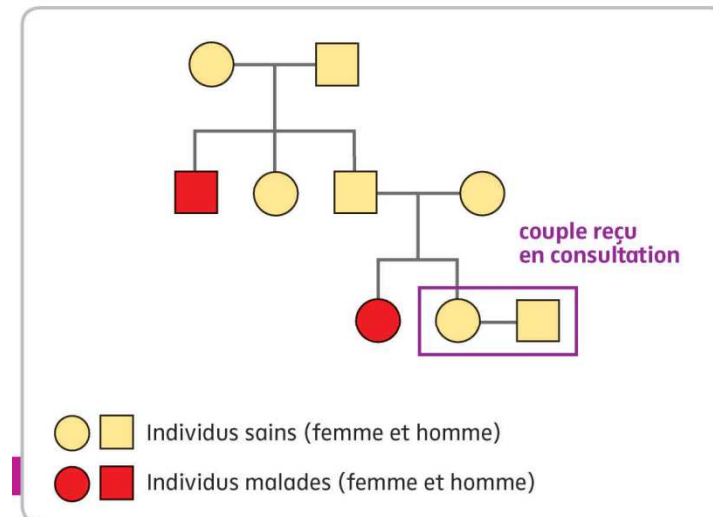


Nécessité d'accéder au génotype



Chapitre 3 : Déterminer le génotype d'individus

Quelles sont les méthodes qui permettent de déterminer le génotype des individus ?

Chapitre 3 : Déterminer le génotype d'individus

I. Par observation de la transmission des caractères de génération en génération

A. Les débuts de la génétique et les croisements réalisés par Gregor Mendel

Les travaux de Mendel



Gregor Mendel (1822-1884), moine et botaniste tchèque, souhaitait comprendre le mode de transmission des caractères d'une génération à l'autre. Il

a réalisé ses travaux à une époque où on ne connaissait ni les chromosomes, ni les gènes, ni l'ADN. Son choix s'est porté sur le pois en tant que matériel biologique car cette plante présente deux avantages :

- sa fleur s'autoféconde de manière naturelle avant qu'elle ne s'ouvre (le pollen se dépose sur le pistil de la

fleur sur lequel il a été formé). Ceci a permis à Mendel d'obtenir des lignées dites pures, c'est-à-dire dont tous les caractères étaient stables d'une génération à l'autre. Il sélectionna ainsi 22 lignées pures différant chacune par un ou deux caractères simples (couleur de la fleur ou de la graine, forme de la graine).

- si l'on souhaite faire des hybridations, la fleur est assez grande pour qu'un expérimentateur adroit puisse l'ouvrir, faire un croisement avec le pollen d'une autre lignée, refermer la fleur et attendre la formation des graines (voir doc. 2).

Histoire des sciences

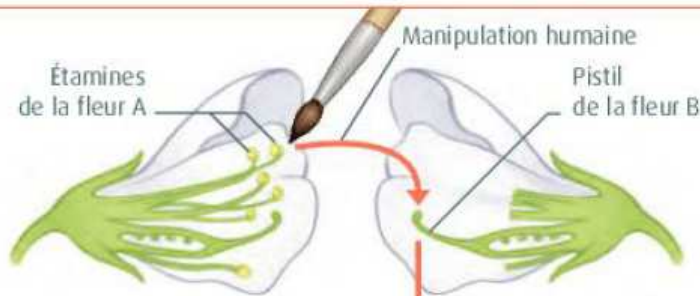


1 Les travaux de Gregor Mendel et la naissance de la science de l'hérédité.

2 Fleur de pois entière et en coupe pétales enlevés.

Les travaux de Mendel

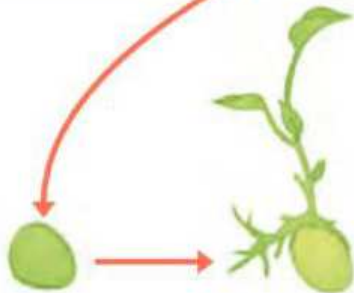
1 Fécondation des ovules de la fleur B par le pollen de la fleur A



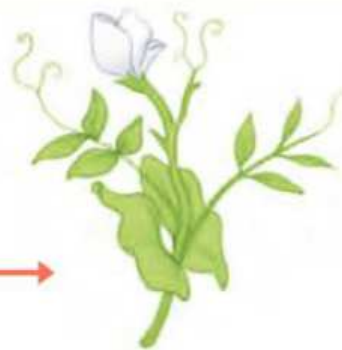
2 Production de graines dans une gousse de la fleur B



3 Germination d'une graine et croissance d'un nouveau plant



4 Plante hybride de première génération - fille F1



3 Réalisation d'une fécondation croisée artificielle chez le pois.

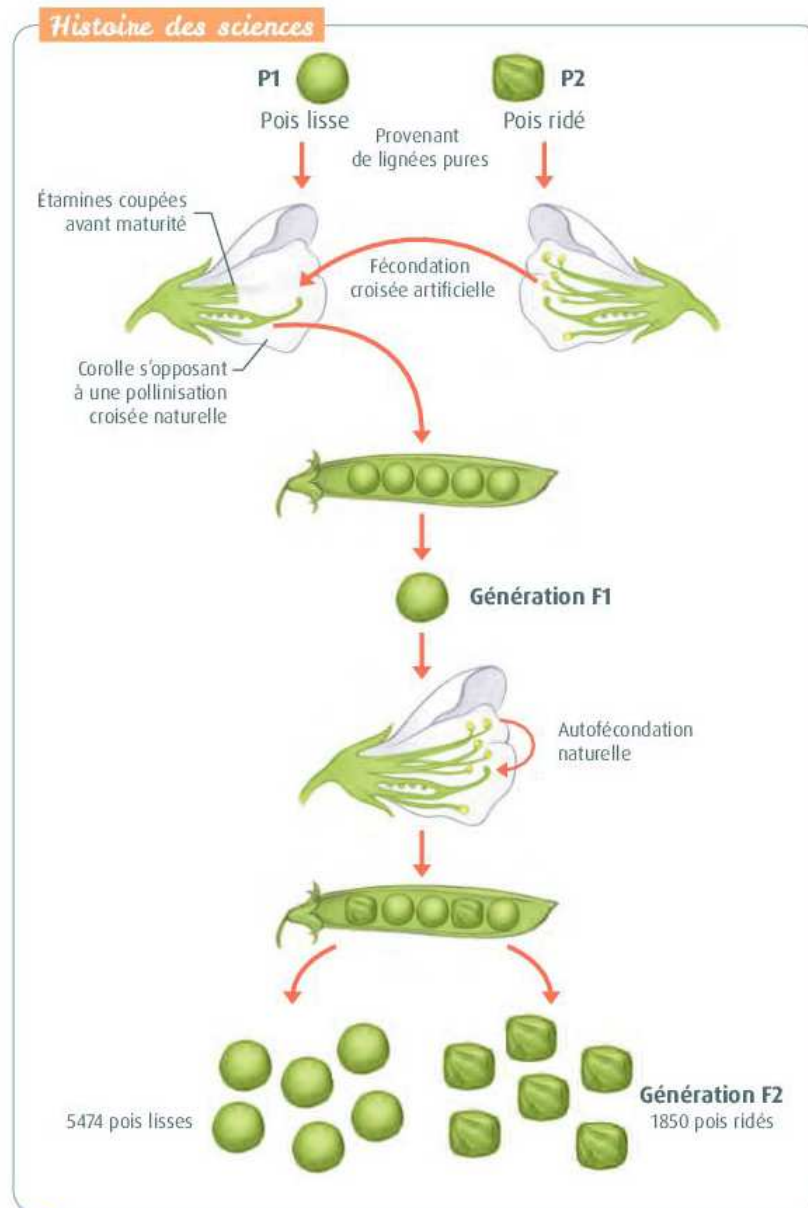
Définitions-clés

- * Quand un individu possède deux mêmes allèles d'un gène donné, il est **homozygote** pour ce gène.
- * Quand un individu possède deux allèles différents pour un gène donné, il est **hétérozygote** pour ce gène.
- * Dans une **lignée pure**, les individus ont le même génotype et sont homozygotes pour les gènes responsables des caractères étudiés.

Conventions d'écriture

- * Pour le **génotype** d'une cellule diploïde, les allèles sont séparés par une double barre oblique et entre parenthèses. **Exemple :** (L//L)
- * Le **phénotype** s'écrit toujours entre crochets. **Exemple :** [L]
- * Un allèle **dominant** peut être noté par une lettre majuscule. Un allèle récessif peut être noté par une lettre minuscule. Actuellement toutefois, les allèles dominants sont notés avec un « + » en exposant. **Exemple :** e⁺ est un allèle dominant, e est un allèle récessif.

