

## 1S Génétique DM2 méthodologique correction

Exercice 1 : fonctionnement des cellules de la glande mammaire (exercice type BAC 2.2 = résolution de problème 5 points)

A la fin de la grossesse, on observe chez la femme un développement des glandes mammaires qui s'accompagne de divisions cellulaires et dans celles-ci, de nombreuses synthèses. Chez certaines femmes, le lait est appauvri, dépourvu de certaines molécules essentielles pour la croissance du bébé.

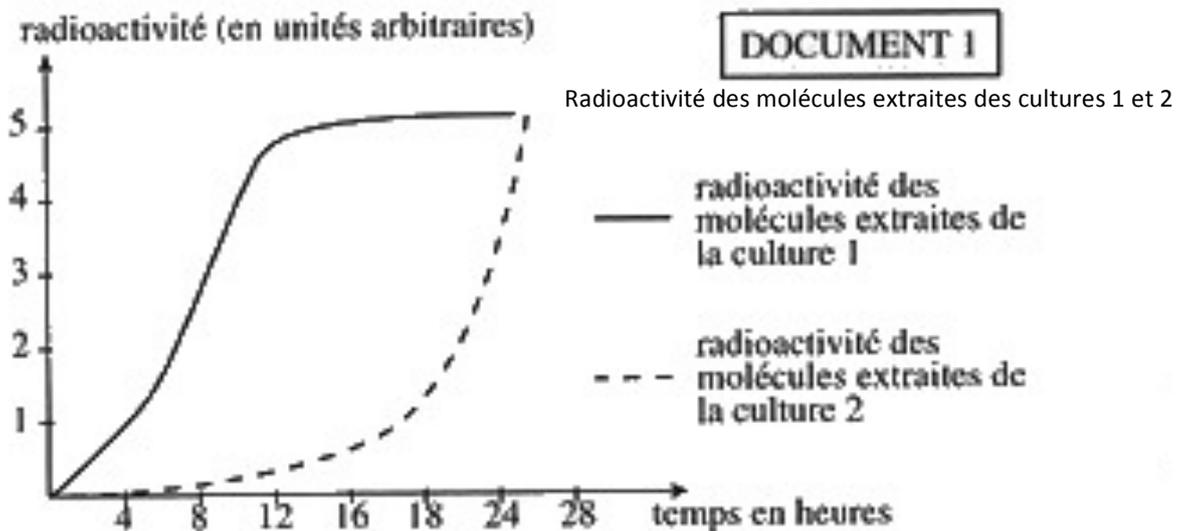
**On cherche à comprendre la nature de des synthèses se déroulant dans les cellules de la glande mammaire et les causes du déficit nutritif du lait constaté chez certaines patientes.**

Au BAC seule cette question sera posée, ici, des questions intermédiaires vous sont posées pour vous guider dans la résolution. (Les « règles du jeu » à s'approprier pour se préparer au BAC)

### Avant de commencer :

Lire la totalité du sujet une première fois, en gardant bien en tête **le problème posé** dans l'introduction, surlignez les mots que vous ne comprenez pas, cherchez les définitions. Relisez une deuxième fois (= lecture ACTIVE) en surlignant les informations importantes et en notant à côté, en rouge, les connaissances (vos « cartes », voir à la fin du devoir) à mobiliser, pour répondre aux questions, cela vous permettra d'éviter les répétitions ou de répondre de façon anticipée aux questions suivantes

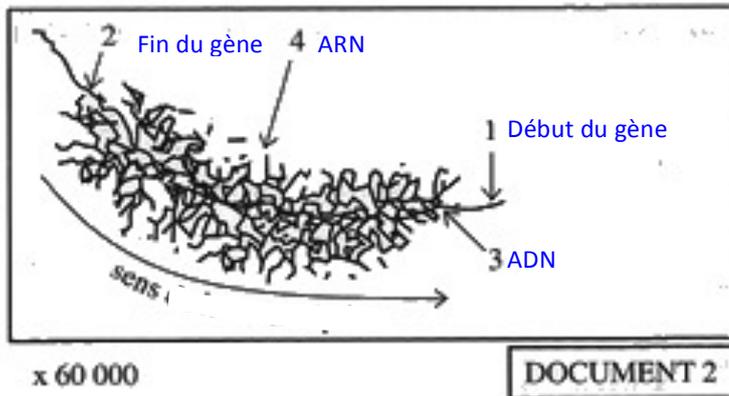
1 Des cellules de glandes mammaires sont mises à incuber, les unes en présence d'uracile radioactif (culture 1), les autres en présence d'un acide aminé radioactif : la leucine (culture 2). On extrait toutes les deux heures l'ARN des cellules de la culture 1 et les protéines des cellules de la culture 2. On mesure la radioactivité de ces molécules. Le document 1 présente les résultats obtenus.



