

Exercices Tester ses connaissances

QCU

1. La traduction par les ribosomes est réalisée : **d.** dans le cytoplasme, à partir de la lecture des nucléotides d'un ARNm.
 2. La transcription d'un gène est réalisée : **c.** dans le noyau, par copie du brin matrice.
 3. Le code génétique est redondant, car : **b.** chaque acide aminé peut correspondre à plusieurs codons différents.
 4. L'environnement peut modifier : **d.** l'expression du génotype.

5 Définitions inversées

a. Mécanisme permettant de produire des protéines à partir d'un ARNm : traduction. **b.** Mécanisme permettant de produire un ARNm à partir d'un pré-ARNm : maturation. **c.** Mécanisme permettant de produire un ARN à partir de l'ADN : transcription. **d.** Élément du cytoplasme responsable de la fabrication de protéines à partir du message porté par l'ARNm : ribosome.

6 Schéma à légender

1. ARN polymérase ; 2. ARN pré-messager ; 3. ARN messager ; 4. Protéine ; A. Transcription ; B. Maturation ; C. Traduction.

7 Transcription et traduction

L'ARN obtenu par transcription de cet ADN a une séquence identique au brin codant l'ADN, les U de l'ARN remplaçant les T de l'ADN.

Seules les séquences des exons sont présentes dans l'ARNm : les introns sont enlevés lors de la maturation de l'ARN pré-messager.
 ARNm : AUG GCG UUC GAU CGG UCA UGU GCU
 Peptide : Met Ala Phe Asp Arg Ser Cys Ala
 Le brin matrice sert de support à la transcription, l'ARNm obtenu à partir de sa lecture est complémentaire de l'ADN. Les U de l'ARN remplacent les T de l'ADN.

ARNm : AUG CGC UUG GAU CGU CAU GUG CU
 Peptide : Met Arg Leu Asp Arg His Val

8 Vrai/faux

a. Faux : l'environnement peut modifier le phénotype. **b.** Vrai : l'ordre d'assemblage des acides aminés est conditionné par la séquence de nucléotides de l'ARNm. **c.** Faux : les ARN pré-messagers sont faits de séquences codantes et de séquences non codantes, les ARNm sont constitués des seules séquences codantes. **d.** Faux : une même séquence d'ADN permet d'obtenir des séquences d'ARNm différentes après maturation d'un même ARN pré-messager.

Exercices Développer ses compétences

10 Le soin aux petits et la résistance au stress

1. Dans le document 2, une expérimentation sur les conséquences des soins aux petits est réalisée : quand les mères ont un instinct maternel élevé, l'ADN des cellules prélevées dans l'hippocampe des petits peu stressés est peu méthylé, alors qu'il l'est beaucoup plus si les mères ont un instinct maternel peu important et que les petits sont stressés.

Ils obtiennent les mêmes résultats en inversant les portées. C'est donc l'attention portée aux petits par la mère et donc le stress transmis aux petits qui va modifier l'état de méthylation de l'ADN, et donc des gènes des cellules de l'hippocampe des petits.

2. En effet, le document 3 présente les conséquences d'une méthylation de l'ADN sur la transcription d'un gène, le gène *gr*. Quand la région proche du gène *gr* est méthylée, la transcription de *gr* est stoppée, alors qu'elle est importante s'il n'y a pas de méthylation.

Donc le stress qui génère des méthylation de l'ADN bloque la transcription du gène *gr*.

Comme l'indique l'histogramme, la quantité de protéine GR produite est de 150 UA chez un témoin peu stressé et passe à 110 UA chez un individu stressé.

Le stress, en bloquant la transcription, diminue la synthèse de la protéine GR.

3. Or le document 1 présente l'importance de cette protéine. Ce sont des récepteurs au cortisol présents dans l'hippocampe. Plus ces récepteurs au cortisol seront nombreux, plus ils fixeront de cortisol, hormone du stress. Quand assez de cortisol est fixé, l'hippocampe ramène l'animal au calme.

Donc si les mères ne toilettent pas suffisamment leurs petits, l'ADN des cellules de l'hippocampe est méthylé et la transcription du gène *gr* est fortement ralentie, voire inhibée. Les récepteurs GR au cortisol ne sont plus assez synthétisés, donc plus assez nombreux, le stress des petits n'est pas réduit.