Les travaux de Mendel



4 Une expérience réalisée par Mendel.

Les travaux de Mendel

À partir de l'analyse des résultats, Mendel réfute la théorie de l'hérédité par mélange qui était à l'époque proposée par certains. En effet, les hybrides ne sont pas le résultat d'un mélange des caractères de leurs parents. Mendel formule différentes lois qui portent son nom :

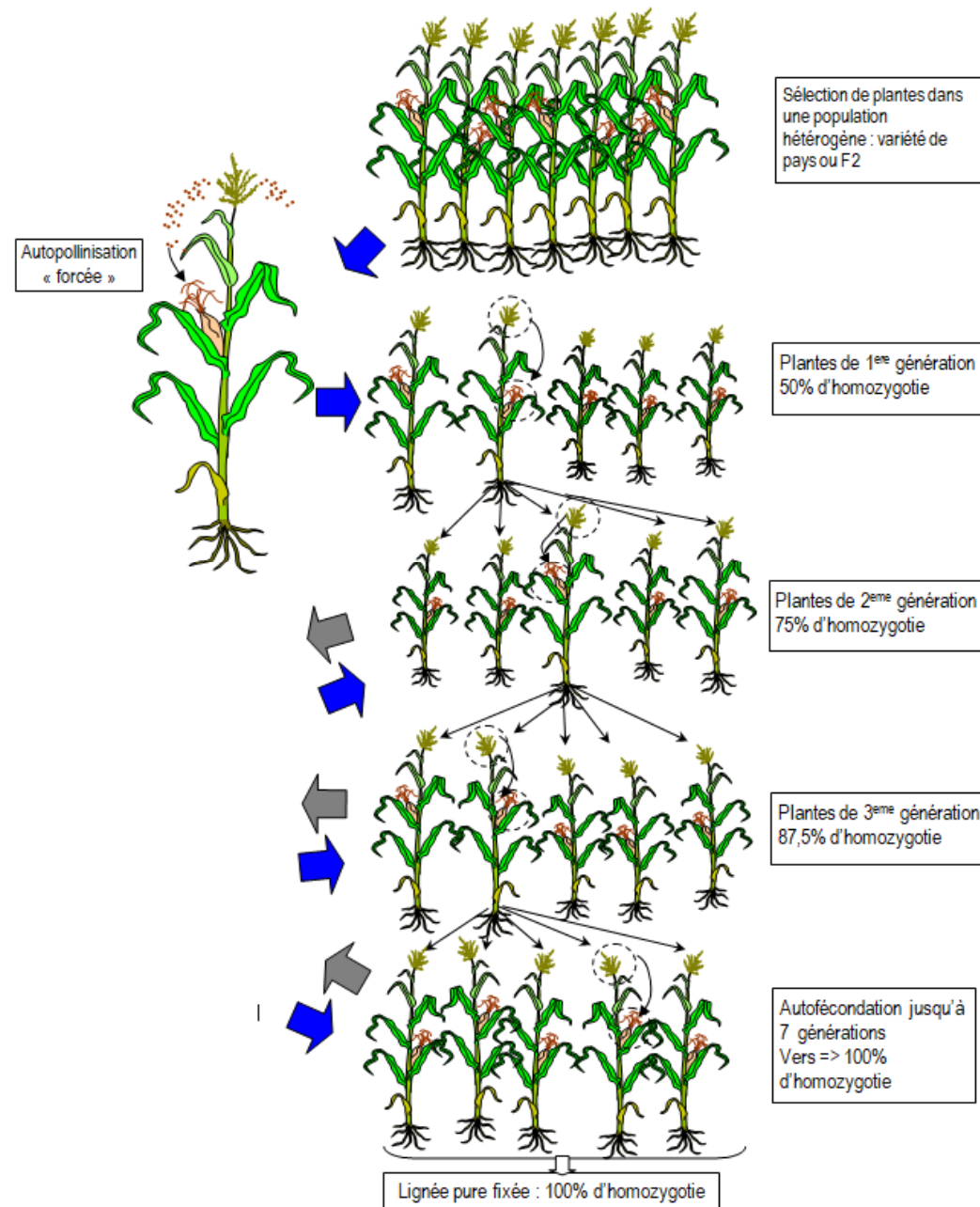
- Les hybrides (F1) présentent une seule forme du caractère étudié : c'est la **loi uniformité des hybrides**.

- L'autre forme du caractère réapparaît en génération F2 : il était donc masqué dans les générations F1. Le caractère masqué en F1 est qualifié de **récessif** ; le caractère visible en F1 est qualifié de **dominant**.

- Chacune des deux formes du caractère (lisse ou ridé) est déterminée par un facteur reçu des parents. Chaque hybride ne reçoit par les gamètes de chacun de ses parents qu'un seul facteur : c'est la **loi de pureté des gamètes**.

5 Interprétation des résultats et lois de Mendel.

Obtention de lignées pures



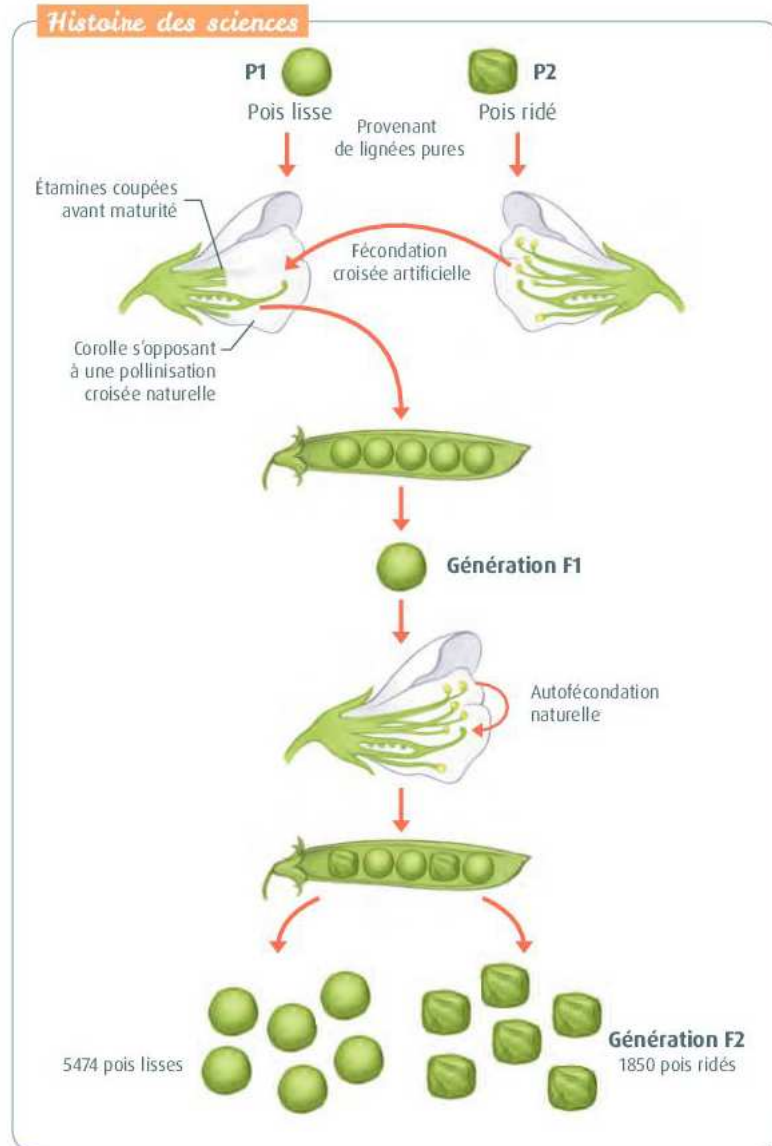
Chapitre 3 : Déterminer le génotype d'individus

