

I La conservation des génomes: stabilité génétique et évolution clonale

Quelles sont les causes et les conséquences des modifications génétiques pouvant survenir au cours de la multiplication d'une cellule?

Activité 2 => Consignes de travail: à l'aide des documents de votre livre p.34 et 35, répondre aux questions suivantes (rédigez les réponses directement dans votre cahier):

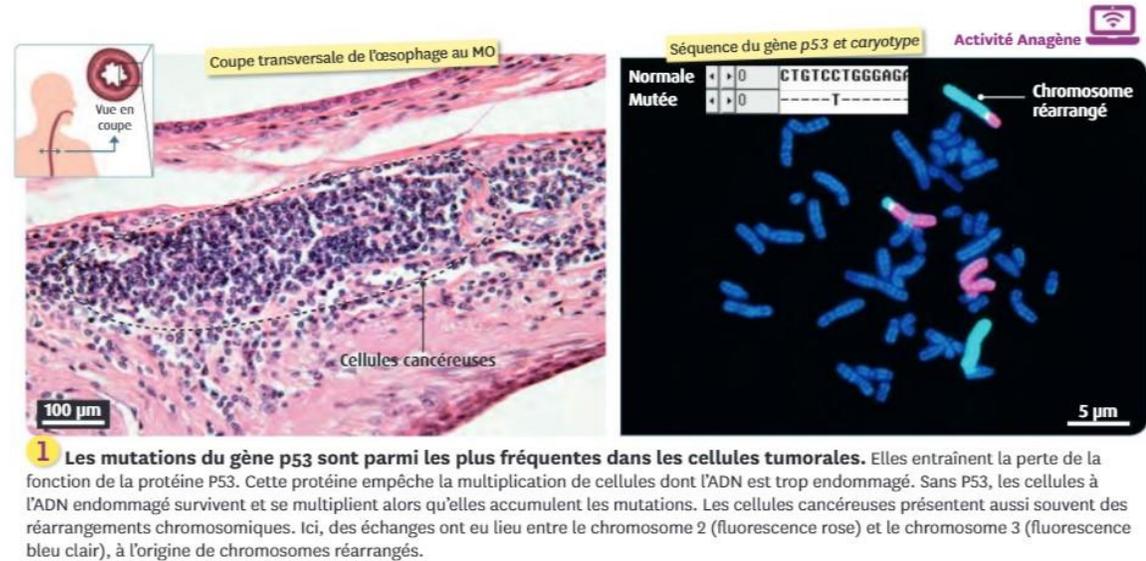
1. Décrivez la particularité du caryotype de la cellule cancéreuse (doc. 1) puis expliquez en quoi le gène p53 peut être impliqué dans l'existence d'un clone cellulaire tumoral.
2. A partir des documents 1 à 3, présentez les caractéristiques d'un clone cellulaire tumoral puis expliquez son origine.
3. Décrivez l'anomalie génétique présentée dans le doc. 4 ainsi que ses conséquences possibles au sein de l'organisme.
4. À partir de l'exemple de la couleur du pelage chez le chat (docs. 5 et 7), montrez qu'une mutation qui apparaît au cours du développement embryonnaire a des conséquences variables en fonction de la lignée cellulaire dans laquelle elle apparaît.

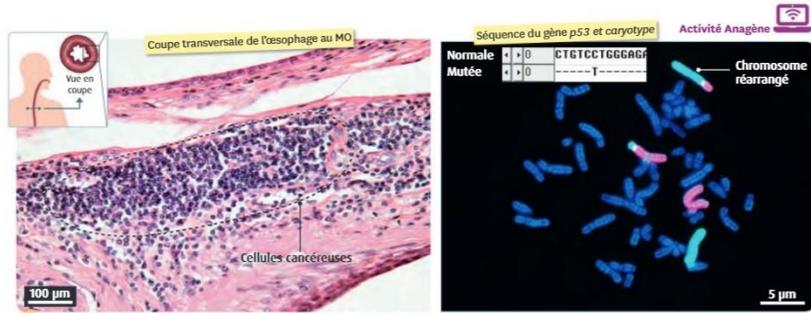
1°) Sur le document 1, on observe la présence de cellules cancéreuses au niveau de la paroi de l'œsophage.

Ces cellules présentent des **réarrangements chromosomiques** comme le montre le caryotype de cellules tumorales: ici, il y a eu un **échange de portion de chromosome** entre le chromosome 2 et 3. Ces réarrangements peuvent avoir des incidences graves sur le fonctionnement de la cellule.

