

Partie 1 : Transmission, variation et expression du patrimoine génétique

Chapitre 1. Les divisions cellulaires chez les eucaryotes et les structures moléculaires impliquées

Quelques repères historiques

Période 1660 : Hooke et Leeuwenhoek (microscope)

Période 1880 : W. Flemming (mitose)

Période 1900-1910 : Sutton et Morgan (gène et théorie chromosomique)

1953 : Conclusion de l'article de Watson et Crick

A study of our model suggests that this duplication could be done most simply if the single chain (or the relevant portion of it) takes up the helical configuration. We imagine that at this stage in the life of the cell, free nucleotides, strictly polynucleotide precursors, are available in quantity. From time to time the base of a free nucleotide will join up by

hydrogen bonds to one of the bases on the chain already formed. We now postulate that the polymerization of these monomers to form a new chain is only possible if the resulting chain can form the proposed structure. This is plausible, because steric reasons would not allow nucleotides 'crystallized' on to the first chain to approach one another in such a way that they could be joined together into a new chain, unless they were those nucleotides which were necessary to form our structure. Whether a special enzyme is required to carry out the polymerization, or whether the single helical chain already formed acts effectively as an enzyme, remains to be seen.

For the moment, the general scheme we have proposed for the reproduction of deoxyribonucleic acid must be regarded as speculative. Even if it is correct, it is clear from what we have said that much remains to be discovered before the picture of genetic duplication can be described in detail. What are the polynucleotide precursors? What makes the pair of chains unwind and separate? What is the precise role of the protein? Is the chromosome one long pair of deoxyribonucleic acid chains, or does it consist of patches of the acid joined together by protein?

Despite these uncertainties we feel that our proposed structure for deoxyribonucleic acid may help to solve one of the fundamental biological problems—the molecular basis of the template needed for genetic replication. The hypothesis we are suggesting is that the template is the pattern of bases formed by one chain of the deoxyribonucleic acid and that the gene contains a complementary pair of such templates.

http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cyclecellBM/04G2_M-2.htm

<https://insb.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/separation-des-chromosomes-dans-lovocyte-rien-ne-sert-de-courir>

https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2010/03/medsci2010262p139/medsci2010262p139.html

La multiplication cellulaire conduit à une augmentation du nombre de cellules. Elle est caractérisée par le maintien (en 1re approximation) de l'information génétique au cours des générations cellulaires. On parle de reproduction conforme. Ce chapitre a comme objectifs de :

- comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires permettant la stabilité de l'IG au cours des générations cellulaires.
- comprendre les mécanismes de production des gamètes permettant la transmission des informations d'une génération à l'autre.

I Les formes de divisions cellulaires chez les Eucaryotes

Activité en classe : A partir de ces résultats d'expérience, tracer le graphique représentant la quantité d'ADN par cellule en fonction du temps.

1.) la mitose (pré TP01)

Le moment de la division cellulaire chez les eucaryote

se nomme mitose. Il correspond au partage de l'information génétique entre deux cellules filles et donc à la division par deux de la quantité d'ADN dans chacune des cellules par rapport à la quantité présente dans la cellule mère.

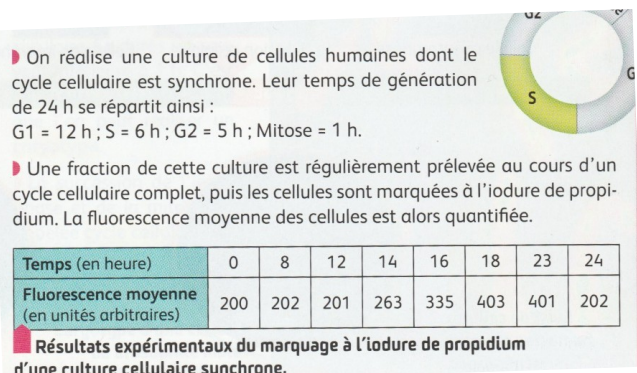
La mitose (phase M) est divisée arbitrairement en quatre phases :

■ Prophase

La prophase est caractérisée par une phase de compaction de l'ADN associée à l'apparition des chromosomes. Chaque chromosome apparaît formé de deux chromatides. Chaque chromatide est constituée d'une molécule d'ADN. En fin de prophase, l'enveloppe nucléaire se fragmente.

■ Métaphase

Un fuseau de division se met en place. Chaque chromatide de chaque chromosome est fixé à une fibre de ce fuseau (microtubules) par son centromère au niveau de structures appelées kinétochore. Les chromosomes sont



positionnés sur le plan équatorial de la cellule par le fuseau de division. Tant que les chromosomes ne sont pas correctement attachés au fuseau de division et positionnés au centre de la cellule, l'anaphase ne débute pas.
Rq : les microtubules se forment à partir de deux centres bien établis chez les cellules animales(centrosomes formés de deux centrioles chacun) mais il n'y a pas de structures initiatrices visibles chez les cellules végétales.

