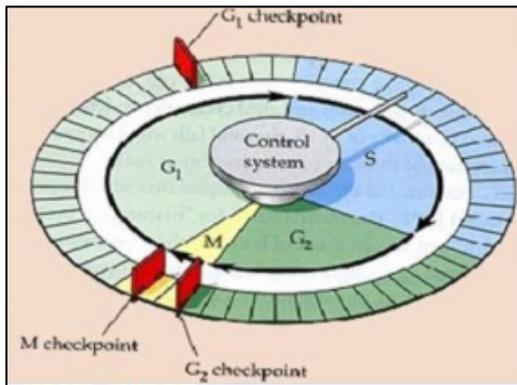


## II/ L'origine des mutations

### Des erreurs de réplication, corrigées...ou pas... (Docs pages 66 →69)



Nous avons vu qu'au cours du cycle cellulaire, le passage d'une phase à la suivante est contrôlé. De nombreuses protéines sont impliquées dans ce contrôle et les éventuelles réparations d'erreurs de réplication par exemple

Mais des erreurs peuvent intervenir et ne pas être corrigées.

➤ Remarque : ces protéines de contrôle peuvent elles aussi avoir subi des mutations ! → Perte d'efficacité des contrôles et des réparations (voir plus loin)

### 1. Des erreurs rares et aléatoires...ou pas...

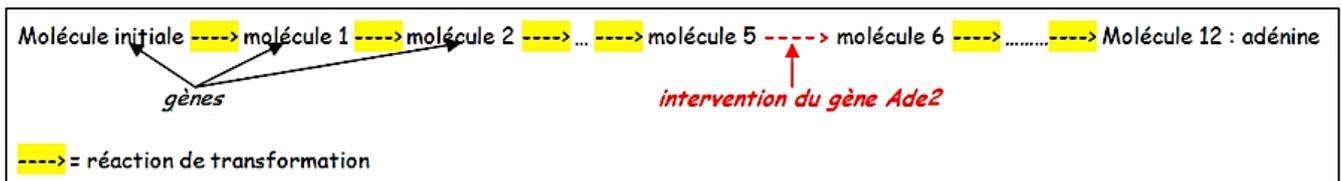
➤ Doc a page 66 : les mutations sont des phénomènes relativement rares, accidentelles et aléatoires, elles interviennent au cours de la réplication mais...

➤ Docs 2 page 67 : certains facteurs peuvent augmenter la fréquence des mutations : les **mutagènes**

On réalise des expériences sur les levures dont la couleur « normale » est blanche.

Cette couleur est due à une chaîne de réactions faisant intervenir des enzymes (protéines codées par des gènes), le gène Ade2 contrôle la 6<sup>ème</sup> réaction.

On utilise **des levures rouges**, dont le gène Ade2 est anormal, la 6<sup>ème</sup> réaction ne se déroule pas, des résidus rouges s'accumulent et donnent leur couleur aux levures



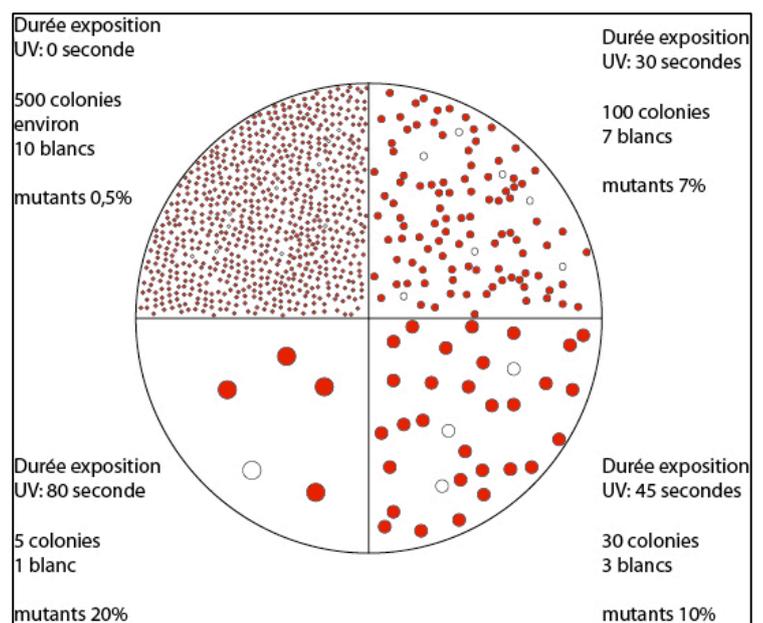
On expose des levures rouges à **des doses croissantes d'UV**

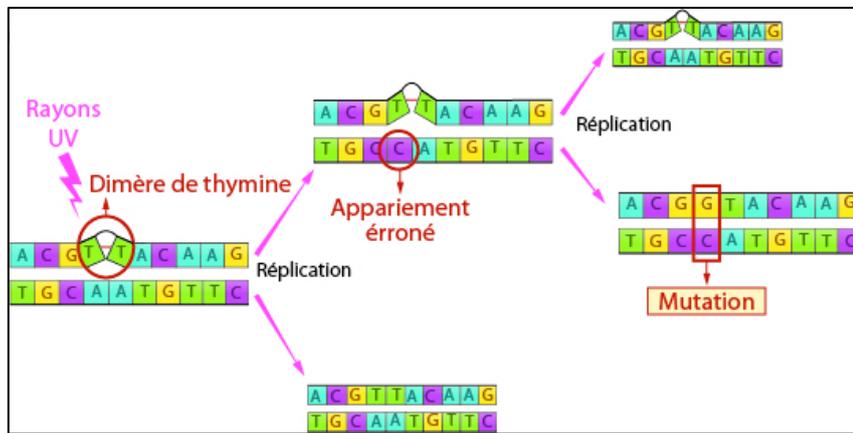
En fonction de la durée d'exposition

- les colonies diminuent : les UV perturbent les divisions cellulaires
- le % de colonies blanches augmente

La couleur étant gouverné par le gène Ade2 on fait l'hypothèse que ce gène a muté sous l'action des UV

Les UV induisent des mutations, ce sont des **agents mutagènes**





Ils provoquent des « mésappariements » qui, s'ils ne sont pas corrigés se traduisent par des modifications de séquence du gène

Nous avons vu un autre exemple dans le TP sur le cancer du poumon : *action du benzopyrène*

- Toutes ces expositions environnementales auxquelles un organisme est soumis peuvent, en provoquant une augmentation des mutations, induire une cancérisation des cellules (*voir plus loin*).

