

Mise en situation

Longtemps centrée sur l'étude de la transmission de caractères morphologiques (génétique mendélienne), la génétique humaine a aujourd'hui pour principal objet l'étude des maladies héréditaires et des anomalies chromosomiques.

La génétique humaine cherche les raisons de l'apparition des maladies et veut pouvoir prédire les maladies et les prévenir.

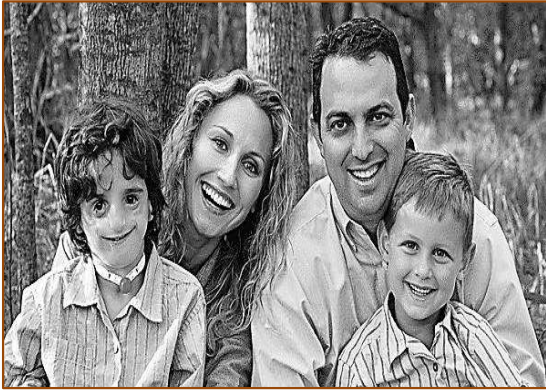


Fig 1: Le syndrome de Treacher-Collins : maladie génétique se manifestant essentiellement par des malformations de la tête et du cou

Fig 2: syndrome de Down : maladie congénitale provoquée par une anomalie chromosomique

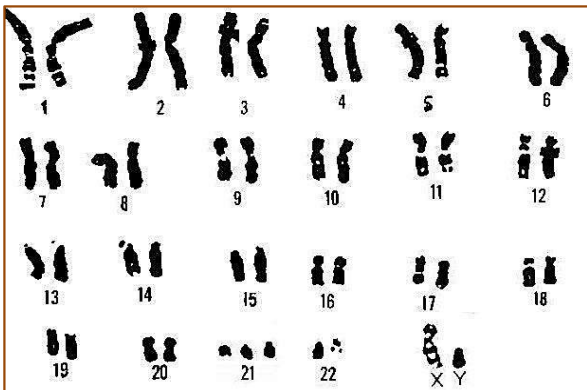


Fig 3: Le Caryotype d'un individu présentant le syndrome de Down

Activité 1 : Méthodologie de la génétique humaine

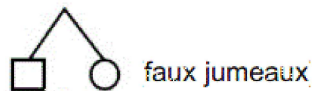
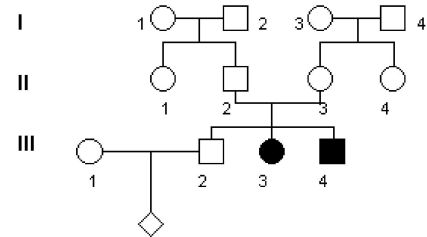
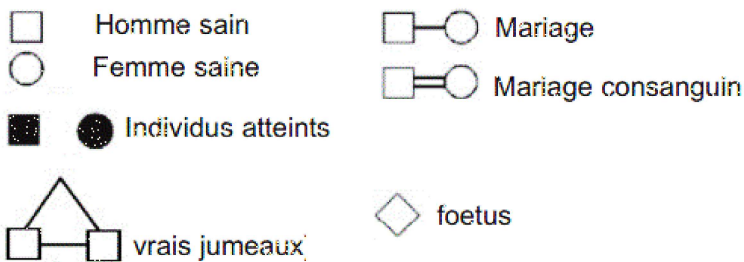
L'étude de la transmission des maladies et des anomalies héréditaires chez l'espèce humaine est basée sur l'analyse des arbres généalogiques, sur l'analyse des caryotypes et sur les nouvelles techniques de manipulation de l'ADN.

Comment étudier la transmission des maladies et des anomalies héréditaires ?

1- L'analyse des arbres généalogiques :

Doc 1 : Notion de l'arbre généalogique

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



(I, II, III): numéros de générations
(1, 2, 3): numéros d'individus

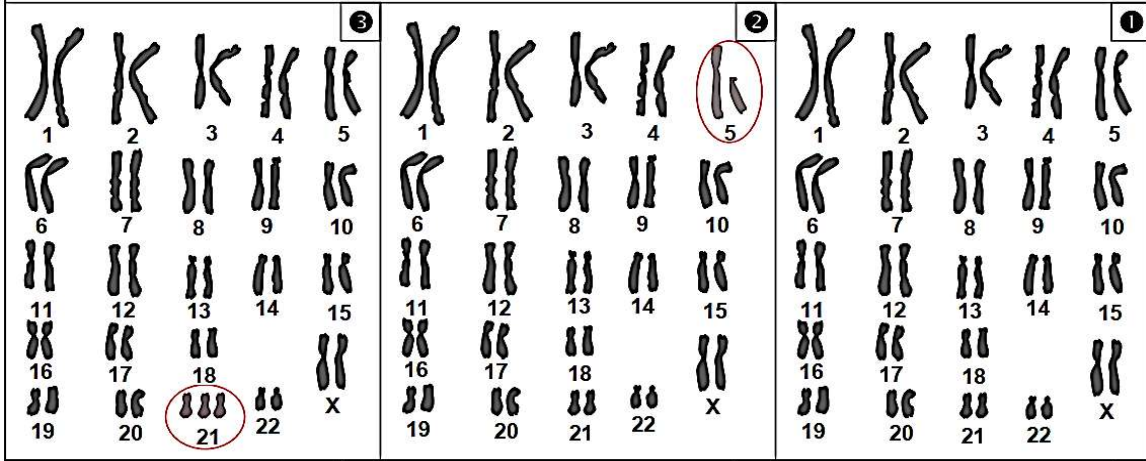
Doc 2 : L'analyse de l'arbre généalogique