I. Par observation de la transmission des caractères de génération en génération

A. Les débuts de la génétique et les croisements réalisés par Gregor Mendel

B. Les croisements tests et leur intérêt

Les croisements réalisés par Mendel



P1 * P2



F1

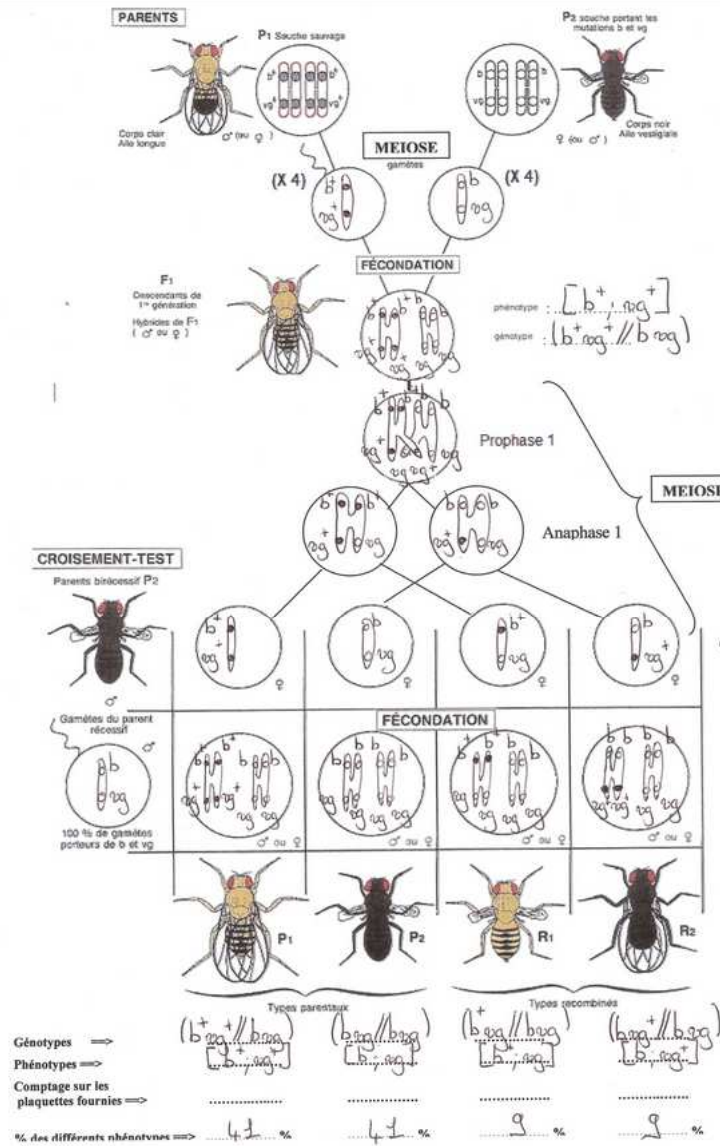
F1 * F1



F2

4 Une expérience réalisée par Mendel.

Un croisement test



P1 * P2



F1

F1 * P2

Croisement test



F2

- Test cross avec un seul gène :



Phénotype
[vg]

Peut-on déduire son génotype ?

Génotype
(vg//vg)

Principe et intérêt des croisements tests



Phénotype
[ailes longues]

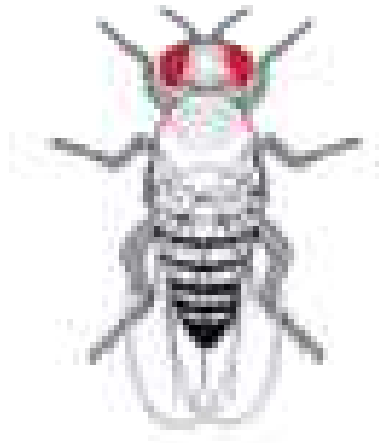
Peut-on déduire son génotype ?

Génotype possible n°1	Génotype possible n°2
$(vg^{+//}vg)$	$(vg^{+//}vg^{+})$

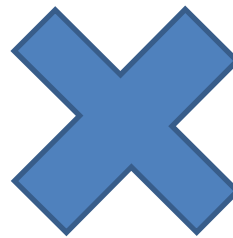
- **croisement test** = croisement d'un individu dont on ne connaît pas le génotype avec un individu homozygote récessif pour le ou les gènes étudiés.
- **croisement test = méthode d'analyse génétique** qui permet de déterminer **le génotype des gamètes** d'un individu et donc indirectement son génotype.
- Passe par **l'étude de la descendance** issue du croisement test

Principe et intérêt des croisements tests

A
Génotype
inconnu



croisement test



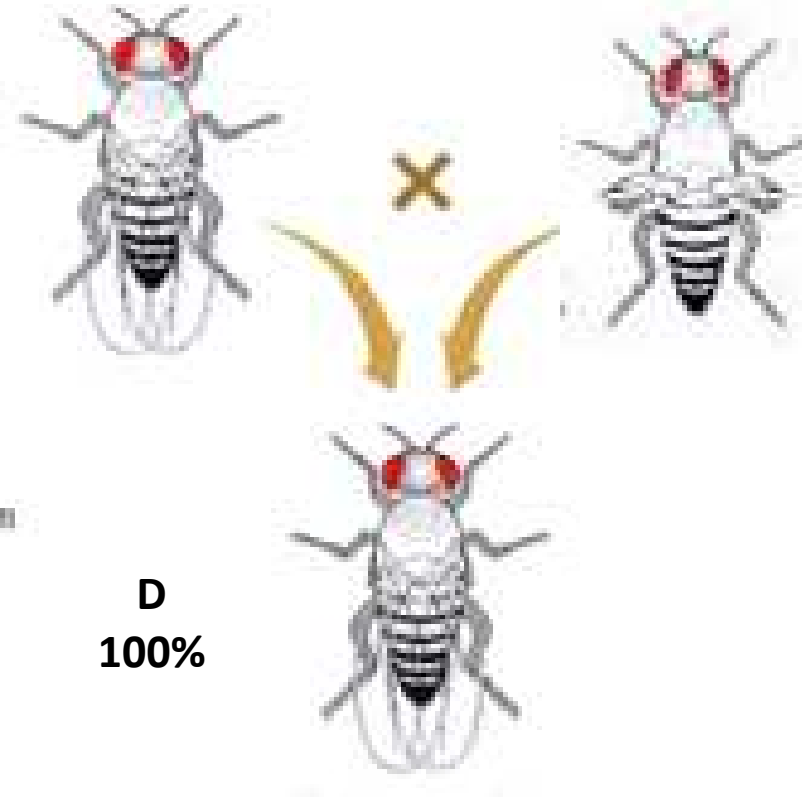
B
Individu homozygote
récessif pour le gène
étudié



Principe et intérêt des croisements tests

1^{er} cas: descendance homogène

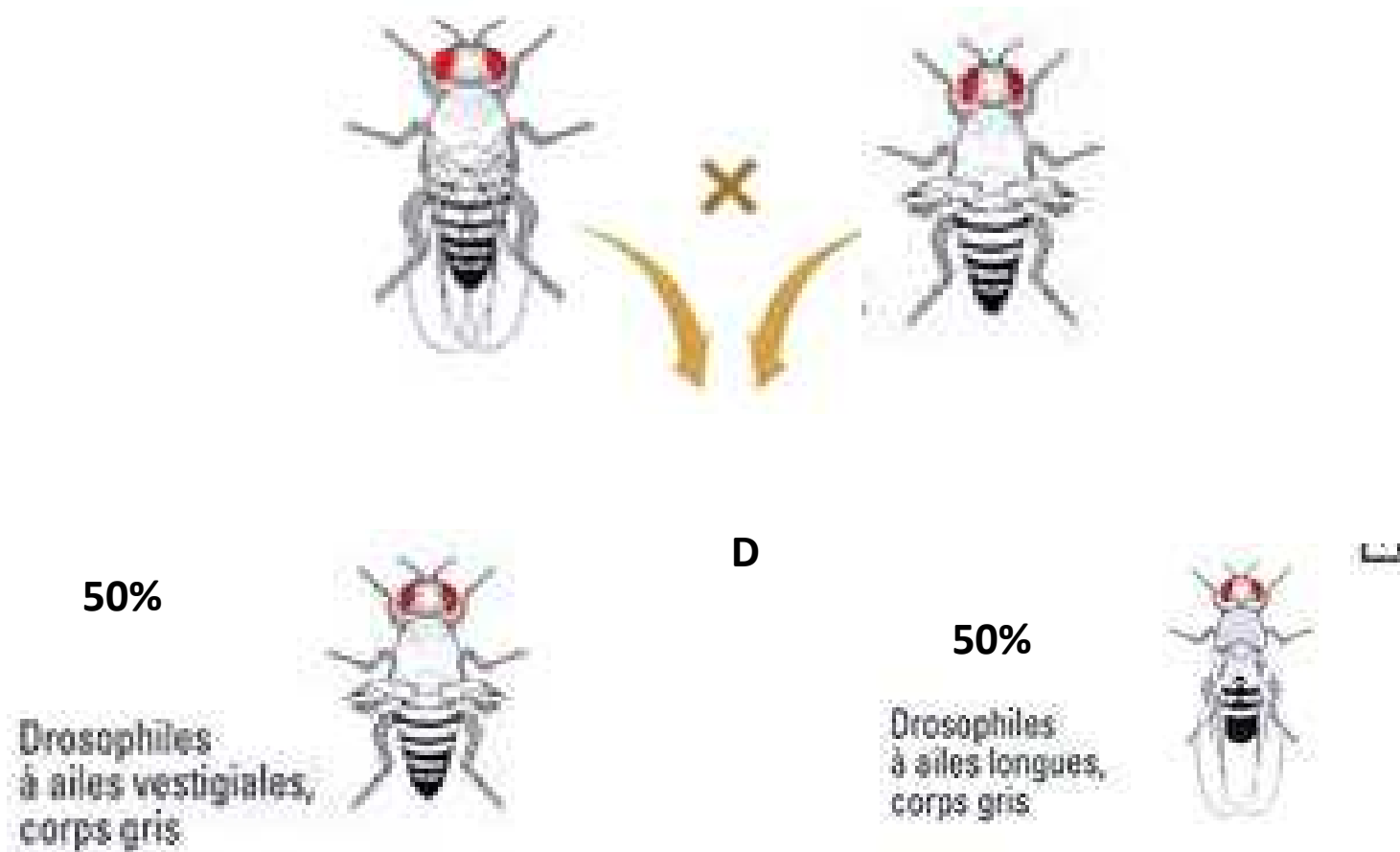
A
Génotype
inconnu



B
Individu homozygote
récessif pour le gène
étudié

D
100%

2nd cas : descendance hétérogène



- Test cross avec un seul gène :
- Test cross avec 2 gènes : cf TP partie 1 et
2

Si exercice avec 2 gènes

Croisement test

- Si 4 phénotypes équiprobables en F2: les gènes sont indépendants

Le **brassage interchromosomique** est responsable des phénotypes nouveaux

Cf partie 1 (TP 6)

- Si 4 phénotypes non équiprobables en F2 : les gènes sont liés

Le **brassage intrachromosomique** est responsable des phénotypes nouveaux

Cf partie 2 (TP 7)

Le croisement test révèle...

les **phénotypes** de la descendance et leurs **proportions**



les **génotypes** et les **proportions de gamètes** produits par l'individu testé



Génotype de l'individu testé



Si étude de 2 gènes

gènes indépendants ou liés

Chapitre 3 : Déterminer le génotype d'individus

I. Par observation de la transmission des caractères de génération en génération

A. Les débuts de la génétique et les croisements réalisés par Gregor Mendel

B. Les croisements tests et leur intérêt

C. Etude des arbres généalogiques familiaux dans l'espèce humaine et l'hérédité liée au sexe

La drépanocytose, une maladie autosomale

LA DRÉPANOCYTOSE, JAMAIS ENTENDU PARLER ?

