

Mutations, réparation et variabilité génétique

COURS • S03 • PREMIÈRE

Spécialité de première, programme officiel. Cours original rédigé avec une IA. Le cours de ton enseignant fait foi.

Sommaire du cours

Ce que tu dois savoir faire	1
Cours	1
Exemples résolus	7
Méthodes et pièges	9
Vers le PASS	9
Exercices	10
Corrigés	11

Ce que tu dois savoir faire

- Définir une mutation et en distinguer les types : substitution, insertion, délétion, mutations chromosomiques.
- Comparer deux séquences d'ADN pour repérer une mutation et en prévoir la conséquence sur la protéine (mutation silencieuse, faux-sens, non-sens, décalage du cadre de lecture).
- Expliquer l'origine des mutations : erreurs spontanées de réplication et action d'agents mutagènes physiques ou chimiques.
- Exploiter des résultats expérimentaux montrant l'effet d'un agent mutagène sur la fréquence des mutations.
- Expliquer le rôle des systèmes de réparation et relier une mutation à une lésion non réparée ou mal réparée.
- Distinguer mutation somatique et mutation germinale et en déduire leur devenir (clone cellulaire, transmission à la descendance).
- Définir allèle, gène polymorphe et polymorphisme, et calculer une fréquence allélique.
- Expliquer comment les mutations sont à l'origine de la diversité des allèles et de la variabilité génétique.

Cours

1. Qu'est-ce qu'une mutation ?

Une **mutation** est une modification rare, accidentelle et héréditaire (transmise aux cellules filles lors des divisions) de la séquence de l'ADN. Elle peut toucher un seul nucléotide ou de grandes portions de chromosomes.

La réplication de l'ADN est très fidèle mais pas parfaite (chapitre précédent) : l'ADN polymérase incorpore en moyenne une base incorrecte pour 10^5 nucléotides, et après relecture et réparation, il reste environ une erreur pour 10^9 à 10^{10} nucléotides copiés. Rapporté au génome humain (environ $6,4 \times 10^9$ nucléotides dans une cellule diploïde), cela représente quelques mutations nouvelles à chaque division cellulaire. À l'échelle d'une génération, chaque être humain porte de l'ordre de 60 à 80 mutations nouvelles absentes du génome de ses deux parents.

Une mutation est un **événement aléatoire** : on ne peut prévoir ni où, ni quand elle se produira. Elle ne survient pas « pour » adapter l'organisme à son milieu : son effet éventuel est indépendant de sa cause.

On distingue deux grands ensembles : les **mutations ponctuelles**, qui affectent un ou quelques nucléotides, et les **mutations chromosomiques**, qui affectent la structure ou le nombre des chromosomes.

2. Les mutations ponctuelles et leurs conséquences

Il existe trois types de mutations ponctuelles :

- la **substitution** : un nucléotide est remplacé par un autre (par exemple un A par un T) ;
- l'**insertion** (ou addition) : un ou plusieurs nucléotides sont ajoutés ;
- la **délétion** : un ou plusieurs nucléotides sont perdus.

Pour prévoir la conséquence d'une mutation située dans la partie codante d'un gène, on utilise le **code génétique** (étudié en détail au chapitre suivant). La séquence d'un gène est lue par groupes de trois nucléotides, les **codons** ; chaque codon correspond à un acide aminé ou à un signal d'arrêt (codon stop). Le code est **redondant** : la plupart des acides aminés sont codés par plusieurs codons, qui diffèrent souvent par leur troisième nucléotide.

Codon (ARNm)	Acide aminé	Codon (ARNm)	Acide aminé
GAG, GAA	Glutamate (Glu)	GUG, GUA	Valine (Val)
AAG, AAA	Lysine (Lys)	CAC, CAU	Histidine (His)
UGG	Tryptophane (Trp)	UGC, UGU	Cystéine (Cys)
AUG	Méthionine (Met), codon initiateur	UAA, UAG, UGA	Stop

On en déduit plusieurs cas pour une substitution :

- **mutation silencieuse** (ou synonyme) : le nouveau codon code le même acide aminé (GAG devient GAA, toujours Glu). La protéine est inchangée ;
- **mutation faux-sens** : le nouveau codon code un autre acide aminé (GAG devient GUG : Glu remplacé par Val). La protéine diffère d'un acide aminé ; son effet va de nul à très important selon la place et la nature de cet acide aminé ;
- **mutation non-sens** : le nouveau codon est un codon stop (UGG devient UAG). La protéine est raccourcie, en général non fonctionnelle.

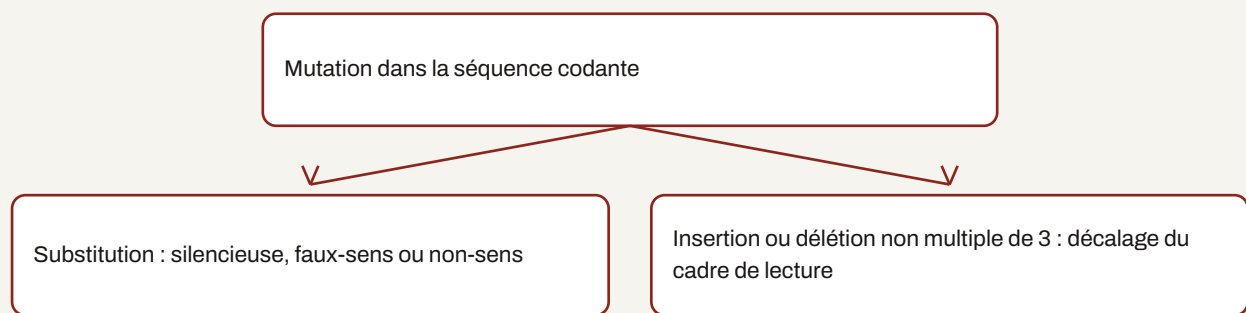
Une **insertion** ou une **délétion** d'un nombre de nucléotides qui n'est pas un multiple de trois provoque un **décalage du cadre de lecture** : tous les codons situés en aval sont modifiés. La séquence d'acides

