

# Semaine 3

## Sous-Chapitre IV : Les accidents génétiques de la méiose et leurs conséquences

### D) Les anomalies chromosomiques lors de la méiose

Des anomalies de la migration d'un ou de plusieurs chromosomes peuvent avoir lieu lors de la méiose.

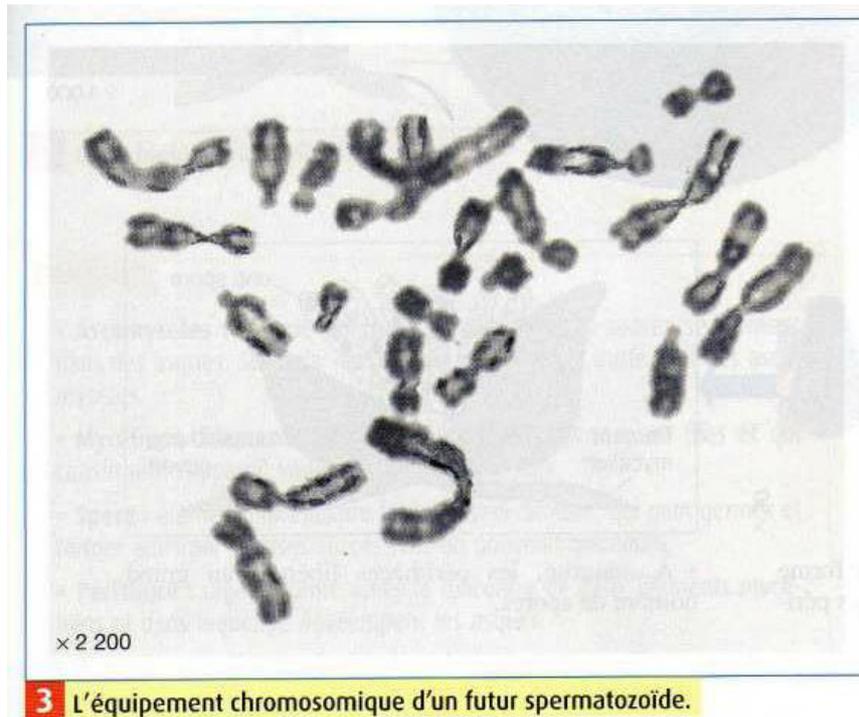
Ces événements vont conduire à la formation de gamètes présentant des aberrations chromosomiques. Si un de ces gamètes est mis en jeu lors d'une fécondation, l'individu résultant de cette fécondation va être porteur d'une anomalie : il présentera un caryotype aberrant pour son espèce. En effet, la caractérisation de nombreux caryotypes d'espèces différentes démontre qu'un caryotype est propre à une espèce.

Les anomalies du nombre de chromosomes vont, en général, entraîner des conséquences phénotypiques très importantes. Dans de nombreux cas, l'embryon porteur de l'anomalie meurt rapidement. Ce dernier point démontre qu'il est vital que le caryotype soit stable à travers les générations.

#### 1) le Caryotype

C'est grâce à l'étude des caryotypes que les aberrations chromosomiques peuvent être détectées.





Pour obtenir un caryotype, on effectue un prélèvement des cellules de l'individu dont on souhaite réaliser le caryotypage. Ces cellules, souvent des leucocytes sont mises en culture in vitro. La prolifération cellulaire est stimulée et, par la suite, les cellules en division sont bloquées en métaphase grâce à l'ajout de colchicine. En effet, la colchicine interfère avec le fonctionnement du réseau de microtubules (fuseau mitotique). Suite à un choc osmotique, les cellules éclatent et les chromosomes métaphasiques étalés sont photographiés.

Les chromosomes sont ensuite classés (par paire si le génome est diploïde) en fonction de leur taille (des plus grands au plus petits) et en fonction de la position de leur centromère.

Pour faciliter l'identification et le classement des chromosomes, diverses méthodes de colorations (faisant apparaître des bandes transversales spécifiques des chromosomes), sont réalisables. Ainsi, on utilise de plus en plus, des techniques mettant en jeu des sondes moléculaires. Ces sondes, complémentaires de certaines régions du génome, sont capables de s'y fixer par complémentarité. Chaque sonde étant couplée à un fluorochrome, elles sont alors repérables par microscopie à fluorescence. La technique FISH (hybridation in situ en fluorescence) peut aussi être réalisée sur des cellules en interphase. On cherche alors, en utilisant une sonde caractéristique d'un gène par exemple, à détecter rapidement des anomalies génétiques (délétion, duplication) affectant un gène ou un locus particulier.

Sur un caryotype classique, on observe des chromosomes métaphasiques possédant deux chromatides.

Ces deux chromatides-sœurs possèdent à leurs extrémités des télomères et elles sont reliées entre elles par un centromère. Les bras les plus courts du chromosome sont appelés bras p, les plus longs sont appelés bras q.

Remarque : Il est également possible d'obtenir des caryotypes de gamète : dans ce cas, des artifices techniques sont utilisés car ces cellules ne se divisent plus. Dans ces approches, on

peut visualiser le pourcentage de gamètes ayant un caryotype aberrant (le sperme humain normal contient jusqu'à 12% de spermatozoïdes ayant des anomalies chromosomiques).

## 2) le caryotype humain

Au sein de l'espèce humaine, le caryotype normal comprend 46 chromosomes. On distingue deux catégories de chromosomes au sein du caryotype : les autosomes : c'est-à-dire les chromosomes qui n'interviennent pas dans la spécification du sexe génétique. On peut les regrouper par paires de chromosome homologue. Il en existe 22 paires chez l'Homme (donc 44). Les chromosomes sexuels (ou gonosomes ou hétérochromosomes ou hétérosomes) qui sont les chromosomes intervenant dans la détermination génétique du sexe. En effet, chez les mammifères, le sexe est déterminé par une paire de chromosome partiellement homologue : le chromosome X et le chromosome Y.

Chez les mammifères et donc chez l'Homme, les individus possédant deux chromosomes X sont de sexe féminin. Tous les gamètes générés par ces individus possèdent un chromosome X. Les individus de ce type appartiennent au sexe homogamétique.

Par contre, les mâles possèdent un chromosome X et un chromosome Y. Deux types de gamètes sont générés par ces individus : des gamètes contenant un chromosome X ou des gamètes contenant un chromosome Y. Les individus de ce type appartiennent au sexe hétérogamétique.

*(Chez les oiseaux, les mâles sont homogamétiques, ces chromosomes sexuels sont notés ZZ. Les femelles sont alors hétérogamétiques et leurs chromosomes sexuels sont notés ZW).*

La formule chromosomique de l'espèce humaine peut donc s'écrire : pour l'homme :  $2n=46$ , XY ou  $2n=44+XY$

pour la femme :  $2n=46$ , XX ou  $2n=44+XX$

## 3) Origines et conséquences des polypléidies et des aneuploïdies

Au niveau d'un caryotype, les aberrations concernant le nombre de chromosomes ainsi que des mutations étendues de grande ampleur sont détectables. Par contre, les mutations ponctuelles ne sont pas visualisables. On distingue différentes sortes d'anomalies concernant le nombre de chromosomes.

### a) Les polypléidies (ou euploïdies anormales)

Pour l'espèce humaine, on parle de polypléidie lorsque le nombre de chromosomes est un multiple du nombre haploïde de chromosomes qui n'est pas égal à  $n$  ou à  $2n$ .

Dans certains cas, on peut ainsi observer :

- des cellules  $3n$  dites cellules triploïdes (trois jeux haploïdes de chromosomes).
- des cellules  $4n$  dites cellules tétraploïdes (quatre jeux haploïdes de chromosomes).
- des cellules  $5n$  dites cellules pentaploïdes (cinq jeux haploïdes de chromosomes).

- des cellules 6n dites cellules hexaploïdes (six jeux haploïdes de chromosomes).

Ces anomalies, viables pour les cellules, ne peuvent permettre le développement d'organisme adulte viable chez les animaux, par contre, ces anomalies sont fréquemment viables chez les végétaux.

Elles résultent généralement d'accidents survenues lors de la méiose : Ces accidents correspondent à la non-séparation totale - c'est-à-dire la non-disjonction totale- des chromatides ou des chromosomes homologues lors de la méiose.

