

## Thème 1A : Expression, stabilité, variation du patrimoine génétique

## I/ Reproduction conforme de la cellule et réPLICATION de l'ADN



## **Introduction** : Rappels de Troisième et Seconde

Compléter avec les mots suivants : *variable, information, génétique, codée, transgénèse, universel, versions, caractère, séquence, mutation, universel, de l'information génétique.*

## L'ADN, support de l'

Acquisition d'un caractère :

= transfert d'un gène

## L'ADN, une molécule .....

2 ..... d'un  
même .....

## Protéine 1

Protéine 2

### Allèle 1

CTCCCGCACTA

C T G C G G A G T A  
G A C G C C T C A T

C	G	G	C	G	G	A	G	T	A
G	C	C	G	C	C	T	C	A	T

Toutes les cellules de l'organisme proviennent des divisions successives d'une cellule œuf. Toutes les cellules de l'organisme possèdent l'ensemble du programme génétique identique à la cellule œuf.

## Comment expliquer la transmission conforme et globale de l'information génétique de cellule à cellule au sein de l'organisme ?

## A/ Les chromosomes au cours du cycle cellulaire

## TP1 : Le matériel génétique au cours du cycle cellulaire.

**Liste des trous :** alignés, cellule fille, chromatides, condense, cytdiérèse, deux, deux, division, décondensent, identiques, migrant, plaque équatoriale, pôle cellulaire, une, visibles, 46

**La mitose** est la ..... d'une cellule (cellule mère) en ..... cellules filles ..... : les caractéristiques du caryotype (nombre ..... et morphologie des chromosomes) sont conservées.

Les chromosomes, supports de l'information génétique, ne sont ..... qu'au moment de la mitose.

La mitose est classiquement divisée en plusieurs phases permettant de comprendre le phénomène .....

### 1. prophase (*pro* : en avant)

La chromatine du noyau se ..... et les chromosomes à ..... chromatides deviennent visibles au microscope optique, l'enveloppe nucléaire se déchire.

### 1. métaphase (*meta* : transformation)

Les chromosomes à deux chromatides sont condensés au maximum et ....., centromères sur l'équateur de la cellule. L'ensemble des chromosomes alignés forme une .....

### 1. anaphase (*ana* : en haut)

Clivage des centromères de chaque chromosome et séparation des ..... de chaque chromosome qui ..... chacune en un sens opposé vers chaque ..

### 1. télophase (*télos* : fin)

Les chromosomes à ..... chromatide se ....., l'enveloppe nucléaire se reforme dans chaque nouvelle ..... et le cytoplasme se sépare. La ..... (séparation en deux du cytoplasme) sépare les deux nouvelles cellules et marque la fin de la mitose.

**Liste des trous :** 1 chromatide, 2 chromatides, 4 phases, caryotype, chromatides, condensé, conforme, deux, d'une molécule d'ADN, même

La mitose est une division cellulaire en .....

La mitose permet une répartition égale des ..... sœurs dans les 2 cellules filles : les caractéristiques du ..... sont conservées (même nombre et même morphologie.)

Chaque chromatide sœur étant constituée ..... identique, les 2 cellules-filles héritent de la ..... information génétique issue de la cellule mère.

La mitose est une reproduction cellulaire .....

La mitose est l'étape pendant laquelle les chromosomes sont principalement dans un état .....

La mitose est le passage du chromosome à ..... au chromosome à .....

Pendant une mitose, la quantité d'ADN d'une cellule est divisée par....., ce qui correspond à la séparation des chromatides de chaque chromosome.

**Liste des mots : G1, cycle cellulaire, deux, deux, doublement des chromosomes, décondensés, interphase, invisible, préparation de la mitose, repos, une**

On appelle ..... l'intervalle entre chaque division cellulaire.

Un cycle cellulaire est la succession d'une ..... et d'une mitose.

L'interphase est constituée de plusieurs étapes : ..... (croissance cellulaire) où les chromosomes ont ..... chromatide décondensée, S ( ..... ) où les chromosomes ont ..... chromatides à la fin de cette phase et G2 ( ..... ) où les chromosomes ont ..... chromatides. Les chromosomes sont ..... lors de l'interphase et sont sous forme de chromatine, ..... au microscope optique.

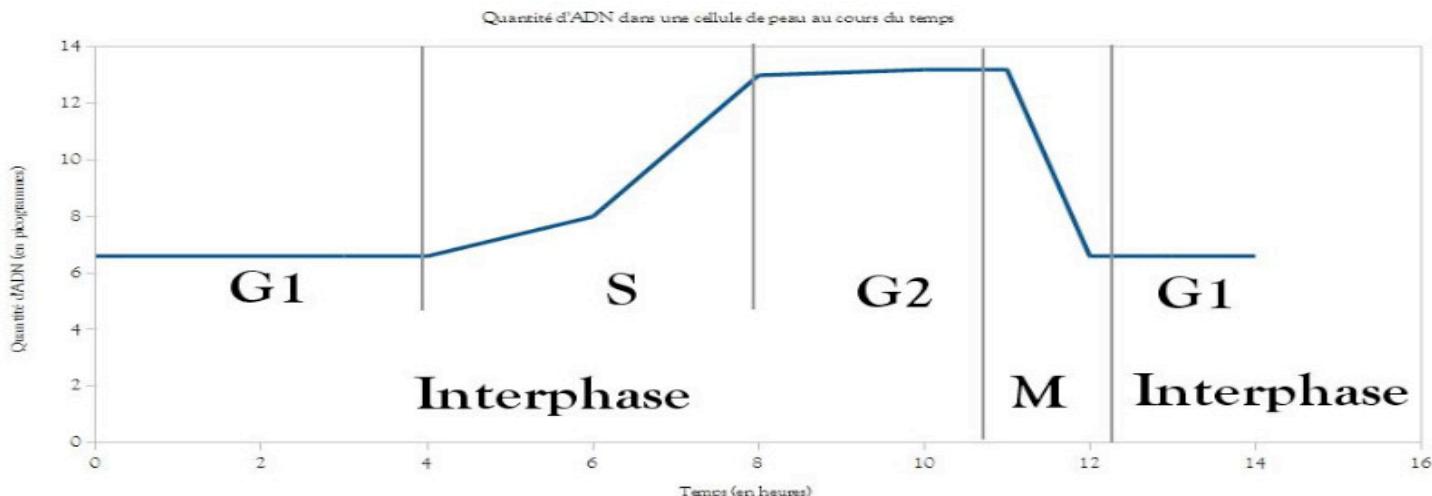
On appelle G<sub>0</sub> l'état de ..... des cellules qui ne se divisent pas.

## B/ Le prélude nécessaire à la mitose : la duplication de l'ADN



### TP 2 : La duplication de l'ADN

**Liste des trous :** ancien, chromatides, chromatides, complémentarité, copie, deux, deux, double, départ, guanine, modèle, même, semi conservatif, thymine

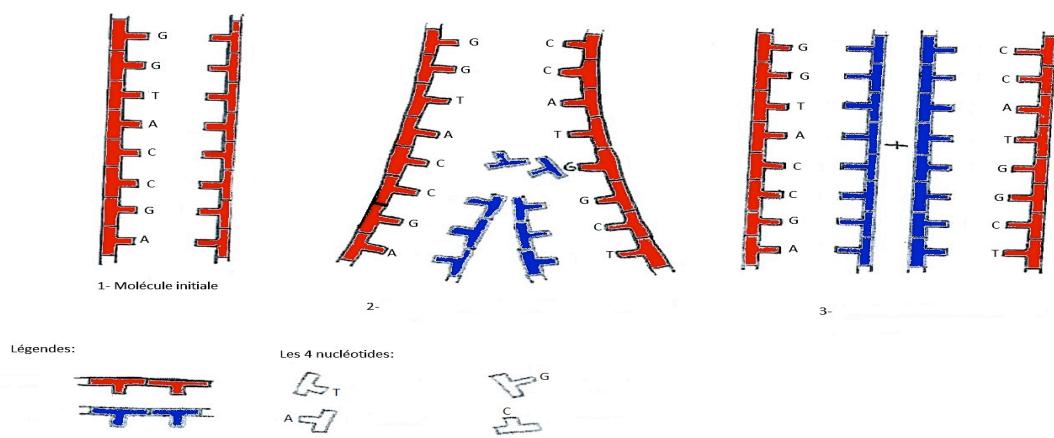


Pendant une mitose, la quantité d'ADN d'une cellule est divisée par ..... ce qui correspond à la séparation des chromatides de chaque chromosome. Dans les heures précédentes d'une mitose, on observe que la quantité d'ADN d'une cellule ..... et chaque chromosome apparaît constitué de deux .....