Questions	Guide
<p><b>1. Analysez le document</b></p> <p>« le document représente..., je vois que... »</p>	<p>- le document représente les résultats d'une expérience de marquage radioactif, on utilise</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• un nucléotide radioactif (uracile) caractéristique de l'ARN pour suivre son intégration dans l'ARN et donc suivre la synthèse de cet ARN (transcription)</li><li>• et un acide aminé radioactif (leucine), afin de montrer où et comment elles sont intégrées aux protéines synthétisées.</li></ul> <p>- je vois que la radioactivité augmente d'abord dans la culture 1 = ARN radioactif jusqu'à un maximum atteint au bout de 10h</p> <p>- puis la radioactivité augmente, avec 4 heures de latence, dans la culture 2 = protéines jusqu'à un maximum atteint au bout de 24 heures.</p>

	<p>- Les 2 augmentations sont symétriques, plus l'ARN augmente, plus les protéines augmentent mais avec un temps de latence. Donc de l'ARN est synthétisé, puis les protéines</p>
<p><b>2. Interprétez le</b> « je sais que...(vos cartes à jouer)... j'en déduis que... »</p>	<p>Je sais que la synthèse des protéines se déroule en 2 temps :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la transcription : synthèse d'ARN = copie du brin codant d'un gène dans l'ADN puis</li> <li>- la traduction : synthèse des protéines = décodage de la séquence de nucléotides de l'ARN en séquence d'AA de la protéine</li> </ul> <p>J'en déduis que les résultats de cette expérience illustrent les 2 étapes de la synthèse des protéines : ARN puis Protéines.</p>

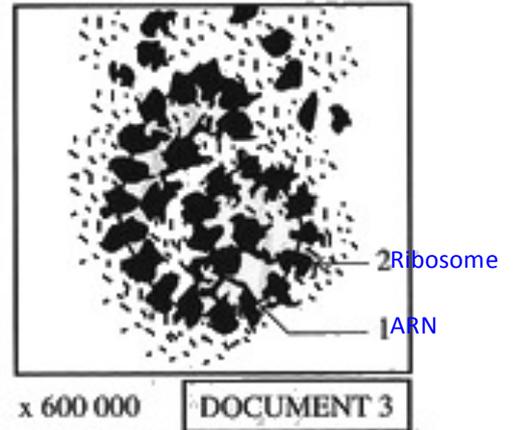
2. Dans les cellules sécrétrices des glandes mammaires, on observe en microscopie électronique à transmission (MET) les figures présentées dans les documents 2 et 3.



x 60 000

DOCUMENT 2

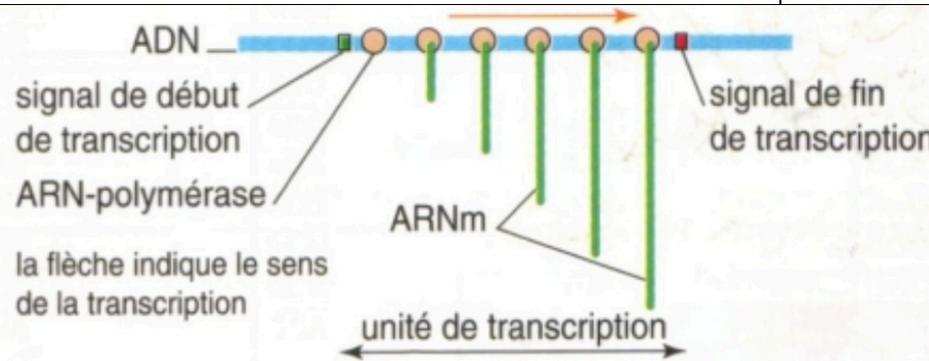
Figure 3.14 – Photographie au microscope électronique à transmission prise dans le noyau



x 600 000

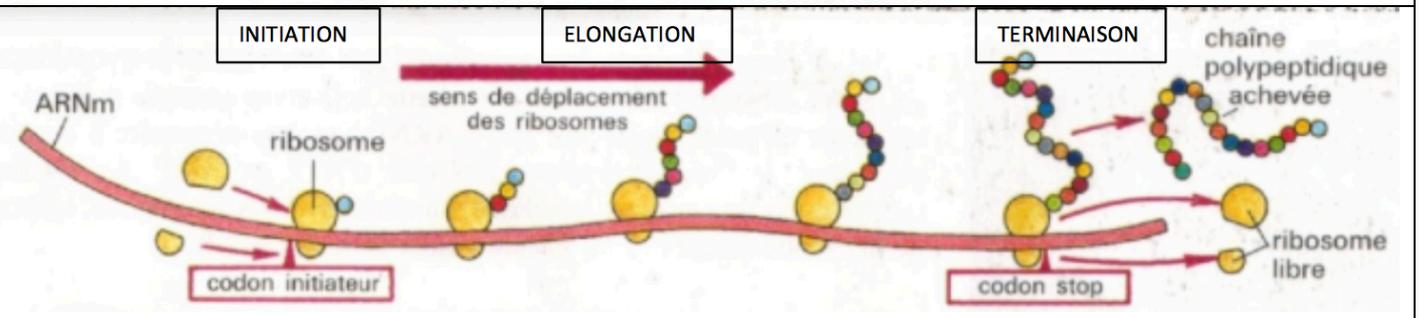
DOCUMENT 3

Figure 3.15 – Photographie au microscope électronique à transmission prise dans le cytoplasme



