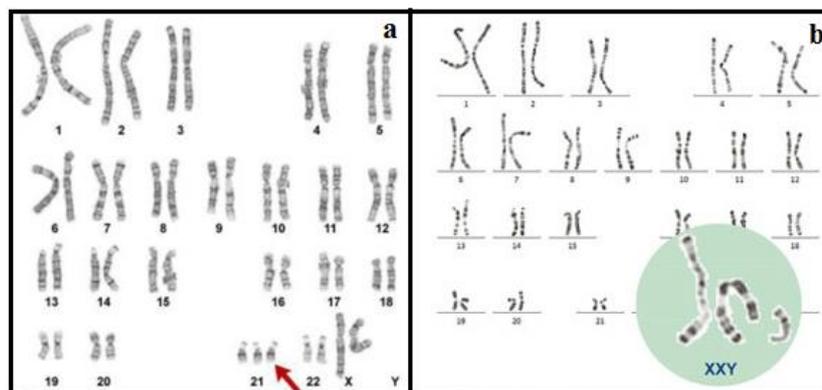


Figure 4. Caryotypes de deux individus de l'espèce humaine atteints du syndrome de Klinefelter (à gauche) et du syndrome de Down (trisomie 21) (à droite)

Les caryotypes des gamètes (cellules haploïdes issues de la méiose) ne présentant pas de différence car chacun d'eux possède 23 chromosomes. Toutefois, le **caryotype** d'un **spermatozoïde** possède soit un chromosome sexuel X (plus long) ou un chromosome sexuel Y (plus court), alors que le caryotype d'un ovule possède toujours le chromosome sexuel X.

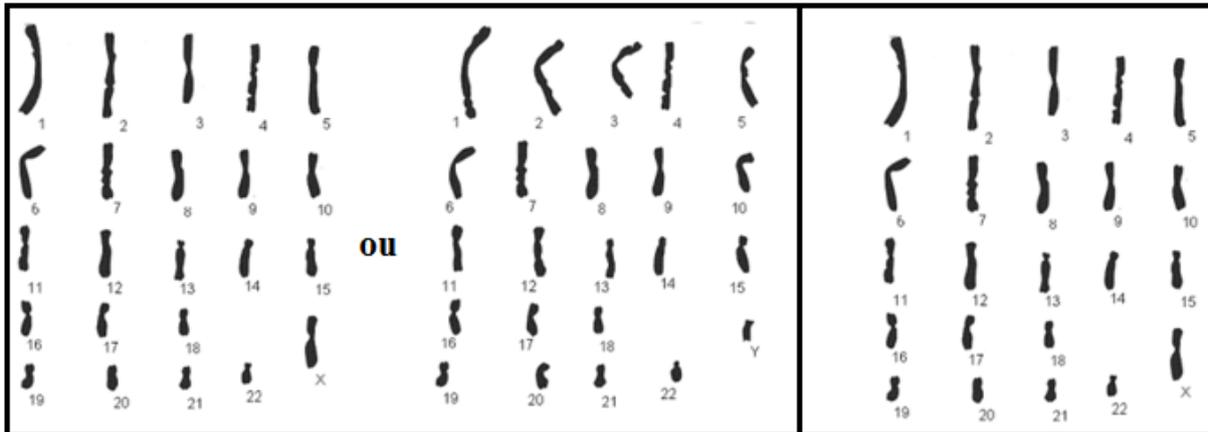


Figure 5. Caryotypes d'un spermatozoïde de l'espèce humaine (à gauche) et d'un ovule (à droite)

1.2. Méiose

Définition :

La méiose, est un processus de *double* division cellulaire découvert par Edouard Van Beneden et qui prend place dans les cellules *diploïdes* ($2n$ chromosomes) de la lignée germinale pour former les gamètes *haploïdes* (n chromosomes).