Avant de se diviser par mitose, une cellule réalise la réPLICATION ..... de ses molécules d'ADN : ..... de l'information génétique basée sur la ..... des bases (l'adénine s'associe à la ..... et la ..... s'associe à la cytosine ) dont chaque brin de départ a servi de ..... à la synthèse du nouveau brin. Chaque nouvelle molécule d'ADN est formée d'un brin ..... et d'un brin nouveau. (voir schéma à connaître)

Les 2 molécules d'ADN issues de la réPLICATION ont ainsi la ..... séquence nucléotidique que la molécule d'ADN de ..... Ces 2 molécules forment les ..... chromatides identiques d'un chromosome à 2 ..... , nécessaire avant la mitose.

Schématisation du mécanisme semi-conservatif



## II/ Variabilité génétique et mutation de l'ADN



*Comment expliquer la variabilité génétique entre les cellules et les individus ?*

### TP3 : Les mutations de l'ADN, à l'origine de la variabilité

**Liste des trous:** additions, agents mutagènes, allèles, biodiversité génétique, délétions, enzymatiques, facteurs de l'environnement, fréquences, germinale, létale, mutations, non, nucléotides, réparation, somatique, spontanées, substitutions

#### **A / Les mutations sont des modifications aléatoires de l'ADN**

##### **Bilan activité 1 et 2**

Pendant ou en dehors de la réPLICATION de l'ADN, des modifications ..... de ..... peuvent survenir : ce sont des .....

Le plus souvent, les modifications sont réPARÉES par des systèmes ..... mais certaines modifications échappent au système de ..... et deviennent des mutations. Si la mutation n'est pas ..... (=n'empêche pas la survie de la cellule), elle sera transmise aux cellules issues des divisions de la cellule mutée (clone).

Il existe trois types de mutations :

- les ..... d'un nucléotide par un autre: un nucléotide est changé par un autre. Ex: le nucléotide A remplace le nucléotide T dans la séquence nucléotidique.
- les ..... d'un ou plusieurs nucléotides : un nouveau nucléotide est rajouté dans la séquence nucléotidique.
- les ..... ou pertes d'un ou plusieurs nucléotides : un nucléotide disparaît de la séquence nucléotidique.

Complétez le schéma suivant :

##### **Différents types de mutations ponctuelles**

C A C T G G A A T T T G ADN brin transcrit

##### **Addition**

C A C T G G A A T T T G ADN avant  
ADN après

##### **Délétion**

C A C T G G A A T T T G ADN avant  
ADN après

##### **Substitution**

C A C T G G A A T T T G ADN avant  
ADN après

## B/ Les agents mutagènes de l'environnement augmentent les probabilités de mutations

### Bilan activité 2

Des ..... comme les ultraviolets, les rayonnements radioactifs, des produits chimiques (benzène...), la cigarette augmentent les ..... des mutations. Les mutations peuvent donc être induites par des .....

## C/ Les mutations sont source aléatoire de biodiversité

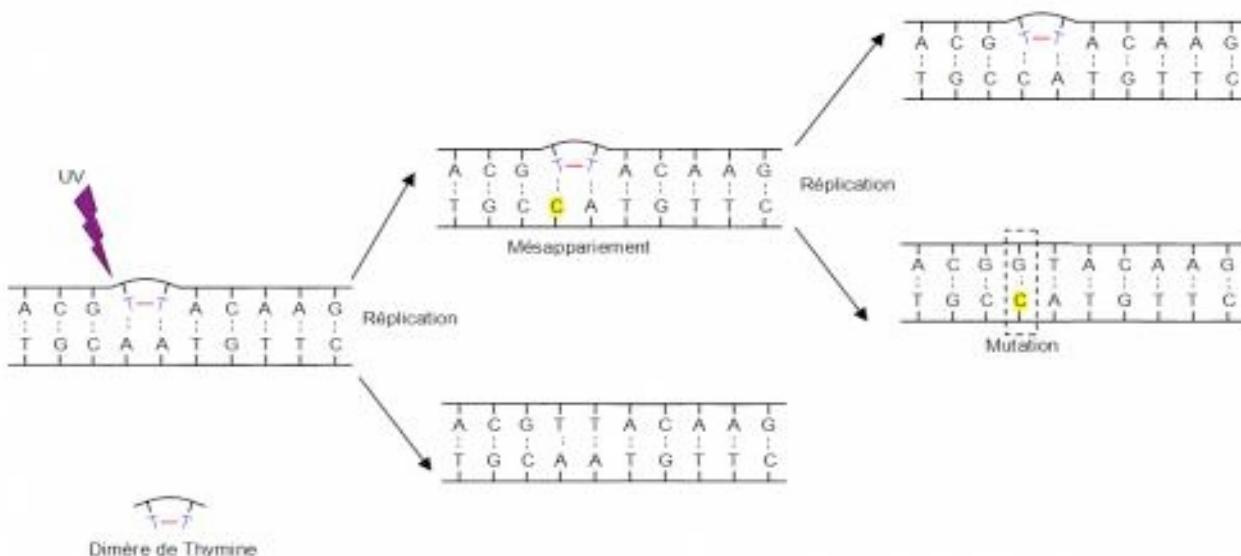
Les mutations peuvent affecter un gène :

- d'une cellule ..... La mutation apparaîtra uniquement dans les clones de cette cellule et sera ..... héréditaire (= non transmise à la descendance). Elle disparaîtra à la mort de l'individu.
- D'une cellule ..... qui se différencie en gamète. La mutation deviendra héréditaire et sera transmise à la descendance.

Les mutations germinales sont la source de l'apparition des différents ..... des gènes et donc à l'origine de la ..... des espèces (biodiversité individuelle), l'un des trois niveaux de biodiversité du monde vivant.

### Action des UV sur l'ADN

Les UV provoquent la formation de liaisons entre 2 Thymines adjacentes, ce qui déforme la molécule d'ADN et bloque la plupart des ADN polymérasases- ce blocage est à l'origine de l'effet létal des UV. Lorsque certaines polymérasases réussissent à passer ces dimères, elles génèrent souvent des mésappariements



### III/ L'expression du patrimoine génétique

Le **phénotype** est l'ensemble des caractères observables d'un individu dans un environnement donné.

Comment expliquer que les individus d'une même espèce présentent des phénotypes différents?



#### A/ Le phénotype peut être défini à plusieurs échelles

##### **1. Le phénotype macroscopique**

A l'échelle de l'organisme on peut observer des caractères :

- **morphologiques** (couleur de la peau, des yeux, forme des yeux, forme des organes externes, taille...),
- **anatomiques** (qui concerne les organes : taille, forme...)
- **caractères physiologiques** (fonctionnement interne de l'organisme = état de santé de l'individu) et **comportementaux**.

L'ensemble de ces caractères d'un individu constitue son **phénotype macroscopique**.

##### **2. Le phénotype cellulaire**

Ce sont les cellules qui composent tous nos organes qui font fonctionner notre organisme. Si une cellule est « anormale » un ou des organes fonctionneront mal et le phénotype macroscopique sera modifié.

