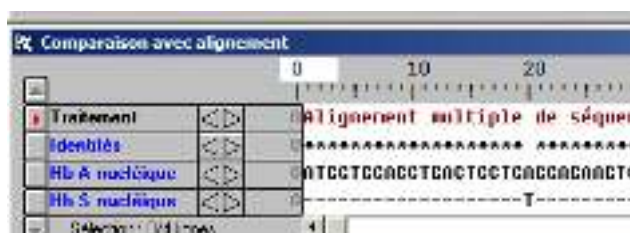


## Correction du TP 7 : mutations et variabilité génétique

### Activité 1 :

1. hypothèse attendue : le gène qui permet la synthèse d'une hémoglobine est mutée chez le patient souffrant de drépanocytose.
2. **Évaluation de la comparaison des allèles sur Anagène**

Critère d'évaluation	☹	☺	☺
Bon choix des données à traiter (séquence d'ADN et non peptidiques)			
Choix judicieux du traitement des données (comparaison simple suffit ici)			
Utilisation maîtrisée des fonctionnalités du logiciel (curseur, bonne échelle de nucléotides)			



3. La drépanocytose s'explique par la présence d'une mutation sur le gène de la  $\beta$ -hémoglobine faisant apparaître chez les patients un nouvel allèle. La drépanocytose est bien une maladie génétique.
4. **Évaluation de l'étude des protéines sur Anagène puis Rastop**

Critère d'évaluation	☹	☺	☺
ANAGENE			
Bon choix des données à traiter (protéines)			
Choix judicieux du traitement des données (ici plutôt comparaison simple)			
Utilisation maîtrisée des fonctionnalités du logiciel (curseur, bonne échelle d'acides aminés et non de nucléotides)			
RASTOP			
Ouverture des fichiers dans le logiciel Rastop			
Affichage de hba et hbs en cascade			
Sélection de l'acide aminé impliqué dans l'anomalie			
Mise en valeur de cet acide aminé (couleur, représentation)			
Utilisation d'une étiquette pour cet acide aminé			



Sur anagène Glu7 est remplacé par Val7.

Pour rastop :

