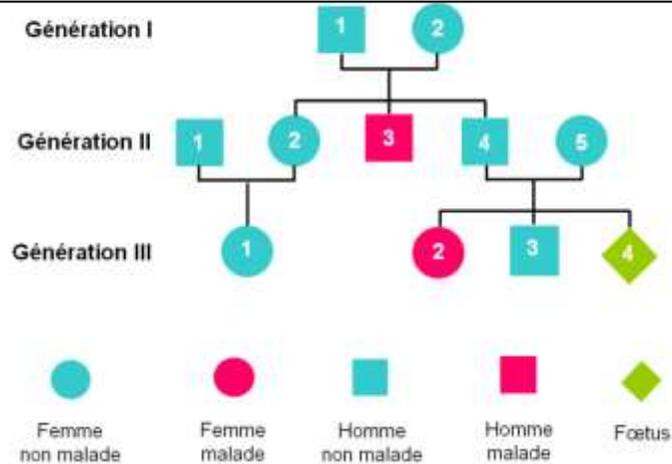


Dans le cas d'une maladie monogénique (dûe à un seul gène) telle que la mucoviscidose, il est possible de prévoir le risque pour un couple d'avoir un enfant malade. Pour cela, le généticien étudie l'arbre généalogique de la famille.

Objectif : connaître un exemple de transmission d'une maladie génétique

Arbre généalogique d'une famille touchée par la mucoviscidose



Rappel :

Echelles du phénotype	Individu sain	Individu malade
<u>Macroscopique</u>	Aucun symptôme	- Troubles digestifs et respiratoires (mucus épais et visqueux) - Sueur salée
<u>Cellulaire</u>	Les ions chlore sortent des cellules donc elles sécrètent un mucus fluide, normal	- Cellules épithéliales, intestinales, pancréatiques, biliaires, pulmonaires et rénales qui sécrètent un mucus très épais et visqueux car les ions chlore sont retenus dans la cellule. - des ions Chlore dans la sueur
<u>Moléculaire</u>	- Protéine CFTR (=canal chlore) fonctionnelle - Une phénylalanine est en position 508 de la protéine CFTR	- Protéine CFTR (=canal chlore) non fonctionnelle - Absence de la phénylalanine en position 508 de la protéine CFTR

**Consignes**

**Capacités évaluées**

Vous êtes généticien. Mr et Mme Pouasse, le couple II4-II5, souhaitent un 2<sup>ème</sup> enfant (III4). Leur fille III2 étant atteinte de la mucoviscidose et l'homme II4 ayant un frère malade II3, le couple souhaite connaître la probabilité d'avoir de nouveau un enfant atteint.

**Soit N l'allèle sain et n l'allèle défectueux**

1. Dire si Les parents II4 et II5 sont homozygotes ou hétérozygotes. Justifiez votre réponse (voir doc1 et arbre généalogique)
2. Donner pour le foetus III4 les différentes combinaisons alléliques possibles ; pour cela réaliser un tableau de croisement . (document 3 à recopier et compléter)
3. En déduire du tableau la probabilité pour le foetus du couple II4 et II5 d'être atteint de la mucoviscidose.
4. Donner la probabilité pour la femme II2 d'être hétérozygote. (Doc 2)

Recenser, extraire et organiser des informations  
  
Comprendre le lien entre phénomène naturel et langage mathématique

<p>5. Donner la probabilité pour l'homme III1 d'être hétérozygote. (document 2) sachant qu'aucun membre de sa famille n'est atteint de mucoviscidose.</p> <p>6. Calculer la probabilité pour le couple II1 et II2 d'avoir un deuxième enfant atteint de la mucoviscidose.</p> <p>7. La sœur de Mr Pouasse et son ami souhaitent avoir eux aussi un enfant (III1 et II2), très inquiets, ils voudraient connaître eux aussi le risque d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose. Pour déterminer le risque exact (il faut donc déterminer s'ils sont homozygotes ou hétérozygotes pour le gène CFTR), pour cela vous leur proposez de réaliser une électrophorèse. Suivez les étapes du protocole fourni (Annexe 1) et analysez les résultats obtenus pour déterminer le risque d'avoir un enfant malade à leur tour.</p> <p>8. A l'aide des documents de l'annexe 2, présentez les méthodes thérapeutiques aux futurs parents et détaillez particulièrement comment la thérapie génique offre un espoir de corriger la maladie.</p>	<p>Recenser, extraire et organiser des informations</p> <p>Suivre un protocole et réaliser une électrophorèse</p> <p>Conclure à partir des résultats obtenus</p> <p>Recenser, extraire et organiser des informations</p>
--	--

