

Hémophilie.

Intro : pose le problème. Exploitat° rigoureuse des docs ...	0,5										
<p>Arbre : Ind 1 n'a qu'un chr X, il est sain et donc porteur de l'allèle normal H. Il est ($X_H Y$). Sa femme présente 2 chr X. Com ils ont un enfant malade, (si on exclue toute néomutat°) elle lui a transmis l'allèle h. Elle est donc hétérozygote (X_H / X_h). La fille 3 a hérité d'un chr X de son père et un de sa mère, elle est donc soit homoZ (X_H / X_H) soit hétéroZ ($X_H X_h$). Elle se marie avec un homme sain donc ($X_H Y$) et attend un enfant. Risque pour que l'enfant soit malade : Si elle est hétérozygote ($1/2$) :</p> <table border="1" style="margin-left: 20px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">Gamètes du P Gamètes de la M</td> <td style="text-align: center;">X_H</td> <td style="text-align: center;">Y</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X_H</td> <td style="text-align: center;">X_H / X_H femme saine</td> <td style="text-align: center;">$X_H Y$ homme sain</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X_h</td> <td style="text-align: center;">X_H / X_h femme saine</td> <td style="text-align: center;">$X_h Y$ homme malade</td> </tr> </table> <p>Risque pour avoir un enfant malade : $1/2 \times 1/4 = 1/8$. Risque de $1/4$ si c'est un garçon et aucun risque si c'est une fille.</p>	Gamètes du P Gamètes de la M	X_H	Y	X_H	X_H / X_H femme saine	$X_H Y$ homme sain	X_h	X_H / X_h femme saine	$X_h Y$ homme malade	2,5	
Gamètes du P Gamètes de la M	X_H	Y									
X_H	X_H / X_H femme saine	$X_H Y$ homme sain									
X_h	X_H / X_h femme saine	$X_h Y$ homme malade									
<p>Analyse génétique : Plusieurs fragments \rightarrow 2 sont communs aux 4 donc pas exploitables, on se limitera aux fragments de 1,3kb et de 1,8kb. Ind 5 malade \rightarrow frgt de 1,3kb \rightarrow caractéristique de l'allèle muté h. Le frgt de 1,8kb est celui issu de l'allèle normal (confirmé par les ind 1 et 4). La femme 3 est hétérozygote. Risque d'avoir un enfant malade est donc de $1/4$. Risque = $1/2$ si c'est un garçon et toujours nul si c'est une fille.</p>	1,5										
<p>Arbre \rightarrow diagnostic prédictif : Risque de $1/8$ d'avoir un enfant malade. Analyse génétique \rightarrow plus fiable concernant la mère, elle est hétérozygote \rightarrow risque de $1/4$ d'avoir un enfant malade. Pour un diagnostic sans équivoque, il faut une analyse de l'ADN du fœtus.</p>	0,5										

Phénotypes a,b et c.

Intro : pose le problème. Exploitat° rigoureuse des docs ...	0,5	
<p>Arbre : Ind 11 [b]. Il possède l'allèle b, pas le c car codominant avec b et serait donc [bc]. Il peut présenter l'allèle a récessif. Il peut donc être (b/a) ou (b/b). Ses parents : 12 [bc] et 3 [b] soit (b/b) ou (b/a). On ne peut pas trancher avec certitude.</p>	2	
<p>Analyse génétique : 1 et 2 sont [b] mais frgts diff : 1 est donc homoZ et le fragment qu'il présente est b. Le 2 est hétéroZ (b/a). Par comparaison, l'ind 11 n'a qu'un fragment, il est (b/b). La femme 15 est de phénotype [a] ; a étant récessif, elle est forcément (a/a). L'enfant à naître sera forcément de phénotype [b] et de génotype (a/b).</p>	2	
Arbre permet 1 diagnostic prédictif, mais analyse génétique permet un diagnostic bcp plus fiable	0,5	

Hémophilie a.

