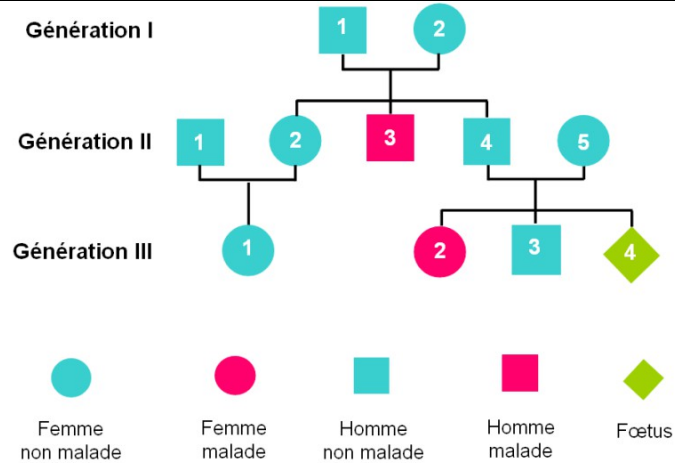


Dans le cas d'une maladie monogénique (dûe à un seul gène) telle que la mucoviscidose, il est possible de prévoir le risque pour un couple d'avoir un enfant malade. Pour cela, le généticien étudie l'arbre généalogique de la famille.

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

Arbre généalogique d'une famille touchée par la mucoviscidose



Rappel :

Rappel :

| Echelles du phénotype | Individu sain   | Individu malade  |
|-----------------------|---|--|
| <b>Macroscopique</b>  | Aucun symptôme  | - Troubles digestifs et respiratoires (mucus épais et visqueux)<br>- Sueur salée   |
| <b>Cellulaire</b>     | 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.<br>- des ions Chlore dans la sueur |
| <b>Moléculaire</b>    | - Protéine CFTR (=canal chlore) non fonctionnelle<br>- Une phénylalanine est en position... 508 de la protéine CFTR | - Protéine CFTR (=canal chlore) non fonctionnelle<br>- Absence de la phénylalanine en position 508 de la protéine CFTR   |

Annexe n°2 : les traitements médicaux de la mucoviscidose

Consignes

Capacités évaluées

Vous êtes généticien. Mr et Mme Pouasse, le couple II4-II5, souhaitent un 3<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 fœtus du couple II4 et II5 d'être atteint de la mucoviscidose.
4. Donner la probabilité pour la femme II2 d'être hétérozygote. (Doc 2)
5. Donner la probabilité pour l'homme III1 d'être hétérozygote. (document 2) sachant qu'aucun membre de sa

Recenser, extraire et organiser des informations

Comprendre le lien entre phénomène naturel et langage mathématique

|  |  |
|--|--|
| <p>famille n'est atteint de mucoviscidose.</p> <p>6. Calculer la probabilité pour le couple III1 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)

|  |               |               |
|--|---------------|---------------|
| Génotype des différents gamètes de la mère | ( <u>  </u> ) | ( <u>  </u> ) |
| Génotype des différents Gamètes<br>Du père |               |               |
| ( <u>  </u> )                              | ( // )        | ( // ) ←      |
| ( <u>  </u> )                              | ( // )        | ( // )        |

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 : (.../)

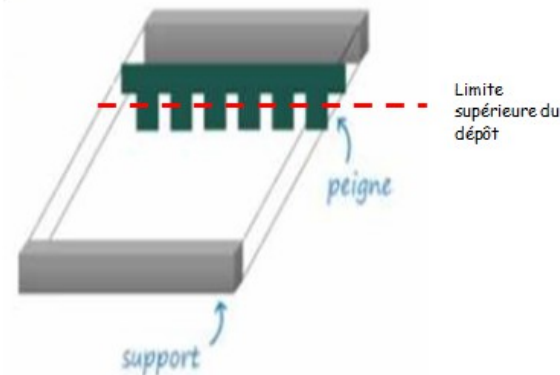


# Protocole de séparation des marqueurs par électrophorèse

## 1<sup>ère</sup> étape : Préparation gel

1. Peser dans la coupelle 0,4g d'agar prélevé à l'aide de la spatule (ne pas oublier de faire le zéro = tare)
2. Verser 40 mL d'eau du robinet puis l'agar dans le bêcher et mélanger soigneusement avec l'agitateur en verre.
3. Chauffer le mélange en remuant constamment jusqu'à ce que le mélange devienne limpide et arrêter au tout début de l'ébullition.
4. Retirer le bêcher du réchaud à l'aide de la pince en bois, le poser sur la paillasse et attendre une minute.
5. Verser la quasi-totalité du contenu du bêcher directement dans le support comportant le peigne (le mélange ne doit pas dépasser la limite supérieure des dents du peigne).
6. Poser le support sur le bloc de froid, laisser le refroidir jusqu'à solidification complète du mélange.

