

**Thème B : Génétique et évolution**

**Chapitre B1 :  
L'origine du génotype des individus**

*Problématique : Comment les divisions cellulaires et la reproduction sexuée permettent-elles de former des génomes individuels ?*

## La polydactylie

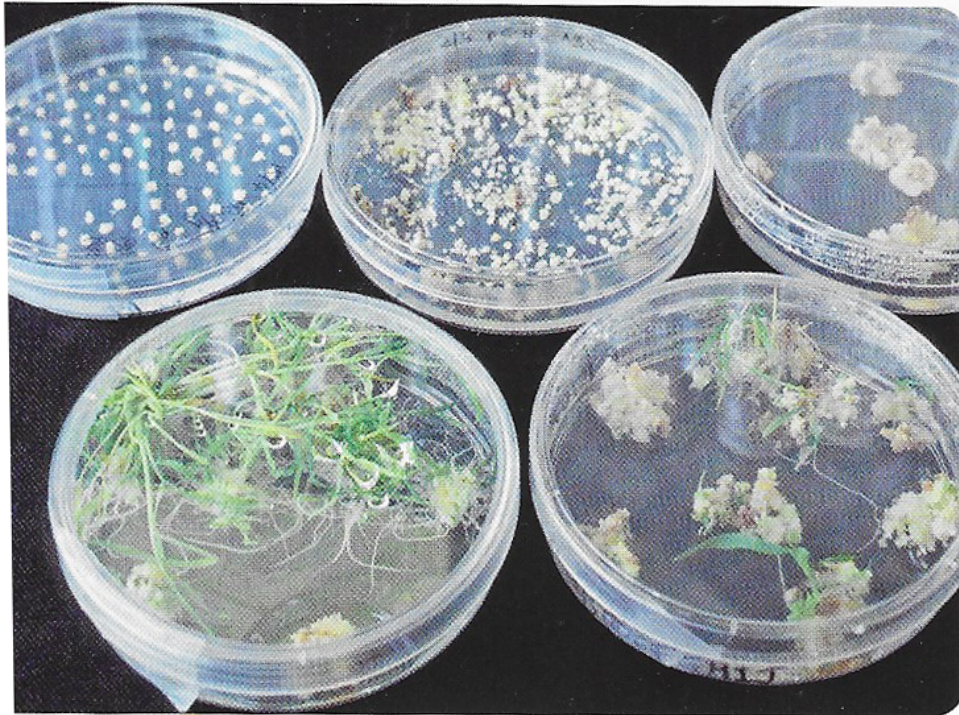


### ► La transmission d'une particularité génétique

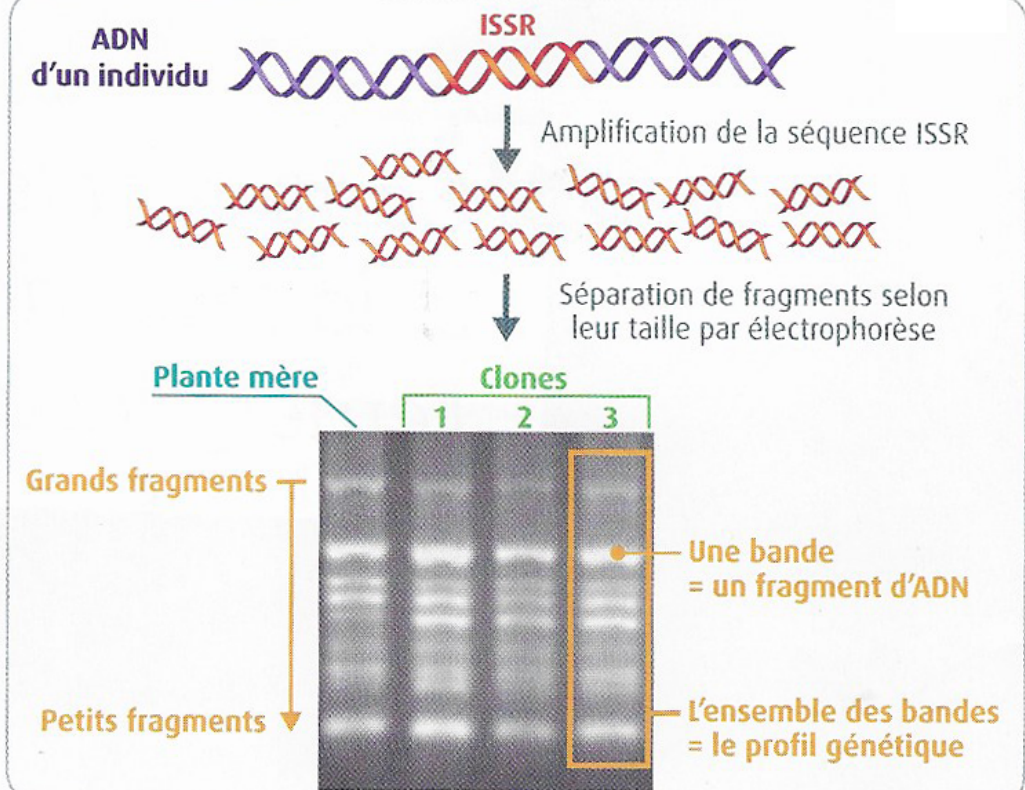
Dans la famille Da Silva, on a six doigts de génération en génération. Quatorze des vingt-six membres de la famille, sur trois générations, ont un doigt surnuméraire à chaque main. Cette particularité est liée à la transmission d'une mutation affectant l'expression d'un gène impliqué dans le développement des membres.

