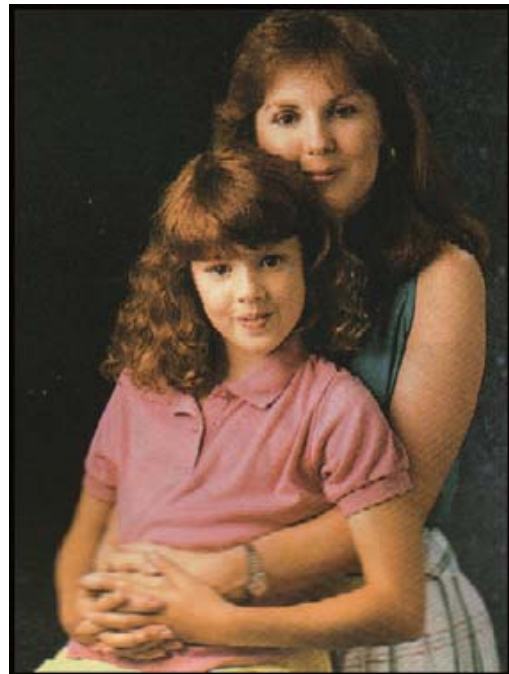


Chapitre 2 : GÉNÉTIQUE HUMAINE



L'albinisme : maladie caractérisée par une décoloration de la peau, des cheveux et des yeux qui est due à l'interruption de la chaîne de synthèse de la mélanine.



La couleur des yeux et des cheveux, la forme du nez et du menton, l'aptitude d'enrouler la langue, l'existence de doigts surnuméraires, la pigmentation de la peau,... sont des caractères héréditaires.

Chapitre 2 : GÉNÉTIQUE HUMAINE

Longtemps centrée sur l'étude de la transmission de caractères morphologiques, la génétique humaine a aujourd'hui pour principal objet l'étude des maladies héréditaires et des anomalies chromosomiques. Ainsi 6678 maladies humaines d'origine génétique étaient recensées en 1994.

La génétique humaine, essentiellement médicale aujourd'hui, ne se contente plus de décrire des maladies, elle cherche les raisons de leur apparition et veut pouvoir prédire les maladies et les prévenir.

Depuis une dizaine d'années, diverses techniques relevant de la biologie moléculaire, de la cytogénétique de la biochimie et de la médecine, permettent le diagnostic prénatal d'un nombre important et croissant de maladies génétiques et de malformations congénitales. Le **diagnostic prénatal** est de nature à lever les angoisses des parents désireux d'avoir un enfant sain.

L'analyse de l'ADN fœtal et le repérage des gènes à l'origine des maladies héréditaires ouvrent une perspective d'avenir, **la thérapie génique** qui consiste à introduire dans l'organisme une version normale d'un gène présentant une anomalie et responsable d'une maladie. Le gène normal se greffe alors dans le génome du receveur et son activité vient compléter ou remplacer celle du gène déficient.

OBJECTIFS

- Reconnaître les particularités de la génétique humaine.
- Expliquer le mode de transmission des caractères et des maladies héréditaires chez l'homme.
- Être conscient des dangers de la consanguinité et de l'importance du diagnostic prénatal.

S'INTERROGER

Les anomalies génétiques ne cessent d'apparaître dans l'espèce humaine. Les données proposées ci-dessous illustrent quelques exemples.



Document 4 : enfants atteints de la trisomie 21

1- Trisomie 21 :

Appelée syndrome de Down ou mongolisme, la trisomie 21 est une aberration chromosomique affectant le nombre de chromosomes (présence d'un chromosome surnuméraire à la paire 21. Le mongolien a donc 47 chromosomes au lieu de 46.

Les trisomiques ont un phénotype caractérisé par des yeux obliques vers le bas, des doigts courts et une arriération mentale plus ou moins prononcée. Ils sont stériles.

Mme X accompagnée de son mari se présente à un médecin gynécologue pour un contrôle de sa grossesse qui date de quelques semaines. Elle est âgée de 40 ans et a déjà mis au monde deux enfants normaux.

Le médecin l'informa que vu son âge, elle représente un cas à risque : en effet son fœtus risque d'être atteint de trisomie 21.

2- La surdi-mutité : une situation épidémiologique de la surdité congénitale dans le village de Bordj Salhi.

Le village de Borj Salhi appartient à la délégation d'El Haouaria (gouvernorat de Nabeul), il est enclavé entre la mer, au Nord, et quelques montagnes au Sud.

La seule voie de communication terrestre est du côté de Sidi Daoud.

La population ainsi étudiée comporte quatre cent dix huit personnes et quatre vingt deux familles dont dix n'ayant pas d'enfants. Les tableaux suivants représentent la répartition de la surdité dans ce village et l'effet de la consanguinité sur cette répartition. (D'après une étude faite par Dr. Laamari Driss et des médecins collègues).

Répartition de la surdité congénitale chez les descendants selon son apparition chez les parents

	Effectif des enfants	Nombre de sourds	Proportions observées des sourds	Proportions théoriques dans une transmission autosomale récessive
Familles ayant des enfants sourds et parents indemnes	78	22	28%	25%
un seul parent est sourd	4	2	50%	50%
Les 2 parents sont sourds	5	5	100%	100%

Répartition des foyers selon la consanguinité des parents et l'existence de descendants sourds

	Effectif	Pourcentage de mariages consanguins
Familles ayant des enfants sourds	12	100 %
Familles n'ayant pas d'enfants sourds	60	45 %
Total	72	

3- La rétinopathie pigmentaire :

Une patiente atteinte d'une maladie héréditaire qui engendre une cécité et des anomalies de la dentition raconte lors d'un entretien, en conseil génétique :

« J'ai 30 ans et je suis un haut cadre administratif. Les médecins ophtalmologues que j'ai consultés m'ont certifié que je suis atteinte d'une maladie génétique responsable de ma cécité. J'envisage de me marier. Mon fiancé est lui aussi malvoyant mais, je ne lui ai pas encore expliqué tout ce qui concerne ma maladie et sa transmission génétique et les risques pour mes enfants. Je ne veux surtout pas avoir d'enfants malvoyants, je me demande si la ligature des trompes et l'adoption d'un enfant sont le seul moyen ou si de nouvelles possibilités existent ; est ce que placer artificiellement l'ovule fécondé d'une donneuse (et là elle fait allusion à un don d'ovule de sa propre sœur) me permettra d'avoir des enfants normaux ; ou dois-je plutôt renoncer à mon mariage ? Je voudrai une réponse franche s'il vous plaît ; je saurai affronter la réalité».

*D'après les maladies héréditaires
Facteurs de risque et moyens de prévention.
6ème journée des clubs de santé
20 octobre 1995*

4- Le gène de prédisposition au cancer du sein est identifié chez la femme.

Quand on l'a, on est femme à risque (60 à 70 % plus que les autres sans risque). La prévention consiste à analyser l'ADN pour chercher le gène responsable du cancer du sein. Si le gène existe, on doit faire des mammographies régulières pour surveiller l'apparition éventuelle de lésion. Dès qu'une lésion est détectée précocement le traitement pratiqué sera d'autant plus efficace.

5- L'hémophilie est une maladie caractérisée par des troubles de la coagulation du sang provoquant des hémorragies multiples et graves.

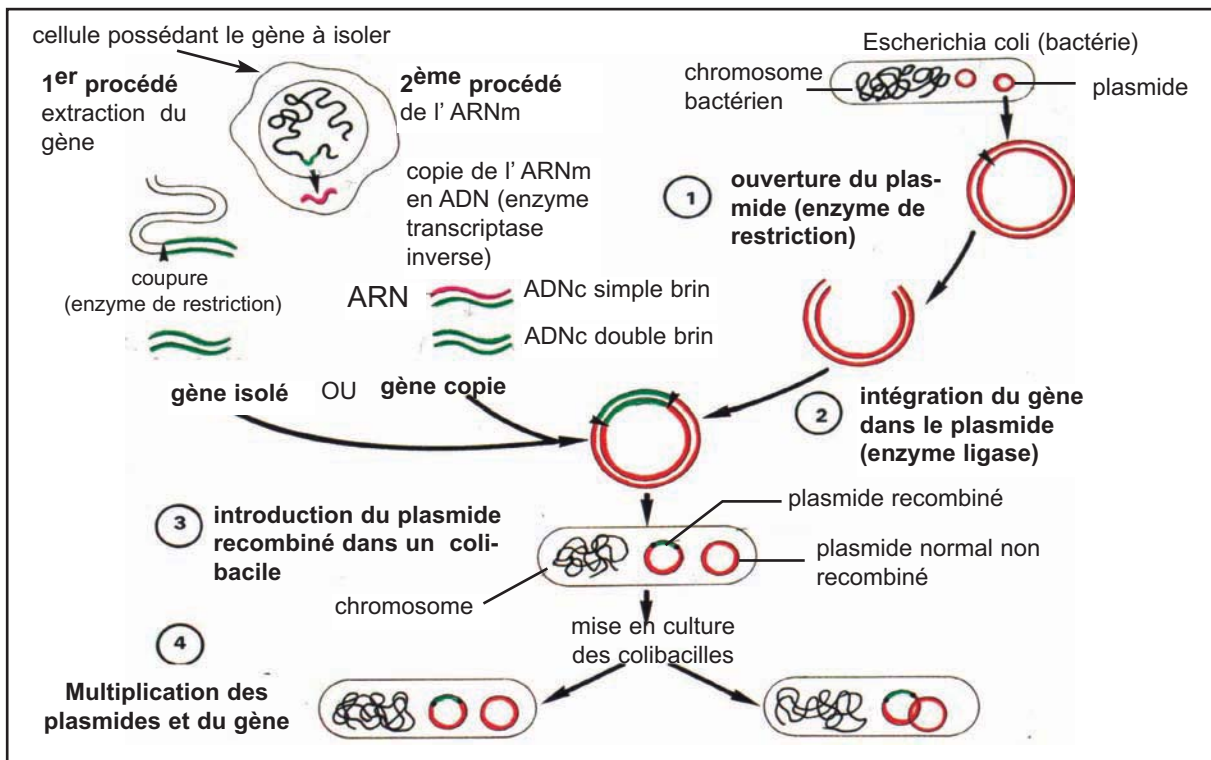
6- La mucoviscidose : Est une maladie héréditaire caractérisée par des troubles digestifs et des manifestations d'encombrement des voies respiratoires par excès de mucosités. Elle est généralement mortelle avant l'âge adulte.

