

TD1- Les maladies génétiques monogéniques

Les relations entre le génome et la santé prennent aujourd'hui une importance majeure et concernent de multiples aspects. Les mutations et leurs effets négatifs ont également une importance majeure sur la santé des individus, comme dans le cas des maladies génétiques ou des cancers. Le caractère héréditaire (c'est-à-dire transmissible de génération en génération) de certaines maladies témoigne de leur origine génétique. En effet, certaines mutations de l'ADN sont à l'origine d'allèles responsables de pathologies. Dans cette situation, l'expression des allèles mutés perturbe la formation de protéines fonctionnelles. Le phénotype moléculaire est ainsi modifié, ce qui a des répercussions sur le phénotype cellulaire et le phénotype macroscopique.

Objectif de connaissance: Comprendre les causes, le mode de transmission, les effets phénotypiques et les traitements possibles d'une maladie génétique monogénique.

Objectifs de savoir faire: Analyse d'arbre généalogique, détermination des allèles, calcul de probabilité



Documents de référence

Doc1. La mucoviscidose

<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/mucoviscidose>

Doc. 2 Comparaison partielle de 3 allèles du gène CFTR

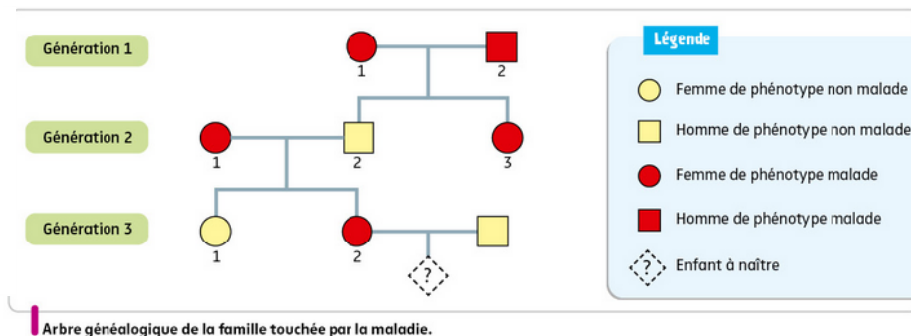
CFTR-CDS correspond à l'allèle qui code pour la protéine CFTR fonctionnelle CFTR-R553X et CFTR-DeltaF508 correspondent à deux autres allèles.

Identification	Base sous le curseur : 1520	Base sous le curseur : 1657
Comparaison <input checked="" type="checkbox"/> CFTR-CDS.Adn <input checked="" type="checkbox"/> CFTR-R553X.Adn <input checked="" type="checkbox"/> CFTR-DeltaF508.Adn	AAGAAAATATCATCTTTGGTGTTCCTATGATG	AGTGGAGGTCAACGAGCAAGAATTTCTTTAGC

Avec ce logiciel, un tiret – indique une similitude de nucléotide entre les séquences, un tiret _ indique une délétion (suppression de nucléotides).

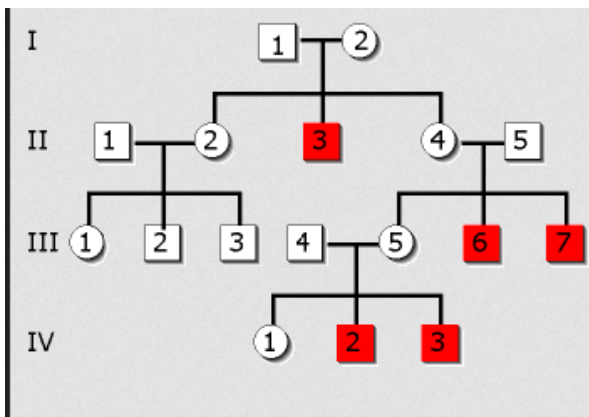
Doc.3. La transmission héréditaire de la rétinite pigmentaire

La rétinite pigmentaire est une maladie qui provoque une perte progressive et irréversible de la vision. Elle touche 1 personne sur 3 500 environ. Plusieurs gènes peuvent intervenir mais, dans la famille étudiée ci-dessous, un seul gène, le gène codant la rhodopsine (pigment présent dans les cellules photoréceptrices de l'œil), est impliqué. Ce gène possède deux allèles, l'allèle normal (noté « rhonorm ») et l'allèle muté (noté « rhore »).



