

Thème 1A Génétique et évolution Chap.I Origine du génotype des individus

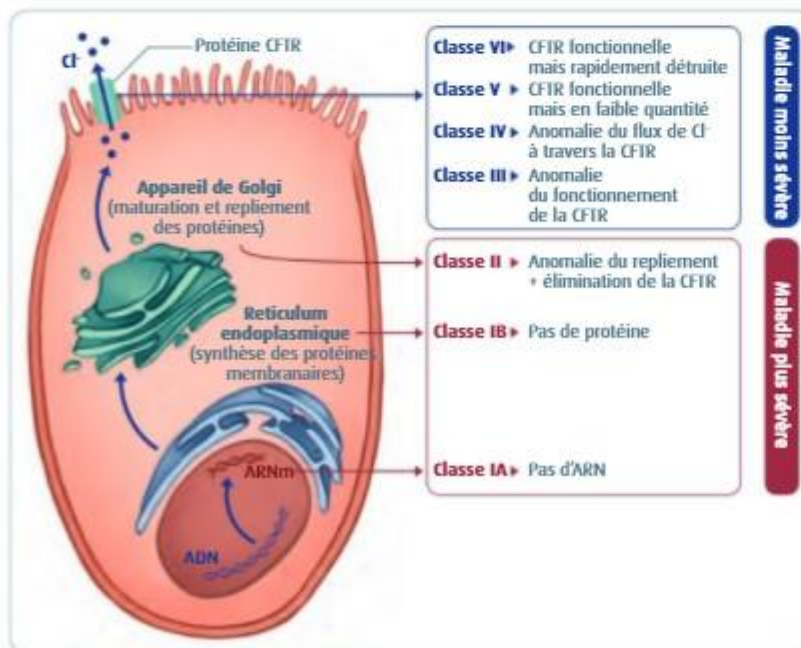
Comprendre les résultats de la reproduction sexuée

Consignes : Pour effectuer cette activité, travailler avec votre référentiel de cours (réf.01), retrouver les notions du cours, annotez votre référentiel, ciblez les capacités et attitudes attendues.

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

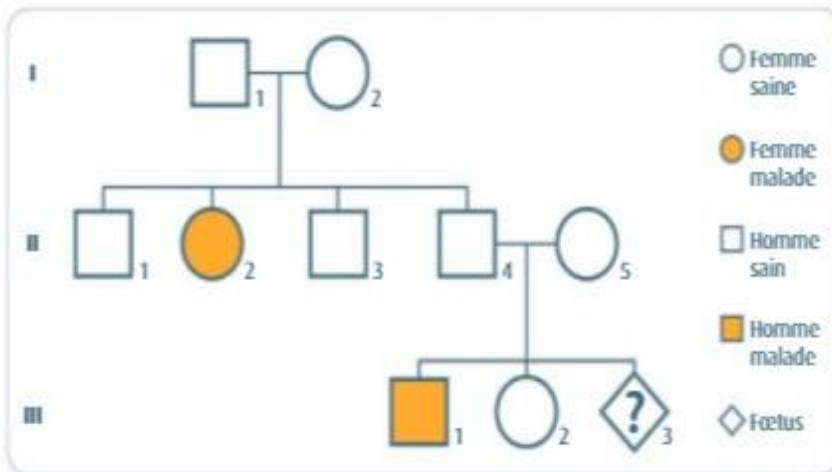
Vous répondrez à la question posée sous la forme d'une synthèse écrite. Vous montrerez comment l'étude de l'arbre généalogique de la famille du doc.3 permet de préciser le type de transmission de la mucoviscidose. Puis vous expliquerez comment l'analyse génétique plus poussée de certains membres de la famille permet d'expliquer l'origine des cas de mucoviscidose ainsi que l'estimation des risques pour le fœtus III-3 d'être atteint de la maladie.

