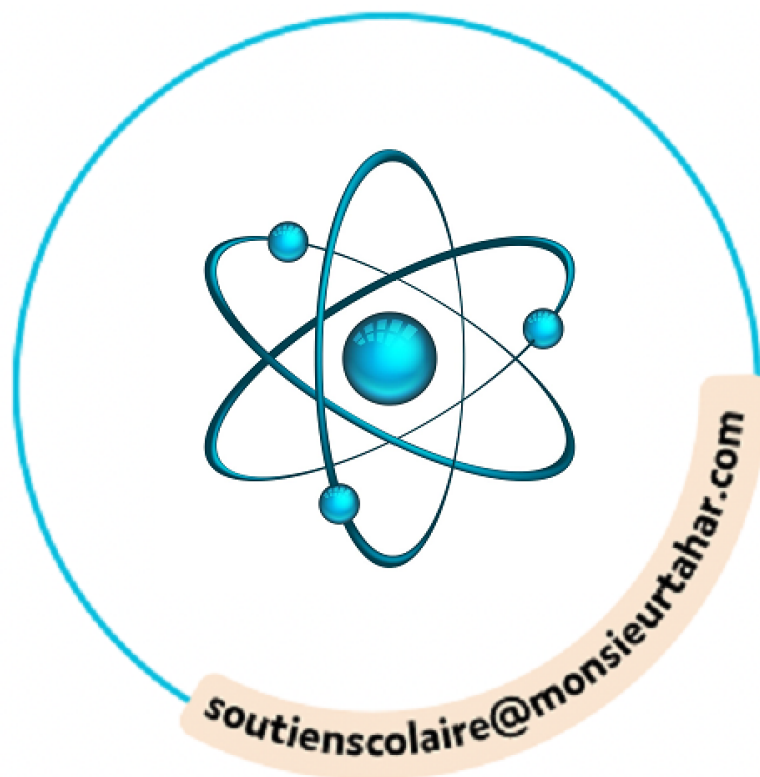
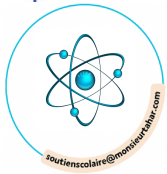


# CHAPITRE 12

## EXERCICES SERIE 1



**Mutations, patrimoine génétique et santé**



**QCU**

Pour chaque question, indiquer la proposition exacte.

- 1 Une maladie génétique :
  - a. est toujours monogénique.
  - b. provient toujours d'une modification de l'ADN par rapport à un sujet sain.
  - c. se soigne toujours si on la détecte à la naissance.
  - d. entraîne toujours la mort.
- 2 Une maladie génétique est monogénique si :
  - a. elle est due à un seul allèle défaillant.
  - b. elle est autosomique.
  - c. un seul gène est en jeu.
  - d. elle est due à un gène autosomique.
- 3 Un enfant est atteint d'une maladie génétique monogénique récessive :
  - a. ses deux parents peuvent être en bonne santé tous les deux.
  - b. ses enfants seront donc malades eux aussi.
  - c. il est soit homozygote soit hétérozygote pour le gène défaillant.
  - d. sa maladie est moins dangereuse pour lui que si la maladie était dominante.
- 4 Lorsqu'on possède un allèle de prédisposition à une maladie :
  - a. la maladie en question est donc une maladie monogénique.
  - b. cela n'a aucune incidence, on n'aura jamais cette maladie.
  - c. on est certain de contracter la maladie.
  - d. cette maladie est multifactorielle, il faut adapter son mode de vie pour limiter le risque d'apparition de cette maladie.

### 5 Définitions inversées

Retrouver le terme scientifique défini dans chacune des propositions suivantes.

- a. Technique d'ajout d'un allèle fonctionnel (avec ou sans suppression de l'allèle défaillant) dans les cellules des tissus affectés d'un individu atteint d'une maladie génétique.
- b. Proportion d'individus malades dans un groupe donné à un instant donné.
- c. Suivi d'une cohorte pour déterminer un facteur de risque d'une maladie donnée (approche statistique).
- d. Représentation schématique des liens familiaux d'une famille sur laquelle on indique le phénotype sain ou malade des différents individus. Il permet de comprendre le mode de transmission d'une maladie.

