

Chapitre :

Patrimoine génétique et santé

QCM :

Pour chaque proposition choisissez **LA**
bonne réponse

Munissez vous de votre poly sur la
drépanocytose pour pouvoir répondre

D'après le document 1 de l'activité sur la drépanocytose :

A : la forme anormale des vaisseaux sanguins modifie les globules rouges ce qui provoque une occlusion des capillaires

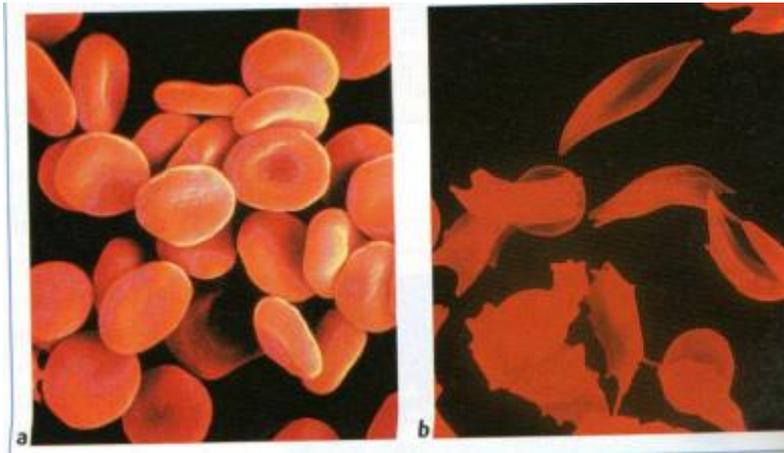
B : l'hémoglobine d'un individu sain est la même que celle d'un individu malade

C : l'hémoglobine est soluble dans le sang

D : les hémoglobines d'un individu malade forment des fibres qui déforment les globules rouges

Les patients qui sont atteints par cette maladie présentent plusieurs symptômes. Ils sont atteints d'une *anémie** chronique grave. Leurs articulations sont régulièrement douloureuses et ils se sentent souvent fatigués et ont une tendance à l'essoufflement.

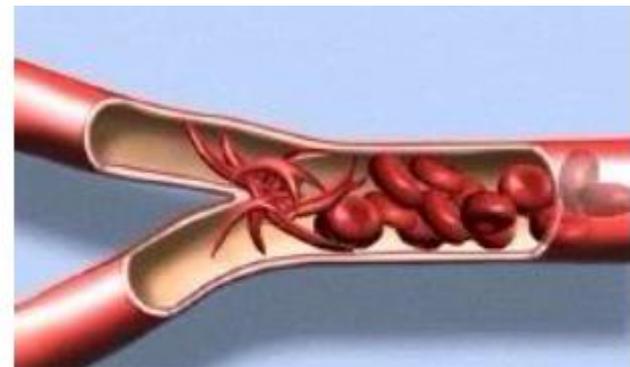
**L'anémie (an : sans ; Haima : sang) est une réduction de la capacité du sang à transporter le dioxygène en quantité suffisante.*



Hématies humaines observées au microscope électronique. a : hématies d'un individu sain. b : hématies d'un individu malade



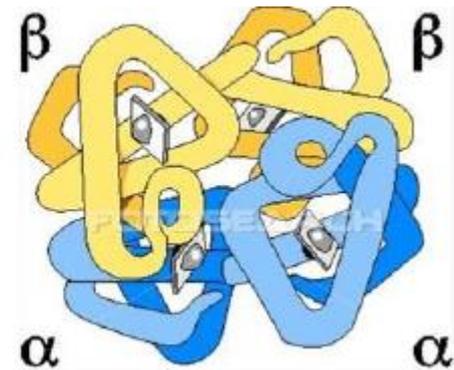
Hématies humaines d'un individu sain dans des capillaires sanguins



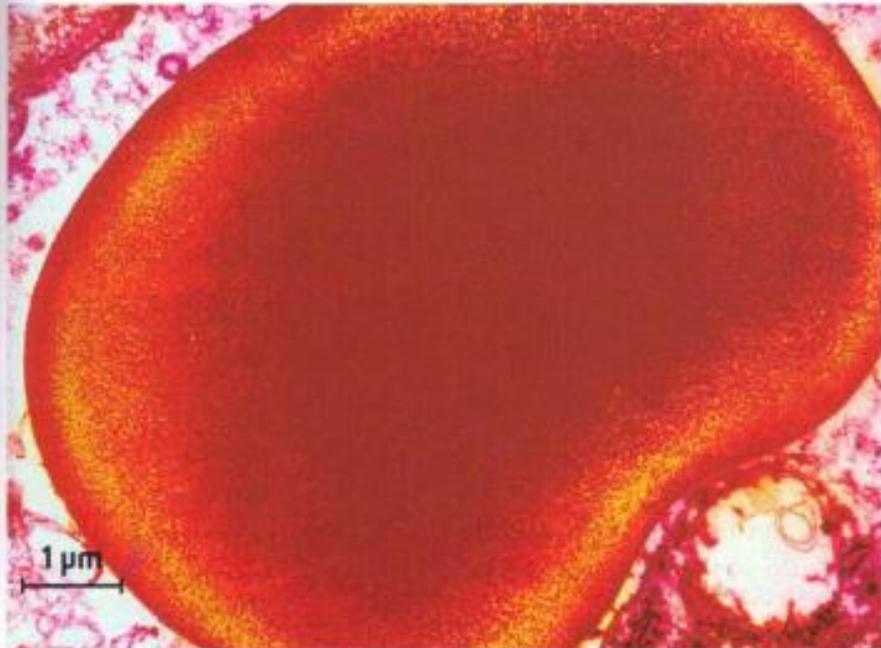
Doc c: Schéma de l'occlusion capillaire pouvant se produire dans les capillaires des articulations d'individus malades

*Hémoglobine : protéine contenue dans les globules rouges dont la fonction principale est le transport de dioxygène. Elle est constituée de quatre chaînes identiques deux à deux : deux chaînes α de 141 acides aminés chacune et de deux chaînes β de 146 acides aminés.

Structure de l'hémoglobine

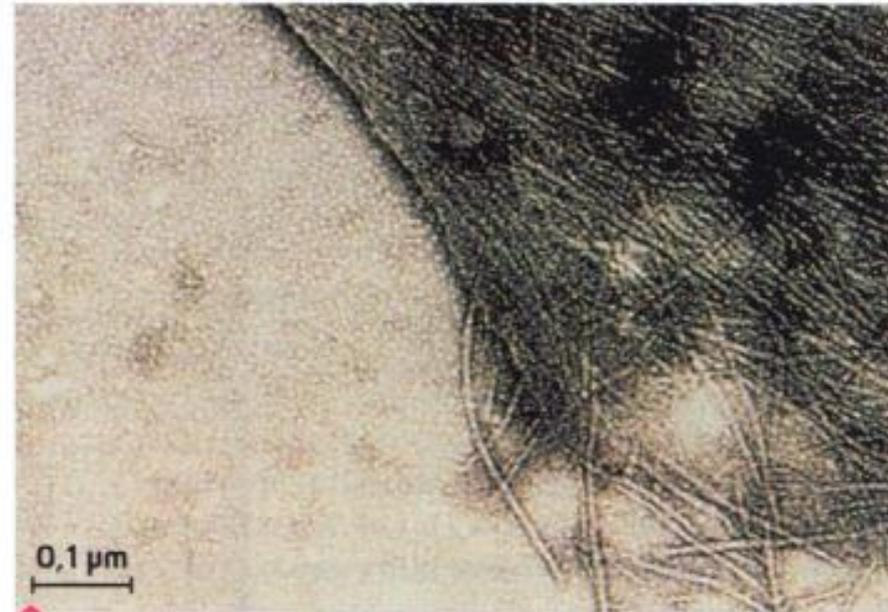


► Le cytoplasme des hématies humaines contient de l'hémoglobine, protéine qui fixe et transporte le dioxygène dans l'organisme. L'hémoglobine dite A est présente à l'état soluble dans les hématies.



a Hématie d'un individu sain (MET, image olorisée).

► Chez les individus drépanocytaires, les hématies en faucille (hématies falciformes) contiennent de l'hémoglobine condensée sous forme de fibres réunissant plusieurs molécules d'hémoglobine dite S.



b Hématie d'un individu drépanocytaire (MET).
On distingue les fibres d'hémoglobine S.

