

RÉVISIONS DE GÉNÉTIQUE

Du génotype au différentes échelles du phénotype, au travers de deux
maladies génétiques.

Du gène à la protéine, plusieurs étapes, p 105

LA TRANSCRIPTION

Dans le NOYAU, synthèse d'un brin d'ARN,
copie conforme du brin non transcrit d'ADN

**Facteur (interne ou externe)
activant la transcription**

Diagram illustrating the process of transcription initiation in a eukaryotic cell. The DNA double helix is shown with a 'brin transcrit' (transcribed strand) and a 'brin non transcrit' (non-transcribed strand). An 'ARNm' (mRNA) strand is being synthesized from the non-transcribed strand. A 'Facteur (interne ou externe) activant la transcription' (transcription factor) is shown binding to the DNA. An 'ARN-polymérase' (RNA polymerase) is shown moving along the DNA, synthesizing the mRNA strand. The diagram also shows 'nucléotides précurseurs' (precursor nucleotides) being added to the growing mRNA strand.

LA TRADUCTION

Dans le CYTOPLASME, assemblage des acides aminés en protéine, suivant le système de correspondance du code génétique : 1 codon $\rightarrow$ 1 acide aminé

LA TRADUCTION

Le ribosome, assemblage des acides aminés en protéine, suivant le code génétique. Un codon correspond à 1 acide aminé.

ribosome

Asp

acides aminés

Pro

Tyr

Ala

Lys

Leu

Pro

Leu

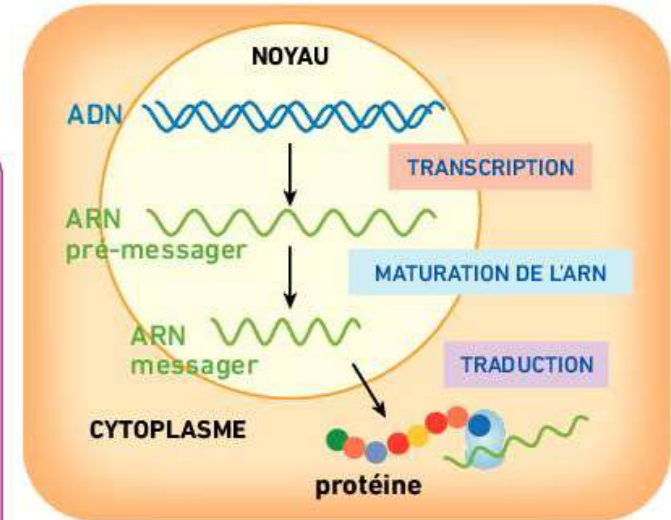
Tyr

Lys

Met

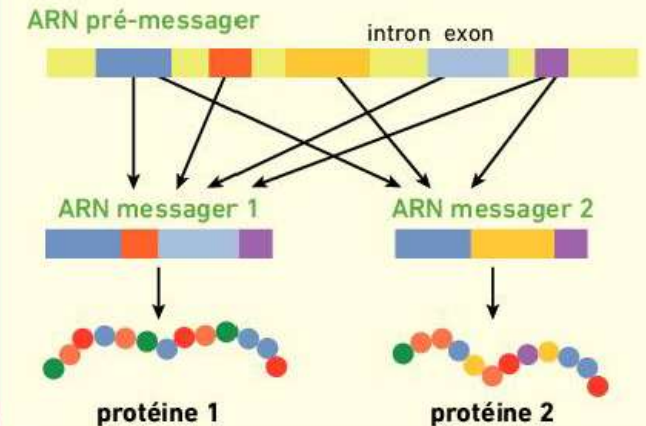
protéine

Du gène à la protéine, plusieurs étapes



LA MATURATION DE L'ARN

Un gène, plusieurs protéines



Description de la maladie à différentes échelles.

Echelles d'observation		Individu atteint de drépanocytose	Individu sain
Phénotype			
	Echelle de l'organisme		
	Echelle cellulaire		
	Echelle moléculaire		
Génotype			

