

Je vérifie mes connaissances

Qui suis-je ?

- a. Une mutation présente dans l'ADN des cellules d'un individu, qui peut potentiellement être à l'origine d'une tumeur mais qui n'est pas transmise à la descendance.
- b. Une enzyme intervenant dans la réplication de l'ADN.
- c. Une version d'un gène, apparue après survenue d'une ou plusieurs mutation(s) dans la séquence d'ADN.

Je sais...

- 1. Représenter par un schéma la façon dont apparaît une mutation spontanée dans une séquence d'ADN ?
- 2. Faire la différence entre une mutation somatique et une mutation germinale, entre une mutation spontanée et une mutation induite ?
- 3. Concevoir un protocole pour étudier l'action d'un agent mutagène supposé sur des cellules en culture ?
- 4. Expliquer le lien qui existe entre systèmes de réparation de l'ADN et mutations ?

QCM

Pour chaque proposition, identifiez la bonne réponse:

1. Une mutation spontanée:

- a. est un événement très rare à l'échelle cellulaire.
- b. ne peut survenir qu'au cours de certaines étapes du cycle cellulaire.
- c. est due à l'action d'un agent mutagène.

2. Un agent mutagène:

- a. augmente la fréquence des mutations.
- b. est éliminé de la cellule grâce aux systèmes de réparation.
- c. est à l'origine de mutations spontanées.

3. Une mutation germinale:

- a. ne sera pas transmise à la descendance.
- b. peut être à l'origine d'une augmentation de la diversité des allèles présents au sein d'une population.
- c. est toujours due à l'action d'un agent mutagène.

4. Lorsqu'une mutation survient dans l'ADN:

- a. la cellule contenant l'ADN muté meurt.
- b. un système de réparation peut permettre de réparer l'erreur.
- c. elle est systématiquement éliminée par l'ADN polymérase.

1. Les mutations :

- a sont des modifications du nombre de chromosomes.
- b sont responsables de l'apparition de nouveaux gènes.
- c contribuent à l'augmentation de la diversité génétique.
- d sont responsables d'une diminution de la diversité génétique.

2. Les mutations induites sont :

- a le fruit du hasard.
- b toujours dues à l'action d'agents chimiques.
- c dues à l'action d'agents mutagènes.
- d le résultat de la formation de dimères de thymine.

3. Les agents mutagènes correspondent à :

- a uniquement des substances chimiques qui perturbent la réplication d'ADN.
- b uniquement des substances physiques qui perturbent la réplication d'ADN.
- c tout élément externe à l'organisme qui favorise les mutations.
- d des substances chimiques qui favorisent la réparation des portions d'ADN.

4. Les mutations dans les cellules somatiques :

- a seront présentes dans le clone issu de cette cellule.
- b deviennent potentiellement héréditaires.
- c n'ont aucune conséquence sur le phénotype.
- d sont toujours le résultat de mutations spontanées.

Vrai/faux

- a Des systèmes de réparation de l'ADN existent, ils n'interviennent qu'en dehors de la réplication.
- b Divers enzymes interviennent dans les mécanismes de réparation de l'ADN en corrigeant les mutations.
- c Les mutations de l'ADN n'ont pas toutes de conséquences sur le phénotype.
- d Si un enfant est porteur d'une mutation, un de ses parents est forcément porteur de cette mutation.

Je rédige

Dans sa forme ancestrale, le rosier est une plante sauvage dont les fleurs possédaient 5 pétales. Aujourd'hui, il existe des roses avec 10 pétales ou davantage, appelées fleurs « doubles ».

Des expériences effectuées sur la plante modèle *Arabidopsis thaliana*, ou arabette des dames, aident à comprendre l'apparition de pétales surnuméraires.

À travers l'exemple de l'arabette des dames, émettre une hypothèse sur l'apparition de roses aux nombreux pétales.



▲ Doc. 1 L'arabette des dames. Variété sauvage **a** et mutant **b**.

► Doc. 2 Comparaison de deux portions de séquences d'allèles d'un gène intervenant dans l'acquisition de la morphologie de la fleur chez les deux variétés présentées.

