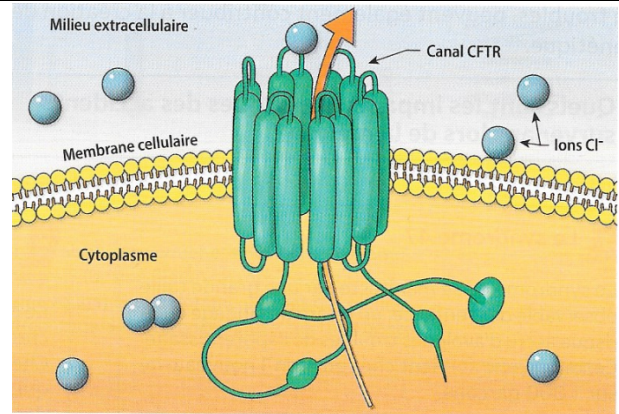


G1. La génétique humaine (sans stratégie)

La mucoviscidose, maladie génétique la plus fréquente dans les pays occidentaux, est due à une mutation du gène *cftr* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), codant un canal de la membrane plasmique des cellules épithéliales laissant passer les ions chlorure Cl^- . Elle se traduit principalement par des atteintes pulmonaires et digestives (voir programme de 1^{ère}).

Image d'après SVT Spécialité terminale Hachette 2020



Comment expliquer la mucoviscidose dans la famille étudiée ?

Pour répondre à la problématique, on vous demande :

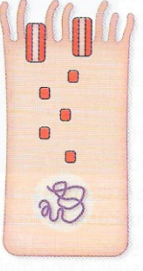

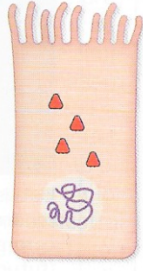



- d'**exploiter** l'arbre généalogique proposé pour **déterminer** le mode de transmission de la mucoviscidose ;
- d'**exploiter** Anagène pour **préciser** l'origine de la mucoviscidose dans la famille et de **rendre compte** de vos résultats par un mode de communication approprié ;
- de **calculer** le risque pour le fœtus III3 d'être atteint de la maladie et de **proposer** une solution pour lever le doute en utilisant le document 4.

Ressources complémentaires

Matériel : PC, logiciel Anagène et fichier sequence_Anagene_muco.edi (dans votre répertoire TG)

Document 1. Présentation des mutations conduisant à la mucoviscidose. D'après SVT Spécialité terminale Hachette 2020

On connaît plus de 2 000 mutations différentes du gène *cftr*, classées en 5 catégories. Les mutations des classes I, II et III sont dites sévères, celles des classes IV et V peu sévères. La plus fréquente est la mutation Delta F508, de classe II, avec 70 % des cas. La mutation R553X est, quant à elle, une mutation de classe I.

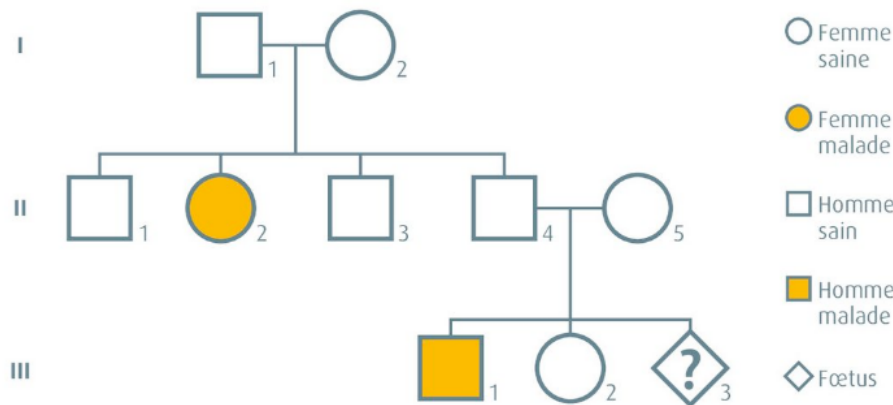
Catégorie	Non muté	I	II	III	IV	V
Phénotype						
	Fonctionnement normal	Pas d'expression de la protéine CFTR	Protéine non fonctionnelle et n'atteint pas la membrane	Protéine en place mais non fonctionnelle	Mauvais fonctionnement canal chlore	Faible quantité de protéine CFTR

Dans le détail, les mutations :

- de classe 1 conduisent à une **absence d'expression** cellulaire de la protéine CFTR.
- de classe 2 correspondent à des **anomalies de repliement** de la protéine ou de sa circulation intracellulaire.
- de classe 3 correspondent à des **mutations « faux-sens »**, qui empêchent la liaison de l'ATP à la protéine, et donc l'ouverture et le fonctionnement normal du canal CFTR.
- de classe 4 sont des mutations qui **perturbent directement la fonction canal** de la protéine CFTR.
- de classe 5 engendre une **diminution de la disponibilité** de la protéine CFTR au niveau de la membrane.