■ Anaphase

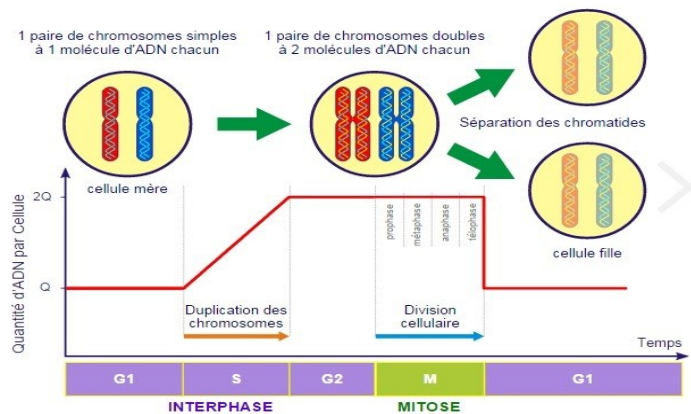
Chaque fibre du fuseau tracte une chromatide vers l'un des deux pôles du fuseau. Cette traction provoque la séparation de chaque chromosome en deux au niveau du centromère.

■ Télaphase

Les chromosomes à une chromatide arrivent aux pôles du fuseau. La compaction de l'ADN se réduit. Le matériel génétique prend l'aspect de la chromatine interphasique. De nouvelles enveloppes nucléaires apparaissent.

La télaphase se termine par la cytotédièrese, phénomène de séparation de la cellule en deux. Le retour en interphase (phase G₁) permet d'amorcer un nouveau cycle cellulaire.

La mitose Il est commun à toutes les cellules eucaryotes.



Le processus de mitose :

- est un processus conservateur de l'information génétique au cours des générations cellulaires.(sauf anomalie)
- est universel chez les eucaryotes à quelques éléments constitutifs(*centrioles pour les animaux à l'origine des microtubules ou pas chez les végétaux*) prêts mais hors programme : pour vous, c'est donc pareil !!Universalité de la mitose chez les eucaryotes.

2) Le cycle cellulaire

Afin d'entretenir la quantité d'ADN dans la cellule, ce qui permet de perdurer le phénomène, la mitose s'inscrit dans un cycle.

Le cycle cellulaire est la période de la vie d'une cellule entre sa formation et le moment où elle se divise en deux. Une cellule buccale humaine en culture se multiplie environ toutes les 24 heures tandis qu'une cellule de levure mettra seulement 90 minutes à faire son cycle et une bactéries 20 à 30 min dans des conditions optimales. *Les cellules neuronales ne se multiplient plus à l'état adulte(à vérifier).* La durée du cycle cellulaire varie donc d'une espèce à l'autre, mais également d'un type cellulaire à l'autre.

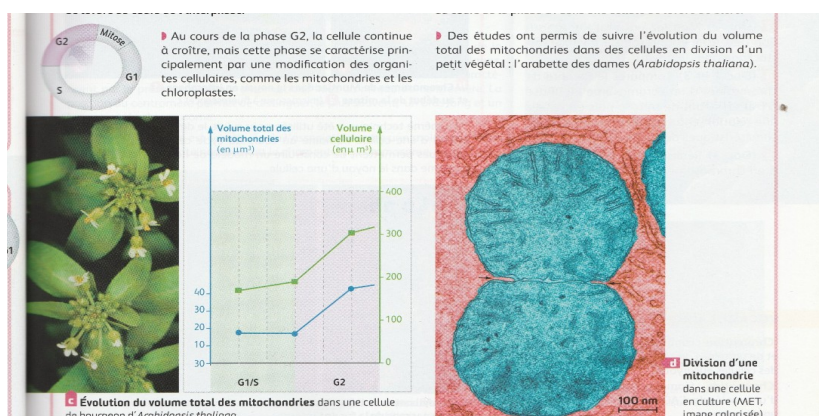
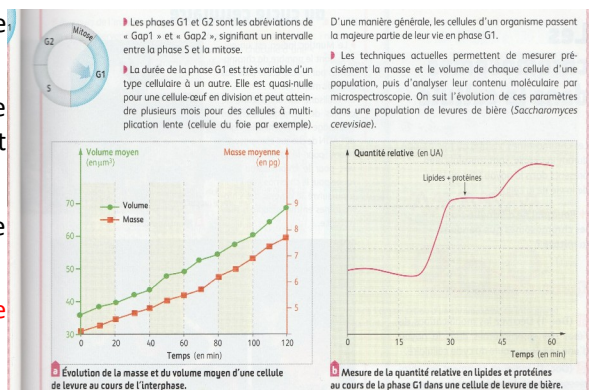
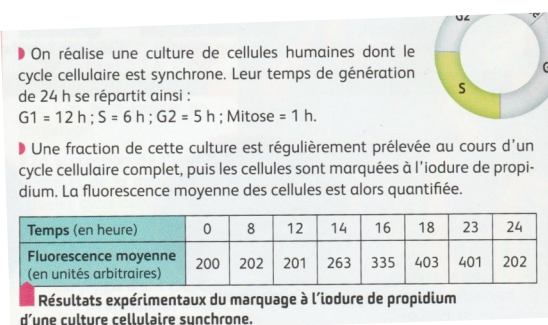
On distingue deux phases durant le cycle cellulaire :

- L'interphase qui est la période entre deux mitoses.
- La mitose qui est la période de la division d'une cellule en deux.

La réplication de l'ADN a lieu durant la phase S, comprise entre les stades G₁ et G₂ de l'interphase : deux laps de temps pendant lesquels les quantités de d'ADN ne varient pas.

Les phases G₁ et G₂ sont pourtant capitales lors du cycle cellulaire :

docs à étudier : Exposez le rôle de chaque phase de l'interphase grâce à l'étude des docs proposés.