Intro : pose le problème. Exploitat° rigoureuse des docs ...	0,5										
<p>Arbre : gène porté par X. Ind 3 malade, ses parents sont sains \rightarrow un des deux ou les deux présentaient l'allèle responsable de la maladie et lui ont transmis \rightarrow allèle récessif. On note h l'allèle responsable de l'hémophilie A et H l'allèle normal. Le garçon 3 : (X_h / Y) et ses parents : son père est sain donc ($X_H Y$), sa mère lui a transmis l'allèle responsable de l'hémophilie. Elle est forcément hétéroZ ($X_H X_h$). Le fœtus :</p> <table border="1" style="margin-left: 20px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">Gamètes du P Gamètes de la M</td> <td style="text-align: center;">X_H</td> <td style="text-align: center;">Y</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X_H</td> <td style="text-align: center;">(X_H / X_H) fille saine</td> <td style="text-align: center;">$(X_H Y)$ garçon sain</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X_h</td> <td style="text-align: center;">(X_H / X_h) fille saine</td> <td style="text-align: center;">$(X_h Y)$ garçon malade</td> </tr> </table> <p>Risque pour avoir un enfant malade : $1/4$. Risque de $1/2$ si c'est un garçon et aucun risque si c'est une fille.</p>	Gamètes du P Gamètes de la M	X_H	Y	X_H	(X_H / X_H) fille saine	$(X_H Y)$ garçon sain	X_h	(X_H / X_h) fille saine	$(X_h Y)$ garçon malade	2	
Gamètes du P Gamètes de la M	X_H	Y									
X_H	(X_H / X_H) fille saine	$(X_H Y)$ garçon sain									
X_h	(X_H / X_h) fille saine	$(X_h Y)$ garçon malade									
<p>Analyse génétique : ElectroP de 3 présente une bande caractéristique de l'allèle 5. Il est hémophile, cet allèle est à l'origine de la maladie. Le père 1, non hémophile, présente qu'une bande. L'allèle 2 n'est pas morbide. La mère 2 non hémophile présente les bandes 3 et 5. L'allèle 3 est dominant sur le 5. Le fœtus possède uniquement une bde 3 que présente également sa mère mais ne présente pas la bde 2 de son père qui lui a transmis son chr Y. Le fœtus sera un garçon sain : ($X_H Y$).</p>	2										
<p>Arbre \rightarrow diagnostic prédictif : risque d'avoir un enfant hémophile est de $1/4$. Analyse génétique permet d'établir un diagnostic non équivoque : ce sera un garçon sain.</p>	0,5										

Syndrome de l'X fragile.

Intro : pose le problème. Doc 17. Exploitat° rigoureuse des docs ...	0,5	
<p>Doc 16 : gène est sur chr X → les hommes en ont un ex et les femmes 2. La diff entre allèle normal et allèle morbide porte sur le nombre de répétit° d'un triplet CGG dans la séquence du gène : + de 200 répétit° dans la séq des allèles morbides. Les allèles non morbides mais dont le nombre de répétit° est compris entre 54 et 200 ont tendance à muter lors de l'ovogenèse et ces mutatio° consistent en une amplification du nombre de répétit°.</p>	1	
Doc 17 : allèle impliqué récessif ou néomutat°.	0,5	
<p>Doc 18 : sonde complémentaire d'une port° de séq du gène FMR1. 2 enz de restrict° → fragments de t diff : Pour les allèles dont le nombre de répétit° est inf à 200, les fragments sont de 2 tailles . 1 fragment de 2,4kb et l'autre compris entre 2,7 et 3,3 kb. Il n'y a que le dernier fragment qui est révélé par la sonde. Pour les allèles dt le nmre de répétit° est sup à 200, le site de restrict° de Eag1 n'est pas reconnu → EcoR1 découpe un fragment de 5,7 kb reconnu par la sonde. Electrophorégrammes : IV1 : 1 frgt de 5,8kb → allèle morbide à l'origine du phénotype malade. Père III1 : 1 seul frgt à 2,8kb avec peu de répétit° correspondant à un allèle normal. Mère III2 : 2 fgts non morbides. Un frgt de 2,8kb avec peu de répétit° et un frgt à 3,2 kb avec bcp + de répétit°. IV2 : 1 seul frgt à 2,8kb → allèle normal.</p>	1,5	
<p>L'enfant IV1 possède un allèle morbide (à l'origine de la maladie) que ne présente pas ses parents. Cet allèle provient d'une néomutat° survenue lors de la gamétogenèse. La mère présente un allèle avec un nmbre de répétit° inf à 200 mais élevé. On peut penser que lors de l'ovogenèse, cet allèle a été l'objet d'une néomutation. L'instabilité de cet allèle s'est traduit, lors de l'ovogenèse, par une augmentat° du nombre de triplets aboutissant à un allèle morbide contenant un nbre de répétit° sup à 200. L'enfant à venir ne présente qu'un seul fragment de 2,8 kb. Il ne sera pas atteint de cette maladie génétique. Il peut s'agir d'un foetus masculin ayant reçu l'allèle normal (frgt 2,8kb) de sa mère et un chr Y de son père ou d'un foetus féminin ayant hérité d'un chr X porteur de l'allèle non morbide (à frgt de 2,8kb) de ses deux parents.</p>	1,5	

