

I - L'origine du génotype chez les clones.

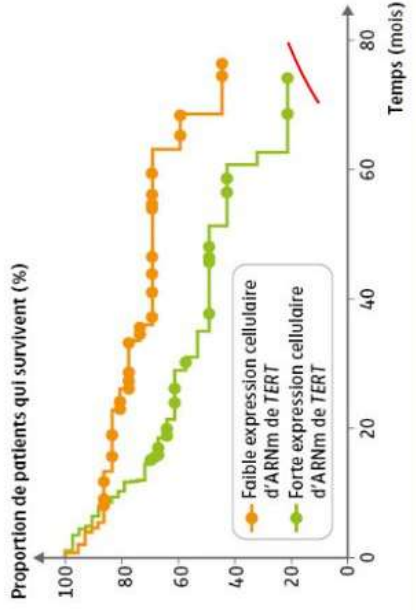
Activité : Un facteur de pronostic pour certains cancers de la peau

La formation d'une tumeur, un exemple de conséquences de l'apparition d'une mutation dans un clone.

Le gène *TERT* ne s'exprime pas dans la majorité des cellules somatiques. Dans ce cas, au fil des divisions et des réplifications, les chromosomes des cellules raccourcissent (il y a un raccourcissement des télomères qui sont les extrémités protectrices des chromosomes), et lorsqu'ils deviennent trop courts, la cellule devient incapable de division. En revanche, lorsque le gène *TERT* est exprimé, voire sur-exprimé, la longueur des télomères est rétablie à chaque cycle, et la cellule conserve alors sa capacité de division indéfiniment. C'est ce qu'on observe dans certaines cellules cancéreuses.

TERT est un gène qui intervient dans la régénération des télomères (extrémités des chromosomes), NORMALEMENT ce gène ne s'exprime pas et donc quand les télomères sont trop courts la cellule dégénère, c'est une sécurité.
Si *TERT* s'exprime => division infinie de la cellule => tumeur potentielle....

	Cellules témoins (moyenne sur 5 individus)	Cellules mutantes (moyenne sur 18 individus)
Quantité cellulaire d'ARNm de <i>TERT</i> (unité arbitraire)	1	18
Longueur des télomères (milliers de nucléotides)	2,8	5

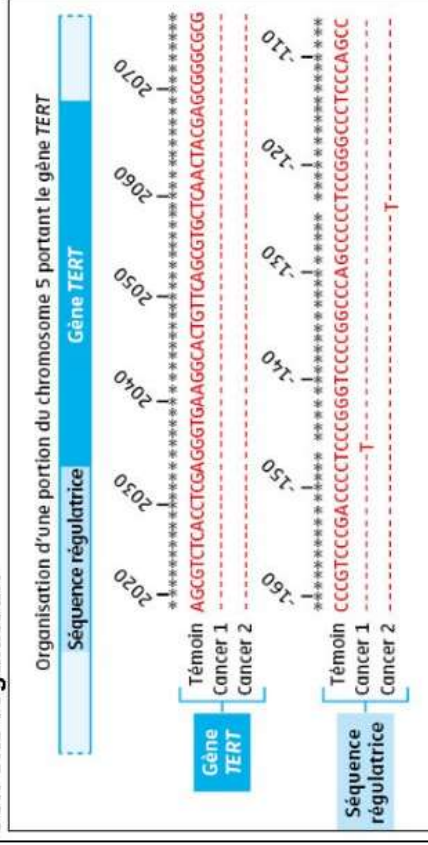


Présentation de conséquences phénotypiques des mutations du gène *TERT*. Tous les individus étudiés sont atteints d'un cancer des voies urinaires.

Ici dans ces cellules cancéreuses, on constate que plus *TERT* est exprimé, plus la longueur des télomères est importante (moins ils s'usent) et plus le taux de survie des patients est faible (autrement dit le cancer se développe davantage)

- Lien direct entre l'expression de *TERT* et le développement des cellules cancéreuses.
- Pourquoi ce gène s'exprime-t-il dans les cellules cancéreuses ?

Capture d'écran du logiciel Anagène – Comparaison des séquences codantes du gène *TERT* et de son site régulateur.



