



# Du génotype au phénotype : l'exemple de la mucoviscidose



## Travaux des Actions Académiques Mutualisées

Niveau

• Terminale STL CBSV

Thème du  
programme

- **Thème 4 : Les systèmes vivants contiennent, échangent et utilisent de l'information génétique**
- **Partie 4.2.** Le phénotype d'un individu est lié à l'expression de son génotype
- **Partie 4.3.** La séquence codante d'un gène permet l'expression d'un caractère via la synthèse d'une protéine

Situations  
pédagogiques

- Séquence de découverte sur le phénotype, le polyallélisme d'un gène
- Séquence d'auto-évaluation sur la transcription et la traduction
- Séquence d'auto-évaluation sur le mode de transmission d'une maladie
- Séquence de découverte sur le diagnostic moléculaire d'une maladie

Liens  
internet

- N°1 : <http://www.allodocteurs.fr/actualite-sante-mucoviscidose-lutter-de-tout-son-souffle-298.asp?1=1>
- N°2 : <http://www.geneinfinity.org/rastop/>
- N°3 : <http://www2.cndp.fr/svt/anagene/>
- N°4 : <http://svt.tice.ac-orleans-tours.fr/php5/publis/genetique/mucovisc.htm>
- N°5 : <http://www.sesep.uvsq.fr/formation/methodes.html#diagindirect>

Compétences  
B2i

- **Domaine 1 : s'approprier un environnement informatique de travail**
- **Domaine 4 : s'informer et se documenter**

Matériels  
TICE

- Un ordinateur par binôme
- Des écouteurs ou casques audios
- Une connexion internet
- Logiciels Anagène 2 et Rastop

Mots clés

- phénotype, génotype, homozygote, hétérozygote, allèle, dominant, récessif, PCR, électrophorèse



## Activité n°1 : Comment se caractérise le phénotype de la mucoviscidose ?

### Objectifs

- . Extraire des informations d'un document et les organiser sous forme d'un tableau ;
- . Découvrir les différentes échelles du phénotype : macroscopique, cellulaire et moléculaire ;
- . Comparer le phénotype d'un individu sain et atteint de mucoviscidose ;
- . Être capable d'attitude critique face aux ressources documentaires.

### Durée conseillée

30 minutes

### Consignes

☞ Cliquer sur l'icône "**La mucoviscidose : lutter de tout son souffle**" ci-contre pour ouvrir la vidéo 📺.

Cette animation est sonorisée et commentée en langue française.



## Questions portant sur les échelles du phénotype "mucoviscidose"

**Le phénotype existe à différentes échelles : macroscopique, cellulaire et moléculaire.**

1- Sous forme d'un tableau comme ci-dessous que vous reproduirez :

- ☞ Présenter le **phénotype macroscopique** d'un individu sain et d'un individu atteint de la mucoviscidose.
- ☞ Décrire le **phénotype cellulaire**, notamment au niveau respiratoire, observé chez un individu sain et atteint de mucoviscidose
- ☞ ☒ Présenter la fonction de la protéine codée par le **gène CFTR** à l'aide de la vidéo et du **document 1**.
- ☞ Puis indiquer le **phénotype moléculaire** chez un patient atteint de la mucoviscidose.

2- ☒ Après avoir rappelé la définition d'**allèle**, préciser où est localisé l'allèle du gène CFTR (**document 2**).

| Exemple de modèle de tableau   | Individu sain | Individu atteint de mucoviscidose |
|--|---------------|-----------------------------------|
| Phénotype macroscopique  |               |                                   |
| Phénotype cellulaire   |               |                                   |
| Phénotype moléculaire (à compléter ultérieurement avec l'activité 2) |               |                                   |



## Activité n°2 : La mucoviscidose : une maladie génétique ?

### Objectifs

- Reconstituer un segment d'ADN, le transcrire et le traduire en une séquence peptidique ;
- Utiliser des modèles et outils de gestion de l'information (rastop, anagène 2) ;
- Respecter scrupuleusement les consignes.

