

CORRIGÉ DST # 5

EXERCICE 1 : MOC (MOBILISATION ORGANISÉE DE CONNAISSANCES)

BARÈME-CURSEUR :

organisation cohérente par rapport à la question posée	organisation un peu maladroite par rapport à la question posée		organisation insuffisamment cohérente par rapport à la question posée			organisation absente par rapport à la question posée (récitation, hors-sujet majeur ...)	
des éléments complets / et exacts & bien mis en relation	des éléments complets et exacts mais maladroitement mis en relation	des éléments incomplets mais exacts	des éléments exacts mais incomplets	des éléments incomplets mais aussi erreurs	malgré quelques éléments exacts	car aucun éléments de réponse	
10	9	8	7	6	5	4	3
2			1	0			
4 éléments complets bien reliés aux 2 échelles cellules / molécules avec coopération leucocytaire	idem mais aux 2 échelles insuffisamment développées	< 4 éléments reliés mais maladroitement avec un niveau de détails inférieur	< 4 éléments mal reliés	avec en plus des fautes scientifiques	des éléments complètement décousus justes	HS total, complètement décousu et des erreurs	
<p>- définition : modification de l'information génétique d'une cellule humaine ici, dans le génome nucléaire ou mitochondrial, condition de la sélection naturelle</p> <p>- 1/ types de mutations</p> <p>- ponctuelles (substitutions /délétions /insertions) ou chromosomiques (rétrovirus endogènes et rétrotranscriptase/ duplications géniques / translocations etc ...)</p> <p>- somatique / germinale</p> <p>- spontanée par non-correction de l'ADN polymérase et non-réparation par les systèmes cellulaires avant la mitose M / induite par agents mutagènes si non réparation avant M (à définir : physiques (UV, rayonnements ionisants ...), chimiques (benzopyrène ...) et biologiques (virus HPV, Epstein Barr, bactérie Helicobacter pylori)</p> <p>- récessive / dominante</p> <p>- non-sens / synonyme / faux-sens</p> <p>- conditions de transmission intercellulaire voire intergénérationnelle d'individus (vers les enfants)</p> <p>- somatique fixée si viable par mitoses restant dans le soma et disparaît avec l'individu avec différentes conséquences fonctionnelles phénotypiques moléculaires puis cellulaires possibles dans 1 ou des tissus</p> <p>- germinale si transmise car viable et par méiose vers un gamète fécondant à la génération n+1 (enfants) dans le zygote (cellule-oeuf)</p> <p>- 2/ effets positifs sur la fitness (capacité à avoir des descendants)</p> <p>- mutations ponctuelles : néophénotype de non-gel des poissons austraux sous 0°C de leur sang</p> <p>- différentes pigmentations plus ou moins favorisées selon les expositions annuelles aux UV latitudinaux</p> <p>- chromosomiques : duplications du gène ester 3 : nombre de copies confère résistance à l'insecticide de moustiques</p> <p>- 3/ à effet neutre sur la survie /reproduction (fitness ou valeur sélective) : allèles O du système ABO du groupe sanguin des Vertébrés (délétion du nucléotide 256 avec décalage du cadre protéine raccourcie par codon stop en position 116)</p> <p>- 4/ à effet négatif sur la fitness : maladies génétiques : XP, mucoviscidose, ... et cancers si mutations multiples avec gènes touchés impliqués dans réparation et/ou régulation du cycle cellulaire et de la mitose et des apoptoses (p53 muté en double hélicaplastine dans 1 cancer / 2, ...)</p>							

10^{16} divisions cellulaires estimées pour passer de la cellule œuf originelle au corps d'un adulte humain à 3×10^{13} cellules.

En quoi la mutation cellulaire est fréquente et quels en sont les devenir possibles au cours d'une vie humaine ?

