

LES MUTATIONS ET LE FONCTIONNEMENT CELLULAIRE

Objectif terminal : *Déterminer les conséquences des mutations*

INTRODUCTION

Les cellules assurent le bon fonctionnement de l'organisme grâce à l'expression fidèle de l'information génétique contenue dans l'ADN. Cependant, cette molécule peut subir des **mutations**, c'est-à-dire des modifications de sa séquence nucléotidique. Ces mutations peuvent être sans effet, mais elles peuvent aussi altérer la structure ou la quantité de protéines produites.

Comment leurs conséquences sont essentielles pour expliquer l'origine de certaines maladies, dont les cancers ?

I- LES DIFFERENTES MUTATIONS ET LEURS CONSEQUENCES :

ACTIVITE 1 : LES TYPES DE MUTATION

L'information génétique, contenue dans la molécule d'ADN, est organisée en une succession de nucléotides. Cette séquence constitue un code qui permet la synthèse des protéines. Chaque acide aminé est déterminé par un ou plusieurs codon(s) « triplet de nucléotides ». Cependant, ces séquences peuvent subir des modifications appelées mutations, comme l'illustre le document ci-dessus.

A partir des documents 1et 2, déterminez les différents types de mutations et leurs conséquences sur la protéine

Une mutation est une modification aléatoire de la séquence des nucléotides de la molécule d'ADN. Au cours du cycle cellulaire, pendant l'interphase, l'ADN est fidèlement recopié pendant la phase S pour assurer le maintien du patrimoine génétique des cellules d'une génération cellulaire à la suivante. Cette **réplication** est assurée par une enzyme l'**ADN polymérase** qui recopie chaque brin de l'ADN en plaçant face à chaque nucléotide le nucléotide complémentaire (A-T ; C-G). Pendant cette réplication, L'ADN polymérase peut commettre des erreurs spontanées et rares : appelées **mutations spontanées**. L'ADN peut parfois être modifié par des agents mutagènes provoquant ainsi des **mutations induites**.

On peut distinguer plusieurs types de mutations ponctuelles, touchant un nucléotide :

L'ADN peut parfois être endommagé ou modifié

agents mutagènes (benzène, rayons UV, X...)

erreur de réplication

Les mutations sont à l'origine de la diversité des allèles

mutation

substitution
d'une paire de nucléotides

délétion
d'une paire de nucléotides

addition
d'une paire de nucléotides

Activer Win

DOCUMENT 1 : les principaux types de mutations ponctuelles.

Source : Inspirée de <https://www.qcm-svt.fr/TAT/TAT-public-affichage.php?niveau=1ere-Spe-SVT&id=60>

Type de mutation	Modification de l'ADN	Conséquences sur la protéine	Effet possible sur la cellule
Mutation silencieuse	Changement d'un nucléotide mais le codon code pour le même acide aminé	Aucune modification de la protéine	Pas d'effet sur la cellule
Mutation faux-sens (substitution non synonyme)	Changement d'un nucléotide → codon différent	Remplacement d'un acide aminé par un autre	Protéine parfois fonctionnelle, parfois moins efficace ou inactive
Mutation non-sens	Changement d'un nucléotide transformant un codon en codon stop	Protéine tronquée, incomplète	Protéine souvent non fonctionnelle
Insertion / Délétion (non multiple de 3 nucléotides)	Ajout ou perte d'un nucléotide	Décalage du cadre de lecture	Protéine totalement différente et non fonctionnelle
Insertion / Délétion (multiple de 3 nucléotides)	Ajout ou perte d'un codon entier	Perte ou ajout d'un acide aminé	Protéine modifiée, fonction parfois altérée
Mutation dans une région régulatrice	Changement dans une séquence promotrice	Pas de modification de la séquence protéique	Mais diminution, excès ou absence de production de la protéine

DOCUMENT 2 : Les conséquences possibles d'une mutation sur une protéine.

Source : Inspirée de <https://www.qcm-svt.fr/TAT/TAT-public-affichage.php?niveau=1ere-Spe-SVT> &id=60

JE RETIENS

➤ Les mutations au niveau du gène.

Une **mutation** est une modification de la séquence de nucléotides de l'ADN. En effet, pendant la réplication de l'ADN, il arrive que l'ADN Polymérase fasse des erreurs. Celles-ci sont **rares** (environ 1 fois pour 100 000 nucléotides) et correspondent soit à un « **oubli** » de nucléotide, à l'ajout d'un nucléotide supplémentaire ou encore à l'ajout d'un nucléotide non complémentaire. Il s'agit de mutations **spontanées**. Elles se classent en plusieurs catégories :

- Les mutations par **délétion** correspondent à la suppression d'un **nucléotide**. Ces mutations sont plus graves car elle décale le cadre de lecture de l'ARNm (changement important de toute la séquence).
- Les mutations par **addition** correspondant à l'ajout d'un nucléotide, qui sont également à l'origine de la production d'une protéine très différente.
- Les mutations par-**substitution** correspondent au remplacement d'un nucléotide par un autre (ex : T par G).