### Durée conseillée

- 50 minutes



### Consignes

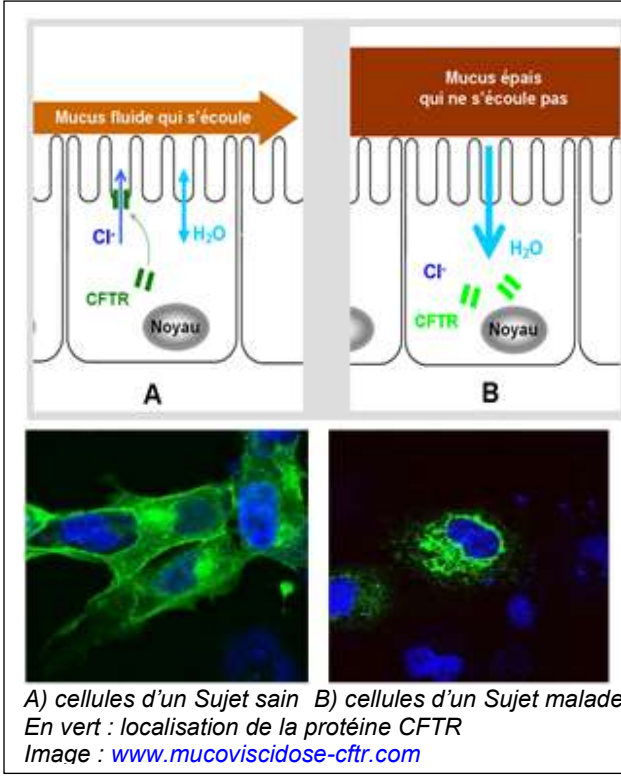
Lorsque demandé, ouvrir le logiciel de visualisation moléculaire "Rastop" sur le réseau de votre lycée ou le télécharger au préalable à l'adresse ci-contre.

Lorsque demandé, ouvrir le logiciel de comparaison moléculaire "Anagène 2" sur le réseau de votre lycée ou le télécharger au préalable à l'adresse ci-contre.



## Questions portant sur la comparaison "CFTR normal" et "CFTR muté"

- 1- Reconstituer le brin d'ADN du gène CFTR normal (*document 3*).
- 2- Puis **en indiquant la démarche suivie**, écrire le début de la séquence protéique codée par l'allèle sain *Toute molécule fabriquée devra être notée sur votre feuille (utiliser le document 5 : le code génétique)*
- 3- Lancer le logiciel RasTop :
  - **Ouvrir** simultanément les fichiers « 1ckx\_sain.pdb » (CFTR Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) formant un canal chlore normal dans « protéine » et « 1ckw\_muté.pdb » (CFTR : protéine canal chlore défectueuse) en utilisant l'icône « Fenêtre en mosaïque » ;
  - **Colorer** les acides aminés des 2 protéines en cliquant sur *atome/colorer/par groupe (ou par forme)*.
  - **Faire apparaître les noms et l'emplacement des acides aminés** sur les 2 chaînes en cliquant sur *atome/labels/résidus*. **Appeler le professeur pour vérification.**
- 4- **Recopier** les séquences d'acides aminés de chacune des deux protéines et ce dès l'acide aminé 505 jusqu'à l'acide aminé (aa) 512 dans le tableau *document 4*. Que constatez-vous ?
- 6- Émettre une hypothèse pour expliquer l'anomalie observée.
- 7- Lancer le logiciel Anagène 2 :
  - **Ouvrir** le fichier « CFTR. Edi » en cliquant sur « Fichier / Ouvrir /Sauve /CFTR.edi ».
  - **Sélectionner CFTR fonctionnelle** et **CFTR mut-1** et cliquer sur « comparer les séquences » puis « comparaison simple ». Cliquer sur l'échelle pour la changer.
- 8- **Identifier** les conséquences de la mutation sur le phénotype moléculaire et vérifier ainsi votre hypothèse.
- 9- **Recopier** la séquence nucléotidique (brin non transcrit) correspondant aux acides aminés 503 à 512. Entourer l'anomalie observée.
- 10- Reconstituer le brin d'ADN du gène CFTR muté.



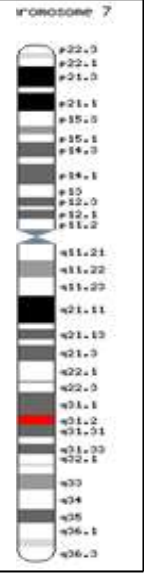
**Document 1 : Implication de la protéine CFTR**

La protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) est malformée chez les personnes atteintes de mucoviscidose et n'est pas présente au bon endroit. Cette protéine, présente à la surface des cellules épithéliales, a plusieurs fonctions. Avant tout, il s'agit d'un canal à chlore qui fait sortir les ions Cl<sup>-</sup> de la cellule. Ce canal étant défectueux dans la mucoviscidose, la rétention dans la cellule des ions Cl<sup>-</sup> entraîne donc une déshydratation des sécrétions et du mucus : celui-ci devient ainsi épais et visqueux.