INTRODUCTION & PLAN

accroche / définition des mots clefs : une vie est jalonnée d'une dynamique de changements cellulaires quantitatifs et qualitatifs orchestrés par un ballet cellulaire régulé à la fois commun et unique à chaque homo Sapiens. Le génome nucléaire humain contient une information de $3,28 \times 10^9$ de bases azotées nucléotidiques.

mutation : modification ponctuelle ou chromosomique de l'information génétique cellulaire (nucléaire chez les Eucaryotes + mitochondriale chez les Sapiens)

problème posé : **En quoi la mutation cellulaire est fréquente et quels en sont les devenir possibles au cours d'une vie humaine ?**

annonce de plan : nous étudierons le caractère inévitable de la mutation cellulaire au regard de la nécessité de la réplication de l'ADN et de l'infidélité inévitable de l'ADN polymérase et de l'existence environnementale d'agents mutagènes multiples puis en quoi des mutations ponctuelles sans décalage du cadre et avec redondance du code génétique peuvent être sans conséquences phénotypiques pour l'individu comme potentiellement létale si l'acide aminé impliquée dans la protéine est majeure dans son rôle via le repliement 3D auquel il participe qui conditionne ce rôle et en quoi des duplications géniques ou translocations pour ne citer qu'elles peuvent aussi participer à augmenter la capacité à survivre et avoir des descendants au final par génération stochastique de biodiversité allélique pour l'individu Sapiens dans sa population au sein de son milieu de vie, ou la maintenir constante ou la baisser (maladies génétiques voire par multiples mutations en cascades touchant des gènes à rôles particuliers des cancers dans un tissu.

DÉVELOPPEMENT

éléments scientifiques exacts complets attendus :

1/ la mutation, événement inévitable et banal dans le cycle cellulaire eucaryote humain

2/ conditions et modalités de transmissibilité intercellulaire et intergénérationnelle d'individus d'une mutation

Le terme mutation désigne à la fois la modification d'une séquence d'ADN d'un génome ET l'événement qui l'a entraîné : pendant la phase S, il y a survenue possible d'erreurs de réplication des bases azotées des nucléotides (taux d'erreur de l'ADN polymérase : 10^{-6} à 10^{-7} pour un total de $3,4 \times 10^9$ pb donc statistiquement à chaque phase S, des erreurs se produisent avec une probabilité de $2,66 \times 10^{-9}$ au final). Ces erreurs sont rares, spontanées, aléatoires : leur fréquence peut être augmentée par l'action d'agents dits mutagènes qui peuvent être physiques (UV ...), chimiques (benzène, suie, nicotine, éthanol ...) voire biologiques (virus papillomavirus et cancer du col de l'utérus par exemple ...). L'ADN peut être endommagé en phase S ou lors d'autres phases du cycle. La plupart du temps, ces erreurs qui statistiquement se produisent à chaque cycle, sont reconnues et corrigées par les protéines enzymatiques du système de réparation de la cellule, issue de l'expression du génome à un instant t. Dans le cas contraire, et si elles sont non létales, elles se transmettent à la descendance cellulaire. La mutation d'un organisme mutant ne se produit pas en lui mais dans une cellule sexuelle de l'un de ses parents. remarque : le phénotype mutant n'apparaît à la génération suivante que si et seulement si :

- 1/ l'allèle associé est dominant mais dans la majorité des cas
- 2/ l'allèle muté est récessif : l'individu hétérozygote n'a alors pas le phénotype mutant mais peut transmettre l'allèle qui se répand dans la population : ce phénotype mutant ne peut alors apparaître que si l'autre parent dans son gamète contient également un allèle muté (ce qui est extrêmement rare) dans la descendance de 2 individus dits porteurs sains

a/ mutation somatique : caractérisation & transmission

b/ mutation germinale : caractérisation & transmission

3/ effets mutationnels chez Sapiens

a/ les mutations chromosomiques

l'expansion d'un motif est une mutation d'ajout avec répétition d'une courte séquence de nucléotides, souvent un triplet.

exemple : gène dont certains allèles à l'origine d'une maladie héréditaire, la chorée de Huntington.

les duplications : au cours de l'histoire évolutive des êtres vivants, de nouveaux gènes sont apparus, à l'origine de nouvelles fonctions.

