

Thème 1-A Expression, stabilité et variation du patrimoine génétique

Classe : Première S

Durée conseillée : 6 semaines

Nombre de TP :

En rouge : Bilans à faire noter aux élèves

En bleu : Activités pratiques

En vert : Problématique et hypothèses

RAPPELS

<http://www.cea.fr/var/cea/storage/static/fr/jeunes/animation/aLaLoupe/ADN/index.htm>

1 – La cellule :

- **Cellule** : Les cellules sont constituées d'une membrane plasmique, d'un cytoplasme et d'un noyau.

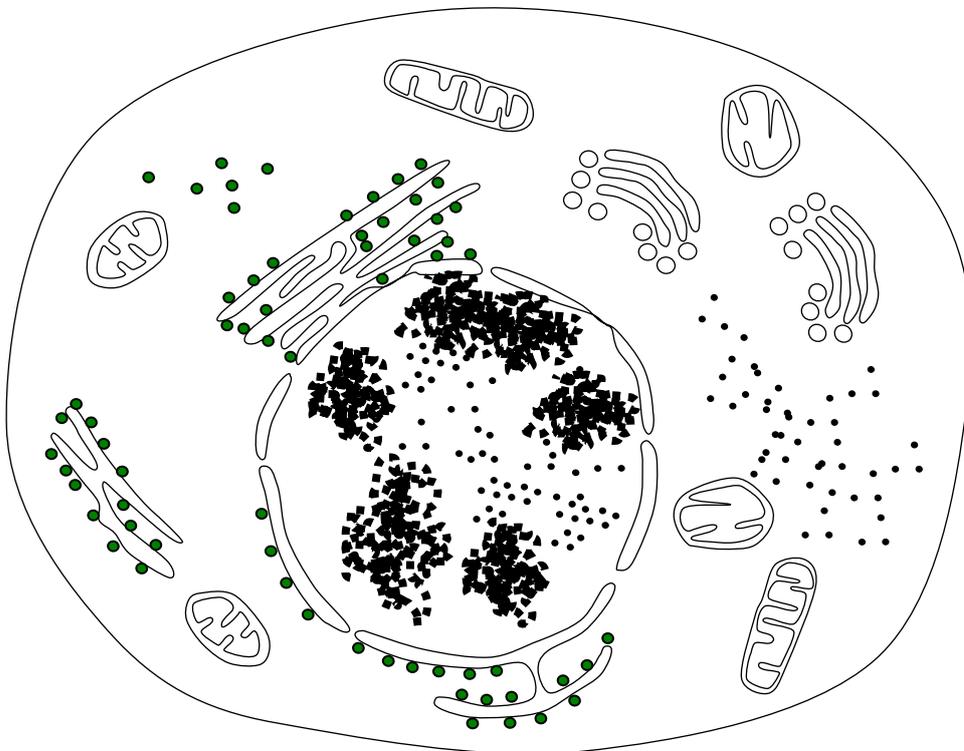
- **Eucaryotes** : Cellules qui possèdent un noyau

- **Procaryotes** : Cellules qui ne possèdent pas de noyau

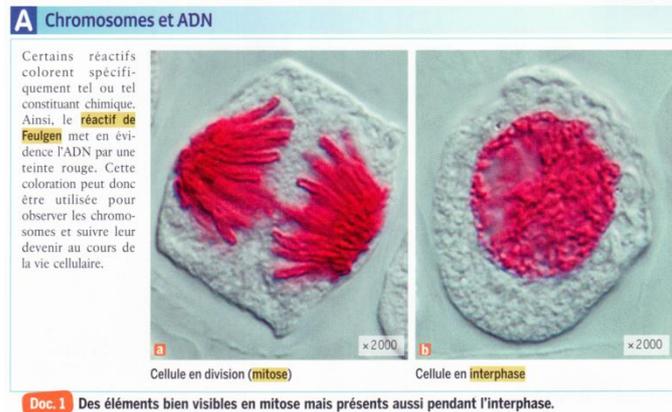
- **Organites** : Éléments qui présentent une fonction spécifique à l'intérieur de la cellule.

Ex : la mitochondrie produit l'énergie, le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi produisent les protéines, le noyau contient l'information génétique.

Schéma de l'ultrastructure d'une cellule animale (à légender)



2 – Chromosomes et caryotype :

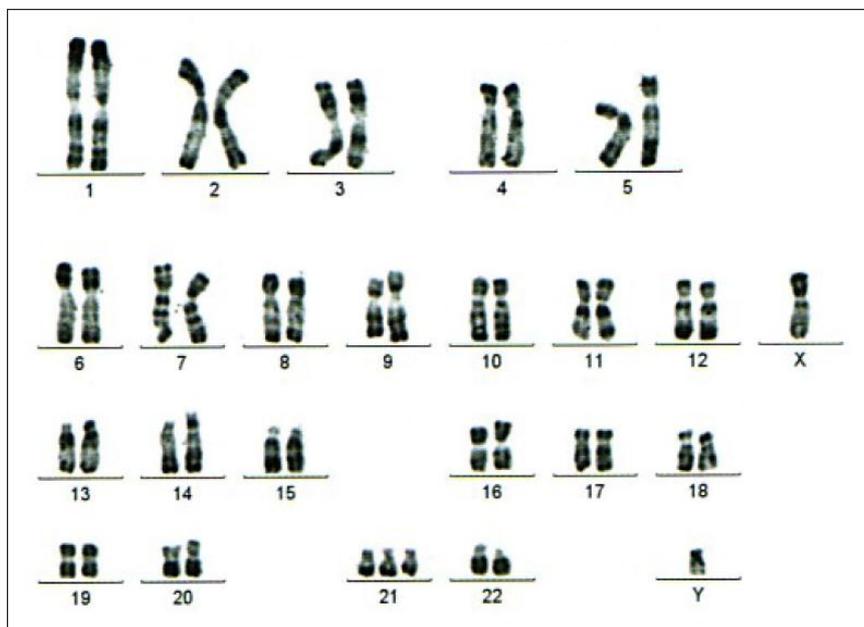


- Chromosome : Les chromosomes sont des empaquetages très denses d'ADN. Les chromosomes peuvent être monochromatides (1 chromatide) ou bichromatides (2 chromatides).

- Chromatide : Une chromatide est une molécule d'ADN

- Chromatine : Il s'agit de l'ADN sous forme filamenteuse, décondensé.

- Caryotype : Le caryotype est un document montrant les différents chromosomes d'une espèce, triés par taille (du plus grand au plus petit) et par type (Autosomes et Gonosomes).



*Caryotype d'un enfant de sexe masculin présentant une trisomie 21
(Berlin, Terminale S, Enseignement de spécialité)*

REMARQUE : les chromosomes humains vont par paire (on dit que l'individu est diploïde). On consigne le nombre de chromosomes sous la forme $2n = 46$ pour les humains (c'est-à-dire 23 paires de chromosomes). En cas de trisomie 21, $2n = 47$.

3 – L'ADN :

- ADN : L'ADN est une molécule qui comporte deux chaînes (ou brins) enroulées l'une autour de l'autre qui forment une double hélice. Chaque chaîne d'ADN est constituée de l'enchaînement de nucléotides qui s'associent par paires (A avec T et C avec G).

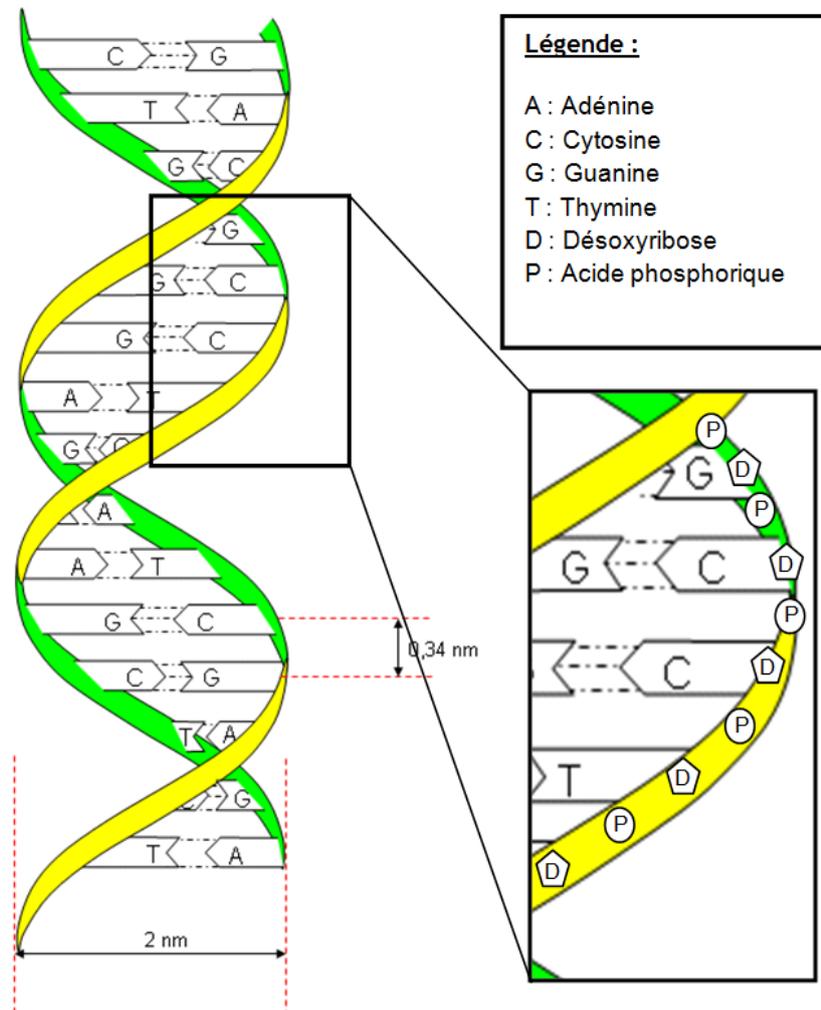
- Séquence : La séquence d'ADN correspond à l'enchaînement des nucléotides le long d'un brin d'ADN. Ex : ATGCTCTTT...

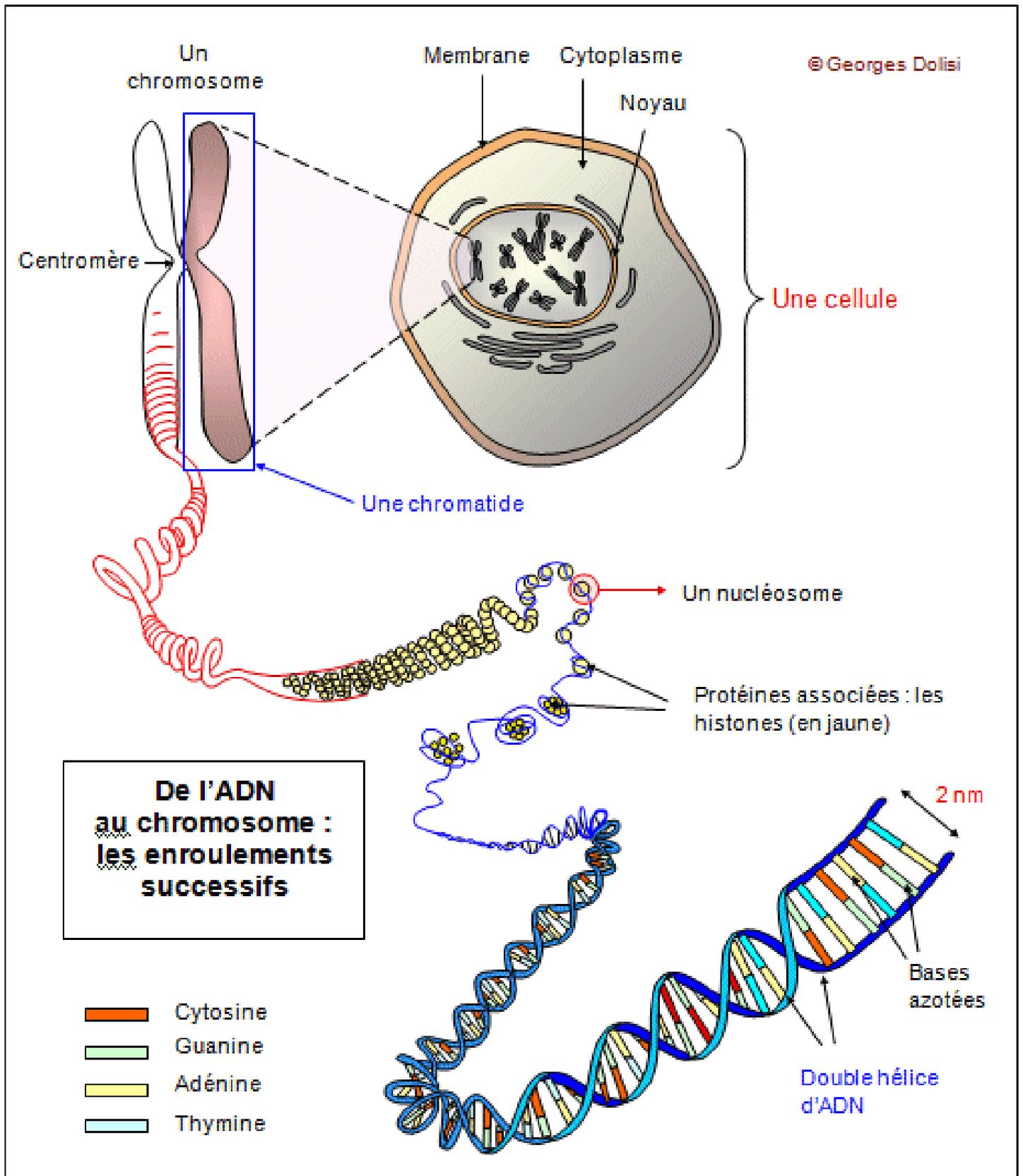
- Gène : Le gène est une portion d'ADN qui contient une information déterminant un caractère de l'individu. L'ADN humain contient environ 30 000 gènes.

- Allèles : Les allèles correspondent à différentes formes ou version d'un même gène.

- Locus : emplacement d'un gène sur un chromosome.

Schéma simplifié de la structure de la molécule d'ADN.





*ADN, chromatine, chromosomes, noyau et cellule
 (Source : <http://georges.dolisi.free.fr/>)*

4 – Les protéines

Les protéines sont des enchaînements de quelques dizaines à plusieurs centaines d'acides aminés. Chez l'humain, il existe 20 acides aminés. Les protéines ont de nombreux rôles : transport de l'oxygène par l'hémoglobine, hormones comme l'insuline, l'hormone de croissance ...