- Étape 1 : l'allèle morbide (l'allèle induisant la maladie) est-il récessif ou dominant ?
 - Si dans l'arbre généalogique un enfant atteint par la maladie a les deux parents sains. L'allèle morbide est donc récessif.
 - Si l'allèle était dominant, au moins un parent serait malade lui aussi.
- Étape 2 : Le type de chromosome qui porte le gène concerné par la maladie.
 - Si c'est un autosome, la maladie est dite autosomique.
 - Si le gène concerné est porté par un chromosome sexuel, la maladie liée au sexe.
 - Formuler des hypothèses sur la localisation du gène en question.
 - Vérifier la validité de ces hypothèses par rapport aux données du problème.

2- L'analyse des caryotypes :

Doc 2 : Les anomalies chromosomiques

La réalisation de caryotypes permet de diagnostiquer les malformations liées à une anomalie du nombre ou de la structure des chromosomes. Les figures ci-dessous présentent trois caryotypes humains :



1-Décrire les trois caryotypes humains

*Le caryotype 1 : caryotype normal d'un individu de sexe féminin

*Le caryotype 2 : caryotype anormal avec délétion chromosomique (un fragment du chromosome 5 est perdu) → anomalie de structure

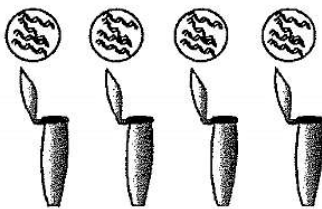
*Le caryotype 3 : caryotype anormal duplication chromosomique (présence d'un chromosome 21 supplémentaire) → anomalie de nombre

2- L'analyse de l'ADN :

Doc 3 : L'électrophorèse d'un gène responsable d'une maladie héréditaire

Pour mettre en évidence la présence ou l'absence de certains gènes anormaux, les généticiens utilisent des techniques modernes. La figure suivante présente les étapes de la technique adoptée dans l'analyse de l'ADN.

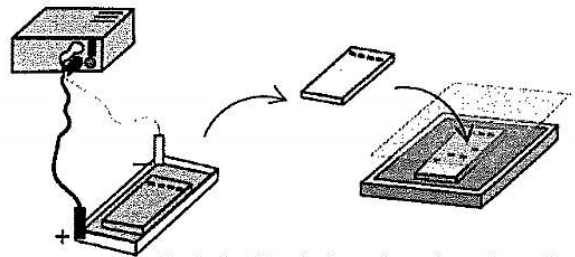
1- Incubation des tubes contenant l'ADN à 37°C pour être fragmenté par une enzyme de restriction.



2- Dépôt des échantillons d'ADN isolés sur un gel d'agarose.



3- Un champ électrique permet la migration et la séparation des fragments d'ADN.



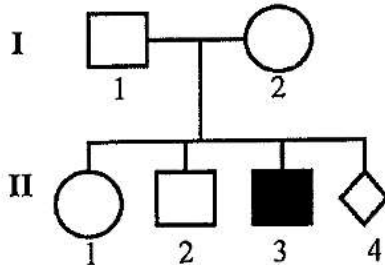
4- A la fin de la migration, le gel est exposé à une lumière bleue.




- Un filtre orange permet de visualiser les fragments d'ADN.

- Le gel d'agarose est photographié.

Doc 4 : Application

La myopathie de Duchenne, maladie héréditaire récessif liée au chromosome sexuel X. la figure suivante montre l'arbre généalogique d'une famille et les résultats obtenus de la détection du fragment d'ADN du gène responsable de cette maladie chez quelques membres de cette famille après électrophorèse.



Résultats de la photographie du gel d'agarose			Taille en (kb)
			1.8 kb
I ₁	I ₂	II ₄	1.3 kb

1 kb = 1000 nucléotides

1-Déterminer le sexe de l'enfant attendu II₄. **Justifier** votre réponse.

*II₄ possède deux fragments d'ADN du gène responsable de la maladie → donc II₄ possède deux allèle de ce gène.

*Le gène étudié est lié au chromosome sexuel X → chaque chromosome porte un seul allèle du gène → donc l'enfant attendu possède deux chromosomes sexuels X (une fille)

2-Déterminer l'allèle muté et l'allèle normal. **Justifier** votre réponse.

*I₁ est sain et possède un allèle du gène responsable de la maladie → l'allèle dont la taille est 1.8 kb est normal.