**Appeler l'enseignant**



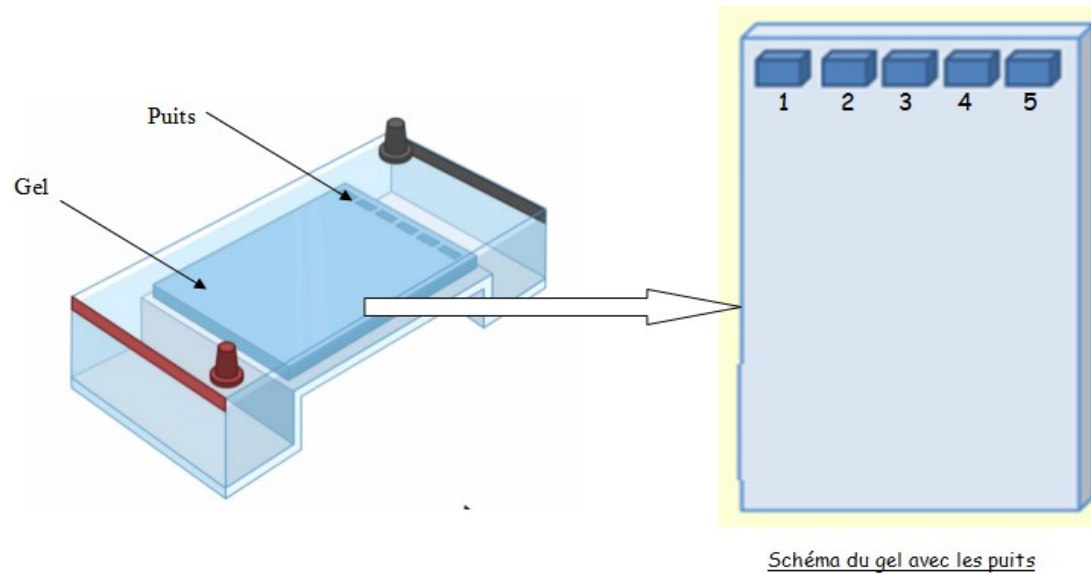
## 2<sup>ème</sup> étape : Dépôt des marqueurs

7. Retirer délicatement le peigne du gel
8. Retirer le support de la boîte blanche
9. Selon les indications du schéma et du tableau, réaliser trois dépôts.

Pour chaque dépôt :

- \* Prélever avec la micropipette le marqueur dans le microtube correspondant
- \* Déposer 10  $\mu\text{L}$  dans le puits correspondant sans le percer.
- \* Enlever l'embout utilisé de la micropipette et en prendre un nouveau. Renouveler 2 fois cette étape.

|         | Binôme 1 | Binôme 2 | Binôme 3 | Binôme 4 | Binôme 5 | Binôme 6 | Binôme 7 | Binôme 8 | Binôme 9 |
|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Puits 2 | Tube N   | Tube N   | Tube N   | Tube N   | Tube N   | Tube N   | Tube N   | Tube N   | Tube N   |
| Puits 3 | Tube n   | Tube n   | Tube n   | Tube n   | Tube n   | Tube n   | Tube n   | Tube n   | Tube n   |
| Puits 4 | Tube 1   | Tube 2   | Tube 3   | Tube 4   | Tube 5   | Tube 6   | Tube 4   | Tube 5   | Tube 1   |



### Appeler l'enseignant

10. Prendre le support comportant le gel et le déplacer horizontalement pour le disposer très délicatement dans son emplacement dans la cuve (les puits doivent être du côté de la cathode)
11. Verser environ 60 mL du tampon dans chacune des 2 extrémités de la cuve, jusqu'à ce que le tampon atteigne les 2/3 de l'épaisseur du gel (mais il ne doit pas le recouvrir).