### 6 Phrases à reconstruire

Écrire une phrase qui contient les mots suivants.

- a. malade    porteur sain    arbre généalogique  
maladie récessive
- b. traitement médical adapté  
diagnostic néonatal  
maladie génétique évolutive
- c. patrimoine génétique individuel  
maladie multifactorielle  
facteur environnemental

### 7 Vrai/faux

Indiquer si les affirmations suivantes sont exactes en justifiant votre réponse.

- a. Un homme et une femme, porteurs sains pour la même maladie génétique, ont une chance sur deux d'avoir un enfant malade ensemble.
- b. Dans un arbre généalogique, si deux parents ont la même maladie génétique et ont un enfant sain, alors la maladie est récessive.
- c. Dans les études épidémiologiques sur la DMLA, on constate que les individus homozygotes pour l'allèle muté du gène *cfh* ont un *odds ratio* nettement supérieur à 1. On peut donc dire que c'est un allèle de prédisposition pour la DMLA.
- d. Dans la plupart des thérapies géniques, on utilise des bactéries pour introduire le gène fonctionnel dans le génome du patient.

### 8 Phrases à compléter

Compléter les phrases suivantes pour rendre ces affirmations justes.

- a. Pour limiter les effets de certaines maladies génétiques évolutives, on peut apporter artificiellement ...
- b. En plus du dépistage néonatal, comme dépistage précoce, il existe le ...
- c. Dans les thérapies géniques, les virus jouent le rôle de ...
- d. Connaître les facteurs de risque pour une maladie donnée permet ...

# Exercice

## Développer ses compétences

### EXERCICE RÉSOLU

#### 9 Étude d'une maladie génétique

Extraire et organiser des informations pour en tirer des conclusions  
Mettre en relation des données pour résoudre un problème

À partir des résultats médicaux et de vos connaissances, **expliquer** aux parents l'origine de la maladie de leur fils et évaluer le risque génétique de leur future fille d'avoir la même maladie.

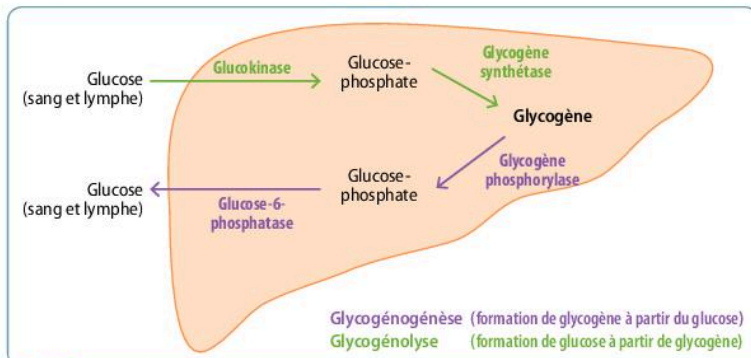
Vous êtes le médecin généraliste du village. Vous recevez le jeune Lucas et ses parents. Après l'auscultation de l'enfant, vous apprenez que les parents, en très bonne santé, sont sportifs et que la mère est enceinte.

- État hypotonique (« mollesse », faiblesse générale, faible développement musculaire)
- Gonflement marqué du foie
- Un test rapide de glycémie (concentration sanguine de glucose) donne un taux faible de 0,8 g de glucose par litre de sang (concentration normale = 1 g par litre)

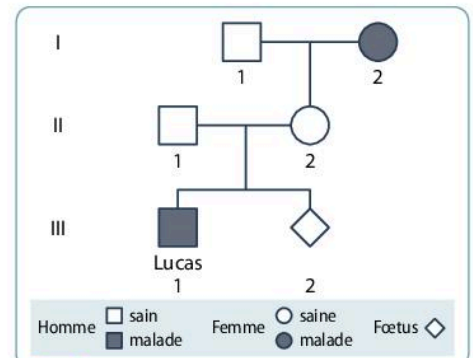
#### 1 Compte rendu d'auscultation de Lucas