D'après le document 1 de l'activité sur la drépanocytose :

A : la forme anormale des vaisseaux sanguins modifie les globules rouges ce qui provoque une occlusion des capillaires

B : l'hémoglobine d'un individu sain est la même que celle d'un individu malade

C : l'hémoglobine est soluble dans le sang

D : les hémoglobines d'un individu malade forment des fibres qui déforment les globules rouges

D'après le document 2 :

A : l'hémoglobine de l'individu malade a subi une mutation

B : l'ARNm produit à partir du gène de l'hémoglobine est le même chez l'individu sain et chez l'individu malade

C : L'hémoglobine HBS n'a pas la même séquence d'acides aminés parce que le gène de la chaîne bêta de l'hémoglobine a subi une mutation

D : l'ARNm est produit à partir du brin non-transcrit de l'ADN

Doc 2 : Comparaison du gène de la chaîne bêta de l'hémoglobine chez un individu sain et chez un individu drépanocytaire avec Anagène

Comparaison des séquences :

	1	10	20	30	40	50	60	440	
Traitement	<	>	0	Gène de la beta-globine d'un individu sain					
brin non transcrit	<	>	0	ATGGTGCACCTGACTCCGAGAGAAGTCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGAACGTGG					GTATCACTAA
brin transcrit	<	>	0	TACCACGTGGACTGAGGCTCTCTTCAGACGGCAATGACGGGACACCCCGTTCCACTTGCACC					CATAGTGATT
ARNm	<	>	0	AUGGUGCACCVGACUCCGAGAGAAGUCUGCCGUACUGCCCUGUGGGGCAAGGUGAACGUGG					GUAUCACUAA
protéine HbA	<	>	0	X ValHisLeuThrProGluGluLysSerAlaValThrAlaLeuTrpGlyLysValAsnValAs					sTyrHis
Traitement	<	>	0	Gène de la beta-globine d'un individu atteint de drépanocytose					
brin non transcrit	<	>	0	ATGGTGCACCTGACTCCGTGAGAAGTCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGAACGTGG					GTATCACTAA
brin transcrit	<	>	0	TACCACGTGGACTGAGGCACCTCTTCAGACGGCAATGACGGGACACCCCGTTCCACTTGCACC					CATAGTGATT
ARNm	<	>	0	AUGGUGCACCVGACUCCGUGAGAAGUCUGCCGUACUGCCCUGUGGGGCAAGGUGAACGUGG					GUAUCACUAA
protéine HbS	<	>	0	X ValHisLeuThrProValGluLysSerAlaValThrAlaLeuTrpGlyLysValAsnValAs					sTyrHis

Séquences	HbA	HbS	nombre de différences d'AA
HbA	0	1	
HbS		0	

Alignement de Séquences : données concernant les séquences sélectionnées
 Longueur totale après alignement : 147 AA
 Longueur commune (en éliminant les extrémités où toutes les séquences ne sont pas représentées) : 147

D'après le document 2 :

A : l'hémoglobine de l'individu malade a subi une mutation

B : l'ARNm produit à partir du gène de l'hémoglobine est le même chez l'individu sain et chez l'individu malade

C : L'hémoglobine HBS n'a pas la même séquence d'acides aminés parce que le gène de la chaîne bêta de l'hémoglobine a subi une mutation

D : l'ARNm est produit à partir du brin non-transcrit de l'ADN

Le document 3 nous apprend que :

A : un individu homozygote pour un gène possède 2 allèles différents de ce gène

B : un individu hétérozygote pour un gène possède 2 allèles identiques de ce gène

C : il faut être homozygote pour être atteint de drépanocytose

D : il faut être hétérozygote pour être atteint de drépanocytose

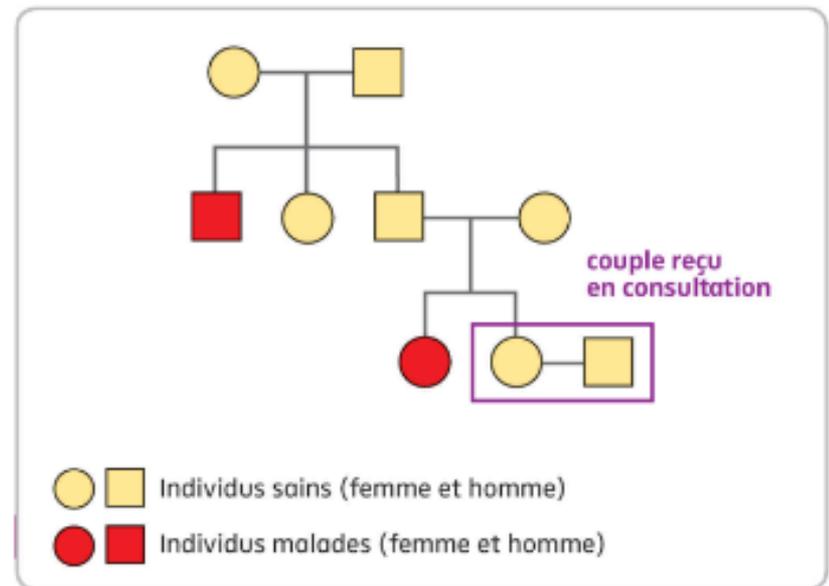
Doc 3 : La transmission héréditaire de la drépanocytose, une maladie monogénique récessive

Lors d'une consultation de conseil génétique, on commence par étudier **l'arbre généalogique** de la famille pour identifier s'il existe un risque d'avoir un enfant malade. Si ce risque existe on peut avoir recours à un dépistage génétique (pour identifier le génotype des futurs parents), par exemple par électrophorèse.

La drépanocytose est une **maladie monogénique récessive**. Un seul gène est impliqué dans la survenue de la maladie et il faut posséder 2 allèles mutés pour être malade.

Rappelons qu'un individu possède 2 allèles de chaque gène qui peuvent être identique (individu homozygote pour ce gène) ou différent (individu hétérozygote pour ce gène). Sur ces deux allèles, un allèle est hérité du père et l'autre de la mère.

Un individu hétérozygote est dit **porteur sain**, puisque il porte l'allèle délétère sans être atteint par la maladie



Arbre généalogique de Suzanne

Le document 3 nous apprend que :

A : un individu homozygote pour un gène possède 2 allèles différents de ce gène

B : un individu hétérozygote pour un gène possède 2 allèles identiques de ce gène

C : il faut être homozygote pour être atteint de drépanocytose

D : il faut être hétérozygote pour être atteint de drépanocytose

D'après le document 4 :

A : Suzanne et Antoine sont tous les 2 atteints de drépanocytose

B : Suzanne et Antoine possèdent tous les 2 des hémoglobines HBS

C : Seule Suzanne possède de l'hémoglobine HBS

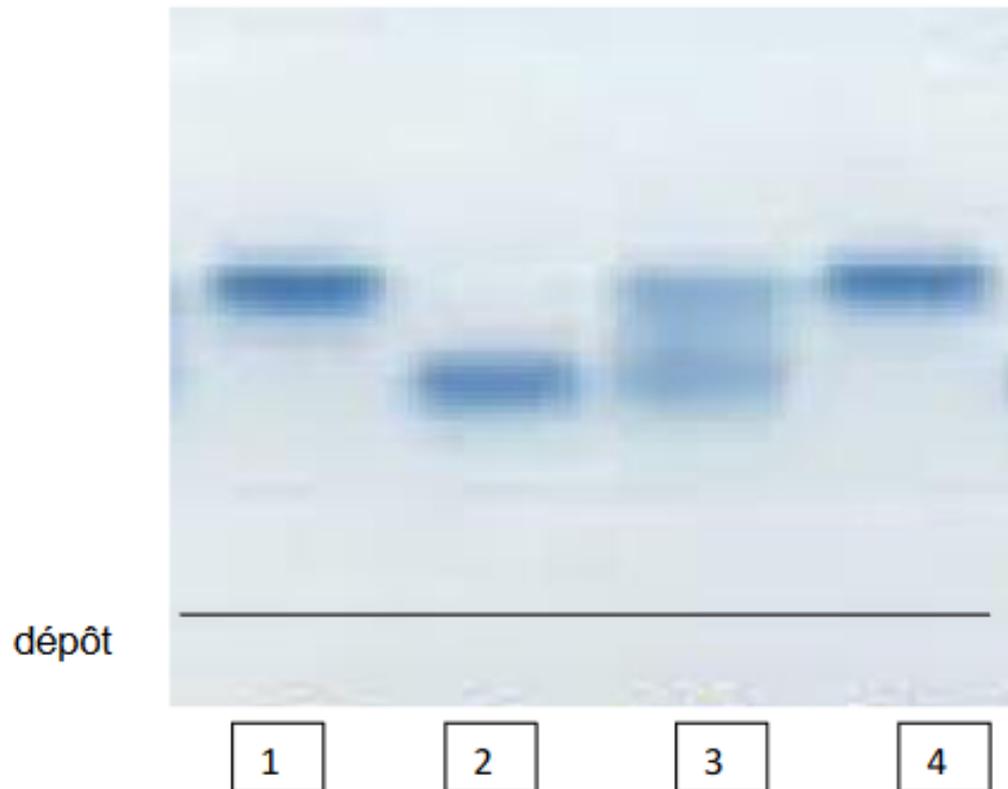
D : Seul Antoine possède de l'hémoglobine HBS

Doc 4 : Protocole d'électrophorèse d'hémoglobines sur bande d'acétate permettant de révéler les phénotypes moléculaires et les génotypes de Suzanne et d'Antoine

En milieu basique, les protéines sont chargées négativement. Lorsqu'un mélange de protéines est soumis à un champ électrique, les protéines migrent à une distance caractéristique par rapport à la ligne de dépôt, en fonction de leur taille et de leur charge.

On réalise l'électrophorèse des hémoglobines extraites au préalable des globules rouges :

- HBA témoin (1)
- HBS témoin (2)
- Hémoglobines de Suzanne (3)
- Hémoglobines d'Antoine (4)



D'après le document 4 :

A : Suzanne et Antoine sont tous les 2 atteints de drépanocytose

B : Suzanne et Antoine possèdent tous les 2 des hémoglobines HBS

C : Seule Suzanne possède de l'hémoglobine HBS

D : Seul Antoine possède de l'hémoglobine HBS

D'après cette activité :

A : l'enfant de Suzanne et d'Antoine ne peut pas avoir la drépanocytose

B : l'enfant de Suzanne et d'Antoine aura forcément la drépanocytose

C : l'enfant de Suzanne et d'Antoine aura peut être la drépanocytose

D : l'enfant de Suzanne et d'Antoine ne pourra pas transmettre la drépanocytose

Doc 5 : Echiquier de croisement permettant de déterminer les probabilités pour un couple d'avoir un enfant malade.