L'environnement des petits après leur naissance peut donc effectivement laisser des marques dans leur génome.

11 VERS L'ÉCRIT - L'expression du génome

Au brouillon :

1. Identifier les parties du cours qui traitent du problème posé : un même génome, mais des ARNm et des protéines différents.
 2. Lister les notions présentes dans chacune des parties et les arguments, les expériences sur lesquelles s'appuyer pour illustrer ses propos.

3. Faire une introduction présentant le problème à résoudre et les grands axes de sa résolution (parties).

4. Faire une conclusion répondant au problème et proposer une ouverture.

Rédaction sur feuille :

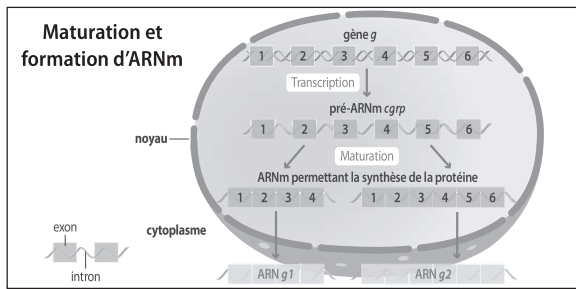
1. Rédiger chaque partie.
2. Relire sa copie pour vérifier la cohérence des propos, l'absence de fautes d'orthographe et de ratures.

Rédaction :

Introduction : Les cellules d'un organisme proviennent toutes de la même cellule-œuf par mitose, or les cellules se sont différenciées, et bien qu'elles possèdent le même génome, elles n'expriment pas toutes les mêmes gènes, donc pas les mêmes ARNm et pas les mêmes protéines. On cherche à comprendre les étapes qui permettent à deux cellules ayant les mêmes gènes d'exprimer des ARNm et des protéines différents. Que se passe-t-il au niveau de la transcription, puis de la traduction ?

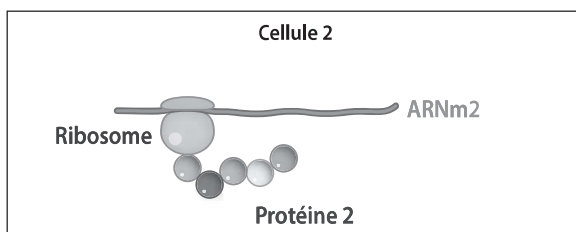
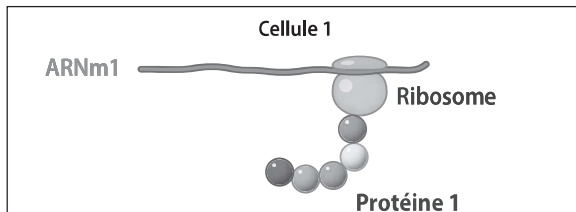
I - Synthétiser des ARNm différents

- Localisation dans le noyau.
- L'ARN polymérase ouvre l'ADN, se fixe sur un gène du brin matrice et fabrique l'ARN complémentaire en associant les nucléotides par complémentarité : A-U et C-G.
- Les ARN produits sont des pré-ARNm, ils sont les copies du gène.
- Ces ARNm vont ensuite subir une maturation, toujours dans le noyau.
- Certaines portions du pré-ARNm sont conservées et soudées (exons) (voir schéma ci-dessous).
- D'une cellule à une autre, pour un même gène *g*, donc un même pré-ARNm *g*, les exons assemblés ne sont pas les mêmes, donc les ARNm synthétisés ne seront pas les mêmes (*g1* et *g2*).



II - Synthétiser des protéines différentes

- Localisation dans le cytoplasme.
- Les ARNm synthétisés passent dans le cytoplasme.
- Les ribosomes se fixent sur chaque ARNm, puis progressent en associant l'acide aminé correspondant à chaque codon en suivant le code génétique.
- La protéine formée est libérée dans le cytoplasme.
- Les ARNm étant différents pour chacun des deux types de cellules, les protéines synthétisées seront différentes : protéines G1 et G2.
- La séquence d'acides aminés étant différente pour chaque protéine, la fonction de chaque protéine est différente, donc les cellules 1 et 2 sont différentes.



Conclusion : C'est donc la maturation dans le noyau, après la transcription des gènes, qui permet de synthétiser des ARNm différents à partir d'un même gène. La traduction dans le cytoplasme des cellules conduira à la synthèse de protéines différentes.

