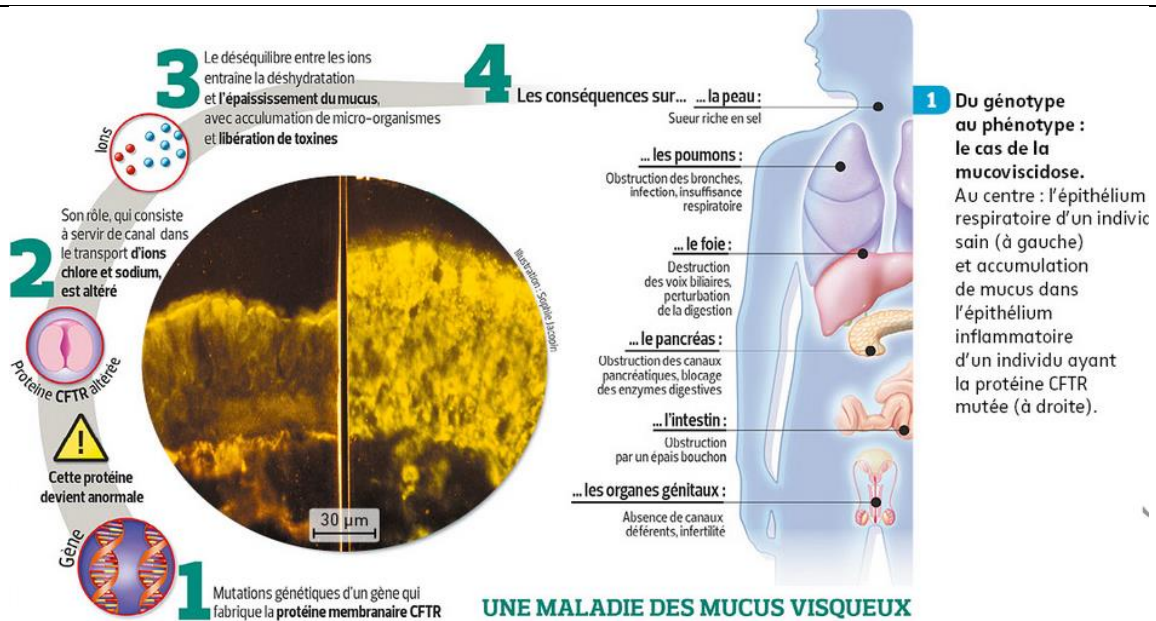


La mucoviscidose (vue en 1^{ère} Spécialité SVT) est une maladie génétique qui touche principalement les voies respiratoires. Il s'agit de la maladie génétique la plus fréquente en Europe alors qu'elle est rare en Afrique ou en Asie. 2 millions de français sont porteurs sains d'un allèle responsable de la mucoviscidose.

Problème – Comment les analyses génétiques permettent-elles de préciser l'origine et les risques de transmission de maladies génétiques ?

C1 - Pratiquer des démarches scientifiques	Interpréter des résultats et en tirer des conclusions.
C3 - Utiliser des outils et mobiliser des méthodes pour apprendre	Recenser, extraire, organiser et exploiter des informations à partir de documents.
C4 - Pratiquer des langages	Communiquer dans un langage scientifiquement approprié.

I- RAPPELS



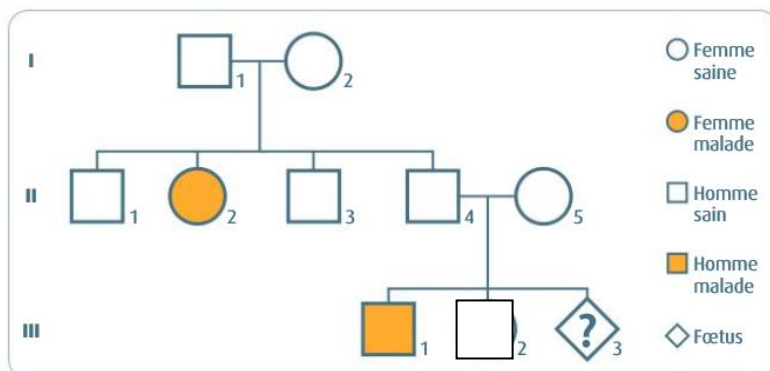
1-Redonnez les phenotypes macroscopique, cellulaire et moléculaire d'un individu atteint de mucoviscidose, ainsi que le génotype.

2-Que signifie « Homozygote » ? « Hétérozygoté » ?

3-Que signifie « Porteur sain » ?

