

Constat : la méiose produit des gamètes génétiquement différents qui parfois comportent des anomalies qui peuvent empêcher l'embryon de se développer ou de se développer normalement et entraîner alors des caractères différents chez l'individu concerné.

Ce que l'on cherche à comprendre : *quelles sont les conséquences possibles de ces anomalies ?*

Matériel : livre p. 22, logiciel Anagène, des fichiers de séquences moléculaires.

Capacités et attitudes	Activités	Compétences
Tâche complexe Extraire et organiser des Informations	1 - Anomalies et conséquences pour l'individu Groupe 1 : cas 1, p. 2 et 3. Groupe 2 : cas 2, p. 2 et 4. Replacer ces anomalies dans la méiose.	Illustrer schématiquement les mécanismes expliquant certaines anomalies chromosomiques.
Extraire des informations	2 - Anomalies et conséquences pour l'espèce (évolution) Un transfert de gène : répondre à la question 2 p. 22 du livre (schématiser).	
Utiliser un logiciel de données	Les familles multigéniques p. 5.	
Extraire et organiser des informations	Les conséquences pour l'évolution p. 7.	
Réaliser une synthèse	Bilan Donner les conséquences possibles des anomalies se produisant lors de la méiose pour l'individu ou pour l'espèce.	

Rédaction d'un compte-rendu sur feuille double faisant apparaître la démarche d'investigation.

1 - Anomalies et conséquences pour l'individu

À partir du dossier documentaire proposé, mettez-vous dans le rôle d'un cytogénéticien qui expliquera sous forme de schémas à la famille concernée le diagnostic et/ou les risques déduits, les mécanismes responsables et/ou les conséquences à envisager.

ÉPIDÉMIOLOGIE

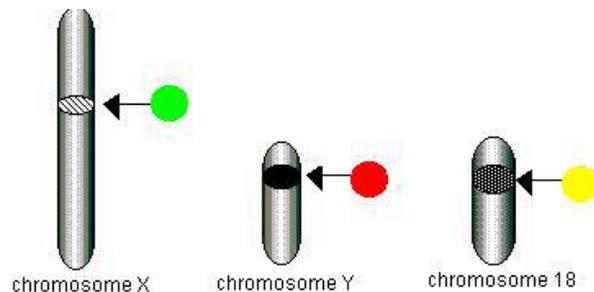
Les personnes atteintes du syndrome de Down présentent différents caractères que le médecin Langdon Down décrit en 1866 en leur donnant le nom de Mongolisme (ce terme évoquant la ressemblance des traits du visage de ces personnes avec ceux des habitants de la Mongolie).

Aujourd'hui le nom de "mongolisme" est abandonné au profit de "syndrome de Down" ou "trisomie 21".

Ce syndrome, dû à la présence d'un chromosome 21 surnuméraire, est la première cause de handicap mental. C'est l'anomalie chromosomique la plus fréquente en France : la prévalence est de 1 naissance sur 800. C'est un syndrome dont le risque, fortement lié à l'âge de la mère, est le même pour tous, quelque soit l'ethnie (1/1000 jusqu'à 25 ans, 1/800 à 30 ans, 1/400 à 35 ans, 1/100 à 40 ans et 1/30 à 45 ans.)

On ne sait pas guérir la trisomie 21, la naissance d'un enfant trisomique est toujours un choc familial.

Face à ces difficultés, la nécessité de détecter la trisomie 21 avant la naissance, de façon systématique, s'est imposée naturellement.



Principe

DIAGNOSTIC, DÉPISTAGE, MÉTHODES UTILISÉES

Alors que diagnostiquer une trisomie 21 consiste à déterminer si le fœtus présente cette anomalie chromosomique en réalisant son caryotype, dépister une trisomie 21 consiste à évaluer le risque, pour la mère, d'être porteuse d'un enfant atteint de l'anomalie chromosomique. Ceci est fait le plus tôt possible avant la naissance de ce dernier, et sans utiliser de méthode invasive dangereuse pour sa vie.

Le dépistage de la trisomie 21 se fonde sur certains paramètres de la grossesse (sériques et échographiques) dont les modalités d'utilisation comme marqueurs de trisomie 21 ont été déterminées par des études épidémiologiques. L'évaluation du risque de grossesse d'enfant trisomique est basée sur la différence des valeurs de ces marqueurs par rapport aux normes préalablement définies par les études épidémiologiques.

