

# TP 2: Les erreurs lors de la méiose et leurs conséquences

On cherche à comprendre de possibles anomalies au cours de la méiose et leur conséquence, sur l'individu et à plus grande échelle sur la population voire l'espèce.

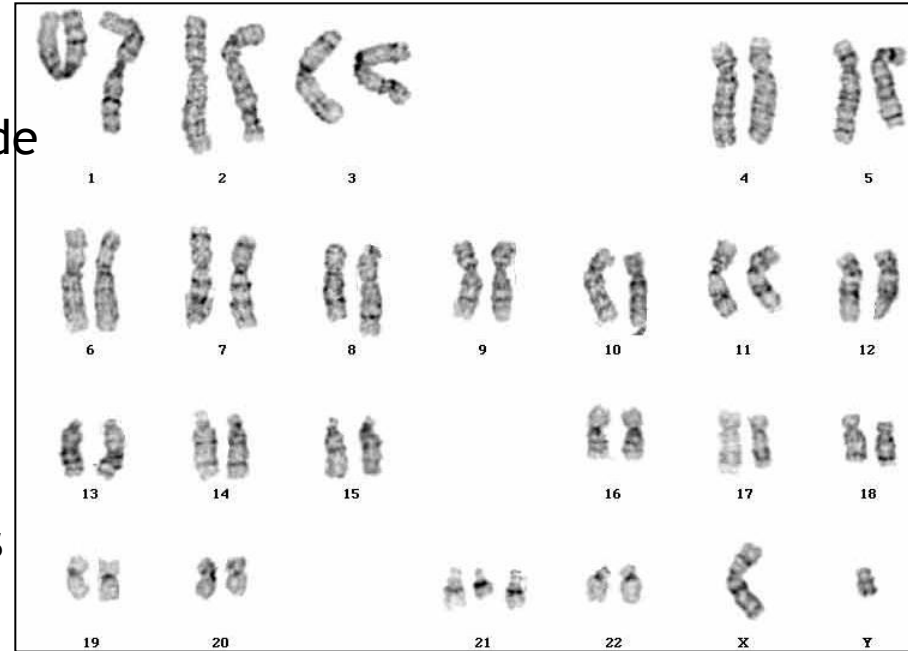


*Lycée E. Delacroix Tale S*

# Comprendre l'origine de la trisomie 21

## Document 1 : La trisomie 21, anomalie chromosomique la plus fréquente.

La trisomie\* 21, parfois appelée syndrome de Down, concerne en moyenne 1 enfant sur 700 naissances. Les sujets atteints ont des traits caractéristiques: yeux en amande, repli vertical de la paupière près du nez, visage plus large... Il peut exister des malformations internes, du cœur notamment. De santé fragile, les personnes trisomiques sont très sensibles aux infections. L'espérance de vie, faible auparavant, a cependant été considérablement améliorée. Les sujets présentent aussi un handicap mental plus ou moins important. Une éducation adaptée peut néanmoins permettre une intégration à la société.



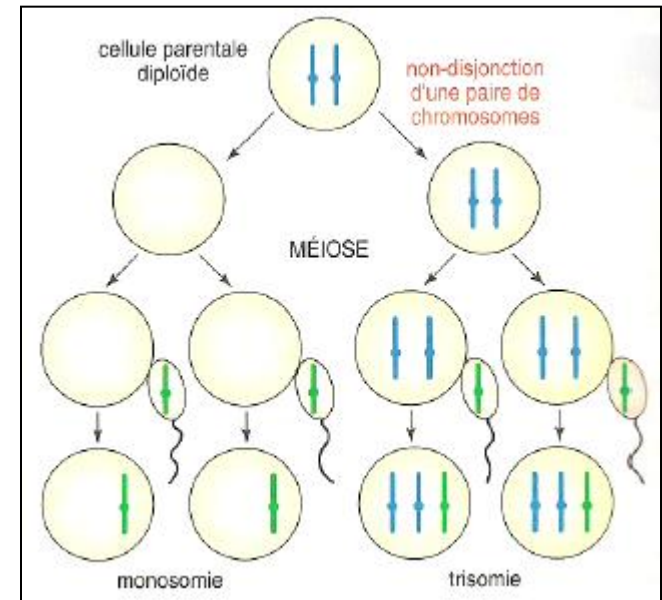
L'analyse du caryotype révèle l'existence de trois chromosomes 21. Le chromosome 21 est aujourd'hui entièrement décodé: 225 gènes ont été identifiés. Chez les trisomiques, plusieurs gènes sont surexprimés : on suppose qu'ils sont impliqués dans le syndrome observé.

- **Document 2 : un dysfonctionnement lors de la formation des gamètes chez les parents.**
- Grâce à des techniques de marquage des chromosomes, il est possible de déterminer l'origine paternelle ou maternelle du chromosome supplémentaire et de préciser si un accident a eu lieu au cours de la première ou de la deuxième division méiotique.

méiotique.

Origine de la trisomie 21 (d'après 170 cas étudiés)			
Maternelle		Paternelle	
1 <sup>ère</sup> division	2 <sup>ème</sup> division	1 <sup>ère</sup> division	2 <sup>ème</sup> division
61,7 %	15,3 %	11,8 %	11,2 %

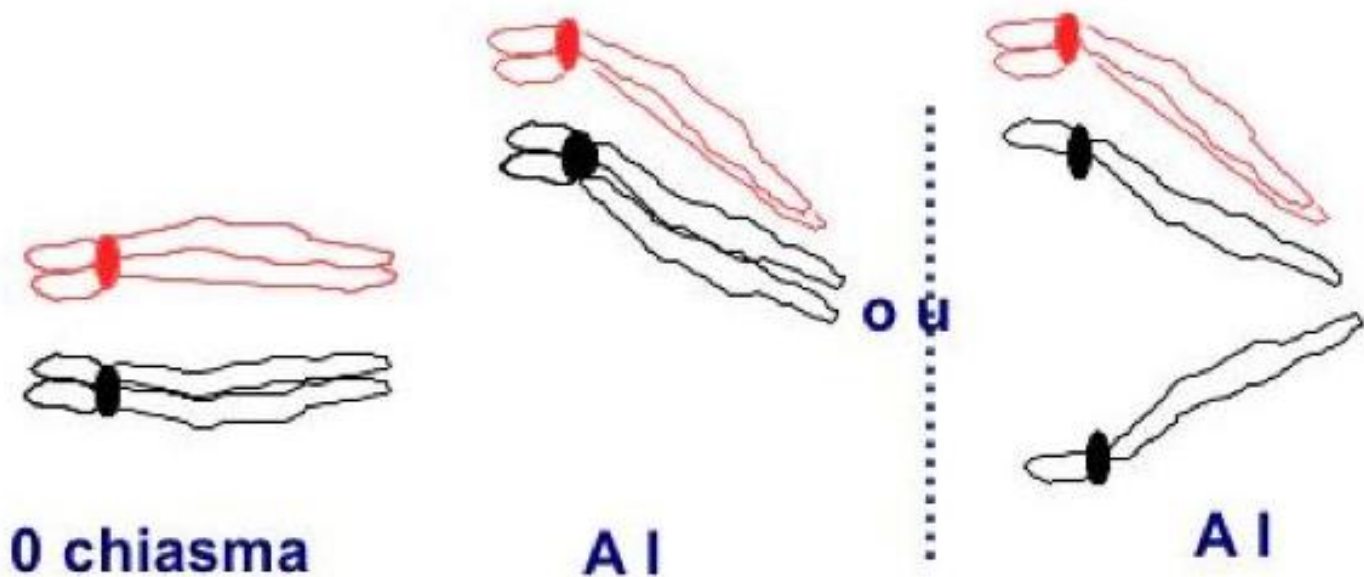
- Pour évaluer l'incidence réelle des accidents de la méiose ou de la fécondation, plusieurs études ont porté sur l'analyse des arrêts précoces de la grossesse. Les résultats de ces études sont surprenants: plus de 50 % des œufs fécondés sont éliminés précocement. Dans 60 % des cas d'interruption spontanée de la grossesse au cours du premier trimestre, on décèle une anomalie chromosomique.