Trois phases se succèdent pendant l'interphase :

une phase de croissance de la cellule par production de matière (G_1),

une phase de réplication de l'ADN (S) et

une phase de préparation à la mitose et de production d'organites (mitochondries par exemple) (G_2).

Les cellules passent la majeure partie de leur vie en phase G_1 (sauf les cellules œuf et embryonnaires précoces qui font quasiment disparaître cette phase).

Chaque molécule d'ADN a été copiée, les molécules et organites se sont multipliés. Deux copies du génome se trouvent donc dans le noyau de la cellule mère et elle contient assez d'organites et de molécules pour faire fonctionner deux cellules... la division peut avoir lieu.

3.) La méiose. (post TP02)

La méiose, passage de la diploïdie à l'haploïdie

La méiose se déroule partir d'une **cellule germinale** : cellule à l'origine des gamètes. Ce phénomène s'insère dans les cycles de développement des individus à reproduction sexuée. →

Tout comme pour la mitose, au cours de l'interphase précédant la méiose (phase S), la quantité d'ADN est doublée, ce qui donnera une cellule avec une masse d'ADN de 4. La différence est que la méiose est constituée de deux divisions successives et donnera donc 2 cellules avec une masse de 2 puis 4 cellules avec une masse de 1.

La méiose est une succession de 2 divisions cellulaires, chaque division est composée de 4 phases : prophase, métaphase, anaphase et télophase.

La première division méiotique : la division réductionnelle (on passe d'un caryotype à $2n$ chromosomes à un caryotype à n chromosomes)

La prophase I, très longue se caractérise par l'apparition des chromosomes et la disparition de l'enveloppe nucléaire. Les chromosomes homologues s'apparient. Les chromosomes étant à 2 chromatides, chaque ensemble de 2 chromosomes réunis constitue une **tétrade** ($2 \times 2 = 4$ chromatides).

La métaphase I est caractérisée par le positionnement des chromosomes à l'équateur, ils forment une figure de plaque équatoriale. Les centromères sont disposés de part et d'autre du plan équatorial de la cellule.

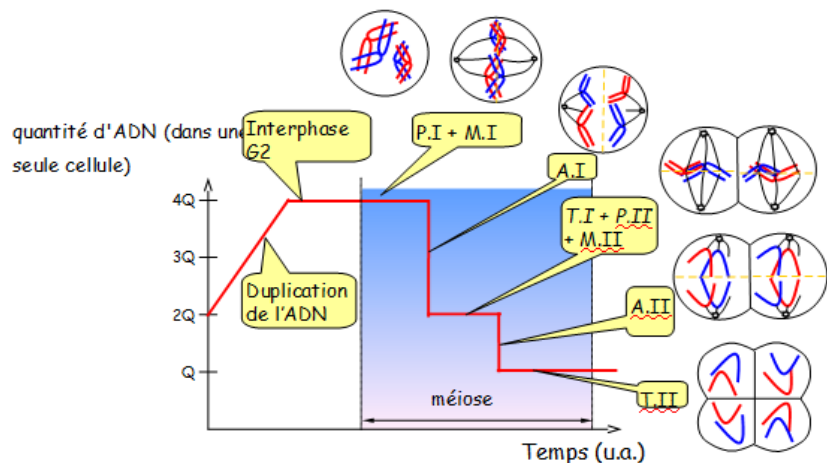
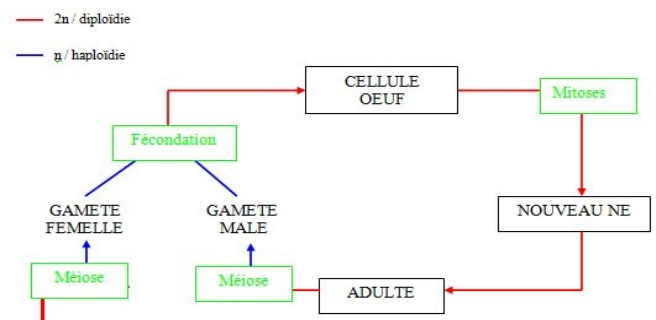
L'anaphase I correspond à la séparation des bivalents. Chaque chromosome à 2 chromatides se dirige vers l'un des 2 pôles de la cellule. Ce phénomène a un impact majeur = passage de $2n$ à n chromosomes.

Au cours de la télophase I, 2 cellules filles à n chromosomes à 2 chromatides se forment.

La deuxième division méiotique : la division équationnelle.

Elle débute dès la fin de la télophase II, elle permet la séparation des chromatides sœurs et aboutit à la formation de 4 cellules filles à n chromosomes.

La méiose est la succession de deux divisions cellulaires précédée comme toute division d'un doublement de la quantité d'ADN (réplication). Dans son schéma général, elle produit quatre cellules haploïdes à partir d'une cellule diploïde.



La fécondation permet ensuite de retrouver le caryotype initial de l'espèce.

II Les structures moléculaires impliquées dans les divisions cellulaires des eucaryotes.