1.2.1. Etapes de la méiose : Ce processus se déroule comme suit :

❖ *La division réductionnelle :*

Elle permet de passer de $2n$ chromosomes doubles à n chromosomes doubles, selon 4 étapes :

- **La prophase I :** L'enveloppe nucléaire disparaît. Les chromosomes bichromatidiens s'individualisent par condensation de la chromatine du noyau. Ils apparaissent doubles car formés chacun de deux chromatides. Ils s'associent ensuite par paires de chromosomes homologues. Cet appariement donne des tétrades (car 4 chromatides) aussi appelées bivalents (car $2n$ chromosomes homologues), en même temps le fuseau achromatique apparait à partir des deux centrosomes.
- **La métaphase I :** Les paires de chromosomes homologues (bivalents) s'installe en vis-à-vis de part et d'autre du plan équatorial. Les chiasmas entre chromosomes homologues (et non les centromères comme en métaphase II) se placent de part et d'autre du plan équatorial. Leur orientation se fait de façon aléatoire : on appelle ce phénomène la « ségrégation aléatoire ».
- **L'anaphase I :** La contraction de la fibre du fuseau achromatique entraîne la disjonction des deux chromosomes homologues de chaque paire et migrent aux pôles opposés, tirés par des microtubules dû à la dépolymérisation de tubuline. Ainsi, en méiose, les chromatides homologues restent attachées au lieu de se séparer comme en mitose. Durant cette phase, les microtubules du fuseau de division tirent les chromosomes homologues vers les pôles opposés de la cellule.
- **La télophase I :** On observe une disparition du fuseau mitotique créée en métaphase, puis une séparation et individualisation en 2 cellules.

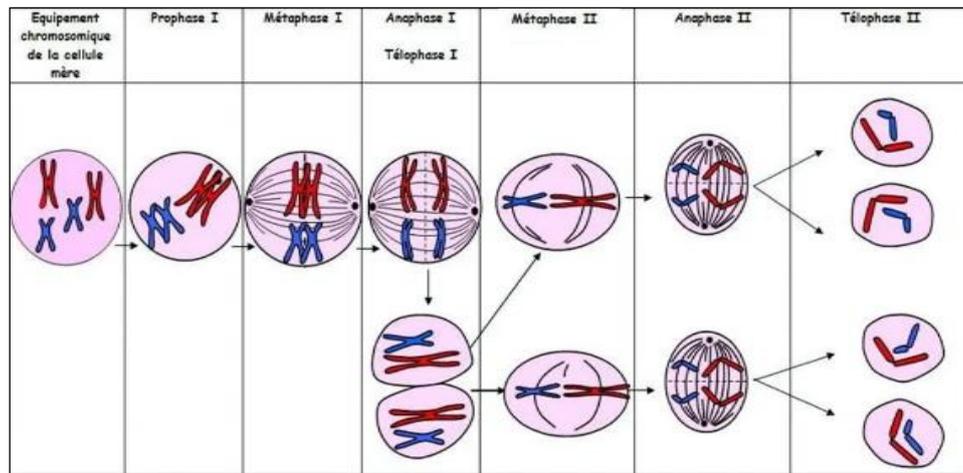


Figure 6. Etape de la méiose pour une cellule à $2n=4$.

❖ La division équationnelle

Elle conserve le nombre de chromosomes : on passe de n chromosomes doubles (deux chromatides) à n chromosomes simples (une seule chromatide), selon 3 étapes (Pas de prophase car les deux divisions sont successives).

- **La métaphase II** : Les chromosomes se placent sur la plaque métaphasique (et non plus équatoriale) par leur centromère. Leur condensation est maximale. Durant cette phase, les centrosomes migrent aux pôles opposés de la cellule et les microtubules se fixent aux kinétochores, complexes protéiques préalablement attachés aux centromères des chromosomes.
- **L'anaphase II** : Les chromatides sœurs de chaque chromosome se séparent après rupture de leur centromère et migrent vers les pôles opposés de la cellule tirées par des fibres protéiques. Durant cette phase, les microtubules du fuseau de division tirent les chromatides sœurs vers les pôles opposés de la cellule.
- **La télophase II** : es quatre cellules haploïdes issues de la méiose possèdent n chromosomes simples. Durant cette phase, chaque centrosome se répartit dans les deux cellules filles formées.

La méiose permet ainsi la formation de 4 cellules filles haploïdes (ou gamètes).