➤ Conséquences des mutations sur la protéine

Selon la nature de la mutation, l'effet sur la séquence en acides aminés est variable

1. Mutations silencieuses

Il arrive que les mutations ne modifient pas l'acide aminé ajouté lors de la traduction du fait que plusieurs codons peuvent correspondre au même acide aminé. Ces **mutations silencieuses** n'ont pas d'effet sur la protéine

2. Mutations faux-sens

Ces mutations faux-sens change un acide aminé. La protéine avec un **acide aminé remplacé** voit sa fonction altérée. C'est le cas par exemple de la **drépanocytose** (substitution dans la chaîne de l'hémoglobine).

3. Mutation non-sens

Plus grave encore, ces mutations non-sens induisent la formation d'un codon STOP conduisant à la synthèse d'une protéine tronquée et souvent non fonctionnelle.

4. **Mutation par décalage du cadre de lecture** (insertion/délétion) entraîne la modification de toute la séquence d'acides aminés ; ce conduit à l'apparition d'une protéine complètement différente, généralement non fonctionnelle

Remarque :

-Si la **mutation** survient dans une cellule **somatique** (cellule du corps), elle est ensuite présente dans tous les clones issus de cette cellule. Si la cellule meurt (très souvent), la mutation disparaît. Si la cellule devient **immortelle**, un cancer va alors se développer. Ces mutations ne sont pas transmises à la **descendance**.

-Si la **mutation** se produit dans une cellule **germinale** (cellule reproductrice : spermatozoïde et ovule), elle est alors transmise à la descendance (elles sont **héréditaires**).

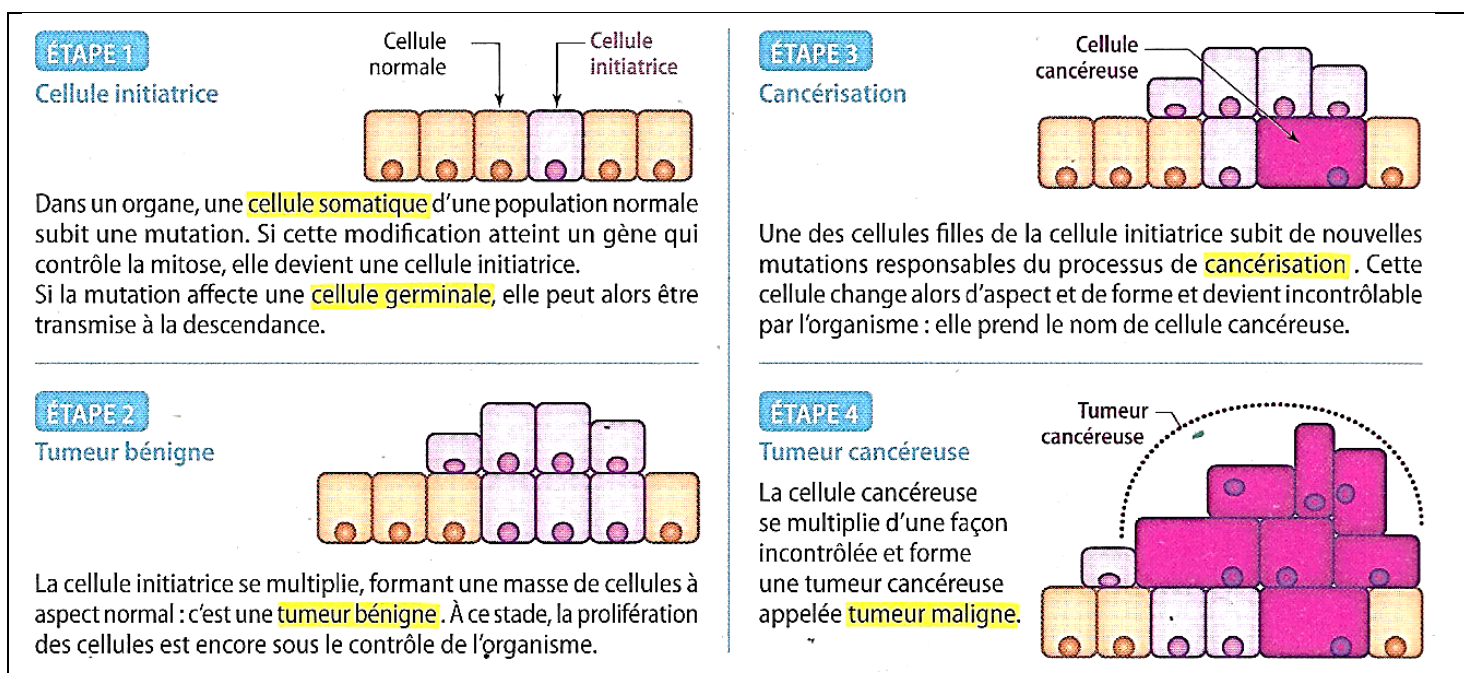
II- UNE CONSEQUENCE DES MUTATIONS SUR LE FONCTIONNEMENT CELLULAIRE : CAS DES CANCERS