Individu sauvage
Individu mutant

...AGTTGATT**T**GCATAACGATAAC...
...-----**AAT**-----...

Question de synthèse

Expliquez comment une mutation peut apparaître dans la séquence d'ADN d'une cellule et décrivez les conséquences qu'elle peut avoir pour un individu et sa descendance.

J'ai réussi si...

- j'ai identifié les différentes étapes du cycle cellulaire au cours desquelles une mutation peut survenir.
- j'ai distingué les mutations spontanées des mutations induites.
- j'ai précisé les conséquences possibles d'une mutation en fonction du type de cellule touchée.
- j'ai précisé les conséquences possibles d'une mutation à différentes échelles : un individu, sa descendance, et l'espèce à laquelle il appartient.

Lorsqu'une modification de la séquence se produit en dehors de la réplication, ce n'est qu'à la réplication suivante qu'elle sera définitivement fixée en tant que mutation dans la cellule.

Expliquer comment une mutation peut se produire en dehors de la réplication et comment celle-ci va pouvoir se maintenir dans les générations cellulaires suivantes.

Votre exposé sera organisé en une introduction, un développement structuré et une conclusion. Il sera illustré de schémas. Les mécanismes de réparation de l'ADN ne seront pas traités.



Coups de pouce

- ◆ Identifier la problématique en la reformulant : Comment une mutation peut se produire en dehors de la réplication et quel est le rôle de cette dernière dans sa fixation ?
- ◆ Rédiger une introduction définissant les termes du sujet, présentant la problématique et annonçant le plan.
- ◆ Rédiger un contenu structuré et illustré ainsi qu'une conclusion.
- ◆ Expliquer les termes : mutation spontanée, mutation induite.
- ◆ Décrire le rôle de la réplication (schéma).

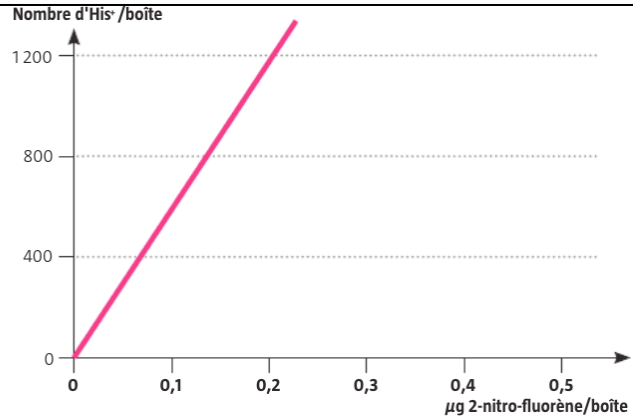
Je raisonne, j'utilise des méthodes connues

Le test d'Ames : évaluer le potentiel mutagène d'un composé chimique

Ce test biologique permet de déterminer le potentiel mutagène d'un composé chimique. Le principe du test repose sur différentes souches bactériennes de *Salmonella typhimurium* portant des mutations dans les gènes nécessaires à la synthèse d'un acide aminé, l'histidine. On les nomme (*His*). Ainsi, celles-ci ont besoin d'un apport d'histidine pour se développer.

Le test consiste donc à soumettre ces bactéries (*His*⁻) à des substances chimiques. Ensuite, on observe si des souches, ne nécessitant plus d'histidine pour croître, apparaissent.

Ce phénomène est également appelé mutation réverse et conduit à l'apparition de bactéries mutées (*His*⁺).



▲ Résultat du test d'Ames pour des souches *His*⁻ mises en culture sous différentes concentrations de 2-nitro-fluorène.

➤ À partir du document et de vos connaissances, en déduire le caractère mutagène ou non du 2-nitro-fluorène. Justifier.

Mutations à l'origine de plusieurs allèles du gène de la β -globine

La β -globine chez un homme adulte est une protéine de 147 acides aminés, codée par un gène situé sur le chromosome 11. Il existe plusieurs centaines de variants alléliques de ce gène, apparus à la suite de mutations de différentes natures. L'allèle *tha6* est un variant retrouvé en Inde chez des individus atteints de bêta-thalassémie. Cette maladie se traduit par une pâleur, de la fatigue, parfois des vertiges et des essoufflements et peut s'accompagner de diverses complications telles des problèmes de croissance.