Ouverture : D'autres facteurs internes ou externes vont aussi pouvoir modifier la transcription.

12 De nouveaux peupliers pour la pâte à papier

On cherche à montrer que le génotype participe à la constitution du phénotype. Pour cela, on observe les conséquences sur le phénotype d'une inactivation de la transcription du gène *ccr* chez un peuplier modifié en le comparant avec des peupliers témoins, non modifiés pour la transcription du gène *ccr*. Ce gène *ccr* est impliqué dans la fabrication de lignine, molécule inutile pour la fabrication du papier.

D'après le document 1, on peut observer que la tige du peuplier sauvage est de couleur verte alors que la tige du peuplier modifié est de couleur rouge. D'après le document 2, on constate qu'entre les années 2001 et 2003, la taille du peuplier sauvage augmente de 300 cm (950 - 650) alors que celle du peuplier modifié augmente de 230 cm (870 - 640). L'étude du deuxième graphique montre que, pour ces mêmes années, la circonférence du tronc augmente de 100 cm (260 - 160) alors que celle du peuplier modifié augmente seulement de 80 cm (230 - 150).

Une inactivation de la transcription du gène *ccr* conduit donc à un changement de couleur de la tige et une diminution de la taille et de la circonférence du peuplier, donc cela entraîne une modification du phénotype à l'échelle de l'organe et de l'organisme.

Enfin, dans le document 3, on observe les résultats d'un immunomarquage de la lignine dans des cellules de bois de peuplier modifié et témoin. Chez le témoin, on observe beaucoup de points noirs et beaucoup moins chez le peuplier modifié. On sait que les points noirs correspondent à des anticorps utilisés pour le marquage et ayant reconnu les molécules de lignine. Comme il y a moins de points noirs dans les cellules de bois du peuplier modifié, on peut déduire qu'il y a moins de lignine.

Une inactivation de la transcription du gène *ccr* conduit ainsi à la baisse de la production de lignine chez le peuplier modifié. Cela engendre donc une modification du phénotype à l'échelle moléculaire (lignine).

Remarque : L'industrie papetière doit donc choisir, pour sa production de pâte à papier, entre des peupliers sauvages (avec beaucoup de bois et avec beaucoup de lignine) et des peupliers modifiés (avec peu de bois et peu de lignine). Une étude comparative des coûts et des rendements est donc nécessaire pour justifier de l'intérêt de l'utilisation du peuplier sauvage ou modifié pour la fabrication de la pâte à papier.

13 VERS L'ORAL - Quelles sont nos chances de trouver notre jumeau génétique ?

1. Une séquence d'ADN est une succession ordonnée de nucléotides. Pour chaque nucléotide, quatre choix de nucléotides sont possibles : A, T, C, G.

Ainsi, pour une séquence à un nucléotide, on a comme séquence possible soit « A », soit « T », soit « C » soit « G ». Soit $4^1 = 4$. Pour une séquence à deux nucléotides, on a alors les possibilités suivantes : AT, AA, AC, AG, TT, TA, TC, TG, CC, CG, CA, CT, GG, GC, GA, GT. Soit $4^1 \times 4^1 = 4^2 = 16$ possibilités.

En continuant ce raisonnement, on peut dire que pour une séquence de trois nucléotides, on aurait $4^3 = 64$ séquences possibles et pour une séquence de quatre nucléotides, on aurait $4^4 = 256$ séquences possibles. Donc, en généralisant, pour une séquence de n nucléotides, on aurait 4^n possibilités.

2. Dans l'espèce humaine, il y a 6,4 milliards de paires de nucléotides et seulement 0,1 % diffère. Cela fait donc 6,4 millions de nucléotides différents ($6,4 \cdot 10^9 \times 0,1 \%$).

Donc pour une séquence où $n = 6,4$ millions de nucléotides, on a donc $4^{6\,400\,000}$ possibilités de séquences.

La probabilité d'avoir un jumeau génétique dans le monde est donc quasi nulle.

**Critère de réussite : Extraction d'informations pertinentes des documents**

Document 1 : Identifier le mécanisme de maturation du gène de la dystrophine, puis la mutation et ses conséquences sur l'expression du gène.