On représente en ligne et en colonnes es gamètes potentiellement produits par les futurs parents puis dans les cases du tableau les éventuelles cellules œufs qui en résultent. Chacune des cases de l'échiquier représente un évènement équiprobable.

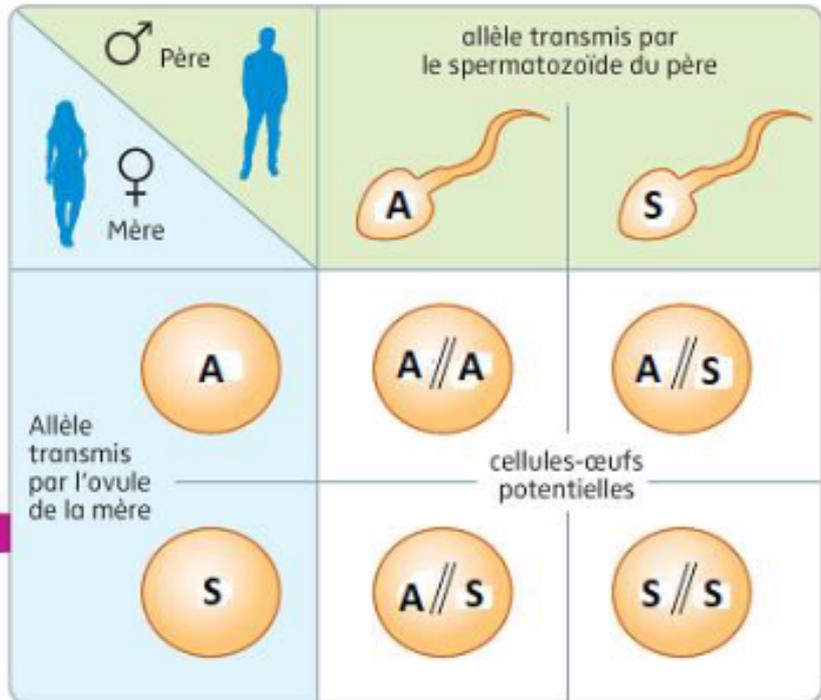
Ici on a pris l'exemple d'un couple de porteurs sains .

Notations :

A : allèle codant pour la chaîne bêta d'une hémoglobine normale

S : allèle codant pour la chaîne bêta d'une hémoglobine drépanocytaire

Génotype des cellules œufs potentielles (allèle 1 // allèle 2)



D'après cette activité :

A : l'enfant de Suzanne et d'Antoine ne peut pas avoir la drépanocytose

B : l'enfant de Suzanne et d'Antoine aura forcément la drépanocytose

C : l'enfant de Suzanne et d'Antoine aura peut être la drépanocytose

D : l'enfant de Suzanne et d'Antoine ne pourra pas transmettre la drépanocytose

D'après cette activité, la drépanocytose est une maladie héréditaire car :

A : si un parent est atteint, son enfant est forcément atteint

B : il faut être hétérozygote pour être atteint

C : elle est due à la mutation d'un gène : le gène de l'hémoglobine

D : les hommes et les femmes peuvent être atteints

D'après cette activité, la drépanocytose est une maladie héréditaire car :

A : si un parent est atteint, son enfant est forcément atteint

B : il faut être hétérozygote pour être atteint

C : elle est due à la mutation d'un gène : le gène de l'hémoglobine

D : les hommes et les femmes peuvent être atteints

La drépanocytose est une maladie :

A : génétique

B : dominante (il suffit d'avoir 1 seul allèle muté)

C : liée au sexe

D : due à la mutation de plusieurs gènes

La drépanocytose est une maladie :

A : génétique

B : dominante (il suffit d'avoir 1 seul allèle muté)

C : liée au sexe

D : due à la mutation de plusieurs gènes

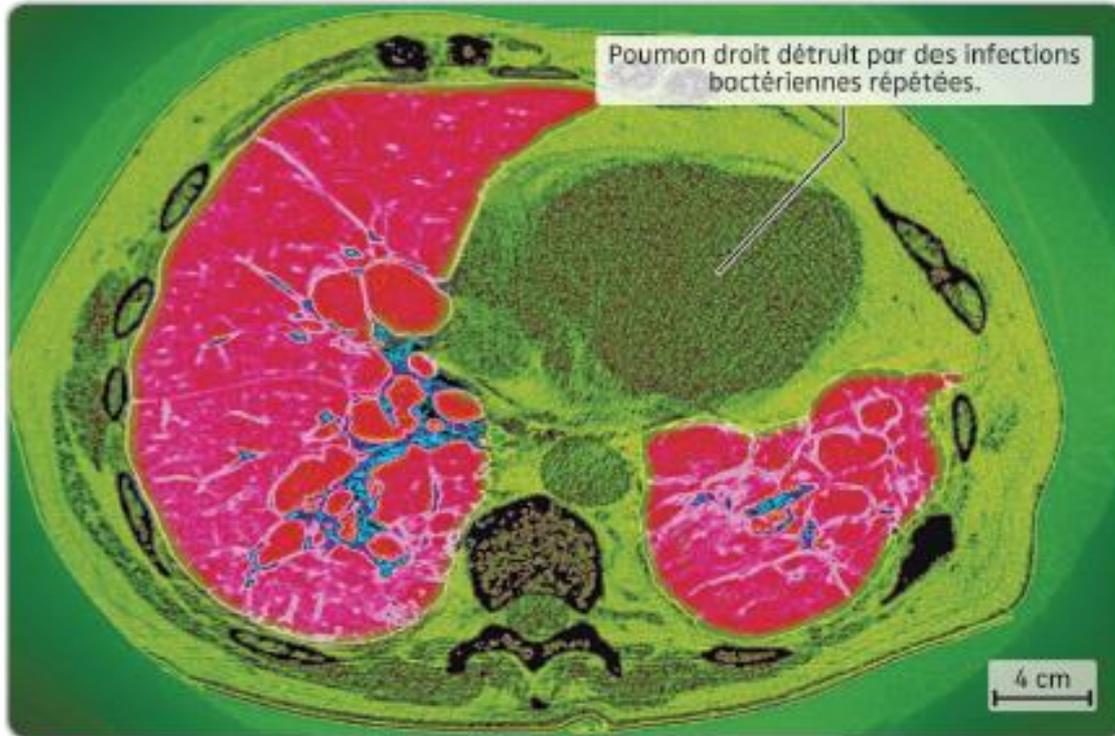
D'après l'activité sur la **mucoviscidose**

A : la mucoviscidose est une maladie qui touche principalement le foie

B : la mucoviscidose est une maladie qui touche principalement les poumons

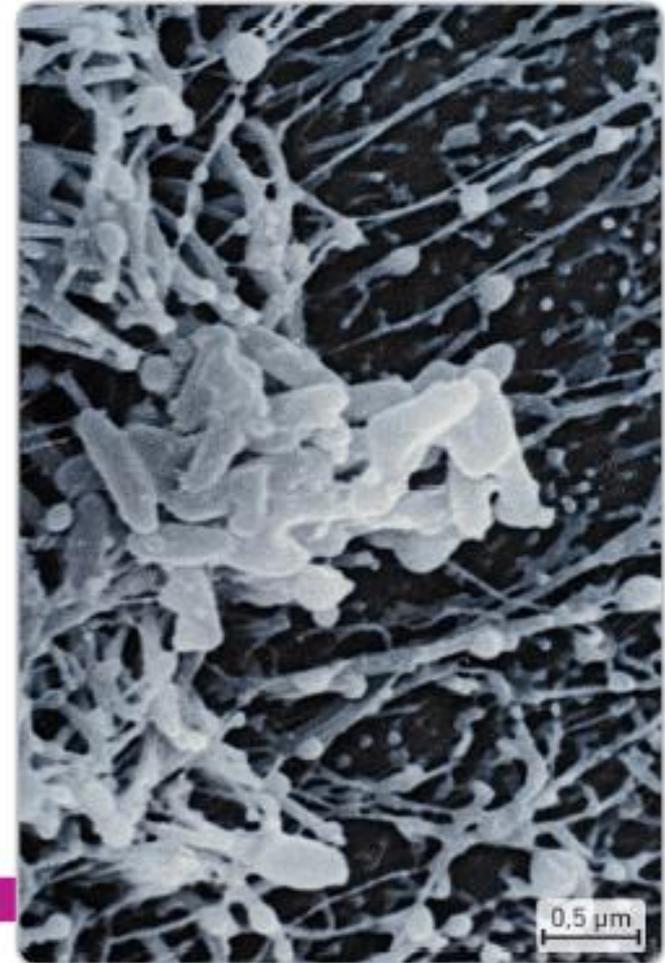
C : la mucoviscidose est une maladie qui touche principalement les reins

D : la mucoviscidose est une maladie qui touche principalement le cœur



a IRM d'un patient atteint de mucoviscidose, coupe radiale.
De nombreux organes sont touchés, mais l'importance de l'atteinte respiratoire détermine la gravité de la maladie.