1-MECANISME DE LA CANCERISATION.

ACTIVITE 2 : ETAPES ET PROPAGATION D'UN CANCER.

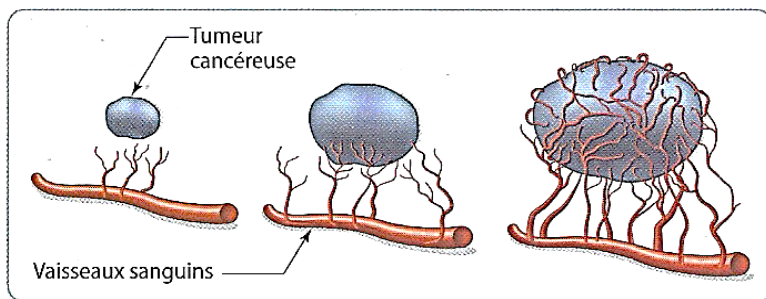
Au Gabon, les cancers féminins, notamment ceux du sein et du col de l'utérus, sont les plus fréquents et une cause majeure de mortalité, représentant près de 90 % des cancers gynécologiques traités à l'Institut de cancérologie de Libreville. Le pays fait face à une augmentation des cas de cancer, avec une probabilité de développer la maladie frôlant 10 % avant 75 ans. Afin de comprendre le processus de la cancérisation le document ci-dessus est proposé.

A l'aide des documents 3,4 et 5, expliquez le processus de la cancérisation

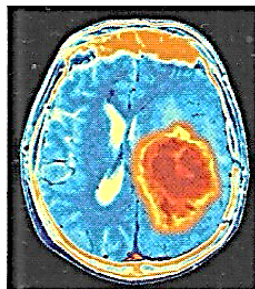


DOCUMENT 3: la formation d'une tumeur.

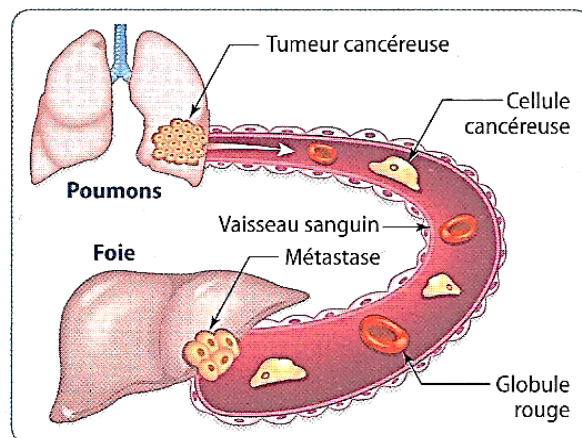
Source : Delaire-Echard et al, SVT 1^{ère} Spécialité (2019), Hachette Education, collection Planète, page 274.



Au fur et à mesure que la tumeur grossit, les cellules cancéreuses ont besoin de plus en plus de glucose et de dioxygène pour fonctionner. Elles envoient alors des signaux afin que se développent de nouveaux vaisseaux sanguins à proximité. Ceci va avoir pour conséquence de former une plus grosse tumeur (parfois plusieurs centimètres) qui va empêcher le bon fonctionnement de l'organe dans lequel elle se trouve.



Tumeur (masse rouge) au niveau du cerveau (IRM)