1.2.2. Importance dans la diversité génétique

La méiose est un processus naturel responsable de la diversité génétique des gamètes, par le biais de *brassage chromosomique*.

On distingue deux types de brassage chromosomique :

❖ Le brassage inter chromosomique :

S'effectue à l'anaphase I où se déroule la recombinaison inter-chromosomique, Liée à la répartition aléatoire des chromosomes le long de la plaque métaphasique.

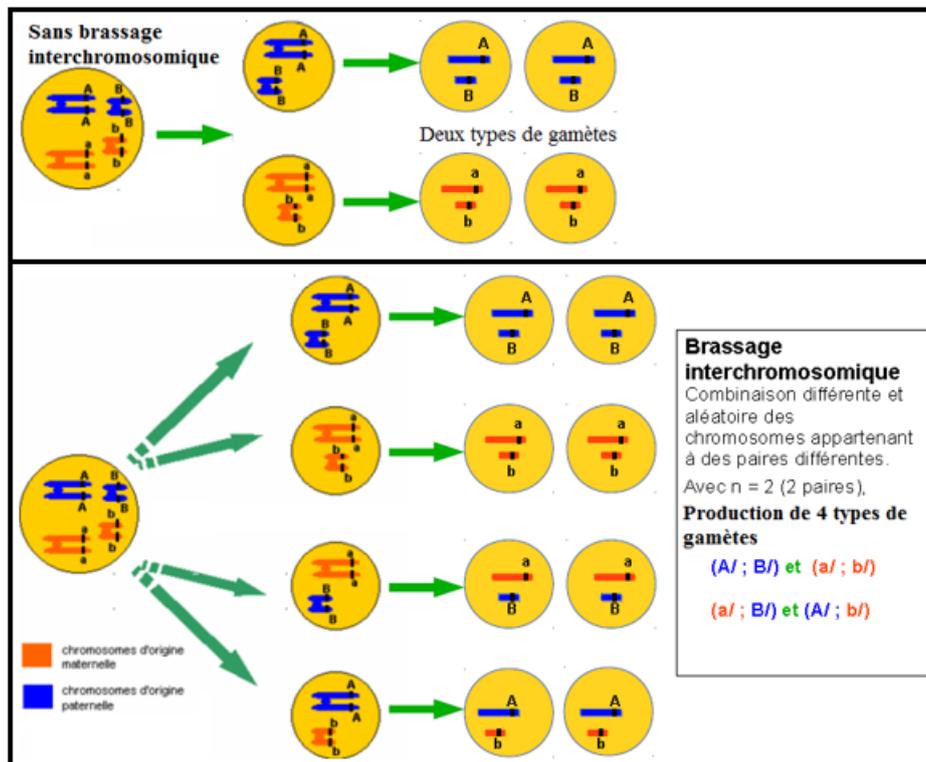


Figure 7. Importance du brassage inter chromosomique dans la diversité génétique des gamètes.

La séparation aléatoire des chromosomes -porteurs des gènes- permet l'augmentation des combinaisons chromosomiques (2^n) possibles et de ce fait de la diversité génétique des gamètes d'une seule espèce.

N.B. Pour une cellule germinale humaine ($2n=46$), quel est le nombre de combinaisons possibles pour les gamètes issus de la méiose en présence d'un brassage inter chromosomique.

$2n = 46$, donc $n = 23$.

Le nombre de combinaisons possibles est $2^{23} =$ types de gamètes pour chaque individu !!!!

❖ **Le brassage intra chromosomique :**

En prophase de la première division de méiose, les chromosomes homologues appariés échangent des portions de chromatides en réalisant des **chiasmata** : on obtient des chromosomes recombinés.

Ce phénomène est le **crossing-over** à l'origine d'un brassage intrachromosomique entre les allèles des paires homologues.

Il peut y avoir un crossing-over à double chiasma (B) au niveau du bras court et long d'une chromatide, qu'il nécessite un éloignement des deux points de chiasma, dont la distance est calculée en centi morgane.

Chez l'individu **homozygote**, le crossing-over ne modifie en rien la combinaison des allèles, ceux-ci étant identiques pour un gène donné.