On distingue 4 niveaux de structure :

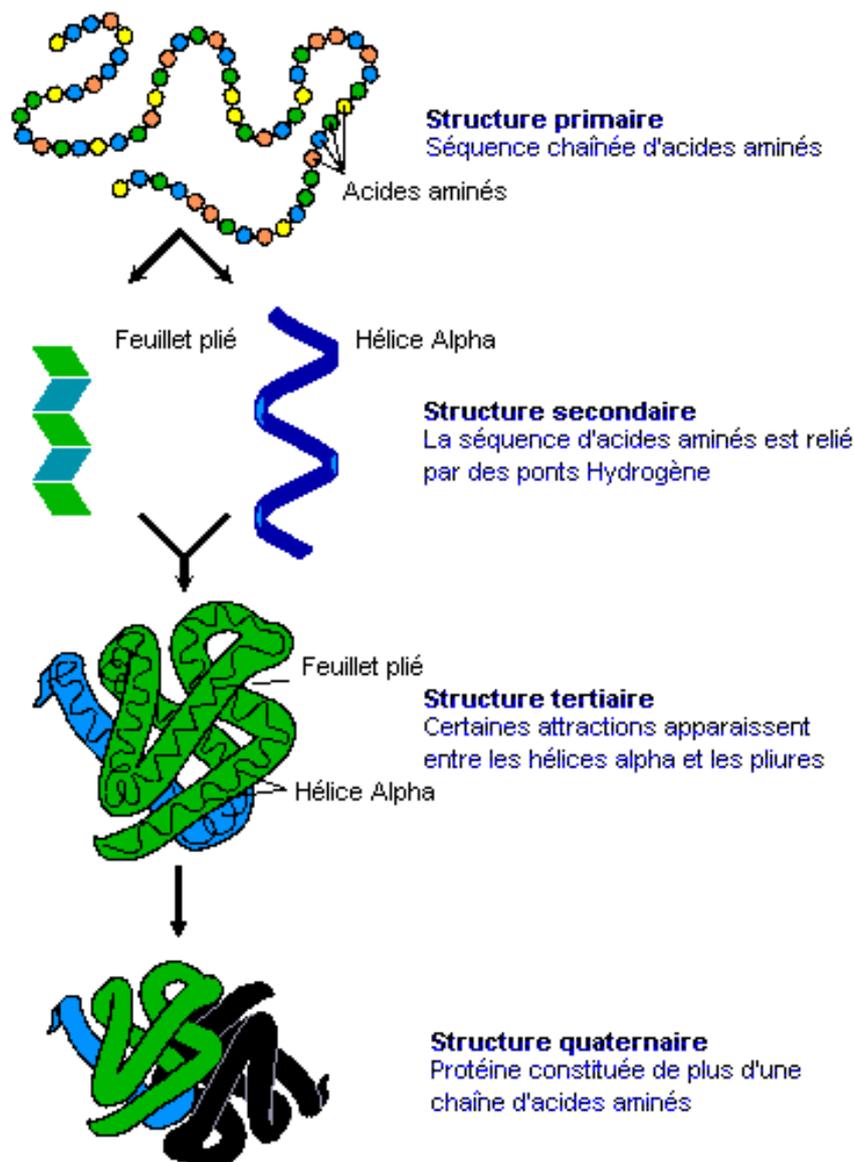
- La structure primaire : elle correspond à l'enchaînement des acides aminés. Les acides aminés sont reliés par des liaisons peptidiques (CONH).

- La structure secondaire : C'est un arrangement des acides aminés en fonction de leur structure. Il existe deux types de structure secondaire : les hélices (alpha) et les feuillets pliés (bêta) et les coudes (oméga).

- La structure tertiaire : les acides aminés se disposent dans l'espace grâce à des interactions de charges entre atomes. On obtient une structure en 3D.

- La structure quaternaire : c'est l'assemblage de plusieurs sous unités pour former une protéine (ex : l'hémoglobine possède 4 sous unités).

La fonction des protéines dépend essentiellement de leur structure tridimensionnelle globale.



THEME 1A : Expression, stabilité et variation du patrimoine génétique

Classe : Première S

Durée conseillée : 5 semaines

Nombre de TP : 5

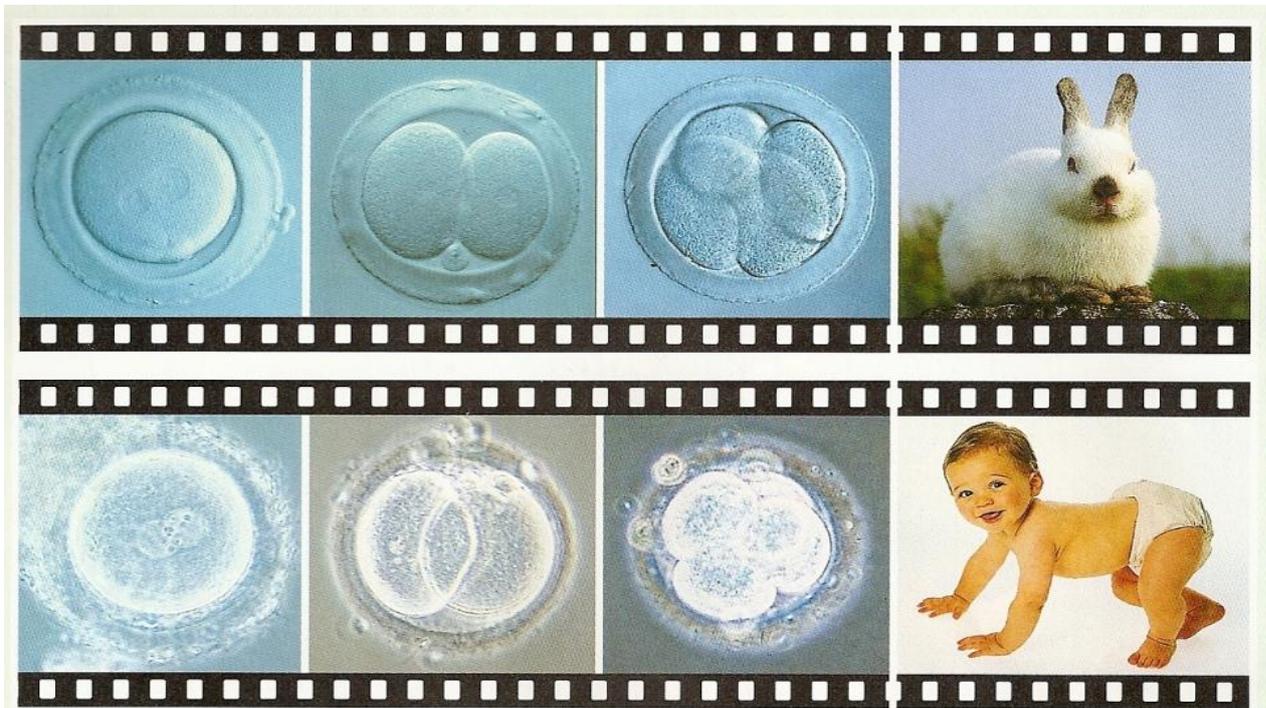
En rouge : Bilans à faire noter aux élèves

En bleu : Activités pratiques

En vert : Problématique et hypothèses

Chapitre 1 - Le cycle cellulaire : reproduction conforme de la cellule et réplication de l'ADN

Observation initiale : Après la fécondation, on observe la formation d'une cellule œuf appelé zygote.



Comment obtient-on un organisme entier à partir d'une cellule unique tout en conservant son patrimoine génétique ?

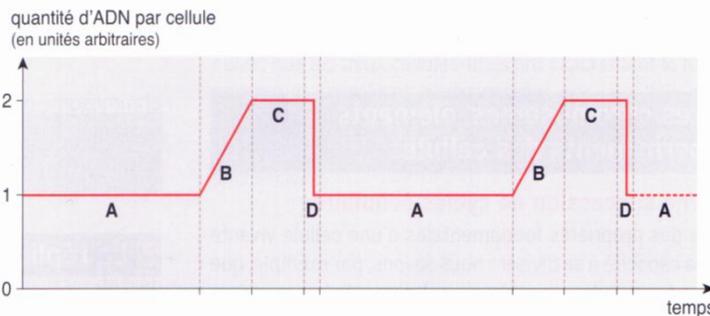
I. Le cycle cellulaire

TP 1 : Le maintien de l'information génétique lors de la division cellulaire

Activité 1 : Le cycle cellulaire

Problématique : Comment le cycle cellulaire permet-il de maintenir l'intégralité de l'information génétique dans toutes les cellules?

Ce graphique présente l'évolution de la quantité d'ADN d'une cellule au cours du temps. À l'issue d'une division, on ne prend en compte que la quantité d'ADN dans l'une des cellules. Les mesures ont été effectuées après incorporation de nucléotides radioactifs et sont présentées en unités arbitraires.

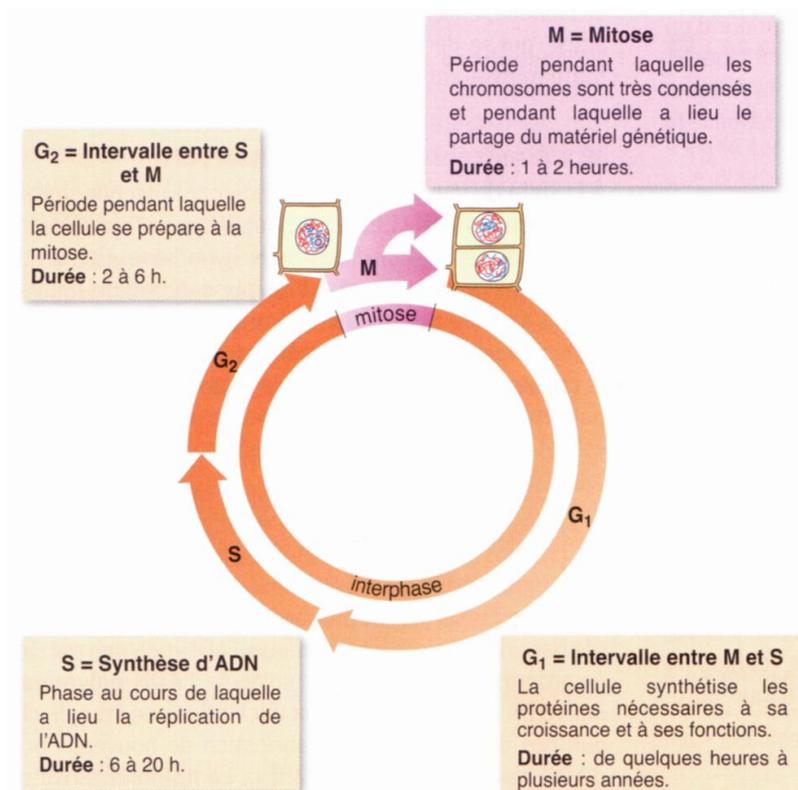


Observation (doc 3 p19) : L'analyse de la quantité d'ADN au cours du temps montre que celle-ci varie au cours d'un cycle formé de 4 phases distinctes. Ce cycle de 4 étapes est appelé cycle cellulaire.

1- Les phases du cycle cellulaire (doc 4 p 19)

Le cycle cellulaire comprend 4 phases chronologiques :

- La Phase G₁ (Gap 1) qui est la plus longue et correspond à la vie « classique » de la cellule et durant laquelle la quantité d'ADN est égale à 1.
- La Phase S (Synthèse) durant laquelle la quantité d'ADN est doublée (on parle également de duplication).
- La phase G₂ qui est plus courte que la phase G₁ et durant laquelle la quantité d'ADN est constante et égale à 2.
- La phase M (Mitose) durant laquelle la quantité d'ADN est divisée par 2. Il s'agit d'une division cellulaire.



2- La notion d'interphase :

Grâce à l'aspect de l'ADN au cours cycle cellulaire, on oppose l'interphase durant lesquelles le matériel génétique a un aspect filamenteux très fin (ADN décondensé), et la phase M durant laquelle l'ADN est condensé sous forme de chromosome nettement visibles.

On regroupe les phases G₁, S et G₂ au sein d'une phase appelée INTERPHASE. Le cycle cellulaire alterne donc entre interphase et mitose.

3- L'état du matériel génétique au cours du cycle cellulaire :

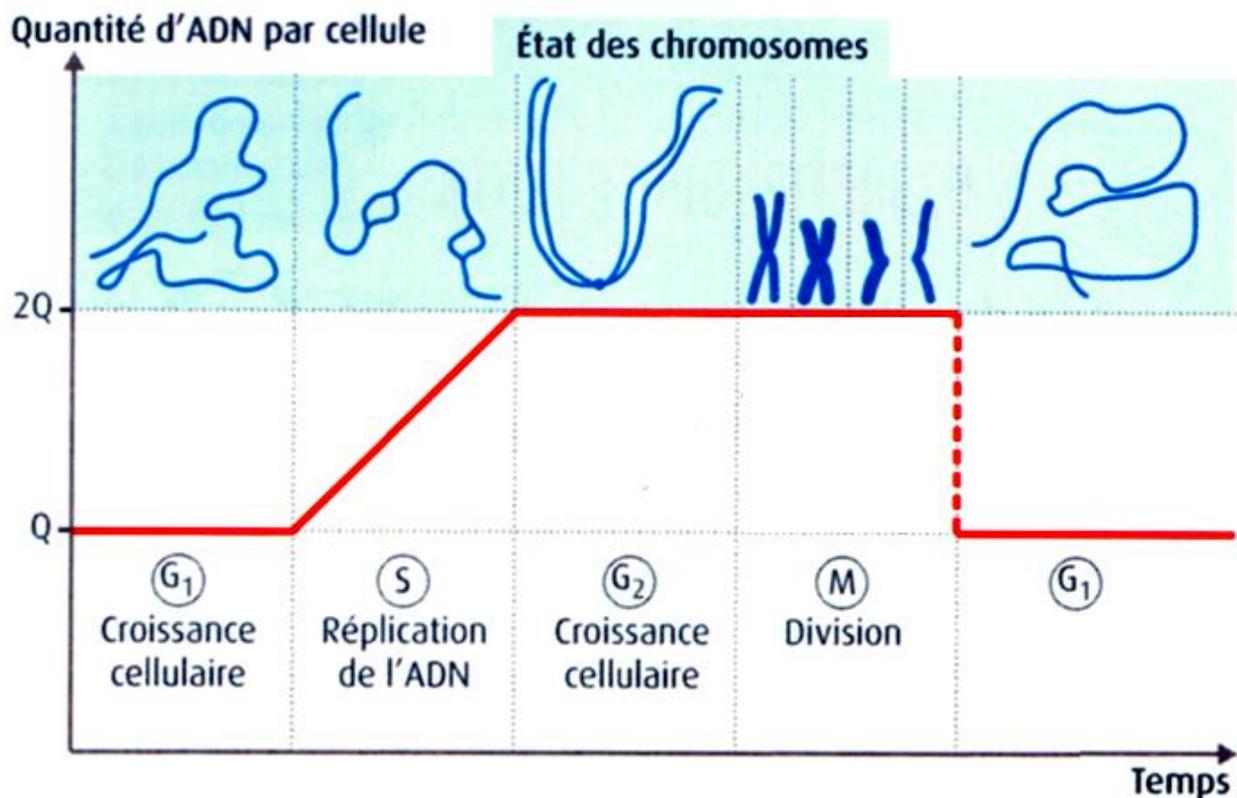
On peut observer l'aspect de l'ADN au cours du cycle cellulaire grâce au microscope électronique à transmission (MET) qui permet d'agrandir très fortement les structures.