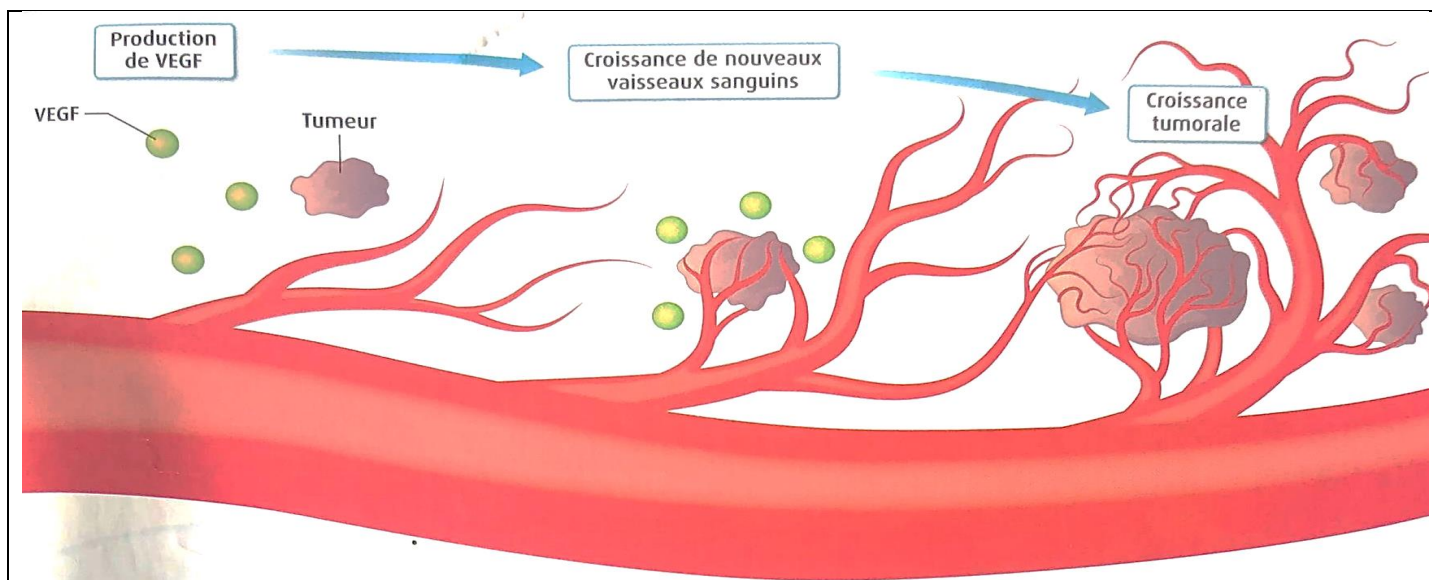


Les cellules cancéreuses rompent les limites du tissu où elles se trouvent : la tumeur devient invasive.

Puis, les cellules cancéreuses rejoignent les vaisseaux sanguins, se propagent à d'autres parties du corps où elles s'installent, formant des **métastases**.

DOCUMENT 4 : processus de la cancérisation.

Source : Delaire-Echard et al, SVT 1^{ère} Spécialité (2019), Hachette Education, collection Planète, page 274.



L'angiogenèse correspond à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants. Ce processus est essentiel au développement d'une tumeur, car il permet d'apporter aux cellules cancéreuses le surplus de dioxygène et de nutriments nécessaires à leur prolifération. La plupart des lymphomes et des cancers solides, comme ceux du poumon, sécrètent un facteur de croissance appelé **VEGF**. Ce facteur se fixe sur des récepteurs présents à la surface des cellules des vaisseaux sanguins, déclenchant ainsi la formation de nouveaux capillaires sanguins et favorisant **l'angiogenèse**.

DOCUMENT 5 : Cancer et angiogenèse.

Source : inspiré de Pirevot, C ; Rebulard, S. & al, SVT 1^{ère} enseignement de Spécialité (2019), Belin Education, page 261

La **cancérisation** est un processus qui transforme une cellule normale en une cellule anormale capable de proliférer de manière incontrôlée.

La cancérisation commence lorsqu'une cellule somatique subit une **mutation génétique** et devient une cellule **initiatrice**. Si cette mutation touche une cellule germinale, elle peut être transmise à la descendance. La cellule initiatrice se **multiplie** alors, formant une **tumeur bénigne** dont la croissance reste sous contrôle et ne s'étend pas aux tissus voisins.

Avec l'**accumulation de nouvelles mutations**, certaines cellules deviennent **cancéreuses** : leur **division** devient **anarchique et incontrôlée**. Ces cellules forment une **tumeur maligne** caractérisée par une prolifération **rapide et désordonnée**. Le développement de la tumeur nécessite de la **formation de nouveaux vaisseaux sanguins** à partir de vaisseaux déjà existants : **c'est l'angiogenèse**.

Ce processus est indispensable à la croissance des tumeurs, car il leur apporte les éléments essentiels, comme le dioxygène et le glucose, nécessaires à leur multiplication.

De nombreux cancers, comme les lymphomes ou les cancers du poumon, produisent un facteur de croissance appelé VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Le VEGF se fixe sur des récepteurs situés sur les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins et stimule ainsi l'angiogenèse, favorisant la croissance tumorale.

