

## Annexe 1

### Document 1 : Clone et sous-clone cellulaire

La multiplication par mitose d'une cellule initiale produit un **clone cellulaire\***, ensemble de cellules théoriquement génétiquement identiques.

En réalité, des mutations peuvent se produire avec une probabilité de  $2.66 \times 10^{-9}$  mutation par nucléotide par réplication (c'est-à-dire une mutation pour  $2.66 \times 10^9$  nucléotides répliqués).

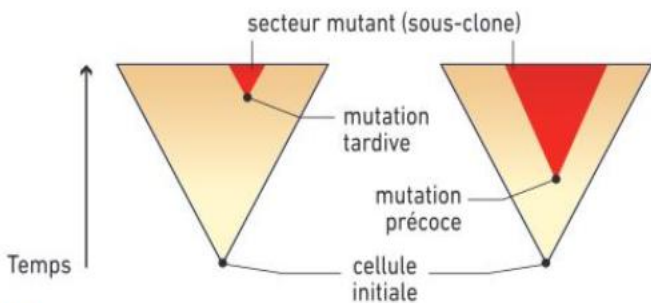
Lorsqu'une mutation se produit dans un tissu en cours de développement, celle-ci sera transmise à toute la lignée de cellules qui dérivent de la cellule mutante, formant un **sous-clone cellulaire\*\*** (A).

Dans certains cas, la mutation se traduit par un effet phénotypique observable, à l'origine d'un secteur mutant (quand les cellules restent cohérentes) (B et C).

#### Définitions à connaître :

\* clone cellulaire : ensemble de **cellules génétiquement identiques** issues d'une cellule-mère par mitoses successives.

\*\* sous-clone cellulaire : sous-ensemble d'un clone dont **toutes les cellules diffèrent de la cellule initiale par une même mutation**

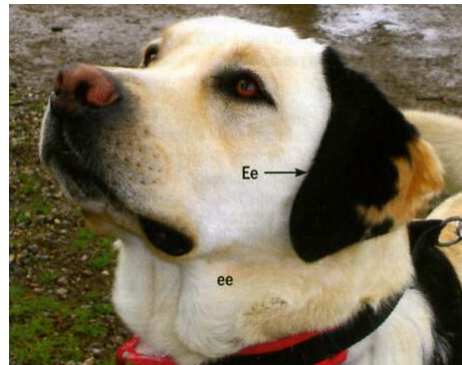


**A** L'importance quantitative d'un sous-clone dépend de la précocité de la mutation qui en est à l'origine.



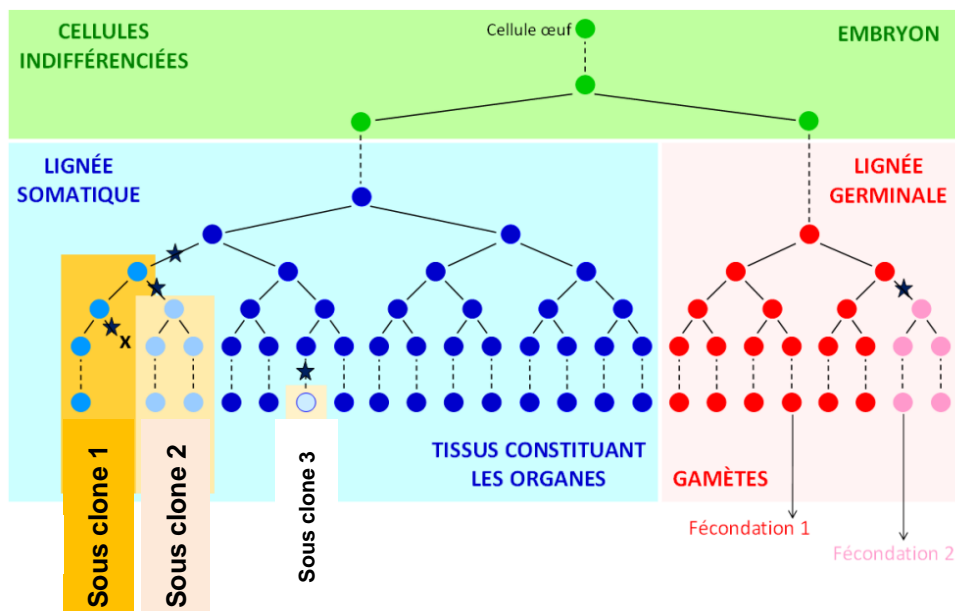
**B** Secteur mutant constitué d'un sous-clone dans un pétale de tulipe.