	1100	1110	1120	1130
Allèle normal (brin transcrit)	AG GGG ATG ACG GAG CGG CTC CAG GAC CCG GTC GGC GTG TT			
Allèle de Lucas (brin transcrit)	AG GGG ATG ACG GAG CGG ATC CAG GAC CCG GTC GGC GTG TT			

#### 2 Extrait de séquence du gène *g6pc* codant la glucose-6-phosphatase (code génétique p. 78)



#### 3 Rôles des enzymes du foie : stockage et libération du glucose



#### 4 Arbre généalogique de la famille

### Méthode

- Décrire les symptômes (Doc. 1)
- Analyser les séquences et utiliser ses connaissances (transcription, traduction) (Doc. 2)
- Comprendre l'impact de la mutation (Doc. 2)
- Montrer le rôle de la protéine (Doc. 3)
- Analyser l'arbre généalogique (Doc. 4)
- Mettre en relation les données génétiques (Doc. 2 et 4)
- Conclure

### Solution

**Analyse du Doc. 1 :** Lucas a le foie gonflé, une glycémie faible et une hypotonie.

**Analyse du Doc. 2 :** Le brin transcrit de l'allèle de Lucas présente une mutation par substitution par rapport à l'allèle sain *c117a*. L'ARNm est complémentaire du brin transcrit. On peut retrouver les protéines produites en utilisant le code génétique :

**ARNm normal** ...GAG... → ARNm de Lucas : ...UAG...

**Protéine** ... GLN ... → Protéine de Lucas : ...codon STOP

**Analyse du Doc. 2 :** La mutation entraîne la formation d'une protéine incomplète non fonctionnelle.

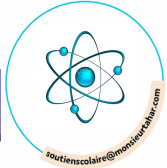
**Analyse du Doc. 3 :** Dans le foie, le glucose est transformé en glycogène. Chez un individu sain, le glycogène est transformé en glucose grâce à l'enzyme G6P.

**Analyse du Doc. 4 :** Les deux parents de l'enfant malade sont sains : c'est une maladie récessive. Lucas est donc homozygote pour ce gène et les deux parents, porteurs sains, sont hétérozygotes.

**Analyse des Doc. 2 et 4 :** L'enfant souffre donc d'une maladie génétique. Les deux allèles mutés de Lucas entraînent la synthèse d'une protéine GP6 non fonctionnelle.

**Conclusion :** Comme la G6P de l'enfant est non fonctionnelle, la transformation du glycogène en glucose est impossible. Le glycogène s'accumule et fait gonfler le foie. Le glucose n'étant pas libéré, cela entraîne une hypoglycémie expliquant l'hypotonie.

Les deux parents étant porteurs sains, l'enfant a 1 risque sur 4 d'être malade.

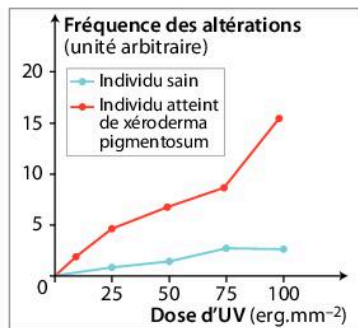


### 10 VERS L'ÉCRIT Les enfants de la Lune

Le xéroderma pigmentosum est une maladie héréditaire. Les enfants atteints de cette maladie sont très sensibles aux ultraviolets (UV) qui leur causent de graves brûlures et lésions au niveau de la peau et des yeux. Celles-ci peuvent parfois évoluer en tumeurs cancéreuses. Ainsi, ces enfants ne sortent que la nuit ou protégés par des combinaisons : on les appelle les enfants de la Lune.



Lors d'une exposition aux UV du Soleil, l'ADN situé dans les cellules de la peau peut subir des altérations à l'origine de mutations. Elles peuvent entraîner la mort des cellules ou leur multiplication anormale conduisant à l'apparition d'un cancer. Or dans le noyau de nos cellules se trouve l'enzyme ERCC3, capable de réparer l'ADN endommagé par les UV.