Doc.4. Arbre généalogique d'une famille touché par la maladie de Duchesne

La myopathie de Duchesne est une maladie héréditaire rare à transmission récessive. Elle touche chaque année 150 à 200 nouveaux-nés en France. Environ 2 500 personnes sont affectées par la maladie en France. Cette maladie se caractérise par une détérioration musculaire, progressive et généralisée, en raison d'un déficit en dystrophine. Cette protéine sert normalement à la bonne tenue et à la bonne cohésion des fibres musculaires entre elles. Sans cette protéine, la fibre musculaire ne peut plus résister aux forces exercées lors de la contraction, et elle finit par dégénérer. Ainsi, un déficit en dystrophine entraîne progressivement la dégénérescence des muscles. Il existe différentes dystrophies musculaires, toutes liées au même gène, le gène DMD qui code normalement pour la dystrophine. Ce gène est situé sur le chromosome X.





Etude de la mucoviscidose

Activité 1 : La maladie de la mucoviscidose

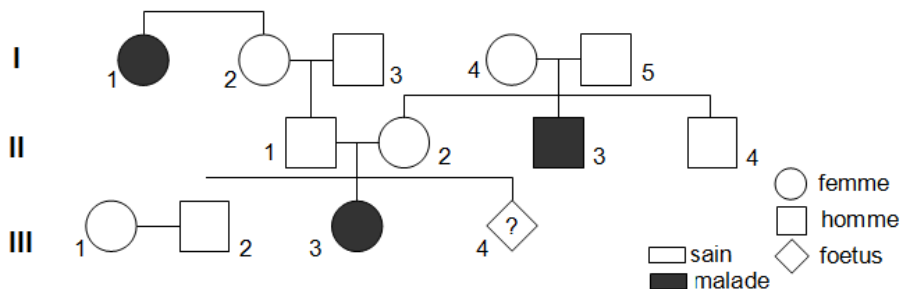
La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques héréditaires graves dans la population caucasienne. Elle entraîne une atteinte respiratoire létale qui concerne environ une naissance sur 2500 en Europe et en Amérique du Nord. Bien que l'espérance de vie des individus touchés ait considérablement augmentée depuis les années 1980, aucun traitement ne permet aujourd'hui de venir à bout de la maladie.

a. Exploiter l'ensemble des données des **doc 1 et 2** pour compléter le tableau des phénotypes.

Maladie	Mucoviscidose
Gène affecté	
Chromosome concerné	
Phénotype moléculaire	
Phénotype cellulaire	
Phénotype macroscopique	

Activité 2: Etude de l'arbre généalogique d'une famille affecté par la mucoviscidose

L'arbre généalogique ci-dessous correspond à celui d'une famille chez laquelle plusieurs personnes sont atteintes de mucoviscidose. On note m : allèle muté récessif à l'origine de la mucoviscidose - S : allèle « sain »



a. Cette maladie étant à transmission autosomique récessive, déterminer le génotype des individus :

- I.1 :
- II.1 et II.2 :
- III.3 :

b. Déterminer la probabilité que le foetus III.4 soit :

- Malade :
- Porteur sain :

Le tableau ci-dessous correspond à un échiquier de croisement. Pour chaque parent, nous indiquons les allèles qu'il peut transmettre avec leur probabilité

	Père III.1		
Mère III.2			



La rétinite pigmentaire

Activité 3: Etude de la rétinite pigmentaire

- a. Déterminer, en justifiant, si la maladie est monogénique récessive (il faut avoir deux allèles mutés pour être malade) ou dominante (la possession d'un seul allèle muté suffit à déclencher la maladie).
- b. Déterminer le(s) génotype (s) possible(s) des individus 1 de la génération 1, et 2 de la génération 3.
- c. Calculer le risque d'être atteint pour l'enfant à naître de l'individu 2 de la génération 3 avec un individu sain.



La maladie de Duchene

Activité 4: Etude de la maladie de Duchene

a. Expliquer pourquoi, dans cette famille, seuls des garçons sont atteints par cette maladie.

a. Déterminer le génotype des individus :

II.3 :

III. 4 et III.5 :

IV.1 et IV.2 :