L'analyse FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) est une technique moderne très utilisée. Elle s'applique directement aux cellules contenues dans le liquide amniotique. Le gynécologue prélève généralement 15-20 ml de liquide. À partir de ce prélèvement, 2 ml sont suffisants pour que la technique FISH puisse être effectuée. Le liquide restant servira pour l'analyse cytogénétique classique ou caryotype qui est réalisée même si l'analyse FISH est demandée.

Des sondes fluorescentes vont se fixer dans le noyau des cellules et reconnaître des régions bien définies de certains chromosomes. La fluorescence est de la lumière émise sous forme UV. Cette lumière est de couleur différente suivant les chromosomes testés. Avec le FISH, au microscope UV, les chromosomes apparaissent sous forme de spots de couleurs. En comptant le nombre de spots, on compte le nombre de chromosomes et on diagnostique ainsi les trisomies en comptant un spot supplémentaire.

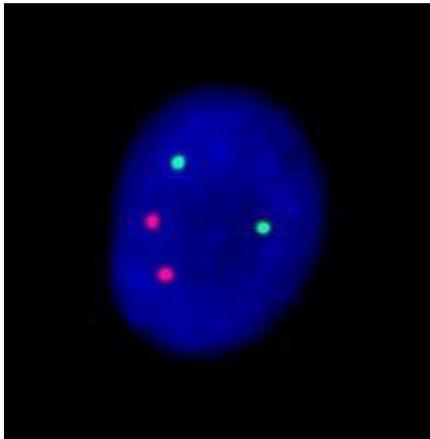
Laboratoire de cytogénétique clinique

Cas 1 :

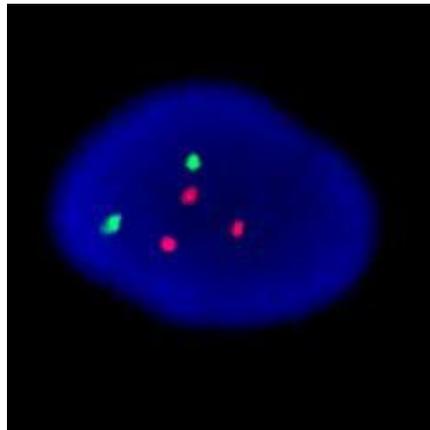
Technique FISH

Deux sondes sont utilisées. Une sonde pour identifier le chromosome 13 (vert), une sonde pour identifier le chromosome 21 (rouge)

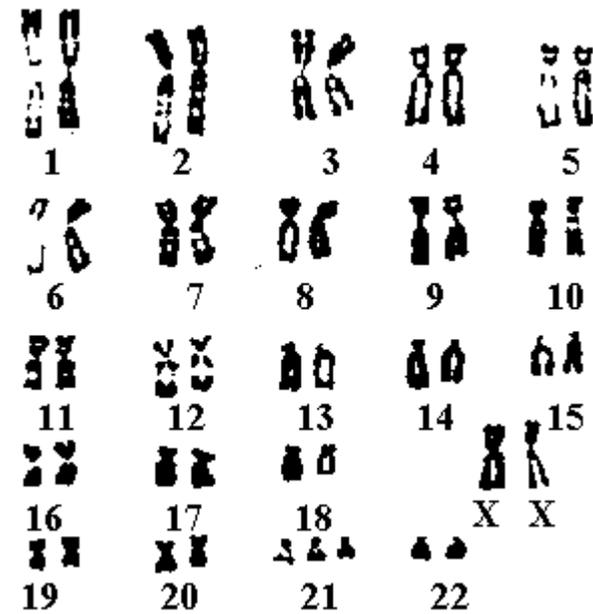
Individu A = témoin



Individu B = fœtus de la famille concernée



Caryotype de l'individu B

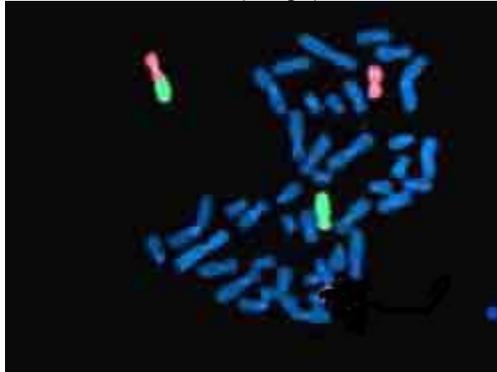


Laboratoire de cytogénétique clinique

Cas 2 :