POURTANT
CHAQUE ANNÉE
EN ILE-DE-FRANCE,
200 BÉBÉS NAISSENT
ATTEINTS PAR
CETTE MALADIE
GÉNÉTIQUE GRAVE

**FAITES-VOUS
DÉPISTER !**

Pour tout savoir, tapez CIDD sur Paris.fr



La mucoviscidose, une maladie autosomale



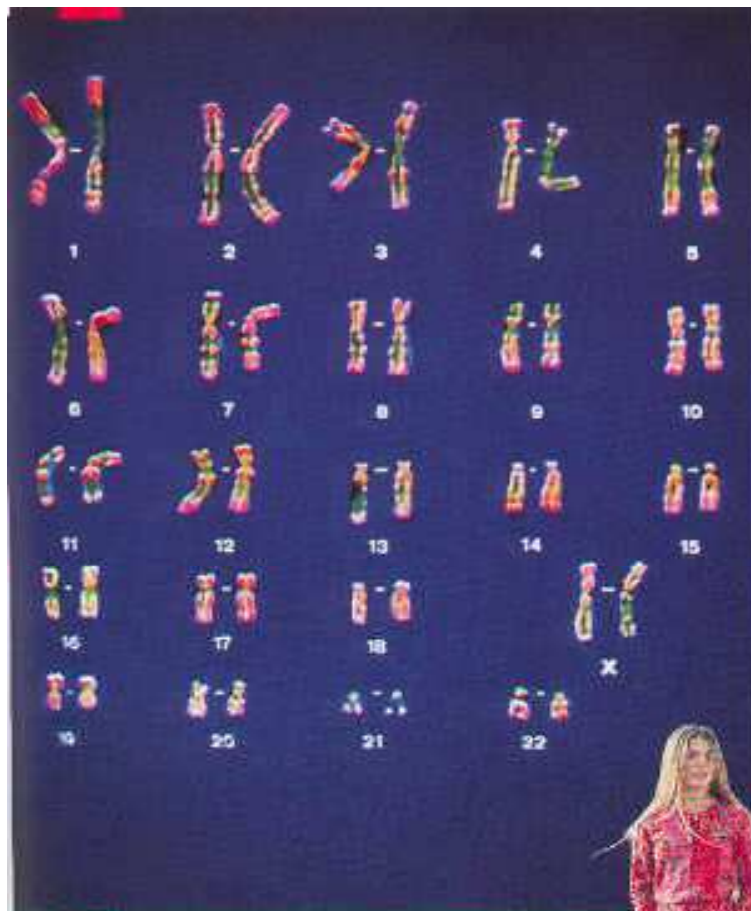
**ELLE EST BIEN
PLUS FORTE QUE
SES POUMONS**

La mucoviscidose provoque
de graves lésions pulmonaires.

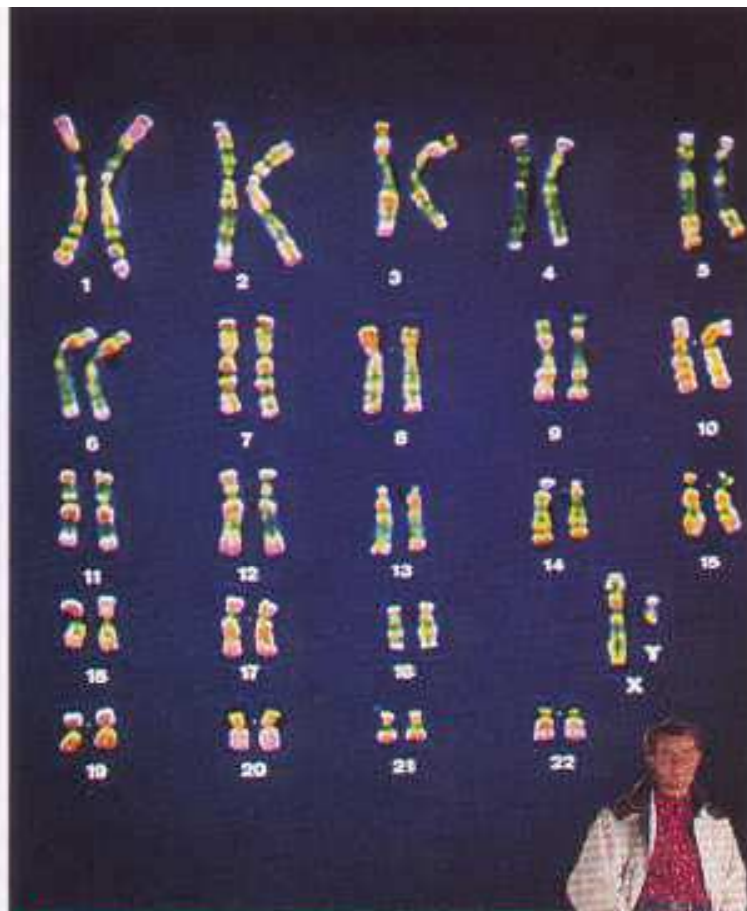
vaincrelamuco.org
Régionaliser le combat

**VAINCRE LA
MUCOVISCIDOSE**

Autosomes et gonosomes



A Le caryotype ordonné d'une femme.



B Le caryotype ordonné d'un homme.