Un individu **hétérozygote**, pour 2 gènes situés sur la même paire de chromosomes homologues (on parle de **gènes liés**) produira des gamètes de **type parental** mais aussi des gamètes de **type recombiné** issus du *crossing-over*.

Les gamètes recombinés seront en proportion variable mais en minorité par rapport aux gamètes parentaux. Un croisement-test réalisé entre cet hétérozygote et un double homozygote récessif donnera alors en première génération (F1) **quatre phénotypes en quantité non équiprobable** :

- 2 majoritaires de type parental ;
- 2 minoritaires de type recombiné.

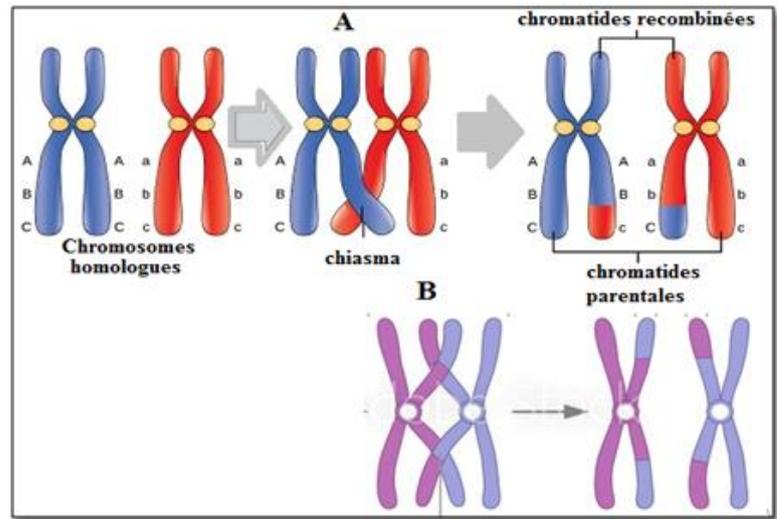


Figure 8. Phénomène de crossing-over (simple A et double B).

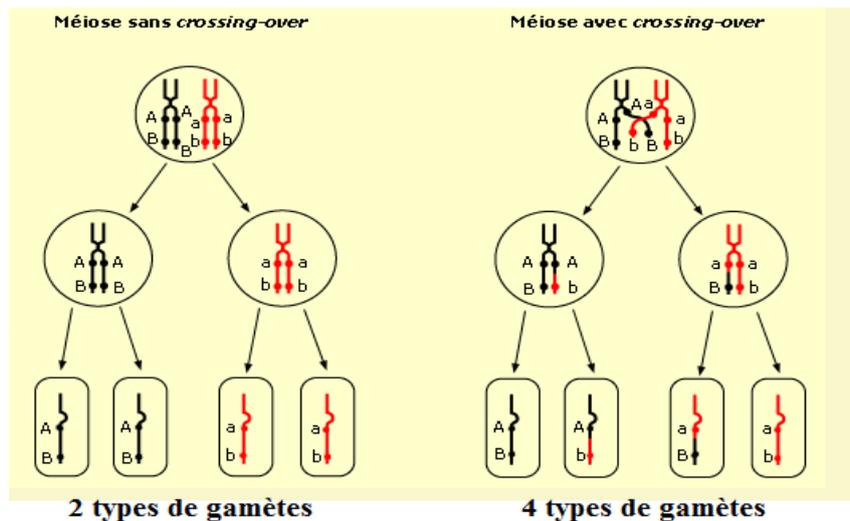


Figure 9. Importance du brassage intrachromosomique dans la diversité génétique des gamètes.

1.3. Phénotype génotype

1.3.1. Le phénotype

C'est l'ensemble des caractéristiques observables, tant sur le plan morphologique, anatomique, physique et comportemental constitue le phénotype (du grec phainien : montrer et tupos : marque) d'un individu.

Le phénotype peut être se définir à différentes échelles : de l'organisme à la molécule.

a) *Etude d'un phénotype pathologique : la drépanocytose.*

Les documents suivants montrent pour le phénotype sain et pour le phénotype drépanocytaire, les caractéristiques macroscopiques (symptômes cliniques) et physiologiques (fonctionnement), les caractéristiques cellulaires, les caractéristiques moléculaires.

