



# L'Université des Antilles et de la Guyane

Faculté des Sciences Exactes et Naturelles (UFR SEN)  
DEUG Sciences de la Vie, de la Terre et de l'Univers 1<sup>ère</sup> année  
(DEUG SV1-STU1)

Jeudi 12 mai 2005 de 08H:00 à 10H:00  
Examen Terminal de l'UE4 : BM2  
1<sup>ère</sup> session  
EPREUVE DE BIOLOGIE CELLULAIRE  
(Durée : 2h00)  
(Pr. J. Guerlotté)

*Les documents ne sont pas autorisés.*  
**Une copie double maximum**

**Sujet :** Le CFTR et la Mucoviscidose

La description de la Mucoviscidose, maladie génétique la plus fréquente chez l'homme, date des années 1930 et c'est en 1953 qu'est mis en évidence un excès de chlorure de sodium dans la sueur des enfants atteints.

Dans les années 1980, cette anomalie du transport de sel fut précisée, il s'agit d'un défaut de perméabilité aux ions chlorure (Cl<sup>-</sup>) affectant les cellules épithéliales des glandes sudoripares et celles de l'épithélium respiratoire.

En 1989, le gène *CFTR*, impliqué dans la Mucoviscidose, a été isolé, il est localisé sur le chromosome 7, contient 27 exons, s'étend sur 250 kbases et code un ARNm de 6,5 kb.

La protéine CFTR ("*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*") est composée de 1480 acides aminés. C'est une glycoprotéine de la membrane plasmique. Elle exerce des fonctions de canal chlorure et les mutations dont elle peut être l'objet sont responsables de la Mucoviscidose.

La protéine CFTR est constituée successivement de :

- Un court segment N-terminal cytosolique, pouvant interagir avec la petite protéine G Rab11,
- un bloc de 6 domaines transmembranaires en hélices alpha séparées par de petites boucles, ensuite
- une large boucle cytosolique (NBD1) "*nucleotide binding domain*" pouvant lier et hydrolyser de l'ATP,
- un gros domaine globulaire cytosolique appelé "R" pour sa fonction de régulateur, il possède 5 sites de phosphorylation pouvant être activés par la protéine Kinase A.
- le domaine R se poursuit par un court segment cytosolique et à nouveau l'on trouve
- un bloc de 6 domaines hydrophobes transmembranaires séparés par des boucles dont la plus N-terminale possède deux motifs de N-glycosylation di-antennés et di-saccharidiques, il s'en suit
- une nouvelle boucle cytosolique (NBD2) pouvant également lier et hydrolyser l'ATP et enfin l'extrémité C-terminale cytosolique de la protéine.

Plusieurs mutations de CFTR entraînent des anomalies de la synthèse, du trafic et du fonctionnement de la protéine. Celle-ci peut rester séquestrée dans le RE et devenir résidente du réticulum endoplasmique (mutation 1), la protéine mutée peut subir aussi une rétro-translocation et retourner dans le cytosol pour y être détruite (mutation 2), la protéine mutée peut parvenir à la membrane plasmique dans un état non fonctionnel (mutation 3, 4, 5 et 6). Enfin, le CFTR mutant peut être internalisé rapidement sans pouvoir être recyclé sur la membrane plasmique (mutation 7).

- Après avoir représenté avec précision sur un schéma légendé et soigné, les mécanismes co- et post-traductionnels qui permettent l'expression et le fonctionnement normal de cette protéine à la surface de la cellule, vous identifierez les exons dans lesquels se trouvent les différentes mutations et vous émettrez des hypothèses pour expliquer leurs effets sur le trafic intracellulaire et le fonctionnement des protéines mutées. *D'après Gentsch M, et al. [Mol Biol Cell](#) 2004 ; 15 : 2684-96.*