



A. Origine génétique d'une thalassémie (sujet de type IIa)

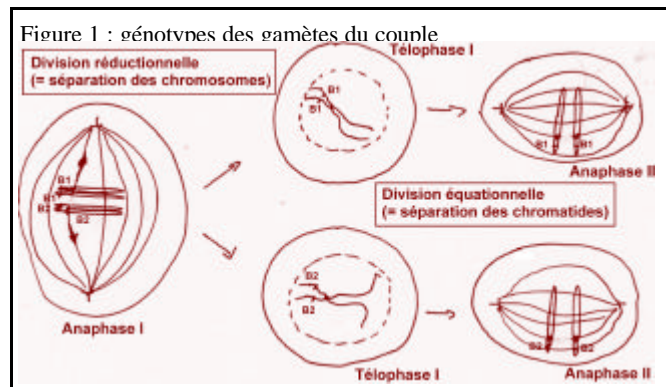
A partir des données du sujet (présentation et documents 1 et 2) et des connaissances relatives à la méiose et la fécondation, rendre compte de la maladie de l'enfant. Remarque : la thalassémie est une maladie fréquente dans les régions méditerranéennes, qui se traduit par une anémie plus ou moins grave. [13 pts]

Proposition de corrigé

Un couple hétérozygote pour le gène codant pour la β globine donne un enfant thalassémique (souffrant pour une anémie plus ou moins grave). Comment un couple bien portant et possédant un allèle morbide peut-il donc transmettre la maladie à sa descendance ? Comment expliquer que cette descendance exprime cette pathologie ou en d'autres termes comment le génotype peut-il rendre compte du phénotype moléculaire et macroscopique ?

I. Transmission par le couple à son enfant de l'allèle morbide

A) Recherche des génotypes des parents et de l'enfant malade



♦ Le gène étudié code pour une protéine : la β globine. Deux allèles sont présentés dans le sujet : l'allèle B1 qui s'exprime par une protéine fonctionnelle : la β globine et un allèle B2 morbide. L'homme et la femme du couple sont hétérozygote pour ce gène \Rightarrow ils sont donc de génotype (B1//B2). Ils possèdent donc l'allèle morbide qui ne s'exprime pas car ils sont l'un et l'autre bien portants. Ce qui signifie que l'allèle B1 est dominant et l'allèle B2 est récessif. L'enfant malade possède donc deux exemplaires de cet allèle morbide B2 qui s'exprimera par une protéine non fonctionnelle (cf. II). L'enfant est donc homozygote récessif de génotype (B2//B2). Comment ce couple a-t-il pu transmettre cet allèle morbide ? Étudions pour ce faire le génotype des

gamètes, étudions-donc la méiose réalisée à partir d'une cellule-mère des gamètes de génotype (B1//B2).

B) La méiose brasses les allèles B1 et B2

♦ La figure 1 montre quelques figures de méiose aboutissant aux gamètes. Le gène est porté par les bras courts des chromosomes de la paire n°11 : c'est cette paire qui est figurée dans la figure 1. Notons qu'à la prophase I, un crossing-over peut affecter le gène : si tel était le cas, c'est l'anaphase II qui séparerait les allèles B1 et B2. Remarquons ici que les

Figure 2 : échiquier de croisement

		Types gamétiques De l'ovocyte	
		(B1/)	(B2/)
Types gamétiques des spermatozoïdes	(B1/)	(B1//B1)	(B1//B2)
	(B2/)	(B1//B2)	(B2//B2)

allèles B1 et B2 sont séparés par la disjonction des chromosomes à l'anaphase I \Rightarrow c'est par brassage interchromosomique que la méiose permet la séparation des allèles B1 et B2.

♦ A l'issue de la division équationnelle, 2 types de gamètes sont produits par l'homme (spermatozoïdes) et la femme (ovocytes) du couple : des gamètes de génotype (B1/) et des gamètes de génotype (B2/).

C) La fécondation rassemble les allèles B2 chez l'enfant malade

♦ Un échiquier de croisement (cf. figure 2) peut rendre compte du résultat de la fécondation, fusion au hasard de deux gamètes. Le génotype (B2//B2) peut en effet être obtenu par fusion des gamètes de génotype (B2/).