Muccoviscidose.

Intro : pose le problème. Exploitat° rigoureuse des docs ...	0,5															
<p>Doc : III2 malade, ses parents sont sains → un des deux ou les deux présentaient l'allèle responsable de la maladie et lui ont transmis → allèle récessif. On note m l'allèle responsable de la MucoV et M l'allèle normal. Allèle est porté par chr 7 : ind III2 malade (m/m), ses parents sont porteurs sains (M/m). Risque que le foetus III3 soit atteint : Ses parents sont hétérozygotes (M/m) → échiquier</p>	1,5															
<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;"> <table style="border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">Gamètes du P</td> <td style="padding: 5px;">M</td> <td style="padding: 5px;">.m</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Gamètes dela M</td> <td style="padding: 5px;">M</td> <td style="padding: 5px;">.m</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">M</td> <td style="padding: 5px;">(M/M) [M]</td> <td style="padding: 5px;">[M] (M/m)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">.m</td> <td style="padding: 5px;">[M] (m/m)</td> <td style="padding: 5px;">[m] (m/m)</td> </tr> </table> </td> <td style="padding: 5px;">Soit risque de ¼ d'être malade.</td> </tr> </table>	<table style="border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">Gamètes du P</td> <td style="padding: 5px;">M</td> <td style="padding: 5px;">.m</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Gamètes dela M</td> <td style="padding: 5px;">M</td> <td style="padding: 5px;">.m</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">M</td> <td style="padding: 5px;">(M/M) [M]</td> <td style="padding: 5px;">[M] (M/m)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">.m</td> <td style="padding: 5px;">[M] (m/m)</td> <td style="padding: 5px;">[m] (m/m)</td> </tr> </table>	Gamètes du P	M	.m	Gamètes dela M	M	.m	M	(M/M) [M]	[M] (M/m)	.m	[M] (m/m)	[m] (m/m)	Soit risque de ¼ d'être malade.		
<table style="border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">Gamètes du P</td> <td style="padding: 5px;">M</td> <td style="padding: 5px;">.m</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Gamètes dela M</td> <td style="padding: 5px;">M</td> <td style="padding: 5px;">.m</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">M</td> <td style="padding: 5px;">(M/M) [M]</td> <td style="padding: 5px;">[M] (M/m)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">.m</td> <td style="padding: 5px;">[M] (m/m)</td> <td style="padding: 5px;">[m] (m/m)</td> </tr> </table>	Gamètes du P	M	.m	Gamètes dela M	M	.m	M	(M/M) [M]	[M] (M/m)	.m	[M] (m/m)	[m] (m/m)	Soit risque de ¼ d'être malade.			
Gamètes du P	M	.m														
Gamètes dela M	M	.m														
M	(M/M) [M]	[M] (M/m)														
.m	[M] (m/m)	[m] (m/m)														
<p>A proximité du gène CFTR, la séq d'ADN présente chez l'allèle non muté 4 sites de restrict° reconnus par l'enz Taq1. Chez allèle muté : q 3 sites . La sonde XV2C s'hybride avec 2 fragments de 1,2 kb et de 1,4 kb chez ind normal et de 1,2 et 2,1 kb chez malade. Résultats de la famille : parents II4 et II5 sont hétérozygotes → 3 fragments , 1,2 kb et 1,4 kb issus du chr porteur de l'allèle normal et 1,2 kb et 2,1kb issus du chr porteur de l'allèle muté. Enfant III1 : comme parents hétérozygote, enfant III2 malade n'a q les 2 fragments 1,2 kb et 2,1 kb. Le foetus présente les fragments 1,2 kb et 1,4 kb caractéristiques du chr porteur de l'allèle sain. Il est homozygote sain (M/M).</p>	1,5															
<p>L'analyse génétique basée sur l'étude de l'arbre généalogique → risque prédictif : ¼ d'être malade. Prélèvement de tissu embryonnaire → diagnostic prénatal basé sur enz de restriction plus fiable. Le foetus est homozygote sain. Ici, le diagnostic est basé sur le polymorphisme de l'ADN situé à proximité du gène étudié mais pas au sein du gène. Risque d'erreur, lié à l'existence de CO entre locus du gène et site de restrict° lors de la méiose chez les parents. Risque infime étant donné la proximité des sites de restrict° et le gène.</p>	1,5															