Observation au MEB de bactéries se développant dans du mucus.



b

D'après l'activité sur la mucoviscidose

A : la mucoviscidose est une maladie qui touche principalement le foie

B : la mucoviscidose est une maladie qui touche principalement les poumons

C : la mucoviscidose est une maladie qui touche principalement les reins

D : la mucoviscidose est une maladie qui touche principalement le cœur

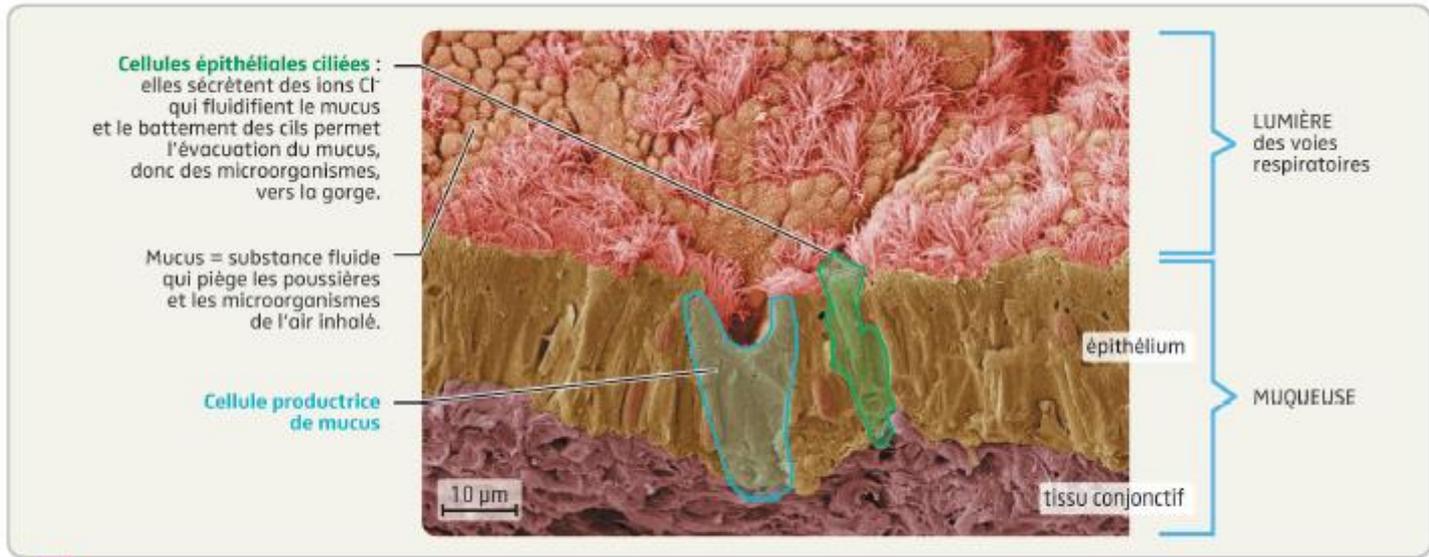
D'après l'activité sur la mucoviscidose, chez un individu malade (mutation F508del) :

A : la mutation du gène de la protéine CFTR empêche la fluidification du mucus des voies respiratoires

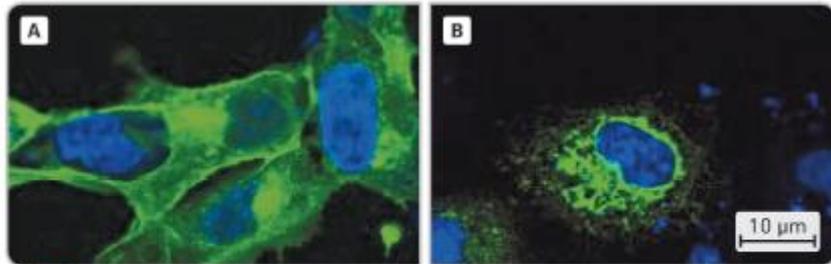
B : les cellules productrices de mucus ne fonctionnent pas correctement

C : les bactéries détruisent les cellules productrices de mucus

D : les protéines CFTR sont toujours localisées dans la membrane des cellules des bronches



c La sécrétion et le rôle du mucus au niveau d'un épithélium respiratoire sain (observation au MEB). Chez les malades, le mucus est anormalement visqueux.



d Observation en microscopie à fluorescence de cellules épithéliales ciliées. En bleu, le noyau des cellules. En vert, les protéines CFTR, implantées dans la membrane des cellules saines (image A) et bloquées dans le cytoplasme des cellules des malades (image B). La protéine CFTR est un transporteur d'ions Cl^- .

Comparison avec alignement

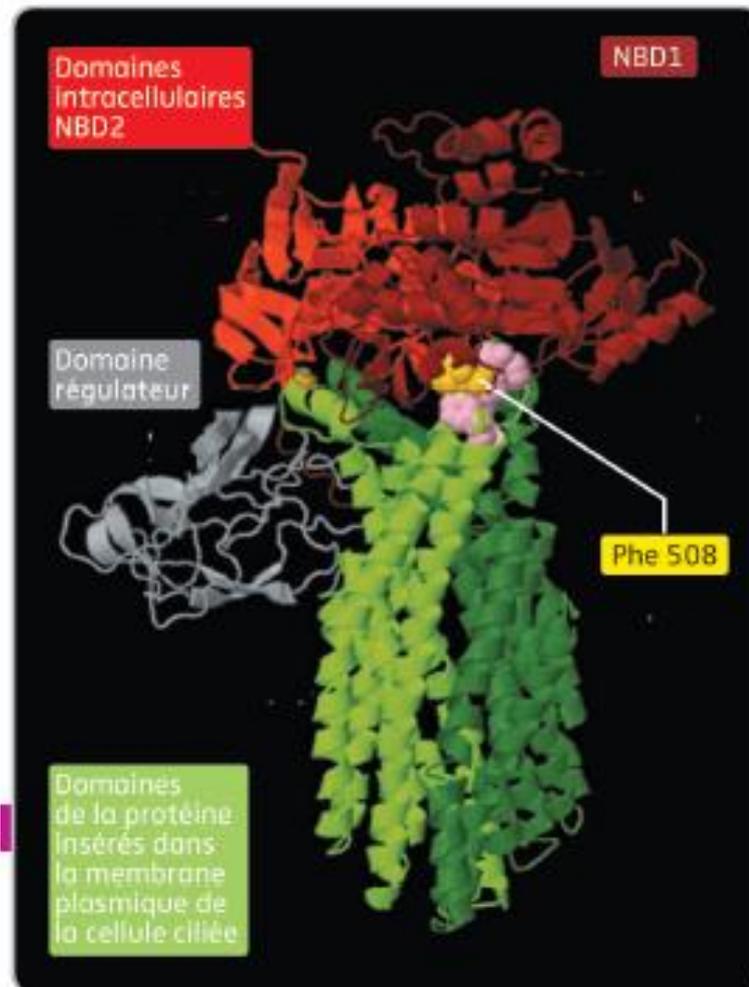
Traitement	>	0
Identités	>	0
CFTRnormal.adn	>	0
CFTRmuté.adn	>	0

Sélection : 0/4 lignes

1470 1480 1490 1500 1510 1520 1530

TCTGTTCTCAGTTTCCCTGGATTATGCCCTGGCCACCATTAAAGAAAATATCATCTTTGGTGTTC

g Copie d'écran de la comparaison de la séquence de l'allèle CFTR normal et muté avec le logiciel **Anagène**. Le gène CFTR, localisé sur la paire de chromosomes 7, permet la synthèse de la protéine CFTR. Le curseur repère le premier des deux seuls codons touchés par la mutation.



**Modèle moléculaire de la protéine CFTR normale
avec localisation de l'acide aminé Phe508.**
Il a été montré que l'acide aminé Phe508 est indispensable
à une bonne conformation de la protéine.

D'après l'activité sur la mucoviscidose, chez un individu malade (mutation F508del) :

A : la mutation du gène de la protéine CFTR empêche la fluidification du mucus des voies respiratoires

B : les cellules productrices de mucus ne fonctionnent pas correctement

C : les bactéries détruisent les cellules productrices de mucus

D : les protéines CFTR sont toujours localisées dans la membrane des cellules des bronches

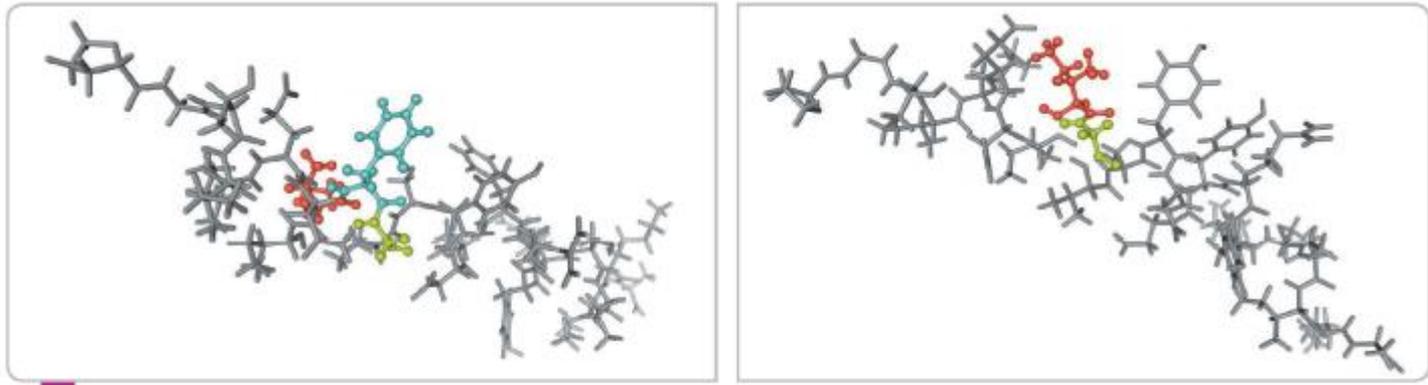
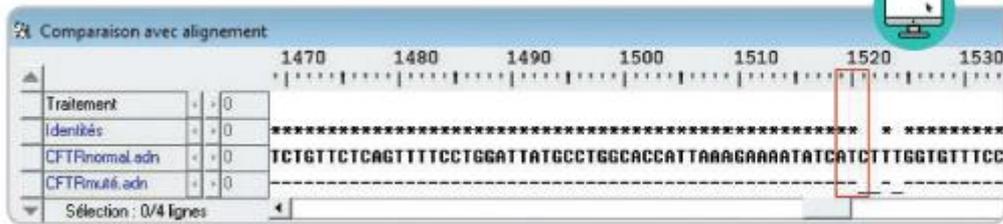
D'après l'activité sur la mucoviscidose :