← transcription (doc2)

↓ traduction (doc3)



Questions	Guide
<p><b>1. Analysez le document</b> « le document représente..., je vois que... »</p>	<p>- Les documents représentent des observations microscopiques réalisées au microscope électronique, dans le noyau (doc2) et le cytoplasme (doc3)</p> <p>je vois, dans le noyau, de l'ARN en extension le long d'un fragment de l'ADN, et dans le cytoplasme des ribosomes, fixés à un ARN</p>

<p><b>2. Interprétez le</b>  <i>« je sais que...(vos « cartes à jouer »)...  j'en déduis que... »</i></p>	<p><b>Je sais que</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dans le noyau, la transcription est assurée par une enzyme : <b>l'ARN polymérase</b> qui réalise une copie d'un brin du gène en se déplaçant le long de l'ADN et en plaçant face à chaque nucléotide, le nucléotide complémentaire. Plusieurs enzymes travaillent à la file et synthétisent un grand nombre d'ARN.</li> <li>- Dans le cytoplasme, l'ARN est lu et décodé par les <b>ribosomes</b> qui placent face à chaque codon (3 nucléotides) l'acide aminé correspondant dans le code génétique. De codon en codon, la protéine s'allonge en intégrant de nouveaux AA.</li> </ul> <p>Le doc2 est donc à une figure de transcription, photographiée dans le noyau, elle correspond donc à l'intégration de l'uracile lors de la synthèse d'ARN dans les premières heures de l'expérience du document1  Le doc 3 est une figure de traduction, dans le cytoplasme, elle correspond à l'intégration de la leucine dans les protéines entrain de se synthétiser dans les heures suivantes au cours de l'expérience 1</p>
---	--

3. Le lait comporte plusieurs protéines dont la principale est la caséine. La séquence du brin transcrit du gène qui code la synthèse de la caséine a été déterminée

Gène de la caséine : (extrait) : TACTCCCTCAATCTTAA**TTT**G ...

Mais chez certaines femmes, le lait est dépourvu de cette protéine. On a séquencé le gène de la caséine chez ces patientes :

Gène de la caséine : (extrait) : TACTCCCTCAATCTTAA**TTT**G ...  
(Chez une patiente dont le lait est dépourvu de caséine)

Questions	Guide
<p><b>1. Analysez le document</b>  <i>« le document représente..., je vois que... »</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- le document représente la séquence d'un extrait du gène de la caséine chez une personne normale et une patiente dont le lait est dépourvu de caséine</li> <li>- je vois une mutation, une substitution A→T</li> </ul>
<p><b>2. Interprétez le</b>  <i>« je sais que...(vos « cartes à jouer »)...  j'en déduis que... »</i></p>	<p>transcription = ADN → ARN  AUG AGG GAG UUA GAA UUA AAC  Traduction : ARNm → Protéine  Met Arg Glu Leu Glu Leu Asn  Gène muté :  Met Arg Glu Leu Glu <b>UAA</b>  <b>STOP</b></p> <p>Je sais que la séquence d'une protéine définit sa forme qui définit sa fonction, j'en déduis que si la caséine est écourtée, elle ne remplit pas sa fonction, n'est pas fonctionnelle, le lait en est dépourvu.</p>

4. Rédigez un bilan qui répond au problème posé (molécules synthétisées et causes de l'affection des patientes), en quelques phrases en citant, entre parenthèses, les documents dont vous extrayez les arguments.

A la fin de la grossesse les cellules de la glande mammaire modifient leur activité. Elles produisent les éléments présents dans le lait dont des protéines (la caséine)

- Une **transcription** active se déroule dans le noyau où le gène de la caséine est transcrit à haute fréquence par l'ARN polymérase. (Doc 1, 2)
- PUIS l'ARNm gagne le cytoplasme où il est **traduit** par des ribosomes (Doc 1, 3) : de la caséine est produite.
- Mais chez certaines femmes le lait est dépourvu de caséine et donc moins nutritif. Chez ces patientes, la séquence du gène de la caséine présente une **mutation** par **substitution** qui entraîne **l'apparition anticipée d'un codon STOP** et donc la production d'une caséine écourtée, non fonctionnelle qui ne joue pas son rôle dans le lait.(Doc.4)

Exercice 2 : Une maladie génétique : la mucoviscidose (exercice type BAC 2.2 = résolution de problème)( mais on se débrouille tout seul en appliquant la méthode vue précédemment !! 5 points)

Chaque année, en France, environ deux cents enfants naissent avec la mucoviscidose qui laisse aujourd'hui une espérance de vie de 40 ans.