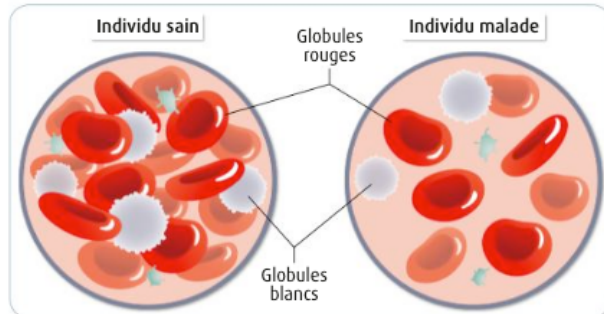
QUESTIONS

1. Nommez la nature de la mutation à l'origine de l'allèle *tha6*.
2. Montrez les conséquences phénotypiques de cette mutation et établissez un lien avec les symptômes de la maladie.



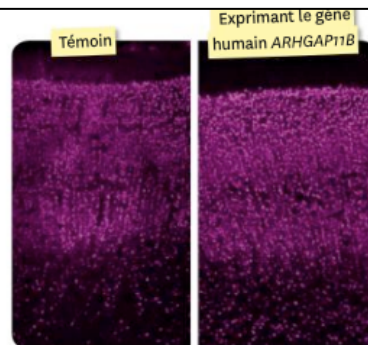
◀ 1. Comparaison des séquences du gène de la β -globine et de l'un de ses variants alléliques, *tha6*.

- 2. Comparaison de globules rouges de patients normaux et de patients atteints de β -thalassémie. Les globules rouges transportent le dioxygène dans le sang.



Un cerveau plus gros

L'espèce humaine moderne (*Homo sapiens*) a un cerveau plus volumineux que nombre d'autres espèces proches d'elle: le volume est par exemple de 350 cm³ chez Toumaï (7 millions d'années), et de 1350 cm³ chez *Homo sapiens* actuel. L'une des hypothèses avancées est que cette augmentation est liée à la présence de l'allèle «*ARHGAP11B*» d'un gène. Cet allèle serait apparu il y a 5,3 millions d'années suite à une mutation. Pour valider cette hypothèse, des chercheurs ont introduit dans le cerveau d'embryons de furets le gène *ARHGAP11B*.



◀ 1. Marquage fluorescent de neurones dans le cerveau de furets «témoins» et de furets exprimant le gène humain *ARHGAP11B*.

QUESTIONS

1. Dites, en justifiant votre réponse, dans quels types de cellule cette mutation a pu avoir lieu.
2. Expliquez en quoi les résultats obtenus par ces chercheurs confortent l'hypothèse selon laquelle l'apparition de l'allèle du gène *ARHGAP11B* serait associée à l'augmentation de taille du cerveau chez les ancêtres d'*Homo sapiens*.

Nombre de neurones dans un champ d'observation microscopique

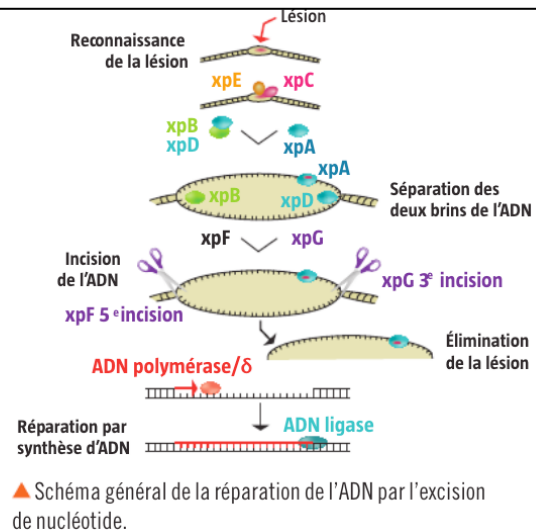


▲ 2. Nombre de neurones dans le cortex cérébral des furets.