A : le phénotype macroscopique détermine le phénotype cellulaire qui détermine le phénotype moléculaire

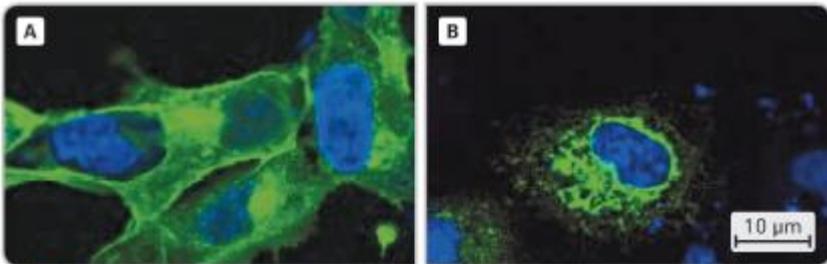
B : le phénotype cellulaire détermine le phénotype macroscopique qui détermine le phénotype moléculaire

C : le phénotype moléculaire détermine le phénotype macroscopique qui détermine le phénotype cellulaire

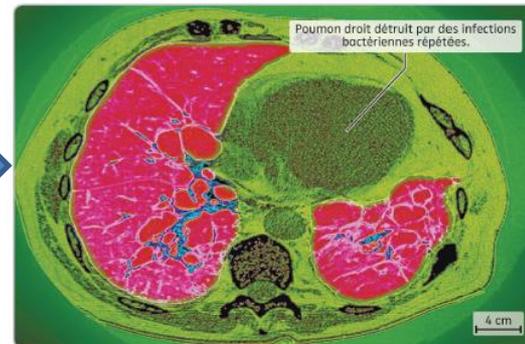
D : le phénotype moléculaire détermine le phénotype cellulaire qui détermine le phénotype macroscopique



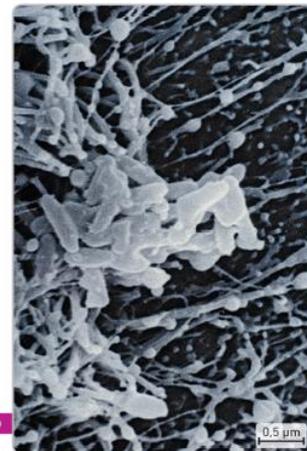
f Modèle moléculaire du domaine NBD1 d'une protéine CFTR d'un individu sain (à gauche) et d'un individu malade (à droite). En bleu, l'acide aminé Phe 508.



d Observation en microscopie à fluorescence de cellules épithéliales ciliées. En bleu, le noyau des cellules. En vert, les protéines CFTR, implantées dans la membrane des cellules saines (image A) et bloquées dans le cytoplasme des cellules des malades (image B). La protéine CFTR est un transporteur d'ions Cl^- .



a IRM d'un patient atteint de mucoviscidose, coupe radiale. De nombreux organes sont touchés, mais l'importance de l'atteinte respiratoire détermine la gravité de la maladie.



b Observation au MEB de bactéries se développant dans du mucus.

D'après l'activité sur la mucoviscidose :

A : le phénotype macroscopique détermine le phénotype cellulaire qui détermine le phénotype moléculaire

B : le phénotype cellulaire détermine le phénotype macroscopique qui détermine le phénotype moléculaire

C : le phénotype moléculaire détermine le phénotype macroscopique qui détermine le phénotype cellulaire

D : le phénotype moléculaire détermine le phénotype cellulaire qui détermine le phénotype macroscopique

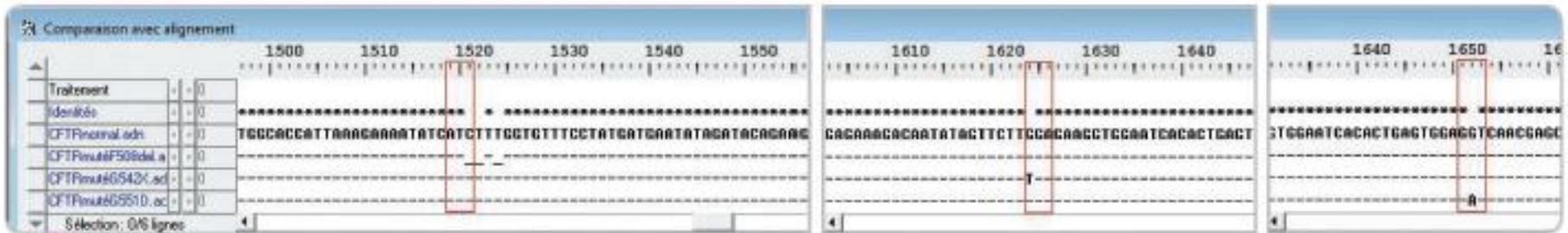
D'après l'activité sur la mucoviscidose :

A : les patients possèdent tous la même mutation

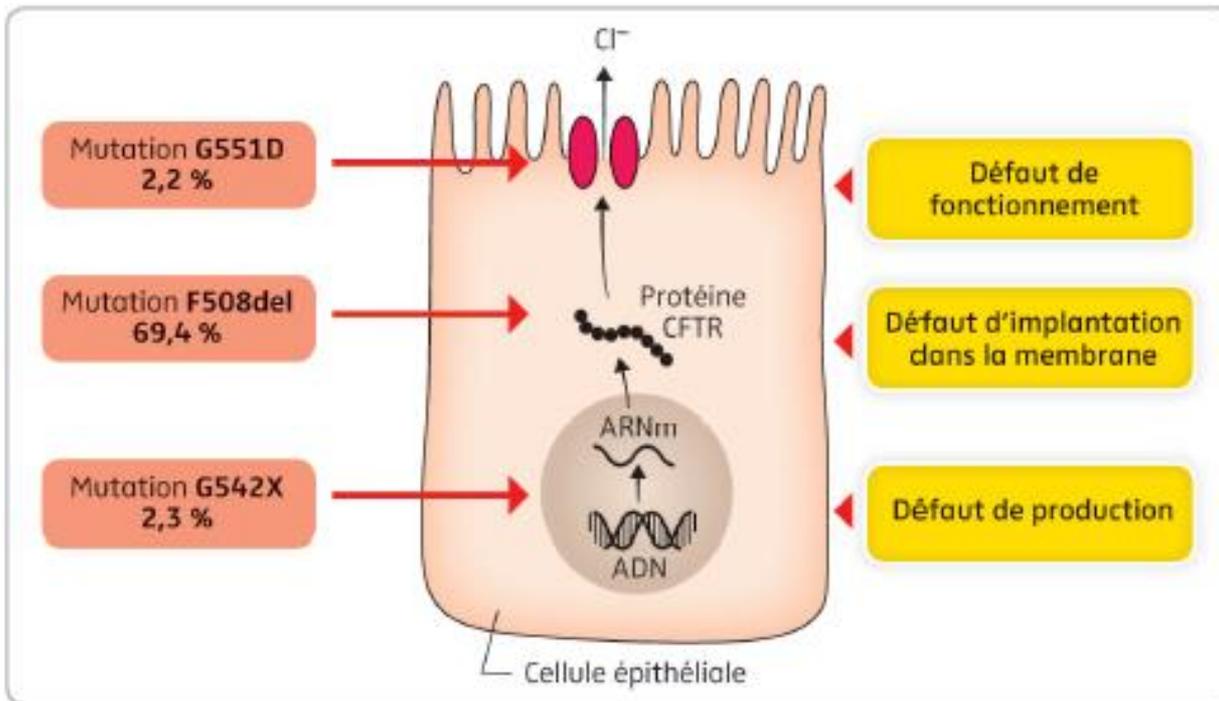
B : La thérapie protéique constitue un espoir pour certains patients

C : on peut guérir de la mucoviscidose en utilisant différents traitements

D : la mucoviscidose n'est pas une maladie héréditaire



b Copie d'écran du logiciel Anagène comparant les séquences des trois allèles mutés les plus fréquemment rencontrés avec l'allèle sain. Un individu malade peut porter deux mutations différentes de l'allèle CFTR. La position des curseurs permet de repérer le cadre de lecture.



c Fréquence et conséquences des trois mutations les plus répandues sur la mise en place de la protéine CFTR dans les cellules épithéliales. Fréquence calculée sur plus de 43 000 mutations recensées au total (source : *Cystic Fibrosis Mutations Database*).