Diagnostic prénatal de la drépanocytose.

Intro. Exploitat° correcte des documents...	0,5													
<p>Doc 4 : origine de la maladie. 1 seule diff entre les port° des 2 brins proposés au niveau du 7^{ème} triplet : $\begin{matrix} & 6^{\text{ème}} & 7^{\text{ème}} & 8^{\text{ème}} \\ \text{allèle } \beta A : & \dots & \text{GAT GAG GAG} & \dots \\ \text{allèle } \beta S : & \dots & \text{GAT AAG GAG} & \dots \end{matrix}$ Substitution d'un nucléotide à guanine par un nucléotide à adénine.</p>	1													
<p>Doc 1 : transmiss° de la maladie : allèle récessif et autosomal à expliquer correctement. On peut établir à partir d'un arbre un diagnostic prédictif. Pour le couple 9-10 : Ils ont déjà des enfants malades → ils sont forcément hétérozygotes (A/s). Risque pour que foetus soit malade.</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">Gamètes du P</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Gamètes de la M</td> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: center;">.s</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: center;">(A/A) [A]</td> <td style="text-align: center;">[A] (A/s)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">.s</td> <td style="text-align: center;">[A] (A/s)</td> <td style="text-align: center;">[s] (s/s) Soit risque de ¼.</td> </tr> </table>	Gamètes du P			Gamètes de la M	A	.s	A	(A/A) [A]	[A] (A/s)	.s	[A] (A/s)	[s] (s/s) Soit risque de ¼.	1,5	
Gamètes du P														
Gamètes de la M	A	.s												
A	(A/A) [A]	[A] (A/s)												
.s	[A] (A/s)	[s] (s/s) Soit risque de ¼.												
<p>Doc 2 : ppe de la technique : distinction de l'allèle allèle normal βA et de l'allèle muté βS car l'enz ne reconnaît plus un site de restrict° → fragment de l allèle βS est de 1,4Kb alors qu'il n'est que de 1,2kb pour l' allèle βA. La mutat° fait disparaître un site de rec de l'enz de restrict° utilisée → fragment de restrict° de chaque allèle identifiable.</p>	0,5													
<p>Doc 3 : Fragments de taille diff → migrat° diff en f ct° de charge) → séparat° par électrophorèse. Père et mère : 2 fragments → 2 allèles → hétérozygotes pour ce caractère (A/s). Foetus : un seul fragment de 1,4 Kb, caractéristique de l'allèle βS → homozygote pour ce caractère et malade (s/s).</p>	0,5													
<p>Drépanocytose = maladie génétique liée à une mutation par substitut° affectant le gène codant pour la ch β de l'Hb. L'allèle étant autosomal récessif, on peut établir un diagnostic prédictif traduisant le risque que présente un couple d'avoir un enfant malade. Dans le cas du couple 9-10, ce risque est de ¼. Les techniq actuelles d'investigat° permettent d'identifier avec précis° le génotype des ind testés et peuvent répondre aux interrogations du couple. Le foetus présente un génotype (s/s), il est donc atteint de drépanocytose.</p>	1													