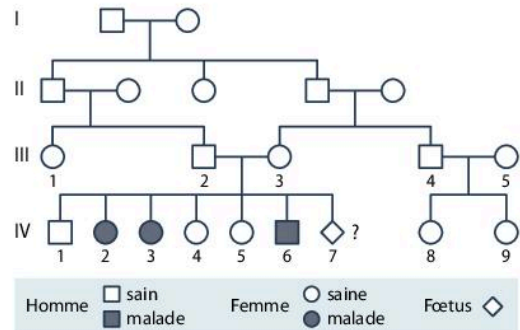
a. Fréquence des altérations chez deux sujets en fonction d'une irradiation aux UV d'intensité variable

**Individu sain** 291 303  
Allèle G1 (brin non transcrit) T AAG AAG AGC AAC  
**Individu malade**  
Allèle G2 (brin transcrit) A TTC TTC TCT TTG

b. Fragment d'ADN du gène *g-ercc3*

#### 1 ADN et UV (le code génétique se trouve p. 78)

Nicolas (III-2) et Jeanne (III-3) ont déjà six enfants dont trois sont atteints de cette maladie. Ils attendent un septième enfant (IV-7).



#### 2 Arbre généalogique de la famille étudiée

Extraire et organiser des informations pour en tirer des conclusions - Mettre en relation des données pour résoudre un problème

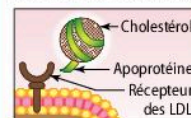
Expliquer l'origine de la maladie étudiée et évaluer le risque génétique que le futur enfant IV-7 soit malade.

Questionnement différencié

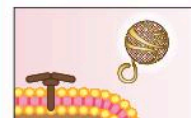
### 11 Origines de l'hypercholestérolémie

L'hypercholestérolémie (concentration  $\geq 5 \text{ g.L}^{-1}$  de cholestérol dans le sang) provoque des dépôts de cholestérol dans les vaisseaux sanguins, ce qui peut entraîner des accidents vasculaires. Le cholestérol (graisse de l'alimentation) est transporté dans le sang jusqu'aux cellules, enveloppé dans une protéine (l'apoprotéine) avec d'autres molécules, sous forme d'une LDL qui se fixe sur des récepteurs de la membrane plasmique.

Cette maladie génétique existe sous deux formes suivant la protéine défectueuse.



**Cas 1 :** L'apoprotéine des LDL est anormale et ne peut pas se fixer sur les récepteurs membranaires.



**Cas 2 :** Le récepteur membranaire des LDL est anormal, empêchant les LDL de s'y fixer.

#### 1 L'hypercholestérolémie familiale

Extraire et organiser des informations pour en tirer des conclusions

Déterminer si l'hypercholestérolémie est une maladie multifactorielle ou monogénique.

	Gène <i>apoA2</i> codant l'apoprotéine à partir du nucléotide 265	Gène <i>ldlr</i> codant le récepteur aux LDL à partir du nucléotide 559
Personne saine	AGCTATTTC	CTTTACGTG
Individu 1	AGCCTATTTC	CTTTACGTG
Individu 2	AGCTATTTC	CTTTACGTG
Individu 3	AGCTATTTC	CTTTAGGTG

Source : Orphanet

Le code génétique se trouve p. 78.

#### 2 Extraits des séquences codantes de deux gènes chez des individus homozygotes pour ces gènes et malades



## 12 VERS L'ORAL L'homme élastique

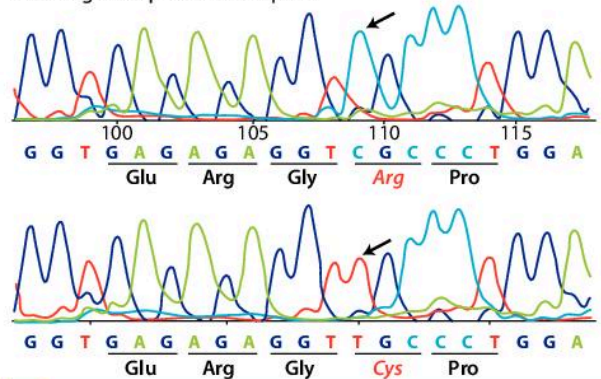
M. Y a 50 ans, mais une peau très lisse et des articulations permettant de faire le contorsionniste. En cela, il est très différent de ses deux parents biologiques. Une peau normale est riche en fibres élastiques d'élastine et en fibres rigides de collagène. Des biopsies montrent que, contrairement à celle de ses parents, la peau de M. Y contient très peu de collagène et se décolle facilement du tissu conjonctif sous-cutané.