1) structures des chromosomes

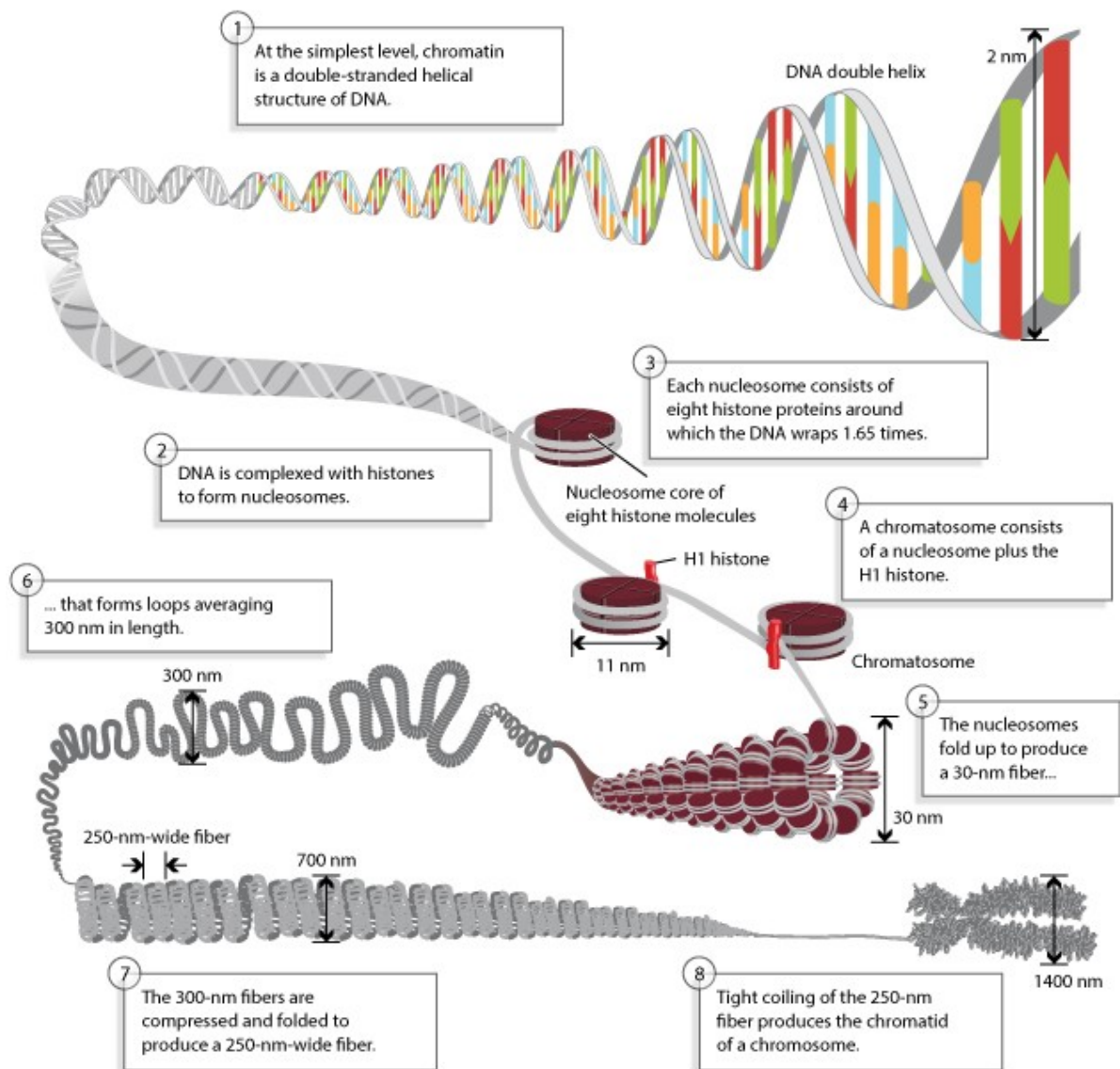
Les chromosomes sont des structures universelles aux cellules eucaryotes (organismes dont les cellules ont un noyau). À chaque cycle de division cellulaire, chaque chromosome est dupliqué et donne un chromosome à deux chromatides, chacune transmise à une des deux cellules obtenues. C'est la base de la reproduction conforme. Chez les eucaryotes, les chromosomes subissent une alternance de condensation-décondensation au cours du cycle cellulaire.

Issu d'un EM : (TP01)

