

# TP 3

## LES DIFFERENTS TYPES DE MUTATION

Durée :  
1h30

Lors de la **réplication** en phase S, des erreurs peuvent apparaître de façon spontanée au niveau de la molécule d'ADN et donner des mutations.

L'étude porte sur les bêta-thalassémies. Il s'agit de maladies liées à une altération de la synthèse de la chaîne bêta de l'hémoglobine, molécule indispensable au transport du dioxygène dans le sang. Les individus atteints produisent moins ou aucune chaîne bêta, ce qui a des incidences sur la fabrication de l'hémoglobine. Les formes les plus sévères provoquent des **anémies graves** qui nécessitent transfusions et greffe de moelle osseuse. Les différentes bêta-thalassémies reposent sur des mutations du gène (séquence de nucléotides) responsable de la fabrication de la chaîne bêta de l'hémoglobine.

On se propose de comparer les différentes séquences du gène de la bêta-thalassémie pour découvrir les types de mutations qui peuvent affecter l'ADN.


### 1<sup>ère</sup> partie : Utiliser le logiciel pour remplir le tableau proposé et définir les types de mutations possibles de la molécule d'ADN

#### Protocole :

- Pour **charger les séquences d'ADN** : allez dans : "Fichier » puis dans « Banque de séquences », choisissez « Les chaînes de l'hémoglobine » et parmi ces chaînes « Bêta ».

Sélectionnez alors :

- "les séquences normales" puis "**betacod.adn**"
- "les séquences mutées" et dans ces séquences " les "thalassémies" à savoir « **tha1cod.adn** », « **tha5cod.adn** ", "**tha6cod.adn** », « **tha8cod.adn**" ;

- En utilisant la fonction information,  recherchez la taille des molécules et commencez à remplir le tableau.

Pour comparer toutes ces séquences à betacod.adn (qui sera placé en première ligne) :

- Sélectionnez toutes les séquences ;
- Allez dans la barre de menu, choisissez « **Traiter**" puis "**Comparer les séquences**" puis « **Alignement avec discontinuité** ».
- Seuls les nucléotides différents (par rapport à la référence) sont indiqués.
- Utilisez la règle et le grand curseur

	<u>ADN</u> modifié / <u>ADN</u> normal			Type de mutation	
	Caractères du changement			Il existe 3 modifications ponctuelles possibles de la molécule d'ADN, la mutation par substitution, par délétion ou par addition	
	Position nucléotides	Nature du changement	Taille de l'ADN (Nombre de nucléotides)	Type de mutation	Définition
THA1					
THA5					
THA6					
THA8					

## 2<sup>ème</sup> partie : Etude d'une maladie : Xeroderma pigmentosum

Le *Xeroderma pigmentosum* est une maladie rare qui touche une personne sur 1 million en France. Elle est caractérisée par l'apparition de taches brunes sur les zones de la peau exposées aux rayons ultra-violet du Soleil. Cette pigmentation anormale est due à une mortalité cellulaire importante qui provoque des cancers cutanés. La maladie multiplie en effet par 1000 le risque de développer un tel cancer.

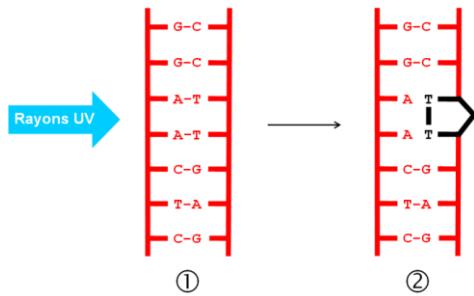


Une combinaison anti-UV

Il n'existe actuellement aucun traitement du Xeroderma pigmentosum qui frappe dès le plus jeune âge. Il est donc indispensable pour les personnes atteintes de supprimer ou de limiter toute exposition aux UV. L'Agence spatiale européenne (ESA) a mis au point une combinaison intégrale de protection aux UV.

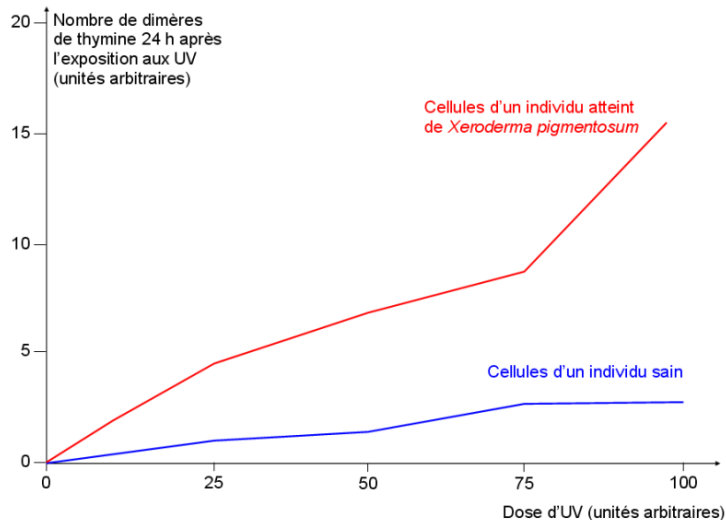
**En exploitant les données disponibles comparer les effets des UV sur les cellules des individus sains et sur celles des individus atteints de Xéroderma pigmentosum.**

