

TD6b La conservation du génome cellulaire : stabilité génétique et évolution clonale

Correction

Lors de la reproduction sexuée, la cellule-œuf ou zygote se forme au moment de la fécondation. Commence alors une longue série de divisions cellulaires par mitoses permettant d'augmenter fortement le nombre de cellules et de former un embryon. Les mitoses se poursuivent ensuite tout au long de la croissance de l'individu et de sa vie. Des différences génétiques se retrouvent aussi dans d'autres tissus de l'organisme. Ces différences génétiques entre les cellules sensées être génétiquement identiques sont aussi observées chez différents êtres vivants.

Problématique : Sachant qu'au cours du cycle cellulaire (réplication et mitose), le génotype de chaque cellule est conservé à l'identique, comment expliquer la « mosaïque » de génotypes observée entre les cellules d'un individu ?

Activité 1

Consignes :

1- A l'aide des documents 1 et 2 (Annexe 1), justifier l'expression « mosaïque de clones » utilisée pour qualifier un organisme ou un clone bactérien.

Document ressource : L'ensemble des cellules constituant un organisme humain, ne sont pas toutes génétiquement identiques. Elles se différencient par quelques différences (mineures), liées à **des mutations**. Par exemple, pour les cellules sanguines humaines, sur 140 cellules sanguines d'un homme de 59 ans, 129 582 mutations ont été identifiées. Ici les mutations ont touché les cellules souches des cellules sanguines. Lors des divisions successives, ces mutations sont ensuite transmises à toutes les cellules dont elles sont à l'origine et forme des **sous clones**.

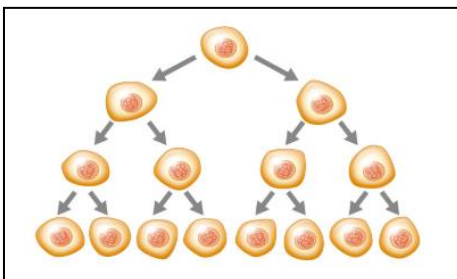
Document 1 annexe 1 : Lorsqu'une mutation apparaît dans une cellule, toute la lignée de ses descendants possèdera cette mutation : le sous-clone sera ainsi génétiquement différent du clone cellulaire initial. C'est ce qu'on peut observer sur les pétales d'une fleur ou sur l'oreille du chien.
Plus la mutation est précoce et plus le sous-clone sera important (en nombre de cellules).

Document 2 annexe 1 : On constate que les bactéries subissent au cours des générations des mutations spontanées qui s'accumulent dans leur génome. Elles sont donc génétiquement différentes de la cellule initiale.

Les mutations touchent les cellules animales, végétales et bactériennes.

2- A l'aide du document 3, estimer le nombre de mutations potentielles dans chaque cellule d'un nouveau-né.

1^{ère} étape : Calculer le nombre minimal de suite de mitoses nécessaire pour former les cellules du nouveau-né à partir de la cellule œuf.



La mitose de la cellule-œuf donne naissance à deux cellules, qui se diviseront elles-mêmes en 4 cellules... S'il faut n étapes de mitose pour aboutir aux $1,25 \cdot 10^{12}$ cellules du nouveau-né, alors $2^n = 1,25 \cdot 10^{12}$ soit $n = \ln(1,25 \cdot 10^{12}) / \ln 2$, soit $n = 40,2$ mitoses

2^{ème} étape : Calculer le nombre moyen de nucléotides mutés dont doit hériter une cellule après un cycle réplication-mitose.

Chacun des 12,8 milliards de nucléotides de chaque cellule a une chance sur 2,66 milliards de subir une modification après chaque réplication. Le nombre moyen de mutations après chaque réplication est donc de : $12,8 \cdot 10^9 / 2,66 \cdot 10^9 = 4,8$ mutations.

3^{ème} étape : Estimer le nombre moyen de mutations porté par chaque cellule du nouveau-né.

Chaque cellule étant issue d'une série d'au moins 40,2 mitoses et une cellule issue de mitose héritant en moyenne de 4,8 nouvelles mutations alors chaque cellule d'un nouveau-né devrait porter en moyenne $40,2 \times 4,8 = 193$ mutations.

3- Justifier si la(les) mutation(s) à l'origine de la nouvelle couleur du pelage des chats norvégiens (document 4 est somatique ou germinale.

La mutation est transmissible à la descendance, elle donc germinale.

4- A l'aide des documents 5 à 10, **expliquer** l'origine de la capacité de division indéfinie caractérisant les cellules tumorales.