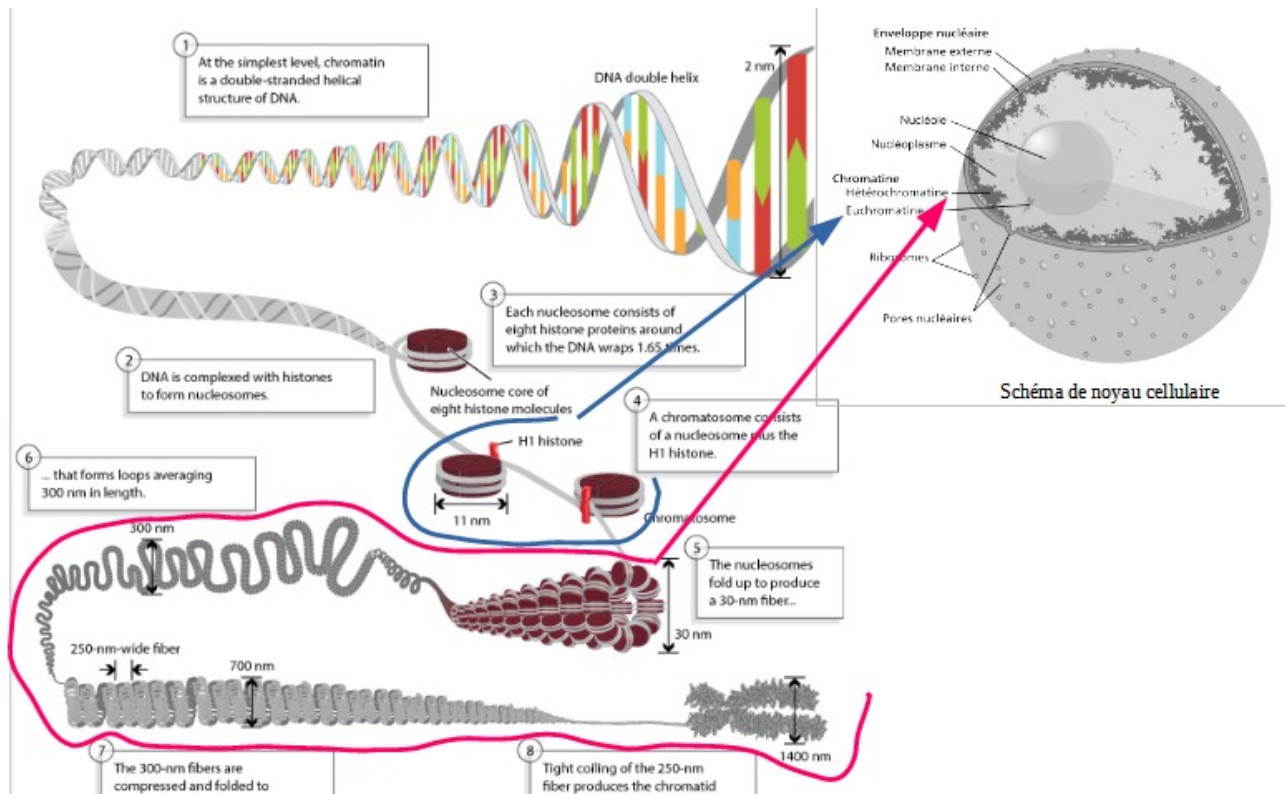
Non compactée, chaque molécule d'ADN possède une longueur comprise entre 1 et 8,2 cm (chez l'humain) pour un diamètre de 2 nm. Les différentes molécules d'ADN arrivent à tenir dans le noyau des cellules eucaryotes grâce à un système complexe de compactage lié à la présence de protéines (notamment les histones). Le degré de compactage de la molécule d'ADN est soumis à des changements radicaux au cours du cycle cellulaire.

En interphase, l'ADN est peu compacté. Il apparaît au microscope photonique, sous forme d'une masse diffuse au sein du noyau. On parle de chromatine. Au microscope, certaines zones de la chromatine peuvent paraître plus « denses ». Ces portions d'ADN plus compactées, l'hétérochromatine, correspondant à la partie du génome qui ne peut s'exprimer dans la cellule (=pas de synthèse des protéines associées aux gènes présents dans cette partie du génome). Les gènes des parties les moins compactées, l'euchromatine, pourront s'exprimer.

Le compactage de l'ADN devient très important (environ 10.000 fois, ce qui permet d'obtenir des chromosomes individualisés) durant la prophase de la mitose. Les chromosomes correspondent au résultat de ce compactage. Un chromosome est constitué d'une molécule d'ADN par chromatide associée à de nombreuses protéines.



En début de division cellulaire (mitose), un chromosome contient donc 2 molécules d'ADN tandis qu'en fin, il n'en contient qu'une seule. (chromosomes à deux chromatides puis à une chromatide)



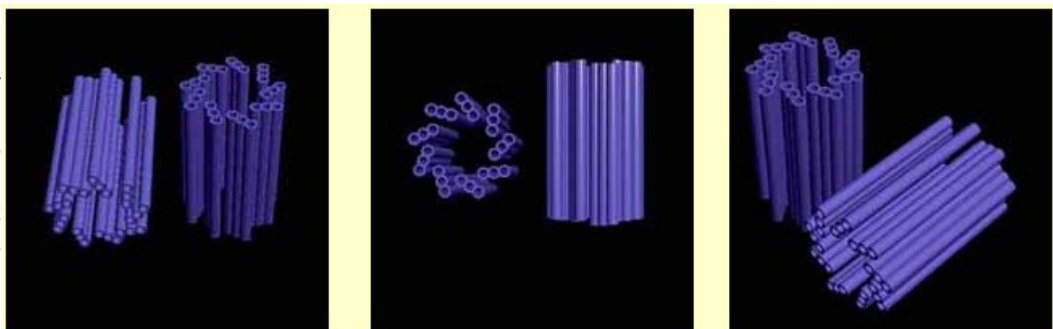
2) La mise en place du fuseau mitotique(ou méiotique) : moteur de la mobilité des chromosomes.

Le fuseau est formé de microtubules qui s'organisent autour du centrosome. Il existe un centrosome proche du noyau dans la cellule en interphase et deux centrosomes aux deux pôles du fuseau de la cellule en division.