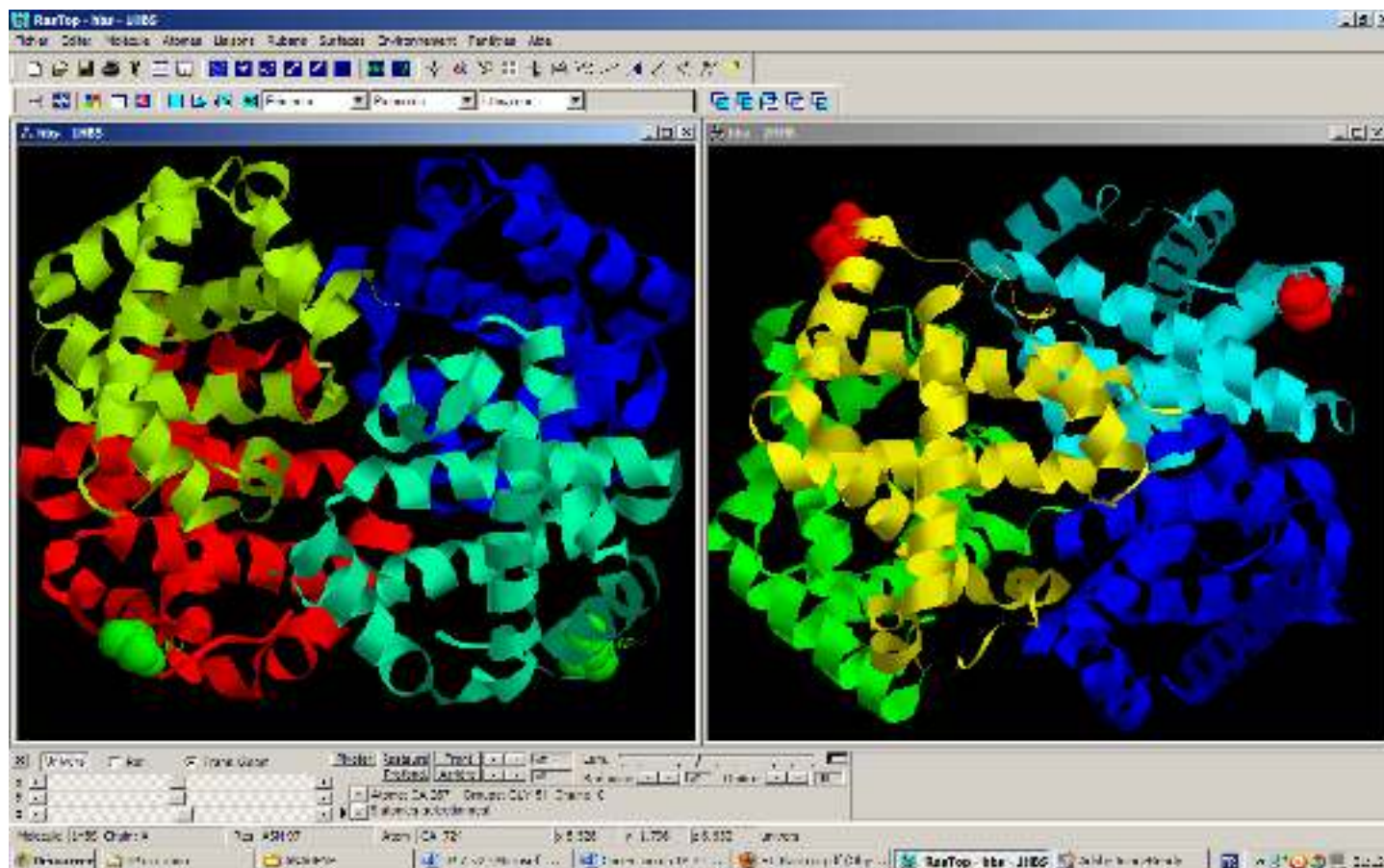
Nom complet de l'acide aminé	Code à une lettre	Code à trois lettres
Alanine	A	Ala
Arginine	R	Arg
Asparagine	N	Asn
Aspartate ou acide aspartique	D	Asp
Cystéine	C	Cys
Glutamate ou acide glutamique	E	Glu
Glutamine	Q	Gln
Glycine	G	Gly
Histidine	H	His
Isoleucine	I	Ile
Leucine	L	Leu
Lysine	K	Lys
Méthionine	M	Met
Phénylalanine	F	Phe
Proline	P	Pro
Sérine	S	Ser
Thréonine	T	Thr
Tryptophane	W	Trp
Tyrosine	Y	Tyr
Valine	V	Val

Les chaînes B et D sont les chaînes bêta de l'hémoglobine. (on peut le vérifier en affichant la séquence des acides aminés des protéines étudiées)

La méthionine initiale visible sur Anagène ne l'est pas sur Rastop : pensez à décaler d'un cran les numéro des acides aminés