- La phase G₁ correspond à une étape de préparation de la cellule pour la réplication (synthèse des éléments nécessaires). L'ADN est alors sous la forme d'un filament (1 chromatide) unique, très fin, et présentant des sortes de « perles » appelées nucléosomes (ce sont des protéines qui maintiennent l'ADN). On dit que l'ADN est décondensé.

- La phase S correspond au doublement de la quantité d'ADN, on observe des structures en forme d'ellipse appelées « yeux de réplication ».

- La phase G₂ correspond à la préparation de la cellule pour la division. L'ADN est alors formé de 2 filaments. L'ADN comporte alors 2 chromatides (ADN bichromatidien)

- Lors de la mitose (M), l'ADN est condensé sous la forme d'un chromosome. Ce chromosome est en forme de X : il comprend 2 chromatides (chromosome bichromatidien). Au moment de la division, le chromosome se sépare et chaque cellule reçoit un chromosome monochromatidien.



II. La réplication (duplication) de l'ADN durant l'interphase

Activité 2 : La réplication

Lors de l'interphase, on observe la réplication de l'ADN ou phase S (synthèse) qui permet la duplication de l'information génétique contenue dans la cellule mère qui va se diviser en 2 cellules filles.

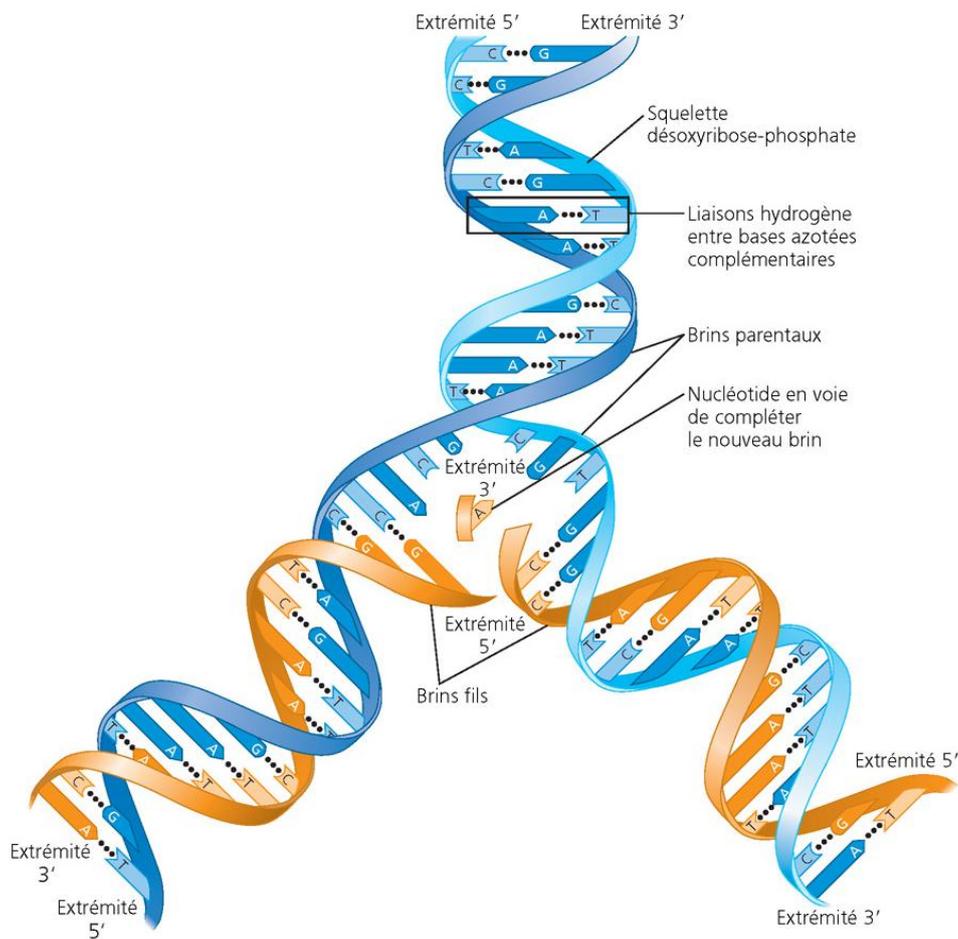
1- Modalités de la réplication

Exercice p28

Les expériences de Meselson et Stahl (1958) montrent que la réplication s'effectue selon un mode semi conservatif. Les brins d'ADN de la cellule mère sont séparés, ce qui forme un œil de réplication.

La réplication est réalisée par une enzyme appelée ADN polymérase. Elle permet la synthèse de 2 nouveaux brins d'ADN par ajout de nucléotides successifs selon la complémentarité des bases (A-T et C-G). En absence d'erreur, ce phénomène conserve par copie conforme, la séquence de nucléotides.

La réplication débute à plusieurs endroits de l'ADN en même temps et progresse dans les 2 sens formant des yeux de réplication de plus en plus larges.



▲ **Figure 5.27** Réplication d'une double hélice d'ADN.

III. La mitose : une division conforme

La mitose est une division cellulaire correspondant à une reproduction conforme qui conserve toutes les caractéristiques du caryotype (nombre et morphologie des chromosomes). Les chromosomes sont des structures permanentes des cellules eucaryotes qui présentent dans des états de condensation variables au cours du cycle cellulaire.

1- Les phases de la mitose :

La mitose ou division cellulaire se divise en 4 phases identifiables par les variations de morphologie et le comportement des chromosomes :

- La prophase : les chromosomes se condensent progressivement et deviennent distinguable au microscope. L'enveloppe nucléaire se désorganise.

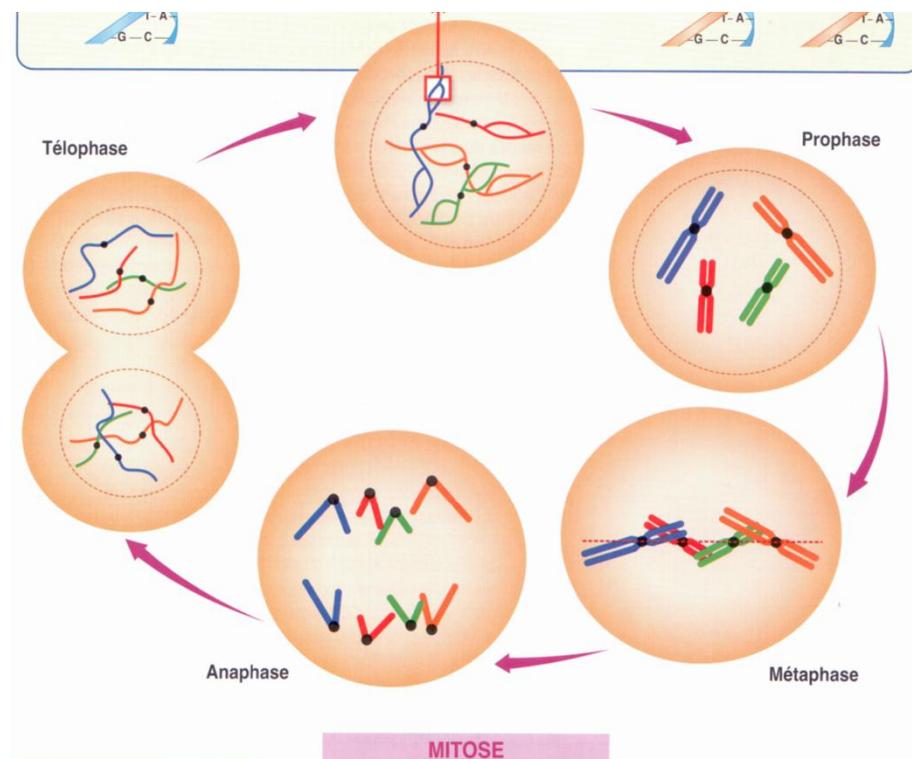
- La métaphase : les chromosomes sont condensés. Les deux chromatides sont fixées l'une à l'autre au niveau du centromère. Les chromosomes se déplacent pour former la plaque équatoriale au centre de la cellule mère.

- L'anaphase : Les deux chromatides de chaque chromosome se séparent au niveau du centromère de part et d'autre de la cellule. Il y a partage égale de l'IG en deux lots.

- La télophase : Les chromosomes de chaque lot se condensent et les deux cellules filles commencent à s'individualiser.

2- Caractéristiques de la mitose :

Les deux cellules filles obtenues sont identiques génétiquement. La mitose est une reproduction conforme. Toutes ces étapes sont communes à toutes les cellules eucaryotes.

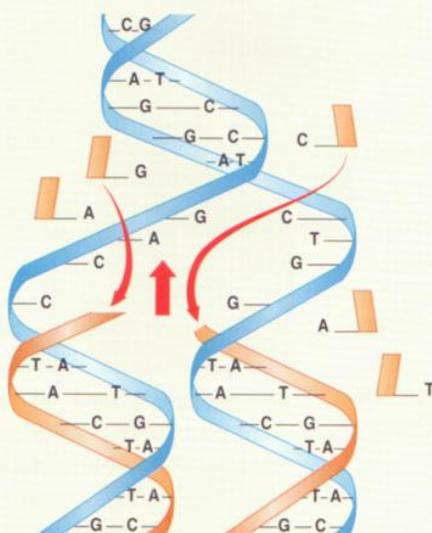
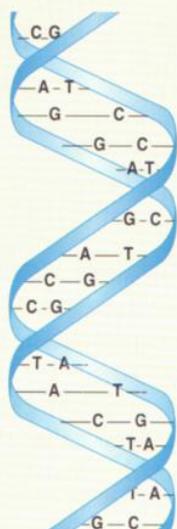


CONCLUSION : Réplication et mitose sont deux étapes fondamentales du cycle cellulaire permettant de conserver l'intégralité du patrimoine génétique et les caractéristiques du caryotype.

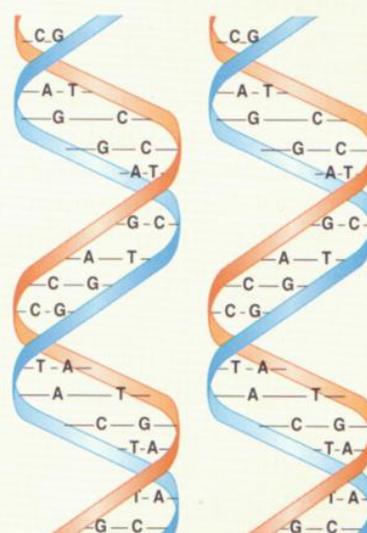
INTERPHASE

Réplication semi-conservative de la molécule d'ADN

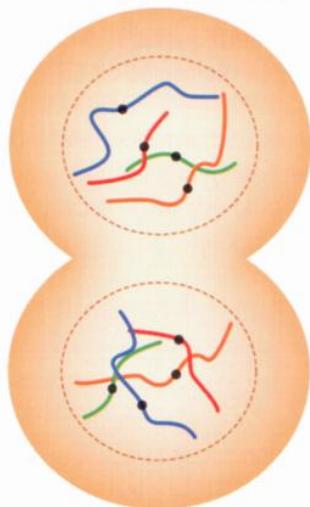
Chaque chromosome est constitué d'une molécule d'ADN