**Un ami étudiant en médecine vous demande de l'aider à rédiger le bilan sur un dossier médical. A partir de l'exploitation rigoureuse des documents proposés, rédiger une synthèse qui explique la maladie de l'échelle génétique à l'échelle macroscopique (génétique → moléculaire → cellulaire → organes → macroscopique) = PB et consignes**

**On cherche à expliquer la mucoviscidose aux différentes échelles**

**Document 1 : la maladie.**

« Malheur à l'enfant qui laisse un goût de sel lorsqu'on l'embrasse sur le front : on lui a jeté un sort et il mourra bientôt ! »

Ce dicton, du 18<sup>ème</sup> siècle, fait référence à la mucoviscidose, maladie génétique (héréditaire). A cette époque, on prévoyait ainsi qu'un enfant dont la sueur était excessivement salée allait mourir avant l'âge de 10 ans.

Les manifestations visibles de cette anomalie héréditaire sont de graves problèmes respiratoires et digestifs. Aujourd'hui l'espérance de vie des malades est de 40 ans (maladie mortelle). Le seul moyen clinique pour soigner cette maladie est une greffe cœur-poumon.

Informations	Connaissances (si nécessaire)	Déduction
Le document représente... Les symptômes de la maladie Je vois... Que les malades présentent des problèmes respiratoires et digestifs, il s'agit d'une maladie mortelle.	Je sais...	Je déduis... = expression de la maladie à l'échelle macroscopique → voir organes...

**Document 2 : bilan de l'examen clinique du patient.**

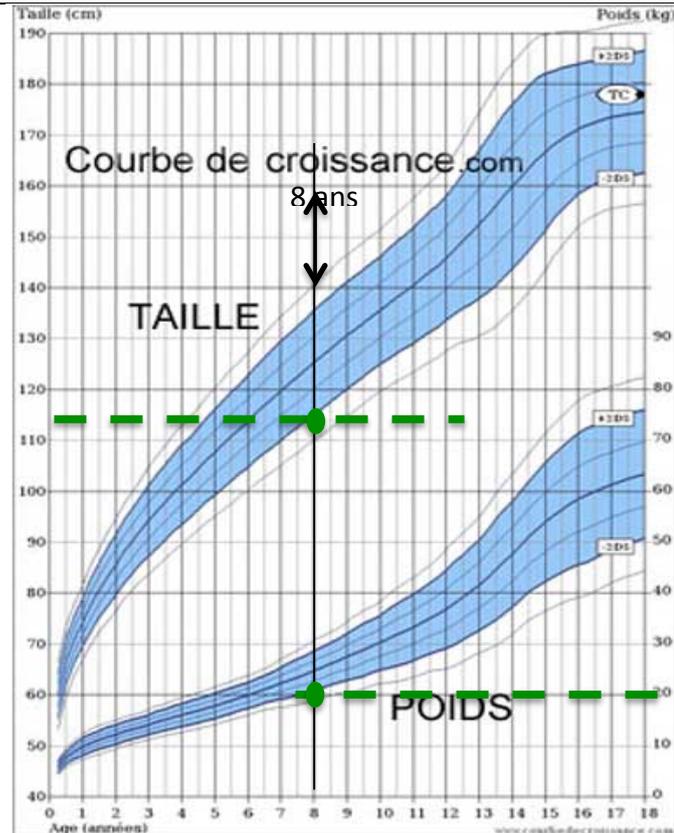
Age : 8 ans  
Sexe : masculin  
Taille : 1,15 m  
Poids : 20 kg  
Antécédents familiaux : Une cousine et un oncle (aujourd'hui décédé) atteints des même troubles.  
(= maladie héréditaire ?)

Toux sèche persistante, puis très grasse et multiplication des infections pulmonaires. Respiration sifflante témoignant d'un intense encombrement des bronches. Mauvaise oxygénation du sang, fatigue cardiaque. (= Pb respiratoires)

