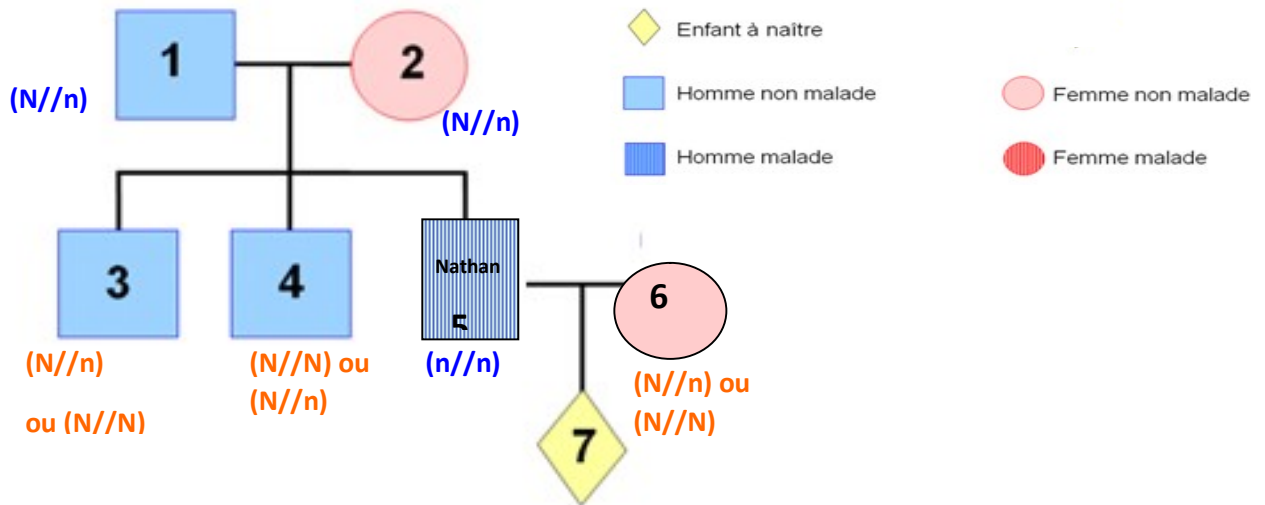


## Correction TD9 et TP9

### Conséquences d'une mutation dans une cellule germinale : étude d'une maladie génétique

Question 2 :



#### Légendes :

**en bleu :** individus dont nous sommes certains du génotype :

\* Parents obligatoirement hétérozygotes, (N//n) car pas atteints mais ils ont eu un enfant (Nathan) qui est atteint, auquel ils ont transmis chacun 1 allèle n.

\* Nathan obligatoirement homozygote (n//n) car malade et l'allèle n est récessif sur N.

**en orange :** individus dont on ne peut connaître le génotype

Pour les individus sains, ils sont soit hétérozygotes (N//n) soit homozygotes (N//N) car ils ne sont pas atteints.

#### Question 3 :

Nous avons 2 informations importantes pour déterminer la probabilité que la femme de Nathan Charles soit hétérozygote n//N :

- pas d'antécédents familiaux
- la fréquence des hétérozygotes 1/25

Pour qu'un enfant soit malade il doit avoir reçu les deux allèles récessifs (n) de ses parents, il faut donc que ses parents soient hétérozygotes et qu'ils lui transmettent l'allèle n :

Proba (foetus malade (n//n)) =

Proba que le père transmette l'allèle n

×

Proba que la mère transmette l'allèle n

Comme il est atteint, il est donc homozygote (n//n) donc 100% de risque de transmettre l'allèle n :

Proba = 1

Comme elle est saine, elle peut être (N//N) ou (n//N). On cherche la probabilité qu'elle soit N//n : 1/25

En étant hétérozygote, elle a 50% de risque (=  $\frac{1}{2}$ ) de transmettre son allèle n donc

Proba que la mère soit hétérozygote et qu'elle transmette son allèle n :

$1/25 \times \frac{1}{2} = 1/50$

donc

P (père transmette l'allèle n) × P mère transmette allèle n =  $1 \times 1/50 =$  1/50

#### Questions 4 :

Comme nous savons d'après l'électrophorèse que le père est (n//n) (ici ce n'est qu'une confirmation du fait qu'il est malade, il est forcément homozygote pour l'allèle n) et que la mère est (N//n), dans la formule plus besoin d'indiquer la probabilité qu'ils soient hétérozygotes, on peut travailler directement avec l'échiquier de croisement.

	<b>Spermatozoïdes</b>	( /n) 100%
<b>Ovule</b>	( /n) 50%	(n//n) 50%
	(/N) 50%	(N//n) 50%

100% car il est homozygote (n//n), donc tous ses spz possèdent l'allèle n

P = probabilité

P (foetus homozygote (n//n)) =

P (le père transmet l'allèle n) x P (la mère transmette l'allèle n) =

$1 \times 0.5 = 0.5 = 50\%$  de risque d'être malade

50 %, car la mère est hétérozygote et les allèles se répartissent de façon équiprobable dans les gamètes

#### Questions 5 :

On voit que les symptômes de la maladie sont liés à la présence d'un allèle muté et non aux facteurs environnementaux. Seul le patrimoine génétique est responsable, dans le cas de la mucoviscidose, de cette maladie.