II- Etude d'une famille atteinte de mucoviscidose

On va étudier le cas d'une famille où il existe certains cas de mucoviscidose.

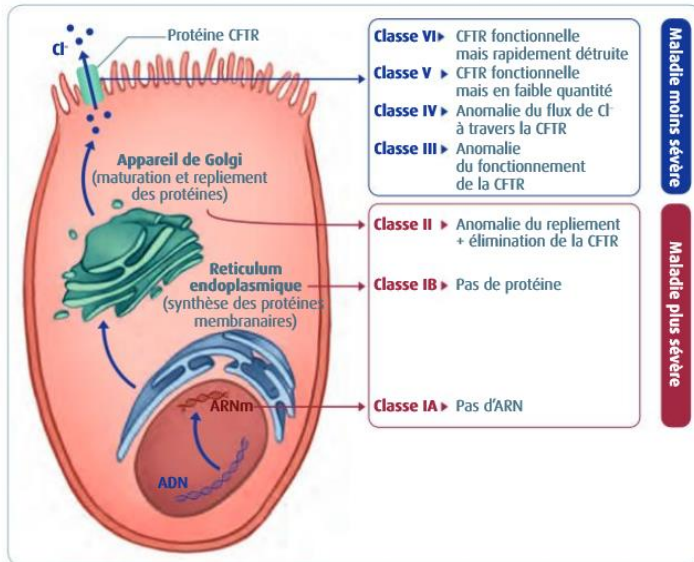


3 Arbre généalogique d'une famille dont certains membres sont atteints de mucoviscidose. Avec une fréquence de 1/4000 naissances, la mucoviscidose est l'une des maladies génétiques potentiellement graves les plus fréquentes en France.

THEME I – Génétique et évolution / Chapitre 1 – L'origine du génotype des individus

Le couple II-4 et II-5 ont 2 fils : un malade, atteint de la mucoviscidose, l'autre non malade. Ils attendent un 3eme enfant, et veulent savoir s'il sera malade ou non. La probabilité pour que l'enfant à naitre III-3 soit malade étant très élevée, on réalise un diagnostic moléculaire permettant d'identifier les allèles portés par les individus II-4, II-5, III-1, III-2 et par l'enfant à naître III-3.

Il existe plusieurs types de mutations sur le gène responsable de la synthèse de la protéine CFTR, qui peuvent entraîner la mucoviscidose.



2 Les différentes classes de mutations du gène CFTR et leurs conséquences.

La mucoviscidose est une maladie due à des mutations du gène responsable de la synthèse de la protéine CFTR. Cette dernière forme un canal pour les ions Cl⁻ à travers la membrane de certaines cellules présentes notamment dans l'épithélium pulmonaire et intestinal. On connaît, aujourd'hui, quelque 1800 mutations de ce gène. La sévérité de la maladie dépend des mutations portées par le patient. La mutation de classe II $\Delta F508$ (perte d'une phénylalanine en position 508) est de loin la plus fréquente : elle est présente sur plus de 66 % des chromosomes mutés.

La mutation « R553X » se traduit par le remplacement d'un codon « arginine » en position 553 par un codon « stop ». C'est une mutation de classe I.

Pour rechercher une délétion, comme la mutation F508del (ou DeltaF508), on coupe le gène en deux points bien identifiés de part et d'autre du (des) triplet(s) impliqués dans la mutation. On obtient ainsi des segments de gène qui sont ensuite séparés par électrophorèse. En migrant, les segments se séparent en fonction de leur taille, exprimée en paires de bases (pb). En cas de délétion le fragment obtenu est plus court que la normale (la différence en nombre de paires de bases représente le nombre de nucléotides manquants).

Pour rechercher une substitution, comme la mutation R553X, on peut employer des sondes moléculaires dont la séquence est complémentaire et spécifique, l'une de l'allèle normal et l'autre de l'allèle muté, avec lesquelles elles pourront s'hybrider (s'associer). Les sondes sont marquées avec un traceur radioactif, ce qui permet de les identifier par autoradiographie après électrophorèse. Le test est positif si la sonde a trouvé sa cible, il est négatif dans le cas contraire.

On obtient les résultats suivants pour la famille.

	II4	II5	III1	III2	
Recherche de la délétion F508del	⊖ Départ 50 pb 47 pb ⊕				
	Recherche de la substitution R553X	Sonde référence : Positif Sonde mutation : Positif	Sonde référence : Positif Sonde mutation : Négatif	Sonde référence : Positif Sonde mutation : Positif	Sonde référence : Positif Sonde mutation : Négatif

THEME I – Génétique et évolution / Chapitre 1 – L'origine du génotype des individus

En plus, on va faire une analyse génétique, grâce au logiciel *Anagène*, des différents allèles que possèdent chaque individu.