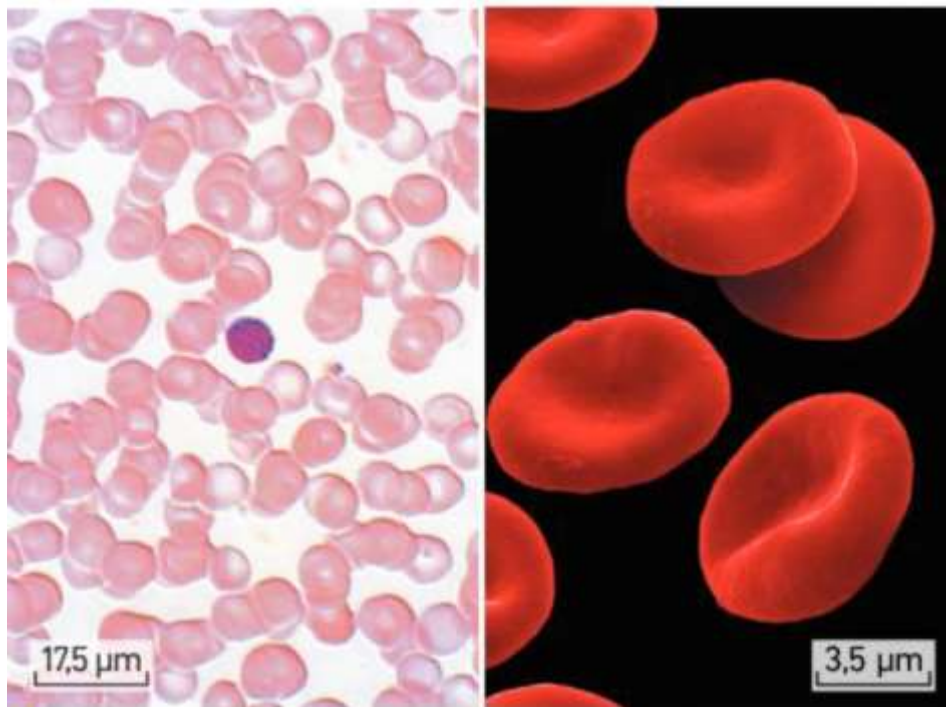
La drépanocytose, un exemple de maladie génétique



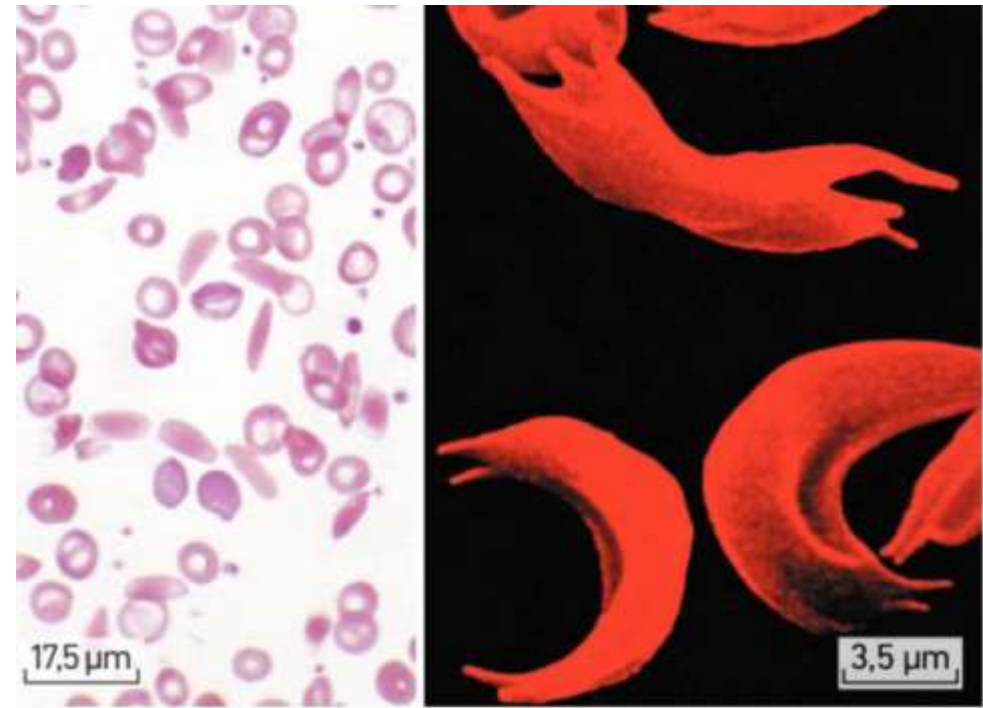
- La drépanocytose est une maladie génétique qui touche des millions de personnes dans le monde (en Afrique notamment) et des milliers en France.
- Elle se traduit par une anémie modérée mais permanente qui se manifeste par de la fatigue et une tendance à l'essoufflement. Dans certaines conditions, des crises aiguës peuvent survenir se traduisant par une anémie aiguë et des douleurs articulaires.
- Des accidents vasculaires ainsi que des infections limitent l'espérance de vie , mais grâce à un suivi médical, celle-ci dépasse actuellement l'âge de 50 ans.