Une maladie génétique rare

La trichothiodystrophie est une maladie génétique rare. L'aspect clinique est caractérisé par des cheveux épars et cassants, souvent accompagnés d'une maladie cutanée, d'un déficit intellectuel, d'un retard de croissance, d'ongles anormaux parmi d'autres symptômes. Comme pour la xérodermie pigmentaire, la cause génétique peut être due à une mutation du gène codant l'enzyme xpB, mais dans d'autre cas elle peut également résulter d'une mutation de l'enzyme xpD.

1. Expliquer les conséquences pour l'ADN de posséder des enzymes xpB ou xpD non fonctionnelles.
2. Justifier que des génotypes différents puissent conduire à l'élaboration du même phénotype.



La résistance au paludisme

Le paludisme est une maladie provoquée par un parasite, *Plasmodium falciparum*, présent dans le sang. La β -globine (une sous-unité de l'hémoglobine humaine présente dans les globules rouges) est codée par le gène *HBB* dont il existe plusieurs allèles. L'allèle A est l'allèle de référence. L'allèle C présente, par rapport à l'allèle A, un nucléotide A en position 69 à la place d'un nucléotide G. L'allèle C présente une fréquence relativement élevée sur le continent africain. Des chercheurs se sont intéressés au lien existant entre les allèles présents chez les individus et la résistance qu'ils présentent au paludisme.

	Génotype AA	Génotype AC	Génotype CC
% d'individus atteints de paludisme	22 %	15 %	1,7 %

▲ 2. Paludisme et allèles du gène *HBB* portés par les individus.

Liaison des globules rouges aux capillaires sanguins (%)



◀ 1. Lien entre le génotype et l'adhérence des globules rouges aux capillaires sanguins chez les malades atteints du paludisme. Le taux d'adhérence des globules rouges AA parasités a été pris pour référence et fixé à 100 %. Des études ont constaté l'accumulation de globules rouges infectés dans les capillaires sanguins de certains organes. Ils atteignent ainsi plus difficilement la rate, un organe impliqué dans la destruction des cellules sanguines présentant des défauts.

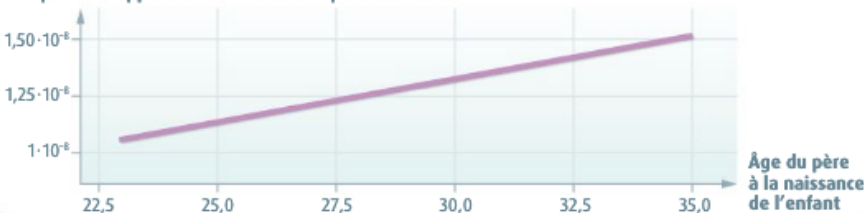
QUESTIONS

1. Nommez l'événement à l'origine de la différence entre les allèles A et C du gène *HBB*.
2. Montrez que la capacité à résister au paludisme dépend des allèles du gène *HBB*.
3. Proposez une explication à la résistance au paludisme observée chez certains individus.

Âge du père et fréquence de mutations

Les mutations *de novo* interviennent dans les cellules germinales à l'origine des gamètes chez le père et/ou chez la mère de l'enfant. La fréquence d'apparition des mutations par substitution a été mise en relation avec l'âge du père dans des études de trios (un enfant et ses parents). Aucune corrélation entre l'âge de la mère et la fréquence de mutations par substitution n'a été observée. Les cellules souches à l'origine des spermatozoïdes se divisent au cours de la vie embryonnaire puis de la puberté jusqu'à la fin de la vie tandis que les cellules souches à l'origine des ovules ne se divisent qu'au cours de la vie embryonnaire.

Fréquence d'apparition des mutations par substitution



◀ Lien entre l'âge du père et la fréquence des mutations par substitution dans le génome de l'enfant.