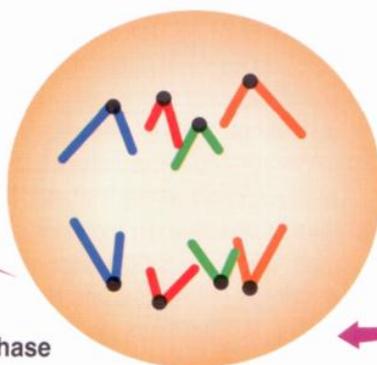
Deux molécules d'ADN identiques



Télophase

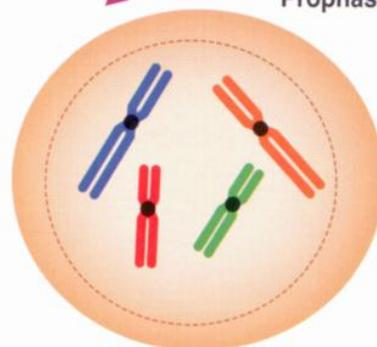


Anaphase

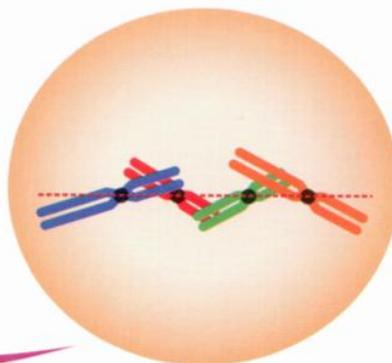


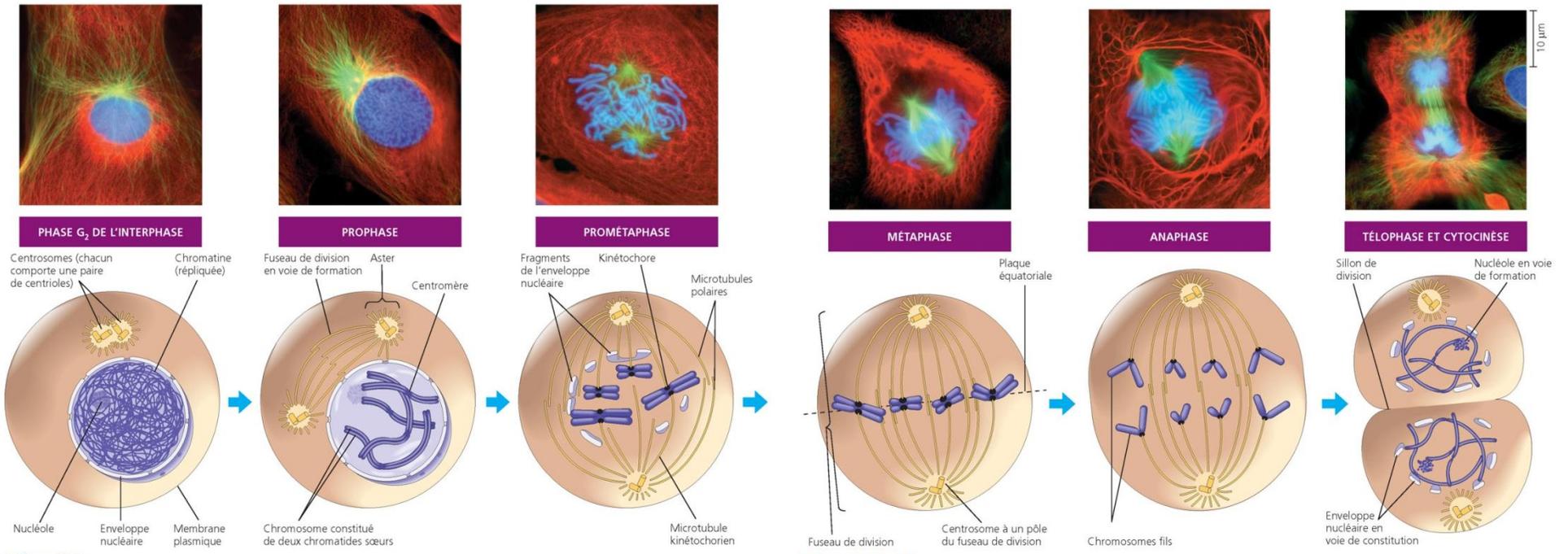
MITOSE

Prophase



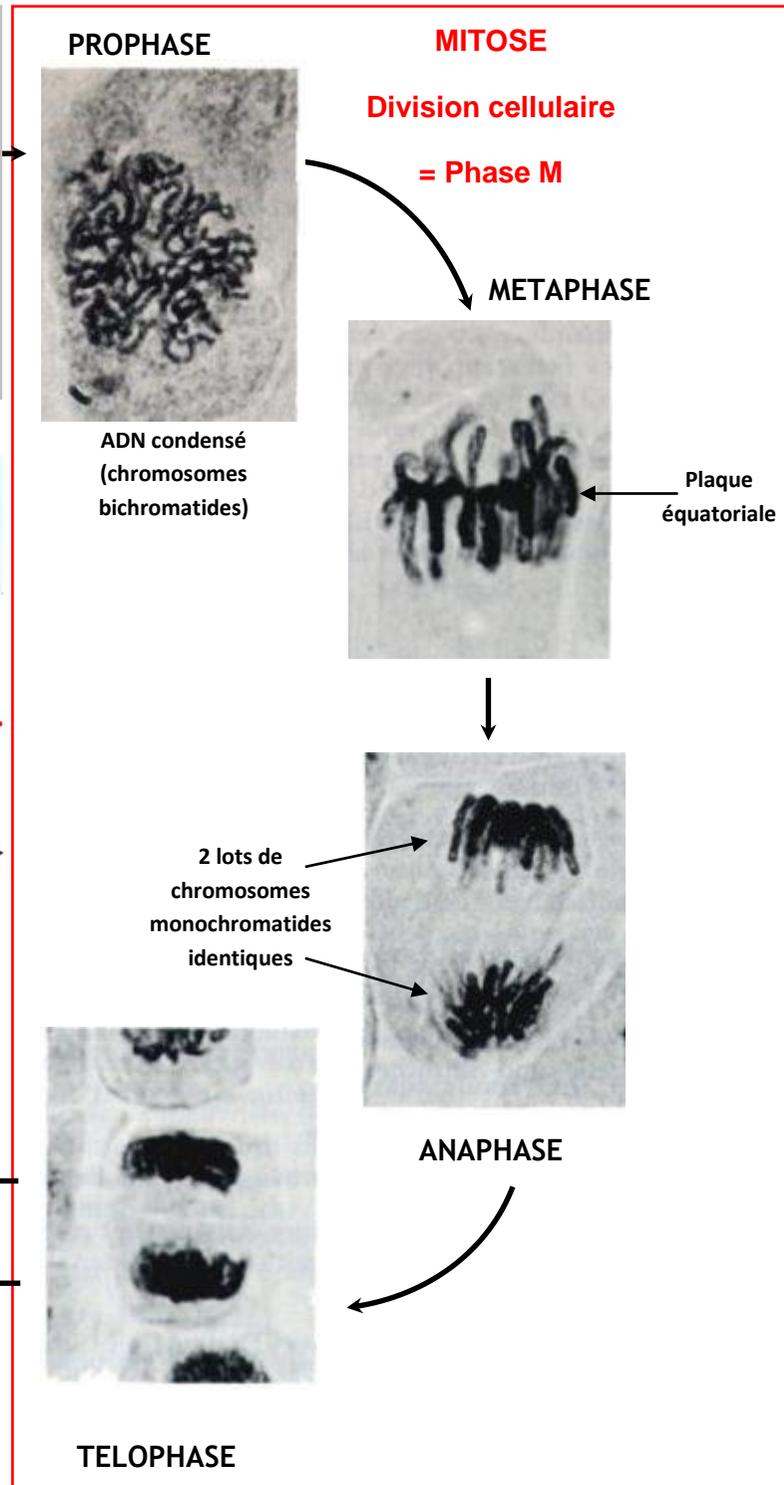
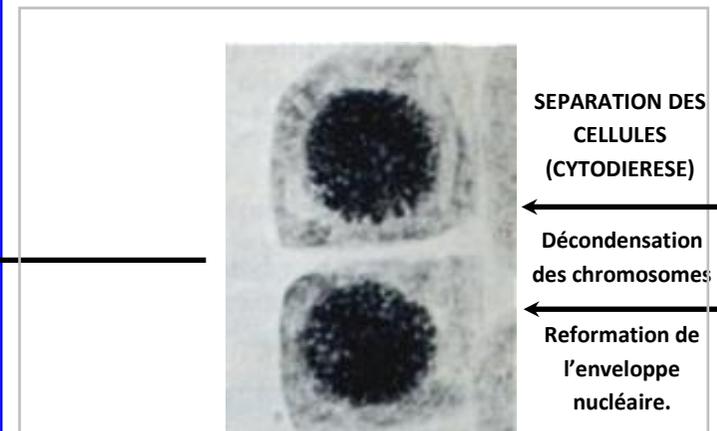
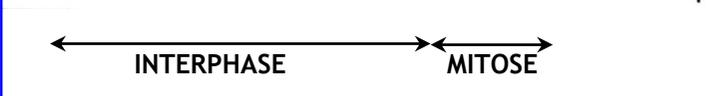
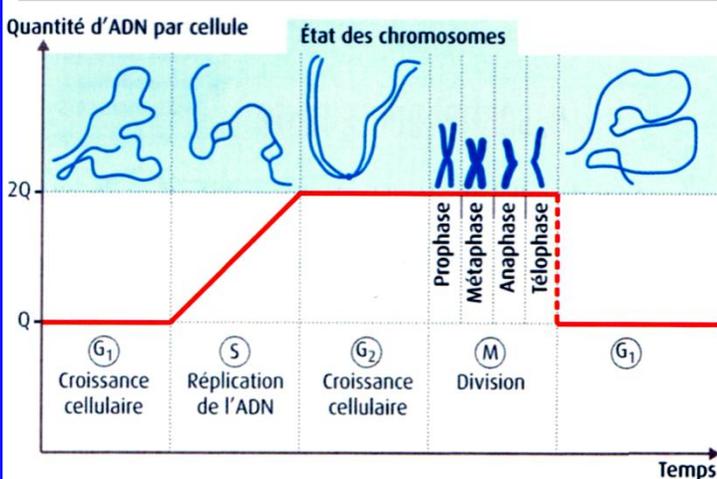
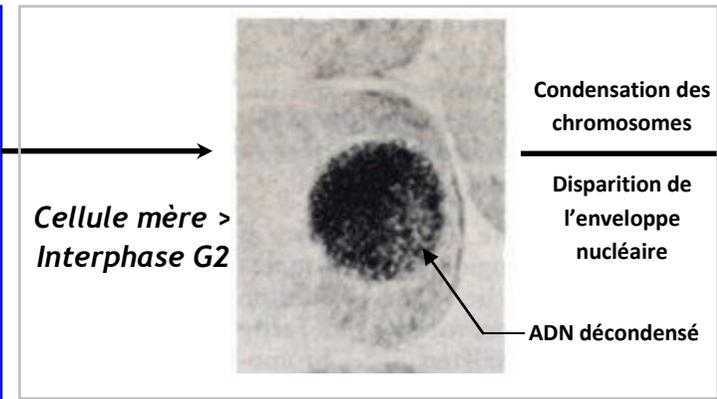
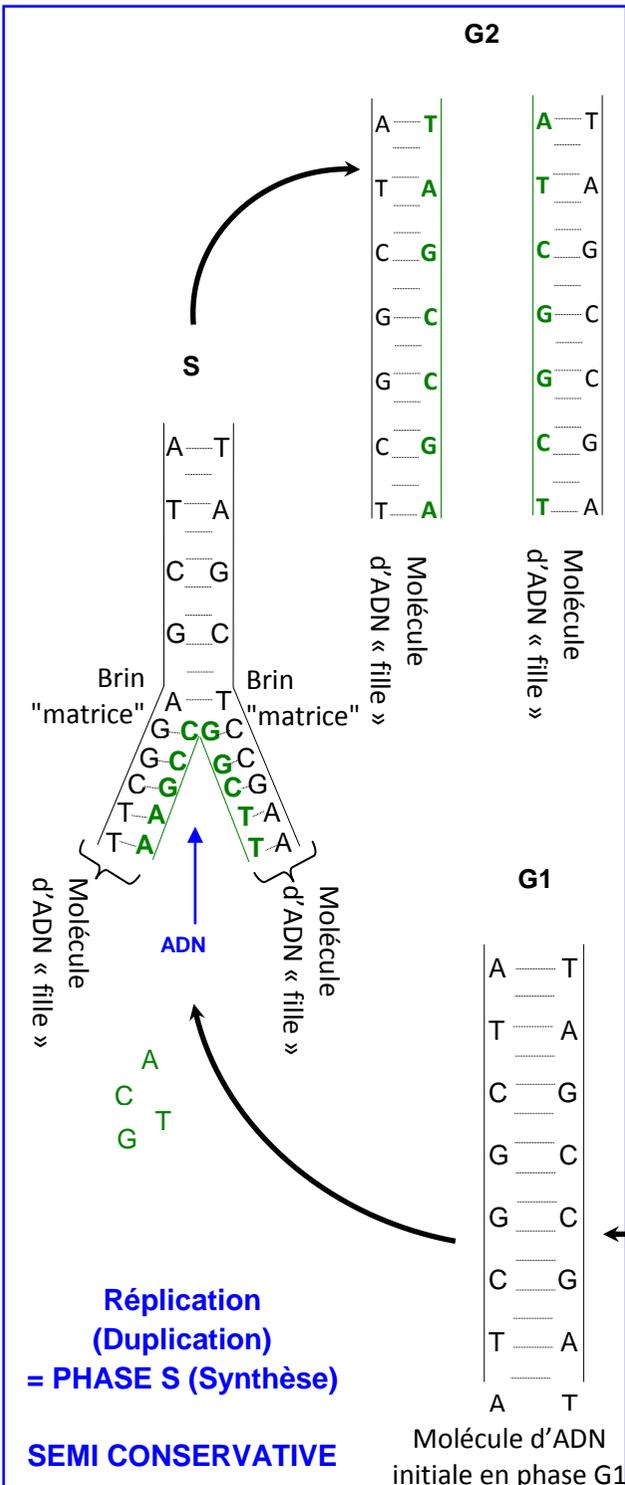
Métaphase





▲ **Figure 12.6**
Panorama Les phases de la mitose dans une cellule animale

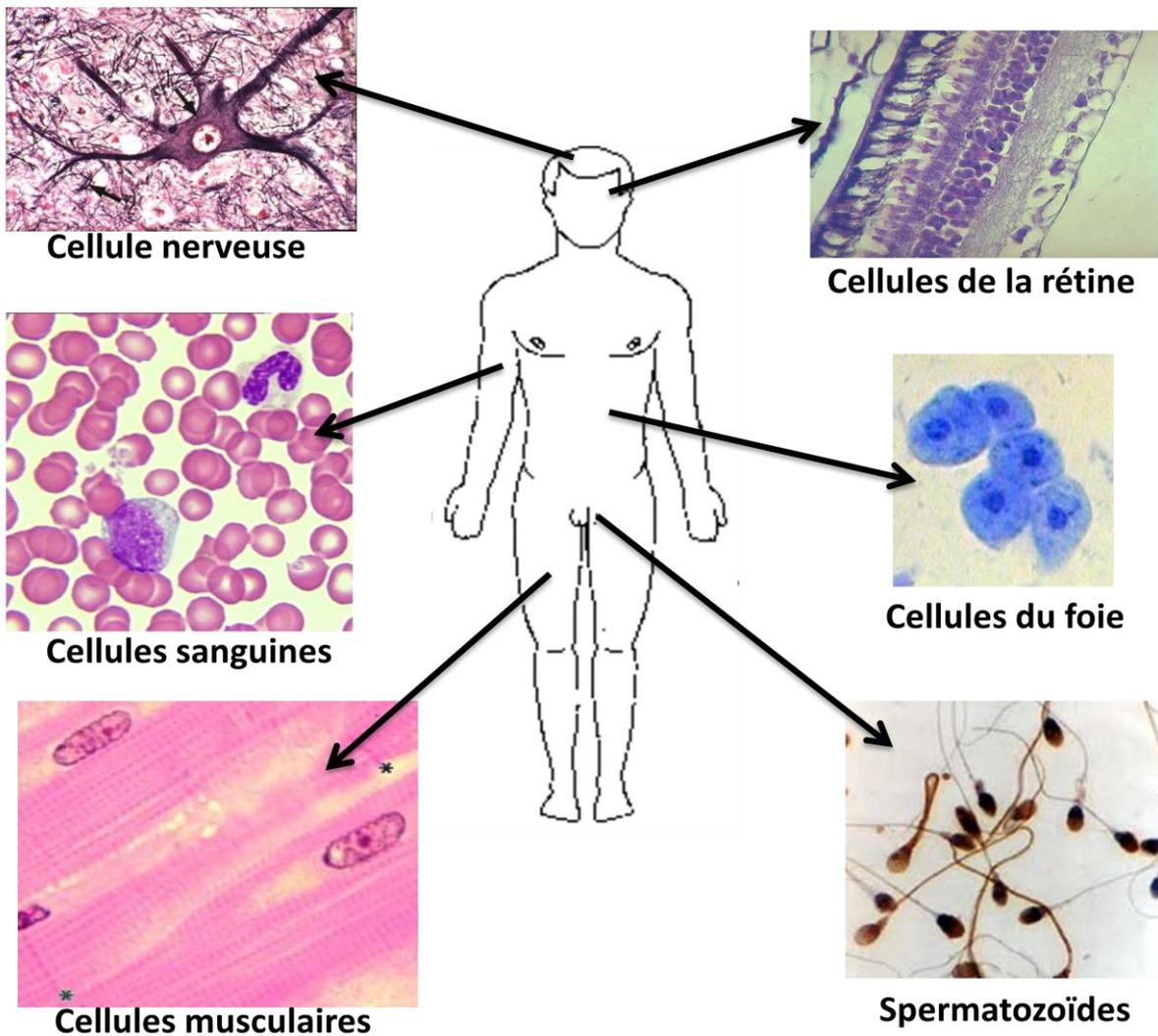
▲ **Figure 12.6 (suite)**
Panorama Les phases de la mitose dans une cellule animale



Chapitre 2

L'expression du patrimoine génétique

Observation initiale : Toutes les cellules d'un individu possèdent le même patrimoine génétique pourtant nous possédons des dizaines de types de cellules différents.



Comment expliquer la diversité des types de cellules d'un organisme alors qu'elles possèdent toutes le même patrimoine génétique ?

I. Un lien entre l'ADN et les protéines ?

1. Les protéines : structure et fonction

Les protéines sont des macromolécules composées d'un enchaînement d'acides aminés (= polymère d'acides aminés = polypeptides). Elles interviennent dans de nombreuses fonctions (structure, contrôle hormonal, enzyme et métabolisme).