aminés est changée à partir de la mutation, et un codon stop apparaît souvent rapidement : la protéine est presque toujours non fonctionnelle. Une insertion ou une délétion de trois nucléotides ajoute ou retire un seul acide aminé sans décaler le cadre (exemple : la délétion de trois nucléotides la plus fréquente du gène CFTR, responsable de la mucoviscidose, retire une phénylalanine).

Une mutation peut aussi se situer hors de la séquence codante, dans une région qui contrôle l'expression du gène, ou entre les gènes, où elle n'a souvent aucun effet.

Exemple de la drépanocytose. La drépanocytose est due à une substitution dans le gène de la β -globine, une chaîne de l'hémoglobine. Le codon GAG est remplacé par GUG (A remplacé par T sur l'ADN) : le 6^e acide aminé de la chaîne, un glutamate, est remplacé par une valine. L'hémoglobine anormale (HbS) forme des fibres quand elle est désoxygénée, ce qui déforme les hématies en faucille. Une seule substitution suffit à modifier le phénotype à toutes les échelles : moléculaire, cellulaire et de l'organisme.

Conséquences d'une mutation ponctuelle dans un gène



Deux branches distinctes • ce schéma ne relie pas les deux issues entre elles

3. Les mutations chromosomiques

Les **mutations chromosomiques** (ou remaniements) touchent de grands fragments d'ADN, souvent de plusieurs millions de paires de bases, visibles parfois sur un caryotype. Elles résultent en général de cassures de l'ADN mal réparées.

Anomalies de **structure** :

- **délétion** : perte d'un fragment de chromosome (et des gènes qu'il porte) ;
- **duplication** : un fragment est présent en double, ce qui augmente le nombre de copies de certains gènes. Les duplications suivies de mutations des copies sont à l'origine des **familles multigéniques** (par exemple les gènes des globines) ;
- **inversion** : un fragment est retourné à l'intérieur du chromosome ;
- **translocation** : un fragment change de chromosome, souvent par échange réciproque entre deux chromosomes non homologues.

Anomalies de **nombre** : présence d'un chromosome en trop (trisomie, comme la trisomie 21) ou en moins (monosomie). Elles proviennent le plus souvent d'une mauvaise répartition des chromosomes lors de la formation des gamètes (méiose, étudiée plus tard).

Une translocation peut ne faire perdre aucun gène (elle est alors dite équilibrée) et rester sans effet sur le porteur, mais elle peut aussi créer un gène hybride au point de jonction. Le **chromosome Philadelphie**, translocation entre les chromosomes 9 et 22 survenue dans une cellule de la moelle osseuse, fusionne deux gènes et produit une protéine qui stimule en permanence la division : il est à l'origine d'une forme de leucémie.

4. L'origine des mutations : erreurs spontanées et agents mutagènes

Mutations spontanées. Elles se produisent en l'absence de tout facteur extérieur identifié. Elles proviennent principalement d'erreurs d'appariement lors de la réplication non corrigées, et de lésions spontanées de l'ADN (perte d'une base, modification chimique d'une base par l'eau ou par des dérivés réactifs de l'oxygène produits par le métabolisme).

Agents mutagènes. Un **agent mutagène** est un facteur de l'environnement qui augmente la fréquence des mutations. Il ne crée pas de mutations d'un type nouveau, mais il en multiplie le nombre.

- **Agents physiques :**

- les **rayons ultraviolets** (UV), en particulier les UV-B du soleil, provoquent la liaison anormale de deux pyrimidines voisines d'un même brin, formant des **dimères de thymine**. Ces dimères déforment la double hélice et bloquent la réplication ;
- les **rayonnements ionisants** (rayons X, rayons γ , radioactivité) provoquent des cassures d'un ou des deux brins de l'ADN, à l'origine de mutations ponctuelles et chromosomiques.

- **Agents chimiques :**

- certaines molécules de la fumée de tabac (comme le benzo[a]pyrène) se lient aux bases et forment des **adduits** qui entraînent des erreurs de réplication ;
- les **agents alkylants** (comme le gaz moutarde) ajoutent des groupements chimiques aux bases et modifient leur appariement ;
- les **analogues de bases** (comme le 5-bromo-uracile, qui ressemble à la thymine) s'incorporent à l'ADN et s'apparient de façon ambiguë.

La fréquence des mutations augmente avec la **dose** d'agent mutagène reçue. Comme l'agent endommage aussi l'ADN au point de bloquer la division ou de tuer la cellule, une forte dose diminue en même temps le taux de survie.