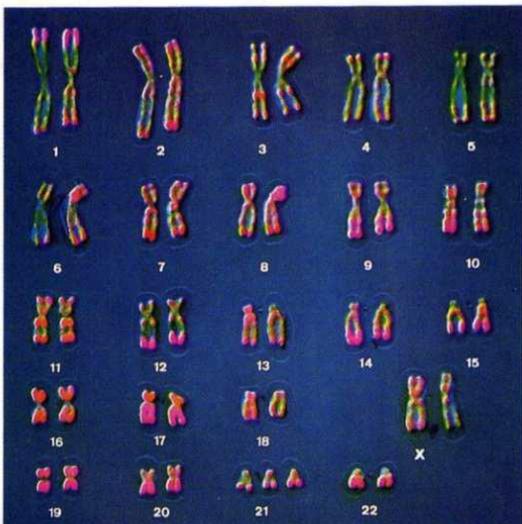
Si une non-disjonction affecte toutes les paires de chromosomes (l'accident ne se produisant généralement qu'à une seule des divisions de méiose), elle va aboutir à la formation d'un ou de deux gamètes possédant 2n chromosomes. (Si la non-disjonction se produit aux deux divisions, un seul gamète 4n va être formé)

La fécondation de ces gamètes 2n par des gamètes normaux à n chromosomes, aboutit à la formation d'un zygote à 3n (triploïdie). Ce cas est observé dans 2 à 3% des fécondations chez l'Homme et elle aboutit à la formation d'un œuf ayant 69 chromosomes ne se développant pas.

### b) Les aneuploïdies

On parle d'aneuploïdie pour qualifier une cellule (somatique) ou un individu diploïde dont le nombre de chromosomes est différent de 2n.

• L'analyse du caryotype associé à ces symptômes révèle l'existence de **trois chromosomes 21**. Le chromosome 21 est aujourd'hui entièrement décodé : 225 gènes ont été identifiés. Chez les trisomiques, plusieurs gènes sont surexprimés : on suppose qu'ils sont impliqués dans le syndrome observé.



Doc. 1 La trisomie 21 est l'anomalie chromosomique la plus fréquente.

#### • D'autres anomalies du nombre de chromosomes

Anomalie chromosomique	Fréquence	Conséquences
Trisomie 21	1/700	Syndrome de Down (voir ci-dessus)
Trisomie XXY	1 homme/800	Syndrome de Klinefelter : homme stérile (testicules atrophiés, sans production de spermatozoïdes). Pilosité peu développée. Développement intellectuel le plus souvent normal.
Monosomie* X	1/5 000	Syndrome de Turner : femme de petite taille, stérile, absence de caractères sexuels secondaires (correction possible par traitement hormonal). Intelligence normale.
Trisomie 18	1/5 000	Anomalies du crâne, de la face, des pieds, des mains ; malformations viscérales (cœur, rein). Évolution toujours mortelle avant l'âge d'un an.

- Il existe d'autres anomalies du nombre des chromosomes sexuels, plus rares, dont beaucoup sont viables.

- La **trisomie 13** concerne 1 naissance sur 9 000 et n'est pas compatible avec la vie (mort pendant les premiers mois).

Lorsque la cellule diploïde a perdu une paire de chromosomes homologues ( $2n-2=44$ ), on dit que la cellule est atteinte de nullisomie. Les individus de ce type ne sont pas viables.

Lorsqu'une cellule ou un individu diploïde possède un chromosome qui n'a pas d'homologue, on dit que l'individu ou la cellule est atteinte de monosomie ( $2n-1=45$ ). Un zygote monosomique ne donnera pas naissance à un individu viable dans l'espèce humaine sauf lorsque la monosomie affecte le chromosome X : la personne est alors atteinte du syndrome de Turner ( $2n-1 = 45, X0$ ). Cette anomalie a été décrite en 1938 par un médecin américain Henri Turner : Elle est retrouvée dans 15% des cas d'avortements spontanés. Les femmes atteintes par ce syndrome sont stériles, de petite taille, elles présentent une absence de caractères sexuels secondaires mais généralement un développement intellectuel normal. Actuellement, suite à un traitement hormonal, ces femmes présentent un développement pubertaire normal et grâce aux techniques de PMA, elles peuvent conduire à terme une grossesse.

Lorsqu'une cellule ou un individu ont un chromosome en trois exemplaires ( $2n+1=47$ ), il est dit trisomique. La trisomie est fréquente chez les mammifères et donc chez l'homme.

Généralement, chez l'homme, les trisomies de la plupart des autosomes sont très précocement létales et elles entraînent un avortement spontané avant ou peu après l'implantation de l'embryon. Néanmoins :

- La trisomie 13 (Syndrome de Patau, 1/9000) et 18 (syndrome d'Edwards, 1/5000) se traduisent par des anomalies qui sont létales peu avant ou peu après la naissance (quelques mois). Par exemple, la trisomie 18 se traduit par des anomalies affectant le crâne, la face, les pieds, les mains ainsi que le cœur et les reins. Ces trisomies sont toujours mortelles avant l'âge d'un an.

- La trisomie 21 ou syndrome de Down (chromosome 21 = 225 gènes) est compatible avec une survie prolongée. Cette trisomie concerne en moyenne une naissance sur 700. Ce syndrome se traduit par des anomalies typiques de la face, des mains, et des pieds et par un retard mental moyen à sévère.

Les « trisomies » affectant les chromosomes sexuels ont moins de conséquences phénotypiques. Elles peuvent passer inaperçues et n'être détectées qu'à l'adolescence.

- Les femmes au caryotype  $2n+1=47,XXX$  peuvent être normales ou ne présenter qu'une aménorrhée et un léger retard mental.

- Les hommes  $2n+1=47, XXY$ , sont atteints du **syndrome de Klinefelter** et sont stériles. Ces derniers, qui auront un développement intellectuel et une taille normale, présenteront de petits testicules, une absence de développement des tubes séminifères, une pilosité peu développée et un développement anormal des seins.

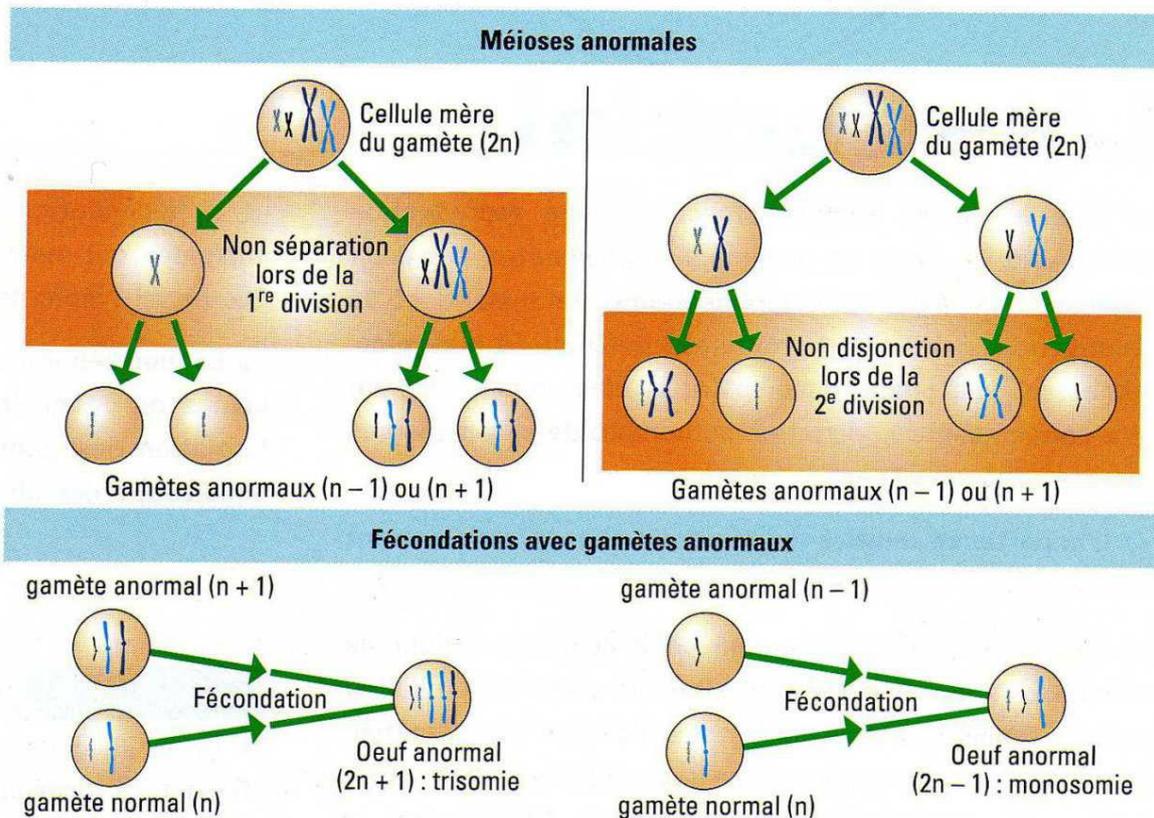
- Les hommes  $2n+1=47, XYY$  sont généralement normaux et ne présentent pas de symptôme particulier.