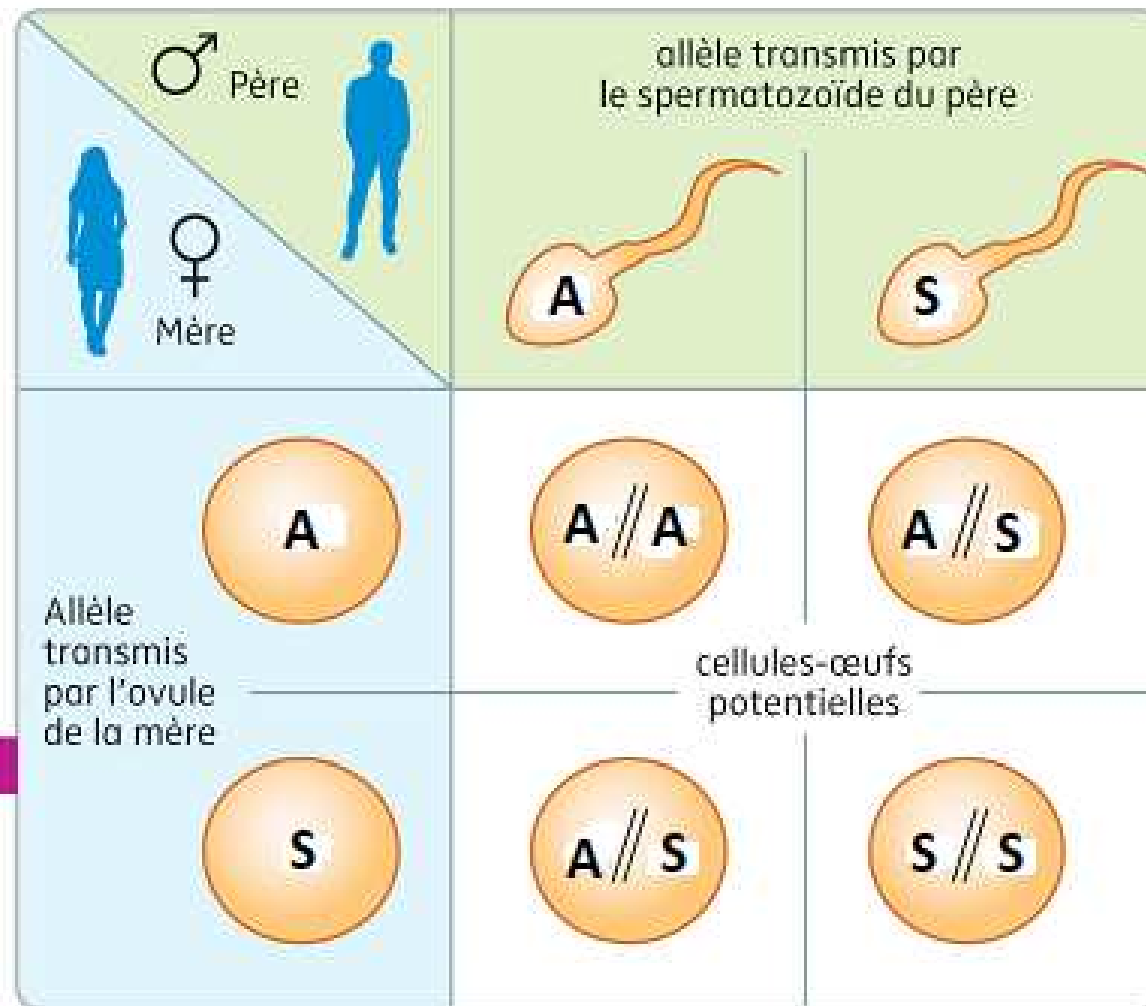


Des maladies autosomales récessives

Génotype	Phénotype
(A//A)	sain
(A//S)	sain
(S//S)	malade

Porteur sain

Tableau de fécondation



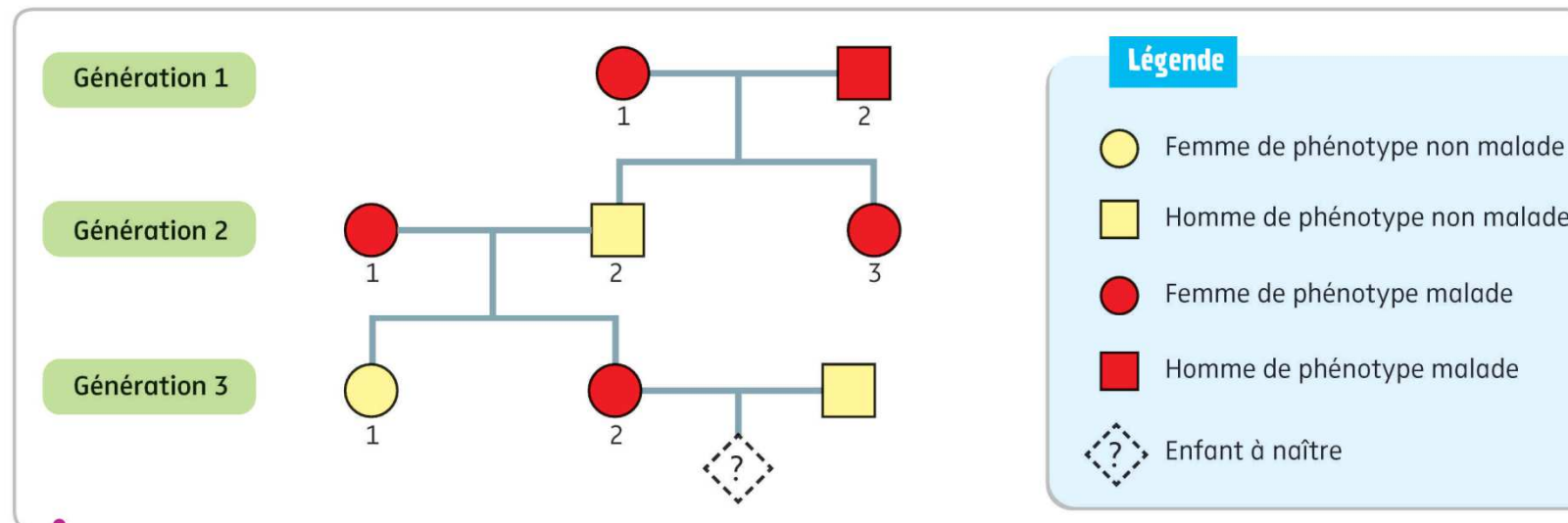
Une maladie autosomale récessive

2 La transmission héréditaire de la rétinite pigmentaire

→ Méthode n° 14 p. 325

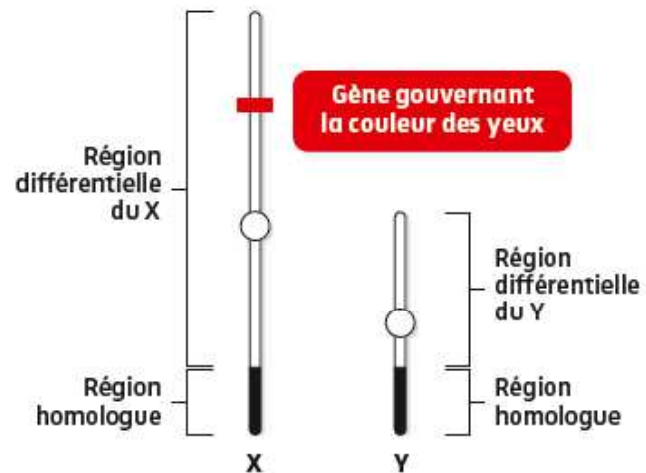
■ La rétinite pigmentaire est une maladie qui provoque une perte progressive et irréversible de la vision. Elle touche 1 personne sur 3 500 environ. Plusieurs gènes peuvent intervenir mais, dans la famille étudiée ci-dessous, un seul gène, le gène codant la rhodopsine (pigment présent dans les cellules photoréceptrices de l'œil), est impliqué. Ce gène possède deux allèles, l'allèle normal (noté « rhonorm ») et l'allèle muté (noté « rhoret »).

1. Déterminer, en justifiant, si la maladie est monogénique récessive (il faut avoir 2 allèles mutés pour être malade) ou dominante (la possession d'un seul allèle muté suffit à déclencher la maladie).
2. Déterminer le(s) génotype(s) possible(s) des individus 1 et 2 de la génération 3.
3. Calculer le risque d'être atteint pour l'enfant à naître de l'individu 2 de la génération 3 avec un individu sain.



Arbre généalogique de la famille touchée par la maladie.

Hérédité liée au sexe



1 Paire de chromosomes sexuels de drosophile.

Drosophile femelle « sauvage »

Phénotype : [R]
Génotype : ($X^R // X^R$)



Drosophile mâle mutante « white »

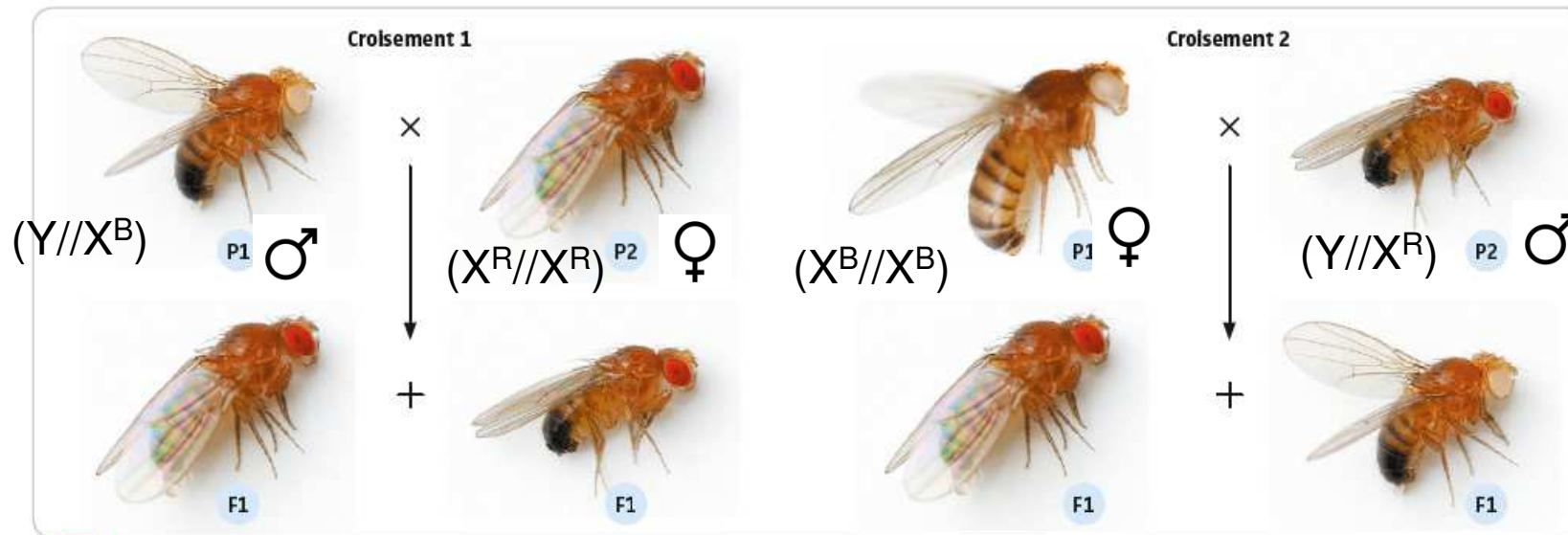
Phénotype : [B]
Génotype : ($Y // X^B$)



2 Drosophiles différant par la pigmentation de leurs yeux.

L'extrémité de l'abdomen des drosophiles de sexe mâle est ronde et noire (cercle bleu) tandis que celle des femelles est allongée et claire (cercle vert).