**C** : Secteur mutant constitué d'un sous-clone dans l'oreille du chien



#### D : Mutations et sous-clones cellulaires

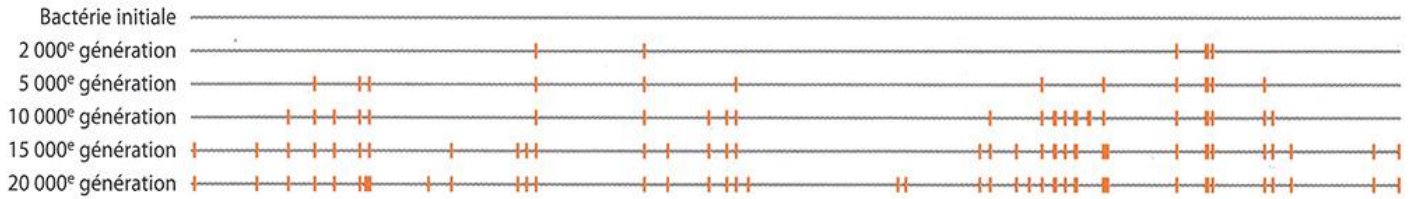
##### ★ Mutation



## Document 2 : Evolution génétique d'un clone bactérien en culture

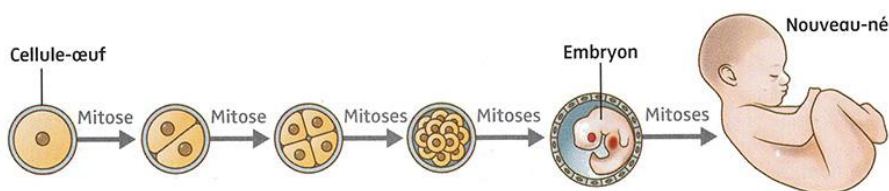
Des bactéries *Escherichia coli* sont cultivées en laboratoire depuis 1988 à partir d'une unique souche initiale, sans aucune possibilité d'échanges génétiques avec d'autres cellules. En 2018, suite aux mitoses successives, les bactéries observées sont séparées de presque 70 000 générations de la cellule initiale, ce qui équivaut à échelle humaine à peu près à 2 millions d'années.

Une carte des mutations trouvées sur le chromosome des bactéries *E. coli* en fonction des générations est réalisée. Chaque trait correspond à une mutation, la séquence de référence étant celle de la bactérie initialement mise en culture (souche REL606).



SVT T<sup>ale</sup> eds, HACHETTE 2020

## Document 3 : Estimer le nombre de mutations potentiel par cellule chez le nouveau né



SVT T<sup>ale</sup> eds, NATHAN 2020

L'ensemble des cellules constituant un nouveau-né ( $1,25 \cdot 10^{12}$  cellules) sont formées durant son développement grâce aux nombreuses mitoses des cellules embryonnaires issues de la cellule œuf. Avant chaque mitose, l'ADN polymérase réplique 12,8 milliards de nucléotides dans chaque cellule. Elle effectue parfois des erreurs qui peuvent aboutir à l'apparition de mutations, à un taux moyen de  $2,66 \cdot 10^{-9}$  mutations par nucléotide par réplication. Ces mutations sont transmises de génération en génération cellulaires. Ainsi, les cellules d'un nouveau-né ont accumulé un certain nombre de mutations qui les différencient de la cellule œuf, et que l'on peut estimer par le calcul.