II. Expression de la maladie chez l'enfant de génotype (B2//B2)

A) Origine de l'allèle B2

♦ L'allèle B1 est fonctionnel ; si on compare les 28 premiers triplets des 2 allèles (doc. 1) on constate une différence portant sur le premier nucléotide du 18^{ème} triplet : l'adénine (A) est remplacée par la Thymine (T) ; c'est une mutation ponctuelle appelée substitution. L'homme et la femme portent cet allèle muté : l'allèle est donc fréquent dans la population. Toutes les cellules des 2 hétérozygotes la possèdent. Elle a donc été transmise par les 2 familles (parents de l'homme et de la femme du couple).

B) Conséquences de la substitution sur l'expression de l'allèle B2

♦ L'allèle B1 est fonctionnel et code pour une β globine de 148-1 acides aminés, soit une chaîne polypeptidique de 147 acides aminés [rappelons qu'après la traduction, le 1^{er} acide aminé (« met ») est toujours éliminé]. Puis 2 globines β s'associent à 2 globines α pour former l'hémoglobine qui intervient grâce aux 4 groupements non protidiques (= hèmes) dans le transport des gaz respiratoires.

♦ Les brins non transcrits permettent de connaître directement les séquences des ARNm correspondants (à ceci près que la thymine est remplacée par l'uracile (U) dans ce type de molécule). Ainsi en position 18 le codon « AAG » de l'ARNm correspondant à l'allèle B1 est remplacé par le codon « UAG » correspondant à l'allèle B2. Si le codon « AAG » permettait dans la β globine la mise en place de l'acide aminé « lys », le codon « UAG » est un codon stop. Cela signifie que lors de la traduction de la protéine correspondant à l'allèle B2, le dernier acide aminé mis en place sera celui situé en 17^{ème} position. Cette protéine ne possèdera donc après élimination de la méthionine que 17-1 acides aminés soit 16 acides aminés au lieu des 147 attendus : il s'agira donc d'une molécule écourtée qui ne pourra en aucun cas fixer un hème et participer à l'élaboration d'une hémoglobine normale.

Le sujet étant homozygote récessif est incapable donc de produire une β globine normale d'où l'anémie constatée conduisant à la mort.

Ainsi, l'allèle B2, qui résulte d'une simple substitution (du moins si on s'en tient aux 26 premiers triplets), ne s'exprime pas chez les hétérozygotes, mais peut être transmis ; les homozygotes récessifs qui le posséderont, incapables de synthétiser une β globine normale - tant la chaîne polypeptidique est courte- seront malades.

Cette mutation semble répandue dans la population compte-tenu du nombre de malades thalassémiques en région méditerranéenne. Reste à préciser l'ancienneté de cette mutation dans l'histoire humaine : une seule mutation sur les 148 triplets tendrait à montrer qu'elle est récente mais déjà bien répandue. Plusieurs mutations (le sujet ne nous donne pas le loisir de pousser la comparaison plus loin) tendrait à montrer au contraire son ancienneté. Plusieurs questions se posent : le bon état de santé des hétérozygotes est-il la cause du maintien dans la population de cet allèle morbide ? Pourquoi cet allèle B2 a-t-il cette répartition géographique ? L'allèle morbide a-t-il pour berceau les Pays méditerranéens ?

B. Complexification du génome (sujet de type IIa)

A partir de l'analyse des informations de l'énoncé, du document 1 et en utilisant les connaissances, **dégager** certains mécanismes ayant permis la complexification des génomes au cours de l'évolution des espèces ; le doc. 2, complété, pourra servir de support à la démonstration. [7 pts]

Proposition de corrigé

Au cours de l'évolution, on assiste à une complexification du génome : les gènes deviennent de plus en plus nombreux (et les séquences non codantes de l'ADN de plus en plus abondantes). Les données relatives aux gènes codant pour l'hormone de croissance et l'hormone placentaire permettent-elles de le confirmer ? Nous allons montrer tout d'abord que les 2 catégories de gènes appartiennent à la même famille multigénique et que dès lors, ces gènes ont une histoire que nous essaierons de retracer pour rendre compte des mécanismes ayant pu permettre cette complexification du génome.