**Comparer les séquences des allèles du gène XPf, et proposer une explication quant au mécanisme responsable de la maladie.**



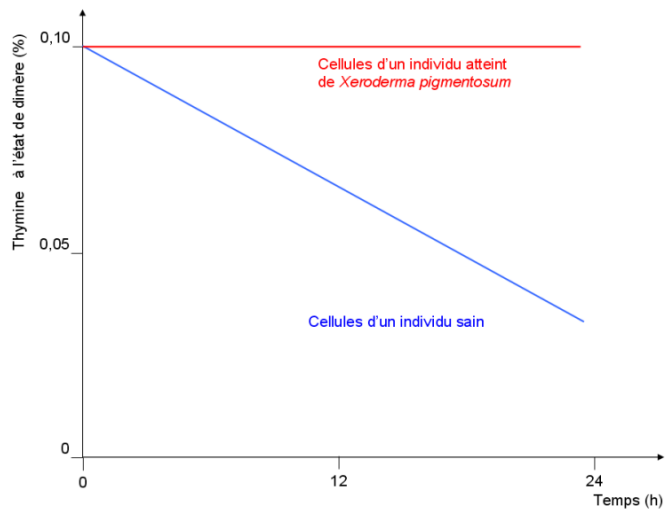
### Document 1 : Effet des UV sur l'ADN

Les radiations ultraviolettes peuvent affecter l'ADN des cellules en provoquant, par exemple, la formation d'une liaison entre deux thymines successives. Ces deux thymines liées par une liaison forte forment alors un **dimère de thymine** qui modifie la conformation de la molécule et perturbe le fonctionnement cellulaire.



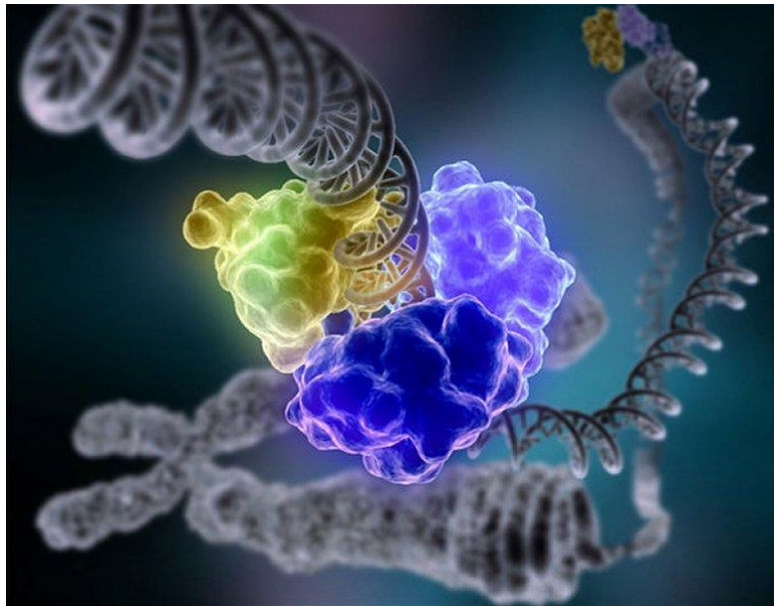
### Document 2 : Effets des UV sur une population cellulaire

Des cellules qui n'ont jamais été exposées aux UV, sont prélevées chez un individu sain et chez un individu atteint de Xeroderma pigmentosum. Ces cellules sont soumises à des doses croissantes de radiations UV. On mesure, 24 heures plus tard, le nombre de dimères de thymine en fonction de l'intensité du rayonnement UV.



### Document 3 : Suivi d'une population cellulaire après exposition aux UV

Des cellules, qui n'ont jamais été exposées aux UV, sont prélevées chez un individu sain et chez un individu atteint de Xeroderma pigmentosum. Ces cellules sont mises en culture puis sont soumises à un rayonnement UV. Après l'arrêt de l'irradiation, on mesure dans les deux cultures l'évolution du pourcentage des dimères de thymine dans l'ADN au cours du temps.



### Document 4 : l'enzyme XPf

L'enzyme XPf (en bleu) se fixe sur l'ADN au niveau des dimères de thymine et permet la réparation de l'ADN.

Le gène qui code l'enzyme XPf est porté par le chromosome 16 et possède divers allèles. Les personnes qui possèdent l'allèle **xpf Norm** ne sont pas malades alors que celles qui possèdent l'un des **allèles xpf1 à xpf6** en double exemplaire sont atteintes de Xeroderma pigmentosum à des degrés divers selon la nature de l'allèle qu'elles portent.

**Pour étudier la séquence nucléotidique des allèles du gène XPf, ouvrir le fichier `xpf_adn.edi` avec Anagène**