Une **lésion** de l'ADN n'est pas encore une mutation. Elle ne devient mutation que si elle n'est pas réparée, ou mal réparée, avant ou pendant la réplication, qui la fixe alors dans les deux molécules filles.

5. Les systèmes de réparation de l'ADN

La cellule dispose de nombreux **systèmes de réparation**, formés de protéines enzymatiques qui détectent et corrigent les lésions. Ils sont efficaces : l'immense majorité des lésions (plusieurs dizaines de milliers par cellule et par jour) sont réparées sans conséquence. On peut retenir :

- la **relecture** par l'ADN polymérase, qui élimine immédiatement un nucléotide mal apparié qu'elle vient d'incorporer ;
- la **réparation des mésappariements**, qui repère après la réplication une paire de bases incorrecte, reconnaît le brin neuf et remplace sa base erronée ;

- la **réparation par excision**, qui détecte une déformation de la double hélice (dimère de thymine, adduit), excise le fragment de brin lésé, puis une ADN polymérase resynthétise le fragment manquant en utilisant le **brin complémentaire intact comme modèle**, et une ligase rejoint les extrémités ;
- la **réparation des cassures double brin**, qui ressoude les extrémités, parfois en perdant ou en ajoutant quelques nucléotides (d'où des mutations), ou en utilisant la chromatide sœur comme modèle.

Tous ces systèmes utilisent le même principe : la **complémentarité des bases**, grâce à laquelle l'information d'un brin intact permet de reconstituer l'autre.

Réparation par excision d'un dimère de thymine

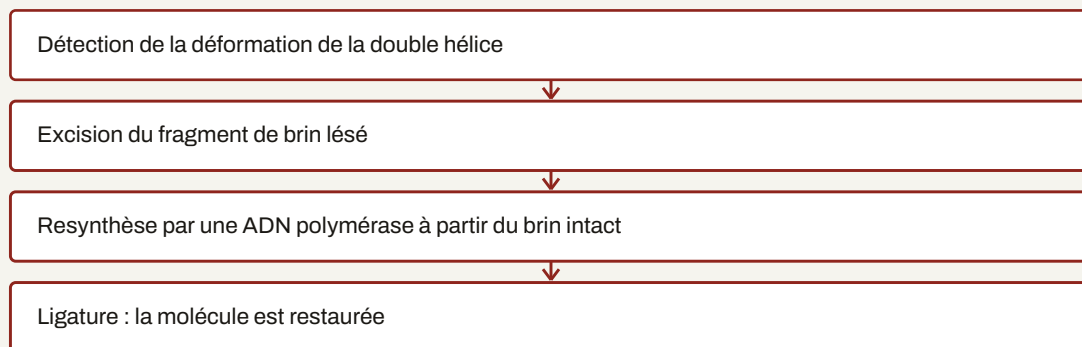


Schéma de principe original • lire les conditions et limites dans le texte

Lorsque les dommages sont trop nombreux, la cellule peut arrêter son cycle le temps de réparer, ou s'engager dans une mort programmée. Un défaut d'un système de réparation augmente la fréquence des mutations. Les personnes atteintes de **xeroderma pigmentosum**, maladie génétique rare, ont un système de réparation par excision déficient : leurs cellules ne réparent pas les dimères de thymine, et les cancers de la peau apparaissent très tôt sur les zones exposées au soleil.

Le résultat d'une lésion est donc le fruit d'une compétition entre la vitesse de réparation et la réplication : une lésion non réparée au moment où passe la fourche de réplication conduit à l'insertion d'une base incorrecte, et la mutation est alors présente dans une molécule fille.

6. Mutations somatiques et mutations germinales ; clones cellulaires

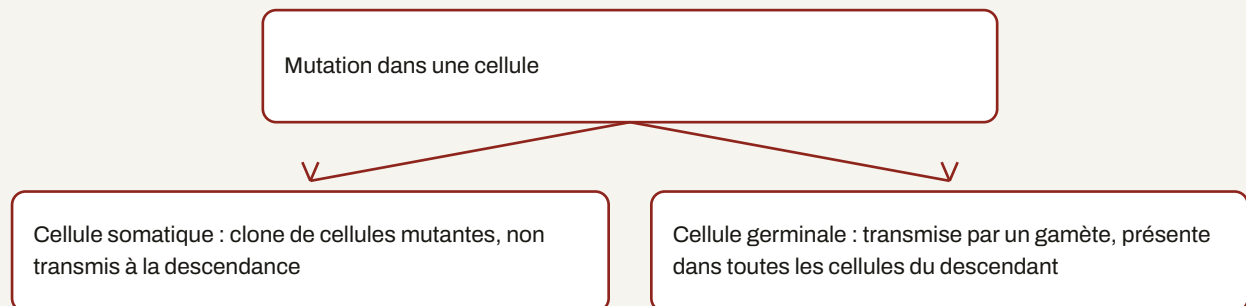
Le devenir d'une mutation dépend de la cellule où elle se produit.

