THEME 1 : La Terre, la vie et l’organisation du vivant

Partie 1A : Génétique et évolution

**Chapitre 1 : Stabilité génétique et évolution clonale**

 L’organisme humain est constitué de milliards de cellules issues de divisions successives et qui ont pour origine commune une même cellule-œuf. Toutes les cellules d’un même individu sont donc génétiquement très proches mais pas strictement identiques.

 - quels sont les mécanismes expliquant les similitudes génétiques entre les cellules d’un même individu ?

 - quels sont les mécanismes expliquant les différences génétiques pouvant exister entre ces mêmes cellules ?

I – Les clones cellulaires ( rappels de 1ère spé)

**🡪Activité 1**

**Qu’est-ce qu’un clone cellulaire ?** c’est un ensemble de cellules génétiquement identiques entre elles.

Le maintien de l’information génétique au sein d’un clone cellulaire, donc au cours des divisions cellulaires, s’explique par la succession de deux mécanismes :

 - la réplication semi-conservative de l’ADN qui permet la production d’une 2de chromatide pour chacun des chromosomes. Cette étape, qui se réalise au cours de l’interphase (phase précédant la mitose) aboutit à la formation d’une 2de chromatide génétiquement identique à la chromatide initiale. A l’issue de la réplication, chaque chromosome est donc formé de deux chromatides génétiquement identiques.

 - la mitose au cours de laquelle les deux chromatides de chaque chromosome se séparent et se répartissent équitablement entre les deux cellules filles.

Ainsi, à l’issue de la mitose les deux cellules filles disposent d’un lot identique de chromosomes à une chromatide. L’information génétique est donc transmise de manière conforme aux cellules filles.

Dans l’exemple ci-contre la cellule mère est à 2n=6 (soit 3 paires de chromosomes) ; les deux cellules filles sont également à 2n=6.

* *Vidéo Mitose*

**A l’aide des 3 documents ci-dessous et de vos connaissances, déterminer l’origine possible de l’évolution clonale et ses éventuelles conséquences.**

1. La diversité génétique d’un clone cellulaire*(TermSpé, Bordas, 2020)*



1. Cellules humaines, divisions cellulaires et mutations

D’après une étude publiée en 2016, le nombre de cellules constituant un Homme est estimé à 3,0.1013 (valeurs pour un homme de 70 kg et de 170 cm). Les globules rouges représentent une écrasante majorité de ces cellules humaines (84%) et chaque jour environ 200 milliards de globules rouges sont produits par la moelle osseuse d’un adulte sain. On estime également qu’environ 1 million de cellules intestinales sont renouvelées par minute dans notre intestin. Les chercheurs ont établi que le nombre de divisions cellulaires au cours de l’existence d’un Homme était approximativement de 1017. Nous savons par ailleurs que des mutations se produisent naturellement au cours des divisions cellulaires. A chaque division, la probabilité de mutation est d’environ 10-9 par nucléotide en sachant que chaque cellule humaine diploïde contient 6,4.109 paires de nucléotides.

1. Evolution clonale dans les cellules cancéreuses

Le document ci-dessous schématise l’évolution de cellules à l’origine de cellules cancéreuses, depuis le stade initial (cellules normales) jusqu’au stade de formation de la tumeur cancéreuse (end-stage tumor).



*(d’après Tracking Evolution of BRCA1-Associated Breast Cancer https://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/candisc/2/6/486.full.pdf)*

Les recherches sur les cancers du sein ou des ovaires ont ainsi montré que les femmes présentant des mutations sur le gène BRCA1 sont fortement prédisposées à développer ce type de cancer. En effet, les protéines issues de l’expression du gène BRCA1 sont impliquées dans plusieurs processus cellulaires, notamment dans la réparation des anomalies de l’ADN.

**CORRECTION**: Nous cherchons à comprendre comment évolue génétiquement un clone cellulaire et les éventuelles conséquences de cette évolution.

Le **document 1** nous montre que parmi les 140 cellules sanguines étudiées de cet homme il existe une forte diversité génétique puisque 129582 mutations ont été identifiées alors qu’elles proviennent toutes d’une même cellule-œuf. Cela montre qu’au cours des divisions cellulaires des mutations peuvent se produire et s’accumulent. Ainsi, l’étude réalisée montre que certaines cellules ont accumulé près de 1200 mutations au cours du temps.

Nous pouvons donc affirmer qu’un clone cellulaire ne reste pas génétiquement stable mais qu’il peut évoluer par mutations. Au sein d’un clone, chaque population de cellules partageant une même mutation est appelée sous-clone.

Le **document 2** nous indique que les mutations restent un phénomène peu fréquent par nucléotides (1 erreur sur 1 milliard par division cellulaire, soit 10-9), mais compte tenu du nombre de nucléotides par cellule (6,4.109 paires de nucléotides) et du nombre de divisions au cours d’une vie (1017), les mutations ne sont pas rares. On estime qu’il existe un peu plus d’une mutation par division. Ce taux élevé permet de comprendre la situation décrite dans le document 1.

Pour autant, les effets de ces mutations restent limités car

 1). des mécanismes de réparation corrigent en permanence un grand nombre de mutations (cf programme de 1èreSpé)

 2). de nombreuses mutations affectent des portions de l’ADN qui n’ont pas de rôle dans le fonctionnement de la cellule mutée (soit un gène qui ne s’exprime pas dans cette cellule, soit une fraction de l’ADN qui ne code aucune protéine)

 (cf : [https://www.futurasciences.com/sante/actualites/medecine-non-adn-ne-contient-pas-genes-affirme-programme-encode-41066/)](https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/medecine-non-adn-ne-contient-pas-genes-affirme-programme-encode-41066/).

