



# La mutation: plongée dans le grand loto de la vie

Thibault Leroy, Myriam Heuertz, Niklas Tysklind, Sylvain Schmitt

A l'occasion de la parution dans le journal PNAS de notre article scientifique sur les origines des mutations héritables chez les plantes<sup>1</sup>, nous vous proposons une plongée dans le processus fascinant de la mutation. Les mutations telles que nous les définissons ici sont des modifications accidentelles de l'ADN, qui peuvent être de nature très simple à très complexe<sup>2</sup>.

Bien qu'accidentelles, les mutations génétiques sont essentielles. En ce sens, la mutation peut même être considérée comme le terreau de l'évolution<sup>3</sup>. Toutes ces modifications contribuent à accroître la diversité génétique des espèces. Cette diversité est essentielle car elle permet l'adaptation aux changements qu'elles rencontrent, comme par exemple le réchauffement climatique actuel, assurant ainsi le maintien de la biodiversité au cours du temps, en tout cas, pour la fraction des espèces en mesure de s'adapter<sup>4</sup>. A des échelles évolutives encore plus longues, les mutations sont un des moteurs de la spéciation, c'est-à-dire de l'émergence de nouvelles espèces<sup>3</sup>.

Dans cet article de *The Conversation*, nous ferons une analogie entre le processus de mutation et une grande loterie, nous référant à un loto de la vie.

## La déclinaison "animale" de ce grand loto de la vie

Pour bien comprendre les règles de ce grand loto de la vie, penchons-nous sur sa déclinaison animale. Chez nous les êtres humains, comme chez la majorité des animaux, nous pouvons distinguer deux grands types de nouvelles mutations: les mutations qui se produisent sur les lignées cellulaires conduisant à la formation des gamètes (spermatozoïdes chez les mâles et les ovules chez les femelles), appelées mutations germinales d'un côté, et les mutations qui se produisent sur tous les autres organes, appelées mutations somatiques, de l'autre.

La séparation très précoce au cours du développement des lignées cellulaires qui forment les organes reproducteurs (germen) et les autres organes (soma) limitent de facto le nombre de divisions cellulaires sur les cellules reproductives. Cette séparation précoce, telle que décrite par le biologiste allemand August Weismann à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, a une conséquence fondamentale majeure : seules les mutations se produisant sur les lignées germinales sont héritables chez ces animaux, toutes les autres mutations, dites somatiques, ne sont pas héritables, elles sont donc perdues à chaque génération et n'ont donc aucun impact du point de vue de l'évolution<sup>5</sup>.

Dans cette déclinaison "animale" de ce loto de la vie, on peut distinguer deux types de tickets. Les tickets les plus fréquents, ce sont les mutations somatiques. Elles sont les plus fréquentes dans l'organisme, apparaissant dans une cellule d'un organe donné. Les

mutations somatiques peuvent avoir différentes origines, soit environnementales en lien avec l'action d'un mutagène (par exemple les UVs dans le cas des cellules de la peau<sup>6</sup>), soit intrinsèques, en raison d'une erreur lors de la réplication de l'ADN ou de la réparation d'une de ses cassures. Bien qu'échappant aux règles de l'hérédité, ces mutations peuvent avoir des conséquences importantes pour l'organisme qui les porte, expliquant par exemple la survenue de certains cancers<sup>7</sup>. Car oui, soyons clairs sur ce point, à ce grand loto de la vie, comme dans d'autres loteries<sup>8</sup>, il serait préférable pour l'individu de ne pas jouer.

