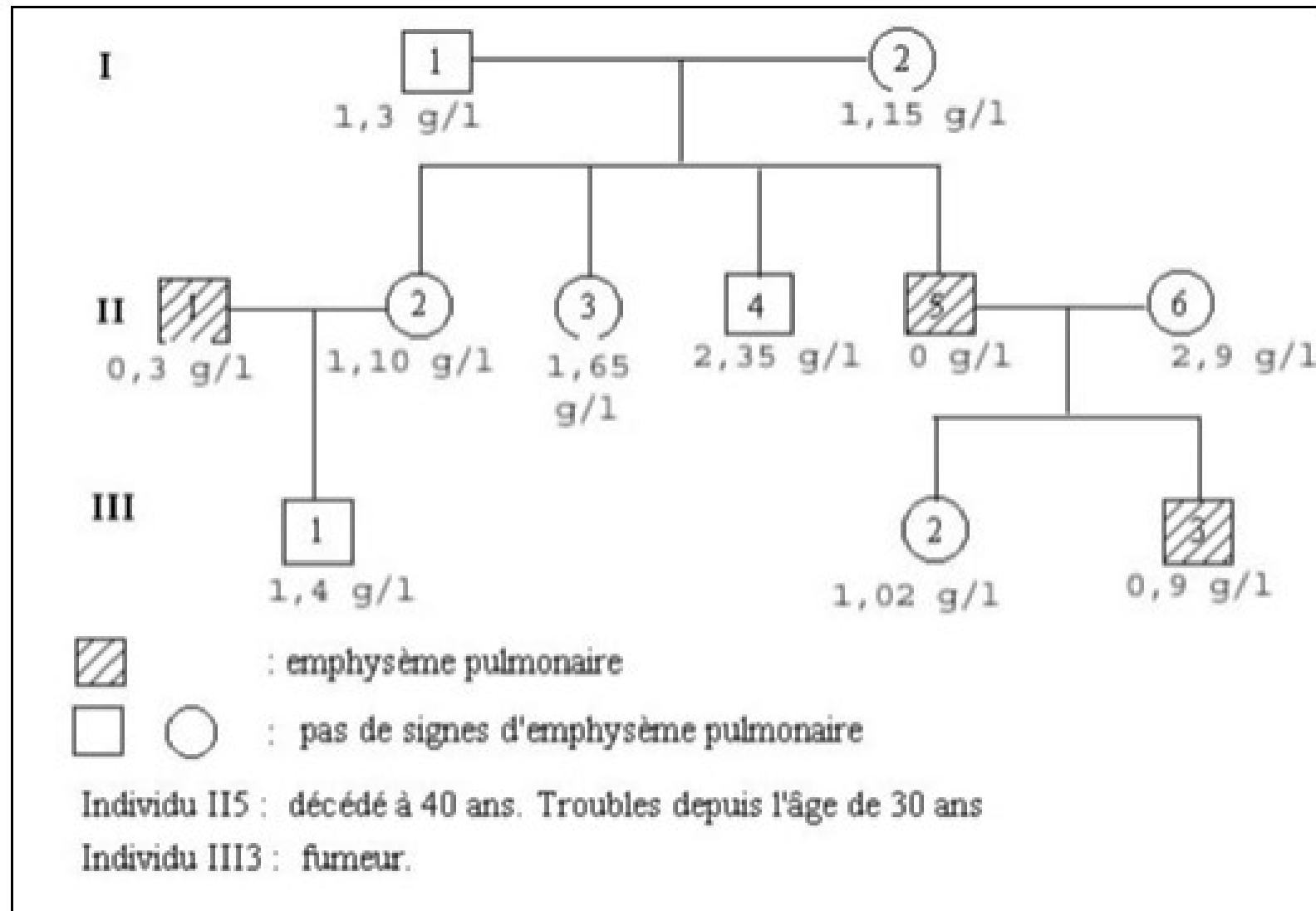


Activité : Etude d'un arbre généalogique familial



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

Individu	II-1
Génotype déterminé par comparaison sur Anagène	(z//z) Allèle Z : substitution G→A position 1096
Origine des allèles	Il est homozygote et on peut juste dire que l'un des allèles « z » provient de son père, l'autre de sa mère.
Phénotype moléculaire	- Il est qualifié de déficient en Antitrypsine. - 1AA modifié en position 366 Glu →Lys - structure 3D modifiée - activité de la protéine réduite - synthétisée en faible quantité (0.3g/L chez cet individu contre 1.5g/L minimum). Comme l'individu est homozygote, il ne produit que de l'ATz anormale. L'ATz ne peut presque pas se lier au site actif de l'élastase qui conserve son rôle de clivage des protéines de la matrice extra-cellulaire.
Phénotype macroscopique	L'ATz inhibe donc peu l'élastase qui, libérée lors de réactions inflammatoires, va conduire à la dégradation progressive du tissu conjonctif des poumons et provoquer l'emphysème.

Individu	II-5
Génotype déterminé par comparaison sur Anagène	(null1//null1) null 1 : délétion d'un C en position 552
Origine des allèles	Il est homozygote et on peut juste dire que l'un des allèles « null1 » provient de son père, l'autre de sa mère. (parents non atteints et porteurs sains donc hétérozygotes).
Phénotype moléculaire	- Les protéines ATnull1 synthétisées sont raccourcies (apparition d'un codon STOP, protéine de 183 AA au lieu de 418 - protéine très instable et rapidement détruite, donc quantité nulle d'AT dans le sang - Comme il est homozygote, il ne produit que de l'ATnull1 non fonctionnelle. - [ATnull1] = 0. Cet individu n'a pas d'AT ! - Elle ne peut pas se lier au site actif de l'élastase qui conserve son rôle de clivage des protéines de la matrice extra-cellulaire. L'élastine et le collagène de l'individu sont rapidement détruits.
Phénotype macroscopique	L'ATnull1 n'inhibe pas du tout l'élastase qui, libérée lors de réactions inflammatoires, va conduire à la dégradation progressive du tissu conjonctif des poumons et provoquer l'emphysème précoce. Cet individu en est mort à 40 ans.

Individu	III-3
Génotype déterminé par comparaison sur Anagène	(null1//M1) allèle M1 : substitution C→T position 710
Origine des allèles	Il est hétérozygote et on peut dire que son allèle null1 est hérité de son père homozygote. Sa mère lui a donc donné M1.
Phénotype moléculaire	Les protéines ATnull1 synthétisées sont raccourcies, très instables et rapidement détruites. Cf colonne précédente. Les protéines ATM1 synthétisées sont fonctionnelles (Ala→Val position 237). Il a un taux d'AT total correct (90>80mg/dl ou 0.8 g/L) En revanche III-3 est fumeur ! Donc l'affinité de l'ATM1 pour l'élastase est baissée. Bien que génétiquement l'ATM1 synthétisée soit fonctionnelle, en pratique après action du tabac, elle ne peut plus se lier correctement au site actif de l'élastase qui conserve son rôle de clivage des protéines de la matrice extra-cellulaire. L'élastine et le collagène de l'individu sont détruits tout de même.
Phénotype macroscopique	L'ATM1 n'inhibe pas assez l'élastase qui, libérée lors de réactions inflammatoires, va conduire à la dégradation progressive du tissu conjonctif des poumons et provoquer l'emphysème. <i>Cet individu devrait arrêter le tabac.</i>