**Rappel :** en mathématiques, l'équation  $2^n = x$  se résout de la façon suivante :  $n = \ln(x) / \ln 2$

### Comment estimer le nombre de mutations potentielles par cellule chez le nouveau-né ?

**1<sup>ère</sup> étape :** Calculer le nombre minimal de suite de mitoses nécessaire pour former les cellules du nouveau-né à partir de la cellule œuf.

**2<sup>ème</sup> étape :** Calculer le nombre moyen de nucléotides mutés dont doit hériter une cellule après un cycle réplication-mitose.

**3<sup>ème</sup> étape :** Estimer le nombre moyen de mutations portées par chaque cellule du nouveau-né.

## Document 4 : Une nouvelle couleur de chat



**Des mutations chez le chat.** Au début des années 2000, un chat de race Norvégien de couleur ambre est apparu. Des recherches ont permis d'identifier la mutation l'origine de cette couleur de pelage jusqu'ici inconnue au sein de cette race et d'autoriser l'utilisation des chats ambre comme reproducteurs.

# Les cellules cancéreuses

## Document 5 : Caractéristiques des cellules cancéreuses

Les cellules cancéreuses ont la capacité à pouvoir se diviser indéfiniment de façon anarchique et incontrôlée. Les lignées cellulaires peuvent être cultivées in vitro pendant plusieurs dizaines d'années et leur génome analysé. On a pu distinguer de très nombreuses mutations et des réarrangements chromosomiques dans plusieurs sous-clones au sein du clone initial.

Les mutations du gène p53 sont parmi les plus fréquentes dans les cellules tumorales mais elles ne sont pas les seules. 90% des cellules cancéreuses possèdent des mutations qui entraînent une activation anormale du gène TERT.



Tumeur observée au MEB (en bleu et rose) issue de la prolifération de cellules cancéreuses dans le tissu pulmonaire (en jaune)