La drépanocytose, un exemple de maladie génétique

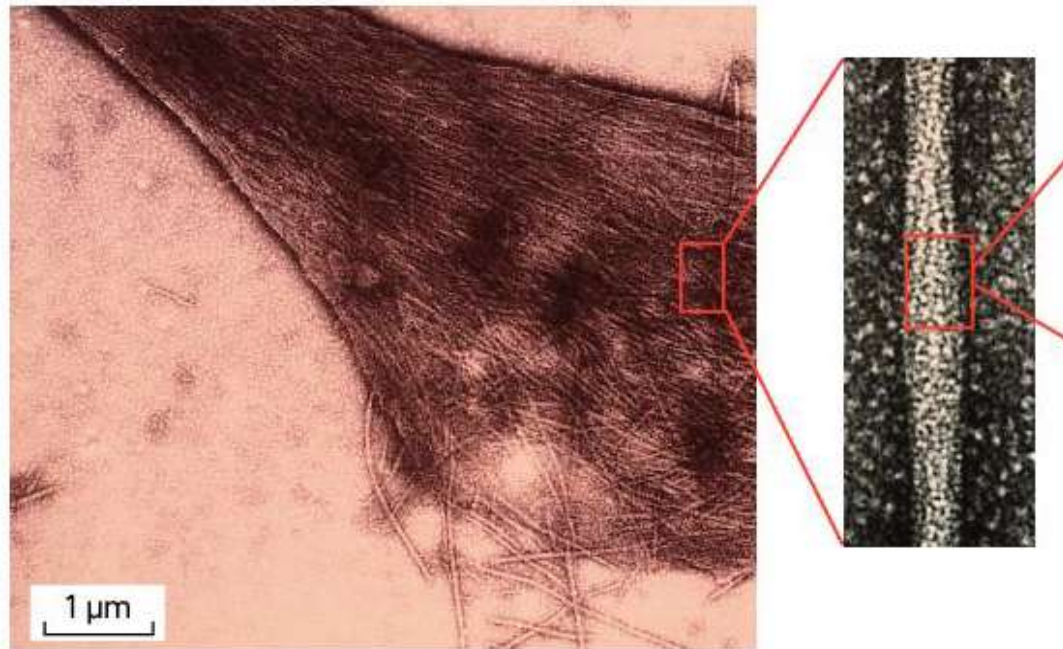
Hématies d'un individu en bonne santé,
au microscope optique et au MEB



Hématies d'un individu drépanocytaire,
au microscope optique et au MEB



La drépanocytose, un exemple de maladie génétique



A Fibres d'hémoglobine (HbS) dans une hématie drépanocytaire.

- Les hématies contiennent des protéines d'hémoglobine qui fixent et transportent le dioxygène dans l'organisme.
- Alors que les molécule d'hémoglobine A (molécule fonctionnelle) sont solubles et dispersées dans le cytoplasme, les molécules d'hémoglobine S (hémoglobine des individus atteints), s'associent et forment des fibres insolubles qui déforment les hématies, entraînant parfois leur destruction.

La drépanocytose, un exemple de maladie génétique

Comparaison simple		1	10	20	30	40
						
Traitement	◀	Comparaison simple de séquences d'ADN				
Allele Beta A	◀	ATGGTGCACCTGACTCCTGAGGAGAAGTCTGCCGTTACTGCCCTG				
Allele Beta S	◀	-----T-----				
Traitement	◀	Comparaison simple de séquences peptidiques				
Globine Beta A	◀	MetValHisLeuThrProGluGluLysSerAlaValThrAlaLeu				
Globine Beta S	◀	- - - - - Val- - - - -				

- Traitement avec le logiciel genigen des séquences du gène de l'hémoglobine pour les allèles A et S,
- Ainsi que la comparaison des séquences protéiques obtenues.
- (début des séquences).

La mucoviscidose, un exemple de maladie génétique



- Dans votre manuel p 302 et 303 vous allez maintenant remplir le même tableau, mais en vous basant sur l'exemple de la mucoviscidose.(que nous poursuivront par la suite).

La mucoviscidose à l'échelle de l'organisme

1

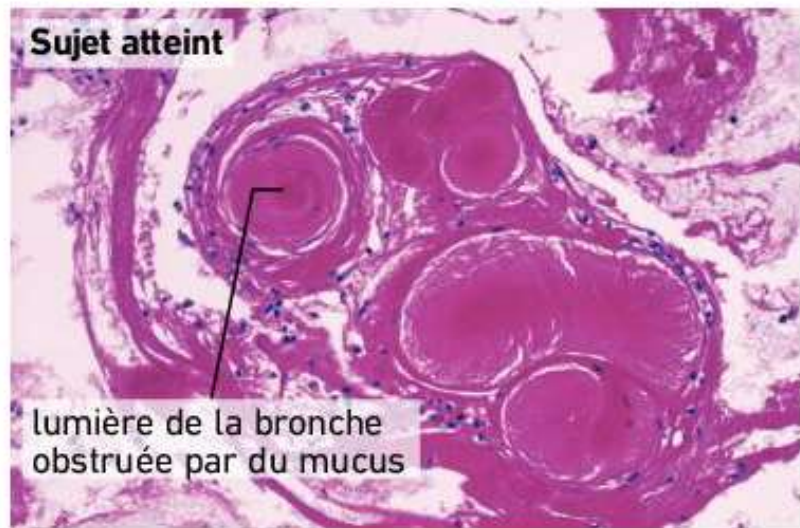
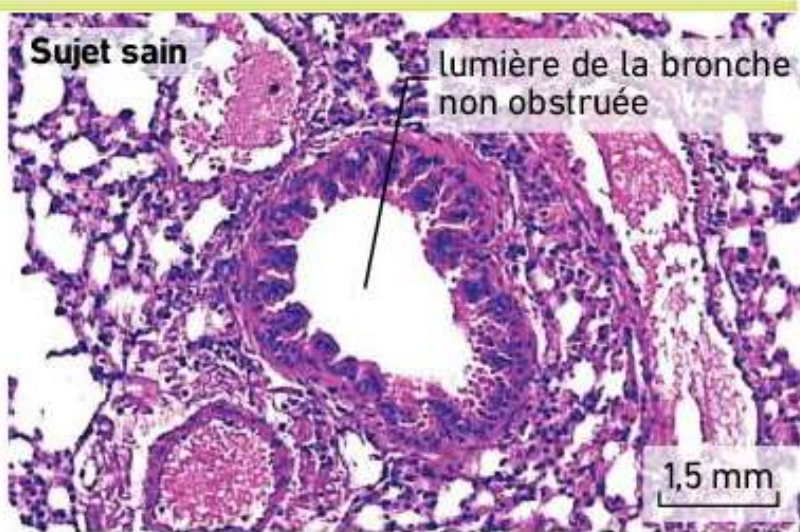
Les manifestations cliniques d'une maladie grave

