

**Exercice 1 :*****Avant de commencer***

Déterminez les génotypes des membres de la famille de Cécile pour déterminer la localisation de l'allèle muté et de la délétion en montrant à chaque étape du raisonnement l'apport des méthodes actuelles de la génétique.

**Introduction**

Les méthodes actuelles de la génétique en rendant possible l'exploration du génome jusqu'à la séquence des gènes ont permis de mettre au point des méthodes de dépistage précoce des individus à risque pour diverses maladies d'origine génétique. L'exemple du rétinoblastome va nous permettre de le montrer car, ici, le diagnostic fait appel à plusieurs méthodes.

**Arbre généalogique**

Le document 1 montre que Cécile est un sujet à risque. En effet, son frère est atteint ce qui montre que les allèles suppresseurs ne s'expriment pas. Cécile avait donc le même risque que son frère d'être atteinte. Le père de Cécile n'est pas atteint. Il est donc soit homozygote normal soit hétérozygote pour l'allèle muté ou la délétion et il en est de même de la mère de Cécile. D'autres techniques permettent de préciser les génotypes.

**Le caryotype**

Le document 3 montre que la délétion, qui peut être co-responsable du rétinoblastome avec l'allèle muté du gène suppresseur, est détectable sur le caryotype du frère de Cécile. Un examen du caryotype permet donc de localiser cette anomalie chez un individu à risque et de rechercher si ses parents peuvent lui transmettre la délétion. Or le père ne présente pas la délétion et n'a donc pas pu la transmettre à son fils.

**Séquençage**

Le document 2 montre que Cécile et sa mère portent la mutation ponctuelle impliquée dans le rétinoblastome puisque la séquence de leur ADN est la même que celle du frère de Cécile, atteint. Etant donné qu'elles ne sont pas atteintes, elles sont hétérozygotes, ce qui confirme l'étude de l'arbre généalogique.

**Southern blot**

La technique permet de séparer des fragments d'ADN différant par leur séquence et de les identifier avec une sonde spécifique marquée. Le document 4 permet ainsi de préciser les génotypes. La bande unique présente chez III-1, le frère de Cécile atteint, correspond à l'allèle muté tandis que la bande unique présente chez II-1, le père non atteint, correspond à l'allèle normal. Le blot confirme également que Cécile et sa mère sont hétérozygotes.

**Conclusion**

Ainsi, l'association des différentes méthodes permet non seulement d'évaluer le risque d'être atteint pour un enfant à naître si l'examen de l'arbre généalogique l'identifie comme sujet à risque mais aussi de poser le diagnostic avec certitude dès le stade embryonnaire avec les techniques de la cytogénétique et de la génétique moléculaire. De plus, ces méthodes peuvent détecter un événement rare : le frère de Cécile est un cas sporadique de rétinoblastome puisque seule sa mère lui a transmis un allèle muté, la délétion n'ayant pu être transmise par le père. Le seul examen de l'arbre généalogique ne permettait pas de le prévoir. Dans le cas de Cécile, l'établissement d'un caryotype au stade embryonnaire aurait permis de savoir qu'elle n'était pas atteinte.

## Exercice 2 :

### Introduction

Des consultations spécifiques de " conseil génétique " permettent aux familles touchées par une affection héréditaire d'être informées des risques d'apparition de la maladie chez un enfant à naître. C'est le cas pour la drépanocytose.

### Origine de la maladie

La drépanocytose est une maladie génique. Le document 4 montre que l'allèle responsable diffère de l'allèle normal par un seul nucléotide. Il en résulte une modification d'un codon entraînant la mise en place d'un autre acide aminé au site correspondant de la chaîne  $\alpha$  de l'hémoglobine. Cette simple substitution induit donc la synthèse d'une hémoglobine anormale. L'expression de la maladie dépend donc de la transmission des allèles de la  $\alpha$  hémoglobine d'une génération à l'autre. Examinons leur mode de transmission.

### Mode de transmission

L'étude de l'arbre généalogique (document 1) permet de préciser ce point.

Les individus IV-4 et IV-5 sont atteints et portent donc l'allèle  $\alpha^S$  alors que leurs parents qui leur ont transmis cet allèle ne sont pas atteints. L'allèle est donc récessif car sinon au moins un des parents serait atteint. Les individus atteints sont donc homozygotes. De plus, l'allèle est porté par un autosome car s'il était porté par X, le père III-10 serait atteint aussi.

La transmission de la drépanocytose est donc autosomique récessive et seuls les homozygotes présentent une anémie grave.

### Prévisions

L'analyse de l'ADN par la technique de transfert de Southern ou Southern blot (document 2 et 3) permet de repérer les allèles du gène de la  $\alpha$  globine présents chez les parents III-9 et III-10 ainsi que chez le foetus. Les résultats du Southern blot confirment le caractère hétérozygote des parents déjà révélé par l'arbre généalogique. En revanche, alors que l'arbre ne pouvait révéler qu'une probabilité de 1/4 que le foetus soit homozygote pour l'allèle  $\alpha^S$ , les résultats du blot montrent avec certitude que le foetus est homozygote pour l'allèle morbide puisque la sonde ne reconnaît chez lui que les fragments de 1.4 kb. En conséquence, les parents seront informés que l'enfant à naître sera certainement atteint de drépanocytose et ils pourront choisir la suite à donner à cette information.

Les techniques actuelles d'investigation permettent donc de répondre à ce type d'interrogation car elles explorent directement le génome de l'enfant à naître après quelques semaines de grossesse.

## Exercice 3 :

### Introduction

Le polymorphisme d'une population, qui se traduit par une diversité génotypique et phénotypique, est maintenu essentiellement par le brassage génétique résultant de la méiose. L'étude de l'exemple proposé va nous permettre de montrer qu'il existe deux mécanismes complémentaires, le brassage interchromosomique et le brassage intrachromosomique.

### Croisement n° 1

Lorsque l'on croise une souche sauvage pure, donc homozygote pour les trois couples d'allèles considérés, avec une souche mutée, on obtient toujours une F1 de phénotype

sauvage. Les individus F1 sont des hétérozygotes. Si les allèles mutants ne s'expriment pas chez les hétérozygotes, ils sont récessifs et les allèles sauvages qui s'expriment sont dominants. On peut donc écrire :

$b^+ > b$  ;  $c^+ > c$  ;  $r^+ > r$  .

Dans ces conditions, les croisements n°2 et n°3 sont des croisements tests entre les doubles hétérozygotes pour deux des trois gènes et le double homozygote récessif correspondant.

### Croisement n° 2

Un croisement test permet de quantifier directement les différents types de gamètes produits par un hétérozygote puisque le gamète de l'autre sexe ne porte que les allèles récessifs.

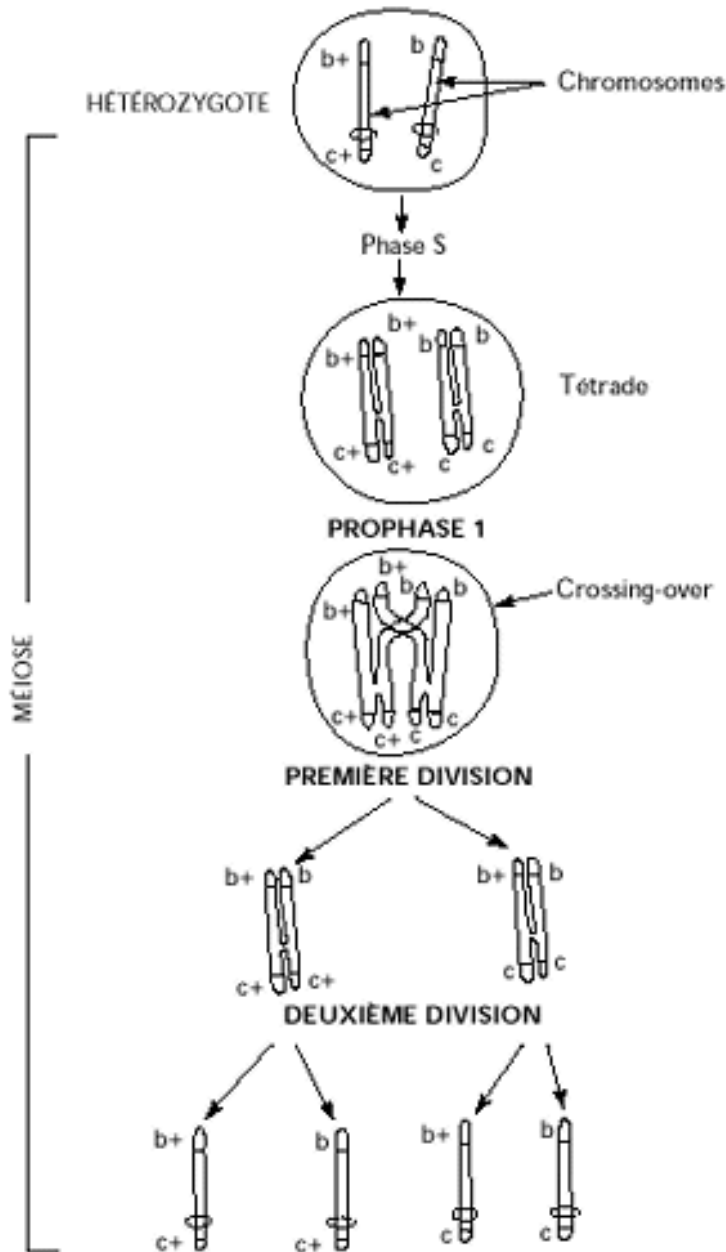
Écrivons le croisement sous forme symbolique.

Phénotypes des parents : ? [b+ c+] x ? [b c]

Génotypes des parents : b+ c+//b c x b c//b c

La descendance présente quatre phénotypes différents en proportions sensiblement égales deux à deux : [b+ c+] (36,4 %) ; [b c] (37,0 %) ; [b+ c] (12,9 %) ; [b c+] (13,6 %). À ces phénotypes devraient donc correspondre les génotypes suivants :

[b+ c+] b+ c+//b c ; [b c] b c//b c ; [b+ c] b+ c//b c ; [b c+] b c+//b c. Les hétérozygotes ont donc formé quatre types de gamètes différents dont deux résultant de la recombinaison des allèles parentaux puisque dans ce croisement, on observe deux phénotypes nouveaux qui diffèrent de ceux des parents. Ces phénotypes, [b+ c] et [b c+] représentent 26,5 % des descendants. Si les gènes étaient situés sur des chromosomes différents, la proportion des quatre types de gamètes serait la même et il y aurait des proportions voisines pour les quatre phénotypes. On en déduit que les deux gènes sont liés, c'est à dire situés sur le même chromosome. Ceci montre que 26,5 % des gamètes sont issus d'un processus de recombinaison intrachromosomique lors de la prophase de la première division méiotique comme indiqué sur le schéma ci-dessous. Les autres gamètes n'ont pas subi de recombinaison et gardent donc les combinaisons d'allèles parentales.



### Méiose et gamètes chez l'hétérozygote F1 : recombinaison intra-chromosomique

Lorsque les gamètes recombinés rencontrent les gamètes du double homozygote récessif, on obtient les proportions observées dans le croisement n° 2.

Croisement n°3

Écrivons le croisement sous forme symbolique.

Phénotypes des parents : ? [c+ r+] x ? [c r]

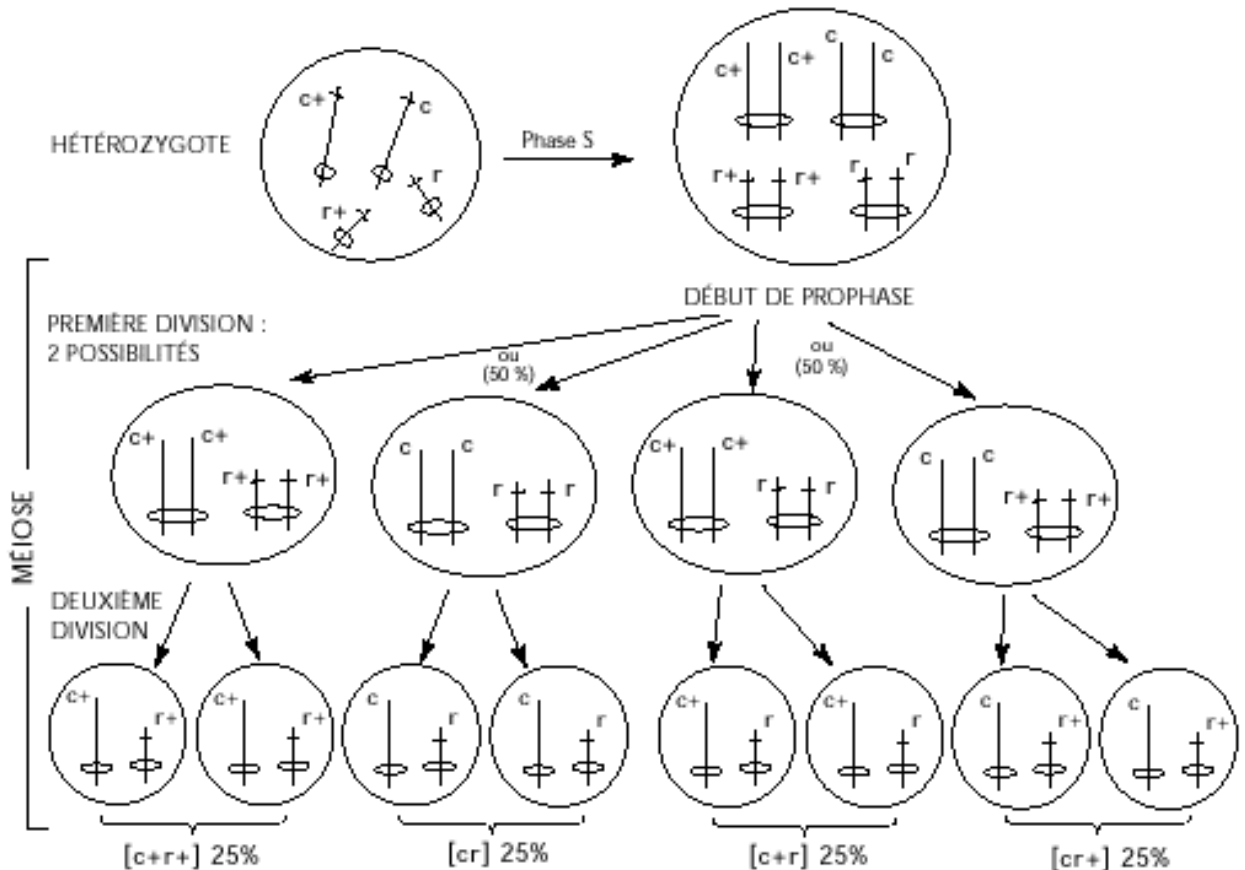
Génotypes des parents : c+ r+//c r x c r//c r

La descendance présente quatre phénotypes différents en proportions sensiblement égales à 1/4 :

[c+ r+] (24,5 %) ; [c r] (25,5 %) ; [c r+] (24,8 %) ; [c+ r] (25,1 %). À ces phénotypes devraient donc correspondre les génotypes suivants compte tenu des dominances :

[c+ r+] c+ r+//c r ; [c r] c r//c r ; [c r+] c r+//c r ; [c+ r] c+ r//c r.

Chaque type de gamètes ayant la même probabilité d'être formé, les deux gènes sont situés sur des chromosomes différents. Les allèles sont redistribués indépendamment lors de la méiose illustrant le brassage interchromosomique selon le schéma ci-dessous.



### Ségrégation indépendante et brassage interchromosomique

Chacun de ces gamètes a la même probabilité de se former et de rencontrer un gamète mâle  $c r$  expliquant les quatre phénotypes différents. Si l'on combine les trois caractères, le nombre de phénotypes possible double.

#### Conclusion

Les deux mécanismes de brassage des allèles, intra et interchromosomiques expliquent les différents phénotypes résultant des divers assortiments possibles d'allèles :

$[b+ c+ r+]$  ;  $[b c r]$  ;  $[b+ c+ r]$  ;  $[b c r+]$  ;  $[b+ c r]$  ;  $[b c+ r+]$  ;  $[b c+ r]$  ;  $[b+ c r+]$

Si on a deux allèles pour chaque gène, le nombre de phénotypes possible pour trois gènes est de  $2^3$  soit les huit phénotypes ci-dessus.

#### Exercice 4 :

##### Avant de commencer

Formuler des hypothèses à partir de l'analyse de l'arbre généalogique et les vérifier en utilisant les résultats du *Southern blot*.

## Introduction

L'analyse de l'arbre généalogique de la famille où un cas de syndrome de l'X fragile a déjà été détecté permet de formuler des hypothèses quand aux génotypes des membres de la famille et de calculer la probabilité de son apparition chez les enfants à naître. L'analyse génétique par Southern blot permet, en vérifiant les hypothèses, d'identifier l'origine de la maladie, et de déterminer les génotypes.

