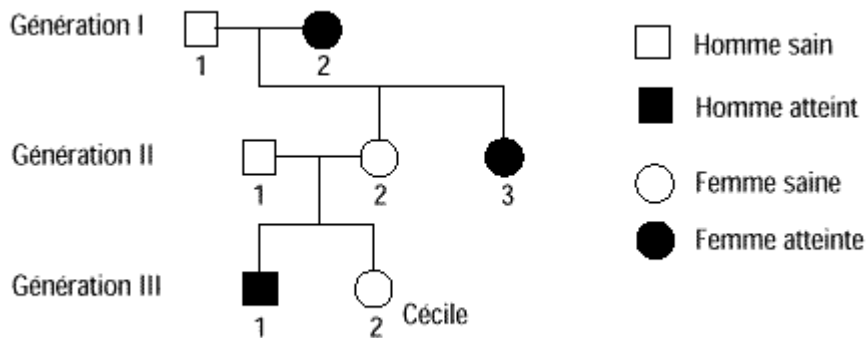


Exercice 1 :

A travers l'exemple de Cécile (document 1 : génération III), montrer en quoi les méthodes actuelles de la génétique, appliquées à la recherche sur le cancer, peuvent déboucher sur des techniques de dépistage précoce chez des individus à risque.

Document 1. Généalogie d'une famille à rétinoblastome.



Le rétinoblastome est une tumeur de la rétine qui survient chez le nourrisson ou le petit enfant à la suite d'un double événement affectant un gène suppresseur de cancer : mutation d'un allèle, délétion de l'autre allèle.

En effet, les gènes suppresseurs de cancer forment un groupe de gènes qui, normalement, exercent un effet inhibiteur sur la division cellulaire. Les deux allèles d'un gène suppresseur de cancer doivent être mutés pour provoquer la perte de la fonction normale, c'est à dire pour qu'une tumeur se développe.

La mutation du premier allèle est le plus souvent une mutation ponctuelle. Celle-ci est transmise par les cellules germinales au zygote : *il y a donc prédisposition au cancer*

Le second événement affectant alors le deuxième allèle est fréquemment une perte, soit de la totalité du chromosome, soit d'un fragment comportant le locus de ce gène. Ce deuxième événement se produit dans certaines cellules somatiques (*). Ce sont ces cellules qui développeront la tumeur : c'est la forme sporadique du rétinoblastome. Mais cette délétion peut aussi être transmise par les cellules germinales (*), c'est à dire se retrouver dans l'ensemble des cellules d'un individu : c'est la forme héréditaire du rétinoblastome.

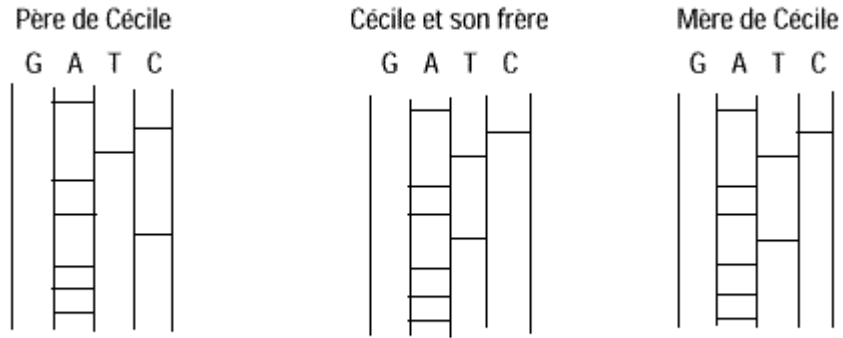
(*) Cellule somatique = cellule diploïde de l'organisme ne subissant pas la méiose.

(*) Cellule germinale = cellule à l'origine des cellules reproductrices.

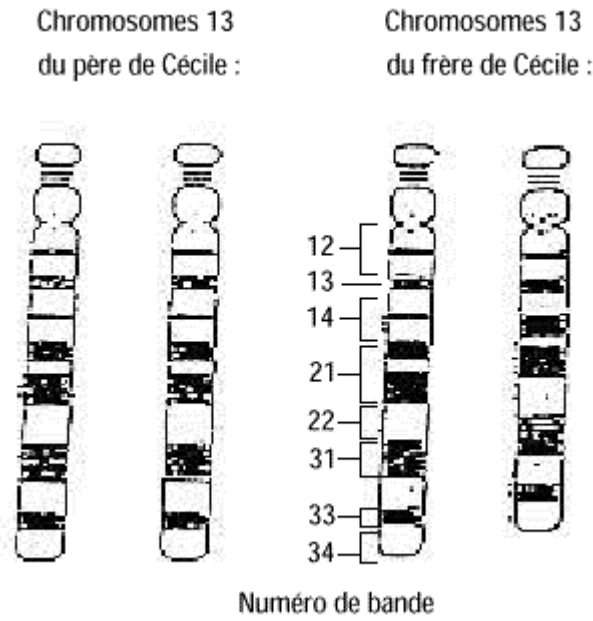
Document 2. Détection d'une mutation ponctuelle chez les parents de Cécile.

Par la technique de Sanger, on est capable de déterminer la séquence nucléotidique de l'ADN constituant l'allèle normal ou muté du gène suppresseur de cancer.

COMPILBAC
T^{le} S2

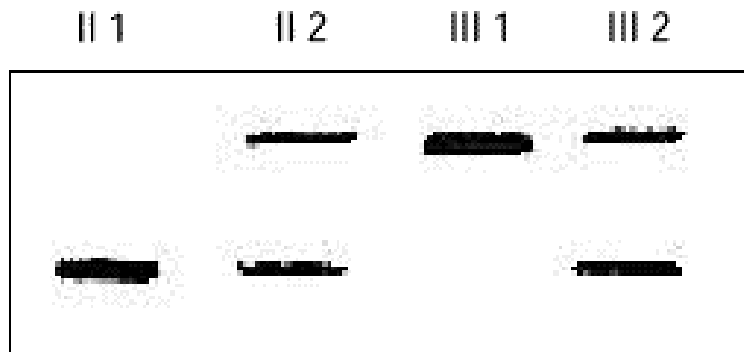


Document 3. Extraits de caryotypes



Document 4. Résultats d'électrophorèse

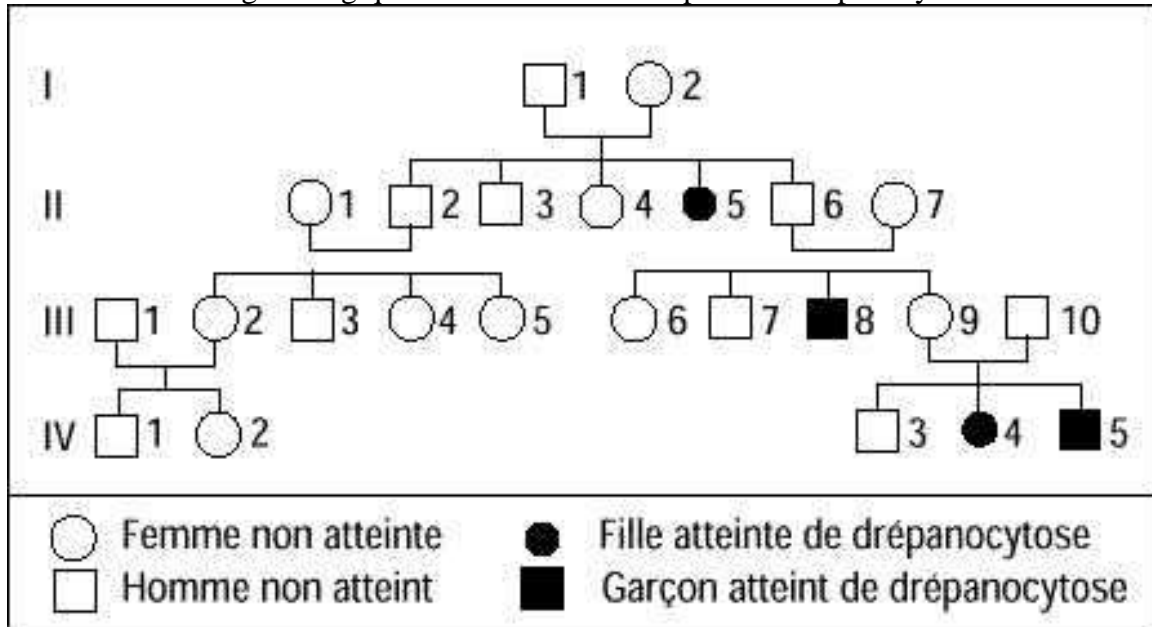
On applique la technique du Southern blot à l'ADN séquencé à partir du chromosome 13.



Exercice 2 :

En reliant par un raisonnement logique les informations apportées par l'étude des documents 1 à 4, précisez l'origine, le mode de transmission de la drépanocytose et dites si les techniques actuelles d'investigation permettent de répondre aux interrogations du couple.

Document 1. Arbre généalogique d'une famille où s'exprime la drépanocytose.



Document 2. Technique de Southern blot.

La drépanocytose ou anémie falciforme est une maladie génique due à la présence d'une hémoglobine anormale HbS dans les hématies. L'allèle bêta A gouverne la synthèse d'une hémoglobine normale HbA, l'allèle bêta S, celle d'une hémoglobine anormale HbS.

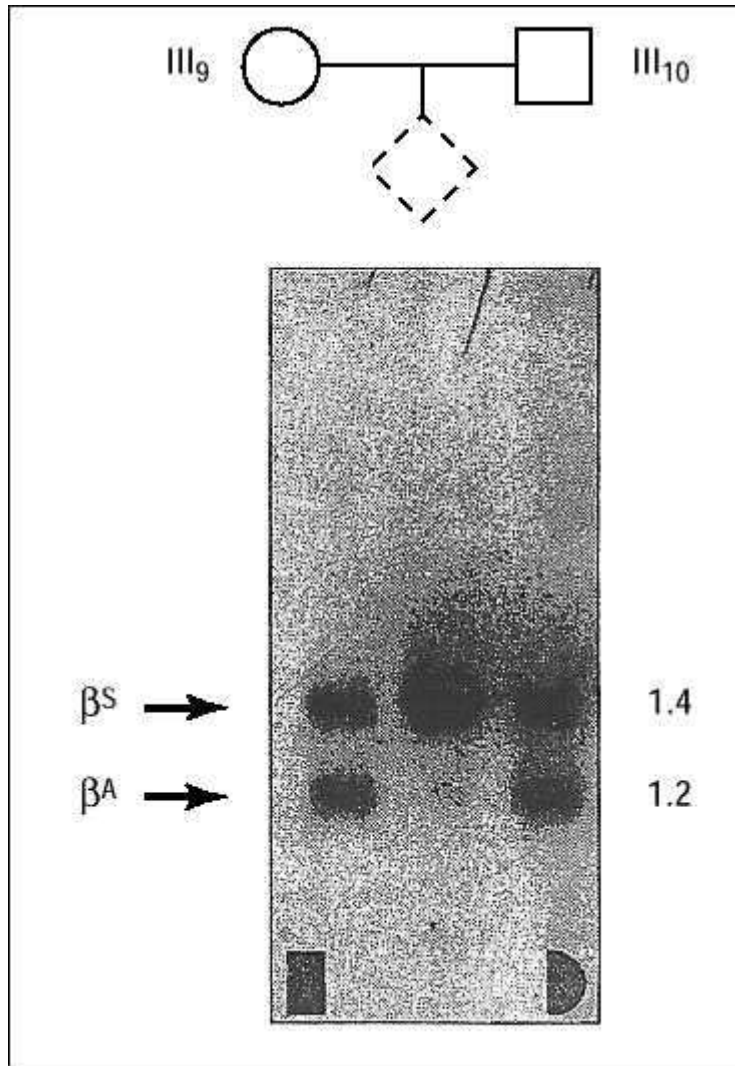
La technique de Southern blot est une technique de séparation de différents ADN :

- L'ADN est préparé à partir d'un échantillon de sang ou de villosités chorionales.
- L'ADN est découpé en multiples fragments par une enzyme de restriction qui reconnaît une séquence précise.
- Les fragments obtenus sont séparés par électrophorèse sur gel d'agarose.
- L'ADN est dénaturé par immersion du gel dans une solution alcaline ; les deux brins de la double hélice se séparent.
- L'ADN est transféré sur une membrane de nylon.
- L'ADN de la membrane est hybridé avec une sonde radioactive spécifique du gène recherché.
- Les sites de fixation de la sonde radioactive sont révélés par autoradiographie.

Application de cette technique à l'étude des gènes de la drépanocytose : la mutation qui conduit à l'allèle muté bêta S fait que l'enzyme qui coupe l'ADN en un site particulier ne reconnaît plus ce site ; le fragment d'ADN produit est de 1.4 kb (1 kb = 1 000 nucléotides) alors qu'il est de 1.2 kb pour le gène bêta A non muté.

Document 3. Résultats d'une recherche par la technique de Southern blot.

L'homme III-10 et la femme III-9 attendent un quatrième enfant et ils souhaitent savoir si cet enfant sera atteint par la maladie. Une recherche sur les ADN du père, de la mère et du fœtus donne les résultats suivants :



Document 4. Fragments d'allèles du gène de l'hémoglobine (brin non transcrit) ;

Allèle béta A ... *ATG GTG CAC CTG ACT GAT GAG GAG* ...
 Allèle béta S ... *ATG GTG CAC CTG ACT GAT AAG GAG* ...

Exercice 3:

Une espèce est un ensemble de populations interfécondes dont les individus présentent des variations phénotypiques et génotypiques. On cherche à identifier quelques mécanismes responsables du polymorphisme dans une population de drosophiles par la méthode des croisements.

À partir de ces croisements (document) et à l'aide de vos connaissances, vous montrerez comment les mécanismes de brassage de l'information génétique au cours de la méiose permettent d'expliquer la diversité des phénotypes. Vous vous aiderez de schémas soigneusement annotés.

Document

On étudie chez la drosophile (mouche du vinaigre) la transmission de trois gènes différents possédant chacun deux versions alléliques :

- corps noir (b pour « black ») et corps gris (b^+ , sauvage)
- ailes tordues (c pour « curved ») et normales (c^+ , sauvage)
- œil rugueux (r pour « rough ») et œil lisse (r^+ , sauvage).

Croisement n°1

Tout croisement entre un individu sauvage, phénotype [$b^+c^+r^+$], de souche pure et un individu mutant pour un ou plusieurs de ces trois gènes donne toujours 100 % d'individus de type sauvage qui constituent la génération F1.

Croisement n°2

On ne considère que les caractères corps et ailes. On croise une drosophile femelle double hétérozygote de la génération F1 de phénotype sauvage [corps gris, ailes normales] avec une drosophile mâle à corps noir et ailes tordues. On obtient :

- 107 mouches à corps gris et ailes normales ;
- 109 mouches à corps noir et ailes tordues ;
- 38 mouches à corps gris et ailes tordues ;
- 40 mouches à corps noir et ailes normales.