- **Document 3 : données statistiques sur les risques de trisomie 21 liés à l'âge de la femme enceinte.**

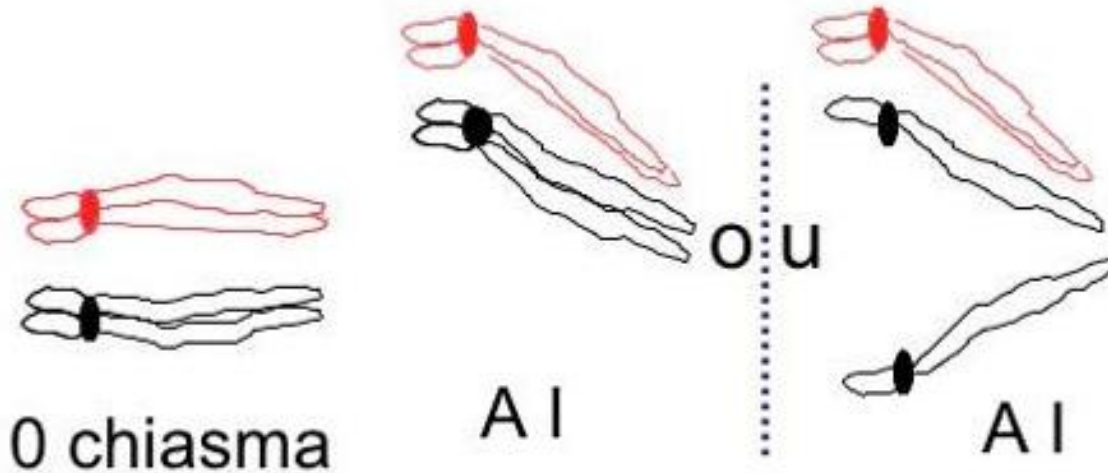
Âge maternel	Risque à la naissance	Âge maternel	Risque à la naissance	Âge maternel	Risque à la naissance
15	1 sur 1 587	27	1 sur 1 204	39	1 sur 145
16	1 sur 1 562	28	1 sur 1 123	40	1 sur 111
17	1 sur 1 562	29	1 sur 1 020	41	1 sur 85
18	1 sur 1 562	30	1 sur 909	42	1 sur 64
19	1 sur 1 538	31	1 sur 793	43	1 sur 49
20	1 sur 1 538	32	1 sur 680	44	1 sur 37
21	1 sur 1 515	33	1 sur 570	45	1 sur 28
22	1 sur 1 492	34	1 sur 471	46	1 sur 21
23	1 sur 1 449	35	1 sur 381	47	1 sur 16
24	1 sur 1 408	36	1 sur 304	48	1 sur 12
25	1 sur 1 351	37	1 sur 240	49	1 sur 9
26	1 sur 1 282	38	1 sur 187	50	1 sur 7

**En absence de CO/chiasma les chromosomes ségrègent au hasard et/ou séparent leurs centromères en AI**



Le nombre de CO/chiasmata par méiose est = ou > à  $n$ , le nombre de chromosomes de l'espèce

→ Si ce nombre est < à  $n$  : → aneuploïdie

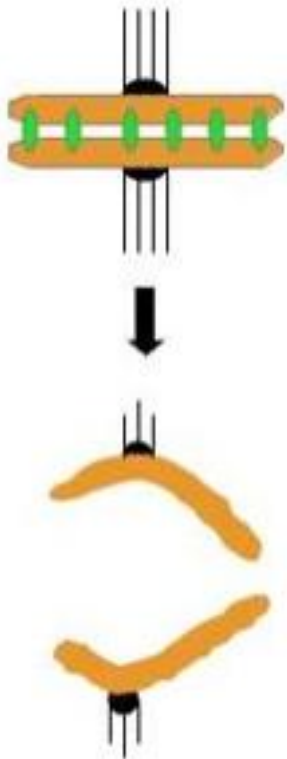


**Les protéines impliquées dans les différentes étapes de la recombinaison...**

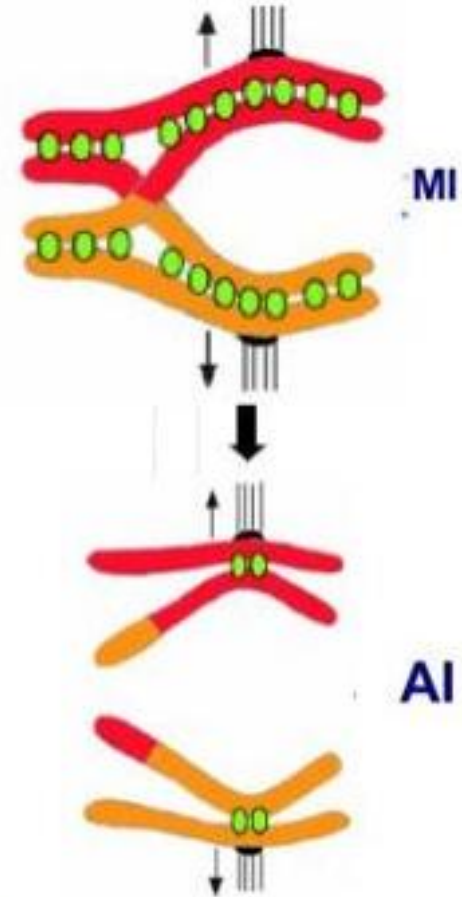
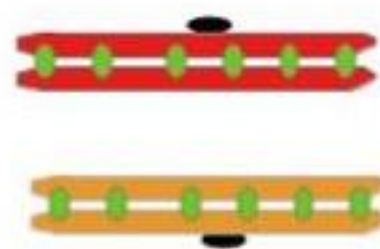
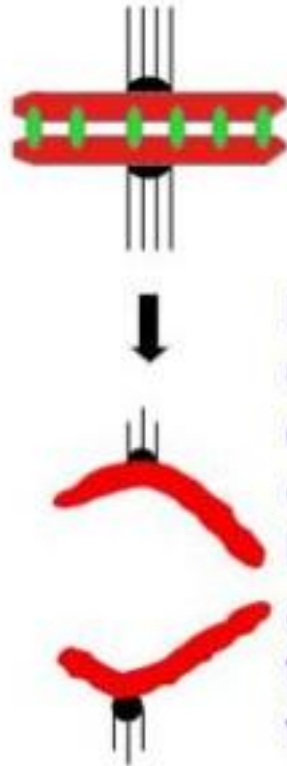
**...jouent également un rôle dans les différentes étapes de l'appariement...**

**...et ce rôle apparaît une étape avant celle où ces protéines sont nécessaires au processus de recombinaison**

En mitose



En méiose

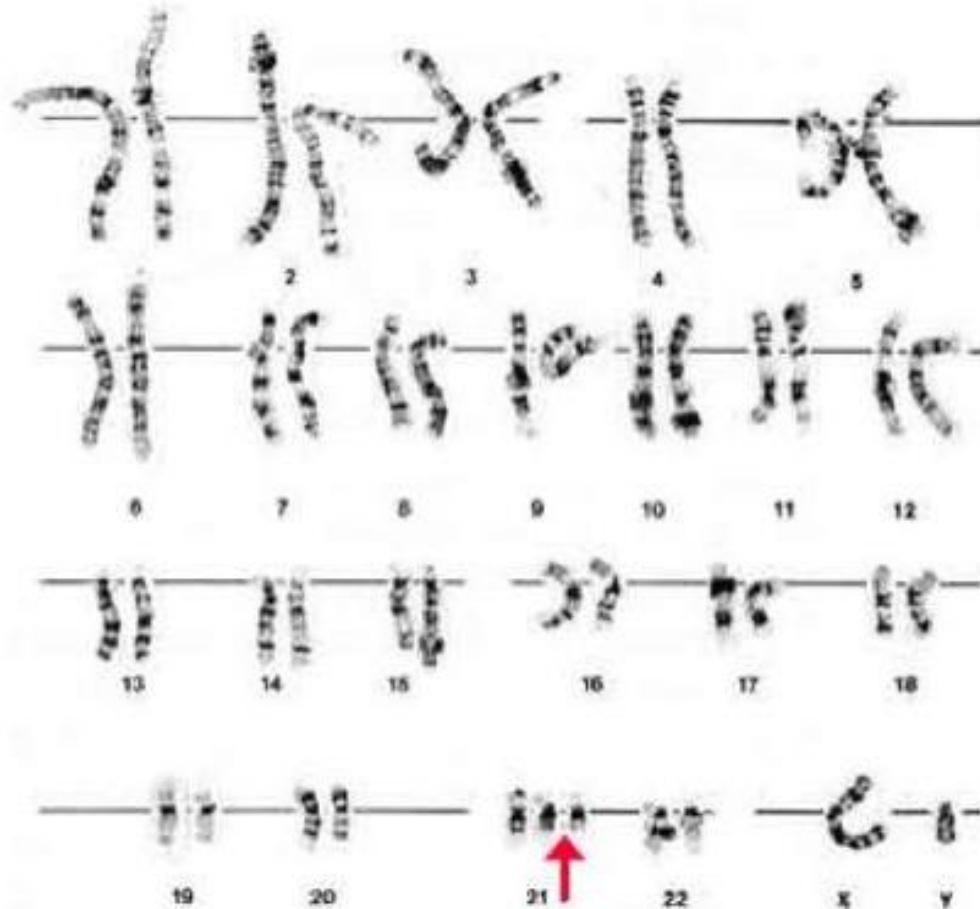


La diminution de la cohésion avec l'âge est un des facteurs de l'augmentation des aneuploïdies (e.g. trisomie 21) chez la femme