2. La relation gène-protéine

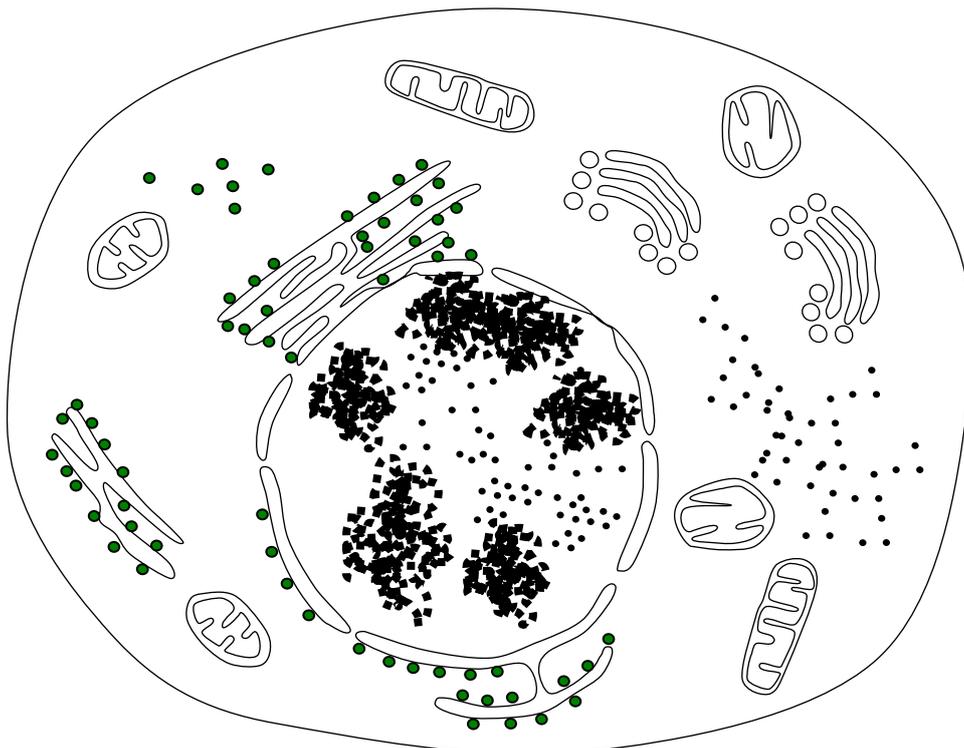
EXERCICE : la relation gène - protéine (Beadle et Tatum)

Les expériences de Beadle et Tatum démontrent qu'il existe une relation entre l'information génétique et les protéines : un gène permet la production d'une protéine précise (dans leur cas, une enzyme).

Comment l'information portée par l'ADN peut-elle permettre la production d'une protéine ?

3. La synthèse des protéines, localisation et étapes

La synthèse des protéines se fait soit directement dans le cytoplasme de la cellule soit dans le réticulum endoplasmique granuleux (REG) et dans l'appareil de Golgi, qui sont deux organites spécialisés dans la synthèse des protéines. La production d'une protéine nécessite 2 étapes : la transcription puis la traduction.



II. La transcription : de l'ADN à l'ARN

TP3 - L'expression de l'information génétique : la transcription (1/2)

En 1941, les expériences de Beadle et Tatum ont permis de démontrer que les gènes sont à l'origine de la production de protéines (enzymes). Nous allons donc chercher à comprendre comment l'information génétique (l'ADN) est utilisée pour permettre la production d'une protéine.

Problématique : Comment l'information génétique est-elle transformée en une production cellulaire ?

Matériel :

- Votre livre p158 à 161 (Didier 2001) // p52 à 55 (Bordas 2011)
- Documents 1 à 3
- Fiche méthode RASTOP (document A)

Activités et déroulement des activités	Capacités	Barème
<p><u>Problème 1 : La découverte du messenger</u></p> <p>1- Analysez les <u>documents 1 à 3</u> afin de démontrer la nécessité d'un messenger lors de la synthèse des protéines. Quel est la nature chimique de ce messenger ?</p> <p>2- Schématisez les étapes se produisant dans la cellule afin de décrire le trajet de l'intermédiaire au sein de la cellule.</p> <p><u>Problème 2 : Quelle est la structure et la fonction du messenger ?</u></p> <p>3- Comparez les molécules d'ADN et d'ARN et mettre en évidence les caractéristiques de chacune des molécules au moyen du logiciel RASTOP (document A).</p> <p>4- Utilisez les fonctionnalités du logiciel ANAGENE pour : - comparer les séquences d'ADN et d'ARN de la chaîne Bêta de l'Hb - convertir (= transcrire) la séquence d'ADN en ARNm</p> <p>5. Déduire de ces observations les caractéristiques de l'ARN messenger et les arguments montrant que l'ARNm est un bon intermédiaire entre l'ADN et le lieu d'assemblage des acides aminés.</p> <p>6. Rangez le matériel utilisé.</p>	<p>Extraire, recenser, organiser des informations</p> <p>Réaliser un schéma</p> <p>Utiliser un logiciel de traitement de données</p> <p>Utiliser un logiciel de traitement de données</p> <p>Appliquer une démarche explicative</p> <p>Gérer et organiser le poste de travail</p>	

1. La nécessité d'un intermédiaire : l'ARNm

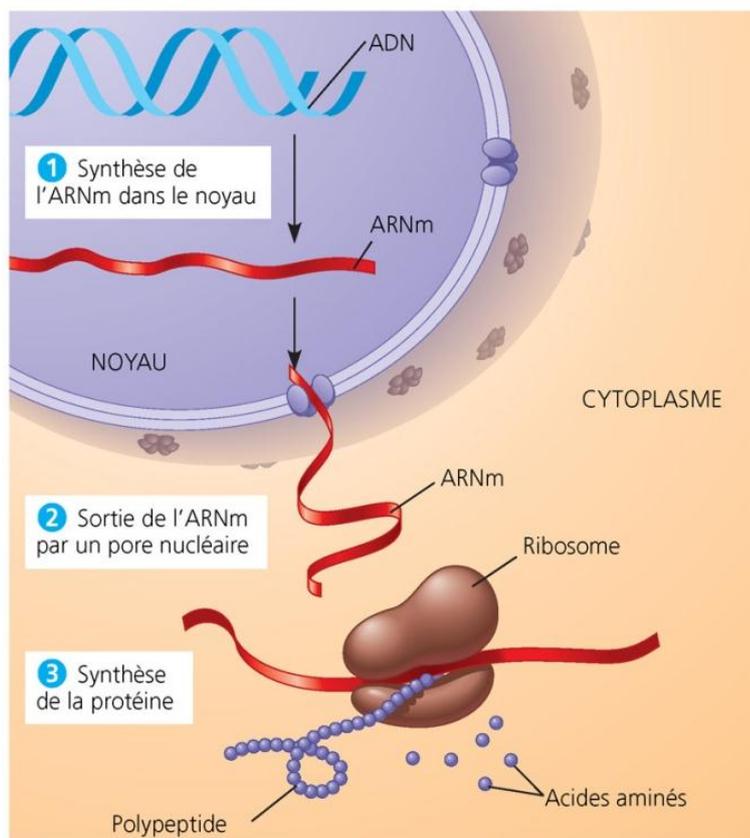
L'ADN est localisé dans le noyau alors que les protéines sont produites dans le cytoplasme (REG ou AG). L'ADN ne peut sortir du noyau étant donné qu'il est plus gros que les pores nucléaires. On observe qu'une autre molécule, l'ARNm (Acide RiboNucléique messenger) est présent à la fois dans le noyau et dans le cytoplasme. Cette molécule peut donc jouer le rôle de messenger.

2. ADN, ARNm, protéine, une comparaison

	ADN	ARN messenger	PROTEINES
Unité	Nucléotide (nt)	Nucléotide (nt)	Acide aminé (aa)
Séquence	Nucléotidique	Nucléotidique	Peptidique
Type de liaison	Phosphodiester	Phosphodiester	Peptidique
Code	4 nt : Adénine Guanine Cytosine Thymine	4 nt : Adénine Guanine Cytosine Uracile	20 acides aminés différents
Informations portées	Nombreux gènes donc nombreuses protéines	Information d'un seul gène donc une seule protéine.	Une protéine (fonction différente)

L'ARNm est formé d'un seul brin (donc plus petit que l'ADN) ce qui lui permet de sortir du noyau par les pores nucléaires. L'ARNm est constitué de nucléotides, complémentaires du brin transcrit de l'ADN, ce qui lui permet de copier l'information génétique. Néanmoins, les Thymines sont remplacées par des Uraciles.

3. Etapes de la synthèse des protéines

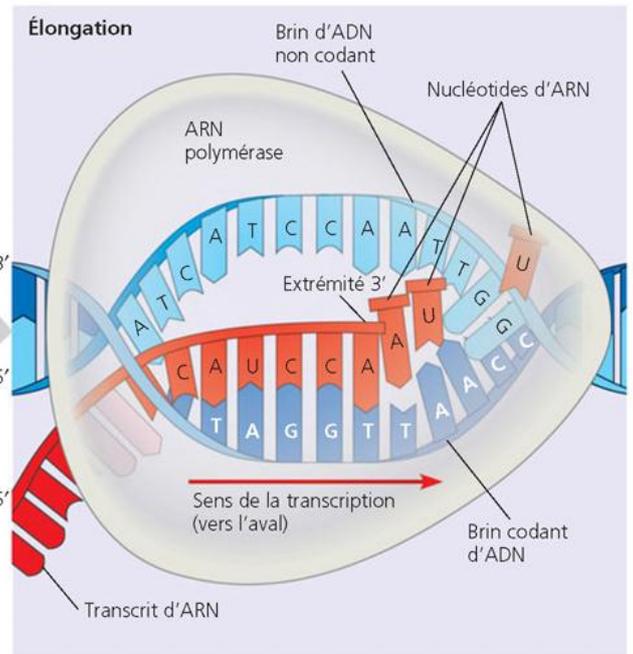
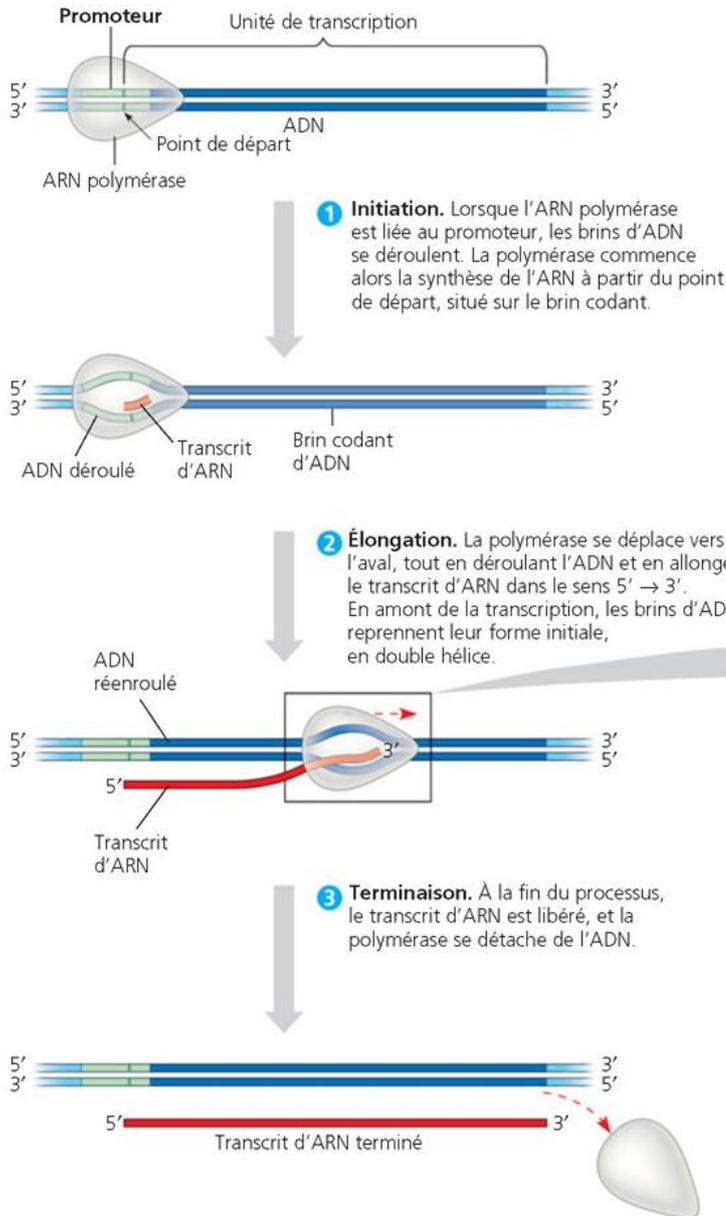


▲ Figure 5.25 ADN → ARN → protéine : schéma de la circulation de l'information dans une cellule.

3. La transcription

La transcription correspond à la copie de l'ADN en ARNm. Celle-ci a lieu dans le noyau des cellules eucaryotes et donne naissance à un ARNm complémentaire du brin transcrit de l'ADN. La transcription est réalisée par une enzyme : l'ARN polymérase. Elle utilise le brin codant (transcrit) de l'ADN pour former l'ARNm.

Remarque : Chez les procaryotes, cellules sans noyau (bactéries) la transcription a lieu directement dans le cytoplasme à partir de l'ADN.

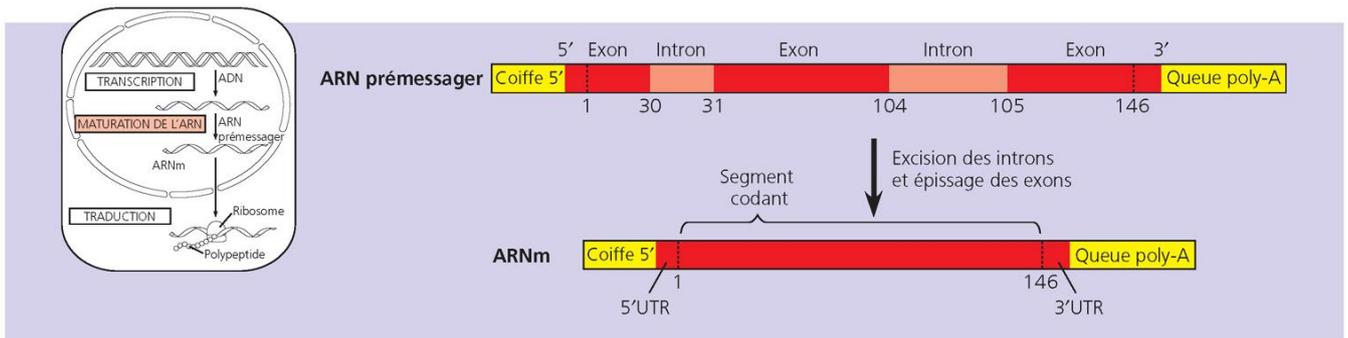


4. La production de protéines différentes via l'épissage

EXERCICE - Comment produire différentes protéines à partir d'un même gène ?