# I. Divisions cellulaires et évolution clonale

## Exemple des cellules d'un cal

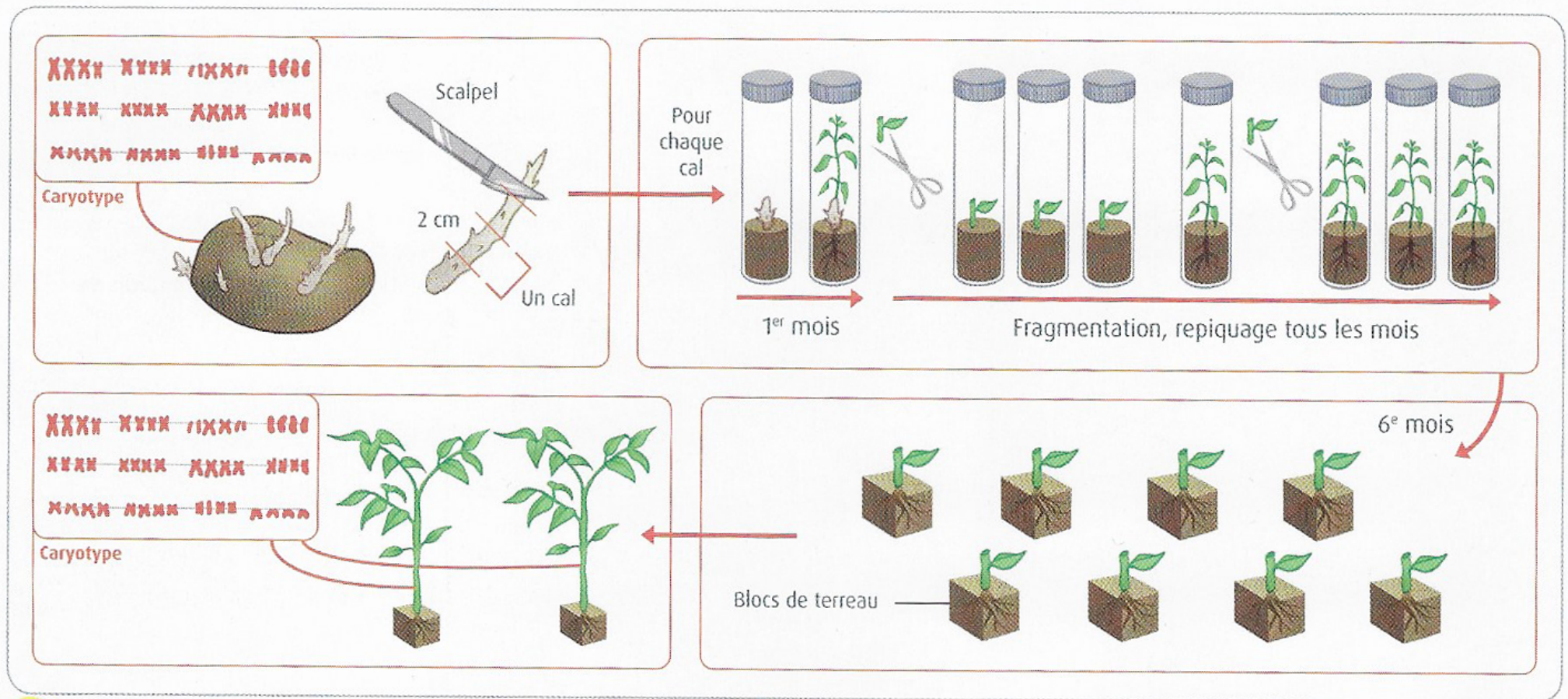


**1 Cals observés à l'œil nu.** Un fragment de tissu prélevé sur une plante est appelé bouture. Lorsqu'il est placé sur un milieu de culture approprié, il peut former un amas de cellules indifférenciées appelé cal, ayant toutes le même matériel génétique : celui de la plante sur laquelle le fragment a été bouturé. Leur multiplication par mitose, suivie de leur différenciation, permet d'obtenir des plantes génétiquement identiques à la plante de départ.



**3 Analyse génétique de plants de pomme de terre issus du bouturage de différentes plantes mère.** À partir d'une plante mère, on a obtenu trois clones par bouturage. Dans le génome de chacun d'eux, on a analysé des séquences répétées appelées ISSR (Inter Short Sequence Repeats). Ces ISSR sont spécifiques à chaque individu et permettent d'établir son profil génétique.

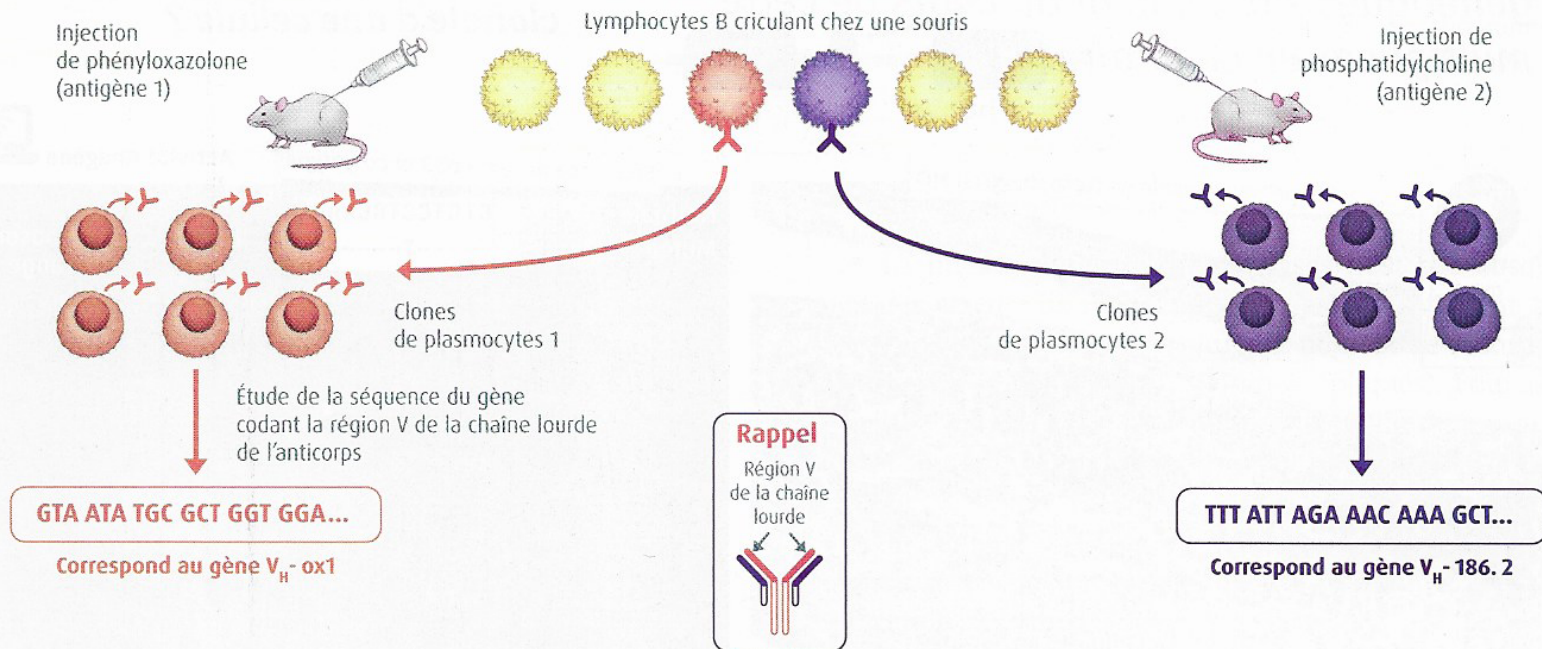
## Exemple du bouturage



**2 Le bouturage d'un plant de pomme de terre.** Cette technique permet de reproduire des plantes sans passer par la reproduction sexuée : on parle de reproduction asexuée (reproduction sans sexualité). Elle est utilisée en agronomie dans le but d'obtenir des clones de la plante initiale ayant conservé certains caractères d'intérêt comme, par exemple, la taille ou la teneur en amidon des tubercules de la pomme de terre.