*II₃ est malade et hérite l'allèle muté de sa mère II₂ → II₂ est saine mais porteuse de l'allèle muté → l'allèle dont la taille est 1.3 kb est muté.

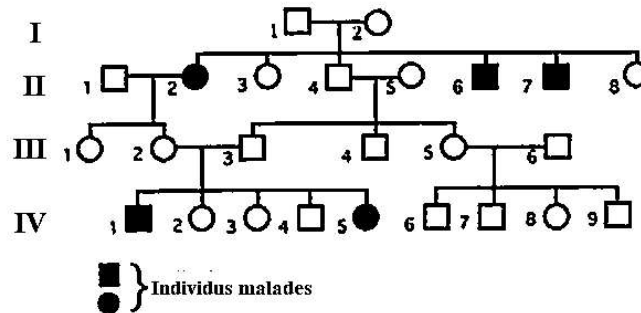
3-Déduire si l'enfant attendu II₄ sera, ou non, atteint de la myopathie de Duchenne.

II₄ possède l'allèle normal et l'allèle muté → la maladie est récessif → l'expression de la maladie chez une fille nécessite la présence de deux allèles mutés → la fille est saine mais porteuse.

b- Maladie autosomique récessive :

Doc 6 : la mucoviscidose

La transmission de la mucoviscidose (maladie grave associant des troubles digestifs et respiratoires) a été étudiée dans une famille dont l'arbre généalogique est présenté par le document suivant.



1-L'allèle responsable de cette maladie **est-il dominant ou récessif** ? **Justifier** votre réponse.

*Allèle récessif : Les individus I_1 et I_2 sont normaux, alors que certains de leurs enfants sont malades, c'est que les deux parents possèdent l'allèle malade, cet allèle est masqué par l'allèle normal dominant « A »

2-Le gène de la maladie **est-il porté par un autosome ou par un chromosome sexuel** ? **Justifier** votre réponse.

*1^{er} cas porté par Y : Les pères des sujets malades sont sains : le gène porté par le chromosome Y se transmet de père en fils → donc cette hypothèse est rejetée.

*2^{ème} cas porté par X : Dans ce cas toutes les filles atteintes devraient avoir un père atteint, ce qui n'est pas le cas. → Cette hypothèse est rejetée.

→ Donc le gène de la maladie est porté par un autosome.

3-Ecrire les génotypes des individus suivants : I_1 - I_2 - III_2 - III_3 - III_5 - III_6

Vous utiliserez « A » ou « a » pour symboliser l'allèle responsable de la maladie selon qu'il est dominant ou récessif.

$$I_1 : \frac{A}{a} ; I_2 : \frac{A}{a}, III_2 : \frac{A}{a} ; III_3 : \frac{A}{a}, III_5 : \frac{A}{a}, \text{ ou } : \frac{A}{A}, III_6 : \frac{A}{a} \text{ ou } \frac{A}{A}$$

4-Le couple III_2 - III_3 risque d'avoir plus d'enfants malades que le couple III_5 - III_6 . **Justifier** cette affirmation.

*Les individus III_2 et III_3 sont des cousins (mariage consanguin) de génotype A/a , donc hétérozygotes. Ils ont des enfants chez lesquels s'exprime le gène responsable de la maladie (IV_1 et IV_5).

*Pour le couple III_5 - III_6 , le parent III_6 est étranger à la famille donc son génotype serait probablement A/A et le risque d'apparition d'enfants homozygotes pour le gène responsable de la maladie est réduit.

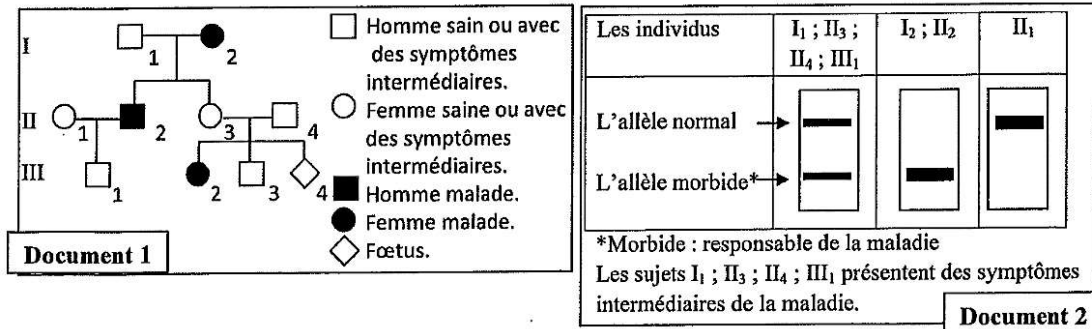
→ Conclusion : le mariage consanguin augmente le risque de l'expression de maladies héréditaires récessives.

c- Maladie autosomique codominante :

Doc 7 : La broncho-pneumopathie obstructive chronique (BPOC)

La broncho-pneumopathie obstructive chronique (BPOC) est une maladie caractérisée par la dilatation des alvéoles sous l'action des protéases secrétées par les globules blancs, créant ainsi des bulles appelées emphysème, ce qui expose les poumons aux infections.