- Une **mutation somatique** survient dans une cellule du corps qui ne participe pas à la reproduction (cellule de peau, de foie, de moelle osseuse). Elle est transmise par mitose à toutes les cellules issues de la cellule mutée, qui forment un **clone cellulaire** mutant, mais elle **n'est pas transmise à la descendance**. L'individu devient une **mosaïque** : il possède des cellules de génotypes différents. L'effet dépend de la taille du clone (une mutation précoce dans le développement donne un grand clone), et du gène touché. On l'observe par exemple dans une tache de couleur différente sur un pétale ou sur une partie de l'iris. Lorsque des mutations successives touchent, dans un même clone, des gènes qui contrôlent la division, le clone peut proliférer de façon incontrôlée : c'est l'origine des **cancers**.
- Une **mutation germinale** survient dans une cellule de la lignée germinale, à l'origine des gamètes. Elle peut être transmise à la génération suivante : si le gamète muté participe à la fécondation, la



mutation est présente dans la cellule-œuf, donc dans **toutes les cellules** de l'enfant, y compris ses propres cellules germinales. Seules les mutations germinales contribuent à la diversité génétique de l'espèce et à son évolution.

Devenir d'une mutation



Deux branches distinctes • ce schéma ne relie pas les deux issues entre elles

Un **clone** est un ensemble de cellules issues d'une même cellule par mitoses, donc génétiquement identiques entre elles en l'absence de nouvelle mutation. Au sein d'un organisme, la succession des divisions accumule de petites différences : un organisme pluricellulaire est en réalité une mosaïque de clones portant chacun quelques mutations propres.

7. Allèles, polymorphisme et variabilité génétique

Un **gène** est une portion d'ADN, située à un emplacement précis d'un chromosome (son **locus**), qui contient l'information nécessaire à la synthèse d'une molécule, le plus souvent une protéine. Les différentes versions d'un même gène, qui diffèrent par leur séquence, sont des **allèles**. Ils sont issus de mutations germinales survenues au cours des générations précédentes et transmises.

Chez un organisme diploïde, chaque gène autosomique est présent en deux exemplaires, un sur chaque chromosome homologue. Un individu qui possède deux allèles identiques est **homozygote** pour ce gène ; s'ils sont différents, il est **hétérozygote**.

Un gène est dit **polymorphe** lorsqu'il existe dans la population au moins deux allèles, dont le plus fréquent a une fréquence inférieure à 99 %. Le **polymorphisme** désigne cette coexistence de plusieurs allèles d'un gène dans une population. Exemple : le gène du système de groupes sanguins ABO possède trois allèles principaux (A, B et O). Un gène dont un allèle représente plus de 99 % des exemplaires est dit monomorphe, même si des allèles rares existent.

La **fréquence d'un allèle** dans une population est le nombre d'exemplaires de cet allèle divisé par le nombre total d'exemplaires du gène (deux par individu pour un gène autosomique) :

fréquence de l'allèle a = nombre d'allèles a / (2 × nombre d'individus).

Deux êtres humains pris au hasard diffèrent en moyenne d'environ une paire de bases sur 1 000, soit plusieurs millions de différences : la plupart n'ont aucun effet visible. L'ensemble des allèles d'un individu constitue son **génotype** ; ses caractères observables constituent son **phénotype**.

Les mutations sont la **source primaire** de la diversité des allèles. La reproduction sexuée les recombine ensuite et crée des combinaisons nouvelles, et la sélection naturelle ou le hasard font varier leurs fréquences au fil des

générations.

Les effets des mutations sur le phénotype sont variés : la plupart sont **neutres** (sans effet sur la survie ou la reproduction), certaines sont **défavorables** (maladies génétiques), et quelques-unes peuvent être **favorables** dans un environnement donné. L'avantage dépend du milieu : l'allèle de la drépanocytose, défavorable à l'état homozygote, confère une résistance partielle au paludisme à l'état hétérozygote, ce qui explique sa fréquence élevée dans les régions où le paludisme sévit.

Exemples résolus

Exemple 1 : identifier une mutation et prévoir sa conséquence

Énoncé. On donne le début de la séquence du brin non transcrit (de même séquence que l'ARNm, avec T à la place de U) du gène de la β -globine pour trois allèles, découpée en codons à partir du codon initiateur.

Allèle A (normal) : ATG GTG CAC CTG ACT CCT GAG GAG AAG Allèle S : ATG GTG CAC CTG ACT CCT GTG GAG AAG Allèle C : ATG GTG CAC CTG ACT CCT AAG GAG AAG

a) Repère la mutation de chaque allèle. b) Détermine sa conséquence sur la protéine, sachant que la méthionine initiale est retirée de la chaîne mature. c) Explique pourquoi on parle d'allèles.

Résolution. a) On compare les séquences nucléotide par nucléotide. Dans l'allèle S, le 7^e codon passe de GAG à GTG : **substitution** d'un A par un T au 20^e nucléotide. Dans l'allèle C, le 7^e codon passe de GAG à AAG : **substitution** d'un G par un A au 19^e nucléotide.

b) Avec le tableau du code génétique (U de l'ARNm correspondant à T) : GAG code le glutamate, GUG la valine, AAG la lysine. La méthionine initiale étant retirée, le 7^e codon correspond au 6^e **acide aminé** de la chaîne mature. Allèle S : **Glu6 remplacé par Val**, mutation faux-sens (hémoglobine S de la drépanocytose). Allèle C : **Glu6 remplacé par Lys**, autre mutation faux-sens (hémoglobine C). Le reste de la séquence est inchangé : il n'y a pas de décalage du cadre de lecture.

c) Ces trois séquences sont des versions d'un **même gène**, situées au même locus et qui ne diffèrent que par un nucléotide : ce sont des **allèles**, issus de mutations.