Ces données permettent de soulever les questions suivantes :

- **Quel est le mode de transmission des gènes responsables des maladies héréditaires ?**
- **Comment expliquer l'origine des anomalies chromosomiques comme la trisomie 21 ?**
- **Quelle est la conséquence du mariage consanguin ?**
- **Comment peut-on diagnostiquer et prévenir les maladies héréditaires avant la naissance ?**
- **Comment chercher les gènes responsables de ces maladies ?**

S E RAPPELER

1. **ADN** : acide désoxyribonucléique, polymère de nucléotides désoxyribonucléiques. La succession des paires de bases est le support de l'information génétique.
2. **Gène** : une information codée, déterminée par une séquence de bases et qui détermine en général un caractère héréditaire.
3. **Allèle** : séquence d'ADN (gène) située sur le même site chromosomique (locus) et correspond à une version d'un même gène.
4. **Allèle dominant** : version d'un gène qui s'exprime toujours au niveau du phénotype. Il est représenté souvent par une lettre majuscule.
5. **Allèle récessif** : version d'un gène qui ne s'exprime pas au niveau du phénotype lorsqu'il est présent à un seul exemplaire dans le génotype (individu hétérozygote), Il est représenté souvent par une lettre minuscule.
6. **Caryotype** : c'est l'ensemble des chromosomes qui diffèrent par la forme, la taille et la position du centromère, caractéristiques d'une espèce ou d'un individu.
7. **Hétérochromosome ou hétérosome ou chromosome sexuel** : chromosomes appartenant à une paire responsable de la détermination du sexe : XX pour la femme et XY pour l'homme.
8. **Autosome** : chromosome non sexuel.
9. **Traduction** : transformation d'un message contenu dans un acide nucléique (ARNm) en une chaîne polypeptidique.
10. **Transcription** : copie d'une séquence d'un brin d'ADN en une séquence complémentaire constituant un brin d'ARN.
11. **Génie génétique** : le génie génétique est l'ensemble des techniques qui permettent d'isoler un gène donné appartenant à une espèce, de transférer ce gène et de le faire exprimer dans une cellule d'une autre espèce.



Rechercher et construire

I Les particularités méthodologiques de la génétique humaine.

1- Difficultés de la génétique humaine

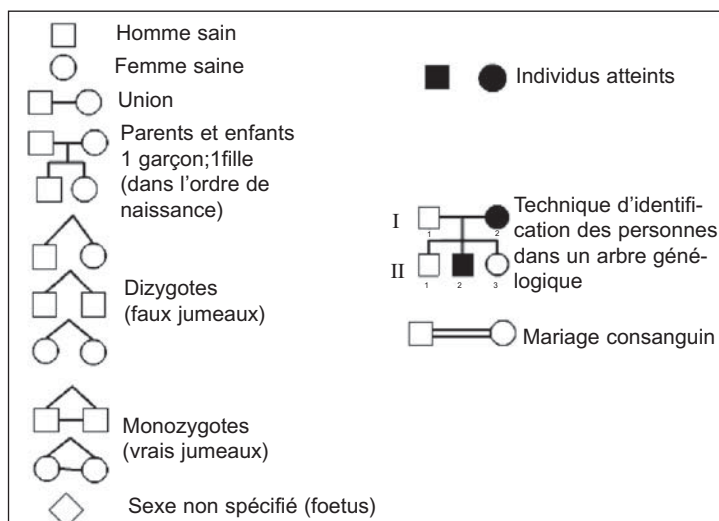
Le généticien se heurte à de nombreuses difficultés pour étudier l'hérédité humaine,

- La méthode des croisements dirigés est impossible, l'homme ne peut en aucun cas être considéré comme un matériel expérimental.
- La faible fécondité, la longue durée de la grossesse et de celle qui sépare deux générations rendent impossible l'application des lois statistiques.
- Le nombre élevé de chromosomes, les combinaisons possibles des chromosomes humains sont considérables.

2- Réalisation d'arbres généalogiques

Les unions humaines comme celles des organismes expérimentaux, présentent des modes de transmission héréditaire autosomique et liée au sexe.

Étant donné qu'on ne peut pas étudier, comme chez les animaux ou les végétaux, les descendants d'un croisement expérimental, on étudie la transmission d'un caractère au sein d'une famille en réalisant des arbres généalogiques et en utilisant les symboles conventionnels indiqués dans le document ci-dessous.



3- Techniques modernes

- Réalisation de caryotypes qui permet de diagnostiquer les malformations liées à une anomalie du nombre ou de la structure des chromosomes.
- Analyse de l'ADN : Les techniques modernes de biologie moléculaire permettent une analyse précise de l'ADN et mettent en évidence la présence ou l'absence de certains gènes anormaux.

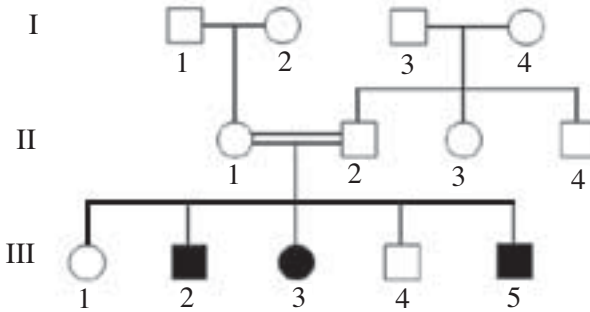
II Etude de la transmission de tares héréditaires

Déterminer le mode de transmission d'une maladie héréditaire c'est :

- Proposer une hypothèse sur la relation de dominance et de récessivité entre l'allèle responsable de cette maladie et l'allèle normal.
- Formuler des hypothèses sur la localisation du gène en question.
- Vérifier la validité de ces hypothèses par rapport aux données du problème.

Activité 1 : déterminer le mode de transmission des tares héréditaires

1- L'albinisme

	
Un enfant albinos	Document 1 : arbre généalogique d'une famille dont certains membres sont albinos

Le sujet **albinos** ne peut synthétiser la mélanine, pigment brun de la peau et des poils. (Photo ci-dessus). L'arbre généalogique du document 1 représente la transmission de l'albinisme chez une famille.

Sachant que cette maladie est due à la mutation d'un seul gène qui existe sous deux formes alléliques, l'un normal, l'autre muté,

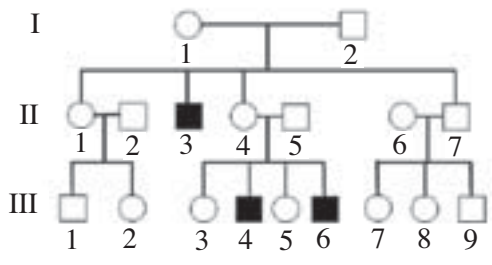
- Proposer une hypothèse concernant la relation de dominance entre les deux allèles.
- Argumenter l'hypothèse énoncée.

Pour préciser la localisation du gène qui contrôle l'albinisme, on peut envisager les hypothèses suivantes (tableau ci-dessous) :

	Hypothèse 1	Hypothèse 2	Hypothèse 3
	Le gène est porté par Y	Le gène est porté par X	Le gène est autosomal
Parents	II ₁ x II ₂	II ₁ x II ₂	II ₁ x II ₂
Génotypes	==	==	==
Gamètes	↓	↙ ↘	↙ ↘
%	•	• •	• •
Descendance	III ₂ == III ₃ ==	III ₂ == III ₃ ==	III ₂ == III ₃ ==
Génotypes			

- Reproduire et compléter le tableau.
- Discuter la validité de ces hypothèses et conclure.

2- La myopathie de Duchenne :

	
Myopathie de Duchenne : Noter la difficulté qu'a cet enfant pour se lever	Document 2 : arbre généalogique d'une famille dont certains membres sont myopathes

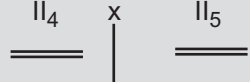
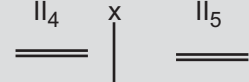
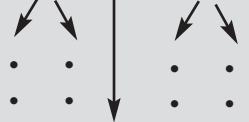
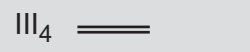
La myopathie de Duchenne est caractérisée par une atrophie et une dégénérescence progressive des muscles. Le malade, tel qu'il est présenté sur la photo ci-dessus, présente une faiblesse au niveau des muscles de la cuisse et des bras. L'affection musculaire s'aggrave avec l'âge et finit par condamner le malade à la chaise roulante.

L'arbre généalogique (document 2) représente la transmission de cette maladie chez une famille Tunisienne. Cette maladie est gouvernée par un gène qui existe sous 2 versions alléliques, un allèle normal, l'autre muté.

On symbolise chacun des deux allèles par une lettre :

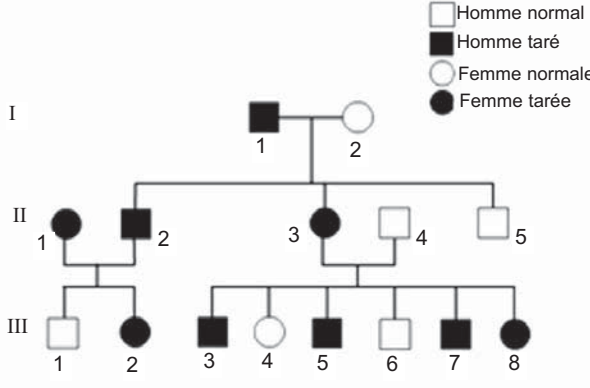
N est l'allèle normal, **m** est l'allèle muté.

Afin de déterminer la relation de dominance entre ces deux allèles et la localisation de ce gène sur les chromosomes on propose les deux hypothèses suivantes :

	Hypothèse 1	Hypothèse 2
	Le gène est porté par X	Le gène est autosomal
Parents	II ₄ x II ₅	II ₄ x II ₅
Génotypes		
Gamètes %		
Descendance Génotype	III ₄ 	III ₄ 

- Reproduire et compléter le tableau en écrivant les génotypes possibles des individus II₄, II₅ et III₄.
- Justifier que l'allèle de la maladie est récessif.
- Cet allèle peut-il être porté par le chromosome sexuel Y ? Justifier.
- On a montré que l'individu II₅ ne porte pas l'allèle muté, Exploiter cette nouvelle information pour déterminer la localisation chromosomique du gène.