Le document 1 présente l'arbre généalogique d'une famille touchée par la BPOC. Le document 2 présente les résultats de l'électrophorèse du gène responsable de cette maladie chez certains membres de cette famille.



1-Montrer que les allèles responsables des phénotypes sont codominants et portés par un autosome, puis **Donner** les génotypes des individus : I₂, II₁, II₃ et II₄.

→Codominance des deux allèles : les individus qui présentent des symptômes intermédiaires portent deux allèles (morbide et normal). Donc il y a codominance entre les deux allèles étudiés.

→Le gène est porté par un chromosome autosomal : les individus II₁ et II₄ de sexe mâle possèdent les deux allèles : morbide et normal

→Génotypes :

Individus	I ₂	II ₁	II ₃	II ₄
Génotype	M//M	N//N	M//N	M//N

2-Déterminer la probabilité pour que le couple II₃ et II₄ donne naissance à un enfant sain (ne présentant aucun symptôme de la maladie), **justifier** votre réponse en vous aidant d'un échiquier de croisement.

La probabilité d'avoir un enfant sain par le couple II₃ et II₄ :

Parents : $\text{II}_4 \times \text{II}_3$
Génotypes : M//N \times M//N

Echiquier de croisement :

Gamètes	M $\frac{1}{2}$	N $\frac{1}{2}$
M $\frac{1}{2}$	M//M $\frac{1}{4}$	M//N $\frac{1}{4}$
N $\frac{1}{2}$	M//N $\frac{1}{4}$	N//N $\frac{1}{4}$

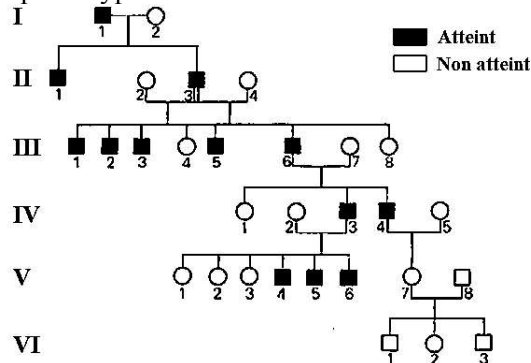
La probabilité d'avoir un enfant sain de la maladie est de $\frac{1}{4}$.

2- Maladies héréditaires liées aux chromosomes sexuels :

a- gène porté par le chromosome sexuel Y :

Doc 7 : la pilosité du bord de l'oreille

La pilosité du bord de l'oreille est un phénotype extrêmement rare parmi les populations de la plupart des pays, mais plus courant en Inde. Le document suivant représente l'arbre généalogique d'une famille dont certains membres présentent ce phénotype.



1-A **partir** de l'exploitation de l'arbre généalogique, **déterminer** le mode de la transmission de cette maladie héréditaire.

*Seuls les garçons qui sont atteints.

*Tout garçon malade a un père malade.

*Donc l'allèle responsable de la maladie est porté par le chromosome sexuel Y

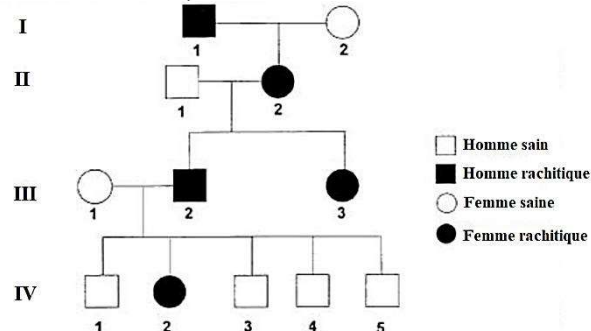
2-**Ecrire** les génotypes des individus suivants : $I_1 - V_8$

$II_1 : XY^m - V_8 : XY$ (le chromosome Y ne porte pas l'allèle responsable de la maladie)

b- gène dominant porté par le chromosome sexuel X :

Doc 8 : la maladie du rachitisme

Le document suivant illustre sur un arbre généalogique la transmission d'une forme de rachitisme (pathologie affectant le squelette de l'enfant) dans une famille :



1-Dans le but de rechercher le mode de transmission de cette anomalie, **vérifier** chacune des hypothèses suivantes :

*L'hypothèse 1 : l'anomalie est déterminée par un allèle dominant autosomal.

Dans ce cas, tout individu malade doit avoir au moins l'un des deux parents malade ; en effet, ici, tous les individus malades (II_2, III_2, III_3, IV_2) ont chacun un parent malade. → Cette hypothèse est donc à retenir.

*L'hypothèse 2 : l'anomalie est déterminée par un allèle dominant situé au niveau du chromosome sexuel X.

