

## SVT, ÉPREUVE SUR SUPPORT DE DOCUMENTS

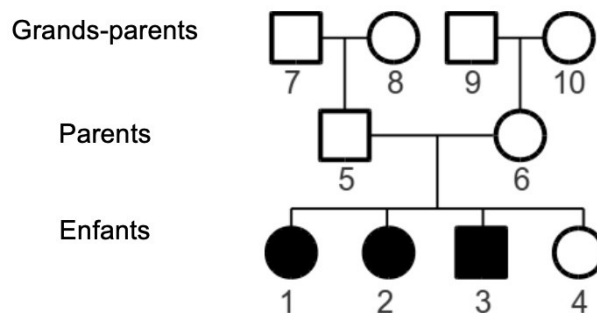
### BIOLOGIE 1

Durée : 1h 45

#### THÈME 1 - Identification de la cause génétique d'une rétinite pigmentaire

La rétinite pigmentaire est une maladie dégénérative de la rétine caractérisée par la mort des cellules photoréceptrices. Cette maladie touche environ une personne sur 4000. Nous allons étudier une famille dont trois enfants ont été diagnostiqués pour la rétinite pigmentaire. L'arbre généalogique de cette famille est représenté sur la figure 1. Le but de cette étude est d'identifier la (ou les) mutation(s) responsable(s) de la rétinite pigmentaire dans cette famille.

Nous supposerons tout d'abord (questions 1 à 3) que cette maladie est causée par une seule mutation et que cette mutation est apparue chez les ancêtres de la famille étudiée il y a plusieurs générations.



**Figure 1 :** Arbre généalogique de la famille étudiée dont les membres sont numérotés de 1 à 10. Les hommes sont représentés par des carrés et les femmes par des cercles. Les individus atteints de la rétinite pigmentaire sont en noirs et les individus sains en blanc.

**Question 1. La mutation responsable de la rétinite pigmentaire dans la famille étudiée est-elle dominante ou récessive ? Peut-elle être portée par le chromosome X ? Justifiez.**

**Question 2. On note S l'allèle sauvage et M l'allèle muté. Redessinez rapidement l'arbre généalogique de la figure 1 et indiquez le génotype des individus à côté des carrés et des cercles. Si plusieurs cas sont possibles, indiquez-les tous. Les génotypes seront notés S/S, S/M et M/M.**

**Question 3. A l'aide d'un tableau de croisements, calculez la probabilité qu'un enfant issu des parents 5 et 6 soit malade. Calculez également la probabilité, pour ces parents, que trois de leurs enfants sur quatre soient malades.**

Des mutations dans cinquante gènes différents sont connues pour être associées à la rétinite pigmentaire. Toutes ces mutations ont été testées dans la famille étudiée et aucune n'a été retrouvée. Afin d'identifier une cause génétique de cette maladie, les chercheurs ont employé

une technique récente qui permet, à partir de l'ADN génomique total d'un individu, d'extraire spécifiquement les ADN correspondant à l'exome et de les séquencer. L'exome est défini ici comme l'ensemble des régions codantes du génome.

Taille du génome (haploïde)	3000 000 000 pb
Nombre total de gènes codant des protéines	25000
Nombre moyen d'acides aminés par protéine	400
Taille moyenne de la région non traduite en 5' des ARN messagers	200 pb
Taille moyenne de la région non traduite en 3' des ARN messagers	1000 pb
Proportion du génome correspondant à des introns	30%
Proportion du génome correspondant à des transposons	45%

**Tableau 1 :** Quelques caractéristiques du génome humain.

Les valeurs ont été arrondies afin de faciliter les calculs. Les tailles sont exprimées en paires de bases (pb).

**Question 4. En vous aidant du tableau 1, calculez la taille approximative de l'exome humain haploïde en kilobases et en % du génome.**

**Question 5. Quels inconvénients y a-t-il à séquencer l'exome uniquement plutôt que le génome entier ?**

Pour chacun des quatre enfants de la famille étudiée, l'ADN génomique a été purifié à partir de prélèvements sanguins, puis les ADN correspondant à l'exome ont été extraits et séquencés par la plateforme Illumina. Ces séquences ont été comparées à la séquence de référence du génome humain, qui correspond à un individu sain de sexe masculin. Un total de 19 307 mutations ponctuelles a été détecté entre les enfants et le génome de référence. Leur répartition est indiquée dans le tableau 2.

	Enfant 1	Enfant 2	Enfant 3	Catégorie A: mutations présentes chez les enfants 1 et 2	Catégorie B : mutations présentes chez les enfants 1, 2 et 3	Catégorie C : mutations totalement absentes chez l'enfant 4 et présentes chez les enfants 1, 2 et 3
Ensemble des mutations ponctuelles	8712	8716	8752	5289	4507	Non calculé
Mutations ponctuelles présentes à l'état homozygote	2516	2489	2649	1411	981	127

**Tableau 2 :** Nombre de mutations ponctuelles identifiées chez les enfants 1 à 4 par rapport à la séquence de référence du génome humain.