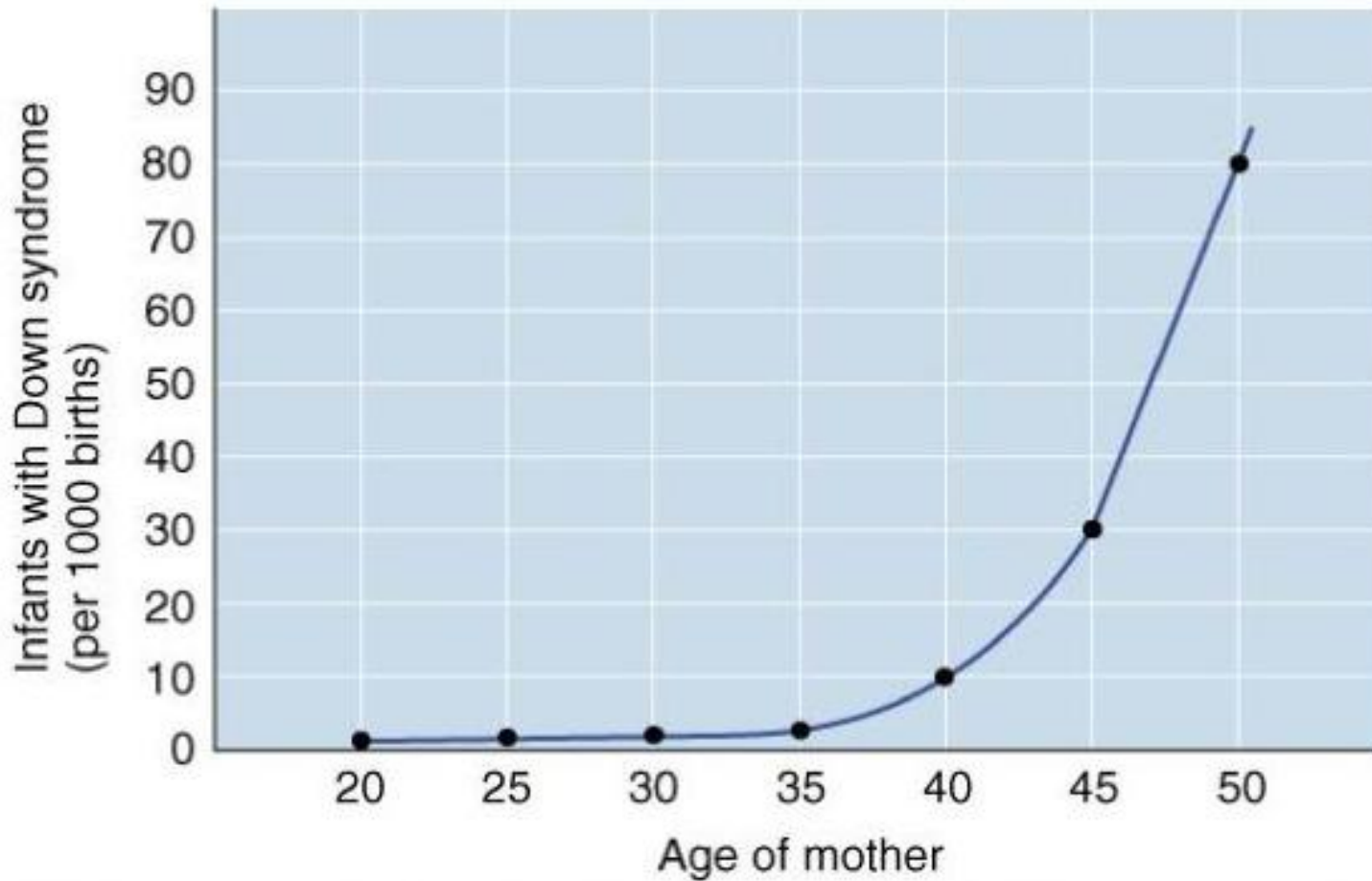
● cohésines

Les cohésines sont localisées aux centromères et dans les régions riches en AT

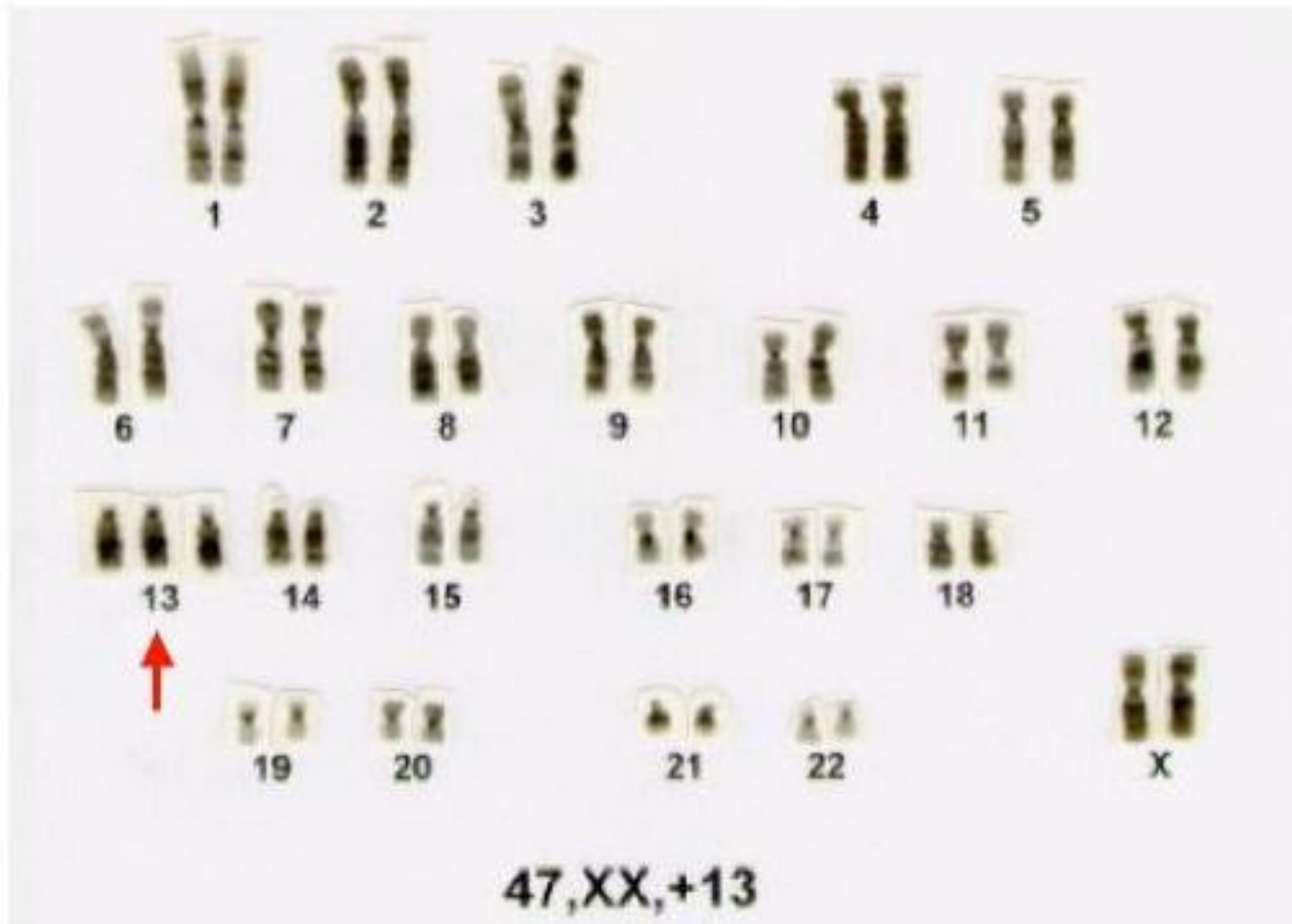
## Aneuploïdie : trisomie 21 Syndrome de Down.