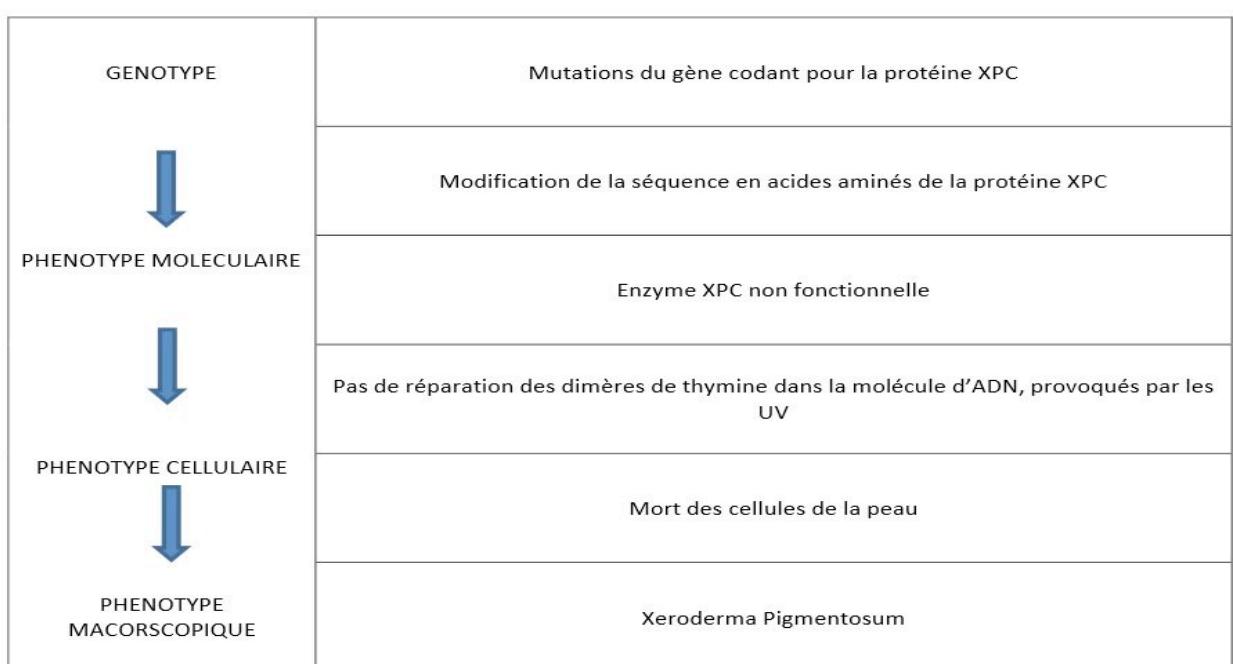
Le phénotype cellulaire est caractérisé par la forme et la fonction des cellules.

##### **3. Le phénotype moléculaire dépend des protéines**

La forme et le fonctionnement d'une cellule (= phénotype cellulaire) dépend des **protéines** qu'elle contient. Toutes les cellules d'un organisme possèdent le même génotype mais ne présentent pas le même phénotype moléculaire. Certaines protéines ne sont produites que dans certaines cellules, leurs conférant ainsi leur fonction.

**Le phénotype moléculaire est à l'origine du phénotype cellulaire qui est lui-même à l'origine du phénotype macroscopique. Une protéine est donc à l'origine d'un phénotype macroscopique.**

Relations entre les génotypes et les différentes échelles du phénotype chez les individus atteints de Xeroderma Pigmentosum



## B/ Les protéines sont le support des phénotypes moléculaires

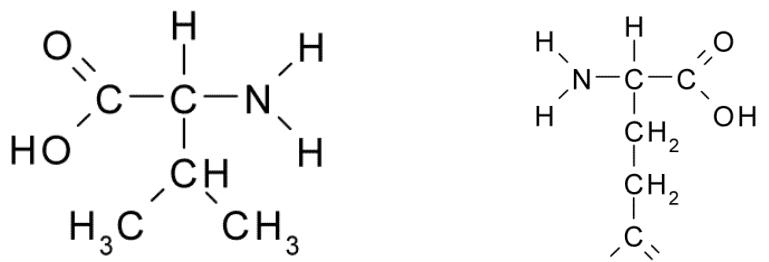
### a) Les protéines sont des macromolécules d'acides aminés

Les acides aminés sont des petites molécules organiques (C, H, O =vivant) azotées (N) constitutives des protéines, possédant :

- une fonction acide : COOH;
- une fonction amine : NH<sub>2</sub>;
- une chaîne latérale ou radical dont la nature (acide, soufrée, basique...) détermine les propriétés de chaque acide aminé.

Il existe 20 acides aminés nécessaires pour fabriquer les protéines, qui diffèrent par leur **radical R**. Chez l'Homme, 8 acides aminés sont indispensables et doivent être amenés par l'alimentation.

Entourer R sur ces deux aa



Valine (Val)

Acide glutamique (Glu).

### b) Les structures des protéines

Une protéine est caractérisée par :

- le nombre d'acides aminés qu'elle contient,
- la séquence de ces acides aminés qui détermine sa structure primaire (multitude de combinaisons possibles entre les 20 acides aminés, ce qui explique la diversité des protéines). Une protéine peut être constituée de plusieurs chaînes peptidiques.
- une configuration spatiale tridimensionnelle qui résulte du repliement de la structure primaire et dépend donc de l'ordre d'enchaînement des acides aminés.

**La fonction d'une protéine dépend de sa structure spatiale tridimensionnelle, elle-même déterminée par sa séquence en acides aminés. Des modifications de la séquence des acides aminés peuvent avoir des répercussions sur l'activité de la protéine, ce qui peut entraîner des modifications du phénotype au niveau cellulaire et donc macroscopique. (bilan TP4)**

**Comment expliquer les différences de séquences en acides aminés entre protéines à l'origine des différents phénotypes ?**

## C/ La transcription de l'ADN en ARN pré-messager dans le noyau

### TP5 : La transcription de l'ADN en ARN

**Liste des trous :** A, A, ATG, C, libération, polymérisation, brins, complémentarité, enzyme, fermeture, monobrin, noyau, première, transcrit