Si c'est le cas, deux conditions devraient être remplies : - un garçon malade doit avoir une mère malade, puisqu'il hérite son chromosome X de sa mère. - un père malade ne donne que des filles malades, puisque chez les filles l'un des deux chromosomes X provient obligatoirement du père. En effet ces deux conditions sont vérifiées dans l'arbre généalogique. → Donc cette hypothèse est également à retenir.

*L'hypothèse 3 : l'anomalie est déterminée par un allèle récessif situé au niveau du chromosome sexuel X.

Dans ce cas, toute fille atteinte doit avoir un père atteint, puisque, pour être malade, la fille doit avoir l'allèle de la maladie sur les deux chromosomes X à la fois, or l'un des deux chromosomes X provient obligatoirement du père. Cette hypothèse n'est pas vérifiée ici, puisque la fille III₃ est malade alors que son père est sain. → Cette hypothèse ne sera pas retenue.

Le tableau suivant regroupe les résultats statistiques concernant les descendance de pères atteints et de mères normales.

Filles		Garçons	
Atteints	Normales	Atteints	Normaux
24	10	0	25

2-A partir de ces données statistiques, **indiquer**, tout en **justifiant** votre réponse, l'hypothèse à retenir concernant le mode de transmission de la maladie de rachitisme.

*Le tableau des résultats statistiques montre que la descendance de plusieurs couples de pères atteints et de mères normales comporte 100% de filles atteintes et 100% de garçons normaux.

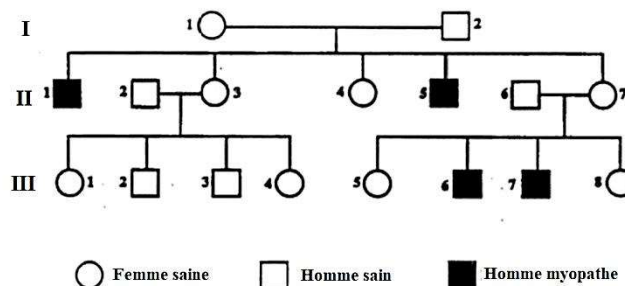
*Ce résultat n'est obtenu que si l'allèle de la maladie est dominant et porté par un chromosome sexuel X. Le père atteint dans ce cas transmet son chromosome X porteur de la maladie (X_A) à toutes ses filles et elles seront toutes malades, alors que ses fils, héritant du chromosome sexuel X normal de leur mère normale, seront tous sains.

*C'est donc l'hypothèse 2 qui est confirmée.

b- gène récessif porté par le chromosome sexuel X :

Doc 7 : la myopathie de Duchenne

L'arbre généalogique suivant est celle d'une famille dont certains membres sont atteints de myopathie (caractérisée par une dégénérescence progressive des muscles) :



1-L'allèle responsable de cette maladie **est-il** dominant ou récessif ? **Justifier** votre réponse.

*Les parents étant sains donnent des enfants malades. L'allèle responsable de la maladie est récessif « a » par rapport à l'allèle déterminant l'état normal « A » qui est dominant.

2-Le gène de la maladie **est-il** porté par un autosome ou par un chromosome sexuel ? **Justifier** votre réponse.

*Le gène est porté par le chromosome Y : Tout garçon malade doit avoir un père malade ; ce qui n'est pas le cas. → L'hypothèse est à rejeter.

*Le gène est porté par le chromosome X : Tout garçon atteint présente un père sain et une mère saine mais conductrice ; ce qui peut être le cas. → Cette hypothèse est à retenir.

*Le gène est porté par un autosome : Tout enfant malade a des parents normaux hétérozygotes ; ce qui peut être le cas. → Cette hypothèse est à retenir

3-Cette forme de myopathie (qui ne peut exister à l'état homozygote) ne frappe que les garçons. **Quelle** hypothèse (parmi celles émises en réponse à la question 2) est alors confirmée ?

*Si la maladie est autosomal, tout sujet malade doit être homozygote car la maladie est récessive. Or il n'y a pas de myopathes homozygotes. La présence de garçons myopathes dans cette famille infirme la 3^{ème} hypothèse.

→ Le gène est donc porté par le chromosome X.

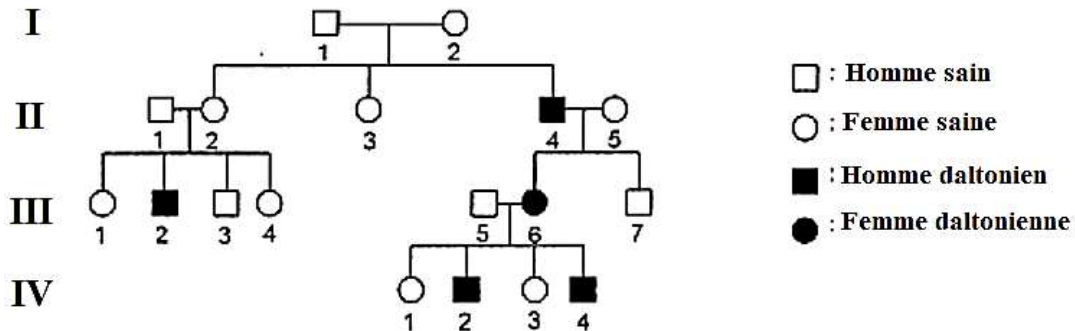
4-Ecrire le ou les génotypes possibles des parents (I₁ et I₂) et des individus (II₁, II₂, II₃, II₆ et II₇).