QUESTIONS

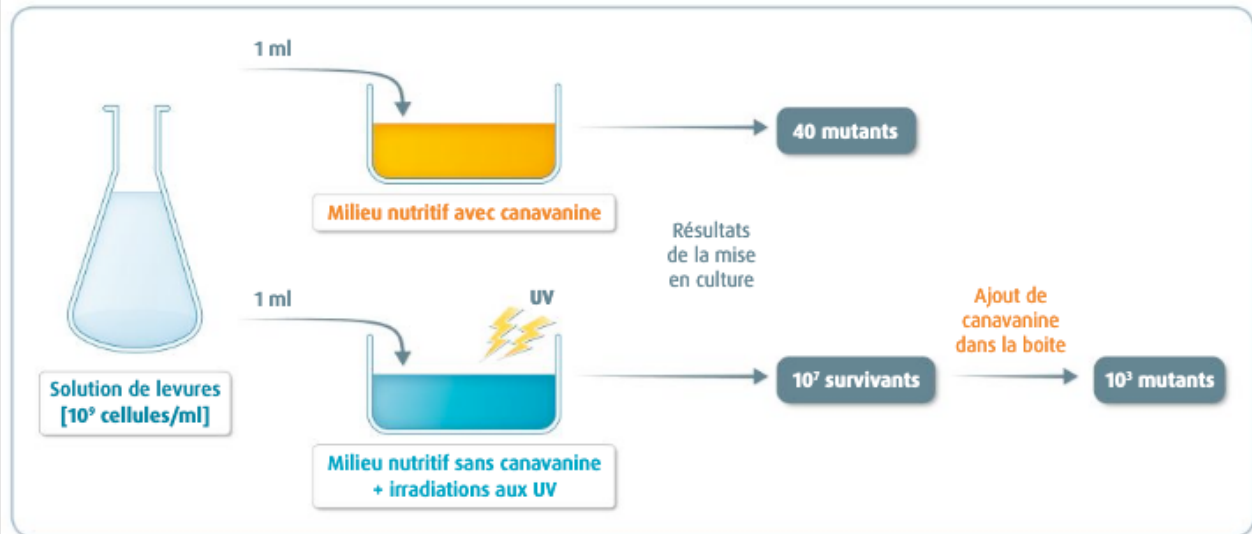
1. Déterminez le lien entre l'âge du père et la fréquence de mutations observée chez un enfant.
2. Proposez une hypothèse expliquant ce lien.

Aide

- Rappelez-vous à partir de quand une cellule peut subir des mutations.
- Comparez le nombre de cycles cellulaires subis par les cellules souches des spermatozoïdes et par celles des ovules.

Des mutations spontanées ou induites

Dans une expérience de laboratoire, des levures *Saccharomyces cerevisiae* sont placées dans un milieu nutritif avec ou sans canavanine (molécule produite par certaines plantes). L'objectif de cette expérience est d'estimer l'augmentation du taux de mutation induit par des UV.



▲ Cultures de levures dans un milieu nutritif avec ou sans canavanine.

Les souches utilisées sont sensibles à la canavanine : en sa présence, elles ne survivent pas. Celles qui survivent présentent une mutation dans un gène, leur conférant une résistance à la canavanine. Ce sont des mutants.