La duplication génique est un mécanisme essentiel ayant conduit à la formation de nouveaux gènes : c'est le cas de la famille de gènes codant pour les pigments (protéines) impliquées dans la vision des couleurs (cf opsines, chapitre 1), ces gènes appartenant à une même famille constituant une famille multigénique.

b/ des mutations ponctuelles

Elles ne touchent qu'un à quelques bases azotées de nucléotides seulement dans la séquence d'ADN étudiée mutée. La plupart des mutations ponctuelles (par insertion, délétion ou substitutions non-sens) se traduisent par synthèse de polypeptides non fonctionnels => perte de fonction (beaucoup de ces mutations sont récessives). Certaines mutations faux-sens ainsi que les duplications peuvent contribuer à l'acquisition de nouveaux phénotypes moléculaires => = gain de fonction

Fréquence des mutations germinales chez Sapiens pour un gène entre 10^{-6} et 10^{-7} donc $1/10^6$ gamètes à 1×10^7 gamètes. Pour certains gènes, la fréquence est beaucoup plus élevée : voir les gènes dont certaines mutations sont à l'origine de maladies génétiques comme la myopathie de Duchenne ($4 \text{ à } 10 \times 10^{-5}$) ou l'hémophilie A ($20 \text{ à } 30 \times 10^{-5}$)

substitutions

Ce type de mutation entraîne le remplacement, en un site précis du gène, d'une paire de nucléotides par une autre. Selon les conséquences en terme d'expression génétique, on distingue, sachant qu'un gène code souvent une protéine, toujours constituée d'un enchaînement d'acides aminés (AA) :

- **les substitutions silencieuses** qui ne modifient pas la séquence en AA de la protéine
 - **les substitutions faux-sens**, ayant un effet de remplacement d'1 AA par un autre dans la séquence de la protéine : conservatrices (ne modifient pas les propriétés fonctionnelles de la protéine), ou non conservatrices car elles entraînent un changement plus ou moins important dans les propriétés fonctionnelles de la protéine, jusqu'à la perte totale d'activité.
 - **les substitutions non-sens**, entraînant le remplacement d'un acide aminé par un signal d'arrêt prématuré de la copie de la séquence d'ADN considérée : au cours de la synthèse de la protéine et de ses AA : la protéine est tronquée, souvent instable et généralement non fonctionnelle
 - **délétions** touchant une paire ou un petit nombre de paires de nucléotides supprimés à la séquence nucléotidique
 - **insertions** touchant une paire ou un petit nombre de paires de nucléotides (bases, pb) ajoutés à la séquence nucléotidique
- ⇒ ces 2 types de mutations entraînent :
- le plus souvent un décalage d'un cadre de lecture, donc une modification complète de la séquence d'acides aminés en aval de la mutation et l'apparition fréquente d'un arrêt de copie de la séquence : la protéine codée par de tels allèles est généralement non fonctionnelle car raccourcie.
 - elles sont bien plus rarement sans conséquences
- ⇒ elle ne créent pas de néo-gènes, mais seulement de néo-allèles avec perte ou gain fonctionnel, ce qui généralement est soumis à sélection naturelle à postériori.

a/ sans conséquences phénotypiques : mutation d'un nucléotide => redondance du code génétique => même acide aminé traduit => même structure primaire => même repliement spatial 3D => même fonction. Pas de changement phénotypique.

b/ avec changement phénotypiques de phénotype moléculaire, cellulaire, macroscopique et en terme de fitness évolutive

alpha / avantageuses en terme de fitness évolutive

ex : eaux d'océan austral = très froides = $-2 \text{ à } +2^\circ\text{C}$ et très oxygénées (O₂ d'autant plus soluble que température basse)

y vivent groupe de poissons Notothénioïdes à protéines anti-gel, propriété remarquable qui les prémunit du gel : cela permet que la température de congélation du sang baisse à $-2,2^\circ\text{C}$: ces poissons montrent une diversité phénotypique : certains = « poissons des glaces » à sang incolore : seuls vertébrés sans Hb !! : ils captent le O₂ par branchies avec transport via forme dissoute, sans transporteur moléculaire mais ils ne peuvent vivre dans des eaux moins oxygénées que celles de leur milieu, océan austral.