Remarque : Au contraire des individus, les cellules trisomiques ou monosomiques sont fréquemment viables.

Les anomalies observées lors des aneuploïdies (monosomie/trisomie par exemple) résultent également d'accidents survenus lors de la méiose. Dans les cas d'aneuploïdie, ces

accidents sont responsables de la formation de gamètes anormaux qui possèdent soit un chromosome en moins (->monosomie), soit un chromosome en trop (->trisomie).

Ces accidents correspondent à la non-disjonction des deux chromatides-sœurs ou des deux chromosomes homologues lors de la méiose.



**Les anomalies de la méiose et l'origine des aneuploïdies.**

Si elle a lieu, la non-disjonction des chromosomes homologues se produit durant la première division de méiose. La non-disjonction des chromatides-sœurs ne peut, elle, se produire que durant la deuxième division de méiose. Les non-disjonctions peuvent donc se produire en première ou en deuxième division de méiose.

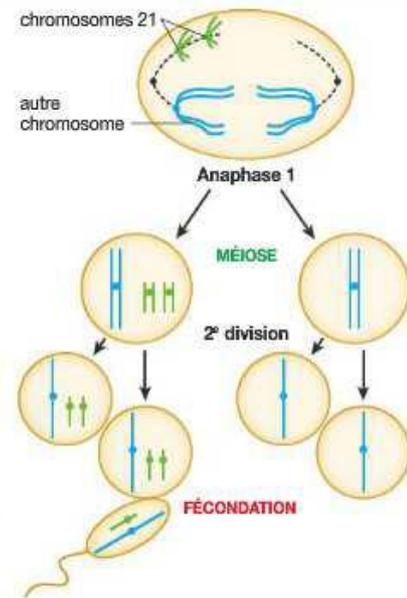
Lorsque la non-disjonction n'affecte qu'une paire de chromosomes, l'accident ne se produisant généralement qu'à une seule division, elle va aboutir à la formation de gamètes possédant n+1 et n-1 chromosomes. (Si la non-disjonction se produit aux deux divisions, un gamète n+3 et trois gamètes n-1 vont être formés).

La fécondation de ces gamètes n+1 et n-1 par des gamètes normaux à n chromosomes, aboutit respectivement à la formation d'un zygote à 2n+1 (trisomie) ou à 2n-1 (monosomie).

Dans le cas de la trisomie 21, on constate que plus de 70% des non-disjonctions se sont produites chez la mère, la majorité d'entre elles lors de la première division de méiose (environ 61% des cas).

• La **trisomie 21**, également appelée **syndrome de Down**, concerne en moyenne un enfant sur 700 naissances. Les personnes atteintes ont des traits caractéristiques (yeux en amande, repli vertical de la paupière près du nez, visage plus large) et souvent des malformations internes. Les sujets présentent aussi un handicap mental plus ou moins important. Une éducation adaptée peut néanmoins permettre une intégration à la société. L'analyse du caryotype associé à ces symptômes révèle l'existence de trois chromosomes 21 (voir page 12).

• Une anomalie du nombre de chromosomes provient d'une mauvaise disjonction des chromosomes au cours de la méiose, survenue chez l'un des parents (*schéma ci-contre*). Ce type d'accident peut affecter n'importe quelle paire de chromosomes mais la plupart des zygotes porteurs d'une anomalie chromosomique ne sont pas viables : c'est une des principales causes d'avortement spontané (« fausse couche »).

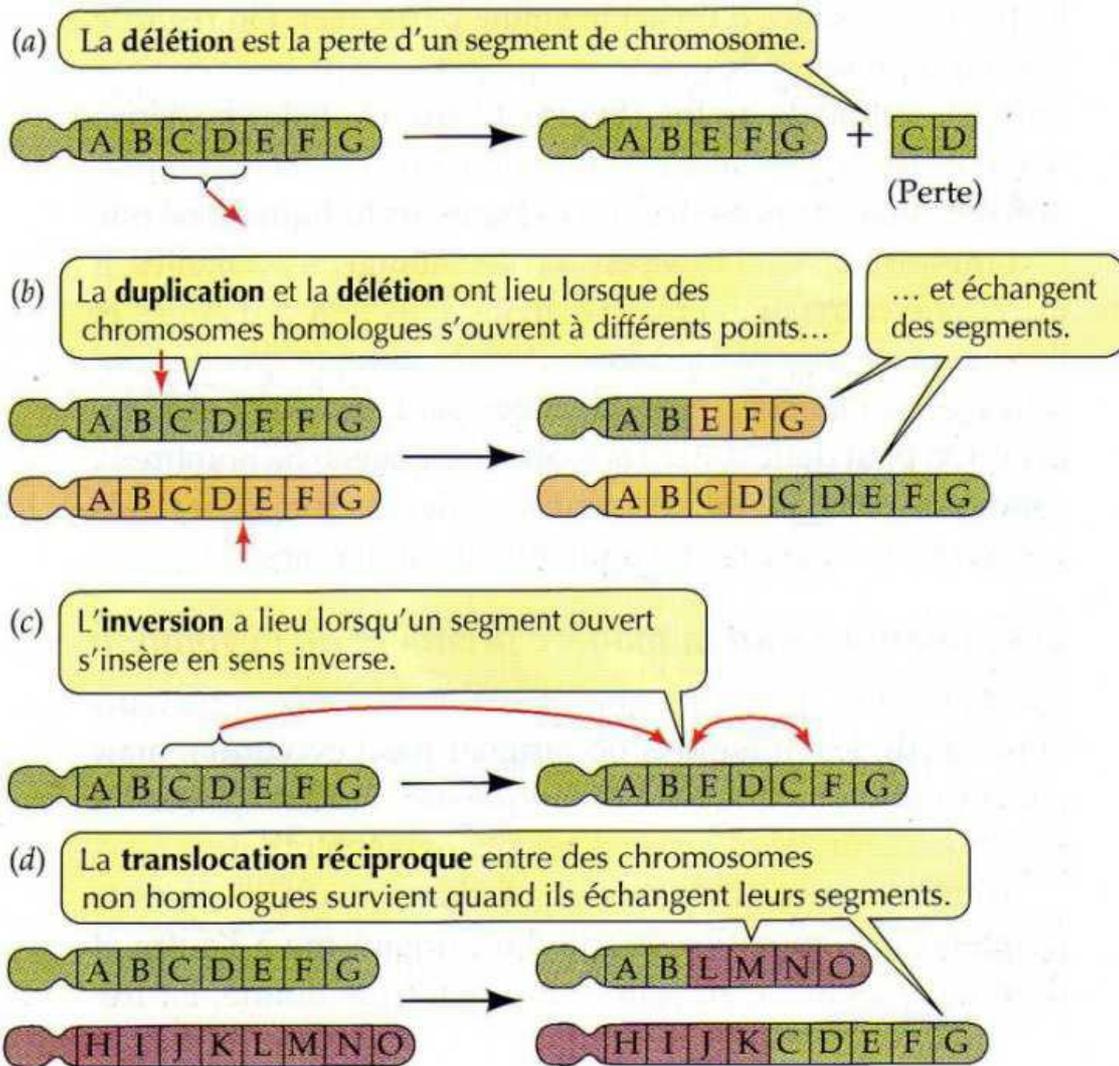


En conclusion, ces anomalies sont fréquentes, elles peuvent concerner toutes les paires de chromosomes et les trisomies sont, en théorie, aussi fréquentes que les monosomies. Cependant, à cause de la létalité embryonnaire qu'elles entraînent, la majorité de ces anomalies ne sont pas visualisées dans les populations.

#### 4) les anomalies de structure des chromosomes

Il existe différents types de remaniements chromosomiques ou réarrangements chromosomiques aboutissant à des aberrations de la structure des chromosomes (liste non exhaustive) :

- 1) Certaines vont affecter l'intégrité d'un chromosome et dans ce cas, du matériel génétique va être perdu (la délétion par exemple) ou gagné (une duplication par exemple).
- 2) Dans d'autres cas, la structure du (ou des) chromosome(s) vont être altérées mais aucune perte de matériel génétique ne sera mise en jeu (translocation réciproque, inversion par exemple).