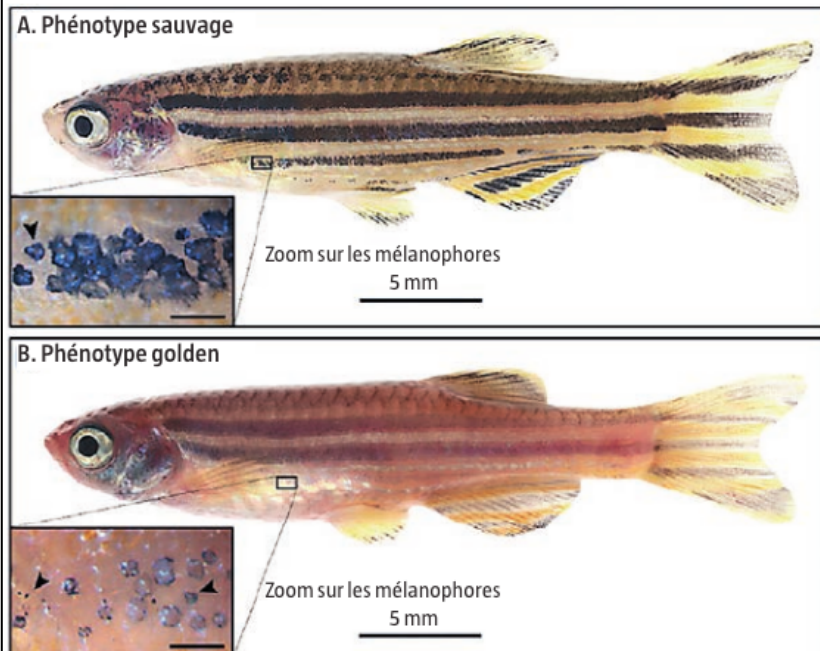
QUESTIONS

1. Calculez le taux de mutations spontanées.
2. Calculez le taux de mutations induites par les UV, en considérant le nombre de cellules survivantes après l'irradiation.
3. D'après vos réponses, calculez l'augmentation du taux de mutations induites par les rayons UV.

La coloration du poisson zèbre

Le poisson-zèbre, ou *Danio rerio*, est un poisson tropical qui présente cinq bandes bleu acier longitudinales sur toute la longueur de son corps. Il existe différentes pigmentations de l'épiderme des poissons zèbres à l'origine d'une diversité d'individus.

▼ Doc. 1 Phénotypes des poissons et mélanophores (cellules pigmentées)



Les scientifiques ont mis en évidence l'existence d'un gène indispensable à la production de mélanine dans les mélanophores (SLC24A5).

Le gène SLC24A5 code pour une protéine présente dans la membrane des mélanosomes (organites cellulaires) qui contient la mélanine (pigment). L'allèle muté code pour une protéine non fonctionnelle.

Allèle sauvage ...ATCGCCATGATCAGATAACAGATTTA^{CT}GGTATGATGGCGGTGTCTC...
Allèle muté ...-A-

◀ Doc. 2 Comparaison des séquences du gène SLC24A5 chez les deux phénotypes de poissons zèbres

À l'aide de l'étude des documents ci-dessus, pour chaque question, choisissez la réponse correcte parmi les propositions.

1. La pigmentation de l'épiderme des poissons zèbres :

- a varie en fonction de la quantité de cellules pigmentaires dans l'épiderme.
- b est identique pour tous les individus.
- c est absente pour les individus de phénotype golden.
- d dépend de la production de mélanine.

2. La production de mélanine :

- a dépend uniquement de l'environnement.
- b est la même pour tous les individus d'une même espèce.
- c nécessite l'expression d'un gène SLC24A5.
- d est observable dans toutes les cellules du poisson-zèbre.

3. L'allèle muté du gène SLC24A5 :

- a est responsable de l'absence de mélanine dans les mélanophores.
- b est présent uniquement dans les cellules épidermiques des bandes bleues des poissons zèbres.
- c diffère de l'allèle sauvage d'un nucléotide.
- d est une version tronquée de l'allèle sauvage.

4. La diversité de coloration chez les poissons zèbres :

- a est due à la présence de deux gènes responsables de la synthèse de mélanine.
- b est due à la présence de deux allèles du gène SLC24A5.
- c ne touche que des cellules somatiques et n'est donc pas héréditaire.
- d est due à un mosaïcisme chez les poissons de phénotype golden.

Je résous des problèmes nouveaux

La mutagenèse

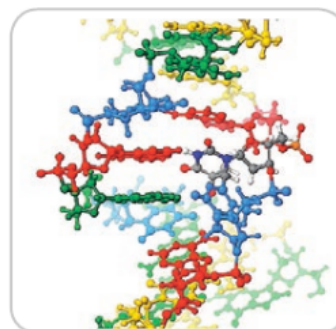
Afin de comprendre quels sont les gènes responsables de la sensibilité de certaines bactéries à un antibiotique (la pénicilline), les généticiens ont recouru à la mutagenèse. Il s'agit d'un processus par lequel les généticiens provoquent des mutations en utilisant des agents mutagènes, comme les UV.