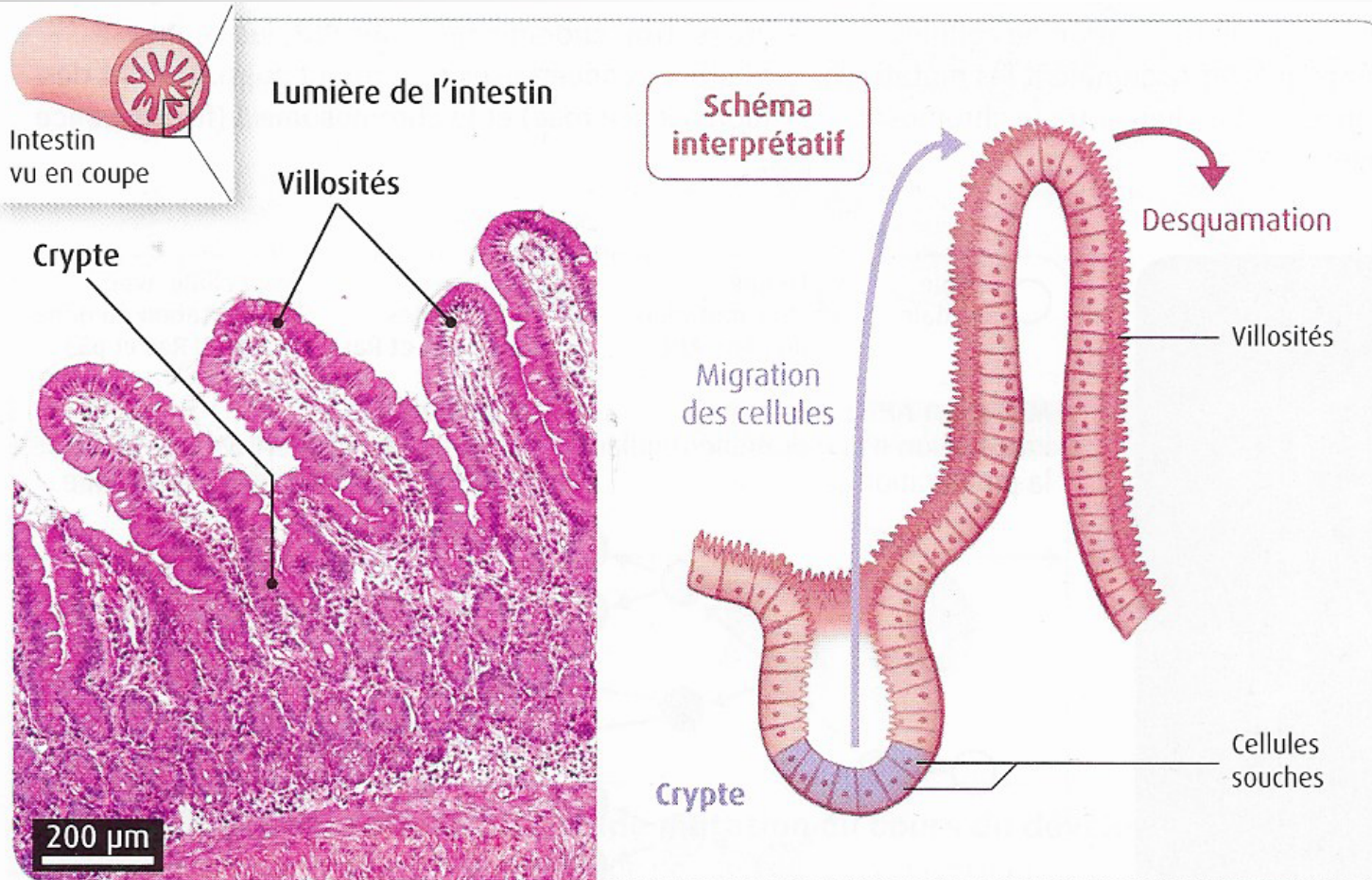
## Exemple des clones de plasmocytes

- De nombreux lymphocytes B pré-existent avant tout contact avec les agents infectieux. Lorsqu'un agent infectieux pénètre dans l'organisme, les lymphocytes B dont l'anticorps membranaire reconnaît un antigène de cet agent subissent de nombreuses mitoses et se différencient en lymphocytes B sécréteurs d'anticorps, ou plasmocytes. Il y a ainsi formation d'un clone de plasmocytes sécrétant le même anticorps. On rappelle que la diversité des anticorps s'explique en partie par la diversité des gènes qui codent la partie variable des anticorps (gènes V).
- Dans l'expérience décrite ci-dessous, des souris génétiquement identiques ont reçu une injection de deux antigènes différents. Dix jours plus tard, les plasmocytes produits par les souris ont été recueillis et la séquence des gènes  $V_H$  codant les chaînes lourdes des immunoglobulines a été déterminée dans les cellules ainsi obtenues.



**4** Étude des plasmocytes produits en réponse à deux antigènes différents.

## Exemple des cellules intestinales



**5 Le renouvellement des cellules intestinales.** L'épithélium intestinal des mammifères a une extraordinaire capacité de régénération. En effet, ce tissu est entièrement renouvelé tous les 3 à 5 jours. Cette capacité de régénération repose en grande partie sur la présence de cellules souches intestinales à fort potentiel prolifératif. Ces cellules résident dans le fond des cryptes intestinales. Grâce aux processus de mitose, une cellule souche intestinale produit chaque jour une clone de 64 cellules filles génétiquement identiques, et près de 1 million de cellules sont renouvelées par minute dans notre intestin. Cela permet le remplacement des cellules éliminées par desquamation à chaque repas.