Croisement n°3

On considère les caractères ailes et yeux. On croise une drosophile femelle double hétérozygote de la génération F1 de phénotype sauvage [ailes normales, œil lisse] avec une drosophile mâle à ailes tordues et yeux rugueux. On obtient :

- 72 mouches à ailes normales et yeux lisses ;
- 75 mouches à ailes tordues et yeux rugueux ;
- 73 mouches à ailes tordues et yeux lisses ;
- 74 mouches à ailes normales et yeux rugueux.

Exercice 4:

Le syndrome du chromosome X fragile est la cause la plus fréquente de retard mental héréditaire. Le retard mental, variable d'un individu à l'autre, est associé à des anomalies du visage plus ou moins prononcées. Le couple III-1/III-2, qui a déjà un enfant malade, attend un autre enfant et se pose la question de savoir s'il sera atteint ou non du syndrome du chromosome X fragile.

À partir de l'exploitation des documents, recherchez l'origine du phénotype malade chez IV-1 et indiquez si l'enfant à naître sera atteint ou non du syndrome du chromosome X fragile.

Document 1

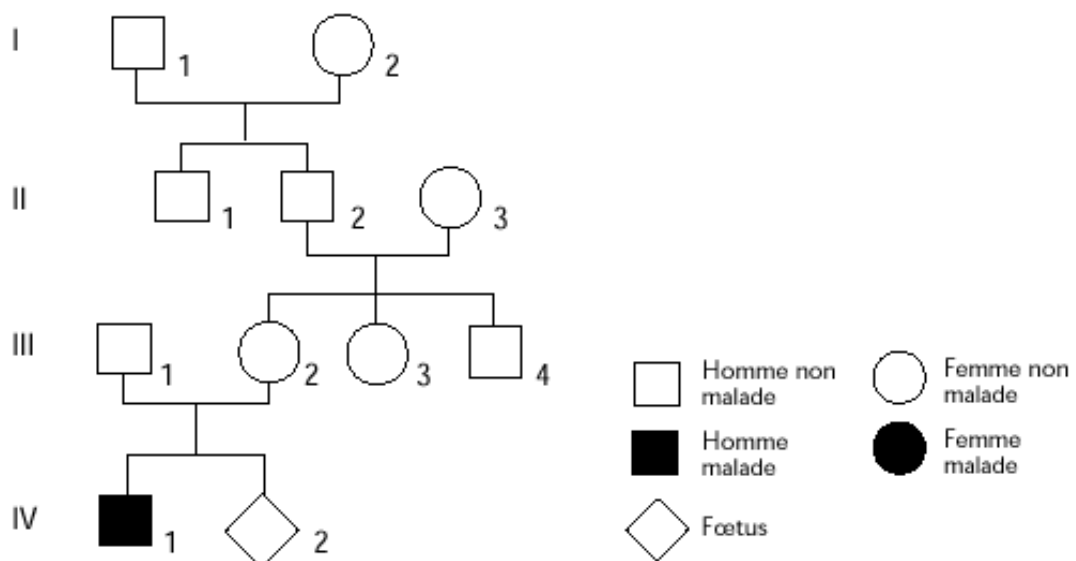
Le gène en cause, *FMR1*, est localisé sur le chromosome X. Les allèles à l'origine du phénotype malade sont caractérisés par une séquence de triplets CGG répétés plus de 200 fois.

Les allèles dont le nombre de répétitions se situe entre 54 et 200 s'expriment normalement mais sont l'objet d'une instabilité importante lors de la gaméto-genèse qui peut se traduire par une augmentation de nombre de triplets.



n représente le nombre de répétitions du triplet CGG

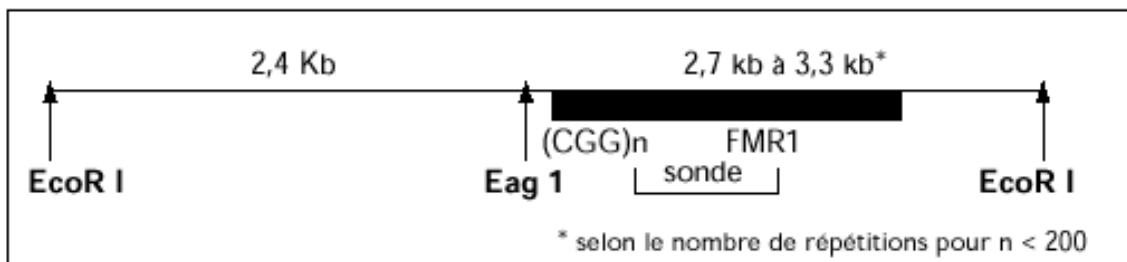
Document 2. Arbre généalogique d'une famille où un individu est atteint du syndrome de l'X fragile



Document 3

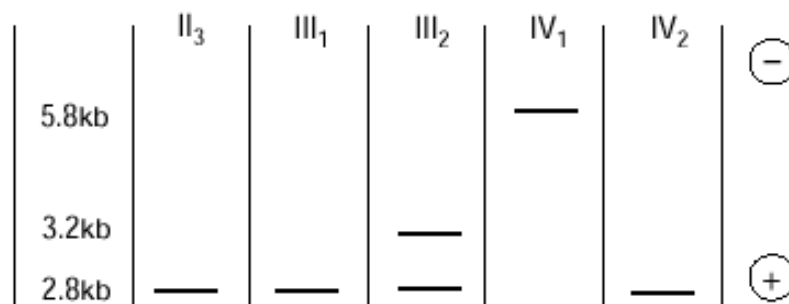
De part et d'autre du gène se trouvent deux sites de restriction (coupure) reconnus par l'enzyme *EcoRI*. Très proche de ce gène, un autre site est reconnu par l'enzyme de restriction *Eag I*. Pour des raisons complexes, **ce site n'est plus reconnu** par l'enzyme lorsque le nombre de répétitions du triplet CGG dépasse 200.

La technique de *Southern Blot* permet de révéler, pour différents membres de la famille, la présence ou non de tel fragment de restriction (exprimé en kilobases soit kb) correspondant à la région du gène *FMR1*.



Principales étapes de cette technique

- 1 – L'ADN génomique est digéré par les enzymes de restriction *EcoR I* et *Eag I*.
- 2 – Les fragments de restriction sont séparés par électrophorèse puis dénaturés (mis sous forme simple brin).
- 3 – La sonde radioactive va s'hybrider avec les fragments qui comportent au moins une partie complémentaire avec elle.
- 4 – Après lavage, l'autoradiographie révèle les fragments de restriction qui se sont hybridés avec la sonde radioactive, pour différents individus de cette famille.



Exercice 5:

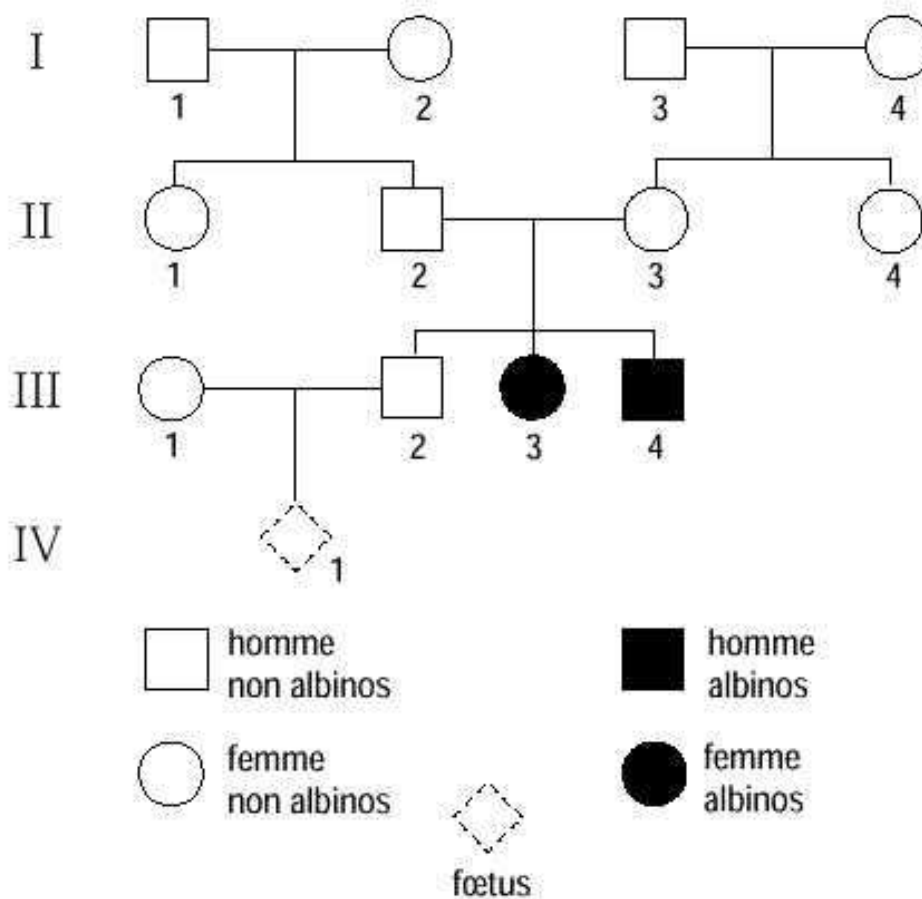
On cherche à établir pour un couple la probabilité d'avoir un enfant atteint d'une anomalie héréditaire. Vous disposez d'un arbre généalogique.

En vous appuyant sur vos connaissances relatives au comportement des chromosomes (que vous illustrerez à l'aide de schémas), expliquez pourquoi le couple III 1 - III 2 peut donner naissance à un enfant atteint d'albinisme oculo-cutané. Déterminez la probabilité de cette éventualité.

Document. Arbre généalogique d'une famille présentant des cas d'albinisme oculo-cutané.

- L'albinisme oculo-cutané est une maladie monogénique. Il est dû à une déficience en tyrosinase, enzyme qui intervient dans la biosynthèse d'un pigment, la mélanine. Il en résulte, chez les individus atteints, une peau et des poils blancs, un iris transparent ainsi que des troubles visuels.

- La probabilité pour qu'un individu quelconque, pris dans la population, soit hétérozygote pour le gène codant la tyrosinase est de 1 %.



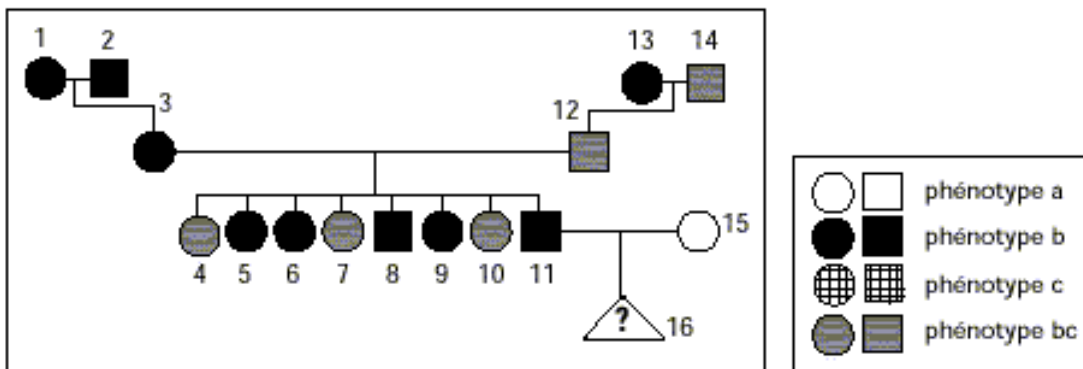
Exercice 6:

À partir de l'étude de l'arbre généalogique, justifiez le génotype ou les génotypes possibles de l'individu 11, puis montrez, en utilisant les résultats du test de Southern, que l'on peut prédire le génotype et le phénotype de l'enfant à naître portant le numéro 16.

Document 1. Arbre généalogique d'une famille dont chaque individu porte 2 allèles parmi les trois possibles (a, b ou c) d'un gène S

Les allèles b et c sont codominants.

Les allèles b et c sont dominants sur a.



Document 2. Résultats du test de Southern réalisé sur l'ADN des individus de la famille

a, b, c représentent les fragments d'ADN résultant de l'action des enzymes de restriction sur les ADN



(D'après « L'analyse des génomes » d'Alain Bernot)

Exercice 7:

À partir d'une exploitation méthodique des documents fournis et à l'aide de vos connaissances, expliquez l'origine du phénotype surprenant de l'individu 9 de la famille C.

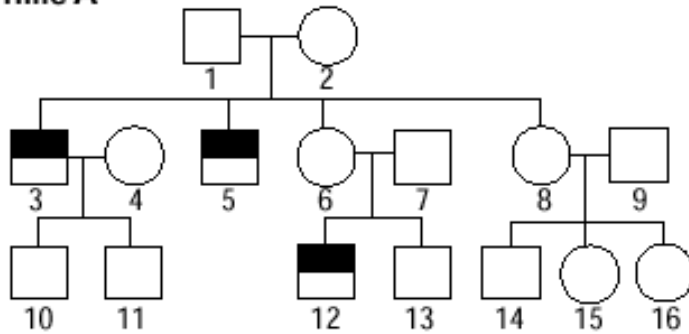
Document 1

Le document 1 présente les arbres généalogiques de deux familles A et B dans lesquelles certains individus sont atteints d'une anomalie génétique :

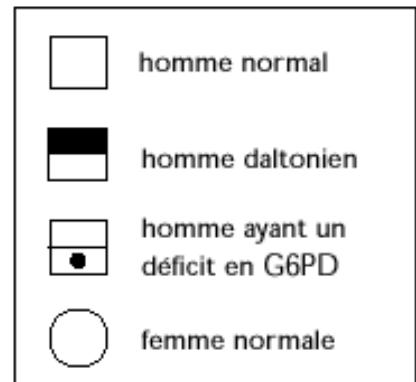
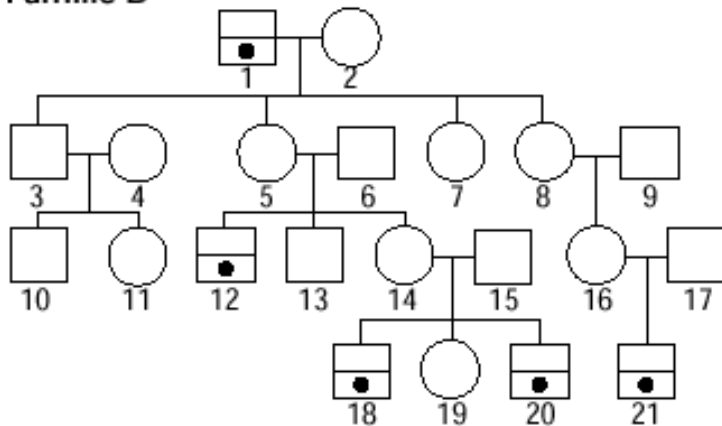
- la famille A présente des cas de daltonisme, trouble de la vision des couleurs ;
- dans la famille B certains individus sont atteints d'une déficience en une enzyme, la G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase).