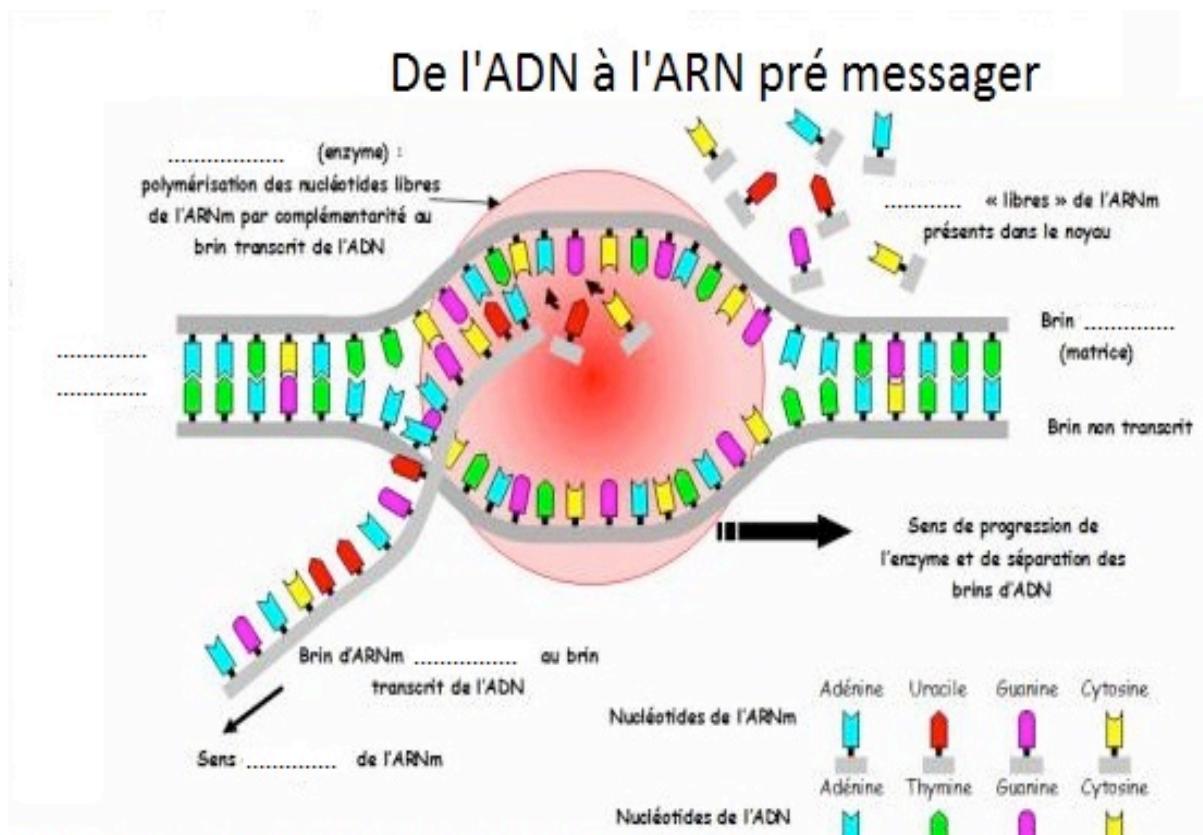
La transcription est la ..... étape de la synthèse des protéines. Elle se déroule dans le ..... Les étapes sont les suivantes :

- Une ..... ouvre la molécule d'ADN : séparation des 2 ..... d'ADN.

- Par ..... , il y a synthèse du brin d'ARNm : les ribonucléotides s'associent par 2. G (guanine) se place en face de ..... (cytosine), C en face de G, ..... (adénine) en face de T (thymine) et U (uracile) en face de .....
- Transcription du brin ..... de l'ADN de la gauche vers la droite
- ..... des ribonucléotides entre eux pour former la chaîne ..... d'ARN pré messager
- ..... de l'ARN pré messager formé et ..... de l'ADN.

La transcription commence par TAC au niveau du brin transcrit (ce qui correspond à ..... au niveau du brin non transcrit)

L'ARN pré-messager est donc la séquence complémentaire du gène dont il est issu.



Mots à placer : Molécule d'ADN, d'allongement, complémentaire, transcrit, ARN polymérase, nucléotides

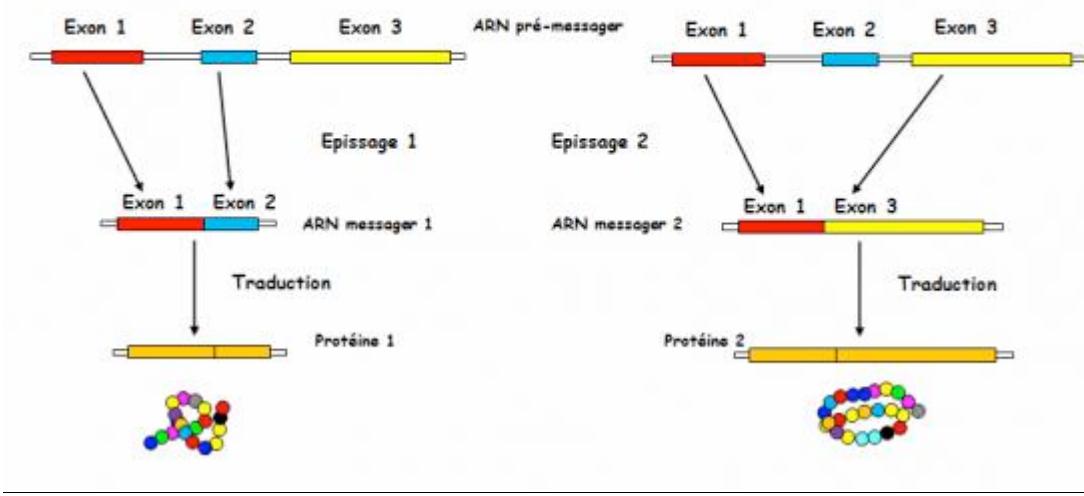
Les molécules d'ARN sont constituées d'un seul brin alors que les molécules d'ADN en ont deux (double hélice).

## D/ La maturation de l'ARN pré-messager en ARN messager dans le noyau

**Liste des trous :** assemblés, épissage, maturation, plusieurs, pores, éliminés

Après la transcription, l'ARN pré-messager subit une ..... : les exons sont ..... alors que les introns sont ..... pour former l'ARN messager. Ce processus se nomme l' ..... alternatif. Ainsi, à partir d'un même ARN pré messager, on peut obtenir ..... ARNm.

**L'épissage alternatif :** à partir d'un même transcript primaire, on peut obtenir plusieurs ARNm matures différents en faisant une sélection variable des exons existants. D'après le dossier « *Les mécanismes de l'évolution* » : [http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/evolution/evol/traits\\_2.html](http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/evolution/evol/traits_2.html)

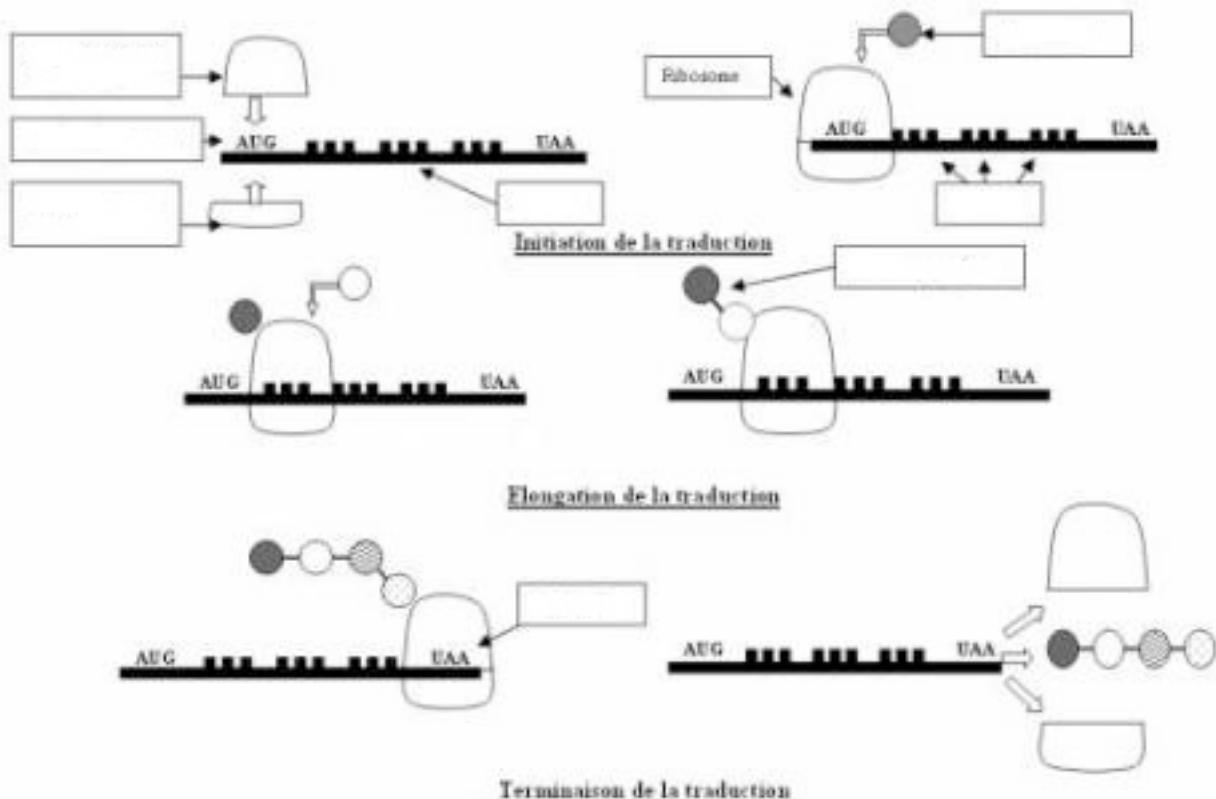


## E/ La traduction de l'ARNm en protéine dans le cytoplasme

**Liste des trous :** AUG, initiation, terminaison, codon, cytoplasme, libération, méthionine, protéine, stop, triplets, élongation