- Les traitements palliatifs atténuent les symptômes d'une maladie sans pour autant agir sur la cause.



d La kinésithérapie respiratoire facilite l'évacuation du mucus.



e La nébulisation d'antibiotiques. Le patient inspire de fines gouttelettes d'antibiotiques en suspension dans l'air, qui vont ainsi agir directement sur le lieu de l'infection.



f La greffe des poumons est parfois proposée en dernier recours.

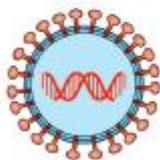
3 COMPARER les pistes de recherche pour guérir la mucoviscidose



g Le Kalydeco®, un exemple de **thérapie protéique**, est un médicament destiné aux patients porteurs de la mutation G551D. Il améliore le fonctionnement de la protéine CFTR. Dans le cas de la mutation F508del, des équipes travaillent activement sur des molécules qui interagiraient avec la protéine CFTR pour lui permettre de s'intégrer correctement dans la membrane.

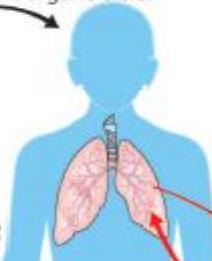
Les premières thérapies IN VIVO

1 On intègre l'**allèle CFTR** normal dans un **vecteur**.



Virus rendu inoffensif

2 Le **vecteur** est introduit dans l'organe cible.



3 Les cellules ayant intégré l'allèle CFTR normal produisent une **protéine fonctionnelle**.

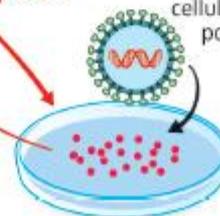
4 Des problèmes à résoudre : les **virus** déclenchent une **forte réaction inflammatoire** préjudiciable à l'état respiratoire du patient. De plus, les cellules du patient se renouvellent très vite à partir des cellules souches possédant l'allèle muté et donc **il faut souvent recommencer** le processus.

5 Une nouvelle piste de recherche : la **thérapie EX VIVO**

a) Prélèvement de **cellules souches** du patient

b) Infection de ces cellules par un virus possédant l'allèle CFTR normal

c) Réimplantation des **cellules souches** modifiées



h La **thérapie génique** consiste à implanter l'allèle CFTR sain dans les cellules épithéliales d'un malade.

D'après l'activité sur la mucoviscidose :

A : les patients possèdent tous la même mutation

B : La thérapie protéique constitue un espoir pour certains patients

C : on peut guérir de la mucoviscidose en utilisant différents traitements

D : la mucoviscidose n'est pas une maladie héréditaire

D'après l'activité sur la mucoviscidose, la thérapie génique consiste à introduire dans les cellules d'un malade

A : une protéine fonctionnelle

B : une enzyme qui répare l'ADN

C : des ribosomes qui produisent des protéines normales

D : un allèle normal

- Les traitements palliatifs atténuent les symptômes d'une maladie sans pour autant agir sur la cause.



d La kinésithérapie respiratoire facilite l'évacuation du mucus.



e La nébulisation d'antibiotiques. Le patient inspire de fines gouttelettes d'antibiotiques en suspension dans l'air, qui vont ainsi agir directement sur le lieu de l'infection.



f La greffe des poumons est parfois proposée en dernier recours.

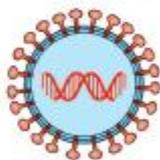
3 COMPARER les pistes de recherche pour guérir la mucoviscidose



g Le Kalydeco[®], un exemple de **thérapie protéique**, est un médicament destiné aux patients porteurs de la mutation G551D. Il améliore le fonctionnement de la protéine CFTR. Dans le cas de la mutation F508del, des équipes travaillent activement sur des molécules qui interagiraient avec la protéine CFTR pour lui permettre de s'intégrer correctement dans la membrane.

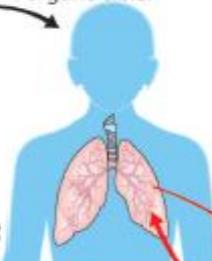
Les premières thérapies IN VIVO

1 On intègre l'**allèle CFTR** normal dans un **vecteur**.



Virus rendu inoffensif

2 Le **vecteur** est introduit dans l'organe cible.



3 Les cellules ayant intégré l'allèle CFTR normal produisent une **protéine fonctionnelle**.

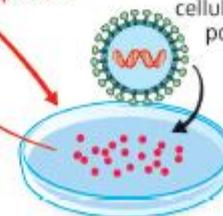
4 Des problèmes à résoudre : les **virus** déclenchent une **forte réaction inflammatoire** préjudiciable à l'état respiratoire du patient. De plus, les cellules du patient se renouvellent très vite à partir des cellules souches possédant l'allèle muté et donc **il faut souvent recommencer** le processus.

5 Une nouvelle piste de recherche : la **thérapie EX VIVO**

a) Prélèvement de **cellules souches** du patient

b) Infection de ces cellules par un virus possédant l'allèle CFTR normal

c) Réimplantation des **cellules souches** modifiées



h La **thérapie génique** consiste à implanter l'allèle CFTR sain dans les cellules épithéliales d'un malade.

D'après l'activité sur la mucoviscidose, la thérapie génique consiste à introduire dans les cellules d'un malade

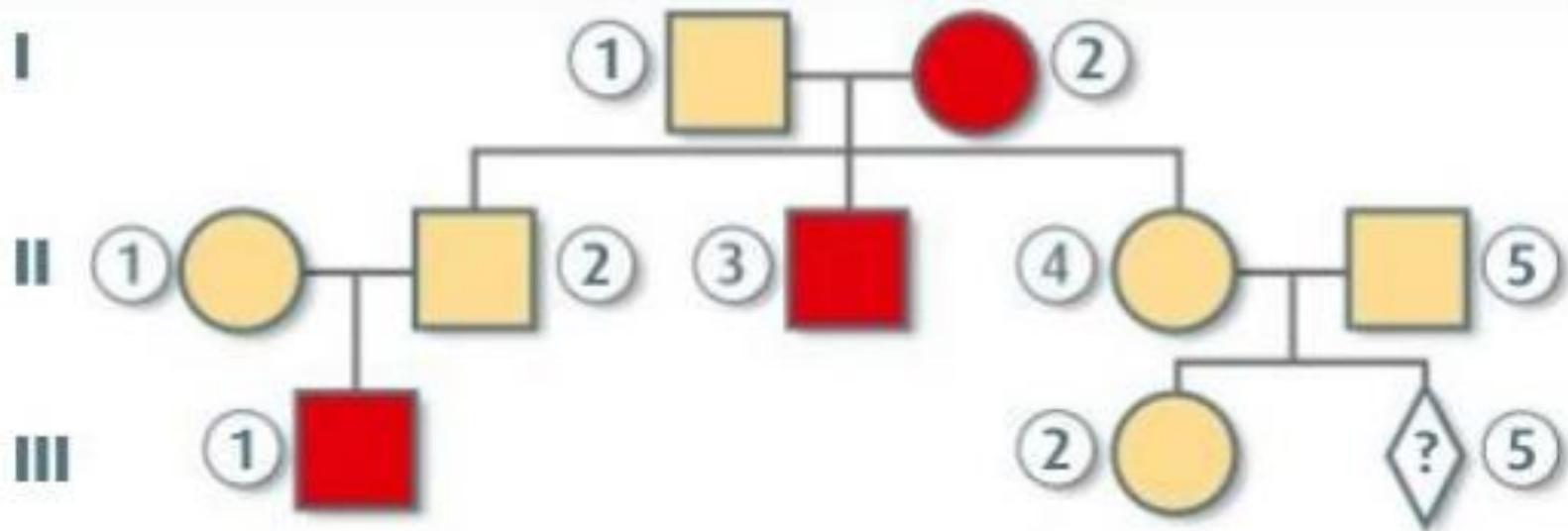
A : une protéine fonctionnelle

B : une enzyme qui répare l'ADN

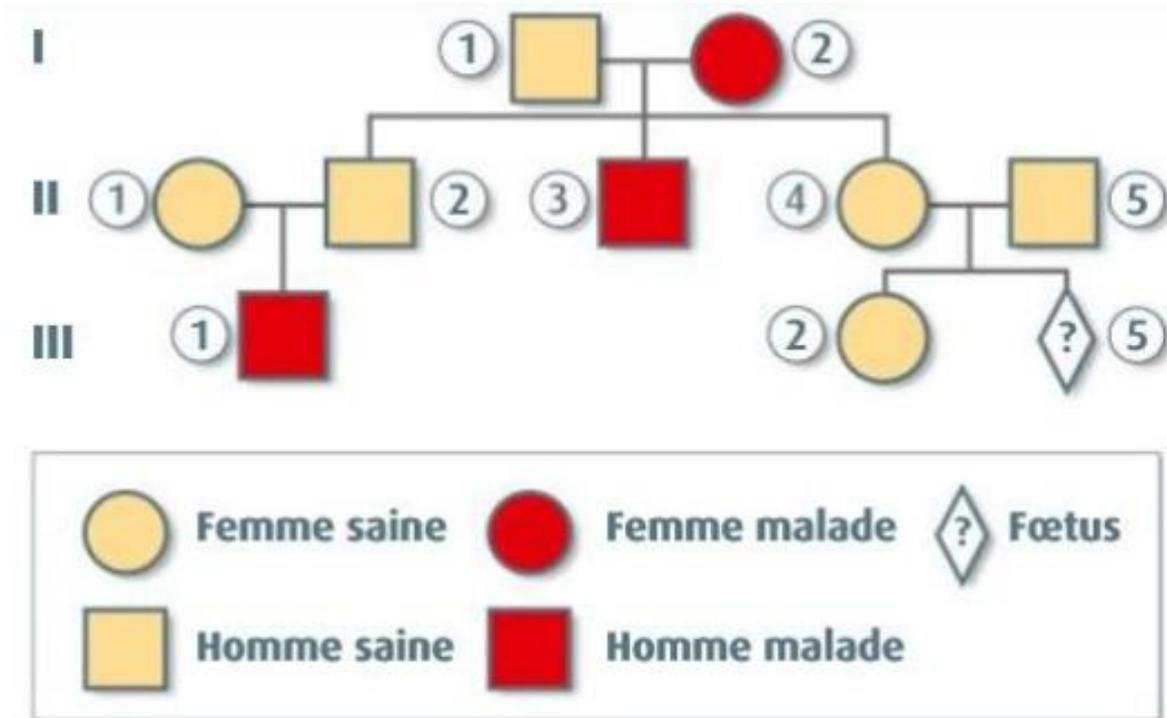
C : des ribosomes qui produisent des protéines normales