Ces deux anomalies sont rares, et atteignent essentiellement des individus de sexe masculin.

Famille A



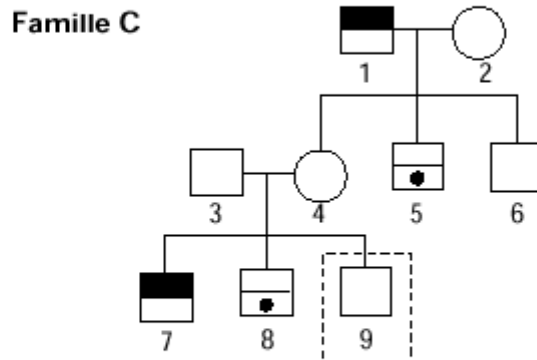
Famille B



Légende des documents 1 et 2

Document 2

Le document 2 présente l'arbre généalogique d'une troisième famille, la famille C.



On notera « D » et « d » les deux allèles du gène responsable du daltonisme ;
« G » et « g » les deux allèles du gène responsable de la déficience en G6PD.

Exercice 8 :

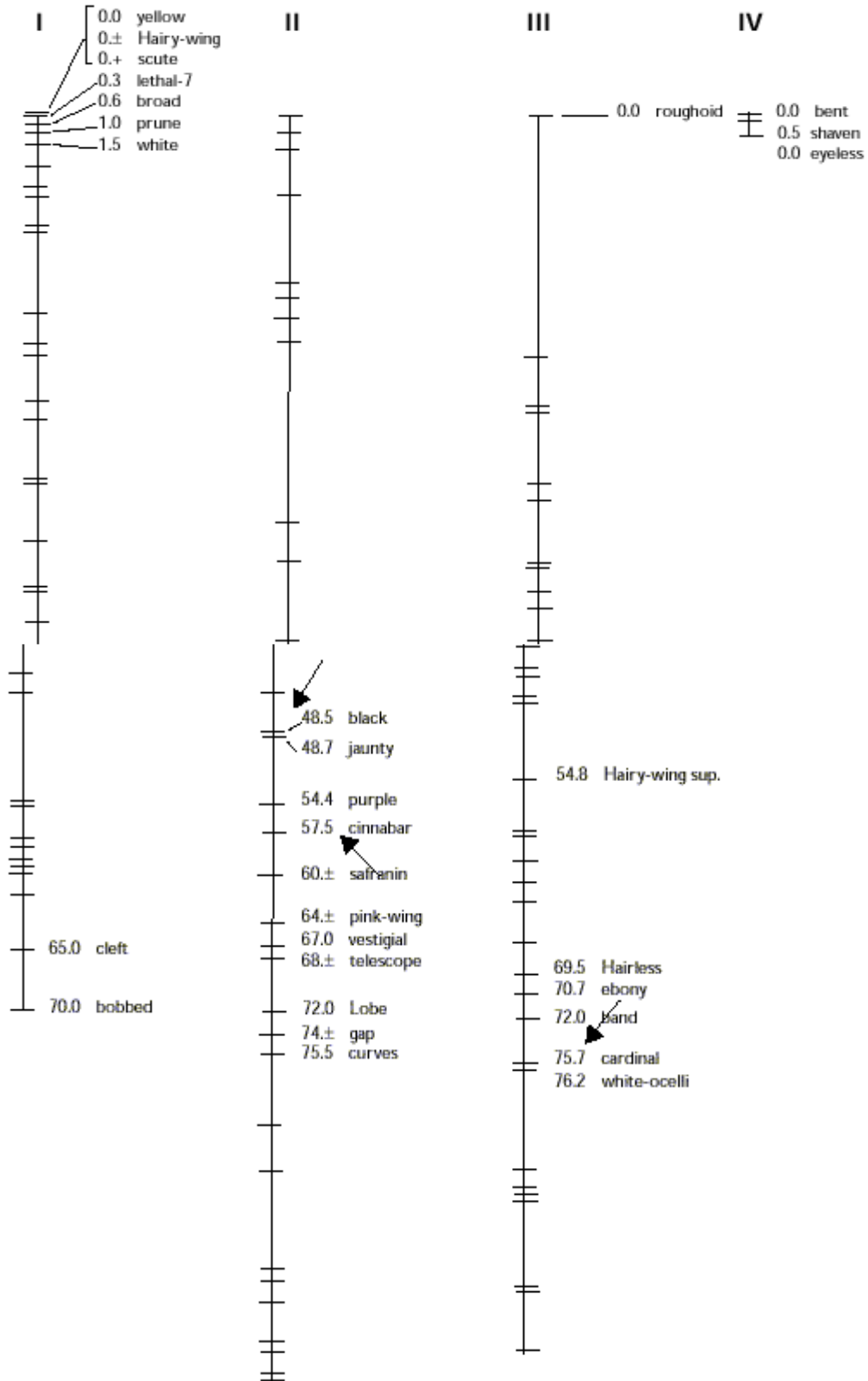
La Drosophile est une petite mouche très utilisée pour l'étude de la transmission des caractères génétiques.

À partir de l'exploitation rigoureuse et de la mise en relation des 3 documents proposés, montrez qu'il est possible de mettre en évidence l'existence de brassages génétiques au cours de la méiose chez la Drosophile.

Document 1.

Localisation des principales mutations géniques chez la Drosophile femelle ($2n=8$) (d'après T.H. Morgan). I, II, III, IV représentent un chromosome de chaque paire.

COMPILBAC
T^{le} S2



Document 2. Étude de la transmission de mutations lors de croisements effectués sur des populations de *Drosophiles*

On croise des Drosophiles de phénotype sauvage à corps rayé et œil brun avec des Drosophiles mutantes à corps noir (mutation « black ») et œil rouge (mutation « cinnabar »).

On obtient une génération F1 de mouches toutes de phénotype sauvage.

Une femelle de F1 croisée à un mâle exprimant dans son phénotype les 2 mutations donne des œufs dont l'éclosion fournit :

- 4 % de mouches à corps noir et œil brun*
- 46 % de mouches à corps noir et œil rouge*
- 46 % de mouches de phénotype sauvage*
- 4 % de mouches à corps rayé et œil rouge*

Une autre mutation provoque la coloration de l'œil en rouge vif (mutation « cardinal »).

Une Drosophile (P1) homozygote pour l'allèle black et exprimant cette mutation « cardinal » est croisée avec une Drosophile de phénotype sauvage.

La génération F1 donne 100 % de mouches à phénotype sauvage.

Des femelles de F1 croisées avec des mâles P1 conduisent à des naissances de mouches présentant 4 phénotypes équiprobables.

Document 3. Chromosomes photographiés en prophase I de méiose



Échelle : 1 cm = 0.05 micromètre (d'après J. Cabisco)

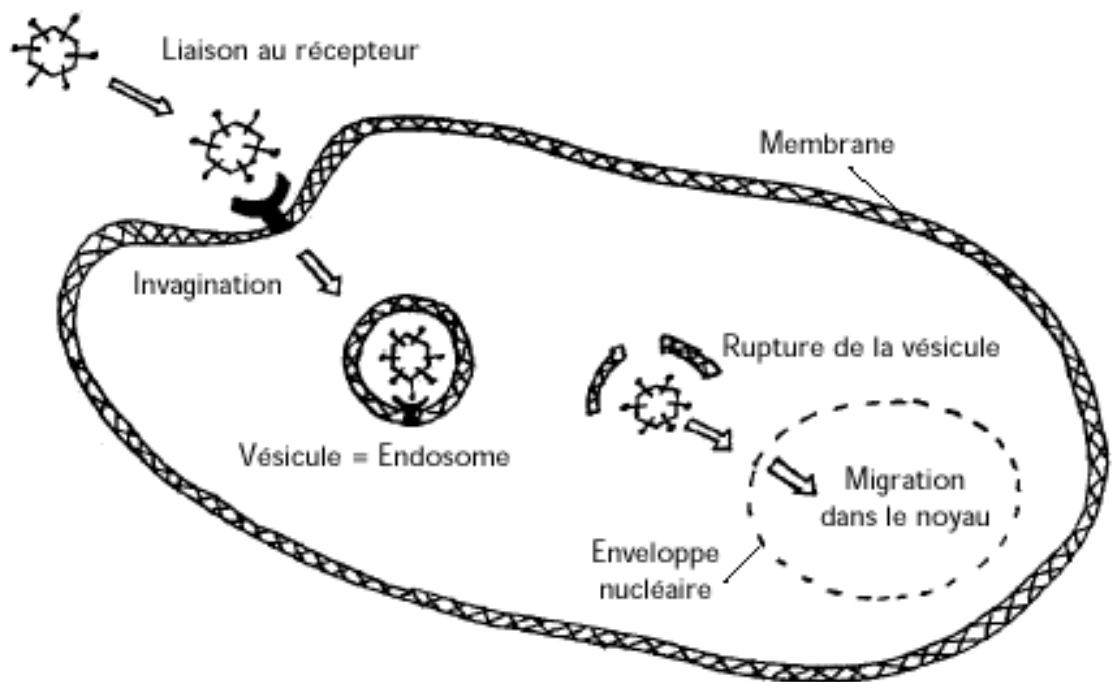
Exercice 9 :

Dans notre population, la mucoviscidose est la maladie génétique grave la plus fréquente. Depuis que les chercheurs ont isolé en 1989 le gène anormal qui perturbe le fonctionnement du pancréas et de l'appareil respiratoire, tous les espoirs sont permis de pouvoir soigner, bientôt, cette maladie.

Le gène impliqué dans la mucoviscidose, appelé CFTR, n'est essentiel que dans les cellules des bronches et du pancréas où il est responsable de la synthèse d'une protéine qui sert au transport du chlore à travers les membranes. Lorsque cette protéine est absente, comme c'est le cas chez un malade mucoviscidosique, les cellules des bronches produisent un mucus particulièrement collant, cause d'infections graves et fréquentes qui conduisent au décès prématuré du malade. Corriger les sécrétions bronchiques anormales semble un pari gagnable. Actuellement, il est techniquement possible de remplacer un gène défectueux par un gène sain.

À partir de la seule exploitation des 4 documents proposés et de leur mise en relation, expliquez les étapes nécessaires à la mise en place de la thérapie génique expérimentée dans le traitement de la mucoviscidose.

Document 1. Schéma de la pénétration d'un adénovirus dans une cellule



Les échelles ne sont pas respectées.

Document 2. Principe expérimental d'utilisation d'un adénovirus en thérapie génique

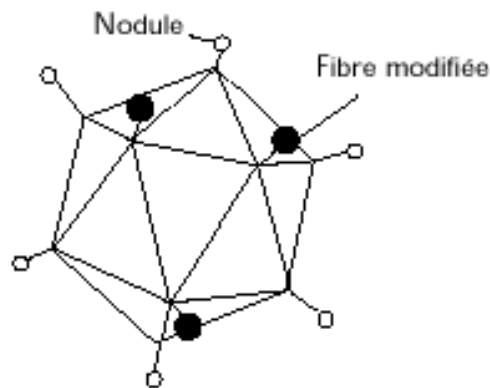
La thérapie génique utilisée dans le cas de la mucoviscidose consiste à introduire un nouveau gène (dans ce cas le CFTR) dans un vecteur (la plupart du temps un adénovirus modifié). Comme les adénovirus sont incapables de se lier aux cellules des bronches (cellules cibles de la thérapie génique), une équipe médicale a eu l'idée de modifier l'adénovirus contenant le CFTR normal pour qu'il puisse se fixer à un récepteur protéique appelé P2Y2, que l'on trouve en grande quantité à la surface des cellules bronchiques chez l'humain. Le récepteur sert alors de site de liaison pour que l'adénovirus puisse se rattacher à la cellule.

Document 3. Adénovirus et reconnaissance cellulaire

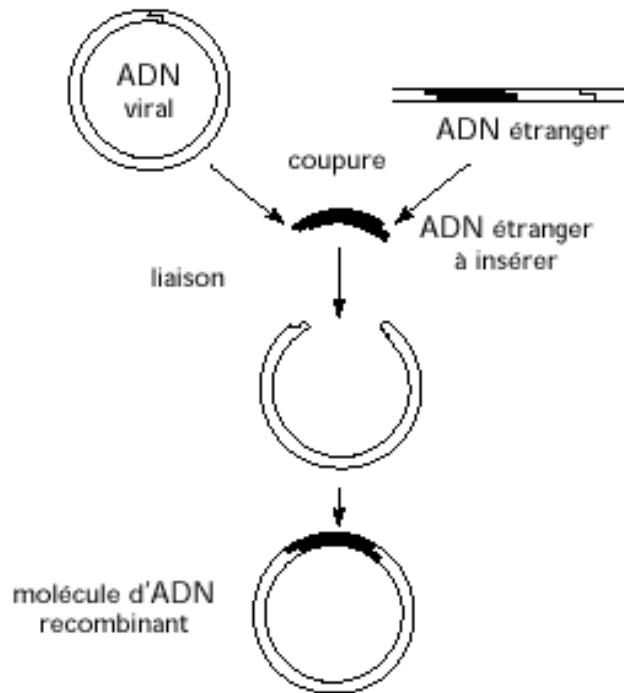
Les adénovirus possèdent des fibres hérissant leur surface. Ces fibres se terminent par de petits nodules. Ce sont ces nodules qui se lient à des récepteurs de la cellule cible.

La fibre peut-être modifiée pour permettre sa liaison avec un récepteur particulier d'une cellule visée.

Adénovirus schématisé en 3 dimensions



Document 4. Technique de recombinaison d'ADN



Exercice 10 :

Madame D., ayant eu plusieurs grossesses qui n'ont pas abouti, consulte un médecin alors qu'elle est à nouveau enceinte.

À partir des documents fournis, retrouvez comment le médecin va expliquer à madame D. la cause de ses différents avortements spontanés et expliquez pourquoi il prescrit une amniocentèse afin d'établir le caryotype du nouveau fœtus.

Document 1

Le risque d'une anomalie chromosomique chez un fœtus est évalué par trois marqueurs : une mesure échographique et, chez la mère, des dosages sanguins d'une hormone fœtale (HCG) et d'une protéine fœtale (AFP).