Un centriole est formé de 9 groupes de 3 microtubules. Les microtubules internes sont complets et les microtubules médians et externes sont incomplets. Un système central et des rayons associent les différents groupes de microtubules. De plus, les microtubules internes sont reliés aux microtubules externes d'un autre groupe. Le centrosome est entouré d'un matériel péricentriolaire. Cet ensemble constitue le centre organisateur des microtubules. C'est à partir de celui-ci que s'effectue la nucléation des microtubules. Ils "poussent" à partir de ce centre. Remarquons que dans les cellules végétales, il n'y a pas de centrosome mais que les microtubules, en particulier aux deux pôles du fuseau mitotique, s'organisent de la même manière mais à partir d'un centre organisateur morphologiquement moins bien défini.

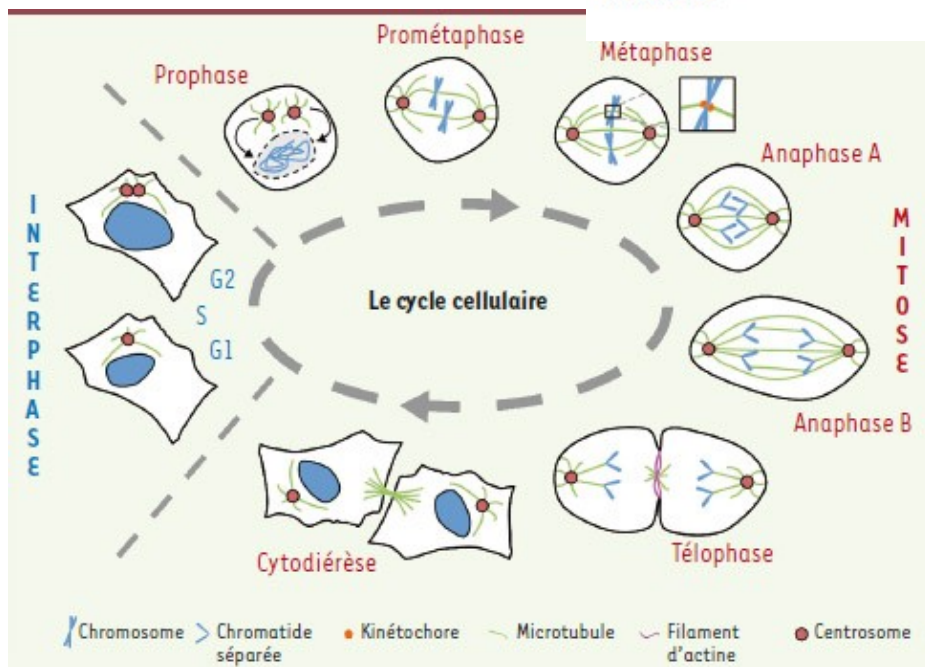
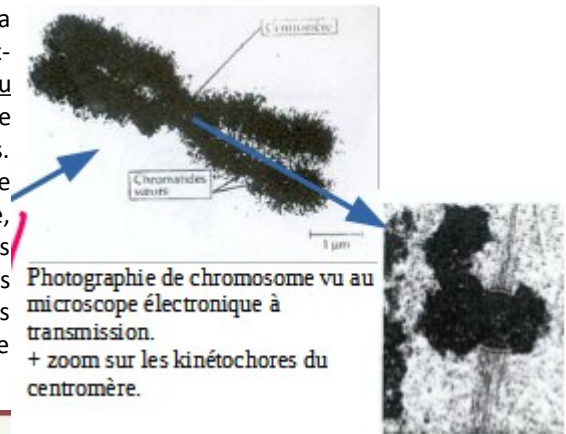
La majorité des cellules des eucaryotes possèdent un centrosome (absents chez les végétaux) formé par deux centrioles entourés par du matériel péricentriolaire (MPC). Au cours de l'interphase, la cellule duplique son centrosome, elle effectue ainsi une copie de chaque centriole. Les deux centrosomes se séparent, migrent autour du noyau et subissent une maturation, c'est-à-dire que le MPC augmente en taille pour nucléer des microtubules très dynamiques qui formeront une structure fusiforme composée essentiellement de microtubules. Cette structure très spécialisée,

le fuseau mitotique, servira à ségréger le matériel génétique (les chromosomes) dans les deux futures cellules filles (Figure 1). En fin de phase G2, l'enveloppe nucléaire se



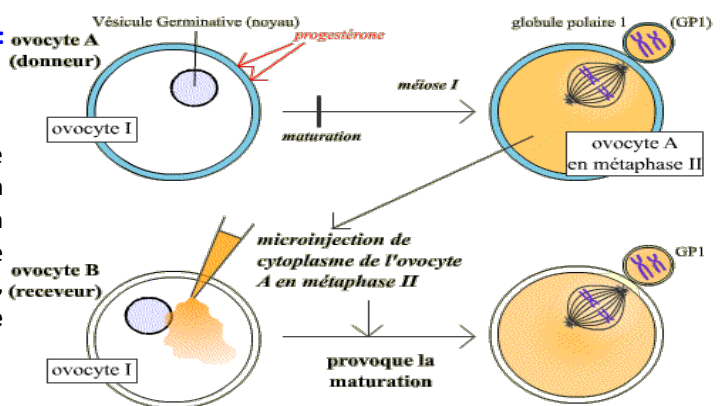
Trois images d'un centrosome modélisé en 3D : le centrosome est constitué de deux centrioles perpendiculaires l'un à l'autre. Chaque centriole est formé de neuf groupes de trois microtubules arrangés de manière très précise.