Technique FISH sur individu C

Deux sondes sont utilisées. Une sonde pour identifier le chromosome 14 (vert), une sonde pour identifier le chromosome 21 (rouge)



La translocation robertsonienne (fig 4) ne concerne que les chromosomes acrocentriques : 13, 14, 15 et 21, 22. Dans ces chromosomes, le bras court est très petit et porte le nom de satellite. Il y a ici fusion des deux chromosomes acrocentriques.

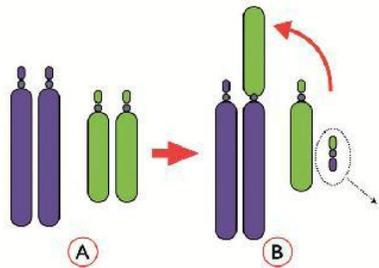
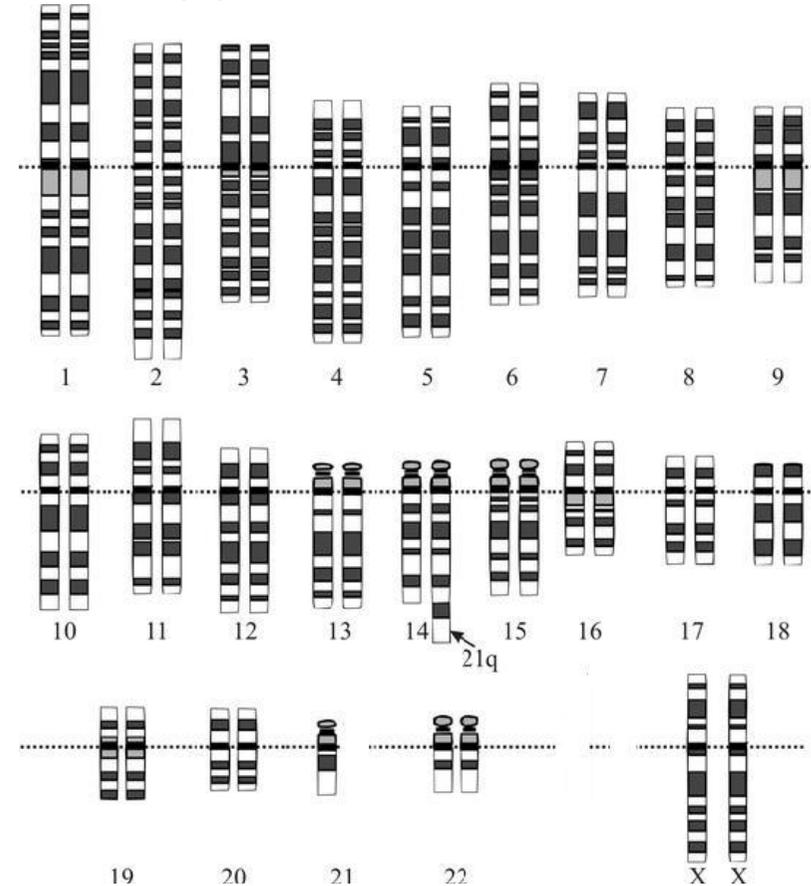


Fig 4 - Translocation robertsonienne.
Le risque d'avortements spontanés est estimé à 20-33% chez les couples présentant une translocation robertsonienne.

Le chromosome résultant n'a qu'un centromère avec union des deux bras longs des deux chromosomes transloqués. Il existe, de façon contingente, la formation d'un deuxième chromosome avec les deux bras courts des chromosomes acrocentriques, ce dernier est généralement perdu au cours des divisions cellulaires ultérieures.

Caryotype de l'individu C : foetus de la famille 2



Les translocations robertsoniennes sont fréquentes. Les porteurs de cette translocation sont phénotypiquement normaux et sains. Les problèmes surviennent lors des divisions cellulaires méiotiques avec le risque de survenue d'une aneuploïdie et le risque d'engendrer dans la descendance une trisomie ou une monosomie non liée à l'âge. Les porteurs de translocations doivent bénéficier ici, légitimement, d'un diagnostic prénatal.