Cela va du **tabac** (TP cancer) aux **ultraviolets** du soleil en passant par **l'amiante**, les **radiations gamma**, **l'alcool** et de nombreuses autres substances auxquelles un individu est exposé volontairement ou involontairement.

Elles peuvent agir directement au niveau de notre ADN et provoquer des altérations comme certaines molécules dans le tabac ou les ultraviolets ou provoquer des états inflammatoires favorisant l'apparition de cellules cancéreuses (alcool).

- (*vers la TS*) : les contaminations virales s'accompagnent d'une intégration des gènes viraux au génome de la cellule. Si cette cellule est une cellule reproductrice, ces gènes seront transmis aux générations suivantes. Aujourd'hui un important % de nos gènes sont d'anciens gènes viraux, ceux-ci auraient participé à la complexification du génome et à l'apparition de fonctions nouvelles.

## 2. Différents types de mutations.

Mutation ponctuelles	Nom	Conséquences possibles
	<b>Substitution</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Changement d'un AA</li> <li>- Aucune modification grâce à la redondance du code</li> <li>- Apparition anticipée d'un codon STOP</li> </ul>
	<b>Délétion</b>	Décalage du cadre de lecture : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Modification profonde de la séquence de la protéine</li> <li>- Apparition anticipée d'un codon STOP</li> </ul>
	<b>Insertion</b>	Décalage du cadre de lecture : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Modification profonde de la séquence de la protéine</li> <li>- Apparition anticipée d'un codon STOP</li> </ul>

Les mutations décalantes sont **globalement** celles qui peuvent avoir les conséquences les plus graves sur la séquence des protéines codées.

Mais n'oublions pas qu'une mutation ponctuelle mis touchant une zone cruciale de la protéine peut avoir de graves conséquences ! (Exemple de la drépanocytose : une mutation touchant 1 nucléotide se traduit par un AA différent dans la  $\beta$  globine mais une maladie mortelle !)

ORIGINAL SEQUENCE	
UGUAC AUG UAU ACG UCU CAA UGA UCCA	Met Tyr Ser Thr Gln STOP
POINT MUTATIONS	
UGUAC AUG UAU ACG UCU CAG UGA UCCA	Met Tyr Ser Thr Gln STOP
UGUAC AUG UAU ACG CCU CAA UGA UCCA	Met Tyr Ser Pro Gln STOP
UGUAC AUG UAA ACG UCU CAA UGA UCCA	Met STOP

Donc des conséquences variées

Pas de modification

Changement de séquence *plus ou moins étendue*

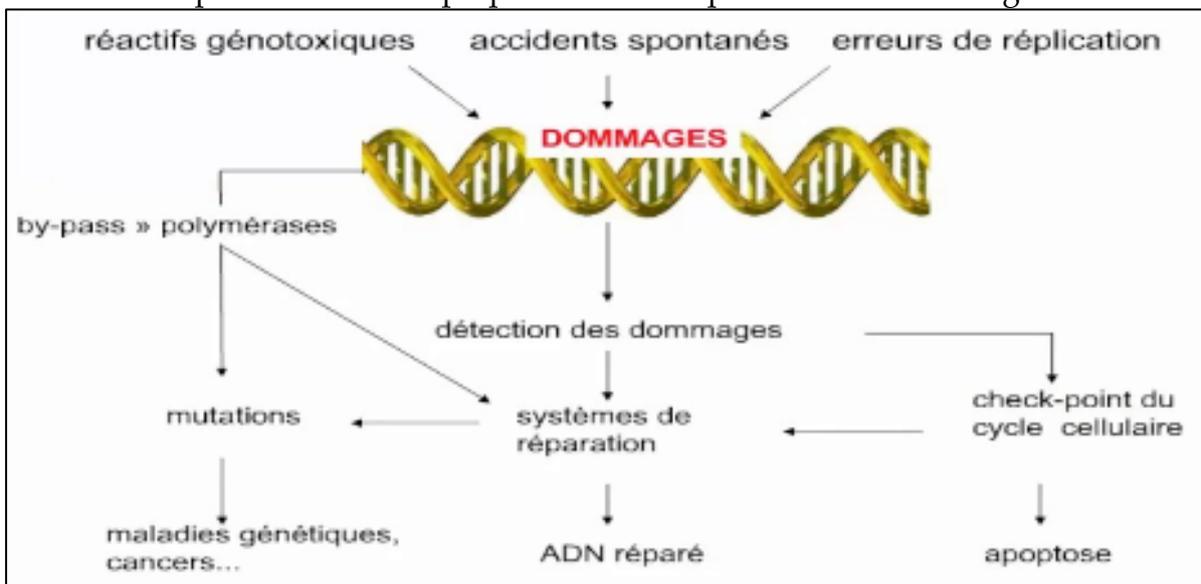
Arrêt de la synthèse : protéine écourtée.