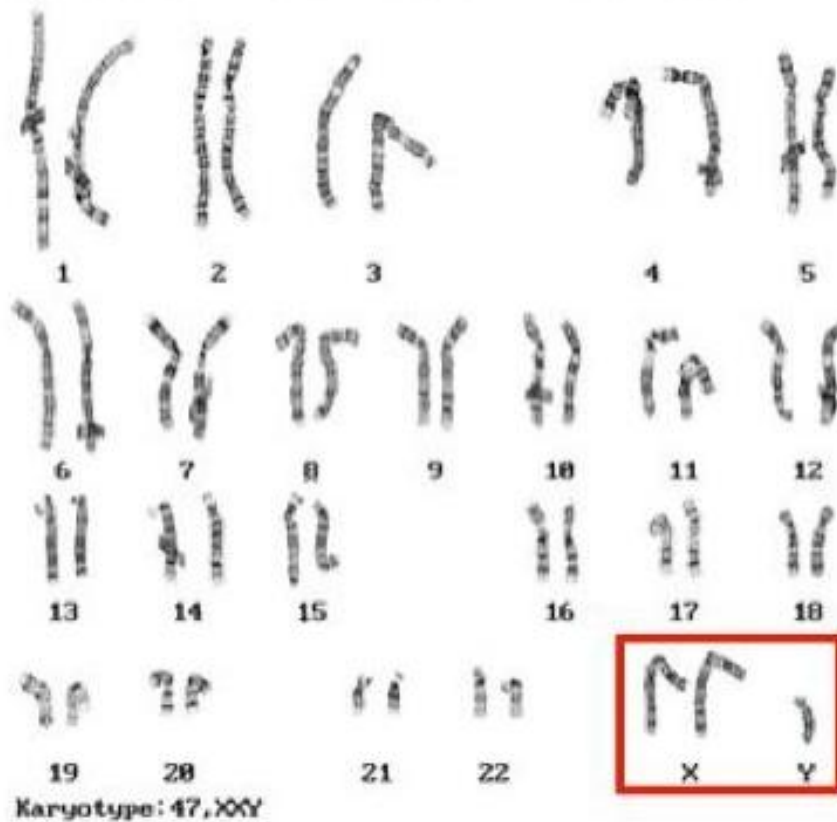
## Syndrome de Down et âge de la mère.



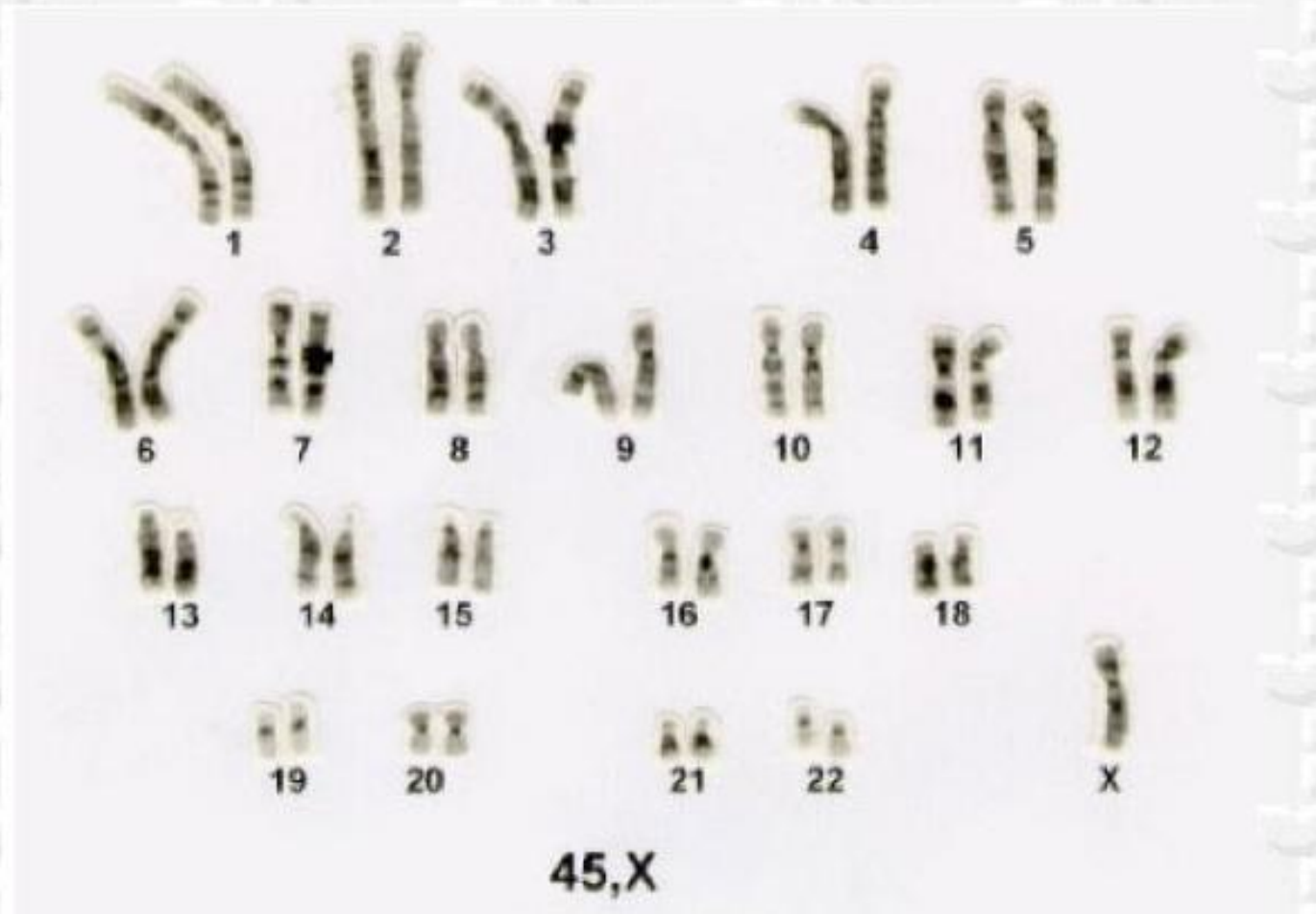
## Aneuploïdie : trisomie 13 Syndrome de Patau.



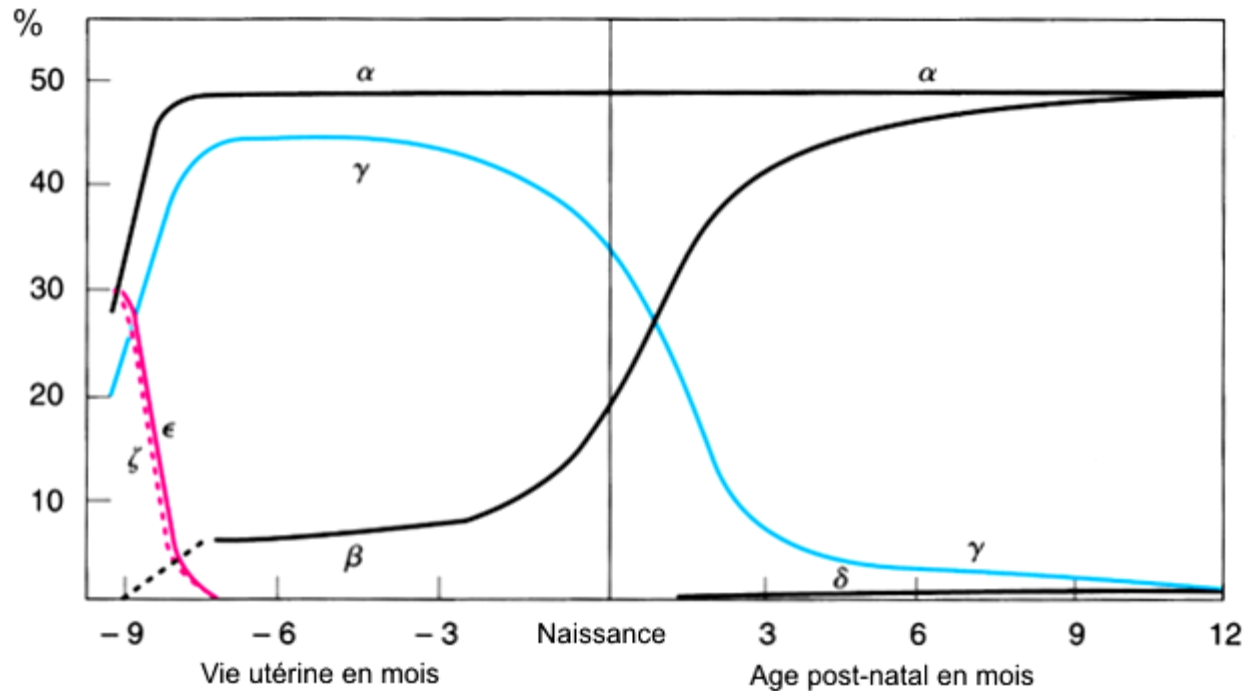
## Aneuploïdie : syndrome de Klinefelter : trisomie hétérosomes.