$$\text{Génotypes : } I_1 \frac{X_A}{X_a} \quad , \quad I_2 \frac{X_A}{Y}$$

$$II_1 \frac{X_a}{Y} \quad , \quad II_2 \frac{X_A}{Y} \quad , \quad II_3 \frac{X_A}{X_a} \quad \text{ou} \quad \frac{X_A}{X_A} \quad , \quad II_6 \frac{X_A}{Y} \quad , \quad II_7 \frac{X_A}{X_a}$$

Doc 9 : le daltonisme

Le document ci-dessous représente l'arbre généalogique d'une famille dont certains membres sont daltoniens (anomalie de la vision affectant la perception des couleurs).



1-En analysant ce document, **dégager** les arguments montrant que le daltonisme est récessif et lié au chromosome X

⇒Récessivité : Le couple (I₁, I₂) étant phénotypiquement normal a donné naissance à un garçon II₄ daltonien.

→Soient (D, d) avec D = allèle normal ; d = allèle déterminant le daltonisme ; D > d.

⇒Liaison à X : La mère III₆ daltonienne, de génotype X_d/X_d, ne devrait donner naissance qu'à des garçons daltoniens, de génotype X_d/Y ; ce qui est le cas pour les garçons IV₂ et IV₄. De plus, le père de III₆ doit nécessairement être daltonien, de génotype X_d/Y ; ce qui est le cas : en effet, II₄ est daltonien.

Activité 3 : Les anomalies chromosomiques

Etre porteur d'une anomalie chromosomique signifie avoir un nombre anormal de chromosomes ou avoir des chromosomes dont la structure anormale. La nature et l'origine des anomalies chromosomiques sont diverses. Plusieurs anomalies sont responsables de maladie.

Quelles sont les conséquences des anomalies chromosomiques ?

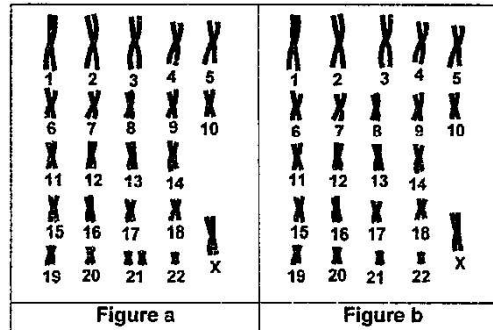
Comment interpréter une anomalie chromosomique ?

1- Les anomalies de nombre

Doc 10 : Syndrome de Down

Une électrophorèse des fragments d'ADN montre qu'un embryon en voie de développement présente 3 allèles. Donc, il est anormal. Et affecté d'une anomalie chromosomique : la trisomie.

Les figures a et b du document suivant représentent les caryotypes possibles de deux cellules germinales à l'origine de cet embryon.

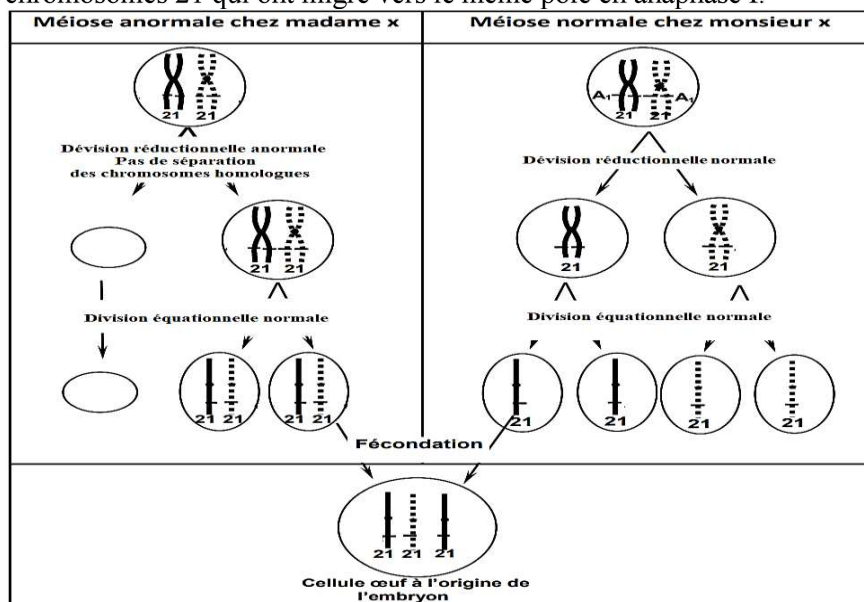


La figure a représenté le caryotype de l'ovocyte II

La figure b représente le caryotype du spermatozocyte II

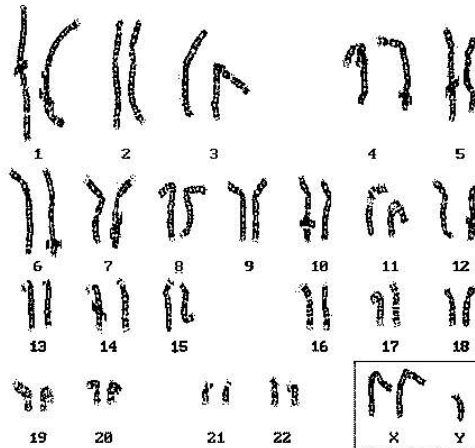
1-En exploitant les données précédentes, **expliquer** par un schéma les mécanismes responsables de m'obtention de l'embryon atteint la trisomie.