**NB : Les mutations peuvent ... (vers la Terminale)**

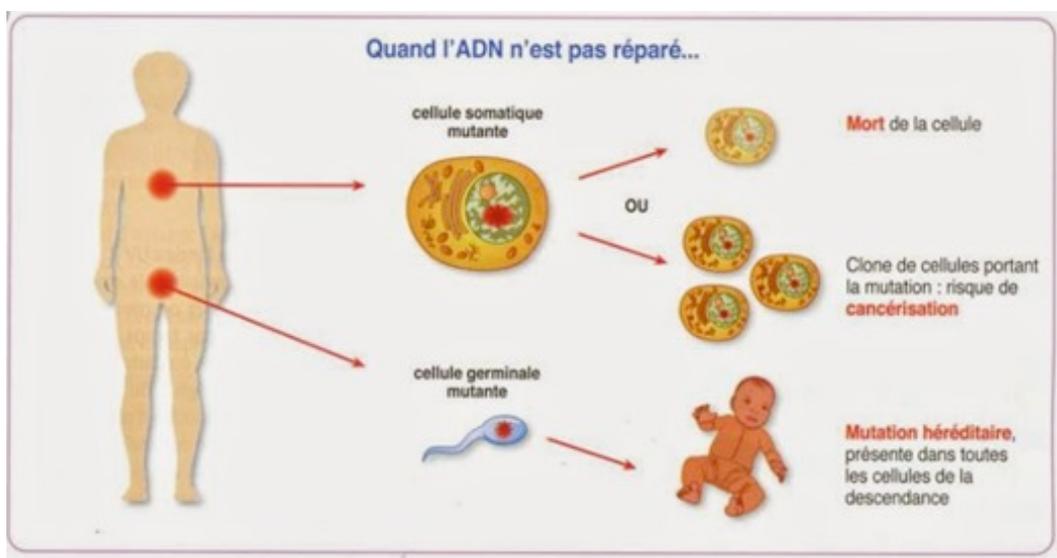
- être **plus étendues** et toucher plusieurs nucléotides, voire **un gène complet** dans le cas des duplications (le gène est intégralement recopié et un duplicata se retrouve sur un autre locus).
- affecter la **structure des chromosomes** : cassure, translocation, remaniement.

### 3. Un système efficace de réparation (page 68/69 ; TP cancer)

De très nombreuses protéines sont impliquées dans la réparation des dommages de l'ADN



Toute mutation touchant une de ces protéines de réparation peut se traduire par une cancérisation accrue des cellules d'où le déterminisme génétique de certains cancers (*voir plus loin*)



#### 4. Les conséquences des mutations

##### a) En fonction de la cellule touchée

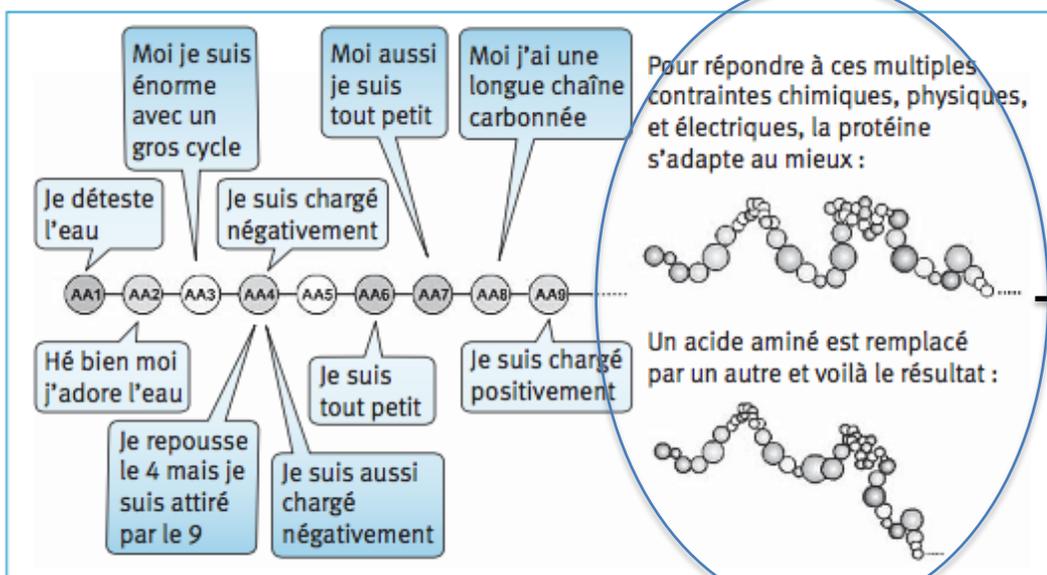
Cellules somatiques = (cellules du corps)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aucun effet sur le phénotype (neutre)</li> <li>- Mort de la cellule</li> <li>- Dysfonctionnement, voire cancérisation</li> </ul>	La mutation disparaît à la mort de l'individu
Cellules germinales = (cellules à l'origine des cellules reproductrices)	La mutation sera transmise aux descendants	

##### b) En fonction du type de mutation

Séquence non codante	Aucune conséquence ( <i>quoi que...voir plus loin</i> )		
Séquence codante	→ Même acide aminé	Aucune conséquence	Silencieuse
	→ Acide aminé ≠	<ul style="list-style-type: none"> <li>- séquence différente → forme différente → fonction +/- différente en fonction de la partie de la protéine touchée.</li> <li>- Séquence écourtée → modification profonde de la protéine, perte de la fonction</li> </ul>	<p>Faux sens</p> <p>Non-sens</p>
	→ Décalage du cadre de lecture	<ul style="list-style-type: none"> <li>- séquence très différente → forme très différente → fonction très modifiée, voire nulle</li> <li>- séquence écourtée → Modification profonde de la protéine, perte de la fonction</li> </ul>	<p>Décalante</p> <p>Non-sens</p>

Rappel : protéine, séquence → forme → fonction :

Soit une protéine caractérisée par sa séquence :