## Diversité génétique : Les levures *ade2-* cultivées sur gélose

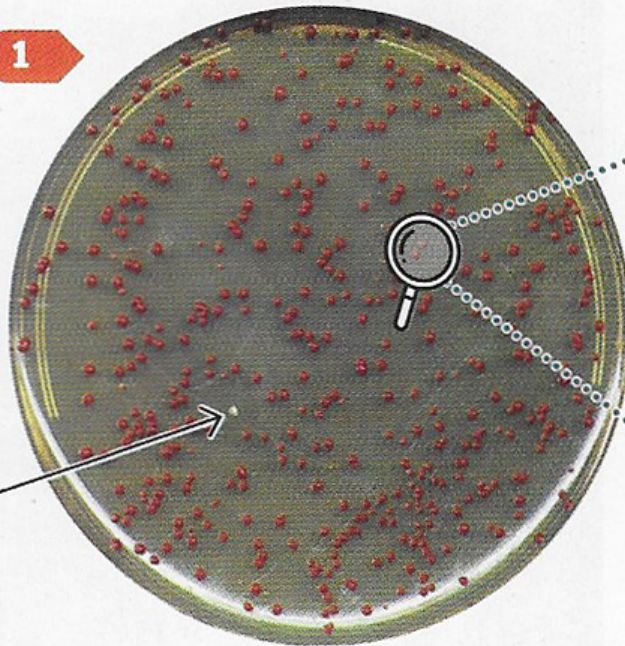
Des levures de la souche *ade2-* sont mises en suspension. Elles sont toutes issues de la mitose d'une unique cellule initiale, capable de produire un pigment rouge caractéristique.

Quelques gouttes de la suspension sont ensuite déposées dans une boîte de Petri contenant un milieu nutritif adapté. La manipulation est réalisée dans un champ stérile.

**Résultats obtenus après 7 jours de culture à 30 °C.**

**1**

Une colonie issue d'une cellule mutante a un phénotype différent des autres : elle constitue un sous-clone.

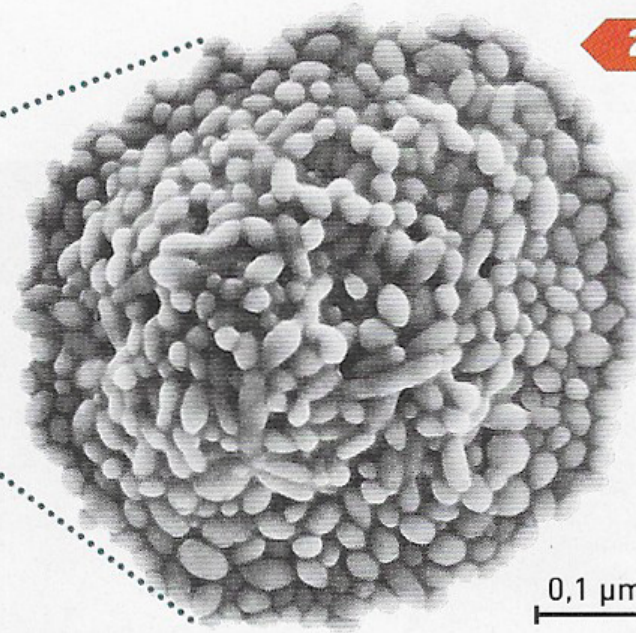


Colonie issue d'une cellule mutante.

**2**

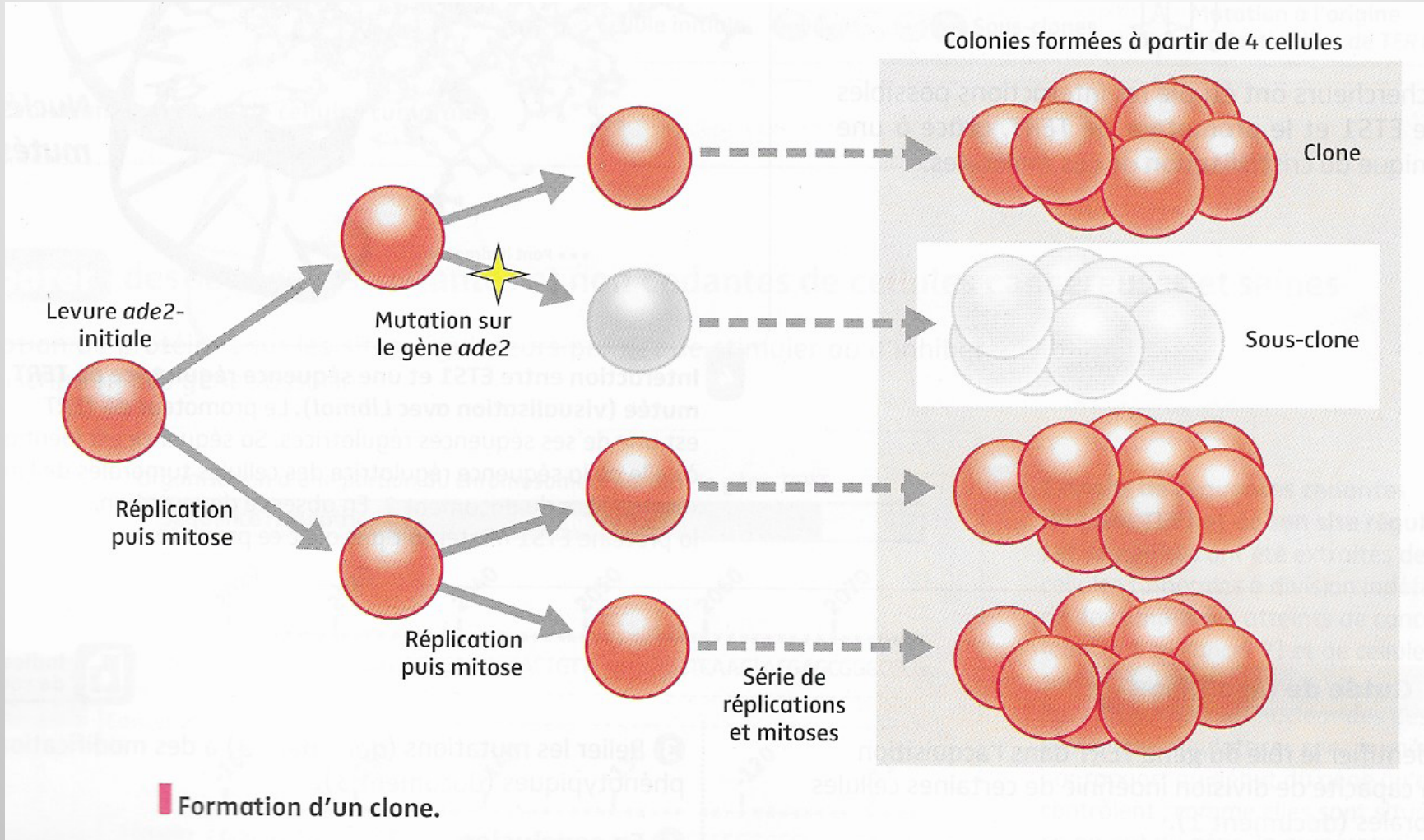
**Observation d'une portion de colonie au microscope électronique à balayage.**

Chaque colonie contient des milliers de cellules indépendantes, formées par le clonage d'une des cellules déposées 7 jours auparavant.