Au cours de la grossesse précédente de Madame D qui n'avait duré que 17 semaines, ces examens avaient été pratiqués et avaient donné les résultats suivants :

		Valeurs mesurées	Valeurs habituelles
Fœtus : échographie 13 ^e semaine	Épaisseur du pli cutané de la nuque	5 mm	Inférieur à 3 mm
Madame D : dosages sanguins 16 ^e semaine	AFP	23,6 U.mL ⁻¹	33,8 ± 2,7 U.mL ⁻¹
	HCG	80 U.mL ⁻¹	35 ± 25 U.mL ⁻¹

Dans environ 80 % des cas, l'association de trois valeurs inhabituelles permet de suspecter une anomalie chromosomique chez le fœtus. Il est alors indispensable de la confirmer par un caryotype.

Document 2

Taux d'avortements spontanés en tout début ou en cours de grossesse pour différentes anomalies chromosomiques :

	Taux d'avortements spontanés
Trisomie 13	100 %
Trisomie 14	100 %
Trisomie 21	75 à 80 %
Monosomie 13	100 %
Monosomie 14	100 %
Monosomie 21	100 %

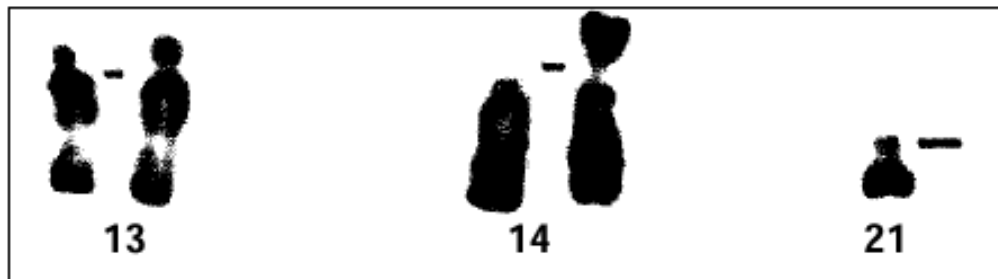
Document 3

Extraits des caryotypes de Monsieur D et de Madame D.

Monsieur D :



Madame D :



Document 4

Les examens prénataux de la grossesse en cours de madame D donnent les résultats ci-dessous :

		Valeurs mesurées
Fœtus : échographie 13 ^e semaine	Épaisseur du pli cutané de la nuque	2 mm
Madame D : dosages sanguins 16 ^e semaine	AFP	34 U.mL ⁻¹
	HCG	29 U.mL ⁻¹

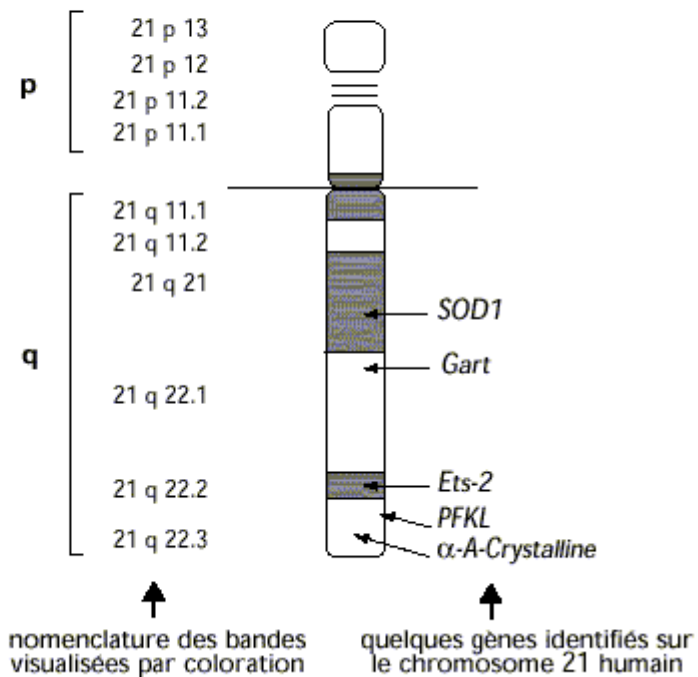
Exercice 11 :

Corentin, fils d'Alain et de Béatrice, est atteint de retard mental. Le couple attend un second enfant et souhaite savoir s'il sera affecté du même retard mental que son frère. Une analyse d'ADN est pratiquée. Le résultat est donné par le document 3.

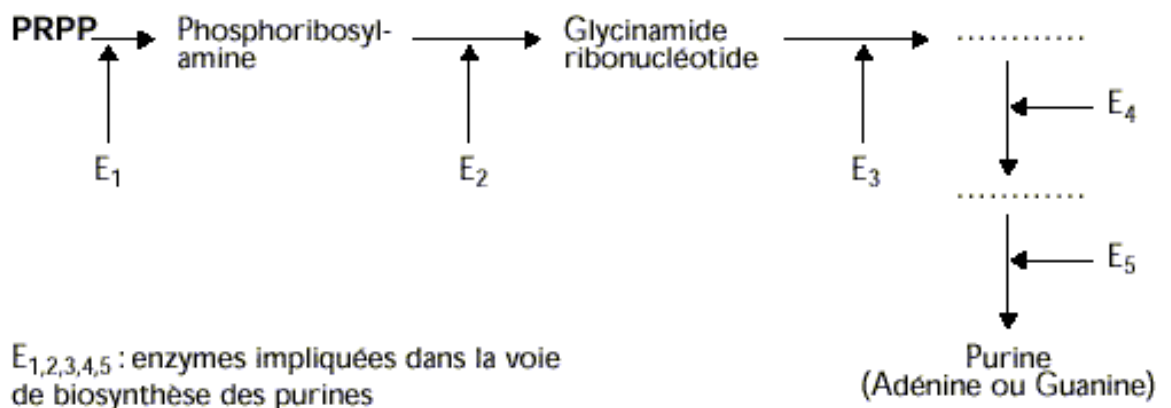
À partir des informations tirées des trois documents, précisez l'origine biochimique de la déficience de Corentin et faites un diagnostic pour l'enfant à naître.

Document 1

• Carte cytogénétique du chromosome 21



• Voie de biosynthèse des purines



• Dosages sanguins

Le tableau suivant indique, en fonction de l'activité mentale, les résultats de dosages sanguins chez des individus différant par le nombre d'exemplaires du fragment 21 q 22.1 dans leur garniture chromosomique (l'enzyme 2 est présentée au document 2).

Nombre de fragments 21 q 22.1	Activité de l'enzyme 2	Taux sanguin de purines (mmoles.L ⁻¹)	Activité mentale
2	100 u.a.	79	Normale
3	150 u.a.	118,5	Retard

u.a. : unité arbitraire

Document 2. Cultures cellulaires

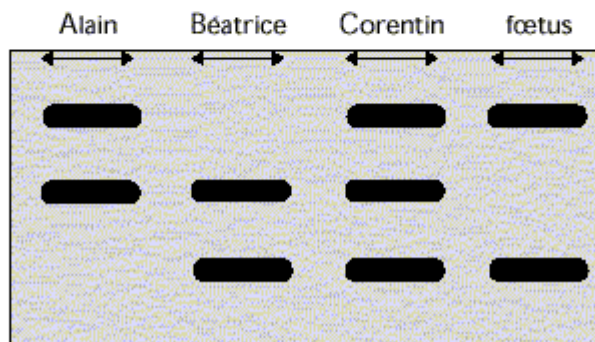
- Culture 1 : les neurones dégénèrent lorsqu'ils sont cultivés sur un milieu enrichi en purines.
- Culture 2 : les cellules de Souris dites CHO ont perdu la capacité à faire la synthèse des purines (un gène homologue à celui codant pour l'enzyme 2 chez l'homme est inactif). Sur milieu dépourvu de purines, ces cellules dégénèrent.
- Culture 3 : on cultive, sur milieu dépourvu de purines, les hybridomes issus de l'hybridation de cellules humaines et de cellules de Souris CHO. Spontanément au cours du temps, ces cellules perdent les chromosomes humains.

Seules subsistent sur le milieu les cellules ayant conservé le chromosome n°21.

Document 3. Analyses d'ADN

Des prélèvements d'ADN sont réalisés sur Alain, Béatrice, Corentin et sur les cellules du fœtus porté par Béatrice. On applique à ces échantillons l'analyse de Southern. Chaque échantillon d'ADN est fragmenté, puis les fragments obtenus sont séparés par électrophorèse. Une sonde radioactive, qui peut s'apparier à l'ADN, est ensuite appliquée. La sonde ici utilisée s'apparie spécifiquement à un marqueur génétique présent sous plusieurs formes alléliques et dont le locus est étroitement lié à celui du gène Gart.

Les résultats obtenus sont les suivants :



Exercice 12 :

On cherche à comprendre l'origine d'une maladie rare, le rétinoblastome. À partir de l'étude des documents 1 et 2 et à l'aide de vos connaissances, montrez comment la conjonction de l'héritage familial et des facteurs mutagènes de l'environnement explique que l'enfant III.8 développe un rétinoblastome.

Document 1

Chez le jeune enfant, la division anarchique de cellules de la rétine provoque une tumeur : le rétinoblastome. Les rétinoblastomes sont des tumeurs très rares atteignant un enfant sur 20 000 seulement.

Cette maladie est liée à une anomalie portant sur la paire de chromosomes n° 13.

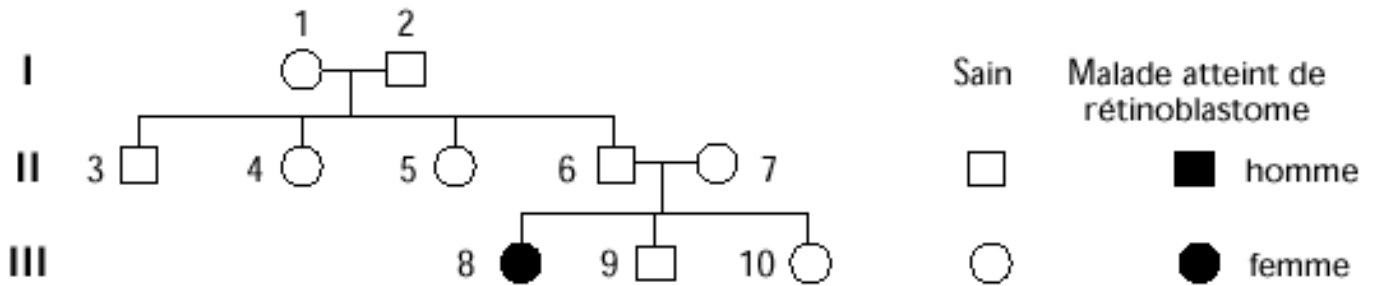
Un seul exemplaire de l'allèle normal suffit au bon fonctionnement de la cellule.

On rappelle qu'une mutation peut survenir, sous l'action de facteurs de l'environnement, aussi bien dans des cellules de la lignée germinale (elle est alors héréditaire) que dans n'importe quelle cellule du corps.

Le document 1 présente l'arbre généalogique d'une famille.

Les individus I.2 et II.7 sont issus de familles où la maladie ne s'est jamais manifestée.

L'individu I.1 présente dans sa famille des individus atteints.



Document 2

On réalise le caryotype de l'individu I.1 ; les cellules présentent toutes l'aspect du document b, où seuls les chromosomes de la paire n° 13 sont représentés.

Chez le malade III.8, on réalise le caryotype des cellules de la rétine. Elles présentent toutes l'aspect du document c. Le caryotype des autres cellules de son organisme a l'aspect du document b.

a – Chromosomes 13 des cellules d'un individu normal



b – Chromosomes 13 des cellules de l'individu I.1



c – Chromosomes 13 des cellules de la rétine d'un malade



Exercice 13 :

La chorée de Huntington est une affection neurologique héréditaire très grave qui se transmet selon le mode autosomique dominant. L'anomalie identifiée en 1993 est une mutation qui consiste en une répétition anormale du triplet CAG dans le gène appelé IT 15.

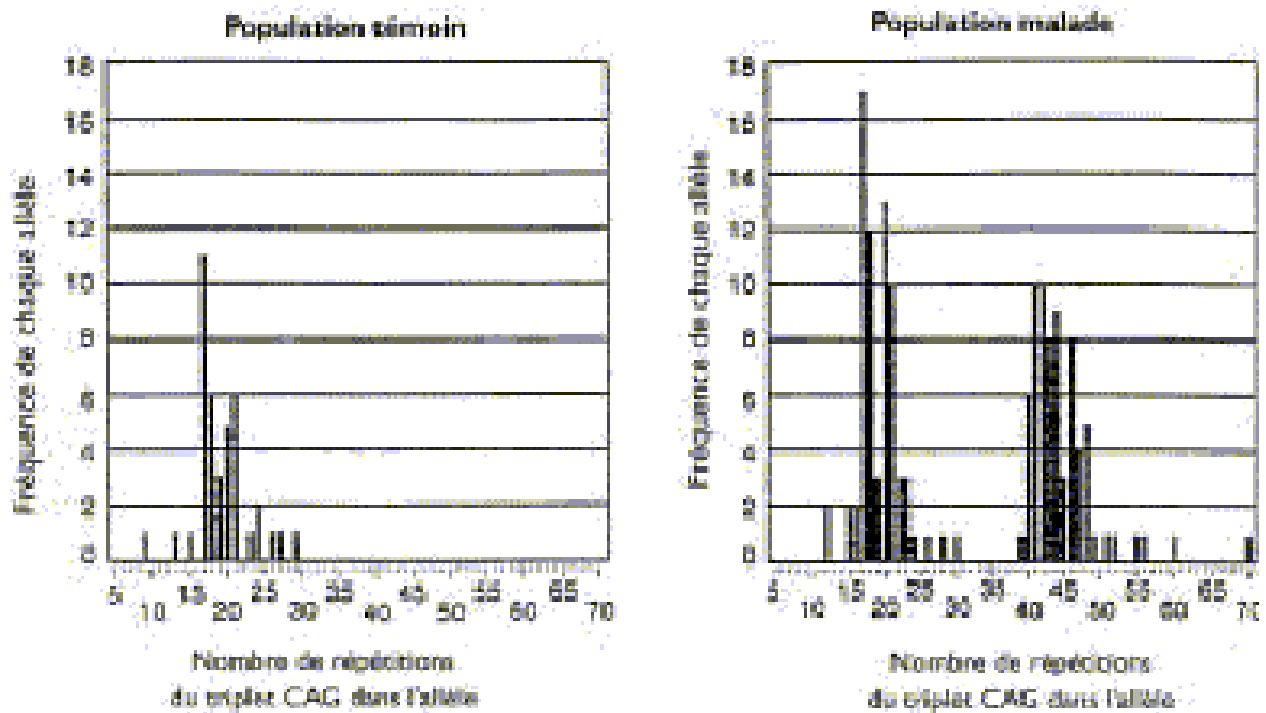
Utiliser les documents 1 et 2, complétés par les connaissances qui s'y rapportent, pour :

- mettre en relation le mode de transmission et l'origine de la maladie en argumentant la réponse ;
- proposer une évaluation du risque encouru par les fœtus de chaque famille.