Lors de la transcription, la molécule d'ARN produite s'appelle l'ARN pré-messager (ARN pré-m). Celui-ci est composé de tronçons codants appelés exons et de tronçons non codants appelés introns. Ces ARN pré-m subissent une maturation (épissage) durant laquelle certains exons sont assemblés et les introns éliminés. L'ARN maturé est alors appelé ARNm mature et est envoyé dans le cytoplasme.

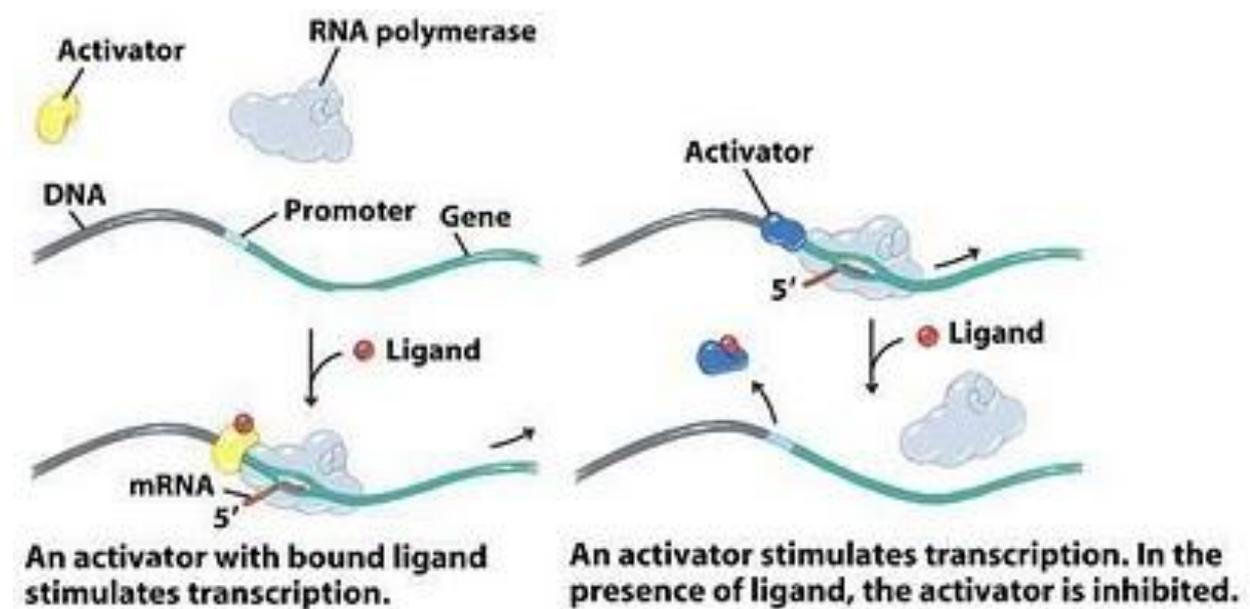
Un même ARN pré-messager peut subir, suivant le contexte, des maturations différentes et donc être à l'origine de plusieurs protéines différentes selon les cellules.



▲ Figure 17.10 Maturation de l'ARN : épissage.

5. La régulation de l'expression des gènes

Suivant le type cellulaire, tous les gènes ne seront pas exprimés. En effet, le début de chaque gène correspond à une séquence non codante appelée PROMOTEUR. Différentes molécules peuvent s'associer au promoteur et soit activer soit inhiber la transcription du gène. C'est cette régulation qui à l'origine de la spécialisation des cellules.



5. Bilan

La transcription est un processus très efficace : un même gène transcrit produit de très nombreuses copies d'ARNm : c'est un phénomène d'amplification. De plus, différentes formes d'une même protéine peuvent être produites à partir du même gène.

III. La traduction : de l'ARN à la protéine

TP4 : La traduction de l'ARNm en protéine

Nous avons vu que l'ARNm (ARN messenger) est un intermédiaire qui permet de transporter l'information génétique dans le cytoplasme. Dans le cytoplasme, l'ARN va être traduit en protéine au niveau des ribosomes.

On cherche à comprendre comment se fait la production d'une protéine à partir de l'ARNm.

Matériel :

- Votre livre p56 à 59
- Ordinateur muni du logiciel ANAGENE et ADN-ARN

Activités et déroulement des activités	Capacités	Barème
<p>1- Justifier l'importance des ribosomes dans la production des protéines en vous aidant des photos 1, 2, 3 et 4 du document A.</p> <p>2. Réaliser un schéma d'interprétation de la photo 4, mettant en évidence la fonction du ribosome, en particulier son déplacement par rapport à l'ARNm et son intervention dans l'assemblage d'une séquence peptidique correspondant à la suite d'acides aminés suivants : met-val-glu-met-glu-arg-pro.</p> <p>3. Utiliser les fonctionnalités d'Anagène afin de : a- Convertir la séquence d'ARNm de la chaîne Bêta de l'hémoglobine en séquence peptidique. b- Convertir la séquence inversée de l'ARNm en séquence peptidique. c- Convertir la séquence d'ARNm (ordre normal) en séquence peptidique, après lui avoir enlevé : 1, puis 2 ... jusqu'à 6 nucléotides (en partant du début de la séquence).</p> <p>4. Déduire de ces observations : a- qu'il existe un sens de lecture de l'ARNm. b- que la lecture de l'ARNm se fait par groupes de 3 nucléotides (CODONS).</p> <p>5. Utilisez le logiciel ADN-ARN.exe et exploitez les documents du livre p59 afin d'identifier les trois principales étapes de la traduction et la nature des codons associés.</p> <p>6. Rangez le matériel utilisé.</p>	<p>Comprendre l'objectif du TP</p> <p>Réaliser un schéma</p> <p>Utiliser un logiciel de traitement de données</p> <p>Appliquer une démarche déductive</p> <p>Utiliser un logiciel pédagogique</p> <p>Gérer et organiser le poste de travail</p>	

1- L'importance des ribosomes :

Dans le cytoplasme, l'ARNm est en contact avec de nombreux ribosomes et avec des protéines en cours de formation. Le ribosome est constitué de 2 sous unités : une grande et une petite. La petite est fixée à l'ARNm et la grande permet la production de la protéine. La petite sous unité est en contact avec les protéines en cours de formation (polypeptides).

De nombreux ribosomes sont actifs sur le même fragment d'ARNm. Ceci permet la production de nombreuses protéines à partir d'un seul ARNm (amplification).

A un instant donné, les protéines produites par les ribosomes ont des tailles graduelles le long de l'ARNm. On peut en déduire qu'il y a un sens de lecture de l'ARNm (depuis les protéines en cours de production les plus courtes vers les plus longues).

2- Les modalités de lecture de l'ARNm par le ribosome

On constate également que la traduction de l'ARNm inversé n'aboutit pas du tout à la même protéine. Le sens de lecture de l'ARNm est donc crucial pour produire la bonne protéine.

On constate que la suppression d'un ou 2 nucléotides change la nature des acides aminés produits. Par contre, si on supprime 3 nucléotides, cela correspond à la suppression d'un acide aminé. L'ajout d'un acide aminé est donc corrélé à un code de 3 nucléotides (CODONS).

le code génétique									
	Deuxième lettre								ijk
	U		C		A		G		
U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U
	UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys	C
	UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Stop	UGA	Stop	A
	UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	Stop	UGG	Trp	G
C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U
	CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	C
	CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg	A
	CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg	G
A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U
	AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser	C
	AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg	A
	AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg	G
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U
	GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly	C
	GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly	A
	GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly	G
	codon d'initiation				codon de terminaison				

3- Les étapes de la traduction :

La traduction se déroule en 3 étapes :

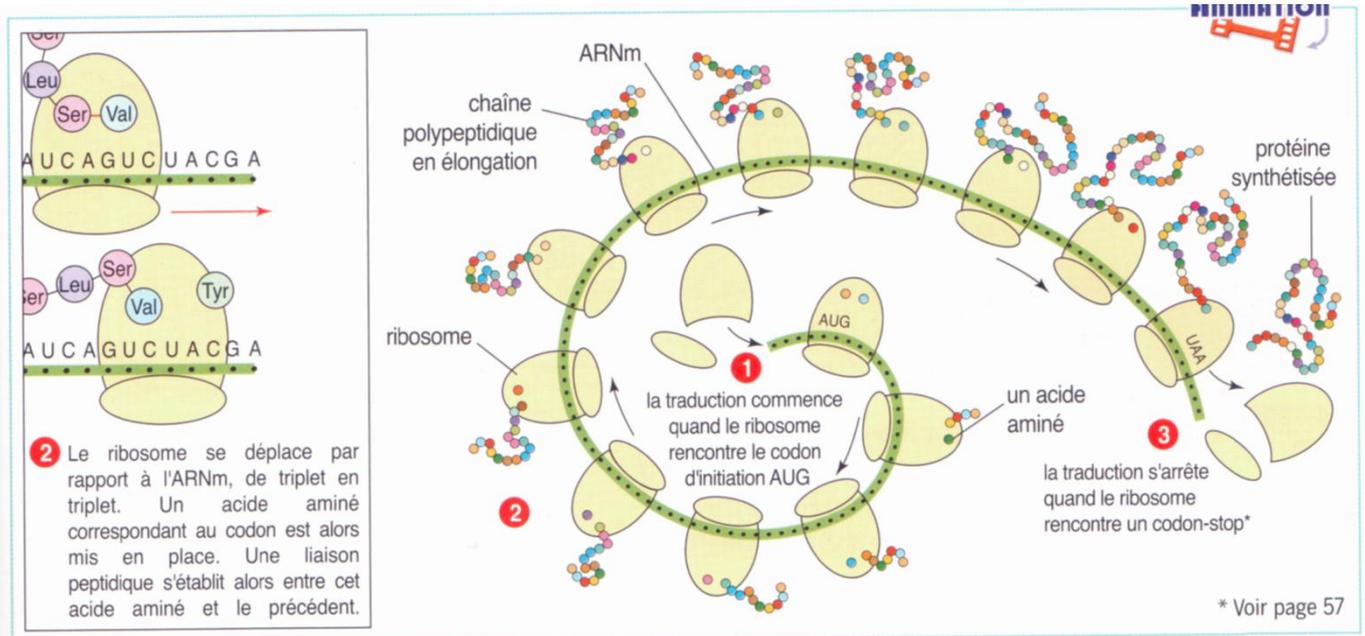
- L'initiation qui débute toujours par un codon AUG et qui permet au ribosome de s'associer à l'ARNm.
- L'élongation qui permet le déplacement du ribosome le long de l'ARNm et la production d'une protéine par fixation des acides aminés les uns aux autres.
- La terminaison qui nécessite la lecture d'un codon STOP (ou non sens) : UAG par exemple.

4- Bilan :

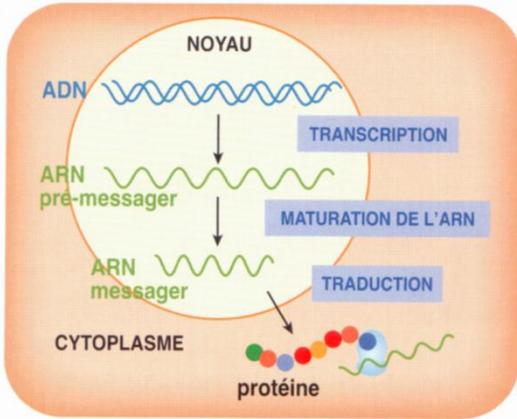
La traduction permet la production d'une protéine par assemblage des acides aminés. La nature de l'enchaînement est codée par l'enchaînement de la séquence nucléotidique de l'ARNm.

Le code génétique permet d'associer un acide aminé à la présence d'un codon particulier de l'ARNm. Il présente 3 caractéristiques fondamentales :

- Il est universel : valable pour tous les êtres vivants (sauf quelques exceptions)
- Il est redondant : plusieurs codons codent le même acide aminé
- Il est dégénéré : le 3^{ème} nucléotide n'a que peu d'importance. Par exemple, les codons CGN (N étant un nucléotide A, T, C ou G) correspondent à l'arginine. On dit alors que le code génétique est dégénéré.

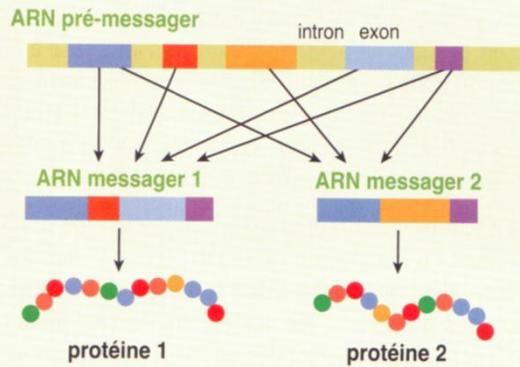


Du gène à la protéine, plusieurs étapes



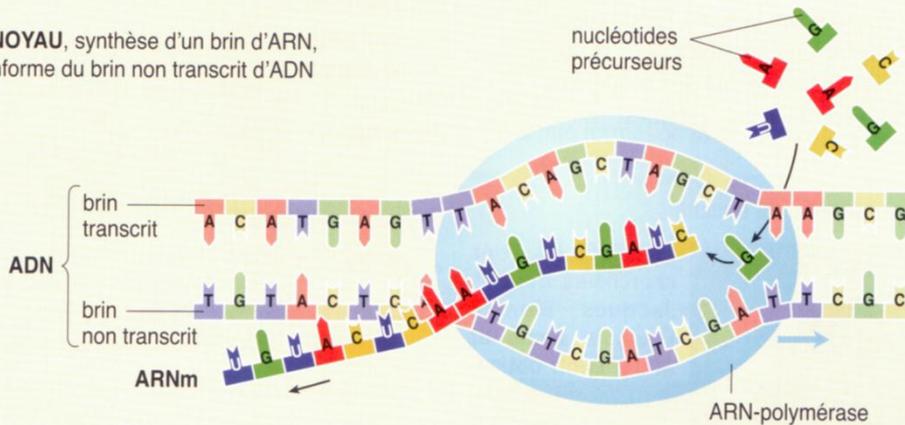
LA MATURATION DE L'ARN

Un gène, plusieurs protéines



LA TRANSCRIPTION

Dans le NOYAU, synthèse d'un brin d'ARN, copie conforme du brin non transcrit d'ADN



LA TRADUCTION

Dans le CYTOPLASME, assemblage des acides aminés en protéine, suivant le système de correspondance du code génétique : 1 codon → 1 acide aminé

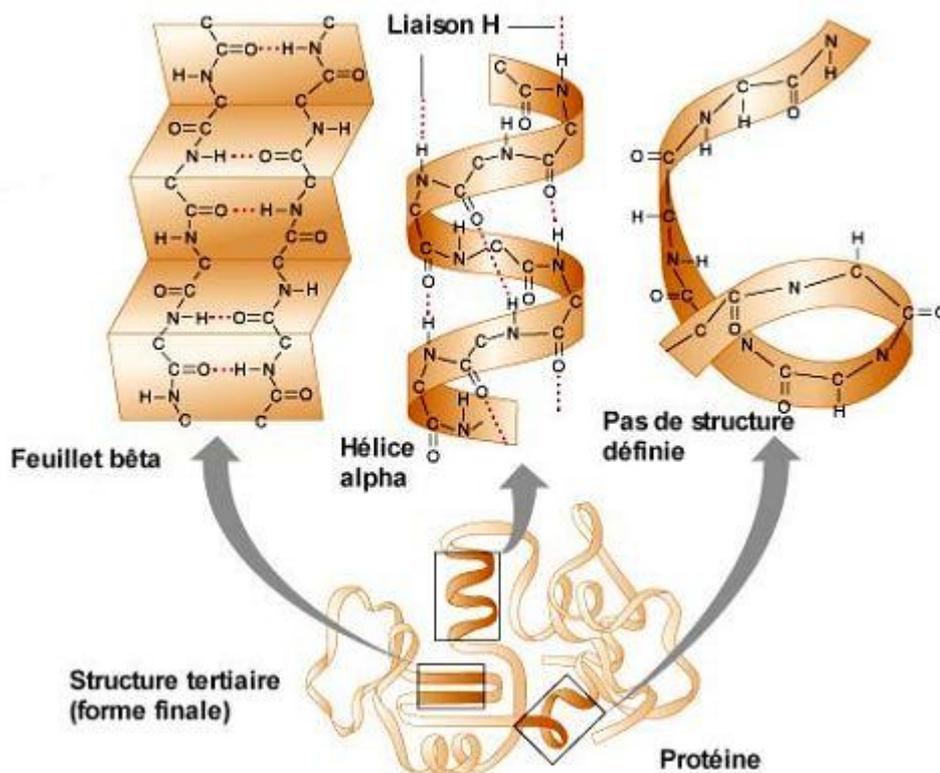


IV. L'importance des protéines

1- La maturation des protéines

Les protéines sont un enchaînement d'acides aminés reliés par des liaisons peptidiques. L'enchaînement d'AA est également appelé séquence peptidique (ou protéique).

