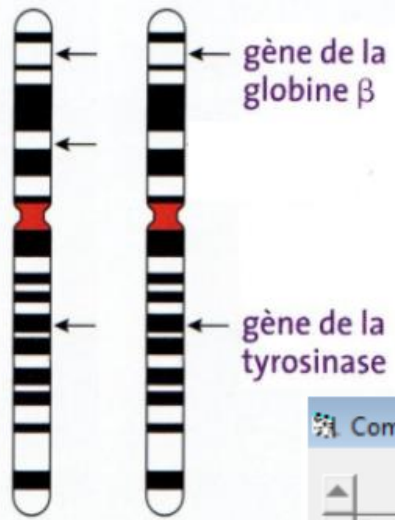
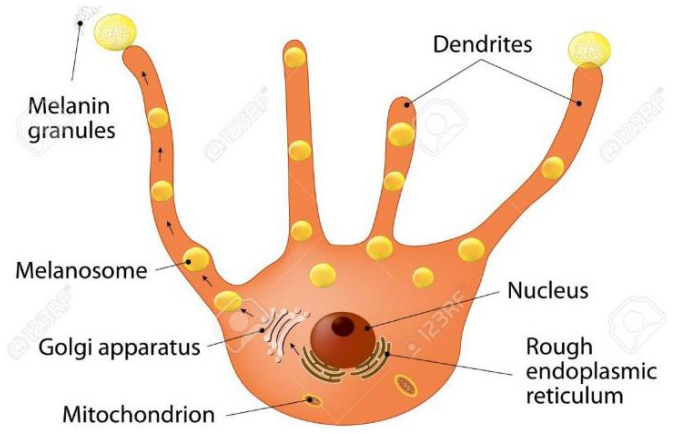
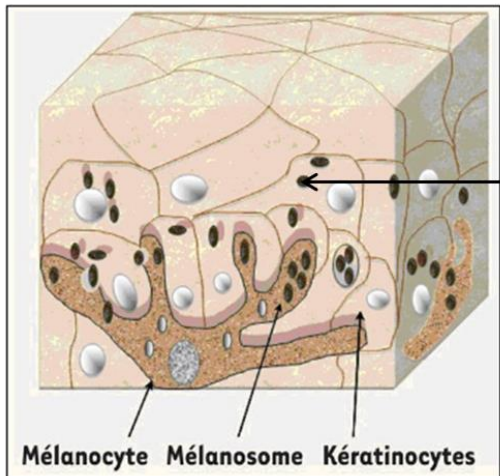


Variabilité de l'information génétique

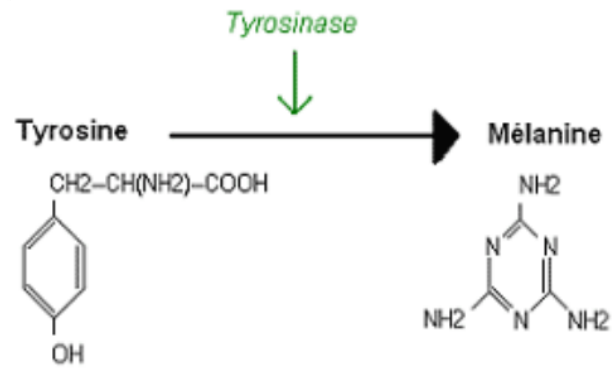
Introduction :



Un kangourou albinos dans une population du parc d'Émancé à Rambouillet.



chromosome 11



Mutations génétiques

Comparaison simple

| | | |
|------------|-------|--|
| Traitement | ◀ ▶ 0 | |
| Tyrcod1 | ◀ ▶ 0 | AATATTTATGACCTCTTTGCTGGATGCATTATTATGTGTCAATGGATGCACTGCTTGGGGGA |
| Tyralb A3 | ◀ ▶ 0 | -----A----- |

175 180 185 190

Individus différents dans une espèce → nouveaux caractères => mutation dans un gène →
nouvelle version d'un gène = allèle

| Organisme étudié | Caractère étudié | Taux estimé |
|---------------------------------------|--|-------------------|
| <i>Escherichia coli</i> (bactérie) | Incapacité à utiliser le lactose comme source d'énergie | $2 \cdot 10^{-7}$ |
| | Apparition de la résistance à un antibiotique | 10^{-5} |
| | ... pourpre des graines au lieu de jaune | 10^{-6} |
| <i>Drosophile</i> (insecte) | Yeux blancs et non rouges | $4 \cdot 10^{-5}$ |
| | Yeux bruns et non rouges | $3 \cdot 10^{-5}$ |

**Problème : Comment expliquer les mutations
génétiques et leur faible fréquence d'apparition ?**

1. L'origine des mutations

a. Des erreurs dues à des facteurs mutagènes externes



Comparaison simple

80 90 100 110 120 130

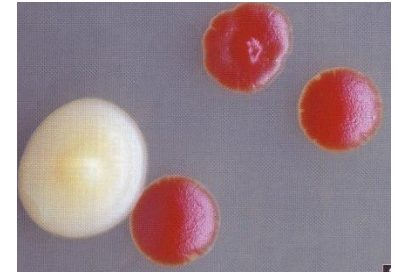
| | | | |
|------------------|---|---|---|
| Traitement | < | > | 0 |
| ADE2-Allele1.adn | < | > | 0 |
| ADE2-Allele2.adn | < | > | 0 |

CAACATTAAGACGGTAATACTAGATGCTGAAAATTCTCCTGCCAAACAATAAGCAACT

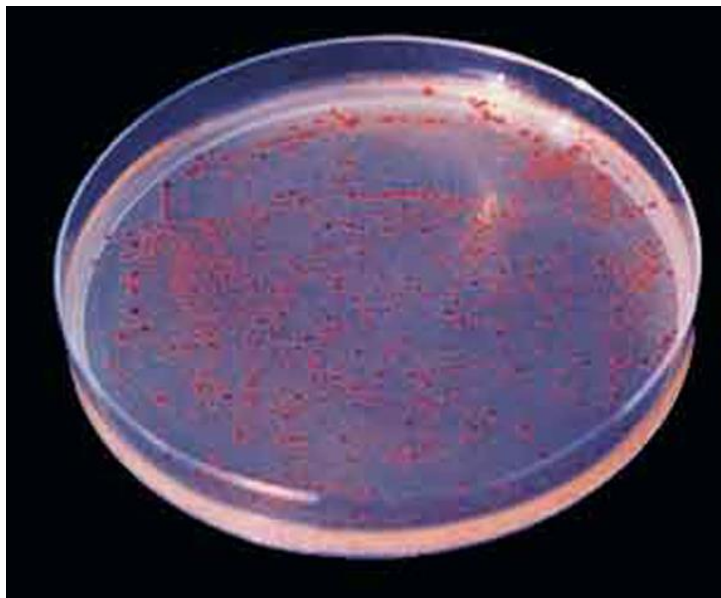
Sélection : 0/3 lignes

Séquence du gène ADE2 impliqué dans la couleur des levures

Allèle 2 : ...TT ...