Document 1

Fréquences des divers allèles du gène IT 15 dans deux populations.

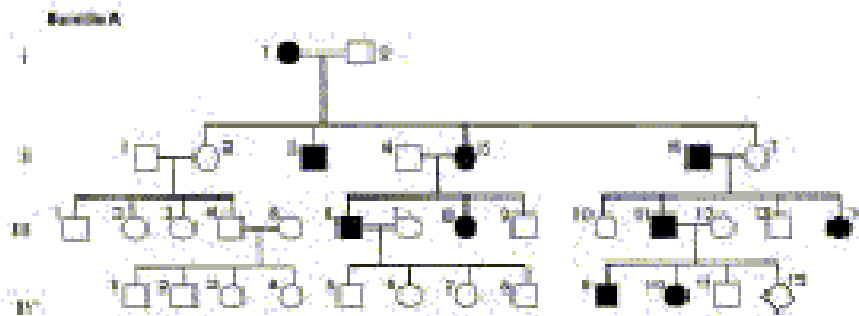
La population témoin est constituée de 20 personnes saines : la population malade est constituée de 71 personnes atteintes.



Document 2

Arbres généalogiques de 2 familles A et B

Un dépistage des allèles du gène *IT 15* présents a été effectué chez certains membres de la famille B et le résultat est indiqué par le nombre de répétitions du triplet CAG détectées sur chacun des deux allèles.



Exercice 14 :

En reliant par un raisonnement logique les informations tirées de l'étude des documents 1 à 4, précisez l'origine de la maladie héréditaire.

Document 1

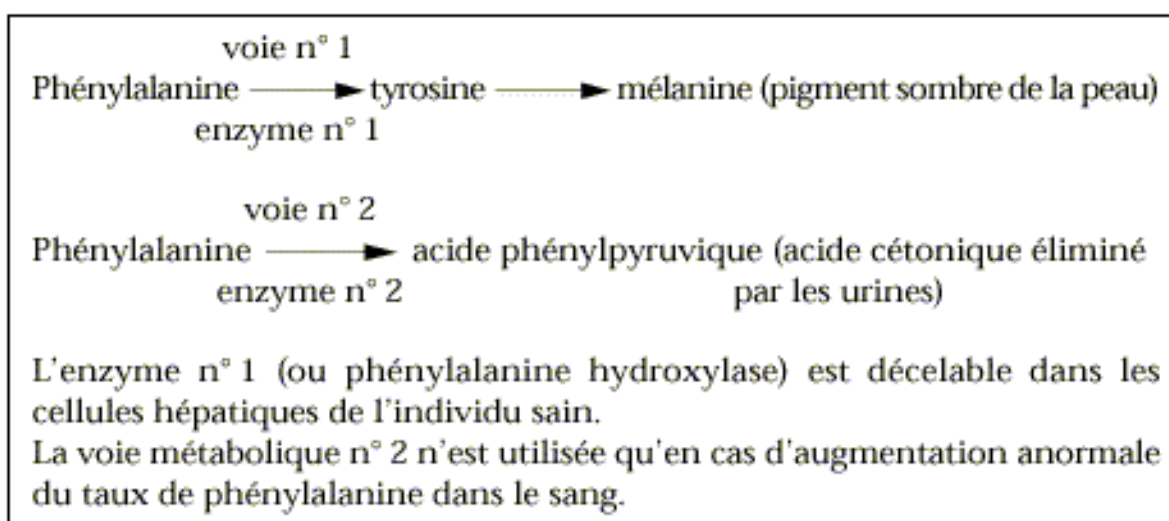
La phénylcétonurie est une affection héréditaire causée par la perturbation du métabolisme d'un acide aminé, la phénylalanine, que contiennent certains aliments. Elle atteint un nouveau-né sur 10 000 et se manifeste dès la première semaine par des troubles digestifs, des lésions cutanées et des convulsions. Elle provoque un important retard mental et l'espérance de vie sans traitement ne dépasse pas vingt ans. Les sujets atteints de phénylcétonurie sont caractérisés par la pâleur de leur visage, leurs yeux et leurs cheveux très clairs, même dans les populations où ces caractères sont totalement inhabituels.

Pour identifier biochimiquement la maladie, on procède à des examens sanguins et urinaires sur les sujets atteints. Les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous qui donne également des indications relatives à des sujets sains.

Substances chimiques (mg pour 100 mL)	PLASMA		URINE	
	Sujet sain	Sujet malade	Sujet sain	Sujet malade
Phénylalanine	1-2 (doses normales utiles)	15-63 (toxiques pour ces valeurs)	1-2 (doses normales utiles)	300-1000
Acide phénylpyruvique	0	0,3-1,8 (toxique)	0	300-2 000

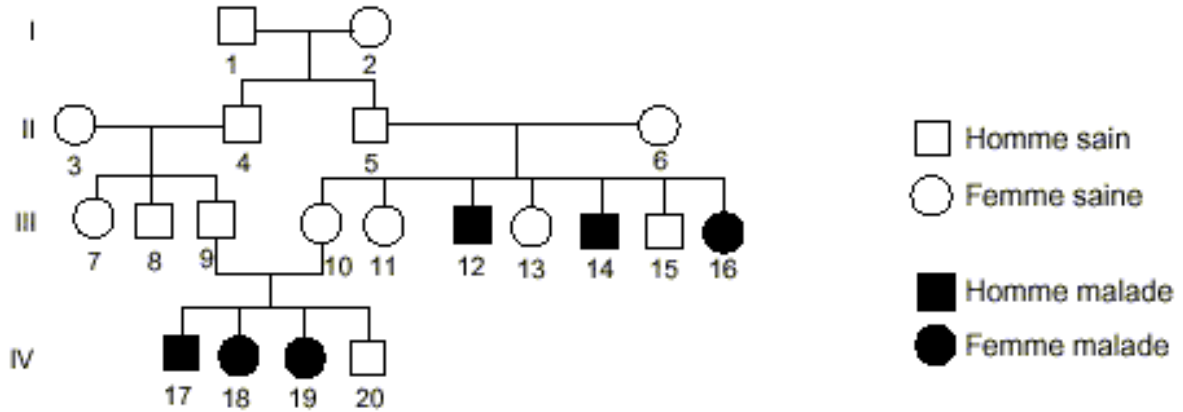
Document 2

Le tableau ci-dessous résume les voies de la dégradation métabolique de la phénylalanine dans l'organisme.



Document 3

Des observations convergentes ont permis de mettre en évidence une transmission héréditaire de la phénylcétonurie. L'arbre généalogique ci-dessous est celui d'une famille où se manifeste la maladie, autosomale récessive.



L'analyse de l'arbre généalogique n'est pas attendue.

Document 4

Les progrès récents de la biologie moléculaire ont permis de découvrir les causes de la phénylcétonurie. Dans près de 63 % des familles touchées, c'est une anomalie dans la constitution d'une protéine enzymatique, appelée PAH, qui déclenche les symptômes de la maladie. Cette anomalie est reliée à une séquence particulière du gène en cause, nommée R408Q dont le document ci-dessous résume les différences majeures avec la séquence normale. Le premier triplet des séquences proposées correspond à l'acide aminé de position 405.

Remarque : la PAH (= phénylalanine hydroxylase) comporte 452 acides aminés.

Séquences comparées : ADN du brin non-transcrit

Début et sens de lecture		→
	405	412
Séquence du brin normal : ACA ATA CCT CGG CCC TTC TCA GTT		
Séquence du brin modifié : ACA ATA CCT TGG CCC TTC TCA GTT		

Annexe : Tableau du code génétique

1 ^{re}	2 ^e lettre				3 ^e		
	U	C	A	G			
U	UUU } phénylala- UUC } nine (phe)	UCU } UCC } sérine UCA } (ser)	UAU } tyrosine UAC } (tyr)	UGU } cystéine UGC } (cys)	U C A G		
	UUA } leucine UUG } (leu)	UCG }	UAA } non sens UAG }	UGA } non sens UGG } tryptophane (trp)			
	C	UUU } CUC } leucine CUA } (leu)	CCU } CCC } proline CCA } (pro)	CAU } histidine CAC } (his)		CGU } CGC } arginine CGA } (arg)	U C A G
		CUG }	CCG }	CAA } glutamine CAG } (gln)		CGG }	
A		AUU } AUC } isoleucine AUA } (ileu)	ACU } ACC } thréonine ACA } (thr)	AAU } asparagine AAC } (asn)	AGU } sérine AGC } (ser)	U C A G	
		AUG } méthionine (met)	ACG }	AAA } lysine AAG } (lys)	AGA } arginine AGG } (arg)		
	G	GUU } GUC } valine GUA } (val)	GCU } GCC } alanine GCA } (ala)	GAU } ac. aspar- GAC } tique (asp)	GGU } GGC } glycine GGA } (gly)		U C A G
		GUG }	GCG }	GAA } ac. gluta- GAG } mique (glu)	GGG }		

Exercice 15 :

La mise en relation des informations apportées par les documents 1 à 3 vous permet-elle de valider l'hypothèse du médecin et de répondre aux interrogations du couple ?

Les documents proposés illustrent le cas d'une famille dans laquelle le père et la mère sont apparemment sains alors que leurs deux enfants présentent des anomalies physiques et un retard mental plus ou moins important.

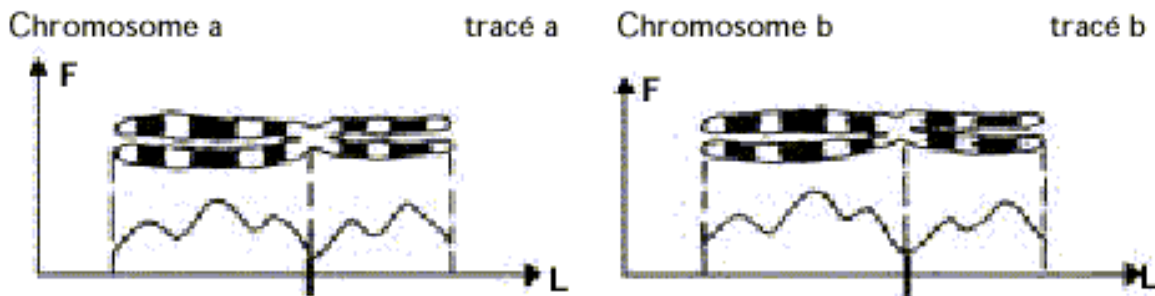
Le couple attend un troisième enfant et souhaite savoir s'il sera atteint comme ses frères.

Après un entretien destiné à connaître les possibles antécédents familiaux, et au regard des troubles présentés par les deux premiers enfants, le médecin décide d'orienter ses recherches vers une maladie génétique d'origine chromosomique.

Il propose alors d'établir les caryotypes des membres de la famille avant de pratiquer une amniocentèse pour établir celui du fœtus.

Document 1

Pour réaliser cette étude, les chromosomes sont traités chimiquement et rendus fluorescents. On mesure alors tout au long du chromosome le degré de fluorescence. Les tracés a et b représentés ci-dessous traduisent les résultats obtenus pour chacun des chromosomes a et b d'une même paire. Il s'agit ici de la paire numéro IV.



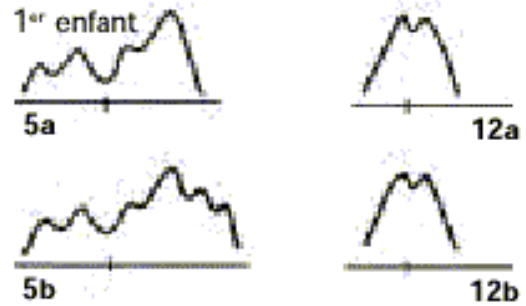
= centromètre F = degré de fluorescence L = longueur du chromosome

Les documents 2 et 3 établis suivant ce procédé traduisent les variations de fluorescence et de longueur des paires de chromosomes 5 et 12 chez les membres de la famille (les autres paires de chromosomes n'ont pas été représentées mais sont tout à fait normales).

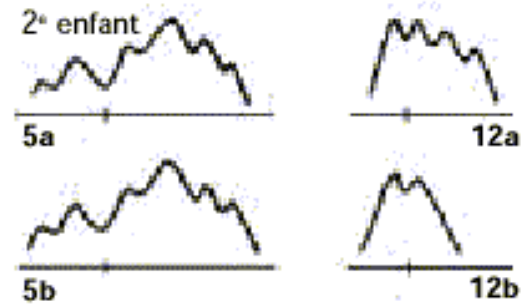
Document 2

SIGNES CLINIQUES OBSERVÉS

- Maladie du « cri du chat » (les pleurs du nouveau-né sont remplacés par des cris rappelant des miaulements).
- Retard dans le développement physique.
- Débilité profonde : $QI = 0,10$.



Anomalies physiques et retard mental moins marqué que son frère $QI = 0,40$.



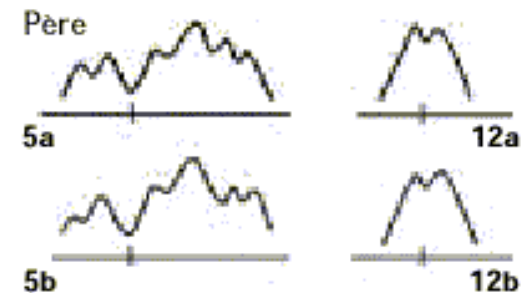
Document 3

Aucun signe clinique particulier.



Aucun signe clinique particulier.

| = centromètre



Exercice 16 :

À partir d'une étude rigoureuse des documents 1 et 2 et à l'aide de vos connaissances, expliquez l'origine et le mode de transmission de la dysurie.

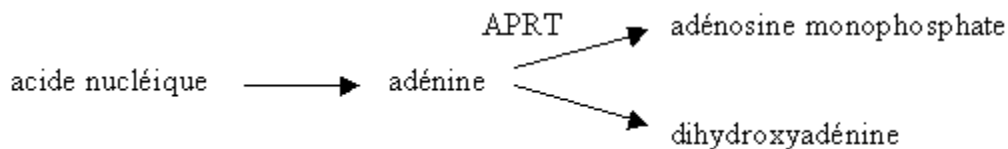
Document 1

Pascal, quatre ans, a présenté à six mois d'intervalle deux crises de dysurie (difficulté à éliminer l'urine); la première s'est terminée par l'expulsion spontanée de micro-calculs, la deuxième a nécessité une intervention chirurgicale (retrait de 26 calculs*). Son métabolisme urinaire a été étudié.*

Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus et permet la comparaison entre Pascal et un témoin.