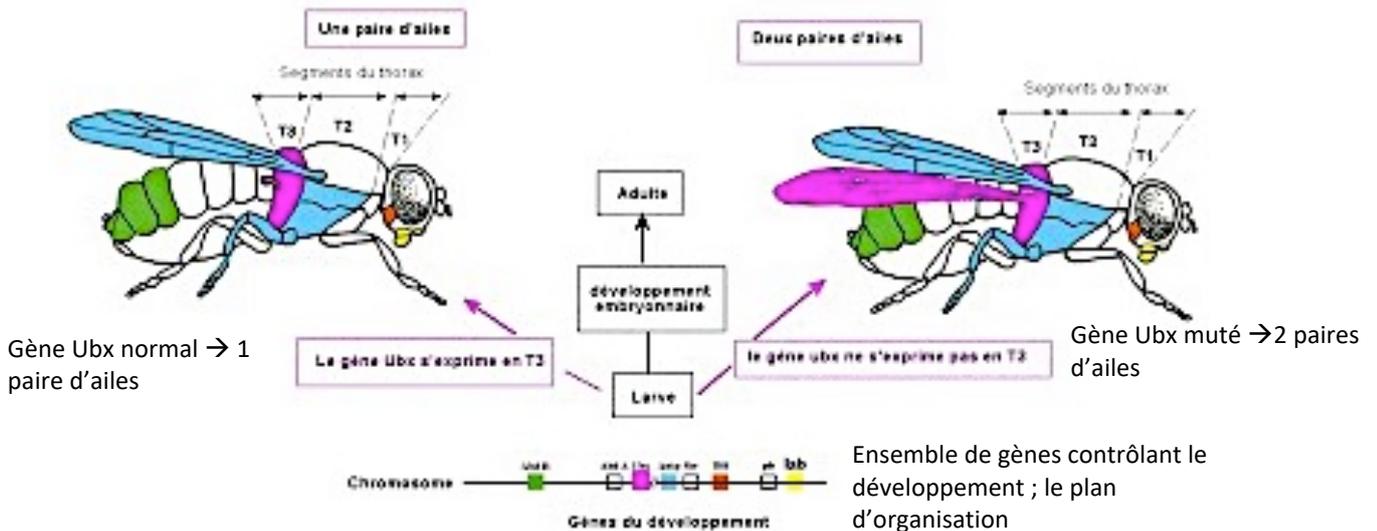
La forme de la protéine commandée par sa séquence est responsable de sa fonction

La modification de la forme modifie la fonction de la protéine

### c) En fonction du gène touché :

Vers la terminale : certaines familles de gènes contrôlent le développement des organismes et leur plan d'organisation : gènes de développement. Les mutations touchant ces gènes peuvent entraîner l'apparition de nouveaux plans d'organisation, de nouvelles espèces !

#### Exemple : 2 paires d'ailes chez la drosophile ?



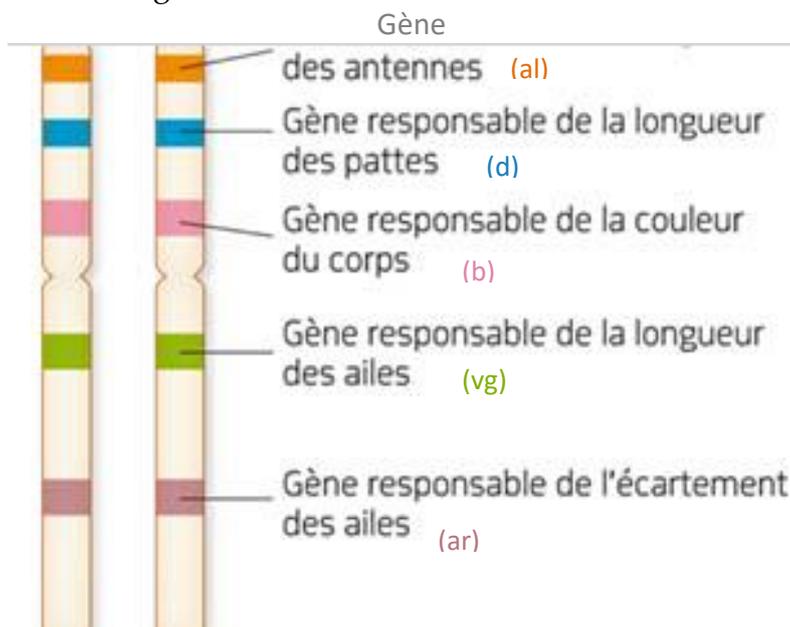
## BILAN

### Les mutations à l'origine de la diversité allélique

Un caractère est gouverné par un gène situé sur un locus précis d'un chromosome mais il peut exister sous plusieurs versions, les **allèles** qui diversifient les différents caractères (= phénotypes alternatifs)

**Ainsi, les allèles sont responsables de la diversité individuelle : si au sein d'un espèce, nous possédons tous les mêmes gènes (génome =) nous ne possédons pas les mêmes allèles (génotypes ≠) : Les mutations génèrent donc de la diversité individuelle.**

Paire de chromosome N°2 de la drosophile : les locus de différents gènes



Chaque gène occupe un locus précis (c'est le « lieu » la « maison » du gène)

Il y a 2 exemplaires de chaque chromosome (paire), donc il y a 2 exemplaires de chaque gène, mais les 2 locus peuvent porter 2 allèles différents.

On note : (allèle // allèle) = génotype  
Les // correspondent aux 2 chromosomes de la paire.

Par exemple pour le gène (al) :

La drosophile peut être :

- (al+ // al+) on dit qu'elle est **HOMOZYGOTE** pour ce gène
- (al- // al-) idem
- (al+ // al-) on dit qu'elle est **HETEROZYGOTE** pour ce gène.

Le phénotype va dépendre du **rapport de dominance** entre les allèles

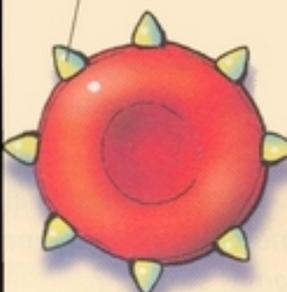
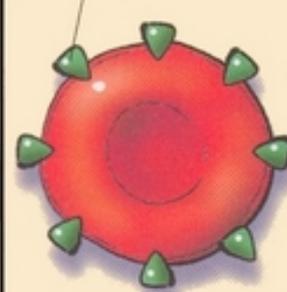
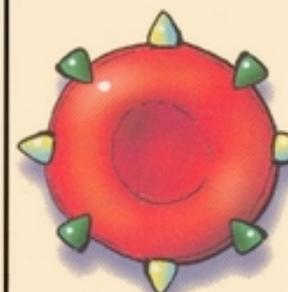
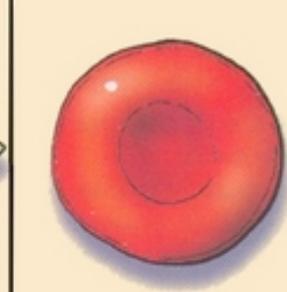
Les allèles codent pour des protéines différentes qui contrôlent la mise en place de caractères « nuancés »

Quelques exemples :