Lorsque la tumeur dépasse les limites de son tissu d'origine et envahit les tissus voisins, elle devient invasive. Les cellules cancéreuses peuvent alors pénétrer dans les vaisseaux sanguins et se disséminer dans l'organisme. Elles peuvent s'installer dans d'autres organes et former de nouvelles tumeurs secondaires appelées **métastases**. Ces métastases rendent le cancer particulièrement dangereux et difficile à traiter.

2- LES TYPES DE CANCERS.

ACTIVITE 3 : Types de cancers chez l'homme et la femme

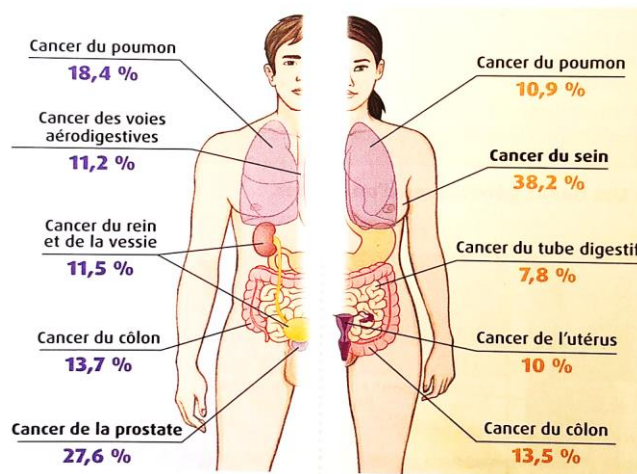
Il existe de très nombreux types de cancers, que l'on classe généralement selon l'organe impacté comme l'illustre le document proposé.

A partir du document 6, décrivez les différents types de cancers.

Type de cancer	Organe(s) ou tissu(s) atteint(s)	Exemple(s)
Carcinome	cellules épithéliales	sein, prostate, poumons, côlon...
Sarcome	tissus de soutien (os, muscles, etc.)	ostéosarcome (cancer des os)
Leucémie	cellules sanguines	cancer des cellules de la moelle osseuse
Lymphome	système lymphatique	ganglions, rate, thymus
Mélanome	Le mélanome est un type de cancer qui prend naissance dans les cellules appelées mélanocytes.	peau, ou organe

Figure 1 : Les différents types de cancers

En France



Au **Gabon**, les cancers les plus fréquents sont le cancer du sein chez les femmes, et les cancers de la prostate, du poumon et du côlon-rectum chez les hommes. Des études spécifiques, notamment à Libreville, ont aussi révélé une forte prévalence des cancers gastriques et des lymphomes malins digestifs au cours de certaines périodes.

Figure 2 : les cancers les plus fréquents chez l'homme et la femme au Gabon et en France

DOCUMENT 6 : Les différents types de cancers et leur répartition en France et au Gabon

Source : inspirée de Pirevot, C ; Rebulard, S. & al, SVT 1^{ère} enseignement de Spécialité (2019), Belin Education, page 259.

JE RETIENS

Il existe plusieurs types de cancers, classés selon les tissus (organes) touchés :

- **Carcinomes** : issus des cellules épithéliales (sein, poumon, côlon, prostate...).
- **Sarcomes** : atteignent les tissus de soutien (os, muscles...).
- **Leucémies** : concernent les cellules sanguines.
- **Lymphomes** : touchent le système lymphatique (ganglions, rate, thymus).
- **Mélanomes** : proviennent des mélanocytes (cellules pigmentaires de la peau).

Au **Gabon**, les cancers les plus fréquents sont :

- Chez la **femme** : le cancer du sein.
- Chez l'**homme** : les cancers de la prostate, du poumon et du côlon-rectum.
- D'autres formes importantes observées : cancers gastriques et lymphomes malins digestifs.

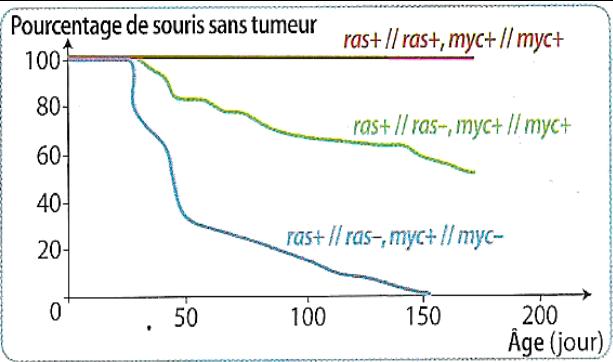
3. LES FACTEURS DE RISQUE DES CANCERS.

ACTIVITE 4 : LES FACTEURS DE RISQUE DU CANCER.

La cancérisation correspond à la transformation d’une tumeur bénigne en tumeur cancéreuse. L’apparition d’un cancer peut être lié à plusieurs facteurs comme l’illustre les documents proposés.

A partir des documents 7, 8 et 9, identifiez les facteurs de risque des cancers.