Le polypeptide produit par le ribosome est présent sous forme d'une file d'acides aminés sous forme d'un filament. Ce filament va ensuite acquérir une forme tridimensionnelle (3D) en se repliant et en formant différentes structures : des hélices (alpha), des feuillets (bêta) et des coudes (oméga).



Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

2- L'importance de la forme des protéines

Le repliement correct des protéines est nécessaire pour leur bon fonctionnement. Si le repliement est mauvais, la protéine pourra présenter des dysfonctionnements voire ne pas fonctionner.

Dans certains cas, la forme d'une partie de la protéine est cruciale. C'est le cas pour les enzymes qui présentent un site actif qui reconnaît les molécules à transformer (substrat) par une complémentarité de forme. Tout changement de forme de la protéine, même subtil peut induire un dysfonctionnement de la protéine.

Chapitre 3 - Variabilité génétique et mutation de l'ADN

I. L'origine des mutations

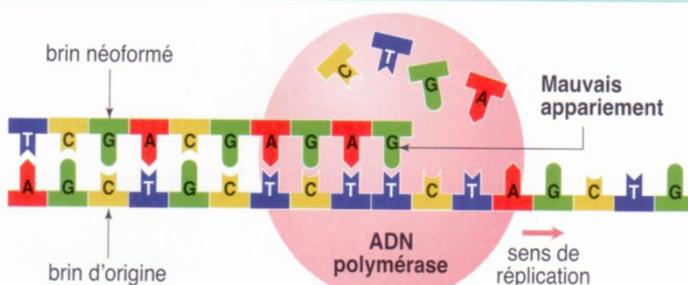
1- Les mutations spontanées lors de la réplication

[Doc 1 p32](#)

Pendant la réplication de l'ADN, il arrive que l'ADN Polymérase fasse des erreurs. Celles-ci sont très rares (environ 1 fois pour 100 000 nucléotides) et correspondent soit à un « oubli » de nucléotide, à l'ajout d'un nucléotide supplémentaire ou encore à l'ajout d'un nucléotide non complémentaire. Il s'agit de mutations spontanées.

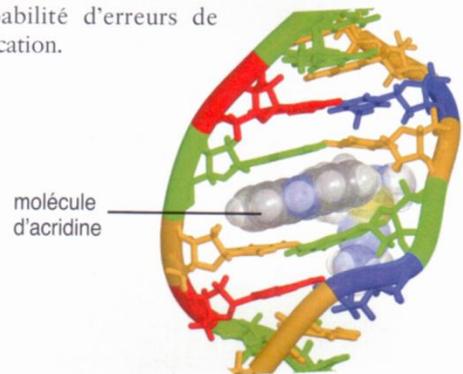
L'ADN peut aussi être endommagé en dehors de la réplication. En effet, il arrive que certains nucléotides se dégradent. Par exemple, la dégradation de C peut former un T ou U.

A Des anomalies de l'ADN



- Lors de la réplication, l'ADN-polymérase construit deux nouveaux brins d'ADN à partir des deux brins existants qui servent de matrice. Puisque la copie se fait par complémentarité des nucléotides, elle est théoriquement parfaite. Cependant, l'ADN-polymérase n'est pas fiable à 100 %. On estime que, pendant la réplication, elle « se trompe » en moyenne une fois pour 100 000 nucléotides répliqués. Toutefois, l'ADN-polymérase vérifie le bon appariement des nouveaux nucléotides ajoutés et remplace ceux qui ne correspondent pas. La fiabilité finale est estimée à une erreur pour 10 millions de nucléotides répliqués (rappelons que l'ADN d'une cellule humaine comporte 6,4 milliards de paires de nucléotides).

- Certains produits chimiques, par exemple le benzène ou l'acridine (un colorant biologique), sont des molécules planes qui peuvent s'intercaler dans la molécule d'ADN. Ils modifient sa structure et augmentent fortement la probabilité d'erreurs de réplication.



Doc. 1 Des erreurs de réplication dont la fréquence peut être augmentée.

2- Les agents mutagènes et les mutations induites

[Doc 2 p32](#)

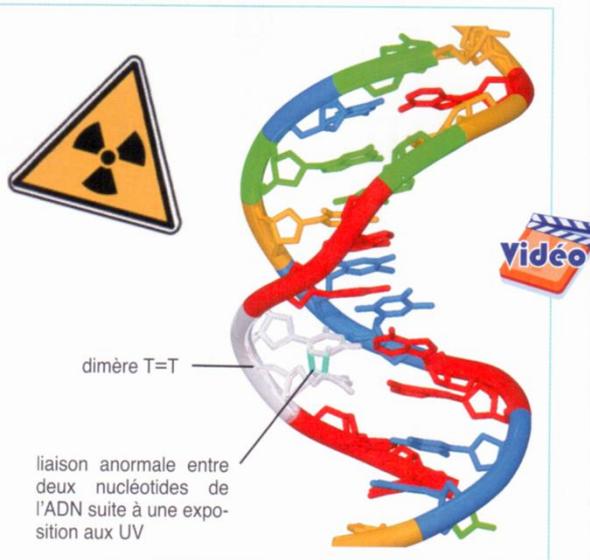
Les agents mutagènes sont des facteurs capables d'induire des mutations (ex : rayons UV, X, Gamma, benzène, acridine, tabac ...) à un taux beaucoup plus important que les mutations spontanées.

Certaines substances (acridine, benzène) s'intercalent entre les nucléotides de l'ADN ce qui altère la réplication. D'autres comme les rayons X ou les rayons Gamma (radioactivité) sont capables de dégrader les nucléotides de l'ADN.

Les **rayons X** (utilisés en radiologie) et les rayons γ (radioactivité) ont une action directe sur l'ADN : ils peuvent provoquer une rupture de l'un des brins, la perte d'un nucléotide ou bien encore une déformation de la molécule. Ils entraînent également la production de **radicaux libres** qui interagissent avec l'ADN et ont des effets **mutagènes**.

Les **rayons ultraviolets ou UV** (émis par le soleil ou les lampes à bronzer) sont préférentiellement absorbés par les nucléotides de l'ADN. Les UV provoquent comme les rayons X la formation de radicaux libres. Les UV-B ont pour effet de stimuler la formation de liaisons covalentes entre nucléotides adjacents (formation de dimères T=T ou T=C par exemple). Ces dimères entraînent une modification importante de la structure de l'ADN.

L'effet des radiations est cumulatif : il existe une relation entre le taux de **mutation** et la dose de rayonnement reçu.



dimère T=T

liaison anormale entre deux nucléotides de l'ADN suite à une exposition aux UV

Doc. 2 Les effets des rayonnements.

[TP5 - Les mutations \(p34 / 35\)](#)

[Doc 3 p33](#)

Les UV (Ultra Violets) sont présents sous 3 formes : UV A, B et C. Sur Terre, les UV B et C sont filtrés par la couche d'ozone (O₃). Les UV ont des effets très destructeurs sur les cellules (effet létal) et induisent des mutations en provoquant la formation de dimères de Thymine (T=T) qui perturbent la réplication.

II. Les différents types de mutations

1- Les mutations ponctuelles :

a- Les substitutions correspondent au remplacement d'un nucléotide par un autre (ex : T → G).

- Il arrive que ces mutations ne modifient pas l'acide aminé ajouté lors de la traduction, on parle alors de mutation silencieuse.
- Ces mutations peuvent avoir pour conséquence de changer un acide aminé (mutation faux sens)
- plus grave, certaines mutations induisent la formation d'un codon STOP (mutation non sens).

b- Les délétions correspondent à la suppression d'un nucléotide. Ces mutations sont plus graves car elle décale le cadre de lecture de l'ARNm (changement important de toute la séquence).

c- Les additions correspondant à l'ajout d'un nucléotide, qui sont également à l'origine de la production d'une protéine très différente.

	C A C T G G A A T T T G G U G A C C U U A A A C	ADN brin transcrit ARNm Val — Thr — Leu — Asn protéine
Addition	C A C T G G A A T T T G C A C T G G T A A T T T G U G A C C A U U A A A	ADN avant ADN après ARNm Val — Thr — Ile — Lys protéine
Délétion	C A C T G G A A T T T G C A C T G G A T T T G G U G A C C U A A A C	ADN avant ADN après ARNm Val — Thr ... protéine
Substitution	C A C T G G A A T T T G C A C T G T A A T T T G G U G A C A U U A A A C	ADN avant ADN après ARNm Val — Thr — Leu — Asn protéine
Substitution	C A C T G G A A T T T G C A C T C G A A T T T G G U G A G C U U A A A C	ADN avant ADN après ARNm Val — Ser — Leu — Asn protéine
Substitution	C A C T G G A A T T T G C A C T G G A C T T T G G U G A C C U G A A A C	ADN avant ADN après ARNm Val — Thr ... protéine

Document : Les différents types de mutations

2- Les mutations chromosomiques :

Dans de très rares cas, il peut arriver que des portions de chromosomes soit détruites (radioactivité, fortes doses de rayons X) ou que certaines portions de chromosomes soit transférées sur d'autres (translocation chromosomique).

III. Les réparations de l'ADN et élimination des mutations

1- Les mécanismes de réparation de l'ADN

Doc 1 p36

En pratique, on constate que le nombre d'erreur après la réplication est en fait de 1 pour un milliard de nucléotides. En effet, le plus souvent, les erreurs consécutives à la réplication sont réparées par des systèmes enzymatiques.

A la suite de l'ADN Polymérase, des enzymes parcourent l'ADN à la recherche d'erreur (problèmes d'appariement). En cas d'erreur, une seconde enzyme (endonucléase) clive le fragment présentant l'erreur et l'ADN Polymérase reforme le fragment qui vient d'être excisés par le système de réparation.

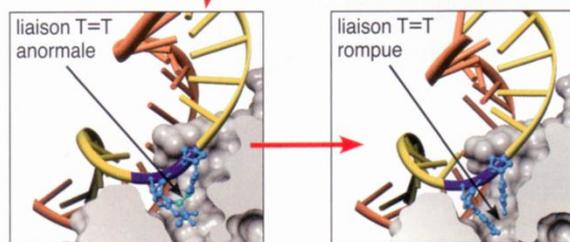
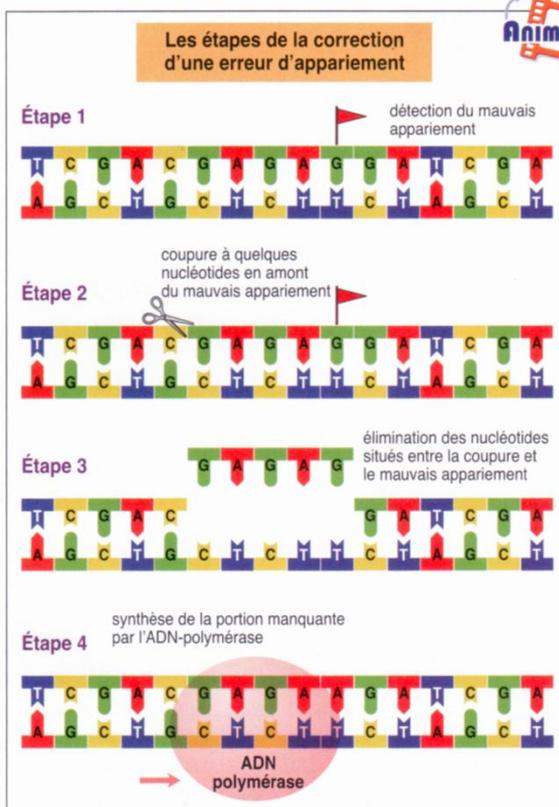
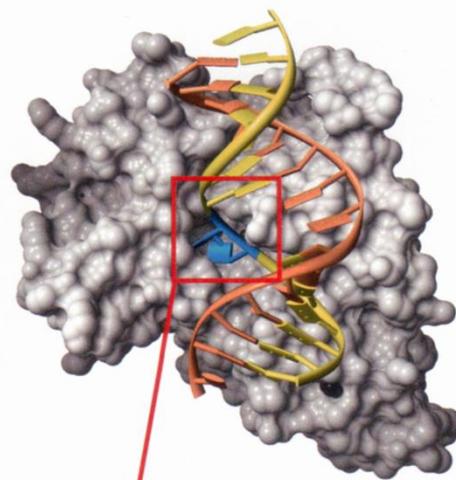
A Des systèmes de réparation de l'ADN

Les cellules sont équipées de « systèmes de réparation », capables de détecter des anomalies de l'ADN et de les corriger. Ces systèmes sont constitués d'enzymes appelées **endonucléases**. On en connaît une centaine chez la bactérie *Escherichia coli* et 130 chez l'Homme.