Le collagène correspond en fait à une famille de protéines formant des fibres qui sont le composant principal de la peau et de l'os. Chaque fibre est constituée de fibrilles plus ou moins nombreuses. Chaque fibrille est un ensemble de trois molécules de collagène enroulées en hélice. Les fibres de collagène jouent en particulier un rôle essentiel dans l'adhésion du derme au tissu conjonctif situé plus en profondeur.

### 1 Le rôle du collagène dans la peau

Le séquençage a révélé l'absence de la mutation chez les deux parents. Lors d'un séquençage de l'ADN, les pics indiquent quel est le nucléotide présent. Les barres noires marquent les codons. Le code génétique se trouve p. 78.



### 2 Résultat du séquençage mené sur le gène *col1a1* (codant pour un type de collagène) chez M. Y

Source : Am J Hum Genet, 66 (2000)

Mettre en relation des données pour résoudre un problème

Lors d'un oral, **présenter** et **expliquer** l'origine de cette maladie.

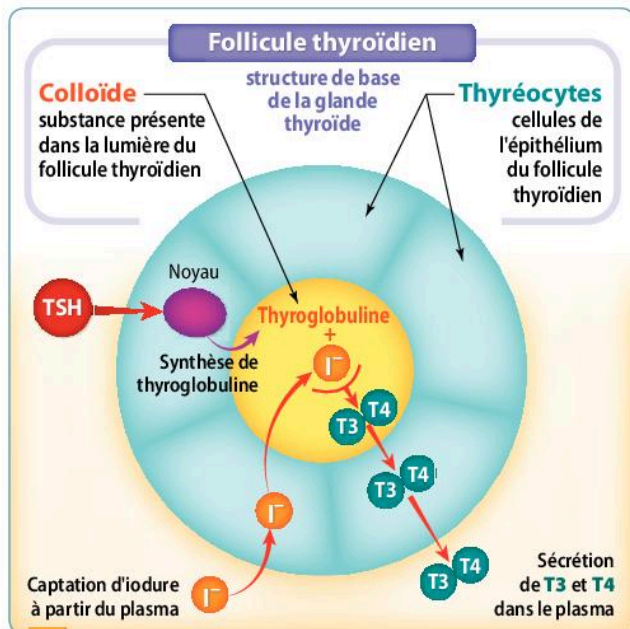
Questionnement différencié

## 13 Origines de l'hypothyroïdie

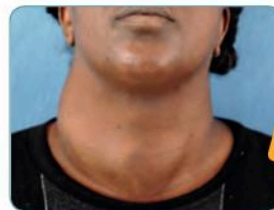
L'hypothyroïdie est une maladie causée par une baisse de sécrétion des hormones T3 et T4, entraînant certains des symptômes suivants : goître (gonflement de la glande thyroïde), fatigue, frilosité, manque d'appétit, ralentissement cardiaque, raideurs musculaires, constipation.

La régulation de la sécrétion des hormones T3 et T4 est sous le contrôle de la TSH (hormone sécrétée par l'hypophyse). La sécrétion de TSH est sous le contrôle d'un autre organe, l'hypothalamus, par l'intermédiaire de l'hormone thyrotrope (TRH).