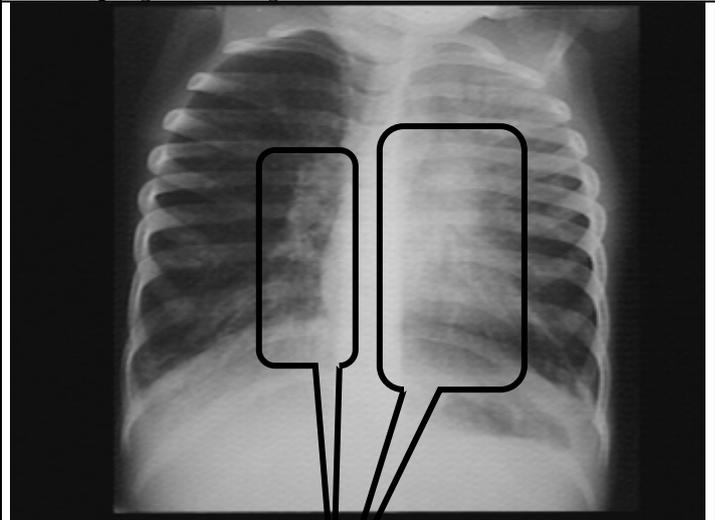
Problèmes digestifs, faible assimilation des nutriments et problèmes de constipation, avec un épisode aigu d'obstruction\*. (= Pb digestifs)

Documents joints :

Courbe de croissance



Radiographie des poumons



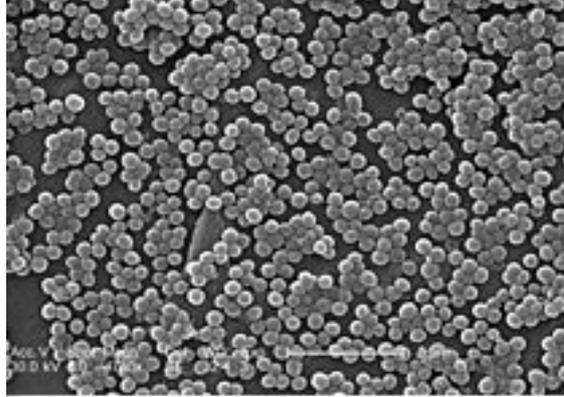
Importants encombrements bronchiques.

← Patient : taille limite inférieure ; poids limite inférieure (●)

Une échographie abdominale montre une obstruction des canaux pancréatiques\* (rôle ?\*) et de nombreuses petites obstructions intestinales.

**Document 3 : Bilan** des examens visant les organes

➤ Un prélèvement bronchique a été effectué.

Mucus*	Abondant, très épais, difficile à évacuer.
Culture bactériennes	De nombreuses colonies de bactéries, (voir photos ci-dessous) responsables d'infections type bronchites voire pneumonie, se développent grâce au mucus.
Colonies de Pseudomonas (bactéries)	Colonies de staphylocoques (bactéries)
	

De telles infections à répétition peuvent induire une destruction du tissu pulmonaire.

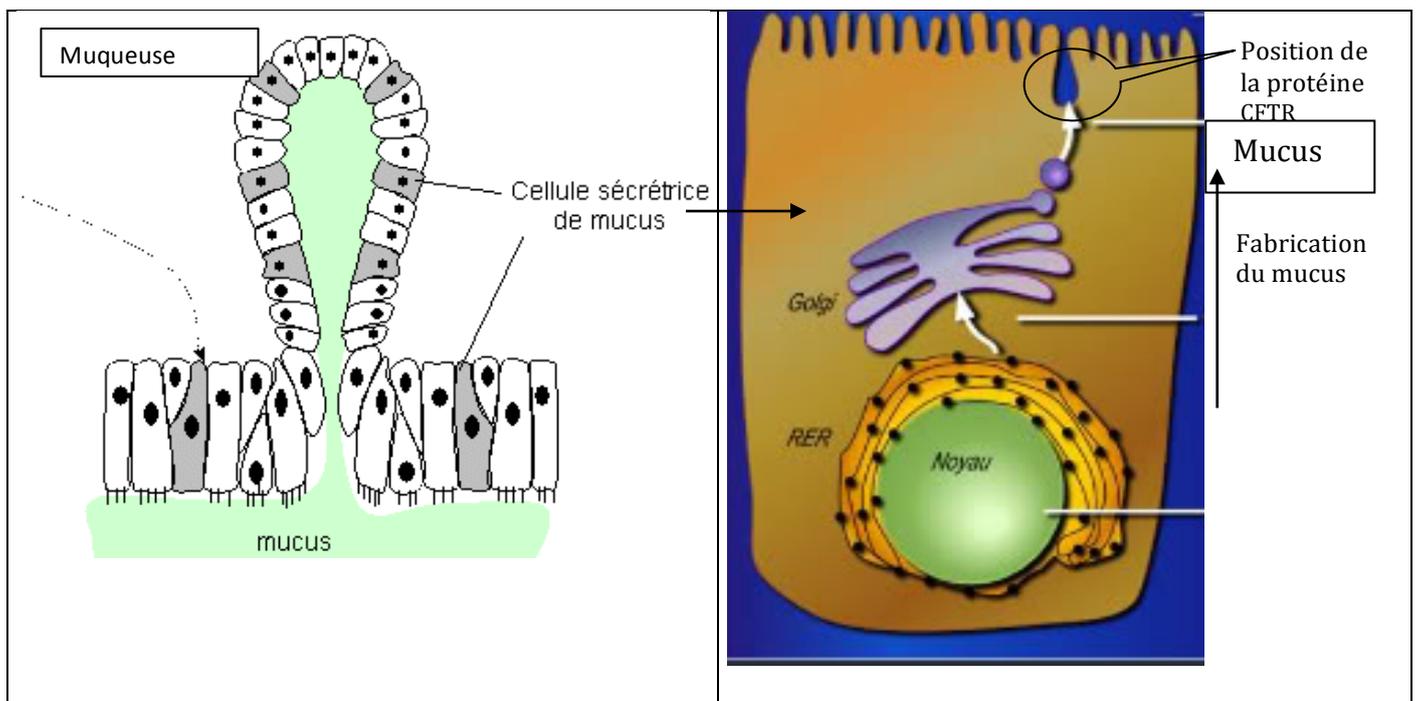
➤ Des analyses sont réalisées au niveau digestif.