La délétion (ou macrodélétion ou déficience) correspond à la perte d'un segment d'un chromosome ;

La duplication correspond à la présence d'une copie supplémentaire d'un segment de chromosome au sein de ce dernier ;

L'inversion correspond à l'excision d'un segment de chromosome suivie de sa réinsertion en sens inverse ; La translocation correspond aux déplacements d'un segment de chromosome vers un autre chromosome.

On parle de translocation par insertion s'il y a insertion d'un fragment d'un chromosome dans un autre. Cependant, on observe généralement des translocations réciproques. Dans ce cas, il y a échange réciproque de matériel génétique entre chromosomes non homologues. A un niveau cellulaire, la translocation est, dans la plupart des cas, non létale. Par contre, les conséquences de ces anomalies à l'échelle de l'organisme sont très variables. Elles vont de la létalité à l'absence de conséquence phénotypique.

### a) Transmission d'une translocation par insertion

Les individus porteurs d'une translocation par insertion équilibrée peuvent ne présenter aucun phénotype particulier. En effet, même si leur génome ne présente pas une organisation classique, ce dernier est complet. Cependant, on constate que des problèmes phénotypiques peuvent apparaître dans la descendance de ces individus. En effet, la méiose produira chez un individu porteur d'une translocation par insertion :

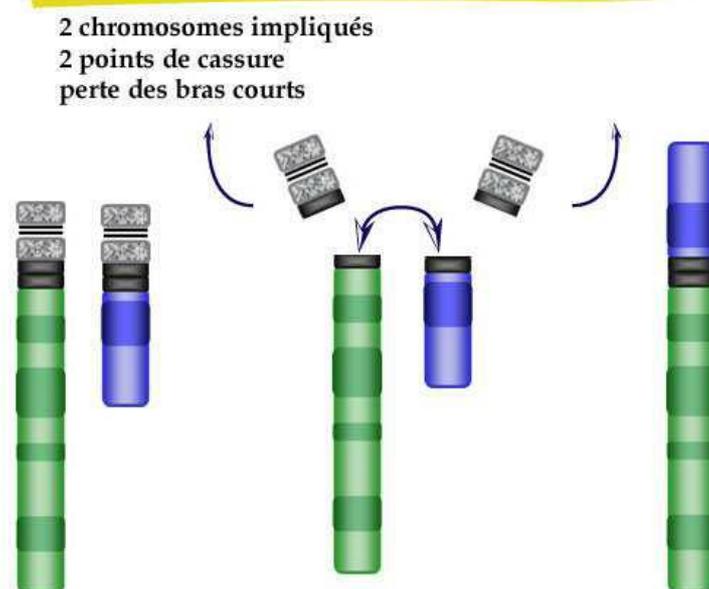
- un quart de gamètes normaux (type 1).
- un quart de gamètes présentant la translocation par insertion (type 2).
- la moitié des gamètes présenteront une anomalie (types 3 et 4). (information génétique en plus ou en moins).

Si un gamète des types 3 ou 4 est mis en jeu lors de la fécondation, le zygote créé ne pourra être normal. Dans 50% des cas, l'individu formé sera porteur d'une monosomie partielle et dans 50% des cas, il sera porteur d'une trisomie partielle.

### b) La translocation robertsonienne

Il existe une translocation particulière responsable de 5% de cas familiaux de syndrome de Down. En effet, au sein de ces familles atypiques, des études cytologiques mettent en évidence, une translocation 14/21. Cette fusion chromosomique résulte de deux cassures indépendantes se produisant dans les régions centromériques d'un chromosome 14 et d'un chromosome 21. Les bras courts sont perdus, par contre, les bras longs fusionnent (fusion centrique) au niveau de leurs centromères, produisant un nouveau chromosome métacentrique contenant l'essentiel du matériel génétique du chromosome 21 et 14. Les translocations de ce type sont dites **translocations robertsoniennes**.

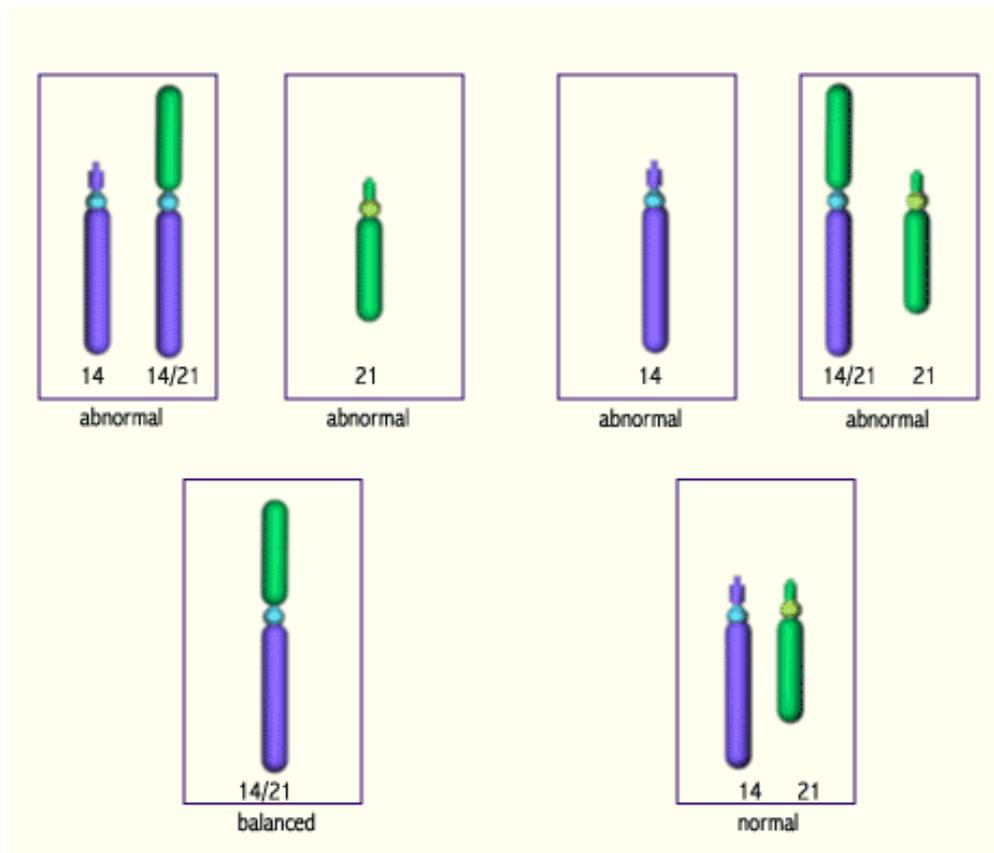
### *Translocation robertsonienne :*



Un individu possédant 1) un chromosome de ce type, 2) un chromosome 14 normal et 3) un chromosome 21 classique présente un phénotype normal même si sa formule chromosomique est  $2n-1 = 45$ .

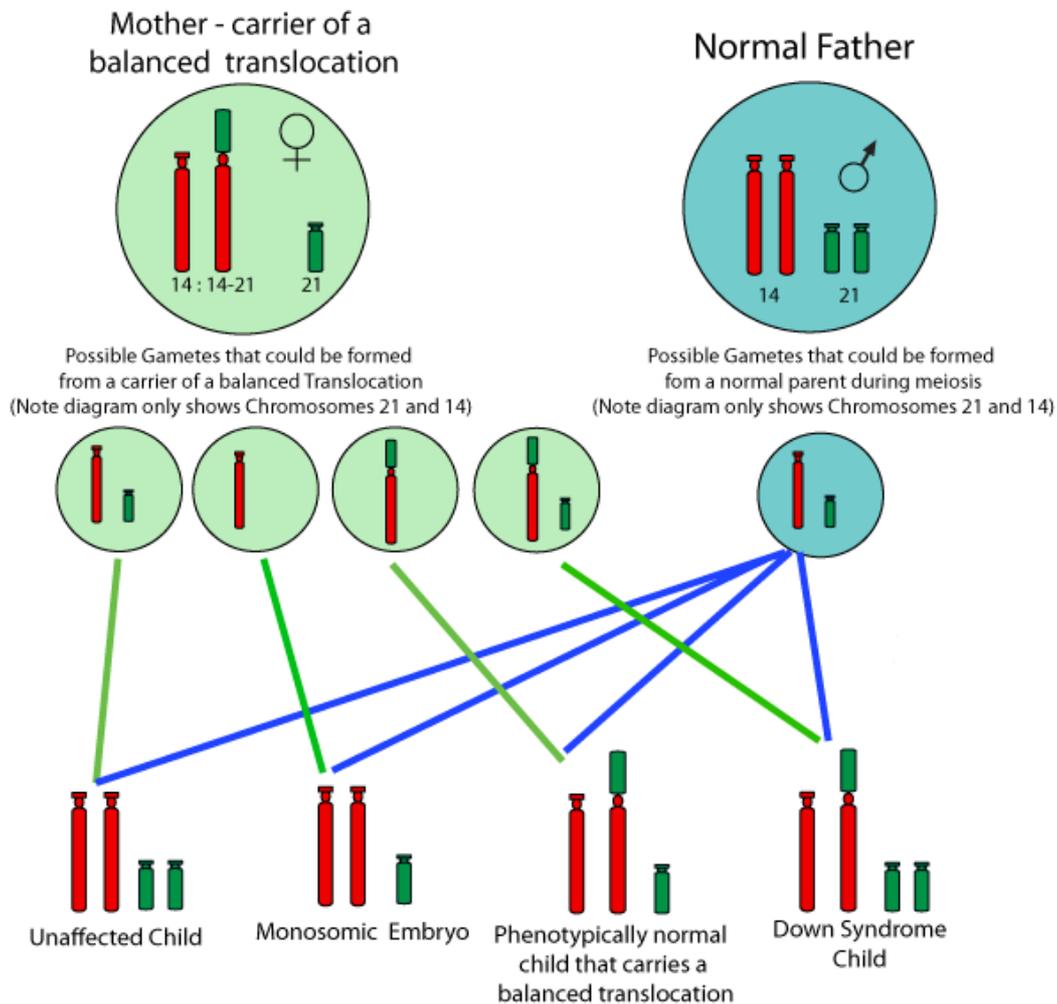
Chez ces individus, la méiose va engendrer différents types de gamètes :