Levure blanche ade2



15 cycles
cellulaires

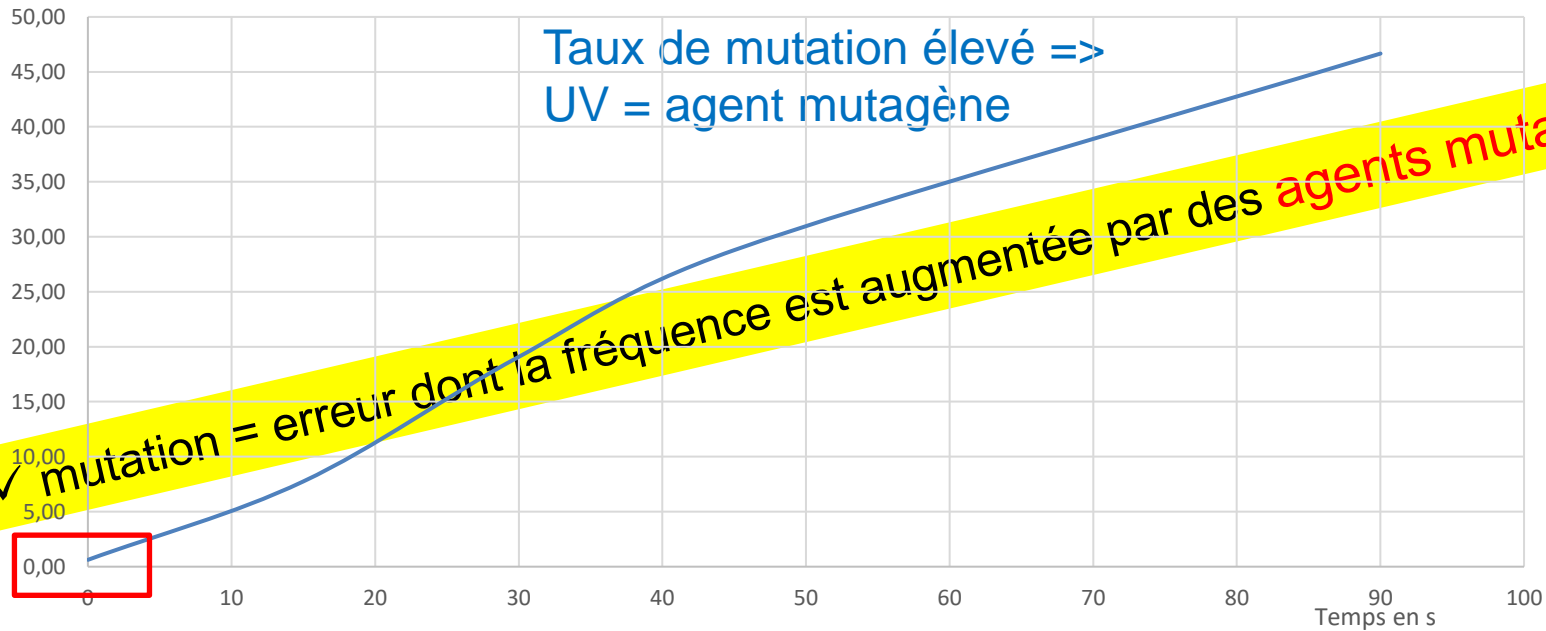


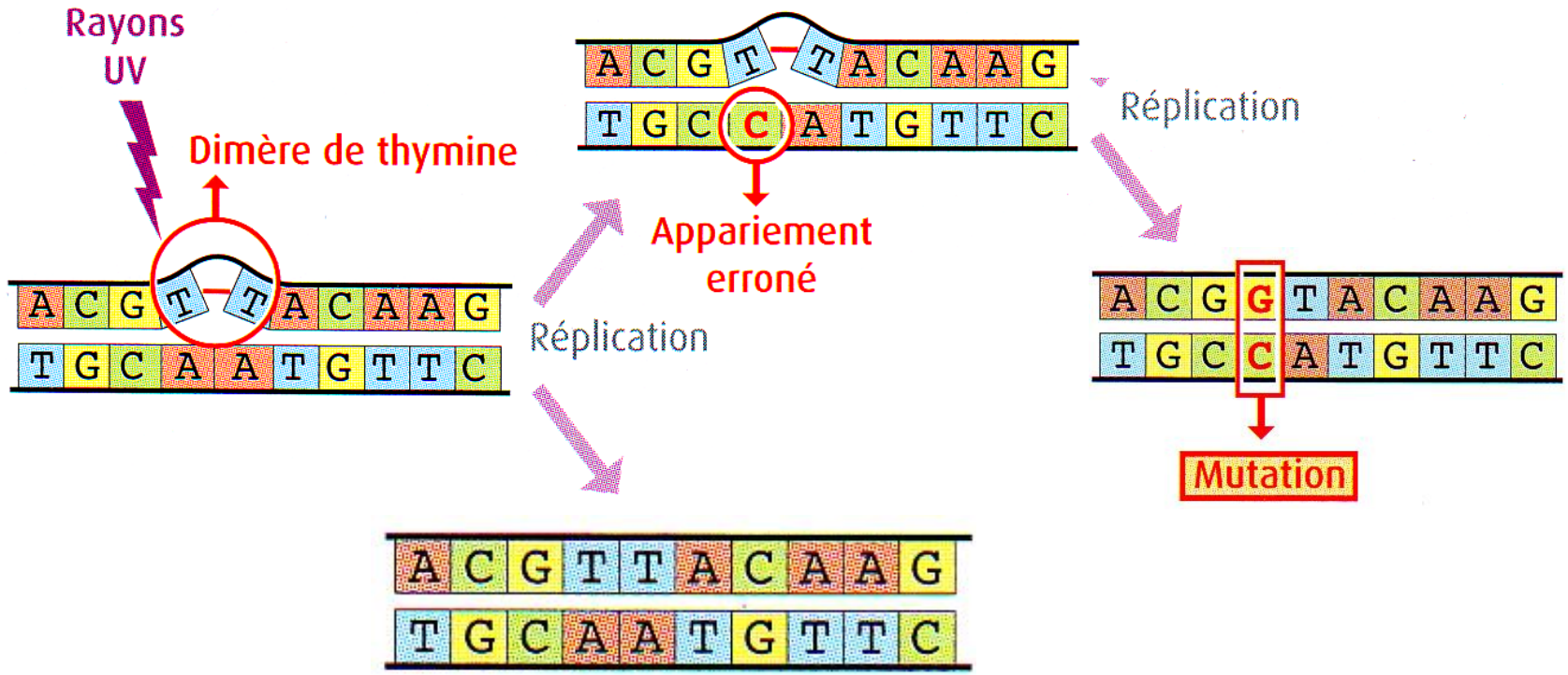
Levures ade2- : colonie rouge

| Durée d'irradiation en secondes | Nombre total de colonies | Nombre de colonies blanches |
|---------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 0 | 490 | 3 |
| 15 | 284 | 22 |
| 30 | 152 | 29 |
| 45 | 66 | 19 |
| 90 | 30 | 14 |

Mutations spontanées

% de levures blanches





Séquence correcte

b. Des erreurs endogènes aléatoires durant la réplication

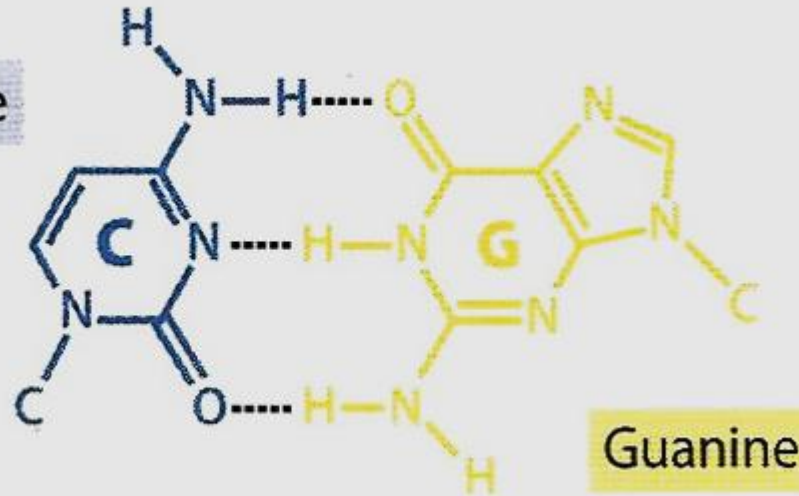


ADN
obtenu
après
PCR



Erreur de l'ADN polymérase dans les appariements de nucléotides

Cytosine



Guanine

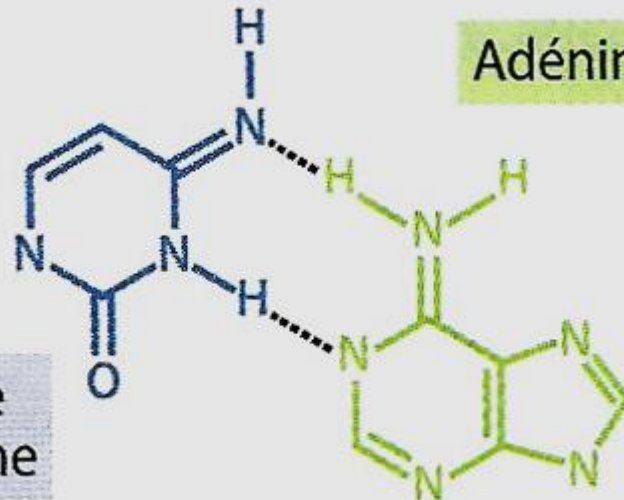
Donc mésappariement possible :

