

Exercice 5 p 92-93 : le paradoxe de la mucoviscidose – SUJET 2- - CORRIGE

Introduction et doc b : Le gène de la mucoviscidose est très **polymorphe**, c'est-à-dire qu'il existe de nombreux allèles pour ce gène (dont beaucoup sont morbides). Un d'entre eux est surreprésenté, $\Delta F508$, principalement en Europe. Cette forte fréquence de l'allèle explique pourquoi le phénotype [mucoviscidose] n'existe qu'en Europe. 1 personne sur 25 est porteuse saine en Europe.

Le **doc B** montre que d'autres mutations sont fréquentes dans certaines populations celtes, juives Ashkénaze, ou dans le pourtour méditerranéen.

A l'état homozygote, les allèles mutés provoquent un phénotype la mucoviscidose, maladie aux symptômes lourds et variés (introduction). D'après mon cours, l'équilibre de HW ne sera pas atteint car la **sélection naturelle** devrait agir sur ces allèles désavantageux (espérance de vie réduite, plus de difficulté à avoir des enfants). De ce fait les allèles devraient avoir une fréquence qui baissent voir disparaître. On a l'impression au contraire qu'ils se sont amplifiés indépendamment dans plusieurs populations. **On cherche à comprendre ce paradoxe...**

Les expériences réalisées sur le modèle murin sur des souris portant ces mutations permettent de proposer des hypothèses à ce sujet, en plaçant les individus dans en présence de pathogènes fréquents et virulents.

Doc c : Des souris portant l'allèle $\Delta F508$ à l'état homozygote et/ou hétérozygotes sont infectées par la bactérie *Salmonella typhi*, responsable de la typhoïde. Lors de l'infection, ces bactéries pénètrent les cellules intestinales. Les souris sans les mutations ont 100% de leurs cellules intestinales infectées, tandis que les porteurs saines n'ont 14% de cellules infectées, et les homozygotes aucunes.

Dans un environnement où la typhoïde est présente, la mutation protège donc de l'infection. Les porteurs ont un avantage sélectif. Sachant que la typhoïde est une maladie mortelle, les non porteurs de l'allèle meurent si bien que la fréquence de l'allèle $\Delta F508$ augmente.

Doc d : Le document d renseigne sur le mode d'action de la toxine cholérique. Lorsque cette toxine rentre dans le cytoplasme des cellules intestinales, elle provoque une sécrétion importante d'ions chlorure et d'eau par l'intermédiaire de la protéine CFTR en direction de la lumière intestinale. L'individu infecté est alors atteint de diarrhées, un symptôme caractéristique du choléra.

Le doc e relate une expérimentation chez des souris possédant un seul ou deux allèles fonctionnels du gène CFTR. Les scientifiques ont mesuré chez ces animaux, six heures après la délivrance de toxine cholérique dans l'estomac, la proportion de fluide accumulé (FA) dans l'intestin. Le diagramme des résultats indique que chez les souris porteuses de deux allèles mutés du gène CFTR, la proportion de fluide accumulé dans l'intestin est environ quatre fois moins importante que chez les souris porteuses de deux allèles fonctionnels. Chez les souris hétérozygotes porteuses d'un seul allèle muté du gène CFTR, la proportion de fluide accumulé dans l'intestin est environ 1,5 fois moins importante que chez les souris porteuses de deux allèles fonctionnels. Sachant que la mesure du fluide intestinal accumulé est un indicateur de la sécrétion intestinale hydrique, on comprend que la possession d'un allèle muté du gène CFTR permet de limiter les diarrhées chez les animaux infectés par la bactérie responsable du choléra.

Le doc e relate une expérimentation chez des souris possédant un seul ou deux allèles fonctionnels du gène CFTR. Les scientifiques ont mesuré chez ces animaux, six heures après la délivrance de toxine cholérique dans l'estomac, la proportion de fluide accumulé dans l'intestin. Le diagramme des résultats indique que chez les souris porteuses de deux allèles mutés du gène CFTR, la proportion de fluide accumulé dans l'intestin est environ quatre fois moins importante que chez les souris porteuses de deux allèles fonctionnels. Chez les souris hétérozygotes, la proportion de fluide accumulé dans l'intestin est environ 1,5 fois moins importante que chez les souris porteuses de deux allèles fonctionnels. Sachant que la mesure effectuée est un indicateur de la sécrétion intestinale hydrique, on comprend que la possession d'un allèle muté du gène CFTR permet de limiter les diarrhées chez les animaux infectés par la bactérie responsable du choléra.

Le choléra est une maladie infectieuse mortelle venue des Indes et apparue en Europe en 1832. La possession de l'allèle muté $\Delta F508$ chez les hétérozygotes confère un avantage en cas d'infection par le choléra Les individus porteurs de l'allèle $\Delta F508$ sont donc moins victimes des symptômes du choléra (diarrhées) que ceux n'ayant que des allèles fonctionnels du gène CFTR. La sélection naturelle a donc maintenu l'allèle $\Delta F508$ dans la population européenne alors que cette dernière subissait les sévices du choléra, ce qui explique la fréquence la fréquence plus importante de l'allèle muté $\Delta F508$ responsable de la mucoviscidose dans cette population.

Remarques :

- **/!** Les expériences ont été réalisées sur le modèle murin, faire attention à ne pas généraliser trop vite sur l'Homme