

## La conservation des génomes : stabilité génétique et évolution clonale

---

### Introduction :

La cellule est l'unité fonctionnelle du vivant. Chez les êtres **unicellulaires**, toutes les fonctions sont assurées par une seule cellule. Chez les êtres pluricellulaires, les cellules s'organisent en tissus assurant des fonctions particulières. Dans son cycle de vie, une cellule est amenée à se diviser par **mitose** dans plusieurs situations. La finalité de cette division est de permettre aux cellules une reproduction conforme, c'est-à-dire que les cellules filles doivent être identiques à la cellule mère. Les cellules résultantes de cette division sont également qualifiées de clones. Dans certaines situations, les cellules filles peuvent être différentes des cellules mères. Cette différence s'explique par des mutations non réparées qui peuvent survenir lors de la **réplication**. Les clones résultants peuvent alors conserver cette mutation et la transmettre aux clones suivants. C'est ce mécanisme qui initie la mise en place d'un cancer c'est-à-dire une prolifération anormale de cellules dans un organisme vivant.

Nous pouvons alors nous interroger sur les mécanismes permettant à une cellule de conserver une stabilité génétique au cours de son évolution clonale et des applications de ce mécanisme en santé humaine et en agronomie.

Dans ce cours, l'importance de la compréhension des mécanismes d'évolution clonale sera traitée. Ainsi, dans une première partie nous aborderons les relations entre génotype et phénotype témoignant de l'évolution clonale, puis nous insisterons sur la distinction entre mutations somatiques et mutations germinales et leurs conséquences sur l'organisme. Enfin nous verrons en quoi l'évolution moléculaire contribue à l'acquisition d'une diversité génétique des clones cellulaires.

## 1 | Du génotype au phénotype : évolution clonale

## a. Rappels sur les cycles cellulaires

En classe de Première, nous avons vu les différents mécanismes à l'origine de la reproduction conforme d'une cellule (mitose) . Il est donc indispensable que ce mécanisme constitue une base essentielle de votre apprentissage en biologie.



Le cycle cellulaire d'une cellule est divisé en deux grandes étapes :

- une étape longue qui occupe **90 %** de ce cycle : **l'interphase** ;
- et une phase de division très rapide : **la mitose**.

Au cours de l'interphase, le matériel chromosomique est doublé par **réplication de l'ADN** (duplication des chromosomes) lors de la **phase S**.