C → G

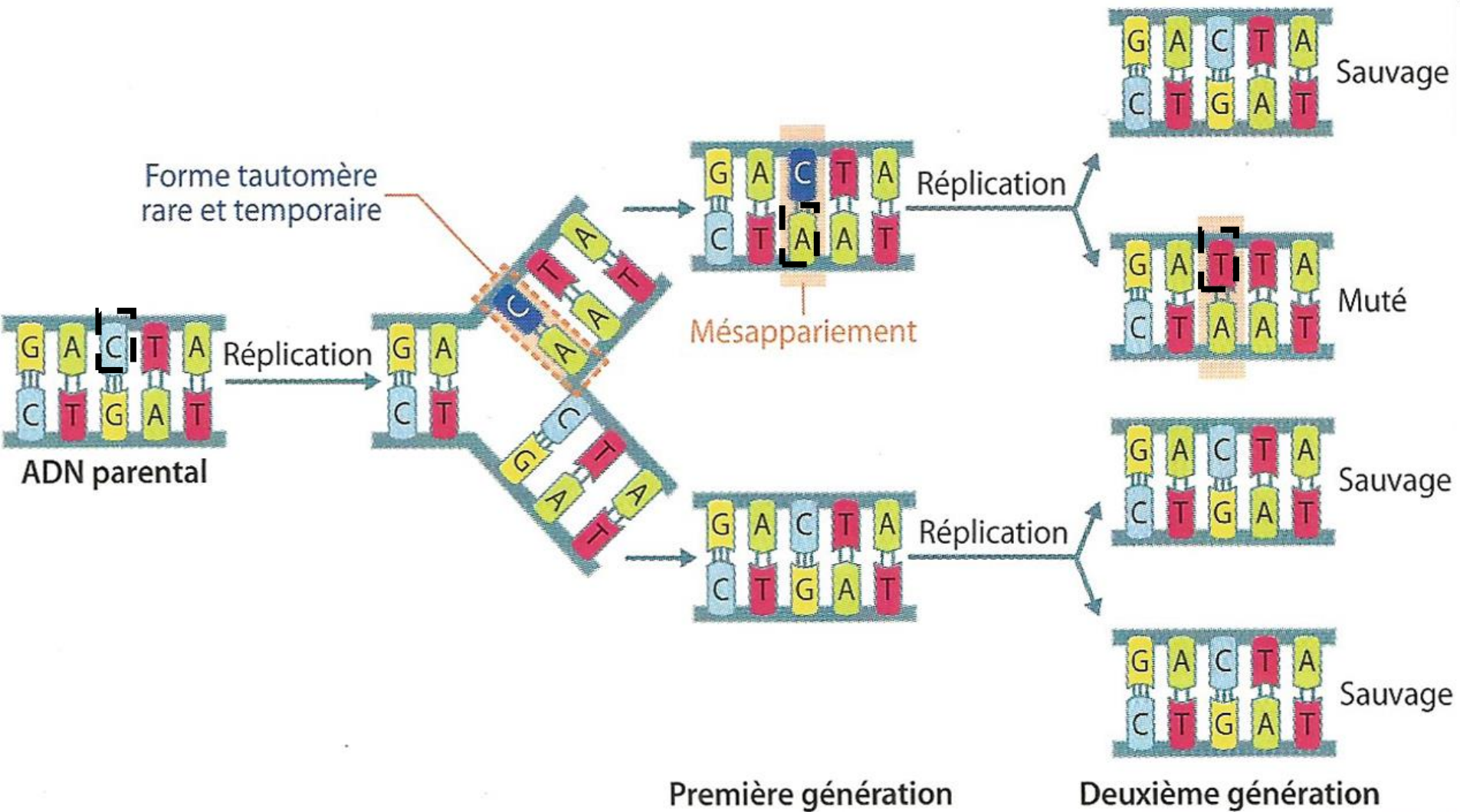
Remplacé par

C → A

Forme rare de la cytosine

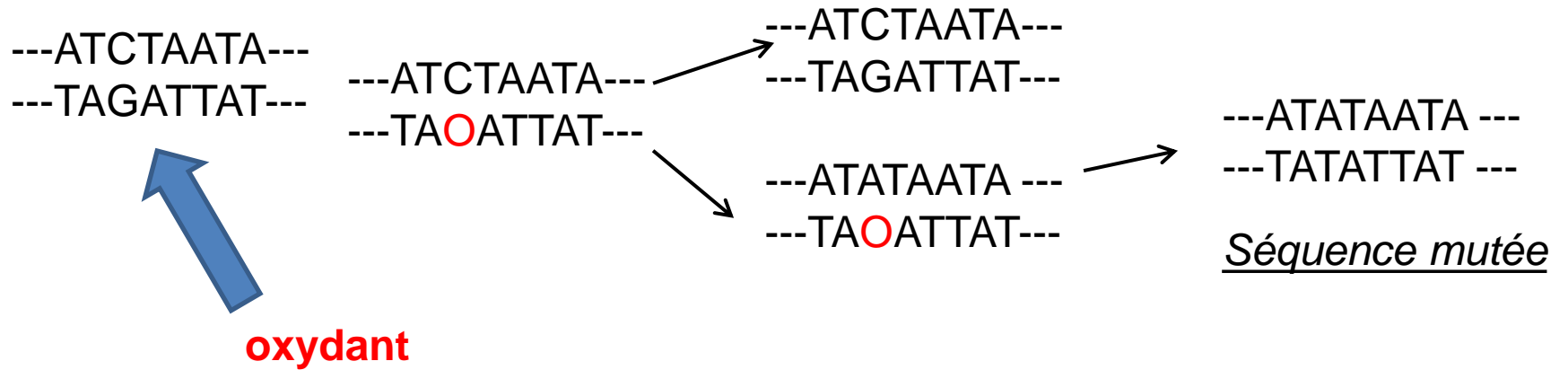


Adénine

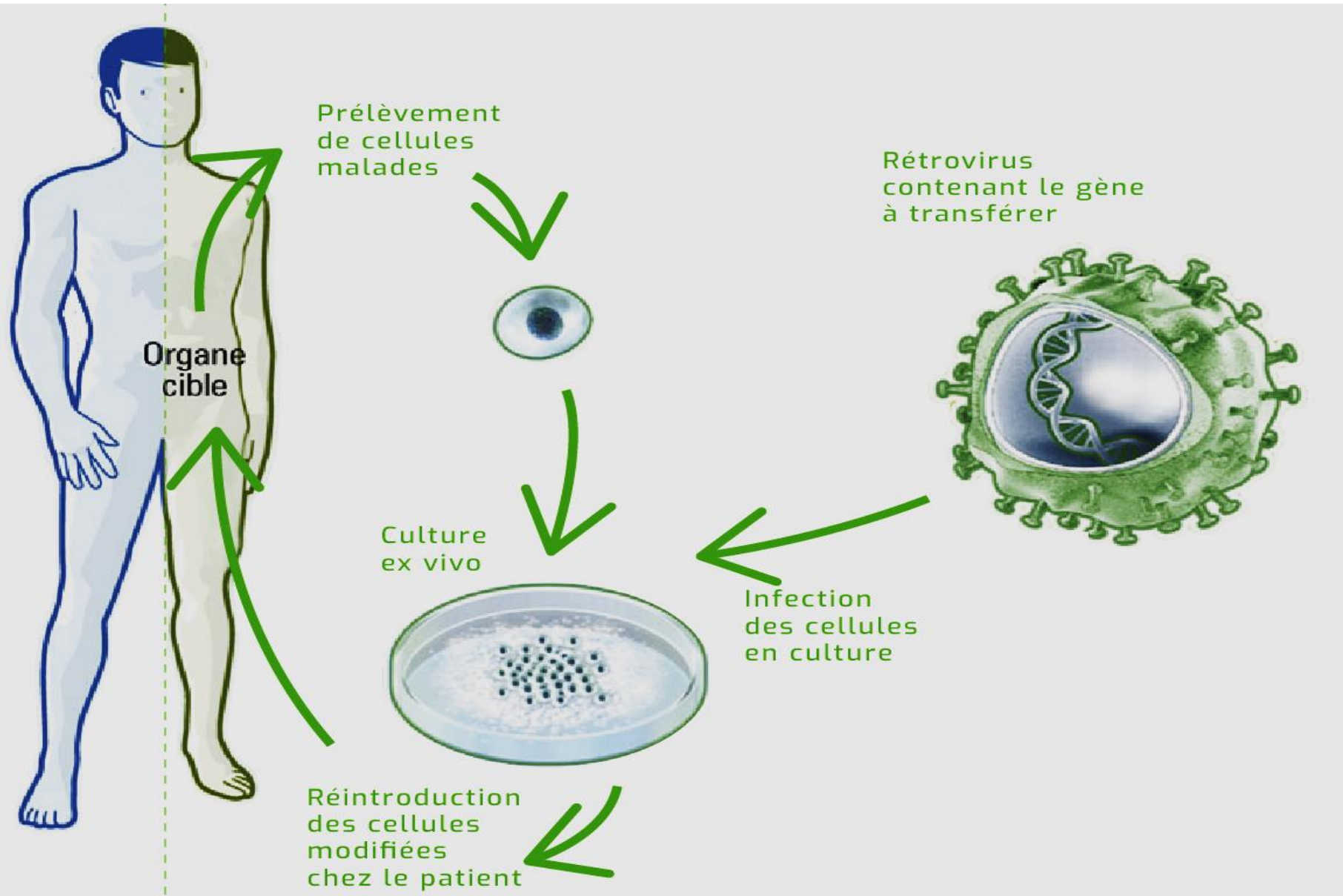


Exercice

Ecrire la séquence mutée suite à l'action d'un oxydant qui transforme une guanine en **oxo-guanine** qui s'apparie avec de l'adénine, dans une cellule de la peau.