3- La Polydactylie :

	
Mains polydactyles	Document 3 : arbre généalogique d'une famille dont certains membres sont polydactyles

Le document 3 représente un arbre généalogique où la polydactylie se manifeste avec une haute fréquence

a- hypothèse sur la relation de dominance entre l'allèle responsable de la tare et l'allèle normal

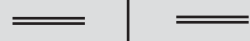
Constatations :

- Tout sujet malade a au moins l'un des parents malade.
- Un enfant sain III₁ a deux parents malades

- Que peut-on déduire de ces constatations ?
- Argumenter votre déduction

b- hypothèses sur la localisation du gène

Afin de déterminer la localisation du gène responsable de la maladie on envisage les deux hypothèses suivantes :

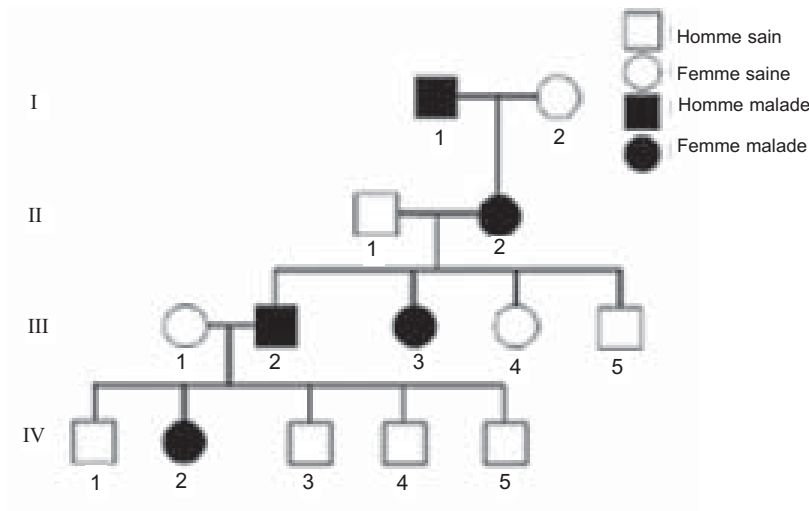
	Hypothèse 1	Hypothèse 2
	Le gène est autosomal	Le gène est porté par X
Parents	I ₁ x I ₂	I ₁ x I ₂
Génotypes		
Gamètes %		
Descendance Génotype	II ₃ 	II ₃ 

- Reproduire et compléter le tableau précédent
- Discuter la validité des deux hypothèses et conclure.

4- L'hypophosphatémie :

C'est une sorte de rachitisme résistant à la vitamine D.

L'arbre généalogique illustré par le document 4 représente la transmission de cette maladie.



Document 4 : arbre généalogique d'une famille dont certains membres sont atteints d'hypophosphatémie

Cette maladie est due à la mutation d'un seul gène qui existe sous deux formes alléliques l'un normal, l'autre muté déterminant le rachitisme.

- En exploitant les données de l'arbre généalogique, proposer deux hypothèses concernant la relation de dominance entre les deux allèles.
- On a montré que l'individu III1 est homozygote, déterminer l'hypothèse la plus probable.

Deux hypothèses sont émises pour déterminer la localisation du gène de cette maladie :

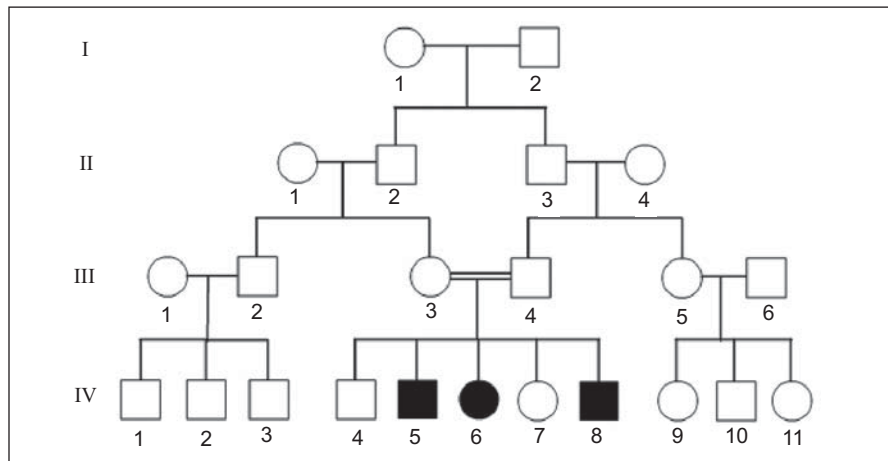
	Hypothèse 1	Hypothèse 2
	Le gène est autosomal	Le gène est porté par X
Parents	II ₁ x II ₂	II ₁ x II ₂
Génotypes	↓ • • ↙ ↘ • •	↙ ↘ • • ↙ ↘ • •
Gamètes %	↓ • • ↙ ↘ • •	↙ ↘ • • ↙ ↘ • •

- Reproduire et compléter le tableau ci-dessus.
- Représenter les tableaux de rencontre des gamètes pour vérifier la validité de ces deux hypothèses
- Refaire le même travail pour le couple III₁ – III₂. Que peut-on déduire ?
- Des études statistiques ont montré que l'union entre un père affecté et une mère saine donne toujours une descendance qui ne comporte que des filles malades. Conclure quant au mode de transmission de cette maladie ?

5- Le risque de la consanguinité :

On appelle mariage consanguin l'union de deux individus apparentés ayant au moins un ancêtre commun.

L'arbre généalogique suivant (document 5) représente la transmission d'une maladie autosomale récessive, la phénylcétonurie, se traduisant par des troubles psychomoteurs dus à la perturbation du métabolisme d'un acide aminé, la phénylalanine qui, en l'absence de l'enzyme nécessaire à sa transformation, s'accumule dans le sang et provoque l'intoxication du système nerveux.



Document 5 : arbre généalogique d'une famille dont certains membres sont atteints de phénylcétonurie

- Comparer phénotypiquement la descendance des couples (III₁ – III₂), (III₅ – III₆) d'une part et du couple (III₃ – III₄) d'autre part.
- Déterminer les génotypes des individus des générations I, II, III et IV
- Etablir une relation entre les mariages consanguins et l'apparition des tares héréditaires
- Essayer d'en donner une explication

Calcul du risque d'apparition de la tare

La drépanocytose, encore appelée anémie à hématies falciformes, est une maladie qui se caractérise par des globules rouges en forme de faucille incapables de jouer leur rôle respiratoire de transporteur d'oxygène. Les sujets atteints ont une **hémoglobine anormale** appelée **hémoglobine «S»** (S étant la première lettre de «sickle» qui, en anglais, signifie «faucille»). Il s'agit d'une maladie autosomale récessive.

Soit "A" l'allèle normal et "a" l'allèle responsable de la maladie.

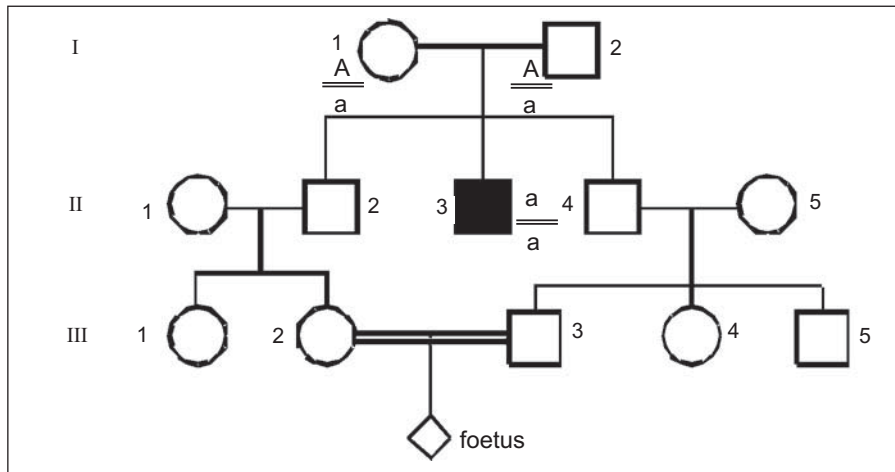
Dans une population normale, la fréquence des hétérozygotes A/a, pour la drépanocytose, est environ de 1/50.

Deux parents hétérozygotes ont une probabilité de 1/4 d'avoir un enfant homozygote a/a, donc atteint.

Dans le cas d'un mariage entre deux personnes non apparentées, le risque d'avoir un enfant atteint est de :

$$1/50 \times 1/50 \times 1/4 = 1/10\,000$$

Soit l'arbre généalogique suivant :



Dans le cas de deux cousins (III₂) et (III₃), ayant un oncle (II₃) atteint, le risque pour leurs parents (II₂) et II₄) d'être hétérozygote est de 2/3, comme le montre le tableau suivant :

		I ₁	
		A	a
I ₂	A	$\frac{A}{A}$	$\frac{A}{a}$
	a	$\frac{A}{a}$	$\frac{a}{a}$ ← Oncle II ₃

L'union des ovules (A et a) et des spermatozoïdes (A et a) se faisant au hasard, le risque d'être hétérozygote diminue de moitié à chaque génération. La probabilité pour chacun des deux cousins d'être porteur du gène a est de 2/6.

Le risque pour ces deux cousins d'avoir un enfant a/a est de ; $2/6 \times 2/6 \times 1/4 = 1/36$

Le risque d'engendrer un enfant a/a, pour ces individus consanguins, est donc nettement plus élevé que celui encouru par des sujets non apparentés.