Cette étape a lieu dans le ..... de la cellule. Elle permet la synthèse de la protéine à partir de la traduction de l'ARNm :

1. ..... de la synthèse: un ARNt porteur de l'acide aminé ..... se fixe sur le codon initiateur. Un second acide aminé se fixe sur le 2eme ..... . Assemblage des 2 premiers acides aminés.
2. ..... de la chaîne polypeptidique : les ribosomes font correspondre aux ..... de ribonucléotides les acides aminés correspondants grâce au code génétique. Les ribosomes associent les acides aminés pour former une .....
3. ..... de la synthèse: quand le ribosome arrive à un codon ..... , il y a ..... de la protéine qui va assurer sa fonction dedans ou en dehors de la cellule.



Le mot traduction n'est pas choisi au hasard, il s'agit de passer d'une information à «4 lettres» AGCU contenues dans l'ARNm, à une information à «20 lettres» qui sont les 20 acides aminés composant les protéines.

Le système de correspondance entre l'ARNm et les protéines est appelé **code génétique**. Ce code est présenté dans un tableau à 3 entrées : une entrée pour chaque ribonucléotide d'un codon.

Trois ribonucléotides consécutifs de l'ARNm codant pour un acide aminé forment un **codon**.

Le code génétique possède 3 propriétés :

2. **univoque (ou non ambigu)** : à un codon ne correspond qu'un seul acide aminé ;
3. **dégénéré (ou redondant)** : des codons différents codent le même acide aminé
4. **universel** : identique pour tous les êtres vivants

**Code génétique**  
acides aminés désignés par leur 3 premières lettres ou par une seule lettre ( notation conventionnelle)

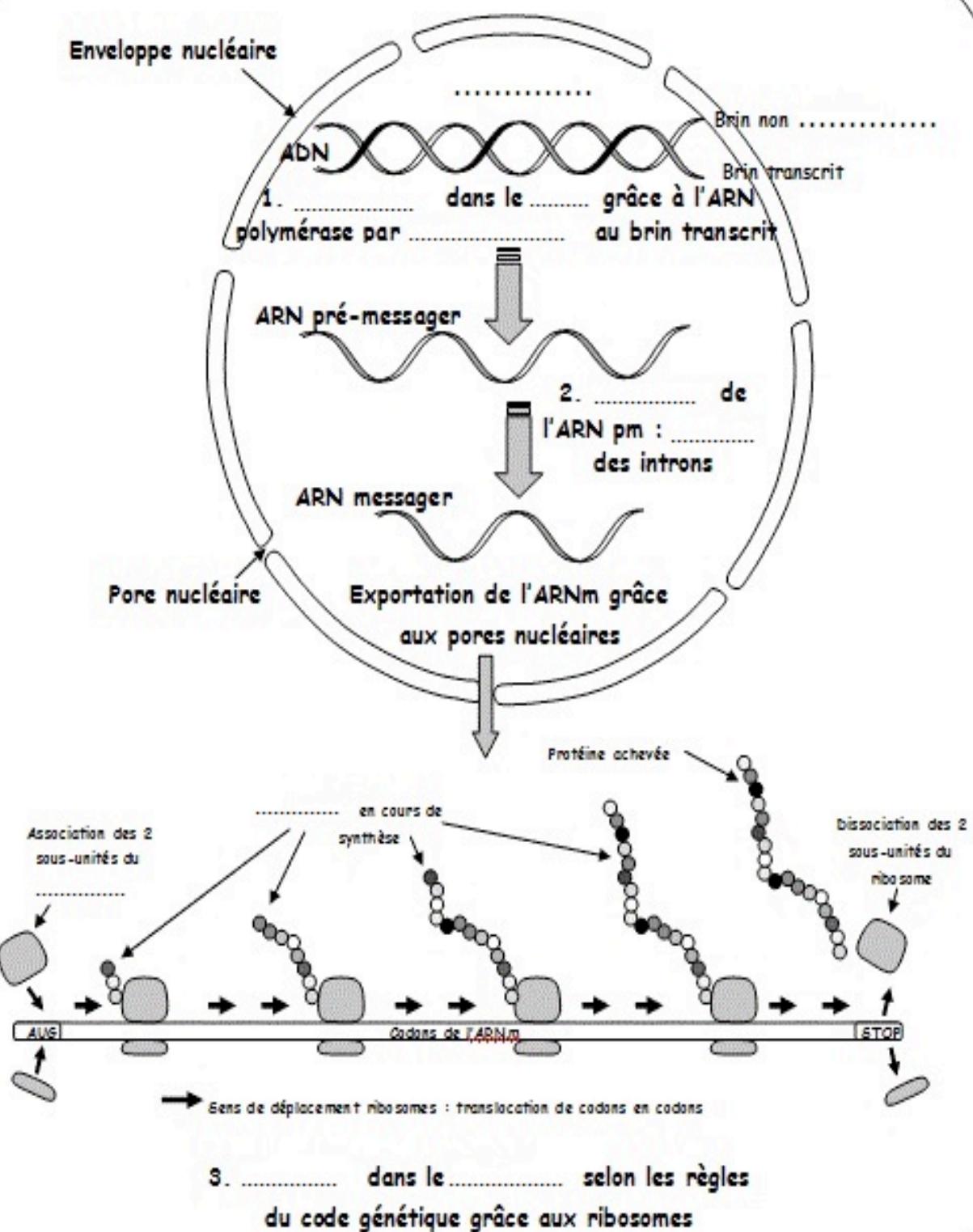
-	2*								U
	U	C		A		G			
U	Phe	F	Ser	S	Tyr	Y	Cys	C	U
	Phe	F	Ser	S	Tyr	Y	Cys	C	C
	Leu	L	Ser	S	stop		stop		A
	Leu	L	Ser	S	stop		Trp	W	G
C	Leu	L	Pro	P	His	H	Arg	R	U
	Leu	L	Pro	P	His	H	Arg	R	C
	Leu	L	Pro	P	Gln	Q	Arg	R	A
	Leu	L	Pro	P	Gln	Q	Arg	R	G
A	Ile	I	Thr	T	Asn	N	Ser	S	U
	Ile	I	Thr	T	Asn	N	Ser	S	C
	Ile	I	Thr	T	Lys	K	Arg	R	A
	Met	M	Thr	T	Lys	K	Arg	R	G
G	Val	V	Ala	A	Asp	D	Gly	G	U
	Val	V	Ala	A	Asp	D	Gly	G	C
	Val	V	Ala	A	Glu	E	Gly	G	A
	Val	V	Ala	A	Glu	E	Gly	G	G

signification des abréviations		
phénylalanine	Phe	F
leucine	Leu	L
isoleucine	Ile	I
méthionine	Met	M
valline	Val	V
sérine	Ser	S
proline	Pro	P
thréonine	Thr	T
alanine	Ala	A
tyrosine	Tyr	Y
histidine	His	H
glutamine	Gln	Q
asparagine	Asn	N
lysine	Lys	K
acide aspartique	Asp	D
acide glutamique	Glu	E
cystéine	Cys	C
tryptophane	Trp	W
arginine	Arg	R
glycine	Gly	G

- Les différences en acides aminés d'une protéine à l'origine des différents phénotypes s'expliquent par des différences d'un ou plusieurs nucléotides dans la partie de l'ADN codant cette protéine : le phénotype moléculaire dépend du génotype.
- Un gène est une succession de triplets de nucléotides correspondant à la construction d'une protéine. Chaque gène est une séquence d'ADN codante précédée d'un triplet d'initiation et terminée par un triplet de fin de gène appelé le codon stop. On lit la séquence d'un gène sur le brin codant, c'est à dire le brin non transcrit (il n'y a plus qu'à changer T par U).