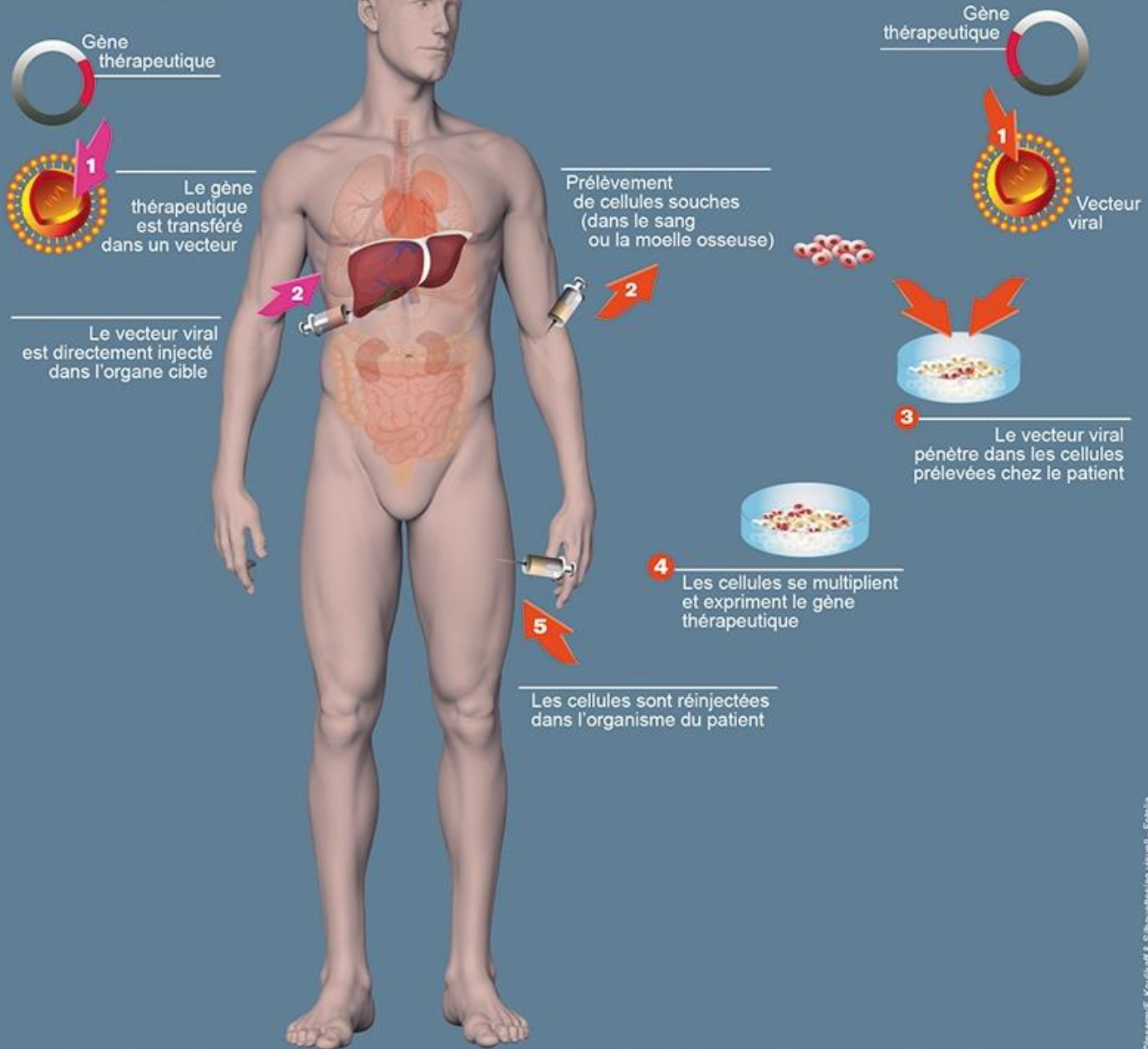


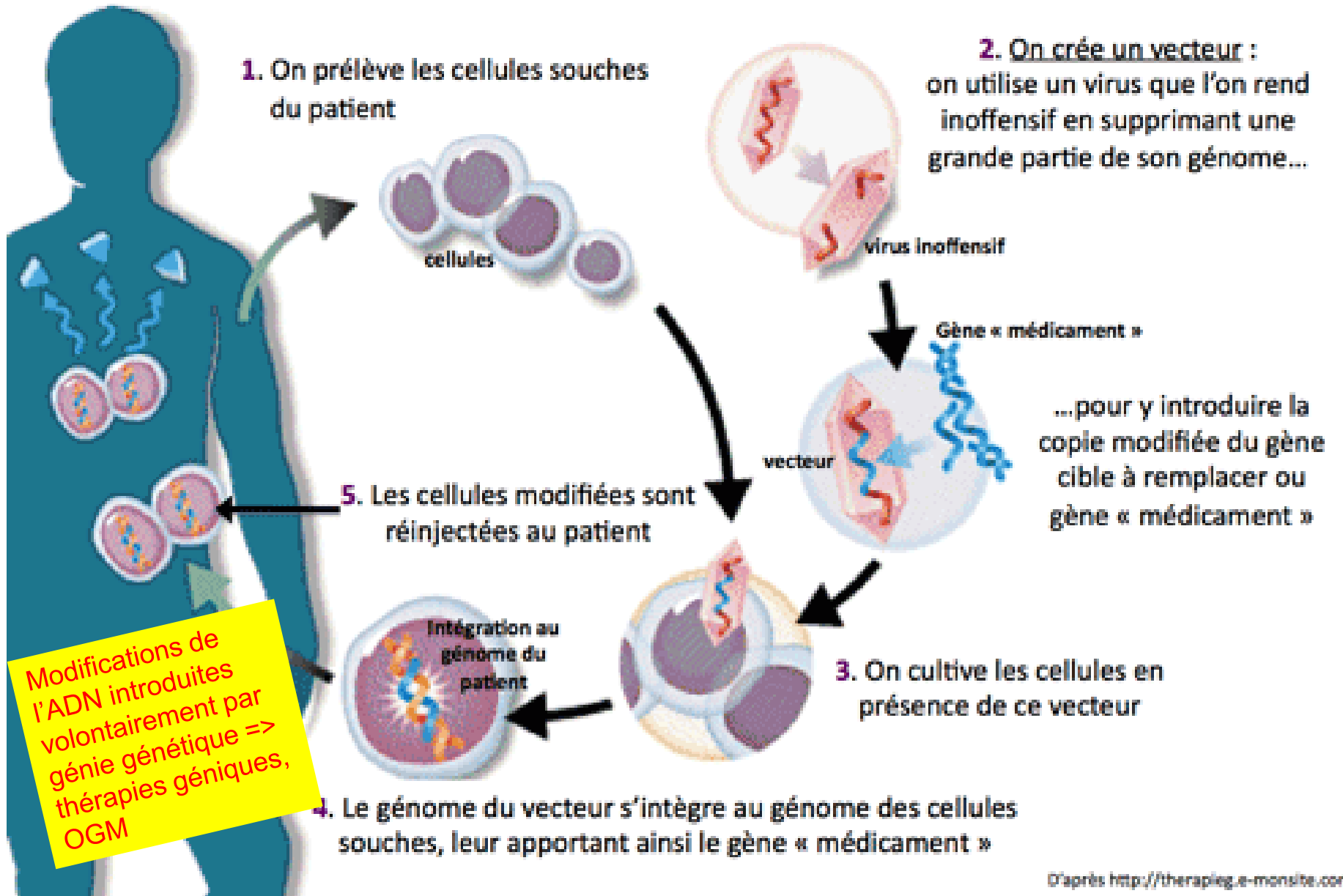
c. Mutations dirigées



Modification des cellules *IN VIVO*

Modification des cellules *EX VIVO*





TEST :

Les mutations

/10 points

La désamination accidentelle de la guanine produit de la xanthine qui s'apparie de façon sélective avec la thymine au lieu de la cytosine.

Soit un extrait d'une séquence d'ADN :

Brin 1 --- A-C-T-T-A---

Brin 2 -- -T-G-A-A-T---

Ecrire la séquence mutée obtenue

Corrigé :