III Le diagnostic prénatal

1- Intérêt du diagnostic prénatal

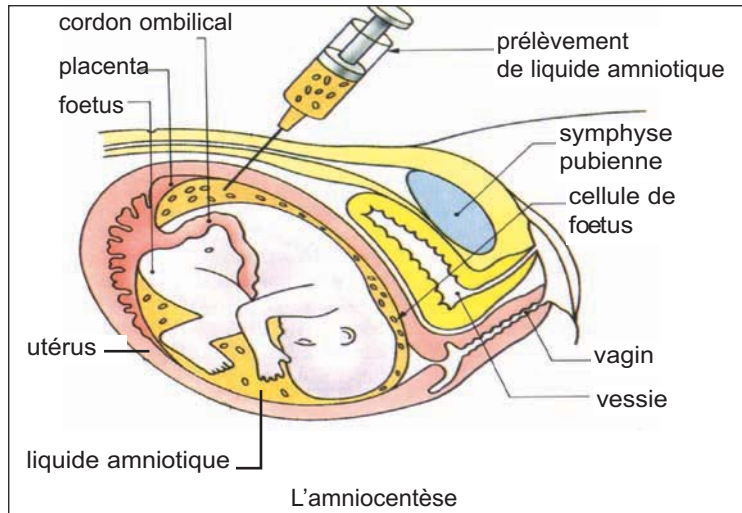
Le diagnostic prénatal permet d'identifier une aberration chromosomique ou un gène responsable d'une maladie chez un fœtus de quelques semaines. Il peut être conseillé dans le cas d'une grossesse «à risque». Il nécessite l'obtention de tissus foetaux que les techniques modernes permettent de prélever pour des diagnostics de plus en plus nombreux et de plus en plus précoces. La précocité du diagnostic est en effet très importante, car elle permet d'une part de raccourcir les délais d'attente difficiles à supporter pour les couples et d'autre part de rendre plus facile, techniquement et psychologiquement, un éventuel avortement thérapeutique.

2- Les techniques de prélèvement de tissus fœtaux

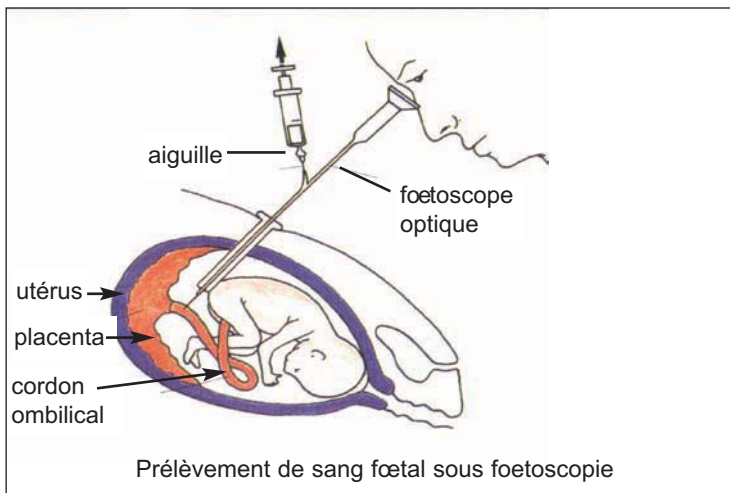
a- L'amniocentèse :

C'est le prélèvement du liquide amniotique dans lequel se trouvent des cellules du fœtus. Il est pratiqué à la 17^{ème} semaine de la grossesse par ponction à l'aiguille sous contrôle échographique.

Les résultats du diagnostic sont donnés trois semaines plus tard



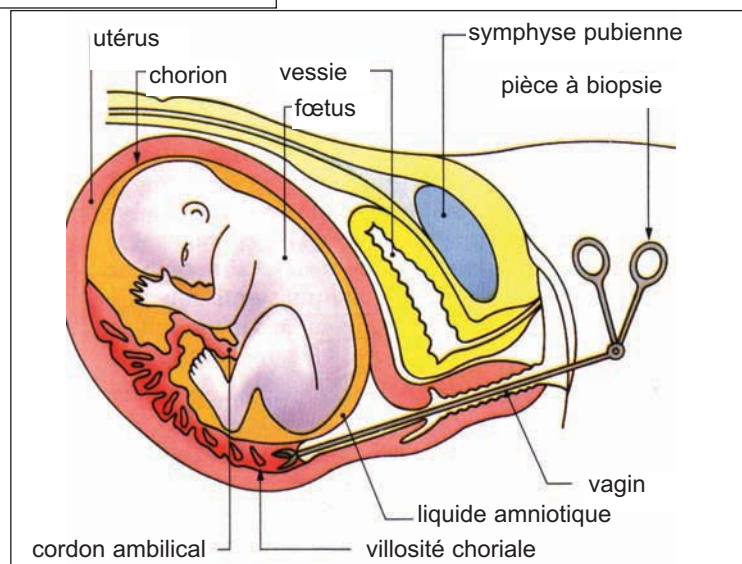
b- Le prélèvement du sang fœtal :



Il a lieu dans le cordon ombilical sous guidage échographique, vers 18 à 20 semaines de grossesse.

c- Le prélèvement des villosités chorales

Il consiste à prélever des cellules fœtales à un stade encore plus précoce de la grossesse (de la huitième à la dixième semaine) au moyen d'un cathéter d'aspiration ou d'une pince qu'on introduit dans le col de l'utérus.



Prélèvement des villosités chorales

3- Comment peut-on diagnostiquer les aberrations chromosomiques et les maladies géniques ?

Les cellules prélevées par l'une de ces trois techniques sont mises en culture à 37°C.

Les recherches effectuées sur ces prélèvements sont variées.

- Détection d'aberrations chromosomiques par réalisation du caryotype à partir des cellules fœtales.
- Détection des maladies héréditaires par la recherche de protéines anormales ou de gènes anormaux.

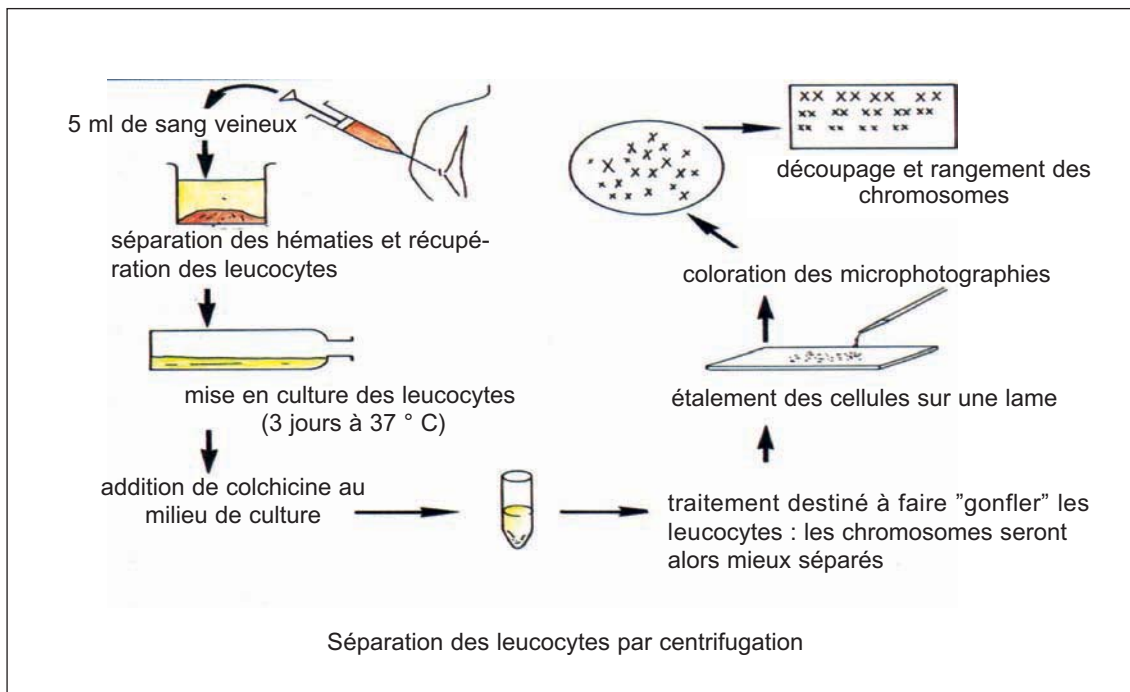
3- 1- Les aberrations chromosomiques

a- Comment réaliser un caryotype ?

Chez l'homme, le nombre exact de chromosomes n'est pas connu depuis très longtemps: c'est en 1956 que Tijo et Levan ont démontré l'existence de 46 chromosomes dans les cellules humaines (avant eux des valeurs approchées avaient été données par plusieurs chercheurs). Aujourd'hui des techniques de coloration et d'observation des chromosomes permettent, non seulement d'observer le nombre des chromosomes mais aussi de caractériser chaque type par des bandes transversales plus ou moins sombres, permettant ainsi d'établir un **caryotype** précis de l'espèce humaine.

Les schémas ci-dessous résument la technique utilisée pratiquement de façon universelle dans les laboratoires de cytogénétique pour réaliser un caryotype.

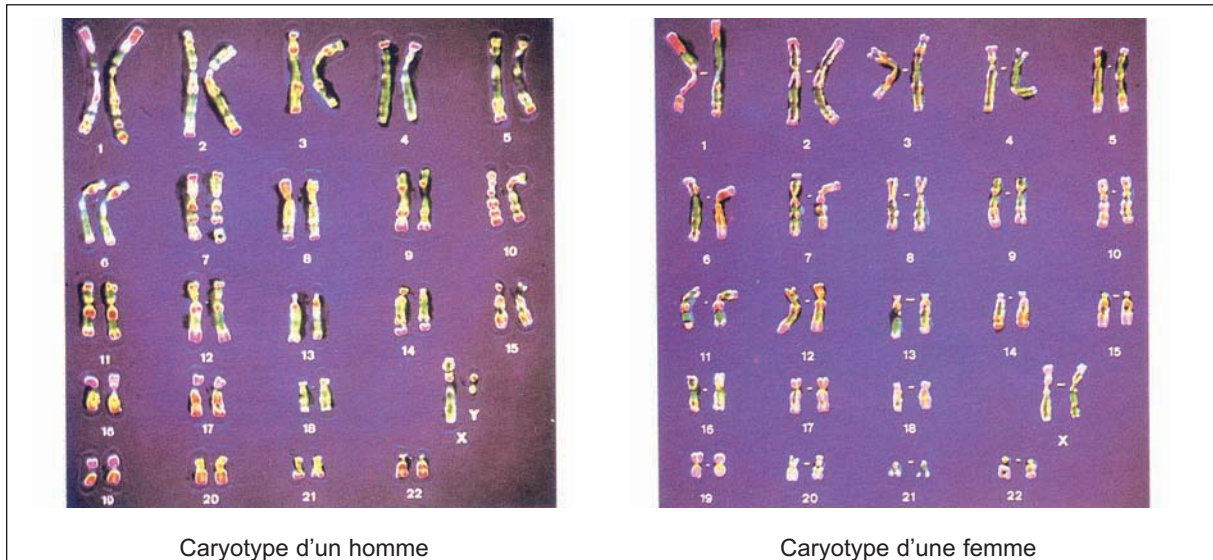
Une substance, la colchicine, ajoutée au milieu de culture, permet de bloquer les divisions cellulaires en métaphase, moment où les chromosomes sont le plus condensés; chaque chromosome est alors formé de deux chromatides unies par le centromère.



b- Le caryotype normal

Activité 2 : analyser le caryotype normal

Le document 6 représente des caryotypes d'un homme et d'une femme normaux.