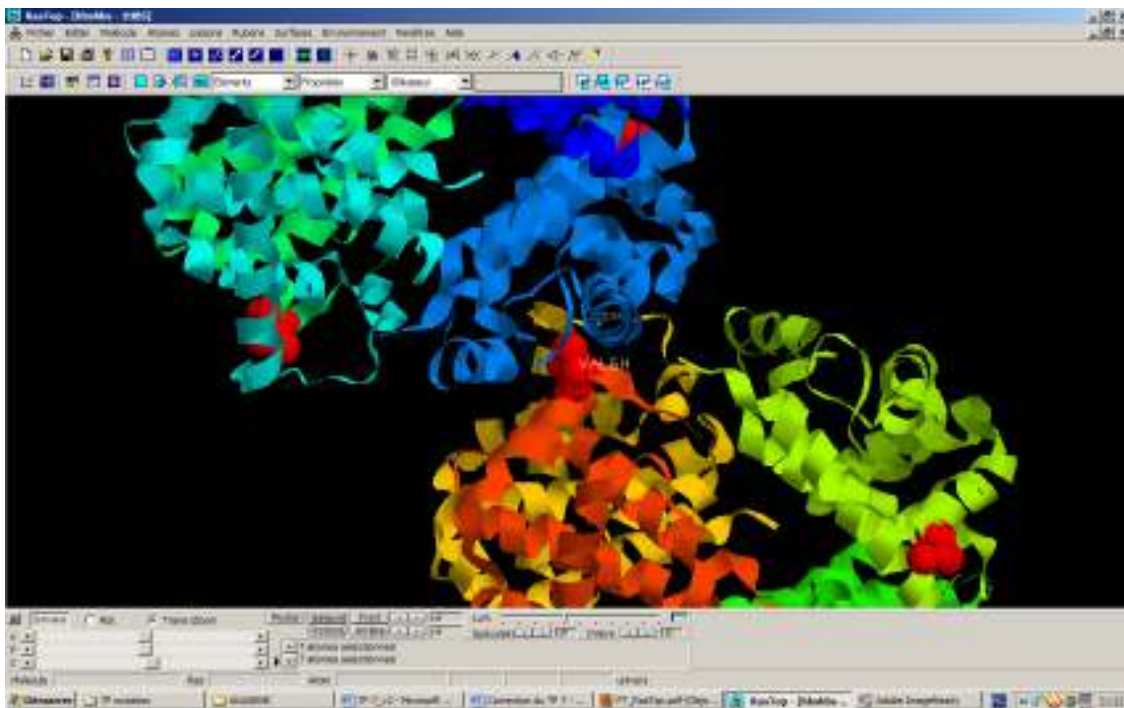
La commande est donc \*D and 6, puis \*B and 6

On peut visualiser la protéine en ruban et afficher l'acide aminé en sphères avec son étiquette de résidu par exemple :



Sur hbs-hbs les chaînes bêta sont B, D, F et H. On fait le même type de travail.

J'ai découvert par hasard que l'on pouvait grossir l'étiquette : atomes →étiquette→ format (12 c'est pas mal)



5. Sur l'hémoglobine des patients, la protéine diffère sur un seul acide aminé : le glutamate en 6<sup>e</sup> position est remplacé par la valine en 6<sup>e</sup> position (je prends ici les numéros de rastop). Or sur le dimère HbS-HbS, le 6<sup>e</sup> acide aminé de la chaîne bêta est localisé au niveau de la liaison des deux hémoglobines : on peut penser que l'apparition d'une valine à cette position favorise la formation du dimère, puis d'un trimère puis... puis d'une fibre entière d'hémoglobine. Cette fibre anormale d'hémoglobine déforme les hématies ce qui favorise leur destruction et perturbe la circulation sanguine, puis entraîne tous les symptômes associés à la maladie (cf TP6)

### Activité 2 :

Petit rappel : les cancers sont liés à une prolifération incontrôlée de cellules.

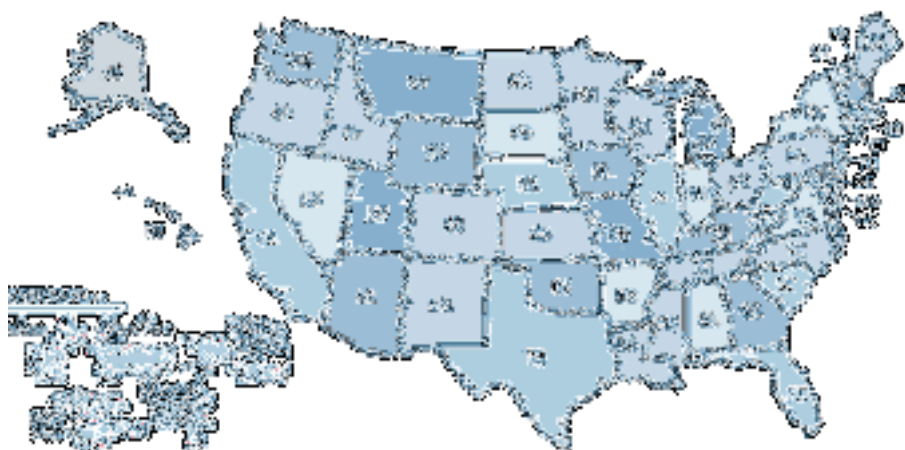
#### Document 1 :