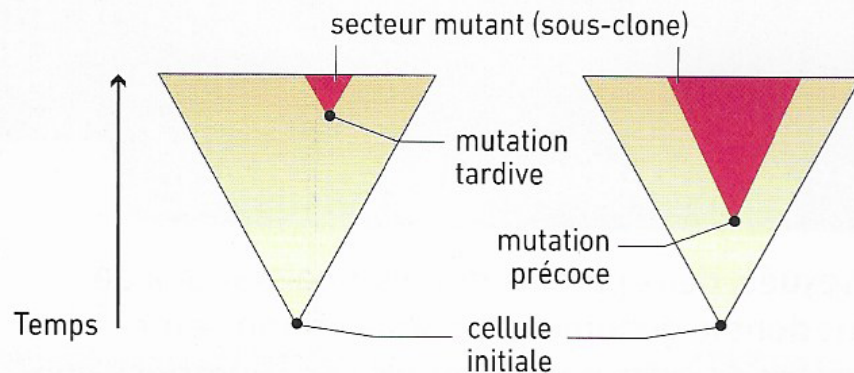
0,1 µm





## Une quantification du nombre de mutations chez un individu

La multiplication par mitose d'une cellule initiale produit un **clone\***, ensemble de cellules en théorie génétiquement identiques. En réalité, des mutations peuvent se produire et diversifier les lignées cellulaires. Il s'agit d'événements peu fréquents, car l'ADN polymérase duplique l'ADN avec une grande fidélité. À chaque division, la probabilité qu'un nucléotide soit modifié est d'environ  $10^{-9}$  chez l'Homme. Il faut cependant tenir compte du nombre de nucléotides constituant le génome ( $6,4 \cdot 10^9$  paires de nucléotides chez l'Homme), du nombre de cellules de l'organisme et du nombre de divisions au cours de l'existence (estimé à  $10^{17}$ ).



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

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

Dans l'organisme, les cellules d'un sous-clone sont séparées (exemple : les cellules sanguines) ou associées en tissu stable. Dans certains cas, la mutation se traduit par un effet phénotypique observable, à l'origine d'un secteur mutant (**B**).



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

**Calcul du nombre théorique de mutations qui surviennent au cours d'une vie humaine.**

Taux de mutations = 1 mutation par milliard de nucléotide copié (en tenant compte des corrections par les enzymes)

Nombre divisions au cours de l'existence =  $10^{17}$

Nombre de nucléotides par cellule =  $6,4 \cdot 10^9$  paires (génomme humain)

Le calcul du nombre théorique de mutations dans une vie humaine est donc :

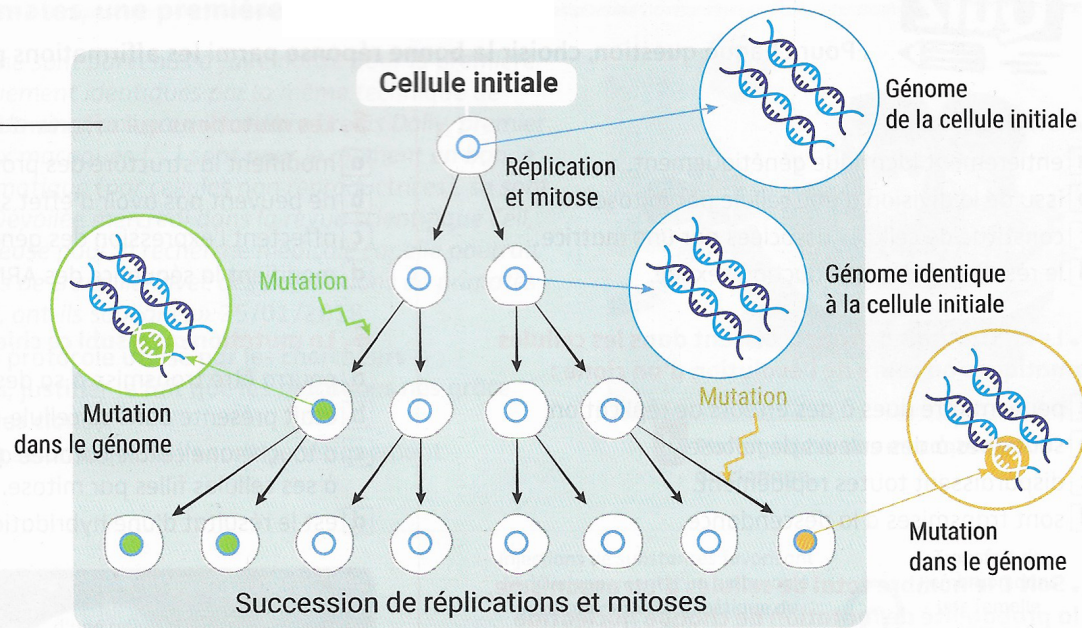
$$= 10^{-9} \times 10^{17} \times 6,4 \cdot 10^9$$