- certains posséderont le chromosome 14/21 et les autres, les chromosomes 14 et 21.
- certains posséderont les chromosomes 14/21 et 14 et les autres, uniquement le chromosome 21.
- certains posséderont les chromosomes 14/21 et 21 et les autres, uniquement le chromosome 14.



(Nota : balanced = équilibré)

Ainsi, à l'issue de la méiose, certains gamètes provenant de l'individu porteur de la translocation robertsonnienne posséderont « deux copies » du chromosome 21 : un chromosome 21 sauvage et la plus grande partie d'une seconde copie transloquée sur le chromosome 14. Si un gamète de ce type est mis en jeu lors de la fécondation, un individu  $2n=46$  possédant « trois copies » du chromosome 21 est généré d'où un syndrome de Dawn. Ainsi, dans ces familles à risque, la fréquence d'apparition d'un syndrome de Down est beaucoup plus importante que dans des familles classiques (1/700).



### c) Les duplications géniques

Au cours de la prophase 1, il peut se produire, à une fréquence faible, des crossing-over inégaux. Ces échanges accidentels peuvent se produire entre deux portions non parfaitement homologues de chromosomes appariés. Suite à cette anomalie, un des chromosomes de la paire perd une partie de son information génétique tandis que l'autre chromosome hérite d'une portion de l'information en double exemplaire. Ces accidents produisent donc des chromosomes porteurs d'anomalies du type délétion ou duplication.

Ces anomalies sont à l'origine de différents phénomènes comme :

- l'augmentation du nombre de copie de certains gènes (innovation quantitative) ;
- La présence anormale d'un gène du chromosome Y sur un chromosome X ;
- L'origine d'une famille multigénique.

Lorsque cette duplication affecte un gène, on parle de duplication génique. Généralement, la copie générée par le mécanisme de duplication va être positionnée sur le chromosome dont elle est issue. Cependant, elle peut parfois être positionnée sur un autre chromosome non homologue.

## 5) la complexification des génomes

Au cours de l'évolution, on constate que les génomes ont tendance à se complexifier et à s'enrichir. On observe une augmentation :

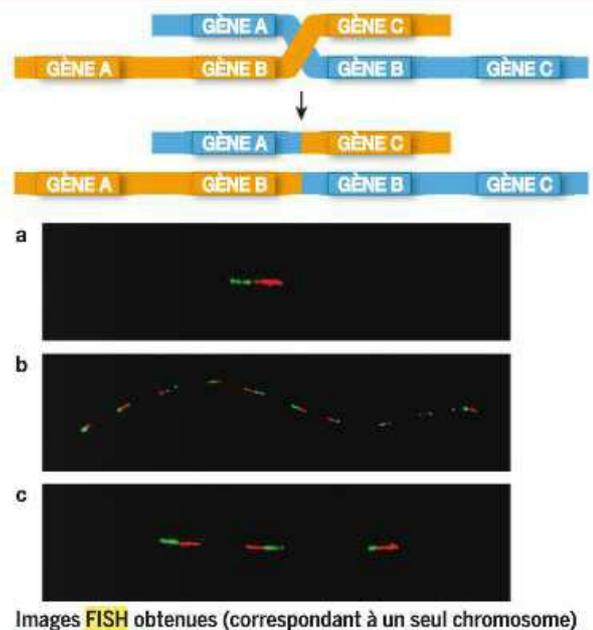
- du nombre d'allèles par gène. En effet, les mutations ponctuelles vont engendrer au fil du temps, en s'accumulant d'une façon aléatoire, une augmentation du nombre d'allèles des gènes ;
- du nombre de gènes présents dans le génome. Tous les nouveaux gènes apparaissent en dérivant de gènes déjà présents. L'apparition de nouveaux gènes se déroule en deux étapes, dans un premier temps, un nouveau locus est créé grâce à une duplication (crossing-over inégal) et dans un deuxième temps, les duplicatas engendrés divergent par accumulation de mutations et deviennent unique.

- Au cours de la prophase I de méiose, il peut arriver qu'un échange se produise entre deux portions non parfaitement homologues des chromosomes appariés. On parle de crossing-over inégal (*schéma ci-contre*). À la suite de cet accident, un chromosome possède une portion de chromosome en double, alors que son homologue a perdu une partie de l'information qu'il portait. Un gamète peut donc hériter d'un chromosome porteur de deux exemplaires d'un même gène.

- Pour déterminer le nombre de copies du gène **AMY1** (responsable de la production d'une **enzyme**, l'amylase, impliquée dans la digestion de l'amidon), des chercheurs ont mis en contact l'ADN de sujets avec deux sondes fluorescentes reconnaissant spécifiquement le gène **AMY1**. Cette technique a été appliquée au Chimpanzé ainsi qu'à diverses populations humaines se distinguant par un taux de sécrétion plus ou moins important de l'amylase :

- a : Chimpanzé (qui se nourrit de fruits, de feuilles, d'insectes).
- b : Individu d'une population ayant une alimentation riche en céréales ou tubercules.
- c : Individu d'une population au mode de vie de type chasseur-cueilleur.

(D'après G.H. Perry, 2007)



La complexification des génomes découle donc de deux types de phénomènes : des mutations ponctuelles et des anomalies, telles que les duplications, qui conduisent, pour certaines, à des modifications de l'organisation chromosomique.

La duplication d'un gène conduit à la formation de deux duplicatas. Ces copies vont alors diverger au fil du temps car elles vont accumuler aléatoirement des mutations ponctuelles. Ce phénomène va conduire à une individualisation de deux nouveaux gènes. Ces étapes se répétant parfois à de nombreuses reprises, il est possible d'obtenir un ensemble de gènes dérivant tous d'un unique gène ancestral. Cet ensemble de gènes est qualifié de famille multigénique.

Tous les gènes d'une famille multigénique présentent des similitudes de séquence car ils dérivent d'un gène ancestral : ils vont donc coder pour des protéines apparentées. Les gènes d'une famille multigénique et les protéines qu'ils codent sont dits homologues. Ils présentent classiquement une ressemblance supérieure à 20%.

Il est possible de retracer l'histoire d'une famille multigénique en étudiant les différentes séquences des gènes la composant. En effet, le degré de similitude entre deux gènes d'une même famille traduit le temps écoulé depuis la duplication du gène à l'origine des deux copies. Cette notion est qualifiée d'horloge moléculaire.

Ainsi, plus les séquences de deux gènes d'une même famille sont différentes. et plus le temps écoulé depuis l'étape de duplication est important.

D'une façon générale, les gènes d'une famille multigénique ont des fonctions apparentées. Par exemple, tous les gènes de la famille multigénique des globines codent pour des protéines impliquées dans le transport des gaz respiratoires au sein de l'organisme.