Exemple 2 : effet du rayonnement ultraviolet sur des levures

Énoncé. Des levures $ade2^+$ forment des colonies blanches. Les mutants $ade2^-$, incapables de synthétiser l'adénine, accumulent un pigment et forment des colonies rouges. On étale sur des boîtes de Petri des suspensions contenant 1 000 levures, on les expose aux UV pendant des durées variables, puis on compte les colonies après incubation (données simplifiées).

Durée d'exposition (s)	0	15	30	60	90
Colonies totales	980	720	410	150	40
Colonies rouges	0	2	4	6	3

a) Calcule le taux de survie et la fréquence des colonies rouges parmi les survivantes pour chaque durée. b) Interprète les résultats. c) Explique pourquoi le nombre de colonies rouges diminue à 90 s alors que leur fréquence augmente.

Résolution. a) Survie = colonies totales / 1 000 ; fréquence des mutants = colonies rouges / colonies totales.

Durée (s)	0	15	30	60	90
Survie	98 %	72 %	41 %	15 %	4 %
Fréquence des rouges	0 %	0,28 %	0,98 %	4 %	7,5 %

b) *Je constate* que la survie diminue quand la durée d'exposition augmente (de 98 % à 4 %) : les UV endommagent l'ADN au point de tuer une partie des cellules. *Je constate* que la fréquence des mutants rouges parmi les survivantes augmente avec la durée d'exposition (de 0 % à 7,5 %). *J'en déduis* que les UV sont un **agent mutagène** : ils augmentent la fréquence des mutations, ici dans le gène *ade2*, de façon d'autant plus marquée que la dose est élevée. Les lésions provoquées (dimères de thymine) non réparées deviennent des mutations lors de la réplication.

c) Le **nombre** de colonies rouges dépend à la fois de la fréquence des mutations et du nombre de survivantes. À 90 s, la fréquence des mutants augmente encore (7,5 %), mais si peu de levures survivent (40) que le nombre absolu de colonies rouges baisse (3). C'est pourquoi on raisonne sur une **fréquence**, rapportée aux survivantes.

Exemple 3 : xeroderma pigmentosum et réparation de l'ADN

Énoncé. On cultive des cellules de peau d'une personne témoin et d'une personne atteinte de xeroderma pigmentosum (XP). On les irradie aux UV, puis on mesure, en dehors de la phase S, l'incorporation de thymidine radioactive dans l'ADN (unités arbitraires), qui traduit une synthèse d'ADN de réparation. On mesure aussi la proportion de dimères de thymine restant 24 h après l'irradiation.

Cellules	Incorporation de thymidine après UV	Dimères restants après 24 h
Témoin	100	10 %
XP	5	95 %
Témoin non irradié	2	aucun dimère formé

a) Explique pourquoi on mesure l'incorporation de thymidine en dehors de la phase S. b) Exploite les résultats pour localiser le défaut des cellules XP. c) Explique la fréquence élevée de cancers de la peau chez les personnes atteintes.

Résolution. a) En phase S, la thymidine est massivement incorporée par la **réplication**. En dehors de la phase S, une incorporation ne peut provenir que de la **resynthèse de courts fragments** d'ADN, celle qui suit l'excision des lésions. Elle mesure donc l'activité de **réparation**.

b) *Je constate* que les cellules témoins irradiées incorporent beaucoup de thymidine (100) alors que les cellules non irradiées n'en incorporent presque pas (2) : les UV déclenchent une synthèse de réparation. *Je constate* que les cellules XP irradiées n'en incorporent que 5 et conservent 95 % de leurs dimères après 24 h, contre 10 % pour les témoins. *J'en déduis* que les cellules XP **ne réparent pas les dimères de thymine** : leur système de **réparation par excision** est déficient (une des étapes avant la

resynthèse, comme la détection ou l'excision, ne se fait pas).

c) Les dimères non réparés persistent au moment de la réplication et conduisent à l'incorporation de bases incorrectes : les **mutations s'accumulent** dans les cellules de la peau exposées aux UV. Quand ces mutations somatiques touchent des gènes contrôlant la division cellulaire, un **clone** de cellules peut proliférer de façon incontrôlée : des cancers cutanés apparaissent, très tôt et en grand nombre.

Méthodes et pièges

- Pour comparer deux séquences, aligne-les codon par codon et repère chaque différence ; précise le type de mutation, sa position, puis sa conséquence sur la protéine à l'aide du code génétique.
- Une substitution n'est pas forcément sans gravité, et une mutation silencieuse ne change pas la protéine : la conséquence dépend du codon obtenu, pas seulement du type de mutation.
- Pour une insertion ou une délétion, vérifie si le nombre de nucléotides est un multiple de 3 : sinon, le cadre de lecture est décalé et tous les codons en aval changent.
- Ne confonds pas lésion et mutation : la lésion devient mutation si elle n'est pas réparée avant la réplication.
- Un agent mutagène augmente la fréquence des mutations, il ne les « dirige » pas : les mutations restent aléatoires.
- Dans une expérience avec un mutagène, raisonne sur des fréquences (mutants rapportés aux survivants) et non sur des nombres bruts.
- Une mutation somatique n'est jamais transmise à la descendance ; seule une mutation germinale peut l'être.
- Pour calculer une fréquence allélique d'un gène autosomique, compte deux allèles par individu, un homozygote comptant deux fois le même allèle.