Dans une cellule saine, les télomères (extrémités des chromosomes) se raccourcissent au cours des divisions cellulaires. Lorsqu'ils sont trop courts, la cellule perd sa capacité de se diviser et meurt.

Le gène TERT n'est pas exprimé dans les cellules saines mais il s'exprime dans les cellules cancéreuses. Ce gène permet de rétablir la longueur des télomères ce qui confère à la cellule la capacité de se diviser à l'infini.

Le graphique nous montre que les patients qui ont une faible expression de TERT survivent davantage que ceux ayant une forte expression de TERT. Les cellules mutantes expriment davantage TERT.

Lors de la comparaison des séquences du gène TERT de 2 individus atteints de cancer, on peut voir que pour ces cas de cancers, il n'y a aucune mutation dans le gène. Ces cancers ne sont donc pas liés à une mutation du gène TERT.

Par contre, on constate une mutation de la séquence régulatrice du gène TERT d'un C en T soit au nucléotide -145 soit -125 faisant apparaître une courte séquence -CCTT-.

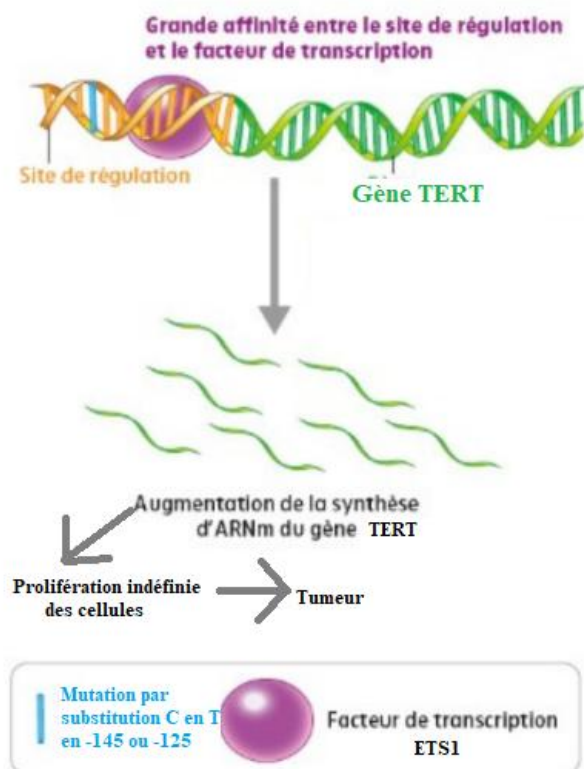
De plus, les cancers (comme celui des voies urinaires) sont caractérisés par une plus forte expression du gène TERT (quantité d'ARNm beaucoup plus importante).

On peut donc penser que le gène TERT qui n'est normalement pas exprimé le devient par mutation de sa séquence régulatrice, induisant la cancérisation des cellules et la formation d'une tumeur.

Au cours de la multiplication des cellules pour former un clone, si une cellule devient tumorale elle transmet cette mutation à toutes les cellules descendantes. Une tumeur est donc un sous-clone génétique de l'individu.

Le facteur de transcription ETS1 est capable de se fixer sur des portions d'ADN contenant au minimum la séquence -CCTT-. Lors de la mutation du site régulateur, on constate que la mutation fait apparaître cette séquence CCTT donc le facteur de transcription ETS1 peut se fixer dessus et **activer l'expression du gène TERT dans les cellules cancéreuses ce qui leur confère la capacité de se multiplier à l'infini.**

Bilan : La surexpression du gène TERT est responsable de la division indéfinie des cellules, caractéristique des cellules tumorales. La surexpression de ce gène est due à une mutation sur sa séquence régulatrice ce qui permet la fixation d'un facteur de transcription (ETS1) activateur.



Bilan :

* Un individu est constitué de nombreuses cellules qui se sont formées **après de nombreux cycles cellulaires** (réplication de l'ADN + mitose) à partir d'une **cellule-œuf initiale**.