Allèles dominants	Allèles récessifs
Lobe des oreilles libre	Lobe des oreilles adhérent
Polydactylie (doigts et orteils surnuméraires)	Nombre normal de doigts et d'orteils
Myopie	Vision normale
Pigmentation normale de la peau	Albinisme
Fossettes aux joues	Absence de fossettes aux joues

- Exemple de la détermination des groupes sanguins. **DM BILAN**

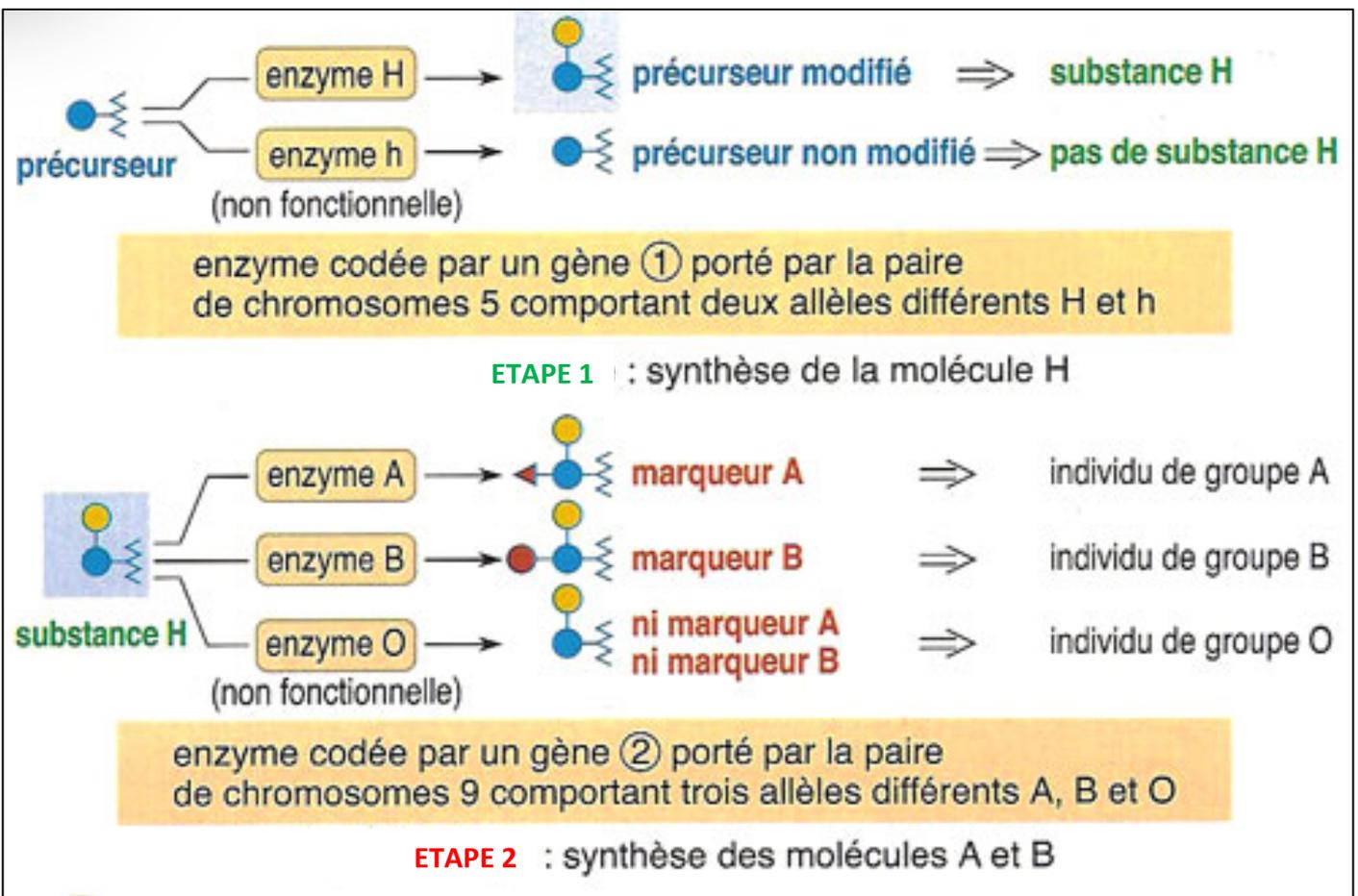
Un problème d'enzymes : les groupes sanguins (ABO) sont déterminés par la présence, à la surface des globules rouges de molécules, des marqueurs dont la synthèse est catalysée par des enzymes

groupes	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>AB</b>	<b>O</b>
hématies	molécule A 	molécule B 	Molécules A et B 	Aucune molécule 

La chaîne de synthèse des marqueurs A, B et O (marqueur incomplet H)

Précurseur	→	Marqueur H	→	Marqueurs
	<b>Étape 1</b>		<b>Étape 2</b>	Marqueur A
	<b>Enzyme 1</b>		<b>Enzyme A</b>	Marqueur B
	(Gène 1 : 2 allèles)		<b>Enzyme B</b>	Marqueur H
			<b>Enzyme 0</b>	
			(Gène 2 : 3 allèles)	

La chaîne mobilise successivement 2 enzymes, codés par 2 gènes



Génotype	Phénotype moléculaire	Phénotype cellulaire	Phénotype macroscopique (organisme)
<b>Gène 2</b> : 3 allèles - A - B : 4 mutations ponctuelles (faux sens) - 0 : 1 délétion (non-sens)	Enzyme A Enzyme B (séquence ≠)	Marqueur A Marqueur B	[A] [B]
	Enzyme 0, écourtée, non fonctionnelle	Marqueur H (non modifié)	[O]

Mais nous possédons 2 exemplaires du chromosome 9, donc 2 exemplaires du gène 2 :

### Phénotypes Génotypes (gène 2) porté par la paire de chromosomes 9

Groupe sanguin	Les différentes combinaisons au niveau des chromosomes
A	
B	
AB	
O	

$A // O \rightarrow [A]$ , donc 50% d'enzyme O ne permettent pas l'expression du caractère, seul l'allèle A s'exprime : Il est dominant.