**Question 6. Dans quel cas la mutation causale pourrait-elle faire partie de la catégorie B mais pas de la catégorie C ? Imaginez-vous des cas où la mutation causale ne ferait pas partie de la catégorie B ? Si oui, lesquels ?**

**Question 7. Dans la catégorie C, on peut a priori distinguer plusieurs types de mutations suivant leur effet sur les séquences protéiques. Lesquels ?**

Parmi les 127 mutations ponctuelles de la catégorie C, 126 sont présentes dans les bases de données existantes de séquences d'individus sains. Seule une mutation n'a jamais été observée auparavant. Elle touche la région codante du gène de la dehydrodolichol diphosphate synthase (DHDDS). La région en question est indiquée sur la figure 2 pour les enfants 1 à 4. Les séquences protéiques correspondantes dans d'autres espèces sont indiquées sur la figure 3.

Position	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
Enfant 1	ATG	GAC	GGG	AAC	CGT	CGC	CGC	TAT	GCC	AAG	<b>GAG</b>	TGC
Enfant 2	ATG	GAC	GGG	AAC	CGT	CGC	CGC	TAT	GCC	AAG	<b>GAG</b>	TGC
Enfant 3	ATG	GAC	GGG	AAC	CGT	CGC	CGC	TAT	GCC	AAG	<b>GAG</b>	TGC
Enfant 4	ATG	GAC	GGG	AAC	CGT	CGC	CGC	TAT	GCC	AAG	<b>AAG</b>	TGC

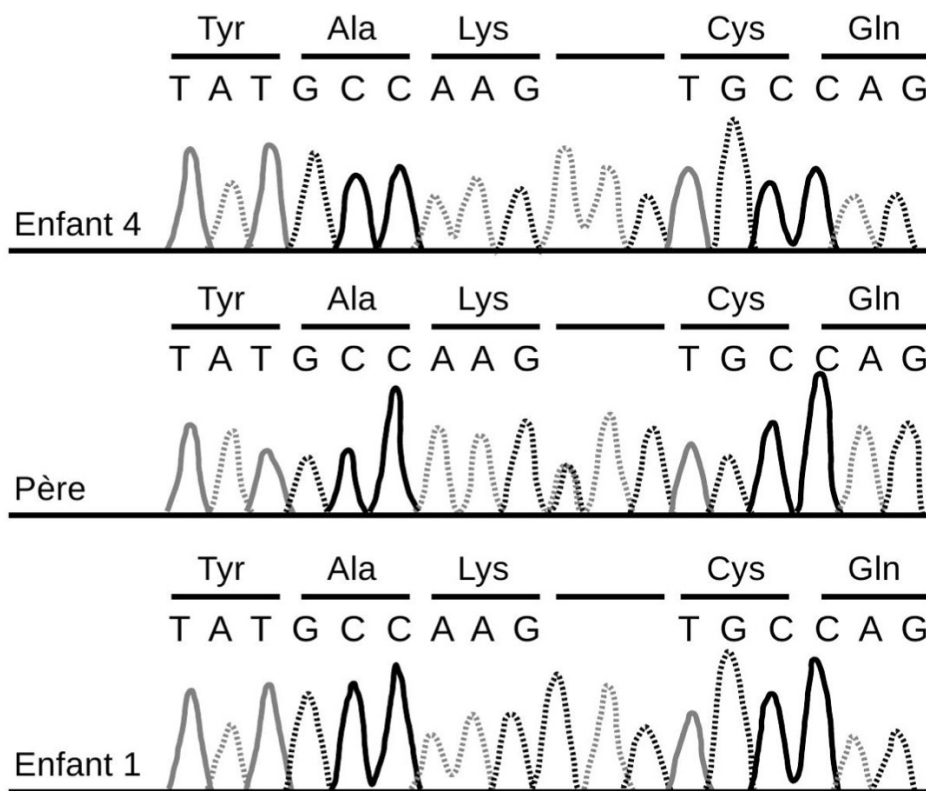
**Figure 2 :** Séquence nucléotidique partielle du gène *DHDDS* obtenu par séquençage Illumina. Les quatre individus sont tous homozygotes pour la région indiquée. Les triplets de nucléotides correspondent à des codons.