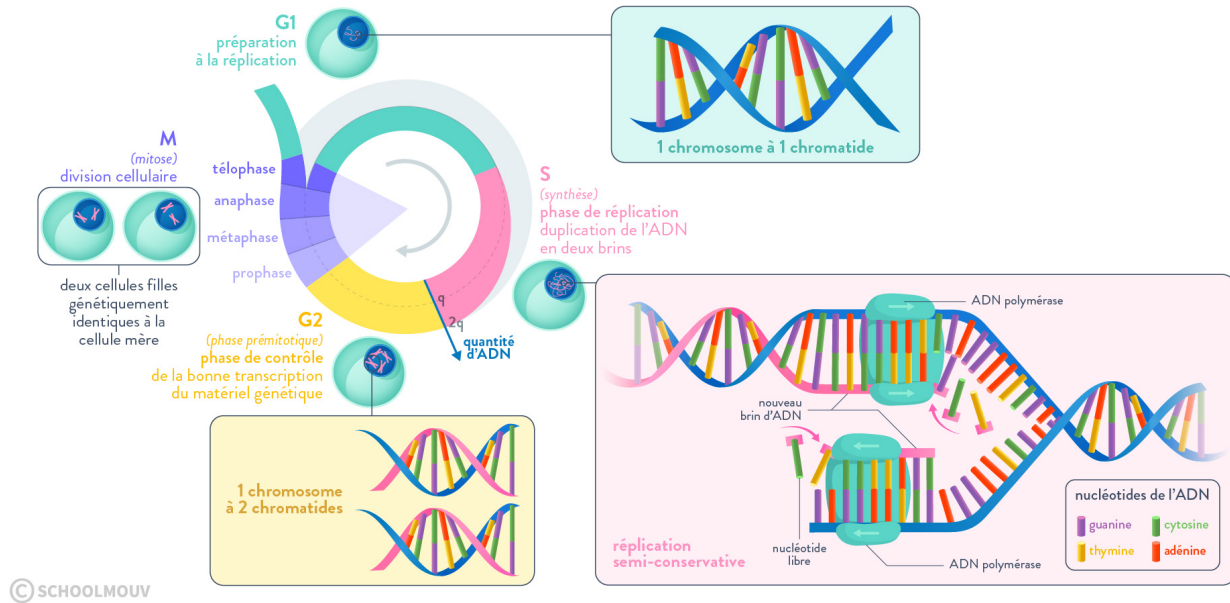


C'est au cours de cette phase que des erreurs peuvent survenir et être à l'origine de **mutations**.

La phase de division se décompose en **5** grandes phases successives : la prophase, la métaphase, l'anaphase, la télophase suivie d'une **cytodiérèse** aboutissant à l'obtention de deux cellules distinctes présentant le même patrimoine génétique que la cellule mère.

→ Les cellules engagées dans ce processus se clonent selon un mode de **multiplication asexuée** appelé également reproduction clonale.

## Cycle cellulaire et réplication semi-conservative



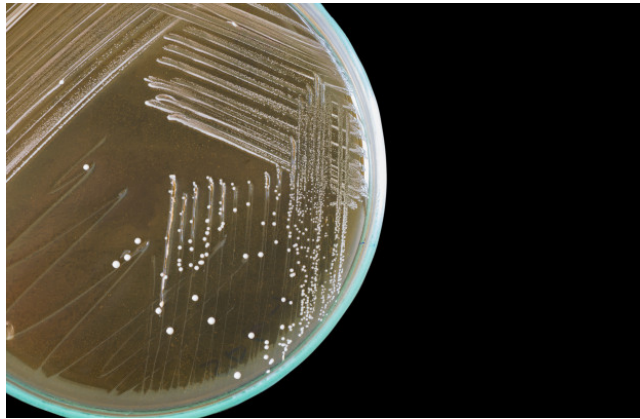
Ce mécanisme de division cellulaire se retrouve dans plusieurs situations.



Prenons pour exemple une **bactérie** qui se retrouve dans un milieu favorable (disponibilité en nutriments, température comprise entre 25 et 40 °C, teneur en CO<sub>2</sub> d'environ 5 %). Dans ces conditions favorables, la mitose sera alors engagée et assurera à cette bactérie la **colonisation du milieu** grâce à ses clones.

En laboratoire, la culture de bactéries repose sur le choix d'un milieu de culture adapté (généralement composé d'eau, d'agar, d'une source d'énergie : le plus souvent le glucose ; et d'une source d'azote apportée par des **protéines**). Les bactéries sontensemencées dans une boîte contenant ce milieu de culture. L'incubation pendant 24 heures aboutit à la formation de clones bactériens qui s'organisent en **colonies bactériennes**.

→ Chaque colonie macroscopiquement repérable, résulte de la division par mitose des bactéries initialement présentes dans le milieu.



### Exemple

Un tissu endommagé (lésion) pourra **se renouveler grâce à la mitose**. Les cellules engagées vont alors se multiplier et s'organiser en tissu grâce à la mise en place d'un **réseau de soutien** : la matrice extracellulaire (MEC).



### Rappel

La MEC est un réseau de molécules (collagène, protéines fibreuses notamment) extracellulaires facilitant les liaisons et l'adhérence entre les cellules. Elle fournit un support structurel pour les cellules et joue le rôle de **ciment intercellulaire**.

Une **relation complexe entre le génotype et le phénotype** assure l'évolution clonale des cellules dans un organisme vivant.