D'après <https://www.inserm.fr>, consulté le 16/11/2023

Document 2. Arbre généalogique d'une famille dont certains membres sont atteints de mucoviscidose. D'après SVT Spécialité terminale Belin 2020



Dans une première approche, on considère que la mucoviscidose de la famille est due à un gène présent en deux exemplaires. On considère S comme l'allèle sain et M comme l'allèle malade.

Déterminer si l'allèle M est dominant ou récessif par rapport à l'allèle S puis si le gène est sur une paire d'autosomes ou de gonosomes (chromosomes X et Y).

Document 3. Travail sur Anagène.

Seul le brin codant (c'est-à-dire le brin non-transcrit = qui ne sert pas de modèle à l'ARN polymérase) de chaque allèle est représenté.

- **Ouvrir** Anagène et **charger** le fichier sequence_Anagene_muco.edi (dans votre répertoire classe TG).
- **Effectuer** les comparaisons pertinentes nécessaires pour **rendre** compte des génotypes des individus étudiés et **indiquer** le(s) type(s) de mutation(s) qui différencie(nt) les allèles morbides par rapport à l'allèle témoin.
- **Convertir** les trois allèles en séquence peptidique pour **rendre** compte des conséquences peptidiques des mutations et expliquer pourquoi les mutations peuvent être de classe I et II (voir fiche technique Anagène pour la conversion car il faut cocher une case lors de la conversion pour pouvoir comparer ensuite).

Document 4. La bio-informatique ou l'exploitation du « big data » génétique.

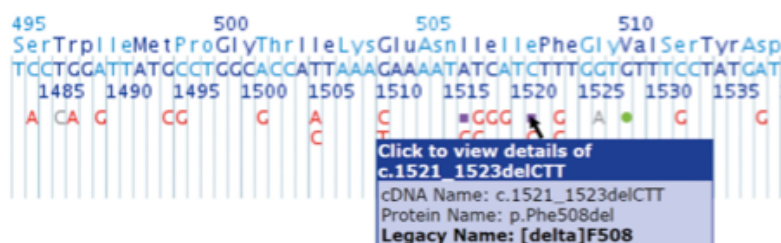
D'après SVT Spécialité terminale Bordas 2020

La formidable progression des techniques de biologie moléculaire au cours des dernières décennies permet désormais d'accéder rapidement au génome individuel. Les masses énormes de données de séquences génétiques et protéiques sont à l'origine de la bio-informatique, nouveau domaine scientifique à la frontière de l'informatique, de la statistique et de la biologie.

L'utilisation de banques de données permet de collecter et de mettre à disposition des chercheurs l'ensemble des informations connues sur un gène donné.

Ainsi, la banque de données « *CFTR France* » contient les informations concernant le gène à l'origine de la mucoviscidose. Elle comporte les données issues de 5 151 malades et des 852 allèles dont ils sont porteurs (sur 2 075 aujourd'hui connus). Cette banque associe à chacun des allèles les troubles qu'il provoque chez le patient, car les différents allèles mutés n'ont en effet pas tous des conséquences aussi sévères, ce qui rend complexe l'établissement des diagnostics.

Résultat d'une recherche graphique dans la banque « Cystic Fibrosis Mutation Database ».



Des données issues de la banque « *CFTR 2* » (89 052 patients et 412 allèles référencés).

Code Allèle	Fréquence	Effets
F508del	69,74 %	Mucoviscidose
G542X	2,54 %	Mucoviscidose
G551D	2,10 %	Mucoviscidose
N1303K	1,58 %	Mucoviscidose
R117H	1,31 %	Variés
W1282X	1,22 %	Mucoviscidose
621+1G→ T	0,93 %	Mucoviscidose
R553X	0,93 %	Mucoviscidose
1717-1G→ A	0,86 %	Mucoviscidose
3849+10kbC→ T	0,82 %	Mucoviscidose
R1162X	0,46 %	Mucoviscidose
D1152H	0,40 %	Variés