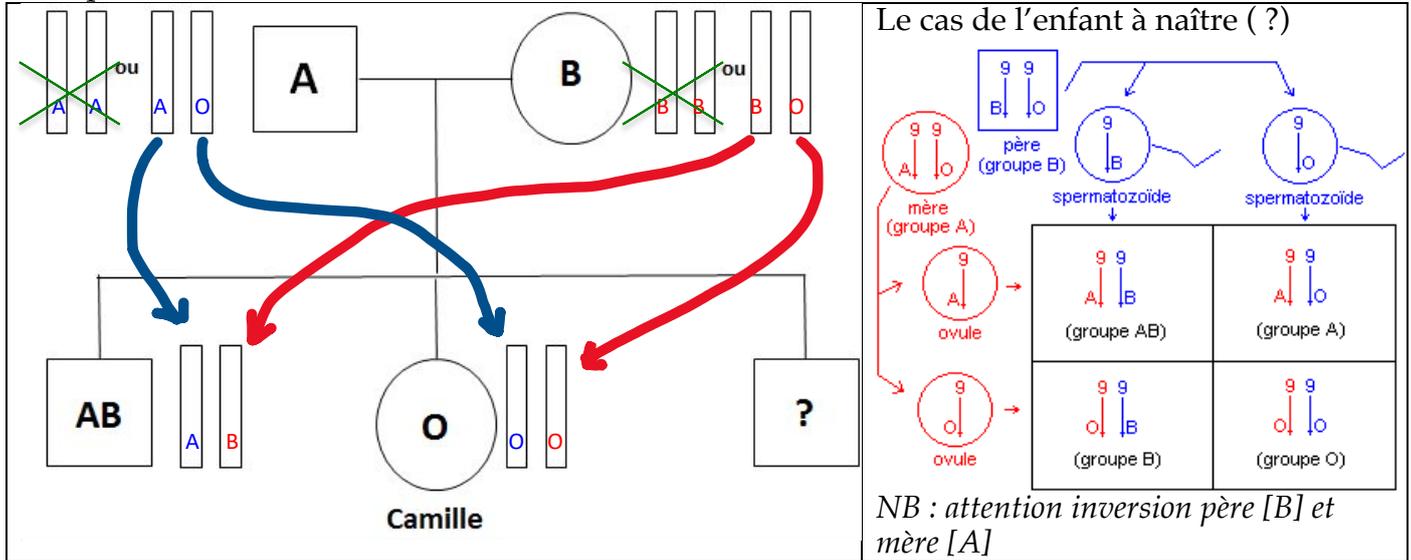
$B // O \rightarrow$  Idem...  $\rightarrow$  B est dominant.

$A // B \rightarrow [AB]$ , donc 50% d'enzymes A et 50% d'enzymes B permettent la présence de marqueurs A et B, les 2 allèles sont co-dominants.

Si les mutations sont à l'origine de la diversité des allèles, c'est la combinaison de ces allèles au cours de la reproduction sexuée qui est à l'origine de la diversité des phénotypes ! (→ Terminale)

La reproduction sexuée recombine les allèles et crée de nouveaux phénotypes.

Exemple de transmission :

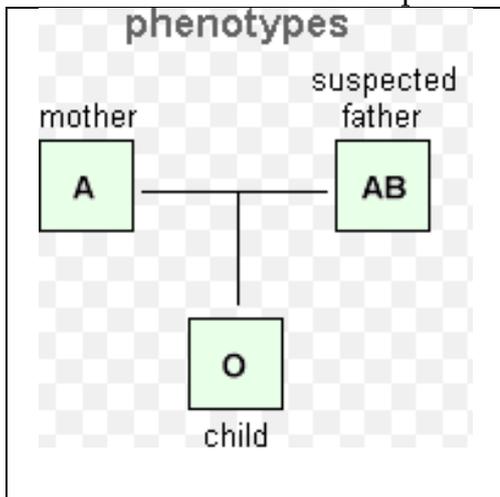


Camille étant [O] : (O//O), les parents ne peuvent être qu'hétérozygotes

Probabilités :  
 $\frac{1}{4}$  [A] ;  $\frac{1}{4}$  [B] ;  $\frac{1}{4}$  [AB] ;  $\frac{1}{4}$  [O]

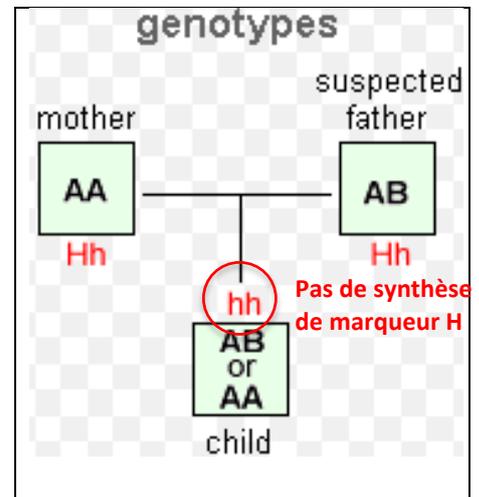
La compréhension de la transmission des allèles au cours de la reproduction permet de réaliser des prévisions dans le cas de la transmission de maladies, elle peut s'accompagner de tests moléculaires ou génétiques

Mais attention ce cas est-il possible ?



A priori, non mais n'oublions pas que la mise en place des marqueurs se fait en plusieurs étapes et fait intervenir 2 gènes :