Relation entre génotype et phénotype dans l'évolution clonale



### Définition

#### Évolution clonale :

En biologie évolutionniste, la théorie de l'évolution clonale situe au niveau cellulaire la capacité d'adaptation d'un être vivant. Dans cette approche, le gène constitue l'unité de base de l'évolution des organismes selon deux raisonnements :

- l'existence de mutations aléatoires lors de la division cellulaire conduisent à la production de cellules clones différentes des cellules parentales que l'on retrouve dans les tissus de l'organisme étudié ;
  - des processus adaptatifs sont à l'origine de processus de sélections clonales.
- Ainsi, lorsqu'une mutation donne un avantage aux individus porteurs elle sera sélectionnée dans la population.

Les relations entre génotype et phénotype régissent le monde vivant.



- Le **génotype** se définit comme l'ensemble de l'information génétique contenue dans un organisme, c'est-à-dire **l'ensemble des allèles de tous les gènes**.
- Le **phénotype** se définit comme **l'ensemble des caractères observables d'un organisme**. Il s'observe à trois niveaux : macroscopique, cellulaire et moléculaire.

Lorsqu'une cellule se divise, pendant l'interphase des **points de contrôle**, gouvernés par l'expression de gènes, assurent la poursuite ou non du cycle. C'est notamment le cas du gène p53 qui code pour la protéine p53. Cette protéine assure le contrôle de l'intégrité cellulaire (lésion de l'ADN, anomalie du cycle cellulaire, perturbation du métabolisme cellulaire).

- En cas de détection d'une anomalie, p53 active des processus de réparation de l'ADN ou la destruction de cette cellule par **apoptose**.



Ainsi, l'expression d'un gène régulateur de division (gène p53) assure le contrôle du phénotype moléculaire et engage des réponses adaptées en cas de détection d'anomalies : réparation ou apoptose.

La compréhension des mécanismes d'expansion clonale permet une application dans plusieurs domaines.



Application dans plusieurs domaines (agronomie et biotechnologie)

## En biotechnologie

Nous avons vu en classe de Première, l'importance de la mise en place d'une immunité adaptative en réponse à une infection par un micro-organisme. Cette réponse nécessite l'intervention de cellules spécialisées : les **lymphocytes** dont le rôle est de reconnaître spécifiquement le variant de l'agent infectieux et d'engager des **processus biochimiques de neutralisation et de destruction de cet agent**.



Les sous-populations de lymphocytes engagées principalement dans ce mécanisme sont les LT4, LT8 et LB.

La reconnaissance de l'agent infectieux par un clone lymphocytaire engage ce dernier à se diviser par mitoses successives, on parle alors d'**expansion clonale**.

→ L'importance de cette expansion, permet au clone concerné d'être **présent en grande quantité, tout en conservant la reconnaissance spécifique de l'agent infectieux**.



Prenons pour exemple, un clone lymphocytaire qui reconnaît l'antigène d'un virus grippal. Au bout de **20** divisions, la quantité de lymphocytes disponibles est de l'ordre de  **$2^{20}$**  soit **1 048 576**.