rompt et l'ADN se condense en structures compactes : les chromosomes. Pendant la prométophase, les microtubules s'attachent aux kinétochores (orange, dans le cadre d'agrandissement) des chromosomes. Lors de la métaphase, les chromosomes sont parfaitement alignés à l'équateur de la cellule. Durant l'anaphase A, les chromatides sœurs des chromosomes perdent leur cohésion et migrent vers les pôles du fuseau mitotique en deux lots identiques. L'anaphase B favorise la séparation des chromatides par l'éloignement des pôles eux-mêmes. Simultanément se met en place à l'équateur un anneau contractile d'actine (rose). Lors de la télophase, l'anneau se contracte et induit la séparation physique des deux cellules filles. Les chromosomes se décondensent et l'enveloppe nucléaire se reconstitue durant la cytotdiérèse, ultime étape de la mitose, correspondant à la séparation physique totale des deux cellules filles qui ne seront plus reliées que par un pont de microtubules (le pont intermédiaire) qui disparaît par la suite. Chacune de ces cellules filles pourra à son tour engager un nouveau cycle et se diviser.



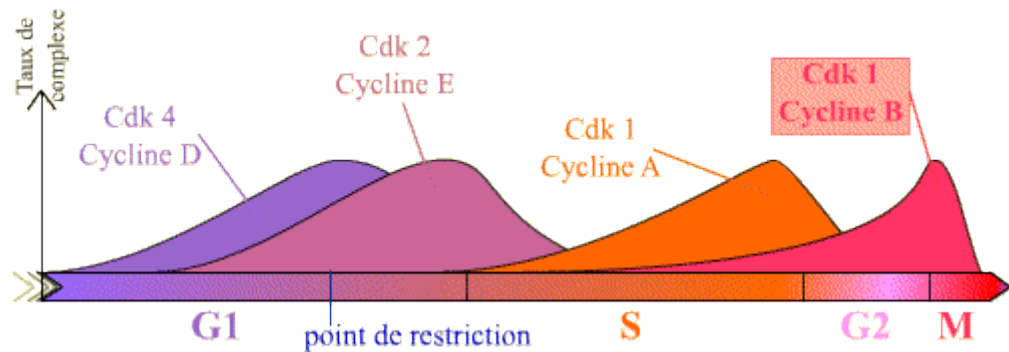
3.) contrôles de passage des phases(un peu HP : retenir l'essentiel et un exemple)

Le fait d'injecter expérimentalement du cytoplasme prélevé dans un ovocyte II maturé (bloqué en métaphase II) dans un ovocyte I, induit l'entrée en méiose de ce dernier. Cette expérience montre que le cytoplasme de l'**ovocyte A** contient un **composé, présent en méiose, et suffisant pour induire le passage en méiose.**



De même : **La fusion de toute cellule en interphase (même en phase G1 ou S) et d'une cellule en phase M induit la condensation des chromosomes et la disparition de l'enveloppe nucléaire. Un facteur diffusible présent dans la cellule en phase M induit l'entrée en mitose (condensation des chromosomes et disparition de l'enveloppe nucléaire) de la cellule en phase S OU G2. Ce facteur est nommé le MPF(Mitose Promoting Factor) dans les années 1970.**

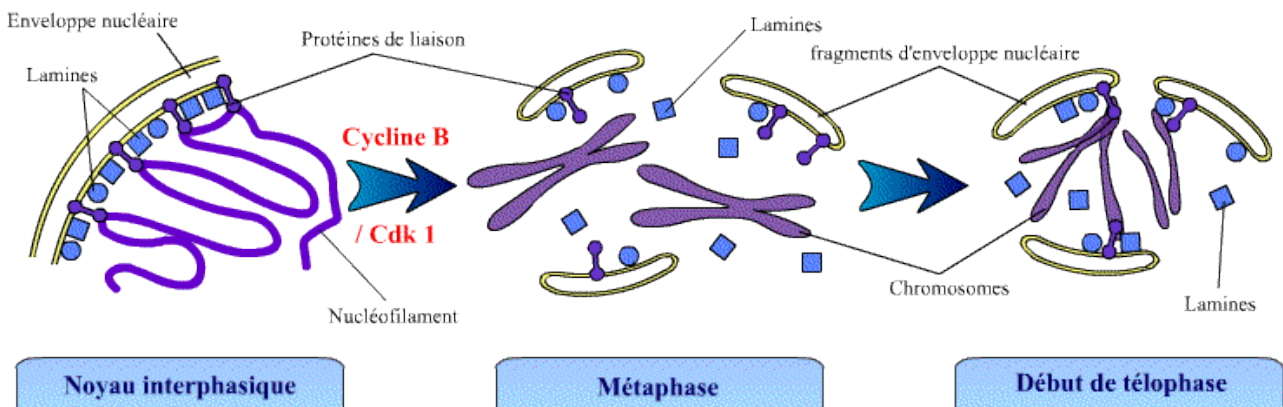
Les passages d'une phase à l'autre durant le cycle cellulaire est géré par des variations de concentration en complexes moléculaires protéiques (ex : cdk1/CyclineB = MPF) au sein du noyau. (kinase cycline-dépendante (Cdk). Les Cdk ne deviennent fonctionnelles que lorsqu'elles sont associées à une cycline. Les cyclines ne sont pas présentes pendant tout le cycle, elles apparaissent puis disparaissent brusquement à des moments précis du cycle, de façon périodique. Les Cdk peuvent donc être sous forme activée ou désactivée, selon qu'elles sont associées ou non à leur cycline. Les Cdk sont des **sérine-thréonine kinases**, enzymes qui catalysent la phosphorylation de protéines cibles (l'activité consiste à transférer le groupement γ -phosphate de l'ATP sur une sérine ou une thréonine, présentes dans les protéines cibles).