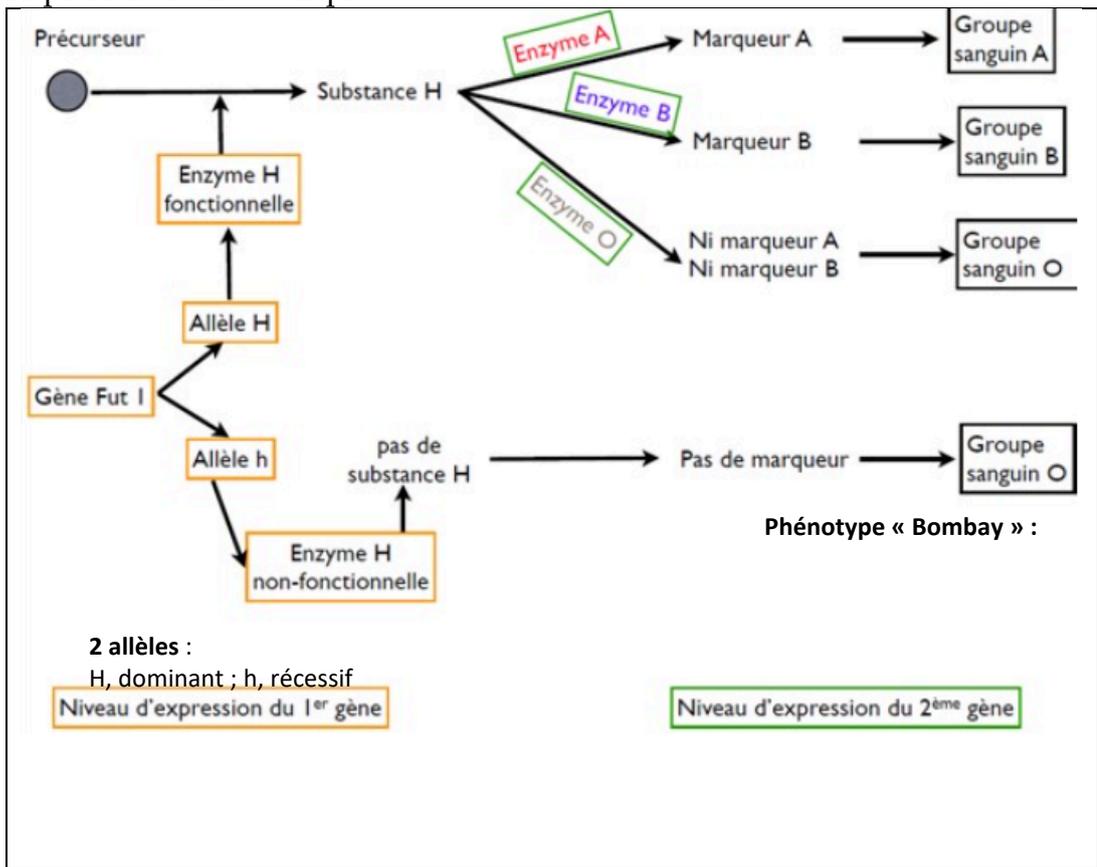
- Le gène 2 qui code pour l'enzyme 2 mais aussi
- Le gène 1 qui code pour l'enzyme 1 qui existe sous 2 formes alléliques : h et H



### III/ la complexité des relations génotype-phénotype

#### 1. Plusieurs gènes pour un caractère.

Reprenons notre exemple :

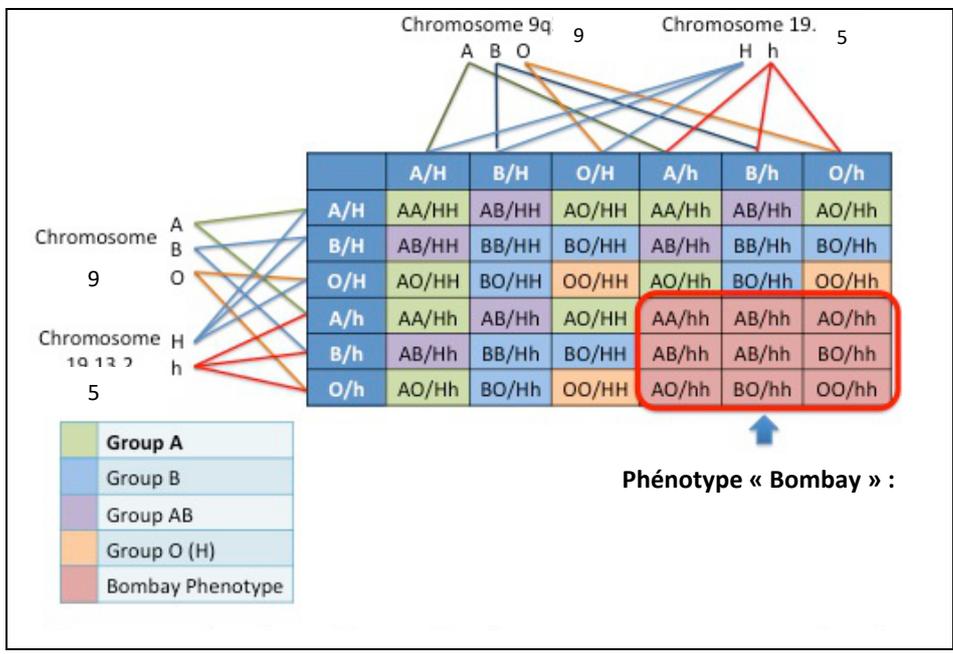


**Génotypes :**  
Pour le gène 1 :

H//H ou H//h  
La présence de 50% d'enzyme H fonctionnelle permet de produire suffisamment de marqueur H

Pour le gène 2 :

h//h → 100% d'enzyme H non fonctionnelle → pas de marqueur H (et Ensuite n'importe quel génotype A//A, A//O, B//B, B//O, A//B, O//O)



Le phénotype « groupe sanguin est donc en fait gouverné par 2 gènes.

L'un existant sous 2 formes alléliques (H et h)

L'autre sous 3 formes alléliques (A, B et O)

Le phénotype « Bombay » est un phénotype très rare (souvent issu de consanguinité), les individus sont détectés comme [O], alors que ne possédant aucun marqueur, ils réagissent à une transfusion de sang [O]

- Exemple de l'albinisme (page 66) : l'implication d'une enzyme (voir rubrique correction)

Pour aller plus loin : d'autres exemples de maladies génétiques (DM))

Mais attention, mutation n'est pas synonyme de maladie ! Elles sont à l'origine de la diversité de nos caractères

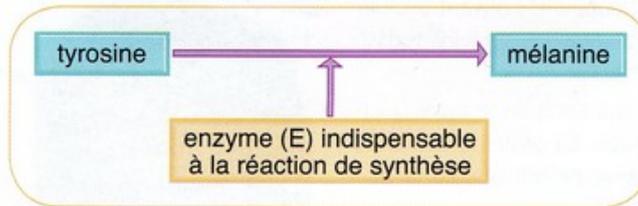
## 2. Une influence de l'environnement.