### 1 Contrôles de la sécrétion des hormones T3 et T4



### 2 Synthèse des hormones T3 et T4 par la thyroïde grâce à la TSH et aux ions iodure



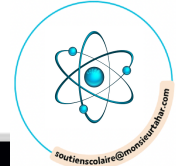
### 3 Goître chez un individu dont l'alimentation manquait d'ions iodure

- Mutation du gène codant TRH
- Mutation du gène codant le récepteur à TSH
- Mutation du gène codant la thyroglobuline

### 4 Exemples de mutations qui entraînent des hypothyroïdies

Extraire et organiser des informations pour en tirer des conclusions – Mettre en relation des données pour résoudre un problème

**Exploiter** les documents à l'aide de vos connaissances pour montrer que l'hypothyroïdie est une maladie multifactorielle.

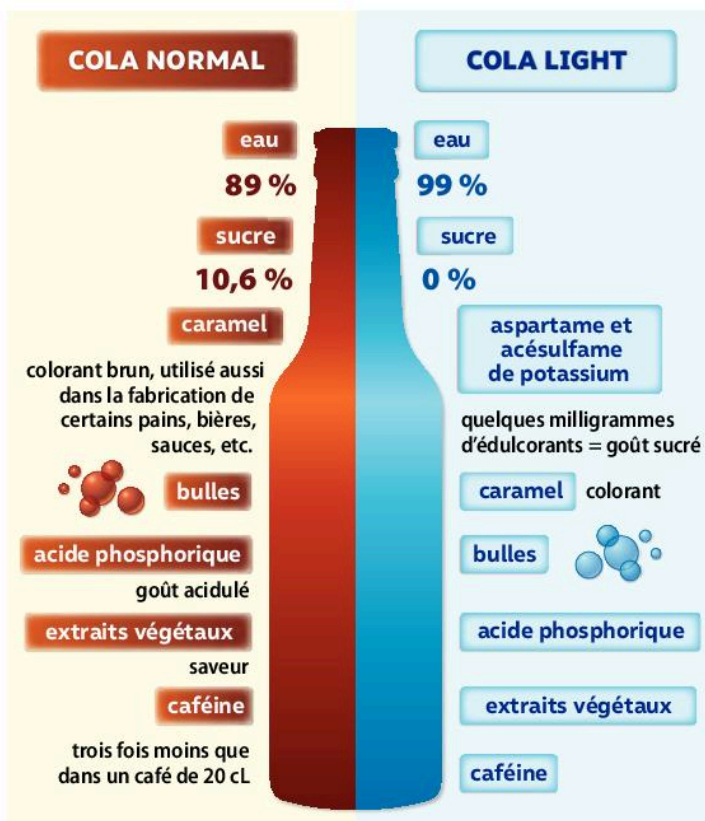


# Le rôle des boissons light dans le développement de maladies

De nos jours, les sources d'informations sont nombreuses : les médias, le web, etc. Ainsi, il est nécessaire d'avoir le recul suffisant pour distinguer le faux du vrai. Un bel exemple est celui des boissons light comme un célèbre cola aujourd'hui connu par 94 % de la population mondiale dont la consommation annuelle représente 350 milliards de litres !

## 1 Comparaison de la composition d'un cola normal avec celle d'un cola light

L'aspartame ou E951 est un édulcorant au fort pouvoir sucrant constitué de deux acides aminés (la phénylalanine et l'acide aspartique).