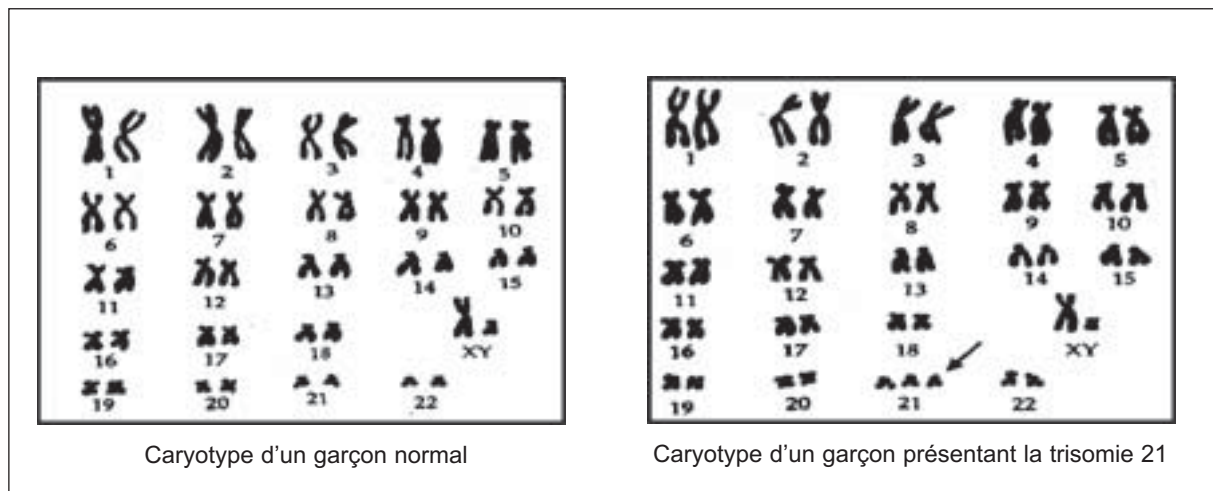
Document 6 : caryotypes normaux

- Comparer ces deux caryotypes.
- Ecrire la formule chromosomique de chacun d'eux.

Activité 3 : détecter les anomalies chromosomiques

c- En quoi consiste la Trisomie 21 ?

Le document 7 représente les caryotypes d'un garçon normal et d'un garçon trisomique (mongolien).



Document 7

En considérant uniquement la paire de chromosomes N° 21, expliquer, à l'aide d'un schéma montrant la prophase I, la télophase I et la télophase II de la méiose, l'origine de la trisomie 21.

3- 2 Les maladies géniques :

Activité 4 : détecter les anomalies géniques

Selon la maladie recherchée, on effectue sur les prélèvements :

- soit des analyses biochimiques sur les protéines ou les enzymes.
- soit une étude de l'**ADN** fœtal par utilisation de « sondes » radioactives permettant de détecter la présence de l'allèle responsable de la maladie.

3-2-1 Analyse de protéines :

a- Exemple de protéine : l'hémoglobine

La drépanocytose est une maladie autosomale récessive, les sujets atteints ont une hémoglobine anormale HbS, contrairement à l'hémoglobine normale HbA. On peut détecter cette maladie en se basant sur la différence de migration dans un champ électrique, de l'hémoglobine anormale HbS par rapport à l'hémoglobine normale HbA. Le diagnostic peut se faire par électrophorèse de l'hémoglobine.

b- Technique de l'électrophorèse :

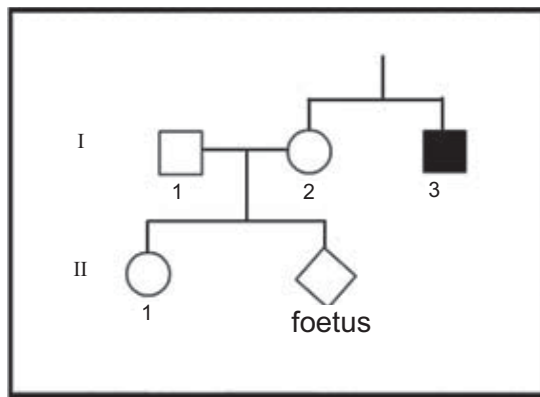
C'est une technique de séparation par un champ électrique des molécules chargées électriquement (acides nucléiques, protéines).

Un mélange de protéines est soumis à un champ électrique, les protéines chargées négativement se dirigent vers l'anode, les protéines chargées positivement vers la cathode. La distance parcourue par un type de molécule en un temps donné dépend de sa charge globale et de sa masse moléculaire. Les protéines ou les fragments d'acides nucléiques forment des bandes (zymogramme) qu'il est possible de caractériser par des techniques appropriées (réaction de coloration, sonde radioactive, anticorps marqués...).

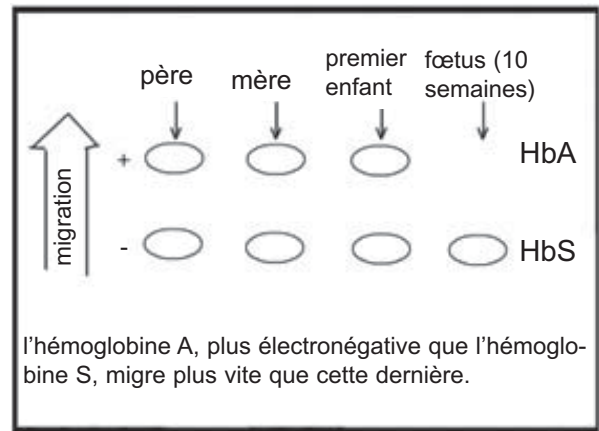
c- Application :

L'arbre généalogique suivant (document 8) représente la transmission de la drépanocytose. La mère I₂ craint que le fœtus à naître soit atteint.

Le document 9 représente l'électrophorèse de l'hémoglobine des parents, de l'enfant II₁ et du fœtus.



Document 8



Document 9

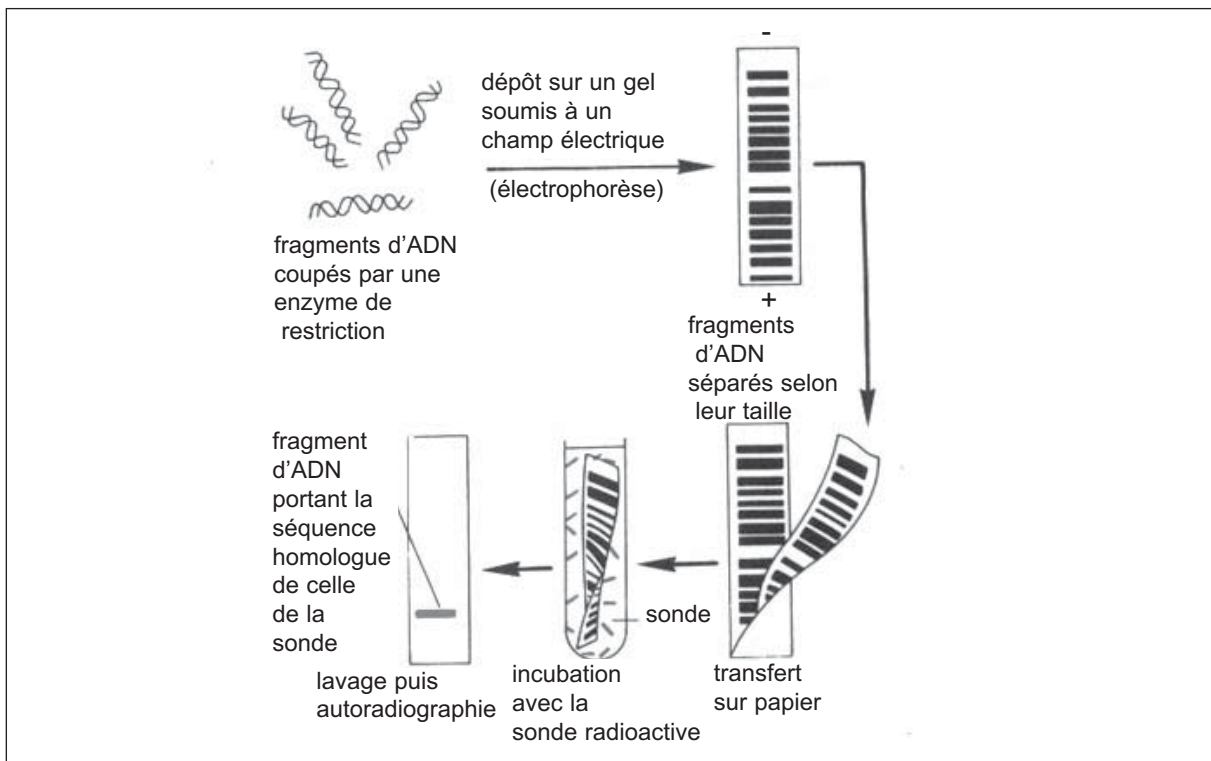
- Exploiter l'arbre généalogique et les résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine pour vérifier si les craintes de la mère I₂ sont justifiées ou non.