$$= 6,4 \cdot 10^{17}$$

$$= \text{environ } 6 \cdot 10^{17}$$

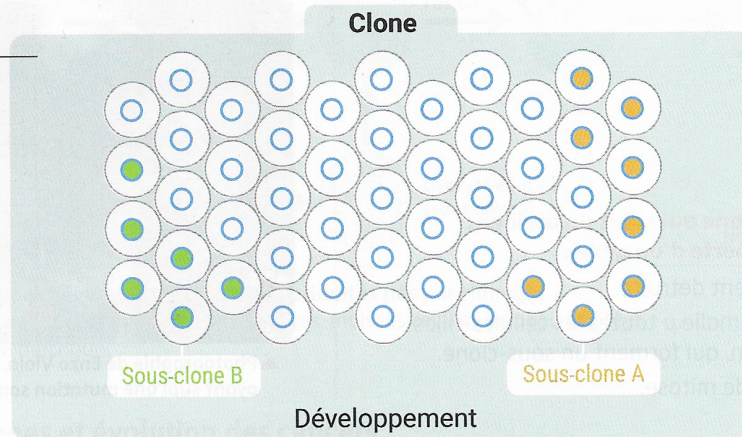
## Schéma bilan : l'évolution clonale

### FORMATION D'UN CLONE AVEC MUTATION



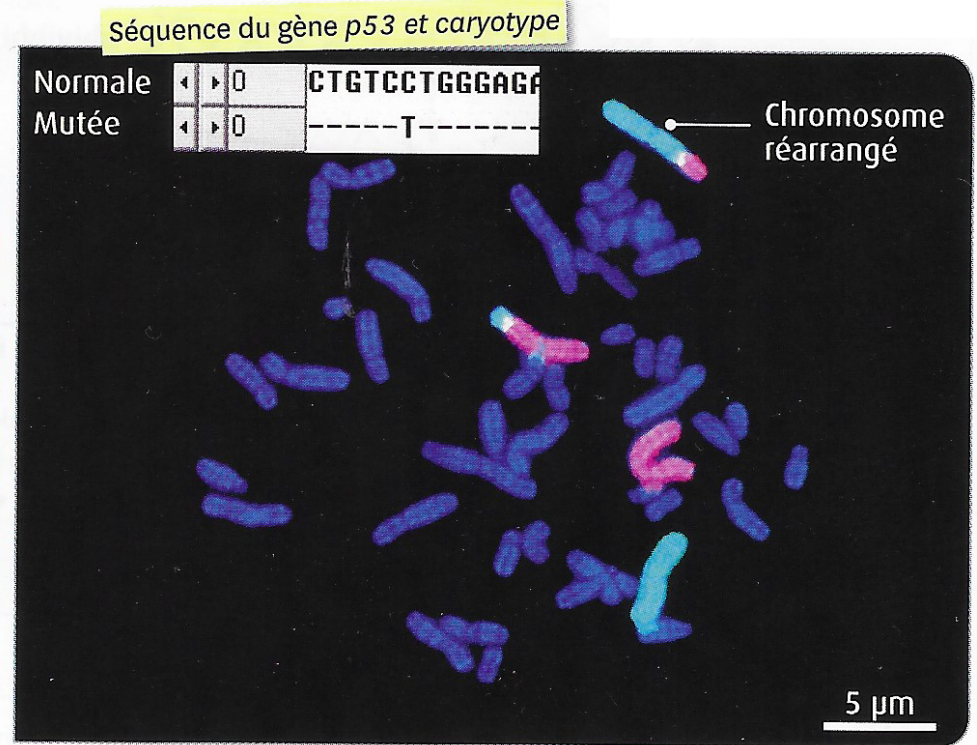
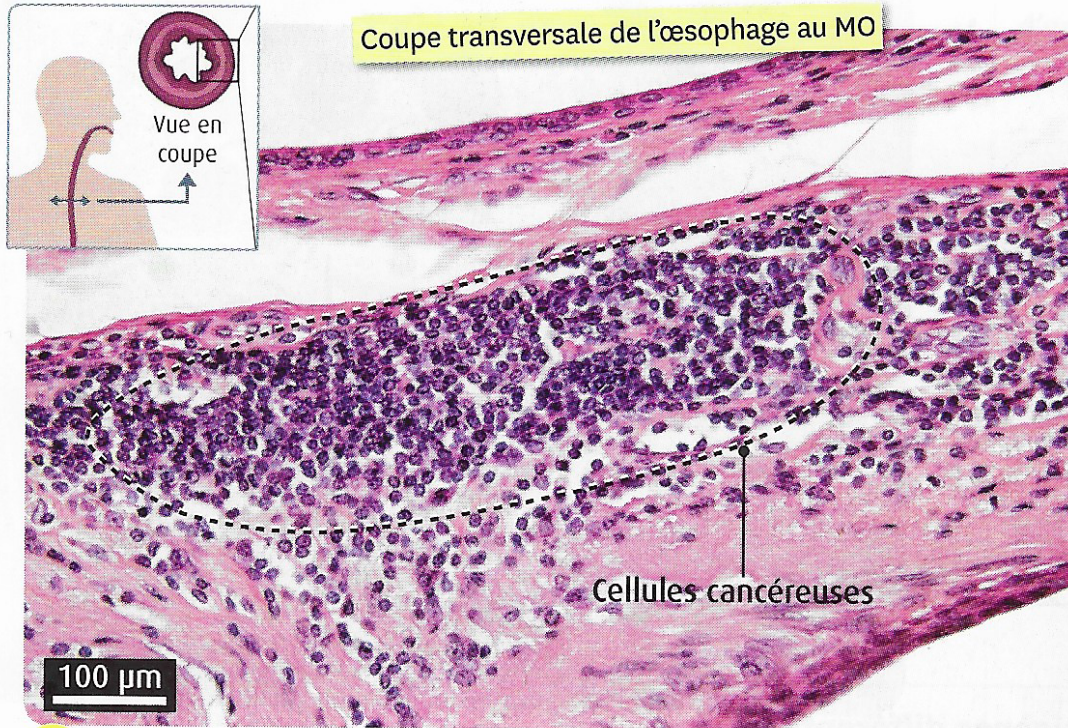
### CARACTÉRISTIQUES DU CLONE

Ensemble de cellules génétiquement identiques aux mutations près

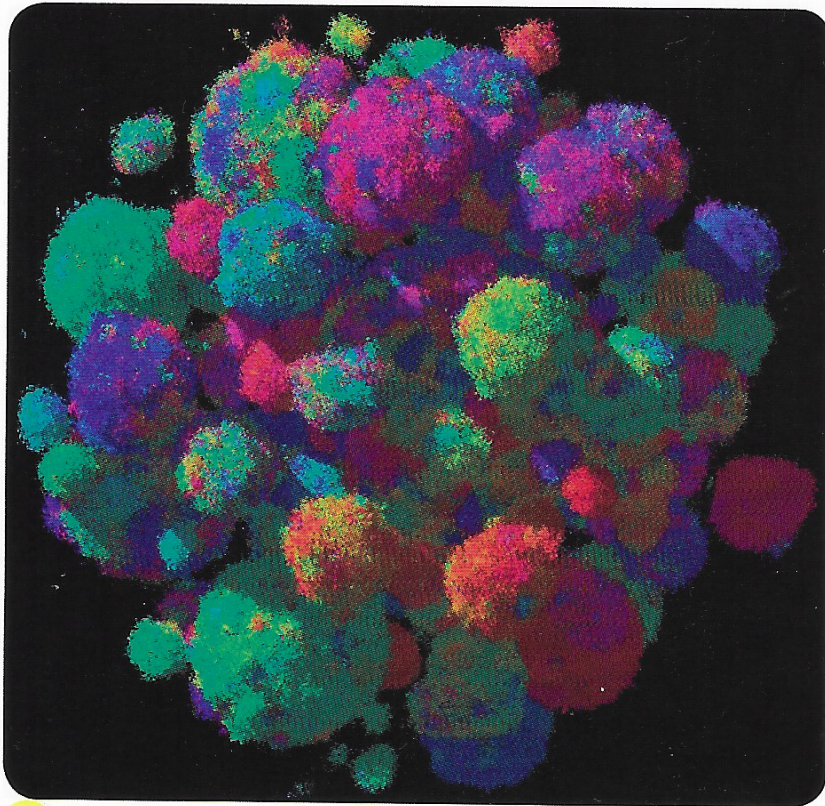


Taches complexes BELIN p 34 et 35 (docs 1 à 7)