Document 2 : Le facteur de transcription ETS1

ETS1 est une protéine qui se fixe sur les portions d'ADN des sites régulateurs des gènes (ou promoteur, ce sont des portions d'ADN qui se situent en amont du gène). Cette fixation entraîne le déclenchement de la transcription. Concernant le gène *TERT*, normalement le facteur ETS1 ne se fixe pas à son site de régulation ce qui fait qu'il n'est pas exprimé.

Dans le doc 2, on nous apprend qu'en amont du gène (juste avant) la séquence d'ADN est un promoteur, Sur cette séquence d'ADN viennent se fixer des protéines = facteurs de transcription qui déclenchent/arrêtent la transcription (expression) du gène.

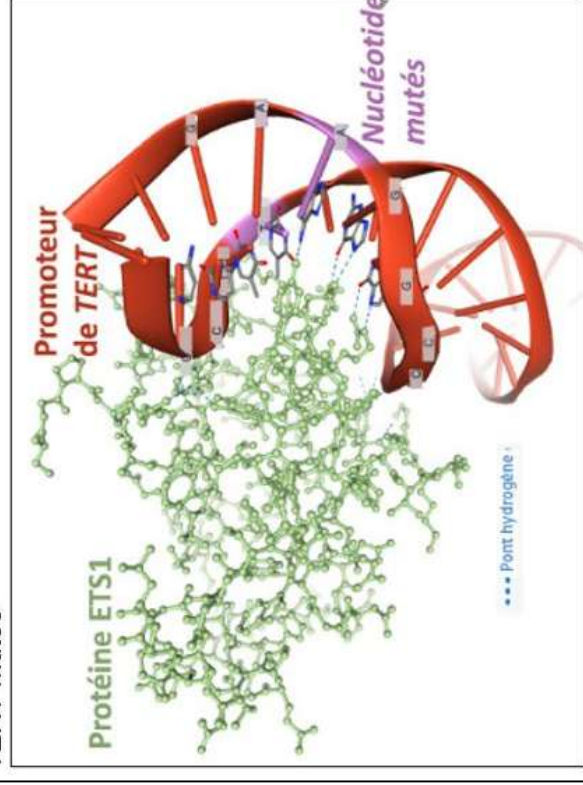
Pour *TERT*, le facteur de transcription est ETS1 et normalement il ne peut pas s'accrocher au promoteur, donc le gène ne s'exprime pas.

Toutefois, On constate que pas de mutation dans la séquence du gène *TERT*, MAIS par contre on a une mutation dans la séquence régulatrice (le promoteur) 1 substitution.

Quelle conséquence ?

Cette mutation du promoteur de *TERT* modifie sa configuration dans l'espace et par conséquent la protéine ETS1 peut se fixer sur l'ADN ce qui déclenche la transcription du gène *TERT*. Normalement, sans mutation, ETS1 n'accède pas à l'ADN et donc pas de transcription,

Capture d'écran du logiciel Libmol – Visualisation de la protéine ETS1 et de la séquence régulatrice de *TERT* mutée



ETS1 est un facteur de transcription ; c'est une protéine capable de se fixer sur des portions d'ADN des sites régulateurs et qui déclenche la transcription.

On observe ici les interactions possibles entre ETS1 et le site de régulation du gène *TERT*.

Remarque : En absence de mutation du site de régulation, la protéine ETS1 ne se fixe pas au site régulateur.

BILAN A RECOPIER !

⇒ Une tumeur est un clone qui n'est pas homogène génétiquement. Des mutations affectent les différentes cellules tumorales, formant alors des sous-clones qui permettent une évolution de la tumeur.

Certaines mutations touchent **des sites régulateurs**, situés en amont de la séquence codante du gène. **Ces sites régulateurs sont le lieu de fixation des facteurs de transcription qui contrôlent l'expression (la transcription) du gène.** Si les mutations touchent un des acteurs de cette étape de régulation (mutation sur le site régulateur, et/ou le FT) alors la transcription du gène est modifiée. De fait, il y aura plus ou moins d'ARNm produit, donc de protéines produites et donc des impacts sur le phénotype. **Les mutations des sites régulateurs des gènes peuvent donc avoir un impact sur le phénotype, bien qu'à l'origine la séquence du gène ne soit pas modifiée.**

C'est le cas dans l'exemple du gène TERT