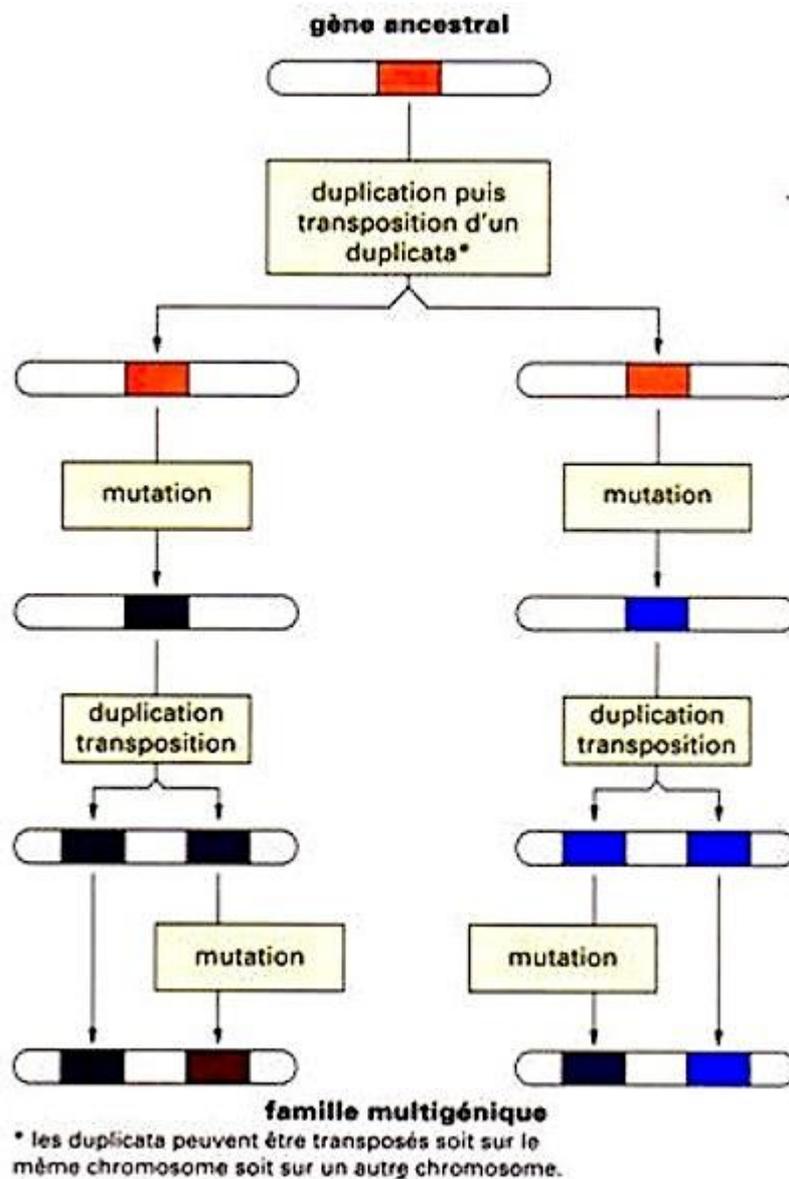
## **E) Les familles multigéniques**

Il ne s'agit plus ici de créer de nouveaux allèles d'un même gène, mais bien de créer de nouveaux gènes, avec un nouveau locus sur les chromosomes, et, souvent, différents allèles associés.

Chez différentes espèces, on a pu identifier des gènes, appartenant ou non à des chromosomes différents, dont les séquences et l'organisation étaient très proches. De même, les protéines pour lesquelles ils codent sont très similaires : on considère qu'une homologie de séquence en acides aminés supérieure à 20% n'est pas le fruit du hasard, mais qu'il y a parenté entre les molécules comparées.

On définit alors des familles multigéniques.

L'apparition de telles familles repose sur 2 séquences d'événements



- 1° séquence : duplication-transposition : le 1° gène, à l'origine de la famille, appelé gène ancestral, subit une duplication. La copie s'insère ailleurs dans le génome, au niveau du même chromosome ou non (Cf. gènes  $\alpha$  et  $\beta$  de globine respectivement sur les chromosomes 16 et 11). Un nouveau gène est né, avec son propre locus.

- 2° séquence : mutation : ces copies vont évoluer indépendamment l'une de l'autre, c'est-à-dire notamment subir des mutations différentes, ce qui engendre une divergence entre les 2 gènes.

Ce processus peut se répéter plusieurs fois.

Un autre processus, beaucoup plus rare, correspond à la survenue d'un crossing-over inégal ou atypique.

La divergence peut produire 2 gènes qui sont peu différents, et dont les protéines gardent la même fonction globale.

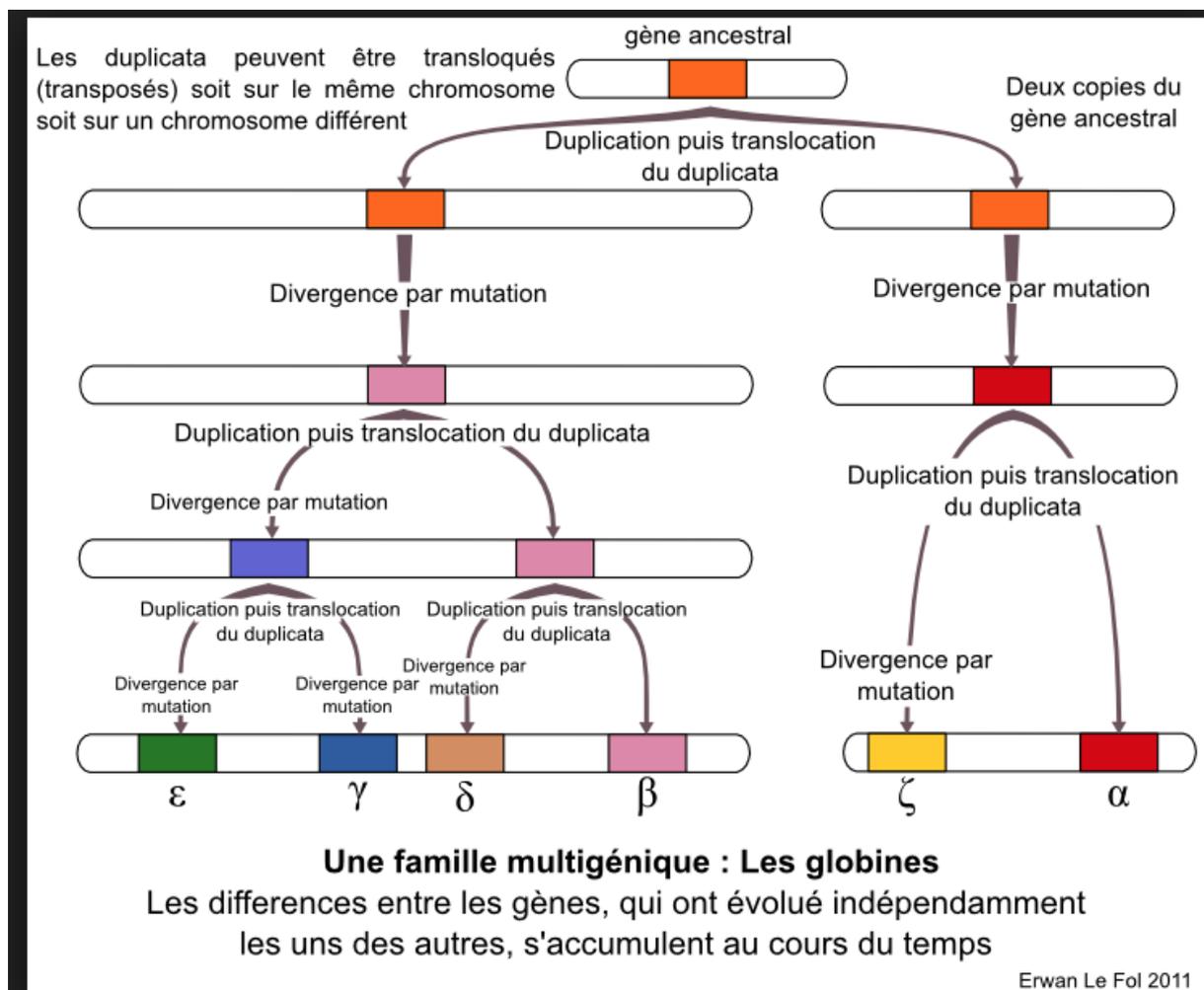
## F) Deux exemples de familles multigéniques