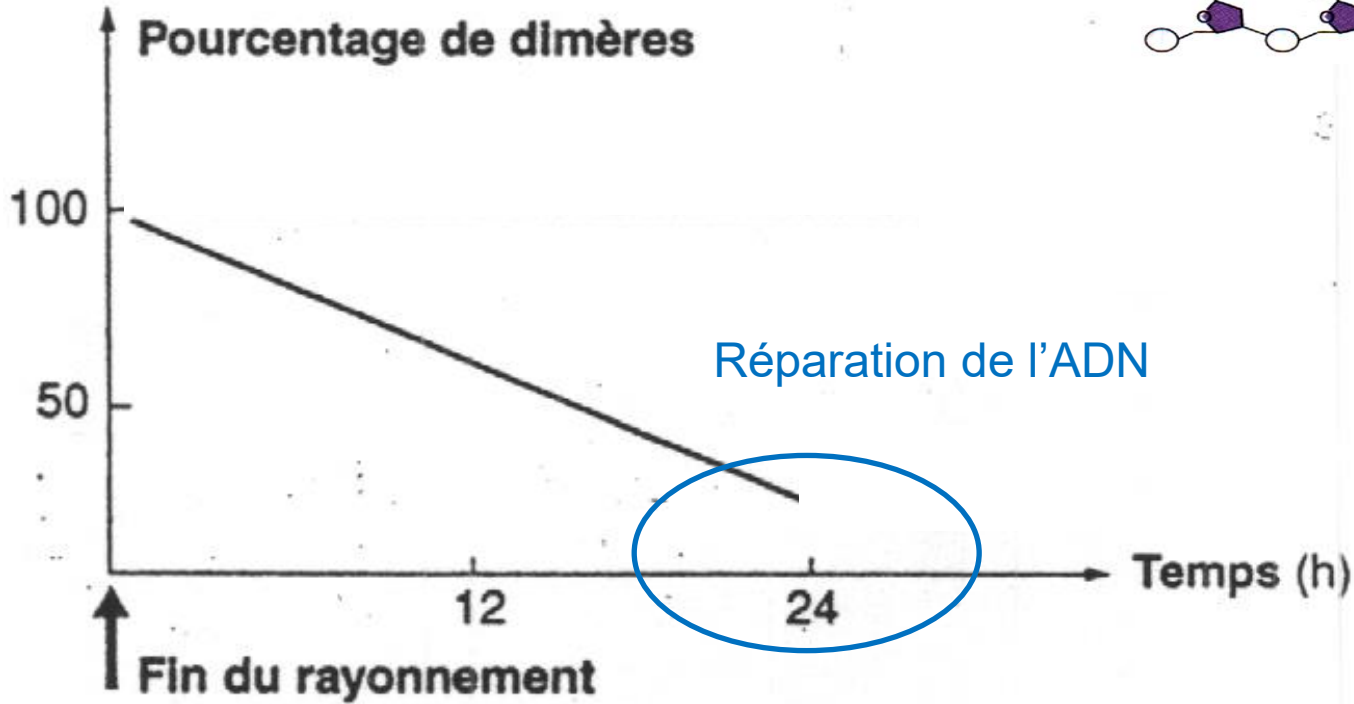
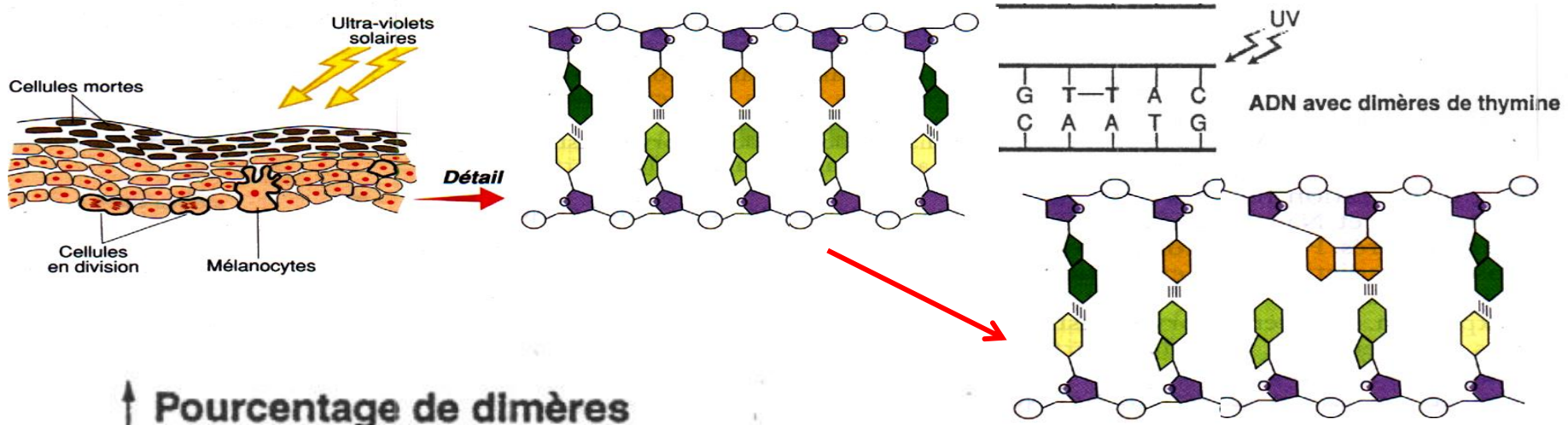
1. Ecrire les brins 1 et 2 après désamination → remplacer G par X
2. Réplication à partir du brin désaminé avec un mésappariement (X → T)
3. Réplication du brin avec le mésappariement
4. Identifier la mutation par substitution.

| Organisme étudié | Caractère étudié | Taux de mutation estimé |
|---------------------------------------|--|-------------------------|
| <i>Escherichia coli</i> (bactérie) | Incapacité à utiliser le lactose comme source d'énergie | $2 \cdot 10^{-7}$ |
| | Apparition de la résistance à un antibiotique | |
| Maïs (végétal) | Graines rugueuses au lieu d'une forme lisse | 10^{-5} |
| | Couleur pourpre des graines au lieu de jaune | 10^{-6} |
| Drosophile (insecte) | Yeux blancs et non rouges | $4 \cdot 10^{-5}$ |
| | Yeux bruns et non rouges | $3 \cdot 10^{-5}$ |

Rareté des mutations => réparation possible de l'ADN

$$10^{-8} = 1/10^8$$

2. Réparations des erreurs



Le plus souvent l'erreur dans l'ADN est réparée.

| Enzyme | Fonction |
|------------|--|
| XPC et XPE | Reconnaissance de la structure spatiale anormale de l'ADN à l'endroit de la lésion |
| XPB et XPD | Séparation des deux brins de l'ADN |
| XPA | Reconnaissance du brin d'ADN à réparer |
| XPF | Coupure du brin d'ADN en amont de la lésion |
| XPG | Coupure du brin d'ADN en aval de la lésion |

Enzymes intervenant dans la réparation de l'ADN.

Remarque : si les gènes codant les enzymes ont eux-mêmes muté => Enzymes inactives → maladies (Xeroderma pigmentosum)

Comparaison simple

462 470 480 490 500 510 520 530 540 5

| | | | |
|------------|----|---|--|
| Traitement | ◀▶ | 0 | |
| Allèle A | ◀▶ | 0 | CTGGCCGCGGTGCCCCGCGTGACGCTGGGGACCGGTCGGCAGCTGTCAGTGCTGGAGGTGCGCGCCTACAAGCGCTGGCAGGACGTGT |
| Allèle B | ◀▶ | 0 | -----G----- |

Sélection : 0/3 lignes

Remplacement d'une Cytosine par une guanine en position 523 = substitution

Affichage des séquences

912 920 930

| | | | |
|----------|----|---|-------------------------|
| Allèle A | ◀▶ | 0 | CTGAACAAGTACCTGCTGCGCCA |
| Allèle O | ◀▶ | 0 | TGAACAAGTACCTGCTGCGCCAC |

Sélection : 0/2 lignes

1050 1060

| | |
|-----------------|---|
| CTCCGGAACCCGTGA | ▲ |
| TCCGGAACCCGTGA | ▼ |

Perte d'un nucléotide pour l'allèle O = délétion

Comparaison avec alignement

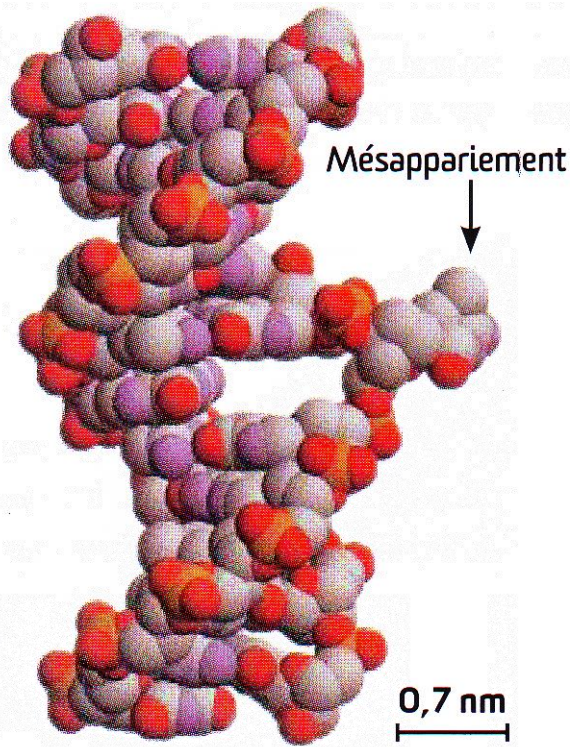
219 230 240 250 260

| | | | |
|------------|----|---|---|
| Traitement | ◀▶ | 0 | |
| Identités | ◀▶ | 0 | ***** |
| Allèle A | ◀▶ | 0 | CCAAAGGTGCTGACACCGTGGAAAGGATGTCCTCGTGGTGACCCCTTGGCT |
| Allèle O | ◀▶ | 0 | ----- |