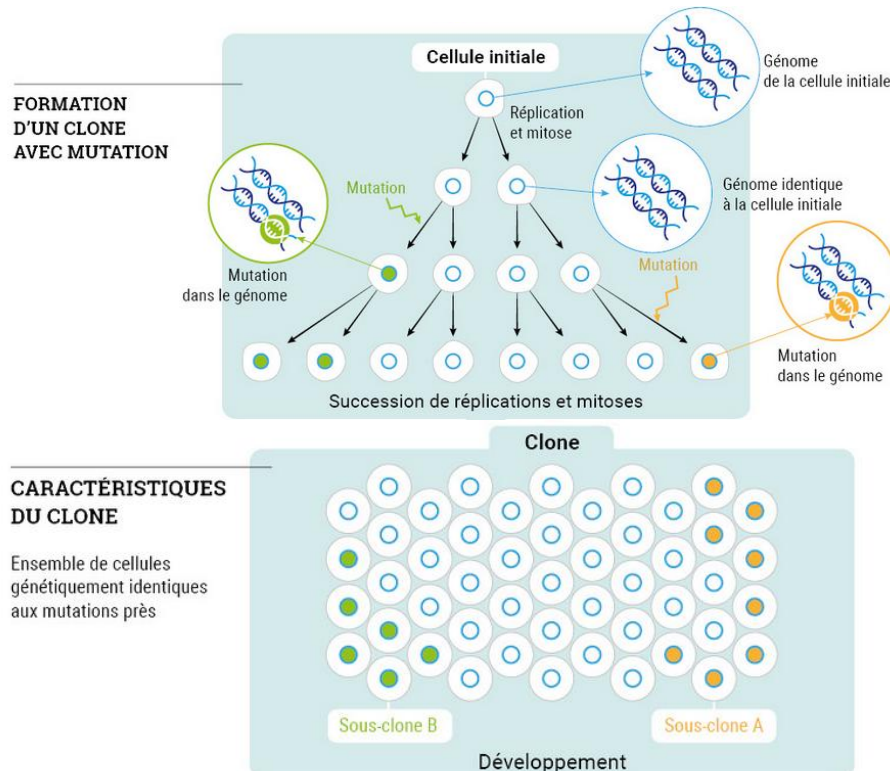
* La succession de plusieurs **cycles cellulaires** produit un ensemble de cellules, en théorie génétiquement identiques, appelé un **clone cellulaire**.

* Ces ensembles de cellules, **ces clones cellulaires**, sont constitués :

- soit de **cellules séparées** : cas de nombreuses bactéries ou de nos cellules sanguines
- soit de **cellules collées les unes aux autres** de façon stable ce qui forme **des tissus solides**.

* L'analyse des cellules d'un même être humain montre qu'elles n'ont pas toutes le même génome. Cette diversité génétique existe **par l'accumulation de mutations** (spontanées ou provoquées) **lors des cycles cellulaires successifs**. Chaque individu est donc constitué d'une **mosaïque de clones** présentant de **faibles variations génétiques liées aux mutations accumulées**.

* Lorsqu'une mutation s'installe dans l'ADN, la cellule transformée **donne ensuite naissance à une nouvelle population clonale** appelée **sous-clone** qui diffère de la population initiale par la présence de cette modification.



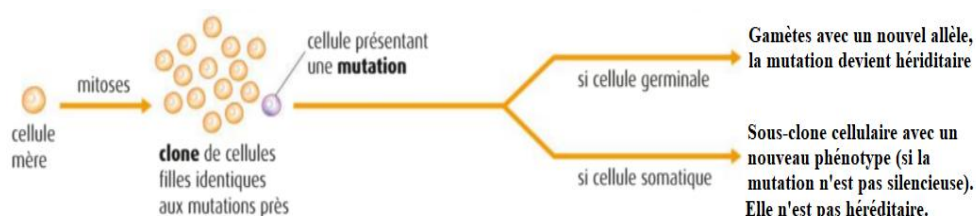
* Ainsi, **tout accident génétique irréversible** (mutation, perte ou gain de gène ...) devient **définitif** pour toute la lignée de cellules qui dérive de la cellule mutée initiale (sous-clone).

* Les conséquences d'une mutation dans une cellule sont variables :

- certains sont **sans effet** (car situées entre 2 gènes ou au niveau d'un intron ou ne modifient pas la protéine),
- d'autres ont un **effet négatif** (par exemple à l'origine de cancer ou d'une maladie génétique),
- d'autres sont à l'**origine de caractères nouveaux avantageux** susceptibles d'être sélectionnés au cours de l'évolution.

* Si une modification génétique se fait dans une **cellule de la lignée germinale** (= reproductrice) et que **cette cellule participe à la fécondation** alors la modification génétique **se transmet à l'enfant**, elle est **héréditaire**.

* Si plusieurs mutations s'accumulent dans une cellule somatique, elle peut se multiplier par mitoses de manière anarchique. C'est la succession de mitoses de cette cellule anormale qui génère de nombreuses cellules mutées qui forment alors une **tumeur**. Une tumeur est un **sous-clone de cellules mutées**.