2 - Anomalies et conséquences pour l'espèce

À partir de l'exploitation des données moléculaires proposées (fichier sur le site), proposez une explication à la diversité actuelle des pigments rétinien et définir les familles multigéniques.

Notion de famille multigénique.

Une famille multigénique est un ensemble de **gènes** au sein d'un même génome, qui présente des homologues de séquences (on ne peut déterminer un pourcentage de ressemblance à partir duquel les gènes seront considérés comme homologues, contrairement aux protéines homologues qui doivent présenter au moins 20 % de similitude) issues d'un gène ancestral. Les protéines produites par ces gènes auront globalement les mêmes fonctions.

Les Opsines forment une famille de protéines capables de réagir à l'énergie lumineuse grâce à sa liaison avec un chromophore particulier (vitamine A) : le rétinol formant ainsi une molécule mixte appelée rhodopsine.

Présence ou non des trois sortes d'opsines chez quelques espèces de Mammifères et conséquence sur la vision

Espèce		Types d'opsines présentes dans les cônes	Qualité de la vision colorée			
 <p>Souris*</p>		<p>opsine S (bleu) opsine M (vert)</p>	<p>vision dichromatique deux sortes de cônes</p>			
<p>* Toutes les espèces figurant dans ce tableau sont des Primates sauf la Souris. Les principaux attributs propres aux Primates sont la vision stéréoscopique, les pouces opposables et la présence d'ongles à l'extrémité des doigts.</p>						
<p>Homme</p> 	<p>Chimpanzé</p> 	<p>Bonobo</p> 	<p>Macaque</p> 	<p>Gorille</p> 	<p>opsine S (bleu) opsine M (vert) opsine L (rouge)</p>	<p>vision trichromatique</p>
<p>Saïmiri</p> 		<p>Cebus</p> 		<p>opsine S (bleu) opsine M (vert)</p>	<p>vision dichromatique deux sortes de cônes.</p> <p>Les Saïmiri mâles sont dichromates, alors que des cas de femelles trichromates sont rapportés.</p>	

Aide :

Avec le logiciel Anagène (voir fiche technique fournie)

- chargez les séquences (Fichier/ouvrir/répertoire « sauve »/fichier *prot_opsine.edi*)
- sélectionnez-les et comparez-les (Traiter/Comparer les séquences – Alignement avec discontinuité) en prenant la séquence de l'Homme comme référence

Reclasser les séquences

- recherchez des informations sur cette comparaison afin d'obtenir une matrice donnant les pourcentages de ressemblances.

Donnez, à partir de l'exploitation de la matrice des ressemblances, un argument en faveur de l'appartenance de l'Homme au groupe des Primates.

Identifiez (en justifiant la réponse) la (ou les) espèce(s) avec laquelle l'Homme partage la plus étroite parenté au sein des Primates.

Avec le logiciel Anagène

- chargez les séquences (Fichier/ouvrir/répertoire « sauve »/fichier *opsine_Homme.edi*)
- sélectionnez les séquences de nucléotides (gènes) codant pour les opsines responsables de la vision trichromatique chez l'Homme.
- comparez-les (Traiter/Comparer les séquences – Alignement avec discontinuité) en prenant la séquence de l'opsine L comme référence.

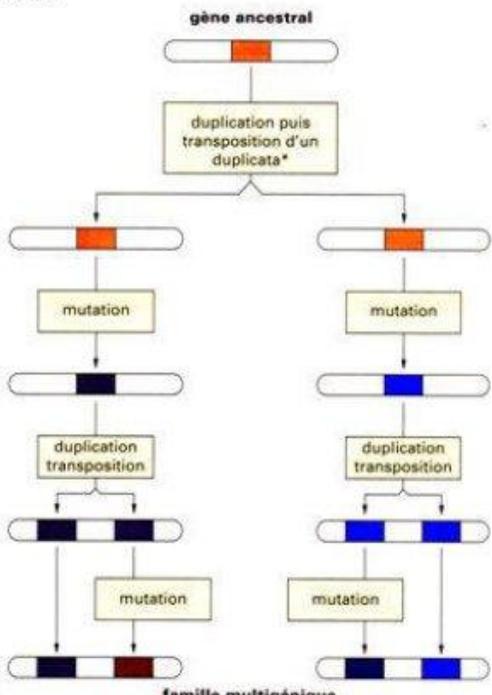
Reclasser les séquences

- recherchez un argument qui justifie que le gène S (codant pour une opsine S responsable du bleu) se trouve sur le chromosome 7 alors que les gènes M et L (codant respectivement pour une opsine M responsable de la couleur verte et une opsine L responsable de la couleur rouge) se trouvent sur le chromosome X.