On suit le développement de tumeurs chez des souris présentant des génotypes différents pour les gènes *myc* et *ras* : allèles sains (*myc*+ et *ras*+) ou allèles mutés (*myc*- et *ras*-). Les gènes *myc* et *ras* sont des proto-oncogènes ; leurs formes mutées sont des **oncogènes**.
De plus, une étude du gène *p53*, un **anti-oncogène** a montré que les souris homozygotes (*p53*-//*p53*-) mouraient d’un cancer en 250 jours, contrairement aux souris homozygotes (*p53*+//*p53*+) encore vivantes à 500 jours.



1 Influence de certains gènes sur le développement des cancers

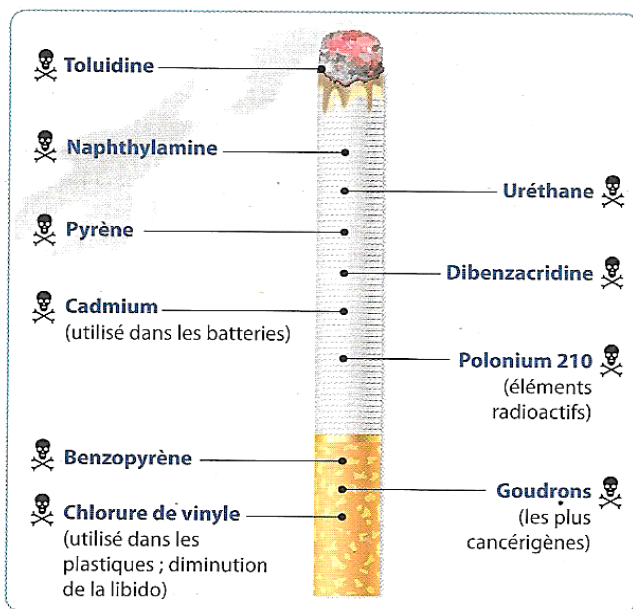
	Proto-oncogène		Anti-oncogène	
	Normal	Muté = oncogène	Normal	Muté
Rôles	Stimule la mitose quand nécessaire	Stimule anarchiquement la mitose et crée des mutations	Bloque le cycle des cellules endommagées pour réparer l'ADN ou détruire la cellule	Ne bloque plus les mitoses
Influence sur le risque de développer un cancer	Aucune	Augmente le risque	Aucune	Augmente le risque
Exemples	Gène <i>myc</i> , gène <i>ras</i> , etc.		Gène <i>p53</i> , gène <i>brca1</i> , gène <i>brca2</i> , etc.	

2 Conséquences des mutations de certains gènes sur le fonctionnement des cellules

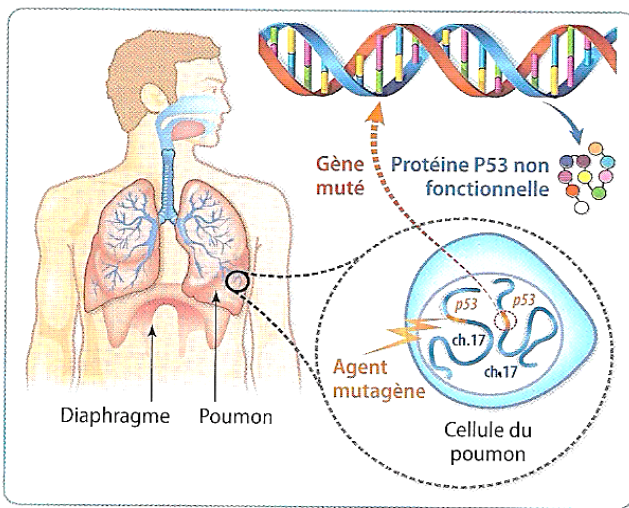
DOCUMENT 7 : des facteurs génétiques à l’origine des cancers.

Source : Delaire-Echard et al, SVT 1^{ère} Spécialité (2019), Hachette Education, collection Planète, page 275

D'après l'OMS, chaque année dans le monde, 7 millions de personnes décèdent des suites du tabac. En effet, le tabac contient de nombreux facteurs mutagènes qui peuvent entraîner des mutations à l'origine de cancers.