3-2-2 Analyse de l'ADN :

Elle permet la recherche du gène responsable de la maladie suspectée. Elle ne peut être réalisée que si l'on sait préparer au laboratoire une copie du gène en question appelée sonde moléculaire.

a- Technique utilisée

Le document 10 illustre les étapes de l'analyse de l'ADN pour chercher le gène défectueux :



Document 10 : recherche d'un gène défectueux par utilisation de la sonde moléculaire

En vous basant sur ce document, résumer brièvement les étapes de repérage d'un gène par la sonde moléculaire.

b- Les outils utilisés dans la technique de recherche d'un gène défectueux :

- Enzyme de restriction : enzyme d'origine bactérienne qui permet de couper l'ADN au niveau de certaines séquences bien définies. On connaît aujourd'hui 500 enzymes de restriction différentes.

Grâce à ces enzymes un chromosome est découpé en 200000 à 1 million de fragments d'ADN double brin.

La sonde moléculaire radioactive : séquence de nucléotides permettant, après marquage radioactif d'un atome qui entre dans la composition des nucléotides, de repérer dans l'ADN une séquence de nucléotides complémentaire avec laquelle elle s'hybride.

Bilan des activités et synthèse

I Etude de la transmission d'une tare héréditaire

Les unions humaines présentent cinq modes de transmission héréditaire qui se dégagent de l'étude des maladies rares par analyse généalogique. La maladie peut être autosomique récessive, autosomique dominante, récessive liée à X ou dominante liée à X. Elle peut être aussi liée à Y.

1) Une maladie autosomale récessive :

- est aussi fréquente chez les garçons que chez les filles.
- en général, elle n'apparaît pas à toutes les générations
- est déterminée par un gène qui ne s'exprime au niveau du phénotype atteint qu'à l'état homozygote.

Exemple : l'albinisme

2) Une maladie autosomale dominante :

- tout sujet affecté a au moins l'un des parents malade.
- en général elle se manifeste dans toutes les générations.
- les sujets malades sont le plus souvent hétérozygotes.
- les sujets sains sont toujours homozygotes.

Exemple : la brachydactylie (doigts courts)

3) Une maladie récessive portée par le chromosome sexuel X :

- est plus fréquente chez les garçons que chez les filles.
- est déterminée par un gène dont l'allèle récessif s'exprime chez les garçons atteints.
- les garçons malades sont issus d'une mère conductrice.
- Toute fille atteinte devrait avoir un père atteint.

Exemple : l'hémophilie - le daltonisme

4) Une maladie dominante liée à X :

- Tout sujet atteint a au moins l'un des parents atteint.
- En général elle se manifeste dans toutes les générations.
- Les hommes affectés transmettent la maladie à toutes leurs filles mais à aucun de leurs fils.
- Les femmes atteintes hétérozygotes mariées à des hommes non affectés transmettent la maladie à la moitié de leurs fils et de leurs filles.
- Tout garçon atteint devrait avoir une mère atteinte.

Hérédité liée au chromosome Y :

Il s'agit de quelques curiosités dermatologiques assez exceptionnelles :

- Ichtyose grave, type « porc-épic »
- Hypertrichose des oreilles
- Kératose palmo-plantaire.

Le mécanisme de transmission est facile à comprendre : toutes les filles naissant de l'union d'un homme atteint avec une femme normale sont normales car elles ne peuvent hériter que le X paternel. Par contre, tous les garçons, qui ont hérité de l'Y paternel, sont atteints.

5) Risques liés au mariage consanguin :

Si dans une famille il existe une tare récessive :

- le mariage consanguin augmente considérablement le risque d'avoir des enfants atteints de cette tare car il augmente la probabilité de rencontre des allèles récessifs.
- Le risque d'être porteur diminue de moitié à chaque génération.
- Un mariage entre cousins germains est déconseillé chaque fois qu'une tare récessive existe dans la famille ascendante ou chez les collatéraux.

Exemple : la surdi-mutité

(activité 1)

II

Le diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal a pour objectif de déterminer, chez une femme enceinte et ayant un risque de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie héréditaire, si le fœtus en est atteint ou non.

Le diagnostic repose sur des analyses faites sur des tissus embryonnaires prélevés le plus tôt possible.

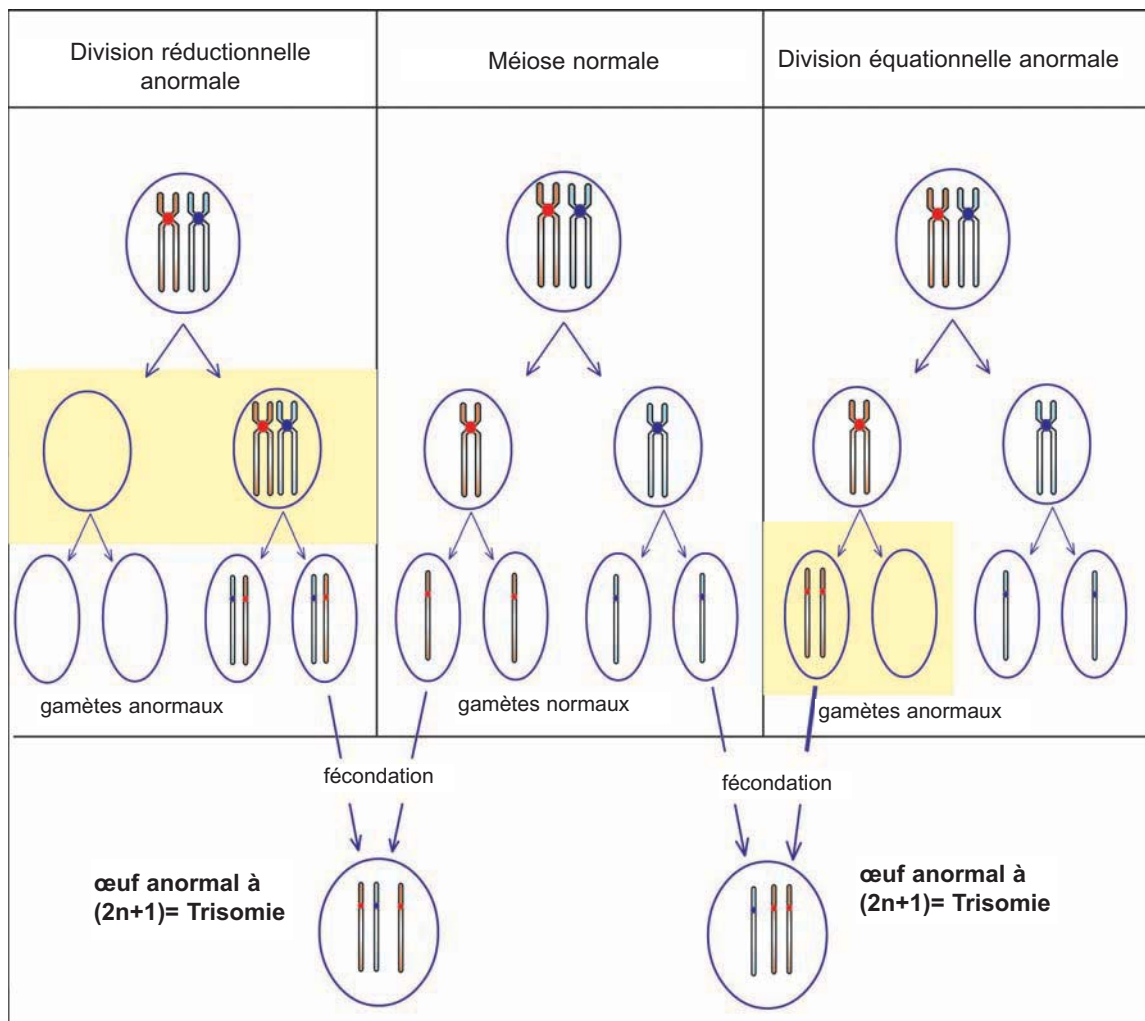
Le diagnostic permet la détection des aberrations chromosomiques et des maladies géniques.

1- Les aberrations chromosomiques : exemple la trisomie 21 :

La trisomie 21 est une anomalie qui consiste en une variation du nombre de chromosomes. L'analyse du caryotype du malade révèle la présence du chromosome 21 en trois exemplaires.

La trisomie 21 résulte d'un accident survenu au cours de la méiose chez l'un des parents surtout chez la mère dont l'âge s'approche de la ménopause : Les 2 chromosomes de la même paire ne se séparent pas et passent ensemble dans la même cellule fille. Cela peut se produire lors de la division réductionnelle ou bien lors de la division équationnelle. Ainsi se forment des gamètes possédant 2 chromosomes 21. La fécondation d'un gamète anormal par un gamète normal entraîne la formation d'un œuf ayant 3 chromosomes 21.

Le document 11 suivant explique l'origine de la trisomie 21 :



Document 11 : origine de la trisomie

Pour en savoir plus

Autres anomalies chromosomiques

En plus de la trisomie, d'autres anomalies numériques peuvent affecter les chromosomes sexuels. Ils sont dus à la non disjonction des chromosomes X lors de la méiose. Ils sont à l'origine d'un ensemble de symptômes appelé syndrome :

- **le syndrome de Turner** : il atteint le sexe féminin dont le caryotype est caractérisé par la présence d'un seul chromosome X au lieu de deux (formule chromosomique = **44 + X0**). Les femmes atteintes sont de petite taille, leurs caractères sexuels secondaires sont très peu développés et elles sont stériles.

- **Le syndrome de Klinefelter** : Il atteint le sexe masculin dont le caryotype comporte un chromosome X surnuméraire (formule chromosomique = **44 + XXY**). Les individus atteints présentent à la fois des caractères sexuels secondaires de type masculin et de type féminin leurs testicules sont très peu développés, ils sont stériles.

(activités 2 et 3)

2- Les maladies géniques : selon la maladie recherchée on effectue sur les prélèvements l'analyse des protéines ou l'analyse de l'ADN.

2-1 Analyse des protéines : exemple l'hémoglobine

L'hémoglobine est une protéine indispensable au transport de l'oxygène

Une maladie héréditaire, la drépanocytose est caractérisée par la synthèse d'une hémoglobine anormale. On peut pratiquer le diagnostic de cette maladie par l'électrophorèse de l'hémoglobine.

D'après cette technique on peut déterminer le génotype du fœtus

La maladie est autosomale récessive. Soit le gène (N,m) N = allèle normal

m = allèle défectueux avec $N > m$

Dans l'exemple de la page 128, la femme I_2 est la sœur d'un homme malade I_3 de génotype m//m. elle a une chance sur deux d'être hétérozygote N//m.