Représentez les chromosomes qui portent les gènes codant les opsines pour l'Homme, le Chimpanzé, le Bonobo, le Macaque et le Gorille.

Les conséquences pour l'évolution

Interpréter les résultats précédents et ceux des documents 1 à 5 (ci-dessous) en terme d'évolution.
 Quelles sont les conditions nécessaires pour que ces modifications "innovations" génétiques se maintiennent ?

<p>Doc 1 Le dernier ancêtre commun de tous les organismes actuels remonte à plus de 3 milliards d'années. Nous sommes donc bien loin de connaître son génome ! Toutefois, il n'y a guère de doute qu'il comportait moins de gènes que, celui des vertébrés (+/- 20 000 pour l'homme). Dès lors, à la question "comment évoluent les génomes ?" nous pouvons répondre : par l'acquisition de nouveaux gènes. Une acquisition qui s'effectue en grande partie par la duplication de gènes ou de groupes de gènes préexistants.</p>	<p>Doc3</p>  <p>* les duplicata peuvent être transposés soit sur le même chromosome soit sur un autre chromosome.</p>	<p>Doc 4 Ces dernières années, les analyses de génomes entiers ont montré qu'un peu plus de 15 % des gènes sont dupliqués chez l'homme, et 26 % chez la levure ! De plus, si l'on considère ces gènes dupliqués, on s'aperçoit que beaucoup dérivent d'un même gène initial ayant subi de multiples duplications, et appartiennent donc à une famille de gènes. L'étude des génomes l'atteste, 30 % des gènes dupliqués font partie d'une famille de gènes chez la levure <i>Saccharomyces cerevisiae</i>, 38 % chez l'homme, 40 % chez la drosophile, 48 % chez le nématode <i>Caenorhabditis elegans</i> et 60 % chez la plante <i>Arabidopsis thaliana</i>. Ces observations ont provoqué un regain d'intérêt pour les gènes dupliqués et leur importance dans l'évolution des espèces.</p>
<p>Doc 2 Pour les scientifiques, ce phénomène de duplication est particulièrement intéressant en ce sens qu'il permet souvent à un organisme d'acquérir de nouvelles fonctions. Sur le plan théorique, cette idée a été développée dès les années 1970 par le généticien S. Ohno, en Californie. En résumé Ohno proposait que l'une des copies conserve la fonction qui était celle du gène initial, tandis que l'autre copie devient libre d'accumuler des mutations. Dans certains cas, cela conduit cette copie à coder une protéine différente de celle codée par le gène initial. De fait, cette "copie" est donc devenue un "nouveau gène".</p>	<p>Doc 5 En théorie, lorsqu'un gène est dupliqué, l'une des copies est préservée tandis que l'autre est libre d'évoluer et d'accumuler des mutations. Mais il arrive que la copie dupliquée ne mute pas et conserve la fonction originale. Sur le plan évolutif, ce phénomène s'explique lorsque la possession de plusieurs copies confère un avantage à l'organisme. Il s'agit d'un avantage quantitatif qui découle du fait que la quantité d'ARNm ou de protéine codée par ce gène augmente. On parle d'une "augmentation du dosage génique". Ce scénario est apparemment assez fréquent dans le cadre de l'acquisition d'une capacité de résistance à des produits toxiques ou à des infections. En 2004, l'équipe de S. Krishna, hôpital St George de Londres, a ainsi étudié le génome d'une population de <i>Plasmodium falciparum</i>, responsable du paludisme. Cette population avait pour particularité d'être résistante à un médicament nommé méfloquinine. L'équipe londonienne a montré que cette résistance était corrélée à l'augmentation du nombre de copies d'un gène nommé <i>pfmdr1</i>. Il s'agit d'un gène qui code un transporteur impliqué dans l'expulsion, par le parasite, de molécules toxiques (mefloquinine). En avoir plusieurs copies constitue donc un avantage pour le <i>Plasmodium</i>.</p>	