Les organes creux du corps humain sont tapissés par des cellules qui sécrètent un mucus* habituellement fluide. La mucoviscidose tire son nom du mucus anormalement visqueux* sécrété par ces cellules, provoquant de graves dysfonctionnements.

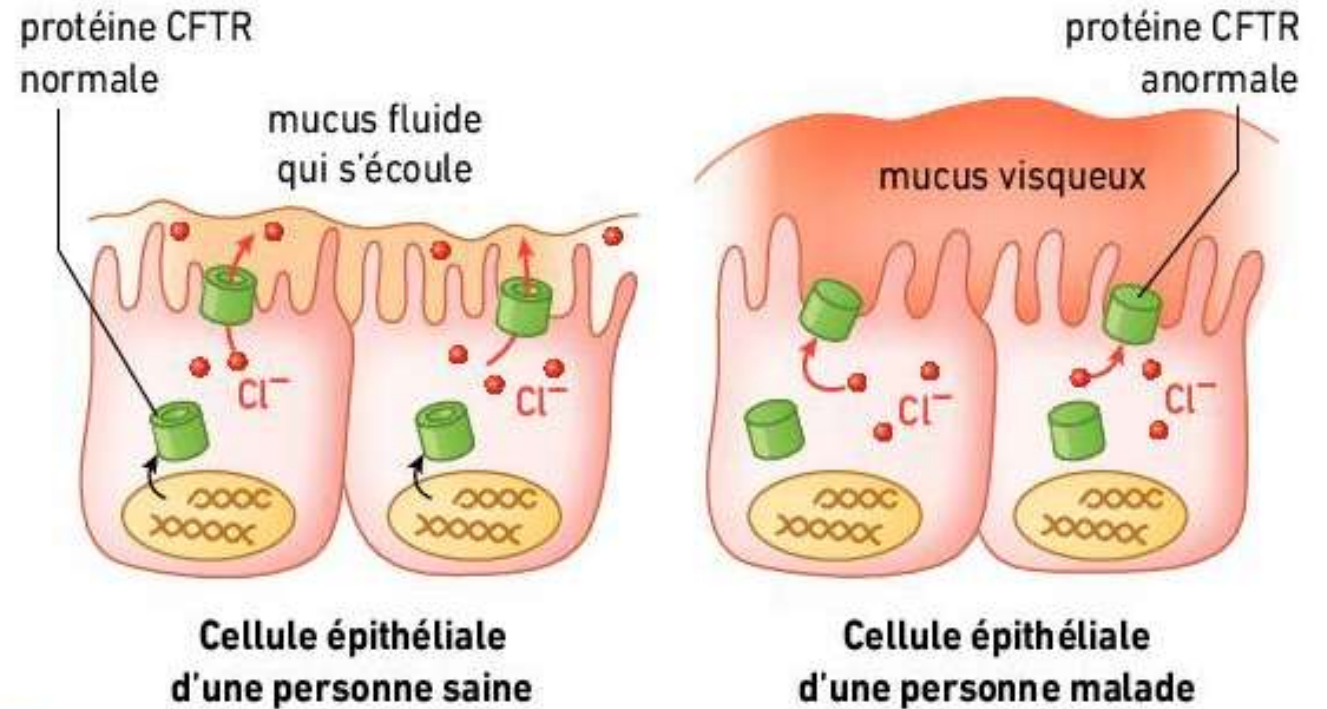
- Au niveau pulmonaire (A), l'accumulation de mucus dans les bronches provoque des difficultés à respirer, entretient des infections et, à la longue, détruit le tissu pulmonaire.
- Au niveau digestif, le mucus obstrue les canaux qui libèrent les enzymes pancréatiques dans l'intestin. Ceci se traduit par des problèmes digestifs importants, une perte de poids, et, à terme, par une altération du pancréas*. L'intestin, le foie, la vésicule biliaire* sont aussi fréquemment atteints.