Schéma récapitulatif de l'expression d'un gène (transcription puis traduction) dans une cellule eucaryote

Mots à placer : transcrit, protéine, traduction, maturation, gène, épissage, complémentarité, cytoplasme, transcription, noyau, ribosome.



## IV/ Variation génétique et santé

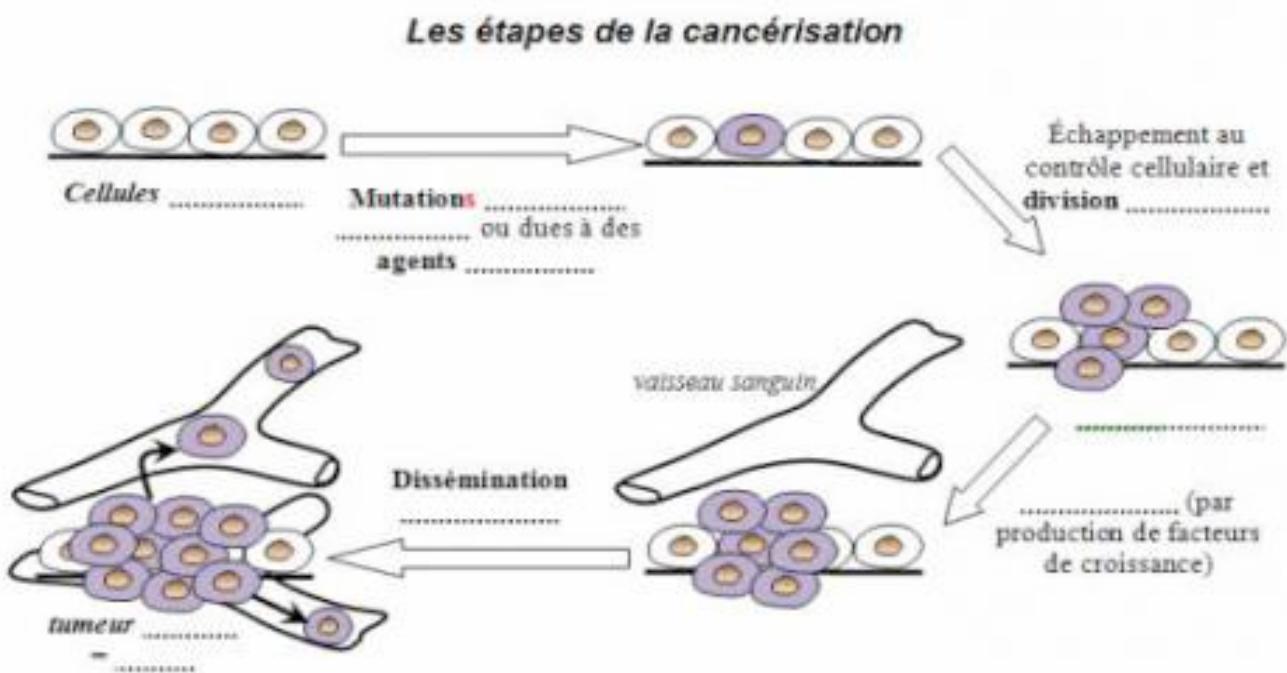
### A/ Perturbation du génome et cancérisation

Nous venons de voir que la maladie *Xeroderma pigmentosum* est due à des mutations survenant dans les gènes qui codent des protéines réparatrices de l'ADN muté. Des modifications accidentelles du génome favorisées par un agent mutagène (ici les UV) peuvent donc être à l'origine du processus de cancérisation.

#### a) Étape du processus de cancérisation

Des mutations spontanées, favorisées par des agents mutagènes (virus, tabac, UV etc...), peuvent apparaître dans les cellules somatiques. Certaines cellules échappent au contrôle cellulaire et ces cellules commencent à avoir des mitoses anarchiques. Il y a formation d'un clone cellulaire porteur de ce génome modifié. Une tumeur bénigne se met en place. Des facteurs de croissance permettent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) au niveau de ce clone. La tumeur est alors vascularisée. Certaines cellules se disséminent dans l'organisme en empruntant les vaisseaux sanguins. Une tumeur maligne (=cancer) peut se développer.

La prévention permet de limiter la probabilité d'apparition d'un cancer : avoir une vie saine et une vaccination efficace.

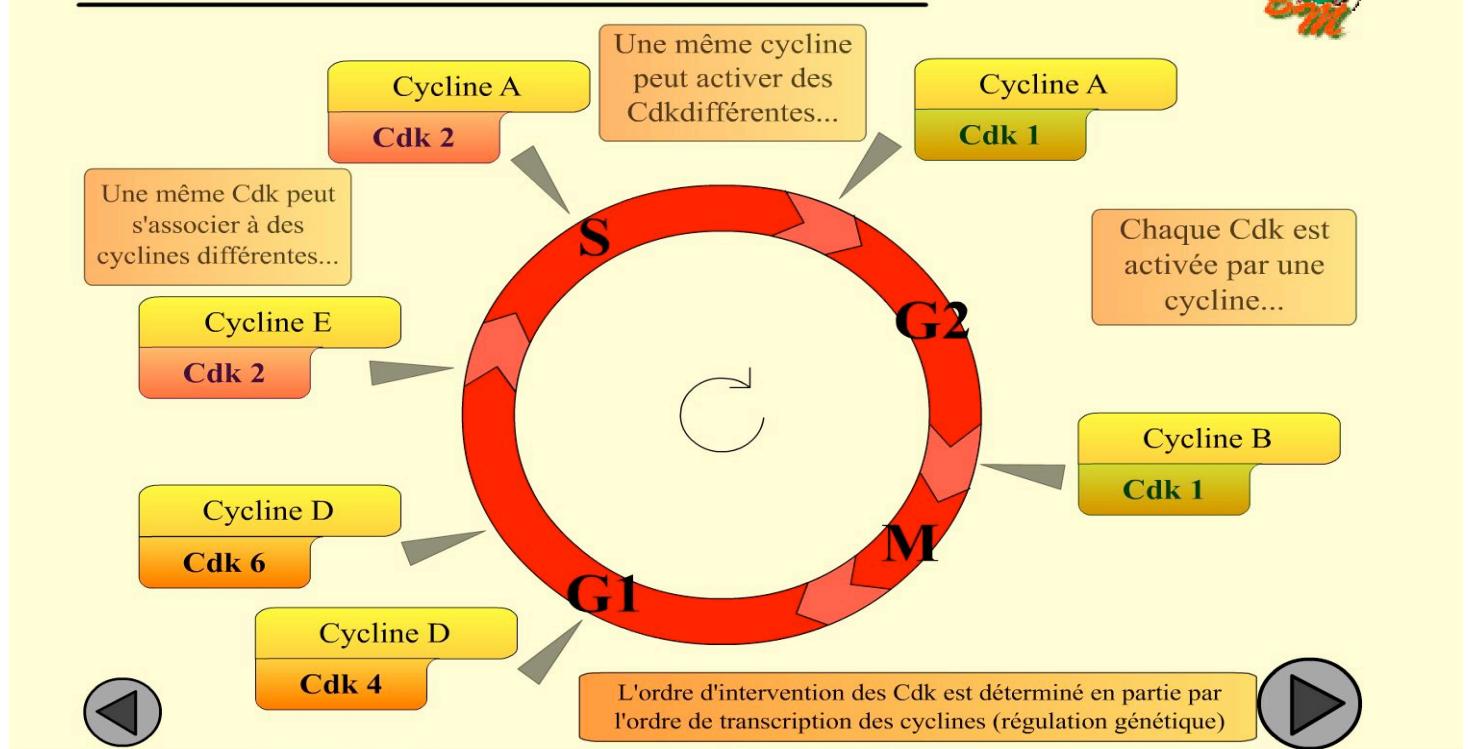


#### b) dérèglement du contrôle cellulaire

Le cycle cellulaire est contrôlé par au moins 6 complexes Cycline/Cdk différents, qui interviennent à des moments précis du cycle cellulaire. Une mutation dans une de ces protéines provoque la prolifération cellulaire.