Le diagnostic de la drépanocytose.

Intro. Exploitat° correcte des documents...	0,5													
<p>Doc 1 : Diff Hb sont produites par un ind depuis sa conception jusqu'à sa vie d'adulte. Ch β de l'Hb synthétisée à partir du 2^{ème} mois de grossesse. Hb de l'embryon essentiellement constituée de ch ϵ. Hb de foetus constituée essentiellement de ch α et de ch γ. Vers la fin de la grossesse, on trouve des ch α, β et γ. Biopsie réalisable à partir de 8^{ème} sem et amniocentèse à partir de la 17^{ème} sem → diagnostic prédictif mais risq de fausse-couche.</p>	1													
<p>Doc 2 : Allèle récessif et autosomal à expliquer correctement. Mme X a un frère malade → ses parents sont donc forcément hétérozygotes.</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">Gamètes du P</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Gamètes de la M</td> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: center;">.s</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: center;">(A/A) [A]</td> <td style="text-align: center;">[A] (A/s)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">.s</td> <td style="text-align: center;">[A] (A/s)</td> <td style="text-align: center;">[s] (s/s)</td> </tr> </table>	Gamètes du P			Gamètes de la M	A	.s	A	(A/A) [A]	[A] (A/s)	.s	[A] (A/s)	[s] (s/s)	1	
Gamètes du P														
Gamètes de la M	A	.s												
A	(A/A) [A]	[A] (A/s)												
.s	[A] (A/s)	[s] (s/s)												
<p>Elle est [A] → risque de 2/3 d'être hétérozygote. Risq pour l'enfant dpd de génotype du père.</p>	1,5													
<p>Doc 3 : Electrophorèse de l'hb après la naissance → Mme X présente deux hb → hétérozygote.</p>	1,5													
<p>Doc 4a: Ppe de la technique, séparat° de fragments en fct° de taille et identification par sonde radioactive complémentaire. Doc 4b: Les deux brins diffèrent par une mutat° par substitut° au niveau du 7^{ème} triplet : CTC sur l'allèle normal et CAC sur l'allèle muté. Cette mutat° par substitut° fait disparaître un s ite de restrict° qui précède la séquence reconnue par la sonde. Cette dernière se fixera sur des fragments de taille diff et séparables par électrophorèse : (↑ = coupure par l'enzyme de restriction) Fragment du brin normal révélé par la sonde : ...TACCAC.....GACTCCTCTTCAGA.....GA↑ CA.... Fragment + court du brin muté révélé par la sonde : ...TACCAC.....GA ↑ CACCTCTTCAGA.....GA↑ CA....</p>	1													
<p>Bilan : Certains membres de la famille de Mme X présentent la drépanocytose. Cette maladie est due à un allèle βs récessif d'un gène autosomal codant pour la ch β de l'Hb. L'électrophorèse de l'Hb a permis de préciser que Mme X est hétérozygote. Ce test ne peut être réalisé à partir du sang foetal puisque les chaînes constituant l'Hb changent au cours du dvlp. Les ch β apparaissent tardivement. On ne peut pas évaluer le risque que son mari le soit. Pour connaître avec certitude le génotype du foetus qu'elle porte, il faut avoir recours au diagnostic prénatal pouvant être réalisé lors de la grossesse. Il permet d'identifier les allèles présents chez le foetus.</p>	1													