Hérédité liée au sexe

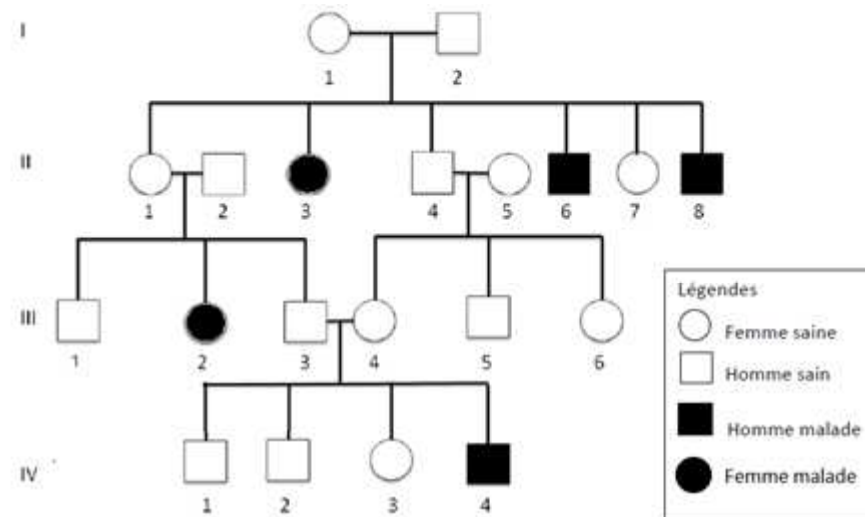


3 Croisements de drosophiles parentales de lignées pures (homozygotes).

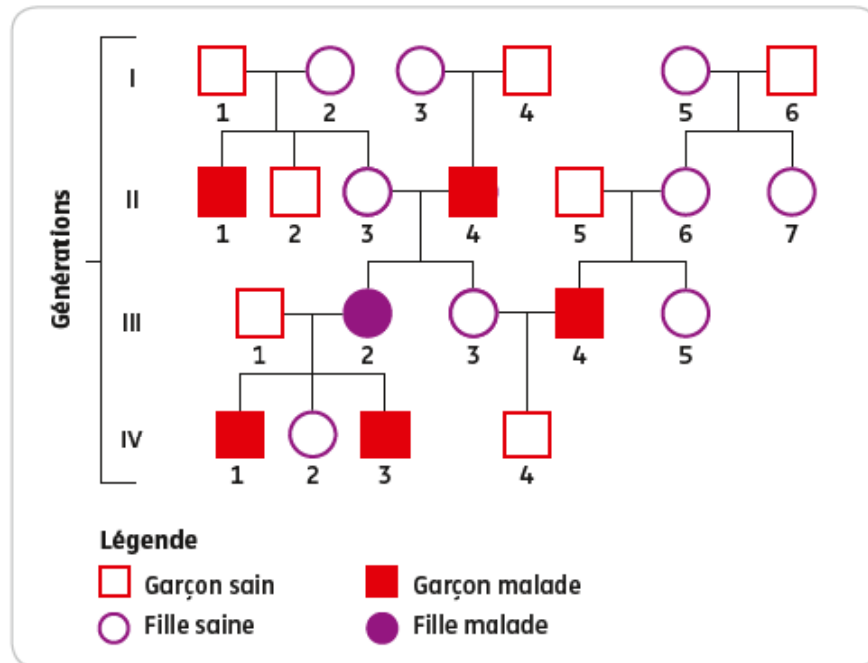
	F1 croisement 1	F1 croisement 2
Mâles [R]	405	0
Mâles [B]	0	402
Femelles [R]	408	399
Femelles [B]	0	0

Hérédité liée au sexe

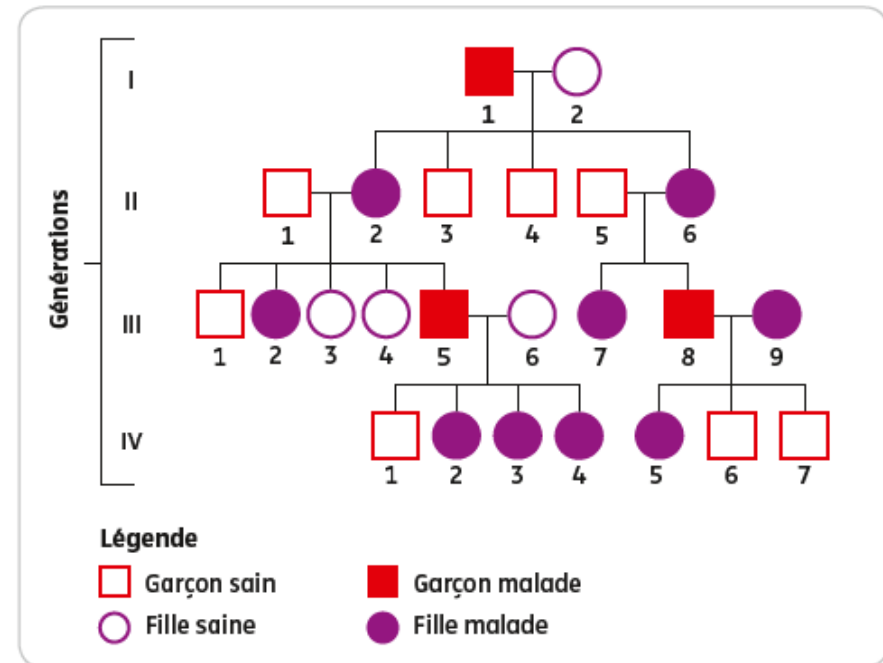
La mucoviscidose est une maladie génétique qui provoque de graves troubles respiratoires et digestifs



Hérédité liée au sexe

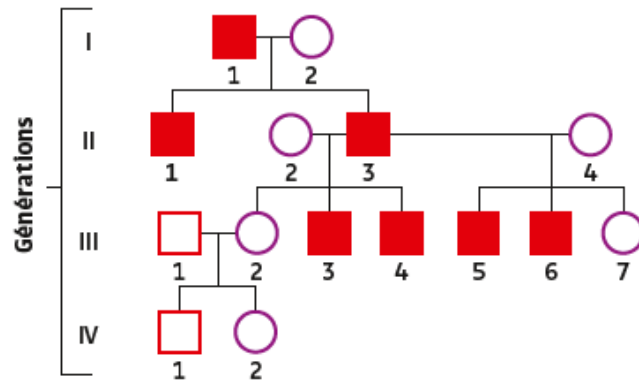


- 5** Arbre généalogique de transmission de la maladie de Kennedy. Cette maladie, également appelée « amyotrophie bulbo-spinale », fait référence à l'homme d'État américain John Fitzgerald Kennedy qui a souffert du dos toute sa vie, multipliant les interventions chirurgicales.



- 6** Arbre généalogique de transmission du rachitisme vitamino-résistant. Cette maladie se traduit par un déficit en phosphate à l'origine de fragilités osseuses.

Hérédité liée au sexe



Légende

- Garçon sain
- Fille saine
- Garçon malade
- Fille malade

7 Arbre généalogique de l'hypertrichose des oreilles.

Cette maladie se manifeste chez les hommes par un développement excessif de poils sur une partie ou la totalité du corps.



Mémo

Transmission d'un allèle responsable d'une maladie génétique (allèle dit « morbide »).

• Dominant/récessif ?

- > Si un individu malade possède des parents sains, le mode de transmission est récessif. Il faut les deux copies de l'allèle morbide pour que la maladie s'exprime. L'individu est alors homozygote pour le gène.
- > Si chaque individu malade a au moins un parent malade, et que toutes les générations sont touchées, le mode de transmission est très probablement dominant (1 seule copie de l'allèle morbide suffit pour que l'allèle s'exprime).

• Autosomique/gonosomique ?

- > Si l'allèle morbide est porté par un des autosomes (chromosomes 1 à 22), il y a statistiquement autant d'hommes que de femmes atteints.
- > Si l'allèle morbide est récessif et porté par le chromosome X : les hommes sont plus touchés que les femmes. Toutes les filles malades ont un père malade. Tous les fils d'une mère malade sont malades. Il n'y a pas de transmission père-fils.
- > Si l'allèle morbide est dominant et porté par le chromosome X : toutes les filles d'un père malade sont malades.
- > Si l'allèle morbide est porté par le chromosome Y, aucune femme n'est atteinte et tous les fils d'un homme malade sont malades.

Document 5 - L'analyse généalogique de la transmission de la maladie de Kennedy montre que des parents de phénotype sain peuvent avoir des enfants malades : l'allèle morbide s'exprime donc selon le mode récessif. On constate que les hommes sont plus touchés que les femmes, que la seule fille malade (III-2) a son père malade et que les deux fils de l'unique mère malade sont malades. La maladie est donc due à un allèle récessif porté par le chromosome X.