## Origine du phénotype malade

Le document 1 présente les différents allèles du gène FMR1 dont le locus se trouve sur le chromosome X. On connaît trois allèles caractérisés par le nombre de répétitions de triplets CGG et seuls les allèles possédant plus de 200 répétitions sont trouvés chez les individus atteints. Chez les individus non atteints, on trouve deux allèles, l'un possédant moins de 54 répétitions, l'autre en possédant entre 54 et 200. Dans ce dernier cas, il existe une forte probabilité que se produise une augmentation du nombre de répétitions lors de la gamétogenèse et que soit transmis un allèle du premier type. Nous appellerons ces allèles respectivement n1 (>200), n2 (54-200) et n3 (6-53). Un individu possédant l'allèle n2 qui n'est pas morbide peut donc produire des gamètes portant l'allèle n1 à l'origine de la maladie. Le document 2 présente l'arbre généalogique de la famille. L'enfant IV-2 est atteint alors que ses parents ne le sont pas. Sachant que le gène est porté par le chromosome X et que IV-2 est un garçon, on en déduit que IV-2 est hémizygoté et son génotype est Xn1/Y. Il a reçu le chromosome Y nécessairement de son père III-1 qui n'étant pas atteint a une forte probabilité d'être Xn3/Y, l'allèle malade provenant de la famille maternelle puisqu'il est porté par X. Dans ce cas, la mère III-2, qui a un phénotype normal, a dû produire des gamètes comportant l'allèle n1. Elle possède donc soit n1 soit n2 qui a pu se transformer en n1 lors de la gamétogenèse. Dans les deux cas, c'est n1 qui est transmis à IV-1 y provoquant la maladie. Dans ces conditions, la mère est soit hétérozygote Xn3/Xn2, soit hétérozygote Xn3/Xn1. Dans ce dernier cas, la probabilité que l'enfant IV-2 soit atteint est globalement de 1/4 et de 1/2 si c'est un garçon. Une fille ne sera pas atteinte car il faudrait qu'elle soit homozygote. Les résultats du Southern blot vont nous permettre de vérifier ces hypothèses.

## Southern blot et génotype du fœtus

La sonde utilisée associée à des enzymes de restriction et à l'électrophorèse permet d'identifier les allèles de FMR1. En effet, l'allèle n1 qui est clivé en un gros fragment par l'enzyme donne une bande de 5,8 kb, les allèles n2 et n3, en étant coupés en deux fragments dont un seul lie la sonde, donnent une bande de 2,7 à 3,3 kb d'autant plus grande qu'il y a plus de répétitions. L'enfant atteint, IV-1, montre une seule bande de 5,8 kb correspondant à n1. Ceci confirme son génotype Xn1/Y et l'origine de sa maladie. Le fœtus IV-2 présente une seule bande de 2,8 kb. Il possède donc uniquement l'allèle n3, le plus court. Si c'est une fille, elle est homozygote Xn3/Xn3 et si c'est un garçon, il est hémizygoté Xn3/Y. Il ne sera pas atteint de la maladie. Les résultats du blot permettent de vérifier les hypothèses faites ci-dessus. Ils confirment que le père III-1 est Xn3/Y et que la mère, hétérozygote Xn3/Xn2 a produit un ovocyte comportant Xn1 responsable de la maladie. Les résultats montrent également que la grand mère II-3 de l'enfant atteint était homozygote pour l'allèle normal et que l'allèle n2 doit donc provenir de II-2, le grand père qui l'a transmis sans modification à sa fille III-2.

### Conclusion

Les informations recueillies permettent donc d'exclure tout risque de syndrome de l'X fragile concernant l'enfant à naître et de reconstituer la transmission de l'allèle morbide au sein de la famille. L'analyse de l'arbre ne permet qu'un calcul de probabilité d'apparition de la maladie tandis que le résultat de l'analyse génétique permet de déterminer avec certitude les génotypes.

### Exercice 5 :

#### Avant de commencer

Etablissez d'abord le mode de transmission autosomique récessif de l'affection héréditaire afin de pouvoir schématiser le comportement des chromosomes. Pour calculer la probabilité que le foetus soit atteint, calculez la probabilité que III-2 soit hétérozygote et considérez que l'individu III-1 a une probabilité de 1% d'être hétérozygote.

#### Introduction

Afin de déterminer la probabilité que le foetus IV-1 soit atteint d'albinisme oculo-cutané, nous déterminerons la probabilité qu'ont ses parents de former des gamètes portant l'allèle de la maladie. Pour cela, il nous faut d'abord déterminer le génotype des parents, III-1 et III-2. Nous schématiserons ensuite le comportement des chromosomes parentaux lors de la formation de leurs gamètes.

#### Mode de transmission et génotypes

L'allèle responsable de l'affection héréditaire est récessif : en effet, les individus III-3 et III-4 sont atteints alors qu'aucun de leurs parents ne l'est. Si l'allèle était dominant, au moins un des parents serait atteint. De plus, les allèles de la tyrosinase sont portés par un autosome : en effet, si le locus du gène était situé sur le chromosome X, le père serait hémizygoté et serait atteint. La transmission de la maladie est donc autosomique récessive et les individus III-3 et III-4 sont donc homozygotes pour l'allèle défectueux de la tyrosinase. Comme les parents ne sont pas atteints mais qu'ils ont transmis chacun un allèle défectueux, ils sont hétérozygotes. Nous noterons A+ l'allèle normal et A- l'allèle défectueux.

#### Détermination du risque

L'individu III-2 a un phénotype normal. Etant donné que chacun de ses parents est hétérozygote A+/A-, il peut être homozygote A+/A+ ou hétérozygote A+/A- avec une probabilité de 1/3 et 2/3 respectivement pour chacun de ces génotypes. En effet, ayant un phénotype normal, il ne peut être homozygote A-/A-.

Lorsqu'il forme ses gamètes, s'il est hétérozygote, il y a une chance sur deux qu'il transmette l'allèle défectueux. La probabilité qu'il transmette l'allèle est donc de  $1/2 \times 2/3$  soit  $1/3$ .

La mère n'est pas issue de la même famille et a donc une probabilité de 1% d'être hétérozygote. Dans ces conditions, la probabilité qu'elle ait transmis l'allèle défectueux lors de la formation de l'ovocyte est égale à  $1/100 \times 1/2$  soit  $1/200$ .

La probabilité de rencontre de deux gamètes portant l'allèle défectueux est donc de  $1/200 \times 1/3 = 1/600$

#### Illustration du comportement des chromosomes





### **Introduction**

Les informations apportées par l'analyse d'un arbre généalogique peuvent être utilement précisées par une analyse de l'ADN.

#### ***Document 1***

Parmi les parents du garçon 11, on connaît le génotype du père 12, b/c (deux allèles codominants b et c du gène S qui s'expriment simultanément) correspondant au phénotype bc noté en gris. La mère, 3, de phénotype b peut être de génotype b/b ou b/a puisque b est dominant sur a et s'exprime seul dans ce cas donnant le phénotype noté en noir. Il en est de même de ses parents 1 et 2. En conséquence, le fils 11 de phénotype b peut être homozygote b/b ou hétérozygote b/a sans que l'on puisse trancher par l'examen de l'arbre généalogique. La technique de Southern permet d'assigner précisément leur génotype aux différents membres de la famille à l'exception de la mère 15 qui est de phénotype a et donc de génotype homozygote a/a puisque a est récessif.

#### ***Document 2***

Le test de Southern permet d'identifier des fragments d'ADN correspondant aux trois allèles a, b et c et donc de préciser le génotype des parents. Le profil de restriction de l'ADN du père 11 présente une seule bande correspondant à l'allèle b. L'étude de l'arbre généalogique avait montré que le père était soit de génotype b/a soit de génotype b/b. La présence d'un seul allèle b indique que le père 11 est homozygote b/b. Comme la mère 15 est homozygote a/a, l'enfant à naître 16 est nécessairement hétérozygote b/a et donc de phénotype b noté en noir puisque b est dominant sur a.

### **Conclusion**

L'analyse de l'ADN permet d'établir directement les génotypes, sans ambiguïté. Elle confirme et complète les génotypes tirés de l'analyse de l'arbre généalogique.

### **Exercice 7 :**

#### ***Avant de commencer***

Commencer par montrer, à partir de l'analyse des familles A et B, le mode de transmission des allèles impliqués (récessifs et liés au sexe). Retrouver alors les génotypes des membres de la famille C.

### **Introduction**

L'analyse des arbres généalogiques permet souvent d'établir le génotype des individus selon leur phénotype. Après avoir identifié le mode de transmission des allèles d et g, nous établirons le génotype de l'individu C-9.

#### ***Mode de transmission des allèles***

L'arbre généalogique de la famille A montre que des individus atteints de daltonisme comme 3, 4 et 12 ont des parents non atteints. Ceci montre que l'allèle d, responsable du daltonisme, est récessif par rapport à G, car s'il était dominant, il s'exprimerait chez l'un des parents. Il en est de même de l'allèle g : la déficience en G6PD se manifeste chez des individus (12, 18, 20, 21) dont les parents ne sont pas atteints. Ils sont donc homozygotes pour l'allèle récessif g

qu'ils ont reçu de chacun de leurs parents. Ces anomalies rares atteignent essentiellement des garçons, suggérant une liaison au chromosome X. Si les allèles d et g étaient portés par un autosome, cela signifierait que les individus 1, 2, 4, 7 de la famille A et 1, 2, 3 de la famille C sont porteurs de l'allèle d et que les individus 1, 2, 6, 15, 17 de la famille A et 1, 2, 3 de la famille C sont porteurs de l'allèle g. Ceci est en contradiction avec la rareté de ces allèles. En outre, le modèle de liaison au chromosome X des deux allèles n'est pas contradictoire avec les données de l'arbre généalogique : les garçons atteints de daltonisme sont hémizygotés Xd/Y, les garçons atteints de déficience en G6PD sont hémizygotés Xg/Y et les femmes porteuses sont Xd/XD ou Xg/XG.

### ***Phénotype de C-9***

Les parents de C-9, qui a un phénotype normal, ont également un phénotype normal. Cependant, ses deux frères présentent chacun une anomalie génétique, le daltonisme pour C-7 et la déficience en G6PD pour C-8. Si le mode de transmission est bien une liaison au sexe, cela signifie que les génotypes des deux frères 7 et 8 sont respectivement XgG/Y et XdG/Y. Comme le père C-3 n'exprime aucune des deux anomalies, son génotype est XDG/Y. Dans ce cas, c'est la mère C-4 qui a transmis les deux allèles d et g. Elle doit donc être hétérozygote XGd/XDg. Ceci n'est en contradiction ni avec les faits, ni avec les hypothèses formulées. Son père C-1, daltonien lui a transmis l'allèle d, et sa mère, qui portait l'allèle g qu'elle a transmis à C-5, a dû lui transmettre l'allèle g. C-4 est donc effectivement hétérozygote pour les deux gènes. Cependant, elle porte les deux allèles d et g sur les deux chromosomes X homologues qui portent aussi G et D. Si elle a pu transmettre G et D ensemble à son fils 9 qui est hémizygoté pour ces deux allèles puisqu'il n'est pas atteint, c'est qu'un échange de segment chromosomique, un crossing-over, a dû se produire lors de la méiose, redistribuant les allèles sur les chromatides homologues. Ainsi, elle a pu former des gamètes dG, Dg, (unis à Y ils ont donné les phénotypes des frères 7 et 8) DG (à l'origine de C-9) et dg (pas d'enfant correspondant qui serait doublement atteint).

### **Conclusion**

Ainsi, le phénotype de l'individu C-9 résulte du brassage génétique qui s'effectue lors de la méiose. Alors que les frères 7 et 8 ont reçu chacun un des deux chromosomes X maternels que la mère avait elle-même reçu de chacun de ses parents, la réunion des deux allèles D et G sur un même chromosome ne peut s'expliquer que par un crossing-over qui s'est produit lors de la gamétogenèse chez C-4 puisque s'agissant de garçons, le père fournit le chromosome Y.

### **Exercice 8 :**

#### **Avant de commencer**

Utiliser la carte chromosomique pour localiser les gènes impliqués dans les croisements présentés et montrez que les croisements proposés sont la preuve d'un brassage interchromosomique (gènes indépendants) et d'un brassage intrachromosomique (gènes liés).

#### **Introduction**

Au cours de la méiose, ensemble de deux divisions précédées d'une seule biosynthèse d'ADN, permettant la formation de gamètes haploïdes, les allèles portés par les chromosomes homologues des cellules subissant la méiose sont redistribués entre les cellules filles puis dans les gamètes. On appelle ce phénomène brassage génétique. Nous montrerons que les informations tirées des documents permettent d'identifier un brassage interchromosomique,

lié à la ségrégation indépendante des chromosomes, et un brassage intrachromosomique, lié à des échanges de segments chromosomiques entre chromatides sœurs. Il en résulte la formation de nouvelles combinaisons alléliques pouvant conduire à des génotypes et à des phénotypes différents de ceux des parents.

### *Gènes et allèles considérés dans les croisements*

Les croisements présentés dans le document 2 concernent des gènes que l'on peut localiser sur la carte chromosomique du document 1. Les mutations black et cinnabar concernent deux gènes, contrôlant respectivement la couleur du corps et celle de l'œil, situés sur le même chromosome, le chromosome II, à 9 centimorgans de distance l'un de l'autre. Il s'agit donc de gènes liés puisque situés sur un même chromosome. En revanche, la mutation cardinal, qui concerne un autre gène contrôlant la couleur de l'œil, se trouve sur le chromosome III. Ainsi, les allèles black/corps sauvage et cardinal/œil normal, correspondent à des gènes indépendants puisque situés sur des chromosomes différents.

### *Brassage interchromosomique*

Le brassage interchromosomique est révélé par les croisements réalisés entre souches qui diffèrent par les allèles de gènes indépendants. En effet, dans ce cas, lors de la méiose, les gènes ont le même comportement que les chromatides individuelles et les différents allèles se répartissent de manière équiprobable dans les gamètes. Considérons la deuxième série de croisements où sont en cause les mutations black et cardinal. La génération F1 étant entièrement sauvage, les deux allèles mutés sont récessifs par rapport aux allèles sauvages correspondants. En effet, les mouches P1 sont homozygotes pour black (c'est indiqué dans le texte) et pour cardinal puisqu'il s'agit d'un allèle récessif qui s'exprime. Quand elles sont croisées avec des mouches sauvages, la génération F1 qui en résulte présente un phénotype sauvage, ce qui montre que les parents sauvages étaient homozygotes. Les descendants F1 doivent avoir un génotype hétérozygote puisqu'ils reçoivent de leurs parents un allèle sauvage et un allèle muté de chacun des deux gènes. Le croisement F1 x P1, qui est un croisement test (croisement en retour) le confirme. On obtient quatre phénotypes en proportions semblables (corps sauvage, œil sauvage ; corps black, œil sauvage ; corps sauvage, œil cinnabar ; corps black et corps cinnabar) traduisant la répartition au hasard dans les cellules filles des chromosomes homologues lors de la première division et des chromatides sœurs lors de la seconde. Les croisements effectués peuvent être résumés de la façon suivante :

**COMPILBAC**  
**T<sup>le</sup> S2**

<b>P1</b>	<b>Sauvage</b>
Génotypes : bl/bl ; cd/cd	bl <sup>+</sup> / bl <sup>+</sup> ; cd <sup>+</sup> /cd <sup>+</sup>
Phénotype : [bl, cd]	[bl <sup>+</sup> , cd <sup>+</sup> ]
Gamètes : bl, cd ; 100 %	bl <sup>+</sup> , cd <sup>+</sup> ; 100 %
<b>F1</b> : Génotype : bl <sup>+</sup> / bl ; cd <sup>+</sup> /cd ;	<b>F1</b> : Phénotype : [bl <sup>+</sup> , cd <sup>+</sup> ]