Le **document 3** nous montre que certaines mutations peuvent s’accumuler et conduire à la formation d’une tumeur cancéreuse. Cette évolution s’explique ici par le fait que la 1ère mutation a affecté un gène (BRCA1) dont l’expression conduit, en absence de mutation, à la production de protéines qui assurent un rôle réparateur sur l’ADN. Lorsque ce gène est muté, l’expression de l’allèle muté réduit les capacités de réparation de l’ADN. Des mutations peuvent alors s’accumuler (point jaune, triangle vert) et une tumeur se développe. Ainsi, sous l’effet d’une accumulation de mutations, l’évolution d’un clone peut produire à la formation d’un sous-clone cancéreux dont les effets peuvent majeurs pour les individus concernés.

En conclusion, un clone cellulaire évolue donc par mutations successives et aboutit à la formation de populations appelées sous-clones. Cette évolution est d’autant plus importante que certaines mutations affectent des gènes dont l’activité naturelle est de réparer l’ADN.

 Les différentes cellules produites par des mitoses successives à partir d’une cellule mère constituent un **clone cellulaire** qui peut être formé de cellules adhérentes entre elles formant un tissu solide (intestin, peau …) ou de cellules séparées (globules rouges, globules blancs, bactéries ….). Les mitoses assurant une transmission conforme de l’information génétique (cf 1eSpe), les cellules d’un même clone cellulaire partagent la même information génétique.

 Cependant, des accidents génétiques peuvent se produire au cours de la réplication, comme des mutations (modifications ponctuelles ou non d’une séquence de nucléotides) ou des pertes de gènes (accidents chromosomiques). Si de tels accidents ne sont pas réparés, ils peuvent alors se transmettre aux descendants des cellules touchées, ce qui contribue à l’évolution clonale. Ces descendants cellulaires modifiés forment alors un ensemble appelé sous-clone. De telles modifications génétiques peuvent s’accumuler au cours des générations induisant une évolution importante et pérenne des sous-clones.

**II. La reproduction sexuée contribue au brassage des génomes à chaque génération.**

Le**brassage génétique** peut être défini comme le phénomène conduisant à l’apparition, dans une cellule ou dans un individu, de combinaisons d’allèles ou de gènes différentes de celles observées chez les cellules ou individus parentaux. La **reproduction sexuée** qui génère des individus différents entre eux (frères – sœurs) et différents de leurs parents, contribue donc au brassage génétique.

**A. Fécondation et brassage génétique 🡪Activité 2**

La fécondation réunit deux gamètes haploïdes, portant chacun un seul lot de chromosomes (23 chez l’Homme) et donc un seul lot d’allèles. La fécondation aboutit à la formation d’une cellule-œuf diploïde et conduit ainsi au rétablissement de la diploïdie (reconstitution des paires de chromosomes). La cellule-œuf contient donc des paires d’allèles qui peuvent être identiques (homozygotie) ou différents (hétérozygotie) (*on dit qu’un individu est homozygote ou hétérozygote pour tel gène).*

La fécondation contribue donc au brassage génétique en créant des combinaisons originales d’allèles issues de la réunion aléatoire de deux gamètes.

En raison du caractère dominant ou récessif des allèles, la diversité du génotype ne s’exprime pas toujours au niveau du phénotype (deux génotypes différents pouvant conduire au même phénotype). En effet, un allèle dominant s’exprime systématiquement dans le phénotype alors qu’un allèle récessif ne s’exprime qu’en absence d’un allèle dominant *(remarque : le caractère dominant ou récessif d’un allèle peut s’exprimer différemment selon le niveau du phénotype – exemple : Activité 2).*

**B. Méiose et brassage génétique**

**1. Les caractéristiques de la méiose** : la méiose consiste en deux divisions cellulaires successives et inséparables, chacune d’elles étant scindée en 4 phases (prophase, métaphase, anaphase et télophase). La méiose affecte toujours des cellules mères diploïdes, dont les chromosomes possèdent deux chromatides (la méiose étant précédée d’une phase de réplication).

– la **première division méiotique** (ou division réductionnelle) consiste en une **séparation des deux chromosomes homologues de chaque paire**. Elle produit donc des cellules filles haploïdes, contenant n chromosomes à deux chromatides.

– la**seconde division méiotique**(ou division équationnelle) consiste en une **séparation des 2 chromatides de chaque chromosome**. Elle produit donc des cellules filles (toujours haploïdes), contenant n chromosomes à une chromatide.

Une méiose produit donc 4 cellules filles qui reçoivent chacune un seul des deux allèles portés par chaque paire de chromosomes de la cellule mère.

**2. Méiose, brassages et combinaisons alléliques**: à l’issue de la méiose, les 4 cellules filles produites sont génétiquement différentes. La diversité génétique des gamètes produits dépend du nombre de gènes à l’état hétérozygote étudié et de la localisation chromosomique de ces gènes : gènes indépendants car disposés sur des paires différentes de chromosomes ou gènes liés car portés par une même paire de chromosomes.

* *Vidéo Méiose*