L'électrophorèse révèle que les parents possèdent chacun l'hémoglobine normale HbA et l'hémoglobine anormale HbS, ils sont donc hétérozygotes de génotype N//m.

Le fœtus possède uniquement l'hémoglobine HbS.

On peut déduire que le fœtus est malade et de génotype m//m.

2-2- Analyse de l'ADN :

La recherche du gène défectueux se fait selon les étapes suivantes :

1. Extraction et fragmentation de l'ADN par des enzymes de restriction.
2. Électrophorèse (séparation des fragments d'ADN selon leur taille).
3. Transfert sur une feuille de nitrocellulose.
4. Dissociation des brins d'ADN par chaleur ou NaOH et incubation avec la sonde moléculaire radioactive.
5. Autoradiographie et révélation du couple gène-sonde sur un film photographique.

Cette recherche nécessite des outils :

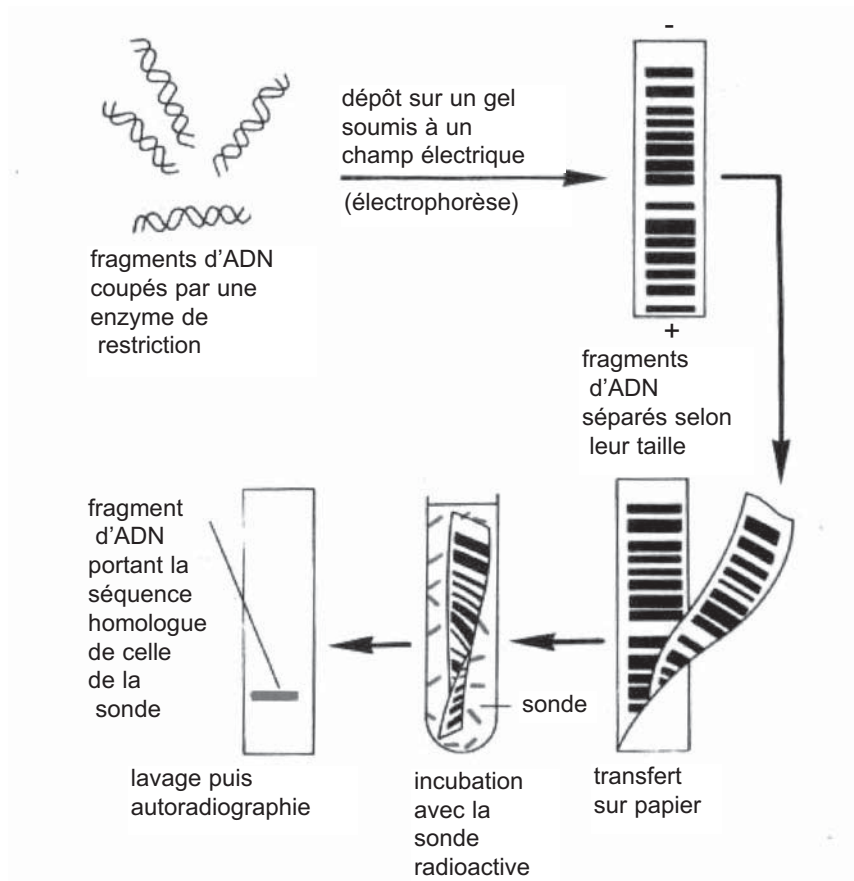
- La sonde moléculaire radioactive est une séquence de nucléotides marquée avec un isotope radioactif.

La sonde moléculaire est capable de s'hybrider spécifiquement et selon le principe de complémentarité avec la séquence d'ADN correspondant au gène recherché.

Si le gène à cloner est encore inconnu, la sonde moléculaire est préparé à partir de l'ARN en utilisant l'enzyme transcriptase réverse, on obtient l'ADN copie (ADN_C).

- Enzyme de restriction : enzyme d'origine bactérienne qui permet de couper l'ADN au niveau de certaines séquences bien définies. On connaît aujourd'hui 500 enzymes de restriction différentes.

Grâce à ces enzymes un chromosome est découpé en 200000 à 1 million de fragments d'ADN double brin.



Recherche d'un gène défectueux par utilisation de la sonde moléculaire

(activité 4)

Tester les acquis

EXERCICE 1/Q.C.M

Chaque série d'affirmations peut comporter une ou plusieurs réponse(s) exacte(s)
Repérer la ou les affirmations exacte(s).

1- Les difficultés de la génétique humaine sont :

- a- la fécondité est restreinte.
- b- la durée des générations est longue.
- c- les croisements dirigés sont possibles.
- d- la garniture chromosomique est complexe.

2- Dans le cas d'une maladie déterminée par un allèle autosomal récessif :

- a- tout individu sain est homozygote.
- b- un couple de phénotype normal ne donne jamais de descendants atteints.
- c- tout garçon atteint n'hérite la maladie que de sa mère.
- d- le mariage consanguin augmente le risque d'apparition de la maladie chez les descendants.

3- Une femme atteinte d'une anomalie récessive liée au sexe :

- a- est issue obligatoirement d'un père atteint.
- b- est issue d'une mère obligatoirement atteinte.
- c- tous ses garçons sont atteints.
- d- toutes ses filles sont atteintes.

4- Une anomalie autosomale dominante :

- a- s'exprime à l'état homozygote et à l'état hétérozygote.
- b- apparaît obligatoirement dans toutes les générations.
- c- peut être portée par le chromosome sexuel X.
- d- les descendants d'un père atteint homozygote sont tous atteints.

5- Le mariage consanguin :

- a- est une union entre deux individus ayant un ancêtre commun.
- b- augmente le risque de l'apparition des anomalies récessives.
- c- est un mariage entre deux individus de même groupe sanguin.
- d- est conseillé dans le cas de l'existence d'une anomalie récessive.

6- Le caryotype normal de l'espèce humaine présente :

- a- 46 chromosomes et une paire de chromosomes sexuels.
- b- 46 chromosomes identiques 2 par 2 chez la femme.
- c- 22 paires d'autosomes et un chromosome sexuel X chez la femme.
- d- 22 paires d'autosomes et une paire de chromosomes sexuels.

7- L'analyse du caryotype dans les cellules de l'embryon humain normal permet de :

- a- détecter des gènes mutés.
- b- connaître le sexe de l'embryon.
- c- dénombrer 23 paires d'autosomes.
- d- dénombrer 22 paires d'autosomes.

8- Le mongolisme est une aberration chromosomique :

- a- qui peut apparaître chez les deux sexes.
- b- qui apparaît uniquement chez les garçons.
- c- dû à un chromosome sexuel X supplémentaire.
- d- dû à un autosome supplémentaire au niveau de la paire 21.

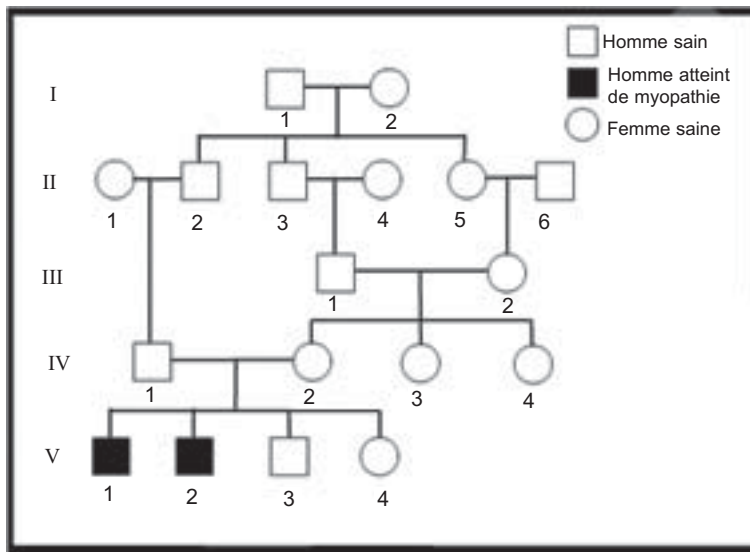
9- La détection d'anomalies géniques chez le fœtus nécessite :

- a- la réalisation du caryotype.
- b- l'analyse de l'ADN par électrophorèse.
- c- la détermination du groupe sanguin.
- d- l'analyse des protéines.

EXERCICE 2

On connaît en Tunisie une forme de myopathie caractérisée par la faiblesse des muscles de la ceinture pelvienne et des troubles de la marche.

Le document 12 présente l'arbre généalogique d'une famille tunisienne dont certains membres sont atteints par cette forme de myopathie.



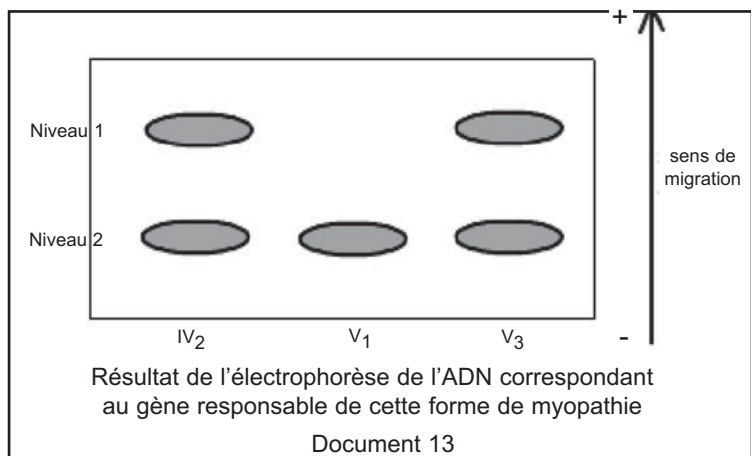
Document 12

A partir d'arguments tirés de l'analyse de l'arbre généalogique ci-dessus :

1- Indiquez si l'allèle responsable de la maladie est dominant ou récessif. Justifiez votre réponse.

2- Précisez si le gène de la maladie est porté par le chromosome sexuel X ou par un autosome. Discutez chacune des deux hypothèses.

L'électrophorèse de l'ADN correspondant au gène de la myopathie, effectuée sur certains membres de cette famille, donne les résultats présentés par le document 13.