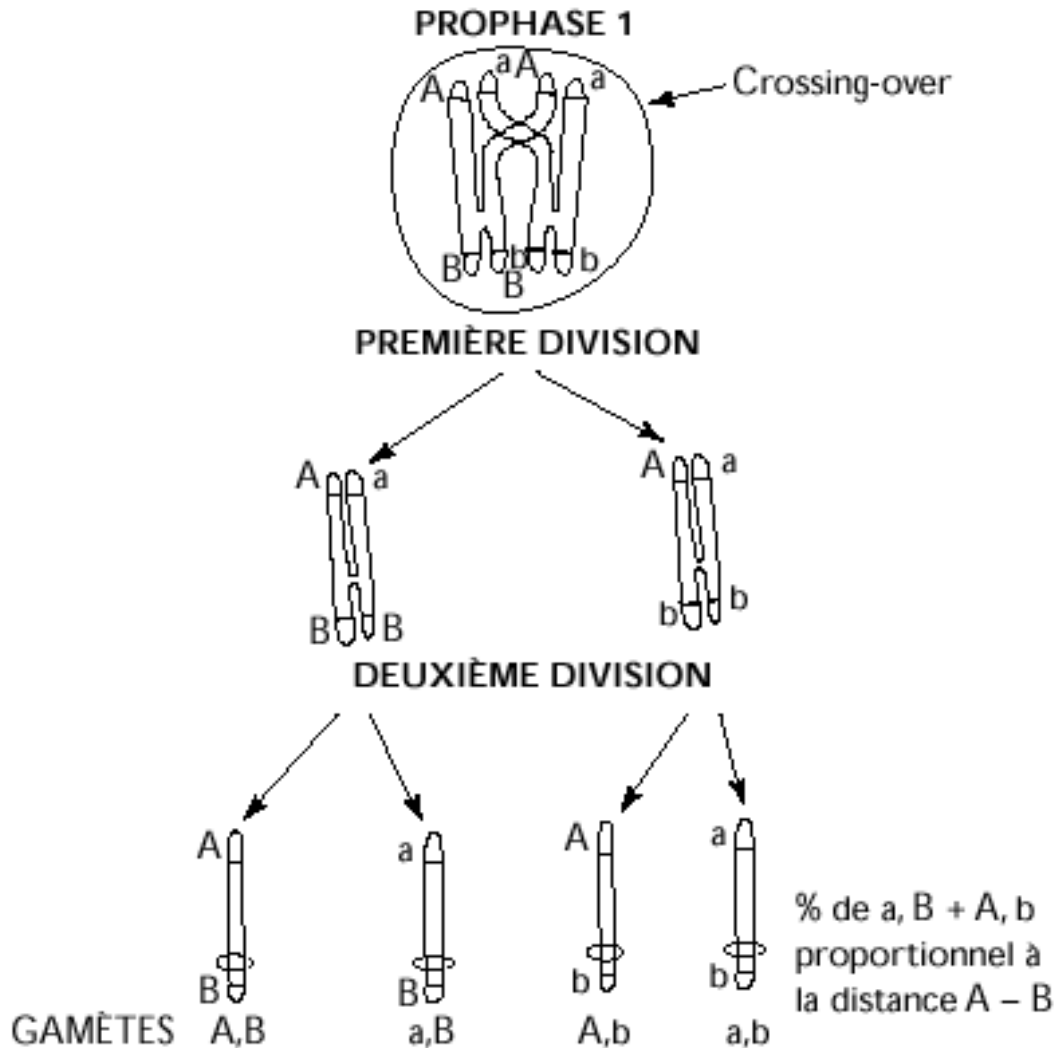
<b>F1</b>	<b>P1</b>
Génotype : bl <sup>+</sup> / bl ; cd <sup>+</sup> /cd	Génotypes : bl/bl ; cd/cd
Phénotype : [bl <sup>+</sup> , cd <sup>+</sup> ]	Phénotype : [bl, cd]
Gamètes (gènes indépendants) :	Gamètes :
bl <sup>+</sup> , cd <sup>+</sup> ; bl <sup>+</sup> , cd ; bl, cd <sup>+</sup> ; bl, cd (25 % de chaque)	bl, cd (100 %)

Résultats : Génotypes : bl<sup>+</sup>/ bl, cd<sup>+</sup>/cd ; bl<sup>+</sup>/ bl, cd/cd ; bl/bl, cd<sup>+</sup>/cd ; bl/bl, cd/cd.  
Phénotypes : [bl<sup>+</sup>, cd<sup>+</sup>] ; [bl<sup>+</sup>, cd] ; [bl, cd<sup>+</sup>] ; [bl, cd] 25 % de chaque

Les proportions attendues des quatre phénotypes étant égales aux proportions observées, elles confirment la ségrégation indépendante des chromosomes II et III qui portent les gènes considérés.

### ***Brassage intrachromosomique***

La première série de croisements concernant des gènes liés illustre le brassage intrachromosomique. La distance de 9 centimorgans entre les locus des deux gènes donnée par la carte génétique indique que le pourcentage de recombinaison atteint 9 %. Lors d'un croisement test (effectué entre hétérozygotes pour les deux gènes black et cinnabar et doubles homozygotes), la recombinaison des gènes situés sur un même chromosome confirme que des échanges de segments chromosomiques se sont produits lors de la prophase I de la méiose chez les individus F1 puisque de nouvelles combinaisons d'allèles se manifestent (corps noir, œil normal ; corps normal, œil rouge). Si on obtient 8 % de recombinants au lieu des 9 % indiqués par la carte, c'est parce que le pourcentage observé est toujours légèrement sous évalué à cause des doubles crossing-over qui ne se manifestent pas dans le phénotype. La fréquence des recombinaisons est bien proportionnelle à la distance entre les locus des deux gènes, caractéristique à la base de la construction de la carte génétique. En outre, le document 3 montre, sur une photographie prise au microscope, les échanges de segments chromosomiques qui se produisent lors de la prophase I. Le cliché montre un bivalent, ensemble de deux chromosomes homologues réunis lors de la prophase I. Le bivalent comporte quatre chromatides identiques deux à deux puisque résultant de la réplication de l'ADN avant la méiose. Des chiasmas, entrecroisements des chromatides sœurs, sont visibles. Ils correspondent aux échanges de segments entre chromatides sœurs, les crossing-over, à l'origine de la recombinaison des gènes situés sur un même chromosome. La figure ci-dessous schématise un bivalent lors de la prophase I de la méiose avec un chiasma entre deux gènes liés A/a et B/b correspondant à bl<sup>+</sup>/bl et cn<sup>+</sup>/cn de l'exemple et leur destinée ultérieure.



### Conclusion

Lors de la méiose, qui assure le passage de l'état diploïde à l'état haploïde nécessaire à la fécondation, les allèles sont redistribués dans les cellules filles. Chez les hétérozygotes, les cellules filles peuvent recevoir l'un ou l'autre de deux allèles différents. Si l'on considère plusieurs gènes, de nouvelles combinaisons alléliques vont pouvoir se former dans les gamètes en raison de mécanismes de brassage génétique. Selon leur localisation (sur un même chromosome : gènes liés ; sur des chromosomes différents : gènes indépendants), les mécanismes de brassage sont différents. Les gènes indépendants sont redistribués indépendamment avec une égale probabilité. Au contraire, la redistribution des allèles des gènes liés, qui dépend de la fréquence des crossing-over, se produit avec une probabilité proportionnelle à leur distance sur le chromosome. On parle respectivement de brassage interchromosomique et intrachromosomique.

## **Exercice 9 :**

### **Avant de commencer**

Justifier chaque étape à partir de l'analyse des documents (construction du virus vecteur, modification du virus pour le rendre apte à pénétrer dans les cellules cibles). Les problèmes d'expression du gène inséré ne sont pas considérés par les documents.

### **Introduction**

La thérapie génique consiste à insérer par transgénèse un gène normal dans le noyau de cellules qui comportent un gène anormal pour corriger le défaut qui en résulte. En effet, l'expression du transgène doit permettre alors de rétablir la fonction défectueuse. Pour réussir, la thérapie génique nécessite différentes étapes : construction d'un vecteur apte à délivrer son ADN spécifiquement dans les cellules cibles, insertion du gène normal dans l'ADN du vecteur, expression du gène dans les cellules cibles. Nous expliquerons les étapes illustrées par les documents proposés dans le cas de la thérapie génique de la mucoviscidose.

### ***Choix d'un vecteur***

Pour faire pénétrer un gène dans une cellule, il faut d'abord disposer d'un vecteur, construction apte à pénétrer dans les cellules cibles. Le document 1 montre comment un adénovirus pénètre dans une cellule. Le virus doit reconnaître un récepteur membranaire de la cellule cible et s'y lier avant d'être ingéré par endocytose. Après rupture de la vésicule d'endocytose, le virus peut pénétrer dans le noyau et y délivrer son ADN. Dans le cas de la mucoviscidose, le premier problème à résoudre est donc d'obtenir un vecteur susceptible de reconnaître spécifiquement les cellules des bronches. Comme les adénovirus ne se lient pas aux cellules des bronches, il faut d'abord modifier le virus pour le rendre apte à pénétrer dans ces cellules.

### ***Modification du virus***

Pour rendre le virus capable de se lier aux cellules des bronches, on a cherché un récepteur spécifique de ces cellules. Le document 2 nous informe qu'il existe un tel récepteur, le P2Y2, présent en grandes quantités à la surface des cellules des bronches. Comme le virus ne se lie pas naturellement à cette protéine, on a cherché à en modifier l'enveloppe. Le document 3 indique comment le virus a été transformé. En modifiant les fibres portant les nodules, on peut remplacer certains d'entre eux par des nodules capables de se lier à P2Y2. Dans ces conditions, les nodules se lient à P2Y2 et l'adénovirus modifié peut pénétrer dans la cellule par endocytose. Pour être utile, le virus doit contenir le gène CFTR normal.

### ***Insertion du transgène dans le virus***

Le document 4 montre comment le gène CFTR peut être introduit dans le virus. L'ADN viral a la forme d'un anneau. Il est traité par des enzymes, des endonucléases de restriction, capables d'ouvrir l'anneau en coupant l'ADN en un seul site caractérisé par une courte séquence nucléotidique. Parallèlement, le gène à insérer est découpé par des enzymes similaires à partir d'ADN humain normal. Les enzymes utilisées permettent d'obtenir des extrémités simple brin complémentaires entre l'ADN humain et l'ADN viral. Quand les deux ADN sont mis en contact, il se forme une molécule recombinante circulaire comportant le

gène CFTR. L'ADN recombinant doit alors être replacé dans des particules virales. Ces particules sont destinées à être administrées au patient.

Si le transgène s'exprime dans les cellules des bronches, le canal chlorure peut être synthétisé normalement et le mucus redevenir normal lui aussi, éliminant les symptômes les plus graves de la maladie.

### **Conclusion**

Le traitement d'une maladie génétique par thérapie génique nécessite donc la construction de vecteurs capables de délivrer spécifiquement un gène normal dans des cellules cibles spécifiques. Le vecteur doit donc comporter l'ADN normal et doit pouvoir reconnaître spécifiquement les cellules cibles et y pénétrer. Toutefois, cela ne règle pas tous les problèmes. En effet, pour être efficace, il faut également que l'ADN étranger soit intégré dans l'ADN de l'hôte et qu'il s'exprime normalement dans les cellules cibles.

### **Exercice 10 :**

#### *Avant de commencer*

La cause des avortements se déduit de l'analyse des documents 1 à 3 tandis que l'établissement du caryotype est une mesure de précaution, en raison du caryotype maternel, malgré l'absence de signes montrée par le document 4.

### **Introduction**

Certaines anomalies chromosomiques sont à l'origine d'avortements spontanés mais il est possible de les identifier par l'examen du caryotype des parents et du fœtus, ce qui permet de prévoir comment se déroulera la grossesse chez une personne ayant déjà subi ce type de problème. En analysant les documents proposés, nous montrerons que les avortements de madame D s'expliquent par une anomalie chromosomique et que, même s'il n'existe pas de signes biologiques d'anomalie lors de sa dernière grossesse, l'établissement du caryotype du fœtus est une mesure de précaution compte tenu du risque induit par le caryotype de la mère.

#### *Causes des avortements*

Dans 80 % des cas, les anomalies chromosomiques d'un fœtus se traduisent par des valeurs inhabituelles de certains marqueurs comme l'épaisseur du pli cutané de la nuque et la concentration en hormone chorionique gonadotrope (HCG) et en alpha-fœtoprotéine (AFP). Dans le cas de madame D, le document montre que les valeurs observées lors de sa grossesse précédente conduisaient à une suspicion d'anomalie chromosomique. L'avortement à la dix-septième semaine semble le confirmer. Ainsi, le médecin pourra expliquer à madame D que l'origine de ses avortements semble liée à une anomalie chromosomique.

Le document 2 montre que toutes les anomalies chromosomiques indiquées empêchent de mener une grossesse à terme à l'exclusion de la trisomie 21 (syndrome de Down) qui peut aboutir à une naissance dans 20 à 25 % des cas. Le médecin pourra donc expliquer à sa patiente que si son fœtus est de nouveau atteint d'une anomalie, ou bien elle subira de nouveau un avortement spontané, ou bien elle aura un enfant atteint de trisomie 21. Pour préciser l'anomalie chromosomique en cause, un caryotype des parents est établi.

Le document 2 nous a montré que les anomalies chromosomiques à l'origine des avortements spontanés peuvent toucher les chromosomes 13, 14 ou 21. Le document 3 montre l'aspect de ces trois paires de chromosomes isolées du caryotype de monsieur et madame D. Chez monsieur D, ces trois paires ont un aspect normal. En revanche, chez madame D, on constate

qu'il manque un chromosome 21 et que le chromosome 14 possède un bras court supplémentaire alors qu'il est constitué normalement d'un seul bras court (chromosome acrocentrique). On en déduit que madame D est affectée d'une translocation équilibrée 21-14. C'est pourquoi elle ne présente aucun signe d'anomalie. Toutefois, elle peut former quatre types de gamètes avec une égale probabilité. Ces gamètes comporteront respectivement les chromosomes 14 seul, 14 et 21, 14 soudé à 21, 14 soudé à 21 plus 21. La seconde catégorie est normale, la troisième correspond à la même translocation équilibrée que la mère, la première est dépourvue de 21, la dernière possède un 21 en excès. Ces deux dernières catégories seront à l'origine d'anomalies chromosomiques fœtales (respectivement monosomie et trisomie 21) et donc d'avortements.

### ***Le caryotype du fœtus***

Le document 4 montre que la grossesse en cours de madame D ne présente aucun des signes, cutané et biologiques, d'anomalies chromosomiques. Pourtant, le médecin préfère quand même prescrire une amniocentèse de façon à établir le caryotype du fœtus. D'une part, les anomalies chromosomiques ne s'accompagnent pas toujours de ces signes, et, d'autre part, parce qu'il souhaite peut être savoir si même phénotypiquement normal, le fœtus ne porte pas la translocation équilibrée.

### **Conclusion**

Ainsi, madame D porte une translocation équilibrée dont les effets se manifestent dans sa descendance lorsque l'œuf reçoit soit un gamète dépourvu de chromosome 21, soit un gamète qui en contient deux exemplaires. Ces anomalies, qui s'annoncent le plus souvent par des signes biologiques, se traduisent par un avortement spontané. Elles peuvent être détectées chez l'embryon par l'analyse du caryotype.

### **Exercice 11 :**

#### ***Avant de commencer***

Retrouver l'anomalie génétique correspondant au phénotype "retard mental" et démontrer que le phénomène cellulaire responsable de la destruction des neurones est l'excès de purines. Montrer que l'anomalie est responsable des événements biochimiques conduisant à cet excès en raison d'une enzyme 2 anormale. Le diagnostic repose sur l'identification du nombre d'exemplaires de 21 q 22.1.

#### **Introduction**

L'analyse de l'ADN, notamment par l'analyse de Southern, permet d'identifier, dès avant la naissance, certaines anomalies génétiques à l'origine de pathologies graves. Après avoir déterminé les causes génétiques et les mécanismes biochimiques à l'origine du retard mental de l'enfant, un diagnostic fondé sur l'analyse de l'ADN pourra être établi pour le fœtus.

#### ***Origine génétique du retard mental de Corentin***

Les résultats des dosages sanguins du document 1 montrent que le retard mental est associé à une suractivité de l'enzyme 2 de la chaîne de biosynthèse des purines, une enzyme qui catalyse la transformation de la phosphoribosylamine en glycinamide ribonucléotide. Cette suractivité semble liée à la présence de trois exemplaires du fragment 21 q 22.1 du chromosome 21, donc à trois exemplaires du gène Gart puisque la carte cytogénétique du document 1 montre que le locus du gène Gart correspond à la bande 21 q 22.1. Lorsqu'il



n'existe que deux exemplaires de ce fragment chromosomique, l'activité de l'enzyme 2 est plus faible et il n'y a pas de retard mental. Les résultats du test de Southern présentés sur le document 3 confirment l'existence chez Corentin de trois exemplaires du gène Gart, c'est à dire de trois allèles. Un a été reçu de sa mère, un de son père et le troisième peut venir de l'un ou l'autre. Ils correspondent à trois fragments 21 q 22.1 différents. La présence de trois exemplaires d'un même fragment chromosomique suggère que Corentin possède de l'ADN en excès à l'origine de sa maladie. Quelles sont les conséquences biochimiques de cette anomalie génétique ?

### *Anomalies des neurones liées à la biosynthèse des purines*

Les dosages sanguins montrent que la suractivité de l'enzyme 2 est associée à une augmentation du taux sanguin de purines de l'ordre de 50 % par rapport à l'activité normale. Or, comme l'indiquent les résultats des cultures présentés au document 2, le fonctionnement correct des neurones dépend de la concentration en purines. Lorsque le milieu est enrichi en purines (culture 1), les neurones dégènèrent. Un excès de purines conduit donc à la mort neuronale. Inversement, les cellules ayant perdu la capacité à fabriquer des purines, par exemple par mutation de l'enzyme 2 (culture 2, cellules CHO), dégènèrent si on ne leur fournit pas de purines dans le milieu. En revanche, les hybridomes réalisés avec les cellules CHO et les cellules humaines subsistent lorsqu'ils conservent le chromosome humain 21, donc lorsqu'ils sont en mesure de fabriquer une enzyme 2 normale.

En résumé, chez l'enfant atteint, un exemplaire en surnombre du gène Gart conduit à un excès d'enzyme 2 responsable d'une synthèse excessive de purines. L'excès de purines est à l'origine de la mort de neurones dans le système nerveux central qui explique le retard mental affectant l'enfant Corentin.

### *Diagnostic de l'enfant à naître*

Le document 3 présente les résultats du test de Southern effectué chez les membres de la famille. On constate que le fœtus possède deux exemplaires du gène Gart correspondant à deux allèles différents, l'un reçu de son père, l'autre de sa mère, donc deux fragments 21 q 22.1. On en déduit que l'enzyme 2 chez cet enfant aura une activité normale (100 u.a.) conduisant à un taux de purines normal, de l'ordre de 79 mmol.L-1. Il ne présentera donc pas de retard mental puisque ce dernier apparaît seulement lorsque sont présents trois exemplaires de 21 q 22.1 dans son génome.