### Document 1

Chaque cellule contient **23 paires de chromosomes** (1) formées chacune d'un **chromosome maternel** et d'un **chromosome paternel**. Les chromosomes d'une même paire contiennent les **mêmes gènes** (sauf, en partie, les chromosomes sexuels XY) mais **pas forcément les mêmes allèles** (2). Bien qu'un gène puisse avoir de nombreux allèles, chaque individu ne porte donc que **deux allèles** par gène. S'ils sont identiques, il est dit **homozygote**, s'ils sont différents, il est dit **hétérozygote**. Un **phénotype** est **dominant** si un seul allèle est suffisant pour l'induire et **récessif** si deux allèles sont nécessaires.

### Document 2 calcul du risque de transmission de la mucoviscidose en France

Couple	Risque que le père soit hétérozygote	Risque que la mère soit hétérozygote
Aucun cas de mucoviscidose dans la famille	1/34	1/34
Le père a un frère atteint de la mucoviscidose	1/2	1/34
Père et mère ont tous deux une sœur atteinte de la mucoviscidose	1/2	1/2

Document 3 le tableau de croisement exemple : sur le chrs d'origine maternel on a l'allèle N on écrit alors le génotype (N)

<i>Génotype des différents gamètes de la mère</i>	( _ )	( _ )
<i>Génotype des différents Gamètes Du père</i>		↓
( _ )	( // )	( // ) ←
( _ )	( // )	( // )

FECONDATION=  
Génotype des cellules issues des fécondations possibles entre les différents types de gamètes

**IMPORTANT**

**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 possédant qu'un chromosome de chaque paire leur génotype s'écrit donc : (.../)

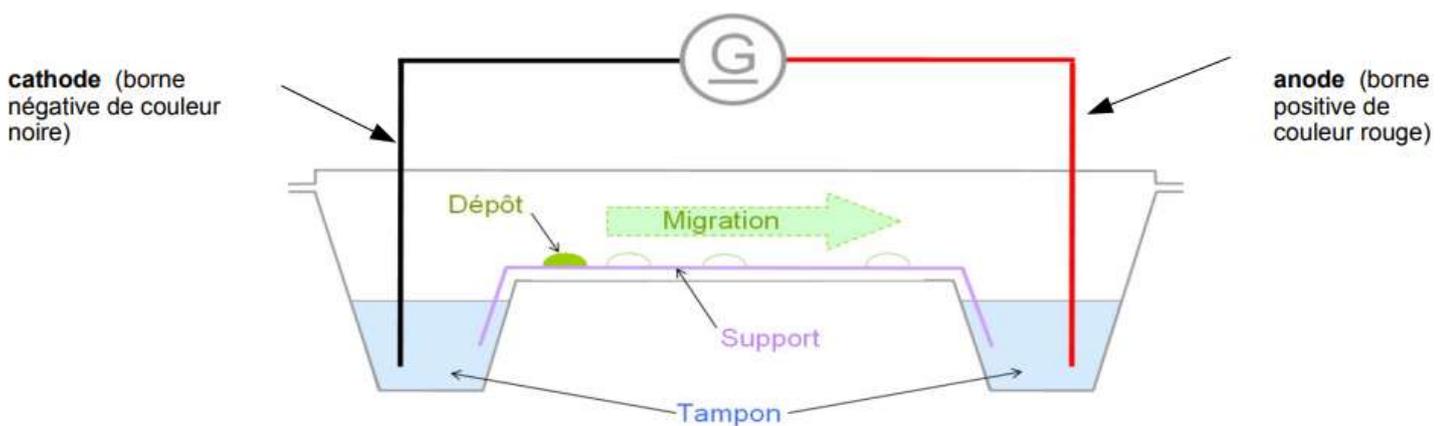
## Annexe 1

## Principe de l'électrophorèse

L'électrophorèse est une technique de séparation des composants d'un mélange qui repose sur le déplacement des ions lorsqu'ils sont soumis à un champ électrique. En milieu basique, l'ADN est chargée négativement. Lorsqu'un mélange de fragments d'ADN est soumis à un champ électrique, les fragments migrent à une distance caractéristique par rapport à la ligne de dépôt, en fonction de leur taille et de leur charge. Le rouge Ponceau est un colorant spécifique des marqueurs étudiés, permettant de visualiser la position de ceux-ci sur le support.