-L'embryon résulte de la fécondation d'un gamète mâle normal et du gamète femelle (ovocyte II) possédant deux chromosomes 21 qui ont migré vers le même pôle en anaphase I.



Doc 11 : Syndrome de Klinefelter

Le caryotype ci-contre est celui d'un homme stérile atteint du syndrome de Klinefelter. Ce syndrome touche à la naissance un garçon sur 600 environ. Les manifestations de ce syndrome apparaissent à la puberté, les testicules restent petits, la pilosité peu développée et il se produit un développement anormal des seins.



1-identifier l'anomalie à l'origine du syndrome de Klinefelter

*D'après le caryotype, la 23^{ème} paire de chromosome comporte 3 chromosomes sexuels au lieu de 2 : X, X et Y. Le caryotype est donc anormal.

2-Expliquer l'origine de cette anomalie.

*L'origine du syndrome de Klinefelter réside donc dans une mauvaise répartition des chromosomes lors de la méiose. Il peut alors y avoir 2 possibilités :

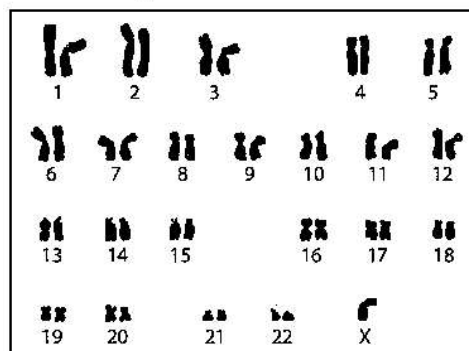
*Chez le parent maternel, il peut y avoir la formation d'un gamète avec les chromosomes X et X qui s'unira avec un gamète du parent paternel contenant le chromosome Y.

*Chez le parent paternel, il peut y avoir la formation d'un gamète avec les chromosomes X et Y qui s'unira avec un gamète du parent maternel contenant le chromosome X.

Doc 12 : Syndrome de Turner

Le syndrome de Turner est une maladie chromosomique qui touche 1 fille sur 2500. La maladie est caractérisée par les symptômes suivants : petite taille, absence de caractères sexuels secondaires (poitrine, pilosité...), stérilité... l'injection d'hormone de croissance, puis d'hormones sexuelles permet d'atténuer les symptômes.

Caryotype d'une fille atteinte du syndrome de Turner



1-identifier l'anomalie à l'origine du syndrome de Turner

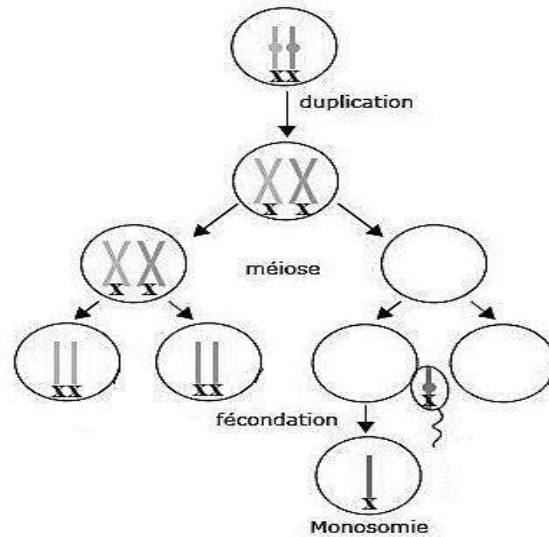
*La fille atteinte du syndrome de Turner possède 45 chromosomes dont un seul chromosome X, alors qu'une fille non atteinte devrait en compter 46 dont deux chromosomes X.

2-Expliquer l'origine de cette anomalie.

*En anaphase I, il y a absence de disjonction d'une paire de chromosomes homologues.

*On obtient deux gamètes avec un chromosome surnuméraire ($n = 22 + XX$) et deux gamètes avec un chromosome en moins : chromosome sexuel X ($n = 22$).

*Un gamète femelle à 22 chromosomes et un gamète mâle normal ($n = 22 + X$) amènent à un cas de monosomie (syndrome de Turner), avec un chromosome sexuel X en 1 exemplaire seulement.