## Mutation et Diversité génétique : exemple des cellules tumorales

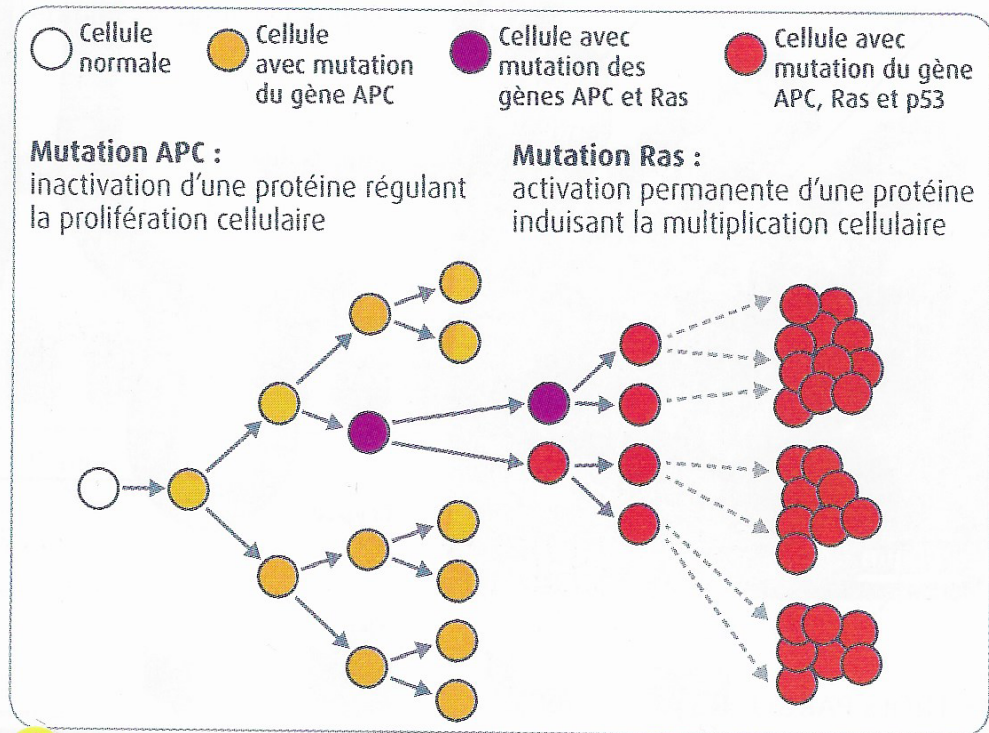


**1** Les mutations du gène *p53* sont parmi les plus fréquentes dans les cellules tumorales. Elles entraînent la perte de la fonction de la protéine P53. Cette protéine empêche la multiplication de cellules dont l'ADN est trop endommagé. Sans P53, les cellules à l'ADN endommagé survivent et se multiplient alors qu'elles accumulent les mutations. Les cellules cancéreuses présentent aussi souvent des réarrangements chromosomiques. Ici, des échanges ont eu lieu entre le chromosome 2 (fluorescence rose) et le chromosome 3 (fluorescence bleu clair), à l'origine de chromosomes réarrangés.



## 2 Modélisation d'une tumeur montrant l'hétérogénéité génétique des cellules tumorales.

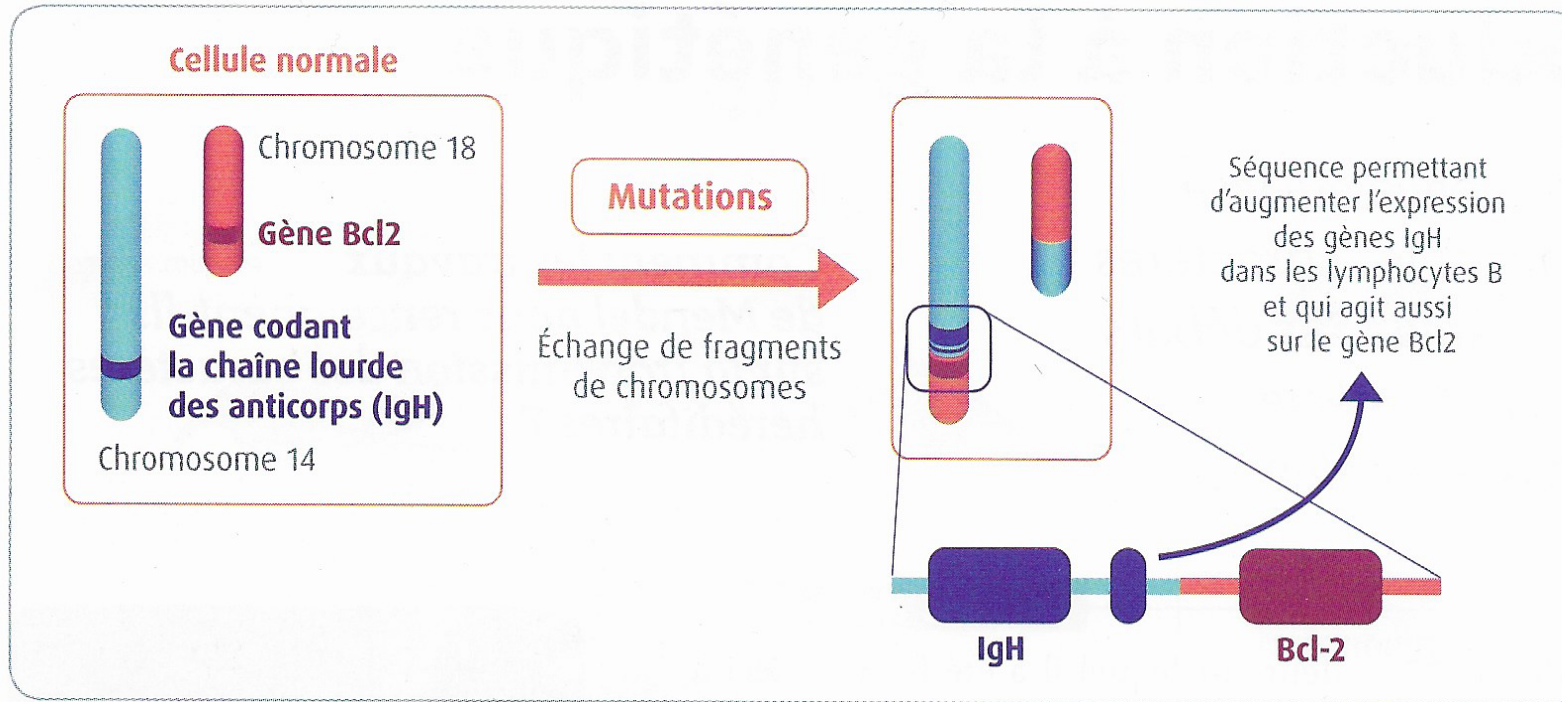
Chaque point de couleur représente une cellule. Plus les couleurs sont proches, plus les génomes des cellules sont similaires. Les cellules d'une tumeur présentent toutes de nombreuses mutations.