### 1<sup>er</sup> exemple : la famille multigénique des globines

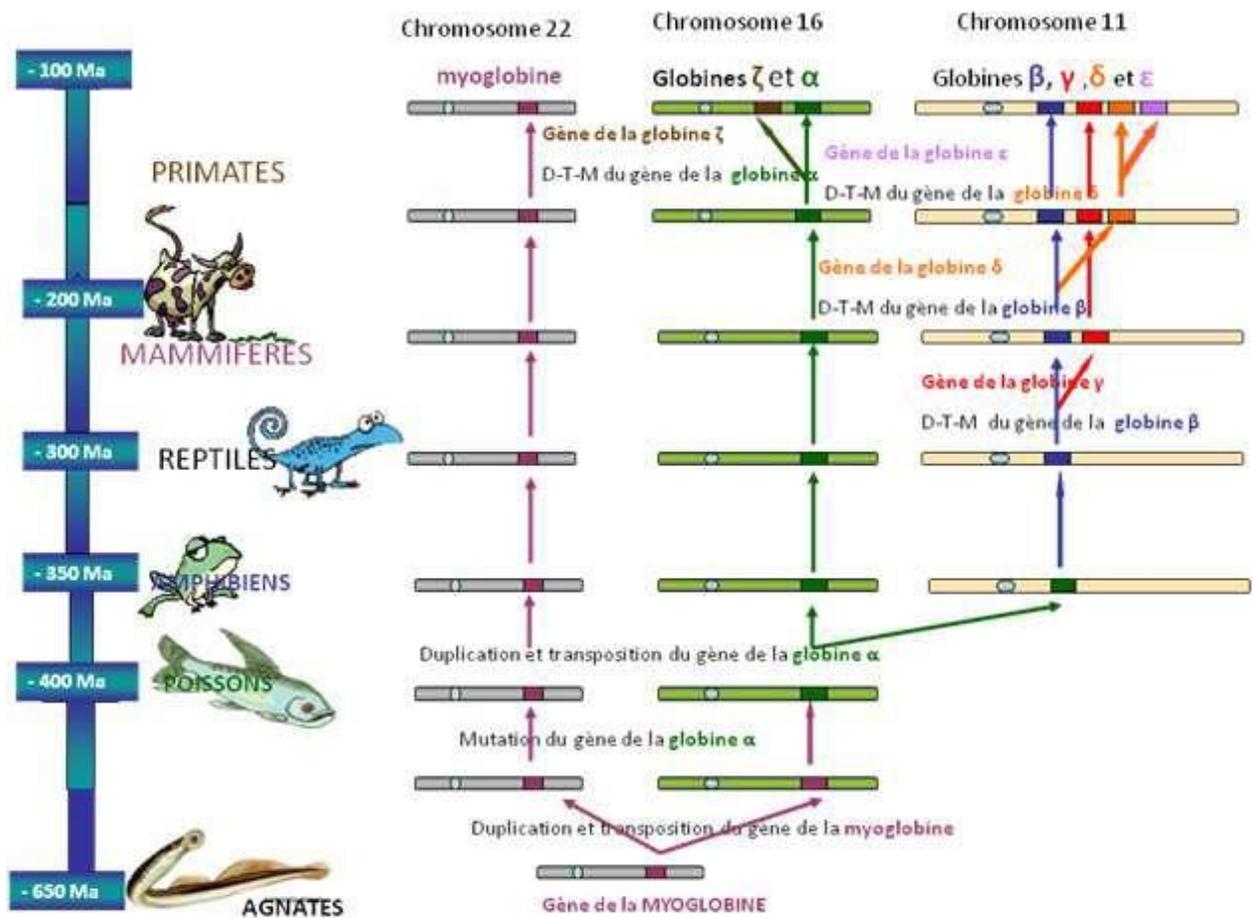
Les gènes des globines (Fig. ci-dessous) codent pour les protéines qui transportent l'O<sub>2</sub>. L'Hb correspond toujours à l'association de 4 polypeptides égaux 2 à 2.

Les gènes de globine sont situés sur 2 chromosomes différents : 11 et 16. Sur le chr. 11, c'est la famille β, et sur le chr. 16, la famille α.

La figure montre l'historique de la famille des gènes de globine : il y a 800 Ma, il n'existant qu'un seul gène : le gène ancestral ; puis une première duplication a lieu, il y a 600 Ma, donnant, après mutations, 2 gènes bien différents : le gène de myoglobine (transport O<sub>2</sub> dans les muscles) et le gène de globine (transport O<sub>2</sub> dans le sang). A - 450 Ma, nouvelle duplication puis mutations, faisant apparaître les globines α et β, etc.



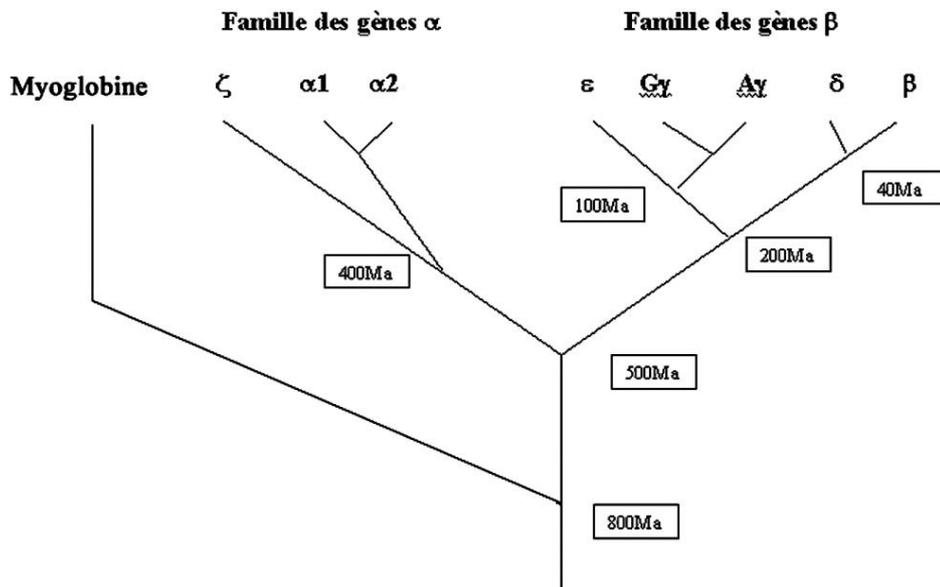
Il s'agit d'une phylogénie. On peut en tirer des données importantes : par exemple, une espèce étant apparue entre 450 et 200 Ma possédait la myoglobine, les hémoglobines α et β, mais pas les Hb ε, γ et δ.



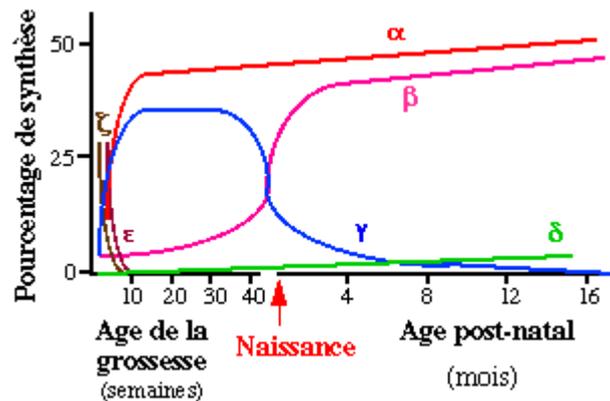
Les dinosaures, disparus il y a 65 Ma, ne pouvaient pas posséder d'Hb S.

La figure permet de montrer comment s'est peu à peu constituée la famille multigénique chez l'Homme, car en haut de la figure, c'est le présent.

Arbre montrant l'évolution des gènes des globines, déduite des différences de séquences nucléiques.



La figure ci-dessous se réfère à de l'ontogénie, c'est-à-dire aux différentes phases du développement d'un organisme, en l'occurrence de l'Homme.



On constate que chez l'enfant, puis chez l'adulte, ce sont  $\alpha$  et  $\beta$  (forme  $\alpha_2\beta_2$ ) qui sont les Hb importantes, mais ce sont d'autres Hb que l'on trouve plus tôt au cours du développement embryo-fœtal.