## Aneuploïdie : syndrome de Turner : monosomie hétérosomes.



## Activité 2 : étude des familles d'hémoglobines chez l'Homme



On constate qu'un individu, au cours de sa vie, est capable de produire 5 chaînes d'hémoglobine différentes:

Hb embryonnaire	$2\zeta + 2\varepsilon$	8 semaines
Hb foétale	$2\alpha + 2\gamma$	8 semaines → naissance (+ 1%)
Hb A	$2\alpha + 2\beta$	97%
Hb D	$2\alpha + 2\delta$	2%

Or une protéine est codée par un gène.

**Comment expliquer la possibilité de produire 5 protéines différentes appartenant à la même famille, sachant qu'un être humain est diploïde, et donc possède pour un gène donné au plus deux versions différentes (=allèles)?**

## Tableau présentant le pourcentage de similitudes dans la séquence en nucléotides des gènes codant pour 4 types de chaînes d'hémoglobine

Chaînes de l'Hb	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\delta$
$\alpha$	100%			
$\beta$	31,1 %	100%		
$\gamma$	29,3 %	76,4 %	100%	
$\delta$	70%	92,6%	76,6 %	100%

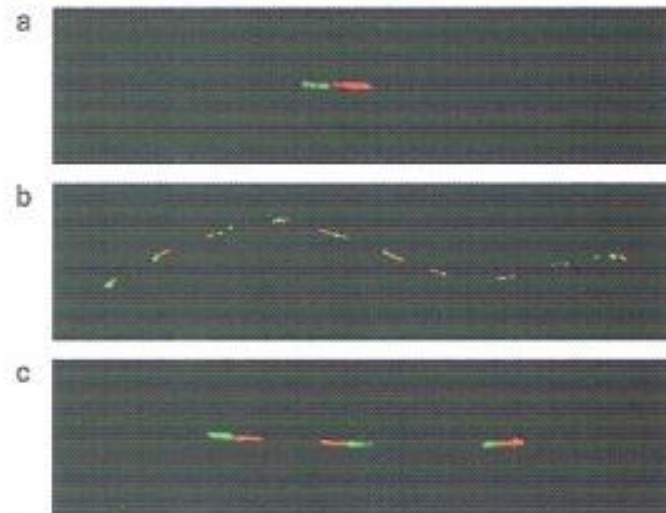
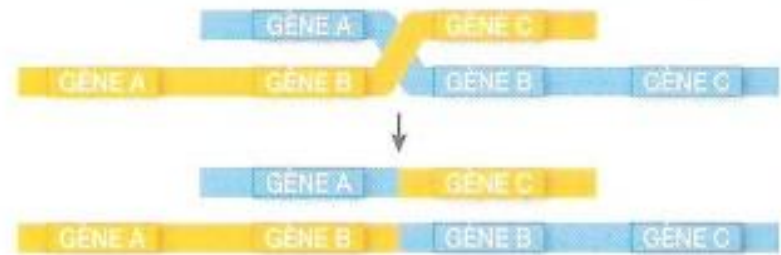
# L'origine de la duplication génique

- Au cours de la prophase I de méiose, il peut arriver qu'un échange se produise entre deux portions non parfaitement homologues des chromosomes appariés. On parle de *crossing-over inégal* (*schéma ci-contre*). À la suite de cet accident, un chromosome possède une portion de chromosome en double, alors que son homologue a perdu une partie de l'information qu'il portait. Un gamète peut donc hériter d'un chromosome porteur de deux exemplaires d'un même gène.

- Pour déterminer le nombre de copies du gène **AMY1** (responsable de la production d'une **enzyme**, l'amylase, impliquée dans la digestion de l'amidon), des chercheurs ont mis en contact l'ADN de sujets avec deux sondes fluorescentes reconnaissant spécifiquement le gène **AMY1**. Cette technique a été appliquée au Chimpanzé ainsi qu'à diverses populations humaines se distinguant par un taux de sécrétion plus ou moins important de l'amylase :

- **a** : Chimpanzé (qui se nourrit de fruits, de feuilles, d'insectes).
- **b** : Individu d'une population ayant une alimentation riche en céréales ou tubercules.
- **c** : Individu d'une population au mode de vie de type chasseur-cueilleur.

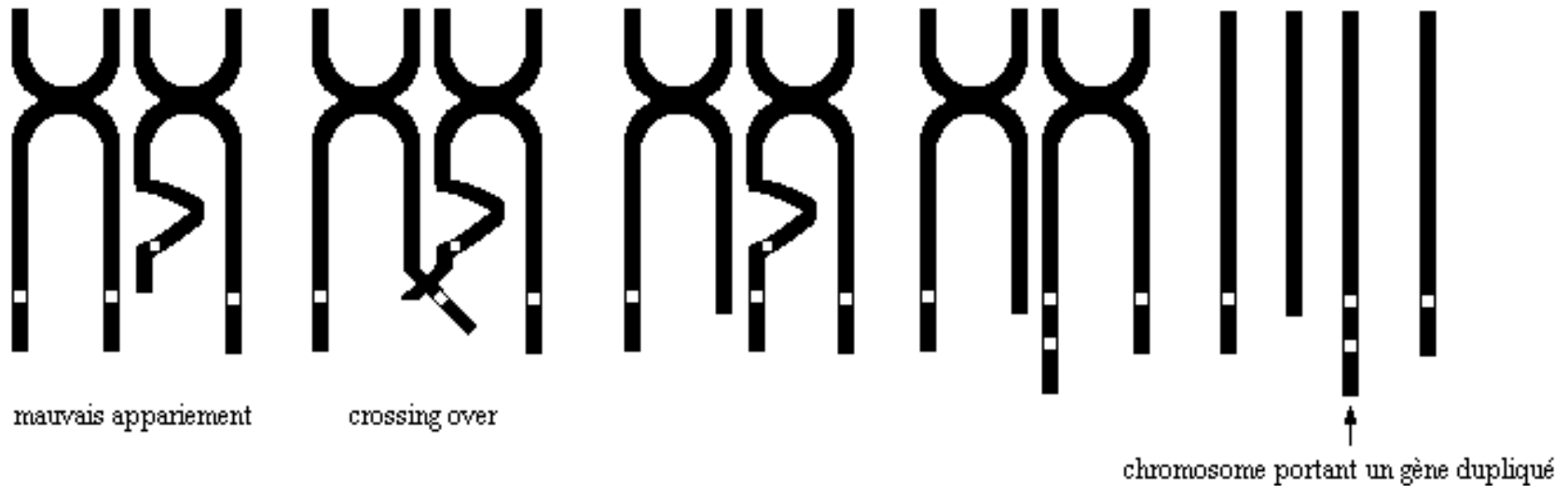
(D'après G.H. Perry, 2007)



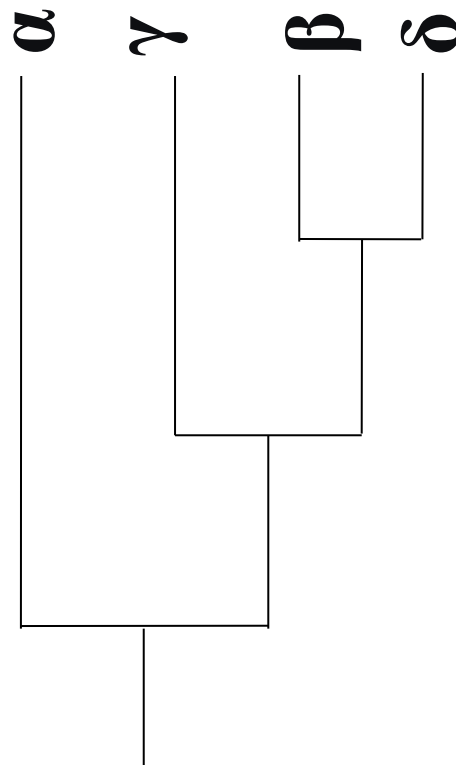
Images FISH obtenues (correspondant à un seul chromosome)