### **Conclusion**

Le défaut génétique conduisant au retard mental chez Corentin est absent chez le fœtus. L'anomalie correspond à la présence d'ADN en excès conduisant à une synthèse excessive de purines responsable de la mort des neurones. Il pourrait donc s'agir d'une trisomie 21 à l'origine d'un Syndrome de Down (Mongolisme) ou d'une duplication de la bande 21 q 22.1 dans le génome des malades.

## Exercice 12 :

### *Avant de commencer*

Montrer d'abord que l'enfant III-8 est homozygote dans la rétine et hétérozygote dans le reste de ses cellules montrant l'existence d'une nouvelle mutation localisée à la rétine. Montrer ensuite qu'il a reçu un chromosome défectueux de sa grand mère I-1.

### **Introduction**

Certaines formes de rétinoblastome ont une origine génétique. Toutefois, dans le cas présenté ici, nous montrerons que c'est la conjonction de l'hérédité, transmission d'un chromosome anormal, et l'apparition d'une anomalie dans la rétine, non liée à l'hérédité, qui est responsable de l'apparition de la maladie.

### *Les informations tirées du génotype de III-8*

Le document 2 montre que l'individu III-8 possède dans toutes ses cellules, à l'exception de celles de la rétine, un chromosome 13 anormal, plus court que le chromosome 13 normal. Il a donc reçu de ses parents un chromosome 13 normal et un chromosome 13 anormal. Comme sa grand mère possédait le même génotype, comme le montre son caryotype, elle a transmis un chromosome anormal à son fils II-6 qui l'a transmis à sa fille III-8. I-1 et II-3 ne sont pas atteints car ils possèdent un exemplaire normal du chromosome 13 suffisant pour assurer un fonctionnement normal.

### *Origine du rétinoblastome*

L'anomalie ne se manifeste que lorsque le chromosome 13 anormal est présent en double exemplaire. C'est ce que l'on constate dans les seules cellules de la rétine chez III-8 alors que ses autres cellules possèdent un exemplaire normal. Ceci signifie que le second chromosome anormal présent dans les cellules de la rétine n'a pas été transmis par ses parents et il résulte donc d'une nouvelle mutation limitée à la rétine. Sur le caryotype, on constate que la mutation qui s'est produite dans la rétine a produit le même effet que la mutation familiale, une délétion du chromosome 13. Elle peut résulter de facteurs mutagènes de l'environnement, comme par exemple, l'action du rayonnement ultraviolet qui est absorbé par l'ADN. Elle aboutit à un état homozygote dans la rétine et donc au déclenchement de la tumeur.

### **Conclusion**

Le chromosome 13 anormal présent chez sa grand mère a été transmis par son père à l'enfant III-8. En outre, une mutation s'est produite dans la rétine conduisant à un état homozygote limité à cet organe et à l'apparition du rétinoblastome.

### Exercice 13 :

#### *Avant de commencer*

Déterminer la limite à partir de laquelle le nombre de répétitions du triplet CAG conduit à un phénotype anormal.

#### **Introduction**

La chorée de Huntington est une maladie héréditaire qui ne se manifeste qu'à l'âge mûr. Les connaissances en génétique permettent de déterminer son origine et de prévoir dans certains cas la probabilité d'apparition de la maladie dans une famille dont certains membres sont atteints comme c'est le cas dans l'exemple proposé.

#### *Mode de transmission et origine de la maladie*

La chorée de Huntington est une affection neurologique à transmission autosomique dominante. Ceci implique que si un seul allèle du gène IT 15 porte l'anomalie, l'individu qui le possède sera atteint. Lorsqu'une maladie est à transmission autosomique dominante, tout individu atteint possède au moins un de ses deux parents atteints. Or, l'individu III de la famille B est atteint alors qu'aucun de ses parents ne l'est. Quelle est dans ce cas l'origine de la maladie ?

Le document 1 montre que l'allèle morbide est caractérisé par un nombre de répétitions du triplet CAG égal au minimum à 39 dans la population malade tandis que l'allèle normal ne présente jamais plus de 30 répétitions dans la population témoin étudiée. La maladie ne se manifeste donc que pour un nombre de répétitions supérieur à 39 dans au moins un des deux allèles puisqu'il est dominant. C'est bien ce que l'on observe chez l'individu III dont un des allèles IT 15 montre 63 répétitions. Or cette personne a reçu de sa mère l'allèle possédant 21 répétitions. Il a donc reçu de son père soit l'allèle qui en possède 22 soit celui qui en possède 30 plus probablement. On peut donc supposer que de nouvelles répétitions se sont formées lors de la gaméto-genèse chez son père II, probablement dans l'allèle qui, avec 30 répétitions, se trouve à la limite supérieure observée dans les allèles normaux. La transmission de cet allèle a conduit à l'apparition de la chorée chez l'individu III. Ainsi, le nombre de répétitions lorsqu'il est proche de la limite supérieure de l'allèle normal et donc de la limite inférieure de l'allèle morbide peut augmenter au cours de la gaméto-genèse et donner naissance à un nouvel allèle morbide dominant. Ceci met en évidence le caractère dynamique de cette mutation dont le nombre de répétitions peut augmenter au cours de la gaméto-genèse transformant un allèle normal en allèle morbide. Au cours des générations, il peut donc y avoir transformation d'un allèle normal en allèle morbide par augmentation du nombre de répétitions du triplet CAG.

#### *Risques encourus par les fœtus*

Le père III-1 du fœtus IV-12 de la famille A est atteint tandis que la mère ne l'est pas. Étant donné qu'il a un enfant, IV-12 non atteint, le père III-1 est hétérozygote pour l'allèle morbide car s'il était homozygote, tous ses enfants seraient atteints en raison du caractère dominant de l'allèle morbide. Dans ces conditions, le père III-1 produit 50 % de gamètes portant l'allèle normal et 50 % portant l'allèle morbide et il y a un risque de 1/2 de transmission à son enfant. Comme l'allèle est dominant, le fœtus présente un risque de 1/2 d'être atteint.

Dans la famille B, le fœtus III reçoit un allèle normal de chacun de ses parents qui ne sont pas atteints et ne devrait donc pas l'être non plus. Toutefois, le fait que son frère soit atteint montre que le risque n'est pas nul. L'allèle du père qui possède 30 répétitions est susceptible de connaître de nouvelles répétitions lors de la gaméto-genèse et de se transformer en un allèle morbide mais ce risque n'est pas quantifiable d'après les documents proposés. Ceci pose de

difficiles problèmes éthiques d'autant que la maladie se déclare tardivement au cours de la vie et que la gravité de l'atteinte est liée au nombre de répétitions du triplet CAG dans l'allèle.

### **Conclusion**

Le cas de la chorée de Huntington montre qu'un allèle normal peut se transformer en allèle anormal par accumulation au cours des générations de répétitions d'un triplet au delà d'une limite déterminée. Ce mécanisme n'est pas propre à la chorée de Huntington mais existe aussi dans d'autres maladies héréditaires comme le syndrome de l'X fragile et souligne le caractère dynamique de certaines mutations.

### **Exercice 14 :**

#### *Avant de commencer*

Remontez la chaîne de causalité en partant de l'enzyme impliquée dans le métabolisme de la phénylalanine jusqu'à la séquence d'ADN de l'allèle responsable.

### **Introduction**

La phénylcétonurie est une maladie métabolique héréditaire à transmission autosomale récessive. Ceci signifie que les personnes atteintes sont homozygotes pour l'allèle muté responsable de la maladie. Les documents proposés permettent de préciser son origine, notamment d'identifier l'allèle muté, la nature de la mutation et ses conséquences métaboliques.

#### *Une maladie génétique*

Le document 4 indique que dans près de 63 % des familles touchées, la phénylcétonurie est due à une anomalie dans la constitution d'une enzyme, la phénylalanine hydroxylase (PAH). Nous savons que l'activité d'une enzyme est liée à sa structure tertiaire déterminée par la séquence de ses acides aminés (structure primaire). Or, la structure primaire de toute protéine est dictée par la séquence nucléotidique de son gène. Dans le cas de la PAH, il existe deux allèles du gène, un allèle normal et un allèle muté comme le montre le document 4. L'allèle muté présente une mutation ponctuelle, une substitution, dans le codon 408 : le premier nucléotide de ce codon a pour base azotée la cytosine dans l'allèle normal et la thymine dans l'allèle muté. Cette simple différence dans la séquence va introduire une différence dans la séquence de l'ARN messager correspondant. À la position 408, l'ARNm normal comportera le codon CGG tandis que l'ARNm anormal comportera le codon UGG. En effet, la séquence du brin non transcrit correspond à celle de l'ARNm à ceci près que les nucléotides comportant la thymine (T) dans l'ADN y sont remplacés par des nucléotides comportant l'uracile (U) dans l'ARN. Le tableau du code génétique montre que ces deux codons correspondent respectivement à l'arginine et au tryptophane. Aussi, au moment de la traduction de l'ARNm en protéine, le tryptophane remplacera l'arginine à la position 408 de la séquence protéique. Cette simple anomalie dans la structure primaire de la PAH est à l'origine de l'affection héréditaire.

#### *Conséquences métaboliques*

Le remplacement de l'acide aminé 408 dans la structure primaire de la PAH modifie cette protéine enzymatique ce qui perturbe le métabolisme de la phénylalanine. En effet, le document 1 montre que chez un sujet normal, la phénylalanine reste peu concentrée dans le sang et dans les urines (1 à 2 mg/100 mL) car elle est transformée par la PAH en tyrosine selon l'équation bilan de la voie 1 du document 2. La tyrosine est ensuite impliquée dans la

biosynthèse de la mélanine, le pigment sombre de la peau. Au contraire, chez un sujet malade, le document 1 nous indique que la phénylalanine s'accumule dans le sang à des concentrations toxiques (15 à 63 mg/100 mL) et dans les urines (300 à 1000 mg/100 mL). Elle n'est donc pas transformée selon la voie 1 du document 2 ce qui montre que la PAH ne remplit pas sa fonction correctement, vraisemblablement en raison d'une modification de sa structure tertiaire due à l'anomalie de sa séquence. Dans ces conditions, une voie métabolique alternative (voie 2 du document 2) transforme une partie de la phénylalanine alimentaire en acide phénylpyruvique, un acide cétonique éliminé par les urines. On retrouve en effet de l'acide phénylpyruvique dans le sang (0.3 à 1.8 mg/100 mL) et dans les urines (300 à 2000 mg/100 mL), ce qui n'est pas le cas chez les individus non atteints. Or, l'accumulation d'acide phénylpyruvique à de telles concentrations est toxique pour l'organisme, notamment pour le développement du système nerveux central. Si rien n'est fait, les anomalies de développement du cerveau conduiront à un retard mental. Toutefois, un régime alimentaire appauvri en phénylalanine permet de limiter les conséquences de l'anomalie.

### **Conclusion**

Ainsi, la simple substitution d'un nucléotide *C* par un nucléotide *T* dans un seul codon du gène de la PAH est à l'origine de la maladie car cette mutation conduit à une protéine enzymatique inactive incapable de transformer la phénylalanine en tyrosine ce qui perturbe le métabolisme normal de la phénylalanine. L'accumulation de cet acide aminé à des concentrations excessives et celle d'acide phénylpyruvique (qui ne se forme pas normalement) sont toxiques et provoquent les symptômes décrits dans le document 1. En outre, la chaîne de biosynthèse de la mélanine n'est pas correctement approvisionnée en tyrosine ce qui se traduit par des anomalies de pigmentation.

Toutefois, comme le confirme l'arbre généalogique du document 3, la maladie n'apparaît que chez les homozygotes pour l'allèle muté car les hétérozygotes continuent à produire parallèlement l'enzyme normale. C'est pourquoi il s'agit d'une maladie héréditaire récessive.

### **Exercice 15 :**

#### *Avant de commencer*

Identifiez la structure des chromosomes normaux pour en déduire les anomalies à l'origine de la maladie des deux enfants.

### **Introduction**

Lorsqu'un couple a des enfants atteints par une maladie génétique, il est souvent possible de prévoir la probabilité d'apparition de la maladie chez les futurs enfants si l'on peut déterminer les génotypes des parents. En outre, dans les cas de maladies chromosomiques, l'étude des caryotypes permet d'établir les génotypes et d'identifier les anomalies existantes. En effet, le caryotype est une photographie prise au microscope des chromosomes métaphasiques d'une cellule. En rangeant les chromosomes par paires d'homologues, on facilite l'identification des anomalies.

#### *Analyse des caryotypes*

Le médecin consulté par les parents a formulé l'hypothèse d'une maladie d'origine chromosomique. Pour valider cette hypothèse, il a demandé l'établissement du caryotype des membres de la famille. En effet, l'examen des chromosomes permet souvent d'identifier une anomalie, en particulier si elle porte sur le nombre ou la dimension des chromosomes. Qu'en est-il dans ce cas en se limitant aux paires de chromosomes 5 et 12 ?

### ***Caryotype du père***

Chez le père, l'examen des chromosomes en fluorescence montre une paire de chromosomes 5 identiques formés de 13 bandes différant par leur degré de fluorescence. On observe 7 bandes de faible fluorescence alternant avec 6 bandes de forte fluorescence. Les deux chromosomes 12, plus courts, sont également identiques mais ne comportent que 5 bandes, 3 de faible fluorescence alternant avec 2 bandes de fluorescence importante. Sachant que les chromosomes homologues d'une même paire ont normalement une structure et une dimension comparables, ces deux paires de chromosomes semblent normales ce qui est confirmé par l'absence de signes cliniques chez le père.

### ***Caryotype de la mère***

Chez la mère, en revanche, on détecte des anomalies chromosomiques repérables à la différence de taille des chromosomes homologues des paires 5 et 12. En effet, si le chromosome 5b de la mère est identique au chromosome 5b du père, le chromosome 5a est plus court. Il lui manque deux bandes de forte fluorescence et deux bandes de faible fluorescence. Aussi, si la structure des chromosomes paternels est la structure normale, le chromosome 5a maternel présente une délétion. Dans le cas de la paire 12, on observe également une différence de taille entre 12a et 12b. Ce dernier chromosome a une taille et des bandes identiques à celles des deux chromosomes 12 paternels mais le chromosome 12a est plus long. On remarque qu'il possède deux bandes de forte fluorescence et deux bandes de faible fluorescence supplémentaires. Ainsi, le fragment manquant du chromosome 5a se retrouve sur le chromosome 12a. C'est une translocation. Puisque la mère ne présente aucun signe clinique, cela montre qu'elle ne possède ni manque, ni excès de matériel chromosomique. Il s'agit donc d'une translocation équilibrée.

### ***Caryotypes des enfants***

Les deux enfants présentent des anomalies chromosomiques à l'origine de signes cliniques sévères. Le premier enfant présente une paire de chromosomes 5 anormale : son chromosome 5a présente la même délétion que le chromosome correspondant de la mère. Toutefois, contrairement à sa mère, le fragment manquant n'est pas présent sur le chromosome 12 car il possède une paire 12 normale. Il lui manque donc une partie du matériel chromosomique, défaut à l'origine de la maladie du "cri du chat".

Le deuxième enfant possède une paire 12 anormale avec un chromosome 12a identique à celui de sa mère, c'est à dire plus long que la normale. Comme la paire 5 est normale contrairement à sa mère, cet enfant possède du matériel chromosomique en excès à l'origine des signes cliniques observés.

### ***Caryotype du fœtus***

Il est possible de déterminer la probabilité pour que le fœtus soit lui aussi affecté. En effet, puisque les génotypes des parents sont connus, on peut en déduire la probabilité de formation des différents gamètes et donc les génotypes possibles pour le fœtus en se limitant aux paires de chromosomes 5 et 12.

Le père, dont les chromosomes sont normaux, produit des gamètes normaux. La mère produit des gamètes de quatre types différents : 5a, 12a ; 5a, 12b ; 5b, 12a ; 5b, 12b. La combinaison 5a, 12a comportant la translocation équilibrée donnera un individu sans signe clinique particulier puisque son caryotype sera identique à celui de la mère. La combinaison 5b, 12b également puisque son caryotype, normal, sera identique à celui du père. En revanche, 5a, 12b donnera un caryotype auquel manquera un fragment de 5a comme le premier enfant et 5b, 12a donnera un caryotype dans lequel se trouvera un fragment en excès sur 12a comme le deuxième enfant. Le fœtus a donc une probabilité de 1/2 d'être affecté par une maladie.

## Conclusion

Le médecin va donc pouvoir informer les parents du risque important (1 "chance" sur 2) d'apparition chez le fœtus d'une maladie similaire à celle de l'un ou l'autre des deux enfants. Toutefois, l'examen du caryotype du fœtus établi à la suite d'une amniocentèse permettra de savoir si effectivement le fœtus est atteint. Si c'est le cas, les parents devront alors décider de la poursuite ou non de la grossesse compte tenu de la sévérité des symptômes prévisibles.

## Exercice 16 :

### *Avant de commencer*

Démontrer d'abord qu'il s'agit d'une enzymopathie puis établir la transmission autosomale récessive.