3. Expliquez en quoi ces résultats apportent plus de précisions quant à la localisation du gène de la myopathie.

4. Ecrivez les génotypes des individus IV_1 , IV_2 , V_1 et V_3 .

Corrigé exercice 2

1- L'allèle de la maladie est récessif.

Justification ; Les enfants V_1 et V_2 , malades, sont issus de deux parents IV_1 et IV_2 phénotypiquement sains.

2- Soit le couple d'allèles (N, m) ; avec N l'allèle normal et m l'allèle malade; avec $N > m$.

Hypothèse 1 : Le gène de la myopathie est autosomique.

Les enfants V_1 et V_2 malades seraient de génotype m/m , ce qui suppose que les parents IV_1 et IV_2 , normaux, seraient obligatoirement hétérozygotes N/m ce qui est possible. L'hypothèse est à retenir.

Hypothèse 2 : l'allèle m est porté par le chromosome sexuel X.

Les garçons V_1 et V_2 , malades, seraient de génotype Xm/Y ; ce qui suppose que la mère IV_2 , phénotypiquement saine, aurait pour génotype XN/Xm ; ce qui est aussi possible. L'hypothèse est à retenir.

3- D'après le pedigree, V_3 est phénotypiquement sain. Le résultat de l'électrophorèse montre qu'il possède les deux allèles du gène, ce qui exclut l'hypothèse d'un gène porté par X, l'allèle m est donc autosomique.

4- Les génotypes

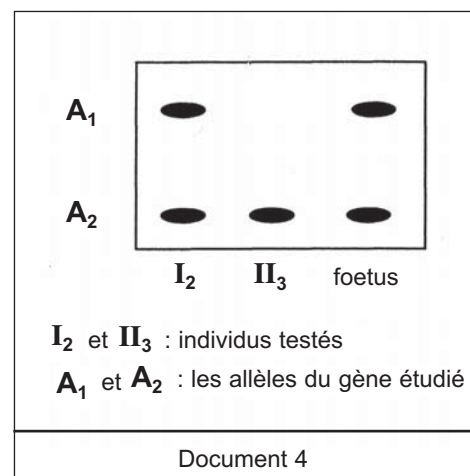
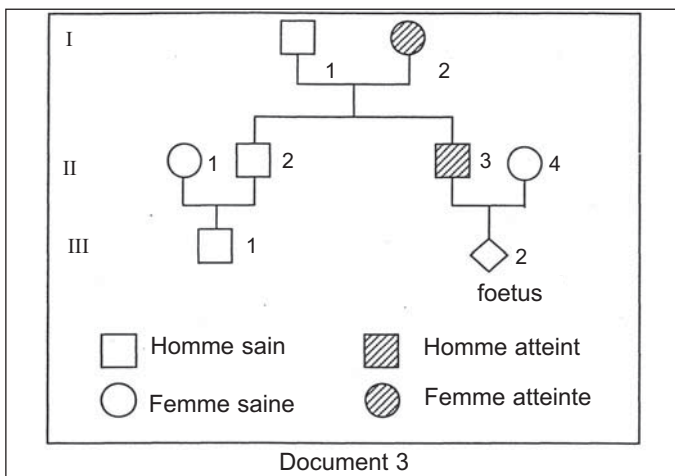
IV_1 : N/m . IV_2 : N/m . V_1 : m/m . V_3 : N/m

Exercice 3

Le rachitisme vitamino-résistant est une maladie héréditaire qui affecte la rigidité du squelette.

Le document (3) représente l'arbre généalogique d'une famille dont certains individus sont atteints de cette maladie. Par une technique appropriée, basée notamment sur l'électrophorèse, on peut isoler le gène responsable de cette maladie et l'analyser.

Le document (4) montre les résultats de l'électrophorèse de fragments d'ADN correspondant au gène en question, chez certains individus de cette famille.



À partir de l'analyse des deux documents 3 et 4, déterminez :

- a- si l'allèle responsable de la maladie est dominant ou récessif
- b- si le gène correspondant est autosomal ou lié au sexe.

En vous basant toujours sur l'analyse des mêmes documents, montrez si le fœtus III₂ est :

- a- une fille ou un garçon.
- b- normal(e) ou malade.

Commentaire

1. a- Observez les tâches relatives à l'individu I₂ du document 4. Ces tâches correspondent à des allèles. Si les allèles sont semblables, on aurait une seule tâche.

Dans ce cas, il y en a deux. Cette indication vous permettra de déterminer si l'individu I₂ est homozygote ou hétérozygote.

Observez le phénotype de l'individu I₂ dans le document 3. La composition allélique et le phénotype suffisent pour déduire la relation de dominance entre A₁ et A₂.

b- Il y a lieu de formuler les hypothèses suivantes :

1^{ère} hypothèse : le gène correspondant est autosomal

2^{ème} hypothèse : le gène correspondant est lié à Y

3^{ème} hypothèse : le gène correspondant est lié à X

les infirmer ou les confirmer en exploitant les données fournies par les documents.

2 a- La maladie est liée à X, le chromosome Y ne porte pas d'allèles. Le garçon devrait avoir une seule tâche et la fille, deux tâches. Cherchez sur le document et vous trouverez la réponse.

b- Pour répondre à cette question, il faut mobiliser les réponses aux questions suivantes :

- le fœtus est homozygote ou hétérozygote ? Quel est son génotype ? Quel est l'allèle qui est responsable de la maladie ? Est-il dominant ou récessif ?

Corrigé exercice 3

1 a- D'après le document 4 le sujet I₂ est hétérozygote, car il possède les deux allèles A₁ et A₂, et puisqu'il est atteint (document 3), alors l'allèle responsable de la maladie est dominant.

b- 1^{ère} hypothèse: le gène correspondant est autosomal

Le sujet II₃ étant atteint, si la maladie est autosomale, alors il doit hériter un allèle normal de son père et un allèle responsable de la maladie de sa mère. C'est à dire qu'il doit être hétérozygote. Or, le document 4 montre qu'il ne possède que l'allèle A₂ responsable de la maladie. Donc, la maladie n'est pas autosomale.

2^{ème} hypothèse: le gène correspondant est lié à Y, I₂, est atteinte alors qu'elle ne possède pas de chromosome Y, donc cette hypothèse est à rejeter.

3^{ème} hypothèse : le gène correspondant est lié à X

Dans ce cas, le sujet II₃ atteint aurait le génotype XA₂ // Y, il aurait hérité Y de son père (I₁) et XA₂ de sa mère (I₂) qui devrait être atteinte, ce qui est le cas, donc l'hypothèse est confirmée.

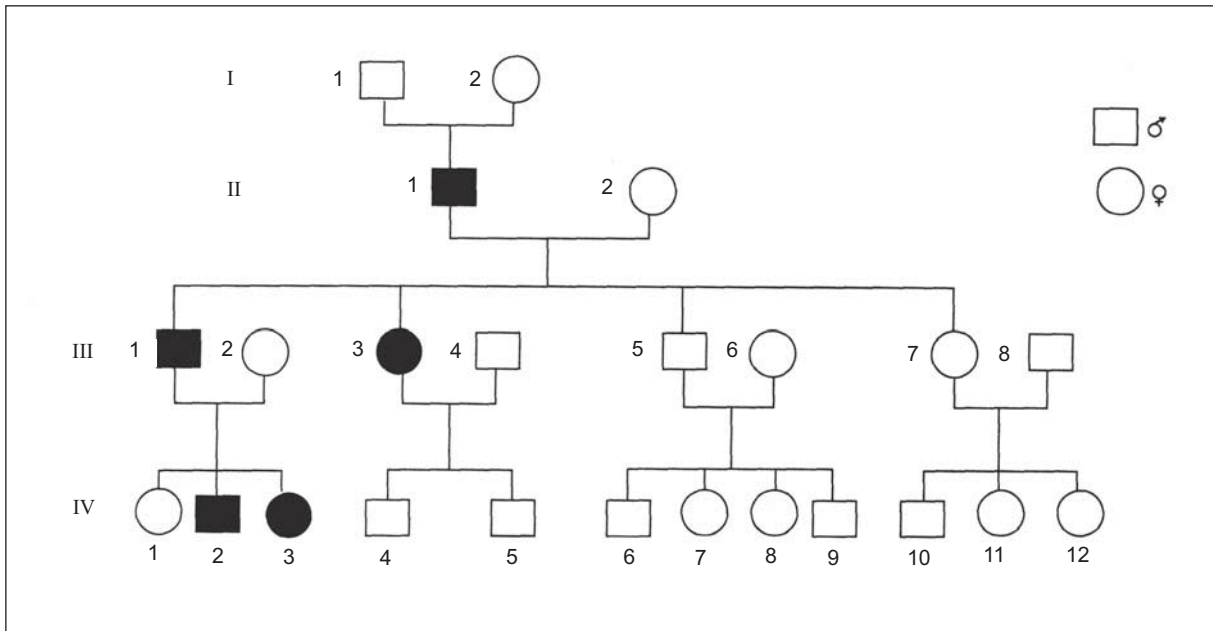
2. a- La maladie étant liée à X, le fœtus III₂ présente les deux allèles à la fois (A₂ et A₁) d'après le document 4. Donc, le fœtus ne peut être qu'une fille.

b- D'après le document 4, le fœtus est hétérozygote de génotype XA₂//XA₁ ; Or A₂ responsable de la maladie est dominant, donc, la fille sera atteinte.

Exercice 4

La chorée de Huntington est une maladie neurologique qui apparaît tardivement, entre 30 et 50 ans, et qui se caractérise par des mouvements épileptiques et la démence.

Voici l'arbre généalogique d'une famille dont certains membres figurés en noir sont atteints de cette maladie, sachant que les parents I₁ et I₂ sont décédés avant l'âge de 30 ans.



D'autres données permettent d'affirmer que le sujet II₂ est homozygote.

Questions :

1. Comment se fait la transmission de la maladie :

- a- l'allèle de la maladie est-il récessif ou dominant ?
- b- s'agit-il d'une hérédité liée au sexe ?

Justifiez vos réponses d'après le pedigree.

2. Les sujets IV₄, et IV₅ risquent-ils d'avoir des enfants atteints ? Justifiez votre réponse.

3. Si IV₃ avait épousé IV₄, les risques que ce couple ait des descendants atteints de la maladie auraient-ils été plus grands que dans le cas de la question 2 ?