Position	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
	ATG	GAC	GGG	AAC	CGT	CGC	CGC	TAT	GCC	AAG	AAG	TGC
Homme (sain)	M	D	G	G	N	R	R	Y	A	K	K	C
Chimpanzé	M	D	G	G	N	R	R	Y	A	K	K	C
Gorille	M	D	G	G	N	R	R	Y	A	K	K	C
Orang-outang	M	D	G	G	N	R	R	Y	A	K	K	C
Souris	M	D	G	G	N	R	R	Y	A	K	K	C
Rat	M	D	G	G	N	R	R	Y	A	K	K	C
Cochon d'Inde	M	D	G	G	N	R	R	Y	A	K	K	C
Lapin	M	D	G	G	N	R	R	Y	A	K	K	C
Dauphin	M	D	G	G	N	R	R	Y	A	K	K	C
Vache	M	D	G	G	N	R	R	Y	A	K	K	C
Cheval	M	D	G	G	N	R	R	Y	A	K	K	C
Chien	M	D	G	G	N	R	R	Y	A	K	K	C
Éléphant	M	D	G	G	N	R	R	Y	A	K	K	C
Opossum	M	D	G	G	N	R	R	Y	A	K	K	C
Poulet	M	D	G	G	N	R	R	Y	A	Q	K	C
Xénope	M	D	G	G	N	R	R	Y	A	Q	K	C
Fugu (poisson)	M	D	G	G	N	R	R	F	A	R	K	K
Épinoche (poisson)	M	D	G	G	N	R	R	F	A	G	K	K
Poisson zèbre	M	D	G	G	N	R	R	Y	A	Q	K	E

**Figure 3 :** Alignement de la séquence protéique partielle de *DHDDS* de plusieurs espèces. La séquence nucléotidique d'un individu sain est indiquée sur la première ligne. Les acides aminés sont indiqués par leur code à 1 lettre. Les acides aminés différents de la séquence humaine sont grisés.

**Question 8.** En vous aidant des figures 2 et 3 et du code génétique en annexe, décrivez la mutation observée dans le gène *DHDDS* et ses conséquences sur la protéine *DHDDS*. D'après l'ensemble des données obtenues jusqu'ici, donnez plusieurs arguments qui suggèrent que cette mutation pourrait être responsable de la rétinite pigmentaire chez la famille étudiée.

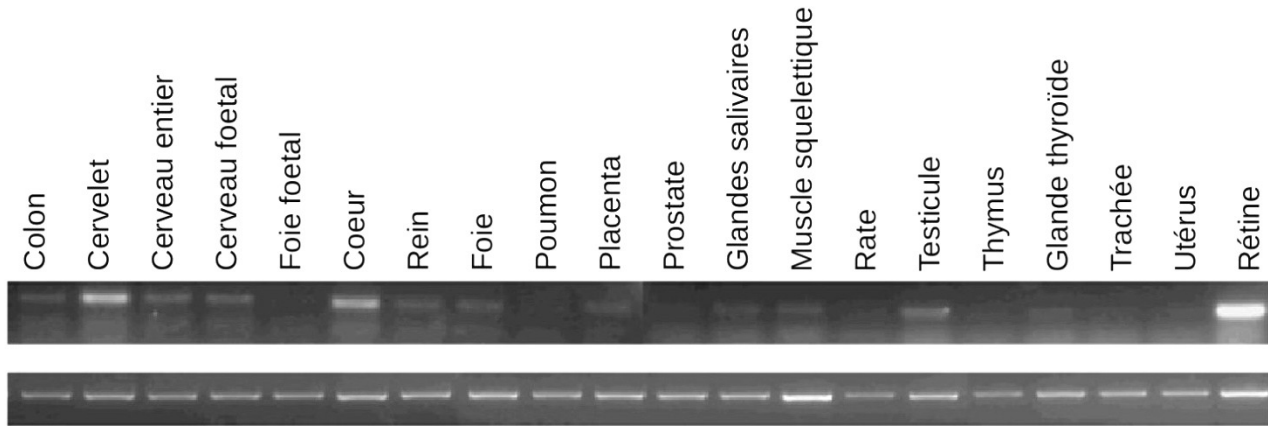
La région du gène *DHDDS* identifiée ci-dessus a été séquencée chez les parents et chez les enfants par la technique de séquençage Sanger classique (figure 4) afin de vérifier les résultats obtenus par séquençage Illumina. On séquence simultanément les deux allèles du gène.