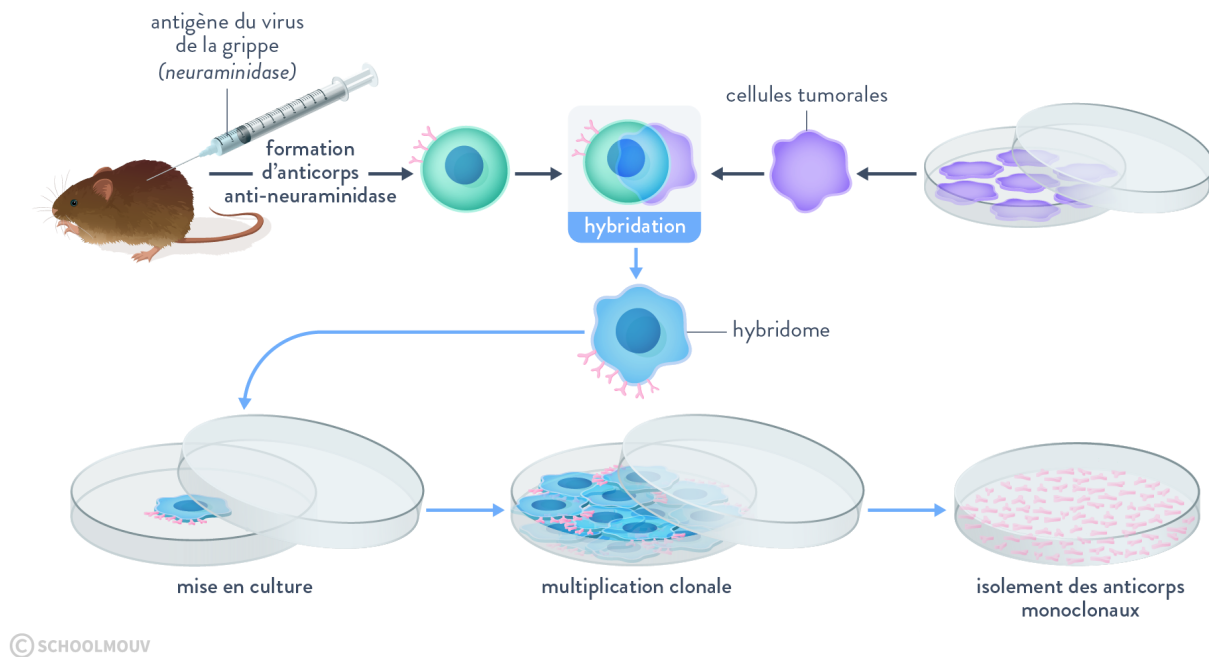
→ Ces lymphocytes seront alors mobilisés pour initier les processus de neutralisation et de destruction de l'agent infectieux.

En laboratoire, il est possible de fusionner une cellule cancéreuse avec un lymphocyte B. En effet, *in vitro*, un lymphocyte B ne se multiplie pas et une cellule cancéreuse a des capacités de division infinie.

Cette fusion aboutit à l'**échange de matériel génétique** et la formation d'un **hybridome**. Cette cellule hybride conserve les deux propriétés des

cellules mères c'est-à-dire la production d'**anticorps** et la multiplication clonale dans un milieu de culture approprié.

→ Cette technique permet la fabrication d'anticorps monoclonaux d'une spécificité prédéterminée.



⚠ Attention

L'antigène inoculé à la souris est injecté couplé avec une protéine porteuse le rendant immunogène, c'est-à-dire capable d'une réponse immunitaire.

Il en résulte une réponse adaptative de l'organisme à l'origine de la formation de LB producteurs d'anticorps anti-neuraminidase. Ces LB, qui n'ont pas la capacité de se diviser *in vitro*, sont hybridés avec des cellules tumorales : les hybridomes résultants possèdent la capacité de se reproduire indéfiniment et de produire des anticorps dirigés contre la neuraminidase.

En agronomie

 Définition



## Clone (agronomie) :

En agronomie, un clone est défini comme une descendance végétative conforme à une souche sélectionnée pour son identité indiscutable, ses caractéristiques phénotypiques et son état sanitaire. Il existe plusieurs techniques agricoles permettant l'obtention de ces dits clones : le marcottage, le bouturage, et le greffage.



Ces techniques sont utilisées depuis très longtemps par l'Homme afin de sélectionner le matériel végétal le plus adapté à ses besoins.



Le processus de **sélection clonale** repose sur une procédure longue et rigoureuse et une succession de travaux d'**hybridation** entre variétés aux caractéristiques agronomiques **avantageuses**.



Ce procédé est très utilisé en France dans la culture des vignes. Dans les années 1950, les vignobles français furent ravagés par une virose à nématodes (infection virale dont le vecteur est un nématode : ver rond).