Les marqueurs N et n sont déposés sur un support (une bande de papier) imbibé d'une solution tampon et dont les extrémités plongent dans le même tampon. Ils sont alors chargés négativement.

Les bornes d'un générateur de courant continu sont reliées à chacun des deux réservoirs de tampon. Ainsi les marqueurs migrent depuis la cathode (borne négative de couleur noire) vers l'anode (borne positive de couleur rouge) à une vitesse qui est fonction de sa charge et qui est légèrement différente pour les deux types de marqueurs (N et n).



## Protocole de séparation des marqueurs par électrophorèse

### 1<sup>ère</sup> étape : Mise en place des bandes d'acétate de cellulose dans la cuve

1-(Étape réalisée par le professeur). Remplir la cuve à électrophorèse au 2/3 avec la solution tampon, de chaque côté (170 ml par côté), en évitant tout débordement.

**ATTENTION : ne jamais toucher les bandes d'acétate avec les doigts, sinon des traces apparaîtront à la coloration.**

2-Sortir la bande du bac à l'aide d'une pince, la placer entre 2 feuilles de papier filtre et la sécher à l'aide d'un mouvement rapide.

3-Prendre un portoir de la cuve, fixer la bande d'acétate de cellulose sur celui-ci, tendue autant que possible (sans la déchirer bien entendu) à l'aide des deux clips, de façon à ce que la face mate qui est absorbante soit sur le dessus (encoche de la bande tenue dans la longueur en bas à droite). La bande doit être **parallèle à l'axe du portoir** pour permettre une migration des protéines dans l'axe du portoir et elle doit **dépasser de la même façon des 2 cotés du portoir**.



	Binôme 1	Binôme 2	Binôme 3	Binôme 4	Binôme 5	Binôme 6	Binôme 7	Binôme 8	Binôme 9
Dépôt 1	Tube N								
Dépôt 2	Tube 1	Tube 2	Tube 3	Tube 4	Tube 4	Tube 5	Tube 6		
Dépôt 3	Tube n								

4-Selon les indications du schéma et du tableau, réaliser trois dépôts.

**ATTENTION : il est impératif que les dépôts soient parfaitement alignés sur une ligne de départ préalablement repérée.**

Pour chaque dépôt :

- \* Prélever avec la micropipette le marqueur dans le microtube correspondant ;
- \* Appliquer une très petite goutte (10  $\mu\text{L}$ ) sur la bande d'acétate de cellulose ;
- \* Enlever l'embout utilisé de la micropipette et en prendre un nouveau.

5-Poser le portoir dans la cuve et vérifier que les extrémités de chaque bande trempent dans le tampon de la cuve.

**2<sup>ème</sup> étape : Mise en route de l'électrophorèse** (réalisée par le professeur)

6-Fermer la cuve avec le couvercle, côté de la cathode (pôle négatif, borne noire) près du bord avec encoche.

7-Relier la cuve au générateur à l'aide du cordon. Respecter la correspondance des couleurs entre cordons et douilles.

8-Régler la tension de l'alimentation sur 160V.

9-Raccorder l'appareil au secteur. Mettre sous tension. La migration démarre et durera une heure.

10-Après migration, couper l'alimentation électrique, débrancher la cuve à électrophorèse,

**3<sup>ème</sup> étape : coloration au rouge Ponceau des marqueurs, décoloration des bandes**

11-Verser le colorant dans la boîte présente sur votre paillasse (une petite quantité suffit, elle doit juste recouvrir la bande, environ 20 ml) et à l'aide de pinces fines la placer dans le bain de coloration face à traiter vers le liquide pendant 10 minutes.