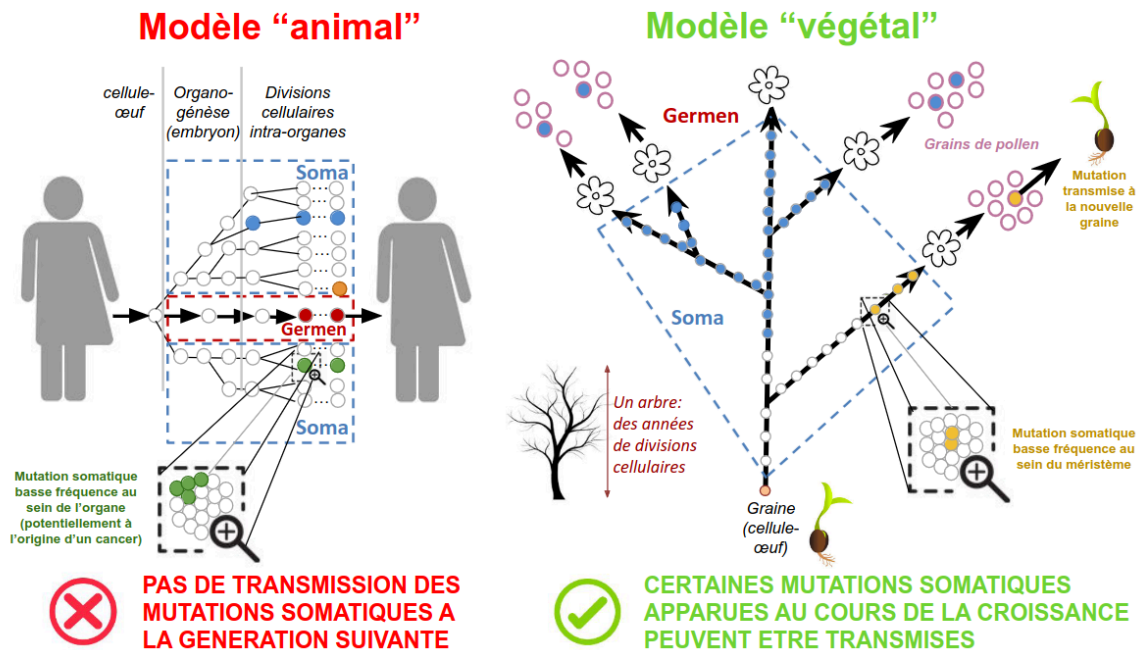


Figure 1: schéma expliquant la différence de transmissibilité des mutations somatiques entre les modèles dits animaux et végétaux, liée à la différenciation précoce (modèle animal) ou tardive (modèle végétal) de la lignée germinale (germen) au cours du développement. Thibault Leroy, CC BY-NC-ND

Les tickets les plus rares correspondent à ceux où vous avez une chance de transmettre votre futur "lot" à vos enfants! En d'autres termes, ce sont les mutations germinales, la petite fraction des mutations qui est héritable chez les animaux. En nombre, elles sont extrêmement rares, mais ce sont elles qui comptent au regard de l'évolution. Par des approches de séquençage de génomes complets d'individus des mêmes familles (parents et enfants), ainsi que par d'autres approches moins directes, il a été estimé que le taux de mutations des humains est de l'ordre de 12 mutations par milliard de base d'ADN par génération<sup>9</sup>, soit environ 75 mutations nouvelles entre un enfant et ses parents - majoritairement d'origine paternelle<sup>10</sup> - sur l'ensemble du génome en moyenne. Bien que faibles en nombre, ces mutations peuvent être à l'origine de maladies rares très invalidantes voire mortelles chez les enfants<sup>10</sup>, en particulier lorsqu'ils touchent des gènes clés de l'organisme.

### La déclinaison "végétale" de ce grand loto de la vie

Comparé à son homologue animal, la déclinaison végétale de ce loto a une différence majeure. La majorité des plantes, en particulier les arbres, ne suit pas la théorie

d'August Weismann, il n'y a pas séparation précoce des lignées cellulaires produisant les gamètes et les autres organes. En effet, chez les plantes, la production de tous les organes est assurée par les méristèmes, une population de cellules embryonnaires qui assure la croissance des plantes sur les différents axes de croissance (tronc, branches, racines etc). Les cellules reproductives (le pollen et les ovules) sont produites par ces mêmes tissus au bout des axes de croissance, typiquement aux niveaux des fleurs chez les plantes à fleurs. La conséquence de cette différenciation tardive des cellules germinales est qu'une mutation se produisant au sein des méristèmes, à un moment donné entre des millions et des millions de divisions cellulaires d'un arbre de plusieurs dizaines de mètres de haut, a in fine une chance d'être transmise à la génération suivante. Dans cette déclinaison du jeu, il n'y a pas seulement les deux mêmes tickets que précédemment (c'est-à-dire mutations somatiques non-héritables et mutations germinales) mais il y a aussi un nouveau: les mutations somatiques héritables. Avec ce ticket là, qui est intermédiaire, la mutation est d'origine somatique mais confère une probabilité de transmettre le "lot" à ses descendants.

A la différence des animaux où, étant donné les implications médicales majeures (cancers, maladies rares notamment), la mutation a été plus étudiée, les connaissances sur les mutations des plantes sont très parcellaires. Depuis la publication de la séquence du génome du chêne en 2018<sup>11</sup>, nous savons que ce "troisième ticket" existe, puisque nous avons démontré l'existence de mutations somatiques transmises, en identifiant des mutations somatiques au sein d'un chêne près de Bordeaux et en les retrouvant au cœur du génome des embryons de certains fruits, prouvant ainsi la transmission de ces mutations somatiques à la génération suivante<sup>11</sup>. Ce résultat a ensuite été confirmé par Long Wang et son équipe sur un autre arbre, le pêcher du Tibet<sup>12</sup>. En ce qui concerne l'origine des mutations, leur accumulation et la fréquence de leur transmission, les inconnues sont majeures chez les plantes. Toutefois, différentes hypothèses prédominent.