I. Une même famille multigénique

- Le document 1 nous permet de comparer les séquences nucléotidiques des 4 gènes considérés. Les similitudes entre les séquences dépassent 90 %. Les similitudes dans les séquences d'acides aminés des gènes PRL d'une part ($190/191 \times 100 = 99\%$) et GH d'autre part ($178/191 \times 100 = 93\%$) montrent que l'on dépasse très largement les 20 % requis pour que affirmer que ces gènes appartiennent à la même famille multigénique. Le même nombre d'acides aminés qui constituent la séquence polypeptidique des 2 types d'hormones (191 acides aminés) est une autre preuve. Si on admet que ces gènes sont parents cela signifie alors qu'ils ont une même origine, un même gène ancestral commun à partir duquel ils ont été formés. Reconstituons leur histoire.

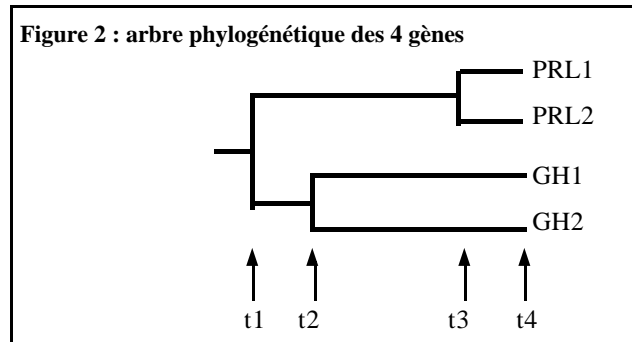
II. Du gène ancestral aux quatre gènes étudiés : histoire d'une famille multigénique

- Le document 1 permet de compléter l'arbre phylogénétique proposé dans le document 2. Il nous faut pour cela nous intéresser aux différences entre ces gènes. La demi-matrice des distances sera obtenue à partir du tableau du doc. 1 en prenant le complémentaire à 100 % (cf. figure 1).
- Ce document montre alors la proximité entre les gènes PRL1 et PRL2 ce qui signifie que peu de mutations ponctuelles séparent ces 2 gènes : 2 %. Donc ces 2 gènes ont divergé récemment. GH1 et GH2 ont plus de différences (6,5 %) :

Figure 1 : demi-matrice des distances entre les 4 gènes étudiés

GH1	0 %			
GH2	6,5 %	0 %		
PRL1	7,5 %	8 %	0 %	
PRL2	7,9 %	8,2 %	2 %	0 %
	GH1	GH2	PRL1	PRL2

les branches qui traduisent le nombre de mutations ponctuelles entre ces 2 séquences doivent donc être plus longues. Par ailleurs les différences entre un gène de type GH et un gène de type PRL dépassant ces 2 distances (2 % et 6,5 %) cela nous conduit à éloigner les parentés entre ces 2 catégories. On peut alors construire la figure 2 pour traduire ces valeurs de la demi-matrice des distances sur l'arbre phylogénétique des 4 molécules. Les nœuds correspondent aux **duplications de gène** (une duplication est un mécanisme au cours duquel un gène est copié ; ne pas confondre avec la réplication semi-conservative de l'ADN) et les branches traduisent par leur longueur le **nombre de mutations** qui distingue les duplicatas.



- Ces 4 gènes sont situés sur les chromosomes de la paire n° 17 : il y a donc eu 4 duplications puis transpositions (=déplacement) sur le même chromosome. Au temps t1 le gène ancestral est dupliqué et transposé sur le même chromosome 17 : un gène ancestral du PRL et un gène ancestral du GH. Entre t1 et t2, ces gènes divergent par mutations. Au temps t2, le gène ancestral GH se duplique en 2 nouveaux gènes, transposés sur le même chromosome ; ces gènes divergent par mutations ; certaines mutations rendent GH2 non fonctionnel (= **pseudo-gène**). Plus tard (t3) c'est au tour du gène PRL de se dupliquer : les 2 duplicatas transposés sur le même chromosome divergent par quelques mutations : les protéines produites **gardent la même fonction** (hormone placentaire).

La divergence précoce entre PRL et GH rend compte du grand nombre de mutations et surtout du fait que ces gènes **n'ont plus la même fonction**.

La complexification du génome se fait donc essentiellement par le jeu combiné des duplications / transpositions / mutations : le nombre de gènes augmente ; certains de ces gènes conservent la même fonction (PRL1 et PRL2), d'autres gènes ne sont plus fonctionnels mais d'autres acquièrent une fonction nouvelle : ce sont des innovations génétiques qui pourront être à l'origine d'espèces—voire de groupes—nouveaux.