Activité 2

Consigne :

A l'aide des documents de l'annexe 2, préciser les fonctions naturelles ou artificielles pouvant être réalisées grâce aux clonages chez les êtres vivants.

Le clonage peut servir à la **multiplication des êtres vivants** (végétaux, bactéries). C'est un **mode de reproduction asexuée** (sans méiose et fécondation) qui ne permet pas de créer de génomes différents.

Le **clonage végétal** peut être utilisé en culture in vitro pour multiplier des organismes intéressants.

Le **clonage de bactéries** peut être utilisé dans le domaine de la médecine : des bactéries transgéniques possédant un gène humain d'intérêt (insuline, hormone de croissance...) vont être cultivées dans des cuves placées dans des conditions de température idéales favorisant leur multiplication rapide. Toutes les bactéries obtenues sont des clones possédant le même gène d'intérêt.

La formation de clones cellulaires permet également le **renouvellement des tissus** (tissu intestinal) ou la **production massive de lymphocytes impliqués dans la défense** de l'organisme contre les pathogènes (clones de lymphocytes B producteurs d'un seul anticorps).

Bilan :

* Dans un organisme, les clones cellulaires formés par mitoses sont impliqués dans différentes fonctions :

- **chez les végétaux et les bactéries** : ils permettent aux organismes de **se multiplier sans sexualité** (= **reproduction asexuée**). En agronomie, le clonage permet d'obtenir des individus nouveaux, copies conformes de l'individu sur lequel a été prélevée la cellule par exemple en culture in vitro.

- **chez des organismes pluricellulaires comme l'Homme**, le clonage cellulaire :

- permet **aux tissus de se renouveler**,

- intervient dans les **mécanismes de défense** de l'organisme contre les antigènes (clone de lymphocytes formé après reconnaissance de l'antigène).

⇒ **Le clonage en agronomie.**



Orange la carotte ? « Pas du tout, elle est blanche ou pourpre ! » vous aurait-on répondu en Afghanistan au XI^{ème} siècle, lorsque les ancêtres de la carotte ont commencé à être cultivées à partir de racines de carottes sauvages. Si la version orange monopolise aujourd'hui nos assiettes, c'est parce que des générations de paysans et aujourd'hui les maraîchers et les semenciers, ont sélectionné ces variétés, à la couleur plus attractive, et faciles à cuisiner. Aujourd'hui; pour commercialiser des carottes de qualité constante, les semenciers utilisent le clonage.

Question n°1: A l'aide des documents de l'annexe 1, précisez quels sont les mécanismes qui permettent de produire des carottes de qualité constante.

Document 1 - Le clonage de la carotte permet la régénération d'une plante adulte entière à partir de cellules somatiques (non sexuelles) extraites de la racine pivotante d'une carotte. La plante obtenue a les mêmes caractéristiques (racine pivotante de couleur orange) que la plante initiale.

Document 2 - Un cycle cellulaire comporte une mitose précédée de l'interphase. Lors de l'interphase, la réplication de l'ADN permet d'obtenir des chromosomes à deux chromatides. Ainsi lors de la mitose, la séparation des chromatides de chaque chromosome dans deux cellules filles permet de maintenir le nombre de chromosomes.

Document 2/3 - Dans les tissus d'organismes se divisant comme la carotte, les cellules se multiplient grâce à la mitose. La mitose permet de séparer les chromatides de chaque chromosome dans deux cellules filles.

Document 2/4 - La mitose est précédée de l'interphase au cours de laquelle la quantité de matériel génétique est doublée. Le gène PSY 1 présent en deux exemplaires (deux allèles) est présent en quatre exemplaires.

Document 5 - La séquence du gène PSY1 est la même chez la carotte ayant fourni les cellules somatiques et la carotte régénérée. L'individu nouveau est donc la copie conforme de l'individu sur lequel a été prélevée la cellule source.

Bilan: La production des carottes de qualité constante est possible grâce au clonage. C'est une technique utilisée en agriculture qui consiste à créer un individu nouveau conforme à un individu sur lequel a été prélevée une cellule. La succession de mitoses de la cellule du donneur produit un ensemble de cellules, toutes génétiquement identiques, qui constituent un clone. Le patrimoine génétique étant le même, l'individu nouveau est la copie conforme de l'individu sur lequel a été prélevé la cellule source et garde les qualités agronomiques recherchés.