La première hypothèse, qui est relativement intuitive, est que les arbres de par leur besoin en lumière pour la photosynthèse sont exposés aux UVs. Une hypothèse forte est que les UVs sont un agent mutagène important des plantes, à l'image de ce qui est déjà bien décrit de l'impact des UVs sur les cellules de la peau humaine<sup>6</sup>.

La seconde hypothèse fréquemment avancée est que les mutations somatiques héritables offriraient un excès de billets de loto gagnants aux plantes. L'idée est que les plantes pourraient acquérir de nombreuses mutations somatiques avantageuses et ainsi s'adapter "en temps réel" à leurs environnements, ce qui pourrait être particulièrement avantageux pour des espèces à très longue espérance de vie. Cette hypothèse particulièrement panglossienne de l'évolution des plantes s'est beaucoup appuyée sur une interprétation des premiers travaux sur les mutations somatiques des chênes<sup>11</sup>. Elle a été très largement relayée par des magazines de vulgarisation scientifique tels que Sciences & Vie<sup>13</sup> ou Epsilon<sup>14</sup>, et même par la prestigieuse société botanique de France<sup>15</sup>. Les auteurs de l'article sur les chênes<sup>11</sup> ont depuis affirmé qu'il s'agissait d'une interprétation erronée de leurs travaux et que cette hypothèse était peu vraisemblable, notamment via un article publié dans The Conversation<sup>16</sup>. Cette hypothèse particulièrement débattue nécessite donc d'être rigoureusement testée.

La troisième et dernière hypothèse est plus subtile et tacite. Elle nécessite de comprendre qu'un méristème est une population de cellules dont une seule va muter. Au



regard de l'ensemble des cellules du méristème, la mutation apparaît donc en fréquence très faible. Ces mutations rares ont longtemps été ignorées par omission ou méconnaissance de la structure des méristèmes et pour des raisons méthodologiques<sup>17</sup>. L'hypothèse tacite était donc que les mutations rares étaient négligeables, notamment pour la transmission à la descendance.

### Un pas supplémentaire vers la compréhension de la déclinaison “végétale”

Afin de pouvoir tester ces différentes hypothèses, nous nous sommes intéressées à deux espèces tropicales présentes dans la forêt tropicale guyanaise, choisies pour leur importance écologique et économique locale: l'angélique (*Dicorynia guianensis*) et le grignon franc (*Sextonia rubra*). Notre étude<sup>1</sup> s'est focalisée sur des espèces tropicales afin de pouvoir mieux étudier le rôle des UVs dans l'acquisition des mutations, puisque les tropiques offrent un fort contraste entre les branches à la lumière, qui sont plus exposées aux UVs, et les branches à l'ombre.



Figure 2: Quelques photos de la campagne d'échantillonnage. En haut à gauche, photographie par drone de la couronne de l'Angélique collectée dans la canopée, montrant l'émergence de ses branches au-dessus de ses voisines et donc exposées à la pleine lumière. En bas à gauche: réception au sol des échantillons de Grignon franc collectés en haut de la couronne, avec au premier plan de gauche à droite Niklas Tysklind, Saint-Omer Cazal et Valérie Troispoux, co-auteurs de l'article. A droite: identification des branches à échantillonner. Vu depuis le sol de la couronne du Grignon franc collecté avec au premier plan de gauche à droite Valérie Troispoux et Niklas Tysklind, co-auteurs de l'article. Photos prises par Ilona Clocher et Hadrien Lalagüe (CC BY-NC-ND).



Concrètement, nous avons séquencé des feuilles provenant de différentes branches de deux arbres, dont certaines ont poussé vers la lumière, et d'autres à l'ombre. Contrairement à l'attendu sous l'hypothèse d'un effet des UVs, nous n'avons pas observé un plus grand nombre de mutations au sein des branches exposées à la lumière comparativement aux branches à l'ombre. Les mutations que nous avons observées ne présentent pas de signatures spécifiques aux UVs, contrairement à ce qui est bien décrit dans les cancers de la peau<sup>6</sup>. Ces résultats suggèrent que le rayonnement UV ne serait pas un contributeur aussi important que suspecté dans l'accumulation de mutations chez les plantes. Ces résultats nécessiteront toutefois d'être confortés par de nouvelles études.

Si aucun lien aux UVs n'a été établi, notre étude a permis d'identifier un très grand nombre de mutations somatiques, plus de 15 000 chez l'angélique et plus de 3 000 chez le grignon franc, un nombre bien plus élevé que dans les précédentes études. Ce nombre plus élevé n'est pour autant pas une spécificité des espèces tropicales que nous avons étudiées, puisqu'on a retrouvé des patrons similaires par la réanalyse de données d'espèces tempérées (chênes, hêtre). Ce résultat s'explique par l'utilisation de méthodes d'analyse adaptées<sup>17</sup>.