- Afin d'enrayer la propagation catastrophique de cette maladie, la sélection de clones résistants à cette infection a été réalisée. Ainsi, par un processus long et rigoureux, des hybridations entre variétés présentant des caractéristiques agronomiques intéressantes ont été réalisées. Le clone obtenu présente une résistance à cette infection tout en conservant les qualités gustatives de la vigne.



Ainsi, l'évolution clonale est un mécanisme essentiel qui assure une conservation des propriétés structurales et fonctionnelles d'une cellule. Elle se base sur une fidélité lors de la réplication de l'ADN afin d'obtenir une descendance rigoureusement identique. Cependant, des **mutations** peuvent survenir lors de cette étape avec des conséquences plus ou moins graves pour l'organisme.

## 2

### Les événements génétiques au sein des clones : mutations somatiques et germinales

a.

#### Mutations somatiques et mutations germinales



Rappel

Dans la majorité des cas, une cellule comportant une **mutation** meurt par le mécanisme d'**apoptose**. Il s'agit d'une mort cellulaire programmée pour les cellules non viables.

Cette cellule sera alors facilement remplacée par la division d'une cellule saine.

Néanmoins, si la cellule mutée reste vivante, elle sera à l'origine d'un clone cellulaire qui colonisera son milieu par divisions successives.

→ La population cellulaire résultante portera la même mutation.



Astuce

#### Remarque :

En fonction du stade de développement où une mutation se manifeste, les conséquences sur l'organisme seront plus ou moins graves. Elle pourra alors concerner un nombre restreint de cellules ou bien un organe tout entier.

Dans beaucoup de tissus et du fait d'une MEC (matrice extracellulaire) abondante, les cellules ont tendance à rester proches les unes des autres. Le clone cellulaire muté s'installera alors dans le tissu sain et constituera

une zone anormale qui pourra évoluer dans certains cas en **tumeur bénigne** ou **maligne**.



## Définition

### Tumeur bénigne :

Une tumeur bénigne désigne un amas de cellules non cancéreuses n'ayant pas de conséquences sur la santé (exemple : verrue).

### Tumeur maligne :

Une tumeur maligne est une prolifération anarchique de cellules mutées à l'origine d'un cancer et pouvant conduire à des métastases.



## À retenir

En fonction du tissu touché par la mutation, le devenir de cette dernière varie. On distingue deux principales mutations qui dépendent des cellules atteintes : les mutations somatiques et les mutations constitutionnelles.

- Les **mutations somatiques** ou mutations acquises concernent les cellules non sexuelles. Elles peuvent conduire à un clone cellulaire porteur de cette mutation ne touchant qu'un seul ou quelques tissus. Ces mutations ne sont **pas transmises à la descendance**.
- Les **mutations constitutionnelles** : ces mutations surviennent lors des premières divisions du zygote et sont donc présentes dans toutes les cellules somatiques de l'individu ainsi que dans ses cellules germinales.
- Certaines mutations peuvent survenir lors de la méiose directement dans les cellules germinales non fécondées, au niveau d'un gamète parental : on parle de **mutations germinales**.

Évoquons plus précisément les mécanismes à l'origine de ces mutations germinales.



## Rappel

Les mutations germinales concernent spécifiquement les cellules sexuelles (gamètes).

Lors de la formation des gamètes au cours du cycle de division méiotique, des mutations peuvent survenir au cours de la phase de réplication de l'ADN. Si elles ne sont pas réparées, elles aboutiront à l'obtention d'une cellule mutée.



Cette dernière après de multiples divisions constituera un clone cellulaire : c'est-à-dire une population cellulaire qui portera cette mutation, susceptible d'être transmise lors de la fécondation.

S'il y a fécondation, la fusion d'un gamète porteur de la mutation avec un autre gamète aboutit à la transmission de cette mutation à la descendance.