Exemple 1: désorganisation de l'enveloppe nucléaire

La phosphorylation des lamines (filaments intermédiaires du noyau) par la Cycline B / Cdk 1 au début de la mitose provoque leur dépolymérisation. Or ces lamines étaient associées à l'enveloppe nucléaire, et permettaient de la structurer. En conséquence, leur dépolymérisation a pour effet de désorganiser l'enveloppe nucléaire qui se disperse en petites vésicules. Certaines lamines (les lamines B) restent ancrées dans les vésicules d'enveloppe nucléaire car elles sont isoprénylées (ancrage lipidique). Les lamines ont des séquences de liaison aux chromosomes, ce qui facilite la reformation de l'enveloppe nucléaire autour de ceux-ci en fin de mitose.

Le processus inverse a lieu à la télophase, en fin de mitose, lorsque les lamines seront déphosphorylées.

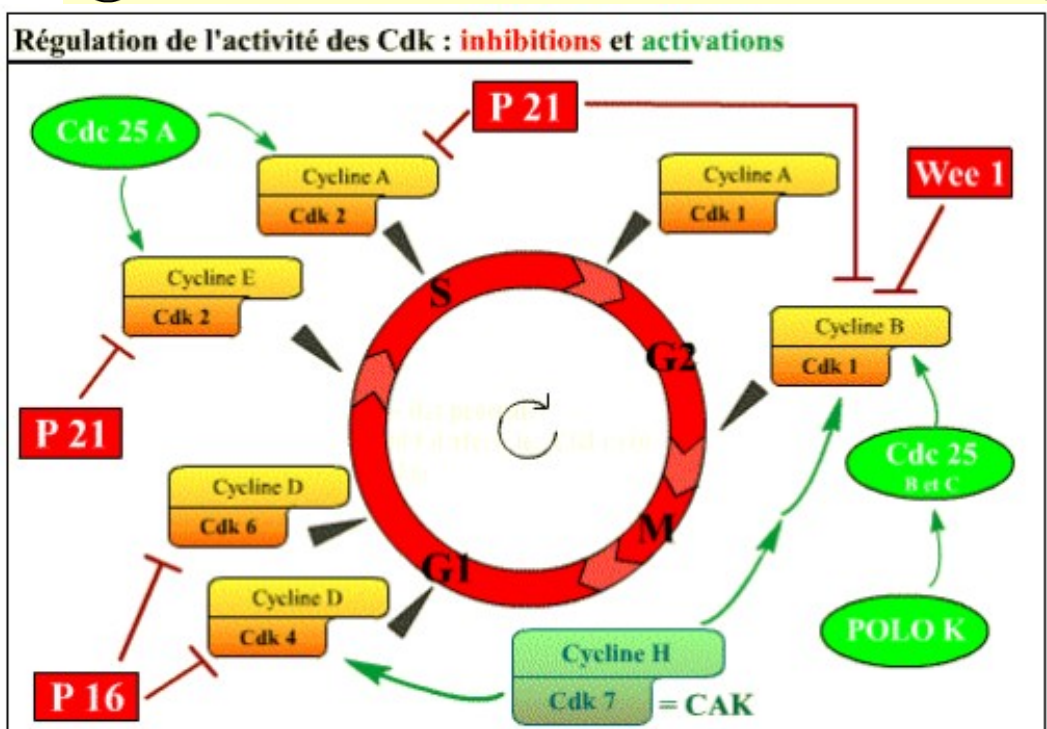


Exemple 2 : Blocage de la transition G2/M

Dans ce cas, il s'agit pour la cellule de faire en sorte que la mitose ne soit pas déclenchée tant que la réplication n'est pas totalement achevée ou tant que les lésions détectées dans l'ADN qui s'est répliqué ne sont pas réparées. Pour cela, les molécules qui interviennent vont bloquer le processus d'activation de la Cdk1.

Deux types de réponses existent :

- 1- la phosphorylation de Cdc25C entraîne sa séquestration dans le cytoplasme, loin de son substrat nucléaire Cdk1 (qui en a besoin pour être actif...). → pas de cdk1 actif !!!
- 2- Le maintien de l'arrêt en G2 fait intervenir également la p53, facteur de transcription de la p 21 et d'enzymes de réparation de l'ADN. La p 21 bloque l'activité de cycline B / Cdk1.



C'est beau hein.... ???

4.) Anomalies chromosomiques et caryotypes.[postTP04 et préTP05]

Le nombre, la taille, la forme des chromosomes sont caractéristiques pour une espèce donnée.

On appelle anomalie chromosomique tout remaniement du nombre ou de la structure des chromosomes.

Elle résulte parfois d'un accident survenant au cours d'une division cellulaire mitotique ou méiotique.

3 catégories d'accident :

- Anomalie du nombre (polyploidie)
- Anomalie de structure (perte ou ajout d'une partie de chromosome)