Document 6 - L'analyse généalogique de la transmission du rachitisme vitamino-résistant montre que chaque individu malade a des parents malades et que la maladie est présente à chaque génération. L'allèle responsable de la maladie est très probablement dominant. On constate également que toutes les filles d'un père malade sont malades : l'allèle est donc porté par le chromosome X.

Document 7 - L'analyse généalogique de la transmission de la maladie de l'hypertrichose des oreilles montre que tous les individus malades ont des parents malades. L'allèle responsable de la maladie est très probablement dominant. De plus, tous les pères malades ont des fils malades et aucune femme n'est atteinte : l'allèle est donc porté par le chromosome Y.

- combien de gènes interviennent (1 ou 2) ?	Souvent dit dans l'énoncé ! Sinon il faut formuler l'hypothèse qu'un seul gène intervient, réaliser les croisements et confronter les résultats théoriques aux résultats réellement obtenus (cf exo souris)
- quels sont les allèles étudiés pour chaque gène ? - Quelles sont leur relations de dominance récessivité ?	- Souvent (toujours ?) dit dans l'énoncé ! - regarder le phénotype de l'hybride obtenu par croisement de deux lignées pures
- dans le cas d'un seul gène, est-il situé sur un autosome ou un gonosome ?	- regarder si le caractère est statistiquement aussi présent chez les hommes que chez les femmes cf activité Nathan p 49
- dans le cas de 2 gènes, sont-ils liés ou indépendant ?	- Regarder les proportions des phénotypes en F2 après un test cross si 4 équiprobables → gènes indépendants si 4 avec 2 parentaux en + grande proportion → gènes liés
- quel est le type de croisement étudié (une hybridation de deux lignées pures? suivie d'une autofécondation comme Mendel ? ou d'un test cross ? Autre ?	Bien lire l'énoncé !!!!

Chapitre 3 : Déterminer le génotype d'individus

I. Par observation de la transmission des caractères de génération en génération

A. Les débuts de la génétique et les croisements réalisés par Gregor Mendel

B. Les croisements tests et leur intérêt

C. Etude des arbres généalogiques familiaux dans l'espèce humaine et l'hérédité liée au sexe

II. Par séquençage : un accès direct au génotype

Le séquençage de l'ADN

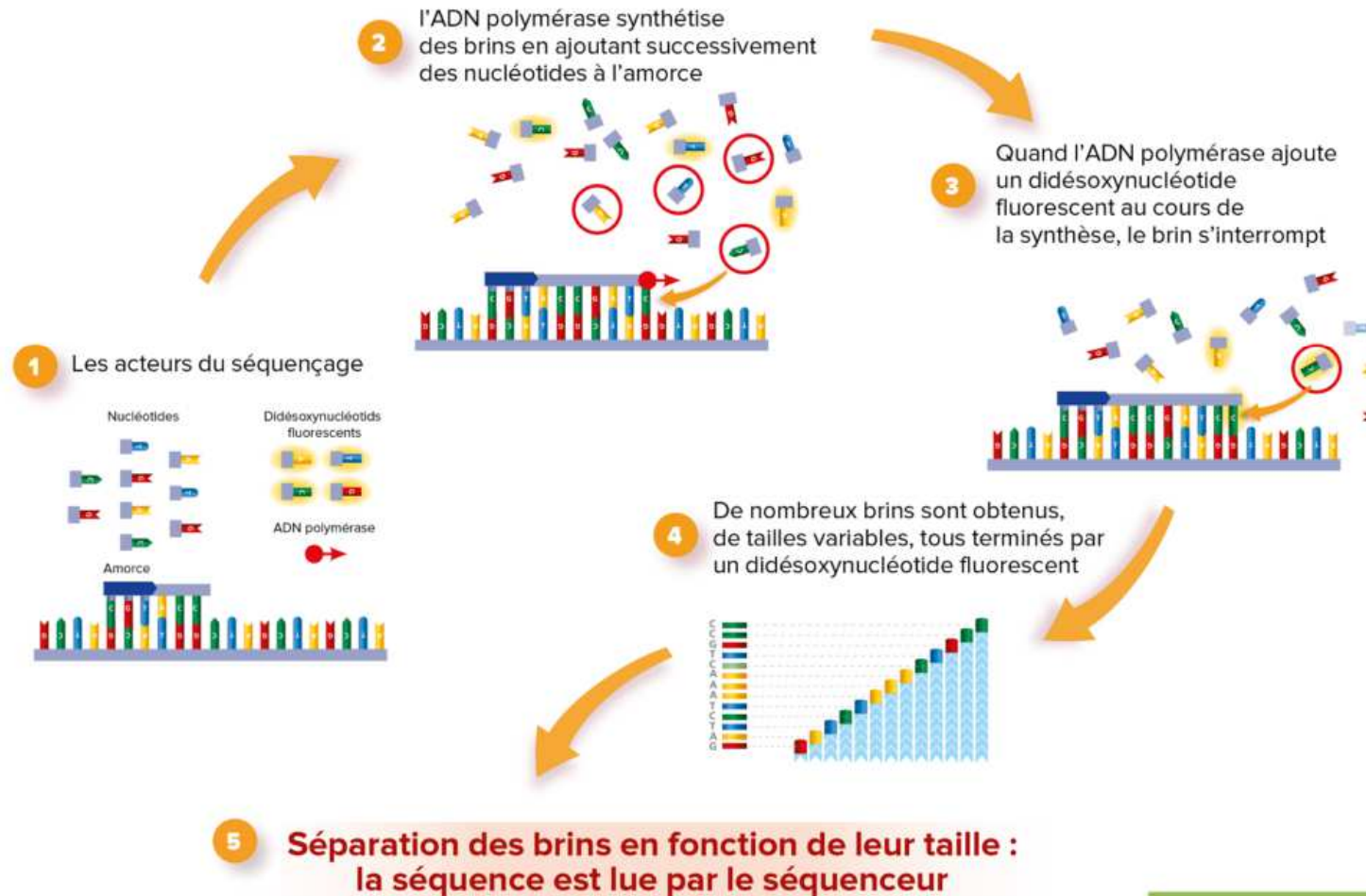
Vidéo INSERM ; le séquençage du génome

<https://www.youtube.com/watch?v=TCnG7R50IU>

Le séquençage de l'ADN

Automatisation du séquençage

Par l'utilisation de la fluorescence

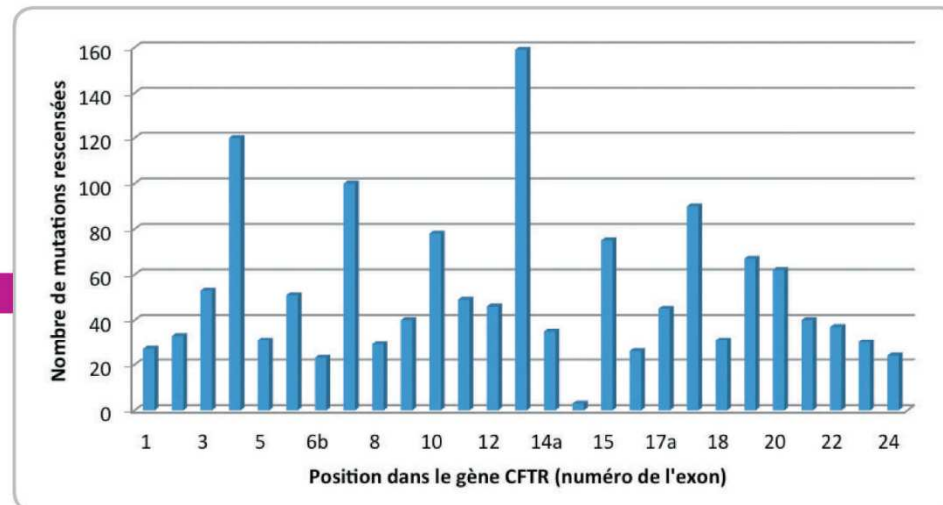


Utilisation de banque de données

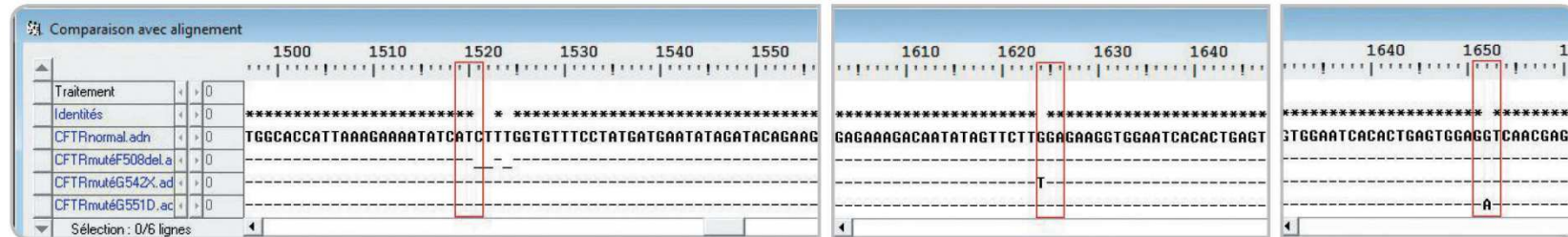
- **Cystic fibrosis mutations database** est une base de données en ligne qui collecte les informations sur les mutations du gène CFTR affectant une cohorte mondiale de malades de la mucoviscidose.