Les mutations correspondent à des erreurs de l'ADN polymérase au cours de la réplication de l'ADN : c'est donc un processus endogène

Les mutations sont rares car des processus de réparation existent dans les cellules.

#### Document 2 :

La mortalité par mélanome est élevée dans les états du sud des USA (supérieur à 3,34 morts pour 100000 habitants) là où on observe un indice UV élevé (supérieur à 6). Ces résultats suggèrent un lien entre UV et cancer de la peau. La corrélation n'est pas parfaite pour certains états (exemple Louisiane indice UV = 8 et mortalité inférieure à 2,75 pour 100 000 habitants) indiquant que d'autres facteurs sont également impliqués



**Document 3 :**

L'utilisation des cabines de bronzage aux UV augmente le risque de développer un cancer de la peau chez les femmes scandinaves : x 2,4 pour une utilisation prolongée importante.

**Document 4 :**

Ce document explique les mécanisme d'action des UV et leur lien avec les mutations : En présence d'UV se forment des dimères de thymine qui déforment l'ADN et gêne l'activité de l'ADN polymérase ce qui favorise les mutations : les UV sont bien des facteurs environnementaux qui favorisent les mutations.

**Activité 3 :**

Attention : Les élèves utilisent soit la famille 1 soit la famille 2 (à répartir dans la classe)

Cette correction s'inspire des documents mis en ligne sur le site

<http://www.inrp.fr/Access/biotic/genetic/mutation/html/muta2de.htm>

**Famille 1 :**

L'arbre généalogique montre deux personnes, II2 et III2, étroitement apparentées qui ont un cancer à un âge précoce. L'arbre suggère une transmission héréditaire.

La comparaison des allèles du gène p53 présents dans les cellules cancéreuses et dans les cellules normales des personnes atteintes de cancer (II2 et III2) montre que toutes les cellules possèdent deux allèles différents : un allèle normal et un allèle muté. L'élève doit en conclure que la cellule-oeuf à l'origine de l'organisme possédait également un allèle normal et un allèle muté.

**Remarque :** le fait que des cellules normales possèdent un allèle muté de p53 peut être utilisé pour faire saisir que le phénotype cellule cancéreuse ne dépend pas du seul gène p53. La possession d'un allèle muté de p53 prédispose la cellule à devenir cancéreuse.

Attention : le cancer est une maladie plurifactorielle et que les descendants de personnes atteintes d'un cancer dû à une mutation germinale ne seront pas forcément atteints eux aussi par un cancer ; simplement, leur risque est plus important, d'où l'intérêt d'exercer une vigilance accrue.

**Famille 2 :**

La comparaison des allèles présents dans la cellule normale et de ceux présents dans la cellule cancéreuse permet de déterminer l'origine du cancer. On arrive ainsi aux résultats et conclusions suivantes :

- Dans cette famille 2, un individu est touché à chaque génération (II, II1, III1).
- Seules les cellules cancéreuses de ces personnes possèdent un allèle muté et un allèle normal ; leurs cellules normales possèdent deux allèles normaux. On a donc affaire à des mutations somatiques ;

On peut alors s'interroger sur la fréquence élevée de ce cancer du foie dans cette famille, alors qu'il n'est pas héréditaire. Une information supplémentaire est apportée par l'arbre : ce type d'arbre est fréquent dans certaines populations. On peut alors supposer l'influence d'un facteur de l'environnement.