**Doc. 3** Origine et mise en évidence d'une duplication génique.

# Schématisation de c.o. inégaux



# Arbre de filiation entre quatre gènes $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ , $\delta$ codant pour des chaînes de l'hémoglobine humaine



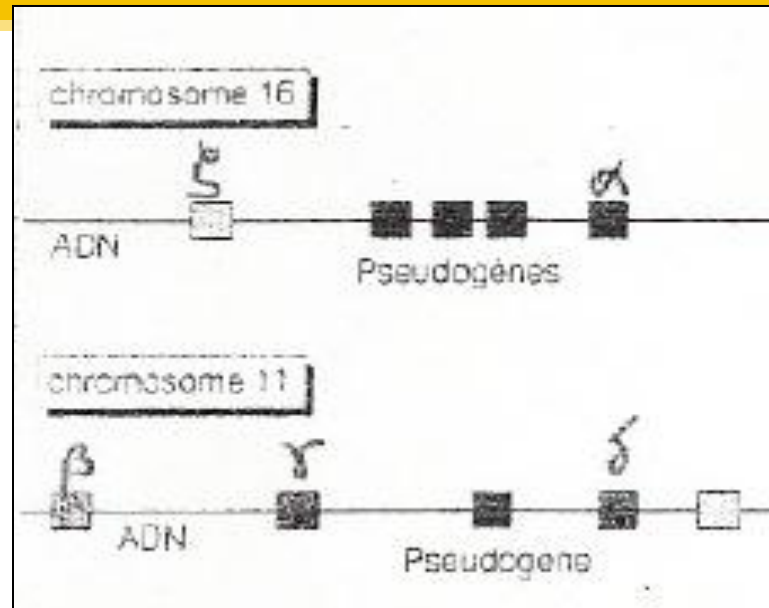
**Ces 5 types de chaînes d'hémoglobine ont toutes une fonction identique, ceci s'explique par une structure comparable et donc par une séquence en aa proches, d'où une séquence nucléique proche également.**

**=> comparaison des séquences nucléotidiques**

**résultats de la matrice des distances : toutes les molécules présentent au moins 20 % d'homologie : ce sont donc des molécules homologues. Or 20% d'homologie ne peut s'expliquer que par un lien de parenté entre ces différentes chaînes.**

**=> famille des Hb : molécules homologues qui dérivent d'un gène ancestral ; plus les différences constatées sont grandes plus elles sont éloignées d'un point de vue apparemment.**

**\*famille multigénique : ensemble de gènes dérivant d'un gène ancestral codant pour des protéines qui présentent des similitudes de séquences (20% au moins) et donc de fonction.**



Tous les allèles d'un gène occupent le même locus. Or tous les gènes de la globine occupent des loci différents sur les chromosomes.

Il y a donc eu création de nouveaux gènes par par c.o. inégaux lors de la prophase I de méiose (=duplication de gènes).

Chaque nouvelle version évolue en accumulant un nombre +/- grand de mutations.

Plus le temps passe plus le nbre de mutations accumulées est important.

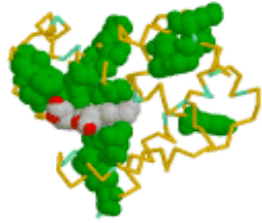
### Document 3 : Répartition des globines dans différents groupes de Vertébrés

N.B. : Dans l'espèce humaine, les hémoglobines  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  sont codées par des gènes situés sur le chromosome n° 11 et l'hémoglobine  $\alpha$  par un gène situé sur le chromosome 16. Le gène de la myoglobine est porté par le chromosome 22.

<b>GROUPE</b>	<b>GLOBINES</b>	<b>AGE en millions d'années</b>
<b>Poissons primitifs (Agnathes)</b>	<b>myoglobine</b>	<b>500</b>
<b>Poissons cartilagineux et osseux</b>	<b>myoglobine hémoglobine alpha</b>	<b>450</b>
<b>Amphibiens</b>	<b>myoglobine hémoglobines alpha et béta</b>	<b>370</b>
<b>Reptiles</b>	<b>myoglobine hémoglobines alpha, béta, gamma</b>	<b>300</b>
<b>Mammifères</b>	<b>myoglobine hémoglobines alpha, béta, gamma, epsilon</b>	<b>100</b>

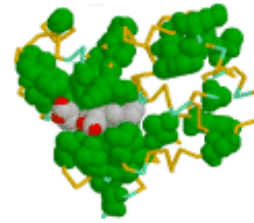


(Mb,  $\alpha$ ,  $\zeta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\delta$ ,  $\beta$  /  $\beta$ )



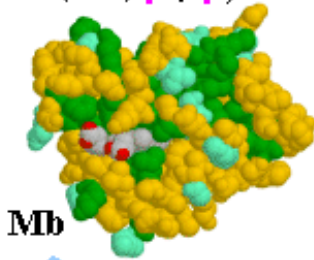
20 acides aminés  
sont communs  
aux hémoglobines  
et à la myoglobine.

( $\alpha$ ,  $\zeta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\delta$ ,  $\beta$  /  $\beta$ )



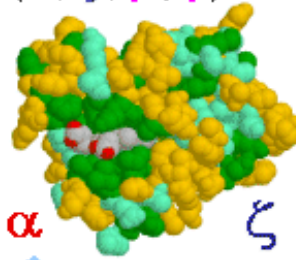
38 acides aminés  
sont communs  
à toutes  
les hémoglobines.

(Mb,  $\beta$  /  $\beta$ )



Mb

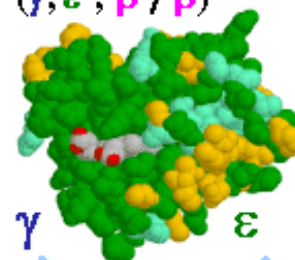
( $\alpha$ ,  $\zeta$ ,  $\beta$  /  $\beta$ )



$\alpha$

$\zeta$

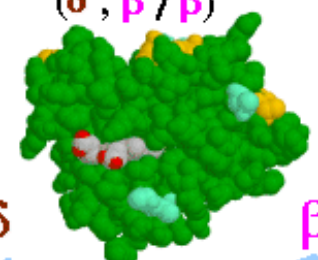
( $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\beta$  /  $\beta$ )



$\gamma$

$\epsilon$

( $\delta$ ,  $\beta$  /  $\beta$ )



$\delta$

$\beta$

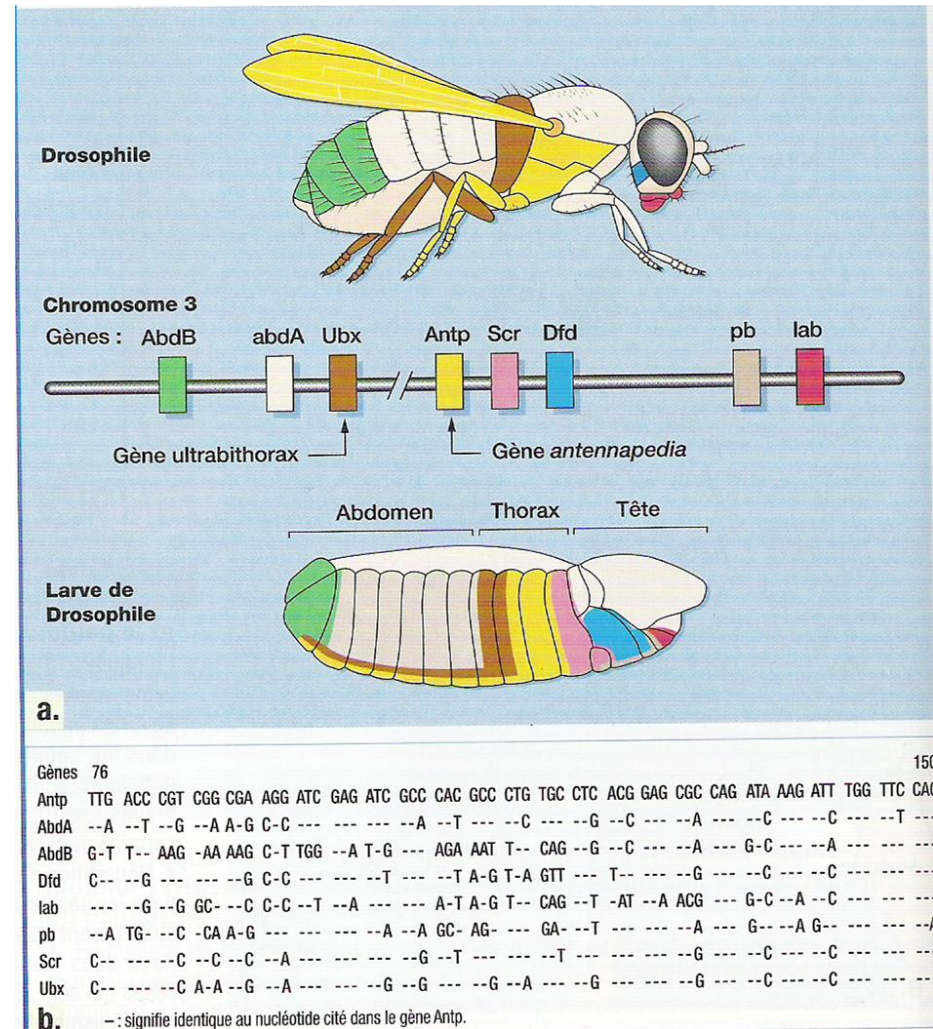
acides aminés identiques  
acides aminés similaires  
acides aminés différents