Dosages	Pascal	Témoin
Quantité d'adénine dans l'urine émise en 24 heures	40 mg	1,5 mg
Dihydroxyadénine (constituant les calculs)	fortes quantités	non décelable
Taux d'enzyme APRT** active	0 %	100 %

Les réactions du métabolisme de l'adénine sont les suivantes :



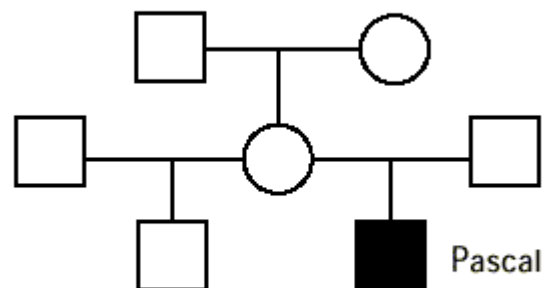
* calcul : concrétion minérale se formant dans certains organes (ici, le rein).

** APRT : adénine phospho-ribosyl transférase.

Document 2

Taux d'enzyme APRT active des membres de la famille de Pascal :

<i>Père</i>	<i>50 %</i>
<i>Mère</i>	<i>50 %</i>
<i>Grand-père maternel</i>	<i>50 %</i>
<i>Grand-mère maternelle</i>	<i>100 %</i>
<i>Demi-frère (par sa mère)</i>	<i>100 %</i>



Aucune de ces personnes n'avait présenté le symptôme dont souffre Pascal.

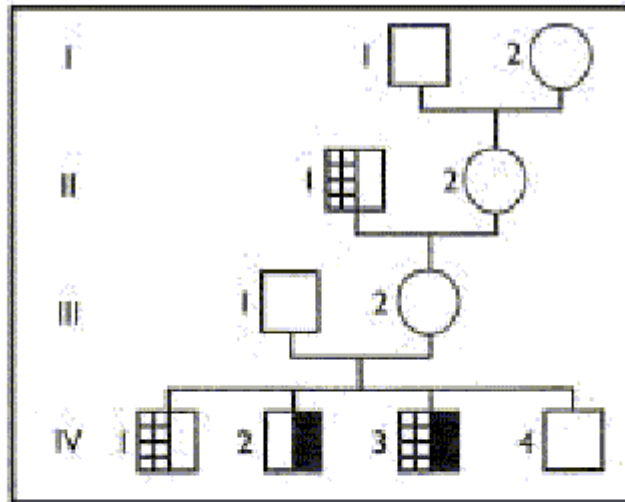
Exercice 17 :






L'hémophilie (déficiency de la coagulation du sang) et le daltonisme (mauvaise vision des couleurs) sont provoqués par des mutations sur deux gènes portés par le chromosome X.
À partir des informations tirées de l'analyse du document, précisez le mode de transmission des deux caractères ; à l'aide de vos connaissances sur le brassage génétique, justifiez, en vous appuyant sur des schémas, la diversité des phénotypes apparus en quatrième génération.

Document

Unicité génétique des individus et polymorphisme des espèces

Le document ci-dessous présente l'arbre généalogique d'une famille où les deux anomalies se manifestent



-  Femme à vision normale et coagulation normale
-  Homme à vision normale et coagulation normale
-  Homme daltonien et à coagulation normale
-  Homme à vision normale et hémophile
-  Homme daltonien et hémophile

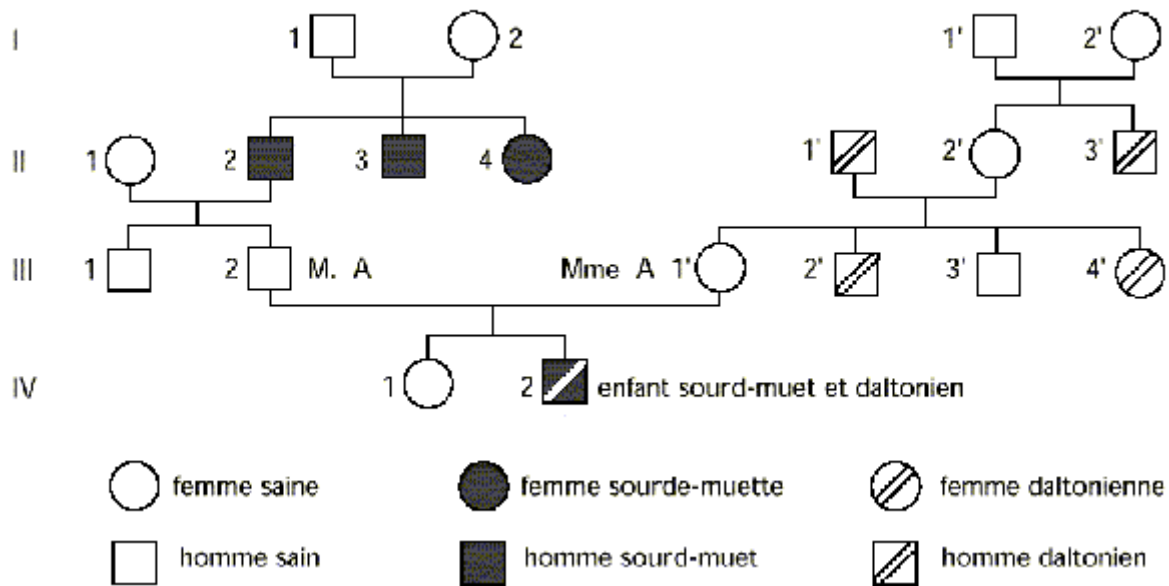
Remarque : pour désigner les différents allèles de ces gènes, utiliser les symboles suivants :

- D pour « vision normale des couleurs »
- D^{-} pour « daltonien »
- H pour « coagulation normale du sang »
- H^{-} pour « hémophilie »

Exercice 18 :

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 conduits 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 anomalie liée au sexe.

Arbre généalogique de Madame et Monsieur A.



Par une exploitation rigoureuse de l'arbre généalogique de Madame et Monsieur A, accompagnée de schémas chromosomiques, montrez comment le couple A a pu donner naissance à un garçon présentant les deux anomalies.

Exercice 19 :

Au cours de la reproduction sexuée, méiose et fécondation assurent un brassage des gènes. On peut le montrer en utilisant deux souches de drosophiles de lignées pures, l'une à ailes longues et corps gris (allèles dominants), l'autre à ailes vestigiales et corps ébène (allèles récessifs). Ces deux caractères, longueur des ailes et couleur du corps, sont indépendants. En utilisant cet exemple pour illustrer votre exposé, expliquer en vous aidant de schémas comment les mécanismes de la méiose et de la fécondation assurent un brassage génétique.

Exercice 20 :

Neurospora est un champignon microscopique haploïde dont les principales étapes du cycle de développement sont présentées sur le document 1. On connaît chez ce champignon deux souches qui se distinguent par leur capacité à croître sur un milieu "minimum" sans méthionine (un acide aminé) :

- la souche sauvage [M+] peut se développer en l'absence de méthionine,
- la souche mutée [M-] a besoin de méthionine pour se développer.

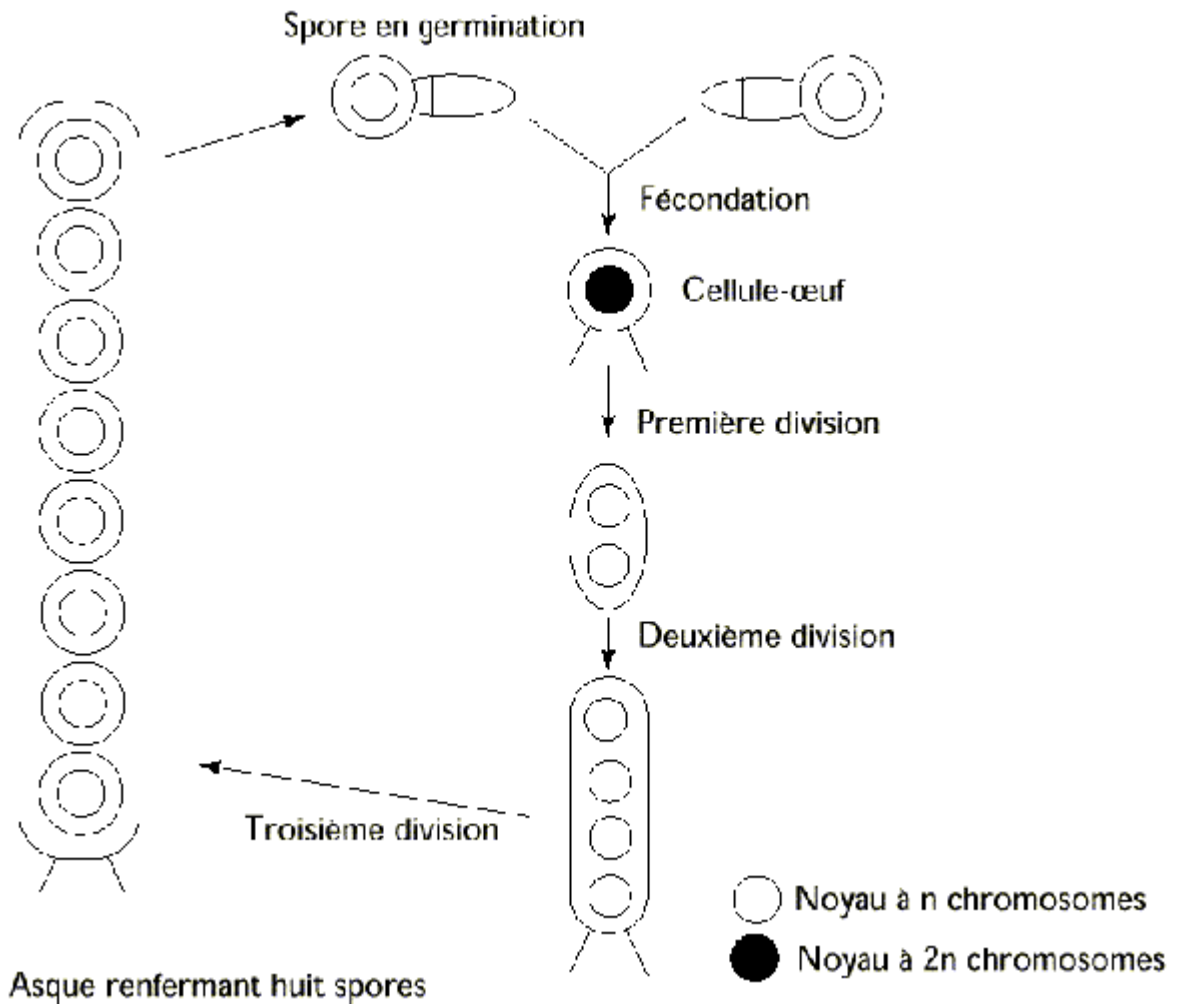
On admet que ce phénotype est déterminé par l'expression d'un couple d'allèles notés M+ et M-.

On croise une souche [M+] avec une souche [M-]. Les spores obtenues en place dans les asques sont cultivées sur milieu minimum sans méthionine. Le résultat, observable après quelques heures, est schématisé sur le document 2.

Expliquez comment ce croisement permet d'obtenir les différents types d'asques observés.

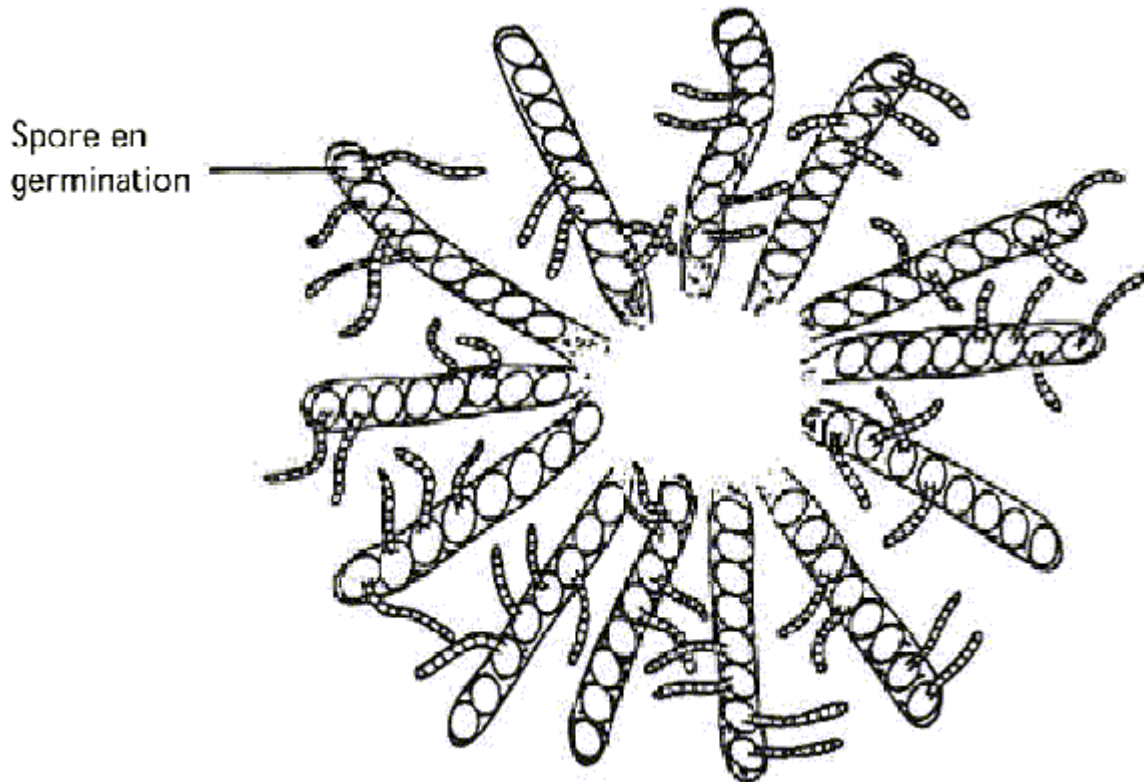
Document 1.

Représentation simplifiée du cycle de développement de *Neurospora*.



Document 2.

Résultat de la culture de *Neurospora* sur milieu minimum (sans méthionine).