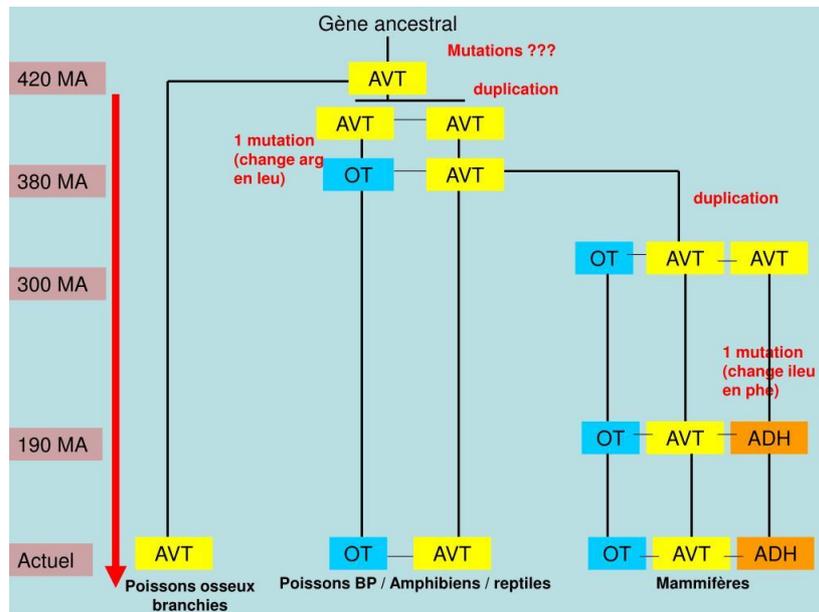
Par exemple, chez le fœtus, c'est  $\zeta$  qui est l'Hb dominante. Elle a plus d'affinité pour l' $O_2$  que  $\alpha_2\beta_2$  ; ceci permet à l'Hb fœtale d'arracher l' $O_2$  de l'Hb maternelle au niveau du placenta, pour approvisionner le fœtus. L'émergence du processus de gestation interne a donc été accompagnée d'autres modifications pour qu'il soit fonctionnel.

Cet exemple montre que parmi tous les gènes que possède un individu, ils ne sont pas exprimés tout le temps, ni en même temps.

## 2<sup>e</sup> exemple : la famille multigénique des hormones hypophysaires

Cependant, c'est grâce à ce système d'évolution de duplicatas géniques que des gènes présentant de nouvelles fonctions apparaissent.

Par exemple, trois hormones homologues d'origine hypophysaire (trois nonapeptides) codées par trois loci du chromosome 20 possèdent des fonctions différentes :



- la vasotocine (AVT) intervient dans le contrôle de la circulation sanguine en provoquant la contraction des muscles de la paroi des artères ;
- l'hormone antidiurétique (ADH) (ou vasopressine) provoque une réabsorption de l'eau au niveau du rein, limitant ainsi la quantité d'urine produite et donc les pertes d'eau ;
- l'ocytocine (OT) intervient dans la contraction des muscles des voies génitales femelles. Elle provoque notamment la contraction de l'utérus lors de l'accouchement chez les mammifères.

Remarque : On note que dans certains cas, seule la première étape a lieu (la duplication). On observe ainsi au fil du temps une accumulation de copies identiques à celle du gène ancestral. Ce phénomène s'est produit notamment pour les gènes des histones mais également pour ceux codant les ARN ribosomiaux. Ce type d'innovation est qualifié d'innovation quantitative.



# *Énoncés des exercices non à soumettre en semaine 3*

## **Exercice 1**

### **1. La reproduction sexuée consiste en :**

- a. un clonage des individus.
- b. un mécanisme où la ploïdie ne varie pas.
- c. une succession de mitoses.
- d. l'alternance d'une méiose et d'une fécondation.

### **2. La fécondation permet :**

- a. le maintien de l'haploïdie.
- b. l'association aléatoire de cellules haploïdes.
- c. l'association de cellules diploïdes.
- d. un brassage intrachromosomique.

### **3. Le brassage allélique interchromosomique :**

- a. permet d'obtenir  $4n$  combinaisons chromosomiques.
- b. a lieu en deuxième division de méiose.
- c. n'a jamais lieu en cas de dihybridisme.
- d. n'a aucun effet chez des individus homozygotes.

### **4. Le brassage allélique intrachromosomique :**

- a. se met en évidence en cas de monohybridisme.
- b. fait intervenir deux gènes indépendants.
- c. fait intervenir deux gènes liés.
- d. crée des recombinaisons si les allèles échangés sont les mêmes.

### **5. Le crossing-over :**

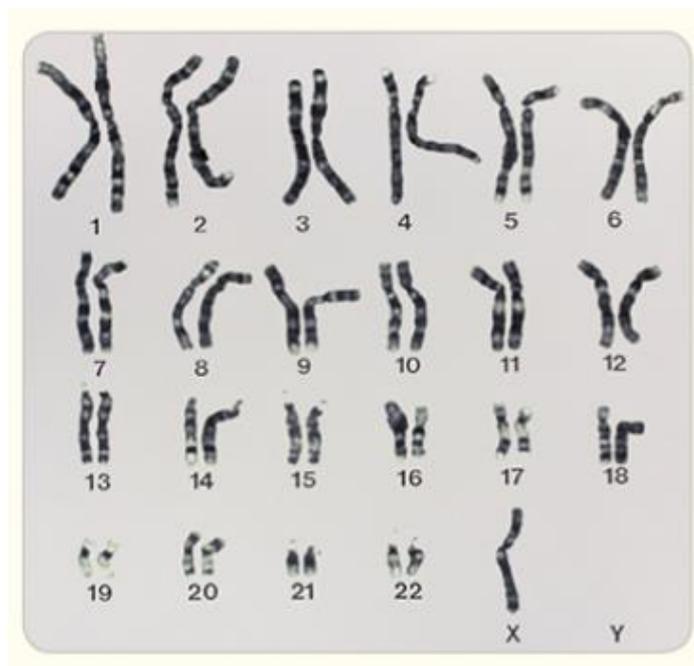
- a. est un mécanisme anormal.

- b. a lieu en prophase 1 de méiose.
- c. a lieu en prophase 2 de méiose.
- d. est un échange unilatéral d'allèles.

**6. Un crossing-over inégal peut provoquer :**

- a. la création d'une famille multigénique.
- b. l'apparition de nouveaux chromosomes.
- c. le syndrome de Klinefelter.

**7. Ce caryotype anormal :**



- a. est dû à une erreur de mitose.
- b. correspond à une trisomie 21.
- c. correspond à une monosomie.

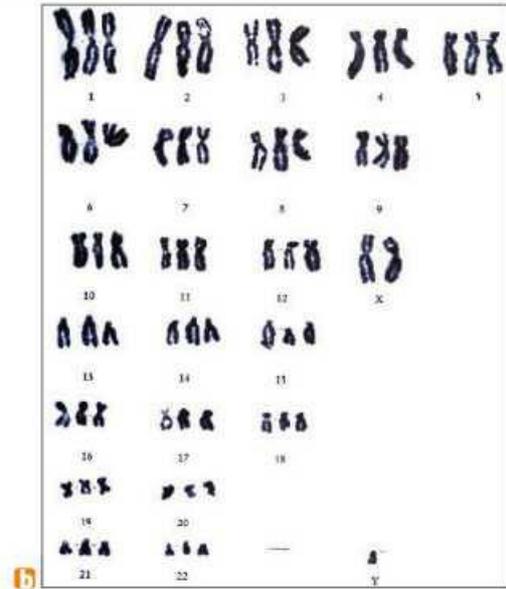
### Exercice 2

#### Un zygote particulier

Repérez les anomalies présentées par ces deux photographies et proposez une explication quant à leur origine.



Cellule-œuf humaine (a) et caryotype correspondant (b)  
Remarque : un tel caryotype n'est pas viable.



### Exercice 3

L'Homme exprime trois hormones hypophysaires d'une longueur de 9 acides aminés. Les séquences en acides aminés et les rôles respectifs de ces hormones sont donnés ci-après.

Vasotocine (AVT) : Contraction des muscles des artères. CYS TYR ILE GLN ASP CYS PRO ARG GLY
Ocytocine (OT) Contraction des muscles des voies génitales femelles (ponte, mise bas) CYS TYR ILE GLN ASP CYS PRO LEU GLY
Hormone antidiurétique (ADH) : Limitation des pertes d'eau par voie urinaire CYS TYR PHE GLN ASP CYS PRO ARG GLY

**Question 1 :** Déterminez l'origine des gènes codant ces hormones ; justifiez votre réponse.

La figure ci-après indique la répartition de ces hormones au sein de différents groupes de Vertébrés ainsi que l'âge des plus anciens fossiles des différents groupes.

Groupes	Hormones	Âges en millions d'années
Poissons osseux à branchies seules	AVT	— 420
Poissons osseux à branchies à poumons	AVT, OT	—380
Amphibiens	AVT, OT	—360
Reptiles	AVT, OT	—300
Mammifères	AVT, OT, ADH	—190

**Question 2 :** À l'aide des deux documents, établissez une histoire évolutive des gènes codant les trois hormones.