- Les principaux symptômes sont respiratoires et digestifs.
- Attention à la façon dont vous replissez la colonne « personne non atteinte ».
- Étude de docs.

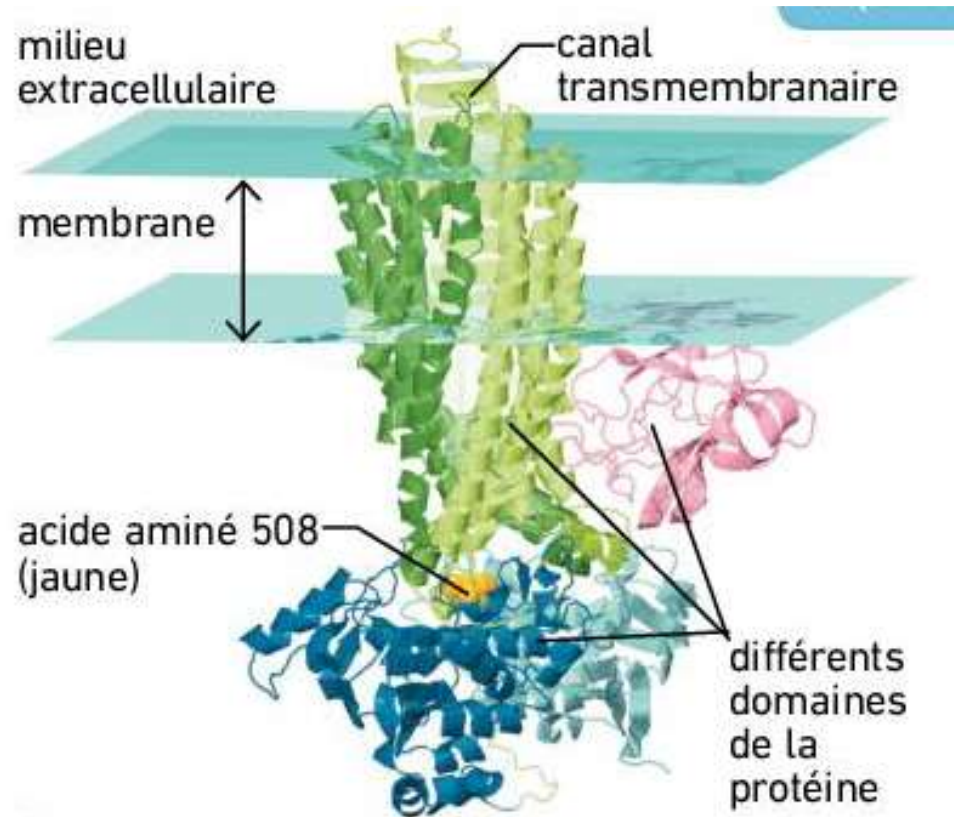
À l'échelle cellulaire:



A Bronches d'un sujet sain et d'un sujet malade (microscopie optique, coupe transversale).



A Cellules épithéliales d'un sujet sain et d'un sujet malade.



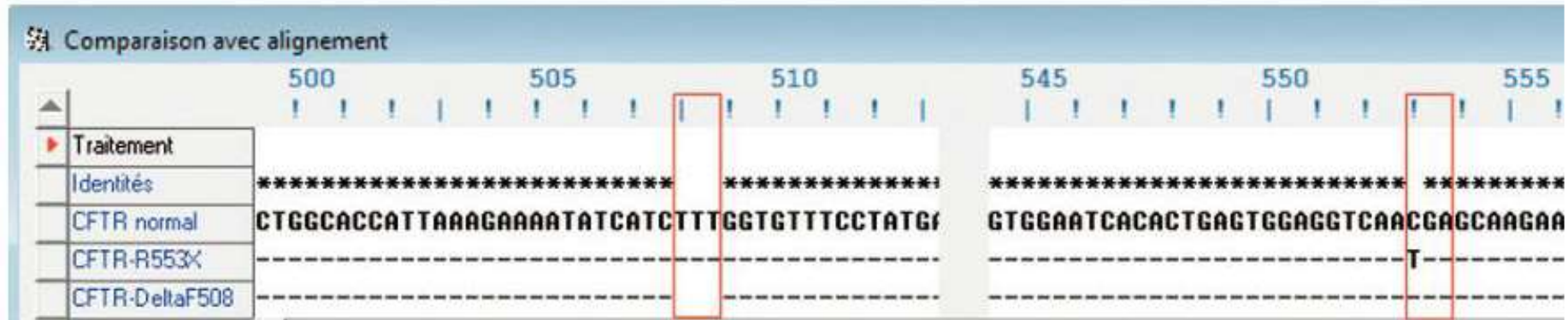
B Modèle moléculaire de la protéine CFTR.