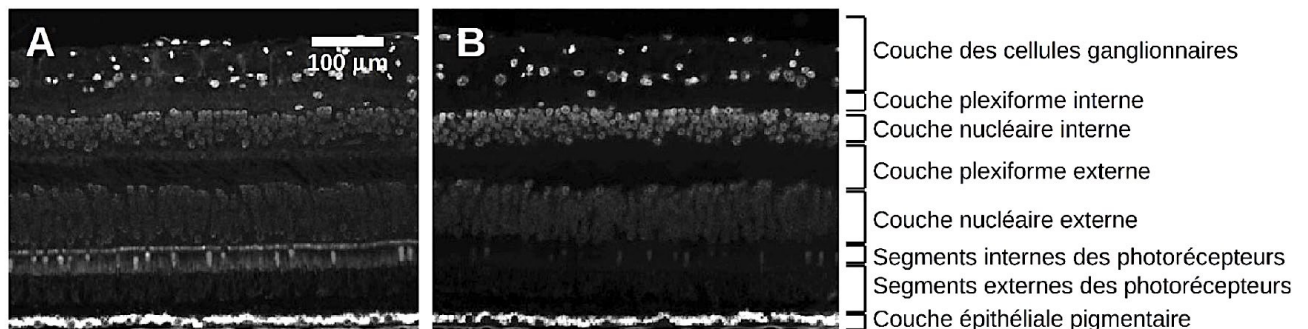
**Figure 4 :** Résultat du séquençage Sanger de l'enfant 4, du père 5, et de l'enfant 1. Les pics successifs correspondent à des nucléotides successifs le long de l'ADN séquencé. Chaque pic correspond à un nucléotide ; gris continu = T ; pointillé gris = A ; noir continu = C et pointillé noir = G.

**Question 9.** Analysez et interprétez les résultats présentés dans la figure 4. Vous pourrez vous aider du tableau du code génétique en annexe.

Les patrons d'expression du gène et de la protéine DHDDS correspondante ont été analysés dans divers tissus sains humains par la technique de RT-PCR (figure 5) et par immunomarquage (figure 6). La RT-PCR est une technique de biologie moléculaire qui permet d'évaluer la quantité d'ARN messager d'un gène. L'ARN messager correspondant au gène étudié est tout d'abord copié en ADN complémentaire, puis amplifié en utilisant des amorces spécifiques. Les produits amplifiés sont alors séparés par électrophorèse sur gel d'agarose et visualisés (figure 5).



**Figure 5 :** RT-PCR des ARN purifiés à partir de tissus sains humains en utilisant soit des amorces qui amplifient une partie du gène *DHDDS* (ligne du haut), soit des amorces qui amplifient une partie du gène *PGM1*, qui code l'enzyme phosphoglucomutase-1 (ligne du bas) dont l'expression est uniforme dans tous les tissus.



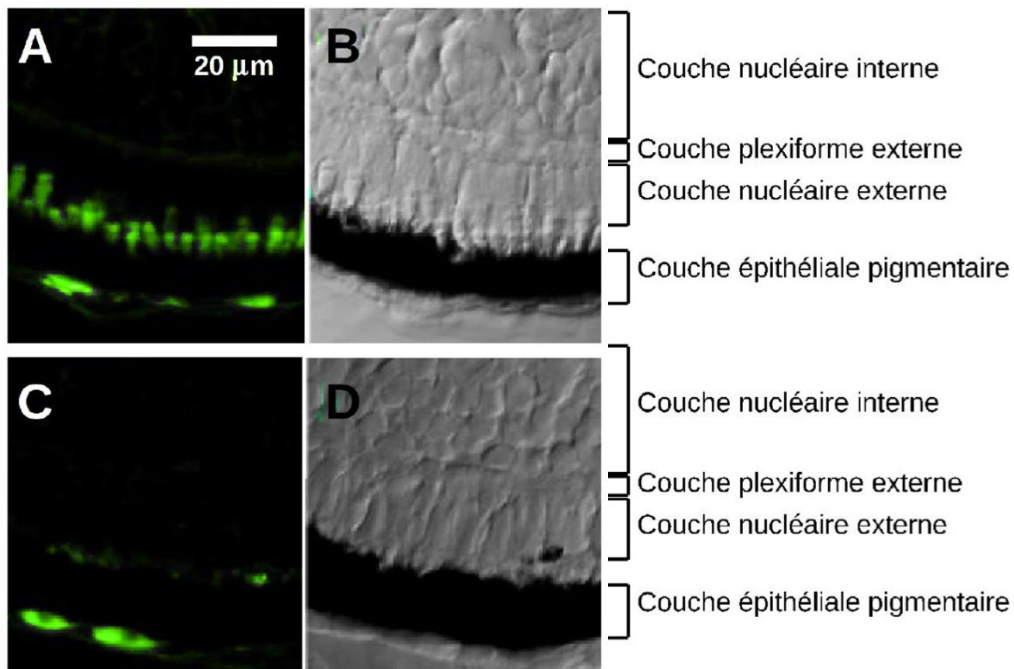
**Figure 6 :** Immunomarquage de deux coupes de rétine humaine d'un individu sain. (A) Marquage avec des anticorps anti-DHDDS révélés par fluorescence. (B) Témoin négatif de marquage sans anticorps anti-DHDDS mais avec révélation fluorescente. Les différentes couches de la rétine sont indiquées à droite.