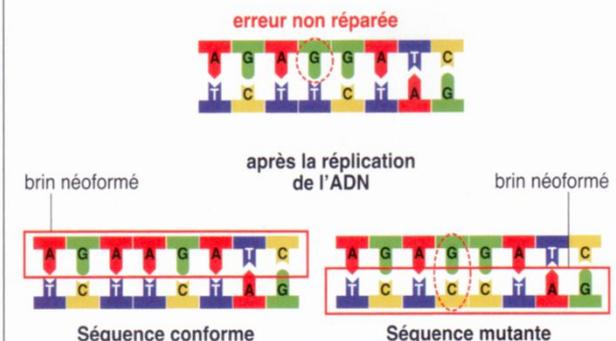
Ces systèmes sont indispensables car certaines des anomalies de l'ADN (comme la formation de dimères de thymine) empêchent la réplication de l'ADN (la cellule touchée ne peut plus se reproduire) ou entraînent même rapidement la mort de la cellule. Des défaillances de l'un de ces systèmes enzymatiques de réparation de l'ADN sont responsables de maladies graves comme le *Xeroderma pigmentosum* (voir page 75) ou certaines formes de cancer du colon.

Par ailleurs, même si ces enzymes sont très efficaces, leur fiabilité n'est pas totale.

Une enzyme de réparation de l'ADN en action



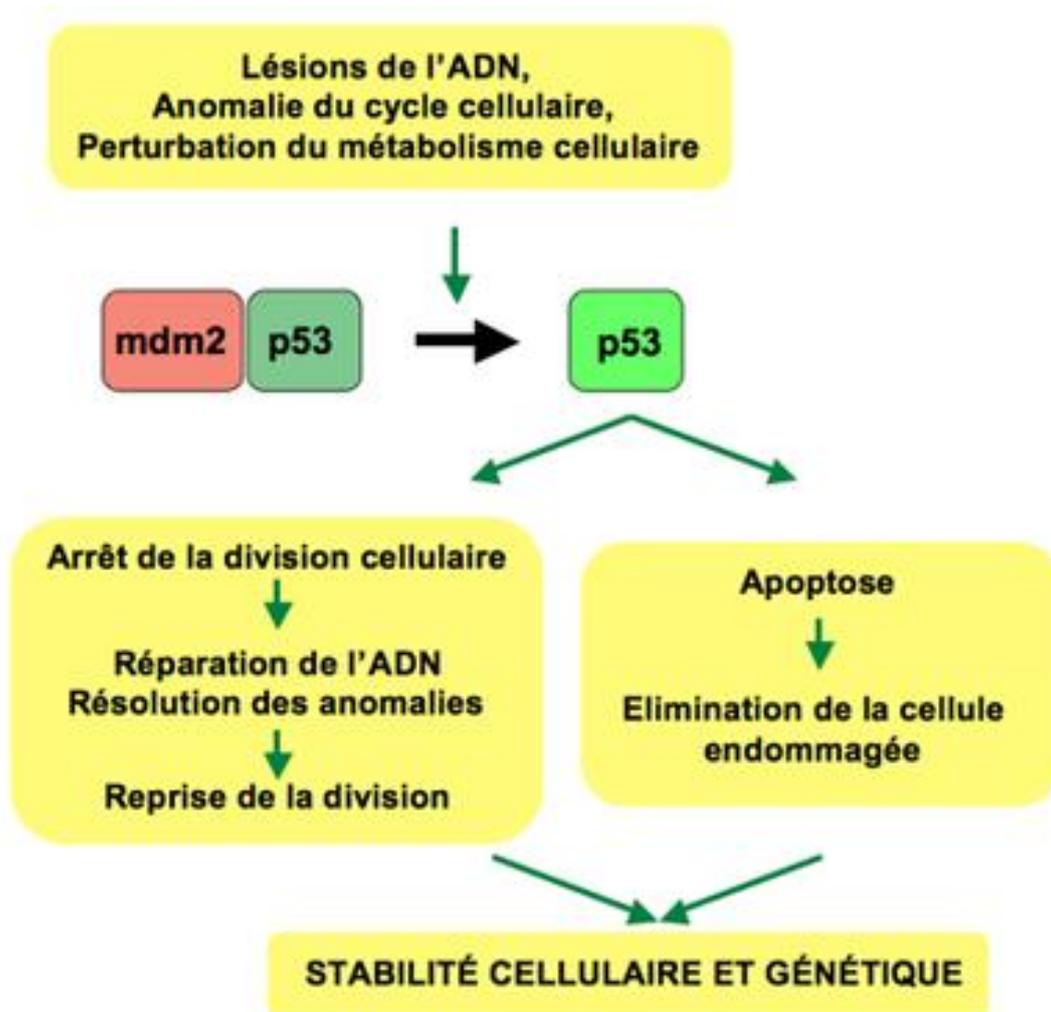
Si une erreur d'appariement échappe à la réparation



2- Réparation de l'ADN et régulation du cycle cellulaire

La réparation des mutations est permise grâce au blocage du cycle cellulaire (impossibilité d'entrer en mitose) par des facteurs tels que p53. Tant que les réparations ne sont pas correctes, le cycle cellulaire est bloqué.

Si les mutations sont trop nombreuses, le facteur p53 peut également déclencher la mort de la cellule (mort programmée : APOPTOSE).



Si malgré tout, les erreurs ne sont pas corrigées et que les modifications n'empêchent pas la survie de la cellule, il apparaît une mutation qui sera transmise si la cellule se divise.

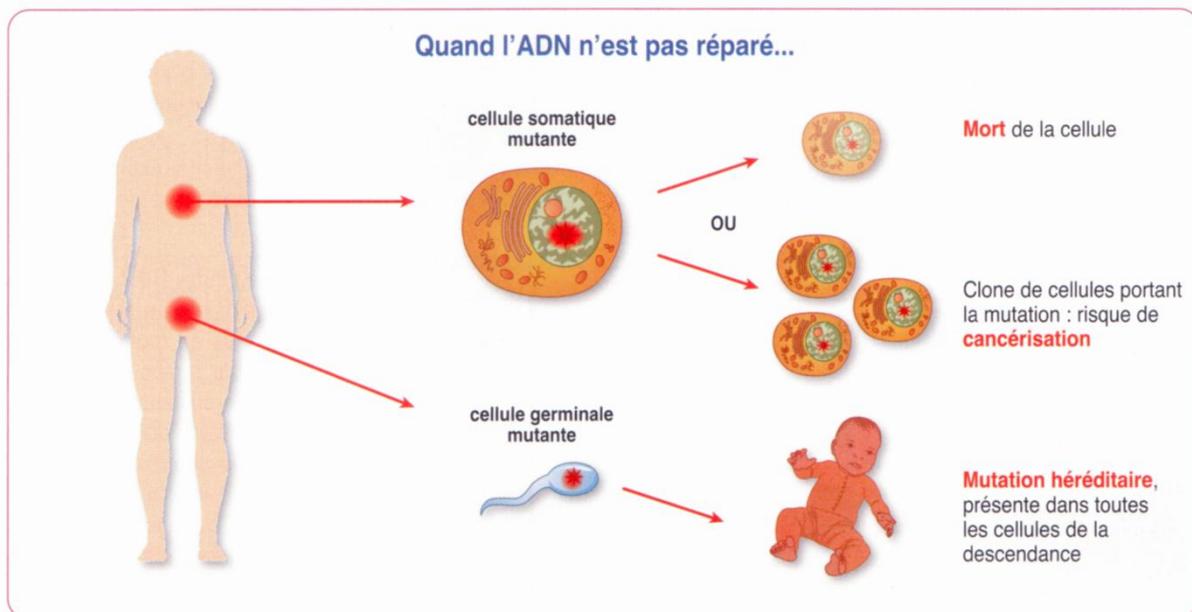
IV. Conséquences des mutations

1- Mutations germinales ou somatiques

[Doc 1 à 3 p38](#)

Si une mutation survient dans une cellule somatique (cellule du corps), elle est ensuite présente dans tous les clones issus de cette cellule. Si la cellule meurt (très souvent), la mutation disparaît. Si la cellule devient immortelle, un cancer va alors se développer. Ces mutations ne sont pas transmises à la descendance.

Si une mutation se produit dans une cellule germinale (cellule reproductrice : spermatozoïde et ovule), elle est alors transmise à la descendance (héréditaire).



2- Mutations : une source de biodiversité

Les mutations sont la source aléatoire de diversité : les mutations d'un même gène contribuent à la formation des allèles. Cette diversité allélique correspond au fondement de la biodiversité.

[Doc 5 p39](#)

Le système HLA correspond à un système de marqueur cellulaire : c'est ce qui permet aux cellules de reconnaître qu'elles appartiennent à un même individu (important pour les greffes). Les 3 gènes HLA (A, B et C) comportent des centaines d'allèles plus ou moins répandus dans les différentes populations mondiales.

Si une mutation confère un avantage à un individu, elle est conservée. A l'inverse, si une mutation est défavorable à l'individu, alors elle disparaît : c'est la sélection naturelle.

Chapitre 4 - Génotype, phénotype et environnement

TP6 - Les conséquences des mutations : les maladies génétiques

I. Le phénotype à différentes échelles

Le phénotype correspond à l'ensemble des caractères et caractéristiques morphoanatomiques et physiologiques d'un individu. Il s'observe à 3 niveaux (échelles) :

- L'échelle macroscopique (clinique) correspondant aux symptômes, aux critères physiques, morphologiques, anatomiques et physiologiques des individus. C'est l'échelle de l'organisme.
- Le phénotype cellulaire correspond aux caractéristiques observées au niveau des cellules
- Le phénotype moléculaire correspond à l'ensemble des protéines qui se trouvent dans une cellule.

Conclusion : Le phénotype macroscopique dépend du phénotype cellulaire, lui-même induit par le phénotype moléculaire.

II. Le phénotype moléculaire est le résultat de l'expression des gènes

Le phénotype moléculaire dépend de 2 facteurs principaux.

1- Patrimoine génétique de la cellule :

Une mutation peut être à l'origine d'une protéine différente ou de l'absence d'une protéine. Par exemple : lors de la drépanocytose, les hémoglobines produites sont très légèrement différentes mais sont capables de se lier entre elles, ce qui désorganise les globules rouges (anémie falciforme).

2- Nature des gènes exprimés :

Tous les gènes d'une cellule ne sont pas exprimés. Leur activation (ou répression) est liée aux facteurs de transcription (activateurs ou répresseurs) dont la présence est influencée par des facteurs endogènes variés.

III. Le phénotype est influencé par l'environnement

L'environnement peut agir à 2 niveaux :

1- Régulation de l'expression des gènes :

Certains facteurs externes sont également capables d'induire ou de réprimer la transcription des gènes.

2- Modification du phénotype moléculaire :

Certains facteurs environnementaux permettent de restaurer le phénotype moléculaire « sain ».

Ex : En particulier, les globules rouges des individus atteints de drépanocytose retrouvent leur forme normale si le sang est fortement oxygéné. C'est pourquoi on réalise des traitements oxygénothérapeutiques.

Ex : De la même façon, les individus atteints de phénylcétonurie ont un régime pauvre en acide aminés ce qui enrayer le développement de la maladie.

Conclusion : Connaître les paramètres environnementaux influençant le phénotype moléculaire est crucial pour pouvoir soigner efficacement les malades.

V. Bilan

Maladie	Mucoviscidose	Phénylcétonurie	Myopathie de Duchenne	Drépanocytose (anémie falciforme)
Caractéristiques				
Phénotype macroscopique (symptômes)	<ul style="list-style-type: none"> - Poumons et bronches obstrués par un mucus épais - insuffisance hépatique - Insuffisance digestive - Stérilité - Sueur salée - espérance de vie : 25 à 30 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - retard mental extrêmement sévère - leurs réflexes sont hyperactifs - espérance de vie : 25 à 30 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - DMD (Dystrophie Musculaire de Duchenne) - atrophie musculaire - espérance de vie : 25 à 30 ans - Scoliose - Troubles cardiaques - Enraidissement des articulations - Retard mental (parfois) 	<ul style="list-style-type: none"> - Essoufflement - Palpitation cardiaques - Lèvres bleues - Atteintes tissulaires - Obstruction des capillaires sanguins
Phénotype cellulaire	<ul style="list-style-type: none"> - Les cellules de l'épithélium bronchique sécrètent un mucus épais 	<ul style="list-style-type: none"> - myélinisation de leurs nerfs est déficiente - excès de phénylalanine 	<ul style="list-style-type: none"> - Cellules musculaires nécrosées - Désorganisation du contenu des cellules musculaires 	<ul style="list-style-type: none"> - Globules rouges falciforme (anémie falciforme)
Phénotype moléculaire	<ul style="list-style-type: none"> - Le canal à chlore (CFTR) est déficient : pas d'excrétion de chlore et pas d'excrétion d'eau > le mucus est épais. 	<ul style="list-style-type: none"> - déficience de l'enzyme hépatique PAH (PhénylAlanine Hydroxylase) qui transforme la phénylalanine en tyrosine 	<ul style="list-style-type: none"> - Dysfonctionnement de la dystrophine : protéine d'ancrage des myofilaments (actine et myosine). 	<ul style="list-style-type: none"> - Les hémoglobines S (HbS) peuvent former des paquets (polymères) et des baguettes qui déforment les globules rouges
Mutation	3 délétions (positions 1520, 1521 et 1523) au sein du gène CFTR (chromosome 7) qui aboutissent à la suppression d'un AA (Phe 508) de la protéine CFTR	Substitution : G → A à la position n° 473	Substitution d'un T en A à la position 117 Insertion d'un TAA (au lieu de TAT) > stop et protéine tronquée très tôt dans la séquence.	Substitution d'un A en T (GAG → GTG) sur le gène HbA sur le chromosome 11 (le gène muté est appelé HbS) L'acide aminé Glu (HbA) est transformé en Val (HbS)
Transmission (hérédité)	Maladie autosomale récessive	Maladie autosomale récessive	Maladie gonosomale récessive	Maladie autosomale récessive
Dépistage	<ul style="list-style-type: none"> - Test à 3 jours après la naissance (dosage et analyse génétique) 	<ul style="list-style-type: none"> - Test de Guthrie (3 jours après la naissance) 	<ul style="list-style-type: none"> - Dépistage génétique : n'est pas proposé systématiquement à la naissance. 	<ul style="list-style-type: none"> - Test à 3 jours après la naissance (dosage et analyse génétique) - Electrophorèse : permet de détecter les protéines HbA et HbS (ne migrent pas à la même distance)
Soins et prophylaxie	<ul style="list-style-type: none"> - oxygénothérapie - nébulisation (médicaments dans les bronches) - Régime hypercalorique - kinésithérapie - greffe de poumons 	<ul style="list-style-type: none"> - Régime alimentaire très strict (pas de viande, lait=) 	<ul style="list-style-type: none"> - Rééducation, Kiné - Appareillage (fauteuil roulant) - Traitement nutritionnel (difficulté de déglutition). 	<ul style="list-style-type: none"> - Oxygénothérapie
Thérapie génique	<ul style="list-style-type: none"> - Thérapie génique (mis au point sur l'animal, en cours chez l'homme) 	<ul style="list-style-type: none"> - Thérapie génique (non mise au point sur l'animal) 	<ul style="list-style-type: none"> - Exon skipping : permet d'exciser l'exon dans lequel la mutation est présente (et conserve le cadre de lecture). 	<ul style="list-style-type: none"> - Test chez l'animal en 2001 et débuts des essais chez l'humain en 2005