

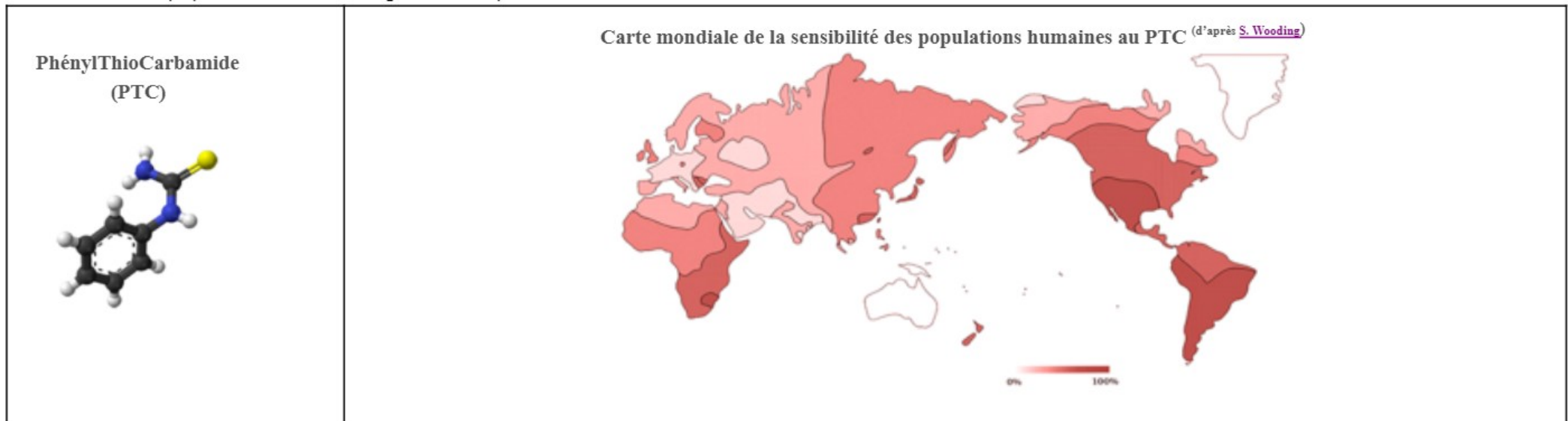
Étude 4 : Transmission d'un caractère et phénotype associé

Environ 99,9 % du génome humain est identique d'un individu à l'autre ; le 0,1 % de différence rend chacun unique. Le génome humain contient environ 3 milliards de paires de bases, mais un simple changement de nucléotides peut altérer ou supprimer la fonction des gènes et peut donner lieu à un nouveau phénotype. Un polymorphisme nucléaire unique ou SNP (prononcé « snip »), est un variant commun en une position unique dans une séquence d'ADN chez des individus de la même espèce. Les SNP sont la forme de variation la plus commune dans le génome humain et représentent une grande partie de notre diversité génétique et phénotypique.

Étude d'un exemple : Sensibilité au PTC (PhénylThioCarbamide)

En 1931, le chimiste Arthur L. Fox découvre que la molécule sur laquelle il travaille, le PhénylThioCarbamide (PTC), a un goût très amer pour certaines personnes, aucun goût pour d'autres, dont lui-même. A partir de cette observation, de très nombreuses études sont menées.

La sensibilité des populations est très inégalement répartie selon les continents :



Problématique : Comment les analyses génétiques permettent de préciser l'origine et le type de transmission de la sensibilité au PTC ?

Activité 1 : Héritage mendélien de la sensibilité au PTC

La sensibilité au goût amer de PTC est transmise de la part des parents à la progéniture de manière mendélienne. Ce motif peut être analysé à l'aide d'un carré de Punnett.

Un chimiste, Fox, s'est rendu compte en préparant un produit, le PTC, que certaines personnes de son laboratoire ressentaient une saveur amère à la moindre trace de poudre, alors que lui-même ne ressentait rien. Il a testé les membres de sa famille. Sa femme est sensible au PTC alors que sa sœur ne l'est pas. Parmi ses deux filles, la plus jeune est sensible alors que l'aînée ne sent pas le PTC de même que son mari et ses deux fils. Par contre, son fils est sensible, tout comme sa femme et ses trois filles.

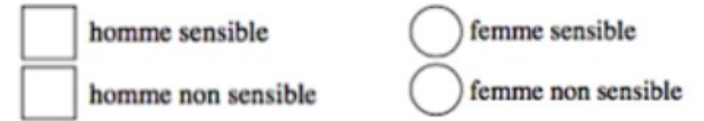
1. Proposez une construction représentant l'arbre généalogique de la famille de Fox en identifiant les membres de cette famille et en grisant les individus sensibles au PTC.
2. Déduire si la mutation est récessive ou dominante, si elle est portée par un chromosome sexuel.