Vers le PASS

En PASS, les mutations sont abordées sous le nom plus général de **variants** : on les classe selon leur nature (substitution, insertion, délétion, variation du nombre de copies, remaniement) et selon leurs effets (sur l'épissage, sur la régulation, perte ou gain de fonction), et l'on apprend à interpréter leurs conséquences en génétique médicale. Les mécanismes moléculaires des lésions et de leur réparation sont étudiés en détail (excision de base, excision de nucléotides, réparation des mésappariements, réparation des cassures double brin), ainsi que leur lien avec la cancérogenèse.

Le polymorphisme sert de base aux outils de la génétique : empreintes génétiques, études de populations, recherche des gènes impliqués dans les maladies. Le calcul des fréquences alléliques est prolongé par le modèle de Hardy-Weinberg et par les probabilités de transmission dans les arbres généalogiques.

Suite en PASS : Variants, conséquences et interprétation

Exercices

Niveau 1 : s'entraîner

1. Classe chacune des modifications suivantes (codons écrits comme sur l'ARNm) et indique sa conséquence, à l'aide du tableau du cours : a) GAG → GAA ; b) UGG → UAG ; c) CAC → CAU ; d) AAG → GAG.
2. La séquence d'ARNm AUG AAA UGG CAC GAG UAA... subit la délétion du 5^e nucléotide. a) Écris la nouvelle séquence découpée en codons. b) Traduis l'ancienne et la nouvelle séquence en acides aminés à l'aide du tableau du cours (on considère seulement les codons figurant dans ce tableau). c) Nomme le type de conséquence.
3. Définis : mutation, agent mutagène, allèle, gène polymorphe, clone cellulaire.
4. Pour chaque situation, indique s'il s'agit d'une mutation somatique ou germinale et si elle peut être transmise aux enfants : a) une mutation dans une cellule de la peau du bras ; b) une mutation dans une cellule souche à l'origine des spermatozoïdes ; c) une mutation dans un neurone ; d) une mutation dans une cellule précurseur des ovules.
5. Associe chaque agent à son effet principal sur l'ADN : rayons UV, rayons X, benzo[a]pyrène, 5-bromo-uracile. Effets : cassures des brins ; formation d'adduits ; dimères de thymine ; analogue de base qui s'apparie de façon ambiguë.

Niveau 2 : type bac

6. Dans une population de 500 personnes, on étudie un gène à deux allèles, B1 et B2. On compte 320 homozygotes B1//B1, 160 hétérozygotes B1//B2 et 20 homozygotes B2//B2. a) Calcule la fréquence de chaque allèle. b) Le gène est-il polymorphe dans cette population ? Justifie. c) Explique l'origine de l'allèle B2.
7. Chez une plante à fleurs normalement violettes, on observe sur une fleur un secteur blanc, en forme de triangle, couvrant environ le quart d'un pétale. Les graines issues de cette fleur donnent toutes des plantes à fleurs violettes. a) Propose une explication à l'apparition du secteur blanc. b) Explique pourquoi le caractère n'est pas transmis. c) Explique pourquoi le secteur a une forme et une taille définies.
8. On irradie des bactéries par des doses croissantes de rayons X et l'on mesure la survie et la fréquence des mutants résistants à un antibiotique parmi les survivantes.
Dose (Gy) : 0 ; 50 ; 100 ; 200. Survie : 100 % ; 60 % ; 30 % ; 5 %. Fréquence de mutants résistants (par million de survivantes) : 0,2 ; 3 ; 8 ; 20. a) Décris les résultats. b) Montre que les rayons X sont un agent mutagène et précise la nature des lésions qu'ils provoquent. c) Les mutants résistants observés à dose nulle ont-ils été créés par l'antibiotique ? Justifie.
9. Le gène d'une enzyme commence par : AUG GGG CAC UGU AAG UGG GAG... (séquence de l'ARNm). On découvre trois allèles mutants : allèle 1, insertion d'un A après le 6^e nucléotide ; allèle 2, substitution du 18^e nucléotide (G remplacé par A) ; allèle 3, délétion des nucléotides 13 à 15. a) Écris la séquence de chaque allèle. b) Prévois la conséquence de chaque mutation sur la protéine (les codons GGG : Gly, ACA : Thr, CUG : Leu, UAA : stop sont à ajouter au tableau du cours). c) Classe les allèles du plus au moins probablement fonctionnel.