D'autre part, ces cellules sont mutées, il s'agit de mutations du gène p53 ce qui entraîne la perte de la fonction de la protéine p53. or, cette protéine entraîne l'élimination de cellules dont le génome est trop endommagé par des lésions de l'ADN. Le gène p53 est donc un gène suppresseur de tumeur. Ici, on observe une **mutation** de ce gène par **substitution** d'un nucléotide à cytosine par un nucléotide à thymine. Cette mutation génétique provoque une modification de la séquence en acides aminés de la protéine p53 ce qui la rend non fonctionnelle. Ainsi, les cellules mutées ne sont pas éliminées, elles se multiplient par mitoses aboutissant à un clone de cellules tumorales.

(Remarque: ces mutations génétiques de la séquence nucléotidique peuvent avoir lieu notamment au moment de la réplication de l'ADN pendant la phase S de l'interphase. Certaines se déroulent en dehors de la réplication par des modifications chimiques de l'ADN.)

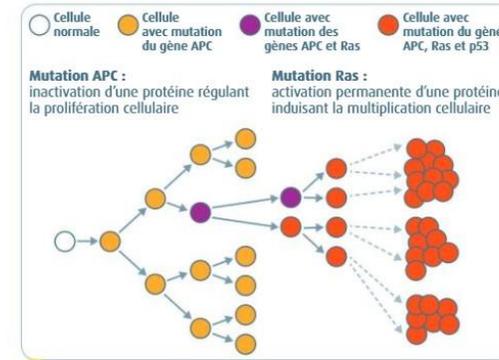




1 Les mutations du gène p53 sont parmi les plus fréquentes dans les cellules tumorales. Elles entraînent la perte de la fonction de la protéine P53. Cette protéine empêche la multiplication de cellules dont l'ADN est trop endommagé. Sans P53, les cellules à l'ADN endommagé survivent et se multiplient 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.

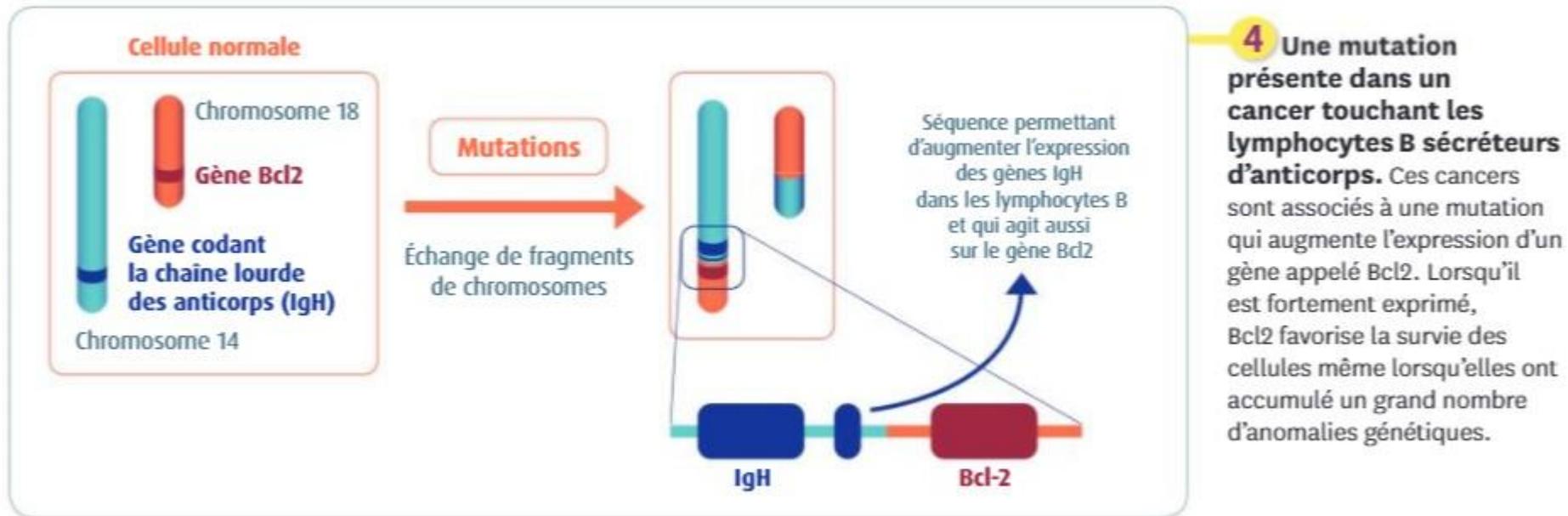


2 Modélisation d'une tumeur montrant l'hétérogénéité génétique des cellules tumorales. Chaque point de couleur représente une cellule. Plus les couleurs sont proches, plus les génomes des cellules sont similaires. Les cellules d'une tumeur présentent toutes de nombreuses mutations.



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.