Les différentes échelles d'observation	L'organisme	La cellule	La molécule
Phénotype sain	Aucun symptôme	-Globules rouges ou hématies rondes (disque biconcave) déformables	-Hb A globulaire -Soluble -Acide aminé n° 6 : acide glutamique
Phénotype drépanocytaire	-Anémie sévère, toux -Fièvre, essoufflement -Grande faiblesse -Troubles respiratoires, cardiaques et circulatoires -Le sang circule peu ou pas dans les capillaires -Mort des cellules de l'organisme par privation d'O ₂ et de nutriments -Lésions des tissus	-Globules rouges en forme de faucille -Globules rouges rigides, obstruant les capillaires	-Hbs s'agrègent en longues fibres rigides qui forment un réseau qui précipite dans la cellule -Hbs insoluble -Acide aminé n° 6 : valine

1.3.2. Le génotype :

C'est l'ensemble des gènes portés par un individu, qui localisés sur les **chromosomes**. Dans le cas de la drépanocytose, il y a substitution du nucléotide A (17) par T (mutation).

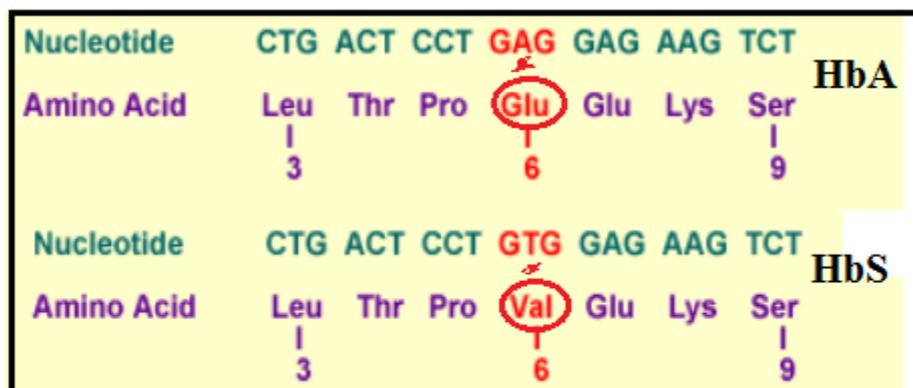


Figure 10. Séquence nucléotidique et chaîne peptidique du HbA et HbS.

1.3.3. Relation entre phénotype et génotype :

La plupart des caractères phénotypiques sont gouvernés par plusieurs gènes : on parle de **caractères multigéniques**.

Un exemple de **caractère polygénique** est la couleur de la peau. L'albinisme résulte d'une absence de pigmentation de la peau, de l'iris, de la rétine et des poils : cette hypopigmentation est liée à l'absence de mélanine, pigment de la peau.

La mélanine est normalement synthétisée par les **mélanocytes**. Cette synthèse se fait en plusieurs étapes, chacune étant sous la dépendance d'une enzyme spécifique, donc d'un gène. La mélanine se retrouve ensuite dans des vésicules, les **mélanosomes**. Celles-ci sont absorbées par les cellules superficielles de l'épiderme, les **kératinocytes** afin de leur donner leur pigmentation. Cette étape nécessite à nouveau une protéine de transport.

L'absence de pigmentation peut être due à différentes mutations, que ce soit dans le gène qui code pour une enzyme impliquée dans la synthèse de la mélanine, ou dans celui codant pour la protéine de transport.

Le lien entre génotype et phénotype est donc parfois plus complexe qu'il n'y paraît.

Un phénotype peut dépendre de l'expression de plusieurs gènes ou de différents allèles. Chaque gène existe en deux exemplaires, ou allèles, portés par des chromosomes homologues, hérités des parents. Parfois, l'un des deux allèles est muté, différant ainsi de son homologue ; l'individu est alors hétérozygote pour ce gène. Dans ce cas, seul un des deux allèles s'exprime dans le phénotype de la personne. Le gène qui s'exprime est dit dominant tandis que l'autre est dit récessif.

Certains caractères dépendent de l'expression à différentes étapes de plusieurs gènes.