Niveau 3 : vers le PASS

10. Le taux de mutation spontanée est d'environ $1,2 \times 10^{-8}$ par nucléotide et par génération chez l'être humain. a) Calcule le nombre moyen de mutations nouvelles dans le génome diploïde ($6,4 \times 10^9$ nucléotides) d'un enfant. b) Environ 1,5 % du génome est codant. Calcule le nombre moyen de mutations nouvelles dans les séquences codantes. c) Explique pourquoi la plupart de ces mutations n'ont aucun effet sur le phénotype.
11. Dans une leucémie myéloïde chronique, les cellules malades de la moelle osseuse portent un chromosome 22 raccourci et un chromosome 9 allongé ; les autres cellules du patient (peau, par exemple) ont un caryotype normal. a) Nomme le type de mutation et justifie. b) Dis s'il s'agit d'une mutation somatique ou germinale et justifie à partir des données. c) Explique pourquoi toutes les cellules leucémiques du patient portent la même anomalie. d) Ce patient risque-t-il de transmettre cette anomalie à ses enfants ?
12. QCM : indique pour chaque proposition si elle est vraie ou fausse et justifie.
- A. Une mutation faux-sens modifie toujours la fonction de la protéine. B. Une insertion de 6 nucléotides dans la séquence codante décale le cadre de lecture. C. Les UV augmentent la fréquence des mutations parce que les cellules en ont besoin pour s'adapter au soleil. D. La réparation par excision utilise le brin complémentaire intact comme modèle. E. Une mutation germinale est présente dans toutes les cellules de l'enfant qui en hérite.
13. On compare la séquence du gène de la β -globine chez 1 000 personnes d'une région où le paludisme est fréquent. On trouve 640 personnes A//A, 320 personnes A//S et 40 personnes S//S. a) Calcule la fréquence de l'allèle S. b) Dans une région sans paludisme, cette fréquence est inférieure à 1 %. Propose une explication à cet écart. c) Montre que l'effet d'une mutation sur la survie dépend à la fois du génotype et de l'environnement.

Corrigés

1. a) GAG $\rightarrow$ GAA : **substitution**, les deux codons codent le glutamate : **mutation silencieuse**, protéine inchangée.
- b) UGG $\rightarrow$ UAG : **substitution**, le codon du tryptophane devient un codon stop : **mutation non-sens**, protéine raccourcie. c) CAC $\rightarrow$ CAU : **substitution**, les deux codons codent l'histidine : **mutation silencieuse**. d) AAG $\rightarrow$ GAG : **substitution**, la lysine est remplacée par le glutamate : **mutation faux-sens**.
2. a) Séquence initiale : A U G A A A U G G C A C G A G U A A. Le 5^e nucléotide est le deuxième A du codon AAA. Après délétion : A U G A A U G G C A C G A G U A A..., découpée en codons : AUG AAU GGC ACG AGU AA....
- b) Ancienne séquence : **Met Lys Trp His Glu stop**. Nouvelle séquence : Met, puis AAU, GGC, ACG, AGU, qui ne figurent pas dans le tableau du cours mais sont des codons différents des codons d'origine : **Met puis une suite d'acides aminés entièrement différente** à partir du 2^e codon, et le codon stop initial n'est plus lu dans le cadre. c) La délétion d'un seul nucléotide (non multiple de 3) provoque un **décalage du cadre de lecture** : tous les codons en aval sont modifiés, la protéine est presque toujours non fonctionnelle.
3. **Mutation** : modification rare, accidentelle et héréditaire de la séquence de l'ADN. **Agent mutagène** : facteur de l'environnement (physique ou chimique) qui augmente la fréquence des mutations. **Allèle** : version d'un gène, qui diffère des autres versions par sa séquence. **Gène polymorphe** : gène

qui possède dans une population au moins deux allèles, dont le plus fréquent a une fréquence inférieure à 99 %. **Clone cellulaire** : ensemble de cellules issues d'une même cellule par mitoses, génétiquement identiques en l'absence de nouvelle mutation.

4. a) Cellule de peau : **somatique, non transmise**. b) Cellule souche des spermatozoïdes : **germinale, transmissible** par un spermatozoïde porteur. c) Neurone : **somatique, non transmise**. d) Précurseur des ovules : **germinale, transmissible** par un ovule porteur.
5. Rayons UV : dimères de thymine. Rayons X : cassures des brins. Benzo[a]pyrène : formation d'adduits. 5-bromo-uracile : analogue de base qui s'apparie de façon ambiguë.
6. a) Nombre total d'allèles : $2 \times 500 = 1\,000$. Allèles B1 : $2 \times 320 + 160 = 800$. Allèles B2 : $160 + 2 \times 20 = 200$. Fréquence de B1 = $800/1\,000 = 0,8$; fréquence de B2 = $200/1\,000 = 0,2$. Vérification : $0,8 + 0,2 = 1$.
b) L'allèle le plus fréquent, B1, a une fréquence de 80 %, inférieure à 99 % : **le gène est polymorphe** dans cette population. c) L'allèle B2 est issu d'une **mutation** de la séquence du gène, survenue dans une cellule germinale d'un ancêtre, puis transmise de génération en génération.
7. a) Une **mutation somatique** s'est produite, au cours du développement du pétale, dans une cellule qui contribuait à la synthèse du pigment violet (par exemple dans un gène d'une enzyme de la voie de synthèse du pigment). Cette cellule a donné par mitoses un **clone** de cellules mutantes incapables de produire le pigment : le secteur blanc.
b) La mutation a touché une cellule du pétale, qui ne participe pas à la formation des gamètes : elle **n'est pas germinale**, donc les graines (issues des cellules reproductrices) ne la portent pas. c) Toutes les cellules du secteur descendent de la même cellule mutée : leur ensemble occupe la zone produite par les divisions de cette cellule. Sa **taille dépend du moment de la mutation** (plus elle est précoce, plus le clone est grand) et sa forme dépend de l'orientation des divisions et de la croissance du pétale.
8. a) Quand la dose augmente de 0 à 200 Gy, la survie diminue de 100 % à 5 % et la fréquence des mutants résistants augmente de 0,2 à 20 par million de survivantes, soit **100 fois plus**.
b) La fréquence des mutations augmente avec la dose : les rayons X sont un **agent mutagène**. Ce sont des rayonnements ionisants qui provoquent des **cassures** des brins d'ADN ; mal réparées, elles conduisent à des mutations ponctuelles et chromosomiques. Les fortes doses, en endommageant trop l'ADN, tuent aussi les cellules. c) **Non**. À dose nulle, on observe 0,2 mutant par million : ce sont des **mutations spontanées**, apparues au hasard avant le contact avec l'antibiotique. L'antibiotique ne fait que **révéler** (sélectionner) les mutants préexistants en tuant les autres. Une mutation n'est jamais provoquée par son utilité.
9. a) Séquence initiale (nucléotides numérotés) : AUG GGG CAC UGU AAG UGG GAG.
Allèle 1 (A inséré après le 6^e nucléotide) : AUG GGG ACA CUG UAA GUG GGA G... Allèle 2 (18^e nucléotide G remplacé par A) : le 18^e nucléotide est le 3^e du 6^e codon UGG : AUG GGG CAC UGU AAG UGA GAG. Allèle 3 (délétion des nucléotides 13 à 15, soit le codon AAG) : AUG GGG CAC UGU UGG GAG. b) Protéine normale : Met Gly His Cys Lys Trp Glu... Allèle 1 : Met Gly Thr Leu stop : décalage du cadre de lecture puis codon stop précoce, **protéine de 4 acides aminés**, non fonctionnelle. Allèle 2 : UGG (Trp) devient UGA (stop) : **mutation non-sens**, protéine arrêtée après 5 acides aminés (Met Gly His Cys Lys), non fonctionnelle. Allèle 3 : délétion de 3 nucléotides, pas de décalage : **perte d'un seul acide aminé** (Lys), le reste est conservé : Met Gly His Cys Trp Glu... c) **Allèle 3** (un acide aminé en moins, fonction éventuellement conservée) est le plus probablement fonctionnel ; **les allèles 1 et 2** donnent des protéines tronquées dès le début et sont presque certainement non fonctionnels.