□

## Différents moments d'action pour différentes Cdk



### c) Perturbations du génomes et conséquences

Le plus souvent, l'impact du génome sur la santé n'est pas un déterminisme absolu. Il existe des gènes dont certains allèles rendent plus probable le développement d'une maladie sans pour autant le rendre certain. En général les modes de vie et le milieu interviennent également, et le développement d'une maladie dépend alors de l'interaction complexe entre facteurs du milieu et génome.

### **B/ Variation génétique et thérapie génique.**

Depuis plus de 15 ans, les gènes sont utilisés en biotechnologie pour produire des protéines pures qui sont utilisées comme substance biopharmaceutiques (insuline, hormone de croissance, facteurs de coagulation sanguine, érythropoïétine, etc).

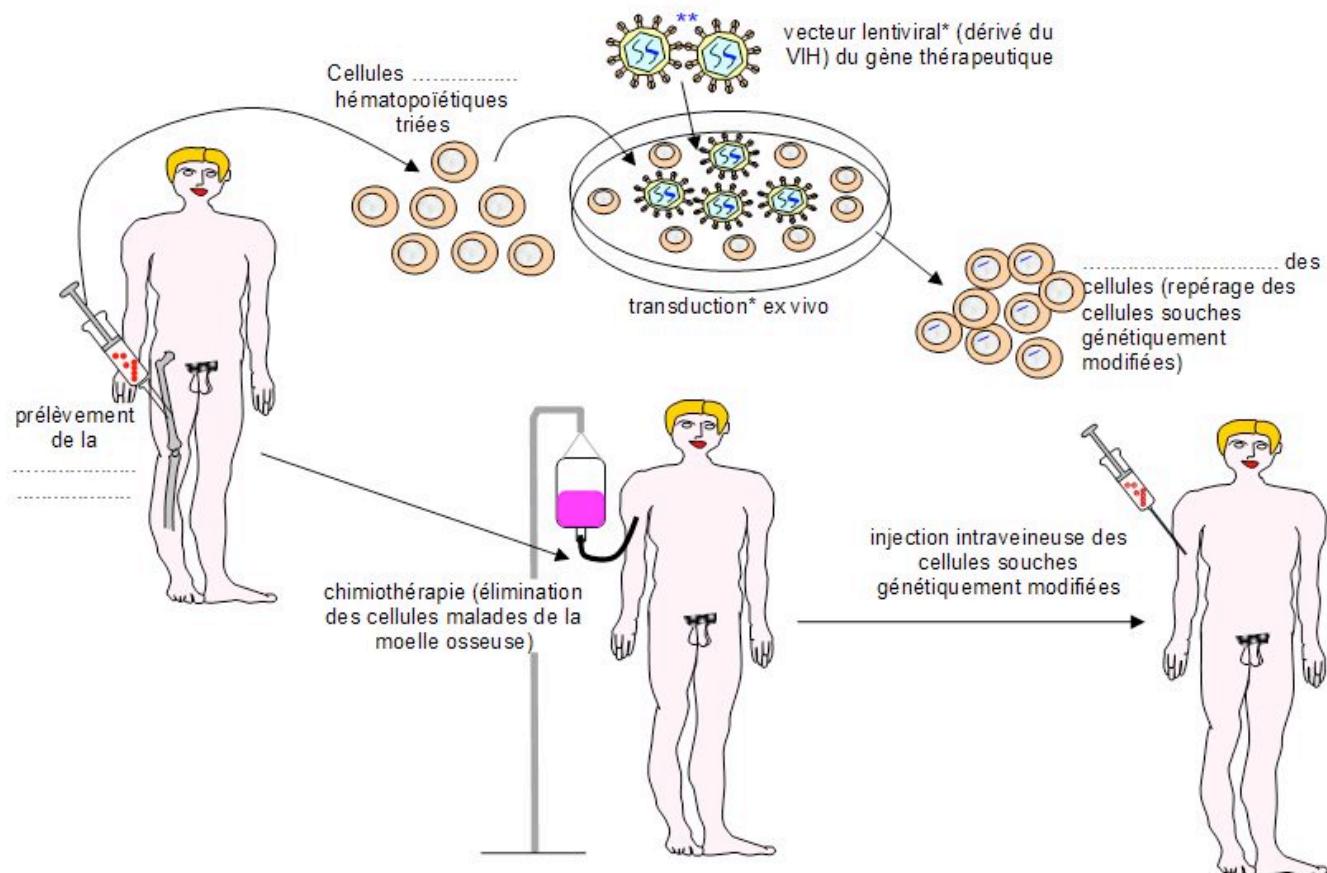
La thérapie génique est une technologie médicale, dans laquelle l'ADN est utilisé directement comme un produit pharmaceutique. Dans cette technique, des gènes ou des fragments de gènes sont transférés au patient dans le but de prévenir, de traiter ou de guérir une maladie.

Le transfert de gène peut se faire au moyen de vecteurs viraux ou non viraux. La difficulté majeure dans le transfert de gène est d'obtenir une efficacité satisfaisante.

La thérapie génique peut potentiellement traiter de nombreuses maladies (innées ou acquises).

Les essais cliniques de thérapie génique ont commencé en 1990 et la procédure est toujours très expérimentale. Jusqu'à aujourd'hui environ 200 essais incluant près de 3000 patients ont été conduits.