Document 2 : Identifier comment les ASO peuvent modifier les conséquences de la mutation au niveau de la maturation et de la traduction.

Document 3 : Identifier les conséquences de l'application du traitement.

Critère de réussite : Utiliser les connaissances personnelles pour préciser la réponse

Définir le mécanisme de maturation.

Expliquer le principe du code génétique : codon STOP et ses conséquences.

Critère de réussite : Mise en relation des documents et des connaissances

Document 1 : Origine génétique de la maladie.

Documents 1 et 2 : Conséquence de l'utilisation des ASO sur la structure de la protéine dystrophine.

Documents 2 et 3 : Lien entre la nouvelle structure de la protéine dystrophine et sa fonctionnalité.

Critère de réussite : Proposition d'un bilan clair

La myopathie, ou dystrophie musculaire de Duchenne, est une maladie génétique qui provoque une dégénérescence progressive de l'ensemble des muscles de l'organisme. On cherche à comprendre l'origine génétique de cette maladie et comment contourner le problème qui en découle.

Le gène impliqué dans cette maladie est le gène *dmd* situé sur le chromosome X. Il code une protéine, la dystrophine. Comme l'indique le document 1, ce gène contient 79 exons. Dans le noyau, il est transcrit en ARN pré-messager, grâce à l'ARN polymérase, puis au cours de la maturation, les introns sont éliminés et les exons sont assemblés pour former un ARN messager. Cet ARNm passe ensuite dans le cytoplasme où il est traduit, par les ribosomes, en une séquence d'acides aminés qui forme la protéine dystrophine.

Si l'on compare la séquence nucléotidique de l'exon 23 du gène normal à celui muté, on repère une mutation en position 138, un nucléotide A est substitué à un nucléotide G. Lors de la traduction, en utilisant le tableau du code génétique (voir page 78), on constate que le 46^e acide aminé qui devait être un TRP (codon UGG) devient un codon STOP (UGA) et arrête la synthèse de la séquence d'acides aminés. La mutation repérée sur la séquence nucléotidique de l'exon 23 du gène *dmd* entraîne l'arrêt de la synthèse de la protéine dystrophine.

Il faudrait donc empêcher l'arrêt de la synthèse de la protéine. Le document 2 expose une stratégie qui permettrait de résoudre ce problème. En effet, il existe des fragments d'ARN, appelés oligonucléotides antisens, ASO, dont la séquence est complémentaire de celle d'un ARN pré-messager. En se fixant par complémentarité sur l'ARN pré-messager, ici sur l'exon 23, l'ASO modifie la phase de maturation : l'exon 23 ne peut plus être intégré à l'ARNm. L'assemblage des exons lors de la maturation sera alors exons 21, 22 puis 24 et 25. La traduction pourrait

permettre la synthèse d'une séquence d'acides aminés sans « arrêt », mais cette protéine n'aurait pas la séquence d'acides aminés correspondant à l'exon 23, donc la protéine synthétisée n'aurait pas une séquence d'acide aminé complète. Une telle protéine peut-elle être fabriquée par la cellule musculaire ?

Le document 3 permet de répondre à cette question. Des ASO spécifiques d'un exon (l'exon 23 si l'on garde l'exemple proposé) ont été injectés dans les muscles (biceps) d'un chien atteint de dystrophie. En comparant la présence de la protéine dystrophine dans les muscles de différents chiens, on constate que cette protéine (localisée par immunomarquage avec une fluorescence verte) est présente en grande quantité autour de toutes les cellules musculaires d'un chien non malade et absente autour de celles du chien malade. Cette observation confirme que la protéine dystrophine n'est pas synthétisée dans les cellules musculaires du chien malade, et que la mutation empêche la synthèse de cette protéine. En revanche, dans les cellules musculaires du chien malade ayant reçu des ASO, on observe des zones fluorescentes autour de certaines cellules musculaires comme dans le muscle sain : la protéine dystrophine est bien synthétisée, même s'il lui manque une partie de sa séquence en acides aminés.

Cette thérapie pourrait alors bien contourner le problème de la mutation de l'exon 23 du gène *dmd* et permettre aux cellules musculaires des malades de synthétiser la protéine dystrophine indispensable à leur fonctionnement. Il faudrait vérifier que cette nouvelle protéine synthétisée est fonctionnelle.