**Question 10. Analysez et interprétez les résultats présentés dans les figures 5 et 6.**

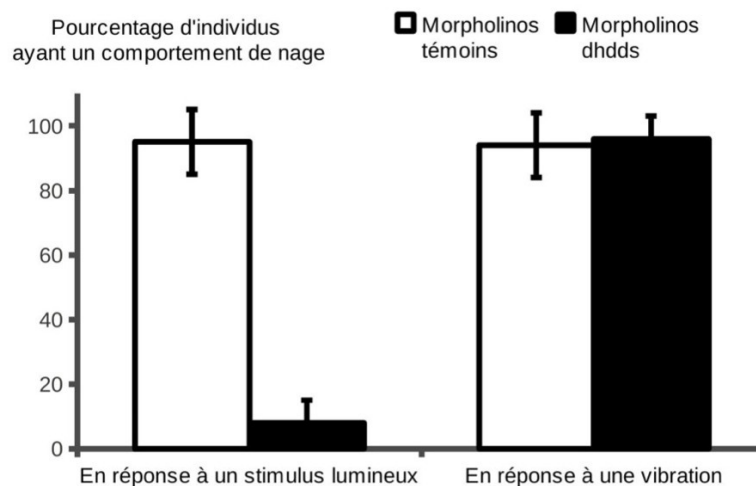
Le gène homologue *dhdds* a été inactivé chez le poisson zèbre en utilisant des morpholinos. Un morpholino est un acide nucléique simple brin d'environ 25 nucléotides dont la séquence est complémentaire d'un ARN messager. En s'hybridant à cet ARN messager, le morpholino bloque sa traduction. L'injection de morpholinos est couramment utilisée chez le poisson zèbre pour inhiber l'expression d'un gène donné pendant plusieurs jours.

Des morpholinos dirigés contre le gène *dhdds* ont été injectés dans des embryons au stade 1 cellule. Comme témoins, des morpholinos qui ciblent une séquence qui n'est pas présente dans le génome du poisson zèbre ont été injectés dans d'autres embryons au stade 1 cellule.

Les embryons ont ensuite poursuivi leur développement et ont été analysés après éclosion, au stade larvaire 4 jours après l'injection. Les résultats sont présentés sur les figures 7 et 8.



**Figure 7 :** Sections de rétine de poissons traités avec les morpholinos témoins (A-B) ou avec les morpholinos dirigés contre *dhdds* (C-D). Chaque section a été observée à la fois au microscope à fluorescence (A, C) et au microscope à lumière visible (B, D). Les sections ont été marquées par une molécule révélée en fluorescence verte qui se fixe aux segments externes des photorécepteurs.

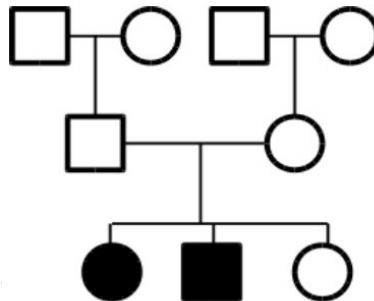


**Figure 8 :** Effet de l'injection de morpholinos sur la réaction des poissons à un stimulus lumineux ou à une vibration. Trente individus ont été testés pour chaque condition. Les barres indiquent l'écart-type.

**Question 11. Analysez et interprétez les résultats présentés dans les figures 7 et 8. Quel est l'intérêt d'observer la réponse des poissons traités à une vibration ?**

**Question 12. Qu'apportent ces nouveaux résultats par rapport à la question 8 ? Quelles sont les retombées de cette découverte pour les enfants malades et pour l'enfant sain ?**

La base de données de patients contient une autre famille atteinte de rétinite pigmentaire chez laquelle aucune des mutations connues pour être associées à cette maladie n'a été détectée. Son arbre généalogique est présenté en figure 9.



**Figure 9 :** Arbre généalogique d'une autre famille atteinte de rétinite pigmentaire. Mêmes légendes que pour la figure 1.