Type de transmission	Caractéristiques et exemples					
	Caractéristiques des arbres généalogiques	Exemple de maladie	Gène impliqué (chromosome porteur du gène)	Fonction de la protéine	Symptômes	Fréquence de la maladie à la naissance
Autosomique récessif	<ul style="list-style-type: none"> Autant de filles que de garçons touchés Pas de malade à toutes les générations 	Phénylcétonurie	PAH (Chr. 12)	Transformation de la phénylalanine en tyrosine	<ul style="list-style-type: none"> Accumulation de la phénylalanine Troubles cérébraux 	1/16 000
Autosomique dominante	<ul style="list-style-type: none"> Autant de filles que de garçons touchés Un des parents du malade est atteint 	Maladie de Huntington	HTT (Chr. 4)	Transport et expression d'un facteur impliqué dans la survie des neurones	Troubles moteurs, comportementaux et cognitifs	1/10 000
Gonosomale (liée à l'X) récessive	<ul style="list-style-type: none"> Garçons plus touchés que les filles Pas de malade à toutes les générations 	Hémophilie A	F8 (Chr. X)	Coagulation du sang	Hémorragies spontanées ou prolongées	♂ 1/5 000 ♀ très rare
Gonosomale (liée à l'X) dominante	<ul style="list-style-type: none"> Les deux sexes sont touchés Pas de transmission père/fils Malades à toutes les générations (si compatible avec la reproduction) 	Rachitisme hypophosphatémique dominant lié à l'X	PHEX (Chr. X)	Rôle dans la minéralisation osseuse	Déformations osseuses, petite taille	1/20 000



1 Les différents types de transmission des maladies monogéniques. Ces maladies génétiques trouvent leur origine dans la mutation d'un seul gène. Elles peuvent être à transmission autosomale ou gonosomale (en fonction du type de chromosome qui porte le gène impliqué), dominante (allèle muté dominant) ou récessive. Par l'étude des arbres généalogiques de familles de malades, il est possible de préciser le type de transmission.

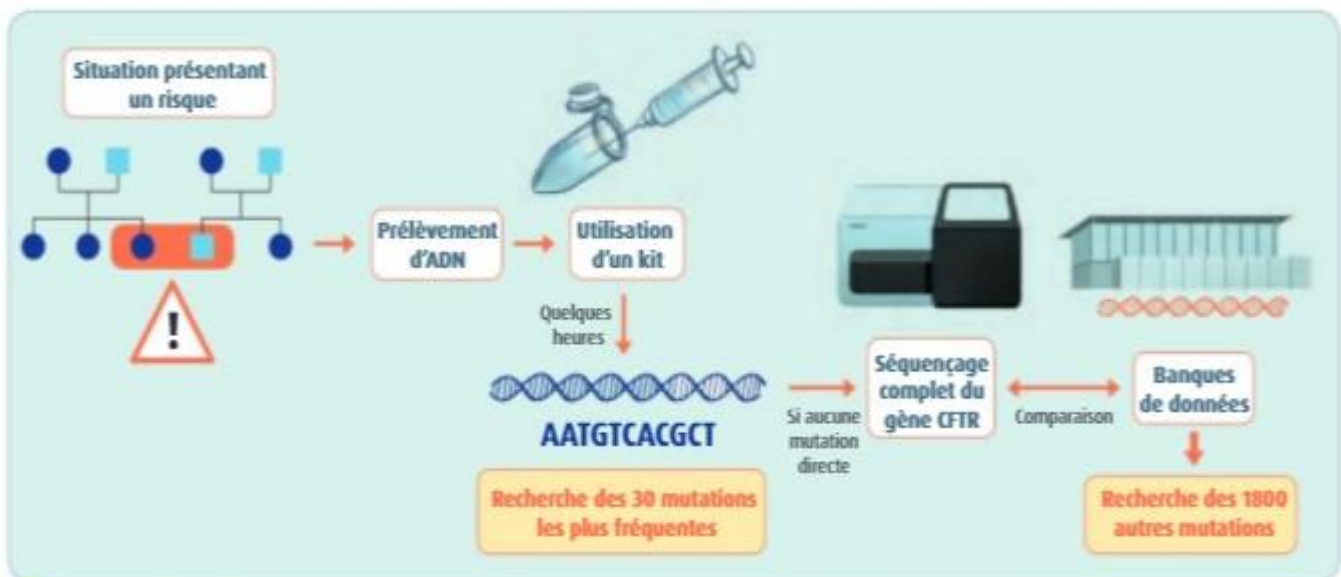
2 Les différentes classes de mutations du gène CFTR et leurs conséquences. La mucoviscidose est une maladie due à des mutations du gène responsable de la synthèse de la protéine CFTR. Cette dernière forme un canal pour les ions Cl⁻ à travers la membrane de certaines cellules présentes notamment dans 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 ΔF508 (perte d'une phénylalanine en position 508) est de loin la plus fréquente : elle est présente sur plus de 66 % des chromosomes mutés.