Exemple des lapins himalayens : (voir correction)

Le phénotype himalayen se caractérise par un pelage clair avec des extrémités (oreilles, patte, queue) foncées.

La pigmentation de la peau est due à la présence d'un pigment, la mélanine. Une enzyme, la tyrosinase, intervient dans la synthèse de mélanine à partir de précurseurs.

Les lapins himalayens, lorsqu'ils sont élevés à une température moyenne de 20 à 25 °C, possèdent un pelage clair avec des extrémités (oreilles, nez, pattes et queue) foncées. Seules certaines de ses cellules sont capables de fabriquer, à partir d'un acide aminé, la tyrosine, un pigment appelé mélanine, responsable de la coloration brune.



► L'enzyme E est une protéine dont la séquence est sous la dépendance du gène GE.



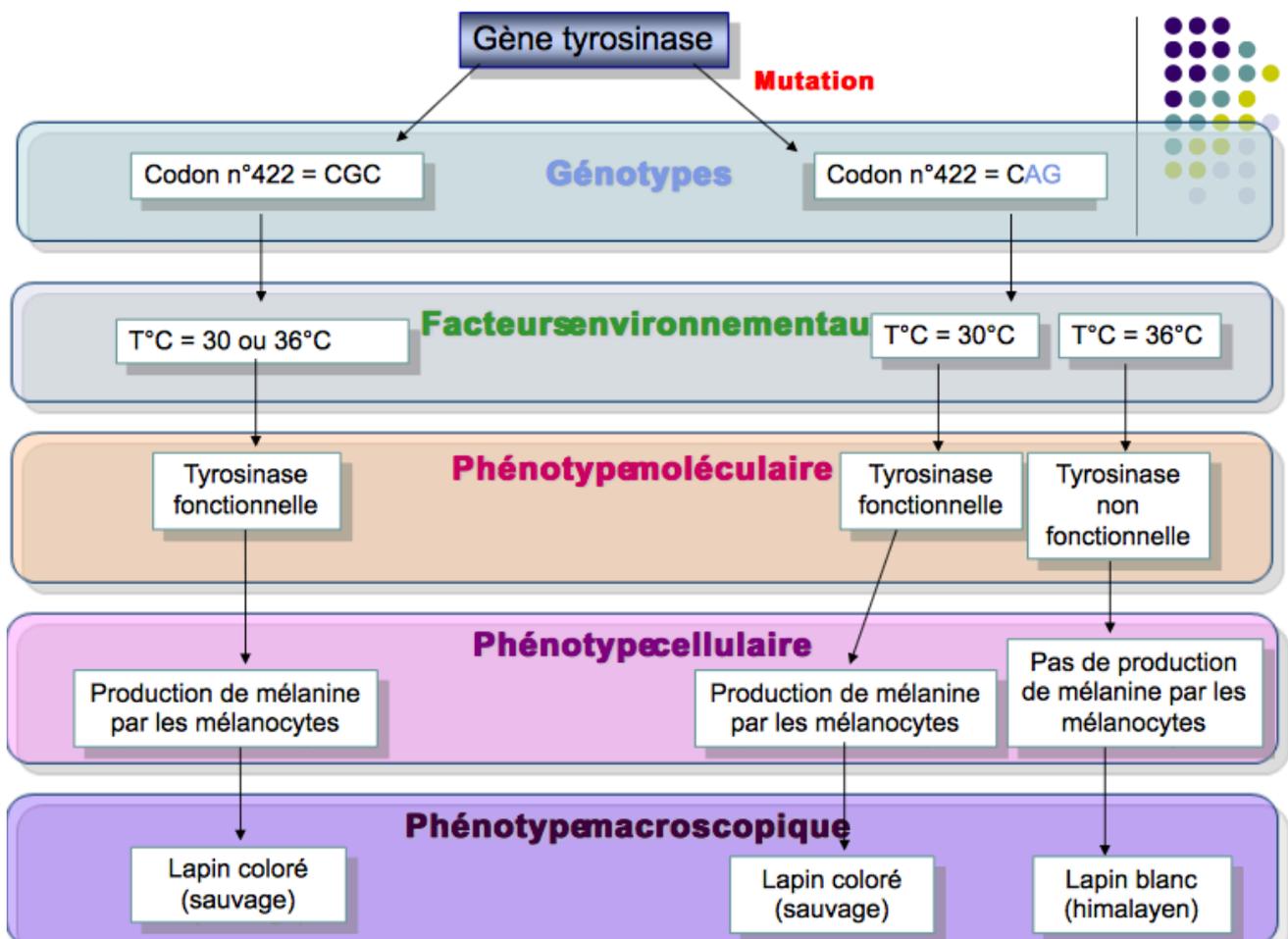
La tyrosinase du lapin himalayen correspond à une version du gène de la tyrosinase.

Cet allèle du gène de la tyrosinase diffère de l'allèle sauvage par le fait que l'environnement et notamment la température peut avoir une conséquence sur l'expression des produits de cet allèle.

La mutation du gène de la tyrosinase → allèle codant pour une protéine à la séquence différente → forme différente → propriété différente : elle devient **INACTIVE** à une certaine température

A une température du corps de 36°C, la tyrosinase est inactive et produit un lapin ayant un pelage blanc → pas de synthèse de mélanine.

A une température de 30°C, la tyrosinase est active et produit un lapin au pelage coloré → synthèse de mélanine



Nous avons vu que le phénotype drépanocytaire dépendait de la pression en O2.

**Le phénotype dépend de l'environnement, de son action sur l'expression des gènes.**

**Bilan :**

Le phénotype macroscopique d'un individu ne dépend pas que de deux allèles d'un unique gène dans le génotype, mais aussi d'allèles d'autres gènes et de l'influence, à divers niveaux, de facteurs environnementaux.

Au final ces multiples interférences entre gènes, phénotypes et environnement permettent de saisir que pour un même phénotype macroscopique, plusieurs génotypes sont toujours possible.

**Schéma bilan**

Relations entre génotype, phénotype et environnement