**Question 13. Au regard des résultats du tableau 2 et sur le plan pratique, pourquoi les chercheurs ont-ils préféré rechercher la mutation responsable de la maladie dans la famille de la figure 1 ?**

**Annexe**

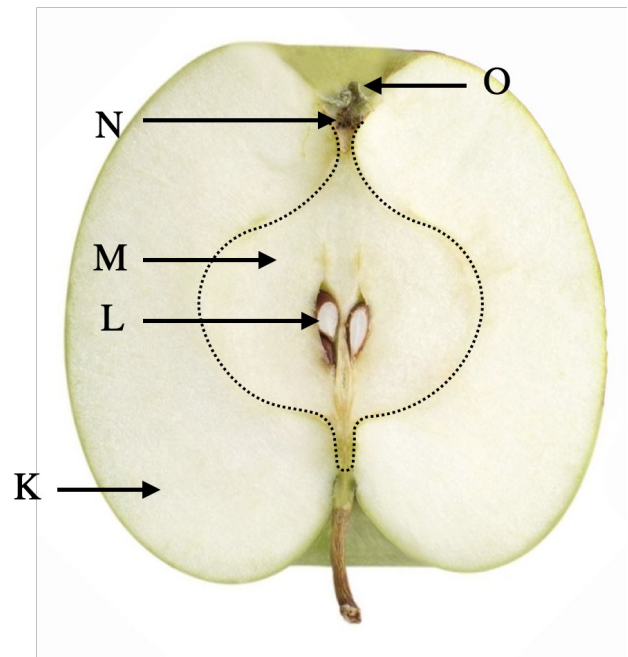
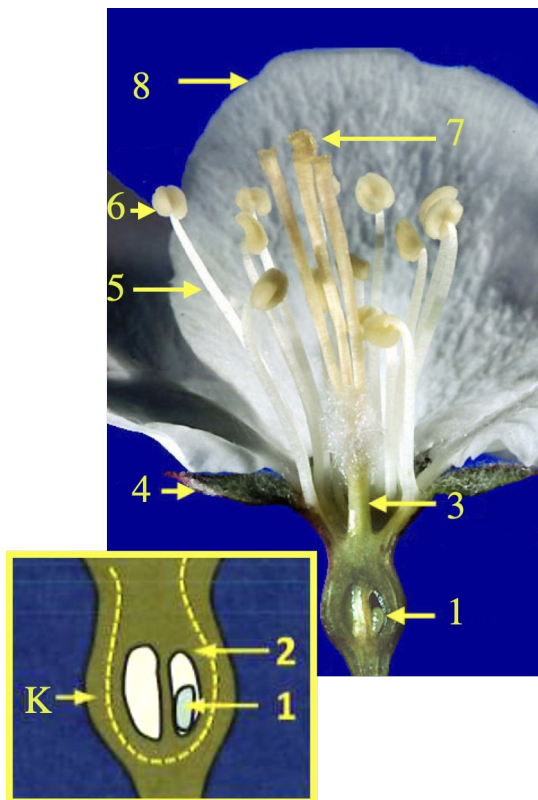
		Deuxième lettre								
		U		C		A		G		
Première lettre	U	UUU	Phénylalanine Phe F	UCU	Sérine Ser S	UAU	Tyrosine Tyr Y	UGU	Cystéine Cys C	U
		UUC	"	UCC	"	UAC	"	UGC	"	C
		UUA	Leucine Leu L	UCA	"	UAA	STOP	UGA	STOP	A
		UUG	"	UCG	"	UAG	STOP	UGG	Tryptophane Trp W	G
	C	CUU	Leucine Leu L	CCU	Proline Pro P	CAU	Histidine His H	CGU	Arginine Arg R	U
		CUC	"	CCC	"	CAC	"	CGC	"	C
		CUA	"	CCA	"	CAA	Glutamine Gln Q	CGA	"	A
		CUG	"	CCG	"	CAG	"	CGG	"	G
	A	AUU	Isoleucine Ile I	ACU	Thréonine Thr T	AAU	Asparagine Asn N	AGU	Sérine Ser S	U
		AUC	"	ACC	"	AAC	"	AGC	"	C
		AUA	"	ACA	"	AAA	Lysine Lys K	AGA	Arginine Arg R	A
		AUG	Méthionine Met M	ACG	"	AAG	"	AGG	"	G
	G	GUU	Valine Val V	GCU	Alanine Ala A	GAU	Acide aspartique Asp D	GGU	Glycine Gly G	U
		GUC	"	GCC	"	GAC	"	GGC	"	C
		GUA	"	GCA	"	GAA	Acide glutamique Glu E	GGA	"	A
		GUG	"	GCG	"	GAG	"	GGG	"	G

## THÈME 2 - La pollinisation au verger

Dans cette partie, vous allez concevoir un verger planté de pommiers afin de récolter à l'avenir un maximum de pommes.

**Question 1.** Le verger est un agrosystème : **définissez ce terme.**

**Question 2.** À partir des coupes de la fleur et du fruit du pommier (document A1 ci-dessous), sur votre copie et non sur le document **nommez les numéros (fleur) et les lettres (fruit) de la légende.** On précise que K est le conceptacle, il correspond à l'extrémité en forme de coupe du réceptacle floral.



**Document A1** : Fleur et fruit du pommier en coupe longitudinale.

Les numéros et lettres de légende sont à nommer sur votre copie. Une partie de la fleur est schématisée.