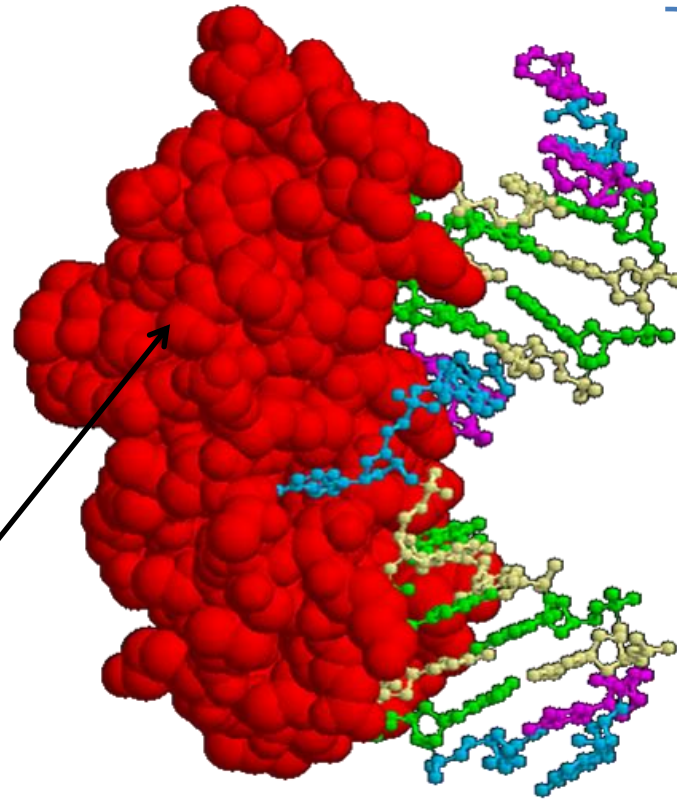
Sélection : 0/4 lignes

Délétion d'une guanine en 258^{ème} position

Rajout d'un nucléotide = addition



Molécule d'ADN avec
mésappariement (lésion)



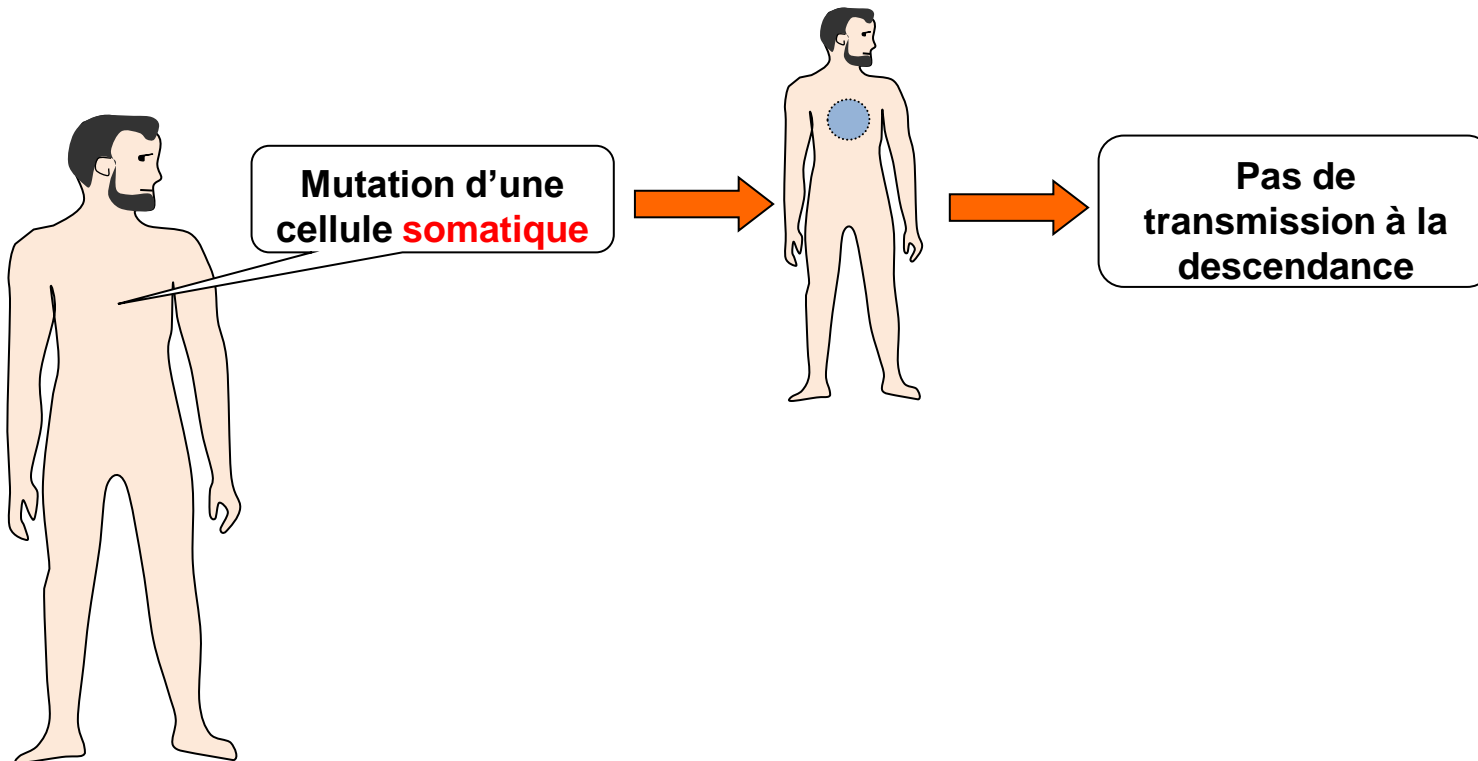
Protéine XPA (enzyme) impliquée dans la réparation de l'ADN

Les erreurs dans l'ADN sont réparées par des systèmes enzymatiques

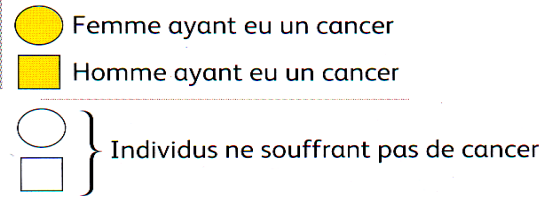
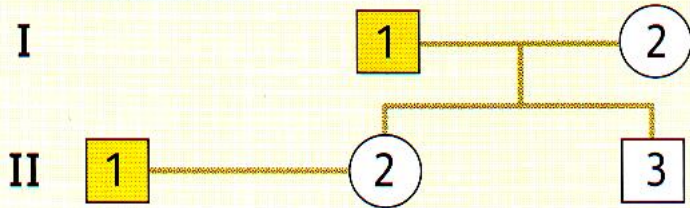
3. Le devenir des mutations (non réparées)

- ✓ modifications qui empêchent la survie de la cellule => mort cellulaire
- ✓ modifications qui n'empêchent pas la survie de la cellule => 2 possibilités