### Introduction

La dysurie présentée par Pascal a les caractères d'une maladie métabolique. Son origine est génétique et sa transmission se fait sur le mode autosomique récessif, comme nous allons le montrer.

### *Une enzymopathie héréditaire*

Pascal présente une anomalie du métabolisme urinaire qui se traduit par la formation de micro calculs de dihydroxyadénine expulsés avec l'urine ou obstruant les voies urinaires. Le document 1 montre que l'adénine n'est pas métabolisée correctement. Sa concentration dans l'urine est 26 fois plus élevée que chez le témoin car elle n'est pas transformée en adénosine monophosphate (AMP). En effet, l'enzyme APRT qui transforme normalement l'adénine en AMP n'a aucune activité chez Pascal. En outre, l'adénine est alors transformée par une voie métabolique alternative en dihydroxyadénine. Normalement non décelable, cette substance s'accumule en fortes quantités chez Pascal et précipite sous forme des micro calculs.

Le document 2 montre que le déficit en APRT semble être héréditaire. En effet, alors que le taux d'APRT est nul chez Pascal, il peut prendre les valeurs 50 % ou 100 % chez les autres membres de la famille.

### *Étude de l'arbre généalogique et mode de transmission*

Les taux d'enzymes observés suggèrent l'existence de deux allèles du gène de l'APRT, l'un actif et dominant (A) et l'autre inactif et récessif (a). Dans ce cas, un homozygote a/a aurait un taux d'APRT de 0 %, un hétérozygote A/a aurait un taux de 50 % comme les parents de Pascal, et un homozygote A/A aurait un taux de 100 % comme la grand-mère maternelle et le demi-frère. L'arbre généalogique n'est pas en contradiction avec ce point de vue. En effet, si l'allèle morbide a est récessif, Pascal a reçu un allèle a de chacun de ses parents, hétérozygotes A/a. Sa mère, qui avait reçu cet allèle de son père, puisque sa mère présente un taux d'APRT maximal, l'a également transmis à son demi-frère. Si l'allèle était dominant il n'en serait pas ainsi. En outre, la transmission ne peut être qu'autosomique car si l'allèle était porté par X, le père ne pourrait qu'être hémizyote et serait atteint, ce qui n'est pas le cas.

## Conclusion

Les calculs urinaires de Pascal sont donc le résultat d'une dysurie héréditaire d'origine génétique. Pascal est homozygote pour un allèle codant une APRT inactive, allèle récessif porté par un autosome.

## Exercice 17 :

### Introduction

L'hémophilie et le daltonisme étant des anomalies génétiques à transmission gonosomique, les allèles mutés sont donc transmis de génération en génération avec les chromosomes X. L'analyse de l'arbre généalogique de la famille va nous permettre de préciser la manière dont les allèles responsables du daltonisme et de l'hémophilie se transmettent à travers les générations.

### *Mécanismes de transmission des deux anomalies*

Nous savons que les gènes D et H sont des gènes liés puisque situés sur le même chromosome, l'hétérochromosome X.

Considérons les quatre frères de la génération IV. Les mâles possèdent deux gonosomes différents X et Y. Puisque les gènes D et H sont situés sur le chromosome X les allèles portés par X s'expriment chez les mâles (état hémizygote), quel que soit leur caractère dominant ou récessif, du fait que la plus grande partie du chromosome X n'a pas de partie homologue sur Y. L'individu IV-1 est daltonien et sa coagulation est normale et nous écrivons donc son phénotype  $[D^-, H]$ . On peut en déduire que son génotype s'écrit  $X^{D^-,H}/Y$  puisque c'est un garçon. De la même façon, l'individu IV-2 est de phénotype  $[D, H]$  et a donc un génotype  $X^{D,H}/Y$ . L'individu IV-3 est de phénotype  $[D^-, H]$  et a donc un génotype  $X^{D^-,H}/Y$  ; l'individu IV-4, de phénotype normal  $[D, H]$ , est de génotype  $X^{D,H}$ . Les garçons reçoivent leur chromosome Y de leur père et leur chromosome X de leur mère. Leur père, III-1, présente un phénotype normal  $[D, H]$ . S'agissant de gènes portés par X, il est donc de génotype  $X^{D,H}/Y$  puisque seuls des allèles normaux s'expriment chez lui. Puisque les quatre frères présentent quatre génotypes hémizygotés différents, cela montre que leur mère a produit quatre types de gamètes différents que l'on peut noter  $X^{D^-,H^-}$ ,  $X^{D,H^-}$ ,  $X^{D^-,H}$ ,  $X^{D,H}$  respectivement. La mère III-2 est donc hétérozygote pour les deux couples d'allèles et son génotype s'écrit  $X^{D,H} / X^{D^-,H^-}$  puisque les femmes possèdent deux exemplaires du chromosome X. Elle n'est atteinte d'aucune des deux anomalies mais elle est porteuse des deux allèles mutés puisqu'elle les transmet à ses fils. Les deux allèles responsables de l'hémophilie et du daltonisme sont donc récessifs par rapport aux allèles normaux.

Ainsi, l'hémophilie et le daltonisme ont pour origine deux anomalies génétiques distinctes dues à des mutations à deux locus différents. La transmission est gonosomique récessive ce qui signifie que les femmes sont le plus souvent porteuses sans être atteintes (excepté dans les rares cas où elles sont homozygotes) alors que les hommes présentent l'anomalie dès lors qu'ils reçoivent l'allèle muté porté par X bien qu'il soit récessif par rapport à l'allèle normal. Toutefois, comme des recombinaisons ont pu se produire entre les deux allèles au cours de la méiose chez la femme III-2, il n'est pas possible de préciser à ce stade leur répartition précise sur les chromosomes.

Son père, II-1 montre un phénotype  $[D^-, H]$  correspondant à un génotype  $X^{D^-,H}/Y$ . Il a donc transmis le chromosome  $X^{D^-,H}$  à sa fille III-2 qui est donc de génotype  $X^{D^-,H} / X^{D,H^-}$ . Elle a donc reçu  $X^{D,H^-}$  de sa mère II-2. Cette dernière, de phénotype normal, a donc probablement le génotype  $X^{D,H^-} / X^{D,H}$  mais la double hétérozygotie ne peut être totalement exclue. Si elle portait l'allèle  $D^-$ , sa fille aurait seulement 1 chance sur 2 d'être homozygote pour  $D^-$  et daltonienne. L'allèle  $H^-$  provient nécessairement de la femme I-2 puisque I-1 n'est atteint d'aucune anomalie. On peut donc raisonnablement penser que l'allèle  $D^-$  a été introduit dans la famille par II-1.

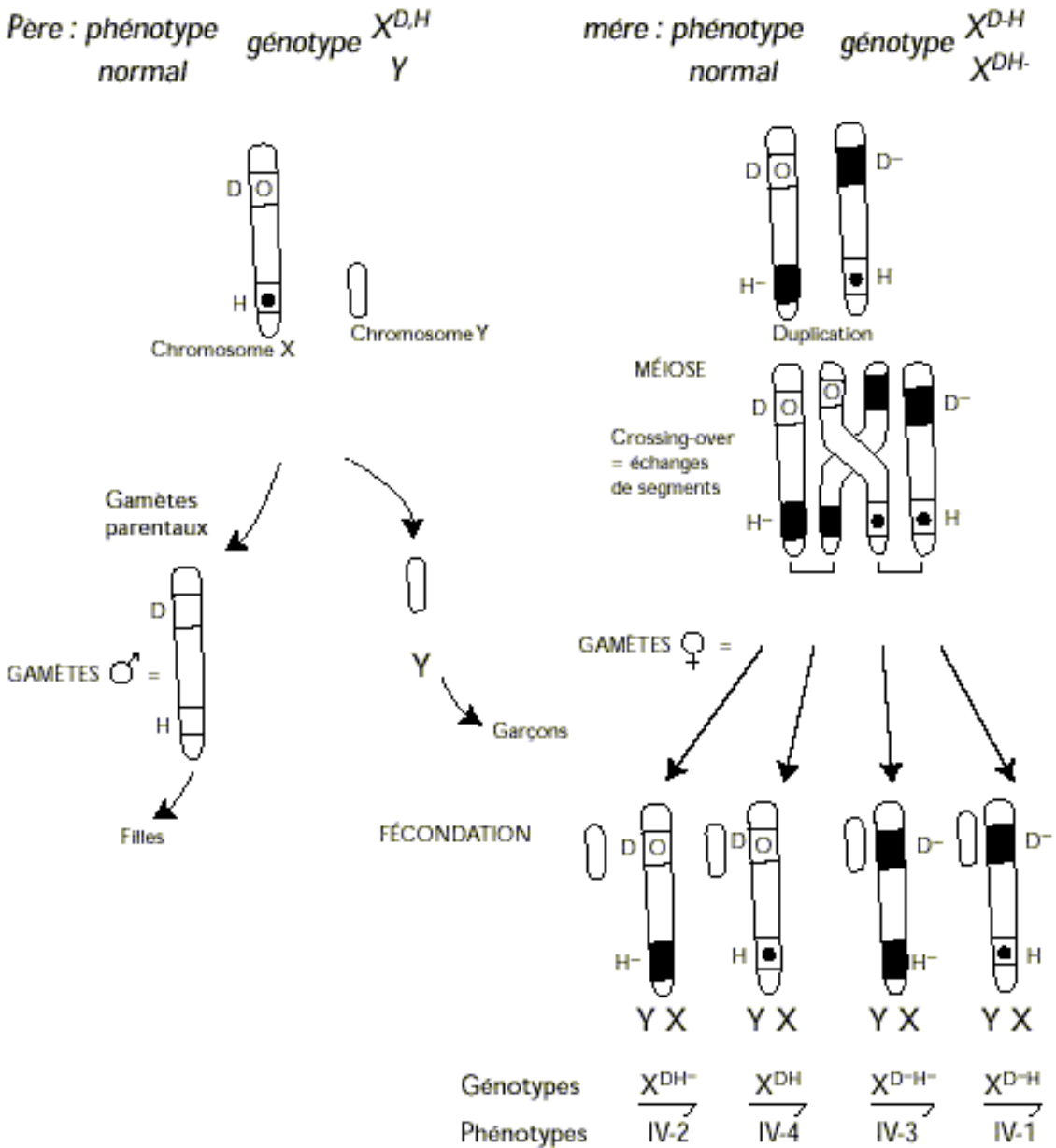


**Diversité des phénotypes**

La mère III-2 est hétérozygote pour les deux gènes. Les gènes étant situés sur un même chromosome, des recombinaisons sont possibles à la méiose. Leur fréquence dépend de la distance entre les deux gènes que nous ne connaissons pas mais ici les recombinaisons ne sont pas rares puisque la mère a produit 4 gamètes différents au cours de 4 méioses indépendantes. Le schéma ci-dessous résume comment peuvent se former, à l'échelle des chromosomes, quatre phénotypes différents chez les garçons de la génération IV à partir des deux génotypes de la génération III. Seules les phases essentielles sont indiquées.

**Schéma 1**

*Dynamique chromosomique*



## Exercice 18 :

### Introduction

Les anomalies génétiques se transmettent de génération en génération mais ne se manifestent pas nécessairement dans le phénotype si le gène responsable est un allèle récessif puisque dans ce cas seuls les homozygotes sont atteints. Si un homme et une femme sont apparentés, la probabilité d'apparition d'une anomalie héréditaire due à un allèle récessif d'un gène est plus élevée car la probabilité qu'il soit présent simultanément chez les deux parents est plus élevée.

### Mode de transmission des deux gènes

Deux couples d'allèles sont ici en jeu. Nous appellerons  $s$  et  $s+$  respectivement les allèles muté (surdi-muté) et normal d'un gène et nous appellerons  $d$  et  $d+$  respectivement, les allèles muté (daltonisme) et normal de l'autre gène. Les individus II 2, 3 et 4 sont sourds-muets alors que leurs parents I 1 et I 2 ne sont pas atteints. On en déduit que l'allèle responsable de la surdi-mutéité est récessif par rapport à l'allèle normal. En outre, le locus du gène est situé sur un autosome car s'il était situé sur le chromosome X, le père I 1 serait atteint puisqu'il a une fille atteinte. La fille II 4 étant homozygote, son père serait hémizygote si le gène était sur X, ce qui n'est pas le cas car sinon il serait atteint.

Le daltonisme correspond à un allèle muté d'un gène lié au sexe intervenant dans la vision des couleurs. L'allèle est récessif puisque des enfants atteints (II 1' et 3') sont issus de parents non atteints (I 1' et 2').

### Origine de la double anomalie

Dans la famille de M. A, l'allèle de la surdi-mutéité est présent chez certains individus, soit à l'état homozygote ( $A^s/A^s$  : II 2, 3, 4) soit à l'état hétérozygote ( $A^+/A^s$ ). Puisque M. A a un fils sourd-muet (IV 2) et qu'il n'est pas atteint, c'est qu'il est hétérozygote et qu'il a transmis à son fils l'allèle que lui-même a reçu de son père, hétérozygote, qui l'avait reçu de son père II 2 homozygote.

Dans la famille de Mme A, l'allèle du daltonisme est présent soit à l'état homozygote ( $X^d/X^d$  : fille III 4'), soit hémizygote ( $X^d/Y$  : garçons II 1', 3' ; III 2'), soit hétérozygote ( $X^d/X^+$ ). Puisque Mme A a transmis l'allèle à son fils IV 2 et qu'elle n'est pas atteinte, c'est qu'elle est hétérozygote et qu'elle a transmis à son fils l'allèle du daltonisme reçu de son père II 1, hémizygote  $X^d/Y$ . Comme l'enfant IV 2 est un garçon, il est daltonien car lui aussi est hémizygote  $X^d/Y$ . De plus, puisqu'il est également sourd-muet et donc homozygote  $A^s/A^s$ , c'est que sa mère lui a transmis l'allèle  $s$ . Elle est donc hétérozygote  $A^s/A^+$ .

La figure 1 montre sur des schémas chromosomiques comment les anomalies se sont transmises (les autosomes sont représentés par la lettre A, les hétérochromosomes par les lettres X et Y).

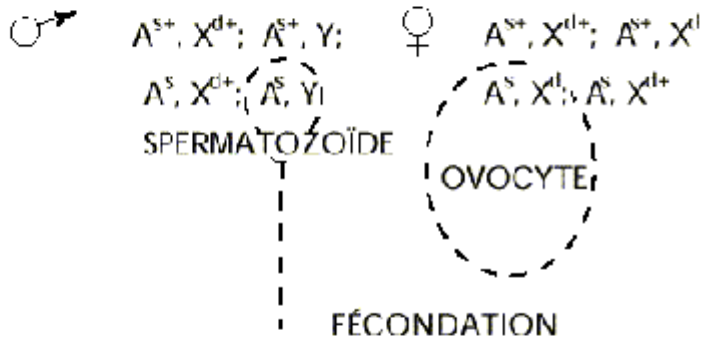
**Monsieur A (III,2)**

Phénotype :  $[S^+, d^+]$  Normal  
Génotype :  $\frac{A^{S+}, X^{d+}}{A^S, Y}$

**Madame A (III,1')**

Phénotype :  $[S^+, d^+]$  Normal  
Génotype :  $\frac{A^{S-}, X^{d+}}{A^S, X^d}$

**Gamètes :**



**Enfant IV - 2**

Génotype  $\frac{A^S, X^d}{A^S, Y}$

Phénotype  $[s, d]$  sourd-muet  
et daltonien

Figure 1 : transmission des anomalies.

**Exercice 19 :**

**Avant de commencer**

*Ne vous contentez pas de décrire méiose et fécondation, montrez qu'il y a brassage génétique par redistribution des allèles.*

**Introduction**

Chez toutes les espèces à reproduction sexuée, les deux mécanismes qui maintiennent la variabilité (sur laquelle s'exerce la sélection naturelle) en assurant le brassage génétique sont la méiose et la fécondation. La fécondation est la fusion de deux gamètes mâle et femelle en un zygote, tandis que la méiose est un ensemble de deux divisions conduisant à des cellules haploïdes à l'origine des gamètes. La génétique des drosophiles va nous permettre d'illustrer ces mécanismes.

**Conventions d'écriture**

Les drosophiles de lignées pure sont, par définition, homozygotes pour les gènes considérés. Nous appellerons  $Vg^+$  et  $Vg$ ,  $Eb^+$  et  $Eb$  les allèles des deux gènes correspondant. Les phénotypes des lignées pures, s'écriront respectivement  $[Vg^+, Eb^+]$  pour la souche dominante et  $[Vg, Eb]$  pour la souche récessive et leurs génotypes  $Vg^+/Vg^+$ ,  $Eb^+/Eb^+$  et  $Vg/Vg$ ,  $Eb/Eb$  puisque les gènes sont sur des chromosomes différents.

Chacun des parents ne forme qu'un seul type de gamètes comportant respectivement les allèles  $Vg^+$ ,  $Eb^+$  et  $Vg$ ,  $Eb$ . En conséquence, les descendants (hybrides F1), sont tous hétérozygotes pour les deux gènes, donc de génotype  $Vg^+/Vg$ ,  $Eb^+/Eb$  et de phénotype [ $Vg^+$ ,  $Eb^+$ ]. Examinons la méiose chez ces hétérozygotes et les gamètes qu'ils produisent.