D'autres Notothénioïdes d'eaux moins froides = sans protéines anti-gel, à sang rouge (donc à Hb) à biodiversité remarquable or l'eau n'a pas toujours été aussi froide en eau d'océan austral : il y a -50 Ma , température de l'eau = 20°C : avec l'isolement de l'Antarctique, leur température a beaucoup baissé : les ancêtres des poissons de l'eau austral n'auraient pu vivre dans les eaux froides actuelles.

séquence polypeptidique de cette protéine : répétition motif 3 AA (Thr-Ala-Ala) suivant l'espèce jusqu'à > 40 fois

séquences d'ADN de son gène : à 9 répétitions du motif NT ACA-GCG-GCA codant pour Thr-Ala-Ala

Ce gène n'existant pas chez poissons sans protéines anti-gel, il s'agit bien d'un nouveau gène apparu au cours de l'histoire de ce groupe de poissons.

dans génome des poissons, 3 gène codant pour enzyme pancréatique, la trypsine, à grandes similitudes avec gène protéine anti-gel : motif (ACA-GCG-GCA) 1 seule fois.

déduction des chercheurs :

- 1/ duplication du gène de la trypsine
- 2/ délétion d'une partie de la séquence codante d'un des duplicatas mais pas du motif de 9 NT
- 3/ amplification du motif plusieurs fois

beta/ désavantageuses en terme de fitness : mucoviscidose par ex

eta / néophénotype à effet neutre : exemple : mutation ponctuelles à l'origine du système d'allèles A,B,O (système du groupe sanguin des Mammifères)

- l'allèle O diffère de l'allèle A par une délétion d'un nucléotide en position 261, ce qui entraîne un décalage du cadre de lecture et donc une modification précoce de la séquence d'acides aminés. Cela entraîne aussi l'apparition précoce d'un codon stop, donc une chaîne polypeptidique plus courte (116 acides aminés au lieu de 353)
- l'allèle B diffère de l'allèle A par 7 nucléotides ; il s'agit à chaque fois de mutations par substitution. 3 de ces mutations sont des mutations muettes (positions 297, 667 et 930) ; les 4 autres sont des mutations faux-sens (positions : 526, 703, 803). Le gène ABO est en fait très polymorphe.

EXERCICE 2 : PDS (PRATIQUE DE DÉMARCHE SCIENTIFIQUE)

<u>niveau de saisie des informations utiles & connaissances :</u> complétude / pertinence (justification,tri)					<u>niveau d'exploitation / analyse argumentaire :</u> complétude et pertinence des arguments					<u>cohérence globale de la démarche de la réponse :</u> qualité constructive & rédactionnelle				
4	3	2	1	0	3	2	1	0	3	2	1	0		
4 : les 2 complets et pertinents 3 : connaissances complètes mais informations prélevées incomplètes ou peu pertinentes 2 : connaissances incomplètes mais informations prélevées complètes et pertinentes 1 : seuls quelques éléments pertinents prélevés des documents et/ou connaissances 0 : absence de traitement des éléments prélevés					3 : réponse explicative cohérente au problème scientifique & complétude et pertinence des arguments 2 : réponse explicative cohérente au problème scientifique mais argumentation incomplète 1 : absence d'explication ou réponse incomplète ou non cohérente au problème 0 : arguments absents et/ou réponse explicative absente ou incohérente					3 : rédaction correcte de la démarche et bonne adaptation au sujet 2 : rédaction incorrecte de la démarche et bonne adaptation au sujet 1 : construction insuffisamment cohérente de la démarche mais bonne rédaction 0 : absence de démarche ou incohérence				

Montrons qu'une forte teneur en nickel des sols empêche un bonne culture agricole de maïs

L'élongation cellulaire par allongement (auxèse) et augmentation de la taille du méristème (tissu apical) par rythme élevé de mitoses (mérèse) détermine la capacité à l'ancrage, la prospection dans le sol et l'absorption de la solution hydrominérale de celui-ci (**document 2**).

Ceci est nécessaire à la circulation de sève brute et donc de la photosynthèse foliaire productrice de Mo (Matière Organique) responsable de la croissance de la céréale. Le **document 1** montre qu'un taux de NiCl₂ de 65microM par rapport au témoin inhibe cette croissance, en particulier la longueur des parties aériennes (tige et feuilles) et souterraines (racinaire), où l'augmentation du taux de nickel en microM est corrélée à la diminution de longueur du plant. On note (**document 4**) la baisse de l'index mitotique (**document 3**) par 5 quand le taux de chlorure de nickel sur la surface représentative d'un méristème passe de 0 à 65 microM.

Bilan : le nickel semble être un inhibiteur mitotique, les mitoses participant à l'allongement du plant donc au rendement de l'agriculteur.