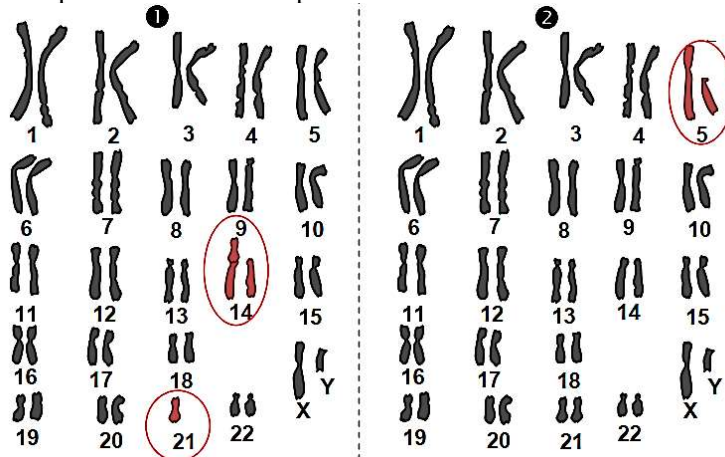


2- Les anomalies de structure

Doc 13 : Les anomalies de structure

Selon la définition classique, les anomalies de structure sont la conséquence de cassures chromosomiques suivies par un ou plusieurs recollements anormaux.

Les caryotypes ci-dessous présentent des exemples d'anomalies de structure :



1-Identifier et Décrire l'anomalie chromosomique pour chaque caryotype.

→Le caryotype 1 : anomalie par translocation chromosomique ; transfert du chromosome 21 et sa fusion avec le chromosome 14.

→Le caryotype 2 : anomalie par délétion chromosomique ; cassure du chromosome 5 avec perte d'un segment de ce chromosome.

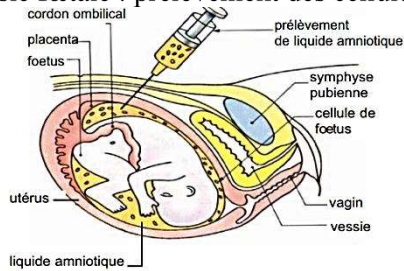
3- Techniques du diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques.

Doc 14 : les techniques de prélèvement de tissus fœtaux

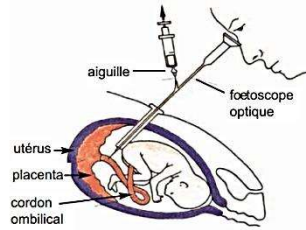
Le diagnostic prénatal permet d'identifier une anomalie chromosomique ou un gène responsable d'une maladie chez un fœtus de quelques semaines.

Les techniques de prélèvement de tissus fœtaux :

- L'amniocentèse : C'est le prélèvement du liquide amniotique dans lequel se trouvent des cellules du fœtus.
- Fœtoscopie : prélèvement du sang fœtal dans le cordon ombilical.
- Biopsie fœtale : prélèvement des cellules fœtales par une pince qu'on introduit dans le col de l'utérus.

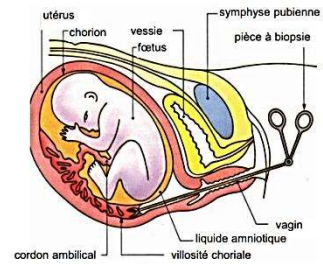


Amniocentèse



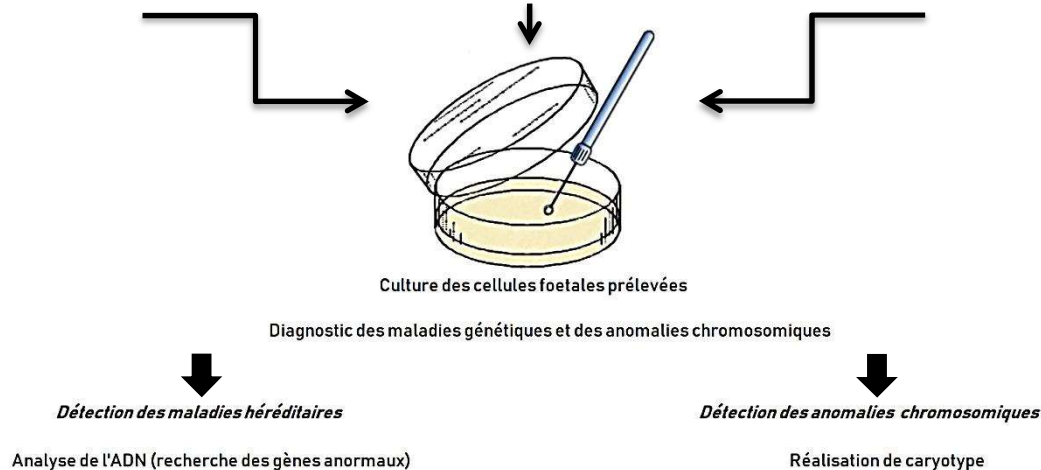
Fœtoscopie

Prélèvement du sang fœtal



Biopsie Fœtale

Prélèvement des cellules fœtales



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

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

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