Expliquer, à l'aide des documents et de vos connaissances, comment les généticiens mettent en évidence les gènes impliqués dans la sensibilité des bactéries à la pénicilline. Illustrer votre développement de schémas.

Ce modèle présente l'étude d'un fragment d'ADN contenant un dimère de thymine formé suite à l'action d'un rayonnement UV. On constate la formation d'une liaison covalente entre deux thymines adjacentes qui entraîne un pivotement de la base azotée ainsi qu'une torsion de la molécule d'ADN.

Doc. 1 Irradiation de la molécule d'ADN. ►
Vue de détail du site de mutation.

Les nucléotides sont colorés par type (A : rouge, T : bleu, C : jaune, G : vert). L'une des thymines impliquée dans la formation du dimère apparaît en coloration par atomes.



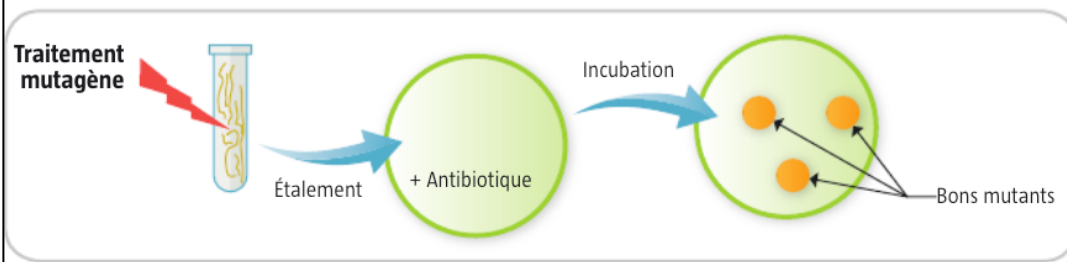
Dans ce cas, la mutation la plus fréquente (80 % des cas) est une mutation $T \rightarrow C$ (substitution de T par C).

Dans ce modèle, les expérimentateurs ont étudié l'effet de la présence d'une guanine en vis-à-vis de la thymine dont l'orientation est modifiée. D'après cette étude, la guanine est capable de créer 2 liaisons hydrogènes (liaisons faibles) avec la thymine dans cette orientation, ce qui favoriserait l'utilisation de la guanine par rapport à l'adénine lors de la réplication suivante. Cette préférence pour l'incorporation de la guanine serait à l'origine des mutations $T \rightarrow C$.

▲ Doc. 2 Dimères de thymine et mutations.

L'origine de la résistance aux antibiotiques

Afin de comprendre l'origine génétique de la sensibilité de certaines bactéries à la pénicilline, on effectue des expériences de mutagenèse par UV sur ces bactéries. Puis on recherche les mutants résistants : il existe un crible positif très simple. Il suffit d'étaler les cellules à la sortie du traitement mutagène sur du milieu contenant l'antibiotique.



◀ **Doc. 3** La sélection des mutants : crible.



Après avoir sélectionné, les bactéries présentant une résistance à l'antibiotique, différentes techniques (par exemple PCR, Tilling...) permettent aux généticiens d'identifier les gènes ayant subi une mutation.

▲ **Doc. 4** Identification des gènes mutés et déduction de leur rôle.

La coloration d'Harmonie

Harmonie est une chatte de coloration tout à fait unique. La présence de plages de pelage noir et de plages de pelage bleu chez Harmonie a pu être observée dès sa naissance et a été conservée par la suite.

Doc. 1 Le cas Harmonie. ▶



▲ La chatte Harmonie des Persans de Rose.

▼ **Doc. 2** Gène de dilution.

Chez les chats, il existe un gène de dilution, le gène MLPH, qui existe sous deux versions : l'allèle D (dominant) responsable du pelage foncé et l'allèle d (récessif) responsable du pelage plus clair. L'effet du gène de dilution sur un individu dont la couleur de base est le noir est donc de diluer l'ensemble des pigments de la robe en bleu.