D : un allèle normal

Ci-dessous l'arbre généalogique d'une famille touchée par une maladie **autosomale** récessive :
= gène qui n'est pas localisé sur un chromosome sexuel



D'après cet arbre, on peut dire que
L'individu III.1. est :



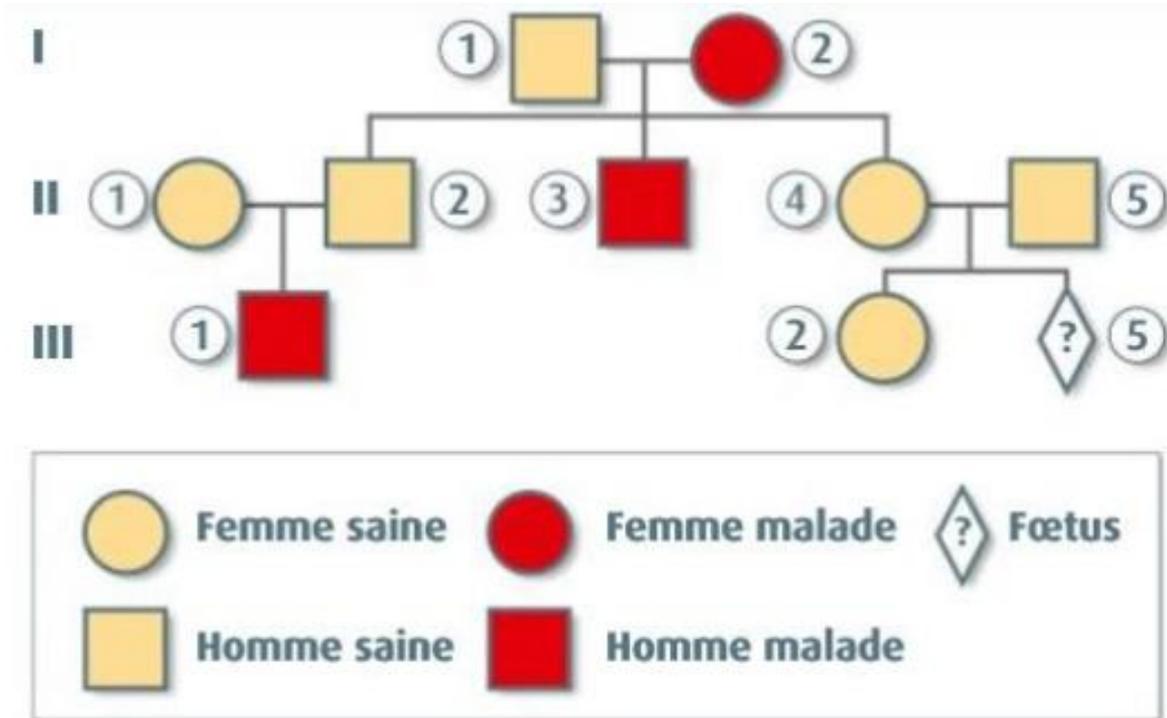
A : porteur sain

B : homozygote dominant

C : homozygote récessif

D : une femme

D'après cet arbre, on peut dire que
L'individu III.1. est :



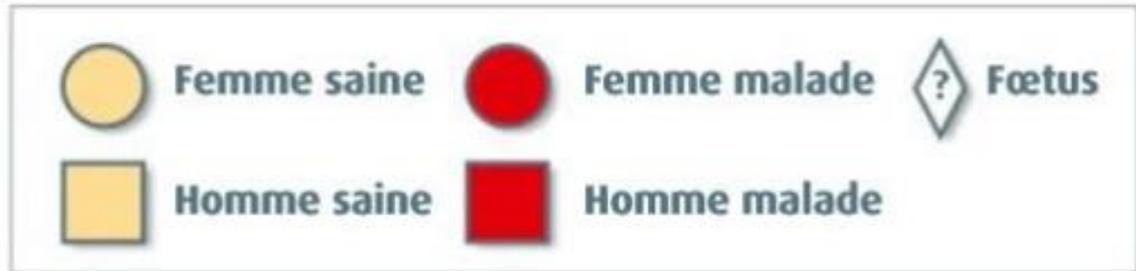
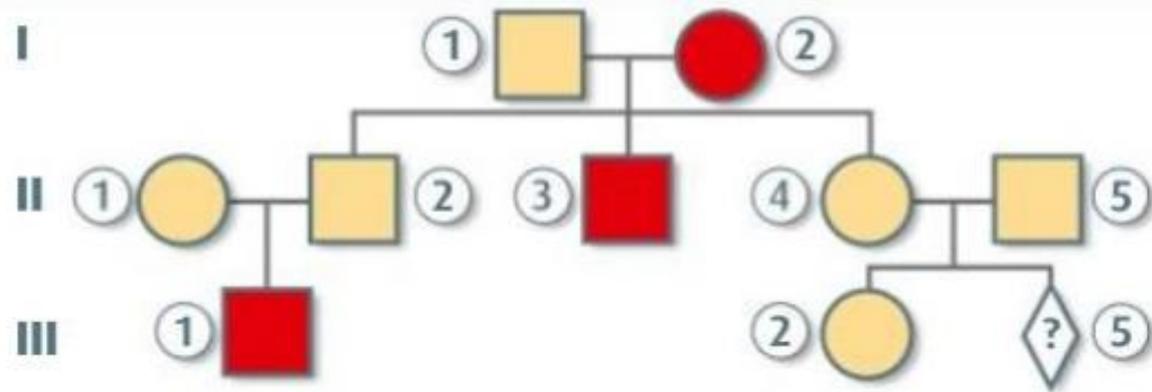
A : porteur sain

B : homozygote dominant

C : homozygote récessif

D : une femme

**D'après cet arbre, on peut dire que
L'individu II.1. est :**



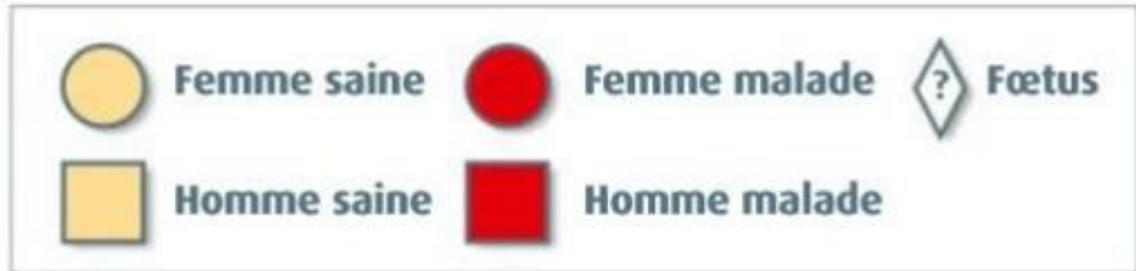
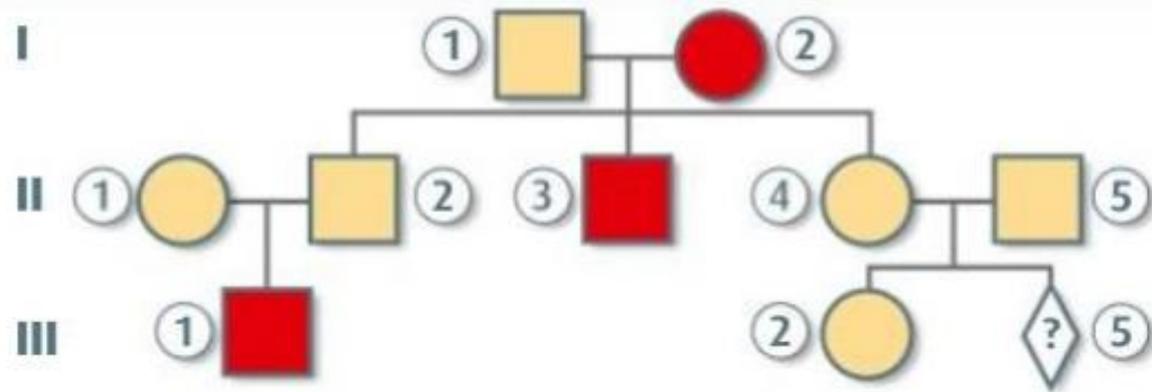
A : porteur sain

B : homozygote dominant

C : homozygote récessif

D : porteur sain ou homozygote dominant

D'après cet arbre, on peut dire que
L'individu II.1. est :