12-Décolorer les bandes en les plongeant successivement dans trois bains d'acide acétique 5 % (une petite quantité suffit, elle doit juste recouvrir la bande, environ 20 ml). Seules les traces laissées par les marqueurs apparaîtront. Environ 3 minutes de décoloration pour le premier bain, puis 2 minutes pour le deuxième et le troisième.

13-Poser la bande sur un papier absorbant et laisser sécher à l'air libre.

## Annexe n°2 : les traitements médicaux de la mucoviscidose

L'espérance de vie des malades atteints de la mucoviscidose est passée de **5 ans** dans les années 1960 à **40 ans** aujourd'hui.

**Document n°1** : La kinésithérapie permet le drainage du mucus pour faciliter la respiration des personnes atteintes.



**Document n°2** : L'oxygénothérapie permet d'apporter du dioxygène en cas d'insuffisances graves. Si cela ne suffit pas une greffe de poumons peut être envisagée, s'il y a un



**Document n°3** : l'aérosolthérapie, depuis l'administration d'antibiotiques par voie aérosol l'espérance de vie est passée de 5 à 35 ans.



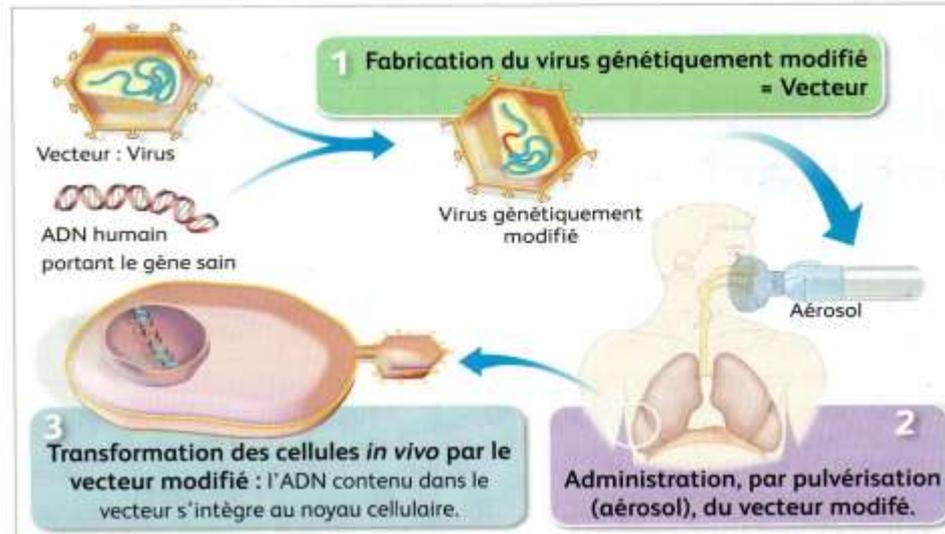
**Document n°4** : La thérapie génique, un espoir de correction de la mucoviscidose

► La thérapie génique consiste à corriger le défaut génétique des malades en insérant dans les cellules atteintes l'allèle normal. Toute la difficulté d'un tel traitement réside dans la nécessité d'introduire l'ADN « normal » dans le noyau des cellules afin qu'il puisse être exprimé et permette ainsi la synthèse de protéines fonctionnelles. De plus, il faut qu'un grand nombre de cellules puissent être traitées afin que le malade retrouve un bon état de santé.

► Pour l'injection de l'ADN, les médecins se sont inspirés de leurs connaissances de certains virus capables naturellement d'insérer leur ADN dans celui des cellules qu'ils infectent. Ils ont ainsi incorporé l'allèle sain dans un virus inactivé. C'est lui qui réalise le transport jusqu'au noyau, on parle alors de **vecteur**.

► Dans le cas de la mucoviscidose, le vecteur est administré par aérosol. Cette méthode améliore l'état des malades temporairement et ne permet pas de supprimer tous les symptômes de la maladie.

**Expression de la protéine CFTR normale transférée par aérosol chez des malades atteints de mucoviscidose.**  
100 % = niveau d'expression des protéines endogènes.



**a Principe de la thérapie génique *in vivo*.**