### Méiose et brassage génétique

La première ligne et la première colonne du tableau 1 montrent les différents types de gamètes formés par les hétérozygotes. On remarque qu'ils comportent des associations d'allèles inconnues dans les souches parentales. En effet, les deux gènes étant sur des chromosomes différents, la ségrégation indépendante des chromosomes lors de la première division de la méiose conduit à leur répartition au hasard dans les gamètes et à la formation de quatre types de gamètes en proportions identiques (25%) comme le montre la figure 1.

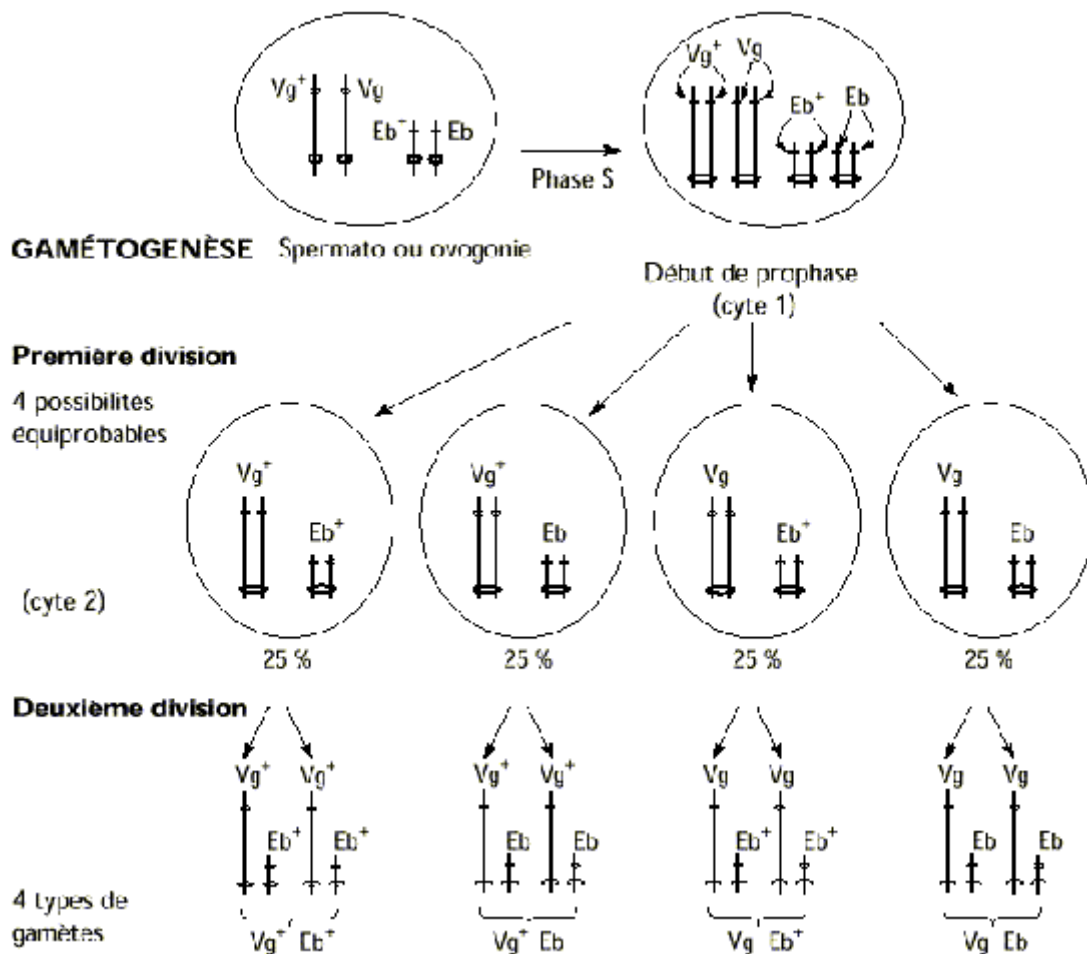


Figure 1 : méiose chez les hybrides F1

**Tableau 1 :**

Gamètes mâles : femelles :	Vg+ Eb+	Vg+ Eb	Vg Eb+	Vg Eb
Vg+ Eb+	Vg+ Eb+ Vg+ Eb+	Vg+ Eb+ Vg+ Eb	Vg+ Eb+ Vg Eb+	Vg+ Eb+ Vg Eb
Vg+ Eb	Vg+ Eb+ Vg+ Eb	<u>Vg+ Eb</u> <u>Vg+ Eb</u>	Vg+ Eb+ Vg Eb	Vg+ Eb Vg Eb
Vg Eb+	Vg+ Eb+ Vg Eb+	Vg+ Eb+ Vg Eb	<u>Vg Eb+</u> <u>Vg Eb+</u>	Vg Eb+ Vg Eb
Vg Eb	Vg+ Eb+ Vg Eb	Vg+ Eb Vg Eb	Vg Eb+ Vg Eb	Vg Eb Vg Eb

Si ces mouches sont croisées entre elles, on obtient les résultats présentés dans les 16 cases centrales du tableau correspondant aux seize combinaisons possibles des gamètes aboutissant à 9 génotypes qui déterminent 4 phénotypes. De plus, certains descendants possèdent une combinaison d'allèles et un phénotype nouveaux par rapport aux souches d'origine. Comme le montrent les deux génotypes soulignés, certains descendants constituent même des lignées pures nouvelles. En généralisant, si le nombre de gènes en jeu est n, le nombre de génotypes possible est de 3<sup>n</sup> et le nombre de phénotypes possibles est de 2<sup>n</sup>.

Notons qu'il existe également au cours de la méiose un brassage intrachromosomique pour les gènes situés sur les mêmes chromosomes qui s'ajoute au brassage interchromosomique des gènes indépendants. Il est assuré par des échanges de segments chromosomiques (*crossing over*) entre chromosomes homologues lors de la prophase I de la méiose.

### Fécondation et brassage génétique

Les gamètes variés formés lors de la méiose se rencontrent au moment de la fécondation. Celle-ci intervient aussi dans le brassage génétique comme le montre le tableau ci-dessus car les gamètes se rencontrent au hasard. Ainsi, la formation de nouveaux génotypes, correspondant éventuellement à de nouveaux phénotypes comme dans l'exemple des drosophiles, dépend des allèles portés par les gamètes. Toutefois, l'exemple choisi ne montre pas le fait que les mécanismes examinés portent en fait sur des milliers de gènes comportant souvent de nombreux allèles générant une grande diversité. Ainsi se réalise un véritable brassage génétique qui rend compte du maintien du polymorphisme et de l'unicité de l'individu.

### Exercice 20 :

#### *Avant de commencer*

*Transposition à Neurospora d'un problème généralement résolu en classe à l'aide de Sordaria. Il s'agit ici d'un cas classique de monohybridisme chez un haploïde concernant une exigence nutritive et seules les spores possédant le phénotype [M+] germeront sur milieu minimum sans méthionine.*

#### Introduction

On a croisé deux souches de *Neurospora* qui diffèrent par un caractère, la capacité ou l'incapacité à synthétiser la méthionine, gouvernée par un couple d'allèles M<sup>+</sup> et M<sup>-</sup>. S'agissant d'un organisme haploïde, les spores de génotype M<sup>+</sup> seront de phénotype [M<sup>+</sup>] et

pourront germer sur le milieu minimum sans méthionine tandis que les spores de génotype M- ne germeront pas (phénotype [M-]).

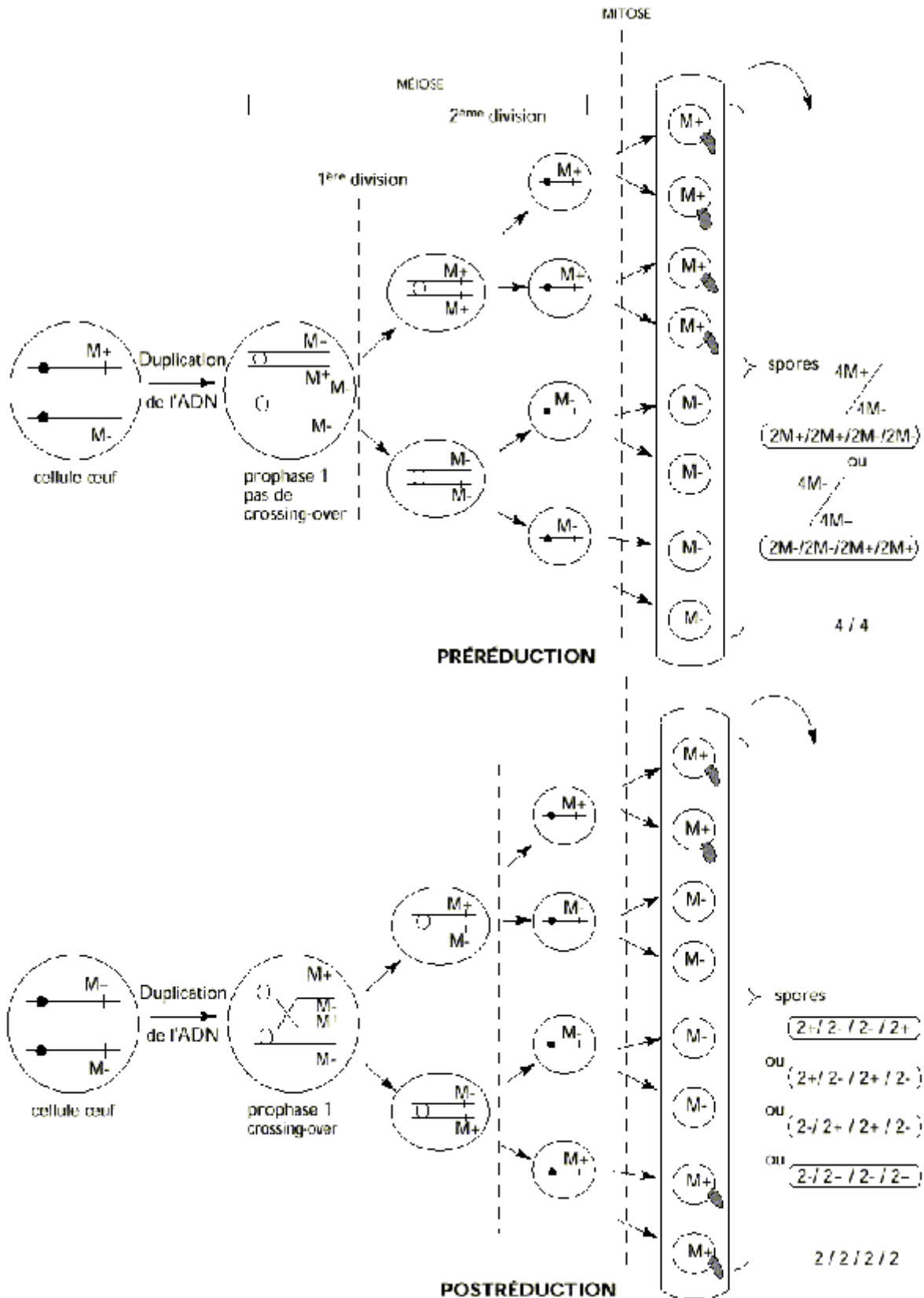
### Résultats du croisement

Les asques comportent tous 4 spores M+ et 4 spores M- puisque l'on observe la germination de 4 spores sur 8 dans chaque asque ce qui correspond à du monohybridisme. La cellule-œuf issue de la fécondation comporte chacun des deux allèles apportés par les gamètes parentaux. Cette cellule diploïde subit ensuite la méiose, ensemble de deux divisions précédées d'une seule synthèse d'ADN et aboutissant à 4 cellules haploïdes. Chaque allèle a été dupliqué une fois et se retrouve dans l'une des 4 cellules filles. La formation des asques s'accompagne d'une mitose supplémentaire des cellules haploïdes, précédée d'une duplication du matériel génétique comme n'importe quelle mitose : chacun des deux allèles se retrouve ainsi à 4 exemplaires dans l'asque qui comporte huit spores.

On remarque que la disposition des spores dans l'asque peut se ramener à deux types en fonction de l'emplacement des spores M+ et M- : 2/2/2/2 ou 4/4.

### Interprétation

Les spores restent ordonnées chez cette espèce comme l'étaient les fuseaux mitotiques lors des divisions. Le fait que les spores aillent par paires M+, M+ et M-, M- est le résultat de la troisième division. Les deux types d'arrangement des spores dans les asques sont liés aux deux divisions de la méiose et leur fréquence respective dépend du taux de recombinaison lors de la prophase I de la méiose. Lorsque les asques comportent deux groupes de 4 spores (ici 8 asques sur 13) on parle de pré-réduction car lors de la première division de la méiose, les deux chromatides constituant chaque chromosome portent le même allèle quand les chromosomes homologues se séparent à l'anaphase. Au contraire, lorsque les asques comportent quatre groupes de 2 spores, on parle de post-réduction. Dans ce cas, des échanges de segments chromosomiques se produisant lors de la prophase I (*crossing-over*) entre chromosomes homologues conduisent à des allèles différents sur les deux chromatides d'un chromosome. C'est à la seconde division que les allèles différents se séparent ce qui explique la répartition 2/2/2/2 après la troisième division. Le schéma ci-dessous résume le comportement des chromosomes lors de la méiose.



La fréquence des asques où s'observe la postréduction est proportionnelle à la distance entre centromère et locus du gène. La proportion de 5 asques postréduits sur un total de 13 correspond à une distance de 19 centimorgan ( $38\%$  divisé par 2) entre le locus de  $M^+/M^-$  et le centromère.

**Exercice 21 :**

**Avant de commencer**

Faites d'abord au brouillon le schéma de la méiose avec 2 paires de chromosomes, l'une portant deux gènes liés (Aa, Bb), l'autre portant Ee. Les gènes indépendants permettent d'illustrer le brassage interchromosomique, les gènes liés le brassage intrachromosomique.

**Introduction**

Chez les espèces à reproduction sexuée, chaque individu résulte de la rencontre d'un gamète mâle et d'un gamète femelle produits par ses parents. Les gamètes sont des cellules reproductrices haploïdes dont la fusion reconstitue le stock diploïde de chromosomes caractéristique de l'espèce.

La répartition des chromosomes homologues (et donc des allèles qu'ils portent) dans les cellules haploïdes à l'origine des gamètes, s'effectue lors de la méiose et aboutit au brassage de l'information génétique qui maintient la diversité du vivant.

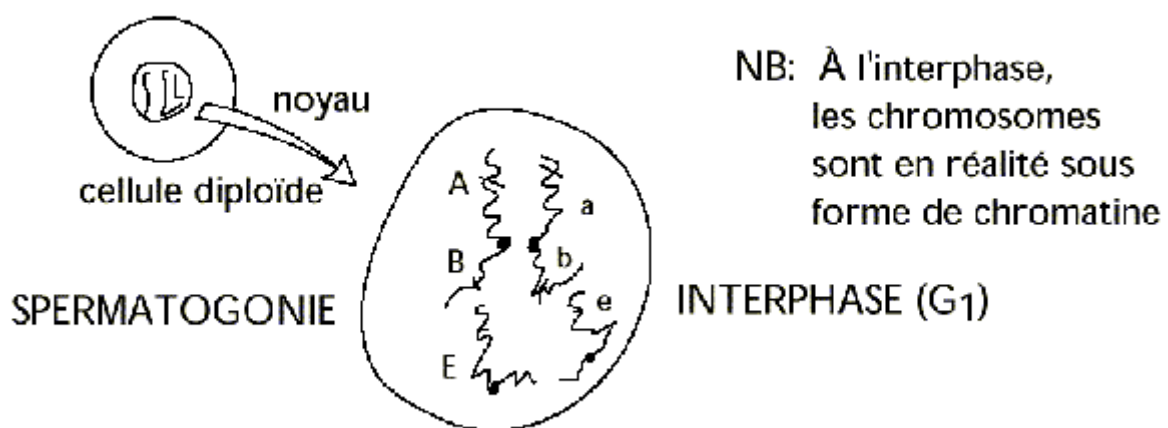
En prenant un exemple simple, celui de trois couples d'allèles dont deux sont portés par le même chromosome (gènes liés), nous montrerons que le brassage génétique lors de la méiose comporte deux mécanismes complémentaires, le brassage interchromosomique et le brassage intrachromosomique.

**I- La méiose et le brassage interchromosomique**

La méiose est un ensemble de deux divisions précédé d'une seule synthèse d'ADN et intervient chez les animaux au cours de la gamétogenèse. Elle conduit à la formation de quatre cellules haploïdes à partir d'une cellule-mère diploïde.

Nous prendrons l'exemple des spermatocytes I qui sont les cellules subissant la méiose dans les tubes séminifères des testicules.

On considère 3 couples d'allèles Aa, Bb et Ee disposés sur 2 paires de chromosomes, Aa et Bb correspondant aux allèles des deux gènes liés, donc situés sur la même paire de chromosomes, Ee étant localisés sur l'autre paire. Le schéma 1 montre la configuration choisie.



