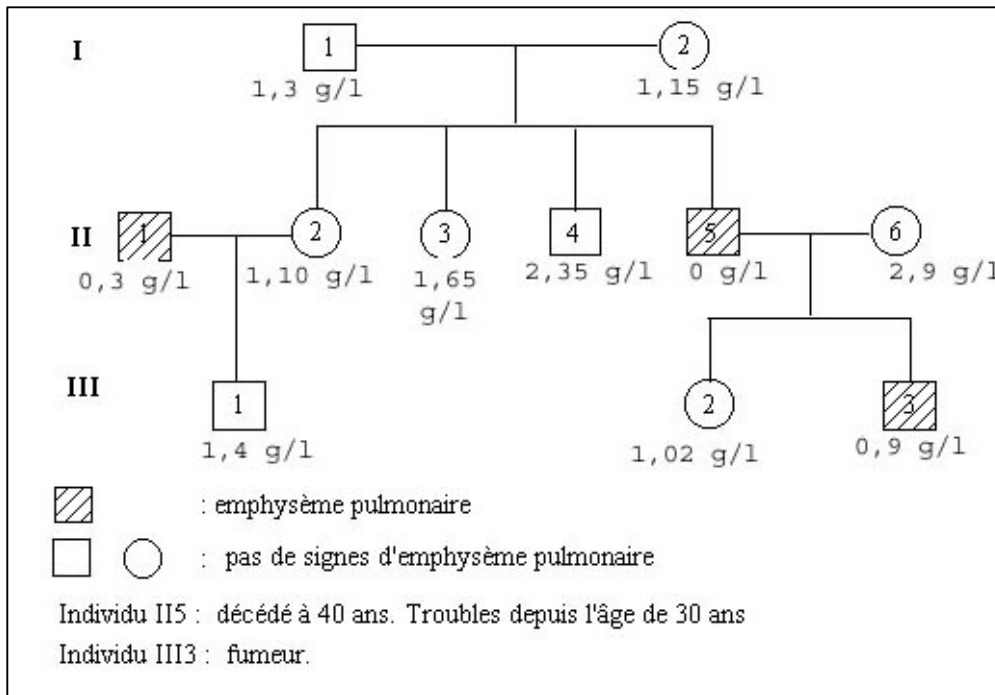


## Activité : Etude d'un arbre généalogique familial



**Document de référence : Arbre généalogique d'une famille dont 3 membres ont fait un emphysème pulmonaire.** Les carrés représentent les hommes et les ronds les femmes. Les valeurs données sous chaque individu indiquent la concentration plasmatique en alpha-antitrypsine, en g/L.

**On cherche à comprendre l'apparition des 3 cas d'emphysème pulmonaire dans cette famille. Le médecin soupçonne une maladie génétique rare et héréditaire : le déficit en alpha-antitrypsine.**

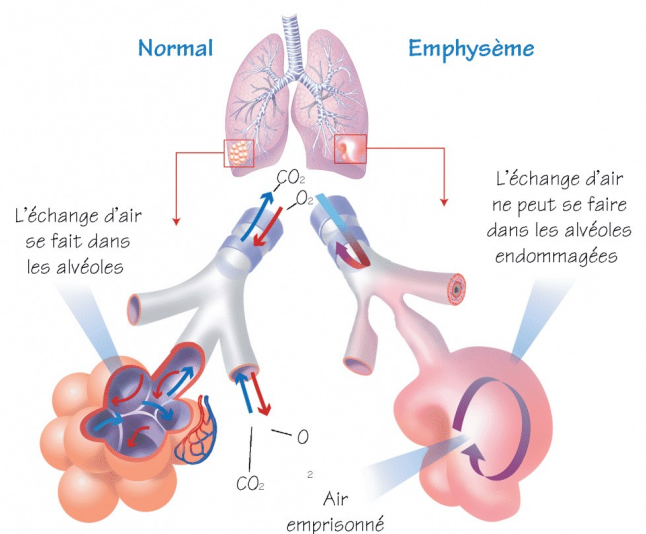
### Document 1 : l'emphysème pulmonaire

L'emphysème est la complication à terme de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Il s'agit d'une maladie évolutive qui se caractérise par la destruction progressive des alvéoles pulmonaires, petits espaces situés à l'extrémité des bronchioles permettant l'absorption de l'oxygène.

Dans l'emphysème, le poumon détruit se distend, augmente de volume ce qui comprime la cage thoracique et les muscles respiratoires, empêchant l'expiration totale de l'air. A terme, sans traitement, l'insuffisance respiratoire s'installe et devient extrêmement invalidante.

La principale cause de l'emphysème est le tabagisme mais l'exposition à des substances chimiques peuvent également en être responsable.

Il n'existe aucun traitement curatif mais l'arrêt du tabac, certains traitements (bronchodilatateurs) et la réhabilitation respiratoire peuvent ralentir la progression de la maladie. Le traitement peut également être chirurgical dans les cas d'emphysème très sévères (greffe de poumon). Source : <https://www.chu-toulouse.fr/emphyseme-pulmonaire-un-traitement-endobronchique>



## Document 2 : le déficit en alpha antitrypsine

L'alpha antitrypsine est une protéine plasmatique\* dont la concentration est généralement comprise entre 150 et 350 mg/dl. Cette protéine est produite et sécrétée par les cellules hépatiques\*.

L'alpha antitrypsine est une protéine qui protège la matrice extracellulaire\* de divers organes, dont les poumons, en inhibant l'activité de l'élastase.