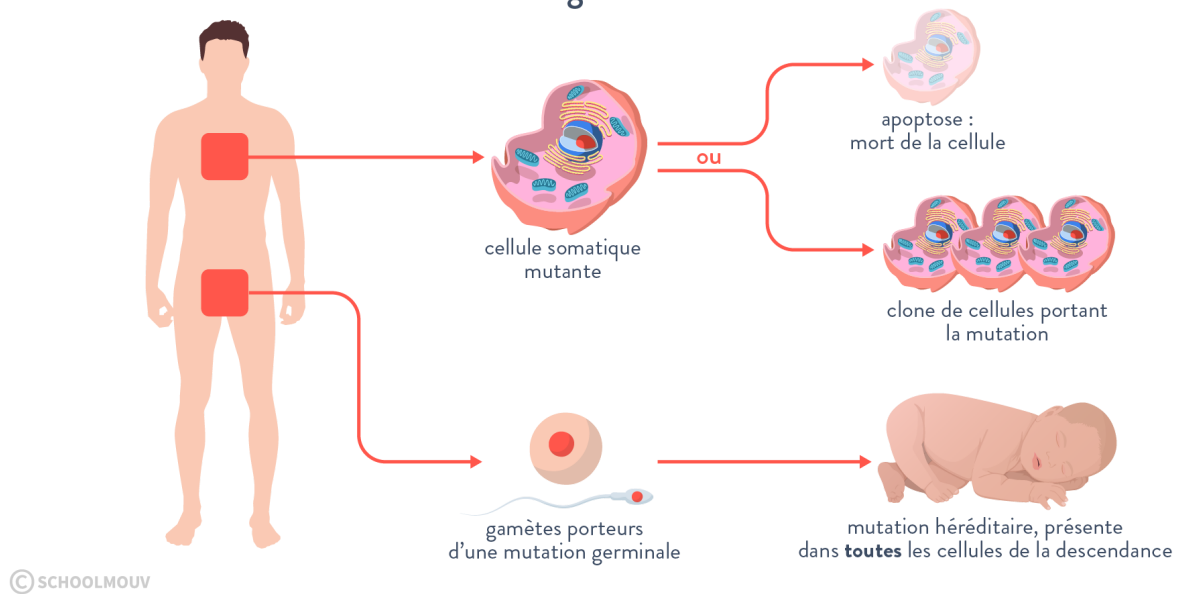
→ Les mutations germinales sont donc **héréditaires**.



### Remarque :

Chez les mammifères, à cause du nombre plus important de divisions germinales qui mènent au spermatozoïde, le taux de mutation est plus élevé chez les mâles.

## Conséquences des mutations germinales et somatiques sur l'organisme humain



b.

### Le cancer : une évolution clonale résultat de mutations

En classe de Première nous avons vu les mécanismes moléculaires à l'origine du processus de cancérisation. La compréhension du mécanisme d'évolution clonale est essentielle pour étudier les cellules cancéreuses.



#### Définition

#### Évolution clonale (cas d'une cellule cancéreuse) :

Dans ce contexte, l'évolution clonale désigne l'expansion d'une population de cellules cancéreuses à partir d'une cellule individuelle ayant subi des modifications génétiques (mutations).

La théorie de l'évolution clonale dans le cadre du cancer explique l'émergence d'une tumeur cancéreuse maligne comme la conséquence de l'altération de l'ADN d'une cellule isolée qui acquiert par mutations au fil des générations un avantage compétitif par rapport aux cellules voisines.