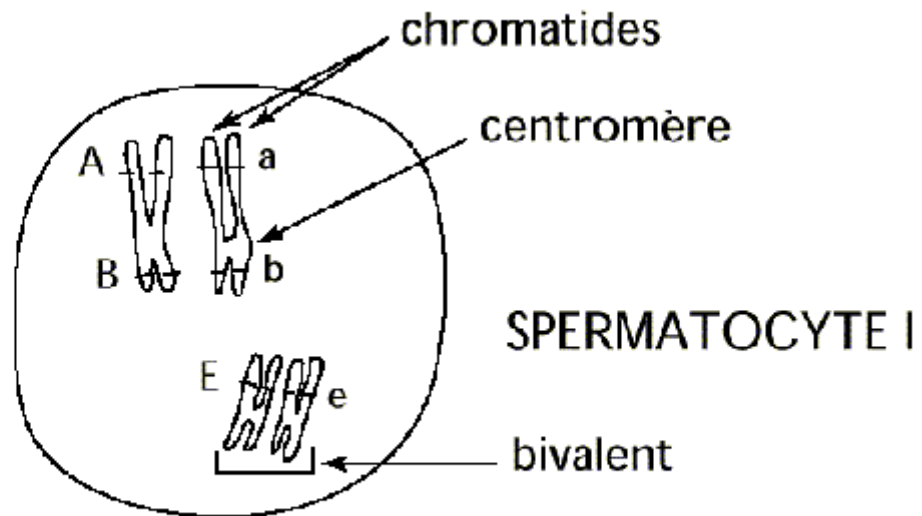
**schéma 1**

$2n = 4$  3 couples d'allèles A/a, B/b, E/e.

Les spermatocytes I subissent la duplication de leur ADN lors de la phase S du cycle cellulaire puis entament la première division de la méiose en entrant en prophase I. A ce stade, les chromosomes sont constitués de 2 chromatides identiques résultant de la duplication



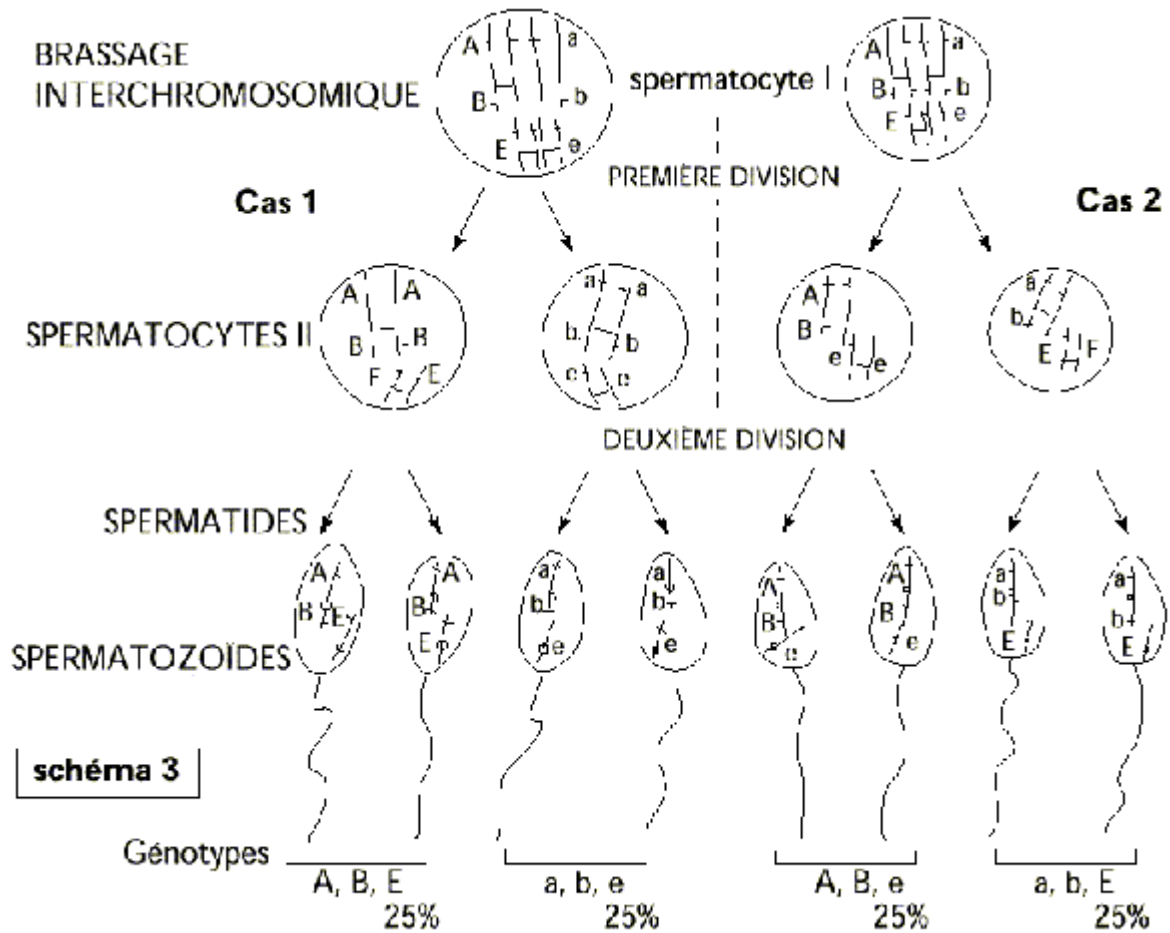
de l'ADN et reliées par le centromère. Au cours de cette phase, les chromosomes homologues sont réunis en bivalents (schéma 2).



**schéma 2**

**PROPHASE I : 2 bivalents**

Lorsque les chromosomes homologues se séparent à l'anaphase, chaque centromère migre aux pôles de la cellule indépendamment des centromères des autres chromosomes. On parle de ségrégation indépendante des chromosomes. Les spermatocytes II formés à l'issue de la première division et donc les gamètes, pourront présenter, dans l'exemple choisi, 4 génotypes différents correspondant à 4 types de combinaisons d'allèles en proportions identiques puisque ne dépendant que de la ségrégation au hasard des chromosomes. (schéma 3).



Ce premier mécanisme de brassage interchromosomique lié à la ségrégation indépendante des chromosomes s'accompagne d'un autre mécanisme assurant un brassage intrachromosomique.

## II- Le brassage intrachromosomique

Lors de la prophase I de la méiose, lorsque se forment les bivalents, les quatre chromatides de chaque bivalent (" tétrades ") sont étroitement accolées et entremêlées. Il peut alors se produire des échanges de segments homologues entre elles, au niveau de chiasmata, conduisant à la formation de chromatides portant une combinaison d'allèles différente de celles des chromosomes des parents (schéma 4).

BRASSAGE INTRACHROMOSOMIQUE

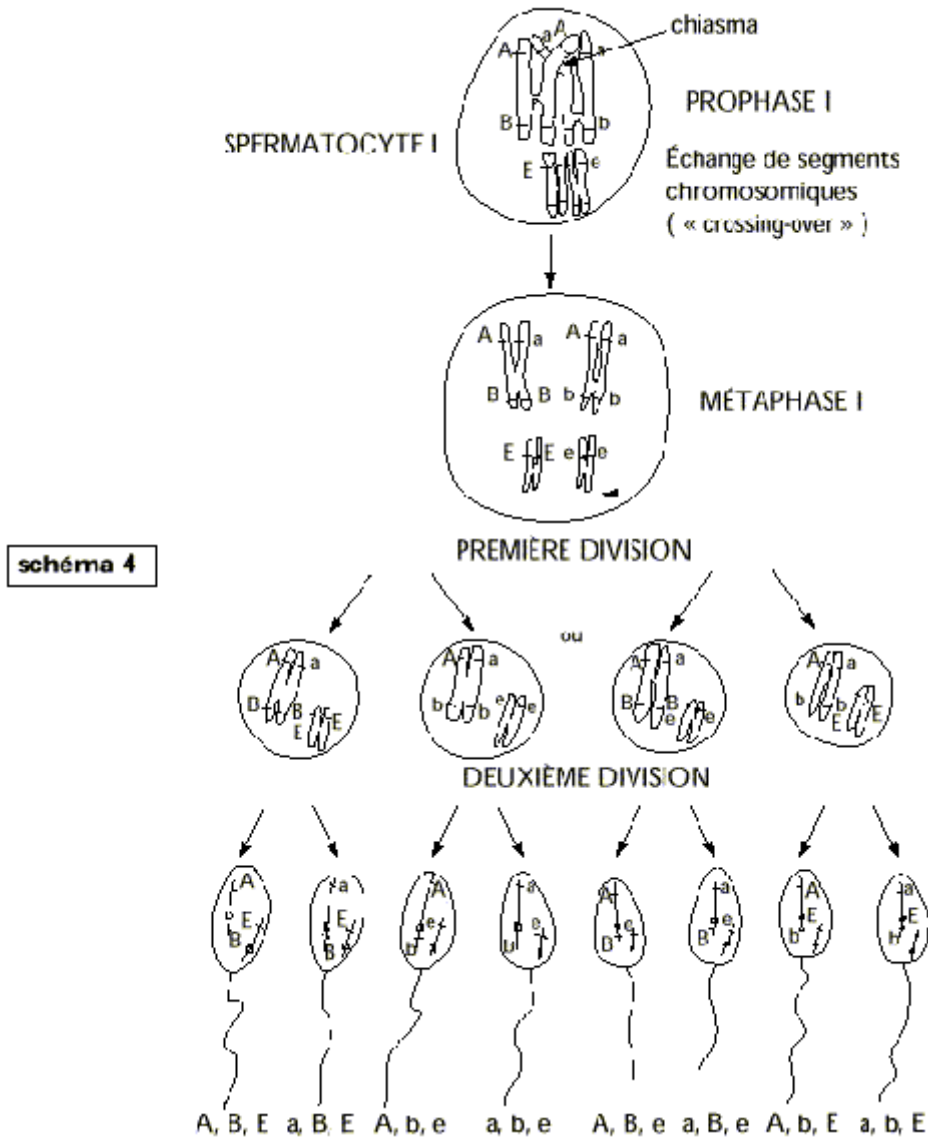


schéma 4

La fréquence de ces échanges (appelés aussi " *crossing-over* ") dépend de la position des locus sur le chromosome : plus ils sont éloignés, plus la probabilité d'échanges est importante. Le schéma 4 montre que si l'on tient compte de ce brassage intrachromosomique, ce n'est plus 4, mais 8 types de gamètes différents qui peuvent se former.

**Conclusion**

La méiose constitue donc un mécanisme générateur de diversité en raison du brassage génétique réalisé par un double mécanisme : brassage interchromosomique lors de la ségrégation indépendante des chromosomes et brassage intrachromosomique réalisé par les *crossing-over*. Au cours de ce brassage, les allèles venant des parents sont redistribués conduisant à de nouvelles combinaisons alléliques dans les gamètes. En outre, lors de la fécondation, la rencontre au hasard des parents, et donc celle des gamètes, constitue un facteur supplémentaire de brassage de l'information génétique.

## Exercice 22 :

### *Avant de commencer*

*Faire une description précise du document 1 et en tirer des hypothèses explicatives que l'analyse des documents suivants permettra de valider.*

### **Introduction**

La répartition des différents phénotypes dans une population dépend de divers facteurs. L'analyse des documents va nous permettre d'en identifier certains.

### **Document 1**

Chez *Drosophila pseudoobscura*, la répartition des deux phénotypes ST et AR montre un gradient net sur une distance de seulement 100 km en fonction de l'altitude. A basse altitude le phénotype ST est majoritaire et le phénotype AR minoritaire. Plus l'altitude augmente, et plus la proportion de ST diminue. A 3000 m, la proportion de ST est très faible. Ainsi, AR semble plus adapté à l'environnement montagnard et ST à un environnement de plaine. Plusieurs facteurs physiques et biotiques se modifient avec l'altitude : les températures moyennes et la pression atmosphérique diminuent, le régime des précipitations est différent, les espèces vivantes sont moins nombreuses etc. L'hypothèse la plus simple est que les deux phénotypes diffèrent par leur adaptation au climat, notamment par leur tolérance thermique.

### **Document 2**

Le document 2 montre que l'hypothèse précédente est plausible. A basse altitude, la proportion relative des deux phénotypes varie avec les conditions climatiques. AR domine en hiver tandis que ST domine en été. On peut alors supposer que le facteur essentiel est la température. L'expérience du document 3 est destinée à tester cette hypothèse.

### **Document 3**

En vue d'examiner l'influence de la température, deux populations différant par leurs proportions phénotypiques sont soumises pendant 23 générations à une température constante. A 25°C, le phénotype ST augmente au cours des générations tandis que le phénotype AR diminue et un état d'équilibre de l'ordre 70%/30% respectivement s'établit. A 16°C, on observe des résultats inverses. Ces données confirment le bien-fondé de l'hypothèse formulée : le phénotype ST est adapté aux températures élevées tandis que le phénotype AR est adapté aux températures basses.

### **Conclusion**

La répartition phénotypique chez *Drosophila pseudoobscura* dépend de la température en raison de l'adaptation différente des phénotypes ST et AR. Lorsque l'altitude augmente et que la température diminue, le phénotype AR défavorisé par les hautes températures augmente alors que le phénotype ST défavorisé par les basses températures diminue. Cet équilibre est lié à la pression de sélection constituée par le gradient de température. Toutefois, le phénotype le moins adapté se maintient aux extrémités de l'aire de répartition, peut être en raison de l'hybridation entre les deux phénotypes qui permet de conserver un allèle défavorable.

**Exercice 23 :**

***Avant de commencer***

*Analyser l'arbre généalogique pour déterminer les caractéristiques des allèles en jeu (dominance, récessivité) et en déduire les génotypes possibles. Mettre en relation les sites de restriction avec les génotypes.*

**Introduction**

Dans les familles où existe une maladie génique, l'utilisation de sondes marquées associée à l'utilisation d'enzymes de restriction et à la méthode du Southern blot permet dans de nombreux cas de faire un diagnostic prénatal même si, comme pour le gène CF dont de nombreuses mutations conduisent à la mucoviscidose, on ne dispose que d'une méthode indirecte.

**Document 1**

L'arbre généalogique montre que l'allèle responsable de la mucoviscidose est récessif. En effet, la fille 4 est atteinte de la maladie alors que ses parents ne le sont pas. Si l'allèle était dominant, un au moins des parents serait atteint. On en déduit que les deux parents 1 et 2 sont hétérozygotes pour l'allèle de la mucoviscidose ce que nous noterons m+/m et que le génotype de la fille 4 est m/m. En effet, le gène CF ne peut être lié au sexe puisque son locus est situé sur le chromosome 7. Dans ces conditions, la probabilité pour que le fœtus soit lui aussi homozygote m/ m est de 0.25. Quant au fils 3, il peut être m+/m+ ou m+/m.

**Document 3**

L'autoradiographie du Southern blot montre que la sonde XV2C reconnaît des fragments de 2.1 kb et de 1.4 kb dans l'ADN des parents hétérozygotes alors qu'elle ne reconnaît que des fragments de 2.1 kb chez l'enfant 4 homozygote m/m. On en déduit que le chromosome porteur de l'allèle m ne possède pas le site de restriction permettant la formation de ces fragments, c'est à dire le site 2 indiqué au document 2. Dans ce cas, le fœtus 5 est hétérozygote et ne sera pas atteint puisque son ADN présente le même profil que ses parents hétérozygotes.

**Discussion**

Compte tenu de la localisation du gène CF à proximité des marqueurs de restriction 1,2 et 3, la méthode peut être tenue pour fiable, sauf mutation au site 2 qui rétablirait le site de restriction, événement hautement improbable.

**Exercice 24 :**

Comptez le nombre de chromosomes du document et comparez au nombre diploïde indiqué. Ne récitez surtout pas la méiose mais faites une analyse des croisements avec des tableaux de croisements après avoir déterminé les génotypes. Faites un schéma d'une méiose montrant un crossing-over.

**A)**

Le mâle est hétérogamétique. Or, la cellule présentée contient un chromosome X et un chromosome Y.

Puisqu'il s'agit d'un mâle et que la cellule présentée ne contient que 4 éléments alors que  $2n = 8$ , il ne peut s'agir que d'une préparation de testicule. On ne trouve, en effet, de cellules

haploïdes que dans les gonades où elles se différencient en gamètes, en spermatozoïdes chez les mâles.

Sur le document, on observe que les quatre chromosomes sont constitués chacun de deux sous-unités enchevêtrées. Il doit donc s'agir de figures de chiasmas caractéristiques de la prophase de la première division de méiose sans que l'on puisse distinguer les chromatides constituant chaque sous unité des tétrades. Les cellules correspondantes sont donc celles subissant la première division de méiose, des spermatocytes de premier ordre.

Il s'agit donc d'une préparation microscopique de testicule de criquet montrant la prophase I de la méiose avec des figures de " crossing-over ".

**B)**

1) Le premier croisement montre que les allèles sauvages sont dominants sur les allèles mutants que nous symboliserons  $vg^+ > vg$  et  $bw^+ > bw$  respectivement. Le croisement étant réalisé entre des lignées pures, les parents ne forment chacun qu'un seul type de gamètes,  $vg^+$ ,  $bw^+$  et  $vg$ ,  $bw$  respectivement. Les descendants F1 sont donc hétérozygotes,  $vg^+/vg$ ,  $bw^+/bw$  de phénotype  $[vg^+, bw^+]$  puisque les allèles sauvages sont dominants.