a. Mutations dans les cellules somatiques



Famille A

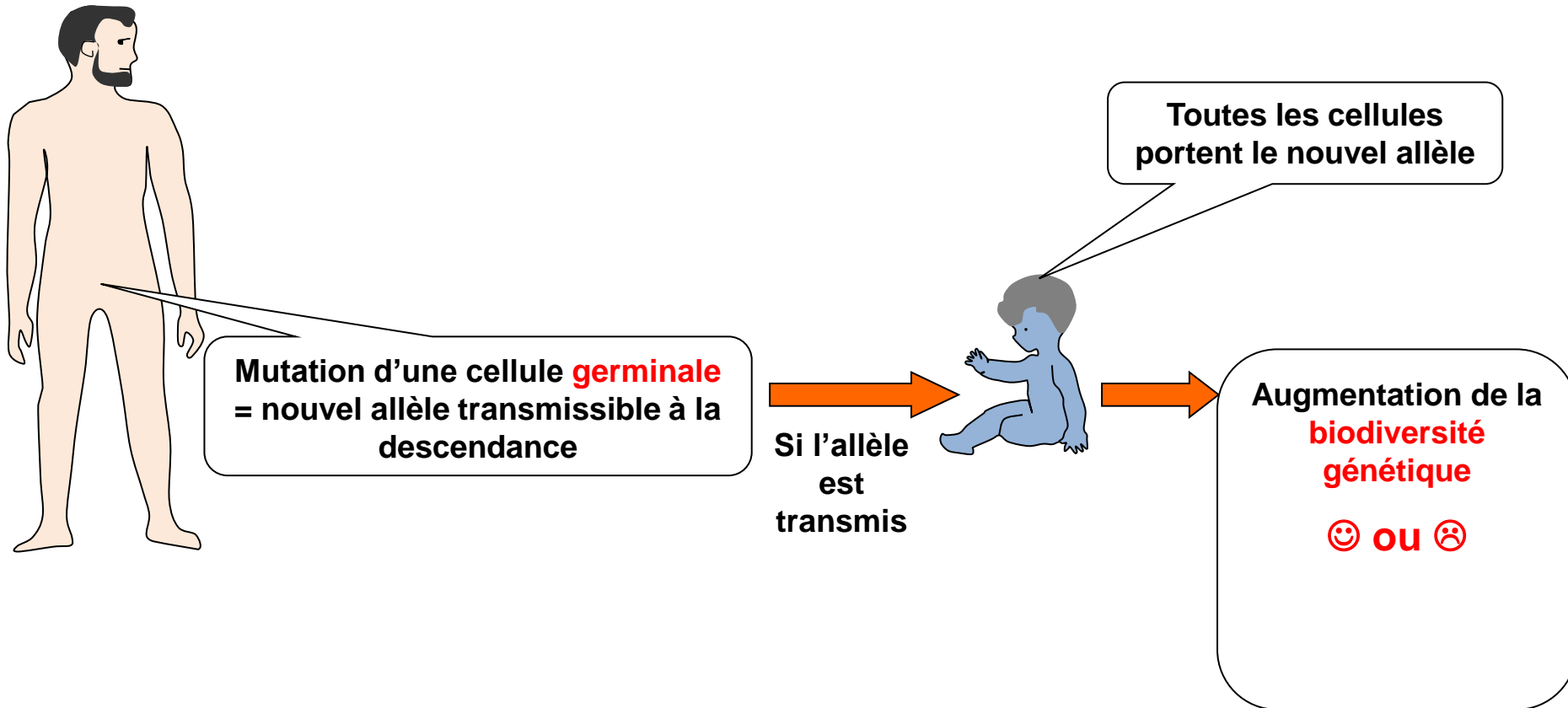


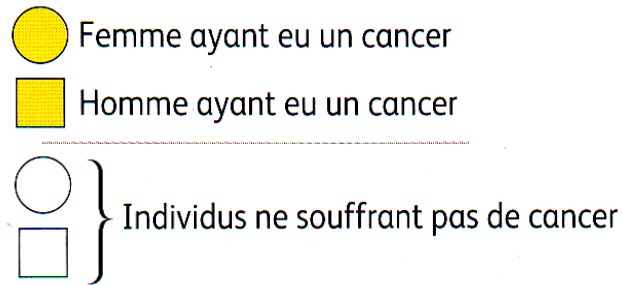
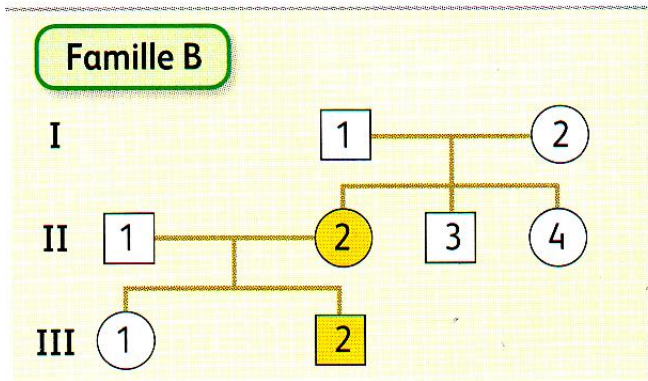
| | | | 730 | 740 | 750 | 760 |
|---------------|---|---|-----------------------------------|-----|-----|-----|
| 1 al1 cn. adn | ◀ | ▶ | 0 | | | |
| 1 al2 cn. adn | ◀ | ▶ | 0 | | | |
| 1 al1 cc. adn | ◀ | ▶ | 0 | | | |
| 1 al2 cc. adn | ◀ | ▶ | 0 | | | |
| | | | GGCGGCATGAACCGGAGGCCCATCCTCACCATC | | | |
| | | | -----G----- | | | |
| | | | -----T----- | | | |
| | | | -----G----- | | | |

Comparaison d'extraits de séquences des allèles du gène *p53* de cellules normales (cn) et cancéreuses (cc) de l'individu I-1 (famille A).

Mutation présente dans les cellules cancéreuses mais pas dans les autres cellules
 => mutation transmise quand la cellule se divise => mutation présente dans un **clone de cellules** mais pas dans toutes les cellules => **la mutation n'est pas héréditaire.**

b. Mutations dans les cellules germinales





Séquence de référence

| | 730 | 740 | 750 | 760 |
|--------------|--------------|-----|----------------------|-----|
| I1a1cn.adn | GGCGGCATGAAC | C | GGAGGCCCATCCTCACCATC | |
| I1a2cn.adn | GGCGGCATGAAC | C | GGAGGCCCATCCTCACCATC | |
| Traitement | | | | |
| II2a1cn.adn | GGCGGCATGAAC | T | GGAGGCCCATCCTCACCATC | |
| II2a2cn.adn | GGCGGCATGAAC | C | GGAGGCCCATCCTCACCATC | |
| II2a1cc.adn | GGCGGCATGAAC | T | GGAGGCCCATCCTCACCATC | |
| II2a2cc.adn | GGCGGCATGAAC | C | GGAGGCCCATCCTCACCATC | |
| Traitement | | | | |
| III2a1cn.adn | GGCGGCATGAAC | T | GGAGGCCCATCCTCACCATC | |
| III2a2cn.adn | GGCGGCATGAAC | C | GGAGGCCCATCCTCACCATC | |
| III2a1cc.adn | GGCGGCATGAAC | T | GGAGGCCCATCCTCACCATC | |
| III2a2cc.adn | GGCGGCATGAAC | C | GGAGGCCCATCCTCACCATC | |

Comparaison d'extraits de séquences des allèles du gène *p53* de cellules normales (cn) et cancéreuses (cc) de trois membres de la famille B.

Mutation présente chez II2 dans les **cellules saines et cancéreuses** =>
 toutes les cellules portent la mutation => mutation affectant les **cellules souches**
 des gamètes => gamètes possèdent un ADN muté

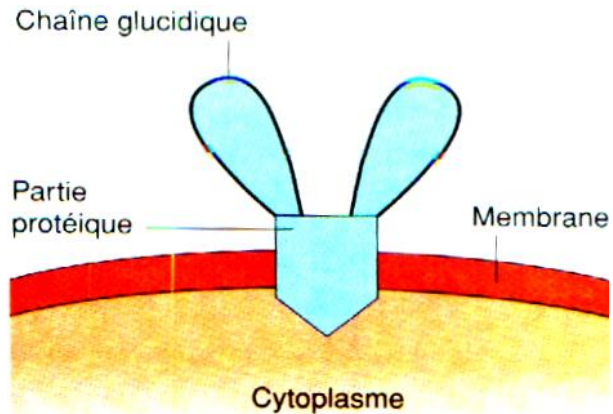
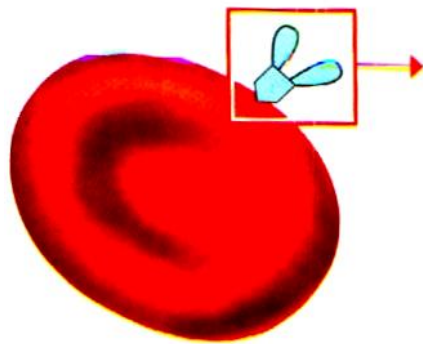
=> transmission à la descendance => **mutation devient héréditaire**

4. Les conséquences des mutations

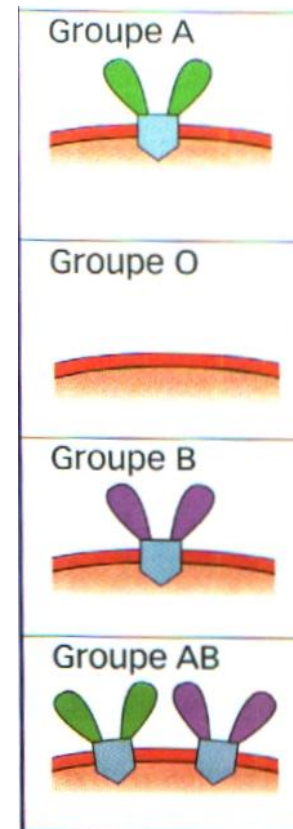
Exemple 1

| | | | | |
|-----------|-----------------------------------|-----|-----|-----|
| | 240 | 250 | 260 | 270 |
| Identités | :***** | | | |
| acod.adn | :AAGGATGTCCTCGTGGTGACCCCTTGGCTGGC | | | |
| bcod.adn | ----- | | | |
| ocod.adn | ----- | | | |

| | | | | |
|-----------|---------------------------------|-----|-----|-----|
| | 780 | 790 | 800 | 810 |
| Identités | ***** | | | |
| acod.adn | CGATTCTACTACCTGGGGGGTTCTTCGGGGG | | | |
| bcod.adn | -----A-----C----- | | | |
| ocod.adn | ----- | | | |



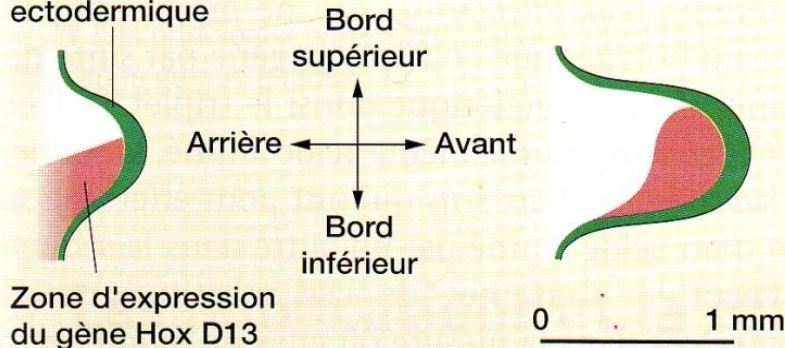
Mutations à l'origine de nouveaux phénotypes au sein d'une espèce : action sur la biodiversité



