

## Activité 4 : Les conséquences des mutations

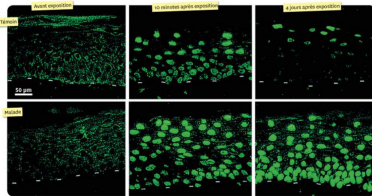
Les mutations sont des modifications rares, aléatoires et spontanées de la séquence nucléotidique de l'ADN. Leur fréquence peut être augmentée par l'exposition à des agents mutagènes.

Quelles sont les conséquences des mutations ?

Exploitez les documents dont vous disposez pour rédiger une synthèse structurée répondant au problème posé.

### 1 L'effet des UV sur les cellules de la peau d'un individu sain et d'un malade souffrant de xeroderma pigmentosum.

Les personnes atteintes de *xeroderma pigmentosum* (XP), une maladie génétique, sont hypersensibles aux UV. La mort des cellules qui en résulte provoque l'apparition de taches brunes sur la peau et l'accumulation de mutations cause la survenue de cancers est 4 000 fois plus élevée chez les malades. Des chercheurs ont reconstitué une peau « artificielle » dans des boîtes de culture, à partir de fragments de peau prélevés chez des individus malades et chez des témoins. Ces préparations ont été exposées aux UV puis incubées avec des anticorps se fixant aux dimères de thymine et émettant une fluorescence verte.



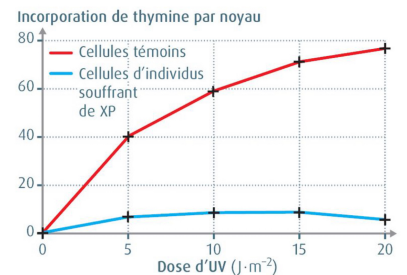
© F. Benoit, D. Asselineau, C. Vieux, O. Chevalier-Lagente, B. Boudgnot, A. Sorcin et T. Mignot, « Clonal expansion of cancer-prone cells revealed by reconstruction of DNA repair-deficient xeroderma pigmentosum skin in vitro », *PNAS* July 3, 2008 vol.98, 14767-7672 © 2008 by The National Academy of Sciences of the USA

### 2 Des enzymes inactives chez les malades.

Des mutations inactivant différents gènes peuvent être à l'origine du *xeroderma pigmentosum*. Chacun de ces gènes accélère la synthèse d'une enzyme essentielle au fonctionnement d'un système de réparation qui élimine, sur la double hélice d'ADN, un fragment d'ADN simple brin d'une trentaine de nucléotides contenant un dimère de thymine. Une ADN polymérase synthétise ensuite un fragment d'ADN qui remplace le fragment éliminé.

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

### 3 L'incorporation de thymine par l'ADN polymérase en phase G1 du cycle cellulaire, dans des cellules en culture exposées aux UV.



© Coll. Archives Boiss

### 4 Mutation somatique et mutation germinale.

Certaines mutations perturbent le fonctionnement de la cellule au point de provoquer sa mort. Si la cellule survit, deux situations peuvent se présenter. Quand la mutation apparaît dans des cellules non reproductrices de l'organisme (mutation somatique) qui se divisent par mitose, elle induit l'apparition de cellules mutantes identiques, qui toutes descendent de la cellule ayant subi la mutation initiale. Ces cellules sont alors des clones. La mutation peut aussi survenir dans un tissu qui se différenciera en cellules reproductrices (mutation germinale) : elle est potentiellement héréditaire. Si les cellules reproductrices mutées prennent part à la fécondation, la mutation sera en effet transmise à la génération suivante.

### 1 MC1R, une protéine impliquée dans la pigmentation de la peau.

La couleur de la peau dépend de l'exposition au soleil et de l'expression de plusieurs gènes, dont le gène *MC1R*, qui dirige la synthèse de la protéine du même nom. Lorsque la protéine *MC1R* est activée, le mélanocyte (cellule de la peau) produit un pigment brun-noir. Sinon, un pigment de couleur rouge-jaune est produit.

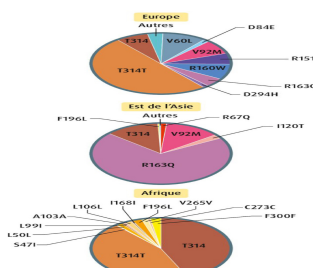
### 2 Séquences partielles de différents allèles du gène MC1R et phénotypes associés.

Il existe de nombreux allèles différents du gène *MC1R* dans l'espèce humaine. La notation V60L signifie qu'en position 60, l'acide aminé Valine (V) a été remplacé par un acide aminé Leucine (L).

| Variants alléliques du gène MC1R | Nature de la mutation                     | Impact sur l'expression de la protéine MC1R                  | Phénotypes associés           |
|----------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| T314 (allèle ancestral)          | Pas de mutation (séquence d'origine)      | Expression normale                                           | Forte pigmentation de la peau |
| T347                             |                                           | Aucun impact sur la protéine                                 |                               |
| R160W                            | Substitution d'un nucléotide par un autre | Densité plus faible de la protéine à la surface des cellules | Peau claire et cheveux roux   |
| D294H                            |                                           | Moindre capacité de la protéine à s'activer                  |                               |
| Allèle « roux »                  | Insertion d'un nucléotide                 | Protéine plus courte et non fonctionnelle                    |                               |

### 4 La répartition des allèles du gène MC1R dans trois régions du monde.

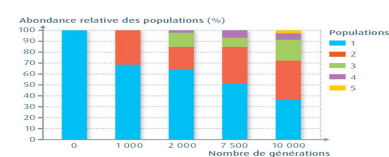
Les fréquences des différents allèles du gène *MC1R* ont été quantifiées dans plusieurs régions du monde.



© Adaptation Ménézi

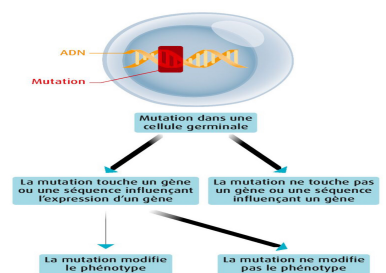
### 4 L'évolution de la diversité génétique de bactéries issues d'une population sur 10 000 générations.

En 1988, une expérience originale a été initiée aux États-Unis. Des bactéries *Escherichia coli* possédant toutes le même génome ont été mises en culture. Tous les jours, les cultures ont été répliquées pour permettre aux bactéries de continuer à se diviser. Toutes les 500 générations, des cellules ont été congelées en vue de les analyser plus tard et notamment de séquencer leur génome. En 2011, on a ainsi pu suivre l'évolution des génomes des bactéries d'une même population bactérienne initiale sur plus de 50 000 générations. Au fur et à mesure de l'expérience, on observe l'apparition progressive de plusieurs populations bactériennes. Ces populations diffèrent entre elles par une ou plusieurs mutations.



© Adaptation Ménézi

### 4 Quelques conséquences possibles d'une mutation germinale.



© Adaptation Ménézi