a. Substances contenues dans une cigarette



b. Action des substances mutagènes du tabac sur le gène p53

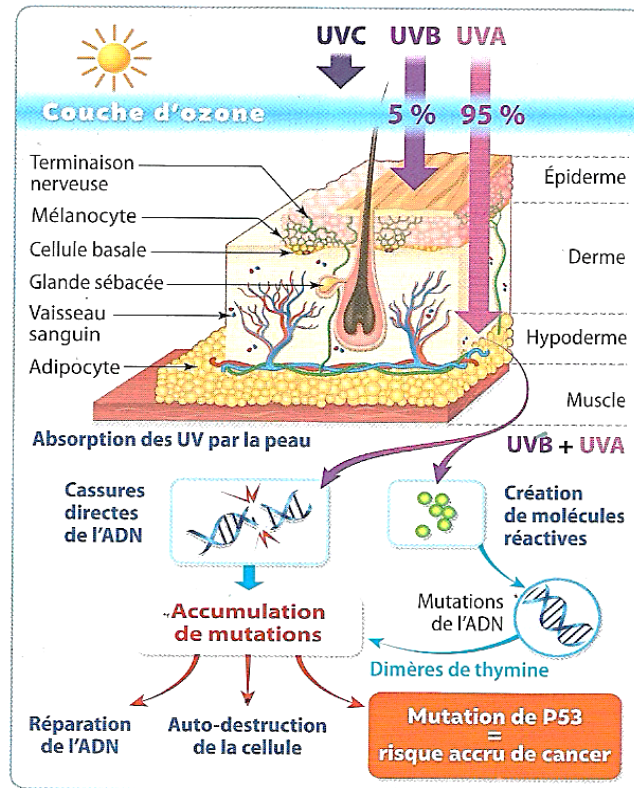
Source : D'après svt.ac-dijon.fr

1 Le tabac, une source d'agents mutagènes

L'amiante, minéral fréquemment utilisé dans le bâtiment comme protecteur contre les incendies et comme isolant phonique et thermique, est un agent cancérigène. Bien que son utilisation ait été interdite en 1995, de nouveaux cancers liés à ce produit apparaissent encore aujourd'hui chez les professionnels du bâtiment.

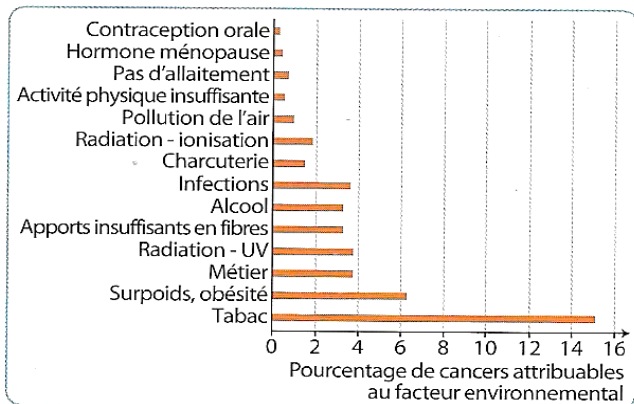
Le tableau ci-contre étudie l'effet combiné de l'amiante et du tabac sur le risque de développer un cancer des poumons.

4 Risques relatifs encourus par des individus exposés différemment au tabac et à l'amiante



Source : Inserm, Science et santé n°31

2 Effet néfaste des UV de la lumière solaire sur la peau



Source : British Journal of Cancer (2018)

3 Différents facteurs de risque environnementaux à l'origine des cancers (étude réalisée en 2015 au Royaume-Uni)

	Non exposé à l'amiante	Exposé à l'amiante
Non exposé au tabac	1	5,17
Exposé au tabac	10,85	53,24

Source : INRS

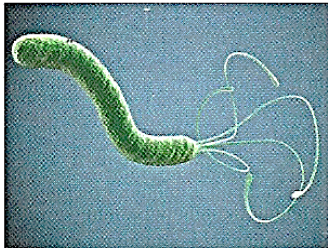

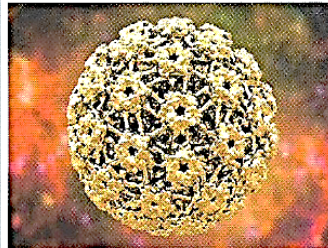
DOCUMENT 8 : les facteurs de l'environnement et du mode de vie déclenchant les cancers

Source : Delaire-Echard et al, SVT 1^{ère} Spécialité (2019), Hachette Education, collection Planète, page 27

Afin de vérifier qu'il existe bien une relation entre certaines infections virales et le développement de cancers, plusieurs études épidémiologiques mondiales, dont les résultats sont présentés ici, ont été menées. À l'échelle mondiale, près de 20 % des cancers sont liés à des infections virales. Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer le rôle de ces virus, qui augmentent le risque de développer un cancer. En effet, quelques virus ont la capacité de modifier le

patrimoine génétique de nos cellules en introduisant des gènes (les oncogènes) qui rendraient la croissance des cellules incontrôlable, créant ainsi un terrain favorable à l'émergence de cellules cancéreuses. Une autre hypothèse envisagée est que l'infection virale provoque une inflammation chronique, qui nécessite des réparations cellulaires des tissus abîmés à l'origine d'erreurs génétiques pouvant augmenter le risque de développer un cancer.