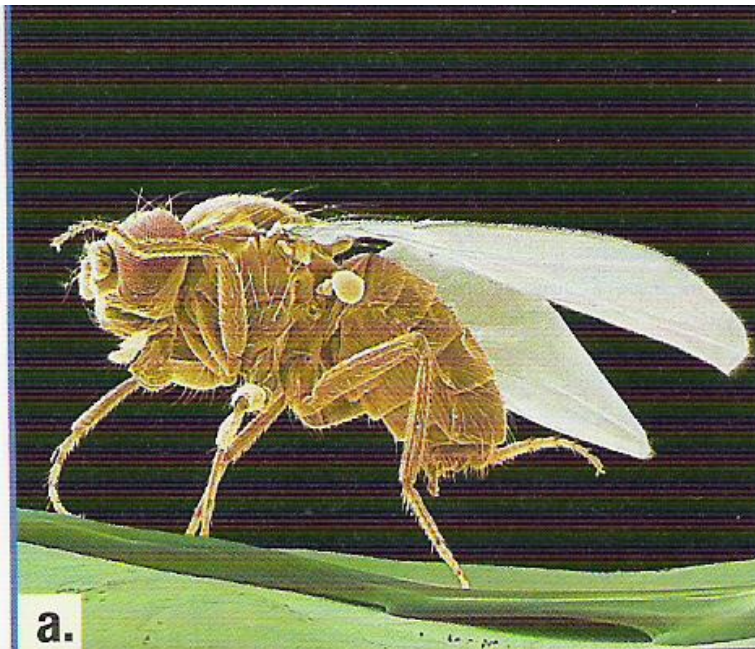
Phylogénie des globines humaines  
et  
Similitudes et différences des séquences des molécules

# Évolution et gènes de développement

\*gènes homéotiques: ce sont des gènes qui interviennent tous dans la mise en place du plan d'organisation ; ces gènes déterminent le devenir d'un organe ou d'un territoire entier au cours du développement

Comparaisons des séquences de nucléotides des gènes homéotiques : leur similitude (>20%) permet d'affirmer qu'ils constituent une famille multigénique . Ils résultent de processus de duplication suivis de mutations à partir d'un gène ancestral commun, qui pourraient rendre compte de leur action différente sur l'organisation du corps.





a.



b.

**27**

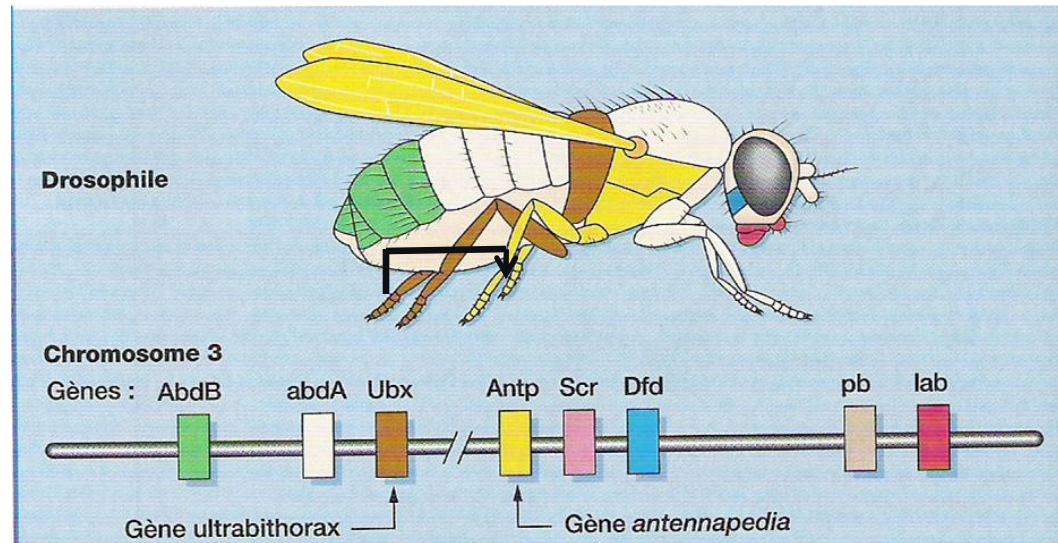
### **Drosophile sauvage non mutante et Drosophile mutante.**

Au cours de l'histoire des Insectes, le phénotype « quatre ailes » est ancestral par rapport au phénotype « deux ailes ».

a. Drosophile sauvage non mutante (une paire d'ailes et une paire de balanciers).

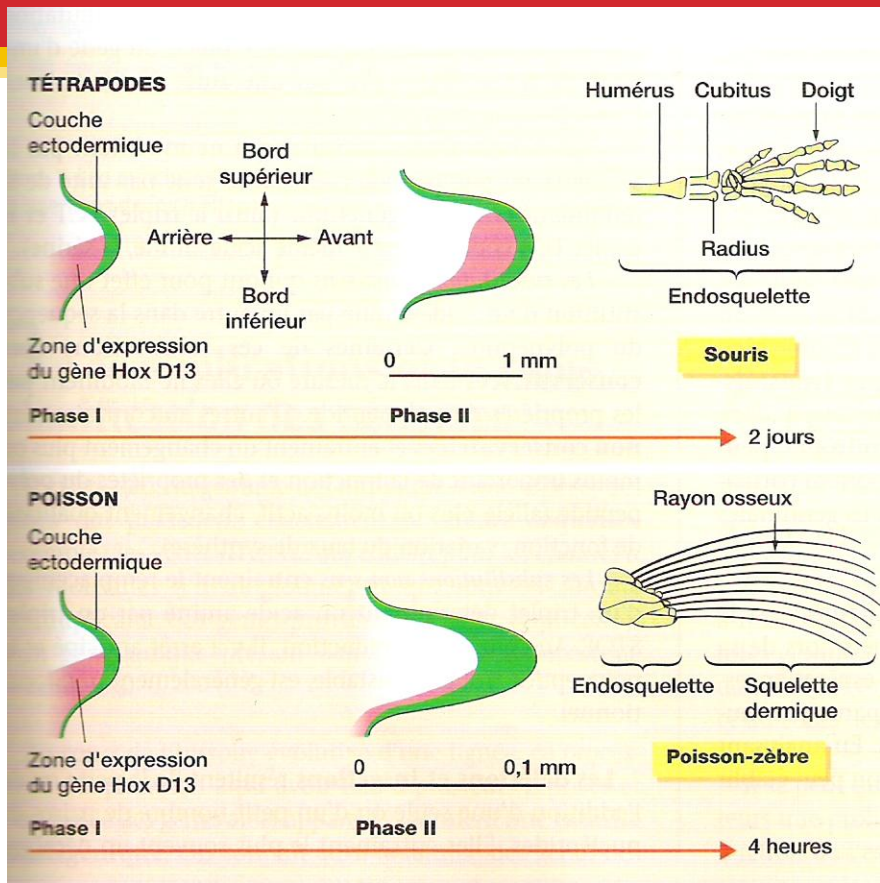
b. Drosophile mutante (deux paires d'ailes).

Ce document nous apprend qu'un gène homéotique spécifiant une région du corps empêche l'expression du gène situé antérieurement.