Le deuxième croisement est un croisement-test. Les mâles sont en effet  $[vg, bw]$  c'est à dire qu'ils présentent les caractères récessifs. Ils sont donc homozygotes et ne forment qu'un seul type de gamètes,  $vg$ ,  $bw$ .

La proportion des phénotypes dans la descendance est donc identique à celle des différents gamètes femelles issus de la méiose. Comme il y a 27.3 % de descendants présentant des phénotypes recombinés par rapport aux parents (296 + 238 sur 1952 descendants), cela montre qu'au moins 27.3 % des gamètes femelles ont subi une recombinaison, phénomène observé sur les chromosomes du document 1. Les locus des gènes  $vg$  et  $bw$  devraient donc être distants de 27.3 unités de recombinaison (1 unité ou centimorgan correspond à 1 % de recombinaison).

2) Le schéma 1 montre le comportement des chromosomes lors des deux croisements présentés en B1. La deuxième partie présente le détail du comportement des chromosomes lors de la méiose et la redistribution des allèles qui en découle chez les gamètes F1. La fécondation avec des spermatozoïdes ne portant que les allèles récessifs donnera donc 4 types de descendants dont les phénotypes correspondent aux 4 génotypes différents des gamètes de l'hybride F1.

3) L'expérience proposée est identique à celle présentée au B) 1). On croise une souche F1 résultant du croisement de deux souches pures  $[bl, vg]$  et  $[bl^+, vg^+]$  avec une souche  $[bl, vg]$ . Si l'on obtient quatre phénotypes différents en nombre égal, c'est que les deux locus sont sur des chromosomes différents. Si, au contraire, on obtient un plus petit nombre de phénotypes recombinés que de phénotypes parentaux, c'est que les deux gènes sont liés, portés par le même chromosome .

**Exercice 25 :**

*Avant de commencer*

Commencer toujours par rechercher si un enfant atteint est issu de parents non atteints pour déterminer dominance et récessivité.

Examiner ensuite si l'allèle responsable peut être porté par X.

La mucoviscidose est une maladie génétique. Etablissons son mode de transmission.

Le document 1 montre que dans cette famille, deux parents sains ont eu un enfant malade. Etant donné que l'enfant malade porte nécessairement l'allèle responsable de la maladie, il l'a reçu d'au moins un de ses parents. Cela signifie que l'allèle est récessif car s'il était dominant,

il s'exprimerait au moins chez un des deux parents, celui porteur de l'allèle, ce qui n'est pas le cas.

La fille II-3 est donc homozygote car un gène récessif ne s'exprime qu'à l'état homozygote. Chacun des parents est donc hétérozygote.

Appelons m l'allèle responsable de la maladie et M l'allèle normal puisque  $M > m$ .

Le gène peut-il être porté par le chromosome X ?

Si c'était le cas, alors le sujet I-2 serait atteint puisqu'il serait hémizyote. Or ce n'est pas le cas. Le gène est donc porté par un autosome et les génotypes des sujets I-1, I-2 et I-3 s'écrivent : M/m ; M/m ; m/m.

La mucoviscidose est donc une maladie génétique à transmission autosomale récessive.

### Quelle est son origine ?

Le document 2 présente une partie de la séquence nucléotidique du brin transcrit de 2 allèles A et B du gène. Ces deux allèles diffèrent par un seul nucléotide dans le triplet en position 508. La différence entre les allèles est donc due à une substitution du premier nucléotide du codon 508.

Lorsque la protéine correspondante au gène est transcrite, puis traduite, l'acide aminé placé en position 508 sera pour l'allèle A, la phénylalanine et pour l'allèle B, l'isoleucine. Les deux protéines correspondantes vont donc présenter une séquence d'acides aminés différente et, probablement, n'assureront pas leur fonction avec la même efficacité conduisant à des signes cliniques à l'état homozygote. Chez les hétérozygotes, la protéine fonctionnelle codée par l'allèle normal suffit à assurer la fonction normale.

### Calcul du risque

La femme II-3 est homozygote. Tous les gamètes qu'elle forme portent l'allèle muté.

En revanche, II-4 appartenant à la population générale a un risque sur 22 d'être hétérozygote. Ceci signifie que le risque de produire un gamète porteur de l'anomalie est de  $1/22 \times 1/2$  soit  $1/44$  puisque le risque de former un gamète portant M ou m est de  $1/2$ .

En conséquence, la probabilité pour le couple d'avoir un enfant atteint est de  $1/44 \times 1$  puisque la mère est homozygote, soit 2.3 pour cent.

### Exercice 26 :

#### *Avant de commencer*

Il faut mener une démonstration en s'appuyant sur les données de l'arbre généalogique. Les connaissances ne doivent être utilisées que pour compléter la démonstration.

1) Lorsqu'un allèle est récessif, seuls les individus homozygotes pour cet allèle présentent le phénotype récessif. Inversement, lorsqu'un allèle est dominant, toute personne qui le porte présente le phénotype dominant.

L'arbre généalogique du document montre que certains individus comme III-7, III-9 ou III-13 sont atteints de daltonisme et sont donc porteurs de l'allèle correspondant. Or aucun de leurs parents ne présente le phénotype daltonien. Si l'allèle responsable était dominant, au moins l'un des parents serait atteint. Comme ce n'est pas le cas, l'allèle est récessif.

Appelons les allèles d et + avec  $+ > d$ .

Si l'allèle était porté par un autosome, chacun des parents d'enfants atteints serait hétérozygote puisque la combinaison homozygote résulte de la rencontre de deux gamètes portant l'allèle. Ceci voudrait dire que les individus II-7 et II-12, bien que non apparentés avec II-6 et II-11 seraient porteurs, ce qui est peu probable. Cet argument n'est cependant pas

suffisant. Les données statistiques montrent, de plus, que le nombre de garçons atteints est dix fois supérieur à celui des filles ce qui suggère une transmission liée au sexe. Pouvons-nous le démontrer ?

Si l'allèle est lié à la partie propre au chromosome X, tout homme porteur sera atteint car le chromosome Y ne comporte pas de partie homologue : les hommes atteints sont hémizygotes Xd/Y. En revanche, pour qu'une femme soit atteinte elle doit être homozygote Xd/Xd. Dans la descendance de I-1 et I-2, on observe 9 enfants dont un seul atteint alors que si les parents étaient hétérozygotes, la probabilité d'avoir un enfant atteint serait de  $\frac{1}{4}$ . Si le gène est porté par un autosome, la probabilité est identique d'avoir un garçon ou une fille atteints. Or, on n'observe qu'une seule fille sur 8 enfants atteints dans cette famille et elles sont dix fois moins nombreuses que les garçons daltoniens dans la population générale. De plus, aucun couple transmettant l'allèle daltonien ne présente de fille atteinte.

Cet ensemble d'arguments confirme une transmission liée au sexe montrant que l'allèle d est porté par la partie propre de X et elle est compatible avec les données.

Dans les couples dont l'homme n'est pas atteint, et donc non porteur, les seuls enfants atteints sont des garçons. Ils ont donc reçu l'allèle de leur mère, hétérozygote X+/Xd, qui transmet l'allèle sans être atteinte. L'individu II-1, atteint, doit être hémizygote Xd/Y et transmettre son chromosome Xd à ses filles tandis que II-2 doit être hétérozygote X+/Xd puisqu'elle a des enfants atteints sans être elle-même atteinte. C'est cette combinaison, rare, qui explique la présence d'une fille atteinte.

**2) Déterminons les génotypes des parents afin d'en déduire les gamètes qu'ils produisent.**

III-3 est une femme atteinte et est donc homozygote Xd/Xd tandis que III-4 est un homme non atteint et donc non porteur X+/Y. Aussi, tous les gamètes de la mère sont Xd, porteurs de l'allèle, et tous ses garçons seront atteints, Xd/Y. En revanche, le chromosome X du père n'apportant pas l'allèle du daltonisme, aucune fille ne sera atteinte mais elles seront toutes hétérozygotes et donc porteuses X+/Xd. Voir tableau 1 (non disponible).

III-6 est une femme non atteinte et n'est sans doute pas porteuse puisqu'aucun cas n'a été signalé dans sa famille. III-7 est atteint. Il est hémizygote Xd/Y. Il transmet donc son chromosome Xd à toutes ses filles qui seront toutes porteuses mais non atteintes et son chromosome Y à ses garçons qui recevant le X+ de leur mère ne seront ni porteurs ni atteints. **Voir tableau 2 (non disponible).**

III-11 présente le même génotype hémizygote et est atteint. Il transmet donc à ses filles son chromosome Xd portant l'allèle du daltonisme et son chromosome Y à ses garçons. III-12 est issue d'une famille où il y a des daltoniens. Son frère III-13 a reçu le chromosome Xd portant l'allèle de sa mère puisque son père n'est pas atteint. 50 % des gamètes de sa mère portaient donc l'allèle du daltonisme puisqu'elle a un phénotype normal. La probabilité que III-12 soit hétérozygote est donc de 50 % comme celle d'être homozygote X+/X+, non porteuse. La probabilité qu'elle produise uniquement des gamètes indemnes est donc  $\frac{1}{2}$  et celle de produire moitié de gamètes atteints et moitié de gamètes indemnes est aussi de  $\frac{1}{2}$ .

Il y a donc 1 risque sur 4 qu'un gamète porteur Xd provenant de la mère III-12 rencontre soit un gamète paternel portant Y soit un gamète paternel portant Xd. Dans ce cas, tous les enfants seront atteints. Il y a 3 risques sur 4 pour qu'un chromosome X+ de la mère rencontrant un gamète quelconque du père donne un enfant non atteint X+/Y ou X+/Xd. Toutefois, s'il s'agit d'une fille, elle sera porteuse. **Voir tableau 3 (non disponible).**



**Exercice 27 :**

***Avant de commencer***

Retrouvez d'abord la signification de chaque division en analysant les variations de la quantité d'ADN. Représentez ensuite le comportement des chromosomes au cours de la méiose, avec ou sans crossing-over entre le centromère et le gène (postréduction et préréduction).

Le graphique du document 1b présente les variations de la quantité d'ADN au cours des trois divisions schématisées sur le document 1a. *Sordaria* étant un champignon haploïde, les spores formées dans les asques sont haploïdes tandis que la cellule-oeuf est diploïde. ON en déduit donc que la quantité d'ADN correspondant aux cellules haploïdes et diploïdes est respectivement de  $Q/2$  et  $Q$ .

Dans ces conditions, les divisions 1 et 2 qui conduisent à 4 noyaux avec  $Q/2$  ADN et qui ne sont précédées que d'une seule synthèse d'ADN, comme le montre le document 1b, correspondent aux deux divisions méiotiques. La division 3 au cours de laquelle une quantité d'ADN  $Q/2$ , est maintenue entre les deux générations de noyaux est une simple mitose.

On croise deux souches différant par un seul caractère (monohybridisme), ici la couleur des spores. Ce caractère est sous la dépendance de deux allèles que nous symboliserons N et B. Le schéma 1 montre le comportement des chromosomes portant ces allèles depuis la formation de la cellule oeuf jusqu'à la formation des spores. Voir schéma 1\*.

Le schéma montre qu'un asque de type 4/4 se forme lorsqu'il y a préréduction (absence de crossing-over entre centromère et gène) tandis qu'un asque de type 2/2/2/2 se forme lorsqu'il y a postréduction (présence d'un crossing-over). Les autres catégories d'asques se forment de la même manière, la seule différence résidant dans la direction prise par les centromères lors de l'anaphase 1, en cas de préréduction et des anaphases 1 et 2, en cas de postréduction. Ceci explique qu'il n'y ait que deux sortes d'asques de type 4/4 alors qu'il y a quatre types d'asques postréduits : en effet, les asques de type 2/4/2 sont, en réalité, des asques de type 2/2/2/2, la position des fuseaux de division conduisant dans deux cas sur 4 à la juxtaposition de 4 spores de même couleur au milieu de l'asque.

\* ***non disponible***

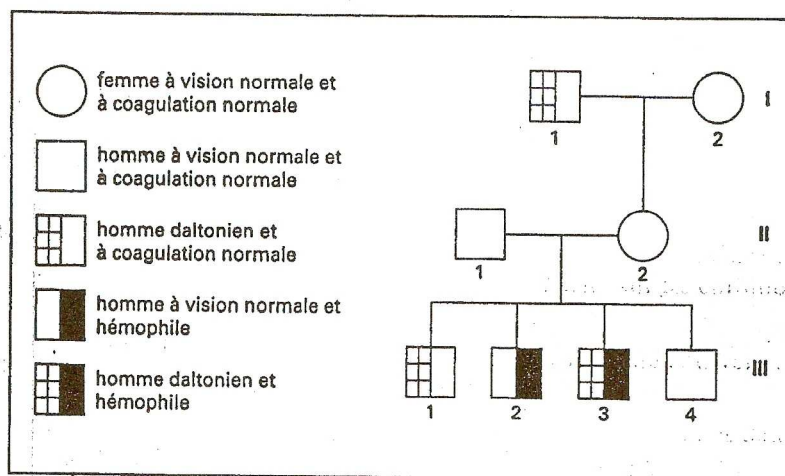
## ANNEXE

Exemple de formulation de sujet selon le BAC sénégalais :

### Extrait BAC 2001 Série S1

Le gène du daltonisme (mauvaise perception des couleurs) et celui de l'hémophilie (déficiency de la coagulation du sang) sont portés tous les deux par la région du chromosome sexuel X qui n'a pas d'homologue sur le chromosome Y.

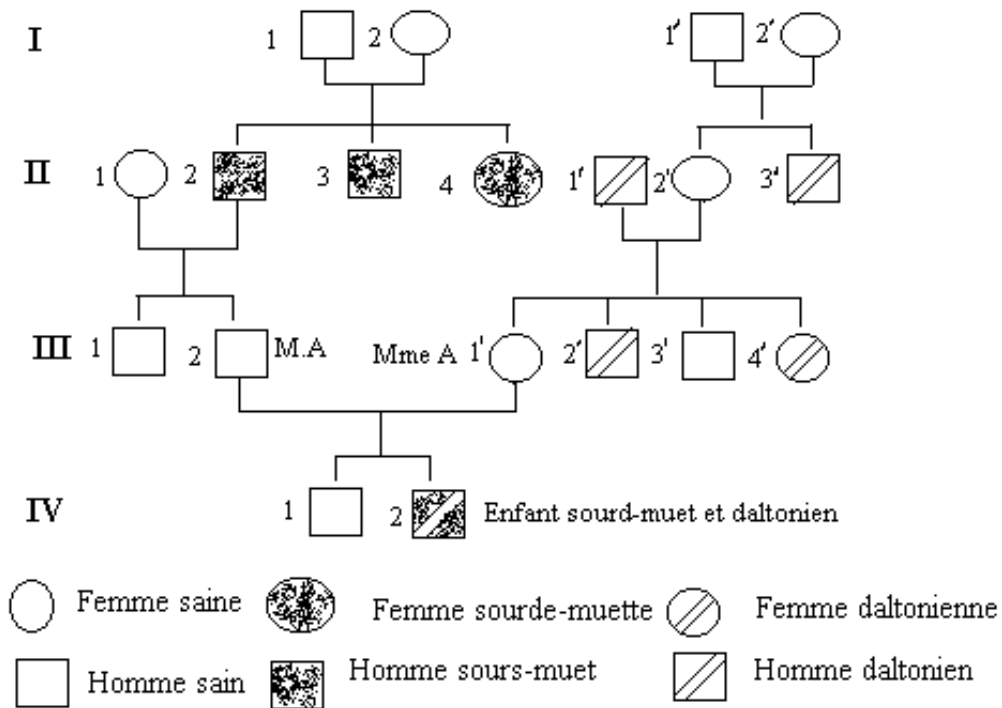
Le document suivant montre l'arbre généalogique d'une famille dans laquelle ces deux maladies sont présentes.



- 1) Le gène responsable du daltonisme est-il dominant ou récessif ? Justifier la réponse.  
(0,5 point)
- 2) Le gène responsable de l'hémophilie est-il dominant ou récessif ? Justifier la réponse.  
(0,5 point)
- 3) Expliquer l'apparition de tous les phénotypes de la génération III en utilisant les notations  $d^+$ ,  $h^+$  pour les allèles normaux et  $d$ ,  $h$  pour les allèles responsables des deux maladies.  
(03 points)

### Extrait Bac 2001

Madame et Monsieur A ont deux enfants, un garçon sourd-muet et daltonien et une fille qui ne présente pas ces anomalies d'origine génétique. La naissance du garçon les a conduit à effectuer des recherches généalogiques approfondies. Ces recherches tendent à montrer une parenté éloignée entre Madame et Monsieur A. On sait que le daltonisme est une maladie liée au sexe.



**Document 3**

Par une exploitation rigoureuse de l'arbre généalogique de Madame et Monsieur A (document 3) accompagnée de schémas chromosomiques, répondez aux questions suivantes.

1. L'allèle responsable de la surdité est-il dominant ou récessif ? (01 pt)
2. Quelle est la localisation du gène porté par cet allèle ? (02 pts)
3. Que dire de l'allèle à l'origine du daltonisme ? (01 pt)
4. Quel est le génotype des garçons daltoniens ? (02 pts)
5. Comment le couple A, a-t-il pu donner naissance à un garçon présentant ces deux anomalies ? (02 pts)