Impact de certaines infections sur l'apparition de certains cancers

	Cancer gastrique	Cancer du foie	Cancer du col de l'utérus
Agents infectieux			
	Bactérie <i>Helicobacter pylori</i>	Virus de l'hépatite B et C	Papillomavirus
Pourcentage d'individus infectés dans une population de patients cancéreux	63 %	70 - 80 %	99 %

Document 9 : Des agents infectieux sur l'apparition de certains cancers

Source : Delaire-Echard et al, SVT 1^{ère} Spécialité (2019), Hachette Education, collection Planète, page 277

JE RETIENS

Les facteurs liés au mode vie.

Tabac : quand il se consomme libère de nombreuses substances mutagènes (benzopyrène, polonium, goudrons) qui inactivent le gène suppresseur P53 empêchant ainsi la destruction des cellules anormales.

- **Alcool** se transforme en acétaldéhyde (molécule mutagène) et augmente du stress oxydatif.
- **Alimentation déséquilibrée / surpoids** : excès de graisses et sucres conduit à une inflammation chronique et à un dérèglement hormonal favorisant la prolifération cellulaire. L'alimentation qui augmente le risque de cancer : *consommation de viandes rouges, charcuteries, graisses, sel, aliments trop cuits ou trop grillés*
- **Activité physique insuffisante** (sédentarité) : ralentit l'élimination des radicaux libres produits par l'organisme et favorise le surpoids qui augmente d'un tiers du risque de mourir d'un cancer hormono-dépendants.
- **Hormones (contraception, ménopause)** : excès hormonal pouvant stimuler certaines cellules sensibles (ex. sein, utérus).

Les facteurs environnementaux influençant la cancérisation.

- **Rayons UV** provoquent des cassures directes de l'ADN et formation de dimères de thymine qui entraînent l'accumulation de mutations.
- **Pollution / substances chimiques** : agents mutagènes (ex. hydrocarbures, métaux lourds, pesticides...) provoquent des altérations de l'ADN.

- **Radiations ionisantes** provoquent des cassures de l'ADN et la production de radicaux libres favorisant des mutations irréparables ;
- **Agents infectieux (virus/bactéries)** : Certaines infections virales et bactériennes augmentent fortement le risque de développer certains cancers (ex. *Helicobacter pylori* pour le cancer gastrique, virus de l'hépatite B et C pour le cancer du foie, papillomavirus pour le cancer du col de l'utérus). Ces agents infectieux modifient le génome par insertion de gènes viraux (oncogènes) ou perturbent les réparations cellulaires, favorisant ainsi l'apparition de cellules cancéreuses. Enfin, certains parasites (comme la *douve de Chine*) peuvent provoquer un cancer du foie
- **L'inhalation de fibres d'amiante** est à l'origine de cancers broncho-pulmonaires

Facteurs génétiques

- **Les Oncogènes (exemple gènes myc et gènes ras)** sont des gènes qui commandent la synthèse de protéines stimulant la division cellulaire ou inhibant l'apoptose (mort programmée). Les oncogènes mutés entraînent une prolifération cellulaire anarchique et des altérations chimiques.
- **Les Anti-oncogène (exemple : gène p53 et gène BRCA1&2)** sont des gènes suppresseurs de tumeur. C'est leur inactivation par mutation qui favorise les cancers. Autrement dit les anti-oncogènes mutés ne permettent plus de stopper le cycle cellulaire afin d'assurer la réparation des cellules présentant des altérations génétiques.
- **Facteur lié à l'âge** : plus on vieillit, plus s'accumulent des **mutations** dans l'ADN.

CONCLUSION

Une mutation correspond à une modification de la séquence de l'ADN, or selon sa nature (substitution, délétion, addition), elle peut être silencieuse ou entraîner la production de protéines non fonctionnelles, parfois responsables de maladies génétiques. Ainsi, lorsqu'elles touchent les cellules somatiques, elles peuvent conduire à un cancer, tandis que dans les cellules germinales, elles sont transmises à la descendance. En effet, la cancérisation résulte de l'accumulation de mutations successives qui transforment une cellule normale en cellule cancéreuse capable de proliférer anarchiquement et de former des métastases. De plus, il existe différents types de cancers (carcinomes, sarcomes, leucémies, lymphomes, mélanomes...) dont la fréquence varie selon le sexe et la région. Enfin, les cancers résultent à la fois de facteurs liés au mode de vie (tabac, alcool, alimentation, sédentarité), de facteurs environnementaux (UV, radiations, agents infectieux, polluants), de facteurs génétiques (oncogènes activés, anti-oncogènes inactivés) et de l'âge.