La protéine CFTR est une grosse molécule formée de 1 480 acides aminés. Elle est normalement enchâssée dans la membrane des cellules épithéliales* et sa conformation tridimensionnelle ménage un canal permettant la sortie des ions chlorure.

A l'échelle moléculaire:

- Si la mutation introduit dans la séquence un codon stop, la protéine produite est tronquée donc non fonctionnelle.
- D'autres mutations vont conduire à la formation de protéines mais qui ne fonctionnent pas normalement.

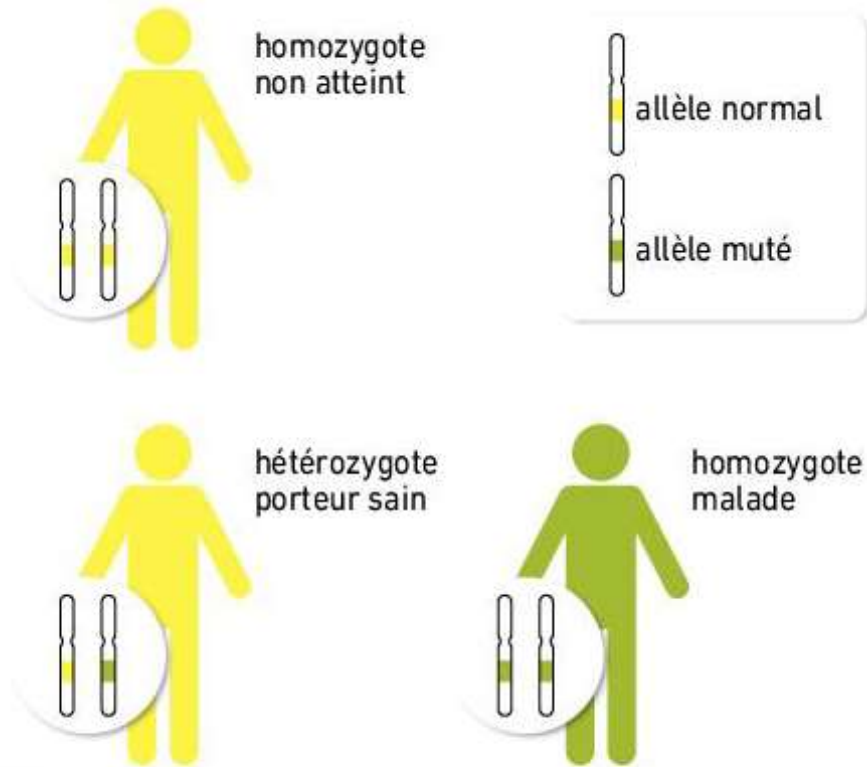
Le génotype:



Comparaison partielle de trois allèles du gène CFTR (brin non transcrit d'ADN). Un tiret indique une identité, l'absence de tiret indique une délétion*. Les autres portions du gène sont identiques pour les trois allèles.

- Toutes les mutations ont-elles les mêmes conséquences sur la protéine produite?
- En utilisant les fonctionnalités de genigen, comment pourriez vous vérifier les conséquences de ces mutations sur la protéine?

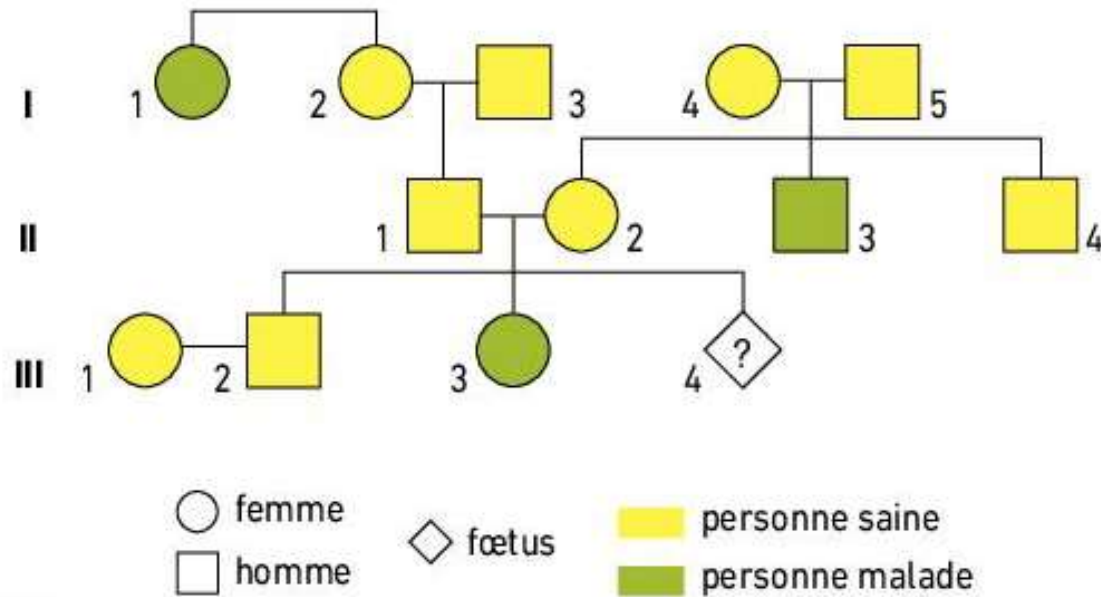
La transmission des maladies monogéniques



A Les différents génotypes possibles.