**Question 3.** Le pommier, dans presque toutes ses variétés, est strictement allogame. Cela est dû à l'existence d'un mécanisme d'auto-incompatibilité gamétophytique : rappelez **en quoi cela consiste et quelle en est la conséquence génétique**.

**Question 4.** L'auto-incompatibilité gamétophytique du pommier est contrôlée par un locus S aux nombreux allèles. Le tableau A1 donne le S-génotype de quelques variétés de pommiers. Certaines de ces variétés sont triploïdes : expliquez alors (en le justifiant) quelle est la **conséquence dans la gestion à venir du verger**.

**Question 5.** Vous souhaitez créer un verger constitué en partie d'arbres « Belle de Boskoop ». **Combien de variétés (= cultivars) faut-il planter au minimum (Belle de Boskoop comprise) pour que les arbres de toutes les variétés du verger portent des pommes ? Expliquez votre raisonnement.**

Le tableau A2 donne les groupes de floraison des variétés du tableau A1 : deux variétés génétiquement compatibles dont les dates de floraison sont trop éloignées dans le temps ne peuvent se féconder mutuellement.

Nom du cultivar	S-génotype
Belle de Boskoop	S <sub>2</sub> S <sub>3</sub> S <sub>5</sub>
Charlotte	S <sub>5</sub> S <sub>10</sub>
Cox Orange	S <sub>5</sub> S <sub>9</sub>
Delbard Jubilé	S <sub>2</sub> S <sub>22</sub>
Falstaff	S <sub>2</sub> S <sub>5</sub>
Fuji	S <sub>1</sub> S <sub>9</sub>
Gala	S <sub>2</sub> S <sub>5</sub>
Golden Delicious	S <sub>2</sub> S <sub>3</sub>
Granny Smith	S <sub>3</sub> S <sub>23</sub>
Idared	S <sub>3</sub> S <sub>7</sub>
Jonagold	S <sub>2</sub> S <sub>3</sub> S <sub>9</sub>
Jonathan	S <sub>7</sub> S <sub>9</sub>
McIntosh	S <sub>10</sub> S <sub>25</sub>
Pink Lady	S <sub>2</sub> S <sub>23</sub>
Reine des Reinettes	S <sub>1</sub> S <sub>3</sub>
Rome Beauty	S <sub>20</sub> S <sub>24</sub>
Sansa	S <sub>5</sub> S <sub>7</sub>
Transparente de Croucels	S <sub>2</sub> S <sub>3</sub>

**Tableau A1** : Quelques variétés (= cultivars) de pommiers et leur S-génotype

		Idared	McInt.	Belle Bosk.	Tr. de Cron.	Jonath.	Charlote	Granny Smith	Pink Lady	Cox Orange	Falstaff	Delb. Jubilé	Sansa	Fuji	Gold. Delic.	Gala	Jonag.	Reine Rein.	Rome Beaut.
Début de saison	Idared		x																
	McIntosh	x		x	x	x	x	x											
Mi-saison	Belle de Boskoop	x	x		x	x	x	x	x	x	x								
	Transparente de Croucels	x	x	x		x	x	x	x	x	x								
	Jonathan	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
	Charlotte	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
	Granny Smith	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
	Pink Lady	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	
	Cox Orange			x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	
Falstaff			x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x		
Fin de saison	Delbard Jubilé					x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	
	Sansa					x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	
	Fuji					x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	
	Golden Delicious					x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	
	Gala					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x
	Jonagold					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x
Reine des Reinettes					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	
Tardive	Rome Beauty															x	x	x	

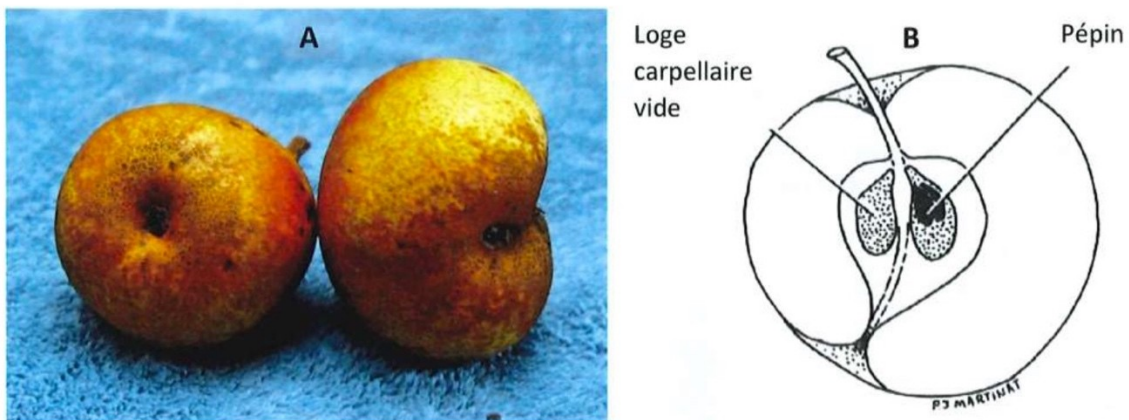
**Tableau A2** : Groupes de floraison des variétés de pommiers du tableau A1.