#### À retenir

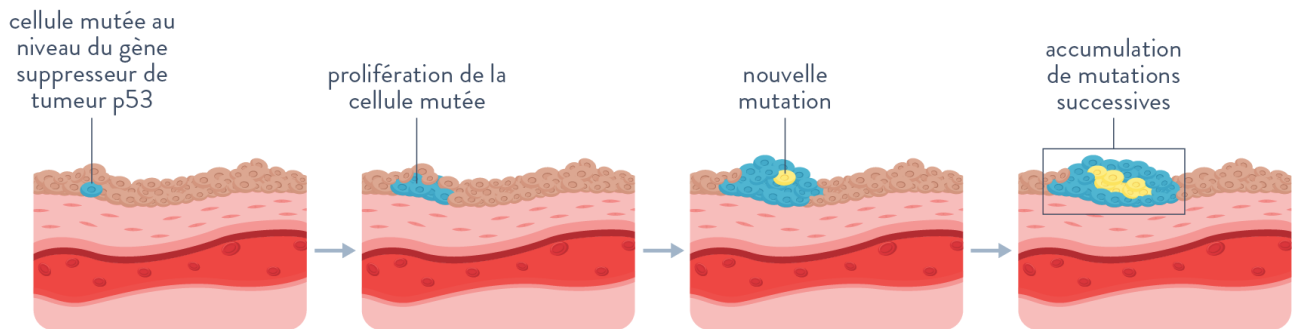
Les clones cellulaires conserveront cette caractéristique et échapperont

désormais aux mécanismes de régulation de la division cellulaire.

**Des mutations successives pourront alors s'accumuler** et aboutiront à un ensemble de clones présentant des anomalies graves.

→ Il en résulte une division anarchique de ces cellules et l'installation progressive d'une tumeur.

### Mécanisme d'évolution clonale d'un cancer



© SCHOOLMOUV

## 3 | Évolution moléculaire

### a. Taux d'évolution des génomes

Au cours de leur histoire, les générations successives d'une population subissent des modifications de leur génome : on parle alors d'**évolution moléculaire**.

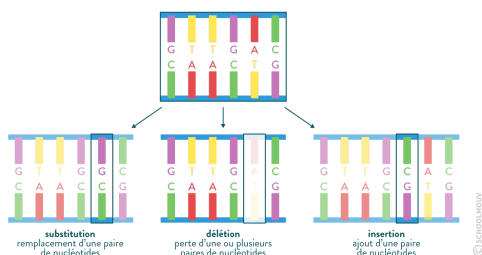


#### Évolution moléculaire :

L'évolution moléculaire est la modification du génome des générations successives d'une population.

Les mutations sont le moteur de cette évolution : elles expliquent la diversité génétique au sein d'une même population.





Les mutations correspondent à des modifications de la séquence nucléotidique de l'ADN. Il existe plusieurs types de mutations : **substitution**, **insertion** et **délétion**.



Ces mutations peuvent ne pas avoir de conséquences sur l'organisme (**mutations silencieuses**) mais dans certains cas elles peuvent être **délétères** ou **avantageuses** pour le phénotype de l'individu muté.

Compte tenu de l'importance des mécanismes mutationnels, il est nécessaire d'étudier **le taux auquel ces mutations se produisent** au sein d'un organisme.



### Taux de mutation :

Le taux de mutation mesure la vitesse à laquelle se produisent les différents types de mutations. Cette mesure permet alors d'établir la probabilité qu'un allèle copié soit différent de son allèle parental.

Le taux de mutations est variable d'une espèce à l'autre. Sur la base d'études *in vivo* et *in vitro*, les scientifiques estiment le taux de mutation de l'espèce humaine à  $1 \cdot 10^{-6}$  par gène et par génération. Avec un taux de mutation par gamète (n) de  $1 \cdot 10^{-6} \times 5 \cdot 10^4 = 5 \cdot 10^{-2}$  nous obtenons une probabilité de mutation par gamète de  $\frac{1}{20}$ . Soit un taux de mutation par cellule-œuf :  $\frac{1}{20} \times 2$  donc une probabilité de  $\frac{1}{10}$  pour qu'un zygote renferme une nouvelle mutation (la plupart sont récessives !)