**3 L'origine de l'hétérogénéité des cellules tumorales.** Suite à des mutations comme celle du gène p53 (voir doc. 1), les cellules tumorales accumulent plus rapidement des mutations que les cellules normales. Certaines sont sans effet sur le phénotype. D'autres entraînent une modification de l'activité de la protéine codée par le gène muté. Si cette modification d'activité favorise la prolifération cellulaire, le sous-clone aura un avantage sélectif : il formera plus de cellules filles. Ce processus est présenté ci-dessus de façon schématique.

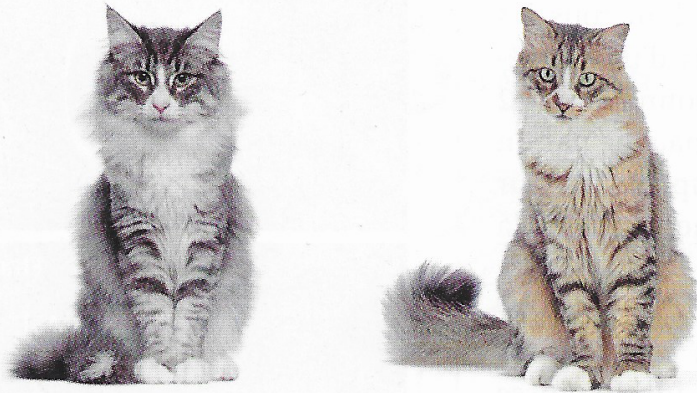


## Mutations et diversité génétique : exemple des cancers touchant les lymphocytes B

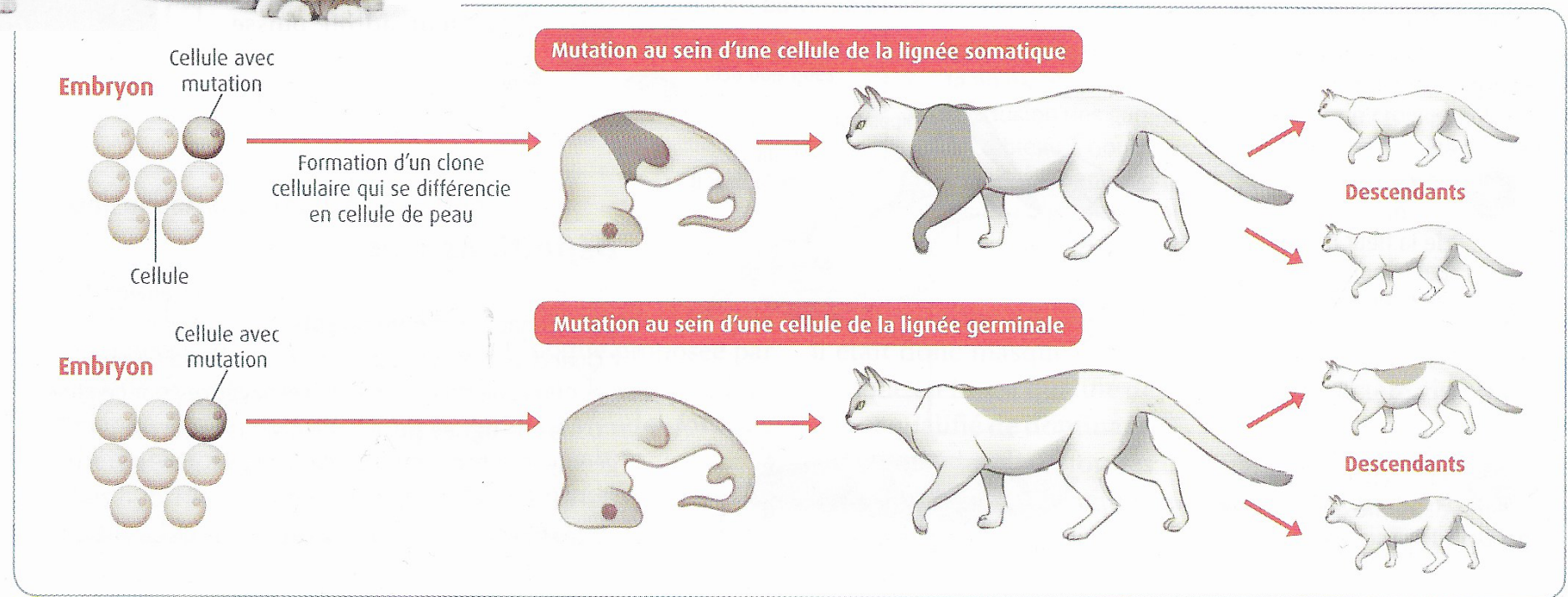


**4** Une mutation présente dans un cancer touchant les lymphocytes B sécréteurs d'anticorps. Ces cancers sont associés à une mutation qui augmente l'expression d'un gène appelé Bcl2. Lorsqu'il est fortement exprimé, Bcl2 favorise la survie des cellules même lorsqu'elles ont accumulé un grand nombre d'anomalies génétiques.

## Mutations et diversité génétique : exemple des chats ambrés



**5 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.



**7 Les conséquences possibles d'une mutation au cours du développement d'un embryon.** Rappelons que de nombreuses mutations n'ont aucun effet sur le phénotype des cellules et de l'individu.