10. a) Nombre moyen = $1,2 \times 10^{-8} \times 6,4 \times 10^9 = 7,68 \times 10^1$, soit **environ 77 mutations nouvelles** par enfant.

b) $1,5\%$ de 77 = $0,015 \times 77 \approx 1,2$ **mutation** dans les séquences codantes en moyenne. c) La grande majorité des mutations se situent hors des séquences codantes et hors des régions de contrôle, où elles n'ont pas d'effet. Parmi celles qui touchent une séquence codante, certaines sont **silencieuses** (redondance du code), d'autres sont faux-sens sans effet notable sur la fonction. Enfin, chez un diploïde, une mutation qui inactive un exemplaire est souvent compensée par l'autre allèle : la plupart des mutations sont **neutres** pour le phénotype.

11. a) Un fragment du chromosome 22 se retrouve sur le chromosome 9 (et un fragment du 9 sur le 22) : c'est une **translocation**, mutation chromosomique de structure entre deux chromosomes non homologues.

b) L'anomalie n'est présente que dans les cellules de la moelle osseuse, pas dans les cellules de la peau : elle est apparue **après** la formation de la cellule-œuf, dans une cellule de la moelle. C'est une **mutation somatique**. Une mutation germinale aurait été présente dans toutes les cellules. c) Les cellules leucémiques sont toutes issues, par mitoses successives, de la **même cellule mutée** : elles forment un **clone** et portent donc toutes la même translocation. d) **Non**, une mutation somatique n'est pas présente dans les cellules germinales et ne peut pas être transmise.

12. A. **Faux**. Une mutation faux-sens remplace un acide aminé ; si celui-ci est hors des régions importantes de la protéine ou remplacé par un acide aminé aux propriétés voisines, la fonction peut être conservée.

B. **Faux**. 6 est un multiple de 3 : deux codons sont ajoutés, sans décaler le cadre de lecture (sauf si l'insertion crée un codon stop). C. **Faux**. Les mutations sont aléatoires et ne sont pas produites en réponse à un besoin ; les UV augmentent leur fréquence en endommageant l'ADN (dimères de thymine). D. **Vrai**. Après excision du fragment lésé, l'ADN polymérase resynthétise le fragment par complémentarité avec le brin intact. E. **Vrai**. Le gamète porteur transmet la mutation à la cellule-œuf, dont toutes les cellules de l'enfant sont issues par mitoses.

13. a) Nombre d'allèles : $2 \times 1\,000 = 2\,000$. Allèles S : $320 + 2 \times 40 = 400$. Fréquence de S = $400/2\,000 = 0,2$, soit **20 %**.

b) Dans la région où le paludisme est fréquent, les hétérozygotes A//S résistent mieux au paludisme : ils survivent et se reproduisent davantage, ce qui maintient l'allèle S à une fréquence élevée malgré l'effet défavorable de l'état S//S. Dans une région sans paludisme, cet avantage disparaît et l'allèle S, défavorable à l'état homozygote, reste **rare** (moins de 1 %). La différence de fréquence s'explique par une **sélection naturelle qui dépend du milieu**. c) L'allèle S est **défavorable chez les homozygotes S//S** (drépanocytose) dans tous les milieux, **favorable chez les hétérozygotes A//S** là où sévit le paludisme, et sans avantage chez ces mêmes hétérozygotes en l'absence de paludisme. L'effet d'une mutation sur la survie dépend donc **du génotype (une ou deux copies) et de l'environnement**.