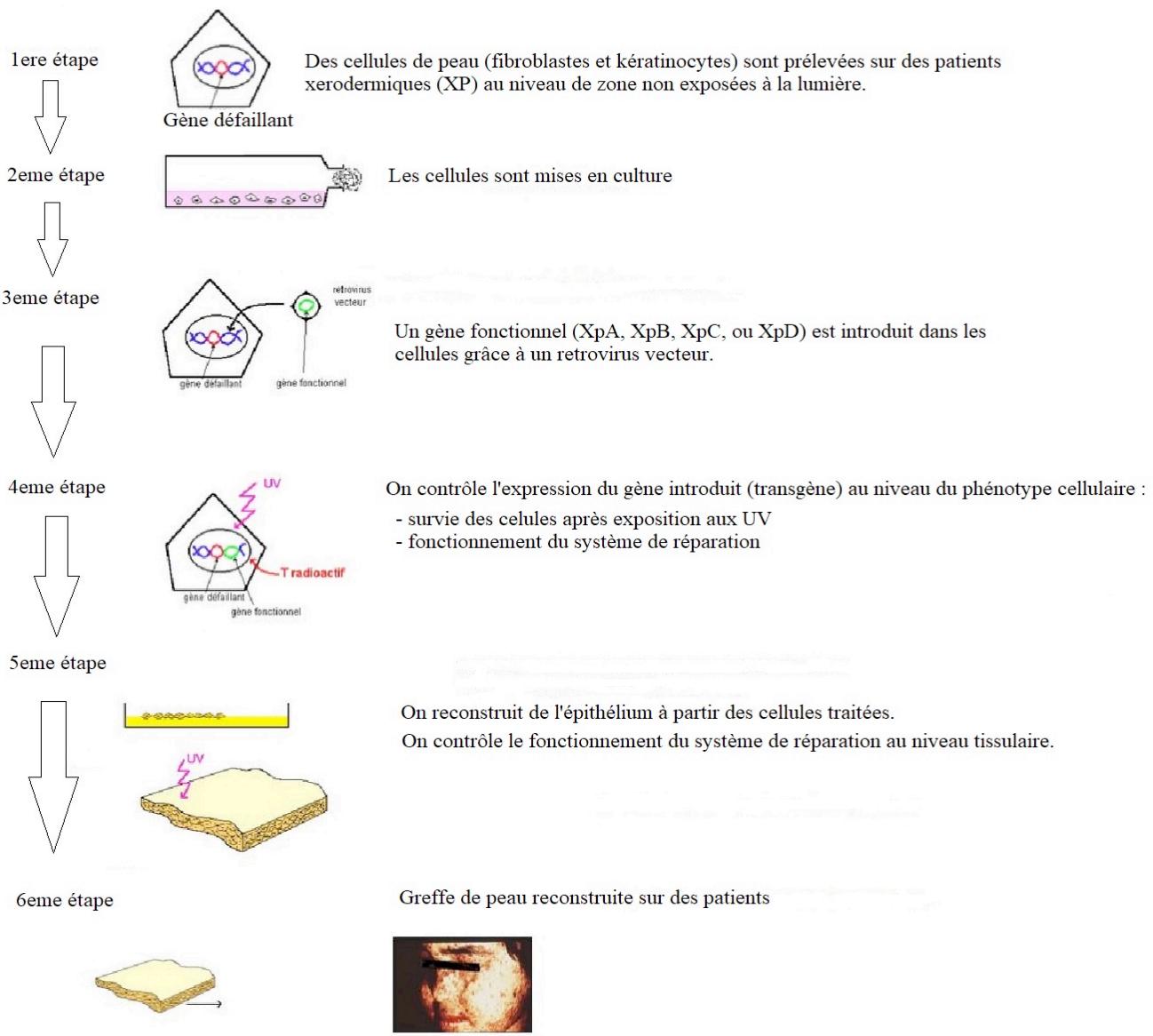
Mots à placer : souche, moelle osseuse, criblage



\* Les lentivirus sont des virus enveloppés dont le génome est constitué d'ARN monocaténaire et linéaire. Les systèmes de vecteurs lentiviraux peuvent contenir des virus d'origine humaine (ex : virus de l'immunodéficience humaine). Ils peuvent également contenir des virus d'origine animale (ex : virus de l'immunodéficience féline, virus de l'anémie infectieuse équine, virus de l'immunodéficience simienne).

\*La **transduction** est un processus qui consiste en un transfert de matériel génétique (ADN bactérien) , d'une bactérie donneuse à une bactérie receveuse, par l'intermédiaire d'un vecteur viral.

## Schéma stratégique d'une thérapie génique pour le Xeroderma Pigmentosum



D'après <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/gpe/dossiers/xeroderma/html/therap.htm>

## C/ Variation génétique bactérienne et résistance aux antibiotiques

### a) Le mode d'action des antibiotiques sur les bactéries

#### 1- Bactéries sensibles et antibiotiques

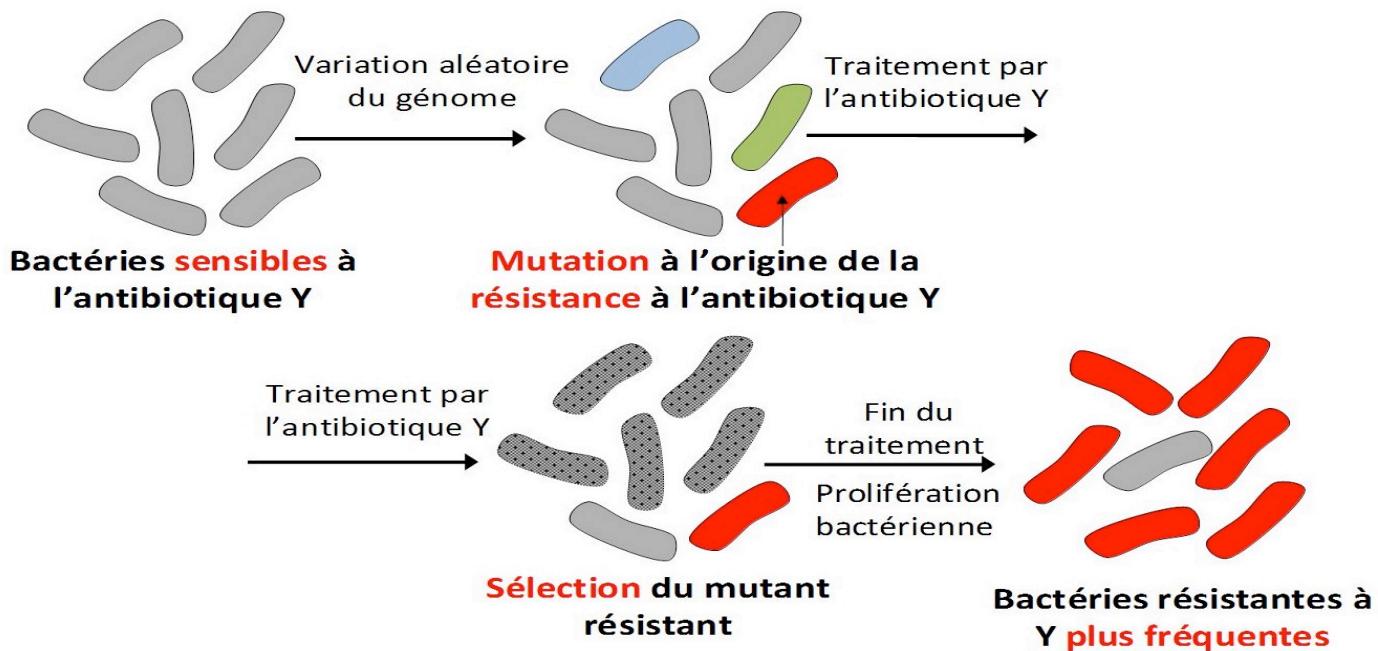
Les bactéries sont généralement sensibles aux antibiotiques. Les antibiotiques sont utilisés par l'Homme pour éliminer les bactéries nocives. Il peut arriver qu'une mutation apparaisse dans le génome bactérien d'une population sensible : la bactérie sensible devient résistante aux antibiotiques. Les bactéries sont porteuses d'un nouvel allèle de résistance aux antibiotiques.

#### 2- Bactéries résistantes et antibiotiques

Lorsqu'un antibiotique est appliqué sur une population bactérienne, les quelques bactéries présentant une mutation leur permettant de résister à l'antibiotique survivent. Cette résistance à l'antibiotique leur permet de

se multiplier. Une nouvelle population de bactérie résistante se développe.

## Les étapes de l'apparition de bactéries résistantes



### b) Sélection naturelle par les antibiotiques

#### 1- Développement de la résistance aux antibiotiques

Sans antibiotique, certaines mutations à l'origine de la résistance à un antibiotique surviennent spontanément dans une population. Mais ce nouveau caractère ne confère aucun avantage.

Par contre, en présence d'antibiotique, seules les bactéries portant ces mutations survivront et se multiplieront.

La présence de l'antibiotique conduit à une sélection de mutants résistants : c'est la sélection naturelle.

#### 2-Sélection naturelle et augmentation de la fréquence allélique

Plus on utilise les antibiotiques, plus on sélectionne les bactéries résistantes aux antibiotiques, et donc la sélection de bactéries porteuses de l'allèle de résistance aux antibiotiques. Il y a alors augmentation de la fréquence des bactéries résistantes à l'antibiotique par sélection naturelle.