Or on constate que le gène Ubx s'exprime dans le dernier segment thoracique et que en amont de ce gène le gène Antp s'exprime dans une région thoracique antérieure portant entre autres des ailes.

On peut donc supposer, qu'initialement Ubx n'existait pas, il n'empêchait pas l'expression d'Ant qui alors codait pour deux paires d'ailes. Puis par duplication (erreur en PI de méiose) Ubx est apparu derrière Antp ce qui a engendré la perte d'une paire d'ailes (transformée en balanciers impliqués dans l'équilibre pendant le vol).



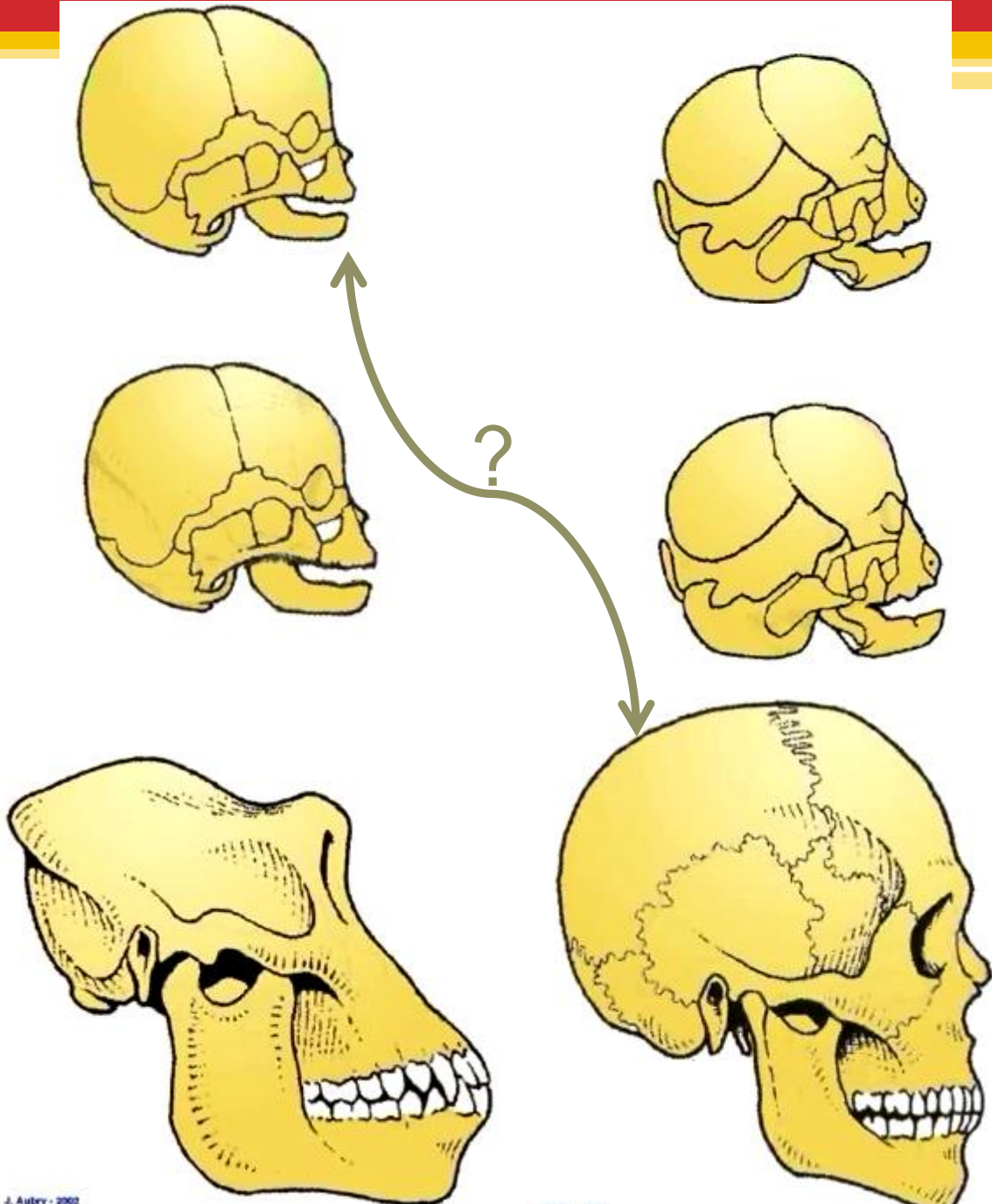
**31 Le développement du membre et de la nageoire.**  
 Chez les Vertébrés, il existe quatre complexes de gènes homéotiques. Parmi eux, le gène Hox D13 s'exprime dans des régions différentes du membre et de la nageoire pendant leur développement.  
 Dans une première phase, pour le membre comme pour la nageoire, il s'exprime dans la partie basse du bourgeon qui donnera les trois os principaux du membre (humérus, radius, cubitus) et certains éléments osseux homologues de la nageoire.  
 Dans une deuxième phase, le gène Hox D13 continue de s'exprimer chez les Tétrapodes à l'extrémité antérieure du bourgeon et sur les bords supérieur et inférieur : les doigts se mettent en place.  
 Par contre, lors de cette phase, aucune activité de ce gène n'est détectée, chez les Poissons, dans la partie antérieure et sur le bord supérieur du bourgeon, son activité reste localisée dans la partie basse : les doigts ne se développent pas et seul des rayons d'origine dermique se mettent en place.

Hatier TS p.105

**RAPPEL :** apparition des doigts=caractère dérivé  
 Actuellement les gènes homéotiques identiques chez les Poissons et les Tétrapodes participent à la formation du membre.  
 Le doc 31 évoque une explication qui fait intervenir l'expression des gènes homéotiques communs aux Poissons et aux Tétrapodes. Il s'intéresse au gène Hox D13. La genèse de doigts chez un Tétrapode est liée au fait que ce gène HoxD13 continue de s'exprimer dans un territoire où se différencient les doigts alors qu'il ne s'exprime plus dans ce même territoire chez le Poisson.  
 Cette corrélation permet de faire l'hypothèse qu'au Dévonien il y a eu une mutation chez les Poissons dans l'expression de gènes homéotiques.

Chimpanzé

Homme



Caractéristiques	Chimpanzé	Homme
Age de la première molaire (= Fin de la période lactéale)	3 ans	6 ans
Période de croissance	jusqu'à 12 ans	jusqu'à 20 ans
Age de la maturité sexuelle	7 ans	14 ans
Age de la remontée du trou occipital	2 ans	jamais
Poids à l'âge adulte	50 kg	de 50 à 75 kg
Rapport entre poids du cerveau adulte et poids du cerveau du fœtus	2,3	3,5
Durée de la multiplication des cellules nerveuses au stade embryonnaire (environ 5000 neurones formés par seconde)	2 semaines	8 semaines
Locomotion	Bipédie temporaire = Bipédie à la naissance Quadrupédie = 6 ans	
	Bipédie définitive = 3 ans	

- L'origine des caractères dérivés des Homininés

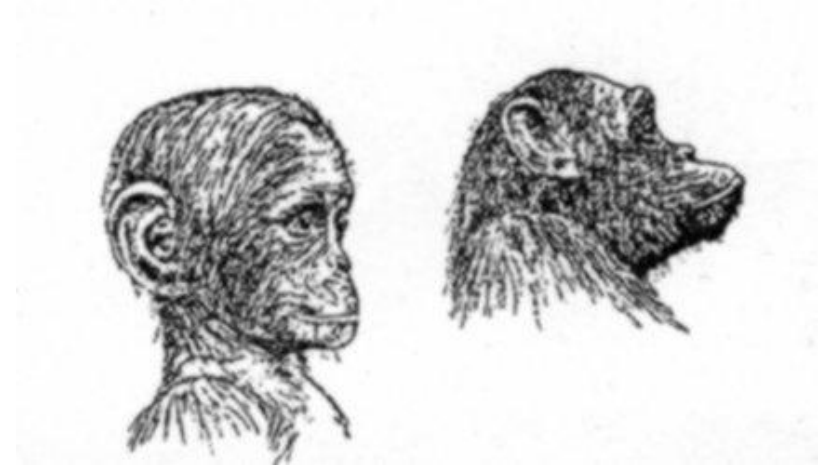


Illustration du phénomène d'hétérochronie : pourquoi le jeune chimpanzé ressemble-t-il plus à l'homme que le chimpanzé adulte ?

Sans doute parce que nos ancêtres sont des singes qui ont conservé des caractères juvéniles à l'âge adulte (=néoténie).

*D'après S. J. Gould (Ontogeny et Phylogeny)*