Exercice 21 :

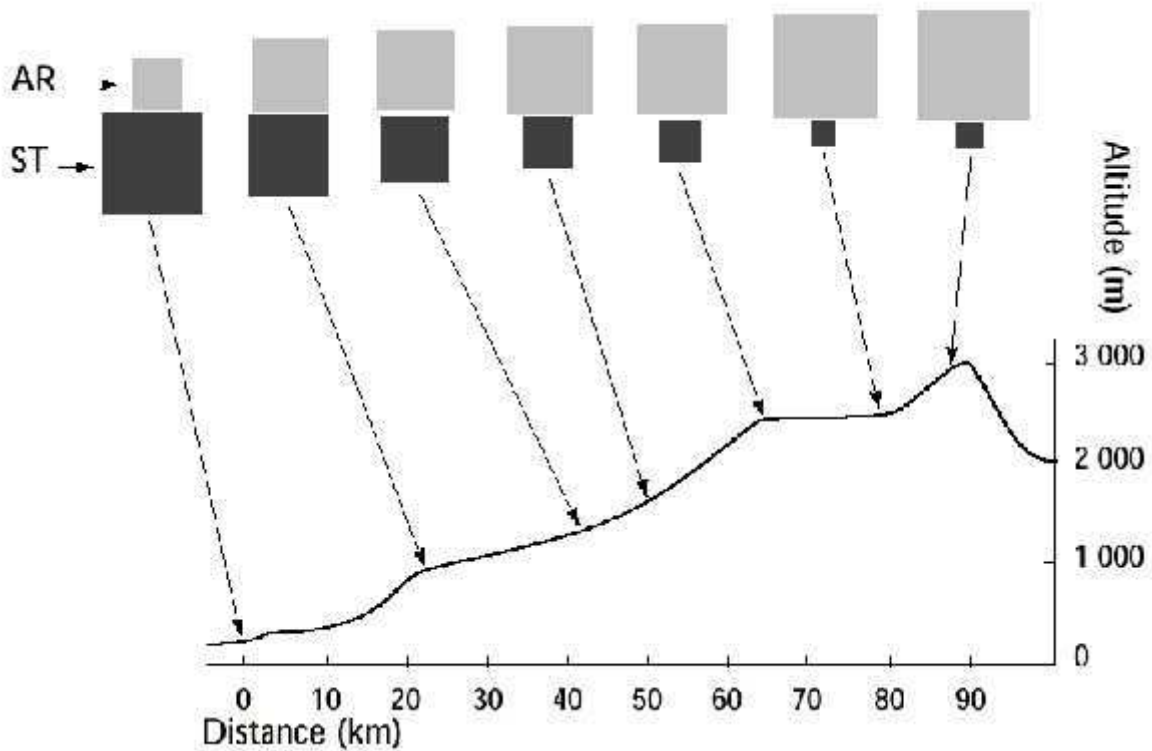
Montrez comment, grâce à la méiose, s'effectue le brassage de l'information génétique. L'exposé sera illustré par des schémas montrant l'évolution de la distribution de 3 couples d'allèles Aa, Bb, Ee, dont deux sont liés.

Exercice 22 :

Drosophila pseudoobscura est une espèce très répandue en Amérique et s'y rencontre dans des régions de climat fort différent. On cherche à établir les mécanismes expliquant la répartition géographique des phénotypes dans les populations de cet insecte.

Exploiter les trois documents présentés pour proposer une solution à ce problème.

Document 1.

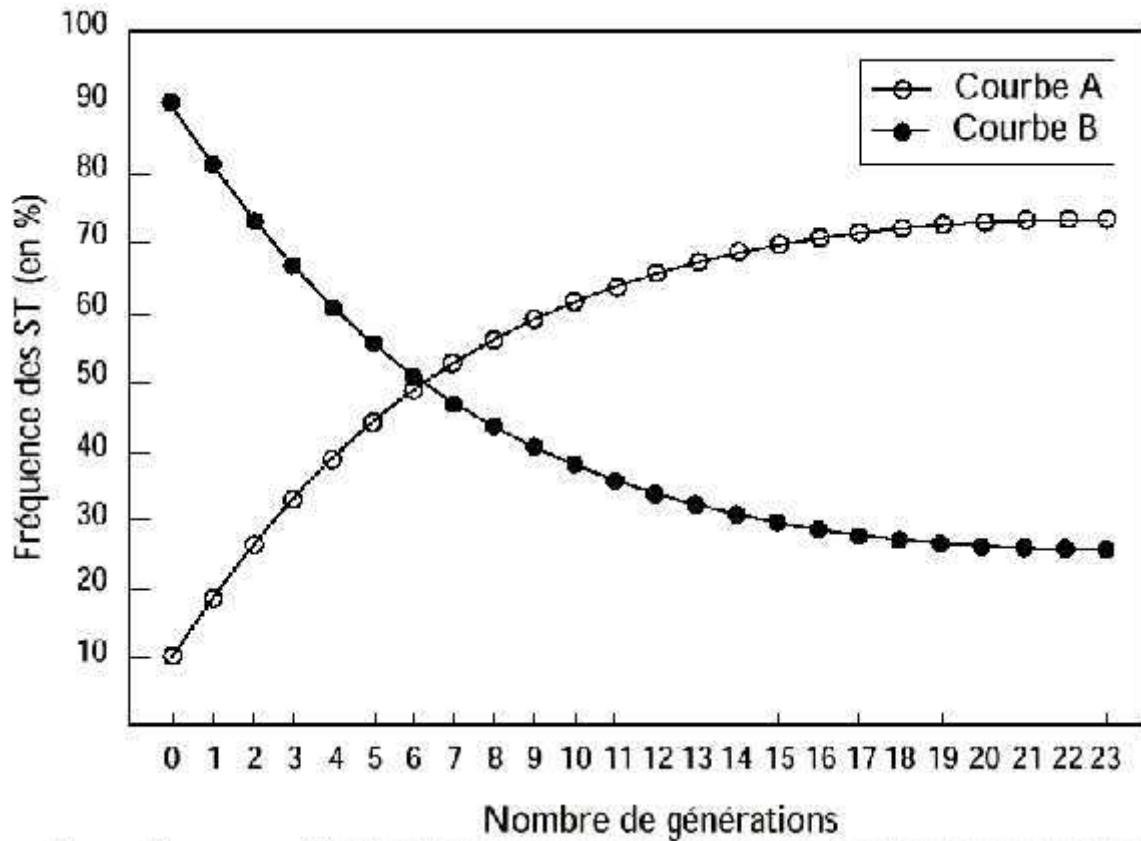


**Répartition dans les populations de la Sierra Nevada de deux phénotypes de cet Insecte :
ST et AR.**

La surface des carrés est proportionnelle à la fréquence des phénotypes.

Document 2.

Composition des populations au cours de l'année
L'analyse des populations vivant à basse altitude montre que la proportion des phénotypes n'est pas constante. L'été est marqué par une prédominance du phénotype ST, tandis que AR domine en hiver.



On constitue expérimentalement une population composée de ces deux phénotypes dans la proportion de 10 % de ST et 90 % de AR. La cage est maintenue à 25°C et on suit l'évolution de la population pendant 23 générations. Le résultat est représenté par la **courbe A**.

On renouvelle l'expérience précédente en modifiant :

la proportion initiale : 90 % de ST et 10 % de AR ;

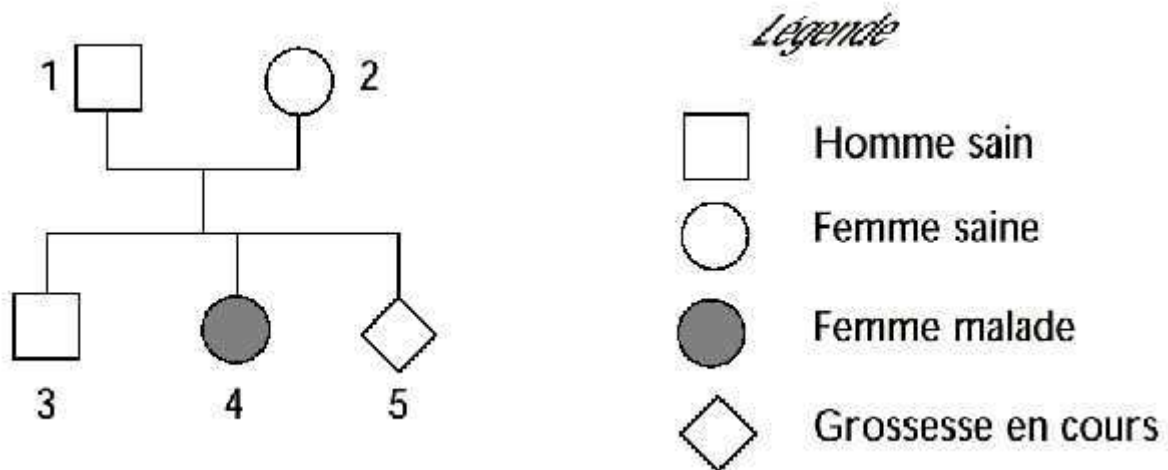
la température d'élevage : elle est fixée à 16 °C.

On suit également l'évolution de la population pendant 23 générations. Le résultat est représenté par la **courbe B**.

Exercice 23 :

On cherche à établir un diagnostic prénatal de la mucoviscidose. Le gène impliqué dans la maladie (gène CF) est localisé sur le chromosome numéro 7. De nombreuses mutations de ce gène peuvent être responsables de la mucoviscidose. Le diagnostic direct de la mucoviscidose par apparition ou suppression d'un site de restriction à l'intérieur du gène est impossible à réaliser. La méthode utilisée est donc indirecte. Montrer comment la méthode présentée dans les documents 1 à 3 permet d'établir le diagnostic prénatal demandé, puis discuter la fiabilité de ce diagnostic.

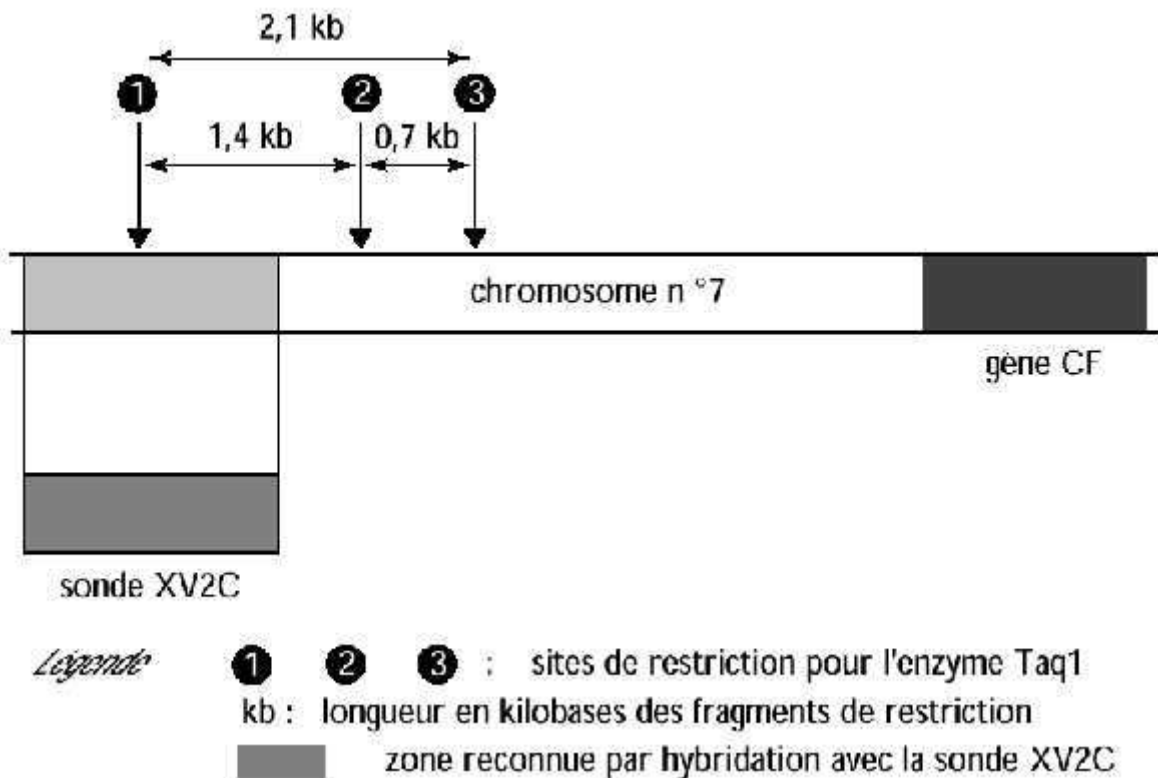
Document 1.



Arbre généalogique de la famille

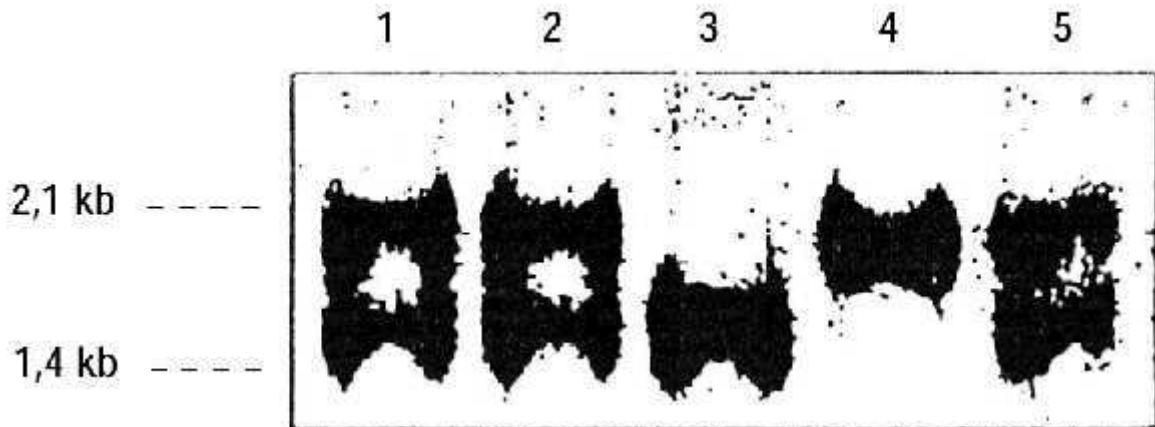
Un diagnostic prénatal concernant le fœtus 5 est demandé par les parents 1 et 2 au début de la grossesse.

Document 2.



A proximité du gène CF, il existe une zone au niveau de laquelle peut agir une enzyme de restriction, TaqI. Cette zone, qui a valeur de marqueur, peut être reconnue par hybridation grâce à une sonde moléculaire (XV2C). L'ADN du fœtus et celui des autres membres de la famille sont soumis à l'action de l'enzyme TaqI, ce qui produit des fragments de restriction.

Document 3.



La séparation des fragments de restriction se fait selon la méthode du *Southern blot*. La matrice produite est alors hybridée avec la sonde moléculaire XV2C marquée au ³²P radioactif. Le document montre le résultat de l'autoradiographie effectuée pour les 5 personnes de l'arbre généalogique.

Exercice 24 :

A) Le document ci-dessous a été obtenu à partir d'une préparation microscopique de cellules de criquet sud-américain et représente une étape de la reproduction sexuée. Cet animal est diploïde et le mâle est hétérogamétique.



Après avoir déterminé le sexe de l'animal qui a fourni la cellule étudiée et l'organe dans lequel a été réalisée la préparation microscopique, identifier le type et la phase de division représentée. (Toutes les réponses doivent être justifiées).

B) On cherche maintenant à mettre en évidence le brassage de l'information génétique. Pour cela on effectue chez un autre animal, la drosophile, les croisements ci-dessous proposés.