Dans cette partie, il faut surtout retenir le vocabulaire et les notions importantes :

### NOTIONS FONDAMENTALES EN GENETIQUE

**Homozygote** : un individu est homozygote pour un gène lorsque les 2 chromosomes homologues portent 2 allèles identiques de ce gène.

**Hétérozygote** : un individu est hétérozygote pour un gène lorsque les 2 chromosomes homologues portent 2 allèles différents du même gène.

**Allèle récessif** : un allèle est récessif lorsqu'il ne s'exprime pas en présence d'un autre allèle qui sera alors dominant.

**Écriture des génotypes et des phénotypes** : L'écriture des génotypes et des phénotypes doit respecter des conventions :

- le **phénotype** s'écrit toujours **entre crochets**. exemple [N] (personne souffrant de la mucoviscidose)
- le **génotype** s'écrit **entre parenthèses** et en écrivant les 2 allèles portés par l'individu. Les 2 allèles sont séparés par 2 barres de fraction (...//...) qui représentent les 2 chromosomes de la paire portant ce gène. Comme les gamètes ne possèdent qu'un chromosome de chaque paire leur génotype s'écrit donc : (.../)

## TP9

3- Pendant le temps d'attente, à partir des documents de **l'annexe 1**, **présenter** aux parents les méthodes thérapeutiques possibles si leur enfant est atteint de la mucoviscidose. Vous leur **expliquerez**, comment, dans son principe, la thérapie génique offre un espoir de corriger la maladie tout en **précisant** les avantages et les limites de cette méthode.

Actuellement, les seules solutions disponibles de traitement consistent à **limiter les effets de la maladie** afin d'améliorer le quotidien des malades. Il est proposé aux malades :

- des séances de **kinésithérapie respiratoires** associées à des médicaments fluidifiant le mucus ce qui aide à son évacuation hors des poumons.
- un **traitement antibiotique** par aérosols qui vise à lutter contre les infections qui dégradent les poumons avec le temps
- des séances d'**oxygénothérapie** afin d'accroître l'apport de O<sub>2</sub> dans les poumons et donc dans le sang.
- une **greffe des poumons**

L'ensemble de ces traitements est lourd et la maladie ne peut toujours pas être traitée totalement.

Seule la **thérapie génique** constitue un **espoir de traitement total** de la maladie. Cette technique, encore à l'essai, consiste à **implanter l'allèle fonctionnel CFTR dans chaque cellule pulmonaire du malade afin que la protéine fonctionnelle soit produite**. Cette technique nécessite donc un **vecteur de transport** de l'allèle (soit un virus désactivé, soit un vecteur synthétique) mais l'implantation de l'allèle dans le génome reste encore aléatoire. Néanmoins, les premiers résultats sont encourageants et pourraient déboucher sur des traitements efficaces dans quelques années.

Cette méthode a des limites, car l'épithélium respiratoire se renouvelle souvent, des administrations répétées sont donc nécessaires mais une baisse d'efficacité du traitement est observée après plusieurs administrations

## Bilan :

\* Certaines mutations, héritées des parents ou nouvellement produites, sont responsables de l'apparition d'un nouvel allèle entraînant **des pathologies génétiques** (=maladies) parfois sévères. Ces mutations **modifient l'expression de certains gènes** ou **altèrent le fonctionnement des protéines** issues de l'expression de ces gènes.

\* L'étude **des génomes de grands échantillons de patients** (=cohortes) est indispensable pour **identifier le ou les gènes responsables** d'une maladie génétique.

\* **En étudiant l'arbre généalogique** des familles touchées par une maladie génétique, il est possible de connaître le **mode de transmission héréditaire** (monogénique ou non, autosomal ou non, allèle récessif ou dominant) de l'allèle responsable d'une maladie

Cette étude permet aussi au généticien de **prévoir le risque de transmission** de la maladie d'un couple à son enfant.

\* Dans le cas d'une **maladie monogénique\*\*** à **transmission autosomique\*\*\* récessive** comme la mucoviscidose, seuls les **individus homozygotes** pour l'allèle muté (a/a) sont atteints. Les **individus hétérozygotes** sont des **porteurs sains** c'est-à-dire qu'ils possèdent l'allèle morbide (a) en un seul exemplaire (A/a) et ne présentent pas les symptômes de la maladie car l'allèle dominant (A) est sain.

\* Selon les maladies génétiques, les **traitements médicamenteux** permettent de **compenser la fonction altérée** par la mutation génétique ou à **contrôler les conditions du milieu extérieur** (teneur en oxygène, température...).

\* Dans certains cas, il existe **une thérapie porteuse d'espoir** pour les malades et leur famille : la **thérapie génique**. Ce traitement consiste à **remplacer l'allèle muté dans les cellules du tissu atteint par un allèle sain** qui produira une protéine totalement fonctionnelle.

\*\*maladie monogénique = déterminée par un seul gène

\*\*\*transmission autosomique = le gène responsable de la maladie est porté par un chromosome non sexuel