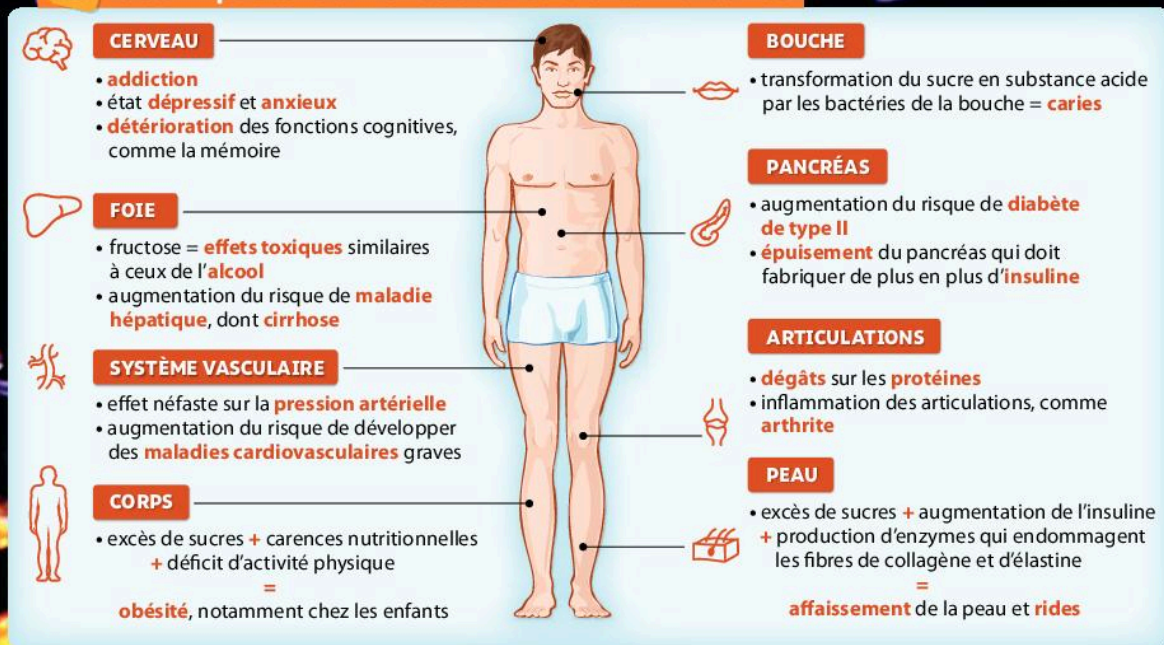


## 2 Consommation de boissons light et prise de poids

L'ensemble des études épidémiologiques ne permet pas de conclure sur l'intérêt des édulcorants dans le contrôle du poids chez l'enfant et l'adolescent puisqu'aucune étude n'a rapporté de perte de poids associée à la consommation d'aspartame plutôt que de sucre. Pire, certaines ont même montré que la consommation d'aspartame est parfois associée à un gain de poids.

Source : ANSES – Évaluation des bénéfices et des risques nutritionnels des édulcorants intenses – Rapport d'expertise collective – Janvier 2015

### 3 Les impacts d'un excès de sucre sur la santé



### 4 De la difficulté à tirer des conclusions définitives des études épidémiologiques

Un rapport de l'Agence nationale de sécurité sanitaire (ANSES) de janvier 2015 a compilé la dizaine d'études publiées sur le suivi de la consommation de boissons sucrées normales et de boissons light sur des cohortes d'individus exempts de signes de diabète de type II en début d'étude. Dans chaque étude, des individus de la

cohorte ont déclaré un diabète de type II durant la durée du suivi. La conclusion tirée par le rapport de l'ANSES est qu'il est impossible de statuer de façon définitive sur l'augmentation ou la diminution du risque relatif de contracter un diabète en remplaçant les boissons au sucre naturel par des boissons utilisant des édulcorants.

Étude	Cohorte	Diabète de type II déclaré durant l'étude	Durée de suivi	Bilan
Bhupathiraju et al., 2013	74 749 femmes	7 370 femmes	24 ans	pas de corrélation entre la prise de boissons light et la survenue de diabète de type II
	39 059 hommes	2 865 hommes	22 ans	
De Koning et al., 2011	40 389 hommes	2 680 hommes	> 20 ans	mise en évidence d'une corrélation entre la prise de boissons light et la survenue de diabète de type II
Fagherazzi G., 2012	66 118 femmes	1 369	14 ans	
Nettleton JA, 2009	1 078 individus	46	7 ans	
Sakurai et al., 2014	2 037 individus	170	7 ans	

Source : ANSES – Évaluation des bénéfices et des risques nutritionnels des édulcorants intenses – Rapport d'expertise collective – Janvier 2015

#### Consigne

Adopter une attitude critique face à des données  
Communiquer en utilisant des outils et des langages pertinents

**Discuter** à l'aide des données disponibles pour conclure sur un bénéfice de consommer un soda édulcoré par rapport à un soda normal.