Dans l'exemple ci-dessus, nous observons les quatre génotypes possibles pour la progéniture de deux parents pour le «gène sensible», où «S» représente l'allèle dominant et «s» représente l'allèle récessif (non-sensible). Supposons qu'un parent hétérozygote épouse une personne également hétérozygote au locus «sensible».

- a. A quels génotypes vous attendez-vous dans la descendance? Quels phénotypes?
- b. Quelles fréquences alléliques attendriez-vous ?

Carré de Punnett	Parent 1		
	Gamètes	S	s
Parent 2	S		
	s		

Convention des représentations pour arbres généalogiques :



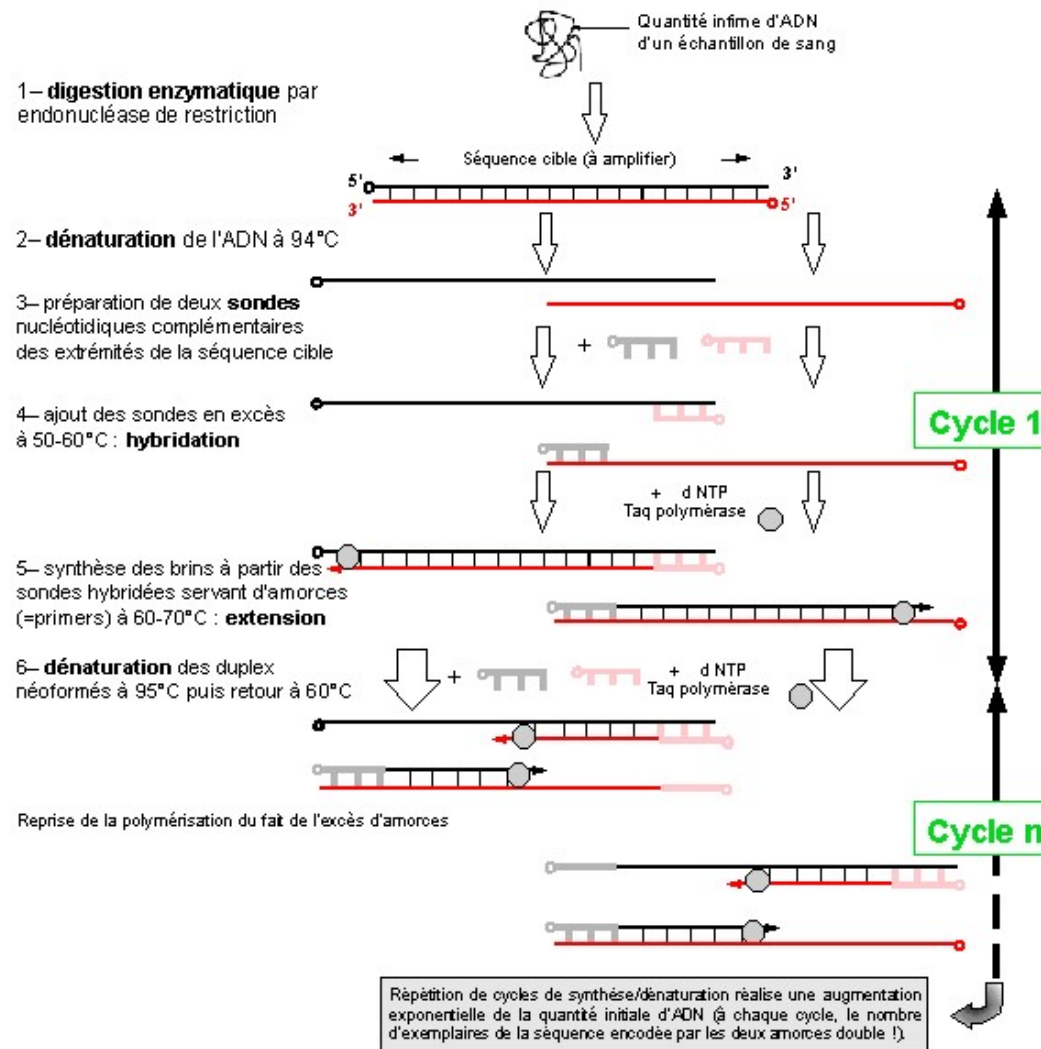
Les générations en majuscules : I, II, ...