Enzymes pancréatiques*	Peu abondants et hypertrophie* du pancréas.	Mauvaise digestion des graisses et des protéines.
Voies intestinales	Encombrées de mucus abondant et épais	Traces d'obstructions.

Informations	Connaissances (si nécessaire)	Déduction
<p>Le document représente... Les résultats de différents examens pratiqués au niveau pulmonaire et digestif Je vois...</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Que la taille et le poids du patient sont &lt; aux limites inférieures</li> <li>- Qu'il est atteint de nombreuses infections pulmonaires et un mucus très épais qui encombre les bronches</li> <li>- Le mucus épais et abondant bouche les canaux pancréatiques et les intestins</li> </ul>	<p>Je sais...</p> <p>(énoncé→) les infections à répétitions peuvent détruire les tissus pulmonaires</p> <p>les enzymes pancréatiques servent à la digestion</p>	<p>Je déduis...</p> <p>Le patient présente un retard de croissance</p> <p>Et souffre d'insuffisance respiratoire</p> <p>La digestion se déroule mal → retard de croissance et insuffisance digestive avec accidents (occlusion intestinale) : les intestins se bouchent</p> <p>Tous ces éléments expliquent les symptômes de la maladie, l'épaisseur et l'abondance du mucus → de graves Pb digestifs et respiratoires</p>

**Document 4** : Bilan des cultures cellulaires. (échelle cellulaire)

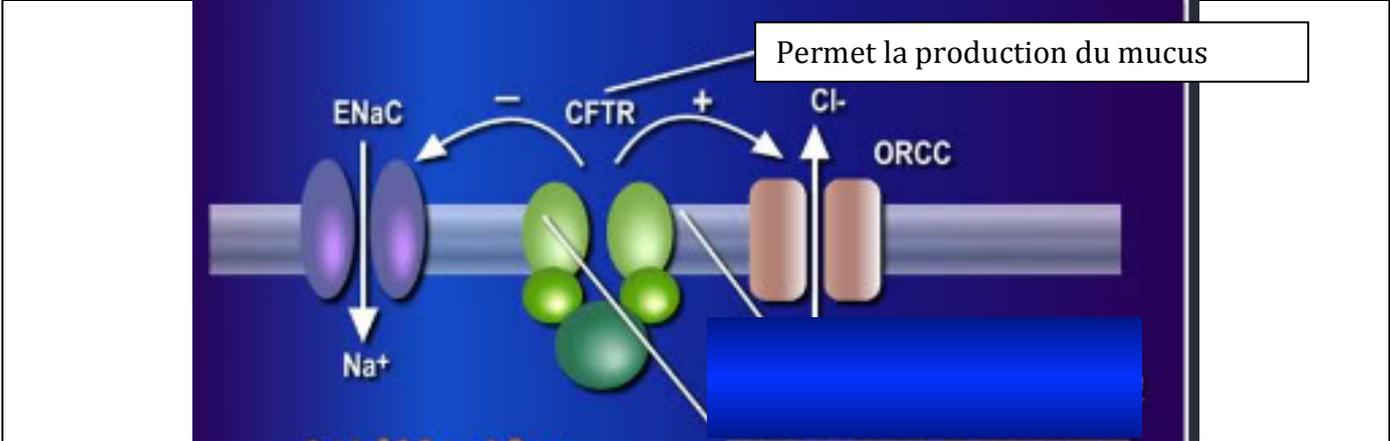
Le mucus est produit par des cellules présentes dans les muqueuses\* pulmonaires et digestives. La mise en culture de ces cellules montre qu'elles ne fonctionnent pas correctement, produisent trop de mucus et beaucoup trop épais.