- La mucoviscidose est une maladie dont l'origine est une mutation sur un seul gène: une **maladie monogénique**.
- Tous les humains possèdent deux chromosomes de chaque paire (23), et donc deux allèles de chaque gène.
- Un individu peut donc être **homozygote ou hétérozygote**.

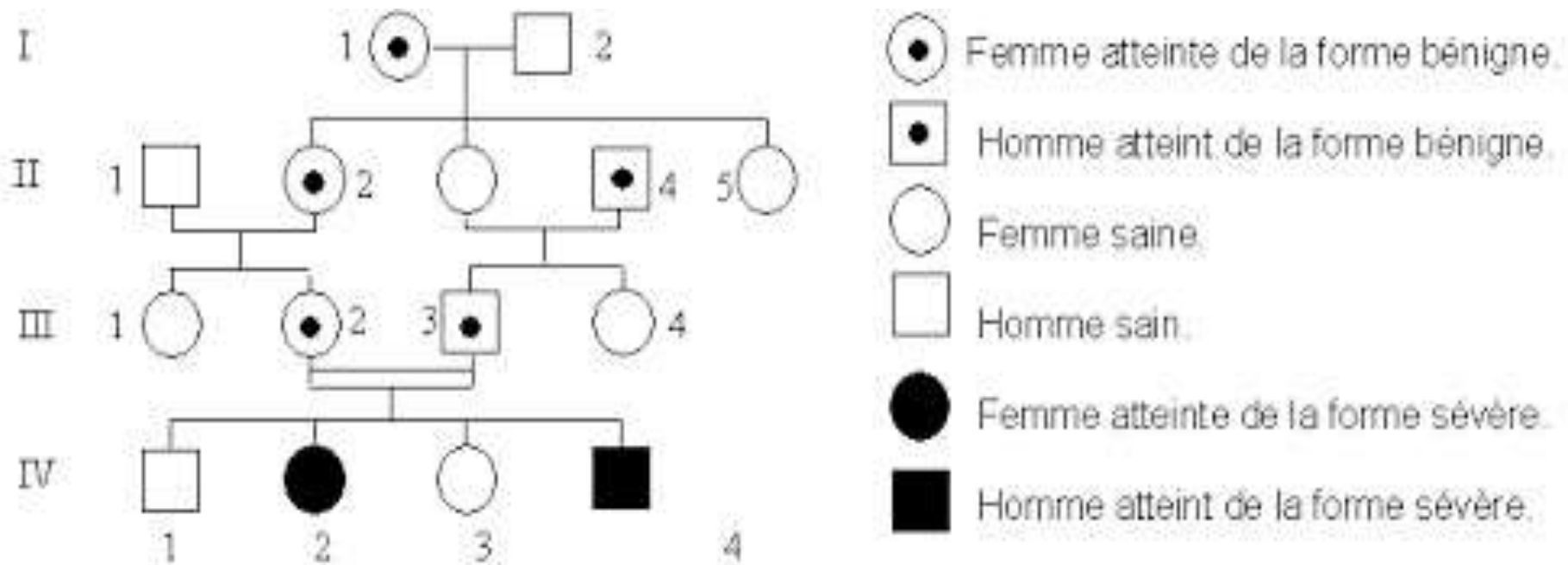
Transmission de la mucoviscidose



B Arbre généalogique d'une famille concernée par plusieurs cas de mucoviscidose.

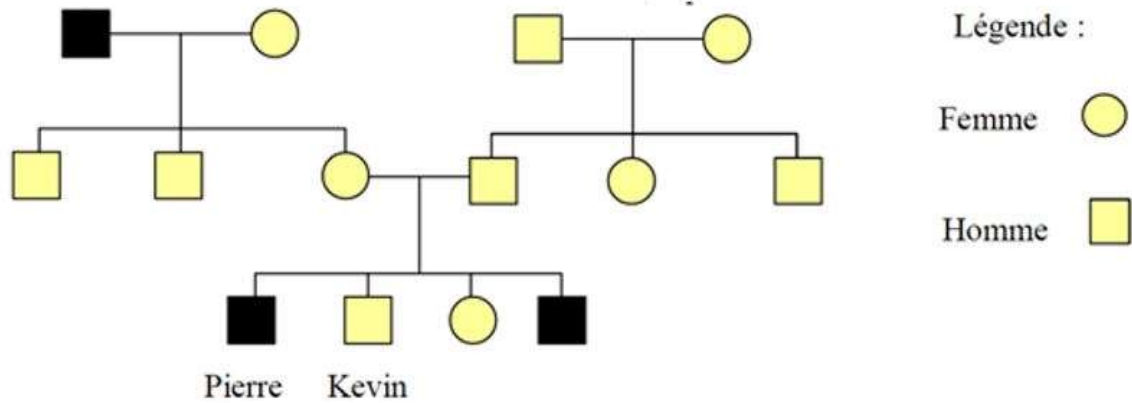
- La mucoviscidose touche autant les hommes que les femmes.
- Toutes les générations d'une famille ne sont pas forcément atteintes.
- La mucoviscidose est une maladie **autosomique récessive**.
- Dans la population française, le risque d'être porteur d'un gène CFTR muté est de 1/ 32.