Exemple 3

TÉTRAPODES

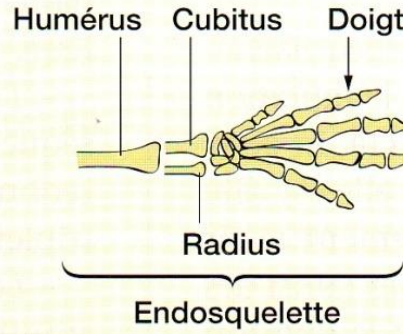
Couche ectodermique



Zone d'expression du gène Hox D13

Phase I

Phase II



Souris

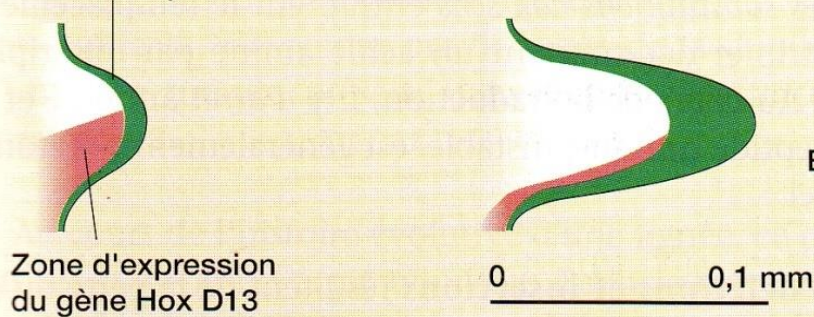
- poursuite de l'expression du gène *HOXD13* chez les *Tétrapodes* => doigts

nouveaux plans d'organisation => conséquences phénotypiques macroscopiques importantes

= CREATION D'ESPECES

POISSON

Couche ectodermique

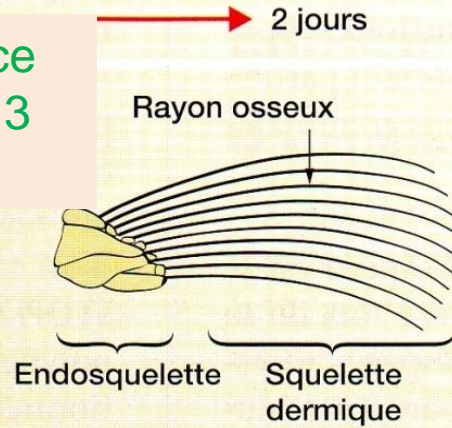


Zone d'expression du gène Hox D13

Phase I

Phase II

Repli embryonnaire précoce => inactivation de *HOXD 13* =>



Poisson-zèbre

- durée d'expression brève du gène *Hox D13* chez les *Poissons* => nageoires

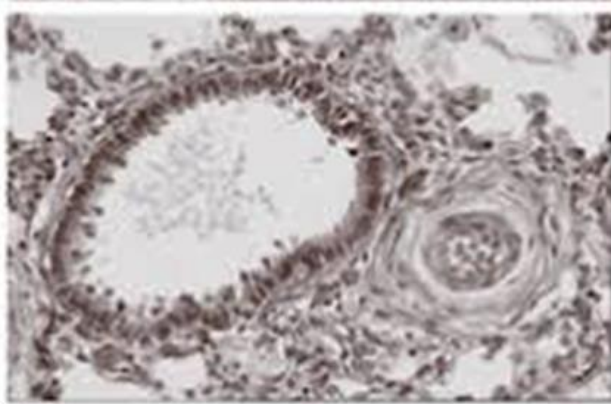
hétérochronie de *HOXD 13* => passage de la nageoire des Poissons au membre des *Tétrapodes*

4 heures

Exemple 4

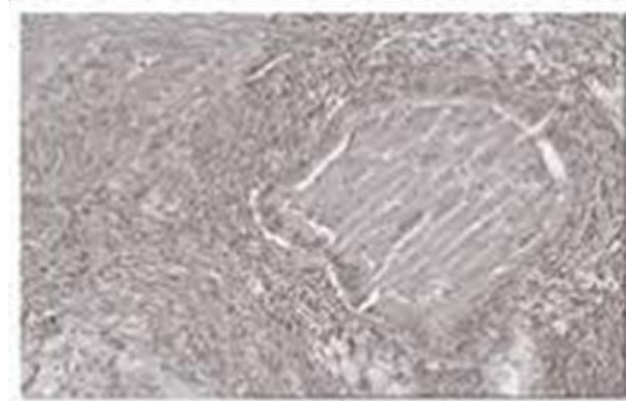
Maladies génétiques

Cellule des bronches → fonction : production d'un mucus pour retenir les particules respirées



Bronche d'un individu sain

Mucus fluide → pas d'obturation

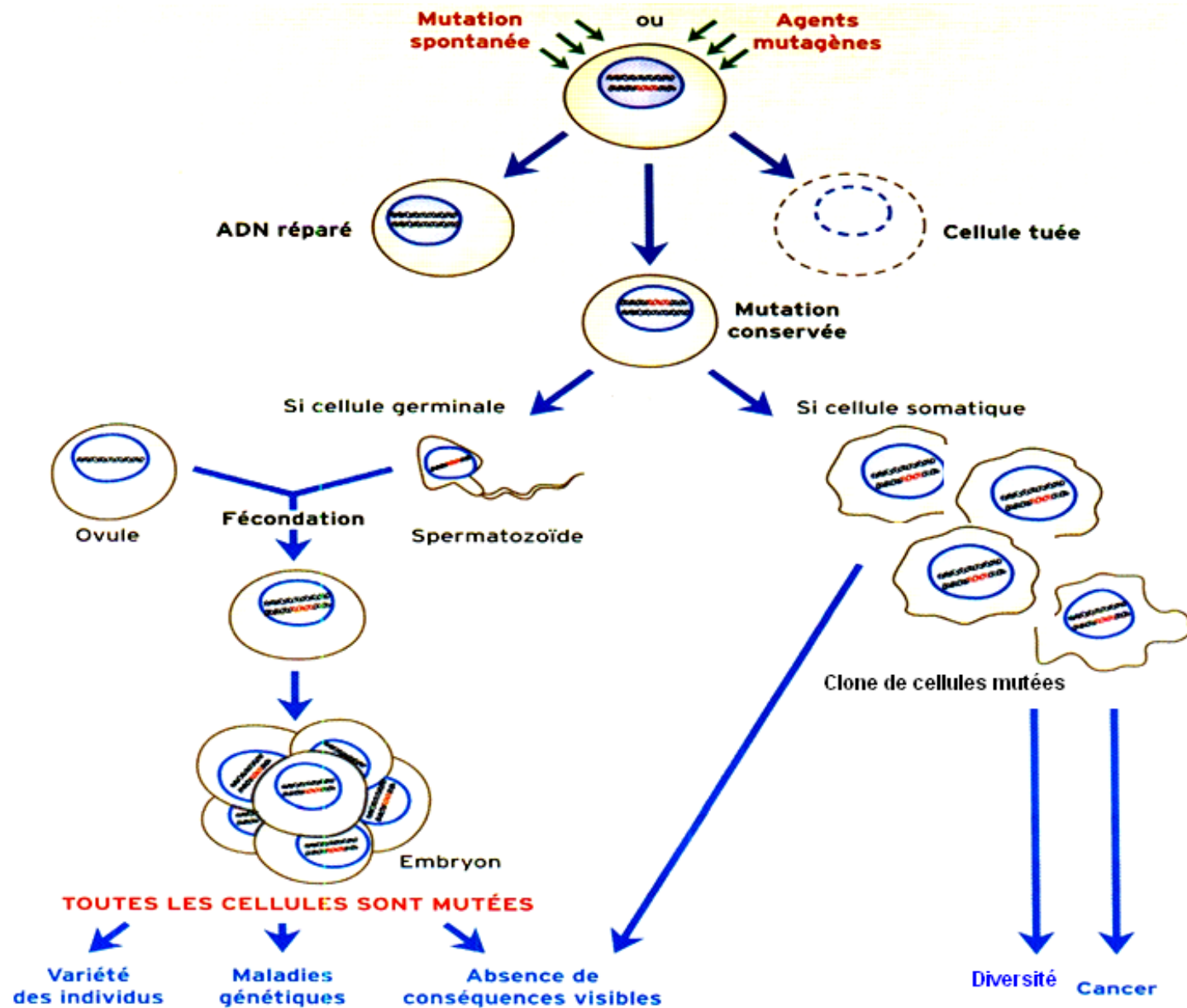


Bronche d'un individu atteint de mucoviscidose (MO)

Mucus épais → obturation



BILAN



BILAN

Mutations :

- des erreurs survenant au cours ou hors de la réplication de l'ADN
- spontanées et rares, ou causées par l'action d'agents mutagènes
- réparables par des complexes enzymatiques
- source de la diversité des allèles au cours du temps
- impacts variés sur le phénotype