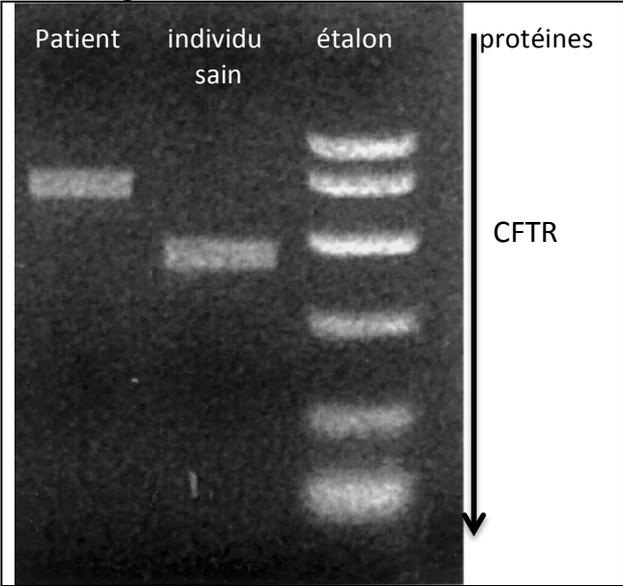
Informations	Connaissances (si nécessaire)	Déduction
<p>Le document représente... Les cellules productrices de mucus Je vois...</p>	<p>Je sais...</p>	<p>Je déduis...</p> <p>A l'échelle cellulaire, ce sont les cellules des muqueuses</p>

Que ces cellules ne fonctionnent pas correctement, elles produisent un mucus trop abondant et épais		respiratoires et digestives qui dysfonctionnent en produisant un mucus épais et abondant
---	--	--

La production du mucus est permise par des protéines situées au sommet de la cellule, dont la protéine CFTR de 1480 acides aminés qui contrôle l'abondance et la fluidité du mucus



**Document 5 :** On réalise une électrophorèse de la CFTR des cellules des muqueuses du patient :



On étudie un extrait de la séquence de la protéine chez un individu normal et notre patient :

N° acide aminé	500	505	510	515	520
Individu normal	ProGlyThrIleLysGluAsnIleIlePheGlyValSerTyrAspGluTyrArgTyrArgSerVal				
Individu malade	ProGlyThrIleLysGluAsnIleIleGlyValSerTyrAspGluTyrArgTyrArgSerValIle				

Informations	Connaissances (si nécessaire)	Déduction
Le document représente... La nature, le rôle et la séquence de la protéine responsable de la production du mucus (CFTR) Je vois... que l'électrophorèse présente une migration différente chez	Je sais...  La migration d'une protéine dépend de sa séquence	Je déduis...  Une personne normale et malade présentent des

<p>une personne saine et un patient la comparaison de la séquence montre un AA différent position 508 : Phe → Gly</p>	<p>La séquence définit la forme qui définit la fonction</p>	<p>protéines CFTR différentes La différence de la séquence → différence de forme → dysfonctionnement → la protéine ne régule plus les propriétés du mucus.</p>
---	---	--

**Document 6 :** Etude génétique.

Le gène qui contrôle la fabrication de la protéine CFTR est situé sur le chromosome n°7, il contient 250 000 paires de nucléotides

 <p>Chromosome 7</p> <p>GENE CFTR</p>	<p>Etude de la séquence partielle du gène de la CFTR chez une personne normale et chez notre malade, des nucléotides 1507 au nucléotide 1530</p>
	<p>Chez une personne normale:</p> <p>... AAA GAA AAT ATC ATC TTT GGT GTT...</p> <p>Chez notre patient</p> <p>... AAA GAA AAT ATC ATT GGT GTT TCC...</p> <p style="text-align: center;"><b>DELETION</b></p>

Informations	Connaissances (si nécessaire)	Déduction
<p>Le document représente...une comparaison d'un extrait de la séquence du gène de la CFTR Je vois que ... La séquence du gène codant pour la CFTR est différente chez les personnes malades : On observe une mutation : une délétion de 3 nucléotide qui décale le cadre de lecture</p>	<p>Je sais... La séquence de nucléotides d'un gène code pour la séquence d'acides aminés de la protéine codée. Toute mutation peut se traduire par une modification de la séquence d'acides aminés donc de sa forme et de sa fonction.</p>	<p>Je déduis... La délétion de 3 nucléotides dans la séquence du gène CFTR se traduit par une modification de la séquence des acides aminés (le 508° AA: PHE est éliminé) de la protéine CFTR, donc de sa forme et de sa fonction ce qui explique que la protéine CFTR ne joue plus son rôle et ne régule plus la fluidité du mucus.</p>

**Mise en relation.**

La mucoviscidose est due à une mutation, une délétion au niveau du codon 508, touchant le gène codant pour la protéine CFTR.

La séquence de cette protéine est modifiée : un AA en moins (Phe 508), et un décalage de la séquence ce qui modifie sa forme et sa fonction.