Transmission de la drépanocytose:



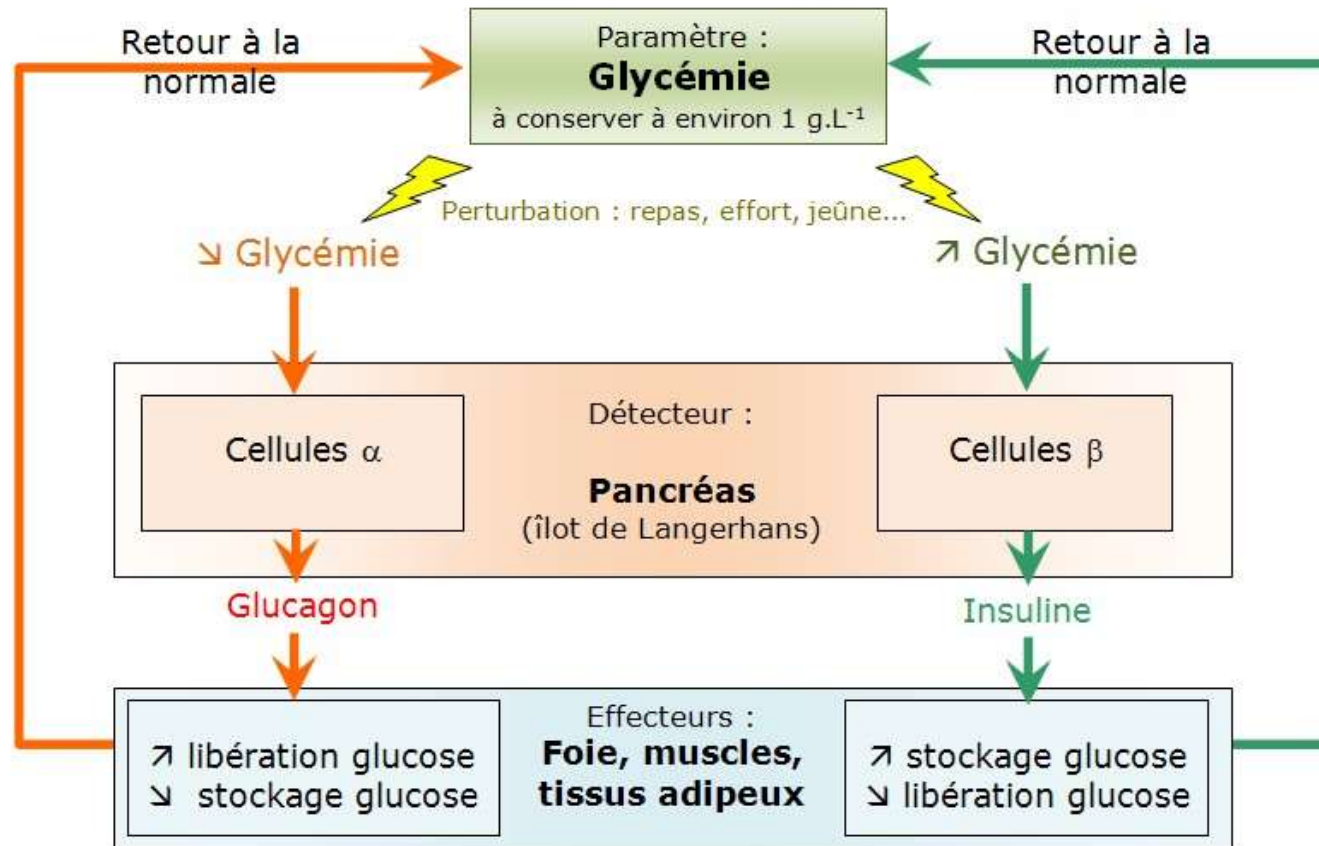
Arbre généalogique d'une famille atteinte par la drépanocytose

Transmission du daltonisme



Arbre généalogique d'une famille atteinte par une forme courante de daltonisme

Il existe des maladies multifactorielles



- Conjonction d'une prédisposition génétique et de facteurs environnementaux.

- Diabète
- Cancers.