### Appeler l'enseignant

### 3<sup>ème</sup> étape : Mise en route de l'électrophorèse

12. Fermer la cuve avec le couvercle.
13. Relier la cuve au générateur à l'aide du cordon. Respecter la correspondance des couleurs entre cordons et douilles.
14. Régler la tension de l'alimentation sur 70 V.
15. Raccorder l'appareil au secteur. Mettre sous tension. La migration démarre enclencher le chronomètre pour 30 minutes.
16. Après 25 minutes de migration, couper l'alimentation électrique, débrancher la cuve à électrophorèse.

### Appeler l'enseignant

**17.** Ouvrir la cuve.

**18.** Enlever le support comportant puis déposer le gel sur un morceau de papier absorbant.

## 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 donneur.



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



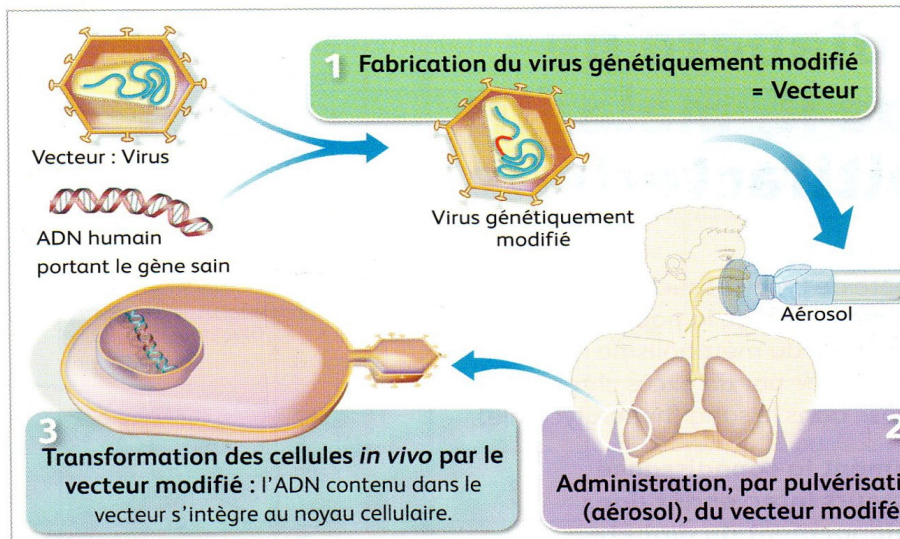
**Document n°4** : La thérapie génique, un espoir de correction de la mucoviscidose

► 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.

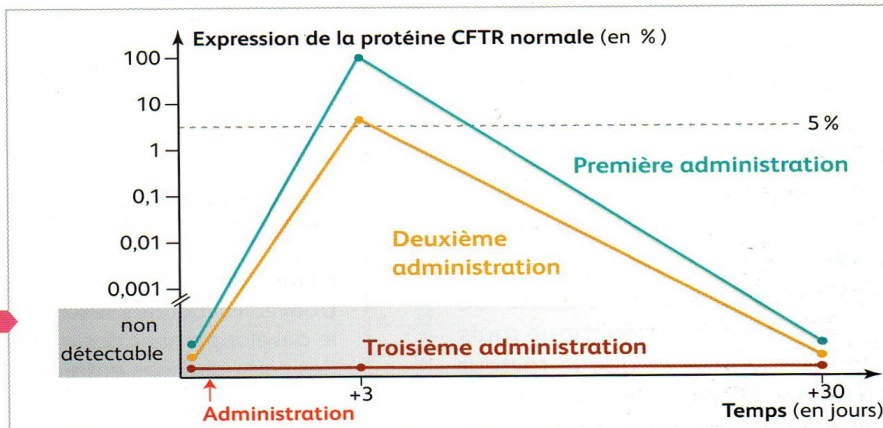
► Pour l'injection de l'ADN, les médecins se sont inspirés de leurs connaissances de certains virus capables naturellement d'insérer leur ADN dans celui des cellules qu'ils infectent. Ils ont ainsi incorporé l'allèle sain dans un virus inactivé. C'est lui qui réalise le transport jusqu'au noyau, on parle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



**b**