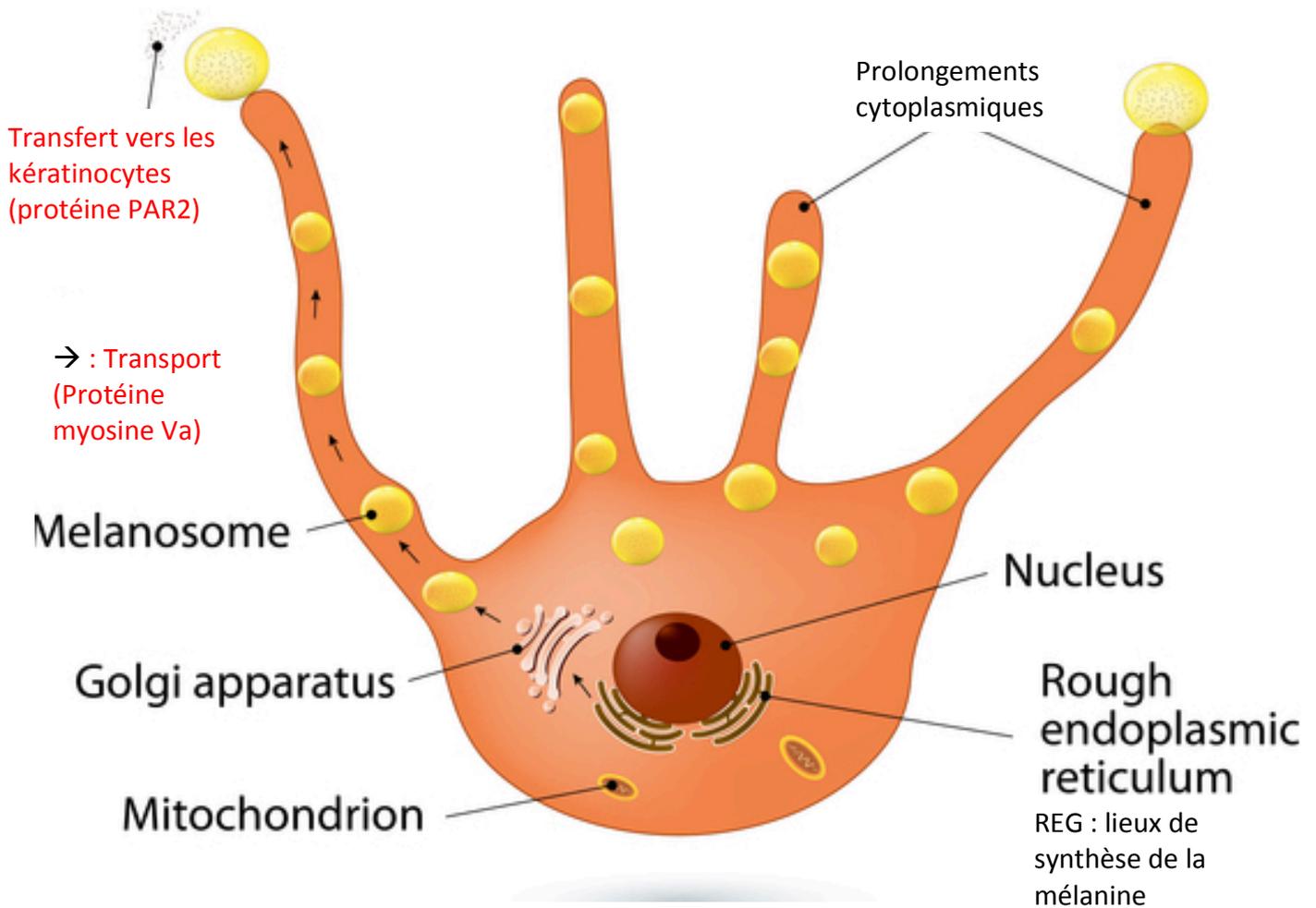
La protéine régule la fluidité du mucus produit par les cellules des muqueuses pulmonaires et digestives, donc chez les personnes atteintes, ces cellules dysfonctionnent et produisent un mucus trop épais qui encombre les bronches et le tube digestif,

- facilitant les proliférations bactériennes
- diminuant la capacité respiratoire
- bouchant les canaux digestifs, ce qui entraîne une mauvaise digestion ainsi que des risques d'obstruction intestinales.

Le patient présente alors des troubles respiratoires, avec des infections et des insuffisances respiratoires et des troubles digestifs ce qui provoque des retards de croissances et des accidents digestifs.



# MELANOCYTE



La génétique complexe de la pigmentation explique les immenses variabilités de la couleur et répartitions de couleurs (taches, rayures...) du pelage des mammifères. Ce à quoi il faut ajouter le rôle de l'environnement (voir exercice sur les lapins himalayens)