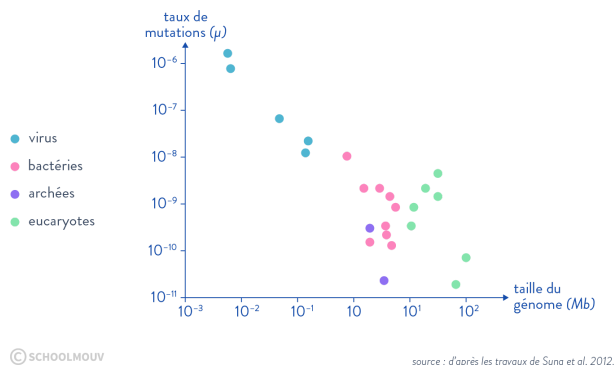


Le taux de mutation peut être différent au sein d'une même espèce. Notamment en fonction de prédispositions génétiques ou de facteurs environnementaux qui peuvent le modifier considérablement.

Relation entre taux de mutations et taille du génome



À retenir



On observe une diminution du taux de mutation avec une augmentation de la taille du génome chez les microorganismes ; ce qui se traduit par des apparitions peu fréquentes de mutations délétères dans les plus grands génomes. Dans l'espèce humaine, la taille du génome est un facteur favorisant un taux de mutation très faible.



## Diversité génétique des clones



Définition

### Diversité génétique :

On parle de diversité génétique pour désigner la variation de la diversité des gènes au sein d'une même espèce.

Au cours de son évolution, une espèce vivante est soumise à des facteurs qui peuvent favoriser des mutations (**agents mutagènes**) et **contribuer à augmenter la diversité génétique des clones**.



Attention

Les agents mutagènes ne sont pas seuls responsables : le taux de mutation propre à chaque espèce, défini précédemment, est également



impliqué dans cette diversification.

Pour les organismes unicellulaires, la survenue d'une mutation aboutit irrémédiablement à la persistance de cette mutation dans les générations suivantes : le mode de reproduction de ces espèces étant **asexué** (cf. les bactéries).

→ Ainsi la diversité génétique des organismes unicellulaires est importante.

En revanche chez les organismes à **reproduction sexuée**, la transmission d'une mutation résulte d'une **atteinte des cellules germinales**.

→ Ces cellules, une fois fécondées vont maintenir la mutation dans les générations suivantes. On parle alors de **diversité intraspécifique**.



Les mutations qui surviennent au sein des **cellules somatiques** d'un organisme s'inscrivent dans un processus de diversification génétique de l'espèce nécessaire à son adaptation et son évolution. Pour autant, elles ne seront pas transmises telles quelles à la génération suivante.



En agronomie, la sélection clonale aboutit le plus souvent à remplacer des populations naturelles présentant une grande diversité génétique **par des clones plus uniformes et améliorés**. On assiste alors à une **réduction drastique de la diversité génétique** de la population clonée.

Conclusion :

Les cellules représentent l'unité fonctionnelle et structurale du vivant. Ces dernières ont la capacité de se renouveler par une division conservatrice : la mitose. Au cours de cette division, et en l'absence d'erreur, la cellule fille dite clone présente une stabilité génétique par rapport à la cellule mère. L'intégrité cellulaire repose sur un processus de reproduction conforme du matériel génétique permettant aux clones résultants de garder les fonctions spécialisées de sa lignée cellulaire. Dans certains cas, des mutations peuvent survenir et contribuer à la

diversité génétique des espèces. En effet, ces mutations peuvent être transmises à la descendance si elles sont constitutionnelles c'est-à-dire qu'elles portent sur des cellules germinales ou se produisent dès les premiers stades de développement de la cellule œuf. L'évolution clonale est donc un mécanisme essentiel qui régit le vivant et contribue à conserver un patrimoine génétique qui peut se diversifier au cours de l'évolution par l'acquisition de mutations soit silencieuses (sans conséquences sur l'organisme), soit délétères (effets désavantageux sur l'organisme : cas des cancers), soit avantageuses (conférant un avantage sélectif par rapport à un facteur environnemental).

Il existe d'autres mécanismes assurant la diversité du vivant qui reposent sur des modifications ou non du génome que nous aborderons dans les cours suivants.