1) Le croisement de deux lignées pures de drosophiles, l'une à ailes longues et aux yeux rouges (type sauvage), l'autre aux ailes vestigiales et aux yeux bruns, fournit une descendance (F1) constituée uniquement d'individus aux ailes longues et aux yeux rouges.

COMPILBAC
T^{le} S2

On croise alors des femelles de (F1) avec des mâles aux ailes vestigiales et aux yeux bruns, on obtient les résultats suivants :

- 716 drosophiles de type sauvage,
- 296 drosophiles aux ailes longues et aux yeux bruns,
- 238 drosophiles aux ailes vestigiales et aux yeux rouges,
- 702 drosophiles aux ailes vestigiales et aux yeux bruns.

Formuler les hypothèses explicatives nécessaires à la compréhension de ces résultats.

2) Présenter le comportement des chromosomes qui permet d'obtenir les résultats du croisement B1. La réponse sera accompagnée de schémas légendés.

3) Le chromosome n°2 de la drosophile porte les deux allèles récessifs suivants : corps noir et ailes vestigiales.

Décrire une expérience permettant de vérifier que ces deux allèles sont portés par le même chromosome.

Exercice 25 :

La mucoviscidose est une maladie grave associant troubles digestifs et respiratoires. Ces troubles, qui s'aggravent au fil des années, sont dus à une viscosité excessive des sécrétions des glandes muqueuses de l'organisme.

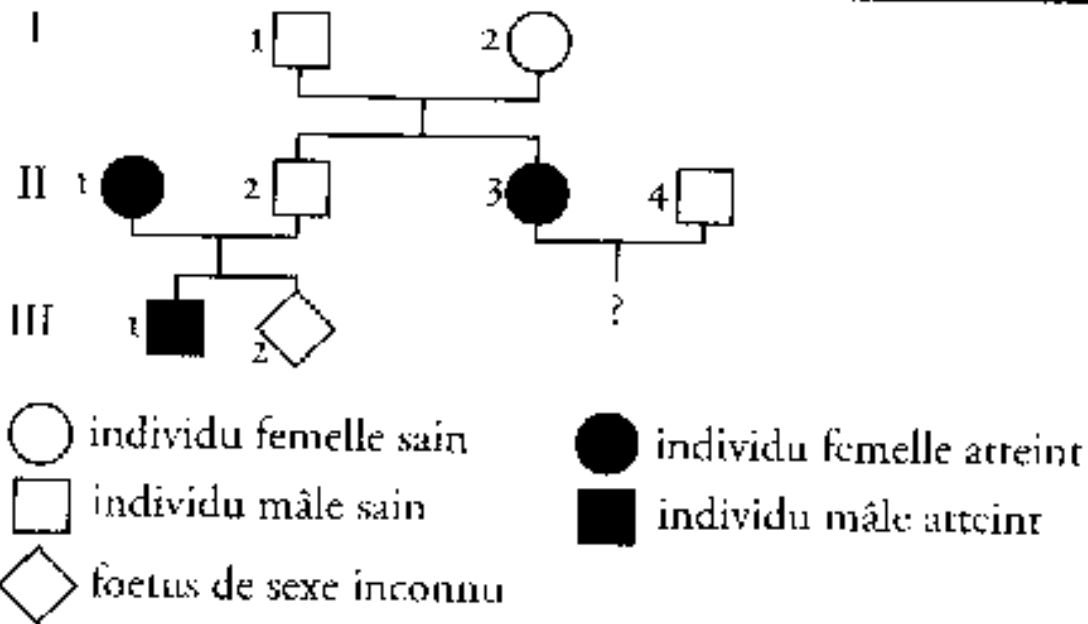
Un individu sans antécédents familiaux connus a un risque sur 22 d'être hétérozygote pour le gène concerné.

Le document 1 représente l'arbre généalogique d'une famille dont certains membres sont atteints de mucoviscidose.

Le document 2 présente les séquences d'une partie de deux allèles du brin transcrit du gène concerné.

Code génétique.

		NUCLEOTIDES 2 ^e POSITION								
		U	C	A	G					
NUCLEOTIDES 1 ^{re} POSITION	U	UUU } phénylalanine UUC } UUA } leucine UUG }	UCU } UCC } sérine UCA } UCG }	UAU } tyrosine UAC } UAA } non-sens UAG }	UGU } cystéine UGC } UGA } non-sens UGG } tryptophane	U C A G	NUCLEOTIDES 3 ^e POSITION			
	C	CUU } CUC } leucine CUA } CUG }	CCU } CCC } proline CCA } CCG }	CAU } histidine CAC } CAA } glutamine CAG }	CGU } CGC } arginine CGA } CGG }	U C A G				
	A	AUU } AUC } isoleucine AUA } AUG } méthionine	ACU } ACC } thréonine ACA } ACG }	AAU } asparagine AAC } AAA } lysine AAG }	AGU } sérine AGC } AGA } arginine AGG }	U C A G				
	G	GUU } GUC } valine GUA } GUG }	GCU } GCC } alanine GCA } GCC }	GAU } acide aspartique GAC } GAA } acide glutamique GAG }	GGU } GGC } glycine GGA } GGG }	U C A G				
A : Adénine U : Uracile G : Guanine C : Cytosine										



document 1

Séquence A : TTT CTT TTA TAG TAG AAA CCA CAA AGG ATA
503 512

Séquence B : TTT CTT TTA TAG TAG TAA CCA CAA AGG ATA

document 2

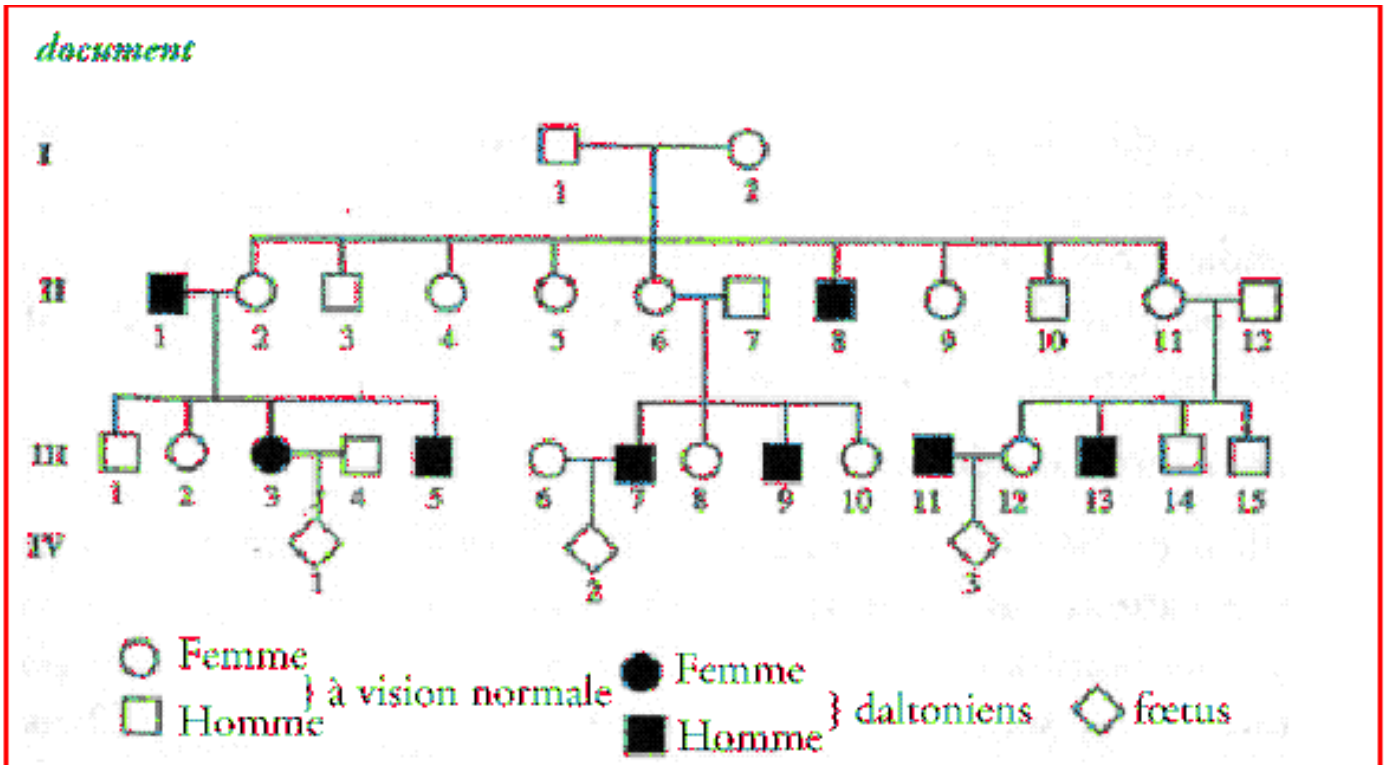
A partir de l'ensemble des informations données, établir le mode de transmission et l'origine de la maladie, puis calculer le risque pour le couple II₃-II₄ d'avoir un enfant atteint.

Exercice 26 :

Le daltonisme est une anomalie de la vision des couleurs, le sujet étant, dans la plupart des cas, incapable de distinguer le rouge et le vert.

Des données statistiques montrent que, dans la population, il y a environ dix fois plus d'hommes que de femmes daltoniens.

Le document suivant représente l'arbre généalogique d'une famille dans laquelle des cas de daltonisme ont été observés.



Trois naissances sont attendues. Les parents s'interrogent sur les probabilités de transmettre l'allèle responsable du daltonisme à leur enfant.

1) En vous appuyant sur vos connaissances et sur une étude aussi rigoureuse que possible de l'arbre généalogique, montrer que l'allèle du gène responsable du daltonisme est récessif et localisé sur la région propre au chromosome X.

2) Quels sont, et avec quelles probabilités, les génotypes et les phénotypes possibles pour chaque enfant à naître (IV₁, IV₂, IV₃) ? On précise qu'aucun cas de daltonisme n'a été signalé dans la famille de la femme III₆.

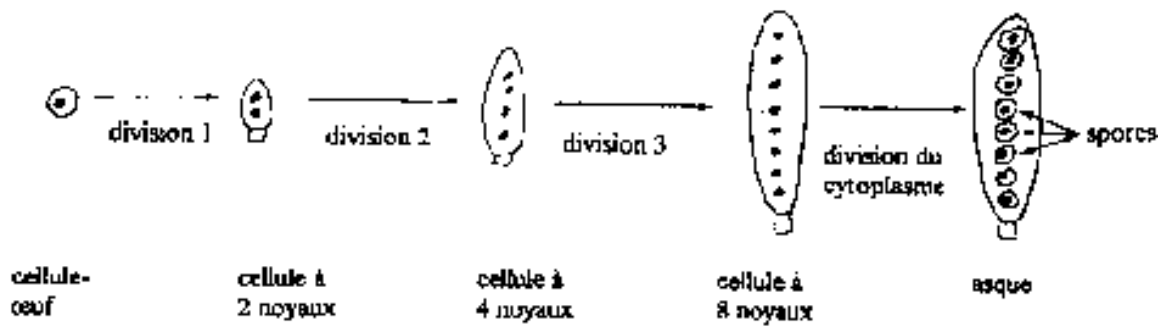
Exercice 27 :

Sordaria est un champignon haploïde se reproduisant grâce à des spores formées lors d'un cycle complexe dont quelques étapes sont schématisées sur le document 1a. Le document 1b précise les variations de la quantité d'ADN par noyau lors de la formation des asques.

On réalise un croisement entre deux souches de *Sordaria* différant par un caractère, la couleur des spores. Cette couleur dépend d'un gène présentant deux allèles, l'un responsable de la couleur noire, l'autre de la couleur blanche. Le document 2a présente les asques obtenus. On observe, document 2b, que les asques sont de type 4/4, 2/2/2/2 ou 2/4/2.

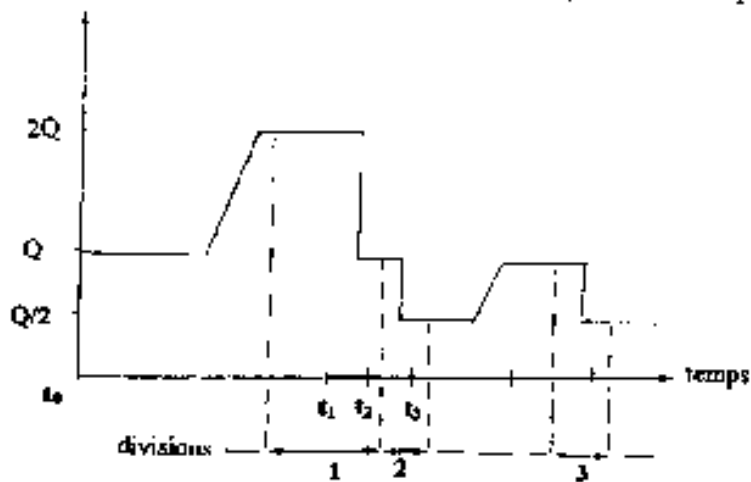
document 1

1a - Quelques étapes du cycle de reproduction de *Sordaria* :



quantité d'ADN

1b - Variations de la quantité d'ADN par noyau :

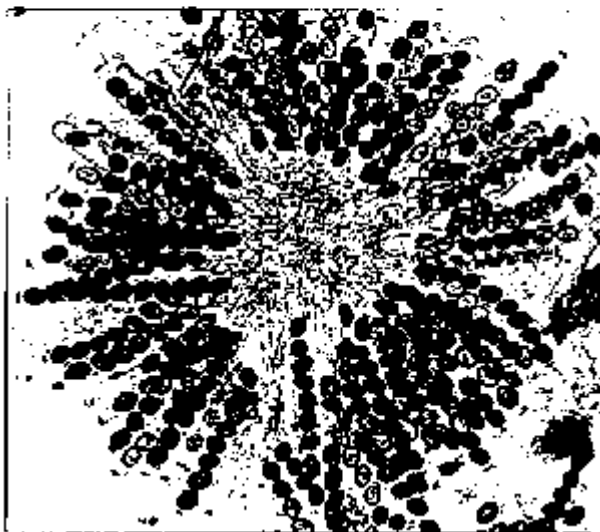


Q = quantité d'ADN présente dans la cellule-oeuf lors de sa formation en t_0 .

$Q/2$ = quantité d'ADN dans le noyau d'une spore et dans chaque noyau des filaments du champignon.

document 2

2a - groupe d'asques obtenu lors d'un croisement.



2b - classement des asques en trois types



COMPILBAC
T^{le} S2

En exploitant les documents fournis, expliquer la formation des asques de type 4/4 et 2/2/2/2/ en schématisant le comportement des chromosomes et des allèles au cours des trois divisions du document 1a.