<http://beaussier.mayans.free.fr/>

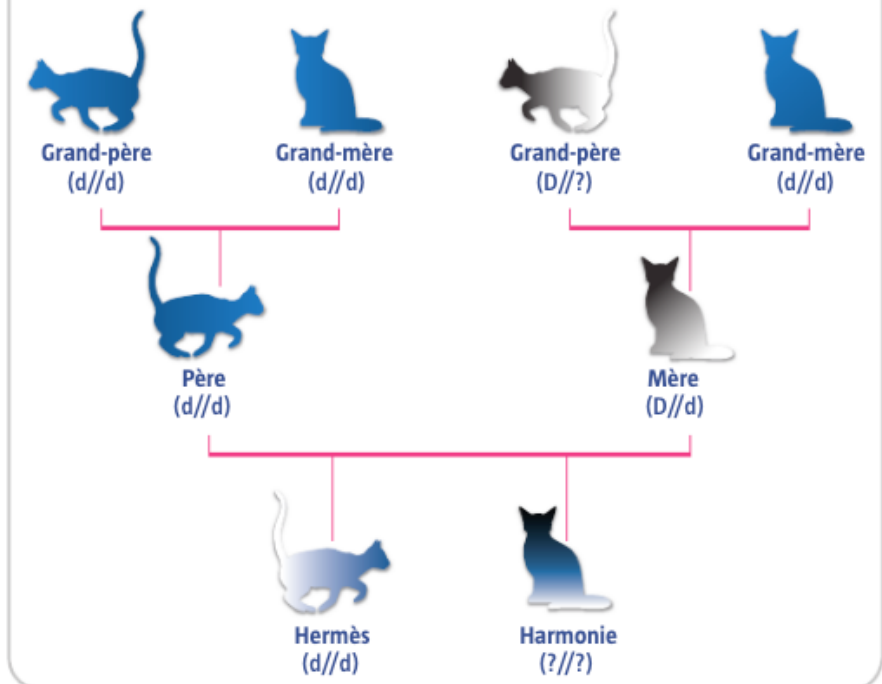
Doc. 3 Généalogie d'Harmonie.

Le père, le grand-père paternel et les deux grand-mères d'Harmonie ont un phénotype dilué, ils sont donc de génotype (d//d).

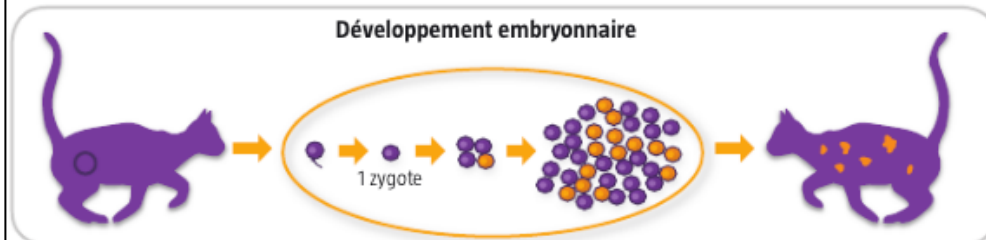
Le grand-père maternel est non dilué, il a donc au moins un allèle dominant D.

Faraone, la mère d'Harmonie, est également non diluée, sa propre mère étant (d//d), elle est donc nécessairement (D//d).

Arbre généalogique d'Harmonie



▼ Doc. 4 Le mosaïcisme.



À partir des documents et de vos connaissances, expliquez en quoi la couleur du pelage d'Harmonie est surprenante puis proposez une hypothèse pouvant expliquer ce phénotype.

Doc 4 + Complément d'information sur le mosaïsme :

La **mosaïque** ou le **mosaïcisme** représente un état dans lequel **deux ou plusieurs populations de cellules avec des génotypes différents coexistent** dans un individu ou un organisme.

Dans le cas de maladie génétique, un individu peut avoir à la fois des cellules saines et des cellules présentant une anomalie génétique. L'origine se trouve dans les premiers stades du développement, lorsque l'embryon n'est constitué que de cellules souches non différenciées, qui vont progressivement se diviser et proliférer en cellules différenciées spécifiques. Certaines cellules peuvent être saines et donner naissance à une lignée de cellules saines, d'autres peuvent présenter une anomalie et générer une lignée de cellules anormales.