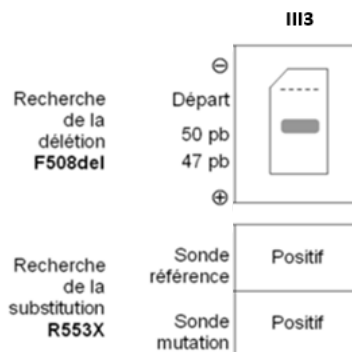
Ouvrir le dossier « Famille-CFTR.edi ». Vous obtenez différentes séquences :

- CFTR-CDS.ADN = CFTR individu sain
- CFTR.Pro = Protéine CFTR saine
- CFTR-R553X.Adn = CFTR mutée, mutation R553X
- CFTR-DeltaF508.Adn = CFTR mutée, mutation DeltaF508
- Père-CFTR = individu II-4
- Mère-CFTR = individu II-5
- Fils1-Muco = individu III-1
- Fils2-CFTR = individu III-2

Comparez les différentes séquences dont vous avez besoin, en faisant une comparaison par « Alignements des bases ».

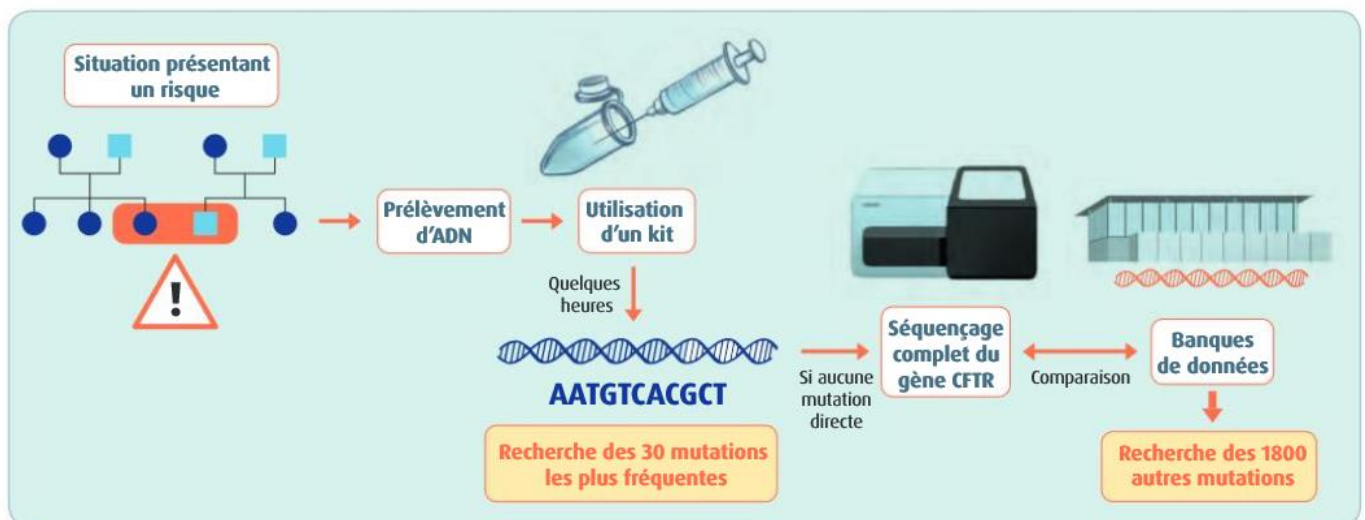
4-Analysez les différentes informations issues des électrophorèses et d'Anagène, pour donner les profils génétiques de chaque membre de la famille (les allèles possédés par chacun). Anagène vous permet de confirmer les données des électrophorèses.

On fait un test et on arrive à avoir les électrophorèses du fœtus III-3, ci-dessous :



5-Faites un échiquier de croisement et estimez les risques pour le fœtus III-3 d'être atteint de la maladie

[Aide](#) : Fiche Méthode n°34 – Calculer un risque génétique



5 Le conseil génétique dans le cas de la mucoviscidose. Dans un certain nombre de cas, un conseil génétique peut être proposé à des parents qui attendent un enfant ou qui projettent d'en concevoir un. On a alors recours au séquençage de l'ADN et à l'utilisation des banques de données.

6-Comment l'analyse génétique plus poussée de certains membres de la famille permet d'expliquer l'origine des cas de mucoviscidose ?

THEME I – Génétique et évolution / Chapitre 1 – L'origine du génotype des individus