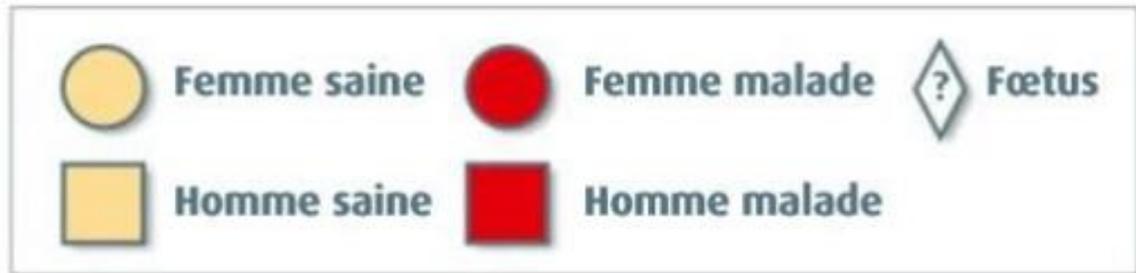
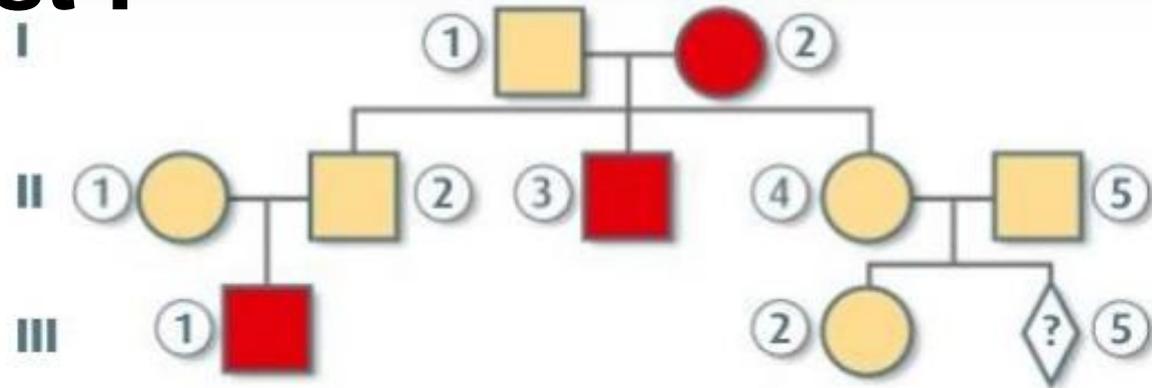
A : porteur sain

B : homozygote dominant

C : homozygote récessif

D : porteur sain ou homozygote dominant

**D'après cet arbre, on peut dire que
L'individu II.4. est :**



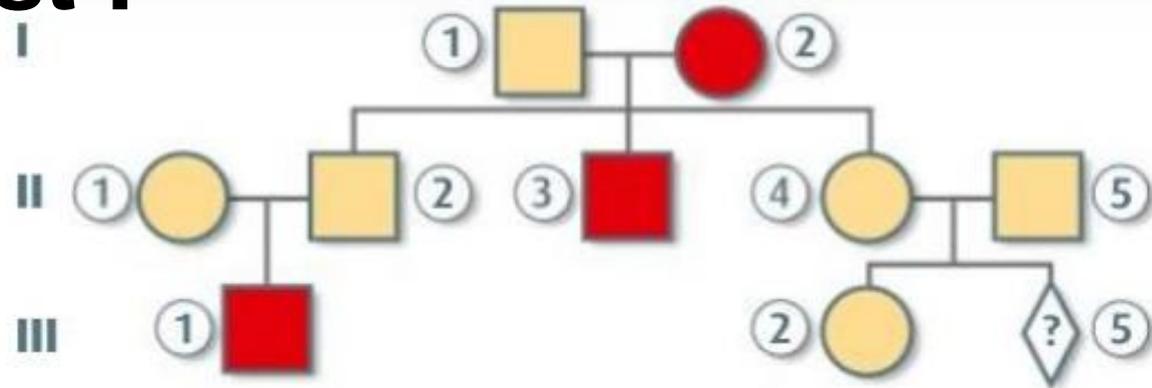
A : porteur sain

B : homozygote dominant

C : homozygote récessif

D : porteur sain ou homozygote dominant

D'après cet arbre, on peut dire que
L'individu II.4. est :



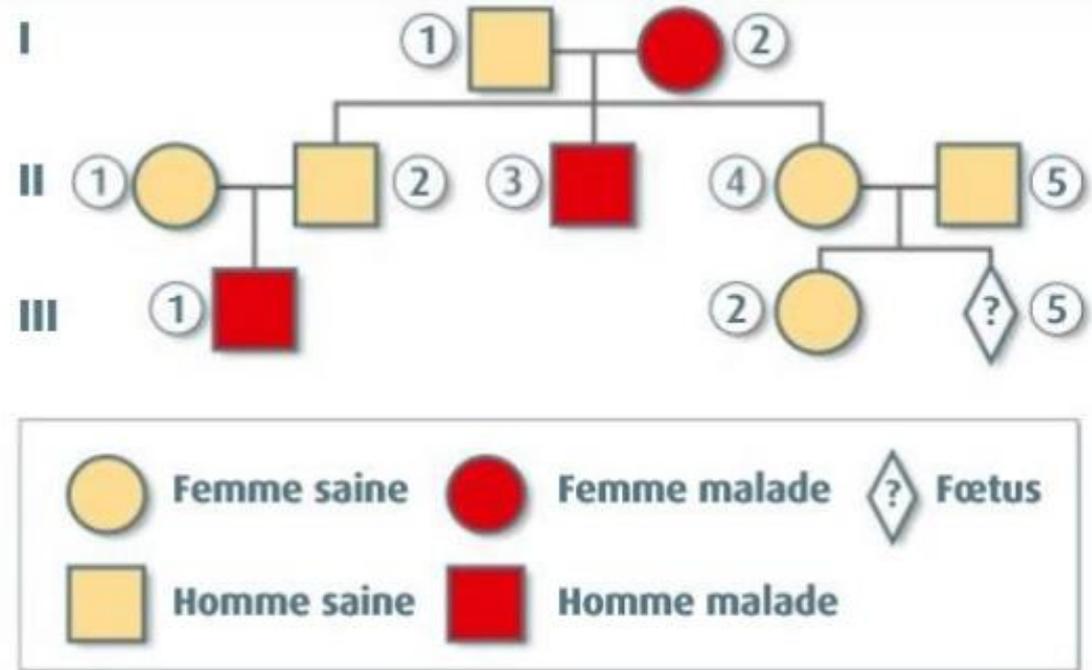
A : porteur sain

B : homozygote dominant

C : homozygote récessif

D : porteur sain ou homozygote dominant

D'après cet arbre, on peut dire que le foetus à naitre :



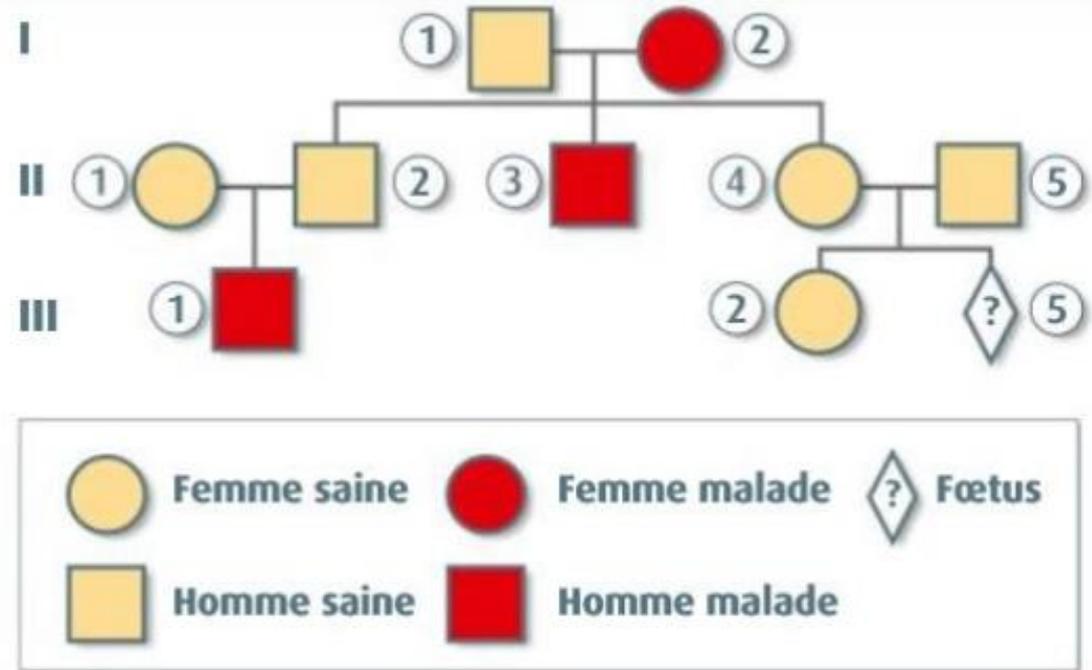
A : sera forcément malade

B : ne peut pas être malade

C : a une chance sur 2 d'être malade

D : ne sera malade que si ses deux parents sont porteurs sains

D'après cet arbre, on peut dire que le foetus à naitre :



A : sera forcément malade

B : ne peut pas être malade

C : a une chance sur 2 d'être malade

D : ne sera malade que si ses deux parents sont porteurs sains