Bien que nous ayons pu décrire une plus grande diversité que dans les précédentes études, nous n'avons pas trouvé de soutien pour l'hypothèse d'une adaptation en temps réel des plantes. Au contraire, nous avons observé que les mutations qui changent la structure des protéines, sont observées en plus basse fréquence que les mutations ne changeant pas leurs structure (mutations dites synonymes), un résultat qui suggère que les mutations somatiques sont globalement un fardeau, en d'autres termes, qu'elles sont bien plus souvent défavorables qu'avantageuses pour les plantes. Les plantes, en tant qu'individus, gagneraient elles aussi à ne pas jouer.

Enfin, de manière encore plus fondamentale, nous avons démontré que non seulement les mutations en forte fréquence chez les deux arbres tropicaux peuvent être transmises à la descendance, comme cela avait déjà été démontré chez certains arbres comme le chêne<sup>11</sup>. Mais nous avons montré que les mutations en basse fréquence peuvent aussi l'être. Or, comme les mutations en basse fréquence sont des milliers de fois plus abondantes que les mutations en forte fréquence, les mutations en basses fréquences seraient de nature à expliquer une bien plus forte proportion des mutations transmissibles des plantes. Cela suggère que le troisième ticket de ce loto de la vie, qui est spécifique aux plantes, pourrait être particulièrement important dans l'évolution des plantes.

## **Conclusion**

Nos travaux<sup>1</sup>, tout autant que d'autres travaux récents, à la fois chez les animaux ou chez les végétaux, permettent de décrire un lien beaucoup plus complexe qu'actuellement supposé entre la croissance, le vieillissement et le nombre de mutations, notamment héréditaires<sup>18</sup>. Pour autant, ces connaissances peinent encore à se propager, ne serait-ce que dans la communauté scientifique, conduisant à une méconnaissance, voire une méprise, des règles qui régissent ce grand loto de la vie. Il est d'ailleurs intéressant de voir que le processus de mutation reste un des concepts les moins bien maîtrisés par les étudiants de biologie<sup>19</sup>. Nos travaux sont de nature à montrer la subtilité du processus de mutation, qui

l'est ni plus ni moins que n'importe quel autre processus en biologie, et la nécessité de financer et conduire plus d'études fondamentales sur ce sujet.

### Références (liens):

1. <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2313312121>
2. [https://www.medicinesciences.org/en/articles/medsci/full\\_html/2005/09/medsci20052111p969/medsci20052111p969.html](https://www.medicinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2005/09/medsci20052111p969/medsci20052111p969.html)
3. [https://www.medicinesciences.org/en/articles/medsci/full\\_html/2022/08/msc220076/msc220076.html](https://www.medicinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2022/08/msc220076/msc220076.html)
4. <https://www.college-de-france.fr/fr/actualites/le-declin-de-la-biodiversite-aura-de-graves-consequences-sur-les-societes-humaines>
5. <https://www.cairn.info/revue-etudes-sur-la-mort-2003-2-page-43.htm>
6. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aab4082>
7. <https://theconversation.com/dou-vient-le-cancer-et-pourquoi-na-t-il-pas-ete-elimine-par-levolution-153428>
8. [https://www.lexpress.fr/societe/loto-plus-de-chances-de-mourir-en-velo-que-de-gagner\\_1551009.html](https://www.lexpress.fr/societe/loto-plus-de-chances-de-mourir-en-velo-que-de-gagner_1551009.html)
9. <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/evolution/mecanismes-theories-et-concepts-de-l-evolution/a-quel-rythme-les-mutations-se>
10. <https://www.20minutes.fr/sciences/983147-20120808-peres-ages-plus-risque-transmettre-maladies-genetiques-enfants>
11. <https://hal.science/hal-02402748/>
12. <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.3000191>
13. <https://www.science-et-vie.com/article-magazine/chaque-arbre-cache-une-foret>
14. <https://www.uniqueheritage.fr/fr/epsilon-le-nouveau-magazine-dactualite-scientifique-en-kiosque-le-23-juin-2021/>
15. <https://societebotaniquedefrance.fr/livre-blanc-sur-lintroduction-dessences-exotiques-en-foret/>
16. <https://theconversation.com/changement-climatique-la-diversite-genetique-a-lorigine-de-ladaptation-des-arbres-203093>
17. <https://www.inrae.fr/actualites/detecter-mutations-arbres-laide-dune-methode-utilisee-medicine-humaine>
18. <https://ecoevorxiv.org/repository/view/5943/>
19. <https://www.lifescied.org/doi/10.1187/cbe.18-11-0225>