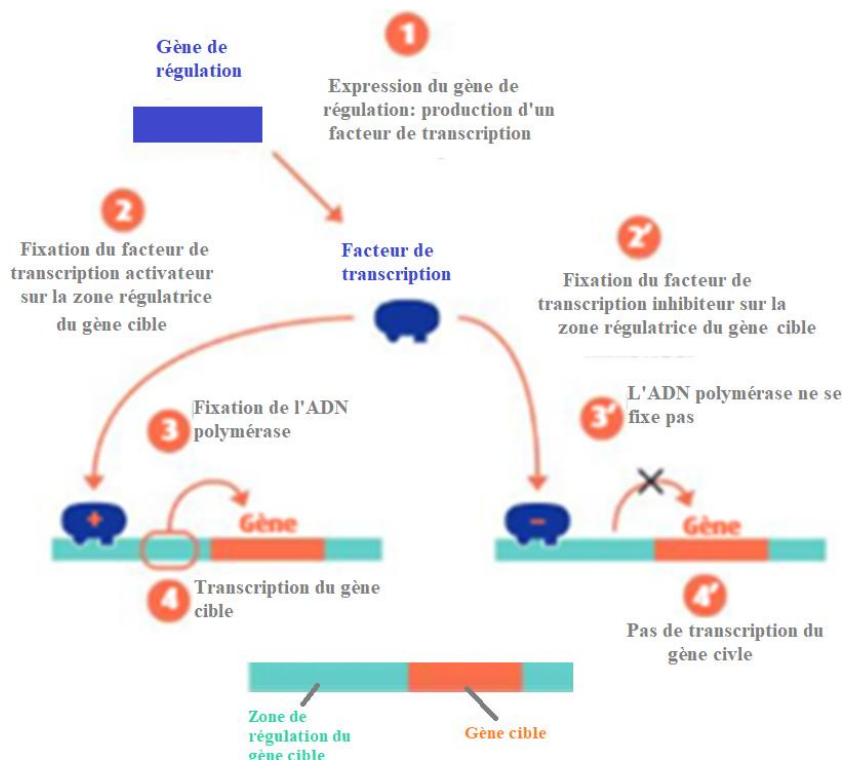
## Document 6 : Rôle du gène TERT

Dans la majeure partie des cellules somatiques, le gène TERT n'est pas exprimé, ce qui a pour conséquence un raccourcissement des télomères (extrémité protectrice des chromosomes) après chaque réplication. Lorsque les télomères sont trop courts, les cellules ne sont plus capables de se diviser.

Au contraire, l'activation anormale du gène TERT permet de rétablir la longueur des télomères et permet aux cellules de se multiplier de façon indéfinie.

## Document 7 : Les facteurs de transcription

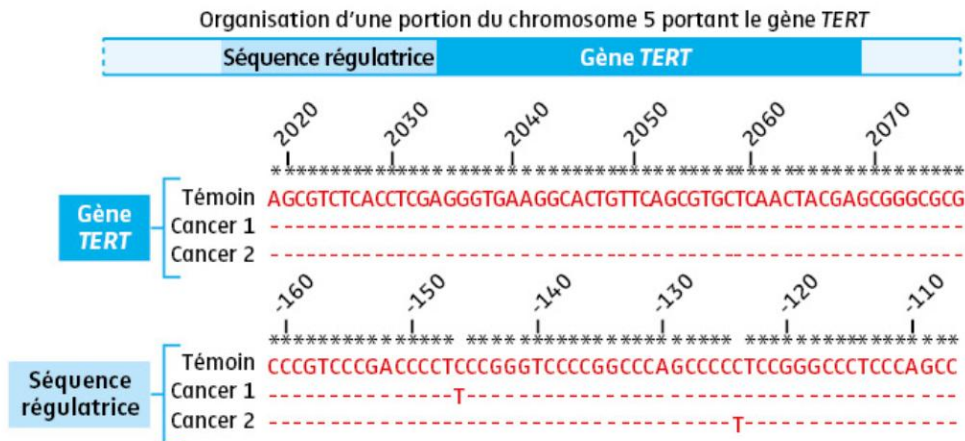
Un facteur de transcription est une protéine qui régule l'expression de gène soit en activant, soit en inhibant la transcription. En effet, bien que possédant toutes un génome identique, les cellules n'en expriment qu'une partie. L'un des processus de régulation est assuré par les facteurs de transcription qui se fixent directement sur l'ADN et ouvrent la double hélice de l'ADN pour permettre la transcription du gène.



Les 2 types d'action d'un facteur de transcription

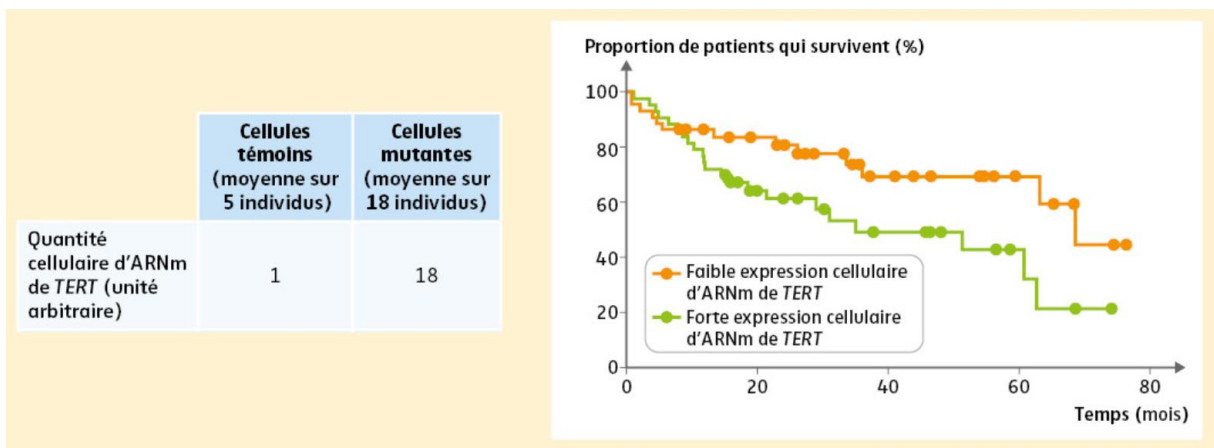
**Document 8 : Extraits des séquences codantes du gène TERT et de son site régulateur**