Nombre de mutations différentes du gène CFTR recensées dans le monde en fonction de leur position le long de la séquence du gène CFTR. Cela représente plus de 1400 mutations différentes (*source : Cystic Fibrosis Mutations Database*).

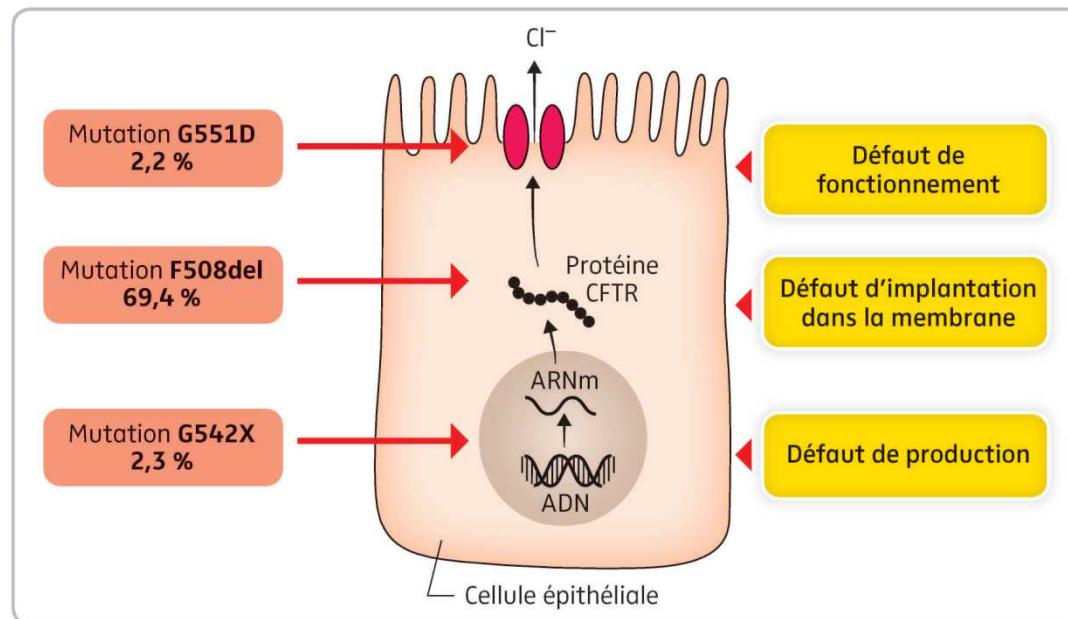
a



Utilisation de banque de données

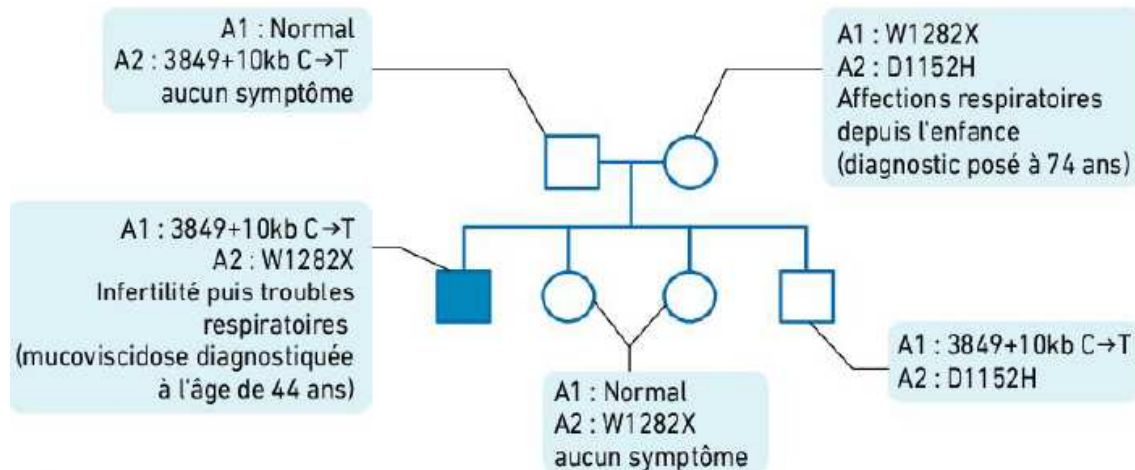


b Copie d'écran du logiciel Anagène comparant les séquences des trois allèles mutés les plus fréquemment rencontrés avec l'allèle sain. Un individu malade peut porter deux mutations différentes de l'allèle CFTR. La position des curseurs permet de repérer le cadre de lecture.



c **Fréquence et conséquences**
des trois mutations les plus répandues sur la mise en place de la protéine CFTR dans les cellules épithéliales. Fréquence calculée sur plus de 43 000 mutations recensées au total (source : Cystic Fibrosis Mutations Database).

Utilisation de banque de données

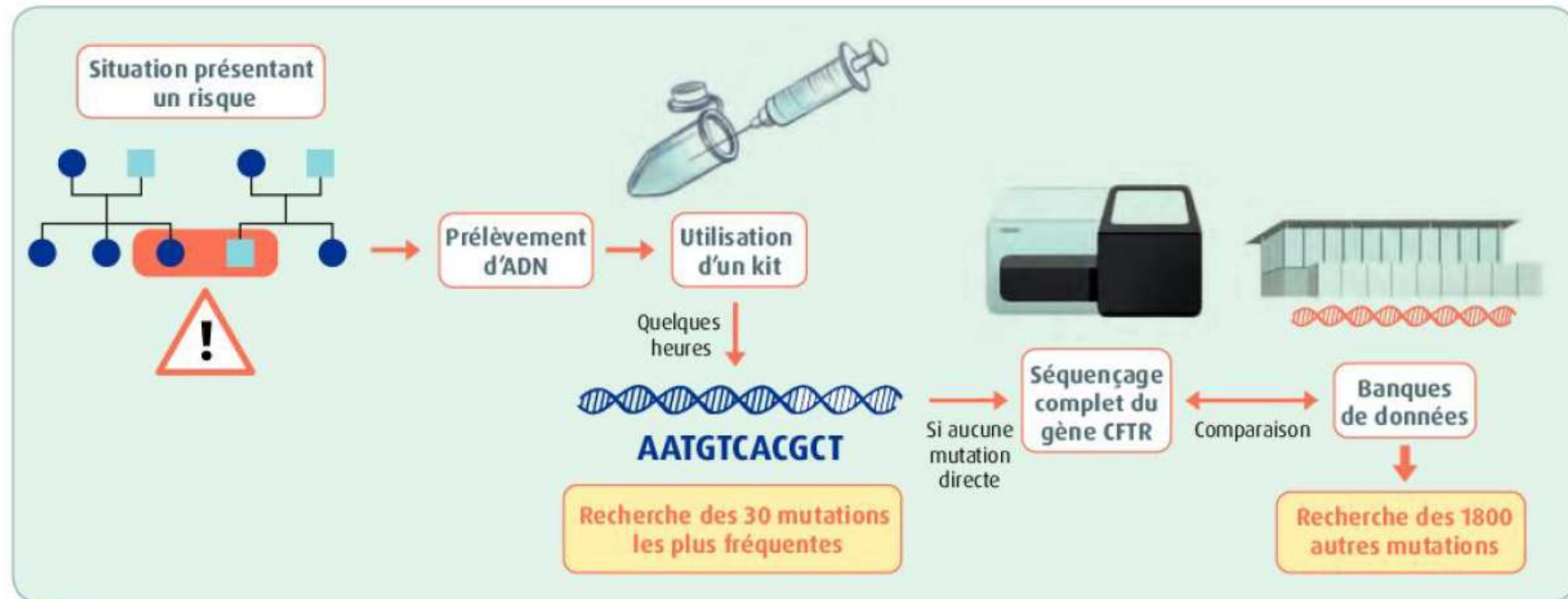


C Génotypage réalisé chez la famille A, présentée dans le doc. 1.

Code Allèle	Fréquence	Effets
F508del	69,74 %	Mucoviscidose
G542X	2,54 %	Mucoviscidose
G551D	2,10 %	Mucoviscidose
N1303K	1,58 %	Mucoviscidose
R117H	1,31 %	Variés
W1282X	1,22 %	Mucoviscidose
621+1G → T	0,93 %	Mucoviscidose
R553X	0,93 %	Mucoviscidose
1717-1G → A	0,86 %	Mucoviscidose
3849+10kbC → T	0,82 %	Mucoviscidose
R1162X	0,46 %	Mucoviscidose
D1152H	0,40 %	Variés

B Des données issues de la banque « *CFTR 2* » (89 052 patients et 412 allèles référencés).

Conseil génétique



5 Le conseil génétique dans le cas de la mucoviscidose. Dans un certain nombre de cas, un conseil génétique peut être proposé à des parents qui attendent un enfant ou qui projettent d'en concevoir un. On a alors recours au séquençage de l'ADN et à l'utilisation des banques de données.