Les membres de la famille : 1, 2, 3

Document ressource : détermination du génotype

La PCR (Réaction en chaîne par polymérase) permet de dupliquer en grand nombre (avec un facteur de multiplication de l'ordre du milliard) une séquence d'ADN ou d'ARN connue, à partir d'une faible quantité (de l'ordre de quelques picogrammes) d'acide nucléique.

Schéma de la méthode (Polymerase Chain Reacti



Vidéo ; <https://www.youtube.com/watch?v=xW5OHjDaFEM> puis éventuellement sordalab : <https://www.youtube.com/watch?v=OILZqWu5PJ0>

Activité 3 : identifier ce qui distingue les 2 allèles et leur implication au niveau du phénotype

Matériels :

- Logiciel de traitement de séquences : Anagène

- Fichiers Récepteurs PTC. edi

- TAS2R38_PAV.pro : séquence d'acides aminés d'un récepteur chez un individu sensible au PTC

- TAS2R38_AVI.pro : séquence d'acides aminés d'un récepteur chez un individu non sensible au PTC

- TAS2R38_PAV.adn : séquence de nucléotides chez un individu sensible au PTC

- TAS2R38_AVI.adn : séquence de nucléotides chez un individu non sensible au PTC

- Logiciel : Rastop Fichiers Récepteur PTC

Etape A

Etape 2 : Mettre en oeuvre un protocole de résolution pour obtenir des résultats exploitables

1. Ouvrir le logiciel « Anagène ». Puis « fichier » « ouvrir » « dossier sauve », le fichier « Récepteurs PTC .edi ».
2. Traiter les séquences, à l'aide du logiciel. Ouvrir « traiter » puis « comparer » les séquences » puis « choisir » « comparaison simple ».
3. Ouvrir Rastop et la molécule Récepteur PTC. Repérer les acides aminés responsable ou pas de la sensibilité.

Etape B

Etape 3 : Présenter les résultats pour les communiquer

Construire un tableau de résultat montrant les différences au niveau nucléotidiques et peptidiques.

Faites un imprim écran du récepteur PTC.

Etape 4 : Exploiter les résultats obtenus pour répondre au problème

Expliquer en quoi un changement au niveau du génotype permet un changement du phénotype.

Activité 4 : Approche bio-informatique avec l'outil « BLAST » et NCBI

En 2003, le gène du récepteur au PTC est cloné. Nommé TAS2R38, il est localisé sur le chromosome 7, en position 7q34

Il est constitué d'un unique exon de 1002 paires de bases. Il code un récepteur membranaire à 7 domaines transmembranaires, couplé aux protéines G. Il fait partie de la famille des récepteurs TAS2R, qui compte au moins 25 gènes fonctionnels connus. Ces gènes sont exprimés par les cellules sensorielles des bourgeons du goût situés sur les papilles linguales. Ils sont impliqués dans la détection des substances amères, de la famille des glucosinolates, en particulier celles contenues dans les Brassicacées.

A l'aide de deux outils informatiques, NCBI et BLAST vous allez découvrir ce chromosome 7, ce gène TAS2R38 et constituer des phylogénies.

NCBI : [NCBI Genome Data Viewer \(nih.gov\)](http://ncbi.nlm.nih.gov)

BLAST : [BLAST: Basic Local Alignment Search Tool \(nih.gov\)](http://blast.ncbi.nlm.nih.gov)

[NCBI](http://ncbi.nlm.nih.gov) (National Centre for Biotechnology Information), permet de rechercher des informations relatives au génome d'une espèce :

- Caryotype d'une espèce.
- Longueur (= nombre de nucléotides) et gènes d'un chromosome
- Rechercher un gène dans le génome d'une espèce
- Afficher la séquence en nucléotides de ce gène
- Construire un arbre phylogénétique à partir de l'ADN, pour retracer la parenté entre espèces.

A vous de le faire pour le gène TAS2R38.(voir fiche technique)

'BLAST*' est un [outil bioinformatique](#) qui permet de comparer une séquence ADN avec la séquence entière d'un génome (soit un texte de 3 milliards de nucléotides pour le génome humain) et de retrouver, si elle existe, celle qui lui ressemble le plus, en quelques secondes. C'est un peu le 'google map' du génome humain. Cet [algorithme d'alignement de séquences par paires](#) a été développé par Jim Kent à l' Université de Californie à Santa Cruz (UCSC) au début des années 2000 pour aider à l'assemblage et à l'annotation du génome humain * (BLAST -like Alignement Tool).

Mode opératoire pour utiliser BLAST (voir fiche technique) :