Les pommiers fleurissent en avril-mai. Deux variétés qui fleurissent à plus de 4/5 jours d'intervalle ont peu de chances de s'interféconder. Les paires de variétés qui le peuvent sont marquées « x ».

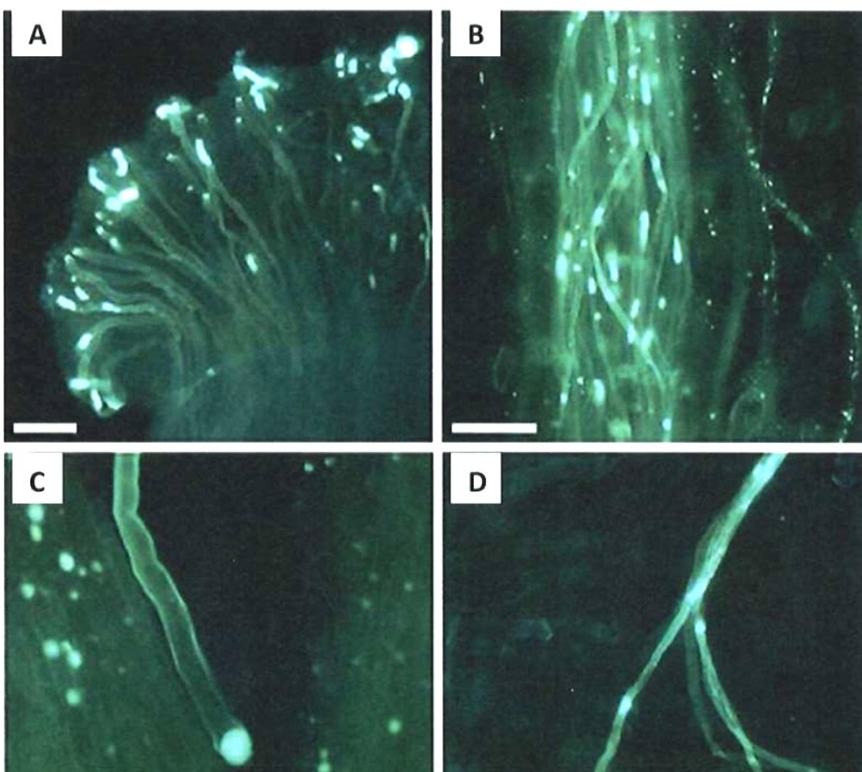
**Question 6.** À partir de votre réponse à la question 5 et à l'aide des tableaux A1 et A2, **sélectionnez une ou plusieurs variétés à planter avec les arbres Belle de Boskoop dans le verger afin que les arbres de toutes les variétés portent le maximum de pommes. Justifiez votre choix.**

**Question 7.** Dans un verger de pommiers, on a planté une majorité d'arbres Gala et quelques arbres Golden Delicious. **Les caractéristiques des pommes portées par les arbres Gala dans ce verger (couleur, saveur...) vont-elles dépendre du génotype de Golden Delicious qui a fourni le pollen ? Justifiez votre réponse.**

**Question 8.** Dans ce verger, les arbres Gala donnent peu, et beaucoup de pommes Gala ont l'aspect de la pomme de droite du document A2. On réalise des coupes dans les stigmates et les styles de fleurs Gala pollinisées par Golden Delicious (document A3). **À partir du tableau A1 et des documents A2 et A3 proposez une hypothèse pour expliquer la présence de nombreuses pommes Gala incomplètement développées dans le verger.**



**Document A2** : A. Pomme incomplètement développée (à droite) et pomme témoin (à gauche) ; B. Vue en coupe longitudinale d'une pomme incomplètement développée (dessin).



**Document A3** : Coupes dans le stigmate ou le style de fleurs de pommiers Gala pollinisées par Golden Delicious.

Le marquage à l'aniline permet d'observer en fluorescence la présence de callose, un polymère de glucose utilisé pour l'édification rapide de parois.

A : coupe longitudinale dans le stigmate ; B : coupe dans le haut du style ; C : coupe à mi-hauteur du style : la moitié des structures dont le départ est visible en A et B y présentent cet aspect. D : coupe à la base du style : seule la moitié des structures dont le départ est visible en A et B y sont retrouvées. Barres d'échelle : 100  $\mu\text{m}$