Les cellules tumorales présentent un **dysfonctionnement** dont l'origine provient de modifications au niveau du caryotype et de mutations génétiques. Elles se multiplient par mitose aboutissant à la présence d'un **clone de cellules tumorales**. Or, d'après le document 2, la modélisation d'une tumeur montre que les cellules tumorales présentent divers types de modifications de leur ADN: une tumeur présente donc une « **hétérogénéité génétique de cellules tumorales** ». Ces mutations apparaissent au fur et à mesure des cycles cellulaires successifs. Le document 3 représente le devenir d'une cellule normale qui, après mutation et mitoses, donne un **clone** de cellules contenant toutes la mutation du gène APC. Mais, si une cellule de ce clone mute à nouveau et se divise, elle donne naissance à un nouveau clone, qualifié de **sous-clone**. Ce nouveau clone cumule deux mutations: mutation du gène APC et mutation du gène Ras. Mais une nouvelle mutation, ici du gène p53 au sein d'une cellule va entraîner l'apparition d'un nouveau clone de cellules tumorales cumulant 3 mutations. On aura ainsi au sein d'une tumeur, différents clones cellulaires, celui avec une mutation, celui avec plusieurs mutations etc. Si ces mutations favorisent la prolifération des cellules, le sous-clone va devenir envahissant.



3°) Ce document présente l'origine d'une forme de **leucémie** (« cancer du sang ») affectant les **lymphocytes B**. L'origine de l'apparition de LB proliférant de façon anarchique est un **réarrangement chromosomique** entre les chromosomes 14 et 18. Ce type d'échange entre chromosomes est appelé translocation chromosomique (voir aussi doc.1).

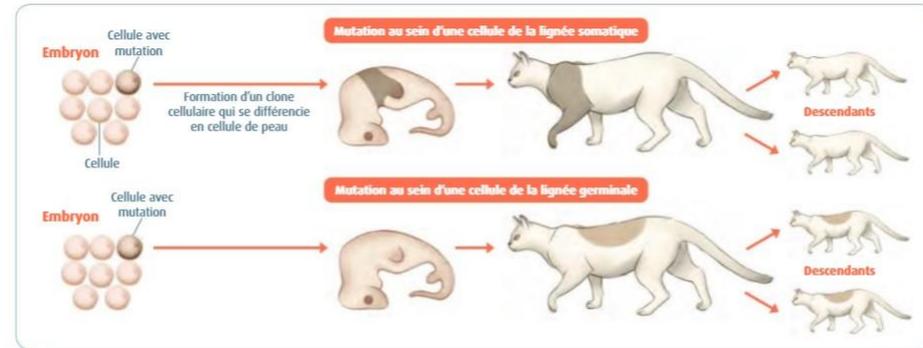
Or, ici, le chromosome 18 hérite, par translocation, du gène Bcl2. Le chromosome 18 présente alors le gène IgH, un petit fragment d'ADN puis le gène Bcl2. Le fragment d'ADN (*il s'agit en fait d'une gène dit promoteur**), initialement présent sur le chromosome 18, **active l'expression du gène Bcl2**. Or, ce gène favorise la survie des cellules. [*En effet, ce gène contrôle la mort cellulaire programmée des cellules (ou apoptose) et en particulier il « empêche » cette « mort » (on dit qu'il a un rôle anti-apoptotique).*]

Par conséquent, le LB muté (par translocation), se divise, les divisions mitotiques se succèdent, ces LB prolifèrent engendrant un clone de LB tumoraux.

* *Gène promoteur: gène nécessaire pour permettre la transcription d'un autre gène, comme ici le gène IgH et le gène Bcl2 suite à la translocation)*



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.

4°) D'après le document 7, des mutations peuvent affecter les cellules embryonnaires.

Si ces mutations affectent des **cellules somatiques**, un nouveau phénotype apparaît. Par exemple, dans le cas présenté, si cette mutation apparaît au sein d'une cellule somatique à l'origine des cellules de la peau, le clone qui en résulte donnera un chat dont une partie du pelage présente une couleur différente. Mais les descendants de ce chat ne présenteront pas cette mutation. **Les mutations somatiques ne se transmettent pas à la descendance.**

Par contre si une mutation affecte une cellule de la **lignée germinale**, cette mutation est **transmissible à la descendance**. C'est ce type de mutation qui est à l'origine de l'apparition de chat avec un nouveau phénotype, les chats de couleur ambre.

Ainsi, une mutation qui apparaît au cours du développement embryonnaire a des conséquences variables en fonction de la lignée cellulaire dans laquelle elle apparaît.

Les modifications de l'ADN, par mutations, par réarrangements chromosomiques, sont des innovations génétiques. Si ces innovations génétiques peuvent causer des dysfonctionnements au sein de l'organisme, lorsque ces modifications ne sont pas létales (létales: qui entraîne la mort), elles sont source de diversité phénotypique.

Elles participent à l'évolution du vivant.

Retenir: le génome des organismes présente une stabilité génétique mais aussi une certaine « plasticité ». Cette plasticité génétique du génome, en faisant apparaître des mutations, des recombinaisons chromosomiques, participe à l'évolution du vivant.