Image : <http://www-dsv.cea.fr/>

**Document 2 : Localisation du gène CFTR**

Le gène CFTR isolé en 1989 par l'équipe de LP TSUI à Toronto, est situé sur le bras long du chromosome 7 en position q31 et s'étend sur environ 230000 paires de nucléotides. Le gène constitué de 27 exons (partie codante) code pour la protéine CFTR composée de 1480 acides aminés. On a recensé environ 1300 mutations réparties dans les 27 exons qui constituent le gène, mais l'une d'entre elles, **Delta F508** représente 80% des allèles pathogènes. Cette mutation F508 est située dans l'**exon 10** qui code pour la région NBF1 jouant un rôle dans la fixation de l'ATP. Image : <http://umvf.univ-nantes.fr/>



**Document 3 : Fragments d'ADN (codons 503 à 512) de l'allèle du brin transcrit du gène CFTR normal** A= allèle normal;

A: TTT CTT TTA TAG TAG AAA CCA CAA AGG ATA  
503 512

**Document 4 : Comparaison des séquences protéiques codées par le gène CFTR sain et malade**

| Protéines  | aa505 | aa506 | aa507 | aa508 | aa509 | aa510 | aa511 | aa512 |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>1ckx_sain</b><br>(vérifier votre séquence trouvée précédemment) |       |       |       |       |       |       |       |       |
| <b>1ckw_muté</b>   |       |       |       |       |       |       |       |       |

**Document 5 : Le code génétique**

|   | U  | C  | A  | G  |
|---|--|--|--|--|
| U | UUU Phe (F)<br>UUC Phe (F)<br>UUA Leu (L)<br>UUG Leu (L) | UCU Ser (S)<br>UCC Ser (S)<br>UCA Ser (S)<br>UCG Ser (S) | UAU Tyr (Y)<br>UAC Tyr (Y)<br>UAA STOP<br>UAG STOP       | UGU Cys (C)<br>UGC Cys (C)<br>UGA STOP<br>UGG Trp (W)    |
| C | CUU Leu (L)<br>CUC Leu (L)<br>CUA Leu (L)<br>CUG Leu (L) | CCU Pro (P)<br>CCC Pro (P)<br>CCA Pro (P)<br>CCG Pro (P) | CAU His (H)<br>CAC His (H)<br>CAA Gln (Q)<br>CAG Gln (Q) | CGU Arg (R)<br>CGC Arg (R)<br>CGA Arg (R)<br>CGG Arg (R) |
| A | AUU Ile (I)<br>AUC Ile (I)<br>AUA Ile (I)<br>AUG Met (M) | ACU Thr (T)<br>ACC Thr (T)<br>ACA Thr (T)<br>ACG Thr (T) | AAU Asn (N)<br>AAC Asn (N)<br>AAA Lys (K)<br>AAG Lys (K) | AGU Ser (S)<br>AGC Ser (S)<br>AGA Arg (R)<br>AGG Arg (R) |
| G | GUU Val (V)<br>GUC Val (V)<br>GUA Val (V)<br>GUG Val (V) | GCU Ala (A)<br>GCC Ala (A)<br>GCA Ala (A)<br>GCG Ala (A) | GAU Asp (D)<br>GAC Asp (D)<br>GAA Glu (E)<br>GAG Glu (E) | GGU Gly (G)<br>GGC Gly (G)<br>GGA Gly (G)<br>GGG Gly (G) |

**Document 6 : Principe de construction d'un arbre généalogique**

Un arbre généalogique correspond à un tableau présentant sous forme de ramifications, les liens de parenté unissant les membres d'une famille.

- Les femmes sont schématisées par un rond.
- Les hommes sont schématisés par un carré.
- Les individus d'une même génération appartiennent à la même ligne.
- La génération est numérotée en chiffres romains (I, II ...)
- Les individus mariés sont unis par un trait horizontal situés sous eux.
- Les enfants sont reliés à leurs parents par un trait vertical.
- Les frères et les sœurs sont unis par un trait horizontal situé au-dessus d'eux.
- Les individus malades sont schématisés par un symbole noirci.
- Un enfant à naître de sexe inconnu est symbolisé par un losange et un individu décédé est représenté par un symbole barré en diagonale.