Les séquences comparées ont été extraites de cellules tumorales se divisant indéfiniment chez 2 individus atteints de cancer (cancer 1 et cancer 2) et d'une cellule saine d'un individu témoin. Comme la séquence régulatrice est située avant le début du gène, la numérotation des nucléotides est négative. Le 0 étant le début du gène. Un tiret - représente une similitude de la base azotée.



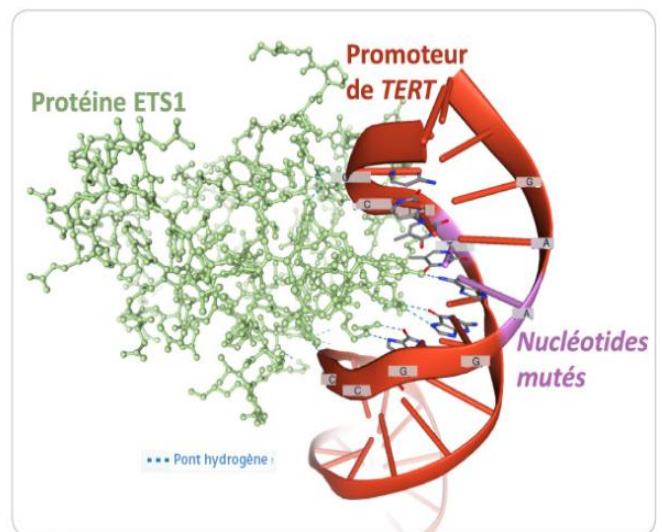
**Document 9 : Conséquences des mutations sur la séquence régulatrice du gène TERT**

Tous les individus, possédant les mutations étudiées ou non, sont atteints d'un cancer des voies urinaires.



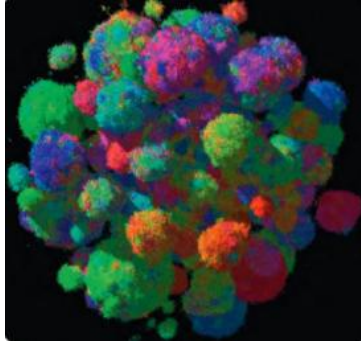
**Document 10 : ETS1 facteur de transcription du gène TERT**

Des chercheurs ont découvert un facteur de transcription ETS1. C'est une protéine capable de se fixer sur des portions d'ADN des sites régulateurs de gène contenant au minimum la séquence - CCTT-.



Interaction entre ETS1 et une séquence régulatrice de TERT mutée (visualisation avec Libmol). Le promoteur de TERT est une de ses séquences régulatrices. Sa séquence est identique à celle de la séquence régulatrice des cellules tumorales de l'individu « cancer 1 ». En absence de mutation, la protéine ETS1 n'interagit pas avec ce promoteur.

**Illustration (pas à étudier)**



**Modélisation d'une tumeur montrant l'hétérogénéité génétique des cellules tumorales.**  
Chaque point de couleur représente une cellule. Plus les couleurs sont proches, plus les génomes sont similaires. Les cellules d'une tumeur présente toutes de nombreuses mutations.