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.

Règle en triplets		525	530	535	540	545	550
Traitement	• • 0	TGCCAAGCTAGAGAGGACATCTCCAGTTTGCAGAGAGAGCAATATAGTTCTTCCAGAGCTGGARTCACACTGAGTGGAGGTCAGCCAGCCAA					
CFTR-ref Adn	• • 0	TGCCAAGCTAGAGAGGACATCTCCAGTTTGCAGAGAGAGCAATATAGTTCTTCCAGAGCTGGARTCACACTGAGTGGAGGTCAGCCAGCCAA					
CFTR-R553X Adn	• • 0	TGCCAAGCTAGAGAGGACATCTCCAGTTTGCAGAGAGAGCAATATAGTTCTTCCAGAGCTGGARTCACACTGAGTGGAGGTCAGCCAGCCAA					
CFTR-DeltaF508 Adn	• • 0	CAA-T-CA	G-C	CAT-TC	AGTTTTGCA-AGA-AG-CA-T-TAG-TC	GGA-A-ET	AATC-CACTGAGTC-A-TCAA-G-GC-AG
Fils-CFTR-AL1 Adn	• • 0	TGCCAAGCTAGAGAGGACATCTCCAGTTTGCAGAGAGAGCAATATAGTTCTTCCAGAGCTGGARTCACACTGAGTGGAGGTCAGCCAGCCAA					
Fils-CFTR-AL2 Adn	• • 0	TGCCAAGCTAGAGAGGACATCTCCAGTTTGCAGAGAGAGCAATATAGTTCTTCCAGAGCTGGARTCACACTGAGTGGAGGTCAGCCAGCCAA					
Mère-CFTR-AL1 Adn	• • 0	TGCCAAGCTAGAGAGGACATCTCCAGTTTGCAGAGAGAGCAATATAGTTCTTCCAGAGCTGGARTCACACTGAGTGGAGGTCAGCCAGCCAA					
Mère-CFTR-AL2 Adn	• • 0	CAA-T-CA	G-C	CAT-TC	AGTTTTGCA-AGA-AG-CA-T-TAG-TC	GGA-A-ET	AATC-CACTGAGTC-A-TCAA-G-GC-AG
Fils-B1-AL1 Adn	• • 0	TGCCAAGCTAGAGAGGACATCTCCAGTTTGCAGAGAGAGCAATATAGTTCTTCCAGAGCTGGARTCACACTGAGTGGAGGTCAGCCAGCCAA					
Fils-B1-AL2 Adn	• • 0	TGCCAAGCTAGAGAGGACATCTCCAGTTTGCAGAGAGAGCAATATAGTTCTTCCAGAGCTGGARTCACACTGAGTGGAGGTCAGCCAGCCAA					
Fils-B2-AL1 Adn	• • 0	TGCCAAGCTAGAGAGGACATCTCCAGTTTGCAGAGAGAGCAATATAGTTCTTCCAGAGCTGGARTCACACTGAGTGGAGGTCAGCCAGCCAA					
Fils-B2-AL2 Adn	• • 0	TGCCAAGCTAGAGAGGACATCTCCAGTTTGCAGAGAGAGCAATATAGTTCTTCCAGAGCTGGARTCACACTGAGTGGAGGTCAGCCAGCCAA					

4 Extrait de la comparaison des séquences nucléotidiques du gène de la CFTR dans la famille du doc. 2. Seul le brin non codant (c'est-à-dire le brin qui ne sert pas de modèle à l'ARN polymérase) de chaque allèle est représenté. Le code génétique est fourni sur le rabat du manuel. 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.



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.