En effet au cours d'une réaction inflammatoire, la mort de certains leucocytes (les granulocytes), provoque la libération d'élastase. L'élastase est une enzyme très puissante capable de cliver les protéines de la matrice extracellulaire (élastine et collagène). Au niveau de la matrice extracellulaire des alvéoles pulmonaires, l'élastase est libérée en permanence à bas taux et, sans l'action inhibitrice de l'alpha anti trypsin, cette libération pourrait conduire à la destruction du tissu conjonctif des alvéoles pulmonaires.

L'alpha antitrypsine exerce son action inhibitrice en se liant fortement et de façon quasi irréversible au site actif de l'élastase. Certaines substances de la fumée de cigarette peuvent modifier des acides aminés de l'élastase au niveau du site de liaison avec l'alpha antitrypsine, ce qui diminue l'affinité\* de l'alpha antitrypsine pour l'élastase et donc son action inhibitrice.

Des études épidémiologiques montrent qu'une concentration plasmatique inférieure à 80 mg.dl<sup>-1</sup> est associée à un risque d'emphysème pulmonaire. A ces concentrations l'alpha antitrypsine inhibe insuffisamment l'élastase et celle-ci détruit peu à peu le tissu conjonctif, en particulier au niveau des alvéoles pulmonaires.

*\*plasma : fraction liquide du sang*

*\* cellules hépatiques : cellules du foie*

*\* matrice extracellulaire : réseau de molécules qui lie les cellules entre elles et les organise en tissus*

*\* affinité : capacité d'une enzyme à former un complexe avec un substrat*

## Doc 3 : le polymorphisme du gène de l'alpha antitrypsine

Le gène de l'alpha antitrypsine est porté par le chromosome 14. Il existe de très nombreux allèles de ce gène : 75 allèles ont une fréquence supérieure à 1% dans les populations humaines. Le tableau ci-dessous recense les principaux allèles rencontrés dans les populations humaines.

### Fréquence des principaux allèles de l'alpha-antitrypsine et concentrations plasmatiques en alpha antitrypsine correspondant.

Allèles	Fréquence estimée pour la population blanche des États-Unis d'Amérique (en %)	Taux d'alpha-antitrypsine dans le sang (en% par rapport au normal) chez l'homozygote	Quantité d'alpha-antitrypsine dans le sang (mg/dl <sup>-1</sup> ) chez l'homozygote	Risques de maladie chez l'homozygote
M'1	20-23	100	150-350	non
M1	44-49	100	150-350	non
M2	14-19	100	150-350	non
M3	10-11	100	150-350	non
S	2-4	40-70	100-200	non
Z	1-2	10-15	15-50	oui
NULL1	Rare	0	0	Oui, précoces
NULL2	Rare	0	0	Oui, précoces

Ces allèles peuvent être regroupés en 3 ensembles :

- **Les variants normaux (M'1, M1, M, M3).** Les allèles codent pour des molécules d'alpha antitrypsine différentes mais également fonctionnelles et sécrétées de façon équivalente.

- **Les variants déficients (S et Z).**

L'allèle S code pour une protéine inhibant correctement l'activité de l'élastase, donc fonctionnelle, mais sécrétée en plus faible quantité que les protéines codées par les variants normaux.

L'allèle Z code pour une protéine dont la structure tridimensionnelle est modifiée. Son activité inhibitrice de l'élastase est réduite et, de plus, elle est sécrétée en faible quantité.

- **Les variants « NULL ».** Un homozygote pour un allèle « NULL » a une concentration plasmatique nulle d'alpha-antitrypsine. Les protéines codées par ces allèles sont raccourcies, très instables et rapidement détruites.

Notons qu'un individu hétérozygote peut donc produire deux protéines alpha antitrypsine différentes puisque chaque allèle est exprimé et conduit à la synthèse d'une des formes de l'alpha antitrypsine. Il existe donc une très grande diversité de phénotypes possibles.

#### **Document 4 : fichiers de séquences Anagène, logiciel Anagène et sa fiche technique.**

- Fichier allAT.edi : séquences des principaux allèles du gène de l'alpha antitrypsine
- Fichier allATfamille.edi : séquences de deux allèles du gène de l'alpha antitrypsine de chacun des individus de la famille du document de référence.

*Rq : les deux fichiers peuvent être ouverts dans la même fenêtre.*

*L'allèle M'1 sera choisi comme allèle de référence.*

**Production attendue** : un tableau indiquant pour chacun des 3 cas étudiés, le génotype de l'individu (avec l'origine paternelle ou maternelle de chacun des 2 allèles), le phénotype moléculaire résultant de ce génotype et l'explication du phénotype macroscopique de l'individu.

#### **Critères de réussite :**

- ✓ Le tableau permet **d'expliquer l'apparition des 3 cas d'emphysèmes** dans cette famille.
- ✓ Pour chacun de ces 3 cas :
  - Les **2 allèles de l'individu auront été identifiés** (ainsi que l'origine maternelle ou paternelle de chacun). Pour chaque allèle, la nature et la position de la (des) mutation(s) identifiée(s) auront été précisées (par rapport à) l'allèle de référence M'1).
  - Le **phénotype moléculaire aura été précisément décrit** : conséquence de la ou des mutations sur la séquence de la protéine ( nature et position du(des) AA modifiés) , sur sa structure tridimensionnelle, sur son activité et sa quantité dans le plasma sanguin.
  - Le **phénotype macroscopique de l'individu aura été mis en relation avec son génotype et son phénotype moléculaire précédemment décrit et éventuellement avec son mode de vie.**
- ✓ Ces explications sont **en accord avec** les documents et en particulier avec les informations extraites du document de référence. Le génotype de chaque individu et son phénotype moléculaire permettent d'expliquer le phénotype macroscopique.
- ✓ Le tableau est soigné. Les intitulés de lignes et de colonnes sont pertinents. Les traits sont tracés à la règle. Le tableau est « fermé ». Il comporte un titre pertinent.