**Activité n°3 : Comment se transmet la mucoviscidose ?****Objectifs**


- . Découvrir et comprendre les arbres généalogiques ;
- . Déterminer le mode de transmission d'une maladie ;
- . Écrire un génotype, un phénotype en respectant des conventions d'écriture.

**Durée  
conseillée**

- 30 minutes

**Consignes**

Vous allez travailler à partir :

.d'un document  "**Document 6 : Principe de construction d'un Arbre généalogique**";

.de l'arbre généalogique de la famille MARTIN ayant des cas de mucoviscidose : cliquer sur l'icône " **la mucoviscidose** " ci-contre.

**Questions portant sur le mode de transmission de la mucoviscidose**

- 1- Lire le document 6 puis uniquement en observant cet arbre on peut émettre l'hypothèse que la mucoviscidose est une maladie héréditaire. Argumenter.
- 2- Réaliser l'exercice afin de comprendre le mode de transmission de la mucoviscidose. Puis imprimer votre travail et titrer ce document 7 « arbre généalogique de la famille Martin ».
- 3- Entourer la proposition correcte et justifier simplement votre réponse :
  - a) L'allèle responsable de la mucoviscidose est porté par un **(autosome/gonosome) car ...**
  - b) La mucoviscidose est une maladie transmise selon le mode **(dominant/récessif) car ...**
- 4- À l'aide de vos réponses précédentes, entourer la bonne proposition pour chaque allèle :  
L'allèle malade sera nommé écrit allèle m M car il est dominant récessif.  
L'allèle sain sera nommé écrit allèle n N car il est dominant récessif.
- 5- Écrire le(s) génotype(s) des individus suivants : I.1, I.2, II.1, II.2, II.5, II.6, II.7, III.3 et III.4
- 6- Le phénotype mucoviscidose correspond-il au génotype homozygote ou hétérozygote.

**Remarque** : Convention d'écriture des génotypes : (A/B) - Allèle normal : N, n, X<sub>N</sub> ou X<sub>n</sub>



### Activité n°4: Comment évalue-t-on le risque génétique dans cette famille touchée par la maladie?

#### Objectifs


- Déterminer dans quel contexte génétique s'exprime le phénotype " atteint de la mucoviscidose" ;
- Identifier les allèles portés par les membres de la famille à partir des données fournies par le résultat de l'électrophorèse ;

#### Durée conseillée

- 20 minutes





#### Consignes

Vous allez travailler à partir :

- \* des informations de "l'Unité de génétique constitutionnelle prénatale et postnatale" du centre hospitalier de Versailles : cliquer sur l'icône " Laboratoire SESEP" ci-contre puis descendre jusqu'à "I) LA PCR (POLYMERASE CHAIN REACTION)".
- \* d'un document  "Document 8 : résultat de l'électrophorèse de la famille MARTIN ayant des cas de mucoviscidose."



### Questions portant sur le diagnostic moléculaire de la mucoviscidose

- 1-  Après lecture de la partie « I) LA PCR (POLYMERASE CHAIN REACTION) 1) Introduction et 2) Principe », et à l'aide de vos connaissances de biotechnologies, expliquer en quoi consiste la PCR.
- 2-  Après lecture de la partie « I.5) Exemples d'applications b) Une autre application simple : la recherche de la mutation F508del dans la mucoviscidose » préciser en justifiant :
  - a)  À quoi correspond le segment 50 pb ;
  - b)  À quoi correspond le segment 47 pb.
- 3- Compléter le document 8 en écrivant pour chaque individu testé de la famille Martin le génotype et le phénotype.
- 4- À quel(s) individu(s) III. ? de la famille MARTIN peuvent correspondre les résultats de l'électrophorèse ? Justifier votre réponse.

#### Document 8 : Résultat de l'électrophorèse de la famille MARTIN ayant des cas de mucoviscidose

| INDIVIDUS TESTÉS                 |                     | II.4 | II.6 | II.7 | III. ... | III. ... |
|----------------------------------|---------------------|------|------|------|----------|----------|
| Recherche de la délétion F508del | ⊖<br>Départ         |      |      |      |          |          |
|                                  | ⊕<br>50 pb<br>47 pb |      |      |      |          |          |
| Génotypes                        |                     |      |      |      |          |          |
| Phénotypes                       |                     |      |      |      |          |          |